

· 综述 ·

## 多酚对衰老相关心血管疾病的保护作用

尹佳萌<sup>1,2</sup>, 王敏<sup>3</sup>, 肖艳霞<sup>1</sup>, 郭君<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>北京医院国家老年医学中心, 国家卫生健康委北京老年医学研究所, 国家卫生健康委老年医学重点实验室, 中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730; <sup>2</sup>华北理工大学基础医学院, 河北省慢性疾病基础医学重点实验室, 河北唐山 063210; <sup>3</sup>泰安市第一人民医院体检中心, 山东泰安 271000)

**【摘要】** 随着人口老龄化, 心血管疾病(CVD)成为全球范围内最常见的疾病, 也是导致老年人死亡的主要病因。炎症和氧化应激是造成衰老相关CVD的主要原因。多酚在水果和蔬菜中含量丰富, 被誉为大自然馈赠的天然抗氧化剂, 具有抗炎和抗氧化的作用。本文综述了多酚的生物学特征及抗炎、抗氧化功能, 以期为延缓和预防CVD发展提供新的思路和理论支持。

**【关键词】** 多酚; 心血管疾病; 抗炎; 抗氧化; 衰老

**【中图分类号】** R54

**【文献标志码】** A

**【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.10.169

## Protective role of polyphenols against aging-related cardiovascular disease

YIN Jia-Meng<sup>1,2</sup>, WANG Min<sup>3</sup>, XIAO Yan-Xia<sup>1</sup>, GUO Jun<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>National Center of Gerontology of Beijing Hospital, Beijing Institute of Geriatrics of National Health Commission, Key Laboratory of Geriatrics of National Health Commission, Institute of Geriatrics of Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China;

<sup>2</sup>School of Basic Medical Sciences, North China University of Science and Technology, Hebei Key Laboratory for Basic Medicine of Chronic Diseases, Tangshan 063210, Hebei Province, China; <sup>3</sup>Physical Examination Center of Tai'an First People's Hospital, Tai'an 271000, Shandong Province, China)

**【Abstract】** As the population ages, cardiovascular disease (CVD) has become the most common disease in the world and the main cause of death among the elderly. Inflammation and oxidative stress are the main causes of aging-related CVD. Polyphenols, rich in fruits and vegetables, are known as natural antioxidants with anti-inflammatory and antioxidant effects. This paper reviews the biological characteristics, and anti-inflammatory and antioxidant function of polyphenols to provide new insights and theoretical support for delaying and preventing the development of CVD.

**【Key words】** polyphenols; cardiovascular disease; anti-inflammation; antioxidation; senescence

*This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82271597) and Beijing Hospital Nova Project (BJ-2020-086).*

*Corresponding author: GUO Jun, E-mail: guojun850515@163.com*

心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)是一种严重威胁中老年人健康的常见病, 占中国死亡人数的40%以上<sup>[1]</sup>。1990年至2016年, 中国每年因CVD导致的死亡人数从251万增加到397万<sup>[2]</sup>。老龄化是CVD的最大风险因素<sup>[2]</sup>。尽管医疗技术在不断进步, 高昂的医疗费用仍然给CVD患者及家属造成了极大的经济负担。吸烟、过量饮酒、身体活动不足和高盐高脂等不健康饮食是导致CVD在内的慢性病发生与发展的主要危险因素。因此, 改变不健康的生活方式刻不容缓。多项老龄化研究表明, 科学的饮食干预措施不仅能有效延长寿命, 而且

是少数能够在不引起副作用的情况下对CVD起作用的重要干预措施之一。

### 1 多酚分类、食物来源、理化特性、纯化鉴定及临床应用

多酚是常见的营养抗氧化剂, 主要来源于水果、蔬菜、茶、咖啡、可可、蘑菇、饮料和传统中草药, 如丹参等<sup>[3]</sup>。多酚主要包括类黄酮(60%)、酚酸(30%)和其他多酚(包括二苯乙烯和木脂素)。类黄酮是研究最多的多酚, 分为6个亚类: 黄酮醇、黄烷酮、黄酮、黄烷醇、花青素和异黄酮。葡萄、香蕉、柑橘类水

