

· 老年人周围血管疾病诊治专栏 ·

## miRNA 在腹主动脉瘤中的研究进展

吴亮霖<sup>1</sup>, 杨丹<sup>2</sup>, 郑月宏<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup> 中国医学科学院北京协和医院血管外科, 北京 100730; <sup>2</sup> 中国医学科学院/北京协和医学院药用植物研究所生物信息中心, 北京 100193)

**【摘要】** 主动脉瘤是威胁人类健康的重要疾病, 一般表现为主动脉病理性的扩张, 以腹主动脉瘤最为常见。miRNA 是一类单链非编码小 RNA, 广泛参与转录后基因表达的调控。随着近年研究的逐渐深入, miRNA 已被视作腹主动脉瘤进展中的重要调控分子。理解 miRNA 在腹主动脉瘤发生发展中的调控机制, 有助于疾病的早期诊断、靶向治疗及预后判断。

**【关键词】** miRNA; 腹主动脉瘤; 研究进展

**【中图分类号】** R543 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2021.12.195

## Research progress of miRNA in abdominal aortic aneurysm

WU Liang-Lin, YANG Dan, ZHENG Yue-Hong\*

(<sup>1</sup> Department of Vascular Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; <sup>2</sup> Department of Computational Biology and Bioinformatics, Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100193, China)

**【Abstract】** Aortic aneurysm (AA) is an important disease threatening human health. The general performance of AA is the pathological dilation of the aorta, and abdominal aortic aneurysm (AAA) is the most common type. miRNA is known as the single-stranded non-coding small RNA, which is widely involved in the regulation of post-transcriptional gene expression. With the deepening of research, miRNA has been regarded as a crucial regulatory molecule in the development of AAA. Understanding the regulatory role that miRNA plays in the development of AAA contributes to the early diagnosis and targeted therapy of AAA and facilitates the prognosis estimation.

**【Key words】** miRNA; abdominal aortic aneurysm; research progress

*This work was supported by the Major Research Program of Natural Science Foundation of China (51890894) and General Program of Natural Science Foundation of China (81770481, 82070492).*

*Corresponding author: ZHENG Yue-Hong, E-mail: yuehongzheng@yahoo.com*

主动脉瘤是指主动脉永久性、局限性的扩张, 通常超过正常血管直径的 50%<sup>[1]</sup>。腹主动脉瘤 (abdominal aortic aneurysm, AAA) 是最常见的主动脉瘤疾病, 多发生于肾动脉以下, 接近腹主动脉分叉处, 危险因素包括年龄 (老年)、性别 (男性)、吸烟、动脉粥样硬化、肥胖、高血压等<sup>[2]</sup>。AAA 起病隐匿, 多无明显临床症状, 诊断不及时, 一旦破裂可产生致命后果, 严重危害老年人生命健康。AAA 分子生理机制复杂, 相关病理过程包括: 血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMCs) 的增殖、凋亡及表型转变, 细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 降解及蛋白水解酶作用、炎症免疫微环境的改变、多种信号通路的激活等。

miRNA 是长度约为 21~25 个核苷酸的非编码

单链 RNA, 可与靶 mRNA 的 3' 非翻译区结合, 抑制转录后翻译, 发挥基因表达调控作用<sup>[3]</sup>。既往研究表明, miRNA 与 AAA 的发展关系密切。当前, 仍无有效药物可阻止主动脉瘤生长及破裂, 开放及腔内修复手术依旧是唯一有效的治疗方法。对 miRNA 这一新兴生物标志物的深入研究, 有利于探索潜在治疗靶点, 为降低主动脉瘤疾病的致死率提供思路。本文主要就 VSMCs、ECM、炎症免疫微环境及相关信号通路的调控, 论述近年来 miRNA 在 AAA 中的研究进展。

### 1 miRNA 对 VSMCs 的生物学调控

血管平滑肌细胞是主动脉壁中膜的重要组成部分, 具有很强的可塑性。其结构和功能改变, 将破

收稿日期: 2021-06-20; 接受日期: 2021-07-10

基金项目: 国家自然科学基金重大项目 (51890894); 国家自然科学基金面上项目 (81770481, 82070492)

