

李妍锦,肖丽莹,吴道雄,等. miRNA 在肺动脉高压发病机制中的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(6): 172-178.
Li YJ, Xiao LY, Wu DX, et al. Progress of research into the role of miRNA in the pathogenesis of pulmonary hypertension [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(6): 172-178.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.06.022

miRNA 在肺动脉高压发病机制中的研究进展

李妍锦¹,肖丽莹¹,吴道雄²,管 蓉¹,闫春朗¹,雷 雯^{1*}

(1.昆明医科大学第二附属医院 呼吸与危重症医学科,昆明 650106;
2.昆明医科大学第二附属医院 检验医学科,昆明 650106)

【摘要】 肺动脉高压(pulmonary hypertension,PH)是一种以肺血管重塑为特征的进展性疾病。目前对 PH 的治疗效果仍不理想,迫切需要更好地解读潜在的病理机制以便寻找新的治疗靶点。miRNA(microRNA)是转录后机制中的关键元件,主要通过调节下游靶基因的表达来介导细胞功能。大量的体内和体外研究表明 miRNA 及其调节因子参与 PH 发生发展。然而,关于 miRNA 调控肺血管重塑的机制尚没有统一定论。因此,本文就近年来 miRNA 在 PH 中的作用机制进行综述。

【关键词】 miRNA;肺动脉高压;发病机制

【中图分类号】R-33 【文献标识码】A 【文章编号】1671-7856(2024)06-0172-07

Progress of research into the role of miRNA in the pathogenesis of pulmonary hypertension

LI Yanjin¹, XIAO Liying¹, WU Daoxiong², GUAN Rong¹, YAN Chunlang¹, LEI Wen^{1*}

(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650106, China. 2. Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650106)

【Abstract】 Pulmonary hypertension (PH) is a progressive disease characterized by pulmonary vascular remodeling. Current treatments for PH remain suboptimal, and there is an urgent need to better decipher the underlying pathomechanisms to identify new therapeutic targets. MicroRNA (miRNA) are key components in the post-transcriptional machinery that mediates cellular functions and mainly act by regulating the expression of downstream target genes. Numerous *in vivo* and *in vitro* studies have demonstrated the involvement of miRNA and their regulators in PH development. However, there is no unified model for the mechanism of miRNA's regulation of pulmonary vascular remodeling. Therefore, this article provides a review on the mechanisms of miRNA in PH characterized in recent years.

【Keywords】 miRNA; pulmonary hypertension; pathogenesis

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

【基金项目】云南省教育厅科学研究基金项目(2022J0197);昆明医科大学研究生创新基金(2023S304)。

【作者简介】李妍锦(1999—),女,硕士研究生,研究方向:呼吸与危重症医学。E-mail:15288089596@163.com

【通信作者】雷雯(1971—),女,硕士,主任医师,研究生导师,研究方向:肺血栓栓塞症的临床研究。E-mail:leiwenkm@163.com

肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PH) 是一种致命且难以治愈的疾病,其特征是渐进性肺血管重构,进而导致肺血管阻力增加和肺动脉压升高,最终导致右心衰竭和死亡。流行病学结果显示,PH 全球患病率约 1%,在年龄 65 岁以上的个体中患病率高达 10%^[1]。PH 的确切病因尚不清楚,导致疾病发展的病理生物学过程多种多样,而肺血管重构是各类 PH 发生发展的病理基础。目前部分治疗方案已被证明可以提高 PH 患者的存活率和改善生活质量,但 PH 仍然无法治愈。了解 PH 肺血管重构的分子机制对于发现 PH 的新疗法至关重要。

1 miRNA 与 PH

miRNA 是约 19~25 个核苷酸的非编码 RNA,通过与 mRNA 上的互补序列结合来修饰蛋白质的表达,主要与靶 mRNA 的 3' 非翻译区结合,引起靶 mRNAs 的降解或抑制其翻译。miRNA 参与细胞增殖、凋亡、代谢和血管炎症等过程。近年来,越来越多的证据证实 miRNA 水平的失衡与 PH 的发病机制有关^[2]。miRNA 通过影响肺动脉平滑肌细胞 (pulmonary arterial smooth muscle cell, PASC) 和肺动脉内皮细胞 (pulmonary artery endothelial cells, PAEC) 的增殖和凋亡,影响 PH 相关的表型转化、血管生成、血管钙化及免疫炎症等,从而参与血管重构过程。因此,明确 miRNA 调控肺血管重构的机制,对于探索 PH 新的治疗靶点,提高患者的生存质量和延长生存时间具有重要意义。下面就近年来发现的 miRNA 在 PH 中细胞增殖、凋亡、迁移、表型转换、血管生成、血管钙化及免疫炎症等方面进行阐述。

