

ncRNA - Nrf2 - NF - κ B 信号通路与调血脂 抗动脉粥样硬化药物的研究现状

Research status of ncRNA - Nrf2 - NF - κ B signaling pathway and anti - atherosclerotic drugs for regulating blood lipids

黄 安^{1a, 1b, 1c}, 莫晓丹^{1a, 1b, 1c},
杨秀芬^{1a, 1b, 1c}

(1. 广西中医药大学, a. 药学院; b. 广西壮瑶药
重点实验室; c. 广西高校中药神经 - 代谢及
免疫药理重点实验室, 广西壮族自治区 南宁
530200)

HUANG An^{1a, 1b, 1c},
MO Xiao - dan^{1a, 1b, 1c},
YANG Xiu - fen^{1a, 1b, 1c}

(1. a. College of Pharmacy; b. Guangxi
Key Laboratory of Zhuang and Yao
Ethnic Medicine; c. Key Laboratory of
Traditional Chinese Medicine
Neurometabolism and Immunopharmacology
of Guangxi Education Department,
Guangxi University of Chinese Medicine,
Nanning 530200, Guangxi Zhuang
Autonomous Region, China)

基金项目: 广西自然科学基金资助项目
(2020GXNSFAA297165); 广西壮瑶
药重点实验室建设项目计划基金资
助项目 (GXZYZZ2023 - 03、
GXZYZZ2022 - 08); 中药学广西一
流学科建设项目 (桂教科研[2022]
1号)

作者简介: 黄安(2000 -), 女, 硕士研究生, 主要
从事心脑血管药理学的相关研究

通信作者: 杨秀芬, 教授, 硕士生导师

MP: 13321716498

E - mail: xiufenyang@163.com

摘要: 非编码 RNA (ncRNA)、核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 和核因子 κ B (NF - κ B) 信号通路涉及 ncRNA、Nrf2 和 NF - κ B 之间的相互作用, 该调控机制可以调节血脂和抗动脉粥样硬化。ncRNA 包括微小 RNA (miRNA)、小干扰 RNA (siRNA)、长链非编码 RNA (lncRNA) 和环状 RNA (circRNA), 是调血脂抗动脉粥样硬化药物研究中潜在的靶点。Nrf2 - NF - κ B 信号通路是调节氧化应激和炎症反应的重要途径, 可以调节血脂水平并降低动脉粥样硬化等心血管疾病的风险。此外, ncRNA 作为一种重要的调控分子, 可以通过调控 Nrf2 - NF - κ B 信号通路调节氧化应激和炎症反应, 从而起到调血脂抗动脉粥样硬化的作用。本文综述 ncRNA - Nrf2 - NF - κ B 信号通路在调血脂抗动脉粥样硬化药物领域的研究与开发现状, 包括目前已上市的药物和正在研发中的药物, 以期对动脉粥样硬化等心血管疾病的预防和治疗提供新的思路 and 方向。

关键词: 非编码 RNA; 核因子 E2 相关因子 2 和核因子 κ B 信号通路; 调血脂; 抗动脉粥样硬化药物

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.07.022

中图分类号: R972 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)07-1020-06

Abstract: Non - coding RNA (ncRNA), nuclear factor erythroid 2 - related factor 2 (Nrf2) and nuclear factor κ B (NF - κ B) signaling pathways are involved in the interaction between ncRNA, Nrf2 and NF - κ B, the mechanism that regulates blood lipids and anti - atherosclerosis. ncRNA, including microRNA (miRNA), small interfering RNA (siRNA), long non - coding RNA (lncRNA) and circular RNA (circRNA), are potential drug targets in the study of lipid regulation and anti - atherosclerosis drugs. Nrf2 - NF - κ B signaling pathway is an important pathway for regulating oxidative stress and inflammatory responses, regulating lipid levels and reducing the risk of cardiovascular diseases such as atherosclerosis. In addition, ncRNA, as an important regulatory molecule, can regulate oxidative stress and inflammation by regulating Nrf2 - NF - κ B signaling pathway, thus play an important role in regulating blood lipids and anti - atherosclerosis. This paper reviews the current research and development status of ncRNA - Nrf2 - NF - κ B signaling pathway in the field of lipid - regulating anti - atherosclerotic drugs, including drugs currently on the market and drugs under development, in order to provide new ideas and directions for the prevention and treatment of cardiovascular diseases such

as atherosclerosis.

