

本文引用: 常晨, 苏英曼, 苏强. 非编码 RNA 在冠状动脉微循环障碍中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(9): 806-814. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.09.010.

• 文献综述 •

[文章编号] 1007-3949(2023)31-09-0806-09

非编码 RNA 在冠状动脉微循环障碍中的研究进展

常晨, 苏英曼, 苏强

(桂林医学院附属医院心血管内科, 广西桂林市 541000)

[摘要] 据统计, 67% 女性和 33% 男性心绞痛患者以及 10% 急性心肌梗死患者行冠状动脉造影(CAG)时并未见心外膜冠状动脉管腔有明显狭窄。在排除冠状动脉痉挛、血栓自溶、精神等因素后, CAG 未见明显狭窄但患者仍有心肌缺血的症状, 提示存在冠状动脉微循环障碍(CMD)。CMD 机制尚不明确, 目前普遍认为导致 CMD 的机制主要有冠状动脉微循环栓塞(CME)、内皮功能障碍(ED)、心肌缺血再灌注损伤(MIRI)以及自主神经功能障碍(AD)。非编码 RNA(ncRNA)数量庞大且种类繁多, 大量研究发现其可通过上述机制参与 CMD 的发生发展。文章将着重综述微小 RNA(miRNA)、长链非编码 RNA(lncRNA)和环状 RNA(circRNA)在 CMD 发病和治疗中调控作用的研究进展。

[关键词] 微循环; 栓塞; 内皮; 缺血再灌注; 非编码 RNA

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Research progress of non-coding RNA in coronary microcirculation disorder

CHANG Chen, SU Yingman, SU Qiang

(Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin, Guangxi 541000, China)

[ABSTRACT] According to statistics, 67% women and 33% men with angina and 10% of patients with acute myocardial infarction have no significant stenosis in the epicardial coronary lumen during coronary angiography (CAG). After excluding coronary spasm, thrombosis autolysis, mental and other factors, no significant stenosis was found in CAG but the patients still had symptoms of myocardial ischemia, suggesting the existence of coronary artery microcirculation disorder (CMD). The CMD mechanism is still unclear, and it is generally believed that the main mechanisms leading to CMD are coronary microembolization (CME), endothelial dysfunction (ED), myocardial ischemia/reperfusion injury (MIRI) and autonomic dysfunction (AD). A large number of non-coding RNA (ncRNA) are involved in the development of CMD through these mechanisms. This review focuses on the regulatory role of microRNA (miRNA), long non-coding RNA (lncRNA) and circular RNA (circRNA) in the development and treatment of CMD.

[KEY WORDS] microcirculation; embolism; endothelium; ischemia/reperfusion; non-coding RNA

冠状动脉微循环障碍(coronary microcirculation disorder, CMD)指冠状动脉微循环结构或功能异常, 其主要由直径在 500 μm 以内的微血管构成^[1]。然而冠状动脉造影(coronary arteriography, CAG)只能探查直径在 500 μm 以上的血管。据统计^[2]约 67% 女性和 33% 男性心绞痛患者以及 10% 急性心肌梗死患者在行 CAG 检查中其心外膜的冠状动脉未见明显狭窄。另一项报道^[3]指出 66% 的女性和 60% 的男性非阻塞性冠状动脉疾病患者在侵入性测试

中存在 CMD。因此, CMD 在临床上往往得不到重视。冠状动脉微循环在调节冠状动脉血流方面具有重要作用, CMD 导致冠状动脉循环无法满足心肌代谢需求。此外, 高血压、血脂异常和糖尿病等常见疾病都与 CMD 密切相关^[4]。CMD 使得不良心血管事件(心肌梗死、进行性心力衰竭、卒中甚至猝死)发生率明显增加, 严重影响患者的生活质量以及预后^[5]。此外, 针对 CMD 的治疗有效措施匮乏。基于 CMD 的高发生率及不良预后, 早期检测和治疗

[收稿日期] 2022-07-11

[修回日期] 2022-10-18

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81960079); 国家级大学生创新创业训练计划项目(202110601001)资助

[作者简介] 常晨, 硕士研究生, 研究方向为冠状动脉微循环栓塞, E-mail: 1181368851@qq.com。通信作者苏强, 博士后, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事冠心病的基础与临床研究, E-mail: suqiang1983@glmc.edu.cn。

CMD 显得更为迫切。CMD 主要类型包括阻塞性冠心病合并的微循环障碍、伴有心肌病的微循环障碍、无结构性心脏病的微循环障碍及经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous transluminal coronary intervention, PCI) 或冠状动脉搭桥术后的微循环障碍。CMD 机制尚不完全明确, 目前普遍认为导致 CMD 的机制主要包括冠状动脉微循环栓塞 (coronary microembolization, CME)、内皮功能障碍 (endothelial dysfunction, ED)、心肌缺血再灌注损伤 (myocardial ischemia/reperfusion injury, MIRI) 以及自主神经功能障碍 (autonomic dysfunction, AD) 等^[1]。

自人类基因组计划以来, 科学家们颠覆了以往对于非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 即“垃圾基因”这一观点。人类基因组转录过程产生了大量的 ncRNA, 除 rRNA 和 tRNA 外, 还包括微小 RNA (microRNA, miRNA)、长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA)、环状 RNA (circular RNA, circRNA) 等^[6]。ncRNA 内部调控机制复杂, lncRNA 可作为 miRNA 的分子海绵, 通过竞争性内源 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 网络调控靶基因信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 分子的表达水平及功能^[7]。ncRNA 数量庞大且种类繁多, 大量研究表明其与 CMD 密切相关。这为我们防治 CMD 提供了新的思路。本文将着重综述 miRNA、lncRNA 和 circRNA 在 CMD 发病和治疗中调控作用的研究进展。

1 冠状动脉微循环障碍发病机制概述

CMD 指冠状动脉微循环结构或功能异常^[1]。微循环在调节心肌血流中起着关键作用。冠状动脉微循环系统主要由前小动脉 (直径 < 500 μm)、小动脉 (直径 < 200 μm) 以及毛细血管组成。其中, 前小动脉和小动脉分别约占冠状动脉总阻力的 25% 和 50%^[5]。CMD 机制复杂, 目前普遍认为导致 CMD 的机制主要包括 CME、ED、MIRI 以及 AD^[1]。此外, 年龄和性别也是 CMD 的独立危险因素^[8]。上述机制单独或协同作用, 共同促成了 CMD 的发生 (图 1)。

