

NLRP3、氧化应激在动脉粥样硬化中作用

任文莹

青海大学研究生院, 青海 西宁

收稿日期: 2023年8月19日; 录用日期: 2023年9月14日; 发布日期: 2023年9月19日

摘要

动脉粥样硬化(AS)是冠心病(CHD)、脑梗死等心脑血管事件发生的重要病理生理基础, 是一种慢性适应不良, 由内皮功能障碍和内皮下脂蛋白聚集的相互作用引起, 而且是不可逆转的炎症性疾病。近年来研究显示, 作为炎性小体核心的NOD样受体家族含pyrin结构域蛋白3 (NLRP3), 其活化及活性调节在AS进程中具有重要的生理病理学意义。动脉粥样硬化的炎症性质已被证实, 但关于激发动脉壁炎症的因子仍在很大程度上未知。在动脉粥样硬化形成过程中, 有几种假说与动脉狭窄相关。氧化修饰假说与氧化和抗氧化失衡有关, 是研究最多的假说。本文基于文献资料, 探讨分析了NLRP3炎症小体和氧化应激对动脉粥样硬化发生发展的影响。

关键词

NLRP3炎症小体, 动脉粥样硬化, 脂质, 氧化应激, 信号素-3a

The Role of NLRP3 and Oxidative Stress in Atherosclerosis

Wenyang Ren

Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Aug. 19th, 2023; accepted: Sep. 14th, 2023; published: Sep. 19th, 2023

Abstract

Atherosclerosis (AS) is an important pathophysiological basis for cardiovascular and cerebrovascular events such as coronary heart disease (CHD) and cerebral infarction, and is a chronic maladaptation, caused by the interaction of endothelial dysfunction and subendothelial lipoprotein aggregation, and is an irreversible inflammatory disease. In recent years, studies have shown that the activation and activity regulation of pyrin-containing domain protein 3 (NLRP3), a family of NOD-like receptors as the core of inflammasomes, have important physiopathological significance

in the process of AS. The inflammatory properties of atherosclerosis have been confirmed, but the factors that provoke inflammation of arterial walls remain largely unknown. During atherosclerotic formation, several hypotheses are associated with arterial stenosis. The oxidative modification hypothesis is related to oxidation and antioxidant imbalance and is the most studied hypothesis. Based on literature, this paper analyzes the effects of NLRP3 inflammasome and oxidative stress on the occurrence and development of atherosclerosis.

Keywords

NLRP3 Inflammasome, Atherosclerosis, Lipid, Oxidative Stress, Signalin-3a

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. NLRP3 炎症小体结构组成

NLRP3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体的组成部分由NLRP3是一种重要的细胞内模式识别受体蛋白、接头蛋白半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶招募域(ASC)和效应蛋白半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶原-1 (pro-caspase-1)构成[1]。NLRP3 包含 N 端 pyrin 结构域(PYD)、中央核苷酸结合寡聚结构域(NACHT 结构域)和 C 端富含亮氨酸重复结构域(LRRs) [2]。ASC 是由半胱氨酸天门冬氨酸特异性蛋白酶(Caspase)募集域(PYD 和 CARD)组成的衔接部分,通过它分别与 NLRP3 和 Caspase-1 相互作用[3] [4]。活化后, procaspase-1 通过质膜中的 gasdermin-D 孔介导生物活性白细胞介素-1 β (IL-1 β)和白细胞介素-18 (IL-18)的切割和分泌[5]。在生理状态下, NLRP3 炎症小体促炎反应是机体的保护性机制,维持 NLRP3 炎症小体活化稳态对于防治炎症相关性疾病相当重要[6]。病理状态下, NLRP3 炎症小体因为被各种因素过度激活,所以在多种与炎性相关的 AS 发展过程中起到重要的促炎调控作用。

1.1. NLRP3 炎症小体活化途径

NLRP3 炎症小体的激活需依赖两个信号,即启动和激活。第一个信号启动信号,是由激活的 Toll 样受体通过髓样分化因子接头分子活化的核因子- κ B (NF- κ B)等多种转录因子,经细胞内模式识别受体途径识别病原体相关的分子模式和损伤相关的分子模式,进而激活 NLRP3 以及 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 的转录[7]。第二个信号是 Caspase-1 的激活。有多种刺激可以激活 NLRP3 炎症小体。包括细菌和真菌成分和毒素、病原体相关 RNA、ATP、K⁺离子团、活性氧(ROS)或溶酶体损伤[3] [8] [9]。活性 NLRP3 招募 pro-caspase-1,并将其切割成活性形式。Caspase-1 将 IL-1 β 和 IL-18 分别转化为它们的活性形式 IL-1 β 和 IL-18,进一步被分泌到细胞外空间,在那里它们执行其进一步的免疫功能[3]。

