

引用:李英,冯凯,王文霞,等.血必净通过调节 miR-145-5p/LOX 信号通路对 H₂O₂ 诱导的心肌细胞氧化应激及凋亡的影响[J].陕西中医药大学学报,2024,47(5):97-102.

血必净通过调节 miR-145-5p/LOX 信号通路 对 H₂O₂ 诱导的心肌细胞氧化应激 及凋亡的影响^{*}

李英¹ 冯凯^{2**} 王文霞¹ 严丽娟¹ 张国旗¹ 刘志艳¹ 周来来¹

(1.滦南县医院,河北 唐山 063000;2.无极县医院,河北 石家庄 050000)

摘要:目的 探讨血必净对 H₂O₂ 诱导的心肌细胞氧化损伤及凋亡的影响及其分子机制。方法 培养 H9C2 细胞后将其随机分为对照组(Control)、模型组(Model)和血必净组(XBJ)3组,除 Control 组外,其余组的 H9C2 细胞用 H₂O₂ 诱导构建氧化应激损伤细胞模型,然后 XBJ 组用 12.5 g·L⁻¹、25 g·L⁻¹ 和 50 g·L⁻¹ 浓度的 XBJ 处理 24 h。CCK-8 法检测不同浓度的 XBJ 对细胞活力的影响;生化试剂盒检测肌酸激酶同工酶(CK-MB)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)及还原型谷胱甘肽(GSH)的活性;流式检测 H9C2 细胞凋亡率;qRT-PCR 检测 miR-145-5p、LOX mRNA 的表达;Western blot 检测赖氨酰氧化酶蛋白(lysyl oxidase, LOX)的表达;双荧光素酶实验检测 miR-145-5p 与 LOX 的靶向结合关系。**结果** 不同浓度 XBJ 处理后,细胞活性呈梯度性显著增高;与对照组相比,模型组细胞 CK-MB、MDA 的活性显著增加($P<0.01$),SOD、GSH 活性显著降低,细胞凋亡率显著提高,miR-145-5p 表达水平显著降低,LOX 水平显著增加($P<0.01$);经血必净处理后上述指标的水平得到有效改善($P<0.05$)。**结论** XBJ 能通过提高抗氧化应激能力,抑制细胞凋亡并调控 miR-145-5p/LOX 信号通路保护 H₂O₂ 诱导的心肌细胞损伤。

关键词:血必净;心肌细胞;氧化应激;细胞凋亡;miR-145-5p/LOX 通路

中图分类号:R285.5

文献标识码:A

文章编号:2096-1340(2024)05-0097-06

DOI:10.13424/j.cnki.jsctcm.2024.05.016

缺血性心脏病(ischemic heart disease, IHD)是一种导致心肌缺血、缺氧和坏死的慢性疾病^[1-2]。IHD 涉及的机制很复杂。越来越多的证据表明,氧化应激和细胞凋亡的调控在心肌缺血再灌注(I/R)损伤的发病机制中起着重要作用^[3]。血必净注射液(xuebijing, XBJ)是由红花、赤芍、丹参、当归、川芎组成的中成药。在过去的几十年中, XBJ 在临床实践和实验研究中已被证明可以减少氧化应激和调节细胞凋亡^[4]。例如,有研究表明 XBJ 通过减少氧化应激反应和减弱肝脏细胞凋亡进而发挥对肝细胞的保护作用^[5]。此外,芍药苷和羟基红花黄色素 A 是 XBJ 中的关键活性化合物,它们已被证明具有保护心脏的作用^[6-7]。H₂O₂ 是一种具有高反应性的活性氧,可以促进氧自由基的产生,诱导心肌细胞凋亡^[8-9],因

