

miR-34a 通过调控 Sirt1/FoxO1 通路影响血管内皮细胞凋亡

肖丽, 刘萍, 秦冰

(中山大学附属第三医院神经内科, 广东省广州市 510630)

[关键词] microRNA-34a; 人主动脉内皮细胞; 细胞凋亡; Sirt1; 动脉粥样硬化

[摘要] 目的 探讨 microRNA-34a(miR-34a)对氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)诱导人主动脉内皮细胞(HAEC)凋亡的影响及作用机制。方法 ox-LDL 处理 HAEC, 实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)检测 miR-34a 的表达水平。Annexin V-FITC/PI 双染流式细胞仪(FCM)和 Caspase-3 活性检测试剂盒检测细胞凋亡率。使用 Targetscan 等生物信息学软件预测 miR-34a 的潜在靶基因, 双荧光素酶报告基因实验验证 miR-34a 与 Sirt1 mRNA 3'UTR 直接靶向结合。结果 在 ox-LDL 诱导 HAEC 凋亡过程中 miR-34a 表达逐渐增加。过表达 miR-34a 促进 HAEC 凋亡, 而抑制 miR-34a 的表达水平可以部分程度缓解 ox-LDL 诱导的 HAEC 凋亡。进一步机制研究发现, Sirt1 为 miR-34a 的下游靶基因, 沉默 Sirt1 基因逆转了 miR-34a 抑制物(miR-34a inhibitor)的抗凋亡作用。miR-34a 过表达可以使乙酰化 FoxO1 的蛋白表达明显增加, 而 miR-34a 的表达下调可以使乙酰化 FoxO1 的蛋白表达明显降低。结论 下调 miR-34a 对 ox-LDL 诱导的 HAEC 凋亡具有抑制作用, 且该作用可能与活化 Sirt1/FoxO1 通路有关。

[中图分类号] R543

[文献标识码] A

MicroRNA-34a affects endothelial apoptosis induced by ox-LDL via regulating Sirt1/FoxO1 pathway

XIAO Li, LIU Ping, QIN Bing

(Department of Neurology, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510630, China)

[KEY WORDS] microRNA-34a; human aortic endothelial cell; cell apoptosis; Sirt1; atherosclerosis

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the role of microRNA-34a(miR-34a) in human aortic endothelial cells(HAEC) apoptosis during atherosclerosis(As) and the underlying mechanism. **Methods** HAEC were treated with oxidized low-density lipoprotein(ox-LDL). The expression level of miR-34a was detected using qRT-PCR. Apoptosis was determined via flow cytometry(FCM) and Caspase-3 activity assay. Prediction of the binding between miR-34a and 3'UTR of Sirt1 mRNA was performed by bioinformatics analysis and confirmed by a dual luciferase reporter assay. **Results** miR-34a expression was substantially up-regulated during the ox-LDL-elicited apoptosis in HAEC. Forced expression of miR-34a promoted HAEC apoptosis whereas inhibition of miR-34a could partly alleviate apoptotic cell death induced by ox-LDL. Further analysis identified Sirt1 as a direct target of miR-34a, and Sirt1 knockdown abolished the anti-apoptotic effect of miR-34a inhibitor. Moreover, overexpression of miR-34a enhanced the expression of acetylated FoxO1, downregulation of miR-34a repressed the protein expression of acetylated-FoxO1. **Conclusion** Down-regulation of miR-34a inhibited HAEC apoptosis by regulating the expression of Sirt1/FoxO1 signaling pathway.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是累及大中动脉的慢性炎症性病变,是目前全球范围内致死的重要病因。As 的启动因素为血管内皮细胞(endothelial cell, EC)功能障碍^[1]。氧化型低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)是导

致 As 的最重要危险因素之一,能够促进 EC 损伤、促进单核细胞的黏附、促进血管平滑肌细胞增殖和迁移、促进泡沫细胞和血栓的形成^[2]。因此,抑制 ox-LDL 诱导的 EC 凋亡对动脉粥样硬化性疾病的预防和治疗有重要意义。microRNA(miRNA)是一种

[收稿日期] 2020-07-01

[修回日期] 2020-09-30

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81701167);广东省自然科学基金项目(2017A030310360)

[作者简介] 肖丽,博士,主治医师,研究方向为脑血管疾病及神经免疫疾病,E-mail 为 13430294770@163.com。通信作者秦冰,博士,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向为缺血性卒中和动脉粥样硬化,E-mail 为 qinbingsx@aliyun.com。

长度为 21 ~ 23 个核苷酸的内源性非编码 RNA, 研究显示 miRNA 通过与靶 mRNA 3'UTR 区的不完美配对, 在转录后水平上负向调控靶基因的表达, 从而广泛参与包括细胞存活和凋亡在内的多种生理和病理过程^[3]。近年来 miR-34a 被报道在 EC 衰老、慢性缺氧、血管新生等多种生理和病理过程中发挥重要作用^[4]。本研究通过建立 ox-LDL 诱导的人主动脉内皮细胞 (human aortic endothelial cell, HAEC) 凋亡模型, 探讨 miR-34a 对 ox-LDL 诱导的 HAEC 凋亡的影响及机制, 为动脉粥样硬化性疾病的防治提供一定的理论基础。

