

## 内皮细胞微粒 miRNA 在急性心肌梗死中的研究进展

马艺萍<sup>1</sup> 袁玉娟<sup>1</sup> 艾丽菲热·艾海提<sup>1</sup> 马清玉<sup>2</sup> 阿卜拉江·艾合麦提<sup>1</sup> 穆叶赛·尼加提<sup>3</sup>

(1. 新疆医科大学, 新疆 乌鲁木齐 830000; 2. 石河子大学, 新疆 石河子 832003; 3. 新疆维吾尔自治区人民医院, 新疆 乌鲁木齐 830000)

**【摘要】** 急性心肌梗死(AMI)是世界范围内死亡的主要原因,及早发现该疾病是风险管理和有效治疗的关键目标。内皮细胞微粒(EMPs)是内皮细胞脱落的细胞外小囊泡,可以作为携带细胞因子、信号蛋白、miRNA 等物质远距离传输生物学信息的载体,在调节内皮细胞功能、炎症反应、氧化应激和血管生成中起关键作用。miRNA 是一种含有约 22 个核苷酸的短链、内源性、非编码 RNA,与靶 mRNA 特异性结合,导致翻译阻遏,调节转录后基因的表达,从而参与细胞的生长分化等病理生理过程。近年来研究显示 EMPs 可以借助 miRNA 调节多种信号通路,在 AMI 的发生发展中具有重要作用,在诊断和治疗方面具有较大应用前景。现对 EMPs miRNA 在 AMI 中的研究进展进行简要概述。

**【关键词】** 内皮细胞微粒;微 RNA;急性心肌梗死

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.06.017

## Endothelial Microparticles miRNA in Acute Myocardial Infarction

MA Yiping<sup>1</sup>, YUAN Yujuan<sup>1</sup>, Ailifeire·Aihaiti<sup>1</sup>, MA Qingyu<sup>2</sup>, Abulajiang·Aihemaiti<sup>1</sup>, MUYESAI·Nijati<sup>3</sup>

(1. *Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, Xinjiang, China*; 2. *Shihezi University, Shihezi 832003, Xinjiang, China*; 3. *People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830000, Xinjiang, China*)

**【Abstract】** Acute myocardial infarction (AMI) is the leading cause of death worldwide, and early detection of this disease is a key goal for risk management and effective treatment. Endothelial microparticles (EMPs) are exfoliated extracellular vesicles of endothelial cells, which can carry cytokines, signaling proteins, miRNA and other substances to transmit biological information over long distance, and play a key role in regulating endothelial cell function, inflammation, oxidative stress and angiogenesis. miRNA is a kind of short chain, endogenous and non-coding RNA containing about 22 nucleotides. It specifically binds to target mRNA, leads to translation repression, regulates the expression of post-transcribed genes, and thus participates in the pathophysiological processes of cell growth and differentiation. In recent years, studies have shown that EMPs can regulate a variety of signaling pathways by miRNA, which plays an important role in the occurrence and development of AMI and has great application prospects in diagnosis and treatment. This paper will briefly review the research progress of EMPs miRNA in AMI.

**【Key words】** Endothelial microparticles; miRNA; Acute myocardial infarction

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是缺血性心脏病最常见的急诊形式,由易损动脉粥样硬化斑块破裂或血栓形成引发,导致冠状动脉闭塞和低灌注区细胞死亡<sup>[1-2]</sup>。尽管 AMI 的整体管理取得了进展,通过冠状动脉造影和经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)及时治疗冠状动脉闭塞,恢复缺血心肌的血液供应,但 AMI 的病死率仍然居高不下<sup>[3]</sup>。据中国疾病预防控制中心的最新数据<sup>[4]</sup>显示,目前有 3.3 亿人患有心血管疾病。China PEACE 研究<sup>[5]</sup>表明,AMI 患者出院后早期心肌梗死再发率较高,1 年内再发率为 2.5%,其中 35.7% 发生在

出院后 30 d 内,再发患者 1 年死亡率升高 25.42 倍,因此探索新的诊疗策略一直是心血管疾病领域研究的热点。内皮细胞微粒(endothelial microparticles, EMPs)是调节内皮细胞功能、炎症反应、氧化应激、血管生成和血管通透性的重要介质。研究显示 EMPs 在 AMI 的发生发展过程中具有重要作用<sup>[6]</sup>,而 miRNA 被认为是 EMPs 能够产生上述作用的主要信号,EMPs 通过递送 miRNA 影响受体细胞的生物学功能。目前,EMPs miRNA 被认为在心血管及肺疾病中发挥重要作用<sup>[7-8]</sup>,现结合近年来的国内外文献对 EMPs miRNA 在 AMI 中的研究进展进行综述。

