

DOI: 10.13376/j.cbls/2016099

文章编号: 1004-0374(2016)07-0771-06

Myocardin在血管平滑肌细胞表型转化中的作用

王会琴, 宋铁峰, 袁颖, 周浩, 王楠*, 张同存*

(天津科技大学生物工程学院分子药理学和分子生物学研究室, 工业发酵微生物教育部重点实验室, 天津 300457)

摘要:近年来大量的实验研究表明, 血管平滑肌细胞 (VSMCs) 的增殖和迁移是各种血管疾病, 包括动脉粥样硬化斑块形成、高血压、血管成形术后再狭窄等的病理基础。而血管平滑肌细胞的表型转化在其增殖和迁移中发挥着重要的作用。心肌素 (myocardin) 是迄今为止发现的最关键的促血管平滑肌细胞分化的转录因子, 能有效激活平滑肌细胞 (SMCs) 的分化程序。近年来, 人们对心肌素在平滑肌细胞表型转化过程中的功能进行了深入研究。现对血管平滑肌细胞的表型转化以及心肌素在血管平滑肌转化中的作用作一综述。

关键词: 平滑肌细胞; 表型转化; 转录因子; 心肌素; 相关机制

中图分类号: Q754 文献标志码: A

Contribution of myocardin in phenotypic switching of vascular smooth muscle cells

WANG Hui-Qin, SONG Tie-Feng, YUAN Ying, ZHOU Hao, WANG Nan*, ZHANG Tong-Cun*

(Laboratory of Molecular Biology and Molecular Pharmacology-Key Laboratory of Industrial Fermentation Microbiology, Ministry of Education, Tianjin University of Science and Technology, Tianjin 300457, China)

Abstract: Previous studies have shown that proliferation and migration of vascular smooth muscle cells (VSMCs) are the common pathological basis of the development and progression of atherosclerosis, hypertension and vascular restenosis after surgical interventions. It is also known that, in the proliferation and migration process, VSMCs phenotypic switching plays an important role. Myocardin, the most critical transcription co-factor specifically expressed in adult cardiomyocytes and smooth muscle cells (SMCs), can effectively promotes the differentiation of SMCs. Recently, a number of studies have unveiled the functions of myocardin in SMCs phenotypic switching. In this review, recent findings on VSMCs phenotypic switching and the roles of myocardin in this process will be summarized and discussed.

Key words: smooth muscle cells; phenotypic switching; transcription factors; myocardin; related mechanism

血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMCs) 是一类在正常成人个体中高度分化的细胞, 作为血管的主要组成部分, 血管平滑肌细胞不仅提供脉管结构支撑, 而且在维持血管稳态中起关键作用。与心肌细胞、骨骼肌细胞等其他类型的肌细胞不同, 在不同的生理状态下, VSMCs 可以发生表型转化。VSMCs 的这种特性是导致各种血管疾病, 包括动脉粥样硬化、支架内再狭窄、移植血管病变、静脉旁路移植失败等的原因。心肌素 (myocardin, MYOCD) 是 2001 年 Wang 等^[1]首先从小鼠心脏 cDNA 文库中分离并克隆出来的一个基因, 该基因

属于核蛋白 SAP 结构域家族, 且可在多种细胞中与血清应答因子 (serum response factor, SRF) 结合, 进而启动这些细胞中特异性基因的表达^[2]。MYOCD 在心脏、血管平滑肌、内皮等高度表达, 且在调控心肌和平滑肌的分化和发育中发挥重要作用

收稿日期: 2015-12-09; 修回日期: 2016-01-21

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(31171303, 31270837); 教育部长江学者和创新团队发展计划(IRT1166)

*通信作者: E-mail: wn929@tust.edu.cn(王楠); tony@tust.edu.cn(张同存)

用。近年来,大量研究表明,MYOCD与心肌肥大、高血压、动脉粥样硬化等心血管疾病的发生和发展具有密切的关系。迄今为止,MYOCD被认为是促进VSMCs分化的最关键的因子^[3]。因此,本文就血管平滑肌细胞表型转化的特征和MYOCD在VSMCs表型转化中的作用作一综述。

