

[文章编号] 1007-3949(2019)27-07-0573-06

· 实验研究 ·

血脂康对氧化型低密度脂蛋白致人脐静脉内皮细胞凋亡的拮抗作用

匡泽民¹, 奉淑君², 唐欣颖², 王 瑛³, 程文立¹

(1. 首都医科大学附属北京安贞医院高血压科, 北京市 100029; 2. 南华大学附属郴州医院心血管内科, 湖南省郴州市 423000; 3. 河南科技大学第二附属医院心血管内科, 河南省洛阳市 471000)

[关键词] 血脂康; 氧化型低密度脂蛋白; 氧化应激; 细胞凋亡; 动脉粥样硬化

[摘要] 目的 研究血脂康对氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)诱导的人脐静脉内皮细胞(HUVEC)凋亡的影响及其可能机制。方法 体外培养 HUVEC, 实验分为空白对照组、ox-LDL 组、ox-LDL+不同浓度(25 mg/L、50 mg/L 和 100 mg/L)血脂康组。采用细胞增殖及毒性检测试剂盒检测细胞存活率, Annexin V-FITC/PI 双染细胞检测细胞凋亡, 活性氧检测试剂盒检测细胞内活性氧(ROS), 蛋白免疫印迹分析细胞色素 C(CytC)、Caspase-3 和 PARP-1 蛋白的表达情况。结果 血脂康(25 mg/L、50 mg/L 和 100 mg/L)可拮抗 ox-LDL 诱导的 HUVEC 凋亡、ROS 水平增加, 100 mg/L 血脂康可下调细胞 CytC、Caspase-3 和 PARP-1 蛋白的表达。结论 血脂康可通过减少 ROS 形成而抑制 CytC 释放、减少 Caspase-3 和 PARP-1 活化抑制线粒体凋亡途径启动, 拮抗 ox-LDL 诱导的血管内皮细胞凋亡。

[中图分类号] R363;R5

[文献标识码] A

The antagonistic effect of Xuezhikang on apoptosis of human umbilical vein endothelial cells induced by oxidized low density lipoprotein

KUANG Zemin¹, FENG Shujun², TANG Xinying², WANG Ying³, CHENG Wenli¹

(1. Department of Hypertension, Beijing Anzhen Hospital of Capital Medical University, Beijing 100029, China; 2. Department of Cardiology, Chenzhou Hospital Affiliated to University of South China, Chenzhou, Hunan 423000, China; 3. Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang, Henan 471000, China)

[KEY WORDS] Xuezhikang; oxidized low density lipoprotein; oxidative stress; cell apoptosis; atherosclerosis

[ABSTRACT] Aim To investigate the effect of Xuezhikang (XZK) on apoptosis induced by oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) and its possible mechanism. Methods Human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) were cultured and divided into three groups, namely control group, ox-LDL group and ox-LDL+XZK(different dosages) groups. Cell counting kit-8 was used to test cell survival, Annexin V-FITC/PI apoptosis detection kit was used to count apoptotic rate of HUVEC among different groups, reactive oxygen species (ROS) were detected by ROS assay kit, expression of cytochrome C (CytC), caspase-3 and PARP-1 were analyzed by Western blot. Results XZK (25 mg/L, 50 mg/L and 100 mg/L) showed an antagonistic effect on apoptosis and ROS production of HUVEC induced by ox-LDL, and 100 mg/L XZK downregulated the protein expression of CytC, caspase-3 and PARP-1. Conclusion XZK reduces ROS production, leading to less expression of CytC, caspase-3 and PARP-1, thus prevents mitochondrial apoptotic signaling from activating, and eventually protects HUVEC from apoptosis.

