

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.22.001

• 基础研究 •

芦丁通过激活 NRF2/HO-1 通路抑制 Ang II 诱导的
血管平滑肌细胞表型转化和炎症反应 *谢孝平 沈小艳 李博文 刘天宇 王志维[△]

(武汉大学人民医院心血管外科 湖北 武汉 430060)

摘要 目的:探讨芦丁(Rutin)对血管紧张素 II(Angiotensin II, Ang II)诱导的小鼠主动脉血管平滑肌细胞表型转化和炎症反应的影响及机制。**方法:**采用 Ang II 处理小鼠主动脉平滑肌细胞构建表型转化和炎症反应模型。将对数生长期的小鼠主动脉血管平滑肌细胞分为以下 4 组:正常对照组(Control 组),Rutin 组(100 μ M),Ang II 组(1 μ M),Rutin+ Ang II 组(100 μ M, 1 μ M)。采用细胞增殖实验(Cell Counting Kit-8, CCK8)检测芦丁对小鼠主动脉平滑肌细胞活力的影响,采用蛋白免疫印迹实验检测 α 平滑肌肌动蛋白(α -Smooth muscle actin, α -SMA)、平滑肌蛋白 22 α (Smooth muscle protein 22-alpha, SM22 α)、骨桥蛋白(Osteopontin, OPN)、基质金属蛋白酶 2(Matrix metalloproteinase 2, MMP2)、基质金属蛋白酶 9(Matrix metalloproteinase 9, MMP9)、白细胞介素 6(Interleukin 6, IL6)、肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor-alpha, TNF- α)、核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)、血红素氧合酶-1(Heme oxygenase-1, HO-1)、核因子活化 B 细胞 κ 轻链增强子(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B)的蛋白表达和磷酸化水平,采用双抗体一步夹心法酶联免疫吸附试验(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测细胞上清中 TNF- α 和 IL6 细胞因子水平,采用荧光显微镜和流式细胞术检测小鼠主动脉血管平滑肌细胞活性氧水平。**结果:**与对照组相比,Ang II 组收缩型标志物 α -SMA 和 SM22 α 表达水平降低、合成型标志物 OPN 表达水平升高,炎症相关因子 MMP2、MMP9、IL6 和 TNF- α 表达水平升高,NRF2 和 HO-1 表达水平降低,NRF2 及 NF- κ B 的磷酸化增加。此外,相较于 Ang II 组,Rutin+ Ang II 组收缩型标志物 α -SMA 和 SM22 α 表达水平升高、合成型标志物 OPN 表达水平降低,炎症相关因子 MMP2、MMP9、IL6 和 TNF- α 表达水平降低,NRF2 和 HO-1 表达水平升高,NRF2 及 NF- κ B 的磷酸化水平降低。**结论:**芦丁可以抑制 Ang II 诱导的小鼠主动脉血管平滑肌细胞表型转化和炎症反应,可能与其激活 NRF2/HO-1 通路和抑制活性氧的产生有关。

关键词: 芦丁;血管平滑肌细胞;表型转化;炎症反应;氧化应激

中图分类号: R-33; R543 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2023)22-4201-06

Rutin Inhibits Ang II-induced Vascular Smooth Muscle Cell Phenotypic
Switching and Inflammatory Response through Activating
NRF2/HO-1 Pathway*XIE Xiao-ping, SHEN Xiao-yan, LI Bo-wen, LIU Tian-yu, WANG Zhi-wei[△]

(Department of Cardiothoracic Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei, 430060, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects and mechanisms of rutin on angiotensin II (Ang II)-induced phenotype transition and inflammatory response in mouse aortic vascular smooth muscle cells. **Methods:** Mouse aortic vascular smooth muscle cells in logarithmic growth phase were divided into four groups: Control group (Control), Rutin group (100 μ M), Ang II group (1 μ M), and Rutin+Ang II group (100 μ M, 1 μ M). Cell viability was assessed using the Cell Counting Kit-8 (CCK-8) assay to evaluate the effect of rutin on mouse aortic vascular smooth muscle cell viability. Protein immunoblotting was performed to examine the expression and phosphorylation levels of α -smooth muscle actin (α -SMA), Smooth muscle protein 22-alpha (SM22 α), Osteopontin (OPN), Matrix metalloproteinase 2 (MMP2), Matrix metalloproteinase 9 (MMP9), Interleukin 6 (IL6), Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (NRF2), Heme oxygenase-1 (HO-1), and Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF- κ B). Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to measure the levels of TNF- α and IL6 in the cell supernatant. Fluorescence microscopy and flow cytometry were employed to detect the levels of reactive oxygen species (ROS) in mouse aortic vascular smooth muscle cells. **Results:** Compared to the control group, the Ang II group exhibited decreased expression levels of contractile markers α -SMA and SM22 α , increased expression level of synthetic marker OPN, elevated expression levels of inflammatory factors MMP2, MMP9, IL6,

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82070481;82200522)

