

· 综述 ·

## 血管平滑肌细胞表型转化中 microRNA 调控信号传导通路的研究进展

陈 颖, 于浩滢, 孙 岚\*, 杜冠华\*

(中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所, 天然药物活性物质与功能国家重点实验室,  
北京市药物靶标研究与药物筛选重点实验室, 北京 100050)

**摘要:** 血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 表型转化, 即由收缩表型转化为合成表型, 是血管重构关键环节, 决定肺动脉高压、动脉粥样硬化等心脑血管疾病的发生、发展和疾病转归。研究表明, 调控 VSMC 表型转化的关键信号传导分子, 其表达水平受非编码 RNA——microRNA 的正向与负向调节。本文拟对 VSMC 表型转化相关的 MAPK、TGF $\beta$ /Smad 和 PI3K/Akt 等信号传导通路中关键分子的 microRNA 调控机制进行综述。

**关键词:** 平滑肌细胞; 表型; microRNA; 信号通路; 血管重构

中图分类号: R966

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2018) 04-0487-08

## Research progress on regulation of signaling pathway by microRNA in phenotypic change of vascular smooth muscle cell

CHEN Ying, YU Hao-ying, SUN Lan\*, DU Guan-hua\*

(Beijing Key Laboratory of Drug Target Research and Drug Screening, State Key Laboratory for Bioactive Substances and Functions of Natural Medicines, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

**Abstract:** A change in vascular smooth muscle cell (VSMC) phenotype, known as converting from a contractile state into a synthetic phenotype, is a crucial event in vascular remodeling, which determines the occurrence, development and prognosis of cardiovascular diseases such as pulmonary hypertension and atherosclerosis. Research shows that the expression level of key signaling molecules, which controls the phenotype change of VSMC, is regulated by microRNA (miRNA), a type of non-encoding RNA. In this article, we provide a review of miRNA in the regulation of VSMC phenotype changes with a focus on the key molecules in MAPK, TGF $\beta$ /Smad and PI3K/Akt signaling pathways.

**Key words:** smooth muscle cell; phenotype; microRNA; signal pathway; vascular remodeling

收稿日期: 2017-08-17; 修回日期: 2017-10-08.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81102445, 81670456); 北京市自然科学基金资助项目 (7162132); 中国医学科学院青年基金和中央高校基本科研经费 (33320140069); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目资助 (2017-I2M-1-011).

\*通讯作者 Tel: 86-10-83157220, E-mail: sunhanxing2005@imm.ac.cn;  
Tel: 86-10-63165184, E-mail: dugh@imm.ac.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2017-0991

平滑肌细胞 (smooth muscle cell, SMC) 来自胚胎发育时期的中胚层, 分化为不同的细胞群并获得具有成年特征的分化表型, 即收缩型, 其主要功能是维持血管的弹性。分化成熟后的 VSMC 在内环境因子, 如血小板衍生生长因子-BB (platelet derived growth factor-BB, PDGF-BB) 和血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 等刺激下仍可以去分化, 成为分化程度较低的分泌表型, 这一过程称为 SMC 的表

型转化, 表现为 SMC 异常增殖、迁移、凋亡及大量合成细胞外基质等。血管 SMC 表型转化是导致血管重构 (包括血管弹力下降和血管管腔渐进性狭窄), 进而引起终末器官血流灌注不足、器官功能异常甚至衰竭的核心环节<sup>[1]</sup>。研究发现, 细胞信号传导途径与 SMC 表型转化有着密切的联系。microRNA (miRNA), 一类非编码单链 RNA 分子, 可通过碱基配对的方法, 作用于靶标基因的转录产物, 使其沉默或降解, 调控信号传导通路中重要基因, 如丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)<sup>[2]</sup>、转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ )<sup>[3]</sup>和磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)<sup>[4]</sup>等的表达, 进而调控 SMC 表型的转化。microRNA 调控信号传导通路在介导血管 SMC 表型转化中有重要作用<sup>[5]</sup>。

本文针对目前研究已经发现的调控 SMC 表型转化的信号传导通路 (包括 MAPK、TGF- $\beta$ /Smad、PI3K/Akt 及其他信号传导通路), 及 miRNA 调控机制相关研究进展进行综述。

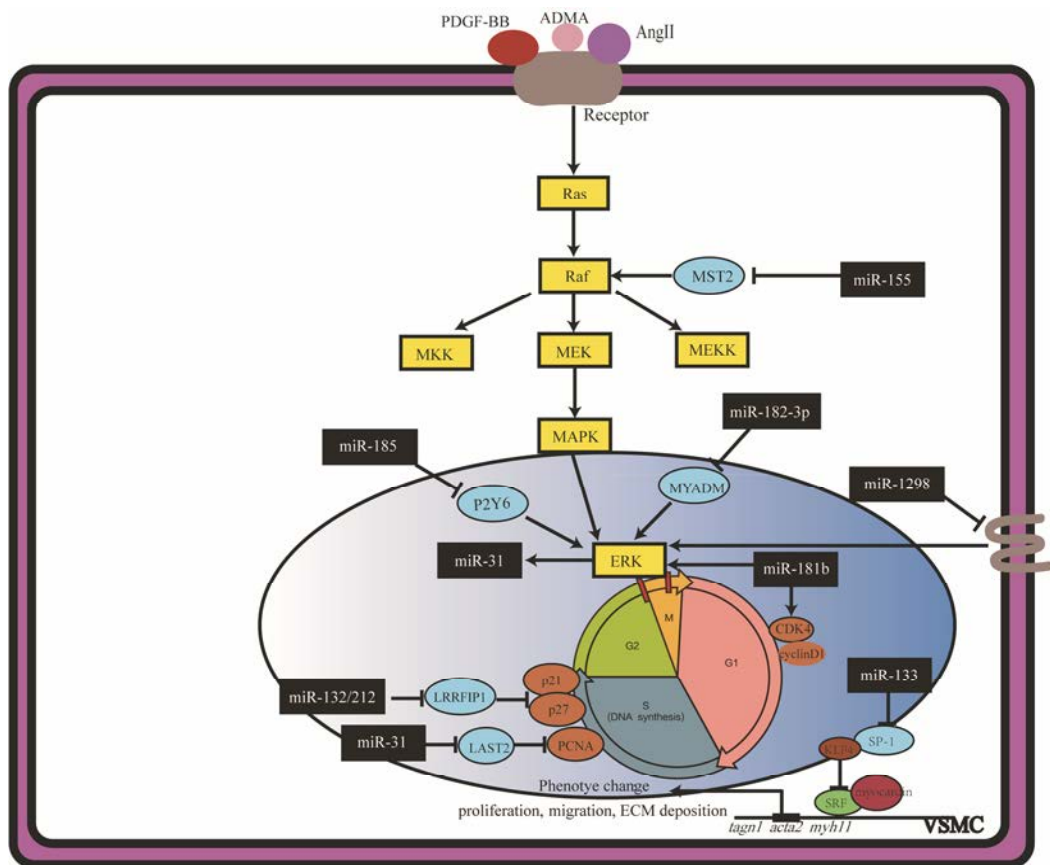
## 1 MAPK 信号传导通路调控 SMC 表型转化中 miRNA 的调控作用

