

高脂血症冠状动脉内皮损伤相关的微小 RNA 研究进展

杨秀红¹, 王玉强², 杜正任¹, 魏延津²

(1. 潍坊医学院, 山东省潍坊市 261053; 2. 临沂市人民医院心血管内科, 山东省临沂市 276000)

[关键词] 微小 RNA; 冠状动脉粥样硬化; 高脂血症; ox-LDL; 内皮损伤

[摘要] 目前认为冠状动脉血管内皮的损伤是冠状动脉粥样硬化形成的关键始动因素, 氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)对内皮细胞的损伤机制一直都是研究的热点。新技术方法的开展使得微小 RNA(miRNA)在 ox-LDL 所导致内皮细胞损伤过程中的作用被逐渐发现。本文简述了在高脂血症条件下涉及冠状动脉内皮细胞炎症、自噬、凋亡及功能障碍等内皮损伤作用的 miRNAs。这些 miRNA 或许可为冠状动脉粥样硬化的预测、诊断甚至治疗提供新方向。

[中图分类号] R543.5

[文献标识码] A

Research progress of miRNA related to hyperlipidemia induced coronary arterial endothelial injury

YANG Xiuhong¹, WANG Yuqiang², DU Zhengren¹, WEI Yanjin²

(1. Weifang Medical University, Weifang, Shandong 261053, China; 2. Department of Cardiovascular Medicine, Linyi Peoples' Hospital, Linyi, Shandong 276000, China)

[KEY WORDS] microRNA; coronary atherosclerosis; hyperlipidemia; ox-LDL; endothelial injury

[ABSTRACT] Coronary artery endothelial injury is the initiating and the most critical factor of atherogenesis. For a long time, researchers have focused on the mechanism of endothelial injury induced by oxidized low density lipoprotein(ox-LDL). With the development of new technologies and methods, the role of micro-RNA (miRNA) in the process of endothelial cell injury induced by ox-LDL has been gradually discovered. This review briefly describes the miRNAs involved in endothelial injury such as endothelial inflammation, autophagy, apoptosis and dysfunction under the condition of hyperlipidemia. Summarizing these miRNAs may permit new ideas for the prediction, diagnosis and even treatment of coronary atherosclerosis.

微小核糖核酸(micro-ribonucleic acid, miRNA), 是一类长度约 19~25 个核苷酸的内源性非编码 RNA, 通过与靶信使核糖核酸的特异性结合在转录后或翻译水平对基因表达进行调控。miRNA 在内皮细胞损伤时可由细胞质、细胞核游离释放到细胞外。循环中 miRNA 可能与外泌体或微粒的包裹有关, 不易被核糖核酸酶、多次冻融循环和强酸强碱破坏, 在循环中较稳定, 是潜在的诊断标志物^[1]。内皮细胞功能障碍是动脉粥样硬化发病的主要危险因素^[2]。早期研究表明 miRNAs 在血管完整性^[3]、血管平滑肌细胞增殖^[4]和胆固醇代谢^[5]中具有重要作用, 某些 microRNA 还参与调节高脂血症

引起的内皮细胞功能障碍^[6]。本文就近期 miRNA 在动脉粥样硬化相关的内皮细胞炎症反应、自噬、凋亡等方面的研究进展作一综述。

1 miRNAs 调节内皮细胞炎症

冠状动脉粥样硬化的发展过程中, 炎症反应起关键作用。一般认为氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)刺激内皮细胞分泌大量黏附分子、趋化因子等促炎因子是炎症的开始^[7]。

趋化因子介导单核细胞黏附于功能异常的内

[收稿日期] 2019-12-31

[修回日期] 2020-02-24

[基金项目] 山东省自然科学基金(ZR2018BH032)

[作者简介] 杨秀红, 硕士研究生, 研究方向为冠状动脉粥样硬化形成, E-mail 为 yangxiuhong2012@yeah.net。通信作者魏延津, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为冠状动脉粥样硬化性心脏病介入治疗, E-mail 为 weiyanjint1968@126.com。

皮细胞,并促进动脉粥样硬化过程中动脉炎症反应。Akhtar 等^[8]的研究发现与对照组比较,载脂蛋白 E 基因缺乏(ApoE^{-/-})小鼠缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)基因缺失后,动脉病变区域及区域内巨噬细胞聚集和趋化因子 CXCL1 的表达均减少。体外实验显示 ox-LDL 可诱导 HIF-1 α 的产生,而 HIF-1 α 又可触发 miR-19a 介导的 CXCL1 表达,促进单核细胞黏附和动脉粥样硬化的发生和发展。表明 ox-LDL 可以通过 HIF-1 α /miR-19a 途径调节 CXCL1 表达,促进内皮炎症发生,因此,对该途径的抑制可能是抗动脉粥样硬化新的策略。ox-LDL 还可以增加内皮连接黏附分子 A(junction adhesion molecule-A, JAM-A)的功能性表达和再分布,介导炎症细胞进入内皮。miR-145 转染内皮细胞时可下调 JAM-A 的表达,为抑制动脉粥样硬化的发生发展提供了新的靶点^[9]。

