

# 山姜素下调微小 RNA146a-5p 表达减轻血管内皮细胞氧化应激损伤\*

王佳<sup>1</sup> 姜克东<sup>1</sup> 周士进<sup>1</sup> 龚芳<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>荆州市第二人民医院急诊2科,湖北荆州 434000

<sup>2</sup>湖北文理学院附属医院(襄阳市中心医院)心内科,湖北襄阳 441021

**摘要** 目的:探讨山姜素调控微小 RNA(miR)146a-5p 表达对内毒素诱导的血管内皮细胞氧化应激损伤的影响。方法:采用 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的脂多糖处理人脐静脉血管内皮细胞(HUVEC)构建细胞损伤模型。将 HUVEC 分为对照组、LPS 组、LPS + 山姜素低、中、高剂量组、LPS + anti-miR 阴性对照组、LPS + anti-miR-146a-5p 组、LPS + 山姜素 + miR-NC 阴性对照组、LPS + 山姜素 + miR-146a-5p 组。采用生化法检测超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性以及丙二醛(MDA)水平。采用流式细胞术检测 HUVEC 的凋亡率。采用实时定量聚合酶链式反应(RT-qPCR)检测 miR-146a-5p 表达。结果:与 Con 组比较,LPS 组细胞凋亡率、MDA 水平、miR-146a-5p 表达显著升高,SOD 和 GSH-Px 活性显著降低。与 LPS 组比较,LPS + 山姜素低、中、高剂量组细胞凋亡率、MDA 水平、miR-146a-5p 表达显著降低,而 SOD 和 GSH-Px 活性显著升高( $P$  均  $< 0.05$ )。与 LPS + anti-miR-阴性对照组比较,LPS + anti-miR-146a-5p 组细胞凋亡率、MDA 水平显著降低,而 SOD 和 GSH-Px 活性显著升高( $P$  均  $< 0.05$ )。与 LPS + 山姜素 + miR-阴性对照组比较,LPS + 山姜素 + miR-146a-5p 组细胞凋亡率、MDA 水平显著升高,而 SOD 和 GSH-Px 活性显著降低( $P$  均  $< 0.05$ )。结论:山姜素通过下调 miR-146a-5p 表达减轻内毒素诱导的血管内皮细胞氧化应激损伤。

**关键词** 山姜素;血管内皮细胞;氧化应激;凋亡;miR-146a-5p

中图分类号 R515.9 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20230416

**Alpinetin down regulates miR146a-5p expression and alleviates the endothelium oxidative stress injury induced by endotoxin** WANG Jia<sup>1</sup>, JIANG Ke-dong<sup>1</sup>, ZHOU Shi-jin<sup>1</sup>, GONG Fang<sup>2\*</sup>. <sup>1</sup>Department of Emergency 2, Jingzhou Second People's Hospital, Hubei Jingzhou 434000, China. <sup>2</sup>Department of Cardiology, Xiangyang Central Hospital, Affiliated Hospital of Hubei University of Arts and Science, Hubei Xiangyang 441021, China

Corresponding author: GONG Fang, Email: 372864531@163.com

**Abstract** Objective: To investigate the effect of alpinetin on endotoxin-induced oxidative stress injury in vascular endothelial cells by regulating miR146a5p expression. Methods: Human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) were treated with 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  lipopolysaccharide (LPS) to construct a cell injury model. HUVECs were divided into control (Con) group, LPS group, LPS + alpinetin (low dose) group, LPS + alpinetin (medium dose) group, LPS + alpinetin (high dose) group, LPS + anti-miRNC group, LPS + anti-miR146a5p group, LPS + alpinetin + miRNC group, LPS + alpinetin + miR146a5p group. Biochemical methods were applied to detect the activities of superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSHPx), and the level of malondialdehyde (MDA). Flow cytometry was used to detect the apoptosis rate of HUVECs. Real-time quantitative PCR (RTqPCR) was employed to detect the miR146a5p expression. Results: As compared with the Con group, the apoptosis rate, MDA level, and miR146a5p expression in the LPS group were significantly increased ( $P < 0.05$ ), and the SOD and GSHPx activities were significantly decreased ( $P < 0.05$ ). As compared with the LPS group, the apoptosis rate, MDA level and miR146a5p expression in the LPS + alpinetin (low dose) group, LPS + alpinetin (medium dose) group and LPS + alpinetin (high dose) group were significantly reduced ( $P < 0.05$ ), SOD and GSHPx activities were significantly increased ( $P < 0.05$ ). As compared with the LPS + anti-miRNC group, the apoptosis rate and MDA level in the LPS + anti-miR146a5p group were significantly reduced ( $P < 0.05$ ), and the activities of SOD and GSHPx were significantly increased ( $P < 0.05$ ). As compared with the LPS + alpinetin + miRNC group, the apoptosis rate and MDA level in the LPS