真核细胞主要并存 3 条 MAPK 信号通路, 即细胞外调节蛋白激酶 (ERK1/2) 通路、C-JUN N 末端激酶 (JNK/SPAK) 通路和 p38 分裂原通路。配体与酪氨酸激酶受体在细胞膜表面结合使酪氨酸残基磷酸化, 成为细胞内信号蛋白的结合位点, 通过大鼠肉瘤蛋白 (rat sarcoma, Ras) 依次激活迅速加速纤维肉瘤激酶 (rapidly accelerated fibrosarcoma, Raf)、丝裂原活化蛋白激酶激酶 (mitogen-activated protein kinase kinase, MEK) 和 MAPK, MAPK 磷酸化下游底物分子、转录因子如血清反应因子 (serum response factor, SRF)、krüppel 样因子 4 (krüppel-like factor 4, KLF4) 等发挥生物学效应。miRNA 作用于 MAPK 信号通路中的重要基因调节细胞周期蛋白 (cyclin)、细胞周期素依赖性激酶 (cyclin-dependent protein kinases, CDKs)、CDKs 抑制剂 (cyclin dependent kinase inhibitors, CKIs) p21、p27 等调控细胞周期, 发挥调节 VSMC 表型转化的作用。

miRNA 调控 MAPK 信号通路上关键分子表达, 同时也受 MAPK 信号通路调节, 共同决定 VSMC 表型转化 (图 1)。正向调控中, qRT-PCR 检测发现小鼠股动脉导丝损伤模型中损伤血管的 miR-155 表达是正常大鼠的 3.5 倍, 过表达的 miR-155 靶向蛋白哺乳

动物不育系 20 样激酶 2 (mammalian sterile 20-like kinase 2, MST2), 促进 Raf-1 和 MEK 通路之间的信号交联, 激活炎症和氧化应激反应, 诱导小鼠 VSMC 的增殖, 加重新生内膜生成<sup>[6]</sup>, 但也有研究表示 miR-155 具有抑制 Ang II 诱导 VSMC 增殖的作用<sup>[7]</sup>。检测发现, 大鼠颈动脉球囊损伤模型中损伤血管的 miR-181b 与 miR-31 表达显著提高。miR-181b 提高 ERK 和 Akt 磷酸化程度, 提高 cyclin D1 和 CDK4 表达, 降低 p21、p27 的表达, 从而促进 SMC 表型转化的作用, 该作用可被 PI3K 和 MAPK 信号通路的抑制剂 LY294002 和 PD98059 显著减弱<sup>[8]</sup>; 其中 miR-31 可降低靶标大肿瘤抑制基因同源物 2 (large tumor suppressor homolog 2, LATS2) 的转录与翻译, 抑制 DNA 聚合酶  $\delta$  的辅助蛋白增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 表达, 发挥促进血管重构的作用<sup>[9]</sup>。

负向调控中, miRNA 抑制 ERK 磷酸化, 抑制 VSMC 表型转化。在大鼠颈动脉球囊损伤模型中, 血管损伤后 miR-132/212、miR-182-3p、miR-133 和 miR-1298 都显著降低, 利用重组腺病毒混合胶孵育或慢病毒溶液浸润等方法使血管局部过表达相应的 miRNA, 发现 VSMC 的增殖率与迁移能力显著减弱, 血管内膜损伤后的新生内膜增生得到有效抑制。其中, miR-132/212 靶向作用于富含亮氨酸重复作用蛋白-1 (leucine-rich repeat interacting protein-1, LRRIFIP1), 转染 LRRIFIP1 可在 ERK1/2 总量不变的情况下显著提高磷酸化 ERK1/2 的水平, 诱导 p27 表达, 进而促进 VSMC 分化与凋亡<sup>[10]</sup>; miR-182-3p 沉默髓系分化标记蛋白 (myeloid associated differentiation marker, MYADM) 表达, 抑制 ERK1/2 磷酸化水平, 逆转不对称二甲基精氨酸 (asymmetric dimethylarginine, ADMA) 诱导的人主动脉平滑肌细胞表型的转化<sup>[11]</sup>; 激活的 ERK 信号通路可上调血管中 miR-133 表达, miR-133 沉默转录因子 Sp-1, 促进 SRF 与心肌素 (myocardin) 形成转录复合物, 该复合物抑制平滑肌基因 *Tagln1*、*Acta2* 和 *Mhy11* 的表达<sup>[12]</sup>; 在硬化闭塞的动脉血管中, miR-1298 因上游 DNA CpG 岛的甲基化表达显著低于正常血管, 实验发现 miR-1298 下调调控离子运动和信号分子的细胞间通道主要连接蛋白 43 (connexin43, Cx43) 的表达, 抑制 Cx43 对 ERK 信号通路的激活, 发挥抑制新生内膜的增生作用, 另外 miR-1298 可显著减弱 PDGF-BB 诱导的 VSMC 增殖与迁移<sup>[13]</sup>。在 Ang II 诱导下, 人主动脉平滑肌细胞中 miR-185 显著降低, 增加 miR-185 的表达可抑制噤



