

[文章编号] 1007-3949(2021)29-07-0573-06

· 实验研究 ·

替罗非班通过上调 miR-22 保护 ox-LDL 诱导的脐静脉内皮细胞损伤

张秋红, 刘苗苗, 韩天云

(保定市第二医院药剂科, 河北省保定市 071000)

[关键词] 替罗非班; 脐静脉内皮细胞; miR-22; 细胞凋亡; 炎症反应

[摘要] 目的 探讨替罗非班对氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)诱导的脐静脉内皮细胞(EA.hy926)损伤的影响和可能机制。方法 采用低、中、高剂量的替罗非班作用于 ox-LDL 诱导的 EA.hy926 细胞, 采用细胞计数法(CCK-8)、流式细胞术分别检测细胞活力和凋亡。实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)检测 miR-22 表达水平。酶联免疫吸附法(ELISA)检测细胞培养上清液中肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白细胞介素 6(IL-6)水平。转染 miR-22 模拟物上调 EA.hy926 细胞中 miR-22 表达水平, 采用上述方法检测上调 miR-22 对 ox-LDL 诱导的 EA.hy926 细胞损伤的影响。结果 替罗非班作用于 ox-LDL 诱导的 EA.hy926 细胞后, 细胞存活率显著升高, 凋亡率显著降低, 细胞培养上清液中 TNF- α 和 IL-6 含量显著降低, miR-22 表达显著升高($P<0.05$)。上调 miR-22 表达后, ox-LDL 诱导的 EA.hy926 细胞培养上清液中 TNF- α 和 IL-6 含量显著降低, 细胞存活率显著升高, 凋亡率显著降低($P<0.05$)。结论 替罗非班能够减轻 ox-LDL 诱导的脐静脉内皮细胞凋亡和炎症反应, 其机制可能与上调 miR-22 表达有关。

[中图分类号] R5;R363

[文献标识码] A

Tirofiban protects ox-LDL induced umbilical vein endothelial cells injury through up-regulating miR-22

ZHANG Qiuhong, LIU Miaoqiao, HAN Tianyun

(Department of Pharmacy, Baoding Second Hospital, Baoding, Hebei 071000, China)

[KEY WORDS] tirofiban; umbilical vein endothelial cells; miR-22; apoptosis; inflammation

[ABSTRACT] Aim To explore the effect and possible mechanism of tirofiban on oxidized low density lipoprotein (ox-LDL)-induced injury of umbilical vein endothelial cells (EA.hy926). Methods Low, medium and high doses of tirofiban were applied to ox-LDL-induced EA.hy926, and cell viability and apoptosis were detected by cell counting kit (CCK-8) and flow cytometry, respectively. The expression of miR-22 was detected by real-time fluorescent quantitative PCR (qRT-PCR). Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the levels of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) in cell culture supernatant. miR-22 mimics were transfected into EA.hy926 to up-regulate miR-22 expression, and the effect of up-regulating miR-22 on ox-LDL-induced EA.hy926 cell injury was detected by the above method. Results After tirofiban acted on ox-LDL-induced EA.hy926 cells, the cell survival rate was significantly increased, the apoptosis rate was significantly reduced, and the content of TNF- α and IL-6 in the cell culture supernatant was significantly reduced, the expression of miR-22 was significantly increased ($P<0.05$). After up-regulating the expression of miR-22, the content of TNF- α and IL-6 in the culture supernatant of EA.hy926 cells induced by ox-LDL was significantly reduced, the cell survival rate was significantly increased, and the apoptosis rate was significantly reduced ($P<0.05$). Conclusion Tirofiban could alleviate ox-LDL-induced apoptosis and inflammation of umbilical vein endothelial cells, and its mechanism may be related to the up-regulation of miR-22 expression.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是心血管疾病的主要原因, 由于其发病率高正成为全球关注的

焦点^[1]。血管内皮细胞作为防止外源性物质通过血管壁入侵的生物屏障, 其损伤和功能障碍被认为

[收稿日期] 2020-07-15

[修回日期] 2020-10-12

[基金项目] 保定市科技计划项目(1941ZF007)

