

综述

微小RNA与血管钙化

Published at: March 18, 2014 [2014年第34卷第1期](#)

易美¹, 刘江华¹, 祖旭宇¹, 伍莹¹

¹南华大学附属第一医院内分泌科, 湖南 衡阳 421001

通讯作者 江华 刘 Email: jianghua990@126.com

DOI: 10.11714/j.issn.2095-6959.2014.01.008

基金:

国家自然科学基金 81170807

摘要

血管钙化是糖尿病、慢性肾疾病、高血压病等普遍存在的病理改变,与心血管疾病的高发病率和病死率密切相关。近来发现微小RNA(microRNA, miRNA)能够通过调控血管平滑肌细胞的表型改变从而影响血管钙化的发生和发展。本文综述miRNA在调节血管平滑肌细胞的表型改变及血管钙化方面的新进展,并探讨miRNA作为血管钙化诊断标志分子和治疗靶点应用于临床的可能。

关键词: [microRNA](#); [血管钙化](#); [血管平滑肌细胞](#)

MicroRNA and vascular calcification

YI Mei¹, LIU Jianghua¹, ZU Xuyu¹, WU Ying¹

¹

Abstract

Vascular calcification is a common feature of diseases including diabetes, chronic kidney disease, and hypertensive disease. It is closely related to the morbidity and mortality of cardiovascular diseases. Recently, some scientists have found that miRNAs may play a crucial role in the occurrence and development of vascular calcification by regulating the phenotype transformation of vascular smooth muscle cell (VSMC). In this article, we focus on miRNAs and their relevance to VSMC phenotype transformation or vascular calcification. Whether some miRNAs could be served as diagnostic markers or therapeutic strategies for vascular calcification is also discussed.

Keywords: [microRNA](#) [vascular calcification](#) [vascular smooth muscle cell](#)

微小RNA(microRNA, miRNA)通过与靶mRNA的3'端非编码区(3'UTR)互补配对结合,进而降解靶mRNA或抑制其翻译

	<input type="text"/>
	<input type="button" value="搜索"/>

微小RNA(microRNA, miRNA)通过与靶mRNA的3'端非编码区(3'-UTR)互补配对结合,进而降解靶mRNA或抑制其翻译,在转录后水平负调控靶基因的表达。miRNA对基因表达的调节是一个复杂的网络调控过程,一种miRNA可以调节多个靶mRNA的表达,一种靶mRNA的表达也可以受多种miRNA的调节^[1-2]。miRNA涉及调控细胞增殖、分化、迁移、凋亡及表型变化等各种生理病理过程,几乎参与了人体一切生命活动的调节和所有疾病发病过程的调控^[3]。

以往认为血管钙化是钙盐在细胞内及细胞外基质的被动沉积。然而,近年发现血管钙化是一个主动的、高度可调的生物学过程,其过程类似于骨形成^[4]。血管平滑肌细胞作为心血管系统主要的构成细胞,其由收缩表型向成骨细胞样表型转变,是血管钙化发生、发展的关键病理过程,此过程中涉及血管平滑肌细胞收缩表型的丧失、成骨样细胞表型的获得以及细胞内钙盐的沉积。研究^[5]表明,miRNA通过影响以上3个过程在血管钙化过程中起着重要的调节作用。本文综述了miRNA在血管钙化方面的新进展及其与血管钙化的关系,并探讨了miRNA作为血管钙化诊断标志分子和治疗靶点应用于临床的可能。

1 调节血管平滑肌细胞向成骨样细胞转化的miRNA

1.1 MiR-125b

MiR-125b是首次被发现与血管钙化有关的miRNA。基于miR-125b涉及调节成骨细胞的分化,Goettsch等^[6]学者推测miR-125b可调节血管平滑肌细胞向成骨样细胞分化,他们的结果显示:在 β -甘油磷酸钠诱导的人主动血管平滑肌细胞钙化过程中,miR-125b的表达随钙化程度的增加而明显下降;而抑制内源性miR-125b的表达时,骨形成标志物碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、骨形成相关转录因子(core binding factor alpha 1, RUNX2/Cbfa1)的表达明显增加,钙盐沉积增加,血管平滑肌标志物平滑肌 α 肌动蛋白(SMa-actin)的表达则显著减少。该研究还发现miR-125b对血管平滑肌细胞钙化的调节至少部分是通过靶向调节成骨转录因子SP7(osterix)来实现的。此外,该研究在动物水平上也做了验证,结果发现在用高脂喂养ApoE敲除(ApoE deficient, ApoE^{-/-})小鼠诱导其血管内膜下钙化形成过程中,miR-125b也下降。由此表明:miR-125b表达的减少能促进血管平滑肌细胞向成骨样细胞转化,在血管钙化过程中具有重要的调节作用;同时也提示某些miRNA可能是血管钙化和骨形成的共同调节因子,进一步阐明了血管钙化与骨形成可能有共同机制。

