

## miRNA 在胆固醇逆向转运中的作用研究进展

王鹏宇<sup>1</sup>, 田江天<sup>2</sup>, 冯玉宽<sup>1</sup>, 田进伟<sup>2</sup>

(1. 牡丹江医学院基础医学院, 黑龙江省牡丹江市 157011; 2. 哈尔滨医科大学附属第二医院  
心肌缺血教育部重点实验室, 黑龙江省哈尔滨市 150000)

[关键词] miRNA; 胆固醇逆向转运; 动脉粥样硬化

[摘要] 胆固醇逆向转运(RCT)是体内清除胆固醇的唯一机制,对维持体内胆固醇稳态具有积极意义。miRNA是具有转录后调节基因表达能力的非编码RNA。现已在人体中鉴定出数百种miRNA,它们几乎参与所有过程的调节,包括胆固醇转运、新陈代谢和维持胆固醇稳态。由于它们的尺寸较小,并且能够特异性调节基因表达,因此miRNA逐渐成为调节血脂异常和其他脂质相关疾病的靶标。本文概述了可调节RCT的miRNA,主要包括miR-33、miR-19b、miR-144-3p、miR-223、miR-378等,重点介绍这些miRNA调节胆固醇代谢的机制,为防治动脉粥样硬化提供新思路。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Advances progress on the role of miRNA in reverse cholesterol transport

WANG Pengyu<sup>1</sup>, TIAN Jiangtian<sup>2</sup>, FENG Yukuan<sup>1</sup>, TIANG Jinwei<sup>2</sup>

(1. School of Basic Medical Science, Mudanjiang Medical University, Mudanjiang, Heilongjiang 157011, China; 2. The Key Laboratory of Myocardial Ischemia, Chinese Ministry of Education, Harbin, Heilongjiang 150000, China)

[KEY WORDS] microRNA; reverse cholesterol transport; atherosclerosis

[ABSTRACT] Reverse cholesterol transport (RCT) is the only mechanism that clears cholesterol in the body and has positive significance for maintaining cholesterol homeostasis in vivo. MicroRNA (miRNA) is non-coding RNA that has the ability to transcriptionally regulate gene expression. Hundreds of miRNA have been identified in humans and they are involved in the regulation of almost all processes, including cholesterol transport, metabolism, and maintenance of cholesterol homeostasis. Due to their small size and the ability to specifically regulate gene expression, miRNA has gradually become targets for the regulation of dyslipidemia and other lipid related diseases. This article reviews the miRNA that mediate RCT, including miR-33, miR-19b, miR-144-3p, miR-223, and miR-378. The summary of how miRNA modulates cholesterol metabolism provides new ideas for the prevention and treatment of atherosclerosis.

改善心血管疾病的预防和治疗在全世界都是一项巨大的挑战。早期研究表明,高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)和心血管疾病之间存在负相关关系。高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)的心脏保护作用是由于它能够通过胆固醇逆向转运(reverse cholesterol transport, RCT)的过程来排泄动脉壁斑块中的胆固醇。大量的研究揭示了miRNA在调控RCT的不同步骤中所起的作用,包括HDL的起源、胆固醇的作用、胆固醇的吸收以及胆酸的合成和分泌。因此

miRNA已经成为对抗心血管疾病的潜在靶标。本文对RCT有调节作用的miRNA进行概述,为防治动脉粥样硬化提供新思路。

### 1 胆固醇及胆固醇稳态的维持

胆固醇是保持细胞膜完整性、信号转导和整体细胞生理学所必需。机体通过一个错综复杂的效应机制网络实现胆固醇稳态<sup>[1]</sup>。细胞通过对脂蛋白胆固醇的摄取和自身的胆固醇生物合成两种截然不同的

[收稿日期] 2018-06-21

[修回日期] 2018-07-02

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81571749);心肌缺血教育部重点实验室开放课题(KF201826)

[作者简介] 王鹏宇,硕士研究生,研究方向为动脉粥样硬化与冠心病,E-mail为576777790@qq.com。通信作者田进伟,博士,教授,研究方向为动脉粥样硬化与冠心病,E-mail为tjwdr2009@163.com。