[作者简介] 张秋红, 主管药师, 研究方向为临床药学, E-mail 为 qhi394@163.com。

是 As 进展的主要因素^[2]。替罗非班是一种高效性抗血小板药,能与血小板膜糖蛋白(glucoprotein II b/III a, GP II b/III a)受体可逆性结合,具有抑制血小板凝集、延长出血时间、抑制血栓形成的作用,可有效降低急性冠状动脉缺血综合征患者术后心肌缺血发生率。氧化型低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)作为 As 的主要危险因素,其通过与 ox-LDL 受体 1 (ox-LDL receptor-1, LOX-1)结合诱导活性氧过度产生、黏附分子释放和内皮细胞损伤^[3]。替罗非班通过抑制 LOX-1 表达对 ox-LDL 诱导的血管内皮细胞发挥保护效应^[4]。然而,其在 ox-LDL 诱导的血管内皮细胞损伤中抗凋亡和抗炎作用尚未见报道。微小 RNA(microRNA, miRNA)作为生命活动的重要参与者,其表达异常与多种人类疾病有关。As 大鼠模型中 miR-22 表达下调,上调 miR-22 可抑制炎症因子分泌,改善内皮细胞凋亡状况^[5]。本研究通过观察替罗非班对 ox-LDL 诱导的脐静脉内皮细胞损伤、miR-22 表达的影响,进一步分析替罗非班抗 As 的可能机制。

1 材料和方法

1.1 主要材料

人脐静脉内皮细胞 EA. hy926 购于中国典型培养物保藏中心;DMEM 培养基、胎牛血清、青-链霉素双抗购于武汉普诺赛生命科技有限公司;ox-LDL(质量浓度 2.0 g/L)购于北京索莱宝生物公司;盐酸替罗非班(批号 100646-201903, 纯度 95.9%)购于中国食品药品检定研究院;miR-22 模拟物(miR-22 mimics)、mimics 阴性对照(miR-NC)由上海吉玛制药公司提供;细胞计数试剂盒购于上海翊圣生物公司;Trizol 试剂、膜联蛋白 V-异硫氰酸荧光素(Annexin V-FITC)细胞凋亡检测试剂盒购于上海碧云天生物技术有限公司;肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒购于南京建成生物技术研究所;鼠源 Ki67 单克隆抗体、鼠源 Caspase-3 单克隆抗体、鼠源磷酸甘油醛脱氢酶(glyceraldehyde phosphate dehydrogenase, GAPDH)抗体、抗小鼠 IgG 二抗购于美国 Santa Cruz 公司。

1.2 细胞培养

EA. hy926 细胞采用含 10% 胎牛血清、1% 青-链霉素双抗溶液的 DMEM 培养基于 37 °C、含 5% CO₂ 的恒温细胞培养箱中培养。当细胞融合度为 80%

时,按照 1:4 比例传代培养,每 2 天更换新鲜培养液一次。

1.3 实验分组和处理

将对数生长期 EA. hy926 细胞接种于 6 孔板,分为对照组、模型组和替罗非班低、中、高剂量组。对照组使用正常培养液;模型组使用含 50 mg/L ox-LDL 的培养液^[6];替罗非班低、中、高剂量组分别预先用含 10、20 和 30 mg/L 的替罗非班培养液干预 6 h 后,加入 50 mg/L ox-LDL。各组细胞培养 24 h,收集细胞或上清液,测定细胞存活、凋亡、Ki67 和 Caspase-3 蛋白、miR-22 表达水平。

为探讨替罗非班对 ox-LDL 诱导的脐静脉内皮细胞保护的作用机制,分为 ox-LDL+miR-NC 组、ox-LDL+miR-22 组。ox-LDL+miR-NC 组、ox-LDL+miR-22 组分别为转染 miR-NC、miR-22 mimics 的 EA. hy926 细胞用含 50 mg/L ox-LDL 的培养液培养 24 h。细胞转染步骤如下:将 EA. hy926 细胞按照每板 2×10^5 个细胞接种于 6 孔板,利用 LipofectamineTM 2000 将 miR-NC、miR-22 mimics 分别转染至融合度为 50% 的 EA. hy926 细胞。无血清培养基培养 6 h 后,更换为新鲜培养液,转染 48 h 时收集细胞进行下一步实验。

