

本文引用: 李艳, 于永丽, 董子豪, 等. 同型半胱氨酸调控 miRNA 在心血管疾病中的作用研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(8): 725-730. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.08.011.

[文章编号] 1007-3949(2023)31-08-0725-06

· 文献综述 ·

## 同型半胱氨酸调控 miRNA 在心血管疾病中的作用研究进展

李艳<sup>1</sup>, 于永丽<sup>1</sup>, 董子豪<sup>1</sup>, 李虹<sup>2</sup>, 高奋<sup>2</sup>

(1. 山西医科大学第二临床医学院, 2. 山西医科大学第二医院心血管内科, 山西省太原市 030000)

**[摘要]** 同型半胱氨酸(Hcy)是由蛋氨酸代谢生成的中间代谢产物,大量研究发现 Hcy 与心血管疾病有很大关系。微小 RNA(miRNA)是一大类短链非编码 RNA,已在多种疾病中证实 miRNA 失调可导致疾病的发生发展,比如免疫紊乱、糖尿病、癫痫、癌症等。目前 miRNA 因其在心血管系统中的关键作用而被认为是心血管疾病的新治疗策略。当前研究已证实 Hcy 与 miRNA 均是心血管疾病的危险因素,Hcy 可通过调控 miRNA 影响心血管疾病,miRNA 也可能对 Hcy 引起相应变化。但 Hcy 与 miRNA 的相互影响在心血管疾病中的作用还有待明确。本文简要综述了 Hcy 调控 miRNA 在心血管疾病中的作用进展及其潜在的临床应用价值。

**[关键词]** 同型半胱氨酸; 微小 RNA; 心血管疾病

**[中图分类号]** R54

**[文献标识码]** A

### Research progress on the role of Homocysteine regulated miRNA in cardiovascular diseases

LI Yan<sup>1</sup>, YU Yongli<sup>1</sup>, DONG Zihao<sup>1</sup>, LI Hong<sup>2</sup>, GAO Fen<sup>2</sup>

(1. Second Clinical College of Shanxi Medical University, 2. Department of Cardiovascular Medicine, the Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030000, China)

**[ABSTRACT]** Homocysteine (Hcy) is an intermediate metabolite of methionine metabolism, and a large number of studies have found that Hcy is closely related to cardiovascular diseases. MicroRNA(miRNA) is a large class of short-chain non-coding RNA, it has been confirmed in a variety of diseases that miRNA disorder can lead to disease progression, such as immune disorders, diabetes, epilepsy, cancer, etc. At present, miRNA is considered as a new treatment strategy for cardiovascular diseases due to its crucial role in the cardiovascular system. The current study has confirmed that both Hcy and miRNA are risk factors for cardiovascular disease, but the role of Hcy and miRNA interaction in cardiovascular disease remains to be elucidated. This paper briefly reviews the progress and potential clinical application of Hcy regulated miRNA in cardiovascular diseases.

**[KEY WORDS]** homocysteine; microRNA; cardiovascular disease

高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)是心血管疾病的重要致病因素。微小 RNA(miRNA)是近年来研究的热点,诸多研究发现 miRNA 有可能被用作心血管疾病的非侵入性生物学标志物。两者相互影响参与心血管疾病的进展。但同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)通过调控 miRNA 影响心血管疾病的机制尚不明确,本文就 Hcy 通过调控 miRNA 在心血管疾病发生机制中的作用的研究进展作一综述。

### 1 miRNA 和 Hcy 的生物学特性

#### 1.1 miRNA 的介绍

miRNA 是一种非编码 RNA,主要由 18~25 个核苷酸组成。最早由 Lee 等<sup>[1]</sup>在秀丽隐杆线虫中发现,主要调节 mRNA 降解或者仅抑制其翻译来发挥重要作用<sup>[2]</sup>。通过 miRNA 调节 mRNA 表达通常是细胞或者器官特异性,比如 miR-122 在肝脏中、miR-7 在垂体中、miR-192-5p 在结肠中均有明显的

[收稿日期] 2022-12-02

[修回日期] 2023-03-27

[基金项目] 山西省重点研发计划项目(201903D321185)

[作者简介] 李艳,硕士研究生,研究方向为心血管疾病,E-mail:Lyan\_1114@163.com。通信作者高奋,主任医师,硕士生导师,研究方向为冠心病的基础与临床,E-mail:gao55555@sina.com。

