

本文引用: 雷雪丽, 王震. 中药天然产物调控内皮细胞防治动脉粥样硬化的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(1): 70-79. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.01.010.

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2023)31-01-0070-10

中药天然产物调控内皮细胞防治动脉粥样硬化的研究进展

雷雪丽¹, 王震²

(1. 山东中医药大学, 2. 山东中医药大学附属医院, 山东省济南市 250000)

[摘要] 动脉粥样硬化是冠心病发病的病理基础, 而血管内皮损伤是冠状动脉粥样硬化的始动因素。血管内皮细胞是位于血管内层的单层细胞, 调控血液和周围组织的物质交换, 其完整性十分重要。中药天然产物活性单体及其衍生物通过抑制氧化应激、调控血管活性物质释放、减轻机体炎症、平衡凝血与抗凝血系统等途径调控内皮细胞功能, 在内皮保护和动脉粥样硬化防治方面具有多途径、多环节、多靶点的优势, 但也有报道有关中药天然产物抵抗新型冠状病毒所致内皮损伤和动脉粥样硬化作用的研究。本文对该领域的研究进展进行综述。

[关键词] 中药天然产物; 内皮细胞; 动脉粥样硬化; 新型冠状病毒肺炎

[中图分类号] R28; R5

[文献标识码] A

Research progress on the regulation of endothelial cells by natural products of traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of atherosclerosis

LEI Xueli¹, WANG Zhen²

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong 250000, China)

[ABSTRACT] Atherosclerosis (As) is the pathological basis of coronary heart disease, and vascular endothelial injury is the initiating factor of coronary atherosclerosis. Vascular endothelial cells are a single layer of cells located in the inner layer of blood vessels and regulates exchanges between the blood stream and the surrounding tissues, and their integrity is very important. Many active monomers and the derivatives in natural products of traditional Chinese medicine modulate the function of endothelial cells by intervening oxidative stress, regulating the release of vasoactive substances, reducing inflammation, and equilibrating coagulation and anticoagulant system. They have the advantages of multi-pathway, multi-link and multi-target regulation in protecting from endothelial injury and attenuating atherogenesis. They have also been used to protect against corona virus disease 2019 (COVID-19) induced endothelial injury and atherosclerosis. This article reviews the research progress of the above issues in this field.

[KEY WORDS] natural products of traditional Chinese medicine; endothelial cells; atherosclerosis; corona virus disease 2019 (COVID-19)

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是一种慢性持续进展、过程复杂的炎症性血管病变, 表现为大中动脉内膜脂质沉着、粥样斑块形成、纤维组织增多、血管硬化为特征的全身性疾病。As 早期, 内皮损伤造成单核细胞募集、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)沉积、氧化, 内皮细胞被氧化型低

密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)激活, 释放促炎细胞因子等加速 As 的启动; As 进展期, 血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMC)迁移、增殖, 过量的脂质被吞噬, 进而转变为泡沫细胞, 各类物质在动脉内膜进一步堆积和沉积, 形成粥样斑块; As 后期, 不稳定性斑块破裂,

[收稿日期] 2022-05-18

[修回日期] 2022-09-06

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金项目(82004369); 泰山学者岗位建设项目(2018-35); 山东省中医药科技发展计划项目(2019-0191); 山东省自然科学基金青年基金项目(ZR2020QH333)

[作者简介] 雷雪丽, 硕士研究生, 研究方向为中医治疗心系疾病的研究、冠心病心脏介入治疗, E-mail: 985416201@qq.com。通信作者王震, 博士, 硕士研究生导师, 研究方向为中医治疗心系疾病的研究、冠心病心脏介入治疗, E-mail: zdwangzhen2004@163.com。

释放的胶原、组织因子和其他炎症因子导致血小板黏附、聚集,激活凝血级联反应,从而形成血栓^[1]。近年来,As 发病率呈上升趋势,是造成老年人死亡的重要原因之一,严重危害人类健康,对社会经济造成重大负担。

天然产物主要包括植物、动物和矿物,其原料药材是现代医学理论指导下使用的天然药用物质、天然提取物及复合物等。中药又称“中草药”,其主要来源于植物界天然产物。中药经过分离、纯化和结构鉴定等,发现其存在黄酮类、生物碱类、皂苷类、酚酸类、氨基酸及酶等天然有效成分^[2-3]。近年来众多学者在防治心血管疾病的实践中发现,部分中药天然产物可以通过调控内皮细胞减缓 As 的形成和进展改善疾病的预后,其不只对单一的发病机制环节有作用,还具有多靶点效果从多个途径改善 As。

1 内皮细胞损伤与动脉粥样硬化形成

血管内皮细胞(vascular endothelial cells, VEC)具有降低血管通透性、抗血栓、调节血管平滑肌、抑制细胞迁移和增殖等作用。内皮细胞具有传递信息的功能,可以通过膜受体感知血流动力学变化并分泌多种生物活性物质。当内皮细胞受多种致 As 病理因素的反复刺激后,其结构功能遭到破坏,细胞间连接丢失,内皮通透性增强,导致大分子物质如 LDL 进入内皮下间隙,氧化后被巨噬细胞或 VSMC 吞噬,进而形成泡沫细胞;同时内皮细胞的代谢功能也发生异常,并通过细胞因子促进炎症和凝血,最终导致多种 As 相关疾病^[4]。所以,内皮细胞功能障碍不仅是 As 形成之前的一个早期表现,更是 As 的重要致病因素之一(图 1)。

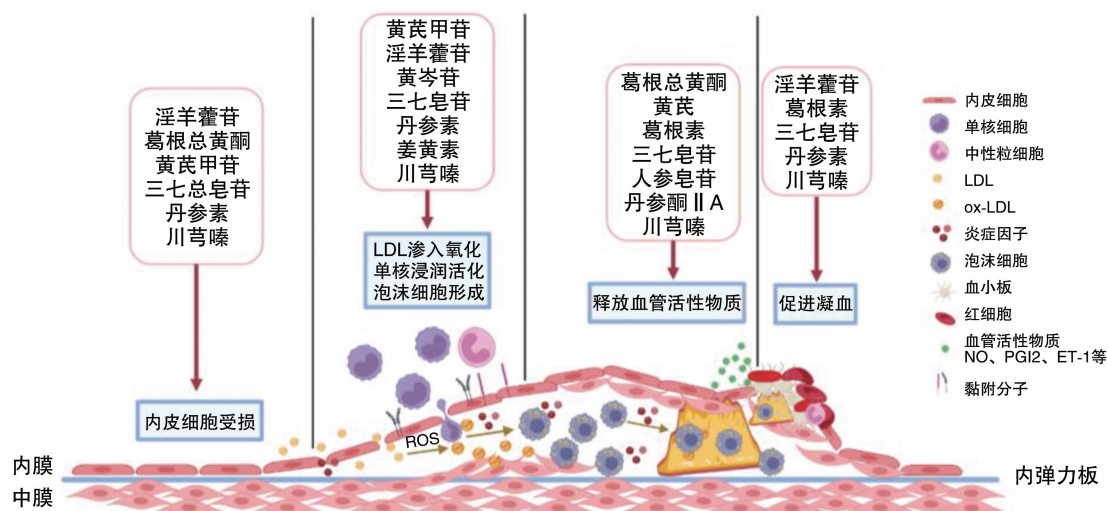


图 1. 中药天然产物防治动脉粥样硬化的机制模式图

Figure 1. Mechanistic diagram of natural products of traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of atherosclerosis

