

微 RNA 在冠状动脉微栓塞后心肌损伤的研究进展

李蓝鸽^{1,2} 郑雅璇^{1,2} 吕婷婷¹ 李锐¹ 孔令云¹ 周博达¹ 刘芳¹ 张萍¹ 薛亚军¹

(1. 清华大学附属北京清华长庚医院心血管中心, 北京 102218; 2. 清华大学医学院 北京 100083)

【摘要】 冠状动脉微栓塞(CME)多发生于急性冠脉综合征患者,因手术相关的动脉粥样硬化斑块破裂引发,可导致心律失常、冠状动脉血流储备减少以及心脏收缩功能障碍。CME 后常规扩张冠状动脉、抗血小板和直接抽吸血栓的临床疗效不理想。研究发现,微 RNA(miRNA)特异结合炎症反应、凋亡、自噬相关信使 RNA 的 3'-UTR,最终影响 CME 预后。深入研究 miRNA 在 CME 发生和发展中的作用,不仅可以进一步了解 CME 后不良预后机制,还有助于为其药物治疗寻找新的靶点。

【关键词】 冠状动脉微栓塞;微 RNA;炎症反应;凋亡;自噬

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.08.016

MicroRNA-Mediated Regulation of Cardiomyocyte Injury Following Coronary Microembolisation

LI Lan^{1,2}, ZHENG Yaxuan^{1,2}, LYU Tingting¹, LI Kun¹, KONG Lingyun¹, ZHOU Boda¹, LIU Fang¹, ZHANG Ping¹, XUE Yajun¹

(1. *Beijing Tsinghua Changgung Hospital Cardiovascular Center, Affiliated with Tsinghua University, Beijing 102218, China*; 2. *School of Medicine, Tsinghua University, Beijing 100083, China*)

【Abstract】 Coronary microembolization (CME) occurs in patients with acute coronary syndrome and is primarily caused by atherosclerotic plaque rupture associated with surgery. CME can lead to arrhythmias, reduced coronary blood flow reserve, and cardiac systolic dysfunction. The clinical efficacies of conventional coronary artery dilation, antiplatelet agents, and direct thrombus aspiration after CME are not satisfactory. Studies have found that microRNA (miRNA) specifically binds to the 3'-UTR of inflammatory response, apoptosis, and autophagy-related messenger RNA, and ultimately affect the prognosis of CME. In-depth studies of the role of miRNA in the occurrence and development of CME can not only further understand the mechanism of poor prognosis after CME, but also help to find new targets for its drug treatment.

【Keywords】 Coronary microembolization; MicroRNA; Inflammatory reaction; Apoptosis; Autophagy

冠状动脉微栓塞(coronary microembolization, CME)多发生于经皮冠状动脉介入治疗期间,栓子脱落引起远端微循环栓塞和心肌微梗死。根据不同的评估方法、参数及评估时间,CME 在经皮冠状动脉介入围手术期的发生率为 5%~70%^[1]。CME 引起的“无再流”或“慢再流”现象是急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者不良预后的独立预测因子,且临床常规治疗手段效果有限。随着分子生物学实验技术的进展,有研究^[2]证实 CME 不仅通过物理阻塞、血管收缩诱导心肌损伤,微 RNA(microRNA, miRNA)与 CME 预后进展密切相关。综述从炎症反应、凋亡及自噬三个方面阐述 miRNA 对 CME 后心肌细胞损伤的调节,为探索改善 CME 后心功能障碍提供

新的研究方向。

1 miRNA 及在 CME 后表达概述

miRNA 是一类大小为 21~23 nt 的单链非编码 RNA,它们主要通过目标基因 3'-UTR 完全或部分碱基配对,影响信使 RNA(messenger RNA, mRNA)的翻译过程,负向调控基因表达^[3]。动物 miRNA 形成过程高度保守:(1)RNA 聚合酶 II 转录形成具有茎环结构的初始微 RNA(pri-miRNA);(2)RNA 聚合酶 III 型核酸内切酶 Drosha 切割 pri-miRNA 的茎环结构生成前体微 RNA(pre-miRNA);(3)输出蛋白 5 转运细胞核内 pre-miRNA 进入细胞质;(4)pre-miRNA 被 RNA 聚合酶 III 型的核酸内切酶 Dicer 切割形成双链 miRNA。双链 miRNA 在辅助蛋白作用下被载入

基金项目:北京市属医院科研培育计划(PX20210902)