基金项目:国家自然科学基金(82060076);自治区研究生创新项目(XJ2023G202)

通信作者:穆叶赛·尼加提, E-mail: muyassar11@aliyun.com

## 1 EMPs miRNA 的概述

EMPs 直径为  $0.1 \sim 1.0 \mu\text{m}$ , 是内皮细胞脱落的细胞外小囊泡<sup>[9]</sup>。研究<sup>[10]</sup>报道, EMPs 是细胞间物质交换和信号转导的重要载体, 携带表面抗原、蛋白质和各种生物活性分子(细胞因子、信号蛋白、miRNA 等), 在细胞通信中起关键作用。生理条件下 EMPs 分泌较少, 缺血缺氧、烟草暴露、慢性炎症及内皮细胞激活或凋亡时都可能引起循环 EMPs 增加<sup>[11]</sup>。EMPs 被认为是通过破坏 NO 的产生、促进炎症和凝血以及改变血管生成和凋亡导致内皮功能障碍的触发器。miRNA 是一种约含有 22 个核苷酸的短链、内源性、非编码 RNA, 存在于植物、真菌、动物(包括原生动动物)中。目前, 已在  $>270$  个生物体中鉴定出  $>35\,000$  个 miRNA 序列<sup>[12]</sup>。在哺乳动物细胞中, miRNA 可以通过与靶 mRNA 内 3' 非翻译区(3'-untranslated region, 3'-UTR)的互补序列进行碱基配对来诱导 mRNA 脱帽和降解。越来越多的证据<sup>[13-14]</sup>表明, miRNA 家族在细胞凋亡、自噬、氧化应激和炎症中起着至关重要的作用。Sharma 等<sup>[15]</sup>阐明不同循环的 miRNA, 如 miRNA-19b、miRNA-92a、miRNA-126、miRNA-146a 和 miRNA-222 等可作为动脉粥样硬化诊断的生物标志物。众所周知, 循环 EMPs 可通过递送 miRNA 发挥生物学作用。笔者前期研究发现 AMI 患者冠状动脉血 EMPs 水平升高, 而且冠状动脉血微粒 miRNA-126 存在差异表达<sup>[16]</sup>, 因此, 笔者认为 EMPs 可能参与急性冠状动脉血栓事件<sup>[17]</sup>。因此, 在心血管疾病中, EMPs 和 miRNA 作为一种新型的诊断生物标志物和分子治疗靶点具有潜在价值。

## 2 EMPs miRNA 在 AMI 中的调控作用

### 2.1 EMPs miRNA 在炎症反应中的作用

AMI 的初始炎症反应是用以清除坏死的细胞碎片, 然而促炎和抗炎之间失衡和过度扰动可加剧 AMI 的发生, 引起不良预后。AMI 后持续的组织损伤触发强烈的炎症反应和局部坏死, 其中涉及免疫细胞和可溶性介质的广泛浸润。炎症期过度激活导致细胞损伤和组织坏死, 触发一系列危险信号, 继而导致组织坏死和梗死面积扩大。因此, 炎症反应是 AMI 发生发展中的关键环节。研究<sup>[14]</sup>证实, miRNA-186-5p 在 AMI 后 4 h 出现峰值表达, 并增加了促炎细胞因子的产生, 以促进动脉粥样硬化病变的进展。研究<sup>[18]</sup>发现, EMPs 中的 miRNA-222 在功能上能够降低靶蛋白内皮细胞间黏附分子-1 的表达, 进而促进内皮细胞的抗炎作用。Puhm 等<sup>[19]</sup>研究显示炎症刺激通过调节 EMPs 和 miRNA 的表达, 触发活性氧产生而引起线粒体功能障碍, 加重靶内皮细胞的损伤。Desita 等<sup>[20]</sup>通

过 EMPs 介导的 miRNA-126、第三代反义 miRNA-494-3p(3GA-494) 和重组 Wnt 小鼠 Wnt3a(rmWnt3a), 抑制低密度脂蛋白受体相关蛋白 6(low-density lipoprotein receptor-related proteins 6, LRP6) 从而减少血管平滑肌细胞增殖、增强巨噬细胞抗炎活性和减少生物活性脂质生成。动物实验<sup>[21]</sup>表明, EMPs 中的 miRNA-19b 通过下调细胞因子信号转导抑制因子 3(suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3) 的表达来增强血管周围脂肪组织特异性炎症, 从而加速了动脉粥样硬化的进展。超敏 C 反应蛋白是包括动脉粥样硬化在内的炎症性疾病的生物标志物, Haohan 等<sup>[22]</sup>招募了 51 例 AMI 患者和 46 例匹配对照受试者, 测试发现包括 EMPs 在内的 MICA/B<sup>+</sup> 与超敏 C 反应蛋白呈正相关, 其可能是促成 AMI 病理变化过程的重要介质。

