

本文引用: 代雪琦, 张冠杰, 李晶, 等. EGCG 在动脉粥样硬化防治中的作用机制及展望[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(9): 803-809. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.09.009.

[文章编号] 1007-3949(2025)33-09-0803-07

· 文献综述 ·

EGCG 在动脉粥样硬化防治中的作用机制及展望

代雪琦^{1,2}, 张冠杰³, 李晶³, 龙荟羽⁴, 孙慧^{1,3}

1. 南华大学心血管疾病研究所 动脉硬化化学湖南省重点实验室 湖南省动脉硬化性疾病国际科技创新合作基地,
2. 南华大学衡阳医学院公共卫生学院, 3. 南华大学衡阳医学院基础医学院, 4. 南华大学船山学院, 湖南省衡阳市 421001

[摘要] 动脉粥样硬化(As)是一种慢性炎症性血管病变,是多种心血管疾病的病理基础。表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)是绿茶中含量最丰富且生物活性最强的化合物,具有抗炎、抗病毒和抑制氧化应激等多种药理作用。近年来研究发现,EGCG 能够调节脂质代谢、改善血管内皮功能并增强斑块稳定性,显示出抗 As 的潜在价值。本文系统综述了 EGCG 抗 As 的作用机制,以期为该化合物在 As 防治领域的深入研究和临床应用提供多角度的理论依据。

[关键词] 动脉粥样硬化; 表没食子儿茶素没食子酸酯; 作用机制; 心血管疾病

[中图分类号] R3

[文献标识码] A

Mechanisms and Prospects of EGCG in the Prevention and Treatment of Atherosclerosis

DAI Xueqi^{1,2}, ZHANG Guanjie³, LI Jing³, LONG Huiyu⁴, SUN Hui^{1,3}

1. Institute of Cardiovascular Disease, University of South China & Key Lab for Arteriosclerosis of Hunan Province & Hunan Province Arteriosclerotic Disease International Scientific and Technological Innovation Cooperation Base, 2. School of Public Health, Hengyang Medical School, University of South China, 3. School of Basic Medical Sciences, Hengyang Medical School, University of South China, 4. Chuanshan College, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China

[ABSTRACT] Atherosclerosis (As) is a chronic inflammatory vascular disease and serves as the pathological basis for various cardiovascular diseases. Epigallocatechin-3-O-gallate (EGCG) is the most abundant and biologically active compound in green tea, possessing multiple pharmacological effects such as anti-inflammatory, antiviral, and antioxidative stress properties. In recent years, studies have found that EGCG can regulate lipid metabolism, improve vascular endothelial function, and enhance plaque stability, demonstrating its potential value in combating As. This article provides a systematic review of the mechanisms underlying EGCG's anti-As effects, aiming to offer multi-faceted theoretical support for its further research and clinical application in the prevention and treatment of As.

[KEY WORDS] atherosclerosis; epigallocatechin-3-O-gallate; mechanisms of action; cardiovascular diseases

表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin-3-O-gallate, EGCG)是一种来源于茶叶的儿茶素单体,是绿茶茶多酚的主要组成成分,也是绿茶中具有抗动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)潜力的生物活性物质之一。其分子结构包含 1 个吡喃环、3 个芳环和 8 个酚羟基,这一特殊构型赋予了 EGCG 抗炎、抗凋亡和抗氧化等多种生物活性。凭借其显著

的抗氧化能力,EGCG 能够调控多种与心血管相关的信号通路及酶活性,在心血管疾病的防治中展现出广泛的应用前景。此外,它通过调节脂质代谢、缓解炎症反应、抑制氧化应激、影响肠道菌群以及参与铁死亡过程等多重机制,协同发挥抗 As 的作用。本文综述了 EGCG 的结构特征、来源及其抗 As 的作用机制,以期 EGCG 的临床应用提供更为系

[收稿日期] 2024-11-07

[修回日期] 2025-02-19

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82100499);湖南省自然科学基金项目(2022JJ30507);湖南省教育厅青年项目(21B0426);南华大学科研启动基金项目(220XQD053);南华大学校级大学生创新创业项目(2022X10555204)

[作者简介] 代雪琦,本科生,研究方向为动脉粥样硬化发病机制与防治、公共卫生与预防医学,E-mail:1936862835@qq.com。通信作者孙慧,博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向为动脉粥样硬化发病机制与防治,E-mail:sunh68@163.com。

