XXXX DOI:

非编码RNA在动脉粥样硬化中对线粒体功能调控作用的研究进展

段全翼[1],秦合伟[2]

(1.河南中医药大学康复医学院,郑州 450046;2.河南中医药大学第二附属医院康复科,郑州 450002)

【摘 要】动脉粥样硬化(atherosclerosis,AS)是一种慢性炎症性疾病,其发病机制和病程进展与线粒体功能障碍密切相关。当线粒体能量代谢失调、氧化应激失衡、动力学失衡以及自噬功能缺陷时,血管内皮、平滑肌及巨噬细胞会出现功能异常,最终促进AS的发生与发展。非编码RNA(non-coding RNA,ncRNA)是基因组中重要的调控分子,它能够通过转录后调控、表观遗传修饰以及竞争性内源RNA等机制,形成复杂的调控网络,在线粒体功能调控中发挥重要作用。本文系统梳理了近5年微小RNA(microRNA,miRNA)、长链非编码RNA(long non-coding RNA,lncRNA)和环状RNA(circular RNA,circRNA)对线粒体功能的调控机制及其在AS病理进程中的作用,为AS的靶向治疗提供新视角。

【关键词】动脉粥样硬化;非编码RNA;线粒体功能

【中图分类号】R54 【文献标志码】A

Research advances in the regulatory effect of non-coding RNA on mitochondrial function in atherosclerosis

Duan Quanyi[1], *Qin Hewei*[2]

(*1.College of Rehabilitation Medicine, Henan University of Chinese Medicine;*

2.Department of Rehabilitation Medicine, The Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine)

【Abstract】Atherosclerosis(AS) is a chronic inflammatory disease, and its pathogenesis and progression are closely associated with mitochondrial dysfunction. Dysregulated mitochondrial energy metabolism, oxidative stress imbalance, mitochondrial dynamics imbalance, and autophagy defect can cause functional abnormalities in vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages, ultimately promoting the development and progression of AS. Non-coding RNAs are important regulatory molecules in the genome and form complex regulatory networks through mechanisms such as post-transcriptional regulation, epigenetic modification, and competing endogenous RNA, thereby exerting an important role in the regulation of mitochondrial function. This article systematically reviews the mechanisms by which miRNAs, lncRNAs, and circRNAs regulate mitochondrial function and their involvement in the pathological process of AS over the past five years, in order to provide new perspectives for targeted therapy for AS.

【Key words】atherosclerosis; non-coding RNA; mitochondrial function

动脉粥样硬化(atherosclerosis,AS)是一种影响大中动脉的慢性炎症性疾病,是心血管疾病和脑卒中的主要原因[1],其病理进程主要涉及血管内壁脂质沉积、炎性细胞浸润、血管平滑肌细胞迁移与增殖以及纤维组织增生,导致血管狭窄与炎症反应,最终形成AS斑块[2-3]。在这一进程中,血管内皮细胞(endothelial cells,EC)、血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells,VSMC)及巨噬细胞的功能异常起着关键作用。近年来,线粒体功能障碍被证实在AS发生发展中发挥关键作用。线粒体不仅是细胞的"能量工厂",更是调控氧化还原稳态、炎症信号调控的中枢,其功能状态对于维持血管壁细胞的正常生理功能至关重要。当线粒体功能发生障碍时,会导致电子传递链活性降低、能量代谢从氧化磷酸化

作者介绍:段全翼,Email:762931368@qq.com,
研究方向:心脑血管疾病的研究。

通信作者:秦合伟,Email:qinhewei2012@126.com。

基金项目:国家自然科学基金面上资助项目(编号:82374551);河南省中医药科研专项重点课题资助项目(编号:2025ZY1015);河南省科技攻关资助项目(编号:252102311268);河南省卫生健康中青年学科带头人资助项目(编号:豫人卫[2024]3号);河南中医药大学"仲景三名人才工程"仲景青年名家资助项目。

向糖酵解偏移、氧化应激增强、动力学失衡以及自噬缺陷，引起EC、VSMC及巨噬细胞出现炎症反应、异常增殖和凋亡，最终加速AS的发生与发展[4-5]。因此，调控线粒体功能稳态是延缓AS病程的重要策略，线粒体功能是潜在治疗靶点。

与此同时，非编码RNA（non-coding RNA，ncRNA）——包括微小RNA（microRNA，miRNA）、长链非编码RNA（long non-coding RNA，lncRNA）和环状RNA（circular RNA，circRNA）等，作为基因组中不编码蛋白质但具有强大调控功能的转录本[6-7]，已被证实可通过转录后调控、表观遗传修饰及竞争性内源RNA（competing endogenous RNA，ceRNA）等多种机制调控基因表达[8]，广泛参与AS的脂质代谢[9]、炎症反应[10]和血管细胞功能调节[11]。更重要的是，近年来研究发现ncRNA还能够直接或间接调控线粒体能量代谢、氧化应激、动力学及自噬等功能，调节血管壁细胞的功能，进而影响AS的病理进程。这将ncRNA、线粒体与AS三者紧密联系在一起，为理解AS分子机制和靶向治疗提供了全新视角。然而，尽管这三者交叉领域的研究迅速增长，但仍存在较多局限，包括证据碎片化，缺少涵盖不同分子类型和细胞维度的多层次调控网络全景图；机制推断依赖间接证据，部分lncRNA和circRNA的功能研究需借助非AS模型进行推断；以及ncRNA的靶向递送问题等。因此，本文将深入阐述线粒体功能与AS的关联，重点回答目前已发现的miRNA、lncRNA和circRNA调控线粒体能量代谢、氧化应激、动力学和自噬的具体机制及其在AS中的作用，以及不同血管壁细胞中调控作用的差异，以及未来针对ncRNA-线粒体轴的精准干预策略与靶向递送问题，为AS的靶向治疗提供更具整合性的理论依据与研究思路。

1 线粒体功能与动脉粥样硬化

线粒体是细胞能量代谢与信号调控的核心细胞器，其功能稳态失衡是促进AS病理进程的关键因素。线粒体可以通过氧化磷酸化（oxidative phosphorylation，OXPHOS）途径生成三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP），为VSMC、EC及巨噬细胞等血管壁细胞提供核心能量支持[12]。在AS病理进程中，血管壁细胞的表型转变与代谢重编程密切相关。生理状态下，VSMC以收缩表型存在，依靠OXPHOS高效供能。而在AS进程中，VSMC转化为以增殖和迁移为特征的表型，其能量代谢从OXPHOS转变为糖酵解途径。这种代谢模式的转变会导致活性氧（reactive oxygen species，ROS）生成增加，线粒体功能减退[13]。此外，巨噬细胞的线粒体功能障碍表现为ATP合成受阻、ROS生成增加及质量控制受损，促使其代谢向糖酵解转变，进而诱导巨噬细胞向促炎M1表型极化，加剧血管炎症反应，加速AS发展[14]。

