

本文引用: 李倩, 柴艺汇, 李文, 等. 基于肾藏精理论探讨中医药调控维生素 D 在泛血管疾病中的作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(8): 728-736. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.08.012.

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2024)32-08-0728-09

基于肾藏精理论探讨中医药调控维生素 D 在泛血管疾病中的作用

李倩¹, 柴艺汇¹, 李文¹, 高洁¹, 秦忠¹, 王焕珍², 管连城³, 陈云志¹

1. 贵州中医药大学, 贵州省贵阳市 550025; 2. 德江县民族中医院, 贵州省铜仁市 565200;

3. 贵州中医药大学第二附属医院, 贵州省贵阳市 550002

[摘要] 动脉粥样硬化(As)是由于脂质沉积而引起的慢性炎症性病变,以 As 为最主要引发因素的泛血管疾病逐渐受到诸多学者的关注,其主要病理特征为血管病变。维生素 D 作为肾藏精的物质基础,在泛血管疾病中发挥重要的抗 As 作用,参与泛血管疾病的肾素-血管紧张素系统(RAS)调控、内皮细胞损伤、免疫反应改变、中性粒细胞胞外诱捕网调节、细胞凋亡和自噬等多个病理过程,是诸多研究中的新靶点。而中医药在泛血管疾病的防治中具有一定优势,其中药单味药、活性成分及复方可调控维生素 D 相关代谢,并对泛血管疾病的防治具有独特科学价值。该文主要对维生素 D 在动脉粥样硬化性泛血管疾病多个病理环节中的作用及相关中医药干预进行探讨,旨在从维生素 D 角度为中医药防治泛血管疾病提供有效思路。

[关键词] 泛血管疾病; 动脉粥样硬化; 维生素 D; 中医药; 肾藏精理论

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The role of Traditional Chinese Medicine in regulating vitamin D in panvascular diseases based on kidney storing essence

LI Qian¹, CHAI Yihui¹, LI Wen¹, GAO Jie¹, QIN Zhong¹, WANG Huanzhen², GUAN Liancheng³, CHEN Yunzhi¹

1. Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang, Guizhou 550025, China; 2. Dejiang Nation Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tongren, Guizhou 565200, China; 3. The Second Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang, Guizhou 550002, China

[ABSTRACT] Atherosclerosis (As) is a chronic inflammatory disease caused by lipid deposition. Panvascular diseases, which are mainly caused by As, have gradually attracted the attention of many scholars, and their main pathological features are vascular lesions. Vitamin D plays an important role in anti-As in panvascular diseases. It is involved in the regulation of renin-angiotensin system (RAS), endothelial cell injury, immune response, neutrophil extracellular traps (NET) regulation, apoptosis and autophagy, and is a new target in panvascular diseases research. Traditional Chinese Medicine (TCM) has certain advantages in the prevention and treatment of panvascular diseases. Among them, single herbs, active ingredients and compound prescriptions can regulate vitamin D-related metabolism, and have unique scientific value for the prevention and treatment of As. This article mainly discusses the role of vitamin D in multiple pathological links of panvascular diseases and related Chinese medicine interventions, aiming to provide effective ideas for the prevention and treatment of panvascular diseases from the perspective of vitamin D.

[KEY WORDS] panvascular diseases; atherosclerosis; vitamin D; Traditional Chinese Medicine; kidney storing essence

[收稿日期] 2024-01-08

[修回日期] 2024-03-08

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82260890);贵州省教育厅滚动支持省属高校科研平台团队项目(黔教技[2022]023号);2022年贵州中医药大学研究生教育创新计划项目(YCXZRB202209)

[作者简介] 李倩,博士研究生,研究方向为中西医结合证候物质基础,E-mail:1037541016@qq.com。通信作者陈云志,博士,教授,博士研究生导师,研究方向为中西医结合证候物质基础,E-mail:chenyunzhi270@gzy.edu.cn。

泛血管疾病(panvascular diseases)作为一个新兴概念近来受到广泛关注,95%的泛血管疾病是以血管病变为共同病理特征,而血管病变则以动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)为主,主要危害心、脑、肾、四肢及大动脉等重要器官,以及广义上微细血管、静脉及肿瘤、糖尿病和免疫相关的系统性血管疾病,且吸烟、肥胖、高血糖、高血压病、高脂血症以及环境等都是泛血管疾病的危险因素^[1-2]。As作为一种慢性血管性病变,是由内源性促炎和抗炎失衡所引起的炎症反应,其病理过程涉及脂质沉积、内皮损伤、泡沫细胞堆积以及不稳定性斑块的破裂等^[3]。而在心血管危险因素和血管壁粥样硬化病变之间发挥关键作用的是炎症或免疫途径^[4]。随着对动脉粥样硬化性泛血管疾病的逐步认识,建立泛血管疾病的有效治疗指南显得尤为紧迫。

专家认为,中医药整体观念、辨证论治、治未病等理论在泛血管疾病的防治中具有一定优势,泛血管疾病系统性防治和血管病变针对性干预在防治上与中医药理念的防控理念存在一致性^[5]。中医学根据泛血管疾病的症候特征将其分为两个阶段:“初病在络”和“久病入络”,其病变部位是以络脉为主的重要脏器,以病络为主要病机,造成相关脏腑组织器官络病形成的一类病证。而依据其临床表现将动脉粥样硬化性泛血管疾病可归纳为“中风”、“胸痹”及“心悸”等范畴,针对其病机选用补肾填精、益气活血、清热解毒等功效的中药进行多成分、多通路、多靶点干预,对进一步寻找泛血管疾病发生、发展规律及防治措施具有深远影响。

