

## MicroRNA 在腹主动脉瘤发生和发展中的调控机制

冯松林 余皓 吴欣择 李朝阳 施森

(西南医科大学附属医院血管外科, 四川 泸州 646000)

**【摘要】** 腹主动脉瘤是指腹主动脉局部永久性扩张, 其发病机制复杂。已有大量研究证实 microRNA 可通过细胞外基质降解的调控、血管平滑肌细胞凋亡、血管炎症反应和氧化应激等病理过程影响腹主动脉瘤的发生和发展。MicroRNA 有望成为腹主动脉瘤生物学标志物及潜在治疗靶点, 靶向干预 microRNA 表达有望成为腹主动脉瘤新的治疗方式。现主要在病理调控机制方面综述与腹主动脉瘤相关 microRNA。

**【关键词】** 腹主动脉瘤; MicroRNA; 调控机制; 治疗方式

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.11.015

## Regulatory Mechanism of MicroRNA in Occurrence and Development of Abdominal Aortic Aneurysm

FENG Songlin, YU Hao, WU Xinze, LI Chaoyang, SHI Sen

(Department of Vascular Surgery, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China)

**【Abstract】** Abdominal aortic aneurysm(AAA) refers to the local permanent expansion of the abdominal aorta, and its pathogenesis is complicated. A large number of studies have confirmed that microRNA can affect the occurrence and development of AAA by the regulation of extracellular matrix( ECM) degradation, vascular smooth muscle cell apoptosis, vascular inflammation reaction, and oxidative stress. MicroRNA is expected to become a biological marker and potential therapeutic target for AAA. Through targeted intervention of microRNA expression, it is expected to become a new treatment method for AAA. This review focuses on the role of microRNA in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysm.

**【Key words】** Abdominal aortic aneurysm; MicroRNA; Regulatory mechanism; Treatment

腹主动脉瘤(abdominal aortic aneurysm, AAA)是指腹主动脉直径超过正常血管直径的 50%, 通常腹主动脉直径>3 cm 即可诊断, 是血管外科较常见疾病之一, 其临床症状为腹部搏动性包块、压迫症状和疼痛, 因症状不明显而常被忽略, 患者多在体检时意外发现。AAA 男性发病率为 6%, 女性为 1.6%, 但女性 AAA 一旦破裂, 急诊修复的可能性较男性低, AAA 一旦破裂死亡率约 80%<sup>[1]</sup>。AAA 危险因素主要包括性别、年龄、吸烟、高血压、高脂血症、动脉粥样硬化和遗传因素等, 其中吸烟是男性最重要的危险因素。值得注意的是, 糖尿病患者中 AAA 的发病率和瘤体扩张速度较非糖尿病患者低<sup>[2]</sup>。AAA 的病理机制主要包括细胞外基质(extracellular matrix, ECM)产生与降解失衡、血管平滑肌细胞凋亡、血管局部炎症、氧化应激和免疫因素等。腹主动脉壁由三层构成, 其中层为弹力层, 由血管

平滑肌细胞及 ECM 构成, 血管平滑肌细胞是动脉中膜的主要细胞成分, 能合成弹性蛋白、胶原蛋白及其他 ECM, 是保证血管正常结构及功能的基础。AAA 病理变化的具体机制目前研究较少, microRNA 在 AAA 的发生和发展中发挥重要作用。

MicroRNA 是一种大小为 19 ~ 25 个核苷酸的短 RNA 分子, 通过 lncRNA/microRNA/mRNA/蛋白质轴靶向下游 mRNA 3' 非翻译区调控转录后基因的表达。单个 microRNA 可靶向结合数百个 mRNA, 在体内发挥众多的生物学作用, 如血管新生、钙化、炎症和免疫等<sup>[3]</sup>。MicroRNA 在细胞、组织和体液(如血清、血浆、眼泪或尿液)中表达稳定, 可通过生物学手段检测并作为疾病的生物学标记。目前已有大量研究表明 microRNA 通过多种信号通路调控 AAA 的发生和发展(见表 1<sup>[4-21]</sup>和图 1)。

基金项目: 国家自然科学基金(81500643)