Ceolotto 等^[10]对随访 11 年的患者进行横断面研究和前瞻性验证,发现 miR-30c-5p 与总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇、颈动脉内膜中膜厚度、粥样硬化斑块发生和发展呈负相关,miR-30c-5p 在动脉粥样硬化患者外泌体中含量下降。体内、外实验均证实 miR-30c-5p 主要通过调节巨噬细胞释放促炎、促凋亡信号减轻对内皮细胞的损害,可抑制动脉粥样硬化早期形成,而 miR-30c-5p 的下调则加速动脉粥样硬化形成。研究发现 miR-499 在冠心病患者血浆中表达增加,程序性细胞死亡因子 4(programmed cell death protein 4, PDCD4)表达减少,两者变化呈负相关^[11]。进一步体外实验显示 ox-LDL 可以诱导内皮细胞上调 miR-499 表达,上调的 miR-499 可负向调控 PDCD4 减少其对 NF- κ B/TNF- α 信号通路的抑制,加重细胞的炎症损伤。miR-103 在冠状动脉粥样硬化体内外模型中表达均上调,过表达 miR-103 通过下调 PTEN 减轻其对 MAPK 信号转导通路的抑制从而加重内皮细胞的炎症和内质网应激反应^[12]。Wu 等^[13]证实高迁移率族蛋白 B(high mobility group box 1, HMGB1)是 miR-328 的下游靶标,使用 miR-328 模拟物转染人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell, HUVEC)可显著减少细胞凋亡,提高细胞存活率,并且 miR-328 过表达能保护内皮细胞避免 ox-LDL 诱导的炎症和氧化应激过程。而 ox-LDL 可以通过降低 HUVECs 中 miR-328 及其靶蛋白 HMGB1 的表达促进内皮细胞炎症发生。

miRNA 在内皮细胞炎症中也有保护作用。ox-LDL 还可抑制内皮细胞 miR-20a 表达,miR-20a 过

表达可通过抑制 TLR4 和 NLRP3 信号传导保护内皮细胞免受炎症损伤^[14]。ox-LDL 也可使 HCAECs 中 miR-138 表达下调,减轻对 PI3K/Akt/eNOS 信号通路的抑制加重 HCAEC 的损伤和炎症反应^[15]。凝血酶诱导含 miR-25-3p 的活化血小板外泌体通过下调 α -平滑肌肌动蛋白、I 型胶原蛋白、III 型胶原蛋白、甘油三酯、总胆固醇、IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的水平,降低 A 去整合素和金属蛋白酶 10 的表达,从而抑制 ox-LDL 诱导的血管内皮细胞炎症和脂质沉积^[16]。另有 miR-146a 和 miR-147 也被发现参与炎症消除阶段^[17]。

2 miRNA 对内皮细胞自噬的影响

内皮细胞自噬对动脉粥样硬化发生具有抑制作用,自噬活性受损促进冠状动脉粥样硬化的进展。miRNA 主要通过调节自噬基因及其相关通路影响内皮细胞自噬。miR-216a 通过靶向调节细胞内 Beclin-1 水平来控制 ox-LDL 诱导的 HUVECs 自噬,可能在心血管疾病和动脉粥样硬化的发病机制中起相关作用^[18]。miR-129-5p 可能也是通过调控自噬基因 Beclin-1 参与内皮自噬^[19]。研究表明 ox-LDL 使内皮细胞 miR-129-5p 显著上调,Beclin-1 蛋白产生减少、自噬水平降低,但 Beclin-1 的 mRNA 并无变化,因此高脂血症上调 miR-129-5p 后可能通过抑制 Beclin-1 的蛋白翻译而削弱内皮细胞自噬的动脉粥样硬化抑制作用。

自噬相关基因(ATG)受多种 miRNA 调控。Zhang 等^[20]研究显示 miR-30 可能通过抑制自噬相关基因 ATG6 蛋白翻译而抑制内皮细胞自噬。高脂喂养的 ApoE^{-/-}小鼠内皮细胞自噬水平下降而 miR-30 表达增加,后者通过与 ATG6 mRNA 的 3'-UTR 结合抑制翻译,这些结果与体外 ox-LDL 处理的血管内皮细胞一致。miR-214-3p 则与 ATG5 和 ATG12 之间同时具有相关性^[21]。体外培养 HUVEC 并用 ox-LDL 刺激以启动应激修复自噬进程,结果显示在 HUVEC 中,miR-214-3p 过表达抑制了 ox-LDL 引发的自噬,促进了 HUVEC 中的 ox-LDL 积累和 THP-1 单核细胞黏附。相反,在衰老的 HUVEC 中,miR-214-3p 保留了对 ox-LDL 刺激启动保护性自噬反应的能力。在 ox-LDL 条件下 miR-214-3p 通过直接靶向作用于 ATG5 mRNA 的 3'-UTR 调节自噬,miR-214-3p 可能在动脉粥样硬化的发病机制中发挥抑制作用。

