

本文引用:袁琳,韩光亮. MiR-155 在动脉粥样硬化发生发展中的作用研究进展[J]. 新乡医学院学报,2016,33(10):930-933. DOI:10.7683/xyxyxb.2016.10.026.

【综述】

MiR-155 在动脉粥样硬化发生发展中的作用研究进展

袁琳, 韩光亮

(新乡医学院公共卫生学院,河南 新乡 453003)

摘要: 动脉粥样硬化(AS)是一种多基因、多因素介导的慢性炎性心血管疾病。MiRNAs 是长约 22 个核苷酸的非编码 RNA,通过转录后水平的表达,在感染和心血管疾病的生理病理中发挥重要作用。MiR-155 是典型的多功能 miRNA,其介导的调节广泛参与了 AS 的内皮细胞、巨噬细胞、树突状细胞、血管平滑肌细胞和白细胞亚群的分化。在体外 miR-155 调节基因与不同炎症细胞类型的相关表达,也可影响体内 AS 进程。本文就 miR-155 在 AS 进程中的作用和机制作一综述,探讨其在 AS 诊断和治疗中的作用。

关键词: miR-155;动脉粥样硬化;细胞;心血管疾病

中图分类号: R543.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2016)10-0930-04

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种慢性、炎性免疫性心血管疾病,其病理特征包括动脉内膜增厚、泡沫细胞累积、细胞外脂质和纤维组织沉积^[1]。免疫系统中的内皮细胞(endothelial cells, EC)、巨噬细胞、树突状细胞(dendritic cells, DC)、血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMC)和白细胞亚群的分化,广泛涉及到 AS 的起始和并发症^[2]。miRNA 是长约 22 个核苷酸的非编码 RNA,主要通过靶 miRNA 3'非翻译区(3'-untranslated regions 3', 3'-UTR)的不完全互补结合发挥转录后调控^[3],调节细胞增殖、分化,参与心血管等多种疾病的发生^[4]。MiR-155 是典型的多功能 miRNA,在 AS 的发生发展中有重要作用,本文对 miR-155 在 AS 进程中的作用和机制进行综述。

1 MiR-155 的序列及表达谱

MiR-155 基因位于人类 21 号染色体上 B 细胞非编码集合基因簇的第 3 个外显子^[5],成熟的 miR-155 单链序列为:5'-UUA AUGCUAAUCGUGAUAG-GGG-3'。MiR-155 可高度表达于活化的 B 细胞、T 细胞、巨噬细胞和 DC,上调巨噬细胞和氧化型低密度脂蛋白刺激的单核细胞^[6],参与癌症、心血管疾病、自身免疫性疾病的病理生理过程^[7]。SEOK 等^[8]发

现,miR-155 靶向 mRNA 3'-UTR 与肌细胞增强因子 2(myocyte enhancer-binding factor, Mef2A)结合,抑制转录因子 Mef 2A 的表达水平,调节心肌细胞分化,经 miRNA 芯片分析发现,miR-155 在动脉粥样斑块中显著上调。

2 MiR-155 与 AS 的关系

2.1 MiR-155 调节 EC AS 发生的始动因素是 EC 功能失调,研究表明,miRNAs 在血管 EC 的调节中有重要作用^[9]。血管紧张素 II 1 型受体(Ang II type 1 receptor, AGTR1)是最早确认的 miR-155 在 EC 的靶基因^[10]。miR-155 在单核苷酸多态性的 rs5186(1166 A/C)位点上,抑制 AGTR1 的表达,与心血管疾病高度有关^[11],通过靶基因血管紧张素 II 受体,在 EC 中抑制 miR-155 对增殖的刺激作用,阻遏新生血管形成^[12]。然而,miR-155 的另一个靶基因红细胞增多病毒 E26 癌基因同系物 1(V-Ets erythroblastosis virus E26 oncogene homolog 1, ETS-1)转录的血管生成因子,能促进血管重塑和控制炎症。ETS-1 在血管紧张素 II、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)和凝血酶的诱导刺激下,调节 ETS-1 及其下游的基因血管细胞黏附因子-1(vascular cellular adhesion molecule 1, VCAM-1)、单核细胞趋化蛋白 1 和 FMS 相关的酪氨酸激酶 1^[13],从而下调 miR-155 的表达。在免疫炎症反应中,miR-155 介导 TNF-α 能增加 miR-155 在 EC 的表达,降低内皮一氧化氮合成酶的稳定性^[14]。而 WEBER 等^[15]发现, RhoA 蛋白和肌球蛋白轻链激酶(myosin light streptokinase, MYLK)也是 miR-155 的靶基因,用荧光素

