·航空航天心血管医学研究·

力学敏感性 microRNA 在微重力环境致 血管平滑肌细胞表型转换中的作用

张 斌,谢满江

(空军军医大学航空航天生理学教研室,航空航天医学教育部重点实验室,陕西西安710032)

摘要:血管平滑肌细胞(VSMCs)具有很强的可塑性,当外界环境因素变化时可发生"收缩表型"和"合成表型"之间的 转换。VSMCs 表型转换是血管损伤后修复、高血压、动脉粥样硬化等众多血管疾病发生与发展中的关键起始步 骤。研究证实生长因子、转录因子、缺氧、机械应力等因素能够调节 VSMCs 的表型转换。此外, microRNAs 被证 实广泛参与了 VSMCs 表型转换的调节,特别地是存在一类 microRNAs 可以感受细胞外力学因素的改变从而参与 调节 VSMCs 的表型转换。航天飞行中, 微重力环境可通过力学敏感性 microRNA 调控脑动脉 VSMCs 的表型转 换,最终导致航天飞行后心血管功能的失调。因此,力学敏感性 microRNA 可为航天飞行后心血管功能失调提供 潜在的药物靶点,对长期载人航天的医学保障具有重要意义。

关键词:microRNAs; 血管平滑肌细胞; 表型转换; 机械力; 失重 文章编号: 1009-7236(2019)02-0190-05 文献标识码: A 中图分类号: R852 开放科学 (资源服务) 标识码 (OSID): 圖論 **DOI:**10.12125/j.chj.201812002



网络出版地址: http://www.heartj.cn/article/doi/10.12125/j.chj.201812002

Role of stress-sensitive microRNAs in simulated microgravity inducedphenotype switching of vascular smooth muscle cells

ZHANG Bin, XIE Man-jiang

(Department of Aerospace Physiology, Air Force Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi, China)

Abstract: Vascular smooth muscle cells (VSMCs) possess remarkable plasticity to switch from contractile to synthetic phenotype in response to cellular stimuli, known as "phenotype switching" or "phenotype modulation". Phenotype switching is a pivotal step in both vascular injury repair and the development of vascular diseases such as hypertension and atherosclerosis. Numerous environmental cues, including growth factors, transcription factors, hypoxia and mechanical stretches, have been proved to affect the phenotype modulation of VSMCs. In addition, Recent investigations have demonstrated that microRNAs participate in VSMCs phenotype switching. Interestingly, a class of stress-sensitive microRNAs involved in regulation of VSMCs phenotype switching have been uncovered. During spaceflight, increased mechanical stretches on cerebral vascular induced by microgravity exposure are considered as a main factor leading to phenotype switching of cerebral VSMCs. A better understanding of microRNAs in VSMCs phenotype switching may provide a potential countermeasure for the post-flight cardiovascular dysfunction.

Key words: microRNAs; vascular smooth muscle cell; phenotype modulation; mechanical stress; microgravity

基金项目:国家自然科学基金项目资助(81571840)

通讯作者:谢满江,副教授,主要从事失重心血管重塑研究 Email: xiemanjiang@163.com 作者简介:张斌,博士生 Email: fmmuzhangbin@yeah.net

1 VSMCs 表型转换及其作用

血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)是构成血管中膜的主要细胞,不仅保障血管 壁的完整性,还通过介导机械应力、神经-体液、氧化 应激、炎性因子等信号对血管功能及结构进行调 控^[1]。正常成熟的 VSMCs 呈相对静止的分化状态, 即"收缩表型",其细胞形态呈典型的纺锤形,肌纤维 含量丰富,主要发挥收缩功能,特异性高表达平滑肌 α 肌动蛋白(smooth muscle α -actin, SM- α -Actin)、肌 球蛋白重链(smooth muscle myosin heavy chain, SM-MHC)、肌动蛋白相关蛋白 SM22a、转胶蛋白 (transgelin)、重型钙调蛋白结合蛋白(h-caldesmon) 及调宁蛋白(calponin)等收缩表型分子标志物^[1]。当 血管环境发生变化,如血管损伤、机械牵张力改变或 受生长因子刺激时,血管中膜层的 VSMCs 出现细胞 核及细胞体积增大,粗面内质网与高尔基体等细胞 器增多,肌纤维含量明显减少,肌动蛋白排列疏松等 变化,这种 VSMCs 的去分化状态即被称为"合成表 型"^[1,2]。合成表型的 VSMCs 增殖与迁移能力增强, 能够从血管中膜向内膜异常增生迁移而形成新生内 膜,并分泌大量的细胞外基质,如基质 Gla 蛋白 (matrix Gla) 与骨桥蛋白(osteoponin, OPN) 等^[2, 3]。 OPN 是细胞外基质中的一种黏附糖蛋白,在正常动 脉血管壁中几乎不表达,可作为合成表型 VSMCs 的 标志基因^[2]。VSMCs的表型转换被认为是先于 VSMC 增殖、迁移、凋亡功能改变的关键起始步骤, 也是高血压、动脉粥样硬化、动脉瘤和血管成形术 后再狭窄等血管疾病发生发展的共同病理学基础, 阻止 VSMCs 表型转换对治疗上述 VSMCs 增殖性 疾病具有重要意义^[2,3]。

