

· 综述 ·

中医药防治动脉粥样硬化炎症反应相关信号通路研究进展

李帅帅, 于红红*, 田维毅*
(贵州中医药大学, 贵阳 550002)

[摘要] 动脉粥样硬化(AS)是我国当今社会中存在的对人体健康产生巨大威胁的一种慢性炎症性疾病,其所引发的冠心病、脑卒中等多种心脑血管疾病具有高致死率和高致残率的特点。AS以内皮细胞功能障碍、脂蛋白聚集和炎性细胞浸润为主要表现,其演变过程的病理机制非常复杂。炎症反应贯穿于AS发生、发展的整个过程,且为多种病理因素的共同环节,干预炎症反应是控制AS的有效途径和重要策略。而中医药凭借其特有的优势,在AS的临床治疗中一直发挥着重要作用。传统中医理论认为,AS的形成和发展与风、火、痰、瘀、虚5种因素紧密相关,其中瘀血和痰浊与其关联最为密切,瘀血和痰浊既是病理产物同时又是致病因素,其形成主要是因于机体整体的阴阳失衡,人体气血津液输布障碍和脏腑功能失调。各致病因素既有独立性,又有相关性。近年来,关于中医药干预AS作用与机制的研究日渐增多,但中医药的干预对AS炎症反应信号通路的影响尚未见报道,该文章主要介绍中医药对AS的认识、中医药干预AS炎症反应相关的6条信号通路,即酪氨酸激酶/信号转导子和转录激活子(JAK/STAT)信号通路、核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)依赖性信号通路、活性氧(ROS)依赖性信号通路,CD40/CD40L信号通路,Toll样受体(TLR)依赖性信号通路。

[关键词] 中医药; 动脉粥样硬化; 炎症反应; 信号通路; 研究进展

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)23-0180-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20201868

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200724.1824.021.html>

[网络出版日期] 2020-7-25 09:39

Research Progress of Effect of Traditional Chinese Medicine in Prevention and Treatment of Atherosclerosis Based on Signal Pathway Related to Inflammatory Response

LI Shuai-shuai, YU Hong-hong*, TIAN Wei-yi*

(Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550002, China)

[Abstract] Atherosclerosis (AS) is a chronic inflammatory disease which has great threat to human health in our society. The coronary heart disease, stroke and other cardiovascular and cerebrovascular diseases caused by it have a high mortality and disability rate. AS is characterized by endothelial dysfunction, lipoproteins accumulation and inflammatory cell infiltration, with a complex pathological mechanism during its evolution. Inflammatory response runs through the whole process of occurrence and development of AS, and is a common link of many pathological factors. Intervention of inflammatory response is an effective way and important strategy to control AS. By virtue of its unique advantages, traditional Chinese medicine (TCM) plays an important role in the clinical treatment. According to the TCM theory, the formation and development of AS are closely related to five factors, namely wind, fire, phlegm, blood stasis and deficiency. Among them, blood

[收稿日期] 20200308(014)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81760790,81860779);贵州省科技创新人才团队项目(黔科合平台人才[2020]5010);贵州省中医药管理局项目(QZYY2017-099)

[第一作者] 李帅帅,在读硕士,从事动脉粥样硬化的基础研究,E-mail:1124385439@qq.com

[通信作者] *田维毅,博士,教授,从事动脉粥样硬化的基础研究,E-mail:tianweiyi1972@sina.com;

*于红红,硕士,实验师,从事动脉粥样硬化的基础研究,E-mail:731319210@qq.com

stasis and turbid phlegm are the most closely related. Blood stasis and turbid phlegm are both pathological products and pathogenic factors. Their formation is mainly due to the imbalance of Yin and Yang in the whole body, dysfunction of viscera and organs and obstruction of transfusion of Qi, blood and body fluid. The pathogenic factors are not only independent, but also related. In recent years, there are more and more studies on the intervention effect and mechanism of TCM on AS, but the intervention effect of TCM on the inflammatory response signaling pathways has not been reported. In this paper, it mainly introduces the understanding of the effect of TCM against AS and seven signaling pathways relating to the intervention effect of TCM on the inflammatory response, which are Janus kinase/signal transduction and activator of transcription (JAK/STAT) signaling pathway, nuclear factor- κ B (NF- κ B) signaling pathway, mitogen-activated protein kinase (MAPK) dependent signaling pathway, reactive oxygen species (ROS) dependent signaling pathway, CD40-CD40L signaling pathway and Toll-like receptor (TLR) dependent signaling pathway.

