

中药通过 miRNA 调控血管内皮细胞损伤防治动脉粥样硬化的作用机制研究进展^Δ

刘丹丹^{1*}, 秦合伟^{1,2#}, 高 洋¹, 孙孟艳¹, 王梦楠¹, 牛雨晴¹, 宋雪梅¹ (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)

中图分类号 R972+6; R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2023)12-1524-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.12.22



摘 要 血管内皮细胞的损伤既是促进动脉粥样硬化(AS)初期斑块发生的始动条件,也是AS致病因素的重要环节。微RNA(miRNA)作为细胞间通信的重要媒介和基因调控因子,可以影响血管内皮功能,参与AS的发展进程。miRNA多靶点干预血管内皮细胞损伤的分子机制,目前已成为研究心血管病变的前沿热点。人参皂苷Rb₂和丹皮酚等中药单体以及化痰祛瘀中药方可靶向调控miRNA改善内皮细胞炎症反应;黄芪甲苷、二氢杨梅素和三七皂苷可靶向调控miRNA抑制血管内皮氧化应激;丹红注射液、健脾祛瘀化痰方和丹皮酚可通过miRNA影响内皮细胞自噬;白藜芦醇、补肾活血方和补肾通脉方可作用于miRNA来抑制血管内皮衰老;石斛碱在调节miRNA改善内皮细胞内质网应激中发挥积极功效等。未来还需要对中药靶向调控miRNA治疗AS的效果、作用机制、诊疗方案 and 安全性进行更深入的研究。

关键词 微RNA; 内皮细胞损伤; 动脉粥样硬化; 中药; 作用机制

Research progress of the mechanism of traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of atherosclerosis based on miRNA regulation of vascular endothelial cell injury

LIU Dandan¹, QIN Hewei^{1,2}, GAO Yang¹, SUN Mengyan¹, WANG Mengnan¹, NIU Yuqing¹, SONG Xuemei¹ (1. School of Rehabilitation, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 2. Dept. of Rehabilitation, the Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China)

ABSTRACT The injury of vascular endothelial cells is not only the initial condition to promote the occurrence of early atherosclerosis (AS) plaques, but also an important link in the pathogenesis of AS. The microRNA (miRNA), as an important medium of intercellular communication and gene regulatory factor, can affect vascular endothelial function and participate in the development of AS. The molecular mechanism of miRNA's multi-target intervention in vascular endothelial cell injury has become a hot topic in the research of cardiovascular diseases. Monomers of traditional Chinese medicines such as ginsenoside Rb₂ and paeonol, as well as traditional Chinese medicine for resolving phlegm and removing blood stasis could regulate miRNA to improve endothelial cell inflammation; astragaloside IV, dihydromyricetin and notoginsenoside could target miRNA and inhibit vascular endothelial oxidative stress; Danhong injection, Jianpi qutan and huayu prescription and paeonol could affect endothelial autophagy through miRNA; resveratrol, Bushen huoxue formula and Bushen tongmai formula could inhibit vascular endothelial aging by miRNA; dendrobine played an active role in regulating miRNA and improving endoplasmic reticulum stress. In the future, more in-depth research is needed on the effectiveness, mechanism of action, diagnosis and treatment plans, and safety of targeted regulation of miRNA for AS therapy by traditional Chinese medicine.

KEYWORDS microRNA; endothelial cell injury; atherosclerosis; traditional Chinese medicine; mechanism of action

Δ 基金项目 河南省科技发展计划项目(No.212102310359);中原英才计划中原科技创新领军人才资助项目(No.豫组通[2021]44号);河南省中医药拔尖人才培养项目(No.豫卫中医函[2021]15号);河南省中医药科学研究专项项目(No.20-21ZY1023);河南中医药大学2022年度研究生科研创新能力提升计划项目(No.2022KYCX074)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:中医药防治心脑血管疾病。
E-mail:Ldandan0827@126.com

通信作者 副主任医师,硕士生导师,博士。研究方向:中医药防治心脑血管疾病。E-mail:qinhewei2012@126.com

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种由脂质过氧化激活巨噬细胞释放炎症介质、导致血管内皮细胞(vascular endothelial cells, VECs)功能障碍等引起的慢性炎症性疾病^[1]。其中,VECs损伤既是促进AS初期粥样斑块形成的始动条件,也是AS致病的重要环节^[2]。近