线粒体功能障碍是细胞氧化应激失衡的直接诱因。生理状态下，线粒体电子传递链（electron transport chain，ETC）复合物Ⅰ、Ⅱ及Ⅲ泄漏的电子会生成少量ROS，进而参与信号转导，ROS生成与清除维持在动态平衡[15]。而当线粒体功能受损，ETC电子传递受阻会导致ROS爆发，一旦超出抗氧化系统的清除阈值，即引发剧烈的氧化应激[16]。过量的ROS不仅直接损伤脱氧核糖核酸（deoxyribonucleic acid，DNA）、蛋白质及脂质等生物大分子，还可诱导线粒体通透性转换孔（mitochondrial permeability transition pore，mPTP）开放，进而引发细胞不可逆损伤甚至死亡[17-18]。在AS病理进程中，线粒体氧化应激通过多重机制发挥关键作用。一方面，ROS降低一氧化氮（nitric oxide，NO）生物利用度，上调黏附分子与炎性因子表达；另一方面，ROS介导低密度脂蛋白（low-density lipoprotein，LDL）氧化修饰生成氧化型低密度脂蛋白（oxidized low-density lipoprotein，ox-LDL），后者是AS病变的始动因子[19-20]。上述多重机制的交织促进了AS的发展。

线粒体质量控制（mitochondrial quality control，MQC）失衡是AS病理进程的关键因素。线粒体是高度动态的细胞器，能够通过裂变与融合维持形态网络的稳定状态。线粒体还可以通过自噬（mitophagy）特异性清除受损或冗余的线粒体[21]。线粒体动力学是由线粒体融合蛋白（mitochondrial fusion protein，MFN1/2）和视神经萎缩蛋白1（optic nerve atrophy protein，OPA1）介导膜融合，从而促进内容物交换与功能互补；而动力相关蛋白1（dynamin-related protein，Drp1）则通过调控分裂过程来调节线粒体数量。此外，线粒体自噬通过PINK1-Parkin依赖性及非依赖性通路维持质量[22]。在病理状态下，动力学紊乱会导致线粒体碎片化、能量供应不足以及ROS水平急剧升高[23]。与此同时，线粒体自噬缺陷会使受损线粒体无法及时清除，进而导致异常堆积。这2种机制均会严重损伤血管内皮细胞[24-25]、平滑肌细胞[26-27]及巨噬细胞[28-29]的生理功能，从而加速AS斑块的形成与进展。然而，现有研究多聚焦于MQC单一环节的异常，而线粒体动力学与自噬二者在AS病理阶段中如何被协同调控，是否存在统一的“分子开关”仍有待分析。此外，MQC关键调控分子在不同血管壁细胞之间的功能异质性也有待阐明。因此，维持线粒体动力学与自噬的动态平衡是保障血管功能稳态的关键。

2 ncRNA对线粒体功能的调控及其在AS中的作用

近年来，ncRNA在AS中的调控作用已成为研究热点。越来越多的研究揭示了不同类型的ncRNA，如miRNA、lncRNA和circRNA共同构成1个调控线粒体功能稳态的复杂网络。部分ncRNA在AS中对线粒体功能的调控机制，见图1。

2.1 miRNA在AS进程中对线粒体功能的调控作用

miRNA是一种内源性单链小分子RNA，长度约为18~25个核苷酸。它主要通过与靶信使RNA（messenger RNA，mRNA）的3′-非翻译区不完全互补结合，导致mRNA降解或翻译抑制，从而实现对基因表达的精细调控[30]。研究发现miRNA可通过调控基因表达来调节细胞增殖、分化、凋亡及