通信作者:薛亚军, E-mail:xyja01207@btch.edu.cn

Argonaute (Ago) 蛋白中,降解其中一条单链,成熟 miRNA 与 Ago 形成 RNA 诱导沉默复合物 (RNA-induced silencing complex, RISC) 降解目标 mRNA。每个 miRNA 可有多靶基因,一个基因也可以受到多个 miRNA 调控,形成复杂的调控网络。具有同一 miRNA 结合位点的 mRNA 可以竞争性结合 miRNA 反应元件 (miRNA response element, MRE) 进而调节靶基因转录表达,这种竞争相同 MRE 的 mRNA 被称为竞争性内源 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA)。ceRNA 沉默时,miRNA 通过结合目标 RNA 的 RISC 降解靶 mRNA。相反 ceRNA 上调时,通过结合 miRNA 的 MRE 使靶 mRNA 水平升高。ceRNA 还包括具有相同 MRE 的其他转录物,如长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA)、假基因转录本以及环状 RNA 等^[4]。Li 等^[5]认为,内源性 miRNA 可在血液循环中稳定存在。正常情况下,特定的 miRNA 在心肌内高度表达,心肌梗死后,miRNA 由心肌损伤释放表达下降,而外周循环 miRNA 水平升高。miRNA 失调在心脏收缩功能障碍、心肌梗死、心肌肥厚、遗传性心脏病等多种心血管疾病中具有重要的作用^[6]。尤其是对于 ACS 患者,循环 miRNA 通过外泌体、凋亡体、miRNA 结合蛋白或脂蛋白保护免受 RNA 酶降解^[7]。这些研究结果提示,miRNA 可以作为 ACS 诊断及治疗的潜在靶点。

miRNA 被作为参与心血管系统生理、病理发生发展的重要因素受到广泛研究。近来有研究证实 miRNA 在 CME 后心肌损伤中也发挥重要作用。2017 年, Su 等^[8]在以猪 CME 模型的心肌组织中发现有 11 种 miRNA 差异性表达明显,其中 ssc-miR-136 和 ssc-miR-142-3p 表达降低,ssc-miR-874、ssc-miR-370、ssc-miR-425-3p 等 9 种表达增加。随着进一步深入研究,有更多表达改变的 miRNA 在 CME 模型中发现,这些 miRNA 的靶基因主要与细胞凋亡、炎症、自噬及纤维化相关,在 CME 中发挥着重要作用。此外, Xue 等^[9]认为内皮祖细胞可通过 miRNA 治疗 CME, miR-132 抑制剂通过改善心肌重构诊疗心力衰竭,已经进入 I 期临床试验^[10],这提示 miRNA 还可作为 CME 的潜在治疗靶点。

2 miRNA 对 CME 心肌损伤的调节机制研究

2.1 miRNA 在 CME 后炎症反应中的作用

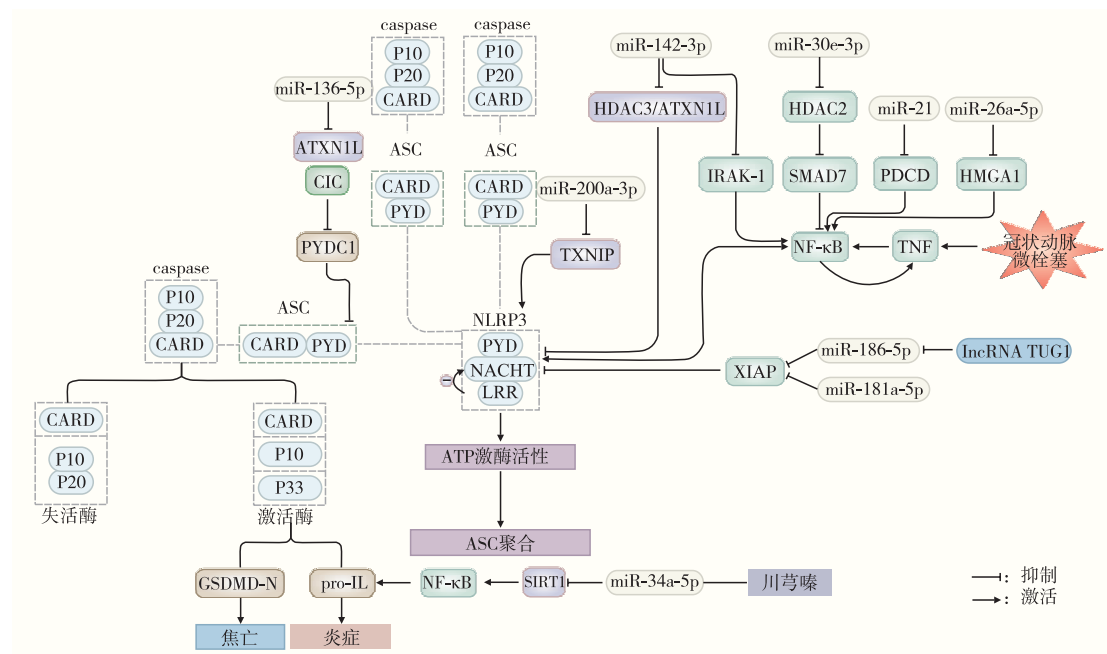
炎症反应是 CME 后心肌损伤的重要机制。CME 引起微梗死的典型形态学改变为坏死,常伴有炎症细胞浸润,甚至细胞焦亡。栓塞颗粒直径决定血管阻塞部位,进而决定梗死范围。收缩功能障碍的程度常与急性缺血不匹配,这与心肌炎症引起心肌收缩功能障碍相关。CME 后梗死灶周围巨噬细胞和中性粒细胞

