

综 述

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2021.13.017

中药干预动脉粥样硬化表观遗传修饰的研究现状及思考

谭玉婷¹, 蔺亚东², 吴赛¹, 纪文岩^{1✉}

1. 青岛市中医医院, 山东省青岛市人民路 4 号, 266033; 2. 山东青岛中西医结合医院

摘要 目前对动脉粥样硬化 (AS) 机制的研究涉及细胞的代谢、增殖、自噬、凋亡、坏死、纤维化等, 而表观遗传修饰与上述病理机制有密切关系, 其通过 DNA 甲基化、微小 RNA、长链非编码 RNA、组蛋白修饰等途径参与 AS 的发生、发展。通过梳理 2015—2020 年中药干预 AS 表观遗传修饰的相关研究, 发现中药有效成分、中药复方、中药注射剂均能在表观遗传水平影响 AS 进展, 并能在 AS 的不同病理阶段产生作用, 具有多靶点效应; 可发挥调节脂质代谢、抗炎、抗凋亡、抑制氧化应激、抑制增殖迁移、促进自噬的作用, 且存在双向调节作用。目前相关研究还存在基础研究不够深入、对 AS 动态过程的干预效应及机制未明确、表观遗传修饰各因素研究相对孤立等问题, 未来仍需深入研究, 并将成果转化应用于临床。

关键词 动脉粥样硬化; 表观遗传修饰; 表观遗传学; 中药有效成分; 中药复方; 中药注射剂

心血管疾病一直是全球范围内死亡的主要原因, 其中动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 占全因死亡的 3/4, 且动脉粥样硬化性心血管疾病在我国人群死亡原因中高居第二位^[1]。AS 是一个多因素疾病, 目前对于其机制的探索涉及脂质堆积、免疫应答、炎症反应、内皮损伤、细胞增殖迁移、自噬、凋亡等^[2-3], 而表观遗传修饰与上述病理机制密切相关。早在 20 世纪 30 年代就有学者提出表观遗传学, 认为表观遗传修饰包括 DNA 甲基化、微小 RNA (miRNA)、长链非编码 RNA (lncRNA)、组蛋白修饰^[4], 它们可以通过调控基因表达、调节转录、诱导转录抑制等多途径发挥作用。表观遗传修饰参与 AS 的形成与发展过程, 基于表观遗传探索防治 AS 的新靶点、新途径是当前的研究重点。

中药防治 AS 有多靶点、全方位、安全有效的临床特点, 从表观遗传学角度阐释中药作用机制能够为临床诊断、治疗提供新的理论依据。本文梳理 2015 至 2020 年中药干预 AS 表观遗传修饰的相关研究, 通过总结相关研究的现状、分析其存在的问

题, 以期阐明中药干预 AS 表观遗传修饰的作用机制及未来研究方向。

1 表观遗传修饰参与 AS 的作用机制

1.1 DNA 甲基化与 AS

DNA 甲基化是在 DNA 甲基转移酶 (DNMTs) 的催化下, 胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤 (CpG) 二核苷酸的胞嘧啶 5 号碳位共价键结合一个甲基基团。DNMTs 包含 DNMT1、DNMT3a、DNMT3b 三种亚型, DNMT1 与甲基化稳态维持有关, DNMT3a 和 DNMT3b 则在早期的甲基化模式建立中至关重要。DNA 甲基化发生在高 CpG 区域 (CpG 岛), 许多 CpG 岛位于 5' 端基因的末端作为启动因子发挥作用。甲基化改变可调控基因表达, 主要表现在基因组总体甲基化水平降低和某些基因启动区域高甲基化, 前者激活基因表达, 后者抑制基因表达。

AS 始动环节为脂质代谢异常, 血管内皮损伤, 诱发炎症反应, 单核细胞聚集到内膜, 进一步分化成巨噬细胞并吸收修饰脂蛋白变成泡沫细胞沉积, 纤维帽覆盖, 形成粥样硬化斑块。病理因素调控 DNMTs 影响基因启动子区甲基化水平, 进而从以下机制影响 AS 的发生进展: 1) 参与炎症反应: AS 斑块巨噬细胞中 DNMT1 表达增加, DNMT1 可通过介导 Krüppel4 (KLF4) 启动子区 DNA 甲基化

基金项目: 山东省中医药科技发展计划 (20132D2K405); 青岛市中医药科技项目 (2021-zyyq06)