还有一个“非典型”NLRP3 炎症小体激活通道。迪克西特和邵等人相继发现人的 caspase-4/5 或小鼠的 caspase-11 以高特异性和亲和力直接与位于革兰氏阴性细菌外膜的脂多糖(LPS)的脂质 A 结合,诱导其自身的寡聚和激活[10] [11], caspase-11 诱导焦亡,一种程序性细胞死亡形式,并特异性地防御侵入细胞质的细菌病原体。然而,在内毒素血症期间,过量的 caspase-11 活化会导致休克, LPS 对细胞质的污染是触发小鼠 caspase-11 活化的信号。具体而言, caspase-11 对五酰化和六酰化脂质 A 有反应,而四酰化脂质 A 未被检测到,为细胞质溶胶侵袭性弗朗西塞拉提供了一种逃避机制。在体内启动 caspase-11 途径导致野生型和 Tlr4 缺陷小鼠对随后的 LPS 攻击极为敏感,而 Casp11 缺陷小鼠相对耐药[12]。人的 caspase-4

或 caspase-5 和小鼠的 caspase-11 能够感应细胞内 LPS 的发现改进了我们以前对革兰氏阴性病原体宿主监测的认识[13]。

1.2. NLRP3 炎症小体对动脉粥样硬化发生发展的影响

AS 的斑块核心被一层富含胶原的基质和被内皮细胞覆盖的平滑肌细胞所包围,称为纤维帽[14]。细胞内外的脂质沉积是触发动脉粥样硬化的关键因素,泡沫细胞的出现和聚集是形成动脉粥样硬化斑块的原始原因[15]。由于血液中脂质在动脉内膜沉积,平滑肌细胞和结缔组织增生引起的血管内膜增厚、动脉壁变硬、管腔狭窄。AS 是一种慢性炎症反应性疾病,广泛的被免疫细胞浸润、脂质沉积和血管平滑肌细胞的增生都会导致动脉粥样硬化斑块的形成。尤其是,NLRP3 炎症小体成分如 NLRP3、ASC、Caspase-1、IL-1 β 和 IL-18 在动脉粥样硬化斑块中的高表达提示 NLRP3 与 AS 的发病机制有关[16]。

在机制上,低密度脂蛋白(LDL)、胆固醇晶体(CCs)和磷酸钙晶体是激活 AS 中 NLRP3 炎症小体的主要驱动因素,并与不稳定的斑块和预后不良有关。NLRP3 炎症小体将脂质及脂蛋白在动脉中的沉积与介导动脉粥样硬化发生发展的炎症反应联系在一起[17]。单核细胞在内皮下分化形成的巨噬细胞吞噬氧化修饰低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, oxLDL)并激活 NLRP3 炎症小体,导致泡沫细胞形成及胆固醇结晶体积积累,使得 NLRP3 炎症小体在动脉粥样硬化病变早期发挥着重要作用[18]。oxLDL 与脂肪转位酶 CD36 结合介导微血管内皮细胞炎症反应的发生,影响 ROS 生成、钾流出和组织蛋白酶 B 活性,进一步促进了 NLRP3 炎症小体激活和炎症因子的成熟分泌,参与泡沫细胞形成和动脉粥样硬化发展[19]。从而表明 oxLDL 在 NLRP3 炎症小体启动和激活过程中具有双重作用,成为动脉粥样硬化发展的主要驱动力。胆固醇结晶除具有机械和毒性作用,还通过引发炎症反应来诱导动脉壁损伤,诱导细胞死亡并造成纤维帽穿孔,出现斑块破裂、出血及血栓形成等一系列变化[17]。总之,脂质与 NLRP3 炎症小体间相互作用诱导不可逆转的炎症反应是动脉粥样硬化病变的基础。