CME 是指粥样斑块受到侵蚀、自发性破裂或在接受介入治疗时导致斑块破裂形成微小栓子阻塞冠状动脉微循环系统^[9-10]。这些栓子的成分复杂, 主要包括血小板、纤维蛋白、胆固醇晶体等粥样斑块成分。对 44 例因冠心病发生猝死患者的心脏进行病理解剖, 结果显示其因微循环栓塞所累及的血管口径中 89% 在 120 μm 以内, 在这 89% 中有 46% 在 40 ~ 80 μm , 39% 则在 40 μm 以内^[11]。这些微小

栓子随血液循环进入冠状动脉微循环中, 除了造成物理栓塞外, 还可以引起血管收缩以及炎症反应, 使得微循环结构及功能严重受损。CME 导致心肌局部收缩力进行性下降以及无复流现象的发生, 使得 CMD 患者不良心血管事件发生率大幅增加。

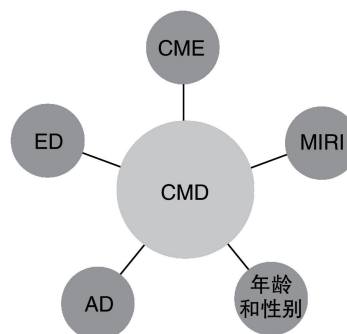


图 1. CMD 发病机制图

Figure 1. Diagram of the pathogenesis of CMD

血管内皮细胞起半透屏障的作用以调节营养物质和代谢物的交换, 并且对凝血以及维持血管完整性至关重要。ED 则主要表现为内皮激活增加和血管舒缩张力改变。内皮细胞通过合成和释放内皮舒张因子, 如前列环素 (prostacyclin, PGI₂)、一氧化氮 (nitric oxide, NO)、内皮依赖性超极化因子 (endothelium-dependent hyperpolarizing factor, EDHF) 以及内皮细胞收缩因子 (endothelium-derived contracting factor, EDCF) 等调节血管张力^[12]。其中, EDHF 是指一种除 NO 和 PGI₂ 以外的血管舒张因子。NO 对血管的影响与血管直径成正比, 而 EDHF 则与血管直径成反比, 因此 EDHF 对于微循环尤为重要^[12]。尽管对于 EDHF 的认识尚不清楚, 但多数学者认为冠状动脉微血管内皮功能障碍一定程度上归因于 EDHF 的生成障碍或机体对 EDHF 的敏感性下降^[13-14]。值得注意的是, 尽管 EDHF 对微循环的影响比 NO 更为显著, 但这并不意味着可以忽略 NO 的作用。ED 使得血管无法正常舒缩以应对刺激。此外, ED 被认为是动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 的早期步骤。因此, “从内皮损伤学说”来看微血管 ED 的冠状动脉分支更容易形成斑块^[8]。内皮随着机体老化而功能减退, 同样会加速上述效应的发生。

MIRI 是指阻塞的冠状动脉血管经一定时间再通后, 局部心肌组织虽得以正常灌注, 但心肌损伤加剧并超过因单纯心肌缺血造成损伤的一种病理过程。MIRI 是再灌注治疗不可避免的结果, 同时也

是 CMD 常见诱因。MIRI 还可以通过氧化应激、细胞死亡、炎症及免疫反应、胞内钙超载等促成 CMD。此外,即使是短期 MIRI 也会导致微血管通透性增加和内皮依赖性血管舒张异常^[15]。MIRI 诱导内皮功能失调、冠状毛细血管破坏以及红细胞外渗导致心肌内出血同时对血栓的易感性增加^[16]。MIRI 不仅在心肌细胞中引起损伤,同样会使得冠状动脉微循环受损。

CMD 还与 AD、性别、年龄等密切相关。其中,在糖尿病伴 CMD 的患者中,AD 的影响更为突出^[17]。不论是心脏自主神经功能受损或是机体对儿茶酚胺的反应异常都可加重 CMD^[17]。CMD 还具有性别差异,女性较男性发病率更高,尤其是在绝经后的女性^[18]。这可能是由于绝经后女性雌激素水平下降造成^[18]。此外,年龄也是 CMD 的独立危险因素。尽管因衰老造成微循环结构及功能异常是不可避免的,但我们可以进行干预从而延缓机体的老化。

2 非编码 RNA 调节冠状动脉微循环障碍

2.1 miRNA 调节冠状动脉微循环障碍

miRNA 普遍存在于真核生物体内,长度约为 20 nt。Lee 等^[19]于 1993 年首次证实 miRNA lin-4 通过反义 RNA-RNA 间相互作用来调控 lin-14 的翻译。miRNA 种类繁多,而且一种 miRNA 可以靶向多种 mRNA 发挥基因表达调控作用。大量研究表明 miRNA 通过参与 CME、ED、MIRI、衰老等生理或病理过程影响 CMD。miRNA 与 CMD 发生发展密切相关,这为我们防治 CMD 提供了新的思路(表 1)。

当心肌发生 CME 时,p38 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)被过度激活,进一步促进 TNF- α 表达,从而加重心肌局部的炎症反应^[20]。值得一提的是,TNF- α 在 CME 发生后具有双向作用,即进行性的心肌功能障碍和延迟性的心肌梗死保护,可能与 TNF- α 在 CME 不同时期的表达水平有关^[21]。Kong 等^[22]发现高迁移率族蛋白(high mobility group protein, HMG) A1/NF- κ B 信号通路参与了 CME 诱导的心肌炎症反应,并进一步在大鼠 CME 模型中证实过表达 miR-26a-5p 可通过靶向 HMGA1/NF- κ B/TNF- α 轴缓解心肌损伤。此外,过表达 miR-34a-5p 可以加重 CME 诱导的 CMD,这可能与细胞沉默调节蛋白(NAD-dependent protein deacetylase sirtuin, Sirt)1 表达下调后促进炎

