

DOI: 10.13376/j.cbls/2015061

文章编号: 1004-0374(2015)04-0471-06

## miR-146a/b在动脉粥样硬化疾病中的研究进展

王文俏<sup>1#</sup>, 刘露<sup>1#</sup>, 许馨<sup>1</sup>, 任威瑞<sup>1</sup>, 尚丹<sup>2</sup>, 孙绍光<sup>1\*</sup>

(1 河北医科大学基础医学院生物化学与分子生物学教研室, 河北省医学生物技术重点实验室, 石家庄 050017; 2 北京铁路局石家庄卫生防疫站, 石家庄 050000)

**摘要:** 动脉粥样硬化是冠心病等心血管疾病的病理学基础。血管内皮细胞、血管平滑肌细胞和单核/巨噬细胞是参与动脉粥样硬化发生发展的重要因素。microRNA 是一类内源性、长约 22 个核苷酸的非编码 RNA, 能够参与调控众多生物学过程, 与许多疾病密切相关。miR-146a/b 广泛表达于血管内皮细胞、平滑肌细胞和单核/巨噬细胞中, 并通过作用于不同靶基因发挥其多样化的生物学功能, 参与调控动脉粥样硬化。现就 miR-146a/b 与动脉粥样硬化发生发展的关系作一综述。

**关键词:** miR-146a/b; 动脉粥样硬化; 血管内皮细胞; 血管平滑肌细胞; 单核/巨噬细胞

**中图分类号:** Q75; R543.4 **文献标志码:** A

## The roles of miR-146a/b in atherosclerosis

WANG Wen-Qiao<sup>1#</sup>, LIU Lu<sup>1#</sup>, XU Xin<sup>1</sup>, REN Wei-Rui<sup>1</sup>, SHANG Dan<sup>2</sup>, SUN Shao-Guang<sup>1\*</sup>

(1 Department of Biochemistry and Molecular Biology, Basic Medical College, Hebei Medical University, Hebei Laboratory of Medical Biotechnology, Shijiazhuang 050017, China; 2 Shijiazhuang Health and Epidemic Prevention Station, Beijing Railway Bureau, Shijiazhuang 050000, China)

**Abstract:** Atherosclerosis, the major cause of cardiovascular disease, is a chronic inflammatory disease. Endothelial cells, vascular smooth muscle cells, and monocytes/macrophages are involved in the initiation and development of atherosclerosis. MicroRNAs are a class of endogenous non-coding RNA, containing about 22 nucleotides, which contribute to many biological processes and diseases. MiR-146a/b are widely detected in endothelial cells, vascular smooth muscle cells, and monocytes/macrophages, which participate in diverse biological functions through targeting several different atherosclerosis genes. Here, this review will summarize the relationship between miR-146a/b and atherosclerosis.

**Key words:** miR-146a/b; atherosclerosis; vascular endothelial cells; vascular smooth muscle cells; monocytes/macrophages

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是一种多病因所致的慢性炎症性疾病, 一般起始于血管内皮细胞 (endothelial cells, ECs) 损伤, 随后低密度脂蛋白沉积于内皮细胞间隙, 内皮细胞分泌的趋化因子诱导单核细胞 (monocytes) 迁移进入内膜。接着, 氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, oxLDL) 与巨噬细胞 (macrophages) 的清道夫受体结合而被摄取, 形成巨噬细胞源性泡沫细胞。同时, 位于动脉中膜的血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMCs) 也迁移进入内膜, 吞噬脂质形

成平滑肌源性泡沫细胞。大量的泡沫细胞聚集后形

收稿日期: 2014-09-29; 修回日期: 2014-12-21

基金项目: 国家自然科学基金项目(81200215); 河北省自然科学基金项目(H2013206151); 河北省高校科技研究优秀青年基金项目(YQ2013023); 河北省国际科技合作计划项目(14393001D); 河北省青年拔尖人才支持计划