✉ 通讯作者: jiwanyanjiwenyan@126.com, (0532) 83777562

下调 KLF4 的表达, 促进 AS 炎症反应^[9]。2) 参与氧化应激反应: 同型半胱氨酸 (Hcy) 通过 TLR4/DNMT1/NF- κ B 途径介导氧化型低密度脂蛋白受体-1 DNA 甲基化导致血管内皮细胞发生氧化应激反应, 使血管内皮受损, 加剧 AS 进展^[9]。3) 参与泡沫细胞生成: 表明组蛋白甲基转移酶 (EZH2) 通过调控 DNMT1 提高 ABCA1 启动子甲基化水平, 下调 ABCA1 基因表达, 加剧巨噬细胞源性泡沫细胞生成, 促进 AS 进展^[9]。4) 参与血管平滑肌细胞分化、增殖和迁移: DNA 去甲基化可减少 AS 大鼠主动脉 5-甲基胞嘧啶 (5-mc) 含量, 使 Tet2 呈低甲基化状态, 从而抑制血管平滑肌细胞分化、增殖和迁移, 最终延缓血管重塑和 AS 进展^[9]。

1.2 miRNA 与 AS

miRNA 是由 19~23 个核苷酸构成的单链非编码小 RNA, miRNA 参与调控细胞凋亡、细胞分化增殖、细胞代谢、细胞重组等病理生理过程。miRNA 与靶 mRNA 的 3'-UTR 区结合影响转录、翻译过程, 进而影响下游信号通路或介导 DNMTs 影响靶基因甲基化水平参与 AS 进程, 主要作用机制如下: 1) 参与脂质代谢: 在 ApoE^{-/-} 小鼠主动脉中 miRNA-148a/152 的表达增加, DNMT1 水平降低, 总胆固醇和胆固醇酯含量增加, 证实 miRNA 调控 DNMT1 影响脂质代谢^[9]。2) 参与炎症反应: miRNA-221 可通过抑制 DNMT3b 介导的 NCoR 启动子区甲基化来减轻氧化低密度脂蛋白 (ox-LDL) 诱导的巨噬细胞炎症反应^[10]。3) 参与内皮细胞凋亡、增殖: miRNA-451 可靶向白细胞介素 7 (IL-7) 减轻 ox-LDL 诱导的血管内皮细胞凋亡, 同时能够保护 AS 血管内皮细胞^[11]; AS 血管内皮细胞中 METTL14 的表达明显增加, 沉默 METTL14 可通过降低 M6A 甲基化水平、减少 miRNA-49a 表达抑制内皮细胞增殖和迁移^[12]。4) 参与血管平滑肌细胞增殖: Hcy 诱导的血管平滑肌细胞增殖可使 ApoE^{-/-} 小鼠 miRNA-125b 的表达下调、p53 高甲基化、DNMT3b 上调^[13]。5) 预测冠心病心血管事件: 早发心血管病患者中 miRNA-146a、miRNA-342、miRNA-145 的表达水平对预测主要心血管事件有重要价值^[14], 而 miRNA-331、miRNA-151-3p 在急性心肌梗死患者中表达异常增加, 甚至先于心肌坏死标志物出现^[15]。

1.3 lncRNA 与 AS

lncRNA 是一类转录长度大于 200nt 的非编码 RNA 分子, 它没有蛋白编码的能力, 是基因组的“噪音”。lncRNA 可以通过影响 mRNA 发挥调控基

因表达的作用, 如影响 mRNA 稳定性、激活或抑制 mRNA 翻译和翻译后修饰过程等, 其参与 AS 的作用机制如下: 1) 参与血管平滑肌细胞增殖、凋亡: 在 ox-LDL 刺激的血管平滑肌细胞中, lncRNA HCG11 表达增加, 其通过靶向 miRNA-144/FOXF1 轴调控血管平滑肌细胞的增殖和凋亡^[16]。2) 参与脂质代谢和炎症反应: 在 AS 模型中, 过表达 lncRNA CDKN2B-AS1 会使脂质沉积减少、胆固醇流出率增加, 而 lncRNA CDKN2B-AS1 可通过 DNMT1 增强 ADAM10 启动子甲基化, 抑制 AS 炎症反应^[17]。

