

DOI: 10.13376/j.cbls/2021094

文章编号: 1004-0374(2021)07-0869-07

微小RNA与高血压关系研究进展

陶臻博, 张泽波, 何 昕, 张莉娜*

(宁波大学医学院浙江省病理生理学技术研究重点实验室, 宁波 315211)

摘要: 原发性高血压 (essential hypertension, EH) 是一个重要的公共卫生问题, 是多种心血管疾病的危险因素。微小 RNA (microRNA, miRNA) 是一种非编码的小 RNA, 在转录后水平调控靶 mRNA 的表达。近年来大量研究表明, miRNA 通过多种途径参与到高血压的发生发展中, 包括引发血管内皮细胞功能障碍、血管平滑肌细胞的表型转化以及对肾素-血管紧张素系统的过激反应等。该文综述了近年来 miRNA 在高血压中的研究进展, 以期阐明其在高血压发生发展中的作用机制, 为探索高血压新的治疗靶点提供思路。

关键词: 高血压; 微小 RNA; 心血管疾病; 动脉粥样硬化

中图分类号: R544.1 文献标志码: A

Research progress on the relationship between miRNA and hypertension

TAO Zhen-Bo, ZHANG Ze-Bo, HE Xin, ZHANG Li-Na*

(Zhejiang Provincial Key Laboratory of Pathophysiology, School of Medicine, Ningbo University, Ningbo 315211, China)

Abstract: Essential hypertension is an important public health problem, and is a risk factor for many kinds of cardiovascular diseases. MicroRNAs (miRNAs) are small non-coding RNAs that regulate the expression of target mRNAs at the post-transcriptional level. In recent years, a large number of studies have shown that miRNAs are involved in the occurrence and development of hypertension through a variety of ways, including triggering vascular endothelial cell dysfunction, phenotype transformation of vascular smooth muscle cell, and overreaction to renin-angiotensin system, etc. In this article, the research progress of miRNA in hypertension in recent years is reviewed, with a view to elucidate its mechanism in the occurrence and development of hypertension and to provide ideas for exploring new therapeutic targets for hypertension.

Key words: hypertension; miRNA; cardiovascular disease; atherosclerosis

原发性高血压 (essential hypertension, EH) 是一种常见的多因素疾病, 由环境因素和遗传因素共同作用所致, 发病机制复杂且危害严重, 是心血管疾病重要的危险因素。随着人们生活水平的提高, 高血压的发病率也在逐年上升。2016年的一项基于全球高血压人群的研究结果显示, 全球约有 13.9 亿 (31.1%) 人患有高血压^[1]。而在 2017 年, 美国心脏病学会和美国心脏协会将高血压的诊断标准从原来的 140/90 mmHg 降至 130/80 mmHg, 旨在强调高血压的早期检测和干预的重要性^[2]。非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 是指不编码蛋白质的 RNA, 在 RNA 水平上就能行使各自的生物学功能。曾经 ncRNA 一直被认为是“垃圾 RNA”, 但随着

基因芯片技术和第三代测序技术的迅速发展, ncRNA 与疾病的关系越来越受到重视。微小 RNA (microRNA, miRNA) 是 ncRNA 的一种, 其主要功能是与靶 mRNA 的 3' 非翻译区结合, 抑制 mRNA 的翻译或促使其降解^[3]。大量的研究已经证明了疾病和特定的 miRNA 之间的联系, 特别是心血管疾病^[4]。本文将综述 miRNA 和高血压关系的最新进展, 以便更好地理解高血压发病机制中的分子过程, 为

收稿日期: 2021-01-20; 修回日期: 2021-03-24

基金项目: 浙江省公益技术应用研究资助项目(LGF21H-260006); 宁波市环境有害因素致病机制及防控创新团队(2016C51001)

*通信作者: E-mail: zhanglina@nbu.edu.cn

设计新的治疗策略以及预防措施提供依据。

1 miRNA概述

miRNA 是长度为 19~25 个 nt 的内源性非编码小 RNA，首次发现于 1993 年^[5-6]，在当时，这种 RNA 被认为是基因编码的副产物。而在第二个 miRNA (Let-7) 被发现后，miRNA 一直是医学生物学的研究热点^[7]。在人类基因组中，已有 1 500 个 miRNA 被鉴定出具有明确的生物学功能^[8]。miRNA 的合成过程见图 1。首先，细胞核内的 miRNA 基因在 RNA 聚合酶的作用下生成初级 miRNA，随后 RNA 内切酶 II 将其分解成前体 miRNA。在转运蛋白 5 的作用下，前体 miRNA 从细胞核运输到细胞质。在细胞质中，前体 miRNA 被另一内切酶 (Dicer) 裂解，生成 miRNA 双链复合体。最后，miRNA 双链复合体在 RNA 解旋酶的作用下生成成熟的 miRNA 单链。miRNA 单链与 RNA 介导的沉默子复合体 (RISC) 结合，从而行使其功能，抑制靶 mRNA 的翻译或促使其降解^[9]。