收稿日期: 2022-06-08; 接受日期: 2022-08-15

基金项目: 国家自然科学基金(82271597); 北京医院科技新星项目(BJ-2020-086)

通信作者: 郭君, E-mail: guojun850515@163.com

果、蓝莓、洋葱、花椰菜、红酒、绿茶和乌龙茶等食物中富含黄酮类化合物<sup>[4]</sup>。酚酸分为苯甲酸和肉桂酸2个亚类,这一类多酚在葡萄、浆果、石榴、咖啡、核桃、李子、蓝莓、巧克力和绿茶中普遍存在。另外,酚酸也分布于一些常用中药,如金银花、当归、川芎等。二苯乙烯又称芪多酚,广泛存在于藓类和高级植物中。白藜芦醇是葡萄和红酒所独有的一种二苯乙烯类多酚,具有显著的抗氧化和预防CVD的作用。另一类多酚类物质是木脂素,其特征是具有1,4-二芳基丁烷结构,在亚麻和芝麻等种子中的浓度最高。

多酚是一类天然活性物质,具有独特的生理作用<sup>[3]</sup>。其中最为重要的是,多酚通过抗氧化能力清除自由基、过氧亚硝基化合物及其他氧化性危害因子。具体来说,多酚分3个步骤清除自由基:(1)与自由基反应阻断自由基的产生;(2)螯合金属离子减少羟基自由基的形成;(3)降低脂质过氧化损伤。另外,多酚还可以与其他抗氧化剂(如维生素C和维生素E)协同作用降低自由基的产生和累积。由于多酚的抗氧化及抗衰老特性,如何分离纯化和分析多酚成分成为研究热点。

植物多酚提取的传统方法为浸提法,溶剂一般使用一定浓度的乙醇溶液,浸提法具有操作简便、适合规模化生产的优点。植物多酚的初步纯化通常采用大孔树脂法,大孔树脂具有多孔立体网状结构,与其他吸附剂相比具有成本低、稳定性好、容易再生等特点,在天然物质分离中被广泛使用。水杨梅根水提液采用乙酸乙酯萃取,萃取液经硅胶柱层柱结合薄层定性鉴别,将分离的成分经气相色谱-质谱联用法分析其结构。然而,植物体内多酚的成分复杂且结构多变,这些特质给多酚的分离和纯化带来了许多困难。紫外光谱、荧光光谱、质谱、电化学检测等也广泛应用于天然多酚成分的分析与鉴定。随着科技的进步,更高灵敏度的分析方法不断涌现,多酚的纯化和分析手段也亟待进一步改善。

多酚提取物已在临床广泛应用,丹参多酚酸是中药材丹参中的水溶性成分,其中丹参多酚酸B和总丹参多酚酸含量分别为57.7%与66.9%。丹参多酚酸具有显著的心血管保护作用,不仅可以作为活性氧清除剂,还可以减少白细胞-内皮细胞粘附,抑制主动脉平滑肌细胞的炎症和金属蛋白酶的表达,并间接调节免疫功能<sup>[5]</sup>。与传统中药丹参相比,丹参多酚酸具有毒副作用小、有效成分明确等优点。

## 2 多酚与炎症

在心血管疾病中,炎症是动脉粥样硬化、内皮功能障碍、高血压和心力衰竭的主要驱动因素。Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR-4)和肿瘤坏死因子受体(tumor necrosis factor receptor, TNFR)的激活及其下游丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和核因子激活的B细胞的 $\kappa$ -轻链增强(nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B)的信号传导是引起炎症的主要原因。