浸润释放肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素 (interleukin, IL) 等炎症介质,介导活性氧信号转导损害相邻存活心肌细胞的收缩功能,最终肌原纤维氧化。炎症信号通路以 TNF 为中心,还涉及一氧化氮及鞘氨醇,在 CME 后心肌损伤的进展中具有重要作用。核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体 3 (nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3, NLRP3) 被传感器激活后与适配器凋亡相关斑点样蛋白质 (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC) 和效应器胱天蛋白酶 (caspase) 聚合形成经典 NLRP3 炎症小体。NLRP3 传感蛋白包括三个结构域:热蛋白结构域 (pyrin domain, PYD), 与 ASC 结合;中心中央核苷酸结合和寡聚化结构域 (a central nucleotide binding and oligomerization domain, NACHT), 具有腺苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP) 激活活性及聚合功能;羧基末端富含亮氨酸重复序列 (leucine rich repeat, LRR) 结构域,抑制 NACHT 功能。一般状态下,炎症小体在 LRR 结构域的作用下受到抑制。炎症刺激或创伤刺激下, NLRP3 炎症小体中的活性 caspase 切割 IL 生成活性 IL-1 β 和 IL-18, 引起炎症。同时切割 gasdermin D (GSDMD) 的 N 端,插入细胞膜,引起细胞焦亡。

近期 miRNA 通过调节炎症信号通路改善 CME 后心肌损伤的研究取得一些进展 (如图 1)。在多项以大鼠 CME 为模型的研究中, Cai 等^[11]进一步通过分离大鼠心肌细胞中的脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导细胞焦亡,通过定量聚合酶链反应 (quantitative PCR, qPCR)、酶联免疫吸附分析、胶原染色等方法观察到 CME 组及 LPS 组大鼠心肌组织 miR-136-5p 下调,而 TNF、IL-6、肌钙蛋白 I 上调,而过表达 miR-136-5p 减轻心肌细胞炎症及细胞焦亡。并通过免疫荧光报告基因检测技术证实 miR-136-5p 通过靶向 ataxin-1 样 (ataxin-1-like, ATXN1L) 蛋白,抑制 ATXN1L/capicua 转录抑制因子 (capicua transcriptional repressor, CIC) 轴上调 PYDC1,竞争性抑制 NLRP3 与 ASC 结合而抑制炎症及细胞焦亡,从而减轻 CME 引起的心肌损伤^[11]。Chen 等^[12]发现 CME 后 miR-200a-3p 下降,其通过抑制硫氧还蛋白互作蛋白 (thioredoxin-interacting protein, TXNIP)/NLRP3 轴抑制炎症反应及氧化应激,改善 CME 后诱导的心肌损伤。Xu 等^[13]发现过表达 miR-142-3p 可以靶向 ATXN1L 减轻 CME 后心肌损伤,而 ATXN1L 与组蛋白脱乙酰酶 3 (histone deacetylase 3, HDAC3) 结合促进组蛋白 3 脱乙酰化,进而抑制核仁蛋白 3 表达,促进 caspase-1/IL-1 β /IL-18 信号诱导心

肌损伤。Kong 等^[14]发现 CME 后 miR-26a-5p 下调,其结合高迁移率族蛋白 A1 (high mobility group protein A1, HMGA1) mRNA, 调节 HMGA1/NF- κ B/TNF- α 通路改善 CME 后心肌炎症反应及心肌损伤。Gao 等^[15]发现川芎嗪预处理的 CME 大鼠可抑制 miR-34a-5p 表达,进而通过 SIRT1/eNOS 和 SIRT1/NF- κ B 途径抑制炎症反应,减轻冠状动脉微血管障碍。Zhou 等^[16-17]发现 CME 后 miR-181a-5p、miR-186-5p 上调,通过靶向 X 染色体连锁凋亡抑制蛋白 (X-linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP) 促进细胞焦亡,加重心肌损伤。而 lncRNA TUG1 通过 ceRNA 机制竞争性与 miR-186-

