

# 微小 RNA 在高血压发生机制中的作用

李 峰 章建梁

**【摘要】** 微小 RNA 与高血压的发生、发展密切相关。该文主要介绍微小 RNA 对肾素-血管紧张素-醛固酮系统、内皮细胞功能、心肌肥厚、血管平滑肌功能的影响,及其在高血压病理生理过程中的调控作用。

**【关键词】** 微小 RNA; 高血压病; 心血管疾病  
doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2014.05.012

微小 RNA(microRNA, miRNA)是真核生物体内发现的一类具调控功能的内源性非编码 RNA,通过对靶基因转录后水平的调控,影响细胞增殖、分化、凋亡等一系列生物学过程。

## 1 肾素-血管紧张素-醛固酮系统与 miRNA

肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活在高血压的发生发展中有重要作用。肾素由肾小球旁细胞分泌释放,参与调控血压、体液和电解质的动态平衡。Marques 等<sup>[1]</sup>对 15 例未经治疗的高血压患者及 7 名正常血压欧洲白人肾组织的全基因组扫描,发现两组 mRNA 和 miRNA 表达存在差异;HEK293 细胞试验证实,hsa-miR-181a 调节肾素基因 REN、AIFM1 mRNA 表达;hsa-miR-663 可与肾素基因 REN、POE 基因 3'非翻译区结合,调节 REN、APOE mRNA 表达,提示 miRNA 通过调控肾素基因表达影响血压。Medrano 等<sup>[2]</sup>也发现,miR-330 及 miR-125b-5P 在调节肾小球旁细胞、肾小动脉平滑肌细胞表型中发挥了作用。

血管性紧张素 II 1 型受体(AT1R)介导血管紧张素 II 的生物学效应。多项研究发现,miR-155 与 AT1R 密切相关。Cheng 等<sup>[3]</sup>分析先兆子痫患者的脐带血中 miR-155 与 AT1R 表达水平,发现严重先兆子痫孕妇的 miR-155 表达较健康孕妇减少;与健康细胞相比,先兆子痫患者 miR-155 突变体转染细胞的 AT1R 表达显著增加。一项研究对未经治疗的年轻高血压患者的 miR-155 表达与 AT1R A1168C 基因多态性关系进行了分析,结果显示 AT1R CC 基因型者 miR-155 及 AT1R 蛋白表达较 AA、AC 型显著下降;AT1R 蛋白表达水平与血压呈正相关,而与 miR-155 表达呈负相关,提示 AT1R CC 基因型是 miR-155 的调节靶点<sup>[4]</sup>。另一项研究

发现,过表达 miR-155 可使血管紧张素 II 诱导的  $\alpha$ -平滑肌中肌动蛋白的表达下调,且与血压水平呈负相关。这表明 miR-155 对血压的调节,可能是通过对 AT1R 蛋白表达水平的调控实现的<sup>[5]</sup>。Eskildsen 等<sup>[6]</sup>发现,在长期输注血管紧张素 II 的高血压大鼠的心、肾及主动脉壁中 miR-132 和 miR-212 表达升高;从高血压患者冠状动脉搭桥术后的残余桥血管中获取人乳内动脉组织样本,发现接受 AT1R 阻滞剂治疗者的动脉中 miR-132 和 miR-212 表达水平下降,而接受  $\beta$ -受体阻滞剂治疗的患者则无变化,提示 miR-132 和 miR-212 参与了血管紧张素 II 介导的高血压病理过程。血管紧张素 II 可调节多种生物学效应,包括水钠潴留、醛固酮分泌、血管平滑肌收缩等。作用于血管紧张素受体的降压药物已广泛应用于临床,部分 miRNA 参与 AT1R 调控,这为高血压的临床治疗提供了新的靶点。

醛固酮是肾素-血管紧张素系统的最终产物,醛固酮失调可诱发高血压。CYP11B1(11 $\beta$ 羟化酶)和 CYP11B2(醛固酮合成酶)基因合成酶分别作用于皮质醇和醛固酮生物合成的最后阶段。有研究发现 miR-24 可调控上述 2 种基因的表达;同时,醛固酮腺瘤中 miR-24 的表达较正常肾上腺组织显著下调<sup>[7]</sup>。另一项研究发现,miR-124 和 miR-135a 可结合盐皮质激素受体 NR3C2 基因的 3'非编码区,抑制基因的翻译,参与调节 RAAS 系统,引起血压波动<sup>[8]</sup>。提示 miRNA 通过转录后调控相关基因表达,影响醛固酮合成与分泌,从而影响血压。

