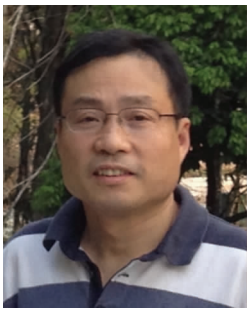
文章编号:1000-5404(2014)22-2249-05

专家述评

重视生命早期营养与远期肺部疾病的关系

杜立中,章丽燕 (310003 杭州,浙江大学医学院附属儿童医院新生儿科)



[关键词] 表观遗传学;营养;肺动脉高压;肺血管内皮细胞
[中图法分类号] R153.2 [文献标志码] A

Relationship of nutrition in the early years of life with developmental origin of lung disease

Du Lizhong, Zhang Liyan (Department of Neonatology, Children's Hospital of School of Medicine of Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang Province, 310003, China)

[**Abstract**] Perinatal life is considered a critical time window for determination of long-term metabolic states and organ functions. The perinatal period represents a vulnerable window for the compromised infants, including preterm infants, those who experienced extra-uterine growth restriction (EUGR), or those otherwise being hospitalized. Molecular and cellular events initiated during this period have the potential to impart lifelong phenotypic changes to infants. This is the basis of the Developmental Origins of Disease Hypothesis. A proposed molecular mechanism by which early events alter later health is epigenetic modifications to chromatin. Epigenetic modifications alter gene expression and subsequently phenotype. One well-studied epigenetic modifier is nutrition, which is important prenatally to the growth and development of the fetus as well as postnatally for preterm infants in the hospital. However, the effects of nutritional disadvantages during perinatal period on pulmonary vascular consequences in later life are not fully understood. Epigenetics plays an important role in the fetal origins of adult diseases. Moreover, endothelial dysfunction is regarded as a precursor of pulmonary arterial hypertension (PAH) and is also related to infant growth. These studies would provide new insights in the prevention and treatment of PAH in childhood or adulthood, and provide a new theoretical basis for controlling the development origin of health and disease, which could have an important clinical significance.

[**Key words**] epigenetics; nutrition; extra-uterine growth retardation; pulmonary hypertension; pulmonary vascular endothelial cells

Supported by the "Twelfth Five-year Plan" National Key Technology R & D Program (2012BAI04B004) and the General Program of National Natural Science Foundation of China (81270722,81471480). Corresponding author: Du Lizhong, E-mail: dulizhong@zju.edu.cn

[基金项目] "十二五"国家科技支撑计划项目(2012BAI04B004);国家自然学科基金面上项目(81270722,81471480)

[通信作者] 杜立中,男,教授,博士,博士生导师。1984年起在新生儿重症监护领域从事临床及研究。1985年起,先后在美国(由HOPE基金会选派)和法国(由教育部选派)进修新生儿重症监护技术。主要研究方向为新生儿呼吸衰竭和肺动脉高压发病机制、新生儿黄疸和其他新生儿危重症。发表论文150余篇,其中在SCI收录期刊发表论文40余篇;主持6项国家自然科学基金项目,主持科技部"十二五"支撑项目1项。现任Societies for Pediatric Research (SPR)(美国)会员,2007年起担任中华医学会儿科分会全国新生儿学组组长,中华医学会儿科学会委员,浙江省医学会儿科学分会副主任委员。担任国内外10余种学术期刊副主编或编委,包括BMC Pediatrics(副主编),Research and Report in Neonatology(honorary editorial board member),和World Journal of Pediatrics(副主编),《中华儿科杂志》副主编;《儿科学》8年制教材副主编。2011年获得浙江省有突出贡献中青年专家称号。E-mail: dulizhong@zju.edu.cn

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20141020.1012.001.html(2014-10-20)

大量的人群流行病学调查、临床前瞻性研究及动物实验结果表明,生命早期的不良刺激不仅影响出生前后的生长发育,而且对远期乃至终生的健康与生活质量产生影响[1-5]。生命早期是生长发育的关键时期,多数器官和系统的发育在这个"时间窗"对环境非常敏感而且易变。

