



DOI:10.3969/j.issn.1673-2588.2013.03.009

<http://www.gjbl.net/gjblx/fileup/PDF/201303224.pdf>

MicroRNA 与心血管重构

邓璧 综述 李元建 审校

(中南大学药学院药理学系, 长沙 410078)

[摘要] MicroRNA 为短小(18~25个核苷酸组成)单链非编码 RNAs, 几乎参与所有疾病的病理生理过程。心血管重构是多种心血管疾病发生与发展的病理基础, 而 microRNA 在心血管重构中起重要调控作用。在心肌性疾病中, microRNA 通过多种机制影响心肌细胞肥大、凋亡和间质纤维化; 在血管重构性疾病中, 不同 microRNA 通过多条信号通路调节血管平滑肌细胞增殖和分泌。

[关键词] microRNA; 心肌重构; 血管重构

MicroRNA and cardiovascular remodeling

DENG Bi, LI Yuanjian

(Department of Pharmacology, College of Pharmacy, Central South University, Changsha 410078, China)

Abstract MicroRNA is a short (18–25 nucleotides) and single-stranded non-coding RNA which is involved in almost all pathological and physiological process of diseases. Cardiovascular remodeling is the pathological basis of development of multiple cardiovascular diseases, in which microRNA plays an important role. In cardiac diseases, microRNAs affect myocardial cell hypertrophy, apoptosis, and interstitial fibrosis through a variety of mechanisms. In vascular remodeling diseases, microRNAs regulate proliferation and secretion of vascular smooth muscle cells through multiple signaling pathways.

Key words microRNA; myocardial remodeling; vascular remodeling

MicroRNA是短小单链非编码RNAs(18~25个核苷酸)。独立基因或者代表蛋白编码基因的内含子被RNA聚合酶II转录生成pri-miRNAs, 后者折叠成发夹结构而作为Drosha和Dicer的底物(Drosha和Dicer属于RNase III家族), Drosha将pri-miRNAs剪切成含有~70个核苷酸的pre-miRNA, 转运至细胞质被Dicer裂解为~20 bp的miRNA/miRNA* 双

链。其中一条链代表成熟的miRNA, 将被合并到miRNA诱导沉默复合物(miRISC)中^[1]。MicroRNA被称为转录后调节器, 通过与靶蛋白3'-UTR区域碱基互补配对而抑制靶蛋白mRNA的翻译或促进其降解, 从而降低靶蛋白的水平, 在调节基因表达中起重要作用。在哺乳动物中, microRNA调控大约30%的蛋白编码基因, 通过调节多个信号

收稿日期 (Date of reception): 2013-04-23

作者简介 (Biography): 邓璧, 硕士, 主要从事心血管药理学研究。

通信作者 (Corresponding author): 李元建, Email:yuan_jianLi@yahoo.com

通路而影响细胞的分化、增殖、迁移和凋亡^[2]。MicroRNA几乎参与所有疾病的病理生理过程。

原发性高血压、动脉粥样硬化是严重危害人类健康的常见心血管疾病,而心血管重构是这些心血管疾病发生与发展的病理基础。然而,心血管重构的机制尚未完全明了。新近研究^[3]证明,microRNA在心血管重构中起重要调控作用。

1 MicroRNA 与心肌重构

心肌重构是以心肌细胞肥大、凋亡和间质纤维化为特征,心肌肥厚加剧心肌缺血性损伤,引起心肌细胞的电生理紊乱与机械性损伤,导致心力衰竭^[3]。

1.1 心肌肥大

动脉高压、主动脉瓣狭窄或遗传突变等原因引起的压力超负荷均可导致病理性心肌肥大^[4],现已证明多种miRNAs在心肌肥大中起重要调控作用。

在microRNA与心肌肥大的研究中,miR-1是报道较多的一种。将心力衰竭患者的心肌样本进行微阵列分析,发现包括miR-1在内的28种miRs表达上调^[5]。然而,在扩张型心肌病、缺血性心肌病和动脉粥样硬化患者心肌中的miR-1表达下调。这种差异的原因可能是由于组织标本来源部位不同(心内膜、心房、心室)所致^[6]。动物与细胞实验^[7-8]均证明,miR-1对心肌重构表现为抑制性调节,例如,在动物实验钙神经素转基因小鼠(已公认的心力衰竭模型)中,miR-1的表达下调,过表达miR-1可通过下调钙调蛋白、Mef2a与Gata4(三种重要的钙信号调节物)而减少心肌肥大^[7];在培养的心肌细胞,过表达miR-1抑制细胞肥大,其作用机制涉及Hand2(一种促进心室肌细胞肥大的转录因子)途径^[8]。

