

## 3类16味临床常用抗动脉粥样硬化中药的作用机制研究<sup>△</sup>

侯腾飞<sup>1\*</sup>, 陈媛媛<sup>1</sup>, 张群群<sup>1</sup>, 孙爱萍<sup>1</sup>, 陈雅慧<sup>1</sup>, 孙洪胜<sup>2#</sup>(1. 山东中医药大学药学院, 济南 250355; 2. 山东中医药大学附属医院药学部, 济南 250011)

中图分类号 R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)17-2432-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.17.30

**摘要** 目的: 为中药治疗动脉粥样硬化(AS)的开发和应用提供参考。方法: 以“中药”“动脉粥样硬化”“作用机制”“Taditional-Chinese medicine”“Atherosclerosis”“Active mechanism”等为关键词, 组合查询2005年6月—2017年11月在中国知网、万方数据、PubMed、Scopus等数据库中的相关文献, 对临床常用于治疗AS的3类(补虚药、活血化瘀药、清热药)共16味中药(人参、黄芪、甘草、淫羊藿、当归、何首乌、枸杞子、川芎、丹参、红花、桃仁、水蛭、黄芩、黄连、赤芍、牡丹皮)的作用机制进行论述。结果与结论: 共检索到相关文献376篇, 其中有效文献79篇。临床常用于治疗AS的3类中药的作用机制包括抗炎、抗氧化、调节脂质代谢、改善血液流变性、保护血管内皮细胞、抑制血管平滑肌细胞增殖迁移等。目前, 针对中药治疗AS作用机制的研究多局限于单味药或主要活性成分在机体中的作用, 忽视了主要成分与非主要成分或复方中其他药味之间相互作用的研究。

**关键词** 中药; 补虚药; 活血化瘀药; 清热药; 动脉粥样硬化; 作用机制

动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)是由多种复杂因素所引起的一种慢性炎症性疾病, 是造成心脑血管疾病的主要病理基础。炎症、高血脂、脂质过氧化反应、血管内皮细胞损伤、血管平滑肌细胞增殖迁移等都是AS形成的原因。现代医学在AS防治中常用的保守治疗药物主要为他汀类药, 但他汀类药的肝损伤、横纹肌溶解等副作用使患者长期服药时产生大的身体负担<sup>[1]</sup>。从中医角度分析, AS的病因病机有本虚标实之分, 本虚多为肾虚、气虚, 标实多为瘀、痰、热等。针对AS多因素、多层次的发展过程, 具有单一作用机制的药物难以取得满意疗效, 而中药的成分多、作用机制多, 能有效抑制AS发生和发展<sup>[2]</sup>。但中药复杂的成分和不甚明确的作用机制无疑是制约其应用的两大难题<sup>[3]</sup>。笔者以“中药”“动脉粥样硬化”“作用机制”“Taditional Chinese medicine”“Atherosclerosis”“Active mechanism”等为关键词, 组合

查询2005年6月—2017年11月在中国知网、万方数据、PubMed、Scopus等数据库中的相关文献。结果, 共检索到相关文献376篇, 其中有效文献79篇。现对临床常用于治疗AS的3类(补虚药、活血化瘀药、清热药)<sup>[4-5]</sup>共16味中药(人参、黄芪、甘草、淫羊藿、当归、何首乌、枸杞子、川芎、丹参、红花、桃仁、水蛭、黄芩、黄连、赤芍、牡丹皮)的作用机制进行论述, 以期对中药治疗AS的开发和应用提供参考。

### 1 补虚药

凡中药中以补虚扶弱, 纠正人体气血阴阳不足为主要功效, 常用以治疗虚证的药物, 称为补虚药, 主要有人参、党参、黄芪、白术、甘草、淫羊藿、巴戟天、当归、熟地黄、何首乌、枸杞子等<sup>[6]</sup>。本文选取临床常用于治疗AS的7味补虚药<sup>[4-5]</sup>进行论述。

#### 1.1 人参

- [14] TANTRY US, JEONG YH, GURBEL PA. The clopidogrel-statin interaction[J]. *Circ J*, 2014, 78(3): 592-594.
- [15] 周京敏, 葛俊波. 氯吡格雷和他汀类药物的相互作用[J]. *中华医学杂志*, 2005, 85(40): 2870-2872.
- [16] LAU WC, WASKELL LA, WATKINS PB, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction[J]. *Circulation*,

- 2003, 107(1): 32-37.
- [17] 徐海燕, 刘冬, 王文刚, 等. 他汀类药物与常见血管药物相互作用的研究进展[J]. *中国药房*, 2016, 27(11): 1582-1584.
- [18] NAGAVI JB, GURUPADAYYA B, ANAMTHARAJU PG. Omeprazole and atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation in patients undergoing percutaneous coronary intervention in a tertiary health care system: A prospective drug-drug interaction study[J]. *IJC Metabolic & Endocrine*, 2016, 13(C): 35-40.

