

· 基础研究 ·

黄连素调节 miRNA126 及 miRNA92a 减轻
糖尿病心肌梗死大鼠心肌损伤

韩 俊 彭定凤 胡勇钧 唐哨勇 李松海 江洪生

摘要 目的 探讨黄连素对糖尿病心肌梗死大鼠心肌损伤的影响及其作用机制。方法 糖尿病大鼠造模成功后将大鼠随机分为模型组及黄连素组, 每组 20 只, 另外 20 只健康大鼠作为对照组。再通过给糖尿病模型大鼠皮下注射异丙肾上腺素建立心肌梗死模型。黄连素组从糖尿病造模成功起灌胃黄连素口服 (100 mg/kg), 对照组及模型组不予干预。测定血清心肌损伤标记物肌酸磷酸激酶同工酶 (CPK-MB) 评估心肌梗死。HE 染色观察心肌细胞改变。Western Blot 检测 CD31 及血管内皮生长因子 (VEGF) 的蛋白水平。实时定量 PCR 法检测心肌 miRNA126、miRNA92a 的表达。结果 模型组血清 CPK-MB 较对照组及黄连素组均显著升高 ($P<0.05$)。HE 染色发现, 与模型组比较, 黄连素组心肌细胞肥大和坏死的程度较轻, 周围炎症较轻。与对照组比较, 模型组 CD31、VEGF 表达增加, miRNA126、miRNA92a 水平降低 ($P<0.05$)。与模型组比较, 黄连素组 CD31、VEGF 表达更高, miRNA126、miRNA92a 水平更低 ($P<0.05$)。结论 黄连素可减轻糖尿病心肌梗死大鼠的心肌损伤程度, 促进损伤局部新生血管形成, 其机制可能是通过下调 miRNA126 及 miRNA 92 a 的表达来实现的。

关键词 黄连素; 微小 RNA126; 微小 RNA92a; 糖尿病心肌梗死; 心肌损伤

Berberine Attenuates Myocardial Injury in Diabetic Rats with Myocardial Infarction by Modulating miRNA (126/92a) Expression HAN Jun, PENG Ding-feng, HU Yong-jun, TANG Shao-yong, LI Song-hai, and GANG Hong-sheng Wuhan Fourth Hospital, Puai Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan (430033)

ABSTRACT Objective To determine the effect of berberine on myocardial injury in diabetic rats with myocardial infarction and to explore the underlying mechanisms. **Method** After successful establishment of diabetic rats, rats were randomly divided into model group and berberine group, 20 rats in each group, and another 20 healthy rats were collected as control group. Myocardial infarction model was established by subcutaneous injection of isoproterenol in diabetic rats. Berberine group was given berberine by intragastrical gavage (100 mg/kg) from the successful modeling of diabetes mellitus, the control group and model group were not interfered. MB isoenzyme of creatine phosphokinase (CPK-MB) in serum was used to evaluate myocardial infarction. The changes of myocardial cells were observed by HE staining. The protein levels of CD31 and vascular endothelia growth factor (VEGF) were detected by Western Blot. The expression of miRNA126 and miRNA92a were detected by real-time PCR. **Results** Serum CPK-MB in model group was significantly higher than that in control group and berberine group ($P<0.05$). Compared with model group, the degree of cardiac myocyte hypertrophy and necrosis in berberine group was less. Compared with control group, the expression of CD31 and VEGF in model group were significantly increased, while the expression of miRNA126 and miRNA 92a in myocardial infarction area decreased ($P<0.05$). Compared with model group, the expression of CD31 and VEGF in berberine group were significantly higher, while the expression of miRNA126 and miRNA 92a in

基金项目: 武汉市卫计委一般项目 (No.WX17C11)

作者单位: 武汉市第四医院, 华中科技大学同济医学院附属普爱医院心血管内科 (武汉 430033)

通讯作者: 江洪生, Tel: 027-68831663, E-mail: 66748911@qq.com

DOI: 10. 7661/j. cjm. 20220323. 069

myocardial infarction area of berberine group were lower ($P < 0.05$). **Conclusions** Berberine could reduce myocardial injury and promote local angiogenesis in diabetic myocardial infarction rats. The mechanism may be by down-regulating the expression of miRNA126 and miRNA 92a.

