

内皮细胞焦亡与动脉粥样硬化的关系及其 中药防治研究进展

胡雨蝶, 杨 阳, 田维毅*

贵州中医药大学基础医学院, 贵州 贵阳

收稿日期: 2024年1月1日; 录用日期: 2024年1月25日; 发布日期: 2024年2月2日

摘 要

近年来, 动脉粥样硬化作为一种慢性炎症性血管疾病对人类生命产生严重威胁因而成为当代研究热点之一, 其发生主要是由于动脉内脂质沉积纤维斑块形成, 内皮细胞巨噬细胞等炎性细胞功能障碍导致血管壁硬化血栓形成。与此同时, 内皮细胞功能障碍被认为是动脉粥样硬化损伤的始动因素, 内皮细胞死亡促炎因子被大量释放加速动脉粥样硬化发展进程。细胞焦亡是近年来细胞死亡方向的研究热点之一, 在动脉粥样硬化研究进展中内皮细胞焦亡便是最新热点之一。中药单体或单体有效活性成分都通过发挥自身多靶点、多疗效优势在治疗动脉粥样硬化方面取得了不菲成绩。

关键词

内皮细胞焦亡, 动脉粥样硬化, 中药

The Relationship between Endothelial Cell Pyroptosis and Atherosclerosis and Research Progress of Chinese Medicine against Atherosclerosis

Yudie Hu, Yang Yang, Weiyi Tian*

School of Basic Medicine, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

Received: Jan. 1st, 2024; accepted: Jan. 25th, 2024; published: Feb. 2nd, 2024

*通讯作者。

文章引用: 胡雨蝶, 杨阳, 田维毅. 内皮细胞焦亡与动脉粥样硬化的关系及其中药防治研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(2): 2301-2307. DOI: 10.12677/acm.2024.142323

Abstract

In recent years, atherosclerosis, as a chronic inflammatory vascular disease, has increasingly become one of the hot spots in contemporary research because of its serious threat to human life. Its occurrence is mainly due to the dysfunction of inflammatory cells such as lipid deposition in arteries, fibrous plaque formation and endothelial macrophages, which leads to the formation of vascular wall sclerosis and thrombosis. At the same time, endothelial dysfunction is considered to be the initial factor of atherosclerosis injury, and endothelial cell death pro-inflammatory factors are released in large quantities to accelerate the development of atherosclerosis. Cell apoptosis is one of the research hotspots in the direction of cell death in recent years, and endothelial cell pyroptosis has gradually become one of the research hotspots of atherosclerosis. Traditional Chinese medicine monomer and monomer active components have made great achievements in the treatment of atherosclerosis by giving full play to their multi-target and multi-therapeutic advantages.

Keywords

Endothelial Cells Pyroptosis, Atherosclerosis, Medicinal Herb

Copyright © 2024 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. 引言

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种常见的慢性血管炎症性疾病,已成为危及人类生命健康的一重大威胁因素,在心血管疾病领域 AS 的病理因素具有重要意义。近年研究发现因 AS 而引起的全球患病率逐年上升,报道显示 2019 年全球范围内有超过 1700 万的人群死于心血管疾病,其中超过 85% 的人群死于 AS 引起的中风等疾病[1]。AS 的产生主要是由于动脉内膜纤维组织形成脂质沉积以及内皮细胞巨噬细胞等炎性细胞功能障碍,导致血管壁增厚硬化,最终引起血管损伤及血栓形成[2] [3]。在 AS 病变过程中能够观察到血管壁内细胞死亡数量增加[4],以炎症反应贯穿全程、脂质代谢紊乱、粥样斑块形成为显著特征[5] [6]。

内皮细胞(endothelial cells, EC)多呈梭形或多角形,位于血管最内层可以直接接触到血液,是维持血管动态平衡的一重要因素。现代学者多认为影响动脉粥样硬化的始动因素是血管内皮的损伤,血管内皮细胞的死亡是导致内皮损伤的重要因素[7]。内皮细胞的损伤因素复杂多样,包括异常增殖、炎症、自噬和凋亡[7]。而在研究进程中又进一步将细胞死亡分为坏死、凋亡及焦亡。内皮细胞的死亡加速了动脉粥样硬化发展进程并导致其进一步恶化。临床研究数据显示,在未患有冠心病的成年人中出现内皮失功情况的,其患有心血管疾病的风险增加[8],同时多项研究表明,中医药在治疗 AS 上显示出自己的独特优势并取得了不菲成绩[8]。而内皮细胞焦亡与动脉粥样硬化的关系愈来愈受到诸多学者的青睐。近年来中药通过发挥自身多途径、多靶点的优势逐步成为干预 AS 的研究热点之一。经学者研究发现,通过发挥中药单体或提取中药单体的有效活性成分作用可用于干预内皮细胞焦亡从而延缓 AS 进程。

