

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.24.042

非编码 RNA 与胸主动脉瘤的研究进展*

姜宏雪 王国坤[△] 刘洋 徐志云

(海军军医大学附属长海医院心血管外科 上海 200433)

摘要:非编码 RNA 是一类缺乏编码蛋白能力的 RNA,在机体发育和疾病发生发展过程中发挥着复杂而精确的调控功能。目前认为胸主动脉瘤(Thoracic aortic aneurysm, TAA)的发病涉及遗传因素、动脉内血流动力学变化、透壁炎症反应及细胞外基质降解和重构等。研究发现胸主动脉瘤病理进展过程中,易累及主动脉中膜平滑肌细胞,从而发生平滑肌细胞的丢失以及表型转化,而这些改变受到众多非编码 RNA 的调节。因此本文针对非编码 RNA 与胸主动脉瘤发病机制的密切关联做详细阐述。

关键词:非编码 RNA;胸主动脉瘤;平滑肌细胞;表型转化

中图分类号:R732.21 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)24-4798-03

Progress of non-coding RNA in the Pathogenesis of Thoracic Aortic Aneurysm*

JIANG Hong-xue, WANG Guo-kun[△], LIU Yang, XU Zhi-yun

(Department of Cardiovascular Surgery, Changhai Hospital, Naval Medical University, Shanghai, 200433, China)

ABSTRACT: Non-coding RNA is a variety of RNA lacking the ability to encode proteins, and it plays a complex and precise regulatory function in the organic development and process of the disease. The pathogenesis of thoracic aortic aneurysm (TAA) is very complex, involving genetic factors, arterial hemodynamic changes, transmural inflammatory response, and extracellular matrix degradation and remodeling. Studies have found that the aortic smooth muscle cells are easily involved during the progression of TAA, resulting in the loss of smooth muscle cell and phenotypic transformation, and numerous non-coding RNAs regulated these pathological changes. This review elaborates the regulation effect of non-coding RNA in the pathogenesis of thoracic aortic aneurysm.

Key words: Noncoding RNAs; Thoracic aortic aneurysm; Smooth muscle cell; Phenotypic transformation

Chinese Library Classification(CLC): R732.21 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)24-4798-03

前言

胸主动脉瘤(Thoracic aortic aneurysm, TAA)是一种凶险的有夹层或破裂风险的大血管疾病,具有潜伏性强,预后差,术后并发症多等特点,也是临床死亡率很高的一种疾病^[1]。TAA 的病理生理学特点涉及细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)的降解,和血管平滑肌细胞的丢失及表型转化^[2]。TAA 的发病过程复杂,涉及基因突变,血流动力学,透壁炎症反应等。研究发现主动脉中膜平滑肌细胞的表型转化是 TAA 发病的重要原因。在病理条件下,平滑肌细胞表型由收缩型向合成型过度转变,破坏了细胞增殖和凋亡的相对平衡,血管壁发生病理性重构^[3]。多种因素参与胸主动脉的发生发展过程,而非编码 RNA 在其中发挥重要作用也是当前研究的热点。

非编码 RNA 是缺乏蛋白质编码潜力的 RNA 分子,目前微小 RNA (microRNA, miRNA) 和长链非编码 RNA (Long non-coding RNA, lncRNA) 在基因表达调控研究方面较为广泛。miRNA 长度约为 20-30 bp,通过调控靶基因产生相应生物学改变;lncRNA 长度超过 200 bp,调控机制复杂,可作用于靶基因或竞争性结合 miRNA 进而发挥生物学作用。近期研究表

明,miRNA 和 lncRNA 可通过多种途径参与胸主动脉瘤发生、发展过程的调节。本文将针对 miRNA 和 lncRNA 在 TAA 疾病进展中的作用进行综述。

1 MiRNA 与 TAA

1.1 MiR-29 家族

miRNA 是一类存在于真核细胞中的短链非编码 RNA,主要通过调控下游靶基因表达发挥生物学作用。目前相关研究报道了 miRNA 表达水平与 TAA 之间的某些关联。研究发现,与健康对照组相比,TAA 患者的主动脉血管壁组织中众多 miRNA 的表达水平出现了异常,如 miR-22、miR-29a、miR-133a/b 等表达下调,而 miR-21、miR-183、miR-30 等表达上调。提示这些差异表达的 miRNA 可能参与 TAA 的发病。