2 miRNA与高血压

高血压的发病机制较为复杂，目前认为高血压的发生主要与血管内皮细胞功能障碍、血管平滑肌细胞的表型转化、肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统

等因素有关。研究表明，miRNA 通过各种途径参与到高血压的发生发展中，包括参与血管内皮细胞和血管平滑肌细胞的结构与功能改变，促使血管发生病理变化。

2.1 miRNA对血管内皮细胞的影响

血管内皮细胞 (vascular endothelial cell, EC) 是排列在血管结构内膜表面的单层上皮细胞，在维持血管稳态中起关键作用，包括血管发育、血管张力调节、血管屏障和凝血功能等^[10]。维持 EC 正常功能涉及许多分子，如一氧化氮 (NO)、内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS)、L- 精氨酸和血管内皮生长因子等。EC 将血管扩张剂释放入血液中，降低血管的阻力，利于血压调节。而 EC 功能障碍会减少 NO 的生成，增加活性氧含量，随之导致血管张力增加，血压升高。

近年来，大量研究证明 miRNA 在调节 EC 功能中起关键作用。研究发现，大鼠注射 miR-214-3p 抑制剂后，eNOS 含量增加，同时大鼠的血压降低。为了进一步证明 miR-214-3p 直接靶向 eNOS，研究人员培育了一种 eNOS 稳定的突变型大鼠，该种大鼠注射 miR-214-3p 抑制剂后，可检测到的 miR-214-3p 的含量降低，而大鼠的 eNOS 含量和血压均无明显改变^[11]。内皮细胞中 eNOS 的磷酸化也与血压的改变密切相关。miR-27a 可以抑制内皮细胞中

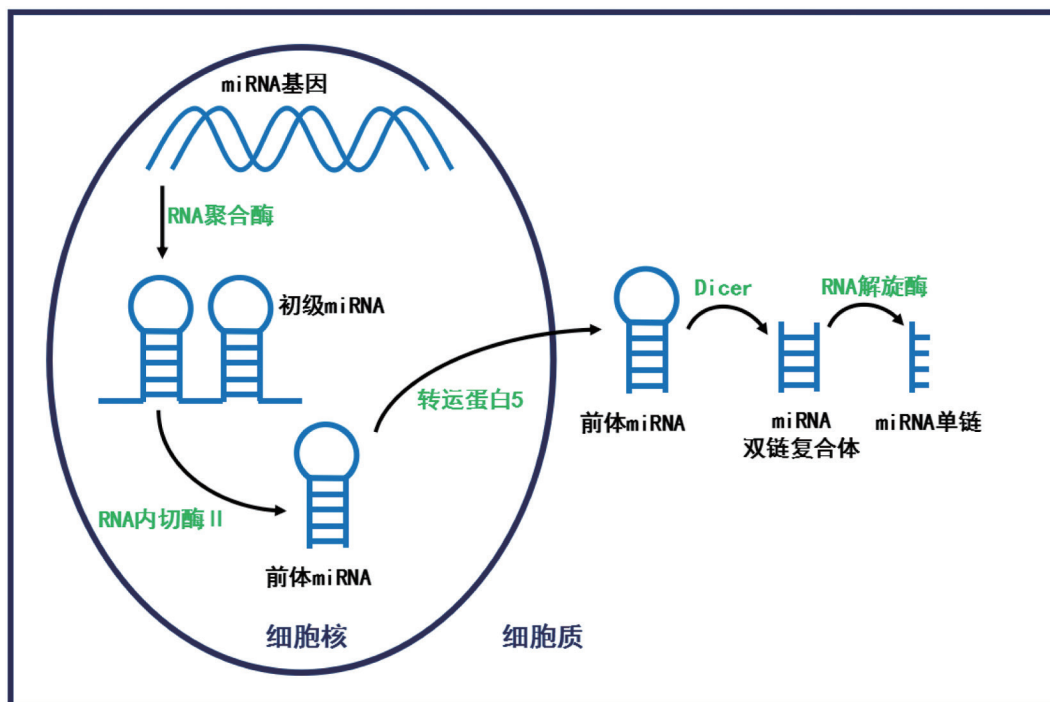


图1 miRNA的生物合成过程

eNOS 的磷酸化, 从而破坏血管紧张素介导的血管舒张功能, 导致高血压的发生^[12]。另一项研究发现抑制 miR-92a 的表达可使 eNOS 磷酸化水平升高, 促进 EC 的增殖和迁移^[13]。

eNOS 负责产生 EC 中的 NO, NO 在调节血管张力和血压方面有着重要作用^[14]。Sun 等^[15]发现抑制 miR-155 可增加人脐静脉内皮细胞中 eNOS 和 NO 的表达, 以及促使内皮依赖性血管舒张从而降低血压。进一步研究发现, 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 可增加 miR-155 的表达, 而药物辛伐他汀可通过干扰甲羟戊酸-香叶基-焦磷酸盐信号通路减弱 TNF- α 诱导的 miR-155 上调。这些结果表明, miR-155 是 eNOS 表达和内皮依赖性血管舒张的重要调节因子, 抑制 miR-155 可能是改善心血管疾病发展过程中内皮功能障碍的一种新的治疗方法。