作者简介:谢孝平(1998-),男,硕士研究生,从事主动脉夹层方向的研究,E-mail: xiexiaoping29@163.com

[△] 通讯作者:王志维,男,博士,主任医师,博士生导师,从事主动脉夹层及心脏移植方向的研究,E-mail: wangzhiwei@whu.edu.cn

(收稿日期:2023-05-25 接受日期:2023-06-11)

and TNF- α , decreased expression levels of NRF2 and HO-1, and increased phosphorylation levels of NRF2 and NF- κ B. Additionally, compared to the Ang II group, the Rutin+Ang II group showed increased expression levels of contractile markers α -SMA and SM22 α , decreased expression level of synthetic marker OPN, reduced expression levels of inflammatory factors MMP2, MMP9, IL6, and TNF- α , increased expression levels of NRF2 and HO-1, and decreased phosphorylation levels of NRF2 and NF- κ B. **Conclusion:** Rutin can inhibit Ang II-induced phenotype transition and inflammatory response in mouse aortic vascular smooth muscle cells, possibly through activation of the NRF2/HO-1 pathway and inhibition of ROS production.

Key words: Rutin; Vascular Smooth Muscle Cells; Phenotypic Switching; Inflammatory Response; Oxidative Stress

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R543 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)22-4201-06

前言

主动脉夹层是一种病死率高的血管疾病,严重威胁人们的生命^[1]。越来越多的研究表明,主动脉夹层的发病机制与主动脉平滑肌细胞的表型转化和炎症反应有关^[2]。血管平滑肌细胞是构成主动脉中膜的主要组成细胞,当其受到炎症因子、活性氧等刺激时,从收缩型转化为合成型^[3,4]。发生表型转化后,平滑肌细胞的收缩能力减弱,但是分泌炎症因子的能力增强,这是导致主动脉夹层的重要原因之一。

芦丁是一种天然黄酮类化合物,存在于多种植物中,如茶叶和柑橘类水果等。芦丁具有多种药理学活性,如抗氧化、抗病毒、抗血小板凝聚和降血压等^[5-7]。目前的研究表明芦丁对心血管系统具有明显的保护作用,能够减少低密度脂蛋白胆固醇的氧化,抑制动脉粥样硬化的发生和发展^[8]。本研究旨在探究芦丁对血管平滑肌细胞表型转化和炎症反应的影响,以深入了解其在心血管疾病治疗中的潜在机制,进一步认识芦丁在心血管疾病治疗中的潜在价值,为开发相关的药物和治疗策略提供科学依据。

1 材料和方法

1.1 材料及试剂

小鼠主动脉平滑肌细胞 MOVAS 购自 ATCC 细胞库;芦丁(HY-N0148)购自 MedChemExpress(MCE)公司;DMEM 高糖培养基、胎牛血清购自 Gibco 公司;Cell Counting Kit-8 (CCK-8)试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司;DMSO 购自北京索莱宝科技有限公司; α -SMA (GB11364)、 β -actin (GB15003)、GAPDH(GB15004)购自武汉赛维尔生物技术有限公司;MMP2 (AF1420)、MMP9 (AF5234)、p-NRF2 Ser40 (AF1609)、NF- κ B (AF0246) 购自上海碧云天生物技术有限公司;NRF2(#12721)、p-NF- κ B Ser536(#3033)购自美国 CST 公司;TNF- α (WL01581)和 IL6 (WL02841)购自沈阳万类生物科技有限公司;OPN(22952-1-AP)购自武汉三鹰生物技术有限公司;TNF- α (LDQB-A-30508)和 IL6(LDQB-A-30181)ELISA 试剂盒购自泉州乐达启博生物科技有限公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养与传代 将 MOVAS 细胞置于 37℃、5%CO₂ 培养箱中,使用含有 10%胎牛血清、1%双抗的高糖 DMEM 培养基进行培养,待细胞处于对数生长期时进行实验。细胞实验分为 4 组:正常对照组 (Control);Rutin 组 (Rutin, 100 μ M);

Ang II 处理组 (Ang II, 1 μ M);Ang II+ Rutin 组 (Ang II+Rutin, 100 μ M, 1 μ M)。

1.2.2 CCK-8 法筛选药物浓度 将 MOVAS 细胞以 1×10^4 个/孔的密度接种于 96 孔板,待细胞生长到 70-80%后用含 0.1%胎牛血清培养基饥饿 24 h。吸去上清液后分别加入含有 0、20、40、60、80、100、200 μ M 芦丁和 1 μ M Ang II 的完全培养基继续培养,每组设 4 个复孔,外周一圈孔内加入 PBS 保持湿润。24 h 后再于每孔中加入 10 μ L 的 CCK-8 工作液,在培养箱中避光孵育 4 h 后用酶标仪测定 450 nm 处各组细胞的吸光度值 A。设定对照组细胞活力为 100%,各实验组的相对细胞活力为该组 A 值与对照组 A 值的百分比。