1 平滑肌细胞(SMCs)表型转化的特点

血管平滑肌细胞不同于其他肌细胞,是一类表型可塑性的细胞。血管平滑肌细胞具有分化表型和增殖表型两种。其中,分化表型的平滑肌细胞一般呈梭形^[4],能够表达一类独特的收缩蛋白、收缩受体激动剂和一些信号分子来执行收缩功能,并且已经分化的平滑肌细胞其增殖速率和增殖活性均较低;但是,增殖型平滑肌细胞则显示出增殖和迁移的速率急剧增加的属性,同时还表现出SMCs特异性标记基因表达的降低,如 α 平滑肌肌动蛋白(α smooth muscle-actin, α -SMA)、平滑肌肌球蛋白重链(SM-myosin heavy chain, SM-MHC)、肌动蛋白相关蛋白(SM22 α)、平滑肌细胞分化特异性抗原(smoothelin)、钙结合蛋白(calponin)和端素蛋白(telokin)等。与其他类型肌细胞相比,VSMCs的特异之处在于其表型的可塑性:在动脉损伤或其他环境刺激下,血管平滑肌细胞能够调节其表型从分化表型到增殖表型的转变,即发生去分化而转变为未分化时期的形态,丧失正常成熟细胞的生理功能并获得增殖能力,进而增殖、游走^[5]。

2 平滑肌细胞表型转化的主要标志物

2.1 分化型细胞主要标志物

分化型平滑肌细胞的主要标志物包括 α -SMA、SM22 α 、SM-MHC,此外还有钙结合蛋白、钙调蛋白结合蛋白(caldesmon)、波形蛋白(vimentin)、结蛋白(desmin)、纽蛋白(vinculin)^[6]、原肌球蛋白(tropomyosin)、平滑肌细胞分化特异性抗原、基质金属蛋白酶(MMP-1)、osteoglycin、L型钙离子通道蛋白等。其中, α -SMA是VSMCs中含量比较丰富的蛋白。研究表明,calponin是SMCs中特有的蛋白,在平滑肌组织中的含量约为肌动蛋白含量的四分之一^[7]。

2.2 合成型细胞主要标志物

合成型平滑肌细胞的主要标志物一般有骨桥蛋白(osteopontin, OPN)、表皮生长因子家族成员(epiregulin)、弹性蛋白原(tropoelastin)、血小板凝

血酶敏感蛋白(thrombospondin)等,在这些标志物中,应用最多的是骨桥蛋白OPN和表皮生长因子家族的epiregulin^[8]。李文生等^[9]采用原位杂交方法和Northern blotting方法进行实验,结果显示,OPN的mRNA在正常的动脉中无法检测到,但是其在动脉粥样硬化样本中的表达量与其动脉粥样硬化程度成正相关。Takahashi等^[8]证明,epiregulin从发生动脉粥样硬化的VSMCs中释放,是SMCs由收缩型转化为合成型的主要自分泌和旁分泌因子。

Frid等^[10]认为,上述所有的平滑肌细胞标志基因除了SM-MHC以外,在发育过程中或病理情况下,其他的标志基因都可以或者是暂时表达于其他类型的细胞。因而,上述标志物并不能充分区别平滑肌细胞是否分化。余俊等^[11]认为,平滑肌细胞表型调节最具有意义的阳性标志物是非肌性MHC异型,命名为Smemb。Smemb的表达与动脉损伤或动脉粥样硬化时内膜出现的平滑肌有关联。当SMCs收缩标志基因在受到外界刺激其表达被抑制时,Smemb的表达就会被上调。Smemb对平滑肌细胞或胚胎平滑肌细胞的表型调节具有相对特异性。

3 影响平滑肌细胞表型转化的因素及调节表型转化的相关机制

3.1 影响因素

平滑肌细胞的表型转化受多种因素的调节,这些因素大致可以分为以下几类:(1)生长因子和细胞因子类,如成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、血小板衍生因子(platelet derived growth factor, PDGF)、内皮素-1(endothelin-1, ET-1)、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)家族等;(2)物理、化学因素,如缺氧、机械损伤等;(3)丝裂原活化蛋白激酶类,如肝素、胰岛素等。上述因素既可以单独起作用,有时候也可以多种因素交互作用,如ET-1不仅能促进VSMCs的增殖,还可使VSMCs向合成型表型转化;而降钙素基因相关多肽可逆转ET-1的作用,抑制增殖及表型转化^[12]。

3.2 调节机制^[4-6]