2 中药天然产物与氧化应激

当机体在遭受各种有害刺激时,体内氧化系统与抗氧化系统稳态失衡,造成氧化应激反应,活性氧(reactive oxygen species, ROS)过多表达会使细胞损伤、凋亡,甚至导致细胞功能障碍。ROS 通量负荷增多,能够与蛋白质、脂质和 DNA 反应,扰乱氧化还原动态平衡,造成生物膜脂质过氧化损伤,进而损伤内皮细胞。内皮细胞释放一氧化氮(nitric oxide, NO)从而抑制细胞增殖,减少胶原纤维生成,抑制血小板活化和聚集等一系列反应,防止 As 的发

生和发展。随着 ROS 的增加,会产生有毒的过氧亚硝酸盐,减少 NO 的可获得性,从而解偶联内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)^[5]。正常生理条件下,eNOS 产生的 NO 可以清除超氧阴离子,保护细胞免受氧化应激诱导的细胞凋亡。ROS 是过氧化反应引起血管基因表达的一个重要原因。中药天然产物不仅可以通过不同的信号通路抑制 ROS 的产生,清除过量的 ROS,避免 NO 氧化变性,同时防止解偶联反应,提高 eNOS 表达,维持 NO 水平,从而发挥良好的抗氧化应激作用,而且还可以增强多种内源性抗氧化剂的释放和活性,提

高氧自由基的清除能力,改善受损的内皮细胞。

2.1 黄酮类

现代研究表明,黄酮类化合物具有免疫调节、抗炎、抗氧化应激等活性^[6]。淫羊藿苷 10 mg/kg 和 30 mg/kg 能调节 eNOS/NO 通路,降低 ROS 生成,提高 eNOS 的表达和 NO 水平,减轻内皮细胞氧化应激损伤^[7]。淫羊藿苷 3.0 mg/kg 能显著升高大鼠血清中 NO、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)含量,降低乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量,增强机体抗脂质过氧化反应,提高机体清除氧自由基,减轻自由基损伤^[8]。另外发现,葛根总黄酮抗氧化和保护内皮细胞的作用主要体现在提高人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC)的存活率,降低 ROS 水平。葛根总黄酮 40、80 及 160 mg/L 可使 SOD 升高,导致 MDA 抗氧化作用下降, eNOS 表达上调^[9]。更有研究发现,黄芪甲苷 20、50 及 100 $\mu\text{mol/L}$ 可以抑制过氧化氢(H_2O_2)刺激下 NADPH 氧化酶 4(NADPH oxidase 4, NOX4)的表达,抑制 eNOS 解偶联,提高 NO 的可获得性^[10]。黄芪甲苷 50 mg/kg 可抑制异丙肾上腺素(isoprenaline, ISO)诱导的 SD 大鼠超氧阴离子的产生、阻止四氢生物蝶呤的氧化、提高 eNOS 和 NO 水平。此上两种实验,机制都是通过抑制 eNOS 解偶联和 NADPH 氧化酶-ROS-NF- κB 途径来减轻氧化应激,从而改善血管功能^[11]。

2.2 皂苷类

皂苷类的有效活性成分可减弱氧化应激反应,保护内皮细胞。同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)反复刺激血管内皮细胞,导致内皮细胞功能紊乱,是内皮细胞损伤诱发 As 的独立危险因素。研究发现三七总皂苷 25、50 及 100 mg/L 均可使细胞活力和 SOD 活性增强,MDA 和 ROS 生成减少,提示三七总皂苷可抵抗内皮细胞氧化应激损伤,进而改善 As^[12]。三七总皂苷 50、100 及 200 mg/kg 可不同程度上调氧化应激相关基因(Nrf2、HO-1、SOD1 和 SOD2)的表达水平,具有显著的体外抗炎、抗氧化作用和体内抗 As 斑块形成的作用^[13]。由此可见,当细胞和动物采用相同剂量时,会发现三七总皂苷都可以发挥抗氧化作用。

2.3 有机酚酸类

丹参素是丹参的水溶性成分,具有抗炎、减轻氧化应激等作用^[14]。MDA 是 ROS 与细胞膜上的脂肪酸发生链式反应所产生的脂质过氧化物代谢物,是氧化应激损伤程度的炎症指标之一。有研究发

现,丹参素 3 ~ 10 mg/kg 可通过 Akt-ERK1/2-Nrf2 信号通路降低肌酸激酶和 LDH 水平,清除 ROS 活性,增强内源性抗氧化剂如 SOD、过氧化氢酶(catalase, CAT)、MDA、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)和血红素加氧酶 1(heme oxygenase-1, HO-1)的活性,改善血管内皮细胞抗氧化防御系统^[15]。

2.4 生物碱类

研究表明,川芎嗪是川芎中分离提纯的活性生物碱类单体,其防治 As 的机制可能与其抗脂质过氧化和抗自由基形成有关。川芎嗪 1、10 及 100 $\mu\text{mol/L}$ 可通过抑制自由基产生、细胞脂质过氧化、降低细胞培养上清液和细胞匀浆中 MDA 含量、LDH 释放,增加 SOD 和 GSH-Px 的活性、胞质磷脂酶 A2 磷酸化发挥抗氧化作用,从而改善血管内皮细胞的氧化应激损伤^[16]。川芎提取物 600、1 200 mg/kg 不同程度上抑制了大鼠血清 SOD、总抗氧化能力活性的下降和 MDA 含量的升高,该研究表明川芎提取物有良好的抗氧化活性,可增加心肌组织抗氧化能力,抑制氧化应激^[17]。

3 中药天然产物与血管活性物质

As 存在血流介导的内皮功能障碍,会导致血管舒缩因子分泌失调。内皮依赖性舒张因子、前列环素(prostacyclin, PGI₂)和血管内皮超极化因子等舒血管物质,以及内皮素 1(endothelin-1, ET-1)、血栓素 A₂(thromboxane A₂, TXA₂)、血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)和超氧阴离子等缩血管物质,可调节血管及内环境的平衡。ET-1 和 NO 由血管内皮细胞合成和分泌,主要反映内皮细胞的功能状态,NO 是一种血管保护因子,而 ET-1 可促进白细胞与黏附分子结合,损伤内膜^[18]。研究表明,多种中药天然产物可以提高 NO、PGI₂ 等舒血管物质水平,同时降低 ET-1、TXA₂ 等缩血管物质水平,生物碱类还可降低 Ang II 诱导的 ROS 产生,双向调节血管内皮功能,对 As 引起的血流障碍有良好的疗效。

