

薛天乐, 李先佳, 王庆, 等. 毫菊乙醇提取物通过 LXR α /ABCA1 和 NF- κ B 信号通路抑制动脉粥样硬化 [J]. 食品工业科技, 2026, 47(9): 439-447. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2025090075

XUE Tianle, LI Xianjia, WANG Qing, et al. Inhibitory Effect and Mechanism of Ethanol Extract from *Chrysanthemum morifolium* Ramat 'Boju' on Atherosclerosis via LXR α /ABCA1 and NF- κ B Signaling Pathways[J]. Science and Technology of Food Industry, 2026, 47(9): 439-447. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2025090075

· 营养与保健 ·

毫菊乙醇提取物通过 LXR α /ABCA1 和 NF- κ B 信号通路抑制动脉粥样硬化

薛天乐¹, 李先佳^{2,*}, 王庆¹, 宋国阳¹, 孙守国³

(1. 亳州职业技术学院, 安徽中药材种植联合研究中心, 安徽亳州 236800;

2. 河南师范大学化学化工学院, 河南新乡 453007;

3. 安徽九洲方圆制药有限公司, 安徽亳州 236800)

摘要: 本研究旨在探究毫菊乙醇提取物 (*Chrysanthemum morifolium* 'Boju' ethanol extract, CME) 对动脉粥样硬化 (Atherosclerosis, AS) 的抑制作用及其机制。采用 ApoE^{-/-}小鼠构建 AS 模型, 随机分为模型组、CME 低、中、高剂量组 (50、100、200 mg/kg)、阳性对照组 (辛伐他汀 3 mg/kg) 及正常对照组, 干预 12 周。测定血清总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平, 以及血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、IL-1 β 水平; 主动脉油红 O 染色及肝脏 H&E 染色观察病理变化; qRT-PCR 和 Western blot 检测肝组织 LXR α 、ABCA1 及主动脉 NF- κ B p65 的表达。体外实验以 ox-LDL 诱导 RAW264.7 巨噬细胞建立泡沫细胞模型, 设置对照组、模型组及 CME 低、中、高剂量组 (25、50、100 μ g/mL), 检测细胞活力、泡沫细胞率、细胞内 TC、CE、FC 含量及相关通路基因和蛋白表达, 并采用 NF- κ B 抑制剂 BAY11-7082 验证机制。结果显示, 与模型组相比, CME 可显著降低血清 TC、TG、LDL-C 水平, 升高 HDL-C 水平 ($P < 0.01$)。病理染色显示, CME 低、中、高剂量组均可剂量依赖性减轻主动脉脂质沉积和肝脏脂肪变性。而且, CME 显著上调肝组织 LXR α 、ABCA1 的 mRNA 与蛋白表达 ($P < 0.01$), 其中 LXR α 蛋白水平从模型组 0.31 ± 0.04 上调至 CME 高剂量组 0.91 ± 0.06 ; 此外, CME 可减少主动脉 p-NF- κ B p65 蛋白表达及血清 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平 ($P < 0.01$), p-NF- κ B p65 蛋白水平从模型组 1.85 ± 0.18 降至 CME 高剂量组 0.92 ± 0.11 。同时降低 RAW264.7 巨噬细胞内 TC、CE 含量及 CE/TC 比值, 抑制泡沫细胞形成; 此外, 上调 PPAR γ 、LXR α 、ABCA1 表达, 抑制 NF- κ B 通路活化, 且 CME 高剂量组与 BAY11-7082 抑制剂组在 p-NF- κ B p65、ABCA1、TC、CE 及 CE/TC 等关键指标上无显著差异。上述结果表明, CME 可通过激活 LXR α /ABCA1 通路调节胆固醇代谢、抑制 NF- κ B 通路减轻炎症反应, 从而显著抑制动脉粥样硬化。

关键词: 毫菊乙醇提取物, 动脉粥样硬化, 胆固醇代谢, 炎症反应, LXR α /ABCA1 信号通路, NF- κ B 信号通路

中图分类号: R282

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2026)09-0439-09

本文网刊:

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2025090075



Inhibitory Effect and Mechanism of Ethanol Extract from *Chrysanthemum morifolium* Ramat 'Boju' on Atherosclerosis via LXR α /ABCA1 and NF- κ B Signaling Pathways

XUE Tianle¹, LI Xianjia^{2,*}, WANG Qing¹, SONG Guoyang¹, SUN Shouguo³

(1. Joint Research Center for Chinese Herbal Medicine of Anhui of IHM, Bozhou Vocational and Technical College, Bozhou 236800, China;

收稿日期: 2025-09-08

基金项目: 安徽省高校自然科学基金项目 (2023AH053220); 安徽中药材种植联合研究中心科研项目 (yjzx2023015)。

作者简介: 薛天乐 (1981-), 男, 硕士, 副教授, 研究方向: 药食同源中药的评价与开发, E-mail: 84181713@qq.com。

* 通信作者: 李先佳 (1978-), 男, 博士, 教授, 研究方向: 有机小分子设计、合成及活性研究, E-mail: nzzr110@163.com。

2.School of Chemistry and Chemical Engineering, Henan Normal University, Xinxiang 453007, China;

3.Anhui Jiuzhou Fangyuan Pharmaceutical Co., Ltd., Bozhou 236800, China)

Abstract: This study aimed to investigate the inhibitory effect and underlying mechanism of ethanol extract from *Chrysanthemum morifolium* 'Boju' (CME) on atherosclerosis (AS). An AS model was established using ApoE^{-/-} mice, which were randomly divided into a model group, low-, medium-, and high-dose CME groups (50, 100, and 200 mg/kg), a positive control group (simvastatin 3 mg/kg), and a normal control group, with an intervention period of 12 weeks. The levels of total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in serum, and the levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), and IL-1 β in serum were measured. Pathological changes were observed via Oil Red O staining of the aorta and hematoxylin-eosin (H&E) staining of the liver. The expressions of LXR α and ABCA1 in liver tissue and NF- κ B p65 in the aorta were detected by qRT-PCR and Western blot. In *in vitro* experiments, a foam cell model was established by inducing RAW264.7 macrophages with ox-LDL, and the cells were divided into a control group, a model group, and low-, medium-, and high-dose CME groups (25, 50, and 100 μ g/mL). Cell viability, foam cell rate, intracellular contents of TC, cholesteryl ester (CE), and free cholesterol (FC), as well as the expressions of genes and proteins related to relevant signaling pathways were detected. Additionally, the NF- κ B inhibitor BAY11-7082 was used to verify the mechanism. The results showed that compared with the model group, CME significantly decreased the serum levels of TC, TG, and LDL-C, and increased the serum level of HDL-C ($P < 0.01$). Pathological staining demonstrated that the low-, medium-, and high-dose CME groups could reduce aortic lipid deposition and hepatic steatosis in a dose-dependent manner. Furthermore, CME significantly upregulated the mRNA and protein expressions of LXR α and ABCA1 in liver tissue ($P < 0.01$), with the protein level of LXR α upregulated from 0.31 ± 0.04 in the model group to 0.91 ± 0.06 in the high-dose CME group. In addition, CME reduced the protein expression of p-NF- κ B p65 in the aorta and the serum levels of TNF- α , IL-6, and IL-1 β ($P < 0.01$), and the protein level of p-NF- κ B p65 decreased from 1.85 ± 0.18 in the model group to 0.92 ± 0.11 in the high-dose CME group. Meanwhile, CME decreased the intracellular contents of TC and CE and the CE/TC ratio in RAW264.7 macrophages, thereby inhibiting foam cell formation. Moreover, it upregulated the expressions of PPAR γ , LXR α , and ABCA1 and inhibited the activation of the NF- κ B pathway, and no significant differences were observed in key indicators such as p-NF- κ B p65, ABCA1, TC, CE, and CE/TC ratio between the high-dose CME group and the BAY11-7082 inhibitor group. These results indicated that AS could be significantly inhibited by CME through activating the LXR α /ABCA1 pathway to regulate cholesterol metabolism and inhibiting the NF- κ B pathway to alleviate inflammatory responses.