1.4 CCK-8 法检测细胞活力

取 5×10^3 个 EA. hy926 细胞接种于 96 孔板,按照实验分组进行细胞处理后,每孔加入 10 μ L CCK-8 溶液,37 °C 恒温培养箱孵育 2 h。以空白孔归零,酶标仪检测各孔 450 nm 处吸光度值(absorbance, A),计算细胞存活率。细胞存活率 = (A_{实验孔} / A_{对照孔}) × 100%

1.5 流式细胞术检测细胞凋亡

收集各组 EA. hy926 细胞,磷酸盐缓冲液洗涤后采用结合缓冲液调整为 1.0×10^6 个/mL 的单细胞悬液。向流式管内加入 100 μ L 细胞悬液,随后分别加入 5 μ L Annexin V-FITC、5 μ L 碘化丙啶(PI),室温避光孵育 15 min,补加结合缓冲液 400 μ L。混合均匀后,流式细胞仪检测细胞凋亡。凋亡率为早期凋亡率和晚期凋亡率之和。

1.6 细胞培养上清液中 TNF- α 和 IL-6 水平检测

按照实验分组处理细胞后,3 000 r/min 离心 10 min 收集细胞培养上清液。将试剂盒置于室温平衡 20 min 后取出板条,依次加入标本、标准品、辣根过氧化物酶标记的检测抗体,经过温育并彻底洗涤。每孔加入底物 A、B,37 °C 避光孵育 15 min。每

孔加入终止液,15 min 在 450 nm 波长处测定各孔的光密度(optical density, OD)值,根据标准品计算 TNF- α 或 IL-6 水平。

1.7 Western blot 检测 Ki67 和 Caspase-3 表达

RIPA 裂解法于冰上裂解细胞获得细胞蛋白,二喹啉甲酸法定量后备用。取适量的蛋白样品,加入等量 2×上样缓冲液,置于水浴锅 100 °C 煮 3 min,冷却至室温备用。按照每泳道 30 μ g 蛋白样品上样,按照 100 V、120 min 进行十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳。电泳结束后,利用标准湿式转膜装置 400 mA 转膜 30 min。用 5% 牛血清白蛋白 37 °C 封闭硝酸纤维素膜 1 h,4 °C 孵育一抗(Ki67、Caspase-3 为 1:500 稀释)过夜,37 °C 孵育二抗(1:2 000)1 h。暗室内加入化学发光显色液进行显影。以 GAPDH 为内参,Image J 软件分析目的蛋白灰度值,以目的蛋白与 GAPDH 灰度值的比值表示目的蛋白相对表达量。

1.8 实时荧光定量 PCR 检测 miR-22 表达水平

Trizol 法提取 EA. hy926 细胞总 RNA,紫外分光光度计测定其浓度后,反转录为 cDNA 备用。实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)法检测 miR-22 表达水平, $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法分析 miR-22 相对表达量。miR-22 上游引物序列为 5'-GGGGATCCCTGGGGCAGGACCTT-3',下游引物序列为 5'-GGGAATTCAACGTAT-CATCCACCC-3',内参 U6 上游引物序列为 5'-AGAG AAGATTAGCATGCCCTG-3',下游引物序列为 5'-ATCCAGTGCACGGTCCGAGG-3'。

1.9 统计学分析

所有数据采用 SPSS 21.0 软件分析处理。实验数据满足正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独

立样本 *t* 检验;多组间比较采用单因素方差分析,进一步组间两两比较采用 SNK-q 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 替罗非班对 ox-LDL 诱导的 EA. hy926 细胞活力、凋亡的影响

