

微小 RNA 在泡沫细胞形成中的研究进展

谭真真¹, 陈晋波², 王丹³, 付斯麒³, 王婧³, 郭会彩^{3,4}, 马丽杰¹

(1. 内蒙古医科大学, 内蒙古呼和浩特市 010110; 2. 河北省石家庄市第二医院, 河北省石家庄市 050017;

3. 河北医科大学公共卫生学院毒理学教研室, 河北省石家庄市 050017; 4. 河北省环境与

人群健康重点实验室, 河北省石家庄市 050017)

[关键词] 微小 RNA; 泡沫细胞; 动脉粥样硬化

[摘要] 泡沫细胞的形成与积累是动脉粥样硬化的标志, 研究发现靶向泡沫细胞的形成在动脉粥样硬化的治疗与预防中具有重要作用。对动脉粥样硬化相关微小 RNA (miRNA) 的研究表明, miRNA 可直接靶向胆固醇代谢中相关蛋白的表达, 调节泡沫细胞的形成。且近年来对循环 miRNA 的研究发现, 部分循环 miRNA 有望成为抑制泡沫细胞形成的新靶点。文章综述了 miRNA 对泡沫细胞形成各阶段的影响, 并讨论了循环 miRNA 在泡沫细胞形成中的潜在作用。

[中图分类号] R363; R5

[文献标识码] A

Research progress of microRNA in foam cell formation

TAN Zhenzhen¹, CHEN Jinbo², WANG Dan³, FU Siqi³, WANG Jing³, GUO Huicai^{3,4}, MA Lijie¹

(1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010110, China; 2. the Second Hospital of Shijiazhuang City, Shijiazhuang, Hebei 050017, China; 3. Department of Toxicology, School of Public Health, Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050017, China; 4. Hebei Province Key Laboratory of Environment and Human Health, Shijiazhuang, Hebei 050017, China)

[KEY WORDS] microRNA; foam cells; atherosclerosis

[ABSTRACT] The formation and accumulation of foam cells is a sign of atherosclerosis. Studies have found that the formation of targeted foam cells plays an important role in the treatment and prevention of atherosclerosis. Studies on atherosclerosis-related microRNA (miRNA) have shown that miRNA can directly target the expression of proteins related to cholesterol metabolism and regulate the formation of foam cells. In recent years, studies on circulating miRNA have found that some circulating miRNA are expected to become new targets for inhibiting the formation of foam cells. This article reviews the effects of miRNA on various stages of foam cell formation, and discusses the potential role of circulating miRNA in foam cell formation.

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 是一种慢性炎症性疾病, 以脂质、胆固醇的蓄积和大、中动脉壁内斑块的形成为特征。从初期脂质条纹的出现到晚期斑块的形成, 泡沫细胞在 As 发生发展的所有阶段均起着至关重要的作用, 而泡沫细胞的形成也被认为是 As 初期的标志^[1]。巨噬细胞是泡沫细胞形成的关键免疫细胞, 通过摄取大量的氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 而

泡沫化, 是泡沫细胞的主要来源^[2]。泡沫细胞的形成涉及脂质摄取、胆固醇的酯化和胆固醇的外排, 这三种相互关联的生物学过程调控着胆固醇的代谢, 决定了巨噬细胞是否泡沫化。

微小 RNA (microRNA, miRNA) 是小的内源性非编码 RNA, 长度约为 19 ~ 25 个核苷酸, 在大多数生物过程中具有重要作用。成熟的 miRNA 需要经过核内和胞质两个加工过程, 首先, 在细胞核内 RNA

[收稿日期] 2020-11-16

[修回日期] 2020-12-04

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (81473292, 21976050); 河北省自然科学基金项目 (B2018206283); 2020 年河北医科大学“大学生创新性实验计划”项目 (USIP2020078)

[作者简介] 谭真真, 硕士研究生, 研究方向为环境心血管毒理学, E-mail 为 17154273702@qq.com。通信作者马丽杰, 博士, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为中蒙药药理, E-mail 为 nmmalj@hotmail.com。

聚合酶 II 的作用下形成初级转录本 (pri-miRNA), 然后由核酸内切酶 *Drosha* 剪切, 得到 miRNA 前体 (pre-miRNA); 最后, pre-miRNA 在细胞质内由另一种核酸内切酶 *Dicer* 剪切, 形成成熟 miRNA。miRNA 最重要的组成部分是种子序列, 即 5' 端第 2~8 位核苷酸, miRNA 基于种子序列识别并靶向 mRNA, 进而在转录后或翻译水平调控靶基因的表达。