MiR-29 家族包含 miR-29a/b/c 三个成员^[4]。相较于内皮细胞和单核细胞,miR-29b 在血管平滑肌细胞中表达明显升高。另外,与健康对照组相比,TAA 患者主动脉组织中 miR-29b 表达上调,而 miR-29a 和 miR-29c 表达无明显改变^[5]。也有研究中证实 TAA 患者的 miR-29a 表达明显下降^[6]。

miR-29b 可以抑制血管平滑肌细胞的迁移^[7]。miR-29b 可编

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81873524)

作者简介:姜宏雪(1992-),博士研究生,主要研究方向:心血管疾病发病机制和诊治,电话:021-31161770,E-mail:18524112979@163.com

[△] 通讯作者:王国坤,电话:021-3116170,E-mail:dearwgk@163.com

(收稿日期:2021-02-23 接受日期:2021-03-18)

钙抗细胞凋亡蛋白 MCL1,同时调控靶基因 KLF4(可由 Sp1 激活),进而参与到血管平滑肌细胞的增殖、迁移和表型转化的过程。MiR-29 家族成员下调靶基因抑制了 ECM 蛋白的表达,如胶原蛋白^[6]。这些研究表明 miR-29b 通过调节血管平滑肌细胞的表型转化和 ECM 的合成。

1.2 MiR-143/145 家族

MiR-143 和 miR-145 来源于由同一种双顺反子前体^[9]。与健康对照组相比,两种 miRNA 在动脉瘤患者中表达均上调^[9]。一项研究显示,相较于健康对照组,TAA 组织中 miR-145 表达上调,并与胶原蛋白 III 水平和主动脉直径成正相关^[10]。另一项不同的研究结果提示,两种 miRNA 在动脉瘤患者中表达均下调,这些差异可能归因于技术偏差,患者队列之间的差异以及疾病病因的不同^[11]。

Elia L 的研究表明,miR-143 和 miR-145 在小鼠主动脉组织中表达丰富,明显高于其他组织。另外 miR-143/145 敲除的小鼠主动脉中膜厚度减少,血管平滑肌细胞分化和迁移明显减少^[11]。在体外,miR-145 可作为血管平滑肌细胞表型的分子标志物。MiR-143/145 促进了血管平滑肌细胞的增殖,减少其分化,在血管平滑肌细胞表型转化中起重要作用。此外,miR-143/145 上调增加了血管平滑肌细胞收缩型标志物的表达^[12]。而 miR-145 通过调节 TGF- β 途径,以及作用于靶基因 KLF4 和 KLF5,进而影响血管平滑肌细胞的增殖和迁移^[8,10]。

1.3 其他 MicroRNAs

MiR-133 抑制 Sp1 (Sp1 激活 KLF462),促使血管平滑肌细胞维持分化状态。MiR-133 抑制 acta2 和 srf 表达,而 myh11 表达增加,进而抑制血管平滑肌细胞迁移^[13]。MiR-663 诱导血管平滑肌细胞分化标志物(acta2,myh11)的表达,并减少血管平滑肌细胞迁移^[14]。MiR-638 抑制血管平滑肌细胞增殖和迁移^[15]。

MiR-221 和 miR-222 是序列相同的紧密联系的同源 miRNA。他们通过调节靶基因 p27(Kip1),p57(Kip2)和 c-Kit 在血管平滑肌细胞中高度表达,并诱导平滑肌细胞增殖、迁移,以及抑制凋亡^[16]。miR-146a 和 miR-155 诱导血管平滑肌细胞迁移,抑制细胞凋亡^[17]。miR-181b 通过 PI3K 和 MAPK 途径诱导增殖和迁移^[18]。miR-21 在血管平滑肌细胞表型转换中的具体机制尚未清楚,但可以抑制增殖^[19]。同样,miR-24 抑制血管平滑肌细胞增殖和迁移,抑制了血管平滑肌细胞收缩基因的表达^[20]。

