

文章编号: 1004-0374(2010)07-0661-07

# microRNA: 心血管发育及疾病中的重要调控因子

李青, 荆清\*

(中国科学院上海生命科学研究院健康科学研究所, 上海 200025)

**摘要:** 心脏是哺乳动物在胚胎发育时期最早形成的器官, 心血管系统的正常发育及功能维持受到精确的调控。近年来, 心血管疾病已成为危害人类生命的首要杀手之一, 因此, 对心血管的发育及疾病发生的机制研究一直是生命科学研究的热点问题。microRNA (miRNA) 是一类长约18~25 nt的单链非编码小RNA, 主要通过结合于靶基因的3'非翻译区抑制靶基因的翻译或导致mRNA降解, 从而抑制靶基因的表达。miRNA在许多生物学过程中发挥重要的调控作用, 如细胞增殖、分化、凋亡、癌症发生等。最近研究表明, miRNA也参与调控心血管系统的发育和疾病发生过程。在此, 该文对miRNA在心血管系统发育和疾病中的作用做一综述。

**关键词:** miRNA; 心脏发育; 血管新生; 心血管疾病

**中图分类号:** Q522; R543 **文献标识码:** A

## MicroRNA: important regulator in cardiovascular development and diseases

LI Qing, JING Qing\*

(Institute of Health Sciences, Shanghai Institutes for Biological Sciences,  
Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200025, China)

**Abstract** Heart is the first organ formed during the embryonic development of the mammalian organism. The development and function maintenance of the cardiovascular system is under precise control. Recently, the cardiovascular diseases have been the primary cause of morbidity and mortality. Therefore, much effort is made to understand the development and pathology of the cardiovascular system. MicroRNA (miRNA) is recently discovered single-stranded small non-coding RNA ranging in size from 18 to 25 nt. MiRNA binds to the 3' untranslated region of the target mRNAs and negatively regulates the expression of the targets by translational inhibition or mRNA cleavage. It is reported that miRNAs are involved in many biological processes including cell proliferation, differentiation, apoptosis and carcinogenesis. Current studies indicate that miRNA also participates in cardiovascular biology. Here, we summarized the function of the miRNAs in the development and the pathology of the cardiovascular system.

**Key words:** miRNA; cardiac development; vasculogenesis; cardiovascular diseases

microRNA (miRNA) 是一类在进化上高度保守的单链非编码小RNA, 长18~25个核苷酸, 主要通过碱基互补配对原则结合于靶基因的3'非翻译区(3' UTR), 从而抑制靶基因的表达<sup>[1,2]</sup>。自从调控线虫发育的两个miRNA lin-4和let-7被发现后<sup>[3-5]</sup>, 对miRNA的研究迅速成为生命科学研究的热点。随后, 大量的miRNA在植物、线虫、果蝇以及哺乳

收稿日期: 2010-05-06

基金项目: 国家重点基础研究发展计划("973"项目)(2005CB724602, 2007CB947002); 中国科学院重要方向性项目(KSCX2-YW-R-096, KSCX2-YW-R-233, KSCX1-YW-R-64); 国家自然科学基金项目(30770457, 30828006, 30670437); 浦江人才计划(05PJ14105)

\*通讯作者 E-mail: qjing@sibs.ac.cn

动物组织和细胞中被克隆或通过生物信息学手段预测出来。每个 miRNA 都可以调控上百个基因的表达。据推测,人类基因组上约有三分之一的基因都受到 miRNA 的调控。对 miRNA 的功能研究发现,miRNA 参与了包括细胞增殖、分化、凋亡、癌症发生等各种生理病理过程。近年来,miRNA 在心血管领域的重要作用也逐渐被阐明。本文就 miRNA 在心血管系统发育和疾病中的功能研究进展做一综述。

## 1 miRNA 的产生及作用机制

大多数 miRNA 首先由 RNA 聚合酶 II 转录产生具有 5' 帽子和 3' 多聚腺苷酸的长片断初级转录本,即 pri-miRNA。其中包含 miRNA 成熟体的序列形成茎环结构。在核内,茎环结构被 Drosha-DGCR8 复合体识别,pri-miRNA 被剪接成长约 70 bp 的具有发卡结构的 miRNA 前体,即 pre-miRNA。随后,pre-miRNA 被 Ran-GTP/Exportin 5 转运出核。在胞浆,pre-miRNA 被另一个 RNase III Dicer 剪切形成双链 miRNA,其中一条链装配入 RNA 诱导的沉默复合体(RISC)成为有功能的 miRNA,另外一条链则被降解<sup>[1]</sup>。也有少数双链 miRNA 的两条链都可以进入 RISC 发挥重要的生物学功能<sup>[6,7]</sup>。有功能的 miRNA 通过碱基互补配对原则结合于靶基因的 3' UTR,导致靶基因翻译抑制或者 mRNA 降解。当 miRNA 与靶基因 3' UTR 的结合位点完全匹配时可导致靶 mRNA 的降解,这种情况多见于植物及斑马鱼 miRNA 对靶基因的调控。对于哺乳动物,大多数 miRNA 与靶基因的结合为不完全配对,miRNA 的 5' 端第 2~8 位被称为“种子序列(seed sequence)”的碱基序列在靶基因的特异识别中起关键作用。当 miRNA 与靶基因不完全配对时并不影响 mRNA 的表达水平,主要引起 mRNA 翻译抑制,从而实现对靶基因的转录后调控。

