

炎性信号通路在动脉粥样硬化中的机制与 中医药干预作用研究进展

孙龙飞 综述, 安冬青 审校

(新疆医科大学中医学院, 新疆乌鲁木齐市 830011)

[关键词] 炎性信号通路; 动脉粥样硬化; 中医药

[摘要] 动脉粥样硬化(As)是冠心病、脑卒中等疾病的重要病理基础,除脂质代谢紊乱、血管内皮损伤、氧化应激反应等危险因素外,炎性信号通路介导的炎症反应作为新的危险因素贯穿于As的形成发展过程中已得到广大研究者的认可。中医药因其作用广,毒副作用小,被广泛应用于防治As中。本文就炎性信号通路在As中的作用机制,以及中医药通过干预炎性信号通路在抗As机制方面的研究进展作一综述。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Research Progress on Mechanism of Inflammatory Signaling Pathway in Atherosclerosis and the Intervention of Traditional Chinese Medicine

SUN Long-Fei, and AN Dong-Qing

(College of Traditional Chinese Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China)

[KEY WORDS] Inflammatory Signaling Pathway; Atherosclerosis; Traditional Chinese Medicine

[ABSTRACT] Atherosclerosis (As) is an important pathological basis of coronary heart disease, cerebral apoplexy disease. In addition to the disorder of lipid metabolism, vascular endothelial injury, oxidative stress and risk factors, many researchers have approved that inflammatory signaling pathway as new risk factors mediated through the formation process of As. Traditional Chinese medicine because of its wide effect, small toxic and side effect, is widely used in the prevention and treatment of As. In this paper, we summarized the action mechanism of inflammatory signaling pathways in As and progress of anti As mechanism of traditional Chinese medicine through intervention in inflammatory signal pathway.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的形成是一个血管内皮功能损伤、内膜下脂质沉积、粥样坏死物质形成、纤维组织增生及钙质沉积、斑块出血及血栓形成的复杂病理变化过程。关于As的发病机制,先后出现脂质浸润学说、内皮损伤学说、炎症反应学说、氧化应激学说等^[1-2],目前医学界普遍认为As是在多因素作用下,发生复杂的病理变化而产生的结果,但在As的发生发展过程中始终存在炎症反应,Ross^[3]曾在1999年就提出了“As是一种慢性炎症性疾病”的概念。核因子 κ B(nuclear factor κ -B, NF- κ B)与丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)信号转导通路可以通过调控炎性因子介导的炎症反应参与As的形成过程。

因此,通过调节炎性信号通路来控制炎症反应以有效延缓斑块形成或稳定斑块防止破裂,这可能成为防治As的关键环节。

1 NF- κ B 信号通路在As中的作用机制

1.1 NF- κ B

NF- κ B是1986年Sen等^[4]从B淋巴细胞中发现的,是由Rel家族蛋白(主要是p50和p65两个亚基)构成的同源或异源性二聚体转录因子,能与免疫球蛋白 κ 轻链基因的启动子或增强子 κ B序列(GGGACTTTCC)特异性结合。Rel家族蛋白的特

[收稿日期] 2015-01-26

[修回日期] 2015-04-04

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81160428和81360571)

[作者简介] 孙龙飞,硕士研究生,研究方向为心血管疾病的中医药研究,E-mail为578128270@qq.com。通讯作者安冬青,博士,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向为心血管疾病的中医药研究,E-mail为andongqing@sina.cn。

征是其氨基末端都含有一个约 300 个氨基酸组成的 Rel 同源结构域 (RHD), 该区包含 DNA 结合功能域、二聚体化功能域、 κB 抑制蛋白 (I κB) 相互作用及核定位序列区。NF- κB 在生理状态下位于细胞质中, 其 p65 亚基与 I κB 单体结合, 覆盖 p50 蛋白的核定位符号, NF- κB 形成的复合体处于失活状态, 故不能进核内发挥调节作用^[5]。当机体受到外界刺激因素的作用, I κB 发生磷酸化, 并从 NF- κB 二聚体上解离, 暴露 p50 蛋白的核定位符号, NF- κB 激活并移位进入细胞核, 与 DNA 链上特异性部位结合, 启动基因转录及蛋白表达, 在调控机体的免疫应答、炎症反应及细胞生长等方面发挥重要作用^[6]。也可调控黏附分子、炎症介质、蛋白酶的基因转录, 控制其蛋白的表达, 与 As 等心脑血管疾病的发生息息相关^[7]。