**Figure 1** microRNA play a two-way role in regulation of VSMC phenotype change mediated by MAPK signaling pathway. In the positive regulatory role, miR-155, miR-181b and miR-31 activate ERK/MAPK signaling pathway to promote the phenotype change of VSMC by direct target MST2, ERK and LATS2. In the negative regulatory role, miR-132/212, miR-182-3p, miR-133, miR-1298 and miR-185 inhibit the phenotype change of VSMC by targeting LRRIFIP 1, MYADM, Sp-1, Cx43 and P2Y6. MST2: Mammalian sterile 20-like kinase 2; LATS2: Large tumor suppressor homolog 2; LRRIFIP1: Leucine-rich repeat interacting protein-1; MYADM: Myeloid associated differentiation marker; Cx43: Connexin43; P2Y6: P2Y purinoceptor 6; VSMC: Vascular smooth muscle cell

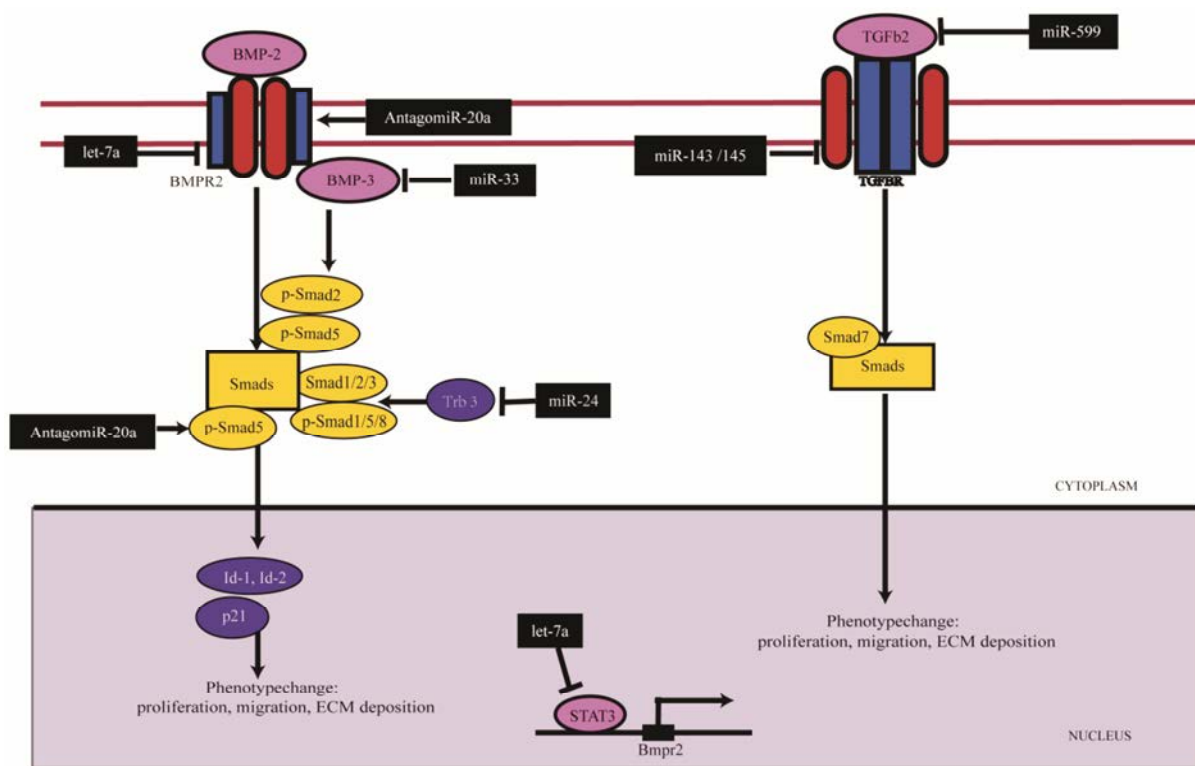
呤受体 P2Y6 (P2Y purinoceptor 6) 表达进而抑制 ERK1/2 磷酸化水平, 发挥抑制细胞的增殖作用<sup>[14]</sup>。

## 2 TGF- $\beta$ /Smad 信号传导通路调控 VSMC 表型转化中 miRNA 的调控作用

TGF- $\beta$  家族由一类结构、功能相关的多肽生长因子亚家族组成, 包括 TGF- $\beta$ 、活化素 (activin) 和骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP)。TGF- $\beta$  与 TGF- $\beta$  II 型受体 (TGFB2) 结合后, 激活并募集 TGF- $\beta$  I 型受体 (TGFR1) 组合形成二聚体受体复合物。在该复合物中, TGFB2 自主磷酸化同时可激活 TGFR1, 进而磷酸化受体相关 Smad 蛋白, 启动胞内信号级联反应。Smads 发挥着核-质穿梭作用, 与转录子共同调节靶基因转录。

miRNA 包括 miR-20a、miR-143/145、miR-24、let-7a、miR-33 和 miR-599 抑制 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路 (图 2), 发挥抑制 VSMC 表型转换的作用。在缺氧诱导的肺动脉高压中, 肺动脉中 miR-143/145 和