KEYWORDS Berberine; miRNA126; miRNA92a; diabetic myocardial infarction; myocardial injury

黄连素是从黄连根茎中提取的一种生物碱。近十余年来研究发现黄连素在治疗糖尿病,特别是 2 型糖尿病及其并发症上,效果明显^[1]。研究显示黄连素可改善心肌梗死大鼠的心功能^[2],可减少糖尿病心肌梗死大鼠心肌细胞损伤^[3]。近年来的研究发现黄连素可通过减少巨噬细胞浸润和抑制成纤维细胞中纤维化标志物的表达从而保护心脏^[4]。

冠状动脉侧支循环具有保护缺血心肌的作用,可以减少心肌梗死时心肌的坏死、缩小梗死面积、预防和延缓室壁瘤及缺血性心肌病的形成、改善预后^[5, 6]。同时也有研究显示合并糖尿病的急性心肌梗死患者侧支循环形成障碍^[7]。微小核糖核酸(microRNA, miRNAs)是一类小分子非编码 RNA, 约由 20~22 个碱基组成。研究显示, miRNAs 可通过调控其靶 mRNA 翻译过程发挥基因表达调控作用,从而广泛参与细胞分化、增殖以及血管再生等多种生物现象^[8]。miRNA (126/92a) 是 miRNAs 家族中的一员, 新近研究发现, miRNA (126/92a) 在血管再生中表达呈现显著变化并起着重要作用^[9, 10]。本实验通过观察黄连素对糖尿病大鼠急性心肌梗死模型心肌损伤的影响及相关 miRNA (126/92a) 表达的影响, 并初步探讨其可能作用机制。

材料与方法

1 动物 清洁级雄性 8 周 Wistar 大鼠 60 只, 动物许可证号: SCXK(鄂)2010-0009, 体重(200±50)g/只, 购自同济医学院动物实验中心, 于屏障环境中进行饲养和实验, 室温(23±2)℃, 相对湿度为(60±5)%, 12 h 昼夜交替。研究过程遵循国家制定的实验动物管理和使用指南。本实验通过武汉市第四医院伦理委员会审批(No. KY2021-049-01)。

2 试剂和仪器 RNA 抽提试剂盒 miRNeasy Mini (Qiagen, 德国), TaqMan MicroRNA 反转录试剂盒、TaqMan 基因表达预混液、TaqMan MicroRNA Assays (Life Technologies, 美国), 链脲佐菌素 (Sigma, 德国), 血糖测定仪及试纸(强生公司, 美国), 血糖试剂盒(浙江东瓯生物制品有限公司, 中国), 羊抗多克隆抗体 (Santa Cruz, 美国), 大鼠肌酸磷酸激酶同工酶 (creatine kinase, CPK-MB)

ELISA 检测试剂盒(上海仁捷, 中国), 黄连素(规格: 100 mg/片, 成都亨达制药厂, 中国)。石蜡切片机 (LEICA 德国), 光学显微镜(日本 Olympus 公司), 病理图像分析仪 (Tonx-432, 日本 JVC 公司), 多槽 PCR 仪 (ABI, USA), 垂直电泳仪(美国 Amersham 公司), 转印电泳装置(美国 Amersham 公司)。

3 分组及造模方法 除测空腹血糖及处死前 12 h 须禁食外, 大鼠自由进食和饮水。按 45 mg/kg 体重剂量腹腔注射链脲佐菌素后, 用普通饲料喂养 1 周。空腹 8 h 尾静脉取血检测血糖变化, 空腹血糖≥16.7 mmol/L, 且持续 1 周维持高血糖水平判断为糖尿病大鼠建模成功^[11], 本实验中糖尿病大鼠模型成功率 92%, 未出现死亡。糖尿病大鼠造模成功后将大鼠随机分为模型组及黄连素组, 每组 20 只, 另外 20 只健康大鼠作为对照组, 饲以基础饲料, 对照组在第 1、35、36 天时腹腔注射等体积蒸馏水。成功建立糖尿病模型的大鼠在第 35 和 36 天(24 h 间隔)给予皮下注射异丙肾上腺素(85 mg/kg)^[3, 12]。分别在 0、35、37 天对每组大鼠进行尾静脉采血 2 mL (第 35 天采血在注射异丙肾上腺素前), ELISA 法测量血清心肌标志物 CPK-MB 评估心肌梗死的程度, CPK-MB 水平超过正常上限 2 倍确定为心肌梗死模型成功^[13, 14], 成功率 100%。三组动物均未出现死亡。