DOI:10.7683/xyxyxb.2016.10.026

收稿日期:2016-01-04

基金项目:河南省科技厅资助项目(编号:092102310138)。

作者简介:袁琳(1978-),女,河南郑州人,硕士研究生在读,主治医师,研究方向:动脉粥样硬化。

通信作者:韩光亮(1963-),男,河南新乡人,博士,教授,硕士生研究生导师,研究方向:环境毒理学;E-mail:hanguangliang@yahoo.com。

酶 MYLK 3'-UTR 报告基因分析证实,免疫荧光染色的 RhoA 蛋白和 MYLK 在小鼠主动脉的表达强度与 miR-155 的表达水平呈负相关。

2.2 MiR-155 在巨噬细胞中的作用 巨噬细胞是炎症和免疫的关键细胞之一。高脂血症和巨噬细胞的炎症反应是诱发 AS 的主要因素,在多种炎症介质诱导下增加 miR-155 表达^[16]。ZHANG 等^[17]研究表明,在 AS 早期,轻度氧化低密度脂蛋白可促进内源性 miR-155 介导的巨噬细胞活化及脂质摄取和泡沫细胞形成。而在 AS 中晚期,外源性 miR-155 和氧化低密度脂蛋白的增加能协同诱导巨噬细胞凋亡和 AS 的形成。MiR-155 在 AS 的巨噬细胞中的效应是有争议的。WEI 等^[18]研究表明,miR-155 介导调控转录细胞集落刺激因子-1 和 B 细胞白血病/淋巴瘤 6 (B-cell leukemia/lymphoma 6, Bcl-6) 因子,对 AS 形成的不同阶段有特异性作用。然而,miRNA 在巨噬细胞源性泡沫细胞形成的功能尚不清楚。用激光共聚焦显微镜观察 miR-155 与人类单核细胞株 THP-1 细胞结合对摄取 DiI 标记氧化型低密度脂蛋白能力的影响,发现 miR-155 通过降低巨噬细胞 A 类清道夫受体 (scavenger receptor A, SR-A) 和 CD36 的表达抑制巨噬泡沫细胞的形成^[19]。用定量反转录聚合酶链反应技术检测发现,miR-155 在载脂蛋白 E-/-小鼠的血浆中和 AS 的巨噬细胞中的表达显著增加。异位表达和击倒实验确定了 HMG 盒转录蛋白 1 是 miR-155 的新靶标。生物信息学分析确定了 3 个转录因子 (Yin Yang 1, YY1) 结合在 miR-155 的启动子区位点并验证 YY1 直接结合到其启动子区,负向调控 miR-155 的表达,抑制氧化型低密度脂蛋白诱导的泡沫细胞形成^[20]。

MiR-155 可介导巨噬细胞在 AS 不同阶段的炎症和凋亡反应^[21]。MiR-155 可通过作用于白细胞介素 13 (interleukin 13, IL-13) 的 $\alpha 1$ 受体基因,降低 STAT6 的活性,从而使巨噬细胞向 M1 方向分化;miR-155 还通过作用于 IL-13 依赖的因子,如细胞因子信号转导抑制因子 1 (suppressor of cytokine signaling 1, SOCS1) 和 CD18 来下调巨噬细胞 M2/pro-Th2 表型,调控 M1/M2 之间的平衡,参与细胞固有免疫和炎症反应^[22]。MiR-155 在氧化型低密度脂蛋白和 γ 干扰素刺激的巨噬细胞引起的 AS 过程中,通过靶向抑制 Bcl-6 的表达起到关键的促进作用,维持和增强血管炎症^[23]。有研究发现,氧化型低密度脂蛋白诱导的 miR-155 表达可以,激活 NF- κ B 信号

