

本文引用: 张莎, 刘维英, 王娟, 等. miRNA 在阻塞性睡眠呼吸暂停相关动脉粥样硬化中的作用研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(4): 364-368. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.04.012.

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2024)32-04-0364-05

miRNA 在阻塞性睡眠呼吸暂停相关动脉粥样硬化中的作用研究进展

张莎¹, 刘维英², 王娟¹, 付文丽¹, 李乐萍¹

1. 兰州大学第一临床医学院, 2. 兰州大学第一医院呼吸与危重症医学科, 甘肃省兰州市 730000

[摘要] 阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)是多种心血管疾病的独立危险因素,其特征性的间歇性缺氧环境会诱导细胞内和循环中的miRNA失调,从而促进细胞功能障碍和代谢紊乱,参与动脉粥样硬化(As)的形成。该文综述了miRNA在OSA相关As的发生和进展中的潜在作用,有助于理解OSA相关As发病机制的分子途径,也为开发基于miRNA治疗OSA相关心血管疾病提供新见解。

[关键词] miRNA; 阻塞性睡眠呼吸暂停; 动脉粥样硬化

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Advances in the role of miRNA in atherosclerosis associated with obstructive sleep apnea

ZHANG Sha¹, LIU Weiyang², WANG Juan¹, FU Wenli¹, LI Leping¹

1. The First Clinical Medical College of Lanzhou University, 2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China

[ABSTRACT] Obstructive sleep apnea (OSA) is an independent risk factor for several cardiovascular diseases, and its characteristic intermittent hypoxic environment induces dysregulation of miRNA in cells and circulation, which promotes cellular dysfunction and metabolic disorders, and participates in the formation of atherosclerosis (As). This article reviews the potential role of miRNA in the occurrence and progression of OSA-related As, which helps to understand the molecular pathways underlying the pathogenesis of OSA-related As and provides new insights for the development of miRNA based therapies for OSA-related cardiovascular diseases.

[KEY WORDS] miRNA; obstructive sleep apnea; atherosclerosis

阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)的特征是睡眠期间反复发作的上呼吸道塌陷,导致患者睡眠时出现间歇性缺氧(intermittent hypoxia, IH)、睡眠碎片化和反复觉醒,与多种神经认知、行为、心血管和代谢不良后果相关^[1]。OSA是动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的独立危险因素,通过直接或间接机制引起As的发生发展,直接因素包括诱导内皮功能障碍、巨噬细胞极化坏死、平滑肌细胞增殖和血小板活化,间接因素包括高血压、高脂血症和胰岛素抵抗等。miRNA水平在不同病理条件下发生改变,多种miRNA已被确定为心血管

疾病的调节因子,包括As、心力衰竭、急性冠状动脉综合征和心肌病等^[2]。近期研究发现miRNA在OSA相关As中发挥重要作用,OSA相关的IH暴露等病理过程可使细胞内外的miRNA异常表达,易并发各种心脑血管疾病和代谢疾病^[3]。由于OSA致病机制十分复杂,易导致多脏器功能不可逆损害,因此,As的早期预测在OSA患者的管理中很重要,miRNA改变在OSA相关As中发挥不可忽视的作用,可能成为OSA患者发生As风险的有效生物标志物,靶向调控miRNA分子水平有望为OSA相关As提供新的治疗途径。

[收稿日期] 2023-09-07

[修回日期] 2023-10-25

[基金项目] 甘肃省自然科学基金资助项目(21JR1RA074)

[作者简介] 张莎,硕士研究生,研究方向为睡眠呼吸障碍,E-mail:984745020@qq.com。通信作者刘维英,主任医师,硕士研究生导师,研究方向为睡眠呼吸障碍,E-mail:lwy70828@126.com。