Key words: ethanol extract from *Chrysanthemum morifolium* 'Boju'; atherosclerosis; cholesterol metabolism; inflammatory response; LXR α /ABCA1 signaling pathway; NF- κ B signaling pathway

动脉粥样硬化 (Atherosclerosis, AS) 是冠心病、缺血性脑卒中、外周血管疾病的病理基础, 与血管壁脂质异常沉积、炎症反应持续激活、平滑肌细胞增殖及胶原纤维重构密切相关, 严重时出现动脉管腔狭窄、血流受阻, 并引发心肌梗死或脑梗死等严重并发症^[1-3]。AS 的发病机制复杂, 涉及多因素、多通路的协同作用。在脂类代谢方面, 低密度脂蛋白胆固醇 (Low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 易被氧化为氧化型 LDL (Oxidized LDL, ox-LDL), 并被血管内皮细胞下的巨噬细胞吞噬, 形成泡沫细胞, 启动动脉脂质斑块的形成^[4]。近年研究发现, 肝 X 受体 α /三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 (Liver X Receptor α /ATP-Binding Cassette Transporter A1, LXR α /ABCA1) 通路参与了胆固醇逆转运, 其中 ABCA1 是巨噬细胞内胆固醇向高密度脂蛋白 (High-density lipoprotein, HDL) 前体转运的关键蛋白, 其表达减少会导致巨噬细胞胆固醇堆积, 加速泡沫细胞形成与斑块进展, 是 AS 防治的重要靶点^[5]。在炎症反应方面, 核因子 κ B (Nuclear factor κ B, NF- κ B) 信号通路是 AS 炎症调控的核心枢纽, 其下游促炎因子不仅能加重血管内

皮损伤, 还能招募更多巨噬细胞和淋巴细胞浸润血管壁, 加剧斑块的炎症反应和不稳定性^[6]。因此, 抑制 NF- κ B 通路的过度激活, 减轻血管壁的慢性炎症反应, 也是延缓 AS 进展的策略之一。目前已有报道围绕菊属植物 (野菊花、小白菊等) 的研究, 证实其成分可通过调控 LXR 通路调节脂质、抑制 NF- κ B 通路减轻炎症^[7-9]。

尽管目前已有他汀类药物通过降低 LDL-C 和轻度抗炎作用用于 AS 的临床治疗, 但长期使用可能引发肝损伤、肌肉疼痛等不良反应, 且部分患者控制斑块进展效果不明显^[10]。因此, 从天然植物中筛选具有调节胆固醇代谢和抗炎作用的活性成分, 开发安全、有效的 AS 防治药物或保健品, 具有重要的临床价值和市场前景。菊科植物菊花 (*Chrysanthemum morifolium* Ramat.) 是药食同源食品, 具有保护心血管、抗氧化等多种药理活性^[11-14]。亳菊 (*Chrysanthemum morifolium* Ramat. 'Boju') 是中国四大药用菊花之一, 为菊花中的珍品^[15-16], 主产于安徽省亳州市, 具有悠久的药用和茶用历史^[17]。其以色白气清、药效显著而闻名, 具有清热解毒、平肝明目、降血压、

抗菌消炎等功效,目前已广泛应用于中药制剂和保健茶饮。毫菊含有丰富的活性成分,包括挥发油、黄酮类、绿原酸等^[18]。其中,黄酮类化合物是毫菊的主要活性成分之一,包括芦丁、木犀草素、芹菜素等,具有显著的抗氧化和抗炎作用^[19-20];挥发油中含有菊油环酮、樟脑等成分,可调节血管张力,改善微循环^[21]。已有研究报道,毫菊水提物可降低自发性高血压大鼠的收缩压。此外,毫菊总黄酮可通过抑制氧化应激改善高脂血症小鼠的肝脏脂质沉积^[22]。然而,关于毫菊乙醇提取物(*Chrysanthemum morifolium* ethanol extract, CME)对 AS 的作用目前尚未见系统研究报道。基于上述背景,本研究以 ApoE^{-/-}小鼠和 ox-LDL 诱导的 RAW264.7 巨噬细胞为研究对象,通过建立体内外 AS 模型,探究 CME 对 AS 的抑制作用,并从 LXR α /ABCA1 胆固醇代谢通路和 NF- κ B 炎症通路两个维度,阐明其作用机制。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

毫菊 采摘自亳州职业技术学院毫菊原种园,整株采摘,倒挂阴干而成,经亳州职业技术学院刘耀武教授鉴定为菊科植物菊(*Chrysanthemum morifolium* (Ramat.))的干燥头状花序;SPF 级 ApoE^{-/-}小鼠 60 只(雄性,6~8 周龄,体重 20~22 g)、SPF 级 C57BL/6 小鼠 12 只(雄性,6~8 周龄,体重 20~22 g)

北京维通利华实验动物技术有限公司,许可证号:SCXK(京)2022-0001,于温度 22 \pm 2 °C,湿度 50% \pm 5%,12 h 光暗循环,自由摄食饮水的 SPF 级动物房饲养;小鼠单核巨噬细胞 RAW264.7 细胞株 中国科学院细胞库(上海);DMEM 高糖培养基+10%胎牛血清(Fetal bovine serum, FBS)+1%青霉素-链霉素双抗培养、辛伐他汀(纯度 \geq 98%,按照成人剂量 20 mg 进行换算,灌胃剂量 3 mg/kg) 上海源叶生物科技有限公司;ox-LDL(纯度 \geq 95%) 北京义翘神州科技股份有限公司;总胆固醇(Total cholesterol, TC)、甘油三酯(Triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(Low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(High-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)血清脂质检测试剂盒 南京建成生物工程研究所;逆转录-聚合酶链式反应(Reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)试剂盒、蛋白质印迹法(Western blot) 碧云天生物技术有限公司;过氧化物酶体增殖物活化受体 γ (Peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR γ)、LXR α 、ABCA1、磷酸化核因子 κ B p65 (Phosphorylated nuclear factor κ B p65, p-NF- κ B p65)、NF- κ B p65、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)、 β -肌动蛋白(β -actin)一抗 美国 CST 公司;肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor α , TNF- α)、白细胞介素 6 (Interleukin 6, IL-6)、白细胞介素 1 β (IL-1 β)酶联免

疫吸附测定(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒 上海酶联生物科技有限公司;油红 O 染色液 北京索莱宝科技有限公司。

Agilent 1260 高效液相色谱仪(HPLC) 美国安捷伦公司;Hitachi 7600 全自动生化分析仪 日本日立公司;Bio-Rad CFX96 荧光定量 PCR 仪、Bio-Rad Mini-PROTEAN 蛋白印迹仪 美国伯乐公司;Leica RM2235 病理切片机 德国徕卡公司;Image-Pro Plus 6.0 图像分析系统 美国 Media Cybernetics 公司。

