

• 综述 •

血管紧张素转换酶 2 在动脉粥样硬化中的研究进展*

潘红波^{1,2} 李明杰^{1,2} 满雨楠¹ 陈罡^{1,2}

[摘要] 血管紧张素转换酶 2(ACE2)在人体组织中普遍存在,特别是心血管系统。ACE2 的生理功能之一是将血管紧张素-II(Ang-II)转化为血管紧张素 1~7(Ang-1~7),并在抑制动脉粥样硬化的形成中起到关键作用,但是单凭这一学说无法完全揭示其背后的作用机制,有必要从更多的角度去深入了解 ACE2。因此本文就 ACE2 在动脉粥样硬化中的研究进展作一综述。

[关键词] 血管紧张素转换酶;动脉粥样硬化;非编码 RNA

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.12.013

[中图分类号] R541 **[文献标志码]** A

Progress in angiotensin converting enzyme 2 in atherosclerosis

PAN Hongbo^{1,2} LI Mingjie^{1,2} MAN Yu'nan¹ CHEN Gang^{1,2}

(¹Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, 530021, China; ²Department of Forensic Medicine, the First Clinical School of Guangxi Medical University)

Corresponding author: CHEN Gang, E-mail: chengang@gxmu.edu.cn

Abstract Angiotensin converting enzyme 2(ACE2) is ubiquitously expressed in human tissues, particularly in the cardiovascular system. The one of physiological function of ACE2 is mainly to convert angiotensin II(Ang-II) into angiotensin 1-7(Ang-1-7) and plays a key role in inhibiting atherosclerosis. However, the mechanisms behind cannot be fully revealed by this doctrine alone. So it is necessary to gain insight into ACE2 from more perspectives. This review will focus on the recent progress of ACE2 in atherosclerosis.

Key words angiotensin-converting enzyme 2; atherosclerosis; non-coding RNA

心血管疾病一直以来严重威胁全世界人民的健康,而以动脉粥样硬化为病理基础所导致的动脉粥样硬化性心血管疾病比例近年来不断升高,已成为全世界范围主要致死原因^[1]。动脉粥样硬化是一种以脂质、纤维元素、碳水化合物、血液成分沉积和大动脉内钙化为特征的疾病^[2]。尽管血管紧张素转换酶(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)的表达可影响动脉粥样硬化斑块形成和稳定,以及 ACE2 的上调抑制动脉粥样硬化进展^[3-4],但其具体机制仍不清楚。

既往的动脉粥样硬化形成和进展机制主要围绕肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的失调、内皮功能障碍、炎症以及脂质代谢改变等方面展开^[5]。随着科学技术的进步以及新型冠状病毒肺炎(COVID-19)流行的大背景下,越来越多的新学

说与假设被提出,因此或许可以为治疗动脉粥样硬化提供新的角度和思路。本文将从新型冠状病毒的感染、非编码 RNA 的调节以及肠道微生物群的调控这 3 个角度分别对 ACE2 与动脉粥样硬化之间的关系进行探讨,期望为 ACE2 预防、抑制甚至治疗动脉粥样硬化提供新的视角。

1 ACE2 的主要功能

ACE2 主要存在于细胞表面的 I 型跨膜糖蛋白,与人血管紧张素 1 转换酶(ACE1)具有高度同源性,在 RAAS 中发挥作用^[6]。作为一种羧肽酶,ACE2 主要参与将血管紧张素 II(Ang II)转化为血管紧张素(Ang)1~7 的生理过程,后者作用于 Mas 受体,起到舒张血管、抗炎、抗增生、抗纤维化等心血管保护作用,达到拮抗 Ang II,动态平衡 RAAS 系统的双轴调节^[7]。既往研究证实,ACE2 的缺失可加速小鼠动脉粥样硬化的发展;当其过表达时,可发现动脉粥样斑块体积减少,同时斑块内部胶原蛋白的含量和稳定性增加^[8],表明 ACE2 发挥了抑制动脉粥样硬化进展的作用。具体机制上,有学者认为 ACE2 可能参与改善内皮功能、抑制血

