

糖尿病血管重构中 miR-126 作用机制研究进展

黄楨奇¹ 周艳林¹ 柯婷² 肖洋^{2,3}

(1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712000; 2. 陕西省中医医院, 陕西 西安 710003; 3. 中国中医科学院研究生院, 北京 100871)

【摘要】 糖尿病(DM)是一种以高血糖、慢性炎症为特征的代谢系统疾病,DM所引起的代谢异常可引发大血管、微血管病变,导致DM血管重构。miR-126作为非编码型RNA,其在内皮细胞中特异性表达,广泛参与细胞分化、增殖等过程,对于治疗DM血管重构有重要临床意义。现对miR-126在DM血管重构中的作用机制作进一步阐述,以期临床治疗提供新思路。

【关键词】 糖尿病;血管重构;miR-126;内皮细胞功能障碍

【DOI】10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2025. 03. 013

Mechanism of miR-126 in Vascular Remodeling of Diabetes Mellitus

HUANG Zhenqi¹, ZHOU Yanlin¹, KE Ting², XIAO Yang^{2,3}

(1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, Shaanxi, China; 2. Shaanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710003, Shaanxi, China; 3. Graduate School of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100871, China)

【Abstract】 Diabetes mellitus (DM) is a metabolic system disease characterized by high blood sugar and chronic inflammation. The metabolic abnormalities caused by DM can lead to vascular lesions in both large and micro vessels, resulting in diabetic vascular remodeling. miR-126 is a non-coding RNA that is specifically expressed in endothelial cells and is widely involved in cell differentiation, proliferation, etc. It has important clinical significance in the treatment of diabetic vascular remodeling. This article further elaborates on the mechanism of miR-126 in diabetic vascular remodeling, in order to provide new ideas for clinical treatment.

【Keywords】 Diabetes mellitus; Vascular remodeling; miR-126; Endothelial cell dysfunction

糖尿病(diabetes mellitus, DM)作为一种全球性的慢性疾病,近年来患病率在不断增长。据统计预估到2045年DM全球患病率会上升至12.2%,总人数约为7.83亿人^[1]。DM特点为 β 细胞衰竭,表现为高血糖、高胰岛素血症,并可进一步引起大血管与微血管的病变^[2]。成人DM中以2型为多见,约占总患者人数的90%^[3-4]。大血管病变是2型DM的主要死因,包括心脑血管、主动脉及外周血管。DM血管重构是DM条件下由动脉或血管生成所产生的生理性或由血管壁损伤所导致的适应性病理改变^[5]。DM血管重构主要指由血脂血糖异常、胰岛功能障碍、晚期糖基化、内皮功能障碍、氧化应激及炎症因子的分泌所导致的内膜与中膜层增厚、血管弹性减弱,其过程与起始因子内皮细胞(endothelial cell, EC)受损、巨噬细胞增多及血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)

增殖、迁移、血管氧化、炎症等机制密切相关^[6]。微RNA(microRNA, miRNA)作为一种小型非编码型RNA,近年来在心血管疾病中发挥关键作用而被广泛应用^[7]。miRNA可通过调节基因表达参与多种细胞和分子过程^[8]。其中,miR-126的研究尤为广泛^[9]。据此,现阐述miR-126在DM血管重构中的作用机制,以期治疗DM血管重构提供理论依据。

1 miR-126 的定义

miR-126是长度为17~25个核苷酸的miRNA, pre-miR-126可分解为miR-126-3p和miR-126-5p双链。与其他几种miRNA不同,二者在心血管细胞中表达丰富,具有识别、互补miRNA分子的能力。首先,miR-126可通过影响血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达来调节血管生成,参与血管重构。其机制为抑制磷脂酰肌醇-3-激酶

基金项目:第二届全国中医传承工作室建设项目(国中医药办人教函[2022]245号);陕西省高水平中医药重点学科建设项目(SXZYZZDXK-2024006)