与对照组比较,模型组 EA. hy926 细胞存活率显著降低,细胞凋亡率显著升高($P < 0.05$);与模型组比较,替罗非班低、中、高剂量组 EA. hy926 细胞存活率显著升高,细胞凋亡率显著降低($P < 0.05$);替罗非班低、中、高剂量组间 EA. hy926 细胞存活率、凋亡率比较差异有显著性($P < 0.05$;表 1 和图 1)。

表 1. 替罗非班对 ox-LDL 诱导的 EA. hy926 细胞活力、凋亡的影响($n=9$)

Table 1. Effect of tirofiban on cell activity and apoptosis in EA. hy926 cells induced by ox-LDL($n=9$) 单位:%

分组	存活率	凋亡率
对照组	100.00±5.16	8.06±0.65
模型组	50.18±2.12 ^a	26.30±1.56 ^a
替罗非班低剂量组	61.44±2.24 ^b	22.17±1.02 ^b
替罗非班中剂量组	74.10±3.03 ^{bc}	17.03±1.09 ^{bc}
替罗非班高剂量组	87.69±3.71 ^{bed}	11.96±0.97 ^{bed}
F	302.039	407.937
P	0.000	0.000

注:a 为 $P < 0.05$,与对照组相比;b 为 $P < 0.05$,与模型组相比;c 为 $P < 0.05$,与替罗非班低剂量组相比;d 为 $P < 0.05$,与替罗非班中剂量组相比。

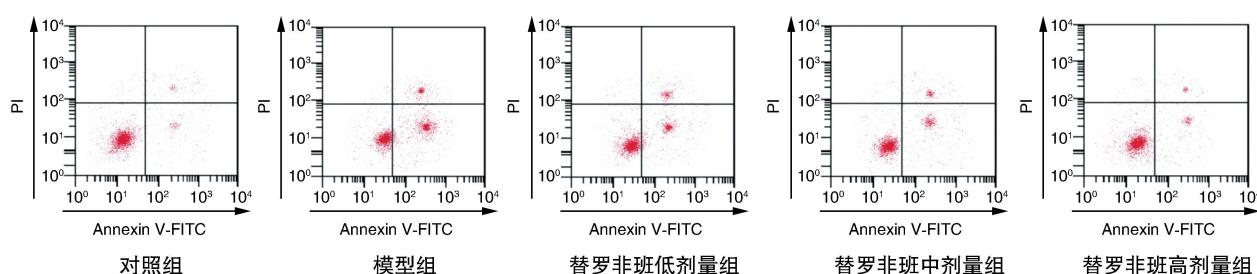


图 1. 替罗非班对 ox-LDL 诱导的 EA. hy926 细胞凋亡率的影响

Figure 1. Effect of tirofiban on apoptosis rate of EA. hy926 induced by ox-LDL

2.2 替罗非班对 ox-LDL 诱导的 EA. hy926 细胞中 Ki67 和 Caspase-3 蛋白表达的影响

与对照组比较,模型组 EA. hy926 细胞 Ki67 蛋

白表达显著降低,Caspase-3 蛋白表达显著升高($P < 0.05$);与模型组比较,替罗非班低、中、高剂量组 EA. hy926 细胞 Ki67 蛋白表达显著升高,Caspase-3

蛋白表达显著降低($P<0.05$)；替罗非班低、中、高剂量组间 EA. hy926 细胞 Ki67 和 Caspase-3 蛋白表达差异有显著性($P<0.05$ ；图 2)。

