

## GLP-1 通过 miR-22/NLRP3 途径减轻 ox-LDL 诱导的内皮细胞焦亡

陈小兰, 陶福正, 郑道国, 吴利云

(台州市中西医结合医院, 浙江省台州市 317523)

[关键词] 内皮细胞; 胰高血糖素样肽 1; miR-22; NOD 样受体蛋白 3

[摘要] **目的** 探讨胰高血糖素样肽 1 (GLP-1) 对氧化型低密度脂蛋白 (ox-LDL) 诱导人脐静脉内皮细胞 (HUVEC) 焦亡的调节作用及分子机制。**方法** 培养 HUVEC 并分为对照组、ox-LDL 组、不同剂量 GLP-1 组 (10 nmol/L、100 nmol/L、1 000 nmol/L)、GLP-1+miR-22 抑制物组、miR-22 抑制物组、miR-22 模拟物组、阴性对照 (NC) 抑制物组、阴性对照模拟物组。流式细胞术检测细胞凋亡率, 荧光定量 PCR 检测 miR-22 表达量, Western blot 检测 NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3)、凋亡相关点样蛋白 (ASC)、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 1 (Caspase-1) 的表达量, 酶联免疫吸附法检测白细胞介素 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、IL-18 的含量。**结果** 与对照组比较, ox-LDL 组细胞凋亡率和细胞中 NLRP3、ASC、Caspase-1 的表达以及培养基中 IL-1 $\beta$ 、IL-18 含量均明显增加, 细胞中 miR-22 的表达明显减少 ( $P < 0.05$ ); 与 ox-LDL 组比较, GLP-1 组细胞凋亡率和细胞中 NLRP3、ASC、Caspase-1 的表达以及培养基中 IL-1 $\beta$ 、IL-18 含量均明显减少, 细胞中 miR-22 的表达明显增加 ( $P < 0.05$ ); 与 GLP-1 组比较, GLP-1+miR-22 抑制物组细胞凋亡率和细胞中 NLRP3、ASC、Caspase-1 的表达以及培养基中 IL-1 $\beta$ 、IL-18 的含量均明显增加, 细胞中 miR-22 的表达明显减少 ( $P < 0.05$ ); miR-22 抑制物组细胞中 NLRP3、ASC、Caspase-1 的表达及培养基中 IL-1 $\beta$ 、IL-18 的含量明显高于阴性对照抑制物组, miR-22 模拟物组细胞中 NLRP3、ASC、Caspase-1 的表达及培养基中 IL-1 $\beta$ 、IL-18 的含量明显低于阴性对照模拟物组 ( $P < 0.05$ )。**结论** GLP-1 通过 miR-22/NLRP3 途径能够减轻 ox-LDL 诱导的内皮细胞焦亡。

[中图分类号] R363; R5

[文献标识码] A

### GLP-1 alleviates ox-LDL-induced endothelial cell pyroptosis via miR-22/NLRP3 pathway

CHEN Xiaolan, TAO Fuzheng, ZHENG Daoguo, WU Liyun

(Taizhou Integrated Chinese and Western Medicine Hospital, Taizhou, Zhejiang 317523, China)

[KEY WORDS] endothelial cells; glucagon-like peptide-1; microRNA-22; NOD-like receptor protein 3

[ABSTRACT] **Aim** To study the regulatory effect and molecular mechanism of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) on pyroptosis of umbilical vein endothelial cells (HUVEC) induced by oxidized low density lipoprotein (ox-LDL). **Methods**

HUVEC was cultured and divided into control group, ox-LDL group, GLP-1 group (10 nmol/L, 100 nmol/L, 1 000 nmol/L), GLP-1+miR-22 inhibitor group, miR-22 inhibitor group, miR-22 mimic group, negative control (NC) inhibitor group and NC mimic group. Flow cytometry was used to detect apoptotic rate, fluorescence quantitative PCR was used to detect the expression of microRNA-22 (miR-22), Western blot was used to detect the expression of NOD-like receptor protein 3 (NLRP3), apoptosis-associated speck-like protein containing CARD (ASC) and caspase-1, enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the content of interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) and interleukin-18 (IL-18). **Results**

Compared with the control group, the apoptotic rate, the expression of NLRP3, ASC, caspase-1 in cells and the levels of IL-1 $\beta$  and IL-18 in the culture medium of ox-LDL group significantly increased, while the expression of miR-22 significantly decreased ( $P < 0.05$ ). Compared with ox-LDL group, the apoptotic rate, the expression of NLRP3, ASC, caspase-1 in cells and the levels of IL-1 $\beta$  and IL-18 in the culture medium of GLP-1 group significantly decreased, while the expression of miR-22 significantly increased ( $P < 0.05$ ). Compared with GLP-1 group, the apoptotic rate, the expression of NLRP3, ASC, caspase-1 in cells and the levels of IL-1 $\beta$  and IL-18 in the culture medium of GLP-1+miR-22 inhibi-

tor group significantly increased, while the expression of miR-22 significantly decreased ( $P < 0.05$ ). The expression of NLRP3, ASC, caspase-1 in cells and the levels of IL-1 $\beta$  and IL-18 in the culture medium of miR-22 inhibitor group were significantly higher than those of NC inhibitor group, while the expression of NLRP3, ASC, caspase-1 in cells and the levels of IL-1 $\beta$  and IL-18 in the culture medium of miR-22 mimic group were significantly higher than those of NC mimic group.