途径获得胆固醇<sup>[2]</sup>。血浆胆固醇水平主要由肝脏控制,因为肝脏负责脂蛋白的产生、胆固醇摄取及胆固醇排泄<sup>[3-4]</sup>,并且通过 RCT 去除过量的全身胆固醇。

## 2 RCT

RCT 是一个复杂的过程,依赖载脂蛋白 A1 (apolipoprotein A1, ApoA1) 与 ATP 结合盒转运体 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 的结合将外周细胞内胆固醇流出至 ApoA1,在细胞外形成新生的 HDL 颗粒。ATP 结合盒转运体 G1 (ATP-binding cassette transporter G1, ABCG1) 进一步将胆固醇排出到新生 HDL,最终形成成熟的 HDL 颗粒。后者随后返回肝脏并被肝细胞 B 类 I 型清道夫受体 (scavenger receptor class B type I, SR-BI) 吸收,其中胆固醇转化为胆汁酸或直接胆汁分泌<sup>[5-6]</sup>。因此,RCT 被认为是抗动脉粥样硬化的重要一环。最近的研究发现 miRNA 在许多代谢过程中的作用,包括生长发育<sup>[7]</sup>、肿瘤发生<sup>[8]</sup>和脂质代谢<sup>[9]</sup>。由于它们是高度多效的<sup>[10]</sup>,所以 miRNA 成为了 RCT 中的研究热点。

## 3 miRNA 特性

miRNA 是一段长度约为 17~24 nt 核酸长度的内源性单链非编码小分子 RNA,具有高度保守性、细胞组织特异性、时序性等特征<sup>[11]</sup>。pro-miRNA 通过 Drosha 核糖核酸酶 III 切割成 pre-miRNA,然后通过 Dicer 1 型核糖核酸酶 III 将 pre-miRNA 转录物进一步剪切成其活性形式<sup>[12-13]</sup>。成熟 miRNA 与 Argonaute 蛋白相互作用形成 RNA 沉默复合物,该复合物通过近似碱基对匹配转录后调节基因表达与靶 mRNA 转录物的 3'非翻译区 (3'UTR) 相互作用<sup>[14-15]</sup>。这种作用抑制翻译或促进 mRNA 转录物剪切<sup>[11]</sup>。miRNA 被转录为双链体,通常一条链较不稳定,因此不会累积<sup>[13]</sup>。这个不太稳定的链称为过客链,由 a-3p 表示。大多数过客链与 mRNA 相互作用的能力很低,但也有一部分被认为具有调控能力<sup>[15-16]</sup>。最近有报道,miRNA 可控制 RCT 的大部分步骤,包括细胞胆固醇流出、肝脏对 HDLC 摄取以及胆汁酸合成和分泌等<sup>[17]</sup>。

## 4 miRNA 与 RCT

### 4.1 miR-33a 和 miR-33b

miR-33a 和 miR-33b 分别是甾醇应答元件结合

蛋白基因 SREBP2 和 SREBP1 内编码的内含子 miRNA。这两种 miRNA 抑制参与 RCT 的基因的表达。已证明 miR-33a 和 miR-33b 是 ABCA1 的重要调节剂,ABCA1 是 HDL 生物发生和胆固醇流出中的关键因子,以及涉及胆固醇流出的其他基因,包括 ABCG1 和 NPC1<sup>[18-21]</sup>。有趣的是,miR-33 也被证明是靶向线粒体生物发生的关键调节因子。最近的研究表明 miR-33 调节线粒体功能的能力也可能涉及其调节胆固醇流出的能力<sup>[22]</sup>。miR-33 通过靶向 CYP7A1、ABCB11、ATP8B1 来调节 RCT 的最后一步,即胆汁酸合成与分泌<sup>[23-24]</sup>。

