

## circHIPK2调节miR-7-5p/TCF4轴对血管紧张素Ⅱ诱导的血管内皮细胞凋亡的影响

谷君<sup>1</sup>,任卫东<sup>1</sup>,李会贤<sup>2</sup>,邓文娟<sup>1</sup>,胡利梅<sup>1</sup>,刘慧颖<sup>1</sup>,蔡裕<sup>1</sup>  
(河北北方学院附属第一医院 1. 内分泌科;2. 心血管内科,河北 张家口 075000)

**摘要** 目的 研究环状RNA同源域相互作用蛋白激酶2(circHIPK2)调节miR-7-5p/转录因子4(TCF4)轴对血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)诱导的血管内皮细胞凋亡的影响。方法 将人脐静脉内皮细胞(HUVEC)随机分为对照组、模型组、阴性对照共转染组、敲低circHIPK2组、过表达miR-7-5p组、敲低circHIPK2+敲低miR-7-5p组。除对照组外,其余各组给予10 nmol/L AngⅡ,构建高血压损伤模型,转染后测定circHIPK2、miR-7-5p和TCF4 mRNA表达水平;检测细胞增殖、凋亡、线粒体膜电位、活性氧(ROS)表达、抗氧化酶活性、促炎性细胞因子水平、凋亡相关蛋白和TCF4蛋白表达水平。结果 与对照组相比,模型组细胞circHIPK2和TCF4 mRNA表达水平、凋亡率、ROS相对表达、IL-6水平、IL-1 $\beta$ 水平、IL-18水平、Bax和TCF4蛋白表达水平升高( $P < 0.05$ ),细胞活力、miR-7-5p mRNA表达水平、线粒体膜电位、超氧化物歧化酶(SOD)和过氧化氢酶活性、Bcl-2蛋白表达水平降低( $P < 0.05$ );敲低circHIPK2、过表达miR-7-5p均可逆转上述AngⅡ诱导的血管内皮细胞病理变化。敲低miR-7-5p可降低敲低circHIPK2对模型组细胞病理变化的改善作用。结论 敲低circHIPK2可通过上调miR-7-5p表达而减弱TCF4表达,进而降低AngⅡ诱导的血管内皮细胞炎症和氧化应激水平,最终抑制细胞凋亡。

**关键词** 环状RNA同源域相互作用蛋白激酶2; miR-7-5p/TCF4轴; 血管紧张素Ⅱ; 血管内皮细胞; 凋亡

**中图分类号** R589 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2025)03-0257-05

**网络出版地址** <https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20250318.1427.008>

**DOI:** 10.12007/j.issn.0258-4646.2025.03.013

### Effect of circHIPK2 on angiotensin II-induced apoptosis of vascular endothelial cells through regulation of the miR-7-5p/TCF4 axis

GU Jun<sup>1</sup>, REN Weidong<sup>1</sup>, LI Huixian<sup>2</sup>, DENG Wenjuan<sup>1</sup>, HU Limei<sup>1</sup>, LIU Huiying<sup>1</sup>, CAI Yu<sup>1</sup>

(1. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China; 2. Department of Cardiovascular Medicine, The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China)

**Abstract Objective** To investigate the effect of circRNA-homeodomain-interacting protein kinase 2 (circHIPK2) on angiotensin II (Ang II)-induced apoptosis of vascular endothelial cells through the regulation of the miR-7-5p/transcription factor 4 (TCF4) axis.

**Methods** Human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) were randomly divided into the control, model, negative control cotransfection, circHIPK2 knockdown, miR-7-5p overexpression, and circHIPK2 knockdown+miR-7-5p knockdown groups. Except for the control group, all other groups were administered 10 nmol/L Ang II to establish a hypertensive injury model. The circHIPK2, miR-7-5p, and TCF4 mRNA expression levels were detected after transfection. Apoptosis, proliferation, mitochondrial membrane potential, reactive oxygen species (ROS), antioxidant enzymes, pro-inflammatory factors, and TCF4 protein expression were assessed. **Results** Compared with the control group, the expressions of circHIPK2 and TCF4 mRNA, cell apoptosis rate, relative expression of ROS, levels of IL-6, IL-1 $\beta$ , and IL-18, and expressions of Bax and TCF4 protein increased, and cell viability, miR-7-5p mRNA expression, mitochondrial membrane potential, activities of superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT), and Bcl-2 protein expression decreased in the model group ( $P < 0.05$ ). Both circHIPK2 knockdown and miR-7-5p overexpression reversed Ang II-induced pathological changes in vascular endothelial cells. miR-7-5p knockdown reduced the effect of circHIPK2 knockdown on pathological cellular changes in the model group.