1 维生素 D 的概述

维生素 D(vitamin D, VitD)是一种脂溶性的开环固醇类物质,包括动、植物来源的 VitD₂ 和 VitD₃。由于不易被人体吸收的麦角、蕈类、酵母和植物油等含量较多,需经紫外线照射后转变为可被吸收的 VitD₂;而 VitD₃ 主要存在于海产品、动物肝脏、蛋黄、鱼肝油及坚果等食物中,在紫外线照射下利用高等动物肌肤组织中含有的 7-脱氢胆固醇经历 3 个双键的温度敏感性重排转化而成^[6]。VitD 代谢过程主要在肝脏、肾脏中完成,经胆固醇 27 α 羟化酶(cholesterol 27 α hydroxylase, CYP27A1)羟化为 25-羟维生素 D₃[25-hydroxy vitamin D₃, 25(OH)D₃],继而在 1 α -羟化酶(1 α -hydroxylase, CYP27B1)作用下成为 1,25-二羟维生素 D₃[1,25-dihydroxy vitamin D₃,

1,25(OH)₂D₃]^[7]。其中 1,25(OH)₂D₃ 可与 VitD 受体(vitamin D receptor, VDR)结合,并与视黄醇 X 受体(retinoid X receptor, RXR)产生二聚体结合到目的基因上,调控目的基因的转录与表达^[8];VitD 充足情况的测定主要依据血清中 25(OH)D₃ 含量^[9]。

2 维生素 D 参与泛血管疾病的作用机制

研究表明, VitD 与泛血管疾病关联密切, VitD 缺乏会对高血压、脑卒中、心肌病、缺血性心脏事件、充血性心力衰竭等产生不利影响^[10]。

2.1 维生素 D 与肾素-血管紧张素系统

有研究发现 VitD 缺乏可导致肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)激活和巨噬细胞内质网应激,从而促进高血压和 As 的进程,因此补充 VitD 可能是替代降低血压和抗 As 的潜在疗法,且 VitD 对血压变化的影响主要通过各项机制调控 RAS 来进行的^[11]。在心肌细胞、血管细胞中具备大量 VDR 的存在;抗 As 作用的产生依赖 VitD 水平的维持,其机制为降低氧化应激反应、减少斑块形成、维持血管内皮细胞功能、调节 RAS 等^[12-13],以此在泛血管疾病中发挥关键作用。

2.2 维生素 D 与内皮功能障碍

内皮功能障碍是内皮细胞在受到炎症刺激或切应力改变后,细胞间黏附分子 1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子 1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)表达增加,细胞内过氧化脂质蓄积,它出现于 As 发生的起始阶段^[14]。研究证实, VitD 可通过减少大鼠体内产生的肾素使血管平滑肌细胞松弛,并作为参与调节内皮细胞、血管平滑肌和细胞外基质中相关通路的有利因素,减少 As 形成过程中泡沫细胞的生成^[15]。VitD 激动 VDR 后可降低高糖环境下内皮细胞的脯氨酰异构酶 1 蛋白表达和活性,通过对 p66Shc 线粒体转位的抑制,减少活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成,达到减缓血管内皮细胞凋亡的目的^[16]。

2.3 维生素 D 与免疫调节、中性粒细胞胞外诱捕网

研究表明,给予小鼠口服 VitD 可改变树突状细胞和调节性 T 细胞的功能或分化而达到预防动脉粥样硬化性泛血管疾病发展的目的,且 VitD 对全身的免疫调节可能是抗 As 的机制^[17]。VitD 还可影响 T 辅助细胞(包括 Th1、Th2 和 Th17)的平衡,在抑制

Th1 和 Th17 细胞因子表达的同时增加 Th2 细胞因子合成;其中抑制巨噬细胞活化是由 Th2 产生的白细胞介素 10 (interleukin-10, IL-10) 发挥抗 As 作用^[18]。中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular trap, NET)是以自身 DNA 和多种颗粒蛋白组成的纤维网状结构,与 VitD 具有一定联系。对 2 型糖尿病患者补充 VitD 可降低 NET 在体内的表达,从而改善微血栓及其伤口愈合^[19];1,25(OH)₂D₃ 也可通过抑制核因子 κB(nuclear factor-κB, NF-κB) 信号通路并降低内皮细胞中还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶表达来减少 NET 的产生,缓解 NET 诱导的内皮细胞损伤^[20]。而 NET 作为双刃剑,也可帮助机体捕获并杀死病原体,其与 VitD 之间关系值得进一步研究。

2.4 维生素 D 与细胞凋亡、自噬

凋亡和自噬是细胞状态的动态过程, VitD 可通过降低细胞凋亡、自噬途径相关基因的表达以及内皮细胞的氧化应激等途径调控 As 的发生。研究证实, VDR 的缺乏会导致肠道上皮细胞自噬功能受

损,其中 VDR 可通过自噬相关蛋白 16 样蛋白 1 (autophagy related 16 like 1, ATG16L1) 和自噬效应蛋白 1 (Beclin-1) 调节自噬和细胞凋亡^[21]。VDR 还可改善过氧化氢诱导的肝细胞损伤,主要通过调节自噬介导的肝细胞凋亡和增殖实现^[22]。而 VitD 在心肌干细胞/祖细胞^[23] 中的调控作用机制尚不明确,需进一步探讨。

2.5 维生素 D 与其他

关于 VitD 与颈动脉粥样硬化风险关系的荟萃分析结果显示,稳定颈动脉斑块依赖于血清 VitD 的高水平表达,颈动脉内膜中膜厚度与 VitD 水平独立负相关^[24]。研究显示, VDR 等位基因包含 Apa I、Bsm I、Taq I、FokI 等位点多态性,其中 Apa I、Bsm I、Taq I 多态性会增加 2 型糖尿病患者患冠心病的风险,且不依赖于其他已知冠心病危险因素而单独存在,而 FokI 多态性则与 2 型糖尿病及其合并 As 相关^[25]。此外, VitD 缺乏在胰岛素抵抗中也发挥潜在作用,与遗传基因多态性相关,包括与 VitD 结合蛋白、VDR 和 CYP27B1 基因关系密切(图 1)。