通信作者: 施森, E-mail: 50242042@qq.com

表 1 AAA 中涉及的 microRNA

| MicroRNA            | 细胞来源             | 动物模型 | 人体病理组织 | 调控轴  | 病理变化                                | 过表达对 AAA 的结果 | 参考文献    |
|---------------------|------------------|------|--------|--|-------------------------------------|--------------|---------|
| miR-29b             | 成纤维细胞、血管平滑肌细胞    | ↓    | ↓      | miR-29b/ECM;<br>miR-29b/MMP  | 促进 ECM 产生、抑制 MMP 激活。                | 促进           | [4]     |
| let-7               | 血管平滑肌细胞          | ↓    | ↓      | let-7a/IL-6  | 促进血管壁炎症反应。                          | 抑制           | [5]     |
| miR-21              | 血管平滑肌细胞          | ↑    | ↑      | miR-21/PTEN/PI3K/AKT   | 促进血管平滑肌细胞增殖。                        | 抑制           | [6-7]   |
| miR-15a             | 血管平滑肌细胞          | ↑    | ↑      | miR-15a/CDKN2B/MDM2/p53/p21  | 促进血管平滑肌细胞凋亡。                        | 促进           | [8]     |
| miR-195             | 血管平滑肌细胞          | ↑    | ↑      | miR-195/TNF-α/NF-κB;<br>miR-195/VEGF/PI3K/AKT;<br>miR-195/Smad3              | 促进血管壁炎症反应, 促进血管平滑肌细胞凋亡。             | 促进           | [9-11]  |
| miR-26a             | 血管平滑肌细胞          | ↓    | ↓      | miR-26a/PTEN/AKT/mTOR  | 促进血管平滑肌细胞凋亡。                        | 抑制           | [12]    |
| miR-145             | 血管平滑肌细胞          | ↓    | -      | miR-145/MMP-2  | 抑制 MMP-2 活性, 减少 ECM 降解。             | 抑制           | [13]    |
| miR-155             | 血管平滑肌细胞          | ↑    | ↑      | miR-155/CTLA4; miR-155/Smad2; miR-155/FOS;<br>miR-155/ZIC3                   | 调控 T 淋巴细胞发育, 趋化巨噬细胞聚集, 促进血管平滑肌细胞凋亡。 | 促进           | [14-16] |
| miR-103a            | 血管平滑肌细胞          | ↓    | -      | miR-103a/ADAM10  | 趋化巨噬细胞, 增加炎症反应。                     | 抑制           | [17]    |
| miR-712、<br>miR-205 | 血管平滑肌细胞、<br>内皮细胞 | ↑    | ↑      | miR-712/TIMP3; miR-712/RECK; miR-205/LRP1;<br>miR-205/TIMP3;<br>miR-205/RECK | 抑制 MMP 抑制剂活性, 促进 ECM 降解。            | 促进           | [18-19] |
| miR-126             | 血管平滑肌细胞、<br>内皮细胞 | ↓    | ↑      | miR-126/ADAM9  | 增加巨噬细胞浸润, 诱导细胞凋亡。                   | 抑制           | [20-21] |

注: ↓: RNA 表达降低; ↑: RNA 表达升高; MMP: 基质金属蛋白酶; PTEN: 第 10 号染色体同源缺失性磷酸酶-张力蛋白; PI3K: 磷脂酰肌醇-3 激酶; AKT: 蛋白激酶 B; NF-κB: 核因子 κB; mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; CTLA4: 细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4; ADAM10: 去整合素金属蛋白酶 10; CDKN2B: 周期蛋白依赖激酶抑制因子 2B; MDM2: 双微体 2 癌基因抗原; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; TIMP3: 基质金属蛋白酶组织抑制因子; RECK: Kazal 基序逆转诱导半胱氨酸蛋白; LRP1: 低密度脂蛋白受体相关蛋白-1; ADAM9: 去整合素金属蛋白酶 9。

