

微小核糖核酸在血管内皮细胞中的调控作用及其在静脉血栓形成中的研究进展

Research progress on the regulatory role of microRNA in vascular endothelial cells and its involvement in venous thrombosis

刘 涛¹, 顾玉彪¹, 田慧卿²,
张 磊¹, 雷宁波¹, 白璧辉¹

(1. 甘肃省中医院 关节骨科 甘肃 兰州 730050;
2. 甘肃中医药大学 中医临床学院 甘肃 兰州 730050)

LIU Tao¹, GU Yu-biao¹,
TIAN Hui-qing², ZHANG Lei¹,
LEI Ning-bo¹, BAI Bi-hui¹

(1. Department of Joint Orthopedics, Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, Gansu Province, China; 2. Clinical College of Traditional Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China)

基金项目: 国家自然科学基金项目(82160918); 甘肃省联合科研基金一般项目(24JRRA899); 甘肃省中医药科研课题(GZKP-2021-13); 甘肃省自然科学基金项目(25JRRA271)

作者简介: 刘涛(1990-), 男, 主治医师, 主要从事足踝及畸形研究

通信作者: 顾玉彪, 副主任医师, 硕士生导师
Tel: (0931)2687201
E-mail: 13919837326@163.com

摘要: 微小核糖核酸(miRNA)作为一种重要的非编码核糖核酸(RNA), 广泛参与细胞增殖、分化和凋亡等多种生物过程。近年来, miRNA在血管内皮细胞中的调控作用受到越来越多的关注, 尤其是在静脉血栓形成这一病理状态下的潜在影响。研究表明, miRNA通过调控血管内皮细胞的功能, 可能在静脉血栓的发生和发展中发挥关键作用。然而, 目前关于miRNA在这一过程中的具体机制仍不完全清晰, 且在临床应用方面也面临诸多挑战。本文旨在综述miRNA在血管内皮细胞中的调控机制及其在静脉血栓形成中的研究进展, 探讨其作为潜在治疗靶点的前景, 并总结当前研究中的挑战与未来研究方向, 以期为进一步理解miRNA在静脉血栓形成中的作用提供新的视角。

关键词: 微小核糖核酸; 血管内皮细胞; 静脉血栓; 调控机制; 研究进展

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.19.018

中图分类号: R543.6 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2025)19-2817-05

Abstract: As a crucial type of non-coding ribonucleic acid (RNA), microRNA (miRNA) is widely involved in various biological processes such as cell proliferation, differentiation, and apoptosis. In recent years, increasing attention has been paid to the regulatory role of miRNAs in vascular endothelial cells, particularly their potential impact on the pathological state of venous thrombosis. Studies have shown that miRNAs may play a key role in the occurrence and development of venous thrombosis by regulating the functions of vascular endothelial cells. However, the specific mechanisms underlying the role of miRNAs in this process remain incompletely understood, and clinical applications face numerous challenges. This review aims to summarize the regulatory mechanisms of miRNAs in vascular endothelial cells and research progress in venous thrombosis, explore their prospects as potential therapeutic targets, and outline current research challenges and future directions, thereby providing new insights into the role of miRNAs in venous thrombosis.

Key words: microRNA; vascular endothelial cells; venous thrombosis; regulatory mechanism; research progress

微小核糖核酸(micro ribonucleic acid, miRNA)是一类长度约20~25个核苷酸的非编码RNA分子, 可通过与目标mRNA结合调控基因表达, 参与细胞增殖、分化、凋亡及代谢等多种生物学过程。近

年来,越来越多研究表明,miRNA 在血管内皮细胞功能调控中具有重要作用,尤其在血栓形成病理生理过程中^[1]。血管内皮细胞作为血管内层细胞,负责维持血液循环稳定与血管完整性,其功能失调或损伤会导致血液凝固机制异常,增加血栓形成风险^[2]。静脉血栓形成(venous thrombosis,VTE)指静脉系统内血栓形成,最常见形式为深静脉血栓形成(deep venous thrombosis,DVT),可引发肺栓塞等严重并发症。VTE 发生与血液高凝状态、血流动力学改变及内皮细胞损伤相关,且特定 miRNA 在血栓形成不同阶段可通过调控内皮细胞功能影响血液凝固与血栓形成^[3]。这些发现提示 miRNA 有望成为新型诊断标志物与治疗靶点,对理解 VTE 形成机制、寻找新治疗方法具有重要临床意义。