3.1 黄酮类

黄酮类化合物具有扩张冠状动脉的活性作用。有研究发现,葛根素 50 ~ 100 mg/kg 灌胃 21 天后,可以升高内皮依赖性舒张功能因子 NO、PGI₂ 的血清水平,使颈动脉内膜/中膜比值显著降低,再内皮化区域显著增加。同时,葛根素可通过提高血管活性物质浓度,扩张血管,加速大鼠血管损伤部位的再

内皮化,抑制颈动脉新内膜增厚,预防 As 的发展^[19]。此外,淫羊藿苷 10、30 mg/kg 可降低 ApoE^{-/-}小鼠和 HUVEC 中 ROS 产生,提高 eNOS 活性,增加内皮依赖性血管舒张,改善内皮功能^[20]。

3.2 皂苷类

研究发现,皂苷类对 Hcy 诱导的 HUVEC 内 NO、ET-1 分泌有影响。如三七总皂苷随着剂量(0.4、0.8 及 1.2 mg/L)的增加,细胞上清液中 NO 水平增加,ET-1 水平降低,ET-1 mRNA 表达降低,提示三七总皂苷对内皮功能具有调节作用^[21]。在高脂诱导的兔 As 模型中还发现,三七总皂苷 100 mg/kg 可提高血清 NO 含量,增加 NOS 活性,降低血清 ET-1 含量。通过调节血管内皮细胞的活性物质分泌,促进对内皮细胞功能的保护^[22]。人参皂苷 Rb3 (ginsenoside Rb3, GRb3) 1、10 及 100 $\mu\text{mol/L}$ 可使细胞内 SOD 活力升高,MDA 含量降低,ET-1 和 NO 合成减少,从而说明 GRb3 具有抗氧化损伤作用^[23]。人参皂苷高剂量(8 mg/kg)治疗 As 大鼠模型中,血清 NO 含量升高,ET-1 含量降低,且与浓度成正比。上述研究说明皂苷类可以通过影响血管活性物质的水平发挥抗 As 的作用^[24]。

3.3 有机酚酸类

丹酚酸 B 是从中药丹参中分离提取得到的一种水溶性成分,具有保护血管内皮、改善微循环、抗炎、抗感染等作用^[25]。有机酚酸类通过维持血管内皮细胞活性物质的平衡来延缓 As 进展。研究发现,丹酚酸 B 50 mg/kg 可增加小鼠单核巨噬细胞系 RAW264.7 细胞中 HO-1 活性,抑制精氨酸酶活性,减少 ROS 产生,增加离体小鼠主动脉 NO 生成,发挥抗 As 的活性^[26]。

3.4 生物碱类

现代研究已经证实,川芎嗪是从中药川芎中分离提纯得到的一种酰胺类生物碱,具有扩张血管,阻滞钙通道、抗血小板聚集等功效^[27]。Ang II 能诱导内皮细胞产生大量 ROS,增强细胞内超氧阴离子活动,激活 ERK 和 JNK 磷酸化,导致内皮细胞损伤,而川芎嗪 100 $\mu\text{mol/L}$ 可抑制 Ang II 诱导的血管内皮细胞 ROS 生成、ERK 磷酸化和 ET-1 基因表达,从而发挥保护内皮细胞的作用^[28]。

4 中药天然产物与炎症因子

炎症反应贯穿 As 不同阶段。As 早期,血管内皮细胞损伤后分泌内皮细胞源性生长因子,释放 P-选

择素、血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 等,增加血管通透性,血液中的大量脂质渗入到血管内膜下,同时介导循环中的淋巴细胞和单核细胞黏附于血管内皮细胞,在单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 的吸引下穿过细胞进入内膜下,受细胞因子刺激转变为巨噬细胞,然后在清道夫受体介导下吞噬脂质形成泡沫细胞。研究证明,由 T 细胞和巨噬细胞产生的促炎因子肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 在黏附分子、趋化因子和清道夫受体的表达上发挥了关键作用^[29]。血管内皮细胞损伤也可刺激 VSMC 释放基质金属蛋白酶 2,促进 VSMC 转变为泡沫细胞。泡沫细胞进一步吞噬脂质形成斑块。此外, TNF- α 、IL-6 促使血管内皮细胞产生 ROS,激活核因子 κB (nuclear factor- κB , NF- κB) 信号通路,使众多炎症因子表达增加,加重炎症反应和细胞增殖并形成恶性循环,促进 As 斑块生长和不稳定性^[30]。随着炎症的循环进展,活化的白细胞、血管内皮细胞和 VSMC 释放成纤维细胞生长因子,促使表型改变,从中膜穿过内弹力板层至动脉内膜下而大量增殖,释放大炎症因子参与炎症反应,加速 As 并促进 VSMC 细胞外基质形成。As 后期,斑块破裂和血栓形成时也有炎症反应的参与。激活的巨噬细胞可产生多种基质金属蛋白酶,降解具有稳定斑块作用的间质胶原蛋白和其他细胞外基质蛋白。斑块内的炎症因子也可以分泌血管生长因子,诱导血小板源性生长因子表达,组织因子释放过多,加重 VSMC 迁移和增殖,促使斑块内的微血栓形成。研究发现,中药天然产物可抑制巨噬细胞 NF- κB 活化,减少炎症因子释放,从而减少泡沫细胞形成,达到保护血管内皮的作用。皂苷类、生物碱类可抑制 TNF- α 和白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 等炎症因子的表达,减少促炎物质释放,减轻炎症反应。此外,黄酮类、有机酚酸类还可降低血脂,减少泡沫细胞的产生,保护内膜。因此,深入研究中药天然产物减缓炎症的发生、发展的相关靶点,发挥其优势,以更好地防治 As。

4.1 黄酮类

黄酮类化合物具有抗炎、调脂等作用,能更好地保护心血管系统。ox-LDL 是内皮细胞活化的独立危险因素。有研究发现,黄芪甲苷 10、20 及 50 $\mu\text{mol/L}$ 可使细胞培养上清中促炎症细胞因子 TNF- α 和 IL-6

表达减少,降低细胞凋亡,增加细胞活力^[31]。在高脂诱导 ApoE^{-/-}小鼠 As 的研究中,黄芪甲苷 5 mg/kg 可降低外周血清中 IL-6 和 TNF- α 水平,提高白细胞介素 10(interleukin-10, IL-10)水平^[32]。两种实验均发现,黄芪甲苷可以降低炎症因子分泌,抑制炎症反应,抵御内皮细胞损伤。炎症发生时,促炎细胞因子水平上调,增强 VCAM-1、ICAM-1 表达,促使白细胞黏附于血管内皮细胞并穿过血管内皮迁移至内膜^[33]。淫羊藿苷 10 mg/kg 可降低 VCAM-1、ICAM-1 和 E-选择素的表达,抑制单核细胞和内皮细胞黏附,改善 As 病变^[34]。

4.2 皂苷类

皂苷类可以影响炎症反应的多个环节,对多种炎症介质的产生有干预作用。研究发现,三七皂苷 100 mg/kg 能抑制整合素活化、黏附分子表达,以及白细胞介素 18(interleukin-18, IL-18)和白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)等炎症因子的释放。三七皂苷治疗后 NF- κ B/p65 的表达减弱,推测三七皂苷通过抗炎作用和调节血脂分布对 As 产生治疗作用,并涉及 NF- κ B 信号通路,起到减轻 As 的作用^[35]。