Key words: non-coding RNA; nuclear factor erythroid 2-related factor 2-nuclear factor κ B signaling pathway; lipid-regulating; anti-atherosclerotic drugs

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种遗传与环境因素共同作用的慢性血管病变,其特征是动脉内脂质和胶原蛋白的沉积,导致血管壁增厚、管腔狭窄,甚至斑块形成^[1]。这些斑块不稳定易破裂,释放出血栓,引发血管阻塞,导致心肌梗死、卒中等严重心血管事件的发生,从而给家庭及社会带来沉重负担。血脂异常,尤其是胆固醇和三酰甘油(triglyceride, TG)水平的异常升高,使得脂质沉积于动脉内皮下,被平滑肌、巨噬细胞等吞噬形成泡沫细胞,迁移至内膜下^[2],引发 AS,增加心血管事件的风险。非编码 RNA(non-coding RNA, ncRNA)-核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)-核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)信号通路涉及 ncRNA、Nrf2 和 NF- κ B 之间的相互作用,该调控机制可以调节脂质代谢、氧化应激和炎症反应^[3-4],在调节血脂和抗 AS 中发挥一定作用。本文将对 ncRNA-Nrf2-NF- κ B 信号通路调血脂抗 AS 作用进行概述并且分析相关药物的研究与开发现状,以期为 AS 等心血管疾病的预防和治疗提供新的思路和策略。

1 ncRNA 调血脂抗 AS 及其相关药物研究

ncRNA 是一类不编码蛋白质的 RNA 分子,在基因组中占据很大一部分。ncRNA 与编码蛋白质的 mRNA 相比,功能和机制更加多样和复杂。ncRNA 包括微小 RNA(microRNA, miRNA)、小干扰 RNA(small interfering RNA, siRNA)、长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)和环状 RNA(circular RNA, circRNA)等参与复杂多变的表观遗传调控过程^[5-6],在脂质代谢和 AS 的发生发展中起着重要作用,是调血脂抗 AS 药物研究中潜在的药物靶点。

1.1 miRNA

miRNA 是一类包含约 22 个核苷酸的短小非编码 RNA,在转录后调节基因表达,其重要的生物学特征在于单个 miRNA 能够靶向数百到数千个 mRNA^[7]。CERDA 等^[8]用阿托伐他汀或辛伐他汀($0.1 \sim 10.0 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)处理 HepG2 细胞 24 h,分别检测筛选出 84 个 miRNA 和 9 个靶基因的表达。火山图显示, $10.0 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 阿托伐他汀处理 HepG2 细胞 24 h 后,5 个 miRNA 上调,2 个 miRNA 下调。miR-143 在所有阿托伐他汀浓度下均上调($0.1 \sim 10.0 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$;

均 $P < 0.01$),而 miR-129、miR-205 和 miR-495 在 1.0 和 $10.0 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 阿托伐他汀处理的细胞中过表达。此外, $10.0 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 阿托伐他汀可以增加 miR-381 的表达($P < 0.01$),相反, $10.0 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 阿托伐他汀处理 HepG2 细胞 24 h 后,miR-29b 和 miR33a 表达水平均降低。辛伐他汀治疗对 HepG2 细胞基因表达的影响不如阿托伐他汀治疗显著, $10.0 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 辛伐他汀可以显著下调 miR-33a 表达水平($P < 0.05$)。2 种他汀类药物均上调低密度脂蛋白受体(low-density lipoprotein receptor, LDLR)等参与脂肪生成和脂质代谢的靶基因的表达,说明阿托伐他汀介导的 miR-129、miR-143、miR-205、miR-381 和 miR-495 上调以及 miR-29b 和 miR-33a 下调可以调节参与脂肪生成和脂质代谢的靶基因的表达。在 ApoE^{-/-}小鼠 AS 模型中,健脾化痰方组与模型组比,miRNA-34a-5p 表达水平显著升高($P < 0.05$);对照组、模型组、阿伐他汀钙片组和健脾化痰方组小鼠主动脉 miRNA-34a 相对表达水平均值分别为 1.00 ± 0.00 、 0.78 ± 0.02 、 0.40 ± 0.03 和 0.95 ± 0.02 ,模型组的 miRNA-34a 表达水平较对照组显著降低($P < 0.01$),健脾化痰方组的 miRNA-34a 表达水平较模型组显著升高($P < 0.01$),提示健脾化痰方可以通过提高 miRNA-34a 表达水平起到改善 AS 的作用^[9]。