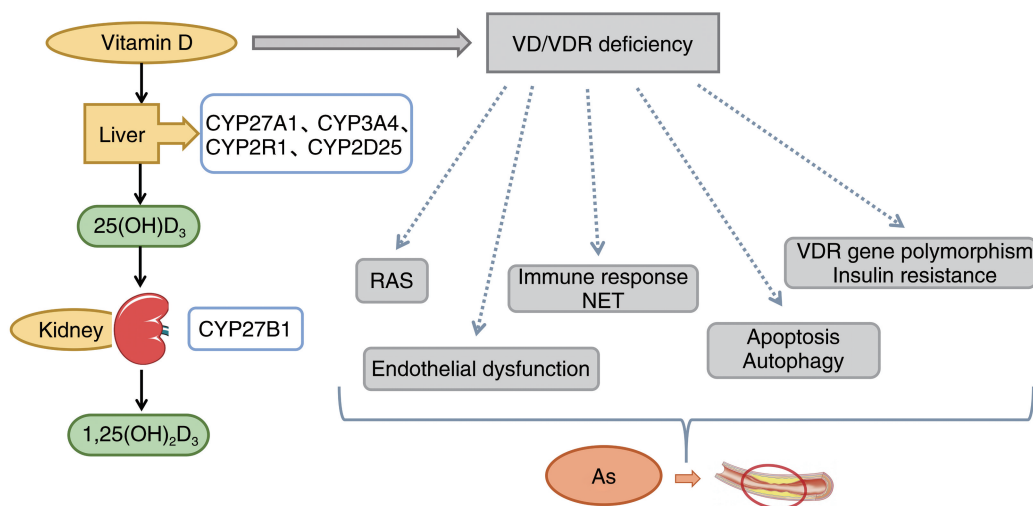


图 1. 维生素 D 参与动脉粥样硬化性泛血管疾病的作用机制

Figure 1. Mechanism of vitamin D involvement in atherosclerotic panvascular diseases

3 中药对泛血管疾病的干预

泛血管疾病中由脂质条纹、粥样斑块导致的管腔狭窄、血管弹性减退、脂质代谢异常和血液流变学改变等为 As 关键病理改变^[26]。且这些病理改变在中医学被归为“痰证”、“瘀证”以及“虚证”等表现,其病机多为痰湿、瘀血、肾虚和毒邪等,祖国医学认为该病在血脉,根在脏腑。且中医药多成分、多靶点、多途径的作用方式可通过相应的治则治法

对泛血管疾病产生治疗效果。

3.1 单味药、活性成分在泛血管疾病中的作用

中药黄芪有益气健脾、补气活血及去腐生肌之功效。黄芪中有效活性成分黄芪总皂苷可干预 ApoE^{-/-} 小鼠的脂质代谢,其机制可能是通过升高小鼠肝脏 B 族 I 型清道夫受体(scavenger receptor class B type I, SR-B I)、载脂蛋白 AI (apolipoprotein AI, ApoAI)、固醇调节元件结合蛋白 2 (sterol regulatory element binding protein-2, SREBP-2)、三磷酸腺苷结合盒转

运体 A1 (ATP-binding transporter A1, ABCA1) 和肝 X 受体 α (liver X receptor α , LXR α) 等蛋白水平来达到目的^[27]。研究表明,黄芪甲苷可通过调控 miR-17-5p 影响下游前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)/极低密度脂蛋白受体 (very low density lipoprotein receptor, VLDLR) 信号通路抑制血管炎症反应,减轻内皮细胞损伤防治 As^[28];黄芪甲苷还可经 NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体调节糖尿病 As 早期大鼠的血脂及炎症状态^[29]。黄芪甲苷可通过抑制氯化物细胞内通道蛋白 4/生长素响应因子 6 (chloride intracellular channel protein 4/auxin response factor 6, CLIC4/ARF6) 信号通路改善经血管紧张素 II 诱导的高血压模型大鼠的心肌损伤^[30]。

当归在传统中药中发挥补血活血、调经止痛的作用。作为当归有效活性成分之一的阿魏酸发挥抗 As 的作用可通过升高微管相关蛋白 1 轻链 3 II 蛋白表达、降低 p62 蛋白表达,来激活内皮细胞的自噬,通过增加自噬减轻炎症^[31];当归有机酸也可降低内皮细胞中血凝素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 (lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor 1, LOX-1) 表达,进而抑制 LOX-1 介导的脂质致 As 发生,其主要通过 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)/NF- κ B 信号通路发挥作用^[32]。当归和干细胞联合治疗还可增强衰老自发性高血压大鼠 (spontaneously hypertensive rat, SHR) 大鼠心肌收缩功能,保护血管,调控血压^[33]。补肾中药淫羊藿具备补肝肾、强筋骨、祛风湿的作用,淫羊藿苷则是其中含量最高的黄酮苷。实验发现,淫羊藿苷可能通过减少泡沫细胞凋亡、抑制炎症因子表达来延缓 As 的发展进程^[34];淫羊藿苷还可通过抑制内质网应激通路缓解 SHR 大鼠心肌细胞凋亡,并降低血压,改善左心室功能^[35]。淫羊藿黄酮类提取物抗 As 是经降低载脂蛋白 E 聚集,抑制糖基化终末产物的生成及脂质过氧化,从而使高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 的氧化和糖基化减少实现的^[36]。

另有研究发现,中药黄芩^[37]、穿心莲^[38]、川芎^[39]等单味药及其活性成分均可通过雌激素相关受体/过氧化物酶体增殖物受体 γ 共激活因子 1 α (estrogen-related receptor/peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , ERR/PGC-1 α) 通路,下调单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemotactic pro-

tein-1, MCP-1) 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 基因的表达,通过磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/PKB) 通路发挥抗氧化应激、降血脂、抗炎、抗血小板活化等方式起到防治泛血管疾病的效应。值得注意的是,三七、丹参、人参、黄连、枸杞、山楂、甘草、何首乌等中药作为潜在抗 As 药物在抑制炎症、血管平滑肌细胞增殖、巨噬细胞迁移、内皮细胞-巨噬细胞黏附、血管新生、脂质代谢紊乱、氧化应激、细胞凋亡、自噬等方面发挥作用^[40]。