与这些发现一致,最近在不同动物模型中的报道显示抑制 miR-33 增加了循环 HDL 水平<sup>[25-29]</sup>。在缺乏 miR-33 的小鼠中观察到类似的现象<sup>[28]</sup>。然而,重要的是,与人类和其他哺乳动物相比,啮齿动物缺乏 miR-33b,并且只有一个在 SREBP2 基因内编码的 miR-33 拷贝。为了阐明 miR-33a 和 miR-33b 在调节 HDL 代谢中的作用,已经在非人灵长类动物中进行了抗 miR-33 治疗,结果导致血浆 HDL 水平升高<sup>[27,29]</sup>。另外,最近的研究描述了小鼠中 miR-33b 转基因被插入与人 SREBP1 基因相同的内含子。使用敲入 miR-33b 的小鼠巨噬细胞,体外实验显示其对 ApoA1 和 HDL 的胆固醇外排能力降低<sup>[30]</sup>。表明在人类中 miR-33a 和 miR-33b 可能有助于调节 HDL 代谢。

### 4.2 miR-19b

Lv 等<sup>[31]</sup>研究表明 miR-19b 靶向 ABCA1 3'UTR 并降低其在 THP-1 巨噬细胞/MPM 衍生的泡沫细胞中的 mRNA 和蛋白质表达水平。miR-19b 抑制 ApoE<sup>-/-</sup> 动脉粥样硬化小鼠中 ABCA1 表达。生物信息学分析结果显示,miR-19b 还靶向其它与脂质代谢有关的基因,包括 LRP2、LRP5、FASN、ACOX3、CPB1、B3GALNT2、GRHPR 和 ABCA7,所有这些基因在它们的 3'UTR 内都含有 miR-19b 结合位点,因此,它们可能受到 miR-19b 的抑制。在过表达 miR-19b 的小鼠中观察到 HDL 水平降低和低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 水平升高,这支持了 miR-19b 在 RCT 中的抑制作用。这些发现进一步将 miR-19b 标注为发生动脉粥样硬化性心血管疾病风险增加的潜在生物标志物。鉴于 ABCA1 在巨噬细胞胆固醇流出和外周组织 RCT 中的重要性,研究进一步确定了 miR-19b 通过靶向转运蛋白 ABCA1 调节巨噬细胞胆固醇流出,并利用 ABCA1 siRNA 敲低的研究证实了这一点。这些发现证实了 miR-19b 通

过靶向 ABCA1 对巨噬细胞胆固醇积累和 RCT 有影响。

#### 4.3 miR-144-3p

对培养细胞和动物模型的研究表明,用 miR-144-3p 处理 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞可以上调细胞中的总胆固醇、游离胆固醇和胆固醇酯含量。同样,用 miR-144-3p agomir 处理 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠导致了 RCT 的损害以及 HDLC 的急剧下降<sup>[32]</sup>。miRNA agomir 是指在化学合成 miRNA mimics 的基础上,经特殊化学修饰升级的产品,相较于 mimics、miRNA agomir 不仅更稳定,表达时间长,而且细胞实验不需要转染试剂,并可以直接溶解后用于动物实验。miR-144-3p 模拟物在细胞水平上诱导不同类型胆固醇显著上调,而 miR-144-3p agomir 则下调体内 HDLC,表明 miR-144-3p 在复杂的体内平衡网络中对胆固醇代谢起关键作用。此外,miR-144-3p agomir 抑制高脂饲料喂养的 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠肝脏、主动脉和小肠中 ABCA1 蛋白表达。ABCA1 在肝脏和组织巨噬细胞中高度表达。肝脏 ABCA1 引发 HDL 颗粒形成,而动脉壁内巨噬细胞 ABCA1 介导逆向转运胆固醇,以将膳食胆固醇转运至肝脏产生 HDL 颗粒。因此,器官或组织中 ABCA1 的表达和活性降低会对脂蛋白亚类的不同动脉粥样硬化保护功能产生负面影响<sup>[33-34]</sup>。miR-144-3p 可以与人 ABCA1 的 3'UTR 中的部分互补序列结合并下调其表达。此外,RCT 途径的相对效率受 miR-144-3p 模拟物或 agomir 处理的影响。因此 miR-144-3p 被认为在调节胆固醇动态平衡和抗动脉粥样硬化方面起着关键作用。