以往的研究表明了 miRNA 在 As 中的重要性, 而泡沫细胞参与了 As 发生发展的所有阶段, 探索 miRNA 在泡沫细胞形成中的调控作用, 对 As 的预防和治疗具有重大意义。研究表明, miRNA 在泡沫细胞形成的所有过程均有作用, 包括胆固醇摄取、酯化和外排 (图 1)。下面将对 miRNA 在巨噬细胞源性泡沫细胞形成过程中的作用进行综述。

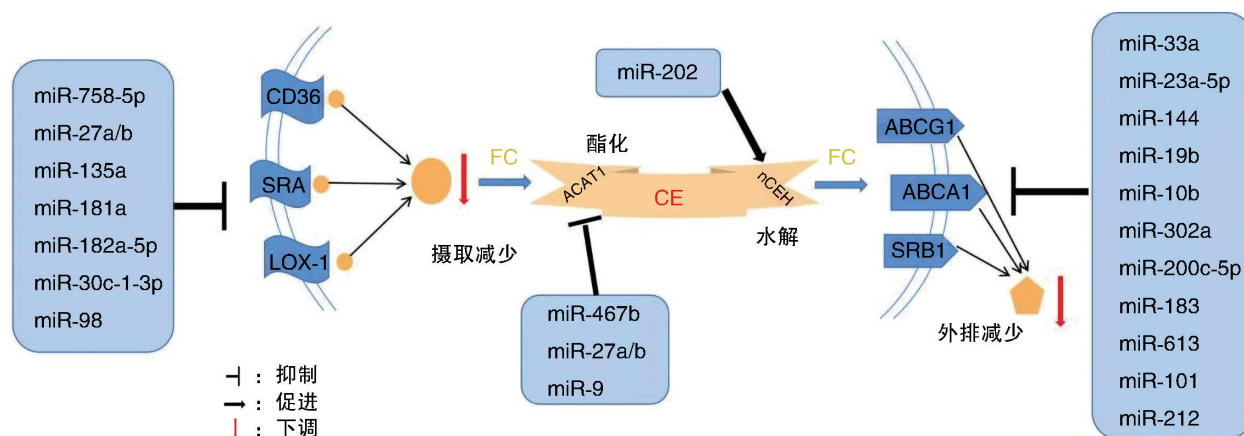


图 1. miRNA 调节胆固醇代谢

Figure 1. miRNA regulate cholesterol metabolism

1 胆固醇摄取

胆固醇摄取是巨噬细胞胆固醇代谢的起始阶段, 巨噬细胞通过清道夫受体 (scavenger receptors, SR) 吸收修饰的 LDL 是巨噬细胞脂质摄取的主要途径。巨噬细胞表面可表达多种 SR, 其中白细胞分化抗原 36 (cluster of differentiation 36, CD36)、A 类清道夫受体 (scavenger receptor A, SR-A)、凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 (lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1, LOX-1) 是主要的 SR, 介导巨噬细胞胆固醇的摄取。

1.1 CD36

CD36 基因位于 7 号染色体, 是 B 类清道夫受体, 在巨噬细胞上具有较强表达, 可介导巨噬细胞对 ox-LDL 的摄取, 促进泡沫细胞的形成。巨噬细胞中 CD36 的表达被不同种类的 miRNA 调控, 进而调节泡沫细胞的形成。研究表明, miR-758-5p 通过靶向 THP-1 巨噬细胞来源的泡沫细胞中 CD36 3' UTR, 在蛋白质和基因水平上降低 CD36 的表达进而减少泡沫细胞的脂质积累^[3]。而 miR-133a 可能通过 TR4-CD36 途径调节 ox-LDL 刺激的 RAW264.7 巨噬细胞中的脂质积累^[4]。除此之外, miR-27a/b、miR-135a、miR-181a、miR-182-5p 均可抑制 CD36 的

表达, 进而发挥调节脂质代谢和泡沫细胞形成的作用^[5-8]。此外, Zhou 等^[9]借助生物信息学的方法发现 miR-130a、miR-134、miR-141、miR-199a、miR-363、miR-152 和 miR-342-3p 可调控 CD36 的表达。在其他的研究中发现, 肥胖患者中 miR-146a 和 miR-21 可负调控 CD36 的表达^[10]; 非酒精性脂肪肝中 miR-26a 通过负调控 CD36 表达而介导肝脂质稳态^[11]; 糖代谢中 miR-320 可直接激活 CD36 的转录^[12]。CD36 作为一种跨膜蛋白, 其在脂代谢中的作用已做了详细研究, 但在 miRNA 对其的调控方面仍有很大空白需要我们去填补。