1.2 实验方法

1.2.1 毫菊乙醇提取物(CME)的制备与成分测定 准确称取干燥毫菊 1000 g,粉碎过 40 目筛,加入 10 倍体积的 70% 乙醇,80 °C 回流提取 3 次,每次 2 h,合并 3 次提取液,用旋转蒸发仪 50 °C,0.08 MPa 条件下减压浓缩至无醇味,得到棕褐色浸膏,真空冷冻干燥后制成 CME 粉末,计算得率为 12.52%。依据成人(60 kg)临床菊花日用量为 5~10 g^[23],按乙醇提取率(12.52%)进行计算,即成人每日等效剂量约为 10.34~20.87 mg/kg。通过等效剂量系数转换法进行计算,小鼠给药剂量确定为 50、100、200 mg/kg。动物实验时,溶于 0.5% 吐温-80 的生理盐水中,涡旋混匀后配制目标浓度,按 0.2 mL/10 g 小鼠体重进行灌胃。用于细胞实验时,溶于含 0.1% 吐温-80 的生理盐水,经 0.22 μ m 滤膜过滤除菌后,加入 DMEM 培养基中配制成 100 μ g/mL 的工作浓度,并按照实验进行稀释。

采用 HPLC 法测定 CME 中主要活性成分含量,色谱条件:色谱柱为 Agilent ZORBAX SB-C₁₈ (250 mm \times 4.6 mm, 5 μ m);流动相为甲醇(A)-0.1% 磷酸水溶液(B),梯度洗脱(0~10 min: 10% A \rightarrow 30% A; 10~20 min: 30% A \rightarrow 50% A; 20~30 min: 50% A \rightarrow 70% A);流速 1.0 mL/min;检测波长 330 nm;柱温 30 °C,进样 10 μ L。

1.2.2 动物实验分组与干预 将 60 只 ApoE^{-/-}小鼠随机分为 5 组(n=12)。模型组(Model, M):生理盐水;CME 低剂量组(CME-L): 50 mg/kg CME;CME 中剂量组(CME-M): 100 mg/kg CME;CME 高剂量组(CME-H): 200 mg/kg CME;阳性对照组(Positive, P): 3 mg/kg 辛伐他汀(0.2 mL/10 g 体重);所有小鼠均给予高脂饲料喂养,按照剂量每日灌胃 0.2 mL/10 g 体重。正常对照组(Normal, NC): 12 只 C57BL/6 小鼠,给予普通饲料喂养,每日灌胃生理盐水。所有小鼠干预周期为 12 周,干预结束后,小鼠禁食 12 h,眼眶取血,3000 r/min 离心 10 min 分离血清,-80 °C 保存;处死小鼠后,取主动脉根部和肝脏组织,4% 多聚甲醛固定,用于病理切片,主动脉血管采用油红 O 染色,肝脏用苏木精-伊红(H&E)染色。部分置于液氮中速冻后-80 °C 保存,备用。

本研究中所有动物实验均经亳州职业技术学院动物实验伦理委员会审批(2024-4)。

1.2.3 血清脂质指标、炎症因子检测 采用全自动生化分析仪,按照试剂盒说明书检测各组小鼠血清中 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平。按照 ELISA 检测各组小鼠血清中 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的水平。

1.2.4 实时荧光定量-PCR(qRT-PCR)检测肝组织 *LXR α* 、*ABCA1* mRNA 表达 采用 Trizol 法提取肝组织总 RNA,逆转录合成 cDNA,以 *GAPDH* 为内参基因,进行 qRT-PCR。引物序列如下:*LXR α* :上游 5'-GCTGCTGCTGAAGATGACCT-3',下游 5'-GGTGGTGGTGGTGGTGGTGGT-3';*ABCA1*:上游 5'-AGAGAGAGAGGGAGAGAGG-3',下游 5'-GAGGGA GAGAGAGGGAGAGAGA-3';*GAPDH*:上游 5'-GGTGTGCTAAGCGTGTTA-3',下游 5'-GGTGGTGGT GATGATGGTG-3'。反应条件:95 °C 预变性 30 s;95 °C 变性 5 s,60 °C 退火 30 s,40 个循环;采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算目的基因相对表达量。

1.2.5 Western blot 检测肝组织 *LXR α* 、*ABCA1* 及主动脉 NF- κ B p65 蛋白水平 采用含有蛋白酶抑制剂的 RIPA 裂解液提取组织或细胞总蛋白,BCA 法测定蛋白浓度,取 30 μ g 蛋白进行 SDS-PAGE 电泳,转印至 PVDF 膜,5% 脱脂牛奶封闭 1 h,加入 *LXR α* (1:2000)、*ABCA1* (1:2000)、NF- κ B p65 (1:2500)、p-NF- κ B p65 (1:2500)、*GAPDH* (1:2500)、 β -actin (1:2000) 一抗 4 °C 孵育过夜, TBST 洗膜 3 次,加入二抗 (HRP 标记, 1:5000) 室温孵育 1 h, ECL 化学发光显影。使用 Image J 1.51 软件对蛋白条带进行灰度值分析,与内参蛋白进行比较,分析相对蛋白表达量,并进行正常对照组、对照组归一化处理。

1.2.6 细胞实验分组与处理

1.2.6.1 细胞活力检测 将 RAW264.7 细胞以 4×10^3 个细胞/孔的密度接种在 96 孔板中,100 μ L/孔。细胞贴壁后,CME(0、100、200、300 和 400 μ g/mL)处理细胞 24 h,每孔加入 10 μ L CCK-8,培养 1.5 h,酶标仪在 450 nm 处测定吸光度。按下式计算细胞活力,实验重复三次。

$$\text{细胞活力}(\%) = \frac{\text{药物组OD值}}{\text{对照组OD值}} \times 100$$

将 RAW264.7 细胞以 4×10^3 个细胞/孔的密度接种在 96 孔板中,100 μ L/孔。细胞贴壁后,加入无血清的 ox-LDL(0、25、50、75、100 μ g/mL)处理 24 h,CCK-8 法分析细胞活力。4% 多聚甲醛固定 30 min,油红 O 染色 15 min,PBS 洗去多余染液,光学显微镜下随机选取 3 个视野进行拍摄,Image Pro-Plus 6.0 图像分析软件计数红色脂滴阳性细胞(泡沫细胞),并计算泡沫细胞率。

$$\text{泡沫细胞率}(\%) = \frac{\text{红色脂滴阳性细胞}}{\text{总细胞数}} \times 100$$

1.2.6.2 CME 对 RAW264.7 巨噬细胞胆固醇稳定状态的调节作用 将 RAW264.7 细胞接种于 6 孔板 (5×10^5 个/孔),贴壁后,分为 4 组:对照组(Control, C):无血清 DMEM 培养基培养;模型组(M):50 μ g/mL ox-LDL 诱导 24 h;CME 低剂量组(CMEL):50 μ g/mL ox-LDL+25 μ g/mL CME;CME 中剂量组(CMEM):50 μ g/mL ox-LDL+50 μ g/mL CME;CME 高剂量组(CMEH):50 μ g/mL ox-LDL+100 μ g/mL CME。共培养 24 h。PBS 洗涤细胞两次,并在裂解缓冲液中裂解 15 min。3000 r/min 离心 10 min 后,收集上清液,ELISA 检测细胞中 TC、FC 水平,其中 CE=TC-FC,同时测定各样品蛋白含量,以每毫克蛋白浓度校正胆固醇含量。CE/TC>50% 为泡沫化细胞转化成功。qRT-PCR、Western blot 检测 *PPAR γ* 、*LXR α* 、*ABCA1* mRNA 以及蛋白表达水平。