症反应并加重 ED 相关^[23]。前述这些 CME 模型具有一定的局限性,通过往左心室注入惰性的微栓塞球造成物理栓塞,而微栓塞球本身不具备血管活性、化学趋化性以及细胞毒性等生物学活性。此外,造成微循环栓塞的微血栓成分复杂。因此,取自体血栓注入左心室相较于惰性微栓塞球能更好地模拟疾病的病理进程,但成本太高。过表达 miR-128 可抑制胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS)1 的水平,缓解心脏微血管内皮细胞损伤并改善 ED^[24]。miR-30 在糖尿病小鼠的心内膜内皮细胞中大量富集,有趣的是 miR-30 表达升高在超声心动图检测血管 ED 的证据前出现^[25]。Veitch 等^[25]提出 miR-30 可作为 CMD 的生物标志物。此外,敲除 miR-30 同样下调氧化应激、DNA 损伤和衰老诱导 CMD 的相关生物标志物水平^[25]。Su 等^[26]利用超声微泡靶向介导 miRNA-21 抑制程序性细胞死亡因子(programmed cell death protein, PDCD)4/核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)/肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)轴,通过抗炎缓解 CMD 并保护心肌。此外,内皮集落形成细胞来源的外泌体递送的 miR-21-5p 通过与信号诱导增殖相关蛋白 1 样蛋白(signal induced proliferation associated 1 like, SIPL1A)2 的 3'UTR 结合调节 SIPL1A2 蛋白表达;当 SIPL1A2 低表达时,相应组织主要表现为对细胞自噬通量的调节,促进血管内皮的修复^[27]。低表达 miR-98-5p 上调神经生长因子(nerve growth factor, NGF)水平,从而靶向激活瞬时受体电位香草酸亚型(transient receptor potential vanilloid, TRPV)1/降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)轴以改善 MIRI 诱导的 CMD^[28]。miR-494 在缺血再灌注以及急性心肌梗死模型中均下调,进一步构建过表达 miR-494 的小鼠 I/R 模型,发现其通过调节凋亡相关蛋白的表达并激活 Akt 信号通路缓解 MIRI^[29]。环指蛋白 13(E3 ubiquitin-protein ligase RNF13, RNF13)在心肌梗死患者中差异表达,是 miR-32-3p 的直接靶基因^[30]。miR-32-3p 通过抑制 RNF13 蛋白的表达水平,减轻内质网应激诱导的细胞凋亡并调节粥样斑块的稳定性^[30]。通过降低斑块因侵蚀破裂或自发性破裂的概率缓解 CMD。早期斑块受侵蚀而形成的微小血栓造成 CMD 所占比重逐年上升。周细胞对微循环内血管壁的形成和完整性有重要作用,其机制可能是通过促进内皮细胞连接和在血管基底膜内沉积细胞外基质成分以及其他重要功能来维持血管稳定性^[31]。周细胞可诱导大脑微血管收缩进而导致缺血后大脑无复流

区域红细胞和白细胞淤积,这提示周细胞在 CMD 中可能也有类似效应^[32]。此外,miRNA-532-5p 可通过靶向转录因子 BACH1 (BTB domain and CNC homolog 1) 和血管生成素 (angiopoietin, Ang) 1 来调节周细胞功能,其机制可能为过表达 miR-532-5p 可以促进周细胞在微血管的生成并加强周细胞促微血管

成熟的能力^[33]。这提示我们通过调节 miRNA 靶向周细胞防治 CMD 可作为备选方案。

miRNA 种类众多且机制复杂。尽管已有大量 miRNA 在 CMD 中的效应机制被揭秘,但如何将其向临床转化是当下一大难题,这还需要大量体内体外实验去探索。

表 1. CMD 相关的 miRNA
Table 1. miRNA associated with CMD

miRNA	上调/ 下调	来源及定位	机制	对 CMD 的 作用	参考 文献
miR-26a-5p	上调	大鼠心肌细胞	靶向 HMGA1/NF-κB/TNF-α 轴,抑制心肌炎症反应	缓解	[22]
miR-34a-5p	上调	大鼠心肌细胞	下调 Sirt1 的表达,加重 CME 诱导的 CMD	加重	[23]
miR-128	上调	大鼠血管内皮细胞	下调 IRS1 水平,缓解心脏微血管内皮细胞损伤并改善 ED	缓解	[24]
miR-30	上调	小鼠心内膜内皮细胞	诱导氧化应激、DNA 损伤并加速衰老	加重	[25]
miR-21	上调	猪心肌细胞	靶向 PDCD4/NF-κB/TNF-α,抑制心肌炎症反应	缓解	[26]
miR-21-5p	上调	人血管内皮细胞	下调 SIPL1A2 水平,调节细胞自噬通量并促进血管内皮修复	缓解	[27]
miR-98-5p	下调	人血管内皮细胞	靶向 TRPV1/CGRP 轴,减轻 MIRI	缓解	[28]
miR-32-3p	上调	大鼠血管内皮细胞	下调 RNF13 水平,减轻内质网应激诱导的细胞凋亡并调节粥样斑块的稳定性	缓解	[30]
miR-494	上调	小鼠心肌细胞	调节凋亡相关蛋白的表达并激活 Akt 信号通路缓解 MIRI	缓解	[29]
miR-495	上调	小鼠血管内皮细胞	抑制 NLRP3 介导的炎症并改善 ED	缓解	[34]
miR-218	上调	大鼠内皮细胞	下调 HMGB1 水平可促进内皮细胞的增殖、迁移和血管生成能力	缓解	[35]

2.2 lncRNA 调节冠状动脉微循环障碍

lncRNA 长度超过 200 nt,可在基因调控的多个水平上发挥其功能。尽管少数 lncRNA 具有编码蛋白质的潜力,但这并不是 lncRNA 在调节细胞生命活动中的主要作用。lncRNA 在多种疾病中均有差异表达,CMD 中同样如此,这意味着 lncRNA 可能参与了 CMD 的发生发展(表 2)。

