

· 论 著 ·

Sirt1 抑制由 ox-LDL 诱导的人冠状动脉内皮细胞的炎症反应

魏明慧, 孙浩荣, 王静文, 薛明明*

(内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特 010059)

摘要:目的:探讨 Sirt1 对动脉粥样硬化中人冠状动脉内皮细胞炎症反应的影响。方法:选取人冠状动脉内皮细胞,分别用不同浓度的 ox-LDL 诱导并筛选出最适浓度建立体外动脉粥样硬化细胞模型;将细胞分为正常对照组、空质粒对照组、空质粒+ox-LDL 组、Sirt1 过表达+ox-LDL 组、Sirt1 干扰+ox-LDL 组;用荧光显微镜观察质粒转染情况;qPCR 和 Western Blot 验证 Sirt1、ICAM-1 的表达情况;用 ELISA 法检测炎症因子 IL-1、hs-CRP 的表达水平。结果:100 mg/L ox-LDL 诱导体外动脉粥样硬化细胞模型效果最佳;与正常对照组和空质粒对照组相比,空质粒+ox-LDL 组 ICAM-1、IL-1、hs-CRP 表达升高;与空质粒+ox-LDL 组相比,Sirt1 过表达+ox-LDL 组 ICAM-1、IL-1、hs-CRP 表达降低,而 Sirt1 干扰+ox-LDL 组则升高。结论:Sirt1 能够抑制人冠状动脉内皮细胞中由 ox-LDL 诱发的炎症反应。

关键词: Sirt1; 人冠状动脉内皮细胞; 炎症因子

中图分类号: R331.3+3

文献标识码: A

文章编号: 2095-512X(2021)02-0113-06

Sirt1 INHIBIT THE INFLAMMATORY RESPONSE OF HUMAN CORONARY ARTERY ENDOTHELIAL CELLS INDUCED BY ox-LDL

WEI Ming-hui, SUN Hao-rong, WANG Jing-wen, et al.

(Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010059 China)

Abstract: Objective: Investigate the effect of Sirt1 on inflammatory response of human coronary artery endothelial cells in atherosclerosis. **Methods:** The human coronary artery endothelial cells were selected to induce and screen out the optimal concentration with different concentrations of ox-LDL to establish an in vitro atherosclerotic cell model. The cells were divided into normal control group, empty plasmid control group, empty plasmid+ox-LDL group, Sirt1 overexpression+ox-LDL group and Sirt1 interference+ox-LDL group by different treatment methods. The plasmid transfection was observed by fluorescence microscope, the expression of Sirt1, ICAM-1 was verified by qPCR and Western Blot, and the expression level of inflammatory factor IL-1, hs-CRP was detected by ELISA method. **Results:** 100 mg/L ox-LDL can effectively induce atherosclerotic cell model in vitro; Compared with normal control group and empty plasmid control group, the ICAM-1, IL-1, hs-CRP expression of empty plasmid+ox-LDL group was increased; Compared with empty plasmid+ox-LDL group, the expression of Sirt1 overexpression group was decreased. **Conclusion:** Sirt1 can inhibit ox-LDL induced inflammatory response in human coronary artery endothelial cells.

Key words: Sirt1; human coronary endothelial cells; inflammatory factors

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是心脏病、外周血管病、脑血管病等疾病的重要发病机制^[1]。AS的发病率居高不下,是世界上最重要的公共卫生

问题之一。中国 AS 的发病率也急剧上升^[2]。研究表明炎症反应参与 AS 发病的各个阶段,在初期表现为急性渗出性炎症,在晚期以慢性增生性炎症为

收稿日期: 2020-11-04; 修回日期: 2021-01-06

基金项目: 内蒙古自治区卫生计生科研计划基金项目(201701044); 内蒙古自治区科技计划项目(2020GG0238)

