

MicroRNA 与冠脉支架内再狭窄的研究新进展

包乙君 综述 赵然尊 审校

遵义医科大学附属医院心内科, 贵州 遵义 563000

【摘要】 冠脉支架内再狭窄是影响冠心病介入治疗长期预后的重要并发症之一。但再狭窄发生机制涉及内皮细胞、平滑肌细胞以及炎症反应和新生动脉粥样硬化等。微小核糖核酸(microRNAs)是一类内生的小分子 RNA, 其在调节内皮细胞、血管平滑肌功能和炎症反应等方面具有巨大的潜力。越来越多研究显示, microRNAs 通过调节内皮细胞、平滑肌细胞以及炎症反应等参与再狭窄病理生理机制。本文综述了 microRNAs 在冠脉支架内再狭窄的发生机制以及防治等方面的研究新进展。

【关键词】 冠状动脉疾病; microRNA; 再狭窄; 经皮冠状动脉介入治疗; 冠状动脉粥样硬化性心脏病

【中图分类号】 R541.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2020)23—3096—05

Progress on microRNA and coronary artery in-stent restenosis. BAO Yi-jun, ZHAO Ran-zun. Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou, CHINA

【Abstract】 Coronary artery in-stent restenosis is one of the important complications affecting the long-term prognosis of interventional therapy for coronary heart disease. However, the mechanism of restenosis involves endothelial cells, smooth muscle cells, inflammatory response and neovascularization. MicroRNAs (microRNAs) are a class of endogenous small molecular RNAs that have great potential in regulating endothelial cells, vascular smooth muscle function and inflammatory response. More and more studies have shown that microRNAs are involved in the pathophysiological mechanism of restenosis by regulating endothelial cells, smooth muscle cells and inflammatory response. This paper reviews the recent progress of microRNAs in the pathogenesis, prevention and treatment of restenosis in coronary stents.

【Key words】 Coronary artery disease; microRNAs; Restenosis; Percutaneous coronary intervention (PCI); Coronary atherosclerotic heart disease

近年来冠心病严重威胁了人类的健康, 已成为世界各国死亡的主要原因之一。目前冠心病主要治疗方案包括: 改变生活方式、药物干预和血管重建术。其中经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)是主要的血运重建治疗策略。但 PCI

术后支架内再狭窄是影响远期疗效的最重要并发症之一。裸金属支架(bare metal stent, BMS)的使用消除了部分有利于形成再狭窄的因素, 将再狭窄发生率从 50%降低到 20%~30%^[1]; 药物洗脱支架(drug eluting stent, DES)时代的到来将再狭窄率进一步降低至 10%

基金项目: 贵州省科技厅社发处项目(编号: 黔科合 SY 字[2013]3046 号)

通讯作者: 赵然尊, 教授, 主任医师, E-mail: kouke80@126.com

438-441.

[21] 赵轲, 顾大东, 杨越. 脑卒中后抑郁患者早期血清 BDNF 含量及相关因素研究[J]. 心脑血管病防治, 2015, 15(3): 194-196.

[22] 王光胜, 王元伟, 陈孝东, 等. 急性脑梗死患者血清炎性因子的变化及其与近期预后的关系[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2011, 13(6): 538-540.

[23] 康笑, 隋汝波, 张磊, 等. 小脑-下丘脑通路在卒中后抑郁发病机制中的作用[J]. 中国医科大学学报, 2015, 44(5): 389-393, 399.

[24] 李玉雄, 郭子运, 张雄新. 脑卒中后抑郁患者的炎性因子和脑源性神经营养因子水平变化及相关性分析[J]. 解放军医药杂志, 2018, 30(12): 101-104.

[25] 李晓鹤. 脑卒中后抑郁患者脑源性神经营养因子与炎症因子的相关性[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(10): 1410-1411.

[26] 陈晓莹, 尹祚平, 朱列和, 等. 脑卒中后抑郁患者的心理状况及其与认知功能的相关性[J]. 海南医学, 2020, 31(3): 306-308.

[27] 王少石, 周新雨, 朱春燕. 卒中后抑郁临床实践的中国专家共识[J]. 中国卒中杂志, 2016, 11(8): 685-693.