1.2 NF- κB 信号通路在 As 关系

As 的病理形成发展过程中始终存在炎症反应, 而 NF- κB 信号通路的激活是急性炎症反应发生发展的最早始动环节之一。大量的研究发现^[8-9], 在 As 部位及斑块中可发现处于激活状态的 NF- κB , 而正常的血管很少或没有 NF- κB 的表达, NF- κB 被激活后参与调控与 As 密切相关因子的基因激活与转录, 促进 As 的发生、发展, 证明 NF- κB 在 As 的发生、发展过程中起重要作用^[10-12]。在 As 的病理形成过程中, NF- κB 可以调节一系列基因的表达, 如炎症细胞因子、单核细胞趋化蛋白和黏附分子等的表达, 并参与炎症反应, 可导致硬化斑块的形成, 还可以使斑块不稳定破裂。研究已知, 前炎症因子白细胞介素 1 (interleukin-1, IL-1)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 受 NF- κB 的调控, 其基因的启动子和增强子中存在一个或多个 κB 序列, 当 NF- κB 激活后, 与 κB 结合位点结合, 使 IL-1、TNF- α 基因活化, 增强 IL-1、TNF- α 基因转录, 使 IL-1、TNF- α 产生和释放增多。IL-1 主要由活化的单核巨噬细胞产生, 是一个非常重要的前炎症细胞因子, 在炎症免疫损伤机制中起着主要的调节作用^[13]; TNF- α 具有广泛的生物学活性, 介导炎症免疫反应, 调节脂质代谢, 并刺激自身及 IL-1、IL-6、细胞间黏附分子 1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1)、E 选择素的产生释放, 发挥促炎作用^[14-16], 同时 IL-1、TNF- α 是 NF- κB 通路的激活剂, 又可以反馈作用于 NF- κB 使其进一步活化, 激活后的 NF- κB 与 TNF- α 、IL-1、IL-6 和 ICAM-1、VCAM-1、E 选择素等基因启动子上的 κB 结合位

点结合, 增强 TNF- α 、IL-1、IL-6 和 ICAM-1、VCAM-1、E 选择素的基因转录和表达, 放大炎症反应。在这一过程中前炎症因子 TNF- α 、IL-1 和释放出来的相关细胞因子形成正负反馈环激活 NF- κB , 引起细胞因子不断上调和炎症持续, 参与 As 的发生、发展。

2 MAPK 信号通路在 As 中的作用机制

2.1 MAPK

MAPK 信号通路是介导细胞外信号与细胞及细胞核之间反应信息传递的重要通路^[17]。MAPK 主要由细胞外信号调节激酶 (extracellular-signal regulated protein kinase, ERK1/ERK2)、应激活化蛋白激酶 (stress-activated protein kinase, SAPK) 又称为 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 和 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK) 构成, 每种 MAPK 被特异性的 MAPK 激酶 (MAPKK, MEK) 激活, 后者又被 MAPKK 激酶 (MAPKKK, MEKK) 激活, MAPK 信号通路正是通过这种保守的三级酶促级联反应激活其下游转录因子, MAPK 是该信号通路的枢纽, 激活的 MAPK 通过磷酸化核转录因子、细胞骨架蛋白及酶类等, 参与调节细胞生长、增殖、分化及凋亡^[18], 并与炎症、肿瘤及其它多种疾病发生机制密切相关。

