

## 瓜蒌制剂治疗动脉粥样硬化机制的研究进展

尚家驹<sup>1</sup> 孙淳<sup>1</sup> 高青<sup>1</sup> 刘华一<sup>2</sup>

(1.天津中医药大学,天津301617;2.天津市中医药研究院附属医院,天津300120)

**摘要** 动脉粥样硬化(AS)是心脑血管疾病的病理基础。多项研究表明,瓜蒌可通过调节脂代谢、抗血管内皮损伤、抗炎、抗氧化应激、调节血管平滑肌细胞增殖、稳定及消退斑块、抗血小板聚集等方面以对抗动脉粥样硬化的演变。今后可通过网络药理学研究预测与AS相关的潜在靶点,进一步完善瓜蒌制剂治疗AS的机制。

**关键词** 瓜蒌;动脉粥样硬化;药理学;综述

**中图分类号** R282.710.5 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2019)04-0078-04

**基金项目** 国家自然科学基金青年项目(81503504);天津中医药大学中西医结合学院2017年度研究生创新基金(ZXYCX201702)

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是因动脉内膜积聚的脂质呈黄色粥样而得名的一种动脉硬化,是心脑血管疾病的病理基础。AS病因至今未明,其发病机制可涉及氧化应激、炎症、免疫、细胞增殖、凋亡、自噬等多方面<sup>[1]</sup>。中药瓜蒌性寒味甘微苦,有清热化痰、宽胸散结之效。古有《金匱要略》之瓜蒌薤白类方疗“胸痹”以瓜蒌为君药,今有瓜蒌薤白半夏汤、丹蒌片作为共识推荐方剂治疗AS痰瘀互结之

证<sup>[2]</sup>,可见瓜蒌制剂用于治疗心血管疾病历史悠久且疗效确切。现将瓜蒌制剂治疗AS的机制研究进展概述如下。

### 1 调节脂代谢

长期血脂异常导致低密度脂蛋白(LDL)进入血管内膜并被修饰成氧化型LDL(ox LDL),ox LDL被巨噬细胞及血管平滑肌细胞(VSMC)通过清道夫受体摄取后形成泡沫细胞,构成AS病变的脂质条纹<sup>[3]</sup>。高

- [5] 喻晓春,朱兵,高俊虹,等.穴位动态过程的科学基础[J].中医杂志,2007,48(11):971.
- [6] 刘里远,郝春杰,樊景禹.皮肤中儿茶酚胺类体液物质及毛囊与针刺效应的关系[J].北京师范大学学报(自然科学版),1996,32(4):534.
- [7] OGAY V, KIM M S, SEOK H J, et al. Catecholamine-storing cells at acupuncture points of rabbits[J]. Journal of Acupuncture and Meridian Studies, 2008, 1(2): 83.
- [8] 刘亚利,赵国桢,张平,等.电针对急性心肌缺血损伤大鼠相关经穴皮肤血流灌注量影响的后效应研究[J].上海针灸杂志,2016,35(6):732.
- [9] 高纺,吴生兵,曹健,等.针刺心经心包经对急性心肌缺血大鼠心电图J点、T波振幅及心肌梗死面积的影响[J].安徽中医学报,2011,30(5):53.
- [10] 郭义.实验针灸学[M].北京:中国中医药出版社,2008:143.
- [11] KATUS H A, REMPPIS A, SCHEFFOLD T, et al. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction[J]. The American Journal of Cardiology, 1991, 67(16):1360.
- [12] 周杨,李璐.心肌钙蛋白T和氨基末端脑钠肽前体联合检测在急性心肌梗死早期诊断中的临床应用[J].中国医药指南,2016,14(33):19.
- [13] 姜丽华,姜劲峰,戴文君,等.冠心病患者前臂内侧反应点位置和痛觉与手厥阴经穴的一致性探测[J].时珍国医国药,2015,26(8):2037.
- [14] 山下久三夫.良导络疗法及其未来[J].日良自律,1991,368:1.
- [15] AHMAD A, SATTAR M A, RATHORE H A, et al. Functional contribution of  $\alpha$ 1D-adrenoceptors in the renal vasculature of left ventricular hypertrophy induced with isoprenaline and caffeine in Wistar-Kyoto rats[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2014, 92(12):1029.
- 第一作者:**王丹(1986—),女,博士,研究方向为针灸作用规律与机理。
- 通讯作者:**嵇波,博士,教授,博士研究生导师。jibo678@263.net
- 收稿日期:2018-09-22  
编辑:吴宁