[Key words] traditional Chinese medicine; atherosclerosis; inflammatory response; signaling pathway; research progress

动脉粥样硬化(AS)已成为现今存在对人类健康产生巨大威胁的常见慢性疾病之一^[1],是以内皮细胞功能障碍、脂蛋白聚集和炎性细胞浸润为主要表现的一种血管壁慢性炎症性疾病,也是导致各类心脑血管疾病发生的病理基础,脂质代谢功能紊乱和免疫调节功能失调是其主要成因^[2]。炎症是AS发生和发展过程中生理和病理变化的共同基础^[3],炎症反应贯穿了AS的各个阶段,且与炎性细胞因子、炎症介质、趋化因子和黏附分子等多种炎症细胞都有关联。炎性细胞因子包含C反应蛋白(CRP),白细胞介素(IL),干扰素- γ (INF- γ),肿瘤坏死因子- α (TNF- α),血管紧张素II,单核细胞集落刺激因子等,趋化因子包含单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1),CXCL1等,黏附分子包含血管细胞黏附分子(VCAM),细胞间黏附分子(ICAM),整合素与选择素等^[4-6]。

我国对于AS的发生发展机制以及中医药防治AS的相关研究,已经取得了很大的进展。AS演变过程的病理机制非常复杂,而中医以其辨证论治思维的先进性和中药多成分、作用多靶点、多途径等优势^[7],在AS的临床治疗中一直发挥着重要作用,临床的良好疗效也证明了中医理论对AS相关疾病的认识和证治分类方法的正确性。近年来,关于中医药干预AS作用与机制的研究日渐增多,但总结中医药的干预对AS炎症反应信号通路的影响较少,本文就此问题进行综述。

1 中医药对AS的认识

AS既是一种独立命名的慢性炎症性疾病,又是脑卒中、冠心病等其他心脑血管疾病的主要形成因素和并见症。在中医理论中,并无其名,但根据其

临床症状表现,有“中风”“胸痹”“心痛”等中医疾病名称与之相对应^[8]。关于胸痹,《金匱要略·胸痹心痛短气病脉证治第九》记载:“夫脉当取太过不及,阳微阴弦,即胸痹而痛,所以然者,责其极虚也。今阳虚知在上焦,所以胸痹心痛者,以其阴弦故也。”阐明了胸痹、心痛的病机是胸阳不振与阴寒邪闭,水饮内停并见的本虚标实之证。中风又名“卒中”,以病者出现突然昏扑,不省人事,偏身瘫痪,舌謇不语,半身麻木等为主要症状。中医典籍《黄帝内经》中载有“大厥”“仆击”“偏枯”“风痲”之病名,在症状表现上皆有与其相合之处。关于中风的病因病机,金元时期医家刘河间主张“心火暴甚”,李东垣主张“形盛气衰,本气自虚”,朱丹溪主张“痰湿化热生风”,清代王清任提出“气虚血瘀”的认识,民国张锡纯认为“肝阳肝风夹气血并行于上”是其主要病机。可见中风的病因病机总不离“风”“火”“痰”“瘀”“虚”五类因素的相互作用,相互影响所致阴阳失调,气血逆乱。现代研究表明,高脂血症是导致AS的关键危险因素之一,这与中医的“痰浊”“瘀血”致病说有很大相似性,《医学心悟》载:“凡人嗜食肥甘或醇酒乳酪,湿土生痰,痰生热,热生风,故卒然昏倒无知也。”《临证指南医案》云:“络主血,久病血瘀。”动脉血管壁中积累的脂质与痰浊、瘀血均属于“有形实邪”,阻碍正常的气血通畅运行。然而AS病属虚实夹杂,在发展转归过程中肝风、火盛、气滞、气虚等诸多因素皆可与痰浊、瘀血产生相互影响的作用,故处方用药也并非只用活血化瘀,祛痰化浊之品,需要辨证论治即“有是证用是方”。