1.1 miRNA 与细胞增殖

肺血管重塑是 PH 发生和发展的关键病理生理机制, PASC 的增殖、肥大和分泌活性增加是 PH 肺血管重塑的主要病理变化^[3]。PASC 异常增殖导致肺微循环持续受阻和肺动脉压的持续升高。Zhao 等^[4]首次证明了 miR-122-5p 对 PASC 增殖的作用, miR-122-5p 在低氧诱导 PASC 中显著下调,在野百合碱 (monocrotaline, MCT) 诱导的大鼠肺组织以及特发性肺动脉高压 (idiopathic pulmonary artery hypertension, IPAH) 患者的肺组织中表达明显上调,细胞实验证明了 miR-122-5p 抑制物可促进 PASC 的增殖。并且 miR-122-5p 可能靶向 IPAH 患者肺组织中的二氢脂酰硫基转移酶

(dihydrolipoamide S-acetyltransferase, DLAT) 基因,而 DLAT 失衡与细胞增殖和迁移有关。此外,最近 Yen 等^[5]研究表明 miR-486-5p 在低氧诱导人 PASC 中显著上调并诱导人 PASC 增殖和迁移, miR-486-5p 可调控内皮素-1 (ET-1) 的表达和分泌,而 ET-1 是 PH 发展过程中引起人 PASC 增殖和迁移的关键因子。且 miR-486-5p 可以降低 Smad2/3 的活性, Smad2/3 也是参与 PH 诱导的血管重构的重要信号通路。同样,有研究表明 miR-212-5p 在 PH 患者和啮齿动物 PH 模型的 PASC 和肺组织中表达上调,体外细胞实验证明 miR-212-5p 显著抑制 PASC 增殖,动物实验证明 miR-212-5p 显著改善了缺氧诱导小鼠的 PH,表明内源性 miR-212-5p 在 PH 发病过程中作为一种保护剂减轻 PH 的严重程度,提示 miR-212-5p 可能是 PH 的潜在治疗靶点^[6]。Lu 等^[7]证实了 PH 大鼠模型中 PASC 的增殖可被 miR-153 抑制,而活化 T 细胞核因子 3/电压门控钾通道 (NFATc3/Kv1.5) 通路可能参与了这一过程。也有研究表明在成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor-21, FGF-21) 的刺激下,缺氧诱导的 PH 模型中 miR-130 表达上调,继而负向调节过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 的表达,从而促进 PASC 的增殖^[8]。综上所述,miRNA 在 PH 的细胞增殖中发挥重要作用,靶向 miRNA 将为 PH 的治疗提供新思路。

1.2 miRNA 与细胞凋亡

PH 显著的病理改变是在闭塞的小动脉远端发生丛状病变,表现为“血管增殖”过程,这是由于细胞凋亡诱导的抗凋亡表型细胞过度增殖所致。相关研究表明 miRNA 参与了 PH 相关细胞凋亡的调控。Wang 等^[9]发现在 PH 患者血清及缺氧诱导的 PASC 中 miR-509-5p 显著下调, miR-509-5p 通过下调下游靶点 DNA 甲基转移酶 1 (DNA methyltransferase1, DNMT1) 促进 PASC 的凋亡从而在 PH 中发挥保护作用。已有研究证实低氧诱导 PH 大鼠的 PASC 中 miR-98 表达下调,间变性淋巴瘤激酶 1 (anaplastic lymphoma kinase1, ALK1) 是 miR-98 的靶基因, miR-98 过表达可抑制 ALK1 mRNA 和蛋白的表达从而促进 PASC 凋亡^[10]。同时,也有研究证明 miR-30a-5p 通过靶向壳多糖酶 3 样蛋白质 1 (Chitinase-3-like protein 1, YKL-40) 促进缺氧条件下人 PAEC 生长,抑制人 PAEC 凋亡,因此, miR-30a-