统的理论参考。

1 EGCG 的结构和来源

EGCG 是茶多酚的主要组成成分,尤其在绿茶中含量丰富。根据美国农业部(USDA)的数据,每 100 g 干茶中 EGCG 含量高达 7 380 mg。此外,在苹果、蔓越莓、榛子及角豆等植物中也检出微量 EGCG。儿茶素属于黄烷醇类化合物,广泛存在于茶叶等天然植物中,是茶多酚中最重要的酚类活性成分^[1]。EGCG 占儿茶素总量的 50% ~ 70%,是含量最高且生物活性最强的儿茶素单体。

EGCG 是由表没食子儿茶素[(-)-epigallocatechin, EGC]和没食子酸(gallic acid, GA)酯化形成,在弱酸性条件下较为稳定,但在中性和碱性环境中易发生降解。其分子结构包含 1 个吡喃环、3 个芳环和 8 个酚羟基,其中酚羟基为氧化还原反应提供氢原子,所产生的中间体自由基通过邻苯二酚等高度共轭的结构保持稳定^[2]。此外,EGCG 分子 B 环中的邻苯二酚结构以及二氢吡喃环的 2,3-双键,可能是其抗氧化作用的关键位点,这使得 EGCG 的抗氧化能力相比其他儿茶素更为突出。

2 EGCG 抗动脉粥样硬化的机制研究

2.1 EGCG 调节脂质代谢

脂质代谢紊乱是导致胆固醇及其他脂质在体内异常积累的重要原因,与 As 的发生密切相关。动物实验显示,通过饲喂乌龙茶和绿茶可有效降低大鼠体重,并显著降低其血浆中甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)及低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)的水平,其中 EGCG 被认为是主要活性成分。在人群研究中,肥胖女性每日补充高剂量 EGCG(856.8 mg),12 周后体重显著下降,TC 水平较对照组降低 5.33%,低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)水平也显著下降^[3]。EGCG 通过直接抑制脂肪酸合酶(fatty acid synthase, FAS)的活性,或经由磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB/Akt)信号通路下调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (proliferator activated receptor γ , PPAR γ)及 FAS 的表达,进而减少 TG 的积累。

EGCG 在脂质代谢调节中的关键作用可能涉及多个信号通路的交叉互动。它通过激活 AMP 活化

蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)信号通路,调控葡萄糖、脂质和蛋白质代谢,抑制脂肪酸(fatty acid, FA)与胆固醇的合成,进而降低 As 的发生风险^[4]。EGCG 与白藜芦醇协同作用,通过激活 AMPK 增强肝细胞抗氧化能力,减少 TC 和 TG 的合成^[5]。在猪脂肪细胞中,EGCG 通过 AMPK/沉默信息调节因子 1(silent information regulator 1, SIRT1)/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (peroxisome proliferator activated receptor γ co-activator-1 α , PGC-1 α)信号通路缓解热应激所诱导的脂肪沉积^[6]。

在胆固醇代谢调控中,低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)发挥着核心作用。饮茶人群的 LDLC 和前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)水平显著低于不饮茶者^[7]。EGCG 能够通过细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)信号通路上调 HepG2 细胞中 LDLR 的表达,并同时降低 PCSK9 水平^[8]。此外,EGCG 能够以剂量依赖的方式调节 TC、TG 及 LDLR 的水平,减少血管内皮细胞中的脂质沉积;还可降低循环中 PCSK9 浓度,并通过上调 LDLR 表达促进 LDL 摄取,从而降低胆固醇水平^[9]。机制上,EGCG 通过促进细胞核内叉头框蛋白 O3a(forhead box protein O3a, FoxO3a)的表达,并下调肝细胞核因子 3 α (hepatocyte nuclear factor 3 α , HNF3 α)的水平,从而抑制 PCSK9 的生成,进而增强肝细胞中 LDLR 的表达。

EGCG 还通过非 67kDa 层粘连蛋白受体(67 kDa laminin receptor, 67LR)依赖途径,在人肝癌细胞中激活 LDLR 表达,并通过促进载脂蛋白 B100(apolipoprotein B100, ApoB100)的蛋白酶体降解降低其血浆水平,从而参与脂质代谢调节。研究还发现,EGCG 可抑制 TG 合成相关基因(如 Elov16)和胆固醇合成基因(如 CYP4A14)的表达,同时上调 FA 氧化及胆固醇代谢相关基因(如 Cyp7a1)的表达,从而显著降低小鼠体重、相对肝脏重量以及 TG 和 TC 水平^[10]。