## 1 MicroRNA 与 AAA 的病理机制

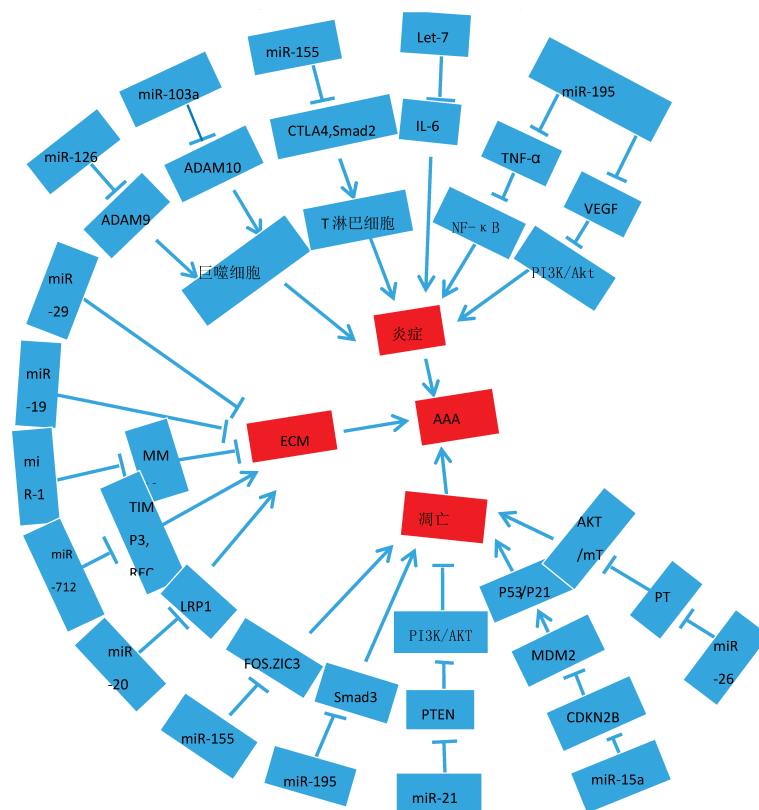
### 1.1 miR-29

miR-29 是目前研究最早最多的 microRNA 之一, 不仅在肾脏、肝脏和肺纤维化中发挥重要作用, 在 AAA 中也发挥着重要作用。在人体 AAA 中, 降低的 miR-29b 促进 ECM 的合成, 抑制血管平滑肌细胞凋亡, 在小鼠模型中可见同样变化趋势。小鼠体内 miR-29b 类似物注射可明显促进 AAA 的进展, miR-29b 抑制物可延缓 AAA 的进展<sup>[4]</sup>。血管平滑肌细胞与 ECM 共同作用维持血管正常的抗张强度及弹性, ECM 增加时类似于膨胀的气球外赋予一层抗张力的膜防止气球过度膨胀, 在 AAA 的早期可明显增加血管稳定性, 因此靶向调控 miR-29b 可能成为治疗 AAA 的希望之一, 然而 miR-29b 并无器官特异性, 系统性阻断 miR-29b 表达会引起其他器官纤维化。miR-29c 在 AAA 血清中明显升高, 与瘤体直径呈正相关, 且可调

控血管内皮细胞的生物学过程, 参与血管重塑, 因此 miR-29c 有望成为破裂的风险预测因子<sup>[22]</sup>。

### 1.2 Let-7

Let-7 最初在线虫中发现可调控干细胞分裂分化, 随后在肿瘤研究中发现其可抑制肿瘤细胞的增殖。Let-7 家族同为调节纤维化的 microRNA 之一, 与 miR-29b 一样可调节器官纤维化, 在 AAA 中是否通过纤维化调控机制影响进展还需进一步研究。Sun 等<sup>[5]</sup>研究发现 let-7a 通过 H19/let-7a/IL-6 轴调控炎症发生, 进而调控 AAA 的发生和发展。此外 Spear 等<sup>[23]</sup>发现 let-7 在伴有外周动脉疾病 (peripheral arterial disease, PAD) 的 AAA 患者血液中较单纯 PAD 患者升高, 且具有统计学意义, 因此, 随着研究的深入, let-7 有望作为 AAA 潜在标志物及其治疗靶点。Let-7 因缺乏器官特异性, 用于 AAA 靶向治疗仍存在挑战。