### 2.2 EMPs miRNA 在新生血管生成中的作用

AMI 的发生对冠状动脉微循环造成严重损伤, 导致梗死区域的血管稀疏和解体, 然而 AMI 后的组织修复涉及强烈的血管生成反应, 可通过 miRNA-21-5p 抑制心肌微血管内皮细胞凋亡, 改善心肌梗死后血管生成<sup>[23]</sup>。当内皮细胞受到生长因子刺激时, 内皮细胞的蛋白水解酶降解基底膜和细胞外基质, 进而有效恢复血流灌注促进心肌的再生。研究<sup>[18]</sup>证明, EMPs miRNA-19b 通过靶向 Rho GTP 酶激活蛋白 5 和转化生长因子  $\beta 2$ (transforming growth factor- $\beta 2$ , TGF- $\beta 2$ ) 来抑制内皮细胞迁移和血管生成。Liang 等<sup>[24]</sup>表明缺氧诱导的 EMPs 中的 miRNA-19b 可以从 EMPs 转移到人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)中, 并通过下调 TGF- $\beta 2$  的表达来减少 HUVECs 的迁移和血管生成。此外, EMPs 可以传递多种生物活性物质, 低浓度的 EMPs 促进血管生成, 高浓度的 EMPs 抑制血管生成。miRNA-92a 与心肌损伤有关, miRNA-92a 表达升高能够促进内皮活化和动脉粥样硬化病变的发展, 可以作为小鼠缺血组织血管生成和功能恢复的有价值的治疗靶点<sup>[25]</sup>。Yu 等<sup>[26]</sup>研究发现用 EMPs miRNA-19b 全身治疗后, 动脉和淋巴循环中 miRNA-19b 表达显著增加, 导致淋巴管沿粥样硬化动脉的分布减少, 并且还抑制了淋巴管的转运功能和通透性。AMI 后密集毛细血管网的迅速形成, 为促进气体交换、营养扩散和废物清除提供了通道, 以配合高代谢需求并可能限制梗死边缘区持续的心肌细胞功能障碍和死亡。在缺血组织中, 缺氧内皮细胞会释放富含组织因子的 EMPs 诱导单核细胞归巢到缺血区, 分化为内皮样细胞, 激活的内皮细胞分泌携带 miRNA-126 的 EMPs 可以调节血管生成基因的单核细

胞重编程,并形成新血管,增加组织灌注<sup>[27]</sup>。

### 3 EMPs miRNA 在 AMI 中的临床应用

#### 3.1 早期风险预测

AMI 的发病是急性和严重的,很难预测个体患者的发病情况。因此,AMI 的早期预测是一个重要的但在很大程度上未得到满足的临床需求。虽然肌钙蛋白在检测心肌缺血方面明显优于早期 AMI 生物标志物,但肌钙蛋白与理想的生物标志物相差甚远。如前所述,研究<sup>[25]</sup>发现 miRNA-92a 与心肌损伤有关,循环 EMPs 和 miRNA-92a 表达可作为 AMI 的潜在预测因子。实验证据表明,血清中 miRNA-186-5p 的相对水平显著升高,在心肌组织中反而降低,当大多数 miRNA 无法预测患者的预后时,miRNA-186-5p 在血清中上调或许能够有效地证明血管完全阻塞,因为它的水平会在 PCI 后改变以保护心肌组织,从而提供对心脏健康的准确预测。Zi 等<sup>[28]</sup>研究表明,人去乙酰化酶 6(sirtuin 6, Sirt6)诱导的自噬阻断导致髓系细胞触发受体-1(triggering receptor expressed on myeloid cells-1, TREM-1)介导的细胞焦亡增强,而 Sirt6 过表达减弱了氧化低密度脂蛋白治疗后的内皮细胞炎症和细胞焦亡,入院时血清高 TREM-1 和低 Sirt6 水平是 EMPs 增加的独立预测因子,并且对 AMI 患者进行随访发现其与全因死亡率和主要不良心血管事件的风险密切相关。