*基金项目:广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研项目(No:Z-A20220405、Z-A20220404)

¹广西医科大学第一附属医院病理科(南宁,530021)

²广西医科大学第一临床医学院法医学系

通信作者:陈罡, E-mail: chengang@gxmu.edu.cn

管平滑肌细胞的增殖以及 NF- κ B、ERK1/2 和 p38-MAPK 等经典通路的活性^[9]。分子结构上, ACE2 蛋白包含有 805 种氨基酸, 并主要含有 3 个结构域, 即胞外的 N 端爪状蛋白酶结构域、活性催化结构域和胞尾的 C 端集合蛋白样结构域^[4]。其中, N 端爪状蛋白酶结构域和 SARS-CoV-2 的刺突(S) 蛋白的受体可以结合, 形成结构域复合物, 从而促进病毒进入^[10]。综上所述, ACE2 的失调或者功能紊乱会导致动脉硬化粥样斑块的形成。

2 ACE2 与动脉粥样硬化的关系

2.1 ACE2 与新型冠状病毒感染

动脉粥样硬化在过去被认为与高血压、高血糖、不良的生活习惯(吸烟)等密切相关^[11], 然而, 部分患者并不具备上述危险因素^[12], 因此, 动脉粥样硬化的发病或许存在其他因素。病毒感染可能引发动脉粥样硬化, 例如, 感染肝炎病毒 HBV 的患者罹患动脉粥样硬化的概率大大增加^[13]。此外, 动脉粥样硬化患者的尸检和活检中可以检测到疱疹病毒(HSV-1)和 EB 病毒(EBV)的 DNA 表达量升高^[14-15]。有学者发现人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者中动脉粥样硬化的患病率以及斑块体积高于 HIV 阴性患者, 甚至可以独立于传统的动脉粥样硬化风险^[16], 以上结果提示, 病毒感染很可能也会影响动脉粥样硬化的进展。

早在 2020 年, 已经有学者注意到了动脉粥样硬化和 SARS-CoV-2 感染之间的联系^[17], 一般认为, COVID-19 的经典表现是呼吸系统相关的功能障碍, 但有少数患者的始发症状表现为以动脉粥样硬化为始发的心血管疾病^[18]。动脉粥样硬化患者中可检测到促炎因子的过表达和自身免疫反应所致的失调状态, 上述异常状态可增加炎症风暴的发生^[19-20], 研究显示, 已患有动脉粥样硬化的患者体内环境有助于 SARS-CoV-2 的大量复制, 并提出了由于 SARS-CoV-2 增多引起的内皮功能障碍可能会造成体内的炎症风暴, 从而进一步加剧动脉粥样硬化^[21]。在危重症的新冠患者中检测到了可溶性 ACE2(sACE2)的显著升高甚至是短期、迅速的加剧^[22]。sACE2 源于 ACE2 与去整合素和金属肽酶结构域 17(ADAM17)或跨膜蛋白酶丝氨酸 2(TM-PRSS2)的裂解产物, 其中 TMPRSS2 切割的 ACE2 会增强 SARS-CoV-2 感染^[23]。鉴于此, 有学者提出了 ACE2 通过被裂解生成 sACE2 后与 SARS-CoV-2 结合进而介导其进入人体内细胞的假说^[24]。目前已知的与 SARS-CoV-2 进入宿主细胞有关的所有蛋白因子都是由内皮细胞表达的, 而 ACE2 在心血管组织中广泛表达, 特别是在内皮细胞中^[25]。通过对 COVID-19 死亡患者的肺部进行尸检, 发现了肺部 ACE2 阳性内皮细胞比例的升高; 此外, 电子显微照片直接揭示了 SARS-CoV-2