[28] 张璞. 脑卒中后抑郁患者的临床特点与相关因素分析[J]. 长江大学学报(自然科学版), 2011, 8(12): 156-157, 160, 165.

[29] 吴祖舜, 高俊凤. 急性脑卒中后抑郁症附 299 例报告[J]. 脑与神经疾病杂志, 1996, 4(4): 220-222.

[30] TOWFIGHI A, OVBIAGELE B, HUSSEINI NE, et al. Poststroke depression: a scientific statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association [J]. Stroke, 2017, 48(2): 30-43.

(收稿日期: 2020-07-15)

以下^[2]。目前,对于再狭窄机制尚未完全阐明,支架置入后新生内膜形成和新生动脉粥样硬化形成是支架内再狭窄最重要机制。近年来研究显示,microRNAs 可能通过多种途径或机制参与新生内膜形成、炎症反应以及新生动脉粥样硬化形成,进而涉及再狭窄。本文通过文献复习综述了 microRNAs 在冠脉支架内再狭窄的发生机制以及防治等方面的研究新进展。

1 MicroRNAs 概述

MicroRNAs (miRNAs) 是一类内源性、小的非编码 RNA,长度为 19~25 个核苷酸,通过与靶信使 RNA (miRNAs) 的 3'-非翻译区(UTR)结合,在转录后水平调控各种基因表达。1993 年第一个 miRNA 即 Lin-4 在秀丽隐杆线虫中被发现^[3]。2002 年发布了主要 miRNAs 数据库,包含来自五个物种的 218 个 microRNAs 基因座,且总数仍持续增加^[4]。最新的 miRBase 序列数据库包含 38 589 个条目,来自 271 个生物的发夹前体 microRNAs,这些发夹前体产生总共 48 860 个不同的成熟 microRNAs 序列^[5]。已知 MicroRNAs 参与调节心脏的多种疾病包括:心血管系统的发育、动脉粥样硬化、高血压、心律失常、心力衰竭、心血管疾病介入治疗再狭窄等^[6]。

2 冠脉支架术后再狭窄的病理生理机制

冠脉支架术后再狭窄(in-stent restenosis, ISR)是指支架内全程和或支架两端 5 mm 节段内的管腔丢失,导致管腔狭窄程度 $\geq 50\%$ 。而临床定义为需要靶病变或靶血管的血运重建症状性的再狭窄,表现为心绞痛或急性心肌梗死等。根据 Mehran 分类系统,可以将 ISR 分为四型:① I 型,即局灶型,可以细分为连接型、边缘型、单一局灶型和多点局灶型;② II 型,即弥漫型;③ III 型,即增殖型;④ IV 型,即闭塞型。因此了解 ISR 的病理生理发生机制对 ISR 的治疗更有指导意义。既往在普通球囊(无支架)血管成形术(plain old balloon angioplasty, POBA)中,ISR 的机制主要包括:血管重构和弹性反冲。而支架内血管成形术后的再狭窄涉及内皮损伤、内皮功能失调及新生内膜增殖和新生动脉粥样硬化形成,其中新生动脉粥样硬化的形成过程与内皮细胞的不完全再生有关,导致一系列的急性或慢性炎症反应,新生脂质的摄入过多以及新生内膜中动脉粥样硬化斑块加速发展^[7]。由此,导致 ISR 的三个主要过程是:弹性反冲、内膜增殖和新生动脉粥样硬化形成。其中最重要的是内膜增殖,这主要是内皮损伤引发炎症反应,并且在介质中扩散变化,导致血小板、纤维蛋白的沉积以及巨噬细胞的黏附进而导致内膜增生;还有另一种现象主要是由于血管平滑肌的增殖及其随后的消融迁移,导致管腔变窄。许多研究发现 microRNAs 是参与上述过程的重要调节因子^[8]。