**Conclusion** circHIPK2 knockdown can weaken TCF4 expression by upregulating miR-7-5p, thereby reducing Ang II-induced inflammation and oxidative stress in vascular endothelial cells and ultimately inhibiting cell apoptosis.

**Keywords** circRNA-homeodomain-interacting protein kinase 2; miR-7-5p/TCF4 axis; angiotensin II; vascular endothelial cell; apoptosis

**基金项目:**河北省医学科学研究课题计划(20190875);张家口市科学技术研究与发展计划(1911021D-7)

**作者简介:**谷君(1981-),女,副主任医师,硕士。

**通信作者:**任卫东, E-mail: rwdlln@126.com

**收稿日期:**2024-03-19

**网络出版时间:**2025-03-19 10:48:19

高血压是临床常见的心血管疾病之一<sup>[1]</sup>。血管紧张素Ⅱ(angiotensin II, Ang II)是诱导血管内皮损伤进而导致高血压的关键因子,炎症反应、氧化应激和凋亡信号涉及其中,通过抑制氧化应激和炎症

可有效减轻血管内皮损伤、改善高血压症状<sup>[2-3]</sup>。环状RNA同源域相互作用蛋白激酶2(circRNA-homeo-domain-interacting protein kinase 2, circHIPK2)可通过充当微RNA海绵,在包括高血压在内的多种疾病中发挥作用。在高血压患者的血管平滑肌细胞中circHIPK2表达显著上调<sup>[4]</sup>,沉默circHIPK2可减轻H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>引起的小鼠心肌氧化损伤及凋亡<sup>[5]</sup>。miR-7-5p可消除异氟醚诱导的大鼠神经炎症和氧化应激<sup>[6]</sup>,对肺动脉高压发挥潜在治疗作用<sup>[7]</sup>。转录因子4(transcription factor 4, TCF4)是重要的炎症调控因子,降低其表达可减轻软骨细胞凋亡、炎症损伤<sup>[8]</sup>,还可改善缺氧诱导的肺动脉高压大鼠血管重塑<sup>[9]</sup>。由此可见,circHIPK2、miR-7-5p和TCF4是潜在的高血压治疗靶点。研究<sup>[10]</sup>表明,miR-7-5p可靶向下调TCF4表达,但circHIPK2是否可通过调节miR-7-5p/TCF4轴影响Ang II诱导的血管内皮细胞凋亡,目前还不清楚。本文通过研究circHIPK2调节miR-7-5p/TCF4轴对Ang II诱导的人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell, HUVEC)凋亡的影响,深入阐释高血压的发生机制,为其治疗提供新的靶点。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要试剂和仪器

HUVEC,购自合肥万物生物科技有限公司;circHIPK2 siRNA及其阴性对照,miR-7-5p mimics、inhibitor及其阴性对照,购自汉恒生物科技(上海)有限公司;Ang II(纯度≥98%,批号06011508),购自美国Enzo Life Sciences公司;一步法实时定量PCR试剂盒、MTT检测试剂盒、Annexin V-FITC细胞凋亡检测试剂盒、DCFH-DA活性氧(reactive oxygen, ROS)检测试剂盒,购自北京百奥莱博科技有限公司;JC-1法线粒体膜电位检测试剂盒、人白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-1β和IL-18酶联免疫吸附试验试剂盒,购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司;超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性检测试剂盒,过氧化氢酶(catalase, CAT)活性检测试剂盒,兔源抗人Bax、Bcl-2、GAPDH和TCF4一抗,小鼠抗兔二抗,购自英国abcam公司。

CFX Opus 384实时定量PCR仪,购自广州国奥生物技术有限公司;EnVision Nexus酶标仪,购自瑞

孚迪生物医学(上海)有限公司;SFLO流式细胞仪,购自杭州谱育科技发展有限公司;NCF950激光共聚焦荧光显微镜,购自广州市明慧科技有限公司;DYCZ-40K转印电泳仪、DYY-6D电源、DYCZ-20H垂直电泳仪,购自山东博浩生物科技有限公司。