5p 结合,减轻 CME 后心肌炎症反应及心肌损伤^[17]。Dai 等^[18]发现 CME 后 miR-30e-3p 下调,其通过抑制 HDAC2/SMAD7 通路抑制炎症反应。在猪 CME 模型的研究中,Su 等^[19]发现 miR-142-3p 通过靶向白介素-1 受体相关激酶-1 (interleukin-1 receptor-associated kinase 1, IRAK-1) 抑制 IRAK-1/NF- κ B 信号通路,减轻 CME 后心肌炎症反应及心肌损伤。而超声微泡介导的 miR-21 转染可通过靶向结合程序性细胞死亡 4 (programmed cell death 4, PDCD4) mRNA,抑制 PDCD4/NF- κ B/TNF- α 通路,减轻 CME 后心肌炎症反应及心肌损伤^[20]。



注: CARD, caspase 激活和募集结构域。

图1 CME后 miRNA 调节炎症机制

2.2 miRNA 在 CME 导致凋亡中的作用

经典凋亡是一种主动的程序性死亡过程,镜下有细胞核固缩、染色质浓染、凋亡小体形成等表现。心肌细胞凋亡是 CME 后不良预后的原因之一,受到凋亡信号通路调节。线粒体通路、内质网通路、死亡受体通路可从不同阶段启动凋亡,最终激活 caspase 完成凋亡。B 细胞淋巴瘤(B cell lymphoma leukemia, Bcl)-2 家族中促凋亡因子及抗凋亡因子的平衡是调节凋亡的关键。抗凋亡因子 Bcl-2、Bcl-xl、Bcl-w 等通过与仅含 Bcl-2 同源结构域的蛋白、Bcl-2 同源拮抗剂(Bcl-2 homologous antagonist/killer, BAK)蛋白结合,抑制促凋亡因子活性。当受刺激时,促凋亡因子 BAK 在线粒体膜上聚集,与抗凋亡因子分离,与其他 BAK、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)结合形成孔蛋白复合体,使线粒体膜通透性增加而释放细胞色素 C。细胞质中细胞色素 C 与凋亡相关因子 1 结合,募

集细胞质中的 caspase, 诱导细胞凋亡。

近年来,有少量研究提示 miRNA 通过调节凋亡相关信号通路诱导 CME 后心肌损伤。Su 等^[21]在体外分离的大鼠心肌细胞的研究中,通过 qPCR、蛋白质印迹法、流式细胞术等方式发现,心肌细胞暴露在缺血缺氧后,miR-30e-3p 下降,凋亡水平及 caspase 增加,而过表达 miR-30e-3p 时早期反应生长因子-1 (early growth response factor-1, Egr-1)、caspase 及凋亡水平下降,这表明 miR-30e-3p 通过靶向 Egr-1 降低凋亡水平改善心肌损伤。Mo 等^[22]在人诱导多能干细胞来源心肌细胞 (human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes, hiPSC-CM) 的模型中发现,hiPSC-CM 缺氧 24 h 后 miR-30e-5p 表达下降,凋亡增加。并通过萤火虫荧光素酶报告基因测试证实 miR-30e-5p 直接靶向 Bcl-2 相互作用的细胞死亡中介蛋白 (Bcl-2 interacting mediator of cell death, Bim) 改善凋亡。Qin

