

炎症相关 microRNA 与血管钙化

韩熙琼, 刘乃丰

(东南大学附属中大医院心血管内科, 江苏省南京市 210009)

[关键词] 血管钙化; 炎症因子; microRNA

[摘要] 血管钙化指钙磷在血管壁的异位沉积, 常见于糖尿病、动脉粥样硬化、慢性肾脏病等慢性炎症疾病, 与心血管疾病的发病率和病死率密切相关。血管钙化作为一种慢性炎症状态, 炎症因子在其中具有重要调控作用。作为一种非编码小 RNA 的 microRNA, 许多研究证实其可以通过调控血管平滑肌细胞的表型转换、钙磷稳态、局部及系统炎症因子表达等来引起血管钙化的发生发展。目前发现的 microRNA 种类较多, 本文对炎症与血管钙化的关系以及炎症相关 microRNA 如何通过调控炎症因子表达影响血管钙化过程进行综述, 希望能为进一步探究血管钙化机制及临床预防、治疗血管钙化提供新思路。

[中图分类号] R543

[文献标识码] A

Inflammation-related microRNA and vascular calcification

HAN Xi-Qiong, LIU Nai-Feng

(Department of Cardiology, Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing, Jiangsu 210009, China)

[KEY WORDS] Vascular calcification; Inflammatory factor; MicroRNA

[ABSTRACT] It is known that vascular calcification is a regulated ectopic mineral deposition, which is a common characteristic of chronic inflammatory disorders, such as type 2 diabetes mellitus, atherosclerosis, and chronic kidney disease. Vascular calcification is closely related to the morbidity and mortality of cardiovascular diseases. Vascular calcification is as a state of chronic inflammatory disorders, and inflammatory factors may play an important role in the regulation of vascular calcification. As a kind of non-encoding small RNA, microRNA, many studies have confirmed that it can be through the regulation of vascular smooth muscle cell phenotype conversion, calcium and phosphorus homeostasis, local and systemic expression of inflammatory factors to cause the occurrence and development of vascular calcification. Recently, various kinds of microRNA have been found. In this review, the focus will be on the relationship between inflammation and vascular calcification, the role of inflammation-related microRNA in vascular calcification by regulating the expression of inflammatory factors, which will provide novel concept for future studies on mechanisms of vascular calcification, prevention and treatment strategies of vascular calcification in clinic.

血管钙化是心血管系统的异位钙化, 是动脉粥样硬化、糖尿病、慢性肾脏病、高血压等多种疾病的病理生理基础^[1], 是心血管疾病主要的危险因素。以往的观点认为血管钙化是与衰老、动脉粥样硬化和一些代谢相关疾病等有关的被动调节过程。然而, 近年来的研究表明, 血管钙化是一个与骨的矿化作用相似的积极主动调节过程, 是多种钙化促进因子和抑制因子共同参与的复杂的病理生理过

程^[2]。根据钙盐沉积在血管壁的位点不同将血管钙化分为内膜性钙化和中膜性钙化。内膜性钙化主要与动脉粥样硬化性病变相关联, 巨噬细胞、肥大细胞和血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 被认为是内膜钙化的主要参与细胞; 中膜钙化也称 Monckeberg 钙化, 主要发生在无炎性细胞浸润及脂质沉积的环境中, 较常见于衰老、糖尿病、慢性肾脏病等病理状态下的血管, VSMC 是中膜

[收稿日期] 2017-02-19

[修回日期] 2017-05-20

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (81770451)

[作者简介] 韩熙琼, 博士研究生, 研究方向为血管钙化及动脉粥样硬化发病机制的分子细胞学, E-mail 为 hanxiqiong@163.com。通讯作者刘乃丰, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为血管钙化及动脉粥样硬化发病机制的分子细胞学和临床影像诊断学, E-mail 为 liunf@seu.edu.cn。

