

· 前沿与进展 ·

ADVANCES IN
PHARMACEUTICAL SCIENCES



中国药物作用靶点研究进展 (I)

江振洲¹, 袁子航¹, 孙丽新¹, 吴启鹏¹, 柴媛媛¹, 李思佳¹, 向婷¹, 喻琼娜¹, 朱英¹, 张陆勇^{1,2*}

(1. 中国药科大学江苏省新药筛选重点实验室, 江苏 南京 21009; 2. 广东药科大学新药研发中心, 广东 广州 510006)

[摘要] 通过检索近 2 年中国学者在国内外杂志上发表的关于心脑血管疾病、自身免疫性疾病、恶性肿瘤、神经退行性疾病、精神障碍性疾病、感染性疾病、代谢类疾病等重大疾病治疗靶点的相关论文, 分类综述这些重大疾病药物作用靶点研究的新进展, 为新药研发及新治疗靶点的寻找提供参考和思路。

[关键词] 心脑血管疾病; 自身免疫性疾病; 恶性肿瘤; 神经退行性疾病; 精神障碍性疾病; 感染性疾病; 代谢类疾病; 药物治疗靶点

[中图分类号] R965 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094 (2020) 06-0433-18

Progress in Research on Drug Targets in China (I)

JIANG Zhenzhou¹, YUAN Zihang¹, SUN Lixin¹, WU Qipeng¹, CHAI Yuanyuan¹, LI Sijia¹, XIANG Ting¹, YU Qiongn¹, ZHU Ying¹, ZHANG Luyong^{1,2}

(1. Jiangsu Key Laboratory of Drug Screening, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China; 2. Center for Drug Research and Development, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

[Abstract] This paper reviews the new progress in drug target research undertaken by Chinese scholars from 2017 to 2018 on different major diseases such as cardio-cerebrovascular diseases, autoimmune diseases, malignant tumors, neurodegenerative diseases, mental disorders, infectious diseases and metabolic diseases through papers published in domestic and foreign journals in order to provide references and approaches to the research and development of new drugs and the search for new therapeutic targets.

[Key words] cardio-cerebrovascular disease; autoimmune disease; malignant tumor; neurodegenerative disease; mental disorder; infectious disease; metabolic disease; therapeutic target

随着我国经济的快速发展、生活方式的改变以及人口老龄化问题的不断加剧, 重大疾病 (如心脑血管疾病、自身免疫性疾病、恶性肿瘤、神经退行性疾病、精神障碍性疾病、感染性疾病、代谢类疾病等) 的发病率呈上升态势, 防控任务艰巨。开展重大疾病的创新药物的研发, 进一步提高人民健康水平, 是国民经济可持续发展、建设和谐社会的必然要求。寻找针对这些疾病的间接或直接治疗靶点, 是新药开发前期的重要工作之一。

本文检索了近 2 年中国学者在心脑血管疾病、自身免疫性疾病等重大疾病作用靶点研究方向发表

的相关文献, 对已有成果进行总结分类综述, 为新药研发以及新治疗靶点的寻找提供参考和思路。

1 心血管疾病作用靶点

心血管疾病常见有高血压、心力衰竭、冠心病、动脉粥样硬化等。随着社会经济的发展, 居民生活方式的变化, 心血管病患病率持续增加, 已成为重大公共卫生问题。据《中国心血管病报告 2017》显示, 中国现患心血管病约 2.9 亿人, 心血管病死亡率占居民死亡构成 40% 以上, 是中国居民的首位死亡原因。对心血管疾病的发病机制进行研究, 明确其作用靶点, 对于预防和治疗不同类型心脏疾病有重大意义。

1.1 高血压作用靶点

1.1.1 高血压治疗相关的 miRNA 靶点

1.1.1.1 miR-34b 研究表明, miR-34b 能够通过抑制

接受日期: 2019-10-21

*通讯作者: 张陆勇, 教授;

研究方向: 分子药理学与毒理, 高通量与高内涵药物筛选;

Tel: 025-83271023; E-mail: lyzhang@cpu.edu.cn

周期蛋白依赖性激酶 6 (cyclin-dependent kinase 6, CDK6) 的表达来调控血管平滑肌的增殖。miR-34b 与其靶点 CDK6 之间存在负调控关系, 可能为高血压治疗提供新的靶点^[1]。

1.1.1.2 miR-34a miR-34a 在高血压患者外周血中上调, 过表达的 miR-34a 可能通过靶向转化生长因子 β 诱导因子同源框 2 (transforming growth factor β -induced factor homeobox 2, TGIF2) 促进血管内皮损伤^[2]。因此, miR-34a 可能是临床诊断和治疗原发性高血压和血管损伤的潜在标志物。

1.1.1.3 miR-142-3p 研究表明, 血小板来源的 miR-142-3p 通过血小板微颗粒 (platelet-driven microparticles, PMPs) 传递到内皮细胞 (endothelial cells, ECs) 中, 可能调节靶基因 B 淋巴细胞瘤-2 样-1 基因 (B cell lymphoma 2-like 1, *Bcl2l1*), 从而调节高血压患者 ECs 凋亡而表现出负调控功能^[3]。

1.1.1.4 miR-16 miR-16 作为 miR-15 家族中的一员, 在血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMC) 中高表达, 且参与了血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 介导的 VSMC 通路。Ang II 能够下调 miR-16 在 VSMC 中的表达。慢病毒载体介导的 miR-16 敲除促进了 Ang II 诱导的细胞增殖与迁移。沉默 miR-16 能够增强 Ang II 诱导的细胞周期相关基因表达, 且促进 Ang II 激活的细胞增殖通路细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinases 1 and 2, ERK1/2) 和 P38。研究证明, miR-16 通过参与 Ang II 相关的多条信号通路可作为高血压治疗的潜在靶点^[4]。

1.1.2 高血压治疗相关的蛋白与基因靶点

1.1.2.1 Rho 激酶 Rho 激酶属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (AKT), 是一种三磷酸鸟苷结合蛋白。Rho 激酶是一种通过血清反应因子 (serum response factor, SRF) / 心肌蛋白信号来调节主动脉 VSMC 僵硬度的新介质, 为降低高血压患者动脉硬化提供了治疗靶点^[5]。

1.1.2.2 T-细胞盐皮质激素受体 T 细胞盐皮质激素受体 (mineralocorticoid receptor, MR) 可能与活化 T 细胞的核因子 1 (nuclear factor of activated T-cells 1, NFAT1) 和激活蛋白-1 相互作用来调控干扰素- γ

(interferon-gamma, IFN- γ) 的分泌, 并调节靶器官损伤最终调节血压^[6]。提示, 靶向调控 T-细胞 MR 水平可能是治疗高血压的一种有效的方法。

1.1.2.3 补体成分 3a 受体和补体成分 5a 受体 炎症和免疫在高血压的发生发展中起重要作用。补体激活介导的天然免疫反应参与高血压和靶器官损伤的调节。研究发现, 补体成分 3a 受体 (complement component 3a receptor, C3aR) 和补体成分 5a 受体 (complement component 5a receptor, C5aR) 介导的调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Tregs) 可预防 Ang II 诱导的高血压和靶器官损伤^[7]。在 Tregs 中特异性靶向 C3aR 和 C5aR 并改变 Tregs 的功能可能是一种高血压治疗的新方法。

1.2 心律失常作用靶点

1.2.1 心律失常治疗相关的 miRNA 靶点

1.2.1.1 miR-3144-5p 研究报道, 人心肌细胞 (human cardiac myocytes, HCM) 中 miR-3144-5p 表达水平较低, 用 miR-3144-5p 模拟物进行细胞转染后转录组测序并进行生物信息学分析。结果表明, miR-3144-5p 通过调控 ISL LIM 同源框蛋白 1 基因 (ISL LIM homeobox 1, *Isl1*)、神经调节蛋白 1 基因 (neuregulin 1, *Nrg1*)、C-C 基序趋化因子配体 21 基因 (C-C motif chemokine ligand 21, *Ccl21*) 和 v-Myc 禽类细胞瘤病毒致癌基因神经母细胞瘤衍生同源物基因 (v-Myc avian myelocytomatosis viral oncogene neuroblastoma-driven homolog, *Mycn*) 和 miRNA 转录因子 (transcription factor, TF) 在 HCM 中发挥作用^[8]。因而, miR-3144-5p 可能成为心律失常治疗的潜在靶点。

1.2.1.2 miR-1231 miR-1231 在心肌梗死后的人及大鼠的心脏中表达上升, 此外 miR-1231 能够通过抑制缺血性心脏电压依赖性钙通道亚基 α_2 - δ_2 (voltage-dependent calcium channel subunit α_2 - δ_2 , CACNA2D2) 加剧心律失常; 抑制 miR-1231 的表达能够改善心肌梗死大鼠的心律失常, 相反, 过表达 miR-1231 会导致心律失常^[9]。因而, miR-1231 可能成为心律失常治疗的潜在靶点。

1.2.2 心律失常治疗相关的蛋白与基因靶点

1.2.2.1 丝裂原活化激酶激酶-7 丝裂原活化激酶激

酶-7 (mitogen-activated kinase kinase-7, MKK-7) 缺乏将降低组蛋白去乙酰化酶-2 磷酸化, 使细丝蛋白-A 在细胞核中积累, 与 Krüppel 样因子 4 (Krüppel-like factor-4, KLF4) 形成复合物。这种复合物导致多个关键钾通道基因 (*Kv4.2*、*KChIP2*、*Kv1.5*、*Egr1* 和 *Kir6.2*) 启动子区域的 KLF4 解离, 并降低它们的转录水平, 随后的复极延迟导致室性心律失常。在治疗方面, 靶向 KLF4/ 组蛋白去乙酰化酶-2/ 细丝蛋白-A 与组蛋白去乙酰化酶-2 抑制剂丙戊酸的复合物的抑制作用可以恢复 K^+ 通道的表达, 并且缓解病理心脏重塑的室性心律失常。因而, MKK-7 可能成为心律失常治疗的潜在靶点^[10]。

1.2.2.2 成纤维细胞生长因子 13 细胞内成纤维细胞生长因子 (intracellular fibroblast growth factors, iFGFs), 也称为成纤维细胞生长因子同源因子 (fibroblast growth factor homologous factors, FHF), 是成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factors, FGFs) 亚家族, 包含 4 个成员即 FGF11、FGF12、FGF13 和 FGF14。iFGF 能够直接与心脏电压门控 Na^+ 通道结合, 并调节其功能。研究表明, FGF13 是关键的 Na^+ 心脏通道调节剂, 并且 *Fgf13* 敲除小鼠在 Na^+ 通道阻滞的情况下能够增加心律失常易感性^[11]。因而, FGF13 可能成为心律失常治疗的潜在靶点。

1.3 心力衰竭作用靶点

1.3.1 心力衰竭治疗相关的 miRNA 靶点

高血压性心肌肥厚和心功能衰退是早期心力衰竭的主要特征。病理性心脏病条件下心肌细胞死亡是心衰和机体死亡的主要原因。研究发现, 在 Ang II 刺激下的心室肌细胞中, p53 激活导致 miR-18 在体内和体外的下调, 从而触发热休克蛋白 2 (heat shock factor 2, HSF2) 的表达以及胰岛素样生长因子 II 型受体 (insulin-like growth factor type II receptor, IGF-II R) 诱导心肌细胞肥大的激活。研究表明, p53-miR-18-HSF2-IGF-II R 通路是体内外心肌细胞肥大的关键调控通路, 提示 miR-18 可作为控制心功能和减轻高血压性心力衰竭的治疗靶点^[12]。