miR-24 表达显著增加。抑制血管平滑肌层 miR-20a、miR-143/145 和 miR-24 的表达可显著改善肺高压和右心室的肥厚。尽管缺氧条件下细胞中 miR-20a 没有统计学意义上的变化, 但胆固醇修饰寡核苷酸抑制剂 antagomiR-20a 抑制 miR-20a 的表达, 诱导 BMPR2、转录因子 Id-2、p21 表达, 提高靶标 Smad5 蛋白含量和磷酸化水平, 显著改善肺高压的情况<sup>[15]</sup>; miR-145 基因敲除小鼠动脉中 TGFB2 表达降低, 细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 表达提高, miR-143/145 靶向 TGFB2 转录本, 阻断 ECM 沉积和 Smad7 表达<sup>[16]</sup>; 在缺氧诱导下, VSMC 中 miR-24 的表达水平提高近两倍, 可作用于靶标脚手架蛋白 Trb3 (tribbles-like protein-3) 转录本, 减少 Smad1 和 Smad2 蛋白表达, 减弱 BMP4 对 Smad1/5/8 蛋白的磷酸化作用和 TGF- $\beta$  对 Smad2 的磷酸化作用<sup>[17]</sup>; 抑制 miR-20a、miR-143/145 和 miR-24 的表达, 可有效抑制 VSMC 表型的转化, 减轻肺动脉血管的重构。



**Figure 2** microRNA acts on TGF- $\beta$ /Smad signaling pathway to regulate SMC phenotypic change. miR-20a, miR-143/145 and miR-24 play a positive regulatory role in phenotypic change of VSMC by targeting Smad5, TGFBR2 and Trb3, while let-7a, miR-33 and miR-599 play a reverse regulatory role by targeting STAT3, BMP3 and TGFBR2. Trb3: Tribbles-like protein-3; STAT3: Signal transducers and activators of transcription 3; BMP3: Bone morphogenetic protein 3; TGFBR2: TGF- $\beta$  type II receptor; TGFBR2: Transforming growth factor  $\beta$

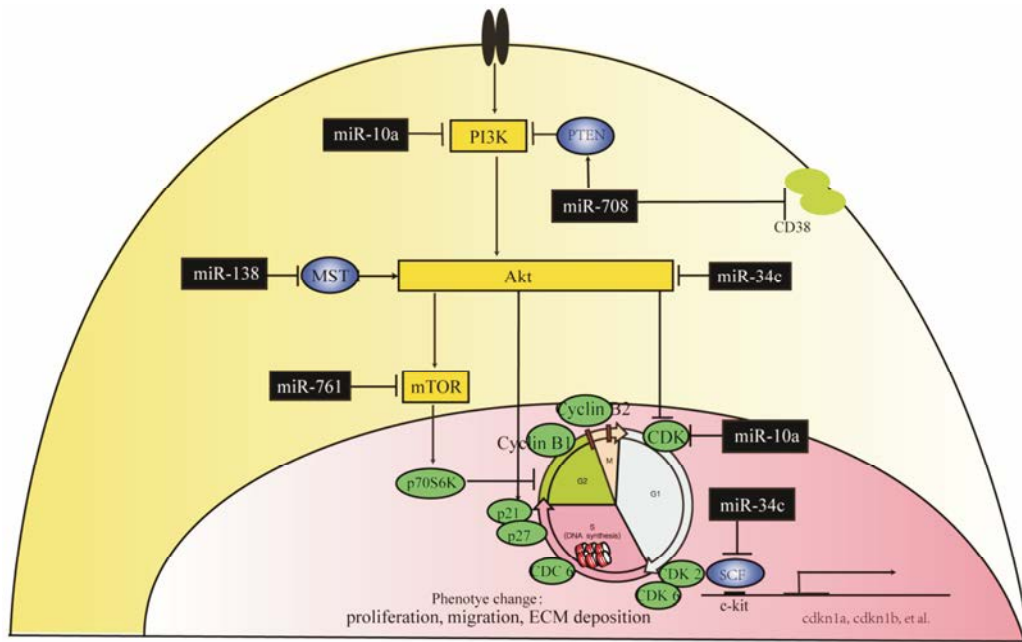
在抑制 VSMC 表型转化方面, 受损血管中 let-7a 和 miR-33 显著降低, 过表达的 let-7a 和 miR-33 可抑制 VSMC 增殖迁移, 发挥减缓血管重构的作用。在野百合碱 (MCT) 诱导的 PAH 大鼠肺动脉血管中, let-7a 表达显著下降。let-7a 靶向降低信号转导及转录激活因子 3 (signal transducers and activators of transcription, STAT3) 及下游分子 BMPR2 的表达, 用含 let-7a 的重组腺病毒的间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSC) 作用于 PAH 大鼠可显著缓解血管的重构<sup>[18]</sup>; “套管法” 静脉内膜移植引起的血管重构中, 移植血管中 miR-33 显著降低, 感染重组腺病毒过表达 miR-33 可抑制 BMP3 表达和下游分子 Smad2 和 Smad5 磷酸化水平, 降低细胞增殖率, 改善移植血管新生内膜增生<sup>[19]</sup>。此外, 在 PDGF-BB 刺激下, VSMC 中 miR-599 表达降低, 过表达 miR-599 可抑制转化生长因子  $\beta$ 2 (transforming growth factor  $\beta$ 2, TGFBR2) 表达, 减弱 ECM 合成, 抑制 VSMC 的增殖和迁移<sup>[20]</sup>。

### 3 PI3K/Akt 信号传导通路调控 VSMC 表型转化中 miRNA 的调控作用

PI3K 信号参与增殖、分化、凋亡和葡萄糖转运

等多种细胞功能的调节。PI3K 与生长因子受体或连接蛋白相互作用, 发生二聚体构象改变, 或通过和 Ras 直接结合激活, 在质膜上产生的第二信使 PIP3 促使细胞内信号蛋白 Akt 磷酸化, 进一步磷酸化下游靶蛋白哺乳动物雷帕霉素靶蛋白受体 (mTOR)、p21 等, 通过调节 CDK、VSMC 肌丝重组等方式, 诱导 VSMC 表型转化。