3 MicroRNAs 调节内皮细胞参与再狭窄

一个正常的内皮系统非常重要,因为它参与了血管张力的调节,并通过抑制炎症、血栓形成及血管平滑肌细胞增殖和迁移来抑制内膜增生。支架植入术后引起内皮细胞(endothelial cell, EC)的机械性损伤,导致一系列炎症反应、血栓形成等,从而引起支架内再狭窄的形成。因此维持内皮细胞完整性及其正常功能对 ISR 的形成具有抑制作用。在血管内皮细胞中 miRNA 表达最高的是 miR-126,它参与血管内皮功能障碍和血管发育的调节。有研究发现 miR-126 是血管完整性的主要调节因子。它由血管内皮抑制素(VE-statin)基因的内含子 7 编码,也被称为 EGF 样结构域 7 (EGFL7),由 E-26 家族转录因子 ETS1/2 控制。在斑马鱼中敲低 miR-126 会导致胚胎发育过程中血管完整性丧失和出血,miR-126 的功能部分是通过直接抑制 VEGF 通路的负调节剂,包括 Sprouty 相关蛋白、SPRED1 和磷酸肌醇 3 激酶调节亚基 2 (PIK3R2)产生的^[9-10]。miR-221/222 簇参与维持内皮细胞的稳态和支持内皮细胞静态表型。例如,将人肝窦形内皮细胞暴露于临床剂量的电离辐射会导致 AMP 激活蛋白激酶(AMPK)和 p38 丝裂原激活,AMPK 和 p38 MAPK 途径均通过上调基质金属蛋白酶 2 (MMP-2)和血管内皮生长因子受体 2 (VEGFR-2)来促进辐射诱导的人肝窦形内皮细胞血管生成行为^[11]。有研究观察到辐射照过的人类脐静脉内皮细胞可诱导血管生成相关的 miRNA 表达,包括 miR-221/222 簇,它本身不支持新血管生成,但有助于维持已组装的新血管内皮细胞的稳定性和完整性^[12]。实际上,在 EC 中,miR-221/222 簇显示出抗血管生成活性,并阻止了内皮向血管重塑和新血管形成的激活。miR-221/222 负责建立 EC 的静态表型并维持血管内皮的稳态。

内皮型一氧化氮合酶(eNOS)在内皮功能的调节中起着至关重要的作用,并通过产生一氧化氮(NO)来充当血管张力和体内平衡的主要调节剂。NO 的产生对于促进内皮完整性和内皮再生至关重要,最近已报道鸟苷三磷酸环水解酶 1 (GCH1)是 miR-133a 的靶标。GCH1 缺乏对于内皮功能障碍中 eNOS 解耦联至关重要。miR-133a 在内皮细胞中的异位表达参与了许多种心血管疾病(CVD)危险因素诱导的内皮功能障碍。有趣的是,他汀类药物通过抑制异常的 miR-133a 表达来预防内皮功能障碍,从而上调 GCH1 基因表达^[13]。此外,miR-199a-3p 与 miR-199a-5p^[14]、miR-155^[15]、miR-21^[16]也参与 NO 失调的内皮功能障碍。关于支架植入后受损冠状动脉的再内皮化这样的结构提供了一个非生理表面黏合,并产生了较高的剪切引力,而高剪切应力则损害 EC 功能^[17]。最新的研究表明 miR-93 和 miR-484 受剪切引力的调节参与内皮细胞