通信作者: 郑月宏, E-mail: yuehongzheng@yahoo.com

坏血管壁完整性,导致动脉瘤发生与进展<sup>[2]</sup>。

### 1.1 miRNA 与 VSMCs 的增殖、迁移、凋亡

VSMCs 可通过迁移应对各种外界刺激,大量内膜 VSMCs 的存在被认为是 VSMCs 迁移参与血管疾病进展的重要证据。此外,VSMCs 减少也是动脉瘤疾病的突出病理特征。VSMCs 凋亡可降低弹性蛋白的水平,不利于管壁结缔组织的修复,导致主动脉壁的扩张,最终引起腹主动脉壁弹性的改变及重塑,对于 AAA 的进展具有促进作用。因此,抑制 VSMCs 的凋亡被认为是 AAA 治疗的理想终点。

研究表明,miR-7 可被活化的 CDR1as 下调,进而上调 CKAP4,激活 PI3K/AKT 通路,并影响 DKK1 的功能,促进 VSMCs 的增殖,抑制 VSMCs 的凋亡<sup>[4]</sup>。值得注意的是,众多试验指出,lncRNA 可通过与 miRNA 结合,参与疾病的发生发展。miR-21 已被证明在 VSMCs 增殖和凋亡的调控中处于中心地位。lncRNA PTENP1 通过竞争性结合 miR-21,促进 VSMCs 中的 PTEN 表达。增强的 PTEN 进一步抑制 Akt 信号水平,并降低细胞周期蛋白 D1 和 E 的表达水平,最终抑制 VSMCs 的增殖并促进其凋亡,加剧动脉瘤的形成<sup>[5]</sup>。而另一项研究表明,lncRNA GAS5 也可通过结合 miR-21,解除 PTEN 活性抑制,抑制 Akt 的磷酸化和活化,抑制 VSMCs 的增殖,促进凋亡<sup>[6]</sup>。

### 1.2 miRNA 与 VSMCs 的表型转换

VSMCs 主要有收缩(分化)型及合成(去分化)型两种表型,处于收缩型的 VSMCs 具有极低的增殖、迁移率,且极少合成细胞外基质,合成型 VSMCs 则相反。应对外界环境刺激时,VSMCs 可利用表型转换,维持血管壁结构及重塑,故这种表型转变也被认为是血管疾病进展的重要促进因素。

在一项血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 诱导的 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠 AAA 模型中,miR-126-5p 被证实具有抗 AAA 作用,miR-126-5p 直接靶向抑制 VEPH1 在 SMCs 中的表达,促进收缩型 VSMCs 的转换,通过保持血管稳态,限制 AAA 的扩张<sup>[7]</sup>。研究表明,Uhrf1 可通过促进 VSMCs 增殖和去分化,调控 VSMC 表型,而 miR-145 的过表达则可起到抑制 PDGF 诱导的 Uhrf1 表达的作用<sup>[8]</sup>。此外,对 Gene Expression Omnibus 数据库的 3 个微阵列数据集进行生物信息学分析发现,在 AAA、TAA、ICA 中高度保守的 miR-26b-5p,可能通过 TGF- $\beta$ /Smad4 信号通路,调控缺氧诱导的 VSMCs 表型转换,有助于今后的临床应用<sup>[9]</sup>。

## 2 miRNA 对 ECM 降解及蛋白水解酶的调控

VSMCs 分泌 ECM,包埋其中,一同构成血管壁

中膜层。研究表明,AAA 的发生与炎症引发的基质降解密切相关。ECM 的破坏,导致动脉壁稳定性丧失,是主动脉瘤的重要病理特征之一。miR-29 家族已被证实具有抑制 ECM 成分表达、阻止器官纤维化的能力。PGE2 可通过减少 miR-29b 的表达,引起 ELN 纤维的破坏,加速 ECM 降解<sup>[10]</sup>。miR-126a-5p 可通过降低 ADAMTS-4 表达,减少弹性碎片产生和 ECM 降解,显著改善 Ang II 诱导的 AAA 小鼠存活以及降低动脉扩张,抑制 AAA 形成<sup>[11]</sup>。

