

综述

达格列净介导的微小RNA在糖尿病大血管病变中的保护作用

张 萌¹, 周 飞², 水芳芳¹, 何 婷¹, 李 玥¹, 刘云涛^{1*}¹三峡大学附属仁和医院内分泌科, 宜昌 443001; ²宜昌市中心人民医院心血管内科, 宜昌 443003)

摘要: 糖尿病大血管病变是2型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)患者死亡的主要危险因素。因此, 探索糖尿病大血管病变的治疗新方式具有重要意义。微小RNA是一种非编码单链RNA, 与糖代谢异常、脂肪组织功能障碍、动脉粥样硬化等多种疾病的发生密切相关, 被认为可作为糖尿病大血管并发症的治疗靶点。研究发现, 达格列净可通过调控微小RNA的表达发挥降糖、抗炎、调脂、改善内皮功能等作用, 从而发挥抗动脉粥样硬化、降低糖尿病患者心血管死亡风险的作用。本文以达格列净调控微小RNA为切入点, 系统阐述其通过调节糖脂代谢、氧化应激、炎症, 改善血管内膜、平滑肌、内皮细胞的异常增生、迁移, 脂肪组织功能障碍, 进而影响糖尿病大血管病变, 旨在为防治T2DM合并大血管病变提供潜在的策略。

关键词: 达格列净; 微小RNA; 糖尿病; 糖尿病大血管病变

The protective role of dapagliflozin-mediated microRNA in diabetic macroangiopathy

ZHANG Meng¹, ZHOU Fei², SHUI Fangfang¹, HE Ting¹, LI Yue¹, LIU Yuntao^{1*}¹Department of Endocrinology, Affiliated Renhe Hospital of China Three Gorges University, Yichang 443001, China;²Department of Cardiology, Yichang Central People's Hospital, Yichang 443003, China)

Abstract: Diabetic macrovascular disease represent the leading cause of mortality in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). Therefore, developing novel therapeutic strategies for diabetic macrovascular disease is of paramount clinical importance. MicroRNA (miRNA), a class of small non-coding single-stranded RNAs, are critically involved in various metabolic disorders including dysregulated glucose metabolism, adipose tissue dysfunction, and atherosclerosis, making them promising therapeutic targets. Emerging evidence indicates that dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, confers cardiovascular protection by modulating miRNA networks, leading to improved glucose homeostasis, anti-inflammatory effects, lipid modulation, and endothelial protection, thereby reducing atherosclerotic progression and cardiovascular mortality in diabetes. This review systematically summarize how dapagliflozin ameliorates diabetic macrovascular disease through miRNA-mediated regulation of glucose/lipid metabolism, oxidative stress, inflammatory responses, improve the abnormal proliferation and migration of endothelial, smooth muscle, and endothelial cells, adipose tissue dysfunction, and consequently diabetic macrovascular disease, aiming to provide potential strategies for the prevention and treatment of T2DM combined with macrovascular disease.

Key Words: dapagliflozin; microRNA; diabetes; diabetic macrovascular disease

收稿日期: 2024-09-06

基金项目: 湖北省自然科学基金项目(WJ2019Q016)

第一作者: E-mail: 1181069190@qq.com

*通信作者: E-mail: lytreader@126.com

目前,我国是糖尿病患病人数最多的国家,且发病率逐年上升,相关调查显示,预计到2050年,中国糖尿病人数将超过1.74亿^[1]。其中,2型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)是糖尿病中最常见的类型。T2DM可引起大血管病变,其主要病理基础为动脉粥样硬化,常累及主动脉、冠状动脉、脑动脉、肾动脉和肢体动脉等,可引起冠心病、脑血管疾病、肾动脉硬化、肢体动脉硬化等疾病。动脉粥样硬化的发生与血糖、血脂、氧化应激、炎症、内皮细胞功能紊乱、脂肪组织功能障碍等密切相关^[2]。微小RNA(microRNA, miRNA)可通过改善炎症、血管内皮功能等多种途径在动脉粥样硬化中发挥重要作用,是冠状动脉粥样硬化发生的重要影响因素^[3]。达格列净是临床常用的一种降糖药,目前已有研究发现,达格列净具有调节miRNA发挥抗动脉粥样硬化的作用,本文系统总结了miRNA在T2DM及大血管病变的发生、发展中的作用及达格列净对miRNA的影响,期望为防治糖尿病大血管病变提供新的思路。