注:→表示正向调控;⊥表示负向调控。

图1 AAA 中 microRNA 的调控网络

### 1.3 miR-21

miR-21 是一个具有 22 个核苷酸的非编码 RNA, 参与细胞凋亡、增殖和间质纤维化等病理过程。在 AAA 患者病理组织及 AAA 模型中表达增加, miR-21 靶向第 10 号染色体同源缺失性磷酸酶-张力蛋白 (phosphatase and tensin homology deleted on chromosome 10, PTEN) 促进血管平滑肌细胞增殖, 抑制 AAA 进展, 同时 miR-21 可抑制尼古丁对 AAA 的促进作用<sup>[6]</sup>。miR-21 也受 lncRNA GAS5 靶向调节, 上调的 GAS5 通过 GAS5/miR-21/PTEN/PI3K/AKT 轴调控下游信号通路, 促进血管平滑肌细胞增殖, 延缓 AAA 的进展<sup>[7]</sup>。高血压是 AAA 的重要危险因素, 在高血压患者血液和受损靶器官中均可发现 miR-21 较正常血压者表达明显增高<sup>[24]</sup>, 因此 miR-21 用于 AAA 靶向治疗对伴有高血压和吸烟等危险因素的 AAA 患者受益更大。

### 1.4 miR-15a

miR-15a 是 miR-15 家族成员之一, 靶向脂肪酸合成酶可减轻糖尿病小鼠动脉粥样硬化, 因此可降低 AAA 发生的危险因素。miR-15a 靶向调控 CDKN2B 促进小鼠 AAA 的发生和发展。CDKN2B 可编码一种细胞周期蛋白依赖激酶抑制剂, 是一种肿瘤抑制因子, 与细胞衰老、凋亡和干细胞更新有密切关系。CDKN2B 靶向 MDM2 增强 p53 的表达, 从而导致 p53

途径下游产物 p21 增加, 促凋亡因子 Bcl-2 相关 X 蛋白增加, 抗凋亡因子 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 减少<sup>[8]</sup>。ACSS2 与细胞增殖和上皮-间质转化有关, miR-15b 靶向 ACSS2 在 AAA 中也发挥着调控作用, 具体机制还需进一步研究<sup>[25]</sup>。

### 1.5 miR-195

miR-195 同属于 miR-15 家族成员, 在 AAA 瘤体进展速度不同的血液标本中表达有明显差异, 与瘤体直径呈负相关, 并且可靶向调控 ECM、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 影响血管重塑<sup>[9]</sup>。此外也可通过调控炎症与凋亡过程影响 AAA 的进展。过表达的 miR-195 通过调控肿瘤坏死因子- $\alpha$ /核因子  $\kappa$ B/VEGF/PI3K/AKT 两条信号通路促进炎症反应和 ECM 降解; 同时升高的肿瘤坏死因子- $\alpha$ /PI3K 通过正反馈进一步促进 AAA 的病理变化<sup>[10]</sup>。miR-195 亦可通过靶向 Smad3 促进血管平滑肌细胞凋亡, 降低骨桥蛋白和 III 型胶原蛋白表达, 促进血管重塑<sup>[11]</sup>。因此 miR-195 可作为 AAA 的潜在治疗靶点, 通过调控多种病理过程发挥治疗作用, 也可作为破裂的风险预测指标。miR-195 与 miR-21 具有共同的 PI3K/AKT 信号通路, 在 AAA 的发展中具有协同作用, 因此干预其中任意 microRNA 的同时可能对另一 microRNA 也发挥调控作用。

### 1.6 miR-26a

氧化应激是 AAA 的病理变化之一,在氧化应激状态下血管平滑肌细胞凋亡明显,弹性蛋白及胶原蛋白合成显著减少。AAA 患者外周血中 miR-26a 表达较正常人明显降低,同时在过氧化氢诱导的细胞模型中,miR-26a 通过 PTEN/AKT/mTOR 信号轴促进细胞凋亡,miR-26a 过表达能逆转这一结果<sup>[12]</sup>。miR-26a 可减轻氧化应激带来的细胞损伤,从而减缓 AAA 的发生和发展,是 AAA 治疗的潜在靶点。miR-26a 与 miR-21 具有共同的下游作用靶点 PTEN,因此是否也能通过 PTEN/PI3K/AKT 信号通路对 AAA 发挥调节作用还需进一步研究。