2.2 EGCG 抑制氧化应激

氧化应激(oxidative stress, OS)是指机体氧化与抗氧化作用失衡的一种状态,它是推动衰老及相关疾病如肿瘤、心血管疾病和糖尿病等发生的重要机制之一。As 的发生与氧化应激密切相关,尤其在 As 早期阶段,活性氧(reactive oxygen species, ROS)和活性氮物质急剧增加,导致血管壁损伤并促进血栓形成,从而引发一系列病理改变。

LDL 是负责胆固醇转运的主要脂蛋白之一,尤其在 As 斑块中大量沉积。ROS 可介导 LDL 氧化,形成氧化型低密度脂蛋白(oxidized-low density lipoprotein, ox-LDL)^[11]。ox-LDL 被单核-巨噬细胞吞噬后,形成泡沫细胞,进而加速 As 的发生和发展^[12]。研究表明,EGCG 可以抑制 ox-LDL 的生成,并抑制 ox-LDL 诱导的 ROS 积累与内皮细胞凋亡,表现出抗 As 的潜力。其保护作用具有双重机制:一方面,EGCG 凭借其抗氧化活性抑制 LDL 的氧化,从而减少 ox-LDL 的产生;另一方面,它以浓度依赖的方式抑制小鼠巨噬细胞对 ox-LDL 的摄取,进而减少巨噬细胞向泡沫细胞的转换,最终显著降低 As 的发生风险。

AMPK 与组蛋白去乙酰化酶 SIRT1 在氧化应激调控中发挥重要作用。EGCG 可激活 AMPK 信号通路,上调抗氧化相关基因表达,从而抑制氧化应激^[13]。此外,EGCG 通过增强 SIRT1/AMPK 以及 Akt/内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)信号通路之间的协同作用,改善氧化应激微环境,抑制内皮细胞凋亡^[14-15]。

在 As 易损斑块形成过程中,血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)通过上调 NADPH 氧化酶表达促进 ROS 生成,进而引起血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)增殖与迁移^[16]。EGCG 可显著抑制 Ang II 诱导的 NADPH 氧化酶的表达,减少 ROS 产生,并通过抑制 Ang II 介导的激活蛋白-1 和核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)的活化,改善血管氧化应激状态与功能紊乱^[17]。EGCG 显著降低 Ang II 诱导的高血压小鼠的收缩压,减轻氧化应激与 eNOS 解偶联,提高一氧化氮(nitric oxide, NO)的生物利用度,从而有效改善血管功能^[18]。

2.3 EGCG 调节铁死亡

铁死亡是一种由铁代谢紊乱和脂质过氧化引发的非凋亡性调节性细胞死亡形式,与 As 的发生与发展密切相关。血清中未结合的游离铁可通过增加铁负荷,促进 ROS 生成,招募单核细胞,引发氧化应激,最终推动 As 斑块的形成^[19]。

研究表明,铁沉积、脂质过氧化以及斑块内出血是晚期 As 斑块的典型特征,并可作为铁死亡的间接标志^[20]。有研究发现,过表达谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4, GPX4)可抑制铁死亡,显著减少 ApoE^{-/-}小鼠的脂质过氧化反应,并减轻 As 病变^[21]。此外,酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4(acyl-CoA synthetase of long-chain family member 4, ACSL4)的表达与 As 的严重程度呈正相关,进一

步表明铁死亡在 As 的发生与发展中起到重要的调控作用^[22]。因此,减轻铁过载及抑制铁死亡的治疗策略显示出延缓 As 进展的潜力。例如,铁螯合剂(如去铁酮)能够降低脂质过氧化,进而保护细胞免受铁死亡影响^[23]。

近年来,EGCG 在铁死亡调控中的作用备受关注。研究表明,EGCG 通过上调 14-3-3 η 蛋白水平,有效减轻缺血再灌注损伤引起的铁死亡、细胞凋亡和自噬^[24]。此外,EGCG 还可通过调控核转录因子红系 2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)、自噬、microRNA、信号转导和转录激活因子 1 及蛋白激酶 D1 等多条信号通路,影响铁死亡的发生,并改善铁死亡相关疾病^[25]。最新研究揭示,转移 RNA 衍生的小 RNA tsRNA-13502 是 EGCG 调控铁死亡的关键靶点。EGCG 通过下调 tsRNA-13502 表达、调节铁死亡关键因子活性,促进铁、丙二醛(malondialdehyde, MDA)和 ROS 的积累,最终诱导铁死亡^[26]。此外,EGCG 对肝脂毒性的预防作用与高脂饮食诱导的代谢相关脂肪性肝病中铁死亡过程密切相关。EGCG 可能通过减少线粒体活性氧(mitochondrial reactive oxygen species, mtROS)介导的铁死亡,来保护肝细胞。这些研究结果表明,EGCG 可能通过抑制铁死亡减缓 As 的发生与发展^[27]。

