

· 综述 ·

动脉粥样硬化的表观遗传调控

陈丽君¹, 高奋^{2*}

(山西医科大学:¹第二临床医学院,²第二医院心血管内科,太原 030001)

【摘要】 表观遗传调控指的是在 DNA 序列不变的情况下基因表达发生的可遗传性改变。目前,已知的表观遗传调控的主要机制包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA。大量研究证实,在心血管疾病、肿瘤和自身免疫性疾病等方面表观遗传调控发挥着重要作用。近年来,越来越多的研究表明,表观遗传调控在动脉粥样硬化的疾病病程中发挥着重要作用。本文将围绕 DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA 这三种主要的表观遗传调控对血管平滑肌细胞的调节来探讨表观遗传调控在动脉粥样硬化进程中的重要作用。

【关键词】 表观遗传学;平滑肌细胞;动脉粥样硬化;非编码 RNA;组蛋白修饰

【中图分类号】 R543.5 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.11.188

Epigenetic regulation of arteriosclerosis

CHEN Li-Jun¹, GAO Fen^{2*}

(¹Second College of Clinical Medicine, ²Department of Cardiovascular Medicine, Second Hospital, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

【Abstract】 Epigenetic regulation refers to hereditary changes in gene expression but the DNA sequence remains unchanged. At present, the main mechanisms known for epigenetic regulation include DNA methylation, histone modification and non-coding RNA. Many studies have confirmed that epigenetic regulation is essential in cardiovascular diseases, tumors and autoimmune diseases. In recent years, more and more evidence has shown that epigenetic regulation plays an important role in the pathogenesis of atherosclerosis. This article focuses on the regulation of vascular smooth muscle cells by three major types of epigenetic regulation, DNA methylation, histone modification and non-coding RNA, to explore the important role of the regulation in the development of atherosclerosis.

【Key words】 epigenetics; smooth muscle cells; atherosclerosis; non-coding RNA; histone modification

Corresponding author: GAO Fen, E-mail: gao55555@sina.com

动脉粥样硬化是由多种不同因素作用于不同环节所导致的慢性疾病,病因尚未完全确定。随着研究的深入,遗传因素在慢性病中的作用被揭示,其中表观遗传学在慢性疾病发生和发展中的作用逐渐被认识,主要包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA。在动脉粥样硬化发生发展过程中血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)在疾病的早期和晚期发挥着不同的作用。近年来,表观遗传学在 VSMCs 增殖、转化和迁移的研究中取得了重大进展,但仍处于起步阶段^[1]。DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA 与动脉粥样硬化之间的关系密切,这三种主要的表观遗传调控通过调节血管平滑肌细胞影响动脉粥样硬化进程,本文将对此进行综述。

1 血管平滑肌细胞与动脉粥样硬化

泡沫细胞形成最早的粥样硬化病变脂质条纹,其中泡沫细胞的来源除了人们公认的巨噬细胞外,大约有二分之一来源于血管平滑肌细胞。VSMCs 参与动脉粥样硬化、血管成形术后再狭窄及高血压病等,本文主要阐述 VSMCs 在动脉粥样硬化中的作用。VSMCs 在人体发育的过程中经历了由合成型/增殖型/分泌型(未分化型)向收缩型/成熟型(分化型)的表型转换。

合成型 VSMCs 主要存在于胚胎中期的生理血管和成熟后的病理血管中,其主要功能是增殖、迁移入内膜以及合成细胞外基质蛋白。形态上类似成纤维细胞,肌丝和结构蛋白含量少,合成细胞器(如粗

面内质网、高尔基复合体)含量较多,合成和分泌基质蛋白的能力较强、体积较大,标志物主要有骨桥蛋白(osteopontin, OPN)、Runt 相关转录因子 2(recombinant runt related transcription factor 2, Runx2)。收缩型 VSMCs 主要存在于胚胎后期血管和正常血管中,其增殖、迁移能力差或无,胞体呈梭形或带状,含大量肌丝和结构蛋白,合成细胞器含量较少,合成和分泌基质蛋白的能力较差或无,体积较小,标志物主要有 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle aorta/actin α 2, ACTA2)、平滑肌肌动蛋白 22 α (smooth muscle 22 α , SM22 α)。