功能障碍^[18]。

4 MicroRNAs 调节炎症反应参与再狭窄

支架植入术后引起内皮损伤,促使一系列炎症反应。炎症反应参与冠脉支架术后再狭窄各个阶段,对平滑肌细胞的表型转换、增殖及迁移,动脉粥样硬化的发展及新生动脉粥样硬化的形成等都尤为重要。EC 的损伤使 EC 活化,激活 EC 后,它们会表达单核细胞趋化蛋白 1、白介素(IL)-8、细胞间黏附分子 1(ICAM-1)、血管黏附分子 1(VCAM-1)、E 选择素、P 选择素和其他炎性因子,吸引淋巴细胞和单核细胞与内皮结合并浸润到动脉壁中,炎症由此便开始发生^[19]。此过程涉及许多细胞和细胞因子的参与^[20],ZHU 等^[21]发现 miR-155 和 miR-221/222 通过靶向血管紧张素 II(Ang II)刺激的人脐静脉内皮细胞(HUVEC)中的血管紧张素 II 型受体(AT1R)或转录因子 Ets-1 参与内皮炎症和 EC 迁移。YANG 等^[22]证实了 Smad3 是 miR-216a 的潜在靶标基因,miR-216a 抑制 Smad3 蛋白表达并介导下游 I κ B α 降解,从而激活了内皮细胞中 N- κ B 响应黏附分子(如 ICAM1 和 VCAM1),从而促进了内皮细胞对单核细胞的黏附能力,进而促进内皮炎症。ZHENG 等^[23]证明了 miR-24 的过表达显著抑制 importin- α_3 (KPNA4)基因的转录和翻译,并负调控内皮炎性因子 TNF- α 的表达。miR-24 通过阻断 NF- κ B 信号通路、调节内皮细胞的炎症以及抑制血管内皮细胞的增殖和迁移而发挥其在动脉粥样硬化中的作用。SU 等^[24]研究发现,miR-181a-5p 和 miR-181a-3p 通过分别靶向 TAB2 和 NEMO 来阻断 NF- κ B 激活和血管炎症,从而延缓动脉粥样硬化的发展,进而抑制血管炎症和动脉粥样硬化。

内皮的损伤到炎症的激活,再到单核细胞成为组织巨噬细胞并内化脂蛋白颗粒并产生泡沫细胞(新生动脉粥样硬化的标志),泡沫细胞分泌炎性细胞因子、活性氧和其他介质;巨噬细胞会死亡,包括通过凋亡而死亡,形成成熟斑块的脂质或“坏死”核心;巨噬细胞的作用放大了局部炎症反应。YANG 等^[25]证明了 miR-155 在 oxLDL 刺激的巨噬细胞中促进炎症和巨噬细胞迁移增强了 STAT3 和 NF- κ B 信号传导,促进动脉粥样硬化炎症。CELOTTO 等^[26]通过对有和没有动脉粥样硬化的患者的血浆样本中筛选了一组 179 种分泌的 microRNA,并在随访至 11 年的患者中进行了横断面和前瞻性验证,发现 miR-30c-5p 通过清除剂受体 CD36 被氧化的 LDL (oxLDL)下调,并通过 Dicer 抑制 miR 加工。反过来,miR-30c-5p 的下调负责 oxLDL 对巨噬细胞 IL-1 β 释放, Caspase-3 表达和凋亡的影响,并确定了 miR-30c-5p 在微粒中的减少是早期动脉粥样硬化的启动子,它通过传递促炎性促凋亡信号和损害内皮细胞的愈合来实现。

5 MicroRNAs 调节血管平滑肌细胞参与再狭窄

在生理条件下,血管平滑肌是一种高度特化的几乎静止的细胞群,其主要功能是维持血管张力,确保血管的收缩。它们在成熟血管中呈现分化状态,增殖率较低($\approx 5\%$),表达一组特殊的收缩蛋白(如平滑肌肌球蛋白重链、平滑肌肌动蛋白、Calponin 等)。然而,血管平滑肌细胞具有显著的可塑性,可以很容易地进行表型转换,在炎症反应和各种炎症介质(包括细胞生长因子和趋化因子等)的刺激下,从高度专一化的收缩状态转变为合成或增殖状态,随后增殖和迁移速度增加,收缩蛋白的表达水平降低^[8]。血管平滑肌细胞的表型转换、增殖及迁移参与再狭窄,在这种情况下许多 microRNAs 参与血管平滑肌的调控。众所周知,miR-143 和 miR-145 被认为是血管发育过程中和血管疾病中血管平滑肌细胞表型转换的主要调节因子^[27],其表达模式与 α -平滑肌肌动蛋白(ACTA2)、平滑肌肌球蛋白重链和 calponin 表达所定义的分化表型相关^[12]。miR-125a-5p 在血管平滑肌细胞中高表达,但在血管损伤后表达下调。它的过度表达足以减少血管平滑肌细胞的增殖和迁移,并能促进选择性血管平滑肌细胞标志物如 α -平滑肌肌动蛋白(ACTA2)、肌球蛋白重链 11 (MYH11) 和平滑肌 22 α (SM22 α) 的表达。miR-125a-5p 直接靶向 ETS-1 是一种参与细胞增殖和迁移的转录因子,在血管平滑肌细胞 PDGF-BB 途径中起关键作用。miR-125a-5p 可抑制 PDGF-BB 通路,因此其是 VSMCs 表型开关的潜在调节因子^[28]。miR-21 也参与血管平滑肌细胞表型转换的调节, HUANG 等^[29]的实验证明了 miR-21 不仅在促进人主动脉平滑肌细胞(HASMCs)的 α -肌动蛋白中起重要作用,而且还通过 AKT 和 ERK 信号通路改变了人主动脉平滑肌细胞(HASMCs)的细胞形状,进一步证明了 miR-21 是调节血管平滑肌细胞增殖、迁移的重要调节因子。

