

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.12.033

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2015.12.033>

miR-155在动脉粥样硬化中的研究进展

王兴波 综述 曹运长 审校

(南华大学药学与生物科学学院生化与分子生物学教研室, 湖南 衡阳 421001)

[摘要] 大量基础和临床研究表明, 动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种慢性炎症性疾病, 炎症反应贯穿AS的各个阶段, 但炎症在AS发生发展中的调节机制仍然尚未完全阐明。microRNA(miRNA)是一类长度为21~25个核苷酸的小分子非编码RNA, 在转录后水平通过降解或抑制靶标mRNA翻译来调控靶基因的表达。已有研究证实, miRNA是参与心脑血管疾病的重要调控分子。MiR-155介导的调节作用可广泛作用于内皮细胞、巨噬细胞、树突状细胞、血管平滑肌细胞、白细胞以及血小板, 通过对炎症相关基因的调控进而影响AS的发生发展。本文就miR-155对AS中所涉及到的不同类型细胞的调节作用进行了综述。

[关键词] 动脉粥样硬化; miR-155; 炎症; 内皮细胞; 巨噬细胞; 血管平滑肌细胞

Research progress in the roles of miR-155 in atherosclerosis

WANG Xingbo, CAO Yunchang

(Department of Biochemistry and Molecular Biology, School of Pharmaceutical and Biological Science, University of South China, Hengyang Hunan 421001, China)

Abstract A great number of basic and clinical studies show that atherosclerosis is a chronic inflammatory disease and that inflammatory responses exist in all stages of development of atherosclerosis. Despite a lot of progress was made in recent years, the detailed mechanisms modulating the inflammation in atherosclerosis have not been fully elucidated. MicroRNAs (miRNAs) are a category of small non-coding RNAs with the length of about 21 to 25 nucleotides that regulate gene expression post-transcriptionally through degradation and translational repression of target messenger RNAs (mRNAs). Substantial evidence demonstrates that miRNAs play vital roles in cardio-cerebrovascular diseases. miR-155-mediated regulation is extensively involved in endothelial cells, macrophages, dendritic cells, vascular smooth muscle cells, leukocytes and platelets. miR-155 can modulate the expression of inflammation-related genes which affect the development of atherogenesis. This paper reviewed the regulatory roles of miR-155 in various cell types involved in atherosclerosis.

Keywords atherosclerosis (AS); miR-155; inflammation; endothelial cell; macrophage; vascular smooth muscle cell

收稿日期 (Date of reception): 2015-10-16

通信作者 (Corresponding author): 曹运长, Email: caoychang@163.com

基金项目 (Foundation item): 湖南省高等学校科学研究项目 (09B090)。The Research Foundation of Education Bureau of Hunan Province (09B090), P. R. China.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种严重危害人类健康的常见病,是冠心病、脑血管病和血栓栓塞性疾病等缺血性心脑血管病的主要病理基础。AS的病理变化包括动脉内膜增厚、泡沫细胞的积累以及外脂质和纤维组织沉淀。近几十年来的研究^[1]证实,炎症反应从AS最初的病变发生到末期的血栓并发症都发挥了重要作用。内皮细胞、血管平滑肌细胞、单核/巨噬细胞、树突状细胞、淋巴细胞和中性粒细胞等细胞间复杂的相互作用引发多种AS病变反应,包括黏附分子的表达,免疫分子的分泌,白细胞的分化与活化以及血管平滑肌细胞的迁移等。总之,AS是多种促炎分子作用于不同细胞所引起的慢性免疫炎症性疾病。

microRNA(miRNA)是一类小分子非编码RNA,在转录后抑制基因的表达,现已证实是参与AS调节的重要分子^[2]。例如:血管细胞黏附分子(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)是miR-126的靶基因,敲除miR-126反义寡核苷酸可导致TNF- α 诱导的VCAM-1表达上调,从而促进白细胞向内皮细胞的黏附。Leeper等研究^[3]发现,miR-26a可加速血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMCs)的分化和促进其凋亡,并抑制其增殖及迁移,而过表达的miR-26a又阻止了VSMCs的分化。因此,miRNA靶向治疗策略为AS的预防和治疗开辟了新途径^[4]。miR-155是一个典型的多功能miRNA,通过不同的靶基因调控多条通路^[5]。miR-155不仅在造血细胞中表达,也在生殖组织、成纤维细胞、上皮组织和中枢神经系统中广泛表达^[6]。miR-155位于21号染色体B-cell integration cluster(BIC)基因的第三个外显子内。越来越多证据^[7]表明miR-155在造血细胞分化、免疫、炎症、以及心血管功能方面发挥重要作用,miR-155的异常表达与多种人类疾病如自身免疫性疾病与心血管疾病相关。尽管miR-155发现较早,但对其在AS发生发展过程中的作用尚未完全阐明,本文主要综述miR-155与AS发生发展过程中所涉及的各种细胞的联系及其起到的作用。

