http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202606.00023
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

miRNA 在心肌缺血再灌注损伤中调控心肌细胞与冠脉内皮细胞的研究进展

柳丹，陈春玲
1.新疆医科大学第一附属医院麻醉科，新疆乌鲁木齐 830054；2.新疆围术期器官保护重点实验室，新疆乌鲁木齐 830054

[摘 要] 心肌缺血再灌注损伤（myocardial ischemia-reperfusion injury，MIRI）指缺血心肌恢复血供后，发生较持续缺血更严重的组织损伤与功能障碍。微小 RNA（microRNA，miRNA）通过氧化应激、炎症、细胞凋亡、自噬失衡及线粒体功能障碍等参与 MIRI。本文以心肌细胞与冠脉内皮细胞为对象，综述 miRNA 调控 MIRI 的核心分子机制、临床应用潜力及面临的问题和挑战。

[关键词] 心肌缺血再灌注损伤；微小 RNA；细胞凋亡；自噬；铁死亡

[中图分类号] R542.2

急性心肌梗死是全球致死和残疾的主要原因之一[1]，及时恢复冠状动脉血流是挽救濒死心肌的关键。然而再灌注后可能加重心肌损伤，表现为心肌顿抑、微血管损伤、再灌注心律失常甚至死亡，即心肌缺血再灌注损伤（myocardial ischemia-reperfusion injury，MIRI）[2]。微小 RNA（microRNA，miRNA）是长约 19-25 个核苷酸的非编码 RNA，与靶 mRNA 的 3′-UTR 互补结合，在转录后水平调控约 1/3 的人类蛋白编码基因，参与细胞增殖分化、凋亡、心肌重构及能量代谢。本综述系统阐述 miRNA 调控 MIRI 的机制及治疗前景与挑战，为制订相关临床治疗策略提供参考。

1. miRNA 在 MIRI 中对心肌细胞的特异性调控

1.1 调控程序性细胞死亡

1.1.1 凋亡通路的 miRNA 调控

miRNA 通过保护性和促凋亡机制调控线粒体与死亡受体途径。保护性 miRNA 如 miR-323 靶向抑制蛋白酶激活受体 4（protease-activated receptor 4，PAR4）减少半胱天冬酶-3（caspase-3）活化[3]（见表 1）；miR-24 抑制核因子 κB（nuclear factor-κB，NF-κB）/肿瘤坏死因子 α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）通路下调 caspase-3、Bcl-2 相关 X 蛋白（Bcl-2-associated X protein，Bax）表达，上调 Bcl-2。二者均减少心肌细胞凋亡，改善心功能[1]。

促凋亡因子如 miR-15a/b 在缺血/再灌注（ischemia-reperfusion，I/R）中表达上调，靶向抑制抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤 2（B-cell lymphoma-2，Bcl-2），破坏线粒体膜稳定性，促进细胞色素 C 释放和 caspase 级联反应激活，加重心肌损伤[1]。

基金项目：新疆维吾尔自治区重点实验室开放课题（2022D04020）
通信作者：陈春玲，电子信箱：1527693169 @qq.com

10.12201/bmr.202606.00023V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202606.00023
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

凋亡并非 MIRI 唯一的程序性死亡方式。当线粒体功能障碍或炎症信号过强时，细胞可转向焦亡或铁死亡，而相应通路的 miRNA 调控机制同样关键。

1.1.2 焦亡通路的 miRNA 调控

焦亡由 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3（NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3，NLRP3）炎症小体激活半胱天冬酶-1（caspase-1）切割消皮素 D（gasdermin D，GSDMD）驱动 [4] 。促焦亡 miRNA 如 miR-155-5p 在 MIRI 中升高，激活 NLRP3，增加 cleaved caspase-1 和 GSDMD 表达，促进心肌组织白细胞介素（interleukin，IL）-1β、IL-6、IL-18 释放，抑制 miR-155-5p 可阻断焦亡 [5] 。抑焦亡 miRNA 如 miR-223-3p 直接靶向 NLRP3，抑制炎症小体活化，其表达也受长链非编码 RNA（long non-coding RNA，lncRNA）[如母系表达基因 3（maternally expressed gene 3，MEG3）]的 ceRNA 调控，二者平衡决定炎症损伤程度 [6] 。