ANRIL(antisense noncoding RNA in the INK4 locus)是一种 lncRNA,长度为 3.8 kb,与多种心血管疾病的进展密切相关。此外,在心脏微血管内皮细胞来源的外泌体中检测出丰富的 lncRNA ANRIL^[36]。小鼠模型中过表达 lncRNA ANRIL 可上调血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor,VEGF) 的水平^[37]。FMS 样酪氨酸激酶(FMS related tyrosine kinase,FLT) 1 又称血管内皮生长因子受体 (vascular endothelial growth factor receptor,VEGFR)1 是 VEGF 的主要受体,当敲除 lncRNA ANRIL 后可以降低 FLT1 的表达^[37]。这表明 lncRNA ANRIL 可以通过调节 VEGF 及其受体来促

进血管新生。敲除人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVEC) 中的 lncRNA MEG8 会促进细胞衰老以及 ED 的发生^[38]。Kremer 等^[38]发现 lncRNA MEG8 表达下调后会进一步降低 miR-370 和 miR-494 的水平。然而,lncRNA MEG8 调节 miR-370 以及 miR-494 其中涉及的分子机制尚不明确,仍需深入研究。lncRNA 牛磺酸上调调控基因 (taurine upregulated gene, TUG) 1 可作为 miR-186-5p 的分子海绵,在大鼠 CME 模型中敲除 lncRNA TUG1 后可以上调 miR-186-5p 的表达水平,升高的 miR-186-5p 可直接与 X 连锁凋亡抑制蛋白 (X-linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP) mRNA 的 3'非翻译区结合并促进其降解,导致 XIAP 水平降低^[39]。XIAP 的降低则导致 NOD 样受体蛋白 (nod-like receptor pyrin domain, NLRP) 3 炎性小体增加,从而加重炎症反应并且促进细胞凋亡^[40]。此外,当大鼠 CME 模型中过表达 lncRNA TUG1 后通过靶向 miR-186-5p/XIAP 轴逆转上述效应从而缓解 CMD^[39]。Kang 等^[41]发现过表达 lncRNA Rian 可作

为 miR-17-5p 的分子海绵以减轻 miR-17-5p 对细胞周期素(G1/S-specific cyclin, CCN) D1 的抑制,进一步抑制细胞焦亡并缓解 MIRI。阴阳(Yin Yang, YY) 1 是一种进化相对保守的锌指蛋白,对基因调控具有双向作用^[42]。miR-186-5p 通过靶向抑制 YY1 的表达,过表达 lncRNA SOX2-OT 负向调控 miR-186-5p 并减轻其对 YY1 的抑制^[43]。近期 Yang 等^[43]发现敲除 lncRNA SOX2-OT 靶向 miR-186-5p/YY1 轴,通过抑制炎症反应、促进细胞增殖以及抑制细胞凋亡缓解 MIRI。然而,在 Huang 等^[44]小鼠心肌梗死(myocardial infarction, MI)模型中研究发
现过表达 YY1 可以抑制心肌细胞的凋亡、促进巨噬细胞向 M2 型极化以及血管生成,这可能与 Akt 信号通路激活和 VEGF 表达上调相关。巨噬细胞受微环境影响可以向 M1 或 M2 表型极化,前者可上调炎症因子表达,如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-8 等;后者则上调抗炎因子 IL-10 和 TGF- β 的表达水平^[45]。巨噬细胞 M1 表型向 M2 表型极化,这不仅缓解了 MIRI 诱导的炎症反应,更有利于病变组织的修复^[46]。叉头框蛋白(forkhead box, FOX) O1 重组蛋白作为一种自噬介质,可促进心肌、肾和脑缺血再

灌注损伤;FOXO1 的表达水平下调后可抑制细胞自噬而改善 MIRI,敲除 lncRNA TTTY15 靶向 miR-374a-5p/FOXO1 轴缓解 MIRI,其机制可能为 lncRNA TTTY15 的表达水平降低上调了 miR-374a-5p 的表达,miR-374a-5p 可直接与 FOXO1 的 3'非翻译区结合并下调 FOXO1 的表达,从而降低活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平以及抑制细胞自噬和凋亡^[47]。连接蛋白(connexin, Cx)43 是一种广泛分布在心肌的工作细胞,通过形成缝隙连接及半通道来进行细胞间信息传递^[48]。AD 增加了心律失常的易感性,这可能与 Cx43 表达增加尤其是 Cx43 磷酸化水平升高相关^[49]。lncRNA HOTAIR 可作为 miRNA-613 分子海绵调节 Cx43 的表达以改善患者心律失常的状况^[50]。此外, RNA 结合蛋白脆性 X 智力缺陷常染色体同源基因 1(RNA-binding protein fragile-X mental retardation autosomal, FXR) 1 的表达水平增高会增加缝隙连接重构相关的心律失常发生率^[51]。

虽然 lncRNA 在 CMD 中的作用不断被揭开,但目前的研究还是不足的。此外,上述 lncRNA 作用机制还未完全阐明,仍需进一步探索。

表 2. CMD 相关的 lncRNA
Table 2. lncRNA associated with CMD

lncRNA	上调/ 下调	来源及定位	机制	对 CMD 的 作用	参考 文献
lncRNA ANRIL	上调	大鼠血管内皮细胞	上调 VEGF 水平,促进血管新生	缓解	[37]
lncRNA TUG1	下调	大鼠心肌细胞	靶向 miR-186-5p/XIAP,诱导 NLRP3 介导的炎症反应并促进细胞凋亡	加重	[39]
lncRNA Rian	上调	小鼠心肌细胞	靶向 miR-17-5p/CCND1 轴,抑制细胞焦亡并缓解 MIRI	缓解	[41]
lncRNA SOX2-OT	下调	大鼠心肌细胞	靶向 miR-186-5p/YY1 轴,抑制炎症反应、促进细胞增殖并抑制细胞凋亡	缓解	[43]
lncRNA TTTY15	下调	小鼠心肌细胞	靶向 miR-374a-5p/FOXO1 轴,降低 ROS 水平以及抑制细胞自噬和凋亡	缓解	[47]
lncRNA HOTAIR	上调	人心肌细胞	靶向 miRNA-613/Cx43,调节心脏自主神经	缓解	[50]
lncRNA MEG8	下调	人血管内皮细胞	下调 miR-370 和 miR-494,促进细胞衰老及 ED 发生	加重	[38]
lncRNA MIR22HG	下调	小鼠心肌细胞	靶向 miR-9-3p/SH2B3 轴,抑制细胞凋亡并缓解 MIRI	缓解	[52]
lncRNA Snhg1	上调	小鼠心肌细胞	与 c-Myc 形成正反馈回路并持续激活 PI3K/Akt 信号,促进细胞增殖并诱导血管新生	缓解	[53]
lncRNA Malat1	上调	小鼠血管内皮细胞	靶向 miR-26b-5p/Mfn1 轴,抑制线粒体 ROS 生成并促进血管新生	缓解	[54]