年来,随着微RNA(microRNA, miRNA)研究的不断深入,miRNA可以作为细胞间通信的重要媒介和基因调控因子,与特异性靶基因 miRNA 的 3' 端非编码区(3'-untranslated region, 3'-UTR)结合,从而调控基因表达,从分子水平上参与 VECs 的病理生理调节,抑制 AS^[3]。相关研究表明,中药具有从 miRNA 层面上调控 VECs 损伤来防治 AS 的独特优势^[4]。本文汇总了近年来中药通过 miRNA 上调或下调相应的靶基因、靶蛋白来保护 VECs 免受损伤的作用机制,旨在为中药防治 AS 提供理论依据,为相关药物的研究与开发提供参考。

1 miRNA 的生物合成过程

miRNA 是一类内源性非编码 RNA 分子,大小约 19~25 个核苷酸,其可通过识别靶信使 RNA(messenger RNA, mRNA)特定碱基序列来介导基因沉默,单个 miRNA 可以靶向作用于数百个 mRNA,进而调控蛋白质翻译或 mRNA 裂解,抑制基因表达^[5]。miRNA 的生物合成过程从细胞核开始到细胞质结束,涉及多个步骤:(1)在 RNA 聚合酶 II 的催化下,生成具有多个相对较长的发夹结构的初级 miRNA 转录本,即 pri-miRNA^[6];(2) pri-miRNA 在由 RNase III 核酸内切酶(如 Drosha/DGCR8)组成的核微处理器复合物中将茎环结构剪切成一个中等长度的 pre-miRNA^[7];(3) pre-miRNA 在 Ras 相关核蛋白-鸟苷三磷酸(guanosine triphosphate, GTP)复合物和转运蛋白 5(exportin-5, XPO5)的介导下由细胞核内转运到细胞质中^[8];(4) pre-miRNA 被运输到细胞质中后,被另一种核酸内切酶 Dicer 和反式激活应答 RNA 结合蛋白(trans-activation response RNA binding proteins, TRBP)切割成 miRNA-3p 和 miRNA-5p 双链分子^[9];(5)随后 miRNA-3p/miRNA-5p 加载到以 Argonaute 蛋白 2(Argonaute protein 2, AGO2)为核心的 Argonaute 蛋白家族中,形成 RNA 沉默复合体(RNA-induced silencing complex, RISC)^[10],并以碱基互补配对的方式与靶序列的 3'-UTR 结合,诱导靶 mRNA 的翻译抑制、去乙酰化或降解,从而调控靶基因沉默^[11]。miRNA 的生物合成过程如图 1 所示。

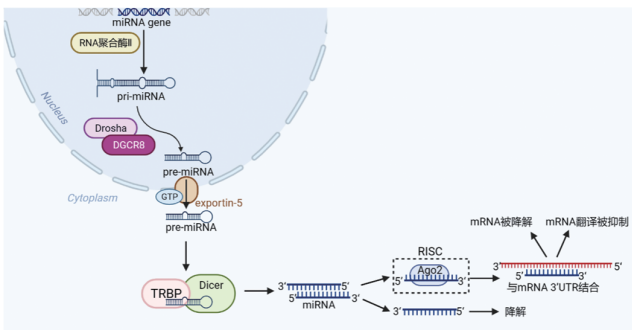


图 1 miRNA 的生物合成过程

2 中药调控 miRNA 干预 VECs 损伤治疗 AS

AS 为现代医学病名,传统中医理论古籍中并没有专有的疾病名词,根据症状可归属于“脉痹”“胸痹”“中

风”等中医范畴。中医认为,AS 是在痰、瘀、浊、毒等病理因素产生的污秽之物刺激下,脉管和血液之间关系失调,进而引发气血循环不畅、膏浊沉积等的一种病理变化^[12]。其病理机制可以概括为本虚标实、阴阳失衡。本虚主要为脾虚、肝火,标实主要为痰浊、瘀血^[13]。段盈竹等^[12]研究发现,由于情志失常和饮食失节而诱发的“木(肝)郁土(脾)壅”,致使邪气攻入,阳邪失衡,浊阴不降,蕴久生痰生瘀,成“膏浊”之态,致虚实夹杂,AS 易损斑块形成。研究发现,中药可靶向上调对 VECs 有保护作用的 miRNA,下调对 VECs 有损伤作用的 miRNA,进而恢复 AS 引起的内环境紊乱,这与中医理论的“扶正祛邪、调和阴阳”理论密切相关^[14]。