### 1.7 miR-145

miR-145 可调控增殖与凋亡、ECM 产生与降解等病理过程。Huang 等<sup>[26]</sup>在主动脉夹层患者中发现 miR-145 通过靶向 Smad3 调节血管平滑肌细胞增殖、迁移和凋亡,影响主动脉夹层进展;同时 Li 等<sup>[27]</sup>发现 miR-145 靶向结缔组织生长因子调控血管平滑肌细胞凋亡,进而调控急性主动脉夹层。在 AAA 小鼠模型中,miR-145 可靶向结合 MMP-2 基因抑制其表达,延缓 ECM 降解,体内过表达该基因明显抑制 AAA 的瘤体直径<sup>[13]</sup>。以上研究说明 miR-145 可通过靶向众多下游靶点调控血管结构完整性而发挥保护作用,降低因主动脉破裂而死亡的风险。

### 1.8 miR-155

炎症在 AAA 中贯穿整个病理过程,是破裂的重要因素。miR-155 靶向 CTLA4 和 Smad2 调控 T 淋巴细胞发育,促进血管炎症进而加剧 AAA 的发展<sup>[14]</sup>,同时在破裂口处巨噬细胞浸润较周围明显,miR-155 通过调节巨噬细胞促进炎症反应,血管平滑肌细胞表型由收缩型向分泌型转化<sup>[15]</sup>。FOS 和 ZIC3 是两种不同的转录因子,参与调控细胞周期、分化和凋亡等,在 AAA 中,miR-155 通过靶向结合 FOS 和 ZIC3 降低血管平滑肌细胞的活性,促进凋亡<sup>[16]</sup>。以上研究表明 miR-155 可作为靶向治疗候选基因之一,通过不同机制治疗 AAA,特别是在调节血管壁炎症方面可发挥重要作用。

### 1.9 miR-103a

miR-103a 在心血管疾病中可抑制炎症和氧化应激等病理过程。在 AAA 中可靶向调控去整合素金属蛋白酶(ADAM)10 来调控疾病进展。ADAM10 是跨膜分泌金属内肽酶家族之一,对炎症和血管内皮细胞通透性具有重要调节作用。miR-103a 靶向 ADAM10 趋化巨噬细胞聚集,增加血管炎症反应。同时研究发现 miR-103a-1 的单核苷酸多态性可能对 AAA 具有调节作用,具体机制需进一步研究<sup>[17]</sup>。miR-103a 对

AAA 的调控目前仅在小鼠模型中有发现,仍缺乏在人 AAA 病理组织中的证据,因此能否将 miR-103a 作为 AAA 的治疗靶点还需进一步研究。

### 1.10 miR-712/miR-205

miR-712 是小鼠内皮细胞富集的 RNA,miR-205 是 miR-712 的人类同源 RNA,miR-712 和 miR-205 靶向 MMP 抑制剂基质金属蛋白酶组织抑制因子和 Kazal 基序逆转诱导半胱氨酸蛋白发挥调节作用。在血管紧张素 II 诱导的内皮细胞中高表达的 miR-712 和 miR-205 抑制基质金属蛋白酶组织抑制因子和 Kazal 基序逆转诱导半胱氨酸蛋白,从而增加 ECM 降解<sup>[18]</sup>。低密度脂蛋白受体相关蛋白-1 是细胞膜表面受体蛋白,负责 MMP-9 的清除;AAA 小鼠模型中高表达的 miR-205 通过抑制低密度脂蛋白受体相关蛋白-1 的表达抑制体内 MMP-9 的清除,促进血管重塑<sup>[19]</sup>。miR-205 同样对动脉粥样硬化具有调节作用,因此 miR-205 作为 AAA 的治疗靶点对伴有冠心病或下肢动脉硬化闭塞症的 AAA 患者受益更大。