<sup>△</sup> 基金项目: 山东省自然科学基金资助项目(No.ZR2010HL066)  
\* 硕士研究生。研究方向: 中药新剂型、新技术与新药研发。电话: 0531-68617217。E-mail: 954024868@qq.com

# 通信作者: 主任药师。研究方向: 中药新剂型、新技术与新药研发。电话: 0531-68617217。E-mail: shs7777@163.com

(收稿日期: 2017-11-23 修回日期: 2018-05-23)

(编辑: 刘 萍)

人参为五加科人参属植物人参的干燥根和根茎,可用于心血管疾病的治疗,主要有效成分为人参皂苷<sup>[7]</sup>。樊继山等<sup>[8]</sup>采用大鼠AS模型,研究人参皂苷Rb<sub>1</sub>抑制AS的作用机制。研究发现,人参皂苷Rb<sub>1</sub>能抑制AS大鼠炎症因子的表达,得出人参皂苷Rb<sub>1</sub>通过抗炎来发挥抗AS的作用。人参Rb组皂苷Rb<sub>1</sub>、Rb<sub>2</sub>、Rb<sub>3</sub>还能对急性血瘀模型大鼠血液黏度、血小板聚集及血液流变学的异常变化有明显改善作用,能有效抑制AS的发生和发展<sup>[9]</sup>。高杨等<sup>[10]</sup>采用球囊损伤致颈动脉内膜增生大鼠模型,研究人参皂苷Re对球囊损伤所致血管狭窄的影响。研究发现,人参皂苷Re能使血管壁新生内膜面积、新生内膜/中膜面积的比值明显减小,得出人参皂苷Re通过抑制血管平滑肌细胞增殖来发挥抗AS的作用。孔繁利等<sup>[11]</sup>采用大鼠AS模型,研究人参皂苷Rh<sub>2</sub>抑制AS的作用机制。研究发现,人参皂苷Rh<sub>2</sub>能降低AS大鼠血清低密度脂蛋白和总胆固醇水平,提升血清一氧化氮水平、血清超氧化物歧化酶活力,得出人参皂苷Rh<sub>2</sub>通过调节脂质代谢和抗氧化来发挥抗AS的作用。人参皂苷与人参中非皂苷类成分联合使用后,抗AS的作用机制、作用效果是否发生改变还需进一步研究。

## 1.2 黄芪

黄芪为豆科植物蒙古黄芪或膜荚黄芪的干燥根,能有效防治和缓解AS症状,主要有效成分为黄芪多糖和黄芪皂苷<sup>[12]</sup>。黄芪多糖可通过抗炎、抗氧化、调节脂质代谢、保护血管内皮细胞的途径来抑制AS的发展<sup>[13]</sup>。马旭等<sup>[14]</sup>采用急性血瘀大鼠模型,研究黄芪总皂苷对血瘀大鼠血液流变性的影响。研究发现,黄芪总皂苷能显著降低血瘀大鼠全血黏度、血浆黏度、红细胞聚集指数和血小板最大聚集率,从而改善血瘀模型大鼠血液流变学指数。该研究表明黄芪总皂苷通过改善血液流变性对AS有活血化瘀作用。尉希清等<sup>[15]</sup>采用大鼠颈动脉球囊损伤模型,研究黄芪甲苷对血管平滑肌细胞及血管内皮损伤后内膜增生的影响。研究发现,黄芪甲苷能抑制大鼠肿瘤坏死因子诱导的血管平滑肌细胞增殖,得出黄芪甲苷通过抑制血管平滑肌细胞增殖及保护血管内皮细胞来发挥抗AS的作用。中药配伍中黄芪常与茯苓同时使用以加强黄芪疗效,这两味药同时使用的抗AS的作用机制及疗效有何改变值得深入研究。

## 1.3 甘草

甘草为豆科植物甘草、胀果甘草或光果甘草的干燥根和根茎,可用于治疗脉管系统疾病,主要有效成分为甘草酸、甘草次酸、甘草黄酮等<sup>[16]</sup>。黄金花等<sup>[17]</sup>采用小鼠AS模型,研究甘草酸对AS小鼠斑块的消退作用及可能机制。研究发现,甘草酸能明显降低AS小鼠血脂水平、抑制炎症因子的表达及缩小AS斑块面积,得出甘草酸通过调节脂质代谢及抗炎来发挥抗AS的作用。甘草次

酸可通过抗炎、抗氧化、保护血管内皮细胞的途径来发挥抗AS作用<sup>[18-20]</sup>。吴玉婷等<sup>[21]</sup>采用小鼠AS模型,研究甘草黄酮对AS小鼠血脂水平及机体抗氧化能力的影响。研究发现,甘草黄酮能降低AS小鼠血清脂质、脂蛋白胆固醇水平并提升超氧化物歧化酶活性,得出甘草黄酮通过调节脂质代谢及抗氧化来发挥抗AS的作用。目前甘草抗AS的实验研究多用生甘草,炙甘草抗AS的活性成分、作用机制、疗效与生甘草有何区别,需进一步研究。

## 1.4 淫羊藿

淫羊藿为小檗科植物淫羊藿、箭叶淫羊藿、柔毛淫羊藿或朝鲜淫羊藿的干燥地上部分,具有抗AS作用,主要有效成分为淫羊藿苷、淫羊藿黄酮<sup>[22]</sup>。王茜等<sup>[23]</sup>基于细胞黏附因子在AS形成早期炎症中发挥重要作用的理论,采用大鼠高脂血症模型研究淫羊藿苷对高脂血症大鼠黏附因子表达的影响。研究发现,淫羊藿苷能调节高脂血症大鼠血脂并抑制黏附因子表达及炎症的发展,从而拮抗高脂血症所致AS的形成。淫羊藿苷还可通过保护血管内皮细胞、抑制血管平滑肌细胞增殖的机制来抑制AS发展<sup>[24]</sup>。徐玉顺等<sup>[25]</sup>采用大鼠高脂血症AS模型,研究淫羊藿黄酮对血管内皮的影响。研究发现,淫羊藿黄酮能改善高脂血症大鼠血脂水平、提高一氧化氮及一氧化氮合酶水平,得出淫羊藿黄酮通过调节脂质代谢及保护血管内皮细胞来发挥抗AS的作用。王英军等<sup>[26]</sup>采用急性血瘀大鼠模型,研究淫羊藿总苷对急性血瘀大鼠血液流变学指标及体外血栓形成的影响。研究发现,淫羊藿总苷能明显降低急性血瘀大鼠的全血黏度、血浆黏度、血细胞比容、减慢血沉速度以改善血液流变性,并能抑制体外血栓形成。该研究表明淫羊藿总苷具有活血化瘀作用,通过改善血液流变性来发挥抗AS的作用,为淫羊藿抗AS的应用提供依据,但淫羊藿苷是否具有活血化瘀作用需进一步研究。