5p/YKL-40 轴可能成为 PH 治疗的一个潜在靶点^[11]。此外,低氧诱导的大鼠 PASC MC 中 miR-150 水平显著降低,抑制了 PASC MC 凋亡,而 miR-150 过表达引起 AKT/mTOR 通路的失活以诱导 PASC MC 凋亡^[12]。同样,PH 患者血浆及低氧诱导的人 PASC MC 中 miR-629 的表达上调,而下调 miR-629 的表达水平可通过 FOXO3 和 PERP 信号通路促进 PASC MC 凋亡。基于以上证据,不难看出 miRNA 参与了 PAEC 和 PASC MC 细胞凋亡的过程,这对探索 PH 的病理机制和治疗具有重要意义。

1.3 miRNA 与细胞迁移

肺血管重塑以细胞的无序增殖和迁移为特征。大量研究表明,细胞迁移与 miRNA 有关。Li 等^[13]发现 PH 患者中 miR-663 的循环水平显著降低,细胞实验及动物实验表明 miR-663 通过作用于 TGF- β 1/smad2/3 信号通路,从而降低血小板衍生生长因子诱导的 PASC MC 迁移及增殖,并阻止 MCT 诱导的 PH 肺血管重构和右室肥厚。据报道,低氧诱导的人 PASC MC 中 miR-143-5p 水平升高,并通过抑制缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 通路从而促进 PASC MC 的迁移^[14]。miR-410 在缺氧诱导的小鼠肺组织中下调,体外细胞实验证明 miR-410 过表达可抑制 PAEC 的迁移^[15]。低氧诱导的 PH 大鼠 PASC MC 中 miR-153 显著降低,miR-153 通过靶向 ROCK1 和 NFATc3 抑制缺氧诱导的 PASC MC 迁移。相反,miR-153 抑制剂可促进 PASC MC 的迁移^[16]。Sun 等^[17]发现低氧暴露的肺微血管内皮细胞 (pulmonary microvascular endothelial cell, PMEC) 中 miR-27a-3p 表达增加,miR-27a-3p 抑制剂抑制了低氧暴露的 PMEC 的增殖和迁移,并增加了低氧暴露的 PMEC 的死亡率。提示 miR-27a-3p 的上调可能参与了肺动脉高压的发病机制。然而,另外一项研究发现 miR-27a-3p 在体外可抑制 PASC MC 增殖及迁移从而起到保护作用^[18],导致两个研究结果不一致可能的原因是所研究的细胞及其细胞微环境不同。以上研究表明 miRNA 促进了肺血管内皮细胞及 PASC MC 的迁移参与了 PH 的发生及发展。

1.4 miRNA 与表型转换

血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, SMC) 是一种高度特殊化的细胞类型,表现出较强的可塑性,在血管损伤后,SMC 表型可从收缩分化表型转变为增殖或迁移去分化表型,以适应一系列的环境变化。这一过程在血管病变的形成和血管重

建的发展中起重要作用。相关研究表明,miRNA 在 PASC MC 表型转换中起关键调控作用。Su 等^[19]发现 miR-96-5p 和泛素样修饰激活酶 1 蛋白通过与 CircItgb 5 (一种竞争性内源性 RNA) 相互作用可促进 PASC MC 向合成表型转变。Hong 等^[20]发现在 PH 中,线粒体钙单向转运体 (mitochondrial calcium uniporter, MCU) 复合物的功能下降,主要是由其 MCU 亚基的下调引起的,是 PH 中去分化表型的主要原因。而 miR-138 和 miR-25 的表达增加可下调 MCU 从而促进 PASC MC 去分化表型的产生。Zhang 等^[21]发现 miR-140-5p 在 PH 患者和低氧诱导的 PASC MC 中表达下调,低氧条件下 miR-140-5p 可靶向 DNMT1 从而促进人 PASC MC 的分化。此外,在 miR-17 ~ 92 簇成员中,miR-19a/b 可通过抑制 PASC MC 中的纤溶酶原激活物抑制剂-1,正向调节 TGF- β /Smad2/calponin 信号通路,从而维持 PASC MC 收缩表型^[22]。因此,miRNA 参与了 PASC MC 表型维持与转换,部分 miRNA 可以缓解 PH 相关表型转换的进展。