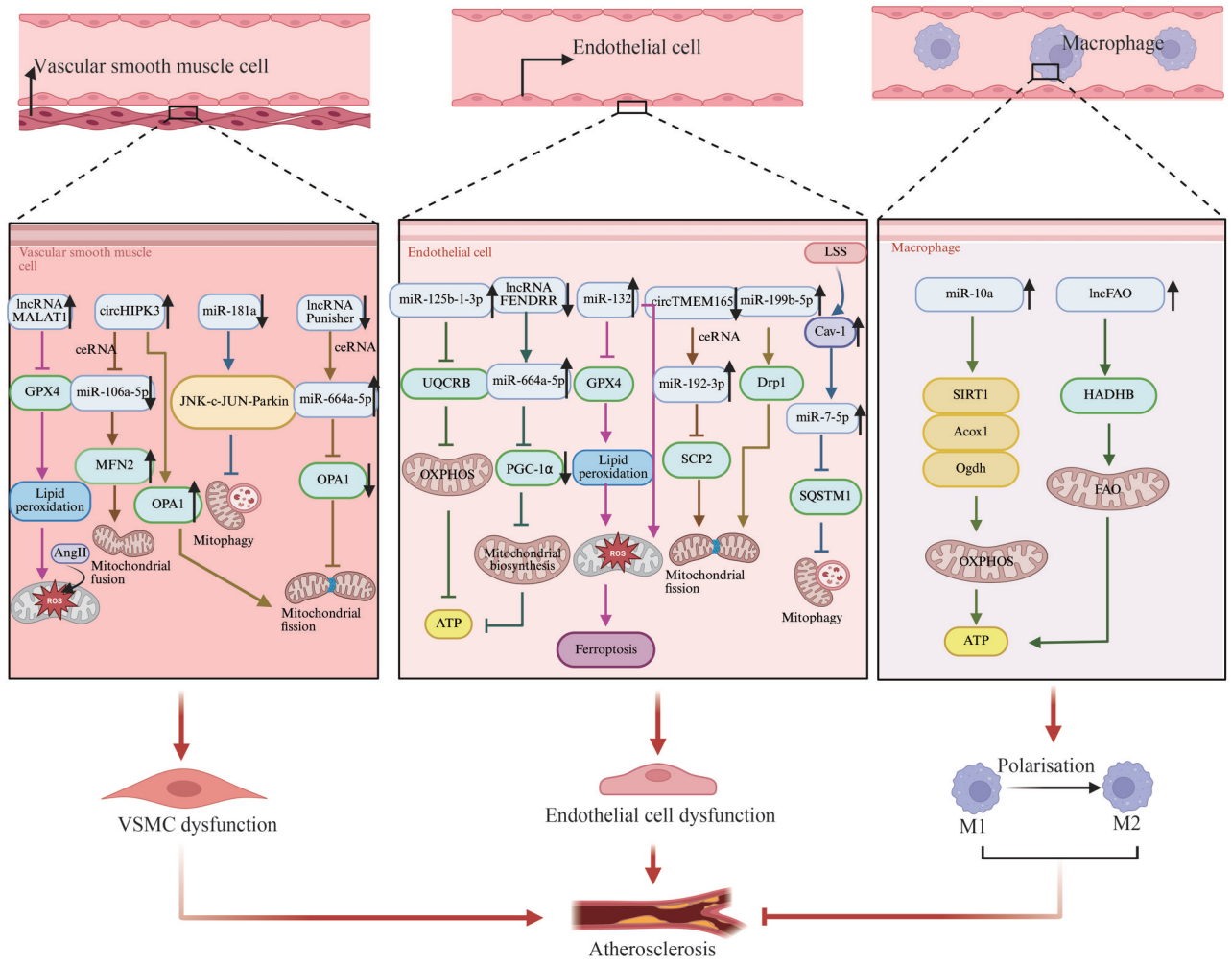


图1 ncRNA在AS中调控线粒体功能

代谢稳态等生物学过程[31]。近年来，越来越多的研究表明，miRNA在调控线粒体结构和功能方面发挥重要作用。在AS进程中，这一调控主要依赖于两种模式，一是miRNA直接靶向线粒体相关蛋白（如OXPHOS亚基、分裂或融合因子及自噬受体），从转录后水平调控线粒体的活性；二是部分miRNA可直接进入线粒体内部，调节线粒体基因组编码的mRNA。通过这两种模式，miRNA可精细调节线粒体能量代谢、氧化应激、动力学以及自噬等生物学过程，调控血管壁细胞功能，进而影响AS的进展。

血管壁细胞的能量代谢重编程是AS发生发展的核心环节。近年来已有研究表明，miRNA可通过调节线粒体生物合成、脂肪酸氧化（fatty acid oxidation，FAO）及OXPHOS等关键代谢过程，参与AS的病理进程。有研究发现，miR-125b-1-3p通过抑制靶基因泛醇-细胞色素c还原酶结合蛋白基因（ubiquinol-cytochrome c reductase binding protein gene，UQCRB），影响线粒体OXPHOS代谢过程，诱导EC衰老，而EC衰老是AS的关键诱因之一[32]。也有研究者发现，氧化还原敏感性miR-34a-5p在AS斑块中表达水平升高，他们利用一氧化碳释放分子A1（carbon monoxide-releasing molecule A1，CORM-A1）下调miR-34a-5p水平，激活沉默信息调节因子1（silent information regulator 1，SIRT1）/过氧化物酶体增殖物激活受体γ共激活因子1α（peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha，PGC-1α）信号轴，增加核呼吸因子1（nuclear respiratory factor 1，NRF1）、线粒体转录因子A（mitochondrial transcription factor A，TFAM）等关键转录因子的表达，提升线粒体质量，进而促进线粒体生物合成与ATP生成，改善氧化还原稳态，从而发挥抗AS的作用[33]。针对miRNA体内递送的挑战，Fang F等[34]利用脂质纳米载体实现了miR-10a对斑块内M1型巨噬细胞的特异性靶向。miR-10a通过上调线粒体生物合成基因SIRT1和FAO/OXPHOS相关基因Acox1、Ogdh调控线粒体代谢网络，促使巨噬细胞从促炎M1型向抗炎M2型复极化，从而减缓AS进展。

在AS的复杂病理环境中，线粒体功能障碍是引发氧化应激级联反应的始动因素。过量的ROS会直接损伤线粒体DNA，激活炎症通路，还会诱导细胞自噬、焦亡及凋亡等多种程序性死亡，严重破坏血管壁细胞的稳态，从而加速AS进展[35]。近年来，有研究证实miRNA能够通过调控线粒体氧

化还原稳态防治AS。例如，miR-27b具有显著的内皮保护作用，miR-27b主要通过上调NO水平、抑制半胱天冬酶3（caspase-3，Caspase-3）活化及调节Bcl-2相关X蛋白（Bcl-2-associated X protein，Bax）/B细胞淋巴瘤2蛋白（B-cell lymphoma 2，Bcl-2）比值，减少促炎因子肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）诱导的氧化应激与细胞凋亡，从而抑制AS进展[36]。相反，部分miRNA则表现出促AS作用。例如，有研究者通过动物和细胞体内外实验发现高糖环境诱导内皮细胞中miR-383明显上调，它可通过靶向抑制SIRT1活性，加剧ROS生成和细胞凋亡；而抑制miR-383的表达，上调SIRT1，减少ROS生成，进而改善内皮损伤[37]。同样，刘泽鑫等[38]通过临床样本发现AS患者组织中miR-132表达显著上调。随后构建过表达miR-132的人脐静脉内皮细胞（human umbilical vein endothelial cells，HUVECs）模型后，发现过表达miR-132会导致细胞内ROS水平升高，抑制谷胱甘肽过氧化物酶4（glutathione Peroxidase 4，GPX4）表达，最终促使HUVECs发生铁死亡，促进AS进展。

线粒体动力学与自噬的动态平衡是维持MQC和细胞稳态的核心[39]。近年研究证实，miRNA可通过调控线粒体动力学与自噬关键蛋白，参与AS中血管壁细胞的稳态失衡。在线粒体动力学调控方面，在ox-LDL诱导的HUVECs模型中，发现miR-199b-5p通过靶向Drp1促进线粒体过度分裂，导致ROS水平升高及ATP生成减少，引起内皮功能障碍[40]。同样，在高脂血症及ox-LDL诱导的衰老模型中，miR-21-5p和miR-203a-3p的上调通过抑制Drp1，引起线粒体功能障碍，激活腺苷酸活化蛋白激酶（AMP-activated protein kinase，AMPK）-p53/p16通路，加速内皮细胞衰老[41]。此外，平滑肌细胞异常迁移和增殖是AS进展的重要环节，以缺氧性肺动脉高压模型为例，发现miR-125a可靶向抑制MFN1的表达，改善线粒体动力学，进而抑制平滑肌细胞的异常增殖，这为AS中平滑肌细胞的病理机制研究提供了重要参考[42]。

在自噬调控方面，miRNA同样发挥关键作用。内质网应激可下调miR-181a水平，解除其对c-Jun氨基末端激酶（c-Jun N-terminal kinase，JNK）的抑制，进而激活JNK-c-JUN-Parkin通路抑制线粒体自噬，加重AS斑块的进展；反之，过表达miR-181a则通过增强自噬发挥保护作用[43]。类似地，miR-125a-5p在AS模型中显著上调，通过阻断PINK1-MFN2-Parkin介导的自噬通路引起线粒体功能障碍，其下调则能激活线粒体自噬，减轻AS病理改变[44]。另外也有研究发现，低剪切应力（low shear stress，LSS）环境下，高表达的小窝蛋白（caveolin-1，Cav-1）可上调miR-7-5p的表达，后者通过靶向抑制含泛素结合结构域的自噬受体蛋白（sequestosome 1，SQSTM1）阻断内皮线粒体自噬，导致ROS水平升高和内皮损伤[45]。上述miRNA对线粒体功能的调控及其在AS中的作用机制见表1。

