

miR-34a 在心血管疾病中的作用及机制研究进展

李晓伟^{1,2}, 奉淑君^{1,3}, 周凤华⁴, 靳文², 赵一俏²

(1. 南华大学, 湖南省衡阳市 421001; 2. 南华大学教学医院广东省第二人民医院心血管内科, 广东省广州市 510317; 3. 南华大学附属郴州医院心血管内科, 湖南省郴州市 423000; 4. 南方医科大学中医药学院, 广东省广州市 510515)

[关键词] miR-34a; 心血管疾病; 冠状动脉粥样硬化性心脏病

[摘要] 微小 RNA(miR)是心血管疾病发生发展的重要调控因子。其中,miR-34a 因广泛参与心血管疾病的病理生理过程成为目前研究热点。在冠状动脉粥样硬化性心脏病等心血管疾病中均存在 miR-34a 的异常表达。本文就 miR-34a 对心血管疾病的作用及其机制研究进展进行综述,为寻求心血管疾病标志物及治疗靶点提供新思路。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

Advances in miR-34a: its roles and mechanisms in cardiovascular disease

LI Xiaowei^{1,2}, FENG Shujun^{1,3}, ZHOU Fenghua⁴, JIN Wen², ZHAO Yiqiao²

(1. University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 2. Department of Cardiology, Guangdong Second Provincial General Hospital, University of South China, Guangzhou, Guangdong 510317, China; 3. Department of Cardiology, the First People's Hospital of Chenzhou, University of South China, Chenzhou, Hunan 423000, China; 4. School of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China)

[KEY WORDS] miR-34a; cardiovascular disease; atherosclerotic cardiovascular disease

[ABSTRACT] MicroRNA (miR) have been considered as the important regulators in both physiological and disease contexts, among which miR-34a has drawn great attention as its multiple functions in cardiovascular disease. It is reported that miR-34a is either upregulated or downregulated in atherosclerotic cardiovascular diseases, etc. This article reviews both the roles and mechanisms of miR-34a in cardiovascular diseases, aiming to provide new ideas for further researches on biomarkers and treatment target of cardiovascular disease.

心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 是全球范围内影响最广泛的疾病之一,其患病率、发病率及死亡率持续增长,治疗费用给社会和家庭带来了沉重的经济负担^[1]。微小 RNA (microRNA, miRNA) 是一类长度在 18 ~ 25 个核苷酸的内源性非编码单链小 RNA 分子,它可在基因转录后水平上,通过靶向识别 mRNA 的 3' 非翻译区 (untranslated regions, UTR) 与靶基因 mRNA 完全或不完全互补结合,促使靶基因 mRNA 降解或抑制其翻译,因此在细胞内具有多种重要的调节作用^[2]。近年来研究发现 miRNA 是 CVD 发生发展的重要调控因子,其中 miR-34 家族重要的成员 miR-34a 因多功能、广泛

参与心血管生理病理过程成为目前研究热点。研究表明,miR-34a 在多种 CVD 中存在异常表达^[3],因此本文就 miR-34a 对 CVD 的作用及其机制研究进展进行综述。

1 miR-34a

miR-34 家族具有进化保守性,脊椎动物基因组由 miR-34a、miR-34b 和 miR-34c 构成。该家族仅由两个不同的基因编码:位于染色体 1p36.22 上的基因的第 2 个外显子转录为 miR-34a,而 miR-34b 和 miR-34c 共享 1 个位于染色体 11q23 的原始转录

[收稿日期] 2018-11-16

[修回日期] 2019-01-24

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金(81202951);广东省自然科学基金(2016A030313853);中国中青年临床研究基金(2017-CCA-VG-016);“互联网+专家团队”驱动的高血压分级诊疗模式示范应用(2018-TG-03)

[作者简介] 李晓伟,硕士研究生,研究方向为动脉粥样硬化,E-mail 为 lixiaoweigz@126.com。通信作者赵一俏,博士,主任医师,研究方向为动脉粥样硬化基础与临床,E-mail 为 2860707103@qq.com。

