

本文引用: 郑玉琪, 朴明慧, 田进伟. 非编码 RNA 对心血管衰老调节的作用及进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(2): 111-116.

[文章编号] 1007-3949(2022)30-02-0111-06

· 血管损伤与血管衰老专栏 ·

非编码 RNA 对心血管衰老调节的作用及进展

郑玉琪^{1,2}, 朴明慧^{1,2}, 田进伟^{1,2}

(1. 哈尔滨医科大学附属第二医院心血管内科, 2. 哈尔滨市心肌缺血教育部重点实验室, 黑龙江省哈尔滨市 150001)

[关键词] 非编码 RNA; 心脏衰老; 血管衰老

[摘要] 衰老是心血管疾病的重要危险因素之一。随着世界老龄化进程加快, 心血管衰老性疾病的发病率和死亡率也显著增加。非编码 RNA 为探索心血管衰老性疾病提供了新的分子视角, 众多研究表明非编码 RNA 在心血管衰老过程中发挥重要作用。本文综述了非编码 RNA 对心血管衰老调节的作用及进展, 以为心血管衰老性疾病提供新的治疗策略。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The role of non-coding RNA in the regulation of cardiovascular aging and its progress

ZHENG Yuqi^{1,2}, PIAO Minghui^{1,2}, TIAN Jinwei^{1,2}

(1. Department of Cardiovascular Medicine, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 2. Harbin Key Laboratory of Myocardial Ischemia, Ministry of Education, Harbin, Heilongjiang 150001, China)

[KEY WORDS] non-coding RNA; cardiac senescence; vascular aging

[ABSTRACT] Aging is one of the important risk factors of cardiovascular disease. With the rapid aging process in the world, the morbidity and mortality of patients with cardiovascular aging diseases have also increased significantly. Non-coding RNA provides a new molecular perspective for exploring cardiovascular aging diseases. Many studies have shown that non-coding RNA plays an important role in cardiovascular aging. The purpose of this review is to elucidate the role and progress of non-coding RNA in the regulation of cardiovascular aging, and to provide new therapeutic strategies for cardiovascular aging diseases.

随着人类年龄增加, 心血管系统可发生结构重塑, 包括心脏和血管纤维化、硬化、微循环和大循环损伤, 进而导致心血管系统多方面器质性病变, 如左心室肥厚、心脏舒张功能不全、心肌纤维化、血管动脉硬化以及动脉顺应性降低等。非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 是一种不编码蛋白质的 RNA, 可以影响染色体结构、基因转录及参与表观遗传的调控^[1-2]。ncRNA 包括长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA)、环状 RNA (circular RNA, circRNA)、核仁小 RNA (small nucleolar RNA, snoRNA)、piwi 蛋白相互作用 RNA (piwi-interacting RNA,

piRNA)、微小 RNA (microRNA, miRNA) 等, 其中 lncRNA、miRNA、circRNA 因在生物进程中表达广泛、调控作用众多而被不断深入研究。近年来研究已证明这三种 ncRNA 在心血管衰老方面具有重要作用。

1 心血管衰老及相关影响因素

1.1 心脏衰老及相关影响因素

心脏衰老主要体现为结构和功能改变, 其标志是心肌细胞进行性肥大、炎症和心肌纤维化^[3]。心

[收稿日期] 2021-04-01

[修回日期] 2021-10-04

[基金项目] 国家重点研发计划项目(2016YFC1301304); 霍英东青年教师基金项目(171032); 黑龙江省应用技术与开发计划项目(GA20C007)

[作者简介] 郑玉琪, 硕士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化的分子机制, E-mail 为 zyq3970586@163.com。通信作者田进伟, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化的分子机制, E-mail 为 tianjinweidr2009@163.com。