1.2 siRNA

siRNA 是一类长度为 19~25 个碱基对的双链非编码 RNA,其能靶向降解 mRNA,干扰具有互补核苷酸序列的特定基因的表达,阻止翻译过程,从而抑制基因的表达^[10]。随着 siRNA 药物递送技术和核酸化学修饰技术的出现,siRNA 药物成药技术实现了重大突破。

前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)是一种丝氨酸蛋白酶,可与肝细胞表面的 LDLR 结合,使 LDLR 降解,从而提高血液循环中的低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平^[11]。英克司兰(Inclisiran)是首个降低 LDL-C 水平的 siRNA 药物,其通过降低 PCSK9 mRNA 的表达,阻断 PCSK9 合成,从而降低 LDL-C 水平。在 ORION-11 试验(NCT03400800)中,入组的患者随机接受英克司兰游

离酸 284 mg(相当于英克司兰钠 300 mg, $n = 810$)或安慰剂($n = 807$),分别在第1天、第90天和之后每6个月皮下注射英克司兰游离酸或安慰剂 1.5 mL,共 540 d。从基线到第510天,英克司兰组 LDL-C 水平的百分比变化为 -45.8%,而安慰剂组为 4.0%(组间差异 -49.9%;95% 置信区间为 -53.1 ~ -46.6; $P < 0.001$),而在第90天和第540天,英克司兰组 LDL-C 水平从基线调整的时间变化为 -45.8%,安慰剂组为 3.4%(组间差异 -49.2%;95% 置信区间为 -51.6 ~ -46.8; $P < 0.001$),说明英克司兰可以有效降低了 AS 性心血管疾病或 AS 性心血管疾病风险相当患者的 LDL-C 水平^[12]。

脂蛋白(a)是 AS 性心血管疾病的独立危险因素。O'DONOGHUE 等^[13]进行了一项随机、双盲、安慰剂对照、剂量调查试验,研究对象是已经确诊患有 AS 性心血管疾病且脂蛋白(a)浓度超过 $150 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的患者。患者随机接受皮下注射每12周 10 mg、每12周 75 mg、每12周 225 mg 或每24周 225 mg 的奥帕司兰(Olpasiran)或相匹配的安慰剂,主要终点是脂蛋白(a)浓度从基线到第36周的百分比变化。在第36周时,安慰剂组的脂蛋白(a)浓度平均增加了 3.6%,而奥帕司兰治疗组则以剂量依赖的方式显著地降低了脂蛋白(a)浓度,经安慰剂调整后的平均百分比变化:每12周 10 mg 组为 -70.5%,每12周 75 mg 组为 -97.4%,每12周 225 mg 组为 -101.1%,每24周 225 mg 组为 -100.5%(均 $P < 0.001$)。该研究结果证明,奥帕司兰疗法能够显著降低已确诊 AS 心血管疾病患者的脂蛋白(a)浓度。NISSEN 等^[14]在美国、英国和澳大利亚的5个临床研究单位进行了 SLN360 单次递增剂量研究的 I 期临床试验(NCT04606602),32 例随机接受研究干预的志愿者平均年龄为 50 岁,其中有 17 例为女性(53%),32 例志愿者(100%)完成了试验。该研究结果显示,32 例脂蛋白(a)水平升高且无已知心血管疾病的志愿者 siRNA SLN360 耐受性良好,并且观察到血浆脂蛋白(a)浓度呈剂量依赖性降低,该发现支持进一步研究以确定 SLN360 的安全性和有效性。

载脂蛋白 C3 (apolipoprotein C3, APOC3)被认为是高三酰甘油血症等心血管疾病的重要生物标志物和治疗靶点。ARO-APOC3 是一种靶向 APOC3 的新型 siRNA 药物,其安全性和药效学研究在一项纳入健康成年志愿者和严重高三酰甘油血症患者的 I 期临床试验(NCT03783377)中进行了测试。2 项 II 期临床试验分别是招募严重高三酰甘油血症患者的