簇。除包含 p53 结合位点的 miRNA 编码序列和启动子近端区域外,这两个基因并不具有物种保守性,然而这两个基因在小鼠中却具有完全相同的种子序列,表明它们具有共同靶 mRNA。人类的 miR-34a 与 miR-34b 及 miR-34c 共享 3 个相同的短核苷酸序列,miR-34a 和 miR-34c 具有相同的种子序列,可见 miR-34b 的种子序列与后二者并非完全一致,提示 miR-34b 的靶 mRNA 可能不同(图 1)^[4]。此外,动物学研究还发现,miR-34a 在心、肺、脑和肾脏组织中高表达,而 miR-34b 和 miR-34c 主要表达于肺,两者在心脏中也有低水平表达,说明在心脏中表达更具有特异性的是 miR-34a^[4]。

```

hsa-miR-34a: 5'-U[GGCAGUGU]CUUAGCUGGUUGU-3'
hsa-miR-34b: 5'-U[AGGCAGUG]UCAUUAGCUGAUUG-3'
hsa-miR-34c: 5'-A[GGCAGUGU]AGUUAGCUGGUUGC-3'

mmu-miR-34a: 5'-U[GGCAGUGU]CUUAGCUGGUUGU-3'
mmu-miR-34b: 5'-A[GGCAGUGU]AAUUAGCUGAUUGU-3'
mmu-miR-34c: 5'-A[GGCAGUGU]AGUUAGCUGAUUGC-3'

```

图 1. 人和小鼠 miR-34a、miR-34b 和 miR-34c 的序列比较^[4] 方框内为种子序列。

Figure 1. The sequence comparison of miR-34a, miR-34b and miR-34c in human beings and mice^[4] The seed sequences are highlighted in boxes.

2 miR-34a 在 CVD 中的作用

CVD 包括动脉粥样硬化性心脏病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)、心肌缺血及高血压等。许多研究发现 miR-34a 与多种 CVD 联系密切,且随着心功能的下降,miR-34a 表达上调^[4-5]。

2.1 miR-34a 与冠状动脉粥样硬化性心脏病

坦佩雷血管研究(tampere vascular study, TVS)经 miRNA 微阵列分析主动脉、颈动脉和股动脉组织发现,miR-34a 在有粥样斑块的动脉组织中表达显著升高($P < 0.001$)^[6]。体内实验证明,相较于正常饲养组(normal diet, ND),高脂饲养(high fat diet, HFD)的 ApoE^{-/-}小鼠 miR-34a 表达上调、斑块面积更大,但注射 anti-miR-34a 的 HFD 组与 ND 组 miR-34a 水平、斑块大小无明显差异($P > 0.05$)^[7]。以上结果均说明 miR-34a 具有促进斑块形成、致 ASCVD 作用。

2.2 miR-34a 与心肌缺血

心肌缺血是心肌梗死、缺血性心肌病和心力衰

竭等 CVD 的关键致病因素。Fan 等^[8]发现急性心肌梗死患者外周血中 miR-34a 水平是健康个体的 8 倍($P < 0.05$)。动物实验结果验证了上述发现:左前降支结扎术诱导大鼠心肌梗死后,处理组大鼠心肌组织及血液 miR-34a 表达量较假手术组显著升高($P < 0.05$)。一项研究纳入 359 名急性心肌梗死患者随访 6 个月发现,左室重构组 miR-34a 水平显著高于无左室重构组,且 miR-34a 的升高与死亡和心力衰竭风险存在强相关性(OR 4.18, 95% CI 1.36 ~ 12.83, $P = 0.012$),说明 miR-34a 可作为急性心肌梗死后左室重构、死亡及心力衰竭风险的预测指标^[9]。急性心肌梗死后发生的左室重构常提示预后不良,并且心室重构还是心力衰竭的重要环节,心室重构的病理表现通常为心肌肥厚。miR-34a 可能加重心肌肥厚:Bernardo 等^[10]动态观察横向主动脉缩窄术后小鼠发现,沉默 miR-34a 可减轻心肌肥厚、改善心脏功能。心室肥厚持续进展将引起心肌纤维化,导致心脏收缩和舒张功能障碍,最终发生心力衰竭,体内沉默 miR-34a 可使小鼠的心肌纤维化得到改善^[11]。综上,miR-34a 不仅可作为左室重构、心源性死亡和心力衰竭的预测指标,还可通过改善心肌肥厚和心肌纤维化而减少心力衰竭的发生。

