李磊,袁启东,彭喜涛,等. microRNA 在深静脉血栓形成领域中的研究进展［J］. 中国比较医学杂志, 2024, 34(11): 169-176.
Li L, Yuan QD, Peng XT, et al. Research progress on microRNAs in deep vein thrombosis［J］. Chin J Comp Med, 2024, 34(11): 169-176.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.11.021

microRNA 在深静脉血栓形成领域中的研究进展

李　磊[1,2],袁启东[3*],彭喜涛[3],朱　瑾[3],彭俊才[3],何长海[1,2],付利晴[1,2]

(1.河南中医药大学第一附属医院周围血管科,郑州　450000;2.河南中医药大学第一临床医学院,郑州　450000;
3.河南省直第三人民医院,郑州　450000)

【摘要】 miRNA 是一类内源性 RNA 分子,长度通常为 19~25 个核苷酸,通过识别同源序列并介入转录、翻译或表观遗传过程,来调节基因的表达水平。miRNA 在深静脉血栓形成的发生、发展及治疗中展现出潜在的应用价值。深静脉血栓形成(DVT)是指深静脉腔内的血液异常凝结,阻塞静脉管腔,导致静脉回流障碍,多见于下肢,血栓脱落入肺可引起死亡。本文综述了近年来关于 miRNA 在 DVT 中的多元化作用机制。鉴于通过针对性的治疗手段调节 miRNA 的表达可能对 DVT 的康复具有促进作用,本文还详细讨论了 miRNA 在 DVT 临床诊断和治疗中的潜在应用,旨在为 DVT 领域的临床和基础研究提供有价值的参考。

【关键词】 深静脉血栓形成;miRNA;作用机制;生物标志物;治疗
【中图分类号】R-33　【文献标识码】A　【文章编号】1671-7856 (2024) 11-0169-08

Research progress on microRNAs in deep vein thrombosis

LI Lei[1,2], YUAN Qidong[3*], PENG Xitao[3], ZHU Jin[3], PENG Juncai[3], HE Changhai[1,2], FU Liqing[1,2]
(1. Department of Peripheral Vascular Diseases, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China. 2. the First Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000. 3. the Third People's Hospital of Henan Province, Zhengzhou 450000)

【Abstract】 MicroRNAs (miRNAs) comprise a class of endogenous RNA molecules with a typical length of 19~25 nucleotides. They regulate gene expression levels by identifying homologous sequences and intervening in transcription, translation, or epigenetic processes. miRNAs have potential applications in relation to the pathogenesis, progression, and treatment of deep vein thrombosis (DVT). DVT refers to the abnormal coagulation of blood within the lumen of the deep veins, blocking the venous lumen and obstructing the venous return, especially in the lower limbs. Furthermore, detachment of the thrombus and entry into the lungs can lead to death. This article comprehensively reviews recent research findings regarding the diverse mechanisms of action of miRNAs in relation to DVT. Given that the regulation of miRNA expression using targeted therapeutic approaches may promote the recovery of DVT, this article also discusses the potential applications of miRNAs for the clinical diagnosis and treatment of DVT, and aims to provide valuable references and insights for future clinical and basic research in the field of DVT.

【Keywords】 deep vein thrombosis; miRNA; mechanism of action; biomarker; treatment
Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

[作者简介]李磊(1998—),男,硕士研究生,研究方向:中西医结合防治周围血管疾病。E-mail:l15383352734@163.com
[通信作者]袁启东(1966—),男,硕士,主任医师,研究方向:中西医结合周围血管疾病临床及实验研究。E-mail:13674979787@163.com

静脉血栓栓塞(venous thromboembolism,VTE)是指在一定条件下,静脉内血液不正常凝结,使血管不完全或完全阻塞的疾病,年发病率为 1~2/1000 人次,是仅次于急性心肌梗死和中风的第三大血管疾病[1-2],主要包括深静脉血栓形成(deep venous thrombosis,DVT)和肺栓塞(pulmonary embolism,PE)。发生在深静脉的 VTE 即为 DVT,典型症状为患侧肢体肿胀、疼痛和活动障碍,如未得到及时有效的治疗,轻者可引起血栓后综合征(post-thrombotic syndrome,PTS),对生活质量造成严重影响甚至残疾,静脉血栓破坏静脉反流,导致慢性深静脉功能障碍,若血栓脱落可造成致死性肺栓塞[3]。诊断 DVT 最常用的指标是 D-二聚体试验,但该检查易出现假阳性,特异性较低,临床常联合使用其他凝血标志物。由于缺乏与静脉血栓形成相关的特异性临床体征和非特异性症状,可能造成诊断延迟或不准确,最终导致患者预后不良。长期以来,为减轻与静脉血栓栓塞相关的疾病风险及实现 VTE 的早期准确诊断,寻找一种敏感、可靠的生物标志物至关重要。