组织特异性表达。但特殊的是,miRNA 与 mRNA 之间的调控并不是一对一的,单个 miRNA 可以调节多个 mRNA,一个 mRNA 也可以被多个 miRNA 调控。最近报道表明,miRNA 在心脏生理和疾病的发生发展中发挥重要作用<sup>[3-4]</sup>,例如 miR20、miR-27、miR-33、miR-164 和 miR-144 等均参与心血管疾病过程。其中 miR-33 已被证实是一种多功能调控因子,参与炎症、内皮功能障碍和增殖等过程。冠心病患者的 miR-33 表达显著增高;另外,研究发现 miR-33 通过下调 ATP 结合盒转运体 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 表达抑制胆固醇逆向转运 (reverse cholesterol transport, RCT) 过程,从而导致冠心病的发生,并且靶向抑制 miR-33 可通过增加胶原蛋白含量和减少血管病变内的脂质积累来改善动脉粥样硬化<sup>[5-6]</sup>。此外,miR-33 被证实与心衰有关,参与心脏重塑并维持重塑心脏中的适应性纤维化反应<sup>[7]</sup>。这些结果表明,miR-33 参与心血管疾病的发病机制。当前也有研究证实 miR-758 靶向人巨噬细胞中 ABCA1 的表达,并减少胆固醇外排,参与动脉粥样硬化的发生发展<sup>[8]</sup>。此外,miR-27 被证实参与动脉粥样硬化的全过程,包括血管生成、脂质代谢、氧化应激等,miR-27 的表达水平与动脉粥样硬化患者的临床因素和预后显著相关,提示 miR-27 可作为人类动脉粥样硬化的诊断和预后标志物,同时还发现 miR-27 调节异常为易损动脉粥样硬化斑块的预测因子<sup>[9]</sup>。

## 1.2 Hcy 的介绍

Hcy 是由蛋氨酸代谢产生的重要的细胞毒性代谢产物,是人体的含硫氨基。健康个体中 Hcy 的血浆浓度为 5 ~ 15  $\mu\text{mol/L}$ ,而在 HHcy 患者中可高达 500  $\mu\text{mol/L}$ 。人体摄入的蛋氨酸通过腺苷三磷酸钴腺苷转移酶转化为 S-腺苷甲硫氨酸 (S-adenosyl methionine, SAM), SAM 在体内作为甲基化的甲基供体,生成 S-腺苷同型半胱氨酸,水解成 Hcy 和腺苷。Hcy 主要通过两个途径进行代谢,一方面通过转硫途径不可逆降解,或者通过再甲基化的途径将蛋氨酸重新甲基化。最近研究显示,Hcy 与多种疾病有关,包括糖尿病、神经退行性疾病、骨质疏松症和癌症等<sup>[10-13]</sup>。但目前认为 Hcy 与心血管疾病的的关系更为密切,诸多指南及文献都认为 HHcy 是心血管疾病的独立危险因素,其机制包括炎症反应与氧化应激、损伤血管内皮细胞、促血栓形成、促平滑肌细胞增殖、甲基化反应、影响体内脂质代谢等<sup>[14-15]</sup>。

miRNA 与 Hcy 确实在心血管疾病中发挥重要

作用。大量实验证实 Hcy 通过调控 miRNA 影响心血管疾病,但最新的研究发现 miRNA 也可能对 Hcy 引起相应变化,Hcy 刺激培养的泡沫细胞中 miR-148a/152 表达增加,且过表达 miR-148a/152 使 Hcy 培养的泡沫细胞中总胆固醇和胆固醇酯含量升高,这证实 miR-148a/152 在 HHcy 相关心血管疾病中起关键作用。

## 2 Hcy 调控 miRNA 与心血管疾病的 关系

### 2.1 Hcy 调控 miRNA 与脂质代谢

近年来,我国的高脂血症患病率逐渐增加,降低血脂水平成为亟待解决的问题。大量证据表明 miRNA 参与血脂代谢调控,临床发现高脂血症患者 miR-365 的表达水平明显增高,接受降脂治疗后其表达水平下降;而 miR-483-5p 在高脂血症患者中表达水平下降。进一步在动物模型中发现,过表达 miR-483 通过靶向前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (pro-protein convertase subtilisin kexin 9, PCSK9) 增加低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, LDLR) 水平,降低血浆总胆固醇水平<sup>[16]</sup>;同样发现靶向下调 miR-122 也能降低胆固醇和甘油三酯水平。另外,研究发现 miR-92a 与高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 水平呈正相关。miR-378a-3p、miR-122、miR-721 等也被证实参与血脂代谢。