## 1.5 当归

当归为伞形科植物当归的干燥根,具有抗AS作用,主要有效成分为阿魏酸、当归挥发油、当归多糖<sup>[27]</sup>。当归中阿魏酸能抑制血小板凝集及保护血管内皮细胞,当归挥发油能抑制颈动脉平滑肌收缩<sup>[28]</sup>,同时当归挥发油非酚性(A<sub>3</sub>)部位具有抗炎作用<sup>[29]</sup>,为当归治疗AS提供理论依据。吴国泰等<sup>[30]</sup>采用小鼠AS模型,研究当归挥发油对AS小鼠血脂水平的影响。研究发现,当归挥发油能降低AS小鼠的血脂水平,得出当归挥发油通过调节脂质代谢来发挥抗AS的作用。当归多糖具有造血、抗氧化功能<sup>[31]</sup>,治疗AS时实现中医活血而不耗血的理论,化瘀又能生新的观念。目前阿魏酸、当归多糖抗AS的动物模型实验研究较少,还需进一步研究,为当归抗AS的应用提供更可靠的依据。

## 1.6 何首乌

何首乌为蓼科植物何首乌的干燥块根,具有抗AS作用,主要有效成分为二苯乙烯类、蒽醌类<sup>[32]</sup>。张建平<sup>[33]</sup>采用载脂蛋白E基因敲除小鼠AS模型,研究何首乌中二苯乙烯苷抗AS的机制。研究发现,二苯乙烯苷能降低小鼠血脂水平并抑制炎症因子的表达,得出二苯乙烯苷通过调节脂质代谢及抗炎来发挥抗AS的作用。二苯乙烯苷还可通过抗氧化、保护血管内皮细胞、抑制血管平滑肌增殖的机制来抑制AS的发展<sup>[34]</sup>。冷传龙等<sup>[35]</sup>采用载脂蛋白E基因缺陷小鼠AS模型,研究制何首乌总游离蒽醌对血脂及血清一氧化氮含量的影响。研究发现,制何首乌总游离蒽醌能降低小鼠血脂水平,提升血清一氧化氮含量,抑制血管平滑肌细胞增殖,得出制何首乌总游离蒽醌通过调节脂质代谢及抑制血管平滑肌细胞增殖来发挥抗AS的作用。Lin P等<sup>[36]</sup>比较何首乌与制何首乌的水提物对小鼠肝脂质代谢影响。研究发现,何首乌水提液在增强细胞内胆固醇和三酰甘油的分解速率或降低细胞内胆固醇和三酰甘油的生物合成上明显优于制何首乌,因此何首乌具有更强的抑制脂质过氧化的作用。研究表明,何首乌治疗高血脂症引起的AS效果优于制何首乌,具体效果需进一步深入研究。生何首乌炮制后,抗AS的活性成分、作用机制是否改变也需进一步研究。

## 1.7 枸杞子

枸杞子为茄科植物枸杞成熟的果实,具有抗AS作用,主要有效成分为枸杞多糖<sup>[37]</sup>。呼蕾等<sup>[38]</sup>采用小鼠AS模型,研究枸杞多糖抑制AS的作用机制。研究发现,枸杞多糖能促进AS小鼠体内脂联素及其受体的表达,并抑制炎症因子的表达,得出枸杞多糖通过调节脂质代谢及抗炎来发挥抗AS的作用。朱晓丹等<sup>[39]</sup>采用小鼠高脂血症模型,研究枸杞多糖对高脂血症小鼠主动脉平滑肌细胞凋亡率及心肌抗氧化应激能力的影响。研究发现,枸杞多糖能提高小鼠主动脉平滑肌细胞凋亡率并有效降低机体氧化应激水平,得出枸杞多糖通过抗氧化及抑制血管平滑肌细胞增殖来发挥抗AS的作用。枸杞多糖还具有保护血管内皮细胞的作用<sup>[40]</sup>,但缺少AS模型实验研究。

综上,补虚药抗AS的作用机制包括抗炎、抗氧化、调节脂质代谢、改善血液流变性、保护血管内皮细胞、抑制血管平滑肌细胞增殖迁移等。

## 2 活血化瘀药

凡中药中以通利血脉、促进血行、消散淤血为主要功效,常用以治疗瘀血证的药物,称为活血化瘀药,主要有川芎、乳香、没药、丹参、红花、牛膝、桃仁、水蛭等<sup>[6]</sup>。本文选取临床常用于治疗AS的5味活血化瘀药<sup>[4-5]</sup>进行论述。

## 2.1 川芎

川芎为伞形科植物川芎的干燥根茎,具有抗AS作用,主要有效成分为川芎嗪<sup>[41]</sup>。川芎嗪对血小板内外聚集均有明显抑制作用,能改善血液流变性,发挥活血的作用<sup>[42]</sup>。王国峰等<sup>[43]</sup>采用家兔AS模型,研究川芎嗪抑制AS的作用机制。研究发现,川芎嗪能减轻主动脉内膜增厚程度,降低泡沫细胞聚集,保持中膜和平滑肌结构基本完整,减少内皮细胞脱落并降低血脂水平,得出川芎嗪通过抑制动脉平滑肌细胞增殖、保护血管内皮细胞及调节脂质代谢来发挥抗AS的作用。牛文贵等<sup>[44]</sup>采用大鼠AS模型,研究川芎嗪对大鼠AS模型血脂水平的影响。研究发现,川芎嗪治疗组血脂水平明显低于对照模型组,得出川芎嗪通过调节脂质代谢来发挥抗AS的作用。川芎作为活血化瘀之要药,但针对川芎抗AS的研究相对较少,尤其缺少从改善血液流变性角度抗AS的模型实验研究。