2. 血管内皮细胞与动脉粥样硬化的关系

动脉粥样硬化作为一种慢性血管炎症性疾病,因脂质增多沉积、内皮细胞巨噬细胞等炎性细胞功能

障碍、炎性浸润而引起血管壁增厚, 最终导致血管损伤血栓形成。动脉粥样硬化发病机制复杂多变, 现阶段学者普遍接受 ROSS 提出并进一步修正的“损伤反应”学说, 将其内皮细胞的损伤认为是 AS 早期病变发生的始动环节[9]。

内皮细胞又被称为血管内皮细胞, 多呈梭形或多角形, 与血流方向保持一致, 是位于心、血管及淋巴管内表面上的单层扁平上皮同时构成了血管的内壁。内皮细胞位于血管的内部最深层, 在直接接触血液的同时将血管内各项信息传递给下层平滑肌细胞, 在血液与血管平滑肌之间形成了一层半通透性屏障。同时内皮细胞是全身及局部血流动力学功能及细胞增生调节的一重要决定因素, 能够感知并应对外界环境的改变[10]。血管内皮细胞死亡会损害血管舒张功能并增加内皮依赖性通透性, 这与 AS 的发展密切相关。黏附因子如含血管细胞黏附分子(VCAM)、细胞间黏附分子(ICAM)等, 趋化因子单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)等以及促炎因子白细胞介素(IL)、干扰素- γ (INF- γ)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、血管紧张素 II 等, 因内皮细胞死亡而被大量释放, 这些因子的大量释放加剧了血管壁的炎性反应从而进一步影响动脉粥样硬化的发生发展[11][12][13]。当血管内皮受到危险因素如脂质紊乱、高血脂或高血糖等刺激时内皮细胞受损, 内皮下方的脂蛋白颗粒也会同时受到影响并进行物理、化学修饰[14], 这些危险因素可加速内皮细胞损伤进而引发心血管疾病。现普遍将 AS 病变过程分为 4 个时期, 在 AS 复杂的病理过程中内皮细胞扮演着重要角色, 内皮细胞的功能衰退及其死亡构成了 AS 早期病变必不可少的条件。

3. 细胞焦亡

2009 年细胞死亡学术命名委员会按照细胞形态学将细胞死亡标准划分为: 凋亡、坏死、自噬、铁死亡和焦亡[15]。“细胞焦亡”一词首次被报道出现在通过沙门氏菌诱导巨噬细胞铁死亡中, 后学者研究发现其是危险相关模式分子(damage associated molecular patterns, DAMP)和(或)病原相关模式分子(pathogen-associated molecular patterns, PAMP)通过介导半胱氨酸依赖性天冬氨酸特异性蛋白酶家族(caspases)-1/11/4/5/3 将白介素(in-terleukin, IL)-1 β 和 IL-18 活化从而释放大炎症因子引起细胞剧烈炎症反应的过程[16]。

细胞焦亡是一种新的依赖性、程序性死亡形式, 由炎症 caspase 激活[17]。主要表现为细胞膜破裂细胞质进入到细胞外环境后细胞膜重新闭合膨胀并在细胞核周围形成细胞焦亡小体后破裂, 释放出大量炎症因子 IL-1 β 、IL-18 和高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein, HMGB1) [18]。同时大多数学者普遍将细胞焦亡途径划分为经典焦亡途径和非经典焦亡途径, 加之细胞焦亡主要依赖 caspase 的作用, 因而赵为陈等[19]按照细胞焦亡介导因子将细胞焦亡途径分为 caspase-1、caspase-11/4/5、caspase-3 这三种依赖的细胞焦亡途径。炎症体(焦小体)是细胞焦亡发生发展的关键环节, 细胞焦亡途径主要是依靠炎症小体进行调控[20]。Gasdermin D (GSDMD)是细胞焦亡的中心效应蛋白, 活化的 caspase-1 将其裂解后形成膜孔触发细胞焦亡[21]。目前 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)炎症小体在炎症小体相关研究与 AS 的联系是最为密切的[22]。NLRP3 炎症小体由 NLRP3、ASC (凋亡相关斑点样蛋白)和 caspase-1 蛋白组成, NLRP3 炎症小体能够通过线粒体活性氧(reactive oxygen species, ROS)的形成实现激活[23], 同时会受到多种信号刺激如 ox-LDL 和脂多糖等, 并分泌促炎因子如 IL-1 β 和 IL-18 [24]。