有一类非常特殊的肌肉特异性 miRNA, 它们在正常情况下不表达于内皮细胞, 但在病理情况下, 能异位表达于内皮细胞, 在血管内皮细胞功能异常中起重要作用。其中, miR-199a 正常情况下在心肌细胞中表达, 但 Bai 等^[16]发现, NO 可诱导 miR-199 在内皮细胞中异位表达。硝酸盐通过释放 NO 诱导血管舒张, 被广泛用于治疗心血管疾病。但是由于 NO 诱导 miR-199 在内皮细胞中异位表达, 抑制前列腺素 I₂ 合酶 (prostaglandin I₂ synthase, PTGIS) mRNA 的表达, 导致产生硝酸盐抗药性, 从而削弱了治疗效果, 证明 miR-199 是临床上治疗硝酸盐抗药性的新靶点。

GTP 环加氢酶 1 (GTP cyclohydrolase 1, GCH1) 缺乏会导致 eNOS 脱位, 从而导致内皮功能障碍。正常情况下, miR-133a 主要在骨骼和心肌细胞中表达, 但是, 有研究发现, 高血糖或高血脂可诱导 miR-133a 在血管内皮细胞中异位表达, 从而降低 GCH1 水平, 而这些作用可以被洛伐他汀 (一种改善血管内皮功能的药物) 或 miR-133a 抑制剂逆转。同时, 过表达 miR-133a 或敲除 GCH1 可抑制洛伐他汀在小鼠中的有益作用。这证明他汀药物可抑制血管内皮中 miR-133a 异位表达, 靶向 GCH1 来防止内皮功能障碍^[17]。因此, miR-133a 是用于心血管疾病的重要治疗靶点。

C1q/肿瘤坏死因子调节蛋白 6 (C1q/tumor necrosis factor-regulated protein 6, CTRP6) 是 CTRP 脂肪细胞因子家族的亚型, 与葡萄糖代谢以及炎症有关^[18]。Sun 等^[19]研究发现, 原发性高血压大鼠中 miR-29b

上调, 而 CTRP6 下调。荧光素酶活性检测结果显示, miR-29b 直接靶向 CTRP6。高血压大鼠注射 miR-29b 抑制剂后, miR-29b 的表达降低而血清中 CTRP6 含量上升, 血压降低。进一步研究发现, 低表达的 miR-29b 通过激活 CTRP6/ERK/PPAR γ 轴来缓解血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 诱导的血压升高和内皮功能障碍。此外, Huo 等^[20]发现 miR-431-5p 是 Ang II 诱导血管损伤的关键调控因子, 敲低 miR-431-5p 对 Ang II 诱导的血压升高和血管损伤具有保护作用。

研究发现, 在高血压大鼠中 miR-27a 的表达上调, 而内皮细胞 G 蛋白偶联受体激酶 6 (G protein-coupled receptor kinases 6, GRK6) 表达降低, 同时 EC 增殖增强。随后研究者用 miR-27a 模拟物和抑制剂分别转染 EC, 结果显示, miR-27a 模拟物可抑制 GRK6 的表达并促进 EC 增殖, 而抑制 miR-27 的表达可抑制 EC 增殖。这些结果表明低表达的 miR-27a 可通过 GRK6 来抑制 EC 异常增殖从而降低血压^[21]。

Zhang 等^[22]发现, 相对于非高血压人群, EH 患者血浆中 miR-122 高表达, 阳离子氨基酸转运蛋白 1 (cationic amino acid transporter 1, CAT1) 低表达。进一步研究发现, miR-122 可靶向 CAT1 来抑制 L-精氨酸和 NO 的表达, 从而导致 EC 功能障碍, 随后引发高血压。

Bao 等^[23]发现, 高血压大鼠的血浆凝血酶升高会促进血小板活化, 诱导血小板源性微粒释放。随后, 血小板源性微粒将 miR-142-3p 从激活的血小板运送到 EC, 并通过 Bcl-2 相关转录因子 (Bcl-2-associated transcription factor, BCLAF) 及其下游基因促进 EC 的增殖而调控血压。

上述研究证明, miRNA 在调节 EC 功能中起关键作用, 通过影响 NO 和 eNOS 的表达、与 Ang II 之间的相互作用以及抑制 EC 异常增殖从而调控血压。提示 miRNA 有望成为维持高血压患者 EC 动态平衡的治疗靶点。

