

人参皂苷 Rb1 激活 HRD1 信号通路对动脉粥样硬化内皮细胞凋亡的影响^{*}

任丽, 吴锡骅, 刘婷, 梅益彰, 苏施雅

(佛山复星禅诚医院, 广东 佛山 528031)

[摘要] **目的** 探讨人参皂苷 Rb1 (GRb1) 激活羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶降解蛋白 1 (HRD1) 通路对动脉粥样硬化介导的内皮细胞凋亡的影响。**方法** 将人主动脉内皮细胞 (HAECs) 分为正常对照组 (NC 组)、模型组 [氧化低密度脂蛋白 (ox-LDL), 100 mg/L]、GRb1 组 (50 μ mol/L)、GRb1 + si-NC 组 (si-HRD1 阴性对照) 和 GRb1 + si-HRD1 组, 比较各组 HAECs 的细胞活力、活性氧 (ROS)、超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA) 水平、细胞凋亡、B 细胞淋巴瘤-2 (Bcl-2)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 (Caspase-3)、B 细胞淋巴瘤-2 相关 X 蛋白 (Bax) 及 HRD1 蛋白表达。**结果** 与 NC 组比较, 模型组细胞活力、SOD 水平、Bcl-2 及 HRD1 蛋白降低, ROS、MDA 水平、细胞凋亡率、Caspase-3 及 Bax 蛋白升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 与模型组比较, GRb1 组细胞活力、SOD 水平、Bcl-2 及 HRD1 显著升高, ROS、MDA 水平、细胞凋亡率、Caspase-3 及 Bax 蛋白降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 沉默 HRD1 逆转了 GRb1 对 ox-LDL 诱导的动脉粥样硬化内皮细胞的影响。**结论** GRb1 可能通过激活 HRD1 通路抑制 ox-LDL 诱导的动脉粥样硬化内皮细胞凋亡。

[关键词] 动脉粥样硬化; 人参皂苷 Rb1; 氧化应激; 细胞凋亡; 羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶降解蛋白 1

[中图分类号] R331.3; R34 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-8388(2022)07-0779-06

DOI: 10.19367/j.cnki.2096-8388.2022.07.006

Effects of ginsenoside Rb1 activated HRD1 signaling pathway on atherosclerosis endothelial apoptosis

REN Li, WU Xihua, LIU Ting, MEI Yizhang, SU Shiya

(Foshan Fuxing Chancheng Hospital, Fohsan 528031, Guangdong, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of ginsenoside Rb1 (GRb1) activated hydroxymethylglutaryl-CoA reductase degradation protein 1 (HRD1) signaling pathway on atherosclerosis-mediated endothelial apoptosis. **Methods** Human aortic endothelial cells (HAECs) were divided into normal control group (NC group), model group (oxidized low-density lipoprotein, 100 mg/L), GRb1 group (50 μ mol/L), GRb1 + si-NC group (si-HRD1 negative control) and GRb1 + si-HRD1 group. Following items were compared: cellular viability, reactive oxygen species (ROS), superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA) levels, apoptosis, B-cell lymphoma-2 (Bcl-2), cysteamine Caspase-3 (Caspase-3), B-cell lymphoma-2 related X protein (Bax), and HRD1 protein expression. **Results** Compared with the NC group, the cellular viability, SOD level, Bcl-2 and HRD1 protein in the model group significantly reduced; levels of ROS and MDA, apoptosis rate, Caspase-3, and Bax protein significantly increased, differences were statistically significant ($P < 0.05$); compared with model group, cellular viability, SOD level, Bcl-2, and HRD1 protein in GRb1 group significantly increased; ROS, MDA level, apoptosis rate, Caspase-3, and Bax protein significantly decreased, differences were statistically significant ($P < 0.05$); silencing HRD1 reversed the effect of GRb1 on ox-LDL-induced atherosclerotic endothelial cells. **Conclusion** GRb1 might activate the HRD1 pathway to inhibit apoptosis of atherosclerotic endothelial cells induced by ox-LDL.

^{*}[基金项目] 广东省佛山市科技攻关项目 (1920001000474)

[Key words] atherosclerosis; ginsenoside Rb1 (GRb1); oxidative stress; apoptosis; hydroxymethylglutaryl-CoA reductase degradation protein 1 (HRD1)

