

MicroRNA-155 在高血压发病机制和治疗中的研究进展

王欣笛¹ 苏冠华²

(1. 华中科技大学同济医学院第一临床学院, 湖北 武汉 430022; 2. 华中科技大学同济医学院附属协和医院心血管内科, 湖北 武汉 430022)

【摘要】 微小 RNA-155(miR-155) 在高血压的发生发展中起着重要作用, 包括参与血管细胞生物学中内皮功能障碍、平滑肌细胞增殖迁移和表型转化、肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经活性调节等过程, 并介导高血压患者心、肾损害。左氨氯地平二甲双胍可通过调控 miR-155 及相关信号通路发挥心血管保护作用, miR-155 有望成为降压药物研发的新靶点。现综述 miR-155 在高血压发病机制和治疗方面的进展, 为进一步认识高血压及其治疗药物的研发提供新思路。

【关键词】 微小 RNA-155; 高血压; 血管平滑肌细胞; 血管紧张素 II; 心房钠利尿肽

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.10.010

MicroRNA-155 in Pathogenesis and Treatment of Hypertension

WANG Xindi¹, SU Guanhua²

(1. First Clinical School, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei, China; 2. Department of Cardiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei, China)

【Abstract】 MicroRNA-155(miR-155) participates in the process of vascular cell biology including endothelial dysfunction, smooth muscle cells proliferation, migration and phenotypical transformation. It is also involved in the activation of renin-angiotensin-aldosterone-system and sympathetic nervous system, which play an important role in the development and progress of hypertension. Furthermore, miR-155 contributes to the injury of heart and kidney in hypertension. S-amlodipine and metformin exert cardioprotective effects by regulating both miR-155 level and its related signal pathway. Therefore, miR-155 is expected to be a novel target for anti-hypertensive drugs development. This review focuses on the effects of miR-155 on the pathogenic mechanisms and treatment of hypertension, and aims to provide further understanding of hypertension, which may contribute to develop novel anti-hypertensive drugs.

【Key words】 MicroRNA-155; Hypertension; Vascular smooth muscle cells; Angiotensin II; Atrial natriuretic peptide

全球高血压形势严峻, 影响全世界约 13 亿人, 已成为造成全球疾病负担和死亡的最大因素之一^[1-2]。预计到 2025 年, 全世界的高血压患病人数将增加至约 15 亿^[3]。《中国心血管病报告 2018》显示, 中国目前约有 2.9 亿心血管病患者, 而高血压居首位, 约为 2.45 亿。近年来, 针对高血压的发病机制已开展大量深入研究, 包括高血压相关基因的基因多态性分析、表观遗传学研究、免疫机制、非编码基因、血管重塑、肠道菌群、体液调控和氧化应激等^[4-5]。随着高血压精准医学方面的研究进展, 其基因分子水平致病机制的研究也取得一定成果, 并促进了高血压靶向药物的研发。其中, 微小 RNA(microRNAs, miRNAs) 在高血压发病

机制和治疗方面的作用成为一个新的研究热点。

1 微小 RNA-155 概述

miRNAs 是一种由约 22 个核苷酸构成的高度保守的单链非编码 RNA 分子, 通过与蛋白质编码基因 3' 端非翻译区(3'-untranslated region, 3'-UTR) 内的靶标碱基互补配对, 可介导多种真核生物谱系中 mRNA 靶标的转录后负性调控(降解或下调其表达)^[6], 被描述为“已知的高度特异性遗传信息的最小载体”^[7]。伴随着 1993 年第一个 miRNA 被发现, miRNAs 在各种疾病发生发展中的研究拉开序幕, 现已鉴定出人类基因组中 500 多种 miRNAs 基因^[8]。这些 miRNAs 在各种疾病的复杂致病机制网络中所发挥的调节作用也逐渐

被认识,并有望成为疾病诊断与治疗监测中的生物分子标志物^[9]。微小 RNA-155 (microRNA-155, miR-155) 位于人类 21 号染色体的非编码转录本 B 细胞整合簇基因第三个外显子内^[10],广泛参与了动脉粥样硬化、心肌梗死后的心肌细胞凋亡和高血压等疾病的发生发展。研究发现,miR-155 通过多种机制参与了高血压的发生发展,有望成为高血压及靶器官损害的非侵入性分子标志物和治疗靶点^[11-14]。