研究发现, 以 PI3K-Akt 信号通路关键分子为靶点的 miRNA (图 3), 包括 miR-138、miR-146、miR-761、miR-34c 和 miR-708 等。在促进 VSMC 表型转化作用中, 缺氧条件下肺动脉平滑肌细胞 (pulmonary artery smooth muscle cells, PASMC) 中 miR-138 表达显著增加, miR-138 可抑制细胞凋亡相关的哺乳动物不育系 20 样激酶 1 (mammalian sterile 20-like kinase 1, MST1) 的表达, 结合并活化 Akt1, 促进细胞增殖迁移, 抑制凋亡, 加重 PAH 血管重构<sup>[21]</sup>。在抑制 VSMC 表型转化作用方面, miR-34c、miR-761、miR-10a 和 miR-708 可抑制 PI3K/Akt 细胞信号通路发挥作用。在大鼠颈动脉球囊损伤血管重构模型中, 受损 2 周后血管中 miR-34c-5p 表达提高近 4.5 倍, miR-34c 抑制



**Figure 3** microRNA acts on the PI3K-Akt signaling pathway to regulate the phenotype change of VSMC. miR-138 target MST1 to activate PI3K/Akt signaling pathway to promote the phenotype change of VSMC, while miR-34c, miR-761, miR-10a and miR-708 inhibit PI3K/Akt signaling pathway by targeting SCF, mTOR, PI3K and CD38. MST1: Mammalian sterile 20-like kinase 1; SCF: Stem cell factor; PI3K: Phosphatidylinositol 3-kinases; CD38: Cluster of differentiation 38; mTOR: Mammalian target of rapamycin

干细胞因子 (stem cell factor, SCF) 表达, 逆转 SCF 与配体结合后 Akt 的磷酸化, 进一步抑制 p21 与 p27 表达而抑制血管新生内膜增生<sup>[22]</sup>。在 Ang II 诱导下, 增殖的 VSMC 中 miR-761 表达显著下降。miR-761 降低 mTOR 的生理活性, 抑制下游 p70S6 激酶 (p70S6K) 作用, 干扰 PI3K/Akt/mTOR/p70S6K 信号通路对细胞 G<sub>1</sub> 期的调控, 使细胞停滞<sup>[23]</sup>。在胎牛血清 (fetal bovine serum, FBS) 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 表型转化刺激因子作用下, miR-10a 和 miR-708 在人气道平滑肌 (human airway smooth muscle, hASM) 中表达都显著降低。miR-10a 作用于 PI3Ks, 降低 Akt 磷酸化水平, 抑制 G<sub>2</sub> 期/M 期转化相关的 cyclin B1 和 cyclin B2、G<sub>1</sub>/S 期转化相关的 CDK2 和 CDK6, 以及启动 S 期 DNA 合成的细胞分裂周期蛋白 6 (cell division control protein 6, CDC6) 的表达, 在人气道 VSMC 异常增殖中发挥重要作用<sup>[24]</sup>; qPCR 检测发现哮喘患者气道平滑肌细胞在 TNF- $\alpha$  作用下 miR-708 显著增高, miR-708 作用于调控细胞钙和气道平滑肌收缩性的细胞表面白细胞分化抗原 38 (cluster of differentiation 38, CD38), 增加 Akt 磷酸化水平和 Akt2 的表达, 增加阻断 PI3K/Akt 信号通路的人第 10 号染色体缺失的磷酸酶 (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN) 的活性和表达, 从而发挥抑制 VSMC 增殖和血管的重构作用<sup>[25]</sup>。

#### 4 其他信号通路中 miRNA 的调控作用

除上述信号通路外, miRNA 通过 AMP 依赖的蛋白激酶 (adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)、PDGF-BB、低氧诱导因子 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1) 等关键分子对 VSMC 表型的转化也有着重要调节作用。

AMPK 是一种保守的蛋白激酶, 在调控细胞生长、生物能量代谢等方面起着重要作用。AMPK 通路活化, 促进 p53 磷酸化, 提高 p21 转录和翻译水平, 促进细胞周期停滞, 抑制 VSMC 增殖与迁移<sup>[26]</sup>。牵拉作用下小鼠的门静脉平滑肌中 miR-144/451 表达降低, miR-144/451 可显著降低 AMPK 表达和 5-氨基咪唑-4-甲酰胺核糖核苷酸 (AICAR) 诱导 Akt 的磷酸化, 沉默 AMPK 信号通路调控相关钙结合蛋白 39 (calcium binding protein 39, CAB39) 进而抑制 VSMC 表型转化<sup>[27]</sup>。在氧化修饰低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, oxLDL) 作用下的人平滑肌细胞中, miR-195 表达增高近 13 倍, miR-195 抑制细胞分裂周期蛋白 42 (cell division cycle 42, CDC42) 表达, 抑制白介素-6、白介素-8 等炎症因子诱导的 VSMC 增殖和迁移。在大鼠颈动脉球囊损伤模型中, 用含 miR-195 溶液孵育能显著改善受损血管的病理性重构<sup>[28]</sup>, miR-195 还能作用于 AMPK 通路抑制小鼠心肌的肥大<sup>[29]</sup>。

PDGF-BB 与受体结合表现为细胞的增殖、迁移

等生物学效应<sup>[30]</sup>, PDGF 活化后抑制平滑肌细胞特异基因的表达, 诱导 VSMC 的去分化作用, 增加细胞增殖和迁移, 促进损伤血管病理性重构。研究发现, 在 PDGF-BB 诱导下, VSMC 中 miR-221/222、miR-15b、miR-24/29a 表达显著升高, 而 miR-328 表达降低。其中, miR-221/222 下调 p27 的表达, 通过作用于心肌素抑制 VSMC 收缩型基因的转录, 促进细胞的增殖<sup>[31]</sup>; miR-15b 沉默 cyclin D、cyclin E 从而抑制 VSMC 增殖<sup>[32]</sup>; 在小鼠颈动脉导丝损伤术和颈动脉结扎术所致的血管损伤中, 在心肌素诱导下, miR-24/29a 下调血小板衍生生长因子受体 (platelet-derived growth factor receptor, PDGFR) 表达, 降低 VSMC 迁移, 抑制新生内膜的增厚<sup>[33]</sup>; 检测 PCNA 的表达和划痕实验发现, 有或者没有 PDGF-BB 的作用下, miR-328 都可通过降低靶标 Ser/Thr 蛋白激酶-1 (Ser/Thr-protein kinase-1, PIM-1) 转录和翻译, 从而抑制 PASMC 增