## 2.2 丹参

丹参为唇形科鼠尾草植物丹参的干燥根及根茎,具有抗AS作用,主要有效成分为丹参酮、丹酚酸、丹参素<sup>[45]</sup>。王建新等<sup>[46]</sup>采用兔AS模型,研究丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>对血管内皮细胞的保护作用。研究发现,丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>组兔的血管内皮细胞与模型组相比无明显损伤性形态学变化,得出丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>通过保护内皮细胞防止泡沫细胞的形成来发挥抗AS的作用。Wang B等<sup>[47]</sup>采用载脂蛋白E基因缺陷小鼠AS模型,研究丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>抗AS作用机制。研究发现,丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>可抑制小鼠血清中炎症细胞因子的含量水平并抑制血管平滑肌细胞的凋亡,得出丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>通过抗炎及抑制血管平滑肌细胞增殖迁移来发挥抗AS的作用。Lin SJ等<sup>[48]</sup>采用载脂蛋白E基因缺陷小鼠AS模型,研究丹酚酸B抗AS作用机制。研究发现,丹酚酸B能抑制内毒素脂多糖诱导的小鼠血管平滑肌细胞的增殖迁移,得出丹酚酸B通过抑制血管平滑肌细胞的增殖迁移来发挥抗AS的作用。丹酚酸B还具有抗炎、抗氧化、抗血小板凝集及调节脂质代谢等作用<sup>[49]</sup>,丹参素具有抗炎、调节脂质代谢、抑制血管平滑肌细胞增殖的作用<sup>[50]</sup>,这为丹参抑制AS的发展提供了依据,但都缺少AS模型实验研究,需进一步进行AS模型实验研究。

## 2.3 红花

红花为菊科植物红花的干燥花,具有抗AS作用,主要有效成分为羟基红花黄色素A<sup>[51]</sup>。靳宏光等<sup>[52]</sup>采用兔AS模型,研究羟基红花黄色素A抑制AS的作用机制。研究发现,羟基红花黄色素A能显著降低兔AS血清中总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇及丙二醛的水平,提升超氧化物歧化酶含量,并使AS斑块的数量和面积显著减小,得出羟基红花黄色素A能通过调节脂质代谢和抗氧化来发挥抗AS的作用。王熙熙等<sup>[53]</sup>采用人结肠腺癌

细胞LS180上清液和人脐静脉内皮细胞ECV304体外共培养模型,研究羟基红花黄色素A抑制异常增殖血管内皮细胞的作用机制。结果发现,羟基红花黄色素A能抑制异常增殖的血管内皮细胞,表明羟基红花黄色素A可通过抑制血管平滑肌细胞增殖迁移来抑制AS的发展。但目前研究多停留在体外试验,还需进行AS模型体内试验研究,从而为研究红花抗AS的机制提供可靠依据。血栓患者静脉注射羟基红花黄色素,能对血小板聚集进行有效抑制,使血小板微血栓、脑循环障碍以及脑缺血后低灌注得到缓解,改善患者血液流变性<sup>[54]</sup>,也为红花治疗AS提供了依据,但同样缺少AS模型实验研究。

#### 2.4 桃仁

桃仁为蔷薇科植物桃及山桃的干燥成熟种子,具有抗AS作用,主要有效成分为桃仁油、苦杏仁苷<sup>[55]</sup>。裴瑾等<sup>[56]</sup>采用大鼠寒凝血瘀模型进行血液流变学实验。研究发现,桃仁油能明显降低模型大鼠全血黏度、血浆黏度,降低血细胞比容及纤维蛋白原,从而改善寒凝血瘀模型大鼠的血液流变性,为桃仁抑制AS的发展提供了依据。Jiagang D等<sup>[57]</sup>采用载脂蛋白E基因敲除小鼠AS模型,研究苦杏仁苷抗AS机制。研究发现,苦杏仁苷能抑制炎症因子的表达,并降低实验小鼠的血清总胆固醇、血清三酰甘油和低密度脂蛋白胆固醇水平,得出苦杏仁苷通过抗炎及调节脂质代谢来发挥抗AS的作用。以敏等<sup>[58]</sup>通过检测血液循环障碍相关指标,研究桃仁提取物(其中含油脂50.7%、不饱和脂肪酸37.3%、苦杏仁苷2.8%)对寒凝血瘀证和瘀热互结证模型大鼠的活血化瘀作用。研究发现,桃仁提取物能通过改善血流速度、降低全血黏度等作用,来改善寒凝血瘀证和瘀热互结证大鼠的血液循环障碍,发挥活血化瘀作用。该研究为桃仁治疗寒凝血瘀、瘀热互结型AS提供了依据。中药苦杏仁中同样含有苦杏仁苷,苦杏仁是否具有抗AS作用,其作用机制与桃仁抗AS作用机制是否有区别,值得进一步研究。

#### 2.5 水蛭

水蛭为环节动物门水蛭科动物蚂蟥、柳叶蚂蟥及水蛭的干燥体,具有抗AS作用,主要有效成分为水蛭素<sup>[59]</sup>。水蛭素是凝血酶的直接抑制剂,可从多方面影响血液凝固和促进纤溶,发挥抗凝、抗血栓的作用<sup>[60]</sup>,为水蛭抑制AS的发生及发展提供了依据。罗哲容<sup>[61]</sup>采用兔高血脂症模型,研究水蛭对血脂的调节作用。研究发现,水蛭能有效调节兔血脂的循环代谢,降低兔的血脂水平,表明水蛭能抑制高血脂症引起的AS。梁桂文等<sup>[62]</sup>采用兔AS模型,研究水蛭素抗AS的作用机制。研究发现,水蛭素能抑制兔血清中血栓烷、内皮素1及C反应蛋白的水平,升高一氧化氮及前列环素F-1- $\alpha$ 的水平,得出水蛭