与焦亡依赖炎症小体激活不同，铁死亡由脂质过氧化独立驱动，但三者共享活性氧（Reactive Oxygen Species，ROS）这一关键信号分子，且受不同 miRNA 网络的交叉调控。

1.1.3 铁死亡通路的 miRNA 调控

铁死亡由脂质过氧化驱动，其核心负调控因子为谷胱甘肽过氧化物酶 4（glutathione peroxidase 4，GPX4）。Zhao 等 [7] 发现 miR-541-5p 在 MIRI 大鼠心肌及血浆中上调，且与酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4（acyl-CoA synthetase long-chain family member 4，ACSL4）、铁蛋白（ferritin）正相关，与 GPX4 负相关。机制上，miR-541-5p 靶向去整合素-金属蛋白酶 7（a disintegrin and metalloproteinase 7，ADAM7）削弱表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）信号，抑制核因子 E2 相关因子 2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2，NRF2）抗氧化程序，促进铁死亡 [8] 。此外，miR-199a-5p、miR-208a/b 可驱动铁死亡连锁反应，但其上游信号与下游效应是否独立于 miR-541-5p 尚需比较研究 [9] 。

1.2 调控自噬流平衡

自噬在 MIRI 中具有双刃剑效应：适度水平可清除受损细胞器，过度激活则致细胞死亡。在 MIRI 大鼠模型中，miR-30a 表达下调，可解除对自噬相关蛋白 Beclin-1 的抑制而致自噬过度激活；miR-30a 抑制物可减少 Beclin-1 介导的自噬泡形成。miR-30a 还可结合 UNC-51 样激酶 1（UNC-51-like kinase 1，ULK1）mRNA 的 3′-UTR，抑制 ULK1 复合物（ULK1-Atg13-FIP200）磷酸化，阻断自噬启动。另外，lncRNA 转移相关肺腺癌转录本 1（metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1，MALAT1）、浆细胞瘤多样异位基因 1（plasmacytoma variant translocation

10.12201/bmr.202606.00023V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202606.00023
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

1，PVT1）等可作为竞争性内源RNA（competing endogenous RNA，ceRNA）吸附miR-30a，间接促进Beclin-1表达，加重MIRI [10-11] 。除miR-30家族外，其他直接负调控自噬的miRNA如miR-384-5p通过激活磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin，PI3K/AKT/mTOR）通路抑制自噬。表没食子儿茶素没食子酸酯（epigallocatechin-3-gallate，EGCG）预处理上调miR-384-5p，增加p-AKT和p-mTOR，减少微管相关蛋白1轻链3-II（microtubule-associated protein 1 light chain 3-II，LC3-II），降低自噬活性，减轻I/R损伤 [1] 。

1.3 氧化应激与炎症调控

氧化应激与炎症是凋亡、焦亡、铁死亡及自噬失衡的共同上游驱动因素。miRNA调控氧化应激，维持促炎与抗炎平衡，间接控制多条死亡通路的激活阈值。①NF-κB信号通路：miR-146a靶向抑制肿瘤坏死因子受体相关因子6（TNF receptor-associated factor 6，TRAF6）与白细胞介素1受体相关激酶1（interleukin-1 receptor-associated kinase 1，IRAK1），减少ROS生成和炎症因子释放 [12] 。②沉默信息调节因子1（silent information regulator 1，SIRT1）抗氧化通路：miR-34a和miR-217靶向SIRT1，削弱FOXO3a介导的抗氧化基因[超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）、过氧化氢酶（catalase，CAT）]转录，形成促氧化循环 [13，14] 。③NLRP3炎症小体调控：除前述miR-223外，miR-30a-5p通过叉头框蛋白O3a（forkhead box O3a，FOXO3a）间接抑制NLRP3表达，NF-κB/miR-30a/NLRP3负反馈环路在缺血期被破坏导致炎症失控 [15] 。NF-κB、SIRT1与NLRP3之间存在复杂的相互作用网络，miRNA通过靶向这些通路中的关键分子参与炎症调控。