miRNA 的功能主要通过调控其靶基因的表达来实现,并且一个 miRNA 通常可以调控多个靶基因,因此寻找并验证靶基因是阐明 miRNA 功能的一个重要方面。目前已开发出多种生物信息学分析软件可以预测 miRNA 的潜在靶基因,然而仅有少数一些靶基因被验证。

## 2 miRNA 在心血管系统发育中的作用

miRNA 的表达具有严格的时间特异性和组织特异性,心血管系统有其特异的 miRNA 表达谱<sup>[8]</sup>。目

前,研究发现一些表达于心血管的 miRNA 参与心血管系统的发育及疾病发生过程,并通过体内体外实验确认了部分靶基因,为 miRNA 的功能提供了可能的分子机制。这些研究为心血管领域的研究打开了一扇新的大门。

### 2.1 miRNA 与心脏发育

心脏是哺乳动物在胚胎发育时期最早形成的器官,其发育受到精确的时空调控。miRNA 作为一种新的基因调控因子,在心脏的发育过程中发挥了非常重要的作用。最近的研究表明,多种 miRNA 在心脏表达,其中部分特异表达于肌组织,包括 miR-1、miR-133<sup>[9,10]</sup>,miR-208<sup>[11]</sup>则特异的表达于心脏。这些 miRNA 表达的异常可导致心脏发育缺陷。利用心肌特异的启动子 Nkx2.5 操纵的 Cre 重组酶诱导心肌特异敲除 Dicer(miRNA 成熟所需的关键酶)的小鼠胚胎致死,并具有心脏形态发育缺陷<sup>[12]</sup>。而利用  $\alpha$ -MHC 启动子控制的 Cre 重组酶在出生后的小鼠心脏诱导条件性敲除 Dicer 并不影响心脏房室建成,但这些小鼠的心脏收缩蛋白表达异常,肌纤维排布紊乱,并伴随心功能下降,很快发展为扩张性心脏病及心衰<sup>[13]</sup>。这些研究说明,整体水平的 miRNA 表达异常会影响心脏的正常发育。最近对单个 miRNA 的过表达或者敲除试验证明部分单个 miRNA 对心脏的发育和功能具有重要的作用。

#### 2.1.1 miR-1/miR-133 调控心脏发育

miR-1 和 miR-133 是一对高度保守的特异表达于肌组织的 miRNA<sup>[9,10]</sup>,在人和小鼠中 miR-1 和 miR-133 来源于相同的转录本,其表达受到 SRF、MEF2 和 MyoD 等转录因子的调控<sup>[14]</sup>。在发育过程中 miR-1 和 miR-133 通过调控不同的靶基因调控了心脏发育的诸多方面。

在胚胎干细胞命运决定早期,miR-1 和 miR-133 在干细胞向心肌前体细胞分化过程中发挥相反的作用<sup>[15]</sup>。miR-1 促进干细胞向心肌前体细胞分化,而 miR-133 则抑制该分化过程。miR-1 对干细胞向心肌前体细胞分化的促进作用可能是部分地通过抑制靶基因 *Dll-1* (*notch ligand delta-like 1*) 的表达而实现的。

在调控心肌细胞的增殖和分化方面,miR-1 和 miR-133 相互协调。miR-1 通过抑制靶基因 *Hand2* 的表达,抑制心肌细胞增殖,促进细胞分化。在心脏特异过表达 miR-1 可导致增殖中的心室肌细胞减少,大量未成熟细胞停止分裂<sup>[10]</sup>。miR-1-2 敲除的小鼠 miR-1 的表达水平降至正常水平的 50%,该小