动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerosis cardiovascular disease, ASCVD)被称之为“头号杀

手”,在我国其患病率、发病率及死亡率亦持续增长,治疗费用给社会和家庭带来了沉重的经济负

[收稿日期] 2019-01-18

[修回日期] 2019-04-02

[基金项目] 中国中青年临床研究基金(2017-CCA-VG-016);“互联网+专家团队”驱动的高血压分级诊疗模式示范应用(2018-TG-03)

[作者简介] 匡泽民,博士,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向为高血压精准诊治和心血管临床药理,E-mail 为 kzmkk@foxmail.com。通信作者程文立,博士,主任医师,教授,主要从事高血压基础与临床研究,E-mail 为 azhypertension@163.com。

担。动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是ASCVD的重要病理基础,一般起始于内皮细胞(endothelial cells, EC)损伤,血管内皮细胞过度凋亡不利于维持心血管稳态,由内皮细胞过度凋亡所致的内皮功能紊乱,引起并推动As发生发展,贯穿As始末。氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)是As中诱导内皮细胞凋亡的最常见因素之一,被认为是As发生发展的独立危险因素^[1-2]。

血脂康(xuezhikang, XZK)为特制红曲精制而成^[3-4],在调节血脂方面有特殊作用,因其有效的降脂作用和良好的安全性而被广泛应用于高脂血症防治,具有明显的抗As作用^[5]。但是,有关血脂康对ox-LDL诱导内皮细胞凋亡的作用及其相关机制目前尚不明确。因此,本实验以人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC)为研究对象,观察血脂康能否对ox-LDL诱导的HUVEC凋亡起到抑制作用并初步探讨其可能的机制,为血脂康应用于动脉粥样硬化性疾病的防治提供新的科学依据。

1 材料和方法

1.1 主要材料

血脂康由北京北大维信生物科技有限公司提供;HUVEC购自中国科学院细胞库;细胞培养基(dulbecco's modified eagle medium, DMEM)购自Gibco公司;细胞培养胎牛血清购自浙江天杭生物科技股份有限公司;胰蛋白酶购自中国Biosharp公司;二甲基亚砜(dimethylsulfoxide, DMSO)购自北京索莱宝公司;细胞蛋白提取试剂盒、BCA蛋白定量试剂盒、SDS-PAGE凝胶制备试剂盒、高灵敏度化学发光试剂盒购自北京康为世纪公司;Annexin V-FITC/PI双染细胞凋亡检测试剂盒、Hoechst 33258试剂盒、活性氧(reactive oxygen species, ROS)检测试剂盒购自上海碧云天公司。兔抗细胞色素C(cytochrome C, CytC)、cleaved Caspase-3、多聚腺嘌呤二核苷酸核糖聚合酶1(poly-ADP-ribose polymerase-1, PARP-1)抗体购自美国Abcam公司,兔抗 β -tubulin抗体购自美国Proteintech公司;细胞增殖及毒性检测试剂盒(cell counting kit-8, CCK-8)、ox-LDL均购自广州奕源生物科技有限公司。酶标仪、电泳仪为Biorad公司产品,流式细胞仪由南华大学病原生物学研究所提供。

1.2 细胞培养及分组

HUVEC生长于含10%胎牛血清的培养基中,置

于37℃、5%CO₂培养箱内培养,细胞贴壁并长至70%~80%时,用0.05%胰蛋白酶消化传代。HUVEC生长至传代融合度后,参照文献标准,以60 mg/L的ox-LDL刺激HUVEC 24 h。实验分为空白对照组(Control)、ox-LDL组、ox-LDL+25 mg/L血脂康组(ox-LDL+25 mg/L XZK组)、ox-LDL+50 mg/L血脂康组(ox-LDL+50 mg/L XZK组)和ox-LDL+100 mg/L血脂康组(ox-LDL+100 mg/L XZK组),血脂康组先用不同浓度血脂康预处理2 h,再用ox-LDL(终浓度为60 mg/L)处理各组细胞,置于培养箱孵育24 h。

1.3 CCK-8检测细胞活力

HUVEC以8 000个/孔接种于96孔板中,每孔添加完全培养基100 μ L后将板置于37℃、95%饱和湿度、5%CO₂培养箱中培养24 h待细胞贴壁。彻底吸除板内培养基后将CCK-8试剂稀释至10%,每孔加入100 μ L稀释液反应2 h,培养箱中培养2 h。酶标仪测定450 nm波长处的吸光度(OD值),计算细胞存活率。细胞存活率(%)=(加药处理组的OD值-空白组OD值)/(对照组OD值-空白组OD值)。实验重复3次。