钙化的主要参与细胞。VSMC 向成骨样表型的转换是血管钙化过程的关键步骤。VSMC 和干细胞的成骨转化往往由骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP)、炎症、氧化应激或者高磷状态诱导, 导致一系列成骨相关分子的激活^[3]。目前血管钙化的确切机制还不清楚, 故机制的不明确导致临床上仍然缺乏有效防治血管钙化的方案和措施。

微小 RNA (microRNA, miRNA) 于 1993 年 Lee 和 2000 年 Reinhart 等在研究线虫的发育调控过程中发现。miRNA 是一组长度为 19~23 bp、在生物进化过程中高度保守的非编码小 RNA, 存在于基因组的非编码区, 是一类重要的转录后调节基因, 通过与靶 mRNA 的 3' 端非编码区 (3' UTR) 互补配对结合, 降解靶 mRNA 和抑制靶 mRNA 翻译, 具有调节细胞增殖、分化、凋亡等过程的功能^[1]。此外, miRNA 调节异常还会导致细胞功能受损以及疾病进展。最近的研究发现 miRNA 不仅在心血管疾病、血管钙化的发生发展中有重要的调节作用, 而且在炎症、肿瘤等疾病过程中也发挥重要的作用, 并且循环水平 miRNA 还作为生物标志物, 预测疾病的发生及严重程度^[4-8]。本文就炎症相关的 miRNA 从炎症角度影响血管钙化发生发展的机制进行综述, 为探索血管钙化的机制、临床预防血管钙化等提供新思路。

1 炎症与血管钙化

血管钙化常见于糖尿病、动脉粥样硬化、慢性肾脏病等慢性炎症性疾病, 可见其与炎症反应密切相关。疾病条件下动脉内膜损伤引起内皮细胞活化, 活化的内皮细胞趋化炎症细胞黏附, 炎症细胞的激活及炎症因子释放引发氧化级联反应, 促进 VSMC 的成骨分化过程, 最终导致并加速动脉血管钙化。除炎症细胞外, VSMC 自身也可通过炎症反应调控其成骨转化。我们课题组前期研究表明, 晚期糖基化终产物通过肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 调节 BMP-2、核心结合因子 $\alpha 1$ (core binding factor $\alpha 1$, Cbfa1)、骨桥蛋白、骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 表达而促进 VSMC 钙化^[9]。Agharazii 等^[10]的研究证明, 慢性肾脏病大鼠在胸主动脉钙化发生过程中, VSMC 向成骨样细胞转分化伴 BMP-2 和骨钙素表达增加的同时, IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的表达也明显增加。血管壁的炎症 (如动脉粥样硬化、糖尿病、高磷等) 可能通过激活血管成骨标志物

及相关信号通路, 促进 VSMC 向成骨细胞表型转化, 参与血管钙化的发生发展^[9-12]。Masuda 等^[12]的研究表明 TNF- α 经 PERK-eIF2 α -ATF4-CHOP 通路诱导血管钙化。这些证据表明, 炎症细胞及炎症细胞因子 (IL-6 和 TNF- α 等) 在血管钙化过程中发挥重要作用。

2 炎症相关 miRNA 调控血管钙化

系统和局部的慢性炎症会影响血管钙化和骨质流失。miRNA 与炎症及炎症因子关系密切, miR-125b、miR-155、miR-146a 和 miR-21 等都是与炎症机制密切相关的 miRNA, 炎症相关的 miRNA 可通过炎症因子表达的调控促进或者抑制血管钙化进展。