此 H₂O₂ 常用于在体外建立细胞氧化应激模型。本研究主要考察 XBJ 在体外对 H₂O₂ 诱导的心肌细胞抗氧化应激和抗凋亡的作用及相关机制。

MicroRNAs (miRNAs/miRs) 是非编码 RNA, 通过与 3'-非翻译区(3'-UTR) 结合来介导靶基因表达。MiRNAs 已被证明在氧化应激相关疾病的调控中起着至关重要的作用。MiR-145-5p 参与多种心血管疾病的病理生理过程, 尤其是 I/R 损伤^[10-11]。赖氨酰氧化酶(lysyl oxidase, LOX) 是细胞内基质(ECM)稳态的一个关键调节因子, 对心肌细胞的结构和功能至关重要。LOX 已被证实参与许多生理过程包括血管稳态和心血管发育, 其活性降低会导致心肌细胞存活率下降^[12]。有趣的是, 我们发现 miR-145-5p 和 LOX 有靶向结合位点, 然而, miR-

^{*} 基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目(2022213)

^{**} 通讯作者:冯凯,副主任医师。E-mail:wjxyybk@163.com

145-5p 和 LOX 在 XBJ 保护心肌细胞的潜在机制仍不清楚。本研究旨在确定 XBJ 通过调节 miR-145-5p/LOX 通路对 H₂O₂ 诱导的氧化应激下心肌细胞凋亡的影响,为临床实践中减轻 I/R 对缺血心肌组织损伤的治疗策略提供理论基础。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

1.1.1 仪器 NanoDrop-2000c 型紫外分光光度计(美国 Thermo Fisher 公司);CFX Touch 实时定量 PCR 仪(美国 Bio-Rad 公司);Tetra 凝胶电泳仪(美国 Bio-Rad 公司);iMark680 多功能酶标仪(美国 Bio-Rad 公司);FAC-SCalibur 流式细胞仪(美国 Bio-Rad 公司);GOS7500 型凝胶成像系统(美国 UVP 公司);GloMax 20/20 发光检测仪(美国 Promega 公司)。

1.1.2 试剂 血必净注射液(由红花、赤芍、丹参、当归、川芎组成,天津红日药业股份有限公司生产,国药准字 Z20040033,每支 10 mL);H9C2 细胞(ATCC 公司);过氧化氢(H₂O₂)(美国 Sigma 公司);CCK-8 试剂盒和 RIPA 裂解液(上海碧云天生物技术有限公司);丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、还原型谷胱甘肽(GSH)及肌酸激酶同工酶(CK-MB)检测试剂盒(南京建成生物研究所);All-in-One First-Strand cDNA Synthesis kit(广州 GeneCopoeia 公司);TRIzol 试剂和 Lipofectamine2000(美国 Invitrogen 公司);Fast SYBRTM Green Master Mix(美国 Applied Biosystems 公司);抗体 LOX 及 β -actin(美国 Abcam 公司);蛋白质提取试剂盒(上海 Beyotime Biotechnology 公司);BCA 蛋白质测定试剂盒(美国 Pierce Biotechnology 公司);ECL plus 试剂盒(美国 Millipore 公司);LipofectamineTM 2000(美国 Invitrogen 公司)。

1.2 方法

1.2.1 氧化应激损伤细胞模型的制备及处理

H9C2 细胞于 37 ℃、5%CO₂ 培养箱中培养。待细胞长至融合度为 80%时,为了检测不同浓度的 XBJ 对氧化应激损伤心肌细胞存活的影响,将细胞分为以下 3 组:①对照组(Control):H9C2 细胞用 DMEM 完全培养基培养;②模型组(Model):采用 400 μ mol·L⁻¹ H₂O₂ 诱导 H9C2 细胞 4 h,构建氧化应激损伤细胞模型;③血必净组(XBJ):在 H₂O₂ 处理的细胞中用不同浓度 XBJ(12.5 g·L⁻¹、25 g·L⁻¹、50 g·L⁻¹)处理

24 h。为了检测 XBJ 对 H₂O₂ 诱导的 H9C2 细胞氧化应激及凋亡的影响及作用机制,将 XBJ 组细胞用 50 g·L⁻¹ XBJ 处理 24 h,对照组和模型组处理方法同上。

