

MicroRNAs 与动脉粥样硬化

曹幸毅¹, 袁明², 夏东晖¹, 吴士文¹

[摘要] 哺乳动物细胞内 microRNAs (miRNAs) 的发现使对疾病研究的重点转向转录后调节机制方面。在心血管系统中发现多种 miRNAs 与动脉粥样硬化病的发生发展密切相关。本文从动脉粥样硬化各大学说板块的角度, 综述 miRNAs 在动脉粥样硬化发病机制中的作用和进展。

[关键词] microRNA; 动脉粥样硬化; 血管内皮细胞; 炎症; 综述

MicroRNAs and Atherosclerosis (review) CAO Xing-yi, YUAN Ming, XIA Dong-hui, et al. Department of Neurology, Chinese People's Army Police Force General Hospital, Beijing 100039, China

Abstract: The discovery of microRNAs (miRNAs) in mammalian cells has renewed the focus on posttranscriptional regulatory mechanisms during pathogenesis. The studies have showed that miRNAs play a key role in atherosclerosis development and progress, and were reviewed in this paper.

Key words: microRNA; atherosclerosis; vascular endothelial cell; inflammation; review

[中图分类号] R543.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1006-9771(2014)05-0446-05

[本文著录格式] 曹幸毅, 袁明, 夏东晖, 等. MicroRNAs 与动脉粥样硬化[J]. 中国康复理论与实践, 2014, 20(5): 446-450.

20 世纪 90 年代以前, microRNAs (miRNAs) 被认为是只在非哺乳动物物种内表现相关功能的小分子 RNAs, 一直未受到学者的广泛重视。Ambros 和他的同事们发现在秀丽隐杆线虫 (*C.elegans*) 内存在一种 lin-4 基因, 能够参与调控幼虫的生长进程, 迅速改变了之前的观点。lin-4 基因的功能是不编码蛋白, 但可生成一对小的 RNA 转录本, 在转录后水平发挥调控作用^[1]。此后在线虫内发现了另一个 miRNA, let-7^[2], 同样被证明具有转录后调节功能。至 2002 年, 哺乳动物内的 miRNAs 开始逐渐被认识, 并发现其与人类疾病发生发展相关。近几年来, 随着 miRNAs 研究的深入, 发现其在调节动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 的发生发展过程中占有重要的地位。本文从 AS 各学说出发, 就 miRNAs 在 AS 发病机制中的地位和进展进行综述。

1 miRNAs 的生物学特性

miRNAs 是生物体内长度约为 22 个核苷酸的非编码单链小分子 RNA, 通过与靶基因 mRNA 的 3' 端非编码区完全或不完整的互补结合, 导致靶 mRNA 降解或翻译抑制^[3-5]。它作为一类非编码的小分子 RNA, 参与调控 30%~50% 基因的转录和表达^[6], 影响细胞的发育、增殖、分化、生长、代谢和凋亡等。

在基因组中, miRNAs 作为初级转录本 (pri-miRNAs), 包含 5' 端帽结构和 3' 端多聚腺苷尾巴。首先, Pri-miRNAs 在细胞核内被一种名为 Drosha 的 RNA 聚合酶 III 切割, 形成长 60~70

碱基含茎环结构的 pre-miRNA。在 exportin-5 蛋白的帮助下, pre-miRNA 从细胞核转运进入细胞质, 由 Dicer 切割茎环, 形成双链小 RNA。双链 RNA 解体, 形成成熟 miRNA。成熟 miRNA 选择性结合到 RNA 诱导沉默复合体 (RNA-induced silencing complex, RISC) 装配形成 miRISC, 最后完全或不完全匹配靶基因的 3' 非翻译区 (untranslated regions, UTR), 降解靶 mRNA 或抑制靶蛋白翻译^[7]。