\* 基金项目:湖北省自然科学基金(No:WJ2015Q037)

\* 通信作者:龚芳,E-mail:372864531@163.com,湖北省襄阳市襄城区荆州街136号

+ alpinetin + miR146a5p group were significantly increased ( $P < 0.05$ ), and SOD and GSHPx activities were significantly reduced ( $P < 0.05$ ). Conclusion: Alpinetin could reduce endotoxin-induced oxidative stress damage to vascular endothelial cells by down-regulating the miR146a5p expression.

**Key words** Alpinetin; Vascular endothelial cells; Oxidative stress;; Apoptosis; MiR146a5p

脂多糖(LPS)是革兰氏阴性菌外膜的主要内毒素成分,是血管内皮损伤的主要致病因素,可诱导血管内皮细胞出现氧化应激损伤<sup>[1]</sup>。山姜素是一种从姜科植物中分离的新型植物类黄酮,具有抗炎和抗氧化作用,能够减轻 LPS/d-半乳糖胺诱导的肝损伤<sup>[2]</sup>。微小 RNA(microRNA, miR)是短链内源性非编码 RNA,可充当转录后基因表达调控因子,参与调节和维持血管内皮的生理平衡,并可能成为血管内皮损伤的重要靶点。miR-146a-5p 是一种与氧化应激和细胞凋亡相关的非编码 RNA,miR-146a-5p 过表达可增加活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生,并激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 9 诱发细胞凋亡<sup>[3]</sup>。有报道显示,在小鼠和人类脓毒症中 miR-146a-5p 是差异表达显著的 miRNA,敲低 miR-146a-5p 表达对脓毒症小鼠具有保护作用<sup>[4,5]</sup>。本研究以 LPS 诱导建立人脐静脉血管内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC)损伤模型,探讨山姜素、miR-146a-5p 在内毒素诱导的血管内皮细胞损伤中的作用。

**材料与方**

**实验材料** 人脐静脉血管内皮细胞(HUVEC)购自美国 ATCC 公司;山姜素(纯度 99.2%,批号 110762-201806)购自中国食品药品检定研究院;miR-146a-5p 模拟物(mimics)及其阴性对照(miR-NC)、miR-146a-5p 抑制物(anti-miR-146a-5p)及其阴性对照(anti-miR-NC)购自广州瑞博生物公司;丙二醛(MDA)测定试剂盒(TBA法,A003-2-2)、超氧

化物歧化酶(SOD)活性检测试剂盒(WST-1法,A001-3-2)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性检测试剂盒(比色法,A005-1-2)购于南京建成生物研究所;放射免疫沉淀测定(radio-immunoprecipitation assay, RIPA)溶液、膜联蛋白 V-异硫氰酸荧光素(FITC)-碘化丙啶(PI)凋亡检测试剂盒购自北京索莱宝生物公司;山羊抗兔 IgG(ab205718)、兔源甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)单克隆抗体、兔源裂解的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3(cleaved-caspase3)多克隆抗体(ab49822)、兔源 cleaved-caspase9 多克隆抗体(ab2324)购自上海艾博抗生物公司;总 RNA 提取试剂盒购自北京天根生化科技公司;一步法 miRNA cDNA 合成试剂盒购自北京信诺金达生物科技公司;miRNA 荧光定量 PCR 试剂盒购自上海联迈生物工程公司。

**细胞培养和实验分组** 将 HUVEC 置于添加了 1% 青链霉素、10% 胎牛血清的 DMEM 培养基中,置于 37℃、湿润、含 5% CO<sub>2</sub> 的培养箱培养。当 HUVEC 达到 80% 汇合后,使用 0.25% 胰蛋白酶分离 HUVEC 进行传代培养。收集第 4 代 HUVEC 以 2 × 10<sup>5</sup> 个/孔的密度接种 6 孔板,利用 Lipofectamine 2 000 试剂分别转染 anti-miR-NC、anti-miR-146a-5p、miR-NC、miR-146a-5p mimics 至 50% 汇合的 HUVEC,48 h 后收集瞬时转染的细胞。分组与处理见表 1,每组 HUVEC 均孵育 24 h。所有实验均独立重复 3 次。