### 2.1 Toll样受体-4

TLR-4是Toll样受体家族的成员,并且是心脏组织中表达最多的TLR,是心脏炎症和凋亡过程中的重要介质,在CVD的发展中起着关键作用<sup>[6]</sup>。TLR-4在CVD中的致炎作用被广泛报道<sup>[7]</sup>。它通常由外源性脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)激活<sup>[8]</sup>。此外,多种与CVD相关的内源性配体,包括棕榈酸酯、氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)、纤维蛋白原和心肌肌球蛋白,也可能激活TLR-4。TLR-4通过一个关键接头分子——髓样分化因子(myeloid differentiation primary response gene 88, MyD88),招募肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)受体相关因子-6(tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF6)并激活转化生长因子激活激酶1(transforming growth factor-beta-activated kinase 1, TAK1)<sup>[9]</sup>。TAK1分别通过磷酸化IkappaB激酶复合体(IkappaB kinase, IKK)及MAPK激酶(extracellular-regulated kinase, MEK or mitogen-activated protein kinase, MKK)引起NF- $\kappa$ B和MAPK的活化,介导炎症反应的发生<sup>[10]</sup>。

### 2.2 肿瘤坏死因子受体

肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )主要由单核细胞和巨噬细胞产生,是一种多效性炎症细胞因子,可促进冠状动脉粥样硬化的促炎反应,也是冠心病的危险因素。循环TNF- $\alpha$ 水平与稳定性心绞痛、不稳定性心绞痛和复发性心肌梗死的风险增加有关<sup>[11,12]</sup>。TNF- $\alpha$ 通过可溶性TNF- $\alpha$ 受体1和2(soluble tumor necrosis factor- $\alpha$  receptor 1, sTNFR-1; soluble tumor necrosis factor- $\alpha$  receptor 2, sTNFR-2)在细胞对应激和促炎细胞因子级联的反应中起着关键作用<sup>[13]</sup>。TNFR1和TNFR2已被证实与心力衰竭密切相关<sup>[14]</sup>。从信使核糖核酸(messenger RNA, mRNA)水平、蛋白表达及血清水平来看,心力衰竭患者中TNFR1和TNFR2显著升高<sup>[14]</sup>。此外,促炎细胞因子和TNFR1/2水平的升

高还被证实与冠状动脉支架术后复发性心肌梗死相关<sup>[15]</sup>。促炎细胞因子和 TNFR1/2 的表达增加可能是预测老年患者冠状动脉支架植入术后复发性心肌梗死的生物标志物<sup>[15]</sup>。

### 2.3 多酚的抗炎与免疫调节作用

炎症是引起慢性疾病的关键因素,如癌症、CVD、糖尿病等,这些疾病的治疗面临巨大挑战。随着“抗炎饮食”的走红,多酚越来越受到临床研究的青睐。在一个法国科学家构建的多酚食物数据库(Phenol-Explorer)中,香料家族(丁香、薄荷、八角)、可可家族及坚果的种子中,多酚含量最高。在蔬菜家族中,绿橄榄和黑橄榄中多酚含量最为丰富。相比颜色更淡的水果(草莓、蔓越莓和葡萄),深色水果(黑莓、蓝莓等)中多酚含量更为丰富。大量证据表明,营养调节在预防炎症相关疾病方面发挥着重要作用<sup>[16]</sup>。目前,人们对寻找具有治疗和预防作用的天然功能食品越来越感兴趣。

慢性炎症主要通过 DNA 损伤、氧化应激和干细胞衰老参与细胞衰老。与年轻人相比,老年人体内的促炎因子水平明显升高。越来越多的研究显示,多酚具有显著的抑制慢性炎症的功效。例如红酒中的多酚,可被视为饮食中重要的多酚来源,具有显著的心血管保护作用。一些临床试验发现,补充白藜芦醇后血浆中炎症细胞因子水平降低,包括细胞因子白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)、TNF- $\alpha$ 、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、血浆干扰素- $\gamma$ (interferon-gamma, IFN- $\gamma$ )和 IL-8<sup>[17]</sup>。蜂蜜是一种营养健康的产品,具有独特的类黄酮化合物。给大鼠连续喂食蜂蜜(2 g/kg 体质量)7 d 后,血清促炎细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6、一氧化氮(nitric oxide, NO)、环氧化酶 2(cyclooxygenase-2, COX-2)、前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2)的水平显著降低<sup>[18]</sup>。茶是全世界最常饮用的饮料,包括绿茶(未发酵)、红茶(完全发酵)和乌龙茶(半发酵)。茶及其生物活性多酚成分对 CVD 具有预防作用<sup>[19]</sup>。在一项概括性研究中,Keller 等<sup>[19]</sup>指出,每天饮用 2 杯不加糖的茶,会减少血清 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平,并降低 CVD 的风险和进展。另外,与低多酚橄榄油相比,高多酚特级初榨橄榄油(extra-virgin olive oil, EVOO)具有更好的心脏保护作用<sup>[20]</sup>。在一项双盲随机交叉试验中,研究者在 50 名健康受试者中比较了高多酚 EVOO 与低多酚橄榄油的效果,结果显示,持续食用 EVOO 后,血清 C 反应蛋白降低、动脉僵硬有所改善<sup>[20]</sup>。由此提示,多酚通过抑制炎症反应、降低炎症因子的产生,达到缓解 CVD 相关损伤的效果。