2.4 EGCG 调控炎症信号通路

炎症反应与心血管疾病密切相关,是 As 发生与发展的关键驱动因素。炎症贯穿 As 的整个病理过程,涉及固有免疫与适应性免疫的协同作用,并伴随抗体、趋化因子及细胞因子的级联反应^[28]。研究表明,EGCG 能够调控多条炎症相关信号通路,在 As 中发挥显著的抗炎作用,尤其通过对 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)/NF- κ B 信号通路、MAPK 信号通路及 Notch 信号通路的调控,展现出潜在的临床应用价值。

EGCG 对 TLR 信号通路的调控作用尤为突出。研究发现,EGCG 可通过调节肠道菌群及相关分子信号通路抑制 TLR4 活化,从而减轻炎症反应。此外,EGCG 还可通过 67LR 依赖机制抑制 TLR4 信号,显著降低脂肪组织中的炎症水平^[29];并可模拟 TLR2 的作用,降低其激活程度,进而抑制多种炎症反应^[30]。这种多靶点调控机制为 EGCG 在抗炎治疗中的应用提供了新的研究方向。

在 NF- κ B 信号通路中,EGCG 通过抑制 I- κ B 磷酸化,减少 NF- κ B 核转位,从而下调促炎因子的表达。研究表明,经 EGCG 处理的高脂饮食大鼠模型

中,C反应蛋白(C-reactive protein,CRP)表达及其他炎症相关标志物均显著降低^[31]。此外,EGCG还通过激活 Nrf2 信号通路部分逆转 NF- κ B 的激活,保护血管内皮细胞免受炎症因子和氧化应激的损伤,并通过下调黏附分子和基质金属蛋白酶的表达,延缓 As 病变的进程^[32-33]。

近年来,Notch 信号通路成为 As 炎症机制研究的热点。该信号通路在 As 炎症调控及细胞通讯中起关键作用,并与 PI3K/Akt 和 NF- κ B 信号通路存在交叉作用。研究显示,EGCG 可以直接结合 Notch 受体,抑制其激活,有效降低单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemoattractant protein-1,MCP-1)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)及白细胞介素 6(interleukin-6,IL-6)的表达,减少 ROS 的生成,从而进一步抑制炎症反应。此外,在 Notch 信号通路下调过程中,EGCG 还表现出与转化生长因子 β (transforming growth factor- β ,TGF- β)/Smad3 信号通路的协同作用,通过抑制纤连蛋白及其他基质蛋白的表达,共同缓解炎症及纤维化进程^[34]。

2.5 EGCG 调节肠道菌群

肠道菌群组成与功能失调对 As 的发生和发展具有重要影响。肠道菌群通过调控宿主的胆固醇和脂质代谢,参与 As 斑块的发生和发展过程^[35]。高脂饮食可显著影响肠道微生物的消化与代谢功能,进一步影响脂质代谢和血脂水平,从而促进 As 的发生。近年研究还表明,肠道菌群失调不仅通过改变脂质代谢,还通过激活全身性炎症反应,加剧 As 的病理进展^[36]。

EGCG 对肠道微生物活性的调节作用日益受到关注。EGCG 能够减少能量摄入、降低体重及调节血脂,并改善肝组织损伤和肠道菌群结构紊乱^[37]。其在胆固醇代谢物胆汁酸(bile acid,BA)的调节中发挥重要作用。研究表明,EGCG 通过上调胆固醇 7 α -羧化酶和 LDLR mRNA 的表达水平,抑制 BA 的重吸收,降低肠道内 BA 水平^[38]。另有研究聚焦于 EGCG 在 BA 信号传导与肠道菌群调控中对肥胖的影响,发现 EGCG 能够促进嗜黏蛋白阿克曼菌在肠道中的增殖,进而改善脂质和葡萄糖代谢。EGCG 通过调节特定肠道菌群的种类与丰度,有效降低体内 TG 和 TC 水平,发挥降脂作用,从而预防 As 的发生。

