

本文引用: 吴莹, 张雪莹, 郭守东. 传统中药作为 PPAR 调节剂在动脉粥样硬化治疗中的应用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(6): 461-468. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.06.001.

[文章编号] 1007-3949(2025)33-06-0461-08

· 专家论坛 ·

传统中药作为 PPAR 调节剂在动脉粥样硬化治疗中的应用

吴莹, 张雪莹, 郭守东

山东第二医科大学药学院脂代谢与动脉粥样硬化研究室, 山东省潍坊市 261053

[专家简介] 郭守东, 博士, 教授, 山东第二医科大学药学院及哈尔滨商业大学药学院硕士及博士研究生导师。兼任中国病理生理学会动脉粥样硬化专业委员会委员、国际动脉粥样硬化学会中国分会理事等学术职务。致力于动脉粥样硬化发生和发展机制及活性分子调控动脉粥样硬化的确切机制研究。主持并完成国家自然科学基金项目 3 项、山东省自然科学基金项目 1 项; 同时, 参与国家重大科技专项子课题、国家自然科学基金、山东省自然科学基金等多项课题研究, 累计达 10 余项。申请发明专利 10 余项, 其中已获授权 6 项, 并在 SCI 期刊上参与发表学术论文 50 余篇。



[摘要] 动脉粥样硬化被认为是一种慢性炎症病变, 其发展进程受诸多因素的影响, 特别是脂代谢失衡。过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)参与调控脂质代谢和炎症相关基因的表达, 其包括三个亚型, 即 PPAR α 、PPAR β 和 PPAR γ 。然而, 人工合成的 PPAR 激动剂在动脉粥样硬化防治中的表现存在不确定性, 且具有多种毒副作用。近年研究表明, 传统中药(TCM)可通过调节 PPAR 信号通路缓解高脂血症和炎症反应, 在防治动脉粥样硬化性心血管疾病方面取得了良好疗效。本文对近年来有关 TCM 调控 PPAR 进而缓解动脉粥样硬化的相关研究进行综述, 旨在为致力于探索 TCM 治疗动脉粥样硬化有效方案的药理学家, 以及热衷于应用 TCM 防治动脉粥样硬化性心血管疾病的临床医师提供坚实的理论依据。

[关键词] 传统中药; 过氧化物酶体增殖物激活受体; 脂质稳态; 炎症; 心血管疾病

[中图分类号] R285;R5

[文献标识码] A

Application of traditional Chinese medicine for treatment of atherosclerosis via targeting PPAR

WU Ying, ZHANG Xueying, GUO Shoudong

Institute of Lipid Metabolism and Atherosclerosis, School of Pharmacy, Shandong Second Medical University, Weifang, Shandong 261053, China

[ABSTRACT] Atherosclerosis is recognized as an inflammatory disease, and its development is regulated by multiple factors, particularly dyslipidemia. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) regulate the expression of genes that are involved in lipid metabolism and inflammation; and they have three subfamily members including PPAR α , PPAR β , and PPAR γ . However, synthetic PPAR agonists exhibit ambiguous effects in atherosclerotic therapy and induce various side effects. Notably, recent studies demonstrate that traditional Chinese medicine (TCM) alleviate atherosclerotic cardiovascular diseases via suppressing hyperlipidemia and inflammation through regulation of PPAR signaling pathway. This article primarily reviews the regulatory effects of TCM on PPAR and their therapeutic effects on atherosclerosis, provides valuable information for pharmacologists that are interested in searching for effective herbal prescriptions for atherosclerosis therapy and for clinicians that are interested in prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular diseases using TCM.

[KEY WORDS] traditional Chinese medicine; peroxisome proliferator-activated receptor; lipid homeostasis; inflammation; cardiovascular diseases

[收稿日期] 2024-05-06

[修回日期] 2024-06-20

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82070469)

[作者简介] 吴莹, 硕士研究生, 药师, 主要研究方向为天然药物防治动脉粥样硬化的分子机制, E-mail: ying1378@126.com。通信作者郭守东, 博士, 教授, 博士研究生导师, 主要研究方向为活性分子调控脂代谢和动脉粥样硬化的机制, E-mail: SD-GUO@sdsu.edu.cn。

随着老龄化社会的到来,特别是居民饮食结构向高脂高糖方向的倾斜,心血管疾病(cardiovascular diseases,CVD),特别是动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic CVD,ASCVD),已成为一个重大的公共卫生问题^[1]。据《中国心血管健康与疾病报告2023 概要》,我国农村和城市的CVD分别占居民死因的48.98%和47.35%,且该疾病的患病率和致死率处于持续上升阶段^[2]。动脉粥样硬化是一种以动脉血管壁脂质沉积为特征的血管慢性炎症性病变^[3],其致病因素较为复杂,主要与血管内皮的炎症反应和机体的脂代谢紊乱有关^[4]。尽管临床应用的降脂药物在防治ASCVD方面取得了一定成效,但单纯的降脂治疗并不能完全遏制ASCVD进程。