#### 4.4 miR-223

miR-223 通过直接靶向胆固醇生物合成酶来降低胆固醇水平。除控制胆固醇生物合成外,miR-223 还通过控制人类 SR-BI 表达和功能来抑制胆固醇摄取。最近的一项研究报道 miR-223 在 HepG2 细胞中调节 SR-BI<sup>[35]</sup>。此项研究发现,肝脏中 miR-223 水平高于其他 miRNA<sup>[36]</sup>,抑制 miR-223 可显著增加 SCARB1、HMGCS1 和 SP3 mRNA 的表达水平,同时也增加 Huh7 细胞对 HDLC 的摄取。研究同时也发现 ABCA1 表达和功能通过 Sp3TF 与细胞内 miR-223 水平相关,表明 miR-223 对胆固醇流出具有间接影响。

此外,循环 miR-223 水平可作为改变胆固醇稳态的生物标志物<sup>[37]</sup>。来自 miR-223<sup>-/-</sup> 小鼠表征的结果证明胆固醇生物合成的转录控制与甾醇压力

之间的联系被切断。例如,来自 miR-223<sup>-/-</sup> 小鼠肝脏的总胆固醇显著高于对照组,许多胆固醇生物合成基因上调,而不是下调。这项研究的结果表明,miR-223 和转录后调节模块不仅通过由 SREBP2 转录激活驱动的机制控制胆固醇稳态。没有 miR-223 (miR-223<sup>-/-</sup> 小鼠),胆固醇和甾醇压力的积累不能被经典的甾醇感应机制正确感知。作为细胞和全身胆固醇水平的关键调节剂,miR-223 通过控制胆固醇生物合成,摄取和外排的多种直接和间接机制协调胆固醇稳态。因此,miR-223 作为控制全身胆固醇水平的治疗靶标,来预防和治疗心血管疾病具有很大的潜力。

#### 4.5 miR-378

目前的研究表明,辅酶 Q10 可显著促进巨噬细胞 RCT 并抑制已建立的动脉粥样硬化的进展而没有不良反应<sup>[38]</sup>。辅酶 Q10 处理的小鼠中 VLDL 胆固醇的降低可能部分有助于抑制动脉粥样硬化。但是,巨噬细胞的 RCT 则是造成动脉粥样硬化进展的抑制作用的重要因素。辅酶 Q10 以独立于 LXR $\alpha$  的方式诱导 ABCG1 表达。相反,辅酶 Q10 通过下调直接靶向 ABCG1 mRNA 3'UTR 的 miR-378 调节鼠源和人源巨噬细胞胆固醇流出。有研究发现在 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠动脉粥样硬化进展期间 miR-378 水平在主动脉中升高<sup>[39]</sup>。这一发现表明 miR-378 在动脉粥样硬化发展中起作用。辅酶 Q10 抑制动脉粥样硬化的进展伴随着主动脉 miR-378 水平的降低。此外,在小鼠中进行不同时间点检测,发现了其分子表达变化:首先,辅酶 Q10 出现在血清中,然后巨噬细胞 miR-378 水平下降,最后 ABCG1 表达增加。这些现象意味着 miR-378 可能是促进巨噬细胞胆固醇流出和抑制体内动脉粥样硬化发展的新候选物。

## 5 miRNA 作为治疗靶点

最近,miRNA 作为潜在的治疗靶标已经获得了很大的关注。miRNA 能够作用于许多不同的 mRNA,包括参与相同或相似途径的基因,这赋予抗 miRNA 治疗剂调节复杂生理功能的独特能力。虽然这确实引起了对潜在脱靶效应的担忧,但目前的研究已经证明抗 miRNA 治疗可能比现有的心血管疾病治疗选择更有效。大多数高胆固醇血症患者使用他汀类药物,其竞争性抑制胆固醇生物合成的限速酶 HMGCR<sup>[40]</sup>。此外,目前正在使用或开发新型降胆固醇药物,包括尼克酸、依泽替米贝、胆汁酸