通信作者:肖洋, E-mail: 2538894569@qq.com

调节亚基 2 (phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 2, PIK3R2) 及 sprouty 相关 EVH1 域蛋白 1 (sprouty related EVH1 domain containing 1, SPRED1) 表达, 提高磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B (phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt) 信号通路和大鼠肉瘤蛋白 (rat sarcoma, Ras)/丝裂原活化细胞外信号调节激酶 (mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase, MEK)/胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 信号通路表达^[10], 通过 Akt、丝裂原激活的蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路, 改善血管通透性, 减少血管损伤, 促进血管重构。其次, miR-126 还可通过靶向 G 蛋白信号调节蛋白 16 (regulator of G protein signaling 16, RGS16), 激活 CXC 趋化因子配体 12 (C-X-C motif chemokine ligand 12, CXCL12)/CXC 趋化因子受体 4 (C-X-C chemokine receptor 4, CXCR4) 信号通路^[11], 发挥修复 EC、抑制内膜增厚的重要作用。再次, miR-126 可分别通过靶向肿瘤坏死因子受体相关因子 7 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 7, TRAF7) 及血管细胞黏附分子-1, 减少棕榈酸诱导的细胞凋亡与单核细胞对 EC 的黏附, 改善 DM 血管重构^[12]。最后, 尽管 miR-126 在 VSMC 中并不表达, 但其参与 VSMC 功能的调控, 可下调胰岛素受体底物-1 (insulin receptor substrate-1, IRS-1)^[13], 抑制叉头框蛋白 O3 和 B 细胞淋巴瘤 2, 减少 VSMC 的增殖及新生内膜的形成^[14]。除上述机制外, miR-126 还可通过 PI3K/Akt 通路, 改善胰岛 β 细胞功能, 调节血糖^[15], 靶向调节高迁移率族蛋白 1 (high mobility group box 1, HMGB1) 表达, HMGB1 为已知 DM 发病及进展介质。EC 功能紊乱是导致 DM 血管重构的关键诱因, miR-126 作为唯一在 EC 中特异性表达的非编码型 RNA, 在 DM 血管病变中呈低表达。因此, 其可作为心血管危险因素或冠状动脉疾病的关键生物标志物。

2 DM 血管重构中 miR-126 作用机制

2.1 调节 EC 紊乱

EC 位于血管腔的内表面, 是血液和血管壁之间的屏障。EC 具有多种功能, 包括调节细胞黏附、组织生长和代谢、血管生成、炎症反应等。在血管重构的初始阶段, EC 功能障碍会促使单核细胞的黏附, 诱导 VSMC 向内膜转化与迁移, 导致新生内膜产生。内皮祖细胞是血管 EC 的前体, 可分化为 EC, 参与内皮损伤的修复与血管的生成。经动物实验^[16]证实, miR-126 可上调 CXCR4 的表达, 提高基质细胞衍生因子 1 α 通过 ERK/VEGF 和 Akt/eNOS 信号通路介导的内皮祖细胞表达, 调节 DM 大鼠颈动脉损伤后的内皮功能紊乱

与血管修复。一氧化氮是内皮维持血管张力, 由内皮型一氧化氮合酶所产生的血管扩张剂, 也是抗血栓分子之一, 对 EC 具有重要保护作用^[17]。研究表明, miR-126 与内皮型一氧化氮合酶在 DM 患者中呈正相关^[18], 其机制是通过 PI3K/Akt/VEGF 信号通路激活内皮型一氧化氮合酶, 从而调节内皮损伤及血管并发症^[19]。SPRED1 和 PIK3R2 是促进 EC 生长和迁移的两个重要靶点, 可通过失活下游 Ras/Raf-1/ERK 信号通路抑制 VEGF。研究^[20-21]发现, 在体外的人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVEC) 中, miR-126 可通过靶向抑制 SPRED1 和 PIK3R2, 调节 VEGF 和 Ang-1 信号通路, 调控血管内皮通透性和血管生成, 参与血管重构。另有研究^[22]也证实, miR-126 通过靶向抑制 SPRED1 和 PIK3R2 信号通路可调节单核细胞的血管重构, 并参与血管重构基因重编程。