miR-155 与 miR-126 除调节血管舒张外^[22],也对血管内皮细胞的自噬具有调节作用^[23]。Yin 等^[24]发现 miR-155 的过表达可促进 ox-LDL 刺激下 HUVEC 的自噬活性。萤光素酶报告分析显示,miR-155 直接与 PI3K 催化亚基 α 和 Ras 同源物直接结合,表明 miR-155 可能是通过靶向 PI3K/Akt/mTOR 途径促进血管内皮细胞的自噬。miR-126 也是通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路恢复 ox-LDL 诱导的受损自噬流,减轻 ox-LDL 诱导的 HUVECs 损伤^[25]。

3 miRNA 与内皮细胞凋亡

内皮细胞损伤和凋亡在动脉粥样硬化的发展和发病机制中起着关键作用。miRNA 通过多种途径参与细胞凋亡。

Zhang 等^[26]通过建立动脉粥样硬化模型,发现对比对照组,动脉粥样硬化组内皮细胞凋亡水平及 miR-429 表达升高,Bcl-2 蛋白减少,而 Bcl-2 mRNA 无明显变化。萤光素酶鉴定报告证实 miR-429 可与 Bcl-2 mRNA 的 3'-UTR 之间的结合。因此,内皮细胞凋亡可能是由于增加 miR-429 结合并抑制 Bcl-2 mRNA 的翻译使 Bcl-2 表达下调引起的。miR-365 也可通过下调 Bcl-2 的表达增强 ox-LDL 诱导的内皮细胞凋亡^[27]。Bcl-XI 的下调也使内皮细胞凋亡增加。miR-876 可导致抗凋亡蛋白 Bcl-XI 的翻译受抑,ox-LDL 可通过上调 miR-876 促进内皮细胞凋亡^[28]。Zhong 等^[29]研究显示动脉粥样硬化斑块组织中 miR-34a 上调,体外 ox-LDL 也可诱导 HUVEC 中 miR-34a 的上调表达,并具有剂量依赖性。Bcl-2 是 HUVEC 中 miR-34a 的靶标,对 miR-34a 进行敲减后 Bcl-2 蛋白的表达和细胞活力提高,改善了线粒体膜电位,并降低了 Caspase-3 的活性、凋亡细胞的数量以及线粒体中细胞色素 c 的释放,抑制了 HUVEC 中 ox-LDL 诱导的活性氧(reactive oxygen, ROS)的水平。Su 等^[30]有同样的结论,认为 Bcl-2 过表达可显著逆转 miR-34a 介导的 ox-LDL 对 HAECs 生长抑制和促进凋亡的作用。

LOX-1 的表达在内皮细胞凋亡过程中同样重要。miR-98 可能通过抑制 LOX-1 而抑制 ox-LDL 的摄取,维持 HUVEC 增殖,保护 HUVEC 免受凋亡^[31]。miR-590-5p 在 mRNA 和蛋白水平上均抑制 LOX-1 的表达,从而降低了 ox-LDL 诱导的 HUVEC 凋亡^[32],作用机制涉及 LOX-1/ROS/p38MAPK/NF- κ B 信号转导通路和 p53-Bcl-2/Bax-Caspase-3 信号通

路^[33]。此外,miR-590 可通过阻断 TLR4/NF- κ B 通路促进 ox-LDL 诱导的内皮细胞增殖以及抑制细胞凋亡^[34]。除调节自噬外,miR-26a 也可通过靶向调节 TLR4 mRNA 并通过减轻对 TLR4/NF- κ B 信号通路抑制作用从而诱导动脉内皮细胞凋亡^[35]。