英国 Barker 提出成人疾病的胎儿起源假说(fetal origins of adult disease, FOAD),通过一系列流行病学调查,发现胎儿期宫内发育不良与成年后代谢性疾病和心脑血管疾病的发生密切相关[6]。早期的研究多集中在各种不同的宫内环境对胎儿影响,目前的研究扩展到出生后的一段时期,在新生儿、婴幼儿及儿童期,也存在对环境变化的敏感阶段,都具有可塑性,这个时期的不良刺激将会对其将来疾病的发生产生一定的作用。因此提出了"发育起源的健康与疾病"学说(development origin of Health and disease, DOHaD 学说)[7]。

由生命早期各阶段环境因素变化引起的机体生理与代谢等方面的持续性改变也被称为胎儿程序化(fetal programming)或发育的可塑性(developmental plasticity),是由表观遗传机制修饰代谢关键基因,改变了基因表达的动态平衡所致[8-9]。1999 年 Wolffe 等[10]首次提出了表观遗传概念,表观遗传学是研究不涉及 DNA 序列改变的基因表达和调控的可遗传修饰,赋予生物灵活又强大的环境适应能力,与人体的发育和疾病发生密切相关。

1 表观遗传学的主要研究内容

研究内容分为 3 个层次:DNA 甲基化、组蛋白的修饰以及非编码 RNA。这 3 个层次的调节互相影响,形成复杂的调控网络以及精确的反馈机制,共同对基因表达进行调节。

DNA 甲基化:目前研究得最多、最清楚的表观遗传修饰方式。DNA 高度甲基化首先会影响 DNA 结构,进而阻遏基因转录,引起基因沉默[11]。DNA 甲基化修饰主要受到 DNA 甲基化转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)的调节,其中 DNMT 3A 和 3B 主要负责在胚胎期进行从头合成甲基化,DNMT1 则主要负责甲基化状态的维持。

组蛋白修饰:组蛋白组成的核小体紧密包绕真核生物 DNA,组蛋白上的许多位点都可以被修饰,包括甲基化、乙酰化、磷酸化、泛素化等。不同的组蛋白修饰形成不同的"组蛋白密码"[12],对组蛋白与 DNA 双链的亲和性产生影响,染色质疏松和凝集的状态从而改变,转录因子与染色质的结合受影响,影响基因转录表达[13-14]。

非编码 RNA 调控:非编码 RNA 指不能翻译为蛋白质的,具有调控作用的功能性 RNA 分子。根据 ncRNA 长度,将 ncRNA 分为小非编码 RNA 和长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)[15-16]。较短的 ncRNA 具有较高的物种保守性,在转录后水平通过与靶基因结合,发挥抑制功能;而 lncRNA 保守性较差,通过标记、引导、诱捕,或是作为支架对基因簇乃至整个染色体进行调节[17],既发挥抑制作用,还可提高基因翻译水平[18],有利于快速适应进化。

2 生命早期营养与疾病发育起源

世界卫生组织统计全球每年出生 1 200 多万早产儿。按照我国目前的出生率和早产发生率计算,每年出生约 150 万早产儿,占全球早产儿总数的十分之一以上。早产儿大多数是适于胎龄儿,然而出生后各种合并症、营养摄入不足等不良环境因素使他们生长发育落后,在校正胎龄足月时有相当一部分成为"小于胎龄儿"。对这些早产儿来讲,给他们造成伤害的不良事件不是发生在宫内,而是发生在宫外[4]。胎儿会对宫内营养不良的环境做出调节或适应,选择合适的生长轨迹,使营养供给最优化,以保证重要脏器发育和机体存活。这样的个体出生后对生活方式的改变更加易感[7],发育阶段基因表达的改变与环境因素变化密切相关。他们在成年更易受到肥胖、代谢相关疾病、心血管疾病和心理、社会压力不良后果的伤害[19],

一项多中心的早产儿营养干预临床研究,分别比较早产配方奶、足月配方奶喂养和纯母乳对早产儿的影响。随访发现,三种喂养方式中,早产配方奶喂养的早产儿在新生儿期的生长速度最快[20];另外一项早产儿营养干预临床研究发现在 8 岁时精神运动的评估发现早产配方奶组婴儿的 IQ 高于足月配方奶组;随访持续至青春期,在 <30 周的早产儿中早产配方奶组的总 IQ 和语言 IQ 明显高于足月配方奶组[21]。这说明生后早期,也就是"窗口期"的营养选择会影响远期的神经运动发育。另一项关于超低出生体重儿的多中心队列研究发现,在新生儿期生长速度快的婴儿中 29% 发生神经损害,而在增长速度慢的婴儿中该比例高达 55%[22]。对 5 ~ 7 岁儿童研究发现,极低出生体重儿

