

非编码RNA在主动脉夹层发病中的作用

阿依提拉·艾则孜 刘潇遥 张丹 马翔

【摘要】 主动脉夹层为致死率极高的心血管疾病,迫切需要探索有效的生物标志物和治疗靶点。非编码 RNA,如微小 RNA、长链非编码 RNA 和环状 RNA,为基因表达的调节因子,在主动脉夹层的发病中发挥关键作用。该文介绍非编码 RNA 在主动脉夹层发病机制中的研究进展。

【关键词】 主动脉夹层;非编码 RNA;生物标志物

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2024.01.011

主动脉夹层(AD)致死率极高,若不能在发病初期的 24 h 内进行有效干预,死亡风险将显著增加^[1]。紧急外科手术是目前挽救急性 AD 患者生命的最佳方案^[2],但在围手术期会出现许多并发症。因此,迫切需要进一步探索 AD 的关键分子机制,以确定有效的治疗靶点。AD 发病及进展的细胞学病理机制主要涉及动脉的血管平滑肌细胞(VSMC)和血管内皮细胞功能改变、细胞外基质(ECM)成分变化及炎症反应^[3-4]。

研究发现,非编码 RNA(ncRNA)参与各种疾病如肿瘤和心血管疾病的发病及进展^[5-6]。NcRNA 是生理和病理条件下基因表达的关键调节器^[7]。

1 主动脉夹层中的ncRNA

根据长度不同,ncRNA 可分为短链非编码 RNA(sncRNA)和长链非编码 RNA(lncRNA)。SncRNA 主要包括微小 RNA(miRNA)、piwi 相互作用 RNA(piRNA)、小干扰 RNA(siRNA)和环状 RNA(circRNA)^[8]。

MiRNA 是长度约为 20~25 个核苷酸的内源性 ncRNA,可通过参与 VSMC 的增殖、凋亡、迁移和表型转化^[9-10],内皮细胞的增殖和凋亡^[11],ECM 的降解及炎症反应等,参与 AD 的发病^[12]。

LncRNA 可以改变 miRNA 的表达水平和生物学功能^[13],还可作为天然海绵竞争性吸附 miRNA,

调节 miRNA 目标基因的表达,在 AD 的发生和发展过程中发挥作用^[14]。

CircRNA 可以与 miRNA 相互作用调节基因表达,参与各种生物过程,如细胞增殖、凋亡和迁移^[15]。研究表明,circRNA-miRNA-mRNA 通路可能在心血管疾病中发挥重要作用,如小脑变性相关蛋白 1 反义转录物(CDR1as)/miR-7/细胞骨架相关蛋白 4(CKAP4)轴与腹主动脉瘤的发病有关^[16]。

2 ncRNA与VSMC

VSMC 是主动脉中层的主要成分,可分为静止态、收缩态、增殖态等 3 种细胞亚型,主要具有收缩、分泌等功能。VSMC 固有的可塑性有助于损伤后 VSMC 介导的血管修复^[17]。VSMC 增殖、迁移等生物学行为受到多种因素调控,如信号转导通路、细胞因子、生长因子、血管活性物质、ECM 等。研究证实,异常增殖、迁移的 VSMC 会改变主动脉血管壁的厚度和血流动力学的稳定性,这也是 AD 的病理基础^[18],但其分子机制尚不明确。

2.1 MiRNA与VSMC

研究发现,miR-26a 在 AD 患者中低表达,使转录因子 Smad-1 和 Smad-4 的蛋白表达水平降低,进而抑制转化生长因子- β (TGF- β)信号通路,促进人主动脉平滑肌细胞(HASMC)的增殖和迁移,抑制 HASMC 的分化和细胞凋亡,参与 AD 发病^[19]。Wang 等^[20]研究发现,miR-107-5p 在 AD 患者的主动脉组织中显著上调,生物信息学分析显示整合膜蛋白 2C(ITM2C)是 miR-107-5p 的靶基因,且在 AD 患者中低表达,而 miR-107-5p 过表达可促进大鼠主