4.3 有机酚酸类

Hcy 可以促进巨噬细胞氧化、LDL 内化,是 As 的重要的致病因素之一。丹参素 67.5 mg/kg 能减轻泡沫细胞聚集,减少泡沫细胞数量,降低主动脉内皮细胞中促炎因子 TNF- α 和 ICAM-1 的表达,保护血管内皮^[36]。同时,丹参素 40 mg/kg 可以降低 VCAM-1 表达,抑制炎症反应,减弱 ApoE^{-/-}小鼠 As 发展^[37]。MDA 数量增多会损伤脂质内膜,加快炎症反应速度。丹参的另一种提取物丹参多酚酸盐 100 mg/L 能降低细胞 MDA 水平,降低炎症因子 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 的表达和释放,增加细胞内 SOD 水平和 Nrf2 的表达,其机制可能与诱导 HUVEC Nrf2 上调,减轻炎症级联反应,从而发挥保护内皮的作用有关^[38]。另外发现,丹参多酚酸盐 20 mg/kg 可降低高脂大鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、MDA 含量,提高 IL-10、SOD、GSH-Px 含量,其机制可能是通过调节脂代谢、抑制炎症来改善 As^[39]。

4.4 生物碱类

促炎因子可促进细胞外基质降解并抑制修复,从而增加斑块的不稳定性^[40],生物碱类可以通过调控多个细胞信号转导通路中的靶点抑制炎症因子释放,减轻炎症级联反应,稳定斑块。有研究表明,川芎嗪在 1.0 ~ 10 μ mol/L 时,可通过丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activation protein kinase, MAPK)和

NF- κ B 信号通路抑制 ICAM-1 和环氧合酶 2 的基因和蛋白表达,减弱内皮细胞炎症和黏附反应^[41]。

5 中药天然产物与凝血系统和血小板功能

内皮细胞受损时,外源性凝血途径启动,使血小板活化,并激活一系列凝血因子反应,在生成大量凝血酶的作用下使纤维蛋白原变成纤维蛋白,导致血栓形成,使 As 提早发生。血管内皮的完整性是抗凝的基础,且能够合成和分泌多种抗凝抗栓物质,平衡凝血系统。血液高凝状态和血小板聚集黏附力增强是 As 进展及并发症发生的重要因素。As 斑块破裂后,局部释放组织因子等促凝因子增加,介导血小板聚集和黏附,促进血栓形成,导致动脉闭塞而发生 As 急性事件的发生风险^[42]。中药天然产物不仅可以多途径抑制血小板活化,抑制血小板黏附、聚集,还能降低多种凝血因子活性,平衡凝血系统,从而抑制血栓形成;另外,皂苷类还具有减少纤维蛋白原的作用。

5.1 黄酮类

黄酮类化合物在抗血小板聚集、抗凝方面发挥作用,能够显著抑制剪切力诱导的血小板聚集和血小板膜表面的钙通道,更好地防治斑块破裂^[43]。胆固醇可以促进血小板黏附、活化和聚集。有研究表明淫羊藿苷 5 mg/kg 能改善高胆固醇饮食家兔血清中甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇水平,降低血液流变学参数,抑制血小板聚集和脂质代谢,从而降低 As 发生风险^[44]。有研究表明,葛根素是一种单一异黄酮,葛根素 25 ~ 200 μ mol/L 具有较强的抗血小板聚集作用,其作用机制可能与抑制血小板释放 5-羟色胺、抑制血小板生成 TXA2 有关^[45]。

5.2 皂苷类

皂苷类提取物具有降低血管阻力,抑制血小板聚集,抗血栓形成,保护心脑血管等作用。三七提取物可减少血中的 Ca²⁺ 和纤维蛋白原等凝血因子,改善凝血功能。体外研究发现,给予大鼠灌胃 500 mg/kg 三七提取物,其作用与阿司匹林的效果相当,可以延长大鼠的出血时间,显著延长活化部分凝血活酶时间、凝血酶时间和血浆凝血酶原时间等凝血指标^[46]。另外,三七皂苷 Rb1 0.01 ~ 10 μ mol/L 可通过阻断血小板膜上受体调控的钙通道来减少凝血酶引起的细胞外 Ca²⁺ 内流作用,或直接抑制胞内储存的 Ca²⁺ 释放,降低血小板内 Ca²⁺ 浓度,从而共

同抑制凝血过程的发生^[47]。

5.3 有机酚酸类

有机酚酸类提取物可以改善局部微循环、降低血管内皮损伤及抗血小板聚集,从而改善 As^[48]。丹酚酸 A 2.5~20 mg/kg 能增加血小板中环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)的含量,降低血液黏度,显著抑制凝血酶、腺苷二磷酸(adenosine diphosphate, ADP)、花生四烯酸(arachidonic acid, AA)诱导的血小板聚集,但不影响凝血功能,具有明显的抗血栓活性^[49]。丹参素具有优良的抗血小板聚集和抗血栓形成的药理作用。体外实验发现丹参素 10、100 μmol/L 对凝血酶诱导人血小板

表面 α 颗粒膜蛋白的表达未见明显的抑制作用,提示丹参素对血小板功能的作用不是通过提高 cAMP 含量,而是和抑制 TXA2 合成酶有关^[50]。

5.4 生物碱类

众所周知,川芎嗪提取物属于生物碱类,能减少内源性 AA 的释放,溶解纤维蛋白原,降低血液黏度,并抑制血小板聚集,具有良好的抗血栓作用。盐酸川芎嗪 80 mg/kg 对 ADP 诱导的血小板聚集有明显的抑制作用,对血小板内 TXA2 的分泌和细胞内 Ca²⁺动员均有明显的抑制作用,川芎嗪具有抗血小板活性的作用,其机制可能与抑制 Akt 信号通路有关^[42](表 1)。

表 1. 中药天然产物在动脉粥样硬化中的作用

Table 1. Effects of natural products of traditional Chinese medicine on atherosclerosis