2 miRNAs 与 AS

AS 是心脑血管病、颈动脉病和周围血管病发生的主要原因。它是由脂质诱导的血管内皮细胞完整性破坏, 平滑肌细胞和成纤维细胞增生, 可广泛累及全身各个动脉的硬化性血管病, 严重危害人类的健康。自从 1859 年瑞典内科学家 B.W. Johansson 和病理学家 P. Nichol 最先报道冠心病以来, 已有 150 年的历史, 积累了 20 多万篇研究报告。研究者试图从不同层面解释这一疾病的发病机制, 先后出现过多种学说, 如损伤反应、炎症反应、脂质浸润、氧化应激和斑块破裂等。现在认为, AS 是一种在众多危险因素和遗传因素共同作用下, 所引起的充满脂质的多灶性、淤积性炎症免疫性疾病。miRNAs 的发现更好地诠释了 AS 的发生机制, 为这一疾病的诊治研究开辟了良好的前景。

2.1 损伤反应学说

AS 损伤反应学说是指在各种有害因素反复刺激下, 动脉

作者单位: 1. 中国人民武装警察部队总医院神经内科, 北京市 100039; 2. 中国航天员科研训练中心, 北京市 100094。作者简介: 曹幸毅 (1987-), 女, 汉族, 江苏启东市人, 硕士研究生, 主要研究方向: 脑血管病。通讯作者: 吴士文, 男, 博士, 硕士研究生导师。

内膜损伤是 AS 病发生的始动环节。当内皮损伤或剥脱后,会产生一系列反应:首先中膜平滑肌细胞介导纤维性增殖,负责修复及愈合;如果致 AS 危险因素持续存在,则会引发迁入内膜的平滑肌细胞和单核/巨噬细胞摄取血液中负荷的脂质,最后形成泡沫细胞;同时,损伤内皮导致血小板聚集,产生多种血管活性介质等。这一系列复杂的连锁反应和恶性循环促成 AS 的发生。

2.1.1 miRNAs 与内皮细胞 内皮细胞在血管发育过程中高度增殖、活跃。血管成熟后,内衬血管壁的内皮细胞转为静止,细胞与细胞之间紧密连接,构成血液和组织之间的稳定屏障,维持血管稳态。此外,内皮细胞不断感知和响应环境的变化,合成和分泌多种血管活性物质,调节血管张力,抵抗血栓形成及介导免疫应答等。

现在认为,内皮细胞损伤是 AS 发生和发展的早期事件^[8]。内皮细胞功能失调,导致内皮依赖性血管扩张,通透性增加,趋化因子和黏附分子的表达上调,内皮细胞的增殖能力下降,共同引发 AS。

Yang 等利用基因敲除技术敲除 Dicer 基因,发现小鼠胚胎在妊娠第 12.5 天和第 14.5 天死亡,其血管形成和维持受到严重影响,表明小鼠胚胎血管生成可能要通过 miRNAs 调控得以实现^[9]。在 RNA 干预内皮细胞沉默 Droscha 和 Dicer1 的模型中,内皮细胞的迁移、毛细血管出芽和管腔形成受到显著影响,进一步证实 miRNAs 与内皮细胞功能密切相关^[10-11]。Stahlhut 等在斑马鱼的发育过程中发现,miR-1、miR-206 通过直接调节肌肉中的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) A 的水平实现调控内皮细胞血管生成信号的强度^[12]。miR-126 在内皮细胞特异性表达,在新生血管和血管完整性方面扮演重要的角色。靶向敲除 miR-126 的老鼠由于血管完整性和内皮细胞增殖、迁移和血管生成功能的缺失,会出现血管渗漏、出血,甚至部分胚胎死亡;而 miR-126 促血管生成和维持的作用主要通过抑制转录因子 SPRED-1 和 PIK3R2 的表达,促进 VEGF 和成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)而发挥作用^[13]。

由内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)产生的一氧化氮在维持心血管稳态中扮演重要角色。在各种病理条件下,表达异常的 eNOS 常常会造成内皮功能失调和心血管疾病形成。Sun 等证明, eNOS 是 miR-155 的直接目标,过表达 miR-155 减少人脐静脉内皮细胞(HUVECs)的 eNOS 表达和一氧化氮产生,降低人乳动脉乙酰胆碱诱导的内皮依赖性血管舒张^[14],提示抑制 miR-155 可能是改善心血管疾病发展中血管内皮功能障碍的一种新的治疗方法。