2.2 调节晚期糖基化终末产物

晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end product, AGE) 是由葡萄糖等还原糖与蛋白质、脂质和核酸中的氨基发生一系列反应形成。DM 时慢性高血糖状态会加速糖基化反应, 从而导致 AGE 快速堆积。AGE 是 DM 主要症状之一, 与 DM 血管并发症密切相关。一方面, AGE 堆积在血管壁上并与胶原纤维交联, 导致血管壁增厚、血管硬化。AGE 通过诱导 MAPK 的激活和生长因子的上调, 促进 VSMC 增殖和迁移, 促进 DM 新生内膜的形成和动脉血管重构^[23]。另一方面 EC 表达晚期糖基化终末产物受体 (advanced glycation end product receptor, RAGE), AGE/RAGE 信号通路激活多种细胞内信号级联反应, 包括 MAPK、ERK、JNK 和 p38 MAPK 以及核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B), 可引起血管炎症与氧化应激, 导致内皮功能障碍^[24]。研究^[25]提示, 高糖状态下, miR-126 过表达可通过抑制 HMGB1/RAGE 信号通路, 减轻炎症表达。单核细胞的内皮迁移通常可视为动脉血管硬化的第一步, 而血管细胞黏附分子-1 表达的上调是其核心因素, 其可促使单核细胞与血管壁的黏附。miR-126 可抑制 EC 中血管细胞黏附分子-1 的表达, 从而降低单核细胞对 EC 的黏附^[26]。除上述机制外, 研究^[27]证实由 HUVEC 分泌, 经 AGE 刺激, 富含 miR-126 的小细胞外囊泡可通过下调骨形态发生蛋白受体 1B 的表达, 抑制 VSMC 的分化, 减轻 DM 血管中膜钙化, 减轻血管重构。

2.3 改善胰岛素抵抗

胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 或高胰岛素血症通常被认为是 DM 血管病变的独立危险因素。生理条件下, 胰岛素通过加强胰岛素敏感组织对葡萄糖的

摄取和利用,调节葡萄糖稳态,同时产生一氧化氮,增强对葡萄糖的处理。而 IR 状态下对胰岛素代谢作用的敏感性或反应性降低,一氧化氮分泌减少,血管扩张受抑制,促使动脉血管硬化,导致 EC 功能障碍,形成血管重构。VSMC 是血管壁内层的主要细胞类型,是胰岛素代谢和生长信号的靶标。胰岛素通常通过胰岛素代谢信号通路,包括 IRS-1/PI3K/Akt 和 cGMP,诱导 VSMC 血管舒张。IR 则使 VSMC 血管舒张异常,导致血管硬化^[28]。IRS-1 是上述胰岛素信号传导关键分子之一,是 miR-126 的靶向基因,可将胰岛素受体信号传递给下游酶,包括 PI3K/Akt 及磷酸肌肽依赖性激酶 1,参与糖脂代谢^[29]。VEGF 作为血管生成因子,参与、维持血管稳态与病理性血管生成,与 IR 相互影响,PI3K/Akt 信号通路可与 VEGF 启动子直接作用,上调 VEGF 的表达,损害血管稳态,形成血管重构。研究^[30]证实,miR-126 过表达可显著减轻 DM 视网膜病变小鼠 EC 与视网膜周细胞所受损伤,同时抑制 IRS-1/PI3K/Akt 途径蛋白表达,下调 VEGF 表达,减轻血管重构。