平滑肌细胞表型转化过程要受到多种信号转导途径的调节,常见的信号转导途径有以下几种。(1)丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径。该途径通过各种生长因子与酪氨酸激酶受体在细胞表面结合,进而引起一系列反应,最终促进细胞的增殖和分化。(2)

PKG 途径。PKG 可以磷酸化 STAT 的丝氨酸残基, 使 STAT 活化, 活化后的 STAT 与相应启动子结合, 激活相应基因的转录, 进而促进平滑肌细胞分化。(3) PI3K 通路。该通路在维持 VSMCs 的合成表型中具有重要的作用。(4) 环 - 磷酸腺苷 (cAMP) 通路。该通路能够维持 SMCs 处于分化状态, 促进 SMCs 的分化。此外, 神经调节机制、ras/raf/ERKs 信号转导途径、G 蛋白偶联受体 (GPCR) 信号转导通路均能够调节平滑肌细胞的表型转化。在上述通路中, 研究最多的是 MAPK 途径、PI3K 通路和 cAMP 通路。

4 MYOCD在平滑肌细胞表型转化中的作用

MYOCD 是一种强效的转录共激活因子, 是心肌细胞和平滑肌细胞发育和分化所必需的转录辅助因子, 其功能主要是通过与 SRF 结合, 形成 MYOCD-SRF 复合物, 激活 CArG box 依赖性的肌细胞特异性基因的启动子。大量研究表明, MYOCD 与动脉粥样硬化、心肌肥大等心血管疾病的发生及其发展密切相关。

4.1 MYOCD在SMCs表型转化中起关键作用

SMCs 的表型转化在众多血管类疾病的发展中至关重要, 而 MYOCD 作为一种转录共激活因子, 无论是在体内实验还是体外实验中, 其均在 SMCs 的表型转化中起着至关重要的作用。

有关研究表明, MYOCD 表达于成年心脏组织和 7.75 d 胚胎的心脏。在后来的发育阶段中, MYOCD 的 mRNA 水平在发育的小鼠心脏中持续升高, 并也可在肠道和脉管的 SMCs 中表达, 但是无论在体内还是体外, 均不能在骨骼肌检测到 MYOCD 表达。Li 等^[13]的研究发现, 敲除 MYOCD 基因的鼠胚在培养 10.5 d 时因为完全缺乏血管 SMCs 而死亡, MYOCD 的过表达也可以造成十分严重的胚胎畸形甚至死亡。由此可以看出, MYOCD 在心脏血管的形成中起着重要的作用。

Yoshida 等^[14]的研究显示, 在 SMCs 中过表达 MYOCD 后, 可显著激活 SMCs 分化基因, 如 SM-MHC、SM22 等的表达, 而转染 MYOCD shRNA 质粒后, 可显著降低这些分化基因的表达, 暴露在缺氧环境中有助于 SMCs 的表型转化。Jie 等^[15]研究发现, 暴露在缺氧环境中能够使肺动脉平滑肌细胞数量增加, 并且上调细胞核抗原 (PCNA) 以及骨桥蛋白的增殖水平, 同时下调 MYOCD 的表达。许丽辉和何强^[16]采用细胞转染的方法, 在 VSMCs 中过表达外源性 MYOCD 和 SRF, 结果显示 MYOCD 作

为 SRF 的一个转录共激活因子在 SMCs 的表型转化中起作用。由此证明, MYOCD 在平滑肌细胞的表型转化中起着重要作用。

也有研究表明, MYOCD 不仅在 SMCs 表型转化中起作用, 同时, 在其他细胞向 SMCs 转化的过程中也发挥一定的作用。王珊珊等^[3]从小鼠骨髓中分离出 BMSCs, 然后使用 PDGF-BB 联合 20% FBS 诱导 BMSCs 细胞向 SMCs 分化。结果显示, PDGF-BB 联合 20% FBS 可有效诱导 BMSCs 向 SMCs 分化, 同时还检测到 MYOCD、SMCs 分化标志物基因 α -actin、SM22 等的表达, 这进一步提示, MYOCD 对血管平滑肌细胞的分化起着关键性作用。张涛^[17]通过构建 MYOCD 基因重组慢病毒载体并转染到大鼠脂肪干细胞 (ADSCs) 中, 结果发现, MYOCD 基因可以促进 ADSCs 向 SMCs 分化, 同时经 MYOCD 基因修饰后的 ADSCs 其收缩力明显增强。