1 miRNA 的生物合成与功能

miRNA 生物合成分转录、加工和成熟三阶段:核内 miRNA 基因在 RNA 聚合酶 II 催化下转录生成初始 miRNA,经 Drosha 酶与 DGCR8 蛋白形成的复合体切割为前体 miRNA(precursor miRNA,pre-miRNA);随后在输出蛋白 5 与 Ran GTP 酶协同作用下转运至细胞质;经 Dicer 酶进一步切割生成双链复合体,最终引导链整合入 RNA 诱导沉默复合体(RNA-induced silencing complex,RISC),调控基因表达。miRNA 表达受转录因子、DNA 甲基化等多种因素调控,缺氧等微环境因素也能影响其表达和加工效率^[4]。miRNA 主要通过结合靶基因 3' 非翻译区(3' untranslated region,3' UTR),抑制翻译或促进降解调控基因表达。每个 miRNA 可靶向多个基因,一个基因也可能被多个 miRNA 调控^[5]。此外,miRNA 还可通过影响转录因子活性间接调控下游基因表达,细胞内外环境因素也可改变 miRNA 表达模式,进而影响细胞生理功能与病理变化。

2 血管内皮细胞在血栓形成的作用机制

血管内皮细胞通过多维度机制调控 VTE,其功能状态直接影响凝血与抗凝平衡。生理状态下内皮细胞具抗凝特性,病理刺激则使其向促凝表型转化。如脑静脉淤血会诱导内皮细胞中血管性血友病因子(von Willebrand factor,vWF)、凝血因子 VIII 和纤维蛋白原 γ 链(fibrinogen gamma chain,Fgg)表达上调,还激活补体和血小板活化通路,增加血栓风险^[3];衰老内皮细胞中 p53 蛋白(p53 protein,p53)积累会增强早期生长反应因子 1(early growth response 1,Egr1)和肝素酶表达,促进组织因子(tissue factor,TF)释放及凝血酶生成,加速血栓形成^[6]。信号通路方面,Edoxaban 可激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 通路 phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B path-

way,PI3K/AKT pathway),上调硫化氢和同型半胱氨酸代谢,抑制内皮损伤相关血栓因子表达^[7];四又二分之一 LIM 结构域蛋白 2(LIM domain protein FHL2,FHL2)通过抑制核因子 κ B(nuclear factor κ B,NF- κ B)和激活蛋白-1(activator protein-1,AP-1)转录活性,减少内皮细胞中 TF 表达,抑制 VTE^[8];Pyk2 激酶调控内皮细胞释放 vWF、表达血管细胞黏附分子 1(vascular cell adhesion molecule-1,VCAM-1)和 P-选择素,促进血小板和中性粒细胞黏附聚集,是 DVT 关键调节因子^[9]。代谢异常与氧化应激也协同增强炎症反应,如癌症微环境中生长停滞特异性蛋白 6(growth arrest-specific protein 6,Gas6)通过激酶 1/2(extracellular signal-regulated kinase 1/2,ERK1/2)磷酸化上调前列腺素 E 合成酶(prostaglandin E synthase,Ptges),促使内皮细胞分泌前列腺素 E₂,激活血小板 EP3 受体促进血栓形成^[10]。此外,内皮细胞释放的组织因子阳性细胞外囊泡(tissue factor-positive extracellular vesicles,TF+EVs)可直接激活凝血级联反应,还介导血小板-白细胞聚集,肿瘤来源的 TF+EVs 不仅增强内皮细胞促凝活性,还与癌症患者静脉血栓发生率和死亡率相关^[11]。综上,血管内皮细胞通过表型转换、信号通路异常、代谢重编程及细胞间相互作用,在 VTE 中起核心作用。