1.4 组蛋白修饰与 AS

组蛋白是染色体基本结构蛋白, 组蛋白修饰是在相关酶的作用下组蛋白发生乙酰化、甲基化、磷酸化、去乙酰化、泛素化等的修饰过程。研究发现组蛋白修饰对基因表达的调控有类似 DNA 遗传密码的调控作用^[18], 其影响 AS 发生进展的机制如下: 1) 参与炎症反应: AS 患者主动脉组织中组蛋白乙酰转移酶表达增加, 组蛋白乙酰化水平提高, 触发促炎信号通路^[19]。2) 参与脂质代谢: 阿托伐他汀能够提高 AS 兔心脏 ACE2 启动子区域组蛋白 H3 乙酰化水平, 改善脂质代谢, 进而防治 AS^[20]。3) 参与氧化应激反应: 白细胞介素 35 (IL-35) 可抑制 AS 模型主动脉内皮细胞组蛋白 H3K14 乙酰化, 减少线粒体活性氧产生, 从而减轻氧化应激反应^[21]。

2 中药干预表观遗传修饰防治 AS 的研究现状

2.1 中药干预 DNA 甲基化

2.1.1 对 DNA 甲基化的双向调节作用 中药的有效成分具有药理多效性, 一种药物的不同有效成分可能表现出相反的作用, 加之药物剂量的不同也会产生不同的作用效果, 导致中药产生不同甚至相反的调节效应, 我们称之为双向调节作用。有实验^[22]通过高脂喂养新西兰兔建立 AS 模型, 用不同剂量栀子川芎胶囊干预, 结果与对照组相比有 146 个 DNA 差异基因表达, 低、高剂量栀子川芎胶囊都能调节异常高甲基化和低甲基化基因。另有体外实验^[23]表明, 栀子苷能够降低细胞总胆固醇水平, 低、高剂量栀子苷都能改变巨噬细胞来源泡沫细胞中的异常基因 DNA 甲基化, 并具有去甲基化和促甲基化的双向调节作用, 从而发挥抗 AS 的效应。中药对 DNA 甲基化的双向调节作用表现在对处于低甲基化水平的基因有促甲基化作用, 对处于高甲基化水平的基因有去甲基化作用, 使之趋于正常, 最终达到平和状态, 这与中医“阴阳动态平衡”

的理念一致。

2.1.2 对全基因 DNA 甲基化的调节作用 AS 发生、发展过程中存在甲基化失衡的情况,基因组的广泛低甲基化是其中重要表现形式。已有研究^[24]表明,血管紧张素 II 诱导的血管平滑肌细胞增殖和迁移模型的 DNA 甲基化水平明显下降,而平肝潜阳方干预后基因组 DNA 甲基化水平提高,通过抑制血管平滑肌细胞增殖迁移逆转血管重构。另有研究^[25]观察活血(血府逐瘀胶囊)、解毒(四季三黄胶囊)以及活血解毒中药联合应用对高脂喂养的 ApoE^{-/-}小鼠 AS 模型 DNA 甲基化水平的影响,发现活血药与解毒药均能够降低早期 AS 的 DNA 甲基化水平,对 AS 起到一定防治作用。

2.1.3 对特定基因 DNA 甲基化的调节作用 中药通过调节 DNMTs 表达影响特定基因 DNA 甲基化水平,或直接作用于基因 CpG 岛区域调节特定基因 DNA 甲基化水平。如有研究^[26]显示低、高剂量丹红注射液干预均能使小鼠主动脉自噬基因 Atg13 启动子区甲基化水平明显下降,自噬基因 mRNA 表达增加,自噬下游信号通路相关蛋白表达增加。另有研究^[27]发现当归芍药散能够降低 AS 小鼠血清 DNMT1 和 DNA 甲基化水平,抑制斑块 DNMT1、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 表达,发挥调节血脂、减少斑块面积的作用。此外,六味地黄丸可通过抑制 DNMT1 表达降低雌激素受体 α 基因甲基化率,在 AS 早期发挥抗血管内皮细胞凋亡的作用^[28]。

2.2 中药干预 miRNA

2.2.1 调节上游信号影响 miRNA 表达 通过建立体内、体外 AS 模型,发现高脂喂养或 ox-LDL 诱导后血管平滑肌细胞中 miRNA-17-92a 表达增加,而泽泻汤能够抑制细胞外调节激酶 1/2 (ERK1/2) 磷酸化,减少基质金属蛋白酶-2/9 (MMP-2/9) 表达,使 ERK1/2 途径失活,从而降低血管平滑肌细胞 miRNA-17-92a 表达水平,进而发挥抗 AS 的作用^[29]。另有研究^[30]表明,通心络胶囊能够抑制转录因子 KLF5 介导的 miRNA-155 的表达及分泌,减少 miRNA-155 由内皮细胞进入巨噬细胞,抑制巨噬细胞的增殖和迁移,进而延缓 AS 进展。