SHASTA-2 试验(NCT04720534)和招募混合血脂异常患者的 MUIR 试验(NCT04998201)。2023 年 3 月完成 PALISADE III 期临床试验(NCT05089084)受试者入组,该试验的主要终点是第10个月空腹三酰甘油(triglyceride, TG)较基线变化的百分比,共有 75 例受试者接受每3个月1次的 ARO-APOC3 25 mg、ARO-APOC3 50 mg 或安慰剂治疗。ARO-APOC3 无严重或严重不良事件报告,在 AROAPOC3-3001 研究中,1 例接受 ARO-APOC3 治疗的患者出现中度瞬时谷丙转氨酶(glutamic-pyruvic transaminase, GPT)升高,峰值为 $210 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,然而,该患者在基线时 GPT 已经升高($65 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$),在研究结束时恢复到基线($45 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$),在接受 ARO-APOC3 的患者中,局部注射部位药物不良反应的发生在高剂量时更为常见^[15]。

血管生成素样蛋白 3(angiotensin-like protein 3, ANGPTL3)是血管生成素样蛋白家族的成员之一,是肝分泌的血清脂质和脂蛋白代谢的关键调节因子。ARO-ANG3 是一种靶向 ANGPTL3 的 siRNA 药物,该药的 I 期临床试验(NCT03747224)评估了 52 例健康个体($\text{TG} > 100 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 和 $\text{LDL-C} > 100 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$)和 9 例患有肝脂肪变性的健康参与者(肝脂肪含量 $> 10\%$)。在健康参与者中,ARO-ANG3 的全身吸收是快速和持续的,平均达峰时间为 6.0 ~ 10.5 h,在给药后 24 ~ 48 h 内从血浆中清除,平均半衰期为 3.9 ~ 6.6 h;在给药后 85 d 降低了 ANGPTL3(平均数 -45% ~ -78%),TG(中位数 -34% ~ -54%)和非高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C;平均数 -18% ~ -29%)浓度在3个最高剂量下均有所降低,这些数据支持 ANGPTL3 作为 AS 性心血管疾病治疗的潜在治疗靶点^[16]。

1.3 lncRNA

lncRNA 是一类由超过 200 个核苷酸的长链 RNA 转录而成,参与多种细胞生物学过程,包括细胞增殖、分化、炎症和自噬等的非编码 RNA^[17]。在一项探讨过表达转移相关肺腺癌转录本 1 (metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)对 AS 小鼠动脉斑块形成和血脂水平的影响的研究中,AS + ov-MALAT1 组较 AS + ov-NC 组小鼠主动脉中 MALAT1 和腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)结合盒转运体 A1(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) mRNA 相对表达水平明显上调,miR-17-5p 表达水平明显下调(均 $P < 0.05$),AS + ov-MALAT1 组较 AS + ov-NC 组小鼠主动脉中

ABCA1蛋白表达水平明显上调($P < 0.05$); AS + ov - MALAT1组较 AS + ov - NC 组小鼠血清中 TG、总胆固醇(total cholesterol, TC)和 LDL - C 水平均明显降低(均 $P < 0.05$), HDL - C 水平明显升高($P < 0.05$),提示 *lncRNA MALAT1* 可能介导 *miR - 17 - 5p*/ABCA1 轴抑制 AS 发展^[18]。PAEZ 等^[19] 评估阿托伐他汀对 *lncRNA ARSR*、*lncRNA LASER* 和 *lncRNA CHROME* 3 种 *lncRNA* 的影响,将与胆固醇代谢相关的基因作为降脂治疗效果的预测因子。20 例高胆固醇血症患者用阿托伐他汀($20 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$)治疗 4 周,测定给药前后的脂质及检测样本中 *lncRNAs* 的表达水平,结果显示,阿托伐他汀改善了血脂,降低了 TC、LDL - C 和 TC/HDL - C 比值(均 $P < 0.0001$),同时在治疗完成后增加了 *lncRNA ARSR* 和 *lncRNA CHROME* 的表达(均 $P < 0.0001$),治疗前后 *lncRNA LASER* 比较,在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。该研究提示,阿托伐他汀调节胆固醇相关 *lncRNA* 的表达差异,表明这些分子在对这种药物的反应变异性中发挥作用,然而,还需要进一步的研究来揭示这种差异调控对他汀类药物反应的影响。

