

微小 RNA 在动脉性肺动脉高压中的研究进展

姚琦¹, 金钊¹, 张亚萍², 施熠炜²

1. 山西医科大学第一临床医学院, 山西 太原 030001;

2. 山西医科大学第一医院呼吸与危重症医学科, 山西 太原 030001

摘要: 肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)是指由各种异源性疾病(病因)和不同发病机制所致肺血管结构或功能改变,引起肺血管阻力和肺动脉压力升高的临床和病理生理综合征,继而发展成右心衰竭甚至死亡。临床上将 PH 分为 5 大类,动脉性肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)是其中的第一大类。微小核糖核酸(microRNA)是真核细胞内广泛存在的单链线性非编码小分子 RNA,是参与细胞增殖、分化、凋亡、迁移等多种功能的重要调节分子。研究发现,microRNA 与 PAH 的发生发展、诊断和治疗相关。本文将对 microRNA 在 PAH 的发生发展、诊断及治疗中的作用作一综述,为 PAH 的临床诊疗提供新的思路。

关键词: 微小核糖核酸; 动脉性肺动脉高压; 发病机制; 诊断; 治疗

中图分类号: R543.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)07-0976-04

肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)是指由各种异源性疾病(病因)和不同发病机制所致肺血管结构或功能改变,引起肺血管阻力和肺动脉压力升高的临床和病理生理综合征,继而发展成右心衰竭甚至死亡。其定义为:在海平面、静息状态下,经右心导管检查测定的肺动脉平均压(mPAP) ≥ 25 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa)。临床上将 PH 分为 5 大类,动脉性肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)是其中的第一大类。PAH 具有特征性肺动脉病变,累及肺小动脉($< 500 \mu\text{m}$),并进行性发展,肺动脉病变导致肺血管阻力增高,右心负荷增加,引起一系列临床症状,预后相对较差。其血流动力学除满足前述 mPAP ≥ 25 mm Hg 外,还需符合肺动脉楔压(PAWP) ≤ 15 mm Hg 及肺血管阻力(PVR) > 3 Wood 单位^[1]。近年来,一些靶向药物的上市使得 PAH 的治疗有所进步,但是患者的生存率仍低下,寻找新的靶向药物仍然是 PAH 患者的迫切需求。有研究发现,微小核糖核酸(microRNA)与肺动脉平滑肌细胞(PASMC)增殖、迁移及凋亡相关^[2];与线粒体功能障碍相关;与肺动脉内皮细胞功能障碍相关;与炎症反应相关^[3-4]。

1 microRNA

microRNA 是一种内源性单链线性非编码小分子 RNA,可以与靶基因信使 RNA(mRNA)的 3' 端非编码区结合,影响基因的翻译过程和蛋白表达水平;还可以与靶基因 mRNA 结合,包括导致靶基因 mRNA 特异性基因断裂,形成基因沉默。microRNA 通过与靶基因结合,参与机体许多生物进程,包括增殖、细胞凋亡、血管生成及细胞代谢等^[5-6]。11 年前,一项关于 microRNA 的研究拉开了 microRNA 与 PH 研究的序幕,自