2.2 MAPK 信号通路在 As 关系

p38MAPK 是 MAPK 家族成员之一, 是参与炎症反应的细胞内重要信号通路^[19], 与炎症调控反应机制密切相关^[20], 在细胞内 p38MAPK 信号通路主要参与应激条件下细胞炎症反应和细胞凋亡过程^[21], p38MAPK 信号通路激活与多种炎症细胞因子的释放有关。大量研究表明, 特异性阻断 p38MAPK 通路能够减轻炎症反应^[22]。近年来的研究进展表明, 当血中的低密度脂蛋白在血管内皮下层大量积聚并发生氧化修饰时, 氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 激活血液中 p38MAPK, 通过此细胞信号转导通路, 诱导单核细胞积聚至动脉壁, 并产生细胞毒作用, 导致 As 斑块中的泡沫细胞坏死, 并能使血管平滑肌细胞分泌胶原等基质减少, 造成 As 斑块脆性增加, 并易于破碎, 从而在血管中形成血栓, 导致冠心病和脑中风患者的病情发作。长期处于刺激下, p38MAPK 与 NF- κB 均可被激活, p38MAPK 被激活后 NF- κB 是其活化的相关因子之一, 可通过磷酸化或促炎症细胞因子 (如 TNF- α 、IL-1) 而活化 NF- κB ^[23-24]; 同样 NF- κB

被激活后,也可能通过其产物(如促炎症细胞因子 TNF- α 、IL-1)而反过来激活自我和 p38MAPK;这样, p38MAPK 与 NF- κ B 之间就形成复杂的相互激活网络,最终导致 NF- κ B 与 p38MAPK 均处于激活状态,参与 As 的形成。

3 中医药干预炎性信号通路抗 As 的研究

中医药因其作用广,毒副作用小,被广泛应用于防治 As 中。近年来,随着对 As 病理变化的不断深入认识,许多学者或医家逐渐从基因转录和蛋白表达的角度来研究中医药通过干预炎性信号通路抗 As 的机制。

3.1 中医药干预 NF- κ B 信号通路抗 As

3.1.1 中药复方对 NF- κ B 信号通路的干预 江玉娟等^[25]研究发现大黄螫虫丸能够下调 NF- κ B 的蛋白表达,抑制 NF- κ B 激活,减少 TNF- α 的释放,减轻炎症反应,延缓 As 的病理形成过程。Xu 等^[26]研究显示复方丹参滴丸可能通过降低 NF- κ B 信号通路的活性以减少 ICAM-1、VCAM-1 mRNA 的表达,从而延缓 As 斑块的形成及炎症细胞浸润,抗炎作用可能是其抗 As 的主要作用机制。马悦颖等^[27]实验研究也显示痰瘀同治方通过阻断 NF- κ B 通路,降低 ICAM-1 表达,能够减轻 As 炎症反应。胡俊萍等^[28]研究结果表明中药复方冠心康通过减少单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、NF- κ B 的表达,发挥抗炎及延缓 As 进展的作用。肖长江等^[29]动物实验表明通脉汤能够通过抑制 NF- κ B mRNA 和蛋白表达调控内皮细胞炎症反应,从而保护血管内皮功能,进而发挥抗 As 的作用。张京春等^[30]研究表明解毒活血中药配伍能够调控载脂蛋白 E(apolipoprotein E, ApoE)基因敲除小鼠主动脉中 NF- κ B 和基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)的表达,进而稳定 As 易损斑块,发挥抗 As 的作用。Li 等^[31]实验研究结果显示,速效救心丸能够降低 NF- κ B 蛋白的表达,提高血清超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性,并降低丙二醛(malondialdehyde, MDA)及 ox-LDL 水平,这可能是其防治 As 的机制。

3.1.2 单味中药对 NF- κ B 信号通路的干预 近年已有研究表明某些单味中药也能通过干预炎性信号通路发挥抗 As 的作用。王毅等^[32]研究表明,粉防己碱通过抑制 NF- κ B mRNA 及 NF- κ B 蛋白的表达,使炎症因子 IL-1 β 、TNF- α 合成和分泌减少,发挥抗

As 的作用。Xiao 等人^[33]通过对川芎的提取物川芎内酯的研究发现川芎内酯能够减少小鼠主动脉粥样斑块中的 ICAM-1、VCAM-1 和 MCP-1 的表达,防治 As 的进一步发展,这可能主要与川芎内酯抑制 NF- κ B 的活性有关。张国侠等^[34]研究结果表明莱菔子水溶性生物碱能够提高 ApoE^{-/-}小鼠主动脉内皮型一氧化氮合酶的表达,抑制 NF- κ B 的表达,减少各种致炎症因素刺激内皮细胞达到抗 As 的作用。有关实验对单味中药绞股蓝、葛花、银杏叶的研究均显示,通过抑制 NF- κ B 炎症信号转导通路的激活,可以下调 ICAM-1 及 MCP-1 的表达,进而抑制 As 的进展^[35-37]。