鼠表现出明显的室间隔发育缺陷, 心脏功能失调, 心脏中聚集了过度增殖的心肌细胞<sup>[12]</sup>。miR-133 敲除的小鼠与 miR-1-2 敲除的小鼠表型类似, 室间隔发育异常, 并出现大量增殖的心肌细胞, 这些表型可能是通过对其靶基因 *SRF* 的表达去抑制导致的<sup>[9]</sup>。SRF 是 miR-1 和 miR-133 的转录因子, 因此在 SRF 与 miRNA 的表达之间形成了一个负反馈环, 精确调节心脏的发育。

miR-1和miR-133在心脏的传导系统发育中也发挥重要的作用。miR-1-2 敲除的小鼠在出生后大多发生猝死。电生理检测表明, 这些敲除小鼠心律失常, PR 间期缩短, QRS 波延长<sup>[12]</sup>。这些表型可能是由于在 miR-1-2 敲除小鼠中, miR-1 的靶基因 *Irx5* 表达升高所导致的。另外, Yang 等<sup>[16]</sup>研究表明, *GJA1* 和 *KCNJ2* 也是 miR-1 的靶基因。这些基因对维持心肌细胞的膜电位和电信号传导具有重要的作用。有趣的是, miR-133 同样通过调控钾离子通道影响心肌细胞的动作电位。miR-133 过表达的小鼠 QT 间期延长, 并且心室的去极化和复极化时间增长<sup>[16]</sup>。因此, miR-1 和 miR-133 协同调控心脏电传导系统的发育。

### 2.1.2 miR-138调控心脏的房室组织形态建成

心脏的房室组织形态建成是心脏发育的重要方面, 该发育过程受到复杂调控网络的精密调控。Morton 等<sup>[17]</sup>以斑马鱼为模式生物揭示了 miR-138 在房室建成中的重要作用。miR-138 是一个高度保守的 miRNA, 广泛表达于各个组织。在斑马鱼心脏中, miR-138 特异表达于心室肌细胞。miR-138 通过抑制靶基因 *aldh1a2* 和 *cspg2* 的表达限制房室瓣区域特异表达的基因向心室的扩张, 从而使心室肌细胞正常发育, 最终促进心脏房室及瓣膜的正常建成。

## 2.2 miRNA 在血管生成中的作用

血管生成是一个受到多种信号分子和通路精确调控的复杂过程。在多种促血管生成细胞因子的诱导下, 内皮细胞、血管平滑肌细胞和成纤维细胞经过活化、迁移、增殖, 逐步装配形成管腔<sup>[18]</sup>。在胚胎发育过程中, miRNA 的表达失调会导致血管发育的异常。最早的证据来源于 Dicer 敲除的小鼠, 这些小鼠表现出明显的血管新生缺陷<sup>[19]</sup>。此后的研究表明血管表达的一些 miRNA 通过影响血管内皮细胞、平滑肌细胞等的功能来调控血管发育。

### 2.2.1 miRNA在内皮细胞中的作用

多种 miRNA 在内皮细胞高水平表达, 包括 let-7

家族成员、miR-21、miR-126、miR-221 和 miR-222 等<sup>[20]</sup>。其中研究比较详细的 miRNA 是内皮细胞特异表达的 miR-126。miR-126 位于内皮细胞特异表达的基因 *egf17* 的第 7 个内含子中, 与 *egf17* 共同转录。miR-126 通过抑制两个血管新生的负调控因子 Spred-1 和 PI3KR 的表达参与血管新生信号转导, 维持血管完整性<sup>[21]</sup>。在斑马鱼中敲低 miR-126 会导致血管塌陷及出血现象<sup>[21]</sup>, miR-126 敲除的小鼠胚胎表现为血管新生出芽滞后, 胚胎大面积出血及部分胚胎致死, 而存活的小鼠血管新生明显减少<sup>[22]</sup>。在两种模式生物中的研究结果都表明: miR-126 在血管新生过程中发挥重要的功能, 且其功能在进化上高度保守。另外研究发现 let-7f 和 miR-27b 同样促进血管新生, 相反地, miR-221 和 miR-222 通过靶向 c-kit 而抑制血管新生<sup>[20, 23]</sup>。免疫细胞中的明星分子 miR-155 在内皮细胞和平滑肌细胞中也有表达, *AT<sub>1</sub>R* 是 miR-155 的一个靶基因, 编码 AngII 的受体。AT<sub>1</sub>R 激活后可促进血管生长和新生, 因此 miR-155 可能通过抑制 AT<sub>1</sub>R 的表达抑制 AngII 信号介导的血管新生过程<sup>[24]</sup>。在肿瘤发生过程中, 也伴随有大量的血管新生, 以提供细胞快速增殖所需要的养分。原癌 miRNAs (onco-miRNAs)、miR-17-92 和 miR-378 分别通过抑制血管新生的抑制因子 TSP1 和 SuFu 的表达来促进肿瘤发生过程中的血管新生<sup>[25, 26]</sup>, 促进肿瘤的生长。