作者简介: 魏明慧(1996-), 女, 内蒙古医科大学 2018 级在读硕士研究生。

通讯作者: 薛明明, 教授, 硕士研究生导师, E-mail: happybird-nmg@163.com 内蒙古医科大学基础医学院, 010059

特征^[3]。因此,抑制炎症可能成为治疗AS的有效方法。研究报道^[4]氧化型低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)与AS、高血压、冠状动脉及外周动脉疾病、急性冠脉综合征等心血管疾病密切相关,是AS的独立危险因素。沉默信息调节因子(silent information regulator, Sirt)1作为SIRT蛋白家族中最具代表性的因子,具有脱乙酰酶活性,可修饰脂质,促进自噬,减轻炎症,改善血管内皮细胞功能^[5]。本文利用人冠状动脉内皮细胞(human coronary endothelial cells, HCAEC)建立ox-LDL诱导的AS细胞模型,探讨Sirt1对HCAEC炎症反应的影响。以期AS的治疗提供新的药物靶点和理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

HCAEC、ECM内皮细胞培养基购自美国Scien-cell公司;ox-LDL购自上海翊圣生物科技有限公司;GV146-SIRT1过表达质粒(货号:POSE146071634)、GV102-SIRT1干扰质粒(货号:PIEE102071634)购自上海吉凯基因有限公司;总RNA提取试剂盒购自北京TIANGEN生化科技有限公司(货号:RP120227), Lipofectamine™ 2000 Transfection Reagent(货号:11668019)购自Thermo Fisher科技(中国)有限公司, Anti-GAPDH抗体-Loading Control(货号:ab9485)、重组Anti-SIRT1抗体[EPR18239](货号:ab189494)、重组Anti-ICAM1抗体[EP1442Y](货号:ab53013)均购自Abcam上海有限责任公司;Dy-light800, Goat Anti-Rabbit IgG(货号:A23920)购自Abbkine公司;人hs-CRP ELISA试剂盒、人IL-1 ELISA试剂盒购自深圳达科为生物工程有限公司;TransStart Tip Green qPCR SuperMix、PrimeScript RT Master Mix、RNAiso Plus购自宝生物工程(大连)有限公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 将HCAEC中加入含10%FBS的ECM培养基并置于37℃, 5%CO₂培养箱内,每隔24h采用半数换液原则弃掉一半培养基再加入一半新的含10%FBS的ECM培养基,当细胞融合度约为85%~90%并处于对数生长期时,以1:2的比例进行传代培养。

1.2.2 四噻唑蓝(MTT)比色法检测细胞生存率 将HCAEC以1×10⁴/mL的浓度稀释,接种在96孔板中,每孔100μL。在37℃, 5% CO₂的条件下培养

24h。用ECM培养基稀释250mg/L ox-LDL,制备25mg/L ox-LDL、50mg/L ox-LDL组、100mg/L ox-LDL组、200mg/L ox-LDL四个浓度,用ECM培养基稀释PBS磷酸盐缓冲液制备与200mg/L ox-LDL同等条件的PBS培养液。取出生长24h的贴壁细胞,弃去各孔中原培养液,每孔加入100L含各浓度ox-LDL的ECM培养基,每个浓度设置3个复孔,37℃、5% CO₂条件下继续培养24h。在每孔中加入20μL 5mg/mL的MTT溶液;继续放入培养箱中避光培养4h,弃上清,各孔加入100μL DMSO,振荡10min;全波长酶标仪上测定每孔在450nm处OD值。根据公式:细胞存活率=(样本孔OD值-空白孔OD值)/(正常对照孔OD值-空白孔OD值)计算各浓度下细胞存活率。

1.2.3 细胞转染与实验分组 取对数生长期的HCAEC,以每孔2.5×10⁵个细胞接种于24孔板中,每组三个复孔。正常对照组细胞常规培养;空质粒+正常对照组细胞转染空载质粒;空质粒+ox-LDL组转染空载质粒并用100 mg/L ox-LDL诱导HCAEC损伤,建立AS细胞模型;Sirt1过表达+ox-LDL组、Sirt1干扰+ox-LDL组分别转染Sirt1过表达和Sirt1干扰重组质粒并用100 mg/L ox-LDL诱导HCAEC损伤,建立AS细胞模型。用Lipofectamine™2000转染试剂介导质粒转染,48h后在荧光显微镜下观察各组细胞转染情况。