1 达格列净概述

达格列净是一种选择性钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂,可用于改善T2DM成人患者的血糖控制,同时可用于治疗慢性肾脏病、心衰,降低心血管病死率。《2024中国及美国糖尿病防治指南》均推荐以达格列净为代表的选择性钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂作为T2DM合并动脉粥样硬化性心脏病患者的一线用药。目前已有研究证实,达格列净可通过下调T2DM合并慢性心力衰竭患者血清miR-92和miR-765水平,并升高血清miR-16水平以发挥改善血糖的作用^[4]。本课题组前期研究发现,在T2DM合并颈动脉粥样硬化患者中,达格列净可通过调节血清miR-320水平影响血糖,改善颈动脉内膜中层厚度^[5,6]。Abdollahi等^[7]发现,达格列净可通过调控多种miRNA表达,减轻高糖、脂多糖诱导的人脐静脉内皮细胞和巨噬细胞炎症,发挥抗动脉粥样硬化作用。达格列净通过调控miRNA在动脉粥样硬化中发挥的作用为糖尿病大血管病变的治疗提供了新线索。

2 达格列净通过miRNA调节氧化应激

氧化应激是促进动脉粥样硬化发生的重要因

素^[8],miRNA在氧化应激中发挥了重要作用^[9]。体内外研究发现,缺氧/复氧心肌细胞模型和缺血再灌注小鼠心肌细胞miR-320表达上调伴随丙二醛表达增加、超氧化物歧化酶活性降低,而抑制miR-320的表达,丙二醛水平降低,超氧化物歧化酶活性增加^[10,11]。这提示miR-320参与了氧化应激的发生,抑制miR-320的表达可改善氧化应激。本课题组前期研究发现,达格列净可通过下调T2DM合并动脉粥样硬化患者血清miR-320的表达,发挥改善动脉内膜中层厚度的作用,这一作用同样与抑制miR-320表达从而改善氧化应激有关^[6]。研究发现,糖尿病肾病小鼠肾脏中miR-379过表达,并伴随内质网氧化应激相关蛋白C/EBP同源蛋白表达增高,敲除miR-379可使糖尿病肾病小鼠肾脏C/EBP同源蛋白表达下降,氧化应激减轻^[12,13]。内质网氧化应激与动脉粥样硬化密切相关,抑制高同型半胱氨酸动脉粥样硬化模型鼠内质网氧化应激,能够延缓动脉粥样硬化的发展^[14]。因此,调节T2DM合并大血管病变患者miR-379的表达,可能能够通过影响内质网氧化应激延缓动脉粥样硬化的发展。在脑中动脉闭塞模型鼠中,miR-494过表达促进活性氧的产生和神经元的凋亡,而抑制miR-494的表达则可降低活性氧的生成和细胞凋亡率^[15]。上述研究提示,miR-320、miR-494、miR-379参与了氧化应激的发生,抑制上述miRNA的过表达可起到抑制氧化应激的作用。体外研究发现,肾缺氧/复氧的肾小管上皮细胞中miR-30表达下降,氧化应激水平增加^[16]。临床研究发现,与健康对照组相比,动脉粥样硬化患者的血清miR-30水平明显低于健康对照组,且在入脐静脉动脉粥样硬化细胞中发现,上调miR-30可明显改善氧化应激^[17]。这提示miR-30可通过调节氧化应激对动脉粥样硬化细胞发挥保护作用。上述研究表明,多种miRNA对氧化应激具有调节作用,深入研究miRNA对氧化应激的影响具有重要临床意义。研究已证实,达格列净具有通过改善氧化应激防止糖尿病大血管病变的发生发展的作用^[18]。达格列净可上调T2DM患者血清miR-30的表达^[19],下调T2DM合并动脉粥样硬化患者血清miR-320的表达,并改善氧化应激^[6],还可下调高血压糖尿病肾病小鼠肾脏miR-494、miR-379的表达,改善内质网氧化应激^[20]。上述研

究表明,达格列净可能通过调节miR-320、miR-379、miR-494、miR-30的表达,从而改善糖尿病大血管病变的发展。因此,达格列净可能通过调控多种miRNA改善氧化应激,在糖尿病大血管病变中发挥保护作用。深入研究达格列净调控miRNA影响氧化应激的机制可为糖尿病大血管病变的防治提供新的理论依据。