2.1 抑制血管内皮炎症

肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 6(interleukin 6, IL-6)、血管细胞黏附因子 1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)和核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)等炎症相关信号分子可加重 VECs 损伤^[15],而 miRNA 能够通过影响炎症因子活化和浸润来控制脉管系统的炎症反应^[8]。例如,有报道显示,肝细胞来源的细胞外小泡可通过释放 miRNA-1 作用于 VECs,抑制 Kruppel 样因子 4(Kruppel-like factor 4, KLF4)的表达,激活 NF- κ B 通路,促进血管内皮炎症和 AS 形成^[16]。

相关研究表明,人参皂苷 Rb₂ 和丹皮酚等中药单体以及化痰祛瘀中药方在靶向调控 miRNA 改善 VECs 炎症反应中发挥积极功效。人参皂苷 Rb₂ 是人参的主要活性成分,miRNA-216a 可通过抑制 Smad 同源物 3 蛋白表达,激活 NF- κ B 通路,促进 VECs 对单核细胞的募集;而人参皂苷 Rb₂ 可显著抑制 miRNA-216a 表达,进而在 VECs 衰老过程中发挥抗炎作用^[17]。丹皮酚是从中药牡丹皮中分离出的一种天然酚类化合物,具有保护 VECs 活性和抗 AS 的作用,其能通过上调人单核细胞白血病衍生的外泌体 miRNA-223,抑制人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)的信号转导和转录激活因子 3 通路,最终下调 IL-1 β 、IL-6、VCAM-1 的分泌^[18]。此外,丹皮酚可通过增加高脂血症大鼠主动脉 VECs 中血浆来源的 miRNA-223 抑制炎症小体 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 的表达,减轻 VECs 炎症^[19]。秦合伟等^[20]研究表明,含有山楂、建曲、莱菔子、郁金等药材的化痰祛瘀中药方具有消积化痰、活血化瘀的功效,其作用机制可能与该方能上调 miRNA-181 表达,抑制输入蛋白 α 3 和 NF- κ B 通路的激活,进而减少 IL-6、VCAM-1 和 E 选择素的表达,从而调控炎症因子、抑制斑块的形成、改善内皮功能障碍有关。

2.2 抑制血管内皮氧化应激

miRNA 在体内的异常表达可引起氧化应激介导的 VECs 功能障碍,导致氧化剂活性氧(reactive oxygen species, ROS)和抗氧化剂超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)稳态失衡,致使氧化脂蛋白合成增多以及

一氧化氮(nitric oxide, NO)产生减少^[21]。已有研究证实, HUVECs 中 miRNA 表达升高能够减弱由氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)导致的 VECs 活力受损, 增加细胞内 SOD、NO 表达水平, 发挥抗氧化功能^[22]。黄芪甲苷是黄芪的生物活性成分。Shao 等^[23]在 ox-LDL 处理 HUVECs 后建立的 AS 细胞模型中发现, miRNA-135a-5p 为环状 RNA circ_0000231 的靶点, 黄芪甲苷可通过靶向下调环状 RNA circ_0000231 的表达, 影响 miRNA-135a-5p/氯化物细胞内通道蛋白 4 轴, 使 miRNA-135a-5p 活性升高, 从而降低细胞中的 IL-1 β 、IL-6 和 ROS 水平, 表明黄芪甲苷具有通过抑制炎症、细胞凋亡和氧化应激来防止 VECs 损伤的作用。二氢杨梅素是从葡萄藤中提取的一种天然黄酮类化合物, 具有多种药理作用。Yang 等^[24]研究发现, 二氢杨梅素可下调 miRNA-21 表达, 抑制二甲基精氨酸二甲胺水解酶 1 的活性, 促进内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)磷酸化和 NO 的产生, 提高 VECs 的 NO 生物利用度, 恢复 HUVECs 的抗氧化能力, 改善 AS 的发生发展过程。Zhao 等^[25]研究发现, 三七皂苷能够抑制长链非编码 RNA X 非活性特异性转录本, 调控 miRNA-221-3p/TNF 受体相关因子 6 轴, 抑制 NF- κ B 通路激活, 下调 IL-6、IL-1 β 和 ROS 的水平, 从而发挥抗炎和减少氧化应激等多种作用。