脏衰老受到诸多因素干扰,如端粒磨损、基因组不稳定、线粒体功能障碍、营养传感失调、干细胞衰竭、蛋白酶抑制丧失、表观遗传改变和细胞内信号转导受损等^[4]。随着年龄增加,钙调节受损、氧化应激增强、细胞淀粉样蛋白沉积增多等生物调节系统发生改变^[5],与此同时,自主神经系统如心脏神经元的轴突、突触和树突也发生年龄相关变化^[6],进一步加剧了心肌细胞凋亡、坏死的发生。此外,糖尿病、肥胖、高血压、动脉粥样硬化、心力衰竭和中风等各种病理性疾病导致的心脏系统组织损伤,都将推进心脏衰老的进程。这些改变又与器官和全身水平的功能损害相关,如舒张功能障碍、左心室肥厚、房颤风险增加、瓣膜退行性变和运动能力下降等^[7]。

1.2 血管衰老及相关影响因素

血管衰老是指血管生理完整性和功能性逐渐丧失。血管相关细胞衰老被认为是血管衰老的早期标志,其特征是不可逆的生长停滞和功能障碍^[8]。血管内皮细胞(endothelial cell, EC)和血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)分别是血管壁内层和中间层的重要组成部分,其结构和功能的改变是血管衰老的主要原因^[9-10]。年龄是最重要的心血管危险因素,其影响超过了传统的危险因素^[11]。此外,血管受缺氧、高血糖、炎症、氧化应激和机械损伤等相关因素的影响,血管细胞经历增殖、迁移、凋亡、炎症和分化的转变,导致细胞发生功能障碍和细胞外基质重塑^[12],加速了血管衰老。慢性肾病、高血压、代谢综合征和糖尿病等相关疾病也增加了血管衰老的风险^[13]。血管衰老导致血管壁弹性降低、硬度增加及机械性损伤^[12],进而引发众多血管衰老相关疾病。

2 ncRNA 对心血管衰老的调节及其进展

近年来,许多研究通过深度测序揭示了 ncRNA 在心血管衰老中的作用,以期对心血管衰老性疾病进行干预治疗。细胞衰老是机体衰老的基础,是研究机体衰老的有效模型。心肌细胞衰老是心脏衰老的主要原因,EC 和 VSMC 衰老则是血管衰老的早期标志。因此,本文主要总结了 ncRNA 针对心肌细胞、EC 和 VSMC 的作用,进而调节心血管衰老的相关研究进展。

2.1 lncRNA 概述及对心血管衰老的作用

2.1.1 lncRNA 的产生、作用及作用机制

lncRNA 是一类长度超过 200 nt 且大多由 RNA 聚合

酶Ⅱ(RNA polymerase Ⅱ, RNA Pol Ⅱ)合成的 ncRNA。lncRNA 表达水平低且具有高度组织特异性,其检测变得极其困难^[14]。随着测序技术不断深入研究者发现 lncRNA 并不局限于某一特定的功能,而是可以调节多种活动:(1)在转录水平上通过与转录起始位点相互作用,成为转录因子募集者,从而充当蛋白质支架;(2)作为捕获转录因子的分子诱饵,从而限制转录因子与 DNA 结合位点的结合能力;(3)通过调控 mRNA 剪接、抑制 mRNA 翻译、充当 miRNA 海绵或竞争 miRNA 在 mRNA 上的结合位点,对 mRNA 的加工、成熟和稳定发挥作用;(4)调节蛋白质和转录物的运输和穿梭^[15]。