NLRP3 炎症小体激活的另一个后果是诱导了细胞的凋亡,促炎细胞死亡导致 IL-1 β 和 IL-18 产生和释放的增加,进一步维持促炎环境[20]。NLRP3 炎症小体过活化也与糖尿病患者的动脉粥样硬化有关,在糖尿病动脉粥样硬化小鼠模型中[21],NLRP3 炎症小体的敲除不仅降低动脉粥样硬化斑块而且使其变得稳定。IL-1 β 则被认为是由平滑肌细胞、血管内皮细胞和造血细胞在炎症条件下产生的,在炎症条件下,IL-1 β 还可以诱导增殖,并在动脉粥样硬化的过程中起到重要炎症作用[22]。此外,NLRP3 炎症小体的产物 IL-18 过度表达也助于动脉粥样硬化的发生。

2. 氧化应激

氧化应激指的是氧化剂和抗氧化防御之间的失衡,这种失衡可能会对生物系统造成损害。后来的研究中,氧化还原生物学领域逐渐从病理中的氧化应激概念发展到生理中的氧化还原信[23]。心血管疾病是一种具有异质性病理生理机制的复杂疾病,氧化应激的增加已被视为潜在的常见病因之一。

2.1. 氧化应激机制

ROS 是由氧化还原生成的具有高反应性的含氧物种[24]。包括自由基物种,如超氧化物(O $_2^-$)和 HO $^{\cdot}$ 和非自由基物种,如 H $_2$ O $_2$ 。形成后,也可以产生更复杂的物种,如 ONOO $^-$ 、次氯酸(HOCl)和脂质过氧基。ONOO $^-$ 可与二氧化碳反应生成反应性很强的硝基亚精氨酸酯。生理水平的 ROS 是维持控制细胞过程如炎症、分化、增殖和凋亡的信号通路所必需的。ROS 诱导的脂质过氧化在细胞死亡中起关键作用,包括细胞凋亡、自噬和铁死亡[25]。

心血管危险因素导致 NADPH 氧化酶、黄嘌呤氧化酶、线粒体电子传递链和功能失调的内皮一氧化

氮合酶产生的 ROS 的产生增强[26]。当超过抗氧化防御系统,例如超氧化物歧化酶,过氧化氢酶,谷胱甘肽过氧化物酶,血红素加氧酶,对氧磷酶的能力时,这会导致氧化应激,从而促进动脉粥样硬化生成[26]。在许多疾病中,氧化应激是由其他因素引起的继发病理反应。例如,在最初的组织损伤后的炎症反应中,NADPH 氧化酶产生的 O_2^- 或 H_2O_2 增加引起氧化应激,以及缺血-再灌注中黄嘌呤氧化酶引起的氧化应激。氧化应激可通过修饰蛋白质、促进炎症、诱导细胞凋亡、自噬失调、线粒体功能受损等机制,干扰多种信号通路,影响多种生物学过程。这些影响往往加速病理进展和加剧疾病症状[27]。

2.2. 氧化应激对动脉粥样硬化的影响

在动脉粥样硬化中,斑块积聚在动脉内膜层,随着时间的推移,动脉变窄,导致梗死和中风。大量证据表明,氧化应激在动脉粥样硬化的发病机制中起着重要作用。自从首次在人类动脉粥样硬化的主动脉中发现脂质氢过氧化物以来[28]。许多研究表明在动脉粥样硬化病变中氧化脂质和其他氧化应激标志物的增加。

血管内皮细胞是一氧化氮(NO)产生的主要场所。NO 对血管舒张的调节是血管系统中最重要的动脉粥样硬化防御机制[29]。腺苷 5-单磷酸依赖的蛋白激酶(AMPK)作为还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(NOX)负调节剂,通过降低 NOX 的表达,进而预防血管进一步氧化损伤和内皮功能障碍,是他汀类药物作用靶标之一[30]。NO 能激活 AMPK 通路,促进内皮的祖细胞动员并向内皮细胞分化,用来修复内皮细胞的损伤。氧化损伤会引起 NO 减少,AMPK 通路的抑制,将导致内皮细胞的修复,为粥样硬化形成提供有利条件。除导致 NOX 增加外,氧化应激引起黄嘌呤氧化酶、环氧合酶、脂氧合酶、髓过氧化物酶和细胞色素 P450 单加氧酶等多种氧化酶上调,产生大量 ROS,均能够迅速与 NO 结合,形成高活性的过氧亚硝酸盐中间体,导致 NO 含量和生物利用率降低[31],同时促进蛋白质硝化,引起内皮功能障碍和死亡。过量 ROS 干扰内皮细胞 NO 信号传导、介导 NO 合酶解耦连[32],使内皮细胞介导的血管舒张和收缩功能紊乱,血管壁张力增加,加速粥样硬化形成。OX-LDL 具有显著细胞毒性,很容易被巨噬细胞和平滑肌细胞吞噬,引起胆固醇积聚和泡沫细胞形成,是动脉粥样硬化形成的最主要驱动因素。过度氧化是 LDL 形成 ox-LDL 的主要原因[33]。