2.2.2 调节 miRNA 及下游信号通路 中药通过影响 miRNA 表达水平从而调控相关信号通路,发挥抗炎、抑制氧化应激、调节脂质代谢、保护血管内皮、抑制血管平滑肌细胞增殖的作用。有研究^[31]通过 ox-LDL 刺激巨噬细胞建立 AS 模型,分别给与 miRNA-155 类似物、不同剂量冠心康复方干预,

结果证实冠心康复方对 miRNA-155 和相关炎症信号通路 SOCS1-STAT3-PDCD4 生物轴有调控作用,该复方可使 miRNA-155 表达增加、促炎物质减少、抗炎物质增加,通过抑制炎症反应发挥防治 AS 的作用。中药有效成分三七皂苷 R1 通过增加 miRNA-221-3p 的表达,抑制 TLR4/NF- κ B 通路的激活,从而减轻 ox-LDL 诱导的内皮细胞凋亡、炎症和氧化应激,为 AS 治疗提供更多依据^[32]。另有研究^[33]发现中药有效成分淫羊藿苷能够提高 miRNA-205-5p 表达,通过 PRKCA/p38 信号通路发挥抑制血管平滑肌细胞增殖与迁移的作用,为 AS 防治提供了新选择。

2.2.3 调节 miRNA 影响靶向 mRNA 研究^[34]显示,中药复方血管软化丸能够通过 miRNA-467b 靶向脂蛋白脂肪酶 (LPL) 调控巨噬细胞,提高 AS 主动脉 miRNA-467b mRNA 表达水平,降低主动脉中 LPL mRNA 表达水平,减少脂质沉积和炎症介质分泌,减少巨噬细胞泡沫化。冠心病患者 miRNA-126 呈现高表达,而天香丹干预后 miRNA-126 表达下降,证实天香丹可能通过干扰 miRNA 继而影响靶 mRNA 的降解和翻译来缩小动脉斑块、治疗冠心病^[35]。

2.3 中药干预 lncRNA

lncRNA 由 RNA 聚合酶 II 转录,其作为染色质重塑复合物能够调控转录和转录后翻译。从 lncRNA 的角度揭示 AS 的发病机理,阐明中药干预 lncRNA 以防治 AS 的可能机制,可为临床提供新方法。研究表明,白藜芦醇能够剂量依赖性地减少泡沫细胞堆积、缩小 AS 斑块,抑制炎症因子表达,可能通过影响游离胆固醇进而调控 MALAT1 表达发挥作用^[36]。对 lncRNA 介导的淫羊藿苷抗 AS 作用与分子机制进行探索,结果显示 lncRNA H19 通过调控蛋白激酶 β I (PKC β I) 并级联下游分子的表达,能够改善脂质代谢,缩小 AS 斑块,抑制血管平滑肌细胞增殖和迁移,发挥抗 AS 的作用^[37]。此外,杜仲-刺蒺藜药对在 AS 模型中可通过调控多个 lncRNA 改善 ox-LDL 诱导的内皮损伤,促进细胞增殖及迁移,抑制细胞凋亡,提高细胞能量代谢水平,对 AS 有治疗作用^[38]。老年冠心病心绞痛患者静脉滴注红景天注射液后,心绞痛症状评分降低,炎症指标及血管内皮损伤相关因子表达下降,其机制可能与红景天注射液调节 lncRNA TUG1、lncRNA MIAT 表达有关^[39]。

2.4 中药干预组蛋白修饰

中药对组蛋白不同修饰方式产生不同级联效

应, 表现为多靶标的调节过程。有研究^[4]从泛素-蛋白酶体系统探讨大黄䗪虫丸防治 AS 的作用机制, 发现其能抑制蛋白泛素化, 下调泛素活化酶 mRNA 及蛋白表达, 阻断核因子 κ B (NF- κ B) 信号活化, 抑制炎症因子释放, 从而有效防止 AS 早期病变形成。五味子丙素能够抑制 NF- κ B 抑制蛋白 α 磷酸化水平, 使 AS 斑块面积缩小, 肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 6 和细胞间黏附分子 1 等炎症因子 mRNA 的表达水平下降, 延缓 AS 进展^[4]。