2.3 miR-34a 与高血压

高血压是 ASCVD 的独立危险因素,高血压成人的心肌梗死或脑卒中发生率是其健康同龄人的 2 ~ 4 倍。Hijmans 等^[12]以 2 : 1 男女性别比纳入既往无其他 CVD 病史的 15 名高血压患者和 15 名健康成年人发现,两组基线血压值分别为 130 ~ 151/80 ~ 95 mmHg 和 97 ~ 119/58 ~ 79 mmHg(其余基线资料无统计学差异),高血压组循环 miR-34a 水平是对照组的 1.7 倍($P < 0.01$),且与收缩压呈正相关($r = 0.48$; $P < 0.05$),因此,miR-34a 不仅可视作高血压患者的血管风险标志物,还可能通过影响血管风险而成为治疗靶标。

3 miR-34a 在 CVD 发生发展中的作用机制

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是 ASCVD、心肌缺血及高血压等 CVD 的共同病理基础,内皮细胞(endothelial cell, EC)、血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)和心肌细胞是 As 发生发展的主要参与细胞。As 的始动因素为内皮功能障碍,后者由 EC 老化、凋亡及炎症等所致;VSMC 通过血管内干细胞特异性分化、表型转化和血管炎症可

促进和加重 As^[13]。由于心肌细胞无增殖分化能力,As 持续进展将导致其凋亡和老化,最终导致心

力衰竭、心肌梗死等 CVD。miR-34a 对 EC、VSMC 和心肌细胞的调控机制见图 2。

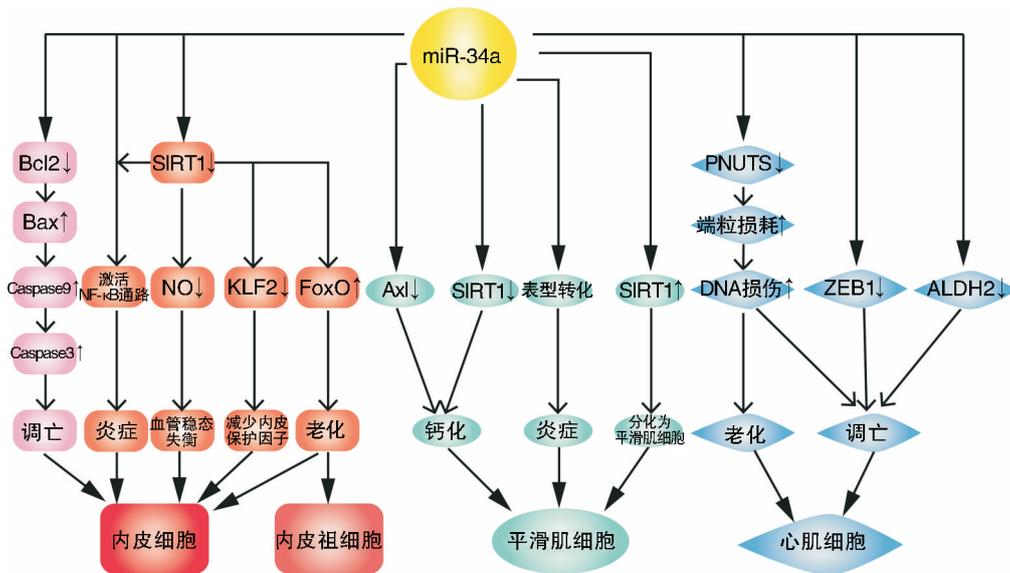


图 2. miR-34a 在 CVD 发生发展中的作用机制 SIRT1: 沉默信息调节因子 2 相关酶 1; NF-κB: 核因子 κB; NO: 一氧化氮; KLF2: 锌指样转录因子 2; FoxO1: 叉头框蛋白 O1; Axl: 受体酪氨酸激酶; PNUMS: 蛋白磷酸酶 1 核目标亚基; ZEB1: 锌指结构转录因子 1; ALDH2: 乙醛脱氢酶 2。

Figure 2. A summary of the potential mechanisms of miR-34s in cardiovascular diseases

3.1 miR-34a 与内皮细胞