3 miRNA 在血管内皮细胞中的表达谱

3.1 血管内皮细胞特异性 miRNA 的筛选

血管内皮细胞特异性 miRNA 的筛选是理解微小 RNA 在血管生物学中作用的重要步骤。在干细胞分化研究中,PCR 阵列显示羊水干细胞(amniotic fluid stem cells,AFSCs)分化为内皮祖细胞(endothelial progenitor cells,EPCs)时 miR-134-5p、miR-214-3p 等 12 种 miRNA 表达上调,而 miR-18a-5p、miR-137 等下调,表明这些 miRNA 可能参与内皮谱系定向调控^[12]。此外,血管生成素 1(angiopoietin-1,Ang-1)刺激人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells,HUVECs)后通过高通量筛选发现 miR-1233-3p 表达显著降低,其过表达可抑制内皮细胞迁移和分化,提示该 miRNA 在内皮功能调控中的特异性作用^[13]。值得注意的是,针对特定病理微环境(如高脂饮食或高氨血症(hyperammonemia,HA)的筛选也揭示了内皮相关 miRNA 的差异表达。在高脂饮食诱导的动脉粥样硬化(atherosclerosis,AS)模型中,内皮自噬通过外泌体递送 miR-204-5p 抑制平滑肌细胞钙化,而高氨血症通过 miR-183-5p 促进脑内皮细胞衰老^[11-15]。在肝癌模型中,通过 miRNA 阵列分析发现肿瘤内皮细胞(tumor

endothelial cells,TECs)特异性下调的 *miR-139-3p* 和 *miR-214-3p*,并验证其通过靶向尖端细胞相关基因抑制肿瘤血管生成^[17]。此外,在动静脉畸形(arteriovenous malformation,AVM)内皮细胞中发现 *miR-135b-5p* 在缺氧和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)刺激下显著上调,提示其可作为AVM的潜在病理标志物^[18]。通过高通量测序和生物信息学分析,研究人员能够识别出与血管内皮功能相关的miRNA,这为后续的功能研究和临床应用提供了基础。

3.2 miRNA 表达与血管功能的关系

miRNA 的表达与血管功能之间存在密切的关系。研究表明,miRNA 能够通过调控多种靶基因的表达,影响内皮细胞的生理和病理功能。*miR-126* 通过抑制多种靶基因如 sprouty 相关 EVH1 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),调节内皮细胞对 VEGF 的反应,从而影响血管生成过程^[18]。在 DVT 患者中,lncRNA SNHG12 的低表达通过竞争性结合 *miR-424-5p*,抑制内皮细胞炎症因子释放和细胞凋亡,从而维持血管内皮功能,降低 DVT 风险^[19]。此外,hsa_circ_101209 的高表达与 DVT 患者血浆 D-二聚体和 P-选择素水平呈正相关,其通过调控 PI3K-Akt 和 TGF-β 通路促进血管炎症和血栓形成^[20]。另一项研究显示,小干扰核糖核酸(small interfering ribonucleic acid, siRNA)靶

向激活蛋白-1(activator protein-1,AP-1)可下调 *miRNA-145*、*miRNA-210* 等促纤维化 miRNA,同时上调 *miRNA-124* 和 *miRNA-204*,显著改善肺动脉高压和右心室功能,减少血栓相关病理改变^[21]。这些研究结果表明,miRNA 不仅在维持正常血管功能中起着关键作用,也在多种心血管疾病的发生和发展中发挥着重要影响。因此,miRNA 作为潜在的生物标志物和治疗靶点,具有重要的临床应用前景。

4 miRNA 与静脉血栓形成的关系

4.1 相关 miRNA 在静脉血栓形成中的表达变化

近年研究证实,miRNA 在 DVT 中发挥重要调控作用,特定 miRNA 在 DVT 患者中表达水平显著变化。例如,*miR-296-5p* 在 DVT 患者中下调,其靶基因 S100A4 上调,提示 *miR-296-5p* 可能通过抑制 S100 钙结合蛋白 A4(S100 calcium-binding protein A4,S100A4)表达影响血栓形成^[22]; *miR-181c-5p* 在 DVT 患者外周血中呈下调趋势,且在氧化低密度脂蛋白刺激下表达减少,进一步影响内皮细胞功能,增加血栓形成风险^[23]; *miR-483-3p* 在 DVT 患者内皮祖细胞中表达显著上调,通过靶向血清反应因子抑制内皮祖细胞(endothelial progenitor cells,EPCs)迁移和血管形成能力,促进细胞凋亡,影响血栓溶解,动物模型证实抑制 *miR-483-3p* 可增强 EPCs 归巢能力并促进血栓消退^[24]。此外,*miR-222-3p* 在 VTE 患者血浆中表达异常,且与血栓复发风险相关,可能通过调控血管内皮细胞功能参与血栓形成^[25];