3.2 中药复方在泛血管疾病中的作用

经典汤剂四妙勇安汤发挥清热解毒、活血止痛之功效。四妙勇安汤改善 ApoE^{-/-}小鼠 As 肝损伤炎症失衡可能是通过过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor γ , PPAR γ) 调控内源性酪氨酸激酶 2/转录激活子 (janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3, JAK2/STAT3) 等信号通路来实现的^[41]。四妙勇安汤还可通过降低基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 水平,提高 MMP-9 抑制剂组织型金属蛋白酶抑制剂 1 (tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1) 在主动脉外膜的表达,缓解 ApoE^{-/-}小鼠主动脉斑块面积,降低斑块外膜滋养血管通透性,从而稳定易损斑块^[42]。四妙勇安汤中有效活性成分绿原酸、阿魏酸还可通过抑制胰高血糖素受体 (glucagon receptor, GCGR) 信号通路调节棕榈酸诱导的 H9c2 心肌细胞凋亡,改善心肌细胞脂代谢^[43]。

气血补益良方当归补血汤缓解糖尿病大鼠伴 As 症状有明显效果,主要依赖于 NLRP3/凋亡相关斑点样蛋白/半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 1 (apoptosis associated speck-like protein containing a CARD/cysteine-aspartic protease-1, ASC/Caspase-1) 炎症信号通路的调节^[44]。当归补血汤还可通过促进与调控脂质代谢相关的 SREBP-2、LXR α 的表达,提高与肝脏摄取胆固醇以及胆固醇逆向转运相关的基因酰基辅酶 A:胆固醇酰基转移酶 (acyl-coenzyme A: cholesterol acyl transferases, ACAT)、SR-B I、ABCA1 和 ApoA I 水平,以及促进胆固醇排泄相关的 ATP 结合盒转运体 G5 (ATP-binding cassette transporter G5, ABCG5)、ABCG8 和 7 α -羟化酶 (7 α -hydroxylase, CYP7A1) 的表达,最终调节 ApoE^{-/-}小鼠的血脂代谢,实现抗 As 功效^[45]。具有化痰祛风、健脾祛湿之

功效的祛痰名方半夏白术天麻汤对 As 模型的 ApoE^{-/-}小鼠可发挥稳定主动脉斑块的作用,其作用机制可能是降低血清低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 和甘油三酯 (triglyceride, TG) 的水平,并提高超氧化物歧化酶活性及降低丙二醛、氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 生成,从而调控炎症损伤

和氧化应激实现对 As 的干预作用^[46]。该方还通过发挥抗氧化和抗炎活性,保护血管内皮细胞,降低 ROS 和高敏 C 反应蛋白水平达到降低血压的目的;并通过调节甘油磷脂代谢、保护内皮细胞来减轻高脂饲料诱导的肥胖相关高血压小鼠症状^[47-48]。

文献研究中参与泛血管疾病作用机制的中药单味药/活性成分/复方总结见表 1。

表 1. 文献研究中参与泛血管疾病作用机制的中药单味药/活性成分/复方总结

Table 1. Summary of single Chinese herbal medicines/active ingredients/compounds involved in the mechanism of action of panvascular diseases in literature studies

中药单味药/活性成分/复方	实验对象	作用机制	来源/复方组成	参考文献
三七、丹参、人参、黄连、枸杞、山楂、甘草、何首乌	As 患者	抑制炎症、血管平滑肌细胞增殖、巨噬细胞迁移、内皮细胞-巨噬细胞黏附、血管新生、脂质代谢紊乱、氧化应激、细胞凋亡、自噬	—	[40]
黄芪总皂苷	ApoE ^{-/-} 的 As 小鼠	升高肝脏 SR-B I、ApoA I、SREBP-2、ABCA1 和 LXRα 等蛋白水平	黄芪	[27]
黄芪甲苷	ApoE ^{-/-} 的 As 小鼠、高脂饲料诱导 2 型糖尿病大鼠、血管紧张素 II 诱导高血压心肌损伤大鼠	调控 miR-17-5p 影响 PCSK9/VLDLR 信号通路抑制血管炎症反应,减轻内皮细胞损伤;可经 NLRP3 炎症小体调节糖尿病 As 早期大鼠的血脂及炎症状态;抑制 CLIC4/ARF6 信号通路	黄芪	[28-30]
阿魏酸	ox-LDL 诱导的人脐静脉内皮细胞	升高 LC3-II 蛋白表达,降低 p62 蛋白表达,激活内皮细胞的自噬	当归	[31]
当归有机酸	脂多糖诱导的人脐静脉内皮细胞	通过 TLR4/NF-κB 信号通路,降低 LOX-1 表达	当归	[32]
当归联合干细胞	衰老 SHR 大鼠	增强心肌收缩功能,保护血管,调控血压	当归	[33]
淫羊藿苷	ox-LDL 诱导的 RAW264.7 细胞、SHR 大鼠	减少泡沫细胞凋亡,抑制炎症因子表达;抑制内质网应激通路,减少心肌细胞凋亡,并降低血压,改善左心室功能	淫羊藿	[34-35]
淫羊藿黄酮类	—	降低 ApoE 聚集,抑制糖基化终末产物的生成及脂质过氧化,从而使 HDLC 的氧化和糖基化减少	淫羊藿	[36]
黄芩苷	缺氧诱导的人成纤维细胞 MRC-5 细胞、人脐静脉内皮细胞、U251 人胶质瘤细胞	经 ERR/PGC-1α 通路调节	黄芩	[37]
穿心莲	冠状动脉粥样硬化性心脏病患者	下调 MCP-1 和 TNF-α mRNA 的表达	穿心莲	[38]
川芎嗪	LDLR ^{-/-} 的 As 金黄地鼠	通过 PI3K/PKB 通路发挥抗氧化应激、降血脂、抗炎、抗血小板活化作用	川芎	[39]
四妙勇安汤	ApoE ^{-/-} 的 As 小鼠、棕榈酸诱导的 H9c2 心肌细胞	通过 PPARγ 调控 JAK2/STAT3 信号通路改善肝损伤炎症;降低 MMP-9 水平,提高 TIMP-1 在主动脉外膜的表达;抑制 GCGR 信号通路调节凋亡,改善心肌细胞脂质代谢	金银花、当归、玄参、甘草	[41-43]

