

蒙古族药抗动脉粥样硬化作用机制的研究进展

山丹^{1,2}, 裘梁¹, 张青山², 何鹿玲¹, 苏日娜³, 钟国跃⁴, 余军^{1*}

(1. 江西中医药大学, 转化医学中心, 江西省中药防治血管重塑相关疾病重点实验室, 南昌 330004;
2. 内蒙古民族大学附属医院, 内蒙古通辽 028000; 3. 内蒙古民族大学蒙医药学院, 内蒙古通辽
028000; 4. 江西中医药大学中药资源与民族药研究中心, 南昌 330004)

[摘要] 动脉粥样硬化是威胁人类健康的常见多发疾病之一, 如何有效的抑制动脉粥样硬化、延长患者生存时间及提高生活质量已成为当今医学领域中亟待解决的重要问题之一。蒙古族医学(简称“蒙医学”)历史悠久, 是我国传统医学的重要组成部分, 具有鲜明的民族特色, 是在吸收藏族医学、印度医学部分理论及中医学有关知识, 逐步形成和发展起来的。它具有毒性低、结构多样等诸多优点, 然而, 蒙药防治动脉粥样硬化的作用机制尚未完全明晰并影响了蒙医药的进一步推广应用。本文对蒙药相关的研究成果进行了收集、整理、归纳和分析总结, 从抗炎、降血脂、抗氧化应激、保护血管内皮细胞、抑制血管平滑肌细胞增殖迁移等多个方面对蒙药抗动脉粥样硬化的作用机制进行了综述, 以期对其进一步深入研究提供一些参考。

[关键词] 蒙古族药; 抗动脉粥样硬化; 作用机制; 动脉粥样硬化; 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(2021)06-0182-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20210206

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210121.1523.005.html>

[网络出版日期] 2021-1-21 16:05

Research Progress on Anti-atherosclerosis Mechanism of Mongolian Medicine

SHAN Dan^{1,2}, QIU Liang¹, ZHANG Qing-shan², HE Lu-ling¹, SU Ri-na³, ZHONG Guo-yue⁴, YU Jun^{1*}

(1. *Translational Medicine Center, Jiangxi Key Laboratory for Traditional Chinese Medicine (TCM) in Prevention and Management of Vascular Remodeling-associated Diseases,*

Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China;

2. Affiliated Hospital of Inner Mongolia University for Nationalities, Tongliao 028000, China;

3. College of Traditional Mongolian Medicine, Inner Mongolia University for Nationalities, Tongliao 028000, China;

4. Research Center of Natural Resources of Chinese Medicinal Materials and Ethnic Medicine, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China)

[Abstract] Atherosclerosis is one of the most common diseases that threaten human health. How to effectively inhibit atherosclerosis, extend the survival time and improve the quality of life has become one of the most urgent issues to be solved clinically. Mongolian medicine, with a long history of managing human diseases, is an important part in traditional Chinese medicine (TCM) and has distinct ethnic characteristics. It has been gradually formed and developed by absorbing some theories of Tibetan medicine, Indian medicine and relevant knowledge of TCM. Mongolian medicine has many advantages, including but not limited to, low toxicity and diverse structure. However, the action mechanism of Mongolian medicine in preventing and managing atherosclerosis has yet to be fully clarified, which has been a major obstacle for further promotion and

[收稿日期] 20201121(002)

[基金项目] 国家自然科学基金地区项目(31660328, 81860090); 江西省科技厅主要学科学术和技术带头人计划项目(20162BCB22014); 江西省中药防治血管重塑相关疾病重点实验室项目(20202BCD42014); 南昌市科技局项目(2018-NCZDSY-005)

[第一作者] 山丹, 在读博士, 从事心血管疾病基础研究, E-mail: 1046105507@qq.com

[通信作者] *余军, 教授, 博士生导师, 从事心血管疾病基础与转化研究, E-mail: vasurg4usmle@163.com

application of Mongolian medicine in clinical settings. In this review, the up-to-date research findings on Mongolian medicine were collected, analyzed and summarized, and the anti-atherogenic action mechanism of Mongolian medicine were reviewed from the aspects of anti-inflammatory, lipid-lowering, anti-oxidative stress, vascular endothelial cell protection, and inhibition of vascular smooth muscle cell proliferation and migration.