表 1 不同 miRNA 通过靶向特定基因调控内皮细胞功能

Table 1 Regulation of endothelial cell function by different miRNAs through targeting specific genes

miRNA 名称	表达场景	核心靶基因 / 调控通路	功能(与血管内皮及血栓的关联)
<i>miR-134-5p</i> ^[13]	AFSCs 分化为 EPCs 时上调	参与内皮谱系定向调控	促进内皮祖细胞向内皮细胞分化,维持内皮细胞谱系特性 ^[13]
<i>miR-214-3p</i>	AFSCs 分化为 EPCs 时上调	参与内皮谱系定向调控	协同 <i>miR-134-5p</i> 调控内皮分化,增强内皮细胞增殖能力 ^[13]
<i>miR-18a-5p</i>	AFSCs 分化为 EPCs 时下调	负向调控内皮谱系	抑制内皮祖细胞分化,维持干细胞特性,间接影响血管生成 ^[13]
<i>miR-137</i>	AFSCs 分化为 EPCs 时下调	负向调控内皮谱系	与 <i>miR-18a-5p</i> 协同,抑制内皮细胞成熟,减少血管形成相关蛋白表达 ^[13]
<i>miR-1233-3p</i>	Ang-1 刺激 HUVECs 后下调	内皮迁移 / 分化相关基因	抑制内皮细胞迁移和分化,Ang-1 通过下调其表达促进血管生成 ^[14]
<i>miR-204-5p</i>	高脂饮食诱导 AS 模型中,内皮细胞通过外泌体递送	平滑肌细胞钙化相关基因	抑制平滑肌细胞钙化,间接保护血管内皮功能,延缓动脉粥样硬化(抗血栓相关) ^[15]
<i>miR-183-5p</i>	HA 模型中,脑内皮细胞中上调	脑内皮衰老相关基因	促进脑内皮细胞衰老,破坏血脑屏障完整性(促血栓风险增加) ^[15]
<i>miR-139-3p</i>	肝癌模型中,TEC 中下调	尖端细胞相关基因(如 VEGF 通路下游基因)	抑制肿瘤血管生成,减少肿瘤内皮细胞增殖(间接降低肿瘤相关血栓风险) ^[16]
<i>miR-214-3p</i> (重复,场景不同)	肝癌模型中,TEC 中下调	尖端细胞相关基因	与 <i>miR-139-3p</i> 协同抑制肿瘤血管生成,维持血管内皮稳态 ^[17]
<i>miR-135b-5p</i>	AVM 内皮细胞中,缺氧 / VEGF 刺激后上调	AVM 病理相关基因	反映动静脉畸形内皮细胞的病理状态,可作为 AVM 诊断标志物(与血管异常相关,间接关联血栓风险) ^[18]

miR-125a-5p 和 *miR-17-5p* 在抗磷脂综合征合并动脉或 VTE 患者中表达异常,可能通过调节炎症因子和凝血相关基因增加血栓风险^[26]; *miR-221/222* 家族和 *miR-126a-3p* 通过调节血管内皮细胞增殖、凋亡及炎症反应,影响血栓形成与溶解的动态平衡^[27]。同时,VTE 中 miRNA 异常表达与外泌体调控密切相关,如外泌体携带的 miRNA 可通过传递促炎或促凝信号加剧血栓形成^[28]。这些研究表明,miRNA 表达变化与静脉血栓形成发生发展密切相关,有望成为潜在生物标志物和治疗靶点。