肠道菌群失调还可引发炎症反应,促进 As 斑块的进展甚至破裂。研究表明,EGCG 通过增强紧密连接蛋白和抗菌肽的表达,恢复回肠屏障功能。其机制涉及稳定缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible

factor-1 α ,HIF-1 α)、增加杜波西氏菌属和阿克曼菌的丰度,以及提高短链脂肪酸(short chain fatty acid,SCFA)水平,这些变化对减轻回肠屏障功能障碍和肥胖具有重要意义^[39]。此外,肠道菌群的代谢产物,如 SCFA 和三甲胺-N-氧化物等,可能对 As 的进展产生正向或负向的影响。EGCG 通过促进产 SCFA 细菌的富集,发挥抗炎和降脂作用^[40]。上述研究表明,EGCG 不仅直接调节 BA 和脂质代谢,还通过多途径调控肠道菌群功能,成为防治 As 的重要策略之一。

2.6 EGCG 保护血管细胞

血管内皮细胞在维持血管稳态、抑制炎症、调节血管张力及预防血栓形成等方面发挥重要作用,其功能障碍是 As 发生与发展的重要机制之一。内皮细胞一旦受损,可促使血液中细胞聚集并与纤维蛋白结合形成纤维蛋白网络,导致脂质和单核细胞易于在血管内沉积,进而促进泡沫细胞形成及斑块发展,加速 As 的进程。EGCG 通过改善内皮细胞功能并抑制其凋亡,有效延缓 As 进程。它能够显著抑制 H₂O₂ 介导的细胞凋亡,具体机制包括上调 Bcl-2 基因表达、抑制 BAX 基因表达,并降低 H₂O₂ 诱导的凋亡关键蛋白(如 Caspase-3/8/9)的表达水平^[41]。在体外实验中,EGCG 预处理可显著提高 H₂O₂ 诱导的人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell,HUVEC)死亡模型中的细胞存活率,同时上调 LC3II/I 及自噬相关蛋白(autophagy related protein,ATG)如 ATG5、ATG7 和 ATG5-ATG12 复合物等的表达,表现出显著的抗凋亡及细胞保护作用^[42]。

此外,EGCG 通过提高 eNOS 活性和 NO 的生物利用度,发挥内皮细胞保护功能。研究发现,EGCG 不仅可降低内源性 NO 抑制剂不对称二甲基精氨酸的水平,还能通过 PI3K/Akt 信号通路激活 eNOS,促进 NO 生成,并同时抑制 Caspase-3 活性^[43-44]。EGCG 还能够逆转同型半胱氨酸引致的内皮细胞 eNOS 表达下调,并抑制 Caspase-3/9 的活性,从而改善内皮功能^[45]。

巨噬细胞在 As 进程中发挥重要作用。其通过参与局部炎症反应、促进斑块发展及血栓形成,加剧 As 进展^[46]。研究发现,EGCG 可通过降低巨噬细胞中清道夫受体 A 的表达,抑制泡沫细胞的形成,从而延缓 As 的进展^[47]。其抗炎和免疫调节作用提示 EGCG 可作为抑制 As 的潜在策略。