1.2 MiR-204

RUNX2是骨生成重要的转录因子,正常情况下,血管平滑肌细胞不表达RUNX2^[7]。MiR-204是调节RUNX2相关miRNA家族中的一员,能通过下调RUNX2的表达抑制成骨细胞的分化^[8]。Cui等^[9]学者发现在 β -甘油磷酸钠诱导的血管平滑肌细胞钙化过程中miR-204表达明显降低,RUNX2的表达则明显增加;而通过转染技术增加miR-204的表达能显著抑制 β -甘油磷酸钠诱导的血管平滑肌细胞钙化。其机制与miR-204通过靶向抑制RUNX2基因表达有关。而在昆明系小鼠体内注射miR-204 agomirs使其高表达miR-204,能显著减弱维生素D3诱导的动脉中膜钙化程度及RUNX2的表达水平。可见miR-204在血管平滑肌细胞向成骨细胞转化的过程中起着重要的调节作用。

1.3 MiR-30b和miR-30c

骨形态生成蛋白2(bone morphogenetic protein, BMP-2)因其能促进骨生成而被广泛熟知。BMP-2能通过激活Wnt信号通路从而调节骨形成和血管钙化。研究^[10]发现用BMP-2处理人冠状动脉血管平滑肌细胞后,RUNX2的表达明显增高,而miR-30b和miR-30c的表达显著下调。该研究还发现miR-30b和miR-30c可能通过结合RUNX2 mRNA的3'-UTR区从而抑制其表达,进而负调节血管平滑肌细胞向成骨细胞分化。

1.4 MiR-29a/b

研究^[10]发现软骨寡聚基质蛋白(cartilage oligomeric matrix protein, COMP)能通过BMP-2信号途径抑制血管平滑肌细胞的钙化,钙化的血管中COMP的表达明显降低。7型血小板结合蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白酶(a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 7 motifs, ADAMTS-7)是金属蛋白酶的一种,可通过降解COMP等基质蛋白在

metalloproteinase with thrombospondin motifs-7, ADAMTS-7)是金属蛋白酶的一种,可通过降解COMP等基质蛋白在骨形成及血管重塑方面起着重要作用。Du等^[11]研究发现在肾衰竭大鼠钙化的动脉中及高磷诱导的血管平滑肌细胞钙化过程中ADAMTS-7的表达明显增加,其表达增高可增加COMP的降解从而促进血管钙化,但高磷不能直接促进ADAMTS-7的表达,其机制是通过抑制miR-29a/b的表达从而上调靶基因ADAMTS-7的表达,进而增加COMP的降解,促进血管平滑肌细胞向成骨样细胞的转化。

2 调节血管平滑肌细胞表型改变的miRNA

2.1 MiR-143/145

MiR-143/145选择性地高表达于血管平滑肌细胞中,被认为是血管平滑肌细胞正常表型的标志分子。Cheng等^[12-13]发现在人粥样硬化的动脉血管组织、ApoE^{-/-}小鼠主动脉组织以及去分化的血管平滑肌细胞中miR-145的表达明显降低。转染miR-145至血管平滑肌细胞后,其收缩表型特异性蛋白如SM α -actin、钙调节蛋白(calponin)、平滑肌肌球蛋白重链(smooth muscle myosin heavy chain, SM-MHC)的表达明显增高,反之则表达明显降低。另有研究^[14]发现,在高磷诱导的血管平滑肌细胞迁移和钙化过程中,miR-143/145的表达也明显下降。这些研究结果表明:miR-143/145是维持血管平滑肌细胞正常收缩表型的重要分子,其表达下降能促进血管钙化等血管疾病的发生。

2.2 MiR-133a

研究^[15]发现:血管平滑肌细胞中miR-133a的表达非常高,其表达下降能促进血管平滑肌细胞增殖和迁移,从而发生表型的改变,而miR-133a表达升高则抑制血管平滑肌细胞表型的改变,表明miR-133a对维持血管平滑肌正常表型具有重要意义。此外,miR-133a也是调节RUNX2相关miRNA家族中的一员^[6],Liao等^[16]研究证明了miR-133a通过负调节靶基因RUNX2的表达从而抑制血管平滑肌细胞成骨转化。表明miR-133a是血管平滑肌细胞表型改变的重要调节基因,其表达的失调能导致血管钙化等多种血管疾病的发生。

2.3 MiR-223

研究^[14]发现:在高磷诱导的血管平滑肌细胞钙化过程中,miR-223的表达明显增高。MiR-223的高表达能促进血管平滑肌细胞的增殖和迁移,减少血管平滑肌细胞表型特异性蛋白SM α -actin的表达。MiR-223促进血管平滑肌细胞表型的改变主要是通过下调靶基因SM α -actin, Mef2c及RhoB的表达而实现的。上述研究结果提示miR-223在血管平滑肌细胞表型改变和钙化过程中可能起着重要的作用。