1.2.3 Western blot 检测 α -SMA、OPN、MMP2、MMP9、NRF2 和 p-NF- κ B 等蛋白表达 将各组 MOVAS 细胞提取总蛋白,使用 BCA 试剂盒测定蛋白浓度。用上样缓冲液混合并加热,将处理过的样品加载到 SDS-PAGE(聚丙烯酰胺凝胶电泳)凝胶中,应用电场使蛋白质沿凝胶分离并转移到聚偏二氯乙烯(PVDF)膜上。5%脱脂牛奶封闭 2 h, α -SMA、OPN、MMP2、MMP9、IL6、TNF- α 、NRF2、p-NRF2、HO-1、NF- κ B 和 p-NF- κ B 相应一抗孵育过夜,二抗孵育 1 h,ECL 化学发光进行显影。使用 Image J 软件分析目标蛋白质条带的强度,定量分析蛋白质的表达水平。

1.2.4 ELISA 检测细胞上清中 TNF- α 和 IL6 细胞因子水平 收集细胞上清,1000 $\times$ g 离心 20 min。往预先包被小鼠 TNF- α 和 IL6 捕获抗体的包被微孔中,依次加入标本、标准品、HRP 标记的检测抗体,温浴 60 min 并彻底洗涤。用底物 TMB 温浴 15 min 显色,TMB 在过氧化物酶的催化下转化为蓝色,并在酸的作用下最终变为黄色。使用酶标仪在 450 nm 波长下测定吸光度 OD 值,并计算 TNF- α 和 IL6 细胞因子浓度。

1.2.5 荧光探针 DCFH-DA 检测芦丁对 MOVAS 细胞活性氧的影响 当 MOVAS 细胞生长至 70%-80%的密度,按照分组对细胞进行不同浓度药物处理 48 h。按照活性氧检测试剂盒说明书对处理后的细胞用含有适当浓度 DCFH-DA 的培养液孵育 30 min。孵育完成后用 PBS 洗涤细胞两遍以去除未进入细胞的 DCFH-DA。使用荧光显微镜和流式细胞术检测细胞内 DCF 荧光强度来测定细胞内活性氧浓度。

1.3 统计学方法

使用 Graphpad prism 9 软件进行数据分析。实验数据以平均值 $\pm$ 标准差的形式呈现。每组实验进行了 3 次独立重复。对于多组间的数据比较,使用单因素方差分析。对于两组间的比较,采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同浓度芦丁对 MOVAS 细胞活力的影响

为确定合适的芦丁治疗浓度,我们采用 CCK8 实验测定芦丁对 MOVAS 细胞活力的影响。如图 1 所示,与对照组相比,AngII 处理的 MOVAS 细胞活力显著降低,100 μM 芦丁可显著提升 AngII 处理的 MOVAS 细胞活力。因此,后续研究选取 100 μM 芦丁进行实验。

2.2 芦丁对表型转化标志物 α -SMA、SM22 α 和 OPN 蛋白表达

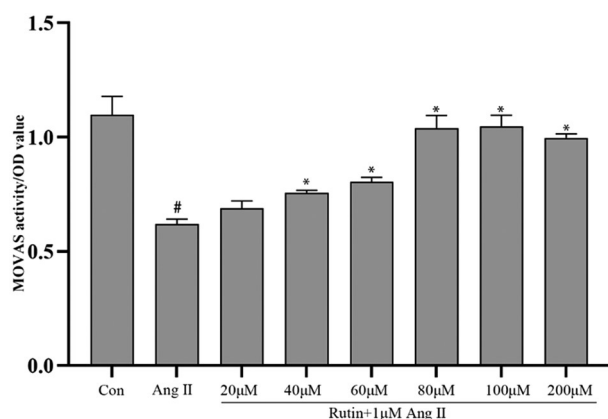


图 1 不同浓度芦丁对 Ang II 诱导的 MOVAS 细胞活力的影响

Fig.1 Effect of different concentrations of rutin on the viability of Ang II-induced MOVAS cells

注:# 与对照组比较, $P<0.05$; * 与 Ang II 组比较, $P<0.05$ 。

Note: #compared with the control group, $P<0.05$; * compared with the Ang II group, $P<0.05$.

的影响

为了解芦丁对 Ang II 诱导 MOVAS 细胞表型转化的影响及其机制。我们通过 Western blot 实验检测了各组 α -SMA、SM22 α 和 OPN 的表达。结果显示,与对照组相比,Ang II 组 MOVAS 细胞收缩型标志物 α -SMA 和 SM22 α 蛋白表达下降,合成型标志物 OPN 蛋白表达升高,差异均有统计学意义($P<0.05$,图 2)。与 Ang II 组相比,Ang II+Rutin 组的 MOVAS 细胞收缩型标志物 α -SMA 和 SM22 α 蛋白表达水平升高,合成型标志物 OPN 蛋白表达下降,差异均有统计学意义($P<0.05$,图 2)。结果表明 Ang II 可诱导 MOVAS 细胞从收缩型转化为合成型,而芦丁可抑制 Ang II 诱导的 MOVAS 细胞从收缩型转化为合成型。