密度脂蛋白(HDL)可通过抑制LDL氧化、促胆固醇逆转运而对抗LDL的促AS作用。因此,降低LDL、升高HDL可对抗AS进展。对于高脂血症Wistar大鼠和ApoE-/-AS小鼠<sup>[4-5]</sup>,瓜蒌制剂可通过明显降低其血清LDL、升高HDL水平从而调节脂代谢以起到抗AS作用。

瓜蒌制剂不仅能降低循环血中LDL水平,还可减少LDL在AS局灶的沉积,更精准地发挥其抗AS功效。蛋白聚糖(PG)是细胞间质的一种重要成分,可将细胞间质处摄取的LDL保留在动脉壁,加重早期AS进展。硫酸软骨素蛋白聚糖(CSPG)和硫酸皮肤素蛋白聚糖(DSPG)作为动脉壁的主要PG,在AS早期生成增多,与LDL结合后促进LDL在动脉壁的沉积<sup>[6]</sup>。瓜蒌制剂可显著降低AS大鼠的CSPG、DSPG含量以减缓LDL在AS灶的聚集沉积<sup>[7]</sup>。

因LDL升高只是AS发生的必要但非唯一条件<sup>[8]</sup>,单纯依靠调节脂质代谢并不能完全阻断AS的发生。相比于西医通过调脂治疗AS的单一手段,作为中药的瓜蒌因其具有多通路多靶点的作用特征而在AS治疗中占据了优势。

## 2 抗血管内皮损伤

血管内皮细胞(EC)损伤是AS发生的始动因素且贯穿疾病全程<sup>[9]</sup>,研究瓜蒌对内皮损伤的保护机制对于AS的防治有重要意义。

**2.1 调节内皮素和一氧化氮平衡** 内皮素(ET)和一氧化氮(NO)是EC产生的分别具有收缩和舒张血管作用的细胞因子。NO由一氧化氮合酶(NOS)催化精氨酸合成,AS时ET增多、NOS抑制物不对称二甲基精氨酸(ADMA)明显增加致使NO合成减少,ET与NO平衡失调引起内皮细胞损伤。降钙素基因相关肽(CGRP)可对抗病理状态下ET增多引起的血管过度收缩,还可刺激EC增殖并向损伤内皮处迁移以保护血管内皮<sup>[10]</sup>。瓜蒌制剂可通过明显增加循环血中NO含量并减少ET-1释放以调节ET/NO平衡<sup>[11-12]</sup>、抑制TNF- $\alpha$ -MDA-AMDA通路以降低ADMA水平和升高CGRP这三种方式以修复损伤的内皮<sup>[13-14]</sup>。

**2.2 调节血管内皮生长因子** 血管内皮生长因子(VEGF)于EC损伤后释放。VEGF与EC的前体细胞内皮祖细胞(EPCs)表面特异性受体结合,启动EPCs增殖<sup>[15]</sup>,起到EC损伤后修复的作用。瓜蒌皮可增加缺血缺氧状态下EPCs的VEGF表达并提高EPCs生存率<sup>[16]</sup>。另一方面,VEGF可引起AS斑块内微血管新生而起到促AS作用,瓜蒌制剂可通过显著减少主动脉斑块中VEGF的表达以发挥抗AS作用<sup>[17]</sup>。

**2.3 抗凋亡** AS发生时,激活的NF- $\kappa$ B可促进caspase-3活化以引起EC凋亡<sup>[18]</sup>。瓜蒌皮可通过抑制

NF- $\kappa$ B活化以降低caspase-3活性而抑制人脐静脉内皮细胞(HUVECs)凋亡而发挥保护血管内皮的作用<sup>[19]</sup>。

## 3 抗炎及抗氧化应激

炎症与氧化应激是AS发病的两个关键机制,二者共同存在、相互调控、密不可分地贯穿于从脂纹脂斑出现到斑块形成甚至破裂、血栓形成的过程之中。故在研究瓜蒌制剂治疗AS的机制中将二者一并讨论较为适宜。

AS早期,单核细胞和淋巴细胞表面特性发生变化,诱导作为炎症因子的细胞间黏附分子-1(ICAM-1)表达,黏附在EC上的数量增多。单核细胞和淋巴细胞从EC之间移入内膜下成为巨噬细胞。巨噬细胞在TOLL样受体4(TLR4)诱导下合成分泌肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )和白介素(IL)等炎症因子,TNF- $\alpha$ 和IL又激活NF- $\kappa$ B及CRP,上述炎症因子协同参与动脉壁炎症反应以推动AS进程<sup>[20-23]</sup>。而瓜蒌制剂则可分别通过降低不稳定型心绞痛患者hs-CRP水平<sup>[24]</sup>,下调ApoE-/-小鼠AS模型IL-6、TNF- $\alpha$ 、CRP水平<sup>[25]</sup>,减少AS大鼠血清IL-6、NF- $\kappa$ B、CRP含量<sup>[26]</sup>,下调小鼠主动脉组织及HUVECs的ICAM-1和兔动脉壁TLR4表达来减轻炎症反应以缓解AS进展<sup>[17,27-28]</sup>。

