

# 微小 RNA-27 与心血管疾病

闫俊屹 周 建 孙羽东 景在平

**【摘要】** 微小 RNA(miRNA)对心血管疾病的发生发展起重要的调控作用。miR-27 可以通过调节多种靶基因的表达直接或间接作用于心血管疾病的发生发展过程,该文就 miR-27 在心血管疾病中的调控作用机制作一综述。

**【关键词】** 微小 RNA -27;动脉粥样硬化;主动脉夹层;炎症;血管生成

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2014.06.008

微小 RNA-27(miR-27)是 2002 年首次 in 人类宫颈癌 HeLa 细胞中克隆得到<sup>[1]</sup>,包括 miR-27a 和 miR-27b 两个亚型,两者只有一个核苷酸差异,共有的靶基因很多,因此功能相似但不完全相同。在心血管疾病方面,miR-27 既能直接作用于心肌细胞,导致其肥大变性与功能障碍,影响脂代谢、炎症反应、高血压以及氧化应激等病理生理过程,也能通过促进血管增殖发挥修复作用。

## 1 心肌肥大

心肌肥大导致的心肌功能障碍是心力衰竭的重要诱发因素。研究发现,转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ )对肥大心肌细胞有保护作用<sup>[2]</sup>,而 TGF- $\beta$  信号通路中的关键蛋白 Smad4 的缺失则会导致心肌肥大。Wang 等<sup>[3]</sup>通过 RNA 印记技术 Northern blot 与实时聚合酶链反应发现,在 Smad4 基因敲除的小鼠心肌肥大模型中,miR-27b 的表达明显上调,并且能被 TGF- $\beta$  抑制。通过腺病毒转染新生的大鼠心肌细胞过表达 miR-27b,则出现心肌肥大变性。进一步实验发现,miR-27b 能抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR)- $\gamma$  基因的转录后水平,而 PPAR- $\gamma$ 能缓解心肌的肥大效应。

由于 miR-27b 在许多肿瘤组织中过表达,而肿瘤的发展涉及细胞的异常激活增殖,通过一系列的信号通路实现。当心肌受到刺激时可能会通过相同的信号通路,影响细胞的激活和增生肥大<sup>[4]</sup>。心

肌肥大通常伴有胎儿基因与骨骼肌、心脏肌动蛋白的过表达<sup>[5]</sup>,miR-27b 能明显上调这些基因。由此表明,心肌的肥大和功能障碍与 miR-27b 的过表达相关。该观点尚有争议,另一项研究通过转染特定的 miRNA 到去氧肾上腺素诱导的大鼠心肌细胞中,发现 miR-27a 和 miR-27b 的转染可以抑制去氧肾上腺素的致心肌肥大效应,具体作用机制尚不清楚<sup>[5]</sup>。

## 2 遗传性肺动脉高压

肺动脉高压时引起继发性右心室后负荷过重,致代偿肥大甚至衰竭。miRNA 参与肺动脉高压的进程,通过调节细胞的增殖与凋亡而缓解肺动脉高压<sup>[6]</sup>。研究者对先天性心脏病合并肺动脉高压患者的肺动脉内皮细胞及平滑肌细胞进行检测,发现 miR-27b 表达显著升高。通过调节抗凋亡的 Bcl-2 蛋白与促进凋亡的 Bax 蛋白的平衡,从而抑制细胞经线粒体凋亡的途径<sup>[7]</sup>。此外,miR-27a 和 miR-21 能通过骨形态发生蛋白的非经典 miRNA 诱导途径表达,进一步抑制肺动脉内皮细胞和肺动脉平滑肌细胞的增殖,防止血管的重构与狭窄所诱发的肺动脉高压<sup>[8]</sup>。

## 3 动脉粥样硬化

### 3.1 血脂代谢异常

现已证实,高脂血症、高血压、吸烟、糖尿病、炎症、遗传、年龄、性别等均是动脉粥样硬化的危险因素,其中高脂血症被认为是最主要的危险因素之一。脂蛋白酯酶与动脉粥样硬化的发生关系密切。ATP-结合盒转运载体蛋白 (ABC) A1 和 ABCG1 则能调节高密度脂蛋白的水平,后者还参与胆固醇的