1.4 Hoechst染色检测细胞凋亡

将HUVEC以 1×10^4 个/孔接种于24孔板内,除空白对照组外,其余各组加入ox-LDL置于培养箱24 h刺激凋亡发生,吸尽培养液,根据Hoechst 33258染色试剂盒说明书,每孔加入固定液固定10 min后,去固定液,避光、摇床上PBS洗涤2遍,每次3 min,再加入Hoechst染色液染色5 min,随后吸去染色液,避光、摇床上PBS洗涤2遍,每次3 min,吸尽液体,滴抗荧光猝灭封片液于孔内,在340 nm波长紫外光激发,显微荧光镜(日本Olympus公司)下观察荧光强弱。

1.5 流式细胞术检测细胞凋亡

各组细胞用胰酶消化后收集细胞。根据Annexin V-FITC/PI细胞凋亡检测试剂盒说明书操作,先用PBS洗涤2次,2 000 r/min离心5 min,弃上清液,每管收集的细胞数量在 $(1 \sim 5) \times 10^5$,吸除上清液,每管加入500 μ L的Binding Buffer重悬细胞,加入5 μ L的Annexin V-FITC混匀后再加入5 μ L PI混匀,室温、避光反应15 min,在1 h内用流式细胞仪检测细胞凋亡,用凋亡细胞数目占总细胞数目的百分比表示细胞凋亡率,实验重复3次,取均值。

1.6 细胞内活性氧检测

将培养瓶内HUVEC消化后以 3×10^4 个/孔接

种于 12 孔板中,加入配置的 DCFH-DA 染液(DCFH-DA 与不含血清培养基比例为 1:1 000)后于 37 ℃ 温箱中作用 30 min,荧光显微镜下随机摄取并记录 3 个 20×倍镜视野,应用 Image J 1.51k 计算出 ROS 绿色荧光的 MFI (数值大小能间接反映细胞内 ROS 水平的高低),并对各组数据进行统计分析。重复 3 次。

1.7 Western blot 检测 CytC、cleaved Caspase-3 和 PARP-1 蛋白的表达

将培养瓶内上清液吸至离心管中,2 500 r/min 离心 5 min,离心管及培养瓶中均加入细胞裂解液于冰上充分裂解 30 min,将离心管中裂解液与培养瓶中裂解液混在一起 4 ℃、12 000 r/min 离心 5 min,取上清液分装于 0.5 mL 离心管中,进行蛋白定量后,取等量蛋白样品进行 SDS-PAGE 凝胶电泳,半干转膜后封闭,与一抗结合,4 ℃ 过夜后洗膜,与二抗结合,洗膜后用化学发光法检测,以 β -tubulin 作为内参,以各目的蛋白吸光度值与 β -tubulin 吸光度值的比值进行统计分析。

1.8 统计学分析

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本检验,多组比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血脂康拮抗 ox-LDL 对 HUVEC 细胞存活率的抑制作用

将空白对照组细胞存活率设置为 100%,用 60 mg/L 的 ox-LDL 作用 HUVEC 24 h 后,细胞存活率降低至(28.9%±3.8%),与空白对照组相比差异具有统计学意义($P < 0.05$)。然而,采用 25 mg/L、50 mg/L 和 100 mg/L 血脂康预处理 HUVEC 2 h,随后 ox-LDL 孵育 24 h,各组细胞存活率分别升高至(39.7%±5.5%)、(48.0%±8.5%)和(57.4%±8.1%),与 ox-LDL 组相比差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。25 mg/L、50 mg/L 和 100 mg/L 血脂康组之间细胞存活率差异具有统计学意义($P < 0.05$),且随着血脂康浓度增加,细胞存活率增高(图 1)。

2.2 血脂康抑制 ox-LDL 诱导的 HUVEC 凋亡

与空白对照组相比,ox-LDL 组 Hoechst 染色结果可见更多的细胞核呈亮蓝色荧光,细胞核具有凋亡形态特点,而 ox-LDL+血脂康组(25 mg/L、50 mg/L 和 100 mg/L)呈亮蓝色荧光细胞核明显减少(图 2)。进一步用流式细胞术检测细胞凋亡情况,发现

ox-LDL 组凋亡率显著高于空白对照组[(40.75%±3.95%)比(0.23%±0.00%)], $P < 0.05$],而 ox-LDL+血脂康组(25 mg/L、50 mg/L 和 100 mg/L)凋亡率分别为(25.53%±1.67%)、(17.49%±1.60%)和(13.81%±0.51%),均显著低于 ox-LDL 组($P < 0.05$),且不同浓度血脂康组间差异有显著性($P < 0.05$;图 3)。