2 中医药干预AS炎症反应相关信号通路

2.1 酪氨酸激酶/信号转导子和转录激活子(JAK/

STAT)信号通路 JAK/STAT 家族有4个 Janus 激酶 (JAK1-3, TYK2) 和7个 STATs (1, 2, 3, 4, 5a, 5b, 6)^[9]。JAK/STAT 信号分子可存在于 AS 斑块内和炎症刺激的血管细胞内。血管内皮细胞或炎性细胞 STATs 缺乏可抑制小鼠 AS 斑块形成,用 JAK2 抑制剂作用于局部可减轻血管新生内膜的形成。研究表明,抑制 JAK/STAT 信号通路可对脂多糖诱导的 AS 具有拮抗作用^[10]。诱导或模拟细胞因子信号抑制物(SOCS)可对 JAK/STAT 信号通路产生抑制作用,从而抑制 AS 的发生^[11]。JAK/STAT3 信号通路在细胞增殖以及凋亡方面也担任着重要调节作用。

李妹娟等^[12]研究显示,大黄素可显著增加载脂蛋白 E 敲除(ApoE^{-/-})小鼠的 SOCS3 含量,减低磷酸化 JAK 激酶 2(p-JAK2),磷酸化-STAT3(p-STAT3)含量,降低 JAK2, STAT3 mRNA 表达且抑制 AS 斑块形成。提示大黄素有抗 AS 的作用,抑制 JAK2/STAT3 信号通路可能是其作用机制之一。李自立等^[13]为研究白藜芦醇抑制 ApoE^{-/-}小鼠动脉血管氧化应激及炎症损伤的作用进行实验,结果显示,白藜芦醇可显著降低总胆固醇(TC),甘油三酯(TG),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),AS 指数(AI)水平、主动脉脂质蓄积面积以及凋亡细胞指数。各剂量白藜芦醇组血清丙二醛(MDA),一氧化氮(NO),TNF- α ,白细胞介素-1(IL-1)及白细胞介素-6(IL-6)水平显著降低,超氧化物歧化酶(SOD),谷胱甘肽(GSH)水平显著增高,p-JAK1,p-STAT3 蛋白亦显著降低。提示白藜芦醇延缓 ApoE^{-/-}小鼠动脉血管内的氧化应激和炎症损伤的作用可能是通过抑制 JAK1/STAT3 通路实现的。廖强^[14]研究显示,五脏温阳化痰汤降低了 AS 大鼠血清 IL-6, SOCS3, STAT3, JAK2 含量以及 p-STAT3, p-JAK2, p-JAK2/JSK2 和 p-STAT3/STAT3 含量。下调了肝脏内 IL-6, SOCS3, p38MAPK, STAT3 及 JAK2 mRNA 表达。提示五脏温阳化痰汤通过抑制 JAK 与 p38MAPK 磷酸化,下调 Toll 样受体 4(TLR4) mRNA 含量,抑制 IL-6 分泌,从而影响 JAK2/STAT3 信号通路,达到抗 AS 作用。

2.2 核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路 NF- κ B 信号通路作为参与炎症反应的重要通路,大部分存在于细胞内,具有多向性调节作用,通过激活下游缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)基因的转录与表达,在 AS 的发生发展过程中发挥着重要作用^[15]。NF- κ B 通路的激活在炎症发生中起着中心作用,可由基因编码、促炎细胞因子、黏附分子、趋化因子、生长因子

和与内皮细胞结合的单核细胞诱导^[16]。另外,有研究表明,在 AS 进程中 NF- κ B 对白细胞介素-1 β (IL-1 β),TNF- α ,INF- γ 等表达的调节作用,加速了斑块的生长和促进了炎症反应^[17]。

刘雅蓉等^[18]研究显示,丹皮酚对 AS 大鼠动脉斑块面积、内膜增生及血管壁脂质沉积均有显著改善作用。并能促进主动脉中小凹蛋白-1 相对表达,减低血清中 VCAM-1, TNF- α , IL-6 水平和 p65 蛋白水平。提示丹皮酚可上调主动脉血管小凹蛋白-1 的表达来对 NF- κ B 通路的激活进行抑制,从而减弱内皮炎症反应实现抗 AS 的作用。柳士博等^[19]研究显示,益气活血复方干预可使血浆 CRP 水平降低,使 NF- κ B 基因表达下调。提示益气活血复方可通过降低血浆 CRP 的水平来抑制 NF- κ B 基因表达,从而达到延缓 AS 发生发展进程的作用。景梦婷等^[20]研究显示,用蛭龙活血通瘀胶囊拆方组干预后,AS 大鼠胸主动脉 NF- κ B p65 表达有所降低,提示蛭龙活血通瘀胶囊可能是通过抑制 NF- κ B p65 活化以减少炎症因子释放来实现抗 AS 作用的。