微小 RNA(micro-ribonucleic-acid,miRNA)是一种短的内源性非编码 RNA 分子,通过促进 mRNA 的降解或靶向 mRNA 的 3' UTR 来调节基因表达[4]。miRNA 具有稳定的分子特性以及多个靶基因相互作用的能力,是主导人类重要生物功能以及细胞间通讯的介质,参与众多分子过程和疾病的发生发展,已被证明能够影响许多重要的生物学过程。miRNA 被包裹到外泌体或微泡中,以稳定的化学结构循环于血清、血浆等体液中,使其具有可检测性[5]。miRNA 浓度和表达的变化可以反映疾病的进程,近几年的研究中,作为新的生物标志物的 miRNA 被广泛用于一系列疾病的诊断和预后,包括动脉粥样硬化[6]、心肌梗死[7]、缺血性脑卒中[8]、肺癌[9]、男性不孕症[10]、肾疾病[11]、关节炎[12]等。总之,miRNA 作为一种新兴的蛋白质表达调控者,探究其在 DVT 的发生机制以及通过其寻找新的诊疗方法具有很大的潜力。

1 深静脉血栓形成的机制及相关危险因素

1856 年,Virchow 首次将血栓形成的发病机制归纳为血管内皮细胞损伤、血流瘀滞和血液成分异常[13]。DVT 发生的病理机制[14]涉及静脉血流改变与静脉瓣膜、内皮功能障碍、血细胞募集、凝血活化、炎症因子、miRNA、细胞因子、趋化因子等多方面。首先,当正常血流受到干扰时,静脉瓣膜的缺氧环境导致内皮细胞活化,内皮中有利于中性粒细胞和单核细胞等血细胞募集的黏附分子表达增加,血栓形成的微环境形成[15]。其次,早期血小板在静脉瓣膜窦被募集,参与白细胞的结合和活化,中性粒细胞和单核细胞分别通过中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps,NETs)的形成和组织因子(tissue factor,TF)的表达,通过内源性和外源性凝血途径激活凝血,同时捕获更多的血细胞,导致血栓的形成和增多[14,16]。同时,多种因素均可影响 DVT 的发生发展,诸如纤溶酶原激活物抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor-1,PAI-1)、细胞外囊泡(extracellular vesicle,EV)等相关分子机制以及免疫学机制[17]。危险因素层面,DVT 是由癌症、长期卧床、外科手术、妊娠、口服避孕药等获得性危险因素和易栓症等遗传性危险因素相互作用引发的[14]。后天因素,比如吸烟、肥胖、年龄增长也会增加静脉血栓的风险[18]。近期的研究中,Lindström 等[19]报道了 16 个新的与凝血、抗凝、炎症等因素相关 VTE 易感位点的存在。因此,病理机制、分子机制、免疫学机制等机制与危险因素的协同相互作用,使 DVT 的发生和发展成为可能。

2 miRNA 概述

第一个 miRNA 于 1993 年在秀丽隐杆线虫中被发现[20],并于 2000 年在人体内发现[21]。miRNA 是一类内源性、长度 19~25 个短核苷酸片段的非编码调控单链 RNA 分子,miRNA 的成熟过程始于细胞核,首先在 RNA 聚合酶Ⅱ中被转录,形成长达数千个核苷酸状如发夹结构的初级 miRNA(pri-miRNA),然后于细胞核内经过微处理器复合物切割生成前体 miRNA(pre-miRNA),而后前体 miRNA 释放到细胞质,经过加工处理生成双链 miRNA,最终成为成熟的 miRNA。成熟的 miRNA 与受体细胞结合参与转录并通过碱基配对与大量的 mRNA 相互作用,在转录后水平上通过抑制翻译或 mRNA 降解来调节基因表达,同时调控多种细胞和分子途径,几乎所有的细胞活动中 miRNA 都可发挥关键作用,参与许多疾病的病理生理,例如细胞的增殖、分化、迁移和凋亡[22-23]。特别的是,miRNA 也靶向调控其他非编码 RNA,如长链非编码 RNA(lncRNA)或环状 RNA(circRNA)[24]。相关研究报道,不同的

miRNA 在 DVT 发生后,通过多种细胞和(或)分子间通信,采取不同的调控方式,实现减少血栓形成或促进血栓再通和溶解的目的[25-26]。

3　miRNA 与深静脉血栓形成

近年来,一系列的研究报道 miRNA 在各种疾病的发生发展以及治疗中都发挥了不可替代的作用,在血管疾病方面,miRNA 在急性心肌梗死和急性缺血性脑卒中的研究占据重要地位,近年来,人们对特异性 miRNA 在 DVT 的作用进行了大量研究,亦逐渐深入。有研究报道,miRNA 能与中性粒细胞、凝血因子、内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)和纤溶酶原激活物抑制剂相互作用[27]。

3.1　miRNA 通过调控中性粒细胞胞外诱捕网参与血栓病理过程

Laridan 等[28]的研究证实,当正常凝血系统的平衡失调,白细胞中数量最丰富的中性粒细胞受到炎症刺激或病原体入侵,进而产生可以捕获和消除病原体的中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)。然而,部分由 DNA 和不同颗粒蛋白构成的 NETs 可能会诱导与炎症和血栓形成相关的促凝反应。NETs 为红细胞、血小板和血小板黏附分子提供了促进血栓形成的支架的同时,还通过中性粒细胞丝氨酸蛋白酶的活性激活内源性和外源性凝血途径。