中的小于胎龄儿比适于胎龄儿的胰岛素敏感性低,出生体重的变化与胰岛素抵抗指数明显相关[23]。张晓铭等[24]研究显示低出生体重可增加儿童期及成年期女性罹患高血压的风险。但另一方面研究也发现早产儿体重增长过快会损害远期健康。Singhal 等[25]发现虽然强化营养配方喂养组比起标准配方喂养组神经发育更优,但在13岁和16岁时胰岛素抵抗的发生率却更高,儿童期体重增长快的低出生体重儿成年时血压较高。由此看出,对早产儿来说,窗口期的营养状况同时关系到神经发育落后和代谢性疾病的风险,如何平衡和减少风险是一门艺术。

3 早期营养与肺部疾病的发育起源

近年来,围绕表观遗传学与围产期营养及疾病方面的研究日益增多。目前大部分关于早期营养对表观遗传适应的相关证据来自动物模型,发现在窗口期的营养不良对整体表观遗传学的影响具有组织特异性,从而解释了在低出生体重儿的早期营养受限对脑发育和认知的影响以及容易导致代谢性疾病的发生[26]。其中也包括心血管系统疾病,如肺血管对低氧化的反应性增加,出现肺动脉高压风险增加[27]。同时,通过对早产儿和极低出生体重儿临床研究,发现生命早期(或称生后早期)营养环境与成年期发生高血压、肺部疾病的风险密切相关[28-29]。

3.1 围产期因素与肺动脉高压的关系

新生儿生后肺血管阻力增加、肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension,PAH)是临床危重症,是引起低氧性呼吸衰竭的重要原因,死亡率高。介导肺血管阻力降低的因素目前尚未被完全认识,其中一氧化氮(NO)/环鸟甘单磷酸(cGMP)通路是目前研究调节肺血管张力的主要信号通路,故相关研究多集中在对一氧化氮合酶(NOS)相关信号通路的调控[30]。我们也曾经对eNOS调控中的Ghrelin信号途径、GSNOR途径进行了探索,并提出了干预的新思路[31-32],但其发病机制目前尚未完全明了。我们近来首次对低氧肺动脉高压(PPHN)模型的肺血管内皮细胞eNOS基因启动子的组蛋白乙酰化和DNA甲基化水平进行了研究,结果发现PPHN大鼠肺血管内皮细胞(Pulmonary vascular endothelial cell, PVEC)中eNOS基因近端启动子区域的组蛋白H3和H4乙酰化水平明显高于正常对照组,提示表观遗传调控可能是PPHN的发病机制之一[33]。

3.2 IUGR与新生儿呼吸衰竭和PAH

研究表明一些伴随轻度呼吸窘迫综合征的宫内生长迟缓(intrauterine growth retardation,IUGR)患者或极低体重儿虽然没有明显的胸部X线征象,但是在超声心动图上可见明显的肺动脉压力升高和右心室功能不全的征象,宫内羊水过少和/或慢性胎儿缺氧可能与这种变化的发生相关[34]。而且,这种围生期发生的一过性肺循环损害可以诱导机体产生持续的、潜在的胎儿印迹或记忆,使幸存者在生命后期对高原(相当于低氧)诱导的肺血管异常收缩反应比正常对照组更加强烈,导致明显的血流动力学改变[35]。

IUGR对成年期肺部疾病的影响主要表现在增加哮喘和气道过敏性疾病发病风险、影响肺泡发育、提高血管对低氧化的反应性、导致肺血管功能失调等[36-40]。目前缺乏IUGR直接导致PAH的证据,但在母孕期饮食限制研究中,我们发现IUGR模型的后代在低氧诱导条件下更易发生PAH。IUGR模型成年期缺氧诱导的PAH的大鼠肺血管内皮细胞的ET-1和HIF-α基因发生了表观遗传机制的改变[41]。我们近来也对肺内微小动脉平滑肌细胞膜(PASMCs)上的电压依赖性钾通道(Kv通道)进行研究,Kv通道是已知的感受慢性缺氧的直接执行者之一[42]。研究显示IUGR可以引起肺微小动脉PASMCs上的Kv通道对缺氧敏感性的改变,这种改变与心血管平滑肌细胞重构密切相关的miRNA-1家族的调控有关[43-45]。