Hcy 被证实参与脂质代谢。用 Hcy 干预泡沫细胞后总胆固醇、甘油三酯的表达水平显著高于对照组,油红 O 和 ADFP 染色也进一步证实 Hcy 加速脂质沉积。进一步研究 Hcy 与 miR-92a、miR-34a 在脂质代谢中的作用,结果发现,在高蛋氨酸饮食的 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠中及 Hcy 处理的泡沫细胞中 miR-92a、miR-34a 的表达显著降低,这表明 miR-92a、miR-34a 参与 Hcy 诱导的脂质沉积<sup>[14,17]</sup>。上述研究间接证实了 Hcy 可能通过影响 miRNA 的表达调控血脂代谢过程,为治疗高脂血症、预防动脉粥样硬化提供了潜在靶点。但是,基于 miRNA 作为高脂血症临床生物标志物仍处于研究起步阶段,因此 Hcy 通过调控 miRNA 应用于临床仍需要进一步研究。

### 2.2 Hcy 调控 miRNA 与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是导致冠心病的主要病因之一,而 RCT 是 HDL 拮抗动脉粥样硬化的关键机制。RCT 是指 HDL 作为特定胆固醇受体,将外周组织中多余的胆固醇储存输送到血浆,然后将其输送到肝脏代谢的过程。目前研究公认 ABCA1 和 ATP 结合盒转运体 G1 (ATP-binding cassette transporter G1,

ABCG1)是 RCT 的关键蛋白,ABCA1 可使细胞内胆固醇转移到 ApoA I 以形成新生的 HDL,而 ABCG1 不刺激 ApoA I 直接将胆固醇外流到 HDL。在胆固醇酰基转移酶作用下进一步形成胆固醇酯,产生成熟的 HDL,清道夫受体 B I (scavenger receptor-B I, SR-B I)有助于 HDL 颗粒的成熟<sup>[18]</sup>。值得注意的是,目前业界认为 HDL 通过 RCT 过程发挥抗动脉粥样硬化作用,但最新研究发现,通过遗传学方法提高 HDL 水平不能降低冠心病的发生风险,经氧化修饰后的 HDL 具有促动脉粥样硬化功能,导致巨噬细胞内脂质沉积增加并下调 ABCA1、ABCG1 表达,提示失功能 HDL 的成分改变可抑制正常的 RCT 功能,引起巨噬细胞内脂质沉积<sup>[19]</sup>。

miRNA 作为动脉粥样硬化发病机制中致病危险因素的重要性已得到充分证实。临床研究发现,冠心病患者血清中 miR-208、miR-126 水平明显高于对照组,且与冠状动脉病变的严重程度有一定的相关性。另外有研究证实一些 miRNA 可以调控 RCT 的关键蛋白,例如:miR-148a 可直接靶向 LDLR、ABCA1 及过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$ , PPAR $\alpha$ ),过表达 miR-148a 会降低肝脏 LDLR 和 ABCA1 表达,进而影响血浆低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 水平。进一步的研究发现,在 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠中拮抗 miR-148a 可增加血浆 HDLC<sup>[20-21]</sup>。Hueso 等<sup>[22]</sup>亦在体外途径发现 miR-125b 可下调人和小鼠巨噬细胞和血管平滑肌细胞中的 SR-B I、ABCA1、ABCG1,从而抑制 RCT 过程;过表达 miR-125b 会降低巨噬细胞和血管平滑肌细胞的 RCT 相关蛋白水平,导致体外 HDL 介导的巨噬细胞胆固醇外流受损。这些研究表明,miRNA 已成为调控 RCT 的重要病理生理学介质。

Hcy 是冠心病的独立危险因素,miRNA 被认为是胆固醇代谢的关键调节剂,有望成为治疗动脉粥样硬化的新靶点,但 Hcy 调控 miRNA 对 RCT 的影响仍有待阐明。本课题组前期也证明了 Hcy 可间接通过诱导 miR-33 表达,进而抑制 ABCA1 和 ABCG1 的蛋白表达,降低 RCT 效率<sup>[23]</sup>。大量的实验证实,miRNA 参与动脉粥样硬化发展过程中巨噬细胞炎症反应。HHcy 下调 miR-195-3p 表达通过靶向 IL-31 促进巨噬细胞炎症,重要的是过表达 miR-195-3p 会改善小鼠的动脉粥样硬化<sup>[24]</sup>;miR-144 也可调节 Hcy 诱导的巨噬细胞炎症反应<sup>[25]</sup>;miR-145 可以通过阻止 PI3K/Akt/mTOR 信号通路、miR-145/CD40 途径的激活抑制 Hcy 诱导