miRNA 以多种机制促进或抑制 NETs 的生成,而 NETs 作为血栓形成的物质基础之一,由此可以推断,miRNA 可通过调控 NETs 参与血栓的形成或溶解[29]。Águila 等[29]通过研究 miR-146a 在中性粒细胞胞外陷阱相关死亡(neutrophil extracellular traps-osis, NETosis)中的作用,表明 miR-146a 以未知的机制参与 NETs 的形成,高水平的 miR-146a 可以促进 NETs 的形成,并且 miR-146a 的部分或全部缺失会改变中性粒细胞形成 NETs 的内在能力。Chen 等[30]在研究中证实,氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)诱导的高 miR-505 含量的外泌体与人纯化的中性粒细胞的相互作用增加了体外 NETs 的形成。Jiao 等[31]发现,血小板来源的外泌体 miR-15b-5p 和 miR-378a-3p 通过靶向多形核中性粒细胞(polymorphonuclear neutrophils, PMNs)中的磷脂酰肌醇依赖性蛋白激酶 1(phosphoinositide-dependent protein kinase-1, PDK1)抑制 Akt/mTOR 通路活性,从而通过激活自噬促进 NETs 的形成。前几年,在鸡模型中有两项关于 miR-1696 和 miR-16-5p 通过相关机制参与 NETs 形成的研究,第一项研究,Yang 等[32]发现,miR-1696 通过抑制谷胱甘肽过氧化物酶 3(glutathione peroxidase 3, GPx3),以及有丝分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和活性氧(ROS)的形成,干扰 PI3K/Akt 通路,导致 NETs 的产生。然而,miR-1696 迄今没有证明 GPx3 在哺乳动物的 NET 的形成中起作用的研究。第二项研究中,Yin 等[33]在研究中发现,空气污染物硫化氢(H_2S)上调了 miR-16-5p 的表达,影响了 NETosis 的两个潜在调节因子的表达,即 Raf-1 原癌基因丝氨酸/苏氨酸激酶(RAF1)和磷酸肌醇 3 激酶调控亚基 1(phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 1, PIK3R1)。上述两项研究结果值得进一步研究以揭示 miR-1696 和 miR-16-5p 在哺乳动物中参与 NETs 生成的机制,以便进一步研究 miRNA 在血栓及凝血机制中的作用。Hawez 等[34]研究表明,miR-155 可以通过靶向肽酰基精氨酸脱亚胺酶(peptidylarginine deiminase 4, PAD4)mRNA 上的特定位点促进 NETs 的诱导和排出。同时,根据研究结果,miR-155 可作为拮抗急性炎症 NETs 形成的潜在作用靶点。

miRNA 通过不同机制调控 NETs 的生成,从而影响血栓形成,其中特定 miRNA 如 miR-146a、miR-505、miR-15b-5p、miR-378a-3p、miR-1696、miR-16-5p 和 miR-155 显示出在 NETs 形成和血栓机制中的潜在作用。进一步研究 miR-1696 和 miR-16-5p 在哺乳动物中参与 NETs 生成的机制以及 miRNA 在血栓及凝血机制中的广泛作用,对于理解 DVT 的机制及开发新的治疗方法具有重要意义。另外,这些 miRNA 是否会通过影响其他细胞,参与 NETs 的形成,尚需要进一步研究加以证明。

3.2　miRNA 通过调控凝血因子参与血栓病理过程

3.2.1　纤维蛋白原

纤维蛋白原(fibrinogen, Fg)是一种由肝细胞合成的蛋白质,具有至关重要的凝血功能。其分子量大致为 340 kDa,由 3 对不同的多肽链—α、β、γ 链组成。Fg 在血栓形成的过程中扮演着核心角色,作为关键的反应底物,直接参与并推动了血栓形成的重要步骤。研究表明,Fg 和红细胞不仅是静脉血栓形成的主要组成部分和静脉血栓栓塞风险的决定因素,而且还积极参与静脉血栓栓塞的生理病理,阻断 Fg 与静脉血栓的结合对于减少静脉血栓栓塞

和静脉血栓栓塞相关后遗症的发生率具有很高的潜在治疗价值[35]。Fort 等[36]通过转染人肝癌细胞系(HuH-7)及 Fg 浓度测定的研究确定了 23 个下调 Fg 产生的 miRNA(hsa-miR-29a、hsa-miR-29c、hsa-miR29b 等)和 4 个上调 Fg 产生的 miRNA(hsa-miR-365、hsa-miR-126、hsa-miR-592 等)。纤维蛋白是由凝血酶作用于 Fg 而形成的,聚合而成血凝块,抗凝血酶(antithrombin,AT)是一种由肝生成的抗酶,能抑制血清中的凝血酶活化,从而防止纤维蛋白的形成[37]。Jian 等[1]通过构造 DVT 大鼠模型创新性地证实了 miR-200c-3p 靶向 AT 基因 SERPINC,减少丝氨酸蛋白酶家族 C 成员 1(SERPINC1)的翻译,增强 AT 的活性,从而改善 VTE 的严重程度。

3.2.2 组织因子

组织因子(tissue factor,TF),作为一个由 263 个氨基酸残基构成的跨膜单链糖蛋白,通常位于血管壁的外膜细胞之中。一旦血管壁的完整性受到破坏,TF 便会暴露于循环血液中,通过与因子Ⅶ/Ⅶa 结合而启动凝血级联外部途径发挥生理性凝血作用。Eisenreich 等[38]讨论了 miRNA 对 TF 及其同分异构体的产生以及 TF 的生物学功能(如血栓形成)的调节作用。Sahu 等[39]基于生物信息学与体内动物模型和人体研究相结合的方法,发现 miR-145 选择性调节 TF 的表达来介导静脉血栓形成(venous thrombosis,VT)的发展,确定了 TF 是 miR-145 的靶基因。研究同时观察到 miR-145 在 VT 患者中的表达水平下降,miR-145 与 TF 的表达水平成反比。目前,许多 miRNA(miR-223、miR-451、miR-19 等)已被证明可调节 TF 表达[5]。