**Conclusion** GLP-1 can alleviate ox-LDL-induced endothelial cell pyroptosis through the miR-22/NLRP3 pathway.

动脉粥样硬化的发生及发展过程涉及多因素、多环节,其中吸烟、高血压、高血脂、高尿酸、高血糖等病理因素通过炎症反应、氧化应激等途径引起血管内皮损伤是动脉粥样硬化发生的始动环节<sup>[1-3]</sup>。氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)在动脉粥样斑块形成、内皮细胞损伤中起关键作用,ox-LDL 引起内皮损伤后能够促进多种炎性细胞在损伤的血管内皮局部浸润,炎性细胞吞噬 ox-LDL 后形成泡沫细胞并逐步累积形成粥样斑块<sup>[4-5]</sup>。炎症反应引起的细胞死亡又被称为细胞焦亡,保护 ox-LDL 引起的内皮细胞焦亡被认为是防治动脉粥样硬化、降低心脑血管疾病发生率及死亡率的关键靶点。

胰高血糖素样肽 1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)是近年来发展起来的新型降糖药物,具有促进胰岛素分泌、抑制胰高血糖素分泌的作用,被用于 2 型糖尿病的治疗。新近关于 GLP-1 活性的研究认为,GLP-1 除了具有降糖作用外,还能在多种组织及细胞中发挥抗炎、抗氧化等保护作用<sup>[6]</sup>。高维鸿等<sup>[7]</sup>研究发现,GLP-1 能够减轻过氧化氢诱导的内皮损伤;孙慧琳等<sup>[8]</sup>研究发现,GLP-1 能够减轻糖基化终产物诱导的内皮损伤。为了明确 GLP-1 对 ox-LDL 所致内皮细胞炎症损伤的保护作用,本研究具体分析了 GLP-1 对 ox-LDL 诱导人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC)炎症损伤的调节作用及分子机制,旨在为 GLP-1 用于动脉粥样硬化的治疗提供理论依据。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验材料

HUVEC 购自中科院细胞资源中心,高糖 DMEM 培养基、胎牛血清、胰蛋白酶购自 Gibco 公司,GLP-1 购自 Sigma 公司,miR-22 的模拟物、抑制物及阴性对照(negative control, NC)的模拟物、抑制物购自上海吉玛公司,Annexin V-FITC/PI 凋亡试剂盒购自上海吉凯公司,miR-22 表达检测试剂盒购自北京天根公司,NOD 样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3,

NLRP3)、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing CARD, ASC)、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 1(cysteine specific proteinase-1, Caspase-1)的单克隆抗体购自 Abcam 公司,Western blot 检测试剂购自上海碧云天公司,白细胞介素 1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素 18(IL-18)酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒购自上海西唐公司。

### 1.2 细胞培养及分组

HUVEC 用含有 5% 胎牛血清的高糖 DMEM 培养基培养,每 2 天更换 1 次培养基,待细胞汇合至 80% ~ 85% 时,用胰蛋白酶消化传代。传代扩增细胞足够后,取对数生长期的细胞进行分组:(1)对照组:用不含血清及药物的高糖 DMEM 处理;(2)ox-LDL 组:用含有 50 mg/L ox-LDL 的无血清高糖 DMEM 处理;(3)不同剂量 GLP-1 组:用含有 50 mg/L ox-LDL 及不同剂量(10 nmol/L、100 nmol/L、1 000 nmol/L) GLP-1 的无血清高糖 DMEM 处理;(4)GLP-1+miR-22 抑制物组:转染 miR-22 的抑制物后用含有 50 mg/L ox-LDL 及 1 000 nmol/L GLP-1 的无血清高糖 DMEM 处理;(5)miR-22 抑制物组:转染 miR-22 的抑制物后用不含药物的无血清高糖 DMEM 处理;(6)miR-22 模拟物组:转染 miR-22 的模拟物后用不含药物的无血清高糖 DMEM 处理;(7)阴性对照抑制物组:转染阴性对照的抑制物后用不含药物的无血清高糖 DMEM 处理;(8)阴性对照模拟物组:转染阴性对照的模拟物后用不含药物的无血清高糖 DMEM 处理。

### 1.3 细胞凋亡率的检测

不同条件处理后 24 h,胰蛋白酶消化细胞,磷酸盐缓冲液洗涤、1 500 r/min 离心 2 次后用 Annexin V-FITC/PI 凋亡试剂盒中的缓冲液重悬细胞,调节细胞密度为  $1 \times 10^5$ /L;取 400  $\mu$ L 细胞悬液,加入 Annexin V-FITC 5  $\mu$ L 后 4  $^{\circ}$ C 避光孵育 20 min,加入 PI 10  $\mu$ L 后 4  $^{\circ}$ C 避光孵育 5 min,最后在流式细胞仪上检测细胞凋亡,计算位于右下象限即 Annexin V-FITC 阳性/PI 阴性的细胞所占比例。