作者单位:200433 上海,第二军医大学学员旅学员四队(闫俊屹);200433 上海,第二军医大学附属长海医院血管外科(周 建,孙羽东,景在平)

通信作者:景在平,Email: xueguanky@163.com

逆向运输,降低血浆胆固醇水平<sup>[9]</sup>。PPAR- $\gamma$  能调控脂蛋白酯酶、ABCA1 和 ABCG1 等的合成<sup>[10]</sup>。目前,已经证实 miR-27 能调控 PPAR- $\alpha$ 、PPAR- $\gamma$  等与脂代谢相关基因的表达。miR-27 表达异常能间接抑制脂蛋白酯酶等的合成,导致血中三酰甘油以及胆固醇水平的异常升高、高密度脂蛋白水平的降低,进而诱发动脉粥样硬化。血管生成素样蛋白 3 (ANGPTL3) 和线粒体甘油-3-磷酸酰基转移酶 (GPAM) 是在肝脏高度表达的蛋白,两者均可以调节脂代谢<sup>[11-12]</sup>。ANGPTL3 可以抑制脂蛋白酯酶与内皮酯酶的功能,进而影响血中三酰甘油与胆固醇的水平,GPAM 异常则可以导致脂肪肝、高脂血症等。Vickers 等<sup>[13]</sup>通过诱发 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠(敲除载脂蛋白基因的小鼠)动脉粥样硬化,发现其肝脏中 miR-27b 的表达明显升高,而 ANGPTL3 和 GPAM 的水平则降低,提示在血脂代谢异常的条件下,为减少血中脂类的沉积,miR-27b 表达上调并抑制 ANGPTL3 和 GPAM 的表达。

miR-27 能调控与脂类代谢密切相关的靶基因的表达,对 miR-27 调控脂类代谢机制的研究有望为高脂血症的治疗提供新的靶点,从而预防动脉粥样硬化。

### 3.2 粥样斑块形成

有研究者在闭塞性动脉粥样硬化患者的血管内膜中检测到 miR-27b 表达上调,提示 miR-27 与粥样斑块的形成可能有关<sup>[14]</sup>。基质金属蛋白酶 (MMP) 蛋白家族在维持血管结构以及功能的完整性中发挥重要作用。Deguchi 等<sup>[15]</sup>发现,MMP-13 的缺失能加速粥样斑块中胶原纤维的沉积,并导致胶原纤维的排列紊乱,从而促进斑块形成。而 MMP-13 的表达受 miR-27b 的调控,miR-27b 通过互补于 MMP-13 mRNA 的 3'-UTR 抑制其翻译<sup>[16]</sup>。由此可以推断,miR-27 通过调控 MMP-13 的表达直接导致粥样斑块的形成。

### 3.3 炎症

MiR-27 可通过多条通路调控炎症反应。它能抑制在动脉粥样斑块中高表达 PPARs 和 RXR $\alpha$ <sup>[10,17]</sup>,但是具体机制有待进一步探索。

用致炎因子脂多糖处理人巨噬细胞,miR-27b 的表达显著提高,并伴有肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 与白细胞介素-6 (IL-6) 水平上升;但是在抗体封闭

了 miR-27b 的功能后,IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平明显下降,说明 miR-27b 密切调控两者的表达<sup>[18]</sup>。

TNF- $\alpha$  是一种促炎细胞因子,能通过影响脂质代谢而促进动脉粥样硬化的发生,由 TNF- $\alpha$  介导的血脂代谢异常能增加心血管疾病的发病和死亡率。IL-6 能促进细胞增殖和淋巴细胞分化,它所介导的信号通路与冠心病的发生潜在相关<sup>[19]</sup>。IL-6 还能增加肝中 C 反应蛋白的表达,而目前认为 C 反应蛋白是与动脉粥样硬化关系最密切的炎症介质也是最重要的危险因子之一,可用作预测冠心病高危人群的发病以及疾病的预后情况。