#### 3.2 诊断和治疗

近年来,随着 AMI 新型治疗方法的逐步深入,EMPs 的研究发现促进了针对心血管疾病的基因靶向治疗,特别是 miRNA 的研究进展受到了广泛关注。用于基因治疗的生物分子在体内传递过程中极不稳定,且在到达靶病变部位之前易被核酸酶破坏或降解,难以发挥作用,因此选择安全、高效的基因传递载体至关重要。与目前常用的病毒类载体相比,EMPs 作为药物传递载体具有较强的膜稳定性、靶向性和高效性。笔者团队<sup>[6]</sup>研究发现 AMI 患者循环 EMPs 和红细胞微粒的表达水平升高,而且 EMPs 表达水平与冠心病程度及预后风险相关,因此有可能成为 AMI 潜在的生物标志物,为其提供诊断价值。如前所述,Zhang 等<sup>[25]</sup>发现 EMPs miRNA-92a 水平在 AMI 中高表达,进一步分析 EMPs、miRNA-92a 和肌钙蛋白 I 的 ROC 曲线下面积分别是 0.893、0.888 和 0.912,进而评估其在区分 AMI 患者方面的诊断价值。Mir 等<sup>[14]</sup>发现存在于微粒中的 miRNA 在 AMI 的病理过程中发挥重要的作用,可作为 AMI 的诊断和预后生物标志物。Liang 等<sup>[24]</sup>发现 HUVECs 中 TGF- $\beta$ 2 的 mRNA 和蛋白质水平可以被缺氧 EMPs 和过表达 miRNA-19b 的 EMPs 所

抑制,因此 EMPs miRNA-19b 可能是动脉粥样硬化治疗的新靶点。

#### 4 展望

尽管目前在临床中 AMI 的风险管理面临巨大的挑战,然而 EMPs 能起到抗炎及促进新生血管生成的作用,作为一种新型载体在诊断和治疗方面具有较大应用前景。这得益于 EMPs 的生物学稳定特性,在生理、病理状态下分泌包含有细胞因子、信号蛋白、miRNA 等特定成分,通过这些特定的内含物向靶细胞传递信号,从而作用到特定的靶细胞。虽然 EMPs 的研究已经取得了一定的进展,但目前 EMPs 相关 miRNA 的研究在心血管领域仍然处于起步阶段,EMPs 内含物及 miRNA 的具体作用机制,介导信号途径的分子通路如何发挥作用及相应的靶细胞等,仍有待进一步探索。因此,寻找 EMPs 在 AMI 诊断和预后中具有潜在价值的特异性 miRNA 可能是未来的研究方向。

#### 参考文献

- [1] Wu X, Reholl MR, Korf-Klingebiel M, et al. Angiogenesis after acute myocardial infarction [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(5):1257-1273.
- [2] Ramachandra CJA, Hernandez-Resendiz S, Crespo-Avilan GE, et al. Mitochondria in acute myocardial infarction and cardioprotection [J]. *EBioMedicine*, 2020, 57:102884.
- [3] Suleiman T, Scott A, Tong D, et al. Contemporary device management of cardiogenic shock following acute myocardial infarction [J]. *Heart Fail Rev*, 2022, 27(3):915-925.
- [4] Chen X, Li X, Xu X, et al. Ferroptosis and cardiovascular disease: role of free radical-induced lipid peroxidation [J]. *Free Radic Res*, 2021, 55(4):405-415.
- [5] Song J, Murugiah K, Hu S, et al. China PEACE Collaborative Group. Incidence, predictors, and prognostic impact of recurrent acute myocardial infarction in China [J]. *Heart*, 2020, 107(4):313-318.
- [6] Yuan YJ, Maitusong M, Muiyesai N. Association of endothelial and red blood cell microparticles with acute myocardial infarction in Chinese: a retrospective study [J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(4):1564-1570.
- [7] Ma Y, He X, Liu X, et al. Endothelial microparticles derived from primary pulmonary microvascular endothelial cells mediate lung inflammation in chronic obstructive pulmonary disease by transferring microRNA-126 [J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15:1399-1411.
- [8] Zhang J, Zhu Y, Wu Y, et al. Synergistic effects of EMPs and PMPs on pulmonary vascular leakage and lung injury after ischemia/reperfusion [J]. *Cell Commun Signal*, 2020, 18(1):184.
- [9] Nik Ibrahim NNI, Abdul Rahman R, Azlan M, et al. Endothelial microparticles as potential biomarkers in the assessment of endothelial dysfunction in hypercholesterolemia [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2022, 58(6):824.
- [10] Shah R, Patel T, Freedman JE. Circulating extracellular vesicles in human disease [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(10):958-966.
- [11] Li B, Huang Q, Lin C, et al. Increased circulating CD31 + /CD42b-EMPs in Perthes disease and inhibit HUVECs angiogenesis via endothelial dysfunction [J]. *Life Sci*, 2021, 265:118749.
- [12] Huang HY, Lin YC, Cui S, et al. miRTarBase update 2022: an informative resource for experimentally validated miRNA-target interactions [J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(D1):D222-D230.
- [13] Zhang L, Zhang Y, Xue S, et al. Clinical significance of circulating microRNAs