巨噬细胞表型的 VSMCs 吞噬脂质能力增强,胆固醇逆转运减少,细胞内的脂质沉积明显增多,向泡沫细胞转变的进程加快,并且巨噬细胞表型的 VSMCs 参与炎症反应,抑制其增殖和合成能力,降低动脉粥样硬化中后期斑块稳定性。

VSMCs 在人体发育过程中,由合成型向收缩型的表型转换是可逆的。在适应性反应中,活化的 VSMCs 可以适度增殖和迁移,有助于血管壁修复;但是,在病理状态下,血管受损后,在各种炎症因子的刺激下,通过多种信号通路使 VSMCs 由收缩型向合成型过度转换^[2],细胞的增殖率及细胞外基质的合成和分泌大大增加,促进粥样斑块形成。细胞外基质在斑块纤维帽的形成和完整性的维持中扮演着重要的角色,胶原蛋白是细胞外基质的主要成分,分泌的胶原蛋白减少,斑块稳定性降低。在 VSMCs 由收缩型向合成型转化的过程中,细胞的分泌功能下降,胶原蛋白分泌减少,斑块的稳定性下降,因此, VSMCs 的表型转化在维持斑块稳定性中发挥着关键的作用。其次, VSMCs 发生凋亡、坏死和衰老,也可引起分泌的细胞外基质减少,斑块稳定性降低。而且,斑块钙化也会影响斑块的稳定性,且钙化程度和稳定性呈反比。VSMCs 在病理条件刺激下可由收缩表型向成骨表型转化,促进斑块钙化过程。在斑块钙化过程中, VSMCs 表达多种成骨转录因子,主要有 Runx2,生成多种骨生成相关蛋白,主要有骨形态发生蛋白 2(bone morphogenetic protein, BMP2)、形态发生蛋白 4(bone morphogenetic protein, BMP 4)及碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)。表观遗传通过影响上述转录因子及相关蛋白的表达对 VSMCs 成骨表型转化过程进行调节,从而影响斑块的稳定性。

2 表观遗传与血管平滑肌细胞

2.1 组蛋白修饰与血管平滑肌细胞

去分化可增强其生长能力,组蛋白修饰包括组

蛋白甲基化、乙酰化及泛素化等。组蛋白 H3 上的第 9 个赖氨酸甲基化被抑制后, VSMCs 的收缩蛋白表达上调,向收缩表型转换,增殖能力减弱。而关于 VSMCs 的增殖和迁移,涉及最多的是组蛋白乙酰化,组蛋白乙酰化是组蛋白修饰的一种重要方式。一般情况下,组蛋白的乙酰化有利于 DNA 与组蛋白八聚体的解离,核小体结构松弛,从而使各种转录因子和协同转录因子能与 DNA 结合位点特异性结合,激活基因的转录。在细胞核内,组蛋白乙酰化与组蛋白去乙酰化过程处于动态平衡,并由组蛋白乙酰化转移酶(histone acetyltransferase, HAT)和组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)共同调控。HAT 将乙酰辅酶 A 的乙酰基转移到组蛋白氨基末端特定的赖氨酸残基上,HDAC 使组蛋白去乙酰化,与带负电荷的 DNA 紧密结合,染色质致密卷曲,基因的转录受到抑制。

HDAC3 是 HDAC 的一个主要成员。HDAC3 通过调节过氧化物酶体增殖物受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)参与 VSMCs 的增殖和炎症反应。HDAC3 可通过减少 salusin- β 对 PPAR γ 蛋白的抑制,使 PPAR γ 蛋白表达增加,活性增强,从而抑制 VSMCs 的增殖和炎症反应^[3];还可以通过激活 P38MAPK-HDAC3 途径,使下游的 PPAR γ 表达减弱,增强了 VSMCs 的增殖和炎症作用,Subramanian 等^[4]通过动物实验发现血管紧张素 II 刺激小鼠动脉血管平滑肌细胞的转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)表达增加,验证了此条路径;此外,WD 重复结构域蛋白 5(WD-40 repeat-containing protein 5, WDR5)还可以与 HDAC3 形成复合物的形式增加靶基因 NOX1 组蛋白修饰对血管平滑肌表型的改变^[5]。