1 材料和方法

1.1 主要材料

HAEC、内皮细胞培养基、内皮细胞生长因子购自美国 Scien Cell 公司; 胎牛血清 (fetal bovine serum, FBS)、OPTI-MEM1 培养基、总 RNA 提取试剂 TRIzol、转染试剂 Lipofectamine2000 购自美国英杰生命技术有限公司; ox-LDL 购自北京协生生物有限公司; miRNA 模拟物对照 (NC mimic)、miR-34a 模拟物 (miR-34a mimic)、miRNA 抑制物对照 (NC inhibitor)、miR-34a 抑制物 (miR-34a inhibitor)、Sirt1 特异性 siRNA 和干扰对照 siRNA (NC siRNA) 购自广州锐博生物科技有限公司; Caspase-3 活性检测试剂盒、CCK-8 检测试剂盒、Annexin V-FITC 细胞凋亡检测试剂盒购自江苏碧云天生物科技有限公司; 四甲基偶氮唑盐 (methyl thiazolyl tetrazolium, MTT) 购自美国 AMRESCO 公司; TaqMan MicroRNA assays 购自美国应用生物系统公司; 实时荧光定量 PCR 试剂盒购自大连宝生物工程有限公司; PCR 引物由上海生工生物工程有限公司合成; Western blot 中所用 Sirt1、FoxO1、乙酰化 FoxO1 和 β -actin 一抗购自美国 Abcam 公司; 山羊抗兔 IgG 二抗购自美国 KPL 公司; pMIR-REPORT 荧光素酶报告载体购自美国 Ambion 公司。

1.2 细胞培养

HAEC 培养于含 10% FBS 和 1% 青霉素+1% 链霉素的内皮细胞培养基中, 培养条件为 37 °C、5% CO₂ 培养箱内培养, 待细胞长至 80% 融合度进行后续实验。

1.3 细胞转染和细胞处理

按照说明书分别将 50 nmol/L miR-34a mimic、miR-34a inhibitor, 5 μ g pcDNA-Sirt1 和 pc-DNA-FoxO1 转染至 HAEC, 阴性对照组为 NC mimic、NC

inhibitor 和 pcDNA-NC, 之后再经或不经 ox-LDL (100 mg/L) 作用 24 h。救援实验: HAEC 中分别共转染 miR-34a inhibitor 和 50 nmol/L Sirt1 特异性 siRNA 或 NC siRNA, 之后再经 ox-LDL (100 mg/L) 作用 24 h。

1.4 Caspase-3 活性检测和流式细胞仪检测细胞凋亡

首先将待检测的各组细胞调整为 5×10^3 个/ μ L, 离心弃掉上清液, 使用 PBS 洗涤 2 次, 加入 100 μ L 裂解缓冲液, 冰上放置 15 min, 涡旋振荡 15 s, 离心 5 min。取 10 μ L 蛋白上清液, 加入到 90 μ L Caspase-3 活性检测液, 加入 10 μ L ac-LEHD-pNA, 避光反应 1 ~ 2 h 后检测结果。

将 HAEC 悬液以 1×10^6 个/mL 接种至 6 孔板, 将经不同处理后的 HAEC 收集, 并按照说明书用 Annexin V-FITC/PI 凋亡试剂盒进行染色, 流式细胞仪检测 HAEC 的凋亡率。Annexin V-FITC(+)PI(-) 细胞为早期凋亡细胞, 凋亡率 = 早期凋亡细胞数/所检测细胞总数 $\times 100\%$ 。

1.5 细胞活力测定

HAEC 接种至 96 孔板, 不同处理组设置 5 个重复孔, 待细胞长至待检测时间点, 加入 MTT 10 μ L, 继续培养 4 h, 每孔加入 DMSO 溶解结晶, 酶标仪 490 nm 波长处测定吸光度值。

1.6 细胞增殖检测

HAEC 接种于 96 孔板, 每孔 100 μ L, 细胞培养箱中继续培养 1 天后, 每孔加入 CCK-8 溶液 10 μ L, 孵育 2 h 后酶标仪在 450 nm 波长处测量吸光度值。

1.7 qRT-PCR 检测 miR-34a 和 Sirt1 mRNA 的表达

TRIzol 提取总 RNA, 采用分光光度法在 260 nm 处测定 RNA 水平, 通过反转录试剂盒和荧光定量 PCR 试剂盒分别将 RNA 合成 cDNA, 并配制反应体系, 进行扩增, 以 U6 和 GAPDH 为内参。反应条件为: 94 °C 变性 2 min; 然后 94 °C 30 min \rightarrow 58 °C 30 s \rightarrow 72 °C 30 s 进行循环扩增, 共 45 个循环, 最后 72 °C 延伸 2 min。miR-34a 上游引物 5'-CGGTATCATTTG-GCAGTGTCT-3', 下游引物 5'-CTGCAGGCTCCGAGGT-3'; Sirt1 上游引物 5'-TAGCCTTGTCTCAGATAAGGAAGGA-3', 下游引物 5'-ACAGCTTCACAGTCAACTTTGT-3'; U6 上游引物 5'-CTCGCTTCGGCAGCAC-3', 下游引物 5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'; GAPDH 上游引物 5'-TCCCTCAAGATTGCTAGCAA-3', 下游引物 5'-AGATC-CACAACGGATACATT-3'。

1.8 Western blot 检测

提取各组细胞样本总蛋白, 定量, 与上样缓冲

液按比例混匀,100 ℃ 5 min,8% SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳后电转移至聚偏二氟乙烯膜上,5%脱脂牛奶封闭 2 h,加入含有 Sirt1 多克隆抗体(1:2 000),4 ℃ 孵育过夜,TBST 缓冲液洗涤 3 次,每 10 min 换液 1 次。加入辣根过氧化物酶标记的抗兔 IgG(1:2 000),37 ℃ 孵育 45 min,TBST 缓冲液洗涤 3 次,每 15 min 换液 1 次,在暗室中压片,然后显影、定影。