内皮细胞的老化和凋亡是引起内皮功能障碍及 As 发生的关键环节。Su 等^[7]通过高脂饲养 ApoE^{-/-}小鼠 As 模型发现,相较于对照组,模型组小鼠大动脉 miR-34a 表达显著上调,胸主动脉及主动脉窦斑块面积更大。该研究还发现,注射 anti-miR-34a 显著降低内皮细胞凋亡比例,同时凋亡相关蛋白 Bax、Caspase-3 和 Caspase-9 表达均显著减少,而抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达显著升高;细胞学实验进一步验证 miR-34a 通过下调 Bcl-2 而促进人主动脉内皮细胞凋亡。沉默信息调节因子 2 相关酶 1 (sirtuin1, SIRT1) 是一种具有内皮细胞保护功能的组蛋白去乙酰化酶,其抗老化、抗凋亡的途径主要如下:①调节血管内一氧化氮合成维持血管稳态;②催化内皮细胞及内皮祖细胞转录因子叉头框蛋白 O1 (forkhead box protein o1, FoxO1) 去乙酰化,令老化相关基因转录失活;③上调锌指样转录因子 2 (krüppel-like factor 2, KLF2)、促进内皮保护因子的生成^[14-15]。研究证明 miR-34a 可通过抑制 SIRT1、激活转录因子 FoxO1 而引起内皮祖细胞 (endothelial progenitor cell, EPC) 老化,EPC 是内皮细胞的前体细胞,在血管损伤与修复过程中发挥着重要作用,其数量及功能变化与 ASCVD 严重程度相关^[14-16]。

内皮细胞炎症反应为内皮功能障碍的主要机制之一。Guo 等^[17]发现,上调 miR-34a 可抑制 SIRT1,引起促炎因子血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、细胞间黏附分子 1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1) 及 IL-6 生成,促进 EC 炎症反应。Fan 等^[18]利用震荡剪切力 (oscillating shear stress, OSS) 诱导 EC 炎症反应发现,OSS 组较对照组不仅 miR-34a 表达水平显著升高,且 ICAM-1 和 VCAM-1 等炎性介质生成也显著增加,其机制可能为 miR-34a 促进核因子 κB (nuclear factor κB, NF-κB) p65 亚基乙酰化或抑制沉默信息调节因子 2 相关酶 1 (sirtuin1, SIRT1),激活 NF-κB 信号通路导致血管炎症发生。

综上,miR-34a 可激活经典凋亡途径 Bcl-2-Bax-Caspase-9-Caspase-3 促进内皮细胞凋亡,还可通过拮抗 SIRT1 加速内皮细胞老化,再者,miR-34a 还经激活的 NF-κB 信号通路促进内皮细胞炎症反应发生。

3.2 miR-34a 与平滑肌细胞

病理状态下,血管壁内干细胞可分化为血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 参与血管修复与重塑。VSMC 具有高度可塑性,受生理病理因素刺激后可发生表型转化,从具有收缩功能