2.1.2 lncRNA 对心脏衰老的调节 在心肌细胞衰老研究过程中,Zhang 等^[16]在 D-半乳糖诱导的衰老大鼠心肌细胞中观察到 lncRNA H19 表达呈浓度依赖性降低,经过对其下游分析发现 lncRNA H19 通过介导 miR-29b-3p 和细胞凋亡抑制因子 1 (cellular inhibitor of apoptosis 1, cIAP1)相互作用来抑制心肌细胞衰老。此外,心脏衰老不仅可通过心肌细胞本身的衰老来体现,影响心肌细胞凋亡也是调节心脏衰老的重要途径。Chun 等^[17]发现老年人体心肌细胞中 lncRNA (ENSMUST00000134285)表达显著增加,过表达 lncRNA (ENSMUST00000134285)可有效减少心肌细胞凋亡。进一步的研究发现, lncRNA (ENSMUST00000134285)通过调节 miR-760/MAPK11 轴,降低心肌细胞凋亡,从而抑制心肌细胞衰老。在老年和心肌梗死的小鼠心脏中测序发现 lncRNA Sarrah 表达明显降低,且体内过表达 lncRNA Sarrah 可通过抗心肌细胞凋亡进而抑制心肌细胞衰老,改善急性心肌梗死后心肌细胞的存活率及心肌收缩功能^[18]。以上研究成果均表明了 lncRNA 可从不同方面调控心脏衰老。

2.1.3 lncRNA 对血管衰老的调节 在血管衰老过程中,Bian 等^[19]研究发现 lncRNA NORAD 在人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell, HUVEC)中,通过对核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路、p53-p21 信号通路及白细胞介素 8(interleukin-8, IL-8)的调控,抑制 HUVEC 衰老和凋亡,从而延缓动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的进展。另一项研究表明,上调 lncRNA-ES3 表达显著促进人主动脉 VSMC 钙化与衰老,且 lncRNA-ES3 是通过与 Bhlhe40 结合触发多个 miRNA 基因沉默,导致人主动脉 VSMC 钙化与衰老^[20]。此外,lncRNA 对血管衰老的作用在小鼠中也得以验证。研究人员对高胆固醇饮食的低密度

脂蛋白受体基因敲除小鼠的主动脉内膜进行测序,发现 lncRNA SNHG12 高表达,进一步证明 lncRNA SNHG12 敲除增加了血管内皮损伤和衰老,且以 2.4

倍速率加速该小鼠 As 病变形成^[21]。上述结果均提示了 lncRNA 在心血管衰老过程中的重要调控作用(表 1)。

表 1. 心血管衰老相关的 lncRNA
Table 1. lncRNA associated with cardiovascular aging

lncRNA	来源及定位	作用途径	对心血管衰老的作用	参考文献
lncRNA H19	大鼠心肌细胞	介导 miR-29b-3p 和 cIAP1 相互作用	抑制	[16]
lncRNA (ENSMUST00000134285)	小鼠心肌细胞	调节 miR-760/MAPK11 轴,降低心肌细胞凋亡	抑制	[17]
lncRNA Sarrah	小鼠心肌细胞	靶向 NRF2 抗心肌细胞凋亡	抑制	[18]
lncRNA MALAT1	人心肌细胞	调节 microRNA-92a-3p/ATG4 轴	抑制	[22]
lncRNA p21	小鼠心肌细胞	调节 Wnt/ β catenin 信号通路	促进	[23]
lncRNA NORAD	人脐静脉内皮细胞	调控 NF- κ B、p53-p21 信号通路及 IL-8 的作用	抑制	[19]
lncRNA-ES3	人主动脉平滑肌细胞	通过与 Bhlhe40 结合触发多个 miRNA 基因沉默	促进	[20]
lncRNA SNHG12	小鼠内皮细胞	抑制血管内皮的 DNA 损伤和衰老	抑制	[21]
lncRNA ANRIL	大鼠血管平滑肌细胞	通过调控 miR-181a/Sirt1 轴并抑制 p53-p21 通路	抑制	[24]

2.2 miRNA 概述及对心血管衰老的作用

2.2.1 miRNA 的产生、作用及作用机制

miRNA 是一种长度为 21 ~ 23 个核苷酸的单链内源性 ncRNA^[25],它通过招募 AGO 家族蛋白等多个步骤抑制 mRNA 翻译或促进其降解,从而对转录后水平的基因表达进行调控^[26]。miRNA 可与 mRNA 双向互作来调控整个蛋白质网络,提高生物调控的复杂性与多样性^[27-28]。目前研究表明 miRNA 主要通过以下几种途径发挥作用:(1)顺时调控元件;(2)编码 miRNA 基因组区域的单核苷酸遗传多态性;(3)表观遗传修饰;(4)参与 RNA 编辑;(5)与 RNA 结合蛋白相互作用^[29]。