通路,增加 SR 的表达,促进炎症因子的释放^[24-25]。miR-155 通过靶基因 AP-1 调控血管生成细胞因子分泌粒蛋白 II (secretogranin II, SCG2), 改变 VCAM-1 和细胞间黏附分子-1 (Intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 的表达^[26]。同样,氧化型低密度脂蛋白诱导的单核细胞/巨噬细胞的炎症反应,可使 miR-155 以剂量依赖型明显上调,SR 的表达增高,促进一些细胞因子的释放,包括 IL-6、IL-8 和 TNF- α ^[27]。MiR-155 还可调节炎症反应和通过促分裂原活化蛋白激酶途径,靶向调节丝裂原活化蛋白 3 激酶 10 的表达,防止 AS 的发展^[28]。巨噬细胞凋亡是进展期 AS 斑块的重要特点,ZHU 等^[29]发现,在 miR-155 调控氧化型低密度脂蛋白诱导的鼠巨噬细胞系 RAW 264.7 型细胞中,生物信息学分析显示,Fas 相关死亡结构域的蛋白 (Fas-associated death domain-containing protein, FADD) 为 miR-155 的靶标。荧光素酶报告分析和 Western blot 结果表明,miR-155 可在 mRNA 3'-UTR,抑制 FADD 的表达,从而减少巨噬细胞的凋亡。

2.3 MiR-155 与 DC 的关系 在 DC 自然分化过程中也发现 miR-155 明显升高,并且已经找到了其与免疫炎症相关的靶基因。MiR-155 主要通过脂蛋白激活 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR),从而控制 AS 中的斑块消退^[30]。在单核来源的 DC,miR-155 抑制细菌脂多糖诱导的 IL-1 的分泌,直接调节 IL-1 信号通路中 TAK1 结合蛋白 2 的表达调节 TLR/IL-1 信号级联^[31]。此外,miR-155 直接识别 SCG2 靶基因,也可通过 miR-155 在 DC 中调节,引起 SR、VCAM-1、ICAM-1 和趋化因子 (CCL19, CCR21 和 CCR7) 的改变^[32]。有研究表明,通过利用氧化型低密度脂蛋白刺激人外周血 DC,生物信息学预测 miR-155 通过减少靶基因丝裂原活化蛋白 3 激酶 10 的表达,改善 AS 的发展和进程^[33]。

2.4 MiR-155 与 VSMC 的关系 VSMC 在中层动脉壁的积累是 AS 斑块主要的细胞成分,VSMCs 增殖是 AS 斑块形成进程的重要步骤^[34]。MiR-155 抑制剂转染中,内源性 AGTR1 表达和血管紧张素 II 诱导细胞外信号调节激酶能显著增加 VSMC 的作用^[35]。已有研究表明,基质金属蛋白酶由不同类型的细胞 (VSMC, 巨噬细胞, EC) 产生,参与细胞外基质重构和细胞迁移,并参与了 AS 斑块的形成。因此,探讨 miR-155 抑制基质蛋白酶家族在 VSMC 中的表达作用,是研究治疗 AS 的潜在热点^[36]。

2.5 MiR-155 与白细胞亚群 通过对 miRNA 介导的白细胞亚群的分化及其功能的研究,加深了对 AS 机制的认识,AS 发展和 T 细胞调节高度相关^[37]。DUNAND-SAUTHIER 等^[38]认为,IL-4 是促使 Th0 向 Th2 发育的重要细胞因子,miR-155 调控 T 细胞发育的分子机制,可能是通过抑制其靶基因 C-Maf1 的表达。MiR-155 能够靶向抑制 SOCS1 基因的表达,调节 T 细胞不同类型的分化,维持 Treg 细胞的平衡^[39]。同样,DRECHSLER 等^[40]认为,miR-155 通过抑制 Bcl-6 来增强趋化因子 2 的表达,趋化因子促进单核细胞在 AS 斑块的聚集。在高胆固醇血症相关单核细胞增多中,ApoE-/-小鼠与外周血单核细胞的明显增加,表明与 miR-155 的诱导相关。最近识别的 T 细胞亚群,通过 miR-155 的靶基因 ETS-1,促进 Th17 细胞的发育和分化,发挥 AS 促炎症效应^[41]。