续表

中药单味药/活性成分/复方	实验对象	作用机制	来源/复方组成	参考文献
当归补血汤	ApoE ^{-/-} 的 As 小鼠	调节 NLRP3/ASC/Caspase-1 炎症信号通路; 促进与调控脂质代谢相关的 SREBP-2、LXR α 表达以此提高与肝脏摄取胆固醇以及胆固醇逆向转运相关的 ACAT、SR-B I、ABCA1 和 ApoA I 水平, 促进胆固醇排泄相关的基因 ABCG5、ABCG8 和 CYP7A1 表达	黄芪、当归	[44-45]
半夏白术天麻汤	ApoE ^{-/-} 的 As 小鼠、缺氧诱导的血管内皮细胞、高脂饲料诱导的肥胖相关高血压小鼠	降低血清 LDLC 和 TG 水平; 并提高超氧化物歧化酶活性及降低丙二醛、ox-LDL 生成; 发挥抗氧化和抗炎活性, 保护血管内皮细胞, 降低 ROS 和高敏 C 反应蛋白水平; 调节甘油磷脂代谢, 保护内皮细胞	半夏、天麻、茯苓、橘红、白术、甘草、生姜、大枣	[46-48]

注:“—”表示无法获取。

4 中医肾藏精与维生素 D 的关系

中医肾藏精理论指肾脏具有贮存和封藏精气的功能,肾脏的正常运行依赖于肾精的充足。肾失封藏,肾精亏耗则致物质基础匮乏。而 VitD 来源于肾并在人体生长发育各个阶段存在,对骨代谢、生殖功能等影响与中医肾精生理功能高度相似,且从整体-器官-细胞-分子等多层面体现出肾“主骨-生髓-生殖-其华在发-维生素 D”一体论^[49]。经前期大量文献收集和体内外研究,课题组提出 VitD 是肾藏精在体内发挥生物学效应的物质基础之一^[7]。研究发现,补肾经典中药淫羊藿的主要活性成分淫羊藿苷可使 VitD 缺乏大鼠血清中 25(OH)D₃、1,25(OH)₂D₃ 含量升高^[50];其可从多项途径修复心肌细胞,具体有效机制可能是通过降低异丙肾上腺素诱导的小鼠 HL-1 肥大心肌细胞中 VDR 基因的水平^[51];淫羊藿苷还可能通过提高 VitD 在体内的活化反应以及心脏局部 VDR 水平产生保护心肌细胞的有利调节^[52]。基于精血同源理论,对于骨质疏松症模型大鼠利用当归补血汤进行干预,发现其可调节肾脏组织中 VDR、CYP27B1 基因及蛋白表达水平,并改善大鼠血清 25(OH)D₃ 水平^[53];当归补血汤还可通过调节卵巢 CYP24A1 的表达,发挥对维甲酸致骨质疏松症模型大鼠卵巢损伤的保护作用^[54]。当归补血汤中君药黄芪的主要活性成分黄芪多糖改善庆大霉素致肾小管上皮细胞损伤可能是通过调节 VDR、CYP24A1 和 CYP27B1 蛋白水平并影响 p38 丝裂原活化蛋白激酶与细胞外信号调节激酶通路来实现的^[55]。由黄芪、人参、淫羊藿、麦冬、五味子组成的康心汤可通过调节 25(OH)D₃ 水平逆转异丙肾上

腺素致大鼠的心肌肥厚^[56]。由此可见,诸多中药单味药、活性成分、单体及复方均可从不同脏腑、器官、组织和细胞等对 VitD 进行调控,可通过抗氧化应激、抗炎症反应、抗细胞凋亡、降血脂等方式改善 As 进程,基于 VitD 对泛血管疾病机制的有利调节,推测 VitD 可能作为中药与疾病之间的桥梁发挥其主要作用,可将此猜测作为泛血管疾病研究方向设计实验进行验证。

5 存在问题及展望

综上所述, VitD 可通过调节 RAS 系统激活、改善氧化应激反应、修复内皮细胞损伤和调控炎症反应失衡及 NET 表达等方式有效改善动脉粥样硬化性泛血管疾病的发生发展。课题组前期提出 VitD 是肾藏精在体内发挥生物学效应的物质基础之一^[7]。由脂质条纹、粥样斑块导致的管腔狭窄、血管弹性减退、脂质代谢异常和血液流变学改变等为 As 关键病理改变^[26]。且这些病理改变在中医学被归为“痰证”、“瘀证”以及“虚证”等的表现,其病机多为痰湿、瘀血、肾虚和毒邪等,祖国医学认为该病在血脉,根在脏腑。而中医对泛血管疾病的治疗也正好与其病机相契合,无论是单味药、单体还是中药复方,采用补肾益气、活血化瘀、清热解毒等功效的中药,在动脉粥样硬化性泛血管疾病中都可有效缓解疾病症状和提高治疗效果。基于此,利用中药多靶点、多组分、多通路的优势,可进一步设计基础研究和临床实验,从 VitD 角度了解泛血管疾病的作用机制研究、防范与治疗及诊疗指南制定都具有重要的理论意义,也在中西医联合治疗泛血管疾病方向上更具深远的前景。