综上所述，miRNA在AS中对线粒体功能的调控作用表现在两个方面。一方面，体现在miRNA的功能多效性与多靶点协同作用。同一miRNA在能量代谢、氧化应激、动力学及自噬等多个方面同时发挥调控作用，例如miR-199b-5p既参与线粒体动力学调控又影响氧化应激和能量代谢[40]，这种“一因多效”模式提示miRNA的致病或保护效应可能来自其多靶点协同作用，而不仅仅是单个靶基因的线性效应。另一方面，保护性与致病性miRNA在靶点的选择上存在显著差异。保护性miRNA倾向于通过激活上游生物合成实现对线粒体功能的整体修复，而致病性miRNA则倾向于直接攻击呼吸链核心亚基或抗氧化防御的关键节点，以单点攻击的方式破坏线粒体稳态。因此，miRNA对线粒体功能的多靶点调控可能为AS治疗提供新的方向。

2.2 lncRNA在AS进程中对线粒体功能的调控作用

lncRNA是一类转录本长度逾200个核苷酸的RNA分子，能够与DNA、RNA及蛋白质等生物大分子相互结合。通过这种分子间的相互作用，lncRNA在表观遗传学、转录调控

表1 miRNA对线粒体功能的调控及其在AS中的作用

miRNA名称	靶向基因/通路	表达变化	线粒体调控作用	主要影响细胞类型	调控方向（AS）	参考文献
miR-125b-1-3p	UQCRB	上调	线粒体能量代谢	内皮细胞	促进	[32]
miR-34a-5p	SIRT1-PGC1α	下调	线粒体生物合成、能量代谢	血管壁细胞	抑制	[33]
miR-10a	SIRT1、Acox1、Ogdh	上调	线粒体生物合成、能量代谢	巨噬细胞	抑制	[34]
miR-27b	TNF-α/NO/caspase-3/Bax/Bcl-2	上调	线粒体氧化应激	内皮细胞	抑制	[36]
miR-383	SIRT1	上调	线粒体氧化应激	内皮细胞	促进（高糖）	[37]
miR-132	GPX4	上调	线粒体氧化应激	内皮细胞	促进	[38]
miR-199b-5p	Drp1	上调	线粒体分裂	内皮细胞	促进	[40]
miR-21-5p	Drp1/AMPK-p53/p16	上调	线粒体分裂	内皮细胞	促进	[41]
miR-203a-3p	Drp1/AMPK-p53/p16	上调	线粒体分裂	内皮细胞	促进	[41]
miR-125a	MFN1	上调	线粒体融合	平滑肌细胞	抑制	[42]
miR-181a	JNK-c-JUN-Parkin	上调	线粒体自噬	内皮/平滑肌细胞	抑制	[43]
miR-125a-5p	PINK1-MFN2-Parkin	上调	线粒体自噬	内皮细胞	促进	[44]
miR-7-5p	SQSTM1	上调	线粒体自噬、氧化应激	内皮细胞	促进	[45]

及转录后修饰等多层面上实现对基因表达的精细调节，进而在细胞周期调控、分化过程及代谢平衡的维持中发挥重要作用[46]。除此之外，lncRNA也可作为ceRNA或充当分子支架，“海绵式”吸附miRNA，构建复杂的基因调控网络[47]。另外，lncRNA在亚细胞分布上呈现出明显的特异性。深度测序证据表明lncRNA不仅富集于细胞核内，也在线粒体等细胞器中广泛分布，从而在线粒体功能调控中发挥重要作用[48]。与miRNA主要依赖靶向mRNA的调控方式不同，lncRNA在AS中调控线粒体功能的调控途径更为丰富。既可以通过ceRNA机制间接解除miRNA对靶基因的抑制，也可以直接结合线粒体代谢酶调控其活性，还可通过表观遗传途径影响下游信号轴。这提示lncRNA在AS的不同阶段和不同细胞类型中，可能选择性地调用不同的作用路径。因此，以下将按线粒体能量代谢、氧化应激、动力学及自噬4个方面，阐述lncRNA在AS中的具体调控机制。

在AS中，线粒体能量代谢主要涵盖三羧酸循环（tricarboxylic acid cycle，TAC）、OXPHOS及FAO[49]。lncRNA通过调控这些代谢途径中的关键酶及转录因子表达，决定细胞代谢模式是走向健康的氧化代谢还是病理性的糖酵解。目前，lncRNA调控线粒体能量代谢的直接证据在AS中仍较为有限，主要来自内皮细胞。例如，lncRNA 胎儿致死性非编码发育调节RNA（fetal-lethal non-coding developmental regulatory RNA，FENDRR）在生理状态下可通过“分子海绵”机制吸附miR-18a-5p，解除其对过氧化物酶体增殖物激活受体γ共激活因子1α（peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha，PGC-1α）的抑制，维持线粒体电子传递链功能。而在ox-LDL诱导的病理状态下，FENDRR表达下调，降低PGC-1α的表达，进而导致ATP合成受阻、ROS水平升高，最终加速AS进展[50]。

此外，部分其他疾病模型研究为AS提供了重要的线索。例如，在甲状腺癌中，lncRNA 蛋白激酶C theta反义RNA1（protein kinase C theta antisense RNA 1，PRKCQ-AS1）能通过胰岛素样生长因子2 mRNA结合蛋白（insulin-like growth factor 2 mRNA-binding proteins，IGF2BPs）/蛋白质精氨酸甲基转移酶7（protein arginine methyltransferase 7，PRMT7）通路参与调控线粒体糖酵解功能[51]。而在AS中同样存在显著的代谢重编程，此类lncRNA可能在血管壁细胞中发挥类似的调控作用。在巨噬细胞代谢方面，有研究证明lncRNA FAO能直接结合线粒体三功能蛋白β亚基（hydroxyacyl-CoA dehydrogenase hydratase beta subunit，HADHB），激活线粒体FAO，促进炎症消散和组织修复[52]。AS的核心病理特征之一是巨噬细胞从依赖FAO/OXPHOS的M2抗炎表型向依赖糖酵解的M1促炎表型转变[53]。这些lncRNA在血管壁细胞中的同源调控作用是否同样成立，值得在AS模型中进一步验证。