基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 是促进 ECM 降解及重塑的蛋白酶家族,在维持结缔组织稳态中发挥重要作用,MMPs 所诱导的胶原降解被认为是动脉瘤破裂前的最终事件。其中,MMP-2、MMP-9 因其降解弹性蛋白和胶原的能力被广泛研究。而 TIMPs 作为 MMPs 抑制剂,通过抑制 ECM 和炎症相关蛋白水解活性,对 AAA 的进展起保护作用。Chan 等<sup>[12]</sup> 的研究显示,miR-516a-5p 可下调人 VSMCs 中 MTHFR 的表达,引起 MMP-2 上调和 TIMP-1 下调,促进同型半胱氨酸代谢紊乱以及弹性蛋白的降解,促进 AAA 形成。此外,他们还发现 miR-205 通过对翻译抑制的调节,使 LRP1 蛋白质表达下调,可阻碍细胞外周 MMP-9 的清除,导致过量的 MMP-9 留存于 ECM,促进 AAA 形成<sup>[13]</sup>。

## 3 miRNA 对炎症免疫微环境的调控作用

AAA 是以各种细胞因子及 MMPs 过表达为特征的慢性炎症性疾病。H19 通过内源竞争 RNA 机制,可缓解 let-7a 对 IL-6 转录的抑制效应,增强血管促炎因子 IL-6、MCP-1 及巨噬细胞浸润,调节动脉瘤形成<sup>[14]</sup>。此外,ADAM9 通过诱导炎症因子表达和巨噬细胞侵袭浸润,破坏动脉壁,miR-126 可负向调节 ADAM9 的表达,并抑制炎症细胞因子的产生<sup>[15]</sup>。

免疫细胞也被证实广泛参与 AAA 形成,主要包括单核细胞、巨噬细胞、T 细胞、B 细胞等,而巨噬细胞发挥的作用最受关注。巨噬细胞是炎症及免疫反应中的重要细胞,可作为 AAA 恶化的媒介。巨噬细胞分泌 MMPs,参与动脉壁中 ECM 降解、炎症及组织愈合修复过程。而巨噬细胞在 M1(促炎)与 M2(抗炎)状态之间的平衡,对于组织稳态也有重要意义。增强 M1 向 M2 表型转变,降低 M1/M2 比率可作为针对 AAA 的潜在治疗方案。对巨噬细胞的研究显示,miR-144-5p 可通过靶向 TLR2 和 OLR1,下调其表达,抑制 M1 型巨噬细胞的极化,限制动脉瘤形成<sup>[16]</sup>。Zhang 等<sup>[10]</sup> 发现,miR-155 增强了巨噬细胞中 MMPs 及一系列细胞因子 (TNF $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$ ) 的表达,导致巨噬细胞浸润,抑制 miR-155 可通过调节巨噬细胞,缓解炎症反应及基质蛋白水解,阻止 AAA 破裂。

## 4 miRNA 对信号通路的活化调控

### 4.1 PI3K-Akt 信号通路

PI3K/AKT 信号通路广泛分布于各类细胞中,参与细胞生长、增殖、分化等信号转导,是促增殖及抗凋亡通路的主要组成部分。激活在 AAA 中的 CDR1as,可下调 miR-7,上调 CKAP4,由于 CKAP4 与 PI3K 可在 CKAP4 富脯氨酸区形成复合体,加速磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸盐的生成,激活 Akt 通路,促进 VSMCs 的增殖,阻止 AAA 的进展<sup>[4]</sup>。PTEN 可负向调节 PI3K/Akt/mTOR 信号通路已为人所知,激活的 PI3K/Akt/mTOR 信号通路参与 VSMCs 的各项功能调节,包括细胞迁移、增殖、凋亡等。miR-26a 过表达,通过激活 PTEN/AKT/mTOR 通路,保护 VSMCs 抗 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱发的 ROS 积聚及损伤,发挥抗凋亡作用<sup>[17]</sup>。