途径	分类	成分	实验模型	作用机制
抑制氧化应激	黄酮类	淫羊藿 10、30 mg/kg ^[7]	H ₂ O ₂ 损伤 HUVEC	ROS ↓, eNOS ↑, NO ↑
	黄酮类	淫羊藿苷 3 mg/kg ^[8]	ISO 诱导大鼠心肌缺血	NO ↑, SOD ↑, LDH ↓, MDA ↓
	黄酮类	葛根总黄酮 40、80 及 160 mg/L ^[9]	H ₂ O ₂ 损伤 HUVEC	细胞存活率 ↑, ROS ↓, SOD ↑, MDA ↓
	黄酮类	黄芪甲苷 20、50 及 10 μmol/L ^[10]	H ₂ O ₂ 损伤 HUVEC	eNOS 解偶联 ↓, NADPH 氧化酶-ROS-NF-κB 通路 ↓, NO ↑
	黄酮类	黄芪甲苷 50 mg/kg ^[11]	ISO 诱导大鼠血管功能障碍	eNOS ↑, NO ↑, eNOS 解偶联 ↓
	皂苷类	三七总皂苷 25、50 及 100 mg/L ^[12]	Hcy 损伤 HUVEC	SOD ↑, MDA ↓, ROS ↓
	皂苷类	三七总皂苷 50、100 及 200 mg/kg ^[13]	高脂诱导 ApoE ^{-/-} 小鼠 As	Nrf2 ↑, HO-1 ↑, SOD ↑
	有机酚酸类	丹参素 3~10 mg/kg ^[15]	ISO 诱导大鼠心肌肥大	CK ↓, LDH ↓, ROS ↓, SOD ↑, CAT ↑, MDA ↑, GSH-Px ↑
	生物碱类	川芎嗪 1、10 及 100 μmol/L ^[16]	ox-LDL 损伤 HUVEC	MDA ↓, LDH ↓, SOD ↑, GSH-Px ↑
释放血管活性物质	生物碱类	川芎 600、1 200 mg/kg ^[17]	ISO 诱导大鼠心肌缺血	SOD ↑, T-AOC ↑, MDA ↓
	黄酮类	葛根素 50~100 mg/kg ^[19]	大鼠血管内皮损伤	NO ↑, PGI ₂ ↑, L/M ↓
	黄酮类	淫羊藿苷 10、30 mg/kg ^[20]	H ₂ O ₂ 损伤 HUVEC	ROS ↓, eNOS ↑
	黄酮类	淫羊藿苷 10~30 mg/kg ^[21]	高脂诱导 ApoE ^{-/-} 小鼠 As	NO ↑, ET-1 ↓, ET-1 mRNA ↓
	黄酮类	三七总皂苷 100 mg/kg ^[22]	高脂诱导兔 As	NO ↑, NOS ↑, ET-1 ↓
	皂苷类	人参皂苷 Rb3 1、10 及 100 μmol/L ^[23]	ox-LDL 损伤 HUVEC	SOD ↑, MDA ↓, ET-1 ↓, NO ↓
	皂苷类	人参皂苷 8 mg/kg ^[24]	高脂诱导大鼠 As	NO ↑, ET-1 ↓
	有机酚酸类	丹酚酸 B 50 mg/kg ^[26]	LPS 损伤 RAW264.7	eNOS ↑, NO ↑, ET-1 ↓, ETA ↓, ETRB ↑
	生物碱类	川芎嗪 100 mol/L ^[28]	Ang II 损伤 HUVEC	ROS ↓, ERK ↓, ET-1 ↓
减轻机体炎症	黄酮类	黄芪甲苷 10、20 及 50 μmol/L ^[31]	LDL 损伤 HUVEC	TNF-α ↓, IL-6 ↓

续表

途径	分类	成分	实验模型	作用机制
平衡凝血系统	黄酮类	黄芪甲苷 5 mg/kg ^[32]	高脂诱导 ApoE ^{-/-} 小鼠 As	IL-6 ↓, TNF-α ↓, IL-10 ↑
	黄酮类	淫羊藿苷 10 mg/kg ^[34]	高脂诱导兔 As	VCAM-1 ↓, ICAM-1 ↓, E-selectin ↓
	皂苷类	三七皂苷 100 mg/kg ^[35]	高脂诱导大鼠 As	IL-18 ↓, IL-1β ↓
	有机酚酸类	丹参素 67.5 mg/kg ^[36]	Hcy 损伤 HUVEC	TNF-α ↓, ICAM-1 ↓
	有机酚酸类	丹参素 40 mg/kg ^[37]	高脂诱导 ApoE ^{-/-} 小鼠 As	VCAM-1 ↓
	有机酚酸类	丹参多酚酸盐 100 mg/L ^[38]	H ₂ O ₂ 损伤 HUVEC	IL-6 ↓, IL-1β ↓, TNF-α ↓, SOD ↑, Nrf2 ↑
	有机酚酸类	丹参多酚酸盐 20 mg/kg ^[39]	高脂诱导大鼠 As	TNF-α ↓, IL-1β ↓, IL-6 ↓, MDA ↓, IL-10 ↑, SOD ↑, GSH-Px ↑
	生物碱类	川芎嗪 1.0 ~ 10 μmol/L ^[41]	ox-LDL 损伤 HUVEC	ICAM-1 ↓, COX-2 ↓
	黄酮类	淫羊藿苷 5 mg/kg ^[44]	高脂诱导兔 As	TC ↓, LDLC ↓
	黄酮类	葛根素 25 ~ 200 μmol/L ^[45]	ADP 诱导大鼠血小板聚集	5-HT ↓, TXA2 ↓
	皂苷类	三七皂苷 Rg1 0.01 ~ 10 μmol/L ^[47]	肥厚型乳鼠心肌细胞损伤	Ca ²⁺ ↓, FIB ↓
	有机酚酸类	丹酚酸 A 2.5 ~ 20 mg/kg ^[49]	ADP 诱导大鼠血小板聚集	Thrombin ↓, ADP ↓
	有机酚酸类	丹参素 10、100 μmol/L ^[50]	凝血酶诱导血小板聚集	TXA2 ↓
	生物碱类	川芎嗪 80 mg/kg ^[42]	ADP 诱导大鼠血小板聚集	Ca ²⁺ ↓, TXA2 ↓

注: LPS: 脂多糖; NADPH: 还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸; Nrf2: 核因子 E2 相关因子 2; CK: 肌酸激酶; GSH-Px: 谷胱甘肽过氧化物酶; T-AOC: 总抗氧化能力; I/M: 内膜/中膜厚度比; ETA: 乙醇胺; ETRB: 内皮素 B 受体; ERK: 细胞外信号调节激酶; E-selectin: E-选择素; TC: 总胆固醇; LDLC: 低密度脂蛋白胆固醇; 5-HT: 5-羟色胺; FIB: 纤维蛋白原; Thrombin: 凝血酶。

6 中药天然产物抵抗新型冠状病毒所致内皮损伤

据最新研究, 新型冠状病毒肺炎 (corona virus disease 2019, COVID-19) 的发生与“细胞因子风暴”有密切联系。COVID-19 感染后, 可以迅速激活免疫系统, 释放促炎趋化因子, 诱导白细胞募集^[51], 其产生的 TNF-α、IL-6 等促炎因子可破坏内皮细胞的结构和功能, 导致分泌活性物质的内皮细胞功能失衡, 加速炎症因子介导的组织损伤。在多地抗 COVID-19 治疗方案中主要以抗病毒为主, 而中药天然产物得到有效推广并发挥优势, 其具有良好的抗病毒、抗炎等药物活性。中药天然产物通过增加 TNF-α 水平、降低 IL-6 水平、抑制信号通路、调节非特异性免疫、抑制或阻断病毒复制与合成来发挥作用^[52]。有研究表明, 巨噬细胞通过模式识别受体识别致病物质并利用促炎因子调节炎症反应。通过建立脂多糖诱导的小鼠单核巨噬细胞 (RAW264.7) 炎症模型, 丹参酮 IIIA 对炎症因子 TNF-α、IL-6、IL-1β 的分泌有明显的抑制作用, 其机制是通过 TLR4-IκBα-NF-κB 信号通路调控炎症因子来发挥抗炎活性^[53]。

