·综述·

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Rb_2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、健脾祛痰化瘀方和丹皮酚可通过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、诊疗方案和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 Dandan[1], QIN Hewei[1,2], GAO Yang[1], SUN Mengyan[1], WANG Mengnan[1], NIU Yuqing[1], SONG Xuemei[1]（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 Rb_2 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。

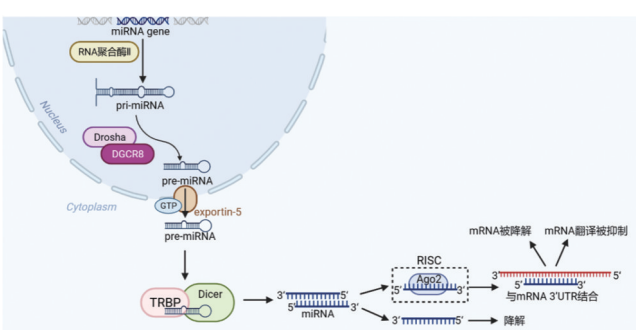


图1　miRNA的生物合成过程

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κB（nuclear factor kappa-B，NF-κB）等炎症相关信号分子可加重VECs损伤[15]，而miRNA能够通过影响炎性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-κB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Rb_2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Rb_2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-κB通路，促进VECs对单核细胞的募集；而人参皂苷Rb_2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-1β、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α3和NF-κB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（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-1β、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-κB通路激活，下调IL-6、IL-1β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、健脾祛痰化瘀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ⅡA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。健脾祛痰化瘀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，健脾祛痰化瘀方可以上调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和半胱胺酸蛋白酶-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HUVECs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、诊疗方案和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，蔺亚东，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 Rb_2 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α3/NF-κB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 OIP_5-AS1 accelerates ox-LDL-treated HUVECs injury by NF-κB 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/$TRAF_6$ 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 atheroprotection[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-κB pathway in human endothelial cells[J]. Biomed Pharmacother,2018,108:1783-1789.
[42] 秦合伟,李彦杰,任锟,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)