[参考文献]

- [1] 葛均波. 深化系统生物学理念, 推进泛血管医学学科发展[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(5): 373-374.
GE J B. Deepening the concept of systems biology and promoting the development of panvascular medicine discipline [J]. Chin J Cardiol, 2016, 44(5): 373-374.
- [2] 杨靖, 王克强, 霍勇, 等. 泛血管疾病综合防治科学声明[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(11): 1041-1046.
YANG J, WANG K Q, HUO Y, et al. Scientific statement for the prevention and treatment of panvascular disease [J]. Chin Circ J, 2019, 34(11): 1041-1046.
- [3] PERROTTA P, EMINI VESELI B, VAN DER VEKEN B, et al. Pharmacological strategies to inhibit intra-plaque angiogenesis in atherosclerosis[J]. Vascul Pharmacol, 2019, 112: 72-78.
- [4] LIBBY P, HANSSON G K. From focal lipid storage to systemic inflammation: JACC review topic of the week[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74(12): 1594-1607.
- [5] 尤良震, 赵晨, 张晓雨, 等. 病络理论下泛血管疾病中西医结合防治理论基础及实施思路[J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(11): 1392-1395.
YOU L Z, ZHAO C, ZHANG X Y, et al. Theoretical basis and implementation of integrated traditional Chinese and Western medicine for prevention and treatment of panvascular diseases under abnormal collateral[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2022, 42(11): 1392-1395.
- [6] 夏维波, 章振林, 林华, 等. 维生素D及其类似物临床应用共识[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2018, 11(1): 1-19.
XIA W B, ZHANG Z L, LIN H, et al. Consensus on the clinical application of vitamin D and its analogues [J]. Chin J Osteoporos Bone Miner Res, 2018, 11(1): 1-19.
- [7] 陈志志, 管连城, 高洁, 等. 维生素D轴: 中医补肾方药的潜在靶点[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(9): 2210-2212.
CHEN Y Z, GUAN L C, GAO J, et al. Vitamin D axis: potential targets of traditional Chinese medicine kidney tonifying formulas [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2017, 28(9): 2210-2212.
- [8] CHENG J B, LEVINE M A, BELL N H, et al. Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(20): 7711-7715.
- [9] CASHMAN K D, VAN DEN HEUVEL E G, SCHOEMAKER R J, et al. 25-Hydroxy vitamin D as a biomarker of vitamin D status and its modeling to inform strategies for prevention of vitamin D deficiency within the population[J]. Adv Nutr, 2017, 8(6): 947-957.
- [10] PILZ S, VERHEYEN N, GRÜBLER M R, et al. Vitamin D and cardiovascular disease prevention[J]. Nat Rev Cardiol, 2016, 13(7): 404-417.
- [11] WENG S, SPRAGUE J E, OH J, et al. Vitamin D deficiency induces high blood pressure and accelerates atherosclerosis in mice [J]. PLoS One, 2013, 8(1): e54625.
- [12] 肖素军, 赵明. 动脉粥样硬化与免疫[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(4): 277-286.
XIAO S J, ZHAO M. Atherosclerosis and immunity [J]. Chin J Arterioscler, 2022, 30(4): 277-286.
- [13] SCRAGG R, STEWART A W, WAAYER D, et al. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on cardiovascular disease in the vitamin D assessment study: a randomized clinical trial [J]. JAMA Cardiol, 2017, 2(6): 608-616.
- [14] 乔尧宁, 陈虹印, 张扬. 氧化应激与动脉粥样硬化[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(4): 312-321.
QIAO G N, CHEN H Y, ZHANG Y. Oxidative stress and atherosclerosis [J]. Chin J Arterioscler, 2023, 31(4): 312-321.
- [15] BIMA A I, MAHDI A S, AL FAYEZ F F, et al. Cellular senescence and vitamin D deficiency play a role in the pathogenesis of obesity-associated subclinical atherosclerosis: study of the potential protective role of vitamin D supplementation [J]. Cells, 2021, 10(4): 920.
- [16] 林丽明, 张美金, 许昌声, 等. 维生素D通过抑制Pin1介导线粒体氧化应激拮抗高糖诱导的人脐静脉内皮细胞凋亡[J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(1): 15-21.
LIN L M, ZHANG M J, XU C S, et al. Vitamin D prevents high glucose-induced human umbilical vein endothelial cell apoptosis by inhibition of prolyl isomerase 1-mediated mitochondrial oxidative stress [J]. Chin J Pathophysiol, 2018, 34(1): 15-21.
- [17] TAKEDA M, YAMASHITA T, SASAKI N, et al. Oral administration of an active form of vitamin D₃ (calcitriol) decreases atherosclerosis in mice by inducing regulatory T cells and immature dendritic cells with tolerogenic functions [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30(12): 2495-2503.
- [18] BIVONA G, AGNELLO L, CIACCIO M, et al. The immunological implication of the new vitamin D metabolism [J]. Cent Eur J Immunol, 2018, 43(3): 331-334.
- [19] BASYREVA L Y, VAKHRUSHEVA T V, LETKEMAN Z V, et al. Effect of vitamin D₃ in combination with omega-3 polyunsaturated fatty acids on NETosis in type 2 diabetes mellitus patients [J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 8089696.
- [20] HANDONO K, SIDARTA Y O, PRADANA B A, et al. Vitamin D prevents endothelial damage induced by increased neutrophil extracellular traps formation in patients with systemic lupus erythematosus [J]. Acta Med Indones, 2014, 46(3): 189-198.
- [21] LU R, ZHANG Y G, XIA Y, et al. Imbalance of autophagy and apoptosis in intestinal epithelium lacking the vitamin D receptor [J]. FASEB J, 2019, 33(11): 11845-11856.
- [22] FANG M, ZHONG C. Vitamin D receptor regulates autophagy to inhibit apoptosis and promote proliferation in hepatocyte injury [J]. J Nippon Med Sch, 2023, 90(1): 89-95.
- [23] LE T Y L, OGAWA M, KIZANA E, et al. Vitamin D improves cardiac function after myocardial infarction through modulation of resident cardiac progenitor cells [J]. Heart Lung Circ, 2018, 27(8): 967-975.
- [24] CHEN F H, LIU T, XU L, et al. Association of serum vitamin D level and carotid atherosclerosis: a systematic review and Meta-analysis [J]. J Ultrasound Med, 2018, 37(6): 1293-1303.
- [25] FERRAREZI D A, BELLILI-MUÑOZ N, DUBOIS-LAFORGUE D, et al. Allelic variations of the vitamin D receptor (VDR) gene are associated with increased risk of coronary artery disease in type 2 diabetics: the DIABHYCAR prospective study [J]. Diabetes Metab, 2013, 39(3): 263-270.