多价整合剂以及新批准的 PCSK9 抑制剂<sup>[41]</sup>。最近,临床试验也采用抗 ApoB100 疗法和微粒体甘油三酯转移蛋白 (microsomal triglyceride transfer protein, MTP) 抑制剂来减少肝 VLDL 分泌,这可能与目前的治疗方法具有协同作用。类似地,miR-30c 模拟物可以帮助减少 VLDL 分泌,并因此与他汀类和抗 PCSK9 具有协同作用,以进一步降低血浆 LDL。因为 miR-30c 也能降低脂质合成<sup>[42]</sup>,所以这种治疗可能代表了一种更可行的降低血浆 LDLC 的疗法,并且没有不良反应,例如:脂肪肝的发展仍然是 MTP 抑制剂长期治疗的关注点。除了降低 LDLC 的循环水平外,通过独立提高 LDLR 和 ABCA1 水平,抑制 miR-27b、miR-128-1 和 miR-148a 等 miRNA 也有可能提高血浆 HDLC 水平。在此之前,围绕使用胆固醇酯转移蛋白 (cholesteryl ester transfer protein, CETP) 抑制剂来同时升高 HDLC 和降低 LDLC 水平引起了人们的极大兴趣。虽然对提高 HDLC 水平有效,但 CETP 抑制剂有不良反应,且不能显著改善临床结果<sup>[43]</sup>。由于抗 miRNA 疗法改善脂质代谢的机制与 CETP 抑制剂完全不同,前者可能更有效。例如,抑制 CETP 通过阻断胆固醇从 HDL 向 VLDL 和 LDL 的转移而改变 HDL/LDLC 比例<sup>[44]</sup>。相反,已经证明 miR-148 的拮抗作用通过增加 LDLR 活性来改变血浆 LDLC 水平。这种机制类似于他汀类药物,且被证明对人类患者有效。此外,miR-148 或靶向 ABCA1 的其他 miRNA 的抑制将促进肝脏中 HDL 生物合成,并且增强动脉巨噬细胞胆固醇流出,这可能具有比简单地改变循环 HDL 水平更大的临床相关性。最后,由于 miRNA 的失调常常导致疾病进展,所以这些调节分子的治疗性抑制有可能在不破坏正常生理功能的情况下改善疾病结果。此外,miR-122 拮抗剂在人类临床试验中显示出良好的耐受性<sup>[45]</sup>,表明抗 miRNA 疗法对治疗心血管疾病有很大的希望。

## 6 总 结

miRNA 作为胆固醇代谢的关键调节剂的出现,多年来已经引起了各方的广泛兴趣,许多 miRNA 已经被证明不仅是血脂异常的生物标志物,而且还调节许多与心血管疾病有关的风险因素。本文描述了多个有助于调节胆固醇代谢的 miRNA。这些研究表明,miRNA 被整合到调节胆固醇稳态的复杂遗传网络中。然而,确定每个非编码 RNA 在控制全身代谢稳态中的相对贡献是复杂的,需要进一步在细

胞或组织中进行系统的、客观的研究。由于时间和空间特异性机制可能影响 miRNA 对靶基因调控的贡献<sup>[46]</sup>,因此还需要研究如何选择在特定细胞类型中靶向抑制 miRNA 以优化控制 miRNA 表达来达到治疗心血管疾病的目的。