1.4 circRNA

circRNA 是一类环状闭合的非编码 RNA,具有一定的组织表达特异性和时序性^[20],可作为 miRNA 海绵、转录调节因子以及与 RNA 结合蛋白结合,在各种生物学功能中发挥着重要作用。有研究报道, circRNA 可与 miRNA 或蛋白质结合,从而影响脂质代谢过程。circRNA 参与脂肪生成和脂肪分解,调节脂肪组织的分化和转化。此外, circRNA 还可在肝细胞中促进脂质分解代谢,抑制脂质合成代谢^[21]。王克华等^[22] 收集了 30 例 AS 患者的病变组织及对应斑块旁正常组织与静脉血和 30 例健康对照者的静脉血, AS 患者 *circ - SKA3* 的表达约为健康对照者的 4 倍, AS 患者斑块组织和血浆中 *miR - 1303* 的表达较对照组均显著降低;在 AS 小鼠模型中, sh - SKA3 组小鼠血浆 TC 水平较 sh - NC 组下降约 50%, TG 水平较 sh - NC 组下降约 30%, LDL - C 水平较 sh - NC 组下降约 40%, HDL - C 水平约为 sh - NC 组的 2 倍。 sh - SKA3 组小鼠主动脉组织 *circ - SKA3* 的表达较 sh - NC 组降低约 50%, sh - SKA3 组小鼠主动脉组织 *miR - 1303* 的表达约为 sh - NC 组的 3 倍,提示 *circ - SKA3* 在 AS 患者的病变组织及血浆和 AS 模型小鼠的主动脉中过表达。袁蓉等^[23] 研究发现,在心肌梗死合并 AS 小鼠复合模型中,模型组小鼠主动脉斑块内脂质浸润较假手术组明显增加,川芎 - 赤芍药中

剂量组斑块面积较模型组降低,川芎 - 赤芍药处理可逆转心肌梗死合并 AS 小鼠复合模型中粥样硬化动脉 *circRNA - 07227*、*circRNA - 11464* 的表达,这些基因与脂质代谢过程相关。

2 Nrf2 - NF - κ B 信号通路调血脂抗 AS 及其相关药物研究

Nrf2 信号通路可以保护血管内皮细胞免受氧化应激损伤,参与巨噬细胞的调控,减少细胞内脂质积累,抑制泡沫细胞形成^[24]。NF - κ B 调节与 AS 相关的多种促炎基因,被认为是一种促 AS 因子。在大鼠 AS 损伤模型中,随着 Nrf2 在细胞在表达含量的增加,细胞的脂质沉淀累积减少,紫檀芪组大鼠主动脉内皮细胞中 Nrf2 表达水平约为 Nrf2 - p 组的 3 倍($P < 0.05$),紫檀芪组 NF - κ B 表达水平较 Nrf2 - p 组下降约 45% ($P < 0.05$),提示在紫檀芪处理下,细胞内 Nrf2 表达增加, NF - κ B 表达降低,抑制了大鼠主动脉内皮细胞的炎性状态,促进了 AS 的修复过程^[25]。XIE 等^[26] 研究发现,氯贝丁酯 - 芝麻酚对高脂血症小鼠有显著的降血脂作用,可使 TG 降低 38.8% ($P < 0.01$), TC 降低 35.1% ($P < 0.01$),而氯贝丁酯可使 TG 降低 25.5% ($P < 0.01$), TC 降低 21.2% ($P < 0.01$);氯贝丁酯组与正常组相比,小鼠肝系数显著升高,而氯贝丁酯 - 芝麻酚组的肝系数显著降低;氯贝丁酯组肿瘤坏死因子 - α (tumor necrosis factor - α , TNF - α) 和白细胞介素 - 6 (interleukin - 6, IL - 6) 蛋白表达均较正常组上调,氯贝丁酯 - 芝麻酚组 TNF - α 和 IL - 6 蛋白表达均较正常组下调;氯贝丁酯 - 芝麻酚组与氯贝丁酯组相比, Nrf2 表达明显上调,而氯贝丁酯组的 Nrf2 蛋白表达与正常组比较无显著性差异;氯贝丁酯组的 p - NF - κ B p65 蛋白表达较正常组显著上调,氯贝丁酯 - 芝麻酚组的 pNF - κ B p65 蛋白表达较正常组显著下调。上述研究表明,氯贝丁酯 - 芝麻酚的肝毒性低于氯贝丁酯,氯贝丁酯可引起小鼠肝严重的氧化应激和炎症反应,而氯贝丁酯 - 芝麻酚可通过 Nrf2/NF - κ B 信号通路缓解小鼠肝的氧化应激和炎症反应。