此,关于 microRNA 与 PH 的研究轰轰烈烈地展开了^[7]。

2 与 microRNA 相关的 PAH 的发病机制

本文将从以下几个方面阐述 microRNA 在 PAH 发病机制中的作用。

2.1 microRNA 与 PASM 的增殖和迁移 关于 PAH 患者及动物模型的 PASM 增殖和迁移研究,与其相关的 microRNA 有:miR-141、miR-125a-5p、miR-503、miR-182-3p、miR-107、miR-455-3p-1、miR-204 及 miR-138-5p。它们虽然涉及不同的通路机制,但都影响 PASM 的增殖和迁移。在 PAH 患者、PAH 动物模型及体内外实验研究中发现:(1)平滑肌富集长链非编码 RNA(SMILR)是一种长链非编码 RNA(lncRNA),在 PAH 患者及动物模型体内和体外实验中均升高。SMILR 直接作用于 miR-141,负调控 miR-141 的表达,从而激活 RhoA/ROCK 信号通路,抑制其下游靶点 RhoA,进而抑制 PASM 的增殖和迁移^[8]。(2)miR-503 在 PAH 患者的 PASM 中低表达,Toll 样受体 4(TLR4)是 miR-503 的靶基因,在 PAH 患者外周血单核细胞中高表达。长链非编码 RNA 转移相关肺腺癌转录体 1(MALAT1)通过调控 miR-503/TLR4 信号轴,从而促进人 PASM 的增殖和迁移,引起 PAH^[9]。(3)在 PAH 患者中,miR-182-3p 表达下调,而其靶点骨髓相关分化标志物(Myadm)表达上调,通过 PAH 动物模型基因敲除及蛋白组学技术,发现 Myadm 通过转录因子-krupper 样因子 4(KLF4),改变细胞周期激酶抑制剂(p21/Cip1)的表达,介导 PASM 增殖。因此,可以说,miR-182-3p/Myadm/KLF4/p21 轴在 PAH 血管重塑中发挥作用^[10]。(4)NORI 是 miR-107 的下游基因,并在 miR-107 的作用下表达下调。血小板源性生长因子(PDGF)- β

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2021.07.027

基金项目: 山西省回国留学人员科研资助项目(2020-167)

通信作者: 施熠炜, E-mail: chinasyw225@163.com

可促进 PSMC 的增殖和迁移。另一项体外细胞实验研究发现, miR-107 作用于 NOR1, 进而抑制 PDGF- β 诱导 PSMC 的增殖和迁移^[11]。(5) 通过 PAH 动物模型研究发现, miR-204 表达降低, 并且其水平变化与 PAH 的严重程度相关, miR-204 可与活化 T 细胞启动子区的核因子上的结合位点结合, 从而影响 PSMC 的增殖^[12]。(6) 一项研究发现, 在动物模型中, miR-125a-5p 可通过靶向作用己糖激酶 II (HK-II) 抑制细胞糖酵解及 PSMC 增殖, 从而降低肺动脉压力^[13]。(7) miR-455-3p-1 通过抑制 RAS/ERK 信号通路, 抑制成纤维细胞转化因子 7 (FGF7) 表达, 从而抑制 PAH 动物模型 PSMC 的增殖和迁移^[14]。(8) 既往研究发现, 肺动脉中双孔钾通道亚家族 K 成员 3 (KCNK3) 的功能障碍和右心室容积 (RV) 的改变是 PAH 的总体特征^[15]。研究发现, miR-138 可抑制体外 PAH 模型 PSMC 细胞凋亡, 并且通过降低 KCNK3 的表达, 促进人类 PSMC 增殖并抑制线粒体去极化^[16]。而另一项研究发现, miR-138-5p 在 PAH 大鼠模型中表达增高, 因此, 推测在动物模型中 miR-138-5p 通过降低 KCNK3 的表达, 从而促进 PSMC 的增殖, 并且这一推论已被证实^[17]。对于特发性肺动脉高压 (IPAH), 通过体外实验研究发现 K⁺ 通道的改变也可影响 PSMC, miR-29b 在 IPAH-PSMC 中高表达, 而 KV1.5 是 miR-29b 的直接靶点, 上调的 miR-29b 可通过降低 KV1.5 及 Ca²⁺ 激活的 K⁺ (BKCa) 通道的功能, 并且减弱其表达, 从而引起 PSMC 的增殖及引起肺血管收缩^[18]。目前已经有大量的文献报道骨形态发生蛋白受体 2 (BMPR2) 基因突变与 PH 相关, 而进一步的研究发现, BMPR2 基因突变主要与遗传性 PH 及 IPAH 发病相关, 与其相关的 microRNA 很多, 如 miR-21、miR-23a、miR-216a 和 miR-130a/b^[19-20], 而对于作用机制的研究, 目前有氨醇激酶 1/鞘氨醇 1-磷酸 (SphK1/S1P) 通过 miR-21/BMPR II/Id1 信号通路介导 PDGF 诱导的 PSMC 增殖^[21], 另一项研究显示, S1P 通过 ROCK 信号通路诱导 yes 相关蛋白 (YAP) 的激活, 来增加 miR-130a/b 的表达, 进而下调 BMPR2 和 Id1, 导致 PSMC 的增殖和迁移^[22]。