1 miRNA 和 As 形成

miRNA 是真核生物中具有保守功能的非编码小 RNA,长度约为 20~25 个核苷酸,miRNA 可直接与 mRNA 序列互补结合调控转录后基因表达,还可以调控信号通路,作为心血管系统中氧化应激调节因子^[4]。miRNA 可以靶向多个 mRNA,而 mRNA 也可以靶向不同的 miRNA。miRNA 不仅存在于细胞中,而且稳定存在于各种循环液中,在细胞的分化、增殖、代谢和通信中发挥重要作用。循环 miRNA 为了保护自身核酸免于降解,可与蛋白复合物结合或装载于脂质载体中,常见的载体有外泌体、微粒和凋亡小体^[5]。外泌体是目前研究最广的一类 miRNA 转运蛋白,主要是以腔内囊泡形式释放到细胞外,通过受体-配体相互作用、内吞作用或直接与细胞膜融合内化的模式特异性作用于靶细胞,将核酸(miRNA、mRNA 和 DNA)、蛋白质和脂质运输到靶细胞,介导细胞内信号转导和调节基因通路,从而调节靶细胞和组织的功能^[6]。因此,miRNA 和外泌体 miRNA 水平的变化可以有效调控基因表达,改变细胞内转录组和信号传导活性,最终诱导高度特异性和限定性表型变化^[7]。As 是一种进行性疾病,其病理过程涉及血管功能障碍、脂质沉积、炎症反应、斑块破裂形成和原位血栓形成^[8]。内皮细胞、血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)、巨噬细胞和血小板是 As 形成过程中的主要参与者,当心血管危险因素损伤内皮细胞时,内皮细胞活化和功能障碍导致血小板和炎症细胞黏附,巨噬细胞形成泡沫细胞并渗透到内膜,随后形成脂质核心,同时,VSMC 增殖和迁移形成纤维膜,随着 As 进展,血小板活化和细胞凋亡引起血栓形成、钙化和斑块破裂^[9]。miRNA 和外泌体 miRNA 水平变化可携带生物信息参与 As 的发生进展,有研究利用人和小鼠 As 的血管样本,发现 miR-199a-3p 和 miR-15a-5p 减少可能参与 VSMC 摄取氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL),从而导致炎症和 As 形成^[10]。miR-155-5p 和 miR-143-3p 可能与胰岛素抵抗和斑块不稳定有关,有助于 As 进展^[11]。

2 miRNA 在 OSA 相关 As 中的作用

不同的病理机制可能导致不同的 miRNA 异常表达,OSA 以间歇低氧、睡眠片段化、代谢紊乱等导致一系列临床综合征,有别于其他疾病。研究 OSA

合并 As 患者血清 miRNA 的表达,发现多种 miRNA 可能在 OSA 相关 As 形成过程中发挥重要作用^[12]。116 例受试者采用 RT-qPCR 分析 miRNA 表达谱,结果发现 miR-148a-5p、miR-365a-3p、miR-378c 和 miR-127-3p 在 OSA、OSA-As 和 As 组中表达上调,提示以上 miRNA 上调可能是 OSA 患者发生 As 的早期预警^[13]。Li 等^[14]通过测量最大颈动脉内膜中膜厚度(maximum carotid intima-media thickness, max-CIMT)和多导睡眠图,将受试者分为 4 组:正常颈动脉内膜中膜厚度(carotid intima-media thickness, CIMT)的健康对照组、max-CIMT 增加组、OSA 患者 max-CIMT 正常组和 max-CIMT 增加组,结果发现 OSA 组的血脂明显高于健康对照组,尤其是甘油三酯和总胆固醇水平,而且 miR-664a-3p 与呼吸暂停低通气指数和 max-CIMT 呈负相关,表明 miR-664a-3p 与 OSA 和 As 发生密切相关。有研究提取和分析 60 例 OSA 患者的血浆外泌体 miRNA 来研究其对气道阻塞和内皮功能的影响,结果发现 OSA 外泌体粒径集中在 121.9 nm 左右,健康人外泌体粒径集中在 155.6 nm 左右,将 OSA 患者分为轻中度肺功能下降和重度肺功能下降两个亚组,结果发现轻中度 OSA 患者和重度 OSA 患者的 miR-3b-33p 水平差异有统计学意义,重度肺功能下降组 miR-3b-33p 水平明显下降,且重度 OSA 患者动脉内皮出现 As 斑块;进一步收集重度肺功能下降 OSA 患者的内皮细胞,并向部分细胞内注射 miR-3b-33p,结果发现 miR-3b-33p 注射组 As 程度明显低于未注射组,表明 OSA 可以通过下调 miR-3b-33p 的表达来调节气道阻塞程度和内皮功能,导致气道阻塞增加和 As 形成^[15]。