4 干预方法 黄连素组从糖尿病造模成功起灌胃黄连素(100 mg/kg)^[3], 相当于成人剂量的 5 倍, 共灌胃 56 天。对照组及模型组不予干预。

5 检测指标及方法

5.1 心肌组织病理学检测 戊巴比妥钠深度麻醉大鼠, 开胸取大鼠心脏, 去除左右心房及右室壁, PBS 洗涤后沿心脏长轴将心脏从心尖开始切成 5 片, 每片厚约 2 mm。TTC 染色后用 4% 多聚甲醛固定, 石蜡包埋, 5 μm 厚度连续切片, 然后行 HE 染色观察心肌细胞病理改变。剩余部分标本 -80℃ 保存。

5.2 实时荧光定量聚合酶链反应(RT-PCR)检测 miRNA (126/92a) 的表达 miRNeasy Mini 试剂盒提取大鼠心肌组织总 RNA。根据 TaqMan MicroRNA 反转录试剂盒使用说明将 RNA 逆转录。将获得 cDNA 稀释 10 倍后使用 TaqMan MicroRNA Assays 及 TaqMan 基因表达预混液进行 RT-PCR 反

表 1 引物序列

引物名称	引物序列 (5'-3')	引物长度
U6	上游: CTCGCTTCGGCAGCACA 下游: AACGCTTCACGAATTTGCGT	251 bp
GAPDH	上游: CCATGGAGAAGGCTGGG 下游: CAAAGTTGTCATGGATGACC	195 bp
miR-92a	上游: TGTACAATCACGAACCACTGA 下游: AGCATAGCTCGGAAAGAACCTC	相对量
miR-126	上游: GCGAATTCAGAGGGCAGCTAGCCCG 下游: GCGGATCCAAGCCTCACCTGTTCT	相对量

应。采用 U6 为内参照基因。通过 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法统计各组间 miRNA (126/92 a) 相对表达量。

5.3 Western Blot 检测 CD31 和血管内皮生长因子 (vascular endothelia growth factor, VEGF) 蛋白的表达 大鼠心肌组织标本约 100 mg, 冰上研磨组织后加预冷的蛋白裂解液, 继续碾磨至液态, 然后 4 ℃、12 000 r/min 离心 30 min, 取上清液, 取 40 μL 用 BCA 法进行蛋白定量测定, 所剩上清液按 4:1 的比例加变性 loading buffer, 100 ℃ 水浴 10 min。取蛋白样品 (40 μg) 采用 10% SDS-PAGE (Bio-Rad 垂直板式电泳槽仪) 120 min 进行分离, 然后转膜 PVDF。5% 脱脂奶粉 37 ℃ 封闭 2 h, 然后分别加入兔抗 CD31 和 VEGF 抗体 (1:500), 4 ℃ 过夜, TBS-T 洗涤, 偶联辣根过氧化物酶 (horseradish peroxidase) 羊抗兔 IgG (1:2 000) 室温孵育 2 h, TBS-T 洗涤, 显影。内参为 GAPDH, 目的蛋白与 GAPDH 吸光度比值即为目的蛋白的相对值。

6 统计学方法 用 SPSS 21.0 进行数据分析, 所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 数据均采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组 CPK-MB 水平比较 (表 2) 第 0、35 天各组之间血清 CPK-MB 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。第 37 天, 与对照组比较, 模型组血清 CPK-MB 水平升高 ($P < 0.05$), 黄连素组较模型组血清 CPK-MB 水平降低 ($P < 0.05$)。