殖与迁移<sup>[34]</sup>。

HIF-1 由 HIF-1 $\alpha$  和 HIF-1 $\beta$  两个亚基组成, 对低氧环境中基因的转录调控起主导作用, 调控一些对细胞适应性有着重要影响的 miRNA<sup>[35]</sup>, 同时, 一些 miRNA 也可以作用于 HIF-1, 从而在血管重构中发挥重要作用。在缺氧诱导的大鼠 PASMC 中, miR-9 和 miR-206 表达升高显著, 而 miR-103/107 表达降低。其中, miR-9 作用于转录增强子促进 HIF-1 $\alpha$  转录, 抑制 VSMC 分化相关基因表达, 促进细胞增殖<sup>[36]</sup>; miR-206 提高 HIF-1 $\alpha$  及其调控子 Fhl-1 (four and a half LIM domains 1) 表达, 下调 cyclin D, 促进 VSMC 表型转化<sup>[37]</sup>; 而过表达的 miR103/107 可显著降低 HIF-1 $\beta$  的转录和翻译水平, 抑制 VSMC 增殖和缺氧诱导下肺高压血管的重构<sup>[38]</sup>。

文中 miRNA 对信号通路和 VSMC 表型转化的作用列于表 1。

**Table 1** microRNA regulates the phenotypic change of smooth muscle cell mediated by signal pathways

miRNA	Target	Target organ	Target signaling pathway	Role on signal pathway (activate $\uparrow$ /inhibit $\downarrow$ )	SMC phenotype change (activate $\uparrow$ /inhibit $\downarrow$ )
miR-155 <sup>[6,7]</sup>	MST2	Mouse aortic SMC	MAPK	$\uparrow$	$\uparrow$
miR-181b <sup>[8]</sup>	ERK and Akt	Rat carotid	MAPK and PI3K/Akt	$\uparrow$	$\uparrow$
miR-31 <sup>[9]</sup>	LATS2	Rat carotid	MAPK	$\uparrow$	$\uparrow$
miR-132/212 <sup>[10]</sup>	LRRIFIP1	Rat carotid	MAPK	$\downarrow$	$\downarrow$
miR-182-3p <sup>[11]</sup>	MYADM	Rat carotid and Human aortic SMC	MAPK	$\downarrow$	$\downarrow$
miR-133 <sup>[12]</sup>	Sp-1	Rat carotid	MAPK	$\downarrow$	$\downarrow$
miR-1298 <sup>[13]</sup>	Cx43	Rat carotid	MAPK	$\downarrow$	$\downarrow$
miR-185 <sup>[14]</sup>	P2Y6	Human aortic SMC	MAPK	$\downarrow$	$\downarrow$
miR-20a <sup>[15]</sup>	Smad5	Mouse pulmonary arterioles	TGF- $\beta$ /Smad	$\downarrow$	$\downarrow$
miR-143/145 <sup>[16]</sup>	TGFBR2	Human aortic SMC	TGF- $\beta$ /Smad	$\downarrow$	$\downarrow$
miR-24 <sup>[17]</sup>	Trb3	Rat pulmonary artery	TGF- $\beta$ /Smad	$\downarrow$	$\downarrow$
let-7a <sup>[18]</sup>	STAT3	Rat pulmonary artery	TGF- $\beta$ /Smad	$\downarrow$	$\downarrow$
miR-33 <sup>[19]</sup>	BMP3	Rat graft vein	TGF- $\beta$ /Smad	$\downarrow$	$\downarrow$
miR-599 <sup>[20]</sup>	TGFB2	Vascular SMC	TGF- $\beta$ /Smad	$\downarrow$	$\downarrow$
miR-138 <sup>[21]</sup>	MST1	Rat pulmonary artery	PI3K/Akt	$\uparrow$	$\uparrow$
miR-34c <sup>[22]</sup>	SCF	Rat carotid	PI3K/Akt	$\downarrow$	$\downarrow$
miR-761 <sup>[23]</sup>	mTOR	Rat thoracic aorta	PI3K/Akt	$\downarrow$	$\downarrow$
miR-10a <sup>[24]</sup>	PI3Ks	Human airway smooth muscle	PI3K/Akt	$\downarrow$	$\downarrow$
miR-708 <sup>[25]</sup>	CD38	Human airway smooth muscle	PI3K/Akt	$\downarrow$	$\downarrow$
miR-144/451 <sup>[27]</sup>	Calcium binding protein 39 (Cab39)	Rat portal vein	AMPK	$\downarrow$	$\downarrow$
miR-195 <sup>[28, 29]</sup>	Cell division cycle 42 (CDC42)	Rat carotid and mouse myocardium	AMPK	$\downarrow$	$\downarrow$
miR-221/222 <sup>[31]</sup>	Cyclin dependent kinase inhibitor 1B (p27kip1)	Human pulmonary artery	PDGF	$\uparrow$	$\uparrow$
miR-15b <sup>[32]</sup>	Cyclin D and cyclin E	Human pulmonary aortic SMC	PDGF	$\uparrow$	$\uparrow$
miR-24/29a <sup>[33]</sup>	Platelet-derived growth factor receptors (PDGFR)	Mouse carotid	PDGF	$\downarrow$	$\downarrow$
miR-328 <sup>[34]</sup>	Ser/Thr-protein kinase-1 (PIM-1)	Human pulmonary aortic SMC	PDGF	$\downarrow$	$\downarrow$
miR-9 <sup>[36]</sup>	Hypoxia-inducible factor (HIF-1)	Rat pulmonary artery	HIF-1	$\downarrow$	$\downarrow$
miR103/107 <sup>[37]</sup>	HIF-1	Rat pulmonary artery	HIF-1	$\downarrow$	$\downarrow$
miR-206 <sup>[38]</sup>	HIF-1	Rat pulmonary artery	HIF-1	$\uparrow$	$\uparrow$