2 LncRNAs 与 TAA

2.1 MALAT1

LncRNAs 基因调控的机制比 miRNA 更复杂,更多样化。LncRNA 可以作为信号分子,引导物,支架或增强子发挥相关生物学调控。一些 LncRNA 通过引导或募集蛋白质复合物启动转录从而进行基因调控。LncRNA 可以阻止 miRNA 与靶基因的结合;LncRNAs 还可以与其他基因或 RNA 转录物竞争,充当竞争性内源 RNA^[2]。一些研究已经阐述了 LncRNAs 和 TAA 之间的关联。Loeys-Dietz 综合征患者主动脉组织和血清中的 LncRNA AK056155 的水平明显上调,这些病人最终进展为 TAA,因此考虑 TAA 和 LncRNA AK056155 相关,然而纳入的 Loeys-Dietz 综合征的患者也伴随主动脉夹层,因此无法直接评估 TAA 和 LncRNA AK056155 的直接关系^[21]。

最新研究表明,MALAT1 在胸主动脉瘤患者中表达明显高于健康人,具体机制与主动脉中膜平滑肌细胞的表型转化有

关,其中涉及平滑肌细胞收缩基因表达减少^[22]。Cardenas 等利用马凡综合征的小鼠模型敲除 MALAT1,发现敲除了 MALAT1 的小鼠动脉瘤形成受到抑制,具体机制与平滑肌细胞收缩基因表达增加,弹性蛋白、MMP 及 TGF- β 信号通路表达减少,以及平滑肌细胞增生有关^[23]。

MALAT1 在胸主动脉瘤患者中上调的具体机制尚不清楚,可能与缺氧、p53 突变及相关 miRNA 磷酸化有关^[22]。另外研究支持敲除了 MALAT1 的小鼠模型,平滑肌细胞增殖和迁移明显,因此 MALAT1 与平滑肌细胞的内稳态有密切关系^[24]。

2.2 GAS5

Wang 等的研究表明,GAS5 在动脉瘤平滑肌细胞中表达下降,而缺乏 lncRNA GAS5 的小鼠主动脉介质增厚明显^[25]。另外在血管平滑肌细胞中,GAS5 下调明显,促进了血管平滑肌细胞增殖,并促进了血管平滑肌细胞的表型转化。有趣的是,GAS5 可以作为旁分泌物发挥作用,因为在过表达 GAS5 的内皮细胞的培养基中,血管平滑肌细胞增殖和迁移明显减少^[25]。

2.3 其他 lncRNA

敲除了 lncRNA RNCR3 的小鼠血管平滑肌细胞的增殖明显减少,这种作用归因于敲除 lncRNA RNCR3 后,竞争性的 miR-185-5p 对靶基因的调控^[26]。体外实验表明,与 miRNA 一样,lncRNA 影响血管平滑肌细胞的增殖和迁移。lncRNA ANRIL 可上调 eln 和 col3a1,从而诱导平滑肌细胞增殖^[27]。MEG3 减少了血管平滑肌细胞的增殖,增加了迁移,并伴有 p53 和 MMP2 的过表达^[28]。H19 在 miR-675 的调控下诱导血管平滑肌细胞增殖^[29]。LincRNA-P21 通过激活 p53 抑制血管平滑肌细胞的增殖和凋亡^[30]。SENCR 在血管平滑肌细胞中高度表达,其下调抑制了血管平滑肌细胞标志物的表达,增加了细胞迁移^[31]。

3 LncRNA-miRNA 的作用机制与 TAA

LncRNA 与 miRNA 之间存在紧密的相互调控关系,lncRNA 作为竞争性的细胞内源 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA),参与 miRNA 对其靶基因的调控;另一方面,miRNA 可以诱导 lncRNA 的降解,从而参与 lncRNA 的调控进程^[32]。目前,由于 lncRNA 的具体功能和机制尚未深入,在 TAA 发病机制的研究中,lncRNA-miRNA 的调控机制主要都围绕 ceRNA 展开。研究显示,lncRNA MIAT 作为 miR-145 的 ceRNA,参与 PI3K-Akt 信号通路的调节,增强血管平滑肌细胞的生长活力,且抑制其凋亡,从而参与胸主动脉疾病的发生发展^[33]。LncRNA Xist 作为 miR-29b 的海绵体,降低了 miR-29b 对编码靶基因的表达抑制作用,进而诱导平滑肌细胞的凋亡和 TAA 的病程^[34]。根据 lncRNA 在其它疾病中的机制研究,lncRNA 可能通过:(1)作用于编码基因的启动子区;(2)介导染色质重构及组蛋白修饰;(3)与编码基因转录本互补结合,干扰 mRNA 剪切;(4)与靶蛋白结合,干扰其活性;(5)与蛋白形成核酸蛋白复合体,等方式参与细胞进程的调节^[35]。随着非编码 RNA 在 TAA 发病中的研究深入,LncRNA-miRNA 的作用机制也将更加详尽。