2 VSMCs 表型转换的分子机制

VSMCs 表型转换主要受生长因子与转录因子 信号的调控。生长因子转化生长因子(transforming growth factor, TGF)-β与骨形成蛋白(bone morphogenetic proteins, BMP)可促进 VSMCs 向收 缩表型转换,并抑制 VSMCs 的增殖与迁移;而血小 板源性生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)-BB可促进 VSMCs 向合成表型转换,并刺 激 VSMCs 的增殖和迁移^[2]。生长因子信号通路涉 及 RhoA/Rho 激酶、氧化应激、Notch 信号、丝裂原 活 化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinoditol-3 kinase, PI3K)、整合素-基质(Integrin-Matrix)等分子 的激活^[2]。转录因子则在转录水平调控 VSMCs 表型转换,其中血清应答因子(serum response factor, SRF)与其转录辅助因子 Myocardin 相互作用形成蛋 白复合体,可激活顺式作用元件 CArG-box 而启动 VSMCs 收缩蛋白的特异性表达^[2];而转录因子 Krüppel 样锌指因子(Krüppel-like zinc finger factor type, KLF)4可与磷酸化 Elk(p-ETS-like transcription factor)1及 Herp(HES-related repressor protein)1协 同作用于 G/C 转录抑制元件从而干扰 Myocardin-SRF-CarG 的作用^[2]。

3 microRNA 是调控 VSMCs 表型转换的另一重要 分子机制

microRNA(miRNA)是一类长度约为 22 个碱基 的内源性非编码单链 RNA,可以与靶基因 mRNA 的 3'非翻译区(untranslational region, UTR) 配对结合, 通过降解靶基因 mRNA 或抑制其翻译而负性调控 基因表达^[4]。miRNA 在产生过程中受到转录及转录 后水平的 Drosha、Dicer 等 RNA 酶、蛋白质-蛋白 质、蛋白质-RNA 相互作用等因素的影响^[5]。2009 年首次证实 miRNA(miR)-143/145 能够参与调节 VSMCs 表型转换⁶, 而随后的多项研究则证实 miR-143/145、miR-21、miR-1/133、miR-195 等 miRNAs 可调控 VSMCs 向收缩型转换^[7~11], 而 miR-24、miR-26a、miR-31、miR-146a、miR-221/222 和 miR-424/ 322 等 miRNAs 可调控 VSMCs 向合成型转换^[2,12~16]。 一方面, miRNA 受到生长因子与转录因子信号的调 控而参与 VSMCs 的表型转换:如 PDGF 可激活肉瘤 基因(sarcoma gene, Src)及细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK)信号通 路调控相关的 microRNAs 进而促进 VSMCs 向合成 表型转换^[2]; 而 TGF-β、BMP 可通过重塑 SMAD 信 号通路调节 miR-143/145、miR-21、miR-96等 microRNAs 的成熟和表达从而促进 VSMCs 向收缩 表型转换^[2]。转录因子 SRF、myocardin、myocardin 相关转录因子(myocardin-related transcription factors, MRTF)等也能够调控 miRNAs 的表达而反馈性调 控 VSMCs 的表型转换^[17]。Jagged(Jag)-1 蛋白能够 通过激活 Notch 通路促进 miR-143/145 表达而促进 VSMCs 向收缩表型转换^[18]。另一方面, miRNA 也 可直接调控生长因子与转录因子信号而调节 VSMCs 的表型转换:如 miR-221/222 在合成表型的 VSMCs 中高表达,可抑制 myocardin 和 PTEN(phosphatase and tensin homolog, PTEN)从而下调 VSMCs 收缩特 异性基因的转录[16,19],并可抑制细胞周期调控因子 C-kit、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 1B-P27Kip1