HUVEC 中 MDA 水平及 SOD、GSH-Px 活性检测 PBS 洗涤各组 HUVEC 2 次,收集细胞沉淀于新

表 1 实验分组与处理

组别	孵育条件
对照组(Con 组)	无额外添加
LPS 组	1 μg/mL LPS 的培养液 <sup>[6]</sup>
LPS + 山姜素低剂量组	40 mg/mL 山姜素 <sup>[9]</sup> 和 1 μg/mL LPS 的培养液
LPS + 山姜素中剂量组	80 mg/mL 山姜素和 1 μg/mL LPS 的培养液
LPS + 山姜素高剂量组	用含 160 mg/mL 山姜素和 1 μg/mL LPS 的培养液
LPS + anti-miR-NC 组	转染 anti-miR-NC 后,用含 1 μg/mL LPS 的培养液
LPS + anti-miR-146a-5p 组	转染 anti-miR-146a-5p 后,用含 1 μg/mL LPS 的培养液
LPS + 山姜素 + miR-NC 组	转染 miR-NC 后,加入 160 mg/mL 山姜素和 1 μg/mL LPS 的培养液
LPS + 山姜素 + miR-146a-5p 组	转染 miR-146a-5p mimics 后,加入 160 mg/mL 山姜素和 1 μg/mL LPS 的培养液

的EP管内。加入提取液(试剂盒中的试剂5),200 W超声于冰上破碎细胞,超声3 s、间隔10 s共重复30次。8 000 g 4 ℃离心10 min,收集上清液于冰上。采用TBA法、WST-1法和比色法分析各组HUVEC中MDA水平及SOD、GSH-Px活性。

**流式细胞术检测 HUVEC 凋亡** PBS洗涤各组HUVEC 2次,将HUVEC重悬在1×Binding Buffer缓冲液中调整为单细胞悬液。取100 μL细胞悬液(细胞约为1×10<sup>5</sup>个)加入流式管,依次加入膜联蛋白V-FITC、PI各5 μL,室温避光孵育20 min。流式细胞仪检测细胞凋亡情况,Cellquest Pro软件分析数据。

**蛋白质印记法检测 cleaved-caspase3、cleaved-caspase9 蛋白表达** 用RIPA溶液裂解HUVEC,提取细胞总蛋白。每组细胞取30 μg蛋白样品进行SDS-PAGE分离,然后湿转蛋白至聚二氟乙烯膜上。37℃下,将膜置于含5%脱脂牛奶的Tween-20-tris盐水缓冲液(TBST)中封闭膜2 h,用1:2 500稀释的GAPDH、1:500和1:1 000稀释的cleaved-caspase3一抗分别各孵育膜2 h。然后,用1:2 000稀释的辣根过氧化物酶结合的二抗在37℃孵育膜1 min。使用增强化学发光底物试剂盒使蛋白条带显色,Image J软件分析cleaved-caspase3、cleaved-caspase9和内参GAPDH条带灰度值,并计算与内参GAPDH的比值表示其表达水平。

**实时定量 PCR (RT-qPCR) 检测 miR-146a-5p 表达水平** 总RNA提取试剂盒分离各组HUVEC的总RNA。采用一步法miRNA cDNA合成试剂盒进行miRNA反转录,采用miRNA荧光定量PCR试剂盒进行RT-qPCR以检测miR-146a-5p表达。2<sup>-ΔΔCt</sup>法计算miR-146a-5p表达水平。miR-146a-5p上游5'-UGAGAACUGAAUCCAU GGGUU-3';下游5'-ACT CTTGACTTAAGGTACCCAA -3'; U6上游5'-

CTCGCTTCGGCAG CACA-3';下游5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。

**统计学分析** 采用SPSS 21.0统计学软件,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,以独立样本t检验比较2组之间差异,以单因素方差分析和SNK-q检验比较多组间数据差异。以P<0.05为差异有统计学意义。

## 结 果

**山姜素对内毒素诱导的HUVEC氧化应激的影响** 与Con组比较,LPS组HUVEC中SOD和GSH-Px活性显著降低,MDA水平显著升高(P均<0.05);与LPS组比较,LPS+山姜素低、中、高剂量组HUVEC中SOD和GSH-Px活性显著升高,MDA水平显著降低(P<0.05)。LPS+山姜素的3组间SOD和GSH-Px活性及MDA水平比较,差异有统计学意义(P均<0.05),见表1。