2.3 芦丁对炎症因子 MMP2、MMP9、TNF- α 和 IL6 的影响

由于芦丁具有抗炎作用,我们通过 Western blot 实验探究了芦丁对 Ang II 诱导 MOVAS 细胞产生金属基质蛋白酶 MMP2、MMP9 的影响。结果显示,与对照组相比,Ang II 组 MMP2、MMP9 蛋白表达升高;与 Ang II 组相比,Ang II+Rutin 组的 MMP2、MMP9 蛋白表达水平下降,差异有统计学意义($P<0.05$,图 3)。同时,与对照组相比,Ang II 组 TNF- α 、IL6 蛋白表达升高;与 Ang II 组相比,Ang II+Rutin 组的 TNF- α 、IL6 蛋白表达水平下降差异有统计学意义($P<0.05$,图 3)。此外,我们通过 ELISA 实验检测了不同组细胞上清中 TNF- α 和 IL6 细胞因子水平。结果显示,与对照组相比,Ang II 组细胞上清中 TNF- α 、IL6 水平升高;与 Ang II 组相比,Ang II+Rutin 组细胞上清中 TNF- α 、IL6 水平下降,差异有统计学意义($P<0.05$,图 3)。

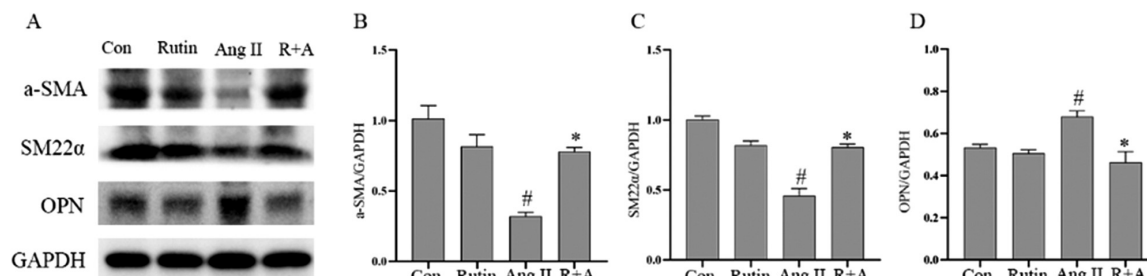


图 2 芦丁对表型转化标志物 α -SMA、SM22 α 和 OPN 蛋白表达的影响

Fig.2 Effect of rutin on the expression of phenotypic transformation markers α -SMA, SM22 α and OPN protein

注:# 与对照组比较, $P<0.05$; * 与 Ang II 组比较, $P<0.05$ 。

Note: #compared with the control group, $P<0.05$; * compared with the Ang II group, $P<0.05$.

2.4 芦丁对 Ang II 诱导 MOVAS 细胞活性氧水平的影响

为了解芦丁对 Ang II 诱导 MOVAS 细胞活性氧产生水平的影响,我们采用荧光探针 DCFH-DA 检测不同处理组之间活性氧水平差异。结果显示:与对照组比较,Ang II 组活性氧水平明显升高,而与 Ang II 组相比,Ang II+Rutin 组的活性氧水平明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$,图 4)。这表明 Ang II 处理可以显著增加 MOVAS 细胞中活性氧水平,而芦丁可以降低 Ang II 处理产生的活性氧水平。

2.5 芦丁对 NRF2/HO-1 通路的影响

为进一步探究芦丁对血管平滑肌细胞的作用机制,我们通过 Western blot 实验检测了 NRF2/HO-1 通路中的关键蛋白表

达水平。与对照组比较,Ang II 组 NRF2 和 HO-1 蛋白的表达量、NRF2 的磷酸化水平显著下降,而 NF- κ B 的磷酸化水平增加,差异具有统计学意义($P<0.05$,图 5)。与 Ang II 组相比,Ang II+Rutin 组的 NF- κ B 的磷酸化水平下降,NRF2 和 HO-1 蛋白的表达量及 NRF2 的磷酸化水平显著增加,差异均有统计学意义($P<0.05$,图 5)。此外,各组之间 NF-KB 的总表达比较无明显差异。