此外,VSMC 同样在 As 的形成与发展中起到核

心作用。EGCG 通过抑制 VSMC 向成骨样细胞转化,减少钙沉积,显著降低斑块内纤维化和钙化程

度,从而有助于增强斑块的稳定性^[48]。

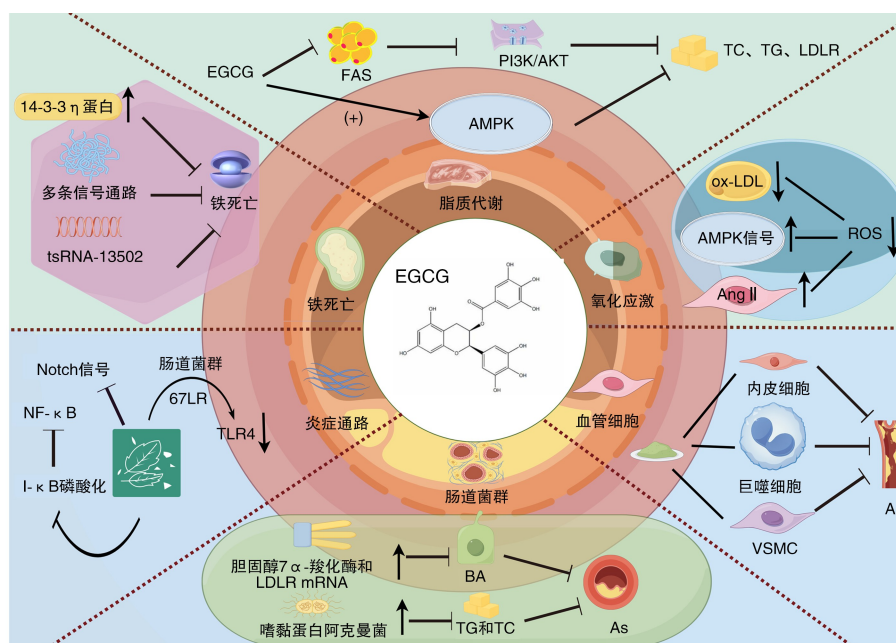


图 1. EGCG 抗 As 机制示意图

Figure 1. Schematic diagram of the mechanism of EGCG in anti-As

3 展 望

本文系统综述了 EGCG 在 As 中的多种作用机制,涵盖其对脂质代谢的调节、炎症反应与氧化应激的抑制,肠道菌群的调控以及铁死亡过程的影响等方面。EGCG 在防治 As 方面显示出广阔的临床应用潜力,但其实际应用仍面临生物利用度低、稳定性较差以及效应具有剂量依赖性挑战。未来研究应进一步探索其在临床应用中的安全性、剂量-效应关系及长期使用效果,特别是在多组分复合环境下 EGCG 与其他生物活性物质或药物之间的相互作用也值得深入研究。为提高其生物利用度和稳定性,开发高效提取工艺、新型药物载体(如纳米载体技术)以及通过结构修饰优化其性质,将是推动 EGCG 走向临床的重要方向。此外,结合个体遗传背景和代谢特征的个性化治疗策略,也有助于优化 EGCG 的治疗效果并扩大其适用人群。综上所述,EGCG 作为 As 防治的一种重要天然候选分子,仍需进一步研究其临床应用的可行性和长期效果,以推动其在医学领域的广泛应用。

[参考文献]

[1] ZHANG S, MAO B, CUI S, et al. Absorption, metabolism,

bioactivity, and biotransformation of epigallocatechin gallate [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2024, 64(19): 6546-6566.

[2] ZHUANG Y, QUAN W, WANG X, et al. Comprehensive review of EGCG modification: esterification methods and their impacts on biological activities[J]. *Foods*, 2024, 13(8): 1232.

[3] CHEN I J, LIU C Y, CHIU J P, et al. Therapeutic effect of high-dose green tea extract on weight reduction: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial [J]. *Clin Nutr*, 2016, 35(3): 592-599.

[4] LIN L, ZENG L, LIU A, et al. Role of epigallocatechin gallate in glucose, lipid, and protein metabolism and L-theanine in the metabolism-regulatory effects of epigallocatechin gallate[J]. *Nutrients*, 2021, 13(11): 4120.

[5] WANG H, AN Y, RAJPUT S A, et al. Resveratrol and (-)-epigallocatechin-3-gallate regulate lipid metabolism by activating the AMPK pathway in hepatocytes [J]. *Biology (Basel)*, 2024, 13(6): 368.

[6] ZHANG S, XIE H, PAN P, et al. EGCG alleviates heat-stress-induced fat deposition by targeting HSP70 through activation of AMPK-SIRT1-PGC-1α in porcine subcutaneous preadipocytes[J]. *Biochem Pharmacol*, 2024, 225: 116250.

[7] CUI C J, JIN J L, GUO L N, et al. Beneficial impact of epigallocatechin gallate on LDL-C through PCSK9/LDLR pathway by blocking HNF1α and activating FoxO3a [J]. *J*