2.5 中药干预表观遗传修饰交互作用网络

miRNA 通过转录和转录后调控参与哺乳动物细胞多种生理病理功能, 同时通过影响 DNMTs 或靶向 Droscha 来调控 DNA 甲基化, 而 DNA 甲基化对 miRNA 的影响可能涉及 miRNA 转录过程中的某些元件。此外, 某些 miRNA 存在差异性甲基化区域, 这一区域的高/低甲基化水平又影响 miRNA 功能。三七是改善 AS 的重要中药, 通过生物信息学方法筛选出 AS 组与正常对照组的差异基因, 构建 DNA 甲基化-miRNA-mRNA 的基因调控网络, 发现了 miRNA194 promoter-miRNA194-MAPK 信号通路, 并验证了三七皂苷影响这一通路进而干预 AS 的可能机制^[4]。

lncRNA 具有类似 mRNA 的结构, lncRNA 可以作为一种竞争性内源 RNA (ceRNA), 与 miRNA 产生相互作用, 共同参与目标 mRNA 的表达调控。lncRNA 与 miRNA 的相互作用体现在以下 3 个方面: 1) lncRNA 作为 miRNA 的海绵/诱饵; 2) miRNA 触发 lncRNA 衰变; 3) lncRNA 作为 mRNA 竞争物^[4]。有研究表明, lncRNA MEG3 可以作为 miRNA-361-5p 的 ceRNA, 通过影响 ABCA1 的表达调控血管平滑肌细胞的增殖及凋亡^[4]; 而临床观察证实, 血塞通软胶囊能够减少冠心病患者心绞痛发作、提高硝酸甘油停减率、改善中医证候和单项症状体征, 分析其作用机制为上调 lncR CTB114C7.4 表达, 降低游离 miRNA-3656 表达, 竞争性抑制其与靶基因 BCL2A1 的结合, 发挥调控 lncRNA-miRNA 网络, 进而改善 AS 斑块、治疗冠心病^[4]。

3 关于中药干预表观遗传修饰防治 AS 研究的思考

《素问·痹论篇》云“荣者, 水谷之精气也……循脉上下, 贯五脏, 络六腑也”, 营血行于脉中, 周流全身, 有赖于阴精之充足、阳气之推动, 五脏调和, 化生、统摄、疏泄、宣肃得宜故能使脉道通利、血行通畅。《黄帝内经》中有载“血浊”一词, 是中医学对 AS 早期的认识。因于年老体衰、

饮食不节、内伤七情、感受外邪而致脏气不调、浊邪内生, 血浊损伤脉道, 膏脂沉积脉管, 血行滞涩, 痰浊、瘀血交杂, 久而酿生热毒, 痰、瘀、毒胶着不化进一步损伤脉道, 最终导致 AS^[4]。故 AS 的病理过程主要为痰浊、血瘀两方面, 且多见痰瘀互结^[4]。

基于以上认识, 中医药防治 AS 多从活血通脉、化痰逐瘀入手, 而相关临床研究、基础实验等从发病机制、干预位点、治疗方法上综合研究 AS 的发生、进展, 以期找到能够预防、延缓 AS 的药物和方法。随着研究的深入, 表观遗传基因调节成为当前研究热点。通过梳理中药干预表观遗传修饰防治 AS 的研究, 发现中药有效成分、中药复方、中药注射剂均能在表观遗传水平影响 AS 进展, 而关于活血化瘀中药的相关研究较多。中药通过上文所述的干预基因整体甲基化水平、作用相关基因 CpG 岛区域、调节 DNMTs 表达调控 DNA 甲基化, 作用于 miRNA 上游、下游信号通路或靶向 mRNA 影响其表达水平调控 miRNA, 上调/下调 lncRNA 影响单个/多个 lncRNA 表达, 干预组蛋白甲基化、泛素化、磷酸化修饰, 干预 DNA 甲基化-miRNA、lncRNA-miRNA-mRNA 网络等多种途径发挥防治 AS 的作用。总之, 中药能在 AS 的各个病理阶段产生作用, 具有多靶点效应, 同时通过干预血管内皮细胞、血管平滑肌细胞、巨噬细胞等发挥缩小粥样硬化斑块面积、调节脂质代谢、抗炎、抗凋亡、抑制氧化应激、抑制增殖迁移、影响自噬的作用, 有或无剂量依赖性, 且存在双向调节。