- as diagnostic biomarkers for coronary artery disease[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(1):1146-1150.
- [14] Mir R, Elfaki I, Khullar N, et al. Role of selected miRNAs as diagnostic and prognostic biomarkers in cardiovascular diseases, including coronary artery disease, myocardial infarction and atherosclerosis[J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2021, 8(2):22.
- [15] Sharma AR, Sharma G, Bhattacharya M, et al. Circulating miRNA in atherosclerosis: a clinical biomarker and early diagnostic tool[J]. *Curr Mol Med*, 2022, 22(3):250-262.
- [16] 帕孜丽亚·阿地力. 急性冠脉综合征患者冠脉血内皮细胞微粒及其中的 miR-126 水平分析[D]. 石河子:石河子大学, 2020.
- [17] 麦合甫热提·乌甫尔, 袁玉娟, 冯彦玲, 等. 急性心肌梗死冠脉血内皮细胞微粒研究[J]. *临床急诊杂志*, 2021, 22(6):421-425.
- [18] Shu Z, Tan J, Miao Y, et al. The role of microvesicles containing microRNAs in vascular endothelial dysfunction[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(12):7933-7945.
- [19] Puhm F, Afonyushkin T, Resch U, et al. Mitochondria are a subset of extracellular vesicles released by activated monocytes and induce type I IFN and TNF responses in endothelial cells[J]. *Circ Res*, 2019, 125(1):43-52.
- [20] Desita SR, Hariftyani AS, Jannah AR, et al. PCSK9 and LRP6: potential combination targets to prevent and reduce atherosclerosis[J]. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2022, 33(5):529-534.
- [21] Li C, Li S, Zhang F, et al. Endothelial microparticles-mediated transfer of microRNA-19b promotes atherosclerosis via activating perivascular adipose tissue inflammation in apoE<sup>-/-</sup> mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(2):1922-1929.
- [22] Haoan S, Pussadhamma B, Jumnainsong A, et al. Association of major histocompatibility complex class I related chain A/B positive microparticles with acute myocardial infarction and disease severity[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10(10):766.
- [23] Liao Z, Chen Y, Duan C, et al. Cardiac telocytes inhibit cardiac microvascular endothelial cell apoptosis through exosomal miRNA-21-5p-targeted cdipl silencing to improve angiogenesis following myocardial infarction[J]. *Theranostics*, 2021, 11(1):268-291.
- [24] Liang HZ, Li SF, Zhang F, et al. Effect of endothelial microparticles induced by hypoxia on migration and angiogenesis of human umbilical vein endothelial cells by delivering microRNA-19b[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2018, 131(22):2726-2733.
- [25] Zhang Y, Cheng J, Chen F, et al. Circulating endothelial microparticles and miR-92a in acute myocardial infarction[J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(2):BSR20170047.
- [26] Yu SR, Cui YX, Song ZQ, et al. Endothelial microparticle-mediated transfer of microRNA-19b inhibits the function and distribution of lymphatic vessels in atherosclerotic mice[J]. *Front Physiol*, 2022, 13:850298.
- [27] 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.
- [28] Zi Y, Yi-An Y, Bing J, et al. Sirt6-induced autophagy restricted TREM-1-mediated pyroptosis in ox-LDL-treated endothelial cells; relevance to prognostication of patients with acute myocardial infarction[J]. *Cell Death Discov*, 2019, 5:88.

收稿日期:2022-09-16

## 投稿注意事项

本刊既往审稿发现以下常见投稿问题,请投稿之前注意检查。

- (1) 中英文标题不够简洁。
- (2) 中文摘要累赘,不能说明目的;英文摘要写得不好或极差;关键词少于3个。
- (3) 缺少前言,或前言不能提纲挈领。
- (4) 主体内容或罗列试验或逻辑混乱或总结演绎不够。
- (5) 论著中缺少诊断标准、纳入及排除标准;论著中缺少详细研究过程;论著讨论未能结合研究结果展开。
- (6) 未按本刊论著要求写明研究的优点及缺点。
- (7) 未按本刊参考文献固定格式书写。

本刊编辑部