MiR-23是另一种调控心肌肥大的重要microRNA。研究证明,在心力衰竭患者心脏组织,miR-23和miR-24的表达均上调^[3]。在培养的大鼠心肌细胞,过表达miR-23a诱导细胞肥大^[9]。异丙肾上腺素和醛固酮诱发心肌细胞肥大的同时miR-23a的表达上调,而沉默miR-23a基因则能抑制细胞肥大^[10]。进一步的研究^[10]发现,miR-23a的表达受钙神经素—激活T细胞核因子(nuclear factor of activated T cells, NFATc3)通路所调节,miR-23a是通过下调肌肉特殊指环蛋白1(Murf-1,一种抗肥大蛋白)而发挥作用。

MiR-133是miR-1的双顺反子,在许多情况

下与miR-1具有相似的功能。人体心肌肥大样本中,miR-1和miR-133的表达均下调。细胞实验^[11]证明,过表达miR-133或miR-1均抑制心肌肥大;相反,下调miR-133的表达则诱导肥大。MiR-133抗心肌肥大作用涉及RhoA(GDP-GTP交换蛋白)、Cdc42(肥大过程中的一种信号转导激酶)和Nelf-A/WHSC2(心脏形成过程中的一种核因子)途径。另有研究表明^[12],当miR-133a表达下调,进而上调血清反应因子(serum reactive factor,SRF)和cyclin D2(细胞周期调节蛋白)的表达,促进成纤维细胞增殖和心肌细胞肥大。

1.2 心肌细胞凋亡

成人心肌细胞的再生能力受限,在心脏缺血时心肌细胞死亡或凋亡可导致心肌细胞数减少而影响心脏功能。在心肌梗死亚急性期诱发的心肌细胞凋亡导致心肌细胞数量减少,并且引起非肌细胞(如肌成纤维细胞)增殖,增加细胞外基质合成,促进心肌重构。因此,阻止梗死后周边区细胞凋亡可延缓梗死大鼠心室重构和心力衰竭^[13]。

新近研究^[14]发现,老龄小鼠(18~20个月)心脏中miR-34a表达上调,沉默miR-34a能抑制心肌细胞的死亡。在急性心肌梗死小鼠模型中,沉默miR-34a减轻细胞凋亡和纤维化,改善心脏收缩功能。这些作用是通过上调PPP1R10(蛋白磷酸酶1调节亚型10)而实现。另有报道^[15],急性心肌梗死患者血清中miR-34a表达上调,其机制与抑制醛脱氢酶2(aldehyde dehydrogenase 2,ALDH2)活性有关。

双顺反子基因miR-1和miR-133a在凋亡中表现相反效应。在培养的大鼠心肌细胞^[16],异丙肾上腺素能显著增加心肌细胞的凋亡和细胞内活性氧的产生,同时伴随miR-1的表达上调和miR-133a的表达下调,预先给予降钙素基因相关肽可显著抑制异丙肾上腺素的上述作用。异丙肾上腺素通过促进活性氧生成,进而上调miR-1表达,而过表达miR-1进一步促进活性氧生成而加剧心肌细胞凋亡。生物信息学分析^[17]发现,Bcl-2(B-细胞淋巴瘤基因2)是miR-1促凋亡作用的潜在靶点,在心肌缺血再灌注损伤的大鼠模型,Bcl-2与miR-1存在负相关。

游离脂肪酸类诱导心肌细胞凋亡也与microRNA密切相关。在培养的新生小鼠心肌细胞,棕榈酸上调miR-195表达,升高活性氧的水平,增高细胞凋亡蛋白酶caspase-3的活性,同时诱导细胞凋亡;外源性miR-195 mimic处理表现出同样效应,而下调miR-195可减少活性氧的产生和

心肌细胞凋亡。MiR-195除了作用于Sirt1(去甲肾上腺素依赖性组蛋白脱乙酰基酶)mRNA 3'端非编码区的两个靶点而抑制Sirt1表达外,也作用于Bcl-2,因为活化Sirt1或过表达Bcl-2均可抑制棕榈酸促凋亡作用^[18]。