2.4 调节氧化型低密度脂蛋白

低密度脂蛋白胆固醇是人体组织中胆固醇的主要载体,是 DM 心血管病变的主要危险因素之一,与 miR-126 呈显著负相关。氧化型低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, oxLDL)可促进巨噬细胞的浸润、EC 的活化和功能障碍、VSMC 的增殖和迁移,上调 EC 中凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 的表达,并促使单核细胞与 EC 黏附。oxLDL 上调凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 表达,可诱导 VSMC 凋亡,还会增加 VSMC 和成纤维细胞的胶原合成,从而促使脂肪条纹转化为血管硬化。HMGB1 作为 miR-126 的靶标,在动脉粥样硬化的外周血 oxLDL-VSMC 中表达升高。研究^[31]证实,黄芩苷可通过上调 miR-126 表达,下调 HMGB1 表达,抑制 VSMC 的增殖、迁移。另有研究^[32]表明,细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 2B 反义 RNA 1 可通过 miR-126 上调蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型 7,抑制 PI3K/Akt 通路,阻碍 oxLDL 诱导的 VSMC 增殖,调节心血管病变,抑制血管重构。除上述机制外,oxLDL 还可通过调节自噬减轻血管损伤,其是一种修复性生命维持过程,在脂质代谢中起关键作用,并参与心血管疾病的发病机制。miR-126 过表达可通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路表达,挽救受损的自噬通量,减轻 oxLDL 诱导的 HUVEC 损伤^[33]。

2.5 改善氧化应激

糖源性氧化应激是 DM 并发症的主要致病机制,其可导致内皮功能障碍、VSMC 增殖和血管病变。活

性氧(reactive oxygen species, ROS)合成和抗氧化系统失衡会出现氧化应激,包括产生超氧阴离子、过氧化氢和羟基自由基^[34]。产生 ROS 的来源主要包括线粒体以及胞质酶,胞质酶主要包括黄嘌呤氧化酶、一氧化氮合酶和 NADPH 氧化酶。其中, NADPH 氧化酶 2 位于心肌细胞中,是产生超氧阴离子和过氧化氢的主要来源。miR-126 过表达可通过抑制 HMGB1 降低炎症因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、ROS 和 NADPH 氧化酶的活性,减少细胞凋亡,下调 NADPH 氧化酶 2 表达,减轻小鼠 EC 损伤^[35-36]。ROS 的增加会使蛋白激酶 C 的活性增加,进而激活还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸,并通过 NF- κ B 途径和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) 炎症小体激活炎症^[37]。NF- κ B 作为蛋白质复合体,与血管炎症反应、EC 障碍、VSMC 迁移增殖及氧化应激等方面密切相关。在氧化应激的条件下,丙二醛与 ROS 的产生会增加,而超氧化物歧化酶会减少,导致细胞凋亡。miR-126 通过 NF- κ B 信号通路,可降低 ROS 水平,提高氧化物歧化酶水平,减少细胞凋亡,提高 EC 存活率,改善血管重构^[38]。另一项研究^[39]表明 miR-126 可在人主动脉 EC 中靶向抑制 NF- κ B 信号通路,降低 PI3K/Akt/mTOR 通路表达,减少动脉硬化及血管内壁细胞凋亡。此外, miR-126 还可直接通过靶蛋白 TRAF7 抑制 EC 凋亡, TRAF7 是调节细胞死亡和存活的 TRAF 蛋白之一,也是调节 NF- κ B 转录因子激活或抑制的关键调节蛋白^[2]。NLRP3 作为胞质多蛋白复合物的一种,其激活会诱导焦亡,从而导致胱天蛋白酶-1、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-18 的成熟和释放,与血管重构呈正相关。研究^[40]证实, miR-126 过表达可抑制 NLRP3 炎症小体激活,改善细胞焦亡,其机制与 HMGB1 的调控密切相关。沉默信息调节因子 1(sirtuin 1, SIRT1)是一种还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸依赖的组蛋白去乙酰化酶,调节许多生理和病理过程,包括细胞存活、凋亡、氧化应激和炎症。核转录因子红系 2 相关因子 2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)与 SIRT1 激活相关, Nrf2 具有多种生物学效应,该蛋白可激活血红素加氧酶 1 等抗氧化、抗炎基因的转录。SIRT1/Nrf2 信号通路的激活可增强对氧化应激损伤的抵抗力,具有抗炎的保护作用。研究^[41]表明, miR-126 过表达通过促进激活 HUVEC 中 SIRT1/Nrf2 信号通路,抑制氧化应激和炎症反应,提高抗炎细胞 IL-10 水平,减轻 EC 损伤,改善血管重构。