大多数基于动物的研究使用实验性 IH 模式构建模型,旨在复制 OSA 缺氧/再氧合的周期性变化,也有部分研究从 OSA 受试者中分离血浆 miRNA,然后将目标 miRNA 静脉注射入动物体内或转染细胞,研究 miRNA 功能及基因靶点等。而在持续性缺氧的实验模型中,也发现多种 miRNA 参与 As 形成,研究发现 miR-497、miR-1268a、miR-665 和 miR-92b-3p 水平上升,可能与 VSMC 异常增殖引起的 As 再狭窄阶段有关^[16-17]。慢性持续缺氧和慢性 IH 均与心血管和代谢变化有关,两种缺氧模型有共同的 miRNA 受到影响,但有研究表明与长期缺氧调节 miRNA 网络方式不同,间歇性循环缺氧更易引起氧化应激,对细胞的 miRNA 表达谱有独特影响^[18]。现有的研究发现 miRNA 多样化,说明多种 miRNA 参与 OSA 患者 As 的发生发展,但这些 miRNA 的作用大小,需要进一步研究分析。

3 miRNA 参与 OSA 相关 As 的可能机制

3.1 miRNA 与内皮功能障碍

内皮功能障碍是 As 的先兆,Chen 等^[19]在 IH 条件下培养人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell, HUVEC),发现 IH 处理导致细胞中肺腺癌转移相关转录本 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1) 明显升高, MALAT1 敲除可增强内皮细胞凋亡,而基因实验证明 MALAT1 与 miR-142-3p 相互作用,抑制 miR-142-3p 可以减轻 MALAT1 敲低引起的 IH 暴露细胞损伤,表明 miR-142-3p 可能直接靶向调节 IH 诱导的内皮功能。Shang 等^[20]通过体外和体内实验,证明 miR-210 在 OSA 诱导的血管风险中发挥作用,两组独立队列的临床数据显示 OSA 个体血清 miR-210 水平高于健康对照者,并且 miR-210 水平与呼吸暂停低通气指数呈正相关,提示 miR-210 在 OSA 的病理生理中起关键作用,进一步用 miR-210 转染或用 OSA 患者血清处理的内皮细胞出现线粒体功能障碍,潜在的机制涉及固醇调节元件结合蛋白 2 诱导内皮细胞中 miR-210 升高,进而抑制铁硫簇组装酶并导致内皮功能障碍。另有临床研究发现内皮功能障碍的 OSA 患者血浆源性外泌体 miR-630 的表达降低,同样,在体外转染 miR-630 抑制剂到内皮功能正常的受试者分离的细胞中,结果出现了内皮功能障碍表型,而在摘除腺扁桃体治疗 OSA 后,随着内皮功能的恢复 miR-630 的表达也恢复正常,基因靶点实验进一步揭示了 miR-630 在内皮细胞中调控 416 个基因靶点,包括核因子 E2 相关因子、AMP 活化蛋白激酶和细胞紧密连接信号通路等^[21]。其中核因子 E2 相关因子和 AMP 活化蛋白激酶与脂质代谢和细胞炎症关系密切,激活时在 As 中发挥抗氧化和抗炎作用,而且可衰减 ox-LDL 诱导的内皮细胞损伤^[22-23]。因此,miR-630 上调可缓解内皮功能障碍,OSA 患者血浆外泌体 miR-630 表达降低可能与 As 发生相关。可见,异常表达的 miRNA 通过影响细胞代谢、细胞活性、蛋白组装等引起内皮功能损伤,最终引发 As 发生、发展,也是目前最受关注的机制。

3.2 miRNA 与巨噬细胞

巨噬细胞脂质蓄积形成泡沫细胞,是粥样斑块的主要细胞,OSA 患者由于 IH 组织内低氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 显著升高,HIF-1 α 在小鼠和人类 As 病变的内皮细胞核中

可检测到,HIF-1 α 激活使巨噬细胞的线粒体功能从氧化磷酸化转变为活性氧产生,这可能促进 As 病变中坏死核心的形成。miRNA 表达谱显示,HIF-1 α 可上调 miR-210 和下调 miR-383 表达,miR-210 可抑制氧化磷酸化并增加线粒体活性氧生成,miR-383 提高 ATP 水平和活化巨噬细胞的存活率,下调会使细胞 ATP 耗竭,HIF-1 α 的激活通过 miR-210 升高和 miR-383 降低协同导致巨噬细胞坏死形成 As 坏死核心^[24]。Aranda 等^[25]在缺氧和常氧条件下培养小鼠腹膜巨噬细胞,分别在缺氧 6、12、24 及 48 h 后收集细胞分析 miRNA,发现 miR-199a-5p 随着缺氧时间增加逐渐下调,进一步的研究发现 miR-199a-5p 的拮抗作用影响巨噬细胞胆固醇外排,从而在 As 形成过程中发挥作用。