### 3.4 促进血管生成

血管生成是指毛细血管或毛细血管后静脉通过出芽增殖形成新的血管,可在生理状态下发生。病理状态下,如肿瘤组织中的血管生成会加速肿瘤的生长与扩散。

血管生成加速动脉粥样斑块的形成<sup>[20]</sup>。miR-27 能抑制靶 mRNA,上调丝裂原活化蛋白激酶及血管内皮细胞生长因子受体 2 信号通路,促进血管再生。如果 miR-27 功能缺失,这两条通路就受到破坏而抑制血管再生<sup>[21]</sup>。Urbich 等<sup>[22]</sup>也发现,miR-27 通过抑制脑信号蛋白 6A 的表达,刺激内皮细胞出芽增殖,进而促进血管新生。另外,Biyashev 等<sup>[23]</sup>证明,miR-27 除了能促进血管的出芽增殖,还能诱导静脉的分化。这些研究都表明 miR-27 通过对血管新生的调控,在血管的发育以及损伤修复中发挥重要的作用。

## 4 主动脉夹层和主动脉瘤

主动脉夹层或主动脉瘤的发生与炎症反应、血脂代谢异常、高血压等密切相关<sup>[24-26]</sup>,这些病理过程均受到 miR-27 的调控。

IL-6 与 TNF- $\alpha$  等炎症介质在动脉夹层患者血浆当中的含量明显提高<sup>[27]</sup>,而 miR-27 能调控 IL-6 与 TNF- $\alpha$  的表达。主动脉夹层以及主动脉瘤的病理过程中均存在血管重构,而与血管重构相关的蛋白如 MMP-13、MMP-16 和 Bcl-2/Bax 的表达均受到 miR-27 的调控。其中 Bcl-2/Bax 的表达失衡能引起血管平滑肌细胞的凋亡,进而导致血管重构,并可能在主动脉瘤或主动脉夹层的发生中发挥作用<sup>[28]</sup>。诸多研究结果提示,miR-27 与主动脉夹层或主动脉瘤发生发展可能存在一定的相关性。深