### 3 多酚与氧化应激

氧化应激参与各种疾病的发病,包括动脉粥样硬化性疾病。DNA、RNA、蛋白质、脂质和细胞质膜或线粒体内膜和核膜的氧化损伤均与心脏功能受损有关。活性氧生成和抗氧化酶活性之间的平衡是维持正常细胞功能所必需。当活性氧(reactive oxygen species, ROS)的形成超过抗氧化能力时,氧化应激就会发生,并促进 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 信号的激活<sup>[21]</sup>。活性氧的主要来源包括氮氧化物和黄嘌呤氧化酶(xanthine Oxidase, XO)。这些酶产生超氧自由基( $\cdot O^{2-}$ ),过氧化氢( $H_2O_2$ )和羟基自由基( $\cdot OH$ ),对心血管系统的病理过程有重要作用。一般认为,活性氧导致 NO 生成和生物利用度降低、血管收缩增加、内皮依赖性和非依赖性血管舒张减少、炎症增加、血管重塑和纤维化增加<sup>[22]</sup>。

#### 3.1 氧化应激与心肌损伤

氧化应激被定义为相对于抗氧化防御的活性氧产生过量。过量的活性氧可导致细胞功能障碍、蛋白质和脂质过氧化及 DNA 损伤,并可导致不可逆转的细胞损伤和死亡。氧化应激在心脏重塑的病理生理机制中的重要性日益显现<sup>[23]</sup>。具体而言,活性氧可以通过修饰兴奋-抑制偶联的核心蛋白直接损害心肌细胞的收缩功能。此外,活性氧激活多种高营养信号激酶和转录因子,并介导细胞凋亡。它们还刺激心脏成纤维细胞增殖,激活基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP),导致细胞外基质重塑。这些细胞事件均参与了心肌重塑和心力衰竭的发展。

血管壁中主要的 ROS 生成系统包括 NAD(P)H 氧化酶(NADPH-oxidase, Nox)、黄嘌呤氧化酶、线粒体电子传递链和解偶联内皮一氧化氮合酶<sup>[24]</sup>。血管氧化应激和 NO 在动脉粥样硬化中的作用已被广泛报道。所有已确定的心血管危险因素,如高胆固醇血症、高血压、糖尿病和吸烟都会增加 ROS 的生成,减少内皮 NO 的生成。动脉粥样硬化形成中的关键分子事件,如脂蛋白和磷脂的氧化修饰、内皮细胞激活和巨噬细胞浸润/激活,都是由血管氧化应激促进,并被内皮细胞 NO 所抑制<sup>[24]</sup>。因此,预防血管氧化应激和改善内皮 NO 生成是防治 CVD 的合理治疗策略。

#### 3.2 内源性抗氧化系统

活性氧是一种具有高活性的氧基化学物质,包括超氧自由基( $\cdot O^{2-}$ )、过氧化氢( $H_2O_2$ )和羟基自由基( $\cdot OH$ )等<sup>[25]</sup>。 $\cdot O^{2-}$ 是一种初级自由基,可导致其他活性氧的形成,如  $H_2O_2$  和  $\cdot OH$ 。在内源铁存