lncRNA还可以通过与靶miRNA或蛋白质特异性相互作用，精细调控线粒体氧化应激水平，进而影响血管壁细胞功能及AS的病理进程。例如，lncRNA 转移相关肺腺癌转录本1（metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1，MALAT1）在AS患者及高血压大鼠血管组织中呈高表达，其水平与VSMCs内ROS呈正相关。机制研究表明，高表达的MALAT1通过抑制GPX4的表达，降低细胞对脂质过氧化物的清除能力，从而促进血管紧张素II（angiotensin II，AngII）诱导的氧化应激反应和VSMCs的异常增殖与迁移。而利用反义寡核苷酸（antisense oligonucleotide，ASO）靶向抑制MALAT1则可激活核因子E2相关因子2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2，Nrf2）/GPX4信号通路，减轻线粒体氧化损伤[54]。在冠状动脉内皮细胞相关研究中，ox-LDL上调的lncRNA 结直肠癌相关基因1（colorectal cancer-associated gene 1，COLCA1）可通过吸附hsa-miR-371a-5p解除其对促炎因子分泌型磷蛋白1（secreted phosphoprotein 1，SPP1）的抑制，最终增强氧化应激水平，诱导内皮细胞凋亡并抑制创面愈合[55-56]。同样，lncRNA 微小染色体维持复合物成分3相关蛋白反义RNA1（minichromosome maintenance complex component 3 associated protein antisense RNA 1，MCM3AP-AS1）可通过ceRNA机制，“海绵式”吸附miR-501-3p，上调细胞黏附分子1（cell adhesion molecule 1，CADM1）表达，抑制信号转导与转录激活因子3（signal transducer and activator of transcription 3，STAT3）及核因子κB（nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells，NF-κB）通路的过度激活，阻断炎症级联反应及细胞焦亡[57-58]。尽管该机制主要在脓毒症心肌损伤模型中被证实能改善线粒体功能，但氧化应激与炎症同样是AS的核心病理环节，MCM3AP-AS1是否通过类似的线粒体调控机制参与AS进程值得进一步验证。

线粒体动力学与自噬是MQC的核心环节，其失衡可影响血管壁细胞功能，进而影响AS病理进程。在动力学调控方面，lncRNA INK4基因座反义非编码RNA（antisense non-coding RNA in the INK4 locus，ANRIL）在AS斑块及外周动脉疾病中异常高表达，并与血管病变严重程度呈正相关[59]。研究发现，慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）患者ANRIL水平升高与血管内皮功能障碍相关，ANRIL可通过下调脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor，BDNF），调控Drp1、Mfn2的表达，破坏内皮细胞线粒体动力学平衡[60]。鉴于AS与CKD均以血管内皮细胞功能障碍为核心环节，因此ANRIL也可能会通过调控线粒体动力学参与AS的内皮损伤。另外，晚期AS中VSMCs过度凋亡会导致斑块不稳定、血栓增多，加速血管狭窄或钙化[61]。有研究发现，lncRNA Punisher可通过ceRNA机制靶向结合miR-664a-5p，解除其对OPA1的转录抑制，维持线粒体稳态，并减少VSMCs凋亡，最终延缓AS进展。而在病理状态下Punisher表达下调，解放miR-664a-5p，OPA1表达受抑制，导致线粒体动力学失衡，诱导VSMCs凋亡并促进AS进展[62]。当前研究多聚焦于lncRNA对线粒体动力学的调控，而lncRNA直接调控线粒体自噬并影响AS进程的证据仍相对匮乏，但现有研究提供了间接证据。Wang SH等[63]在棕榈酸诱导的心肌

细胞模型及肥胖小鼠模型中证实，lncRNA H19的表达下调可通过激活PINK1/Parkin信号通路增强线粒体自噬，同时伴随线粒体电子传递链功能的下降，另外也有研究证明H19可通过促进内皮细胞炎症反应参与AS进程[64]，且肥胖是AS的独立危险因素[65]。因此推测H19在AS中可能通过PINK1/Parkin通路调控血管壁细胞的线粒体自噬。上述lncRNA对线粒体功能的调控及其在AS中的作用机制见表2。

综上所述，lncRNA在AS中对线粒体功能的调控表现出两个特点。其一，ceRNA机制占据主导地位。无论是FENDRR对PGC-1α的保护、COLCA1对SPP1的负向调控、MCM3AP-AS1对STAT3/NF-κB的阻断，还是Punisher对OPA1的维持，均通过海绵吸附miRNA，解除对下游抑制的模式实现。相比之下，lncRNA FAO直接结合HADHB激活FAO这类直接作用机制目前仅有个别研究证实。ceRNA机制的普遍性是否意味着lncRNA对线粒体功能的调控本质上是miRNA调控网络的延伸，还是因为其更容易被生物信息学预测和实验验证？其二，跨模型推断多于直接验证。PRKCQ-AS1、MCM3AP-AS1、H19来自其他疾病模型，这些lncRNA在AS的真实微环境中是否沿相同路径调控线粒体功能，仍缺乏直接证据，这为AS领域的后续研究指明了方向（表2）。

2.3 circRNA在AS进程中对线粒体功能的调控作用

circRNA是一类由反向剪接形成的闭合环状RNA，其下游3′末端与上游5′末端共价连接，因缺乏线性RNA特有的5′帽子结构及3′多聚腺苷酸尾，其对核酸酶（如RNase R）表现出极高的耐受性，其体内半衰期显著长于线性RNA[66]。circRNA的生物学功能具有多样性，最经典的机制是通过ceRNA机制，“海绵式”吸附，也可充当分子支架与RNA结合蛋白（RNA-binding protein，RBP）相互作用，少数circRNA还具有翻译编码功能性多肽的潜能[66-67]。尽管circRNA在多种病理生理过程中的调控作用研究日益增多，但相较于miRNA和lncRNA，其在AS中调控线粒体功能的研究起步更晚，现有证据主要集中于线粒体动力学层面，有待进一步深入探索。

研究表明，环状同源域相互作用蛋白激酶3（circular homeodomain-interacting protein kinase 3，circHIPK3）在AS病理进程中通过调控线粒体动力学，对VSMCs产生复杂的致病影响。一方面，circHIPK3在病变组织中异常表达，直接激活Drp1，引发线粒体过度分裂与ROS大量生成，诱发VSMCs发生坏死性凋亡（necroptosis），导致斑块纤维帽变薄及坏死核心扩张，增加了斑块的不稳定性与破裂风险[68]。另一方面，circHIPK3还可通过ceRNA机制吸附miR-106a-5p，解除其对MFN2的转录后抑制。异常的MFN2表达反而促使VSMCs向成骨及软骨表型转化，从而促进血管钙化进程[69]。值得关注的是，同一circRNA在同一细胞类型中，通过促分裂和促融合两条相反的通路，分别导致斑块失稳和血管钙化两种不同的病理结局，这种现象在miRNA和lncRNA中较为少见。在内皮细胞中，环状跨膜蛋白165（circular transmembrane protein 165，circTMEM165）则展现出保护性潜能，其可通过调控miR-192-3p/固醇载体蛋白2（sterol carrier protein 2，SCP2）信号轴，有效抑制脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）诱导的病理性线粒体分裂，减轻内皮炎症与凋亡，促进血管损伤后的内皮修复[70]。目前circRNA对线粒体能量代谢、氧化应激及自噬等功能的直接调控证据仍然相对匮乏，这为AS领域的后续研究提供了突破方向。上述circRNA对线粒体功能的调控及其在AS中的作用机制见表3。