2.2 microRNA 与线粒体功能障碍 线粒体钙单抗 (MCU) 复合物 (MCUC) 功能的改变可引起线粒体功能的变化, 而 miR-138 可直接下调 MCU, 引起 MCU 功能障碍, 降低线粒体内钙离子的浓度, 抑制丙酮酸脱氢酶活性、引起葡萄糖氧化, 同时胞质内的钙离子浓度增加, 从而引起 PSMC 的增殖和迁移^[23]。

2.3 microRNA 与肺动脉内皮细胞 (PAEc) 功能障碍 内皮细胞间质化 (EndMT) 改变可引起肺动脉压力上升, Endocan 也叫做内皮细胞特异性分子-1 (ESM-1), 主要表达于 PAEc。在 PAH 中, miR-181b 表达下调, 研究发现 endocan 和转化生长因子受体 1 (TGFBR1) 是 miR-181b 的直接靶基因, 并且证明 miR-181b 可能通过作用于 endocan/TGFBR1 影响 EndMT, 进而影响 PAEc 功能, 降低肺动脉压力^[24]。APLN (也被称为 apelin)/APLNR (也被称为 apelin 受体) 信号轴在维持肺血管稳态中发挥重要作用, 一项研究发现, IL-13 通过下调 miR-424/503 促进肺动脉 EndMT, 从而影响 PAEc 功能^[25]。在

PAH 动物模型中, 对于 PAEc 自噬作用和内皮素合成来说, miR-let-7d 表达下调, 而自噬相关因子 16 类似物 1 (ATG16L1) 是 miR-let-7d 的一个靶基因, miR-let-7d 可以抑制 ATG16L1 的表达, 上调 miR-let-7d 可抑制 PAEc 自噬和内皮素合成, 并且可以降低右心室收缩压 (RVSP) 和右心室肥厚指数 (RVHI)^[26]。

2.4 microRNA 与 PSMC 凋亡 血管内皮生长因子 (VEGF) 是肺血管发育最重要的影响因素。VEGF 和 VEGFR1-2 表达上调与 PAEc 和平滑肌细胞生长有关, 且促进肺血管生成。miR-15a-5p 靶向作用于 VEGF, 可以调控炎症、纤维化的进程及细胞凋亡, 同时参与多种病理生理过程^[27]。研究表明, miR-15a-5p 在 PAH 动物模型中表达明显升高, 并且抑制 PSMC 增殖, 诱导细胞凋亡, 提高 caspase-3/9 的活性, 促进炎症反应, 抑制 VEGF 的表达, 并使 PSMC 中 p38 和基质金属蛋白酶 2 (MMP-2) 的蛋白表达水平升高^[28]。

2.5 microRNA 与炎症反应 研究发现, miR-181a/b 在 PAH 动物模型中的表达下降, 而其上调可显著降低 PVSP、减轻右心室重塑和减少肺损伤, 并且 miR-181a/b 可靶向作用于 endocan 抑制炎症状态, 从而降低肺动脉压力^[29]。

3 诊断

研究发现, miR-17 与 PAH 相关^[30]。并且 miR-1、miR-133a、miR-208、miR-499 和 miR-214 的升高或降低可以反映 PAH 的严重程度^[31]。研究发现在先心病相关的 PAH 患者中, miR-27b 增高, miR-451 降低, 且两个指标联合检测更有诊断价值^[32]。另外, 对于 IPAH, 通过 microRNA 网络分析发现 miR-205-5p、miR-199a-3p、miR-34b-5p 及 miR-26b-5p 具有诊断价值^[33]。