[Key words] Mongolian medicine; anti-atherosclerosis; mechanism of action; atherosclerosis; research progress

动脉粥样硬化(AS)是危害人类健康的常见多发疾病,主要影响到脑动脉、冠状动脉和外周血管,是一种慢性血管炎性疾病^[1-2],已成为导致世界人口死亡的主要原因。临床上AS的治疗大致分为药物和非药物治疗,其中药物治疗主要有三类,一是他汀类药物,具有抗血小板、抗炎、调脂、抑制斑块内血管新生等功效^[3-4];二是抗血小板药物,通过抑制血小板在血管内膜上聚集而防止血栓的形成^[5];三是抗氧化剂,具有抗脂质氧化、抑制多种炎性介质产生、稳定斑块,有效抑制颈动脉中层厚度等作用^[3,6]。另外,直接针对炎症因子的抗炎药物近年来越来越受关注,多个新研药物进入Ⅱ、Ⅲ期临床实验。非药物治疗法主要包括手术疗法和介入疗法,手术疗法对AS的防止效果显著,但手术治疗有一定的创伤性,存在诱发神经麻痹、心力衰竭、切口感染及心肌梗死等严重并发症的风险;介入疗法具有效果好、微创及适用症较广等优点,但由于属于侵入性操作,也存在损伤血管内膜而导致血管再狭窄等副作用。尽管目前的药物和非药物治疗AS方面取得了很大进展,由于引发AS发病的原因和机制复杂多样(与代谢、环境、基因等因素密切相关),许多不同类型的细胞参与AS病理过程,并在AS过程中发生功能障碍,使得现有的临床干预方法对于AS疾病的治疗仍显不足,AS导致的疾病仍给社会带来巨大的健康和经济负担^[7]。近年来,从传统民族医药中研发有效且毒副作用低的抗AS药物受到了广泛的重视。

蒙古族医学(简称“蒙医学”)是以古代蒙古族先民在长期的生产生活实践中积累的医药知识、用药经验为基础,并吸收借鉴藏族医学、印度医学及中医学有关知识逐步形成和发展起来的传统医学,在其医学理论、诊疗技术、使用的药物等方面具有显著特色,是中国传统医学的重要组成部分。蒙古族药材(简称“蒙药材”)因其具有天然、低毒、高效等诸多优点越来越受到了人们的重视^[8]。与蒙古族人民生活习俗、饮食、环境密切相关,心脑血管疾病是蒙古族地区常见疾病之一,蒙医药在该类疾病的

防治方面也积累了丰富的临床经验。现代临床研究也表明,蒙药在抗AS的发生发展、改善患者的生存质量等方面均具有一定的优势^[9]。不少学者在蒙药抗AS机制的实验研究方面进行了探索,已有研究表明蒙药抗AS机制涉及抗炎^[10]、降血脂^[11]、保护血管内皮细胞^[12]、抗氧化应激^[13]和抑制血管平滑肌细胞(VSMC)增殖和迁移^[14]等多个方面,在一定程度上揭示了蒙药抗AS作用的科学性和可靠性,也为进一步的深入研究奠定了基础。本文对近年来蒙药抗AS作用及其机制研究进行综述,以期为从蒙药中筛选抗AS药物奠定基础,同时为蒙药的临床应用提供一定的科学依据。

1 蒙医学对AS的认识

蒙医学将人体看作是一个对立统一的有机整体,认为人体由“三根”和“七素”所构成。现代临床医学诊断的很多AS都属于蒙医学所界定的“心刺痛”范畴,心刺痛系指心前区或胸骨后疼痛为主要症状的心脏疾病。常伴有胸闷、气短、心神不宁、心前区不适、乏力等症状,多由劳累、情绪波动、惊吓、饱食、过量饮酒、吸烟或寒冷等因素诱发。历代蒙医认为心刺痛系因人体三根、七素功能失调,特别是“普行赫依”受损,精华与糟粕之分解紊乱所致^[15-16]。现已知的蒙药品种约2 200余种,其中与中医学、藏医学或其他民族医学交叉应用的药物约占70%,但在临床应用上,蒙药在用途、用法、用量上都与汉、藏和其他民族医学有明显的不同^[17]。蒙药材绝大部分来源于野生植物,在临床上多以复方形式使用,已知的蒙药传统方剂约1 500多种^[18]。现代蒙药药理学认为具有行气止痛,活血化瘀之功效的蒙药有一定的抗动脉粥样硬化作用。据《四部医典》记载,具有活血、化瘀,治疗心刺痛功效的单味蒙药有19种,而可以治疗心刺痛的方剂有8种。长期以来,蒙医学在“心刺痛”的临床治疗上积累了丰富经验,疗效显著。应用现代医药学的理念和实验技术手段探索研究蒙医药治疗“心刺痛”的科学内涵,对于发挥其临床优势具有重要意义。