2.3. 信号素-3a 及其他抗氧化治疗对动脉粥样硬化治疗影响

信号素-3a (Sema3A)是一种特殊的膜相关分泌蛋白,具有各种生物学特性,如促炎、抗肿瘤等。一项研究旨在探讨抑制 Sema3A 对 LPS 诱导的小鼠血管损伤的影响[34]。将小鼠随机分为三组:对照组, LPS 组和 LPS + siRNA。联合组小鼠经快速尾静脉注射给予 siRNA,7 天后腹腔注射 LPS,24 小时后对小鼠实施安乐死。通过血管损伤生物标志物和相关染色评估血管功能和结构。LPS 诱导的血管功能障碍和病理损伤通过抑制 Sema3A 得到显著改善。LPS 刺激后炎症细胞因子(IL-1 β 、IL-6 和 NLRP3)水平上调,然而, Sema3A 的抑制通过 NF- κ B 和 MAPKs 信号通路参与逆转了它。此外,抑制 Sema3A 减轻了 LPS 诱导的氧化应激,这可以通过总活性氧的减少和 SOD-1 抗氧化蛋白的增加来证明。结果表明,抑制 Sema3A 通过抑制血管内皮细胞活化、血管炎症和血管氧化应激来防止 LPS 诱导的血管损伤,这意味着抑制 Sema3A 可作为脓毒性血管损伤或 AS 的治疗策略[35]。除了天然或合成抗氧化剂外,心血管和代谢疾病患者的常规治疗方法也正在开发新的治疗方案,可以影响氧化还原稳态。主要的抗氧化治疗策略包括:激活内源性防御抗氧化系统,抑制氧化应激的产生,以及产生能够修复 ROS 诱导损伤的产物转录因子核因子(红细胞衍生的 2, NRF2)是一种能增强内源性抗氧化防御系统的基本转录因子。NRF2 表达和活性的降低与动脉粥样硬化和高血压易感性的增加有关。在 NRF2 基因敲除小鼠中,发现心力衰竭易感性增加[36]。富马酸二甲酯是研究最多的作用于 NRF2 的药物。在载脂蛋白 E 缺陷小鼠模型中,经证实可减

轻缺血/再灌注损伤[37], 并可减少 AS 的发展[38]。

3. 展望

AS 的发生发展是一个多因素共同作用的病理过程, 其发病机制复杂, 虽然较多的研究证实了 NLRP3 炎症小体主要通过调控 IL-1 β 、IL-18 等下游细胞因子的释放, 介导 AS 中的炎症反应, 但当前对 NLRP3 炎症小体在 AS 中的作用具体的分子机制研究相对较少, 以及是否存在其他通路共同干预等还尚未可知, 在 AS 的作用机制仍需进一步研究。新的抗氧化剂可能代表了另一种未来的前景, 特别是那些针对活性氧的主要来源线粒体等特定细胞器的活性的抗氧化剂。因此, 本文从 NLRP3 炎症小体和氧化应激角度, 综述和探讨了其相关反应在 AS 中的调控机制。