动脉粥样硬化是多种疾病发展的主要原因,如脑卒中、心肌梗死和外周动脉疾病,氧化低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)是动脉粥样硬化发展的重要触发因素^[1-2]。动脉粥样硬化是脑卒中发生的主要原因之一,由它引起的脑卒中中具有非常高的发病率和致残率^[3-4]。研究发现,阻止内皮细胞凋亡可以抑制动脉粥样硬化进展^[5];人参皂苷 Rb1 (ginsenoside Rb1, GRb1) 是人参皂苷的主要成分,具有多种生物活性,包括抗氧化应激、抗炎等^[6], GRb1 可通过抑制细胞凋亡对 ApoE^{-/-}小鼠早期动脉粥样硬化发挥抑制作用^[7],但其抑制内皮细胞凋亡的具体机制尚不完全清楚。有研究表明,羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶降解蛋白 1 (hydroxymethylglutaryl-coA reductase degradation protein 1, HRD1) 参与动脉粥样硬化的发生,在患者中呈低表达状态^[8];有报道 GRb1 可通过激活 HRD1 信号通路从而减轻小鼠结肠炎症状^[9];但 GRb1 能否通过调控 HRD1 信号通路抑制动脉粥样硬化介导的内皮细胞凋亡尚不明确。因此,本研究利用 ox-LDL 处理人主动脉内皮细胞 (human aortic endothelial cells, HAECs) 构建动脉粥样硬化细胞模型,探究 GRb1 对动脉粥样硬化介导的内皮细胞凋亡的影响以及作用机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 细胞来源 人主动脉内皮细胞 HAECs (上海启达生物, 货号 ACBRI 375)。

1.1.2 主要试剂 HRD1 小干扰 RNA (si-HRD1) 及其阴性对照 si-NC 购自北京百泰派克生物技术有限公司, CCK-8 试剂盒 (货号 YT8193) 购自北京伊塔生物科技有限公司, 双染细胞凋亡检测试剂盒 (上海高创化学科技有限公司, 货号 G003-1), 丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 试剂盒 (上海西唐生物科技有限公司, 货号 F01963), 超氧化物歧化酶 (super oxide dismutase, SOD) 试剂盒 (北京杰辉博高生物技术有限公司, 货号 JM-ELISA-15098)。兔源一抗 HRD1 (货号 ab170901)、B 细胞淋巴瘤-2 (b-cell lymphoma 2, Bcl-2, 货号 ab32124)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 (cysteine aspartic acid-specific

protease 3, Caspase-3, 货号 ab184787)、B 细胞淋巴瘤-2 相关 X 蛋白 (bcl-2-associated X, Bax, 货号 ab32503)、GAPDH (货号 ab9485)、辣根过氧化物酶 (HRP) 标记的山羊抗兔二抗 (货号 ab97051) 购于 Abcam 公司。

1.2 研究方法

1.2.1 细胞培养及分组 将 HAECs 细胞置于含有 10% FBS 的 DMEM 培养基中, 在 37 °C、5% CO₂ 条件下培养, 收集对数生长期的 HAECs 细胞, 将其分为正常对照组 (NC 组)、模型组、GRb1 组、GRb1 + si-NC 组 (si-HRD1 阴性对照组) 和 GRb1 + si-HRD1 组。其中模型组、GRb1 组、si-HRD1 阴性对照组和 GRb1 + si-HRD1 组 HAECs 细胞分别对应用 0 μmol/L GRb1、50 μmol/L GRb1^[10]、50 μmol/L GRb1 + 转染 si-NC、50 μmol/L GRb1 + 转染 si-HRD1^[8] 处理 12 h 后, 加入 100 μg/mL ox-LDL^[11] 处理 24 h。NC 组细胞正常培养, 不做任何处理。

1.2.2 HAECs 细胞活力 将 HAECs 细胞以 5 × 10³ 个/100 μL 的密度接种到 96 孔板中, 经过相应的药物处理后, 将 10 μL CCK-8 溶液加入每个孔中, 并在 37 °C 下孵育 4 h; 使用酶标仪检测 450 nm 处的 OD 值来评估细胞活力。细胞活力 (%) = [(实验组 OD 值 - 空白组 OD 值)/(NC 组 OD 值 - 空白组 OD 值)] × 100%。

1.2.3 氧化应激指标的检测 SOD 和 MDA 表达 除去各组细胞培养液, 用 PBS 洗涤 3 次后, 加入含有 10 μmol/L 2', 7'-二氯荧光黄双乙酸盐的 DMEM 培养液, 在 37 °C 下孵育 30 min 后, 利用荧光显微镜观察细胞在激发波长为 488 nm、发射波长为 525 nm 处的荧光强度, 通过荧光强度的强弱反映细胞内的活性氧 (ROS) 水平; 按照 SOD、MDA 试剂盒说明书操作步骤检测细胞裂解液中 SOD、MDA 水平。

1.2.4 HAECs 细胞凋亡 收集各组 HAECs 细胞, 并用 PBS 洗涤 2 次, 再向细胞中加入 100 μL 1 × 结合缓冲液、5 μL Annexin V-FITC 和 5 μL PI, 室温下孵育 15 min, 然后再加入 100 μL 1 × 结合缓冲液, 利用流式细胞仪分析细胞凋亡情况。