2 蒙药材及活性成分抗AS机制研究

2.1 降血脂 高脂血症是一种常见病、多发病,也是导致AS及冠心病的重要危险因素。已有研究证明低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)升高与冠心病呈正相关,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)升高与冠心病呈负相关,因而HDL-C被认为具有抗AS作用,它可以将胆固醇逆向的运输到肝脏,再经胆道排泄,降低动脉壁胆固醇的聚集率,促进脂质的消除。HDL-C的降低是心血管疾病发病的先兆^[19-20]。吉子龙等^[21]为常用蒙药材,始载于《开宝本草》,为胡椒科藤本植物葶苈的干燥近成熟或成熟果穗。有研究报道从葶苈中提取得到的胡椒异丁酰胺对AS模型兔血清总胆固醇(TC),甘油三酯(TG)和LDL-C的水平具有显著降低作用,而对HDL-C水平无明显影响,但有升高趋势^[22]。葶苈中提取得到的葶苈宁可显著降低AS模型兔血清中的TC, TG, LDL-C, 丙二醛(MDA)含量,升高超氧化物歧化酶(SOD)和一氧化氮(NO)的水平,从而起到抗AS的作用^[23]。

2.2 保护血管内皮细胞 动脉血管易损区内皮层的功能障碍是导致AS性心血管疾病的重要的病理生物学原因^[24]。从广义上讲,内皮细胞功能障碍包括一系列功能表型上的非适应性改变,这些改变对止血和血栓形成的调节、局部血管张力和氧化还原平衡以及动脉壁内急性和慢性炎症反应的协调具有重要意义^[25-26]。研究发现葶苈宁通过提高高脂血症大鼠肝脏低密度脂蛋白受体(LDLR)表达,降低载脂蛋白B(ApoB)表达而起到降脂作用^[27];通过调节脂代谢紊乱、增强抗氧化酶类活性、减轻脂质过氧化物对血管内皮的损伤、降低主动脉血凝素样氧化低密度脂蛋白受体-1(LOX-1)和血管细胞粘附分子-1(VCAM-1)表达起到抗AS作用。

上述研究提示葶苈单味药材可通过降血脂和保护血管内皮细胞而发挥抑制AS作用,具有较好的效果。但一方面,蒙医临床用于AS的蒙药材品种甚多,如广枣、檀香、肉豆蔻、当归、丁香等,但类似于葶苈样的研究尚很少;其次蒙药单味药材抗AS实验还停留在体内动物水平,对体内外的生物研究相对较少,对其作用机制研究还不够深入。再者,阐明药效物质是其作用机制研究的关键,而目前对于蒙药有效成分的研究多数还局限于对提取物的药理活性研究上。

3 蒙药复方抗AS机制研究

3.1 抗炎 AS是一种慢性炎症性疾病。炎症过程不仅促进AS的发生和发展,且是引起AS急性血栓

并发症的重要原因^[28-29]。在早期AS中,动脉内皮细胞表面的选择性黏附分子细胞间黏附分子-1(ICAM-1)和VCAM-1可结合淋巴细胞和T淋巴细胞等各种类型的白细胞^[30]。白细胞在趋化分子单核细胞趋化因子(MCP-1)和巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)等的作用下穿透内膜。如单核细胞在MCP-1作用下从病灶形成处直接迁移到内膜,分化成巨噬细胞,巨噬细胞吞噬脂质并成为泡沫细胞^[31]。T细胞分泌的炎性细胞因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)会进一步刺激巨噬细胞、血管内皮细胞和血管平滑肌细胞产生大量炎症因子^[32]。中蒙药通过抗炎作用来抑制AS是其抗AS的重要机制之一。蒙药传统方剂三味檀香散由广枣、檀香、肉豆蔻3味药材组成,具有清热、祛风、养心的作用^[10,33]。体内动物实验研究显示三味檀香散^[10]可显著抑制AS模型大鼠主动脉中核转录因子- κ B(NF- κ B)蛋白水平的表达,对于过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)蛋白水平的表达具有显著上调的作用。额尔敦-乌日勒由珍珠、石膏、丁香、诃子、川楝子、栀子、红花等29味植物药材组成,具有清热,安神,舒筋活络等功效。研究表明其在动物体内可通过影响斑块中NF- κ B活性,降低MCP-1的表达,在血清中降低VCAM-1表达水平并能显著下调主动脉VCAM-1 mRNA表达水平从而减轻AS斑块的形成^[34-35]。

