

引用:张露微,林辉,陈壮,张海琴,童洁,李媛彬.表儿茶素通过调节cGAS-STING-IRF3通路减轻糖尿病性血管平滑肌衰老[J].中医药导报,2025,31(1):37-41.

表儿茶素通过调节cGAS-STING-IRF3通路 减轻糖尿病性血管平滑肌衰老*

张露微,林 辉,陈 壮,张海琴,童 洁,李媛彬
(湖南中医药高等专科学校,湖南 株洲 412012)

[摘要] 目的:探究表儿茶素对糖尿病小鼠血管平滑肌衰老的作用及表儿茶素在该过程中对cGAS-STING-IRF3信号通路的调节机制。方法:采用腹腔注射链脲佐菌素(STZ)及高糖饲养建立糖尿病小鼠模型,将造模成功小鼠随机分为STZ组、表儿茶素组、二甲双胍组,每组10只,另取10只正常小鼠为对照组;将小鼠主动脉平滑肌细胞随机分为对照组、高糖组、表儿茶素组、2'3'-cGAMP+表儿茶素组或RU.521组,观察各组衰老相关指标、细胞存活率以及信号通路相关分子表达情况。结果:与对照组比较,STZ组及高糖组的衰老相关分泌表型因子(IL-6、IL-8、IL-1 β 、TNF- α)的分泌及衰老相关蛋白(P16、P21)、信号通路相关蛋白(cGAS、STING、p-IRF3、IRF3)的表达明显升高($P<0.05$),并且高糖组细胞的细胞活性明显降低($P<0.05$)、SA- β -gal染色阳性率明显升高($P<0.05$);加入表儿茶素处理后,上述指标能得到明显改善($P<0.05$)。STING激动剂能逆转表儿茶素的保护作用,而cGAS抑制剂能产生与表儿茶素相似的作用。结论:表儿茶素可以减轻糖尿病小鼠血管平滑肌细胞衰老,可能是通过抑制cGAS-STING-IRF3信号通路发挥作用。

[关键词] 糖尿病;表儿茶素;血管平滑肌衰老;cGAS-STING-IRF3信号通路;小鼠

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2025)01-0037-05

DOI: 10.13862/j.cn43-1446/r.2025.01.007

Epicatechin Reduces Diabetic Vascular Smooth Muscle Aging by Regulating the cGAS-STING-IRF3 Pathway

ZHANG Luwei, LIN Hui, CHEN Zhuang, ZHANG Haiqin, TONG Jie, LI Yuanbin
(Hunan Traditional Chinese Medical College, Zhuzhou Hunan 412012, China)

[Abstract] Objective: To explore the effect of epicatechin on vascular smooth muscle aging in diabetic mice and its regulatory mechanism on cGAS-STING-IRF3 pathway. Methods: Diabetic mouse models were established by injecting streptozotocin and high-sugar diet. The successful modeling mice were randomly divided into STZ group, epicatechin group and metformin group, with 10 mice in each group. And another 10 normal mice were selected as control group. Mouse aortic smooth muscle cells were randomly divided into control group, high glucose group, epicatechin group, 2'3'-cGAMP+epicatechin group or RU.521 group to observe the expression of aging-related indicators, cell viability, and pathway-related molecules. Results: Compared with normal control group, the levels of aging-related secreted phenotype factors (IL-6, IL-8, IL-1 β , TNF- α), the expression of aging-related proteins (P16, P21) and signaling pathway-related proteins (cGAS, STING, p-IRF3, IRF3) were significantly increased in the STZ group and high glucose group ($P<0.05$). The cell activity of the high glucose group was significantly reduced ($P<0.05$), while the positive percentage of SA- β -gal staining was apparently increased ($P<0.05$). Adding epicatechin treatment could improve the above targets significantly ($P<0.05$). The STING agonist could reverse the protective effect of epicatechin, while cGAS inhibitors could produce similar effects to epicatechin. Conclusion: Epicatechin can alleviate diabetic vascular smooth muscle cell aging, possibly by inhibiting the cGAS-STING-IRF3 signaling pathway.