COVID-19 感染引起的内皮损伤, 使内皮下胶原暴露, 导致内皮功能障碍, 释放组织因子, 使凝血酶循环激活血小板并刺激纤维蛋白溶解, 形成微血管血栓^[54]。COVID-19 诱导的内皮炎症反应增加 As 斑块的不稳定性, 引发血栓前状态, 增加潜在的心血管事件风险^[55]。组织因子触发的凝血反馈在血栓形成中发挥重要作用。有研究发现, 葛根素可显著减弱 ox-LDL 诱导的 HUVEC 中组织因子的表达^[45], 说明了葛根素在抑制血栓形成的过程中有积极作用, 是一种潜在的治疗药物。另有报道发现, 天然产物复方中含有主要成分人参皂苷 Rb1 和 Rg1, 可能对 COVID-19 患者的血管内皮细胞损伤有预防和治疗的作用, 能降低其引起 As 等相关疾病的风险^[56]。

此外, 还发现 COVID-19 可引发组织器官损伤, 比如: COVID-19 直接导致心脏受损, 但机制尚不明确。存在于心脏血管内皮细胞和心肌细胞中的高表达血管紧张素转换酶 2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2) 受体感染宿主, 会损伤血管内皮细胞, 并通过募集免疫细胞引起局部内皮细胞炎症反应^[57], 预示着 COVID-19 可通过心肌细胞表面的

ACE2 受体结合,造成心肌损伤。中药天然产物对保护心肌方面也发挥重要作用。有研究发现,丹参提取物对心肌缺血性损害均具有保护作用,其机制是通过改善血管内皮损害,增加冠状动脉血流,改善缺血心肌能量代谢^[58]。黄芪有效成分可以减少白细胞的积聚,维持血管内皮细胞的功能及完整性,达到保护心肌细胞的目的^[59]。总之,内皮功能障碍、过度炎症、凝血障碍会导致 COVID-19 感染患者疾病加重。中药天然产物具有广谱抗病毒和抗炎特性,在治疗 COVID-19 中具有一定的优势和潜力。其潜在靶点主要在细胞膜、细胞质部位发生蛋白结合、ATP 结合、酶反应等分子反应,参与细胞生物过程的调节与信号转导,多通路协同发挥治疗 COVID-19 的作用。

7 结 语

As 的形成涉及复杂的炎症反应过程,内皮细胞损伤是 As 发生的关键环节,维持内皮细胞的完整性至关重要。他汀类药物和阿司匹林作为抗 As 的两大基石,具有双向作用。中药天然产物有许多活性单体或有效成分在抗 As 中表现出良好效果,备受众学者关注。网络药理学、实验研究等证实了许多中药天然产物如黄酮类、皂苷类、有机酚酸类、生物碱类等可通过单药物多靶点、多机制抑制抗氧化损伤、减少炎症因子释放、调节内皮活性物质分泌、平衡凝血机制及抗 COVID-19 微血栓形成,有效稳定斑块,对 As 有明显疗效。但是,中药天然产物对 COVID-19 的抗 As 基因表达尚需进行深入研究,更多潜在治疗靶点和疗效更需进行深度挖掘。总之,应充分发挥中药天然产物优势,中西医结合治疗,有望更好改善 As 的防治疗效。

(作者贡献:雷雪丽负责文章框架设计、撰写及修改,王震负责文章撰写思路指导和修改。利益冲突:所有作者声明不存在利益冲突。)

[参考文献]

- [1] PETER L, BURING J E, BADIMON L, et al. Atherosclerosis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 56.
- [2] 刘 艺. 不同生物来源天然产物的化学信息学分析[D]. 武汉:华中农业大学, 2020: 14-15.
LIU Y. A cheminformatics analysis of natural products from different biological sources[D]. Wuhan: Huazhong Agricultural University, 2020: 14-15.
- [3] 刘秀玉, 罗凌龙, 马莹, 等. 植物天然产物途径创建[J]. 药理学学报, 2021, 56(12): 3285-3299.

- LIU X Y, LUO L L, MA Y, et al. Biopathway construction of plant natural products[J]. Acta Pharm Sin, 2021, 56(12): 3285-3299.
- [4] HASSAN M. CANTOS: a breakthrough that proves the inflammatory hypothesis of atherosclerosis [J]. Glob Cardiol Sci Pract, 2018 (1): 2.
- [5] ZHU Z, LI J, ZHANG X. Astragaloside IV protects against oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL)-induced endothelial cell injury by reducing oxidative stress and inflammation [J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 2132-2140.
- [6] LI C, LI Q, MEI Q, et al. Pharmacological effects and pharmacokinetic properties of icariin, the major bioactive component in Herba Epimedii[J]. Life Sci, 2015, 126: 57-68.
- [7] XIAO H B, SUI G G, LU X Y. Icariin improves eNOS/NO pathway to prohibit the atherogenesis of apolipoprotein E-null mice[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2017, 95(6): 625-633.
- [8] 周 艳, 高 洁, 柴艺汇, 等. 淫羊藿苷抗心肌重塑的作用机制[J]. 湖北民族大学学报(医学版), 2020, 37(4): 44-47.
ZHOU Y, GAO J, CHAI Y H, et al. The mechanism of action of icariin against myocardial remodeling[J]. J Hubei Minzu Univ Med (Med Ed), 2020, 37(4): 44-47.
- [9] 苏成福, 龚 曼, 韩永光, 等. 葛根总黄酮对氧化应激损伤人脐静脉内皮细胞的保护作用及其机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(23): 159-164.
SU C F, GONG M, HAN Y G, et al. Protective effect of total flavonoids from Puerariae Lobatae Radix on oxidative stress-induced injury of human umbilical vein endothelial cells and its mechanism [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2018, 24(23): 159-164.
- [10] XU C, TANG F, LU M, et al. Pretreatment with Astragaloside IV protects human umbilical vein endothelial cells from hydrogen peroxide induced oxidative stress and cell dysfunction via inhibiting eNOS uncoupling and NADPH oxidase-ROS-NF-κB pathway [J]. Can J Physiol Pharmacol, 2016, 94: 1132-1140.
- [11] XU C, TANG F, LU M, et al. Astragaloside IV improves the isoproterenol-induced vascular dysfunction via attenuating eNOS uncoupling-mediated oxidative stress and inhibiting ROS-NF-κB pathways[J]. Int Immunopharmacol, 2016, 33: 119-127.
- [12] 蒋 炜, 孙奥琪, 李 轩, 等. 三七总皂苷对同型半胱氨酸损伤人脐静脉内皮细胞的保护作用[J]. 中国药师, 2019, 22: 1197-1200.
JIANG W, SUN A Q, LI X, et al. Protective effect of Panax Notoginseng Saponins on homocysteine induced injury in human umbilical vein endothelial cells[J]. Chin Pharm, 2019, 22: 1197-1200.
- [13] 熊敏琪, 崔金刚, 陈 瑜, 等. 三七总皂苷抗动脉粥样硬化作用的实验研究[J]. 中国中医药科技, 2018, 25(5): 656-660.
XIONG M Q, CUI J G, CHEN Y, et al. Effect of Panax Notoginseng Saponins in attenuating atherosclerosis[J]. Chin J Tradit Med Sci Technol, 2018, 25(5): 656-660.
- [14] 赵玉涵, 肖光旭, 范斯文, 等. 丹参-川芎药对治疗心脑血管疾病的作用机制及临床研究[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(6): 461-469.
ZHAO Y H, XIAO G X, FAN S W, et al. Mechanism and clinical study of Danshen-Chuanxiong herbal pair in the treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases [J]. Chin J Arterioscler,