4 治疗

目前, 关于 microRNA 与 PAH 治疗方面的研究仍处于动物实验阶段, 而关于人体实验目前还未见报道。anti-miR-138-5p 可恢复与 KCNK3 相关 mRNA 的表达和溶质载体 45 家族第 3 成员 (SLC45A3) 蛋白的表达, 延缓 PAH 的进展^[20]; anti-miR-25、anti-miR-138 可恢复 MCU 的表达, 减少 PSMC 的增殖, 并降低肺动脉压力^[28]。有研究发现, 过表达 miR-125a-5p 可通过直接靶向作用 STAT3 来调控 PSMC 的增殖和凋亡, 进而降低肺动脉压力^[34]。研究发现, 血管内皮功能障碍与 PH 密切相关, 在 IPAH 中, miR-483 表达降低; 而过表达 miR-483 可逆转 PH, 这可能与其靶向作用转化生长因子受体 2、连环蛋白、结缔组织生长因子、白介素-1 抑制剂和内皮素-1 相关^[35]。在细胞实验中发现钙离子感受器是 miR-16 的直接靶点, 二十二碳六烯酸可通过增强 miR-16/CaSR 轴的表达抑制 PSMC 的增殖和迁移, 从而改善肺动脉压^[36]。

5 总结与展望

综上所述, microRNA 在 PAH 发病机制中发挥重要作用,

可作为 PAH 诊断及预后评估的生物标志物,以及治疗的新靶点。目前关于 microRNA 发病机制的研究,发现部分 microRNA 可以连接多种通路,如:miR-181b、miR-21 和 miR-503。关于 microRNA 治疗方面仅仅是动物模型的小样本研究,对于人类的研究还需要进一步探讨。目前研究认为 microRNA 能够改善或逆转 PH,但对于不良反应并未提及,并且 microRNA 的表达是随着疾病的进展和药物治疗而变化的,发病时间及用药前后都会影响 microRNA 的表达,因此仍需要大量研究发现及验证不同程度 PAH 中 microRNA 的表达水平。总体来说,虽然我们对于 PAH 与 microRNA 之间的关系有了一定的了解,但要真正应用于临床,还需要建立关于 PAH 发病机制的网络,并进一步探讨 microRNA 对 PAH 的诊治价值。

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组,中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会,全国肺栓塞与肺血管病防治协作组,等. 中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021版)[J]. 中华医学杂志,2021,101(1):11-51.
- [2] Zhang JR, Sun HJ. miRNAs, lncRNAs, and circular RNAs as mediators in hypertension-related vascular smooth muscle cell dysfunction [J]. *Hypertens Res*, 2021, 44(2):129-146.
- [3] 肖梨, 佟晓永. 肺动脉高压形成中的血管重构分子生物学机制研究进展[J]. 浙江大学学报:医学版, 2019, 48(1):102-110.
- [4] Santos-Ferreira CA, Abreu MT, Marques CI, et al. micro-RNA analysis in pulmonary arterial hypertension: current knowledge and challenges [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2020, 5(11):1149-1162.
- [5] Ofoeyeno N, Ekpenyong E, Braconi C. Pathogenetic role and clinical implications of regulatory RNAs in biliary tract cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 13(1):E12.
- [6] O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, et al. Overview of microRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9:402.
- [7] Caruso P, MacLean MR, Khanin R, et al. Dynamic changes in lung microRNA profiles during the development of pulmonary hypertension due to chronic hypoxia and monocrotaline [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(4):716-723.
- [8] Lei S, Peng F, Li ML, et al. LncRNA-SMILR modulates RhoA/ROCK signaling by targeting miR-141 to regulate vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 319(2):H377-H391.
- [9] He M, Shen JX, Zhang CY, et al. Long-chain non-coding RNA metastasis-related lung adenocarcinoma transcript 1 (MALAT1) promotes the proliferation and migration of human pulmonary artery smooth muscle cells (hPASMCs) by regulating the microRNA-503 (miR-503)/toll-like receptor 4 (TLR4) signal axis [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26:e923123.
- [10] Sun L, Lin PR, Chen Y, et al. miR-182-3p/Myadm contribute to pulmonary artery hypertension vascular remodeling via a KLF4/p21-dependent mechanism [J]. *Theranostics*, 2020, 10(12):5581-5599.
- [11] Chen SY, Yu CW, Lu R, et al. miR-107 inhibits PDGF-BB-induced proliferation of human pulmonary arterial smooth muscle cells and migration through targeting NOR1 [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 12(5):1599-1608.
- [12] Rajabi S, Najafipour H, Jafarinejad Farsangi S, et al. Perillyle alcohol and Quercetin ameliorate monocrotaline-induced pulmonary artery hypertension in rats through PARP1-mediated miR-204 down-regulation and its downstream pathway [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20(1):218.
- [13] Luo L, Xiao LS, Lian GL, et al. miR-125a-5p inhibits glycolysis by targeting hexokinase-II to improve pulmonary arterial hypertension [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(10):9014-9030.
- [14] Zhou C, Chen Y, Kang W, et al. Mir-455-3p-1 represses FGF7 expression to inhibit pulmonary arterial hypertension through inhibiting the RAS/ERK signaling pathway [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 130:23-35.
- [15] Lambert M, Boet A, Rucker-Martin C, et al. Loss of KCNK3 is a hallmark of RV hypertrophy/dysfunction associated with pulmonary hypertension [J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(6):880-893.
- [16] Liu JJ, Zhang H, Xing F, et al. MicroRNA-138 promotes proliferation and suppresses mitochondrial depolarization in human pulmonary artery smooth muscle cells through targeting TASK-1 [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(2):3021-3027.
- [17] Le Ribez H, Courboulain A, Ghigna MR, et al. In vivo miR-138-5p inhibition alleviates monocrotaline-induced pulmonary hypertension and normalizes pulmonary KCNK3 and SLC45A3 expression [J]. *Respir Res*, 2020, 21(1):186.
- [18] Babicheva A, Ayon RJ, Zhao TT, et al. microRNA-mediated downregulation of K⁺ channels in pulmonary arterial hypertension [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2020, 318(1):L10-L26.
- [19] Zhang YW, Peng BT, Han Y. miR-23a regulates the proliferation and migration of human pulmonary artery smooth muscle cells (HPASMCs) through targeting BMPR2/Smad1 signaling [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2018, 103:1279-1286.
- [20] Chinnappan M, Mohan A, Agarwal S, et al. Network of microRNAs mediate translational repression of bone morphogenetic protein receptor-2: involvement in HIV-associated pulmonary vascular remodeling [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(5):e008472.
- [21] Li F, Wang J, Zhu Y, et al. SphK1/S1P mediates PDGF-induced pulmonary arterial smooth muscle cell proliferation via miR-21/BMPRII/Id1 signaling pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(1):487-500.
- [22] Shi W, Wang Q, Wang J, et al. Activation of yes-associated protein mediates sphingosine-1-phosphate-induced proliferation and migration of pulmonary artery smooth muscle cells and its potential mechanisms [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(6):4694-4708.
- [23] Hong ZG, Chen KH, 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.