2.2.2 miRNA 对心脏衰老的调节 衰老过程中不同 miRNA 存在着差异表达^[30]。在心脏衰老研究过程中,Lin 等^[31]对年龄匹配的对照受试者和伴有原发性心肌纤维化(primary myocardial fibrosis, PMF)的心源性猝死(sudden cardiac death, SCD)患者的心脏样本进行 miRNA 分析,结果表明患有 PMF 的老年 SCD 患者和健康老年人心脏的 miR-1468-3p 表达增加,进一步的机制研究发现 miR-1468-3p 通过增强 TGF- β 1-p38 信号通路促进患者心肌纤维化。此外,miR-1468-3p 通过增加与衰老相关的 β 半乳糖苷酶活性及 p53 和 p16 表达促进心肌细胞衰老。这项研究揭示了 miR-1468-3p 在促进心脏纤维化和衰老方面的双重作用,为衰老相关心肌纤维化治疗提供了潜在靶点。另一项研究发现沉默 miR-21 可靶向人第 10 号染色体缺失的磷酸酶

及张力蛋白同源基因(phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome ten, PTEN),抑制 D-半乳糖诱导的小鼠心脏衰老和阿霉素诱导的新生大鼠心肌细胞衰老^[32]。此外,研究人员在老龄小鼠心脏中发现 miR-29 表达增加及 H4K20 甲基化水平下降,通过实验验证得出 TGF- β 信号通路通过调控 miR-29 来改变 H4K20 甲基化状态,促进心脏衰老^[33]。上述研究均提示 miRNA 是心脏衰老过程中的重要调控因子。

2.2.3 miRNA 对血管衰老的调节 miRNA 在血管稳态和衰老中也至关重要。在小鼠模型研究中,miR-217 在老龄小鼠主动脉中高表达,且 EC 中 miR-217 表达下调可促进 EC 衰老和功能障碍,加剧脂蛋白 E 基因敲除小鼠的 As^[34]。Dhahri 等^[35]研究了 miRNA 在 EC 衰老和年龄依赖性新生血管损伤中的潜在作用,基于下一代测序和 qRT-PCR 分析发现 miR-130a 在老年小鼠主动脉 EC 中表达显著降低。在衰老的 EC 中过表达 miR-130a 可以减少 EC 衰老并促进血管生成。在氯化钴诱导的衰老大鼠 VSMC 中发现 miR-214 水平升高。在 VSMC 中过表达 miR-214 证明 miR-214 不仅抑制血管生成,而且通过抑制血管震颤促进衰老。miR-214 在低密度脂蛋白升高的颈动脉狭窄患者血浆中也明显升高,提示 miR-214 可能是血管衰老的标志物^[36]。在人体内,对 H₂O₂ 诱导的衰老 HUVEC 进行测序,发现 miR-20b 表达水平下降,深入研究发现高表达 miR-20b 通过 TXNIP/NLRP3 轴调控 Wnt/ β -catenin 通

路,抑制 HUVEC 衰老^[37]。Zhang 等^[38]发现 miR-665 在博莱霉素诱导的衰老血管 VSMC 中表达上调,体外实验显示,miR-665 过表达显著逆转了博莱霉素介导的 VSMC 衰老,且与 miR-665 靶向并降低