### 1.2 方法

1.2.1 细胞模型的建立和分组:快速取出HUVEC,解冻培养,传代2次后在24孔板内接种,随机分为对照组、模型组、阴性对照共转染组、敲低circHIPK2组、过表达miR-7-5p组、敲低circHIPK2+敲低miR-7-5p组。除对照组外,其余各组给予10 nmol/L Ang II<sup>[11]</sup>诱导。根据分组进行转染处理:对照组细胞不用Ang II诱导也不进行转染;模型组细胞不进行转染;阴性对照共转染组细胞转染circHIPK2阴性对照和miR-7-5p阴性对照;敲低circHIPK2组细胞转染circHIPK2 siRNA;过表达miR-7-5p组细胞转染miR-7-5p mimics;敲低circHIPK2+敲低miR-7-5p组细胞转染circHIPK2 siRNA和miR-7-5p inhibitor。各组细胞均处理24 h。

1.2.2 实时定量PCR检测各组细胞circHIPK2、miR-7-5p和TCF4 mRNA表达:应用TRIzol试剂提取各组HUVEC总RNA,采用一步法实时定量PCR试剂盒中预混液配制PCR反应体系,按照试剂盒说明书进行PCR,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算各基因循环阈值。circHIPK2、TCF4的内参为GAPDH, miR-7-5p的内参为U6,以内参为基准,量化各组细胞circHIPK2、miR-7-5p和TCF4 mRNA相对表达。引物序列:circHIPK2,正向5'-AGGTCTTATCCACGCTGACC-3',反向5'-GAAGGCTGTGAGGGGAGAAA-3';TCF4,正向5'-CAAAAACCAGAGCCAGGTGC-3',反向5'-GGAGCATA GACTGAAGATGGCA-3';GAPDH,正向5'-TATGATATCAAGAGGGTAGT-3',反向5'-TGTATCCAACT CATTGTCATAC-3';miR-7-5p,正向5'-ACGTTGGAAGACTAGTGATTT-3',反向5'-TATGGTTGTTCTGCTCTCTGTCTC-3';U6,正向5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3',反向5'-AACGCTTCACGAATTTGCCGT-3'。

1.2.3 MTT法和流式细胞术检测各组细胞增殖和凋亡:HUVEC传代后接种在96孔板内,培养至对数生长期,分组处理后采用MTT工作液孵育各组细胞,检测各组细胞光密度值,评价各组细胞活力。

收集分组处理后的各组HUVEC,用PBS洗涤,制成单细胞悬液,每组取约 $5 \times 10^5$ 个细胞,加入

ArmexinV-FITC和碘化丙啶染色液避光双染,洗涤后采用流式细胞仪检测各组细胞凋亡率。

1.2.4 JC-1染色检测各组细胞线粒体膜电位:分组处理后的各组HUVEC用PBS洗涤后,加入JC-1染料孵育,激光共聚焦荧光显微镜下观察、拍照后定量荧光强度,以红色与绿色荧光强度的比值表示线粒体膜电位高低。

1.2.5 各组细胞ROS表达、抗氧化酶活性和促炎性细胞因子水平的检测:分组处理后的各组HUVEC用PBS洗涤后,加入DCFH-DA荧光探针孵育,根据ROS检测试剂盒说明书中检测各组ROS相对表达;裂解分组处理后的各组细胞,采用SOD和CAT活性检测试剂盒检测各组细胞SOD和CAT活性;采用酶联免疫吸附试验试剂盒检测各组细胞IL-6、IL-1 $\beta$ 、IL-18水平。

1.2.6 Western blotting检测各组细胞凋亡相关蛋白和TCF4蛋白表达:提取分组处理后的各组HUVEC总蛋白,变性后每组取20  $\mu$ g上样做电泳分离,接下来进行湿转印,根据分子量裁下Bcl-2、Bax、TCF4和GAPDH蛋白条带,分别孵育一抗、二抗后显色,