- Transl Med, 2020, 18(1): 195.
- [8] KITAMURA K, OKADA Y, OKADA K, et al. Epigallocatechin gallate induces an up-regulation of LDL receptor accompanied by a reduction of PCSK9 via the annexin A2-independent pathway in HepG2 cells[J]. Mol Nutr Food Res, 2017, 61(8): 61.
- [9] REN Z, YANG Z, LU Y, et al. Anti-glycolipid disorder effect of epigallocatechin-3-gallate on high-fat diet and STZ-induced T2DM in mice[J]. Mol Med Rep, 2020, 21(6): 2475-2483.
- [10] ZHANG Z, JIA Y, ZHANG C, et al. Efficacy of epigallocatechin gallate (EGCG) and its underlying mechanism in preventing bisphenol-A-induced metabolic disorders in mice[J]. J Hazard Mater, 2024, 469: 134098.
- [11] FRIJHOFF J, WINYARD P G, ZARKOVIC N, et al. Clinical relevance of biomarkers of oxidative stress[J]. Antioxid Redox Signal, 2015, 23(14): 1144-1170.
- [12] GOTO T, SAITO Y, MORIKAWA K, et al. Epigallocatechin gallate changes mRNA expression level of genes involved in cholesterol metabolism in hepatocytes[J]. Br J Nutr, 2012, 107(6): 769-773.
- [13] YANG L, JIA L, LI X, et al. Prooxidant activity-based guideline for a beneficial combination of (-)-epigallocatechin-3-gallate and chlorogenic acid[J]. Food Chem, 2022, 386: 132812.
- [14] PAI P Y, CHOU W C, CHAN S H, et al. Epigallocatechin gallate reduces homocysteine-caused oxidative damages through modulation SIRT1/AMPK pathway in endothelial cells[J]. Am J Chin Med, 2021, 49(1): 113-129.
- [15] STEIN S, LOHMANN C, SCHÄFER N, et al. SIRT1 decreases lox-1-mediated foam cell formation in atherogenesis[J]. Eur Heart J, 2010, 31(18): 2301-2309.
- [16] 万蓉, 王艳, 赵萍. 兔颈动脉硬化斑块新生血管生发规律的研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(13): 1815-1818.
- WAN R, WANG Y, ZHAO P. Study on the law of neo-vascular germination of carotid arteriosclerosis plaque in rabbits[J]. Chin J Integr Med Cardio-Cerebrovasc Dis, 2018, 16(13): 1815-1818.
- [17] LI T, TONG Q, WANG Z, et al. Epigallocatechin-3-gallate inhibits atrial fibrosis and reduces the occurrence and maintenance of atrial fibrillation and its possible mechanisms[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2024, 38(5): 895-916.
- [18] MOHD SABRI N A, LEE S K, MURUGAN D D, et al. Epigallocatechin gallate (EGCG) alleviates vascular dysfunction in angiotensin II-infused hypertensive mice by modulating oxidative stress and eNOS[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 17633.
- [19] VINCHI F, PORTO G, SIMMELBAUER A, et al. Atherosclerosis is aggravated by iron overload and ameliorated by dietary and pharmacological iron restriction[J]. Eur Heart J, 2020, 41(28): 2681-2695.
- [20] MARTINET W, COORNAERT I, PUYLAERT P, et al. Macrophage death as a pharmacological target in atherosclerosis[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 306.
- [21] GUO Z, RAN Q, ROBERTS L J, et al. Suppression of atherogenesis by overexpression of glutathione peroxidase-4 in apolipoprotein E-deficient mice[J]. Free Radic Biol Med, 2008, 44(3): 343-352.
- [22] ZHOU Y, ZHOU H, HUA L, et al. Verification of ferroptosis and pyroptosis and identification of PTGS2 as the hub gene in human coronary artery atherosclerosis[J]. Free Radic Biol Med, 2021, 171: 55-68.
- [23] EL HAJJ S, CANABADY-ROCHELLE L, FRIES-RAETH I, et al. A smooth muscle cell-based ferroptosis model to evaluate iron-chelating molecules for cardiovascular disease treatment[J]. Curr Issues Mol Biol, 2024, 46(2): 1348-1359.
- [24] HU T, HU F J, HUANG H, et al. Epigallocatechin-3-gallate confers protection against myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting ferroptosis, apoptosis, and autophagy via modulation of 14-3-3 η [J]. Biomed Pharmacother, 2024, 174: 116542.
- [25] WANG L, TANG C, ZHANG Q, et al. Ferroptosis as a molecular target of epigallocatechin gallate in diseases[J]. Arch Physiol Biochem, 2024, 131(2): 156-168.
- [26] WANG S, WANG R, HU D, et al. Epigallocatechin gallate modulates ferroptosis through downregulation of tsRNA-13502 in non-small cell lung cancer[J]. Cancer Cell Int, 2024, 24(1): 200.
- [27] DING S B, CHU X L, JIN Y X, et al. Epigallocatechin gallate alleviates high-fat diet-induced hepatic lipotoxicity by targeting mitochondrial ROS-mediated ferroptosis[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1148814.
- [28] POZNYAK A V, BHARADWAJ D, PRASAD G, et al. Anti-inflammatory therapy for atherosclerosis: focusing on cytokines[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(13): 7061.
- [29] XU M J, LIU B J, WANG C L, et al. Epigallocatechin-3-gallate inhibits TLR4 signaling through the 67-kDa laminin receptor and effectively alleviates acute lung injury induced by H9N2 swine influenza virus[J]. Int Immunopharmacol, 2017, 52: 24-33.
- [30] SANDESARA P B, VIRANI S S, FAZIO S, et al. The forgotten lipids: triglycerides, remnant cholesterol, and atherosclerotic cardiovascular disease risk[J]. Endocr Rev, 2019, 40(2): 537-557.
- [31] RAMESH E, GERALDINE P, THOMAS P A. Regulatory