3.3 EUGR与PAH

有关EUGR与PAH发病的关系目前多限于对一些现象的描述。为了解生命早期事件对肺发育的影响,Lisa等对需要长期机械通气的早产儿、IUGR、EUGR和母亲吸烟或尼古丁暴露者进行观察,结果显示上述原因均可导致新生儿或成年肺部疾病产生;这些围产期的损害造成肺泡形成受损和调节肺泡化的基因(IGF1和PPARγ)表达改变,已经证实有表观遗传机制参与[27]。识别具体表观遗传机制和参与发育起源的肺部疾病的分子生物标记物,有助于对可能发生呼吸道疾病的个体进行风险评估及治疗。营养因素可通过改变基因的DNA甲基化、组蛋白修饰和miRNAs,发挥表观遗传基因调控、转录调控在疾病中作用[46-48]。关于miR-143/145簇的研究多着重于其对血管平滑肌细胞发育、收缩和寿命相关重要基因的靶向作用[49],用于阐明其诱导的基因沉默如何改变平滑肌祖细胞的分化、平滑肌限制收缩蛋白的表达,平滑肌细胞的增殖

以及促炎症介质的合成;这些过程均参与了肺血管疾病中血管壁重塑的发病机制。

4 展望

表观遗传学正成为生物医学研究领域新热点。“发育起源的健康与疾病”学说引入表观遗传修饰异常的概念,合理解释了肥胖、代谢相关性疾病、心血管疾病和肺部相关疾病的发生发展,使得对于这类疾病的认识有了进一步提高,有利于控制疾病的源头。表观遗传学的调节机制易受环境影响,因此表观遗传学更加关注环境诱导的表观遗传变异。与传统的DNA序列改变引起的遗传性疾病不同,许多表观遗传变异是可逆的,通过改善不良环境的刺激和积极恰当支持策略可使表观遗传异常引发的疾病得到相应的治疗。生命早期营养对基因表达的影响及其遗传学调节的复杂性才刚刚开始被人们所理解,大量的研究集中在识别对表型产生影响的易感基因以及了解相关组蛋白和DNA修饰如何促进基因表达的变化。

目前尚无系统的关于生命早期营养与成年期肺部相关疾病的表观遗传异常及其机制的研究。我们从表观遗传的角度探讨胎儿源性成人疾病,把关注焦点聚集在生命早期营养与肺部相关疾病的发生、发展这个方面。由于这种改变的可遗传性和可逆性,在孕期、围产期加强保健指导,积极恰当的营养支持策略,早产儿并发症的预防等多方面努力,可以减少宫内外生长迟缓的发生,有利于成人期健康,减少发育起源的疾病。

参考文献:

[1] Nuyt A M. Mechanisms underlying developmental programming of elevated blood pressure and vascular dysfunction: evidence from human studies and experimental animal models[J]. Clin Sci (Lond), 2008, 114(1): 1-17.

[2] Tare M, Parkington H C, Bubb K J, *et al*. Uteroplacental insufficiency and lactational environment separately influence arterial stiffness and vascular function in adult male rats[J]. Hypertension, 2012, 60(2): 378-386.

[3] Patel M S, Srinivasan M. Metabolic programming in the immediate postnatal life[J]. Ann Nutr Metab, 2011, 58(Suppl 2): 18-28.

[4] Wiedmeier J E, Joss-Moore L A, Lane R H, *et al*. Early postnatal nutrition and programming of the preterm neonate[J]. Nutr Rev, 2011, 69(2): 76-82.

[5] Sun C, Burgner D P, Ponsonby A L, *et al*. Effects of early-life environment and epigenetics on cardiovascular disease risk in children: highlighting the role of twin studies[J]. Pediatr Res, 2013, 73(4 Pt 2): 523-530.

[6] Hales C N, Barker D J. The thrifty phenotype hypothesis[J]. Br Med Bull, 2001, 60: 5-20.