2.1 miR-125b 与血管钙化

miR-125b 是第一个被证实与血管钙化有关的 miRNA。Goettsch 等^[4]的研究表明 miR-125b 可以调节 VSMC 向成骨样细胞分化, miR-125b 的表达随人主动脉 VSMC 钙化程度的增加而明显下降; 此外, 抑制内源性 miR-125b 的表达时, 碱性磷酸酶和基质矿化增加; 骨形成相关转录因子 Cbfa1 的表达明显增加, 钙盐沉积增加; 并且 miR-125b 对 VSMC 钙化的调节部分是通过靶向调节成骨转录因子 SP7 (osterix) 来实现的。Wen 等^[13]的研究提到 miR-125b 通过 E26 转录因子 1 (E26 transformation specific-1, Ets-1) 调控大鼠平滑肌细胞在高磷环境下的转分化和钙化过程。Ets-1 属于 Ets 转录因子家族, 是调控血管炎症的一个重要转录因子。Ets-1 可以调控单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 的表达。Zhan 等^[14]的研究表明 MCP-1 是 Ets-1 作用的靶点之一, MCP-1 的表达在 Ets-1^{-/-}小鼠较正常对照组减低。另外, MCP-1 可影响 Runt 相关转录因子 2 (runt-related transcription factor 2, Runx2) 的表达, 促进血管钙化的发生。钙化血管上的 Runx2 表达与 MCP-1 水平呈明显正相关 ($r = 0.495, P < 0.01$)^[15]。miR-125b 可通过靶向成骨转录因子 SP7 实现血管钙化的调节, 同时 miR-125b 还可调控 Ets-1 表达, 进而影响炎症因子 MCP-1 的水平, 通过 MCP-1 对 Runx2 的影响间接调控血管钙化过程。

2.2 miR-155 与血管钙化

在冠心病患者血清和慢性肾脏病患者血浆中 miR-155 水平下降^[16-17]。高脂血症小鼠 miR-155 的缺失加速了动脉粥样硬化斑块的进展, 降低了斑块

稳定性^[18],提示 miR-155 为具有血管保护作用的抗炎因子。慢性肾脏病大鼠胸主动脉 miR-155 的表达较正常大鼠低,同时主动脉钙化增加,并且血管紧张素 II 受体 1(angiotensin II receptor-1,AT1R)表达在 miR-155 过表达之后受到明显抑制,证实 miR-155 直接控制 AT1R 的表达来调控 VSMC 的增殖。有研究观察到慢性肾脏病大鼠 Runx2 表达升高,但没有证明 AT1R 与 Runx2 表达的相关性^[17]。肾素-血管紧张素-醛固酮系统可通过 AT1R 诱导 VSMC 释放炎症因子 IL-6、MCP-1^[19]。IL-6、MCP-1 均是与血管钙化相关的炎症因子^[15,20]。Callegari 等^[21]发现,OPG 基因敲除小鼠通过核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 受体活化因子配体 (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL) 信号途径发生血管钙化,其中 IL-6 也部分介导此钙化过程。抑制 IL-6 水平可以减弱 RANKL 依赖的成软骨细胞基因(如 Runx2、BMP-2 等)的表达。IL-6 也可以影响 BMP 通路促进血管钙化^[22]。Fukuyo 等^[23]的研究证明,IL-6/sIL-6 引起信号转导子和转录激活子 3(signal transducer and activator of transcription-3, STAT3)活化进而诱导人脂肪来源间充质干细胞 ROR2 的表达;ROR2 和 WNT5A 的表达可能诱导非经典的 WNT 途径,进而促进钙化发生发展。综上所述,miR-155 可通过控制 AT1R 表达调控 VSMC 增殖,也可通过作用于 AT1R 抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统诱导的炎症因子 MCP-1、IL-6 等的释放,进而抑制炎症因子经 Runx2、RANKL、BMP、WNT 等途径对血管钙化的促进作用,最终发挥血管保护作用。

2.3 miR-146a 与血管钙化

miR-146a 参与固有免疫和炎症反应,作用于动脉粥样硬化过程^[24-25]。冠心病患者外周血单个核细胞中 miR-146a 增高^[26];但是在 2 型糖尿病患者中有不同的结果,即虽然血清 miR-146a 水平增高,但单核细胞内表达却是降低的,并伴随血浆 TNF- α 、IL-6 水平增加^[27-28]。另外,miR-146a 在动脉粥样硬化血管中高表达^[29],同时在体内也与慢性肾脏病密切相关^[30]。脂多糖、IL-1 β 、TNF- α 等促炎因子经 NF- κ B 途径可引起 THP-1 巨噬细胞的 miR-146a 基因表达上调,进而抑制其靶基因 IL-1 受体相关激酶和 TNF 受体相关因子 6 蛋白的表达,从而抑制下游 NF- κ B 和活化蛋白 1 等转录因子表达,反过来引起炎症因子表达的下调,实现炎症反应的负反馈调节。另外,miR-146a 还可以通过结合 RNA 结合蛋白 HuR 负调控炎症反应,HuR 可通过抑制内皮型一