基金项目:省部共建中亚高发病因与防治国家重点实验室面上项目(SKJ-HIDCA-2021-3)

作者单位:830011 乌鲁木齐,新疆医科大学第一附属医院心脏中心

通信作者:马翔, E-mail: maxiangxj@163.com

动脉平滑肌细胞 (RASMC) 增殖并抑制细胞凋亡。另有研究显示, miR-145 可以通过靶向 Smad-3, 诱导 VSMC 增殖、迁移和凋亡, 参与 AD 的发病^[3]。

2.2 LncRNA 与 VSMC

LncRNA 在腹主动脉瘤及 AD 的发生和发展中起着重要作用。LncRNA-SNHG16 可通过结合 miR-106b-5p, 抑制信号转导及转录激活因子 (STAT) 3 的表达, 促进 VSMC 增殖并抑制其凋亡, 进而促进腹主动脉瘤的发病^[21]。Li 等^[22] 通过体外实验证实, lncRNA-PVT1 靶向 miR-27b-3p 抑制 HASMC 的活性、迁移和表型转换, 参与 AD 的发病。LncRNA-CDKN2BAS1 在 AD 组织中高表达, 体外实验及竞争性内源 RNA (ceRNA) 网络证实, CDKN2BAS1 与 miR-320d 竞争性结合, 调控 VSMC 中 STAT3 的表达, 进而调节 VSMC 的增殖和凋亡^[23]。近期研究显示, lncRNA-SENCR 在 AD 患者主动脉组织中高表达, 且靶向 miR-206, 通过 miR-206/ 心肌素轴, 参与 VSMC 的增殖、迁移和表型转化, 在 AD 发病及进展中发挥重要作用^[24]。

2.3 CircRNA 与 VSMC

研究表明, circRNA-TGFB2 可与 miR-29b 结合, 影响红系 Kruppel 样因子 4 (KLF4) 的表达, 调节 VSMC 的增殖、迁移和表型转化, 参与 AD 的进展^[25]。CircRNA-104634 可作为 miR-145 的“分子海绵”, 引起 VSMC 凋亡, 从而导致主动脉壁变薄, 弹力降低^[26]。

3 ncRNA 与血管内皮细胞、ECM 及炎症反应

血管内皮细胞在血管生理过程中扮演重要角色, 能保持血管完整性和渗透性, 参与调节血管张力、免疫反应和炎症反应等。在正常血管中, 弹性蛋白可抵抗血管扩张, 胶原蛋白可抵抗血管破裂。ECM 降解是 AD 的主要病理特征, 而动脉血管中 ECM 降解主要通过基质金属蛋白酶 (MMP) 完成^[27]。血管局部炎症反应可破坏主动脉壁的稳态, 促进 ECM 降解和 VSMC 凋亡, 进而促进 AD 形成^[28]。研究显示, miRNA 可通过影响血管内皮细胞生理功能, 参与 ECM 降解及炎症反应, 进而促进 AD 的发生发展^[12]。

3.1 MiRNA 与血管内皮细胞、ECM 及炎症反应

内皮细胞中富含 miR-27a, miR-27a 可以调节内皮细胞的多种功能^[11]。Sun 等^[29] 研究发现, miR-27a 可靶向 Fas 相关死亡结构域蛋白 (FADD), 加重内皮细胞凋亡, 促进 AD 的发展。Kimura 等^[30]