1.3.2 心力衰竭治疗相关的 LncRNA 靶点

1.3.2.1 心肌细胞再生相关 LncRNA 研究发现, 心肌

细胞再生相关 LncRNA (cardiomyocyte regeneration-related LncRNA, CRRL) 的丢失, 可减轻成年大鼠心肌梗死后的重塑并保护心肌功能。CRRL 基因敲除在体内和体外均能促进新生大鼠心肌细胞的增殖。此外, 研究人员还发现 CRRL 作为一种竞争性内源性 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 能够直接与 miR-199a-3p 结合, 从而增加心肌细胞增殖负调控因子 miR-199a-3p 的靶基因 *Hopx* 的表达。因此, CRRL 通过直接与 miR-199a-3p 结合抑制心肌细胞再生, 表明 CRRL 的丢失有利于心肌再生, CRRL 可能是心力衰竭的一种新的潜在治疗靶点^[13]。

1.3.2.2 内源性心脏再生相关调节因子 内源性心脏再生相关调节因子 (endogenous cardiac regeneration-associated regulator, ECRAR) 是一种在胎儿体内表达上调的 LncRNA, 其可促进出生后第 7 天和成年大鼠心肌细胞的 DNA 合成、有丝分裂和胞质分裂。ECRAR 的过表达能够促进心肌再生, 促进心肌梗死后心脏功能的恢复。此外, ECRAR 能够直接结合并促进 ERK1/2 的磷酸化, 导致其下游靶点细胞周期蛋白 D1 和细胞周期蛋白 E1 的激活, 进而激活 E2F 转录因子 1 (E2F transcription factor 1, E2F1)。E2F1-ECRAR-ERK1/2 信号传导形成一个正反馈环来驱动细胞周期的进展, 从而促进心肌细胞增殖。这些发现表明 ECRAR 可能是治疗心力衰竭的一个重要靶点^[14]。

1.3.3 心力衰竭治疗相关的蛋白与基因靶点

1.3.3.1 去乙酰化酶-6 去乙酰化酶-6 (SIRT6) 是 NAD^+ 依赖性 III 类脱乙酰酶 sirtuin 家族的成员, 其在维持心血管稳态中起重要作用。端粒缩短是与年龄相关的疾病 (包括心脏病) 的风险因素。在横向主动脉缩窄 (TAC) 诱导的心力衰竭小鼠模型中, 与假手术小鼠相比, TAC 小鼠中的 SIRT6、端粒酶逆转录酶 (telomerase reverse transcriptase, TERT) 和端粒重复结合因子-1 (telomere repeat binding factor-1, TRF-1) 显著下调。慢病毒载体介导的 SIRT6 过表达可上调 TERT 和 TRF1, 并增加 TAC 后小鼠的存活率。超声心动图和血流动力学测量以及组织学分析表明, SIRT6 过表达可减弱 TAC 诱导的心脏功能障碍和减少 TAC 诱导的心脏炎症反应,

减少心脏纤维化和减小梗死面积。因此, SIRT6 可以通过调节端粒来保护心肌免受损伤, 防止心力衰竭, 是潜在的治疗心力衰竭的药物靶点^[15]。

1.3.3.2 内膜转位酶 50 内膜转位酶 50 (translocase of inner membrane 50, TIM50) 是线粒体内膜转位酶复合物中的一种。研究表明, TIM50 主要通过减少氧化应激来减弱病理性心肌肥厚^[16]。TIM50 可作为预防和治疗心肌肥厚和心力衰竭的有效靶点。

1.3.3.3 转录激活因子 3 高血压患者心肌重构是心力衰竭的一个重要原因。转录激活因子 3 (activating transcription factor 3, ATF3) 在小鼠高血压心脏和人肥厚心脏中表达增加。研究表明, ATF3 在高血压刺激的成纤维细胞中表达上调, 这能够通过抑制丝裂原活化蛋白激酶激酶 3 (mitogen-activated protein kinase kinase 3, MAP2K3) 表达以及 p38-转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 信号通路来保护心脏。研究表明, 正向调节心脏成纤维细胞 ATF3 的表达能够成为抗高血压心肌重构的新治疗方向^[17]。

1.3.3.4 ATP 酶抑制因子 1 线粒体 ATP 合成酶催化氧化磷酸化的耦合。ATP 酶抑制因子 1 (ATPase inhibitory factor 1, IF1) 是一种核编码的 ATP 合成酶相互作用蛋白, 可选择性抑制 ATP 合成酶的水解活性, 从而对缺血性心脏发挥保护作用。研究发现, 在肥大的心脏中抑制 IF1 不仅能够防止细胞因线粒体过度去极化而死亡, 还可以激活腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated kinase, AMPK) 信号增加自噬^[18]。因此, 抑制 IF1 可作为治疗病理性心肌肥厚和心力衰竭的潜在治疗靶点。

1.3.3.5 EphrinB2 心脏纤维化是左心室重构常见的特征, 最终会导致心力衰竭。EphrinB2 (erythropoietin-producing hepatoma interactor B2) 是哺乳动物体内普遍表达的一种重要的双向信号分子, 在血管生成中发挥着重要作用。研究发现, EphrinB2 通过与信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 和 TGF- β /Smad3 (mothers against decapentaplegic homolog 3) 信号相互作用在心脏纤维化中发挥促纤维化的作用^[19]。提示, EphrinB2 为纤维化疾病和心力衰竭提

供了一个有希望的治疗靶点。

1.4 冠心病与心肌梗死作用靶点

1.4.1 冠心病与心肌梗死治疗相关的 miRNA 靶点

1.4.1.1 miR-20a 研究表明, miR-20a 的过表达降低了内皮素-1 (endothelin-1, ET-1)、血栓素 A2 (thromboxane A2, TxA2)、Ang II、同源性磷酸酶张力蛋白 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 的表达水平, 并增加了内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS)、环前列腺素 (prostacyclin, PGI2) 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的转录与翻译水平。miR-20a 特异性结合 PTEN 的 3'UTR, 通过激活磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/AKT 信号通路介导细胞存活和增殖^[20]。因此, miR-20a 可能是冠心病治疗的潜在靶点。

1.4.1.2 miR-574-5p 研究表明, 冠心病患者血清和 VSMC 中 miR-574-5p 表达升高, miR-574-5p 通过抑制 *Zdhc14* 基因表达促进细胞增殖并抑制细胞凋亡, 提示 miR-574-5p 是一种与阻塞性冠心病 (coronary artery disease, CAD) 相关的因子^[21]。因此, miR-574-5p 可能是冠心病治疗的潜在靶点。

1.4.1.3 miR-21 研究发现, miR-21 通过靶向 Kelch 重复 BTB 域包含蛋白 7 (kelch repeat and BTB domain containing 7, KBTBD7) 与抑制 p38 和核因子活化 B 细胞 κ 轻链增强子 (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B) 信号的激活, 减轻心肌梗死后炎症、心功能不全和不适应性重塑, 提示 miR-21 可能是心肌梗死的一个新的潜在治疗靶点^[22]。

1.4.2 冠心病与心肌梗死治疗相关的 LncRNA 靶点

1.4.2.1 钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II 型亚基 δ 转录本 1 相关 LncRNA 研究发现, 在使用血小板生长因子 (platelet-derived growth factor-BB, PDGF-bb) 或肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 治疗冠状动脉疾病的组织中, 钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II 型亚基 δ 转录本 1 (calcium/calmodulin - dependent protein kinase type II subunit delta - associated transcript 1, C2dat1) 的表达水平高于正常动脉组织, 而在增生的 VSMC 中 C2dat1

的表达水平上调。同时, 研究还发现 C2dat1 的过度表达促进了 VSMC 的生长和增加细胞核抗原的表达, C2dat1 的异位表达增加了 VSMC 的迁移。C2dat1 的恢复表达通过促进 sirt1 的表达促进 VSMC 的增殖和迁移^[23]。提示, LncRNA C2dat1 可能是促进冠心病 VSMC 生长和迁移的潜在治疗靶点。

1.4.3 冠心病与心肌梗死治疗相关的蛋白与基因靶点

1.4.3.1 ADAMTS7 ADAMTS7 是含 I 型血小板结合蛋白基序去整合素金属蛋白酶-7, 研究表明其 G 等位基因使 CAD 的发生率降低 16%~19%, 对于多血管、左前降支和近端 CAD 有相似的效果, 血管再生风险降低 23%, *Adamts7* 基因位点的遗传变异与几种互补的 CAD 表型有关, 说明 *Adamts7* 在动脉粥样硬化中的新作用^[24]。因此, ADAMTS7 可能是冠心病治疗的潜在靶点。

1.4.3.2 烟酰胺 N-甲基转移酶 研究表明, 血清中的 N¹-甲基烟酰胺 (N¹-methylnicotinamide, me-Nam) 是烟酰胺 N-甲基转移酶活性的指标, 冠心病患者血清 me-Nam 明显高于对照组。血清 me-Nam 与超敏反应 C 蛋白正相关, 与高密度脂蛋白负相关。多元 Logistic 回归分析表明, 与血清 me-Nam 低水平患者相比, 血清 me-Nam 高水平患者 CAD 的风险最高^[25]。血清 me-Nam 与冠心病的存在和严重程度密切相关, 因此, 烟酰胺 N-甲基转移酶可能是冠心病治疗的潜在靶点。

1.4.3.3 转化生长因子-β 受体 III 研究证明, 在 H₂O₂ 刺激下, 转化生长因子-β 受体 III (transforming growth factor-β receptor III, TGFβR3) 在心肌细胞中的过表达导致细胞凋亡和 p38 信号通路激活增加, 而敲低 *TGFβR3* 则效果相反。研究表明, TGFβR3 通过 p38 通路相关机制促进心肌细胞凋亡, TGFβR3 缺失可减轻心肌梗死损伤^[26]。因此, TGFβR3 可作为心肌梗死新的治疗靶点。

1.4.3.4 前列腺素 E3 受体 研究发现, 2 个不同的单核细胞 (monocyte, Mo) / 巨噬细胞 (macrophage, Mp) 亚群 (Ly6C^{low} 和 Ly6C^{high}) 参与了心肌梗死的心脏恢复过程; 前列腺素 (Prostaglandin, PG) E2 参与了 Mo/Mp 介导的炎症反应; PGE2/前列腺素 E3 受体 (E-prostanoid 3 receptor, Ep3) 通过激活

Ly6C^{low} Mo/Mp 促进心肌梗死后心脏愈合^[27]。提示, Ep3 受体激活可能是急性心肌梗死的一个治疗方向。

1.4.3.5 IL-37 白细胞介素 (interleukin, IL) 家族在免疫和炎症反应中起着重要作用。CAD 是慢性炎症疾病。研究表明, *IL-37* 基因 (rs3811047) 中的单核苷酸多态性与 CAD 风险相关。rs3811047 等位基因 A 与 *IL-37* mRNA 表达水平降低有显著相关性, rs3811047 的小等位基因在 2 个独立种群中与 CAD 风险显著相关^[28]。因此, *IL-37* 可能是冠心病治疗的潜在靶点。