氧化氮合酶活化内皮细胞^[31-32]。负反馈的调节方式可能解释了为何 miR-146a 在不同疾病表达水平不同;不同的细胞类型以及具体状态下细胞因子种类和水平的不同,会使 miR-146a 的表达水平有所不同。

TNF- α 等炎症因子在糖尿病等慢性炎症状态下表达升高,Ye 等^[33]的研究表明过表达 miR-146a 能降低高糖时视网膜微血管内皮细胞 TNF- α 水平。TNF- α 通过激活环腺苷酸信号通路诱导 VSMC 向成骨细胞分化;钙化血管壁的羟基磷灰石结晶促进巨噬细胞分泌 TNF- α ,激活蛋白激酶 C/丝裂原活化蛋白激酶信号途径促进钙化;同时,TNF- α 可通过激活 OPG/RANKL 信号通路促进血管钙化^[34]。TNF- α 还可通过直接激活 Cbfa1/Runx2 转录因子,参与血管钙化发生^[35-36]。高磷是诱导血管钙化的重要因素之一,高磷饮食促进 TNF- α 表达增加,引起系统炎症,诱导成骨标志物表达,促进血管钙化^[37]。另外,TNF- α 通过诱导内质网应激、转录激活因子 4 (activating transcription factor 4, ATF4) 和激活蛋白激酶 A,增加钙盐沉积,促进血管钙化^[38]。目前的研究表明 miR-146a 与炎症因子关系较为复杂,炎症因子可以调控 miR-146a 的表达,同时 miR-146a 也可调控 TNF- α 、IL-6 等炎症因子的水平,miR-146a 与炎症因子形成相互作用的环路影响血管钙化过程。不同病理条件下,miR-146a 和炎症因子与血管钙化的关系可能需要进一步的研究来解释。

2.4 miR-21 与血管钙化

在与血管钙化相关的疾病患者循环 miRNA 中,miR-21 也是在 2 型糖尿病、冠心病以及慢性肾脏病中均有表达且有临床意义的一种 miRNA^[39-41]。miR-21 与炎症因子的关系在近些年的研究中有不同的观点。在 MCF-10A 细胞中,miR-21 在细胞转化过程中为 STAT3 相关的促炎因子^[42]。STAT3 受抑制时 miR-21 表达下降。肿瘤抑制基因 PTEN 是 miR-21 的一种下游调控靶点,可以通过抑制磷脂酰肌醇 3 激酶的磷酸化促进 NF- κ B 活化,进而增强炎症和肿瘤发生^[43]。Sheedy 等^[44]的观点认为,脂多糖通过 miR-21 调控肿瘤,抑制程序性细胞死亡 4 (programmed cell death 4, PDCD4) 基因表达,PDCD4 低水平减低 NF- κ B 活性,同时 IL-10 表达增加;他们的研究表明,miR-21 通过作用于 PDCD4,经 Toll 样受体 4 信号通路负调控炎症反应。剪切力增加内皮细胞 miR-21 表达,通过减少凋亡和活化一氧化氮途径改善内皮细胞功能^[45]。miR-21 在动脉粥样硬化