miR-17 能够调节 ox-LDL 诱导的 HUVECs 增殖和凋亡^[36],miR-497 可能通过诱导凋亡和抑制血管内皮细胞增殖^[37]促进冠状动脉粥样硬化发展。miR-30c-5p 通过靶向调节内皮细胞中的叉头转录因子 O3 (forkhead box O3, FOXO3),可能在 NLRP3 炎性体调节的细胞凋亡中发挥重要作用^[38]。动脉粥样硬化模型中 miR-122 表达升高,对 miR-122 进行敲减后细胞凋亡减少,实验进一步证明 miR-122 是通过靶向抑制 X 连锁凋亡抑制蛋白(X linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP)促进动脉内皮细胞凋亡^[39]。miR-410 沉默是通过激活信号转导和转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)减少体外 ox-LDL 诱导的细胞凋亡,并且抑制 ox-LDL 诱导的 HUVECs 增殖^[40]。miR-338-3p 通过靶向抑制 Bambi 和激活 TGF- β /Smad 途径促进 ox-LDL 诱导的 HUVEC 细胞损伤^[41]。miR-185-5p 可与长的非编码 RNA-RNCR3 以及 Kruppel 样因子 2 形成反馈环,以调节内皮细胞增殖、凋亡和平滑肌细胞迁移^[42]。抑制 miR-221/222 表达可增强内皮细胞的凋亡,而 miR-221/222 的过表达可通过抑制 Ets-1 及其下游靶点 p21 来部分缓解由 ox-LDL 诱导的细胞凋亡死亡^[43]。内皮细胞凋亡过程中 miR-150 表达显著上调,抑制 miR-150 可部分减轻 ox-LDL 诱导的凋亡,ox-LDL 通过上调 miR-150 靶向调节 ELK1 促进内皮细胞凋亡^[44]。在 ApoE^{-/-}小鼠的动脉粥样硬化斑块中,miR-142-5p 的表达水平上调,上调的 miR-142-5p 可能通控制 TGF- β 2 表达来调节巨噬细胞凋亡^[45]。进一步分析表明 Rictor(rapamycin-insensitive companion of mTOR)是 miR-142-3p 的直接靶基因,敲减 Rictor 消除了 miR-142-3p 抑制剂的抗凋亡作用。此外,研究发现 miR-142-3p 抑制剂对 Akt/eNOS 信号通路介导的内皮细胞凋亡具有保护作用。miR-142-3p 拮抗剂可减轻 ApoE^{-/-}小鼠主动脉中的内皮细胞凋亡并延缓动脉粥样硬化的发展,可能是预防和治疗动脉粥样硬化的潜在靶标^[46]。

ox-LDL 主要通过调节 miRNAs 的表达变化改变下游信号通路或靶蛋白的激活或产生,实现对内皮细胞功能的调控。表 1 总结了 ox-LDL 调控内皮细胞功能相关的部分 miRNAs 变化及作用机制。

表 1. ox-LDL 调控内皮细胞功能相关的部分 miRNAs 变化及作用机制

Table 1. Changes and mechanism of some miRNAs related to the regulation of endothelial cell function induced by ox-LDL

作用	miRNAs 及变化趋势	作用机制(靶点、通路)及变化
调节炎症	miR-19a ↑	CXCL1 ↑
	miR-20a ↓	TLR4/NLRP3 ↑
	miR-103 ↑	PTEN ↓
	miR-138 ↓	PI3K/Akt/eNOS ↑
	miR-145 ↓	JAM-A ↑
	miR-328 ↓	HMGB1 ↓
	miR-499 ↑	PDCD4 ↓ → NF-κB/TNF-α ↑
调节自噬	miR-30 ↑	ATG6 ↓
	miR-129-5p ↑	Beclin-1 ↓
	miR-155 ↓、miR-126 ↓	PI3K/Akt/mTOR ↑
	miR-214-3p ↑	ATG5 不变(衰老细胞) ATG5 ↓(新生细胞)
调节凋亡	miR-122 ↑	XIAP ↑
	miR-142-3p ↑	Rictor ↓
	miR-338-3p ↑	Bambi ↑, TGF-β/Smad ↓
	miR-590-5p ↓	LOX-1/ROS/p38MAPK/ NF-κB ↑
		TLR4/NF-κB ↑
	miR-429 ↑、miR-365 ↑、 miR-34a ↑	Bcl-2 ↓
	miR-876 ↑	Bcl-XI ↓

↑为(表达)促进;↓为(表达)抑制。

4 miRNA 参与调整内皮细胞其他功能

miRNA 还与内皮通透性、细胞增殖、促血管生成、调节血管稳态等活动相关。

miR-652 在不同部位发挥不同作用。Huang 等^[6]发现 miR-652-3p 在人和小鼠动脉粥样硬化斑块中上调。miR-652 通过抑制细胞周期蛋白 CCND2 的表达,促进动脉粥样硬化病变的形成。在高脂血症条件下,miR-652-3p 在非易感部位内皮细胞中产生抗增殖作用,延缓动脉粥样硬化进展。相比之下,miR-652-3p 和 CCND2 在动脉粥样硬化好发部位和血流紊乱条件下对内皮细胞无明显影响。miR-21-5p 和 miR-203a-3p 在 ox-LDL 诱导的 HUVECs 衰老模型中显著上调,Drp1 明显下调,同时伴随线粒体功能障碍和 AMPK-p53/p16 通路的激活,而 miR-21-5p 或 miR-203a-3p 抑制剂可减弱这些现象。因