破坏了肺部内皮结构, 表明 SARS-CoV-2 感染可直接引起肺部内皮损伤^[26]。因此, SARS-CoV-2 与 ACE2 结合直接干扰内皮细胞所介导的内皮功能障碍, 是 COVID-19 的发病机制之一。通过对 COVID-19 患者的不同器官进行尸检分析, 结果显示有心脏、肾脏和小肠黏膜下等肺外器官的内皮细胞病毒感染和血管内皮炎症^[27], 在皮肤毛细血管内皮细胞^[28]以及诱导多能干细胞所建立的工程化人毛细血管类器官中均证实了 SARS-CoV-2 可以在血管内皮细胞中进行感染或复制^[29]。这表明 SARS-CoV-2 同样可以作用于肺外血管内皮细胞, 究其原因, 我们推断是 SARS-CoV-2 病毒颗粒突破肺部血管屏障后进入到血管内皮细胞后导致内皮功能障碍, 而内皮功能障碍则被认为是动脉粥样硬化发展的基础, 并且可先于临床症状出现。ACE2 作为 SARS-CoV-2 的受体, 其表达越高就越容易与 SARS-CoV-2 相结合, 然而一旦结合之后可能会导致体内整体 ACE2 水平的下调以及 RAAS 系统中 ACE2 的催化活性的丧失, 从而导致 Ang-(1~7) 水平下降和 Ang-II 浓度的增加^[30], 这或许解释了为什么罹患有心血管疾病的患者容易感染 SARS-CoV-2 并且感染后病情加重及死亡风险大大增加。

故作为呼吸道系统的传染性疾病, COVID-19 与动脉粥样硬化的起病原因不尽相同, 但内皮功能障碍却是这两种疾病发病机制的重要组成部分。鉴于 ACE2 在抑制动脉粥样硬化的进展中的特殊作用以及 SARS-CoV-2 病毒的特异性受体的双重身份, 这表明在动脉粥样硬化与冠状病毒疾病之间, ACE2 或许扮演着桥梁角色。

2.2 非编码 RNA 调节 ACE2 影响动脉粥样硬化

随着测序技术的发展, 我们认识到非编码 RNA 在转录水平调控的重要性。非编码 RNA 主要包括微小 RNA(microRNA, miRNA)、长非编码 RNA(lncRNA)以及环状 RNA(circRNA), 尽管它们不参与编码蛋白质, 但是当其异常表达时, 会导致异常生理活动乃至疾病的发生^[31]。因此, 对于探究非编码 RNA、ACE2 以及动脉粥样硬化三者之间的关系, 有助于揭示 ACE2 抑制动脉粥样硬化的分子机制。

miRNA 是一种长度约为 22 个碱基的非蛋白质编码 RNA, 可在转录后水平调节靶基因的表达。miRNA 表达失调会影响动脉粥样硬化的进程, 并且 miRNA 在不同部位的动脉粥样硬化有着表达特异性, 这表明 miRNA 有着作为动脉粥样硬化诊断标志物的潜力^[2]。通过靶向降低 miRNA-143 的表达, 利用 RNA 定量逆转录 PCR 以及蛋白质印迹实验, 可以检测到 ACE2 mRNA 和蛋白水平的上调, 因此 miRNA-143 被认为可以作为 ACE2 的负调节剂, 参与 Ang II 降解和 Ang-(1~7) 生成的动

态平衡^[32]。作为 ACE2 转化的主要产物和 RAAS 系统的反调节因子, Ang-(1~7) 具有舒张血管、保护血管内皮的作用, 被认为可与 ACE2 协同发挥预防早期动脉粥样硬化形成, 并在载脂蛋白基因 (apolipoprotein E, APOE) 缺陷的小鼠模型中得到了证实^[33]。Ang-(1~7) 通过调节 miRNA-146a 的表达可以减轻血管炎症, 并改善血管功能^[34], 因此推测这其中可能会有 ACE2 的参与。研究发现, 慢性肾病并患有动脉粥样硬化的患者的血清 miRNA-421 的表达水平显著升高并伴随有 ACE2 转录水平的下调, 通过靶向 miRNA-421 治疗可恢复 ACE2 蛋白的上调, 因此认为体内 miRNA-421 含量的增高可以抑制 ACE2 的转录, 从而加剧了动脉粥样硬化的进展^[35]。因此, 靶向治疗 ACE2 上游调控的 miRNA 或许为动脉粥样硬化的分子治疗带来了生机。