2.3 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)依赖性信号通路 研究表明,MAPK 信号通路作为细胞内主要的信息传递途径之一,可对多种细胞功能如增殖、分化、转化、死亡等有调控作用,还可通过激活来调节 AS 中的一系列炎症反应^[21]。此信号通路是由一系列蛋白激酶及其磷酸化作用构成,其中又包括细胞外调节蛋白激酶(ERK),c-Jun 氨基末端激酶(JNK)和 p38 MAPK 3 条通路^[22-23]。

王凯丽等^[24]研究显示,护心康片可降低 AS 大鼠 JNK, p38 及 ERK1/2 表达水平。提示护心康片可能通过对 MAPK 信号通路的抑制,以达到治疗 AS 的作用。冷雪等^[25]研究表明,化痰祛痰方干预可使 ApoE^{-/-}小鼠 TC, TG, LDL-C 明显下降,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)明显升高;主动脉管腔中粥样斑块面积和肝脏脂质沉积量明显减少;血清内 TNF- α , IL-6, VCAM-1, ICAM-1 含量降低;血管内相关 MAPK 信号通路磷酸化 p38(p-p38),磷酸化 JNK(p-JNK)蛋白表达降低。提示化痰祛痰方可抑制 ApoE^{-/-}小鼠主动脉斑块形成,这可能与调节血管 MAPK 信号通路基因表达有关。苏绍红等^[26]研究证实,白芍总苷对 AS 大鼠 TNF- α /p38 MAPK/NF- κ B/RBP4 信号通路相关蛋白以及 IL-27, IL-17 及 IL-33 等表达有抑制作用,并可显著改善 AS 病变程度。吴晶魁等^[27]研究显示,水蛭可降低 AS 大鼠 TC, LDL-C, 升高 HDL-C, 同时下调转化生长因子-

β_1 (TGF- β_1),增殖细胞核抗原(PCNA)表达水平,增高半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)表达水平,抑制原癌基因(C-myc),丝裂原活化蛋白激酶3(MKK3),p38蛋白表达;改善内膜增厚、抑制斑块形成,提示水蛭对减缓早期AS进程的作用可能与影响p38 MAPK信号通路蛋白表达相关。柴毅等^[28]研究显示,补阳还五汤加味能降低TC,TG,LDL-C水平,升高HDL-C水平;使斑块减少,内-中膜厚度变薄;降低p38 MAPK蛋白表达量,增高ERK5蛋白表达。提示补阳还五汤加味可通过干预MAPK信号通路中的p38 MAPK,细胞外调节蛋白激酶5(ERK5)来发挥预防AS的作用。

2.4 活性氧(ROS)依赖性信号通路 ROS是主要由还原型辅酶Ⅱ(NADPH)氧化酶产生的细胞内信号转导分子^[29],生理状态下血管NADPH氧化酶活性较低,而脂多糖(LPS)等刺激可使其表达升高,从而影响内皮细胞功能,诱发炎症反应,破坏血管平衡状态^[30-31]。ROS可通过致炎物质激活其在细胞上的受体而产生,进而活化NF- κ B,对炎性细胞因子的表达起到调节作用。有研究表明,同型半胱氨酸可以通过NMDAR/ROS/NF- κ B信号通路诱导VSMCs CRP表达^[32]。

研究表明补肾和脉方可改善AS病变程度,降低血凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体-1(LOX-1)蛋白表达增高SOD的表达^[33]。补肾和脉方通过抑制炎症反应,减少ROS的生成,对AS早期病变有明显的抑制作用。陈昌国等^[34]研究结果显示,健脾化浊方明显改善了AS大鼠主动脉内膜增厚及粥样斑块的变化,降低了全血黏度低、中、高切以及内皮素-1(ET-1),血小板膜蛋白-140(GMP-140)含量和TNF- α ,IL-1 β ,ICAM-1,CRP,MDA,ROS的含量,下调了NADPH氧化酶(NOX4),NF- κ B的蛋白表达。提示健脾化浊方通过抑制NOX4/ROS/NF- κ B通路介导的炎症反应及氧化应激反应可能是其抗AS的作用途径。