新发现 HDAC9 也发挥着重要作用。HDAC9 基因与冠心病的发生具有独立相关性,其表达增加对冠心病的发生具有促进作用^[6];其次,HDAC9 可参与动脉粥样硬化中炎症反应过程,刘新锋^[7]通过对人冠状动脉平滑肌细胞的培养研究发现 HDAC9 基因抑制脂多糖诱导的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)的分泌,达到抑制炎症反应的目的;此外,HDAC9 基因影响 VSMCs 增殖和凋亡,通过促进脂多糖诱导的冠状动脉平滑肌细胞的凋亡,抑制平滑肌细胞增殖^[7]。HDAC 包括多种成员,其他成员是否参与了血管平滑肌细胞的表型转换、增殖和迁移仍待进一步研究。

2.2 非编码 RNA 与血管平滑肌细胞

非编码 RNA 根据 RNA 的长度和结构分为微小

RNA、环状 RNA 及长链非编码 RNA 等,在血管平滑肌细胞的增殖、表型转化、迁移等方面发挥着作用。

2.2.1 微小 RNA 与血管平滑肌细胞 微小 RNA 之间通过相互形成作用网及信号通路的方式促进血管平滑肌细胞增殖。*miR-92a-3p_R+1* 和 *miR-92a-5P* 促进 VSMCs 由收缩表型向合成表型转化,沈菊连等^[8]通过动物实验发现高表达 *miR-92a-3p_R+1* 和 *miR-92a-5P* 使氧化低密度脂蛋白(oxidation low-density lipoprotein, ox-LDL)诱导的大鼠 VSMCs 的 ERK1/2 磷酸化水平增加,引起 VSMCs 增殖率增加,SM22 α 表达下调,使用抑制剂后结果相反;其次,*miR-33a* 促进 VSMCs 收缩表型向合成表型转化,体外实验^[9]表明高表达 *miR-33a* 通过介导 PI3K/Akt/mTOR 通路,引起合成型标志物 OPN 蛋白表达量高,ACTA2 蛋白表达量下降,细胞增殖、迁移能力增强,低表达 *miR-33a* 得到的结果与之相反。

也有部分微小 RNA 抑制血管平滑肌细胞增殖。*miR-223-3p* 促进 VSMCs 由合成表型向收缩表型转化,通过动物实验证明 *miR-223-3p* 阻断 STAT3 的表达抑制 IL-6/STAT3 诱导的 VSMCs 钙化,减少了 VSMCs 中的碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、OPN 和 Runx2 的 mRNA 表达^[10];*miR-181c-5p* 通过下调非受体蛋白酪氨酸磷酸酶 PTPN4 的生物作用使 VSMCs 增殖率、迁移能力降低^[11],凋亡率增加;*miR-449a* 降低 VSMCs 的增殖和迁移能力^[12],通过降低上皮锌指转录因子 Kruppel 样因子 4(Kruppel like factor 4, KLF4)的表达抑制 VSMCs 转化为去分化表型。

微小 RNA 在 VSMCs 的钙化过程中也发挥作用。低表达 *miR-30b* 促进了 VSMCs 向成骨表型转化,加速了斑块中 VSMCs 钙化,周薇等^[13]通过对大鼠胸主动脉血管平滑肌细胞体外研究证实低表达 *miR-30b* 使高磷刺激下的成骨表型 VSMCs 主要标志物 Runx2 表达上调,ALP 活性增加;抑制 *miRNA-103* 表达,可诱导 VSMCs 向成骨表型转化,促进高磷下的 VSMCs 钙化,Runx2 表达增加^[14]。