3.3 miRNA 与代谢障碍

As 可由几个独立或组合的危险因素引起,包括高血压、血脂异常、糖尿病和肥胖,OSA 通过神经内分泌机制与这些危险因素密切相关。Santamaria-Martos 等^[26]采用观察性横断面研究 OSA 患者与心血管疾病相关的 miRNA 表达谱,发现 miR-107 和 miR-143 升高与患者的血压参数相关,miR-107 与夜间高血压呈正相关,miR-143 与 OSA 患者夜间觉醒指数和夜间收缩压有关。收集 OSA 患者和对照组血浆进行 mRNA 测序,测定暴露于 IH 的脂肪细胞中差异的 miRNA 表达,结果发现 IH 可显著降低 miR-182-5p 和 miR-30c-2-3p,而 miR-182-5p 和 miR-30c-2-3p 的下调可诱导脂肪细胞功能障碍,增加胰岛素抵抗^[27]。miRNA 在 OSA 引起的代谢性疾病中也起着重要作用,检测到 OSA 患者 miR-126 的表达下调可能与糖尿病的发展和血糖异常有关,高水平 miR-181a 可以防止肿瘤坏死因子 α 诱导的胰岛素抵抗,OSA 患者 miR-181a 的表达降低,且研究发现 miR-181a 下调与呼吸暂停低通气指数相关^[28]。

4 miRNA 应用于临床的潜力

miRNA 是一种非侵入性的生物标志物,在血浆中稳定表达,其变化甚至可能先于 As 临床相关表现的出现,如研究表明,miR-664a-3p 在 OSA 患者血清样本中下调,特别是在 CIMT 增加的患者中^[14],内皮功能障碍的 OSA 患者血浆源性外泌体 miR-630 的表达降低^[21],miR-210 水平与呼吸暂停低通气指数呈正相关,其升高可能作为 As 发生信号^[20],以及 miRNA 变化可能与 OSA 引起的不同代谢紊乱有关,这些 miRNA 都可能作为疾病的诊断和筛查生物标

志物。因此,miRNA 可能用于监测不同的生理状态、器官稳态变化和某些疾病的进展,有望成为简单、廉价和广泛应用的诊断和预测工具。有意义的 miRNA 可能成为相关疾病干预的靶点,使用抗 miRNA 递送或引入合成 miRNA 模拟物可能会提供一种有效的治疗方法来缓解 As 及其并发症。Liang 等^[29]在体外培养 HUVEC,发现缺氧诱导的 miR-19b 可通过下调转化生长因子 $\beta 2$ 表达来减少内皮细胞迁移和血管生成,从而抑制 As 的进展。另外,间充质干细胞衍生的外泌体可能是一种治疗 As 的有效

方法,M1 型巨噬细胞比 M2 型更易蓄积脂质形成泡沫细胞,是粥样斑块的主要细胞,有研究发现含有 miR-21-5p 的间充质干细胞来源外泌体通过靶向核因子 KLF6 和细胞外信号调节蛋白激酶 2 信号通路促进巨噬细胞向 M2 型极化,减少巨噬细胞浸润和 As 斑块面积^[30]。这些研究结果表明,在不破坏正常生物功能的条件下,调控 miRNA 分子水平可能抑制疾病的发生发展,对治疗 As 具有重要潜在价值(表 1 和表 2)。

表 1. 基础研究中 OSA 相关 As 的 miRNA

Table 1. miRNA for OSA-related As in basic research

miRNA	实验细胞	表达情况	作用靶点	作用结果
miR-142-3p	HUVEC	上调	HMGB1	内皮细胞凋亡
miR-210	小鼠巨噬细胞	上调	聚(ADP-核糖)糖水解酶	内皮功能障碍、巨噬细胞坏死
miR-383	小鼠巨噬细胞	下调	2,4-二烯酰辅酶 A 还原酶	巨噬细胞坏死
miR-497	人肺动脉平滑肌细胞	上调	CKI	VSMC 异常增殖
miR-1268a	人肺动脉平滑肌细胞	上调	CKI	VSMC 异常增殖
miR-665	人肺动脉平滑肌细胞	上调	CKI	VSMC 异常增殖
miR-92b-3p	人肺动脉平滑肌细胞	上调	mTOR 信号通路	VSMC 异常增殖
miR-630	—	下调	核因子 E2 相关因子、AMP 活化蛋白激酶、细胞紧密连接信号通路等	内皮细胞损伤
miR-199a-5p	小鼠巨噬细胞	下调	ABCA1	巨噬细胞胆固醇外排减少
miR-19b	HUVEC	上调	转化生长因子 $\beta 2$	减少内皮细胞迁移和血管生成