2.5 CD40-CD40L信号通路 CD40,CD40L是一对存在互补关系的跨膜糖蛋白,CD40属于肿瘤坏死因子(TNF)受体超家族中的一员,CD40L是其配体^[35]。CD40/CD40L作为一条重要的细胞信号转导途径,通过调控炎症及免疫反应影响AS的发生、发展。CD40/CD40L信号通路是体液免疫和细胞免疫之间的一条重要桥梁^[36]。有研究证实,通过CD40/CD40L信号通路CRP可实现诱导VECs表达基质金属蛋白酶-2(MMP-2)和基质金属蛋白酶-9

(MMP-9)的作用^[37]。阻断CD40/CD40L信号系统有可能成为治疗AS的新靶点^[38]。

江小萍等^[39]对99例颈AS患者进行研究,结果显示,患者服药12周后,人可溶性CD40配体(sCD40L)和斑块积分均明显降低。提示三七总皂苷可通过抑制CD40/CD40L信号通路,抑制相关炎症因子表达,进而起到抑制颈动脉内膜增厚及AS斑块形成的作用。刘伟等^[40]研究显示,益肾活血解毒汤明显下调了AS家兔外周血单核细胞CD36,CD40/CD40L表达百分率,且两者的增减同步进行呈正比关系。提示益肾活血解毒汤可能是通过抑制CD40/CD40L信号通路及CD36蛋白,调控血脂,减缓炎症反应实现抗AS的作用。秦合伟等^[41]研究显示,血管软化丸可明显减低小鼠血清血脂TC和LDL-C水平,升高HDL-C水平,改善AS病变程度,降低血小板活化标志物水平。提示血管软化丸可能是通过对CD40-CD40L的调控从而抑制血小板活化及调控血脂实现抗AS的作用。

2.6 TLR依赖性信号通路 TLR是一种新型的炎症信号传递蛋白,有研究表明,TLR2与TLR4在巨噬细胞、平滑肌细胞、内皮细胞、树突细胞表面均有表达^[42]。TLR6可通过启动炎症反应从而促进AS的形成。TLR4可通过调节血浆胆固醇的水平和调控Th1的分泌来参与小鼠AS的发展。作为脂质代谢、免疫反应和慢性炎症之间的介导物质,TLR在AS中具有重要作用^[43]。

睢世聪等^[44]研究显示,四逆汤干预后抑制了泡沫细胞的形成,VSMCs的增殖;降低了血清TC,TG,载脂蛋白B(ApoB)水平,升高了HDL-C,载脂蛋白A1(ApoA1)水平;增高了ATP结合盒转运蛋白A1(ABCA1)蛋白表达,降低了TLR2,TLR4与IRF3蛋白表达。且对TLR2,TLR4和ABCA1在细胞膜上的平均荧光强度表达有逆转作用。提示四逆汤可能通过抑制TLR2/4/IRF3信号通路,上调ABCA1表达,使胆固醇逆转运实现抗AS的作用。麻莉等^[45]研究显示,景虎通脉方可降低AS小鼠血清TC,TG,LDL-C水平,提高HDL-C水平;减少斑块面积;降低IL-1 β ,TNF- α ,IL-6以及TLR4表达。分析景虎通脉方抗小鼠AS与减少炎症因子、调节脂质、调控TLR4信号通路有关。朱博冉等^[46]研究显示,补阳还五汤能改善ApoE^{-/-}小鼠动脉斑块及炎性细胞浸润,下调TG,TC,LDL-C水平,升高HDL-C水平,且对TLR4,髓样分化因子88(MyD88),肿瘤坏死因子受体相关因子6(TRAF-6),NF- κ B的

mRNA与蛋白的表达均有抑制作用。分析补阳还五汤预防AS发生发展的作用可能与抑制TLR4信

号通路相关。中医药防治AS的炎症信号通路及检测指标总结见表1。

表1 中医药防治动脉粥样硬化的信号通路及检测指标

Table 1 Signal pathway and detection index of traditional Chinese medicine (TCM) prevention and treatment of atherosclerosis