- 2022, 30(6): 461-469.
- [15] LI G H, LI Y R, JIAO P, et al. Therapeutic potential of *Salviae Miltiorrhizae Radix et rhizoma* against human diseases based on activation of Nrf2 mediated antioxidant defense system: bioactive constituents and mechanism of action [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018. DOI:10.1155/2018/7309073.
- [16] 王国峰, 陆峰, 赵霞, 等. 川芎嗪对氧化型低密度脂蛋白诱导的血管内皮细胞损伤的保护作用[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2012, 14(3): 306-309.
- WANG G F, LU F, ZHAO X, et al. Protective effect of ligustrazine on oxidized LDL-induced injury of vascular endothelial cells [J]. *Chin J Geriatr Heart Brain Ves Dis*, 2012, 14(3): 298-301.
- [17] 汪刚, 刘莹, 侯雪峰, 等. 川芎提取物通过激活 Nrf2 通路对抗心肌缺血大鼠氧化应激损伤[J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(24): 4834-4840.
- WANG G, LIU Y, HOU X F, et al. Prevention effect of *Ligusticum chuanxiong* extraction against oxidative stress injury induced by myocardial ischemia through activation of Nrf2 signaling pathway [J]. *China J Chin Mater Med*, 2017, 42(24): 4834-4840.
- [18] CHEN C, GAO J L, LIU M Y, et al. Mitochondrial fission inhibitors suppress endothelin-1-induced artery constriction [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42: 1802-1811.
- [19] CHENG M, LI X, GUO Z L, et al. Puerarin accelerates re-endothelialization in a carotid arterial injury model: impact on vasodilator concentration and vascular cell functions [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2013, 62: 361-368.
- [20] XIAO H B, LIU Z K, LU X Y, et al. Icaritin regulates PRMT/ADMA/DDAH pathway to improve endothelial function [J]. *Pharmacol Rep*, 2015, 67(6): 1147-1154.
- [21] SHI H B, CHEN J D, CHEN X H, et al. Effects of salivianolic acid and notoginseng triterpenes on angiogenesis in EA-hy926 cells *in vitro* [J]. *Chin J Nat Med*, 2013, 11(3): 254-257.
- [22] 官兵, 张莹, 韦旭斌, 等. 三七皂苷注射液对高脂饮食兔主动脉粥样硬化形成的干预作用[J]. *辽宁中医杂志*, 2019, 46(8): 1736-1739.
- GUAN B, ZHANG Y, WEI X B, et al. Interventional effect of *Panax Notoginseng* Saponins injection on the formation of aortic atherosclerosis in high-fat diet rabbits [J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2019, 46(8): 1736-1739.
- [23] PAN Y T, GUO C Y, MA X J, et al. The estrogen-like protective effect of ginsenoside Rb3 on oxidative stress and dysfunction of endothelial cells induced by oxidized low-density lipoprotein [J]. *Acta Pharm Sin*, 2014, 49: 1406-1412.
- [24] 聂忠富, 孙小燕, 张太平, 等. 人参皂苷 Compound K 对动脉粥样硬化大鼠氧化应激、炎症因子和血管活性物质的影响 [J]. *河北中医*, 2019, 41(7): 1042-1047.
- NIE Z F, SUN X Y, ZHANG T P, et al. Effects of ginsenoside Compound K on oxidative stress, inflammatory factors and vasoactive substances in atherosclerotic rats [J]. *Hebei J Tradit Chin Med*, 2019, 41(7): 1042-1047.
- [25] XU M J, JIANG L F, WU T, et al. Inhibitory effects of Danshen components on CYP2C8 and CYP2J2 [J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 289: 15-22.
- [26] JOE Y, ZHENG M, KIM H J, et al. Salivianolic acid B exerts vasoprotective effects through the modulation of heme oxygenase-1 and arginase activities [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012, 341: 850-858.
- [27] TANG J C, ZHANG J N, WU Y T, et al. Effect of the water extract and ethanol extract from traditional Chinese medicines *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels, *Ligusticum chuanxiong* Hort. and *Rheum palmatum* L. on rat liver cytochrome P450 activity [J]. *Phytother Res*, 2006, 20: 1046-1051.
- [28] LEE W S, YANG H Y, KAO P F, et al. Tetramethylpyrazine downregulates angiotensin II-induced endothelin-1 gene expression in vascular endothelial cells [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2005, 32: 845-850.
- [29] FATKHULLINA A R, PESHKOVA I O, KOLTSOVA E K. The role of cytokines in the development of atherosclerosis [J]. *Biochemistry*, 2016, 81(11): 1358-1370.
- [30] ZHONG L, SIMARD M J, HUOT J. Endothelial microRNAs regulating the NF- κ B pathway and cell adhesion molecules during inflammation [J]. *FASEB J*, 2018, 32(8): 4070-4084.
- [31] MARANHÃO R C, LEITE A C J R. Development of anti-atherosclerosis therapy based on the inflammatory and proliferative aspects of the disease [J]. *Curr Pharm Des*, 2015, 21: 1196-1204.
- [32] 秦合伟, 张勤生, 李彦杰, 等. 黄芪甲苷调控 miR-17-5p 与 PCSK9/VLDLR 信号通路抗动脉粥样硬化的分子机制研究 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(2): 492-498.
- QIN H W, ZHANG Q S, LI Y J, et al. Molecular mechanism of astragaloside IV regulating miR-17-5p and PCSK9/VLDLR signaling pathway to resist atherosclerosis [J]. *China J Chin Mater Med*, 2022, 47(2): 492-498.
- [33] ZHU Z S, LI J Y, ZHANG X R. Astragaloside IV protects against oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL)-induced endothelial cell injury by reducing oxidative stress and inflammation [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 2132-2140.
- [34] ZHANG Z K, LI J, YAN D X, et al. Icaritin inhibits collagen degradation-related factors and facilitates collagen accumulation in atherosclerotic lesions: a potential action for plaque stabilization [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17: E169.
- [35] ZHANG Y G, ZHANG H G, ZHANG G Y, et al. *Panax notoginseng* saponins attenuate atherosclerosis in rats by regulating the blood lipid profile and an anti-inflammatory action [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2008, 35: 1238-1244.
- [36] YANG R, HUANG S, YAN F, et al. *Danshensu* protects vascular endothelia in a rat model of hyperhomocysteinemia [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31: 1395-1400.
- [37] WANG J, XU P, XIE X, et al. DBZ (*Danshensu* Bingpian Zhi), a novel natural compound derivative, attenuates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(10): e6297.
- [38] 王海云, 王俏, 王代明, 等. 丹参多酚酸盐对过氧化氢诱导的血管内皮细胞损伤的影响及其机制 [J]. *中国临床保健杂志*, 2020, 23: 831-834.
- WANG H Y, WANG Q, WANG D M, et al. Effects of salivianolate on the vascular endothelial cell injury induced by H₂O₂ and its