1.2.6.3 CME 抑制 RAW264.7 巨噬细胞 NF- κ B 信号通路 将 RAW264.7 细胞接种于 6 孔板(5×10^5 个/孔),贴壁后,分为 4 组:对照组(Control, C);模型组(M):50 μ g/mL ox-LDL 诱导 24 h;CMEH 组(CMEH):100 μ g/mL CME;CMEH+ox-LDL 组(CMEH+ox-LDL):100 μ g/mL CME+50 μ g/mL ox-LDL,对照组、CMEH 组采用无血清 DMEM 培养基培养,其余各组均添加 50 μ g/mL ox-LDL 共培养 24 h。Western blot 检测 NF- κ B p65、TNF- α 、IL-6、IL-1 β 蛋白水平,qRT-PCR 检测 *TNF- α* 、*IL-6*、*IL-1 β* mRNA 表达水平(*TNF- α* :上游 5'-GACGTGGAAGTGGCAGAAGAG-3',下游:5'-TTGGTGGTTTGTGAGTGTGAG-3';*IL-6*:上游 5'-GAGGATACCACTCCCAACAGACC-3',下游 5'-AAGTGCATCATCGTTGTTTCATACA-3';*IL-1 β* 上游 5'-CCACAGACCTTCCAGGAGAATG-3',下游 5'-GTGCAGTTCAGTGATCGTACAGG-3')。

1.2.6.4 CME 通过 NF- κ B 调控 *LXR α* /*ABCA1* 信号通路 将 RAW264.7 细胞接种于 6 孔板(5×10^5 个/孔),贴壁后,分为 4 组:对照组(Control, C,无血清 DMEM 培养基培养);模型组(M):50 μ g/mL ox-LDL 诱导 24 h;CMEH+ox-LDL 组(CMEH+ox-LDL):100 μ g/mL CME+50 μ g/mL ox-LDL;BAY11-7082 (NF- κ B 磷酸化抑制剂)+ox-LDL 组(BAY11-7082) [24]:10 μ mol/L BAY11-7082+50 μ g/mL ox-LDL;CMEH+BAY11-7082+ox-LDL 组(CMEH+BAY11-7082):100 μ g/mL CME+10 μ mol/L BAY11-7082+50 μ g/mL ox-LDL。共培养 24 h。Western blot 检测 p-NF- κ B p65、*ABCA1* 水平,ELISA 检测 TC、FC 水平。

1.3 数据处理

采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析(ANOVA),两两比较采用 LSD-*t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果与分析

2.1 毫菊乙醇提取物成分分析

以绿原酸、木犀草苷、3,5-O-二咖啡酰基奎宁酸、木犀草素为标准品,以各对照品进样量(μ g)的对数为横坐标,峰面积对数为纵坐标,分别绘制其标准曲线: $y=1.9018x+12.427$ ($R^2=0.9998$), $y=1.7397x+12.572$ ($R^2=0.9994$), $y=1.9363x+14.327$ ($R^2=0.9997$), $y=1.7846x+13.579$ ($R^2=0.9996$), 计算绿原酸、木犀草苷、3,5-O-二咖啡酰基奎宁酸、木犀草素质量分数分别为 0.514%、0.526%、0.714%、0.402%(图 1),符合《中国药典》2025 年版规定^[23]。

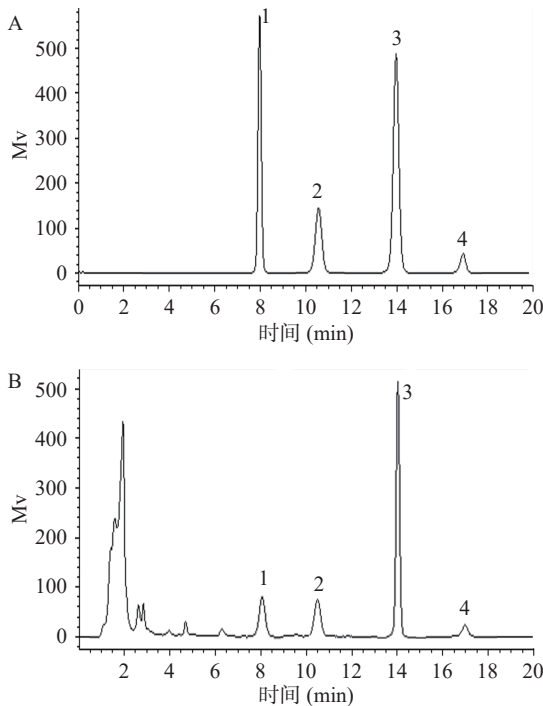


图 1 HPLC 法测定 CME 中主要活性成分含量
Fig.1 Determination of the content of the main active ingredients in CME by HPLC

注: A.对照品溶液; B.供试品溶液; 1.绿原酸; 2.木犀草苷; 3. 3,5-O-二咖啡酰基奎宁酸; 4.木犀草素。

2.2 毫菊乙醇提取物对 AS 小鼠血清脂质水平、主动脉血管以及肝组织的影响

与正常对照组相比,模型组小鼠血清 TC、TG、LDL-C 水平显著升高($P<0.01$), HDL-C 水平显著降低($P<0.01$), 提示高脂饲料成功诱导 ApoE $^{-/-}$ 小鼠出现胆固醇代谢紊乱。与模型组相比,CME 各剂量组和阳性对照组血清 TC、TG、LDL-C 水平均显著降低, HDL-C 水平显著升高($P<0.05$), 且呈剂量依赖性, 尤其 CME-H 组效果最突出, 不仅可通过抑制内源性脂质合成、减少致动脉粥样硬化性脂蛋白的生成与蓄积, 还能通过增强 HDL-C 介导的胆固醇逆转转运功能, 促进血管壁多余胆固醇向肝脏的转运与代谢, 最终对 AS 小鼠脂质代谢发挥有效的调节功能(表 1)。

本研究进一步分析了 ApoE $^{-/-}$ 小鼠主动脉血

表 1 CME 对 AS 小鼠血清脂质水平的影响($n=12$, mmol/L)
Table 1 Effects of CME on serum lipid levels in AS mice ($n=12$, mmol/L)

组别	TC	TG	LDL-C	HDL-C
NC	2.31 \pm 0.28	0.85 \pm 0.12	0.72 \pm 0.09	1.52 \pm 0.15
M	8.62 \pm 0.75**	2.56 \pm 0.28**	4.56 \pm 0.52**	0.85 \pm 0.11**
CME-L	6.89 \pm 0.65#	2.01 \pm 0.21#	3.42 \pm 0.38#	1.02 \pm 0.12#
CME-M	5.23 \pm 0.48##	1.56 \pm 0.18##	2.58 \pm 0.29##	1.15 \pm 0.13##
CME-H	4.15 \pm 0.42##	1.23 \pm 0.15##	1.82 \pm 0.21##	1.28 \pm 0.13##
P	3.89 \pm 0.38##	1.18 \pm 0.14##	1.65 \pm 0.18##	1.32 \pm 0.15##

注: 与正常对照组比较, ** $P<0.01$; 与模型组比较, # $P<0.05$, ## $P<0.01$; 表2、表3、表5~表8同。

管、肝组织切片中的病理学病变。如图 2 所示, NC 组小鼠动脉壁(尤其是内膜层)无明显橘红色脂滴, 而肝脏结构规则, 没有脂肪变性。M 组动脉内膜至中膜可见大量弥漫性橘红色脂滴, 脂滴融合成片状, 甚至占据血管壁大部分区域。肝脏结构紊乱, 更多的肝细胞出现胞浆空泡变性和大脂滴积聚。相比之下, CME 处理的 ApoE $^{-/-}$ 小鼠动脉橘红色脂滴数量呈剂量依赖性减少。肝细胞气球样变性和脂滴积聚明显减少, 说明 CME 在体内缓解血脂异常和预防动脉粥样硬化的能力(图 2)。