内膜损伤也常发生于血管成形术、动脉内膜切除术和动脉移植等。Sabatell 等利用体外血管生成实验,观察到 miR-21 起着负性调节血管生成的作用,通过减少 RhoB 表达和活力,减

弱内皮细胞迁移和管腔新生^[15]。Iaconetti 等研究 miR-92a 在血管损伤后重塑的作用^[16]。5-溴脱氧尿嘧啶(5-bromouracil deoxy-riboside, BrdU)掺入和伤口愈合实验提供的证据表明,抑制 miR-92a 的功能能够增加内皮细胞的增殖和迁移;功能实验表明,它可能是通过调控血管内皮细胞 Kruppel 样因子 4(Kruppel-like factor 4, KLF4)和丝裂原活化蛋白激酶激酶 4(mitogen-activated protein kinase kinase 4, MKK4)的表达水平发挥作用;在老鼠体内注射 miR-92 拮抗剂显著增强受伤颈总动脉的再内皮化,减少动脉球囊损伤或动脉支架植入后新生内膜的形成。

总之,研究表明,miRNAs 在血管生成和内皮细胞完整性方面发挥重要作用。

2.1.2 miRNAs 与平滑肌细胞 平滑肌细胞是动脉血管中唯一的细胞成分,有收缩型和合成型两种表型。在健康成人血管内,分化的平滑肌细胞是静止的且具有收缩功能;当机体损伤时,可以通过转换表型引起细胞增殖、迁移和分泌基质,而血管平滑肌细胞的增殖和迁移会导致 AS 和新生内膜的形成。

近年来,miRNAs 已被证明与平滑肌的增殖和表型转化的调控密切相关。miR-143/145 是丰富表达于平滑肌细胞的两个高度保守的 miRNA 编码的双顺反子基因簇,通过一些转录因子如血清反应因子、共激活因子、心肌素和心肌素相关转录因子等,对平滑肌细胞的分化起到至关重要的作用^[17-18]。miR-145 还可以通过增加收缩蛋白的表达,使各种非平滑肌类细胞转变成平滑肌类细胞,这可能因为 miR-145 可直接刺激心肌素的翻译或抑制心肌素的抑制因子 KLF4 和 KLF5 的转录^[19-20]。动物实验表明,miR-143/145 缺陷老鼠,中间层动脉平滑肌较薄,部分去分化,严重干扰平滑肌的稳态^[18,21-22]。

miR-195 也大量表达于血管平滑肌细胞。Wang 等在细胞实验中发现,miR-195 可以抑制平滑肌细胞的增殖和迁移,同时减少白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6 和 IL-8 等炎症因子的合成^[23]。此外,Yu 等研究表明,转染 Let-7d 的血管平滑肌细胞表达 KRAS 蛋白低下,细胞增长减慢,大部分细胞停滞于生长周期的 G1 期^[24]。miR-1/133、miR-24、miR-26a、miR-208 和 miR-155 等都有报道与平滑肌细胞调控有关。

2.1.3 miRNAs 与单核、巨噬细胞 巨噬细胞在 AS 发病中也起着关键作用。在 AS 发生早期,巨噬细胞的清道夫作用可以清除内膜中致动脉粥样病变的脂蛋白;但负荷过度导致细胞内脂质积聚、泡沫细胞形成,促使炎症反应发生。miRNAs 通过调节关键转录因子的信号途径调控巨噬细胞的分化和活力。

miR-155 特异性表达于 AS 斑块处和巨噬细胞。沉默内源性 miR-155 后,发现巨噬细胞脂质摄取能力显著增加,清道夫受体表达上调,并促进 IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 等趋化因子的释放^[25]。Noels 等发现,在 AS 伤口处的巨噬细胞缺乏 miR-155,减少招募单核细胞至动脉粥

样斑块处的趋化因子 CCL2 的表达;并且可以直接抑制转录因子 Bcl-6 的表达,减轻促炎症因子核因子- κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B)信号途径^[26]。近来,通过细菌脂多糖刺激 Toll 样受体(TLR)信号途径,可促进巨噬细胞内脂质积聚,泡沫细胞形成。一些 miRNAs 可调控 TLR 信号途径,如 miR-146a 靶向 TLR4 抑制脂质积聚和炎症反应,而 miR-147 则为负性调控^[27]。