1.2 SR-A

SR-A 是 A 类清道夫受体, 在哺乳动物中主要有 SR-A1 和 SR-A2 两种同工型^[13]。SR-A 在泡沫细胞中的作用已得到了广泛的研究, 一致认为 SR-A 通过结合修饰的脂蛋白来促进泡沫细胞的形成, 但在调控 SR-A 的 miRNA 方面却鲜有研究。通过研究 miR-29a、SR-A 和 RNA 结合蛋白 Quaking (QKI) 三者之间的关系, 发现 miR-29a 抑制 QKI 的表达, 进而导致 SR-A 和脂质摄取的上调^[14]。在对树突状细胞的研究中发现 miR-155 可抑制 SR-A 的表达^[15]。虽然研究已证实了 miR-155 对 SR-A 的调控作用, 但在巨噬细胞中是否可促进泡沫细胞的形成还未可知。

1.3 LOX-1

LOX-1 是一种 50 kDa 的跨膜糖蛋白,属于 C 型凝集素家族,位于 12 号染色体,在内皮细胞、巨噬细胞、平滑肌细胞等多种细胞中均可表达,在 As 中起着核心作用^[16]。ox-LDL 通过 LOX-1 作用于巨噬细胞,可抑制巨噬细胞的迁移并刺激泡沫细胞的形成。研究表明 miR-30c-1-3p 和 miR-98 可通过靶向 LOX-1 的 3'UTR,直接抑制 LOX-1 的表达,影响巨噬细胞的泡沫化^[17-18]。在对平滑肌细胞和内皮细胞的研究中发现,let-7g 可通过靶向 LOX-1 的表达抑制人主动脉平滑肌细胞的增殖和迁移并减轻 As^[19];miR-590-5p 可通过下调 LOX-1 的表达,抑制 ox-LDL 诱导的内皮细胞凋亡而参与到 As 的过程中^[20]。

2 胆固醇酯化

脂蛋白进入细胞后,在溶酶体中被水解为游离胆固醇(free cholesterol, FC)和脂肪酸,乙酰辅酶 A 胆固醇酰基转移酶(acetyl coenzyme A cholesterol acyltransferase, ACAT)可将 FC 转化为胆固醇酯(cholesterol ester, CE)贮藏在内质网中,而中性胆固醇酯水解酶(neutral cholesterol ester hydrolase, nCEH)具有水解 CE、释放 FC 的作用^[21]。CE 在巨噬细胞中的过度积累导致泡沫细胞的形成,因此,巨噬细胞是否可以转化为泡沫细胞取决于胆固醇酯化和水解的平衡过程,而 ACAT 和 nCEH 在该过程中具有关键的作用。

2.1 乙酰辅酶 A 胆固醇酰基转移酶

乙酰辅酶 A 胆固醇酰基转移酶(ACAT)具有两种同工型即 ACAT1 和 ACAT2,两种具有 44% 的序列相似性,其中 ACAT1 在胆固醇酯的合成中被充分研究。ACAT1 可以参与 CE 的形成,进而调节巨噬细胞向泡沫细胞的转化。在对巨噬细胞泡沫细胞形成的研究中发现,miR-467b 可通过靶向 RAW264.7 巨噬细胞中的 ACAT1 3'UTR 来降低 ACAT1 的表达,进而调节 CE 的形成^[22];miR-27a/b 及 miR-9 可通过靶向 THP-1 巨噬细胞中的 ACAT1 来调节 CE 的形成^[23-24]。Sun 等^[25]的研究表明 miR-155 与 ACAT1 的表达有关。miR-21 是研究最多的与肿瘤相关的 miRNA,靶向多种与增殖、凋亡和侵袭相关的肿瘤抑制基因,在大鼠肝脏及 MCF-7 细胞中均发现 miR-21 可调控 ACAT1 基因的表达^[26-27]。在巨噬细胞源性泡沫细胞的形成中,miR-21 是否通过靶向 ACAT1 的表达而调控泡沫细胞的

形成还需进一步探索。

2.2 中性胆固醇酯水解酶

中性胆固醇酯水解酶(nCEH)与 ACAT1 的作用相反,nCEH 可促进 CE 的水解,生成 FC,为胆固醇外排提供条件,是胆固醇逆向转运的第一步。研究表明 nCEH1 和激素敏感性脂肪酶(LIPE)是鼠巨噬细胞中具有 nCEH 活性的两种主要酶,在泡沫细胞的形成与发展中具有至关重要的作用^[28]。Kulyté 等^[29]的研究表明,抑制 miR-378 可降低 LIPE 的表达,减弱脂解作用。在对银屑病的研究中发现,miR-26b 可靶向 nCEH1 的表达。最近的研究发现,miR-202 与心血管疾病有关,可调节 nCEH1 的表达,抑制 ox-LDL 诱导的巨噬细胞源性泡沫细胞形成^[30]。