1.2.5 Caspase-3、Bax、Bcl-2、HRD1 蛋白表达 将细胞用 PBS 洗涤 2 次后, 裂解提取总蛋白。加入抗体 Caspase-3 (1 : 1 000)、Bax (1 : 1 000)、Bcl-2 (1 :

1 000)、HRD1(1:2 000)、GAPDH(1:1 000),山羊抗兔二抗(1:2 000)在室温下孵育 1 h,通过 ECL 化学发光试剂盒检测蛋白质条带显色情况,通过 ImageJ 软件对蛋白质条带的灰度值进行定量。

1.3 统计学分析

数据使用统计分析软件 SPSS 19.0 处理,计量资料用平均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。单因素方差分析用于比较多组之间的统计差异,进一步两组间的比较使用 SNK-*q* 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 HAECs 细胞活力

与 NC 组比较,模型组 HAECs 细胞活力降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);与模型组比较,GRb1 组 HAECs 细胞的活力升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);与 GRb1 组、si-HRD1 阴性对照组比较,GRb1 + si-HRD1 组 HAECs 细胞活力降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组 HAECs 细胞活力比较($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Tab.1 Comparison of cellular viability of HAECs in each group($\bar{x} \pm s, n = 6$)

分组	细胞活力/%
NC 组	96.78 ± 3.15
模型组	44.35 ± 3.02 ⁽¹⁾
GRb1 组	83.37 ± 5.28 ⁽²⁾
si-HRD1 阴性对照组	82.27 ± 5.11
GRb1 + si-HRD1 组	66.58 ± 3.42 ⁽³⁾⁽⁴⁾

注:⁽¹⁾与 NC 组比较, $P < 0.05$;⁽²⁾与模型组比较, $P < 0.05$;⁽³⁾与 GRb1 组比较, $P < 0.05$;⁽⁴⁾与 si-HRD1 阴性对照组比较, $P < 0.05$ 。

2.2 SOD、ROS、MDA 水平

与 NC 组比较,模型组 SOD 水平降低,ROS、MDA 水平则呈升高的趋势,差异有统计学意义($P < 0.05$);与模型组比较,GRb1 组 SOD 水平升高,ROS、MDA 含量降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);与 GRb1 组、si-HRD1 阴性对照组比较,GRb1 + si-HRD1 组 SOD 水平显著降低,MDA、ROS 水平升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 1 和表 2。

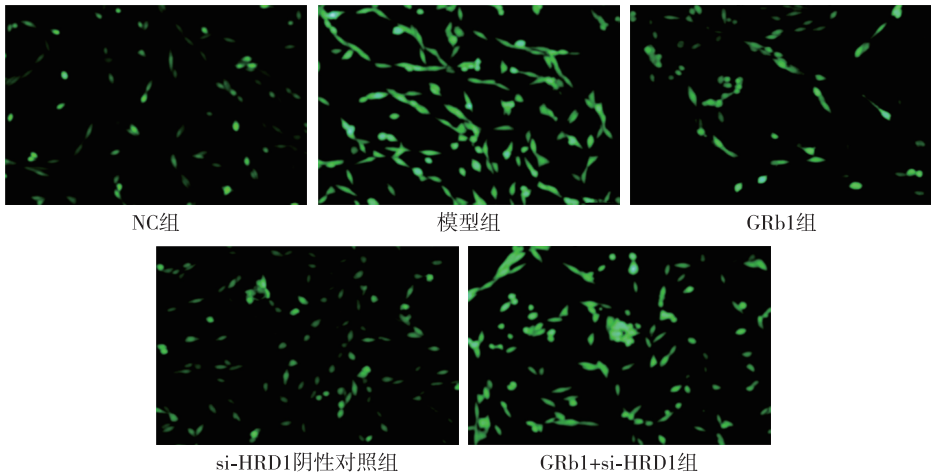


图 1 各组 HAECs 细胞内 ROS 表达(荧光法,×100)

Fig.1 Expression of ROS in HAECs cells detected by fluorescence densitometry(fluorescence, ×100)

表 2 各组 HAECs 细胞中 SOD、MDA 水平($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Tab.2 Comparison of SOD and MDA contents in HAECs cells of each group($\bar{x} \pm s, n = 6$)

分组	SOD/(mU/L)	MDA/(ng/L)
NC 组	79.25 ± 6.12	2.89 ± 0.21
模型组	48.51 ± 4.07 ⁽¹⁾	6.65 ± 0.34 ⁽¹⁾
GRb1 组	72.31 ± 4.35 ⁽²⁾	3.47 ± 0.22 ⁽²⁾
si-HRD1 阴性对照组	73.35 ± 4.13	3.50 ± 0.24
GRb1 + si-HRD1 组	59.68 ± 3.54 ⁽³⁾⁽⁴⁾	5.18 ± 0.27 ⁽³⁾⁽⁴⁾

注:⁽¹⁾与 NC 组比较, $P < 0.05$;⁽²⁾与模型组比较, $P < 0.05$;⁽³⁾与 GRb1 组比较, $P < 0.05$;⁽⁴⁾与 si-HRD1 阴性对照比较, $P < 0.05$ 。