3.2 中医药干预 MAPK 信号通路抗 As

3.2.1 中药复方对 MAPK 信号通路的干预 黄水清等^[38]研究表明当归补血汤能够通过下调 p38 MAPK 活性,避免 ox-LDL 引起单核细胞聚集到血管内皮,产生细胞毒作用,导致 As 斑块中的泡沫细胞坏死,使血管平滑肌细胞分泌胶原等基质减少,造成粥样硬化斑块脆性增加,斑块不稳定破裂。谢辉等^[39]研究发现血府逐瘀汤通过调节 MAPK 信号转导通路的下游效应因子的蛋白表达,这可能是其抗 As 的机制。Huang 等^[40]研究导痰汤抗 As 的动物实验结果显示,导痰汤能够显著抑制 p38MAPK、JNK 信号通路的活性,减少 TNF- α 诱导的 ICAM-1 表达,这可能是其治疗 As 的药理基础。

3.2.2 单味中药对 MAPK 信号通路的干预 Chen 等^[41]对黄芪甲苷(黄芪中提取的一种活性成分)的研究表明,黄芪甲苷可能通过干预 p38MAPK 信号通路的活化,抑制血小板源生长因子刺激血管平滑肌细胞增殖和迁移,这可能是其治疗心血管疾病如 As 的主要作用机制。Pan 等^[42]研究牡丹酚抗 As 的机制可能与其抑制 p38MAPK 和 ERK1/2 信号转导通路,调节 TNF- α 、VCAM-1 表达有关。郝建军^[43]通过对辛温通阳中药和活血化瘀中药、化痰中药、通络中药、通下中药治疗 As 的对比实验研究表明,辛温通阳中药葱白防治 As 的机制主要与 MAPK(JAK2/STAT3)信号转导通路的激活有关。

3.3 中医药干预 NF- κ B 和 MAPK 信号通路抗 As

Bao 等^[44]对中药丹皮的提取物丹皮酚的研究结果表明,丹皮酚可能通过干预 p38MAPK、NF- κ B 信号通路,抑制 ox-LDL 诱导的血管内皮细胞凋亡,发挥抗氧化、抗炎、抗 As 的作用。宋蕊等^[45]研究显示白藜芦醇通过抑制 NF- κ B 和 MAPK 信号通路的激活,降低炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的表达,发挥抗 As 的作用。韩鹏^[46]研究发现葛根素能够抑制炎症反应保护血管内皮细胞,其机制与葛根素对

MAPK 和 NF- κ B 信号通路的调节有关。李福星^[47]通过动物实验表明穿心莲内酯可能通过抑制 p38MAPK 和 NF- κ B 信号通路来发挥抗 As 作用。何建明^[48]通过研究覆盆子的有效化学成分发现覆盆子苷-F5 可能通过抑制 NF- κ B、JNK 和 p38 MAPK 信号通路发挥抗炎作用。Liang 等^[49]研究表明厚朴酚能够通过降低 ERK、JNK、p38MAPK 的磷酸化水平,以及降低 NF- κ B 的活性,抑制 VCAM-1 的表达,减少炎症反应,在防治 As 方面有重要作用。Park 等^[50]对葶藶提取物的研究中也发现葶藶提取物通过降低 MAPK 信号通路主要成分的磷酸化水平,使主动脉中 ICAM-1、VCAM-1 和 NF- κ B 的表达水平下降,可防治 As 性疾病的发展。Chang 等^[51]研究甘草次酸(从中药甘草中提取的一种活性成分)结果显示,甘草次酸中断 JNK/c-Jun 和 NF- κ B 信号通路,降低激活蛋白 1、ICAM-1 的表达,能够治疗与炎症相关的血管疾病如 As 性疾病。