1.4.3.6 Tim-1⁺B 细胞 调节性 B 细胞 (regulatory B cells, Bregs) 具有通过 IL-10 维持外周免疫耐受和抑制病原性炎症的基本功能。T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-1 (T-cell immunoglobulin and mucin domain 1, Tim-1) 在 Bregs 上表达, 并且是识别 IL-10 调节性 B 细胞的标志物之一。研究证明, CAD 患者的 Tim-1⁺B 细胞上调 IL-10 的能力受损, 且 CAD 患者的 Tim-1⁺B 细胞不能抑制 IFN-γ 分泌, 并且仅能极少地增加单纯 CD4⁺CD45RO⁻ T 细胞中的 Foxp3 表达; 冠心病患者动脉粥样硬化病变中 Tim-1⁺B 细胞的数量与 IFN-γ 表达的 T 细胞的数量呈负相关; 表明 CAD 患者在 Bregs 中表现出炎症紊乱^[29]。因此, Tim-1⁺B 细胞可能是冠心病治疗的潜在靶点。

1.4.3.7 热休克转录因子 1 心肌梗死后心肌肥厚是心力衰竭的独立危险因素。心肌肥厚的消退已成为心肌梗死患者治疗的一个有前途的策略。研究发现, 热休克转录因子 1 (heat-shock transcription factor 1, HSF1) 是一种新的缺血诱导心肌肥大的抑制因子。HSF1 通过调节 JAK2/STAT3 信号参与心肌梗死后病理性心肌肥厚, 可能成为心肌梗死患者潜在的治疗靶点^[30]。

1.5 动脉粥样硬化作用靶点

1.5.1 动脉粥样硬化治疗相关的 miRNA 靶点

1.5.1.1 hsa-miR-148b VSMC 的异常增殖和迁移是动脉粥样硬化的重要病理过程。研究发现, 与 hsa-miR-148b 阴性对照组相比, hsa-miR-148b 转染细胞中 hsa-miR-148b 功能的恢复可显著抑制 VSMC 的增殖和迁移。研究还发现, 在 VSMC 中, 热休克蛋白

90 (heat shock protein 90, HSP90) 是 hsa-miR-148b 的直接靶点, hsa-miR-148b 通过直接结合其 3'-非翻译区来抑制 HSP90 的表达。动脉粥样硬化患者斑块中 hsa-miR-148b 的表达与 HSP90 mRNA 水平呈负相关。HSP90 的过表达能部分消除 hsa-miR-148b 介导的对 VSMC 的增殖和转移的抑制作用。研究证实, VSMC 中的 hsa-miR-148b 可靶向 HSP90 并发挥抗增殖和迁移的功能, 其可能成为动脉粥样硬化的潜在治疗靶点^[31]。

1.5.1.2 miR-155 血管对促动脉粥样硬化因子的反应是一个涉及 ECs、巨噬细胞 (macrophages, MAC) 和平滑肌细胞 (smooth muscle cells, SMC) 的多因素过程。研究发现, miR-155 在 KLF5 高表达的 VSMC 中显著表达和分泌。miR-155 能够调节内皮靶向紧密连接蛋白的表达, 是内皮屏障功能的有效调节因子。VSMC 来源的外泌体介导 KLF5 诱导的 miR-155 从 SMC 转移至 ECs, 继而破坏紧密连接和内皮屏障的完整性, 导致内皮通透性的增加以及动脉粥样硬化的增强。此外, miR-155 在 ECs 中过表达能够在体内外抑制 ECs 的增殖/迁移和再内皮化, 从而增加血管内皮通透性。阻断外泌体介导的 miR-155 在 2 种细胞之间的转移可作为动脉粥样硬化的治疗策略^[32]。

1.5.1.3 miR-17-5p 研究发现, 动脉粥样硬化患者外周血淋巴细胞 (peripheral blood lymphocytes, PBLs) 中 miR-17-5p 水平高于对照组, 而 miR-17-5p 的预测靶点极低密度脂蛋白受体 (very low density lipoprotein receptor, VLDLR) 水平低于对照组。高胆固醇饮食 ApoE^{-/-} 小鼠显示出明显的动脉粥样硬化血管病变, 经 miR-17-5p 拮抗治疗后, 这些病变情况得到了改善。此外, 拮抗 miR-17-5p 能够部分恢复动脉粥样硬化小鼠的 VLDLR 水平。荧光素酶分析证实, VLDLR 是 VSMC 中 miR-17-5p 的直接靶点。前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin kexin 9, PCSK9) 是一种分泌型蛋白酶, 能够结合并促进 VLDLR 的降解, 其在动脉粥样硬化小鼠中的表达增强能够被 miR-17-5p 拮抗剂抑制。miR-17-5p 和 VLDLR 之间存在相互作用, 提示 miR-17-5p 可能是动脉粥样硬化的潜在治

疗靶点^[33]。最近研究发现, miR-17-5p 下调可显著降低炎症细胞因子的产生, 抑制脂质积累和 ATP 结合盒转运蛋白 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 上调, 激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) / 肝 X 受体 α (liver X receptor α , LXRA) 信号通路。此外, ABCA1 通过直接与 miR-17-5p 的 mRNA 的 3'-非翻译区 (3'-UTR) 结合而成为 miR-17-5p 的靶点。研究表明, miR-17-5p 通过与 ABCA1 相互作用而产生一种新的调节机制, 这可能是动脉粥样硬化治疗的一个方向^[34]。

1.5.1.4 miR-126 研究发现, miR-126 在动脉粥样硬化中发挥作用, 在高脂饮食喂养的 ApoE^{-/-} 小鼠中, 高脂饮食通过上调半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 -3 (cysteine aspartate-specific proteinase, caspase 3) 活性来降低 miR-126 表达并诱导细胞凋亡; 相比之下, 给予高脂饮食喂养的 ApoE^{-/-} 小鼠 miR-126 模拟物, 能够减弱该模型下的内皮通透性和细胞凋亡, 且 TGF- β 的下调可能参与了 miR-126 作用的分子机制^[35]。因此, miR-126 可能是治疗动脉粥样硬化的新的治疗靶点。

1.5.1.5 miR-9 miR-9 参与动脉粥样硬化的炎症反应。研究发现, 在所建体外模型中, miR-9 均能抑制 IL-1 β 和 NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体激活。Janus 激酶 1 (Janus kinase 1, JAK1) 和基质金属蛋白酶 13 (matrix metalloproteinase, MMP 13) 为 miR-9 的靶基因。在氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL) 刺激的人源性巨噬细胞中, 通过 siRNA 敲除 JAK1 可阻断 STAT1 的磷酸化, 并模拟 miR-9 的作用。在同一模型中, JAK1 敲除能够阻断核内 NF- κ B p65 的磷酸化以及胞质内 NF- κ B I κ B α 的磷酸化。研究表明, miR-9 可能通过 JAK1/STAT1 信号通路抑制 NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体的激活并减轻动脉粥样硬化相关的炎症。因此, miR-9 可作为动脉粥样硬化的潜在治疗靶点^[36]。

1.5.1.6 miR-182 巨噬细胞表达的脂蛋白脂酶 (lipoprotein lipase, LPL) 在促进动脉粥样硬化的发生和发展中起着重要作用。研究显示, 组蛋白脱

乙酰酶 9 (histone deacetylase 9, *HDAC9*) 是 miR-182 的靶基因。miR-182 可能通过靶向 *HDAC9* 上调 LPL 的表达, 促进动脉粥样硬化病变中脂质的积累, 增加促炎细胞因子的分泌, 从而加速 ApoE^{-/-} 小鼠的动脉粥样硬化形成^[37]。因此, miR-182 可能是动脉粥样硬化的治疗靶点。

1.5.1.7 miR-210 研究发现, 在高脂饮食小鼠和人动脉内皮细胞 (human aortic endothelial cells, HAECs) 中 miR-210 上调水平与 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 (3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1, PDK1) 水平呈负相关; 抑制 miR-210 的表达能够显著降低 HAECs 细胞凋亡; 更进一步的研究显示, PDK1 是 miR-210 的靶点, PDK1 过表达能够通过介导 P13K/AKT/mTOR 通路逆转 miR-210 的促凋亡作用^[38]。研究提示, miR-210 通过调节 ECs 凋亡在动脉粥样硬化的进展中发挥作用, miR-210 可能是治疗动脉粥样硬化的潜在靶点。

1.5.1.8 miR-1185 研究发现, miR-1185 能显著促进 ECs 凋亡, 但不能促进 VSMC 和巨噬细胞的凋亡。miR-1185 的靶点为紫外线辐射耐受相关基因 (ultraviolet irradiation resistance-associated gene, *Uvrags*) 和 *Krit1* (krev interaction trapped gene 1), 它们介导了 miR-1185 诱导的 ECs 凋亡。研究发现, miR-1185 还与动脉硬化相关。miR-1185 在原代人脐静脉内皮细胞 (primary human umbilical vein endothelial cells, pHUVEC) 和人脐静脉血管平滑肌细胞 (HUVSMC) 中诱导血管细胞黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 和 E-选择素表达水平显著上升。VCAM-1 和 E-选择素介导了 miR-1185 诱导的动脉硬化。miR-1185 能促进 ECs 凋亡, 可调节 VCAM-1 和 E-选择素的表达, 促进动脉硬化, 可作为动脉粥样硬化治疗的新靶点^[39-40]。

1.5.1.9 miR-98 研究发现, miR-98 的表达减少可能与 ApoE^{-/-} 小鼠主动脉中的凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 (lectin-type oxidized LDL receptor 1, LOX1) 表达、泡沫细胞形成和脂质积累有关。血浆 miR-98 水平可能是动脉粥样硬化病变过程的生物标志物, 针对其表达的调节可能为动脉粥样硬化的治疗提供一种策略^[41]。

1.5.1.10 miR-338-3p 研究发现, miR-338-3p 通过靶向骨形成蛋白-激活素膜结合阻断因子 (bone morphogenetic protein-activator membrane-blocking factor, BAMBI) 和激活 TGF- β /Smad 通路促进 ox-LDL 诱导的 HUVEC 细胞损伤, 为动脉粥样硬化的治疗提供新的靶点^[42]。

1.5.1.11 miR-328 ox-LDL 可降低 HUVEC 中 miR-328 的表达。研究发现, miR-328 的过度表达可显著抑制 HUVEC 凋亡, 提高细胞存活率。miR-328 的模拟物可以挽救 ox-LDL 诱导的细胞炎症和氧化应激过程; 相反, miR-328 的表达抑制会强烈促进 ox-LDL 诱导的 ECs 损伤。利用生物信息学分析, 预测高迁移率族蛋白 1 (high-mobility group box-1, HMGB1) 作为 miR-328 的下游靶点。研究显示, HMGB1 参与动脉粥样硬化的形成; miR-328 通过靶向 HMGB1 改善 ox-LDL 诱导的动脉粥样硬化 ECs 损伤, 提示 miR-328 可能是动脉粥样硬化的潜在新靶点^[43]。

1.5.1.12 miR-377 研究发现, miR-377 可能通过靶向 DNA 甲基转移酶 1 (DNA methyltransferase 1, DNMT1), 上调糖基磷脂酰肌醇锚定高密度脂蛋白结合蛋白 1 (glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein binding protein 1, GPIHBP1) 的表达, 增加低密度脂蛋白与 GPIHBP1 的结合, 并降低血浆三酰甘油水平, 从而抑制 ApoE-KO 小鼠动脉粥样硬化, 提示 miR-377 有成为治疗动脉粥样硬化靶点的潜力^[44]。