表2 lncRNA对线粒体功能的调控及其在AS中的作用

lncRNA名称	靶miRNA	靶蛋白	表达变化	线粒体调控作用	主要影响细胞类型	调控方向（AS）	参考文献
FENDRR	miR-18a-5p	PGC-1α	上调	线粒体能量代谢	内皮细胞	抑制	[50]
PRKCQ-AS1	-	IGF2BPs/PRMT7	上调	线粒体能量代谢	血管壁细胞	推测相关	[51]
lncFAO	-	HADHB	上调	线粒体能量代谢	巨噬细胞	抑制	[52]
MALAT1	-	GPX4	上调	线粒体氧化应激	平滑肌细胞	促进	[54]
COLCA1	miR-371a-5p	SPP1	上调	线粒体氧化应激	内皮细胞	促进	[55]
MCM3AP-AS1	miR-501-3p	CAMD1/STAT3/NF-κB	上调	线粒体氧化应激	内皮/巨噬细胞	抑制	[57]
ANRIL	-	BDNF	上调	线粒体动力学	内皮细胞	促进	[60]
Punisher	miR-664a-5p	OPA1	上调	线粒体动力学	平滑肌细胞	抑制	[62]
H19	-	PINK1/Parkin	上调	线粒体自噬	内皮细胞	促进	[63]

表3 circRNA对线粒体功能的调控及其在AS中的作用

circRNA名称	靶miRNA	靶蛋白	表达变化	线粒体调控作用	主要影响细胞类型	调控方向（AS）	参考文献
circHIPK3	-	DRP1	上调	线粒体分裂	平滑肌细胞	促进	[68]
circHIPK3	miR-106a-5p	MFN2	上调	线粒体融合	平滑肌细胞	促进	[69]
circTMEM165	miR-192-3p	SCP2	上调	线粒体分裂	内皮细胞	抑制	[70]

3 结 论

线粒体功能稳态失衡是AS病理进程的深层基础，线粒体的能量代谢重编程、氧化应激失衡、动力学紊乱及自噬缺陷是驱动血管壁细胞功能异常的关键因素。ncRNA作为表观遗传调控的核心分子，能够通过多维度、多层次的机制参与线粒体功能调控，构建起复杂的分子调控网络。经本文系统梳理，三类ncRNA在这一网络中的角色与证据呈现出明显的层级分布。miRNA研究已积累较为系统的直接证据，其调控覆盖线粒体功能的四个维度，并在靶点选择上表现出保护性与致病性的双重特征。lncRNA则以ceRNA机制为主要调控方式，通过调控能量代谢、氧化应激及动力学参与AS进程。而circRNA的研究起步最晚，目前证据集中于线粒体动力学方面，在其他方面的调控机制研究几乎仍是空白。然而，circRNA凭借其稳定的结构，在作为慢性病程调控因子方面具有独特优势，值得深入研究。

当前ncRNA-线粒体调控轴向临床转化的局限集中在两个层面。在机制层面，部分lncRNA与circRNA的上游调控信号及下游效应网络尚未完全明确，跨疾病模型推测的结论有待在AS特异性体内模型中获得直接验证。在药物递送层面，ncRNA的靶向递送效率与安全性，仍是其向临床转化的关键障碍。近年来，药物递送系统的发展正在为这一瓶颈提供突破口，利用脂质纳米颗粒（lipid nanoparticles，LNPs）、聚合物纳米载体（polymeric nanocarriers）、细胞外囊泡（extracellular vesicles，EVs）及病毒载体等构建的ncRNA递送系统[71]，可通过靶向修饰实现AS病变部位的精准富集，显著提升ncRNA的递送效率并降低脱靶效应。例如，LNPs包裹的miR-146a模拟物可靶向抑制AS斑块内炎症反应，改善血管内皮功能[72]，展现了从机制认知走向递送实现的可行性。未来，还需进一步结合单细胞测序等技术，深入探索特定病理微环境下ncRNA调控线粒体功能的细胞特异性和时空动态规律，同时开发高效、靶向的ncRNA递送系统，为AS的精准诊断与靶向干预提供新的理论支撑与临床方案。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 段全翼：论文构思、文献搜集、论文撰写、修改润色；秦合伟：全文审阅、批判性修订与最终定稿

参 考 文 献

[1] Björkegren JLM, Lusis AJ. Atherosclerosis: recent developments [J]. Cell, 2022, 185(10): 1630-1645.

[2] Jiang QD, Li YR, Wu QL, et al. Pathogenic role of microRNAs in atherosclerotic ischemic stroke: Implications for diagnosis and therapy [J]. Genes Dis, 2022, 9(3): 682-696.

[3] 杜书琴，李双双，郭惠荣，等. 铁死亡与动脉粥样硬化研究进展[J]. 中国心血管病研究，2025，23(7)：622-628.

Du SQ, Li SS, Guo HR, et al. Research progress on ferroptosis and atherosclerosis[J]. Chin J Cardiovasc Res, 2025, 23(7): 622-628.

[4] Ciccarelli G, Conte S, Cimmino G, et al. Mitochondrial dysfunction: the hidden player in the pathogenesis of atherosclerosis? [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(2): 1086.

[5] Fu Q, Zhang SJ. The role of mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of atherosclerosis: A new exploration from bioinformatics analysis[J]. Medicine, 2025, 104(22): e42601.

[6] Hung J, Miscianinov V, Sluimer JC, et al. Targeting non-coding RNA in vascular biology and disease[J]. Front Physiol, 2018, 9: 1655.

[7] Ao X, Ding W, Li XG, et al. Non-coding RNAs regulating mitochondrial function in cardiovascular diseases[J]. J Mol Med, 2023, 101(5): 501-526.

[8] Xu SW, Kamato D, Little PJ, et al. Targeting epigenetics and non-coding RNAs in atherosclerosis: from mechanisms to therapeutics[J]. Pharmacol Ther, 2019, 196: 15-43.

[9] Javadifar A, Rastgoo S, Banach M, et al. Foam cells as therapeutic targets in atherosclerosis with a focus on the regulatory roles of non-coding RNAs[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(5): 2529.

[10] Shin JJ, Park J, Shin HS, et al. Roles of lncRNAs in NF-κB-mediated macrophage inflammation and their implications in the pathogenesis of human diseases[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(5): 2670.

[11] Aryal B, Suárez Y. Non-coding RNA regulation of endothelial and macrophage functions during atherosclerosis[J]. Vasc Pharmacol, 2019, 114: 64-75.

[12] Zhang YH, Weng JJ, Huan LY, et al. Mitophagy in atherosclerosis: from mechanism to therapy[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1165507.

[13] Guo ZL, Guan ZM, Zhang NH. Role of vascular endothelial dysfunction and metabolic reprogramming of immune cells in the development and ogression of atherosclerosis[J]. Front Physiol, 2025, 16: 1624225.

[14] Vendrov AE, Lozhkin A, Hayami T, et al. Mitochondrial dysfunction and metabolic reprogramming induce macrophage pro-inflammatory phenotype switch and atherosclerosis progression in aging[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1410832.

[15] Hernansanz-Agustín P, Enríquez JA. Generation of reactive oxygen species by mitochondria[J]. Antioxidants, 2021, 10(3): 415.