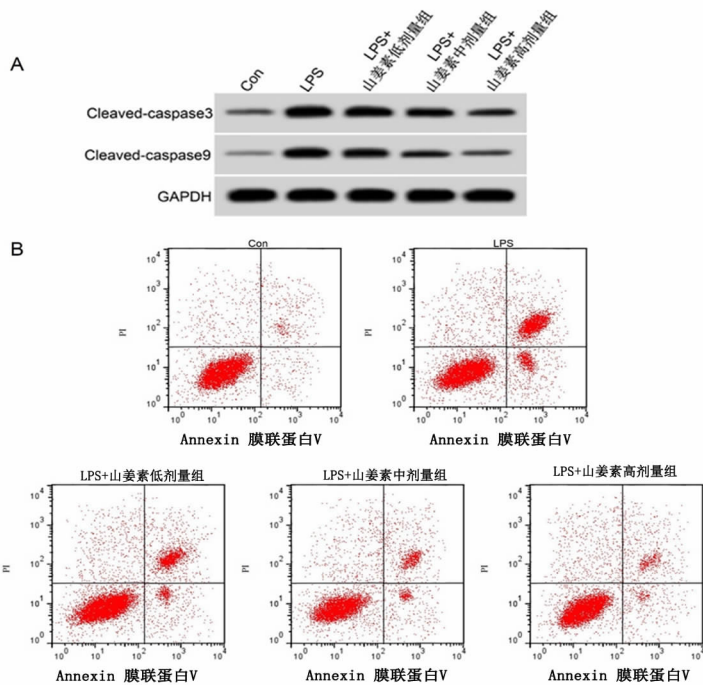
**山姜素对HUVEC凋亡的影响** 与Con组比较,LPS组HUVEC的凋亡率及cleaved-caspase3、cleaved-caspase9蛋白的表达水平显著升高(P均<0.05);与LPS组比较,LPS+山姜素低、中、高剂量组HUVEC的凋亡率及cleaved-caspase3、cleaved-caspase9蛋白的表达水平显著降低(P均<0.05)。LPS+山姜素的3组间HUVEC凋亡率及cleaved-caspase3、cleaved-caspase9蛋白表达水平比较,差异有统计学意义(P均<0.05),见图1、表2。

**山姜素对内毒素诱导的HUVEC miR-146a-5p 表达的影响** 与Con组比较,LPS组HUVEC中miR-146a-5p的表达水平显著升高(P<0.05);与LPS组比较,LPS+山姜素低、中、高剂量组HUVEC中miR-146a-5p的表达水平显著降低(P均<0.05)。LPS+山姜素的3组间HUVEC中miR-146a-5p表达比较,差异有统计学意义(P均<0.05),见表3。

表1 山姜素对内毒素诱导的HUVEC凋亡的影响( $\bar{x} \pm s, n=9$ )

组别	MDA (nmol/L)	SOD (U/mL)	GSH-Px (U/mL)
Con 组	2.08 ± 0.22	104.37 ± 9.01	82.56 ± 7.39
LPS 组	8.08 ± 0.74*	34.63 ± 3.15*	22.19 ± 2.18*
LPS + 山姜素低剂量组	6.23 ± 0.55 <sup>#</sup>	51.85 ± 5.14 <sup>#</sup>	41.93 ± 3.45 <sup>#</sup>
LPS + 山姜素中剂量组	4.31 ± 0.41 <sup>#Δ</sup>	70.95 ± 7.14 <sup>#Δ</sup>	59.46 ± 5.05 <sup>#Δ</sup>
LPS + 山姜素高剂量组	2.86 ± 0.25 <sup>#Δ▲</sup>	92.49 ± 8.03 <sup>#Δ▲</sup>	75.71 ± 7.04 <sup>#Δ▲</sup>
F 值	240.789	157.646	188.072
P 值	0.000	0.000	0.000

注:与Con组比较,\*P<0.05;与LPS组比较,<sup>#</sup>P<0.05;与LPS+山姜素低剂量组比较,<sup>Δ</sup>P<0.05;与LPS+山姜素中剂量组比较,<sup>▲</sup>P<0.05



注:A:cleaved-caspase3、cleaved-caspase9 表达;B:HUVEC 凋亡流式图

图1 山姜素对内毒素诱导的 HUVEC 凋亡的影响

表2 山姜素对内毒素诱导的 HUVEC 凋亡的影响(  $\bar{x} \pm s, n = 9$  )