[7] Barker D J, Eriksson J G, Forsen T, *et al*. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis[J]. Int J Epidemiol, 2002, 31(6): 1235-1239.

[8] Bateson P, Barker D, Clutton-Brock T, *et al*. Developmental plasticity and human health[J]. Nature, 2004, 430(6998): 419-421.

[9] Gluckman P D, Hanson M A, Cooper C, *et al*. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease[J]. N Engl J Med, 2008, 359(1): 61-73.

[10] Wolffe A P, Matzke M A. Epigenetics: regulation through repression[J]. Science, 1999, 286(5439): 481-486.

[11] Jjingo D, Conley A B, Yi S V, *et al*. On the presence and role of human gene-body DNA methylation[J]. Oncotarget, 2012, 3(4): 462-474.

[12] Booth M J, Branco M R, Ficz G, *et al*. Quantitative sequencing of 5-methylcytosine and 5-hydroxymethylcytosine at single-base resolution[J]. Science, 2012, 336(6083): 934-937.

[13] Jenuwein T, Allis C D. Translating the histone code[J]. Science, 2001, 293(5532): 1074-1080.

[14] Kouzarides T. Chromatin modifications and their function[J]. Cell, 2007, 128(4): 693-705.

[15] Brosnan C A, Voinnet O. The long and the short of noncoding RNAs[J]. Curr Opin Cell Biol, 2009, 21(3): 416-425.

[16] Wang K C, Chang H Y. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs[J]. Mol Cell, 2011, 43(6): 904-914.

[17] Gong C, Maquat L E. lncRNAs transactivate STAU1-mediated mRNA decay by duplexing with 3' UTRs via Alu elements[J]. Nature, 2011, 470(7333): 284-288.

[18] Carrieri C, Cimatti L, Biagioli M, *et al*. Long non-coding antisense RNA controls Uchl1 translation through an embedded SINEB2 repeat[J]. Nature, 2012, 491(7424): 454-457.

[19] Burdge G C, Lillycrop K A. Nutrition, epigenetics, and developmental plasticity: implications for understanding human disease[J]. Annu Rev Nutr, 2010, 30: 315-339.

[20] Lucas A, Morley R, Cole T J, *et al*. Early diet in preterm babies and developmental status at 18 months[J]. Lancet, 1990, 335(8704): 1477-1481.

[21] Isaacs E B, Morley R, Lucas A. Early diet and general cognitive outcome at adolescence in children born at or below 30 weeks gestation[J]. J Pediatr, 2009, 155(2): 229-234.

[22] Ehrenkranz R A, Dusick A M, Vohr B R, *et al*. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants[J]. Pediatrics, 2006, 117(4): 1253-1261.

[23] Bazaes R A, Alegria A, Pittaluga E, *et al*. Determinants of insulin sensitivity and secretion in very-low-birth-weight children[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(3): 1267-1272.

[24] 张晓铭, 张美仙, 侯冬青, 等. 出生体重对儿童期和成年期高血压影响的队列研究[J]. 中国循证儿科杂志, 2011, 6(3): 199-204.

[25] Singhal A, Cole T J, Fewtrell M, *et al*. Is slower early growth beneficial for long-term cardiovascular health? [J]. Circulation, 2004, 109(9): 1108 - 1113.

[26] Joss-Moore L A, Lane R H. Perinatal Nutrition, Epigenetics, and Disease[J]. NeoReviews, 2011, 12(9): e498 - e505.

[27] Joss-Moore L A, Albertine K H, Lane R H. Epigenetics and the developmental origins of lung disease[J]. Mol Genet Metab, 2011, 104(1/2): 61 - 66.

[28] de-Jong F, Monuteaux M C, van-Elburg R M, *et al*. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure[J]. Hypertension, 2012, 59(2): 226 - 234.

[29] Brostrom E B, Akre O, Katz-Salamon M, *et al*. Obstructive pulmonary disease in old age among individuals born preterm [J]. Eur J Epidemiol, 2013, 28(1): 79 - 85.

[30] Loirand G, Guerin P, Pacaud P. Rho kinases in cardiovascular physiology and pathophysiology[J]. Circ Res, 2006, 98(3): 322 - 334.