### 1.4 荧光定量 PCR 检测 miR-22 的表达

不同条件处理后 24 h,保留细胞,用磷酸盐缓冲

液洗涤2遍后用北京天根公司的 miRcute miRNA 提取分离试剂盒提取细胞中的总 miRNA, 采用 miRcute 增强型 miRNA cDNA 第一链合成试剂盒将 miRNA 反转录为 cDNA, 采用 miRcute 增强型 miRNA 荧光定量检测试剂盒配置 PCR 反应体系对 cDNA 进行扩增, 所用引物分别为 miR-22 及 U6 的引物, 得到扩增曲线后读取循环阈值 (Ct), 按照公式  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  计算 miR-22 的表达量。

### 1.5 Western blot 检测 NLRP3、ASC 和 Caspase-1 的表达

不同条件处理后 24 h, 保留细胞, 用磷酸盐缓冲液洗涤 2 遍后加入蛋白裂解液, 提取细胞中的总蛋白, BCA 试剂盒对总蛋白进行定量后按照 20  $\mu\text{g}$  总蛋白的上样量将细胞蛋白样本加入到预先配置好的 SDS-聚丙烯酰胺凝胶中, 垂直电泳后将转膜至硝酸纤维素 (NC) 膜, NC 膜在 5% 脱脂牛奶中封闭 2 h 后孵育 1:1 000 的 NLRP3、ASC、cleaved Caspase-1、 $\beta$ -actin 单克隆抗体, 4  $^{\circ}\text{C}$  过夜; TBST 洗涤 3 次后孵育辣根过氧化物酶第二抗体 1 h, TBST 洗涤 3 次并加入显影液, 在天能化学发光成像系统中曝光得到 NLRP3、ASC、cleaved Caspase-1、 $\beta$ -actin 的蛋白条带, 用 Image-J 软件扫描蛋白条带的灰度值, 计算目标蛋白与  $\beta$ -actin 的比值作为蛋白表达水平。

### 1.6 ELISA 检测 IL-1 $\beta$ 和 IL-18 的含量

不同条件处理后 24 h, 收集培养基, 采用 ELISA

试剂盒测定培养基中 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的含量, 严格按照试剂盒的说明书进行操作。

### 1.7 统计学处理方法

采用 SPSS23.0 软件录入数据, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 经方差齐性检验符合方差齐性后对多组间的差异进行方差分析, 多组间的两两比较采用 LSD-*t* 检验; 两组间的差异进行 *t* 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 GLP-1 对 ox-LDL 处理后 HUVEC 凋亡的调节作用

与对照组比较, ox-LDL 组细胞的凋亡率明显增加, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 与 ox-LDL 组比较, 不同剂量 GLP-1 组细胞的凋亡率均明显减少, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 且 GLP-1 降低细胞凋亡率的作用具有剂量依赖性, GLP-1 剂量越大, 细胞凋亡率的减少越明显。1 000 nmol/L GLP-1 组细胞凋亡率的减少最明显, 因此本研究后续选择 1 000 nmol/L GLP-1 用于 miR-22 抑制物的联合处理及 miR-22 表达、基因表达、细胞因子含量的检测。与 1 000 nmol/L GLP-1 组比较, GLP-1+miR-22 抑制物组细胞凋亡率明显增加 ( $P < 0.05$ ; 图 1)。