此 miR-21-5p/203a-3p 是通过直接或间接下调 Drp1 的表达促进 ox-LDL 诱导的内皮细胞衰老,可以认为血浆 miR-21-5p/203a-3p 水平可作为评估高脂血症中内皮细胞衰老程度的新生物标志物^[47]。

MicroRNA-1 是通过下调肌球蛋白轻链激酶激活和表达及 ERK/p38MAPK 途径来调节 ox-LDL 诱导的高脂血症,影响内皮细胞通透性等功能^[48]。Hu 等^[49]的研究表明,ox-LDL 可通过诱导 miR-496 表达来抑制 Hippo-YAP/ZAP 通路蛋白的表达,导致 YAP 蛋白无法进入细胞核,从而丧失了其作为激活下游基因的转录辅因子的功能,致使血管内皮细胞功能障碍。王宁宁等^[50]通过建立血管内皮损伤模型发现 miR-181 低表达,Importin-α3 及其下游 NF-κB 信号转导通路与 ox-LDL 诱导的血管内皮细胞损伤有关,因此 miR-181 表达上调可能通过 Importin-α3/NF-κB 途径减轻 ox-LDL 诱导的血管内皮细胞损伤。抑制 miR-183 的表达也可以上调其靶基因胰岛素受体底物 1 的表达,抵抗 ox-LDL 对内皮细胞的损伤^[51]。使用 ox-LDL 刺激人脐静脉内皮细胞可上调长链非编码 X 染色体失活基因表达,X 染色体失活基因又通过下游 miR-320/NOD2(核苷酸结合寡聚化结构域 2)调控网络产生内皮损伤,因此 miR-320 是高脂血症损伤内皮的因素之一。下调 X 染色体失活基因表达可通过 miR-320/NOD2 调控网络对 ox-LDL 诱导的 HUVEC 损伤产生保护作用^[52]。

miR-92a 在低剪切应力和致动脉粥样硬化 ox-LDL 的条件下表达上调。低剪切应力条件下,miR-92a 调节 ox-LDL 对内皮细胞的激活,可能与 Kruppel 样因子 2、Kruppel 样因子 4 等相关^[53]。在小鼠体内特异性阻断 miR-92a 的表达可减少内皮炎症并抑制动脉粥样硬化的发展。Liu 等^[54]对 180 例冠心病患者进行前瞻性研究。结果显示,冠心病患者 miR-92a-3p 显著增加。微泡分选实验表明,内皮细胞是含 miR-92a-3p 微泡的主要来源。体外 ox-LDL 和 IL-6 刺激可增加细胞中 miR-92a-3p 的表达,并上调内皮微泡结合的 miR-92a-3p 表达,miR-92a-3p 被转运到受体内皮细胞,加速细胞的迁移和增殖,对 miR-92a-3p 的敲减阻断了血管网络的形成。血小板反应蛋白(thrombospondin 1, THBS1)是 miR-92a-3p 的靶标和血管生成的抑制剂。内皮微泡介导的功能性 miR-92a-3p 通过 THBS1 依赖机制调节受体内皮细胞的血管生成作用。miR-92a 拮抗剂似乎是一种抗动脉粥样硬化治疗的新策略^[53]。ox-LDL 可通过调节 miR-758 损伤血管内皮细胞。miR-758 的过表达可以通过在 G0/G1 期阻滞细胞周期抑制

HUVEC 增殖,使毛细血管形成能力明显降低^[55]。miR-9 则通过负反馈调节氧化型低密度脂蛋白受体 1 介导的 p38/MAPK 通路,在 ACS 小鼠易损动脉粥样硬化斑块的形成中起抑制作用,并促进血管重构^[56]。miR-590-5p 对 LOX-1 和氧化还原敏感信号传导的调控还能抑制血管生成^[57]。最新研究表明,miR-144-5p 可通过靶向作用信号转导蛋白 SMAD1 调节 HUVEC 的功能,上调 miR-144-5p 除能抑制 HUVEC 的增殖及诱导凋亡外,还能抑制内皮细胞迁移和侵袭^[58]。

先前的研究表明 miR-125a-5p 在高脂血症-高血糖状态下增加并参与细胞凋亡,Zeng 等^[59]认为 miR-125a-5p 可能参与 ox-LDL 诱导的血管内皮细胞焦亡。其研究发现 miR-125a-5p 可以在转录后水平抑制甲基胞嘧啶双加氧酶 2 (tetramethylcytosine dioxygenase 2, TET2) 的表达,导致 DNA 异常甲基化、线粒体功能障碍、增加活性氧的产生、激活 NF- κ B 通路,从而诱导炎症小体的激活和成熟、释放促炎细胞因子 IL-1 β 和 IL-18 以及细胞炎症坏死,促进动脉粥样硬化发生。miR-125a/b-5p 还通过直接靶向前体内皮素-1 (preproET-1) mRNA 的 3'-UTR,抑制 ox-LDL 诱导的 ET-1 表达。miR-125a/b-5p 抑制剂可以直接增强 preproET-1 表达。表明 ox-LDL 通过下调内皮 miR-125a/b-5p 表达减轻对血管内皮细胞 ET-1 表达的抑制作用,破坏血管稳态^[60]。