目前研究仍存在以下问题: 1) 现有研究多从基础实验入手, 从体内、体外细胞分子水平阐释中药干预表观遗传修饰的作用机制, 但没有深入到祖(干)细胞、染色质、线粒体等层面, 临床研究则多关注冠心病患者, 少有关关注中药对冠心病不同分型、不同证型表观遗传的调节作用, 且临床研究样本量不足, 缺少大样本随机对照试验, 缺少客观评价指标。2) AS 是动态演变过程, 中药有多靶点、整体性特点, 中药对 AS 某时期有抑制作用, 对 AS 动态过程的干预效应及机制却并未明确。3) 表观遗传修饰间的相互作用架构网络与中医整体观念异曲同工, 但目前关于这方面的中药研究较少, 且研究相对孤立。

未来研究中, 临床研究可尝试探索不同证型、体质、疾病、地域人群的差异基因, 寻找差异基因与临床研究目标的相关性, 研究中药对差异基因的干预作用及机制, 明确中药的作用靶点, 发掘表观

遗传因子在临床上预测不良事件、判断治疗效果及预后的作用,结合临床研究难点问题,如稳定易损斑块、促进斑块消退等,扩大中药研究范围;实验研究可基于组织细胞类型特异性研究表观遗传因子及其靶标,从更微观的层面深入研究中药干预表观遗传修饰的作用机制,探讨中药在 AS 不同时期的动态保护作用,同时鉴于表观遗传因子间的复杂串扰关系,潜在机制尚待探寻。此外,目前基于表观遗传因子激动剂或抑制剂的鸡尾酒疗法已经用于癌症治疗,但对心血管疾病的临床应用少有报道。未来可深入研究中药干预表观遗传修饰的机制,转化应用于临床,扩大研究规模,借助超声、核磁、血管造影等检查手段,客观评价临床效果。随着中医学的快速发展,中药或可作为表观遗传因子激动剂/抑制剂类似物在 AS 防治中发挥重要作用。

参考文献

- [1] ROTH GA, MENSAH GA, JOHNSON CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990 – 2019: update from the GBD2019 study [J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(25): 2982-3021.
- [2] ZHONG J, AGHA G, BACCAREL L. The role of DNA methylation in cardiovascular risk and disease: methodological aspects, study design, and data analysis for epidemiological studies [J]. Circ Res, 2016, 118(1): 119-131.
- [3] SANJADI M, REZVANIE SZ, TOTONCHI H, et al. Atherosclerosis and autoimmunity: a growing relationship [J]. Int J Rheum Dis, 2018, 21(5): 908-921.
- [4] RAGUNATHAN K, JIH G, MOAZED D. Epigenetic inheritance uncoupled from sequence-specific recruitment [J]. Science, 2015, 348(6230): 128-137.
- [5] TANG RZ, ZHU JJ, YANG FF, et al. DNA methyltransferase 1 and Krüppel-like factor 4 axis regulates macrophage inflammation and atherosclerosis [J]. J Mol Cell Cardiol, 2019, 128(3): 11-24.
- [6] MA SC, HAO YJ, JIAO Y, et al. Homocysteine induced oxidative stress through TLR4/NF-κB/DNMT1 mediated LOX-1 DNA methylation in endothelial cells [J]. Mol Med Rep, 2017, 166(6): 7753-7762.
- [7] LV YC, TANG YY, ZHANG P, et al. Histone methyltransferase enhancer of zeste homolog 2-mediated ABCA1 promoter DNA methylation contributes to the progression of atherosclerosis [J]. PLoS One, 2016, 116(6): 1-18.
- [8] ZHUANG J, LUAN P, LI H, et al. The Yin-Yang dynamics of DNA methylation is the key regulator for smooth muscle cell phenotype switch and vascular remodeling [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2017, 37(1): 84-97.
- [9] YANG A, SUN Y, GAO Y, et al. Reciprocal regulation between miR-148a/152 and DNA methyltransferase 1 is associated with hyperhomocysteinemia-accelerated atherosclerosis [J]. DNA Cell Biol, 2017, 36(6): 462-474.