在下,通过芬顿(Fenton)反应, $H_2O_2$ 还原生成 $\cdot OH$ 。此外, $\cdot OH$ 可通过哈伯-韦斯(Haber-Weiss)反应引起 $\cdot O^{2-}$ 和 $H_2O_2$ 之间的电子交换。此外,两种 $\cdot O^{2-}$ 与NO会自发结合形成过氧亚硝酸盐( $\cdot ONOO^-$ )<sup>[25]</sup>。

体内的抗氧化防御系统可以清除活性氧并将其降解为无毒分子。在生理条件下,它们的毒性作用可以通过抗氧化酶,如超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPx)和过氧化氢酶等来预防。GPx是催化 $H_2O_2$ 还原的关键抗氧化剂。它不仅能清除 $H_2O_2$ ,还能防止其他毒性更强的自由基的形成,如 $\cdot O_2^-$ 。GPx在心脏内的含量相对较高,尤其是在细胞质和线粒体区。SOD、GPx和过氧化氢酶活性均与CVD风险呈负相关<sup>[26]</sup>。当活性氧的产生超过抗氧化防御能力时,氧化应激会对生物组织的功能和结构完整性产生有害影响。具体而言,在心脏中,过量的ROS可导致心肌梗死,包括收缩功能障碍和结构改变。另外,氧化应激也被认为是导致动脉粥样硬化和心力衰竭内皮功能障碍的主要机制。临床研究表明,心力衰竭患者的内皮功能障碍与不良的预后密切相关<sup>[27]</sup>。

### 3.3 多酚的抗氧化功效

动脉粥样硬化与动脉壁脂肪积聚和血管硬化有关,可导致急性冠脉综合征甚至急性心肌梗死。氧化应激在动脉粥样硬化的发病机制中起重要作用,其机制与血管内皮损伤及脂质代谢紊乱密不可分。研究表明,饮食中的抗氧化成分可以阻挡动脉粥样硬化的进展<sup>[28]</sup>。因此,纳入抗氧化的食物,如富含多酚的水果、蔬菜、坚果等,可能改善与氧化应激相关的生物标记物,延缓动脉粥样硬化的进展。

目前大量的流行病学和实验研究证实,富含多酚的食物可以通过抗氧化预防衰老相关CVD的进展。在动物模型中进行的研究发现,食用坚果能够改善氧化应激的生物标志物,如oxLDL<sup>[28]</sup>。从分子水平来看,坚果可能通过调控DNA修复、脂质过氧化及抑制NF- $\kappa$ B和激活核因子E2相关因子2途径发挥抗氧化作用<sup>[28]</sup>。地中海饮食主要包括全谷物、蔬菜水果、豆类、坚果、橄榄油和香料。研究证实,地中海饮食的有益作用可归因于其包含多酚在内的生物活性成分,发挥了显著的抗炎和抗氧化效果<sup>[29]</sup>。儿茶素是在多种植物中发现的类黄酮家族的多酚化合物黄烷醇。绿茶、葡萄酒和可可制品是这些黄烷醇的主要膳食来源。由于其抗氧化特性,儿茶素可

能有助于预防由氧化应激引起的内皮功能障碍及心血管损伤<sup>[30]</sup>。综上,多酚的抗氧化机制可能包括,防止自由基对低密度脂蛋白的氧化修饰并抑制其毒性,减轻氧化应激引起的炎症反应,降低血清胆固醇水平,改善内皮细胞功能并促进血管平滑肌细胞的增殖。

## 4 小结与展望

大量已发表的研究证明了膳食多酚在体内外的抗氧化及免疫调节作用,这些数据强调了多酚在预防和治疗包括CVD在内的慢性疾病方面的潜在作用。值得注意的是,总水果摄入量而不是摄入特定类型的水果对心血管疾病具有保护作用。而且,同一种食物的不同产品,多酚含量也有所不同。此外,虽然食品中多酚的含量相当多样化,但多酚补充剂(如白藜芦醇)通常只包含种类非常有限的化合物。因此,多酚补充剂对CVD的影响可能不同于富含多酚的食物。

总之,富含多酚的水果、蔬菜和橄榄油等膳食可通过调节炎症和氧化应激信号通路,在减轻CVD负担方面发挥保护作用。我们推测,在受CVD影响的老年人群中,将几种不同的膳食多酚与处方药结合使用,可能会减少处方药的剂量、降低副作用并改善健康。