3 胆固醇外排

胆固醇的外排可由胆固醇转运蛋白以及被动扩散介导,此过程可以减少细胞内胆固醇的积累,抑制泡沫细胞的形成,是胆固醇代谢的最后一个阶段。脂质转运蛋白包括 ATP 结合盒转运体 A1(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)、ATP 结合盒转运体 G1(ATP-binding cassette transporter G1, ABCG1)和 B 类 I 型清道夫受体(scavenger receptor class B type I, SRB-I),ABCA1 可以促进游离胆固醇流出到脂质贫乏的载脂蛋白 A1(apolipoprotein A1, ApoA1)或载脂蛋白 E(apolipoprotein E, ApoE),ABCG1 及 SRB-I 可以促进游离胆固醇外排至成熟的高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)颗粒,在胆固醇外排中具有重要作用。研究表明,有多种 miRNA 参与调节脂质转运蛋白的表达。

3.1 ATP 结合盒转运体 A1/G1

脂质转运蛋白 ABCA1 和 ABCG1 在胆固醇逆向转运中具有关键作用,可维持细胞内胆固醇稳态。研究表明,有多种 miRNA 参与胆固醇的逆向转运,该过程需要线粒体持续提供 ATP,而在 As 斑块中,miR-33 与线粒体功能、胆固醇流出密切相关,是参与胆固醇代谢的关键调节剂^[31]。miR-33 具有两种同工型,即 miR-33a 和 miR-33b,两者具有相同的种子序列。研究表明,miR-33a/b 通过与 ABCA1 3'UTR 中的保守靶序列相互作用来抑制 ABCA1 表达^[32],在小鼠肝细胞及巨噬细胞中抑制内源性 miR-33a 均会促进 ABCA1 和 ABCG1 的表达,增加胆固醇的外排^[33]。Rayner 等^[34]通过使用 miR-33 拮抗剂降低小鼠肝脏中 miR-33a 的表达,发现肝脏中 ABCA1 和

ABCG1 的表达升高。其他 miRNA 也对 ABCA1/G1 具有调控作用,例如 miR-128-2 在转录后调节 ABCA1、ABCG1 的表达,因此改善胆固醇外流^[35]。在 Yang 等^[36]的研究中发现,As 小鼠的血浆和巨噬细胞中,miR-23a-5p 表达明显增加,研究表明,ABCA1/G1 是 miR-23a-5p 的新靶标。除此之外,miR-129-5p、miR-146a-5p 均被证实对 ABCG1 具有调控作用^[37-38]。对于 ABCA1,其 mRNA 具有较长的 3'UTR,因此有多种 miRNA 可直接靶向 ABCA1,进而调节胆固醇的转运。例如 miR-20a/b 降低了 ABCA1 表达,进而降低 THP-1 和 RAW264.7 巨噬细胞来源的泡沫细胞中胆固醇流出,而 miR-20a/b 抑制剂增加 ABCA1 表达和胆固醇流出,用 miR-20a/b 处理的 ApoE^{-/-}小鼠肝脏中 ABCA1 表达减少,体内胆固醇逆向转运减少^[39]。此外,miR-144、miR-19b、miR-10b、miR-302a^[40-43]可直接抑制小鼠腹膜巨噬细胞中 ABCA1 的表达,促进巨噬细胞胆固醇的积累。最近的研究^[44]表明,miR-200c-5p 可以直接靶向 ABCA1 3'UTR 并调节 ABCA1 表达,进而增加 THP-1 巨噬细胞中脂质的积累。而 miR-183、miR-613、miR-101^[45-47]也被证实可调控 THP-1 巨噬细胞中 ABCA1 的表达,抑制 ABCA1 依赖性胆固醇的流出。在 Miao 等^[48]的研究中发现,miR-212 可通过靶向 SIRT1 抑制 THP-1 巨噬细胞中 ABCA1 的表达,调节胆固醇流出。由上述研究可知,miRNA 通过作用于 ABCA1/G1,与巨噬细胞胆固醇的流出密切相关。

3.2 B 类 I 型清道夫受体

SRB- I 是一种 82 kDa 的整合膜糖蛋白,可介导胆固醇酯的选择性转移,对胆固醇的运输具有重要作用。在细胞及分子水平,多种转录及转录后翻译机制均可调控 SRB- I 的表达,多种 miRNA 通过直

接结合 SRB- I mRNA 的 3'UTR 来抑制 SRB- I 表达。例如 miR-24 的过表达可抑制 SRB- I 的表达,进而调节脂质代谢^[49]。Hu 等^[50]的研究表明,SRB- I 是 miRNA-125a 和 miRNA-455 的直接靶标,miRNA-125a 和 miRNA-455 均可通过与大鼠 SRB- I 基因 3'UTR 中的特定位点结合而直接抑制 SRB- I 蛋白的表达,从而调节 SRB- I 功能。在 Wang 等^[51]的研究中发现,SRB- I 表达水平可被 miR-185、miR-96 和 miR-223 抑制,进而抑制 HDL 介导的胆固醇选择性摄取。