入研究 miR-27,将有助于更全面地认识心血管疾病的发生发展。

### 参 考 文 献

- [1] Mourelatos Z, Dostie J, Paushkin S, et al. miRNPs: a novel class of ribonucleoproteins containing numerous microRNAs [J]. *Genes Dev*, 2002, 16(6): 720-728.
- [2] Dobaczewski M, Chen W, Frangogiannis NG. Transforming growth factor (TGF)- $\beta$  signaling in cardiac remodeling[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2011, 51(4): 600-606.
- [3] Wang J, Song Y, Zhang Y, et al. Cardiomyocyte overexpression of miR-27b induces cardiac hypertrophy and dysfunction in mice [J]. *Cell Res*, 2012, 22(3): 516-527.
- [4] Busk PK, Cirera S. MicroRNA profiling in early hypertrophic growth of the left ventricle in rats[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 396(4): 989-993.
- [5] Jentsch C, Leierseder S, Loyer X, et al. A phenotypic screen to identify hypertrophy-modulating microRNAs in primary cardiomyocytes [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 52(1): 13-20.
- [6] Courboulain A, Paulin R, Giguère NJ, et al. Role for miR-204 in human pulmonary arterial hypertension[J]. *J Exp Med*, 2011, 208(3): 535-548.
- [7] Zhang R, He Y, Zhang X, et al. Estrogen receptor-regulated microRNAs contribute to the BCL2/BAX imbalance in endometrial adenocarcinoma and precancerous lesions [J]. *Cancer Lett*, 2012, 314(2): 155-165.
- [8] Drake KM, Zygmunt D, Mavrikis L, et al. Altered MicroRNA processing in heritable pulmonary arterial hypertension: an important role for Smad-8 [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184(12): 1400-1408.
- [9] Kim YK, Heo I, Kim VN. Modifications of small RNAs and their associated proteins [J]. *Cell*, 2010, 143(5): 703-709.
- [10] Hasegawa H, Takano H, Komuro I. Therapeutic implications of PPARgamma in cardiovascular diseases [J]. *PPAR Res*, 2010, 2010, pii: 876049.
- [11] Koishi R, Ando Y, Ono M, et al. Angptl3 regulates lipid metabolism in mice [J]. *Nat Genet*, 2002, 30(2): 151-157.
- [12] Coleman RA, Lee DP. Enzymes of triacylglycerol synthesis and their regulation [J]. *Prog Lipid Res*, 2004, 43(2): 134-176.
- [13] Vickers KC, Shoucri BM, Levin MG, et al. MicroRNA-27b is a regulatory hub in lipid metabolism and is altered in dyslipidemia[J]. *Hepatology*, 2013, 57(2): 533-542.
- [14] Li T, Cao H, Zhuang J, et al. Identification of miR-130a, miR-27b and miR-210 as serum biomarkers for atherosclerosis obliterans [J]. *Clin Chim Acta*, 2011, 412(1-2): 66-70.
- [15] Deguchi JO, Aikawa E, Libby P, et al. Matrix metalloproteinase-13/collagenase-3 deletion promotes collagen accumulation and organization in mouse atherosclerotic plaques [J]. *Circulation*, 2005, 112(17): 2708-2715.
- [16] Akhtar N, Rasheed Z, Ramamurthy S, et al. MicroRNA-27b regulates the expression of matrix metalloproteinase 13 in human osteoarthritis chondrocytes [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(5): 1361-1371.
- [17] Jennewein C, von Knethen A, Schmid T, et al. MicroRNA-27b contributes to lipopolysaccharide-mediated peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) mRNA destabilization [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(16): 11846-11853.
- [18] Lefterova MI, Zhang Y, Steger DJ, et al. PPARgamma and C/EBP factors orchestrate adipocyte biology via adjacent binding on a genome-wide scale [J]. *Genes Dev*, 2008, 22(21): 2941-2952.
- [19] Danesh J, Kaptoge S, Mann AG, et al. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review [J]. *PLoS Med*, 2008, 5(4): e78.
- [20] Weber C, Schober A, Zernecke A. MicroRNAs in arterial remodelling, inflammation and atherosclerosis [J]. *Curr Drug Targets*, 2010, 11(8): 950-956.
- [21] 安丽娜,董斐斐,王国坤, et al. MicroRNA 与动脉粥样硬化 [J]. *国际心血管病杂志*, 2013, 40(3): 178-181.
- [22] Urbich C, Kaluza D, Frömel T, et al. MicroRNA-27a/b controls endothelial cell repulsion and angiogenesis by targeting semaphorin 6A [J]. *Blood*, 2012, 119(6): 1607-1616.
- [23] Biyashev D, Veliceasa D, Topczewski J, et al. miR-27b controls venous specification and tip cell fate [J]. *Blood*, 2012, 119(11): 2679-2687.
- [24] Xu L, Burke A. Acute medial dissection of the ascending aorta: evolution of reactive histologic changes [J]. *Am J Surg Pathol*, 2013, 37(8): 1275-1282.
- [25] Das D, Gawdzik J, Dellefave-Castillo L, et al. S100A12 expression in thoracic aortic aneurysm is associated with increased risk of dissection and perioperative complications [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(8): 775-785.
- [26] Clough R, Taylor P. Future imaging techniques in aortic pathologies and clinical implications [J]. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2013, 54(1 Suppl 1): 15-19.
- [27] Cheuk BL, Chan YC, Cheng SW. Changes in inflammatory response after endovascular treatment for type B aortic dissection [J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e37389.
- [28] Durdu S, Deniz GC, Balci D, et al. Apoptotic vascular smooth muscle cell depletion via BCL2 family of proteins in human ascending aortic aneurysm and dissection [J]. *Cardiovasc Ther*, 2012, 30(6): 308-316.

(收稿:2014-04-03 修回:2014-07-18)

(本文编辑:丁媛媛)