

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190143

非编码 RNA 在腹主动脉瘤中的研究进展

方 超, 丁 勇, 符伟国, 蒋俊豪*

复旦大学附属中山医院血管外科, 复旦大学血管外科研究所, 上海 200032

[摘要] 随着研究的不断深入, 非编码 RNA(non-coding RNA, ncRNA) 的功能越来越多地被发现。ncRNA 可通过调控表观遗传、转录及转录后翻译等在正常生理过程中发挥作用, 与肿瘤和心血管病等疾病的发生发展关系密切。近年来文献报道, ncRNA(microRNA 与 lncRNA) 与腹主动脉瘤的发展密切相关。其通过调控内皮细胞功能紊乱、平滑肌细胞凋亡、细胞外基质降解以及炎症等过程参与腹主动脉瘤的发生发展过程。本文旨在总结 ncRNA 在腹主动脉瘤发生发展中作用的研究进展。

[关键词] 非编码 RNA; 腹主动脉瘤; 调控机制

[中图分类号] R 654.3 **[文献标志码]** A

Progress in the study of non-coding RNA in abdominal aortic aneurysm

FANG Chao, DING Yong, FU Wei-guo, JIANG Jun-hao*

Department of Vascular Surgery, Institute of Vascular Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] With the deepening of research, more and more functions of non-coding RNA (ncRNA) have been revealed. The ncRNA can play an important role in normal physiological processes by regulating epigenetics, transcription, and post-transcriptional translation. ncRNA is also closely related to the development of diseases such as tumors and cardiovascular diseases. In recent years, some researches have revealed that ncRNA (microRNA and lncRNA) is closely related to the development of abdominal aortic aneurysm. ncRNA may participate in the development of abdominal aortic aneurysm by regulating endothelial cell dysfunction, smooth muscle cell apoptosis, extracellular matrix degradation, and inflammation. This article aims to summarize the research progress of ncRNA in the development of abdominal aortic aneurysm.

[Key Words] non-coding RNA; abdominal aortic aneurysm; regulation mechanism

腹主动脉瘤(abdominal aortic aneurysm, AAA)是指腹主动脉的局限性瘤样扩张, 其管腔直径超过正常直径的 1.5 倍^[1]。AAA 在男性人群中的发病率为 6%、女性人群中为 1.6%^[2], 并且随着年龄的增加其发病率逐渐上升。随着腹主动脉管腔的持续扩张, 瘤腔内压力不断升高, 当压力超过动脉瘤管壁最大承受能力时, AAA 则发生破裂引起大出血, 患者死亡率高达 80%^[3]。据报道, 每年约 13 000 人因 AAA 死亡, AAA 已成为 65 岁以上老年人的重要死因^[4]。目前手术治疗(腔内手术和开放手术)仍是 AAA 的唯一有效治疗手段, 而临床上尚无能有效抑制 AAA 发生和发展的药物^[5]。对 AAA 发病机制进行深入研究, 有利于发现潜在的药物干预靶点。

AAA 的形成是一个复杂的过程, 涉及多种类

型的血管细胞, 如内皮细胞、血管平滑肌细胞和炎症细胞等。腹主动脉管壁可分为 3 层: 内膜、中膜和外膜。内膜由单层内皮细胞构成; 中膜由平滑肌细胞和细胞外基质构成; 外膜由成纤维细胞和胶原纤维构成。腹主动脉中膜弹力层降解会导致动脉管壁承受应力改变, 引发血流动力学改变以及附壁血栓形成等病理生理变化。AAA 的主要发病机制包括内皮细胞功能紊乱、细胞外基质降解、炎症以及平滑肌细胞凋亡等^[3]。

随着研究的不断深入, 多种 ncRNA 及其功能逐渐被发现。人类基因组中, 仅 1.5% 的基因序列编码蛋白质, 而 90% 以上基因序列的转录产物为非编码 RNA 分子(non-coding RNA, ncRNA)。研究^[6-7]表明, ncRNA 不仅在细胞功能及个体发育中起重要作用, 也在肿瘤和心血管疾病的发生发展中

[收稿日期] 2019-01-30

[接受日期] 2019-03-12

[作者简介] 方 超, 硕士生。E-mail: medicist@hotmail.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-64041990, E-mail: jiang.junhao@zs-hospital.sh.cn