- effect of epigallocatechin gallate on the expression of C-reactive protein and other inflammatory markers in an experimental model of atherosclerosis[J]. *Chem Biol Interact*, 2010, 183(1): 125-132.
- [32] LI Z D, LIU F, ZENG Y, et al. EGCG suppresses PD-1 expression of T cells via inhibiting NF- κ B phosphorylation and nuclear translocation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 133: 112069.
- [33] XU J, XU S, LUO J, et al. Epigallocatechin-3-gallate alleviates ethanol-induced endothelial cells injury partly through alteration of NF- κ B translocation and activation of the Nrf2 signaling pathway[J]. *Biol Pharm Bull*, 2024, 47(7): 1248-1254.
- [34] ZHU Q Q, YANG X Y, ZHANG X J, et al. EGCG targeting notch to attenuate renal fibrosis via inhibition of TGF β /Smad3 signaling pathway activation in streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *Food Funct*, 2020, 11(11): 9686-9695.
- [35] LIU Y, LONG Y, FANG J, et al. Advances in the anti-atherosclerotic mechanisms of epigallocatechin gallate[J]. *Nutrients*, 2024, 16(13): 2074.
- [36] JIE Z, XIA H, ZHONG S L, et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 845.
- [37] ZHU M Z, ZHOU F, OUYANG J, et al. Combined use of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) and caffeine in low doses exhibits marked anti-obesity synergy through regulation of gut microbiota and bile acid metabolism[J]. *Food Funct*, 2021, 12(9): 4105-4116.
- [38] HUANG J, FENG S, LIU A, et al. Green tea polyphenol EGCG alleviates metabolic abnormality and fatty liver by decreasing bile acid and lipid absorption in mice[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62(4): 1700696.
- [39] LIU C, LIU J, WANG W, et al. Epigallocatechin gallate alleviates staphylococcal enterotoxin A-induced intestinal barrier damage by regulating gut microbiota and inhibiting the TLR4-NF- κ B/MAPKs-NLRP3 inflammatory cascade [J]. *J Agric Food Chem*, 2023, 71(43): 16286-16302.
- [40] CHE S, QIN B, WU K, et al. EGCG drives gut microbial remodeling-induced epithelial GPR43 activation to lessen Th1 polarization in colitis [J]. *Redox Biol*, 2024, 75: 103291.
- [41] YAN X, LI Y, YU H, et al. Epigallocatechin-3-gallate inhibits H₂O₂-induced apoptosis in mouse vascular smooth muscle cells via 67kD laminin receptor [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 7774.
- [42] MENG J, CHEN Y, WANG J, et al. EGCG protects vascular endothelial cells from oxidative stress-induced damage by targeting the autophagy-dependent PI3K-AKT-mTOR pathway [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(5): 200.
- [43] YAMAGATA K. Protective effect of epigallocatechin gallate on endothelial disorders in atherosclerosis [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2020, 75(4): 292-298.
- [44] XUAN F, JIAN J. Epigallocatechin gallate exerts protective effects against myocardial ischemia/reperfusion injury through the PI3K/Akt pathway-mediated inhibition of apoptosis and the restoration of the autophagic flux [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(1): 328-336.
- [45] LIU S, SUN Z, CHU P, et al. EGCG protects against homocysteine-induced human umbilical vein endothelial cells apoptosis by modulating mitochondrial-dependent apoptotic signaling and PI3K/Akt/eNOS signaling pathways [J]. *Apoptosis*, 2017, 22(5): 672-680.
- [46] BARRETT T J. Macrophages in atherosclerosis regression [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(1): 20-33.
- [47] CHEN, KAO, JING, et al. Epigallocatechin-3-gallate reduces scavenger receptor expression and foam cell formation in human macrophages [J]. *J Agric Food Chem*, 2017, 65(15): 3141-3150.
- [48] LI T, FANG F, YIN H, et al. Epigallocatechin-3-gallate inhibits osteogenic differentiation of vascular smooth muscle cells through the transcription factor JunB [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2024, 56(11): 1-15.

(此文编辑 王颖)