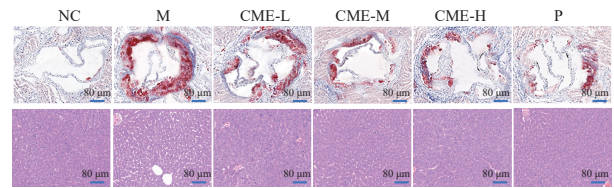


图 2 油红 O 染色、H&E 染色观察主动脉血管、肝组织病理学变化

Fig.2 Observation of histopathological changes in aortic vessels and liver tissues by Oil Red O staining and H&E staining

2.3 CME 对 AS 小鼠肝组织 LXR α 、ABCA1 mRNA 及蛋白表达的影响

文献显示, 姜黄素、白藜芦醇等可以上调 LXR α 和 ABCA1 的表达, 激活 LXR α /ABCA1 通路, 进而抑制 AS^[25]。本研究中, qRT-PCR 和 Western blot 结果显示, 与正常对照组相比, 模型组小鼠肝组织 LXR α 、ABCA1 mRNA 和 LXR α 、ABCA1 蛋白表达水平显著降低($P<0.01$), 表明所构建的模型导致了 LXR α /ABCA1 通路相关基因和蛋白表达的显著下调, 该通路被抑制, 影响胆固醇代谢过程, 促进 AS 的发生发展。随着 CME 剂量的增加, LXR α 、ABCA1 mRNA 和 LXR α 、ABCA1 蛋白水平逐渐升高, 呈现

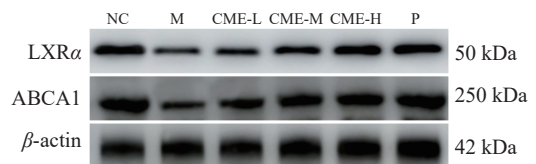


图 3 Western blot 检测 LXR α 、ABCA1 蛋白表达
Fig.3 Western blot detection of LXR α and ABCA1 protein expression

出明显的剂量依赖性。与模型组相比,各剂量组的表达量均有显著提高($P<0.05$),说明 CME 能够上调 LXR α 和 ABCA1 的表达,激活 LXR α /ABCA1 通路,这可能是 CME 抑制 AS 的重要机制之一(图 3、表 2)。

表 2 CME 对 AS 小鼠肝组织 LXR α 、ABCA1 mRNA 及蛋白表达的影响(n=12)

Table 2 Effects of CME on the mRNA and protein expressions of LXR α and ABCA1 in liver tissues of AS mice (n=12)

组别	LXR α mRNA	ABCA1 mRNA	LXR α	ABCA1
NC	1.00±0.08	1.00±0.07	1.00±0.06	1.00±0.06
M	0.42±0.05**	0.36±0.04**	0.31±0.04**	0.21±0.04**
CME-L	0.58±0.06 [#]	0.52±0.05 [#]	0.45±0.05 [#]	0.53±0.05 [#]
CME-M	0.72±0.07 ^{##}	0.65±0.06 ^{##}	0.68±0.06 ^{##}	0.76±0.06 ^{##}
CME-H	0.85±0.07 ^{###}	0.78±0.07 ^{###}	0.91±0.06 ^{###}	0.89±0.06 ^{###}
P	0.88±0.08 ^{###}	0.82±0.07 ^{###}	0.87±0.07 ^{###}	0.92±0.07 ^{###}

2.4 CME 对 AS 小鼠主动脉 NF- κ B p65 蛋白表达及血清炎症因子的影响

NF- κ B 是调控炎症反应的核心转录因子。AS 发生中,氧化应激、脂质沉积等激活 NF- κ B 通路,促使单核细胞趋化、巨噬细胞浸润,并诱导 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等促炎因子大量释放,形成恶性循环^[26]。本研究中,与正常对照组比较,模型组 p-NF- κ B p65 表达显著升高($P<0.01$),提示 AS 模型成功激活 NF- κ B 炎症通路。CME 组随剂量升高,p-NF- κ B p65 逐步降低,呈剂量依赖性抑制,高剂量 CME-H 与阳性对照组接近,说明 CME 可有效阻断 NF- κ B 通路激活。另外,与正常对照组比较,模型组炎症因子 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 显著升高($P<0.01$),反映 AS 状态下血管局部系统炎症的发生;CME 组炎症因子随剂量升高显著降低($P<0.05$),与 p-NF- κ B p65 趋势一致,说明 CME 通过抑制 NF- κ B 通路,减少下游促炎因子释放(图 4、表 3)。

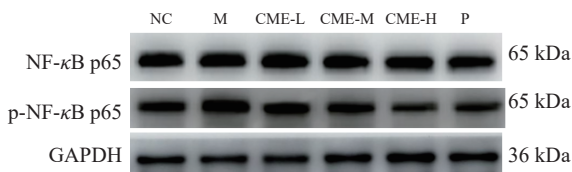


图 4 Western blot 检测 NF- κ B p65 蛋白表达

Fig.4 Western blot detection of NF- κ B p65 protein expression

表 3 CME 对 AS 小鼠主动脉 NF- κ B p65 蛋白表达及血清炎症因子的影响(n=12)

Table 3 Effects of CME on the expression of aortic NF- κ B p65 protein and serum inflammatory factors in AS mice (n=12)

组别	p-NF- κ B p65	TNF- α (pg/mL)	IL-6(pg/mL)	IL-1 β (pg/mL)
NC	1.00±0.08	12.53±1.82	8.22±1.23	6.53±1.02
M	1.85±0.18**	85.32±7.63**	62.55±6.85**	45.25±4.84**
CME-L	1.21±0.13 [#]	62.55±6.54 [#]	45.84±5.24 [#]	32.53±3.56 [#]
CME-M	1.08±0.16 ^{##}	45.22±4.82 ^{##}	32.66±3.81 ^{##}	24.86±2.87 ^{##}
CME-H	0.92±0.11 ^{###}	32.16±3.56 ^{###}	22.37±2.56 ^{###}	15.62±1.82 ^{###}
P	1.08±0.10 ^{###}	29.83±3.23 ^{###}	20.52±2.33 ^{###}	14.24±1.65 ^{###}

2.5 CME、ox-LDL 对 RAW264.7 细胞活力、细胞泡沫化的影响

表 4 所示,100~200 μ g/mL CME 处理后,细胞活力维持在 90% 以上,与对照组无显著差异($P>0.05$)。为了避免药物本身对细胞活力的干扰,后续 CME 最高浓度选择 100 μ g/mL。同样,ox-LDL 浓度 ≤ 50 μ g/mL 时,对细胞活力影响较小,浓度从 25 μ g/mL 升至 50 μ g/mL 时,泡沫细胞率急剧增加。浓度超过 50 μ g/mL 后(75、100 μ g/mL),诱导效率进入平台期。后续 ox-LDL 选择 50 μ g/mL 进行实验(图 5、表 4)。