发挥重要功能。近年来,ncRNA 尤其是 microRNA (miRNA)在 AAA 发病过程中的作用也被越来越多的研究所阐述^[8]。ncRNA 是指不编码蛋白质的 RNA,主要通过调控表观遗传、转录及转录后过程影响基因的表达。根据其生物学功能,可大致分为:(1)基因表达调控相关,如 miRNA、piwiRNA (piRNA)和长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA);(2)RNA 沉默相关,如核小 RNA (small nuclear RNA, snRNA)和核仁小 RNA (small nucleolar RNA, snoRNA);(3)蛋白质合成相关,如 rRNA 和 tRNA^[9]。本文主要论述 miRNA 和 lncRNA 在 AAA 中的研究进展。

1 miRNA 与 AAA

miRNA 是一类包含约 22 个核苷酸的小 RNA 分子,主要作用是诱导 RNA 沉默以及参与基因的转录后调控^[10]。miRNA 主要通过 mRNA 互补配对,诱导 mRNA 链断裂、缩短多聚 A 尾,进而降低其稳定性以及抑制其翻译^[11]。miRNA 是基因转录后调控的关键分子,参与细胞的增殖、分化及多种疾病的发生发展过程^[12-13]。近年来的文献报道,多种 miRNA 分子参与调控 AAA 的发生发展。

1.1 miRNA 与内皮细胞功能紊乱 研究^[14]发现,miR-712/205 在小鼠 AAA 模型的内皮细胞和中膜层表达均升高,证实 miR-712/205 可通过抑制基质金属蛋白酶抑制因子 3 (tissue inhibitor of metalloproteinase 3, TIMP3)和 RECK 基因表达从而减弱其对基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)的抑制作用,而 MMP 表达升高可导致细胞外基质降解和 AAA 形成。miR-29c-3p 也与 AAA 发生有关,相比于正常对照组,AAA 患者血清中 miR-29c-3p 表达升高;在人血管内皮细胞中,miR-29c 可能通过抑制弹性蛋白基因 (elastin, ELN)、Ⅳ型胶原蛋白 $\alpha 1$ 基因 (collagen type IV alpha 1, COL4 $\alpha 1$)、人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因 (gene of phosphate and tension homology deleted on chromosome ten, PTEN)和血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA)等与细胞外基质合成相关基因的表达而发挥其作用^[15]。

1.2 miRNA 与平滑肌细胞增殖和凋亡 血管平滑肌细胞是血管中膜层最主要的细胞,其正常增殖和分化是维持血管结构和功能稳定的基础。血管

平滑肌细胞通常分为 2 型:收缩型(分化型)和分泌型(去分化型)。分化成熟的平滑肌细胞以收缩功能为主,其增殖、迁移与分泌细胞外基质的能力弱;分泌型的平滑肌细胞与之相反。研究^[16]表明,平滑肌细胞 2 种类型的转换失衡及凋亡与 AAA 的发生发展相关。

miR-26a 是调控血管平滑肌细胞表型的重要因子。下调 miR-26a 可通过调控卵泡壁颗粒细胞蛋白 1 (drosophila mothers against decapentaplegic protein-1, SMAD1)和 SMAD4 导致平滑肌细胞增殖和迁移能力下降,以及 H₂O₂ 诱导的平滑肌细胞凋亡增加^[17]。另一项研究^[18]进一步证实,AAA 患者外周血中 miR-26a 的表达显著下降,其可能通过激活 PTEN/Akt/mTOR 通路,进而减少 H₂O₂ 诱导的平滑肌细胞凋亡。miR-221/222 可通过下调 p27、p57 和 c-Kit 蛋白的表达发挥促进平滑肌细胞增殖和迁移及抑制其凋亡的作用^[19]。miR-21 在平滑肌细胞中高表达,起到维持平滑肌细胞稳态的作用。miR-21 参与调控细胞命运决定基因 PTEN、程序性细胞死亡基因 PDCD4 和 B 细胞淋巴瘤基因 BCL2 等的表达^[20-22]。研究^[22]发现,球囊损伤后血管壁内 miR-21 的表达升高,而敲除 miR-21 能抑制血管内膜增生,而平滑肌细胞的迁移、增殖及类型转换是血管内膜增生的主要机制,提示 miR-21 能够调控平滑肌细胞的增殖、迁移及类型转换。Maegdefessel 等^[23]也在猪胰蛋白酶灌注和血管紧张素 II 诱导的小鼠 AAA 模型中发现,miR-21 可通过促进平滑肌细胞增殖以及降低 PTEN 的表达而抑制小鼠 AAA 的形成。miR-504 在 AAA 患者的主动脉细胞中表达下降,其可能通过抑制 p53 依赖的血管平滑肌细胞凋亡途径发挥保护作用,而过表达 miR-504 能够促进平滑肌细胞增殖^[24]。