3 ncRNA 通过调控 Nrf2 - NF - κ B 信号通路从而调血脂抗 AS

研究发现,当 *miR - 144* 被沉默时, *Nrf2* 靶基因的表达明显上调,这表明 *miR - 144* 在蛋白表达和活性水平上控制着 Nrf2^[27]。在高脂饮食喂养的小鼠肝和经高糖处理的 HepG2 细胞中, *Nrf2* mRNA 和蛋白水平均显著下降。 $33 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 葡萄糖与正常血糖 ($5.5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 处理的细胞相比,显著增加了 *miR - 27a*

(24 h 2.4 倍, 48 h 3.6 倍, 72 h 2.9 倍) 和 *miR-142-5p* (24 h 4.3 倍, 48 h 3.3 倍, 72 h 3.6 倍) 的表达, 说明 Nrf2 表达的降低与 *miR-27a* 和 *miR-142-5p* 表达水平的升高有关^[28]。在探讨长链非编码 RNA NORAD 对氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 诱导内皮细胞功能障碍的影响研究中, 随着 ox-LDL 浓度的增加, *lncRNA NORAD* 与 NF- κ B p65、p-I κ B α 的表达水平均显著升高, ox-LDL + shNORAD 组与 ox-LDL + shNC 组相比, NF- κ B p65 的相对表达水平显著降低 (3.05 ± 0.05 vs 4.04 ± 0.04 , $P < 0.05$), p-I κ B α 的相对表达水平也显著降低 (2.89 ± 0.06 vs 3.49 ± 0.09 , $P < 0.05$), IL-6 水平显著下降 [(203.60 ± 0.38) vs (218.30 ± 0.45) pg $\cdot$ mL⁻¹, $P < 0.05$], TNF- α 水平下降 [(160.80 ± 0.41) vs (168.40 ± 0.34) pg $\cdot$ mL⁻¹, $P < 0.05$], 细胞间黏附分子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1) 水平显著下降 [(297.90 ± 0.83) vs (315.30 ± 0.33) pg $\cdot$ mL⁻¹, $P < 0.05$], 提示 *lncRNA NORAD* 表达下调抑制了 NF- κ B 通路的活性, 减少氧化应激情况下内皮细胞分泌趋化因子与炎症因子, 内皮细胞的功能障碍得到了部分的逆转^[29]。

4 通过调控 ncRNA-Nrf2-NF- κ B 信号通路而调血脂抗 AS 的中药活性成分

桑叶提取物中含有的多酚类化合物主要涉及 3 种绿原酸异构体, 即新绿原酸、隐绿原酸和绿原酸。桑叶提取物和新绿原酸通过抑制 NF- κ B 和 TNF- α 相关信号通路来减弱炎症反应, 下调 *miR-34a*, 导致细胞衰老相关蛋白 1/5'-磷酸腺苷活化蛋白激酶信号通路的激活, 随后调节脂肪生成和脂质 β -氧化酶以及脂肪生成相关转录因子的表达^[30]。龙胆酸可以通过上调 Nrf2、NAD(P)H 醌氧化还原酶 1 [NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1, Nqo1], 下调 *miR-200a* 来调节 Nrf2 通路。此外, 龙胆酸还可以通过上调 MALAT1 和 IL-10 以及下调 *miR-125b*、NF- κ B、TNF- α 和 IL-1 β 来减轻炎症^[31]。白藜芦醇是植物多酚类化合物, 具有抗氧化、抗凋亡、抗炎和肾保护作用^[32]。白藜芦醇可以降低血浆 TG, 抑制血管平滑肌细胞的迁移和增殖, 从而起到抗 AS 的作用。白藜芦醇可以通过抑制 NF- κ B 通路激活来降低 ICAM-1 和血管细胞黏附分子 1 的表达, 对炎症的影响可能涉及抗炎 (如 *miR-663*) 或促炎 (如 *miR-155*) miRNA 表达的改变, 也可以激活 Nrf2, 抑制心肌细胞中促炎细胞因子的产生^[33]。