#并列第一作者

\*通信作者: E-mail: sunshaoguang00@163.com; Tel: 0311-86265639

成脂质条纹, 脂质条纹、胆固醇结晶及增生不等的平滑肌细胞发展为纤维斑块, 最后在各种因素影响下两种泡沫细胞坏死崩解, 形成粥样斑块。<sup>[1]</sup>

microRNA (miRNA) 是一类内源性的、长约 22 个核苷酸的非编码 RNA, 参与调控生物体内的众多生物学过程。截至到 2014 年 9 月, miRBase 数据库 (Release 21) 已收录了 223 种生物中的 28 645 条 miRNA 信息, 其中人类的成熟 miRNA 为 2 588 条。miRNA 已成为生命科学中备受关注的研究领域之一, 科学家们将 miRNA 和 siRNA (small interference RNA) 并称为继核酶 (ribozyme) 之后的第二次 RNA 革命。

人类 miR-146a/b 基因分别定位于染色体 5q34 和 10q24, 成熟 miR-146a/b 的序列中仅在 3' 末端存在 2 个核苷酸差异, 因此, 它们调控的靶基因几乎一致。目前已被报告基因分析、Western blot 等实验验证的 miR-146a/b 靶基因多达百余种, miR-146a/b 与靶基因相互作用, 形成调控网络, 广泛参与了人体生理活动及各种疾病的发生发展, 如心血管疾病、肿瘤、免疫系统疾病等。本文主要对 miR-146a/b 与动脉粥样硬化发生发展的关系进行综述。

## 1 miRNA的形成与作用模式

### 1.1 miRNA的形成

在 RNA 聚合酶 II 的催化下, miRNA 基因首先转录生成 pri-miRNA (primary miRNA), 然后经 Drosha 酶的剪切加工, 生成 70~100 个核苷酸的 pre-miRNA (precursor miRNA)。接着, 在 Ran-GTP 依赖的转运蛋白 Exportin 5 的作用下, pre-miRNA

被转运到细胞质中, 被 Dicer 酶切除茎环结构后, 形成长约 22 个核苷酸的双链 miRNA。最后, 在 RNA 解旋酶的作用下生成一条 / 两条成熟的单链 miRNA, 成熟 miRNA 与 Argonaute (Ago) 等效蛋白结合, 形成 RNA 诱导沉默复合体 (RNA-induced silencing complex, RISC)。在 miRNA 的介导下, RISC 与靶基因结合发挥生物学作用<sup>[2]</sup>。

### 1.2 miRNA的作用模式(图1)

在人类和哺乳动物细胞中, miRNA 的主要作用模式包括: (1) 通过碱基不完全互补配对的方式介导 RISC 与胞质中靶 mRNA 的 3'UTR 结合, 从转录后水平抑制靶基因的翻译; (2) 通过碱基不完全互补配对的方式与胞质中靶 mRNA 的 5'UTR 结合, 从转录后水平调控靶基因的翻译<sup>[3]</sup>; (3) 通过碱基互补完全配对的方式与胞质中靶 mRNA 的开放阅读框 (open reading frame, ORF) 结合, 从转录后水平抑制其翻译<sup>[4]</sup>; (4) 通过碱基不完全互补配对的方式与 lncRNA 或假基因结合<sup>[5-6]</sup>; (5) 通过直接与蛋白质结合, 在转录后水平调节基因的表达<sup>[7]</sup>; (6) 通过与胞核中基因启动子结合, 从转录水平调控靶基因的表达<sup>[8-11]</sup>; (7) 通过碱基不完全互补配对的方式与胞核中靶 pri-miRNA 结合, 调控 miRNA 的加工合成<sup>[12]</sup>; (8) 通过碱基不完全互补配对的方式与线粒体中靶 mRNA 的 5'UTR 结合, 激活靶基因的翻译<sup>[13]</sup>。总之, miRNA 通过多样化的作用模式, 与 DNA、RNA 和蛋白质等分子产生相互作用, 构成复杂而精密的调控网络, 调控生物体内的众多生物学过程。