1.2.2 CCK-8 法检测细胞活力 将 H9C2 细胞在 96 孔板上孵育过夜,通过构建氧化应激损伤细胞模型并用不同浓度 XBJ 处理细胞 24 h 后,向细胞中加入 10 μ L CCK-8 试剂,然后将 H9C2 细胞在 37 ℃下再孵育 2 h。最后,使用分光光度计测量 490 nm 处的光密度(OD)值。

1.2.3 试剂盒检测氧化应激相关酶的活性 根据试剂盒操作说明书方法,采用免疫抑制法检测 CK-MB,应用黄嘌呤氧化酶法检测 SOD,应用巴比妥酸比色法检测 MDA,应用二巯基双硝基苯甲酸法检测 GSH-Px 水平含量。将测定结果标准化为每个样品中的蛋白质浓度。

1.2.4 流式细胞术检测细胞凋亡 在 24 孔板中生长的 H9C2 细胞通过构建氧化应激损伤细胞模型并用 XBJ 处理细胞 24 h,然后收集 H9C2 细胞,用 5 μ L Annexin APC-A 和 5 μ L PE-A 在暗室中染 15 min,使用流式细胞仪检测细胞凋亡率的变化水平。

1.2.5 qRT-PCR 检测 miR-145-5p、LOX mRNA 的表达 按照制造商的说明,使用 TRIzol 试剂从 H9C2 细胞中提取 RNA。LOX 的 cDNA 通过 All-in-One First-Strand cDNA Synthesis kit 合成,miR-145-5p 用 All-in-OneTM miRNA First-Strand cDNA Synthesis 试剂盒进行逆转录。使用 Fast SYBRTM Green Master Mix 和 CFX Touch 实时定量 PCR 仪器进行 qPCR。使用 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 计算相对表达量。 β -actin 和 U6 用作内参。miR-145-5p、LOX、 β -actin、U6 的引物序列如表 1 所示。

表 1 相关基因的引物序列信息

引物名称	正、反向引物序列	引物序列
β -actin	正向引物	5'-CAAGCCACAGGACTACAAGAA-3'
	反向引物	5'-CAATGTCCAGTCCGAGATCAG-3'
U6	正向引物	5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3'
	反向引物	5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'
miR-145-5p	正向引物	5'-ATTTCGCTGCTCCATTTA-3'
	反向引物	5'-ATTTCGCTGCTCCATTTA-3'
LOX	正向引物	5'-CAGGCACCGACCTGGATATGG-3'
	反向引物	5'-CGTACGTGGATGCCTGGATGTACT-3'

1.2.6 Western blot 法检测 LOX 蛋白的表达 根据蛋白质提取试剂盒中描述的方法提取蛋白质。使用 BCA 蛋白质测定试剂盒检测蛋白质浓度,蛋白样品进行 SDS-PAGE 电泳,转膜,用 5% 脱脂牛奶封闭 1 h 后,将膜与一抗 LOX (1:1000, ab174316) 和 β -actin (1:1000, ab8227) 在 4℃ 下孵育过夜。然后,在室温下用二抗孵育 1 h。通过增强化学发光 (ECL) 底物观察探测的蛋白质,最后通过放射自显影曝光检测。将蛋白质表达强度标准化为 β -actin 的表达强度。

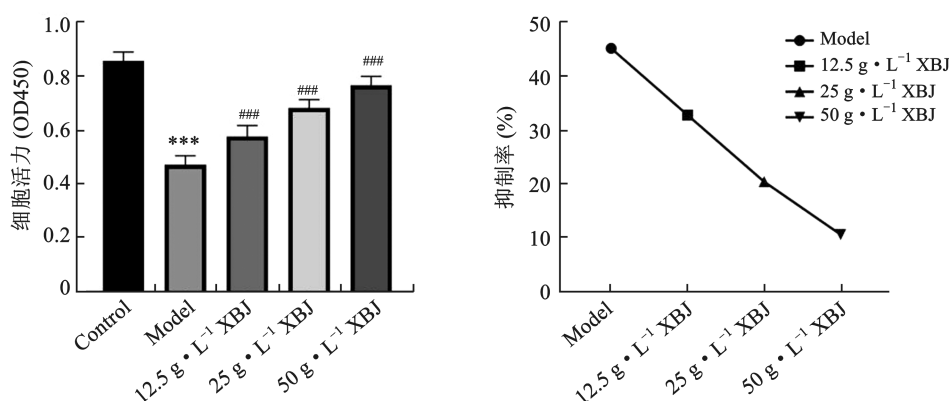
1.2.7 双荧光素酶报告基因检测 miR-145-5p 与 LOX 的靶向结合关系 LOX 的 3'-非翻译区 (3'-UTR) 包含预测的 miR-145-5p 野生型 (WT) 结合位点或突变的 miR-145-5p 结合位点 (MUT),通过 PCR 扩增并插入到荧光素酶报告载体。这些载体