正常机体内的超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽(GSH)是维持活性氧簇(ROS)动态平衡的重要物质。氧化应激时SOD活力下降自由基清除障碍,反映脂质过氧化程度的丙二醛(MDA)增多,ROS及其修饰LDL形成的ox LDL损伤血管内皮促进AS发生,介导EC摄取ox LDL的受体Lox-1与ox LDL结合后又使ROS升高,加重氧化应激产生恶性循环。瓜蒌皮可通过抑制大鼠Lox-1表达以减轻由氧化应激引起的内皮损伤<sup>[29]</sup>。对于AS小鼠,瓜蒌制剂也能通过降低MDA、ox LDL、Lox-1,升高SOD、GSH-px对氧化应激进行干预<sup>[5]</sup>。

## 4 调节血管平滑肌细胞增殖

定位于血管中膜的VSMC是血管壁的主要细胞成分,对维持血管形态及功能起重要作用<sup>[30]</sup>。血管内膜损伤后VSMC由中膜迁移至内膜并增殖。c-myc和c-fos是调控细胞增殖的基因,它们的激活可启动VSMC的增殖。瓜蒌皮可通过下调c-myc、c-fos基因mRNA表达以阻止Wistar大鼠胸主动脉VSMC增殖<sup>[31]</sup>。值得注意的是,虽然VSMC的迁移和增殖在AS早期使斑块增大促进AS进展,但在AS晚期却可加固纤维帽防止斑块破裂以延缓AS进程,但瓜蒌对AS晚期VSMC增殖的作用情况尚未见报道。

## 5 稳定及消退斑块

VSMC向损伤血管内膜迁移增殖时分泌大量细胞外基质 (ECM), 参与纤维斑块的形成。表达于巨噬细胞的基质金属蛋白酶9 (MMP-9) 可降解ECM以致斑块不稳定<sup>[32]</sup>。金属蛋白酶组织抑制因子-1 (TIMP-1) 能与MMP-9特异性结合从而抑制MMP-9活性。MMP-9与TIMP-1的平衡对维持ECM完整性有重要意义。瓜蒌制剂可降低痰浊闭阻型不稳定型心绞痛患者血浆MMP-9水平但不改变TIMP-1水平, 以起到稳定斑块的作用<sup>[33]</sup>。粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 可使斑块内单核巨噬细胞复制增加而使斑块不稳定<sup>[34]</sup>, 瓜蒌能明显减少ApoE-/-AS小鼠斑块内GM-CSF表达以稳定斑块<sup>[35]</sup>。另外, 瓜蒌制剂在稳定斑块的基础上还具有消退斑块的作用<sup>[36]</sup>。

## 6 抗血小板聚集

动脉内膜损伤时内皮下组织暴露, 血液中的血小板被激活, 在内膜发生黏附、聚集, 形成附壁血栓。血栓素 (TXA<sub>2</sub>) 和前列环素 (PGI<sub>2</sub>) 可分别促进和抑制血小板聚集。临床常检测二者的代谢产物血栓素B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>)、6酮前列腺素F<sub>1a</sub> (6-Keto-PGF<sub>1a</sub>) 以评估血小板聚集情况。在急性心肌梗死大鼠模型及ADP诱导的大鼠血栓模型中, 瓜蒌皮可通过降低TXB<sub>2</sub>、升高6-Keto-PGF<sub>1a</sub>以起到抑制血小板聚集作用<sup>[37-38]</sup>。

## 7 结语

综上所述, 瓜蒌制剂可通过调节脂代谢、抗血管内皮损伤、抗炎、抗氧化应激、调节血管平滑肌细胞增殖、稳定及消退斑块、抗血小板聚集等多种机制发挥其抗AS作用。虽然瓜蒌制剂治疗AS的机制研究已取得一定进展, 但仍与现今国际上AS的机制研究前沿热点契合度较低。今后可以先通过网络药理学研究预测与AS相关的潜在靶点, 然后进一步设计实验分析筛选作用靶点, 探究瓜蒌制剂治疗AS的潜在机制, 为AS的临床治疗提供实验依据。

### 参考文献

[1] RADER D J, DAUGHERTY A. Translating molecular discoveries into new therapies for atherosclerosis[J]. *Nature*, 2008, 451 (7181): 904.