2.2 炎症反应学说

Ross 在损伤-反应假说的基础上指出,AS 是一种血管壁的慢性炎症反应,在其全过程中,不论局部还是全身都表现出炎症所有的基本特征。高胆固醇血症、氧化型低密度脂蛋白、高血压、糖尿病等各种危险因素长时间反复作用于血管壁,通过炎性介质的分泌、炎性细胞的活化,促使 AS 形成。通常,静止状态下的内皮细胞不表达黏附分子,但是一些细胞因子使得内皮细胞活化后可表达血管细胞黏附分子(vascular cell adhesion molecule, VCAM),介导白细胞黏附。内皮细胞表达的 miR-126 能够抑制 VCAM-1 的表达,减少白细胞黏附于内皮细胞,减轻血管炎症^[28]。Zhou 等通过振动剪切应力诱导 miR-21 过表达,发现 miR-21 也能增加 VCAM-1、单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)等黏附分子的表达,促进单核细胞与内皮细胞之间的黏附^[29]。在主动脉弓等 AS 易发地带,发现内皮细胞源性的 miR-10a 表达低下,而其靶基因 HOXA1 的表达上调;通过内皮细胞转录组基因芯片分析,发现敲除 miR-10a 的原代人主动脉内皮细胞表现出 NF- κ B 介导的炎症过程,并且观察到一些炎症生物标记 MCP-1、IL-6、IL-8 等增加^[30]。miR-181b 调节内皮细胞激活 NF- κ B 介导的血管炎症反应,过表达 miR-181b 抑制 NF- κ B 结合蛋白 importin- α 3 和一系列 NF- κ B 应答基因,如 VCAM-1 和 E-选择素^[31]。miR-155 作为负反馈环路的一部分,下调炎症性细胞因子的产生,减少 AS 进展。还发现 miR-155 介导的炎症反应和有丝分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)相关,主要靶向针对 MAPK-10^[32]。

IL-10 是一种强有效的抗炎分子。有研究证明 IL-10 依赖的 miR-187 直接针对 TNF- α mRNA 的稳定性和翻译,并且通过调控 IkB ζ 间接减少 IL-6 和 IL-12p40 的转录表达^[33]。

2.3 氧化应激学说

氧化应激学说是 AS 形成学说中的重要部分。当机体遭受各种有害刺激时,体内或细胞内活性氧(ROS)的产生与抗氧化之间失衡,从而导致组织损伤。活性氧水平升高可直接使低密度脂蛋白(LDL)氧化成氧化低密度脂蛋白(oxLDL)。而 oxLDL 被视为 AS 形成和发展过程中的一个重要风险因素,它可以引起动脉壁内皮细胞、巨噬细胞、树突细胞及平滑肌细胞的一系列致 AS 级联反应。

Qin 等研究了 oxLDL 刺激后 miRNAs 与内皮细胞凋亡之间的关系,发现 miR-365 的一个靶基因为抗凋亡蛋白 Bcl-2, 转染

miR-365 抑制剂的细胞显示 Bcl-2 mRNA 和蛋白水平上调,细胞凋亡减少^[34]。随后又发现 Let-7c 通过直接抑制 Bcl-XL 表达,调控内皮细胞活性^[35]。Ding 等利用 hsa-let-7g 预处理暴露于 ox-LDL 的血管平滑肌细胞,发现细胞内活性氧产生减少,细胞自噬和凋亡下降;在高脂饮食大鼠的主动脉节段处也得到相同的结果^[36]。

2.4 脂质浸润学说

以往认为,AS 是脂肪沉积和平滑肌细胞增殖性疾病。目前则倾向于是一个动态演变的过程,此过程开始于动脉壁氧化脂质的积累和内皮功能的失调。脂质累积部位集聚的单核细胞对氧化脂质的摄取,加速了单核细胞向巨噬细胞的转变,也加速了充满脂质的泡沫细胞形成,久之形成病变核心。LDL、脂蛋白(LP)、甘油三酯(TG)和高密度脂蛋白(HDL)是最早确定的与 AS 发生过程相关的危险因素。