素通过抗炎、保护血管内皮细胞、抑制血管平滑肌细胞增殖来发挥抗AS的作用。水蛭素活性极为敏感,如何保证其在成分复杂的中药复方中仍能发挥较好的抗AS作用,具有重要意义。

综上,活血化瘀药抗AS的作用机制包括抗炎、抗氧化、调节脂质代谢、改善血液流变性、保护血管内皮细胞、抑制血管平滑肌细胞增殖迁移等。

### 3 清热药

凡中药中以清解里热为主要功效,常用以治疗里热证的药物,称为清热药,主要有石膏、黄芩、黄连、金银花、赤芍、牡丹皮、青蒿等<sup>[6]</sup>。本文选取临床常用于治疗AS的4味清热药<sup>[4-5]</sup>进行论述。

#### 3.1 黄芩

黄芩为唇形科植物黄芩的干燥根,具有抗AS作用,主要有效成分为黄芩苷、黄芩素<sup>[63]</sup>。俞书红等<sup>[64]</sup>采用兔AS模型,研究黄芩苷抑制AS的作用机制。研究发现,黄芩苷能降低AS兔的血脂水平并抑制炎症因子的表达,得出黄芩苷通过调节脂质代谢和抗炎来发挥抗AS的作用。尹海鹏等<sup>[65]</sup>采用载脂蛋白E基因敲除小鼠AS模型,研究黄芩苷抑制AS的作用机制。研究发现,与模型组比较,黄芩苷治疗组小鼠可见血管内膜明显变薄,泡沫细胞数减少,中膜平滑肌层正常,得出黄芩苷通过保护血管内皮细胞来发挥抗AS的作用。黄芩苷、黄芩素都具有抗氧化、抑制血管平滑肌细胞增殖的作用<sup>[66]</sup>,但目前研究多停留在体外试验,还需进行AS模型体内试验研究,为研究黄芩抗AS的机制提供更可靠的依据。

#### 3.2 黄连

黄连为毛茛科植物黄连、三角叶黄连或云连的干燥根茎,具有抗AS作用,主要有效成分为小檗碱<sup>[67]</sup>。汤丽丽等<sup>[68]</sup>采用家兔AS模型,研究小檗碱抑制AS的作用机制。研究发现,小檗碱能降低AS家兔的血脂水平并抑制炎症因子表达,得出小檗碱通过调节脂质代谢及抗炎来发挥抗AS的作用。小檗碱能提升抗氧化酶谷胱甘肽还原酶和超氧化物歧化酶的活性,清除过多的氧自由基,维持氧化还原反应平衡<sup>[69]</sup>,从而抑制脂质过氧化反应,发挥抗AS的作用,但目前缺乏AS模型实验研究。朱凌波等<sup>[70]</sup>采用家兔AS模型,研究小檗碱抑制AS的作用机制。研究发现,小檗碱治疗组家兔的血管内膜增生程度小于阳性对照组,血管中膜也没有阳性对照组萎缩明显,得出小檗碱通过抑制血管平滑肌细胞增殖迁移来发挥抗AS的作用。目前中药复方黄连解毒汤常用于治疗火热炽盛所导致的AS,但作用机制仍局限于小檗碱等单一成分的研究,其复方作用机制仍需进一步研究。

#### 3.3 赤芍

赤芍为毛茛科植物芍药或川赤芍的干燥根,具有抗AS作用,主要有效成分为赤芍苷<sup>[71]</sup>。朱慧民等<sup>[72]</sup>采用兔

疫组化法,检测赤芍对AS模型家兔血管平滑肌细胞中增殖细胞核抗原表达的影响。研究发现,赤芍可使颈动脉损伤后的新生内膜、中膜、外膜平滑肌细胞的增殖细胞核抗原阳性细胞数均明显减少,得出赤芍通过抑制平滑肌细胞增殖来发挥抗AS的作用。王琳琳等<sup>[73]</sup>采用大鼠血瘀证模型,研究赤芍总苷对血瘀证模型大鼠血液流变学的影响。研究发现,赤芍总苷能抑制血小板聚集,增强红细胞变形能力,延长凝血酶原及凝血酶时间,可以降低全血黏度,减少血栓的生成,得出赤芍总苷具有抗凝、抗血栓、改善血液流变性的作用。赤芍总苷可从改善血液流变学状态、抑制血小板聚集、调节机体微循环等多角度来发挥抗AS的作用,但目前缺少AS模型实验研究。

