

本文引用: 吴清权, 张 勇, 钟书辉, 等. miR-152-3p 调控硫氧还蛋白结合蛋白表达对过氧化氢诱导的内皮祖细胞凋亡的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(12): 1033-1039. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2022.12.004.

[文章编号] 1007-3949(2022)30-12-1033-07

• 实验研究 •

miR-152-3p 调控硫氧还蛋白结合蛋白表达对过氧化氢诱导的内皮祖细胞凋亡的影响

吴清权¹, 张 勇², 钟书辉¹, 黄修献³, 王叶青¹

(1. 海南省老年病医院急重症康复中心, 2. 海南省老年病医院心血管内科, 海南省海口市 571100;

3. 海南省人民医院心血管内科, 海南省海口市 570100)

[摘 要] **[目的]** 探讨 miR-152-3p 靶向硫氧还蛋白结合蛋白(TXNIP)对过氧化氢(H₂O₂)诱导的内皮祖细胞(EPC)凋亡的影响。**[方法]** 从健康人外周血分离与鉴定 EPC, 建立 H₂O₂ 诱导的 EPC 损伤模型(500 μmol/L H₂O₂ 处理 8 h), RT-qPCR 检测 EPC 中 miR-152-3p 表达; EPC 中过表达 miR-152-3p 或抑制 TXNIP 表达或同时过表达 miR-152-3p 和 TXNIP, 再使用 500 μmol/L H₂O₂ 处理 8 h, 分别检测 miR-152-3p 表达水平、细胞凋亡率及 TXNIP、Bax、Bcl-2、Caspase-3 蛋白表达水平; 双荧光素酶报告基因实验验证 miR-152-3p 与 TXNIP 的关系。**[结果]** 从健康人外周血成功分离 EPC, miR-152-3p 在 H₂O₂ 诱导的 EPC 中表达减少 65.0% ($P<0.001$); 与对照组相比, 模型组 EPC 凋亡率及 Bax、Caspase-3 蛋白表达水平增加 895.1%、352.0%、290.3%, Bcl-2 蛋白表达水平降低 79.4% (均 $P<0.001$); 与 miR-NC 组相比, miR-152-3p mimic 组 EPC 凋亡率及 Bax、Caspase-3 蛋白表达水平降低 55.7%、60.9%、56.8% ($P<0.001$), Bcl-2 蛋白表达水平增加 389.5% (均 $P<0.001$); 与 si-NC 组相比, si-TXNIP 组 EPC 凋亡率及 TXNIP、Bax、Caspase-3 蛋白表达水平降低 40.2%、57.5%、59.8%、55.4% (均 $P<0.001$), Bcl-2 蛋白表达水平增加 313.0% ($P<0.001$); 与 miR-152-3p mimic+pcDNA 组相比, miR-152-3p mimic+TXNIP 组 EPC 凋亡率及 TXNIP、Bax、Caspase-3 蛋白表达水平增加 86.8%、184.8%、137.7%、109.2% ($P<0.001$), Bcl-2 蛋白表达水平降低 69.1% ($P<0.001$); 双荧光素酶报告基因实验结果显示, miR-152-3p 可靶向负调控 TXNIP 表达。**[结论]** miR-152-3p 在 H₂O₂ 诱导的 EPC 中低表达, 过表达 miR-152-3p 可通过靶向抑制 TXNIP 表达抑制 H₂O₂ 诱导的 EPC 凋亡。

[关键词] miR-152-3p; 硫氧还蛋白结合蛋白; 过氧化氢; 内皮祖细胞; 细胞凋亡

[中图分类号] R363;R5

[文献标识码] A

Effect of miR-152-3p regulating thioredoxin-interacting protein expression on the apoptosis of endothelial progenitor cells induced by hydrogen peroxide

WU Qingquan¹, ZHANG Yong², ZHONG Shuhui¹, HUANG Xiuxian³, WANG Yeqing¹

(1. Acute & Severe Rehabilitation Center, Hainan Province Geriatric Hospital, Haikou, Hainan 571100, China; 2. Cardiovascular Medicine, Hainan Province Geriatric Hospital, Haikou, Hainan 571100, China; 3. Cardiovascular Medicine, Hainan General Hospital, Haikou, Hainan 570100, China)

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of miR-152-3p targeting thioredoxin-interacting protein (TXNIP) on the apoptosis of endothelial progenitor cells (EPC) induced by hydrogen peroxide (H₂O₂). **Methods** Endothelial progenitor cells were isolated from the peripheral blood of healthy people and identified, a H₂O₂-induced endothelial progenitor cells damage model (500 μmol/L H₂O₂ treated for 8 h) was established and the expression of miR-152-3p in endothelial progenitor cells was detected by RT-qPCR. After overexpression of miR-152-3p or inhibition of TXNIP expression or overexpression of miR-152-3p and TXNIP simultaneously in endothelial progenitor cells, they were treated with 500 μmol/L H₂O₂ for 8 h, the expression level of miR-152-3p, cell apoptosis rate and TXNIP, Bax, Bcl-2, and Caspase-3 protein expression levels were measured; dual luciferase reporter gene experiment was performed to verify the relationship