拍照后测定蛋白灰度值,分析各组蛋白相对表达水平。

### 1.3 统计学分析

采用SPSS 26.0软件进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析进行多组间比较,采用SNK-*q*检验进行进一步两两比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组细胞中circHIPK2、miR-7-5p和TCF4 mRNA表达水平的比较

与对照组相比,模型组miR-7-5p表达水平降低( $P < 0.05$ ),circHIPK2和TCF4 mRNA表达水平升高( $P < 0.05$ )。与模型组相比,敲低circHIPK2组miR-7-5p表达水平升高( $P < 0.05$ ),circHIPK2和TCF4 mRNA表达水平降低( $P < 0.05$ );过表达miR-7-5p组miR-7-5p表达水平升高( $P < 0.05$ ),TCF4 mRNA表达水平降低( $P < 0.05$ )。与敲低circHIPK2组相比,敲低circHIPK2+敲低miR-7-5p组miR-7-5p表达水平降低( $P < 0.05$ ),TCF4 mRNA表达水平升高( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 各组细胞中circHIPK2、miR-7-5p和TCF4 mRNA表达的比较

Tab.1 Comparison of circHIPK2, miR-7-5p, and TCF4 mRNA expressions among the groups

Group	<i>n</i>	circHIPK2	miR-7-5p	TCF4 mRNA
Control	6	1.00 $\pm$ 0.16	1.02 $\pm$ 0.12	0.99 $\pm$ 0.17
Model	6	2.31 $\pm$ 0.22 <sup>1)</sup>	0.35 $\pm$ 0.06 <sup>1)</sup>	2.20 $\pm$ 0.23 <sup>1)</sup>
Negative control cotransfection	6	2.34 $\pm$ 0.21 <sup>1)</sup>	0.34 $\pm$ 0.08 <sup>1)</sup>	2.21 $\pm$ 0.21 <sup>1)</sup>
circHIPK2 knockdown	6	1.12 $\pm$ 0.18 <sup>2)</sup>	0.94 $\pm$ 0.13 <sup>2)</sup>	1.07 $\pm$ 0.19 <sup>2)</sup>
miR-7-5p overexpression	6	2.28 $\pm$ 0.15	0.97 $\pm$ 0.11 <sup>2)</sup>	1.03 $\pm$ 0.18 <sup>2)</sup>
circHIPK2 siRNA knockdown+miR-7-5p knockdown	6	1.15 $\pm$ 0.17	0.32 $\pm$ 0.07 <sup>3)</sup>	2.14 $\pm$ 0.20 <sup>3)</sup>

1)  $P < 0.05$  vs. control group; 2)  $P < 0.05$  vs. model group; 3)  $P < 0.05$  vs. circHIPK2 knockdown group.

### 2.2 各组细胞增殖、凋亡、线粒体膜电位的比较

与对照组相比,模型组细胞活力和线粒体膜电位降低( $P < 0.05$ ),凋亡率升高( $P < 0.05$ )。与模型组相比,敲低circHIPK2组、过表达miR-7-5p组细胞活力和线粒体膜电位升高( $P < 0.05$ ),凋亡率降低( $P < 0.05$ )。与敲低circHIPK2组相比,敲低circHIPK2+敲低miR-7-5p组细胞活力和线粒体膜电位降低( $P < 0.05$ ),凋亡率升高( $P < 0.05$ )。见表2、图1。

2.3 各组细胞ROS相对表达水平、抗氧化酶活性和促炎性因子水平的比较

与对照组相比,模型组ROS相对表达水平以及IL-6、IL-1 $\beta$ 、IL-18水平升高( $P < 0.05$ ),SOD和CAT活性降低( $P < 0.05$ )。与模型组相比,敲低circHIPK2组、过表达miR-7-5p组ROS相对表达水平以及IL-6、IL-1 $\beta$ 、IL-18水平降低( $P < 0.05$ ),SOD和CAT活性升高( $P < 0.05$ )。与敲低circHIPK2组相比,敲低circHIPK2+敲低miR-7-5p组ROS相对表达水平以及IL-6、IL-1 $\beta$ 、IL-18水平升高( $P < 0.05$ ),SOD和CAT活性降低( $P < 0.05$ )。见表3、图2。