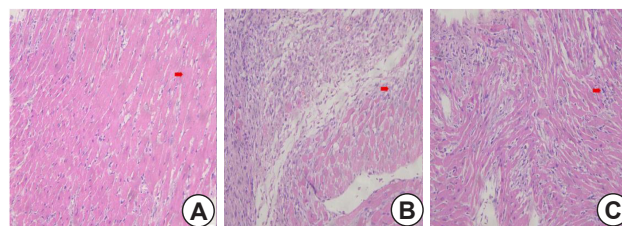
表 2 各组血清 CPK-MB 水平比较 (U/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	0 d	35 d	37 d
对照	20	1 896.7 ± 62.44	1 912.3 ± 60.48	1 985.4 ± 65.6
模型	20	1 943.5 ± 56.28	1 896.5 ± 58.66	6 351.0 ± 379.23*
黄连素	20	1 958.1 ± 52.36	1 904.7 ± 54.25	3 567.5 ± 277.06 [△]

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$, 与模型组比较, [△] $P < 0.05$

2 各组心肌组织病理学结果比较 (图 1) 对照

组大鼠心脏的组织病理学显示其心肌无梗死结构。与对照组比较, 模型组大鼠的心肌纤维出现明显水肿、心肌坏死分离、血管充血和轻度炎症。黄连素组大鼠中, 偶尔可观察到局部心肌纤维丢失、坏死水肿和炎症, 但与模型组比较, 水肿、炎症和坏死的程度较轻。



注: A 为对照组; B 为模型组; C 为黄连素组; 箭头所指为典型变化处

图 1 各组心肌组织病理学结果比较 (HE, ×40)

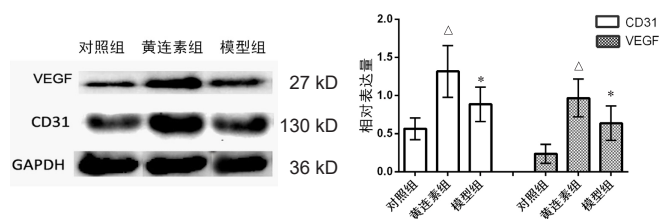
3 各组心肌组织 miRNA (126/92 a) 的表达比较 (表 3) 与对照组比较, 模型组 miRNA126、miRNA92 a 水平降低, 同时黄连素组两者水平也低于模型组 ($P < 0.05$)。

表 3 各组心肌组织 miRNA (126/92 a) 的表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	miRNA126	miRNA92a
对照	20	1.00 ± 0.03	1.00 ± 0.04
模型	20	0.72 ± 0.11*	0.83 ± 0.13*
黄连素	20	0.41 ± 0.21 [△]	0.51 ± 0.10 [△]

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$, 与模型组比较, [△] $P < 0.05$

4 各组心肌组织 CD31、VEGF 表达比较 (图 2) 与对照组比较, 模型组 CD31、VEGF 水平升高, 同时黄连素组两者水平也高于模型组 ($P < 0.05$)。



注: 与对照组比较, * $P < 0.05$; 与模型组比较, [△] $P < 0.05$

图 2 各组心肌中 CD31 和 VEGF 蛋白表达比较

讨 论

在中医学理论中, 阴阳失衡、经络脏腑阻塞是由内在因素 (长期紧张、焦虑、抑郁、过度劳累、生活方式不当等) 和外在因素 (物理和化学危害) 造成的, 导致气、血、湿、痰瘀, 最终产生并促进疾病的发生和发展。气虚血瘀为冠心病的基本病机, 心气亏虚, 血行淤滞, 瘀久化热, 蕴化生毒, 毒瘀互结, 形成毒瘀互结之证, 而中药黄连治心经实热, 具有泻火燥湿之功效。高血糖引起的氧化应激增加是引发和

加速动脉粥样硬化及心肌损伤的一个重要机制^[15, 16]。研究发现, 黄连素可通过抗氧化和抗炎作用显著改善心肌缺血再灌注损伤后的心功能恢复, 减少坏死面积^[17, 18]。本研究在成功建立糖尿病模型大鼠的第 8 天即给予黄连素干预, 组织学研究显示经黄连素干预可减轻心肌组织水肿、炎症和坏死的程度。黄连素减少糖尿病急性心肌梗死大鼠 CPK-MB 水平, 表明黄连素可减少心肌梗死大鼠心肌损伤程度, 对心肌组织具有保护作用, 考虑黄连素可能通过减轻氧化应激来改善心肌损伤。