3.2 降血脂 蒙药当贡-3由当归、苏木、紫檀香3味药材组成,具有融化凝冻之楚斯(其含义为活血化瘀)行楚斯、清心热、清楚斯热、调赫依的功效^[11,36]。有研究报道,当贡-3可以显著降低AS大鼠血清中TC, TG和LDL-C的水平,升高HDL-C的水平,结果表明当贡-3通过控制血脂来影响AS的进展。当贡-3改善AS斑块的作用可能是通过促进主动脉细胞中过氧化物酶体的增殖而发挥作用^[37]。提示在临床可应用本方调节血脂的作用,达到治疗AS的目的。研究表明额尔敦-乌日勒在动物体内明显降低TC, TG, LDL-C的水平发挥抗AS作用^[38]。光明盐四味汤由光明盐、葶苈、诃子、干姜4味药材组成,具有温胃、消食、解毒功能,能明显降低AS大鼠血清中TC, TG, LDL-C的水平,升高HDL-C的水平,降低血脂,发挥抗AS作用^[39]。

3.3 保护血管内皮细胞 额尔敦-乌日勒在动物体内通过降低血清中血管内皮因子内皮素(ET),血小板活化因子(PAF)的上升水平,降低主动脉组织ET的表达,恢复内皮功能的平衡状态,从而发挥稳定

AS易损斑块的作用^[40]。其还可以通过降低血管内皮因子ET, PAF, 促凝血素A₂(TXA₂), 血管内皮生长因子(VEGF), 基质细胞衍生因子-1(SDF-1)的水平以及升高血清前列环素2(PGI₂)的水平发挥抗AS作用^[41]。蒙药达日布-8是由沙棘、山柰、葶苈、苏木、黑冰片、广木香、土木香、大黄组成, 具有活血、化瘀、调寒热的作用, 是适用于寒热相争、高脂血症的蒙医方剂^[42-43]。动物实验表明蒙药达日布-8具有调节血脂及NO, ET水平的作用, 其机制可能是通过修复内皮功能的损伤来达到抗AS的作用。

3.4 抗氧化应激 氧化应激是机体受到各种刺激后, 产生的自由基与抗氧化的防御系统发生失衡, 引起了自由基的大量蓄积, 从而造成机体损伤^[44]。研究表明, 氧化应激贯穿整个动脉硬化的发生、发展过程, 并最终导致斑块的破裂。氧化应激的发生可能通过细胞蛋白、脂质和DNA氧化、激活细胞凋亡等途径导致细胞损伤, 这一过程加速了AS的进程^[45-46]。朱日很滴丸由广枣、栀子、沉香、肉豆蔻等10味药组成, 具有清心火、活血化瘀、改善心功能的功效^[47]; 用于心慌、气短、胸闷烦躁。临床上用于治疗冠心病、心绞痛等有良好疗效。体内动物实验研究显示, 该方可显著抑制AS斑块大小, 在体外应用其含药血清对人脐静脉内皮细胞(HUVEC)细胞进行处理, 通过利用实时荧光定量聚合酶链式反应和蛋白免疫印迹法检测核转录因子E₂相关因子2(Nrf2)的mRNA和蛋白的表达量, 结果表明, 朱日很滴丸含药血清与模型组相比显著上调Nrf2的mRNA和蛋白表达水平, 影响抗氧化应激从而发挥抗AS作用^[13]。冠心舒通胶囊是以蒙医药理论为指导, 由广枣、丹参、丁香、天竺黄、冰片5味药材配伍并经现代工艺加工研制而成的蒙药复方制剂, 具有活血化瘀、化痰通络、行气止痛之功效^[48-49]。研究表明冠心舒通胶囊能够抑制高脂饮食诱导的ApoE^{-/-}小鼠AS的形成, 降低MDA含量, 提高SOD和谷胱甘肽(GSH)活性的作用, 其机制可能与改善血脂代谢及抑制氧化应激反应有关。