的分化型(收缩型) VSMC 转化为骨化型 VSMC、炎症型 VSMC 等。Yu 等^[19]检测小鼠胚胎干细胞定向分化 VSMC 中 miRNA 表达谱发现,miR-34a 升高最为显著,过表达及抑制胚胎干细胞 miR-34a 发现, α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)和平滑肌肌球蛋白重链蛋白(smooth muscle myosin heavy chain, SM-MHC)等 VSMC 标志基因的表达与 miR-34a 表达水平呈正相关,说明 miR-34a 与干细胞定向分化为 VSMC 相关。该研究还发现人胚胎干细胞中,miR-34a 通过特异性上调 SIRT1 及 VSMC 特异性转录因子的表达而特异性向 VSMC 分化,说明 miR-34a 可能通过 SIRT1 诱导干细胞向 VSMC 分化,这也提示 miR-34a 诱导 VSMC 分化可导致 VSMC 在内膜积聚而促进血管内 As 斑块形成及管腔狭窄。血管钙化与心血管疾病死亡风险的增加有着密切的联系,其本质是分化型 VSMC 向骨化型 VSMC 转化,因此 VSMC 是血管钙化的主要机制细胞^[20]。Badi 等^[21]对比 miR-34a^{+/+}和 miR-34a^{-/-}小鼠发现,前者动脉中膜钙沉积更多和血管钙化标志物 Runx2 和 Sox9 表达均升高。miR-34a 通过下调 SIRT1 引起 VSMC 老化,进而诱导分化型 VSMC 向骨化型 VSMC 转化最终导致动脉壁钙化^[21]。此外,受体酪氨酸激酶 Axl (AXL receptor tyrosine kinase, Axl)信号通路也与血管钙化相关,miR-34a 可通过负性调控 Axl 而加剧血管钙化^[21-22]。

血管慢性低度炎症是血管老化的特点,老化的 VSMC 向分泌型 VSMC 和炎症型 VSMC 转化是其重要机制。老化的 VSMC 过表达 miR-34a 后,促炎因子白细胞介素(interleukin IL),如 IL-1 β 、IL-8 和 IL-6,以及骨成型蛋白 2 (bone morphogenetic protein 2, BMP2)、单核细胞趋化蛋白 1 和可溶性黏附分子 ICAM1 的 mRNA 及蛋白表达均显著升高,其中 IL8 和 BMP2 均是致 As 和血管钙化的重要因子,提示 miR-34a 具有诱导老化 VSMC 向分泌型和炎症型 VSMC 转化、诱导血管炎症并促进 As 和血管钙化^[21]。

因此,miR-34a 可诱导干细胞分化为 VSMC,一方通过下调 SIRT1 令分化型 VSMC 向骨化型 VSMC 转化及下调 VSMC 中 Axl 的表达而引起血管钙化,另一方面通过促进老化的 VSMC 转化为分泌型和炎症型 VSMC 增加促炎因子释放引起血管炎症,最终导致 As 和血管钙化形成与出现。

3.3 miR-34a 与心肌细胞

成熟的心肌缺乏再生能力,因此发生缺血性损伤后常引起不可逆的心肌死亡。人的心肌组织中

miR-34a 表达水平随年龄增长而升高,提示心肌 miR-34a 表达水平与年龄呈正相关^[5]。对比 18~20 周龄和 6~8 周龄小鼠心肌细胞 miR-34a 表达水平发现,前者显著高于后者,该表达差异可能对心脏收缩功能造成直接影响;miR-34a^{-/-}的老龄化小鼠心肌细胞死亡显著低于 miR-34a^{+/+}的老龄化小鼠,且后者心脏收缩功能评分显著更低,但当小鼠体内注射 anti-miR-34a 后,心肌细胞凋亡和室壁运动指数及射血分数等心室功能指标均得到显著改善^[5]。miR-34a 促进心肌凋亡的机制可能与蛋白磷酸酶 1 核目标亚基(phosphatase nuclear targeting subunit, PNUTS)相关,PNUTS 可减少端粒损耗和 DNA 损伤^[23]。Bonn 等^[5]发现过表达 PNUTS 可阻止 AMI 小鼠心肌收缩功能进行性恶化,因此,miR-34a 可通过抑制 PNUTS 促进心肌细胞老化乃至凋亡。