5 总结与展望

综上所述,miRNA 参与内皮细胞损伤过程,虽然针对高脂血症条件下内皮损伤中 miRNA 的研究已有很大进展,但作为新型标记物仍存在问题。作为生物标记物,需要具有良好的特异性及灵敏性,参与冠状动脉粥样硬化的 miRNA 种类多,哪一些具有较高特异性暂不十分明确,且是否完全可以释放到循环中和在被检测之前是否已经进入其他细胞中发挥作用仍不清楚,需要进一步研究阐明。

[参考文献]

[1] 裴颖皓, 宫剑滨. miRNA 在急性心肌梗死诊断中的研究进展[J]. 医学综述, 2014, 20(4): 616-618.
 [2] Li XB, Yao N, Zhang J, et al. MicroRNA-125b is involved in atherosclerosis obliterans in vitro by targeting podocalyxin [J]. Mol Med Rep, 2015, 12(1): 561-568.
 [3] Wang SS, Aurora AB, Johnson BA, et al. The endothelial-specific microRNA miR-126 governs vascular integrity and

angiogenesis[J]. Dev Cell, 2008, 15(2): 261-271.

- [4] Xin M, Small EM, Sutherland LB, et al. MicroRNAs miR-143 and miR-145 modulate cytoskeletal dynamics and responsiveness of smooth muscle cells to injury [J]. Genes Dev, 2009, 23(18): 2166-2178.
 [5] Esau C, Davis S, Murray SF, et al. miR-122 regulation of lipid metabolism revealed by in vivo antisense targeting [J]. Cell Metab, 2006, 3(2): 87-98.
 [6] Huang RZ, Hu ZC, Cao Y, et al. miR-652-3p inhibition enhanced endothelial repair and reduces atherosclerosis by promoting Cyclin D2 expression [J]. EBio Medicine, 2019, 40: 685-694.
 [7] 沈胤伯, 谭博, 薛傑元, 等. 颈动脉和冠状动脉粥样硬化的对比分析 [J]. 医学综述, 2018, 24 (22): 4486-4490.
 [8] Akhtar S, Hartmann P, KarshovskaE, et al. Endothelialhypoxia-Inducible factor-1alpha promotes atherosclerosis and monocyte recruitment by upregulating MicroRNA-19a [J]. Hypertension, 2015, 66(6): 1220-1226.
 [9] Schmitt MM, Megens RT, Zerneck A, et al. Endothelial junctional adhesion molecule-a guides monocytes into flow-dependent predilection sites of atherosclerosis [J]. Circulation, 2014, 129(1): 66-76.
 [10] Ceolotto G, Giannella A, Albiero M, et al. miR-30c-5p regulates macrophage-mediated inflammation and pro-atherosclerosis pathways [J]. Cardiovasc Res, 2017, 113(13): 1627-1638.
 [11] Zhang YH, He K, Shi G. Effects of MicroRNA-499 on the inflammatory damage of endothelial cells during coronary artery disease via the targeting of PDCD4 through the NF-Kappa B/TNF-alpha signaling pathway [J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 44(1): 110-124.
 [12] Jiang L, Qiao YG, Wang ZH, et al. Inhibition of microRNA-103 attenuates inflammation and endoplasmic reticulum stress in atherosclerosis through disrupting the PTEN-mediated MAPK signaling [J]. J Cell Physiol, 2020, 235(1): 380-393.
 [13] Wu CY, Zhou ZF, Wang B, et al. MicroRNA-328 ameliorates oxidized low-density lipoprotein-induced endothelial cells injury through targeting HMGB1 in atherosclerosis [J]. J Cell Biochem, 2019, 120: 1643-1650.
 [14] Chen MT, Li W, Zhang Y, et al. MicroRNA-20a protects human aortic endothelial cells from ox-LDL-induced inflammation through targeting TLR4 and TXNIP signaling [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 103: 191-197.
 [15] Li JB, Wang HY, Yao Y, et al. Overexpression of microRNA-138 alleviates human coronary artery endothelial cell injury and inflammatory response by inhibiting the PI3K/Akt/eNOS pathway [J]. J Cell Mol Med, 2017,