的血管平滑肌细胞增殖<sup>[26-28]</sup>。当然,也有研究发现冠心病患者微血管内皮细胞损伤,miR-128 靶向和负调控胰岛素受体底物 1 表达,从而改善 Hcy 诱导的心脏微血管内皮细胞功能损伤<sup>[29]</sup>。当前大量体内实验表明 miRNA 在 Hcy 致动脉粥样硬化中的新机制,为冠心病的治疗提供了新方向。然而对于其中的大多数,具体作用方式仍不完全清楚,需进一步研究了解 Hcy 调控 miRNA 在动脉粥样硬化中的复杂作用。

### 2.3 Hcy 调控 miRNA 与心力衰竭

心力衰竭(heart failure, HF)是心血管疾病发展的终末阶段,对 HF 机制的研究经历了漫长的过程,包括 Frank-Starling 机制、心室重塑机制、神经-体液机制等,当前认为心室重塑是 HF 发生发展的基本病理机制。近年来,miRNA 在 HF 中的作用已被充分证实,研究发现 miR-30b、miR-103、miR-142-3p、miR-342-3p 等在 HF 中低表达,而 miR-499、miR-423-5p 则高水平表达。miRNA 不仅作为 HF 诊断的生物标志物,对预后也有很大预测价值,例如:高水平的循环 miR-19b-3p 表明急性 HF 患者心室肥厚<sup>[30]</sup>;miR-590-3p 低表达提示慢性 HF 患者预后较差<sup>[31]</sup>;miR-145-5p 表达高的患者总生存期显著升高<sup>[32]</sup>。此外,有研究发现循环中几种 miRNA 在射血分数降低的心衰(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)和射血分数保留的心衰(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)中的差异表达,提示 miRNA 可以区分 HFpEF 和 HFrEF。

目前有相关临床研究证明了 Hcy 与 HF 的相关性。研究表明,HHcy 通过促进心脏间质和血管周围纤维化最终导致慢性 HF 的发生发展,也揭示了 Hcy 诱导的心脏重塑的机制。但是 Hcy、miRNA 与 HF 之间的直接联系仍有待阐明。Mishra 等<sup>[33]</sup>构建了 Hcy 相关的 HF 模型,发现多种 miRNA 的表达水平差异有统计学意义,其中 miR-188 的表达差异最显著,提示 miRNA 特别是 miR-188 参与到 Hcy 诱导的 HF 的相关机制中。目前仍无相关研究通过上调 miR-188 的表达来改善心脏重塑功能。此外,也有实验通过口服蛋氨酸构建 Hcy 相关的 HF 大鼠模型,发现 miR-21 的表达水平较对照组增高,可初步得出 miR-21 参与了 Hcy 致 HF 的调控。此外,Keshwani 等<sup>[34]</sup>发现 HHcy 通过抑制 miR-133a 诱导心肌细胞肥大,这表明 Hcy 在心脏病理重塑中的致病作用。但是目前通过干预 miRNA 来改善 Hcy 致 HF 的治疗手段尚不成熟,仍需要深入研究。

## 2.4 Hcy 调控 miRNA 与高血压

高血压是心血管疾病的主要危险因素之一,据统计世界上约 10 亿人患原发性高血压<sup>[35]</sup>。高血压的潜在机制很复杂,其发病机制包括交感神经系统的活性增加、肾素-血管紧张素-醛固酮系统的过度激活、氧化应激和血管重塑等,高血压发病机制复杂,临床症状无明显特异性,早期诊断和治疗可避免心脑血管事件的发生。因此,探索高血压的发病机制及治疗方法是当务之急。miRNA 因其在心血管系统中的关键作用而被认为是心血管疾病的新治疗策略。最近越来越多的证据表明 miRNA 与高血压有关,临床研究发现高血压患者血压水平与 miR-21-3p 表达呈负相关;miR-21-3p 抑制肾上腺素能受体,调节血管平滑肌细胞增殖,改善高血压患者的血管重塑,同时也保护靶器官免受高血压引起的损害<sup>[36]</sup>。最近有一项研究构建了高血压动物模型,发现 miR-26a 与高血压和心肌纤维化有关,过表达 miR-26a 通过靶向抑制 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路阻止血压增高,抑制体内心肌纤维化和血管紧张素 II 诱导的心脏成纤维细胞纤维化,同时发现 miR-26a 在体内外抑制细胞外基质的沉积和心脏成纤维细胞增殖,因此 miR-26a 被认为是高血压心肌纤维化的保护因子。这项研究表明 miR-21-3p、miR-26a 可能是预防和控制高血压进展的重要治疗靶点。