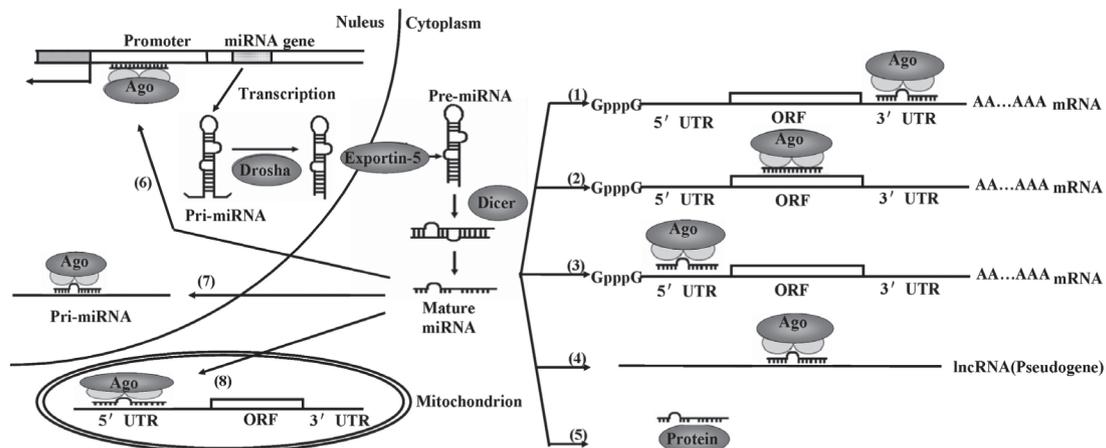


图1 miRNA的作用模式

## 2 miR-146a/b与AS

血管内皮细胞、单核/巨噬细胞和平滑肌细胞与AS密切相关,它们相互作用,形成一个复杂的网络共同参与AS的进程。研究表明,miR-146a/b在三类细胞中均有表达,并且通过调控不同的靶基因发挥不同的生物学作用,参与到AS的发生发展过程中。

### 2.1 miR-146a/b在内皮细胞中的作用

血管内皮细胞是位于血液和血管壁之间的单层细胞,是首先对高血脂等刺激因素产生效应的细胞,在血管稳态平衡中起重要作用。一般认为,内皮细胞损伤后分泌的黏附分子和细胞因子能够促进炎症反应,促发早期斑块的形成。Cheng等<sup>[14]</sup>通过实时定量PCR证实,在IL-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ )或TNF- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ )等促炎细胞因子的诱导下,内皮细胞中miR-146a/b的表达水平快速上调。通过报告基因和Western Blot分析进一步研究表明,miR-146a/b能够通过抑制IL-1 $\beta$ 信号通路中的关键分子——TRAF6(TNF receptor-associated factor 6)、IRAK1(IL-1 receptor-associated kinase),抑制炎症相关信号通路的激活;此外,miR-146a/b还能间接抑制转录因子EGR-3(early growth response protein-3)的表达水平。报告基因分析进一步表明,NF- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ )可以结合miR-146a启动子,转录因子EGR-1/3可以结合miR-146b启动子,它们分别构成负反馈调控环路,抑制内皮细胞的炎症反应。除此之外,通过报告基因和Western Blot分析表明,miR-146a能够结合RNA结合蛋白HuR(human antigen R)mRNA 3'UTR,抑制其表达。而HuR可通过调节内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)降低NO的水平,从而降低白细胞黏附分子表达,进而抑制内皮的活化。总之,miR-146a/b通过作用于TRAF6/IRAK1/2和HuR相关的不同途径,抑制内皮细胞的炎症反应和活化。Boldin等<sup>[15]</sup>在miR-146a<sup>-/-</sup>小鼠中观察到慢性血管炎症反应,心脏中miR-146a的缺失未影响到miR-146b的表达,表明miR-146b不能补偿miR-146a的功能缺失。TRAF6、HuR和eNOS等在miR-146a<sup>-/-</sup>小鼠中的表达水平明显高于野生型小鼠中的表达水平,与细胞水平的实验结果相吻合。上述研究结果表明,增加血管内皮细胞中miR-146a/b的表达水平有利于对抗炎性血管疾病的发展。