[16] Mercola J. Reductive stress and mitochondrial dysfunction: The hidden link in chronic disease[J]. Free Radic Biol Med, 2025, 233: 118-131.

[17] Peoples JN, Saraf A, Ghazal N, et al. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart disease[J]. Exp Mol Med, 2019, 51(12): 1-13.

[18] Huang ZQ, Chen YN, Zhang YM. Mitochondrial reactive oxygen species cause major oxidative mitochondrial DNA damages and repair pathways[J]. J Biosci, 2020, 45(1): 84.

[19] Markin AM, Khotina VA, Zabudskaya XG, et al. Disturbance of mitochondrial dynamics and mitochondrial therapies in atherosclerosis [J]. Life, 2021, 11(2): 165.

[20] Chen YL, Zhang J, Chang J, et al. Abstract 234: mitochondrial reactive oxygen species facilitate phagocytosis during initiation of atherosclerosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2022, 42(Suppl_1): A234.

[21] Zerihun M, Sukumaran S, Qvit N. The Drp1-mediated mitochondrial fission protein interactome as an emerging core player in mitochondrial dynamics and cardiovascular disease therapy[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(6): 5785.

[22] Lin JG, Duan JL, Wang QQ, et al. Mitochondrial dynamics and mitophagy in cardiometabolic disease[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 917135.

[23] He JJ, Liu K, Wu YF, et al. The AAA-ATPase Yta4/ATAD1 interacts with the mitochondrial divisome to inhibit mitochondrial fission [J]. PLoS Biol, 2023, 21(8): e3002247.

[24] Sun RF, Wang XM, Liu Y, et al. Dietary supplementation with fish oil alters the expression levels of proteins governing mitochondrial dynamics and prevents high-fat diet-induced endothelial dysfunction [J]. Br J Nutr, 2014, 112(2): 145-153.

[25] Chang X, Zhou H, Hu JL, et al. Targeting mitochondria by lipid-selenium conjugate drug results in malate/fumarate exhaustion and induces mitophagy-mediated necroptosis suppression[J]. Int J Biol Sci, 2024, 20(14): 5793-5811.

[26] Huynh DTN, Heo KS. Role of mitochondrial dynamics and mitophagy of vascular smooth muscle cell proliferation and migration in progression of atherosclerosis[J]. Arch Pharmacal Res, 2021, 44(12): 1051-1061.

[27] Nahapetyan H, Moulis M, Grousset E, et al. Altered mitochondrial quality control in Atg7-deficient VSMCs promotes enhanced apoptosis and is linked to unstable atherosclerotic plaque phenotype[J]. Cell Death Dis, 2019, 10: 119.

[28] Susser LI, Nguyen MA, Geoffrion M, et al. Abstract 100: mitochondrial dynamics directs macrophage polarization during atherosclerosis: implications for disease regression[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2021, 41(Suppl_1): A100.

[29] Duan M, Chen HN, Yin LJ, et al. Mitochondrial apolipoprotein A-I binding protein alleviates atherosclerosis by regulating mitophagy and macrophage polarization[J]. Cell Commun Signal, 2022, 20(1): 60.

[30] Ko NY, Chen LR, Chen KH. The role of micro RNA and long-non-coding RNA in osteoporosis[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(14): 4886.

[31] Feng QY, Zheng S, Zheng J. The emerging role of microRNAs in bone remodeling and its therapeutic implications for osteoporosis[J]. Biosci Rep, 2018, 38(3): BSR20180453.

[32] Lu S, Tan CE, Xiao X. MiR-125b-1-3p-mediated UQCRB inhibition facilitates mitochondrial metabolism disorders in a rat cellular senescence model[J]. Mol Cell Probes, 2024, 77: 101979.

[33] Vyas HS, Jadeja RN, Vohra A, et al. CORM-A1 alleviates pro-atherogenic manifestations *via* miR-34a-5p downregulation and an improved mitochondrial function[J]. Antioxidants, 2023, 12(5): 997.

[34] Fang F, Wang EX, Yang HQ, et al. Reprogramming mitochondrial metabolism and epigenetics of macrophages *via* miR-10a liposomes for atherosclerosis therapy[J]. Nat Commun, 2025, 16: 9117.

[35] 潘奕卉,孔德昭. 线粒体氧化应激与动脉粥样硬化的相关性研究进展[J]. 中医临床研究, 2025, 17(11): 128-134.
Pan YH, Kong DZ. A review on the relationship between mitochondrial oxidative stress and atherosclerosis[J]. Clin J Chin Med, 2025, 17(11): 128-134.

[36] D'Onofrio N, Prattichizzo F, Martino E, et al. MiR-27b attenuates mitochondrial oxidative stress and inflammation in endothelial cells [J]. Redox Biol, 2023, 62: 102681.

[37] Hu BX, Gong ZS, Bi ZH. Inhibition of miR-383 suppresses oxidative stress and improves endothelial function by increasing sirtuin 1[J]. Braz J Med Biol Res, 2020, 53(2): e8616.

[38] 刘泽鑫,曹 赛,陈 清,等. MicroRNA-132通过诱导线粒体氧化应激障碍-铁死亡进程促进动脉粥样硬化[J]. 南方医科大学学报, 2022, 42(1): 143-149.
Liu ZX, Cao S, Chen Q, et al. MicroRNA-132 promotes atherosclerosis by inducing mitochondrial oxidative stress-mediated ferroptosis[J]. J South Med Univ, 2022, 42(1): 143-149.

[39] Liu BH, Xu CZ, Liu Y, et al. Mitochondrial quality control in human health and disease[J]. Mil Med Res, 2024, 11(1): 32.

[40] Li YJ, Cui XL, Tian YP, et al. miR-199b-5p-AKAP1-DRP1 pathway plays a key role in ox-LDL-induced Mitochondrial fission and endothelial apoptosis[J]. Curr Pharm Biotechnol, 2022, 23(13): 1612-1622.

[41] Zhang JJ, Liu WQ, Peng JJ, et al. miR-21-5p/203a-3p promote ox-LDL-induced endothelial cell senescence through down-regulation of mitochondrial fission protein Drp1[J]. Mech Ageing Dev, 2017, 164: 8-19.

[42] Ma C, Zhang C, Ma MF, et al. MiR-125a regulates mitochondrial homeostasis through targeting mitofusin 1 to control hypoxic pulmonary vascular remodeling[J]. J Mol Med, 2017, 95(9): 977-993.

[43] 杨 艳,陈 鹏. miRNA与动脉粥样硬化相关性研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(2): 877-881.
Yang Y, Chen P. Research progress of correlation between miRNA and atherosclerosis[J]. Adv Clin Med, 2022, 12(2): 877-881.

[44] Kong DZ, Sun P, Lu Y, et al. Yi Mai granule improve energy supply of endothelial cells in atherosclerosis *via* miRNA-125a-5p regulating mitochondrial autophagy through Pink1-Mfn2-Parkin pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 319: 117114.