1.4 表观遗传修饰与miRNA交互调控

N^6-甲基腺苷（N^6-methyladenosine，m^6A）甲基化是mRNA最普遍的表观遗传修饰。miRNA与m^6A修饰构成双向调控环路：顺式调控：Song等 [16] 发现甲基转移酶样蛋白3（methyltransferase-like 3，METTL3）-AlkB同源蛋白5（AlkB homolog 5，ALKBH5）/转录因子EB（transcription factor EB，TFEB）形成负反馈环路，独立于miRNA调控机制；反式调控：m^6A修饰可通过异质核核糖核蛋白A2/B1（Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein A2/B1，HNRNPA2B1）识别pri-miRNA，影响其加工成熟，影响miRNA表达水平 [17] 。

SIRT1是miRNA-表观遗传-代谢轴的重要节点。Artimovič等 [18] 综述指出，miR-519靶向人抗原R（human antigen R，HuR）下调SIRT1削弱抗氧化防御，衰老致HuR下降，加剧SIRT1丢失，解释老年患者I/R预后更差。

10.12201/bmr.202606.00023V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202606.00023
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

1.5 多程序性细胞死亡通路的交互调控网络

凋亡、焦亡、铁死亡与自噬通过共享信号分子和代谢节点形成交互网络，miRNA 在其中发挥协调作用：①ROS 枢纽：ROS 是连接各死亡途径的“共同中枢”。miR-34a/217 靶向抑制 SIRT1，导致 ROS 累积，后者可同时诱导线粒体凋亡、脂质过氧化（铁死亡）及 Atg4 氧化所致自噬流障碍（如 miR-200c）[16，19]。②线粒体平台：线粒体是凋亡、焦亡、自噬三通路交互的物理平台。miR-499 抑制动力相关蛋白 1（dynamin-related protein 1，Drp1）维持线粒体动力学平衡，减少促凋亡因子释放；当线粒体功能障碍释放线粒体 DNA 入胞质，激活 NLRP3 炎症小体途径 caspase-1 依赖性焦亡。同时，受损线粒体通过 PINK1/Parkin 通路自噬清除受 miR-30a 调控[1，10，11]。③代谢桥梁：miR-200c 抑制谷氨酰胺酵解，减少谷氨酰胺分解，导致三羧酸循环回补底物 α-酮戊二酸不足（ATP 下降）与谷胱甘肽合成减少（ROS 清除能力下降）。ROS 累积不仅直接促进脂质过氧化（铁死亡），还可氧化修饰 Atg4，造成 LC3-II 过度堆积与自噬流阻滞，形成“代谢-氧化-自噬”级联损伤[19]。该通路说明单一 miRNA 可同时影响凋亡、铁死亡与自噬，是 MIRI 多死亡程序共存的重要分子基础。因此，未来研究应利用多组学技术绘制 MIRI 中 miRNA-细胞死亡通路的全局交互图谱，而非局限于单一通路。

上述机制主要聚焦于心肌细胞。然而，MIRI 损伤程度还取决于冠脉微循环的功能状态，其功能完整性直接影响心肌的存活与修复。以下阐述 miRNA 对冠脉内皮细胞的特异性调控。

2 miRNA 在 MIRI 中对冠脉内皮细胞的特异性调控

冠脉内皮细胞作为血液与心肌组织的第一道屏障，是 MIRI 的关键效应细胞，miRNA 参与调控内皮功能影响再灌注。其机制涉及屏障功能丧失、血管新生障碍及 NO 生物利用度下降。