2.3 HAECs 细胞凋亡

与 NC 组比较,模型组 HAECs 细胞凋亡率升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);与模型组比较,GRb1 组 HAECs 细胞凋亡率降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);与 GRb1 组、si-HRD1 阴性对照组比较,GRb1 + si-HRD1 组 HAECs 细胞凋亡率升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 2 和表 3。

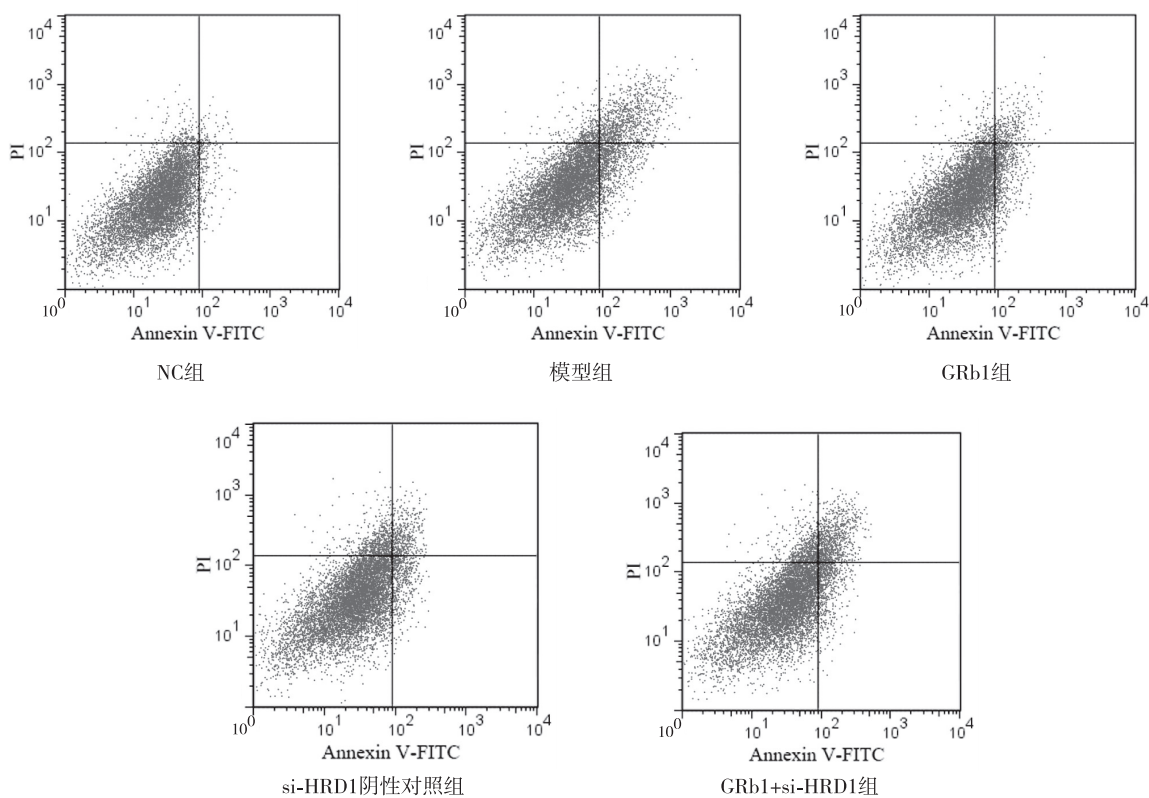


图2 流式细胞仪分析各组 HAECs 细胞凋亡情况

Fig.2 Apoptosis of HAECs cells in each group analyzed by flow cytometry

表 3 各组 HAECs 细胞凋亡率比较 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Tab.3 Comparison of apoptosis rate of HAECs in each group ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

分组	细胞凋亡率/%
NC 组	3.21 ± 0.13
模型组	18.62 ± 1.41 ⁽¹⁾
GRb1 组	7.26 ± 0.21 ⁽²⁾
si-HRD1 阴性对照组	7.34 ± 0.25
GRb1 + si-HRD1 组	13.67 ± 1.15 ⁽³⁾⁽⁴⁾

注: ⁽¹⁾ 与 NC 组比较, $P < 0.05$; ⁽²⁾ 与模型组比较, $P < 0.05$; ⁽³⁾ 与 GRb1 组比较, $P < 0.05$; ⁽⁴⁾ 与 si-HRD1 阴性对照组比较, $P < 0.05$ 。

2.4 Caspase-3、Bax、Bcl-2 蛋白表达

与 NC 组比较,模型组 HAECs 细胞中 Caspase-3、Bax 蛋白表达升高,Bcl-2 蛋白表达降低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);与模型组比较,GRb1 组 HAECs 细胞中 Caspase-3、Bax 蛋白表达降低,Bcl-2 蛋白表达升高,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);与 GRb1 组、si-HRD1 阴性对照组比较,GRb1 + si-HRD1 组 HAECs 细胞中 Caspase-3、Bax 蛋白表达升高,Bcl-2 蛋白表达降低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 3 和表 4。