2 miR-155 与高血压的发生发展

2.1 miR-155 与血管细胞生物学

高血压与以内皮功能障碍、血管收缩增加和动脉重塑为特征的血管细胞生物学变化有关。血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMCs) 位于血管壁中层,是血管壁的主要组成部分,其可塑性、动态特性和表型转化在维持正常生理范围内的血管壁结构和功能完整性、调节血管舒张收缩和维持血压波动中起重要作用^[15]。高血压确诊前血压升高状态导致的内皮功能障碍、VSMCs 异常增殖迁移和表型转化等血管细胞生物学异常可能参与了高血压的发生发展。

目前证据表明血管内皮功能障碍可与高血压互为因果,相互促进^[16]。内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 催化生成和释放的 NO 在血管中发挥多种有益功能,并在维持心血管稳态中起着关键作用。eNOS 的活性异常或表达受抑制或两者兼而有之,可造成 NO 合成失调,被认为是血管疾病如高血压的主要病因之一。Sun 等^[17]研究显示 miR-155 可靶向结合 eNOS mRNA 3'-UTR 而抑制 eNOS 的表达,抑制 miR-155 表达可能改善高血压发生发展中的内皮功能障碍。

miR-155 参与调控 VSMCs 的增殖、迁移和表型转化等过程。有研究发现,高血压大鼠胸主动脉中 miR-155 可通过靶向抑制 p27 (一种细胞周期抑制因子) 促进 VSMCs 增殖,而 Antagomir-155 (miR-155 拮抗剂) 注射液干预则提高了血管中膜 p27 和 α 平滑肌肌动蛋白的表达,降低中膜厚度,并显著降低收缩压和舒张压^[18]。

Choi 等^[19]研究发现,炎症因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 诱导 VSMCs 表型从“收缩型”转化为“分泌型”,主要是通过下调 VSMCs 的标志物基因表达,抑制肌动蛋白聚合,改变细胞形态和促进细胞增殖迁移等多种机制实现。他们发现, TNF- α 可以通过核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 介导 miR-155-5p 的生物合成,下调 cGMP 依赖性蛋白激酶 1 (cGMP-dependent protein kinase 1, PKG1) 活性,从而导致 VSMCs 的表型转化和血管舒张功能障碍。他们据此推断, NF- κ B/miR-155-5p/PKG1 轴可能在动脉粥样硬化

内膜异常增生和子痫前期高血压等炎症性血管疾病的发病中起重要作用。另一项研究发现, miR-155 可靶向结合可溶性鸟苷酸环化酶 (soluble guanylate cyclase, sGC) β 1 mRNA 的 3'-UTR,通过 NF- κ B/miR-155/sGC/cGMP 信号途径参与 TNF- α 等炎症因子介导的动脉粥样硬化内膜增生和高血压相关的 VSMCs 功能障碍,同时 miR-155 可通过使 sGC β 1 表达下降抑制 NO 介导的血管舒张效应^[20]。Sun 等^[21]研究表明,心血管调节肽 Salusin- β 可增加人主动脉 VSMCs miR-155 的表达,应用 miR-155 抑制剂可通过 miR-155/NOX2/NF- κ B 信号通路减弱 Salusin- β 诱导的酰基辅酶 A 胆固醇酰基转移酶-1 和血管细胞黏附分子-1 的表达,减少 VSMCs 中的脂质积聚、单核细胞黏附和活性氧簇的生成。

2.2 miR-155 对肾素-血管紧张素-醛固酮系统的调节

肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 在调节神经体液平衡、心血管发育、血管重构和血压调节过程中发挥重要作用。研究表明, miR-155 靶向调节 RAAS 多种成分如血管紧张素转换酶 (angiotensin-converting enzyme, ACE)、血管紧张素 II 1 型受体 (angiotensin II type 1 receptor, AT₁R),从而影响了高血压的发生与发展。

Wu 等^[22]研究发现 miR-155-5p 通过降低 ACE 的表达及其下游血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 的生成抑制自发性高血压大鼠 (spontaneously hypertensive rats, SHR) VSMCs 的迁移。该研究发现 miR-155-5p 对外源性 Ang II 诱导的 VSMCs 迁移无作用。Ren 等^[23]研究发现,来源于正常血压 Wistar-Kyoto (WKY) 大鼠血管外膜成纤维细胞的细胞外囊泡所介导的 miR-155-5p 转移,可通过抑制 ACE 表达来减少 SHR 中的 VSMCs 增殖和血管重构。同时,系统性的 miR-155-5p 过表达降低血管 ACE、Ang II 和增殖细胞核抗原水平,减轻 SHR 的高血压和血管重构。