### 3.4 牡丹皮

牡丹皮为毛茛科植物牡丹的干燥根皮,具有抗AS作用,主要有效成分为丹皮酚<sup>[74]</sup>。孙慧萍等<sup>[75]</sup>采用大鼠AS模型,研究丹皮酚抑制AS的作用机制。研究发现,丹皮酚能抑制炎症因子的表达,得出丹皮酚通过抗炎来发挥抗AS的作用。王惠等<sup>[76]</sup>采用大鼠AS模型,研究丹皮酚对AS大鼠的抗氧化作用。研究发现,丹皮酚能提升血清超氧化物歧化酶活性,清除氧自由基,得出丹皮酚通过抗氧化来发挥抗AS的作用。李前宽等<sup>[77]</sup>采用大鼠AS模型,研究丹皮酚对AS大鼠血脂水平的影响。研究发现,丹皮酚能降低AS大鼠血脂水平,得出丹皮酚通过调节脂质代谢来发挥抗AS的作用。董玉红等<sup>[78]</sup>采用大鼠高脂血症模型,研究丹皮酚对高脂血症所引起AS的作用机制。研究发现,丹皮酚能显著降低高脂饮食大鼠的胆固醇和三酰甘油水平,增强内皮型一氧化氮合酶活力,促进一氧化氮的释放,从而改善血管内皮功能,得出丹皮酚通过调节脂质代谢及保护血管内皮细胞来发挥抗AS的作用。戴敏等<sup>[79]</sup>采用家兔AS模型,研究丹皮酚抗AS的作用机制。研究发现,AS家兔经丹皮酚治疗后血管内膜增生得到抑制,主动脉血管病理学特征发生明显改善,得出丹皮酚通过抑制血管平滑肌细胞增殖来发挥抗AS的作用。目前文献中并没有牡丹皮单味药抗AS作用机制的报道,仅有其活性成分丹皮酚抗AS作用机制的报道,牡丹皮药材与丹皮酚抗AS的作用机制及疗效是否有区别,需进一步研究。

综上,清热药抗AS的作用机制包括抗炎、抗氧化、调节脂质代谢、改善血液流变性、保护血管内皮细胞、抑制血管平滑肌细胞增殖迁移等。

## 4 结语

综上,3类16味临床常用于治疗AS的中药,每类、每味药发挥的作用机制都不是单一的,充分体现了中药治疗AS具有多层次、多途径、多靶点的优势作用。这些作用机制的研究为临床辨证治疗AS进而合理选择用药

提供了依据,中药治疗AS活性成分的研究为中药新药的研发提供了依据。但目前针对中药治疗AS作用机制的研究多局限于单味药或主要成分对机体的作用,忽视了主要成分与非主要成分或复方中其他药味之间相互作用的研究。针对中药治疗AS的研究现状,笔者提出以下几条今后进行研究的新思路:(1)本文仅针对3类16味常用中药治疗AS的研究进展进行总结,是否还有其他作用机制未被发现或未被证明,是否其他具有以上作用机制的中药都可用于治疗AS,需进一步深入研究。(2)建立以抗炎、抗氧化、调节脂质代谢、改善血液流变性、保护血管内皮细胞、抑制血管平滑肌细胞增殖迁移等作用机制为指标的药物及药物成分的筛选模型,通过对AS患者的辨证筛选优化中药复方,并使复方中有效成分各自在不同靶点上发挥系统的协调作用,或在同一靶点上发挥协同作用,达到作用靶点的有机组合。(3)将主要成分抗AS的作用机制及疗效,与主要成分、非主要成分或非作用成分联用后抗AS的作用机制及疗效进行比较,初步研究中药不同成分间的相互作用。

## 参考文献

- [1] 杜文婷,王臻楠,顾磊.动脉粥样硬化的中西医认识概况[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(22):2634-2637.
- [2] 庞树朝,张军平,陈美玲,等.中医药治疗动脉粥样硬化新进展[J].中华中医药杂志,2017,32(1):214-217.
- [3] 尚沛辉,李玉文,张一恺,等.中药药效物质基础的研究进展[J].中国药房,2015,26(28):4000-4003.
- [4] 陈博欣,汤雪纯,郝二伟.现代名中医治疗动脉粥样硬化的用药规律研究[J].中医临床研究,2017,9(27):31-34.
- [5] 廖永剑.基于中药药理作用探讨抗动脉粥样硬化中药的临床应用规律[D].长沙:湖南中医药大学,2016.
- [6] 钟赣生.中药学[M].北京:中国中医药出版社,2012:88-413.
- [7] 冯彦.人参药理作用及临床应用研究进展[J].中医临床研究,2013,5(6):121-122.
- [8] 樊继山,刘丹宁,何翠瑶,等.炎症诱导的新型大鼠动脉粥样硬化模型的建立及Rb<sub>1</sub>的防治作用[J].中国实验动物学报,2014,22(6):60-65.
- [9] 何小溪,徐华丽,于晓风,等.人参Rb组皂苷对急性血瘀模型大鼠血小板聚集及血液流变学的影响[J].中国药理学通报,2007,23(9):1259-1260.
- [10] 高杨,杨洁,安勇刚,等.人参皂苷Re对球囊损伤所致大鼠颈动脉新生内膜增生及ERK通路的影响[J].中国药理学杂志,2015,50(18):1589-1593.
- [11] 孔繁利,孙新,赵雪俭,等.人参皂苷Rb<sub>2</sub>抗动脉粥样硬化作用实验研究[J].北华大学学报(自然科学版),2010,11(6):520-523.
- [12] 周承.中药黄芪药理作用及临床应用研究[J].亚太传统医药,2014,10(22):100-101.