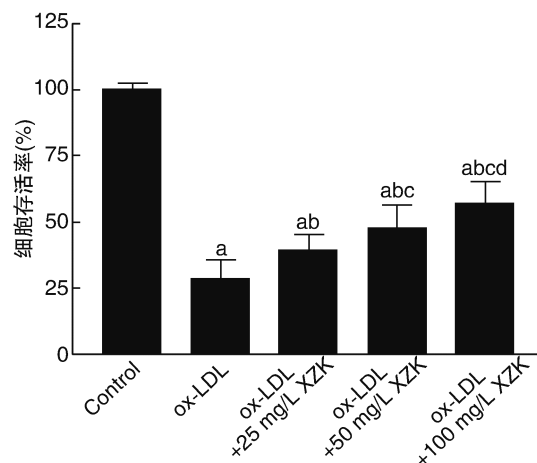


图 1. 不同浓度血脂康对 ox-LDL 抑制 HUVEC 细胞存活率的影响($n=3$) a 为 $P < 0.05$,与空白对照组比较;b 为 $P < 0.05$,与 ox-LDL 组比较;c 为 $P < 0.05$,与 ox-LDL+25 mg/L 血脂康组比较;d 为 $P < 0.05$,与 ox-LDL+50 mg/L 血脂康组比较。

Figure 1. Effects of different concentrations of Xuezhikang on ox-LDL-induced cell viability decrease of HUVEC($n=3$)

2.3 血脂康降低 ox-LDL 引起的 HUVEC 中 ROS 水平升高

相比空白对照组,ox-LDL 组细胞内 ROS 生成明显增多($P < 0.05$);相较 ox-LDL 组,25 mg/L、50 mg/L 和 100 mg/L 血脂康预处理 HUVEC 后,ROS 生成明显降低(P 均 < 0.05);与 ox-LDL+25 mg/L 血脂康组比较,ox-LDL+50 mg/L 血脂康组及 ox-LDL+100 mg/L 血脂康组 ROS 水平更低(P 均 < 0.05 ;图 4)。

2.4 血脂康抑制 ox-LDL 诱导的 HUVEC 中 CytC、Caspase-3 和 PARP-1 表达增加

根据 CCK-8、流式细胞术及 ROS 检测结果,选取 100 mg/L 血脂康处理浓度进行 Western blot。结果发现,与空白对照组相比,ox-LDL 组 CytC、Caspase-3 和 PARP-1 表达显著上调(P 均 < 0.01);而用 100 mg/L 血脂康预处理后,CytC、Caspase-3 和 PARP-1 表达水平较 ox-LDL 组显著下调(P 均 < 0.01),且 CytC、Caspase-3 和 PARP-1 表达水平与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$;图 5)。表明 ox-LDL 能促进 HUVEC 中 CytC、Caspase-3 和 PARP-

1 表达,而 100 mg/L 血脂康可抑制 ox-LDL 诱导的 HUVEC 中 CytC、Caspase-3 和 PARP-1 表达上调。

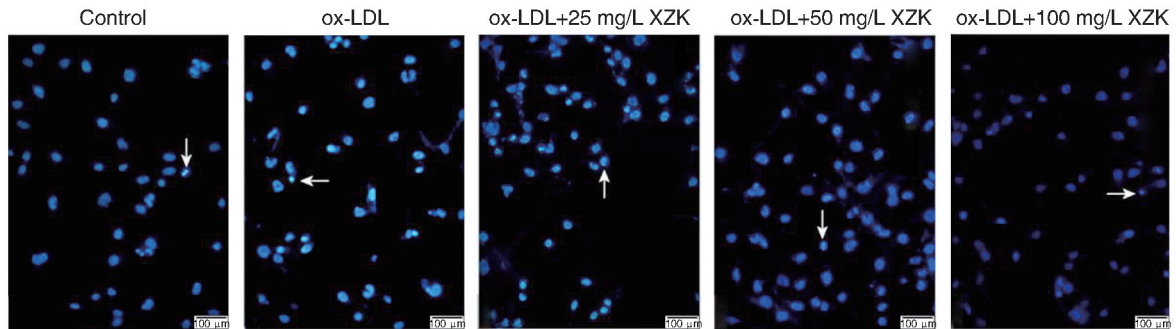


图 2. 不同浓度血脂康对 ox-LDL 诱导 HUVEC 凋亡的影响

Figure 2. Effects of different concentrations of Xuezhikang on ox-LDL-induced apoptosis of HUVEC