[Keywords] diabetes; epicatechin; vascular smooth muscle aging; cGAS-STING-IRF3 signaling pathway; mice

*基金项目:国家自然科学基金课题(82200333);湖南省自然科学基金课题(2022JJ60077)

通信作者:李媛彬,女,副教授,研究方向为动脉粥样硬化及心肌缺血性疾病

最新数据显示,预计到2045年,全球成人糖尿病患者的数量将达到7.83亿^[1]。糖尿病是一种慢性疾病,可引发血管受损,从而导致身体残疾和生命垂危。根据在《新英格兰医学杂志》上发表的ADVANCE-ON试验结果,长期强化降糖并不能有效降低大血管并发症或死亡的风险^[2]。因此,为了更加有效地预防和治疗糖尿病引起的血管病变,除了需要控制血糖水平,还需要针对血管受损情况采取切实可行的治疗措施。在机体应激的情况下,血管的结构和功能会发生变化,而糖尿病则会进一步促进血管的衰老^[3]。血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)是构成血管中膜的主要细胞成分,能够调节血管张力。在正常生理条件下,VSMCs能通过不断增殖来代替衰老的细胞,因此,VSMCs的衰老是导致血管衰老的一个重要因素^[4]。并且有研究表明,当血管壁受到高血糖刺激时,VSMCs会发生衰老从而导致糖尿病性血管衰老^[5]。细胞衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)指的是细胞在衰老过程中,释放的与细胞功能和寿命密切相关的一些物质,包括细胞因子、生长因子、蛋白酶和其他物质^[6-7]。已有研究表明,SASP也会出现在VSMCs的老化过程中^[8]。其不仅是VSMCs衰老的产物,同时也是VSMCs衰老的催化剂。研究^[9]发现,胞浆DNA诱发的环化腺苷鸟苷合成酶-干扰素基因刺激分子(cGAS-STING)信号通路活化在细胞衰老中发挥关键作用。cGAS是细胞质中的DNA感受器,能够识别细胞质中的DNA,并催化合成第二信使2'3'-cGAMP,从而激活STING,进一步诱导 I 型干扰素和干扰素刺激基因的表达和分泌。然而,cGAS-STING-IRF3信号通路对糖尿病性血管平滑肌细胞衰老的具体影响尚不清楚。

表儿茶素(epicatechin, EC)是黄烷醇化合物,在一些中药材中普遍存在,如何首乌、山楂、鸡血藤等,其具有抗氧化、降低血糖及预防心血管疾病等功效^[10-12]。近年来研究^[13]报道,在小鼠心肌缺血实验模型中,表儿茶素能改善其心肌缺血缺氧的状态。然而,对于表儿茶素对血管平滑肌细胞的影响,以及其是否能通过cGAS-STING-IRF3信号通路参与糖尿病血管衰老的调控,目前仍缺乏深入的研究。本研究旨在探究表儿茶素在高糖环境下是否具有调节cGAS-STING-IRF3信号通路的能力,以抑制血管平滑肌细胞的衰老。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物及细胞 雄性小鼠品系为C57BL/6J,体质量17~22 g, 6周龄,购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司,动物生产许可证号:SCXK(湘)2019-0004。动物质量合格证号:430727211100308734。本研究通过湖南中医药高等专科学校动物伦理委员会批准(批号:DWLL202110006)。小鼠主动脉平滑肌细胞(MOVAS细胞)购自上海弘顺生物科技有限公司。

1.1.2 药物及试剂 (1)DMEM培养基(美国GENVIEW公司,批号:11008010150);胎牛血清(苏州ExCell生物科技有限公司,批号:12A125);CCK-8细胞增殖检测试剂(美国GLP BIO公司,批号:GK1000121);4%细胞组织固定液(批号:#P1110,2305001)、表儿茶素(批号:C490-46-0)均购于北京索莱宝科技有限公