3.2.3 凝血因子Ⅺ

凝血因子Ⅺ(coagulation factor,Fⅺ),作为一种由肝合成的丝氨酸蛋白酶原,在内源性凝血途径中发挥着关键作用。血栓栓塞性疾病的高发生率与 Fⅺ的水平升高相关。Nourse 等[40]通过观察发现,Fⅺ是含有 miRNA 数量最多的凝血因子。Salloum-Asfar 等[41]观察到,在人肝中,Fⅺ的表达受一种特异性 miRNA 即 miR-181a-5p 的直接调控,miR-181a-5p 导致 Fⅺ和 F11 mRNA 水平显著降低。在人类健康的肝中,F11 mRNA 水平与 miR-181a-5p 水平负相关关系明显。同时,近几年研究发现 F11 mRNA 的 3'UTR 被 miR-181a-5p 功能靶向[40]。上述两项研究证实了 miRNA 的生物学重要性,说明了 miRNA 翻译后调控可能控制血浆 Fⅺ活性,Fⅺ水平升高易致血栓形成,而 Fⅺ缺乏的患者可预防 VTE 和缺血性卒中。

综上,miRNA 通过精准调控纤维蛋白原、组织因子和凝血因子Ⅺ的表达,整体而言,miRNA 在凝血系统的多个部分中起重要调控作用,影响血栓形成和栓塞风险。这些发现解释了部分 miRNA 在凝血机制中所发挥的作用,为 DVT 的预防和治疗提供了新思路、新视角和新靶点。

3.3 miRNA 通过调控纤溶酶原激活物抑制剂参与血栓病理过程

纤溶酶原激活物抑制剂(plasminogen activator inhibitor,PAI)分为 PAI-1 和 PAI-2,PAI-1 在调节血浆纤溶活性方面起主要作用。PAI-1 属于丝氨酸蛋白酶家族,是血管事件进展中的关键蛋白,与动脉血栓形成和静脉血栓形成以及微血管血栓形成有关。PAI-1 通过抑制尿激酶型纤溶酶原激活剂(uPA)和组织型纤溶酶原激活剂(tPA)来调节纤溶系统,从而减弱纤溶酶原激活和纤维蛋白降解[42]。Karnewar 等[43]研究发现,线粒体靶向七叶素通过去乙酰化酶 1 激活改变 miR-19b 和 miR-30c 可显著抑制小鼠模型血清中 PAI-1 水平的升高,减少血管细胞衰老,抑制促炎反应和促血栓形成事件。

尽管目前缺乏大量的证据表明 miRNA 直接调控 PAI-1 的表达,但考虑到 miRNA 在基因表达调控中的广泛作用,以及 PAI-1 在纤溶系统中的重要地位,推测 miRNA 可能通过间接方式影响 PAI-1 的活性或表达水平。这可能需要进一步的研究来揭示具体的作用机制。

4 miRNA 在 DVT 中的临床应用

4.1 miRNA 有潜力成为 DVT 的生物标志物

生物标志物对于疾病的诊断以及后期监测具有良好的辅助作用,同时有助于了解疾病的病因,探究疾病的发病机制。目前临床上对 DVT 的诊断主要依靠临床症状和各种辅助检查,这些辅助检查包括 D-二聚体检测、彩色多普勒超声、CT 和 MRI 静脉成像以及血管造影,但各有优劣。目前 miRNA 已作为多种疾病(心脑血管疾病、癌症等)的潜在诊断和预后生物标志物[44]。miRNA 同样在 DVT 的发生发展中扮演了重要角色,其成为 DVT 诊断方法和评估患者预后的可能性正在被众多学者关注。

Xu 等[45]通过对 130 例患者血浆样本 miRNA 的病例对照研究发现,DVT 患者术前和术后样本

中,D-二聚体、miR-125a-5p、miR-223-3p 的血浆水平联合分析可显著提高 DVT 诊断的敏感性、特异性和诊断效果,具有作为 DVT 诊断指标的潜力。ROC 曲线分析进一步证实,miR-125a-5p 和 miR-223-3p 是诊断 DVT 的良好预测因子。Lu 等[25]的研究表明,受 miRNA-185 控制的晚期糖基化终末产物受体与血管内皮细胞的增殖和凋亡相关。miRNA-185 可以作为一种潜在的生物标志物用于 DVT 的诊断和治疗过程。Anijs 等[5]通过总结先前的研究,得出 miRNA 是改善癌症和非癌症患者 VTE 风险预测的有希望的候选生物标志物的结论。更好地了解 miRNA 如何促进 VTE 和癌症相关静脉血栓形成的发生发展,有助于发现新的生物标志物。Yang 等[46]利用生物信息学及 ROC 曲线分析并通过双荧光素酶报告实验发现,DVT 患者外周血中 miR-181c-5p 表达下调,miR-181c-5p 可以通过负向调节 FBJ 骨肉瘤病毒癌基因(osteosarcoma oncogene, FOS)减轻氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)诱导的内皮细胞(endothelial cell,EC)损伤和血栓形成相关因子的表达,miR-181c-5p 对 DVT 具有较高的临床诊断价值。