1.2.4 qRT-PCR检测Sirt1和ICAM-1的mRNA表达水平 提取各组细胞总RNA,逆转录的cDNA为模板,构建20μL的反应体系,使得正反向引物的终浓度为0.3M;设定95℃, 15min预变性;95℃, 10s, 60℃, 32s共40个循环进行变性、退火、延伸并采用7500 Fast检测系统、SuperReal PreMix Plus、表1中的引物序列进行聚合酶链式反应。使用2^{-ΔΔCt}对qPCR结果进行定量,以GAPDH作为内参,每个样品重复3次。

表1 用于荧光定量聚合酶链式反应的引物序列
Fig.1 Primers sequences used for reverse-transcription quantitative polymerase chain reaction analysis.

引物	序列(5'-3')
SIRT1	正向引物 TGTTTCAGAAGACTCAAGTTCACCAGAA
	反向引物 CCAGCATTTTCTCACTGTTCCAGCCACT
ICAM1	正向引物 GTCCCCCTCAAAAGTCATCC
	反向引物 AACCCCATTCAGCGTCACGT
GAPDH	正向引物 AGCGAGATCCCTCCAAAATCAAGTG
	反向引物 TCATGAGTCCTTCCACGATACCAAA

1.2.5 Western Blot 分析 Sirt1、ICAM-1 的蛋白表达水平 用含有 1%蛋白酶抑制剂(PMSF)的蛋白裂解液 RIPA 充分裂解细胞,并将裂解物在 4℃下 12000r 离心 20min 取上清;将等量的蛋白以每孔 10μg 的量进行 SDS-PAGE 凝胶电泳,电转移到 PVDF 膜上;在室温下用 5%脱脂牛奶封闭 1.5h,并在 4℃分别用 Anti-GAPDH 抗体-Loading Control (货号:ab9485)、重组 Anti-SIRT1 抗体[EPR18239](货号:ab189494)、重组 Anti-ICAM1 抗体[EP1442Y] (货号:ab53013)以 1:1000 的比例稀释后孵育过夜;最后将膜与 Dy-light800, Goat Anti-Rabbit IgG (货号:A23920)室温孵育 2h,并用双色红外激光成像系统(LI-COR 公司)进行扫膜成像;结果用目的基因的灰度值/GAPDH 的灰度值表示。

1.2.6 ELISA 法检测 IL-1、hs-CRP 表达 用无菌 EP 管收集各组的上清液,以 10μL/孔加入样本孔内,再加入 40μL 样本稀释液;标准品孔各加不同浓度的标准品 50μL;随后在每孔内加入辣根过氧化氢酶标记的检测抗体 100μL 37℃水浴 60min;弃去孔内液体,用洗涤液洗板 5 次;每孔加入底物 A、B 各 50L37℃避光孵育 15min;最后每孔加入 50uL 终止液,在 450nm 波长处测定各孔 OD 值;根据标准品孔的 OD 值绘制标准曲线,并将样本孔的 OD 值代入到标准曲线,计算样本孔 IL-1、hs-CRP 的浓度。

1.3 统计学分析

所有实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 来表示并利用 SPSS 22.0 进行统计学分析。多组间比较用单因素方差分析,组间的两两比较用独立样本 *t* 检验。*P* < 0.05 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 100 mg / L ox-LDL 成功诱导 HCAEC 构建 AS 细胞模型

将正常对照组的细胞存活率定为 100%,而其他组的细胞存活率以对照组的百分比表示;MTT 试验结果显示,与正常对照组相比,PBS 对照组的细胞存活率无显著差异(*P* > 0.05)。然而,随着 ox-LDL 浓度的进一步增加,细胞存活率逐渐降低,在 200 mg / L ox-LDL 组细胞存活率显著降低(*P* < 0.05)(见图 1)。这些结果表明 ox-LDL 以剂量依赖的方式降低细胞存活率。因此,在以下实验中排除 200mg / L ox-LDL 组。为了进一步筛选出诱导炎症的最适 ox-LDL 浓度,通过 qRT-PCR 和 Western Blot 检测了