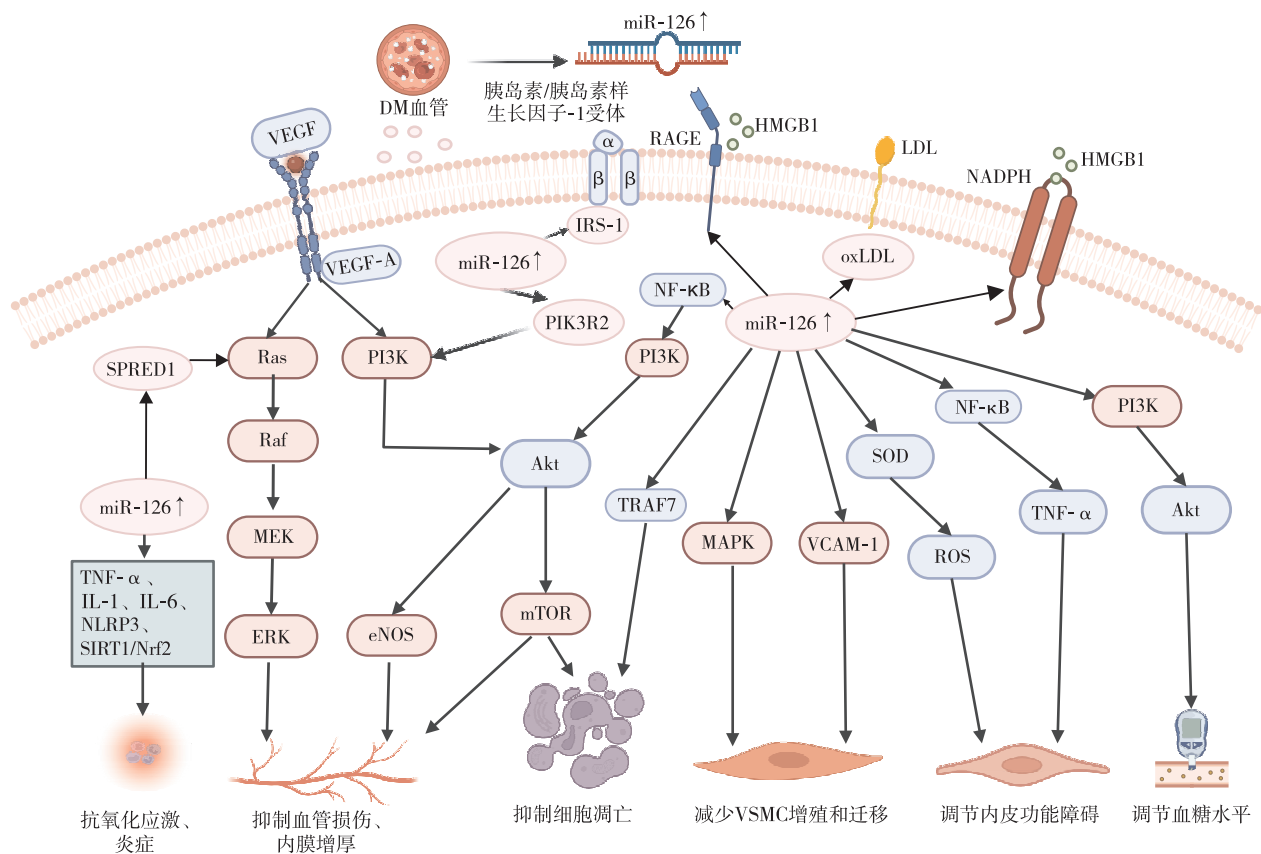
2.6 减少炎症细胞因子生成

炎症是 DM 血管重构主要原因之一,其中巨噬细胞产生的炎症细胞因子是关键诱发因素之一,可刺激 VSMC 迁移、增殖,导致内膜增厚,EC 功能障碍,引起血管重构。巨噬细胞通常分为 M1 和 M2 型,可由单核细胞在血管 EC 下聚集分化。M1 型会产生具有免疫刺激活性的促炎细胞因子,M2 型则通过刺激炎症消退和诱导组织愈合来调节 M1 型反应。因此,富含 M2 型的巨噬细胞会促使炎症消退。研究^[42]发现,miR-126 可显著抑制 oxLDL 诱发的细胞凋亡与泡沫细胞的产生,可促使 M1 型巨噬细胞转变为抗炎 M2 表型,降低 VEGF-A、Krüppel 样因子 4 的表达,调节 EC 迁移。TNF- α 作为多功能细胞因子的一种,可参与包括炎症、细胞增殖等生物学过程,与 miR-126 呈显著负相关,在 DM 血管重构中高表达,可诱导 IL-1、IL-6 等炎症因子表达,促进细胞黏附,加剧血管重构。在高糖与 AGE 增加的状态下,过表达的 miR-126 可降低 TNF- α 、IL-6

的表达,减少 ROS 的产生,保护内皮祖细胞免受 AGE 诱导的功能障碍^[43]。除上述所提及的黏附分子、细胞因子外, HMGB1 也与 DM 血管重构密切相关。HMGB1 作为晚期炎症因子的一种,可与 RAGE、Toll 样受体结合,从而激活免疫细胞,促进炎症因子如 TNF- α 、IL-1、IL-6 等释放,加重血管炎症反应。携带过表达 miR-126 的人脐带间充质干细胞衍生外泌体可通过降低人视网膜 EC 中的 HMGB1 来减轻高血糖诱导的炎症,改善血管重构^[44]。

3 结论

DM 所诱发的血管重构是大血管、微血管病变的病理基础。miR-126 以其在 EC 中特异性表达而作为心血管疾病危险因素的关键标志物。miR-126 高表达可改善 EC 紊乱、调节 AGE、减轻 IR 等。其作用机制较为复杂(图 1),仍需更多研究进一步阐述。miR-126 可通过多靶点、多机制的方式治疗 DM 血管重构,为临床新药物的开发与治疗提供新思路与理论。



注:mTOR,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白;LDL,低密度脂蛋白;NADPH,还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸;VCAM,血管细胞黏附分子;SOD,超氧化物歧化酶。

图1 miR-126 在 DM 血管重构中的作用机制

参考文献

- [1] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. Erratum to "IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045" [Diabetes Res. Clin. Pract. 183 (2022) 109119] [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2023, 204: 110945.
- [2] Ma Y, Liu H, Wang Y, et al. Roles of physical exercise-induced MiR-126 in cardiovascular health of type 2 diabetes [J]. Diabetol Metab Syndr, 2022, 14 (1): 169.
- [3] Nanda M, Sharma R, Mubarik S, et al. Type-2 diabetes mellitus (T2DM): spatial-temporal patterns of incidence, mortality and attributable risk factors from