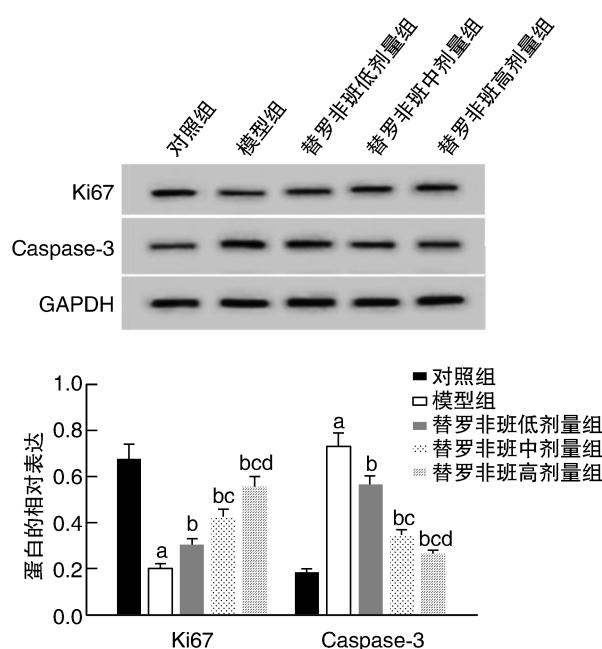


图 2. Western blot 检测 Ki67 和 Caspase-3 蛋白的表达
a 为 $P<0.05$, 与对照组相比;b 为 $P<0.05$, 与模型组相比;
c 为 $P<0.05$, 与替罗非班低剂量组相比;
d 为 $P<0.05$, 与替罗非班中剂量组相比。

Figure 2. The expression of Ki67 and Caspase-3 was detected by Western blot

2.3 替罗非班对 ox-LDL 诱导的 EA. hy926 细胞中炎症因子及 miR-22 表达水平的影响

与对照组比较,模型组 EA. hy926 细胞培养液中 TNF- α 和 IL-6 水平显著升高,EA. hy926 细胞 miR-22 表达水平降低($P<0.05$)；与模型组比较,替罗非班低、中、高剂量组 EA. hy926 细胞培养液中 TNF- α 和 IL-6 水平显著降低,EA. hy926 细胞 miR-22 表达水平升高($P<0.05$)；替罗非班低、中、高剂量组间细胞培养液中 TNF- α 和 IL-6 水平差异有显著性,细胞 miR-22 表达水平差异也有显著性($P<0.05$;表 2)。

2.4 miR-22 对 ox-LDL 诱导的 EA. hy926 细胞活性和凋亡的影响

与对照组比较,模型组 EA. hy926 细胞 miR-22 表达、存活率、Ki67 蛋白表达显著降低,细胞凋亡率、Caspase-3 蛋白表达显著升高($P<0.05$)；与模型组和 ox-LDL+miR-NC 组比较,ox-LDL+miR-22 组 EA. hy926 细胞 miR-22 表达、存活率、Ki67 蛋白表

达显著升高,细胞凋亡率、Caspase-3 蛋白表达显著降低($P<0.05$;表 3 和图 3)。

表 2. 替罗非班对 ox-LDL 诱导的 EA. hy926 细胞中炎症因子及 miR-22 表达的影响($n=9$)

Table 2. Effect of tirofiban on inflammatory factors and miR-22 expression of EA. hy926 cells induced by ox-LDL($n=9$)

分组	miR-22	TNF- α /(ng/L)	IL-6/(ng/L)
对照组	1.00±0.08	157.85±5.24	85.91±2.41
模型组	0.24±0.02 ^a	557.82±6.83 ^a	476.30±5.65 ^a
替罗非班低剂量组	0.36±0.03 ^b	470.04±6.51 ^b	327.26±5.37 ^b
替罗非班中剂量组	0.51±0.04 ^{bc}	365.63±6.06 ^{bc}	262.05±4.09 ^{bc}
替罗非班高剂量组	0.70±0.05 ^{bed}	234.20±4.29 ^{bed}	153.86±3.16 ^{bed}
F	341.390	7 074.696	11 201.739
P	0.000	0.000	0.000

注:a 为 $P<0.05$, 与对照组相比;b 为 $P<0.05$, 与模型组相比;c 为 $P<0.05$, 与替罗非班低剂量组相比;d 为 $P<0.05$, 与替罗非班中剂量组相比。

表 3. miR-22 对 ox-LDL 诱导的 EA. hy926 细胞活力、凋亡的影响($n=9$)

Table 3. Effect of miR-22 on cell activity and apoptosis in EA. hy926 cells induced by ox-LDL($n=9$)