### 2.2.2 miR-143和miR-145对平滑肌细胞的调控作用

平滑肌细胞是血管的重要组成部分, 其正常增殖与分化是维持血管正常功能的必要条件。目前研究表明, miRNA 也参与调节平滑肌细胞的发育。在血管平滑肌细胞特异敲除 Dicer 的小鼠是胚胎致死的, 伴随大规模的内出血。这些敲除的小鼠血管壁变薄, 弹性受损<sup>[27]</sup>。此外, 几个研究组分别发现 miR-143 和 miR-145 在平滑肌细胞中发挥重要的调控作用<sup>[28-30]</sup>。Cordes 等<sup>[29]</sup>确认了 miR-143 和 miR-145 分别靶向促进细胞增殖的基因 *Elk1* 和 *Klf14*, 并通过体外试验证明了 miR-143 和 miR-145 通过抑制细胞增殖, 促进平滑肌细胞的分化, 在平滑肌细胞的命运决定和可塑性方面发挥关键的作用。Boettger 等<sup>[30]</sup>研究发现在 miR-143 和 miR-145 敲除的小鼠中, 成熟的具有收缩性的平滑肌细胞减少, 而不具有收缩性的平滑肌前体细胞增多。因此, 他们认为 miR-143 和 miR-145 的作用并非调控平滑肌的发育和命运决定, 而是维持平滑肌细胞的收缩性。Xin 等<sup>[28]</sup>同

样利用敲除的小鼠证明了miR-143和miR-145并不影响平滑肌细胞的分化。这些结果的差异可能是由于体外实验中细胞的微环境与体内微环境差异导致的。因此,体外实验的结果仍需在体内条件下进一步验证,以充分理解miRNA在体内的真实作用。

### 3 miRNA在心血管疾病中的作用

由于心血管疾病已经逐渐成为危害人类生命的重要杀手,因此对心血管疾病的发病机制的研究一直是生命科学研究的热点问题。最近几年研究发现,miRNA在多种心血管疾病中发挥了非常重要的作用。

#### 3.1 miRNA在心肌肥厚与心力衰竭中的作用

心脏在受到各种生理刺激、组织损伤或者内分泌失调的情况下会产生肥厚性生长以维持心脏血输出量<sup>[31]</sup>。心肌肥厚在功能上是一个初始的适应性反应,但是持续的肥厚会导致心衰和猝死<sup>[32]</sup>。miRNA作为一个广泛的调控因子,也参与了心肌肥厚或心衰的病理过程<sup>[32,33]</sup>。在新生小鼠心肌中特异敲除Dicer导致猝死和轻微的心肌重构,在成年小鼠心肌中敲除则导致心肌功能失调及肥厚相关基因的表达<sup>[13]</sup>。van Rooij等<sup>[34]</sup>率先报道了在心衰过程中miRNA表达失调。在检测的186个miRNA中,有7个miRNA的表达在主动脉缩窄和calcineurin A转基因导致的两种小鼠心衰模型中一致下调,22个miRNA的表达上调。在心肌细胞中单独过表达肥厚心脏中上调的miRNA——miR-195、miR-199a、miR-24、miR-214等都可以导致体外心肌细胞肥大。此外,miR-195转基因小鼠出现病理性心肌重构和心衰,说明miR-195在体内确实促进心衰的发生。接下来, van Rooij等<sup>[11]</sup>又发现miR-208在MHC同功型转换中发挥了重要的作用。miR-208位于 $\alpha$ -MHC基因的第27个内含子中,在主动脉缩窄的肥厚模型中, $\beta$ -MHC的表达在miR-208敲除的小鼠中不能升高。进一步实验表明,THRAP1是miR-208的一个靶基因,miR-208缺失小鼠中THRAP1表达上调,抑制 $\beta$ -MHC在心肌细胞受到肥厚性刺激时的上调。

miR-1和miR-133家族作为肌组织特异表达的miRNA,不仅在心脏的发育过程中发挥重要的功能,并且参与了心肌疾病的发生发展过程中的多个方面。多个研究组一致报道了miR-1和miR-133在心肌肥厚和心衰过程中表达下调,并证明了它们的抗肥厚作用。Care等<sup>[35]</sup>发现miR-1和miR-133在主