3 讨论

主动脉夹层严重威胁人类健康的致命性大血管疾病,危险因素包括年龄、性别、高血压和血脂异常等^[9,10]。主动脉中层退

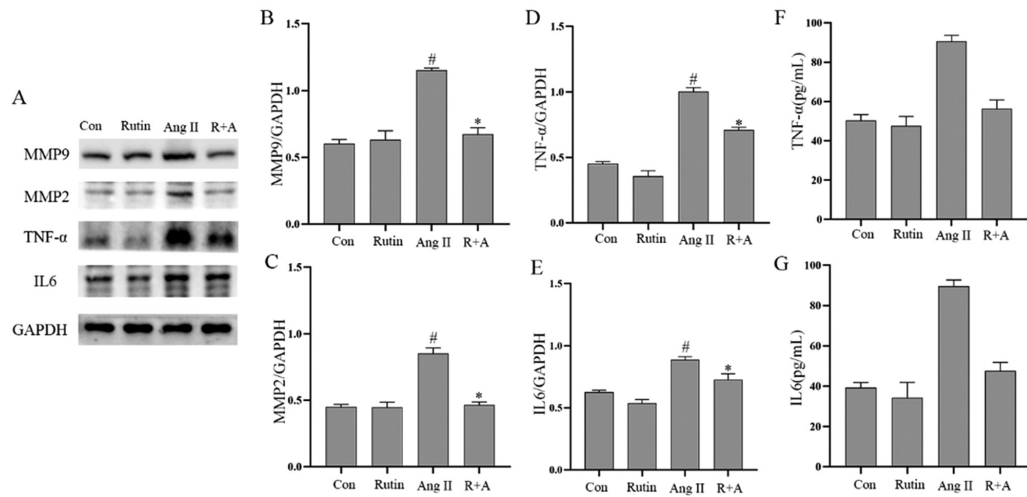


图3 芦丁对炎症因子 MMP2、MMP9、TNF-α 和 IL6 的影响

Fig.3 Effect of rutin on inflammatory factors MMP2, MMP9, TNF-α and IL6

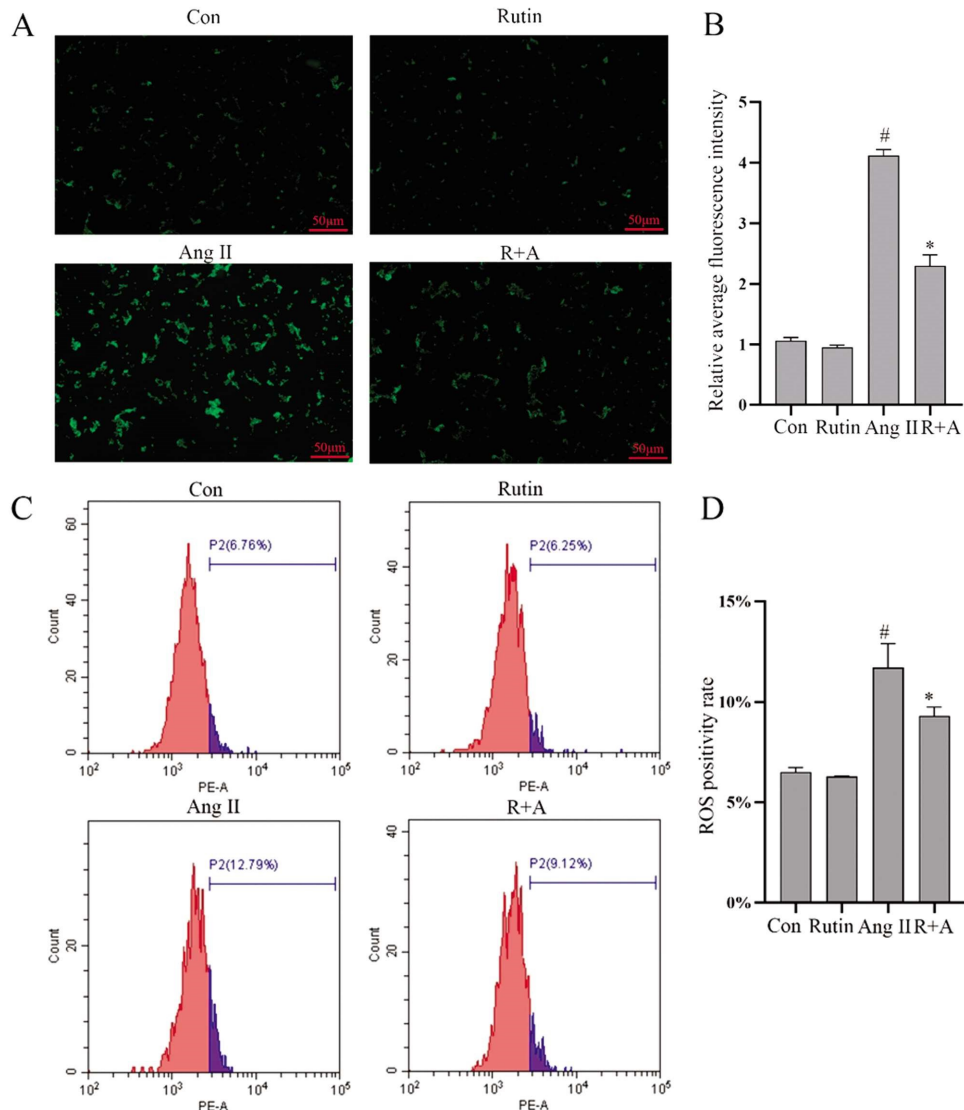
注: # 与对照组比较, $P < 0.05$; * 与 Ang II 组比较, $P < 0.05$ 。Note: # compared with the control group, $P < 0.05$; * compared with the Ang II group, $P < 0.05$.

图4 芦丁对 Ang II 诱导 MOVAS 细胞活性氧水平的影响

Fig.4 Effect of rutin on Ang II-induced reactive oxygen species levels in MOVAS cells

注: # 与对照组比较, $P < 0.05$; * 与 Ang II 组比较, $P < 0.05$ 。Note: # compared with the control group, $P < 0.05$; * compared with the Ang II group, $P < 0.05$.