[收稿日期] 2022-01-10

[修回日期] 2022-05-23

[基金项目] 海南省卫生健康委员会海南省临床医学中心建设项目(琼卫医函[2021]276号)

[作者简介] 吴清权, 副主任医师, 研究方向为心血管内科疾病, E-mail: dd1988da@163.com。

between miR-152-3p and TXNIP. **Results** Endothelial progenitor cells were successfully isolated from the peripheral blood of healthy people, and the expression level of miR-152-3p in H_2O_2 -induced endothelial progenitor cells decreased by 65.0% ($P<0.001$). Compared with the control group, the apoptosis rate, Bax and Caspase-3 protein expression levels in the model group increased by 895.1%, 352.0% and 290.3%, and the Bcl-2 expression level decreased by 79.4% (all $P<0.001$). Compared with the miR-NC group, the apoptosis rate and the protein expression levels of Bax and Caspase-3 in the miR-152-3p mimic group decreased by 55.7%, 60.9% and 56.8% ($P<0.001$), and the protein expression level of Bcl-2 increased by 389.5% (all $P<0.001$). Compared with the si-NC group, the apoptosis rate and the protein expression levels of TXNIP, Bax and Caspase-3 in the si-TXNIP group were decreased by about 40.2%, 57.5%, 59.8% and 55.4% (all $P<0.001$). Compared with miR-152-3p mimic+pcDNA group, the apoptosis rate, TXNIP, the protein expression levels of Bax and Caspase-3 increased by 86.8%, 184.8%, 137.7% and 109.2% ($P<0.001$), and the protein expression level of Bcl-2 decreased by 69.1% ($P<0.001$). The results of dual luciferase reporter gene experiments showed that miR-152-3p was able to target and negatively regulate TXNIP expression. **Conclusion** MiR-152-3p was under-expressed in H_2O_2 -induced endothelial progenitor cells. Overexpression of miR-152-3p can inhibit H_2O_2 -induced endothelial progenitor cell apoptosis by targeting the expression of TXNIP.

[**KEY WORDS**] miR-152-3p; thioredoxin-interacting protein; hydrogen peroxide; endothelial progenitor cells; apoptosis

心脑血管疾病为老年人常见疾病,具有较高的致残率与致死率,内皮功能障碍和损伤为心脑血管疾病发生的重要因素,内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPC)可参与内皮修复与血管新生,心脑血管疾病内皮损伤与氧化应激有关,氧化损伤可降低外周血 EPC 的生成,诱导细胞凋亡^[1-2]。微小 RNA(microRNA, miRNA)可参与调控细胞增殖、凋亡和分化,与心脑血管疾病的发生与生理及病理过程密切相关^[3]。miR-152-3p 参与调控肿瘤细胞的增殖、迁移与凋亡,研究表明,miR-152-3p 可通过靶向抑制转化生长因子 B2 抑制血管平滑肌细胞的异常增殖和迁移^[4-5]。经 TargetScan 数据库分析显示,miR-152-3p 与硫氧还蛋白结合蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP)有靶向结合位点。TXNIP 是硫氧还原蛋白的抑制剂,高糖、氧化应激可引起 TXNIP 表达升高,与糖尿病、冠心病等心脑血管疾病的发生密切相关^[6]。miR-152-3p 是否靶向调控 TXNIP 参与 EPC 的损伤尚未见报道,本研究通过建立 H_2O_2 诱导的 EPC 损伤模型,初步探索 miR-152-3p 对 EPC 凋亡的影响及作用机制。

1 材料和方法

1.1 主要试剂

M199 培养基(31100035)购自美国 Gibco 公司; miR-152-3p 模拟物(miR-152-3p mimic)及阴性对照(miR-NC)、TXNIP 过表达质粒(TXNIP)及对照质粒(pcDNA)、抑制 TXNIP 表达质粒(si-TXNIP)及阴性对照(si-NC)、miR-152-3p 引物购自上海吉玛制药技术有

限公司; Lipofectamine® 2000 Transfection Reagent (YZ-11668)购自 Invitrogen 公司; 双荧光素酶报告基因检测试剂盒(DD1205)购自 Vazyme 公司; 高效 RIPA 裂解液(R0010)、Annexin V-FITC/PI 凋亡检测试剂盒(CA1020)购自索莱宝生物科技有限公司; RNA 抽提试剂(R0011)、SYBR Green One-Step RT-qPCR Kit(D7268S)、兔抗人 TXNIP(AF8277)、Bax(AF1270)、Bcl-2(AF1009)及 Caspase-3(AF1213)抗体购自碧云天生物科技股份有限公司; Dil 标记的乙酰化低密度脂蛋白(Dil-ac-LDL)(MP6013)、FITC 标记的结合荆豆凝集素 1(FITC-UEA-1)(MP6308)购自美国 MKbio 公司; PE-CD34(ab18228)、PE-CD133(ab253271)、PE-VEGFR2(ab275612)购自 Abcam 公司。