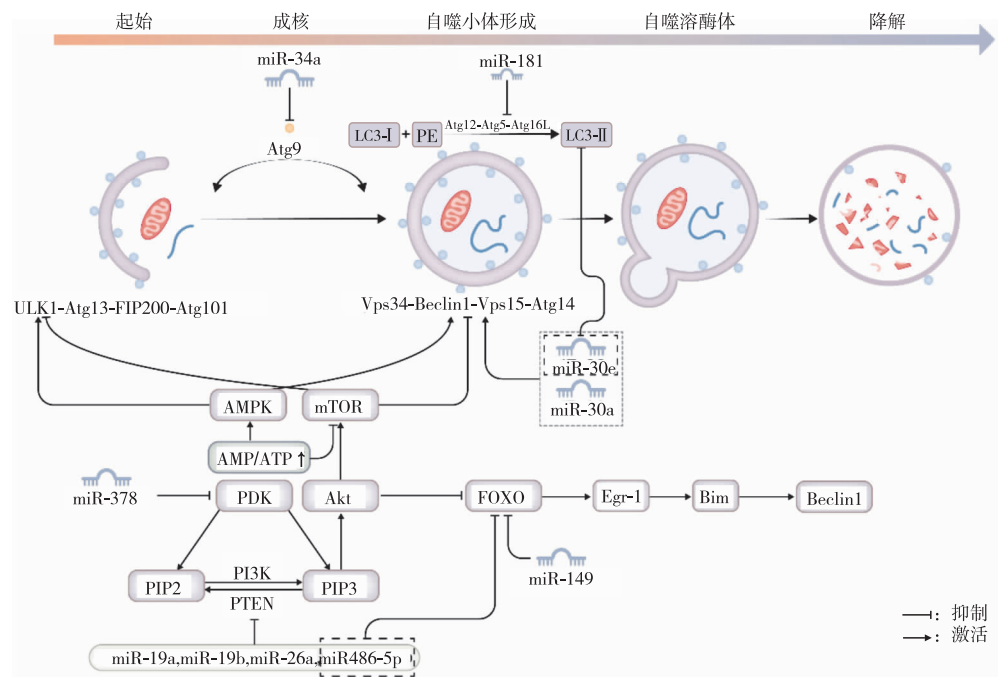
等^[23]发现在大鼠 CME 模型中 miR-29b-3p 下降,其上调后抑制 Bax、caspase-3 和 caspase-9 的表达,增加 Bcl-2 的表达,并通过双荧光素基因测定技术证实这一过程通过 miR-29b-3p 靶向 Bcl-2 修饰因子(Bcl-2 modifying factor, BMF)实现。损伤信号持续存在时, BMF 分泌增加,通过与抗凋亡蛋白 Bcl-2 蛋白结合,诱导其降解,诱发凋亡^[23]。CME 后 miR-486-5p 的表达下降。通过蛋白质印迹法、TUNEL 检测发现过表达 miR-486-5p 可降低 PTEN 基因表达,凋亡心肌细胞数量减少。证实 miR-486-5p 通过靶向 PTEN 激活 PI3K-Akt 通路抑制凋亡^[24]。

2.3 miRNA 在 CME 诱发自噬中的作用

自噬是一种细胞内的自我降解过程,通过降解细胞内老化或受损的细胞器或蛋白质生成氨基酸供细胞重复利用^[25]。根据所需降解物质进入溶酶体的方式可以分为巨自噬、微自噬、分子伴侣介导的自噬^[26]。巨自噬通过双分子膜包裹细胞质形成“自噬体”,进一步与溶酶体融合进行降解^[27]。微自噬是溶酶体膜直接凹陷形成囊泡,将部分细胞质成分包裹进入溶酶体^[27]。分子伴侣介导的自噬直接通过分子伴侣蛋白 Hsc70 识别溶酶体并引导靶蛋白进入溶酶体进行降解^[27]。在哺乳动物心肌细胞中最常见的是巨自噬,这一过程可分为三个阶段:自噬小体的形成、自噬小体膜的延伸、自噬小体和溶酶体膜的融合。即细胞质中的线粒体等细胞器脱落部分双分子膜,逐渐包裹部分细胞质、细胞器、蛋白质等成分形成吞噬囊泡组装机点。自噬相关基因(autophagy-related gene, Atg)蛋白介导吞噬体膜延伸形成自噬小体,继而与溶酶体结合形成自噬溶酶体。自噬溶酶体降解所包含若干内容物生成氨基酸及 ATP 等物质供细胞重新利用。正常情况下,心肌细胞处于基础自噬水平。但当外部因素作用于细胞时,自噬水平产生波动,如腺苷一磷酸(adenosine monophosphate, AMP)/ATP 升高、氨基酸缺乏等因素均可提高细胞自噬水平。自噬参与心肌细胞能量代谢、心脏发育、心肌蛋白质和细胞器分解代谢等生理过程^[28]。Fernández 等^[29]以小鼠为模型的实验研究表明,Beclin1(F121A)突变破坏了 Beclin1-Bcl-2 结合,增加了基础自噬,并进一步抑制心脏纤维化。这表明不足自噬可能是心肌细胞损伤及心功能下降原因之一。CME 作为一种刺激因素,能够降低心肌细胞的自噬水平。在大鼠 CME 模型中,通过电镜观察及免疫荧光技术发现 CME 后 6~12 h,自噬空泡数量明显下降,抗微管相关蛋白轻链 3(microtubule-associated protein light chain3, LC3)-II 条带明显减弱,同时伴有心肌损伤标志物升高及射血分数下降,

这证实 CME 后自噬通量及心功能下降,且前后存在因果关系^[30]。CME 后自噬水平降低引起心脏抵抗缺血损伤能力以及心脏重构能力下降,对 CME 后不良预后具有重大意义。