1.3 miRNA 与细胞外基质降解 主动脉管壁中膜除了平滑肌细胞外,还包含弹性蛋白和胶原纤维的细胞外基质。细胞外基质完整是维持血管壁正常结构和功能的基础。而 AAA 的病理特点之一即为细胞外基础降解。

在血管紧张素 II 灌注 ApoE^{-/-}小鼠的 AAA 模型中发现,miR-195 的表达显著升高;小鼠主动脉平滑肌细胞的蛋白质组学发现,其作用靶点主要为细胞外基质蛋白,如胶原蛋白、蛋白多糖和弹性蛋白等;体内实验证实,抑制 miR-195 后虽然未明显抑制小鼠 AAA 的形成,但血管壁弹性蛋白和胶原蛋

白等细胞外基质蛋白表达增加^[25]。与之相反, Ma等^[26]发现, miR-195 能通过 TNF- α /NF- κ B 和 VEGF/PI3K/Akt 通路抑制 AAA 的形成。Liang 等的研究^[27]表明, miR-195 通过 Smad3 发挥促进 AAA 中膜重构的作用, 进一步证实了 miR-195 对细胞外基质的调控作用。miR-29b 也在维持细胞外基质稳定和 AAA 发展过程中起重要作用。miR-29 家族(miR-29a、miR-29b、miR-29c)可作用于 I 型和 III 型胶原蛋白、弹性蛋白和原纤维蛋白-1 等细胞外基质蛋白^[28]; 进一步研究证实, 在 miR-29 家族中, 仅 miR-29b 在 AAA 形成过程中持续低表达, 而抑制 miR-29b 能增加编码胶原蛋白和弹性蛋白基因的表达, 进而抑制 AAA 的形成, 过表达 miR-29b 则会加速 AAA 的形成并增加其破裂率^[28]。

1.4 miRNA 与炎症 miR-155 与 AAA 发生相关, 其在 AAA 患者血清及 AAA 标本中表达升高, 可通过下调 CTLA4 和 Smad2 基因的表达来促进 T 细胞的发育, 进而增强慢性炎症反应^[29]。而且, 抑制 miR-155 能够减少小鼠主动脉瘤修复术后缺血引起的截瘫的发生^[30]。miR-181b 则能通过下调 TIMP-3 的表达来增强巨噬细胞的侵袭和增殖能力, 从而促进 AAA 的形成^[31]。与之相反, miR-103a 可通过下调 ADAM10 基因表达抑制主动脉管壁的炎症, 进而抑制 AAA 的形成和发展^[32]。miR-24 在人 AAA 标本中表达降低, 且其表达水平与患者 AAA 最大径负相关; 进一步研究发现, miR-24 通过抑制 Ch13l1 的表达而降低主动脉管壁的炎症, 并且高表达 miR-24 能抑制小鼠 AAA 形成^[33]。人间充质细胞来源的细胞外囊泡通过 miR-147 发挥其抑制主动脉瘤形成和巨噬细胞活化的作用^[34]。此外, miR-126 模拟物构成的治疗性微泡在体外和体内均能减少炎症因子 VCAM-1 的表达, 也能抑制血管紧张素 II 诱导的小鼠 AAA 的形成^[35]。miR-33 也与 AAA 发生发展有关。体外实验^[36]表明, miR-33 可通过使 c-Jun N-末端激酶失活降低巨噬细胞的 MMP-9 表达, 也可通过抑制 p38 丝裂原活化蛋白激酶降低血管平滑肌细胞内炎症因子 MCP-1 的表达, 而敲除 miR-33 能抑制血管紧张素 II 和 Cacl2 诱导的小鼠 AAA 形成。