1.2 EPC 的分离培养和鉴定

本研究经医院伦理委员会批准,患者均知情并同意。取健康志愿者外周血,密度梯度离心法分离外周血单个核细胞,将细胞接种于人纤连蛋白包被的培养板上,使用 M199 完全培养基(含 10% FBS、1% 谷氨酰胺和谷氨酸钠、0.1% Endogro)诱导培养,显微镜观察细胞形态,诱导 7 天,使用 Dil-ac-LDL 与 FITC-UEA-1 双荧光染色鉴定细胞,流式细胞仪检测细胞表面标志物 CD34、CD133 及血管内皮细胞生长因子受体 2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2)表达。

1.3 细胞转染及分组

将 EPC 接种于 6 孔板中,待细胞生长至对数期时,使用 Lipofectamine 2000 转染试剂对细胞进行转染,将 EPC 分为对照组、 H_2O_2 诱导模型组(简称模型组)、miR-NC 组、miR-152-3p mimic 组、si-NC 组、

si-TXNIP 组、miR-152-3p mimic + pcDNA 组和 miR-152-3p mimic + TXNIP 组。对照组正常培养;模型组使用终浓度为 500 $\mu\text{mol/L}$ 的 H_2O_2 处理 8 h, H_2O_2 使用浓度参考文献^[1];质粒转染组先进行转染,转染 24 h 后使用终浓度为 500 $\mu\text{mol/L}$ 的 H_2O_2 处理 8 h。

1.4 RT-qPCR 检测细胞中 miR-152-3p 表达

采用 RT-qPCR 检测各组 EPC 中 miR-152-3p 表达。使用 RNA 抽提试剂提取各组 EPC 总 RNA,反转录合成 cDNA 后,进行 RT-qPCR 扩增。miR-152-3p 正向引物为 5'-ACACTCCAGCTGGGTCAGTGCATGACAG-3',反向引物为 5'-CTCAACTGGTGTCTGTGAGTCCGCAATTCAGTTGAGCCAAGTT-3';U6 正向引物为 5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3',反向引物为 5'-ACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。反应结束后,以 U6 为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 方法计算 miR-152-3p 相对表达量。

1.5 双荧光素酶报告基因检测实验

构建野生型 TXNIP-WT 和突变型 TXNIP-MUT 质粒,使用 Lipofectamine 2000 转染试剂将 TXNIP-WT、TXNIP-MUT 质粒分别与 miR-NC、miR-152-3p mimic 共转染 EPC 48 h,使用双荧光素酶报告基因检测试剂盒检测各组细胞裂解液上清中荧光素酶相对活性。

1.6 流式细胞仪检测细胞凋亡

取各组处理的 EPC,以每孔 1×10^6 个细胞接种于 96 孔板中,培养 24 h 后,使用 Annexin V-FITC 与

PI 染色细胞,流式细胞仪检测细胞凋亡。

1.7 Western blot 检测细胞中 TXNIP、Bax、Bcl-2 及 Caspase-3 蛋白表达

各组处理的 EPC 经 PBS 洗涤后,收集细胞,加入裂解液,12 000 r/min 离心 10 min,收集上清液,取适量蛋白进行电泳、转膜,加入兔抗人 TXNIP、Bax、Bcl-2、Caspase-3 抗体与 β -actin 抗体(根据说明书进行稀释),4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜,加入 HRP 标记的羊抗兔二抗,室温孵育 2 h,化学发光法显色,Image J 软件分析蛋白条带灰度值,计算目的蛋白相对表达。

1.8 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件进行统计分析,数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较用 t 检验,多组间比较用单因素方差分析。使用 GraphPad Prism 8.0 软件作图。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 EPC 的鉴定

分离的 EPC 诱导培养 7 天,显微镜观察可见大多细胞呈梭形或圆形,形成细胞集落;FITC-UEA-1 标记的 EPC 呈红色,Dil-ac-LDL 标记的 EPC 呈绿色,双荧光标记的 EPC 呈黄色(图 1)。流式细胞仪检测 CD34、CD133 及 VEGFR2 阳性表达率分别为 87.42%、84.32%、89.65%。

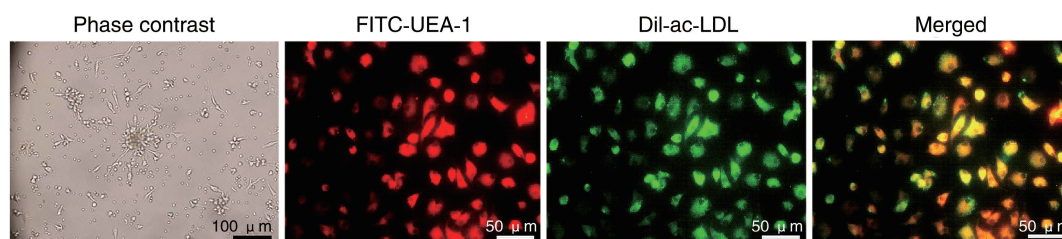


图 1. EPC 的 Dil-ac-LDL 与 FITC-UEA-1 双荧光染色

Figure 1. Dil-ac-LDL and FITC-UEA-1 double fluorescent staining of EPC

2.2 H_2O_2 诱导的 EPC 中 miR-152-3p 的表达

RT-qPCR 检测结果显示,与正常培养的 EPC (对照组) 比较, H_2O_2 诱导的 EPC (模型组) 中 miR-152-3p 的表达水平减少了 65.0% ($P < 0.001$; 图 2)。