2.4 各组细胞凋亡相关蛋白表达水平的比较

表2 各组细胞的细胞活力、凋亡率、线粒体膜电位的比较

Tab.2 Comparison of cell viability, apoptosis rate, and mitochondrial membrane potential among the groups

Group	n	Cell viability	Apoptosis rate (%)	Mitochondrial membrane potential
Control	6	1.48 ± 0.13	4.73 ± 1.51	32.63 ± 5.12
Model	6	0.92 ± 0.08 <sup>1)</sup>	42.15 ± 3.26 <sup>1)</sup>	20.95 ± 3.53 <sup>1)</sup>
Negative control cotransfection	6	0.90 ± 0.07 <sup>1)</sup>	44.61 ± 3.20 <sup>1)</sup>	20.18 ± 3.36 <sup>1)</sup>
circHIPK2 knockdown	6	1.31 ± 0.11 <sup>2)</sup>	6.18 ± 1.90 <sup>2)</sup>	29.72 ± 3.41 <sup>2)</sup>
miR-7-5p overexpression	6	1.39 ± 0.10 <sup>2)</sup>	5.36 ± 1.68 <sup>2)</sup>	30.84 ± 3.27 <sup>2)</sup>
circHIPK2 siRNA knockdown+miR-7-5p knockdown	6	0.98 ± 0.12 <sup>3)</sup>	38.20 ± 3.13 <sup>3)</sup>	22.14 ± 3.48 <sup>3)</sup>

1) P < 0.05 vs. control group; 2) P < 0.05 vs. model group; 3) P < 0.05 vs. circHIPK2 knockdown group.

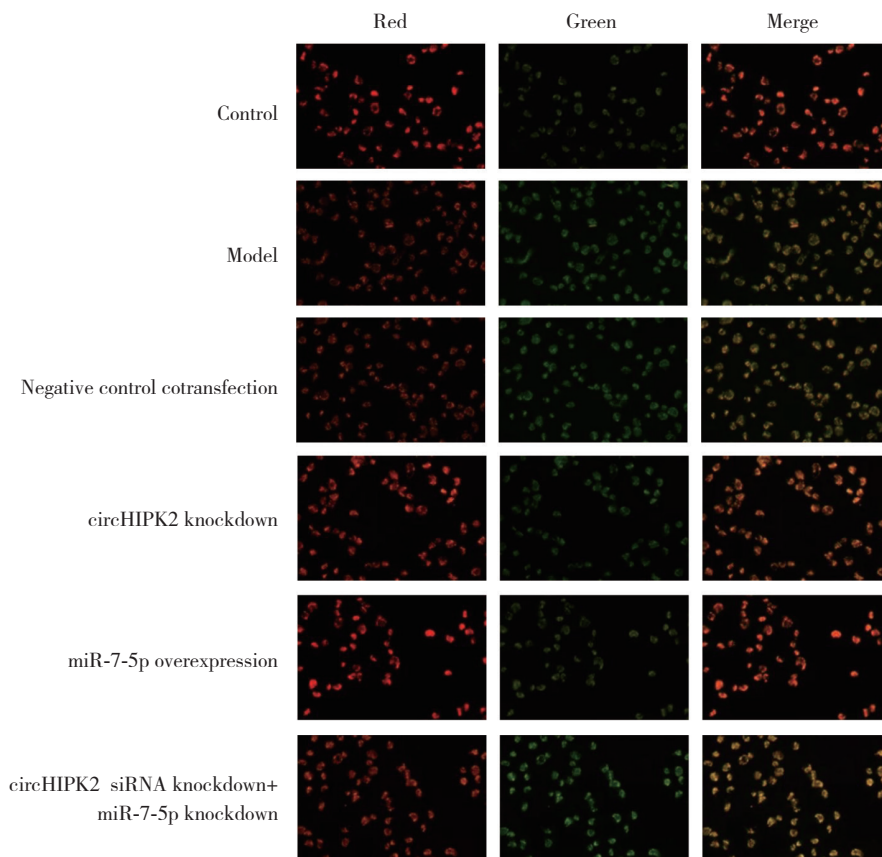


图1 各组细胞线粒体膜电位的JC-1染色图 ×200

Fig.1 JC-1 staining of mitochondrial membrane potential among the groups ×200

表3 各组细胞ROS相对表达水平、抗氧化酶活性和促炎性细胞因子水平的比较

Tab.3 Comparison of ROS relative expression, antioxidant enzyme activities, and proinflammatory cytokine levels among the groups