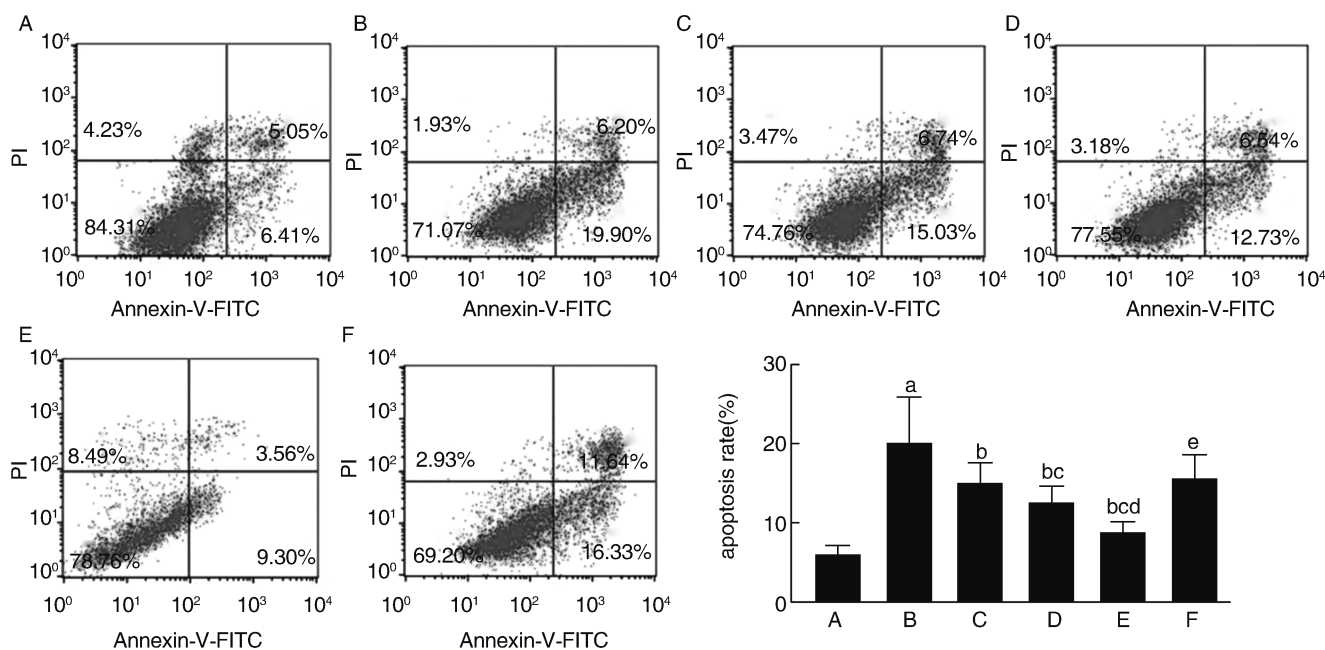


图 1. 各组细胞凋亡率 ( $n=5$ ) A 为对照组, B 为 ox-LDL 组, C 为 10 nmol/L GLP-1 组, D 为 100 nmol/L GLP-1 组, E 为 1 000 nmol/L GLP-1 组, F 为 GLP-1+miR-22 抑制物组。a 为  $P < 0.05$ , 与对照组比较; b 为  $P < 0.05$ , 与 ox-LDL 组比较; c 为  $P < 0.05$ , 与 10 nmol/L GLP-1 组比较; d 为  $P < 0.05$ , 与 100 nmol/L GLP-1 组比较; e 为  $P < 0.05$ , 与 1 000 nmol/L GLP-1 组比较。

Figure 1. Apoptosis rate in each group ( $n=5$ )

## 2.2 GLP-1 对 ox-LDL 处理后 HUVEC 中 miR-22/NLRP3 表达的调节作用

与对照组比较, ox-LDL 组细胞中 miR-22 的表达明显减少, 细胞中 NLRP3、ASC、cleaved Caspase-1 的表达明显增多, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 与 ox-LDL 组比较, 1 000 nmol/L GLP-1 组细胞中 miR-22 的表达增多, 细胞中 NLRP3、ASC、cleaved Caspase-1 的表达明显减少, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 与 1 000 nmol/L GLP-1 组比较, GLP-1+miR-22 抑制物组细胞中 miR-22 的表达明显减少, 细胞中 NLRP3、ASC、cleaved Caspase-1 的表达明显增多,

差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ; 图 2)。

## 2.3 GLP-1 对 ox-LDL 处理后 HUVEC 培养基中 IL-1 $\beta$ 和 IL-18 含量的调节作用

与对照组比较, ox-LDL 组细胞培养基中 IL-1 $\beta$ 、IL-18 的含量明显增多, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 与 ox-LDL 组比较, 1 000 nmol/L GLP-1 组细胞培养基中 IL-1 $\beta$ 、IL-18 的含量明显减少, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 与 1 000 nmol/L GLP-1 组比较, GLP-1+miR-22 抑制物组细胞培养基中 IL-1 $\beta$ 、IL-18 的含量明显增多, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ; 图 3)。