## 5 小结与展望

由于物理性质稳定, miRNA 是个很有前景的疾病诊断与治疗的靶标。研究发现, miRNA 在特发性肺纤维化<sup>[39]</sup>和肿瘤的多药耐药<sup>[40]</sup>中有着重要的调控作用, miRNA 作为生物标记物也是个不错的选择, 据报道, miR-941 和 miR-19a 可作为急性冠状动脉综合征和 PAH 生物标记物<sup>[41, 42]</sup>; miR-1、miR-133、miR-21、miR-24、miR-320、miR-29、miR-92a、miR-126、miR-199a、miR-208 和 miR-195 在心肌梗死和其他心脏方面疾病中是很有前景的生物标记物<sup>[43]</sup>。

不仅如此, miRNA 还用于基因治疗。根据 2015 年 4 月汤森路通的报告, 目前, 已有 200 多个 miRNA 药处在不同阶段的研发过程中。一些以 miRNA 为靶点的治疗药物已经进入临床试验, 如增强内源性 miR-34 表达的肿瘤抑制剂进入 I 期临床试验, 用于肝炎治疗的 miR-122 抑制剂正在开展的 II 期临床试验<sup>[44]</sup>。单个 miRNA 介导基因沉默能够作用于调节 VSMC 表型转化单个或多个信号通路中多个重要基因, 实现对疾病的多靶点调控。结合分子信号机制和表观遗传学, 由点到面、深入探究 miRNA 调控信号传导通路在 VSMC 表型转化中的作用, 对于血管重构这一复杂病理及相关疾病的早期诊断、发病机制、潜在靶点与创新药物研发, 具有积极意义。

## References

- [1] Coll-Bonfill N, Cruz-Thea BDL, Pisano MV, et al. Noncoding RNAs in smooth muscle cell homeostasis: implications in phenotypic switch and vascular disorders [J]. *Pflug Arch Eur J Phy*, 2016, 468: 1071–1087.
- [2] Long X, Cowan SL, Miano JM. Mitogen-activated protein kinase 14 is a novel negative regulatory switch for the vascular smooth muscle cell contractile gene program [J]. *Arterioscl Throm Vas*, 2013, 33: 378–386.
- [3] Luo T, Cui S, Bian C, et al. Crosstalk between TGF- $\beta$ /Smad3 and BMP/BMP2 signaling pathways *via* miR-17-92 cluster in carotid artery restenosis [J]. *Mol Cell Biochem*, 2014, 389: 169–176.
- [4] Fan Z, Li C, Qin C, et al. Role of the PI3K/AKT pathway in modulating cytoskeleton rearrangements and phenotype switching in rat pulmonary arterial vascular smooth muscle cells [J]. *DNA Cell Biol*, 2014, 33: 12–19.
- [5] Joshi SR, Comer BS, Melendon JM, et al. microRNA regulation of smooth muscle phenotype [J]. *Mol Cell Pharmacol*, 2012, 4: 1–16.
- [6] Yang Z, Zheng B, Zhang Y, et al. miR-155-dependent regulation of mammalian sterile 20-like kinase 2 (MST2) coordinates inflammation, oxidative stress and proliferation in vascular smooth muscle cells [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852: 1477–1489.
- [7] Yang LX, Liu G, Zhu GF, et al. microRNA-155 inhibits angiotensin II-induced vascular smooth muscle cell proliferation [J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2014, 15: 109–116.
- [8] Li TJ, Chen YL, Gua CJ, et al. microRNA 181b promotes vascular smooth muscle cells proliferation through activation of PI3K and MAPK pathways [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8: 10375–10384.
- [9] Liu X, Cheng Y, Chen X, et al. microRNA-31 regulated by the extracellular regulated kinase is involved in vascular smooth muscle cell growth *via* large tumor suppressor homolog 2 [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286: 42371–42380.
- [10] Choe N, Kwon JS, Kim JR, et al. The microRNA miR-132 targets Lrrfp1 to block vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal hyperplasia [J]. *Atherosclerosis*, 2013, 229: 348–355.
- [11] Sun L, Bai Y, Zhao R, et al. Oncological miR-182-3p, a novel smooth muscle cell phenotype modulator, evidences from model rats and patients [J]. *Arterioscl Throm Vas*, 2016, 36: 1386–1397.
- [12] Torella D, Iaconetti C, Catalucci D, et al. microRNA-133 controls vascular smooth muscle cell phenotypic switch *in vitro* and vascular remodeling *in vivo* [J]. *Circ Res*, 2011, 109: 880–893.
- [13] Hu W, Wang M, Yin H, et al. microRNA-1298 is regulated by DNA methylation and affects vascular smooth muscle cell function by targeting connexin 43 [J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 107: 534–545.
- [14] Wang S, Tang L, Zhou Q, et al. miR-185/P2Y6 axis inhibits angiotensin II-induced human aortic vascular smooth muscle cell proliferation [J]. *DNA Cell Biol*, 2017, 36: 377–385.
- [15] Brock M, Samillan VJ, Trenkmann M, et al. AntagomiR directed against miR-20a restores functional BMP2 signaling and prevents vascular remodelling in hypoxia-induced pulmonary hypertension [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35: 3203–3211.
- [16] Zhao N, Koenig SN, Trask AJ, et al. miR145 regulates TGFBR2 expression and matrix synthesis in vascular smooth muscle cells [J]. *Circ Res*, 2015, 116: 23–24.
- [17] Wu C. Molecular basis for antagonism between PDGF and the TGF $\beta$  family of signaling pathways by control of miR-24 expression [J]. *EMBO J*, 2010, 29: 559–573.
- [18] Cheng G, Wang X, Li Y, et al. let-7a-Transfected mesenchymal stem cells ameliorate monocrotaline-induced pulmonary hyper-