糖尿病可引起内皮功能障碍, 促进冠状动脉粥样硬化的形成与发展, 明显降低冠脉侧支血管的形成^[19]。黄连素可通过减少氧化应激和炎症反应来改善糖尿病患者的内皮依赖性舒张^[20, 21], 同时通过调节高血糖状态下血管平滑肌细胞内 Ca^{2+} 的处理而影响平滑肌的收缩性^[22], 故其可以改善糖尿病患者血管功能的恶化。在糖尿病血管病变中, 血管生长因子起着重要的作用, 其中 VEGF 是最重要的血管生成因子, 血管网的形成高度依赖于 VEGF 作为内皮细胞分化和血管生成的重要调节因子, 其通过新生毛细血管出芽的方式使血管生成^[23, 24]。本研究中黄连素组 VEGF 蛋白表达较模型组显著增加。

CD31 参与白细胞的迁移、血管生成和整合素的激活, 也是内皮细胞的一种特异性标记物。CD31 作为特异性标记物, 来反映组织中微血管密度已被广泛采用^[25, 26]。研究发现小鼠心肌梗死模型中, 注射内皮细胞培养基中培养的 CD31⁺ 细胞表现出较高的新生血管和心肌细胞增殖^[27]。实时 PCR 结果也证实 CD31 细胞中血管生成基因的高表达^[28, 29]。临床研究提示 CD31 及 miRNA 92 a 表达 AMI 组显著高于稳定型冠心病组和健康组^[30]。本实验结果显示黄连素提高了糖尿病急性心肌梗死大鼠 CD31 表达水平及 VEGF 蛋白表达, 从而促进心肌梗死大鼠血管新生。且研究表明, VEGF 同样在减少梗死心肌细胞凋亡方面发挥重要作用^[31, 32]。黄连素可通过减少心肌细胞凋亡抑制心肌梗死后心衰大鼠心肌重构^[33]。

研究结果显示黄连素可下调糖尿病心梗大鼠 miRNA126 及 miRNA 92 a 表达。Bonauer A 等^[9]发现 miRNA 92 a 表达可抑制缺血组织血管生成和功能恢复。miRNA-92a 的表达在心肌梗死 24 小时后上调, 心肌梗死后用 miRNA-92a 拮抗剂治疗可改善左心室功能并减少梗死边缘区域的心肌细胞凋亡。miRNA92 a 可能通过影响整合蛋白的表达, 包括蛋白参与细胞黏附和迁移。研究发现移植骨髓间充质干细胞释放

的 VEGF 抑制心肌细胞 miRNA-92a 的表达, 导致梗死心肌细胞凋亡和纤维化减少^[34]。在缺氧 / 炎症条件下, miR-126 表达均显著上调^[35, 36], 且 miRNA-126 对心脏损伤均表现较高的敏感性和特异性, 且反映了内皮细胞的活化程度^[37]。miRNA126 与 VEGF 的 3' 非翻译区域 (3'-UTR) 结合, 并抑制 VEGF 的表达^[38]。根据黄连素对相关 miRNAs 表达的影响及相关 miRNA 的作用, 考虑黄连素可能通过下调糖尿病心肌梗死大鼠 miRNA126 及 miRNA92 a 的表达来促进新生微血管形成以及可能抑制心肌细胞凋亡和内皮细胞活化, 以减少心梗大鼠心肌损伤程度。