近年来,盐敏感性高血压受到越来越多的关注,盐敏感性高血压是指相对高盐摄入所致的血压升高,在减少盐摄入量后血压能很快下降,多见于亚洲人<sup>[9]</sup>。Liu 等<sup>[10]</sup>在 Dahl 盐敏感大鼠与 SS-13(BN)大鼠骨髓质中对 377 种 miRNA 进行检测,发现 Dahl 盐敏感大鼠由盐诱发的高血压和骨髓质纤维化较 SS-13(BN)大鼠更严重,miR-29b 在 SS-13

(BN)大鼠中的表达显著上调,这提示 miR-29b 在盐敏感性高血压的肾髓质纤维化病变中,可能发挥调控作用。敲除 SS-13(BN)大鼠肾脏的 miR-29b,可发现 Col1a1、Col3a1、Col4a1、Col5a1、Col5a2、Col5a3、Col7a1 和 Col8a1 等胶原基因表达上调,也证实了上述观点。Guo 等<sup>[11]</sup>发现,高盐敏感性大鼠经高盐干预后,其左室质量和左室质量指数较低盐敏感性大鼠高,miR-133a 在 2 组均下降,但前者下降更显著,这提示 miR-133a 可能是盐敏感性高血压心肌纤维化机制之一。Hongmei 等<sup>[12]</sup>在盐敏感性 Dahl 大鼠的研究中也发现,高盐诱导 8 周后,高盐组大鼠与低盐组大鼠相比,存在明显左心室肥厚和纤维化病变,并且 miR-27A、-29A 和 -133a 表达均显著下降。目前,有关 miRNA 在盐敏感性高血压中作用的研究较少,具体机制尚不明确。

## 2 高血压血管内皮细胞功能与 miRNA

血管内皮细胞能生成并激活多种生物活性物质,对维持正常血管张力、血液正常状态及动态平衡有重要作用。研究发现人类 SLC7A1 基因 3' 非编码区参与调节血管内皮功能、L-精氨酸和一氧化氮(NO)代谢、原发性高血压遗传易感性,该基因 3' 非编码区存在 3~4 个 miR-122 潜在结合位点,miR-122 与 3' 非编码区结合可致 SLC7A1 表达下降,推测 miR-122 通过调控 SLC7A1 基因的表达,介导内皮细胞功能障碍,参与高血压发病过程<sup>[13]</sup>。于丽萍等<sup>[14]</sup>对比原发性高血压患者和健康人群血浆 miRNA 表达水平,发现在原发性高血压患者 miR-296-5p 表达下调而 hcmv-miR-UL112 表达上调。miR-296-5p 有内皮特异性,故推测 miR-296-5p 与原发性高血压发病有关,但具体机制尚未明确。hcmv-miR-UL112 是一种人巨细胞病毒编码的 miRNA,该研究组以荧光报告检测法证实了 MHC1 类多肽相关序列 B(MICB)和干扰素调节因子 1(IRF-1)是其下游靶基因,并发现 IRF-1 通过作用于一氧化氮合酶和血管紧张素 II 受体参与血压调控。Sun 等<sup>[15]</sup>发现内皮型一氧化氮合酶(eNOS)是 miR-155 直接靶标,miR-155 可影响 eNOS mRNA 结构稳定性,下调内皮细胞 eNOS 表达,从而调控内皮细胞功能。上述研究均提示 miRNA 参与调节内皮细胞功能,虽然具体调控机制还未明确,但为高血压发病机制的研究提供了新的思路。