1.5 miRNA 与血管再生

血管生成受损是导致肺血管压力升高的关键因素^[23]。血管生成是内皮细胞在现有血管内萌发并形成新血管的过程。内皮细胞功能受损或下游通路的失调或两者都导致血管生成减少,导致肺血管压力的升高。最近在一项小羊 PH 模型的研究中发现,与对照组相比,实验组 PAEC 中 miR-34c 上调,miR-34c 水平的升高通过降低 PAEC 中 Notch1 的表达减弱血管生成能力^[24]。此外,PH 小鼠模型和培养的 PAEC 在缺氧条件下 miR-495 的表达显著上调。抑制 miR-495 的表达可增强小鼠肺血管生成能力^[25]。另有研究表明在 PH 细胞模型中,环状 RNA HIPK3 (circHIPK3) 在人 PAEC 中表达水平升高,circHIPK3 通过结合 miR-328-3p 促进信号转导及转录激活因子 3 (Signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 的表达从而促进血管生成,circHIPK3-miR-328-3p-STAT3 通过刺激 PAEC 增殖、迁移和血管生成参与 PH 的发病机制^[26]。在低氧诱导的 PH 大鼠中,miR-210 参与了线粒体 ATP 敏感性钾通道对 HIF/miR-210/ISCU 信号轴的调控,形成正反馈环,从而刺激 PH 肺血管再生^[27]。因此,miRNA 参与了诱导 PH 血管生成的过程,可通过 miRNA 途径来诱导血管生成过程来降低 PH 发生的风险。

1.6 miRNA 与血管钙化

miRNA 在骨代谢中调节许多基因的表达和多种细胞功能,miRNA 调控骨前体细胞向成熟骨细胞的分化。同样,多种 miRNA 也参与了血管钙化的发展。研究表明,在 PH 患者中 miR-204 下调促进 Runt 相关转录因子 2 上调,进而使 HIF-1 α 激活,导致肺动脉增生和钙化病变^[28]。此外,中度缺氧使人 PSMC 中 miR-17-5p 表达增加^[29]。而 miR-17-5b 可能通过抑制 ANKH(组织局部矿化的关键调控因子之一)的表达促进血管钙化^[30]。如前所述,miR-140-5p 在 PH 患者和 PH 实验模型中表达下调。另有研究显示 miR-140-5p 上调可通过靶向 toll 样受体 4 抑制 β -甘油磷酸酯诱导的血管平滑肌钙化^[31]。有研究报道,在低氧诱导的 PSMC 中 miR-223-3p 下调,整合素亚基 β -3 上调,导致了缺氧诱导的 PSMC 异常增殖^[32]。而 miR-223-3p 可通过阻断 IL-6/STAT3 信号介导的 SMC 向成骨表型的转分化,从而抑制血管钙化的发生^[33]。如前所述,miR-486 水平在低氧诱导人 PSMC 中上调。而最近研究表明,在血管内皮细胞钙化之前,miR-145 和 miR-486 可调控血管内皮细胞的转分化、收缩表型的丧失和成骨基因的增加。在大鼠和人类动脉钙化患者的血清中,这两种 miRNA 都明显减少,表明它们均与血管钙化相关^[34]。总之,miRNA 可通过调节 SMC 的转分化、调节钙磷稳态以及下调血管平滑肌的收缩表型来诱导血管钙化^[35]。因此,miRNA 可能是导致 PH 血管钙化的重要途径。但抑制某些 miRNA 是否对 PH 血管钙化起保护作用还有待研究。

1.7 miRNA 与免疫炎症

PH 患者肺血管周围出现明显的炎性细胞浸润,免疫细胞受刺激后生成的炎症因子可调节造血系统功能的信号蛋白,促进机体炎症反应的发生,进而参与 PH 进展。有学者发现采用低氧诱导的人 PAEC 作为 PAH 模型时,PAEC 中 miR-27b 表达上调并通过靶向 PPAR γ 激活 NF- κ B 信号通路和炎症因子的表达,从而加重了低氧诱导的 PAEC 功能障碍。当用 FGF-21 处理低氧诱导的 PAEC 后,miR-27b 的表达降低,表明 FGF-21 可通过 miR-27b 介导的 PPAR γ 通路发挥其抗炎特性,从而成为 PAH 的治疗靶点^[36]。另外,在 IPAH 患者的血清中发现 miR-483 水平降低,生物信息学分析显示,miR-483 靶向多种 PH 相关基因,包括 TGF- β 、IL-1 β 和 ET-1