2.2 miRNA对血管平滑肌细胞的影响

了解血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 的作用对于阐明高血压的发病机制具有重要意义。VSMC 参与了血管重塑, 控制着血管张力, 维持着血压的稳定。VSMC 的表型可分为分化程度较高的收缩型和分化程度较低的分泌型, 分泌型 VSMC 比收缩型 VSMC 更容易迁移和增殖。在正常情况下, 成熟血管壁的 VSMC 处于收缩状态。而

在病理条件下, VSMC 由收缩型向分泌型转化, 细胞外基质分泌增加可导致血管壁增厚和管腔狭窄^[24-25]。此外, 分泌型 VSMC 可以合成比收缩型 VSMC 多 25~46 倍的胶原蛋白^[26], 这与血管重塑密切相关。

Nanoudis 等^[27]研究表明, miRNA 在调控 VSMC 增殖、分化和表型转化等方面发挥着重要作用。在 Ang II 诱导的 VSMC 表型转化模型中, 高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box-1, HMGB1) 升高, 表现为收缩蛋白表达下调而分泌蛋白表达上调, 抑制 HMGB1 可阻止 VSMC 表型转化。荧光素酶实验表明, miR-181b-5p 直接靶向 HMGB1; 细胞实验证明, miR-181b-5p 可抑制 HMGB1 表达以及 VSMC 的表型转化、迁移和增殖。随后, 研究人员将实验扩展到高血压患者, 发现高血压患者血浆中 miR-181b-5p 表达降低, 而 Ang II 和 HMGB1 表达增加, 证明 miR-181b-5p 通过靶向 HMGB1 来抑制 VSMC 的表型转化, 从而降低血压^[28]。

运动可以控制血压并减少对药物的依赖和潜在的副作用。运动的作用与不同动脉的血管重塑以及 VSMC 的表型转换有关^[29]。Liao 等^[30]研究了运动与高血压大鼠 VSMC 的表型转换的关系, 发现运动可影响高血压大鼠的小动脉并使 VSMC 保持收缩表型, 其中 miR-145 通过靶向骨桥蛋白 (osteopontin, OPN) 和蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB) 参与其中。

Kv7.4 是一种电压依赖性钾离子通道, 表达于整个血管系统, 研究表明, Kv7.4 可以调节 VSMC 的表型转化^[31-32]。Carr 等^[33]发现 miR-153 可通过抑制 VSMC 上的 Kv7.4 来改变高血压大鼠的动脉结构和功能。在大鼠肠系膜动脉中导入 miR-153 后, KCNQ4 mRNA 表达下调, Kv7.4 通道功能降低, 血管壁增厚, 证明 miR-153 是通过靶向 KCNQ4 mRNA 来调控 Kv7.4 从而调节 VSMC 收缩。

肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 与高血压的发生密切相关, Ang II 是该系统的主要成分, 具有收缩血管的作用, 并可诱导血管重塑和血管平滑肌细胞增殖, 导致血压升高。Xu 等^[34]发现, 过表达的 miR-27a 通过靶向 α -平滑肌肌动蛋白 (smooth muscle-actin, α -SMA) 促进了 Ang II 诱导的 VSMC 增殖和迁移; 相反, 敲低 miR-27a 可抑制该作用, 表明 miR-27a 通过直接靶向 VSMC 中的 α -SMA, 成为 Ang II 诱导的 VSMC 增殖和迁移的新型调节剂, 并可能是治疗心血管疾病的潜在治疗靶标。而某些 miRNA 对于 VSMC 的增殖具有

抑制作用, 研究发现, miR-96-5p 可抑制 VSMC 细胞增殖和迁移, 促进细胞凋亡, 使 G₁、G₂ 期细胞比例升高, S 期细胞比例降低, 并伴有相关蛋白表达的改变。荧光素酶实验确认激活的 T 细胞核因子 5 (nuclear factors of activated T-cells 5, NFAT5) 是 miR-96-5p 的靶标, 随后发现沉默 NFAT5 与过表达 miR-96-5p 对 VSMC 的影响相同, 而敲低 miR-96-5p 的表达则逆转了这些作用, 从而证明 NFAT5 是 miR-96-5p 的直接靶点^[35]。此外, 还有研究表明过表达的 miR-155 可抑制 Ang II 诱导的 VSMC 增殖^[36]。而 Zhao 等^[37]发现下调 miR-146a 的表达可抑制 VSMC 增殖。Kemp 等^[38]发现, miR-488-3p 靶向 RAS 的多种成分: 在 VSMC 中, miR-483-3p 可特异性调控血管紧张素原和血管紧张素转换酶 1 (angiotensin converting enzyme 1, ACE-1) 蛋白的表达水平, 抑制 Ang II 的产生, 从而降低血压。