4. 内皮细胞焦亡与动脉粥样硬化的关系

动脉粥样硬化多表现为脂质沉积血管内斑块聚集血管壁增厚, 而内皮细胞被认为是影响 AS 的始动因素。血管内皮细胞是血液和血管壁之间的一层保护性屏障, 内皮细胞焦亡容易出现局部血管内膜上脂质沉积形成血栓进一步加重 AS 发展。影响内皮细胞焦亡进而加重 AS 发展的因素有很多, 其重要因素之

一是高脂饮食诱导。研究证实高脂饮食会诱发加剧内皮细胞焦亡,大量炎症因子被释放扩大炎症反应。Guo H 和 Ying Y 等[23] [25]研究发现,利用高脂饮食喂养 ApoE^{-/-}小鼠 6 周后检测到小鼠主动脉中的 caspase-1 表达显著升高,而后敲除 caspase-1 基因后,促炎因子 IL-1 β 表达明显下降,AS 斑块面积缩小。此研究证实了高脂饮食可通过诱导内皮细胞焦亡加速 AS 炎症反应,抑制高脂饮食可减缓 AS 发展进程。赵权威等[26]研究发现,当内皮细胞被氧化低密度脂蛋白(Oxidized low-density lipoprotein, OX-LDL)诱导损伤 24 小时后,其内的黏附因子如 MCP-1、ICAM-1、VCAM-1 等分泌增加同时焦亡功能因子 NLRP3、caspase-1 等及下游炎症因子 IL-18 和 IL-1 β 的表达也明显增加,而通过达格列净干预后减少了上述提及的黏附因子分泌。此研究证实了氧化低密度脂蛋白可通过激活 NLRP3 炎症小体诱导内皮细胞焦亡,而采用达格列净干预可抑制内皮细胞焦亡从而减缓 AS 进程。

过量 ROS 刺激产生氧化应激,进一步激活 NLRP3 炎症小体和 caspase-1 从而造成内皮细胞焦亡。吸烟是引起动脉粥样硬化的重要因素之一,香烟的化学成分中尼古丁是主要的致瘾成分[27],大量研究证实,长期受到尼古丁影响会加速动脉粥样硬化进程[27]。Wu X 等[28]人研究发现,尼古丁激活 ApoE^{-/-}小鼠主动脉 NLRP3 炎症小体,促使炎症因子 caspase-1、IL-1 β 和 IL-18 分泌增加并诱导内皮细胞焦亡。因此研究发现通过减少 ROS 过量产生及沉默 NLRP3 炎症小体从而抑制尼古丁对 caspase-1 的活化、IL-1 β 和 IL-18 炎症因子的刺激和内皮细胞焦亡。此研究证实了激活 NLRP3 炎症小体能够引发内皮细胞焦亡从而加剧血管壁的炎症反应同时使得内膜的完整性通透性被破坏,进而使得动脉粥样硬化的病变进程被加剧。

上述实验研究皆表明,内皮细胞焦亡主要是通过激活 NLRP3 炎症小体、活化 caspase-1 并释放大炎症因子 IL-1 β 和 IL-18,促使炎症反应被增强。正常内皮细胞能够起到调节血管稳态与炎症预防血栓的作用,内皮细胞受到损伤影响 AS 发展,内皮细胞焦亡释放大炎症因子加剧血管内的炎症反应加速 AS 进程。