3 达格列净通过miRNA调节炎症

炎症是动脉粥样硬化发生发展的重要影响因素^[8]。研究表明,miRNA是炎性疾病的重要调节因子^[9]。在缺氧/复氧肾小管上皮细胞中发现,miR-494表达升高,炎性细胞因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)表达增加,而减少miR-494的表达后,炎性细胞因子表达减少^[21]。在脑缺血再灌注损伤小鼠模型中发现,miR-494表达显著增加,并伴随IL-1 β 、IL-6和TNF- α 在脑组织中水平显著增加,而抑制miR-494的过表达后,上述炎症因子水平下降^[22]。在动脉粥样硬化小鼠模型中发现,过表达的miR-494可影响巨噬细胞的极化,抑制miR-494过表达降低了巨噬细胞的促炎反应,并使小鼠动脉粥样硬化斑块中的促炎标志物趋化因子受体减少^[23]。上述研究表明,miR-494参与了炎症的发生,抑制miR-494的过表达可减轻炎症反应。MiR-320不仅能够调节氧化应激,还具有调节炎症的作用。Liang等^[24]发现,通过下调miR-320的过表达可抑制核因子- κ B通路,减少脑缺血再灌注小鼠脑部炎症反应,并对大脑发挥保护作用。本课题组前期研究发现,下调miR-320的过表达可抑制T2DM合并颈动脉粥样硬化患者血清炎症水平^[6]。上调动脉粥样硬化模型鼠miR-125的表达后发现,TNF- α 、IL-6水平下降,并延缓动脉粥样硬化的发展^[25]。上述研究提示,抑制miR-320和上调miR-125的表达可作为糖尿病大血管病变患者改善血管炎症的治疗手段。此外,miR-377同样具有调节炎症的作用。临床研究证实,miR-377参与糖尿病肾病的发生,并且miR-377的表达与炎症因子IL-6的表达相关^[26]。沉默心肌缺血/再灌注大鼠miR-377的表达,可减少血清和心肌组织中TNF- α 、IL-6的水平,改善小鼠心肌炎症反应^[27]。炎性细胞的浸润

及炎症因子水平的失调参与动脉粥样硬化的发生发展,改善炎症能够有效缓解动脉粥样硬化的发展^[8]。上述研究提示,miRNA在炎症中发挥了重要作用,而抑制上述miRNA过表达可明显改善炎症。因此推测,抑制miR-494、miR-320、miR-125和miR-377的过表达可作为糖尿病大血管病变患者改善血管炎症的治疗靶点。目前已明确达格列净具有调节炎症改善糖尿病大血管病变的作用^[18]。达格列净可下调高血压糖尿病肾病小鼠的miR-494、miR-377及T2DM合并动脉粥样硬化患者血清miR-320的过表达,并抑制炎症^[6,20]。有研究发现,抑郁症患者血清高水平的炎症因子会加速动脉粥样硬化的发生,而达格列净可通过上调抑郁小鼠miR-125的表达来下调炎症因子水平^[28,29]。因此推测,达格列净可能通过调控上述多种miRNA从而发挥抗炎的作用,延缓T2DM大血管病变的发展。因此,进一步研究达格列净通过调节miRNA发挥改善炎症的调节机制可能为糖尿病大血管病变治疗提供新线索。

4 达格列净通过miRNA改善内膜、平滑肌增生、迁移

血管内膜、平滑肌、内皮细胞的异常增生、迁移是T2DM患者动脉粥样硬化的关键环节^[30-32]。研究证明,miRNA可调控内皮细胞、血管平滑肌的功能,从而在动脉粥样硬化中发挥重要作用^[33]。在高胆固醇血症小鼠中,抑制miR-495的表达,可明显减少小鼠动脉内膜增生,并延缓动脉粥样硬化的发展^[34]。在股动脉介入术后再狭窄小鼠模型中,抑制血管平滑肌中miR-495的过表达,可减少血管平滑肌的过度增殖^[35]。上述研究揭示,miR-495可能是治疗动脉粥样硬化患者血管内膜及平滑肌异常增殖的新靶点。同样,miR-21与血管平滑肌的异常增殖密切相关——在动脉粥样硬化患者血管内膜剥离标本中miR-21表达显著上调^[36]。Wang等^[37]发现,在动脉粥样硬化闭塞动脉中,过表达的miR-21可通过靶向肌动蛋白结合蛋白1加速血管平滑肌的过度增殖和迁移。而在动脉粥样硬化小鼠中,沉默miR-21的表达,可减缓小鼠主动脉平滑肌过度增殖^[36]。Sun等^[38]发现,过表达的miR-21可通过激活蛋白激酶B/细胞外调节激酶通

路促进高脂喂养大鼠血管平滑肌过度增殖和迁移, 并加重升主动脉动脉粥样硬化, 敲除 $miR-21$ 可以抑制血管平滑肌的过度增殖。 $miR-192$ 与动脉粥样硬化的发生发展密切相关。研究显示, 动脉粥样硬化患者血清中 $miR-192$ 水平明显高于健康体检者, 并且体外研究发现, 过表达的 $miR-192$ 可通过直接靶向血管平滑肌细胞中的自噬相关蛋白7促进血管平滑肌过度增殖和迁移, 下调 $miR-192$ 的表达水平可增加自噬相关蛋白7表达并抑制细胞增殖和迁移^[39]。此外, $miR-199$ 同样具有影响血管平滑肌异常增殖迁移的作用。实验发现, 动脉粥样硬化小鼠和氧化低密度脂蛋白诱导的人脐静脉内皮细胞动脉粥样模型中, $miR-199$ 过表达并促进血管平滑肌过度增殖和迁移^[40]。这些研究证实, $miR-495$ 、 $miR-21$ 、 $miR-192$ 、 $miR-199$ 过表达可促进血管平滑肌过度增殖、迁移并加速动脉粥样硬化的发生、发展, 而抑制上述 $miRNA$ 过表达可改善动脉粥样硬化。因此, 靶向 $miRNA$ 可能会成为治疗糖尿病大血管病变患者的新途径。目前已证实, 达格列净可通过调节内膜、血管平滑肌的过度增殖、迁移, 改善糖尿病大血管病变^[41]。有研究发现, 达格列净可降低糖尿病小鼠 $miR-21$ 、 $miR-192$ 、 $miR-495$ ^[42]及T2DM高血压患者血清 $miR-199$ 的过表达^[19]。深入研究达格列净通过调控 $miRNA$ 对血管内膜、平滑肌过度增殖和迁移的影响作用及确切机制, 可能为防治糖尿病大血管病变提供新的理论依据。