等,miR-483 在内皮细胞中可抑制这些基因的表达,从而抑制炎症反应及纤维化反应^[37]。miR-155 是炎症反应的关键调控因子,因为它可诱导巨噬细胞激活^[38]。将 MCT 诱导的 PH 大鼠暴露在寒冷环境中,miR-155-5p 及相关炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等的表达升高,TNF- α 通过 miR-155 的诱导间接调控骨形态发生蛋白 2 型受体和 Smad5 的表达导致炎症反应的加剧从而加重 PH^[39]。此外,在 MCT 诱导的 PH 大鼠模型中,miR-181a/b 表达减少,使用 TNF- α 处理原代大鼠 PAEC 后,miR-181a/b 可通过减少内啡肽来减轻 TNF- α 对 PAEC 刺激的炎症状态^[40]。总之,miRNA 参与了炎症诱导的 PH 进展,但 miRNA 能否成为 PH 患者抗炎治疗的靶点仍需进一步探索。

1.8 miRNA 相关的其他机制

miRNA 在 PH 的发生发展过程中涉及多种病理生理学途径,除上述机制外,有学者也发现在 Sugen5416(一种血管内皮生长因子受体抑制剂)及缺氧诱导的 PH 大鼠模型中,miR-1 降低 Kv1.5 通道活性并诱导膜去极化,导致 PSMC 肥大^[41]。此外,在 PH 患者的 PSMC 中,miR-138 可抑制线粒体钙离子单向转运蛋白(mitochondrial calcium uniporter,MCU),而 MCU 的功能障碍引发了 PSMC 中瓦博格效应的产生从而加重 PH。总之,这些研究从一些新的角度解释了 miRNA 对 PH 发生发展的作用机制。

2 总结与展望

PH 是一种致命的进展性疾病,miRNA 在 PH 的发生发展中起到关键的调控作用,涉及 PH 发病机制的 miRNA 种类较多(表 1),影响与 PH 相关的多个进程,如细胞增殖、凋亡、迁移、表型转换、血管生成、血管钙化及免疫炎症等。随着基因测序技术的进步,我们将会筛选出更多与 PH 发病机制相关的 miRNA,从而加深对 PH 发病机制的认识,对于研究延缓 PH 进展的靶向药物尤为重要。然而,目前存在技术不够完善、有效性和安全性评价不足、缺乏大规模临床试验等问题,如何使 miRNA 靶向精准地进入肺组织发挥作用,如何避免靶向药物进入人体其他组织产生不良反应的脱靶效应,仍需进行大量深入和系统的研究。