过程中有重要作用。Zhou 等^[46]的研究发现,振荡剪切力通过引起 miR-21 表达增加,抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 α 水平,减轻其对活化蛋白 1 的抑制作用,从而促进血管细胞黏附分子 1、MCP-1 等炎症因子表达以及 pri-miR-21 转录,并且形成正反馈调节。另外,miR-21 是首个被证明与 VSMC 增殖和分化有关的 miRNA^[47]。miR-21 预测的靶标包括 BMP II 型受体,BMP II 型受体与动脉粥样硬化相关钙化有关,故 miR-21 可能通过 BMP II 型受体调控血管钙化^[48]。miR-21 通过作用于不同的靶点,调节 VSMC 表型转化,调控 BMP 通路,促进或者抑制炎症因子表达,但是 miR-21 过表达后是促进还是抑制钙化尚有一些不同观点,需要今后更多的研究进一步探讨。

3 小结与展望

虽然血管钙化的具体机制尚未完全阐明,但血管钙化是由 miRNA、多种炎症因子参与的、可调节的过程是明确的。炎症相关 miRNA 既可以通过调控 BMP-2、Cbf α 1 等骨形成相关蛋白的表达或者调节 VSMC 的表型转化等方式调控血管钙化,也可以通过与 MCP-1、IL-6、TNF- α 等炎症因子的相互作用影响成骨相关蛋白等表达来调控血管钙化。另外,炎症因子网络的活化启动钙化过程的作用是持续的,即使炎症因子去除,这种作用仍然存在。故临床预防和治疗血管钙化,原发病的治疗尤为重要,可从根本上减少血管钙化发生,减少炎症因子激活。干预血管钙化过程中炎症相关 miRNA 参与的环节可能通过抑制成骨和减少炎症因子活化有助于预防、延缓甚至逆转血管钙化,降低心血管疾病的死亡率,可望成为未来治疗血管钙化的新靶点。循环中炎症相关 miRNA 的水平因其常在 2 型糖尿病、冠心病、慢性肾脏病等慢性炎症疾病中发生变化,故可作为风险预测因子为临床预防血管钙化提供证据。但是目前对于 miRNA 的靶标和功能的认识仍很有限,有待我们继续研究,希望将来炎症相关 miRNA 能成为血管钙化预防和治疗的新策略。

[参考文献]

- [1] Goettsch C, Hutcheson JD, Aikawa E. MicroRNA in cardiovascular calcification: focus on targets and extracellular vesicle delivery mechanisms[J]. *Circ Res*, 2013, 112(7): 1 073-084.
- [2] Leopold JA. Vascular calcification: Mechanisms of vascular smooth muscle cell calcification[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2015, 25(4): 267-274.
- [3] Chen NX, Moe SM. Vascular calcification: pathophysiology and risk factors[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2012, 14(3): 228-237.
- [4] Goettsch C, Rauner M, Pacyna N, et al. MiR-125b regulates calcification of vascular smooth muscle cells[J]. *Am J Pathol*, 2011, 179(4): 1 594-600.
- [5] Navickas R, Gal D, Laucevicius A, et al. Identifying circulating microRNAs as biomarkers of cardiovascular disease: a systematic review[J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 111(4): 322-337.
- [6] Ghai V, Wang K. Recent progress toward the use of circulating microRNAs as clinical biomarkers[J]. *Arch Toxicol*, 2016, 90(12): 2 959-978.
- [7] Nemecek M, Alexandru N, Tanko G, et al. Role of microRNA in endothelial dysfunction and hypertension[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2016, 18(12): 87.
- [8] Tili E, Michaille J, Croce CM. MicroRNAs play a central role in molecular dysfunctions linking inflammation with cancer [J]. *Immunol Rev*, 2013, 253(SI): 167-184.
- [9] Ren X, Shao H, Wei Q, et al. Advanced glycation end-products enhance calcification in vascular smooth muscle cells[J]. *J Int Med Res*, 2009, 37(3): 847-854.
- [10] Agharazii M, St-Louis R, Gautier-Bastien A, et al. Inflammatory cytokines and reactive oxygen species as mediators of chronic kidney disease-related vascular calcification[J]. *Am J Hypertens*, 2015, 28(6): 746-755.
- [11] Bessueille L, Magne D. Inflammation: a culprit for vascular calcification in atherosclerosis and diabetes[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72(13): 2 475-489.
- [12] Masuda M, Miyazaki-Anzai S, Levi M, et al. PERK-eIF2 α -ATF4-CHOP signaling contributes to TNF α -induced vascular calcification[J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2(5): e238.
- [13] Wen P, Cao H, Fang L, et al. MiR-125b/Ets1 axis regulates transdifferentiation and calcification of vascular smooth muscle cells in a high-phosphate environment[J]. *Exp Cell Res*, 2014, 322(2): 302-312.
- [14] Zhan Y, Brown C, Maynard E, et al. Ets-1 is a critical regulator of Ang II-mediated vascular inflammation and remodeling[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(9): 2 508-516.
- [15] Qin X, Corriere MA, Matrisian LM, et al. Matrix metalloproteinase inhibition attenuates aortic calcification [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(7): 1 510-516.
- [16] Faccini J, Ruidavets JB, Cordelier P, et al. Circulating miR-155, miR-145 and let-7c as diagnostic biomarkers of the coronary artery disease[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 42 916.
- [17] Chen NX, Kiattisunthorn K, O'Neill KD, et al. Decreased microRNA is involved in the vascular remodeling abnormalities in chronic kidney disease (CKD)[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e64 558.
- [18] Donners MM, Wolfs IM, Stoger LJ, et al. Hematopoietic miR155 deficiency enhances atherosclerosis and decreases plaque stability in hyperlipidemic mice[J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e35 877.
- [19] Jia G, Stormont RM, Gangahar DM, et al. Role of matrix Gla protein in angiotensin II-induced exacerbation of vascular calcification [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012, 303(5): H523-H532.