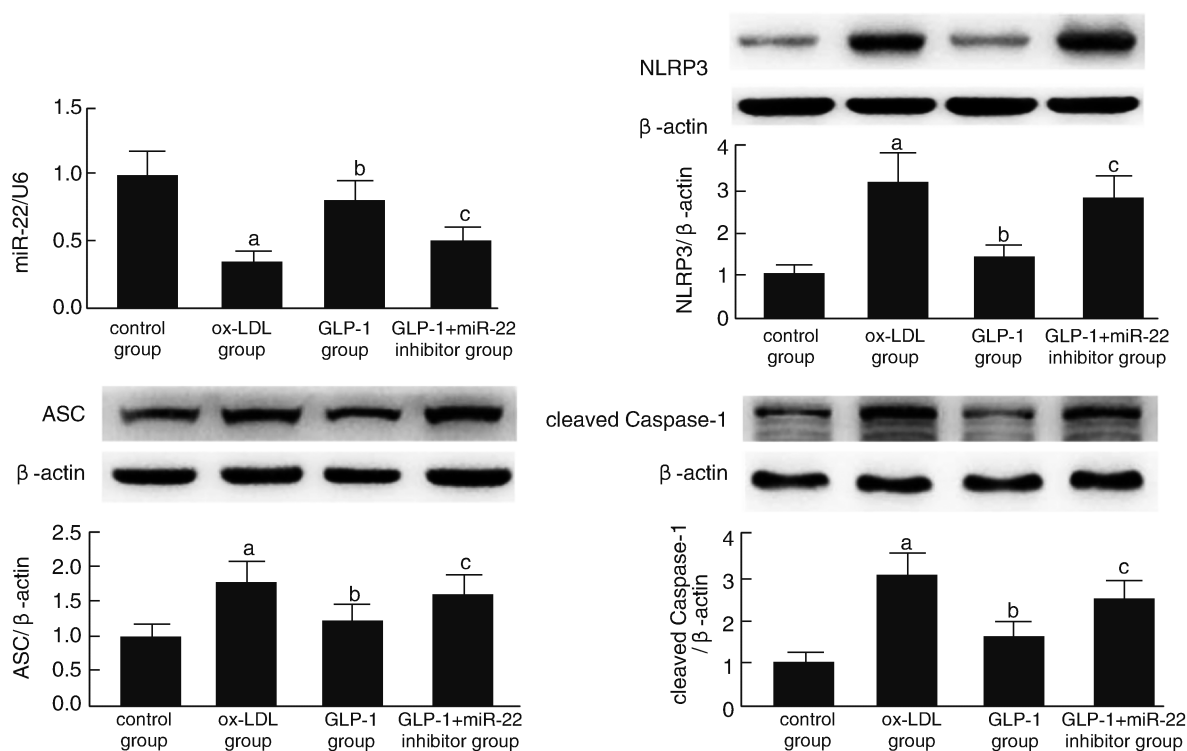


图 2. 各组细胞 miR-22、NLRP3、ASC 和 cleaved Caspase-1 的表达 ( $n=5$ ) a 为  $P < 0.05$ , 与对照组比较; b 为  $P < 0.05$ , 与 ox-LDL 组比较; c 为  $P < 0.05$ , 与 1 000 nmol/L GLP-1 组比较。

Figure 2. The expression of miR-22, NLRP3, ASC, Caspase-1 in each group ( $n=5$ )

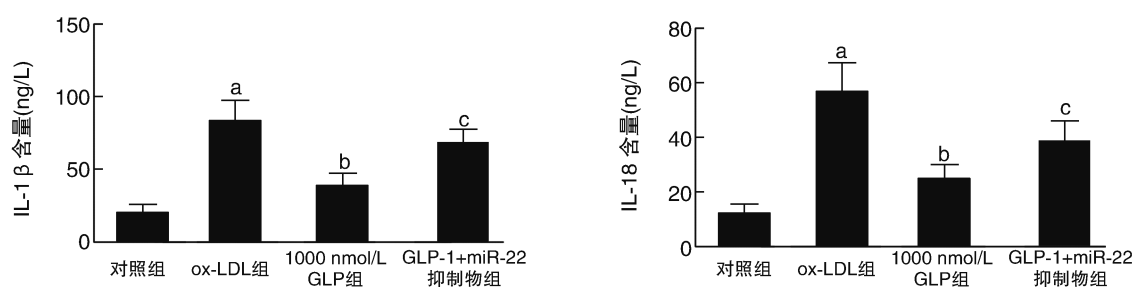


图 3. 各组细胞培养基中 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的含量 ( $n=5$ ) a 为  $P < 0.05$ , 与对照组比较; b 为  $P < 0.05$ , 与 ox-LDL 组比较; c 为  $P < 0.05$ , 与 1 000 nmol/L GLP-1 组比较。

Figure 3. The content of IL-1 $\beta$ , IL-18 in media of each group ( $n=5$ )



#### 2.4 miR-22 模拟物和抑制物处理对 NLRP3 表达和 IL-1 $\beta$ 、IL-18 含量的调节作用

与阴性对照模拟物组比较,miR-22 模拟物组细胞中 NLRP3、ASC、cleaved Caspase-1 的表达量及培养基中 IL-1 $\beta$ 、IL-18 的含量均明显减少,差异有统计

学意义( $P<0.05$ );与阴性对照抑制物组比较,miR-22 抑制物组细胞中 NLRP3、ASC、cleaved Caspase-1 的表达量及培养基中 IL-1 $\beta$ 、IL-18 的含量均明显增多,差异有统计学意义( $P<0.05$ ;图 4 ~ 图 7)。