自噬的活性高度依赖细胞能量及营养状态,受到 Atg 蛋白的紧密调节,维持细胞内环境稳定。miRNA 在多个器官组织中对调控细胞自噬具有关键作用(如图 2)。在自噬诱导阶段,哺乳动物细胞内 Atg 蛋白构成的 unc51 样自噬激活激酶 1(unc51-like autophagy activating kinase 1, ULK1)复合物及磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)复合物在自噬过程中发挥关键作用,分别调控自噬起始及成核过程^[25]。AMP 活化的蛋白质激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)作为调控自噬诱导阶段的重要激酶,可分别通过感知细胞内 AMP/ATP 值、氨基酸水平调节自噬通量。多种上游信号通路通过影响自噬的“门控开关”mTOR 活性调节自噬水平。其中, PI3K-Akt 通路是自噬调节中的主要信号途径。miRNA 通过调节自噬不同阶段蛋白的表达实现对自噬的调控:如 miR-30a 可直接靶向结合自噬起始及成核阶段 Atg 蛋白 Beclin1、液泡分选蛋白(vacuolar protein sorting, Vps)34; PTEN 可被 miR-19a、miR-19b、miR-26a、miR-486-5p 等靶向降解,导致 PI3K-Akt 通路组成性激活诱导自噬^[24,31-33]。PDK-1 的表达可以被 miR-378 靶向调节,从而抑制 Akt 激活,促进自噬^[34],同时 miR-378 通过靶向 caspase 增加凋亡阈值促进细胞存活^[34-35]。Akt 通过调节 mTOR 和 FOXO 转录因子对自噬产生重大影响。miR-378 调节 PI3K-Akt 通路,进一步影响 mTOR/ULK1 通路促进自噬的启动,同时通过 FOXO 介导的转录增强并维持自噬^[34]。FOXO 受到 miR-486-5p、miR-149 的靶向调节^[36-37],在自噬调控中具有多方面的作用。Atg9 是一种跨膜自噬蛋白,在吞噬囊泡组装机点及细胞器膜之间双向运动转运膜脂质,促进自噬膜延伸。Yang 等^[38]研究发现 Atg9 直接被 miR-34a 抑制影响自噬膜延伸。Atg12-Atg5-Atg16L 作为 E3 类泛素连接酶促进 Atg8(LC3-I)与磷脂酰乙醇胺(phosphatidyl ethanolamine, PE)结合生成 LC3-PE(LC3-II),促进吞噬囊泡闭合成熟。miR-181a 可直接下调 Atg5 的表达^[39],抑制自噬体成熟。目前,已有动物实验研究^[30]证明了自噬在 CME 后对心功能的影响,并且在以大鼠 CME 模型的实验中阐明了 miR-30e 通过靶向结合 LC3B、Beclin1 蛋白在 CME 后诱导心功能改变。由此可见,miRNA 通过对 Atg 的靶向调控参与 CME 后心肌损伤。



注: FIP200, 分子量为 200 000 黏着斑激酶家族相互作用蛋白; PIP, 磷脂酰肌醇磷酸。

图 2 miRNA 调节自噬

3 小结

综上所述,在 CME 后炎症及凋亡水平增加,自噬水平及心功能下降。miRNA 能调控炎症、凋亡、Atg 蛋白及其上游信号通路,进而影响心肌细胞存活数量及存活心肌细胞的收缩功能,参与 CME 后不良预后的发生发展。miRNA 受到 ceRNA 调节,形成调控网络,而一个 miRNA 可同时靶向多个 mRNA。对 miRNA 在 CME 发展过程中的调控机制的研究有助于为治疗 CME 寻找到新的药物,探索能够同时调节凋亡、炎症、自噬水平的 miRNA 对减轻 CME 后心肌损伤具有重要意义。

4 未来研究及展望

心肌细胞在 CME 后缺血缺氧信号会翻译为生化信号。有关 CME 后不良预后发生的分子机制还有待进一步深入探讨,为其更加完善理论基础并提供诊疗思路。CME 作为一种外源性刺激,能使心肌自噬水平持续下降,对 CME 后的心肌损伤及心脏远期不良预后有重要作用,这一过程受到 miRNA 调节。mTOR 作为细胞自噬门控分子备受关注,其受 miR-144-3p 调节,miR-144-3p 水平在 ACS 患者血清中明显升高^[40]。因此 miR-144-3p 是否在 CME 后发生变化及对诊断和治疗 CME 的意义值得进一步探究。

参考文献

[1] Heusch G. Coronary blood flow in heart failure: cause, consequence and bystander[J]. *Basic Res Cardiol*, 2022, 117(1):1.
[2] Heusch G, Skyschally A, Kleinbongard P. Coronary microembolization and

microvascular dysfunction[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 258:17-23.