诱导炎症部位黏连性的 ICAM-1 表达的变化;ELISA 法检测各组细胞上清中炎症因子 IL-1、hs-CRP 的表达变化。与正常对照组相比,50 mg / L ox-LDL 组 ICAM-1 的 mRNA 以及蛋白显著升高(*P* < 0.05),而 100 mg / L ox-LDL 组升高更为显著(*P* < 0.01)。然而,其他组与正常对照比较均无显著差异(见表 2,图 2)。与对照组相比,上清液中炎症因子 IL-1、hs-CRP 蛋白表达量在 100 mg / L ox-LDL 组均显著升高(*P* < 0.01),IL-1 蛋白表达量在 50mg / L ox-LDL 组也显著升高(*P* < 0.05),但没有 100 mg / L ox-LDL 组升高明显,其余组与正常对照组间也无显著差异(见表 3)。

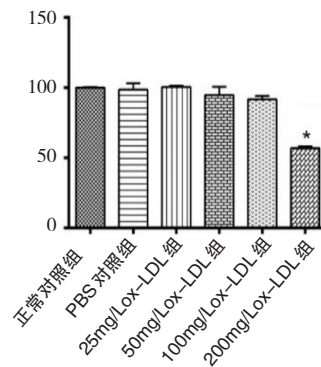


图1 不同浓度 ox-LDL 对细胞存活率的影响
Fig.1 Effects of different concentrations of ox LDL on cell viability

注:与正常对照组比较, **P* < 0.05

表2 各组 HCAEC 中 ICAM-1 的 mRNA 表达情况($\bar{x} \pm s$)
Tab.2 Expression of ICAM-1 mRNA in HCAEC of each group($\bar{x} \pm s$)

组别	n	mRNA(相对于正常对照组)
正常对照组	3	1
PBS组	3	1.051 ± 0.085
25 mg / L ox-LDL 组	3	1.069 ± 0.063
50 mg / L ox-LDL 组	3	1.478 ± 0.063*
100 mg / L ox-LDL 组	3	2.041 ± 0.071*

注:与正常对照组比较, #*P* < 0.05, **P* < 0.01

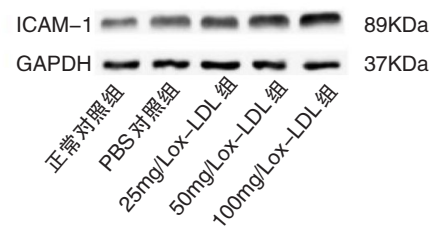


图2 不同浓度 ox-LDL 对 ICAM-1 蛋白表达的影响
Fig.2 Effects of different concentrations of ox-LDL on ICAM-1 protein expression

表3 各组细胞上清液中炎症因子的比较($\bar{x} \pm s$)

Tab.3 Comparison of inflammatory factors in cell supernatant($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-1(pg/mL)	hs-CRP(pg/mL)
正常对照组	3	1.621 ± 0.061	1.663 ± 0.045
PBS组	3	1.602 ± 0.039	1.656 ± 0.057
25μg / mL ox-LDL组	3	1.646 ± 0.046	1.848 ± 0.126
50μg / mL ox-LDL组	3	1.731 ± 0.034	4.511 ± 0.139 [#]
100μg / mL ox-LDL组	3	2.889 ± 0.113 [*]	7.366 ± 0.240 [*]

注:与正常对照组比较,[#] $P < 0.05$,^{*} $P < 0.01$

2.2 Sirt1 成功转入 AS 模型细胞并表达

重组质粒含有 EGFP 绿色荧光报告基因,转染

48 h 后转染了空质粒、Sirt1 干扰、Sirt1 过表达的细胞在荧光显微镜下可见绿色荧光标记。而正常对照组的细胞未见绿色荧光(见图3)。为了进一步验证目的基因 Sirt1 是否成功表达,通过 qRT-PCR 和 Western Blot 检测各组细胞 Sirt1 的表达情况。正常对照组细胞与转染空质粒的对照组间无显著差异(见表4,图4)。与转染空质粒的对照组相比,转染空质粒的模型组 Sirt1 mRNA 及蛋白表达量显著降低($P < 0.05$)。与转染空质粒的模型组相比,转染 Sirt1 过表达质粒的模型组 Sirt1 mRNA 及蛋白表达量显著升高($P < 0.05$),而转染干扰质粒的模型组 Sirt1 mRNA 及蛋白表达量则显著降低($P < 0.05$)。