4 结 语

As 的形成是多种机制共同作用的结果,而炎症反应始终贯穿于 As 的病理形成过程中。中医药在防治 As 方面具有独特的优势,能够从多角度、多途径、多环节、多靶点干预 As 的发生、发展。以抗炎角度为切入点,通过调节炎性信号通路来干预炎性因子介导的炎症反应,进而延缓 As 斑块的形成、以及稳定斑块并防止其破裂,减轻 As 病变的程度,为中医药防治 As 提供新的思路。从本文所综述的内容可以发现干预炎性信号通路发挥抗 As 作用的单味中药及复方多数具有活血化瘀祛痰、清热解毒等作用,这或许能够为我们寻找更多具有抗炎抗 As 的中药及复方提供一个方向,对临床选择用药也具有一定的指导意义,值得今后进一步深入研究。

【参考文献】

- [1] Anogeanaki A, Angelucci D, Cianchetti E, et al. Atherosclerosis: a classic inflammatory disease[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2011, 24(4): 817-825.
- [2] Charakida M, Neil F, Masi S, et al. Inflammatory disorders and atherosclerosis: new therapeutic approaches[J]. *Curr Pharm Des*, 2011, 17(37): 4 111-120.
- [3] Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease[J]. *Am Heart J*, 1999, 138(5Pt2): S419-420.
- [4] Sen R, Baltimore D. Multiple unclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequences[J]. *Cell*, 1986, 46(5): 705-706.
- [5] Gordon JW, Shaw JA, Kirshenbaum LA. Multiple facets of NF- κ B in the heart: to be or not to NF- κ B[J]. *Circ Res*, 2011, 108(9): 1 122-132.
- [6] Ghosh S, May MJ, Kopp EB. NF-kappa B and Rel proteins: evolutionarily conserved mediators of immune responses[J]. *Annu Rev Immunol*, 1998(16): 225-260.
- [7] Lawrence T, Gilroy DW, Colville Nash PR, et al. Possible new role for NF-kappa B in the resolution of inflammation[J]. *Nat Med*, 2001, 7: 1 291-297.
- [8] Misra A, Haudek SB, Knuefermann P, et al. Nuclear factor-kappaB protects the adult cardiac myocyte against ischemia-induced apoptosis in a murine model of acute myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2003, 108(25): 3 075-078.
- [9] 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]. *Diab Comp*, 2013, 27(1): 11-15.
- [10] Freund C, Schmidt-Ullrich R, Baurand A, et al. Requirement of nuclear factor-kB in angiotensin II and isoproterenol-induced cardiac hypertrophy in vivo[J]. *Circulation*, 2005, 11(18): 2 319-325.
- [11] Zelarayan L, Renger A, Noack C, et al. NF- κ B activation is required for adaptive cardiac hypertrophy[J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 84(3): 416-424.
- [12] Liuzzo G, Santamaria M, Biasucci LM, et al. Persistent activation of nuclear factor kappa-B signaling pathway in patients with unstable angina and elevated levels of C-reactive protein evidence for a direct proinflammatory effect of azide and lipopolysaccharide-free C-reactive protein on human monocytes via nuclear factor kappa-B activation[J]. *Am Coll Cardiol*, 2007, 49(2): 185-194.
- [13] Latkovslds G, Licis N, Kalnms U. C-reactive protein levels and common polymorphisms of the interleukin-1 gene cluster and interleukin-6 gene in patients with coronary heart disease[J]. *Eur J Immunogenet*, 2004, 31(5): 207-213.
- [14] Kleemann R, Zadelaar S, Kooistra T, et al. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice[J]. *Cardiovasc Res*, 2008, 79(3): 360-376.
- [15] Popa C, Netea MG, van-Riel PL, et al. The role of TNF-alpha in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism and cardiovascular risk[J]. *J Lipid Res*, 2007, 48(4): 751-762.
- [16] Zhang H, Park Y, Wu J, et al. Role of TNF-alpha in vascular dysfunction[J]. *Clin Sci(Lond)*, 2009, 116(3): 2 119-130.
- [17] Schramek H. MAP kinases: from intracellular signals to physiology and disease[J]. *News Physiol Sci*, 2002, 17(2): 62-67.
- [18] Shapiro PS, Ahn NG. Feedback regulation of raf-1 and mitogen-activated protein (MAP) kinase kinase1 and 2 by MAP kinase phosphatase-1 (MKP-1)[J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(3): 1 788-793.
- [19] 郭志坚, 侯凡凡, 梁敏, 等. 晚期糖基化终产物刺激内皮细胞分泌单核细胞趋化蛋白-1 信号传导途径[J]. *中华医学杂志*, 2003, 83(12): 1 075-079.
- [20] Dunn KL, Espino PS, Drobnic B, et al. The Ras2MAPK signal transduction pathway, cancer and chromatin remodeling[J]. *Bio-*