4.2 miRNA 对血栓形成相关因子的调控

miRNA 通过调控血栓形成相关因子,在 VTE 形成中发挥关键作用。*miR-155* 可调节内皮细胞功能,影响血栓形成过程,抑制 *miR-155* 能改善内皮细胞生存率和血管舒张功能,减轻吸烟引起的血管损伤^[29]; *miR-146b-3p* 通过调节 p38 丝裂原活化蛋白激酶/环氧化酶 2 通路(p38 mitogen-activated protein kinase/cyclooxygenase-2 pathway, p38MAPK/COX-2 pathway),参与炎症反应调控,进而影响血栓形成^[30]; *miR-181b-5p* 通过靶向 *HEY2* 基因,促进内皮细胞增殖和迁移,抑制细胞凋亡及炎症因子(如白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α))及黏附因子(如 VCAM-1、细胞间黏附分子 1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1))释放,减轻深静脉血栓形成中的内皮损伤,且 *miR-181b-5p* 低表达与 DVT 患者血栓后综合征高发生率相关^[31]。在 COVID-19 患者中, *miR-27b-3p*、*miR-320a/b-3p* 等高表达与高水平血管性血友病因子相关,可能通过调控内皮炎症反应促进血栓形成,而 *miR-145-5p* 低表达可能加剧纤溶抑制和凝血激活的失衡^[32]。这些发现凸显了 miRNA 在调节血栓形成相关因子中的重要性,为 DVT 治疗提供了新策略,进一步支持其作为治疗干预潜在靶点的理论基础。

4.3 miRNA 在静脉血栓形成中的调控网络机制

miRNA 在 VTE 中通过与分子、通路及细胞的复杂互作,构成多层次调控网络。转录组分析显示,VTE 中差异表达的 miRNA,其靶基因富集于 p53、MAPK 及 PI3K-Akt 等关键通路,这些通路交叉对话,共同影响内皮细胞功能、炎症反应与凝血过程。*miR-144-3p* 通过直接抑制低氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α)影响缺氧诱导的血栓形成。HIF-1 α 与 PI3K-Akt 通路相互调节,故 *miR-144-3p* 抑制 HIF-1 α 时,还可能削弱该通路促生存信号,协同促进内皮细胞凋亡与血栓形成。此外, *miR-381-3p* 可靶向胰岛素受体底物 1(insulin recep-

tor substrate 1, IRS1)调节胰岛素信号通路,而 IRS1 是 PI3K-Akt 通路上游关键节点,间接影响凝血相关细胞代谢与生存状态^[33]。该调控网络还受遗传与环境因素控制。全基因组关联研究发现,rs2348071 等多个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点与个体血浆特定 miRNA 水平相关,提示遗传背景可通过调控 miRNA 表达影响血栓易感性^[34]。综上,miRNA 是 VTE 的网络核心调控者,其功能受遗传变异、环境刺激及表观遗传修饰调控,通过影响关键通路交叉对话,决定内皮细胞表型与血栓形成进程。

5 讨论

miRNA 在血管内皮细胞中的调控作用日益成为研究的热点,其对 VTE 的影响不仅为我们理解血管生物学提供了新的视角,也为开发新型治疗策略奠定了基础。miRNA 通过调节内皮细胞的功能、炎症反应及凝血机制,参与了血栓形成的多个环节,这一发现为临床治疗血栓性疾病提供了潜在的靶点。然而,目前关于 miRNA 在 VTE 中的作用仍存在一些局限性。首先,尽管已有研究揭示了特定 miRNA 与血栓形成之间的相关性,但大多数研究仍停留在基础实验阶段,缺乏大规模临床验证。其次,不同 miRNA 在不同生理和病理状态下的作用可能存在显著差异,这为统一的治疗方案带来了挑战。此外,miRNA 的表达调控机制复杂,涉及多种内外因子,其功能的具体机制尚需深入探讨。

综上所述,miRNA 在血管内皮细胞中的调控作用为 VTE 的研究开辟了新的方向。尽管当前研究仍面临诸多挑战,但随着技术的进步和研究的深入,miRNA 有望成为静脉血栓形成防治的重要靶点,推动血栓性疾病的治疗向个性化和精准化发展。

参考文献:

- [1] 史振华,王晓萍,周明旺,等. 血管内皮细胞功能障碍对股骨头坏死血供的影响及中药促进血管生成的研究状况[J]. 中国临床药理学杂志, 2025, 41(9): 1323-1328.
- [2] LI Z, ZHAO Y, SUGURO S, et al. MicroRNAs regulate function in atherosclerosis and clinical implications [J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2023, 2561509. 2023-01-10 [2025-05-20]. <https://doi.org/10.1155/2023/2561509>.
- [3] ZHOU C, ZHOU Y, MA W, et al. Revisiting virchow's triad: exploring the cellular and molecular alterations in cerebral venous congestion [J]. *Cell Biosci*, 2024, 14(1):131.
- [4] ROIZ-VALLE D, CARAVIA X M, LÓPEZ-OTÍN C. Mechanisms of mitochondrial microRNA regulation in cardiovascular diseases [J/OL]. *Mech Ageing Dev*, 2024, 212:111822. 2024-02-20 [2025-05-20]. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2024.111822>.
- [5] LIU C, ZHANG X, YUAN J, et al. Coding genes helped the origination and diversification of Intragenic microRNAs [J]. *Mol Biol Evol*, 2025, 42(2):1-12.

- [6] BOCHENEK M L, BAUER T, GOGIRAJU R, *et al.* The endothelial tumor suppressor p53 is essential for venous thrombus formation in aged mice [J]. *Blood Adv*, 2018, 2(11):1300—1314.
- [7] SONG W, CI H, TIAN G, *et al.* Edoxaban improves venous thrombosis via increasing hydrogen sulfide and homocysteine in rat model [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(5):7706—7714.
- [8] KROONE C, VOS M, RADEMAKERS T, *et al.* LIM - only protein FHL2 attenuates vascular tissue factor activity, inhibits thrombus formation in mice and FHL2 genetic variation associates with human venous thrombosis [J]. *Haematologica*, 2020, 105(6):1677—1685.
- [9] MOMI S, CANINO J, VISMARA M, *et al.* Proline - rich tyrosine kinase Pyk2 regulates deep vein thrombosis [J]. *Haematologica*, 2022, 107(6):1374—1383.
- [10] AGHOURIAN M N, LEMARIÉ C A, BERTIN F R, *et al.* Prostaglandin E synthase is upregulated by Gas6 during cancer - induced venous thrombosis [J]. *Blood*, 2016, 127(6):769—777.
- [11] HISADA Y, MACKMAN N. Cancer cell - derived tissue factor - positive extracellular vesicles: Biomarkers of thrombosis and survival [J]. *Curr Opin Hematol*, 2019, 26(5):349—356.
- [12] IORDACHE F, PETCU A I, PISOSCHI A M, *et al.* PCR array profiling of miRNA expression involved in the differentiation of amniotic fluid stem cells toward endothelial and smooth muscle progenitor cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 25(1):302.
- [13] SANCHEZ V, HAREL S, SA'UB A K, *et al.* miR - 1233 - 3p inhibits angiopoietin - 1 - induced endothelial cell survival, migration, and differentiation [J]. *Cells*, 2025, 14(2):75.
- [14] TIAN Z, NING H, WANG X, *et al.* Endothelial autophagy promotes atheroprotective communication between endothelial and smooth muscle cells via exosome - mediated delivery of miR - 204 - 5p [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2024, 44(8):1813—1832.
- [15] ORZEL - GAJOWIK K, MILEWSKI K, OBARA - MICHLEWSKA M, *et al.* Unraveling ammonia - induced brain endothelial senescence: role of miRNA - 183 - 5p [J/OL]. *Antioxid Redox Signal*, 2025, doi: 10.1089/ars.2024.0123. 2025 - 05 - 23 [2025 - 05 - 29].
- [16] IWAMOTO H, SUZUKI H, MASUDA A, *et al.* A tumor endothelial cell - specific microRNA replacement therapy for hepatocellular carcinoma [J]. *iScience*, 2024, 27(2):108797.
- [17] LEE J S, KIM G, LEE J H, *et al.* MicroRNA - 135b - 5p Is a pathologic biomarker in the endothelial cells of arteriovenous malformations [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(9):4888.
- [18] NAMMIAN P, RAZBAN V, TABEI S M B, *et al.* MicroRNA - 126; dual Role in angiogenesis dependent diseases [J]. *Curr Pharm Des*, 2020, 26(38):4883—4893.