综上,血浆中特定 miRNA 水平联合分析能显著提高 DVT 诊断的准确性,且特定 miRNA 如 miR-125a-5p、miR-223-3p、miR-181c-5p 等在 DVT 诊断和治疗中显示出潜在价值,为诊断 DVT 提供了新的候选生物标志物。

4.2　miRNA 有潜力成为 DVT 的治疗靶点

研究发现,在 DVT 动物模型中,来源于骨髓的内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)通过促进内皮细胞再生、血管再生和血管重建、以旁分泌机制促进血栓溶解、防止血栓的扩散和复发等机制促进深静脉血栓的消退,再通血管[47]。EPCs 可能具有静脉血栓形成的临床转化和靶向细胞治疗的潜力。作为内皮细胞前体细胞的 EPCs,向外周血迁移并分化为成熟内皮细胞的过程受多种 miRNA 的调控。miRNA 的失调导致 EPCs 的功能障碍,从而调节 DVT 的发生和发展。

相关实验及临床研究表明,miRNA 通过多种机制介导 EPCs 的迁移、增殖,参与 DVT 过程,最终实现减少 EPCs 的迁移、促进内皮细胞再生、血管生成及静脉再通、增强 EPCs 在 DVT 中溶解血栓的能力并显著减少静脉血栓等目标。miRNA 在调节 EPCs 功能中起着至关重要的作用(见表 1)。

Jin 等[56]研究发现,在 DVT 患者中,miR-195-5p 的表达水平显著上升,而这种上升与血清 B 细胞淋巴瘤 2(B-cell lymphoma2,Bcl-2)的表达下调存在明显的关联性。当 miR-195-5p 的表达水平上升时,会抑制人脐静脉内皮细胞的活力并诱导其凋亡,但值得注意的是,提高 Bcl-2 的表达水平可以有效地逆转这种抑制和凋亡现象。miR-195-5p 可能通过调节血管内皮细胞的凋亡参与 DVT 的过程。体内研究表明,负载 miR-126 的 EPC 衍生的外泌体治疗后,血栓组织溶解能力和血管再通能力增强[57]。在 DVT 动物模型中,显著促进了血栓的溶解,以外泌体为载体的 miR-126 调节可能是潜在的治疗 DVT 手段。同样,在 Du 等[58]的研究中,miR-150 通过激活 Akt/FOXO1 并抑制 c-Myb 信号通路影响 EPCs 分化,从而在体外调节早期内皮祖细胞(early EPCs, eEPCs)和内皮克隆形成细胞(endothelial colony-forming cells,ECFCs)的功能。在体内,miR-150 转染的 eEPCs 与 ECFCs 共同注射可促进血管再通和血栓溶解。

综上所述,miR-150、miR-195-5p、miR-181c-5p/FOS 轴等 miRNA 有望成为临床治疗 DVT 有价值的治疗靶点,成为新的治疗选择。同时可为 DVT 治疗方法的开发提供新的方向和实验依据。

5　总结与展望

miRNA 通过调控与血栓形成相关的基因表达,在 DVT 形成过程中发挥重要作用。研究发现,miRNA 在 DVT 患者与正常人血浆中的表达水平存在显著差异。通过检测血浆中特定 miRNA 的表达水平,可以为 DVT 的诊断寻找新的思路和方法。通过调控与血栓形成相关的 miRNA 表达,可能有助于减少 DVT 的发生和发展,为实现 DVT 的有效治疗提供新的途径。

当前关于 miRNA 在 DVT 形成中的作用机制尚不完全清楚,可以进一步探讨 miRNA 与 DVT 形成相关的基因、信号通路之间的相互作用关系,为深入理解 DVT 的发病机理提供新的线索。目前 DVT 的诊断主要依赖于影像学检查和血液学指标检测。未来研究可以进一步探索基于 miRNA 的 DVT 诊断新技术,提高诊断的准确性和敏感性。例如,可以开发基于 miRNA 表达谱的 DVT 诊断芯片或试剂盒,实现快速、便捷的诊断。如今 DVT 的治疗主要依赖于抗凝药物和溶栓药物。将来可以进一步探