研究发现, miR-21-5p 可靶向基质金属蛋白酶抑制剂 3 (TIMP3), 进而使 MMP 活性上调, 加快弹力纤维的断裂和 ECM 的降解, 诱发 AD。在鼠腹主动脉瘤模型中, 过表达的 miR-29b 可通过作用于靶基因 I 型胶原蛋白- $\alpha 1$ (Col1a1)、III 型胶原蛋白- $\alpha 1$ (Col3a1)、V 型胶原蛋白- $\alpha 1$ (Col5a1) 和弹性蛋白 (Eln), 降解 ECM, 促进主动脉扩张^[31]。此外, 研究发现 miR-155 下调细胞因子信号转导抑制分子 1 (SOCS1) 的表达, 增加 STAT 的磷酸化和程序性细胞死亡因子 4 (PDCD4) 的表达, 从而促进炎症介质的生成, 参与 AD 的发病^[32]。MiR-181b 通过靶向下游 5-羟色胺 6 (5HT6) 受体基因, 直接抑制环磷酸腺苷 (cAMP) 信号通路和蛋白激酶 A (PKA) 的表达, 调控核因子 κB (NF- κB) 信号通路, 促进炎症因子白细胞介素 (IL)-8、IL-1 β 等的释放, 导致炎症反应, 参与 AD 发病^[12]。

3.2 LncRNA 与血管内皮细胞、ECM 及炎症反应

Sun 等^[33] 发现过表达的 lncRNA-H19 可上调 IL-6 和单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 的水平, 从而加重主动脉炎症反应并促进主动脉瘤的发生。另有研究证实, lncRNA-H19 可以抑制 VSMC 增殖, 加速 VSMC 凋亡和 ECM 的降解^[34]。

3.3 CircRNA 与血管内皮细胞、ECM 及炎症反应

在 AD 患者的主动脉壁中, circRNA-101238、circRNA-104634、circRNA-002271、circRNA-102771 和 circRNA-104349 高表达, circRNA-102683、circRNA-005525、circRNA-103458 和细丝蛋白 A (FLNA) 低表达。基因本体论 (GO) 分析显示, circRNA 高表达与血管生成、细胞增殖的负性调控以及 ECM 构建有关。通过对 circRNA 与 miRNA 相互作用的分析发现, circRNA-101238 可能抑制 miRNA-320a 的表达, 从而促进 MMP9 表达, 在 AD 的发病中发挥作用^[35]。

4 小结

ncRNA 在 AD 的发生和发展中起着重要作用, 对 ncRNA 在 AD 发病机制中的深入研究, 有助于确定新的 AD 治疗靶点 (见表 1)。目前, ncRNA 在 AD 中的相关研究侧重于 miRNA 或 lncRNA 对 VSMC 的影响, 后续需进一步研究 ncRNA 对血管中内皮细胞、成纤维细胞、巨噬细胞等的作用。除 miRNA、lncRNA 和 circRNA 外, 其他 ncRNA 如 siRNA 和 piRNA 也可能参与心血管疾病的发生发展, 需进一步研究其作用机制。

表1 与主动脉夹层有关的非编码RNA及作用机制

非编码RNA	靶向位点	作用	参考文献
miR-145	Smad-3	调节VSMC功能	[3]
miR-181b	5-HT ₆ 受体/PKA/NF- κ B	参与炎症反应	[12]
miR-26a	Smad-1、Smad-4/TGF- β	促进HASMC增殖、迁移, 抑制HASMC凋亡	[19]
miR-107-5p	ITM2C	促进RASMC增殖, 抑制RASMC凋亡	[20]
miR-27a	FADD	促进内皮细胞凋亡	[29]
miR-21-5p	TIMP3	参与ECM的降解	[30]
miR-29b	Col1a1、Col3a1、Col5a1、Eln	参与ECM的降解	[31]
miR-155	SOCS1	促进炎症介质的生成	[32]
lncRNA-OIP5-AS1	miR-143-3p/TUB	抑制人主动脉内皮细胞及HASMC增殖、迁移	[14]
lncRNA-SNHG16	miR-106-5p/STAT3	促进VSMC增殖, 抑制VSMC凋亡	[21]
lncRNA-PVT1	miR-27b-3p	促进HASMC凋亡、表型转换	[22]
lncRNA-CDKN2BAS1	miR-320d/STAT3	抑制VSMC增殖、迁移	[23]
lncRNA-SENCR	miR-206/心肌素	抑制VSMC增殖、迁移、表型转换	[24]
circRNA-CDRas	miR-7/CKAP4	调节VSMC功能	[16]
circRNA-TGFBR2	miR-29b/KLF4	促进VSMC增殖、迁移	[25]
circRNA-104634	miR-145	促进VSMC凋亡	[26]
circRNA-101238	miR-320a/MMP9	参与ECM的降解	[35]