- [20] Henaut L, Sanchez-Nino MD, Aldamiz-Echevarria CG, et al. Targeting local vascular and systemic consequences of inflammation on vascular and cardiac valve calcification[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2016, 20(1): 89-105.
- [21] Callegari A, Coons ML, Ricks JL, et al. Increased calcification in osteoprotegerin-deficient smooth muscle cells: Dependence on receptor activator of NF-kappa B ligand and interleukin 6[J]. *J Vasc Res*, 2014, 51(2): 118-131.
- [22] Sun M, Chang Q, Xin M, et al. Endogenous bone morphogenetic protein 2 plays a role in vascular smooth muscle cell calcification induced by interleukin 6 in vitro[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2017, 30(3): 227-237.
- [23] Fukuyo S, Yamaoka K, Sonomoto K, et al. IL-6-accelerated calcification by induction of ROR2 in human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells is STAT3 dependent[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2014, 53(7): 1 282-290.
- [24] Roncati L, Simoni M, Maiorana A. The prognostic value of miRNA146a in follicular thyroid carcinoma[J]. *Med Oncol*, 2013, 30(4): 703.
- [25] Nazari-Jahantigh M, Wei Y, Schober A. The role of microRNAs in arterial remodelling [J]. *Thromb Haemost*, 2012, 107(4): 611-618.
- [26] Takahashi Y, Satoh M, Minami Y, et al. Expression of miR-146a/b is associated with the Toll-like receptor 4 signal in coronary artery disease: effect of renin-angiotensin system blockade and statins on miRNA-146a/b and Toll-like receptor 4 levels [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2010, 119(9): 395-405.
- [27] Kong L, Zhu J, Han W, et al. Significance of serum microRNAs in pre-diabetes and newly diagnosed type 2 diabetes: a clinical study [J]. *Acta Diabetol*, 2011, 48(1): 61-69.
- [28] Balasubramanyam M, Aravind S, Gokulakrishnan K, et al. Impaired miR-146a expression links subclinical inflammation and insulin resistance in Type 2 diabetes[J]. *Mol Cell Biochem*, 2011, 351(1-2): 197-205.
- [29] 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.
- [30] Ichii O, Otsuka S, Sasaki N, et al. Altered expression of microRNA miR-146a correlates with the development of chronic renal inflammation[J]. *Kidney Int*, 2012, 81(3): 280-292.
- [31] Taganov KD, Boldin MP, Chang KJ, et al. NF-kappa B-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(33): 12 481-486.
- [32] Cheng HS, Sivachandran N, Lau A, et al. MicroRNA-146 represses endothelial activation by inhibiting pro-inflammatory pathways [J]. *EMBO Mol Med*, 2013, 5(7): 1 017-034.
- [33] Ye EA, Steinle JJ. MiR-146a attenuates inflammatory pathways mediated by TLR4/NF-kappa B and TNF alpha to protect primary human retinal microvascular endothelial cells grown in high glucose [J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 4(Suppl 1): 3 958 453.
- [34] 魏晓, 欧三桃. 炎症与血管钙化关系的研究进展[J]. *中华肾病研究电子杂志*, 2015, 4(5): 265-267.