## [参考文献]

- [1] Espenshade PJ, Hughes AL. Regulation of sterol synthesis in eukaryotes[J]. *Annu Rev Genet*, 2007, 41: 401-427.
- [2] Subczynski WK, Pasenkiewicz-Gierula M, Widomska J, et al. High cholesterol/low cholesterol: effects in biological membranes: a review[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2017, 75(3-4): 369-385.
- [3] Sorci-Thomas MG, Thomas MJ. Microdomains, inflammation, and atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2016, 118(4): 679-691.
- [4] Kaul S, Xu H, Zabalawi M, et al. Lipid-free apolipoprotein A-I reduces progression of atherosclerosis by mobilizing microdomain cholesterol and attenuating the number of CD131 expressing cells: monitoring cholesterol homeostasis using the cellular ester to total cholesterol ratio[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(11): e004401.
- [5] Hafiane A, Genest J. ATP binding cassette A1 (ABCA1) mediates microparticle formation during high-density lipoprotein (HDL) biogenesis[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 257: 90-99.
- [6] Annema W, Tietge UJ. Regulation of reverse cholesterol transport-A comprehensive appraisal of available animal studies[J]. *Nutr Metab*, 2012, 9(1): 25.
- [7] Sayed D, Abdellatif M. MicroRNAs in development and disease[J]. *Physiol*, 2011, 91: 827-887.
- [8] Moore AC, Winkler JS, Tseng TT. Bioinformatics resources for microRNA discovery [J]. *Biomark Insights*, 2016, 10 (suppl 4): 53-58.
- [9] Novák J, Bienertová-Vaške J, Kúra T, et al. MicroRNAs involved in the lipid metabolism and their possible implications for atherosclerosis development and treatment[J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 275867.
- [10] Friedman RC, Farh KK, Burge CB, et al. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs[J]. *Genome Res*, 2009, 19(1): 92-105.
- [11] Bartel DP. Review microRNAs: Target recognition and regulatory functions[J]. *Cell*, 2009, 136: 215-233.
- [12] Lee Y, Jeon K, Lee JT, et al. MicroRNA maturation: Stepwise processing and subcellular localization [J]. *EMBO J*, 2002, 21(17): 4663-4670.
- [13] Peters L, Meister G. Argonaute proteins: Mediators of RNA silencing [J]. *Mol Cell*, 2007, 26(5): 611-623.
- [14] Meister G, Landthaler M, Patkaniowska A, et al. Human argonaute 2 mediates RNA cleavage targeted by miRNAs and siRNAs[J]. *Mol Cell*, 2004, 15(2): 185-197.
- [15] Chen G, Shi Y, Liu M, et al. circHIPK3 regulates cell proliferation and migration by sponging miR-124 and regulating AQP3 expression in hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 175.
- [16] Goedeke L, Vales-Lara FM, Fenstermaker M, et al. A regulatory role for microRNA 33\* in controlling lipid metabolism gene expression[J]. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(11): 2339-2352.