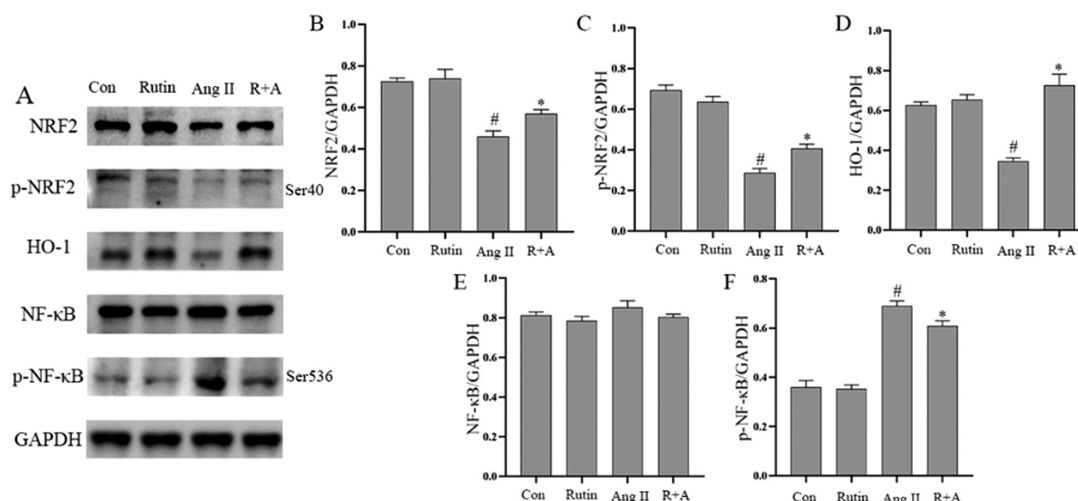


图5 芦丁对 Nrf2/HO-1B 通路关键蛋白表达的影响

Fig.5 Effect of rutin on the expression of key proteins of the Nrf2/HO-1 pathway

注: # 与对照组比较, $P < 0.05$; * 与 Ang II 组比较, $P < 0.05$ 。Note: #compared with the control group, $P < 0.05$; * compared with the Ang II group, $P < 0.05$.

行性变是其主要病理特征,其主要的组织学特征表现为血管平滑肌细胞的表型转换、弹性纤维断裂和胶原蛋白沉积、炎症细胞浸润和细胞外基质降解等^[11,12]。当血管平滑肌细胞受到氧化应激、炎症因子等刺激时从正常状态下高表达 α -SMA 和 SM22 α 蛋白的收缩型转化为高表达 OPN 蛋白的合成型,合成型的血管平滑肌细胞收缩能力大大下降,但表现出异常的迁移能力,同时表达各类炎症因子及基质金属蛋白酶导致细胞外基质降解、胶原沉积从而破坏主动脉中层稳定性^[13-15]。主动脉平滑肌细胞发生炎症反应可能导致主动脉壁中的弹性纤维和胶原纤维变得脆弱,从而增加了主动脉壁发生撕裂或夹层的风险。

MMP2 和 MMP9 是基质金属蛋白酶,可以分解主动脉壁中的胶原纤维和弹性纤维,从而影响主动脉壁的稳定性^[16]。IL-6 是一种细胞因子,参与免疫和炎症反应,可促进白细胞增殖和活化^[17]。TNF- α 也是一种细胞因子,参与调节免疫和炎症反应,可诱导炎症细胞增殖,同时还能促进炎症细胞释放炎症介质和产生氧自由基等。研究表明,主动脉平滑肌细胞中 IL-6、TNF- α 、MMP2 和 MMP9 的表达水平与炎症反应有关。在炎症反应过程中,这些细胞因子的水平会升高,从而导致主动脉壁的稳定下降,增加主动脉夹层的风险^[18]。

在血管平滑肌细胞中,NRF2 的激活通常与氧化应激和细胞保护有关^[19]。研究表明,NRF2 的激活可以抑制血管平滑肌细胞的表型转化,减少细胞的迁移。NRF2 激活可以通过多种途径影响血管平滑肌细胞表型转化。首先,NRF2 可以调节多种抗氧化应激和细胞保护基因的表达,如 SOD、CAT 等,从而减少细胞内的氧化应激,保护细胞免受氧化损伤^[20,21]。此外,NRF2 还可以调节多种信号通路和分子机制,如 TGF- β 、NADPH 氧化酶等,从而影响血管平滑肌细胞的表型转化和功能^[22]。NF- κ B 是一种转录因子,可以调控多种基因的表达,包括许多与炎症和免疫反应相关的基因。NF- κ B 可以通过多种途径被激活,例如通过信号分子的结合或细胞内外的压力、氧化应激等刺激。在血管平滑肌细胞中,NF- κ B 的激活通常与炎症反应和细胞应激有关,如受到损伤或刺激后,细胞内的 NF- κ B 会被激活并转移到细胞核中,启动一系列的炎症反应和基因转录^[23]。NF- κ B 的