2.3 circRNA 调节冠状动脉微循环障碍

circRNA 是一类内源环状闭合的 RNA 分子,多数由前体 mRNA 外显子反向剪接产生,与 lncRNA

类似的是它可以作为 miRNA 的分子海绵调节基因表达。此外, circRNA 在机体内还可以扮演以下功能:蛋白质分子海绵、蛋白质支架、蛋白质招募甚至

翻译产生蛋白质^[55]。相较于线性 ncRNA, circRNA 的结构特点使其在细胞内更加稳定且不易被核酸酶降解^[55]。此外, circRNA 在 CMD 在内的多种疾病中差异表达^[56-58]。因此, circRNA 可作为疾病诊断的标志物 and 治疗的靶点(表 3)。

circRNA ANRIL 来源于染色体 9p21 位点上转录的 lncRNA ANRIL, 前者在体内平均的含量是后者的 9 倍多^[59]。circRNA ANRIL 过表达时可以上调白细胞介素 1(interleukin-1, IL-1)、IL-6、基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 和高敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP) 水平加重内皮细胞的炎症并促进粥样斑块的形成^[60]。然而, lncRNA 可以通过调节 VEGF 及其受体来促进血管新生^[37]。因此, 抑制 lncRNA ANRIL 环化为 circRNA ANRIL 有利于 CMD 的缓解。衰老同样会引起 CMD。通过 RNA 测序技术比较新生与衰老的血管内皮细胞中 circRNA 的差异性表达, 发现 circRNA GNAQ 在衰老的内皮细胞中表达水平显著降低, 当沉默 circRNA GNAQ 的表达, 衰老相关的 β -半乳糖苷酶活性升高并抑制细胞增殖及血管新生^[61]。此外, circRNA GNAQ 可作为 miR-146-5p 的内源性分子海绵, 上调 Polo 样激酶(polo-like kinase, PLK)2 的表达对抗细胞衰老^[61]。circRNA 0001445 可作为 miR-208b-5p 的分子海绵, miR-208b-5p 表达下调后负向调控 ATP 结合盒亚家族 G 成员(ATP-binding cassette sub-family G member, ABCG) 1 的表达, 通过促进细胞增殖、迁移和抑制炎症反应以减轻氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 诱导的内皮细胞损伤^[62]。Huang 等^[63]研究发现 circRNA SMG6 和早期生长反应因子(early growth response, EGR) 1 在小鼠缺血再灌注模型心肌组织中过表达而 miR-138-5p 低表达; circRNA SMG6 与 miR-138-5p 竞争性地结合, 促使 EGR1 的表达水平增高, EGR1 与 Toll 样受体(toll-like receptor, TLR)4 结合并激活 TLR4/ β 干扰素 TIR 结构域衔接蛋白(TIR-domain-containing

adapter-inducing interferon-beta, TRIF) 1 轴, 促进大量中性粒细胞被募集到病变组织并加重 MIRI。因此, 敲除 circRNA SMG6 靶向 miR-138-5p/EGR1/TLR4/TRIF 轴是缓解 MIRI 并减轻 CMD 的潜在方法。circRNA 003004 可作为真核起始因子(eukaryotic initiation factor, EIF) 4A3 的分子海绵, 通过抑制 ox-LDL 诱导的 HUVEC 异常自噬并加强粥样硬化斑块的稳定性^[64]。此外, 过表达 circRNA 003004 还可以减轻炎症反应、抑制粥样斑块的形成并改善内皮依赖性血管舒张功能, 这可能与 circRNA 003004 与 EIF4A3 的竞争性结合降低了 FOXO1 的表达相关^[64]。然而, 其中具体机制还不明确。此外, 在 CMD 模型中 circRNA 003004 是否也会发生同样的效应, 还需进一步体内外实验验证。泛素相关蛋白(ubiquitin-associated protein, UBAP)2 在机体中调节多种生物过程, 如细胞凋亡、炎症反应、癌转移等。circRNA 0007367 起源于 UBAP2, 近期发现其与微循环密切相关^[58]。过表达 circRNA 0007367 可以促进闭锁小带 1(zonula occludens-1, ZO-1) 和闭锁蛋白的表达, 进一步调节内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 活性并抑制 NF- κ B 信号通路相关炎症反应, 维持内皮细胞的完整性和改善微循环灌注^[58]。近期 Wei 等^[65]研究发现过表达 circRNA 0057583 可靶向 miR-942-5p/TLR4 轴, 通过抑制细胞增殖和促进细胞凋亡, 加重人心脏微血管内皮功能障碍并促进 CMD。此外, 过表达 circRNA 0003204 同样可作为 miR-942-5p 的分子海绵, 从而上调组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC) 9 的表达并加重 ox-LDL 诱导的内皮细胞炎症反应和细胞凋亡^[66]。

circRNA 与 lncRNA 和 miRNA 相比, 结构更加稳定。相较而言, circRNA 适合作为 CMD 的诊断标志物及治疗靶点。尽管越来越多的研究证实 circRNA 在心血管疾病中的重要性, 但目前对于 circRNA 的探索远远不够。期待未来有更多的 circRNA 在 CMD 中的作用机制被揭秘。

表 3. CMD 相关的 circRNA
Table 3. circRNA associated with CMD

circRNA	上调/ 下调	来源及定位	机制	对 CMD 的 作用	参考 文献
circRNA ANRIL	上调	大鼠血管内皮细胞	上调 IL-1、IL-6、MMP-9 和 hs-CRP 水平, 加重内皮细胞炎症并促进粥样斑块的形成	加重	[60]
circRNA GNAQ	下调	小鼠血管内皮细胞	促进衰老相关的 β -半乳糖苷酶活性升高并抑制细胞增殖及血管新生	加重	[61]