Zheng 等^[24]研究表明在大鼠主动脉外膜成纤维细胞中过表达 miR-155 可靶向抑制 AT₁R 的活性,减弱 Ang II 诱导的 α 平滑肌肌动蛋白的表达。同样, Cheng 等^[25]发现 miR-155 可下调 AT₁R 的表达,抑制 Ang II 诱导的细胞外信号调节激酶 1/2 激活;而内源性成熟 miR-155 的表达可能促进先兆子痫的发展。在培养的 VSMCs 中, miR-155 靶向降低 Cav1.2 L 型钙离子通道和 AT₁R mRNA 表达^[26]。

2.3 miR-155 与交感神经系统

交感神经过度激活可引起血管收缩和血压升高。李杰等^[27]研究发现 SHR 肾去交感神经手术处理,与 SHR 对照组相比其血压显著下降,伴随着主动脉和血清中 miR-150、miR-155、miR-124、miR-135a 和 miR-

143/145 表达水平的显著降低 ($P < 0.05$)。与 WKY 对照组比, WKY 手术组的收缩压和舒张压较低 ($P < 0.05$), 而 miRNAs 表达水平无明显差异 ($P > 0.05$)。这一研究提示肾去交感神经手术可降低 SHR 血压, 可能与降低主动脉组织和循环血清中包括 miR-155 在内的多种 miRNAs 表达水平有关。

3 miR-155 与高血压的靶器官损害

高血压患者中往往存在 RAAS 的过度激活, 既往研究表明 Ang II 可刺激心肌细胞肥大和间质纤维化, 进而引起心脏重构^[28]。Yuan 等^[29]研究发现, 长链非编码 RNA CYTOR 基因敲除显著增强主动脉缩窄小鼠诱导的心肌肥厚和 Ang II 诱导的心肌细胞肥大。同时, CYTOR 减轻心脏肥大主要通过调控 miR-155 及其下游的 IKK α /NF- κ B 信号实现, 其中最主要机制为 CYTOR 作为 miR-155 的竞争性内源 RNA 对抗 miR-155 介导的对 NF- κ B 抑制蛋白 E 的抑制作用。Heymans 等^[30]研究发现, 巨噬细胞旁分泌 miR-155 通过抑制 SOCS1/STAT3 信号途径促进心肌炎症和肥大性生长, 参与压力超负荷所致心肌肥厚和心力衰竭过程。

长期持续的高血压使肾小球内囊压力升高, 肾小球纤维化、萎缩, 肾动脉硬化, 导致肾实质缺血和肾单位不断减少甚至导致慢性肾衰竭。Lu 等^[31]研究显示, 环状 RNA circNr1h4 在受损伤的肾脏中明显下调。体外研究显示, circNr1h4 是 miR-155-5p 的竞争性内源 RNA, circNr1h4 基因沉默或 miR-155-5p 过表达可使脂肪酸还原酶 1 表达水平下降, 活性氧簇水平升高, 因此推测 miR-155 可能在高血压患者肾损害氧化还原平衡中发挥作用。

4 miR-155 与高血压的治疗

利尿钠肽家族是一组具有利钠、利尿和舒张血管等活性的多肽, 在维持机体水盐平衡、血压稳定和心肾功能中具有重要意义。心房钠尿肽 (atrial natriuretic peptide, ANP) 和脑钠肽是由于心房或心室壁张力增加导致心肌细胞合成和释放的激素。利尿钠肽通过与利尿钠肽受体 1 结合而介导利尿和血管舒张。Vandenwijngaert 等^[32]研究发现, miR-425 和 miR-155 协同抑制人类心肌细胞前 ANP 原 (propeptides of ANP, NPPA) 基因表达的程度比单独使用其中一种 miRNA 更大, 并且显著降低 cGMP 水平。这一研究为开发同时抗两种或多种靶向 NPPA 的 miRNAs 以提高 ANP 水平来治疗高血压提供了新思路。左氨氯地平作为一种钙离子通道拮抗剂被广泛应用于高血压的治疗。Yang 等^[33]研究发现, 在人脐静脉内皮细胞中左氨氯地平处理和应用 miR-155 抑制剂产生相似的效