2.2.2 环状 RNA 与血管平滑肌细胞 环状 RNA 通过调控细胞生长因子、细胞生长周期、信号传导通路及转录因子等调节 VSMCs 表型转化^[15]。环状 RNA 通过竞争性海绵、信号通路及蛋白结合等方式抑制 VSMCs 增殖和迁移^[16-18]。*hsacirc0001402* 抑制 VSMCs 增殖,*hsacirc0001402* 海绵竞争性吸附 *hsa-miR-183-5p* 而上调 CD44 和 FK506 结合蛋白样蛋白(FK506 binding protein like protein, FKBP)的表达,竞争性吸附 *hsa-miR-545-3p* 而上调低密度脂蛋白受体相关蛋白 1(low-density lipoprotein receptor

related protein 1, LRP1) 的表达;低表达环状 RNA WDR77 通过抑制 *miR-124/FGF2* 信号通路使 VSMCs 增殖率和迁移率降低^[16];*circANRIL* 抑制细胞生长周期、促进细胞凋亡,*circANRIL* 与核糖体 RNA(ribosomal RNA, rRNA)竞争核仁蛋白 PES1 结合,阻碍核糖体成熟,使细胞出现小核仁、核系组织紊乱以及细胞周期相关蛋白 *p53* 激活入核;敲除 *circ RNA TET3* 可抑制 VSMCs 迁移,*circ RNA TET3* 可以充当内源性 *miR-351-5p* 海绵。

环状 RNA 促进 VSMCs 增殖、抑制钙化。*Circ-ARFIP2* 促进 VSMCs 增殖、迁移和侵袭,*circ-ARFIP2* 通过 *miR-338-3p* 通路调控激酶插入结构域受体(kinase insert domain receptor, KDR)的表达^[19];*circ-Samd4a* 抑制 VSMCs 向成骨表型转化,阻碍钙化的进程^[20],*circ-Samd4a* 通过充当 *miR-125a-3p* 和 *miR-483-5p* 的海绵来调节钙调蛋白调节蛋白相关蛋白 2(calmodulin regulated spectrin-associated protein family member 2, CAMSAP2)和细丝蛋白 A(filament protein A, FLNA),抑制 VSMCs 的成骨表型相关转录因子 Runx2 和相关蛋白 BMP2、BMP4 的表达水平。

2.2.3 长链非编码 RNA 与血管平滑肌细胞 有研究表明长链非编码 RNA 在 VSMCs 增殖过程中也发挥着关键作用,并且通过微小 RNA 和环状 RNA 共同发挥作用^[21,22]。*lncRNA ANCR* 抑制 hnRNPA1 降解且激活 *miR-490-3p*,从而使 VSMCs 增殖增加和凋亡减少。*lncRNA 00341* 的敲除抑制了 VSMCs 的增殖和迁移能力,并且 *lncRNA 00341* 通过海绵吸收 *miR-214* 促进 FOXO4 蛋白的表达,该蛋白反馈性地导致 *lncRNA 00341* 的转录激活。最终表明,*lncRNA 00341/miR-214/FOXO4* 反馈环促进了 VSMCs 的增殖和迁移^[22]。Bell 等^[23]通过对人冠状动脉平滑肌细胞进行 RNA 测序发现了 31 个未被注释的 *lncRNA*,称为平滑肌和内皮细胞富集的迁移分化相关的长链非编码 RNA(smooth muscle and endothelial cell-enriched migration/differentiation associated *lncRNAs*, SENCR),低表达 SENCR 后可以看到平滑肌细胞的收缩标志物表达量降低,合成标志物表达量升高,推测 SENCR 可抑制 VSMCs 表型转化。不同长链非编码 RNA 在 VSMCs 增殖过程中发挥着不同的作用,其机制待进一步深入的研究。

2.3 DNA 甲基化与血管平滑肌细胞

DNA 高甲基化影响动脉粥样硬化发育期间 VSMCs 标记基因的表达,损害 VSMCs 功能^[24]。有研究表明高磷酸盐浓度增加了 DNA 甲基转移酶的活性,进而导致 SM22 α 启动子区域的甲基化,进而引起 SM22 α 表达的缺失与成骨细胞转录因子

Cbfa1 表达增加,血管钙化增加^[25]。10-11 易位酶 2 (ten-eleven translocation 2, TET2) 可以使 5-甲基胞嘧啶去甲基化,具有抗动脉粥样硬化和血管保护作用。TET2 过表达使 VSMCs 向收缩型转化,TET2 低表达使 VSMCs 向合成型转化。总之,TET2 是调节 VSMCs 的重要因素,在动脉粥样硬化中起重要作用。而体外研究实验也证明增殖的血管平滑肌细胞 5 甲基胞嘧啶水平降低,说明 DNA 的低甲基化可以促进血管平滑肌细胞增殖。DNMT1 通过催化 KLF4 启动子区域的 DNA 甲基化而下调 KLF4 的表达^[26],抑制 VSMCs 表型转换。不同的 DNA 甲基化可引起 VSMCs 的表型转换。