2.3 过表达 miR-152-3p 对 H_2O_2 诱导的 EPC 凋亡、Bax、Bcl-2 及 Caspase-3 蛋白表达的影响

与对照组相比,模型组 EPC 凋亡率、Bax、Caspase-3 蛋白表达水平增加 895.1%、352.0%、290.3%,

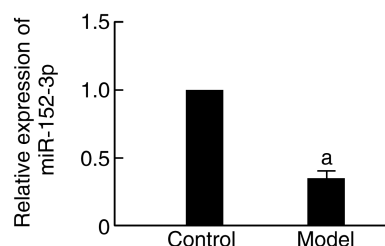


图 2. miR-152-3p 在 H_2O_2 诱导的 EPC 中的表达

a 为 $P < 0.001$, 与对照组相比。

Figure 2. Expression of miR-152-3p in H_2O_2 -induced EPC

Bcl-2 蛋白表达水平降低 79.4% ($P < 0.001$); 与 miR-NC 组相比, miR-152-3p mimic 组 EPC 凋亡率、Bax、Caspase-3 蛋白表达水平降低 55.7%、60.9%、56.8% ($P < 0.001$), Bcl-2 蛋白表达水平增加 389.5% ($P < 0.001$; 图 3)。

2.4 miR-152-3p 与 TXNIP 靶向关系

通过生物信息学分析显示, miR-152-3p 与

TXNIP 有靶向结合位点(图 4A)。双荧光素酶报告基因检测结果显示,跟 TXNIP-WT 与 miR-NC 共转染比较, TXNIP-WT 与 miR-152-3p mimic 共转染 EPC 荧光素酶相对活性降低 49.0% ($P < 0.001$; 图 4B); EPC 中过表达 miR-152-3p 可显著下调 TXNIP 蛋白表达水平(图 4C 和图 4D), 表明 miR-152-3p 可靶向负调控 TXNIP 表达。

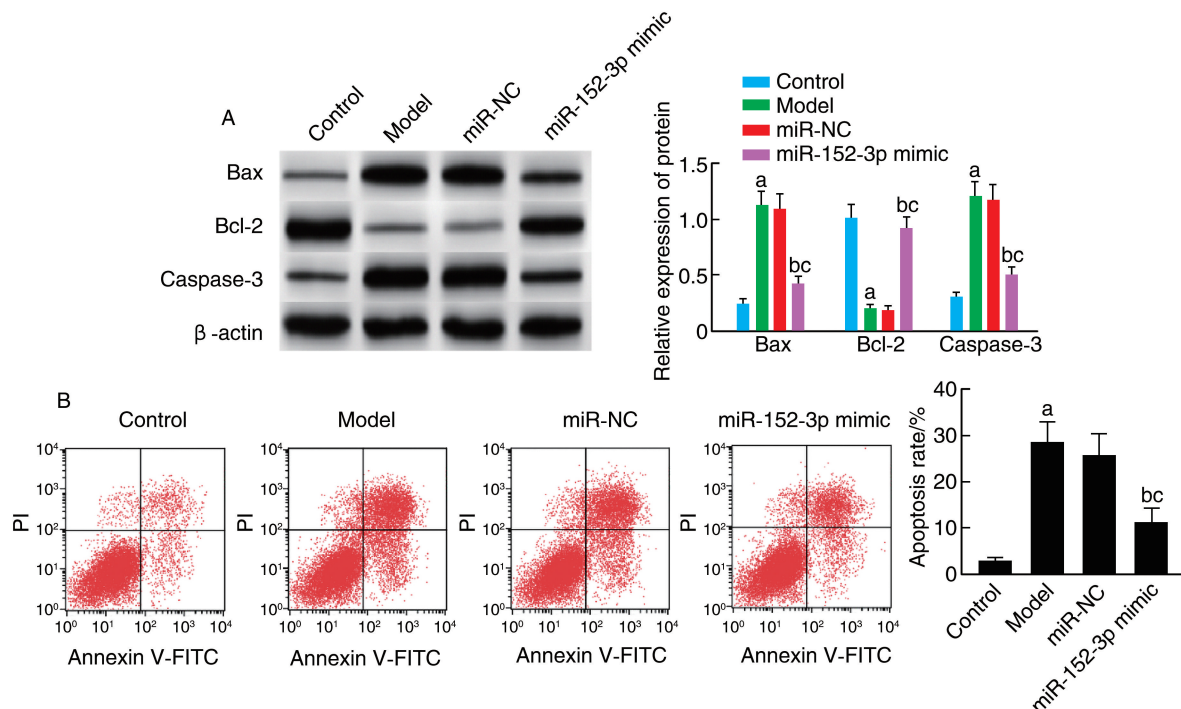


图 3. 过表达 miR-152-3p 对 H_2O_2 诱导的 EPC 凋亡、Bax、Bcl-2 及 Caspase-3 蛋白表达的影响

A 为 Western blot 检测各组 EPC 中 Bax、Bcl-2、Caspase-3 蛋白表达, B 为流式细胞仪检测各组 EPC 凋亡率。

a 为 $P < 0.001$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.001$, 与模型组比较; c 为 $P < 0.001$, 与 miR-NC 组比较。