1.5.2 动脉粥样硬化治疗相关的 LncRNA 靶点

研究发现, 与正常健康者相比, 动脉粥样硬化患者 LncRNA H19 的表达更高。LncRNA H19 在 HUVEC 中过表达后, 细胞增殖能力增强而凋亡能力抑制, 且 p38 和 p65 的表达也有所升高^[45]。提示, 抑制 LncRNA H19 在体内的高表达, 可作为动脉粥样硬化的潜在治疗策略。

1.5.3 动脉粥样硬化治疗相关的蛋白与基因靶点

1.5.3.1 腺苷酸激活蛋白激酶 CC 趋化因子受体 2 (CC chemokine receptor 2, Ccr2) 调节炎症性 Ly6C^{high} 单核细胞从骨髓象血液循环系统的迁移, 这是动脉粥样硬化过程中巨噬细胞积累的关键步骤。

研究发现, 在 ApoE^{-/-} 缺乏小鼠中, AMPK 激活能够通过抑制 Ccr2 的表达来减少动脉粥样硬化诱导的巨噬细胞的形成, 从而防止 Ccr2 介导的 Ly6C^{high} 单核细胞从骨髓的迁移^[46]。因此, AMPK 可能是动脉粥样硬化治疗的一个很有前景的靶点。

1.5.3.2 胃饥饿素 胃饥饿素 (ghrelin) 是在 1999 年发现的胃内产生的含 28 个氨基酸的多肽, 存在于血管系统中。研究发现, 高脂饮食 ApoE^{-/-} 小鼠表现为动脉粥样硬化病变和主动脉内膜中层厚度 (intima-media thickness, IMT) 增加, 而胃饥饿素可以改善这些症状。内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS) 标志物的蛋白表达在动脉粥样硬化的主动脉中上调, 而在胃饥饿素治疗下可下调。胃饥饿素对动脉粥样硬化和 ERS 的有益作用能够被 ERS 诱导剂衣霉素阻断。在大鼠主动脉 ECs 中, 氧化型低密度脂蛋白和衣霉素能够触发 ERS, 而用胃饥饿素预处理可抑制 ERS。研究结果表明胃饥饿素能够改善 ERS 激活, 可能是动脉粥样硬化治疗的新策略^[47]。

1.5.3.3 Jmjd3 含 Jumonji 结构域蛋白质 (Jumonji domain-containing protein D3, Jmjd3) 是组蛋白去甲基化酶家族的成员, 在 C 端包含一个可识别的保守的 Jumonji C 域。研究发现, 脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 能够促进人血管 ECs 的 Jmjd3 表达, 增强 Jmjd3 的核积累。LPS 能够增强 Jmjd3 的特征底物组蛋白 H3 赖氨酸 27 三甲基化 (histone H3 lysine 27 trimethylation, H3K27me3) 的去甲基化。LPS 诱导 Jmjd3 和 NF-κB 进入靶基因启动子区, 增加 Jmjd3 与 NF-κB 协同激活靶基因的表达。研究揭示了 LPS 对 NF-κB 通路的表现遗传调控, 并确定了 Jmjd3 能够作为 NF-κB 通路的关键调节器, Jmjd3 是与 NF-κB 相关疾病包括动脉粥样硬化的潜在治疗靶点^[48]。

1.5.3.4 CD137 血管钙化是动脉粥样硬化的特征之一, 被认为是心血管风险的独立预测因子。研究显示, 通过腹腔注射 CD137 激动抗体激活 CD137 信号通路可增加血管钙化的面积; CD137 信号通路的激活同样也增加了动脉粥样硬化斑块中骨形态发生蛋白 2 (bone morphogenetic protein 2, BMP2)

和 Runt 相关转录因子 2 (Runt-related transcription factor 2, Runx2) 的表达; 在体外, CD137 信号激活也使 VSMC 钙化恶化, 而封闭 CD137 信号能够减缓 CD137 激动剂诱导的 VSMC 钙化^[49]。因此, CD137 可作为动脉粥样硬化预防和治疗的最新靶点。

1.5.3.5 CD146 研究发现, CD146 能够在人和小鼠动脉粥样硬化中的巨噬细胞上表达, 并且能够被 ox-LDL 上调。CD146 通过在脂质摄取过程中驱动清道夫受体 CD36 的内化, 触发巨噬细胞的活化。在 ox-LDL 存在的情况下, 巨噬细胞对趋化因子 CCL19 和 CCL21 的迁移能力降低, 而通过阻断 CD146 能够恢复这种能力。在高脂饮食的 ApoE^{-/-} 小鼠中, 巨噬细胞 CD146 的基因缺失或 CD146 的抗体靶向均能导致载脂的巨噬细胞离开斑块, 从而有助于抑制斑块的形成。研究提示, CD146 是一种新的滞留信号, 能够捕获动脉壁内巨噬细胞, 是动脉粥样硬化治疗中有前途的治疗靶点^[50]。

1.5.3.6 表皮生长因子受体 表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 参与巨噬细胞的血管病理生理和氧化应激的调节。研究发现, 抑制 EGFR 可防止氧化应激、巨噬细胞浸润、促炎细胞因子的诱导以及 SMC 在病变部位的增殖。研究进一步发现, EGFR 通过 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor, TLR4) 激活, TLR4 或 EGFR 通路的破坏将会导致炎症活性的降低以及泡沫细胞形成的减少。这些研究提供了 EGFR 在动脉粥样硬化发病机制中其关键作用的证据, 提示 EGFR 可能成为预防动脉粥样硬化发展的潜在靶点^[51]。

1.5.3.7 血小板二磷酸腺苷受体亚基 12 血小板二磷酸腺苷受体亚基 12 (P2Y₁₂) 是在血小板上表达的受体, 是噻吩并吡啶类抗血小板药物的作用靶点。最近的研究表明, P2Y₁₂ 能够在血管壁中表达, 在动脉粥样硬化中发挥作用。研究发现, 血管壁 P2Y₁₂ 受体能够通过丝切蛋白去磷酸化来促进 VSMC 的迁移, 在动脉粥样硬化的发展中起着至关重要的作用, 可作为动脉粥样硬化的治疗靶点^[52]。

1.5.3.8 干扰素调节因子 3 干扰素调节因子 3 (interferon regulatory factor 3, IRF3) 是诱导促炎细胞因子和 ECs 增殖所必须的。研究显示, IRF3 在冠

心病患者和高脂血症小鼠动脉粥样硬化斑块的 ECs 与巨噬细胞中具有中强度的免疫反应作用。研究发现, IRF3^{-/-}ApoE^{-/-} 小鼠在整个主动脉、主动脉窦和头臂动脉中动脉粥样硬化病变显著减少。骨髓移植进一步研究表明, 动脉粥样硬化的改善可能主要是由于 ECs 和巨噬细胞缺乏 IRF3 所致。IRF3^{-/-}ApoE^{-/-} 小鼠能够增强动脉粥样硬化斑块的稳定性, 减小坏死核尺寸, 减少脂肪和巨噬细胞浸润。ApoE^{-/-} 小鼠伴随着胶原蛋白和 SMC 含量的增加。此外, 多重促炎因子在 IRF3^{-/-}ApoE^{-/-} 小鼠中显著减少。IRF3 通过直接与细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1) 启动子结合抑制 VCAM-1 的分泌以及 ICAM-1 的表达, 从而抑制巨噬细胞浸润。因此, IRF3 可能是动脉粥样硬化发展的潜在治疗靶点^[53]。

1.5.3.9 apelin-13 Apelin 是一种脂肪因子, 为孤儿受体血管紧张素受体 AT1 相关受体蛋白 (putative receptor protein related to the angiotensin receptor AT1, APJ) 的内源性配体。虽然 apelin/APJ 系统主要具有抗动脉粥样硬化的活性, 但其也可以促进动脉粥样硬化的发展。Apelin-13 主要由脂肪组织分泌, 是 apelin 家族中最重要的成员。研究表明, apelin-13 通过激活 THP-1 巨噬细胞来源的泡沫细胞中 APJ/PKCα/miR-361-5p 信号通路来下调 LPL 的表达, 从而抑制脂质的积累和促炎性细胞因子的分泌^[54]。因此, 研究认为 apelin-13 可能是动脉粥样硬化治疗的一个很有前景的靶点。

1.5.3.10 脂肪分化相关蛋白 研究表明, 脂肪分化相关蛋白 (adipose differentiation-related protein, ADRP) 与泡沫细胞形成和动脉粥样硬化进展有关。ADRP 蛋白的缺失可显著抑制血小板衍生生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 诱导的 VSMC 活性的增加, 导致细胞周期阻滞并且降低增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 表达。敲除 ADRP 能够通过降低 MMP 蛋白的表达和活性来抑制 PDGF 诱导的 VSMC 迁移。研究发现, 敲除 ADRP 能够抑制与 PDGF 相关的 ERK 和 AKT 信号通路。此外, 小鼠体内敲除 ADRP 能够抑制小鼠模型中新生内膜的形成。因此,

ADRP 是动脉粥样硬化治疗的潜在靶点^[55]。

1.5.3.11 囊性纤维化跨膜转运调节体 动脉粥样硬化是一种血管壁的慢性炎症性疾病。囊性纤维化跨膜电导调节体 (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR) 功能障碍可导致囊性纤维化患者的炎症反应。研究表明, CFTR 通过抑制 NF-κB 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 激活来预防炎症和动脉粥样硬化的发生, 提示 CFTR 可能为治疗血管炎症和动脉粥样硬化疾病的发展提供的治疗思路^[56]。

1.5.3.12 β-干扰素 Toll/IL-1R 结构域衔接蛋白 β-干扰素 Toll/IL-1R 结构域衔接蛋白 (Toll/IL-1R-domain-containing adaptor-inducing IFN-β, TRIF) 是 TLR-3 和 TLR-4 介导的炎症信号通路的重要衔接蛋白。研究发现, TRIF 在 ox-LDL 诱导的巨噬细胞炎症反应中起重要作用, 并通过 ERK1/2 调节 BIC/miR-155 和下游 SOCS1-STAT3-NF-κB 信号通路的表达^[57]。因此, TRIF 可能是动脉粥样硬化的一个新的治疗靶点。

1.5.3.13 信号转导淋巴细胞活化分子家族成员 7 研究发现, 颈动脉斑块与完整组织相比、晚期斑块与早期动脉粥样硬化组织相比、不稳定斑块与稳定斑块相比, 均为前者信号转导淋巴细胞活化分子家族成员 7 (signaling lymphocytic activation molecule family member 7, SLAMF7) 的表达明显较后者高; 斑块源性巨噬细胞中 SLAMF7 的缺失导致促炎细胞因子的分泌受到抑制, 并抑制 VSMC 的增殖^[58]。提示, SLAMF7 可能成为颈动脉粥样硬化潜在的治疗与干预靶点。

2 脑血管病作用靶点

脑血管病是指脑血管破裂出血或血栓形成, 引起的以脑部出血性或缺血性损伤症状为主要临床表现的一组疾病。脑血管病死亡率高、致残率高, 严重危害人类生命和健康。

2.1 脑血管病治疗相关的 miRNA 靶点

2.1.1 miR-195

研究证明, 在大鼠脑中动脉闭塞 (middle cerebral artery occlusion, MCAO) 模型和缺氧诱导

的 HUVEC 中, miR-195 显著下调; 同时, miR-195 过表达抑制 HUVEC 体外侵袭能力和成管能力, 而 miR-195 沉默增强了这些功能; 此外, 血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA) 为 miR-195 的直接靶点, 与 miR-195 表达呈负相关; 抢救实验发现, VEGFA 的过表达可逆转 miR-195 过表达对 HUVEC 侵袭能力和成管能力的抑制作用^[59]。另有研究表明, miR-195 通过抑制 CX3CR1 介导的神经炎症, 促进神经元存活, 对抗慢性脑缺血损伤^[60]。因此, miR-195 可能是脑缺血治疗的潜在靶点。