在血管再狭窄中 miR-221 和 miR-222 两种 miRNAs 均能促进血管平滑肌细胞增殖。是通过抑制靶基因 p27 (Kip1) 和 p57 (Kip2) 来实现的,miR-221 和 miR-222 的基因敲除减弱了血管成形术后大鼠颈动脉内膜增生^[30]。最近的一份报告还报道了糖尿病小鼠血管平滑肌细胞和动脉中 miR-221 和 miR-222 水平的升高。有趣的是,抑制这两种 miRNAs 可防止糖尿病动脉损伤引起的血管平滑肌细胞异常增殖^[31]。FENG 等^[32]实验发现,体内颈动脉损伤后的大鼠血管平滑肌细胞中 miR-93 上调。miR-93 是通过 Raf-ERK1/2 途径介导的血管平滑肌细胞增殖和迁移的发生。此外,TORELLA 等^[33]的实验表明,miR-133 在体外和体内均在血管平滑肌细胞(VSMC)中稳定表达,发现 miR-133 参与了血管平滑肌细胞增殖和迁移的调控。腺病毒

介导的 miR-133 的过度表达可以减弱球囊损伤后的内膜形成,而抑制其内源性水平则会产生相反的作用。值得注意的是,miR-133 通过靶向转录因子 Sp-1 和 Moesin 减少了血管平滑肌细胞的增殖和迁移^[34]。SUN 等^[35]研究发现 miR-206 在损伤血管壁增殖性血管平滑肌细胞中的表达明显增加,miR-206 通过靶向 ZFP580 参与血管成形术后血管平滑肌细胞的表型转换和新生内膜病变的形成。通过慢病毒介导的 miR-206 减少了球囊损伤后新生内膜的形成,这些发现可能为血管成形术后再狭窄提供新的治疗靶点。miR-181b 通过激活 PI3K 和 MAPK 信号通路促进血管平滑肌细胞的增殖和迁移。根据这一结果,抑制内源性 miR-181b 可抑制大鼠颈动脉成形术后新生内膜增生^[36]。据报道,miR-663 通过负调控 JUNB 和肌球蛋白轻链 9 (MLC9) 靶向作用于人血管平滑肌细胞的迁移和分化标志基因。此外,miR-663 在体内的过表达减少了小鼠颈动脉结扎所致血管损伤后新生内膜损伤的形成^[37]。miRNAs 介导的抑制平滑肌细胞增生和新生内膜形成的例子还包括 miR-9^[38]和 miR-599^[39]。

6 MicroRNAs 涉及新生动脉粥样硬化

支架内新生动脉粥样硬化(in-stent neointimal hyperplasia, ISNA)的形成过程与内皮细胞的不完全再生有关,导致一系列的急性或慢性炎症反应、新生脂质的摄入过多以及新生内膜中动脉粥样硬化斑块的加速发展^[7]。ISNA 的形成这个概念最早在 2010 年被提出。关于 microRNA 与新生动脉粥样硬化之间的关系,可能与 microRNA 调节内皮细胞的完整性、炎症反应等有关,如上所述,但目前尚未明确提出关于调节 ISNA 有关的 microRNA。