5. 调节内皮细胞焦亡影响动脉粥样硬化的中药

近年来,随着天然药物的丰富结构及生物活性的特性得到多方面研究,其已逐渐成为抗 AS 药物研发的一个巨大资源库。中医在几千年的文化沉淀中对祖国的天然药物的研究已达到一定高度。随着对中医药抗 AS 认识的不断深入,中药在临床防治动脉粥样硬化的过程中逐步得到认可。通过运用中药单体或单体有效活性成分等抑制内皮细胞焦亡减少炎症因子分泌,进而降低对血管壁的炎症反应从而减缓 AS 发展进程已逐步成为新的热点。

Jang X 等[29]研究发现,通心络能抑制 ROS 生成积累 caspase-1 表达减少从而改善内皮细胞焦亡减轻动脉粥样硬化。在研究中药抗 AS 过程中发现中药单体活性成分发挥的作用也在近年研究逐步得到认可。姜黄素作为一种非特异性抗氧化和抗炎药物,袁育林[30]研究发现,姜黄素对 H₂O₂ 诱导的内皮细胞焦亡起到抑制作用,通过降低炎症小体 NLRP3、ASC 的表达,减少 caspase-1、IL-1 等细胞焦亡相关蛋白的表达,从而改善内皮细胞功能减缓动脉粥样硬化进程。杨佳乐等[31]人研究发现灯盏花乙素(scutellarin, Scu)对 LPS + ATP 诱导的内皮细胞有着抑制作用,可通过减少炎症小体 NLRP3 的生成和抑制 pro-caspase-1 活化,从而改善内皮细胞炎症损伤并通过降低 GSDMD-NT 蛋白表达减轻细胞焦亡进而改善动脉粥样硬化的发展。Xing S-S 等[17]人发现,红景天苷(salidroside, SAL)是中药红景天的有效成分之一,能通过抑制内皮细胞 caspase-1、IL-1 β 和 GSDMD 蛋白表达水平的下调延缓细胞焦亡减轻动脉粥样硬化斑块形成。吴树宁等[32]人研究发现,在 LPS 和 ATP 刺激内皮细胞 24h 后用大黄素(emodin, EMO)进行干预,发现该组细胞 ROS 水平和 NLRP3、caspase-1、IL-1 β 、IL-18 蛋白表达明显下降,证实了大黄素通过抑制内皮细胞活性氧水平而减轻细胞损伤抑制细胞焦亡,进一步减轻动脉粥样硬化发病。梔子苷是梔子的有效成分之一,张艳等[33]人通过网络药理学及分子对接技术分析得出其可通过调控炎症因子 IL-6 等参与炎症信

号通路,具有多靶点、多信号的调控作用,能够对 AS 治疗有着一定的防治干预作用。王复婧等[34]人研究发现,通过栀子苷干预人脐静脉内皮细胞,其能够抑制细胞中的 KLF2 表达并阻断 PI3K 信号通路的传导制,其证实了栀子苷通过发挥自身抗炎作用防治 AS。He J 等[35]人研究发现,甘草黄酮中的异甘草素通过 III 类组蛋白去乙酰化酶 sirtuin 6 (SIRT6)减轻血管内皮细胞 NLRP3 介导的细胞焦亡减缓 AS 发展进程。现代学者在探究新型药物抗 AS 的同时并为 AS 及其他心脑血管方面疾病的用药提供相应的理论基础的过程中,深入研究内皮细胞焦亡在 AS 过程中的作用机制及运用中药单体或有效成分干预其焦亡,具有很大的研究潜力及应用价值。中药在防治 AS 过程中发挥的相当作用及其巨大的潜力值得肯定并为之继续探索。

6. 小结

动脉粥样硬化的进展与炎症因素的影响密不可分。内皮细胞损伤被认为是 AS 发生发展的始动因素,内皮细胞焦亡促使 caspase-1、IL-1 β 和 IL-18 炎症因子分泌增多, NLRP3 炎症小体被激活,从而增强血管壁炎性反应加速动脉粥样硬化发展进程。与此同时传统中药通过发挥自身优势在治疗动脉粥样硬化方面取得了不菲成绩,并在临床防治动脉粥样硬化的过程中逐步得到认可。在抑制动脉粥样硬化方面通过运用中药干预内皮细胞焦亡已成为一大新的热点,深入探讨中药与内皮细胞焦亡的作用关系有益于为临床防治 AS 提供新的思路与方法。