2.6 MiR-155 作为诊断和生物标志物 目标 miRNA 是出现在人类疾病的无创性早期诊断的生物标志物。在冠状动脉粥样硬化性心脏病的诊断中,比较了冠状动脉造影阳性患者和健康人的血浆 miRNA 水平,发现与炎症相关的 miR-155 显著下调^[42]。与 miR-155 在组织中的表达相反,在冠状动脉粥样硬化性心脏病患者循环系统中 miR-155 的表达显著减少,其在血浆中的表达随着年龄下降而下降,并与性别相关^[43]。ZHU 等^[44]也发现,在 56 例冠状动脉心脏病患者和 54 例对照组比较时,miR-155 在血浆中表达显著降低,并与血中单核细胞数量呈正相关。

3 小结和展望

近来的研究表明,miR-155 对不同的细胞,在疾病的不同阶段,靶向不同基因的调控作用表现出明显差异,其机制并未完全阐明^[45]。因此,确定 miR-155 的靶基因及其调控途径,有助于探讨 miRNA 在疾病防治中的意义,也为研究其他 miRNA 的免疫调控作用提供借鉴^[46]。在 AS 疾病中通过改变 miR-155 的表达来达到治疗 AS 的作用,仍仅处于细胞和动物实验阶段。将其作为新的分子指标,在病理诊断临床疾病实验的应用,是未来研究发展方向。

参考文献:

[1] ILHAN F,KALKANLI S T. Atherosclerosis and the role of immune cells[J]. *World J Clin Cases*,2015,3(4):345.
[2] KASSITERIDI C,MONACO C. Macrophages and dendritic cells;

the usual suspects in atherogenesis[J]. *Curr Drug Targets*,2015,16(4):373-382.
[3] DAS S,HALUSHKA M K. Extracellular vesicle microRNA transfer in cardiovascular disease[J]. *Cardiovasc Pathol*,2015,24(4):199-206.
[4] CAKMAK H A,COSKUNPINAR E,IKITIMUR B,*et al.* The prognostic value of circulating microRNAs in heart failure: preliminary results from a genome-wide expression study[J]. *J Cardiovasc Med*,2015,16(6):431-437.
[5] REINHART B J,SLACK F J,BASSON M,*et al.* The 21-nucleotide let-7 RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*[J]. *Nature*,2000,403(6772):901-906.
[6] SEOK H Y,CHEN J,KATAOKA M,*et al.* Loss of MicroRNA-155 protects the heart from pathological cardiac hypertrophy[J]. *Circ Res*,2014,114(10):1585-1595.
[7] RAYNER K J. MicroRNA-155 in the heart the right time at the right place in the right cell[J]. *Circulation*,2015,131(18):1533-1535.
[8] SEOK H Y,TATSUGUCHI M,CALLIS T E,*et al.* miR-155 inhibits expression of the MEF2A protein to repress skeletal muscle differentiation[J]. *J Biol Chem*,2011,286(41):35339-35346.
[9] MURDOCH C E,CHAUBEY S,ZENG L,*et al.* Endothelial NADPH oxidase-2 promotes interstitial cardiac fibrosis and diastolic dysfunction through proinflammatory effects and endothelial-mesenchymal transition[J]. *J Am Coll Cardiol*,2014,63(24):2734-2741.
[10] ZHU N,ZHANG D,CHEN S,*et al.* Endothelial enriched microRNAs regulate angiotensin II-induced endothelial inflammation and migration[J]. *Atherosclerosis*,2011,215(2):286-293.
[11] MARTIN M M,LEE E J,BUCKENBERGER J A,*et al.* MicroRNA-155 regulates human angiotensin II type 1 receptor expression in fibroblasts[J]. *J Biol Chem*,2013,288(6):4226.
[12] PANKRATZ F,BEMTGEN X,ZEISER R,*et al.* MicroRNA-155 exerts cell-specific antiangiogenic but proarteriogenic effects during adaptive neovascularization[J]. *Circulation*,2015,131(18):1575-1589.
[13] HANSSON G K. Inflammation,atherosclerosis,and coronary artery disease[J]. *N Engl J Med*,2005,352(16):1685-1695.
[14] SUN H X,ZENG D Y,LI R T,*et al.* Essential role of microRNA-155 in regulating endothelium-dependent vasorelaxation by targeting endothelial nitric oxide synthase[J]. *Hypertension*,2012,60(6):1407-1414.
[15] WEBER M,KIM S,PATTERSON N,*et al.* MiRNA-155 targets myosin light chain kinase and modulates actin cytoskeleton organization in endothelial cells[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*,2014,306(8):H1192-H1203.
[16] WANG L,SHAH P K,WANG W,*et al.* Tenascin-C deficiency in apo E-/- mouse increases eotaxin levels: implications for atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*,2013,227(2):267-274.
[17] ZHANG E,WU Y. Dual effects of miR-155 on macrophages at different stages of atherosclerosis: LDL is the key[J]. *Med Hypot-*