4 小结与展望

非编码 RNAs 通过调控平滑肌细胞的表型转化在 TAA 的发生、发展过程中起着重要的作用,然而某些非编码 RNAs 的具体作用机制尚未阐述清楚。由于 miRNA 和 lncRNA 还稳定存在于血液中,因此两者有望作为分子标志物,从而检测患病

血管壁稳定性和破裂倾向。总之对于 TAA 的非编码 RNAs 的各项机制研究,有望在未来提供更新型有效的诊断和防治方法。

参考文献(References)

- [1] Thakker PD, Braverman AC. Cardiogenetics: genetic testing in the diagnosis and management of patients with aortic disease [J]. *Heart*, 2021, 107(8): 619-626
- [2] Malecki C, Hambly BD, Jeremy RW, et al. The role of inflammation and myeloperoxidase-related oxidative stress in the pathogenesis of genetically triggered thoracic aortic aneurysms [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7678
- [3] Fletcher AJ, Syed MJB, Aitman TJ, et al. Inherited Thoracic Aortic Disease: New Insights and Translational Targets [J]. *Circulation*, 2020, 141(19): 1570-1587
- [4] Li C, Wang N, Rao P, et al. Role of the microRNA-29 family in myocardial fibrosis[J]. *J Physiol Biochem*, 2021, 77(3): 365-376
- [5] Chen KC, Wang YS, Hu CY, et al. OxLDL up-regulates microRNA-29b, leading to epigenetic modifications of MMP-2/MMP-9 genes: a novel mechanism for cardiovascular diseases [J]. *Faseb J*, 2011, 25(5): 1718-1728
- [6] Jones JA, Stroud RE, O'Quinn EC, et al. Selective microRNA suppression in human thoracic aneurysms: relationship of miR-29a to aortic size and proteolytic induction [J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2011, 4(6): 605-613
- [7] Ma Q, Zhang J, Zhang M, et al. MicroRNA-29b targeting of cell division cycle 7-related protein kinase (CDC7) regulated vascular smooth muscle cell (VSMC) proliferation and migration[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(22): 1496
- [8] Vacante F, Denby L, Sluimer JC, et al. The function of miR-143, miR-145 and the MiR-143 host gene in cardiovascular development and disease[J]. *Vascul Pharmacol*, 2019, 112: 24-30
- [9] D'Amico F, Doldo E, Pisano C, et al. Specific mirna and gene deregulation characterize the increased angiogenic remodeling of thoracic aneurysmatic aortopathy in marfan syndrome [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18): 6886
- [10] Pei H, Tian C, Sun X, et al. Overexpression of MicroRNA-145 Promotes Ascending Aortic Aneurysm Media Remodeling through TGF-beta1[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2015, 49(1): 52-59
- [11] Elia L, Quintavalle M, Zhang J, et al. The knockout of miR-143 and -145 alters smooth muscle cell maintenance and vascular homeostasis in mice: correlates with human disease[J]. *Cell Death Differ*, 2009, 16(12): 1590-1598
- [12] Xu J, Yan S, Tan H, et al. The miR-143/145 cluster reverses the regulation effect of KLF5 in smooth muscle cells with proliferation and contractility in intracranial aneurysm[J]. *Gene*, 2018, 679: 266-273
- [13] 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(8): 880-893
- [14] Li P, Zhu N, Yi B, et al. MicroRNA-663 regulates human vascular smooth muscle cell phenotypic switch and vascular neointimal formation[J]. *Circ Res*, 2013, 113(10): 1117-1127
- [15] Li P, Liu Y, Yi B, et al. MicroRNA-638 is highly expressed in human vascular smooth muscle cells and inhibits PDGF-BB-induced cell proliferation and migration through targeting orphan nuclear receptor NOR1[J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 99(1): 185-193
- [16] Liu X, Cheng Y, Yang J, et al. Cell-specific effects of miR-221/222 in vessels: molecular mechanism and therapeutic application [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 52(1): 245-255