5 达格列净通过miRNA改善脂代谢

脂代谢异常是糖尿病大血管病变的重要促进因素^[43]。研究发现, $miRNA$ 可通过调节脂代谢改善动脉粥样硬化^[33]。给予高脂喂养小鼠尾静脉注射 $miR-320$ 正义序列质粒后, 其血清总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯水平升高, 高密度脂蛋白胆固醇水平降低, 主动脉的动脉粥样硬化斑块体积明显增大, 而给予 $miR-320$ 反义序列质粒则结果相反^[44]。上述结果提示, $miR-320$ 可通过调控脂代谢影响动脉粥样硬化的发生发展。另有研究发现, T2DM患者血清中 $miR-320$ 较体检健康者表达上调, 并伴随脂代谢异常, 而抑制 $miR-320$ 的过表达后, T2DM患者脂代谢异常得到改善^[5,6]。高

脂喂养的 $miR-320$ 转基因小鼠 $miR-320$ 高表达, 肝脏脂肪沉积增加, 而 $miR-320$ 敲除的高脂喂养小鼠肝脏脂肪沉积减少^[45]。对T2DM小鼠进行十二指肠空肠旁路手术, 可明显降低肝脏 $miR-320$ 表达, 同时伴有血清甘油三酯水平下降^[46]。Li等^[47]发现, T2DM小鼠心肌细胞中 $miR-320$ 表达增加可诱导脂肪酸转位酶CD36表达上调, 从而导致心肌脂肪酸摄取增加, 而抑制小鼠 $miR-320$ 的过表达, 可有效改善心肌脂肪细胞沉积。这些研究提示, $miR-320$ 参与调节脂质代谢。结合前文所述, 推测达格列净可通过调控 $miR-320$ 的表达缓解脂代谢异常来治疗糖尿病大血管病变。此外, $miR-494$ 、 $miR-495$ 参与调节脂质代谢。体内外研究发现, 颈动脉粥样硬化的人类及小鼠的颈动脉斑块中 $miR-494$ 、 $miR-495$ 大量表达, 并且抑制 $miR-494$ 、 $miR-495$ 的表达后小鼠血浆胆固醇水平下降, 颈动脉斑块面积减少^[34,48]。该研究提示, 抑制 $miR-492$ 、 $miR-495$ 的过表达可起到稳定斑块、延缓动脉粥样硬化的发展的作用。综上, $miR-320$ 、 $miR-494$ 、 $miR-495$ 可通过影响脂质代谢参与T2DM大血管病变的发生发展, 但其对脂质代谢影响的确切机制尚未阐明, 值得深入研究。已证实, 达格列净可通过调节 $miRNA$ 发挥调节脂代谢作用^[18,49]。本课题组前期研究发现, 达格列净对T2DM患者血清 $miR-320$ 表达有调控作用, 并且通过下调 $miR-320$ 改善脂质代谢, 降低了T2DM合并颈动脉粥样硬化患者的动脉内膜中层厚度^[5,6]。另外, 达格列净可通过下调高血压糖尿病肾病小鼠肾脏中 $miR-494$ 、 $miR-495$ 的过表达, 改善脂代谢紊乱^[20]。这些研究提示, 达格列净可能通过下调上述 $miRNA$ 的表达改善脂质代谢延缓动脉粥样硬化发展, 从而缓解T2DM大血管病变的进展, 但其具体调节机制目前暂未阐明。因此, 探索达格列净通过调控 $miRNA$ 影响脂质代谢及糖尿病大血管病变的机制可为治疗糖尿病大血管病变提供新思路。