[3] Vishnoi A, Rani S. miRNA biogenesis and regulation of diseases: an updated overview[J]. *Methods Mol Biol*, 2023, 2595:1-12.
[4] Travis G, McGowan EM, Simpson AM, et al. *PTEN*, *PTENP1*, microRNAs, and ceRNA networks: precision targeting in cancer therapeutics [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(20):4954.
[5] Li H, Gao F, Wang X, et al. Circulating microRNA-378 levels serve as a novel biomarker for assessing the severity of coronary stenosis in patients with coronary artery disease[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(5):BSR20182016.
[6] Colpaert RMW, Calore M. MicroRNAs in cardiac diseases[J]. *Cells*, 2019, 8(7):737.
[7] Tanase DM, Gosav EM, Ouatu A, et al. Current knowledge of microRNAs (miRNAs) in acute coronary syndrome (ACS): ST-elevation myocardial infarction (STEMI) [J]. *Life (Basel)*, 2021, 11(10):1057.
[8] Su Q, Li L, Zhao J, et al. miRNA expression profile of the myocardial tissue of pigs with coronary microembolization[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(3):1012-1024.
[9] Xue Y, Zhou B, Wu J, et al. Transplantation of endothelial progenitor cells in the treatment of coronary artery microembolism in rats[J]. *Cell Transplant*, 2020, 29:963689720912688.
[10] Foinquinos A, Batkai S, Genschel C, et al. Preclinical development of a miR-132 inhibitor for heart failure treatment[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):633.
[11] Cai R, Xu Y, Ren Y, et al. MicroRNA-136-5p protects cardiomyocytes from coronary microembolization through the inhibition of pyroptosis[J]. *Apoptosis*, 2022, 27(3-4):206-221.
[12] Chen ZQ, Zhou Y, Chen F, et al. miR-200a-3p attenuates coronary microembolization-induced myocardial injury in rats by inhibiting TXNIP/NLRP3-mediated cardiomyocyte pyroptosis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:693257.
[13] Xu Y, Lv X, Cai R, et al. Possible implication of miR-142-3p in coronary microembolization induced myocardial injury via ATXN1L/HDAC3/NOL3 axis [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2022, 100(5):763-780.
[14] Kong B, Qin Z, Ye Z, et al. MicroRNA-26a-5p affects myocardial injury induced by coronary microembolization by modulating HMGAI [J]. *J Cell Biochem*,