多项研究发现高血压患者血清中 Hcy 升高<sup>[37-38]</sup>。在大鼠模型中也发现血压随着血清 Hcy 水平的升高而显著增高,并且 Hcy 组大鼠肾组织中血管紧张素转换酶表达增强和主动脉血管平滑肌层显著增厚,叶酸干预后血管紧张素转换酶表达受抑制且主动脉血管平滑肌层的厚度减小,这提示 Hcy 可能通过诱导肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活和血管重塑致血压升高<sup>[39]</sup>。此外,Hcy 还会通过诱导 Ca<sup>2+</sup> 依赖性线粒体一氧化氮合酶和钙蛋白酶致细胞重塑,同时产生硝基酪氨酸和过氧化物酶导致血管功能障碍,长期暴露于 Hcy 会引发内皮和血管功能障碍,导致高血压<sup>[40]</sup>。

内皮功能障碍被认为是高血压的标志。最近有一项研究构建了 Hcy 相关的人冠状动脉内皮细胞(human coronary artery endothelial cells, HCAEC) 凋亡模型,发现 HHcy 以剂量依赖式下调 miR-30b 的表达,在体外过表达 miR-30b 可通过下调 Caspase-3 表达来改善 HCAEC 中 Hcy 诱导的细胞凋亡,因此认为 miR-30b 可能在 Hcy 诱导的细胞凋亡中起重要作用<sup>[41]</sup>。另外, Song 等<sup>[42]</sup>发现 miR-130a 可通过影响 PTEN 激活 PI3K/Akt/eNOS 信号通路

来缓解 HCAEC 损伤。这些研究表明 miR-30b、miR-130a 在 Hcy 诱导的内皮细胞损伤中发挥重要的作用,但仍需进一步证明 miRNA 及其靶基因调控在 Hcy 诱导高血压相关机制中的作用,这可能有助于理解潜在的分子机制并提出高血压潜在的治疗靶点。

## 3 展望

总体来说,Hcy 通过调控 miRNA 在高脂血症、HF、动脉粥样硬化、高血压等心血管疾病中发挥关键性作用,但目前 Hcy 与 miRNA 相互调控在心血管疾病的研究中尚未形成体系,仍需深入研究两者相互作用的具体作用及其内在机制。近年来,一些研究发现 miRNA 可能被用作 HHcy 相关心血管疾病发生和发展的重要标志,但目前相关研究仍不足,仍需进一步进行实验和大规模临床研究寻找预测 HHcy 相关心血管疾病进展的 miRNA 作为可能的生物标志物,未来 miRNA 干预疗法,利用 miRNA 模拟物或纳米载体等可能为 HHcy 调控的 miRNA 相关心血管疾病的治疗提供新的方向。

### [参考文献]

- [1] LEE R C, FEINBAUM R L, AMBROS V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14* [J]. *Cell*, 1993, 75(5): 843-854.
- [2] HUANG Y. The novel regulatory role of lncRNA-miRNA-mRNA axis in cardiovascular diseases [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(12): 5768-5775.
- [3] SABOUR D, MACHADO R S R, PINTO J P, et al. Parallel genome-wide profiling of coding and non-coding RNAs to identify novel regulatory elements in embryonic and matured heart [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2018, 12: 158-173.
- [4] KARERE G M, GLENN J P, LI G, et al. Potential miRNA biomarkers and therapeutic targets for early atherosclerotic lesions [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 3467.
- [5] REDDY L L, SHAH S A V, PONDE C K, et al. Circulating miRNA-33: a potential biomarker in patients with coronary artery disease [J]. *Biomarkers*, 2019, 24(1): 36-42.
- [6] ZHANG X B, ROTLLAN N, CANFRÁN-DUQUE A, et al. Targeted suppression of miRNA-33 using pHILIP improves atherosclerosis regression [J]. *Circ Res*, 2022, 131(1): 77-90.
- [7] NISHIGA M S T, HORIE T, KUWABARA Y, et al. MicroRNA-33 controls adaptive fibrotic response in the remodel-