分组	miR-22	存活率/%	凋亡率/%
对照组	1.00±0.07	100.00±3.01	8.04±0.69
模型组	0.23±0.02 ^a	50.24±2.16 ^a	26.39±1.59 ^a
ox-LDL+miR-NC 组	0.23±0.02	50.21±2.12	26.30±1.57
ox-LDL+miR-22 组	0.87±0.05 ^{bc}	80.72±2.74 ^{bc}	13.57±1.04 ^{bc}
F	739.720	838.013	470.398
P	0.000	0.000	0.000

注:a 为 $P<0.05$, 与对照组相比;b 为 $P<0.05$, 与模型组相比;c 为 $P<0.05$, 与 ox-LDL+miR-NC 组相比。

2.5 miR-22 对 ox-LDL 诱导的 EA. hy926 细胞中炎症因子的影响

与对照组比较,模型组 EA. hy926 细胞培养液中 TNF- α 和 IL-6 水平显著升高($P<0.05$)；与模型组和 ox-LDL+miR-NC 组比较,ox-LDL+miR-22 组 EA. hy926 细胞培养液中 TNF- α 和 IL-6 水平显著降低($P<0.05$;表 4)。

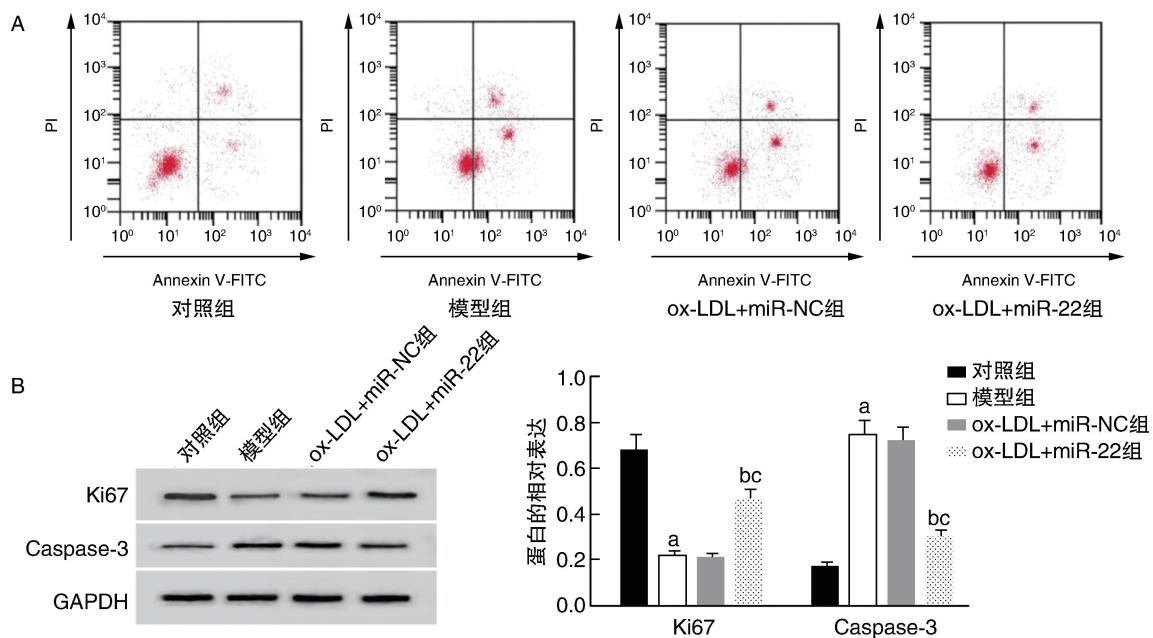


图 3. miR-22 对 ox-LDL 诱导的 EA. hy926 细胞凋亡率(A)及 Ki67、Caspase-3 蛋白表达(B)的影响

Figure 3. Effect of miR-22 on apoptosis rate (A) and expression of Ki67 and Caspase-3 protein (B) in EA. hy926 cells induced by ox-LDL

表 4. miR-22 对 ox-LDL 诱导的 EA. hy926 细胞中炎症因子的影响(n=9)

Table 4. Effect of miR-22 on inflammatory factors in EA. hy926 cells induced by ox-LDL(n=9) 单位:ng/L