Group	n	Relative expression of ROS	SOD (U/g prot)	CAT (U/g prot)	IL-6 (ng/kg prot)	IL-1β (ng/kg prot)	IL-18 (ng/kg prot)
Control	6	1.00 ± 0.26	27.42 ± 4.83	15.30 ± 2.84	97.14 ± 16.13	48.63 ± 13.59	196.84 ± 21.65
Model	6	4.97 ± 0.50 <sup>1)</sup>	6.95 ± 2.16 <sup>1)</sup>	3.12 ± 1.02 <sup>1)</sup>	426.75 ± 28.62 <sup>1)</sup>	173.26 ± 22.84 <sup>1)</sup>	629.36 ± 32.84 <sup>1)</sup>
Negative control cotransfection	6	5.14 ± 0.48 <sup>1)</sup>	6.34 ± 2.30 <sup>1)</sup>	2.79 ± 0.91 <sup>1)</sup>	435.23 ± 27.49 <sup>1)</sup>	182.54 ± 21.36 <sup>1)</sup>	632.75 ± 30.93 <sup>1)</sup>
circHIPK2 knockdown	6	1.25 ± 0.27 <sup>2)</sup>	24.79 ± 4.25 <sup>2)</sup>	12.86 ± 2.50 <sup>2)</sup>	118.30 ± 18.25 <sup>2)</sup>	59.72 ± 14.23 <sup>2)</sup>	219.78 ± 19.57 <sup>2)</sup>
miR-7-5p overexpression	6	1.13 ± 0.41 <sup>2)</sup>	25.98 ± 4.19 <sup>2)</sup>	13.91 ± 2.62 <sup>2)</sup>	109.12 ± 19.43 <sup>2)</sup>	52.97 ± 13.78 <sup>2)</sup>	208.90 ± 20.86 <sup>2)</sup>
circHIPK2 siRNA knockdown+miR-7-5p knockdown	6	4.78 ± 0.39 <sup>3)</sup>	8.16 ± 2.47 <sup>3)</sup>	3.94 ± 1.23 <sup>3)</sup>	412.36 ± 26.94 <sup>3)</sup>	167.18 ± 21.95 <sup>3)</sup>	613.69 ± 31.29 <sup>3)</sup>

1) P < 0.05 vs. control group; 2) P < 0.05 vs. model group; 3) P < 0.05 vs. circHIPK2 knockdown group.

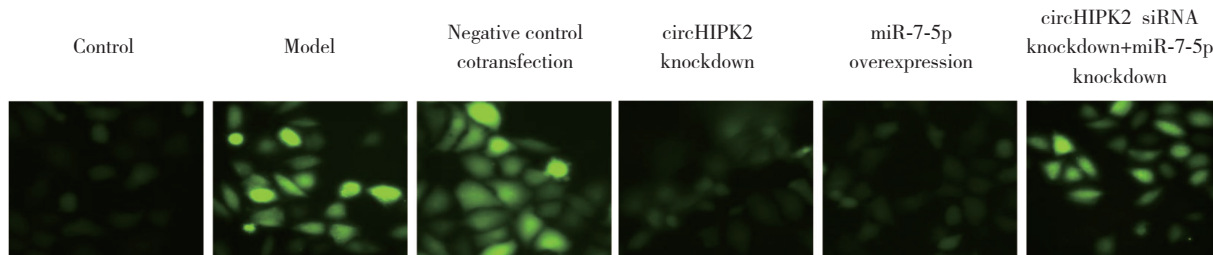


图2 各组细胞ROS表达的DCFH-DA荧光探针检测图 ×400

Fig.2 DCFH-DA fluorescence probe detection of ROS expression among the groups ×400

与对照组相比,模型组Bcl-2蛋白表达水平降低 ( $P < 0.05$ ),Bax和TCF4蛋白表达水平升高 ( $P < 0.05$ )。与模型组相比,敲低circHIPK2组、过表达miR-7-5p组Bcl-2蛋白表达水平升高 ( $P < 0.05$ ),Bax和TCF4蛋白