续表

circRNA	上调/ 下调	来源及定位	机制	对 CMD 的 作用	参考 文献
circRNA 0001445	上调	人血管内皮细胞	靶向 miR-208b-5p/ABCG1 轴,促进细胞增殖、迁移和抑制炎症反应	缓解	[62]
circRNA SMG6	上调	小鼠心肌细胞	靶向 miR-138-5p/EGR1/TLR4/TRIF 轴,促进大量中性粒细胞被募集到病变组织并加重 MIRI	加重	[63]
circRNA 003004	上调	人血管内皮细胞	靶向 EIF4A3/FOXO1,减轻炎症反应、抑制粥样斑块的形成并改善内皮依赖性血管舒张功能	缓解	[64]
circRNA 0007367	上调	犬血管内皮细胞	调节 eNOS 活性并抑制 NF-κB 信号通路相关炎症反应,维持内皮细胞的完整性和改善微循环灌注	缓解	[58]
circRNA 0057583	上调	人血管内皮细胞	靶向 miR-942-5p/TLR4 轴,通过抑制细胞增殖和促进细胞凋亡,加重人心脏微血管内皮功能障碍并促进 CMD	加重	[65]
circRNA 0003204	上调	人血管内皮细胞	靶向 miR-942-5p/HDAC9,加重 ox-LDL 诱导的内皮细胞炎症反应和细胞凋亡	加重	[66]

3 小结与展望

在本文中,我们总结了 ncRNA 在 CMD 中的调控机制。尽管国内外对其认识还处在初步阶段,但现有研究已经表明 ncRNA 成为疾病诊断标志物和治疗靶标的潜力巨大。对于 ncRNA 的研究以 miRNA 最多,而 lncRNA 和 circRNA 的探索远远不足。ncRNA 种类众多,调控机制复杂。目前,对于 ncRNA 的研究主要针对该 ncRNA 对其下游的部分信号通路进行体内外实验,对其上游的差异表达涉及的机制却研究较少。此外,我们对机制的研究往往只是对某几个基因组成的通路进行探讨。实际上,ncRNA 调控机制复杂,在其调控生物进程中涉及多条信号通路,这些信号通路之间所涉及的串扰机制也没有完全阐明。有趣的是,近年来利用干细胞来源的外泌体递送 ncRNA 调控心血管病的研究不断增加,这成为未来治疗 CMD 新方向^[67-68]。相较于以往干细胞疗法,利用干细胞来源的外泌体具有安全性、低免疫原性、小分子且不涉及伦理问题等优势。然而,在外泌体的制备、储存以及如何诱导外泌体稳定表达目的 ncRNA 等多方面存在困难。此外,ncRNA 在 CMD 中的研究以动物模型和体外实验为主,在人体中的状况尚未可知。因此,将现有研究向临床转换亦是一大挑战。因此,我们还需要更多、更深以及大样本的研究促使 ncRNA 成为 CMD 的诊断标志物及治疗靶点。

[参考文献]

[1] PADRO T, MANFRINI O, BUGIARDINI R, et al. ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation position

paper on ‘coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease’ [J]. Cardiovasc Res, 2020, 116(4): 741-755.

[2] MARKOUSIS-MAVROGENIS G, BACOPOULOU F, MAVRAGANI C, et al. Coronary microvascular disease: the “meeting point” of cardiology, rheumatology and endocrinology[J]. Eur J Clin Invest, 2022, 52(5): e13737.

[3] TJOE B, BARSKY L, WEI J, et al. Coronary microvascular dysfunction: considerations for diagnosis and treatment[J]. Cleve Clin J Med, 2021, 88(10): 561-571.

[4] BRADLEY C, BERRY C. Definition and epidemiology of coronary microvascular disease[J]. J Nucl Cardiol, 2022, 29(4): 1763-1775.

[5] VANCHERI F, LONGO G, VANCHERI S, et al. Coronary microvascular dysfunction[J]. J Clin Med, 2020, 9(9): 2880.

[6] 吴奇敏, 张新霞. 非编码 RNA 在血管钙化中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(11): 955-959.

WU Q M, ZHANG X X. Research progress of non-coding RNA in vascular calcification [J]. Chin J Arterioscler, 2020, 28(11): 955-959.

[7] 韩爽, 陈宇, 张伟丽. 长链非编码 RNA 的竞争性内源 RNA 调控模式在动脉粥样硬化中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(3): 185-192.

HAN S, CHEN Y, ZHANG W L. The roles of long noncoding RNA as the competitive endogenous RNA in atherosclerosis[J]. Chin J Arterioscler, 2021, 29(3): 185-192.

[8] MANGIACAPRA F, DEL BUONO M G, ABBATE A, et al. Role of endothelial dysfunction in determining angina after percutaneous coronary intervention: learning from pathophysiology to optimize treatment[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2020, 63(3): 233-242.

[9] SU Q, LÜ X W, SUN Y H, et al. Role of TLR4/MyD88/NF-κB signaling pathway in coronary microembolization-induced myocardial injury prevented and treated with nicorandil[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 106: 776-784.

[10] KLEINBONGARD P, HEUSCH G. A fresh look at coronary microembolization[J]. Nat Rev Cardiol, 2022, 19(4): 265-280.