3.5 抑制血管平滑肌细胞增殖、迁移 AS斑块主要由蓄积的VSMC, 炎性细胞, 以及分布于细胞内外的脂质组成^[50]。在晚期AS中VSMC从收缩表型转变为合成型发挥其增殖迁移功能参与到斑块的形成, 被认为是促进损伤后修复导致AS斑块形成的主要原因之一^[51-54]。体内实验表明额尔敦-乌日勒可通过降低增殖细胞核抗原(PCNA)与血小板衍生长因子(PDGF)蛋白表达水平, 抑制VSMC的

增殖而起到抗AS作用^[14]。多项研究证实, 额尔敦-乌日勒具有明显抗AS作用, 能够抑制家兔AS斑块的形成和发展, 是通过抗炎、抗氧化、降脂、改善血管内皮细胞功能、抑制VSMC增殖迁移等途径发挥作用, 充分体现了传统蒙药多途径、多层次、多靶点的作用优势^[12]。

3.6 提高晚期AS斑块稳定性 增强晚期AS斑块稳定性对于预防斑块破裂所致急性心梗和脑出血具有至关重要作用^[55-56]。基质金属蛋白酶(MMP)活性直接导致斑块内胶原蛋白降解并促进炎症^[57-58]。因而, 降低MMP活性可有效提高斑块稳定性^[59]。三味檀香散可显著抑制AS模型大鼠主动脉中基质金属蛋白酶-9(MMP-9)表达^[10], 而当贡-3可下调基质金属蛋白酶-2(MMP-2)与MMP-9蛋白水平的表达^[37]。另有研究表明额尔敦-乌日勒可显著下调基质金属蛋白酶-1(MMP-1), MMP-2, MMP-9的mRNA水平^[38]并通过降低血清血管内皮凝血纤溶物质纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)水平从而发挥抗AS和稳定易损斑块的作用^[41]。

3.7 其他 网络药理学是集成应用网络科学、生物信息学、计算机科学和数学等学科的方法技术, 探讨药物-靶点-疾病的网络模型分析药物在网络中与特定节点或模块的相互作用关系的学科。有学者对蒙药复方三味檀香散进行了网络药理学研究, 通过对蒙药三味檀香散潜在活性成分的收集整理、作用靶点及调节通路的预测分析发现, 磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路和叉形头转录因子O(FoxO)信号通路可是三味檀香散调节的主要通路, 初步揭示了该方剂治疗AS的网络调控机制^[60]。蒙药复方制剂成分复杂, 成分间相互作用导致其作用机制更为复杂, 可能涉及多条通路、多个靶点以及作用剂量等, 表1总结可以看出目前对于蒙药复方的相关抗AS机制的研究还不够深入, 主要停留在动物实验层面以及部分常见指标的重复观测上, 在今后的研究中还应加强生物学、病理学、细胞生物学、分子生物学等多学科方法技术的集成应用, 对其机制进行深入研究。蒙药复方抗AS相关机制见表1。

4 结语

复方制剂是蒙医临床用药的主要形式, 蒙医药在长期的发展中积累了大量疗效确切的经典方剂, 但对蒙药复方制剂的药效物质基础、生物活性、作用机制等的现代研究还极为有限。

用于治疗AS的蒙药包括单味蒙药和复方制

表1 蒙药复方抗AS相关机制

Table 1 Anti-AS mechanisms of Mongolian medicinal formula

蒙药复方	方剂组成	相关机制	主要测定指标
三味檀香散 ^[10]	广枣、檀香、肉豆蔻	抗炎	MMP-9, NF- κ B, PPAR γ
额尔敦-乌日勒 ^[34-35]	珍珠、石膏、丁香、诃子、川楝子、梔子、红花等29味药	抗炎	NF- κ B, MCP-1, VCAM-1
当贡-3 ^[37]	当归、苏木、紫檀香	降血脂	TC, TG, LDL-C, HDL-C, MMP-2, MMP-9
额尔敦-乌日勒 ^[38]	珍珠、石膏、丁香、诃子、川楝子、梔子、红花等29味药	降血脂	TC, TG, LDL-C, HDL-C, MMP-1, MMP-2, MMP-9
光明盐四味汤 ^[39]	光明盐、葶苈、诃子、干姜	降血脂	TC, TG, LDL-C, HDL-C
额尔敦-乌日勒 ^[40-41]	珍珠、石膏、丁香、诃子、川楝子、梔子、红花等29味药	保护血管内皮细胞	ET, PAF, TXA2, VEGF, SDF-1, PGI2, PAI-1
达日布-8 ^[42-43]	沙棘、山柰、葶苈、苏木、黑冰片、广木香、土木香、大黄	保护血管内皮细胞	NO, ET
朱日很滴丸 ^[13]	广枣、梔子、沉香、肉豆蔻等10味药	抗氧化应激	Nrf2
冠心舒通胶囊 ^[48]	广枣、丹参、丁香、天竺黄、冰片	抗氧化应激	MDA, SOD, GSH
额尔敦-乌日勒 ^[14]	珍珠、石膏、丁香、诃子、川楝子、梔子、红花等29味药	抑制血管平滑肌细胞增殖、迁移	PCNA, PDGF
三味檀香散 ^[60]	广枣、檀香、肉豆蔻	网络药理学	PI3K/Akt, FoxO