- heses,2014,83(1):74-78.
- [18] WEI Y,ZHU M,CORBALÁN-CAMPOS J,*et al.* Regulation of Csf1r and Bcl6 in macrophages mediates the stage-specific effects of microRNA-155 on atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015,35(4):796-803.
- [19] 尚非,曾德意,杨慧,等. MicroRNA155 通过下调清道夫受体表达抑制巨噬细胞泡沫化形成[J]. 中山大学学报(医学科学版),2012,33(2):156-162.
- [20] TIAN F J,AN L N,WANG G K,*et al.* Elevated microRNA-155 promotes foam cell formation by targeting HBPI in atherogenesis[J]. *Cardiovasc Res*,2014,103(1):100-110.
- [21] WOLFS I M J,DONNERS M,DE WINTER M P J. Differentiation factors and cytokines in the atherosclerotic plaque micro-environment as a trigger for macrophage polarisation[J]. *Thromb Haemost*,2011,106(5):763.
- [22] NAZARI-JAHANTIGH M,EGEA V,SCHOBER A,*et al.* MicroRNA-specific regulatory mechanisms in atherosclerosis[J]. *J Mol Cell Cardiol*,2015,89(Pt A):35-41.
- [23] NAZARI-JAHANTIGH M,WEI Y,NOELS H,*et al.* MicroRNA-155 promotes atherosclerosis by repressing Bcl6 in macrophages[J]. *J Clin Invest*,2012,122(11):4190.
- [24] HUSSEIN K,BÜSCHE G,MUTH M,*et al.* Expression of myelopoiesis-associated microRNA in bone marrow cells of atypical chronic myeloid leukaemia and chronic myelomonocytic leukaemia[J]. *Ann Hematol*,2011,90(3):307-313.
- [25] DU F,YU F,WANG Y,*et al.* MicroRNA-155 deficiency results in decreased macrophage inflammation and attenuated atherogenesis in apolipoprotein e-deficient mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*,2014,34(4):759-767.
- [26] CHEN T,YAN H,LI Z,*et al.* MicroRNA-155 regulates lipid uptake,adhesion/chemokine marker secretion and SCG2 expression in oxLDL-stimulated dendritic cells/macrophages[J]. *Int J Cardiol*,2011,147(3):446-447.
- [27] HUANG R,HU G,LIN B,*et al.* MicroRNA-155 silencing enhances inflammatory response and lipid uptake in oxidized low-density lipoprotein-stimulated human THP-1 macrophages[J]. *J Invest Med*,2010,58(8):961-967.
- [28] ZHU J,CHEN T,YANG L,*et al.* Regulation of microRNA-155 in atherosclerotic inflammatory responses by targeting MAP3K10[J]. *PloS One*,2012,7(11):e46551.
- [29] ZHU G,YANG L,GUO R,*et al.* miR-155 inhibits oxidized low-density lipoprotein-induced apoptosis of RAW264. 7 cells[J]. *Mol Cell Biochem*,2013,382(1/2):253-261.
- [30] ZHANG M,LIU F,JIA H,*et al.* Inhibition of microRNA let-7i depresses maturation and functional state of dendritic cells in response to lipopolysaccharide stimulation via targeting suppressor of cytokine signaling 1[J]. *J Immunol*,2011,187(4):1674-1683.
- [31] MOORE K J,TABAS I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Cell*,2011,145(3):341-355.