2.3 调控血管内皮自噬

血管内皮自噬通量受损能够引起脂质代谢功能障碍和 VECs 凋亡, 促进 AS 斑块的形成^[26]。在 VECs 自噬过程中, miRNA 可调节 Bcl-2 同源结构域蛋白(Bcl-2 homologous domain protein, Beclin-1)和蛋白 1 轻链 3B- II (protein 1 light chain 3B- II, LC3B- II)的表达, 进而影响自噬小体和自噬通量^[27]。例如, Liang 等^[28]在 ox-LDL 诱导的人主动脉 VECs 中发现, miRNA-26a 可靶向抑制特异性转录本 5 的表达, 降低 LC3B- II/LC3B- I 的比值, 恢复自噬通量, 进而改善 VECs 功能障碍。

已有研究表明, 丹红注射液、健脾祛痰化痰方和丹皮酚等中药复方及单体可通过 miRNA 影响 VECs 自噬。丹红注射液是由中药丹参和红花组成的复方中药, 其活性成分有丹参素、丹酚酸 B、丹参酮 II_A 和羟基红花黄 A 等。Guo 等^[29]研究发现, 丹红注射液及其活性成分能够通过靶向下调 miRNA-19a 的表达, 进而抑制沉默信号调节器 1(silent mating type information regulation 2 homolog- 1, Sirt1)信号通路, 导致自噬相关蛋白 Beclin-1 的表达下降和 p62 蛋白的表达升高, 并降低自噬小体向自噬溶酶体转化的水平, 进而对抗氧化应激诱导的 VECs 自噬损伤。健脾祛痰化痰方是由四君子汤合瓜蒌薤白半夏汤加桃仁、红花化裁而成。裴宇鹏等^[30]研究表明, 健脾祛痰化痰方可以上调 miRNA-155 的表达, 导致 Ras 同源蛋白表达和 LC3B- II/LC3B- I 比值降低, 从而提高血管内皮自噬水平, 阻碍斑块形成, 达到防治 AS 的目的。

Li 等^[31]研究发现, 丹皮酚可通过上调 miRNA-30a 的表达, 降低 Beclin-1 和 LC3B- II 蛋白水平, 从而减轻 VECs 的损伤。

2.4 调控血管内皮衰老

VECs 衰老被认为是许多心血管疾病致病的潜在因素之一。作为心血管衰老的生物标志物, miRNA-217 可与 Sirt1 蛋白相互作用, 导致内皮型 eNOS 介导的 NO 生成减少, 从而使得内皮细胞老化, AS 加重。白藜芦醇是一种非黄酮类多酚有机化合物, 具有抗氧化、抗炎、保护心血管等作用。研究发现, 白藜芦醇可通过激活 Sirt1 和 eNOS, 逆转 miRNA-217 诱导的小鼠血管收缩和血压升高, 进而改善 VECs 损伤^[32]。补肾活血方主要由熟地黄、枸杞子、黄精、丹参、川芎、三七粉等中药材构成。楼丹飞等^[33]研究发现, 补肾活血方可以降低 miRNA-217 的表达, 上调 Sirt1 和叉头转录因子的表达, 延缓 VECs 衰老, 发挥抗 AS 的作用。同时, 陈宏昱等^[34]研究发现, 由三七、川芎、附子、桂枝、肉苁蓉等药材组方构成的补肾通脉方可以上调 miRNA-126-3p 的表达, 调控 G 蛋白信号调节因子 16/基质细胞源性因子 12 信号通路, 加速 VECs 的修复, 抑制 AS。

2.5 调控血管内皮内质网应激

VECs 的内质网应激与 X-box 结合蛋白 1S(X-box binding protein-1S, XBP-1S)、XBP-1U 和 C/EBP 同源蛋白(C/EBP homologous protein, CHOP)比值有关^[35]。已有研究证实, 下调 miRNA-512-5p 表达可引起 CHOP 和 XBP-1S 表达降低和 XBP-1U 表达升高, 进而调控 XBP-1S/XBP-1U 的比值, 减弱 ox-LDL 诱导的 HUVECs 的内质网应激, 达到防治 AS 的目的^[36]。石斛碱是从石斛中提取出来的生物碱, 其生物活性与苦参毒素相似, 具有降糖降血脂、抗肿瘤作用和减少细胞凋亡能力。Meng 等^[37]研究发现, 在衣霉素诱导的内质网应激 HUVECs 模型中, 石斛碱能够通过促进 miR-381-3p 表达, 进而降低 CHOP 和半胱氨酸蛋白酶-4 水平, 抑制内质网应激介导的 VECs 凋亡。