果, 并提出左氨氯地平可能通过调节 miR-155 的下游 RANK/RANKL/OPG 途径来发挥抑制炎症和保护内皮功能的作用。二甲双胍是一种双胍类口服降血糖药, 被认为具有重要的心血管保护作用。Amara 等^[34]研究发现, 在单侧肾切除后给予醋酸脱氧皮质酮-盐 (氯化钠) 诱导的高血压模型中, 二甲双胍可通过下调 miR-155 水平和恢复 miR-99b 及 miR-146a 水平来减轻丝氨酸/苏氨酸激酶介导的病理性心肌肥厚, 从而减轻高血压引起的心肌纤维化和动脉僵硬, 发挥心脏保护作用。

5 总结与展望

综上所述, 目前的证据显示, miR-155 通过影响血管细胞生物学中内皮功能、VSMCs 增殖迁移和表型转化, 调节 RAAS 和交感神经系统活性等多种机制参与了高血压的发生发展, 并介导高血压患者的心、肾损害。在不同的病理生理状态下和不同的组织细胞中, miR-155 可能发挥不同的作用。对 miR-155 作用的深入研究有助于进一步明确高血压的发生机制, 同时以 miR-155 等 miRNAs 为靶点的药物研发, 有望为高血压的治疗带来新希望。

参考文献

- [1] Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control[J]. *Circulation*, 2016, 134(6):441-450.
- [2] Rossier BC, Bochud M, Devuyst O. The hypertension pandemic; an evolutionary perspective[J]. *Physiology*, 2017, 32(2):112-125.
- [3] Brook RD, Appel LJ, Rubenfire M, et al. Beyond medications and diet: alternative approaches to lowering blood pressure; a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Hypertension*, 2013, 61(6):1360-1383.
- [4] Saxena T, Ali AO, Saxena M. Pathophysiology of essential hypertension: an update[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2018, 16(12):879-887.
- [5] 付士辉, 李玉龙, 骆雷鸣, 等. 高血压基础研究现状与进展[J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(9):1202-1205.
- [6] Bartel DP. Metazoan microRNAs[J]. *Cell*, 2018, 173(1):20-51.
- [7] Hill JM, Zhao Y, Bhattacharjee S, et al. MiRNAs and viroids utilize common strategies in genetic signal transfer[J]. *Front Mol Neurosci*, 2014, 7:10.
- [8] Fromm B, Billipp T, Peck LE, et al. A uniform system for the annotation of vertebrate microRNA genes and the evolution of the human microRNAome[J]. *Annu Rev Genet*, 2015, 49(1):213-242.
- [9] Gangwar RS, Rajagopalan S, Natarajan R, et al. Noncoding RNAs in cardiovascular disease: pathological relevance and emerging role as biomarkers and therapeutics[J]. *Am J Hypertens*, 2018, 31(2):150-165.
- [10] 朱凤, 范恒, 刘星星. miR-155 在炎症性肠病中的免疫作用机制研究进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2019, 27(17):1070-1075.
- [11] Huang YQ, Huang C, Zhang B, et al. Association of circulating miR-155 expression level and inflammatory markers with white coat hypertension[J]. *J Hum Hypertens*, 2020, 34(5):397-403.
- [12] Youssef HMG, Marei ES. Association of microRNA-210 and microRNA-155 with severity of preeclampsia[J]. *Pregnancy Hypertens*, 2019, 17:49-53.
- [13] Huang Y, Chen J, Zhou Y, et al. Circulating miR155 expression level is positive with blood pressure parameters: potential markers of target-organ damage[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2016, 38(3):331-336.