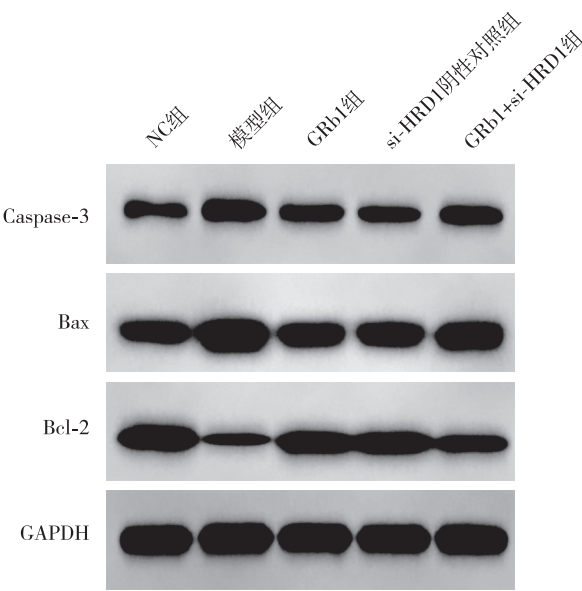


图3 Western blot 检测 HAECs 细胞中 Caspase-3、Bax、Bcl-2 蛋白表达

Fig.3 Expression of Caspase-3, Bax, and Bcl-2 proteins in HAECs cells by Western blot

表 4 各组 HAECs 细胞中 Caspase-3、Bax、Bcl-2 蛋白表达($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab. 4 Expression of Caspase-3, Bax, and Bcl-2 in HAECs of each group($\bar{x} \pm s, n=6$)

分组	Caspase-3/GAPDH	Bax/GAPDH	Bcl-2/GAPDH
NC 组	0.20 ± 0.01	0.41 ± 0.03	0.78 ± 0.06
模型组	0.63 ± 0.04 ⁽¹⁾	1.18 ± 0.09 ⁽¹⁾	0.15 ± 0.01 ⁽¹⁾
GRb1 组	0.31 ± 0.02 ⁽²⁾	0.57 ± 0.04 ⁽²⁾	0.52 ± 0.05 ⁽²⁾
si-HRD1 阴性对照组	0.32 ± 0.02	0.58 ± 0.03	0.50 ± 0.04
GRb1 + si-HRD1 组	0.49 ± 0.03 ⁽³⁾⁽⁴⁾	0.82 ± 0.06 ⁽³⁾⁽⁴⁾	0.37 ± 0.02 ⁽³⁾⁽⁴⁾

注:⁽¹⁾与 NC 组比较, $P < 0.05$; ⁽²⁾与模型组比较, $P < 0.05$; ⁽³⁾与 GRb1 组比较, $P < 0.05$; ⁽⁴⁾与 si-HRD1 阴性对照组比较, $P < 0.05$ 。

2.5 HRD1 通路相关蛋白在 HAECs 细胞中的表达

与 NC 组比较,模型组 HAECs 细胞中 HRD1 蛋白表达降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);与模型组比较,GRb1 组 HAECs 细胞中 HRD1 蛋白表达升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);与 GRb1 组、si-HRD1 阴性对照组比较,GRb1 + si-HRD1 组 HAECs 细胞中 HRD1 蛋白表达降低,差异有统计
学意义($P < 0.05$)。见图 4 和表 5。

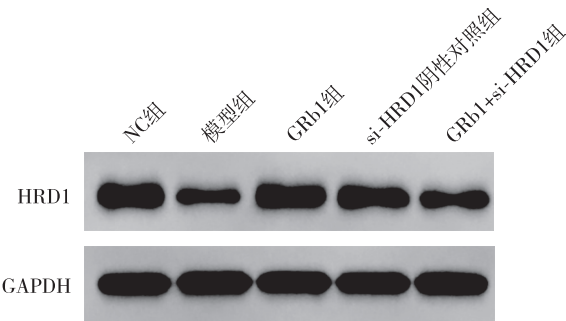


图 4 Western blot 检测 HAECs 细胞中 HRD1 蛋白表达
Fig. 4 HRD1 protein expression in HAECs cells by Western blot

表 5 各组 HAECs 细胞中 HRD1 蛋白表达($\bar{x} \pm s, n=6$)
Tab. 5 Expression of HRD1 protein in HAECs cells of each group($\bar{x} \pm s, n=6$)

分组	HRD1/GAPDH
NC 组	0.89 ± 0.07
模型组	0.24 ± 0.01 ⁽¹⁾
GRb1 组	0.72 ± 0.06 ⁽²⁾
si-HRD1 阴性对照组	0.71 ± 0.05
GRb1 + si-HRD1 组	0.36 ± 0.04 ⁽³⁾⁽⁴⁾