内皮细胞随着年龄增长会发生衰老,功能逐

渐受损,这是导致AS的重要原因之一。Vasa-Nicotera等<sup>[16]</sup>通过基因芯片和实时定量PCR分析发现,衰老的人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)中miR-146a的表达明显下调。通过实时定量PCR和Western Blot分析证明,NOX4(NADPH oxidase 4)是miR-146a的靶基因。衰老HUVECs中的miR-146a表达水平下调导致靶基因NOX4表达水平升高,活性氧(reactive oxygen species, ROS)随之增加,加速AS的进程。然而,Olivieri等<sup>[17]</sup>对年轻和衰老HUVECs中367个miRNA的表达谱进行了分析,发现miR-146a在衰老HUVECs中的表达水平上调最明显。通过实时定量PCR分析表明,miR-146a在体外培养的衰老HUVECs、HCAECs(human aortic endothelial cells)和HAECs(human coronary artery endothelial cells)中的表达水平比年轻细胞分别升高了约10倍、30倍和4倍。通过过表达和敲减分析进一步证明,miR-146a通过靶向抑制内皮细胞中IRAK1的表达,抑制HUVEC炎症相关反应。另外发现,miR-146a的表达水平与 $\beta$ -半乳糖苷酶表达水平、端粒长度和端粒酶活性呈显著相关性。

### 2.2 miR-146a/b在血管平滑肌细胞中的作用

血管平滑肌细胞具有可塑性,即其分化型和去分化型两种表型可相互转化。表型转化是血管平滑肌细胞进行增殖和迁移的先决条件,是动脉粥样硬化、高血压和术后血管再狭窄等血管重塑性疾病的细胞病理学基础。Ji等<sup>[18]</sup>采用基因芯片分析发现,miR-146a在大鼠球颈动脉囊损伤模型中的表达水平显著高于其在正常颈动脉中的水平。我们课题组<sup>[19]</sup>通过实时定量PCR分析表明,miR-146a在增殖型血管平滑肌细胞的表达水平远高于其在静止型血管平滑肌细胞中的水平。通过在不同表型血管平滑肌细胞中敲减或过表达miR-146a,证明其能够促进血管平滑肌细胞的增殖。通过报告基因和Western Blot分析进一步研究表明,miR-146a的这一生物学效应是通过靶向作用于转录因子KLF4(kruppel-like factor 4)的3'UTR,抑制其表达水平而实现的,而转录因子KLF4能够上调SM22(smooth muscle 22)、ACTG2(actin, gamma 2, smooth muscle, enteric)等分化基因,下调MYH11(myosin, heavy chain 11, smooth muscle)等去分化基因。同样,在体水平,用反义miR-146a干预大鼠颈动脉球囊损伤模型,与对照组相比,反义miR-146a可以上调KLF4的表达水平,抑制血管内膜增生程度。此外,通过报告基因分析

发现, KLF4 与 KLF5 (kruppel-like factor 5) 作为一对阴阳调节因子, 可竞争性结合于 miR-146a 启动子区, 共同调控 miR-146a 的转录。由此表明, miR-146a 与 KLF4 两者构成一个负反馈环路, 调节彼此的表达, 共同参与调控血管平滑肌细胞的增殖和血管内膜增生。