- [14] Klimczak D, Kuch M, Pilecki T, et al. Plasma microRNA-155-5p is increased among patients with chronic kidney disease and nocturnal hypertension [J]. *J Am Soc Hypertens*, 2017, 11(12):831-841.
- [15] Touyz RM, Alves-Lopes R, Rios FJ, et al. Vascular smooth muscle contraction in hypertension [J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(4):529-539.
- [16] Nemecz M, Alexandru N, Tanko G, et al. Role of microRNA in endothelial dysfunction and hypertension [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2016, 18(12):87.
- [17] Sun H, Zeng D, Li R, 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.
- [18] Xu D, Liao R, Wang XX, et al. Effects of miR-155 on hypertensive rats via regulating vascular mesangial hyperplasia [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(21):7431-7438.
- [19] Choi S, Park M, Kim J, et al. TNF- α elicits phenotypic and functional alterations of vascular smooth muscle cells by miR-155-5p-dependent down-regulation of cGMP-dependent kinase 1 [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(38):14812-14822.
- [20] Park M, Choi S, Kim S, et al. NF- κ B-responsive miR-155 induces functional impairment of vascular smooth muscle cells by downregulating soluble guanylyl cyclase [J]. *Exp Mol Med*, 2019, 51(2):1-12.
- [21] Sun HJ, Zhao MX, Liu TY, et al. Salusin- β induces foam cell formation and monocyte adhesion in human vascular smooth muscle cells via miR155/NOX2/NF κ B pathway [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:23596.
- [22] Wu N, Ye C, Zheng F, et al. MiR155-5p inhibits cell migration and oxidative stress in vascular smooth muscle cells of spontaneously hypertensive rats [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(3):204.
- [23] Ren XS, Tong Y, Qiu Y, et al. MiR155-5p in adventitial fibroblasts-derived extracellular vesicles inhibits vascular smooth muscle cell proliferation via suppressing angiotensin-converting enzyme expression [J]. *J Extracell Vesicles*, 2020, 9(1):1698795.
- [24] Zheng L, Xu CC, Chen WD, et al. MicroRNA-155 regulates angiotensin II type 1 receptor expression and phenotypic differentiation in vascular adventitial fibroblasts [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 400(4):483-488.
- [25] Cheng W, Liu T, Jiang F, et al. MicroRNA-155 regulates angiotensin II type 1 receptor expression in umbilical vein endothelial cells from severely pre-eclamptic pregnant women [J]. *Int J Mol Med*, 2011, 27(3):393-399.
- [26] Dupont JJ, Mccurley A, Davel AP, et al. Vascular mineralocorticoid receptor regulates microRNA-155 to promote vasoconstriction and rising blood pressure with aging [J]. *JCI Insight*, 2016, 1(14):e88942.
- [27] 李杰, 覃智芳, 颜彦, 等. SHR 大鼠肾脏去交感神经与主动脉 miRNA 相关性分析 [J]. *东南大学学报(医学版)*, 2018, 37(1):6-11.
- [28] Wang L, Zhang YL, Lin QY, et al. CXCL1-CXCR2 axis mediates angiotensin II-induced cardiac hypertrophy and remodelling through regulation of monocyte infiltration [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(20):1818-1831.
- [29] Yuan Y, Wang J, Chen Q, et al. Long non-coding RNA cytoskeleton regulator RNA (CYTOR) modulates pathological cardiac hypertrophy through miR-155-mediated IKKi signaling [J]. *Biochim Biophys Acta Md Basis Dis*, 2019, 1865(6):1421-1427.
- [30] Heymans S, Corsten MF, Verheesen W, et al. Macrophage microRNA-155 promotes cardiac hypertrophy and failure [J]. *Circulation*, 2013, 128(13):1420-1432.
- [31] Lu C, Chen B, Chen C, et al. CircNr1h4 regulates the pathological process of renal injury in salt-sensitive hypertensive mice by targeting miR-155-5p [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 24(2):1700-1712.
- [32] Vandenwijngaert S, Ledsy CD, Agha O, et al. MicroRNA-425 and microRNA-155 cooperatively regulate atrial natriuretic peptide expression and cGMP production [J]. *PLoS One*, 2018, 13(4):e196697.
- [33] Yang J, Si D, Zhao Y, et al. S-amlodipine improves endothelial dysfunction via the RANK/RANKL/OPG system by regulating microRNA-155 in hypertension [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 114:108799.
- [34] Amara VR, Surapaneni SK, Tikoo K. Metformin attenuates cardiovascular and renal injury in uninephrectomized rats on DOCA-salt: involvement of AMPK and miRNAs in cardioprotection [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, 362:95-104.

收稿日期:2020-05-05



扫码订阅

扫码进入我刊
投稿审稿网站