- [32] CHEN T,YAN H,LI Z,*et al.* MicroRNA-155 regulates lipid uptake,adhesion/chemokine marker secretion and SCG2 expression in oxLDL-stimulated dendritic cells/macrophages[J]. *Int J Cardiol*,2011,147(3):446-447.
- [33] 陈婷. microRNA-155 调控 oxLDL 刺激树突细胞参与动脉粥样硬化免疫炎症反应的作用及机制[D]. 杭州:浙江大学,2013.
- [34] LAO K H,ZENG L,XU Q. Endothelial and smooth muscle cell transformation in atherosclerosis[J]. *Curr Opin Lipidol*,2015,26(5):449-456.
- [35] MARTIN M M,BUCKENBERGER J A,JIANG J,*et al.* The human angiotensin II type 1 receptor + 1166 A/C polymorphism attenuates microRNA-155 binding[J]. *J Biol Chem*,2013,288(6):4227.
- [36] CHEN K C,WANG Y S,HU C Y,*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.
- [37] CAKMAK H A,COSKUNPINAR E,IKITIMUR B,*et al.* The prognostic value of circulating microRNAs in heart failure:preliminary results from a genome-wide expression study[J]. *J Cardiovasc Med*,2015,16(6):431-437.
- [38] DUNAND-SAUTHIER I,SANTIAGO-RABER M L,CAPPONI L,*et al.* silencing of c-Fos expression by microRNA-155 is critical for dendritic cell maturation and function[J]. *Blood*,2011,117(17):4490-4500.
- [39] FOKS A C,FRODERMANN V,TER BORG M,*et al.* Differential effects of regulatory T cells on the initiation and regression of atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*,2011,218(1):53-60.
- [40] DRECHSLER M,MEGENS R T A,VAN ZANDVOORT M,*et al.* Hyperlipidemia-triggered neutrophilia promotes early atherosclerosis[J]. *Circulation*,2010,122(18):1837-1845.
- [41] GAO Q,JIANG Y,MA T,*et al.* A critical function of Th17 proinflammatory cells in the development of atherosclerotic plaque in mice[J]. *J Immunol*,2010,185(10):5820-5827.
- [42] FICHTLSCHERER S,DE ROSA S,FOX H,*et al.* Circulating microRNAs in patients with coronary artery disease[J]. *Circ Res*,2010,107(5):677-684.
- [43] YAO R,MA Y,DU Y,*et al.* The altered expression of inflammation-related microRNAs with microRNA-155 expression correlates with Th17 differentiation in patients with acute coronary syndrome[J]. *Mol Immunol*,2011,8(6):486-495.
- [44] ZHU G,YANG L,GUO R,*et al.* microRNA-155 is inversely associated with severity of coronary stenotic lesions calculated by the Gensini score[J]. *Coron Artery Dis*,2014,25(4):304-310.
- [45] GUPTA S K,BANG C,THUM T. Circulating microRNAs as biomarkers and potential paracrine mediators of cardiovascular disease[J]. *Circ Cardiovasc Genet*,2010,3(5):484-488.
- [46] ARUNACHALAM G,UPADHYAY R,DING H,*et al.* MicroRNA signature and cardiovascular dysfunction[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*,2015,65(5):419-429.