奥美沙坦是一种新的 Ang II 受体拮抗剂, 可用于治疗心血管疾病。研究者用博莱霉素诱导 VSMC 细胞衰老, 从而研究奥美沙坦调控血管衰老的分子机制。研究发现, 在博莱霉素诱导的细胞衰老过程中, miR-665 基因启动子区域的 CpG 位点发生广泛的去甲基化, 并伴有 miR-665 表达上调。SDC1 mRNA 被确定为 miR-665 的直接靶点, miR-665 过表达或 SDC1 敲低均可抑制博莱霉素诱导的 VSMC 衰老, 证明 miR-665/SDC1 轴是血管平滑肌细胞衰老的重要调节因子^[39]。

人主动脉血管平滑肌细胞 (human aortic vascular smooth muscle cell, HAVSMC) 的异常增殖和凋亡在高血压发病机制中起重要作用。研究发现, Ang II 可诱导 HAVSMC 增殖并上调嘌呤能受体 (purinergic P2Y receptors, P2Y6) 蛋白水平。随后, 研究者发现在该过程中 miR-185 显著下调。进一步实验发现 miR-185 通过与 P2Y6 的 3'UTR 结合来降低 P2Y6 蛋白水平。过表达 miR-185 可抑制 HAVSMC 增殖, 而过表达 P2Y6 或 Ang II 可促进 HAVSMC 增殖。综上所述, miR-185/P2Y6 轴可能通过负向调控 P2Y6 表达来抑制 Ang II 诱导的 HAVSMC 增殖, 过表达 miR-185 从而抑制 P2Y6 可能是治疗 HAVSMC 功能障碍和高血压的一种新策略^[40]。

VSMC 在维持血压的稳定中发挥重要作用, 而 miRNA 与 VSMC 密切相关, 可通过调控 VSMC 增殖、迁移和表型转化来影响血压。在 VSMC 维持血压稳定过程中可通过影响 miRNA 来调控 VSMC 的功能, 或可为研发新的高血压治疗方法提供依据。

与高血压相关的miRNA及其靶基因总结见表1。

3 miRNA与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是心血管疾病的重要病因之一, 是由慢性炎症和脂质代谢紊乱导致的综合性病变^[41]。NF- κ B 信号转导途径是炎症反应的关键一环, Western 印迹结果表明, miR-145 可上调 NF- κ B 蛋白表达, 而 miR-145 抑制剂降低 NF- κ B 蛋白水平, 并且 miR-145 模拟物还可促进 NF- κ B 的转录活性。在小鼠模型中, 注入 miR-145 抑制剂导致动脉粥样硬化病变区域明显减少, 同时血清中 IL-1 β 、TNF- α 、CCL-2、CCL-4 和 CCL-7 等炎症细胞因子的蛋白水平均降低, 证明 miR-145 通过激活 AS 的 NF- κ B 信号通路加速炎症反应, 促进动脉粥样硬化的进展^[42]。肝脏清除剂 B 类受体 (scavenger receptor class B type I, SR-BI) 通过高密度脂蛋白胆

固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 选择性摄取脂质, 从而发挥动脉粥样硬化保护作用。Ren 等^[43]发现, miR-24 可直接抑制 SR-BI 的表达, SR-BI 低表达导致循环中 HDL-C 水平升高, 增加动脉粥样硬化的风险。在小鼠中, miR-134 通过 ANGPTL4/LPL 通路促进脂质积累和促炎细胞因子分泌, 从而加速动脉粥样硬化的发生^[44]; 而内皮微颗粒介导的 miR-19b 可通过激活血管周围脂肪组织炎症促进动脉粥样硬化^[45]。

miRNA 对于动脉粥样硬化也有治疗效果。Sun 等^[46]发现, 慢性炎症可以诱导 miR-146b 的表达。miR-146b 通过下调 Bcl-2 相关抗凋亡蛋白 1 (BCL2-associated athanogene 1, Bag1) 和基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase 16, Mmp16) 分别抑制血管平滑肌细胞的增殖和迁移。而腺相关病毒介导的 miR-146b 过表达可抑制颈动脉损伤后新生内膜的形