1 miR-155 与内皮细胞

内皮细胞(endothelium cells, ECs)是血管壁与血液之间的分界细胞,具有渗透性,交换血液与组织之间的氧气和营养物质。对炎症反应、抗(促)血栓形成、调节血管张力方面有重要的生物学意义,与心血管疾病的发生发展有密切的关系。

ECs炎症对AS的发生发展有重要的影响,内皮通透性增强,趋化因子、细胞因子、黏附分子表达增加,ECs再生减少以及内皮依赖性血管舒张降低是AS中ECs功能失调的特点。ECs活化吸引白细胞黏附,促进炎症细胞浸润^[8]。

ECs中血管紧张素II 1型受体(Ang II type 1 receptor, AT1R)是最早被确认的miR-155的靶基因,其配体血管紧张素II(Ang II)是内皮炎症和心血管疾病的重要调节分子。miR-155与AT1R同在内皮细胞和血管平滑肌细胞中表达,并且miR-155抑制AT1R的表达^[9]。miR-155可与AT1R的3'UTR结合从而抑制其翻译,进而减弱Ang II对心血管疾病的病理作用。Zhu等研究^[10]表明,miR-155通过作用于AT1R抑制了Ang II所引起的人脐静脉内皮细胞迁移。V-Ets骨髓红红细胞增多症病毒E26癌基因同源物1(V-Ets Erythroblastosis Virus E26 Oncogene Homolog 1, ETS-1)在血管生成、血管重构以及血管炎症中不可或缺,是miR-155另外一个靶基因^[9]。Ang II可以促进ETS-1及其下游基因VCAM-1、单核细胞趋化蛋白1和血管内皮生长因子1型受体的表达,而过表达miR-155可以抑制此反应^[10]。这似乎提示我们miR-155可以改善AS的病情。然而有趣的是Zhang等研究^[11]发现,miR-155可以下调内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)表达而导致ECs功能障碍。由eNOS产生的一氧化氮在维持心血管稳态中扮演重要角色,eNOS的异常表达往往会造成内皮功能失调和心血管疾病。Sun等研究^[12]证明,eNOS是miR-155的直接靶标,过表达miR-155减少HUVECs的eNOS表达和一氧化氮产生,降低人乳动脉乙酰胆碱诱导的内皮依赖性血管舒张。因此,miR-155在ECs中的作用还需进一步研究。

2 miR-155 与巨噬细胞

AS早期,低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)聚集在血管内膜,激活内皮细胞表达白细胞黏附分子和趋化因子,促进单核细胞和T细胞募集。在巨噬细胞集落刺激因子以及其他分化因子的驱使下,单核细胞分化成巨噬细胞。巨噬细胞上调模式识别受体,包括Toll样受体(toll-like receptors, TLRs)和清道夫受体(scavenger receptors, SRs)。TLRs通路的激活导致炎症反应,SRs通过调节氧化的低密度脂蛋白(ox-LDL)导致泡沫细胞形成。巨噬细胞表达的ATP结合盒转运子参与胆固醇逆转运,降低血浆胆固醇水平。