5 讨论

ncRNA 不仅在调节血脂和抗 AS 过程中发挥作用, 还能够通过精准调控 Nrf2-NF- κ B 信号通路来实现对氧化应激和炎症反应的调节, 从而有效预防和治疗血脂异常及 AS, 因此, ncRNA 是调血脂抗 AS 药物研究中潜在的靶点。Nrf2-NF- κ B 信号通路在平衡氧化应激与炎症反应中扮演着核心角色。激活 Nrf2 信号通路, 同时抑制 NF- κ B 信号通路, 能有效调控血脂水平, 显著降低心血管疾病, 如 AS 等疾病的风险。目前, 有些药物已经显示出通过调节 ncRNA-Nrf2-NF- κ B 信号通路以调节血脂和抵抗 AS 发生及发展的潜力, 在实验室与临床研究中均表现出较好的疗效。这为开发新型调血脂抗 AS 药物开辟了新的研究路径和策略。然而, 关于药物的安全性、有效性以及潜在的不良反应, 依然有待进一步深入研究。未来努力的方向或许会偏向于探索新的药物作用靶点, 设计更为精准且高效的药物, 以及推动个性化医疗的实现等多个维度。

参考文献:

- [1] 吕秋云, 杨林, 沈东, 等. 桂枝通络片通过抑制中性粒细胞胞外诱捕网缓解动脉粥样硬化[J]. 医药导报, 2024, 43(12): 1898—1903.
- [2] 陈婧, 薛晓琳, 叶超, 等. 益气化痰活血法对血脂异常痰浊阻遏证小鼠动脉粥样硬化相关炎症因子 IL-6、TNF- α 表达的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(4): 445—448.
- [3] HU Y, DU G, LI G, et al. The *miR-122* inhibition alleviates lipid accumulation and inflammation in NAFLD cell model [J]. Arch Physiol Biochem, 2021, 127(5): 385—389.
- [4] ZENG J, DENG Z, ZOU Y, et al. Theaflavin alleviates oxidative injury and atherosclerosis progress via activating microRNA-24-mediated Nrf2/HO-1 signal [J]. Phytother Res, 2021, 35(6): 3418—3427.
- [5] 彭思涵, 谢子妍, 张翕宇, 等. 非编码 RNA 在糖尿病及其并发症中的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(18): 2698—2702.
- [6] 林振浩, 唐敏娜, 胡嘉禄, 等. 非编码 RNA 与血脂代谢的研究进展[J]. 复旦学报(医学版) 2020, 47(1): 122—127.
- [7] NOONE S, SCHUBERT R, FICHTLSCHERER S, et al. Endothelial dysfunction and atherosclerosis related miRNA-expression in patients with haemophilia [J]. Haemophilia, 2023, 29(1): 61—71.
- [8] CERDA A, BORTOLIN R H, MANRIQUEZ V, et al. Effect of statins on lipid metabolism-related microRNA expression in HepG2 cells [J]. Pharmacol Rep, 2021, 73(3): 868—880.
- [9] 田苗, 贾连群, 具星, 等. 基于高通量测序技术探讨健脾化痰方对 ApoE^{-/-} AS 小鼠 VSMC 增殖相关 miRNA 的调控作用[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2023, 25(11): 3646—3653.
- [10] WENG Y, XIAO H, ZHANG J, et al. RNAi therapeutic and its