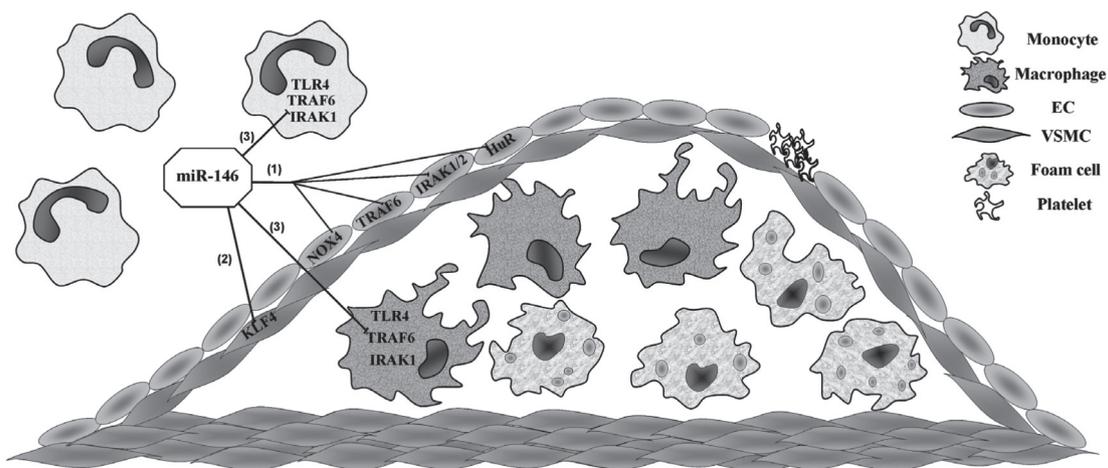
### 2.3 miR-146a/b在单核/巨噬细胞中的作用

单核/巨噬细胞通过参与炎症反应、脂质积聚以及斑块形成和破裂等过程, 推动 AS 的发生发展。在 THP-1 细胞中, NF- $\kappa$ B 能够结合于 miR-146a 启动子区, 调控其转录。通过报告基因和 Western Blot 分析证明, miR-146a 可靶向结合于 TRAF6 和 IRAK1 的 mRNA 3'UTR, 下调它们的翻译水平, 而 TRAF6 和 IRAK1 是 Toll 样受体 (toll-like receptor, TLR) 和细胞因子受体下游的关键分子。上述研究表明, miR-146a 与 TRAF6 和 IRAK1 能形成负反馈调节环路, 调控 TLR 和细胞因子信号通路<sup>[20]</sup>。Boldin 等<sup>[15]</sup> 研究发现, 与野生型小鼠相比, miR-146a<sup>-/-</sup> 小鼠对 LPS 的刺激高度敏感, 血清中 TNF、IL-6、IL-1 $\beta$  等促炎因子水平显著升高。LPS 刺激 miR-146a<sup>-/-</sup> 小鼠骨髓源性巨噬细胞, 其所分泌的 TNF、IL-6、IL-1 $\beta$  促炎因子水平显著高于野生型细胞, 说明在巨噬细胞中 miR-146a 可有效抑制促炎因子的表达, 进而减弱炎症反应。报告基因和 Western Blot 分析证明, miR-146a 的这一功能是通过靶向调控 TRAF6 和 IRAK1 的表达水平而实现的。

Yang 等<sup>[21]</sup> 通过实时定量 PCR 分析证明, 在 oxLDL 的刺激下, 巨噬细胞中 miR-146a 的表达水平降低。进一步通过报告基因和 Western Blot 分析表明, miR-146a 可结合在 TLR4 mRNA 3'UTR 抑制其表达, 进而阻断 TLR4 相关信号通路, 最终下调 IL-6、IL-8、MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1) 和 MMP-9 (matrix metallo-proteinases-9) 等炎症因子水平, 从而抑制单核细胞的趋化募集和巨噬细胞源性泡沫细胞的形成 (图 2)。