ox-LDL可诱导miR-155在动脉粥样硬化斑块和巨噬细胞中特异性表达^[13-14], 研究表明miR-155对单核/巨噬细胞有多方面的作用。近来研究证明miR-155在不同的信号通路中负反馈调节ox-LDL引起的炎症反应。Huang等研究^[13]证明在ox-LDL刺激的THP-1细胞中SRs受miR-155的调节表达减少, 例如凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体1、CD36和CD68, 因此降低了脂质的摄取。另一研究证明miR-155抑制了一些黏附分子的表达, 包括VCAM-1、细胞间黏附分子1(intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1)和趋化因子(CCR21、CCR7、CCL19)。此外, 该研究组还证明AP-1关键的调节蛋白和直接参与血管构成的细胞因子SCG2是miR-155的直接作用靶标。他们同时^[15]指出, miR-155通过作用于SCG2而改变了其他黏附分子(VCAM-1、ICAM-1)的表达。MYD88(Myeloid differentiation primary response 88)是TLRs信号通路中重要的转导蛋白, MYD88依赖的TLRs信号通路通过激活NF- κ B促进炎症因子释放^[16]。Tang等研究^[17]证明, MYD88是miR-155直接作用靶标。在ox-LDL的作用下, miR-155的表达明显升高, 过表达的miR-155通过抑制MYD88介导的NF- κ B信号通路的激活进而减弱了TNF、IL-6和IL-8的分泌^[13]。由此可见, miR-155可减弱ox-LDL引起单核/巨噬细胞炎症反应, 主要是通过降低促炎分子分泌、脂质摄取以及单核细胞招募。与此相反的是, 也有人认为miR-155促进了AS的发展。B细胞淋巴瘤分子6(B-cell CLL/lymphoma 6, Bcl6), 可拮抗NF- κ B信号通路, miR-155可以抑制其表达进而促进单核巨噬细胞的促炎反应。ox-LDL处理miR-155敲除的巨噬细胞后, 趋化因子的表达较病理状态下的巨噬细胞明显降低^[14]。Wei等^[18]发现miR-155通过Csf1r抑制巨噬细胞增殖并下调bcl-6损伤其胞饮作用而促进AS的发展。这些结果说明miR-155对AS的发展也有促进作用。

TNF、IFN- β 、LPS等炎症介质也可诱导miR-155在单核/巨噬细胞中的表达, 此过程可能涉及JNK通路, 因为药物阻断该通路后, 这一作用被抵消。此外, Subedi等研究^[19]发现, miR-155在巨噬细胞中的表达也受MAPK通路的调节。miR-155在单核/巨噬细胞中作用复杂, 功能多变, 其调节机制至今尚未完全阐明。

3 miR-155 与树突状细胞

树突状细胞(dendritic cells, DCs)作为人体

内功能最强大的抗原递呈细胞(antigen-presenting cell, APC), 激活T淋巴细胞的能力是巨噬细胞或B淋巴细胞等APC的数百至数千倍, 在适应性免疫应答中发挥关键作用, 同时也是连接固有免疫和适应性免疫应答的桥梁^[20]。正常血管壁中仅有少量的DCs, 但在AS损伤的管壁中DCs大量聚集并诱导为成熟的DCs。与早期AS相比, AS进展期斑块组织约有70%DCs呈现出成熟表型(CD83⁺、DC-LAMP⁺), 可激发机体免疫应答并维持斑块组织持续炎症状态。AS中CD11c⁺DC的数量在内膜和外膜中均明显增加, 易损斑块肩部尤为明显, 提示DCs在AS病理进展中发挥了关键作用^[21]。DCs主要通过巨噬细胞活化和Th1免疫应答促进早期AS发展和炎症反应, 进展期AS斑块中DCs的聚集加剧了斑块的不稳定性和内皮损伤程度^[22]。

miR-155对AS中DCs调节与巨噬细胞类似, 可以下调DCs中SRs(LOX-1、CD36、CD68)、黏附分子(VCAM-1、ICAM-1)以及趋化因子(CCL19、CCR7、CCR21)的表达。SCG2作为miR-155的直接作用靶标, 在DCs中同样受到抑制, 进而改变了DCs中黏附分子的表达^[15]。此外, Zhu等研究^[23]证实MAP3K10也是miR-155的靶基因, miR-155通过调控MAPK信号通路改变DCs中炎症因子TNF- α 和IL-6以及下游炎症因子的分泌, 从而改善AS炎症反应。

4 miR-155 与血管平滑肌细胞

对AS患者和动物模型的病变血管组织标本检测分析表明, AS斑块主要由蓄积的VSMCs、炎性细胞(巨噬细胞、T细胞、及肥大细胞)、以及分布于细胞内外的脂质组成。当血管内皮收到损伤时, 损伤的血管内皮细胞、血小板及炎性细胞释放调节因子, 如纤维素生长因子、血小板源性生长因子、IL-1、IL-4以及TNF- α 等, 这些因子使VSMCs由“伸缩型”向“合成型”转变, 促进VSMCs向损伤的血管内膜迁移, 包绕炎性细胞、脂质条纹等, 形成纤维性粥样。随着VSMCs的增殖, 致使局部血管狭窄及粥样硬化斑块形成。VSMCs是“纤维帽”的主要成分, VSMCs的凋亡导致粥样硬化斑块的破溃, 因此VSMCs是决定粥样硬化斑块稳定性的主要因素。