信号通路	涉及方药	检测指标
JAK/STAT	制何首乌 ^[12] ;白藜芦 ^[13] ;五脏温阳化痰汤 ^[14]	JAK2, p-JAK2, STAT3, p-STAT3, SOCS3, JAK2, STAT3, SOCS3, TC, TG, LDL-C, AI, MDA, NO, TNF- α , IL-1, IL-6, SOD, GSH, p-JAK1, p-STAT3, IL-6, SOCS3, STAT3, JAK2, p-STST3, p-JAK2, p-JAK2/JSK2, p-STAT3/STAT3, IL-6, SOCS3, p38 MAPK
NF- κ B	丹皮 ^[18] ;益气活血复方 ^[19] ;蛭龙活血通瘀胶囊 ^[20]	VCAM-1, TNF- α , IL-6, p65, CRP, NF- κ B, NF- κ B p65
MAPK	护心康片 ^[24] ;化痰祛瘀方 ^[25] ;白芍 ^[26] ;水蛭 ^[27] ;补阳还五汤加味 ^[28]	JNK, p38, ERK1/2, TC, TG, LDL-C, HDL-C, TNF- α , VCAM-1, ICAM-1, p-p38, p-JNK; TNF- α , p38 MAPK, NF- κ B, RBP4, TC, LDL-C, HDL-C, TGF- β ₁ , PCNA, p38, MKK3, Caspase-3, C-myc, ERK5, p38 MAPK
ROS	补肾和脉方 ^[33] ;健脾化痰方 ^[34]	LOX-1, SOD, ET-1, GMP-140, IL-1 β , ICAM-1, CRP, MDA, ROS, NOX4, NF- κ B
CD40-CD40L	三七 ^[39] ;益肾活血解毒汤 ^[40] ;血管软化丸 ^[41]	sCD40L, CIMT, CD36, CD40/CD40L, TC, LDL-C, HDL-CCD40-CD40L
TLR	四逆汤 ^[44] ;景虎通脉方 ^[45] ;补阳还五汤 ^[46]	VSMCS, TC, TG, LDL-C, HDL-C, ApoB, ApoA1, ABCA1, TLR-2, TLR-4, TG, TC, LDL-C, TLR4, MyD88, TRAF-6, NF- κ B

3 总结与展望

基于以上综述,中医药对AS的防治具有独特的优势,可同时对AS炎症反应相关多个环节多个方面进行有效调控,涉及JAK/STAT, NF- κ B, MAPK, ROS, CD40/CD40L, TLR等多条信号通路,通过对这些信号通路的研究,笔者对AS的病理演变及治疗的机制有了更深入的了解,然而其中仍有一些分子机制尚未完全清楚。本文参考了近几年的有关文献,对此6条主要炎症反应信号通路进行总结,可为后续研究提供一些参考。

中药药理的复杂性及AS疾病本身的复杂性决定了中药抗AS必然涉及多条信号通路,这些通路是非单一的,是互相关联呈网状的,AS炎症反应通常也由多个信号通路所调节,各个信号通路之间交叉相互作用,共同构成一个复杂的调控网络。中医药治疗AS通过其作用的多条信号通路之间直接或间接联系,在调控血脂代谢、血管平滑肌细胞的增殖和迁移、血小板聚集等多个方面综合发挥药效。这亦体现了中医理论中“整体观念”的思想,而现今对信号通路间互联关系的探讨仍然较少。在临床治疗中,中药常以组方形式运用,目前的研究关注点仍在中药单体或其提取物上,增加对经典方剂作用机制的研究,探讨其信号通路网与“君、臣、佐、使”组方原则之间的关系,将有助于为中医药的运用提供更多现代科研依据,为AS的防治提供新的靶点和途径。

[参考文献]

[1] RAGGI P, GENEST J, GILES J T, et al. Role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis and therapeutic interventions [J]. *Atherosclerosis*, 2018, 276: 98-108.

[2] GROOTEART M O J, MOULIS M, ROTH L, et al. Vascular smooth muscle cell death, autophagy and senescence in atherosclerosis [J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(4): 622-634.

[3] ZHU Y, XIAN X, WANG Z, et al. Research progress on the relationship between atherosclerosis and inflammation [J]. *Biomolecules*, 2018, 8(3): 80.

[4] YANG Y, PENG J B, YU M, et al. Standardized Xin-Ke-Shu tablets improves the disturbances of lipid, energy, and amino acid metabolism in a rabbit model of atherosclerosis [J]. *World J Tradit Chin Med*, 2019, 5(2): 71-80.

[5] WANG G, GAO J H, HE L H, et al. Fargesin alleviates atherosclerosis by promoting reverse cholesterol transport and reducing inflammatory response [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2020, 1865(5): 158633.

[6] SINITSKI D, KONTOS C, KRAMMER C, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF)-based therapeutic concepts in atherosclerosis and inflammation [J]. *Thromb Haemost*, 2019, 119(4): 553-566.