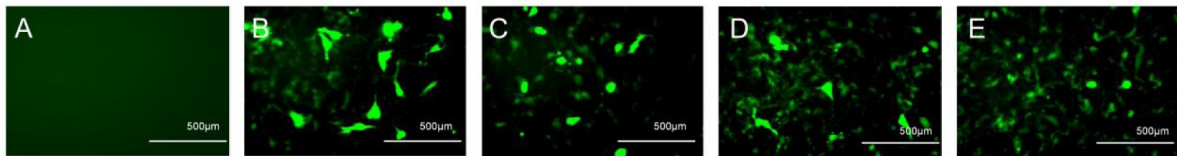


图3 各组细胞质粒转染情况.标尺:500 μm.

Fig.3 Plasmid transfection in each group. Scale: 500 μm.

注:A:正常对照组;B:空质粒对照组;C:空质粒+ ox-LDL 组;D:sirt1 过表达+ ox-LDL 组;E:sirt1 干扰+ ox-LDL 组

表4 各组细胞中 Sirt1 的 mRNA 和蛋白表达情况($\bar{x} \pm s$)

Tab.4 Expression of Sirt1 mRNA and protein in each group($\bar{x} \pm s$)

组别	n	mRNA(相对于正常对照组)
正常对照组	3	1
空质粒对照组	3	0.995 ± 0.096
空质粒+ox-LDL组	3	0.480 ± 0.101 [#]
Sirt1 过表达+ox-LDL组	3	1.992 ± 0.100 [*]
Sirt1 干扰+ox-LDL组	3	0.167 ± 0.076 [*]

注:与空质粒对照组比较,[#] $P < 0.05$;与空质粒+ox-LDL 组比较,^{*} $P < 0.05$

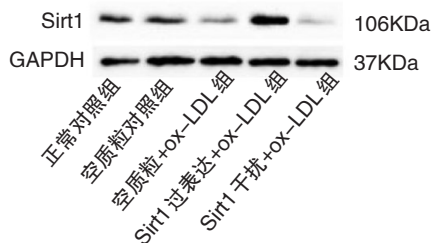


图4 各组细胞 Sirt1 蛋白的表达

Fig.4 Expression of Sirt1 protein in each group

2.3 Sirt1 减轻 ox-LDL 诱导的 HCAEC 炎症反应

为了证实 Sirt1 对于 ox-LDL 诱导的 HCAEC 炎症反应的影响,通过 qRT-PCR 和 Western Blot 检测了促进炎症部位黏连的 ICAM-1。正常对照组与空

质粒对照组间无显著差异;与空质粒对照组相比,空质粒+ox-LDL 组 ICAM-1 mRNA 表达水平显著升高($P < 0.05$);与空质粒+ox-LDL 组比较,Sirt1 过表达+ox-LDL 组 ICAM-1 mRNA 表达水平显著降低,而 Sirt1 干扰+ox-LDL 组则显著升高($P < 0.05$)。这些结果通过 Western Blot 得到了进一步证实(见图5)。此外通过 ELISA 法检测各组细胞上清中炎症因子 IL-1、hs-CRP 表达水平,与空质粒对照组相比,空质粒+ox-LDL 组 IL-1、hs-CRP 表达水平升高($P < 0.05$);与空质粒+ox-LDL 组比较,Sirt1 过表达+ox-LDL 组 IL-1、hs-CRP 表达水平显著降低,而 Sirt1 干扰+ox-LDL 组 IL-1、hs-CRP 表达水平则显著升高($P < 0.05$)(见表6)。

表5 各组 HCAEC 中 ICAM-1 mRNA 及蛋白的表达情况($\bar{x} \pm s$)