## 3 高血压心肌肥厚与 miRNA

血压升高引起心脏外周阻力、左心输出阻抗升高,导致心肌细胞肥大,早期可出现左心室向心性

肥厚,后期可出现心肌退行性变、间质纤维化。研究发现,心肌肥厚与 miRNA 密切相关。miR-1 是人心脏中表达最丰富的 miRNA,其靶基因细胞骨架调节蛋白(Twf1)在成人心中低表达,并与 miR-1 呈负相关;在主动脉缩窄及肾上腺素刺激诱发的高血压心肌肥厚组织中发现 miR-1 表达上调,而 Twf1 表达下调,这提示 miRNA 通过调控 Twf1 表达,参与介导高血压心肌肥厚<sup>[16-17]</sup>。Wang 等<sup>[18]</sup>发现,miR-9 可调控特异性靶蛋白心肌素,对心肌肥厚产生负性调节作用;心肌素在生理(而非病理)状态呈低水平,当受到肥厚性刺激时可作为 NFATc3 下游靶点而表达增加;体外实验证实过表达 miR-9 可下调心肌素表达,抑制心肌细胞肥大。有研究证实,细胞周期蛋白 D2 可以介导抗心肌肥厚效应,其 3' 非编码区存在 3 个 miR-98 结合位点;上调 miR-98 可显著减少周期蛋白 D2 表达,这提示 miR-98 可能参与高血压心肌肥厚的病理过程<sup>[19-20]</sup>。另一项研究发现,下调或以反义核苷酸锁定抑制 miR-21 表达,可以诱导心肌肥厚,导入 miR-21 则被抑制<sup>[21]</sup>。此外,miR-133、-150、-195、-214 亦被报道参与调控心肌肥厚<sup>[22]</sup>。

## 4 血管平滑肌细胞与 miRNA

血管平滑肌细胞正常增殖和分化是维持血管壁生理功能的必要条件。最新研究证实,miRNA 与血管平滑肌细胞的增殖、迁移、凋亡、分化和表型转化密切相关。miR-143、-145 在血管平滑肌细胞表型转化中发挥重要作用;miR-21 表达上调可抑制血管平滑肌细胞增殖、促进其分化<sup>[23-24]</sup>。胱硫醚  $\gamma$ -裂解酶(CSE)是血管平滑肌中硫化氢( $H_2S$ )主要生成酶,Yang 等<sup>[25]</sup>发现 miR-21 通过调控平滑肌细胞中特异性蛋白-1,下调 CSE 表达。Cindrova 等<sup>[26]</sup>发现  $H_2S$  是胎盘中作用强大的血管舒张剂,下调 CSE 和上调 miR-21 表达可使血管阻力增加,提示 miR-21 通过调控 CSE 表达,影响  $H_2S$  生成,参与血压调节。Turczyńska 等<sup>[27]</sup>通过 miRNA 芯片分析发现,门静脉在牵拉应力下 miR-144/451 水平显著降低,表明 miR-144/451 与血管平滑肌应力敏感性有关,血压波动与血管壁应力改变可相互影响,故推测 miR-144/451 通过调控血管平滑肌应力敏感性参与血压调节。该研究的局限性在于实验对象为门静脉而非动脉。