[7] 郑春丽. 基于靶点网络的中药复方协同整合作用机制研究[D]. 杨凌:西北农林科技大学, 2017.

- [8] 安冬青,吴宗贵. 动脉粥样硬化中西医结合诊疗专家共识[J]. 中国全科医学,2017,20(5):507-511.
- [9] BOUSOIK E, MONTAZERI ALIABADI H. "Do We Know Jack" About JAK? a closer look at JAK/STAT signaling pathway[J]. Front Oncol,2018,8:287.
- [10] HASHIMOTO R, KAKIGI R, MIYAMOTO Y, et al. JAK-STAT-dependent regulation of scavenger receptors in LPS-activated murine macrophages [J]. Eur J Pharmacol,2020,871:172940.
- [11] LIU C, ARNOLD R, HENRIQUES G, et al. Inhibition of JAK-STAT signaling with baricitinib reduces inflammation and improves cellular homeostasis in progeria cells[J]. Cells,2019,8(10):1276.
- [12] 李妹娟,王和生,王通渤,等. 制何首乌中大黄素对 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化模型中 JAK2/STAT3 通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(18):101-106.
- [13] 李自立,马小峰,黄江伟. 白藜芦醇抑制 ApoE^{-/-}小鼠动脉血管氧化应激及炎症损伤的作用研究[J]. 重庆医学,2018,47(22):2905-2908,2912.
- [14] 廖强. 五脏温阳化痰汤对动脉粥样硬化大鼠 JAK2/STAT3 信号转导及 IL-6/STAT3 信号通路影响[J]. 四川中医,2019,37(10):40-43.
- [15] WANG X, CHEN Q, PU H, et al. Adiponectin improves NF- κ B-mediated inflammation and abates atherosclerosis progression in apolipoprotein E-deficient mice[J]. Lipids Health Dis,2016,15:33.
- [16] LI T, WANG W, LI Y X, et al. Pseudolaric acid B attenuates atherosclerosis progression and inflammation by suppressing PPAR γ -mediated NF- κ B activation[J]. Int Immunopharmacol,2018,59:76-85.
- [17] DELLA SCHIAVA N, LERMUSIAUX P. Comments and question on "Selective inhibition of endothelial NF- κ B signaling attenuates chronic intermittent hypoxia-induced atherosclerosis in mice"[J]. Atherosclerosis,2018,272:247.
- [18] 刘雅蓉,邵倩,张慧慧,等. 丹皮酚上调小凹蛋白-1 抑制 NF- κ B 通路减轻动脉粥样硬化模型大鼠主动脉血管内皮炎症的作用[J]. 中国中药杂志,2020,45(11):2578-2585.
- [19] 柳士博,张艳,礼海,等. 益气活血复方对动脉粥样硬化家兔 NF- κ B 基因表达的影响[J]. 长春中医药大学学报,2016,32(5):895-897.
- [20] 景梦婷,张诗意,廖慧玲. 蛭龙活血通瘀胶囊中拆方组分对 AS 大鼠 NF- κ B 通路的影响[J]. 世界最新医学信息文摘,2019,19(20):4-5.
- [21] CHENG M, YANG L, FAN M, et al. Proatherogenic stimuli induce HuR in atherosclerosis through MAPK/ErK pathway[J]. Am J Transl Res,2019,11(4):2317-2327.
- [22] REUSTLE A, TORZEWSKI M. Role of p38 MAPK in atherosclerosis and aortic valve sclerosis[J]. Int J Mol Sci,2018,19(12):3761.
- [23] LIBBY P, EVERETT B M. Novel antiatherosclerotic therapies[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2019,39(4):538-545.
- [24] 王凯丽,喻正科,张宇翔,等. 护心康片对动脉粥样硬化大鼠 MAPK 信号通路的影响[J]. 中医药导报,2019,25(21):37-39.
- [25] 冷雪,李阳,宋囡,等. 化痰祛痰方对 ApoE^{-/-}小鼠主动脉 MAPK 信号通路相关蛋白表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(4):116-121.
- [26] 苏绍红,张琳,张俊峰. 白芍总苷对动脉粥样硬化大鼠 TNF- α /p38 MAPK/NF- κ B/RBP4 信号通路及其血清 IL-17, IL-27, IL-33 影响的研究[J]. 新中医,2019,51(7):18-21.
- [27] 吴晶魁,杨乔,李洋洋,等. 水蛭通过 p38MAPK 信号通路对早期动脉粥样硬化大鼠 VSMCs 的影响[J]. 中国中药杂志,2017,42(16):3191-3197.
- [28] 柴毅,吴颢昕,陈刚,等. 补阳还五汤加味预防动脉粥样硬化形成机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(7):114-120.
- [29] MAGNANI F, MATTEVI A. Structure and mechanisms of ROS generation by NADPH oxidases [J]. Curr Opin Struct Biol,2019,59:91-97.
- [30] HELFINGER V, PALFI K, WEIGERT A, et al. The NADPH oxidase Nox4 controls macrophage polarization in an NF κ B-dependent manner [J]. Oxid Med Cell Longev,2019,doi:10.1155/2019/3264858.
- [31] FORRESTER S J, KIKUCHI D S, HERNANDES M S, et al. Reactive oxygen species in metabolic and inflammatory signaling [J]. Circ Res,2018,122(6):877-902.
- [32] ZHANG X, LIU J, PANG X, et al. Aldosterone induces C-reactive protein expression via MR-ROS-MAPK-NF- κ B signal pathway in rat vascular smooth muscle cells[J]. Mol Cell Endocrinol,2014,395(1/2):61-68.
- [33] HAO Q, CHEN X, ZHOU X, et al. Bu-shen-he-mai-fang (HMF) decoction inhibits atherosclerosis by improving antioxidant and anti-inflammatory activities in apoe-deficient mice [J]. Int J Biomed Sci,2014,10(4):258-264.
- [34] 陈昌国,李易,王建飞,等. 健脾化浊方通过 NOX4/ROS/NF- κ B 通路调节动脉粥样硬化大鼠主动脉炎症及氧化应激反应的研究[J]. 中药药理与临床,2019,