- mechanisms[J]. *Chin J Clin Healthcare*, 2020, 23: 831-834.
- [39] 陈丽, 蔡惠铃, 李彭雄, 等. 注射用丹参多酚酸盐对动脉粥样硬化大鼠的作用和机制探讨[J]. *中医药导报*, 2021, 27(3): 4-8.
- CHEN L, CAI H L, LI Y X, et al. Effect and mechanism of salvianolate for injection on atherosclerotic rats[J]. *Guid J Tradit Chin Med Pharm*, 2021, 27(3): 4-8.
- [40] 蔡伟, 张秀伟, 张希龙, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征、炎症因子与动脉粥样硬化间关系的研究进展[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2015, 34(1): 159-162.
- CAI W, ZHANG X W, ZHANG X L, et al. Research progress on the relationship between obstructive sleep apnea syndrome, inflammatory factors and atherosclerosis[J]. *J Southeast Univ (Med Sci Ed)*, 2015, 34(1): 159-162.
- [41] 王国峰, 陆峰, 赵霞, 等. 川芎嗪对氧化低密度脂蛋白诱导内皮细胞炎症反应的影响[J]. *中华高血压杂志*, 2012, 20(4): 347-351.
- WANG G F, LU F, ZHAO X, et al. Effects of ligustrazine on inflammation induced by oxidized low density lipoprotein in endothelial cells[J]. *Chin J Hypertens*, 2012, 20(4): 347-351.
- [42] LI L, CHEN H, SHEN A, et al. Ligustrazine inhibits platelet activation via suppression of the Akt pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43: 575.
- [43] SKINNER M P. Thrombosis and thrombolysis: platelet membrane glycoproteins[J]. *Heart Lung Circ*, 2007, 16: 176-179.
- [44] ZHANG W P, BAI X J, ZHENG X P, et al. Icaritin attenuates the enhanced prothrombotic state in atherosclerotic rabbits independently of its lipid-lowering effects[J]. *Planta Med*, 2013, 79: 731-736.
- [45] DENG H F, WANG X L, SUN H, et al. Puerarin inhibits expression of tissue factor induced by oxidative low-density lipoprotein through activating the PI3K/Akt/eNOS pathway and inhibiting activation of ERK1/2 and NF- κ B[J]. *Life Sci*, 2017, 191: 115-121.
- [46] LAU A J, TOH D F, CHUA T K, et al. Antiplatelet and anticoagulant effects of Panax notoginseng: comparison of raw and steamed Panax notoginseng with Panax ginseng and Panax quinquefolium[J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 125: 380-386.
- [47] 张晓文, 卢新政, 鲍颖霞, 等. 参三七皂苷 Rb1 对缺氧复氧损伤心肌细胞 $[Ca^{2+}]_i$ 含量和钙稳态的影响[J]. *甘肃医药*, 2012, 31(1): 4-7.
- ZHANG X W, LU X Z, BAO Y X, et al. Effects of Panax notoginsenoside Rb1 pretreatment on free calcium and calcium homeostasis in hypoxia/reoxygenation injury model in neonatal rat hypertrophied cardiomyocytes[J]. *Gansu Med J*, 2012, 31(1): 4-7.
- [48] 王春玲, 陈阿娣, 秦阳, 等. 丹参提取物抗动脉粥样硬化作用及机制的研究进展[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2019, 27(6): 8-10.
- WANG C L, CHEN A D, QIN Y, et al. Research progress on anti-atherosclerosis effect and action mechanism of Salvia Miltiorrhiza extracts[J]. *Pract J Cardiac Pneum Vasc Dis*, 2019, 27(6): 8-10.
- [49] 范华英. 丹酚酸 A 抗血小板及抗血栓作用的研究[D]. 长春: 吉林大学, 2012: 32-34.
- FAN Y H. Study on the antiplatelet and antithrombotic effects of salvianolic acid A [D]. Changchun: Jilin University, 2012: 32-34.
- [50] 崔国祯, 陈言, 郭琳, 等. 丹参素抗血小板凝集作用的靶点研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2017, 28(4): 450-453.
- CUI G Z, CHEN Y, GUO L, et al. Exploring the anti-platelet-aggregation target of Danshensu[J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2017, 28(4): 450-453.
- [51] VARGA Z, FLAMMER A J, STEIGER P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19[J]. *Lancet*, 2020, 395(10234): 1417-1418.
- [52] AN X, ZHANG Y, DUAN L, et al. The direct evidence and mechanism of traditional Chinese medicine treatment of COVID-19[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 137: 111267.
- [53] 侯道荣, 刘振, 崔斯童, 等. 丹参酮 II-A 通过调控 TLR4/I κ B α /NF- κ B 信号通路抑制 LPS 诱导的细胞炎症[J]. *中国药理学通报*, 2021, 37(2): 210-214.
- HOU D R, LIU Z, CUI S T, et al. Tanshinone II-A inhibits LPS-induced cellular inflammation by regulating TLR4/I κ B α /NF- κ B signaling pathway[J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2021, 37(2): 210-214.
- [54] GAVRIILAKI E, ANYFANTI P, GAVRIILAKI M, et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: lessons learned from coronaviruses[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2020, 22(9): 63.
- [55] ZHU Y, XIAN X, WANG Z, et al. Research progress on the relationship between atherosclerosis and inflammation[J]. *Biomolecules*, 2018, 8(3): 80.
- [56] 张壮, 闫彦芳, 韦颖, 等. 参麦注射液及人参皂苷 Rb1、Rg1 抗神经、血管内皮、星形胶质细胞缺氧/缺糖损伤的研究[J]. *北京中医药大学学报*, 2005, 28(3): 27-30.
- ZHANG Z, YAN Y F, WEI Y, et al. Study on Shenmai injection and ginsenosides Rb1, Rg1 on nerve, vascular endothelium and astrocytes hypoxia/glucose damage[J]. *J Beijing Univ Tradit Chin Med*, 2005, 28(3): 27-30.
- [57] CHEN L, LI X, CHEN M, et al. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(6): 1097-1100.
- [58] 陈俞材, 方莲花, 杜冠华. 丹参水溶性化合物抗心肌缺血作用的研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2015, 31(2): 162-165.
- CHEN Y C, FANG L H, DU G H. Research advances in protective effects of water soluble compounds in Salvia miltiorrhiza against myocardial ischemia[J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2015, 31(2): 162-165.
- [59] 谭明亮, 刘雅, 程伟, 等. 2019 新型冠状病毒感染所致心肌损害及防治策略[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(4): 296-300.
- TAN M L, LIU Y, CHEN W, et al. Myocardial damage induced by 2019-nCoV infection and its treatment strategy[J]. *Chin J Arterioscler*, 2020, 28(4): 296-300.