- [17] Dong S, Xiong W, Yuan J, et al. MiRNA-146a regulates the maturation and differentiation of vascular smooth muscle cells by targeting NF-kappaB expression[J]. *Mol Med Rep*, 2013, 8(2): 407-412
- [18] 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(9): 10375-10384
- [19] Dai B, Wang F, Nie X, et al. The Cell Type-Specific Functions of miR-21 in Cardiovascular Diseases[J]. *Front Genet*, 2020, 11: 563166
- [20] Yang J, Chen L, Ding J, et al. MicroRNA-24 inhibits high glucose-induced vascular smooth muscle cell proliferation and migration by targeting HMGB1[J]. *Gene*, 2016, 586(2): 268-273
- [21] Yu B, Liu L, Sun H, et al. Long noncoding RNA AK056155 involved in the development of Loey's-Dietz syndrome through AKT/PI3K signaling pathway[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(9): 10768-10775
- [22] Simion V, Haemmig S, Feinberg MW. LncRNAs in vascular biology and disease[J]. *Vascul Pharmacol*, 2019, 114: 145-156
- [23] Lino Cardenas CL, Kessinger CW, Cheng Y, et al. An HDAC9-MALAT1-BRG1 complex mediates smooth muscle dysfunction in thoracic aortic aneurysm[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1009
- [24] Yu CK, Xu T, Assoian RK, et al. Mining the Stiffness-Sensitive Transcriptome in Human Vascular Smooth Muscle Cells Identifies Long Noncoding RNA Stiffness Regulators [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(1): 164-173
- [25] Wang YN, Shan K, Yao MD, et al. Long Noncoding RNA-GAS5: A Novel Regulator of Hypertension-Induced Vascular Remodeling [J]. *Hypertension*, 2016, 68(3): 736-748
- [26] Shan K, Jiang Q, Wang XQ, et al. Role of long non-coding RNA-RNCR3 in atherosclerosis-related vascular dysfunction [J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(6): e2248
- [27] Congrains A, Kamide K, Katsuya T, et al. CVD-associated non-coding RNA, ANRIL, modulates expression of atherogenic pathways in VSMC[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 419(4): 612-616
- [28] Liu W, Liu X, Luo M, et al. dNK derived IFN-gamma mediates VSMC migration and apoptosis via the induction of LncRNA MEG3: A role in uterovascular transformation[J]. *Placenta*, 2017, 50: 32-39
- [29] Lv J, Wang L, Zhang J, et al. Long noncoding RNA H19-derived miR-675 aggravates restenosis by targeting PTEN [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 497(4): 1154-1161
- [30] Wu G, Cai J, Han Y, et al. LincRNA-p21 regulates neointima formation, vascular smooth muscle cell proliferation, apoptosis, and atherosclerosis by enhancing p53 activity [J]. *Circulation*, 2014, 130(17): 1452-1465
- [31] Bell RD, Long X, Lin M, et al. Identification and initial functional characterization of a human vascular cell-enriched long noncoding RNA[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(6): 1249-1259
- [32] Ala U. Competing endogenous RNAs and cancer: How coding and non-coding molecules cross-talk can impinge on disease [J]. *Int J Biochem Cell Biol*. 2021, 130: 105874
- [33] Chen S, Chen H, Yu C, et al. Long noncoding RNA myocardial infarction associated transcript promotes the development of thoracic aortic by targeting microRNA-145 via the PI3K/Akt signaling pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(9): 14405-14413
- [34] Liang K, Cui M, Fu X, et al. LncRNA Xist induces arterial smooth muscle cell apoptosis in thoracic aortic aneurysm through miR-29b-3p/Eln pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 137: 111163
- [35] Gao N, Li Y, Li J, et al. Long non-coding RNAs: the regulatory mechanisms, research strategies, and future directions in cancers[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 598817