- [13] 何小丽,顾宁.黄芪多糖抗动脉粥样硬化研究进展[J].时珍国医国药,2014,25(6):1463-1465.
- [14] 马旭,张可,韩淑燕,等.黄芪提取物与红花总黄酮配伍对急性血瘀大鼠血液流变学的改善作用[J].中国药理学与毒理学杂志,2012,26(4):504-509.
- [15] 尉希清,刘帅,牛珩,等.黄芪甲苷对大鼠平滑肌细胞及颈动脉内膜增生的影响及机制研究[J].中草药,2016,47(19):3432-3440.
- [16] 王兵,王亚新,赵红燕,等.甘草的主要成分及其药理作用的研究进展[J].吉林医药学院学报,2013,34(3):215-218.
- [17] 黄金花,马俐,杜芬,等.甘草酸对动脉粥样硬化斑块的消退作用[J].中国医院药学杂志,2015,35(7):571-575.
- [18] 董方圆,王杰军.甘草次酸及其衍生物的抗炎机制[J].大连医科大学学报,2014,36(2):195-197.
- [19] MANOHARAN S, KOWSALYA R, SILVAN S, et al. Anti-lipid peroxidative potential of glycyrrhetic acid in 7, 12-dimethylbenz(a)anthracene induced hamster buccal pouch carcinogenesis[J]. *Pharmascopie Org*, 2011, 2(4): 596-600.
- [20] 王兴友,王丽娜,陈晓琳,等.抑制11 $\beta$ -HSD2对GC保护血管内皮细胞炎症损伤的影响[J].医学研究杂志,2012,41(1):93-96.
- [21] 吴玉婷,孙云,刘国栋.甘草总黄酮对高脂血症模型小鼠的干预作用[J].黑龙江医药,2013,26(5):774-777.
- [22] 曾庆岳,王云山.淫羊藿药理作用研究进展[J].医药导报,2012,31(4):462-465.
- [23] 王茜,林焕冰,程玉芳,等.淫羊藿苷对高脂血症大鼠粘附分子基因表达的影响[J].中国动脉硬化杂志,2008,16(1):4-6.
- [24] 胡彦武,刘凯,闫梦彤,等.淫羊藿总黄酮及淫羊藿苷的心血管保护作用及机制研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(13):227-230.
- [25] 徐玉顺,沈思钰,蔡辉.淫羊藿总黄酮对高脂血症大鼠主动脉血管内皮功能的影响[J].心脏杂志,2011,23(4):455-458.
- [26] 王英军,唐炜,孙英莲,等.淫羊藿总苷对急性血瘀大鼠血液流变学及血栓形成的影响[J].特产研究,2006,28(4):29-30.
- [27] 刘医辉,杨世英,马伟林,等.当归药理作用的研究进展[J].中国当代医药,2014,15(22):192-193.
- [28] 李曦,张丽宏,王晓晓,等.当归化学成分及药理作用研究进展[J].中药材,2013,36(6):1023-1028.
- [29] 沈建芬,肖军花,王嘉陵.当归A<sub>3</sub>活性部位的抗炎作用及其对大鼠离体子宫环氧化酶2表达的影响[J].中草药,2006,37(9):1371-1374.
- [30] 吴国泰,刘五州,牛亭惠,等.当归挥发油对高脂小鼠动脉粥样硬化的保护作用[J].中药材,2016,39(9):2102-2107.
- [31] 温悦,傅正毅,赖艳,等.当归多糖的药理作用研究进展[J].中国医药导报,2012,9(30):27-29.
- [32] 梅雪,余刘勤,陈小云,等.何首乌化学成分和药理作用的研究进展[J].药物评价研究,2016,39(1):122-131.
- [33] 张建平,严士海.二苯乙烯苷抑制ApoE-/-小鼠动脉粥样硬化的机理研究[J].中华中医药学刊,2015,33(9):2086-2088.
- [34] 崔慧辉,田英,龙石银.二苯乙烯苷抗动脉粥样硬化的作用和机制[J].现代生物医学进展,2009,9(20):3968-3971.
- [35] 冷传龙,王和生,王永萍,等.制首乌总游离蒽醌对ApoE-/-小鼠动脉粥样硬化模型肝脏、脂肪组织重量及血脂、血清NO的影响[J].时珍国医国药,2017,28(8):1806-1807.
- [36] LIN P, HE YR, LU JM, et al. In vivo lipid regulation mechanism of polygoni multiflori radix in high-fat diet fed rats[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014. DOI:10.1155/2014/642058.
- [37] 王静.枸杞子的药理作用和临床应用价值分析[J].亚太传统医药,2014,10(7):50-51.
- [38] 呼蕾,董玲,屈蕾,等.枸杞多糖通过上调脂联素的表达缓解小鼠动脉粥样硬化[J].药物评价研究,2017,40(3):292-299.
- [39] 朱晓丹,李光华,胡淑婷,等.高脂饮食对小鼠胸主动脉平滑肌细胞凋亡率的影响及枸杞多糖的干预作用研究[J].宁夏医科大学学报,2016,38(11):1232-1235,1349.
- [40] 张文娟,李光华,朱玲勤,等.枸杞多糖在保护力竭运动大鼠胸主动脉血管内皮细胞损伤中的作用研究[J].时珍国医国药,2017,28(11):2595-2598.
- [41] 金玉青,洪远林,李建蕊,等.川芎的化学成分及药理作用研究进展[J].中药与临床,2013,4(3):44-48.
- [42] 饶丽华,赵诗云,尹小明.川芎嗪抗血小板聚集的实验研究[J].检验医学,2014,29(9):976-977.
- [43] 王国峰,陆峰,赵霞,等.川芎嗪抗家兔动脉粥样硬化作用[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(14):202-205.
- [44] 牛文贵,张红珍.川芎嗪对动脉粥样硬化模型血脂的影响[J].现代中医药,2012,32(6):67-69.
- [45] 马丙祥,董宠凯.丹参的药理作用研究新进展[J].中国药房,2014,25(7):663-665.
- [46] 王建新,沈晓君.丹参酮II<sub>A</sub>调控NF- $\kappa$ B通路抗动脉粥样硬化实验研究[J].河南中医,2013,33(5):681-683.
- [47] WANG B, GE Z, CHENG Z, et al. Tanshinone II<sub>A</sub> suppresses the progression of atherosclerosis by inhibiting the apoptosis of vascular smooth muscle cells and the proliferation and migration of macrophages induced by ox-LDL [J]. *Biol Open*, 2017, 6(4): 489-495.
- [48] LIN SJ, LEE IT, CHEN YH, et al. Salvianolic acid B attenuates MMP-2 and MMP-9 expression in vivo in apolipoprotein-E-deficient mouse aorta and in vitro in LPS-treated human aortic smooth muscle cells[J]. *J Cell Biochem*, 2007, 100(2): 372-384.