1.9 荧光素酶报告基因检测

生物信息学预测显示 miR-34a 与 Sirt1 的 3'UTR 存在结合位点,将含有结合位点与突变位点的 Sirt1-3'UTR 片段分别插入荧光素酶报告基因载体构建野生型载体 pMIR-Sirt1-3'UTR (pMIR-Sirt1-3'UTR-WT) 与突变型载体 pMIR-Sirt1-3'UTR (pMIR-Sirt1-3'UTR-Mut),取生长状态良好的 HAEC,分别将 pMIR-Sirt1-3'UTR-WT、pMIR-Sirt1-3'UTR Mut 与 NC mimic、miR-34a mimic 共转染并置于细胞培养箱内继续培养 48 h,检测各组细胞荧光素酶活性。

1.10 统计学分析

采用 SPSS 软件进行统计学处理。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间参数比较采用单因素方差分析 (one-way ANOVA),两组间参数比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 判定差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ox-LDL 诱导 HAEC 凋亡过程中 miR-34a 表达上调

ox-LDL(100 mg/L)作用于 HAEC 不同的时间(0~24 h)后,采用 Caspase-3 活性测定和流式细胞仪分析细胞凋亡情况,结果显示 ox-LDL 呈时间依赖性的诱导 HAEC 发生凋亡(图 1A~1C)。HAEC 活力明显降低(图 1D)。qRT-PCR 法检测此过程中 miR-34a 的表达水平变化,结果显示随着 HAEC 凋亡率的增加,miR-34a 的表达逐渐上调,与 0 h 组相比差异有统计学意义(图 1E)。

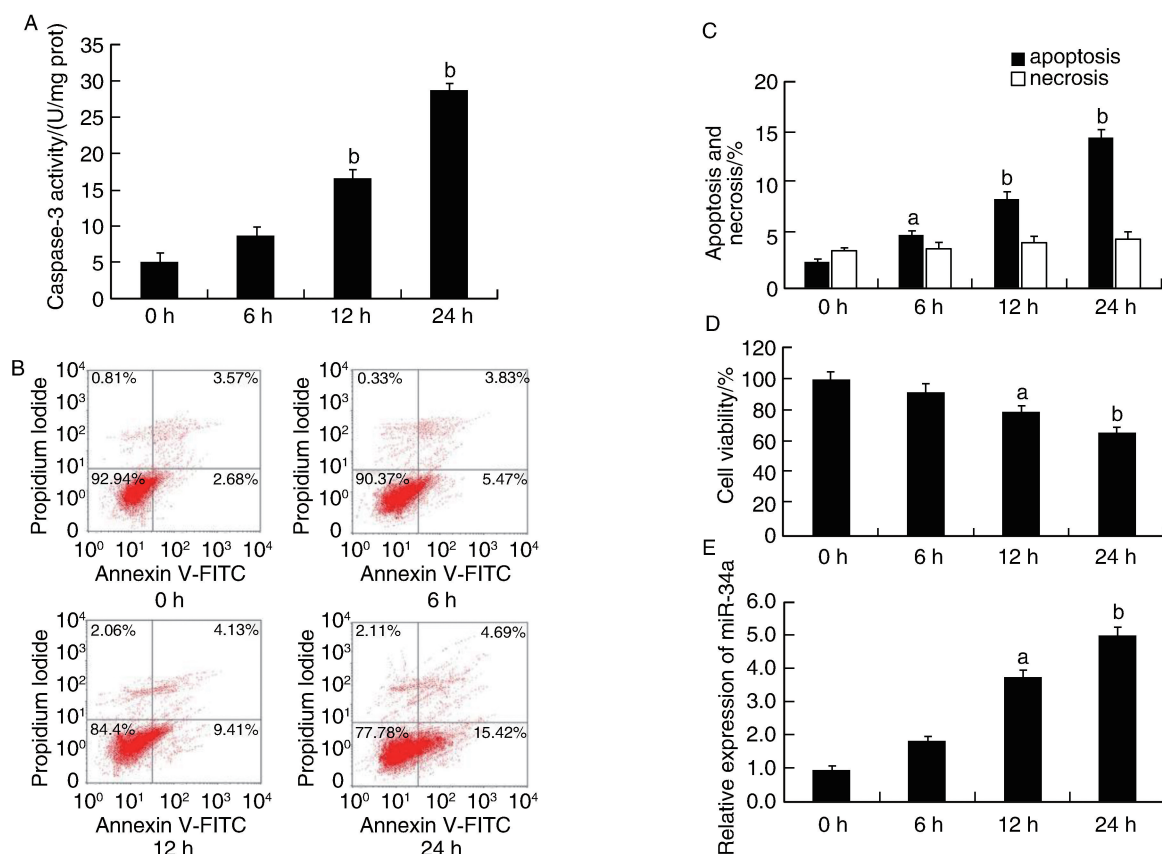


图 1. ox-LDL 对 HAEC 凋亡和 miR-34a 表达的影响($n=3$)

A 为 ox-LDL(100 mg/L)作用 0,6,12,24 h,Caspase-3 活性检测分析 HAEC 凋亡情况;B 为 Annexin V-FITC/PI

染色后流式细胞学分析 HAEC 凋亡率;C 为不同时间点凋亡率的比较;D 为 MTT 法检测细胞活性;