综上所述, 黄连素可减轻糖尿病心肌梗死大鼠的心肌损伤, 主要是通过减轻氧化应激、促进微血管新生实现的。

利益冲突: 本实验作者之间不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Pang B, Zhao LH, Zhou Q, et al. Application of berberine on treating type 2 diabetes mellitus[J]. Int J Endocrinol, 2015, 2015: 905749.
- [2] Zhang YJ, Yang SH, Li MH, et al. Berberine attenuates adverse left ventricular remodeling and cardiac dysfunction after acute myocardial infarction in rats: role of autophagy[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2014, 41 (12): 995-1002.
- [3] Suman RK, Borde MK, Mohanty IR, et al. Myocardial salvaging effects of berberine in experimental diabetes co-existing with myocardial infarction[J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10 (3): FF13-FF18.
- [4] Che Y, Shen DF, Wang ZP, et al. Protective role of berberine in isoprenaline-induced cardiac fibrosis in rats [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2019, 19 (1): 219.
- [5] Yoon SJ, Ko YG, Kim JS, et al. Impact of coronary artery collaterals on infarct size assessed by serial cardiac magnetic resonance imaging after primary percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction[J]. Coron Artery Dis, 2009, 20 (7): 440-445.
- [6] Weihrauch D, Lohr NL, Mraovic B, et al. Chronic hyperglycemia attenuates coronary collateral development and impairs proliferative properties of myocardial interstitial fluid by production of

- angiostatin[J]. *Circulation*, 2004, 109 (19): 2343–2348.
- [7] Rocic P. Why is coronary collateral growth impaired in type II diabetes and the metabolic syndrome? [J] *Vascul Pharmacol*, 2012, 57 (5-6): 179–186.
- [8] Filip A. MiRNA-new mechanisms of gene expression control[J]. *Postepy Biochem*, 2007, 53 (4): 413–419.
- [9] Bonauer A, Carmona G, Iwasaki M, et al. MicroRNA-92a controls angiogenesis and functional recovery of ischemic tissues in mice[J]. *Science*, 2009, 324 (5935): 1710–1713.
- [10] Goerke SM, Kiefer LS, Stark GB, et al. MicroRNA-126 modulates angiogenic growth parameters of peripheral blood endothelial progenitor cells [J]. *Biol Chem*, 2015, 396 (3): 245–252.
- [11] Goyal S, Bharti S, Bhatia J, et al. Telmisartan, a dual ARB/partial PPAR- γ agonist, protects myocardium from ischaemic reperfusion injury in experimental diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13 (6): 533–541.
- [12] Zhang T, Yang S, Du J. Protective effects of *berberine* on isoproterenol-induced acute myocardial ischemia in rats through regulating HMGB1-TLR4 axis[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014: 849783.
- [13] 中华医学会心血管分会. 急性心肌梗死诊断和治疗指南 [J]. *中华心血管病杂志*, 2001, 29 (12): 710–725.
- [14] 王亦如, 蔡新华. 盐酸异丙肾上腺素腹腔注射建立心肌缺血性坏死大鼠模型的最佳药物浓度研究 [J]. *新乡医学院学报*, 2019, 36 (10): 922–926.
- [15] Byrne NJ, Rajasekaran NS, Abel ED, et al. Therapeutic potential of targeting oxidative stress in diabetic cardiomyopathy[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 169: 317–342.
- [16] Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage[J]. *Nature*, 2000, 404 (6779): 787–790.
- [17] Abeer A, Munther A, Fadhil A, et al. *Berberine* protects the heart from ischemic reperfusion injury via interference with oxidative and inflammatory pathways [J]. *Med Arch*, 2021, 75 (3): 174–179.
- [18] Wang LX, Ma H, Xue Y, et al. *Berberine* inhibits the ischemia-reperfusion injury induced inflammatory response and apoptosis of myocardial cells through the phosphoinositide 3-kinase/RAC- α serine/threonine-protein kinase and nuclear factor- κ B signaling pathways [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15 (2): 1225–1232.
- [19] Eugene JB, Liu ZQ, Khamaisi M, et al. Diabetic microvascular disease: an endocrine society scientific statement [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102 (12): 4343–4410.
- [20] Li Z, Geng Y, Jiang J, et al. Antioxidant and anti-inflammatory activities of *berberine* in the treatment of diabetes mellitus [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014: 1–12.
- [21] Wang Y, Huang Y, Lam KSL, et al. *Berberine* prevents hyperglycemia-induced endothelial injury and enhances vasodilatation via adenosine monophosphate-activated protein kinase and endothelial nitric oxide synthase [J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 82 (3): 484–492.
- [22] Ma YG, Zhang YB, Bai YG, et al. *Berberine* alleviates the cerebrovascular contractility in streptozotocin-induced diabetic rats through modulation of intracellular Ca^{2+} handling in smooth muscle cells [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15: 63.
- [23] Peters KG. Vascular endothelial growth factor and the angiopoietins: working together to build a better blood vessel[J]. *Circ Res*, 1998, 83 (3): 342–343.
- [24] Yamakawa M, Liu LX, Date T, et al. Hypoxia-inducible factor-1 mediates activation of cultured vascular endothelial cells by inducing multiple angiogenic factors[J]. *Circ Res*, 2003, 93 (7): 664–673.
- [25] Cao G, O'Brien CD, Zhou Z, et al. Involvement of human PECAM-1 in angiogenesis and *in vitro* endothelial cell migration[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2002, 282 (5): C1181–C1190.
- [26] Park S, Sorenson CM, Sheibani N. PECAM-1 isoforms, eNOS and endoglin axis in regulation of angiogenesis[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2015, 129 (3): 217–234.