- innovative biotechnological evolution [J]. *Biotechnol Adv*, 2019, 37 (5):801—825.
- [11] 王琦, 邹云增. 冠心病降脂治疗新进展——Inclisiran [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2022, 27(4):365—368.
- [12] LAMB Y N. Inclisiran; First approval [J]. *Drugs*, 2021, 81(3):389—395.
- [13] O'DONOGHUE M L, ROSENSEN R S, GENCER B, *et al.* Small interfering RNA to reduce lipoprotein(a) in cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(20):1855—1864.
- [14] NISSEN S E, WOLSKI K, BALOG C, *et al.* Single ascending dose study of a short interfering RNA targeting lipoprotein(a) production in individuals with elevated plasma lipoprotein(a) levels [J]. *JAMA*, 2022, 327(17):1679—1687.
- [15] CARUGO S, SIRTORI C R, GELPI G, *et al.* Updates in small interfering RNA for the treatment of dyslipidemias [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2023, 25(11):805—817.
- [16] WATTS G F, SCHWABE C, SCOTT R, *et al.* RNA interference targeting ANGPTL3 for triglyceride and cholesterol lowering: Phase 1 basket trial cohorts [J]. *Nat Med*, 2023, 29(9):2216—2223.
- [17] 陈世婷, 梅英秀, 陈明珠, 等. 长链非编码RNA在糖尿病周围神经病变发病机制中的研究现状 [J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(11):1679—1683.
- [18] 陶斯阳, 谭力力. LncRNA MALAT1 介导 miR-17-5p/ABCA1 轴抑制动脉粥样硬化发展 [J]. 解剖科学进展, 2024, 30(3):321—324, 328.
- [19] PAEZ I, PRADO Y, UBILLA C G, *et al.* Atorvastatin Increases the expression of long non-coding RNA ARSR and CHROME in hypercholesterolemic patients: A pilot study [J/OL]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2020, 13(11):e382. 2020-11-12 [2024-08-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33198086/>.
- [20] 田文珺, 吴秀英, 武平. circRNA-017963 在七氟烷致老年小鼠认知功能障碍中的作用研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(14):2089—2092.
- [21] YU G, YANG Z, PENG T, *et al.* Circular RNAs: Rising stars in lipid metabolism and lipid disorders [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(7):4797—4806.
- [22] 王克华, 王金, 王磊, 等. circ-SKA3 通过 miR-1303 调控 TLR4 轴在动脉粥样硬化中的作用 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(11):945—957.
- [23] 袁蓉, 李梓涵, 黄美雯, 等. 川芎-赤芍药对干预心肌梗死合并动脉粥样硬化复合模型的 circRNA/lncRNA 表达谱研究 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(14):3890—3903.
- [24] ZHANG Q, LIU J, DUAN H, *et al.* Activation of Nrf2/HO-1 signaling: An important molecular mechanism of herbal medicine in the treatment of atherosclerosis via the protection of vascular endothelial cells from oxidative stress [J/OL]. *J Adv Res*, 2021, 34:43—63. 2021-07-06 [2024-08-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35024180/>.
- [25] 熊小蔚. 紫檀芪靶向 Nrf2 调控 TLR-4/MyD88/NF- κ B 信号通路调控动脉粥样硬化大鼠细胞生物学信息分析 [D]. 江西南昌: 南昌大学, 2020.
- [26] XIE Y, LIU J, SHI Y, *et al.* The combination of sesamol and clofibrate acid moieties leads to a novel potent hypolipidemic agent with antioxidant, anti-inflammatory and hepatoprotective activity [J/OL]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2021, 44:e128121. 2021-07-15 [2024-08-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34015506/>.
- [27] AZZIMATO V, CHEN P, BARREBY E, *et al.* Hepatic miR-144 drives fumarate activity preventing NRF2 activation during obesity [J]. *Gastroenterology*, 2021, 161(6):1982—1997.
- [28] TEIMOURI M, HOSSEINI H, SHABANI M, *et al.* Inhibiting miR-27a and miR-142-5p attenuate nonalcoholic fatty liver disease by regulating Nrf2 signaling pathway [J]. *IUBMB Life*, 2020, 72(3):361—372.
- [29] 赵晓雪, 张冰玉, 刘宇翔. 长链非编码 RNA NORAD 对氧化型低密度脂蛋白诱导内皮细胞功能障碍的影响及机制 [J]. 山东医药, 2021, 61(19):48—52.
- [30] YANG T Y, YU M H, WU Y L, *et al.* Mulberry Leaf (*Morus alba* L.) extracts and its chlorogenic acid isomer component improve glucolipotoxicity-induced hepatic lipid accumulation via downregulating miR-34a and decreased inflammation [J/OL]. *Nutrients*, 2022, 14(22):e4808. 2022-11-14 [2024-08-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36432495/>.
- [31] RAZLIQI R N, AHANGARPOUR A, MARD S A, *et al.* Gentisic acid ameliorates type 2 diabetes induced by nicotinamide-streptozotocin in male mice by attenuating pancreatic oxidative stress and inflammation through modulation of Nrf2 and NF- κ B pathways [J/OL]. *Life Sci*, 2023, 325:e121770. 2023-07-15 [2024-08-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37192699/>.
- [32] 任珊, 丁琳, 李清禹, 等. 白藜芦醇对高脂饮食诱导小鼠高脂血症的作用机制研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(2):137—141.
- [33] BONNEFONT-ROUSSELOT D. Resveratrol and cardiovascular diseases [J/OL]. *Nutrients*, 2016, 8(5):e250. 2016-05-02 [2024-08-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27144581/>.

(收稿日期 2024-10-13)