### 4.2 JAK/STAT 信号通路

JAK/STAT3 信号通路一直被人们认为是调节 AAA 进展中血管炎症的重要通路。有研究表明,STAT3 的抑制剂能降低 Ang II 诱导的 AAA 的发生率,并降低 MMPs 的活动及巨噬细胞 M1/M2 的比值。在针对 lncRNA SNHG16 对 AAA 的研究中,有学者发现,SNHG16 可通过 miR-106b-5p/STAT3 反馈环路,对 STAT3 产生抑制,促进 VSMCs 凋亡,抑制 VSMCs 增殖,最终刺激 AAA 形成<sup>[18]</sup>。此外,STAT3 还可诱导 lncRNA NEAT1 的上调,与 miR-4688 结合,保护 TULP3 不被降解,促进 AAA 形成,可为后续的相关研究提供思路<sup>[19]</sup>。

### 4.3 TGF-β/SMAD 信号通路

TGF-β 信号与 miRNA 的相互作用,存在于许多心血管疾病的病理过程中。研究发现,TGF-β 主要通过两种机制和 miRNA 发生交互作用:(1) TGF-β 的信号转导后,R-Smad/Co-Smad 复合体可被转移至核内,与基因编码 miRNA 的 SBE (Smad binding element) 结合,调节 miRNA 的转录;(2) R-Smad 可直接识别,结合 pri-miRNA 中包含的 SBE 样序列,调节 miRNA 的生物合成。近来有数据表明,TGF-β 对维持动脉壁的完整性有重要意义,提示其可能通过 Smad 途径参与 miRNA 成熟过程的调节,影响动脉炎症细胞的浸润、减少 ECM 降解、保证动脉中膜 VSMCs 的生存及促进 ECM 形成,对 AAA 的进展发挥保护作用。研究证实 miR-195 上调,可通过靶向 Smad3,参与 TGF-β 信号通路,抑制 VSMCs 增殖,发挥 miR-195 促 AAA 形成的作用<sup>[20]</sup>。miR-129-5p 在 VSMCs 中抑制细胞增殖,诱发凋亡并调节 Wnt5a 信号通路。研究表明 Wnt5a 被鼠主动脉 VSMCs

中的 TGF-β/Smad3 诱导,并促进其增殖,提示 miR-129-5p 可能参与 TGF-β 信号通路调控<sup>[21]</sup>。生物信息学研究发现,miR-26b-5p 通过调节 TGF-β/Smad4 信号通路,调节缺氧诱导的 VSMCs 表型转换<sup>[9]</sup>。因而 mi-RNA 调控 TGF-β 信号通路,可能成为今后潜在的治疗靶点。

### 4.4 其他信号通路

NF-κB p65 信号通路在调节炎症免疫反应中具有重要作用,异常激活可促进炎症因子及 MMPs 的表达增加,诱导动脉瘤生成。研究表明,miR-195 显著上调 TNF-α 表达及激活 NF-κB,使 IL-1β、IL-6 及 MMP-2、MMP-9 的表达均增加<sup>[22]</sup>。

MAPK 信号通路对于调节各类细胞外刺激的应对非常必要。MAPK 家族中主要包含 3 类激酶: JNK1/2/3、ERK-1/2 和 p38α/β/γ/δ,它们可通过调控 MMPs 的合成分泌,ECM 的生物合成和组织修复等途径,影响 AAA 的进展。一项生物信息学研究发现,miR-350 可负向调节 NTF3 表达,通过对 p38 和 JNK 蛋白合成的翻译后抑制,参与 MAPK 信号通路相关的炎症及凋亡进程<sup>[23]</sup>,可作为今后的研究方向。

## 5 其他机制

氧化应激是 AAA 发生发展的重要病理特征,VSMCs 的氧化损伤可极大地影响其合成弹性蛋白和胶原的能力,导致动脉壁的破坏并最终破裂<sup>[17]</sup>。miR-145 和 miR-194 都被证实参与氧化应激的调控,影响 VSMCs 的增殖和凋亡<sup>[24,25]</sup>。

内皮细胞的血管再生也被报道可促进 AAA 的发生和发展。研究发现,下调 miR-222-3p 可通过靶向 ADIPOR-1 诱导的 AMPK 激活,促进内皮祖细胞的迁移、侵袭、募集,有利于 AAA 的修复<sup>[26]</sup>。

## 6 结 语

AAA 的进展是一个复杂、动态的过程,涉及 VSMCs 增殖凋亡及表型转变、ECM 降解、炎症免疫微环境等方面。miRNA 是内源性单链非编码 RNA,通过促进 mRNA 降解或抑制 mRNA 翻译,参与调控 AAA 进展。