E 为 HAEC 中 miR-34a 的相对表达量。a 为 $P < 0.05$,b 为 $P < 0.01$,与 0 h 组比较。

Figure 1. Effect of ox-LDL on apoptosis and expression of miR-34a in HAEC ($n=3$)

2.2 Sirt1 是 miR-34a 在 EC 中的靶基因之一

利用生物信息学软件 (Targetscan、miRanda 和 MIRDB) 预测 miR-34a 可能的靶基因, 挑选 Sirt1 作为下一步的研究对象。如图 2 所示, Sirt1 的 3'UTR 含有 miR-34a 的结合位点。为研究 miR-34a 对 Sirt1 蛋白和 mRNA 表达的影响, miR-34a mimic 和 miR-34a inhibitor 被转染入 HAEC。ox-LDL 处理后可使 Sirt1 蛋白的表达明显下调, 与 miR-34a 的表达负相关。miR-34a 过表达可以显著抑制 Sirt1 蛋白的表达, 而 miR-34a inhibitor 促进 Sirt1 蛋白的表达 (图 2)。此外, miR-34a mimic 和 miR-34a inhibitor 的转

染对 Sirt1 mRNA 的表达无明显影响 (图 2)。

为进一步验证 miR-34a 是否与 Sirt1 mRNA 3'UTR 直接结合, 采用荧光素酶报告基因实验进行鉴定。结果显示, 与 NC mimic 组相比, miR-34a mimic 与 pMIR-Sirt1-3'UTR-WT 共同转染后荧光素酶活性显著降低, 而 miR-34a mimic 和 pMIR-Sirt1-3'UTR-Mut 共转染组的荧光素酶活性则无显著差异 (图 2)。说明 miR-34a 可以通过与 Sirt1 3'UTR 上的预测靶位点结合直接抑制基因的表达, 而当预测的靶位点发生突变后, miR-34a 对下游靶基因的抑制作用基本消除。因此, 在 HAEC 中 Sirt1 是 miR-34a 的直接靶基因。

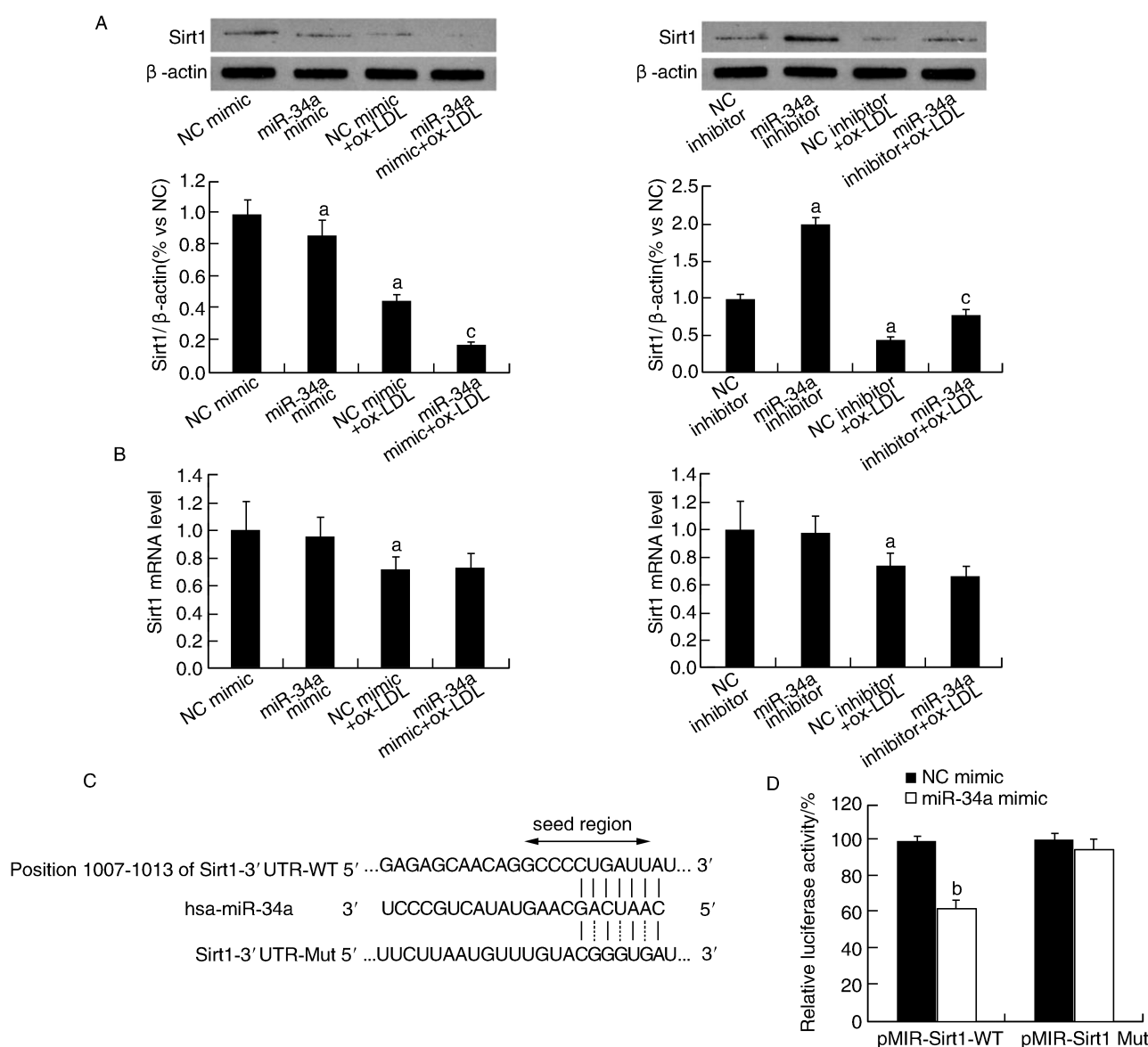


图 2. Sirt1 是 miR-34a 在 EC 中的靶基因 ($n=3$)