LncRNA 也被认为与动脉粥样硬化相关^[36], 例如 lncRNA CHROME 可通过抑制 miR-33 来促进胆固醇体外排除^[37], 抑制动脉粥样硬化的发生; 同样地, 一些 lncRNA 的显著表达被认为是动脉粥样硬化斑块不稳定的体现, 例如 lncRNA CCL2^[38]。有研究证实 ACE2 是 lncRNA ALT1 的靶基因, 并且发现下调 lncRNA ALT1 可以降低血管内皮中 ACE2 和细胞周期蛋白 D1 的表达水平以及促进了缺氧诱导因子 α (HIF-1 α) 的表达^[39]。在先前的研究中, ACE2 被证实可由于 HIF-1 α 累积造成下调, 同时动脉壁微环境的缺氧是在动脉粥样硬化的发展中起到关键作用^[40], 尽管该研究没有进一步证实 ALT1 的下调到底是通过直接靶向调控还是通过增加的 HIF-1 α 的间接效应来降低了 ACE2 的表达水平, 但 lncRNA 调控 ACE2 来促进动脉粥样硬化同样值得深入探究。

CircRNA 同 miRNA 和 lncRNA 一样, 其表达水平的高低与动脉粥样硬化密切相关。例如, 通过构建大鼠模型, 发现 circ ANRIL 的上调可显著介导血管内皮细胞的凋亡, 而敲除 circ-ANRIL 后则可挽救上述表型, 进而提出降低 circRNA ANRIL 可以预防动脉粥样硬化的假设^[41]。此外, 也有一些 circRNA 可以保护内皮细胞, 如 circRNA HIPK3 的过表达则可促进小鼠已发生心肌梗死的冠状动脉血管内皮细胞的增殖和形成, 以及新血管的生成^[42]。鉴于 circRNA 能够与其靶向的 miRNA 特异性结合, 有研究基于 circRNA-miRNA-mRNA 调控轴来探究其在动脉粥样硬化中的作用。一项通过对 10 例人颈动脉粥样硬化斑块 (5 例稳定性斑块, 5 例不稳定性斑块) 的转录组和蛋白组分析结果表明 circRNA 000411-miR-647 及其对应的 4 个靶基因以及 circRNA 000411-miR-4433b 及其对应的 3 个靶基因调控轴在调节动脉粥样硬化斑块上发挥重要作用^[43]。尽管目前尚没

有研究直接报道过靶向调控 ACE2 的 circRNA, 但有研究人员通过计算生物学来构建内源竞争 RNA (ceRNA) 网络: circRNA (Ppp1r10, C330019G07Rik)-miRNA (miR-124-3p)-mRNA (Ddx58) 并认为该网络在 SARS-CoV-2 感染过程中发挥重要作用^[44], 值得注意的是, 其中的 miR-124-3p 也同样被证实可以在 SARS-CoV-2 患者中靶向调节 ACE2^[45]。鉴于 circRNA 稳定的表达以及不易被降解的特征, 这或许表明 circRNA 可以参与 ACE2 的调控, 因此深入挖掘 circRNA 调控 ACE2 的 ceRNA 网络或许可以明确动脉粥样硬化的发病机制。