Figure 3. Effect of overexpression of miR-152-3p on H_2O_2 -induced EPC apoptosis, Bax, Bcl-2 and Caspase-3 protein expression

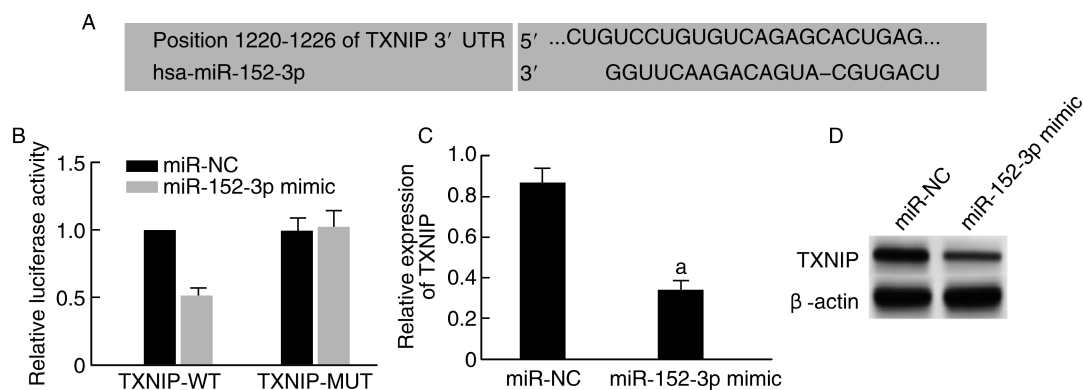


图 4. miR-152-3p 与 TXNIP 靶向关系的验证

A 为 miR-152-3p 与 TXNIP 结合位点预测, B 为各组 EPC 荧光素酶相对活性, C 和 D 为各组 EPC 中 TXNIP 蛋白表达。

a 为 $P < 0.001$, 与 miR-NC 组比较。

Figure 4. Validation of the targeting relationship between miR-152-3p and TXNIP

2.5 抑制 TXNIP 表达对 H_2O_2 诱导的 EPC 凋亡、TXNIP、Bax、Bcl-2 及 Caspase-3 蛋白表达的影响

与对照组相比,模型组 EPC 凋亡率及 TXNIP、Bax、Caspase-3 蛋白表达水平增加 829.8%、214.2%、400.0%、275.7% ($P<0.05$), Bcl-2 蛋白表达水平降

低 80.9% ($P<0.001$);与 si-NC 组相比,si-TXNIP 组 EPC 凋亡率及 TXNIP、Bax、Caspase-3 蛋白表达水平降低 40.2%、57.5%、59.8%、55.4% ($P<0.001$), Bcl-2 蛋白表达水平增加 313.0% ($P<0.001$;图 5)。