组别	凋亡率(%)	cleaved-caspase3	cleaved-caspase9
Con 组	7.16 ± 0.65	0.24 ± 0.02	0.13 ± 0.02
LPS 组	31.97 ± 3.45 *	0.77 ± 0.05 *	0.56 ± 0.04 *
LPS + 山姜素低剂量组	24.24 ± 2.17 #	0.63 ± 0.05 #	0.44 ± 0.03 #
LPS + 山姜素中剂量组	16.67 ± 1.17 # $\Delta$	0.48 ± 0.03 # $\Delta$	0.32 ± 0.03 # $\Delta$
LPS + 山姜素高剂量组	11.05 ± 1.02 # $\Delta$ $\blacktriangle$	0.31 ± 0.03 # $\Delta$ $\blacktriangle$	0.22 ± 0.02 # $\Delta$ $\blacktriangle$
F 值	232.275	301.438	313.714
P 值	0.000	0.000	0.000

注:与 Con 组比较, \*  $P < 0.05$ ; 与 LPS 组比较, #  $P < 0.05$ ; 与 LPS + 山姜素低剂量组比较,  $\Delta P < 0.05$ ; 与 LPS + 山姜素中剂量组比较,  $\blacktriangle P < 0.05$

表3 山姜素对内毒素诱导的 HUVEC miR-146a-5p 表达的影响

(  $\bar{x} \pm s, n = 9$  )

组别	miR-146a-5p
Con 组	1.00 ± 0.00
LPS 组	3.41 ± 0.28 *
LPS + 山姜素低剂量组	2.71 ± 0.21 #
LPS + 山姜素中剂量组	2.01 ± 0.21 # $\Delta$
LPS + 山姜素高剂量组	1.49 ± 0.16 # $\Delta$ $\blacktriangle$
F 值	215.138
P 值	0.000

注:与 Con 组比较, \*  $P < 0.05$ ; 与 LPS 组比较, #  $P < 0.05$ ; 与 LPS + 山姜素低剂量组比较,  $\Delta P < 0.05$ ; 与 LPS + 山姜素中剂量组比较,  $\blacktriangle P < 0.05$

干扰 miR-146a-5p 表达对 HUVEC 凋亡的影响

LPS + anti-miR-146a-5p 组 HUVEC 中 miR-146a-5p 的表达水平较 LPS + anti-miR-NC 组显著降低 ( $P < 0.05$ ), MDA 水平、凋亡率及 cleaved-caspase3、cleaved-caspase9 蛋白表达显著降低, SOD 和 GSH-Px 活性显著升高 ( $P$  均  $< 0.05$ ), 见图 2、表 4。

LPS + 山姜素 + miR-146a-5p 组 HUVEC 凋亡情况 LPS + 山姜素 + miR-146a-5p 组 HUVEC 中 miR-146a-5p 的表达较 LPS + 山姜素 + miR-NC 组显著升高 ( $P < 0.05$ ), MDA 水平、凋亡率及 cleaved-caspase3、cleaved-caspase9 蛋白表达水平显著升高, SOD 和 GSH-Px 活性显著降低 ( $P$  均  $< 0.05$ ), 见图 3、表 5。



## 讨论

LPS 诱导的氧化应激是血管内皮细胞损伤的主要诱因。氧化应激是机体氧化和抗氧化失衡的结果,细胞中 SOD、GSH-Px 等抗氧化酶是机体抵御 ROS 毒性的第一道防线,具有保护细胞免受活性氧簇引起的氧化应激损伤的作用<sup>[7]</sup>。MDA 是 ROS 降解不饱和脂质的终产物,常作为氧化应激的生物标志物<sup>[8]</sup>。在本研究中,LPS 诱导后 HUVEC 细胞中 MDA 含量增加,SOD、GSH-Px 活性降低,而山姜素处理明显抑制了 LPS 诱导的氧化应激损伤。Tan 等<sup>[9]</sup>发现山姜素可提高 SOD 活性、降低 MDA 水平,抑制氧化应激,进而改善葡聚糖钠诱导的溃疡性结肠炎小鼠肠道屏障功能。Zhou 等<sup>[10]</sup>发现山姜素能够抑制氧化应激,减轻炎症反应,减轻脂质代谢,对非酒精性脂肪肝具有潜在预防作用,这与本研究中山姜素的抗氧化作用一致。本研究发现,山姜素可缓解 LPS 诱导的 HUVEC 细胞凋亡,明显抑制 LPS 诱导的凋亡执行蛋白 cleaved-caspase3 表达上调和凋亡启动蛋白 cleaved-caspase9 表达下调,这与山姜素的抗凋亡作用吻合。Su 等<sup>[11]</sup>也指出山姜素通过抑制 caspase-3 和 caspase-9 表达可减轻转化生长因子- $\beta$ 1 诱导肺泡细胞凋亡,在改善慢性阻塞性肺病中起积极作用。以上研究表明,山姜素通过抑制氧化应激和细胞凋亡保护血管内皮细胞免受内毒素诱导的细胞损伤。