上文中已提到, eNOS是miR-155的靶基因, 过表达的miR-155对eNOS抑制也影响了VSMC的功能。Zhang等研究^[24]发现, miR-155通过作用于eNOS促进了VSMCs的增殖和迁移, 进而促

进了粥样硬化斑块的形成。最新研究^[25]证实, MST2(mammalian sterile 20-like kinase 2, MST2)也是miR-155的靶标。miR-155通过抑制MST2激活了ERK信号通路, 加剧了VSMCs炎症反应和氧化应激反应, 促进了VSMCs增殖及血管重构。虽然上述研究证实了miR-155对VSMCs的调节促进了AS的发生发展, 笔者却认为miR-155对VSMCs的调节未尝没有好的一面。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)参与了AS的血管壁重构、斑块破裂、血栓形成等一系列病理生理过程, MMP-3可降解“纤维帽”的细胞外基质, 削弱“纤维帽”结构, 使斑块变得不稳定^[26]。Long等研究^[27]证实, 过表达miR-155可以使MMP-3的表达下调。目前虽然鲜有文献证实miR-155与AS斑块稳定性之间的关系, 但随着研究的深入, 我们对miR-155在AS斑块稳定性中起到的作用也会有新的认识。

5 miR-155 与白细胞亚群分化

在高胆固醇血症的ApoE^{-/-}小鼠中, 外周血中的单核细胞数目明显升高^[28]。单核细胞数目的骤增似乎是由miR-155诱导的, 已有研究^[29]证实, 髓系细胞和淋巴细胞分化过程中重要的转录因子受miRNA调控。在miR-155缺失的突变体中也发现了淋巴细胞异常, 一是两类辅助性T细胞Th1和Th2之间的平衡出现了变化, 平衡向Th2方倾斜。这是由于缺失miR-155无法对c-MAF产生抑制作用而引起的。二是在淋巴结生发中心的B细胞减少, 该中心是B细胞分裂分化为浆细胞并开始产生免疫球蛋白的地方。近年来发现的一些新的T细胞亚群, 如调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)和Th17等, 其分化也受miR-155调节。Tregs可以有效地抑制AS的发展, 相反, Tregs的减少则促进了AS的发展^[30]。Yao等研究^[31]发现, miR-155通过靶向作用于细胞信号传导抑制因子1促进了Tregs的分化与存活。ETS-1作为miR-155的靶基因, 参与了Th17的分化。这些发现体现了miR-155对白细胞亚群分化尤其是淋巴细胞分化的重要性, 同时也证明了miR-155对维护机体免疫稳态必不可少。

6 miR-155 与血小板

血小板是从骨髓巨核细胞释放入血的直径

1~4 μm的无细胞核的胞质碎片, 参与维持止血平衡和保护血管完整性。大量研究表明, ECs损伤、粥样斑块形成、斑块破裂等过程均有血小板的活化和聚集。血小板是重要的炎症介质, 活化的血小板、白细胞和ECs之间相互作用, 导致泡沫细胞形成和发育, 促进AS的发展。

Tian等研究^[32]发现, 当CD34⁺造血干细胞向巨核细胞谱系分化过程中, miR-155表达水平显著降低。Romania等和O'Connell等^[33-34]体内实验得出相似的结论, 即miR-155抑制造血干细胞分化为巨核细胞。另有研究^[35]发现, 原发性免疫性血小板减少症(idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP)患者的miR-155明显增加, miR-155水平与血小板计数呈负相关; ITP患者接受治疗后, miR-155水平下降。这些研究似乎间接证明miR-155对血小板生成有抑制作用, 但到目前为止, miR-155在血小板数量上的直接作用尚未有研究证明, 仍需要进一步证实。