- [10] YE J, WU Y, GUO R, et al. miR-221 alleviates the Ox-LDL-induced macrophage inflammatory response via the inhibition of DNMT3b-mediated NCoR promoter methylation [J]. Mediators Inflamm, 2019, 9(3): 1-15.
- [11] CHEN F, YE X, JIANG H, et al. MicroRNA-151 attenuates apoptosis of endothelial cells induced by oxidized low-density lipoprotein by targeting Interleukin-17A (IL-17A) [J]. J Cardiovasc Transl Res, 2020, 9(25): 311-323.
- [12] ZHANG BY, HAN L, TANG YF, et al. METTL14 regulates M6A methylation-modified primary miR-19a to promote cardiovascular endothelial cell proliferation and invasion [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(12): 7015-7023.
- [13] CAO C, ZHANG H, ZHAO L, et al. miR-125b targets DNMT3b and mediates p53 DNA methylation involving in the vascular smooth muscle cells proliferation induced by homocysteine [J]. Exp Cell Res, 2016, 347(1): 95-104.
- [14] ZIAEE S, HOSSEINDOKHT M, CHERAGHI S. Predictive inflammation-related microRNAs for cardiovascular events following early-onset coronary artery disease [J]. Arch Med Res, 2021, 52(1): 69-75.
- [15] HORVÁTH M, HORVÁTHOVÁ V, HÁJEK P, et al. MicroRNA-331 and microRNA-151-3p as biomarkers in patients with ST-segment elevation myocardial infarction [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 5845-5853.
- [16] LIU Y, CUI X, WANG C, et al. LncRNA HCG11 regulates proliferation and apoptosis of vascular smooth muscle cell through targeting miR-144-3p/FOXF1 axis in atherosclerosis [J]. Biol Res, 2020, 53(1): 44-57.
- [17] LI H, HAN S, SUN Q, et al. Long non-coding RNA CDKN2B-AS1 reduces inflammatory response and promotes cholesterol efflux in atherosclerosis by inhibiting ADAM10 expression [J]. Aging (Albany NY), 2019, 116(6): 1695-1715.
- [18] LILLICO R, STESCO N, KHORSHID AT, et al. Inhibitors of enzymes catalyzing modifications to histone lysine residues: structure, function and activity [J]. Future Med Chem, 2016, 8(8): 879-897.
- [19] VLAD ML, MANEA SA, LAZAR AG, et al. Histone acetyltransferase-dependent pathways mediate upregulation of NADPH Oxidase 5 in human macrophages under inflammatory conditions: a potential mechanism of reactive oxygen species overproduction in atherosclerosis [J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 9(2): 1-17.
- [20] TIKOO K, PATEL G, KUMAR S, et al. Tissue specific up regulation of ACE2 in rabbit model of atherosclerosis by atorvastatin: role of epigenetic histone modifications [J]. Biochem Pharmacol, 2015, 93(3): 343-351.