表 4 CME、ox-LDL 对 RAW264.7 细胞的影响

Table 4 Effects of CME and ox-LDL on RAW264.7 cells

CME (μ g/mL)	细胞活力 (%)	ox-LDL (μ g/mL)	细胞活力 (%)	泡沫细胞率 (%)
0	100.00±4.24	0	100.00±5.02	3.25±1.12
100	96.61±3.39	25	96.04±3.84	45.64±6.24*
200	92.04±3.87	50	92.36±4.56	72.47±5.81**
300	86.20±3.03*	75	85.17±5.23*	78.92±4.35**
400	71.31±3.63**	100	73.58±6.81**	81.54±3.76**

注:与对照组相比,* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。

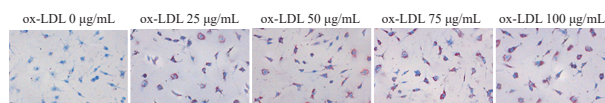


图 5 ox-LDL 对 RAW264.7 细胞的影响

Fig.5 Effect of ox-LDL on RAW264.7 cells

2.6 CME 对 RAW 264.7 巨噬细胞泡沫化的调节作用

与对照组相比,模型组 RAW264.7 巨噬细胞内 TC、CE、FC 含量显著升高($P<0.01$),CE/TC 比值从对照组 34.26% 升至 59.19%,提示 ox-LDL 成功诱导巨噬细胞胆固醇蓄积及泡沫化。经 CME 干预后,细胞内 TC、CE 含量呈剂量依赖性降低($P<0.01$)(表 5)。

表 5 CME 对 RAW264.7 巨噬细胞胆固醇稳定状态影响

Table 5 Effects of CME on cholesterol homeostasis in RAW264.7 macrophages

组别	TC(μ g/mg pro)	FC(μ g/mg pro)	CE(μ g/mg pro)	CE/TC(%)
C	34.21±2.48	22.49±1.35	11.72±1.21	34.26±1.85
M	76.62±4.54**	31.27±1.56**	45.35±1.12**	59.19±2.96**
CME-L	57.53±4.28 ^{##}	29.25±1.52 [#]	28.26±2.85 ^{##}	49.12±1.52 ^{##}
CMEM	51.87±3.96 ^{##}	27.33±1.47 ^{##}	24.54±1.61 ^{##}	47.31±1.28 ^{##}
CMEH	46.23±3.68 ^{##}	26.11±1.39 ^{##}	20.12±1.32 ^{##}	43.22±1.14 ^{##}

与对照组相比,模型组巨噬细胞 PPAR γ 、LXR α 、ABCA1 mRNA 以及蛋白相对表达量显著降低($P<0.01$),提示 ox-LDL 抑制胆固醇逆转运关键通路相关基因表达。CME 组随剂量升高,PPAR γ 、LXR α 、ABCA1 mRNA 以及蛋白相对表达逐步增加,呈剂量依赖性上调,说明 CME 促进 RAW264.7 巨噬细胞内胆固醇逆转运,同时抑制胆固醇酯合成,从而剂量

表 6 CME 对 RAW264.7 巨噬细胞胆固醇稳定状态的调节作用
Table 6 Regulatory effect of CME on the cholesterol stability state of RAW264.7 macrophages

组别	PPAR γ mRNA	LXR α mRNA	ABCA1 mRNA	PPAR γ	LXR α	ABCA1
C	1.00±0.08	1.00±0.08	1.00±0.07	1.00±0.06	1.00±0.06	1.00±0.06
M	0.35±0.04**	0.42±0.05**	0.36±0.04**	0.23±0.04**	0.12±0.04**	0.15±0.04**
CMEI	0.52±0.05#	0.58±0.06#	0.52±0.05#	0.48±0.05#	0.38±0.05#	0.35±0.05#
CMEII	0.75±0.06#	0.72±0.07##	0.65±0.06##	0.72±0.06##	0.52±0.06##	0.72±0.06##
CMEIII	0.92±0.07###	0.88±0.08###	0.78±0.07###	0.95±0.07###	0.81±0.06###	0.89±0.06##

依赖性改善 ox-LDL 诱导的胆固醇稳态失衡及泡沫细胞形成。(图 6、表 6)。

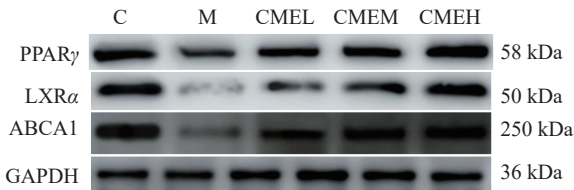


图 6 CME 对 RAW264.7 巨噬细胞 PPAR γ 、LXR α 、ABCA1 表达的影响

Fig.6 Effect of CME on the expression of PPAR γ , LXR α and ABCA1 in RAW264.7 macrophages

2.7 CME 抑制 RAW264.7 巨噬细胞 NF- κ B 信号通路

与对照组比较, 模型组 p-NF- κ B p65、TNF- α 、IL-6、IL-1 β 蛋白水平显著增加, TNF- α 、IL-6、IL-1 β mRNA 水平显著上调($P < 0.01$), 说明 ox-LDL 刺激巨噬细胞后, 释放 NF- κ B p65 并使其磷酸化(p-NF- κ B p65), 磷酸化的 p65 入核结合促炎因子(TNF- α 、IL-6、IL-1 β)的启动子区域, 直接促进其转录表达。CMEH 组的 p-NF- κ B p65、TNF- α 、IL-6、IL-1 β 蛋白、TNF- α 、IL-6、IL-1 β mRNA 水平与对照组无显著差异, 说明 CME 本身无毒性。与模型组比较, CMEH+ox-LDL 组的 p-NF- κ B p65、TNF- α 、IL-6、IL-1 β 蛋白、TNF- α 、IL-6、IL-1 β mRNA 水平显著降低($P < 0.01$), 说明 CME 通过抑制 NF- κ B 通路发挥抗炎作用(图 7、表 7)。

2.8 CME 通过 NF- κ B 调控 LXR α /ABCA1 信号通路

与对照组比较, 模型组 p-NF- κ B p65 显著增加,

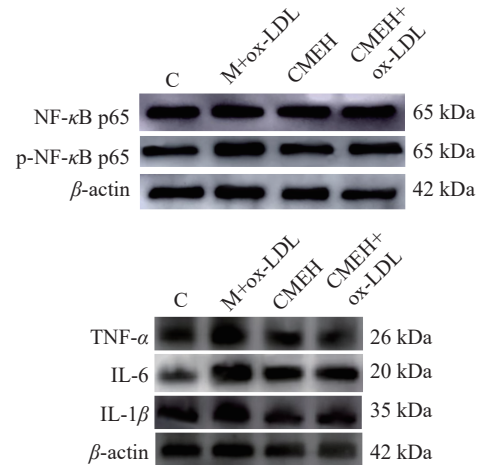


图 7 CME 抑制 RAW264.7 巨噬细胞 NF- κ B 信号通路

Fig.7 CME inhibited the NF- κ B signaling pathway in RAW264.7 macrophages

ABCA1 显著降低($P < 0.01$), 提示 ox-LDL 可通过激活 NF- κ B 通路诱发细胞炎症反应, 抑制细胞内胆固醇外流。与模型组比较, CMEH 组、BAY11-7082 组 p-NF- κ B p65 水平显著降低, ABCA1 显著增加($P < 0.01$), 说明 CME 可通过抑制 NF- κ B p65 磷酸化, 解除 NF- κ B 对 LXR α /ABCA1 通路的抑制, 恢复 ABCA1 表达。与 BAY11-7082 组比较, CMEH+BAY11-7082 组 p-NF- κ B p65、ABCA1、TC、CE 及 CE/TC 比值均无显著差异($P > 0.05$), 说明 CME 是通过抑制 NF- κ B 通路, 间接调控 LXR α /ABCA1 信号及胆固醇代谢(图 8、表 8)。