4 其他可能调控泡沫细胞形成的 miRNA

miRNA 可通过多种通路高效调节各种生物学功能,有人提出 miRNA 可以调节人类中约 60% 的编码基因,并参与调节迄今为止研究的大部分细胞过程^[52]。miRNA 既可以特异性地存在于组织细胞中,也可以在体液中稳定表达,在体液循环中存在的 miRNA 叫做循环 miRNA。目前关于 miRNA 对泡沫细胞形成机制的调控主要集中在组织细胞中的 miRNA(表 1),但在对血脂异常患者的研究中发现多种 miRNA 的异常表达。例如,在对高胆固醇血症(familial hypercholesterolemia, FH)的研究中发现,与健康受试者相比, FH 患者血浆中 miR-33a/b 及 miR-200c 表达均升高^[53-54],而 miR-24、miR-130a 较健康者降低^[55]。除此之外,高脂血症作为诱发 As 的重要因素,通过多种途径参与 As 的发生发展^[56]。Gao 等人^[57]的研究发现,在高脂血症患者血浆中 miR-122 和 miR-370 水平较血脂正常者明显升高;其他研究还发现高脂血症血清中 miR-587 水平降低而 miR-937 水平升高,且与血清 TC 含量相关^[58-59]。

表 1. miRNA 及其胆固醇代谢相关蛋白

Table 1. miRNA and its cholesterol metabolism related proteins

miRNA	靶组织/细胞	作用靶点	胆固醇代谢	参考文献
miR-758-5p	巨噬细胞	CD36	胆固醇摄取	Li 等 ^[3]
miR-133a	巨噬细胞	CD36	胆固醇摄取	Peng 等 ^[4]
miR-27a/b	巨噬细胞	CD36	胆固醇摄取	Zhang 等 ^[5]
miR-135a	巨噬细胞	CD36	胆固醇摄取	Du 等 ^[6]
miR-181a	巨噬细胞	CD36	胆固醇摄取	Du 等 ^[7]
miR-182-5p	巨噬细胞	CD36	胆固醇摄取	Qin 等 ^[8]
miR-155	树突状细胞	SR-A	未提及	Yan 等 ^[15]
miR-29a	巨噬细胞	SR-A	胆固醇摄取	Wang 等 ^[14]
miR-30c-1-3p	巨噬细胞	LOX-1	胆固醇摄取	Li 等 ^[17]

续表

miRNA	靶组织/细胞	作用靶点	胆固醇代谢	参考文献
miR-98	巨噬细胞	LOX-1	胆固醇摄取	Dai 等 ^[18]
miR-467b	巨噬细胞	ACAT1	胆固醇酯化	Wang 等 ^[22]
miR-27a/b	巨噬细胞	ACAT1	胆固醇酯化	Zhang 等 ^[23]
miR-9	巨噬细胞	ACAT1	胆固醇酯化	Xu 等 ^[24]
miR-21	肝脏/MCF-7 细胞	ACAT1	未提及	Chanyshv 等 ^[26-27]
miR-155	血管平滑肌细胞	ACAT1	胆固醇酯化	Sun 等 ^[25]
miR-202	巨噬细胞	NCEH1	胆固醇酯水解	Li 等 ^[30]
miR-378	脂肪细胞	LIPE	未提及	Kulyté 等 ^[29]
miR-33a	肝细胞/巨噬细胞/肝脏	ABCA1/ABCG1	胆固醇外排	Rayner 等 ^[33-34]
miR-23a-5p	巨噬细胞	ABCA1/ABCG1	胆固醇外排	Yang 等 ^[36]
miR-128-2	HEK293T 细胞	ABCA1/ABCG1	胆固醇外排	Adlakha 等 ^[35]
miR-146a-5p	A549 细胞	ABCG1	未提及	Li 等 ^[37]
miR-129-5p	SGC7901 细胞	ABCG1	未提及	Wu 等 ^[38]
miR-20a/b	肝脏	ABCA1	胆固醇外排	Liang 等 ^[39]
miR-144	肝脏/巨噬细胞	ABCA1	胆固醇外排	Ramírez 等 ^[40]
miR-19b	巨噬细胞	ABCA1	胆固醇外排	Lv 等 ^[41]
miR-10b	巨噬细胞	ABCA1/ABCG1	胆固醇外排	Wang 等 ^[42]
miR-302a	巨噬细胞	ABCA1	胆固醇外排	Meiler 等 ^[43]
miR-200c-5p	巨噬细胞	ABCA1	胆固醇外排	Wang 等 ^[44]
miR-183	巨噬细胞	ABCA1	胆固醇外排	Tang 等 ^[45]
miR-613	巨噬细胞	ABCA1	胆固醇外排	Zhao 等 ^[46]
miR-101	巨噬细胞	ABCA1	胆固醇外排	Zhang 等 ^[47]
miR-212	巨噬细胞	ABCA1	胆固醇外排	Miao 等 ^[48]
miR-24	HepG2 细胞	SRB- I	胆固醇外排	Wang 等 ^[49]
miR-125a/miR-455	R2C 细胞/MLTC-1 细胞/Hepa1-6 细胞	SRB- I	胆固醇外排	Hu 等 ^[50]
miR-185/miR-96/miR-223	肝脏/HepG2 细胞/巨噬细胞	SRB- I	胆固醇外排	Wang 等 ^[51]