1.3 心肌纤维化

心肌纤维化是心脏成纤维细胞和肌成纤维细胞合成的细胞外基质蛋白过度积累的过程。成纤维细胞是心脏中最普遍的细胞类型,组成心脏细胞的75%。肌成纤维细胞在健康的心脏中几乎不存在,但在病理状态下如心肌损伤、氧化应激、机械拉伸等刺激下,心脏成纤维细胞活化并增殖、分化成肌成纤维细胞,分泌多种细胞因子和细胞外基质蛋白^[19]。某些microRNA通过调控成纤维细胞的增殖及细胞外基质分泌,在心肌纤维化形成中起重要作用。

心脏间质纤维化是慢性心肌梗死患者疾病恶化的主要原因。动物实验^[20]证明,大鼠冠脉结扎所致梗死周边区miR-101a/b表达下调,体内过表达miR-101a可减轻梗死后心脏间质纤维化,改善梗死后的心功能。细胞培养实验^[20]证明,血管紧张素II处理鼠心肌成纤维细胞引起miR-101a/b表达下调,而过表达miR-101a/b能显著抑制血管紧张素II促成纤维细胞增殖和胶原产生作用,其机制是通过c-Fos/TGFβ1通路所介导。

2 MicroRNA 与原发性和高血压血管重构

原发性高血压及其心血管并发症是导致患者致死的原因,而血管重构是促进血管并发症的重要因素。MicroRNA不仅参与心肌重构,同样在血管重构中起重要调控作用。

Lin-4(miR-125)和let-7在细胞分化、细胞增殖周期中具有调节作用,下调let-7促进细胞增殖,而上调let-7则促进细胞分化。在静止期的成纤维细胞,let-7和miR-125表达上调而抑制成纤维细胞从静止期进入增殖期,这已被过表达let-7或miR-125减慢成纤维细胞从静止期进入增殖,使细胞大量停留在G₀/G₁期所佐证,且两者合用具有协同作用。Let-7的作用靶点为调节细胞周期的蛋白分子RAS(一种小G蛋白)、B细胞白血病淋巴瘤1(B-cell leukemia/lymphoma 1, CCND1)、细胞分裂周期25 (cell division cycle 25, CDC25)、细胞分裂周期34 (cell division cycle 34, CDC34); miR-

125的靶点为B-细胞淋巴瘤基因3(B-cell lymphoma/leukemia-3, BCL3)、v-ets小鼠成红细胞病毒E26致癌基因同源体1 (v-ets erythroblastosis virus E26 oncogene homolog 1, ETS1)^[21]。

在自发性高血压大鼠的胸主动脉和肠系膜上动脉,血管重构伴随miR-130a的表达上调。在培养的血管平滑肌细胞中,血管紧张素II诱导细胞增殖的同时miR-130a表达上调,血管紧张素II促增殖作用可被miR-130a抑制剂所减弱。这些结果表明,miR-130a在血管紧张素II促血管平滑肌细胞增殖中起重要作用^[22]。进一步研究^[22]证明,miR-130a促平滑肌细胞增殖与下调GAX(生长终止特异型同源盒基因)有关。

临床研究^[23]证明,原发性高血压患者粥样硬化斑块中miR-145的表达显著上调。动物与细胞实验结果^[24]则相反,在大鼠新生内膜形成的血管壁,miR-145表达下调,而上调miR-145抑制内膜增生;PDGF孵育血管平滑肌细胞得到相同结果。MiR-145是平滑肌细胞增殖、分化和表型的调节物,过表达miR-145通过下调克鲁佩尔样因子(Kruppel-like factor 5, KLF5)及KLF5的下游信号分子心肌素,进而上调α-平滑肌肌动蛋白(SM alpha-actin)、钙调蛋白(calponin)和平滑肌肌球蛋白重链(SM-MHC),抑制细胞增殖与加强细胞收缩,而抑制miR-145则出现相反效应。

3 MicroRNA 与肺动脉高压血管重构

肺动脉高压的发病机制尚未完全阐明。在肺血管系统中,细胞增殖、细胞存活或收缩性改变而导致的血管表型改变是肺动脉高压形成的原因。其中,平滑肌细胞的增殖和迁移所引起的血管重构是促肺动脉高压形成的主要原因。有关microRNA与肺动脉高压的研究刚起步,主要实验结果支持microRNA在肺动脉高压的病理生理过程中起重要作用。