6 达格列净通过miRNA改善脂肪组织功能障碍

脂肪组织功能障碍可促进动脉粥样硬化的发生发展^[50]。脂肪组织由脂肪细胞、巨噬细胞、内皮细胞等细胞组成, 其功能障碍会导致胰岛素抵抗、

过度产生炎症因子、脂代谢紊乱、氧化应激等,促进动脉粥样硬化的发展^[51]。肥胖患者因脂肪组织过度扩张,引发细胞缺氧、炎症激活、脂肪因子失衡及异位脂肪沉积,导致脂肪组织功能障碍^[52]。肥胖与脂肪组织功能障碍互为因果,共同驱动动脉粥样硬化的发展。因此,对于肥胖的T2DM患者,改善脂肪组织功能障碍可能是缓解动脉粥样硬化的一种有效方式。实验发现,miRNA可通过影响脂肪组织功能改善动脉粥样硬化^[53]。MiR-379不仅参与调节氧化应激,还与脂肪组织功能密切相关。实验发现,肥胖的T2DM患者脂肪细胞中miR-379较体检健康者表达增加,而在miR-379敲除的T2DM小鼠中,不仅肥大的脂肪细胞较对照组小鼠明显改善,还发现miR-379可通过调节脂肪组织炎症和内质网应激来改善脂肪组织功能障碍^[54]。因此,miR-379可能通过调节脂肪组织功能障碍改善T2DM合并大血管病变的发展。此外,miR-155同样与脂肪组织功能密切相关。临床研究发现,肥胖的T2MD患者血清miR-155过表达^[55]。而在miR-155敲除的高脂喂养小鼠中,肥大的脂肪细胞和脂肪堆积较正常高脂喂养小鼠明显改善,并且胰岛素抵抗、脂肪组织炎症同样得到缓解^[56]。已有研究证实,miR-379、miR-155的过表达与动脉粥样硬化的发生发展密切相关^[57,58]。综上,miR-379、miR-155可能通过调控脂肪组织功能、改善脂肪细胞肥大、炎症和胰岛素抵抗从而发挥调节动脉粥样硬化发展的作用,但其具体机制目前尚未阐明,因此深入研究其作用的具体机制,对防治

T2DM合并大血管病变具有重要意义。已有研究证实,达格列净具有改善胰岛素抵抗模型狗的脂肪组织功能障碍的作用^[59]。且达格列净具有下调高血压糖尿病肾病小鼠中miR-379的过表达^[20]及下调绝经T2DM患者外周血miR-155水平的作用^[60]。胰岛素抵抗是T2DM发生发展的核心机制,结合前文推测,达格列净可能会通过改善胰岛素抵抗,下调miR-379、miR-155的过表达等方式改善T2DM患者脂肪组织功能障碍从而缓解动脉粥样硬化的发展。

7 小结

上述研究提示,达格列净不仅有降糖、治疗慢性肾衰和心衰的作用,还可通过靶向影响miRNA水平,发挥调节糖、脂质代谢,调控血管内膜、血管平滑肌的异常增殖和迁移,影响氧化应激和炎症水平,从而缓解动脉粥样硬化的发展,进而延缓糖尿病大血管病变的发生发展的作用。MiRNA的异常表达与脂肪组织功能障碍及动脉粥样硬化密切相关,达格列净具有改善脂肪组织功能障碍和调节miRNA的作用,但达格列净是否能够通过调节miRNA的异常表达,进而改善脂肪组织功能障碍延缓动脉粥样硬化的发展仍需进一步验证。目前,研究仅发现达格列净可能通过调控miR-92、miR-765、miR-16、miR-320、miR-379、miR-494、miR-30、miR-125、miR-377、miR-21、miR-192、miR-199、miR-495、miR-379和miR-155水平发挥延缓糖尿病大血管病变进展的作用(图1),