- [49] 肖玲芳,张卫芳,龚志成.丹酚酸B的心血管药理研究进展[J].中南医学科学杂志,2015,43(1):90-94.
- [50] 王冰瑶,吴晓燕,樊官伟.丹参素保护心血管系统的药理作用机制研究进展[J].中草药,2014,45(17):2571-2575.
- [51] 徐如英,童树洪.红花的化学成分及药理作用研究进展[J].中国药业,2010,19(20):86-87.
- [52] 靳宏光,姜琛,田宇丹.羟基红花黄色素A对兔动脉粥样硬化影响的实验研究[J].上海中医药杂志,2011,45(4):67-68.
- [53] 王熙熙,王景景,王旭,等.羟基红花黄色素A抑制异常增殖血管内皮细胞的机制研究[J].北京中医药大学学报,2016,39(8):679-684.
- [54] 朱莉红.红花药理分析及临床应用分析[J].中国现代药物应用,2016,10(16):286-287.
- [55] 修春,李铭源,宓穗卿,等.桃仁的主要化学成分及药理研究进展[J].中国药房,2007,18(24):1903-1904.
- [56] 裴瑾,颜永刚,万德光,等.桃仁油对动物血液流变学及微循环的影响[J].中成药,2011,33(4):587-589.
- [57] JIANGANG D, LI C, WANG H, et al. Amygdalin mediates relieved atherosclerosis in apolipoprotein E deficient mice through the induction of regulatory T cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 411(3):523-529.
- [58] 以敏,邓家刚,郝二伟,等.桃仁提取物对不同病因所致大鼠血液循环障碍的影响[J].中草药,2013,44(7):858-862.
- [59] 张和鞞,王丽萍.水蛭素的研究进展[J].中国中西医结合肾病杂志,2013,14(1):76-78.
- [60] 郭晓庆,孙佳明,张辉.水蛭的化学成分与药理作用[J].吉林中医药,2015,35(1):47-50.
- [61] 罗哲容.水蛭对兔血脂的调节作用及其机制的初步研究[D].哈尔滨:东北农业大学,2014.
- [62] 梁桂文,姜敏辉.水蛭素对动脉内皮保护作用的实验研究[J].天津医药,2012,40(12):1234-1236.
- [63] 韩贞爰,汪娜,薛迪,等.黄芩有效成分治疗心脑血管疾病药理作用的研究进展[J].中国药房,2015,26(21):3015-3017.
- [64] 俞书红,蓝文雅,李壮丽,等.黄芩苷对球囊拉伤后颈动脉粥样硬化的影响及其作用机制[J].中华老年心脑血管病杂志,2016,18(4):412-415.
- [65] 尹海鹏,刘向群,于昕,等.黄芩苷对ApoE<sup>-/-</sup>小鼠动脉粥样硬化及VE-钙黏蛋白表达水平的影响[J].山东大学学报(医学版),2013,51(9):26-30.
- [66] 辛文好,宋俊科,何国荣,等.黄芩素和黄芩苷的药理作用及机制研究进展[J].中国新药杂志,2013,22(6):647-653.
- [67] 吴敏,王阶.黄连有效成分小檗碱抗动脉粥样硬化机制研究进展[J].中国中药杂志,2008,33(18):2013-2016.
- [68] 汤丽丽,张玥,李慧,等.小檗碱对动脉粥样硬化形成的抑制作用及机制探讨[J].现代生物医学进展,2015,15(29):5637-5640.
- [69] 于希忠,尚文斌,赵娟,等.小檗碱抗氧化和抗炎作用用于糖尿病治疗的机制研究进展[J].现代生物医学进展,2016,16(12):2384-2386.
- [70] 朱凌波,张鹏程,洪小苏,等.小檗碱抗兔动脉粥样硬化的实验研究[J].安徽医药,2013,17(11):1849-1852.
- [71] 陆小华,马骁,王建,等.赤芍的化学成分和药理作用研究进展[J].中草药,2015,46(4):595-602.
- [72] 朱慧民,金国健,林福禧.赤芍对家兔血管内膜平滑肌细胞增生的影响[J].中国中医急症,2005,14(4):349-350.
- [73] 王琳琳,丁安伟.赤芍总苷对大鼠血瘀证模型的影响[J].南京中医药大学学报,2011,27(6):552-554.
- [74] 胡云飞,徐国兵.牡丹皮及其主要成分丹皮酚的药理作用研究进展[J].安徽医药,2014,18(4):589-592.
- [75] 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):14-16.
- [76] 王惠,蹇秀芳,朱哲,等.丹皮酚对动脉粥样硬化大鼠抗氧化作用研究[J].实用中医药杂志,2014,30(11):988-990.
- [77] 李前宽,郑潇然,龚明玉,等.丹皮酚对大鼠冠状动脉粥样硬化的影响[J].中国循证心血管医学杂志,2016,8(9):1037-1039.
- [78] 董玉红,张淑芹,董世超,等.丹皮酚对高脂血症大鼠降血脂及血管保护作用的实验研究[J].临床和实验医学杂志,2014,13(14):1132-1134.
- [79] 戴敏,李后开.丹皮酚对动脉粥样硬化家兔血管平滑肌细胞增殖的影响[J].中国药理学通报,2006,22(5):587-591.

(收稿日期:2018-01-18 修回日期:2018-06-26)

(编辑:余庆华)

《中国药房》杂志——RCCSE 中国核心学术期刊, 欢迎投稿、订阅