(cyclin-dependent kinase inhibitor 1B, CDKN1B)和 细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 1C-P57Kip2(cyclin-dependent kinase inhibitor 1C, CDKN1C)从而促 进 VSMCs 的增殖与迁移^[19, 20]; miR-24 与 miR-26 可 通过抑制靶基因抑制 SMAD 活性,削弱 TGF-β/ BMP 信号通路的强度,促使 VSMCs 向合成表型转 换^[12, 14]; miR-20a、miR-9、miR-146a、miR-135b-5p、 miR-449a-3、miR-214、miR-138 能够通过抑制 KLF4、 肌细胞增强因子(myocyte enhancer factor, MEF) 2C、丝苏氨酸激酶 Mst(macrophage-stimulating)1 等 靶基因抑制收缩特异性蛋白表达、促进 VSMCs 增 殖、迁移和抗凋亡^[21-25]。

4 miRNA 可感受细胞外力学因素的变化而参与调 控 VSMCs 表型转换

miRNA 不但在细胞内水平受到生长因子、转录因子、及其下游信号通路的调控,还可直接感受细胞外机械应力、缺氧与炎症等环境因素的变化而影响其成熟和表达。如缺氧可诱导 miR-9、miR-20a、miR-214 和 miR-138 等 miRNAs 表达的改变^[21~24];而血管跨壁压增高可促进 miR-21、miR-143/145 和 miR-133/miR-1、miR-138 和 miR-214 等 miRNAs 表达的改变,提示这些 miRNA 具有力学敏感性的特征^[22,24~26]。

以miR-143/145为例,研究已证实miR-143/145 是一类典型的力学因素敏感性 microRNA, 可感受细 胞外力学环境的改变,并促进 VSMCs 向收缩表型转 换^[27, 28]。miR-143 与 miR-145 为双顺反子基因产物, 在正常成熟的 VSMCs 内表达丰富。研究表明在培 养的静脉 VSMCs 中增高张力可上调 miR-143/145 的表达,继而促进静脉 VSMCs 向收缩表型转换并增 强细胞的收缩功能,最终参与新生血管的生成和肺 动脉高压的发生发展^[29,30]。相反,下调 miR-143/145 则可导致 VSMCs 向合成表型转换,其迁移与增殖能 力增强,最终参与动脉粥样硬化等血管的病理过 程^[31]。miR-143/145 在转录和翻译水平调控 VSMCs 的表型转换:miR-143 能够通过直接抑制"合成表型" 转录因子 Elk1 及下调转录因子特异性蛋白(specificity protein, Sp)-1 而抑制 KLF4, 弱化 ERK1 及 KLF4 对 于 SRF 的 竞 争 性 抑 制; miR-145 则 可 直 接 抑 制 KLF4、KLF5 及下游通路,并间接上调 myocardin,从 而最终促进收缩特异基因的表达¹⁸。在翻译水平, miR-143/145能够通过作用于血管紧张素转化酶 (angiotensin-converting enzyme, ACE)、原肌球蛋白 (tropomyosin, TPM)-4、Slit-Robo 三磷酸鸟苷酶激活

蛋白(slit-robo GTPase-activating protein)1、内收蛋白(adducin)-3、L型钙通道/钙调蛋白激酶(CamK) II δ 、硫酸软骨素蛋白聚糖 Versican 等蛋白酶类从而促进 VSMCs 细胞骨架重塑,增强其收缩能力并抑制其迁移及增殖的能力^[27, 32, 33]。