- 1990 to 2019 among 21 world regions[J]. *Endocrine*, 2022, 77(3):444-454.
- [4] Ruze R, Liu T, Zou X, et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14:1161521.
- [5] 薛佳欣, 宫天宇, 梁馨芳, 等. 糖尿病血管重构作用机制的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2023, 44(8):738-742.
- [6] Ye C, Zheng F, Wu N, et al. Extracellular vesicles in vascular remodeling[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(9):2191-2201.
- [7] Su Y, Sun Y, Tang Y, et al. Circulating miR-19b-3p as a novel prognostic biomarker for acute heart failure[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(20):e022304.
- [8] Ho PTB, Clark IM, Le LTT. MicroRNA-based diagnosis and therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13):7167.
- [9] Theofilis P, Oikonomou E, vogiatzi G, et al. The role of microRNA-126 in atherosclerotic cardiovascular diseases[J]. *Curr Med Chem*, 2023, 30(17):1902-1921.
- [10] Lu W, Du X, Zou S, et al. IFN- γ enhances the therapeutic efficacy of MSCs-derived exosome via miR-126-3p in diabetic wound healing by targeting SPRED1[J]. *J Diabetes*, 2024, 16(1):e13465.
- [11] Yan Y, Zhu M, Ma J, et al. MEK1/2 inhibitor inhibits neointima formation by activating miR-126-3p/C-X-C motif chemokine ligand 12 (CXCL12)/C-X-C motif chemokine receptor 4 (CXCR4) axis[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4):11214-11227.
- [12] Wang Y, Wang F, Wu Y, et al. MicroRNA-126 attenuates palmitate-induced apoptosis by targeting TRAF7 in HUVECs[J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 399(1-2):123-130.
- [13] Izuhara M, Kuwabara Y, Saito N, et al. Prevention of neointimal formation using miRNA-126-containing nanoparticle-conjugated stents in a rabbit model[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3):e0172798.
- [14] Cheng X, Jian D, Xing J, et al. Circulating cardiac microRNAs safeguard against dilated cardiomyopathy[J]. *Clin Transl Med*, 2023, 13(5):e1258.
- [15] Xin Y, Zhang H, Jia Z, et al. Resveratrol improves uric acid-induced pancreatic β -cells injury and dysfunction through regulation of miR-126[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 102:1120-1126.
- [16] Pei CZ, Liu B, Li YT, et al. MicroRNA-126 protects against vascular injury by promoting homing and maintaining stemness of late outgrowth endothelial progenitor cells[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1):28.
- [17] 谢利平, 孙仲煦, 季勇. 气体信号分子与动脉粥样硬化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(4):304-311.
- [18] Ahmed YM, Orfali R, Abdelwahab NS, et al. Partial synthetic PPAR γ derivative ameliorates aorta injury in experimental diabetic rats mediated by activation of miR-126-5p Pi3k/AKT/PDK 1/mTOR expression[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(10):1175.
- [19] Yang HH, Chen Y, Gao CY, et al. Protective effects of microRNA-126 on human cardiac microvascular endothelial cells against hypoxia/reoxygenation-induced injury and inflammatory response by activating PI3K/Akt/eNOS signaling pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(2):506-518.
- [20] Hao X, Wang S, Jiang C, et al. The relation between plasma miR-126 levels and cerebral collateral circulation in patients with intracranial arterial stenosis[J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2021, 55(3):281-288.
- [21] Zhang L, Ouyang P, He G, et al. Exosomes from microRNA-126 overexpressing mesenchymal stem cells promote angiogenesis by targeting the PIK3R2-mediated PI3K/Akt signalling pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(4):2148-2162.
- [22] Arderiu G, Peña E, Civit-urgell A, et al. Endothelium-released microvesicles transport miR-126 that induces proangiogenic reprogramming in monocytes[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:836662.
- [23] Liu J, Pan S, Wang X, et al. Role of advanced glycation end products in diabetic vascular injury: molecular mechanisms and therapeutic perspectives[J]. *Eur J Med Res*, 2023, 28(1):553.
- [24] Li A, Yan J, Zhao Y, et al. Vascular aging: assessment and intervention[J]. *Clin Interv Aging*, 2023, 18:1373-1295.
- [25] Huang W, Zhao H, Dong H, et al. High-mobility group box 1 impairs airway epithelial barrier function through the activation of the RAGE/ERK pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37(5):1189-1198.