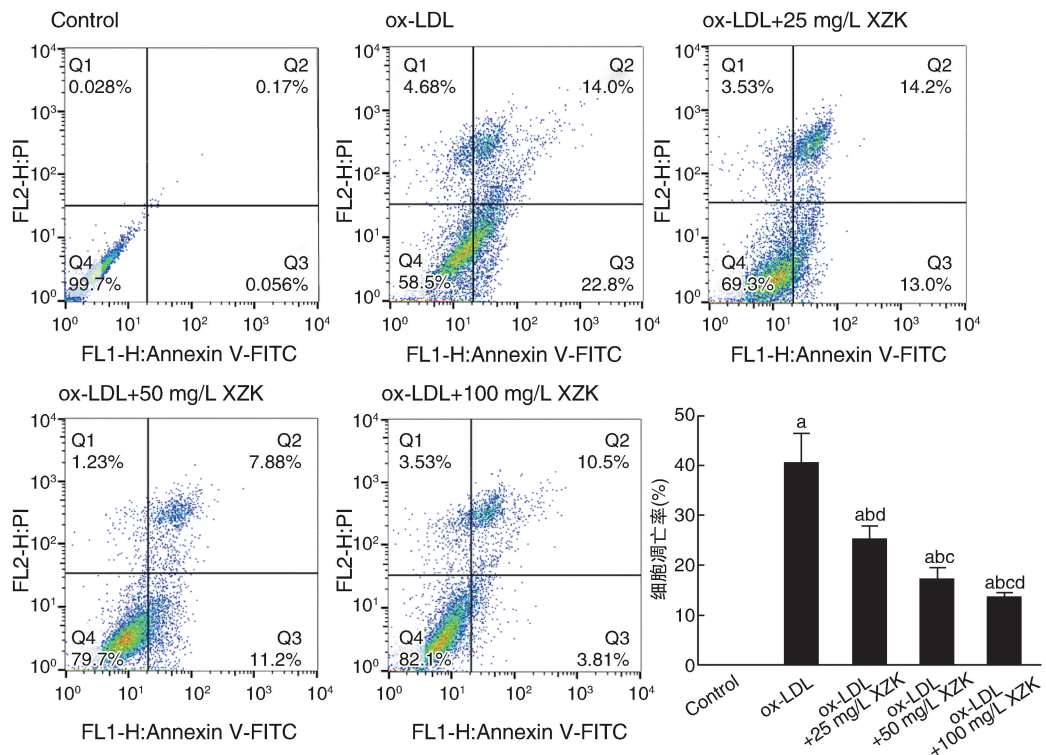


图 3. 流式细胞术检测不同浓度血脂康对 ox-LDL 诱导 HUVEC 凋亡的影响 ($n=3$) a 为 $P<0.05$, 与空白对照组比较; b 为 $P<0.05$, 与 ox-LDL 组比较; c 为 $P<0.05$, 与 ox-LDL+25 mg/L 血脂康组比较; d 为 $P<0.05$, 与 ox-LDL+50 mg/L 血脂康组比较。

Figure 3. Effects of different concentrations of Xuezhikang on ox-LDL-induced apoptosis rate of HUVEC by flow cytometry ($n=3$)

3 讨论

血脂康为特制红曲,其主要功能成分包含莫纳可林(为洛伐他汀的同系物)、红曲色素、麦角甾醇、多不饱和脂肪酸、酶类活性物质、 γ -氨基丁酸及微量元素等,根据最新《血脂康(胶囊)临床应用中国专家共识指南》,推荐血脂康应用于 ASCVD 的一级及二级预防^[3-4]。As 是 ASCVD 最重要的病理基础,内