表1 高血压相关的miRNA及其作用机制

miRNA	靶/通路	作用机制	参考文献
miR-214-3p	eNOS	抑制miR-214-3p表达可促进eNOS表达并降低血压	[11]
miR-27a	eNOS	降低EC中eNOS的磷酸化, 破坏血管舒张功能从而升高血压	[12]
miR-92a	eNOS	抑制miR-92a表达可促进eNOS磷酸化, 促进EC的增殖和迁移	[13]
miR-155	eNOS, NO	抑制miR-155表达增加eNOS和NO的表达, 促使内皮依赖性血管舒张	[15]
miR-199a	PTGIS	在EC中异位表达, 抑制PTGIS表达, 产生硝酸盐抗药性	[16]
miR-133a	GCH1	在EC中异位表达, 抑制GCH1表达导致EC功能障碍	[17]
miR-29b	CTRP6/ERK/PPAR γ	抑制miR-29b表达可激活CTRP6/ERK/PPAR γ 轴从而降低血压	[19]
miR-431-5p	—	抑制miR-431-5p表达对Ang II 诱导的血压升高和血管损伤具有保护作用	[20]
miR-27a	GRK6	抑制miR-27a表达可靶向GRK6, 从而抑制EC异常增殖并降低血压	[21]
miR-122	CAT1	靶向CAT1来抑制L-精氨酸和一氧化氮的表达, 导致EC功能障碍	[22]
miR-142-3p	BCLAF	血小板源性微粒将miR-142-3p从血小板运送到EC, 促进EC增殖	[23]
miR-181b-5p	HMGB1	抑制HMGB1表达和VSMC的表型转化	[28]
miR-145	OPN、PKB	靶向OPN和PKB诱导VSMC保持收缩型	[30]
miR-153	KCNQ4	抑制KCNQ4的表达, 导致Kv7.4通道功能降低从而调节VSMC收缩	[33]
miR-27a	α -SMA	靶向 α -SMA, 促进Ang II诱导的VSMC增殖和迁移	[34]
miR-96-5p	NFAT5	抑制NFAT5表达, 抑制VSMC细胞增殖和迁移	[35]
miR-15、miR-146a	—	抑制Ang II 诱导的VSMC增殖	[36-37]
miR-483-3p	ACE-1	抑制Ang II 的产生从而降低血压	[38]
miR-665	SDC1	靶向SDC1从而抑制VSMC衰老	[39]
miR-185	P2Y6	抑制P2Y6表达从而抑制Ang II诱导的HAVSMC增殖	[40]
miR-145	NF- κ B	激活NF- κ B信号通路, 加速炎症反应, 促进动脉粥样硬化	[42]
miR-24	SR-BI	抑制SR-BI表达, 导致HDL-C水平升高, 促进动脉粥样硬化	[43]
miR-134	ANGPTL4/LPL	促进脂质积累和促炎细胞因子分泌, 促进动脉粥样硬化	[44]
miR-19b	—	激活血管周围脂肪组织炎症, 促进动脉粥样硬化	[45]
miR-146b	Bag1、Mmp16	抑制VSMC的增殖、迁移, 改善动脉粥样硬化	[46]
miR-532-5p	—	抑制VSMC的增殖、迁移, 改善动脉粥样硬化	[47]
miR-9	SDC2	降低IL-6、IL-1 β 和TNF- α 水平, 改善动脉粥样硬化	[48]
miR-16	—	抑制炎症通路缓解动脉粥样硬化	[49]

成, 并抑制小鼠动脉粥样硬化斑块的形成。另外一项研究发现, miR-532-5p 也可通过抑制血管平滑肌细胞增殖和迁移来预防动脉粥样硬化^[47]。Zhang 等^[48]研究表明, 上调 miR-9 可抑制 syndecan-2 (SDC2) 和 FAK/ERK 信号通路, 减少小鼠斑块面积、胶原纤维增殖以及 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 水平, 从而改善小鼠动脉粥样硬化。同样, 过表达 miR-16 通过抑制炎症通路减轻动脉粥样硬化^[49]。高血压和动脉粥样硬化互为因果, 二者常同时存在, 是心、脑血管疾病的两大致病因素, 而 miRNA 与二者的机制研究可为探索其新的疗法提供理论基础。

4 总结与展望

上述研究表明, miRNA 广泛参与高血压的发病机制, 包括 miRNA 在 EC、VSMC 和 RAS 中的功能调控作用。通过对 miRNA 在高血压发病机制中的研究总结, 提高了对高血压分子机制的认识, 为探索高血压患者新的治疗靶点提供了可能。在尿液、血液等体液中都可以检测到 miRNA, 以及 miRNA 在人体内传递的可行性都提示着 miRNA 有望成为高血压的新型诊断生物标志物。

然而, miRNA 与高血压关系的研究仍有许多有待探索的地方。首先, miRNA 和靶基因之间的调控机制复杂, 一个 miRNA 可调控多个靶基因, 同时多个 miRNA 可调控一个靶基因。其次, miRNA 的靶基因尚未研究透彻, 已发现的靶基因仍有许多功能有待研究。最后, miRNA 的靶基因未完全发现, 近年来不断有新的靶基因被证明受 miRNA 调控。

还需要严格的临床试验和更多的样本来评估 miRNA 在高血压中的作用和意义, miRNA 参与高血压的相应靶点和功能作用也有待进一步研究, 以便为开发基于 miRNA 的特定治疗策略奠定基础。