4.2 MYOCD相关因子调控平滑肌细胞表型转化的作用及机制

已有研究表明, MYOCD 是参与 SMCs 表型转化的关键调节因素, 但其相关转录因子 MRTFA 和 MRTFB 在 SMCs 表型转化中的作用尚不清楚。MRTFs 因子调节含有 CArG box 的 SMCs 标志物基因的表达, 如平滑肌的 α -肌动蛋白和端蛋白, 但不调节不含 CArG box 的 SMCs 标志基因, 如 smoothelin-B 的表达。研究报道, MRTFA 和 MRTFB 具有高度同源性, 但是 MRTFA 能够参与调控平滑肌细胞的表型转化, MRTFB 却没有这种作用。然而, 已有的研究中对 MRTFA 作用的报道也颇不一致。

Minami 等^[18]发现, microRNA-1 能够通过结合到 MRTF-A 的 3'UTR 下游的一个保守靶位点上抑制 MRTF-A 的表达, 进而调节 SMCs 表型转化。同时, 他们发现, myocardin 和 MRTF-A 在病理性血管重构中可能具有相反的作用: 在收缩型 SMCs 中, MYOCD 的表达水平较高, MRTF-A 的表达水平较低; 而在合成型 SMCs 中正好相反。Yoshida 等^[19]证实 MRTFs 因子有助于 SMCs 分化标记基因的表达, 同时发现, 抑制 MRTFs 因子能够调节 PDGF-BB 对 SMCs 分化标志基因表达的抑制作用; 用 PDGF-BB 处理, 能够降低 SMCs 分化标记基因的表达, 同时, 降低 MYOCD 的表达, 而对 MRTFA 和 MRTFB 的表达没有影响。PDGF-BB 可以诱导 MRTFs 从 SMCs 标记基因中含 CArG 的启动子区域解离, 进而促进平滑肌细胞的增殖。

Hoggatt 等^[20]证明 Foxf1 对内脏平滑肌中的一些收缩型和调节型蛋白, 如 telokin、SM γ -actin 和 Cav1.2b 等的表达至关重要。Foxf1 通过直接绑定到 telokin 的启动子上激活启动子。Foxf1 还可直接绑定到 SRF 和 MRTFs 上, 并且阻止 MRTFs 与 SRF 的结合, 进而调节细胞表型转化。特异性敲除 SMCs 中 Foxf1 可导致新生小鼠死亡。

BMP 信号可能影响血管平滑肌细胞的稳态和它们的表型调控。Lagna 等^[21]证明, BMP 能够有效诱导 SMCs 向分化型转化, 并且能够上调 SMCs 分化基因表达。进一步研究证明, BMP 途径通过诱导核转录因子 MRTF-A 核定位并且绑定到许多 SMCs 特异性基因启动子的 CA α G 调控框上, 进而激活相关转录因子来调节 SMCs 表型转化。

4.3 其他因子与 MYOCD 相互作用共同调节 SMCs 的表型转化

MYOCD 在胚胎发育过程中, 伴随着依赖 SRF 的肌特异性基因表达而在心脏和 SMCs 中进行表达。有关研究表明, MYOCD 是 SRF 的转录共激活因子, 通过与 SRF 结合形成复合物, 进而激活 CA α G box 依赖的肌细胞特异性基因, 如 α -SMA 的活性, 进而调节 SMCs 的表型转化, 而不能与 SRF 结合的 MYOCD 不能激活转录。细胞中的其他一些因子虽然不能直接调节 SMCs 表型转化, 但是它们或通过调节 MYOCD 和 SRF 的表达, 或作用于 MYOCD, 或作用于 MYOCD/SRF/CA α G 三元复合物, 进而调节 SMCs 的表型转化。

胞质分裂蛋白 2 (dedicator of cytokinesis 2, DOCK2) 是一种非典型的鸟嘌呤核苷酸交换因子。在生理条件下, DOCK2 主要表达于造血细胞和参与淋巴细胞活化和迁移。DOCK2 的缺失能抑制移植组织渗透同种异体 T 细胞, 使得心脏移植长期存活。DOCK2 还控制各种免疫功能, 包括辅助性 T 细胞分化、中性粒细胞的趋化和 I 型干扰素诱导, 但是, DOCK2 是否参与调控血管功能是未知的。Guo 等^[22]通过研究表明, DOCK2 能够下调 MYOCD 的表达, 进而调节 SMCs 表型转化。同时, DOCK2 能够减弱 MYOCD 诱导的 SMCs 标记基因启动子的活性来调节 SMCs 的表型转化, DOCK2 还可以通过抑制 MYOCD-SRF 的相互作用来调节 SMCs 标记基因的表达。