- [27] Kim SW, Houge M, Milton B, et al. Cultured human bone marrow-derived CD31⁺ cells are effective for cardiac and vascular repair through enhanced angiogenic, adhesion, and anti-inflammatory effects[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64 (16): 1681–1694.
- [28] Kim H, Cho HJ, Kim SW, et al. CD31⁺ cells represent highly angiogenic and vasculogenic cells in bone marrow: novel role of nonendothelial CD31⁺ cells in neovascularization and their therapeutic effects on ischemic vascular disease[J]. Circ Res, 2010, 107 (5): 602–614.
- [29] Kim SW, Kim H, Cho HJ, et al. Human peripheral blood-derived CD31⁺ cells have robust angiogenic and vasculogenic properties and are effective for treating ischemic vascular disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56 (7): 593–607.
- [30] Yuchen Z, Junjun C, Fang C, et al. Circulating endothelial microparticles and miR-92a in acute myocardial infarction[J]. Biosci Rep, 2017, 37 (2): BSR20170047.
- [31] Gnecci M, He H, Noiseux N, et al. Evidence supporting paracrine hypothesis for Akt-modified mesenchymal stem cell-mediated cardiac protection and functional improvement [J]. FASEB J, 2006, 20 (6): 661–669.
- [32] Nguyen BK, Maltais S, Perrault LP, et al. Improved function and myocardial repair of infarcted heart by intracoronary injection of mesenchymal stem cell-derived growth factors [J]. J Cardiovasc Transl Res, 2010, 3 (5): 547–558.
- [33] Liao Y, Chen KH, Dong XM, et al. Berberine inhibits cardiac remodeling of heart failure after myocardial infarction by reducing myocardial cell apoptosis in rats[J]. Exp Ther Med, 2018, 16 (3): 2499–2505.
- [34] Song YS, Joo HW, Park IH, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived vascular endothelial growth factor attenuates cardiac apoptosis via regulation of cardiac miRNA-23a and miRNA-92a in a rat model of myocardial infarction [J]. PLoS One, 2017, 12 (6): e0179972.
- [35] de Boer HC, van Solingen C, Prins J, et al. Aspirin treatment hampers the use of plasma microRNA-126 as a biomarker for the progression of vascular disease [J]. Eur Heart J, 2013, 34 (44): 3451–3457.
- [36] Wu XB, Wang MY, Zhu HY, et al. Overexpression of microRNA-21 and microRNA-126 in the patients of bronchial asthma [J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7 (5): 1307–1312.
- [37] Masoud K, Fereshtah T, Seyedhossein H, et al. Circulating miR-126 and miR-499 reflect progression of cardiovascular disease; correlations with uric acid and ejection fraction [J]. Heart Int, 2016, 11 (1): e1–e9.
- [38] Liu B, Li YG. Impact of conditional miRNA126 overexpression on apoptosis-resistant endothelial cell production [J]. PLoS One, 2015, 10 (5): e0126661.
- (收稿: 2020-04-22 在线: 2022-04-10)
责任编辑: 汤 静