被命名为 LOX-WT 和 LOX-MUT,它们用 Lipofectamine™ 2000 转染到 H9C2 细胞中。24 h 后,通过双荧光素酶报告分析系统分析荧光素酶活性。

1.2.8 统计学方法 使用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析,计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间比较使用单因素方差分析或配对 t 检验。显著性标准设置为 $P < 0.05$ 。

2 结果

2.1 不同浓度的血必净对氧化应激损伤心肌细胞存活的影响 与正常对照组相比,用 H_2O_2 处理后的细胞活力显著降低 ($P < 0.001$),对细胞增殖的抑制率最高;用不同浓度的血必净处理后,细胞活性呈梯度性显著增高 ($P < 0.001$),细胞增殖的抑制率逐渐降低,50 $g \cdot L^{-1}$ XBJ 处理时最佳,此时细胞活性最强,所以选择 50 $g \cdot L^{-1}$ XBJ 作为后续实验浓度,见图 1。

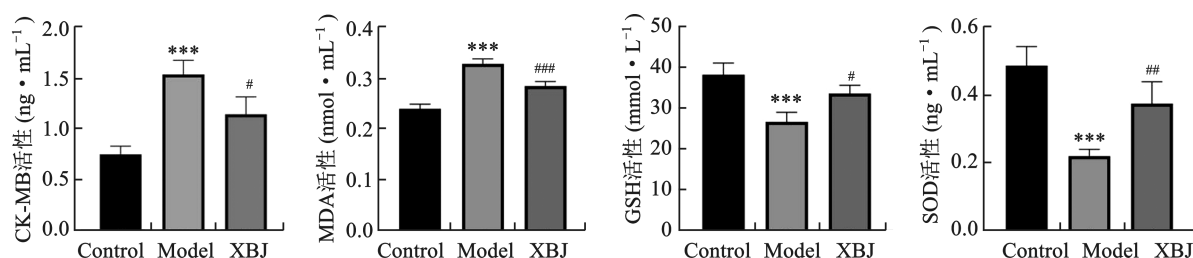


注:与 Control 组比较,*** $P < 0.001$;与 Model 组比较,## $P < 0.01$,### $P < 0.001$

图 1 不同浓度的血必净对氧化应激损伤心肌细胞存活的影响 ($n = 3$)

2.2 血必净对 H_2O_2 处理的心肌细胞氧化应激的影响 与正常对照组相比,模型组细胞中 MDA、CK-MB 含量增加 ($P < 0.001$),经 XBJ 处理则显著抑制了 MDA、CK-MB 含量 ($P < 0.05$);此外,与正常对

照组相比,模型组细胞中 SOD、GSH-Px 水平显著降低 ($P < 0.001$),经 XBJ 处理后则显著增加了这些水平 ($P < 0.05$),见图 2。