- eling heart by preserving lipid raft cholesterol [J]. *Circ Res*, 2017, 120(5): 835-847.
- [8] RAYNER K J, FERNANDEZ-HERNANDO C, MOORE K J. MicroRNAs regulating lipid metabolism in atherogenesis [J]. *Thromb Haemost*, 2012, 107(4): 642-647.
- [9] LI T R, CAO H C, ZHUANG J M, et al. Identification of miR-130a, miR-27b and miR-210 as serum biomarkers for atherosclerosis obliterans [J]. *Clin Chim Acta*, 2011, 412(1/2): 66-70.
- [10] MU Z J, FU J L, SUN L N, et al. Associations between homocysteine, inflammatory cytokines and sarcopenia in Chinese older adults with type 2 diabetes [J]. *BMC Geriatr*, 2021, 21(1): 692.
- [11] ROOSTAEI T, FELSKY D, NAZERI A, et al. Genetic influence of plasma homocysteine on Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2018, 62: 243.e7-243.e14.
- [12] CHRISTINE C W, AUINGER P, JOSLIN A, et al. Vitamin B12 and homocysteine levels predict different outcomes in early Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2018, 33(5): 762-770.
- [13] LI C Y, QIN J Y, LIU W P, et al. Profiling of homocysteine metabolic pathway related metabolites in plasma of diabetic mellitus based on LC-QTOF-MS [J]. *Molecules*, 2023, 28(2): 656.
- [14] ZHAO Q, LI S, LI N, et al. miR-34a targets HDAC1-regulated H3K9 acetylation on lipid accumulation induced by homocysteine in foam cells [J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(12): 4617-4627.
- [15] 王颖, 邹永秋, 陈泽琨, 等. 高同型半胱氨酸血症与血脂异常的相关性研究 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(10): 887-892.
- WANG Y, ZOU Y Q, CHEN Z K, et al. The relationship between hyperhomocysteinemia and dyslipidemia [J]. *Chin J Arterioscler*, 2019, 27(10): 887-892.
- [16] DONG A A, HE M, LI J, et al. microRNA-483 ameliorates hypercholesterolemia by inhibiting PCSK9 production [J]. *JCI Insight*, 2020, 5(23): 143812.
- [17] XIAOLING Y, LI Z, SHUQIANG L, et al. Hyperhomocysteinemia in ApoE<sup>-/-</sup> mice leads to overexpression of enhancer of zeste homolog 2 via miR-92a regulation [J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0167744.
- [18] OUMET M, BARRETT T J, FISHER E A. HDL and reverse cholesterol transport [J]. *Circ Res*, 2019, 124(10): 1505-1518.
- [19] 王远, 高宏伟, 冯高洁, 等. 冠心病患者来源 HDL 对小鼠腹腔巨噬细胞脂质沉积及凋亡的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 2020, 36(2): 206-213.
- WANG Y, GAO H W, FENG G J, et al. Effects of HDL from patients with coronary artery disease on lipid deposition and apoptosis in mouse peritoneal macrophages [J]. *Chin J Pathophysiol*, 2020, 36(2): 206-213.
- [20] WAGSCHAL A, NAJAFI-SHOUSHTARI S H, WANG L F, et al. Genome-wide identification of microRNAs regulating cholesterol and triglyceride homeostasis [J]. *Nat Med*, 2015, 21(11): 1290-1297.
- [21] GOEDEKE L, ROTLLAN N, CANFRÁN-DUQUE A, et al. MicroRNA-148a regulates LDL receptor and ABCA1 expression to control circulating lipoprotein levels [J]. *Nat Med*, 2015, 21(11): 1280-1289.
- [22] HUESO M, GRINÁN R, MALLEEN A, et al. MiR-125b downregulates macrophage scavenger receptor type BI and reverse cholesterol transport [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 146: 112596.
- [23] 代佩, 高奋, 高宏伟, 等. miRNA-33 对 Hcy 干预 RAW264.7 巨噬细胞衍生的泡沫细胞表达 ABCA1/ABCG1 的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 2019, 35(2): 212-217.
- DAI P, GAO F, GAO H W, et al. Effect of miRNA-33 on ABCA1/ABCG1 expression in RAW264.7 macrophage-derived foam cells after Hcy treatment [J]. *Chin J Pathophysiol*, 2019, 35(2): 212-217.
- [24] XIONG J, MA F, DING N, et al. miR-195-3p alleviates homocysteine-mediated atherosclerosis by targeting IL-31 through its epigenetics modifications [J]. *Aging Cell*, 2021, 20(10): e13485.
- [25] ZHANG H, HAO Y J, YANG A N, et al. TGFB3-AS1 promotes Hcy-induced inflammation of macrophages via inhibiting the maturity of miR-144 and upregulating Rap1a [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 26: 1318-1335.
- [26] ZHANG M H, LI F, WANG X Y, et al. MiR-145 alleviates Hcy-induced VSMC proliferation, migration, and phenotypic switch through repression of the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Histochem Cell Biol*, 2020, 153(5): 357-366.
- [27] GUO X, LI D, CHEN M, et al. miRNA-145 inhibits VSMC proliferation by targeting CD40 [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 35302.
- [28] LI Y, CHEN F, GUO R, et al. Tanshinone A inhibits homocysteine-induced proliferation of vascular smooth muscle cells via miR-145/CD40 signaling [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 522(1): 157-163.
- [29] YAN P, SUN C, MA J L, et al. MicroRNA-128 confers protection against cardiac microvascular endothelial cell injury in coronary heart disease via negative regulation of IRS1 [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8): 13452-13463.
- [30] SU Y, SUN Y X, TANG Y S, et al. Circulating miR-19b-3p as a novel prognostic biomarker for acute heart failure [J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(20): e022304.