- tension by suppressing pulmonary artery smooth muscle cell growth through STAT3-BMP2 signaling [J]. *Stem Cell Res*, 2017, 8: 34.
- [19] Huang K, Bao H, Yan ZQ, et al. microRNA-33 protects against neointimal hyperplasia induced by arterial mechanical stretch in the grafted vein [J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113: cvw257.
- [20] Xie B, Zhang C, Kang K, et al. miR-599 inhibits vascular smooth muscle cells proliferation and migration by targeting TGF $\beta$ 2 [J]. *PLoS One*, 2015, 10: e0141512.
- [21] Li S, Ran Y, Zhang D, et al. microRNA-138 plays a role in hypoxic pulmonary vascular remodelling by targeting Mst1 [J]. *Biochem J*, 2013, 452: 281–291.
- [22] Choe N, Kwon JS, Yong SK, et al. The microRNA miR-34c inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal hyperplasia by targeting stem cell factor [J]. *Cell Signal*, 2015, 27: 1056–1065.
- [23] Cho JR, Lee CY, Lee J, et al. microRNA-761 inhibits angiotensin II-induced vascular smooth muscle cell proliferation and migration by targeting mammalian target of rapamycin [J]. *Clin Hemorheol Micro*, 2015, 63: 45–56.
- [24] Hu R, Pan W, Fedulov AV, et al. microRNA-10a controls airway smooth muscle cell proliferation *via* direct targeting of the PI3 kinase pathway [J]. *FASEB J*, 2014, 28: 2347–2357.
- [25] Dileepan M, Jude JA, Rao SP, et al. microRNA-708 regulates CD38 expression through signaling pathways JNK MAP kinase and PTEN/AKT in human airway smooth muscle cells [J]. *Resp Res*, 2014, 15: 1–12.
- [26] Liang KW, Yin SC, Ting CT, et al. Berberine inhibits platelet-derived growth factor-induced growth and migration partly through an AMPK-dependent pathway in vascular smooth muscle cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 590: 343–354.
- [27] Turczynska KM, Bhattacharya A, Sall 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: e65135.
- [28] Wang YS, Wang HY, Liao YC, et al. microRNA-195 regulates vascular smooth muscle cell phenotype and prevents neointimal formation [J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 95: 517–526.
- [29] Chen H, Untiveros GM, Mckee LA, et al. micro-RNA-195 and -451 regulate the LKB1/AMPK signaling axis by targeting MO25 [J]. *PLoS One*, 2012, 7: e41574.
- [30] Andrae J, Gallini R, Betsholtz C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine [J]. *Gene Dev*, 2008, 22: 1276–1312.
- [31] Davis BN, Hilyard AC, Nguyen PH, et al. Induction of microRNA-221 by platelet-derived growth factor signaling is critical for modulation of vascular smooth muscle phenotype [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284: 3728–3738.
- [32] Kim S, Kang H. miR-15b induced by platelet-derived growth factor signaling is required for vascular smooth muscle cell proliferation [J]. *BMB Rep*, 2013, 46: 550–554.
- [33] Talasila A, Yu H, Ackers-Johnson M, et al. Myocardin regulates vascular response to injury through miR-24/-29a and platelet-derived growth factor receptor-beta [J]. *Arterioscler Thromb Vas*, 2013, 33: 2355–2365.
- [34] Qian Z, Zhang L, Chen J, et al. miR-328 targeting PIM-1 inhibits proliferation and migration of pulmonary arterial smooth muscle cells in PDGF $\beta$  signaling pathway [J]. *Oncotarget*, 2016, 7: 54998–55011.
- [35] Bandara V, Michael MZ, Gleagle JM. microRNA biogenesis in hypoxia [J]. *MicroRNA*, 2017, 6: 80–96.
- [36] Shan F, Li J, Huang QY. HIF-1  $\alpha$ -induced up-regulation of miR-9 contributes to phenotypic modulation in pulmonary artery smooth muscle cells during hypoxia [J]. *J Cell Physiol*, 2014, 229: 1511–1520.
- [37] Chen L, Li YS, Cui J, et al. miR-206 controls the phenotypic modulation of pulmonary arterial smooth muscle cells induced by serum from rats with hepatopulmonary syndrome by regulating the target gene, annexin A2 [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 34: 1768–1779.
- [38] Deng B, Du J, Hu R, et al. microRNA-103/107 is involved in hypoxia-induced proliferation of pulmonary arterial smooth muscle cells by targeting HIF-1 $\beta$  [J]. *Life Sci*, 2016, 147: 117–124.
- [39] Li H, Zhao X, Shan H, et al. microRNAs in idiopathic pulmonary fibrosis: involvement in pathogenesis and potential use in diagnosis and therapeutics [J]. *Acta Pharma Sin B*, 2016, 6: 531–539.
- [40] An X, Sarmiento C, Tan T, et al. Regulation of multidrug resistance by microRNAs in anti-cancer therapy [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2017, 7: 38–51.
- [41] Bai RN, Yang QN, Ruixi Xi, et al. miR-941 as a promising biomarker for acute coronary syndrome [J]. *BMC Cardiovasc Disor*, 2017, 17: 227.
- [42] Chen W, Li S. Circulating microRNA as a novel biomarker for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease [J]. *Pediatr Cardiol*, 2017, 38: 86–94.
- [43] Kukreja RC, Yin C, Salloum FN. microRNAs: new players in cardiac injury and protection [J]. *Mol Pharmacol*, 2011, 80: 558–564.
- [44] Rupaimoole R, Slack FJ. microRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16: 203–222.