2.1.2 miR-9-5p

慢性脑灌注不足与痴呆的认知障碍有关, 如阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 和血管疾病 (vascular disease, VaD), 这是老年人最常见的 2 种神经退行性疾病。miRNAs 是一种小的非编码 RNA, 在许多神经系统疾病的表观遗传调控中起重要作用。研究证明, VaD 患者血清及脑脊液中 miR-9-5p 升高, 血管闭塞手术大鼠海马和皮质区 miR-9-5p 均升高; miR-9-5p 拮抗剂在 Morris 水迷宫和抑制性规避降压任务中均可减轻血管闭塞大鼠的记忆损伤^[21]。因此, miR-9-5p 抑制可能是慢性脑灌注不足引起的记忆损害的潜在治疗靶点。

2.2 脑血管病治疗相关的蛋白与基因靶点

2.2.1 肺腺癌转移相关转录本 1

研究证明, 在短暂的脑缺血损伤后, Krüppel 样转录因子 4 (Krüppel-like family of transcription factor 4, KLF4) 在大脑微血管内皮细胞 (microvascular endothelial cells, MECs) 中显著上调, 在培养的 B 细胞中显著上调。原代人脑微血管内皮细胞 b.End3 细胞模型中, KLF4 shRNA 显著增加糖氧剥夺 (oxygen-glucose deprivation, OGD) 诱导的 caspase-3 活化, 也增加了 b.End3 细胞死亡。KLF4 shRNA 显著增强了 OGD 诱导的 BCL-2 相互作用的细胞死亡介体 (BCL-2-interacting mediator of cell death, Bim) BCL-2 相关 X 蛋白 (BCL-2 associate X protein, BAX) 在 mRNA 和蛋白水平上的表达, 并加剧了 OGD 诱导的 E-选择素 (E-selectin)、单核细胞趋化因子 (mono-cyte chemotactic protein,

MCP-1) 和 IL-6 表达上调。肺腺癌转移相关转录本 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1) 启动子可能具有 KLF4 结合位点, KLF4 表达增加了 MALAT1 转录。从功能上讲, 敲除 MALAT1 表型可以发挥 KLF4 shRNA 增强 OGD 诱导细胞凋亡与 OGD 诱导促凋亡因子和促炎性细胞因子上调的作用^[61]。研究证明, 缺氧/葡萄糖剥夺/再氧 (oxygen and glucose deprivation/reoxygenation, OGD/R) 后, MALAT1 的过表达增加了 PI3K 的活性和 AKT 磷酸化的激活, 减少了细胞凋亡和 caspase-3 的活性, 并通过 PI3K 抑制剂渥曼青霉素成功地消除了这些活性。相反, MALAT1 的敲除降低了 PI3K 活性和 AKT 磷酸化的激活, 增加了细胞凋亡和 caspase-3 活性^[62]。因此, MALAT1 可能是脑卒中治疗的潜在靶点。

2.2.2 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶

研究证明, 脑缺血/再灌注后, 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD) mRNA 和蛋白水平升高。在小鼠体内, 慢病毒介导的 G6PD 过表达会显著降低缺血/再灌注损伤, 而慢病毒介导的 G6PD 敲除则使缺血/再灌注损伤加重。体外培养的原代神经元中 G6PD 的过表达降低了 OGD/R 条件下的神经元损伤, 而 G6PD 的抑制则加重了损伤。G6PD 的过表达增加了烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (triphosphopyridine nucleotide, NADPH) 的水平, 降低了还原型谷胱甘肽 (reduced form of glutathione, rGSH) 的含量, 改善了由活性氧类 (reactive oxygen species, ROS) 引起的大分子损伤; 相反, 抑制 G6PD 在小鼠和原代神经元中的表达会产生相反的效果。外源性 NADPH 的补充可减轻 G6PD 敲低的不利影响, 进一步证实了 G6PD 在缺血损伤中的有益作用。G6PD 通过增加戊糖磷酸盐通路 (pentose phosphate pathway, PPP) 来保护缺血性脑损伤^[63]。因此, G6PD 被认为可能是治疗缺血性脑损伤的潜在靶点。

2.2.3 15-脂氧合酶/15-羟二十碳四烯酸

研究显示, MCAO 以时间依赖性的方式上调 15-脂氧合酶 (15-lipoxygenase, 15-LO) 的表达, 特别是在卒中后期。卒中后脑梗死面积减少, 神经功

能障碍逐渐减弱, 12/15-LO 敲除小鼠出现相反的效果。15-LO 以时间依赖性的方式增加了小鼠脑血管 ECs 的增殖, 而 12/15-LO 敲除阻断了这些作用。此外, 15-羟二十碳四烯酸 (15-hydroxyeicosatetraenoic acid, 15-HETE) 促进脑微血管内皮细胞 (brain microvascular endothelial cells, BMVECs) 增殖和血管形成。这些结果表明, 15-LO/15-HETE 对缺血性脑卒中后血管生成和神经元恢复有积极影响^[64]。因此, 15-LO/15-HETE 可能是血管生成和功能恢复的潜在靶点。

2.2.4 组蛋白去乙酰酶 4

组蛋白去乙酰酶 4 (histone deacetylases 4, HDAC4) 在大脑中高度表达, 神经元活动依赖于 HDAC4 的核质穿梭。研究显示, 脑卒中后, HDAC4 的磷酸化显著上调, 而阻断 HDAC4 磷酸化可抑制脑卒中诱导的缺血性脑血管生成。在 ECs 缺氧模型中, HDAC4 的磷酸化水平也升高, 而抑制 HDAC4 的磷酸化可抑制体外 ECs 的形成和迁移。此外, 除了抑制血管生成外, 阻断 HDAC4 磷酸化也抑制了低氧诱导因子 (hypoxia inducible factor, HIF)-VEGF 信号下游基因的表达。磷酸化的 HDAC4 可能是脑卒中诱导血管生成的重要调控因子。HDAC4 磷酸化的保护机制与 HIF-VEGF 信号有关^[65]。因此, 磷酸化 HDAC4 在减轻缺血损伤后神经元损伤中具有保护作用, 可能是脑卒中治疗的潜在靶点。

2.2.5 趋化因子受体 5

趋化因子受体 5 (C-C chemokine receptor type 5, CCR5) 是一种在 T 细胞上高度表达的趋化因子受体。研究证明, CCR5 在脑缺血保护中发挥了不可或缺的作用。在脑缺血损伤后, CCR5 与血液循环的中性粒细胞/巨噬细胞相互作用。脑缺血后, 趋化因子配体 5 (C-C chemokine ligand 5, CCL5) 在损伤内皮上的表达显著升高并诱导调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Tregs) 表达 CCR5, 使其通过上调程序化死亡配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 表达来增加免疫抑制功能, 进而抑制中性粒细胞衍生基质金属酶 9 对脑缺血损伤产生保护作用^[66]。因此, CCR5 可能是脑卒中治疗的潜在靶点。

2.2.6 sigma-1 受体

研究证明, 缺血手术后, sigma-1 受体 (sigma-1 receptor, $\sigma 1r$) 的激动剂 PRE084 显著改善了行为评价中的学习和记忆障碍, 防止野生小鼠脑源性神经营养因子 (brain-driven neurotrophic factor, BDNF)、N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate 2A, NR2A)、钙调节蛋白依赖性蛋白激酶 IV 型 (calmodulin-dependent protein kinase type IV, CaMKIV) 和环磷酸腺苷反应原件相关蛋白 (cyclic AMP response element-binding protein, CREB) 活性调节转导子 1 (transducer of regulated CREB activity 1, TORC1) 表达的蛋白质下降。然而, $\sigma 1r$ 激动剂 PRE084 对 CaMKIV-TORC1-CREB 和 BDNF 的影响, 即使是对学习和记忆障碍的影响, 也被 NR2A 拮抗剂 PEAQX 所抵消。所以, $\sigma 1r$ 可以通过 NR2A-CaMKIV-TORC1 途径改善缺血再灌注模型中学习记忆障碍及 BDNF 的表达^[67]。因此, $\sigma 1r$ 可能是改善缺血再灌注模型中学习记忆障碍的潜在靶点。

2.2.7 血管内皮生长因子

VEGF 是一种与血管生成相关的分泌有丝分裂原。VEGF 一直被认为是脊髓神经元存活的一个强有力的神经营养因子。研究证明, VEGF165 以 VEGFR1 依赖性的方式显著抑制 MCAO 诱导的清道夫受体 A (scavenger receptor class A, SR-A) 上调。VEGF165 抑制 LPS 诱导的促炎性细胞因子 IL-1b、TNF- α 和一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 在小胶质细胞中的表达。更重要的是, VEGF165 抑制神经炎症的作用被 SR-A 过表达部分消除。SR-A 进一步降低了 VEGF165 对缺血性脑损伤的保护作用。VEGF165 通过抑制 SR-A 的表达来抑制神经炎症和缺血性脑损伤^[68]。因此, VEGF 可能是缺血性脑损伤预防的潜在靶点。

2.2.8 脑活素

血管性痴呆 (vascular dementia, VaD) 的发病率在过去几十年中迅速增加。虽然目前批准的治疗 VaD 的药物有限, 但一些临床试验显示, 脑活素 (cerebrolysin, CBL) 对 VaD 具有预防和治疗作用。研究证明, CBL 显著增加了与可塑性相关的突触蛋白的表达, 如突触后密度蛋白 95 (postsynaptic

density protein, PSD-95)、蛋白激酶 C γ 亚基 (protein kinase C subunit gamma, PKC γ)、磷酸化 cAMP 反应元件结合蛋白 (phosphorylated cAMP response element binding protein, p-CREB), 降低了海马凋亡相关蛋白的表达^[69]。因此, CBL 可能通过改善突触可塑性和减少凋亡来保护认知缺陷, 成为治疗 VaD 的靶点。

2.2.9 血管生成素样 4

血管生成素样 4 (angiopoietin-like 4, ANGPTL4) 是一种低氧分泌的蛋白, 参与调控血管通透性。研究证明, ANGPTL4 保护了溶栓损伤 ECs 的完整性, 保护缺血溶栓损伤血脑屏障的通透性。ANGPTL4 抑制卒中后血管 ECs 中 VEGF 的上调, 抑制 VEGFR 信号通路, 降低下游 Src 信号通路, 增加紧密连接稳定性, 改善 ECs 屏障完整性^[70]。因此, ANGPTL4 可能是溶栓治疗后血管保护的潜在靶分子。

2.2.10 钙/钙调素依赖性蛋白激酶 II

p-钙/钙调素依赖性蛋白激酶 II α (p-calcium/calmodulin-dependent protein kinase II α , p-CAMK II α) 和 G6PD 均广泛分布于神经元和星形胶质细胞中, MCAO 后, 其在皮质的表达逐渐增强, ROS 水平升高, GSH/GSSG 和 NADPH/NADP⁺ 水平降低。然而, 用 siRNA 处理 CAMK II α 后, p-CAMK II α 表达降低, G6PD 表达增加。此外, 抑制 CAMK II α 可改善神经功能缺损, 减少梗死体积, 降低 ROS 水平, 提高 GSH/GSSG 和 NADPH/NADP⁺ 水平。提示, 抑制 CAMK II α 的磷酸化水平能够调节 G6PD 的表达从而发挥神经保护作用, 为脑卒中的防治提供了新的靶点^[71]。