表达水平降低 ( $P < 0.05$ )。与敲低circHIPK2组相比,敲低circHIPK2+敲低miR-7-5p组Bcl-2蛋白表达水平降低 ( $P < 0.05$ ),Bax和TCF4蛋白表达水平升高 ( $P < 0.05$ )。见表4。

表4 各组细胞凋亡相关蛋白表达的比较

Tab.4 Comparison of apoptosis-related protein expressions among the groups

Group	n	Bcl-2 protein	Bax protein	TCF4 protein
Control	6	0.79 ± 0.16	0.20 ± 0.06	0.31 ± 0.09
Model	6	0.29 ± 0.09 <sup>1)</sup>	0.63 ± 0.10 <sup>1)</sup>	0.72 ± 0.15 <sup>1)</sup>
Negative control cotransfection	6	0.28 ± 0.08 <sup>1)</sup>	0.65 ± 0.11 <sup>1)</sup>	0.74 ± 0.14 <sup>1)</sup>
circHIPK2 knockdown	6	0.75 ± 0.15 <sup>2)</sup>	0.25 ± 0.08 <sup>2)</sup>	0.36 ± 0.11 <sup>2)</sup>
miR-7-5p overexpression	6	0.73 ± 0.13 <sup>2)</sup>	0.23 ± 0.07 <sup>2)</sup>	0.34 ± 0.10 <sup>2)</sup>
circHIPK2 siRNA knockdown+miR-7-5p knockdown	6	0.31 ± 0.10 <sup>3)</sup>	0.59 ± 0.09 <sup>3)</sup>	0.68 ± 0.13 <sup>3)</sup>

1)  $P < 0.05$  vs. control group; 2)  $P < 0.05$  vs. model group; 3)  $P < 0.05$  vs. circHIPK2 knockdown group.

### 3 讨论

炎症和过氧化反应是Ang II 诱导的HUVEC损伤的主要原因,增强抗氧化功能并抑制炎症能够有效减轻Ang II 诱导的内皮功能障碍和高血压<sup>[2-3]</sup>。circHIPK2可通过调控炎症广泛参与人类疾病的发生和发展过程,可通过促进Ang II 诱导的血管平滑肌细胞功能损伤,参与高血压的发生<sup>[5]</sup>。敲除其表达,可改善抑郁小鼠星形胶质细胞炎症损伤<sup>[12-13]</sup>。本研究结果显示,采用circHIPK2 siRNA下调Ang II 诱导的HUVEC中circHIPK2表达,可减少ROS和促炎性细胞因子生成和释放,抑制炎症和氧化应激,提高Ang II 诱导的HUVEC中细胞活力、线粒体膜电位,并抑制其凋亡,最终起到明显的内皮细胞保护作用。

miR-7-5p可通过调控炎症和氧化应激反应参与血管损伤过程,增强其表达可通过抑制炎症信号激活而减弱血管损伤<sup>[14]</sup>。TCF4作为miR-7-5p的下

游靶基因<sup>[10]</sup>,可参与诱导缺氧情况下肺动脉高压的发生<sup>[9]</sup>,降低其表达可抑制H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导的人肾小管上皮细胞凋亡<sup>[15]</sup>。本研究结果显示,采用circHIPK2 siRNA下调Ang II 诱导的HUVEC中circHIPK2表达,可升高细胞miR-7-5p表达水平并降低TCF4 mRNA和蛋白表达水平,表明miR-7-5p/TCF4轴参与敲低circHIPK2对Ang II 诱导的血管内皮细胞凋亡的抑制过程。联合转染circHIPK2 siRNA和miR-7-5p抑制剂,可减弱单独转染circHIPK2 siRNA对Ang II 诱导的HUVEC中炎症和氧化应激的抑制作用,削弱其对Ang II 诱导的HUVEC中细胞活力、线粒体膜电位的提高作用和抗凋亡作用,最终逆转其对内皮细胞的保护作用,揭示敲低circHIPK2抑制Ang II 诱导的血管内皮细胞凋亡是通过上调miR-7-5p实现的。

综上所述,敲低circHIPK2可通过靶向上调miR-7-5p表达而降低TCF4表达,进而抑制氧化应激和炎症反应,提高Ang II 诱导的血管内皮细胞活力,减轻