司;抗GAPDH抗体(北京博奥森生物技术有限公司,批号:bs-10900R);链脲佐菌素(STZ,批号:572201)、2'3'-cGAMP(批号:SML1229)、cGAS抗体(批号:ZRB1406)、p16抗体(批号:SAB5701583)及p21抗体(批号:SAB4500065)均购自Sigma-Aldrich公司;RU.521(MCE公司,批号:2262452-06-0);二甲双胍(湖南湘雅制药有限公司,批号:2209116);β-半乳糖苷酶试剂盒(自碧云天生物技术公司,批号:C0602-1);STING(批号:13647)、IRF3(批号:4302)、p-IRF3(批号:29047)均购自CST公司;小鼠IL-6酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(批号:RK00008)、IL-8 ELISA试剂盒(批号:RK00011)、IL-1β ELISA试剂盒(批号:RK04599)、TNF-α ELISA试剂盒(批号:RK00027)均购自ABclonal公司。

1.1.3 主要仪器 K5600超微量分光光度计(北京凯奥公司);AC2-4S1生物安全柜(新加坡ESCO公司);DYY-6C电泳仪(北京六一仪器厂);EVOS M5000型荧光显微镜(美国Thermo公司);Scientz-IID超声波细胞破碎仪(宁波新芝公司);Multiskan TMFC型全自动酶标仪(美国Thermo Fisher公司);CKX-41型倒置显微镜(日本奥林巴斯);18AC型二氧化碳恒温培养箱(日本Panasonic公司);5200化学发光成像系统(上海天能生命科学有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 动物模型制备与分组 所有小鼠饲养在SPF级、温度22~25℃和相对湿度(50±20)%恒定的房间中,设置12 h的光照/黑暗交替。1周后,小鼠腹腔注射链脲佐菌素[溶于酸碱度4.5、浓度0.05 mol/L的柠檬酸盐中,40 mg/(kg·d)]连续5 d。同时,高糖饲养小鼠40周,2周后测量小鼠空腹血糖≥16.7 mmol/L,判断为糖尿病模型构建成功^[14]。造模成功后的小鼠随机分为STZ组、表儿茶素组、二甲双胍组,每组10只,另取10只正常小鼠为对照组,腹腔注射生理盐水。

1.2.2 细胞培养与分组 MOVAS细胞在5%CO₂、37℃的条件下,用含10%胎牛血清的DMEM培养基培养,通过高糖DMEM(50 mmol/L)培养72 h^[15],诱导血管平滑肌衰老模型。将细胞随机分为对照组[VSMCs+普通DMEM(5 mmol/L)]、高糖组[VSMCs+高糖DMEM(50 mmol/L)]、表儿茶素组[VSMCs+高糖DMEM+表儿茶素(高糖诱导前30 min给药至终浓度40 μmol/L)^[16]]、2'3'-cGAMP+表儿茶素组[VSMCs+高糖DMEM+表儿茶素+2'3'-cGAMP(STING激动剂,25 μmol/L)]或RU.521组[VSMCs+高糖DMEM+RU.521(cGAS抑制剂,10 μmol/L)]。

1.2.3 β-半乳糖苷酶(SA-β-gal)染色 SA-β-gal染色是最早发现可以反映细胞衰老的生物标志物^[17]。将细胞接种到6孔板中,每孔2.0×10⁵个。细胞密度约达50%时,根据分组以不同条件处理血管平滑肌细胞;最后参照试剂盒上的说明书进行染色。

1.2.4 CCK-8检测细胞存活率 将细胞接种到96孔板中,每孔1.0×10⁴个。当细胞融合度达50%时,按照不同条件分组处理MOVAS细胞;然后去除培养液,以含10% CCK-8试剂的培养液培养细胞3 h,使用酶标仪(450 nm)测量吸光度(A)值,每组设定6个复孔。

1.2.5 Western blotting检测细胞衰老和信号通路相关蛋白表达 按不同条件处理细胞后,先后分别对蛋白进行电泳、

电转及封闭。将蛋白PVDF膜分别与相应的一抗[P16蛋白、P21蛋白(1:1 000, Sigma), cGAS蛋白、STING蛋白、p-IRF3蛋白、IRF3蛋白(1:1 000, CST)]在4℃冰箱中摇床上孵育过夜,洗涤3次;将膜与辣根过氧化物酶二抗在室温下孵育,再洗涤3次。在化学发光ECL成像系统拍取图像,通过软件Image 2000分析各目的蛋白及内参GAPDH的灰度值,实验重复3次。