动脉缩窄、心肌Akt激酶突变以及大鼠运动负荷三种心肌肥厚动物模型以及心衰患者样品中表达都发生下调,并通过体内体外实验验证了miR-133通过抑制靶基因*Cdc42*、*RhoA*和*Ne1f-A/WHSC2*的表达抑制心肌的肥厚性生长。miR-1同样可通过调控一系列促进心肌肥厚性增长的因子RasGAP、Cdk9、Rheb、fibronectin等抑制心肌肥厚<sup>[36]</sup>。最近,Ikeda等<sup>[37]</sup>研究表明,miR-1可通过心肌细胞钙通道相关的蛋白Calmodulin和Mef2抑制心肌肥厚增长。miR-1和miR-133参与心脏发育过程中电传导的调控,在心衰过程中电传导重构中,miR-1和miR-133同样通过调控离子通道蛋白发挥了重要的作用<sup>[38]</sup>。在心衰过程中,miR-1和miR-133的表达下调导致靶基因*HCN2*和*HCN4*表达上调,从而导致心脏电传导系统重构。另外,我们最近的研究发现,miR-1可以通过直接调控细胞骨架蛋白twinfilin-1抑制心肌肥厚。

#### 3.2 miRNA在心脏纤维化中的作用

心肌肥厚发展过程中伴随有细胞外基质的重构、心脏纤维化而导致心肌收缩力减弱,最终发展为心衰。结缔组织生长因子(CTCF)是纤维化过程中一个重要的调控因子,Duisfers等<sup>[39]</sup>研究表明CTCF的表达受到miR-133和miR-30的直接调控。在肥厚心肌中,miR-133和miR-30表达降低,导致CTCF表达升高,从而促进了心肌纤维化过程。另外一个参与心肌纤维化的miRNA——miR-21在心衰过程中表达升高。miR-21通过抑制靶基因*Spry1*的表达激活ERK-MAPK,促进成纤维细胞的存活,引起心脏纤维化、心肌肥厚、心脏功能失调<sup>[40]</sup>。此外,心肌梗死过程也会导致明显的心肌纤维化。van Rooij等<sup>[41]</sup>研究表明,miR-29在该过程发挥了重要的作用。在冠状动脉结扎的心肌梗死模型中,miR-29在梗死区邻近组织中表达下调,在体内和体外敲低miR-29可引起一系列胶原蛋白的表达。在成纤维细胞中过表达miR-29则可以降低胶原蛋白的表达,抑制纤维化过程。

#### 3.3 miRNA在心肌梗死中的作用

心肌梗死是由于冠状动脉闭塞导致的心肌缺血而发生局部坏死。研究表明miRNA也参与了心肌梗死的多个方面。如上文所提到的miR-29在心肌梗死后的组织纤维化过程中发挥作用<sup>[41]</sup>。miR-1、miR-320、miR-21等都可以通过调控细胞凋亡而在心肌梗死中发挥作用。miR-1在心肌梗死中表达上调,通过抑制抗凋亡因子Bcl2和胰岛素样生长因子1(IGF-1)的

表达促进心肌细胞凋亡,增大梗死面积<sup>[42,43]</sup>。与miR-1的变化相反,miR-320在心肌梗死中表达下调,导致其靶基因HSP20表达升高,从而抑制心肌细胞凋亡,减小梗死面积<sup>[44-46]</sup>。Dong等<sup>[47]</sup>报道了miR-21在心肌梗死中的抗凋亡作用。在心肌梗死初期,miR-21在梗死区表达下调,而在梗死区邻近组织表达上调。过表达miR-21可以抑制靶基因促凋亡因子PDCD4的表达。Roy等<sup>[48]</sup>研究发现,miR-21在缺血再灌注引起的梗死区域表达升高,通过抑制靶基因PTEN的表达,miR-21促进了基质金属蛋白酶2(MMP-2)的上调,从而促进梗死区域的纤维化。这些研究充分说明miRNA在疾病中表达调控的多样性和复杂性。

另外,血浆中的miRNA作为疾病诊断的标志物的研究成为最近miRNA研究的一个新的热点<sup>[49]</sup>,几个研究组相继发现miR-1、miR-133、miR-499和miR-208在心肌梗死的大鼠血浆中明显升高,这些miRNA可能作为心肌梗死的检测标志物<sup>[50-52]</sup>。王国坤等<sup>[51]</sup>同时检测了miR-208在心肌梗死的患者血浆中表达升高,进一步探讨了miR-208作为检测心肌梗死的分子标志物的可行性,为心肌梗死的诊断提供了新的方法。这些研究丰富了我们对miRNA作用的认识。