### 2.4 miR-146a/b与临床应用研究

Takahashi 等<sup>[22]</sup> 对 66 例冠心病 (coronary artery disease, CAD) 患者和 33 名非冠心病患者进行了临床研究, 将冠心病患者随机分配, 以阿托伐他汀和替米沙坦联合治疗, 或以阿托伐他汀和依那普利联合治疗。然后, 通过实时定量 PCR 技术对治疗前后患者外周血单核细胞中的 miR-146a/b、IRAK1 和 TLR4 转录水平进行分析, 发现冠心病组显著高于非冠心病组, 并且 miR-146a/b 水平与 IRAK1 和 TRAF6 转录水平呈正相关。治疗后 12 个月, 冠心病组 miR-146a/b、IRAK1 和 TLR4 转录水平显著下降。随后 12 个月的随访研究表明, 高水平的 miR-146a 和 TLR4 是心血管事件的独立预测因子。Raitoharju 等<sup>[23]</sup> 对 12 例动脉粥样硬化斑块临床样本的 miRNA 表达谱进行基因芯片分析, 与对照相比, miR-146a/b 的表达水平分别升高了 2.87 倍和 2.82 倍。Olivieri 等<sup>[17]</sup> 通过实时定量 PCR 技术对



(1)在内皮细胞中, miR-146a/b通过作用TRAF6和IRAK1, 抑制炎症反应; miR-146a/b通过作用于HuR, 抑制细胞活化; miR-146a通过靶向抑制NOX4, 促进氧化应激反应; (2)在血管平滑肌细胞中, miR-146a通过靶向抑制KLF4, 促进细胞增殖; (3)在单核/巨噬细胞中, miR-146a/b通过作用于TRAF6和IRAK1, 抑制炎症反应; miR-146a通过靶向抑制TLR4, 抑制单核细胞趋化和巨噬细胞源性泡沫细胞的形成。

图2 miR-146a/b在血管内皮细胞、平滑肌细胞和单核/巨噬细胞中的调控通路

37例临床慢性心衰患者体内的 miR-146a 水平变化分析表明, miR-146a 在循环血管生成细胞和血浆中的水平分别比健康人升高了 1 000 倍和 2 倍, 表明 miR-146a 可作为内皮细胞衰老相关的生物标志物。Oerlemans 等<sup>[24]</sup>通过实时定量 PCR 分析发现, miR-146a 在急性冠脉综合征患者体内的水平明显高于不稳定型心绞痛患者, 而在非 ST 段抬高性心肌梗死患者中的表达水平最高, 因此, miR-146a 有望成为临床鉴别非 ST 段抬高性心肌梗死患者的重要检测指标。

pre-miR-146a 的单核苷酸多态性 (single nucleotide Polymorphisms, SNP) 影响成熟 miR-146a 的表达水平, 与 CAD 存在相关性。Xiong 等<sup>[25]</sup>对中国汉族人群 pre-miR-146a rs2910164 G>C 的 SNP 与 CAD 的相关性进行了研究, 通过 PCR-RFLP (PCR-based restriction fragment length polymorphism) 分析了 295 例 CAD 患者和 283 例对照, 发现 GC 和 CC 基因型比 GG 基因型具有更高的患 CAD 风险。通过实时定量 PCR 检测了 23 例 CAD 患者 PBMC 样本中的成熟 miR-146a 表达水平, 发现 miR-146a 在 GC 和 CC 基因型患者中的表达水平明显高于其在 GG 基因型患者中的水平。这表明 pre-miR-146a rs2910164 SNP 可能通过影响成熟 miR-146a 表达水平与 CAD 的患病风险相关联。Ramkaran 等<sup>[26]</sup>采用 PCR-RFLP 检测对 106 例年轻南非印第安人 CAD 患者与 100 例对照组进行了 pre-miR-146a rs2910164 G>C 的 SNP 分析, 基因型频率未发现差异。实时定量 PCR 检测表明, 成熟 miR-146a 在 CC 基因型患者中的表达水平显著偏高, Western blot 检测表明在 CC 基因型患者中 miR-146a 的调控靶点 TRAF-6、IRAK-1 表达水平降低, NF- $\kappa$ B 和 C 反应蛋白 (C-reactive protein) 的表达量同样下降。这表明 miR-146a 可作为 CAD 治疗的潜在抗炎靶点。