参 考 文 献

- [1] Volovárová R, Volovár Š, Lhotský J, et al. Aortic dissection and other acute aortic syndromes in the emergency department[J]. Vnitr Lek, 2019, 65(7/8):506-514.
- [2] Chen Y, Wei X, Zhang Z, et al. Downregulation of Filamin aexpression in the aorta is correlated with aortic dissection[J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8:690846.
- [3] Huang WH, Huang C, Ding HY, et al. Involvement of miR-145 in the development of aortic dissection via inducing proliferation, migration, and apoptosis of vascular smooth muscle cells[J]. J Clin Lab Anal, 2020, 34(1):e23028.
- [4] Chen Y, He Y, Wei X, et al. Targeting regulated cell death in aortic aneurysm and dissection therapy[J]. Pharmacol Res, 2022, 176:106048.
- [5] George J, Patel T. Noncoding RNA as therapeutic targets for hepatocellular carcinoma[J]. Semin Liver Dis, 2015, 35(1):63-74.
- [6] Greco S, Gorospe M, Martelli F. Noncoding RNA in age-related cardiovascular diseases[J]. J Mol Cell Cardiol, 2015, 83:142-155.
- [7] Kumar S, Boon RA, Maegdefessel L, et al. Role of noncoding RNAs in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysm[J]. Circ Res, 2019, 124(4):619-630.
- [8] Chen H, Xu ZY, Liu DL. Small non-coding RNA and colorectal cancer[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(5):3050-3057.
- [9] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. Cell, 2004, 116(2):281-297.
- [10] Zhou X, Cheng J, Chen Z, et al. Role of c-Abl in Ang II-induced aortic dissection formation: potential regulatory efficacy on phenotypic transformation and apoptosis of VSMCs[J]. Life Sci, 2020, 256:117882.
- [11] Sun YD, Xiao Y, Sun HY, et al. miR-27a regulates vascular remodeling by targeting endothelial cells' apoptosis and interaction with vascular smooth muscle cells in aortic dissection[J]. Theranostics, 2019, 9(25):7961-7975.
- [12] 邹帅. 主动脉夹层Stanford A型microRNA的表达调控机制分析[D]. 衡阳:南华大学, 2015.
- [13] Ballantyne MD, McDonald RA, Baker AH. lncRNA/MicroRNA interactions in the vasculature[J]. Clin Pharmacol Ther, 2016, 99(5):494-501.
- [14] Wang P, Wang Z, Zhang M, et al. Lnc-OIP5-AS1 exacerbates aorta wall injury during the development of aortic dissection through upregulating TUB via sponging miR-143-3p[J]. Life Sci, 2021, 271:119199.
- [15] Lasda E, Parker R. Circular RNAs: diversity of form and function[J]. RNA, 2014, 20(12):1829-1842.
- [16] Zhao F, Chen TY, Jiang N. CDR1as/miR-7/CKAP4 axis contributes to the pathogenesis of abdominal aortic aneurysm