2.2.11 Netrin-1

Netrin-1 主要通过联合受体和下游效应器发挥作用。研究发现, Netrin-1 能降低 LPS 诱导的星形胶质细胞 IL-1 β 和 IL-12 β 的释放, 并且用抗体阻断 UNC5H2 受体可逆转这种作用。Netrin-1 能够增加原代培养星形胶质细胞中的 p-AKT 和 PPAR- γ 的表达。体内研究表明, *Netrin-1* 敲除可增加大脑 MCAO 后小鼠星形胶质细胞的活性。此外, 注射 Netrin-1 可降低胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 的表达, 减少脑缺血后白细

胞介质的释放和梗死体积。结果表明, Netrin-1 是调节脑缺血星形胶质细胞活化和神经炎症的重要分子, 为缺血性脑卒中的治疗提供了可能的靶点^[72]。

2.2.12 TNF- α 刺激基因/蛋白 6

研究发现, TNF- α 刺激基因/蛋白 6 (TNF- α stimulated gene/protein 6, TSG-6) 在 SAH 诱导的大鼠早期大脑损伤中发挥神经保护作用, 部分通过偏向保护性表型的小胶质细胞反应平衡来介导, 从而防止过度的组织损伤并且改善组织功能。TSG-6 在部分参与 SOCS3/STAT3 通路的小胶质细胞反应中发挥作用, TSG-6 可能是 SAH 后脑损伤治疗的一个有希望的靶点^[73]。

3 自身免疫性疾病作用靶点

自身免疫性疾病是指机体对自身抗原发生免疫反应而导致自身组织损害所引起的疾病。自身免疫性疾病范畴极为庞大, 常见的有类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA)、系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 和多发性硬化 (multiple sclerosis, MS) 等。

3.1 类风湿性关节炎作用靶点

RA 是一种以关节滑膜慢性炎症病变和骨质破坏为主要特征的器质特异性自身免疫性疾病。

3.1.1 可溶性白细胞介素 2 受体

研究表明, RA 患者中可溶性白细胞介素 2 受体 (soluble interleukin-2 receptor, sIL-2R) 表达量明显高于健康受试组, 且 sIL-2R 与 IL-1 β 、IL-6、IL-8 及 C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 之间呈正相关。sIL-2R 与 IL-1 β 、IL-6、CRP 存在中等强度相关, 与 IL-8 存在强相关。sIL-2R 一方面可能通过与白细胞介素 2 受体 (interleukin-2 receptor, IL-2R) 竞争并直接调节 Th17/Treg 的比例, 另一方面可能通过联合 IL-1 β 、IL-6 以及 IL-8 间接调节 Th17/Treg 的比例, 进而促进 RA 的发生和发展。血清中 sIL-2R 的含量与 RA 的发病存在一定关系, 可为寻找 RA 治疗靶点提供新的参考依据^[74]。

3.1.2 T 淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白 3

T 淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白 3 (T lymphocyte immunoglobulin mucin 3, Tim-3) 是一种负向的免

疫调节因子。研究表明, RA 患者中的 Tregs 出现了功能缺陷, 这种缺陷与 Tim-3 的表达降低有关, Tim-3 的上升对 T 细胞的抑制作用有利于保护 RA 患者的关节组织并缓解 RA 的病情^[75]。提示, Tim-3 可能是治疗 RA 的靶点。

3.1.3 RIPK1-VDAC1 途径

RA 是一种慢性炎症疾病, 会增加心血管疾病的发病率和死亡率, 研究发现, 在具有与人类状况相似的自发性 RA 的非人类灵长类动物模型中, 与对照组相比, RA 猴的心脏功能逐渐恶化; 切片观察发现, RA 猴心脏组织中炎细胞浸润、细胞死亡以及纤维化明显增加, 这可能是因为 RA 后心脏组织中受体相互作用蛋白激酶 1 (receptor-interacting protein kinase 1, RIPK1) 的上调并与电压依赖性阴离子选择性通道 1 (voltage-dependent anion-selective channel 1, VDAC1) 结合, 增加了 VDAC1 的寡聚化, 并随后诱发了心肌细胞死亡和功能障碍^[76]。这些发现表明, RIPK1-VDAC1 途径可能是治疗 RA 心脏损害的潜在靶标。

3.1.4 金属硫蛋白 -1、Th17 与 Treg

金属硫蛋白 (metallothionein-1, MT-1) 是一种低相对分子质量蛋白, 与重金属排毒和清除自由基有关, 在 RA 中表达含量上升。研究发现, 当在关节内表达 MT-1 时, 胶原诱导的关节炎和胶原抗体诱导的关节炎小鼠的滑膜炎症以及病理症状得到显著抑制; 进一步的研究发现, MT-1 能够抑制 Th17 细胞的分化, 但增强 Treg 细胞的分化^[77]。提示, MT-1 可能通过改变 Th17/Treg 平衡从而缓解 RA 的症状, 其有可能是 RA 的潜在治疗靶点。

3.2 系统性红斑狼疮作用靶点

SLE 是一种可产生大量自身抗体并沉积在皮肤、关节和肾脏等部位的自身免疫性炎症性结缔组织病。

3.2.1 Toll 样受体-4

TLRs 家族在天然免疫中起重要作用, 其中 TLR-4 参与 LPS 跨膜信号转导过程, 当其接受 LPS 信号时激活多种转录因子分泌而导致多种免疫分子基因表达。SLE 小鼠体内 TLR-4 水平增高的同时, IL-6、IL-17 和 TNF- α 等促炎因子升高, 抑炎因子 IL-2 降低, 进而导致感染, 而 SLE 患者极易发生感

染, 会导致多器官、多系统损害, 免疫功能严重紊乱, 同时 SLE 患者外周血多种促炎因子升高会损害血管 ECs 并导致血管内皮通透性增加, 有利于外源微生物的侵入^[78]。因此, TLR-4 可能为 SLE 的治疗提供靶点。

3.2.2 B 淋巴细胞刺激因子

研究发现, SLE 患者外周 B 淋巴细胞刺激因子 (B lymphocyte stimulator, BLys) 水平提高, BLys 刺激 B 淋巴细胞活化增殖, 可导致免疫复合物形成, 补体介导细胞溶解与吞噬以及细胞毒作用, 严重损伤免疫功能, 可能是导致 SLE 发病的原因之一^[78]。BLys 阻断剂可能是治疗 SLE 的药物研发方向之一。

3.2.3 肿瘤坏死因子 α 诱导的蛋白 3

肿瘤坏死因子 α 诱导的蛋白 3 (tumor necrosis factor-alpha-induced protein 3, TNFAIP3) 是通过调节 NF- κ B 途径参与调节炎症反应的主要 SLE 易感蛋白之一。TNFAIP3 在 SLE 患者的 CD4⁺T 细胞中较低, 这可能通过炎性细胞因子 IFN- γ 和 IL-17 的过度产生而促成 SLE 的发病^[79]。TNFAIP3 有望作为临床实践中治疗 SLE 的靶标。

3.2.4 血清颗粒蛋白前体和卵泡抑素样蛋白 1

血清颗粒蛋白前体 (progranulin, PGRN) 和卵泡抑素样蛋白 1 (follostatin-like-protein 1, FSTL1) 均参与了 SLE 患者的发病机制, 并与疾病活动度相关。研究发现, SLE 患者血清 PGRN、FSTL1 表达水平显著高于健康者, 治疗后两者血清表达水平有所下降但仍高于健康者, 所以 PGRN、FSTL1 可能成为预测 SLE 患者疾病活动度的血清学标志物, 并与其他实验室标志物一并进行综合的评估, 有助于疾病的病情和预后评估^[80]。

3.3 多发性硬化作用靶点

MS 是一种以中枢神经系统白质脱髓鞘为主要病理特点的慢性炎性自身免疫性疾病。研究发现, 雷帕霉素能够缓解 MS 动物模型 (小鼠实验性自身免疫性脑脊髓炎) 的疾病症状, 其发挥作用的机制可能是通过抑制 mTOR-STAT3 途径降低了 Th1 和 Th17 细胞的比例, 并抑制 Th1 和 Th17 细胞分泌 IFN- γ 和 IL-17 的功能, 进而促进了免疫抑制^[81]。

这为 MS 的治疗研究与新药开发提供了一个新的方向。

3.4 银屑病作用靶点

银屑病是一种常见的慢性 T 细胞介导的炎症性皮肤病, 主要特征是角质形成细胞 (keratinocyte, KC) 过度增生和异常分化, 真皮乳头微血管增生扩张, 复发率高。

3.4.1 miR-194

研究表明, miR-194 通过靶向 Grainyhead 样 2 基因 (Grainyhead-like 2, *GRHL2*) 抑制角质形成细胞的增殖, 同时促进其分化。银屑病皮损中 miR-194 表达的降低可能诱导 *GRHL2* 的高表达, 这促进了银屑病的发病与进展, 因此 miR-194 可作为银屑病治疗的新的潜在治疗靶点^[82]。

3.4.2 Yes 相关蛋白

Yes 相关蛋白 (Yes-associated protein, YAP) 在促进细胞增殖和抑制细胞凋亡中发挥重要作用, 研究发现, 两性调节蛋白 (amphiregulin, AREG) 是 YAP 的转录靶标, 且在牛皮癣患者皮肤和牛皮癣小鼠模型中 YAP 表达升高, 而敲除 HaCaT 细胞中的 *YAP* 可抑制细胞增殖, 并且这些变化与 AREG 的表达变化有关, 这些结果说明 YAP 可能通过 AREG 依赖途径在异常角质形成细胞增殖的调节中起重要作用, 并且 YAP 可能会是银屑病治疗的新靶标^[83]。

3.4.3 角蛋白 17

角蛋白 17 (keratin, K17) 是一种细胞骨架蛋白, 在银屑病患者中过度表达。K17 是一种自身抗原, 可以激活 T 细胞增殖, 如 Th1、Th17 细胞以及产生 IL-22 的 T 细胞, 活化的 T 细胞产生银屑病相关细胞因子 IFN- γ 、IL-17、IL-22 等, 这些细胞因子又可以激活 KC 表达 K17, 继而形成了一个反应环路, 再次激活 T 细胞增殖和银屑病相关细胞因子的产生, 即 K17/T 细胞 / 细胞因子自身免疫环路^[84]。研究表明, K17/T 细胞 / 细胞因子自身免疫环路参与了银屑病的发生和发展, 因此 K17 可能成为一个新的银屑病治疗靶点。

3.4.4 富含半胱氨酸蛋白 61

研究发现, 富含半胱氨酸蛋白 61 (cysteine-rich angiogenic inducer 61, CYR61) 是一种细胞外

蛋白, 是一种新型促炎因子, 它能使角质形成细胞且分泌更多的炎症细胞因子 IL-1 β , 该作用机制可能为 CYR61 结合整合素 $\alpha_6\beta_1$ 受体后, 激活下游 p38 MAPK 信号通路, 从而诱导 IL-1 β 的表达; 此外, 抑制银屑病模型小鼠中的 CYR61 功能后, 小鼠体内 IL-1 β 产生减少^[85]。提示, CYR61 蛋白可调节银屑病中的炎症反应, 可能成为一个新的靶点。