表 1 miRNA 在内皮祖细胞中的作用机制及意义

Table 1 Mechanism and significance of miRNA in endothelial progenitor cells

micRNA	作用机制 Mechanism of action	意义 Significance
miR-483-3p[47]	靶向血清反应因子。 Target serum reaction factor.	减少 EPCs 的迁移和血管形成,增强溶栓能力。 Reduce EPCs migration and angiogenesis and enhance thrombolysis.
miR-205[48]	靶向磷酸酶和张力蛋白磷酸酶同源物,通过 Akt/自噬通路调节基质金属蛋白酶-2 表达。 Targeting phosphatase and tensin homolog; regulation of matrix metalloproteinase-2 expression through Akt/autophagy pathway.	增强 EPCs 功能;促进血管生成,减少静脉血栓;促进静脉再通和血栓溶解。 Enhance EPCs function; promote angiogenesis, reduce venous thrombosis; promote venous recanalization and thrombolysis.
miR-9-5p[49]	通过 PI3K/Ak/自噬通路靶向瞬时受体电位离子通道蛋白-7。 Targeting transient receptor potential melastatin-7through PI3K/Ak/autophagy pathway.	介导 EPCs 细胞的迁移、侵袭、增殖,加速静脉血栓的消退和血管再通。 Mediate the migration, invasion and proliferation of EPCs cells, accelerate the regression of venous thrombosis and vascular recanalization.
miR-21[50]	靶向 FAS 配体。 Targeted FAS ligand.	调节 EPCs 的增殖和血管生成;促进血栓溶解和血管再通。 Regulate the proliferation and angiogenesis of EPCs; promote thrombolysis and revascularization.
miR-150[51]	靶向 SRC 激酶信号抑制剂-1。 Targeted SRC kinase signaling inhibitor 1.	促进静脉血栓溶解。 Promote venous thrombolysis.
miR-126[52]	通过 PI3K/Akt 通路直接靶向 PIK3R2 基因。 Target PIK3R2 gene directly through PI3K/Akt pathway.	增强成管能力;增强血管再通能力;促进血栓溶解。 Enhance the ability of tube formation; enhance the ability of vascular recanalization; promote thrombolysis.
miR-204-5p[53]	靶向 SPRED1。 Target SPRED1.	加速 EPCs 迁移和血管生成;促进血栓溶解。 Accelerate EPCs migration and angiogenesis; promote thrombolysis.
miR-206[54]	增加缝隙连接基因 α1 的表达。 Increase the expression of gap junction protein α1.	抑制 EPCs 自噬,增强 EPC 的增殖、迁移和血管生成能力;增加血栓溶解率。 Inhibit EPCs autophagy, enhance the proliferation, migration and angiogenesis of EPC, and increase the rate of thrombolysis.
miR-125a-5p[26]	上调髓系细胞白血病-1。 Up-regulation of myeloid cell leukemia sequence 1.	增强 EPCs 迁移和血管生成;促进血栓溶解。 Strengthen EPCs migration and angiogenesis; promote thrombolysis.
miR-136-5p[55]	抑制硫氧还蛋白互作蛋白。 Inhibit the thioredoxin-interacting protein.	促进静脉血栓的溶解。 Stimulate venous thrombolysis.

索基于 miRNA 的 DVT 治疗方法,为 DVT 的治疗提供新的思路和方法。同时,也可以探索 miRNA 与其他治疗手段的联合应用,以提高治疗效果和降低复发率。

总之,miRNA 在深静脉血栓形成领域的研究具有广阔的前景和应用价值。今后应进一步深入探索 miRNA 在 DVT 形成中的具体机制、开发基于 miRNA 的 DVT 诊断新技术和治疗方法等,为 DVT 的防治提供新的思路和手段。

参考文献:

[1] JIAN X, YANG D, WANG L, et al. Downregulation of microRNA-200c-3p alleviates the aggravation of venous thromboembolism by targeting serpin family C member 1 [J]. Bioengineered, 2021, 12(2): 11156-11168.

[2] 陈思宇, 但敏, 姜永生. 肿瘤相关静脉血栓栓塞风险评估模型的研究进展 [J]. 华中科技大学学报(医学版), 2024, 53(3): 409-413.
CHEN S Y, DAN M, JIANG Y S. Research progress of risk assessment models for cancer-associated venous thromboembolism [J]. Acta Med Univ Sci Technol Huazhong, 2024, 53(3): 409-413.

[3] WENGER N, SEBASTIAN T, ENGELBERGER R P, et al. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis: Similar but different [J]. Thromb Res, 2021, 206: 88-98.

[4] BURLACU C C, NEAG M A, MITRE A O, et al. The role of miRNAs in dexmedetomidine's neuroprotective effects against brain disorders [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(10): 5452.

[5] ANIJS R J S, NGUYEN Y N, CANNEGIETER S C, et al. MicroRNAs as prognostic biomarkers for (cancer-associated) venous thromboembolism [J]. J Thromb Haemost, 2023, 21(1): 7-17.

[6] SHARMA A R, 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.

[7] SEARLES C D. MicroRNAs and cardiovascular disease risk [J]. Curr Cardiol Rep, 2024, 26(2): 51-60.

[8] 李泓宇, 兰瑞, 付雪琴, 等. miRNA 在缺血性脑卒中神经保护领域的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(11): 110-117.
LI H Y, LAN R, FU X Q, et al. Progress of research into the roles of miRNA in neuroprotection against ischemic stroke [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(11): 110-117.

[9] LOBERA E S, VARELA M A, JIMENEZ R L, et al. miRNA as biomarker in lung cancer [J]. Mol Biol Rep, 2023, 50(11): 9521-9527.

[10] FOROUHARI S, MAHMOUDI E, SAFDARIAN E, et al. MicroRNA: a potential diagnosis for male infertility [J]. Mini Rev Med Chem, 2021, 21(10): 1226-1236.

[11] SMITH D A, REDMAN J E, FRASER D J, et al. Identification and detection of microRNA kidney disease biomarkers in liquid biopsies [J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2023, 32(6): 515-521.

[12] LIU H, YAN L, LI X, et al. MicroRNA expression in osteoarthritis: a meta-analysis [J]. Clin Exp Med, 2023, 23(7): 3737-3749.