2 lncRNA 与 AAA

lncRNA 是一类不编码蛋白质且长度 > 200 nt 的 RNA。lncRNA 参与蛋白质折叠、细胞核结构的

修剪以及酶活性的调节等生理过程。尽管已经发现 lncRNA 的表达异常与多种人类疾病有关, 但大多数 lncRNA 的功能和作用机制尚不清楚^[37-38]。在心血管发育和心血管疾病领域, 仅少数 lncRNA 分子的功能被阐明。lncRNA 常作为一种潜在的生物标志物, 用于协助诊断心血管疾病。另外, lncRNA 也能通过影响细胞的功能而影响疾病的进展。

AAA 与动脉粥样硬化具有相似的危险因素, 如吸烟、高血压等, 而两者的病理改变也部分相同, 如均涉及动脉管壁的炎症反应以及平滑肌细胞的增殖和凋亡等。linc-p21 通过调控 p53 的活性而抑制血管平滑肌细胞的增殖并诱导其凋亡, 进而影响动脉粥样硬化的进展^[39]。H19 作为一种 lncRNA 分子, 也在心血管系统中发挥广泛作用: H19 可通过调控 miR-19b 对 Sox6 表达的抑制作用而影响细胞的增殖和凋亡; 抑制 H19 能够抑制人脐静脉内皮细胞的生长及毛细血管的形成; H19 来源的 miR-675 可通过调控平滑肌细胞内的 PTEN 基因表达而加重血管的再狭窄^[40-42]。

lncRNA 分子 ANRIL 能通过调控染色体 9p21 上 CDKN2A/B 基因的表达而影响细胞的生长^[43], 而 CDKN2B 缺失又能通过促进 p53 依赖的平滑肌细胞凋亡促进动脉瘤的形成^[44], 因此 ANRIL 可能影响 AAA 的发生和发展。但这一结论仍需要进一步的研究来证实。

lncRNA 的作用机制之一是作为竞争性内源 RNA 分子干预靶 miRNA 的表达, 进而调节 miRNA 作用靶基因的表达。lncRNA 分子 RNCR3 也与动脉粥样硬化有关。人和小鼠动脉粥样硬化斑块中 RNCR3 的表达均明显升高, 而 RNCR3 通过与靶 miRNA 竞争性结合, 与 KLF2、miR185-5p 形成一个反馈环路, 进而调控细胞功能^[45]。

3 小结与展望

多种 ncRNA 分子通过各种环节参与调节 AAA 的发生发展过程。目前关于 miRNA 参与调控 AAA 发生发展的研究已经较多, 但由于 miRNA 分子的多样性和 AAA 发生机制的复杂性, miRNA 调控 AAA 发病的研究仍有很大空间。此外, 附壁血栓、血管新生以及免疫炎症等也可能与 AAA 的发病有关, 而目前相关研究较少, 因此, miRNA 在这些方面的作用和机制有望行进一步探索。lncRNA 作为新兴的研究热点之一, 目前关于

lncRNA 与 AAA 的研究仍然较少,而其调控 AAA 的过程可能更复杂,因此需要更多的研究探索其在 AAA 发生发展中的作用。

miRNA 与 lncRNA 广泛参与 AAA 的发生和发展,因此有望根据其具体作用机制发现潜在的新的药物干预靶点,进而达到通过药物控制 AAA 发生发展的作用。此外,随着检测技术的进步,miRNA 和 lncRNA 也可能作为检测指标,用于协助 AAA 的诊断。