注:⁽¹⁾与 NC 组比较, $P < 0.05$; ⁽²⁾与模型组比较, $P < 0.05$; ⁽³⁾与 GRb1 组比较, $P < 0.05$; ⁽⁴⁾与 si-HRD1 阴性对照组比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

动脉粥样硬化是脑血管疾病发生的主要原因。大量研究证实,ox-LDL 是动脉粥样硬化发生和发展的关键因素,ox-LDL 通过与低密度脂蛋白受体 1 结合诱导 ROS 大量产生,大量的 ROS 可以进一步上调 ox-LDL 的形成并激活脂质过氧化,这可能导致细胞凋亡和氧化应激增加^[12-13]。有研究报道,ROS 的增加会促使血管内皮细胞氧化应激增加,与动脉粥样硬化的发生发展有相关性^[14];SOD、MDA 分别作为衡量机体抗氧化、氧化能力的重要指标,已有研究显示在动脉粥样硬化大鼠血清中,MDA 含量上升,SOD 活性下降^[15]。本研究发现,与 NC 组比较,模型组 HAECs 细胞中 SOD 水平显著降低,ROS、MDA 水平则显著升高,提示 ox-LDL 诱导的 HAECs 细胞氧化应激增加。Zhang 等^[16]研究发现,ROS 诱导的氧化应激增加,最终会促进血管内皮细胞的凋亡。作为细胞凋亡的标志性蛋白,Bcl-2 可促进细胞存活,Bax 会增加细胞凋亡,而 Caspase-3 作为调节中心来控制细胞凋亡的发生,且在进一步激活凋亡酶方面发挥核心作用^[17-18]。与 NC 组比较,模型组 HAECs 细胞活力、Bcl-2 蛋白相对表达量显著降低,细胞凋亡率、Caspase-3、Bax 蛋白相对表达量显著升高,表明 ox-LDL 诱导的 HAECs 细胞存在大量凋亡现象。以上结果提示,ox-LDL 诱导的动脉粥样硬化细胞模型构建成功。GRb1 是从人参中提取的主要活性成分之一^[19-20],近年来发现 GRb1 还具有强大的血管保护潜力^[21-22]。如 GRb1 可抑制大鼠球囊损伤引起的颈动脉新生血管内膜增生^[23];GRb1 可促进受损颈动脉的再内皮化^[24];GRb1 在动脉粥样硬化患者中有稳定斑块的作用^[25]。而关于 GRb1 对动脉粥样硬化介导的内皮细胞凋亡的影响鲜有报道。本研究结果显示,与模型组比较,HAECs 细胞经 GRb1 处理后活力升高,氧化应激减弱,细胞凋亡率显著降低,提示 GRb1 可能通过抑制氧化应激降低 ox-LDL 诱导的动脉粥样硬化内皮细胞凋亡。HRD1 是一种 E3 泛素连接酶,已有研究报道,上调 HRD1 表达可抑制 ox-LDL 诱导的内皮细胞凋亡^[8];高表达的 HRD1 能够抑制 ox-LDL 导致的人脐静脉血管内皮细胞凋亡^[26]。而 GRb1 能否通过调控 HRD1 通路抑制 ox-LDL 诱导的 HAECs 细胞凋亡尚不清楚。本研究结果显示,与 NC 组对比,

模型组 HAECs 细胞中 HRD1 蛋白相对表达量显著降低,推测 HRD1 通路可能参与了 ox-LDL 诱导的动脉粥样硬化内皮细胞凋亡过程。与模型组比较,GRb1 组 HAECs 细胞中 HRD1 蛋白相对表达量显著升高,推测 GRb1 可能通过激活 HRD1 通路抑制低 ox-LDL 诱导的内皮细胞凋亡。为了验证该推测,本研究利用 HRD1 小干扰 RNA 进行干预,结果显示,与 GRb1 组比较,GRb1 + si-HRD1 组 HAECs 细胞中 HRD1 蛋白相对表达量、细胞活力降低,氧化应激增强,细胞凋亡率升高,表明 si-HRD1 可逆转 GRb1 对 ox-LDL 诱导的动脉粥样硬化内皮细胞凋亡的抑制作用。

综上所述,GRb1 可能通过激活 HRD1 通路抑制氧化应激,进而抑制 ox-LDL 诱导的动脉粥样硬化内皮细胞凋亡。然而关于 GRb1 调节 ox-LDL 诱导的动脉粥样硬化内皮细胞凋亡涉及的通路较多,有待后续实验进一步深入探究。