此外,有研究表明 miR-133/miR-1 可能与 miR-143/145存在着功能联系,可共同参与 myocardin 依 赖的 VSMCs 表型转换。此外, miR-133/miR-1 也可 通过抑制靶基因 Sp-1 引起下游的 KLF4 表达减弱, 最终增强 SRF 的作用而促进 VSMCs 收缩特性异基 因的表达,并同时抑制 VSMCs 的增殖及迁移^[10]。随 着研究的深入, miR-195、miR-155、miR-424/322、 miR-638 和 miR-142-3p 等越来越多的 miRs 被发现 通过抑制血管紧张素酶受体 1(angiotensin type 1 receptor, AT1R)、细胞周期蛋白(cyclin)D1、胞质分 裂鸟苷酸交换因子(dedicatorofcytokinesis, DOCK)6 等靶基因而在翻译水平促进 VSMCs 维持收缩表型, 特别是 miR-155 被证实在先兆子痫高血压等核转录 因子(nuclear factor, NF)-кB 激活条件下被调控, 提示其具有显著的力学敏感性特征^[11, 13, 34]。

5 微重力环境下力学敏感性 miRNA 在 VSMCs 表 型转换中的作用

使用回旋器培养细胞,能够模拟微重力环境下 单个细胞的受力情况。研究表明回旋器培养条件能 够促进 VSMCs 向收缩表型转换^[35]。但在实际飞行 中,人体不同部位的血管及其 VSMCs 受力情况与之 大不相同。在航天失重环境下,人体脉管系统内的 流体静压消失,全身动脉血管系统的血液分布与跨 壁压发生重大改变:在地面1G直立体位时,人体 头、心与足的平均动脉压分别约为70、100与200 mmHg(1 mmHg=0.133 Kpa);但在失重环境中,人体 各部位的平均血压均为100 mmHg^[36]。因此,在航天 失重环境中人体上半身血压较地面1G时相对升 高,脑血管处于持续的"高血压"状态;而下半身血管 则处于较地面1G时相对较低的"低血压"状态[36]。 本实验室近年一系列的地面模拟失重动物模型研究 发现:模拟失重大鼠脑动脉的收缩功能增强、脑动 脉 VSMCs 由"收缩表型"转换为"合成表型",且中膜 VSMCs 层数增多(肥厚性重构),其机制涉及细胞内 Ca²⁺浓度的增加和钙通道功能的增强^[36, 37]。已有研 究表明, Ca²⁺信号可参与 VSMCs 表型转换的转录调 控,其信号途径涉及①与 RhoA/Rho 相关蛋白激酶 (Rho-associated protein kinase, ROCK)相关的 Myocardin-SRF-CArG途径;②与神经钙蛋白(calcineurin)相关的活化 T 细胞核因子(nuclear factor of activated T lymphocytes, NFAT)-GATA6转录因子途径 (calcineurin-NFAT-GATA6);③与钙调蛋白依赖的 调节蛋白激酶(Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase, CaMK) IV 相关的 SRF-CArG 途径(CaMKIV-SRF-CArG)和 cAMP反应元件结合蛋白 (cAMP response element-binding protein, CREB)-cAMP 反应 元件 (cAMP response element,CRE) 途径(CaMKIV-CREB-CRE)^[18, 38]。而我们最近的工作则发现 miR-137 在模拟失重大鼠脑动脉中表达显著降低,通过双 荧光素酶报告基因实验证实 miR-137 的下游靶分子 即为 T 型 Ca2+通道 (Cav3.1)。我们发现抑制 miR-137/Cav3.1 可显著抑制模拟失重大鼠脑动脉 VSMCs 合成表型分子标志物 OPN 与细胞核增殖抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)的表达,并促进 模拟失重大鼠收缩表型分子标志物(SM-MHC、SM- α -Actin 和 SM22 α)的表达。我们的研究首次证实, 模拟失重引起的脑动脉跨壁压增高可引起 miR-137 表达的降低,进而激活 Cav3.1 信号,促进大鼠脑 动脉 VSMCs 向合成型转换,即 miR-137 可作为重力 敏感性 miRNA 参与调控微重力环境下脑动脉 VSMCs 的表型转换。

阐明真实或模拟失重条件下力学敏感性 miRNA 在 VSMCs 表型转换中的作用,不但可对航天飞行后 心血管功能失调机理提出新的见解,还可为载人航 天医学保障中药物新靶点的应用提供理论基础。

参考文献:

- Wang G, Jacquet L, Karamariti E, et al. Origin and differentiation of vascular smooth muscle cells [J]. J Physiol, 2015, 593(14): 3013 - 3030.
- [2] Zhang MJ, Zhou Y, Chen L, et al. An overview of potential molecular mechanisms involved in VSMC phenotypic modulation[J]. *Histochem Cell Biol*, 2016, 145(2): 119 – 130.
- [3] Lacolley P, Regnault V, Nicoletti A, et al. The vascular smooth muscle cell in arterial pathology: a cell that can take on multiple roles [J]. Cardiovasc Res, 2012, 95(2): 194 – 204.
- [4] Davis-Dusenbery BN, Wu C, Hata A. Micromanaging vascular smooth muscle cell differentiation and phenotypic modulation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(11): 2370 – 2377.
- [5] Szulwach KE, Li X, Smrt RD, *et al.* Cross talk between microRNA and epigenetic regulation in adult neurogenesis[J]. *J cell Biol*, 2010, 189(1): 127 – 141.
- [6] Cordes KR, Sheehy NT, White MP, et al. miR-145 and miR-143 regulate smooth muscle cell fate and plasticity[J]. NATURE, 2009, 460(7256): 705 – 710.
- [7] Wei Y, Schober A, Weber C. Pathogenic arterial remodeling: the good and bad of microRNAs[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 304(8): H1050 – H1059.
- [8] Rangrez AY, Massy ZA, Metzinger-Le MV, et al. miR-143 and miR-145: molecular keys to switch the phenotype of vascular smooth muscle cells[J]. Circ Cardiovasc Genet, 2011, 4(2): 197 –

205

- [9] Song J, Hu B, Qu H, *et al.* Mechanical stretch modulates microRNA 21 expression, participating in proliferation and apoptosis in cultured human aortic smooth muscle cells[J]. *Plos One*, 2012, 7(10): e47657.
- [10] Torella D, Iaconetti C, Catalucci D, et al. MicroRNA-133 controls vascular smooth muscle cell phenotypic switch in vitro and vascular remodeling in vivo[J]. Circ Res, 2011, 109(8): 880 – 893.
- [11] 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): e64558.
- [12] Talasila A, Yu H, Ackers-Johnson M, et al. Myocardin regulates vascular response to injury through miR-24/-29a and plateletderived growth factor receptor-beta[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013, 33(10): 2355 – 2365.
- [13] Merlet E, Atassi F, Motiani RK, *et al.* miR-424/322 regulates vascular smooth muscle cell phenotype and neointimal formation in the rat[J]. *CARDIOVASC RES*, 2013, 98(3): 458 – 468.
- [14] Leeper NJ, Raiesdana A, Kojima Y, et al. MicroRNA-26a is a novel regulator of vascular smooth muscle cell function[J]. J Cell Physiol, 2011, 226(4): 1035 – 1043.
- [15] Wang J, Yan CH, Li Y, *et al.* MicroRNA-31 controls phenotypic modulation of human vascular smooth muscle cells by regulating its target gene cellular repressor of E1A-stimulated genes[J]. *Exp Cell Res*, 2013, 319(8): 1165 – 1175.
- [16] Davis BN, Hilyard AC, Nguyen PH, et al. Induction of microRNA-221 by platelet-derived growth factor signaling is critical for modulation of vascular smooth muscle phenotype[J]. J Biol Chem, 2009, 284(6): 3728 – 3738.
- [17] Kudryavtseva O, Aalkjaer C, Matchkov VV. Vascular smooth muscle cell phenotype is defined by Ca2+-dependent transcription factors[J]. *Febs j*, 2013, 280(21): 5488 – 5499.
- [18] Liu N, Shan D, Li Y, et al. Panax notoginseng Saponins Attenuate Phenotype Switching of Vascular Smooth Muscle Cells Induced by Notch3 Silencing [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, 2015: 162145.
- [19] Chistiakov DA, Sobenin IA, Orekhov AN, et al. Human miR-221/222 in Physiological and Atherosclerotic Vascular Remodeling[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 354517.
- [20] Liu X, Cheng Y, Yang J, et al. Cell-specific effects of miR-221/222 in vessels: molecular mechanism and therapeutic application [J]. J mol Cell Cardiol, 2012, 52(1): 245 – 255.
- [21] Li S, Ran Y, Zhang D, et al. MicroRNA-138 plays a role in hypoxic pulmonary vascular remodelling by targeting Mst1[J]. Biochem J, 2013, 452(2): 281 – 291.
- [22] Sahoo S, Meijles DN, Al GI, et al. MEF2C-MYOCD and Leiomodin1 Suppression by miRNA-214 Promotes Smooth Muscle Cell Phenotype Switching in Pulmonary Arterial Hypertension[J]. Plos One, 2016, 11(5): e153780.
- [23] Shan F, Li J, Huang QY. HIF-1 alpha-induced up-regulation of miR-9 contributes to phenotypic modulation in pulmonary artery smooth muscle cells during hypoxia[J]. J Cell Physiol, 2014, 229(10): 1511-1520.
- [24] Zeng Y, Pan Y, Liu H, et al. MiR-20a regulates the PRKG1 gene by targeting its coding region in pulmonary arterial smooth muscle cells[J]. Febs Lett, 2014, 588(24): 4677 – 4685.
- [25] Xu Z, Han Y, Liu J, *et al.* MiR-135b-5p and MiR-499a-3p Promote Cell Proliferation and Migration in Atherosclerosis by Directly Targeting MEF2C[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 12276.
- [26] Hong Z, Chen KH, DasGupta A, et al. MicroRNA-138 and MicroRNA-25 Down-regulate Mitochondrial Calcium Uniporter, Causing the Pulmonary Arterial Hypertension Cancer Phenotype[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195(4): 515 –