参考文献

- [1] ROOKE T W, HIRSCH A T, MISRA S, et al. 2011 ACCF/AHA For the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58(19):2020-2045.
- [2] LI X, ZHAO G, ZHANG J, et al. Prevalence and trends of the abdominal aortic aneurysms epidemic in general population-a meta-analysis [J]. PloS One, 2013, 8(12):e81260.
- [3] GOLLEDGE J, NORMAN P E. Current status of medical management for abdominal aortic aneurysm [J]. Atherosclerosis, 2011, 217(1):57-63.
- [4] VANDY F, UPCHURCH G R JR. Endovascular aneurysm repair: current status. [J]. Circ Cardiovasc Interv, 2012, 5(6):871-882.
- [5] Golledge J. Abdominal aortic aneurysm: update on pathogenesis and medical treatments[J]. Nat Rev Cardiol, 2019, 16(4):225-242.
- [6] VIDIGAL J A, VENTURA A. The biological functions of miRNAs: lessons from in vivo studies[J]. Trends in cell biol, 2015, 25(3):137-147.
- [7] ENGREITZ J M, OLLIKAINEN N, GUTTMAN M. Long non-coding RNAs: spatial amplifiers that control nuclear structure and gene expression[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2016, 17(12):756-770.
- [8] LI Y, MAEGDEFESSEL L. Non-coding RNA contribution to thoracic and abdominal aortic aneurysm disease development and progression [J]. Front Physiol, 2017, 8:429.
- [9] FU X D. Non-coding RNA: a new frontier in regulatory biology[J]. Natl Sci Rev, 2014, 1(2):190-204.
- [10] BARTEL D P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. Cell, 2004, 116(2):281-297.
- [11] BARTEL D P. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions[J]. Cell, 2009, 136(2):215-233.
- [12] EBERT M S, SHARP P A. Roles for microRNAs in conferring robustness to biological processes[J]. Cell, 2012, 149(3):515-524.
- [13] MENDELL J T, OLSON E N. MicroRNAs in stress signaling and human disease [J]. Cell, 2012, 148(6):1172-1187.
- [14] KIM C W, KUMAR S, SON D J, et al. Prevention of abdominal aortic aneurysm by anti-microRNA-712 or anti-microRNA-205 in angiotensin II-infused mice [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34(7):1412-1421.
- [15] LICHOLAI S, SZCZEKLICK W, SANAK M. miR-29c-3p is an effective biomarker of abdominal aortic aneurysm in patients undergoing elective surgery[J]. Microna, 2016, 5(2):124-131.
- [16] AILAWADI G, MOEHLE C W, PEI H, et al. Smooth muscle phenotypic modulation is an early event in aortic aneurysms[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2009, 138(6):1392-1399.
- [17] LEEPER N J, 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.
- [18] PENG J, HE X, ZHANG L, et al. MicroRNA26a protects vascular smooth muscle cells against H₂O₂ induced injury through activation of the PTEN/AKT/mTOR pathway[J]. Int J Mol Med, 2018, 42(3):1367-1378.
- [19] LIU X, CHENG Y, YANG J, et al. Cell-specific effects of miR-221/222 in vessels: molecular mechanism and therapeutic application[J]. J Mol Cell Cardiol, 2012, 52(1):245-255.
- [20] HORITA H N, SIMPSON P A, OSTRICKER A, et al. Serum response factor regulates expression of phosphatase and tensin homolog through a microRNA network in vascular smooth muscle cells[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011, 31(12):2909-2919.
- [21] LIU X, CHENG Y, YANG J, et al. An essential role of PDCD4 in vascular smooth muscle cell apoptosis and proliferation: implications for vascular disease [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2010, 298(6):C1481- C1488.
- [22] JI R, CHENG Y, YUE J, et al. MicroRNA expression signature and antisense-mediated depletion reveal an essential role of MicroRNA in vascular neointimal lesion formation[J]. Circ Res, 2007, 100(11):1579-1588.
- [23] MAEGDEFESSEL L, AZUMA J, TOH R, et al. MicroRNA-21 blocks abdominal aortic aneurysm development and nicotine-augmented expansion[J]. Sci Transl Med, 2012, 4(122):122ra22.
- [24] CAO X, CAI Z, LIU J, et al. miRNA504 inhibits p53dependent vascular smooth muscle cell apoptosis and may prevent aneurysm formation[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(3):2570-2578.
- [25] ZAMPETAKI A, ATTIA R, MAYR U, et al. Role of miR-195 in aortic aneurysmal disease [J]. Circ Res, 2014, 115(10):857-866.