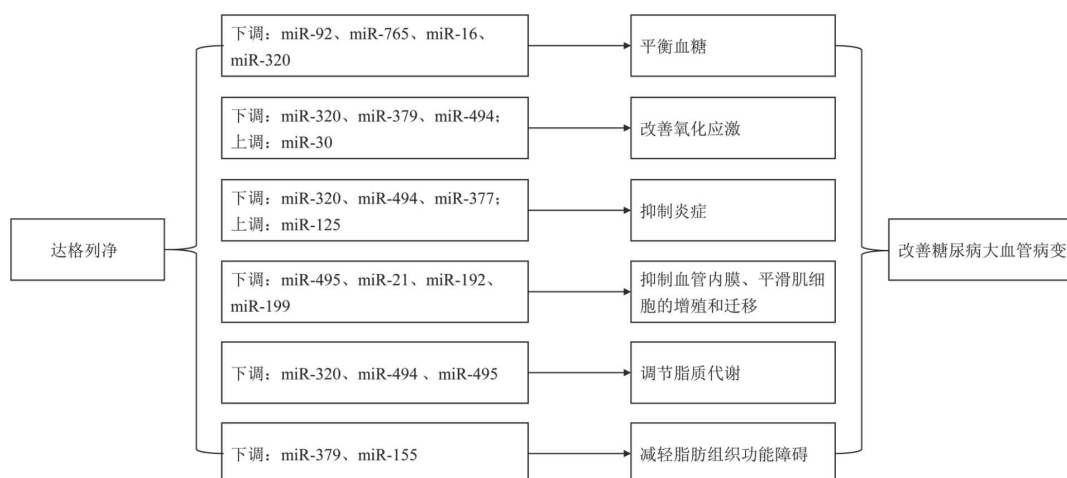


图1 达格列净通过调控miRNA对糖尿病大血管病变的影响作用

但达格列净对上述miRNA影响的具体机制, 及miRNA调控糖尿病大血管病变的具体机制目前尚未明确。因此, 进一步挖掘更多未知的miRNA的功能和作用通路对T2DM大血管病变的治疗具有重要临床意义, 并且未来需要进一步探索达格列净对miRNA影响的具体机制, 为防治T2DM大血管病变提供新方向。

作者贡献声明:

张 萌: 提出选题, 设计论文框架, 起草论文, 论文修改;

周 飞: 论文修改, 提供相关领域专业知识指导;

水芳芳、何 婷、李 玥: 文献收集, 论文修改;

刘云涛: 文章构思设计、拟定写作思路, 指导撰写文章并定稿。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

参考文献

- [1] Ong KL, Stafford LK, McLaughlin SA, et al. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*, 2023, 402(10397): 203-234
- [2] Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, et al. The diabetes mellitus-atherosclerosis connection: the role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1835
- [3] Parahuleva MS, Lipps C, Parviz B, et al. MicroRNA expression profile of human advanced coronary atherosclerotic plaques. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 7823
- [4] 孙静, 唐仁春. 达格列净治疗糖尿病合并慢性心力衰竭的疗效及对血清微小RNA水平的影响. *国际检验医学杂志*, 2023, 44(13): 1567-1572
- [5] 刘云涛, 何婷, 胡妍琦, 等. 2型糖尿病患者血清miR-320与颈动脉粥样硬化相关性的研究. *中国糖尿病杂志*, 2022, 30(4): 256-260
- [6] 刘云涛, 张萌, 何婷, 等. 达格列净对2型糖尿病合并颈动脉粥样硬化患者颈动脉内膜中层厚度及血清miR-320影响的研究. *中国糖尿病杂志*, 2023, 31(4): 265-269
- [7] Abdollahi E, Keyhanfar F, Delbandi AA, et al. Dapagliflozin exerts anti-inflammatory effects via inhibition of LPS-induced TLR-4 overexpression and NF- κ B activation in human endothelial cells and differentiated macrophages. *Eur J Pharmacol*, 2022, 918: 174715
- [8] Yuan T, Yang T, Chen H, et al. New insights into oxidative stress and inflammation during diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis. *Redox Biol*, 2019, 20: 247-260
- [9] Ginckels P, Holvoet P. Oxidative stress and inflammation in cardiovascular diseases and cancer: role of non-coding RNAs. *Yale J Biol Med*, 2022, 95(1): 129-152
- [10] Zhu XA, Gao LF, Zhang ZG, et al. Down-regulation of miR-320 exerts protective effects on myocardial I-R injury via facilitating Nrf2 expression. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(4): 1730-1741
- [11] 李红英, 王晨燕, 郭世超, 等. 下调miR-320a表达对缺氧/复氧诱导的心肌细胞增殖和凋亡的影响. *吉林大学学报(医学版)*, 2023, 49(4): 958-967
- [12] Kato M, Abdollahi M, Tunduguru R, et al. MiR-379 deletion ameliorates features of diabetic kidney disease by enhancing adaptive mitophagy via FIS1. *Commun Biol*, 2021, 4(1): 30
- [13] Abdollahi M, Kato M, Lanting L, et al. Role of miR-379 in high-fat diet-induced kidney injury and dysfunction. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2022, 323(6): F686-F699
- [14] Zhang S, Lv Y, Luo X, et al. Homocysteine promotes atherosclerosis through macrophage pyroptosis via endoplasmic reticulum stress and calcium disorder. *Mol Med*, 2023, 29(1): 73
- [15] Sun L, Ji D, Zhi F, et al. MiR-494-3p upregulation exacerbates cerebral ischemia injury by targeting Bhlhe40. *Yonsei Med J*, 2022, 63(4): 389-398
- [16] He Y, Lang X, Cheng D, et al. MiR-30a-5p inhibits hypoxia/reoxygenation-induced oxidative stress and apoptosis in HK-2 renal tubular epithelial cells by targeting glutamate dehydrogenase 1 (GLUD1). *Oncol Rep*, 2020, 44(4): 1539-1549
- [17] Zhou Z, Chen Y, Zhang D, et al. MicroRNA-30-3p suppresses inflammatory factor-induced endothelial cell injury by targeting TCF21. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019: 1342190
- [18] Liu Z, Ma X, Ilyas I, et al. Impact of sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors on atherosclerosis: from pharmacology to pre-clinical and clinical therapeutics. *Theranostics*, 2021, 11(9): 4502-4515
- [19] Solini A, Seghieri M, Giannini L, et al. The effects of dapagliflozin on systemic and renal vascular function display an epigenetic signature. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(10): 4253-4263
- [20] Zhang Z, Fu X, Zhou F, et al. Huaju Xiaoji formula regulates ERS-lncMGC/miRNA to enhance the renal function of hypertensive diabetic mice with nephropathy. *J Diabetes Res*, 2024, 2024: 6942156
- [21] Gong Q, Shen Z, Sheng Z, et al. Hsa-miR-494-3p attenuates gene HtrA3 transcription to increase inflammatory response in hypoxia/reoxygenation HK2 cells. *Sci*