在低氧诱导的肺动脉高压小鼠模型,miR-17表达上调,沉默miR-17能降低右心室收缩压和肺血管阻力,改善血流动力学参数,抑制肺血管重构。在野百合诱导的肺动脉高压大鼠模型得到相同结果。在培养人肺动脉平滑肌细胞,过表达miR-17下调周期依赖激酶抑制剂1A(p21),增加血管平滑肌细胞的增殖^[25]。MiR-17/92也可通过调节骨形态生成蛋白受体2而影响肺动脉高压的形成^[26]。

骨形态生成蛋白受体2(bone morphogenetic

protein receptor type 2, BMPR2)的紊乱是肺动脉高压形成的标志物。在低氧诱导的肺动脉高压小鼠, 特异性敲除miR-20a可上调肺组织中BMPR2的表达, 并减轻肺动脉血管重构和右心室肥大。在培养的人肺动脉平滑肌细胞, 抑制miR-20a能激活BMPR2, 进而磷酸化Smad5从而诱导转录因子Id-1和-2的表达, 抑制细胞增殖^[27]。

在低氧诱导的小鼠肺动脉高压模型^[28], 肺末端小动脉miR-21的表达上调, 敲除miR-21, BMPR2、WWP1(E3泛素连接酶, 负向调节TGF- β 1)、SATB1(一种转录因子)和YOD1(非泛素酶)表达上调, 从而减轻长期低氧诱导的肺动脉高压的形成和肺血管的重构。在培养的人肺动脉平滑肌细胞^[28], miR-21促细胞增殖作用与上调细胞增殖相关蛋白如增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)、细胞周期蛋白(cyclin D1)和Bcl-xL有关。

MiR-204对血管平滑肌细胞增殖具有抑制性调控。在肺动脉高压患者肺组织, miR-204的表达下调^[29]。在肺动脉高压大鼠, 气管内喷入miR-204 mimic可延缓肺动脉高压的发展^[29]。培养人肺动脉平滑肌细胞表明, miR-204具有抑制血管平滑肌细胞增殖和抗凋亡作用^[29]。进一步研究证明, STAT3(BMPR2的上游)对miR-204表达具有抑制性调节, 上调miR-204作用的下游靶点如SHP2, 后者通过活化Src激酶进一步加强STAT3的作用, 从而激活T细胞核因子(nuclear factor of activated T cells, NFAT), SHP2和NFAT是肺动脉高压中肺血管平滑肌细胞增殖和抗凋亡所必需^[29]。

MiR-206的生物学效应类似miR-204。在人肺血管平滑肌细胞, 下调miR-206表达表现为促细胞增殖, 抑制细胞凋亡及诱导细胞迁移; 而过表达miR-206 则具有相反的作用。此外, 过表达

miR-206也能增加平滑肌细胞分化标志物 α -平滑肌肌动蛋白(SM α -actin)和钙调蛋白(calponin)的水平^[30]。进一步研究^[30]证明, 过表达miR-206可抑制肺动脉高压发生、发展, 其作用机制涉及Notch-3途径。

4 结 语

MicroRNA参与所有心血管疾病的病理生理过程。本文重点描述microRNA对心肌与血管重构的调控(表1), 一方面一种疾病涉及多种microRNA; 另一方面一种microRNA可参与多种疾病。在心血管疾病的病理过程中, 心肌或血管重构是促进疾病发生与发展的重要原因之一, 因而, microRNA对心血管重构的调控仅为疾病发病过程的一个环节, 例如, 在动脉粥样硬化的发病过程中, microRNA影响多种细胞(心肌细胞、心肌成纤维细胞、血管平滑肌细胞、血管内皮细胞、炎性细胞等); 涉及多种机制(脂质代谢、氧化应激、炎症反应等); 介导多种病理反应(心脏收缩功能障碍、电生理紊乱等)。依据microRNA在心血管疾病发病中具有重要作用, 其可能是心血管疾病治疗的重要靶点。然而, 有关microRNA与心血管疾病的研究起步较晚, 还有许多问题有待深入探讨: 1) MicroRNA在心血管疾病中的作用机制尚未完全清楚(microRNA上、下游的调控); 2) 何种microRNA在某种心血管疾病中起关键作用以及多种microRNAs的网络调控机制; 3) 确证microRNA用于心血管疾病诊断与预后评价的标志物以及治疗靶点。我们相信, 随着研究的深入, microRNA在心血管疾病中的作用机制将得到揭示, 并研发出用于疾病诊断与治疗的新技术及药物。