## 5 展望

高血压发病机制至今尚未完全阐明,miRNA 领域的相关研究为之提供了新思路。某些 miRNA

的差异表达或可用于高血压病早期诊断;作用于部分 miRNA 的反义寡核苷酸抑制剂有望成为新型降压药物的研发方向。

### 参 考 文 献

- [1] Marques FZ, Campain AE, Tomaszewski M, et al. Gene expression profiling reveals renin mRNA overexpression in human hypertensive kidneys and a role for microRNAs[J]. *Hypertension*, 2011, 58(6): 1093-1098.
- [2] Medrano S, Monteagudo MC, Sequeira-Lopez ML, et al. Two microRNAs, miR-330 and miR-125b-5p, mark the juxtaglomerular cell and balance its smooth muscle phenotype [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012, 302(1): F29-F37.
- [3] Cheng W, Liu T, Jiang F, et al. microRNA-155 regulates angiotensinII type 1 receptor expression in umbilical vein endothelial cells from severely pre-eclamptic pregnant women [J]. *Int J Mol Med*, 2011, 27(3): 393-399.
- [4] Ceolotto G, Papparella I, Bortoluzzi A, et al. Interplay between miR-155, AT1R A1166C polymorphism, and AT1R expression in young untreated hypertensives [J]. *Am J Hypertens*, 2011, 24(2): 241-246.
- [5] Zheng L, Xu CC, Chen WD, et al. MicroRNA-155 regulates angiotensinII type 1 receptor expression and phenotypic differentiation in vascular adventitial fibroblasts[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 400(4): 483-488.
- [6] Eskildsen TV, Jeppesen PL, Schneider M, et al. AngiotensinII regulates microRNA-132/-212 in hypertensive rats and humans[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(6): 11190-11207.
- [7] Robertson S, MacKenzie SM, Alvarez-Madrado S, et al. MicroRNA-24 is a novel regulator of aldosterone and cortisol production in the human adrenal cortex[J]. *Hypertension*, 2013, 62(3): 572-578.
- [8] Söber S, Laan M, Annilo T. MicroRNAs miR-124 and miR-135a are potential regulators of the mineralocorticoid receptor gene (NR3C2) expression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 391(1): 727-732.
- [9] Shimosawa T. Hypertension and its related organ damage-pathophysiology and new diagnostic strategy [J]. *Rinsho Byori*, 2013, 61(3): 263-270.
- [10] Liu Y, Taylor NE, Lu L, et al. Renal medullary microRNAs in Dahl salt-sensitive rats: miR-29b regulates several collagens and related genes[J]. *Hypertension*, 2010, 55(4): 974-982.
- [11] Guo TS, Zhang J, Mu JJ, et al. High-salt intake suppressed microRNA-133a expression in Dahl SS rat myocardium[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(6): 10794-10805.
- [12] Ye H, Ling S, Castillo AC, et al. Nebivolol induces distinct changes in profibrosis microRNA expression compared with atenolol, in salt-sensitive hypertensive rats [J]. *Hypertension*, 2013, 61(5): 1008-1013.
- [13] Yang Z, Kaye DM. Mechanistic insights into the link between a polymorphism of the 3'UTR of the SLC7A1 gene and hypertension[J]. *Hum Mutat*, 2009, 30(3): 328-333.
- [14] 于丽萍,史琳影,张明明,等.原发性高血压的微小 RNA 表达谱及其机制的初步研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2011, 39(6): 488-493.
- [15] Sun HX, Zeng DY, Li RT, et al. Essential role of microRNA-155 in regulating endothelium-dependent vasorelaxation by targeting endothelial nitric oxide synthase[J]. *Hypertension*, 2012, 60(6): 1407-1414.
- [16] Wang Z, Lu Y, Yang B. MicroRNAs and atrial fibrillation: new fundamentals [J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 89(4): 710-721.
- [17] Li Q, Song XW, Zou J, et al. Attenuation of microRNA-1 derepresses the cytoskeleton regulatory protein twinfilin-1 to provoke cardiac hypertrophy [J]. *J Cell Sci*, 2010, 123(Pt14): 2444-2452.
- [18] Wang K, Long B, Zhou J, et al. miR-9 and NFATc3 regulate myocardin in cardiac hypertrophy[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(16): 11903-11912.
- [19] Angelis E, Garcia A, Chan SS, et al. A cyclin D2-Rb pathway regulates cardiac myocyte size and RNA polymerase III after biomechanical stress in adult myocardium [J]. *Circ Res*, 2008, 102(10): 1222-1229.
- [20] Yang Y, Ago T, Zhai P, et al. Thioredoxin 1 negatively regulates angiotensin II-induced cardiac hypertrophy through upregulation of miR-98/let-7[J]. *Circ Res*, 2011, 108(3): 305-313.
- [21] Gladka MM, da Costa Martins PA, De Windt LJ. Small changes can make a big difference - microRNA regulation of cardiac hypertrophy[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 52(1): 74-82.
- [22] Zhu H, Fan GC. Role of microRNAs in the reperfused myocardium towards post-infarct remodelling[J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 94(2): 284-292.
- [23] Kang H, Hata A. MicroRNA regulation of smooth muscle gene expression and phenotype [J]. *Curr Opin Hematol*, 2012, 19(3): 224-231.
- [24] 安丽娜,董菲菲,王国坤,等. MicroRNA 与动脉粥样硬化 [J]. *国际心血管病杂志*, 2011, 40(4): 210-212.
- [25] Yang G, Pei Y, Cao Q, et al. MicroRNA-21 represses human cystathionine gamma-lyase expression by targeting at specificity protein-1 in smooth muscle cells [J]. *J Cell Physiol*, 2012, 227(9): 3192-3200.
- [26] Cindrova-Davies T, Herrera EA, Niu Y, et al. Reduced cystathionine  $\gamma$ -lyase and increased miR-21 expression are associated with increased vascular resistance in growth-restricted pregnancies: hydrogen sulfide as a placental vasodilator[J]. *Am J Pathol*, 2013, 182(4): 1448-1458.
- [27] Turczyńska KM, Bhattachariya A, Säll J, et al. Stretch-sensitive down-regulation of the miR-144/451 cluster in vascular smooth muscle and its role in AMP-activated protein kinase signaling[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e65135.

(收稿:2014-04-25 修回:2014-06-19)

(本文编辑:孙 雯)