现有研究表明,循环 miRNA 可能通过血液循环到达靶细胞,从而调节靶基因的表达,发挥血脂调节作用^[60]。而血脂异常与 As 的发生发展密切相关,在血脂异常中特征性表达的 miRNA 有望调节泡沫细胞的形成,例如在 FH 患者中高表达的 miR-200c 已被证实可直接靶向 ABCA1 的表达,调节巨噬细胞中脂质积累^[44]。因此,循环 miRNA 有潜力成为抑制泡沫细胞形成的新目标。

5 总结与展望

动脉粥样硬化(As)发生发展的关键过程之一是泡沫细胞的形成与积累,脂质代谢途径的失调导致巨噬细胞向泡沫细胞转化。抑制泡沫细胞的形

成在 As 的治疗中至关重要,而泡沫细胞的形成涉及多个过程及因子的共同参与,胆固醇流入、酯化与外排之间的平衡是避免泡沫细胞形成的关键所在,从生物标志物到治疗靶标,非编码 RNA 在疾病的诊断与治疗中发挥越来越重要的作用,靶向这三种途径中相关因子表达的 miRNA 在抑制泡沫细胞形成中具有重要意义。而循环 miRNA 作为近年来的研究热点,在血脂异常的研究中具有突出表现,因此,进一步研究血脂异常中循环 miRNA 和泡沫细胞形成相关 miRNA 之间的相互关系,有望为 As 的诊断与治疗提供新的可能。

[参考文献]

- [1] Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Endothelial barrier and its abnormalities in cardiovascular disease[J]. Front Physiol,