- [21] LI X, SHAO Y, SHA X, et al. IL-35 (Interleukin-35) suppresses endothelial cell activation by inhibiting mitochondrial reactive oxygen species-mediated site-specific acetylation of H3K14 (Histone 3 Lysine 14) [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2018, 38(3): 599-609.
- [22] ZHOU QB, WU LQ, ZHANG Y, et al. Effects of Zhizi chuanxiong capsule on the abnormal methylation in rabbits with atherosclerosis [J]. Chin J Integr Med, 2018, 24(7): 512-517.
- [23] 周庆兵, 吴立旗, 徐凤芹. 栀子苷对 ox-LDL 诱导的 RAW264.7 来源泡沫细胞 DNA 异常甲基化的双向调节作用 [J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(7): 853-858.
- [24] 钟广伟, 万玲, 王东生, 等. 平肝潜阳方含药血清对血管紧张素 II 诱导血管平滑肌细胞增殖、迁移及 DNA 甲基化水平的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(5): 580-585.
- [25] 康群甫, 刘卫红, 任攀, 等. 活血解毒中药对动脉粥样硬化小鼠血清 PGI₂/TXA₂ 及 DNA 甲基化水平的干预作用 [J]. 北京中医药, 2016, 35(4): 309-314.
- [26] 周明学, 李思耐, 刘卫红, 等. 丹红注射液对动脉粥样硬化小鼠主动脉自噬基因 Atg13 启动子区甲基化及 PI3K/Akt/mTORC1 信号通路的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(8): 46-50.
- [27] 任攀, 康群甫, 周明学, 等. 当归芍药散对动脉粥样硬化小鼠的干预作用及 DNA 甲基转移酶 1 和 PPAR- γ 表达的影响 [J]. 环球中医药, 2017, 10(11): 1328-1332.
- [28] CHEN Q, ZHANG Y, MENG Q, et al. Liuwei Dihuang prevents postmenopausal atherosclerosis and endothelial cell apoptosis via inhibiting DNMT1-mediated ER α methylation [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 252(24): 378-389.
- [29] SHEN J, WEI W, WANG X, et al. Proliferation of vascular smooth muscle cells under ox-LDL is regulated by alismatis rhizoma decoction via inhibiting ERK1/2 and miR-1792a cluster activation [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 22(8): 280-292.
- [30] 尹伟娜. KLF5 介导 miR-155 的表达和分泌以及通心络的干预作用 [J]. 石家庄: 河北医科大学, 2016.
- [31] 秦合伟, 李彦杰, 郭宁, 等. 冠心康调控巨噬细胞 miRNA-155 与 SOCS1-STAT3-PDCD4 生物轴抗动脉粥样硬化研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(10): 1466-1469, 1487.
- [32] ZHU L, GONG X, GONG J, et al. Notoginsenoside R1 upregulates miR-221-3p expression to alleviate ox-LDL-induced apoptosis, inflammation, and oxidative stress by inhibiting the TLR4/NF- κ B pathway in HUVECs [J]. Braz J Med Biol Res, 2020, 536(6): 1414-1431.
- [33] 徐瑞, 黄鹏, 张祎冰, 等. miR-205-5p /PRKCA/p38 信号通路在淫羊藿苷抑制动脉粥样硬化中的介导作用 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(10): 2169-2176.
- [34] 张永晨, 秦合伟, 赵平丽. 血管软化丸调控 miRNA-467b 抗动脉粥样硬化的作用与初步机制研究 [J]. 安徽中医药大学学报, 2020, 39(5): 66-70.
- [35] 郭龙龙, 安冬青, 刘伟, 等. 天香丹干预冠心病秽浊痰阻证病人血浆 miR-126 表达水平变化研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(22): 2850-2852.
- [36] 贾雪凌, 范玉华, 潘昱, 等. 白藜芦醇调控长链非编码 RNA MALAT1 抗动脉粥样硬化 [J]. 中国药理学通报, 2019, 35(1): 35-40.
- [37] 张祎冰. 长链非编码 RNA H19 通过调控 PKC β I 介导淫羊藿苷抑制动脉粥样硬化的研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2019.
- [38] 姜凌宇. 杜仲-刺蒺藜药对通过调控 lncRNA 保护血管内皮的机制研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2018.
- [39] 欧红令, 王永和, 张一鸣. 大株红景天注射液辅助治疗老年不稳定性心绞痛患者疗效及对血清 lncRNA TUG1、lncRNA MIAT 的影响 [J]. 药物流行病学杂志, 2019, 28(2): 75-79.
- [40] 司秋菊, 张艳慧, 潘莉, 等. 大黄廑虫丸对动脉粥样硬化大鼠主动脉泛素-蛋白酶体系统影响 [J]. 中药药理与临床, 2016, 32(3): 1-4.
- [41] 任佳, 徐菱, 许孙红, 等. 五味子丙素缓解高脂饮食喂养 ApoE^{-/-} 小鼠的动脉粥样硬化与炎症 [J]. 中国药理学通报, 2020, 36(5): 698-702.
- [42] 段练. 冠心病血瘀证相关 miRNA 表达的甲基化调控机制及生物标志物的研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [43] SKURATOVSKAIA D, VULF M, KOMAR A, et al. Promising directions in atherosclerosis treatment based on epigenetic regulation using MicroRNAs and long noncoding RNAs [J]. Bio molecules, 2019, 96(6): 226-229.
- [44] 郑阳, 李爽, 张寒璐, 等. lncRNA 与 miRNA 在动脉粥样硬化中互相作用的研究进展 [J]. 心脏杂志, 2018, 30(1): 92-94, 98.
- [45] 董艳, 陈恒文, 刘咏梅, 等. 血塞通软胶囊干预冠心病血瘀证患者 lncR CTB114C7.4-miR3656-BCL2A1 调控网络的临床研究 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(11): 3846-3852.
- [46] 孙正骥, 吴露, 张伟. 基于炎症反应探讨活血化瘀法防治动脉粥样硬化的策略 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(18): 3012-3016.
- [47] 宋磊, 梁家祺, 官宝怡, 等. 动脉粥样硬化斑块与血脉瘤 [J]. 中医杂志, 2019, 60(21): 1812-1814.

(收稿日期: 2020 - 12 - 30; 修回日期: 2021 - 03 - 18)

编辑: 崔京艳