表 1 miRNA 在 PH 中的表达及其功能
Table 1 Expression of miRNA in PH and their functions

miRNA	样本类型 Sample type	变化 Change	功能 Function	靶点 Target
miR-122-5p ^[4]	低氧诱导人 PASC	↓	细胞增殖 ↑	DLAT
	Hypoxic PH human PASC		Proliferation ↑	
miR-486-5p ^[5]	低氧诱导人 PASC	↑	细胞增殖 ↑	Smad2/3
	Hypoxic PH human PASC		Proliferation ↑	
miR-153 ^[7]	PH 大鼠 PASC	↓	细胞增殖 ↑	NFATc3
	PH rat PASC		Proliferation ↑	
miR-130 ^[8]	PH 大鼠 PASC	↑	细胞增殖 ↑	PPARγ
	PH rat PASC		Proliferation ↑	
miR-509-5p ^[9]	PH 患者血清及 PASC	↓	细胞凋亡 ↓	Dnmt1
	Plasma human PH and PASC		Apoptosis ↓	
miR-98 ^[10]	PH 大鼠 PASC	↓	细胞凋亡 ↓	ALK1
	PH rat PASC		Apoptosis ↓	
miR-30a-5p ^[11]	低氧诱导人 PAEC	↓	细胞凋亡 ↑	YKL-40
	Hypoxic PH human PAEC		Apoptosis ↑	
miR-150 ^[12]	PH 大鼠 PASC	↓	细胞凋亡 ↑	AKT/mTOR
	PH rat PASC		Apoptosis ↑	
miR-663 ^[13]	PH 患者	↓	细胞迁移 ↓	TGF-β1/smard2/3
	PH patient		Migration ↓	
miR-143-5p ^[14]	低氧诱导人 PASC	↑	细胞迁移 ↑	HIF-1α
	Hypoxic PH human PASC		Migration ↑	
miR-153 ^[16]	PH 大鼠 PASC	↓	细胞迁移 ↓	ROCK1
	PH rat PASC		Migration ↓	
miR-140-5p ^[21]	PH 患者	↓	细胞分化 ↑	Dnmt1
	PH patient		Differentiation ↑	
miR-34c ^[24]	PH 羊 PAEC	↑	血管再生 ↓	Notch1
	PH lamb PAEC		Angiogenesis ↓	
miR-328-3p ^[26]	PH 患者 PAEC	↓	血管再生 ↑	STAT3
	PH patient PAEC		Angiogenesis ↑	
miR-204 ^[28]	PH 患者	↓	血管钙化 ↑	RUNX2
	PH patient		Calcification ↑	
miR-17-5p ^[30]	低氧诱导人 PASC	↑	血管钙化 ↑	ANKH
	Hypoxic PH human PASC		Calcification ↑	
miR-155-5p ^[39]	MCT 诱导的 PH 大鼠	↑	血管炎症 ↑	TNF-α、IL
	MCT PH rat		Inflammation ↑	
miR-1 ^[41]	PH 大鼠 PASC	↑	细胞肥大 ↑	Kv1.5
	PH rat PASC		Hypertrophy ↑	

参考文献:

[1] HOEPER M M, HUMBERT M, SOUZA R, et al. A global view of pulmonary hypertension [J]. Lancet Respir Med, 2016, 4 (4): 306-322.

[2] GUPTA S, LI L. Modulation of miRNAs in pulmonary hypertension [J]. Int J Hypertens, 2015, 2015: 169069.

[3] WANG A P, YANG F, TIAN Y, et al. Pulmonary artery smooth muscle cell senescence promotes the proliferation of PASMCs by paracrine IL-6 in hypoxia-induced pulmonary hypertension [J]. Front Physiol, 2021, 12: 656139.

[4] ZHAO H, DUAN R, WANG Q, et al. MiR-122-5p as a potential regulator of pulmonary vascular wall cell in idiopathic pulmonary arterial hypertension [J]. Heliyon, 2023, 9 (12): e22922.

[5] YEN T A, HUANG H C, WU E T, et al. Microrna-486-5P regulates human pulmonary artery smooth muscle cell migration via endothelin-1 [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(18): 10400.

[6] CHEN T, SUN M R, ZHOU Q, et al. MicroRNA-212-5p, an anti-proliferative miRNA, attenuates hypoxia and sugen/hypoxia-induced pulmonary hypertension in rodents [J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2022, 29: 204-216.

[7] LU Y, LI D, SHAN L. MicroRNA153 induces apoptosis by targeting NFATc3 to improve vascular remodeling in pulmonary hypertension [J]. Clin Exp Hypertens, 2023, 45 (1): 2140810.

[8] WANG M, SU L, SUN J, et al. FGF21 attenuates pulmonary arterial hypertension via downregulation of miR-130, which