当下,关于 miRNA 在 AAA 发病机制中的作用研究,仍存在很大的探索空间。针对 miRNA 的研究,大多局限于动物模型,缺少相应的临床试验支持。对于氧化应激、血管内皮细胞功能紊乱等 AAA 病理生理环节的研究仍较少。生物信息学方法在 miRNA 对 AAA 的调控机制研究中已得到越来越多运用,但其具体作用仍有待后续验证。考虑到 miRNA 可同时作用于多种组织及细胞中的多个基因的分子特性,通过靶向呈递途径,利用腔内植入药物洗脱支架、球囊,或

设计基于 miRNA 的靶向药物,可避免潜在的脱靶效应,也许能成为未来 AAA 的治疗方向。

如今人们仍未发现针对 AAA 的有效治疗措施,对 miRNA 参与调控 AAA 进展的机制研究,有助于疾病早期诊断及预后判断,为 AAA 的靶向治疗提供了新的研究方向,因而深入探索 miRNA 与 AAA 的调控关系具有重要的临床意义及发展前景。

## 【参考文献】

- [1] Spin JM, Li DY, Maegdefessel L, *et al.* Non-coding RNAs in aneurysmal aortopathy[J]. *Vascul Pharmacol*, 2019, 114:110-121. DOI: 10.1016/j.vph.2018.06.008.
- [2] Borek A, Franciszek Drzymała F, Botor M, *et al.* Roles of microRNAs in abdominal aortic aneurysm pathogenesis and the possibility of their use as biomarkers[J]. *Kardiochir Torakochirurgia Pol*, 2019, 16(3): 124-127. DOI: 10.5114/kitp.2019.88601.
- [3] Çakmak HA, Demir M. MicroRNA and cardiovascular diseases[J]. *Balkan Med J*, 2020, 37(2): 60-71. DOI: 10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.1.94.
- [4] Zhao F, Chen T, Jiang N. CDR1as/miR-7/CKAP4 axis contributes to the pathogenesis of abdominal aortic aneurysm by regulating the proliferation and apoptosis of primary vascular smooth muscle cells[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(6): 3760-3766. DOI: 10.3892/etm.2020.8622.
- [5] Lai Y, Li J, Zhong L, *et al.* The pseudogene PTENP1 regulates smooth muscle cells as a competing endogenous RNA[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2019, 133(13): 1439-1455. DOI: 10.1042/CS20190156.
- [6] He X, Wang S, Li M, *et al.* Long noncoding RNA GAS5 induces abdominal aortic aneurysm formation by promoting smooth muscle apoptosis[J]. *Theranostics*, 2019, 9(19): 5558-5576. DOI: 10.7150/thno.34463.
- [7] Shi X, Ma W, Pan Y, *et al.* MiR-126-5p promotes contractile switching of aortic smooth muscle cells by targeting VEGPH1 and alleviates Ang II-induced abdominal aortic aneurysm in mice[J]. *Lab Invest*, 2020, 100(12): 1564-1574. DOI: 10.1038/s41374-020-0454-z.
- [8] Elia L, Kunderfranco P, Carullo P, *et al.* UHRF1 epigenetically orchestrates smooth muscle cell plasticity in arterial disease[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(6): 2473-2486. DOI: 10.1172/JCI96121.
- [9] Bi S, Liu R, He L, *et al.* Bioinformatics analysis of common key genes and pathways of intracranial, abdominal, and thoracic aneurysms[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2021, 21(1): 14. DOI: 10.1186/s12872-020-01838-x.
- [10] Zhang Z, Liang K, Zou G, *et al.* Inhibition of miR-155 attenuates abdominal aortic aneurysm in mice by regulating macrophage-mediated inflammation[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(3): BSR20171432. DOI: 10.1042/BSR20171432.
- [11] Li L, Ma W, Pan S, *et al.* MiR-126a-5p limits the formation of abdominal aortic aneurysm in mice and decreases ADAMTS-4 expression[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(14): 7896-7906. DOI: 10.1111/jcmm.15422.
- [12] Chan CYT, Cheuk BLY, Cheng SWK. Abdominal aortic aneurysm-associated microRNA-516a-5p regulates expressions of methylenetetrahydrofolate reductase, matrix metalloproteinase-2, and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in human abdominal aortic vascular smooth muscle cells[J]. *Ann Vasc Surg*, 2017, 42:263-273. DOI: 10.1016/j.avsg.2016.10.062.
- [13] Chan CY, Chan YC, Cheuk BL, *et al.* Clearance of matrix metalloproteinase-9 is dependent on low-density lipoprotein receptor-related protein-1 expression downregulated by microRNA-205 in human abdominal aortic aneurysm[J]. *J Vasc Surg*, 2017, 65(2): 509-520. DOI: 10.1016/j.jvs.2015.10.065.