分组	TNF-α	IL-6
对照组	158.12±5.42	85.38±2.46
模型组	559.34±6.74 ^a	477.12±5.76 ^a
ox-LDL+miR-NC 组	557.92±6.90	476.31±5.65
ox-LDL+miR-22 组	286.38±4.59 ^{bc}	204.53±2.95 ^{bc}
F	10 151.328	17 606.596
P	0.000	0.000

注:a 为 P<0.05,与对照组相比;b 为 P<0.05,与模型组相比;c 为 P<0.05,与 ox-LDL+miR-NC 组相比。

3 讨 论

研究认为,ox-LDL 诱导的内皮细胞损伤和凋亡是 As 发生的始动因素。因此,抑制 ox-LDL 诱导的内皮损伤可能是抗 As 的一种新型有效治疗方法。

替罗非班作为一种高效抗血小板药,临幊上主要用于急性冠状动脉综合征患者经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI),对降低 PCI 术后短期死亡率具有重要意义。替罗非班可诱导血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)产生,刺激内皮细胞增殖和迁移,抑制 TNF-α 诱导的细胞凋亡,促进内皮细胞修

复和受损血管快速内皮化^[7-9]。然而,替罗非班是否影响 ox-LDL 诱导的内皮细胞凋亡、炎症反应及其潜在机制尚未可知。Ki67 作为一种核抗原,其在 G1 期、S 期、G2 期以及有丝分裂间期均有表达,而在 G0 期不表达,是最常用的细胞增殖标志物。凋亡因子的异常表达与凋亡过程有关,在凋亡刺激作用下,Bcl 相关 X 蛋白(Bcl-associated X protein, Bax)形成寡聚体从细胞质转移到线粒体膜,导致线粒体膜去极化,促进细胞色素 C 释放到细胞质中并触发 Caspase 途径,促进 Caspase-3 活化和细胞凋亡发生^[10]。本研究结果显示,不同浓度替罗非班作用于 ox-LDL 诱导的 EA. hy926 细胞后,细胞存活率、Ki67 蛋白表达显著升高,细胞凋亡率、Caspase-3 蛋白表达显著降低,表明替罗非班可减轻 ox-LDL 诱导的 EA. hy926 细胞凋亡。众所周知,As 是一种多因素参与的炎症过程^[11]。本研究显示,替罗非班可抑制 ox-LDL 诱导的炎症细胞因子 TNF-α 和 IL-6 的释放。表明,替罗非班可能通过抑制炎症反应和抗凋亡作用来减轻 ox-LDL 诱导的血管内皮细胞损伤。

miRNA 是一类多功能非编码 RNA,其通过调节 mRNA 的降解和/或抑制蛋白质合成参与血管新生、炎症反应等多种生命过程,是许多心脑血管疾病的功能调控因子。研究显示,缺血再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)大鼠脑组织中 miR-22 表达降低,上调 miR-22 可抑制皮层神经元凋亡和炎症因子分泌,

减轻脑组织 I/R 损伤^[12-13]。在缺血性心肌病中, miR-22 的上调还可抑制肌酸激酶和乳酸脱氢酶的释放,降低梗死面积,抑制心肌细胞凋亡^[14]。此外,miR-22 还可降低血管内皮细胞中炎性小体 Nod 样受体蛋白 3(nod-like receptor protein 3,NLRP3)的活性,胰高血糖素样肽 1(glucagon-like peptide, GLP-1)通过上调 miR-22 表达进而调控 miR-22/NLRP3 分子轴能够减轻 ox-LDL 诱导的血管内皮细胞焦亡^[15]。本研究结果显示,ox-LDL 可抑制 EA. hy926 细胞中 miR-22 表达,而替罗非班干预可升高 ox-LDL 诱导的 EA. hy926 细胞中 miR-22 表达水平,提示替罗非班对 ox-LDL 诱导 EA. hy926 细胞损伤的保护作用可能与上调 miR-22 表达有关。进一步研究显示,转染 miR-22 模拟物上调 miR-22 表达后,ox-LDL 诱导的 EA. hy926 细胞凋亡、TNF- α 、IL-6 释放降低,而细胞存活率升高,表明上调 miR-22 表达可有效抑制 ox-LDL 诱导的 EA. hy926 细胞凋亡和炎症反应,保护细胞损伤。