1.2.6 ELISA法检测衰老相关分泌表型因子 将收集的各组上清液放在-80℃的冰箱保存,严格按照ELISA检测试剂盒说明书步骤操作,检测衰老相关分泌表型因子(IL-6、IL-8、IL-1 β 、TNF- α)的含量。

1.2.7 免疫组化法检测STING蛋白的表达情况 剥离小鼠的胸主动脉组织,将其固定、包埋、脱蜡和复水,然后用3% H₂O₂孵育组织切片10 min;加一抗STING(1:500, Sigma-Aldrich, MO, USA),4℃下孵育过夜,在室温下孵育二抗1 h。用水冲洗后,苏木素进行复染,取0.1% HCl分化,再用PBS冲洗达到返蓝的效果;经过脱水、透明、封片固定后,使用奥林巴斯光学显微镜观察切片。

1.2.8 免疫荧光技术检测主动脉及平滑肌细胞内IRF3核转位情况 将组织或细胞样本按实验要求处理后,用4%多聚甲醛室温固定25 min, PBS清洗3次,0.5%的Triton-100进行通透, PBS清洗后以山羊血清(PBS配制,5%)室温封闭60 min,洗掉封闭液,与一抗IRF3(1:300, Sigma-Aldrich, MO, USA)在4℃下孵育过夜,弃一抗用PBS洗3次,加入荧光二抗(1:3 000)室温避光孵育1 h。舍弃二抗,并用PBS洗3次, DAPI(1:500)染核,用PBS清洗后将玻片置于载玻片上(有抗荧光淬灭剂)并封片,最后在显微镜下进行荧光图像的观察和捕捉。

1.3 统计学方法 使用SPSS 22.0软件对实验数据进行统计分析,计量资料以“均数 $\pm$ 标准差”($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较选择LSD法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

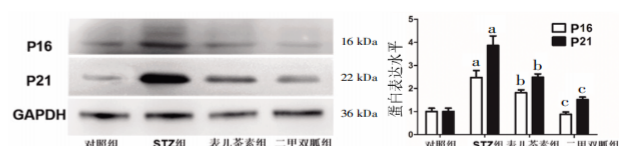
2.1 表儿茶素对小鼠血清血管衰老相关指标的影响 STZ组小鼠SASP(IL-6、IL-8、IL-1 β 、TNF- α)水平高于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$);表儿茶素组小鼠SASP分泌水平低于STZ组($P<0.05$)。STZ组小鼠主动脉衰老相关蛋白P16和P21蛋白相对表达量高于对照组($P<0.01$);表儿茶素组小鼠P16和P21蛋白相对表达量低于STZ组($P<0.05$)。表明表儿茶素在高糖环境下,能抑制血管衰老相关指标的分泌与表达。(见表1、图1)

表1 各组小鼠血清 IL-6、IL-8、IL-1 β 、TNF- α 水平比较 ($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

组别	n	IL-6	IL-8	IL-1 β	TNF- α
对照组	10	82.35 $\pm$ 6.68	36.07 $\pm$ 1.32	72.55 $\pm$ 6.23	412.47 $\pm$ 11.71
STZ组	10	245.45 $\pm$ 13.35 ^a	98.83 $\pm$ 8.19 ^b	116.33 $\pm$ 11.62 ^a	732.65 $\pm$ 25.48 ^a
表儿茶素组	10	134.07 $\pm$ 12.33 ^c	64.21 $\pm$ 5.37 ^c	86.75 $\pm$ 7.78 ^c	563.07 $\pm$ 16.83 ^c
二甲双胍组	10	98.64 $\pm$ 9.54 ^d	54.08 $\pm$ 3.38 ^c	75.18 $\pm$ 6.91 ^c	484.09 $\pm$ 18.35 ^c
F		139.000	76.630	17.110	161.500
P		0.000	0.000	0.001	0.000

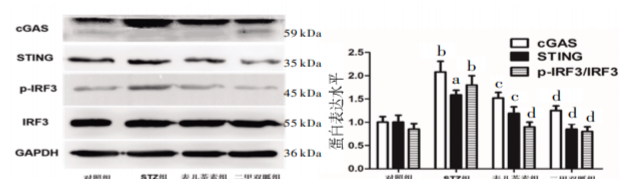
注:与对照组比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$;与STZ组比较,^c $P<0.05$,^d $P<0.01$ 。