7 总结

针对心血管疾病介入治疗再狭窄的问题,多数学者认为该过程是多因素共同导致的,包括:炎症因子的激活、内皮细胞的不全再生、平滑肌细胞的增殖、迁移、新动脉粥样硬化的形成等。目前有多种治疗方法可用于治疗冠脉支架内再狭窄,而且治疗通常涉及不止一种技术,包括:药物治疗、旧球囊血管成形术(POBA)、血管近距离放射疗法(VBT)、切割球囊等。然而心血管介入治疗再狭窄的问题,仍然是目前的热点问题,需要提出新的针对支架内再狭窄的解决手段。MicroRNAs 被发现参与心血管介入治疗再狭窄的多种调节,因此基因洗脱支架的新发展是支架技术的重大突破。这种支架不仅可以提供抗炎和抗血栓药物,还可以携带 miRNA 和 siRNA 等 ncRNA。此外,目前对心血管疾病介入治疗再狭窄的认识还很有限。因此,尽管 ncRNA 在动物模型和临床试验中显示出潜在的益处,但心血管疾病患者的 ncRNA 支架植入仍有很长的路要走。

参考文献

- [1] KASTRATI A, SCHÖMIG A, ELEZI S, et al. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1997, 30(6): 1428-1436.
- [2] MORICE MC, SERRUYS PW, SOUSA JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(23): 1773-1780.
- [3] LEE RC, FEINBAUM RL, AMBROS V. The *C. Elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14* [J]. *Cell*, 1993, 75(5): 843-854.
- [4] KOZOMARA A, GRIFFITHS-JONES S. miRBase: annotating high confidence microRNAs using deep sequencing data [J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(Database issue): D68-D73.
- [5] KOZOMARA A, BIRGAOANU M, GRIFFITHS-JONES S. miRBase: from microRNA sequences to function [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1): D155-D162.
- [6] ÇAKMAK HA, DEMIR M. MicroRNA and cardiovascular diseases [J]. *Balkan Med J*, 2020, 37(2): 60-71.
- [7] LOOSER PM, KIM LK, FELDMAN DN. In-stent restenosis: pathophysiology and treatment [J]. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2016, 18(2): 10.
- [8] GARERI C, DE ROSA S, INDOLFI C. MicroRNAs for restenosis and thrombosis after vascular injury [J]. *Circ Res*, 2016, 118(7): 1170-1184.
- [9] FISH JE, SANTORO MM, MORTON SU, et al. miR-126 regulates angiogenic signaling and vascular integrity [J]. *Dev Cell*, 2008, 15(2): 272-284.
- [10] WANG S, AURORA AB, JOHNSON BA, et al. The endothelial-specific microRNA miR-126 governs vascular integrity and angiogenesis [J]. *Dev Cell*, 2008, 15(2): 261-271.
- [11] PARK MT, OH ET, SONG MJ, et al. Radio-sensitivities and angiogenic signaling pathways of irradiated normal endothelial cells derived from diverse human organs [J]. *J Radiat Res*, 2012, 53(4): 570-580.
- [12] VINCENTI S, BRILLANTE N, LANZA V, et al. HUVEC respond to radiation by inducing the expression of pro-angiogenic microRNAs [J]. *Radiat Res*, 2011, 175(5): 535-546.
- [13] 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* [J]. *Circulation*, 2016, 134(22): 1752-1765.
- [14] JORIS V, GOMEZ EL, MENCHI L, et al. MicroRNA-199a-3p and microRNA-199a-5p take part to a redundant network of regulation of the NOS (NO Synthase)/NO pathway in the endothelium [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(10): 2345-2357.
- [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 [J]. *Hypertension*, 2012, 60(6): 1407-1414.
- [16] RIPPE C, BLIMLINE M, MAGERKO KA, et al. MicroRNA changes in human arterial endothelial cells with senescence: relation to apoptosis, eNOS and inflammation [J]. *Exp Gerontol*, 2012, 47(1): 45-51.
- [17] JENEI C, BALOGH E, SZABÓ GT, et al. Wall shear stress in the development of in-stent restenosis revisited. A critical review of clinical