注:—表示数据未获得。HMGB1:高迁移率族蛋白 1;mTOR:雷帕霉素靶蛋白;CKI:周期蛋白/细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂;ABCA1:ATP 结合盒转录体 A1。

表 2. 临床研究中 OSA 相关 As 的 miRNA

Table 2. miRNA for OSA-related As in clinical studies

miRNA	表达情况	临床意义
miR-148a-5p	上调	As 早期预警标志
miR-365a-3p	上调	As 早期预警标志
miR-378c	上调	As 早期预警标志
miR-127-3p	上调	As 早期预警标志
miR-664a-3p	下调	As 形成、呼吸暂停低通气指数负相关
miR-3b-3p	下调	As 形成、肺功能下降
miR-210	上调	内皮功能障碍
miR-630	下调	内皮细胞损伤
miR-107	上调	夜间血压升高
miR-143	上调	夜间觉醒、收缩压升高
miR-182-5p	下调	胰岛素抵抗
miR-30c-2-3p	下调	胰岛素抵抗
miR-126	下调	血糖升高
miR-181a	下调	呼吸暂停低通气指数负相关

综上所述,OSA 的多种病理因素导致 miRNA 表达异常,这些 miRNA 通过调节靶蛋白和信号级联在 As 斑块起始、发展和破裂阶段发挥作用,可能是 As 形成的重要原因。利用 miRNA 可作用不同靶点并有能力控制强大和复杂的调节网络的特点,miRNA 治疗相关疾病包括 As 从理论上成为可能,但是目前对 miRNA 的研究只是冰山一角,对各个阶段提出了挑战,比如要在足够的时间达到治疗性的 miRNA 浓度,需要有效的载体和精准递送,还需要克服寡核苷酸稳定性、肾脏清除等药代动力学和药效动力学障碍等。总之,随着识别和探索 miRNA 靶标分子信息工具的深入发展,为 As 的筛查、诊断和管理提供了新希望。

[参考文献]

- [1] PHAM L V, JUN J, POLOTSKY V Y. Obstructive sleep apnea [J]. *Handb Clin Neurol*, 2022, 189: 105-136.
[2] JEBARI-BENSLAIMAN S, GALICIA-GARCÍA U, LARREA-