- [35] Wu M, Rementer C, Giachelli CM. Vascular calcification: an update on mechanisms and challenges in treatment[J]. *Calcif Tissue Int*, 2013, 93(4): 365-373.
- [36] Aoshima Y, Mizobuchi M, Ogata H, et al. Vitamin D receptor activators inhibit vascular smooth muscle cell mineralization induced by phosphate and TNF-alpha[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(5): 1 800-806.
- [37] Yamada S, Tokumoto M, Tatsumoto N, et al. Phosphate overload directly induces systemic inflammation and malnutrition as well as vascular calcification in uremia[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2014, 306(12): F1 418-428.
- [38] Vazquez-Huerta DI, Alvarez-Rodriguez BA, Topete-Reyes JF, et al. Tumor necrosis factor alpha -238 G/A and -308 G/A polymorphisms and soluble TNF-alpha levels in chronic kidney disease: correlation with clinical variables[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(8): 2 111-119.
- [39] Zampetaki A, Kiechl S, Drozdov I, et al. Plasma microRNA profiling reveals loss of endothelial miR-126 and other microRNAs in type 2 diabetes[J]. *Circ Res*, 2010, 107(6): 810-817.
- [40] Han H, Qu G, Han C, et al. MiR-34a, miR-21 and miR-23a as potential biomarkers for coronary artery disease: a pilot microarray study and confirmation in a 32 patient cohort[J]. *Exp Mol Med*, 2015, 47(2): e138.
- [41] Neal CS, Michael MZ, Pimlott LK, et al. Circulating microRNA expression is reduced in chronic kidney disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(11): 3 794-802.
- [42] Iliopoulos D, Jaeger SA, Hirsch HA, et al. STAT3 activation of miR-21 and miR-181b-1 via PTEN and CYLD are part of the epigenetic switch linking inflammation to cancer[J]. *Mol Cell*, 2010, 39(4): 493-506.
- [43] Sekar D, Venugopal B, Sekar P, et al. Role of microRNA 21 in diabetes and associated/related diseases [J]. *Gene*, 2016, 582(1): 14-18.
- [44] Sheedy FJ, Palsson-Medermott E, Hennessy EJ, et al. Negative regulation of TLR4 via targeting of the proinflammatory tumor suppressor PDCD4 by the microRNA miR-21 [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(2): 141-147.
- [45] Neth P, Nazari-Jahantigh M, Schober A, et al. MicroRNAs in flow-dependent vascular remodelling[J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 99(2): 294-303.
- [46] Zhou J, Wang KC, Wu W, et al. MicroRNA-21 targets peroxisome proliferators-activated receptor-alpha in an autoregulatory loop to modulate flow-induced endothelial inflammation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(25): 10 355-360.
- [47] 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): 1 579-588.
- [48] Li X, Yang HY, Giachelli CM. BMP-2 promotes phosphate uptake, phenotypic modulation, and calcification of human vascular smooth muscle cells[J]. *Atherosclerosis*, 2008, 199(2): 271-277.
- (此文编辑 曾学清)