表 1 参与调控心血管重构的 microRNA

Table 1 MicroRNA which participate in the regulation of cardiovascular remodeling

MicroRNA	作用靶点	病理生理意义	参考文献
miR-1	Hand2	心肌细胞增殖	8
	钙调蛋白, Mef2a, Gata4	心肌细胞肥大	7
	活性氧, Bcl-2	心肌细胞凋亡	17
miR-133	SRF, cyclin D2	成纤维细胞增殖	12
	RhoA, Cdc42, Nelf-A/WHSC2	心肌细胞肥大	11
miR-23	NFATc3, Murf-1	心肌细胞肥大	10
miR-34a	PPP1R10, ALDH2	心肌细胞凋亡	14, 15
miR-195	Sirt1, Bcl-2, 活性氧	心肌细胞凋亡	18
miR-101a	c-Fos/TGF β 1	心肌纤维化	20
let-7	RAS, CCND1, CDC25, CDC34, 细胞增殖促进基因	成纤维细胞增殖	21
Lin-4	BCL3, ETS1, 细胞增殖促进基因	成纤维细胞增殖	21
miR-130a	GAX	血管平滑肌细胞增殖	22
miR-145	KLF5, 心肌素	血管平滑肌细胞增殖	24
miR-17	p21, BMPR2	肺动脉平滑肌细胞增殖	25, 26
miR-20a	BMPR2, Id-1, Id-2	肺动脉平滑肌细胞增殖	27
miR-21	PCNA, cyclin D1, Bcl-xL	肺动脉平滑肌细胞增殖	28
	BMPR2, WWP1, SATB1, YOD1	肺血管重构	28
miR-204	SHP2, NFAT	肺动脉平滑肌细胞增殖	29
miR-206	Notch-3	肺动脉平滑肌细胞增殖	30

参考文献

- Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay[J]. Nat Rev Genet, 2010, 11(9): 597-610.
- Filipowicz W, Bhattacharyya SN, Sonenberg N. Mechanisms of post-transcriptional regulation by microRNAs: are the answers in sight?[J]. Nat Rev Genet, 2008, 9(2): 102-114.
- Small EM, Frost RJ, Olson EN. MicroRNAs add a new dimension to cardiovascular disease[J]. Circulation, 2010, 121(8): 1022-1032.
- Hill JA, Olson EN. Cardiac plasticity[J]. N Engl J Med, 2008, 358(13): 1370-1380.
- Matkovich SJ, Van Booven DJ, Youker KA, et al. Reciprocal regulation of myocardial microRNAs and messenger RNA in human cardiomyopathy and reversal of the microRNA signature by biomechanical support[J]. Circulation, 2009, 119(9): 1263-1271.
- Ikeda S, Kong SW, Lu J, et al. Altered microRNA expression in human heart disease[J]. Physiol Genomics, 2007, 31(3): 367-373.
- Ikeda S, He A, Kong SW, et al. MicroRNA-1 negatively regulates expression of the hypertrophy-associated calmodulin and Mef2a genes[J]. Mol Cell Biol, 2009, 29(8): 2193-2204.
- Zhao Y, Samal E, Srivastava D. Serum response factor regulates a muscle-specific microRNA that targets Hand2 during cardiogenesis[J]. Nature, 2005, 436(7048): 214-220.
- van Rooij E, Sutherland LB, Liu N, et al. A signature pattern of stress-responsive microRNAs that can evoke cardiac hypertrophy and heart failure[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103(48): 18255-18260.
- Lin Z, Murtaza I, Wang K, et al. miR-23a functions downstream of NFATc3 to regulate cardiac hypertrophy[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(29): 12103-12108.
- Care A, Catalucci D, Felicetti F, et al. MicroRNA-133 controls cardiac hypertrophy[J]. Nat Med, 2007, 13(5): 613-618.
- Liu N, Bezprozvannaya S, Williams AH, et al. microRNA-133a regulates cardiomyocyte proliferation and suppresses smooth muscle gene expression in the heart[J]. Genes Dev, 2008, 22(23): 3242-3254.
- Takemura G, Fujiwara H. Morphological aspects of apoptosis in heart diseases[J]. J Cell Mol Med, 2006, 10(1): 56-75.
- Boon RA, Iekushi K, Lechner S, et al. MicroRNA-34a regulates cardiac ageing and function[J]. Nature, 2013, 495(7439): 107-110.
- Fan F, Sun A, Zhao H, et al. MicroRNA-34a promotes cardiomyocyte apoptosis post myocardial infarction through down-regulating aldehyde dehydrogenase 2[J]. Curr Pharm Des, 2013[Epub ahead of print].
- 李健哲, 彭军, 王晨静, 等. 降钙素基因相关肽通过调节 microRNA-1 和 microRNA-133a 的表达抑制异丙肾上腺素诱导的