- 35(6):134-139.
- [35] KOJOK K, AKOUM S E, MOHSEN M, et al. CD40L Priming of platelets via NF- κ B activation is CD40- and TAK1-dependent[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(23): e03677.
- [36] LAMAN J D, CLAASSEN E, NOELLE R J. Functions of CD40 and its ligand, gp39 (CD40L)[J]. *Crit Rev Immunol*, 2017, 37(2/6):371-420.
- [37] SEIJKENS T T P, VAN TIEL C M, KUSTERS P J H, et al. Targeting CD40-induced TRAF6 signaling in macrophages reduces atherosclerosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(5):527-542.
- [38] GERDES N, SEIJKENS T, LIEVENS D, et al. Platelet CD40 exacerbates atherosclerosis by transcellular activation of endothelial cells and leukocytes [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(3):482-490.
- [39] 江小萍, 沈祖泓, 刘冰冰, 等. 三七总皂苷联合氟伐他汀对颈动脉粥样硬化患者CD40/CD40L炎症通路及相关炎症因子的影响[J]. *中医药临床杂志*, 2018, 30(7):1285-1288.
- [40] 刘伟, 何佳. 益肾活血解毒汤对早期动脉粥样硬化家兔CD36表达及CD40/CD40L途径的影响[J]. *中医药临床杂志*, 2016, 28(3):424-428.
- [41] 秦合伟, 李彦杰, 李斯锦. 血管软化丸调控CD40-CD40L系统及抗动脉粥样硬化的作用机制研究[J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(6):1306-1309, 1543-1544.
- [42] SHARMA S, GARG I, ASHRAF M Z. TLR signalling and association of TLR polymorphism with cardiovascular diseases [J]. *Vascul Pharmacol*, 2016, 87:30-37.
- [43] CURB J D, ABBOTT R D, RODRIGUEZ B L, et al. C-reactive protein and the future risk of thromboembolic stroke in healthy men[J]. *Circulation*, 2003, 107(15):2016-2020.
- [44] 睢世聪, 邹旭峰, 王元红, 等. 基于TLR-2/4-IRF3信号通路研究四逆汤抗动脉粥样硬化的机制[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(11):5470-5474.
- [45] 麻莉, 杨迎飞, 黄丰, 等. 景虎通脉方抗ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化的作用机制研究[J]. *中成药*, 2020, doi: 31.1368.R.20191230.1231.002.
- [46] 朱博冉, 吴佳菲, 张海楼, 等. 补阳还五汤对防治动脉粥样硬化的ApoE^{-/-}小鼠Toll样受体4及其下游主要元件的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(8):3566-3570.

[责任编辑 周冰冰]