2.1 内皮屏障与凋亡

miR-200 家族呈现环境依赖性分化：miR-200a/-200b 在内皮细胞中靶向锌指 E 盒结合同源盒蛋白 1（zinc finger E-box-binding homeobox 1，Zeb1）维持屏障完整性，而 miR-200c 在心肌细胞中通过代谢重编程致损伤[20]。同时，miR-200c 在内皮细胞中通过 Keap1/Nrf2 通路发挥保护作用，提示其功能由细胞特异性靶网络决定。这种“环境依赖性功能异质性”是 miRNA 治疗的核心挑战，提示需开发细胞特异性递送系统（如内皮靶向肽修饰的外泌体）[16，19]。Ma 等[21]证实 miR-200a 过表达靶向 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1/核因子 E2 相关因子 2（Kelch-like ECH-associated protein 1/nuclear factor erythroid 2-related factor 2，Keap1/Nrf2）和 β-catenin 双通路，减少 H_2O_2 诱导的内皮凋亡和炎症，为内皮保护提供新策略。外泌体递送系统在内皮保护中展现优势：人滋养层干细胞来源的外泌体递送 miR-200b 抑制剂，

10.12201/bmr.202606.00023V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202606.00023
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

心脏 Telocytes 来源的外泌体携带 miR-21-5p，两者分别通过上调 Zeb1 或抑制细胞死亡诱导蛋白 1（cell death-inducing protein 1，CDIP1）/半胱天冬酶-3（caspase-3）轴，减轻内皮细胞凋亡并促进血管新生[22,23]。

其他 miRNA 也参与内皮功能调控。miR-16-2-3p 在糖尿病合并 MIRI 患者中表达异常，靶向抑制中链酰基辅酶 A 脱氢酶（medium-chain acyl-CoA dehydrogenase，ACADM）干扰内皮细胞脂肪酸代谢，减轻微血管功能障碍[24]。另外，内皮特异性 miR-126 在急性 ST 段抬高型心肌梗死（ST-segment elevation myocardial infarction，STEMI）患者外周血中表达降低，术后 12 小时达峰值后下降，且显著低于非 MIRI 组。多因素回归分析显示，术后 24 小时 miR-126 水平是 MIRI 发生的独立预测因子（OR=0.20, 95%CI: 0.04-0.87），ROC 曲线下面积达 0.810，提示其作为 MIRI 早期标志物具有诊断价值[25]。

2.2 血管新生与 NO 生成

miR-34a 与 miR-31 下调内皮型一氧化氮合酶（endothelial nitric oxide synthase，eNOS）表达，减少 NO 生物利用度，导致血管舒缩功能障碍[26]。miR-221-3p 则通过靶向缺氧诱导因子 1α（hypoxia-inducible factor-1α，HIF-1α）抑制缺氧诱导的血管生成[27]。相反，miR-126 通过靶向 Sprouty 相关 EVH1 结构域蛋白 1（Sprouty-related EVH1 domain-containing protein 1，SPRED1）和磷脂酰肌醇 3-激酶调节亚基 2（phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 2，PIK3R2）解除对血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）信号的抑制，促进内皮增殖和迁移[28]。此外，miR-181a 通过靶向核转运蛋白 α3（importin α3）阻断 NF-κB 核转位，在 TNF-α 刺激下保护内皮免于炎症损伤[18]。

上述研究表明，miRNA 在 MIRI 中参与心肌细胞和内皮功能的核心调控。鉴于其可从受损心肌释放入血且稳定性高的性质，miRNA 具有成为循环生物标志物的潜力。