皮功能障碍与凋亡是 As 发生发展的关键步骤,因此有效保护内皮细胞是改善 As、防治 ASCVD 的重要措施。本研究以 ox-LDL 诱导 HUVEC 凋亡,在此基础上研究血脂康对 ox-LDL 诱导 HUVEC 凋亡的作用。结果显示,ox-LDL 可显著降低 HUVEC 存活率,并诱导 ROS 生成和凋亡发生;而经血脂康预处理后细胞凋亡率显著降低,且 CytC、Caspase-3 和 PARP-1 表达也显著降低。提示血脂康可拮抗 ox-

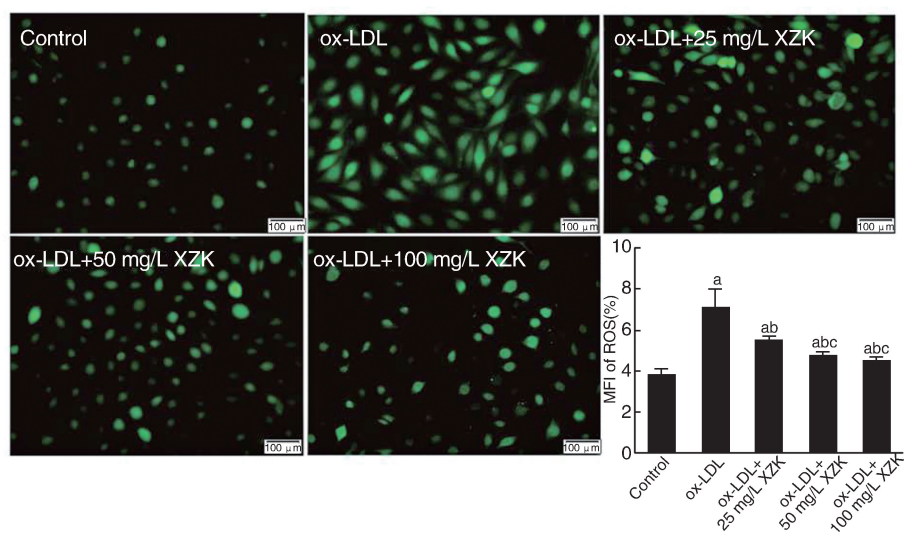


图 4. 血脂康对 ox-LDL 引起的 HUVEC 中 ROS 升高的影响 ($n=3$) a 为 $P<0.05$, 与空白对照组比较; b 为 $P<0.05$, 与 ox-LDL 组比较; c 为 $P<0.05$, 与 ox-LDL+25mg/L 血脂康组比较。

Figure 4. Effects of different concentrations of Xuezhikang on ROS overproduction induced by ox-LDL in HUVEC ($n=3$)

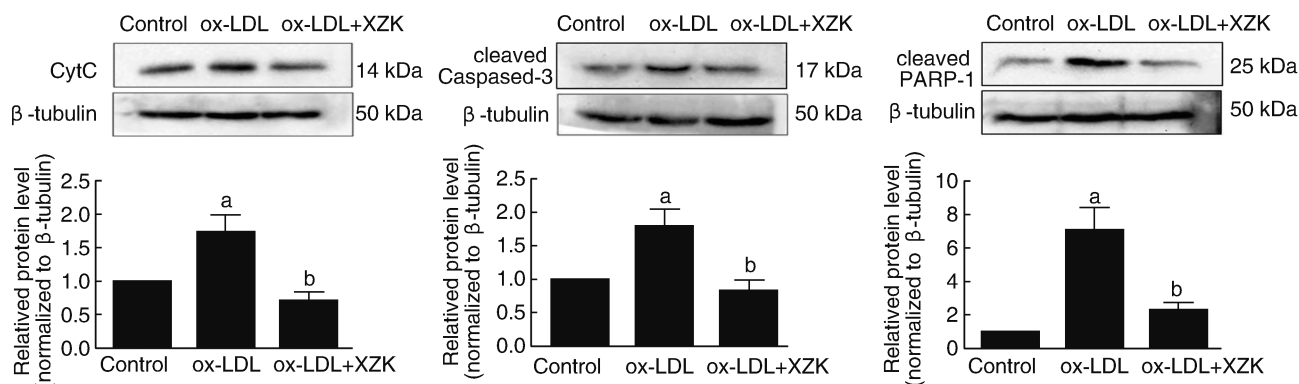


图 5. 100 mg/L 血脂康抑制 ox-LDL 诱导的 HUVEC 中 CytC、Caspase-3 和 PARP-1 表达增加 ($n=3$) a 为 $P<0.01$, 与空白对照组比较; b 为 $P<0.01$, 与 ox-LDL 组比较。