激活可以促进血管平滑肌细胞表型转化,使细胞从收缩型转化为合成型。研究表明,NF- κ B 可以调节多种信号通路和分子机制,如 TGF- β 、Wnt/ β -catenin、Notch 等,从而影响血管平滑肌细胞的表型转化和功能^[24,25]。

芦丁是一种天然存在的类黄酮活性化合物,具有抗炎、抗氧化、抗过敏等药理作用。既往研究发现,芦丁通过抑制氧化应激和保护端粒来改善过氧化氢诱导的血管平滑肌细胞过早衰老^[26]。此外,芦丁还可以抑制血管平滑肌细胞和巨噬细胞 TNF- α 、IL-1 β 和 NLRP3 分泌;抑制 PI3K / ATK 信号通路增加血管平滑肌细胞自噬水平促进细胞存活^[8,27]。ROS 是生物体内的一种活性氧化物质,适当的水平有利于生命活动,但过量会对细胞产生氧化损伤。ROS 可以激活多种信号通路,如 p38 MAPK、ERK1/2 和 JNK 等,从而诱导 VSMC 表型转化。此外,ROS 还可以参与血管内皮细胞分泌的生长因子的信号传导通路,从而影响 VSMC 表型转化^[28,29]。ROS 激活炎症反应信号通路,如 NF- κ B 通路等,从而诱导炎症反应和促进炎症介质的释放。研究表明 ROS 可以促进炎症细胞的浸润和促进主动脉炎症反应的发生^[30]。我们的研究发现芦丁抑制了 Ang II 诱导的血管平滑肌异常表型转化,芦丁处理后血管平滑肌细胞收缩型标志物 α -SMA 和 SM22 α 蛋白表达水平升高,合成型标志物 OPN 蛋白表达下降。Ang II 可以通过激活 NADPH 氧化酶系统,增加细胞内氧自由基的产生,引发氧化应激反应,芦丁抑制血管平滑肌细胞的表型转化可能抗氧化作用相关,我们的实验结果发现芦丁挽救了 NRF2/HO-1 抗氧化通路的活性,同时抑制了 NF- κ B 致炎通路的激活,这表明芦丁的作用具有复杂的调控机制。此外,我们发现芦丁处理后平滑肌细胞内的 ROS 水平显著下降,这与 NRF2/HO-1 抗氧化通路的激活密切相关,这也可能是芦丁抑制 Ang II 诱导的血管平滑肌细胞表型转化和炎症反应的重要机制。

综上所述,本研究结果表明芦丁可抑制 Ang II 诱导的血管平滑肌细胞从收缩型转化为合成型,减少炎症因子的释放,其机制可能与激活 NRF2/HO-1 通路以及降低 ROS 水平有关。因此,芦丁可能是防治主动脉夹层的潜在有效药物。

参考文献 (References)