缺氧是心肌梗死后心肌细胞凋亡的关键因素之一。正常生理情况下的心肌细胞并不表达 miR-34a-5p(一种成熟的 miR-34a)^[24]。Shi 等^[24]发现,缺氧的心肌细胞 miR-34a-5p 表达升高,并且缺氧所致的心肌细胞凋亡随 miR-34a-5p 表达升高而加剧,而敲除 miR-34a-5p 可缓解心肌细胞损伤。锌指结构转录因子 1(zinc finger e-box-binding protein 1, ZEB1)是一种与分化、增殖和凋亡相关的转录因子,抑制缺氧心肌细胞 miR-34a-5p 的表达可上调 ZEB1,从而激活分化、增殖和凋亡相关通路,如 JAK/STAT 和 PI3K/AKT^[24-25]。另外,激动线粒体内重要的醛类氧化酶乙醛脱氢酶 2(aldehyde dehydrogenase 2, ALDH2)可减轻糖尿病大鼠心肌损伤,体内及体外实验结果均表明,miR-34a 可以通过下调 ALDH2 促进心肌细胞凋亡^[8]。

miR-34a 促进心肌细胞凋亡的调控作用可归纳为:①miR-34a 抑制 PNUTS 表达而加剧端粒损耗和 DNA 损伤,导致心肌细胞老化及凋亡;②miR-34a 下调 ZEB1 促进心肌细胞凋亡;③miR-34a 通过负性调控 ALDH2 影响线粒体能量代谢而导致心肌细胞凋亡。

4 结语与展望

CVD 发病率呈持续上升趋势,对健康和社会发展的危害不容忽视。寻找诊断标志物及治疗靶点是有效预防和治疗 CVD 的关键。过去,miR-34a 因其对细胞周期、增殖和凋亡等重要调控作用,在肿瘤领域被广泛研究。新近研究发现,miR-34a 也能通过类似机制作用于心血管系统的各主要细胞,如

调控内皮细胞与心肌细胞的老化和凋亡等。总之,根据目前研究结果可推测 miR-34a 或将作为 CVD 潜在的预测指标及治疗靶点,相较单一生物学标志物,miR-34a 可能更具高效性。针对 CVD 另一主要细胞 VSMC,大多数研究结果支持 miR-34a 可通过诱导血管内干细胞分化为 VSMC 并诱导其向炎症型和骨化型转化而对斑块形成和血管钙化具有促进作用。然而,也有研究发现 miR-34a 对心血管系统除不利影响外,还具有保护作用:血管壁损伤后上调的 miR-34a 可通过抑制 VSMC 的增殖与迁移而延缓病理性重塑的进展^[13];并且 miR-34a 与炎症之间的关系仍待进一步阐明,这些均提示 miR-34a 在心血管领域仍然具有十分广阔的研究空间。

[参考文献]