Figure 5. Inhibitory effects of 100 mg/L Xuezhikang on ox-LDL-induced expression of cytochrome C, caspase-3 and PARP-1 in HUVEC ($n=3$)

LDL 诱导的 HUVEC 凋亡,具有一定保护血管内皮的活性。

已有文献报道,中药血脂康可通过抑制内皮细胞 ROS 过度生成和改善氧化应激发挥抗 As 作用^[6]。体内实验结果也显示,血脂康组 [300 mg/(kg·d)] 的 As 大鼠血浆氧化应激指标如丙二醛、过氧化物歧化酶等均显著低于造模组,且血浆总抗氧化能力也显著高于造模组 (P 均 <0.05)^[7]。本实验发现,血脂康可呈剂量依赖性拮抗 ox-LDL 诱导 HUVEC 过度生成 ROS。Chu 等^[8]发现血脂康可通过改善大鼠体内氧化应激减少肾小管细胞凋亡的发生。ox-LDL 通过诱导 ROS 过度产生引起氧化应激,导致内皮细胞凋亡^[9]。新近研究^[10]发现,高脂

血症患者经血脂康 (1 200 mg/d) 治疗 8 周后体内 ox-LDL 水平由基线平均值 (49.20 ± 15.01) U/L 下降至 (36.36 ± 5.31) U/L,显著低于未作处理的对照组 [(47.43 ± 11.08) U/L, $P<0.05$]。本实验发现,较 ox-LDL 组,经血脂康预处理的各组 (ox-LDL+血脂康) ROS 生成减少的同时, HUVEC 存活率显著升高,且随着血脂康浓度增大,各组 HUVEC 凋亡也显著减少。

随后对血脂康拮抗 ox-LDL 诱导 HUVEC 凋亡的机制进行研究发现,其可能与血脂康抑制 ROS 过度生成引起的线粒体凋亡途径相关。细胞内 ROS 的主要来源是线粒体^[11], ROS 过度生成可促进线粒体通透性转换孔开放导致 CytC 释放至胞质,大部分

凋亡细胞中的线粒体并不溶解,但 CytC 在凋亡的细胞中却可被检测到,说明线粒体内 CytC 释放至胞质可引起细胞凋亡。CytC 位于线粒体膜及嵴间腔,当 CytC 释放至胞质后触发 Caspases 级联反应,活化 Caspase-3 为 cleaved Caspase-3,PARP-1 是 Caspase-3 下游的信号分子,ROS 生成过度的病理情况下,PARP-1 过度激活将造成 DNA 修复异常,导致细胞凋亡的发生^[12-13]。体内实验和体外实验^[14]均观察到 PARP-1 与 ox-LDL 介导的内皮细胞凋亡密切相关,ox-LDL 处理人主动脉内皮细胞后 PARP-1 表达显著上调。已有研究报道^[15],经链脲霉素诱导大鼠发生糖尿病并观察其肾脏凋亡情况发现,血脂康(1 200 mg/kg)组细胞凋亡明显减少且 CytC 释放受抑制。本研究发现,血脂康可显著降低 HUVEC 中 CytC 的表达;与 ox-LDL 组相比,血脂康处理组 Caspase-3 和 PARP-1 的表达水平均显著降低。这提示,血脂康可能通过抑制 ROS 过度生成,抑制 CytC 释放至胞质并激活 Caspase-3,抑制 PARP-1 过度激活导致的 DNA 修复异常,进而减少 HUVEC 凋亡。

As 的发生是一极其复杂的病理生理过程,与氧化应激和细胞凋亡密切相关^[16-19]。内皮功能障碍是 As 发生的始动环节,As 发生常伴随 ox-LDL 引起的内皮细胞损伤。本研究结果首次证明血脂康可通过减少 ROS 形成而抑制 CytC 释放、减少 Caspase-3 活化和 PARP-1 过度激活抑制线粒体凋亡途径启动,拮抗 ox-LDL 诱导的血管内皮细胞凋亡,既是血脂康在保护内皮功能和抗 As 方面对既往临床试验、体内实验^[20]进行的补充,又为血脂康应用于动脉粥样硬化性疾病的防治提供新的科学依据。