2.3 ACE2 调控肠道微生物群影响动脉粥样硬化

肠道内有着种类繁多的微生物群, 在能量储存、营养物质的代谢与吸收以及调节免疫系统方面发挥重要的作用。当肠道微生物群的动态平衡被打破时 (被称之为生态失调), 就会诱发许多疾病, 包括动脉粥样硬化^[46-47]。动脉粥样硬化斑块本身就是许多微生物生长的天然场所, 其中主要有链球菌、假单胞菌、克雷伯杆菌^[48]。肠道微生物群的生态失调一方面被认为会增加肠道通透性和脂多糖易位并通过 Toll 样受体诱导低度炎症; 另一方面, 生态失调所造成的代谢产物的紊乱则会导致动脉粥样硬化^[49]。目前认为色氨酸代谢的改变与动脉粥样硬化存在密切关系, 色氨酸的摄取主要依赖于中性氨基酸转运蛋白 (B⁰AT1) 的活化和 mTOR 信号通路的激活^[50]。在小肠内, ACE2 主要表达在已分化的上皮细胞中并与 B⁰AT1 稳定结合, 有研究人员发现在 ACE2 敲除小鼠中, 小鼠肠上皮细胞的小肠不能表达 B⁰AT1, 进而导致血浆中色氨酸的水平降低, 因此认为 B⁰AT1 在小肠中的转运活性依赖于 ACE2 表达^[51]。