参考文献

- [1] Li, H., Guan, Y., Liang, B., *et al.* (2022) Therapeutic Potential of MCC950, a Specific Inhibitor of NLRP3 Inflammasome. *European Journal of Pharmacology*, **928**, Article ID: 175091. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.175091>
- [2] Abbate, A., Toldo, S., Marchetti, C., *et al.* (2020) Interleukin-1 and the Inflammasome as Therapeutic Targets in Cardiovascular Disease. *Circulation Research*, **126**, 1260-1280. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.315937>
- [3] Xiao, Y., Xu, W. and Su, W. (2018) NLRP3 Inflammasome: A Likely Target for the Treatment of Allergic Diseases. *Clinical & Experimental Allergy*, **48**, 1080-1091. <https://doi.org/10.1111/cea.13190>
- [4] Swanson, K.V., Deng, M. and Ting, J.P. (2019) The NLRP3 Inflammasome: Molecular Activation and Regulation to Therapeutics. *Nature Reviews Immunology*, **19**, 477-489. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0165-0>
- [5] Zangiabadi, S. and Abdul-Sater, A.A. (2022) Regulation of the NLRP3 Inflammasome by Posttranslational Modifications. *The Journal of Immunology*, **208**, 286-292. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2100734>
- [6] Zhang, W.J., Chen, S.J., Zhou, S.C., Wu, S.Z. and Wang, H. (2021) Inflammasomes and Fibrosis. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 643149. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.643149>
- [7] Bleda, S., De Haro, J., Varela, C., *et al.* (2014) NLRP1 Inflammasome, and Not NLRP3, Is the Key in the Shift to Proinflammatory State on Endothelial Cells in Peripheral Arterial Disease. *International Journal of Cardiology*, **172**, E282-E284. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.12.201>
- [8] Kelley, N., Jeltema, D., Duan, Y. and He, Y. (2019) The NLRP3 Inflammasome: An Overview of Mechanisms of Activation and Regulation. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 3328. <https://doi.org/10.3390/ijms20133328>
- [9] Yang, Y., Wang, H., Kouadir, M., Song, H.H. and Shi, F.S. (2019) Recent Advances in the Mechanisms of NLRP3 Inflammasome Activation and Its Inhibitors. *Cell Death & Disease*, **10**, Article No. 128. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1413-8>
- [10] Kayagaki, N., Wong, M.T., Stowe, I.B., *et al.* (2013) Noncanonical Inflammasome Activation by Intracellular LPS Independent of TLR4. *Science*, **341**, 1246-1249. <https://doi.org/10.1126/science.1240248>
- [11] Shi, J., Zhao, Y., Wang, Y., *et al.* (2014) Inflammatory Caspases Are Innate Immune Receptors for Intracellular LPS. *Nature*, **514**, 187-192. <https://doi.org/10.1038/nature13683>
- [12] Hagar, J.A., Powell, D.A., Aachoui, Y., *et al.* (2013) Cytoplasmic LPS Activates Caspase-11: Implications in TLR4-Independent Endotoxic Shock. *Science*, **341**, 1250-1253. <https://doi.org/10.1126/science.1240988>
- [13] Fisch, D., Bando, H., Clough, B., *et al.* (2019) Human GBP1 Is a Microbe-Specific Gatekeeper of Macrophage Apoptosis and Pyroptosis. *The EMBO Journal*, **38**, e100926. <https://doi.org/10.15252/emboj.2018100926>
- [14] Vergallo, R. and Crea, F. (2020) Atherosclerotic Plaque Healing. *The New England Journal of Medicine*, **383**, 846-857. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2000317>
- [15] Xiang, P., Blanchard, V. and Francis, G.A. (2022) Smooth Muscle Cell-Macrophage Interactions Leading to Foam Cell Formation in Atherosclerosis: Location, Location, Location. *Frontiers in Physiology*, **13**, Article 921597. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.921597>
- [16] Sharma, B.R. and Kanneganti, T.D. (2021) NLRP3 Inflammasome in Cancer and Metabolic Diseases. *Nature Immunology*, **22**, 550-559. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-00886-5>
- [17] Wolf, D. and Ley, K. (2019) Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. *Circulation Research*, **124**, 315-327. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313591>
- [18] Janoudi, A., Shamoun, F.E., Kalavakunta, J.K. and Abela, G.S. (2016) Cholesterol Crystal Induced Arterial Inflamma-