表 1 miRNA 在心肌缺血再灌注损伤中对心肌细胞与冠脉内皮细胞的调控作用

作用细胞类型	相关机制	miRNA	表达	下游靶标	调控方向	参考文献
心肌细胞	凋亡	miR-323	上调	PAR4	保护	[3]
		miR-24	下调	NF-κB/TNF-α 通路	保护	[1]
		miR-15a/b	上调	Bcl-2	促损伤	[1]
	焦亡	miR-155-5p	上调	NLRP3	促损伤	[5]
		miR-223-3p	上调	NLRP3	保护	[6]
	铁死亡	miR-541-5p	上调	ADAM7	促损伤	[7,8]
	自噬	miR-30a	下调	ULK1	促损伤	[10，11]
		miR-384-5p	下调	PI3K/AKT/mTOR 通路	保护	[1]
	氧化应激	miR-146a	下调	TRAF/ IRAK1	保护	[12]
		miR-34a/217	上调	SIRT1	促损伤	[13，14]
		miR-30a-5p	上调	FOXO3a	保护	[15]
	表观遗传修饰	miR-519	上调	HuR	促损伤	[18]
	交互调控网络	miR-499	上调	Drp1	促损伤	[1]
		miR-200c	上调	谷氨酰胺酵解	促损伤	[19]
冠脉内皮细胞	内皮屏障与凋亡	miR-200a, miR-200b	上调	Zeb1	保护	[20]

10.12201/bmr.202606.00023V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202606.00023
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

血管新生与NO生成	miR-200c	上调	Keap1/Nrf2	保护	[21]
	miR-21-5p	上调	CDIP1/ caspase-3	保护	[23]
	miR-16-2-3p	上调	ACADM	促损伤	[24]
	miR-34a/31	上调	eNOS	促损伤	[26]
	miR-221-3p	上调	HIF-1α	促损伤	[27]
	miR-126	下调	SPRED1/PIK3R2	保护	[28]
	miR-181a	上调	importin α3	保护	[18]

3 循环 miRNA 作为 MIRI 生物标志物的临床应用

3.1 诊断与预后评估价值

心肌富集的 miRNAs 在急性心肌梗死（acute myocardial infarction，AMI）后迅速释放入血，可更早反映心肌损伤。miR-208a 在健康个体血浆中无法检测，但在 90.9%的 STEMI 患者发作 4 小时内可检出，再灌注治疗后随心肌酶同步下降，特异性达 100%，是超早期诊断的理想标志物 [29]，与 miR-499 的组合可高效区分严重 MIRI，并预测左心室重构和主要不良心血管事件（major adverse cardiovascular events，MACE）风险。miR-126 在心脏 MIRI 中作为内皮特异性标志物，动态变化反映微血管损伤程度，为评估再灌注质量提供新指标。循环 miR-223 与中性粒细胞活化相关，在再灌注期达峰，反映炎症负荷。

3.2 液体活检技术优势

循环 miRNA 因与蛋白结合而高度稳定，耐 RNA 酶降解，可通过标准化实时定量逆转录聚合酶链反应（quantitative real-time reverse transcription polymerase chain reaction，qRT-PCR）或二代测序技术检测。相较于传统心肌酶谱，miRNA 具有组织特异性和病理机制指向性，可实现 MIRI 的分子分型。除此之外，外泌体负载的 miRNA 因脂质双分子层保护更加稳定，可作为液体活检生物标志物优于游离 miRNA，已成为液体活检领域的重要载体 [18] 。

4 miRNA 靶向治疗策略与挑战

4.1 治疗策略

当前 miRNA 靶向治疗 MIRI 的策略主要围绕递送系统优化、化学修饰增强、以及联合传统干预三个方向展开。

4.1.1 外泌体递送系统

工程化间充质干细胞（mesenchymal stem cell，MSC）来源的外泌体可递送 miRNA 模拟物或拮抗剂至心肌，具有低免疫原性、良好生物相容性及天然靶向性。例如，miR-214-3p 过表达的外泌体可促进心肌修复 [30]，miR-125a-5p 富集的 MSC-Exos 通过调控 M2 型巨噬细胞极化和促进血管生成改善 MIRI [31] 。然而目前研究多局限于啮齿类模型，人类心肌特异性 miRNA 靶点亟需临床样本反向验证。建议建立人诱导多能干细胞衍生心肌细胞（human induced pluripotent stem cell-derived