### 3.4 miRNA在动脉粥样硬化中的作用

动脉粥样硬化是发生于动脉血管内壁的慢性炎症疾病。巨噬细胞吞噬低密度脂蛋白(oxLDL)后分泌炎症因子引发炎症反应是动脉粥样硬化病变的导火线。在oxLDL刺激的巨噬细胞中miR-155、miR-146、miR-125等miRNA的表达明显上调<sup>[53]</sup>。对miR-125a的进一步研究发现,miR-125a可以抑制oxLDL刺激的巨噬细胞对脂质的摄取,并减少炎症因子如IL-2、IL-6、TNF- $\alpha$ 等的分泌<sup>[53]</sup>。在这个血管炎症反应中,炎症分子的分泌招募大量白细胞的聚集,内皮细胞黏附分子1(VCAM-1)介导了白细胞在内皮细胞的黏附。Harris等<sup>[54]</sup>研究表明,VCAM-1是miR-126的靶基因。敲低miR-126的水平会导致TNF- $\alpha$ 诱导的VCAM-1表达上调,从而促进白细胞在内皮细胞的黏附。因此,miR-126可能通过抑制VCAM-1的表达在动脉粥样硬化的发展过程中发挥重要的作用。

### 3.5 miRNA在血管内膜损伤中的作用

内膜新生是多种心血管疾病如动脉粥样硬化、高血压和再狭窄病变中内膜损伤的表现。Ji等<sup>[55]</sup>首次在大鼠颈动脉球囊损伤模型中发现了部分miRNA

的异常表达,其中miR-21、miR-146、miR-214等在损伤后的血管中明显上调。而miR-125b、miR-133a、miR143、miR-145等表达下调。对miR-21深入研究结果表明在体内敲低miR-21的表达抑制内膜新生。在体外培养的血管平滑肌细胞中抑制miR-21的功能可以减少细胞增殖,促进细胞凋亡。进一步研究表明miR-21抑制内膜新生的作用可能是通过抑制Bcl2和PTEN的表达实现的。平滑肌细胞高表达的miR-143和miR-145在内膜损伤中同样发挥了重要的作用。Cheng等<sup>[56]</sup>报道了过表达miR-145通过抑制KLF5的表达抑制大鼠颈动脉球囊损伤造成的内膜新生。而在颈动脉结扎造成的血管内膜损伤模型中,miR-143和miR-145敲除小鼠的新生内膜形成明显受阻<sup>[28]</sup>。这些研究表明miRNA在血管内膜新生中具有重要的功能,并且在不同的实验模型中miRNA可能发挥了不同的作用。

## 4 展望

短短几年时间,miRNA在心血管发育和疾病中的研究已成为心血管领域研究的热点,上述大量的研究表明miRNA在心血管系统各个方面都发挥了重要的调控功能。深入全面的阐明miRNA的作用有助于拓展我们对疾病发生发展的认知,并为疾病的治疗提供新的靶点。

在动物疾病模型中对miRNA的水平进行干预可以改善疾病消除部分症状,提示miRNA可能作为治疗心血管疾病的新的靶点。并且由于一个miRNA可以调控相关的多个基因的表达而参与疾病的调控,因此针对单个miRNA的调控就可以调控疾病相关的一系列基因的表达,其效果可能会远远优于单独针对特定基因的调控。以miRNA为靶点设计新的药物,将为心血管疾病的治疗打开新的篇章。然而,目前对miRNA在心血管领域的功能研究仅仅处于起步阶段,部分结果来源于体外研究数据,在体内微环境中miRNA是否发挥同样的功能甚至在患者样本中miRNA的调变是否与动物模型中一致还有待进一步的实验证明。疾病的发生发展是一个复杂的过程,每一阶段都有多种不同的miRNA参与,其中一个基因可能受到多个miRNA的调控,因此,可能需要同时针对多个miRNA进行干预,以达到理想的治疗效果。