A 为 miR-34a 对 Sirt1 蛋白表达的影响; B 为 miR-34a 对 Sirt1 mRNA 表达的影响; C 为 Sirt1 与 miR-34a 之间的结合位点;

D 为荧光素酶报告基因实验检测 Sirt1 与 miR-34a 的靶向关系。

a 为 $P<0.05$, b 为 $P<0.01$, 与 NC mimic/inhibitor 组相比; c 为 $P<0.05$, 与 NC mimic/inhibitor+ox-LDL 组相比。

Figure 2. Sirt1 as a target gene of miR-34a in EC ($n=3$)

2.3 下调 miR-34a 抑制 EC 凋亡

与 NC mimic 组相比,miR-34a mimic 可以促进 ox-LDL 诱导的 HAEC 凋亡,相反,抑制 miR-34a 后可以保护 EC 免受 ox-LDL 诱导的凋亡。此外,在本

次实验中 ox-LDL 作用后抑制了 HAEC 的存活和增殖,过表达 miR-34a 使 HAEC 的存活和增殖率进一步降低,而抑制 miR-34a 可以促进 EC 的存活和增殖(图 3)。

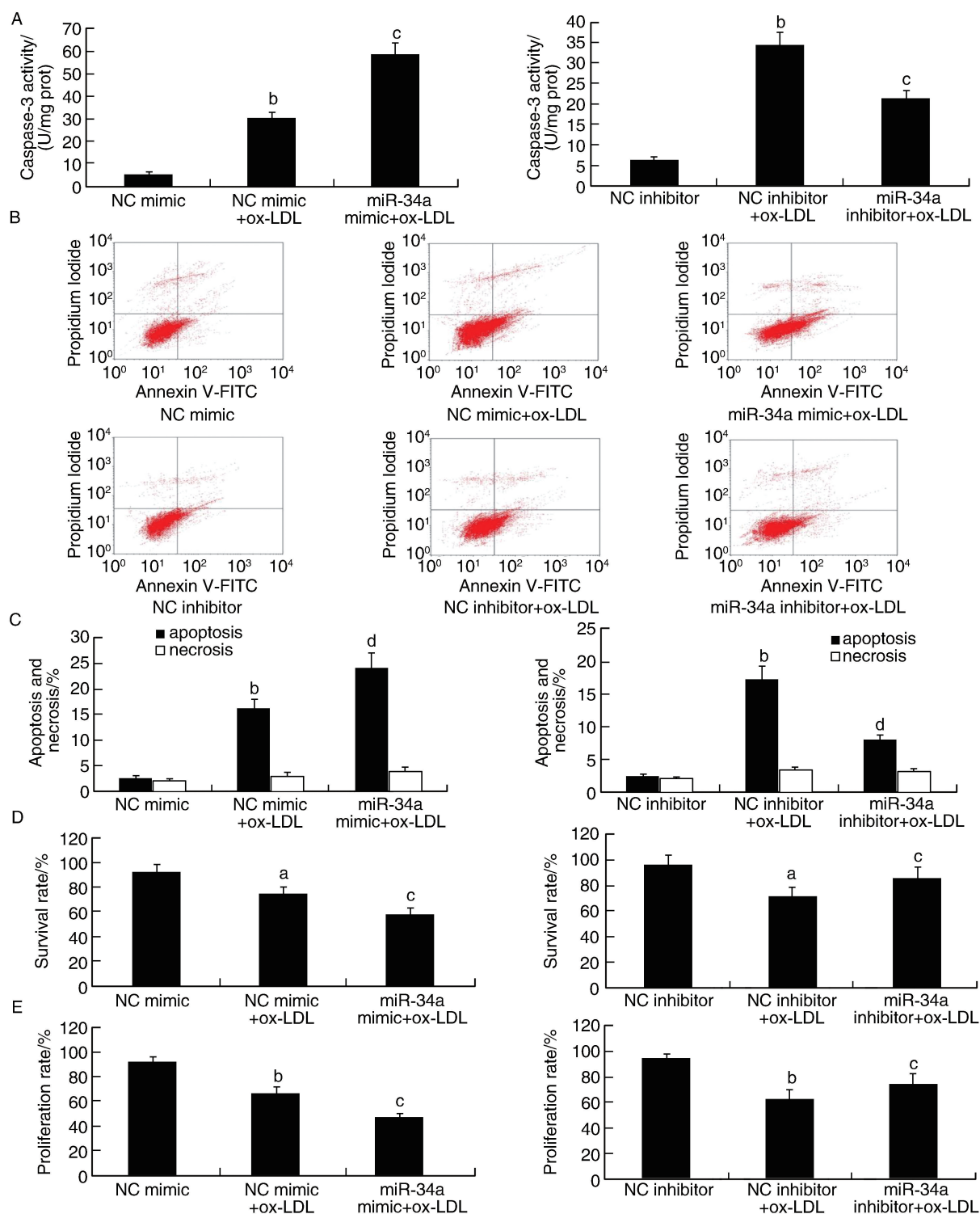


图 3. miR-34a 对 ox-LDL 诱导的 EC 凋亡的影响 ($n=3$)