2.2 表儿茶素对小鼠胸主动脉组织cGAS-STING-IRF3信号通路相关蛋白表达的影响 STZ组小鼠胸主动脉组织的cGAS



注:与对照组比较,^a $P<0.01$;与STZ组比较,^b $P<0.05$,^c $P<0.01$ 。

图1 各组小鼠胸主动脉衰老相关蛋白P16、P21蛋白的表达水平 蛋白、STING蛋白、磷酸化IRF3(p-IRF3)/IRF3蛋白相对表达量均高于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$);表儿茶素组小鼠胸主动脉cGAS-STING信号通路相关蛋白相对表达量均低于STZ组($P<0.05$ 或 $P<0.01$);二甲双胍与表儿茶素的作用趋势类似,能够降低cGAS-STING-IRF3信号通路相关蛋白表达水平($P<0.01$)。免疫组织化学技术和免疫荧光技术分别显示STZ小鼠主动脉组织STING蛋白表达和IRF3核转位增加,而STZ+表儿茶素组信号分子的活化减弱。(见图2~4)



注:与对照组比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$;与STZ组比较,^c $P<0.05$,^d $P<0.01$ 。

图2 各组小鼠胸主动脉组织中 cGAS、STING、p-IRF3、IRF3 蛋白表达水平

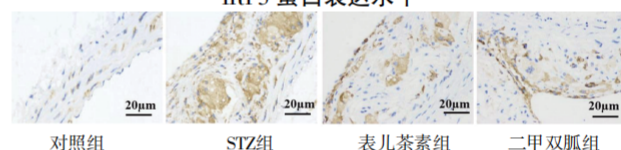


图3 各组小鼠胸主动脉组织中 STING 蛋白表达水平 ($\times 400$)

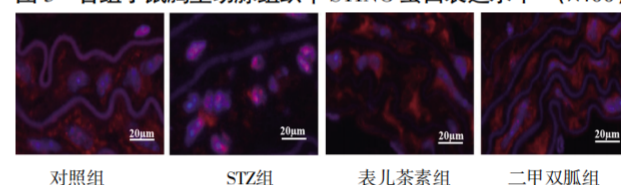
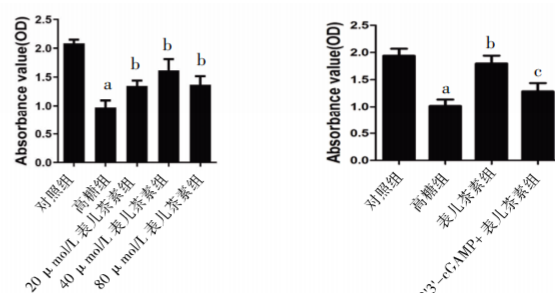


图4 各组小鼠主动脉组织中 IRF3 核转位比较 ($\times 400$)

2.3 表儿茶素对细胞存活率的影响 高糖组细胞活性低于对照组($P<0.05$);高糖组加入表儿茶素后细胞活性升高,尤其是当表儿茶素浓度为40 $\mu\text{mol/L}$ 时,细胞活性明显升高($P<0.05$);与表儿茶素组比较,2',3'-cGAMP(STING蛋白激动剂)+表儿茶素组细胞活性明显下降($P<0.05$)。(见图5)



注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与高糖组比较,^b $P<0.05$;与表儿茶素组比较,^c $P<0.05$ 。

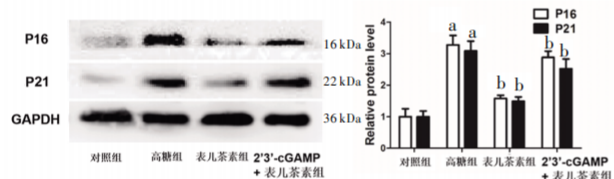
图5 各组细胞存活率比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