[2] 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.

[3] ARMENGOL L S, BOTHAM K M, LAWSON C. The oxidative state of chylomicron remnants influences their modulation of human monocyte activation[J]. *Int J Vasc Med*, 2012, 2012: 942512.

[4] 李航, 李建峰, 张宇, 等. 瓜蒌皮对高脂合并急性心肌梗死大鼠保护作用[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2016, 18 (7): 22.

[5] 郭建恩, 米树斌, 闫秀川, 等. 瓜蒌薤白半夏汤对ApoE小鼠血脂代谢、氧化应激和主动脉Lox-1表达的影响[J]. *中国中药杂志*, 2017, 42 (4): 752.

[6] NAKASHIMA Y, FUJII H, SUMIYOSHI S, et al. Early human atherosclerosis: Accumulation of lipid and proteoglycans in intimal thickenings followed by macrophage infiltration[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27 (5): 1159.

[7] 李术钊, 冯育会, 龚国芬. 加减瓜蒌薤白方酒剂防治动脉粥样硬化的实验研究[J]. *中医临床研究*, 2013, 5 (19): 1.

[8] SKÅLÉN K, GUSTAFSSON M, RYDBERG E K, et al. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis[J]. *Nature*, 2002, 417 (6890): 750.

[9] 李靓, 谢巍. 我国动脉粥样硬化基础研究近三年进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23 (11): 1182.

[10] SCHAEFFER C, VANDROUX D, THOMASSIN L, et al. Calcitonin gene-related peptide partly protects cultured smooth muscle cells from apoptosis induced by an oxidative stress via activation of ERK1/2 MAPK[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2003, 1643 (1-3): 65.

[11] 刘莉, 牛新萍. 瓜蒌皮注射液对稳定型心绞痛痰瘀互结证血管内皮功能的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2014, 12 (1): 3.

[12] 刘华星, 崔晋荣. 复方瓜蒌薤白合剂对鼠动脉粥样硬化血管内皮功能的影响[J]. *中医临床研究*, 2014, 6 (11): 32.

[13] 文琳, 谷彬, 曹喻灵, 等. 瓜蒌皮总黄酮对LDL诱导的大鼠血管内皮损伤的保护作用[J]. *湘南学院学报 (医学版)*, 2016, 18 (2): 13.

[14] 洪铁, 杨振, 刘玉梅, 等. 丹蒌片对高脂血症大鼠血管内皮功能的影响[J]. *世界中西医结合杂志*, 2010, 5 (4): 308.

[15] HRISTOV M, ERL W, WEBER P C. Endothelial progenitor cells: Mobilization, differentiation, and homing[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23 (7): 1185.

[16] 赵启福. 瓜蒌皮注射液对缺血缺氧的内皮祖细胞保护作用[J]. *中成药*, 2015, 37 (2): 247.

[17] 黎鹏程, 卢丽丽, 尹勇, 等. 舒心稳斑颗粒对动脉粥样硬化兔血管内皮生长因子和基质金属蛋白酶-9表达的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2014, 21 (4): 55.

[18] MORITA M, YANO S, YAMAGUCHI T, et al. Advanced glycation end products-induced reactive oxygen species generation is partly through NF- $\kappa$ B activation in human aortic endothelial cells[J]. *J Diabetes Complicat*, 2013, 27 (1): 11.

[19] 刘思好, 谷彬, 卢新华, 等. 瓜蒌皮提取物对高糖诱导人脐静脉内皮细胞凋亡的影响及机制研究[J]. *中国药理学通报*, 2015, 31 (7): 988.

[20] 廖玉华, 杨勇. 炎症与动脉粥样硬化的新探索[J]. *临床心血管病杂志*, 2014, 30 (6): 461.