SDC1 基因的表达有关。这些研究表明,miRNA 构成了一个复杂的网络,对衰老相关的心血管疾病治疗具有重要意义(表 2)。

表 2. 心血管衰老相关的 miRNA
Table 2. miRNAs associated with cardiovascular aging

miRNA	来源及定位	作用途径	对心血管衰老的作用	参考文献
miR-1468-3p	人心肌细胞	增加 p53、p16 表达	促进	[31]
miR-21	小鼠心肌细胞	靶向作用于 PTEN	促进	[32]
miR-29	小鼠心肌细胞	调控 H4K20me3	促进	[33]
miR-217	小鼠内皮细胞	下调 SIRT1	促进	[34]
miR-20b	人脐静脉内皮细胞	经 TXNIP/NLRP3 轴调控 Wnt/ β -catenin 通路	抑制	[37]
miR-107	人脐静脉内皮细胞	增加 MTORC1 的活性并下调 PTEN 的表达	促进	[39]
miR-130a	小鼠主动脉内皮细胞	通过靶向抗血管生成同源框基因 MEIS2 和 HOXA5	抑制	[35]
miR-92a	人脐静脉内皮细胞	介导 Nrf2-KEAP1-ARE 信号通路	促进	[40]
miR-214	大鼠血管平滑肌细胞	抑制血管生成和增殖能力	促进	[36]
miR-665	人血管平滑肌细胞	靶向作用于 SDC1	抑制	[38]

2.3 circRNA 概述及对心血管衰老的作用

2.3.1 circRNA 的产生、作用及作用机制 circRNA 普遍存在于哺乳动物细胞中,是通过独特的反剪切过程形成的连续共价闭合单链环状 RNA^[41]。这种环形结构和特有的生物形成机制也赋予了 circRNA 丰富、稳定以及保守的特点^[42],且 circRNA 广泛分布于体液与外泌体中^[43],使其可作为疾病生物标志物发挥作用。目前的研究表明 circRNA 主要作用机制为顺式调控亲本基因^[44]、作为内源竞争 RNA 海绵 miRNA^[45]、与蛋白质结合并形成功能复合物^[46]以及通过翻译功能编码多肽^[47]等。

2.3.2 circRNA 对心脏衰老的调节 circRNA 对心血管衰老作用还在探索阶段。在心脏衰老研究中,通过分子和细胞生物学方法,发现年轻患者心脏组织表达的 circFoxo3 水平低于年老患者。在小鼠心脏中进一步验证,得到的结果与之类似。后续研究发现,沉默 circFoxo3 可加重阿霉素诱导的小鼠心肌病,并且可以抑制小鼠胚胎的心脏成纤维细胞衰老,表明 circFoxo3 对心肌病及心脏衰老具有重要的生物学意义^[48]。

2.3.3 circRNA 对血管衰老的调节 在血管衰老相关研究中,Wang 等^[49]通过 circRNA 阵列分析及生物信息学分析发现高糖诱导 HUVEC 外泌体分泌的 circRNA-0077930 表达升高,当此来源的 cir-

cRNA-0077930 作用于人的 VSMC 时,可通过调控 miR-622 影响 Kras、p21、p53 和 p16 等衰老相关基因表达,导致 VSMC 衰老。此外,在高糖诱导的 HUVEC 中还发现了 circVEGFC 上调,且通过 circVEGFC/miR-338-3p/HIF1 α /VEGFA 轴促进高糖诱导 HUVEC 凋亡,加重 HUVEC 衰老^[50]。另有研究人员发现上调 circFASTKD1 可降低 HUVEC 活力,从而促进其衰老,并干扰 HUVEC 迁移及成管等过程^[51]。尽管 circRNA 备受关注,但该领域仍处于起步阶段,其生物学功能还有待于深入研究。

3 总结与展望

综上所述,本文总结了 ncRNA 对心血管衰老调节作用的最新进展。ncRNA 在心血管衰老中的重要性虽已被报道并得到普遍认可,但其作用机制复杂,仍需进一步深入研究来阐明其具体的分子机制;其次,将基础研究转化为具有临床价值的诊断和治疗方法也面临巨大挑战,ncRNA 需要消除技术和分析因素引起的 ncRNA 突变、分离方法存在的偏差、跨平台准确性和标准化等问题,才得以产生精准结果进而促进其临床转化。

[参考文献]