### 1.11 miR-126

miR-126 在机体炎症、氧化应激、增殖和凋亡中均发挥调节作用。miR-126 对 AAA 的调控与 miR-103a 相似,靶向 ADAM 家族成员中的 ADAM9 发挥炎症调节作用。在 AAA 小鼠模型中 miR-126 表达明显降低,miR-126 通过负调控 ADAM9 促进血管平滑肌细胞及内皮细胞凋亡、巨噬细胞浸润和炎症因子大量产生,干预 miR-126 的表达可抑制 AAA 的形成<sup>[20]</sup>。但在人体 AAA 标本中检测的 miR-126 却与 AAA 动物模型呈现相反趋势,如 Venkatesh 等<sup>[21]</sup>发现其在人胸主动脉瘤与 AAA 中均表达升高,因此 miR-126 用于 AAA 的治疗还存在巨大挑战。

## 2 MicroRNA 与 AAA 的治疗

目前使用特定 microRNA 靶向治疗的方式在肿瘤中研究最为广泛。在 AAA 中的运用目前正在探索中,如 Wang 等<sup>[28]</sup>在小鼠 AAA 模型中探索了新的治疗方式。血管细胞黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 是一种介导白细胞与内皮细胞黏附的黏附分子,miR-126 可下调 VCAM-1 的表达。使用超声造影剂作为载体与 VCAM-1 靶向单链抗体和 miR-126 模拟物共同构成治疗性微泡,在超声脉冲下局部选择性给药能抑制小鼠 AAA 的发生。以上研究为克服 microRNA 缺乏器官特异性提供了新思路,为局部给药提供了新手段。同样, microRNA 耦合覆膜支架在局部给药和改善腔内治疗预后的思路在未来也可得到尝试。

## 3 小结与展望

目前将 microRNA 用于诊断和治疗 AAA 的挑战

巨大。大多数 microRNA 缺乏特异性,调控某一 microRNA 对 AAA 发挥治疗作用时可能会对其他器官和系统产生不可逆的损伤,寻找 AAA 特异性表达的 microRNA 是当下的挑战。随着人口老龄化,越来越多的 AAA 将被诊断,急需探索特异性早期诊断、破裂风险预测和预后效果评估的体液指标,microRNA 在人体组织和体液中稳定表达,有望成为 AAA 的标志物。AAA 手术治疗标准为瘤体直径>5.5 cm,在观察随访期内若有有效的药物可缓解或逆转瘤体扩张,将会降低 AAA 的破裂死亡风险。MicroRNA 在 AAA 中的调节机制复杂,还需进一步研究。随着病理机制研究的深入,microRNA 有望成为 AAA 保守治疗的新策略。