- SEBAL A, et al. Pathophysiology of atherosclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6): 3346.
- [3] ZAPATER A, BARBÉ F, SÁNCHEZ-DE-LA-TORRE M. MicroRNA in obstructive sleep apnoea: biomarker of cardiovascular outcome? [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2022, 28(6): 559-570.
- [4] DUSENBEK A, LOPEZ-ARMAS G C, PÉREZ M, et al. Insights into the role of plasmatic and exosomal microRNAs in oxidative stress-related metabolic diseases[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(6): 1290.
- [5] HEO J, KANG H. Exosome-based treatment for atherosclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(2): 1002.
- [6] GARDIN C, FERRONI L, LEO S, et al. Platelet-derived exosomes in atherosclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(20): 12546.
- [7] JIANG H X, ZHAO H Q, ZHANG M Z, et al. Hypoxia induced changes of exosome cargo and subsequent biological effects [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 824188.
- [8] 罗宇霖, 袁渊, 罗茂. 细胞外囊泡微小RNA在动脉粥样硬化中的作用研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(2): 157-164, 170.
LUO Y L, YUAN Y, LUO M. Research progress on the role of extracellular vesicle microRNA in atherosclerosis[J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(2): 157-164, 170.
- [9] BJÖRKEGREN J L M, LUSIS A J. Atherosclerosis: recent developments[J]. *Cell*, 2022, 185(10): 1630-1645.
- [10] GONZÁLEZ-LÓPEZ P, ÁLVAREZ-VILLARREAL M, RUIZ-SIMÓN R, et al. Role of miR-15a-5p and miR-199a-3p in the inflammatory pathway regulated by NF- κ B in experimental and human atherosclerosis[J]. *Clin Transl Med*, 2023, 13(8): e1363.
- [11] GONZÁLEZ-LÓPEZ P, ARES-CARRAL C, LÓPEZ-PASTOR A R, et al. Implication of miR-155-5p and miR-143-3p in the vascular insulin resistance and instability of human and experimental atherosclerotic plaque[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(18): 10253.
- [12] 郭慧葛, 孙四玉, 林飞, 等. circRNA/miRNA/mRNA 的生物学功能及其对动脉粥样硬化的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(1): 80-87.
GUO H G, SUN S Y, LIN F, et al. Biological function of circRNA/miRNA/mRNA and the effect on atherosclerosis[J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(1): 80-87.
- [13] 李坤, 陈志婷, 秦彦文, 等. OSA 患者动脉粥样硬化相关 miRNA 的表达谱探索分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 33(4): 304-310.
LI K, CHEN Z T, QIN Y W, et al. Expression profiles of microRNA related to atherosclerosis in patients with OSA[J]. *J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2019, 33(4): 304-310.
- [14] LI K, CHEN Z T, QIN Y W, et al. MiR-664a-3p expression in patients with obstructive sleep apnea: a potential marker of atherosclerosis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(6): e9813.
- [15] LI L, WANG Q, XIN W S, et al. The affection of plasma exosomes on airway obstruction and endothelial function in OSA patients[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2022, 67(5): 332-339.
- [16] LEE J, HEO J, KANG H. miR-92b-3p-TSC1 axis is critical for mTOR signaling-mediated vascular smooth muscle cell proliferation induced by hypoxia[J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(9): 1782-1795.
- [17] LEE J, KANG H. Hypoxia promotes vascular smooth muscle cell proliferation through microRNA-mediated suppression of cyclin-dependent kinase inhibitors[J]. *Cells*, 2019, 8(8): 802.
- [18] LIU Z J, AI L, LI R, et al. Analysis of miRNA expression profile in lung tissues of an intermittent hypoxia rat model [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2021, 294: 103741.
- [19] CHEN M X, CHEN L D, HUANG J C, et al. Long non-coding RNA MALAT1 affects intermittent hypoxia-induced endothelial injury by regulating miR-142-3p/HMGB1 [J]. *Sleep Breath*, 2022, 26(4): 2015-2024.
- [20] SHANG F Q, WANG S C, GONGOL B, et al. Obstructive sleep apnea-induced endothelial dysfunction is mediated by miR-210 [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2023, 207(3): 323-335.
- [21] KHALYFA A, KHEIRANDISH-GOZAL L, KHALYFA A A, et al. Circulating plasma extracellular microvesicle microRNA cargo and endothelial dysfunction in children with obstructive sleep apnea [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 194(9): 1116-1126.
- [22] KAHROBA H, DAVATGARAN-TAGHIPOUR Y. Exosomal Nrf2: from anti-oxidant and anti-inflammation response to wound healing and tissue regeneration in aged-related diseases [J]. *Biochimie*, 2020, 171-172: 103-109.
- [23] MANNINO F, PALLIO G, ALTAVILLA D, et al. Atherosclerosis plaque reduction by lycopene is mediated by increased energy expenditure through AMPK and PPAR α in ApoE KO mice fed with a high fat diet [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(7): 973.
- [24] KARSHOVSKA E, WEI Y Y, SUBRAMANIAN P, et al. HIF-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α) promotes macrophage necroptosis by regulating miR-210 and miR-383 [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(3): 583-596.
- [25] ARANDA J F, PÉREZ-GARCÍA A, TORRECILLA-PARRA M, et al. Role of miR-199a-5p in the post-transcriptional regulation of ABCA1 in response to hypoxia in peritoneal macrophages [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 994080.
- [26] SANTAMARIA-MARTOS F, BENÍTEZ I, PINILLA L, et al. microRNA profile of cardiovascular risk in patients with obstructive sleep apnea [J]. *Respiration*, 2020, 99(12): 1122-1128.
- [27] DUAN Y R, ZHANG S H, LI Y, et al. Potential regulatory role of miRNA and mRNA link to metabolism affected by chronic intermittent hypoxia [J]. *Front Genet*, 2022, 13: 963184.
- [28] KARUGA F F, JAROMIRSKA J, MALICKI M, et al. The role of microRNAs in pathophysiology and diagnostics of metabolic complications in obstructive sleep apnea patients [J]. *Front Mol Neurosci*, 2023, 16: 1208886.
- [29] LIANG H Z, LI S F, ZHANG F, et al. Effect of endothelial microparticles induced by hypoxia on migration and angiogenesis of human umbilical vein endothelial cells by delivering microRNA-19b [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2018, 131(22): 2726-2733.
- [30] MA J, CHEN L, ZHU X, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-21a-5p promotes M2 macrophage polarization and reduces macrophage infiltration to attenuate atherosclerosis [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2021, 53(9): 1227-1236.