Tab.5 Expression of ICAM-1 mRNA and protein in HCAEC of each group($\bar{x} \pm s$)

组别	n	mRNA(相对于正常对照组)
正常对照组	3	1
空质粒对照组	3	1.007 ± 0.007
空质粒+ox-LDL组	3	2.182 ± 0.496 [#]
Sirt1 过表达+ox-LDL组	3	0.542 ± 0.150 [*]
Sirt1 干扰+ox-LDL组	3	6.574 ± 0.524 [*]

注:与空质粒对照组比较,[#] $P < 0.05$;与空质粒+ox-LDL 组比较,^{*} $P < 0.05$

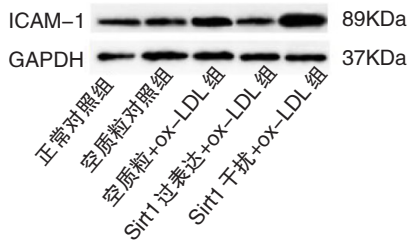


图5 各组细胞ICAM-1蛋白的表达

Fig.5 Expression of ICAM-1 protein in each group

表6 各组HCAEC中IL-1、hs-CRP水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Tab.6 Comparison of IL-1 and hs-CRP levels in HCAEC of each group($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-1(pg/mL)	hs-CRP(pg/mL)
正常对照组	3	1.629 ± 0.112	1.603 ± 0.136
空质粒对照组	3	1.644 ± 0.094	1.602 ± 0.141
空质粒+ox-LDL组	3	2.718 ± 0.277 [#]	7.204 ± 0.628 [#]
Sirt1过表达+ox-LDL组	3	1.026 ± 0.104 [*]	2.691 ± 0.620 [*]
Sirt1干扰+ox-LDL组	3	4.320 ± 0.225 [*]	11.382 ± 0.992 [*]

注:与空质粒对照组比较,[#] $P < 0.05$;与空质粒+ox-LDL组比较,^{*} $P < 0.05$

3 讨论

尽管血液中存在大量的抗氧化剂,但 ox-LDL 不仅可以在动脉粥样硬化斑块中被发现,而且在血浆或血清中也大量存在,因此 ox-LDL 被作为心血管疾病的血清学标志物^[6]。我们分别用 25 mg/L、50 mg/L、100 mg/L、200 mg/L ox-LDL 刺激 HCAEC,结果发现在 200 mg/L ox-LDL 的诱导下显著降低了细胞的存活率,而 100 mg/L ox-LDL 能够诱导 HCAEC 产生炎症因子 ICAM-1、IL-1、hs-CRP,并且没有显著影响细胞存活率。这与 Zu F 等人在 ox-LDL 诱导的微粒通过 ICAM-1 促进内皮单核细胞粘附的研究中相符^[7]。因此我们选用 100 mg/L ox-LDL 刺激 HCAEC,在体外建立 AS 细胞模型。

目前,Sirt1 在脂肪组织炎症中起着屏障作用,在抗炎过程中占有重要地位^[8]。在本研究中,我们选用 Sirt1 基因过表达和干扰重组质粒,选择毒性较小的脂质体转染法介导 Sirt1 转染于 AS 细胞模型,并通过质粒携带的 EGFP 绿色荧光标记及 qRT-PCR、Western blot 实验判断 Sirt1 转染效率。白细胞介素-1(interleukin-1,IL-1)可以诱导人血管内皮细胞的各种炎症功能,包括促凝血活性、粘附分子表达增加、白细胞募集和单核细胞趋化蛋白-1 的产

生^[9]。高敏 C 反应蛋白(high sensitive C-reactive protein,hs-CRP)由于其对心血管疾病早期预测的灵敏性高而得名^[10]。hs-CRP 被认为在早期 AS 患者中显著增加,并与疾病严重程度及其并发症相关,因此常被作为 AS 的预测因子^[11]。细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule,ICAM-1)是一种介导黏附反应的重要分子。Marzolla 等人研究发现,内皮细胞盐皮质激素受体可转录调控 ICAM-1 的表达促进由醛固酮诱导的动脉粥样硬化^[12]。因此,本实验选用以上三种在 AS 的发生发展中具有代表性的炎症因子作为研究对象探讨 Sirt1 在 HCAEC 内发挥的抗炎作用。我们发现,Sirt1 过表达能显著抑制炎症因子 IL-1、hs-CRP 及 ICAM-1 的表达,Sirt1 干扰则显著促进了炎症因子 IL-1、hs-CRP 及 ICAM-1 的表达。因此我们认为 Sirt1 在体外 AS 模型细胞中发挥抗炎作用。