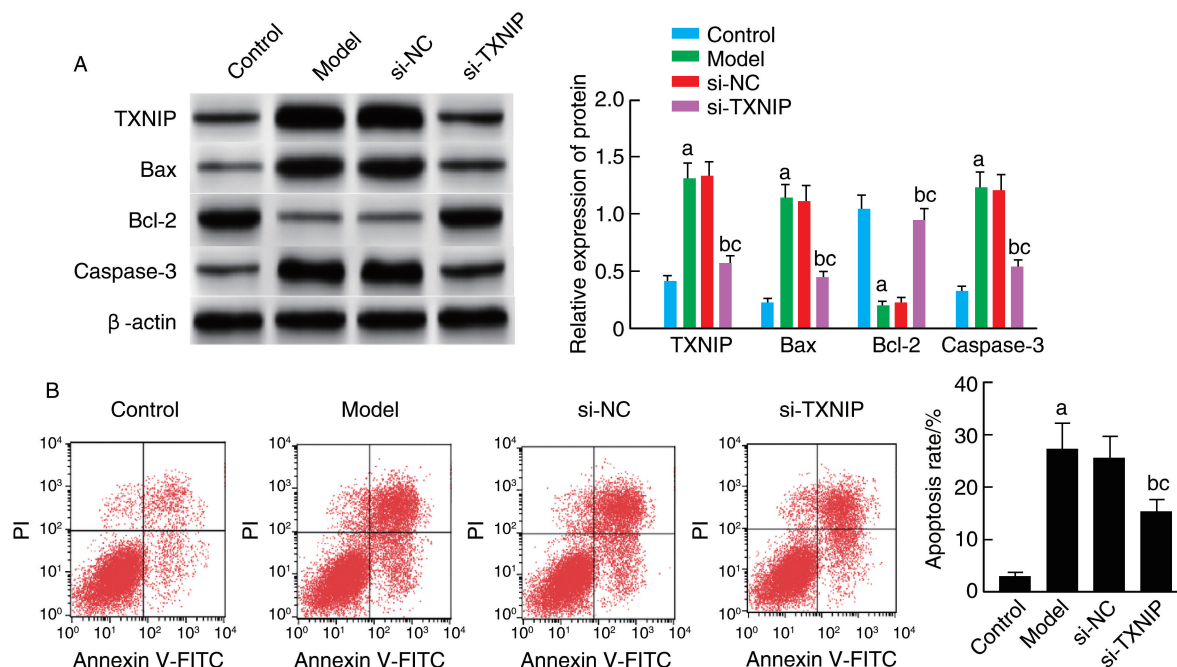


图 5. 抑制 TXNIP 表达对 H_2O_2 诱导的 EPC 凋亡、TXNIP、Bax、Bcl-2 及 Caspase-3 蛋白表达的影响

A 为 Western blot 检测各组 EPC 中 TXNIP、Bax、Bcl-2、Caspase-3 蛋白表达,B 为流式细胞仪检测各组 EPC 凋亡。

a 为 $P<0.001$,与对照组比较;b 为 $P<0.001$,与模型组比较;c 为 $P<0.001$,与 si-NC 组比较。

Figure 5. Effect of inhibiting TXNIP expression on H_2O_2 -induced EPC apoptosis, TXNIP, Bax, Bcl-2 and Caspase-3 protein expression

2.6 过表达 TXNIP 与 miR-152-3p 对 H_2O_2 诱导的 EPC 凋亡、TXNIP、Bax、Bcl-2 及 Caspase-3 蛋白表达的影响

与 miR-152-3p mimic+pcDNA 组相比,miR-152-3p mimic+TXNIP 组 EPC 凋亡率、TXNIP、Bax、Caspase-3 蛋白表达水平增加 86.8%、184.8%、137.7%、109.2% ($P<0.001$), Bcl-2 蛋白表达水平降低 69.1% ($P<0.001$;图 6)。

3 讨论

动脉粥样硬化是多种心血管疾病的病理基础,EPC 凋亡和功能障碍与动脉粥样硬化的发生密切相关,EPC 能分化为血管内皮细胞,具有增殖、迁移、黏附和成血管等功能,在血管损伤修复、血管生成、肿瘤病理等过程中发挥重要作用,抑制 EPC 凋

亡是保护心血管疾病的有效策略^[7-8]。miRNA 在动脉粥样硬化的病理生理中发挥作用,通过调控下游基因的表达影响细胞增殖、凋亡而参与动脉粥样硬化的病理变化^[9]。报道显示,miR-152-3p 在多数肿瘤中异常表达,通过多种途径调控肿瘤细胞的增殖与凋亡而影响肿瘤进展^[10]。miR-152-3p 在前列腺癌中低表达,可靶向抑制 TMEM97 表达,使细胞周期阻滞在 S 期和 G2/M 期,抑制细胞增殖和侵袭^[11]。miR-152-3p 还可靶向胰岛素样生长因子 1 调节 VEGF 的表达来抑制高糖诱导的视网膜色素上皮细胞增殖^[12]。本研究建立了 H_2O_2 诱导的 EPC 损伤模型,结果显示,miR-152-3p 及抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达水平显著降低,细胞凋亡率及促凋亡蛋白 Bax、Caspase-3 表达水平显著升高,表明 miR-152-3p 可能与 H_2O_2 诱导的 EPC 凋亡有关。为探索其在 EPC 凋亡中的作用,在 EPC 中转染 miR-152-3p 模拟物