3.5 原发性免疫性血小板减少症作用靶点

原发性免疫性血小板减少症 (immune thrombocytopenia, ITP) 是一种获得性自身免疫性疾病, 又称为特发性血小板减少性紫癜, 其特征为血小板减少, 可引起广泛的皮肤黏膜及内脏出血。

3.5.1 miR-15a

研究发现, miR-15a 在 ITP 患儿外周血单个核细胞中的表达显著下降, miR-15a 表达水平与 IFN- γ 和 IL-2 含量呈负相关, 与 IL-4 和 IL-10 的含量呈正相关; 在外周血单个核细胞中过表达 miR-15a 可显著抑制 IFN- γ 和 IL-2 的产生, 促进 IL-4 和 IL-10 的产生; miR-15a 可通过调控 Th1/Th2 细胞的失衡参与调控 ITP 的发展, Th1 细胞主要分泌 IFN- γ 和 IL-2, 其可通过直接杀伤抗原递呈细胞或活化杀伤性细胞等途径参与细胞免疫的调节; Th2 细胞主要分泌 IL-4 和 IL-10 等, 其可直接抑制杀伤性细胞或刺激 B 淋巴细胞分化增殖产生抗体, 参与体液免疫^[86]。提示, miR-15a 可作为 ITP 潜在的治疗靶点。

3.5.2 Toll 样受体-4

研究表明, TLR-4 在原发性免疫性血小板减少症患者的单核细胞中表达降低, 而 TLR-4 减少可能介导异常的 Treg 细胞分化, TLR-4 可能在原发性免疫性血小板减少症的发病机制中具有保护作用^[87]。因此, TLR4 可能作为治疗 ITP 的新靶点。

3.5.3 CXC 趋化配体因子 16

CXC 趋化配体因子 16 (chemokine ligand 16, CXCL16) 被证实与自身免疫性疾病有关, 研究表明, 原发性免疫性血小板减少症患者血浆中 CXCL16 增加, 这种现象与 Th1/Th2 失衡有关, CXCL16 可以吸引和激活炎症组织中的 Th1 细胞和 Tc1 细胞, 可能与 ITP 的发病机制有关, 因此 CXCL16 可作为治疗 ITP 的一个新靶点^[88]。

3.5.4 非经典和中间单核细胞亚群

非经典和中间单核细胞亚群在 ITP 的发病机制中发挥不同的作用。研究发现, 在 ITP 患者体内含有更多的非经典单核细胞亚群, 经治疗后其含量下降; 同样的, 在 ITP 患者体内含有更多的中间细胞

亚群, 并且含有较高水平的 TNF- α 及 IL-1 β ; 此外, 非经典单核细胞亚群以及中间细胞亚群的数量均与血小板计数呈负相关^[89]。因此, 这可能为治疗 ITP 提供新的思路。

[参考文献]

- [1] Yang F, Li H, Du Y, *et al.* Downregulation of microRNA-34b is responsible for the elevation of blood pressure in spontaneously hypertensive rats[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(3): 1031-1036.
- [2] Liu S, Yi F, Cheng W, *et al.* Molecular mechanisms in vascular injury induced by hypertension: expression and role of microRNA-34a[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(6): 5497-5502.
- [3] Bao H, Yao Q P, Huang K, *et al.* Platelet-derived miR-142-3p induces apoptosis of endothelial cells in hypertension[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2017, 63(4): 3-9.
- [4] Gu Q, Zhao G, Wang Y, *et al.* Silencing miR-16 expression promotes angiotensin II stimulated vascular smooth muscle cell growth[J]. *Cell Dev Biol*, 2017, 6(1): 181. Doi: 10.4172/2168-9296.1000181.
- [5] Zhou N, Lee J J, Stoll S, *et al.* Rho kinase regulates aortic vascular smooth muscle cell stiffness via actin/SRF/myocardin in hypertension[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(2): 701-715.
- [6] Sun X N, Li C, Liu Y, *et al.* T-cell mineralocorticoid receptor controls blood pressure by regulating interferon-gamma[J]. *Circ Res*, 2017, 120(10): 1584-1597.
- [7] Chen X H, Ruan C C, Ge Q, *et al.* Deficiency of complement C3a and C5a receptors prevents angiotensin II-induced hypertension via regulatory T cells[J]. *Circ Res*, 2018, 122(7): 970-983.
- [8] Ruan L, Yang Y, Huang Y, *et al.* Functional prediction of miR-3144-5p in human cardiac myocytes based on transcriptome sequencing and bioinformatics[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2017, 96(32): e7539. Doi: 10.1097/MD.0000000000007539.
- [9] Zhang J, Wu L, Li Z, *et al.* MiR-1231 exacerbates arrhythmia by targeting calcium channel gene CACNA2D2 in myocardial infarction[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(4): 1822-1833.
- [10] Chowdhury S K, Liu W, Zi M, *et al.* Stress-activated kinase mitogen-activated kinase kinase-7 governs epigenetics of cardiac repolarization for arrhythmia prevention[J]. *Circulation*, 2017, 135(7): 683-699.
- [11] Wang X, Tang H, Wei E Q, *et al.* Conditional knockout of *Fgf13* in murine hearts increases arrhythmia susceptibility and reveals novel ion channel modulatory roles[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2017, 104: 63-74.
- [12] Huang C Y, Pai P Y, Kuo C H, *et al.* p53-mediated miR-18 repression activates HSF2 for IGF-IIR-dependent myocyte hypertrophy in hypertension-induced heart failure[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(8): e2990. Doi: 10.1038/cddis.2017.320.
- [13] Chen G, Li H, Li X, *et al.* Loss of long non-coding RNA CRRL promotes cardiomyocyte regeneration and improves cardiac repair by functioning as a competing endogenous RNA[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 122: 152-164.
- [14] Chen Y, Li X, Li B, *et al.* Long non-coding RNA ECRAR triggers post-natal myocardial regeneration by activating ERK1/2 signaling[J]. *Mol Ther*, 2019, 27(1): 29-45.
- [15] Li Y, Meng X, Wang W, *et al.* Cardioprotective effects of SIRT6 in a mouse model of transverse aortic constriction-induced heart failure[J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 394. Doi: 10.1016/j.yjmcc.2018.08.013.
- [16] Tang K, Zhao Y, Li H, *et al.* Translocase of inner membrane 50 functions as a novel protective regulator of pathological cardiac hypertrophy[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(4): e004346. Doi: 10.1161/JAHA.116.004346.
- [17] Zhao Z, Wang J, Wang L, *et al.* Capsaicin protects against oxidative insults and alleviates behavioral deficits in rats with 6-OHDA-induced Parkinson's disease via activation of TRPV1[J]. *Neurochem Res*, 2017, 42(12): 3431-3438.
- [18] Yang K, Long Q, Saja K, *et al.* Knockout of the ATPase inhibitory factor 1 protects the heart from pressure overload-induced cardiac hypertrophy[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 10501. Doi: 10.1038/s41598-017-11251-8.
- [19] Su S A, Yang D, Wu Y, *et al.* EphrinB2 regulates cardiac fibrosis through modulating the interaction of Stat3 and TGF- β /Smad3 signaling[J]. *Circ Res*, 2017, 121(6): 617-627.
- [20] Wang D, Wang Y, Ma J, *et al.* MicroRNA-20a participates in the aerobic exercise-based prevention of coronary artery disease by targeting PTEN[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95: 756-763.
- [21] Lai Z, Lin P, Weng X, *et al.* MicroRNA-574-5p promotes cell growth

- of vascular smooth muscle cells in the progression of coronary artery disease[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97: 162-167.
- [22] Yang L, Wang B, Zhou Q, *et al*. MicroRNA-21 prevents excessive inflammation and cardiac dysfunction after myocardial infarction through targeting KBTBD7[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(7): 769. Doi: 10.1038/s41419-018-0805-5.
- [23] Wang H, Jin Z, Pei T, *et al*. Long noncoding RNAs C2dat1 enhances vascular smooth muscle cell proliferation and migration by targeting miR-34a-5p[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3): 3001-3008.
- [24] Chan K, Pu X, Sandesara P, *et al*. Genetic variation at the ADAMTS7 locus is associated with reduced severity of coronary artery disease[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(11): e006928. Doi: 10.1161/JAHA.117.006928.
- [25] Liu M, Chu J, Gu Y, *et al*. Serum N^1 -methylnicotinamide is associated with coronary artery disease in Chinese patients[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(2): e004328. Doi: 10.1161/JAHA.116.004328.
- [26] Sun F, Li X, Duan W Q, *et al*. Transforming growth factor-beta receptor III is a potential regulator of ischemia-induced cardiomyocyte apoptosis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(6): e005357. Doi: 10.1161/JAHA.116.005357.
- [27] Tang J, Shen Y, Chen G, *et al*. Activation of E-prostanoid 3 receptor in macrophages facilitates cardiac healing after myocardial infarction[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14656. Doi: 10.1038/ncomms14656.
- [28] Yin D, Naji D H, Xia Y, *et al*. Genomic variant in IL-37 confers a significant risk of coronary artery disease[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 42175. Doi: 10.1038/srep42175.
- [29] Gu X L, He H, Lin L, *et al*. Tim-1⁺ B cells suppress T cell interferon-gamma production and promote Foxp3 expression, but have impaired regulatory function in coronary artery disease[J]. *APMIS*, 2017, 125(10): 872-879.
- [30] Yuan L, Qiu L, Ye Y, *et al*. Heat-shock transcription factor 1 is critically involved in the ischaemia-induced cardiac hypertrophy via JAK2/STAT3 pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(9): 4292-4303.
- [31] Zhang X, Shi H, Wang Y, *et al*. Down-regulation of hsa-miR-148b inhibits vascular smooth muscle cells proliferation and migration by directly targeting HSP90 in atherosclerosis[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(2): 629-637.
- [32] Zheng B, Yin W N, Suzuki T, *et al*. Exosome-mediated miR-155 transfer from smooth muscle cells to endothelial cells induces endothelial injury and promotes atherosclerosis[J]. *Mol Ther*, 2017, 25(6): 1279-1294.
- [33] Tan L, Meng L, Shi X, *et al*. Knockdown of microRNA-17-5p ameliorates atherosclerotic lesions in ApoE^{-/-} mice and restores the expression of very low density lipoprotein receptor[J]. *Biotechnol Lett*, 2017, 39(7): 967-976.
- [34] Tan L, Liu L, Jiang Z, *et al*. Inhibition of microRNA-17-5p reduces the inflammation and lipid accumulation, and up-regulates ATP-binding cassette transporter A1 in atherosclerosis[J]. *J Pharmacol Sci*, 2019, 139(4): 280-288.
- [35] Cheng X W, Wan Y F, Zhou Q, *et al*. MicroRNA126 inhibits endothelial permeability and apoptosis in apolipoprotein E-knockout mice fed a highfat diet[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(3): 3061-3068.
- [36] Wang Y, Han Z, Fan Y, *et al*. MicroRNA-9 inhibits NLRP3 inflammasome activation in human atherosclerosis inflammation cell models through the JAK1/STAT signaling pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(4): 1555-1571.
- [37] Cheng H P, Gong D, Zhao Z W, *et al*. MicroRNA-182 promotes lipoprotein lipase expression and atherogenesis by targeting histone deacetylase 9 in apolipoprotein E-knockout mice[J]. *Circ J*, 2017, 82(1): 28-38.
- [38] Li Y, Yang C, Zhang L, *et al*. MicroRNA-210 induces endothelial cell apoptosis by directly targeting PDK1 in the setting of atherosclerosis[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2017, 22: 3. Doi: 10.1186/s11658-017-0033-5.
- [39] Deng H, Chu X, Song Z, *et al*. MicroRNA-1185 induces endothelial cell apoptosis by targeting UVRAG and KRIT1[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(6): 2171-2182.
- [40] Deng H, Song Z, Xu H, *et al*. MicroRNA-1185 promotes arterial stiffness through modulating VCAM-1 and E-selectin expression[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(6): 2183-2193.
- [41] Dai Y, Wu X, Dai D, *et al*. MicroRNA-98 regulates foam cell formation and lipid accumulation through repression of LOX-1[J]. *Redox Biol*, 2018, 16: 255-262.
- [42] Yin J, Hou X, Yang S. MicroRNA-338-3p promotes ox-LDL-induced endothelial cell injury through targeting BAMBI and activating TGF-beta/Smad pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(7): 11577-11586.
- [43] Wu C Y, Zhou Z F, Wang B, *et al*. MicroRNA-328 ameliorates oxidized low-density lipoprotein-induced endothelial cells injury through targeting HMGB1 in atherosclerosis[J]. *J Cell Biochem*, 2018. Doi: 10.1002/jcb.27469.
- [44] Chen L Y, Xia X D, Zhao Z W, *et al*. MicroRNA-377 inhibits atherosclerosis by regulating triglyceride metabolism through the DNA methyltransferase 1 in apolipoprotein E-knockout mice[J]. *Circ J*, 2018, 82(11): 2861-2871.