- targets PPAR γ [J]. J Cell Mol Med, 2022, 26(4): 1034–1049.
- [9] WANG J, JIANG R, TAN Y, et al. Human pulmonary artery smooth muscle cell dysfunction is regulated by miR-509-5p in hypoxic environment [J]. Cell Cycle, 2022, 21(11): 1212–1221.
- [10] LI Q, ZHOU X, ZHOU X. Downregulation of miR-98 contributes to hypoxic pulmonary hypertension by targeting ALK1 [J]. Mol Med Rep, 2019, 20(3): 2167–2176.
- [11] TAN H, YAO H, LIE Z, et al. MicroRNA-30a-5p promotes proliferation and inhibits apoptosis of human pulmonary artery endothelial cells under hypoxia by targeting YKL-40 [J]. Mol Med Rep, 2019, 20(1): 236–244.
- [12] LI Y, REN W, WANG X, et al. MicroRNA-150 relieves vascular remodeling and fibrosis in hypoxia-induced pulmonary hypertension [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 109: 1740–1749.
- [13] LI P, SONG J, DU H, et al. MicroRNA-663 prevents monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension by targeting TGF- β 1/smad2/3 signaling [J]. J Mol Cell Cardiol, 2021, 161: 9–22.
- [14] TANG B I, TANG M M, XU Q M, et al. MicroRNA-143-5p modulates pulmonary artery smooth muscle cells functions in hypoxic pulmonary hypertension through targeting HIF-1 α [J]. J Biosci, 2020, 45: 37.
- [15] GAO H, CHEN J, CHEN T, et al. MicroRNA410 inhibits pulmonary vascular remodeling via regulation of nicotinamide phosphoribosyltransferase [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 9949.
- [16] ZHAO M, WANG W, LU Y, et al. MicroRNA-153 attenuates hypoxia-induced excessive proliferation and migration of pulmonary arterial smooth muscle cells by targeting ROCK1 and NFATc₃ [J]. Mol Med Rep, 2021, 23(3): 194.
- [17] SUN Y, JIANG R, HU X, et al. CircGSAP alleviates pulmonary microvascular endothelial cells dysfunction in pulmonary hypertension via regulating miR-27a-3p/BMPR2 axis [J]. Respir Res, 2022, 23(1): 322.
- [18] CHOE N, KWON D H, RYU J, et al. miR-27a-3p targets ATF3 to reduce calcium deposition in vascular smooth muscle cells [J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020, 22: 627–639.
- [19] SU H, ZHU H, WANG S, et al. CircItgb5 promotes synthetic phenotype of pulmonary artery smooth muscle cells via interacting with miR-96-5p and Uba1 in monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension [J]. Respir Res, 2023, 24(1): 165.
- [20] HONG Z, CHEN K H, DASGUPTA A, et al. MicroRNA-138 and microRNA-25 down-regulate mitochondrial calcium uniporter, causing the pulmonary arterial hypertension cancer phenotype [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195(4): 515–529.
- [21] ZHANG Y, XU J. MiR-140-5p regulates hypoxia-mediated human pulmonary artery smooth muscle cell proliferation, apoptosis and differentiation by targeting Dnmt1 and promoting SOD2 expression [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 473(1): 342–348.
- [22] CHEN T, HUANG J B, DAI J, et al. PAI-1 is a novel component of the miR-17~92 signaling that regulates pulmonary artery smooth muscle cell phenotypes [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2018, 315(2): L149–L161.
- [23] RANA U, CALLAN E, ENTRINGER B, et al. AMP-kinase dysfunction alters Notch ligands to impair angiogenesis in neonatal pulmonary hypertension [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2020, 62(6): 719–731.
- [24] MUKHERJEE D, RANA U, KRIEGEL A J, et al. Fetal pulmonary hypertension: dysregulated microRNA-34c-Notch1 axis contributes to impaired angiogenesis in an ovine model [J]. Pediatr Res, 2023, 93(3): 551–558.
- [25] FU J, BAI P, CHEN Y, et al. Inhibition of miR-495 improves both vascular remodeling and angiogenesis in pulmonary hypertension [J]. J Vasc Res, 2019, 56(2): 97–106.
- [26] HONG L, MA X, LIU J, et al. Circular RNA-HIPK3 regulates human pulmonary artery endothelial cells function and vessel growth by regulating microRNA-328-3p/STAT3 axis [J]. Pulm Circ, 2021, 11(2): 20458940211000234.
- [27] LU Y, HUANG J, GENG S, et al. MitoKATP regulating HIF/miR210/ISCU signaling axis and formation of a positive feedback loop in chronic hypoxia-induced PAH rat model [J]. Exp Ther Med, 2017, 13(5): 1697–1701.
- [28] RUFFENACH G, CHABOT S, TANGUAY V F, et al. Role for runt-related transcription factor 2 in proliferative and calcified vascular lesions in pulmonary arterial hypertension [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 194(10): 1273–1285.
- [29] LIU G, HAO P, XU J, et al. Upregulation of microRNA-17-5p contributes to hypoxia-induced proliferation in human pulmonary artery smooth muscle cells through modulation of p21 and PTEN [J]. Respir Res, 2018, 19(1): 200.
- [30] SHI C, TAN J, LU J, et al. MicroRNA-17-5p promotes vascular calcification by targeting ANKH [J]. Curr Neurovasc Res, 2022, 19(1): 108–116.
- [31] ZHANG F, LI J, GU C, et al. MiR-140-5p upregulation suppressed β -glycerophosphate-induced vascular smooth muscle cell calcification via targeting TLR4 [J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2022, 44(3): 295–305.
- [32] LIU A, LIU Y, LI B, et al. Role of miR-223-3p in pulmonary arterial hypertension via targeting ITGB3 in the ECM pathway [J]. Cell Prolif, 2019, 52(2): e12550.
- [33] HAN Y, ZHANG J, HUANG S, et al. MicroRNA-223-3p inhibits vascular calcification and the osteogenic switch of vascular smooth muscle cells [J]. J Biol Chem, 2021, 296: 100483.
- [34] FERNÁNDEZ-VILLABRILLE S, MARTÍN-CARRO B, MARTÍN-VÍRGALA J, et al. MicroRNA-145 and microRNA-486 are potential serum biomarkers for vascular calcification [J]. Nephrol Dial Transplant, 2023, 38(7): 1729–1740.
- [35] MACKENZIE N C W, STAINES K A, ZHU D, et al. miRNA-221 and miRNA-222 synergistically function to promote vascular