3 表观遗传和其他血管细胞

血管内皮细胞促进脂质的形成,在动脉粥样硬化的初始阶段发挥关键作用,内皮细胞 KLF4 启动子的甲基化通过血流紊乱增加,从而抑制 KLF4 表达,促进内皮细胞炎症作用^[27]。miRNA 和 TET2 可调节内皮细胞功能,组蛋白修饰和细胞因子参与内皮细胞基因表达和多种相关调节因子的合成,引起内皮细胞功能紊乱,加速了动脉粥样硬化的起始阶段。巨噬细胞吞噬 ox-LDL,转变为泡沫细胞,参与形成早期脂质条纹,组蛋白修饰影响巨噬细胞的吞噬功能,并诱导分化为炎性细胞参与炎症反应;DNA 甲基化导致巨噬细胞内的自由基蓄积引起线粒体功能障碍,加重动脉粥样硬化;非编码 RNA 调节巨噬细胞的表型和炎症反应。

4 小结和展望

综上,VSMCs 对粥样斑块的形成、稳定性和钙化发挥着关键的作用。表观遗传学因素的改变通过细胞生长因子、细胞生长周期、信号传导通路及转录因子等多种方式调节 VSMCs 表型转换,引起 VSMCs 的增殖、转化、迁移、钙化和凋亡异常,参与粥样斑块的发展。并且它们之间不是单一的作用关系,而是相互作用、相互影响,形成复杂的作用网络,共同作用于动脉粥样硬化。动脉粥样硬化性血管疾病作为一种世界范围内人类死亡的主要原因,随着人类基因组学的发展,表观遗传学在慢性疾病发生和发展中的重要作用逐渐被认识,且目前更多的研究集中在血管内皮细胞和巨噬细胞在其发生发展中的作用,在血管平滑肌细胞方面的研究较少,本文主要总结了表观遗传学在血管平滑肌细胞方面的作用。然而关于表观遗传学因素的改变及参与动脉粥样硬化的具体机制尚未完全阐明,希望随着表观遗传学和动脉粥样硬化疾病机制研究的不断深入,其在

动脉粥样硬化疾病的发生发展过程中的作用不断被完善,为减慢动脉粥样硬化疾病进程及其预测和治疗提供更多的依据,为人类慢性病的防治打开新局面。

【参考文献】

- [1] 柳丽,黄菁菁,李晓庆,等.血管平滑肌细胞增殖在动脉粥样硬化中的研究进展[J].实用老年医学,2021,35(4):414-418. DOI: 10.3969/j.issn.1003-9198.2021.04.025.
Liu L, Huang JJ, Li XQ, et al. Research progress of vascular smooth muscle cell proliferation in atherosclerosis[J]. Pract Geriatr, 2021, 35(4): 414-418. DOI: 10.3969/j.issn.1003-9198.2021.04.025.
- [2] 王炫,张屏,于汇民.血管平滑肌细胞表型转化与心血管疾病[J].中国分子心脏病学杂志,2021,21(3):4022-4027. DOI: 10.16563/j.cnki.1671-6272.2021.06.023.
Wang X, Zhang P, Yu HM. Vascular smooth muscle cell phenotypic switching and cardiovascular diseases [J]. Mol Cardiol China, 2021, 21(3): 4022-4027. DOI: 10.16563/j.cnki.1671-6272.2021.06.023.
- [3] Xu XL, He MZ, Liu TT, et al. Effect of salusin-beta on roxosome proliferator-activated receptor gamma gene expression in vascular smooth muscle cells and its possible mechanism[J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 36(6): 2466-2479. DOI: 10.1159/000430207.
- [4] Subramanian V, Golledge J, Heywood EB, et al. Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor- γ by angiotensin II via transforming growth factor- β 1-activated p38 mitogen-activated protein kinase in aortic smooth muscle cells [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32(2): 397-405. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.239897.
- [5] Zhang C, Ge S, Gong W, et al. LncRNA ANRIL acts as a modular scaffold of WDR5 and HDAC3 complexes and promotes alteration of the vascular smooth muscle cell phenotype[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(6): 435. DOI: 10.1038/s41419-020-2645-3.
- [6] 侯智为,田孝祥,赵晓杰,等.组蛋白去乙酰化酶 9 基因 rs3757720 单核苷酸多态性与冠心病阳性相关性研究[J].临床军医杂志,2018,46(10):1166-1168. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2018.10.16.
Hou ZW, Tian XX, Zhao XJ, et al. Study on positive correlation between HDAC9 SNP rs3757720 and coronary heart disease[J]. Clin J Med Off, 2018, 46(10): 1166-1168. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2018.10.16.
- [7] 刘新锋.HDAC9 基因对 LPS 诱导冠状动脉平滑肌细胞增殖与凋亡及炎症反应影响[J].青岛大学学报(医学版),2021,57(2):260-264. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.12.007.
Liu XF. Effect of the HDAC9 gene on lipopolysaccharide-induced proliferation, apoptosis, and inflammatory response of coronary artery smooth muscle cells [J]. J Qingdao Univ (Med Sci), 2021, 57(2): 260-264. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.12.007.
- [8] 沈菊连,魏伟,王夏蕾,等.MiR-92a-3p_R+1 和 miR-92a-1-5p 在 ox-LDL 诱导大鼠 VSMC 表型转化和增殖中的作用[J].中国动脉硬化杂志,2019,27(11):930-937. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3949.2019.11.002.