- Rep, 2021, 11(1): 1665
- [22] Cao T, Liu Q, Pan M, et al. LncRNA SNHG8 inhibits miR-494-3p expression to alleviate cerebral ischemia-reperfusion injury in mice. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2023, 43(12): 2015-2022
- [23] van Ingen E, Foks AC, Woudenberg T, et al. Inhibition of microRNA-494-3p activates Wnt signaling and reduces proinflammatory macrophage polarization in atherosclerosis. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 26: 1228-1239
- [24] Liang S, Cao W, Zhuang Y, et al. Suppression of microRNA-320 induces cerebral protection against ischemia/reperfusion injury by targeting HMGB1/NF- κ B axis. *Physiol Res*, 2024, 73(1): 127-138
- [25] Yu C, Tang W, Lu R, et al. Human Adipose-derived mesenchymal stem cells promote lymphocyte apoptosis and alleviate atherosclerosis via miR-125b-1-3p/BCL11B signal axis. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(2): 2123-2133
- [26] Xing C, Huo L, Tang H, et al. The predictive value of miR-377 and phospholipase A2 in the early diagnosis of diabetic kidney disease and their relationship with inflammatory factors. *Immunobiology*, 2024, 229(2): 152792
- [27] Liang H, Li F, Li H, et al. Overexpression of lncRNA HULC attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury in rat models and apoptosis of hypoxia/reoxygenation cardiomyocytes via targeting miR-377-5p through NLRP3/Caspase-1/IL-1 β signaling pathway inhibition. *Immunol Invest*, 2021, 50(8): 925-938
- [28] Muhammad RN, Ahmed LA, Abdul Salam RM, et al. Crosstalk among NLRP3 inflammasome, ETBR signaling, and miRNAs in stress-induced depression-like behavior: a modulatory role for SGLT2 inhibitors. *Neurotherapeutics*, 2021, 18(4): 2664-2681
- [29] Neubauer H, Petrak F, Zahn D, et al. Newly diagnosed depression is associated with increased beta-thromboglobulin levels and increased expression of platelet activation markers and platelet derived CD40-CD40L. *J Psychiatr Res*, 2013, 47(7): 865-871
- [30] Zhang Y, Fu Y, Zhang C, et al. MED1 deficiency in macrophages accelerates intimal hyperplasia via ROS generation and inflammation. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021(1)(1): 3010577
- [31] Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1): 121
- [32] Usui T, Morita T, Okada M, et al. Histone deacetylase 4 controls neointimal hyperplasia via stimulating proliferation and migration of vascular smooth muscle cells. *Hypertension*, 2014, 63(2): 397-403
- [33] Gorabi AM, Ghanbari M, Sathyapalan T, et al. Implications of microRNAs in the pathogenesis of atherosclerosis and prospects for therapy. *Curr Drug Targets*, 2021, 22(15): 1738-1749
- [34] Welten SMJ, de Jong RCM, Wezel A, et al. Inhibition of 14q32 microRNA miR-495 reduces lesion formation, intimal hyperplasia and plasma cholesterol levels in experimental restenosis. *Atherosclerosis*, 2017, 261: 26-36
- [35] Goossens EAC, de Vries MR, Jukema JW, et al. Myostatin inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and local 14q32 microRNA expression, but not systemic inflammation or restenosis. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(10): 3508
- [36] Lin D, Zhang X, Zhang C, et al. LncRNA-TCONS_00034812 is upregulated in atherosclerosis and upregulates miR-21 through methylation in vascular smooth muscle cells. *Ann Transl Med*, 2021, 9(12): 1005
- [37] Wang M, Li W, Chang GQ, et al. MicroRNA-21 regulates vascular smooth muscle cell function via targeting tropomyosin 1 in arteriosclerosis obliterans of lower extremities. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(9): 2044-2053
- [38] Sun P, Tang LN, Li GZ, et al. Effects of miR-21 on the proliferation and migration of vascular smooth muscle cells in rats with atherosclerosis via the Akt/ERK signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(5): 2216-2222
- [39] Zhao L, Wang B, Sun L, et al. Association of miR-192-5p with atherosclerosis and its effect on proliferation and migration of vascular smooth muscle cells. *Mol Biotechnol*, 2021, 63(12): 1244-1251
- [40] Sun Y, Zhao JT, Chi BJ, et al. Long noncoding RNA SNHG12 promotes vascular smooth muscle cell proliferation and migration via regulating miR-199a-5p/HIF-1 α . *Cell Biol Int*, 2020, 44(8): 1714-1726
- [41] 张晴, 黎士娣, 陈荣, 等. SGLT2i预防经皮冠状动脉介入术后支架内再狭窄的研究进展. *实用医学杂志*, 2024, 40(8): 1175-1180
- [42] Al-Tantawy SM, Eraky SM, Eissa LA. Promising renoprotective effect of gold nanoparticles and dapagliflozin in diabetic nephropathy via targeting miR-192 and miR-21. *J Biochem Mol Toxicol*, 2023, 37(10): e23430
- [43] Kaze AD, Santhanam P, Musani SK, et al. Metabolic dyslipidemia and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes mellitus: findings from the look ahead study. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(7): e016947
- [44] Chen C, Wang Y, Yang S, et al. MiR-320a contributes to atherogenesis by augmenting multiple risk factors and down-regulating SRF. *J Cell Mol Med*, 2015, 19(5): 970-985