calcification [J]. Cell Biochem Funct, 2014, 32 (2): 209-216.

[36] YAO D, HE Q, SUN J, et al. FGF21 attenuates hypoxia-induced dysfunction and inflammation in HPAECs via the microRNA-27b-mediated PPAR γ pathway [J]. Int J Mol Med, 2021, 47(6): 116.

[37] ZHANG J, HE Y, YAN X, et al. MicroRNA-483 amelioration of experimental pulmonary hypertension [J]. EMBO Mol Med, 2020, 12(5): e11303.

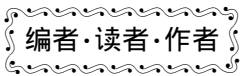
[38] DE SANTIS R, LIEPELT A, MOSSANEN J C, et al. MiR-155 targets Caspase-3 mRNA in activated macrophages [J]. RNA Biol, 2016, 13(1): 43-58.

[39] SÁNCHEZ-GLORIA J L, CARBÓ R, BUELNA-CHONTAL M, et al. Cold exposure aggravates pulmonary arterial hypertension through increased miR-146a-5p, miR-155-5p and cytokines TNF- α , IL-1 β , and IL-6 [J]. Life Sci, 2021, 287: 120091.

[40] ZHAO H, GUO Y, SUN Y, et al. MiR-181a/b-5p ameliorates inflammatory response in monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension by targeting endocan [J]. J Cell Physiol, 2020, 235(5): 4422-4433.

[41] MONDEJAR-PARREÑO G, CALLEJO M, BARREIRA B, et al. MiR-1 is increased in pulmonary hypertension and downregulates Kv1.5 channels in rat pulmonary arteries [J]. J Physiol, 2019, 597(4): 1185-1197.

[收稿日期] 2024-01-23



《中国比较医学杂志》稿约

国内刊号 CN 11-4822/R 国际刊号 ISSN 1671-7856 邮局代号 82-917

一、杂志介绍

本刊是由中国实验动物学会与中国医学科学院医学实验动物研究所主办的全国性高级学术刊物(月刊),以理论与实践、普及与提高相结合为宗旨,征稿的范围是与实验动物与比较医学相关的生命科学各分支学科,栏目设置包括研究报告、研究进展、继续教育、设施设备、3R 等。要求来稿材料翔实、数据可靠、文字简练、观点明确、论证合理,有创新、有突破、有新意。

本刊是中国科学引文数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库(CAJCED)统计源期刊、《中国学术期刊文摘》来源期刊;被中国生物学文献数据库、《中国核心期刊(遴选)数据库》、《中国科技论文统计源期刊》(中国科技核心期刊)、《中文核心期刊要目总览》等数据库收录。

二、投稿要求及注意事项

文稿内容要具有创新性、科学性和实用性,论点明确,资料可靠,文字通顺精练,标点符号准确,用词规范,图表清晰。文章字数在 6000 字之内。

投稿网址: <http://zgswdw.cnjournals.com>

期待您的来稿!