[45] Liu WK, Song HJ, Xu J, et al. Low shear stress inhibits endothelial mitophagy *via* caveolin-1/miR-7-5p/SQSTM1 signaling pathway[J]. Atherosclerosis, 2022, 356: 9-17.

[46] Bridges MC, Daulagala AC, Kourtidis A. LNCcation: lncRNA localization and function[J]. J Cell Biol, 2021, 220(2): e202009045.

[47] Singh M, Priya K, Nagar A, et al. Emerging landscape of lncRNA-miRNA interactions as architects of gene expression patterns[J]. Mol Biol Rep, 2025, 52(1): 810.

[48] Jusic A, Devaux Y, the EU-CardioRNA COST Action. Mitochondrial noncoding RNA-regulatory network in cardiovascular disease[J].

Basic Res Cardiol,2020,115(3):23.

[49] Burgin H,Sharpe AJ,Nie S,et al. Loss of mitochondrial fatty acid β-oxidation protein short-chain Enoyl-CoA hydratase disrupts oxidative phosphorylation protein complex stability and function[J]. FEBS J,2023,290(1):225-246.

[50] Wang GM,Yang YD,Ma HG,et al. LncRNA FENDRR inhibits ox-LDL induced mitochondrial energy metabolism disorder in aortic endothelial cells *via* miR-18a-5p/PGC-1α signaling pathway[J]. Front Endocrinol,2021,12:622665.

[51] Zhang XP,Zhong Y,Liu L,et al. Fasting regulates mitochondrial function through lncRNA PRKCQ-AS1-mediated IGF2BPs in papillary thyroid carcinoma[J]. Cell Death Dis,2023,14:827.

[52] Nakayama Y,Fujiu K,Yuki R,et al. A long noncoding RNA regulates inflammation resolution by mouse macrophages through fatty acid oxidation activation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2020,117(25):14365-14375.

[53] Zhang JL,Li N,Hu XY. Metabolic reprograming of macrophages:a new direction in traditional Chinese medicine for treating liver failure[J]. J Immunol Res,2024,2024:5891381.

[54] Liao ZL,Ni ZH,Cao J,et al. LncRNA MALAT1-targeting antisense oligonucleotide ameliorates the AngII-induced vascular smooth muscle cell proliferation and migration through Nrf2/GPX4 antioxidant pathway[J]. J Cardiovasc Pharmacol,2024,84(5):515-527.

[55] Li MP,Hao ZC,Yan MQ,et al. Possible causes of atherosclerosis:lncRNA COLCA1 induces oxidative stress in human coronary artery endothelial cells and impairs wound healing[J]. Ann Transl Med,2022,10(6):286.

[56] Hass DT,Barnstable CJ. Uncoupling proteins in the mitochondrial defense against oxidative stress[J]. Prog Retin Eye Res,2021,83:100941.

[57] Nie XB,Deng W,Zhou H,et al. Long noncoding RNA MCM3AP-AS1 attenuates sepsis-induced cardiomyopathy by improving inflammation,oxidative stress,and mitochondrial function through mediating the miR-501-3p/CADM1/STAT3 axis[J]. Int Immunopharmacol,2024,128:111500.

[58] An HJ,Gwon MG,Gu H,et al. STAT3/NF-κB decoy oligodeoxynucleotides inhibit atherosclerosis through regulation of the STAT/NF-κB signaling pathway in a mouse model of atherosclerosis[J]. Int J Mol Med,2023,51(5):37.

[59] Hu DJ,Li ZY,Zhu YT,et al. Overexpression of long noncoding RNA ANRIL inhibits phenotypic switching of vascular smooth muscle cells to prevent atherosclerotic plaque development *in vivo*[J]. Aging,2021,13(3):4299-4316.

[60] Su H,Liu B,Chen HM,et al. LncRNA ANRIL mediates endothelial dysfunction through BDNF downregulation in chronic kidney disease[J]. Cell Death Dis,2022,13:661.

[61] Jarad S,Gill G,Amadi P,et al. VSMCs in atherosclerosis:Implications on the role of inflammation and extracellular matrix remodelling[J]. Pharmacol Res,2025,218:107833.

[62] Yang YY,Li M,Liu Y,et al. The lncRNA punisher regulates apoptosis and mitochondrial homeostasis of vascular smooth muscle cells *via* targeting miR-664a-5p and OPA1[J]. Oxid Med Cell Longev,2022,2022:5477024.

[63] Wang SH,Zhu XL,Wang F,et al. LncRNA H19 governs mitophagy and restores mitochondrial respiration in the heart through Pink1/Parkin signaling during obesity[J]. Cell Death Dis,2021,12:557.

[64] Tang F,Tian LH,Zhu XH,et al. METTL3-mediated m6A modification enhanceslncRNA H19stability to promote endothelial cell inflammation and pyroptosis to aggravate atherosclerosis[J]. FASEB J,2024,38(20):e70090.

[65] Ozbeyaz NB,Gokalp G,Algul E,et al. Could systemic inflammation in healthy individuals with obesity indicate subclinical atherosclerosis?[J]. Angiology,2023,74(1):62-69.

[66] Greco S,Gaetano C,Mazzaccaro D,et al. Circular RNA role in atherosclerosis development and progression[J]. Curr Atheroscler Rep,2025,27(1):60.

[67] Chen L,Shan G. CircRNA in cancer:Fundamental mechanism and clinical potential[J]. Cancer Lett,2021,505:49-57.

[68] Li XL,Yang YY,Wang ZB,et al. CircHIPK3 targets DRP1 to mediate hydrogen peroxide-induced necroptosis of vascular smooth muscle cells and atherosclerotic vulnerable plaque formation[J]. J Adv Res,2025,69:329-341.

[69] Zhang WB,Qi YF,Xiao ZX,et al. CircHIPK3 regulates vascular smooth muscle cell calcification *via* the miR-106a-5p/MFN2 axis[J]. J Cardiovasc Transl Res,2022,15(6):1315-1326.

[70] Liu Y,Yang YY,Li M,et al. CircTMEM165 facilitates endothelial repair by modulating mitochondrial fission *via* miR-192/SCP2 *in vitro* and *in vivo*[J]. iScience,2024,27(4):109502.

[71] Holjencin C,Jakymiw A. MicroRNAs and their big therapeutic impacts:delivery strategies for cancer intervention[J]. Cells,2022,11(15):2332.

[72] Ho D,Lynd TO,Jun C,et al. MiR-146a encapsulated liposomes reduce vascular inflammatory responses through decrease of ICAM-1 expression,macrophage activation,and foam cell formation[J]. Nanoscale,2023,15(7):3461-3474.

(收稿:2026-04-03;修回:2026-05-08;录用:2026-05-12)

(责任编辑:李青颖)

本文引用格式:

段全翼,秦合伟.非编码RNA在动脉粥样硬化中对线粒体功能调控作用的研究进展[J].重庆医科大学学报,XXXX,XX(XX):1-9.