- by regulating the proliferation and apoptosis of primary vascular smooth muscle cells[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(6):3760-3766.
- [17] Owens GK. Regulation of differentiation of vascular smooth muscle cells[J]. *Physiol Rev*, 1995, 75(3):487-517.
- [18] Zhang L, Zhou J, Jing Z, et al. Glucocorticoids regulate the vascular remodeling of aortic dissection via the p38 MAPK-HSP27 pathway mediated by soluble TNF-RII[J]. *EBioMedicine*, 2018, 27:247-257.
- [19] Leeper NJ, Raiesdana A, Kojima Y, et al. MicroRNA-26a is a novel regulator of vascular smooth muscle cell function[J]. *J Cell Physiol*, 2011, 226(4):1035-1043.
- [20] Wang Z, Zhuang X, Chen B, et al. The role of miR-107 as a potential biomarker and cellular factor for acute aortic dissection[J]. *DNA Cell Biol*, 2020, 39(10):1895-1906.
- [21] Yang B, Wang X, Ying C, et al. Long noncoding RNA SNHG16 facilitates abdominal aortic aneurysm progression through the miR-106b-5p/STAT3 feedback loop[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2021, 28(1):66-78.
- [22] Li S, Zhao X, Cheng S, et al. Downregulating long non-coding RNA PVT1 expression inhibited the viability, migration and phenotypic switch of PDGF-BB-treated human aortic smooth muscle cells via targeting miR-27b-3p[J]. *Hum Cell*, 2021, 34(2):335-348.
- [23] Zhao X, Cheng S, Li S, et al. CDKN2B-AS1 aggravates the pathogenesis of human thoracic aortic dissection by sponge to miR-320d[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2020, 76(5):592-601.
- [24] Song Y, Wang T, Mu C, et al. LncRNA SENCN overexpression attenuated the proliferation, migration and phenotypic switching of vascular smooth muscle cells in aortic dissection via the miR-206/myocardin axis[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2022, 32(6):1560-1570.
- [25] Xu Z, Zhong K, Guo G, et al. circ-TGFBR2 inhibits vascular smooth muscle cells phenotypic switch and suppresses aortic dissection progression by sponging miR-29a[J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14:5877-5890.
- [26] Liu S, Gao G, Yan D, et al. Effects of miR-145-5p through NRAS on the cell proliferation, apoptosis, migration, and invasion in melanoma by inhibiting MAPK and PI3K/AKT pathways[J]. *Cancer Med*, 2017, 6(4):819-833.
- [27] Ikonomidis JS, Jones JA, Barbour JR, et al. Expression of matrix metalloproteinases and endogenous inhibitors within ascending aortic aneurysms of patients with Marfan syndrome[J]. *Circulation*, 2006, 114(1 Suppl):I365-I370.
- [28] Yuan X, Chen J, Dai M. Paeonol promotes microRNA-126 expression to inhibit monocyte adhesion to ox-LDL-injured vascular endothelial cells and block the activation of the PI3K/Akt/NF- κ B pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(6):1871-1878.
- [29] Sun Y, Xiao Y, Sun H, et al. miR-27a regulates vascular remodeling by targeting endothelial cells apoptosis and interaction with vascular smooth cells in aortic dissection[J]. *Theranostics*, 2019, 9(25):7961-7975.
- [30] Kimura N, Futamura K, Arakawa M, et al. Gene expression profiling of acute type A aortic dissection combined with in vitro assessment[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2017, 52(4):810-817.
- [31] Maegdefessel L, Azuma JY, Toh R, et al. Inhibition of microRNA-29b reduces murine abdominal aortic aneurysm development[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(2):497-506.
- [32] Ye J, Guo R, Shi Y, et al. miR-155 regulated inflammation response by the SOCS1-STAT3-PDCD4 axis in atherogenesis[J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016:8060182.
- [33] Sun Y, Zhong L, He X, et al. LncRNA H19 promotes vascular inflammation and abdominal aortic aneurysm formation by functioning as a competing endogenous RNA[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 131:66-81.
- [34] Fan Z, Liu S, Zhou H. LncRNA H19 regulates proliferation, apoptosis and ECM degradation of aortic smooth muscle cells via miR-1-3p/Adam10 axis in thoracic aortic aneurysm[J]. *Biochem Genet*, 2022, 60(2):790-806.
- [35] Zou M, Huang C, Li X, et al. Circular RNA expression profile and potential function of hsa_circRNA_101238 in human thoracic aortic dissection[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(47):81825-81837.

(收稿:2023-03-15 修回:2023-10-8)

(本文编辑:胡晓静)