[11] SCHWARTZ R S, BURKE A, FARB A, et al. Microemboli and microvascular obstruction in acute coronary thrombosis and sudden

- coronary death; relation to epicardial plaque histopathology[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(23): 2167-2173.
- [12] GODO S, TAKAHASHI J, YASUDA S, et al. Endothelium in coronary macrovascular and microvascular diseases[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2021, 78(Suppl 6): S19-S29.
- [13] SHIMOKAWA H. 2014 williams harvey lecture: importance of coronary vasomotion abnormalities-from bench to bedside[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(45): 3180-3193.
- [14] VANHOUTE P M, SHIMOKAWA H, FELETOU M, et al. Endothelial dysfunction and vascular disease: a 30th anniversary update[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2017, 219(1): 22-96.
- [15] DAUBER I M, VANBENTHUYSEN K M, MCMURTRY I F, et al. Functional coronary microvascular injury evident as increased permeability due to brief ischemia and reperfusion[J]. *Circ Res*, 1990, 66(4): 986-998.
- [16] KONIJNENBERG L S F, DAMMAN P, DUNCKER D J, et al. Pathophysiology and diagnosis of coronary microvascular dysfunction in ST-elevation myocardial infarction[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(4): 787-805.
- [17] VON SCHOLTEN B J, HANSEN C S, HASBAK P, et al. Cardiac autonomic function is associated with the coronary microcirculatory function in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2016, 65(10): 3129-3138.
- [18] TUNC E, EVE AA, MADAK-ERDOGAN Z. Coronary microvascular dysfunction and estrogen receptor signaling[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2020, 31(3): 228-238.
- [19] 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.
- [20] LI L, QU N, LI D H, et al. Coronary microembolization induced myocardial contractile dysfunction and tumor necrosis factor- α mRNA expression partly inhibited by SB203580 through a p38 mitogen-activated protein kinase pathway[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124(1): 100-105.
- [21] SKYSCHALLY A, GRES P, HOFFMANN S, et al. Bidirectional role of tumor necrosis factor-alpha in coronary microembolization; progressive contractile dysfunction versus delayed protection against infarction[J]. *Circ Res*, 2007, 100(1): 140-146.
- [22] KONG B H, QIN Z B, YE Z L, et al. microRNA-26a-5p affects myocardial injury induced by coronary microembolization by modulating HMGA1[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(6): 10756-10766.
- [23] GAO J, REN J G, MA X, et al. Ligustrazine prevents coronary microcirculation dysfunction in rats via suppression of miR-34a-5p and promotion of Sirt1[J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 929: 175150.
- [24] 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.
- [25] VEITCH S, NJOCK M S, CHANDY M, et al. MiR-30 promotes fatty acid beta-oxidation and endothelial cell dysfunction and is a circulating biomarker of coronary microvascular dysfunction in pre-clinical models of diabetes[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1): 31.
- [26] SU Q, LI L, LIU Y, et al. Ultrasound-targeted microbubble destruction-mediated microRNA-21 transfection regulated PDCD4/NF- κ B/TNF- α pathway to prevent coronary microembolization-induced cardiac dysfunction[J]. *Gene Ther*, 2015, 22(12): 1000-1006.
- [27] KE X, LIAO Z Y, LUO X L, et al. Endothelial colony-forming cell-derived exosomal miR-21-5p regulates autophagic flux to promote vascular endothelial repair by inhibiting SIPL1A2 in atherosclerosis[J]. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1): 30.
- [28] HU Y S, XIONG J J, WEN H, et al. MiR-98-5p promotes ischemia/reperfusion-induced microvascular dysfunction by targeting NGF and is a potential biomarker for microvascular reperfusion[J]. *Microcirculation*, 2021, 28(1): e12657.
- [29] WANG X H, ZHANG X W, REN X P, et al. MicroRNA-494 targeting both proapoptotic and antiapoptotic proteins protects against ischemia/reperfusion-induced cardiac injury[J]. *Circulation*, 2010, 122(13): 1308-1318.
- [30] HUANG D J, LIU Y, GAO L, et al. MiR-32-3p regulates myocardial injury induced by microembolism and microvascular obstruction by targeting RNF13 to regulate the stability of atherosclerotic plaques[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2022, 15(1): 143-166.
- [31] PAYNE L B, ZHAO H N, JAMES C C, et al. The pericyte microenvironment during vascular development[J]. *Microcirculation*, 2019, 26(8): e12554.
- [32] HALL C N, REYNELL C, GESSLEIN B, et al. Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease[J]. *Nature*, 2014, 508(7494): 55-60.
- [33] SLATER S C, JOVER E, MARTELLO A, et al. MicroRNA-532-5p regulates pericyte function by targeting the transcription regulator BACH1 and angiopoietin-1[J]. *Mol Ther*, 2018, 26(12): 2823-2837.
- [34] ZHOU T, XIANG D K, LI S N, et al. MicroRNA-495 ameliorates cardiac microvascular endothelial cell injury and inflammatory reaction by suppressing the NLRP3 inflammasome signaling pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(2): 798-815.
- [35] GAO W H, CUI H B, LI Q J, et al. Upregulation of microRNA-218 reduces cardiac microvascular endothelial cells injury induced by coronary artery disease through the inhibition of HMGB1[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(3): 3079-3095.
- [36] XU Y, CHEN J, WANG M M, et al. Mechanism of lncRNA-ANRIL/miR-181b in autophagy of cardiomyocytes in mice with uremia by targeting ATG5[J]. *PLoS One*, 2021, 16(9): e0256734.
- [37] ZHANG B, WANG D, JI T F, et al. Overexpression of lncRNA ANRIL up-regulates VEGF expression and promotes angiogenesis of diabetes mellitus combined with cerebral infarction by activating NF- κ B signaling pathway in a rat model[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(10): 17347-17359.
- [38] KREMER V, STANICEK L, VAN INGEN E, et al. The long non-coding RNA MEG8 induces an endothelial barrier through regulation of microRNA-370 and -494 processing[J]. *J Cell Sci*, 2022, 135(12): jcs259671.
- [39] ZHOU Y, LI T, CHEN Z Q, et al. Overexpression of lncRNA TUG1 alleviates NLRP3 inflammasome-mediated cardiomyocyte pyroptosis through targeting the miR-186-5p/XIAP axis in coronary microembolization-induced myocardial damage[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 637598.
- [40] XIN R, SUN X H, WANG Z Y, et al. Apocynin inhibited NL-