近年来, 有许多文献都报道了 microRNAs 在 SMCs 表型转化中的重要作用, 如 miR-424/322^[23]、miR-206^[24]、miR-638^[25] 和 miR-10 α ^[26] 等均参与了

SMCs 的表型转化。现已证明, miR-1 能够促进心肌细胞和骨骼肌细胞的分化而抑制其增殖, 而过表达 MYOCD 能抑制 SMCs 的增殖。Chen 等^[27]研究发现, 过表达 MYOCD 能够促进 miR-1 的表达, 过表达 miR-1 能够抑制 SMCs 的增殖, 而使用 miR-1 抑制剂以后, MYOCD 对细胞增殖的抑制作用被解除。因此, 作者认为 MYOCD 能够通过诱导 SMCs 中 miR-1 的表达来调节 SMCs 表型转化。

Morita 等^[28]发现, actin-related protein 5 (Arp5) 通过 C 末端序列绑定到 SRF 区域的一段 DNA 上, 然后阻止 MYOCD-SRF 复合物与 SMCs 基因启动子区域的结合。分化型平滑肌细胞主要表达特殊的 Arp5 的剪接突变体, 在增殖型平滑肌细胞中, 敲除 Arp5 能够促进 MYOCD 的活化, 进而促进平滑肌细胞的分化。因此, Arp5 是 MYOCD 活性的关键调节因素。

干扰素调节因子 (IRFs) 是一组细胞核因子, 它们在干扰素的诱导、病毒防御、免疫调节、细胞分化和许多疾病等的调节中具有重要作用。IRF7、IRF8、IRF9 属于 IRF 家族, 它们表达于免疫细胞, 在天然免疫和免疫细胞的分化中起着重要的作用, 并且可调控多种重要的生理过程。最近几年的一些研究表明, 这些调节因子在肿瘤发生和抗肿瘤免疫中也发挥着重要的作用^[29-31]。Zhang 等^[32]利用 IRF8 敲除和 IRF8 转基因的小鼠模型证实, IRF8 能促进 SMCs 增殖, 抑制平滑肌细胞分化。进一步研究发现, IRF8 可以与 MYOCD 的 C 端相互作用, 进而促进平滑肌细胞的增殖。Huang 等^[33]发现, IRF7 能够通过与 ATF3 相互作用, 进而调节 VSMCs 的增殖和新生内膜形成, 从而抑制 ATF3 诱导的 PCNA 的表达。IRF9 具有多种生物学功能, 并且能够调节细胞生长。Zhang 等^[34]通过研究发现, 敲除 IRF9 能够抑制血管损伤引起的血管平滑肌细胞的增殖, 并且能够减弱内膜厚度, 而 IRF9 功能过强能够促进血管平滑肌细胞增殖和迁移, 从而加重动脉狭窄。进一步研究表明, IRF9 的这种作用是通过直接抑制新生内膜形成调节器 SIRT1 实现的。这些研究为治疗心血管疾病提供了新的治疗靶点。

Liu 等^[35]发现, 在平滑肌细胞表型调节过程中, TEAD1 (transcriptional enhancer activator domain 1) 负向调控平滑肌特异性基因表达。TEAD1 和 MYOCD 竞争与 SRF 的结合, 这导致 MYOCD 和 SRF 的结合减弱, 从而抑制平滑肌分化特异性基因的表达。Tang 等^[36]证明在体外和体内 NF- κ B (p65) 以 CA α G

box 依赖性的方式抑制心肌和 SMCs 中 MYOCD 的活性, p65 蛋白直接与 MYOCD 相互作用并抑制 MYOCD/SRF/CArG 三元复合物的形成, 从而调控平滑肌细胞向增殖型转化。