- 2015, 6: 365.
- [2] Bobryshev YV, Ivanova EA, Chistiakov DA, et al. Macrophages and their role in atherosclerosis: pathophysiology and transcriptome analysis[J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 1-13.
- [3] Li BR, Xia LQ, Liu J, et al. miR-758-5p regulates cholesterol uptake via targeting the CD36 3'UTR[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 494(1-2): 384-389.
- [4] Peng XP, Huang L, Liu ZH. miRNA-133a attenuates lipid accumulation via TR4-CD36 pathway in macrophages [J]. *Biochimie*, 2016, 127: 79-85.
- [5] Zhang M, Wu JF, Chen WJ, et al. microRNA-27a/b regulates cellular cholesterol efflux, influx and esterification/hydrolysis in THP-1 macrophages[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 234(1): 54-64.
- [6] Du XJ, Lu JM. miR-135a represses oxidative stress and vascular inflammatory events via targeting toll-like receptor 4 in atherogenesis [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(7): 6154-6161.
- [7] Du XJ, Lu JM, Sha Y. miR-181a inhibits vascular inflammation induced by ox-LDL via targeting TLR4 in human macrophages[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(10): 6996-7003.
- [8] Qin SB, Peng DY, Lu JM, et al. miR-182-5p inhibited oxidative stress and apoptosis triggered by oxidized low-density lipoprotein via targeting toll-like receptor 4[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(10): 6630-6637.
- [9] Zhou H, Zhang J, Evers F, et al. Identification of the microRNA networks contributing to macrophage differentiation and function[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(20): 28806-28820.
- [10] Benbaibeche H, Hichami A, Oudjit B, et al. Circulating miR-21 and miR-146a are associated with increased cytokines and CD36 in algerian obese male participants [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2020, 13: 1-6.
- [11] Ding D, Ye G, Lin Y, et al. microRNA-26a-CD36 signaling pathway: pivotal role in lipid accumulation in hepatocytes induced by PM_{2.5} liposoluble extracts [J]. *Environ Pollut*, 2019, 248: 269-278.
- [12] Li H, Fan J, Zhao Y, et al. Nuclear miR-320 mediates diabetes-induced cardiac dysfunction by activating transcription of fatty acid metabolic genes to cause lipotoxicity in the heart[J]. *Circ Res*, 2019, 125(12): 1106-1120.
- [13] Kelley JL, Ozment TR, Li C, et al. Scavenger receptor-A (CD204): a two-edged sword in health and disease[J]. *Crit Rev Immunol*, 2014, 34(3): 241-261.
- [14] Wang S, Zan J, Wu M, et al. miR-29a promotes scavenger receptor A expression by targeting QKI (quaking) during monocyte-macrophage differentiation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 464(1): 1-6.
- [15] Yan H, Wang S, Li Z, et al. Upregulation of miRNA-155 expression by oxLDL in dendritic cells involves JAK1/2 kinase and transcription factors YY1 and MYB[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37(5): 1371-1378.
- [16] Kattoor AJ, Kanuri SH, Mehta JL. Role of ox-LDL and LOX-1 in atherogenesis[J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(9): 1693-1700.
- [17] Li X, Feng S, Luo Y, et al. Expression profiles of microRNAs in oxidized low-density lipoprotein-stimulated RAW 264.7 cells[J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2018, 54(2): 99-110.
- [18] Dai Y, Wu X, Dai D, et al. microRNA-98 regulates foam cell formation and lipid accumulation through repression of LOX-1 [J]. *Redox Biol*, 2018, 16: 255-262.
- [19] Liu M, Tao G, Liu Q, et al. microRNA let-7g alleviates atherosclerosis via the targeting of LOX-1 in vitro and in vivo[J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(1): 57-64.
- [20] 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.
- [21] Ghosh S. Early steps in reverse cholesterol transport: cholesteryl ester hydrolase and other hydrolases[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2012, 19(2): 136-141.
- [22] Wang B, He PP, Zeng GF, et al. miR-467b regulates the cholesterol ester formation via targeting ACAT1 gene in RAW 264.7 macrophages[J]. *Biochimie*, 2017, 132: 38-44.
- [23] Zhang M, Wu JF, Chen WJ, et al. microRNA-27a/b regulates cellular cholesterol efflux, influx and esterification/hydrolysis in THP-1 macrophages[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 234(1): 54-64.
- [24] Xu J, Hu G, Lu M, et al. miR-9 reduces human acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase-1 to decrease THP-1 macrophage-derived foam cell formation[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2013, 45(11): 953-962.
- [25] Sun HJ, Zhao MX, Liu TY, et al. Salusin- β induces foam cell formation and monocyte adhesion in human vascular smooth muscle cells via miR155/NOX2/NF κ B pathway [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 23596.
- [26] Chanyshv MD, Ushakov DS, Gulyaeva LF. Expression of miR-21 and its ACAT1, ARM CX1, and PTEN target genes in liver of female rats treated with DDT and Benzo[a]pyrene [J]. *Mol Biol (Mosk)*, 2017, 51(4): 664-670.
- [27] Chanyshv MD, Razumova YV, Ovchinnikov VY, et al. miR-21 regulates the ACAT1 gene in MCF-7 cells[J]. *Life Sci*, 2018, 209: 173-178.
- [28] Sekiya M, Osuga J, Nagashima S, et al. Ablation of neutral cholesterol ester hydrolase 1 accelerates atherosclerosis [J]. *Cell Metab*, 2009, 10(3): 219-228.
- [29] Kulyté A, Lorente-Cebrión S, Gao H, et al. microRNA profiling links miR-378 to enhanced adipocyte lipolysis in human cancer cachexia[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014, 306(3): E267-274.
- [30] Li L, Wu F, Xie Y, et al. miR-202-3p inhibits foam cell formation and is associated with coronary heart disease risk in a Chinese population[J]. *Int Heart J*, 2020, 61(1): 153-159.
- [31] 陈羽斐, 沈伟, 施海明. 巨噬细胞免疫代谢与动脉粥样硬化的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(1): 74-80.