[13] KYRLE P A, EICHINGER S. Is Virchow's triad complete? [J]. Blood, 2009, 114(6): 1138-1139.

[14] NAVARRETE S, SOLAR C, TAPIA R, et al. Pathophysiology of deep vein thrombosis [J]. Clin Exp Med, 2023, 23(3): 645-654.

[15] BRILL A. Multiple facets of venous thrombosis [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(8): 3853.

[16] YAO M, MA J, WU D, et al. Neutrophil extracellular traps mediate deep vein thrombosis: from mechanism to therapy [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1198952.

[17] HUANG S L, XIN H Y, WANG X Y, et al. Recent advances on the molecular mechanism and clinical trials of venous thromboembolism [J]. J Inflamm Res, 2023, 16: 6167-6178.

[18] 樊剑, 高雪峰, 王振雷, 等. 上海市多中心社区医院门诊患者深静脉血栓风险因素分析及认知水平评估 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2023, 25(12): 1289-1292.
FAN J, GAO X F, WANG Z L, et al. Risk factors and awareness of deep vein thrombosis among outpatients in Shanghai community hospitals: a multi-center study [J]. Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis, 2023, 25(12): 1289-1292.

[19] LINDSTRÖM S, WANG L, SMITH E N, et al. Genomic and transcriptomic association studies identify 16 novel susceptibility loci for venous thromboembolism [J]. Blood, 2019, 134(19): 1645-1657.

[20] LEE R C, FEINBAUM R L, AMBROS V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14 [J]. Cell, 1993, 75(5): 843-854.

[21] RUVKUN G, REINHART B J, SLACK F J, et al. The 21-nucleotide let-7 RNA regulates developmental timing in Caenorhabditis elegans [J]. Nature, 2000, 403(6772): 901-906.

[22] 李京宇, 陈金铭, 张明一, 等. 犬新孢子虫 miRNAs 的鉴定与分析[J]. 畜牧兽医学报, 2024, 55(7): 3085-3093.
LI J Y, CEHN J M, ZHANG M Y, et al. Identification and Analysis of miRNAs of Neospora caninum [J]. Acta Vet Zootech Sin, 2024, 55(7): 3085-3093.

[23] DIENER C, KELLER A, MEESE E. Emerging concepts of miRNA therapeutics: from cells to clinic [J]. Trends Genet, 2022, 38(6): 613-626.

[24] ANASTASIADOU E, JACOB L S, SLACK F J. Non-coding RNA networks in cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2018, 18(1): 5-18.

[25] LU R, ZHU W, SUN H, et al. Study on the effect and mechanism of miR-185 on lower extremity deep venous thrombosis [J]. Mol Biotechnol, 2022, 64(3): 330-337.

[26] YU J, JIN Y, XU C, et al. Downregulation of miR-125a-5p promotes endothelial progenitor cell migration and angiogenesis and alleviates deep vein thrombosis in mice *via* upregulation of MCL-1 [J]. Mol Biotechnol, 2023, 65(10): 1664-1678.

[27] SUNDERLAND N, SKROBLIN P, BARWARI T, et al. MicroRNA biomarkers and platelet reactivity: the clot thickens [J]. Circ Res, 2017, 120(2): 418-435.

[28] LARIDAN E, MARTINOD K, DE MEYER S F. Neutrophil extracellular traps in arterial and venous thrombosis [J]. Semin Thromb Hemost, 2019, 45(1): 86-93.

[29] ÁGUILA S, DE LOS REYES-GARCÍA A M, FERNÁNDEZ-PÉREZ M P, et al. MicroRNAs as new regulators of neutrophil extracellular trap formation [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4): 2116.

[30] CHEN L, HU L, LI Q, et al. Exosome-encapsulated miR-505 from ox-LDL-treated vascular endothelial cells aggravates atherosclerosis by inducing NET formation [J]. Acta Biochim Biophys Sin, 2019, 51(12): 1233-1241.

[31] JIAO Y, LI W, WANG W, et al. Platelet-derived exosomes promote neutrophil extracellular trap formation during septic shock [J]. Crit Care, 2020, 24(1): 380.

[32] YANG Z, WANG S, YIN K, et al. MiR-1696/GPx3 axis is involved in oxidative stress mediated neutrophil extracellular traps inhibition in chicken neutrophils [J]. J Cell Physiol, 2021, 236(5): 3688-3699.

[33] YIN K, CUI Y, QU Y, et al. Hydrogen sulfide upregulates miR-16-5p targeting PiK3R1 and RAF1 to inhibit neutrophil extracellular trap formation in chickens [J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2020, 194: 110412.

[34] HAWEZ A, AL-HAIDARI A, MADHI R, et al. MiR-155 regulates PAD4-dependent formation of neutrophil extracellular traps [J]. Front Immunol, 2019, 10: 2462.

[35] ALEMAN M M, WALTON B L, BYRNES J R, et al. Fibrinogen and red blood cells in venous thrombosis [J]. Thromb Res, 2014, 133(1): S38-S40.

[36] FORT A, BOREL C, MIGLIAVACCA E, et al. Regulation of fibrinogen production by microRNAs [J]. Blood, 2010, 116(14): 2608-2615.