[21] JIA Z Q, NALLASAMY P, LIU D M, et al. Luteolin

- protects against vascular inflammation in mice and TNF- $\alpha$ -induced monocyte adhesion to endothelial cells via suppressing IKB $\alpha$ /NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. J Nutr Biochem, 2015, 26 (3): 293.
- [22] XU Q B, METZLER B, JAHANGIRI M, et al. Molecular chaperones and heat shock proteins in atherosclerosis[J]. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2012, 302 (3): H506.
- [23] 孙慧萍, 曹军平, 徐丽, 等. 丹皮酚对动脉粥样硬化大鼠炎症因子的影响[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34 (1): 14.
- [24] 梅发光, 王忠良, 张义勤, 等. 瓜蒌皮注射液对不稳定型心绞痛患者斑块稳定性的影响[J]. 河南中医, 2016, 36 (11): 1913.
- [25] 郭建恩, 高飞, 胡亚涛, 等. 瓜蒌薤白半夏汤对动脉粥样硬化小鼠炎症因子、ICAM-1、VCAM-1表达的影响[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版), 2017, 38 (3): 234.
- [26] 蒋跃文, 李家庚, 樊讯, 等. 《伤寒论》泄热三方对动脉粥样硬化模型大鼠炎症的影响[J]. 中医学报, 2015, 30 (7): 1003.
- [27] 张智华, 吴建红, 李德顺, 等. 小陷胸汤合丹参饮含药血清对Ang-II损伤人脐静脉内皮细胞ICAM-1表达的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2014, 16 (6): 16.
- [28] 屈波, 蔡光先, 董晓斐, 等. 护心康对动脉粥样硬化兔TLR4 mRNA的干预作用[J]. 中医药导报, 2013, 19 (2): 88.
- [29] ZHANG L, JIA Y H, ZHAO X S, et al. Trichosatinate alleviates oxidized low-density lipoprotein induced endothelial cells injury via inhibiting the LOX-1/p38 MAPK pathway[J]. Am J Transl Res, 2016, 8 (12): 5455.
- [30] SONG S H, KIM K, JO E K, et al. Fibroblast growth factor 12 is a novel regulator of vascular smooth muscle cell plasticity and fate[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2016, 36 (9): 1928.
- [31] 甄庆强, 张洁, 雷震, 等. 瓜蒌皮提取物对同型半胱氨酸诱导动脉粥样硬化的保护作用[J]. 东南大学学报(医学版), 2018, 37 (2): 239.
- [32] KETELHUTH D F, BÄCK M. The role of matrix metalloproteinases in atherothrombosis[J]. Curr Atheroscler Rep, 2011, 13 (2): 162.
- [33] 苏伟, 高枫, 周春刚, 等. 瓜蒌薤白半夏汤对痰浊闭阻型不稳定型心绞痛患者血浆MMP-9和TIMP-1水平的影响[J]. 时珍国医国药, 2016, 27 (4): 890.
- [34] SESHIAH P N, KERELAKES D J, VASUDEVAN S S, et al. Activated monocytes induce smooth muscle cell death: Role of macrophage colony-stimulating factor and cell contact[J]. Circulation, 2002, 105 (2): 174.
- [35] 周明学, 徐浩, 潘琳, 等. 活血、益气、化痰中药对ApoE基因敲除小鼠主动脉粥样硬化斑块炎症反应的影响[J]. 中国中医急症, 2008, 17 (4): 496.
- [36] 吕琨, 孙勤国, 江波. 小陷胸汤对动脉粥样硬化大鼠主动脉斑块面积及NF- $\kappa$ B表达的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2014 (4): 284.
- [37] 赵启韬, 黄臻辉, 琚姝, 等. 瓜蒌皮注射液干预急性心肌梗死的机制研究[J]. 中成药, 2014, 36 (8): 1745.
- [38] 杨征, 郭晓华, 宋森, 等. 瓜蒌皮提取物对大鼠血栓形成的影响[J]. 中国实用医药, 2018, 13 (5): 197.

第一作者: 尚家驹(1989—), 男, 博士研究生, 主要从事中医内科学研究。

通讯作者: 刘华一, 医学博士, 教授, 主任医师。15900369830@163.com

收稿日期: 2018-11-02

编辑: 傅如海

## 文末参考文献著录规则之文献类型和标识代码

根据国家标准GB/T 7714—2015《信息与文献 参考文献著录规则》中的文末参考文献著录格式, 应在题名后注明“文献类型标识”, 各类文献类型对应的标识代码如下:

普通图书: M; 会议录: C; 汇编: G; 报纸: N; 期刊: J; 学位论文: D; 报告: R; 标准: S; 专利: P; 数据库: DB; 计算机程序: CP; 电子公告: EB; 档案: A; 舆图: CM; 数据集: DS; 其他: Z。

举例:

(普通图书) 黄亚博. 新世纪江苏省中医药学科发展报告[M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2012: 前言.

(标准) 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 201.

(期刊) 谈勇, 胡荣魁, 夏桂成. 国医大师调治复发性流产经验探赜[J]. 江苏中医药, 2015, 47 (9): 1.

(报纸) 周蔓仪. 109项中医药团体标准发布[N]. 中国中医药报, 2015-11-27 (1).

(学位论文) 毕承明. 肺癌证治规律文献研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2015.

更多参考文献著录规则及举例见本刊网站(www.jstem.cn)首页下载专区。