- [17] Rottiers V, Naar AM. Micromas in metabolism and metabolic disorders[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(5): 239-250.
- [18] Canfrán-Duque A, Lin CS, Goedeke L, et al. MicroRNAs and high-density lipoprotein metabolism [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(6): 1076-1084.
- [19] Scherrer DZ, Zago VH, Parra ES, et al. Asymptomatic individuals with high HDL-C levels overexpress ABCA1 and ABCG1 and present miR-33a dysregulation in peripheral blood mononuclear cells [J]. *Gene*, 2015, 570(1): 50-56.
- [20] Mandolini C, Santovito D, Marcantonio P, et al. Identification of microRNAs 758 and 33b as potential modulators of ABCA1 expression in human atherosclerotic plaques[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2015, 25(2): 202-209.
- [21] Lai L, Azzam KM, Lin WC, et al. MicroRNA-33 regulates the innate immune response via ATP binding cassette transporter-mediated remodeling of membrane microdomains [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(37): 19651-19660.
- [22] Karunakaran D, Thrush AB, Nguyen MA, et al. Macrophage mitochondrial energy status regulates cholesterol efflux and is enhanced by anti-miR33 in atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2015, 117: 266-278.
- [23] Allen RM, Marquart TJ, Albert CJ, et al. miR-33 controls the expression of biliary transporters, and mediates statin- and diet-induced hepatotoxicity[J]. *EMBO Mol Med*, 2012 4: 882-895.
- [24] Li T, Franel JM, Boehme S, et al. Regulation of cholesterol and bile acid homeostasis by the cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase/steroid response element-binding protein 2/microRNA-33a axis in mice [J]. *Hepatology*, 2013, 58: 1111-1121.
- [25] Rotllan N, Ramirez CM, Aryal B, et al. Therapeutic silencing of microRNA-33 inhibits the progression of atherosclerosis in LDLR<sup>-/-</sup> mice: brief report, *arterioscler* [J]. *Thromb Vasc Biol*, 2013, 33: 1973-1977.
- [26] Rayner KJ, Esau CC, Hussain FN, et al. Inhibition of miR-33a/b in non-human primates raises plasma HDL and lowers VLDL triglycerides[J]. *Nature*, 2011, 478: 404-407.
- [27] Rayner KJ, Sheedy FJ, Esau CC, et al. Antagonism of miR-33 in mice promotes reverse cholesterol transport and regression of atherosclerosis[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121: 2921-2931.
- [28] Goedeke L, Salerno A, Ramírez CM, et al. Long-term therapeutic silencing of miR-33 increases circulating triglyceride levels and hepatic lipid accumulation in mice[J]. *EMBO Mol Med*, 2014, 6(9): 1133-1141.
- [29] Rottiers V, Obad S, Petri A, et al. Pharmacological inhibition of a microRNA family in nonhuman primates by a seed-targeting 8-mer antimiR[J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(212): ra162.
- [30] Horie T, Nishino T, Baba O, et al. MicroRNA-33b knock-in mice for an intron of sterol regulatory element-binding factor 1 (Srebf1) exhibit reduced HDL-C in vivo[J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 5312.
- [31] Lv YC, Tang YY, Peng J, et al. MicroRNA-19b promotes macrophage cholesterol accumulation and aortic atherosclerosis by targeting ATP-binding cassette transporter [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 236(1): 215-26.
- [32] Hu YW. An agomir of miR-144-3p accelerates plaque formation through impairing reverse cholesterol transport and promoting pro-inflammatory cytokine production [J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e94997.
- [33] Wellington CL, Walker EK, Suarez A, et al. ABCA1 mRNA and protein distribution patterns predict multiple different roles and levels of regulation[J]. *Lab Invest*, 2002, 82: 273-283.
- [34] Iqbal J, Anwar K, Hussain MM. Multiple, independently regulated pathways of cholesterol transport across the intestinal epithelial cells[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278: 31610-31620.
- [35] Wang L, Jia XJ, Jiang HJ, et al. MicroRNAs 185, 96, and 223 repress selective high-density lipoprotein cholesterol uptake through posttranscriptional inhibition[J]. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(10): 1956-1964.
- [36] Rayner KJ, Suárez Y, Dávalos A, et al. MiR-33 contributes to the regulation of cholesterol homeostasis [J]. *Science*, 2010, 328(5985): 1570-1573.
- [37] Vickers KC, Landstreet SR, Levin MG, et al. MicroRNA-223 coordinates cholesterol homeostasis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(40): 14518-14523.
- [38] Dimarco DM, Fernandez ML. The regulation of reverse cholesterol transport and cellular cholesterol homeostasis by microRNAs [J]. *Biology (Basel)*, 2015, 4(3): 494-511.
- [39] Can U, Buyukinan M, Yerlikaya FH. The investigation of circulating microRNAs associated with lipid metabolism in childhood obesity [J]. *Pediatr Obes*, 2016, 11(3): 228-234.
- [40] Jasinska M, Owczarek J, Orszulak-Michalak D. Statins: a new insight into their mechanisms of action and consequent pleiotropic effects[J]. *Pharmacol Rep*, 2007, 59: 483-499.
- [41] Brautbar A, Ballantyne CM. Pharmacological strategies for lowering LDL cholesterol: statins and beyond[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2011, 8: 253-265.
- [42] Soh J, Iqbal J, Queiroz J, et al. MicroRNA-30c reduces hyperlipidemia and atherosclerosis in mice by decreasing lipid synthesis and lipoprotein secretion[J]. *Nat Med*, 2013, 19: 892-900.
- [43] Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357: 2109-2122.
- [44] Degoma EM, Rader DJ. Novel HDL-directed pharmacotherapeutic strategies[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2011, 8: 266-277.
- [45] Janssen HL, Reesink HW, Lawitz EJ, et al. Treatment of HCV infection by targeting microRNA [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368: 1685-1694.
- [46] Zhang Y, Sun X, Icli B, et al. Emerging roles for microRNAs in diabetic microvascular disease: Novel targets for therapy[J]. *Endocr Rev*, 2017, 38(2): 145-168.