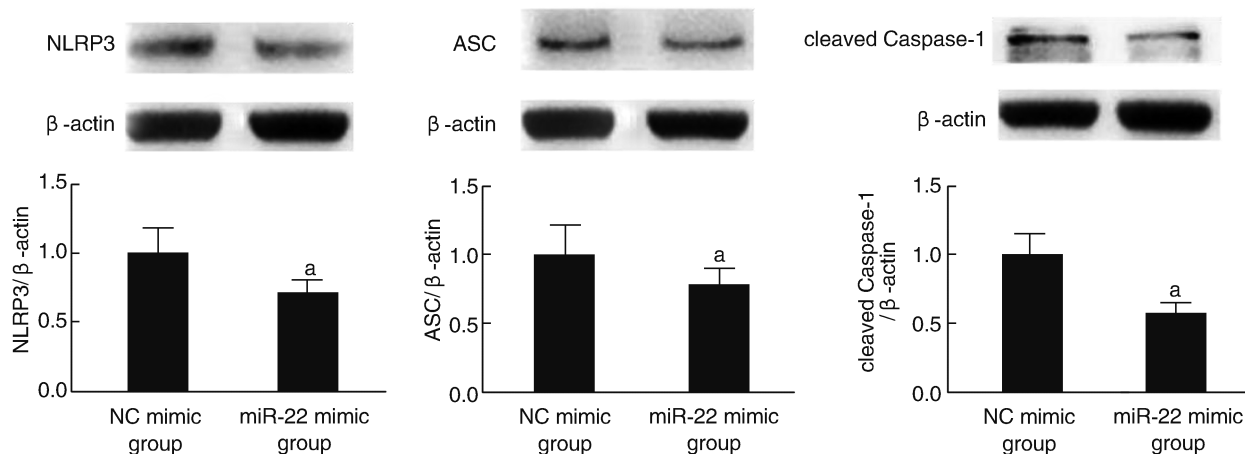


图 4. miR-22 模拟物对细胞中 NLRP3、ASC、cleaved Caspase-1 表达的调节作用( $n=5$ ) a 为  $P<0.05$ ,与阴性对照模拟物组比较。

Figure 4. Regulatory effect of miR-22 mimic on the expression of NLRP3, ASC, cleaved Caspase-1 in cells( $n=5$ )

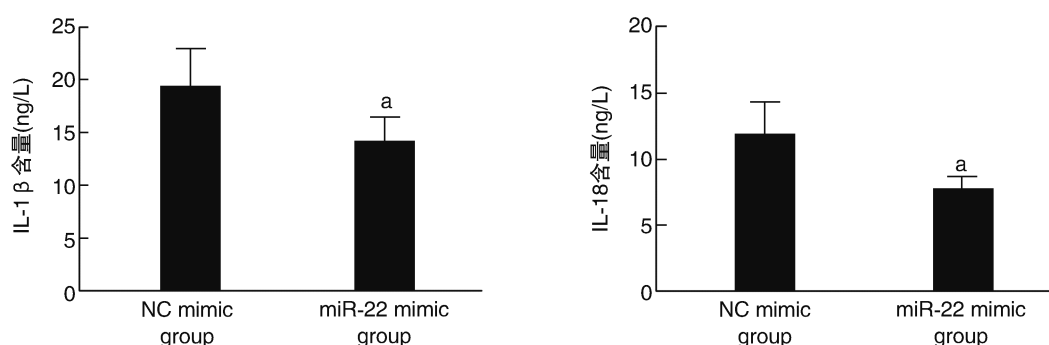


图 5. miR-22 模拟物对细胞培养基中 IL-1 $\beta$  及 IL-18 含量的调节作用( $n=5$ ) a 为  $P<0.05$ ,与阴性对照模拟物组比较。

Figure 5. Regulatory effect of miR-22 mimic on content of IL-1 $\beta$ , IL-18 in media( $n=5$ )

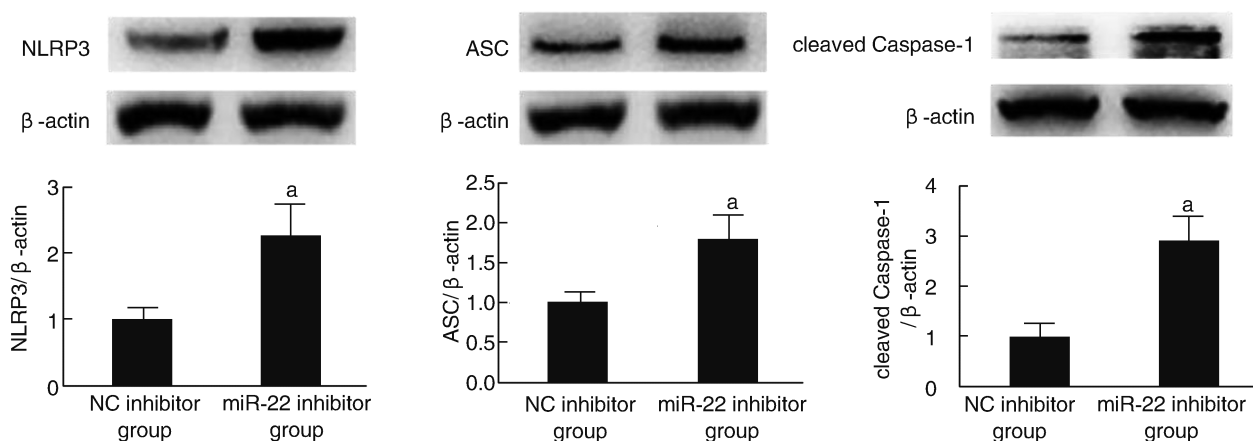


图 6. miR-22 抑制物对细胞中 NLRP3、ASC、cleaved Caspase-1 表达的调节作用( $n=5$ ) a 为  $P<0.05$ ,与阴性对照抑制物组比较。

Figure 6. Regulatory effect of miR-22 inhibitor on the expression of NLRP3, ASC, cleaved Caspase-1 in cells( $n=5$ )