- Shen JL, Wei W, Wang XL, *et al.* Effect of miR-92a-3p_R+1 and miR-92a-1-5 in ERK signaling pathway of ox-LDL induced phenotypic transformation and proliferation of VSMC in rats[J]. *Chin J Arterioscler*, 2019, 27(11): 930-937. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3949.2019.11.002.
- [9] 常峥峥, 林飞, 赵晖, 等. 微小 RNA-33a 对平滑肌细胞表型转化的调控机制研究[J]. *中国循环杂志*, 2021, 36(12): 1221-1228. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.12.007.
- Chang ZZ, Lin F, Zhao H, *et al.* The role and related mechanism of miR-33a on smooth muscle cell phenotypic transformation[J]. *Chin Circ J*, 2021, 36(12): 1221-1228. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.12.007.
- [10] Li Y, Wang X, Liu J, *et al.* MicroRNA-223-3p inhibits vascular calcification and the osteogenic switch of vascular smooth muscle cells[J]. *J Biol Chem*, 2021, 296: 100483. DOI: 10.1016/j.jbc.2021.100483.
- [11] 彭浩, 王义彪, 刘朝晖, 等. miR-181c-5p 在颅内动脉瘤中通过靶向 PTPN4 调节血管平滑肌细胞的机制研究[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(12): 2230-2234. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.12.007.
- Peng H, Wang YB, Liu ZH, *et al.* Study on the mechanism of miR-181c-5p regulating vascular smooth muscle cells by targeting PTPN4 in intracranial aneurysms[J]. *Prog Mod Biomed*, 2021, 21(12): 2230-2234. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.12.007.
- [12] 张杰, 陆文强, 孟立平. miR-449a 通过靶向 KLF4 蛋白导致血管平滑肌细胞表型转化[J]. *中华病理学杂志*, 2020, 49(2): 180-182. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2020.02.015.
- Zhang J, Lu WQ, Meng LP. miR-449a induces phenotypic transformation of vascular smooth muscle cells by targeting KLF4[J]. *Chin J Pathol*, 2020, 49(2): 180-182. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2020.02.015.
- [13] 周薇, 徐金升, 白亚玲, 等. miR-30b 在高磷诱导的大鼠血管平滑肌细胞钙化中的作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2021, 37(1): 54-59. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2021.01.008.
- Zhou W, Xu JS, Bai YL, *et al.* Role of miR-30b in calcification of rat vascular smooth muscle cells induced by high phosphorus[J]. *Chin J Pathophysiol*, 2021, 37(1): 54-59. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2021.01.008.
- [14] 何雷, 徐金升, 白亚玲, 等. miRNA103 在高磷诱导的血管平滑肌细胞钙化中的作用[J]. *山西医科大学学报*, 2021, 52(1): 50-55. DOI: 10.13753/j.issn.1007-6611.2021.01.009.
- He L, Xu JS, Bai YL, *et al.* Role of miRNA103 in calcification of vascular smooth muscle cells induced by high phosphorus[J]. *J Shanxi Med Univ*, 2021, 52(1): 50-55. DOI: 10.13753/j.issn.1007-6611.2021.01.009.
- [15] 曹利, 孔鹏, 韩梅. 环状 RNA 在血管平滑肌细胞表型重塑中调节作用[J]. *生命的化学*, 2020, 40(10): 1808-1814. DOI: 10.13488/j.smhx.20200193.
- Cao L, Kong P, Han M. Regulatory role of circular RNA on phenotypic remodeling of vascular smooth muscle cells[J]. *Chem Life*, 2020, 40(10): 1808-1814. DOI: 10.13488/j.smhx.20200193.
- [16] Chen J, Cui L, Yuan J, *et al.* Circular RNA WDR77 target FGF-2 to regulate vascular smooth muscle cells proliferation and migration by sponging miR-124[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 494(1-2): 126-132. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.10.068.