- [26] 陶 蕾, 纪立伟, 王艳春. 他汀类药物对动脉粥样硬化的疗效研究[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(14): 93-98.
TAO L, JI L W, WANG Y C. Effect of statins on atherosclerosis [J]. Chin J Mod Med, 2017, 27(14): 93-98.
- [27] 陈 琼, 黄水清. 黄芪总皂苷、当归挥发油对动脉粥样硬化 ApoE^{-/-}小鼠脂质代谢的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(6): 791-798.
CHEN Q, HUANG S Q. Effect of Astragalus saponins and angelica volatile oil on lipid metabolism in atherosclerotic ApoE^{-/-} mice [J]. Traditional Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2021, 32(6): 791-798.
- [28] 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 against atherosclerosis by regulating miR-17-5p and PCSK9/VLDLR signal pathway[J]. China J Chin Mater Med, 2022, 47(2): 492-498.
- [29] 葛 凡, 王文恺, 朱景天, 等. 黄芪甲苷通过 NLRP3 炎性小体调节糖尿病动脉粥样硬化早期大鼠血脂及炎症因子的研究[J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(3): 383-387.
GE F, WANG W K, ZHU J T, et al. Astragaloside IV regulates blood lipid and inflammatory factors through NLRP3 inflammasome in early diabetic atherosclerosis rats [J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2021, 37(3): 383-387.
- [30] 巩 莎, 可海霞. 黄芪甲苷通过抑制氯化物细胞内通道蛋白 4/ADP 核糖基化因子 6 信号通路改善血管紧张素 II 诱导的高血压大鼠模型的心肌损伤[J]. 中华高血压杂志, 2024, 32(1): 43-50.
GONG S, KE H X. Astragaloside IV ameliorates myocardial injury in angiotensin II induced hypertension rat model by regulating chloride intracellular channel protein 4/ADP-ribosylation factor 6 signal pathway[J]. Chin J Hypertens, 2024, 32(1): 43-50.
- [31] LI X, ZHOU J, DOU Y, et al. The protective effects of angelica organic acid against ox-LDL-induced autophagy dysfunction of HUVECs[J]. BMC Complement Med Ther, 2020, 20(1): 164.
- [32] ZHAO W, MA G, CHEN X. Lipopolysaccharide induced LOX-1 expression via TLR4/MyD88/ROS activated p38MAPK-NF-kappa B pathway[J]. Vascul Pharmacol, 2014, 63(3): 162-172.
- [33] BARIK P, SHIBU M A, HSIEH D J, et al. Cardioprotective effects of transplanted adipose-derived stem cells under AngII stress with Danggui administration augments cardiac function through upregulation of insulin-like growth factor 1 receptor in late-stage hypertension rats[J]. Environ Toxicol, 2021, 36(7): 1466-1475.
- [34] 李藤藤, 徐东升, 李 琪, 等. 淫羊藿苷对 ox-LDL 诱导的 RAW264.7 细胞凋亡及炎症的影响[J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(3): 9-15.
LI T T, XU D S, LI Q, et al. Effect of icariin on the apoptosis and inflammation of RAW264.7 cells induced by ox-LDL[J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(3): 9-15.
- [35] QIAN Z, ZHU L, LI Y, et al. Icariin prevents cardiomyocyte apoptosis in spontaneously hypertensive rats by inhibiting endoplasmic reticulum stress pathways[J]. J Pharm Pharmacol, 2021, 73(8): 1023-1032.
- [36] KIM J Y, SHIM S H. Epimedium koreanum extract and its flavonoids reduced atherosclerotic risk via suppressing modification of human HDL[J]. Nutrients, 2019, 11(5): 1110.
- [37] ZHANG K, LU J, MORI T, et al. Baicalin increases VEGF expression and angiogenesis by activating the ERR {alpha}/PGC-1 {alpha} pathway[J]. Cardiovasc Res, 2011, 89(2): 426-435.
- [38] 刘明超. 穿心莲对动脉粥样硬化的影响及其机制的研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2021.
LIU M C. The effect and mechanism of andrographis paniculata on atherosclerosis [D]. Ji'nan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2021.
- [39] 赵艺涵. 中药治疗颈动脉粥样硬化的配伍规律及川芎嗪稳定斑块的研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
ZHAO Y H. Study on the compatibility of traditional Chinese medicine in the treatment of carotid atherosclerosis and the stable plaque of ligustrazine[D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2021.
- [40] LIU H, ZHU L, CHEN L, et al. Therapeutic potential of traditional Chinese medicine in atherosclerosis: a review [J]. Phytother Res, 2022, 36(11): 4080-4100.
- [41] 宋 珂. 四妙勇安汤通过激活 PPAR γ 调控相关炎症通路对 ApoE^{-/-}小鼠 AS 肝损伤的影响[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
SONG K. Simiao Yongan Tang activates PPAR γ and the effect of regulating related inflammatory pathways on ApoE^{-/-} mouse AS liver injury[D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2019.
- [42] 漆仲文, 李 萌, 朱 科, 等. 四妙勇安汤对动脉粥样硬化小鼠动脉血管斑块外膜滋养血管通透性的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(11): 24-28.
QI Z W, LI M, ZHU K, et al. Effect of Simiao Yongan Tang on permeability of vasa vasorum of atherosclerotic plaque[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2019, 25(11): 24-28.
- [43] 李 琳. 四妙勇安汤抗糖尿病心肌病的效应成分及分子机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
LI L. Study on the effective components and molecular mechanism of Simiao Yongan decoction against diabetes cardiomyopathy [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2021.
- [44] 李秋芳, 王文恺, 龚 曼, 等. 当归补血汤及其活性成分通过 NLRP3/ASC/Caspase-1 通路调控糖尿病大鼠动脉粥样硬化及网络药理学研究[J]. 中成药, 2022, 44(6): 1987-1992.
LI Q F, WANG W K, GONG M, et al. Danggui Buxue decoction and its active ingredients regulate atherosclerosis and network pharmacology in diabetes rats through NLRP3/ASC/Caspase-1 pathway [J]. Chin Tradit Pat Med, 2022, 44(6): 1987-1992.
- [45] 许二中. 当归补血汤抗 ApoE 基因敲除小鼠动脉粥样硬化的作用及机制的研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.
XU E J. The study on the protective effect of Danggui Buxue Tang in ApoE knockout mice atherosclerosis and its mechanism [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2019.
- [46] 王红松, 单晓晓, 赵国栋, 等. 半夏白术天麻汤对 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化的干预作用及其机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(7): 9-15.