- 2019,120(6):10756-10766.
- [15] Gao J, Ren J, 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.
 - [16] Zhou Y, Long MY, Chen ZQ, et al. Downregulation of miR-181a-5p alleviates oxidative stress and inflammation in coronary microembolization-induced myocardial damage by directly targeting XIAP [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2021, 18(6): 426-439.
 - [17] Zhou Y, Li T, Chen Z, 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.
 - [18] Dai R, Ren Y, Lv X, et al. MicroRNA-30e-3p reduces coronary microembolism-induced cardiomyocyte pyroptosis and inflammation by sequestering HDAC2 from the *SMAD7* promoter [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2023, 324(2): C222-C235.
 - [19] Su Q, Lv X, Ye Z, et al. The mechanism of miR-142-3p in coronary microembolization-induced myocardial injury via regulating target gene IRAK-1 [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(2): 61.
 - [20] 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.
 - [21] Su B, Wang X, Sun Y, et al. miR-30e-3p promotes cardiomyocyte autophagy and inhibits apoptosis via regulating Egr-1 during ischemia/hypoxia [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 7231243.
 - [22] Mo B, Wu X, Wang X, et al. miR-30e-5p mitigates hypoxia-induced apoptosis in human stem cell-derived cardiomyocytes by suppressing Bim [J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(5): 1042-1051.
 - [23] Qin Z, Wang X, Zhou Y, et al. Upregulation of miR-29b-3p alleviates coronary microembolization-induced myocardial injury via regulating BMF and GSK-3 β [J]. *Apoptosis*, 2023, 28(1-2): 210-221.
 - [24] Zhu HH, Wang XT, Sun YH, et al. MicroRNA-486-5p targeting PTEN protects against coronary microembolization-induced cardiomyocyte apoptosis in rats by activating the PI3K/AKT pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 855: 244-251.
 - [25] Cao W, Li J, Yang K, et al. An overview of autophagy: mechanism, regulation and research progress [J]. *Bull Cancer*, 2021, 108(3): 304-322.
 - [26] Allen EA, Baehrecke EH. Autophagy in animal development [J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(3): 903-918.
 - [27] Yamamoto H, Matsui T. Molecular mechanisms of macroautophagy, microautophagy, and chaperone-mediated autophagy [J]. *J Nippon Med Sch*, 2024, 91(1): 2-9.
 - [28] Gatica D, Chiong M, Lavandero S, et al. The role of autophagy in cardiovascular pathology [J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(4): 934-950.
 - [29] Fernández ÁF, Sebtí S, Wei Y, et al. Author correction: disruption of the beclin 1-BCI2 autophagy regulatory complex promotes longevity in mice [J]. *Nature*, 2018, 561(7723): E30.
 - [30] Wang XT, Wu XD, Lu YX, et al. Potential involvement of miR-30e-3p in myocardial injury induced by coronary microembolization via autophagy activation [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(5): 1995-2004.
 - [31] Chen J, Huang ZP, Seok HY, et al. miR-17-92 cluster is required for and sufficient to induce cardiomyocyte proliferation in postnatal and adult hearts [J]. *Circ Res*, 2013, 112(12): 1557-1566.
 - [32] Liang T, Gao F, Chen J. Role of PTEN-less in cardiac injury, hypertrophy and regeneration [J]. *Cell Regen*, 2021, 10(1): 25.
 - [33] Wang J, Feng Q, Liang D, et al. miRNA-26a inhibits myocardial infarction-induced apoptosis by targeting PTEN via JAK/STAT pathways [J]. *Cells Dev*, 2021, 165: 203661.
 - [34] Li Y, Jiang J, Liu W, et al. MicroRNA-378 promotes autophagy and inhibits apoptosis in skeletal muscle [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(46): E10849-E10858.
 - [35] Feng Z, Bao S, Kong L, et al. MicroRNA-378 inhibits hepatocyte apoptosis during acute liver failure by targeting caspase-9 in mice [J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2023, 46(2): 124-134.
 - [36] Lin J, Lin H, Ma C, et al. miR-149 aggravates pyroptosis in myocardial ischemia-reperfusion damage via silencing FOXO3 [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 8733-8743.
 - [37] Yang Y, Ji C, Guo S, et al. The miR-486-5p plays a causative role in prostate cancer through negative regulation of multiple tumor suppressor pathways [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(42): 72835-72846.
 - [38] Yang J, Chen D, He Y, et al. miR-34 modulates *Caenorhabditis elegans* lifespan via repressing the autophagy gene *Atg9* [J]. *Age (Dordr)*, 2013, 35(1): 11-22.
 - [39] Yang J, He Y, Zhai N, et al. MicroRNA-181a inhibits autophagy by targeting *Atg5* in hepatocellular carcinoma [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2018, 23(2): 388-396.
 - [40] Wang SS, Wu LJ, Li JJ, et al. A meta-analysis of dysregulated miRNAs in coronary heart disease [J]. *Life Sci*, 2018, 215: 170-181.

收稿日期: 2023-08-21

(上接第 736 页)

- [25] Gabani M, Shapiro MD, Toth PP. The role of triglyceride-rich lipoproteins and their remnants in atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *Eur Cardiol*, 2023, 18: e56.
- [26] Li H, Miao S, Chen L, et al. Association and mediating mechanism between remnant cholesterol and first-ever stroke among the Chinese general population [J]. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1161367.
- [27] Hajduch E, Lachkar F, Ferré P, et al. Roles of ceramides in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(4): 792.
- [28] Bandet CL, Tan-Chen S, Bourron O, et al. Sphingolipid metabolism: new insight into ceramide-induced lipotoxicity in muscle cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3): 479.
- [29] Li M, Chi X, Wang Y, et al. Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 216.
- [30] Vallejo-Vaz AJ, Fayyad R, Boekholdt SM, et al. Triglyceride-rich lipoprotein cholesterol and risk of cardiovascular events among patients receiving statin therapy in the TNT trial [J]. *Circulation*, 2018, 138(8): 770-781.
- [31] Tsunoda F, Asztalos IB, Horvath KV, et al. Fenofibrate, HDL, and cardiovascular disease in Type-2 diabetes: the DAIS trial [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 247: 35-39.
- [32] Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, et al. Triglyceride lowering with pemafibrate to reduce cardiovascular risk [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(21): 1923-1934.
- [33] Toth PP, Hamon SC, Jones SR, et al. Effect of alirocumab on specific lipoprotein non-high-density lipoprotein cholesterol and subfractions as measured by the vertical auto profile method: analysis of 3 randomized trials versus placebo [J]. *Lipids Health Dis*, 2016, 15: 28.

收稿日期: 2024-04-29