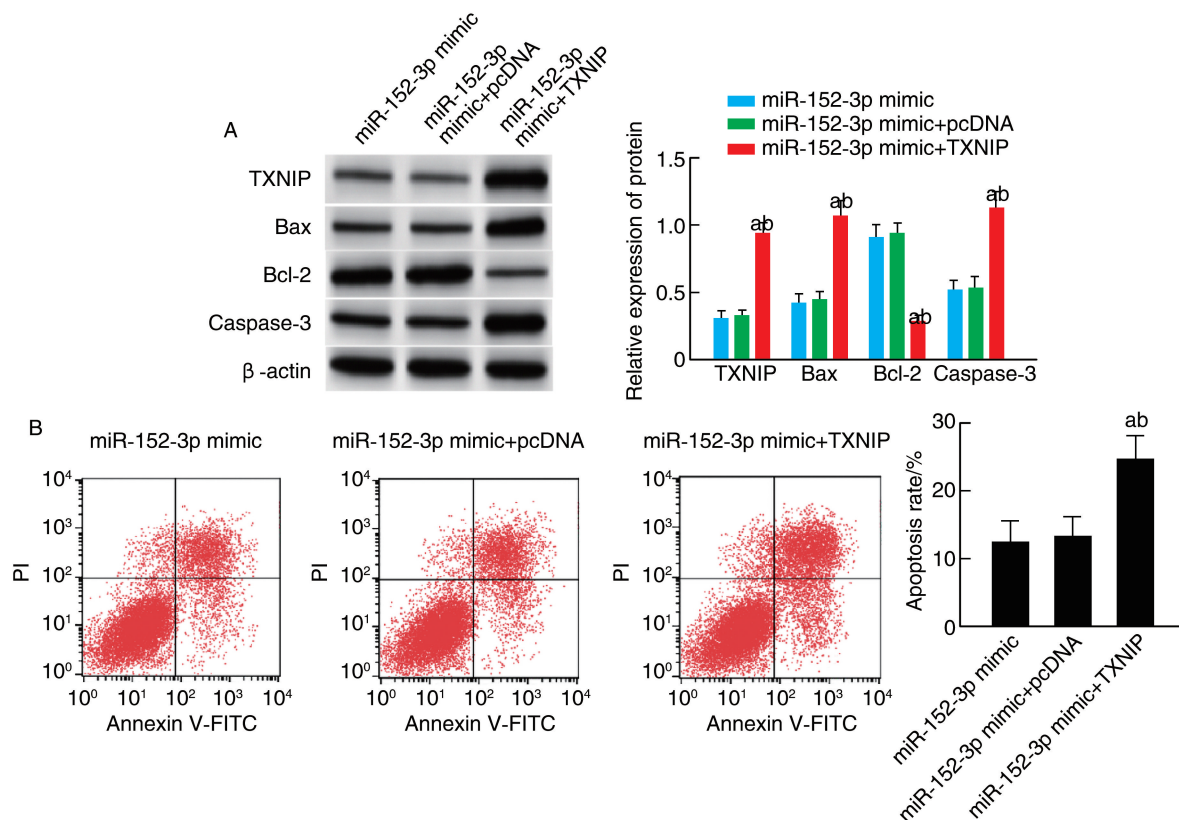


图 6. 过表达 TXNIP 与 miR-152-3p 对 H_2O_2 诱导的 EPC 凋亡、TXNIP、Bax、Bcl-2 及 Caspase-3 蛋白表达的影响

A 为 Western blot 检测各组 EPC 中 TXNIP、Bax、Bcl-2、Caspase-3 蛋白表达, B 为流式细胞仪检测各组 EPC 凋亡。

a 为 $P < 0.001$, 与 miR-152-3p mimic 组比较; b 为 $P < 0.001$, 与 miR-152-3p mimic+pcDNA 组比较。

Figure 6. Effect of overexpression of TXNIP and miR-152-3p on H_2O_2 -induced EPC apoptosis, TXNIP, Bax, Bcl-2 and Caspase-3 protein expression

后再经过 H_2O_2 诱导处理,发现相较于 H_2O_2 单独处理 EPC, miR-152-3p 模拟物处理引起细胞凋亡率及 Bax、Caspase-3 蛋白表达水平显著降低, miR-152-3p、Bcl-2 蛋白表达水平显著升高,表明过表达 miR-152-3p 可显著抑制 H_2O_2 引起的 EPC 凋亡。

为进一步探究 miR-152-3p 抑制 H_2O_2 引起的 EPC 凋亡的作用机制,经生物信息学软件 TargetScan 预测显示 miR-152-3p 与 TXNIP 有靶向结合位点,且双荧光素酶报告基因检测结果证实 miR-152-3p 与 TXNIP 存在靶向调控关系。TXNIP 是调节氧化还原平衡的重要蛋白,通过抑制硫氧还原蛋白而介导氧化应激,在糖尿病并发症、动脉粥样硬化、肿瘤等疾病的发生发展中发挥重要作用,抑制 TXNIP 介导的氧化应激,可改善 ox-LDL 诱导的脑血管内皮细胞凋亡^[13-14]。张雯等^[15]研究显示,艳山姜挥发油可通过降低 TXNIP 的 mRNA 和蛋白表达来改善高糖诱导的人脐静脉内皮细胞损伤。Wu 等^[16]研究显示,金雀异黄酮可通过抑制 TXNIP/

NLRP3 轴来缓解 H_2O_2 诱导的人脐静脉内皮细胞衰老。本研究结果显示,抑制 EPC 中 TXNIP 表达后,细胞凋亡率及 Bax、Caspase-3 蛋白表达水平显著降低, Bcl-2 蛋白表达水平显著升高,表明抑制 TXNIP 表达可显著抑制 H_2O_2 诱导的 EPC 凋亡。本研究进一步发现, EPC 中过表达 miR-152-3p 可显著下调 TXNIP 表达,表明 miR-152-3p 可靶向负调控 TXNIP 表达;此外,过表达 TXNIP 可逆转过表达 miR-152-3p 对 H_2O_2 诱导的 EPC 凋亡的抑制作用。以上这些结果表明 miR-152-3p 可能通过靶向抑制 TXNIP 表达来抑制 H_2O_2 诱导的 EPC 凋亡。

综上所述, miR-152-3p 在 H_2O_2 诱导的 EPC 中低表达,过表达 miR-152-3p 可通过靶向抑制 TXNIP 表达来抑制 H_2O_2 诱导的 EPC 凋亡,但其进一步的作用机制仍需深入研究。

[参考文献]