2.4 表儿茶素对细胞衰老相关指标的影响 与对照组比较,高糖组SASP(IL-6、IL-8、IL-1 β 、TNF- α)水平,P16蛋白、P21蛋白表达及SA- β -gal染色阳性率显著升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$);表儿茶素组各项指标均低于高糖组($P<0.05$);2'3'-cGAMP+表儿茶素组各项指标均高于表儿茶素组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。(见表2、图6~7)由此可见,在高糖环境下,表儿茶素可以缓解血管平滑肌细胞的衰老,而STING激动剂能逆转表儿茶素的作用,表明表儿茶素的保护作用机制可能与抑制cGAS-STING-IRF3信号通路有关。

表 2 各组细胞上清 IL-6、IL-8、IL-1 β 、TNF- α 水平比较 ($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

组别	n	IL-6	IL-8	IL-1 β	TNF- α
对照组	5	16.85 $\pm$ 1.23	6.20 $\pm$ 0.52	12.63 $\pm$ 1.16	47.25 $\pm$ 3.14
高糖组	5	35.84 $\pm$ 2.07 ^a	24.66 $\pm$ 1.67 ^b	19.87 $\pm$ 1.96 ^a	78.32 $\pm$ 4.67 ^a
表儿茶素组	5	21.13 $\pm$ 1.65 ^c	11.85 $\pm$ 1.36 ^c	14.81 $\pm$ 1.03 ^c	54.44 $\pm$ 3.08 ^c
2'3'-cGAMP+表儿茶素组	5	39.16 $\pm$ 3.25 ^d	25.45 $\pm$ 2.12 ^d	22.51 $\pm$ 1.73 ^d	82.36 $\pm$ 5.62 ^d
F		74.890	116.200	31.960	49.710
P		0.000	0.001	0.000	0.000

注:与对照组比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$;与高糖组比较,^c $P<0.05$;与表儿茶素组比较,^d $P<0.05$,^e $P<0.01$ 。



注:与对照组比较,^a $P<0.01$;与高糖组比较,^b $P<0.01$ 。

图 6 各组细胞衰老相关蛋白 P16 蛋白、P21 蛋白的表达水平

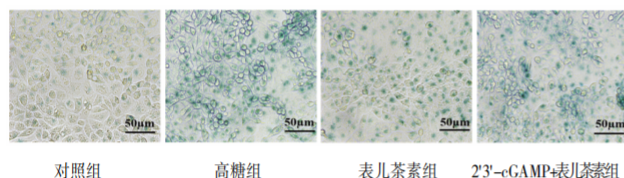
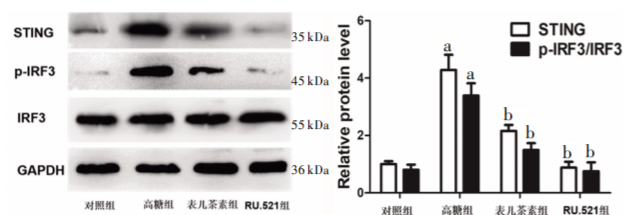


图 7 各组细胞 SA- β -gal 染色阳性率比较 ($\times 200$)

2.5 表儿茶素对主动脉平滑肌细胞STING、磷酸化IRF3、IRF3表达的影响 与对照组比较,高糖组STING相对表达量及p-IRF3/IRF3显著升高($P<0.01$);表儿茶素组STING相对表达量及p-IRF3/IRF3低于对照组($P<0.01$);RU.521(cGAS抑制剂)组与表儿茶素组呈现类似的作用趋势。细胞免疫荧光技术显示IRF3在高糖环境下发生核转位,表儿茶素组核转位减少,进一步证实了表儿茶素可以抑制cGAS-STING-IRF3的激活。(见图8~9)



注:与对照组比较,^a $P<0.01$;与高糖组比较,^b $P<0.01$ 。

图 8 各组主动脉平滑肌细胞 STING、p-IRF3、IRF3 表达水平

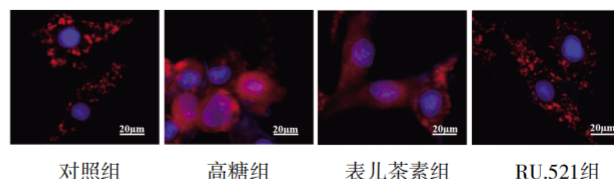


图 9 各组主动脉平滑肌细胞中 IRF3 核转位比较 ($\times 400$)