(下转第982页)

- 分会,中国医师协会消化医师分会.胃内镜黏膜下剥离术围手术期指南[J].中华消化内镜杂志,2017,34(12):837-851.
- [28] Ono H, Yao K, Fujishiro M, et al. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer[J]. Dig Endosc, 2016, 28(1):3-15.
- [29] Pittayanon R, Martel M, Barkun A. Role of mucoprotective agents in endoscopic submucosal dissection-derived ulcers; a systematic review [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2018, 33(12):1948-1955.
- [30] Pittayanon R, Martel M, Barkun AN. A201 efficacy of proton pump inhibitor plus mucoprotective agent for endoscopic submucosal dissection-derived ulcer; a systematic review and meta-analysis of randomized control trial [J]. J Can Assoc Gastroenterol, 2018, 1 suppl 2:297-298.
- [31] Chung CS, Woo HS, Chung JW, et al. Risk factors for metachronous recurrence after endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer[J]. J Korean Med Sci, 2017, 32(3):421-426.
- [32] Choi IJ, Kook MC, Kim YI, et al. Helicobacter pylori therapy for the prevention of metachronous gastric cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 378(12):1085-1095.
- [33] Yoshii S, Hayashi Y, Nagai K, et al. Tu1717 Helicobacter pylori infection causes inflammatory response and abdominal pain after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer[J]. Gastrointest Endosc, 2015, 81(5):AB569-AB570.
- [34] 伊如如.三联与四联疗法治疗ESD后幽门螺杆菌感染的效果[J].中国继续医学教育,2018,10(22):128-129.
- [35] 刘小辉.四联疗法对内镜黏膜下剥离术后幽门螺杆菌感染患者炎症因子水平及愈合质量的影响[J].黑龙江医学,2020,44(2):210-212.
- [36] 彭琴.三联与四联疗法治疗内镜黏膜下剥离术后Hp感染效果比较[J].西南国防医药,2017,27(2):143-145.
- [37] 刘文忠,谢勇,陆红,等.第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J].中国实用内科杂志,2017,37(6):509-524.
- [38] Yoshizawa Y, Sugimoto M, Sato Y, et al. Factors associated with healing of artificial ulcer after endoscopic submucosal dissection with reference to Helicobacter pylori infection, CYP2C19 genotype, and tumor location; Multicenter randomized trial [J]. Dig Endosc, 2016, 28(2):162-172.
- [39] Nakagawa M, Sakai Y, Kiriya Y, et al. Eradication of Helicobacter pylori induces immediate regressive changes in early gastric adenocarcinomas[J]. Pathobiology, 2019, 86(2/3):135-144.
- [40] Huh CW, Youn YH, Jung da H, et al. Early attempts to eradicate Helicobacter pylori after endoscopic resection of gastric neoplasm significantly improve eradication success rates [J]. PLoS One, 2016, 11(9):e0162258.