- data on shear stress after intracoronary stent implantation [J]. *Cardiol J*, 2016, 23(4): 365-373.
- [18] GONGOL B, MARIN T, ZHANG J, et al. Shear stress regulation of miR-93 and miR-484 maturation through nucleolin [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(26): 12974-12979.
- [19] CHISTIakov DA, MELNICHENKO AA, GRECHKO AV, et al. Potential of anti-inflammatory agents for treatment of atherosclerosis [J]. *Exp Mol Pathol*, 2018, 104(2): 114-124.
- [20] RANJIT N, DIEZ-ROUX AV, SHEA S, et al. Psychosocial factors and inflammation in the multi-ethnic study of atherosclerosis [J]. *Arch Intern Med*, 2007, 167(2): 174-181.
- [21] 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.
- [22] YANG S, MI X, CHEN Y, et al. MicroRNA-216a induces endothelial senescence and inflammation via Smad3/I κ B α pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(5): 2739-2749.
- [23] ZHENG Y, LI Y, LIU G, et al. MicroRNA-24 inhibits the proliferation and migration of endothelial cells in patients with atherosclerosis by targeting importin- α , and regulating inflammatory responses [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(1): 338-344.
- [24] SU Y, YUAN J, ZHANG F, et al. MicroRNA-181a-5p and microRNA-181a-3p cooperatively restrict vascular inflammation and atherosclerosis [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(5): 365.
- [25] YANG Y, YANG L, LIANG X, et al. MicroRNA-155 promotes atherosclerosis inflammation via targeting SOCS1 [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 36(4): 1371-1381.
- [26] CELOLOTTO G, GIANNELLA A, ALBIERO M, et al. MiR-30c-5p regulates macrophage-mediated inflammation and pro-atherosclerosis pathways [J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(13): 1627-1638.
- [27] VACANTE F, DENBY L, SLUIMER JC, et al. The function of miR-143, miR-145 and the MiR-143 host gene in cardiovascular development and disease [J]. *Vascul Pharmacol*, 2019, 112: 24-30.
- [28] GARERI C, IACONETTI C, SORRENTINO S, et al. MiR-125a-5p modulates phenotypic switch of vascular smooth muscle cells by targeting ETS-1 [J]. *J Mol Biol*, 2017, 429(12): 1817-1828.
- [29] HUANG S, XU T, HUANG X, et al. miR-21 regulates vascular smooth muscle cell function in arteriosclerosis obliterans of lower extremities through AKT and ERK1/2 pathways [J]. *Arch Med Sci*, 2019, 15(6): 1490-1497.
- [30] LIU X, CHENG Y, YANG J, et al. Cell-specific effects of miR-221/222 in vessels: molecular mechanism and therapeutic application [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 52(1): 245-255.
- [31] LIGHTELL DJ JR, MOSS SC, WOODS TC. Upregulation of miR-221 and -222 in response to increased extracellular signal-regulated kinases 1/2 activity exacerbates neointimal hyperplasia in diabetes mellitus [J]. *Atherosclerosis*, 2018, 269: 71-78.
- [32] FENG S, GAO L, ZHANG D, et al. MiR-93 regulates vascular smooth muscle cell proliferation, and neointimal formation through targeting Mfn2 [J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(12): 2615-2626.
- [33] 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.
- [34] DE ROSA R, DE ROSA S, LEISTNER D, et al. Transcoronary concentration gradient of microRNA-133a and outcome in patients with coronary artery disease [J]. *Am J Cardiol*, 2017, 120(1): 15-24.
- [35] SUN H, CAI S, ZHANG M, et al. MicroRNA-206 regulates vascular smooth muscle cell phenotypic switch and vascular neointimal formation [J]. *Cell Biol Int*, 2017, 41(7): 739-748.
- [36] LI TJ, CHEN YL, GUA CJ, et al. MicroRNA 181b promotes vascular smooth muscle cells proliferation through activation of PI3K and MAPK pathways [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(9): 10375-10384.
- [37] LI P, ZHU N, YI B, et al. MicroRNA-663 regulates human vascular smooth muscle cell phenotypic switch and vascular neointimal formation [J]. *Circ Res*, 2013, 113(10): 1117-1127.
- [38] HAM O, LEE SY, SONG BW, et al. Small molecule-mediated induction of miR-9 suppressed vascular smooth muscle cell proliferation and neointima formation after balloon injury [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(55): 93360-93372.
- [39] XIE B, ZHANG C, KANG K, et al. MiR-599 inhibits vascular smooth muscle cells proliferation and migration by targeting TGFB2 [J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0141512.

(收稿日期:2020-06-28)