2.6 调控血管内皮其他途径

研究发现, 黄芪甲苷可通过上调 miRNA-140-3p 的表达, 进而抑制 KLF4/磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)信号通路, 促进 VECs 增殖并抑制其凋亡, 改善 VECs 损伤^[38]。白藜芦醇也可通过载脂蛋白基因敲除小鼠模型中的 Akt/ β -联蛋白信号通路, 下调 VECs 衍生的 miRNA-21 表达, 减轻模型中新生血管内膜病变的形成, 这对于改善血管通畅具有重要的临床意义^[39]。白杨素是存在于多种植物和水果中的一种具有广泛药理活性的黄酮类化合物, 可用于心血管疾病的防治。Lin 等^[40]研究发现, 白杨素可以降低 miRNA-92a 的表达水平, 抑制 miRNA-92a 与 KLF2 的 3'-UTR 结合, 还可减少颈动脉球囊损伤后新生内膜面积, 防止管腔变窄, 具有抗炎、抗血栓等血管保护功能。山柰酚是一种

天然的膳食类黄酮,具有多种药理活性,如抗炎、抗凋亡、心脏保护和抗癌活性。研究发现,山柰酚可通过上调miRNA-26a-5p表达,进而下调Toll样受体4表达,最终抑制ox-LDL诱导的HUEVCs的凋亡^[41]。冠心康的中药组分为生黄芪、全瓜蒌、赤芍、丹参、薤白、半夏、益母草等。秦合伟等^[42]研究表明,冠心康对VECs功能恢复有显著的疗效,其能够明显上调ox-LDL诱导的VECs损伤模型中miRNA-126的水平,降低VCAM-1 mRNA下游信号和蛋白表达,进而抑制斑块形成和细胞黏附,改善VECs功能障碍,治疗AS。涤痰汤加味方主要由人参、茯苓、橘红、生甘草、南星、半夏、枳实、石菖蒲等药材组成。宋囡等^[43]研究显示,涤痰汤加味方可以有效缓解以“脾失健运、痰浊壅滞”为核心病机的AS,其可通过下调失功能性高密度脂蛋白和miRNA-210的结合体,抑制该结合体与VECs内的铁硫簇装配蛋白的相互作用,改善呼吸链复合物酶活性,从而维持线粒体稳态,防止VECs损伤。

3 讨论

在AS的发展进程中,VECs功能障碍造成的脂质和炎症因子在血管壁沉积是许多严重血管疾病的病理状态^[44]。VECs损伤是AS初期斑块形成的始动事件,miRNA可以靶向调控内皮功能、参与AS的发展进程,这对于今后学者以多靶点干预miRNA为突破口探索AS的发病机制和药物研究具有较大意义。

本文综述了近几年miRNA通过调控炎症、氧化应激和自噬等多方面造成VECs功能障碍的分子机制以及中药在“扶正祛邪、平衡阴阳”的指导理念下,调控miRNA改善VECs功能障碍从而防治AS的作用机制。随着miRNA调控VECs损伤分子机制的研究不断完善,近年来中药调控miRNA防治AS的相关研究也取得了一定进步。其中,通过改善VECs炎症、氧化应激和自噬途径是中药靶向miRNA调控VECs损伤进而防治AS的研究热点,而针对VECs内质网应激途径的中药靶向miRNA调控VECs的研究较少。但上述作用机制的研究仅停留在基础研究阶段,尚缺乏临床研究。因此,未来需要对中药靶向调控miRNA治疗AS的效果、作用机制、诊疗方案 and 安全性进行更深入的研究。

参考文献

[1] ZHANG H, ZHENG J J, LIN J J, et al. miR-758 mediates oxLDL-dependent vascular endothelial cell damage by suppressing the succinate receptor SUCNR1[J]. *Gene*, 2018, 663: 1-8.

[2] 李陶, 庞琪, 刘永斌. 抑制microRNA-22可通过调节SIRT1表达减轻氧化应激引起的血管内皮细胞损伤[J]. *中国卫生标准管理*, 2016, 7(21): 23-26.

[3] 刘佳, 胡桃红, 袁敏, 等. 微小RNA调控血管内皮细胞凋亡机制的研究进展[J]. *解放军医学院学报*, 2018, 39(9): 826-829.