[参 考 文 献]

- [1] Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation*, 2016, 134: 441-50
- [2] Leimena C, Qiu H. Non-coding RNA in the pathogenesis, progression and treatment of hypertension. *Int J Mol Sci*, 2018, 19: 927
- [3] Fiedler J, Gupta SK, Thum T. MicroRNA-based therapeutic approaches in the cardiovascular system. *Cardiovasc Ther*, 2012, 30: e9-e15
- [4] Bauersachs J, Thum T. Biogenesis and regulation of cardiovascular microRNAs. *Circ Res*, 2011, 109: 334-47
- [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: 843-54
- [6] 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: 855-62
- [7] Lau NC, Lim LP, Weinstein EG, et al. An abundant class of tiny RNAs with probable regulatory roles in *Caenorhabditis elegans*. *Science*, 2001, 294: 858-62
- [8] Kozomara A, Griffiths-Jones S. miRBase: annotating high confidence microRNAs using deep sequencing data. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42: D68-73
- [9] Kim VN. MicroRNA biogenesis: coordinated cropping and dicing. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2005, 6: 376-85
- [10] Bazzoni G, Dejana E. Endothelial cell-to-cell junctions: molecular organization and role in vascular homeostasis. *Physiol Rev*, 2004, 84: 869-901
- [11] Liu Y, Usa K, Wang F, et al. MicroRNA-214-3p in the kidney contributes to the development of hypertension. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29: 2518-28
- [12] Zou X, Wang J, Chen C, et al. Secreted monocyte miR-27a, via mesenteric arterial Mas receptor-eNOS pathway, causes hypertension. *Am J Hypertens*, 2020, 33: 31-42
- [13] 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. *Basic Res Cardiol*, 2012, 107: 296
- [14] Li Q, Youn JY, Cai H. Mechanisms and consequences of endothelial nitric oxide synthase dysfunction in hypertension. *J Hypertens*, 2015, 33: 1128-36
- [15] Sun HX, Zeng DY, Li RT, et al. Essential role of microRNA-155 in regulating endothelium-dependent vasorelaxation by targeting endothelial nitric oxide synthase. *Hypertension*, 2012, 60: 1407-14
- [16] Bai YP, Zhang JX, Sun Q, et al. Induction of microRNA-199 by nitric oxide in endothelial cells is required for nitrovasodilator resistance via targeting of prostaglandin I2 synthase. *Circulation*, 2018, 138: 397-411
- [17] Li P, Yin YL, Guo T, et al. Inhibition of aberrant microRNA-133a expression in endothelial cells by statin prevents endothelial dysfunction by targeting GTP cyclohydrolase 1 in vivo. *Circulation*, 2016, 134: 1752-65
- [18] Chi L, Hu X, Zhang W, et al. Adipokine CTRP6 improves PPAR γ activation to alleviate angiotensin II-induced hypertension and vascular endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 482: 727-34
- [19] Sun L, Zhang J, Li Y. Chronic central miR-29b antagonism alleviates angiotensin II-induced hypertension and vascular endothelial dysfunction. *Life Sci*, 2019, 235: 116862
- [20] Huo KG, Richer C, Berillo O, et al. miR-431-5p knockdown protects against angiotensin II-induced hypertension and vascular injury. *Hypertension*, 2019, 73:

- 1007-17
- [21] Wang L, Bao H, Wang KX, et al. Secreted miR-27a induced by cyclic stretch modulates the proliferation of endothelial cells in hypertension via GRK6. *Sci Rep*, 2017, 7: 41058
- [22] Zhang HG, Zhang QJ, Li BW, et al. The circulating level of miR-122 is a potential risk factor for endothelial dysfunction in young patients with essential hypertension. *Hypertens Res*, 2020, 43: 511-7
- [23] Bao H, Chen YX, Huang K, et al. Platelet-derived microparticles promote endothelial cell proliferation in hypertension via miR-142-3p. *FASEB J*, 2018, 32: 3912-23
- [24] Feihl F, Liaudet L, Levy BI, et al. Hypertension and microvascular remodelling. *Cardiovasc Res*, 2008, 78: 274-85
- [25] Zhang L, Xie P, Wang J, et al. Impaired peroxisome proliferator-activated receptor- γ contributes to phenotypic modulation of vascular smooth muscle cells during hypertension. *J Biol Chem*, 2010, 285: 13666-77
- [26] Lacolley P, Regnault V, Nicoletti A, et al. The vascular smooth muscle cell in arterial pathology: a cell that can take on multiple roles. *Cardiovasc Res*, 2012, 95: 194-204
- [27] Nanoudis S, Pikilidou M, Yavropoulou M, et al. The role of microRNAs in arterial stiffness and arterial calcification. An update and review of the literature. *Front Genet*, 2017, 8: 209
- [28] Li FJ, Zhang CL, Luo XJ, et al. Involvement of the MiR-181b-5p/HMGB1 pathway in Ang II-induced phenotypic transformation of smooth muscle cells in hypertension. *Aging Dis*, 2019, 10: 231-48
- [29] Green DJ, Hopman MT, Padilla J, et al. Vascular adaptation to exercise in humans: role of hemodynamic stimuli. *Physiol Rev*, 2017, 97: 495-528
- [30] Liao J, Zhang Y, Wu Y, et al. Akt modulation by miR-145 during exercise-induced VSMC phenotypic switching in hypertension. *Life Sci*, 2018, 199: 71-9
- [31] Khanamiri S, Soltysinska E, Jepps TA, et al. Contribution of Kv7 channels to basal coronary flow and active response to ischemia. *Hypertension*, 2013, 62: 1090-7
- [32] Chadha PS, Jepps TA, Carr G, et al. Contribution of kv7.4/kv7.5 heteromers to intrinsic and calcitonin gene-related peptide-induced cerebral reactivity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34: 887-93
- [33] Carr G, Barrese V, Stott JB, et al. MicroRNA-153 targeting of KCNQ4 contributes to vascular dysfunction in hypertension. *Cardiovasc Res*, 2016, 112: 581-9
- [34] Xu MM, Deng HY, Li HH. MicroRNA-27a regulates angiotensin II-induced vascular smooth muscle cell proliferation and migration by targeting α -smooth muscle-actin *in vitro*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 509: 973-7
- [35] Tian L, Cai D, Zhuang D, et al. miR-96-5p regulates proliferation, migration, and apoptosis of vascular smooth muscle cell induced by angiotensin II via targeting NFAT5. *J Vasc Res*, 2020, 57: 86-96
- [36] Yang LX, Liu G, Zhu GF, et al. MicroRNA-155 inhibits angiotensin II-induced vascular smooth muscle cell proliferation. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2014, 15: 109-16
- [37] Zhao XS, Zheng B, Wen Y, et al. Salvianolic acid B inhibits Ang II-induced VSMC proliferation *in vitro* and intimal hyperplasia *in vivo* by downregulating miR-146a expression. *Phytomedicine*, 2019, 58: 152754
- [38] Kemp JR, Unal H, Desnoyer R, et al. Angiotensin II-regulated microRNA 483-3p directly targets multiple components of the renin-angiotensin system. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 75: 25-39
- [39] Zhang Y, Liang Q, Zhang Y, et al. Olmesartan alleviates bleomycin-mediated vascular smooth muscle cell senescence via the miR-665/SDC1 axis. *Am J Transl Res*, 2020, 12: 5205-20
- [40] Wang S, Tang L, Zhou Q, et al. miR-185/P2Y6 axis inhibits angiotensin II-induced human aortic vascular smooth muscle cell proliferation. *DNA Cell Biol*, 2017, 36: 377-85
- [41] Lu Y, Thavarajah T, Gu W, et al. Impact of miRNA in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38: e159-70
- [42] Li S, Sun W, Zheng H, et al. MicroRNA-145 accelerates the inflammatory reaction through activation of NF- κ B signaling in atherosclerosis cells and mice. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103: 851-7
- [43] Ren K, Zhu X, Zheng Z, et al. MicroRNA-24 aggravates atherosclerosis by inhibiting selective lipid uptake from HDL cholesterol via the post-transcriptional repression of scavenger receptor class B type I. *Atherosclerosis*, 2018, 270: 57-67
- [44] Ye Q, Tian GP, Cheng HP, et al. MicroRNA-134 promotes the development of atherosclerosis via the ANGPTL4/LPL pathway in apolipoprotein E knockout mice. *J Atheroscler Thromb*, 2018, 25: 244-53
- [45] Li C, Li S, Zhang F, et al. Endothelial microparticles-mediated transfer of microRNA-19b promotes atherosclerosis via activating perivascular adipose tissue inflammation in apoE(-/-) mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495: 1922-9
- [46] Sun D, Xiang G, Wang J, et al. miRNA 146b-5p protects against atherosclerosis by inhibiting vascular smooth muscle cell proliferation and migration. *Epigenomics*, 2020, 12: 2189-204
- [47] Sun H, Wu S, Sun B. MicroRNA-532-5p protects against atherosclerosis through inhibiting vascular smooth muscle cell proliferation and migration. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2020, 10: 481-9
- [48] Zhang R, Song B, Hong X, et al. microRNA-9 inhibits vulnerable plaque formation and vascular remodeling via suppression of the SDC2-dependent FAK/ERK signaling pathway in mice with atherosclerosis. *Front Physiol*, 2020, 11: 804
- [49] Wang M, Li J, Cai J, et al. Overexpression of microRNA-16 alleviates atherosclerosis by inhibition of inflammatory pathways. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 8504238