[1] ZHONG L, ZHEN M, SUN J, et al. Recent advances on the ma-

- chine learning methods in predicting ncRNA-protein interactions [J]. *Mol Genet Genomics*, 2021, 296(2): 243-258.
- [2] PANNI S, LOVERING R C, PORRAS P, et al. Non-coding RNA regulatory networks[J]. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2020, 1863(6): 194417.
- [3] MESCHIARI C A, ERO O K, PAN H, et al. The impact of aging on cardiac extracellular matrix[J]. *Geroscience*, 2017, 39(1): 7-18.
- [4] PULAKAT L, CHEN H H. Pro-senescence and anti-senescence mechanisms of cardiovascular aging: cardiac microRNA regulation of longevity drug-induced autophagy [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 774.
- [5] ABDELGAWAD I Y, SADAK K T, LONE D W, et al. Molecular mechanisms and cardiovascular implications of cancer therapy-induced senescence[J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 221: 107751.
- [6] OBAS V, VASAN R S. The aging heart [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2018, 132(13): 1367-1382.
- [7] PICCA A, MANKOWSKI R T, BURMAN J L, et al. Mitochondrial quality control mechanisms as molecular targets in cardiac ageing [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(9): 543-554.
- [8] UNGVARI Z, TARANTINI S, SOROND F, et al. Mechanisms of vascular aging, a geroscience perspective [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(8): 931-941.
- [9] NI Y Q, ZHAN J K, LIU Y S. Roles and mechanisms of MFG-E8 in vascular aging-related diseases [J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 64: 101176.
- [10] 卿即娜, 陈红阳, 尹琳洁, 等. 血管内皮细胞衰老与心血管疾病的相关性[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(2): 161-168.
- [11] UNGVARI Z, TARANTINI S, SOROND F, et al. Mechanisms of vascular aging, a geroscience perspective; JACC focus seminar [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(8): 931-941.
- [12] DU S, LING H, GUO Z, et al. Roles of exosomal miRNA in vascular aging[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 165: 105278.
- [13] BATTISTONI A, MICHIELON A, MARINO G, et al. Vascular aging and central aortic blood pressure: from pathophysiology to treatment[J]. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2020, 27(4): 299-308.
- [14] 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.
- [15] ZHANG X Z, LIU H, CHEN S R. Mechanisms of long non-coding RNAs in cancers and their dynamic regulations[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(5): 1245.
- [16] ZHANG X, CHENG L, XU L, et al. The lncRNA, H19 mediates the protective effect of hypoxia postconditioning against hypoxia-reoxygenation injury to senescent cardiomyocytes by targeting microRNA-29b-3p[J]. *Shock*, 2019, 52(2): 249-256.
- [17] CHUN Y X, HUI Z D, BOND L W, et al. lncRNA ENSMUST00000134285 increases MAPK11 activity, regulating aging-related myocardial apoptosis[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2018, 73(8): 1010-1017.
- [18] TREMBINSKI D J, BINK D I, THEODOROU K, et al. Aging-regulated anti-apoptotic long non-coding RNA Sarrah augments recovery from acute myocardial infarction[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2039.
- [19] BIAN W, JING X H, YANG Z, et al. Downregulation of lncRNA NORAD promotes ox-LDL-induced vascular endothelial cell injury and atherosclerosis[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(7): 6385-6400.
- [20] JY Z, CUI X J, ZHAN J K, et al. lncRNA-ES3 inhibition by Bhlhe40 is involved in high glucose-induced calcification/senescence of vascular smooth muscle cells[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2020, 1474(1): 61-72.
- [21] HAEMMIG S, YANG D, SUN X, et al. Long noncoding RNA SNHG12 integrates a DNA-PK-mediated DNA damage response and vascular senescence[J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(531): eaaw1868.
- [22] XIA W, CHEN H, XIE C, et al. Long-noncoding RNA MALAT1 sponges microRNA-92a-3p to inhibit doxorubicin-induced cardiac senescence by targeting ATG4a[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(9): 8241-8260.
- [23] XIE Z, XIA W, HOU M. Long intergenic non-coding RNA-p21 mediates cardiac senescence via the Wnt/ β -catenin signaling pathway in doxorubicin-induced cardiotoxicity [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(2): 2695-2704.
- [24] TAN P, GUO Y H, ZHAN J K, et al. lncRNA-ANRIL inhibits cell senescence of vascular smooth muscle cells by regulating miR-181a/Sirt1[J]. *Biochem Cell Biol*, 2019, 97(5): 571-580.
- [25] TIWARI A, MUKHERJEE B, DIXIT M. MicroRNA key to angiogenesis regulation: miRNA biology and therapy[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2018, 18(3): 266-277.
- [26] SCHERM M G, DANIEL C. miRNA regulation of T cells in islet autoimmunity and type 1 diabetes[J]. *Curr Diab Rep*, 2020, 20(9): 41.
- [27] SOBOLEWSKI C, CALO N, PORTIUS D, et al. MicroRNAs in fatty liver disease[J]. *Semin Liver Dis*, 2015, 35(1): 12-25.
- [28] GJORGIEVA M, SOBOLEWSKI C, DOLICKA D, et al. miRNAs and NAFLD: from pathophysiology to therapy[J]. *Gut*, 2019, 68(11): 2065-2079.
- [29] CORREIA D M, GJORGIEVA M, DOLICKA D, et al. Deciphering miRNAs' action through miRNA editing[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(24): 6249.
- [30] KINSER H, PINCUS Z. MicroRNAs as modulators of longevity and the aging process[J]. *Hum Genet*, 2020, 139(3): 291-308.
- [31] LIN R, RAHTU-KORPELA L, MAGGA J, et al. miR-1468-3p promotes aging-related cardiac fibrosis [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 20: 589-605.
- [32] BEI Y, WU X, CRETOIU D, et al. miR-21 suppression prevents cardiac alterations induced by D-galactose and doxorubicin[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 115: 130-141.
- [33] LYU G, GUAN Y, ZHANG C, et al. TGF- β signaling alters H4K20me3 status via miR-29 and contributes to cellular senescence and cardiac aging[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2560.
- [34] DE YÉBENES V G, BRIONES A M, MARTOS-FOLGADO I, et al. Aging-associated miR-217 aggravates atherosclerosis and promotes cardiovascular dysfunction[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Bi-*