A 为 Caspase-3 活性检测分析 HAEC 凋亡情况;B 和 C 为 Annexin V-FITC/PI 双染后流式细胞仪检测 HAEC 凋亡率;

D 为 HAEC 存活率比较;E 为 HAEC 增殖率比较。

a 为 $P<0.05$, b 为 $P<0.01$, 与 NC mimic/inhibitor 组相比; c 为 $P<0.05$, d 为 $P<0.01$, 与 NC mimic/inhibitor+ox-LDL 组比较。

Figure 3. Influence of miR-34a on apoptosis of HAEC induced by ox-LDL ($n=3$)

2.4 miR-34a 通过靶向 Sirt1 调节 EC 凋亡

转染 miR-34a inhibitor 上调了 Sirt1 蛋白的表达,而 miR-34a inhibitor 与 si-Sirt1 共转染导致 Sirt1 蛋白表达水平显著下降(图 4A)。Caspase-3 活性检测和流式细胞仪凋亡检测显示 miR-34a inhibitor 抑

制 ox-LDL 诱导的 EC 凋亡,而当 si-Sirt1 抑制 Sirt1 蛋白的表达后 miR-34a inhibitor 的内皮保护作用也相应被抑制(图 4B-D)。以上救援实验结果表明,miR-34a 通过靶向 Sirt1 基因调控 EC 凋亡。

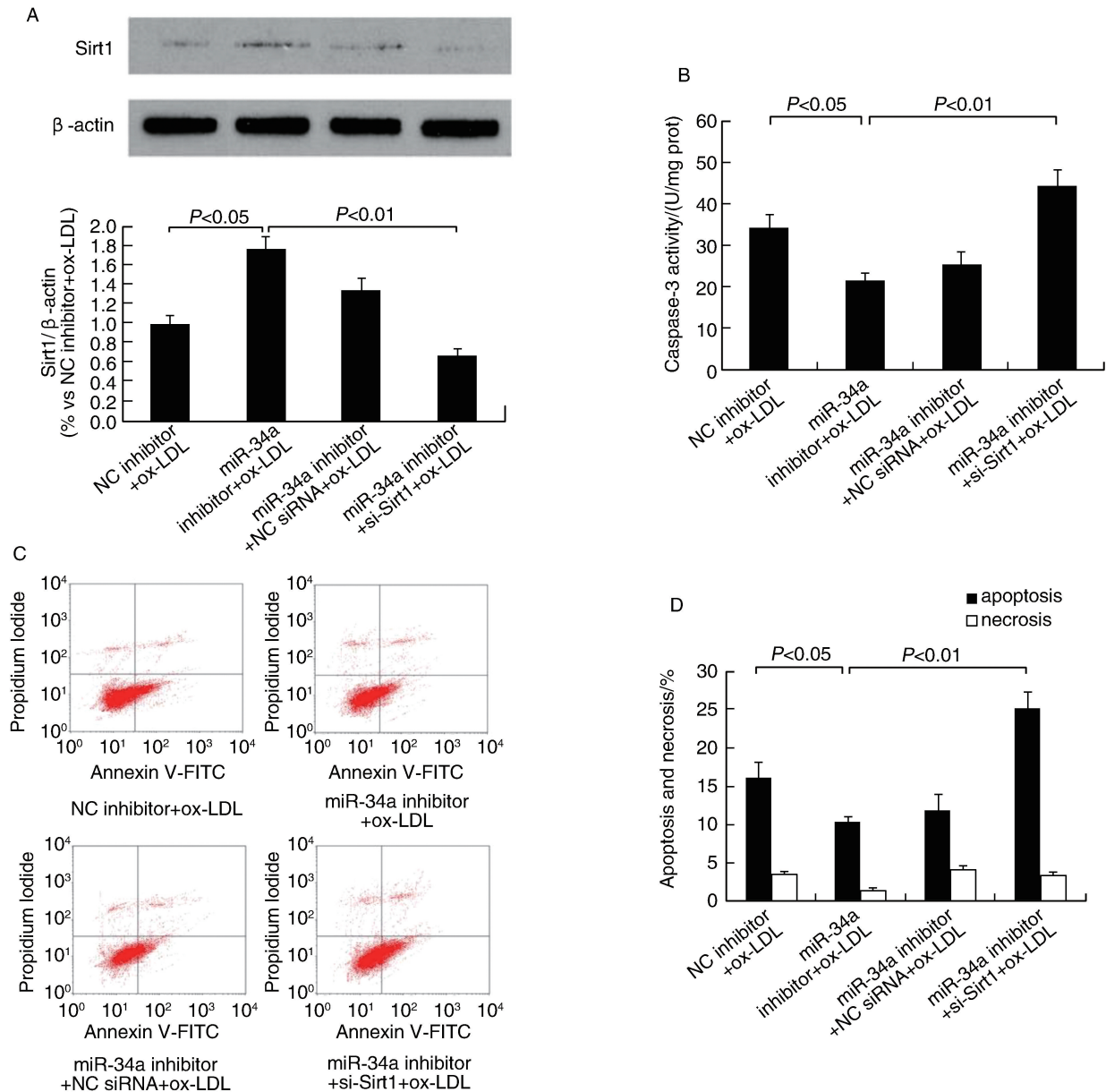


图 4. miR-34a 通过直接靶向 Sirt1 调控 EC 凋亡($n=3$)

A 为 HAEC 中转染 si-Sirt1 后 Sirt1 蛋白表达下降;B 为 Caspase-3 活性检测分析 HAEC 凋亡情况;