脂蛋白脂肪酶(LPL)是一种参与甘油三酯水解的限速酶,巨噬细胞源性 LPL 显示能促进 AS 进展。miR-467b 能够调节肝脏 LPL 的表达,并在肥胖小鼠脂肪变性或血脂异常方面起了重要的作用。Tian 等利用 oxLDL 处理转染了 miR-476b 类似物或抑制剂的 RAW264.7 巨噬细胞,发现 miR-467b 通过 LPL 显著减少脂质积聚和 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等的分泌^[37]。

HDL 具有防止动脉内膜脂质堆积,抑制 AS 病变形成的作用。相比 miR-33^{+/+} ApoE^{-/-}老鼠,miR-33 和 ApoE 基因都敲除的老鼠体内出现高水平循环 HDL,伴胆固醇逆转运能力提高,证明 miR-33 缺乏能升高 HDL,促进胆固醇逆转运,以清除动脉壁多余的脂质^[38]。miR-125a-5p 通过其靶目标,参与脂质代谢的氧固醇结合蛋白相关蛋白 9(oxysterol-binding protein-related protein 9, ORP9),抑制脂质单核细胞摄取脂质^[39]。miR-146a 抑制 TLR4 依赖的细胞内信号途径,减少胞内胆固醇含量、脂质摄取和炎症因子的分泌^[34]。

2.5 斑块破裂学说

AS 斑块因破裂或糜烂导致的血栓形成,是严重心脑血管事件发生的重要机制。富含脂质的核心与血流分离的纤维帽中存在缺损或裂隙,暴露斑块中致血栓性的核心。人 AS 斑块特异性表达 miRNAs,在斑块不稳定和破裂演变发展过程中发挥着至关重要的作用^[40]。Lovren 等利用慢病毒转染 miR-145 的 ApoE^{-/-}老鼠,经过 12 周西方饮食,发现其主动脉窦、升主动脉和头臂动脉等处的斑块面积显著减少;纤维帽面积和斑块胶原成分增加,坏死核心区域减少,斑块处巨噬细胞成分减少,从而稳定斑块^[41]。在 LDL 受体敲除老鼠,通过抑制 miR-33,可以发现斑块面积减少,稳定性增加,而这是由于提高了循环 HDL 水平和逆向胆固醇运输。

在纤维帽薄弱处和部分受损处含有丰富的激活的免疫细胞,产生很多炎症分子和蛋白水解酶,使斑块转变成脆弱、不稳定、易破裂的结构。miR-155 是炎症介质诱导免疫反应的中

枢调节器。虽然 miR-155 被认为是一种促炎症的小分子 RNA, 但是体外研究显示在脂质负载的细胞内发挥抗炎作用。Marjo 等通过活体骨髓移植 miR-155 缺陷到高脂血症小鼠, 证实造血不足的 miR-155 增加 AS 斑块的发展, 减少斑块的稳定性; 同时发现斑块处的炎症粒细胞增加^[42], 表明 miR-155 在高脂血症老鼠模型中扮演着抗炎、抗 AS 的作用。

3 结论

miRNAs 的研究使我们从基因调控方面更好地认识 AS 的发生与发展。miRNAs 的特点是靶向针对多个功能相关的基因或单个基因, 所以, miRNAs 是潜在的强有效的治疗工具。然而, miRNAs 在 AS 这一领域的研究还刚刚起步, 仍存在许多问题有待学者们进一步探索, 特别是筛选出干预 AS 进程和可用于治疗的 miRNAs 等。

[参考文献]