529.

- [27] Hu B, Song JT, Qu HY, et al. Mechanical stretch suppresses microRNA-145 expression by activating extracellular signalregulated kinase 1/2 and upregulating angiotensin-converting enzyme to alter vascular smooth muscle cell phenotype[J]. Plos One, 2014, 9(5): e96338.
- [28] Albinsson S, Bhattachariya A, Hellstrand P. Stretch-dependent smooth muscle differentiation in the portal vein-role of actin polymerization, calcium signaling, and microRNAs[J]. *Microcirculation*, 2014, 21(3): 230 – 238.
- [29] Hutcheson R, Terry R, Chaplin J, et al. MicroRNA-145 restores contractile vascular smooth muscle phenotype and coronary collateral growth in the metabolic syndrome[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013, 33(4): 727 – 736.
- [30] Caruso P, Dempsie Y, Stevens HC, et al. A role for miR-145 in pulmonary arterial hypertension: evidence from mouse models and patient samples [J]. Circ Res, 2012, 111(3): 290 – 300.
- [31] Zhang YN, Xie BD, Sun L, et al. Phenotypic switching of vascular smooth muscle cells in the 'normal region' of aorta from atherosclerosis patients is regulated by miR-145[J]. J Cell Mol Med, 2016, 20(6): 1049 – 1061.
- [32] Cheng Y, Liu X, Yang J, et al. MicroRNA-145, a novel smooth muscle cell phenotypic marker and modulator, controls vascular neointimal lesion formation [J]. Circ Res, 2009, 105(2): 158 – 166.

- [33] Turczynska KM, Sadegh MK, Hellstrand P, et al. MicroRNAs are essential for stretch-induced vascular smooth muscle contractile differentiation via microRNA (miR)-145-dependent expression of L-type calcium channels[J]. J Biol Chem, 2012, 287(23): 19199 – 19206.
- [34] Li P, Liu Y, Yi B, et al. MicroRNA-638 is highly expressed in human vascular smooth muscle cells and inhibits PDGF-BBinduced cell proliferation and migration through targeting orphan nuclear receptor NOR1[J]. Cardiovasc Res, 2013, 99(1): 185 – 193.
- [35] Kang H, Fan Y, Sun A, et al. Simulated microgravity exposure modulates the phenotype of cultured vascular smooth muscle cells[J]. Cell Biochem Biophys, 2013, 66(1): 121 – 130.
- [36] Zhang LF, Hargens AR. Spaceflight-Induced Intracranial Hypertension and Visual Impairment: Pathophysiology and Countermeasures [J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(1): 59 – 87.
- [37] Lin LJ, Gao F, Bai YG, et al. Contrasting effects of simulated microgravity with and without daily-Gx gravitation on structure and function of cerebral and mesenteric small arteries in rats [J]. J Appl Physiol, (1985), 2009, 107(6): 1710 – 1721.
- [38] Matchkov VV, Kudryavtseva O, Aalkjaer C. Intracellular Cac⁺ signalling and phenotype of vascular smooth muscle cells [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2012, 110(1): 42 – 48.

(收稿日期: 2018-12-03; 接受日期: 2019-01-11)