10.12201/bmr.202606.00023V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202606.00023
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

cardiomyocytes，hiPSC-CMs）的 MIRI 芯片模型，模拟缺血缺氧微环境，以验证动物靶点的临床相关性。

4.1.2 化学修饰与纳米载体

miRNA 拮抗剂锁核酸（locked nucleic acid，LNA）或 2′-O-甲基化（2′-O-methylation）修饰可增强稳定性和靶标亲和力。脂质纳米颗粒（lipid nanoparticle，LNP）和聚合物胶束等纳米载体可提高 miRNA 的体内循环时间和心肌靶向效率，但长期系统性抑制可能影响造血稳态，需精确控制剂量和时间窗[31]。

4.1.3 缺血适应联合策略

将 miRNA 治疗与缺血后适应、药物后处理等传统疗法结合可产生协同效应。例如，miR-24 过表达联合远隔缺血适应可减少梗死面积，改善心功能[32]。运动训练诱导的生理性心肌肥厚上调长链非编码 RNA 心脏生理性肥厚相关调节因子（long non-coding RNA cardiac physiological hypertrophy-associated regulator，lncRNA CPhar）、环状 RNA 泛蛋白（circular RNA utrophin，circRNA circUtrn）和 miR-17-3p，增强心肌对 I/R 的耐受性。Zhang 等[33]的研究表明，异氟烷预处理调控 miR-210/BNIP3 轴，减轻氧糖剥夺/复氧诱导的心肌细胞损伤。然而，不同麻醉药物的效应存在差异，Guerrero-Orriach 等[34]的研究表明丙泊酚则未表现出类似的 miRNA 调控效应。因此，围术期合理选择麻醉药物，可能成为联合 miRNA 治疗、优化心肌保护效果的潜在策略。

综上所述，单一策略均存在局限性，未来需将递送、修饰与联合干预进行整合优化。

4.2 面临的挑战与展望

现有研究表明，miRNA 通过多靶点多通路调控凋亡、焦亡、铁死亡、自噬及代谢重编程，部分 miRNA 具有早期诊断和评估冠脉微血管功能的潜力。然而，多数机制研究集中于单一 miRNA-靶基因轴，对 miRNA 与其他非编码 RNA（如 circRNA、lncRNA）的交互调控网络及免疫炎症微环境中的复杂作用认知不足；体外与体内实验、动物模型与临床转化之间仍存差距；miRNA 治疗的脱靶效应和长期安全性也需进一步验证。因此，未来研究应着重于：(1)利用单细胞测序解析 MIRI 不同时间窗 miRNA 的细胞类型特异性表达谱；(2)在 hiPSC-CMs 来源的 MIRI 模型中验证动物实验发现的多通路交叉调控节点（如 ROS-线粒体-代谢轴），明确其临床相关性；(3)开发心肌细胞或内皮细胞靶向的递送系统，并基于交互网络设计“多节点协同干预”策略，以期推动临床转化，改善 MIRI 患者预后。

参考文献

[1] 杨涛, 蒋艳, 陈润奇, 等. 微小 RNA 参与心肌缺血再灌注损伤的作用机制及研究进展[J]. 中外医学研究, 2023, 21(18): 181-184.

[2] DUAN J, LIN J, ZHANG N, et al. Effect of xuefu zhuyu capsule on myocardial infarction:

10.12201/bmr.202606.00023V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202606.00023
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

network pharmacology and experimental verification[J]. Evid-Based Complement Alternat Med, 2023, 2023: 5652276.

[3] 宋佶, 黄碧珍, 孙常青, 等. 微小 RNA-323 通过前列腺凋亡反应蛋白-4/cleaved caspase-3 通路缓解心肌缺血再灌注损伤[J]. 中华高血压杂志(中英文), 2024, 32(11): 1049-1056.