[4] 谭玉婷, 蒯亚东, 吴赛, 等. 中药干预动脉粥样硬化表观遗传修饰的研究现状及思考[J]. *中医杂志*, 2021, 62

(13): 1182-1187.

[5] LU T X, ROTHENBERG M E. microRNA[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(4): 1202-1207.

[6] HO P T B, CLARK I M, LE L T T. microRNA-based diagnosis and therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 7167.

[7] KILIKEVICIUS A, MEISTER G, COREY D R. Reexamining assumptions about miRNA-guided gene silencing[J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(2): 617-634.

[8] LU Y, THAVARAJAH T, GU W D, et al. Impact of miRNA in atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(9): e159-e170.

[9] DIENER C, KELLER A, MEESE E. Emerging concepts of miRNA therapeutics: from cells to clinic[J]. *Trends Genet*, 2022, 38(6): 613-626.

[10] MATSUYAMA H, SUZUKI H I. Systems and synthetic microRNA biology: from biogenesis to disease pathogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 21(1): E132.

[11] FERRAGUT CARDOSO A P, BANERJEE M, NAIL A N, et al. miRNA dysregulation is an emerging modulator of genomic instability[J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 76: 120-131.

[12] 段盈竹, 张欢, 于游, 等. 基于“木郁土壅”理论从“肝-肠轴学说”探析越鞠丸防治动脉粥样硬化的机制[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(10): 99-102.

[13] 孙莹心, 韩萍, 王新陆. 基于血浊理论探讨动脉粥样硬化前期病变的中医辨证施治[J]. *天津中医药*, 2021, 38(12): 1544-1547.

[14] 李帅帅, 于红红, 田维毅. 中医药通过调节microRNAs干预动脉粥样硬化研究进展[J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(8): 1968-1971.

[15] ZHU Y, XIAN X, WANG Z, et al. Research progress on the relationship between atherosclerosis and inflammation[J]. *Biomolecules*, 2018, 8(3): E80.

[16] JIANG F J, CHEN Q, WANG W, et al. Hepatocyte-derived extracellular vesicles promote endothelial inflammation and atherogenesis via microRNA-1[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(1): 156-166.

[17] CHEN Y T, WANG S T, YANG S J, et al. Inhibitory role of ginsenoside Rb₂ in endothelial senescence and inflammation mediated by microRNA-216a[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(6): 415.

[18] LIU Y R, LI C, WU H F, et al. Paeonol attenuated inflammatory response of endothelial cells via stimulating monocytes-derived exosomal microRNA-223[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1105.

[19] SHI X Y, XIE X M, SUN Y, et al. Paeonol inhibits NLRP3 mediated inflammation in rat endothelial cells by elevating hyperlipidemic rats plasma exosomal miRNA-223[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 885: 173473.

[20] 秦合伟, 李彦杰, 张志鑫, 等. 化痰祛瘀法通过调控miR-181影响输入蛋白 α 3/NF- κ B通路的抗动脉粥样硬化的研究[J]. *北京中医药大学学报*, 2020, 43(8): 653-660.

[21] MAGENTA A, GRECO S, GAETANO C, et al. Oxidative

stress and microRNAs in vascular diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(9): 17319-17346.