表 7 CME 抑制 RAW264.7 巨噬细胞 NF- κ B 信号通路

Table 7 CME inhibited the NF- κ B signaling pathway in RAW 264.7 macrophages

组别	p-NF- κ B p65	TNF- α mRNA	IL-6 mRNA	IL-1 β mRNA	TNF- α	IL-6	IL-1 β
C	1.00±0.05	1.00±0.10	1.00±0.08	1.00±0.06	1.00±0.10	1.00±0.08	1.00±0.06
M+ox-LDL	3.25±0.21**	5.82±0.34**	4.67±0.29**	4.13±0.25**	3.12±0.20**	3.45±0.18**	2.86±0.16**
CMEH	1.12±0.07	1.08±0.12	1.11±0.09	1.05±0.07	1.05±0.06	1.02±0.05	1.03±0.04
CMEH+ox-LDL	1.58±0.15##	1.46±0.22##	1.64±0.17##	1.55±0.14##	1.48±0.12##	1.55±0.10##	1.42±0.09##

表 8 CME 通过 NF- κ B 调控 LXR α /ABCA1 信号通路

Table 8 CME regulated the LXR α /ABCA1 signaling pathway through NF- κ B

组别	p-NF- κ B p65	ABCA1	TC(μ g/mg pro)	CE(μ g/mg pro)	CE/TC (%)
C	1.00±0.08	1.00±0.06	35.24±1.34	12.52±1.08	35.51±1.03
M	3.63±0.15**	0.12±0.05**	75.75±2.15**	42.95±1.94**	56.67±2.04**
CMEH	1.47±0.11##	0.82±0.07##	43.52±1.73##	19.33±1.22##	44.37±1.03##
BAY11-7082	1.43±0.09##	0.85±0.06##	45.81±1.54##	18.64±1.13##	40.61±1.02##
CMEH+BAY11-7082	1.42±0.10##	0.83±0.08##	41.26±1.62##	17.16±1.05##	41.51±1.03##

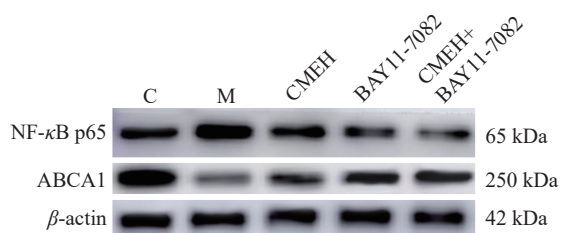


图8 CME通过NF- κ B调控LXR α /ABCA1信号通路

Fig.8 CME regulated the LXR α /ABCA1 signaling pathway through NF- κ B

3 讨论与结论

研究显示,高脂饲料喂养的 ApoE $^{-/-}$ 小鼠血清 TC、TG、LDL-C 水平显著升高, HDL-C 水平显著降低,同时伴随肝脏脂肪变性与肝细胞脂滴积聚。而 CME 各剂量组可剂量依赖性地逆转上述异常,一方面, CME 通过抑制肝脏内源性脂质合成相关酶活性,减少 TC、TG 的生成与蓄积;另一方面,通过增强 HDL-C 介导的胆固醇逆转运功能,促进血管壁多余胆固醇向肝脏的转运与代谢,最终减轻脂质在血管壁的沉积。这与同类天然提取物的降脂机制相似^[27],但 CME 的优势在于其成分中同时含有黄酮类、绿原酸及挥发油等多种活性成分,可能通过协同作用实现更全面的脂质调节效果。

胆固醇逆转运障碍是 AS 发生的关键环节,而 LXR α /ABCA1 通路是调控该过程的核心信号通路。LXR α 作为核受体转录因子,可激活下游靶基因 ABCA1 的表达;ABCA1 作为巨噬细胞膜上的胆固醇转运蛋白,能将细胞内多余胆固醇转运至 HDL 前体,从而阻止胆固醇在巨噬细胞内蓄积形成泡沫细胞^[28]。本研究发现, LXR α 、ABCA1 的表达量随 CME 剂量升高而显著增加,且呈剂量依赖性。体外实验进一步验证了这一机制, CME 可剂量依赖性地降低细胞内 TC、CE 含量,上调 LXR α /ABCA1 通路相关基因及蛋白的表达,最终抑制泡沫细胞形成。说明 CME 能通过激活 LXR α /ABCA1 信号通路,增强巨噬细胞内胆固醇外流能力,从源头阻断泡沫细胞的形成。

慢性炎症反应是 AS 斑块进展与不稳定的重要驱动因素,而 NF- κ B 通路是调控炎症反应的核心枢纽。在 AS 状态下, ox-LDL、氧化应激等刺激可激活 NF- κ B 通路,促使其下游促炎因子(TNF- α 、IL-6、IL-1 β)大量释放,进一步招募巨噬细胞、淋巴细胞浸润血管壁,加剧斑块炎症与损伤^[29-30]。本研究发现, CME 可剂量依赖性地抑制 NF- κ B p65 的激活,并抑制促炎因子的释放,其抗炎效果与辛伐他汀接近。体外机制研究进一步证实, CME 可通过抑制 NF- κ B p65 的磷酸化,阻止其入核结合促炎因子启动子区域,从而减少 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的转录与表达。更重要的是,通过加入 NF- κ B 特异性抑制剂 BAY11-7082, CME 与 BAY11-7082 联合处理组在 p-NF- κ B

p65 水平、ABCA1 表达及胆固醇代谢指标(TC、CE、CE/TC)上与单独使用 BAY11-7082 组无显著差异,提示 CME 对 LXR α /ABCA1 通路的激活作用可能依赖于对 NF- κ B 通路的抑制。CME 抗炎、降脂协同机制是区别于单一靶点药物的重要特征,也为其多靶点防治 AS 提供了实验依据。

总之,毫菊乙醇提取物(CME)通过调控 LXR α /ABCA1 和 NF- κ B 两条核心通路,协同实现调节胆固醇代谢与抑制炎症反应,展现出显著抗动脉粥样硬化作用,为毫菊开发提供实验支撑。CME 成分安全、多通路调控,未来有望开发为防治动脉粥样硬化的功能性食品或辅助药物,后续可聚焦单一活性成分验证、长期安全性评估及临床转化。