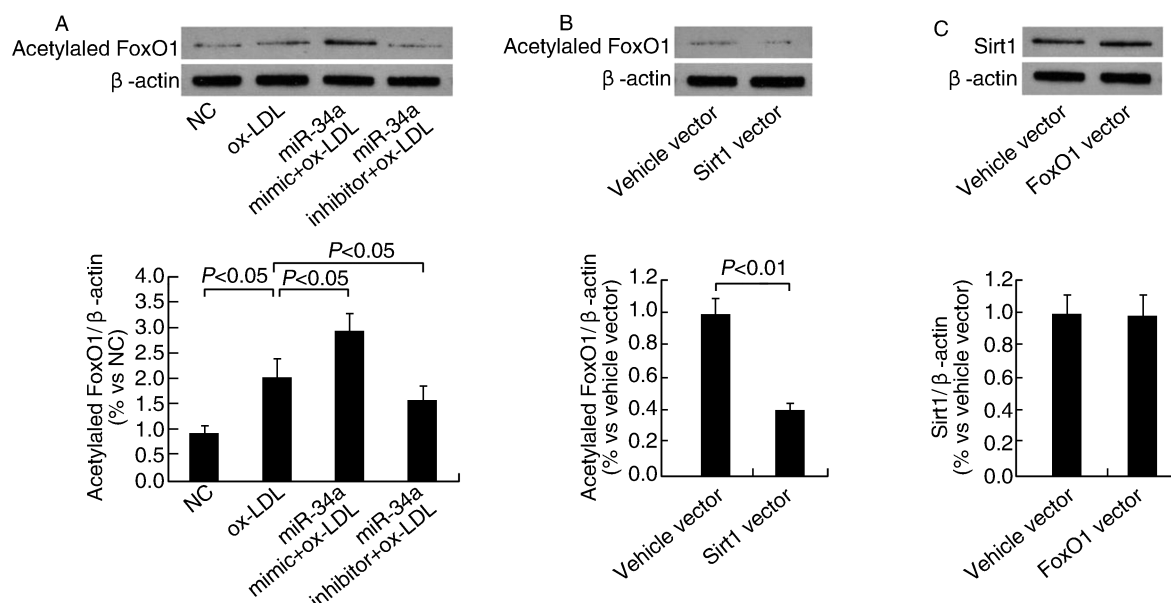
C 和 D 为 Annexin V-FITC/PI 双染后流式细胞仪检测 HAEC 凋亡率。

Figure 4. miR-34a modulated HAEC apoptosis through Sirt1 ($n=3$)

2.5 miR-34a 影响乙酰化 FoxO1 蛋白的表达

ox-LDL 作用 24 h 增加了 EC 中乙酰化 FoxO1 的蛋白表达。但抑制 miR-34a 的表达部分程度上逆转了这种趋势。相反的,miR-34a mimic 可上调乙酰

化 FoxO1 的蛋白表达(图 5A)。在 HAEC 中转染 Sirt1 表达载体使 Sirt1 过表达后可以抑制乙酰化的 FoxO1 蛋白表达(图 5B),而转染 FoxO1 表达载体后对 Sirt1 的蛋白表达无显著影响(图 5C)。

图 5. miR-34a 调控 Sirt1/FoxO1 通路 ($n=3$)

A 为 miR-34a 影响乙酰化 FoxO1 蛋白的表达;B 为 Sirt1 过表达抑制乙酰化 FoxO1;C 为 FoxO1 过表达对 Sirt1 表达无显著影响。

Figure 5. miR-34a affected the Sirt1/FoxO1 pathway ($n=3$)

3 讨论

新近研究表明,miRNA 广泛参与了 EC 增殖、迁移、损伤、炎症和衰老等众多病理生理过程^[5]。此外,越来越多研究证实在 As 背景下,有很多差异表达的 miRNA 在调控 EC 存活和死亡方面扮演重要角色^[6]。鉴定凋亡相关 miRNA 并分析其靶点的功能,可为调节 EC 功能和心血管疾病的病理机制提供新的见解。本研究结果显示 miR-34a 通过直接靶向 Sirt1 从而发挥调控 EC 凋亡的作用。

miR-34a 已被证实多种心血管疾病和 EC 功能障碍中发挥调控作用^[7]。miR-34a 在 As 斑块^[8]、冠心病^[9]和高血压^[10]患者外周血中表达增加。miR-34a 通过促进血管细胞黏附分子 1 (vascular adhesion molecule-1, VCAM-1)、细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 和 IL-6 的表达而调控 EC 炎症^[11]。miR-34a 可以激活 NF-κB 信号通路而参与震荡剪切力 (oscillating shear stress, OSS) 诱导的 EC 炎症反应^[12]。miR-34a 可促进高糖诱导的视网膜微血管内皮细胞衰老线粒体功能障碍^[13]。经慢性间歇性缺氧刺激后,EC 中 miR-34a 表达上调,通过 Bcl-2/Beclin 1 信号转导通路诱导自噬^[14]。转染 miR-34a 抑制下游 Notch1 基因,从而缓解 VEGF 诱导的视网膜内皮血管新生^[15]。本研究中发现 miR-34a 在 ox-LDL 诱导 HAEC 凋亡过程中表达明显上调。过表达 miR-34a 促进了 HAEC 凋