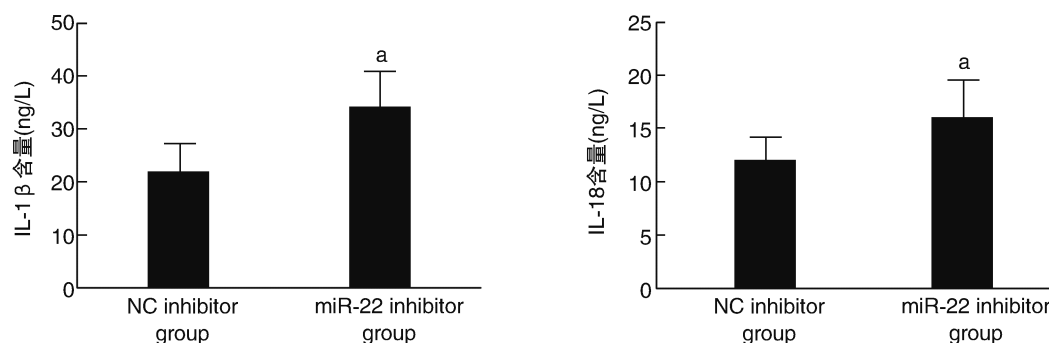


图 7. miR-22 抑制物对细胞培养基中 IL-1 $\beta$  及 IL-18 含量的调节作用 ( $n=5$ ) a 为  $P<0.05$ , 与阴性对照抑制物组比较。

Figure 7. Regulatory effect of miR-22 inhibitor on content of IL-1 $\beta$ , IL-18 in media ( $n=5$ )

### 3 讨论

ox-LDL 是在动脉粥样硬化病理过程中起到关键作用的分子,该分子能够作用于血管内皮并招募炎症细胞,进而促进泡沫细胞产生及粥样斑块形成,导致内皮细胞焦亡的发生<sup>[9-10]</sup>。GLP-1 被多项研究证实能够在心血管系统中发挥保护作用<sup>[11-12]</sup>。本研究以 HUVEC 为实验对象,具体分析了 GLP-1 对 ox-LDL 诱导内皮细胞焦亡的保护作用,结果表明,ox-LDL 组细胞的凋亡率明显高于对照组,不同剂量 GLP-1 组细胞的凋亡率均明显低于 ox-LDL 组且 GLP-1 剂量越大、凋亡率降低越明显。这一结果提示 GLP-1 能够以剂量依赖性的方式减轻 ox-LDL 诱导的 HUVEC 损伤,其中 1 000 nmol/L 剂量 GLP-1 保护作用最明显,本研究进一步在 1 000 nmol/L GLP-1 的基础上探究了 GLP-1 发挥内皮保护作用的分子机制。

炎症反应的激活是 ox-LDL 引起内皮细胞凋亡及损伤的重要环节,ox-LDL 诱导炎症反应激活后既能直接造成内皮焦亡,又能招募炎症细胞、吞噬 ox-LDL 并产生泡沫细胞,进而参与粥样斑块的形成<sup>[13-14]</sup>。miR-22/NLRP3 途径在内皮细胞的焦亡中发挥重要作用,miR-22 能够通过靶向抑制 NLRP3 的表达来抑制下游 Caspase-1 活化及 IL-1 $\beta$ 、IL-18 前体向成熟体的裂解,进而能够减轻炎症反应所介导的内皮焦亡<sup>[15-17]</sup>。本研究采用 GLP-1 对 ox-LDL 处理的 HUVEC 进行干预后发现,ox-LDL 组细胞中 miR-22 的表达明显减少,NLRP3、ASC、Caspase-1 的表达及 IL-1 $\beta$ 、IL-18 的含量明显增多;而 1 000 nmol/L 的 GLP-1 处理后,miR-22 的表达明显增多,NLRP3、ASC、Caspase-1 的表达及 IL-1 $\beta$ 、IL-18 的含量明显减少。由此表明 GLP-1 能够调节 HUVEC 中 ox-LDL 所引起的 miR-22/NLRP3 途径改变,进而也

提示增加 miR-22 表达并抑制 NLRP3 炎性小体激活可能是 GLP-1 减轻 ox-LDL 诱导 HUVEC 焦亡的分子机制。

为了验证 GLP-1 减轻 ox-LDL 诱导 HUVEC 焦亡可能分子机制的推测,本研究在 GLP-1 处理的同时转染了 miR-22 的抑制物,GLP-1+miR-22 抑制物组细胞中 miR-22 的表达明显低于 GLP-1 组,细胞凋亡率和 NLRP3、ASC、Caspase-1 的表达及 IL-1 $\beta$ 、IL-18 的含量明显高于 GLP-1 组。这一结果表明 miR-22 的抑制物能够使 GLP-1 抑制 ox-LDL 诱导的 HUVEC 凋亡、NLRP3 炎性小体激活的作用发生逆转,进而也提示增加 miR-22 表达并抑制 NLRP3 炎性小体激活是 GLP-1 减轻 ox-LDL 诱导 HUVEC 焦亡的分子机制。miR-22/NLRP3 途径的生物学功能的发挥依赖于 miR-22 对 NLRP3 表达的靶向抑制,胡波等<sup>[18]</sup>荧光素酶报告基因的研究结果证实,miR-22 能够靶向作用于 NLRP3 mRNA 的 3'非编码序列,阻碍 NLRP3 基因的表达并抑制 NLRP3 炎性小体的激活。本研究通过 miR-22 模拟物及抑制物转染的方式进一步在 HUVEC 中验证了 miR-22 对 NLRP3 炎性小体的靶向调控作用,miR-22 模拟物组细胞中 NLRP3、ASC、Caspase-1 的表达及 IL-1 $\beta$ 、IL-18 的含量均明显降低,而 miR-22 抑制物组细胞中 NLRP3、ASC、Caspase-1 的表达及 IL-1 $\beta$ 、IL-18 的含量均明显升高,提示 miR-22 能够直接靶向作用于 HUVEC 中的 NLRP3 并降低 NLRP3 炎性小体的活性。