- tion and Destabilization of Atherosclerotic Plaque. *European Heart Journal*, **37**, 1959-1967. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv653>
- [19] Kim, S., Cho, W., Kim, I., *et al.* (2020) Oxidized LDL Induces Vimentin Secretion by Macrophages and Contributes to Atherosclerotic Inflammation. *Journal of Molecular Medicine*, **98**, 973-983. <https://doi.org/10.1007/s00109-020-01923-w>
- [20] De Miguel, C., Pelegrín, P., Baroja-Mazo, A. and Cuevas, S. (2021) Emerging Role of the Inflammasome and Pyroptosis in Hypertension. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 1064. <https://doi.org/10.3390/ijms22031064>
- [21] Wan, Z., Fan, Y., Liu, X., *et al.* (2019) NLRP3 Inflammasome Promotes Diabetes-Induced Endothelial Inflammation and Atherosclerosis. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, **12**, 1931-1942. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S222053>
- [22] Hoseini, Z., Sepahvand, F., Rashidi, B., *et al.* (2018) NLRP3 Inflammasome: Its Regulation and Involvement in Atherosclerosis. *Journal of Cellular Physiology*, **233**, 2116-2132. <https://doi.org/10.1002/jcp.25930>
- [23] Sies, H. (2017) Hydrogen Peroxide as a Central Redox Signaling Molecule in Physiological Oxidative Stress: Oxidative Eustress. *Redox Biology*, **11**, 613-619. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2016.12.035>
- [24] Kattoor, A.J., Pothineni, N.V.K., Palagiri, D. and Mehta, J.L. (2017) Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Current Atherosclerosis Reports*, **19**, Article No. 42. <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0678-6>
- [25] Su, L.J., Zhang, J.H., Gomez, H., *et al.* (2019) Reactive Oxygen Species-Induced Lipid Peroxidation in Apoptosis, Autophagy, and Ferroptosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2019**, Article ID: 5080843. <https://doi.org/10.1155/2019/5080843>
- [26] Li, H., Horke, S. and Förstermann, U. (2013) Oxidative Stress in Vascular Disease and Its Pharmacological Prevention. *Trends in Pharmacological Sciences*, **34**, 313-319. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2013.03.007>
- [27] Forman, H.J. and Zhang, H. (2021) Targeting Oxidative Stress in Disease: Promise and Limitations of Antioxidant Therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*, **20**, 689-709. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00233-1>
- [28] Glavind, J., Hartmann, S., Clemmesen, J., Jessen, K.E. and Dam, H. (1952) Studies on the Role of Lipoperoxides in Human Pathology. II. The Presence of Peroxidized Lipids in the Atherosclerotic Aorta. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica*, **30**, 1-6. <https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1952.tb00157.x>
- [29] Kim, D.H., Meza, C.A., Clarke, H., *et al.* (2020) Vitamin D and Endothelial Function. *Nutrients*, **12**, Article 575. <https://doi.org/10.3390/nu12020575>
- [30] Wu, S. and Zou, M.H. (2020) AMPK, Mitochondrial Function, and Cardiovascular Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 4987. <https://doi.org/10.3390/ijms21144987>
- [31] Radi, R. (2018) Oxygen Radicals, Nitric Oxide, and Peroxynitrite: Redox Pathways in Molecular Medicine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **115**, 5839-5848. <https://doi.org/10.1073/pnas.1804932115>
- [32] Mikhed, Y., Daiber, A. and Steven, S. (2015) Mitochondrial Oxidative Stress, Mitochondrial DNA Damage and Their Role in Age-Related Vascular Dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*, **16**, 15918-15953. <https://doi.org/10.3390/ijms160715918>
- [33] Feng, C., Chen, Q., Fan, M., *et al.* (2019) Platelet-Derived Microparticles Promote Phagocytosis of Oxidized Low-Density Lipoprotein by Macrophages, Potentially Enhancing Foam Cell Formation. *Annals of Translational Medicine*, **7**, Article 477. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.08.06>
- [34] Wang, W. and Kang, P.M. (2020) Oxidative Stress and Antioxidant Treatments in Cardiovascular Diseases. *Antioxidants*, **9**, Article 1292. <https://doi.org/10.3390/antiox9121292>
- [35] Fu, Y., Liu, J.W., Wu, J., *et al.* (2022) Inhibition of Semaphorin-3a Alleviates Lipopolysaccharide-Induced Vascular Injury. *Microvascular Research*, **142**, Article ID: 104346. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2022.104346>
- [36] Cuadrado, A., Manda, G., Hassan, A., *et al.* (2018) Transcription Factor NRF2 as a Therapeutic Target for Chronic Diseases: A Systems Medicine Approach. *Pharmacological Reviews*, **70**, 348-383. <https://doi.org/10.1124/pr.117.014753>
- [37] Kuang, Y., Zhang, Y., Xiao, Z., *et al.* (2020) Protective Effect of Dimethyl Fumarate on Oxidative Damage and Signaling in Cardiomyocytes. *Molecular Medicine Reports*, **22**, 2783-2790. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11342>
- [38] Luo, M., Sun, Q., Zhao, H., *et al.* (2019) The Effects of Dimethyl Fumarate on Atherosclerosis in the Apolipoprotein E-Deficient Mouse Model with Streptozotocin-Induced Hyperglycemia Mediated by the Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2/Antioxidant Response Element (Nrf2/ARE) Signaling Pathway. *Medical Science Monitor*, **25**, 7966-7975. <https://doi.org/10.12659/MSM.918951>