Kruppel 样转录因子 (Kruppe-l like factors, KLF) 是一类具有锌指结构的转录因子, 其特征是 C 端含有 3 个 C₂H₂ 锌指结构。KLF 广泛参与细胞增殖、凋亡、分化以及胚胎发育等多个生命活动的调控。KLF 家族成员包括 KLF1、KLF2、KLF3、KLF4、KLF5、KLF9、KLF16 等, 不同家族成员的功能也不同。KLF4 作为 KLF 家族中的一员, 其在平滑肌细胞中的作用被广泛研究。Guo 等^[22]的研究发现, KLF4 与 MYOCD 竞争结合 SRF, 进而调控平滑肌细胞向增殖型转化。Shankman 等^[37]的研究表明, 平滑肌细胞的表型转化在动脉粥样硬化的形成和发展中起着关键的作用, 而依赖于 KLF4 调控平滑肌细胞表型转化是病变的关键因素, 这无疑为治疗动脉粥样硬化等心血管疾病提供了新的治疗靶点。

5 小结

现有的研究证明 MYOCD 在 SMCs 表型转化中具有重要作用, 是促进 SMCs 向分化表型转化的重要转录因子, 也有研究报道 MYOCD 通过与其他转录因子相互作用调节 SMCs 表型转化, 但其作用机制仍需进一步探讨。然而, 目前对于调控 MYOCD 表达的转录因子、相关信号通路及作用机制, 人们仍知之甚少。此外, MYOCD 的转录后修饰对 SMCs 表型调节的影响也需进一步探究。

[参 考 文 献]

- [1] Wang D, Chang PS, Wang Z, et al. Activation of cardiac gene expression by myocardin, a transcriptional cofactor for serum response factor. *Cell*, 2001, 105: 851-62
- [2] Wang J, Li A, Wang Z, et al. Myocardin sumoylation transactivates cardiogenic genes in pluripotent 10T1/2 fibroblasts. *Mol Cell Biol*, 2007, 27: 622-32
- [3] 王珊珊, 阮秋蓉, 孟寒, 等. MYOCARDIN 的表达和在平滑肌细胞分化中的作用. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2008, 17: 401-6
- [4] 庞玲品. 血管平滑肌细胞表型转化相关因素及机制的研究进展. *广东医学院学报*, 2010, 28: 312-4
- [5] 肖国梁. 血管平滑肌表型转化及其影响、调控因素的研究现状. *广东医学院学报*, 2010, 28: 317-9
- [6] 张健. 血管平滑肌细胞表型转化及相关信号转导机制探讨. *心血管病学进展*, 2005, 26: 185-9
- [7] Stegemann JP, Hong H, Nerem RM. Mechanical, biochemical, and extracellular matrix effects on vascular smooth muscle cell phenotype. *J Appl Physiol*, 2005, 98: 2321-7
- [8] Takahashi M, Hayashi K, Yoshida K, et al. Epiregulin as a major autocrine/paracrine factor released from ERK- and p38MAPK-activated vascular smooth muscle cells. *Circulation*, 2003, 108: 2524-9
- [9] 李文生, 宋志坚, 赵淑民, 等. 骨桥蛋白和骨连结蛋白在冠状动脉粥样硬化斑块中的表达及与钙化的关系. *解剖学杂志*, 2002, 25: 5-9
- [10] Frid MG, Kale VA, Stenmark KR. Mature vascular endothelium can give rise to smooth muscle cells via endothelial-mesenchymal transdifferentiation: *in vitro* analysis. *Circ Res*, 2002, 90: 1189-96
- [11] 余俊, 阮秋蓉. 心肌素在平滑肌细胞分化及表型调节中的作用. *中国动脉硬化杂志*, 2007, 15: 315-7
- [12] 徐红涛, 王旻晨, 杨亚安, 等. 内皮素-1对大鼠血管平滑肌表型转化和增殖的影响. *解剖学杂志*, 2009, 32: 162-5
- [13] Li S, Wang DZ, Wang Z, et al. The serum response factor coactivator myocardin is required for vascular smooth muscle development. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 9366-70
- [14] Yoshida T, Sinha S, Dandre F, et al. Myocardin is a key regulator of CArG-dependent transcription of multiple smooth muscle marker genes. *Circ Res*, 2003, 92: 856-64
- [15] Jie W, Guo J, Shen Z, et al. Contribution of myocardin in the hypoxia-induced phenotypic switching of rat pulmonary arterial smooth muscle cells. *Exp Mol Pathol*, 2010, 89: 301-6
- [16] 许丽辉, 何强. Myocardin在大鼠血管平滑肌细胞表型转化中的作用机制. *中国老年学杂志*, 2010, 17: 2483-6
- [17] 张涛. Myocardin基因在脂肪干细胞向平滑肌细胞分化中的作用及其机制研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2014
- [18] Minami T, Kuwahara K, Nakagawa Y, et al. Reciprocal expression of MRTF-A and myocardin is crucial for pathological vascular remodelling in mice. *EMBO J*, 2012, 31: 4428-40
- [19] Yoshida T, Gan Q, Shang Y, et al. Platelet-derived growth factor-BB represses smooth muscle cell marker genes via changes in binding of MKL factors and histone deacetylases to their promoters. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 292: C886-95
- [20] Hoggatt AM, Kim JR, Ustiyani V, et al. The transcription factor Foxf1 binds to serum response factor and myocardin to regulate gene transcription in visceral smooth muscle cells. *J Biol Chem*, 2013, 288: 28477-87
- [21] Lagna G, Ku MM, Nguyen PH, et al. Control of phenotypic plasticity of smooth muscle cells by bone morphogenetic protein signaling through the myocardin-related transcription factors. *J Biol Chem*, 2007, 282: 37244-55
- [22] Guo X, Shi N, Cui XB, et al. Dedicator of cytokinesis 2, a novel regulator for smooth muscle phenotypic modulation and vascular remodeling. *Circ Res*, 2015, 116: e71-80
- [23] Merlet E, Atassi F, Motiani RK, et al. miR-424/322 regulates vascular smooth muscle cell phenotype and neointimal formation in the rat. *Cardiovasc Res*, 2013, 98: 458-68
- [24] Jalali S, Ramanathan GK, Parthasarathy PT, et al. Mir-206