### 3 问题与展望

微泡 (microvesicles) 是细胞之间信息交流的重要工具, 可以介导不同细胞间 mRNA、miRNA 和蛋白质等功能分子的穿梭。在 AS 斑块形成过程中, 血管内皮细胞、平滑肌细胞和单核 / 巨噬细胞的空间定位邻近, 微泡是介导三类细胞相互作用的重要途径。Hergenreider 等<sup>[27]</sup>研究表明, 来自血管内皮细胞的 miR-143/145 可以通过微泡进入到血管平滑肌细胞, 调控血管平滑肌细胞表型相关基因。另外, 来源于凋亡血管内皮细胞的 miR-126 通过微泡转运

至血管平滑肌细胞和巨噬细胞, 通过作用于 RGS16 (regulator of G-protein signalling 16) 抑制 CXCL12<sup>[28]</sup>, 参与调控 AS 发生发展过程。miR-146a/b 广泛表达于血管内皮细胞、平滑肌细胞和单核 / 巨噬细胞中, 但它在三类细胞中的表达水平、调控途径各异。Diehl 等<sup>[29]</sup>研究发现, 血管内皮细胞、单核细胞来源的微泡中都检测到了 miR-146 的存在。然而, 在 AS 的进程中, 微泡能否介导 miR-146a/b 在三类细胞中穿梭, 进而将 miR-146a/b 在不同细胞中的独立调控途径有机联系在一起, 形成以 miR-146a/b 为枢纽的调控网络, 这一问题值得后续深入探讨。

虽然现有研究结果初步表明, miR-146a/b 参与调控 AS 进程, 但某些研究结果之间存在矛盾, 如 miR-146a/b 在衰老 HUVECs 中的表达水平究竟上调还是下调; miR-146a/b 既能抑制内皮细胞的炎症反应和活化, 又能促进血管平滑肌细胞的增殖, 还能抑制巨噬细胞转变为泡沫细胞, 那么 miR-146a/b 在 AS 进程中究竟扮演着正面还是反面角色; 另外, miR-146a/b 除了通过经典作用模式与已发现的靶基因 3'UTR 互作外, 是否还存在其他作用模式调控其他的靶基因。只有将上述 miR-146a/b 调控机制阐明, 才能为临床转化应用奠定基础。目前 miR-146a/b 与 AS 疾病的相关性数据信息大多来自于小样本临床资料, 将来还需进一步放大样本量进行验证, miR-146a/b 真正用于 AS 相关疾病的诊断和治疗, 还有很长的路要走。

### [参 考 文 献]

- [1] Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 1999, 340(2): 115-26
- [2] Chua JH, Armugam A, Jeyaseelan K. MicroRNAs: biogenesis, function and applications. *Curr Opin Mol Ther*, 2009, 11(2): 189-99
- [3] Ørom UA, Nielsen FC, Lund AH. MicroRNA-10a binds the 5'UTR of ribosomal protein mRNAs and enhances their translation. *Mol Cell*, 2008, 30(4): 460-71
- [4] Tay Y, Zhang J, Thomson AM, et al. MicroRNAs to Nanog, Oct4 and Sox2 coding regions modulate embryonic stem cell differentiation. *Nature*, 2008, 455(7216): 1124-8
- [5] Cesana M, Cacchiarelli D, Legnini I, et al. A long noncoding RNA controls muscle differentiation by functioning as a competing endogenous RNA. *Cell*, 2011, 147(2): 358-69
- [6] Poliseno L, Salmena L, Zhang J, et al. A coding-independent function of gene and pseudogene mRNAs regulates tumour biology. *Nature*, 2010, 465(7301): 1033-8
- [7] Eiring AM, Harb JG, Neviani P, et al. MiR-328 functions as an RNA decoy to modulate hnRNP E2 regulation of