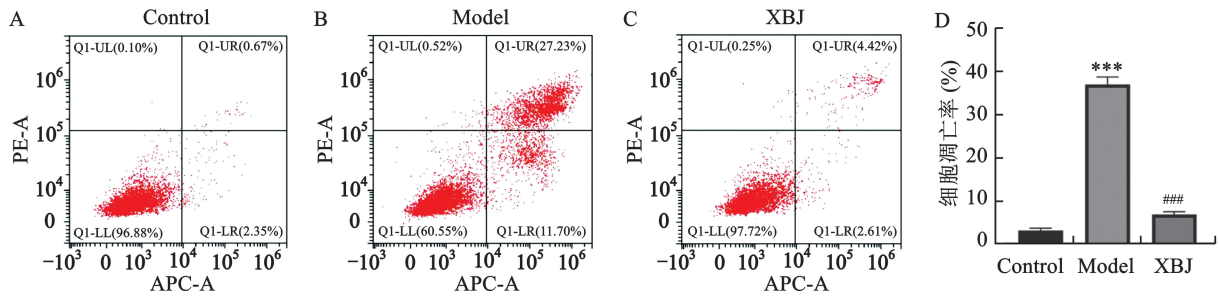
注:与 Control 组比较,*** $P < 0.001$;与 Model 组比较,# $P < 0.05$,## $P < 0.01$,### $P < 0.001$

图 2 血必净对 H_2O_2 处理的心肌细胞氧化应激的影响 ($n = 3$)

2.3 血必净对 H_2O_2 处理的心肌细胞凋亡的影响

细胞凋亡结果显示,模型组细胞凋亡率较正常对照

组相比显著升高 ($P<0.001$), 而经 XBJ 处理后的细胞较模型组相比显著下降 ($P<0.001$), 见图 3。



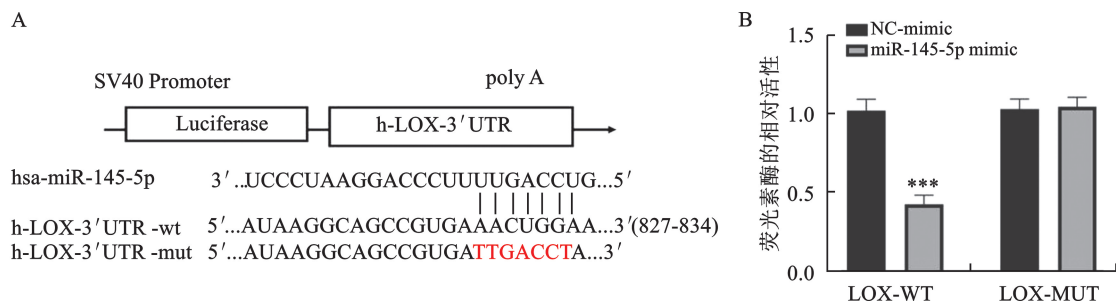
注:与 Control 组比较,*** $P<0.001$;与 Model 组比较,### $P<0.001$

图 3 血必净对 H_2O_2 处理的心肌细胞凋亡的影响 ($n=3$)

2.4 miR-145-5p 与 LOX 的靶向结合关系验证

通过生物信息学软件 microRNA.org 和 miRcode 预测发现,LOX 可能是 miR-145-5p 的潜在靶基因。为了进一步确认 miR-145-5p 与 LOX 之间的关系,我们通过双荧光素酶报告实验验证了 miR-145-5p 与 LOX 之间的靶向结合关系。结果显示,miR-145-5p

mimic 与 LOX-WT 共转后的细胞荧光素酶相对活性明显低于 miR-NC 与 LOX-WT 共转后的细胞 ($P<0.001$);miR-145-5p mimic 与 LOX-MUT 共转后的细胞荧光素酶相对活性与 miR-NC 和 LOX-MUT 共转比较无显著性差异 ($P>0.05$),见图 4。



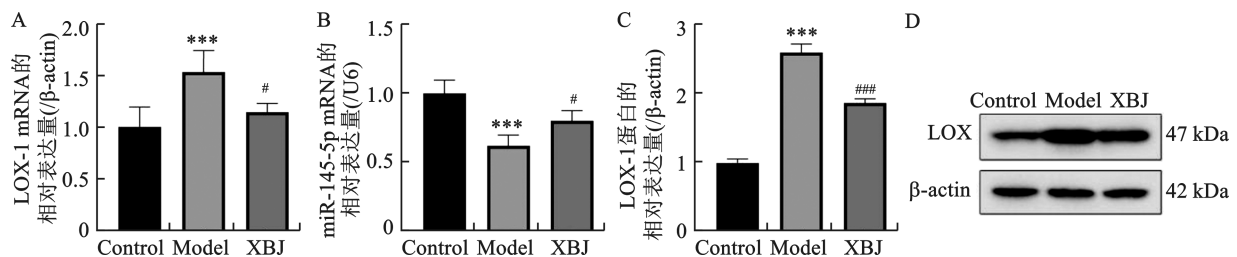
注:A.miR-145-5p 与 LOX 3'UTR 之间存在互补的结合位点;B.双荧光素酶实验验证 miR-145-5p 与 LOX 的靶向关系;与 NC-mimic 组比较,*** $P<0.001$