[4] ZHU J, MA Y, WANG J, et al. The mechanism of osteoprotegerin-induced osteoclast pyroptosis in vitro[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(2): 1518-1529.

[5] 卢秋玉, 陈燕青, 申庆荣, 等. miR-155-5p 通过调控心肌细胞焦亡对大鼠心肌缺血-再灌注损伤的影响及机制研究[J]. 器官移植, 2024, 15(6): 903-911.

[6] ZHANG Q B, ZHU D, DAI F, et al. MicroRNA-223 suppresses IL-1β and TNF-α production in gouty inflammation by targeting the NLRP3 inflammasome[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 637415.

[7] ZHAO Z Y, LI B X, CHENG D W, et al. miRNA-541-5p regulates myocardial ischemia-reperfusion injury by targeting ferroptosis[J]. J Cardiothorac Surg, 2025, 20(1): 63.

[8] LUO T, SONG S, WANG S, et al. Mechanistic insights into cadmium-induced nephrotoxicity: NRF2-driven HO-1 activation promotes ferroptosis via iron overload and oxidative stress in vitro[J]. Free Radic Biol Med, 2025, 235: 162-175.

[9] BO X, LI Q, CHEN S, et al. Evidence and perspectives on miRNA, circRNA, and lncRNA in myocardial ischemia-reperfusion injury: a bibliometric study[J]. J Cardiothorac Surg, 2025, 20(1): 66.

[10] GUO D, MA J, YAN L, et al. Down-regulation of lncrna MALAT1 attenuates neuronal cell death through suppressing Beclin1-dependent autophagy by regulating mir-30a in cerebral ischemic stroke[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 43(1): 182-194.

[11] HU F, TAO X, ZHAO L, et al. LncRNA-PVT1 aggravates severe acute pancreatitis by promoting autophagy via the miR-30a-5p/Beclin-1 axis[J]. Am J Transl Res, 2020, 12(9): 5551-5562.

[12] WANG X, HA T, LIU L, et al. Increased expression of microRNA-146a decreases myocardial ischaemia/reperfusion injury[J]. Cardiovasc Res, 2012, 97(3): 432-442.

[13] FU B C, LANG J L, ZHANG D Y, et al. Suppression of miR-34a expression in the myocardium protects against ischemia-reperfusion injury through SIRT1 protective pathway[J]. Stem Cells Dev, 2017, 26(17): 1270-1282.

[14] QI Y, ZHANG K, LI P, et al. Down-regulating miR-217-5p protects cardiomyocytes against ischemia/reperfusion injury by restoring mitochondrial function via targeting SIRT1[J]. Inflammation, 2021, 44(2): 574-587.

10.12201/bmr.202606.00023V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202606.00023
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

[15] LIU X, WANG Y, ZHANG H, et al. Cardioprotective effects of circ_0002612 in myocardial ischemia/reperfusion injury correlate with disruption of miR-30a-5p-dependent Ppargc1a inhibition[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 117: 110006.

[16] SONG H, FENG X, ZHANG H, et al. METTL3 and ALKBH5 oppositely regulate m6A modification of TFEB mRNA, which dictates the fate of hypoxia/reoxygenation-treated cardiomyocytes[J]. Autophagy, 2019, 15(8): 1419-1437.

[17] ALARCÓN C R, GOODARZI H, LEE H, et al. HNRNPA2B1 is a mediator of m(6)A-dependent nuclear RNA processing events[J]. Cell, 2015, 162(6): 1299-1308.

[18] ARTIMOVIČ P, ŠPAKOVÁ I, MACEJKOVÁ E, et al. The ability of microRNAs to regulate the immune response in ischemia/reperfusion inflammatory pathways[J]. Genes Immun, 2024, 25(4): 277-296.