- [45] Pan J X. LncRNA H19 promotes atherosclerosis by regulating MAPK and NF- κ B signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(2): 322-328.
- [46] Hu C, Lv L, Peng J, *et al*. MicroRNA-375 suppresses esophageal cancer cell growth and invasion by repressing metadherin expression[J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(6): 4769-4775.
- [47] Ai W, Wu M, Chen L, *et al*. Ghrelin ameliorates atherosclerosis by inhibiting endoplasmic reticulum stress[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2017, 31(2): 147-154.
- [48] Yu S, Chen X, Xiu M, *et al*. The regulation of Jmjd3 upon the expression of NF- κ B downstream inflammatory genes in LPS activated vascular endothelial cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 485(1): 62-68.
- [49] Chen Y, Bangash A B, Song J, *et al*. Activation of CD137 signaling accelerates vascular calcification *in vivo* and *in vitro*[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 230: 198-203.
- [50] Luo Y, Duan H, Qian Y, *et al*. Macrophagic CD146 promotes foam cell formation and retention during atherosclerosis[J]. *Cell Res*, 2017, 27(3): 352-372.
- [51] Li Z, Wu X, Gu L, *et al*. Long non-coding RNA ATB promotes malignancy of esophageal squamous cell carcinoma by regulating miR-200b/Kindlin-2 axis[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(6): e2888. Doi: 10.1038/cddis.2017.245.
- [52] Niu X, Pi S L, Baral S, *et al*. P2Y₁₂ promotes migration of vascular smooth muscle cells through cofilin dephosphorylation during atherogenesis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(3): 515-524.
- [53] Liu H, Cheng W L, Jiang X, *et al*. Ablation of interferon regulatory factor 3 protects against atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Hypertension*, 2017, 69(3): 510-520.
- [54] Hu W, Lin X, Zhang H, *et al*. ATP binding cassette subfamily a member 2 (ABCA2) expression and methylation are associated with Alzheimer's disease[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 5851-5861.
- [55] Zhao H, Han T, Hong X, *et al*. Adipose differentiation-related protein knockdown inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and migration and attenuates neointima formation[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(3): 3079-3086.
- [56] Li Q, Ye L, Zhang X, *et al*. FZD8, a target of p53, promotes bone metastasis in prostate cancer by activating canonical Wnt/beta-catenin signaling[J]. *Cancer Lett*, 2017, 402: 166-176.
- [57] Wu Y, Ye J, Guo R, *et al*. TRIF regulates BIC/miR-155 via the ERK signaling pathway to control the ox-LDL-induced macrophage inflammatory response[J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018: 6249085. Doi: 10.1155/2018/6249085.
- [58] Xia Z, Gu M, Jia X, *et al*. Integrated DNA methylation and gene expression analysis identifies SLAMF7 as a key regulator of atherosclerosis[J]. *Aging (Albany NY)*, 2018, 10(6): 1324-1337.
- [59] Zhao W J, Zhang H F, Su J Y. Downregulation of microRNA-195 promotes angiogenesis induced by cerebral infarction via targeting VEGFA[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(4): 5434-5440.
- [60] Yang G, Liu Z, Wang L, *et al*. MicroRNA-195 protection against focal cerebral ischemia by targeting CX3CR1[J]. *J Neurosurg*, 2018, 1: 1-10.
- [61] Yang H, Xi X, Zhao B, *et al*. KLF4 protects brain microvascular endothelial cells from ischemic stroke induced apoptosis by transcriptionally activating MALAT1[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(3): 2376-2382.
- [62] Xin J W, Jiang Y G. Long noncoding RNA MALAT1 inhibits apoptosis induced by oxygen-glucose deprivation and reoxygenation in human brain microvascular endothelial cells[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(4): 1225-1234.
- [63] Cao L, Zhang D, Chen J, *et al*. G6PD plays a neuroprotective role in brain ischemia through promoting pentose phosphate pathway[J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 112: 433-444.
- [64] Wang D, Liu Y, Chen L, *et al*. Key role of 15-LO/15-HETE in angiogenesis and functional recovery in later stages of post-stroke mice[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 46698. Doi: 10.1038/srep46698.
- [65] Liu J, Zhou X, Li Q, *et al*. Role of phosphorylated HDAC4 in stroke-induced angiogenesis[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 2957538. Doi: 10.1155/2017/2957538.
- [66] Li P, Wang L, Zhou Y, *et al*. C-C chemokine receptor type 5 (CCR5)-mediated docking of transferred tregs protects against early blood-brain barrier disruption after stroke[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(8): e006387. Doi: 10.1161/JAHA.117.006387.
- [67] Xu Q, Ji X F, Chi T Y, *et al*. Sigma-1 receptor in brain ischemia/reperfusion: possible role in the NR2A-induced pathway to regulate brain-derived neurotrophic factor[J]. *J Neurol Sci*, 2017, 376: 166-175.
- [68] He L, Li C, Liu X, *et al*. Comparative study on the interaction between 3 CYP2C9 allelic isoforms and benzbromarone by using LC-MS/MS method[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2017, 1070: 97-103.
- [69] Liu Z, Hu M, Lu P, *et al*. Cerebrolysin alleviates cognitive deficits induced by chronic cerebral hypoperfusion by increasing the levels

- of plasticity-related proteins and decreasing the levels of apoptosis-related proteins in the rat hippocampus[J]. *Neurosci Lett*, 2017, 651: 72-78.
- [70] Zhang B, Xu X, Chu X, *et al*. Protective effects of angiotensin-like 4 on the blood-brain barrier in acute ischemic stroke treated with thrombolysis in mice[J]. *Neurosci Lett*, 2017, 645: 113-120.
- [71] Wei Y, Wang R, Teng J. Inhibition of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II α suppresses oxidative stress in cerebral ischemic rats through targeting glucose 6-phosphate dehydrogenase[J]. *Neurochem Res*, 2019, 44(7): 1613-1620.
- [72] He X, Liu Y, Lin X, *et al*. Netrin-1 attenuates brain injury after middle cerebral artery occlusion via downregulation of astrocyte activation in mice[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 268. Doi: 10.1186/s12974-018-1291-5.
- [73] Li R, Liu W, Yin J, *et al*. TSG-6 attenuates inflammation-induced brain injury via modulation of microglial polarization in SAH rats through the SOCS3/STAT3 pathway[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 231. Doi: 10.1186/s12974-018-1279-1.
- [74] 徐鑫鑫, 褚福营, 蔡花, 等. 血清可溶性白细胞介素 2 受体在类风湿性关节炎患者中的表达分析 [J]. *交通医学*, 2017, 31(5): 422-424, 428.
- [75] Sun H, Gao W, Pan W, *et al*. Tim3⁺ foxp3⁺ Treg cells are potent inhibitors of effector T cells and are suppressed in rheumatoid arthritis[J]. *Inflammation*, 2017, 40(4): 1342-1350.
- [76] Zeng F, Wen W, Cui W, *et al*. Central role of RIPK1-VDAC1 pathway on cardiac impairment in a non-human primate model of rheumatoid arthritis[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 125: 50-60.
- [77] Sun J, Li L, Li L, *et al*. Metallothionein-1 suppresses rheumatoid arthritis pathogenesis by shifting the Th17/Treg balance[J]. *Eur J Immunol*, 2018, 48(9): 1550-1562.
- [78] 黄宁, 谢文阁, 柳卫芳, 等. BLys 和 TLR-4 在系统性红斑狼疮转基因小鼠模型中的作用及可能机制 [J]. *免疫学杂志*, 2017, 33(9): 749-754.
- [79] Zhao H, Wang L, Luo H, *et al*. TNFAIP3 downregulation mediated by histone modification contributes to T-cell dysfunction in systemic lupus erythematosus[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2017, 56(5): 835-843.
- [80] 安宏玉, 余莲, 田畔, 等. 颗粒蛋白前体及卵泡抑素样蛋白 1 在系统性红斑狼疮患者血清中表达水平及临床意义 [J]. *免疫学杂志*, 2017, 33(7): 612-618.
- [81] Hou H, Miao J, Cao R, *et al*. Rapamycin ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by suppressing the mTOR-STAT3 pathway[J]. *Neurochem Res*, 2017, 42(10): 2831-2840.
- [82] Yu X, An J, Hua Y, *et al*. MicroRNA-194 regulates keratinocyte proliferation and differentiation by targeting Grainyhead-like 2 in psoriasis[J]. *Pathol Res Pract*, 2017, 213(2): 89-97.
- [83] Jia J, Li C, Yang J, *et al*. Yes-associated protein promotes the abnormal proliferation of psoriatic keratinocytes via an amphiregulin dependent pathway[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 14513. Doi: 10.1038/s41598-018-32522-y.
- [84] 姚秋楠, 魏志平. 角蛋白 17 与银屑病 [J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2017, 33(1): 62-64.
- [85] Sun Y, Zhang J, Zhai T, *et al*. CCN1 promotes IL-1 β production in keratinocytes by activating p38 MAPK signaling in psoriasis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 43310. Doi: 10.1038/srep43310.
- [86] 冯媛, 耿玲玲, 李小青, 等. MicroRNA-15a 在儿童原发性免疫性血小板减少症中的表达及其意义 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2017, 25(6): 1772-1775.
- [87] Hao Y, Li H, Li Y, *et al*. Decreased TLR4 expression on monocytes may cause regulatory T cells abnormality in patients with primary immune thrombocytopenia[J]. *Autoimmunity*, 2017, 50(5): 283-293.
- [88] Hao Y, Li Y, Li H, *et al*. Increased plasma sCXCL16 levels may have a relationship with Th1 Th2 imbalance in primary immune thrombocytopenia[J]. *Cytokine*, 2017, 99: 124-131.
- [89] Yang Y, Zhang X, Zhang D, *et al*. Abnormal distribution and function of monocyte subsets in patients with primary immune thrombocytopenia[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2017, 23(7): 786-792.

(待续)