7 小结与展望

从基因水平诊断、治疗AS是当今生物医学研究的热点。miR-155作为一个典型的多功能miRNA, 是调控AS炎症信号通路的新分子。大量研究表明, miR-155不仅对ECs、VSMCs、巨噬细胞、DCs和淋巴细胞中炎症基因的表达起到了关键的调控作用, 同时也是一个潜在的诊断和治疗AS的生物学标记。Fichtlscherer等研究^[36]发现, 冠状动脉疾病患者的miR-155循环水平明显下降; Zhu等^[37]发明了一项专利, 提供一种miR-155在制备抗AS炎症药物中的应用, 并通过实验证明, 在体细胞水平和体内AS模型小鼠水平, miR-155均能对AS炎症有明显的抑制作用。这些研究都为miR-155作为诊断和治疗AS的分子标记物提供了可能。然而不同研究组在探讨miR-155在AS中扮演的角色时, 也得出了不一致的结论, 甚至是相反的结果。这一方面体现了AS中miR-155所介导的调控的复杂性, 另一方面反映了miR-155改善AS病情的不确定性, 在一定程度上限制了miR-155在AS诊疗中的应用价值。此外还应注意的是, 目前对AS中miR-155所介导调控的研究主要基于对其靶基因的调节, 而并没有把AS中炎症信号级联通路作为一个整体去考虑。相信随着研究的深入, miR-155在AS中起到的作用将进一步被揭示。

参考文献

1. Wei Y, Nazari-Jahantigh M, Neth P, et al. MicroRNA-126, -145, and -155: a therapeutic triad in atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(3): 449-454.
2. Quintavalle M, Condorelli G, Elia L. Arterial remodeling and atherosclerosis: miRNAs involvement[J]. *Vascul Pharmacol*, 2011, 55(4): 106-110.
3. Leeper NJ, Raiesdana A, Kojima Y, et al. MicroRNA-26a is a novel regulator of vascular smooth muscle cell function[J]. *J Cell Physiol*, 2011, 226(4): 1035-1043.
4. Montgomery RL, van Rooij E. MicroRNA regulation as a therapeutic strategy for cardiovascular disease[J]. *Curr Drug Targets*, 2010, 11(8): 936-942.
5. Teng G, Papavasiliou FN. Shhh! Silencing by microRNA-155[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2009, 364(1517): 631-637.
6. Faraoni I, Antonetti FR, Cardone J, et al. miR-155 gene: a typical multifunctional microRNA[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1792(6): 497-505.
7. Biasiolo M, Sales G, Lionetti M, et al. Impact of host genes and strand selection on miRNA and miRNA* expression[J]. *PLoS One*, 2011, 6(8): e23854.
8. Qin B, Yang H, Xiao B. Role of microRNAs in endothelial inflammation and senescence[J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(4): 4509-4518.
9. Zhu N, Zhang D, Chen S, et al. Endothelial enriched microRNAs regulate angiotensin II-induced endothelial inflammation and migration[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 215(2): 286-293.
10. Chen B, Liu Z, Wang S, et al. The Role of miR-155 in Pathogenesis of Ulcerative Colitis in Mice by Down-regulating Ets-1[J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol (in chinese)*, 2015, 26(3): 307-310.
11. Zhang X, Hong Q, Hou K, et al. High concentration uric acid regulates endothelial function via miR-155[J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2013, 33(8): 1141-1145.
12. Sun HX, Zeng DY, Li RT, 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.
13. Huang RS, Hu GQ, Lin B, et al. MicroRNA-155 silencing enhances inflammatory response and lipid uptake in oxidized low-density lipoprotein-stimulated human THP-1 macrophages[J]. *J Investig Med*, 2010, 58(8): 961-967.
14. Nazari-Jahantigh M, Wei Y, Noels H, et al. MicroRNA-155 promotes atherosclerosis by repressing Bcl6 in macrophages[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(11): 4190-4202.
15. Chen T, Yan H, Li Z, et al. MicroRNA-155 regulates lipid uptake, adhesion/chemokine marker secretion and SCG2 expression in oxLDL-stimulated dendritic cells/macrophages[J]. *Int J Cardiol*, 2011, 147(3): 446-447.
16. Meng J, Gong M, Björkbacka H, et al. Genome-wide expression profiling and mutagenesis studies reveal that lipopolysaccharide responsiveness appears to be absolutely dependent on TLR4 and MD-2 expression and is dependent upon intermolecular ionic interactions[J]. *J Immunol*, 2011, 187(7): 3683-3693.
17. Tang B, Xiao B, Liu Z, et al. Identification of MyD88 as a novel target of miR-155, involved in negative regulation of Helicobacter pylori-induced inflammation[J]. *FEBS Lett*, 2010, 584(8): 1481-1486.
18. Wei Y, Zhu M, Corbalán-Campos J, et al. Regulation of Csf1r and Bcl6 in macrophages mediates the stage-specific effects of microRNA-155 on atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(4): 796-803.
19. Subedi A, Park PH. Autocrine and paracrine modulation of microRNA-155 expression by globular adiponectin in RAW 264.7 macrophages: involvement of MAPK/NF- κ B pathway[J]. *Cytokine*, 2013, 64(3): 638-641.
20. Koltsova EK, Ley K. How dendritic cells shape atherosclerosis[J]. *Trends Immunol*, 2011, 32(11): 540-547.
21. Weber C, Meiler S, Döring Y, et al. CCL17-expressing dendritic cells drive atherosclerosis by restraining regulatory T cell homeostasis in mice[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(7): 2898-2910.
22. Keteluth DF, Hansson GK. Cellular immunity, low-density lipoprotein and atherosclerosis: break of tolerance in the artery wall[J]. *Thromb Haemost*, 2011, 106(5): 779-786.
23. Zhu J, Chen T, Yang L, et al. Regulation of microRNA-155 in atherosclerotic inflammatory responses by targeting MAP3K10[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e46551.
24. Zhang J, Zhao F, Yu X, et al. MicroRNA-155 modulates the proliferation of vascular smooth muscle cells by targeting endothelial nitric oxide synthase[J]. *Int J Mol Med*, 2015, 35(6): 1708-1714.
25. Yang Z, Zheng B, Zhang Y, et al. miR-155-dependent regulation of mammalian sterile 20-like kinase 2 (MST2) coordinates inflammation, oxidative stress and proliferation in vascular smooth muscle cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(7): 1477-1489.
26. Chen X, Dou Z, Guo Y. The relationship between matrix metalloproteinases and atherosclerotic lesions[J]. *Adv Cardiovasc Dis*, 2012, 33(3): 314-317.
27. Long L, Yu P, Liu Y, et al. Upregulated microRNA-155 expression in peripheral blood mononuclear cells and fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis[J]. *Clin Dev Immunol*, 2013, 2013: 296139.
28. Wang M, Subramanian M, Abramowicz S, et al. Interleukin-3/granulocyte macrophage colony-stimulating factor receptor promotes stem cell expansion, monocytosis, and atheroma macrophage burden in mice with hematopoietic ApoE deficiency[J]. *Arterioscler Thromb*