- [1] Sherifova S, Holzapfel G A. Biomechanics of aortic wall failure with a focus on dissection and aneurysm: A review[J]. Acta Biomater, 2019, 99: 1-17
- [2] Sun L, Wang C, Yuan Y, et al. Downregulation of HDAC1 suppresses media degeneration by inhibiting the migration and phenotypic switch of aortic vascular smooth muscle cells in aortic dissection [J]. J Cell Physiol, 2020, 235(11): 8747-8756
- [3] Inamoto S, Kwartler C S, Lafont A L, et al. TGFBR2 mutations alter smooth muscle cell phenotype and predispose to thoracic aortic aneurysms and dissections[J]. Cardiovasc Res, 2010, 88(3): 520-529
- [4] Shi D, Ding J, Xie S, et al. Myocardin/microRNA-30a/Beclin1 signaling controls the phenotypic modulation of vascular smooth muscle cells by regulating autophagy[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(2): 121
- [5] Lai X, Zhang Y, Wu J, et al. Rutin Attenuates Oxidative Stress Via PHB2-Mediated Mitophagy in MPP (+)-Induced SH-SY5Y Cells[J]. Neurotox Res, 2023, 41(3): 242-255
- [6] Salam S, Arif A, Sharma M, et al. Protective effect of rutin against thiram-induced cytotoxicity and oxidative damage in human erythrocytes[J]. Pestic Biochem Physiol, 2023, 189: 105294
- [7] Arowoogun J, Akanni O O, Adefisan A O, et al. Rutin ameliorates copper sulfate-induced brain damage via antioxidative and anti-inflammatory activities in rats[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2021, 35(1): e22623
- [8] Li B, Ji Y, Yi C, et al. Rutin Inhibits Ox-LDL-Mediated Macrophage Inflammation and Foam Cell Formation by Inducing Autophagy and Modulating PI3K/ATK Signaling[J]. Molecules, 2022, 27(13): 4201
- [9] Huang X, Wang Z, Shen Z, et al. Projection of global burden and risk factors for aortic aneurysm - timely warning for greater emphasis on managing blood pressure[J]. Ann Med, 2022, 54(1): 553-564
- [10] Rylski B, Georgieva N, Beyersdorf F, et al. Gender-related differences in patients with acute aortic dissection type A[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2021, 162(2): 528-535. e1
- [11] Borges L F, Gomez D, Quintana M, et al. Fibrinolytic activity is associated with presence of cystic medial degeneration in aneurysms of the ascending aorta[J]. Histopathology, 2010, 57(6): 917-932
- [12] He B, Zhan Y, Cai C, et al. Common molecular mechanism and immune infiltration patterns of thoracic and abdominal aortic aneurysms[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1030976
- [13] Majesky M W. Developmental basis of vascular smooth muscle diversity[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007, 27(6): 1248-1258
- [14] Qin H L, Bao J H, Tang J J, et al. Arterial remodeling: the role of mitochondrial metabolism in vascular smooth muscle cells [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2023, 324(1): C183-C192
- [15] Maguire E M, Pearce S W A, Xiao R, et al. Matrix Metalloproteinase in Abdominal Aortic Aneurysm and Aortic Dissection [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2019, 12(3): 118
- [16] Wu X, Ye J, Cai W, et al. LDHA mediated degradation of extracellular matrix is a potential target for the treatment of aortic dissection[J]. Pharmacol Res, 2022, 176: 106051
- [17] Lu H Y, Hsu H L, Li C H, et al. Hydrogen Sulfide Attenuates Aortic Remodeling in Aortic Dissection Associating with Moderated Inflammation and Oxidative Stress through a NO-Dependent Pathway [J]. Antioxidants (Basel), 2021, 10(5): 682
- [18] Hu Y, Lu L, Qiu Z, et al. Mechanical stretch aggravates aortic dissection by regulating MAPK pathway and the expression of MMP-9 and inflammation factors [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 108: 1294-1302
- [19] Xiao T, Zhang L, Huang Y, et al. Sestrin2 increases in aortas and plasma from aortic dissection patients and alleviates angiotensin II-induced smooth muscle cell apoptosis via the Nrf2 pathway[J]. Life Sci, 2019, 218: 132-138
- [20] González-Carnicero Z, Hernanz R, Martínez-Casales M, et al. Regulation by Nrf2 of IL-1 β -induced inflammatory and oxidative response in VSMC and its relationship with TLR4 [J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1058488
- [21] Qin S, Wang R, Tang D, et al. Manganese Mitigates Heat Stress-Induced Apoptosis by Alleviating Endoplasmic Reticulum Stress and Activating the NRF2/SOD2 Pathway in Primary Chick Embryonic Myocardial Cells [J]. Biol Trace Elem Res, 2022, 200(5): 2312-2320
- [22] Hseu Y C, Yang T Y, Li M L, et al. Chalcone flavokawain A attenuates TGF- β 1-induced fibrotic pathology via inhibition of ROS/Smad3 signaling pathways and induction of Nrf2/ARE-mediated antioxidant genes in vascular smooth muscle cells[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(2): 775-788
- [23] Cai D, Sun C, Murashita T, et al. ADAR1 Non-Editing Function in Macrophage Activation and Abdominal Aortic Aneurysm [J]. Circ Res, 2023, 132(4): e78-e93
- [24] Lin Y, Huang H, Yu Y, et al. Long non-coding RNA RP11-465L10.10 promotes vascular smooth muscle cells phenotype switching and MMP9 expression via the NF- κ B pathway[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(24): 1776
- [25] Li Y, Tao L, Xu Y, et al. Taxifolin ameliorates abdominal aortic aneurysm by preventing inflammation and apoptosis and extracellular matrix degradation via inactivating TLR4/NF- κ B axis [J]. Int Immunopharmacol, 2023, 119: 110197
- [26] Li Y, Qin R, Yan H, et al. Inhibition of vascular smooth muscle cells premature senescence with rutin attenuates and stabilizes diabetic atherosclerosis[J]. J Nutr Biochem, 2018, 51: 91-98
- [27] Wang W, Wu Q H, Sui Y, et al. Rutin protects endothelial dysfunction by disturbing Nox4 and ROS-sensitive NLRP3 inflammasome[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 86: 32-40
- [28] Wang D, Wu J, Le S, et al. Oltipraz, the activator of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2), protects against the formation of BAPN-induced aneurysms and dissection of the thoracic aorta in mice by inhibiting activation of the ROS-mediated NLRP3 inflammasome [J]. Eur J Pharmacol, 2022, 936: 175361
- [29] Zhang X, Liu J, Pang X, et al. Curcumin Suppresses Aldosterone-Induced CRP Generation in Rat Vascular Smooth Muscle Cells via Interfering with the ROS-ERK1/2 Signaling Pathway [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 3245653
- [30] Qiu L, Yi S, Yu T, et al. Sirt3 Protects Against Thoracic Aortic Dissection Formation by Reducing Reactive Oxygen Species, Vascular Inflammation, and Apoptosis of Smooth Muscle Cells[J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 675647