3 讨 论

当前,越来越多的研究表明,在糖尿病相关血管疾病的发生和进展中,血管平滑肌细胞的衰老是一个至关重要的因素^[18]。由于衰老是多种生理过程的共同结果,因此其机制也就更加复杂。随着人口老龄化趋势的不断加剧,与糖尿病相关的血管衰老问题日益凸显^[19]。这不仅增加了心血管疾病的患病风险,也凸显了针对糖尿病性血管衰老进行防治的重要性。本研究结果显示STZ组小鼠主动脉及高糖组平滑肌细胞中的衰老相关分泌表型因子(IL-6、IL-8、IL-1 β 、TNF- α)的分泌及衰老相关蛋白(P16、P21)较对照组明显升高,表明高糖刺激会促进血管平滑肌细胞的衰老。

在人体免疫反应中,cGAS-STING-IRF3信号通路扮演着不可或缺的角色。当cGAS检测到细胞质中的DNA时,通过cGAMP与STING的结合,能够有效地触发下游信号转导,包括TBK1蛋白的磷酸化、p-IRF3的激活及IFN- α 的有效合成,从而引发内在的免疫反应。高糖刺激导致细胞受损,胞质DNA泄漏,cGAS识别后促进IFN- α 的生成。这一结果能引起组织器官发生难以控制的炎症反应,进而加剧细胞的衰老^[20]。因此,通过调节内源信号转导途径来改善细胞功能是目前治疗血管衰老的主要策略之一。本实验中,与对照组比较,STZ组小鼠主动脉及高糖组平滑肌细胞中的信号通路相关蛋白(cGAS、STING、p-IRF3、IRF3)表达明显升高。由此可见,高糖刺激对cGAS-STING-IRF3信号通路具有激活作用。这一发现对于深入理解高糖环境对血管的影响具有重要意义,并为未来探索相关疾病的治疗提供了新的靶点。

研究显示,cGAS-STING信号通路的激活所引发的反应在VSMCs衰老过程中发挥着重要作用^[20]。在本实验中,高糖刺激导致VSMCs中的SASP及P16、P21表达显著增高。同时,信号通路蛋白(cGAS、STING、p-IRF3、IRF3)的表达也呈现出类似的变化。由此可知,高糖刺激所激活的cGAS-STING-IRF3信号通路可能是导致VSMCs老化的一个因素。

研究表明,表儿茶素是红毛丹、金荞麦中主要的抗氧化活性物质^[21-22]。其可能通过抑制cGAS-STING信号通路的激活,对抗高糖环境带来的不利影响,延缓细胞的衰老^[20]。在本实验中,表儿茶素组中的SASP及P16蛋白、P21蛋白、信号通路相关蛋白(cGAS、STING、p-IRF3、IRF3)表达均明显降低。这表明,高糖环境下,表儿茶素能减轻细胞的衰老。其可能对cGAS-STING-IRF3信号通路的激活产生了抑制作用。本研究还发现,STING激动剂能逆转表儿茶素的保护作用,表儿茶素能产生与cGAS抑制剂相似的作用,进一步证实了表儿茶素对cGAS-STING-IRF3信号通路的抑制作用。