- Vasc Biol, 2014, 34(5): 976-984.
29. Weber C, Schober A, Zernecke A. MicroRNAs in arterial remodelling, inflammation and atherosclerosis[J]. *Curr Drug Targets*, 2010, 11(8): 950-956.
 30. Foks AC, Frodermann V, ter Borg M, et al. Differential effects of regulatory T cells on the initiation and regression of atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 218(1): 53-60.
 31. Yao R, Ma YL, Liang W, et al. MicroRNA-155 modulates Treg and Th17 cells differentiation and Th17 cell function by targeting SOCS1[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e46082.
 32. Tian FJ, An LN, Wang GK, et al. Elevated microRNA-155 promotes foam cell formation by targeting HBP1 in atherogenesis[J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 103(1): 100-110.
 33. Romania P, Lulli V, Pelosi E, et al. MicroRNA 155 modulates megakaryopoiesis at progenitor and precursor level by targeting Ets-1 and Meis1 transcription factors[J]. *Br J Haematol*, 2008, 143(4): 570-580.
 34. O'Connell RM, Rao DS, Chaudhuri AA, et al. Sustained expression of microRNA-155 in hematopoietic stem cells causes a myeloproliferative disorder[J]. *J Exp Med*, 2008, 205(3): 585-594.
 35. Qian BH, Ye X, Zhang L, et al. Increased miR-155 expression in peripheral blood mononuclear cells of primary immune thrombocytopenia patients was correlated with serum cytokine profiles[J]. *Acta Haematol*, 2015, 133(3): 257-263.
 36. Fichtlscherer S, De Rosa S, Fox H, et al. Circulating microRNAs in patients with coronary artery disease[J]. *Circ Res*, 2010, 107(5): 677-684.
 37. 朱建华, 陈婷, 严 卉, 等. 微小分子RNA-155的抗动脉粥样硬化药物用途[P]. 中国专利: CN201110118513.9.
ZHU Jianhua, CHEN Ting, YAN Hui, et al. miR-155 as a antiatherosclerotic drug in clinic use[P]. Chinese Patent: CN201110118513.9.

本文引用: 王兴波, 曹运长. miR-155在动脉粥样硬化中的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2015, 35(12): 2185-2190. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.12.033

Cite this article as: WANG Xingbo, CAO Yunchang. Research progress in the roles of miR-155 in atherosclerosis[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2015, 35(12): 2185-2190. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.12.033