- regulates pulmonary artery smooth muscle cell proliferation and differentiation. *PLoS One*, 2012, 7: e46808
- [25] 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. *Cardiovasc Res*, 2013, 99: 185-93
- [26] Hu R, Pan W, Fedulov AV, et al. MicroRNA-10a controls airway smooth muscle cell proliferation via direct targeting of the PI3 kinase pathway. *FASEB J*, 2014, 28: 2347-57
- [27] Chen J, Yin H, Jiang Y, et al. Induction of microRNA-1 by myocardin in smooth muscle cells inhibits cell proliferation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31: 368-75
- [28] Morita T, Hayashi K. Arp5 is a key regulator of myocardin in smooth muscle cells. *J Cell Biol*, 2014, 204: 683-96
- [29] Burkholder B, Huang RY, Burgess R, et al. Tumor-induced perturbations of cytokines and immune cell networks. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1845: 182-201
- [30] Yanai H, Negishi H, Taniguchi T. The IRF family of transcription factors: Inception, impact and implications in oncogenesis. *Oncoimmunology*, 2012, 1: 1376-86
- [31] 吴红茜, 张秀娜, 高晓芳. 干扰素调节因子8与肿瘤的关系研究. *安徽医药*, 2014, 18: 1609-13
- [32] Zhang SM, Gao L, Zhang XF, et al. Interferon regulatory factor 8 modulates phenotypic switching of smooth muscle cells by regulating the activity of myocardin. *Mol Cell Biol*, 2014, 34: 400-14
- [33] Huang L, Zhang SM, Zhang P, et al. Interferon regulatory factor 7 protects against vascular smooth muscle cell proliferation and neointima formation. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3: e001309
- [34] Zhang SM, Zhu LH, Chen HZ, et al. Interferon regulatory factor 9 is critical for neointima formation following vascular injury. *Nat Commun*, 2014, 5: 5160
- [35] Liu F, Wang X, Hu G, et al. The transcription factor TEAD1 represses smooth muscle-specific gene expression by abolishing myocardin function. *J Biol Chem*, 2014, 289: 3308-16
- [36] Tang RH, Zheng XL, Callis TE, et al. Myocardin inhibits cellular proliferation by inhibiting NF- κ B(p65)-dependent cell cycle progression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 3362-7
- [37] Shankman LS, Gomez D, Cherepanova OA, et al. KLF4-dependent phenotypic modulation of smooth muscle cells has a key role in atherosclerotic plaque pathogenesis. *Nat Med*, 2015, 21: 628-37