剂,相较于西药而言,蒙药的成分更为复杂,对于病因复杂的AS疾病也更具有针对性,可通过多靶点、多环节、多成分的整合作用,从发挥延缓和治疗AS的作用。但目前对于蒙医药治疗AS的研究主要还围绕在抗炎、降血脂、保护血管内皮细胞、抗氧化、抑制VSMC增殖、迁移等方面,且多数仍停留在某些常见指标的重复观测上。在今后的蒙医药治疗AS作用研究中,还应注重集成应用多学科技术,结合对药效物质基础的研究,积极利用现代科学技术,细胞生物学和分子生物学技术,研究蒙医药治疗AS作用及揭示其相关信号通路、受体途径以及信号转导等深层次的作用机制。为防治AS疾病的蒙药进一步深入研究与应用提供更好的理论依据,使得蒙药更好地服务于人类健康。

[参考文献]

[1] LIBBY P, BURING J E, BADIMON L, et al. Atherosclerosis [J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1):56.
 [2] KOBIYAMA K, LEY K. Atherosclerosis[J]. Circ Res, 2018, 123(10):1118-1120.
 [3] 杨奕,肖骅. 普罗布考抗动脉粥样硬化研究新进展[J]. 医学综述,2014,20(23):4340-4343.
 [4] KIRICHENKO T V, SOBENIN I A, NIKOLIC D, et al. Anti-cytokine therapy for prevention of atherosclerosis [J]. Phytomedicine, 2016, 23 (11) : 1198-1210.
 [5] 黄利强,程道宾,叶子明,等. 血小板内皮细胞黏附分子1联合血清脂蛋白相关磷脂酶A2对颈动脉粥样硬化斑块稳定性的诊断价值[J]. 中国全科医学,2021,

24(2):170-175.
 [6] KHOSRAVI M, POURSALEH A, GHASEMPOUR G, et al. The effects of oxidative stress on the development of atherosclerosis [J]. Biol Chem, 2019, 400(6):711-732.
 [7] BUBNOVA M G, KUKHARCHUK V V. Recommendations of the European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Society on cardiovascular disease prevention and management of dyslipidemias. For the diagnosis of atherosclerosis and dyslipidemia treatment (2016) : Basic S. G [J]. Kardiologia, 2017, 57(3) :85-89.
 [8] 苏梅雅. 冠心病的蒙西医研究现状[J]. 中国民族医药杂志,2013,19(11):60-61.
 [9] 苏日娜,金桃,山丹,等. 蒙医药治疗冠心病研究概况[J]. 中国民族民间医药,2015,24(22):6-7.
 [10] 王东风,刘晨孝. 蒙药檀香三味散对动脉粥样硬化大鼠MMP-9、NF- κ B、PPAR γ 的影响[J]. 世界最新医学信息文摘,2018,18(68):168-169.
 [11] 王东风. 蒙药当贡-3对动脉粥样硬化大鼠MMPs与NF- κ B影响的实验研究[D]. 呼和浩特:内蒙古医科大学,2019.
 [12] 郝蔷薇,麻春杰,曾寒泊,等. 额尔敦-乌日勒对动脉粥样硬化易损斑块家兔凝血纤溶物质t-PA、PAI-1、Fbg的影响[J]. 中药新药与临床药理,2015,26(6) : 778-781.
 [13] 郭俊英. 蒙药朱日很滴丸抗动脉粥样硬化作用及其与Nrf2信号通路相关性的研究[D]. 呼和浩特:内蒙古医科大学,2019.
 [14] 董平,麻春杰,韩雪梅,等. 额尔敦-乌日勒对动脉粥样硬化家兔主动脉PCNA和PDGF表达的影响[J].