4 参考文献

- [1] GENG J, XU H, FU W, et al. Rosuvastatin protects against endothelial cell apoptosis in vitro and alleviates atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice by suppressing endoplasmic reticulum stress[J]. *Exp Ther Med*,2020,20(1):550-560.
- [2] 黄力君,谢丽英,陈朝俊. 参七脉心通胶囊联合辛伐他汀治疗动脉粥样硬化的临床疗效观察及对血清 ox-LDL、ET-1、NO 的影响[J]. *江西中医药*,2021,52(8):47-49.
- [3] SONG N, JIA L, CAO H, et al. Gypenoside inhibits endothelial cell apoptosis in atherosclerosis by modulating mitochondria through PI3K/Akt/Bad pathway[J]. *Biomed Res Int*,2020,2020(1):2819658-2819669.
- [4] 郭旭男,边云飞,张玥,等. 非编码 RNA 调控的细胞焦亡在动脉粥样硬化中作用机制的研究进展[J]. *实用心脑血管病杂志*,2021,29(12):136-140.
- [5] CHEN S, LI X, WANG Y, et al. Ginsenoside Rb1 attenuates intestinal ischemia/reperfusion-induced inflammation and oxidative stress via activation of the PI3K/Akt/Nrf2 signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*,2019,19(5):3633-3641.
- [6] 李玉萍,苗伟,高苇航,等. 人参皂苷 Rb1 对小鼠脂性肝细胞模型脂质沉积与氧化应激的影响[J]. *中药新药与临床药理*,2021,32(7):939-944.
- [7] ZHOU P, XIE W, LUO Y, et al. Inhibitory effects of ginsenoside Rb1 on early atherosclerosis in apoE^{-/-} mice via inhibition of apoptosis and enhancing autophagy[J]. *Molecules*,2018,23(11):2912-2926.
- [8] LI Q, XUAN W, JIA Z, et al. HRD1 prevents atherosclerosis-mediated endothelial cell apoptosis by promoting LOX-1 degradation[J]. *Cell Cycle*,2020,19(12):1466-1477.
- [9] DONG J Y, XIA K J, LIANG W, et al. Ginsenoside Rb1 alleviates colitis in mice via activation of endoplasmic reticulum-resident E3 ubiquitin ligase Hrd1 signaling pathway[J]. *Acta Pharmacol Sin*,2021,42(9):1461-1471.
- [10] KE S Y, YU S J, LIU D H, et al. Ginsenoside Rb1 protects human umbilical vein endothelial cells against high glucose-induced mitochondria-related apoptosis through activating SIRT3 signalling pathway[J]. *Chin J Integr Med*,2021,27(5):336-344.
- [11] 羌玲玉,汤小星,孙晓晖. miR-142-5p 通过直接靶向 ELK1 调控动脉粥样硬化内皮细胞凋亡[J]. *中国老年学杂志*,2020,40(23):5026-5031.
- [12] HU Y, XU R, HE Y, et al. Downregulation of microRNA106a5p alleviates oxLDL-mediated endothelial cell injury by targeting STAT3[J]. *Mol Med Rep*,2020,22(2):783-791.
- [13] 肖园元,李东泽,贾禹,等. 地中海饮食通过抗氧化应激抑制动脉粥样硬化血栓形成[J]. *医学综述*,2021,27(18):3662-3668.
- [14] CAI X, SHE M, XU M, et al. GLP-1 treatment protects endothelial cells from oxidative stress-induced autophagy and endothelial dysfunction[J]. *Int J Biol Sci*,2018,14(12):1696-1708.
- [15] 杜英杰,赵印涛,孔令娟,等. 荷丹片对动脉粥样硬化大鼠血管内皮的保护作用[J]. *基因组学与应用生物学*,2020,39(2):890-894.
- [16] ZHANG B, ZHANG Y, LI R, et al. Knockdown of circular RNA hsa_circ_0003204 inhibits oxidative stress and apoptosis through the miR-330-5p/Nod2 axis to ameliorate endothelial cell injury induced by low-density lipoprotein[J]. *Cent Eur J Immunol*,2021,46(2):140-151.
- [17] KALE J, OSTERLUND E J, ANDREWS D W. BCL-2 family proteins: changing partners in the dance towards death[J]. *Cell Death Differ*,2018,25(1):65-80.
- [18] ZHANG Y, LIN F, YAN Z, et al. Salidroside downregulates microRNA133a and inhibits endothelial cell apoptosis induced by oxidized lowdensity lipoprotein[J]. *Int J Mol Med*,2020,46(4):1433-1442.
- [19] 王倩,万品文,曹丽楠,等. 人参皂苷 Rb1 对小鼠皮肤光老化氧化应激的改善作用[J]. *广州中医药大学学报*,2021,38(11):2479-2484.
- [20] 王睿智,陈志文,邵乐,等. 人参皂苷 Rb1 通过调控 Nrf2/ARE 信号通路抗氧糖剥夺/复氧后神经细胞焦亡的研究[J]. *中国药理学通报*,2021,37(10):1383-1390.