- [26] Tang Y, Chen Y, Guo Q, et al. miR-126-loaded immunoliposomes against vascular endothelial inflammation in vitro and vivo evaluation[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(5):1379.
- [27] Guo B, Shan SK, Xu F, et al. Protective role of small extracellular vesicles derived from HUVECs treated with AGEs in diabetic vascular calcification[J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1):334.
- [28] Zheng X, Liu Z, Bin Y, et al. Ionizing radiation induces vascular smooth muscle cell senescence through activating NF- κ B/CTCF/p16 pathway[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2024, 1870(3):166994.
- [29] Hill MA, Yang Y, Zhang L, et al. Insulin resistance, cardiovascular stiffening and cardiovascular disease[J]. *Metabolism*, 2021, 119:154766.
- [30] Fang S, Ma X, Guo S, et al. MicroRNA-126 inhibits cell viability and invasion in a diabetic retinopathy model via targeting IRS-1[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(4):4311-4318.
- [31] Chen Z. Baicalin suppresses the proliferation and migration of Ox-LDL-VSMCs in atherosclerosis through upregulating miR-126-5p[J]. *Biol Pharm Bull*, 2019, 42(9):1517-1523.
- [32] Li J, Chen J, Zhang F, et al. LncRNA CDKN2B-AS1 hinders the proliferation and facilitates apoptosis of ox-LDL-induced vascular smooth muscle cells via the ceRNA network of CDKN2B-AS1/miR-126-5p/PTPN7[J]. *Int J Cardiol*, 2021, 340:79-87.
- [33] Tang F. MicroRNA-126 alleviates endothelial cells injury in atherosclerosis by restoring autophagic flux via inhibiting of PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(1):1482-1489.
- [34] Xu L, Fan W, Han M, et al. Multienzyme-like active MnO₂ nanzyme with ROS scavenging for inflammatory injury therapy induced by avian flavivirus through antiviral function[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2024, 245:114302.
- [35] Xu X, Zhang H, Li J, et al. Combination of EPC-EXs and NPC-EXs with miR-126 and miR-210 overexpression produces better therapeutic effects on ischemic stroke by protecting neurons through the Nox2/ROS and BDNF/TrkB pathways[J]. *Exp Neurol*, 2023, 359:114235.
- [36] Tang ST, Wang F, Shao M, et al. MicroRNA-126 suppresses inflammation in endothelial cells under hyperglycemic condition by targeting HMGB1[J]. *Vascul Pharmacol*, 2017, 88:48-55.
- [37] López-armas GC, Yessenbekova A, González-castañeda RE, et al. Role of c-miR-21, c-miR-126, redox status, and inflammatory conditions as potential predictors of vascular damage in T2DM patients[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(9):1675.
- [38] Ebrahimi V, Rastegar-moghaddam SH, Mohammadipour A. Therapeutic potentials of microRNA-126 in cerebral ischemia[J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(4):2062-2069.
- [39] Jia W, Liu J, Tian X, et al. MicroRNA-126-5p inhibits apoptosis of endothelial cell in vascular arterial walls via NF- κ B/PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in atherosclerosis[J]. *J Mol Histol*, 2022, 53(1):51-62.
- [40] Fei L, Zhang N, Zhang J. Mechanism of miR-126 in hypoxia-reoxygenation-induced cardiomyocyte pyroptosis by regulating HMGB1 and NLRP3 inflammasome[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2022, 44(4):500-509.
- [41] Li J, Yang C, Wang Y. miR-126 overexpression attenuates oxygen-glucose deprivation/reperfusion injury by inhibiting oxidative stress and inflammatory response via the activation of SIRT1/Nrf2 signaling pathway in human umbilical vein endothelial cells[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(2):165.
- [42] Shou X, Wang Y, Jiang Q, et al. miR-126 promotes M1 to M2 macrophage phenotype switching via VEGFA and KLF4[J]. *PeerJ*, 2023, 11:e15180.
- [43] Ramezani-aliakbari F, Badavi M, Dianat M, et al. Trimetazidine increases plasma microRNA-24 and microRNA-126 levels and improves dyslipidemia, inflammation and hypotension in diabetic rats[J]. *Iran J Pharm Res*, 2020, 19(3):248-257.
- [44] Zhang W, Wang Y, Kong Y. Exosomes derived from mesenchymal stem cells modulate miR-126 to ameliorate hyperglycemia-induced retinal inflammation via targeting HMGB1[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60(1):294-303.