## [参考文献]

- [1] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism,

- and function. *Cell*, 2004, 116(2): 281-97
- [2] Jing Q, Huang S, Guth S, et al. Involvement of microRNA in AU-rich element-mediated mRNA instability. *Cell*, 2005, 120(5): 623-34
- [3] Wightman B, Ha I, Ruvkun G. Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin-14* by *lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. elegans*. *Cell*, 1993, 75(5): 855-62
- [4] Reinhart BJ, Slack FJ, Basson M, et al. The 21-nucleotide *let-7* RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*, 2000, 403(6772): 901-6
- [5] Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*, 1993, 75(5): 843-54
- [6] Khvorova A, Reynolds A, Jayasena SD. Functional siRNAs and miRNAs exhibit strand bias. *Cell*, 2003, 115(2): 209-16
- [7] Schwarz DS, Hutvagner G, Du T, et al. Asymmetry in the assembly of the RNAi enzyme complex. *Cell*, 2003, 115(2): 199-208
- [8] Landgraf P, Rusu M, Sheridan R, et al. A mammalian microRNA expression atlas based on small RNA library sequencing. *Cell*, 2007, 129(7): 1401-14
- [9] Chen JF, Mandel EM, Thomson JM, et al. The role of microRNA-1 and microRNA-133 in skeletal muscle proliferation and differentiation. *Nat Genet*, 2006, 38(2): 228-33
- [10] Zhao Y, Samal E, Srivastava D. Serum response factor regulates a muscle-specific microRNA that targets *Hand2* during cardiogenesis. *Nature*, 2005, 436(7048): 214-20
- [11] van Rooij E, Sutherland LB, Qi X, et al. Control of stress-dependent cardiac growth and gene expression by a microRNA. *Science*, 2007, 316(5824): 575-9
- [12] Zhao Y, Ransom JF, Li A, et al. Dysregulation of cardiogenesis, cardiac conduction, and cell cycle in mice lacking miRNA-1-2. *Cell*, 2007, 129(2): 303-17
- [13] da Costa Martins PA, Bourajja M, Gladka M, et al. Conditional *dicer* gene deletion in the postnatal myocardium provokes spontaneous cardiac remodeling. *Circulation*, 2008, 118(15): 1567-76
- [14] van Rooij E, Liu N, Olson EN. MicroRNAs flex their muscles. *Trends Genet*, 2008, 24(4): 159-66
- [15] Ivey KN, Muth A, Arnold J, et al. MicroRNA regulation of cell lineages in mouse and human embryonic stem cells. *Cell Stem Cell*, 2008, 2(3): 219-29
- [16] Yang B, Lin H, Xiao J, et al. The muscle-specific microRNA miR-1 regulates cardiac arrhythmogenic potential by targeting *GJA1* and *KCNJ2*. *Nat Med*, 2007, 13(4): 486-91
- [17] Morton SU, Scherz PJ, Cordes KR, et al. microRNA-138 modulates cardiac patterning during embryonic development. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(46): 17830-5
- [18] Fish JE, Srivastava D. MicroRNAs: opening a new vein in angiogenesis research. *Sci Signal*, 2009, 2(52): pe1
- [19] Yang WJ, Yang DD, Na S, et al. *Dicer* is required for embryonic angiogenesis during mouse development. *J Biol Chem*, 2005, 280(10): 9330-5
- [20] Kuehbach A, Urbich C, Zeiher AM, et al. Role of *Dicer* and *Drosha* for endothelial microRNA expression and angiogenesis. *Circ Res*, 2007, 101(1): 59-68
- [21] Fish JE, Santoro MM, Morton SU, et al. miR-126 regulates angiogenic signaling and vascular integrity. *Dev Cell*, 2008, 15(2): 272-84
- [22] Wang S, Aurora AB, Johnson BA, et al. The endothelial-specific microRNA miR-126 governs vascular integrity and angiogenesis. *Dev Cell*, 2008, 15(2): 261-71
- [23] Poliseno L, Tuccoli A, Mariani L, et al. MicroRNAs modulate the angiogenic properties of HUVECs. *Blood*, 2006, 108(9): 3068-71
- [24] Martin MM, Buckenberger JA, Jiang J, et al. The human angiotensin II type I receptor +1166 A/C polymorphism attenuates microRNA-155 binding. *J Biol Chem*, 2007, 282(33): 24262-9
- [25] Dews M, Homayouni A, Yu D, et al. Augmentation of tumor angiogenesis by a Myc-activated microRNA cluster. *Nat Genet*, 2006, 38(9): 1060-5
- [26] Lee DY, Deng Z, Wang CH, et al. MicroRNA-378 promotes cell survival, tumor growth, and angiogenesis by targeting *SuFu* and *Fus-1* expression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(51): 20350-5
- [27] Albinsson S, Suarez Y, Skoura A, et al. MicroRNAs are necessary for vascular smooth muscle growth, differentiation, and function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(6): 1118-26
- [28] 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. *Genes Dev*, 2009, 23(18): 2166-78
- [29] Cordes KR, Sheehy NT, White MP, et al. miR-145 and miR-143 regulate smooth muscle cell fate and plasticity. *Nature*, 2009, 460(7256): 705-10
- [30] 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 Clin Invest*, 2009, 119(9): 2634-47
- [31] Frey N, Katus HA, Olson EN, et al. Hypertrophy of the heart: a new therapeutic target? *Circulation*, 2004, 109(13): 1580-9
- [32] van Rooij E, Marshall WS, Olson EN. Toward microRNA-based therapeutics for heart disease: the sense in antisense. *Circ Res*, 2008, 103(9): 919-28
- [33] Latronico MV, Condorelli G. MicroRNAs and cardiac pathology. *Nat Rev Cardiol*, 2009, 6(6): 419-29
- [34] van Rooij E, Sutherland LB, Liu N, et al. A signature pattern of stress-responsive microRNAs that can evoke cardiac hypertrophy and heart failure. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(48): 18255-60
- [35] Care A, Catalucci D, Felicetti F, et al. MicroRNA-133 controls cardiac hypertrophy. *Nat Med*, 2007, 13(5): 613-8
- [36] Sayed D, Hong C, Chen IY, et al. MicroRNAs play an embryonic essential role in the development of cardiac hypertrophy. *Circ Res*, 2007, 100(3): 416-24
- [37] Ikeda S, He A, Kong SW, et al. MicroRNA-1 negatively regulates expression of the hypertrophy-associated calmodulin and *Mef2a* genes. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(8): 2193-204
- [38] Luo X, Lin H, Pan Z, et al. Down-regulation of *miR-1/miR-*