- chem Cell Biol, 2005, 83(1): 1 214.
- [21] Ju H, Behm DJ, Nerurkar S, et al. p38 MAPK inhibitors Ameliorate target organ damage in hypertension; Part 1, p38 MAPK-dependent endothelial dysfunction and hypertension[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2003, 307(3): 932-938.
- [22] Cheung PC, Campbell DG, Nebreda AR, et al. Feedback control of the protein kinase TAK1 by SAPK2a/p38alpha[J]. EMBO J, 2003, 22(21): 5 793-805.
- [23] Omura T, Yoshiyama M, Kim S, et al. Involvement of apoptosis signal-regulating kinase-1 on angiotensin II-induced monocyte chemoattractant protein-1 expression[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004, 24(2): 270-275.
- [24] ElBekay R, Alvarez M, Monteseirin J, et al. Oxidative stress is a critical mediator of the angiotensin II signal in human neutrophils: involvement of mitogen-activated protein kinase, calcineurin, and the transcription factor NF-kappaB[J]. Blood, 2003, 102(2): 662-671.
- [25] 江玉娟, 张艳慧, 王鑫国, 等. 大黄(庶虫)虫丸对动脉粥样硬化鼠 NF- κ B 通路及炎症因子影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(7): 254-258.
- [26] Xu H, Wang D, Peng C, et al. Rabbit Sera Containing Compound Danshen dripping pill attenuate leukocytes adhesion to TNF-Alpha-activated human umbilical vein endothelial cells by suppressing endothelial ICAM-1 and VCAM-1 expression through NF-kappaB signaling pathway[J]. Cardiovasc Pharmacol, 2014, 63(4): 323-332.
- [27] 马悦颖, 刘建勋, 李澎, 等. 痰瘀同治方含药血清对 ox-LDL 损伤人脐静脉内皮细胞 NF- κ B 和 ICAM-1 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(5): 140-144.
- [28] 胡俊萍, 毛美娇, 陈富荣, 等. 冠心病对载脂蛋白 E 基因敲除动脉粥样硬化小鼠主动脉粥样斑块及 MCP-1、NF- κ B 表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19(5): 41-44.
- [29] 肖长江, 孙明, 周宏研, 等. 通脉汤对氧化低密度脂蛋白损伤内皮细胞核因子- κ B 表达的影响[J]. 湖南中医杂志, 2011, 27(5): 112-114.
- [30] 张京春, 陈可冀, 郑广娟, 等. 解毒活血中药配伍对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠主动脉 NF- κ B 与 MMP-9 表达的调控作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(1): 40-44.
- [31] Li CS, Qu ZQ, Wang SS, et al. Effects of suxiao jiu xin pill (see test) on oxidative stress and inflammatory response in rats with experimental atherosclerosis[J]. J Tradit Chin Med, 2011, 31(2): 107-111.
- [32] 王毅, 马志强, 黄波, 等. 粉防己碱对高脂饮食兔血清白细胞介素-1 β 、肿瘤坏死因子- α 及血管壁细胞核因子- κ B 表达的影响[J]. 中国临床康复, 2004, 8(24): 5 045-047.
- [33] Xiao Y, Wang YC, Li LL, et al. Lactones from Ligusticum chuannixiong Hort. reduces atherosclerotic lesions in apoE-deficient mice via inhibiting over expression of NF- κ B-dependent adhesion molecules[J]. Fitoterapia, 2014, 95: 240-246.