基金项目

国家自然科学基金项目,项目编号:81760790;贵州省科技创新人才团队项目,项目编号:黔科合平台人才[2020]5010。

参考文献

- [1] Roth, G.A., Mensah, G.A., Johnson, C.O., *et al.* (2020) Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update from the GBD 2019 Study. *Journal of the American College of Cardiology*, **76**, 2982-3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
- [2] Jiang, F., Chen, Q., Wang, W., *et al.* (2020) Hepatocyte Derived Extracellular Vesicles Promote Endothelial Inflammation and Atherogenesis via microRNA-1. *Journal of Hepatology*, **72**, 156-166. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.09.014>
- [3] Nasiri-Ansari, N., Androutsakos, T., Flessa, C.M., *et al.* (2022) Endothelial Cell Dysfunction and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Concise Review. *Cells*, **11**, Article No. 2511. <https://doi.org/10.3390/cells11162511>
- [4] Osonoi, Y., Mita, T., Azuma, K., Nakajima, K., Masuyama, A., Goto, H., *et al.* (2018) Defective Autophagy in Vascular Smooth Muscle Cells Enhances Cell Death and Atherosclerosis. *Autophagy*, **14**, 1991-2006. <https://doi.org/10.1080/15548627.2018.1501132>
- [5] Libby, P., Ridker, P.M. and Hansson, G.K. (2011) Progress and Challenges in Translating the Biology of Atherosclerosis. *Nature*, **473**, 317-325. <https://doi.org/10.1038/nature10146>
- [6] Kadlec, A.O., Chabowski, D.S., Ait-Aissa, K., *et al.* (2016) Role of PGC-1 α in Vascular Regulation: Implications for Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **36**, 1467-1474. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.307123>
- [7] Gimbrone, M.A. and García-Cardena, G. (2016) Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circulation Research*, **118**, 620-636. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306301>
- [8] Heitzer, T., Schlinzig, T., Krohn, K., *et al.* (2001) Endothelial Dysfunction, Oxidative Stress, and Risk of Cardiovascular Events in Patients with Coronary Artery Disease. *Circulation*, **104**, 2673-2678. <https://doi.org/10.1161/hc4601.099485>
- [9] 刘梨, 龚后武, 张建影, 等. 中医药治疗颈动脉粥样硬化斑块临床疗效的 Meta 分析[J]. 中医药学报, 2015, 43(3): 20-24.
- [10] 赵立凤, 于红红, 田维毅. 中药单体调控血管内皮细胞自噬干预动脉粥样硬化的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(1): 10-13.