- 133 contributes to re-expression of pacemaker channel genes *HCN2* and *HCN4* in hypertrophic heart. *J Biol Chem*, 2008, 283(29): 20045-52
- [39] Duisters RF, Tijssen AJ, Schroen B, et al. miR-133 and miR-30 regulate connective tissue growth factor: implications for a role of microRNAs in myocardial matrix remodeling. *Circ Res*, 2009, 104(2): 170-8
- [40] Thum T, Gross C, Fiedler J, et al. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts. *Nature*, 2008, 456(7224): 980-4
- [41] van Rooij E, Sutherland LB, Thatcher JE, et al. Dysregulation of microRNAs after myocardial infarction reveals a role of miR-29 in cardiac fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(35): 13027-32
- [42] Shan ZX, Lin QX, Fu YH, et al. Upregulated expression of miR-1/miR-206 in a rat model of myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 381(4): 597-601
- [43] Tang Y, Zheng J, Sun Y, et al. MicroRNA-1 regulates cardiomyocyte apoptosis by targeting Bcl-2. *Int Heart J*, 2009, 50(3): 377-87
- [44] De Celle T, Vanrobaeys F, Lijnen P, et al. Alterations in mouse cardiac proteome after *in vivo* myocardial infarction: permanent ischaemia versus ischaemia-reperfusion. *Exp Physiol*, 2005, 90(4): 593-606
- [45] Ren XP, Wu J, Wang X, et al. MicroRNA-320 is involved in the regulation of cardiac ischemia/reperfusion injury by targeting heat-shock protein 20. *Circulation*, 2009, 119(17): 2357-66
- [46] Fan GC, Ren X, Qian J, et al. Novel cardioprotective role of a small heat-shock protein, Hsp20, against ischemia/reperfusion injury. *Circulation*, 2005, 111(14): 1792-9
- [47] Dong S, Cheng Y, Yang J, et al. MicroRNA expression signature and the role of microRNA-21 in the early phase of acute myocardial infarction. *J Biol Chem*, 2009, 284(43): 29514-25
- [48] Roy S, Khanna S, Hussain SR, et al. MicroRNA expression in response to murine myocardial infarction: miR-21 regulates fibroblast metalloprotease-2 via phosphatase and tensin homologue. *Cardiovasc Res*, 2009, 82(1): 21-9
- [49] Cortez MA, Calin GA. MicroRNA identification in plasma and serum: a new tool to diagnose and monitor diseases. *Expert Opin Biol Ther*, 2009, 9(6): 703-11
- [50] Ji X, Takahashi R, Hiura Y, et al. Plasma miR-208 as a biomarker of myocardial injury. *Clin Chem*, 2009, 55(11): 1944-9
- [51] Wang GK, Zhu JQ, Zhang JT, et al. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans. *Eur Heart J*, 2010, 31(6): 659-66
- [52] Adachi T, Nakanishi M, Otsuka Y, et al. Plasma microRNA 499 as a biomarker of acute myocardial infarction. *Clin Chem*, 2010. [Epub ahead of print]
- [53] 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/macrophages. *Cardiovasc Res*, 2009, 83(1): 131-9
- [54] Harris TA, Yamakuchi M, Ferlito M, et al. MicroRNA-126 regulates endothelial expression of vascular cell adhesion molecule 1. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(5): 1516-21
- [55] Ji R, Cheng Y, Yue J, et al. MicroRNA expression signature and antisense-mediated depletion reveal an essential role of microRNA in vascular neointimal lesion formation. *Circ Res*, 2007, 100(11): 1579-88
- [56] Cheng Y, Liu X, Yang J, et al. MicroRNA-145, a novel smooth muscle cell phenotypic marker and modulator, controls vascular neointimal lesion formation. *Circ Res*, 2009, 105(2): 158-66