- WANG H S, SHAN X X, ZHAO G D, et al. Effect and mechanism of Banxia Baizhu Tianmatang on atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2021, 27(7): 9-15.
- [47] XIANG Y, ZHENG F, ZHANG Q, et al. Tanreqing injection regulates cell function of hypoxia-induced human pulmonary artery smooth muscle cells (HPASMCs) through TRPC1/CX3CL1 signaling pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 3235102.
- [48] JIANG Y H, ZHANG P, TAO Y, et al. Banxia Baizhu Tianma decoction attenuates obesity-related hypertension[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 266: 113453.
- [49] 陈云志, 秦忠, 王瑶瑶, 等. 试论维生素D为“肾藏精”理论的物质基础[J]. *环球中医药*, 2010, 3(6): 447-448.
- CHEN Y Z, QIN Z, WANG Y Y, et al. On the material basis of vitamin D as the theory of “kidney storing essence”[J]. *Glob Tradit Chin Med*, 2010, 3(6): 447-448.
- [50] 管连城, 陈功, 高洁, 等. 淫羊藿苷对维生素D缺乏大鼠肾上腺皮质CYP17A1 mRNA表达及皮质醇的影响[J]. *时珍国医国药*, 2017, 28(3): 520-521.
- GUAN L C, CHEN G, GAO J, et al. The effect of icariin on the expression of CYP17A1 mRNA and cortisol in the adrenal cortex of vitamin D deficient rats[J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2017, 28(3): 520-521.
- [51] 陈伟, 王焕珍, 柴艺汇, 等. 淫羊藿苷对异丙肾上腺素诱导H9C2细胞心肌重塑模型CYP27B, 维生素D受体mRNA表达的影响[J]. *时珍国医国药*, 2016, 27(11): 2568-2570.
- CHEN W, WANG H Z, CHAI Y H, et al. The effect of icariin on the mRNA expression of CYP27B and vitamin D receptors in isoproterenol induced myocardial remodeling model of H9C2 cells[J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2016, 27(11): 2568-2570.
- [52] 柴艺汇, 高洁, 陈功, 等. 淫羊藿苷对异丙肾上腺素诱导的肥大HL-1心肌细胞维生素D受体mRNA表达的影响[J]. *时珍国医国药*, 2017, 28(7): 1587-1589.
- CHAI Y H, GAO J, CHEN G, et al. The effect of icariin on the mRNA expression of vitamin D receptor induced by isoproterenol in hypertrophic HL-1 cardiomyocytes[J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2017, 28(7): 1587-1589.
- [53] 李文, 张孟之, 陈云志, 等. 当归补血汤对维甲酸诱导的骨质疏松大鼠肾脏VDR、CYP27B1的影响[J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(5): 1025-1028.
- LI W, ZHANG M Z, CHEN Y Z, et al. Effect of Danggui Buxue decoction on VDR and CYP27B1 in kidney of rats osteoporosis model induced by retinoic acid[J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2021, 32(5): 1025-1028.
- [54] 张孟之, 管连城, 秦忠, 等. 当归补血汤对维甲酸致骨质疏松模型大鼠卵巢CYP24A1和ER α 表达的影响[J]. *中药新药与临床药理*, 2020, 31(5): 502-507.
- ZHANG M Z, GUAN L C, QIN Z, et al. Effect of Danggui Buxue decoction on the expression of CYP24A1 and ER α in ovaries of osteoporosis rats induced by retinoic acid[J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2020, 31(5): 502-507.
- [55] 吴雍真, 李倩, 管连城, 等. 黄芪多糖调节维生素D/p38MAPK/ERK信号通路改善庆大霉素致肾小管上皮细胞损伤的机制[J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(10): 2312-2315.
- WU Y Z, LI Q, GUAN L C, et al. The mechanism of astragalus polysaccharide regulating vitamin D/p38MAPK/ERK signaling pathway ameliorate gentamicin induced renal tubular epithelial cell injury[J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2021, 32(10): 2312-2315.
- [56] 陈云志, 杨长福, 郭军, 等. 康心汤对异丙肾上腺素诱导实验性心肌梗死大鼠维生素D代谢的调节作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(19): 257-260.
- CHEN Y Z, YANG C F, GUO J, et al. Effect of Kangxin decoction on regulating vitamin D in rats with myocardial hypertrophy induced by isoproterenol[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2012, 18(19): 257-260.

(此文编辑 许雪梅)