- [22] ZHANG L, LI Q L, CHEN Y X, et al. LncRNA OIP₅-AS1 accelerates ox-LDL-treated HUVECs injury by NF- κ B pathway via miR-30c-5p[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2021, 78(4): 449-460.
- [23] SHAO X, LIU Z Z, LIU S S, et al. Astragaloside IV alleviates atherosclerosis through targeting circ_0000231/miR-135a-5p/CLIC4 axis in AS cell model *in vitro*[J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(4): 1783-1795.
- [24] YANG D F, YANG Z S, CHEN L, et al. Dihydromyricetin increases endothelial nitric oxide production and inhibits atherosclerosis through microRNA-21 in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(10): 5911-5925.
- [25] ZHAO J, CUI L, SUN J, et al. Notoginsenoside R1 alleviates oxidized low-density lipoprotein-induced apoptosis, inflammatory response, and oxidative stress in HUVECs through modulation of XIST/miR-221-3p/TRAF₆ axis[J]. *Cell Signal*, 2020, 76: 109781.
- [26] LI W, SULTANA N, SIRAJ N, et al. Autophagy dysfunction and regulatory cystatin C in macrophage death of atherosclerosis[J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(9): 1664-1672.
- [27] SERMERSHEIM M A, PARK K H, GUMPPER K, et al. microRNA regulation of autophagy in cardiovascular disease[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2017, 22(1): 48-65.
- [28] LIANG W J, FAN T B, LIU L, et al. Knockdown of growth-arrest specific transcript 5 restores oxidized low-density lipoprotein-induced impaired autophagy flux via upregulating miR-26a in human endothelial cells[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 843: 154-161.
- [29] GUO Y, YANG J H, CAO S D, et al. Effect of main ingredients of Danhong injection against oxidative stress induced autophagy injury via miR-19a/SIRT1 pathway in endothelial cells[J]. *Phytomedicine*, 2021, 83: 153480.
- [30] 裴宇鹏, 陈智慧, 孟晓媛, 等. 健脾祛痰化瘀方调节 miR-155/Rheb/mTOR 途径介导内皮细胞自噬防治动脉粥样硬化机制研究[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(9): 29-34, 262.
- [31] LI C, YANG L, WU H F, et al. Paeonol inhibits oxidized low-density lipoprotein-induced vascular endothelial cells autophagy by upregulating the expression of miRNA-30a[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 95.
- [32] DE YÉBENES V G, BRIONES A M, MARTOS-FOLGADO I, et al. Aging-associated miR-217 aggravates atherosclerosis and promotes cardiovascular dysfunction[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(10): 2408-2424.
- [33] 楼丹飞, 闫国良, 汪海慧, 等. 补肾活血方对动脉粥样硬化新西兰兔 miRNA-217/Sirt1/FoxO1 信号通路的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(24): 3608-3610.
- [34] 陈宏昱, 程红, 庄震坤, 等. 补肾通脉方通过调控 microRNA-126-3p 对血管内皮损伤的保护作用[J]. *中医药导报*, 2022, 28(2): 7-12.
- [35] YANG S J, WU M, LI X Y, et al. Role of endoplasmic reticulum stress in atherosclerosis and its potential as a therapeutic target[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 9270107.
- [36] GE P P, GAO M X, DU J, et al. Downregulation of microRNA-512-3p enhances the viability and suppresses the apoptosis of vascular endothelial cells, alleviates autophagy and endoplasmic reticulum stress as well as represses atherosclerotic lesions in atherosclerosis by adjusting spliced/unspliced ratio of X-box binding protein 1 (XBP-1S/XBP-1U) [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(2): 12469-12481.
- [37] MENG J, SONG X Y, YAN G L, et al. Dendrobine suppresses endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis through upregulating microRNA miR-381-3p to decrease caspase-4[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 4452-4463.
- [38] QIAN W B, QIAN Q H, CAI X R, et al. Astragaloside IV inhibits oxidized low-density lipoprotein-induced endothelial damage via upregulation of miR-140-3p[J]. *Int J Mol Med*, 2023, 51(2): 17.
- [39] CAMPAGNOLO P, HONG X C, BERNARDINI E D, et al. Resveratrol-induced vascular progenitor differentiation towards endothelial lineage via miR-21/akt/ β -catenin is protective in vessel graft models[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0125122.
- [40] LIN C M, WANG B W, PAN C M, et al. Chrysin boosts KLF2 expression through suppression of endothelial cell-derived exosomal microRNA-92a in the model of atherosclerosis[J]. *Eur J Nutr*, 2021, 60(8): 4345-4355.
- [41] ZHONG X M, ZHANG L, LI Y M, et al. Kaempferol alleviates ox-LDL-induced apoptosis by up-regulation of miR-26a-5p via inhibiting TLR4/NF- κ B pathway in human endothelial cells[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108: 1783-1789.
- [42] 秦合伟, 李彦杰, 任锐, 等. 冠心康对 microRNA-126 和 VEC 的调控及抗动脉粥样硬化的作用机制研究[J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(8): 1813-1818, 2049.
- [43] 宋囡, 王莹, 吕晓明, 等. 聚焦 dyHDL/miRNA210 结合体-线粒体串话解析“荡涤痰浊”防治动脉粥样硬化理论[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(8): 173-175, 280.
- [44] PAONE S, BAXTER A A, HULETT M D, et al. Endothelial cell apoptosis and the role of endothelial cell-derived extracellular vesicles in the progression of atherosclerosis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(6): 1093-1106.

(收稿日期: 2022-11-30 修回日期: 2023-05-29)

(编辑: 孙 冰)