- [1] 中国心血管病预防指南(2017)写作组,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心血管病预防指南(2017)[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(1): 10-25.
- [2] Wojciechowska A, Braniewska A, Kozar-Kaminska K. MicroRNA in cardiovascular biology and disease [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2017, 26(5): 865-874.
- [3] 周斌,赵芳,雷红. MiR-34a 与心血管疾病关系的研究进展 [J]. *医学综述*, 2013, 19(18): 3268-3271.
- [4] Li N, Wang K, Li PF. MicroRNA-34 family and its role in cardiovascular disease[J]. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 2015, 25(4): 293-297.
- [5] Boon RA, Iekushi K, Lechner S, et al. MicroRNA-34a regulates cardiac ageing and function [J]. *Nature*, 2013, 495 (7439): 107-110.
- [6] Raitoharju E, Lyytikäinen LP, Levula M, et al. MiR-21, miR-210, miR-34a, and miR-146a/b are up-regulated in human atherosclerotic plaques in the tampere vascular study [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 219(1): 211-217.
- [7] Su G, Sun G, Liu H, et al. Downregulation of miR-34a promotes endothelial cell growth and suppresses apoptosis in atherosclerosis by regulating cl-2[J]. *Heart Vessels*, 2018, 33(10): 1185-1194.
- [8] 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, 19(27): 4865-4873.
- [9] Lv P, Zhou M, He J, et al. Circulating miR-208b and miR-34a are associated with left ventricular remodeling after acute myocardial infarction [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(4): 5774-5788.
- [10] Bernardo BC, Gao XM, Tham YK, et al. Silencing of miR-34a attenuates cardiac dysfunction in a setting of moderate, but not severe, hypertrophic cardiomyopathy [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e90337.
- [11] Bernardo BC, Gregorevic P, Ritchie RH, et al. Generation of microRNA-34 sponges and tough decoys for the heart: developments and challenges [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1090.
- [12] Hijmans JG, Diehl KJ, Bammert TD, et al. Association between hypertension and circulating vascular-related microRNAs [J]. *J Hum Hypertens*, 2018, 32(6): 440-447.
- [13] Chen Q, Yang F, Guo M, et al. MiRNA-34a reduces neointima formation through inhibiting smooth muscle cell proliferation and migration [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 89(Pt A): 75-86.
- [14] Yamakuchi M, Hashiguchi T. Endothelial cell aging: how miRNAs contribute? [J]. *J Clin Med*, 2018, 7(7): 170.
- [15] Lin X, Zhan JK, Wang YJ, et al. Function, role, and clinical application of microRNAs in vascular aging [J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 6021394.
- [16] 肖乾凤,郭媛,谭茗月,等. 运动锻炼促进冠心病血管生成的机制 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(9): 959-964.
- [17] Guo Y, Chao L, Chao J. Kallistatin attenuates endothelial senescence by modulating Let-7g-mediated miR-34a-SIRT1-eNOS pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(9): 4387-4398.
- [18] Fan W, Fang R, Wu X, et al. Shear-sensitive microRNA-34a modulates flow-dependent regulation of endothelial inflammation [J]. *J Cell Sci*, 2015, 128(1): 70-80.
- [19] Yu X, Zhang L, Wen G, et al. Upregulated sirtuin 1 by miRNA-34a is required for smooth muscle cell differentiation from pluripotent stem cells [J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22(7): 1170-1180.
- [20] 裴昱强,葛海龙,刘放,等. MicroRNA 调节血管钙化的研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(7): 738-743.
- [21] Badi I, Mancinelli L, Polizzotto A, et al. MiR-34a promotes vascular smooth muscle cell calcification by downregulating SIRT1 (sirtuin 1) and Axl (AXL receptor tyrosine kinase) [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(9): 2079-2090.
- [22] Qiu C, Zheng H, Tao H, et al. Vitamin K2 inhibits rat vascular smooth muscle cell calcification by restoring the Gas6/Axl/Akt anti-apoptotic pathway [J]. *Mol Cell Biochem*, 2017, 433(1-2): 149-159.
- [23] Kavela S, Shinde SR, Ratheesh R, et al. PNUTS functions as a proto-oncogene by sequestering PTEN [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(1): 205-214.
- [24] Shi K, Sun H, Zhang H, et al. MiR-34a-5p aggravates hypoxia-induced apoptosis by targeting ZEB1 in cardiomyocytes [J]. *Biol Chem*, 2018, 400(2): 227-236.
- [25] Caramel J, Ligier M, Puisieux A. Pleiotropic roles for ZEB1 in cancer [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(1): 30-35.

(此文编辑 朱雯霞)