3 调节血管平滑肌细胞内钙含量的miRNA

MiR-135a*, iR-762, miR-714及miR-712*在血管平滑肌细胞发生表型改变及向成骨样细胞转化过程中细胞内的钙离子浓度显著增加。研究^[17]发现可罗素突变纯合子小鼠(ki/ki)表现为明显的血管钙化和钙离子摄取异常,因此,Gui等^[18]推测血管平滑肌细胞中钙离子(Ca²⁺)的异常可能受miRNA的调节,并对ki/ki小鼠钙化的大动脉中膜做了miRNA芯片分析,结果发现与野生型小鼠相比,ki/ki小鼠钙化的大动脉中膜miR-135a*, miR-762, miR-714和miR-712*明显增高,并且用qRT-PCR在动物模型和用高磷高钙诱导的血管平滑肌钙化模型中进行了验证。此外,miR-135a*, miR-762, miR-714和miR-712*是通过干扰Ca²⁺外排泵蛋白NCX1, PMCA1和NCKX4而影响钙离子流出,从而增加血管平滑肌细胞内钙离子浓度,促进血管平滑肌细胞钙化。

4 MiRNA与血管钙化的关系及其临床应用

目前,临床上诊断血管钙化主要依赖于影像学检测如双能源CT、X线等,这些方法有辐射且费用较昂贵;而关于血管钙化的治疗,目前尚没有有效的治疗措施,主要侧重在预防上。MiRNA参与调节血管钙化的发现,为开发新的血管钙化诊断和治疗方法带来了希望。

4.1 MiR-133a

近来有研究^[19]表明miR-133a在绝经后骨质疏松患者循环血液的单核细胞中表达明显增高，可能是绝经后骨质疏松症的分子标志。也有研究^[20]表明，在miR-133a在冠心病患者血清中含量增高。骨质疏松及冠心病人群中血管钙化的概率非常高，尤其是骨质疏松症，被认为与血管钙化有共同的发病机制，且在骨质疏松患者人群中冠心病发病概率也是明显增高^[21]。因此，miR-133a极可能也是血管钙化的一个分子标志，这为血管钙化的分子诊断带来了希望。

4.2 MiR-29a

MiR-29a在2型糖尿病人群的血清中含量明显增高，被认为是诊断2型糖尿病的一个分子标志之一^[22]。血管钙化是2型糖尿病周围血管病变的一个特征表现，因此miR-29a可能与2型糖尿病的血管钙化有关，也极可能是血管钙化的一个分子标志。

4.3 MiR-145

miR-145在钙化血管及动脉粥样斑块中的表达明显降低，在血管钙化等多种血管疾病过程中起着重要的调节作用。研究^[23]发现，通过慢病毒载体转染miR-145至ApoE^{-/-}小鼠体内，能明显增加粥样斑块中阳性表达钙调节蛋白和SMA-actin的血管平滑肌细胞数，减少主动脉窦、升主动脉、头颈动脉粥样斑块的体积，并且能稳定斑块、减少粥样斑块中心的坏死钙化的面积。因此，miR-145可能是治疗血管钙化和动脉粥样化的一个新靶点。

4.4 MiR-204, miR-30a/b

MiR-204, miR-30a/b通过调节共同的靶基因RUNX2在血管钙化过程中起着重要的作用。在细胞水平，转染miR-204 mimics至血管平滑肌细胞后，RUNX2的表达显著降低，从而抑制血管平滑肌细胞的钙化；在动物水平，在昆明系小鼠体内注射miR-204 agomirs使其高表达miR-204后，能显著减弱维生素D3诱导的动脉中膜钙化及RUNX2的水平^[9]。由此可见，靶向调节RUNX2相关miRNA如miR-204, miR-30a/b有望成为治疗血管钙化的新措施。

5 结 语

血管钙化是一个复杂可调的生物学过程，受多种miRNA的网络调控，如miR-125b, miR-204, miR-133a, miR-30a/b, miR-29a/b以及miR-145均能抑制血管钙化，而miR-223, miR-135a*, miR-762, miR-714及 miR-712*能促进血管钙化。目前发现参与调节血管钙化的miRNA只是极少部分，因此，进一步研究miRNA在血管钙化过程中的作用，可为血管钙化的诊断和治疗提供新的分子靶点。