综上所述,本研究证实替罗非班可抑制 ox-LDL 诱导的血管内皮细胞凋亡,抑制炎症反应,对细胞损伤具有保护作用,其机制可能与上调 miR-22 表达有关,这为临床 As 相关疾病治疗提供了新的思路。

[参考文献]

- [1] LIBBY P, BORNFELDT K. How far we have come, how far we have yet to go in atherosclerosis research [J]. Circ Res, 2020, 126(9): 1107-1111.
- [2] JENSEN H A, MEHTA J L. Endothelial cell dysfunction as a novel therapeutic target in atherosclerosis [J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2016, 14(9): 1021-1033.
- [3] SUCIU C F, PRETE M, RUSCITTI P, et al. Oxidized low density lipoproteins: the bridge between atherosclerosis and autoimmunity. Possible implications in accelerated atherosclerosis and for immune intervention in autoimmune rheumatic disorders [J]. Autoimmun Rev, 2018, 17(4): 366-375.
- [4] 张利峰, 孙密欣. 替罗非班对人脐静脉内皮细胞血凝素样氧化低密度脂蛋白受体-1 表达的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(9): 1190-1192.
- [5] 朴奇彦, 周秀明, 李中华, 等. miR-22 靶向 NLRP3 基因对冠心病大鼠内皮细胞炎症损伤的影响研究 [J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(9): 1620-1623.
- [6] 康超, 张秋香, 赵美丽. 黄芩苷对 ox-LDL 诱导的人脐静脉内皮细胞损伤的保护作用 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(4): 365-368.
- [7] GIORDANO A, D'ANGELILLO A, ROMANO S, et al. Tirofiban induces VEGF production and stimulates migration and proliferation of endothelial cells [J]. Vascul Pharmacol, 2014, 61(2/3): 63-71.
- [8] GAO H Q, XU S D, LI J R, et al. Tirofiban promotes the proliferation of human umbilical vein endothelial cells in vitro via enhanced vascular endothelial growth factor expression [J]. Transplant Proc, 2020, 52(1): 419-422.
- [9] GIORDANO A, ROMANO S, D'ANGELILLO A, et al. Tirofiban counteracts endothelial cell apoptosis through the VEGF/VEGFR2/pAkt axis [J]. Vascul Pharmacol, 2016, 80(1): 67-74.
- [10] KANG M, SHAO S, ZHANG Y, et al. Beneficial effects of ticagrelor on oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL)-Induced apoptosis in human umbilical vein endothelial cells [J]. Med Sci Monit, 2019, 25(1): 9811-9819.
- [11] 秦学鹏, 陈小龙, 王小雪. Swiprosin-1 在动脉粥样硬化组织中的表达及对巨噬细胞凋亡和炎症因子表达影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(5): 479-484.
- [12] JIAO H, CHEN R, JIANG Z, et al. miR-22 protect PC12 from ischemia/reperfusion-induced injury by targeting p53 upregulated modulator of apoptosis (PUMA) [J]. Bioengineered, 2020, 11(1): 209-218.
- [13] WANG X, SHI C, PAN H, et al. MicroRNA-22 exerts its neuroprotective and angiogenic functions via regulating PI3K/Akt signaling pathway in cerebral ischemia-reperfusion rats [J]. J Neural Transm, 2020, 127(1): 35-44.
- [14] YANG J, CHEN L, YANG J, et al. MicroRNA-22 targeting CBP protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through anti-apoptosis in rats [J]. Mol Biol Rep, 2014, 41(1): 555-561.
- [15] 陈小兰, 陶福正, 郑道国, 等. GLP-1 通过 miR-22/NLRP3 途径减轻 ox-LDL 诱导的内皮细胞焦亡 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(5): 410-416.

(此文编辑 许雪梅)