[37] 宋娟娟, 刘柳, 周虎. 抗凝血酶的作用机制及其临床应用的研究进展 [J]. 血栓与止血学, 2023, 29(1): 47-51.
SONG J J, LIU L, ZHOU H. Research progress on the mechanism of antithrombin and its clinical application [J]. Chin J Thromb Hemostasis, 2023, 29(1): 47-51.

[38] EISENREICH A, LEPPERT U. The impact of microRNAs on the regulation of tissue factor biology [J]. Trends Cardiovasc Med, 2014, 24(3): 128-132.

[39] SAHU A, JHA P K, PRABHAKAR A, et al. MicroRNA-145 impedes *Thrombus* formation *via* targeting tissue factor in venous thrombosis [J]. EBioMedicine, 2017, 26: 175-186.

[40] NOURSE J, DANCKWARDT S. A novel rationale for targeting FXI: Insights from the hemostatic microRNA targetome for emerging anticoagulant strategies [J]. Pharmacol Ther, 2021, 218: 107676.

[41] SALLOUM-ASFAR S, TERUEL-MONTOYA R, ARROYO A B, et al. Regulation of coagulation factor XI expression by microRNAs in the human liver [J]. PLoS One, 2014, 9(11): e111713.

[42] MORROW G B, MUTCH N J. Past, present, and future perspectives of plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) [J]. Semin Thromb Hemost, 2023, 49(3): 305-313.

[43] KARNEWAR S, PULIPAKA S, KATTA S, et al. Mitochondria-targeted esculetin mitigates atherosclerosis in the setting of aging *via* the modulation of SIRT1-mediated vascular cell senescence and mitochondrial function in $ApoE^{-/-}$ mice [J]. Atherosclerosis, 2022, 356: 28-40.

[44] WU Y, LI Q, ZHANG R, et al. Circulating microRNAs: biomarkers of disease [J]. Clin Chim Acta, 2021, 516: 46-54.

[45] XU L, JI C, MIAO X, et al. Combination of Circulating miR-125a-5p, miR-223-3p and D-dimer as a Novel Biomarker for Deep Vein Thrombosis [J]. Am J Med Sci, 2022, 364(5): 601-611.

[46] YANG F, CHEN D, LIU Y, et al. Overexpression of miR-181c-5p attenuates human umbilical vascular endothelial cell injury in deep vein thrombosis by targeting FOS [J]. Int Heart J, 2023, 64(4): 759-767.

[47] LI W D, LI X Q. Endothelial progenitor cells accelerate the resolution of deep vein thrombosis [J]. Vascul Pharmacol, 2016, 83: 10-16.

[48] SUN L L, XIAO L, DU X L, et al. MiR-205 promotes endothelial progenitor cell angiogenesis and deep vein thrombosis recanalization and resolution by targeting PTEN to regulate Akt/autophagy pathway and MMP2 expression [J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(12): 8493-8504.

[49] ZHOU D M, SUN L L, ZHU J, et al. MiR-9 promotes angiogenesis of endothelial progenitor cell to facilitate thrombi recanalization *via* targeting TRPM7 through PI3K/Akt/autophagy pathway [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(8): 4624-4632.

[50] DU X, HONG L, SUN L, et al. MiR-21 induces endothelial progenitor cells proliferation and angiogenesis *via* targeting FASLG and is a potential prognostic marker in deep venous thrombosis [J]. J Transl Med, 2019, 17(1): 270.

[51] WANG W, ZHU X, DU X, et al. MiR-150 promotes angiogensis and proliferation of endothelial progenitor cells in deep venous thrombosis by targeting SRCIN1 [J]. Microvasc Res, 2019, 123: 35-41.

[52] MENG Q, WANG W, YU X, et al. Upregulation of microRNA-126 contributes to endothelial progenitor cell function in deep vein thrombosis *via* its target PIK3R2 [J]. J Cell Biochem, 2015, 116(8): 1613-1623.

[53] DING M, CHI G, LI F, et al. Up-regulated miR-204-5p promoted the migration, invasion, and angiogenesis of endothelial progenitor cells to enhance the thrombolysis of rats with deep venous thrombosis by targeting SPRED1 [J]. Exp Cell Res, 2022, 411(1): 112985.

[54] LI Y, GE J, YIN Y, et al. Upregulated miR-206 aggravates deep vein thrombosis by regulating GJA1-mediated autophagy of endothelial progenitor cells [J]. Cardiovasc Ther, 2022, 2022: 9966306.

[55] FENG Y, LEI B, ZHANG H, et al. MicroRNA-136-5p from endothelial progenitor cells-released extracellular vesicles mediates TXNIP to promote the dissolution of deep venous thrombosis [J]. Shock, 2022, 57(5): 714-721.

[56] JIN J, WANG C, OUYANG Y, et al. Elevated miR-195-5p expression in deep vein thrombosis and mechanism of action in the regulation of vascular endothelial cell physiology [J]. Exp Ther Med, 2019, 18(6): 4617-4624.

[57] SUN J, ZHANG Z, MA T, et al. Endothelial progenitor cell-derived exosomes, loaded with miR-126, promoted deep vein thrombosis resolution and recanalization [J]. Stem Cell Res Ther, 2018, 9(1): 223.

[58] DU X, HU N, YU H, et al. MiR-150 regulates endothelial progenitor cell differentiation *via* Akt and promotes *Thrombus* resolution [J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1): 354.

〔收稿日期〕2024-06-13