- 21(8): 1482-1491.
- [16] Yao Y, Sun WD, Sun QF, et al. Platelet-derived exosomal microRNA-25-3p inhibits coronary vascular endothelial cell inflammation through Adam10 via the NF-kappaB signaling pathway in ApoE^{-/-} mice [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2205.
- [17] Nazari-Jahantigh M, Wei YY, Schober A. The role of microRNAs in arterial remodelling [J]. *Thromb Haemost*, 2012, 107(4): 611-618.
- [18] Menghini R, Casagrande V, Marino A, et al. miR-216a: a link between endothelial dysfunction and autophagy [J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5: e1029.
- [19] Geng ZH, Xu F, Zhang YG. miR-129-5p-mediated Beclin-1 suppression inhibits endothelial cell autophagy in atherosclerosis [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(4): 1886-1894.
- [20] Zhang T, Tian F, Wang J, et al. Endothelial cell autophagy in atherosclerosis is regulated by miR-30-mediated translational control of ATG6 [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 37(4): 1369-1378.
- [21] Wang J, Wang WN, Xu SB, et al. MicroRNA-214-3p: A link between autophagy and endothelial cell dysfunction in atherosclerosis [J]. *Acta Physiol*, 2018, 222(3). DOI: 10.1111/apha.12973.
- [22] 杨惠林, 徐士欣, 张军平, 等. 外泌体中的微小 RNA 在动脉粥样硬化中的作用 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(1): 75-80.
- [23] Zhang ZZ, Pan XD, Yang SN, et al. miR-155 promotes ox-LDL-induced autophagy in human umbilical vein endothelial cells [J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017: 1-7.
- [24] Yin SS, Yang SN, Pan XD, et al. MicroRNA-155 promotes ox-LDL-induced autophagy in human umbilical vein endothelial cells by targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(3): 2798-2806.
- [25] Tang F, Yang TL. MicroRNA-126 alleviates endothelial cells injury in atherosclerosis by restoring autophagic flux via inhibiting of PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(1): 1482-1489.
- [26] Zhang T, Tian F, Wang J, et al. Atherosclerosis-associated endothelial cell apoptosis by miR-429-mediated down regulation of Bcl-2 [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 37(4): 1421-1430.
- [27] Qin B, Xiao B, Liang DS, et al. MicroRNAs expression in ox-LDL treated HUVECs: miR-365 modulates apoptosis and Bcl-2 expression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 410(1): 127-133.
- [28] Xu KC, Liu P, Zhao Y. Upregulation of microRNA-876 induces endothelial cell apoptosis by suppressing Bcl-XL in development of atherosclerosis [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(4): 1540-1549.
- [29] Zhong XM, Li P, Li J, et al. Downregulation of microRNA34a inhibits oxidized lowdensity lipoprotein-induced apoptosis and oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(2): 1134-1144.
- [30] Su G, Sun GL, Liu H, et al. Downregulation of miR-34a promotes endothelial cell growth and suppresses apoptosis in atherosclerosis by regulating Bcl-2 [J]. *Heart Vessels*, 2018, 33(10): 1185-1194.
- [31] Chen ZB, Wang M, He Q, et al. MicroRNA-98 rescues proliferation and alleviates ox-LDL-induced apoptosis in HUVECs by targeting LOX-1 [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(5): 1702-1710.
- [32] 秦冰, 肖波, 姜婷, 等. miR-590-5p 对 ox-LDL 诱导血管内皮细胞凋亡以及 LOX-1 表达的影响 [J]. *中南大学学报(医学版)*, 2012, 37(7): 675-681.
- [33] Bao MH, Li JM, Zhou QL, et al. Effects of miR-590 on ox-LDL-induced endothelial cell apoptosis: Roles of p53 and NF-kappaB [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(1): 867-873.
- [34] Yang L, Gao CY. miR-590 inhibits endothelial cell apoptosis by inactivating the TLR4/NF-kappaB pathway in atherosclerosis [J]. *Yonsei Med J*, 2019, 60(3): 298-307.
- [35] Zhong XM, Zhang L, Li YM, et al. Kaempferol alleviates ox-LDL-induced apoptosis by up-regulation of miR-26a-5p via inhibiting TLR4/NF-kappaB pathway in human endothelial cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108: 1783-1789.
- [36] Chen ZP, Pan XD, Sheng ZL, et al. miR-17 regulates the proliferation and apoptosis of endothelial cells in coronary heart disease via targeting insulin-like-growth factor 1 [J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(9): 152512.
- [37] Wu RD, Tang S, Wang M, et al. MicroRNA-497 induces apoptosis and suppresses proliferation via the Bcl-2/Bax-Caspase 9-Caspase 3 pathway and Cyclin D2 protein in HUVECs [J]. *PloS One*, 2016, 11(12): e0167052.