- [32] Rayner KJ, Fernandez-Hernando C, Moore KJ. microRNAs regulating lipid metabolism in atherogenesis[J]. *Thromb Haemost*, 2012, 107(4): 642-647.
- [33] Rayner KJ, Suárez Y, Dávalos A, et al. miR-33 contributes to the regulation of cholesterol homeostasis [J]. *Science*, 2010, 328(5985): 1570-1573.
- [34] 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(7): 2921-2931.
- [35] Adlakha YK, Khanna S, Singh R, et al. Pro-apoptotic miRNA-128-2 modulates ABCA1, ABCG1 and RXR α expression and cholesterol homeostasis[J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4(8): e780.
- [36] Yang S, Ye ZM, Chen S, et al. microRNA-23a-5p promotes atherosclerotic plaque progression and vulnerability by repressing ATP-binding cassette transporter A1/G1 in macrophages[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 123: 139-149.
- [37] Li HN, Zhao X, Zha YJ, et al. miR-146a-5p suppresses ATP binding cassette subfamily G member 1 dysregulation in patients with refractory mycoplasma pneumoniae via interleukin 1 receptor associated kinase 1 downregulation[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 44(6): 2003-2014.
- [38] Wu Q, Yang Z, Xia L, et al. Methylation of miR-129-5p CpG island modulates multi-drug resistance in gastric cancer by targeting ABC transporters[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(22): 11552-11563.
- [39] Liang B, Wang X, Song X, et al. microRNA-20a/b regulates cholesterol efflux through post-transcriptional repression of ATP-binding cassette transporter A1 [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2017, 1862(9): 929-938.
- [40] Ramírez CM, Rotllan N, Vlassov AV, et al. Control of cholesterol metabolism and plasma high-density lipoprotein levels by microRNA-144[J]. *Circ Res*, 2013, 112(12): 1592-1601.
- [41] Lv YC, Tang YY, Peng J, et al. microRNA-19b promotes macrophage cholesterol accumulation and aortic atherosclerosis by targeting ATP-binding cassette transporter A1 [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 236(1): 215-226.
- [42] Wang D, Xia M, Yan X, et al. Gut microbiota metabolism of anthocyanin promotes reverse cholesterol transport in mice via repressing miRNA-10b[J]. *Circ Res*, 2012, 111(8): 967-981.
- [43] Meiler S, Baumer Y, Toulmin E, et al. microRNA 302a is a novel modulator of cholesterol homeostasis and atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(2): 323-331.
- [44] Wang Y, Wen Y, Xiao P, et al. Di-n-butyl phthalate promotes lipid accumulation via the miR-200c-5p-ABCA1 pathway in THP-1 macrophages[J]. *Environ Pollut*, 2020, 264: 114723.
- [45] Tang XE, Li H, Chen LY, et al. IL-8 negatively regulates ABCA1 expression and cholesterol efflux via upregulating miR-183 in THP-1 macrophage-derived foam cells [J]. *Cytokine*, 2019, 122: 154385.
- [46] Zhao R, Feng J, He G. miR-613 regulates cholesterol efflux by targeting LXR α and ABCA1 in PPAR γ activated THP-1 macrophages [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 448(3): 329-334.
- [47] Zhang N, Lei J, Lei H, et al. microRNA-101 overexpression by IL-6 and TNF- α inhibits cholesterol efflux by suppressing ATP-binding cassette transporter A1 expression [J]. *Exp Cell Res*, 2015, 336(1): 33-42.
- [48] Miao H, Zeng H, Gong H. microRNA-212 promotes lipid accumulation and attenuates cholesterol efflux in THP-1 human macrophages by targeting SIRT1 [J]. *Gene*, 2018, 643: 55-60.
- [49] Wang M, Li L, Liu R, et al. Obesity-induced overexpression of miRNA-24 regulates cholesterol uptake and lipid metabolism by targeting SR-B1 [J]. *Gene*, 2018, 668: 196-203.
- [50] Hu Z, Shen WJ, Kraemer FB, et al. microRNAs 125a and 455 repress lipoprotein-supported steroidogenesis by targeting scavenger receptor class B type I in steroidogenic cells[J]. *Mol Cell Biol*, 2012, 32(24): 5035-5045.
- [51] 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.
- [52] Friedman RC, Farh KK, Burge CB, et al. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs [J]. *Genome Res*, 2009, 19(1): 92-105.
- [53] Martino F, Carlomosti F, Avitabile D, et al. Circulating miR-33a and miR-33b are up-regulated in familial hypercholesterolaemia in paediatric age[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2015, 129(11): 963-972.
- [54] D'Agostino M, Martino F, Sileno S, et al. Circulating miR-200c is up-regulated in paediatric patients with familial hypercholesterolaemia and correlates with miR-33a/b levels; implication of a ZEB1-dependent mechanism[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131(18): 2397-2408.
- [55] Gonzalo-Calvo DD, Cenarro A, Garlaschelli K, et al. Translating the microRNA signature of microvesicles derived from human coronary artery smooth muscle cells in patients with familial hypercholesterolemia and coronary artery disease [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2017, 106: 55-67.
- [56] 彭雪英, 武怀珠, 王敏杰, 等. 高脂血症、单核细胞亚型与动脉粥样硬化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(9): 815-822.
- [57] Gao W, He HW, Wang ZM, et al. Plasma levels of lipometabolism-related miR-122 and miR-370 are increased in patients with hyperlipidemia and associated with coronary artery disease [J]. *Lipids Health Dis*, 2012, 11: 55.
- [58] Guo J, Lin Y, Wei J, et al. Diagnostic value of serum miR-587 in patients with metabolic syndrome[J]. *Clin Lab*, 2019. DOI: 10.7754/Clin. Lab. 2019. 181253.
- [59] Yang C, Guo J, Lin Y, et al. Peripheral blood miR-937 may serve as a biomarker for metabolic disorders by targeting AMPK α [J]. *Clin Lab*, 2019. DOI: 10.7754/Clin. Lab. 2018. 181113.
- [60] Vickers KC, Palmisano BT, Shoucri BM, et al. microRNAs are transported in plasma and delivered to recipient cells by high-density lipoproteins[J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(4): 423-433.

(此文编辑 许雪梅)