- [45] Zhan J, Lv H, Dai B, et al. The nuclear and cytoplasmic roles of miR-320 in non-alcoholic fatty liver disease. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(21): 22019-22045
- [46] Wei G, Yi S, Yong D, et al. MiR-320 mediates diabetes amelioration after duodenal-jejunal bypass via targeting adipoR1. *Surg Obes Relat Dis*, 2018, 14(7): 960-971
- [47] Li H, Fan J, Zhao Y, et al. Nuclear miR-320 mediates diabetes-induced cardiac dysfunction by activating transcription of fatty acid metabolic genes to cause lipotoxicity in the heart. *Circ Res*, 2019, 125(12): 1106-1120
- [48] Wezel A, Welten SMJ, Razawy W, et al. Inhibition of microRNA-494 reduces carotid artery atherosclerotic lesion development and increases plaque stability. *Ann Surg*, 2015, 262(5): 841-848
- [49] Hosen MR, Goody PR, Zietzer A, et al. MicroRNAs as master regulators of atherosclerosis: from pathogenesis to novel therapeutic options. *Antioxid Redox Signal*, 2020, 33(9): 621-644
- [50] Nakamura K, Fuster JJ, Walsh K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. *J Cardiol*, 2014, 63(4): 250-259
- [51] 刘莲, 胡杭, 甘露. 脂肪源性外泌体在动脉粥样硬化病理进展中的作用. *生理学报*, 2023, 75(2): 241-247
- [52] Trayhurn P. Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity. *Physiol Rev*, 2013, 93(1): 1-21
- [53] 程冉, 王朝格, 廖静雯, 等. 第十三届全国体育科学大会论文集: 运动改善肥胖小鼠血管功能过程中对PVAT衍生的外泌体携带miRNA的影响[C]. 天津: 中国体育科学学会, 2023: 24-26
- [54] Abdollahi M, Kato M, Lanting L, et al. MiR-379 mediates insulin resistance and obesity through impaired angiogenesis and adipogenesis regulated by ER stress. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2022, 30: 115-130
- [55] Catanzaro G, Conte F, Trocchianesi S, et al. Network analysis identifies circulating miR-155 as predictive biomarker of type 2 diabetes mellitus development in obese patients: a pilot study. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 19496
- [56] Gaudet AD, Fonken LK, Gushchina LV, et al. MiR-155 deletion in female mice prevents diet-induced obesity. *Sci Rep*, 2016, 6: 22862
- [57] Bruen R, Fitzsimons S, Belton O. MiR-155 in the resolution of atherosclerosis. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 463
- [58] Zheng X, Liu J, Gong X, et al. Circ_0002984 enhances growth, invasion, and migration in PDGF-bb-induced vascular smooth muscle cells through miR-379-5p/FRS2 axis. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2021, 78(6): 875-884
- [59] Kabir M, Bergman RN, Porter J, et al. Dapagliflozin prevents abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue dysfunction in the insulin-resistant canine model. *Obesity (Silver Spring)*, 2023, 31(7): 1798-1811
- [60] 虞寒芬, 沈凯. 德谷胰岛素联合SGLT-2抑制剂对绝经后2型糖尿病患者miR-155和miR-374b表达的影响. *中国妇幼保健*, 2024, 39(12): 2158-2161