miR-146a-5p 表达改变已被证实与细胞损伤相关,研究报道间歇性缺氧将诱导心肌细胞 miR-146a-5p 表达上调,下调 miR-146a-5p 可提高细胞活力,抑制细胞凋亡,减轻心肌细胞损伤<sup>[12]</sup>。Yu 等<sup>[4]</sup>发现敲低 miR-146a-5p 可减轻脓毒症小鼠肺损伤。Pan 等<sup>[13]</sup>发现 Ruscogenin 可通过下调 miR-146a-5p 表达,提高脓毒症小鼠的存活率,并抑制 LPS 诱导的 HUVEC 凋亡。在本研究中,LPS 刺激的 HUVEC 中 miR-146a-5p 表达水平升高,敲低 miR-146a-5p 表达可明显下调 cleaved-caspase3 和 cleaved-caspase9 蛋白表达,减弱 LPS 诱导的细胞凋亡和氧化应激损伤;这与既往的研究结果一致,表明 miR-146a-5p 是脓毒症的重要干预靶点。

本研究发现山姜素处理可逆转 LPS 诱导的 miR-

146a-5p 表达上调,山姜素可能通过调控 miR-146a-5p 表达改善 LPS 诱导的血管内皮细胞凋亡和氧化应激损伤。

## 参考文献

- Zhang X, Chen Y, Wang L, et al. MiR-4505 aggravates lipopolysaccharide-induced vascular endothelial injury by targeting heat shock protein A12B[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1):1389-1395.
- Liu TG, Sha KH, Zhang LG, et al. Protective effects of alpinetin on lipopolysaccharide/d-Galactosamine-induced liver injury through inhibiting inflammatory and oxidative responses[J]. *Microb Pathog*, 2019, 126(1):239-244.
- 武彬, 丁雨溪, 王静, 等. miR-146a-5p 靶向调控 Notch2 促进人晶状体上皮细胞线粒体损伤诱导的细胞凋亡[J]. *中国医科大学学报*, 2022, 51(11):1003-1008.
- Yu J, Xue J, Liu C, et al. MiR-146a-5p accelerates sepsis through dendritic cell activation and glycolysis via targeting ATG7[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2022, 36(10):e23151.
- Wang S, Yang Y, Suen A, et al. Role of extracellular microRNA-146a-5p in host innate immunity and bacterial sepsis[J]. *iScience*, 2021, 24(12):103441-103464.
- 王振冉, 李扬, 唐博. 山姜素对肺微血管内皮细胞损伤保护机制[J]. *中国中西医结合杂志*, 2017, 37(4):476-479.
- Liu Z, Wang X, Li L, et al. Hydrogen sulfide protects against paraquat-induced acute liver injury in rats by regulating oxidative stress, mitochondrial function, and inflammation[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 23(1):6325378-6325388.
- 刘芳芳, 张新峰, 陈珊珊, 等. 枸橼酸可改善脓毒症急性肾损伤肾脏替代治疗患者凝血功能和氧化应激指标[J]. *内科急危重症杂志*, 2022, 28(3):234-237.
- Tan Y, Zheng C. Effects of alpinetin on intestinal barrier function, inflammation and oxidative stress in dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis mice[J]. *Am J Med Sci*, 2018, 355(4):377-386.
- Zhou Y, Ding YL, Zhang JL, et al. Alpinetin improved high fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) through improving oxidative stress, inflammatory response and lipid metabolism[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97(1):1397-1408.
- Su Y, Tao X, Xu J. Protective effect of Alpinetin on rats with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Food Sci Nutr*, 2020, 8(12):6603-6611.
- Lin G, Huang J, Chen Q, et al. miR-146a-5p mediates intermittent hypoxia-induced injury in H9c2 cells by targeting XIAP[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 11(1):6581217-6581227.
- Pan D, Zhu J, Cao L, et al. Ruscogenin attenuates lipopolysaccharide-induced septic vascular endothelial dysfunction by modulating the miR-146a-5p/NRP2/SSH1 axis[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16(1):1099-1106.

(2021-04-22 收稿 2023-06-27 修回)