- [14] Sun Y, Zhong L, He X, *et al.* LncRNA H19 promotes vascular inflammation and abdominal aortic aneurysm formation by functioning as a competing endogenous RNA[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 131:66-81. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2019.04.004.
- [15] Shen G, Sun Q, Yao Y, *et al.* Role of ADAM9 and miR-126 in the development of abdominal aortic aneurysm[J]. *Atherosclerosis*, 2020, 297:47-54. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.01.014.
- [16] Shi X, Ma W, Li Y, *et al.* MiR-144-5p limits experimental abdominal aortic aneurysm formation by mitigating M1 macrophage-associated inflammation: Suppression of TLR2 and OLR1[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2020, 143:1-14. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2020.04.008.
- [17] Peng J, He X, Zhang L, *et al.* MicroRNA-26a protects vascular smooth muscle cells against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced injury through activation of the PTEN/AKT/mTOR pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(3): 1367-1378. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3746.
- [18] Yang B, Wang X, Ying C, *et al.* Long noncoding RNA SNHG16 facilitates abdominal aortic aneurysm progression through the miR-106b-5p/STAT3 feedback loop[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2021, 28(1): 66-78. DOI: 10.5551/jat.52274.
- [19] Cai B, Yang B, Huang D, *et al.* STAT3-induced up-regulation of lncRNA NEAT1 as a ceRNA facilitates abdominal aortic aneurysm formation by elevating TULP3[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(1): BSR20193299. DOI: 10.1042/BSR20193299.
- [20] Liang B, Che JB, Zhao H, *et al.* MiR-195 promotes abdominal aortic aneurysm media remodeling by targeting Smad3[J]. *Cardiovasc Ther*, 2017, 35(6). DOI: 10.1111/1755-5922.12286.
- [21] Zhang Y, Liu Z, Zhou M, *et al.* MicroRNA-129-5p inhibits vascular smooth muscle cell proliferation by targeting Wnt5a[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(4): 2651-2656. DOI: 10.3892/etm.2016.3672.
- [22] Ma X, Yao H, Yang Y, *et al.* miR-195 suppresses abdominal aortic aneurysm through the TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B and VEGF/P13K/Akt pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(4): 2350-2358. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3426.
- [23] Gan S, Shi W, Tang J. miRNAs regulating the expressions of NTF3, GNG2 and ITGA7 are involved in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysm in mice[J]. *Gen Physiol Biophys*, 2021, 40(1): 1-16. DOI: 10.4149/gpb\_2020033.
- [24] Zhang H, Wang Y, Bian X, *et al.* MicroRNA-194 acts as a suppressor during abdominal aortic aneurysm via inhibition of KDM3A-mediated BNIP3[J]. *Life Sci*, 2021, 277:119309. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119309.
- [25] Lin H, You B, Lin X, *et al.* Silencing of long non-coding RNA Sox2ot inhibits oxidative stress and inflammation of vascular smooth muscle cells in abdominal aortic aneurysm via microRNA-145-mediated Egr1 inhibition[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(13): 12684-12702. DOI: 10.18632/aging.103077.
- [26] Gao L, Chen M, Li F. MiR-222-3p downregulation prompted the migration, invasion and recruitment of endothelial progenitor cells via ADIPOR1 expression increase-induced AMKP activation[J]. *Microvasc Res*, 2021, 135: 104134. DOI: 10.1016/j.mvr.2021.104134.