综上所述,表儿茶素可以减轻高糖环境下血管平滑肌细胞的衰老,其可能是通过抑制cGAS-STING-IRF3信号通路发挥作用。

参考文献

- [1] GOH L H, SIAH C J R, TAM W W S, et al. Effectiveness of the chronic care model for adults with type 2 diabetes in primary care: A systematic review and meta-analysis[J]. *Syst Rev*, 2022, 11(1):273.
- [2] ZOUNGAS S, CHALMERS J, NEAL B, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(15):1392-1406.
- [3] 王中群.重视糖尿病大血管并发症的发病、机制、评估与防治研究[J].*中南医学科学杂志*, 2022, 50(1):1-6.
- [4] MIANO J M, FISHER E A, MAJESKY M W. Fate and state of vascular smooth muscle cells in atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2021, 143(21):2110-2116.
- [5] NOWAK K L, ROSSMAN M J, CHONCHOL M, et al. Strategies for achieving healthy vascular aging[J]. *Hypertension*, 2018, 71(3):389-402.
- [6] KHOSLA S, FARR J N, TCHKONIA T, et al. The role of cellular senescence in ageing and endocrine disease[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16(5):263-275.
- [7] LIM H, PARK B K, SHIN S Y, et al. Methyl caffeate and some plant constituents inhibit age-related inflammation: Effects on senescence-associated secretory phenotype (SASP) formation[J]. *Arch Pharm Res*, 2017, 40(4):524-535.
- [8] CHI C, LI D J, JIANG Y J, et al. Vascular smooth muscle cell senescence and age-related diseases: State of the art[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(7):1810-1821.
- [9] 王凌, 尤鸿美, 潘雪银, 等.老年性疾病通过cGAS-STING通路调控衰老相关分泌表型[J].*中国药理学通报*, 2021, 37(4):450-454.
- [10] 童观珍, 付晓萍, 杨艳, 等.表儿茶素的分布及药理活性研究进展[J].*云南农业大学学报(自然科学)*, 2018, 33(2):343-349.
- [11] 杨若熙, 刘桂艳, 王贝.高效液相色谱及红外光谱法分析鸡血藤提取物中儿茶素类成分[J].*化学分析计量*, 2024, 33(3):29-36, 46.
- [12] SHARIATI S, KALANTAR H, PASHMFOROOSH M, et al. Epicatechin protective effects on bleomycin-induced pulmonary oxidative stress and fibrosis in mice[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2019, 114:108776.
- [13] LI J W, WANG X Y, ZHANG X, et al. (-)-Epicatechin protects against myocardial ischemia-induced cardiac injury via activation of the PTEN/PI3K/AKT pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(6):8300-8308.
- [14] MA H D, WANG X D, ZHANG W L, et al. Melatonin suppresses ferroptosis induced by high glucose via activation of the Nrf2/HO-1 signaling pathway in type 2 diabetic osteoporosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020:9067610.
- [15] XU Z K, XU W Z, SONG Y, et al. Blockade of store-operated calcium entry alleviates high glucose-induced neurotoxicity via inhibiting apoptosis in rat neurons[J]. *Chem Biol Interact*, 2016, 254:63-72.
- [16] 谢睿锋, 李岩, 王东.不同浓度表儿茶素没食子酸酯对体外培养成骨细胞的影响[J].*中国现代医生*, 2018, 56(11):34-37, 42.
- [17] DI MICCO R, KRIZHANOVSKY V, BAKER D, et al. Cellular senescence in ageing: From mechanisms to therapeutic opportunities[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(2):75-95.
- [18] HAARHAUS M, BRANDENBURG V, KALANTAR-ZADEH K, et al. Alkaline phosphatase: A novel treatment target for cardiovascular disease in CKD[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(7):429-442.
- [19] SHROFF R, LONG D A, SHANAHAN C. Mechanistic insights into vascular calcification in CKD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24(2):179-189.
- [20] 毕先金.VSMCs衰老在CKD相关AS斑块不稳定性中的作用与机制研究[D].重庆:中国人民解放军陆军军医大学, 2020:14-100.
- [21] AHN H Y, CHO H D, CHO Y S. Comparison of antioxidant effect and phenolic compounds in tropical fruits[J]. *SN Appl Sci*, 2020, 2(6):1120.
- [22] ZHANG L L, HE Y, SHENG F Y, et al. Towards a better understanding of Fagopyrum dibotrys: A systematic review[J]. *Chin Med*, 2021, 16(1):89.
- (收稿日期:2024-03-15 编辑:罗英姣)
- (上接第36页)
- [24] KA S O, BANG I H, BAE E J, et al. Hepatocyte-specific sirtuin 6 deletion predisposes to nonalcoholic steatohepatitis by up-regulation of Bach1, an Nrf2 repressor[J]. *FASEB J*, 2017, 31(9):3999-4010.
- [25] ZHANG W, WEI R, ZHANG L, et al. Sirtuin 6 protects the brain from cerebral ischemia/reperfusion injury through NRF2 activation[J]. *Neuroscience*, 2017, 366:95-104.
- (收稿日期:2024-05-09 编辑:时格格)