- mRNA translation in leukemic blasts. *Cell*, 2010, 140(5): 652-65
- [8] Kim DH, Saetrom P, SnØve O Jr, et al. MicroRNA-directed transcriptional gene silencing in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(42): 16230-5
- [9] Place RF, Li LC, Pookot D, et al. MicroRNA-373 induces expression of genes with complementary promoter sequences. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(5): 1608-13
- [10] Huang V, Place RF, Portnoy V, et al. Upregulation of Cyclin B1 by miRNA and its implications in cancer. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40(4): 1695-707
- [11] Sepramaniam S, Ying LK, Armugam A, et al. MicroRNA-130a represses the transcriptional activity of Aquaporin 4 M1 promoter. *J Biol Chem*, 2012, 287(15): 12006-15
- [12] Tang R, Li L, Zhu D, et al. Mouse miRNA-709 directly regulates miRNA-15a/16-1 biogenesis at the posttranscriptional level in the nucleus: evidence for a microRNA hierarchy system. *Cell Res*, 2012, 22(3): 504-15
- [13] Zhang X, Zuo X, Yang B, et al. MicroRNA directly enhances mitochondrial translation during muscle differentiation. *Cell*, 2014, 158(3): 607-19
- [14] Cheng HS, Sivachandran N, Lau A, et al. MicroRNA-146 represses endothelial activation by inhibiting pro-inflammatory pathways. *EMBO Mol Med*, 2013, 5(7): 949-66
- [15] Boldin MP, Taganov KD, Rao DS, et al. MiR-146a is a significant brake on autoimmunity, myeloproliferation and cancer in mice. *J Exp Med*, 2011, 208(6): 1189-201
- [16] Vasa-Nicotera M, Chen H, Tucci P, et al. MiR-146a is modulated in human endothelial cell with aging. *Atherosclerosis*, 2011, 217(2): 326-30
- [17] Olivieri F, Lazzarini R, Recchioni R, et al. MiR-146a as marker of senescence-associated pro-inflammatory status in cells involved in vascular remodelling. *Age: Dordr*, 2013, 35(4): 1157-72
- [18] 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
- [19] Sun SG, Zheng B, Han M, et al. miR-146a and Kruppel-like factor 4 form a feedback loop to participate in vascular smooth muscle cell proliferation. *EMBO Rep*, 2011, 12(1): 56-62
- [20] Taganov KD, Boldin MP, Chang KJ, et al. NF- $\kappa$ B-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(33): 12481-6
- [21] 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. *FEBS Lett*, 2011, 585(6): 854-60
- [22] Takahashi Y, Satoh M, Minami Y, et al. Expression of microRNA-146a/b is associated with Toll-like receptor 4 signal in coronary artery disease: effect of renin-angiotensin system blockade and statin on microRNA-146a/b and Toll-like receptor 4 levels. *Clin Sci: Lond*, 2010, 119(9): 395-405
- [23] Raitoharju E, Lyytikäinen LP, Levula M, et al. MiR-21, miR-210, miR-34a, and miR-146a/b are up-regulated in human atherosclerotic plaques in the Tampere Vascular Study. *Atherosclerosis*, 2011, 219(1): 211-7
- [24] Oerlemans MI, Mosterd A, Dekker MS, et al. Early assessment of acute coronary syndromes in the emergency department: the potential diagnostic value of circulating microRNAs. *EMBO Mol Med*, 2012, 4(11): 1176-85
- [25] Xiong XD, Cho M, Cai XP, et al. A common variant in pre-miR-146 is associated with coronary artery disease risk and its mature miRNA expression. *Mutat Res*, 2014, 761: 15-20
- [26] Ramkaran P, Khan S, Phulukdaree A, et al. MiR-146a polymorphism influences levels of miR-146a, IRAK-1, and TRAF-6 in young patients with coronary artery disease. *Cell Biochem Biophys*, 2014, 68(2): 259-66
- [27] Hergenreider E, Heydt S, Tréguer K, et al. Atheroprotective communication between endothelial cells and smooth muscle cells through miRNAs. *Nat Cell Biol*, 2012, 14(3): 249-56
- [28] Nazari-Jahantigh M, Wei Y, Schober A. The role of microRNAs in arterial remodelling. *Thromb Haemost*, 2012, 107(4): 611-8
- [29] Diehl P, Fricke A, Sander L, et al. Microparticles: major transport vehicles for distinct microRNAs in circulation. *Cardiovasc Res*, 2012, 93(4): 633-44