综上所述,体外实验结果表明 Sirt1 可能在 HCAEC 中抑制由 ox-LDL 诱导的炎症反应,进而对人冠状动脉内皮细胞起到保护作用。但其具体机制仍有待于我们的进一步研究。

参考文献

- [1]万密密,赵梓楠,李婷,等.动脉粥样硬化治疗的新思路[J].江苏大学学报(医学版),2021;31(01):1-5
- [2]Ma L, Chen W, Gao R, et al. China cardiovascular diseases report 2018: an updated summary[J]. Journal of geriatric cardiology : JGC, 2020;17(1):1-8
- [3]王坤,崔建设.动脉粥样硬化患者炎症因子标志物的研究进展[J].医学综述,2021;27(04):697-701
- [4]Shan H, Guo D, Zhang S, et al. SNHG6 modulates oxidized low-density lipoprotein-induced endothelial cells injury through miR-135a-5p/ROCK in atherosclerosis[J]. Cell & bioscience, 2020;10:4
- [5]崔晓磊,高恒波,姚冬奇,等.miR-34a 通过靶向 SIRT 1 蛋白调控氧化型低密度脂蛋白介导的 HCAECs 凋亡的研究[J].中国急救医学,2021;41(01):55-59
- [6]陈彩玲,吴铁,杨亚军,等.骨质疏松与动脉粥样硬化:基于 Ox-LDL 的转导作用[J].中国药理学通报,2020;36(06):747-750
- [7]Fu Z, Zhou E, Wang X, et al. Oxidized low-density lipoprotein-induced microparticles promote endothelial monocyte adhesion via intercellular adhesion molecule 1[J]. American journal of physiology. Cell physiology, 2017;313(5):567-574
- [8]Zhang R, Chen H, Liu J, et al. SIRT1 suppresses activator protein-1 transcriptional activity and cyclooxygenase-2 expression in macrophages[J]. The Journal of biological chemistry, 2010;285(10):7097-7110

(下转第 139 页)

总之,本文研究鉴定了 hsa_circ_0003645 及其相关的 RBP 和 MER 的分析。研究发现了 20 个关键基因以及与 hsa_circ_0003645 相互作用的 3 种小分子化合物。该项研究可能为 AS 提供新的生物标记物以及具有潜在价值的小分子药物。随着基因测序技术的升级,越来越多的基因组数据库被建立,有许多在线数据库可以用于 circRNAs 的研究,目前仅有少数 circRNAs 被证明与 AS 有关。然而, hsa_circ_0003645 在 AS 形成过程中可能的分子机制仍有待进一步探讨。此外,这些关键基因的生物学功能以及这些分子化合物在 AS 中的可能作用还需要进一步研究。