上述 3 种作用机制揭示了 ACE2 在抑制动脉粥样硬化形成过程中发挥着不同的作用, 如图 1。

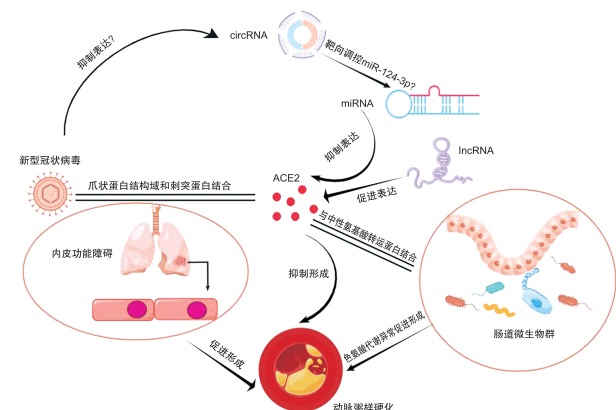


图 1 ACE2 在动脉粥样硬化中作用示意图

Figure 1 ACE2 in atherosclerosis

3 小结与展望

尽管 ACE2 可以通过拮抗 Ang II 以及平衡 ACE 从而发挥抑制动脉粥样硬化的形成,但是不能完全揭示 ACE2 背后的作用机制。ACE2 在新冠肺炎患者与动脉粥样硬化之间扮演了什么样的角色,仍在探索。随着科学技术的进步,通过从不同的角度去探究 ACE2 深层次的作用机制,有助于提高我们对 ACE2 的全面认知。此外,ACE2 是否有着早期筛查动脉粥样硬化的潜能和特异性?在未来的临床工作中或许可以通过心血管内皮组织或体液中的 ACE2 的表达水平来进行诊断。最后,深入挖掘 ACE2 与 circRNA 之间的调控网络以及这其中是否涉及到肠道菌群的变化,或许可以为 ACE2 与动脉粥样硬化的机制研究带来新的方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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 GBD 2019 Study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(25):2982-3021.
- [2] Jebari-Benslaiman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, et al. Pathophysiology of Atherosclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6):110.
- [3] Mogi M. Effect of renin-angiotensin system on senescence[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2020, 20(6):520-525.
- [4] Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2; SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2 [J]. *Circ Res*, 2020, 126(10):1456-1474.
- [5] Poznyak AV, Bezsonov EE, Eid AH, et al. ACE2 Is an Adjacent Element of Atherosclerosis and COVID-19 Pathogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9):110.
- [6] Bhushan S, Xiao Z, Gao K, et al. Role and Interaction Between ACE1, ACE2 and Their Related Genes in Cardiovascular Disorders [J]. *Curr Probl Cardiol*, 2023, 48(8):101162.
- [7] Liao W, Wu J. The ACE2/Ang(1-7)/MasR axis as an emerging target for antihypertensive peptides[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2021, 61(15):2572-2586.
- [8] Silva GM, França-Falcão MS, Calzerra N, et al. Role of renin-angiotensin system components in atherosclerosis; focus on Ang-II, ACE2, and Ang-1-7 [J]. *Front Physiol*, 2020, 11:1067.
- [9] Li Z, Wang K, Ji X, et al. ACE2 suppresses the inflammatory response in LPS-induced porcine intestinal epithelial cells via regulating the NF-κB and MAPK pathways[J]. *Peptides*, 2022, 149:170717.
- [10] Djomkam A, Olwal CO, Sala TB, et al. Commentary: SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor[J]. *Front Oncol*, 2020, 10:1448.
- [11] Fan J, Watanabe T. Atherosclerosis: Known and unknown[J]. *Pathol Int*, 2022, 72(3):151-160.
- [12] Jung SH, Lee KT. Atherosclerosis by Virus Infection- A Short Review[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(10):110.
- [13] Ranković I, Milivojević V, Pavlović Marković A, et al. Interplay between chronic hepatitis B and atherosclerosis: Innovative perspectives and theories[J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28(4):497-499.
- [14] Shi Y, Tokunaga O. Herpesvirus (HSV-1, EBV and CMV) infections in atherosclerotic compared with non-atherosclerotic aortic tissue[J]. *Pathol Int*, 2002, 52(1):31-39.
- [15] Wu YP, Sun DD, Wang Y, et al. Herpes Simplex Virus Type 1 and Type 2 Infection Increases Atherosclerosis Risk: Evidence Based on a Meta-Analysis [J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016:2630865.
- [16] Lo J, Abbara S, Shturman L, et al. Increased prevalence of subclinical coronary atherosclerosis detected by coronary computed tomography angiography in HIV-infected men[J]. *AIDS*, 2010, 24(2):243-253.
- [17] Liu Y, Zhang HG. Vigilance on New-Onset Atherosclerosis Following SARS-CoV-2 Infection[J]. *Front Med(Lausanne)*, 2020, 7:629413.
- [18] Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, et al. COVID-19 and the cardiovascular system[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(5):259-260.
- [19] Tabas I, Lichtman AH. Monocyte-Macrophages and T Cells in Atherosclerosis[J]. *Immunity*, 2017, 47(4):621-634.
- [20] Sima P, Vannucci L, Vetvicka V. Atherosclerosis as autoimmune disease [J]. *Ann Transl Med*, 2018, 6(7):116.
- [21] Vinciguerra M, Romiti S, Fattouch K, et al. Atherosclerosis as Pathogenetic Substrate for Sars-Cov2 Cytokine Storm[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(7):110.
- [22] Vassiliou AG, Zacharis A, Keskinidou C, et al. Soluble Angiotensin Converting Enzyme 2(ACE2) Is Upregulated and Soluble Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) Is Downregulated in COVID-19-induced Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) [J]. *Pharmaceuticals(Basel)*, 2021, 14(7):110.
- [23] Zhang Y, Yan R, Zhou Q. ACE2, B0AT1, and SARS-CoV-2 spike protein: Structural and functional implications[J]. *Curr Opin Struct Biol*, 2022, 74:102388.
- [24] Wang J, Zhao H, An Y. ACE2 Shedding and the Role in COVID-19[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11:789180.
- [25] Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, et al. Hypertension, Thrombosis, Kidney Failure, and Diabetes: Is COVID-19 an Endothelial Disease? A Comprehensive Evaluation of Clinical and Basic Evidence[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(5):110.
- [26] Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383