- [26] MA X, YAO H, YANG Y, et al. miR-195 suppresses abdominal aortic aneurysm through the TNF-alpha/NF-kappaB and VEGF/PI3K/Akt pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2018,41(4):2350-2358.
- [27] LIANG B, CHE J, ZHAO H, et al. MiR-195 promotes abdominal aortic aneurysm media remodeling by targeting Smad3[J]. *Cardiovasc Ther*,2017,35(6).
- [28] VAN ROOIJ E, SUTHERLAND L B, LIU N, et al. A signature pattern of stress-responsive microRNAs that can evoke cardiac hypertrophy and heart failure[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2006,103(48):18255-18260.
- [29] BIROS E, MORAN C S, WANG Y, et al. microRNA profiling in patients with abdominal aortic aneurysms: the significance of miR-155[J]. *Clin Sci (Lond)*,2014,126(11): 795-803.
- [30] AWAD H, BRATASZ A, NUOVO G, et al. MiR-155 deletion reduces ischemia-induced paralysis in an aortic aneurysm repair mouse model: Utility of immunohistochemistry and histopathology in understanding etiology of spinal cord paralysis[J]. *Ann Diagn Pathol*,2018, 36:12-20.
- [31] DI GREGOLI K, MOHAMAD ANUAR N N, BIANCO R, et al. MicroRNA-181b Controls Atherosclerosis and Aneurysms Through Regulation of TIMP-3 and Elastin[J]. *Circ Res*,2017,120(1):49-65.
- [32] JIAO T, YAO Y, ZHANG B, et al. Role of MicroRNA-103a Targeting ADAM10 in Abdominal Aortic Aneurysm [J]. *Biomed Res Int*,2017,2017:9645874.
- [33] MAEGDEFESSEL L, SPIN J M, RAAZ U, et al. miR-24 limits aortic vascular inflammation and murine abdominal aneurysm development[J]. *Nat commun*,2014,5:5214.
- [34] SPINOSA M, LU G, SU G, et al. Human mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles attenuate aortic aneurysm formation and macrophage activation via microRNA-147[J]. *FASEB J*, 2018, fj201701138RR.
- [35] WANG X, SEARLE A K, HOHMANN J D, et al. Dual-targeted theranostic delivery of mirs arrests abdominal aortic aneurysm development [J]. *Mol Ther*, 2018, 26 (4); 1056-1065.
- [36] NAKAO T, HORIE T, BABA O, et al. Genetic Ablation of MicroRNA-33 attenuates inflammation and abdominal aortic aneurysm formation via several anti-inflammatory pathways [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37 (11); 2161-2170.
- [37] BATISTA P J, CHANG H Y. Long noncoding RNAs: cellular address codes in development and disease[J]. *Cell*, 2013,152(6):1298-1307.
- [38] CECH T R, STEITZ J A. The noncoding RNA revolution-trashing old rules to forge new ones[J]. *Cell*,2014,157(1): 77-94.
- [39] WU G, CAI J, HAN Y, et al. LincRNA-p21 regulates neointima formation, vascular smooth muscle cell proliferation, apoptosis, and atherosclerosis by enhancing p53 activity[J]. *Circulation*,2014,130(17):1452-1465.
- [40] HAN Y, XU H, CHENG J, et al. Downregulation of long non-coding RNA H19 promotes P19CL6 cells proliferation and inhibits apoptosis during late-stage cardiac differentiation via miR-19b-modulated Sox6[J]. *Cell Biosci*,2016,6:58.
- [41] LIU L, AN X, LI Z, et al. The H19 long noncoding RNA is a novel negative regulator of cardiomyocyte hypertrophy[J]. *Cardiovasc Res*,2016,111(1):56-65.
- [42] LÜ J, WANG L, ZHANG J, et al. Long noncoding RNA H19-derived miR-675 aggravates restenosis by targeting PTEN[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 497 (4): 1154-1161.
- [43] BROADBENT H M, PEDEN J F, LORKOWSKI S, et al. Susceptibility to coronary artery disease and diabetes is encoded by distinct, tightly linked SNPs in the ANRIL locus on chromosome 9p [J]. *Hum Mol Genet*, 2008, 17 (6): 806-814.
- [44] LEEPER N J, RAIESDANA A, KOJIMA Y, et al. Loss of CDKN2B promotes p53-dependent smooth muscle cell apoptosis and aneurysm formation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*,2013,33(1):e1-e10.
- [45] TAY Y, RINN J, PANDOLFI P P. The multilayered complexity of ceRNA crosstalk and competition[J]. *Nature*, 2014,505(7483):344-352.

[本文编辑] 姬静芳