- [31] CHANG G N, ZHANG W Q, ZHANG M C, et al. Clinical value of circulating ZFAS1 and miR-590-3p in the diagnosis and prognosis of chronic heart failure[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2021, 21(11): 880-888.
- [32] ZHU Q W, LI S H, JI K, et al. Differentially expressed TUG1 and miR-145-5p indicate different severity of chronic heart failure and predict 2-year survival prognosis [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(6): 1362.
- [33] MISHRA P K, TYAGI N, KUNDU S, et al. MicroRNAs are involved in homocysteine-induced cardiac remodeling [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2009, 55(3): 153-162.
- [34] KESHERWANI V, NANDI S S, SHARAWAT S K, et al. Hydrogen sulfide mitigates homocysteine-mediated pathological remodeling by inducing miR-133a in cardiomyocytes [J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 404(1/2): 241-250.
- [35] TAO L X, YANG K, WU J, et al. Association between plasma homocysteine and hypertension: results from a cross-sectional and longitudinal analysis in Beijing's adult population from 2012 to 2017 [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2018, 20(11): 1624-1632.
- [36] WANG F, FANG Q, CHEN C, et al. Recombinant adeno-associated virus-mediated delivery of microRNA-21-3p lowers hypertension[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2018, 11: 354-366.
- [37] YUAN Y J, CAI X T, LIU Y, et al. Dose-response association between plasma homocysteine and white matter lesions in patients with hypertension: a case-control study [J]. *Hypertens Res*, 2022, 45(11): 1794-1801.
- [38] LIU Q L, LIU X, ZHANG X L, et al. Diagnostic value of Hey combined with blood pressure variability index in the severity of hypertension complicated with CSVD and its correlation with cognitive function and CysC expression [J]. *J Healthc Eng*, 2022, 2022: 9003537.
- [39] SHI L, LIU X Y, HUANG Z G, et al. Endogenous hydrogen sulfide and ERK1/2-STAT3 signaling pathway may participate in the association between homocysteine and hypertension [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2019, 16(11): 822-834.
- [40] TYAGI N, MOSHAL K S, OVECHKIN A V, et al. Mitochondrial mechanism of oxidative stress and systemic hypertension in hyperhomocysteinemia [J]. *J Cell Biochem*, 2005, 96(4): 665-671.
- [41] LI F, CHEN Q, SONG X W, et al. MiR-30b is involved in the homocysteine-induced apoptosis in human coronary artery endothelial cells by regulating the expression of Caspase 3 [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(8): 17682-17695.
- [42] SONG C L, LIU B, SHI Y F, et al. MicroRNA-130a alleviates human coronary artery endothelial cell injury and inflammatory responses by targeting PTEN via activating PI3K/Akt/eNOS signaling pathway [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(44): 71922-71936.
- (此文编辑 文玉珊)