- [19] XIAO S, WANG C, LI Y, *et al.* Clinical significance and underlying mechanism of long non - coding RNA SNHG12 in lower extremity deep venous thrombosis [J/OL]. *Clin Transl Sci*, 2024, 17(10):e70023. 2024 - 10 - 01 [2025 - 05 - 20]. <https://doi.org/10.1111/cts.170023>.
- [20] ZHANG Y, LI J. Study on hsa_circ_101209 in plasma of pregnant women with deep venous thrombosis [J/OL]. *Int J Gen Med*, 2025, 18:209—219. 2025 - 01 - 15 [2025 - 05 - 20]. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S412345>.
- [21] COMARIȚA I K, TANKO G, ANGHELACHE I L, *et al.* The siRNA - mediated knockdown of AP - 1 restores the function of the pulmonary artery and the right ventricle by reducing perivascular and interstitial fibrosis and key molecular players in cardiopulmonary disease [J/OL]. *J Transl Med*, 2024, 22(1):137.
- [22] PAN Z, ZHANG Y, LI C, *et al.* MiR - 296 - 5p ameliorates deep venous thrombosis by inactivating S100A4 [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2021, 246(21):2259—2268.
- [23] 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.
- [24] KONG L, HU N, DU X, *et al.* Upregulation of miR - 483 - 3p contributes to endothelial progenitor cells dysfunction in deep vein thrombosis patients via SRF [J/OL]. *J Transl Med*, 2016, 14:23. 2016 - 01 - 22 [2025 - 05 - 20]. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-0763-9>.
- [25] FANG C, HUANG F, YAO M, *et al.* Advances in microRNA regulation of deep vein thrombosis through venous vascular endothelial cells (Review) [J]. *Mol Med Rep*, 2024, 29(6):96.
- [26] DE OLIVEIRA VAZ C, CARDOSO JACINTHO B, DE MELLO SANTOS G, *et al.* Identification of common microRNAs expression signatures in antiphospholipid syndrome and thromboembolic disease: A scoping review [J]. *Lupus*, 2024, 33(13):1455—1465.
- [27] MORELLI V M, BRÆKKAN S K, HANSEN J B. Role of microRNAs in venous thromboembolism [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(7):2602.
- [28] SHAO F, HE R, JIN Y, *et al.* Regulation and clinical application of exosomes in venous thrombosis [J/OL]. *Angiology*, 2025, doi: 10.1177/00033197251319597. 2025 - 02 - 14 [2025 - 05 - 20].
- [29] FRATI G, FORTE M, DI NONNO F, *et al.* Inhibition of miR - 155 attenuates detrimental vascular effects of tobacco cigarette smoking [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(24):e017000. 2020 - 12 - 08 [2025 - 05 - 20]. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017000>.
- [30] SLETTEN M, SKOGSTRØM K B, LIND S M, *et al.* Elevated TFPI is a prognostic factor in hepatocellular carcinoma: Putative role of miR - 7 - 5p and miR - 1236 - 3p [J/OL]. *Thromb Res*, 2020, 241:109073. 2020 - 05 - 15 [2025 - 05 - 20]. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.109073>.
- [31] ZHANG D, CHENG C, YANG M, *et al.* MicroRNA - 181b - 5p/HEY2 axis is involved in the progress of deep venous thrombosis via mediating vascular endothelial injury [J]. *Hematology*, 2024, 29(1):2423438.
- [32] HELIN T A, LEMMONEN M, IMMONEN K, *et al.* Circulating microRNAs targeting coagulation and fibrinolysis in patients with severe COVID - 19 [J]. *Thromb J*, 2024, 22(1):80.
- [33] WANG Q, CHANG Y, YANG X, *et al.* Deep sequencing of circulating miRNAs and target mRNAs level in deep venous thrombosis patients [J]. *IET Syst Biol*, 2023, 17(4):212—227.
- [34] THIBORD F, MUNSCH G, PERRET C, *et al.* Bayesian network analysis of plasma microRNA sequencing data in patients with venous thrombosis [J]. *Eur Heart J Suppl*, 2020, 22(Suppl C):C34—C45.