- [1] Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14* [J]. *Cell*, 1993, 75(5): 843-854.
- [2] Reinhart BJ, Slack FJ, Basson M, et al. The 21-nucleotide *let-7* RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Nature*, 2000, 403(6772): 901-906.
- [3] Lytle JR, Yario TA, Steitz JA. Target mRNAs are repressed as efficiently by microRNA-binding sites in the 5'UTR as in the 3'UTR [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(23): 9667-9672.
- [4] Rigoutsos I. New tricks for animal microRNAs: targeting of amino acid coding regions at conserved and nonconserved sites [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(8): 3245-3248.
- [5] Weber C, Schober A, Zernecke A. MicroRNAs in arterial remodelling, inflammation and atherosclerosis [J]. *Curr Drug Targets*, 2010, 11(8): 950-956.
- [6] Griffiths-Jones S, Saini HK, van Dongen S, et al. MiRBase: tools for microRNA genomics [J]. *Nucleic Acids Res*, 2008, 36: D154-D158.
- [7] Siomi H, Siomi MC. Posttranscriptional regulation of microRNA biogenesis in animals [J]. *Mol Cell*, 2010, 38(3): 323-332.
- [8] Mano T, Masuyama T, Yamamoto K, et al. Endothelial dysfunction in the early stage of atherosclerosis precedes appearance of intimal lesions assessable with intravascular ultrasound [J]. *Am Heart J*, 1996, 131(2): 231-238.
- [9] Yang WJ, Yang DD, Na S, et al. Dicer is required for embryonic angiogenesis during mouse development [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(10): 9330-9335.
- [10] Kuehbach A, Urbich C, Zeiher AM, et al. Role of Dicer and Drosha for endothelial microRNA expression and angiogenesis [J]. *Circ Res*, 2007, 101(1): 59-68.
- [11] Suárez Y, Fernández-Hernando C, Pober JS, et al. Dicer dependent microRNAs regulate gene expression and functions in human endothelial cells [J]. *Circ Res*, 2007, 100(8): 1164-1173.
- [12] Stahlhut C, Suárez Y, Lu J, et al. MiR-1 and miR-206 regulate angiogenesis by modulating VegfA expression in zebrafish [J]. *Development*, 2012, 139(23): 4356-4364.
- [13] Wang S, Aurora AB, Johnson BA, et al. The endothelial-specific microRNA miR-126 governs vascular integrity and angiogenesis [J]. *Dev Cell*, 2008, 15(2): 261-271.
- [14] 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.
- [15] Sabatell C, Malvaux L, Bovy N, et al. MicroRNA-21 exhibits antiangiogenic function by targeting RhoB expression in endothelial cells [J]. *PloS One*, 2011, 6(2): e16979.
- [16] Iaconetti C, Polimeni A, Sorrentino S, et al. Inhibition of miR-92a increases endothelial proliferation and migration in vitro as well as reduces neointimal proliferation in vivo after vascular injury [J]. *Basic Res Cardiol*, 2012, 107(5): 296.
- [17] Cordes KR, Sheehy NT, White MP, et al. MiR-145 and miR-143 regulate smooth muscle cell fate and plasticity [J]. *Nature*, 2009, 460(7256): 705-710.
- [18] Xin M, Small EM, Sutherland LB, et al. MicroRNAs miR-143 and miR-145 modulate cytoskeletal dynamics and responsiveness of smooth muscle cells to injury [J]. *Genes Dev*, 2009, 23(18): 2166-2178.
- [19] Cheng Y, Liu X, Yang J, et al. MicroRNA-145, a novel smooth muscle cell phenotypic marker and modulator, controls vascular neointimal lesion formation [J]. *Circ Res*, 2009, 105(2): 158-166.
- [20] Yamaguchi S, Yamahara K, Homma K, et al. The role of microRNA-145 in human embryonic stem cell differentiation into vascular cells [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 219(2): 468-474.
- [21] Boettger T, Beetz N, Kostin S, et al. Acquisition of the contractile phenotype by murine arterial smooth muscle cells depends on the Mir143/145 gene cluster [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(9): 2634-2647.
- [22] Elia L, Quintavalle M, Zhang J, et al. The knockout of miR-143 and miR-145 alters smooth muscle cell maintenance and vascular homeostasis in mice: correlates with human disease [J]. *Cell Death Differ*, 2009, 16(12): 1590-1598.
- [23] 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(4): 517-526.