- RP3/XIAP signalling to alleviate renal fibrotic injury in rat diabetic nephropathy[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106: 1325-1331.
- [41] KANG H, YU H, ZENG L, et al. LncRNA Rian reduces cardiomyocyte pyroptosis and alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury by regulating by the miR-17-5p/CCND1 axis[J]. *Hypertens Res*, 2022, 45(6): 976-989.
- [42] SARVAGALLA S, KOLAPALLI SP, VALLABHAPURAPU S. The two sides of YY1 in cancer: a friend and a foe[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1230.
- [43] YANG P J, LIANG K, WANG W S, et al. LncRNA SOX2-OT inhibition protects against myocardial ischemia/reperfusion-induced injury via the microRNA-186-5p (miR-186-5p)/Yin Yang 1 (YY1) pathway[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(1): 280-290.
- [44] HUANG Y, LI L P, CHEN H M, et al. The protective role of Yin Yang 1 in cardiac injury and remodeling after myocardial infarction[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(21): e021895.
- [45] PÉREZ S, RIUS-PÉREZ S. Macrophage polarization and reprogramming in acute inflammation: a redox perspective[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(7): 1394.
- [46] ZHAO J X, LI X L, HU J X, et al. Mesenchymal stromal cell-derived exosomes attenuate myocardial ischaemia-reperfusion injury through miR-182-regulated macrophage polarization[J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(7): 1205-1216.
- [47] CHEN Y Q, YANG X, XU W, et al. Knockdown of lncRNA TTTY15 alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury through the miR-374a-5p/FOXO1 axis [J]. *IUBMB Life*, 2021, 73(1): 273-285.
- [48] BOENGLER K, ROHRBACH S, WEISSMANN N, et al. Importance of Cx43 for right ventricular function[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3): 987.
- [49] MOFFITT J A, HENRY M K, WELLIVER K C, et al. Hindlimb unloading results in increased predisposition to cardiac arrhythmias and alters left ventricular connexin 43 expression[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2013, 304(5): R362-R373.
- [50] DAI W R, CHAO X Y, LI S S, et al. Long noncoding RNA HOTAIR functions as a competitive endogenous RNA to regulate connexin43 remodeling in atrial fibrillation by sponging microRNA-613[J]. *Cardiovasc Ther*, 2020, 2020: 5925342.
- [51] CHU M E H, NOVAK S M, COVER C, et al. Increased cardiac arrhythmogenesis associated with gap junction remodeling with up-regulation of RNA-binding protein FXR1[J]. *Circulation*, 2018, 137(6): 605-618.
- [52] GE Y, LIU L S, LUO L, et al. MIR22HG aggravates oxygen-glucose deprivation and reoxygenation-induced cardiomyocyte injury through the miR-9-3p/SH2B3 axis[J]. *Cardiovasc Ther*, 2022, 2022: 7332298.
- [53] LI M S, ZHENG H, HAN Y, et al. LncRNA Snhg1-driven self-reinforcing regulatory network promoted cardiac regeneration and repair after myocardial infarction [J]. *Theranostics*, 2021, 11(19): 9397-9414.
- [54] CHEN Y Q, LI S, ZHANG Y, et al. The lncRNA Malat1 regulates microvascular function after myocardial infarction in mice via miR-26b-5p/Mfn1 axis-mediated mitochondrial dynamics [J]. *Redox Biol*, 2021, 41: 101910.
- [55] HUANG A Q, ZHENG H X, WU Z Y, et al. Circular RNA-protein interactions: functions, mechanisms, and identification [J]. *Theranostics*, 2020, 10(8): 3503-3517.
- [56] QIAN Y G, LI Y, LI R F, et al. circ-ZNF609: a potent circRNA in human cancers[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(22): 10349-10361.
- [57] LI J N, YU Z X, ZENG J F, et al. Circular RNA UBAP2 (hsa_circ_0007367) correlates with microcirculatory perfusion and predicts outcomes of cardiogenic shock patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation support [J]. *Shock*, 2022, 57(6): 200-210.
- [58] LI G H, ZHU S Y, ZENG J F, et al. Arterial pulsatility augments microcirculatory perfusion and maintains the endothelial integrity during extracorporeal membrane oxygenation via hsa_circ_0007367 upregulation in a canine model with cardiac arrest[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 1630918.
- [59] HOLDT L M, STAHRINGER A, SASS K, et al. Circular non-coding RNA ANRIL modulates ribosomal RNA maturation and atherosclerosis in humans[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12429.
- [60] SONG C L, WANG J P, XUE X, et al. Effect of circular ANRIL on the inflammatory response of vascular endothelial cells in a rat model of coronary atherosclerosis [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(3): 1202-1212.
- [61] WU W P, ZHOU M Y, LIU D L, et al. circGNAQ, a circular RNA enriched in vascular endothelium, inhibits endothelial cell senescence and atherosclerosis progression [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 26: 374-387.
- [62] YANG Z H, LIANG X, YANG L X. Circular RNA circ_0001445 alleviates the ox-LDL-induced endothelial injury in human primary aortic endothelial cells through regulating ABCG1 via acting as a sponge of miR-208b-5p[J]. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2022, 70(9): 779-792.
- [63] HUANG C, QU Y L, FENG F, et al. Cardioprotective effect of circ_SMG6 knockdown against myocardial ischemia/reperfusion injury correlates with miR-138-5p-mediated EGR1/TLR4/TRIF inactivation[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 1927260.
- [64] YU F P, ZHANG Y, WANG Z Z, et al. Hsa_circ_0030042 regulates abnormal autophagy and protects atherosclerotic plaque stability by targeting eIF4A3[J]. *Theranostics*, 2021, 11(11): 5404-5417.
- [65] WEI W B, TANG M, WANG Q, et al. Circ_HECW2 regulates ox-LDL-induced dysfunction of cardiovascular endothelial cells by miR-942-5p/TLR4 axis [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2022. DOI: 10.3233/CH-221550.
- [66] WAN H, YOU T, LUO W. Circ_0003204 regulates cell growth, oxidative stress, and inflammation in ox-LDL-induced vascular endothelial cells via regulating miR-942-5p/HDAC9 axis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 646832.
- [67] ZHANG N, SONG Y N, HUANG Z Y, et al. Monocyte mimics improve mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicle homing in a mouse MI/RI model[J]. *Biomaterials*, 2020, 255: 120168.
- [68] SUN S J, WEI R, LI F, et al. Mesenchymal stromal cell-derived exosomes in cardiac regeneration and repair [J]. *Stem Cell Reports*, 2021, 16(7): 1662-1673.