亡,而抑制 miR-34a 可以抗凋亡,发挥内皮保护作用。

沉默信息调节因子 2 相关酶 1 (Sirt1) 是 NAD⁺ 依赖性蛋白脱乙酰酶,在抑制凋亡、抗氧化应激以及延缓细胞衰老等方面起重要作用。FoxO1 为 O-box 子家族中叉头转录因子的成员,其活性受乙酰化、磷酸化和泛素化调节。Sirt1 具有去乙酰化的作用,在细胞核内,Sirt1 可以使 FoxO1 发生去乙酰化,一方面刺激细胞周期蛋白 P27KIP1 的表达,P27KIP1 蛋白使细胞周期阻滞在 G0 和 G1 期,有利于氧自由基清除和损伤 DNA 的修复;另一方面,抑制促凋亡蛋白 BIM、FasL 等的表达,减少细胞凋亡^[16-17]。本研究中发现 ox-LDL 刺激 HAEC 后 Sirt1 的表达减少、乙酰化 FoxO1 的表达增多。miR-34a mimic 干预后 Sirt1 的表达下调而乙酰化 FoxO1 的蛋白表达增加。相反地,抑制 miR-34a 表达可以促进 Sirt1 蛋白的表达水平并降低乙酰化 FoxO1 的蛋白表达。进一步荧光素酶报告基因实验证实 Sirt1 是 miR-34a 的直接靶基因之一。沉默 Sirt1 之后 miR-34a inhibitor 的内皮保护作用也相应抑制,说明 miR-34a 调控 EC 凋亡的作用可能与 Sirt1/FoxO1 途径有关。

综上所述,抑制 miR-34a 可以通过激活 Sirt1/FoxO1 通路而缓解 EC 凋亡。本研究为防治内皮细胞功能障碍和 As 提供新的治疗靶点和思路。

[参考文献]

- [1] Wolf MP, Hunziker P. Atherosclerosis: insights into vascular pathobiology and outlook to novel treatments[J]. J Cardiovasc Transl Res, 2020, 13(5): 744-757.
- [2] Kattoor AJ, Pothineni NV, Palagiri D, et al. Oxidative stress in atherosclerosis[J]. Curr Atheroscler Rep, 2017, 19(11): 42.
- [3] Gareev I, Beylerli O, Yang G, et al. The current state of miRNAs as biomarkers and therapeutic tools[J]. Clin Exp Med, 2020, 20(3): 349-359.
- [4] Staszczak T, Zapala B, Polus AA, et al. Role of microRNAs in endothelial cell pathophysiology[J]. Pol Arch Med Wewn, 2011, 121(10): 361-366.
- [5] Hung J, Miscianinov V, Sluimer JC, et al. Targeting Non-coding RNA in Vascular Biology and Disease[J]. Front Physiol, 2018, 9: 1655.
- [6] Hajibabaei F, Kouhpayeh S, Miran M, et al. MicroRNAs as the actors in the atherosclerosis scenario[J]. J Physiol Biochem, 2020, 76(1): 1-12.
- [7] Rippo MR, Olivieri F, Monsurro V, et al. MitomiRs in human inflamm-aging: a hypothesis involving miR-181a, miR-34a and miR-146a[J]. Exp Gerontol, 2014, 56: 154-163.
- [8] Xu Y, Xu Y, Zhu Y, et al. Macrophage miR-34a is a key regulator of cholesterol efflux and atherosclerosis[J]. Mol Ther, 2020, 28(1): 202-216.
- [9] Zhong Z, Zhong W, Zhang Q, et al. Circulating microRNA expression profiling and bioinformatics analysis of patients with coronary artery disease by RNA sequencing[J]. J Clin Lab Anal, 2020, 34(1): e23020.
- [10] Hijmans JG, Diehl KJ, Bammert TD, et al. Association between hypertension and circulating vascular-related microRNAs[J]. J Hum Hypertens, 2018, 32(6): 440-447.
- [11] Guo Y, Chao L, Chao J. Kallistatin attenuates endothelial senescence by modulating Let-7g-mediated miR-34a-SIRT1-eNOS pathway[J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(9): 4387-4398.
- [12] Fan W, Fang R, Wu X, et al. Shear-sensitive microRNA-34a modulates flow-dependent regulation of endothelial inflammation[J]. J Cell Sci, 2015, 128(1): 70-80.
- [13] Thounaojam MC, Jadeja RN, Warren M, et al. MicroRNA-34a (miR-34a) mediates retinal endothelial cell premature senescence through mitochondrial dysfunction and loss of antioxidant activities[J]. Antioxidants (Basel), 2019, 8(9): 328.
- [14] Lv X, Wang K, Tang W, et al. miR-34a-5p was involved in chronic intermittent hypoxia-induced autophagy of human coronary artery endothelial cells via Bcl-2/beclin 1 signal transduction pathway[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(11): 18871-18882.
- [15] Shi S, Jin Y, Song H, et al. MicroRNA-34a attenuates VEGF-mediated retinal angiogenesis via targeting Notch1[J]. Biochem Cell Biol, 2019, 97(4): 423-430.
- [16] Huang H, Tindall DJ. Dynamic FoxO transcription factors[J]. J Cell Sci, 2007, 120(Pt 15): 2479-2487.
- [17] Karbasforooshan H, Karimi G. The role of SIRT1 in diabetic retinopathy[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 97: 190-194.

(此文编辑 秦旭平)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

更正启事

发表在我刊2021年第29卷第1期《环状RNA在动脉粥样硬化中的研究进展》一文通信作者郭会彩的单位更正为:河北医科大学公共卫生学院毒理学教研室,河北省环境与人群健康重点实验室。