图 4 miR-145-5p 与 LOX 的靶向关系 ($n=3$)

2.5 XBJ 对 H_2O_2 处理的心肌细胞 miR-145-5p/LOX 通路的影响

qRT-PCR 检测结果显示,相较于正常对照组,LOX 水平在模型组中显著增加 ($P<0.01$), XBJ 处理显著抑制了 LOX 水平 ($P<0.05$);相较于正常对照组,miR-145-5p 水平在模型组中显著降低

($P<0.001$), XBJ 处理则显著增加了 miR-145-5p 水平的表达 ($P<0.05$);此外,western blot 检测结果同样显示,模型组中 LOX 水平显著高于正常对照组 ($P<0.001$),且 XBJ 组中的 LOX 水平显著低于模型组 ($P<0.001$),这与 RT-qPCR 检测结果一致,见图 5。



注:与 Control 组比较,*** $P<0.001$;与 Model 组比较,# $P<0.05$,### $P<0.001$

图 5 XBJ 对 H_2O_2 处理的心肌细胞 miR-145-5p/LOX 通路的影响 ($n=3$)

3 讨论

心血管疾病,尤其是IHD已成为全球主要的死亡原因,严重威胁着人类健康^[13]。目前,药物、介入以及外科手术等常用治疗方法不能从根本上恢复心肌细胞数量、改善心脏舒缩功能^[14-15]。因此,寻找高效并且低毒的药物将成为国内外研究的重点。血必净因其具有治疗多种疾病方面的临床应用潜力而受到越来越多的关注。

氧化应激是细胞中促氧化剂和抗氧化剂之间氧化还原不平衡而导致的结果^[16]。活性氧的过度产生和内源性抗氧化系统的损伤可能导致心肌损伤标志物如CK-MB的释放和活性醛如MDA的增加^[17-19]。外源性抗氧化剂给药或内源性抗氧化剂的上调均是预防心脏损伤的重要方法^[20-21]。因此,具有抗氧化性的药剂可能是一种有效的心脏保护策略。据报道,XBJ已被证明可抑制氧化应激反应及肝脏细胞凋亡^[5],其在肝脏损伤中发挥抗氧化应激的作用。在本研究中,XBJ显著降低了心肌损伤标志物CK-MB、氧化应激标志物MDA,并增加了抗氧化因子GSH-Px和SOD。此外,心肌细胞凋亡损伤是其重要的致病机制之一,本研究通过流式细胞术还发现XBJ抑制了H₂O₂诱导对细胞的凋亡。研究表明,XBJ可通过抑制氧化损伤、细胞凋亡保护了心肌细胞。

miRNAs是重要的调节因子,在调节多种生物过程中发挥着至关重要的作用^[22]。例如,miR-223延长心脏组织中相关移植物的存活时间从而减轻移植排斥反应^[23],而miR-144调节镰状细胞病的氧化应激^[24]。既往研究证实,miR-145-5p可调节氧化应激损伤,在氧化应激刺激心肌细胞中调节细胞生长和凋亡起到关键作用^[25-28]。这些研究提示,miR-145-5p对心脏功能产生了重要影响。利用生物信息学软件预测与miR-145-5p的结合位点,我们发现miR-145-5p与LOX具有互补片段。值得注意的是,LOX是免疫反应性脂肪酸代谢酶,LOX过表达能增强氧化应激、损伤心功能并诱导心肌肥大^[29],其在心肌炎症及心肌梗死后心室重构过程中发挥重要作用^[25,30]。在本研究中,H₂O₂降低了miR-145-5p的表达且增加了LOX的表达,而XBJ可以上调H₂O₂诱导的H9C2细胞中miR-145-5p的表达且抑制LOX的表达,我们的数据还显示,LOX是miR-145-