- 北京中医药, 2012, 31(2): 151-153.
- [15] 白清云, 苏荣扎布, 嘎拉僧, 等. 中国医学百科全书蒙医学分卷[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1992: 73.
- [16] 琪格其图, 斯琴其木格, 乌尼塞音, 等. 中国蒙古学文库-代蒙医学[M]. 沈阳: 辽宁民族出版社, 2002: 227.
- [17] 胡斯力, 郑泽民. 蒙医志略[M]. 呼和浩特: 远方出版社, 2007: 125-126.
- [18] 武海军, 杨玉梅. 蒙药药理的研究现状[J]. 中国民族医药杂志, 2012, 18(10): 45-48.
- [19] ZHAO Y, YANG Y, XING R, et al. Hyperlipidemia induces typical atherosclerosis development in Ldlr and ApoE deficient rats [J]. *Atherosclerosis*, 2018, 271: 26-35.
- [20] PIRILLO A, CATAPANO A L. Pitavastatin and HDL: effects on plasma levels and function (s) [J]. *Atheroscler Suppl*, 2017, doi: 10.1016/j.atherosclerosissup.2017.05.001.
- [21] 吉子龙, 乌恩. 蒙药葶苈的心血管药理作用[J]. 北方药学, 2013, 10(8): 48.
- [22] 呼日乐巴根, 铁林, 海山. 葶苈胡椒异丁酰胺对新西兰兔实验性高血脂血症与动脉粥样硬化的影响[J]. 中国民族医药杂志, 2011, 17(5): 32-34.
- [23] 麻春杰, 博日吉汗格日勒图, 呼日乐巴根, 等. 葶苈宁对家兔实验性动脉粥样硬化的影响[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(4): 436-440, 469.
- [24] GIMBRONE M A J R, GARCÍA-CARDEÑA G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2016, 118(4): 620-636.
- [25] BARTHELMES J, NÄGELE M P, LUDOVICI V, et al. Endothelial dysfunction in cardiovascular disease and Flammer syndrome-similarities and differences [J]. *EPMA J*, 8(2): 99-109.
- [26] SOUILHOL C, SERBANOVIC-CANIC J, FRAGIADAKI M, et al. Endothelial responses to shear stress in atherosclerosis: a novel role for developmental genes [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(1): 52-63.
- [27] 麻春杰, 颌小, 博日吉汗格日勒图. 葶苈及其有效成分降脂抗动脉粥样硬化研究概况[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2011, 13(1): 133-136.
- [28] BÄCK M, YURDAGUL A J R, TABAS I, et al. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(7): 389-406.
- [29] GEOVANINI G R, LIBBY P. Atherosclerosis and inflammation: overview and updates [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2018, 132(12): 1243-1252.
- [30] WOLF D, LEY K. Immunity and inflammation in atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2019, 124(2): 315-327.
- [31] LIBBY P, RIDKER P M, HANSSON G K. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis [J]. *Nature*, 2011, 473(7347): 317-325.
- [32] LIU Q, LI J, HARTSTONE-ROSE A, et al. Chinese herbal compounds for the prevention and treatment of atherosclerosis: experimental evidence and mechanisms [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, doi: 10.1155/2015/752610.
- [33] 田同亮, 郝淑梦, 王春梅. 三味檀香散治疗心血管疾病的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(40): 49-51.
- [34] 乌兰其其格, 麻春杰, 吴伟红, 等. 额尔敦-乌日勒对家兔AS易损斑块模型MCP-1与NF- κ B表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(10): 3226-3228.
- [35] 麻春杰, 董平, 韩雪梅, 等. 额尔敦-乌日勒在家兔动脉粥样硬化斑块消退中的作用及其对炎症因子的影响[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2011, 13(5): 894-898.
- [36] 党林林, 苏和, 张瑞芬. 蒙药当贡-3治疗冠心病心绞痛的研究进展[J]. 中国民族医药杂志, 2020, 26(9): 52-55.
- [37] 陈超. 蒙药当贡-3对动脉粥样硬化大鼠PPAR- γ 影响的实验研究[D]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2019.
- [38] 都格尔. 额尔敦-乌日勒及其优化方对动脉粥样硬化易损斑块家兔模型的干预作用[D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [39] 李婷, 刘志跃. 光明盐四味汤散对大鼠动脉粥样硬化氧化应激及血红素加氧酶-1表达影响的实验研究[J]. 内蒙古医学院学报, 2012, 34(5): 356-360.
- [40] 郝蔷薇, 麻春杰, 乌兰其其格, 等. 额尔敦-乌日勒对动脉粥样硬化家兔血管内皮因子内皮素、血小板活化因子的影响[J]. 环球中医药, 2015, 8(12): 1433-1436.
- [41] 郝蔷薇. 额尔敦-乌日勒对动脉粥样硬化易损斑块家兔血管内皮功能的影响[D]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2016.
- [42] 哈申图雅, 孟根杜希, 云苏日娜, 等. 蒙药达日布-8对动脉粥样硬化兔内皮祖细胞的影响[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(6): 2634-2638.
- [43] 孟根杜希, 云苏日娜, 张冲, 等. 蒙药达日布-8对动脉粥样硬化兔血脂及NO、ET水平的影响[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(9): 3714-3717.
- [44] KATTOOR A J, POTHINENI N V K, PALAGIRI D, et al. Oxidative stress in atherosclerosis [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2017, 19(11): 42.
- [45] YANG X, LI Y, LI Y, et al. Oxidative stress-mediated atherosclerosis: mechanisms and therapies [J]. *Front*