- [38] Li P, Zhong XM, Li J, et al. MicroRNA-30c-5p inhibits NLRP3 inflammasome-mediated endothelial cell pyroptosis through FOXO3 down-regulation in atherosclerosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(4): 2833-2840.
- [39] Li Y, Yang N, Dong B, et al. MicroRNA-122 promotes endothelial cell apoptosis by targeting XIAP: Therapeutic implication for atherosclerosis [J]. *Life Sci*, 2019, 232: 116590.
- [40] Hu MY, Du XB, Hu HB, et al. miR-410 inhibition induces HUVECs proliferation and represses ox-LDL-triggered apoptosis through activating STAT3 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 101: 585-590.
- [41] Yin J, Hou XH, Yang SB. 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.
- [42] Shan K, Jiang Q, Wang XQ, et al. Role of long non-coding RNA-RNCR3 in atherosclerosis-related vascular dysfunction[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(6): e2248.
- [43] Qin B, Cao YZ, Yang H, et al. MicroRNA-221/222 regulate ox-LDL-induced endothelial apoptosis via Ets-1/p21 inhibition[J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 405(1-2): 115-124.
- [44] Qin B, Shu YQ, Xiao L, et al. MicroRNA-150 targets ELK1 and modulates the apoptosis induced by ox-LDL in endothelial cells[J]. *Mol Cell Biochem*, 2017, 429(1-2): 45-58.
- [45] Xu RJ, Bi CL, Song JT, et al. Upregulation of miR-142-5p in atherosclerotic plaques and regulation of oxidized low-density lipoprotein-induced apoptosis in macrophages [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(5): 3229-3234.
- [46] Qin B, Shu YQ, Long L, et al. MicroRNA-142-3p induces atherosclerosis-associated endothelial cell apoptosis by directly targeting rictor[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(4): 1589-1603.
- [47] Zhang JJ, Liu WQ, Peng JJ, et al. miR-21-5p/203a-3p promote ox-LDL-induced endothelial cell senescence through down-regulation of mitochondrial fission protein Drp1[J]. *Mech Ageing Dev*, 2017, 164: 8-19.
- [48] Zhu HQ, Wang F, Dong LY, et al. MicroRNA1 modulates oxLDL-induced hyperlipidemia by down-regulating MLCK and ERK/p38 MAPK pathway[J]. *Life Sci*, 2014, 107(1-2): 21-26.
- [49] Hu J, Liu T, Zhang Z, et al. Oxidized low-density lipoprotein promotes vascular endothelial cell dysfunction by stimulating miR-496 expression and inhibiting the Hippo pathway effector YAP[J]. *Cell Biol Int*, 2019, 43(5): 528-538.
- [50] 王宁宁, 孙晓, 张晓璐, 等. 微小 RNA-181 减轻氧化低密度脂蛋白诱导的血管内皮细胞损伤的作用及机制[J]. *中华心血管病杂志*, 2017, 45(3): 230-234.
- [51] Zhang YY, Zhan YF, Liu DD, et al. Inhibition of microRNA-183 expression resists human umbilical vascular endothelial cells injury by upregulating expression of IRS1 [J]. *Drug Deliv*, 2019, 26(1): 612-621.
- [52] Xu XH, Ma CM, Liu C, et al. Knockdown of long non-coding RNA XIST alleviates oxidative low-density lipoprotein-mediated endothelial cells injury through modulation of miR-320/NOD2 axis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(2): 586-592.
- [53] Loyer X, Potteaux S, Vion AC, et al. Inhibition of microRNA-92a prevents endothelial dysfunction and atherosclerosis in mice[J]. *Circ Res*, 2014, 114(3): 434-443.
- [54] Liu YY, Li Q, Hosen MR, et al. Atherosclerotic conditions promote the packaging of functional microRNA-92a-3p into endothelial microvesicles [J]. *Circ Res*, 2019, 124(4): 575-587.
- [55] Zhang H, Zheng JJ, Lin JJ, et al. miR-758 mediates ox-LDL-dependent vascular endothelial cell damage by suppressing the succinate receptor SUCNR1 [J]. *Gene*, 2018, 663: 1-8.
- [56] Yu DR, Wang T, Huang J, et al. MicroRNA-9 overexpression suppresses vulnerable atherosclerotic plaque and enhances vascular remodeling through negative regulation of the p38MAPK pathway via OLR1 in acute coronary syndrome[J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(1): 49-62.
- [57] Dai Y, Zhang ZG, Cao YX, et al. miR-590-5p inhibits oxidized-LDL induced angiogenesis by targeting LOX-1 [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 22607.
- [58] Fu W, Liu ZD, Zhang J, et al. Effect of microRNA-144-5p on the proliferation, invasion and migration of human umbilical vein endothelial cells by targeting SMAD1 [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(1): 165-171.
- [59] Zeng ZL, Chen JJ, Wu P, et al. Ox-LDL-induces vascular endothelial cell pyroptosis through miR-125a-5p/TET2 pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 7475-7491.
- [60] Li D, Yang PY, Xiong QH, et al. MicroRNA-125a/b-5p inhibits endothelin-1 expression in vascular endothelial cells[J]. *J Hypertens*, 2010, 28(8): 1646-1654.
- (此文编辑 朱雯霞)