- ol, 2020, 40(10): 2408-2424.
- [35] DHAHRI W, DUSSAULT S, LÉGARÉ É, et al. Reduced expression of microRNA-130a promotes endothelial cell senescence and age-dependent impairment of neovascularization[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(11): 10180-10193.
- [36] CHEN Y L, SHEU J J, SUN C K, et al. MicroRNA-214 modulates the senescence of vascular smooth muscle cells in carotid artery stenosis[J]. *Mol Med*, 2020, 26(1): 46.
- [37] DONG F, DONG S, LIANG Y, et al. miR-20b inhibits the senescence of human umbilical vein endothelial cells through regulating the Wnt/ β -catenin pathway via the TXNIP/NLRP3 axis[J]. *Int J Mol Med*, 2020, 45(3): 847-857.
- [38] ZHANG Y, LIANG Q, ZHANG YAD-DEPARTMENT OF CARDIOLOGY T F, et al. Olmesartan alleviates bleomycin-mediated vascular smooth muscle cell senescence via the miR-665/SDC1 axis[J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(9): 5205-5220.
- [39] KHOR E S, WONG P F. Endothelial replicative senescence delayed by the inhibition of MTORC1 signaling involves microRNA-107[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018, 101: 64-73.
- [40] LIU H, WU H Y, WANG W Y, et al. Regulation of miR-92a on vascular endothelial aging via mediating Nrf2-KEAP1-ARE signal pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(11): 2734-2742.
- [41] CHAICHIAN S, SHAFABAKHSH R, MIRHASHEMI S M, et al. Circular RNAs: a novel biomarker for cervical cancer[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(2): 718-724.
- [42] LI R, JIANG J, SHI H, et al. CircRNA: a rising star in gastric cancer[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(9): 1661-1680.
- [43] PREUBER C, HUNG L H, SCHNEIDER T, et al. Selective release of circRNAs in platelet-derived extracellular vesicles[J]. *J Extracell Vesicles*, 2018, 7(1): 1424473.
- [44] CONN V M, HUGOUIEUX V, NAYAK A, et al. A circRNA from SEPALLATA3 regulates splicing of its cognate mRNA through R-loop formation[J]. *Nat Plants*, 2017, 3: 17053.
- [45] LIU Z, YU Y, HUANG Z, et al. CircRNA-5692 inhibits the progression of hepatocellular carcinoma by sponging miR-328-5p to enhance DAB2IP expression[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(12): 900.
- [46] WANG Z, LEI X. Matrix factorization with neural network for predicting circRNA-RBP interactions[J]. *BMC Bioinformatics*, 2020, 21(1): 229.
- [47] SHI Y, JIA X, XU J. The new function of circRNA: translation[J]. *Clin Transl Oncol*, 2020, 22(12): 2162-2169.
- [48] DU W W, YANG W, CHEN Y, et al. Foxo3 circular RNA promotes cardiac senescence by modulating multiple factors associated with stress and senescence responses[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(18): 1402-1412.
- [49] WANG S, ZHAN J, LIN X, et al. CircRNA-0077930 from hyperglycaemia-stimulated vascular endothelial cell exosomes regulates senescence in vascular smooth muscle cells[J]. *Cell Biochem Funct*, 2020, 38(8): 1056-1068.
- [50] WEI H, CAO C, WEI X, et al. Circular RNA circVEGFC accelerates high glucose-induced vascular endothelial cells apoptosis through miR-338-3p/HIF-1 α /VEGFA axis[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(14): 14365-14375.
- [51] GAO W Q, HU X M, ZHANG Q, et al. Downregulation of circFASTKD1 ameliorates myocardial infarction by promoting angiogenesis[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 13(3): 3588-3604.
- (此文编辑 秦旭平)