[参考文献]

- [1] 张鹤,刘庆平. 氧化型低密度脂蛋白的致病性及检测方法研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(6): 633-638.
- [2] 陈洪娜,李军,王福文. 非血脂因素致血管内皮损伤时黏附分子变化的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(3): 314-320.
- [3] 中国老年学和老年医学学会心脑血管病专业委员会,血脂康(胶囊)临床应用中国专家共识组. 血脂康(胶囊)临床应用中国专家共识(2017 修订版)[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(2): 97-100.
- [4] 陈盼盼,江龙,王伟,等. 血脂康对血清胆固醇代谢标志物的影响及其降脂机制初步探究[J]. 中国医药, 2017, 12(1): 28-32.
- [5] 林忠伟,王卓,朱桂平,等. 血脂康对自发性高血压大鼠血管重构及胶原蛋白的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(3): 256-260, 294.
- [6] Feng SJ, Tang ZH, Wang Y, et al. Potential protective effects of red yeast rice in endothelial function against atherosclerotic cardiovascular disease[J]. Chin J Nat Med, 2019, 17(1): 50-58.
- [7] Zhu XY, Li P, Yang YB, et al. Xuezhikang, extract of red yeast rice, improved abnormal hemorheology, suppressed caveolin-1 and increased eNOS expression in atherosclerotic rats [J]. PLoS One, 2013, 8(5): e62731.
- [8] Chu S, Hu L, Wang X, et al. Xuezhikang ameliorates contrast media-induced nephropathy in rats via suppression of oxidative stress, inflammatory responses and apoptosis [J]. Ren Fail, 2016, 38(10): 1717-1725.
- [9] Huang L, Dai F, Tang L, et al. Distinct roles for ROCK1 and ROCK2 in the regulation of oxLDL-mediated endothelial dysfunction [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 49(2): 565-577.
- [10] Xu RX, Zhang Y, Guo YL, et al. Novel findings in relation to multiple anti-atherosclerotic effects of XueZhiKang in humans [J]. Chronic Dis Transl Med, 2018, 4(2): 117-126.
- [11] Tang ZH, Li TH, Peng J, et al. PCSK9: a novel inflammation modulator in atherosclerosis? [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(3): 2345-2355.
- [12] Eleftheriadis T, Pissas G, Liakopoulos V, et al. Cytochrome C as a potentially clinical useful marker of mitochondrial and cellular damage[J]. Front Immunol, 2016, 7: 279.
- [13] Fatokun AA, Dawson VL, Dawson TM. Parthanatos: mitochondrial-linked mechanisms and therapeutic opportunities[J]. Br J Pharmacol, 2014, 171(8): 2000-2016.
- [14] Wang Q, Zhao T, Zhang W, et al. Poly (ADP-Ribose) polymerase 1 mediated arginase II activation is responsible for oxidized LDL-induced endothelial dysfunction [J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 882.
- [15] Lu WN, Zheng FP, Lai DW, et al. Xuezhikang reduced renal cell apoptosis in streptozocin-induced diabetic rats through regulation of Bcl-2 family [J]. Chin J Integr Med, 2016, 22(8): 611-618.
- [16] Jacinto TA, Meireles GS, Dias AT, et al. Increased ROS production and DNA damage in monocytes are biomarkers of aging and atherosclerosis [J]. Biol Res, 2018, 51(1): 33.
- [17] Wang Y, Li L, Zhao W, et al. Targeted Therapy of atherosclerosis by a broad-spectrum reactive oxygen species scavenging nanoparticle with intrinsic anti-inflammatory activity [J]. ACS Nano, 2018, 12(9): 8943-8960.
- [18] Zhang T, Tian F, Wang J, et al. Atherosclerosis-associated endothelial cell apoptosis by miR-429-mediated down regulation of Bcl-2 [J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 37(4): 1421-1430.
- [19] Stark J. Oxidative stress and atherosclerosis [J]. Orv Hetil, 2015, 156(28): 1115-1119.
- [20] Shen L, Sun Z, Chu S, et al. Xuezhikang, an extract from red yeast rice, attenuates vulnerable plaque progression by suppressing endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis and inflammation [J]. PLoS One, 2017, 12(11): e0188841.

(此文编辑 许雪梅)