- [34] 张国侠, 盖国忠. 莱菔子水溶性生物碱对载脂蛋白 E 基因缺陷小鼠胸主动脉内皮型一氧化氮合酶、核因子- κ B 的影响[J]. 环球中医药, 2013, 6(8): 570-571.
- [35] 权媛, 钱民章. 绞股蓝总甙对高脂诱导动脉粥样硬化大鼠炎症分子表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(4): 403-406.
- [36] 王金凤, 杨翠燕, 张艳萍, 等. 鸢尾苷抗动脉粥样硬化机制的实验研究[J]. 中药新药与临床药理, 2010, 21(2): 113-115.
- [37] 何健. 银杏叶的研究进展[J]. 中国药房, 2011, 22(15): 1 434-435.
- [38] 黄水清, 沈小燕, 韩凌, 等. 当归补血汤含药血清对 ox-LDL 激活单核细胞 p38MAPK 的作用[J]. 中药新药与临床药理, 2010, 21(5): 458-461.
- [39] 谢辉, 龙志江, 罗尧岳, 等. 血府逐瘀汤对血管平滑肌细胞 c-fos 及 c-jun 蛋白表达影响的实验研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7(7): 795-797.
- [40] Huang X, Wang F, Chen W, et al. Dao-Tan decoction inhibits tumor necrosis factor- α -induced intercellular adhesion molecule-1 expression by blocking JNK and p38 signaling pathways in human umbilical vein endothelial cells[J]. Pharm Biol, 2012, 50(9): 1 111-117.
- [41] Chen Z, Cai Y, Zhang W, et al. Astragaloside IV inhibits platelet-derived growth factor-BB-stimulated proliferation and migration of vascular smooth muscle cells via the inhibition of p38 MAPK signaling[J]. Exp Ther Med, 2014, 8(4): 1 253-258.
- [42] Pan LL, Dai M. Paeonol from Paeonia suffruticosa prevents TNF- α -induced HUVECs induced by ox-LDL[J]. Prog Mod Biomed, 2009, 9(11): 2 020-023.
- [43] 郝建军. 辛温通阳中药葱白提取物对动脉粥样硬化大鼠 IL-6/STAT3 信号通路的调节作用及机制研究[D]. 湖北中医药大学, 2011.
- [44] Bao MH, Zhang YW, Zhou HH. Paeonol suppresses oxidized low-density lipoprotein induced endothelial cell apoptosis via activation of LOX-1/p38MAPK/NF- κ B pathway[J]. Ethnopharmacol, 2013, 146(2): 543-551.
- [45] 宋蕊, 李婉秋, 窦健霖, 等. 白藜芦醇可通过抑制核因子 κ B 和丝裂原活化蛋白激酶信号通路抗兔动脉粥样硬化[J]. 中华心血管病杂志, 2013, 41(10): 866-869.
- [46] 韩鹏. 葛根素对血管内皮细胞损伤的保护作用及其机制研究[D]. 厦门大学, 2013.
- [47] 李福星. 穿心莲内酯抑制小鼠腹腔巨噬细胞源性泡沫细胞中 MAPK 的激活和 NF- κ B 的表达[D]. 华中科技大学, 2010.
- [48] 何建明. 覆盆子的化学成分及其抗炎活性研究[D]. 第二军医大学, 2013.
- [49] Liang CJ, Lee CW, Sung HC, et al. Magnolol reduced TNF- α -induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in endothelial cells via JNK/p38 and NF- κ B signaling pathways[J]. Am J Chin Med, 2014, 42(3): 619.
- [50] Park SH, Sung YY, Jin NK, et al. Anti-atherosclerotic effects of polygonum aviculare L. ethanol extract in ApoE knock-out mice fed a Western diet mediated via the MAPK pathway[J]. Ethnopharmacol, 2014, 151(3): 1 109-115.
- [51] Chang YL, Chen CL, Kuo CL, et al. Glycyrrhetic acid inhibits ICAM-1 expression via blocking JNK and NF-kappaB pathways in TNF-alpha-activated endothelial cells[J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2010, 31(5): 546.