(上接第 99 页)

- [35] JIA X, XIE X, FENG G, et al. Bone marrow-derived cells can acquire renal stem cells properties and ameliorate ischemia-reperfusion induced acute renal injury[J]. *BMC Nephrol*, 2012, 13: 105.
- [36] DU M, SCHMULL S, ZHANG W, et al. c-Kit⁺AT2R⁺ bone marrow mononuclear cell subset is a superior subset for cardiac protection after myocardial infarction[J]. *Stem Cells Int*, 2016, 2016: 4913515.
- [37] 龙仙萍, 郑小宇, 邓文文, 等. 降钙素基因相关肽对 c-Kit⁺心脏干细胞生存活力的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(7): 657-662.
- [38] 张蕴, 韩新生, 张洪阳, 等. N-乙酰半胱氨酸通过 AMPK/SIRT1 途径抑制缺氧诱导的大鼠脑血管内皮细胞损伤[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(2): 107-112.
- [39] 章舒蕾, 梁亚敏, 罗涔方, 等. 琥珀酸通过活性氧途径诱导人脐静脉内皮细胞焦亡[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(1): 42-47.
- [40] LI X, WEI X, SUN Y, et al. High-fat diet promotes experimental colitis by inducing oxidative stress in the colon[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2019, 317(4): G453-G462.
- [41] KIKUCHI H, HIKAGE M, MUYASHITA H, et al. NADPH oxidase subunit, gp91 (phox) homologue, preferentially expressed in human colon epithelial cells[J]. *Gene*, 2000, 254(1-2): 237-243.
- [42] ALIMCHANDANI M, LAI J P, AUNG P P, et al. Gastrointestinal histopathology in chronic granulomatous disease: a study of 87 patients[J]. *Am J Surg Pathol*, 2013, 37(9): 1365-1372.
- (此文编辑 曾学清)