参考文献

1. Bartel DP. MicroRNAs:target recognition and regulatory functions[J]. Cell, 2009, 136(2): 215-233.
2. Chen K, Rajewsky N. The evolution of gene regulation by transcription factors and microRNAs[J]. Nat Rev Genet, 2007, 8(2): 93-103.
3. Mo YY. MicroRNA regulatory networks and human disease[J]. Cell Mol Lif Sci, 2012, 69(21): 3529-3531.
4. Thompson B, Towler DA. Arterial calcification and bone physiology:role of the bone - vascular axis[J]. Nat Rev Endocrinol, 2012, 8: 529-543.
5. Goettsch C, Hutcheson JD, Aikawa E. MicroRNA in cardiovascular calcification: focus on targets and extracellular vesicle delivery mechanisms[J]. Circ Res, 2013, 112(7): 1073-1084.
6. Goettsch C, Rauner M, Pacyna N, et al. MiR-125b regulates calcification of vascular smooth muscle cells[J]. Am J Pathol, 2011, 179(4): 1594-1600.
7. Balderman JA, Lee HL, Mahoney CE, et al. Bone morphogenetic protein-2 decreases microRNA-30b and

- microRNA-30c to promote vascular smooth muscle cell calcification[J]. J Am Heart Assoc, 2012, 1(6): 1-11.
8. Zhang Y, Xie RL, Gordon J, et al. Control of mesenchymal lineage progression by microRNAs targeting skeletal gene regulators Trps1 and Runx2[J]. J Biol Chem, 2012, 287(26): 21926-21935.
 9. Cui RR, Li SJ, Liu LJ, et al. MicroRNA-204 regulates vascular smooth muscle cell calcification in vitro and in vivo[J]. Cardiovasc Res, 2012, 96(2): 320-329.
 10. Du Y, Wang Y, Wang L, et al. Cartilage oligomeric matrix protein inhibits vascular smooth muscle calcification by interacting with bone morphogenetic protein-2[J]. Circ Res, 2011, 108(8): 917-928.
 11. Du Y, Gao C, Liu Z, et al. Upregulation of a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs-7 by miR-29 repression mediates vascular smooth muscle calcification[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32(11): 2580-2588.
 12. Cheng Y, Liu X, Yang J, et al. MicroRNA-145, a novel smooth muscle cell phenotypic marker and modulator, controls vascular neointimal lesion formation[J]. Circ Res, 2009, 105(2): 158-166.
 13. Zhang C. MicroRNA-145 in vascular smooth muscle cell biology[J]. Cell Cycle, 2009, 8(21): 3469-3473.
 14. Rangrez AY, M' Baya-Moutoula E, Metzinger-Le Meuth V, et al. Inorganic phosphate accelerates the migration of vascular smooth muscle cells: evidence for the involvement of miR-223[J]. PLoS One, 2012, 7(10): 1-10.
 15. Torella D, Iaconetti C, Catalucci D, et al. MicroRNA-133 controls vascular smooth muscle cell phenotypic switch in vitro and vascular remodeling in vivo[J]. Circ Res, 2011, 109(8): 880-893.
 16. Liao XB, Zhang ZY, Yuan K, et al. MiR-133a modulates osteogenic differentiation of vascular smooth muscle cells[J]. Endocrinology, 2013, 154(9): 3344-3352.
 17. Kuro-o M. Overview of the FGF23-klotho axis[J]. Pediatr Nephrol, 2010, 25(4): 583-590.
 18. Gui T, Zhou G, Sun Y, et al. MicroRNAs that target Ca²⁺ transporters are involved in vascular smooth muscle cell calcification[J]. Lab Invest, 2012, 92(9): 1250-1259.
 19. Wang Y, Li L, Moore BT, et al. MiR-133a in human circulating monocytes: a potential biomarker associated with postmenopausal osteoporosis[J]. PLoS One, 2012, 7(4): 1-7.
 20. 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.
 21. Lampropoulos CE, Papaioannou I, D'Cruz DP, et al. Osteoporosis—a risk factor for cardiovascular disease? [J]. Nat Rev Rheumatol, 2012, 8(10): 587-598.
 22. Kong L, Zhu J, Han W, et al. Significance of serum microRNAs in prediabetes and newly diagnosed type 2 diabetes: a clinical study[J]. Acta Diabetol, 2011, 48(1): 61-69.
 23. Lovren F, Pan Y, Quan N, et al. MicroRNA-145 targeted therapy reduces atherosclerosis[J]. Circulation, 2012, 126(11 suppl 1): 81-90.

Please enable JavaScript to view the [comments powered by Disqus](#). [comments powered by Disqus](#)

全文

- [PDF](#)

引用

引用本文: 美 易, 江华 刘, 旭宇 祖, 莹 伍. 微小RNA与血管钙化 [J]. 临床与病理杂志, 2014, 34(1): 51-55.

Cite this article as: Yi Mei, LIU Jianghua, ZU Xuyu, WU Ying . MicroRNA and vascular calcification[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2014, 34(1): 51-55.