### 【参考文献】

- [1] Zhou M, Wang H, Zhu J, *et al.* Cause-specific mortality for 240 causes in China during 1990–2013: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [J]. *Lancet*, 2016, 387(10015): 251–272. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00551-6.
- [2] Liu S, Li Y, Zeng X, *et al.* Burden of cardiovascular diseases in China, 1990–2016: findings from the 2016 global burden of disease study [J]. *JAMA Cardiol*, 2019, 4(4): 342–352 DOI: 10.1001/jamacardio.2019.0295.
- [3] Hügel HM, Jackson N, May B, *et al.* Polyphenol protection and treatment of hypertension [J]. *Phytomedicine*, 2016, 23(2): 220–231. DOI: 10.1016/j.phymed.2015.12.012.
- [4] Meccariello R, D'Angelo S. Impact of polyphenolic-food on longevity: an elixir of life. An overview [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(4): 507. DOI: 10.3390/antiox10040507.
- [5] Ho JH, Hong CY. Salvianolic acids: small compounds with multiple mechanisms for cardiovascular protection [J]. *J Biomed Sci*, 2011, 18: 30. DOI: 10.1186/1423-0127-18-30.
- [6] de Vicente LG, Pinto AP, da Rocha AL, *et al.* Role of TLR4 in physical exercise and cardiovascular diseases [J]. *Cytokine*, 2020, 136: 155273 DOI: 10.1016/j.cyto.2020.155273.
- [7] Yang J, Zeng P, Yang J, *et al.* The role of RP105 in cardiovascular disease through regulating TLR4 and PI3K signaling pathways [J].