[31] Wu X, Du L, Xu X, *et al*. Increased nitrosoglutathione reductase activity in hypoxic pulmonary hypertension in mice[J]. J Pharmacol Sci, 2010, 113(1): 32 - 40.

[32] Xu Y P, Zhu J J, Cheng F, *et al*. Ghrelin ameliorates hypoxia-induced pulmonary hypertension via phospho-GSK3 beta/beta-catenin signaling in neonatal rats[J]. J Mol Endocrinol, 2011, 47(1): 33 - 43.

[33] Xu X F, Ma X L, Shen Z, *et al*. Epigenetic regulation of the endothelial nitric oxide synthase gene in persistent pulmonary hypertension of the newborn rat[J]. J Hypertens, 2010, 28(11): 2227 - 2235.

[34] Danhaive O, Margossian R, Geva T, *et al*. Pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction in growth-restricted, extremely low birth weight neonates[J]. J Perinatol, 2005, 25(7): 495 - 499.

[35] Sartori C, Allemann Y, Trueb L, *et al*. Augmented vasoreactivity in adult life associated with perinatal vascular insult[J]. Lancet, 1999, 353(9171): 2205 - 2207.

[36] Park J H, Stoffers D A, Nicholls R D, *et al*. Development of type 2 diabetes following intrauterine growth retardation in rats is associated with progressive epigenetic silencing of Pdx1 [J]. J Clin Invest, 2008, 118(6): 2316 - 2324.

[37] Heijmans B T, Tobi E W, Stein A D, *et al*. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(44): 17046 - 17049.

[38] Fu Q, Yu X, Callaway C W, *et al*. Epigenetics: intrauterine growth retardation (IUGR) modifies the histone code along the rat hepatic IGF-1 gene[J]. FASEB J, 2009, 23(8): 2438 - 2449.

[39] Baserga M, Kaur R, Hale M A, *et al*. Fetal growth restriction alters transcription factor binding and epigenetic mechanisms of renal 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in a sex-specific manner [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2010, 299(1): R334 - R342.

[40] Bourque S L, Gragasin F S, Quon A L, *et al*. Prenatal hypoxia causes long-term alterations in vascular endothelin-1 function in aged male, but not female, offspring[J]. Hypertension, 2013, 62(4): 753 - 758.

[41] Xu X F, Lv Y, Gu W Z, *et al*. Epigenetics of hypoxic pulmonary arterial hypertension following intrauterine growth retardation rat: epigenetics in PAH following IUGR[J]. Respir Res, 2013, 14: 20.

[42] Park W S, Firth A L, Han J, *et al*. Patho-, physiological roles of voltage-dependent K+ channels in pulmonary arterial smooth muscle cells[J]. J Smooth Muscle Res, 2010, 46(2): 89 - 105.

[43] Kim H K, Lee Y S, Sivaprasad U, *et al*. Muscle-specific microRNA miR-206 promotes muscle differentiation[J]. J Cell Biol, 2006, 174(5): 677 - 687.

[44] Chen J F, Mandel E M, Thomson J M, *et al*. The role of microRNA-1 and microRNA-133 in skeletal muscle proliferation and differentiation[J]. Nat Genet, 2006, 38(2): 228 - 233.

[45] Nohata N, Hanazawa T, Enokida H, *et al*. microRNA-1/133a and microRNA-206/133b clusters: dysregulation and functional roles in human cancers[J]. Oncotarget, 2012, 3(1): 9 - 21.

[46] Ponting C P, Oliver P L, Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs[J]. Cell, 2009, 136(4): 629 - 641.

[47] Zhang L, Tang L, Wei J, *et al*. Extrauterine growth restriction on pulmonary vascular endothelial dysfunction in adult male rats: the role of epigenetic mechanisms[J]. J Hypertens, 2014, [Epub ahead of print].

[48] Saco T V, Parthasarathy P T, Cho Y, *et al*. Role of epigenetics in pulmonary hypertension[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2014, 306(12): C1101 - C1105.

[49] Cordes K R, Sheehy N T, White M P, *et al*. miR-145 and miR-143 regulate smooth muscle cell fate and plasticity[J]. Nature, 2009, 460(7256): 705 - 710.

(**收稿**:2014-06-23;**修回**:2014-08-28)

(编辑 黄 超)