- Physiol, 2017, doi:10.3389/fphys.2017.00600.
- [46] NIKI E. Oxidant-specific biomarkers of oxidative stress. Association with atherosclerosis and implication for antioxidant effects[J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 120:425-440.
- [47] 郭俊英,韩瑞兰,王跃武,等. 蒙药朱日很滴丸抗动脉粥样硬化作用的研究[J]. *西北药学杂志*, 2018, 33(6):766-770.
- [48] 孙玉婵,张丹丹,路迎冬,等. 冠心舒通胶囊对高脂饮食 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化形成的影响[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2020, 22(12):28-32.
- [49] 孙志,左莉华,师莹莹,等. 冠心舒通胶囊治疗冠心病的“成分-靶点-通路”研究[J]. *中国药理学杂志*, 2019, 54(3):200-207.
- [50] RAHMAN M S, WOOLLARD K. Atherosclerosis[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 1003:121-144.
- [51] BASATEMUR G L, JØRGENSEN H F, CLARKE M C H, et al. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(12):727-744.
- [52] FAIRAQ A, SHAWKY N M, OSMAN I, et al. AdipoRon, an adiponectin receptor agonist, attenuates PDGF-induced VSMC proliferation through inhibition of mTOR signaling independent of AMPK: implications toward suppression of neointimal hyperplasia[J]. *Pharmacol Res*, 2017, 119:289-302.
- [53] WANG D, UHRIN P, MOCAN A, et al. Vascular smooth muscle cell proliferation as a therapeutic target. Part 1: molecular targets and pathways[J]. *Biotechnol Adv*, 2018, 36(6):1586-1607.
- [54] LIU S J, YIN C X, DING M C, et al. Berberine suppresses in vitro migration of human aortic smooth muscle cells through the inhibitions of MMP-2/9, u-PA, AP-1, and NF- κ B [J]. *BMB Rep*, 2014, 47(7):388-392.
- [55] ZHANG Y, KORADIA A, KAMATO D, et al. Treatment of atherosclerotic plaque: perspectives on theranostics [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2019, 71(7):1029-1043.
- [56] VAN DEN HOOGEN I J, GIANNI U, AL HUSSEIN ALAWAMLH O, et al. What atherosclerosis findings can CT see in sudden coronary death: Plaque rupture versus plaque erosion [J]. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2020, 14(3):214-218.
- [57] JOHNSON J L. Metalloproteinases in atherosclerosis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 816:93-106.
- [58] BROWN B A, WILLIAMS H, GEORGE S J. Evidence for the Involvement of Matrix-Degrading Metalloproteinases (MMPs) in Atherosclerosis [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2017, 147:197-237.
- [59] MYASOEDOVA V A, CHISTIYAKOV D A, GRECHKO A V, et al. Matrix metalloproteinases in pro-atherosclerotic arterial remodeling [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 123:159-167.
- [60] 孙雨辉,陆景坤,王健,等. 基于网络药理学的三味檀香散治疗冠心病的机制初探[J]. *中国新药与临床杂志*, 2018, 37(5):272-289.

[责任编辑 周冰冰]