- [1] 孙军, 温昌明, 张保朝, 等. 槲皮素通过调控 PI3K/Akt 信号通路对血管内皮祖细胞发挥保护作用[J]. 中国药

- 理学通报, 2019, 35(1): 85-90.
- SUN J, WEN C M, ZHANG B C, et al. The protective effect of quercetin on vascular endothelial progenitor cells by regulating PI3K/Akt signaling pathway and its mechanisms[J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2019, 35(1): 85-90.
- [2] GAO L, FENG A, LI C, et al. Decellularized aortic scaffold alleviates H₂O₂-induced inflammation and apoptosis in CD34⁺ progenitor cells while driving neovascularization[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 10(1): 1-10.
- [3] ZHANG Q, CHEN T, ZHANG Y, et al. MiR-30c-5p regulates adventitial progenitor cells differentiation to vascular smooth muscle cells through targeting OPG[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 67-81.
- [4] 徐进, 杨波. miR-152-3p 对血管平滑肌细胞的作用及其机制研究[J]. *川北医学院学报*, 2020, 35(4): 583-587.
- XU J, YANG B. Effects of miR-152-3p on vascular smooth muscle cells and the underlying mechanism[J]. *J North Sichuan Med Coll*, 2020, 35(4): 583-587.
- [5] WANG C, MA X, ZHANG J, et al. DNMT1 maintains the methylation of miR-152-3p to regulate TMSB10 expression, thereby affecting the biological characteristics of colorectal cancer cells[J]. *IUBMB Life*, 2020, 72(11): 2432-2443.
- [6] 任静, 郭亚净, 刘寒, 等. 亚麻木酚素通过调控 TXNIP/NLRP3 信号通路改善 CIH 小鼠心肌损伤[J]. *中国药理学通报*, 2020, 36(8): 1094-1099.
- REN J, GUO Y J, LIU H, et al. Secoisolariciresinol diglucoside improves myocardial injury by regulating TXNIP/NLRP3 signaling pathway in CIH mice[J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2020, 36(8): 1094-1099.
- [7] ZHU Y, YANG T, DUAN J, et al. MALAT1/miR-15b-5p/MAPK1 mediates endothelial progenitor cells autophagy and affects coronary atherosclerotic heart disease via mTOR signaling pathway[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(4): 1089-1109.
- [8] 刘晓飞, 武振东, 李兰兰, 等. miR-21/PTEN/Akt 参与白藜芦醇促 EPC 的体外成血管能力[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(1): 48-53.
- LIU X F, WU Z D, LI L L, et al. Effects of miR-21/PTEN/Akt signal pathway on the angiogenesis of EPC promoted by resveratrol[J]. *Chin J Arterioscler*, 2021, 29(1): 48-53.
- [9] DE YÉBENES V G, BRIONES A M, MARTOS-FOLGADO I, et al. Aging-associated miR-217 aggravates atherosclerosis and promotes cardiovascular dysfunction[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(10): 2408-2424.
- [10] YANG Y, GONG P, YAO D, et al. LncRNA HCG18 promotes clear cell renal cell carcinoma progression by targeting miR-152-3p to upregulate RAB14[J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13(1): 2287-2294.
- [11] RAMALHO-CARVALHO J, GONÇALVES C S, GRAÇA I, et al. A multiplatform approach identifies miR-152-3p as a common epigenetically regulated onco-suppressor in prostate cancer targeting TMEM97[J]. *Clin Epigenetics*, 2018, 10(1): 40-55.
- [12] 李博, 陈金鹏, 胡璇, 等. miR-152-3p 靶向 IGF1 基因对高糖诱导的 ARPE-19 细胞活性和凋亡的影响[J]. *国际眼科杂志*, 2019, 19(5): 729-733.
- LI B, CHEN J P, HU X, et al. Effect of miR-152-3p-targeted IGF1 gene on high glucose-induced activity and apoptosis of ARPE-19 cells[J]. *Int Eye Sci*, 2019, 19(5): 729-733.
- [13] DOMINGUES A, JOLIBOIS J, MARQUET DE ROUGÉ P, et al. The emerging role of TXNIP in ischemic and cardiovascular diseases: a novel marker and therapeutic target[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 1693.
- [14] 付龙生, 邹勇慧, 邵峰, 等. 鹰嘴豆芽素 A 干预 TXNIP-Wnt 通路改善 ox-LDL 诱导脑血管内皮细胞凋亡的机制研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2021, 41(18): 1842-1846.
- FU L S, ZOU Y H, SHAO F, et al. Biochanin A attenuated ox-LDL induced apoptosis of cerebrovascular endothelial cells via the intervention of TXNIP-Wnt signaling pathway[J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2021, 41(18): 1842-1846.
- [15] 张雯, 张嫩玲, 张彦燕, 等. 基于 TXNIP 信号通路调控的艳山姜挥发油对高糖诱导血管内皮细胞损伤的保护作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(13): 21-27.
- ZHANG W, ZHANG N L, ZHANG Y Y, et al. Essential oil from alpiniae zerumbet fructus alleviates high glucose-induced HUVEC injury via TXNIP signaling pathway[J]. *Chin J Exp Trad Med Form*, 2021, 27(13): 21-27.
- [16] WU G, LI S, QU G, et al. Genistein alleviates H₂O₂-induced senescence of human umbilical vein endothelial cells via regulating the TXNIP/NLRP3 axis[J]. *Pharm Biol*, 2021, 59(1): 1388-1401.
- (此文编辑 文玉珊)