- (2):120-128.
- [27] Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19[J]. *Lancet*, 2020, 395(10234):1417-1418.
- [28] Colmenero I, Santonja C, Alonso-Riño M, et al. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of seven paediatric cases [J]. *Br J Dermatol*, 2020, 183(4):729-737.
- [29] Monteil V, Kwon H, Prado P, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 Infections in Engineered Human Tissues Using Clinical-Grade Soluble Human ACE2[J]. *Cell*, 2020, 181(4):905-913. e7.
- [30] Kłhůfek J. The role of angiotensin-converting enzyme 2 in the pathogenesis of COVID-19: the villain or the hero? [J]. *Acta Clin Belg*, 2022, 77(1):211-218.
- [31] Panni S, Lovering RC, Porras P, et al. Non-coding RNA regulatory networks[J]. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2020, 1863(6):194417.
- [32] Gu Q, Wang B, Zhang XF, et al. Contribution of renin-angiotensin system to exercise-induced attenuation of aortic remodeling and improvement of endothelial function in spontaneously hypertensive rats[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2014, 23(5):298-305.
- [33] Yang JM, Dong M, Meng X, et al. Angiotensin-(1-7) dose-dependently inhibits atherosclerotic lesion formation and enhances plaque stability by targeting vascular cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(8):1978-1985.
- [34] Wang HJ, Lo WY, Lin LJ. Angiotensin-(1-7) decreases glycated albumin-induced endothelial interleukin-6 expression via modulation of miR-146a[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 430(3):1157-1163.
- [35] Trojanowicz B, Imdahl T, Ulrich C, et al. Circulating miR-421 Targeting Leucocytic Angiotensin Converting Enzyme 2 Is Elevated in Patients with Chronic Kidney Disease[J]. *Nephron*, 2019, 141(1):61-74.
- [36] 尹亮, 甘露, 史博群等. 长链非编码 RNA 在冠状动脉慢性完全闭塞病变的应用展望[J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(2):172-127.
- [37] Josefs T, Boon RA. The Long Non-coding Road to Atherosclerosis[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2020, 22(10):55.
- [38] Khyzha N, Khor M, DiStefano PV, et al. Regulation of CCL2 expression in human vascular endothelial cells by a neighboring divergently transcribed long noncoding RNA[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(33):16410-16419.
- [39] Li W, Wang R, Ma JY, et al. A Human Long Non-Coding RNA ALT1 Controls the Cell Cycle of Vascular Endothelial Cells Via ACE2 and Cyclin D1 Pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(3):1152-1167.
- [40] Ferns G, Heikal L. Hypoxia in Atherogenesis[J]. *Angiology*, 2017, 68(6):472-493.
- [41] Yu Z, Huang Q, Zhang Q, et al. CircRNAs open a new era in the study of cardiovascular disease (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(1):49-64.
- [42] Si X, Zheng H, Wei G, et al. circRNA Hipk3 Induces Cardiac Regeneration after Myocardial Infarction in Mice by Binding to Notch1 and miR-133a[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 21:636-655.
- [43] Bao MH, Zhang RQ, Huang XS, et al. Transcriptomic and Proteomic Profiling of Human Stable and Unstable Carotid Atherosclerotic Plaques[J]. *Front Genet*, 2021, 12:755507.
- [44] Arora S, Singh P, Dohare R, et al. Unravelling host-pathogen interactions: ceRNA network in SARS-CoV-2 infection (COVID-19)[J]. *Gene*, 2020, 762:145057.
- [45] Ahmadi Badi S, Malek A, Paolini A, et al. Downregulation of ACE, AGTR1, and ACE2 genes mediating SARS-CoV-2 pathogenesis by gut microbiota members and their postbiotics on Caco-2 cells[J]. *Microb Pathog*, 2022, 173(Pt A):105798.
- [46] Cretoiu D, Ionescu RF, Enache RM, et al. Gut Microbiome, Functional Food, Atherosclerosis, and Vascular Calcifications-Is There a Missing Link? [J]. *Microorganisms*, 2021, 9(9):110.
- [47] 高中山, 任明. 短链脂肪酸在冠心病防治中的研究进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(11):1062-1066.
- [48] Anselmi G, Gagliardi L, Egidi G, et al. Gut microbiota and cardiovascular diseases: a critical review[J]. *Cardiol Rev*, 2021, 29(4):195-204.
- [49] Witkowski M, Weeks TL, Hazen SL. Gut microbiota and cardiovascular disease [J]. *Circ Res*, 2020, 127(4):553-570.
- [50] Sudar-Milovanovic E, Gluvic Z, Obradovic M, et al. Tryptophan metabolism in atherosclerosis and diabetes[J]. *Curr Med Chem*, 2022, 29(1):99-113.
- [51] Camargo SM, Singer D, Makrides V, et al. Tissue-specific amino acid transporter partners ACE2 and collectrin differentially interact with hartnup mutations [J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(3):872-82.

(收稿日期:2022-12-15)