- 心肌细胞凋亡[J]. 中南大学学报: 医学版, 2011, 36(10): 964-971.
- LI Jianzhe, PENG Jun, WANG Chenjing, et al. Calcitonin gene-related peptide suppresses isoprenaline-induced cardiomyocyte apoptosis through regulation of microRNA-1 and microRNA-133a expression[J]. Journal of Central South University. Medical Science, 2011, 36(10): 964-971.
17. Tang Y, Zheng J, Sun Y, et al. MicroRNA-1 regulates cardiomyocyte apoptosis by targeting Bcl-2[J]. Int Heart J, 2009, 50(3): 377-387.
 18. Zhu H, Yang Y, Wang Y, et al. MicroRNA-195 promotes palmitate-induced apoptosis in cardiomyocytes by down-regulating Sirt1[J]. Cardiovasc Res, 2011, 92(1): 75-84.
 19. Yue Z, Zhang Y, Xie J, et al. Transient Receptor Potential (TRP) channels and cardiac fibrosis[J]. Curr Top Med Chem, 2013, 13(3): 270-282.
 20. Pan Z, Sun X, Shan H, et al. MicroRNA-101 inhibited postinfarct cardiac fibrosis and improved left ventricular compliance via the FBJ osteosarcoma oncogene/transforming growth factor- β 1 pathway[J]. Circulation, 2012, 126(7): 840-850.
 21. Suh EJ, Remillard MY, Legesse-Miller A, et al. A microRNA network regulates proliferative timing and extracellular matrix synthesis during cellular quiescence in fibroblasts[J]. Genome Biol, 2012, 13(12): R121.
 22. Wu WH, Hu CP, Chen XP, et al. MicroRNA-130a mediates proliferation of vascular smooth muscle cells in hypertension[J]. Am J Hypertens, 2011, 24(10): 1087-1093.
 23. Santovito D, Mandolini C, Marcantonio P, et al. Overexpression of microRNA-145 in atherosclerotic plaques from hypertensive patients[J]. Expert Opin Ther Targets, 2013, 17(3): 217-223.
 24. Cheng Y, Liu X, Yang J, et al. MicroRNA-145, a novel smooth muscle cell phenotypic marker and modulator, controls vascular neointimal lesion formation[J]. Circ Res, 2009, 105(2): 158-166.
 25. Pullamsetti SS, Doebele C, Fischer A, et al. Inhibition of microRNA-17 improves lung and heart function in experimental pulmonary hypertension[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 185(4): 409-419.
 26. Brock M, Trenkmann M, Gay RE, et al. Interleukin-6 modulates the expression of the bone morphogenic protein receptor type II through a novel STAT3-microRNA cluster 17/92 pathway[J]. Circ Res, 2009, 104(10): 1184-1191.
 27. Brock M, Samillan VJ, Trenkmann M, et al. AntagomiR directed against miR-20a restores functional BMPR2 signalling and prevents vascular remodelling in hypoxia-induced pulmonary hypertension[J]. Eur Heart J, 2012[Epub ahead of print].
 28. Yang S, Banerjee S, Freitas Ad, et al. miR-21 regulates chronic hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2012, 302(6): L521-529.
 29. Courboulin A, Paulin R, Giguère NJ, et al. Role for miR-204 in human pulmonary arterial hypertension[J]. J Exp Med, 2011, 208(3): 535-548.
 30. Jalali S, Ramanathan GK, Parthasarathy PT, et al. Mir-206 regulates pulmonary artery smooth muscle cell proliferation and differentiation[J]. PLoS One, 2012, 7(10): e46808.

(本文编辑 陈丽文)

本文引用: 邓璧, 李元建. MicroRNA 与心血管重构 [J]. 国际病理科学与临床杂志, 2013, 33(3): 224-229. DOI:10.3969/j.issn.1673-2588.2013.03.009

Cite this article as: DENG Bi, LI Yuanjian. MicroRNA and cardiovascular remodeling[J]. International Journal of Pathology and Clinical Medicine, 2013, 33(3): 224-229. DOI:10.3969/j.issn.1673-2588.2013.03.009