© The Author(s) 2026. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

参考文献

- [1] FENG J, CHEN R, CHEN Y, et al. Defective autophagy in vascular smooth muscle cells promote uremic accelerated atherosclerosis[J]. *Renal Failure*, 2025, 47(1): 2538268.
- [2] SHI H B, WU M T, WU X L, et al. Multi-omics integration reveals functional signatures of gut microbiome in atherosclerosis[J]. *Gut Microbes*, 2025, 17(1): 2542384.
- [3] ALAM P, THARP D L, BOWLES H J, et al. Genetic silencing of KCa3.1 inhibits atherosclerosis in ApoE null mice[J]. *Channels (Austin)*, 2025, 19(1): 2538864.
- [4] WEI Y Y, LAN B, ZHENG T, et al. GSDME-mediated pyroptosis promotes the progression and associated inflammation of atherosclerosis[J]. *Nature Communications*, 2023, 14(1): 929.
- [5] HU H J, WANG X H, ZHANG T Q, et al. PLK1 promotes cholesterol efflux and alleviates atherosclerosis by up-regulating ABCA1 and ABCG1 expression via the AMPK/PPAR γ /LXR α pathway[J]. *Biochimica et Biophysica acta. Molecular and Cell Biology of Lipids*, 2022, 1867(12): 159221.
- [6] FAN X X, HAN J B, ZHONG L F, et al. Macrophage-derived GSDMD plays an essential role in atherosclerosis and cross talk between macrophages via the mitochondria-STING-IRF3/NF- κ B axis[J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2024, 44(6): 1365-1378.
- [7] 屠迪. 矢车菊素在体外对肝细胞脂代谢的影响[D]. 长沙: 湖南农业大学, 2012. [TU D. Effects of cyanidin on lipid metabolism in hepatocytes *in vitro* [D]. Changsha: Hunan Agricultural University, 2012.]
- [8] HWANG J, JANG B, CHOI Y W, et al. Synergistic anti-inflammatory effects of ethanol extracts from *Chrysanthemum zawadskii* flower and *Cudrania tricuspidata* fruit occur via inhibition of the nf- κ B signaling pathway[J]. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2023, 2023: 8198228.
- [9] CHEN M S, YOON T, LEE D Y, et al. *Chrysanthemum indicum* Linné extract inhibits the inflammatory response by suppressing NF-kappaB and MAPKs activation in lipopolysaccharide-induced RAW 264.7 macrophages[J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 122(3): 473-477.
- [10] ZHAO R Z, NING X Y, WANG M Q, et al. A ROS-respon-

- sive simvastatin nano-prodrug and its fibronectin-targeted co-delivery system for atherosclerosis treatment[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2022, 14(22): 25080–25092.
- [11] GAO X X, ZHU Z G, BAO Y Y, et al. *Chrysanthemum morifolium* Ramat extract and probiotics combination ameliorates metabolic disorders through regulating gut microbiota and PPAR α subcellular localization[J]. Chinese Medicine, 2024, 19(1): 76.
- [12] XU S S, SUN X L, ZHU Z T, et al. The extract of buds of *Chrysanthemum morifolium* Ramat alleviated UVB-induced skin photoaging by regulating MAPK and Nrf2/ARE pathways[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2024, 332: 118352.
- [13] YU Y P, LIN K H, SHIH M C, et al. Optimization of aqueous extraction of antioxidants from *Chrysanthemum* (*C. morifolium* Ramat and *C. indicum* L.) flowers and evaluation of their protection from glycoxidation damage on human α A-crystallins[J]. Experimental Eye Research, 2023, 235: 109629.
- [14] 唐桂梅, 黄国林, 彭颖妹, 等. 茶用菊花功能性有效成分及其药理学功效研究进展[J]. 现代农业科技, 2024(11): 165–168, 174.
- [TANG G M, HUANG G L, PENG Y SH, et al. Research progress on functional effective components and pharmacological effects of tea *chrysanthemum*[J]. Modern Agricultural Science and Technology, 2024(11): 165–168, 174.]
- [15] 江苏新医学院. 中药大辞典[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1977: 2898–2901. [Jiangsu New Medical College. Dictionary of Chinese materia medica[M]. Shanghai: Shanghai Scientific and Technical Publishers, 1977: 2898–2901.]
- [16] 国家中医药管理局. 中华本草[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2004: 6842–6843. [State Administration of Traditional Chinese Medicine of the People's Republic of China. Chinese materia medica [M]. Shanghai: Shanghai Scientific and Technical Publishers, 2004: 6842–6843.]
- [17] DUAN Y Y, WANG Y Q, DING W Y, et al. Comparative and phylogenetic analysis of the chloroplast genomes of four commonly used medicinal cultivars of *Chrysanthemums morifolium*[J]. BMC Plant Biology, 2024, 24(1): 992.
- [18] OUYANG H Z, FAN Y Q, WEI S J, et al. Study on the chemical profile of *Chrysanthemum* (*Chrysanthemum morifolium*) and the evaluation of the similarities and differences between different cultivars[J]. Chemistry & Biodiversity, 2022, 19(8): e202200252.
- [19] PENG A, LIN L Z, ZHAO M M, et al. Screening of key flavonoids and monoterpenoids for xanthine oxidase inhibitory activity-oriented quality control of *Chrysanthemum morifolium* Ramat. 'Boju' based on spectrum-effect relationship coupled with UPLC-TOF-MS and HS-SPME-GC/MS[J]. Food Research International, 2020, 137: 109448.
- [20] 薛天乐, 王庆, 仁熙熙, 等. 小亳菊总黄酮低共熔溶剂提取工艺及抗氧化活性分析[J]. 宜宾学院学报, 2025, 25(12): 96–104.
- [XUE T L, WANG Q, REN X X, et al. Extraction process and antioxidant activity of total flavonoids from *D. morifolium* "Boju" using deep eutectic solvents[J]. Journal of Yibin University, 2025, 25(12): 96–104.]
- [21] PENG A, LIN L Z, ZHAO M M, et al. Identifying mechanisms underlying the amelioration effect of *Chrysanthemum morifolium* Ramat. 'Boju' extract on hyperuricemia using biochemical characterization and UPLC-ESI-QTOF/MS-based metabolomics[J]. Food & Function, 2019, 10(12): 8042–8055.
- [22] 王启源, 杨秀秀, 何海云, 等. 亳菊提取物及其黄酮类化合物抗氧化活性研究[J]. 现代中药研究与实践, 2024, 38(6): 27–31.
- [WANG Q Y, YANG X X, HE H Y, et al. Study on antioxidant activity of extracts from *Chrysanthemum morifolium* Ramat. 'Boju' and its flavonoids[J]. Research and Practice on Chinese Medicines, 2024, 38(6): 27–31.]
- [23] 国家药典委员会. 中国药典(一部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2025: 332–333. [Pharmacopoeia of the People's Republic of China. Pharmacopoeia of the People's Republic of China (Part I)[M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2025: 332–333.]
- [24] CHANG S T, ZHANG G Z, LI L L, et al. Sirt4 deficiency promotes the development of atherosclerosis by activating the NF- κ B/I κ B/CXCL2/3 pathway[J]. Atherosclerosis, 2023, 373: 29–37.
- [25] CHEN M L, YI L, ZHANG Y, et al. Resveratrol attenuates trimethylamine-N-oxide (TMAO)-induced atherosclerosis by regulating TMAO synthesis and bile acid metabolism via remodeling of the gut microbiota[J]. mBio, 2016, 7(2): e02210–e2215.
- [26] HUA S, SUN L L, ZHANG H, et al. Yiqi Wenyang decoction protects against the development of atherosclerosis by inhibiting vascular inflammation[J]. Pharmaceutical Biology, 2025, 63(1): 264–274.
- [27] DING S, XU W Y, LIU X L, et al. Curcumin-loaded nanoscale coordination polymers for ROS scavenging and anti-inflammatory therapy in atherosclerosis[J]. Materials Today Bio, 2025, 34: 102152.
- [28] SHOJI M, KATO H, KOSHIZAKA M, et al. Nicotinamide riboside supplementation benefits in patients with Werner syndrome: A double-blind randomized crossover placebo-controlled trial[J]. Aging Cell, 2025, 24(8): e70093.
- [29] BOUCHARAYCHAS L, DUONG P, COVARRUBIAS S, et al. Macrophage exosomes resolve atherosclerosis by regulating hematopoiesis and inflammation via microRNA cargo[J]. Cell Reports, 2020, 32(2): 107881.
- [30] SEYEDIAN S S, NOKHOSTIN F, MALAMIR M D. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease[J]. Journal of Medicine and Life, 2019, 12(2): 113–122.