综上所述,GLP-1 通过 miR-22/NLRP3 途径能够减轻 ox-LDL 诱导的内皮细胞焦亡,GLP-1 对 HUVEC 中 miR-22 的表达具有促进作用,对 NLRP3 炎性小体的激活具有抑制作用,并且 miR-22 能够直接靶向作用于 HUVEC 中的 NLRP3 并降低 NLRP3 炎性小体的活性。

## [参考文献]

- [1] Gallo G, Pierelli G, Forte M, et al. Role of oxidative stress in the process of vascular remodeling following coronary revascularization[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 1(268): 27-33.
- [2] Sun MY, Zhang M, Chen SL, et al. The influence of hyperlipidemia on endothelial function of FPN1 Tek-Cre mice and the intervention effect of tetramethylpyrazine[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(1): 119-128.
- [3] Karki P, Birukov KG. Lipid mediators in the regulation of endothelial barriers [J]. *Tissue Barriers*, 2018, 6(1): e1385573.
- [4] Lin F, Pei L, Zhang Q, et al. Ox-LDL induces endothelial cell apoptosis and macrophage migration by regulating caveolin-1 phosphorylation [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(10): 6683-6692.
- [5] Zhang M, Jiang L. Oxidized low-density lipoprotein decreases VEGFR2 expression in HUVECs and impairs angiogenesis[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(6): 3742-3748.
- [6] 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.
- [7] 高维鸿, 蔡祥胜, 谭照光, 等. 胰高血糖素样肽-1 改善过氧化氢诱导的血管内皮氧化损伤[J]. *暨南大学学报(自然科学与医学版)*, 2017, 38(1): 56-62.
- [8] 孙慧琳, 黄志秋, 曾海龙, 等. GLP-1 通过 NOX4 信号通路拮抗 AGE 诱导的人脐静脉内皮细胞氧化损伤[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2016, 37(2): 197-201, 209.
- [9] Lara-Guzmán OJ, Gil-Izquierdo Á, Medina S, et al. Oxidized LDL triggers changes in oxidative stress and inflammatory biomarkers in human macrophages[J]. *Redox Biol*, 2018, 15: 1-11.
- [10] Fu Z, Zhou E, Wang X, et al. Oxidized low-density lipoprotein-induced microparticles promote endothelial monocyte adhesion via intercellular adhesion molecule 1 [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2017, 313(5): 567-574.
- [11] Cheang JY, Moyle PM. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)-based therapeutics: current status and future opportunities beyond type 2 diabetes [J]. *Chem Med Chem*, 2018, 13(7): 662-671.
- [12] Lim DM, Park KY, Hwang WM, et al. Difference in protective effects of GIP and GLP-1 on endothelial cells according to cyclic adenosine monophosphate response [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(5): 2558-2564.
- [13] Wang Y, Liu J, Chen X, et al. Dysfunctional endothelial-derived microparticles promote inflammatory macrophage formation via NF- $\kappa$ B and IL-1 $\beta$  signal pathways [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(1): 476-486.
- [14] Kaniowska-Bednarczyk E, Mielcarek M, Chester AH, et al. Oxidized low-density lipoproteins enhance expression and activity of CD39 and CD73 in the human aortic valve endothelium[J]. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2016, 35(10-12): 713-719.
- [15] Huang WQ, Wei P, Lin RQ, et al. Protective effects of microRNA-22 against endothelial cell injury by targeting NLRP3 through suppression of the inflammasome signaling pathway in a rat model of coronary heart disease[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(4): 1346-1358.
- [16] Grebe A, Hoss F, Latz E. NLRP3 inflammasome and the IL-1 pathway in atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2018, 122(12): 1722-1740.
- [17] Koka S, Xia M, Chen Y, et al. Endothelial NLRP3 inflammasome activation and arterial neointima formation associated with acid sphingomyelinase during hypercholesterolemia[J]. *Redox Biol*, 2017, 13: 336-344.
- [18] 胡波, 张晓刚, 李德才. miR-22 靶向抑制 NLRP3 基因对冠心病内皮细胞炎症损伤的保护作用[J]. *安徽医科大学学报*, 2018, 53(5): 668-675.
- (此文编辑 许雪梅)