5p的直接靶点,而miR-145-5p过表达是否可以逆转LOX对H₂O₂诱导的氧化应激损伤的保护作用有待进一步研究。以上结果提示XBJ通过miR-145-5p/LOX轴对H₂O₂诱导的H9C2细胞表现出保护作用。

综上所述,本研究证明了血必净能有效促进心肌细胞增殖,同时,其可能通过miR-145-5p/LOX信号通路抑制心肌细胞凋亡并提高抗氧化应激水平,从而减轻H₂O₂引起的心肌损伤。

参考文献

- [1] REN PC, ZHANG M, DAI SR. Therapeutic effects of coronary granulocyte colony-stimulating factor on rats with chronic ischemic heart disease[J]. *Open Life Sciences*, 2020, 15(1): 742-752.
- [2] 金婷婷, 韩向东. 心肌缺血再灌注损伤的发生机制及中医药防治进展[J]. *陕西中医药大学学报*, 2019, 42(3): 141-145.
- [3] XU Y, TANG C, TAN SY, et al. Cardioprotective effect of isorhamnetin against myocardial ischemia reperfusion (I/R) injury in isolated rat heart through attenuation of apoptosis[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2020, 24(11): 6253-6262.
- [4] SHANG T, YU QL, REN TT, et al. Xuebijing injection maintains GRP78 expression to prevent *Candida albicans*-induced epithelial death in the kidney[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2019, 10: 1416.
- [5] 李广昱, 韩文斌. 血必净注射液对肝脏缺血再灌注损伤的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2009, 18(27): 3282-3283.
- [6] WANG XT, PENG Z, AN YY, et al. Paeoniflorin and hydroxysafflor yellow A in xuebijing injection attenuate sepsis-induced cardiac dysfunction and inhibit proinflammatory cytokine production[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2020, 11: 614024.
- [7] JIAO F, VARGHESE K, WANG SX, et al. Recent insights into the protective mechanisms of paeoniflorin in neurological, cardiovascular, and renal diseases[J]. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 2021, 77(6): 728-734.
- [8] TANG S, ZHONG HY, XIONG T, et al. MiR-489 aggravates H₂O₂-induced apoptosis of cardiomyocytes via inhibiting IGF1[J]. *Bioscience Reports*, 2020, 40(9): BSR20193995.
- [9] PAN RR, ZHUANG Q, WANG J. Ononin alleviates H₂O₂-induced cardiomyocyte apoptosis and improves cardiac function by activating the AMPK/mTOR/autophagy pathway[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2021, 22(5): 1307.
- [10] LI LL, MAO CD, WANG GP, et al. MiR-145-5p alleviates hypoxia/reoxygenation-induced cardiac microvascular endothelial cell injury in coronary heart disease by inhibiting Smad4 expression[J]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2020, 24(9): 5008-5017.
- [11] TAN LL, LIU LM, YAO J, et al. MiR-145-5p attenuates inflammatory response and apoptosis in myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting (NADPH) oxidase homolog 1[J]. *Experimental Animals*,