参考文献

- [1]Nitsa A, Toutouza M, Machairas N, et al, Philippou A and Koutsilieris M. Vitamin D in Cardiovascular Disease. In vivo (Athens, Greece). 2018;32:977-81
- [2]Zhu Y, Xian X, Wang Z, et al. Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and Inflammation. Biomolecules. 2018;8(05):12-14
- [3]Shah P, Bajaj S, Virk H, et al. Rapid Progression of Coronary Atherosclerosis: A Review. Thrombosis. 2015; 2015: 634983
- [4]Rong D, Sun H, Li Z, et al. An emerging function of circRNA-miRNAs-mRNA axis in human diseases. Oncotarget. 2017; 8: 732-738
- [5]Zhang HD, Jiang LH, Sun DW, et al. CircRNA: a novel type of biomarker for cancer. Breast cancer (Tokyo, Japan). 2018; 25: 1-7
- [6]Hu J, Li P, Song Y, et al. Progress and prospects of circular RNAs in Hepatocellular carcinoma: Novel insights into their function. Journal of cellular physiology. 2018;233:4408-4422
- [7]Meng S, Zhou H, Feng Z, et al. CircRNA: functions and properties of a novel potential biomarker for cancer. Molecular cancer. 2017;16: 94
- [8]Dou Y, Cha DJ, Franklin JL, et al. Circular RNAs are down-regulated in KRAS mutant colon cancer cells and can be transferred to exosomes. Scientific reports. 2016; 6: 37982
- [9]Rybak-Wolf A, Stottmeister C, Glazar P, et al. Circular RNAs in the Mammalian Brain Are Highly Abundant, Conserved, and Dynamically Expressed. Molecular cell. 2015;58: 870-885
- [10]Chen L, Zhang S, Wu J, et al. circRNA_100290 plays a role in oral cancer by functioning as a sponge of the miR-29 family. Oncogene. 2017;36:4551-4561
- [11]Xia S, Feng J, Chen K, et al. CSCD: a database for cancer-specific circular RNAs. Nucleic acids research. 2018; 46: 925-929
- [12]Walter W, Sanchez-Cabo F, Ricote M. GOplot: an R package for visually combining expression data with functional analysis. Bioinformatics (Oxford, England). 2015;31:2912-2914
- [13]Torres N, Guevara-Cruz M, Velazquez-Villegas LA, et al. Nutrition and Atherosclerosis. Archives of medical research. 2015; 46: 408-426
- [14]Zong L, Sun Q, Zhang H, et al. Increased expression of circRNA_102231 in lung cancer and its clinical significance. Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie. 2018;102:639-644
- [15]Du WW, Zhang C, Yang W, et al. Identifying and Characterizing circRNA-Protein Interaction. Theranostics. 2017; 7: 4183-4191
- [16]Zhang Y, Yu F, Bao S et al. Systematic Characterization of Circular RNA-Associated CeRNA Network Identified Novel circRNA Biomarkers in Alzheimer's Disease. Frontiers in bioengineering and biotechnology. 2019; 7: 222
- [17]Shen L, Hu Y, Lou J, et al. CircRNA0044073 is upregulated in atherosclerosis and increases the proliferation and invasion of cells by targeting miR107. Molecular medicine reports. 2019; 19: 3923-3932
- [18]Dai X, Chen C, Yang Q, et al. Exosomal circRNA_100284 from arsenite-transformed cells, via microRNA-217 regulation of EZH2, is involved in the malignant transformation of human hepatic cells by accelerating the cell cycle and promoting cell proliferation. Cell death & disease. 2018; 9: 454
- [19]He JH, Li YG, Han ZP, et al. The CircRNA-ACAP2/Hsa-miR-21-5p/ Tiam1 Regulatory Feedback Circuit Affects the Proliferation, Migration, and Invasion of Colon Cancer SW480 Cells. Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology. 2018; 49: 1539-1550
- [20]Tan Z, Cao F, Jia B, et al. Circ_0072088 promotes the development of non-small cell lung cancer via the miR-377-5p/NOVA2 axis. 2020;17(01):121-122
- [9]I S, M R-H, M K, et al. A positive feedback loop between IL-1 β , LPS and NEU1 may promote atherosclerosis by enhancing a pro-inflammatory state in monocytes and macrophages[J].2018;137:16-28
- [10]陈金庆,叶焕,何宇雨.Hcy、hs-CRP 和颈动脉粥样硬化与冠心病患者伴发房颤的相关性研究[J].中国处方药,2020;18(11):172-173
- [11]Razban M, Eslami M, Bagherzadeh A. The relationship between serum levels of hs-CRP and coronary lesion severity[J]. Clujul medical (1957),2016;89(3):322-326
- [12]Marzolla V, Armani A, Mammi C, et al. Essential role of ICAM-1 in aldosterone-induced atherosclerosis[J]. International journal of cardiology,2017;232:233-242

(上接第 117 页)