- Curr Med Sci, 2019, 39(2): 185–189 DOI: 10.1007/s11596-019-2017-3.
- [8] Plociennikowska A, Hromada-Judycka A, Borzecka K, *et al.* Co-operation of TLR4 and raft proteins in LPS-induced pro-inflammatory signaling[J]. Cell Mol Life Sci, 2015, 72(3): 557–581. DOI: 10.1007/s00018-014-1762-5.
- [9] He A, Ji R, Shao J, *et al.* TLR4-MyD88-TRAF6-TAK1 complex-mediated NF-kappaB activation contribute to the anti-inflammatory effect of V8 in LPS-induced human cervical cancer SiHa cells[J]. Inflammation, 2016, 39(1): 172–181. DOI: 10.1007/s10753-015-0236-8.
- [10] Sylvain-Prevost S, Ear T, Simard FA, *et al.* Activation of TAK1 by chemotactic and growth factors, and its impact on human neutrophil signaling and functional responses [J]. J Immunol, 2015, 195(11): 5393–5403. DOI: 10.4049/jimmunol.1402752.
- [11] Chen L, Sun M, Liu H, *et al.* Association of plasma apolipoprotein C<sub>III</sub>, high sensitivity C-reactive protein and tumor necrosis factor-alpha contributes to the clinical features of coronary heart disease in Li and Han ethnic groups in China [J]. Lipids Health Dis, 2018, 17(1): 176. DOI: 10.1186/s12944-018-0830-5.
- [12] Kitagawa T, Yamamoto H, Hattori T, *et al.* Tumor necrosis factor-alpha gene expression in epicardial adipose tissue is related to coronary atherosclerosis assessed by computed tomography [J]. J Atheroscler Thromb, 2018, 25(3): 269–280. DOI: 10.5551/jat.41178.
- [13] Kumar S, Joos G, Boon L, *et al.* Role of tumor necrosis factor-alpha and its receptors in diesel exhaust particle-induced pulmonary inflammation[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 11508. DOI: 10.1038/s41598-017-11991-7.
- [14] Ping Z, Aiqun M, Jiwu L, *et al.* TNF receptor 1/2 predict heart failure risk in type 2 diabetes mellitus patients [J]. Int Heart J, 2017, 58(2): 245–249. DOI: 10.1536/ihj.16-236.
- [15] Li X, Guo D, Chen Y, *et al.* Toll-like receptors/TNF-alpha pathway crosstalk and impact on different sites of recurrent myocardial infarction in elderly patients [J]. Biomed Res Int, 2022, 2022: 1280350. DOI: 10.1155/2022/1280350.
- [16] Ranneh Y, Akim AM, Hamid HA, *et al.* Honey and its nutritional and anti-inflammatory value [J]. BMC Complement Med Ther, 2021, 21(1): 30. DOI: 10.1186/s12906-020-03170-5.
- [17] Dyck GJB, Raj P, Zieroth S, *et al.* The effects of resveratrol in patients with cardiovascular disease and heart failure: a narrative review [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(4): 904. DOI: 10.3390/ijms20040904.
- [18] Hussein SZ, Mohd Yusoff K, Makpol S, *et al.* Gelam honey inhibits the production of proinflammatory mediators NO, PGE(2), TNF-alpha, and IL-6 in carrageenan-induced acute paw edema in rats [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012, 2012: 109636. DOI: 10.1155/2012/109636.
- [19] Keller A, Wallace TC. Tea intake and cardiovascular disease: an umbrella review [J]. Ann Med, 2021, 53(1): 929–944. DOI: 10.1080/07853890.2021.1933164.
- [20] Marx W, George ES, Mayr HL, *et al.* Effect of high polyphenol extra virgin olive oil on markers of cardiovascular disease risk in healthy Australian adults (OLIVAUS): a protocol for a double-blind randomised, controlled, cross-over study [J]. Nutr Diet, 2020, 77(5): 523–528. DOI: 10.1111/1747-0080.12531.
- [21] Xia F, Wang C, Jin Y, *et al.* Luteolin protects HUVECs from TNF-alpha-induced oxidative stress and inflammation *via* its effects on the Nox4/ROS-NF-kappaB and MAPK pathways [J]. J Atheroscler Thromb, 2014, 21(8): 768–783. DOI: 10.5551/jat.23697.
- [22] Senoner T, Dichtl W. Oxidative stress in cardiovascular diseases: still a therapeutic target? [J]. Nutrients, 2019, 11(9): 2090. DOI: 10.3390/nu11092090.
- [23] Pignatelli P, Menichelli D, Pastori D, *et al.* Oxidative stress and cardiovascular disease: new insights [J]. Kardiol Pol, 2018, 76(4): 713–722. DOI: 10.5603/KP.a2018.0071.
- [24] Forstermann U, Xia N, Li H. Roles of vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. Circ Res, 2017, 120(4): 713–735. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309326.
- [25] Si K, Wei C, Xu L, *et al.* Hyperuricemia and the risk of heart failure: pathophysiology and therapeutic implications [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 770815. DOI: 10.3389/fendo.2021.770815.
- [26] Jeong SJ, Park JG, Oh GT. Peroxiredoxins as potential targets for cardiovascular disease [J]. Antioxidants (Basel), 2021, 10(8): 1244. DOI: 10.3390/antiox10081244.
- [27] Peleli M, Flacker P, Zhuge Z, *et al.* Renal denervation attenuates hypertension and renal dysfunction in a model of cardiovascular and renal disease, which is associated with reduced NADPH and xanthine oxidase activity [J]. Redox Biol, 2017, 13: 522–527. DOI: 10.1016/j.redox.2017.06.013.
- [28] Lorenzon Dos Santos J, Quadros AS, Weschenfelder C, *et al.* Oxidative stress biomarkers, nut-related antioxidants, and cardiovascular disease [J]. Nutrients, 2020, 12(3): 682. DOI: 10.3390/nu12030682.
- [29] Ditano-Vazquez P, Torres-Pena JD, Galeano-Valle F, *et al.* The fluid aspect of the mediterranean diet in the prevention and management of cardiovascular disease and diabetes: the role of polyphenol content in moderate consumption of wine and olive oil [J]. Nutrients, 2019, 11(11): 2833. DOI: 10.3390/nu11112833.
- [30] Bernatoniene J, Kopustinskiene DM. The role of catechins in cellular responses to oxidative stress [J]. Molecules, 2018, 23(4): 965. DOI: 10.3390/molecules23040965.