收稿日期:2020-11-09 编辑:王国品

(上接第978页)

- [24] Zhao HY, Wang Y, Zhang XL, et al. miR-181b-5p inhibits endothelial-mesenchymal transition in monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension by targeting endocan and TGFBR1 [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2020, 386:114827.
- [25] Takagi K, Yamakuchi M, Matsuyama T, et al. IL-13 enhances mesenchymal transition of pulmonary artery endothelial cells via down-regulation of miR-424/503 in vitro [J]. Cell Signal, 2018, 42:270-280.
- [26] Ou MH, Li X, Cui SC, et al. Emerging roles of let-7d in attenuating pulmonary arterial hypertension via suppression of pulmonary artery endothelial cell autophagy and endothelin synthesis through ATG16L1 downregulation [J]. Int J Mol Med, 2020, 46(1):83-96.
- [27] Shang J, He QX, Chen Y, et al. miR-15a-5p suppresses inflammation and fibrosis of peritoneal mesothelial cells induced by peritoneal dialysis via targeting VEGFA [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(6):9746-9755.
- [28] Zhang W, Li Y, Xi X, et al. microRNA-15a-5p induces pulmonary artery smooth muscle cell apoptosis in a pulmonary arterial hypertension model via the VEGF/p38/MMP-2 signaling pathway [J]. Int J Mol Med, 2020, 45(2):461-474.
- [29] 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.
- [30] Li HW, Yang ZM, Gao F, et al. microRNA-17 as a potential diagnostic biomarker in pulmonary arterial hypertension [J]. J Int Med Res, 2020, 48(6):300060520920430.
- [31] Kmeceva Z, Veteskova J, Lelkova-Zirova K, et al. Disease severity-related alterations of cardiac microRNAs in experimental pulmonary hypertension [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(12):6943-6951.
- [32] Long LW, Xiao YB, Yin XC, et al. Expression of serum miR-27b and miR-451 in patients with congenital heart disease associated pulmonary artery hypertension and risk factor analysis [J]. Exp Ther Med, 2020, 20(4):3196-3202.
- [33] Li C, Zhang ZY, Xu Q, et al. Comprehensive analyses of miRNA-mRNA network and potential drugs in idiopathic pulmonary arterial hypertension [J]. Biomed Res Int, 2020, 2020:5156304.
- [34] Cai ZY, Li J, Zhuang Q, et al. MiR-125a-5p ameliorates monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension by targeting the TGF- β 1 and IL-6/STAT3 signaling pathways [J]. Exp Mol Med, 2018, 50(4):1-11.
- [35] Zhang J, He Y, Yan X, et al. MicroRNA-483 amelioration of experimental pulmonary hypertension [J]. EMBO Mol Med, 2020, 12(5):e11303.
- [36] Liu JJ, Tang MM, Zhu ML, et al. Docosahexaenoic acid inhibits Ca²⁺ influx and downregulates CaSR by upregulating microRNA-16 in pulmonary artery smooth muscle cells [J]. J Biochem Mol Toxicol, 2020, 34(11):e22573.

收稿日期:2021-01-13 修回日期:2021-03-01 编辑:王国品