- [24] Yu ML, Wang JF, Wang GK, et al. Vascular smooth muscle cell proliferation is influenced by let-7d microRNA and its interaction with KRAS [J]. *Circ J*, 2011, 75(3): 703-709.
- [25] Huang RS, Hu GQ, Lin B, et al. MicroRNA-155 silencing enhances inflammatory response and lipid uptake in oxidized low-density lipoprotein-stimulated human THP-1 macrophages [J]. *J Invest Med*, 2010, 58(8): 961-967.
- [26] Nazari-Jahantigh M, Wei Y, Noels H, et al. MicroRNA-155 promotes atherosclerosis by repressing Bcl6 in macrophages [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(11): 4190-4202.
- [27] Yang K, He YS, Wang XQ, et al. MiR-146a inhibits oxidized low-density lipoprotein-induced lipid accumulation and inflammatory response via targeting toll-like receptor 4 [J]. *FEBS Lett*, 2011, 585(6): 854-860.
- [28] Harris TA, Yamakuchi M, Ferlito M, et al. Micro-126 regulates endothelial expression of vascular cell adhesion molecule 1 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(5): 1516-1521.
- [29] Zhou J, Wang KC, Wu W, et al. MicroRNA-21 targets peroxisome proliferators-activated receptor- α in an autoregulatory loop to modulate flow-induced endothelial inflammation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(25): 10355-10360.
- [30] Fang Y, Shi C, Manduchi E, et al. MicroRNA-10a regulation of proinflammatory phenotype in athero-susceptible endothelium in vivo and in vitro [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(30): 13450-13455.
- [31] Sun X, Icli B, Wara AK, et al. MicroRNA-181b regulates NF- κ B-mediated vascular inflammation [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(6): 1973-1990.
- [32] Zhu J, Chen T, Yang L, et al. Regulation of microRNA-155 in atherosclerotic inflammatory responses by targeting MAP3K10 [J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e46551.
- [33] Rossato M, Curtale G, Tamassia N, et al. IL-10-induced microRNA-187 negatively regulates TNF- α , IL-6, and IL-12p40 production in TLR4-stimulated monocytes [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(45): E3101-E3110.
- [34] Qin B, Xiao B, Liang D, et al. MicroRNAs expression in ox-LDL treated HUVECs: MiR-365 modulates apoptosis and Bcl-2 expression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 410(1): 127-133.
- [35] Qin B, Xiao B, Liang D, et al. MicroRNA let-7c inhibits Bcl-x1 expression and regulates ox-LDL-induced endothelial apoptosis [J]. *BMB Rep*, 2012, 45(8): 464-469.
- [36] Ding Z, Wang X, Schnackenberg L, et al. Regulation of autophagy and apoptosis in response to ox-LDL in vascular smooth muscle cells, and the modulatory effects of the microRNA hsa-let-7g [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(2): 1378-1385.
- [37] Tian GP, Chen WJ, He PP, et al. MicroRNA-467b targets LPL gene in RAW 264.7 macrophages and attenuates lipid accumulation and proinflammatory cytokine secretion [J]. *Biochimie*, 2012, 94(12): 2749-2755.
- [38] Horie T, Baba O, Kuwabara Y, et al. MicroRNA-33 deficiency reduces the progression of atherosclerotic plaque in ApoE $^{-/-}$ mice [J]. *J Am Heart Assoc*, 2012, 1(6): e003376.
- [39] Chen T, Huang Z, Wang L, et al. MicroRNA-125a-5p partly regulates the inflammatory response, lipid uptake, and ORP9 expression in oxLDL-stimulated monocyte/macrophage [J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 83(1): 131-139.
- [40] Cipollone F, Felicioni L, Sarzani R, et al. A unique microRNA signature associated with plaque instability in humans [J]. *Stroke*, 2011, 42(9): 2556-2563.
- [41] Lovren F, Pan Y, Quan A, et al. MicroRNA-145 targeted therapy reduces atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2012, 126(11 Suppl 1): S81-S90.
- [42] Donners MM, Wolfs IM, Stöger LJ, et al. Hematopoietic miR155 deficiency enhances atherosclerosis and decreases plaque stability in hyperlipidemic mice [J]. *PloS One*, 2012, 7(4): e35877.

(收稿日期:2013-10-19 修回日期:2013-11-20)