(下转第 795 页)

- mia of carp virus[J]. *Journal of Virological Methods*, 2016, 229(3): 27–34.
- [10] SHEN Y F, LIU L, CHEN W C, et al. Evaluation on the antiviral activity of arctigenin against spring viraemia of carp virus[J]. *Aquaculture*, 2018, 483(82): 17–26.
- [11] DIXON P, PALEY R, ALEGRIAMORAN R, et al. Epidemiological characteristics of infectious hematopoietic necrosis virus (IHNV): a review[J]. *Veterinary Research*, 2016, 47(1): 63.
- [12] AHMADIVAND S, SOLTANI M, MARDANI K, et al. Infectious hematopoietic necrosis virus (IHNV) outbreak in farmed rainbow trout in Iran: viral isolation, pathological findings, molecular confirmation, and genetic analysis[J]. *Virus Research*, 2017, 229(2): 17–23.
- [13] HU Y, LIU L, LI B Y, et al. Synthesis of arctigenin derivatives against infectious hematopoietic necrosis virus[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2019, 163(2): 183–194.
- [14] 李靓, 谢巍, 姜志胜, 等. 我国动脉粥样硬化基础研究近三年进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(11): 1182–1188.
- [15] 罗冬娇. III型PI3K调控NADPH氧化酶活性促进血小板活化和血栓形成[D]. 杭州: 浙江大学, 2016.
- [16] 余华军, 伍俊, 吴尚, 等. 麒麟菜多肽对血小板聚集及角叉菜胶诱导的小鼠尾部血栓形成的影响[J]. *解放军医学杂志*, 2018, 43(2): 96–100.
- [17] KASAHARA K, KANEDA M, MIKI T, et al. Clot retraction is mediated by factor XIII-dependent fibrin- α IIb β 3-myosin axis in platelet sphingomyelin-rich membrane rafts[J]. *Blood*, 2013, 122(19): 3340–3348.
- [18] 魏陵博, 戎冬梅, 吉中强, 等. 角叉菜胶致大鼠尾部血栓形成的机制[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2008, 6(5): 542–543.
- [19] WANG G Q, XU T, BU X M, et al. Anti-inflammation effects of corn silk in a rat model of carrageenin-induced pleurisy[J]. *Inflammation*, 2012, 35(3): 822–827.
- [20] 宋伟. 丹参新酮抗血小板作用及对血栓形成的影响[D]. 武汉: 华中科技大学, 2018.
- (2022-04-08 收稿, 2022-06-28 修回)
中文编辑: 刘平; 英文编辑: 赵毅

(上接第 784 页)

- [21] ZHANG X, LIU M H, QIAO L, et al. Ginsenoside Rb1 enhances atherosclerotic plaque stability by skewing macrophages to the M2 phenotype[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(1): 409–416.
- [22] 张潇, 张金枝, 刘真真, 等. 人参皂苷 Rb1 对脑梗死大鼠血管新生的作用及机制研究[J]. *解放军医药杂志*, 2019, 31(4): 10–15.
- [23] ZHANG S, DENG J, GAO Y, et al. Ginsenoside Rb1 inhibits the carotid neointimal hyperplasia induced by balloon injury in rats via suppressing the phenotype modulation of vascular smooth muscle cells[J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 685(1–3): 126–132.
- [24] LAN T H, XU D P, HUANG M T, et al. Ginsenoside Rb1 prevents homocysteine-induced EPC dysfunction via VEGF/p38MAPK and SDF-1/CXCR4 activation[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13061–13070.
- [25] YANG X, WANG L, ZHANG Z, et al. Ginsenoside Rb1 enhances plaque stability and inhibits adventitial vasa vasorum via the modulation of miR-33 and PEDF[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8(1): 654670–654679.
- [26] 玄文颖, 李红妍, 杨珣, 等. HRD1 在 oxLDL 刺激的人脐静脉血管内皮细胞中的表达及意义[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2016, 36(5): 559–563.
- (2022-03-20 收稿, 2022-06-03 修回)
中文编辑: 刘平; 英文编辑: 赵毅

(上接第 790 页)

- [18] LUO Y, LI J, WANG B, et al. Protective effect of glycyrrhizin on osteoarthritis cartilage degeneration and inflammation response in a rat model[J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2021, 53(3): 285–293.
- [19] XIE J, LIN J, WEI M, et al. Sustained akt signaling in articular chondrocytes causes osteoarthritis via oxidative stress-induced senescence in mice[J]. *Bone Res*, 2019, 7(1): 23–32.
- [20] GUAN P P, DING W Y, WANG P. The roles of prostaglandin F2 in regulating the expression of matrix metalloproteinase-12 via an insulin growth factor-2-dependent mechanism in sheared chondrocytes[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2018, 3(1): 27–40.
- (2022-04-05 收稿, 2022-06-18 修回)
中文编辑: 喻馨兰; 英文编辑: 张启芳