- 2021,70(3):311-321.
- [12] CHU Q, XIAO Y, SONG X, et al. Extracellular matrix remodeling is associated with the survival of cardiomyocytes in the subendocardial region of the ischemic myocardium [J]. *Experimental Biology and Medicine*, 2021, 246(24):2579-2588.
- [13] KHAN MA, HASHIM MJ, MUSTAFA H, et al. Global epidemiology of ischemic heart disease: results from the global burden of disease study [J]. *Cureus*, 2020, 12(7):e9349.
- [14] 董方, 商建峰, 方微, 等. 坏死性凋亡在心血管疾病发生发展中的作用及其机制进展 [J]. *中华心血管病杂志*, 2021, 49(7):728-732.
- [15] 闫明霞. 养心通痹汤联合常规溶栓治疗急性心肌梗死临床研究 [J]. *现代中医药*, 2019, 39(3):38-41.
- [16] MÖLLER MN, ORRICO F, VILLAR SF, ET AL. Oxidants and antioxidants in the redox biochemistry of human red blood cells [J]. *ACS Omega*, 2023, 8(1):147-168.
- [17] 邵奇, 王倩梅, 马善波, 等. 姜黄素对小鼠急性肺损伤的保护作用 [J]. *陕西中医药大学学报*, 2020, 43(4):63-67.
- [18] ROVINA RL, PINTO AP, MUÑOZ VR, et al. Genetic deletion of IL-6 increases CK-MB, a classic cardiac damage marker, and decreases UPK1 genes after exhaustive exercise [J]. *Cell Biochemistry and Function*, 2022, 40(4):369-378.
- [19] CHENG L, JIAO Q, ZHANG HL, et al. The petrosal vein mutilation affects the SOD activity, MDA levels and AQP4 level in cerebellum and brain stem in rabbit [J]. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 2020, 106:101791.
- [20] 张伟, 靳晓晔, 戴贵东, 等. 苦参碱调控 ADMA 代谢通路抑制异丙肾上腺素诱导大鼠慢性心力衰竭的作用 [J]. *陕西中医药大学学报*, 2022, 45(5):109-113.
- [21] TSUTSUI H, KINUGAWA S, MATSUSHIMA S. Oxidative stress and heart failure [J]. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, 2011, 301(6):H2181-H2190.
- [22] 李天浩, 陈方园, 高小娟, 等. 黄芪甲苷靶向 miR-21 调控 PTEN/AKT/mTOR 通路激活纤维化肺自噬 [J/OL]. *陕西中医药大学学报*: 1-8 [2024-04-18]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/61.1501.R.20240205.1101.006.html>.
- [23] YUAN S, CHEN YY, ZHANG M, et al. Overexpression of miR-223 promotes tolerogenic properties of dendritic cells involved in heart transplantation tolerance by targeting Irak1 [J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12:676337.
- [24] LI BR, ZHU XG, WARD CM, et al. MIR-144-mediated NRF2 gene silencing inhibits fetal hemoglobin expression in sickle cell disease [J]. *Experimental Hematology*, 2019, 70:85-96.e5.
- [25] JADAPALLI JK, WRIGHT GW, KAIN V, et al. Doxorubicin triggers splenic contraction and irreversible dysregulation of COX and LOX that alters the inflammation-resolution program in the myocardium [J]. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, 2018, 315(5):H1091-H1100.
- [26] CHENG C, XU DL, LIU XB, et al. MicroRNA-145-5p inhibits hypoxia/reoxygenation-induced apoptosis in H9c2 cardiomyocytes by targeting ROCK1 [J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2021, 22(2):796.
- [27] SUN NZ, MENG FY, XUE N, et al. Inducible miR-145 expression by HIF-1 α protects cardiomyocytes against apoptosis via regulating SGK1 in simulated myocardial infarction hypoxic microenvironment [J]. *Cardiology Journal*, 2018, 25(2):268-278.
- [28] LIU Y, LI RL, WANG X, et al. CircTTBK2 contributes to the progression of glioma through regulating miR-145-5p/CPEB4 axis [J]. *Cancer Management and Research*, 2020, 12:8183-8195.
- [29] GALÁN M, VARONA S, GUADALL A, et al. Lysyl oxidase overexpression accelerates cardiac remodeling and aggravates angiotensin II-induced hypertrophy [J]. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 2017, 31(9):3787-3799.
- [30] PENGNET S, PROMMAOUAN S, SUMARITHUM P, et al. Naringin reverses high-cholesterol diet-induced vascular dysfunction and oxidative stress in rats via regulating LOX-1 and NADPH oxidase subunit expression [J]. *BioMed Research International*, 2019:3708497.

(修回日期:2024-04-09 编辑:崔春利)