- [17] Holdt LM, Stahlinger A, Sass K, *et al.* Circular non-coding RNA ANRIL modulates ribosomal RNA maturation and atherosclerosis in humans[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12429. DOI: 10.1038/ncomms12429.
- [18] Yao QP, Liu Z, Yao AH, *et al.* Circular RNA circTET3 mediates migration of rat vascular smooth muscle cells by targeting miR-351-5p[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(10): 6831-6842. DOI: 10.1002/jcp.29577.
- [19] Qin K, Tian G, Zhou D, *et al.* Circular RNA circ-ARFIP2 regulates proliferation, migration and invasion in human vascular smooth muscle cells via miR-338-3p-dependent modulation of KDR[J]. *Metab Brain Dis*, 2021, 36(6): 1-12. DOI: 10.1007/s11011-021-00726-3.
- [20] Ryu J, Kwon DH, Choe N, *et al.* Characterization of circular RNAs in vascular smooth muscle cells with vascular calcification[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 19: 31-41. DOI: 10.1016/j.omtn.2019.11.001.
- [21] 孙骏, 肖亮, 宋健博. 长链非编码 RNA NEAT1 对血管平滑肌细胞增殖和凋亡的影响及作用机制[J]. *中国医科大学学报*, 2020, 49(7): 601-605. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2020.07.006.
- Sun J, Xiao L, Song JB. Effects of long non-coding RNA NEAT1 expression on proliferation and apoptosis in vascular smooth muscle cells and mechanism[J]. *J China Med Univ*, 2020, 49(7): 601-605. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2020.07.006.
- [22] Liu X, Ma BD, Liu S, *et al.* Long noncoding RNA LINC00341 promotes the vascular smooth muscle cells proliferation and migration via miR-214/FOXO4 feedback loop[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(3): 1835-1842.
- [23] Bell RD, Long X, Lin M, *et al.* Identification and initial functional characterization of a human vascular cell-enriched long noncoding RNA[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(6): 1249-1259. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.303240.
- [24] Zhuang J, Luan P, Li H, *et al.* The Yin-Yang dynamics of DNA methylation is the key regulator for smooth muscle cell phenotype switch and vascular remodeling[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(1): 84-97. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.307923.
- [25] Findeisen HM, Kahles FK, Brummer D. Epigenetic regulation of vascular smooth muscle cell function in atherosclerosis[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2013, 15(4): 319. DOI: 10.1007/s11883-013-0319-7.
- [26] Tang RZ, Zhu JJ, Yang FF, *et al.* DNA methyltransferase1 AND Krüppel-like factor 4 axis regulates macrophage inflammation and atherosclerosis[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 128: 11-24. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2019.01.009.
- [27] 田晶, 蔡欣池, 任晶, 等. 内皮细胞功能障碍参与动脉粥样硬化发病的研究进展[J]. *生理科学进展*, 2021, 52(5): 357-361.
- Tian J, Cai XC, Ren J, *et al.* Research progress of endothelial cell dysfunction on atherosclerosis[J]. *Prog Physiol Sci*, 2021, 52(5): 357-361.