### 参考文献

- [1] Aber A, Tong TS, Chilcott J, et al. Sex differences in national rates of repair of emergency abdominal aortic aneurysm[J]. *Br J Surg*, 2019, 106(1): 82-89.
- [2] Lederle FA. The strange relationship between diabetes and abdominal aortic aneurysm[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2012, 43(3): 254-256.
- [3] Lu TX, Rothenberg ME. MicroRNA[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(4): 1202-1207.
- [4] Maegdefessel L, Azuma J, Tsao PS. MicroRNA-29b regulation of abdominal aortic aneurysm development[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2014, 24(1): 1-6.
- [5] Sun Y, Zhong L, He X, et al. LncRNA H19 promotes vascular inflammation and abdominal aortic aneurysm formation by functioning as a competing endogenous RNA[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 131: 66-81.
- [6] Maegdefessel L, Azuma J, Toh R, et al. MicroRNA-21 blocks abdominal aortic aneurysm development and nicotine-augmented expansion[J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(122): 122ra22.
- [7] He X, Wang S, Li M, et al. Long noncoding RNA GAS5 induces abdominal aortic aneurysm formation by promoting smooth muscle apoptosis[J]. *Theranostics*, 2019, 9(19): 5558-5576.
- [8] Leeper NJ, Raiesdana A, Kojima Y, et al. Loss of CDKN2B promotes p53-dependent smooth muscle cell apoptosis and aneurysm formation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(1): e1-e10.
- [9] Zampetaki A, Attia R, Mayr U, et al. Role of miR-195 in aortic aneurysmal disease[J]. *Circ Res*, 2014, 115(10): 857-866.
- [10] Ma X, Yao H, Yang Y, et al. miR-195 suppresses abdominal aortic aneurysm through the TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B and VEGF/PI3K/AKT pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(4): 2350-2358.
- [11] Liang B, Che J, Zhao H, et al. MiR-195 promotes abdominal aortic aneurysm media remodeling by targeting Smad3[J]. *Cardiovasc Ther*, 2017, 35(6). DOI: 10.1111/1755-5922.12286.
- [12] Peng J, He X, Zhang L, et al. MicroRNA-26a protects vascular smooth muscle cells against H2O2-induced injury through activation of the PTEN/AKT/mTOR pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(3): 1367-1378.
- [13] Wu J, Wang J, Li X, et al. MicroRNA-145 mediates the formation of angiotensin II-induced murine abdominal aortic aneurysm[J]. *Heart Lung Circ*, 2017, 26(6): 619-626.
- [14] Biros E, Moran CS, Wang Y, et al. MicroRNA profiling in patients with abdominal aortic aneurysms; the significance of miR-155[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2014, 126(11): 795-803.
- [15] Zhang Z, Liang K, Zou G, et al. Inhibition of miR-155 attenuates abdominal aortic aneurysm in mice by regulating macrophage-mediated inflammation[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(3): BSR20171432.
- [16] Zhao L, Ouyang Y, Bai Y, et al. miR-155-5p inhibits the viability of vascular smooth muscle cell via targeting FOS and ZIC3 to promote aneurysm formation[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 853: 145-152.
- [17] Jiao T, Yao Y, Zhang B, et al. Role of microRNA-103a targeting ADAM10 in abdominal aortic aneurysm[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 9645874.
- [18] Kim CW, Kumar S, Son DJ, et al. Prevention of abdominal aortic aneurysm by anti-microRNA-712 or anti-microRNA-205 in angiotensin II-infused mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(7): 1412-1421.
- [19] Chan CY, Chan YC, Cheuk BL, et al. Clearance of matrix metalloproteinase-9 is dependent on low-density lipoprotein receptor-related protein-1 expression downregulated by microRNA-205 in human abdominal aortic aneurysm[J]. *J Vasc Surg*, 2017, 65(2): 509-520.
- [20] Shen G, Sun Q, Yao Y, et al. Role of ADAM9 and miR-126 in the development of abdominal aortic aneurysm[J]. *Atherosclerosis*, 2020, 297: 47-54.
- [21] Venkatesh P, Phillippi J, Chukkapalli S, et al. Aneurysm-specific miR-221 and miR-146a participates in human thoracic and abdominal aortic aneurysms[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(4): 875.
- [22] Licholai S, Szczeklik W, Sanak M. miR-29c-3p is an effective biomarker of abdominal aortic aneurysm in patients undergoing elective surgery[J]. *Micromna*, 2016, 5(2): 124-131.
- [23] Spear R, Boytard L, Blervaque R, et al. Let-7f: a new potential circulating biomarker identified by miRNA profiling of cells isolated from human abdominal aortic aneurysm[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(21): 5499.
- [24] Li X, Wei Y, Wang Z. MicroRNA-21 and hypertension[J]. *Hypertens Res*, 2018, 41(9): 649-661.
- [25] Gan S, Pan Y, Mao J. miR-30a-GNG2 and miR-15b-ACSS2 interaction pairs may be potentially crucial for development of abdominal aortic aneurysm by influencing inflammation[J]. *DNA Cell Biol*, 2019, 38(12): 1540-1556.
- [26] Huang W, Huang C, Ding H, et al. Involvement of miR-145 in the development of aortic dissection via inducing proliferation, migration, and apoptosis of vascular smooth muscle cells[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(1): e23028.
- [27] Li T, Liu C, Liu L, et al. Regulatory mechanism of microRNA-145 in the pathogenesis of acute aortic dissection[J]. *Yonsei Med J*, 2019, 60(4): 352-359.
- [28] Wang X, Searle AK, Hohmann JD, et al. Dual-targeted theranostic delivery of miRs arrests abdominal aortic aneurysm development[J]. *Mol Ther*, 2018, 26(4): 1056-1065.

收稿日期: 2020-04-20