- 2021, 39(11): 117-120.
- [11] 柴钰, 金翠柳, 凌望, 等. 血管内皮细胞焦亡在动脉粥样硬化发生、发展中的作用及机制研究进展[J]. 医学研究杂志, 2021, 50(9): 147-150+172.
- [12] 雷紫琴, 栾飞, 高铭, 等. 细胞焦亡与心血管疾病的关系及中医药防治研究进展[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(7): 1779-1791.
- [13] Kong, P., Cui, Z.-Y., Huang, X.-F., *et al.* (2022) Inflammation and Atherosclerosis: Signaling Pathways and Therapeutic Intervention. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, Article No. 131. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00955-7>
- [14] Ley, K., Miller, Y.I. and Hedrick, C.C. (2011) Monocyte and Macrophage Dynamics during Atherogenesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **31**, 1506-1516. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.221127>
- [15] 李容, 王新文, 杨晓辉, 等. 细胞命运之终点——细胞死亡[J]. 科学通报, 2016, 61(18): 1983-1987.
- [16] Grootjans, S., Vanden, Berghe, T. and Vandenabeele, P. (2017) Initiation and Execution Mechanisms of Necroptosis: An Overview. *Cell Death & Differentiation*, **24**, 1184-1195. <https://doi.org/10.1038/cdd.2017.65>
- [17] Xing, S.-S., Yang, J., Li, W., *et al.* (2020) Salidroside Decreases Atherosclerosis Plaque Formation via Inhibiting Endothelial Cell Pyroptosis. *Inflammation*, **43**, 433-440. <https://doi.org/10.1007/s10753-019-01106-x>
- [18] Zhang, Y., Chen, X., Gueydan, C. and Han, J. (2018) Plasma Membrane Changes during Programmed Cell Deaths. *Cell Research*, **28**, 9-21. <https://doi.org/10.1038/cr.2017.133>
- [19] 赵为陈, 江俊麟. 细胞焦亡在血管内皮细胞功能障碍中的研究进展[J]. 重庆医学, 2020, 49(15): 2577-2582.
- [20] Liu, X., Zhang, Z., Ruan, J., *et al.* (2016) Inflammasome-Activated Gasdermin D Causes Pyroptosis by Forming Membrane Pores. *Nature*, **535**, 153-158. <https://doi.org/10.1038/nature18629>
- [21] 社会君, 杨红晓, 白俊彩, 等. 细胞焦亡与心血管疾病[J]. 国际心血管病杂志, 2022, 49(2): 92-95.
- [22] 刘孜琦, 聂妍琦, 傅旖灵, 等. 基于 NLRP3 炎症小体探讨电针对脑缺血再灌注损伤大鼠细胞焦亡的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(10): 84-89.
- [23] Guo, H., Callaway, J.B. and Ting, J.P.Y. (2015) Inflammasomes: Mechanism of Action, Role in Disease, and Therapeutics. *Nature Medicine*, **21**, 677-687. <https://doi.org/10.1038/nm.3893>
- [24] Chen, Y., He, H., Jiang, H., *et al.* (2020) Discovery and Optimization of 4-Oxo-2-thioxo-thiazolidinones as NOD-Like Receptor (NLR) Family, Pyrin Domain-Containing Protein 3 (NLRP3) Inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **30**, Article ID: 127021. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127021>
- [25] Yin, Y., Li, X., Sha, X., *et al.* (2015) Early Hyperlipidemia Promotes Endothelial Activation via a Caspase-1-Sirtuin 1 Pathway. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **35**, 804-816. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.305282>
- [26] 赵权威, 李辉, 刘大男, 等. 达格列净减轻氧化低密度脂蛋白诱导的内皮细胞焦亡和功能障碍[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(1): 80-85.
- [27] Heeschen, C., Jang, J.J., Weis, M., *et al.* (2001) Nicotine Stimulates Angiogenesis and Promotes Tumor Growth and Atherosclerosis. *Nature Medicine*, **7**, 833-839. <https://doi.org/10.1038/89961>
- [28] Wu, X., Zhang, H., Qi, W., *et al.* (2018) Nicotine Promotes Atherosclerosis via ROS-NLRP3-Mediated Endothelial Cell Pyroptosis. *Cell Death & Disease*, **9**, Article No. 171. <https://doi.org/10.1038/s41419-017-0257-3>
- [29] Jiang, X., Ma, C., Gao, Y., *et al.* (2023) Tongxinluo Attenuates Atherosclerosis by Inhibiting ROS/NLRP3/Caspase-1-Mediated Endothelial Cell Pyroptosis. *Journal of Ethnopharmacology*, **304**, Article ID: 116011. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.116011>
- [30] 袁育林. 姜黄素抑制 NLRP3 介导的细胞焦亡改善内皮细胞功能[D]: [硕士学位论文]. 衡阳: 南华大学, 2022.
- [31] 杨佳乐, 沈祥春. 灯盏花乙素通过抑制 NLRP3/caspase-1 信号通路改善 LPS+ATP 诱导内皮细胞炎症反应和细胞焦亡[J]. 中国药理学通报, 2022, 38(8): 1196-1201.
- [32] 吴树宁, 王凯, 施思, 等. 大黄素预处理对 LPS/ATP 诱导的人脐静脉内皮细胞焦亡的影响[J]. 山西医科大学学报, 2019, 50(4): 410-414.
- [33] 张艳, 周庆兵, 徐凤芹. 槲子苷防治动脉粥样硬化的分子生物学分析[J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(8): 1373-1378.
- [34] 王复婧, 黄小飞, 赵丹丹, 等. 槲子苷通过 PI3K 通路抑制 OX-LDL 诱导 HUVEC 中 KLF2 表达[J]. 中药药理与临床, 2018, 34(1): 53-56.

-
- [35] He, J., Deng, Y., Ren, L., *et al.* (2023) Isoliquiritigenin from Licorice Flavonoids Attenuates NLRP3-Mediated Pyroptosis by SIRT6 in Vascular Endothelial Cells. *Journal of Ethnopharmacology*, **303**, Article ID: 115952. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115952>