[19] LIU F, LI Y, LIU G. MicroRNA-200c exacerbates the ischemia/reperfusion injury of heart through targeting the glutaminase (GLS)-mediated glutamine metabolism[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(14): 3282-3289.

[20] MONASTIRIOTI A, PAPADAKI C, KALAPANIDA D, et al. Plasma-based microRNA expression analysis in advanced stage NSCLC patients treated with nivolumab[J]. Cancers, 2022, 14(19): 4739.

[21] MA Y, PAN C, TANG X, et al. MicroRNA-200a represses myocardial infarction-related cell death and inflammation by targeting the Keap1/Nrf2 and β-catenin pathways[J]. Hellenic J Cardiol, 2021, 62(2): 139-148.

[22] NI J, LIU Y, KANG L, et al. Human trophoblast-derived exosomes attenuate doxorubicin-induced cardiac injury by regulating miR-200b and downstream Zeb1[J]. J Nanobiotechnol, 2020, 18(1): 171.

[23] LIAO Z, CHEN Y, DUAN C, et al. Cardiac telocytes inhibit cardiac microvascular endothelial cell apoptosis through exosomal miRNA-21-5p-targeted cdip1 silencing to improve angiogenesis following myocardial infarction[J]. Theranostics, 2021, 11(1): 268-291.

[24] LIU Y, ZHONG C, CHEN S, et al. Circulating exosomal mir-16-2-3p is associated with coronary microvascular dysfunction in diabetes through regulating the fatty acid degradation of endothelial cells[J]. Cardiovasc Diabetol, 2024, 23(1): 60.

[25] 艾丽菲热·艾海提, 刘柯, 买力丹·买买提尼亚孜, 等. 急性 ST 段抬高型心肌梗死患者外周血内皮祖细胞微粒及微小 RNA-126 的表达变化和临床意义[J]. 中国医药, 2025, 20(8): 1121-1125.

[26] ZHAO T, LI J, CHEN A F. MicroRNA-34a induces endothelial progenitor cell senescence

10.12201/bmr.202606.00023V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202606.00023
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

and impedes its angiogenesis via suppressing silent information regulator 1[J]. Am J Physiol-Endocrinol Metab, 2010, 299(1): E110-E116.

[27] SHEN N N, WANG J L, FU Y. The microRNA expression profiling in heart failure: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 856358.

[28] FISH J E, SANTORO M M, MORTON S U, et al. miR-126 regulates angiogenic signaling and vascular integrity[J]. Dev Cell, 2008, 15(2): 272-284.

[29] WANG G K, ZHU J Q, ZHANG J T, et al. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans[J]. Eur Heart J, 2010, 31(6): 659-666.

[30] ZHU W, WANG Q, ZHANG J, et al. Exosomes derived from mir-214-3p overexpressing mesenchymal stem cells promote myocardial repair[J]. Biomater Res, 2023, 27(1): 77.

[31] GAO L, QIU F, CAO H, et al. Therapeutic delivery of microRNA-125a-5p oligonucleotides improves recovery from myocardial ischemia/reperfusion injury in mice and swine[J]. Theranostics, 2023, 13(2): 685-703.

[32] WANG M H, GUO Z J, HU C H, et al. Plasma exosomes induced by remote ischaemic preconditioning attenuate myocardial ischaemia/reperfusion injury by transferring miR-24[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(3): 320.

[33] ZHANG D, WU Q, LIU F, et al. Isoflurane preconditioning attenuates OGD/R-induced cardiomyocyte cytotoxicity by regulating the miR-210/BNIP3 axis[J]. J Appl Toxicol, 2024, 44(11): 1761-1772.

[34] GUERRERO-ORRIACH J L, CARMONA-LUQUE M D, RODRIGUEZ-CAPITAN M J, et al. MicroRNA-197-3p transfection: variations in cardiomyocyte gene expression with anaesthetics drugs in a model of hypoxia/reperfusion[J]. Pharmaceuticals, 2025, 18(2): 146.

10.12201/bmr.202606.00023V1