过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor,PPAR)包括三个亚型,即PPAR α 、PPAR β/δ 和PPAR γ 。PPAR与视黄醇X受体(retinoid X receptor,RXR)形成异源二聚体,再与其靶基因的特定DNA区域结合,进而调控脂代谢与炎症相关基因的表达。需要指出的是,PPAR的分布和生物学功能具有细胞和组织特异性。PPAR α 主要在心脏、肝脏、骨骼肌和心血管系统中表达,且主要参与脂肪酸转运和 β 氧化以及能量代谢;PPAR β/δ 在机体内分布广泛,且生理功能因组织分布而改变;PPAR γ 有两个亚型,PPAR γ_1 和PPAR γ_2 ,前者占主导地位且分布广泛,后者主要在白色脂肪组织中高表达,可调节糖脂代谢、脂肪细胞分化和胰岛素抵抗^[5-7]。活化的PPAR亦可与调控炎症的转录因子,如核因子 κ B(nuclear factor- κ B,NF- κ B)和激活蛋白1(activator protein 1,AP-1)等相互作用,导致后者转录抑制,进而下调炎症水平^[8-9]。

尽管PPAR调节剂在防治CVD中具有较大的潜力,但是人工合成的PPAR调节剂在CVD防治中的表现不尽如人意且存在多种毒副作用^[8]。这些化合物在不同的动物模型中表现出不同甚至相反的治疗效果,在治疗ASCVD的临床试验中亦展现出模棱两可的治疗效果^[8,10]。传统中药(traditional Chinese medicine,TCM)具有有效成分多样、多靶点且成分间存在协同作用的特点,在治疗慢性复杂性疾病方面具有独特的优势,已在亚洲国家应用多年,且正逐步被西方国家所认可^[4]。值得关注的是,TCM在治疗CVD,特别是ASCVD中展现出良好的治疗效果和安全性;且近年的研究显示TCM可激活PPAR信号通路。本文对TCM通过激活PPAR

调控脂代谢和炎症进而防治ASCVD的研究进展进行综述,旨在进一步推进TCM在防治ASCVD中的应用。

1 TCM通过调控PPAR缓解炎症和ASCVD

炎症反应参与ASCVD的整个过程,包括起始、发展恶化和消退。例如,在动脉粥样硬化起始阶段,循环系统中的单核细胞可被系统性慢性炎症所激活;单核细胞渗透进入内皮下转变为巨噬细胞并吞噬变性的脂质和受损细胞,进而造成血管褐变,详见研究团队发表的综述^[11]。现代药理学研究表明,TCM可通过激活PPAR信号通路抑制炎症相关信号通路,包括磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase,PI3K)-蛋白激酶B(protein kinase B,PKB/Akt)等,进而缓解ASCVD(图1)。

1.1 TCM调控PPAR γ -NF- κ B信号通路及巨噬细胞极化缓解炎症和ASCVD

根据中医理论,动脉粥样硬化的主要成因是痰瘀互结。丹菱片主要由丹参、川芎、瓜蒌、薤白、赤芍、葛根、泽泻、郁金、骨碎补和黄芪组成;该方剂通过其活血化瘀的功效改善动脉粥样硬化^[12]。岐黄茱萸方由黄芪、黄精、苏木、红花和水蛭5种药材组成。与丹菱片相似,该方剂亦具有活血祛瘀的功效。现代药理学研究表明,岐黄茱萸方通过激活PPAR γ -NF- κ B信号通路减轻内皮细胞炎症^[13]。与之类似,茱萸丸在高脂饮食诱导的载脂蛋白E基因敲除(apolipoprotein E knockout,ApoE^{-/-})小鼠中可显著升高PPAR γ 的表达并显著降低NF- κ B的表达^[14]。参通逐瘀汤是改善血液循环的代表性方剂,其含有秦艽、川芎、桃仁、红花、甘草、羌活和没药等12味中药。该方剂通过抑制p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase,p38 MAPK)的磷酸化水平和结缔组织生长因子的水平激活PPAR γ ,进而降低促炎因子,如白细胞介素1 β (interleukin-1 β ,IL-1 β)、IL-6和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)等的分泌^[15]。华中五味子可通过激活PPAR γ 信号通路改善C57BL/6J小鼠中的炎症反应^[16]。上述研究表明,中药方剂可通过激活PPAR γ 抑制NF- κ B的活化,进而下调炎症因子的生成。该分子机制或可部分阐释传统中医理论所表述的TCM具有活血祛瘀的功效。

巨噬细胞极化在ASCVD进程中扮演重要的角色^[11]。TCM所调控的PPAR γ -NF- κ B信号通路可抑制巨噬细胞向具有促炎作用的M1型转化并促进

其向具有抗炎作用的 M2 型极化。例如:茺菟丸在 ApoE^{-/-}小鼠中可下调 M1 型巨噬细胞标志物,如诱导型一氧化氮合酶、TNF- α 和 IL-6,并上调 M2 型巨噬细胞标志物,如精氨酸酶 1、IL-4 和 IL-13^[14]。补肾抗衰方通过激活 PPAR γ 下调 NF- κ B 信号通路抑制巨噬细胞 M1 型极化并促进其 M2 型极化,从而抑制动脉粥样硬化进展^[17]。痰瘀通滞方通过增加 PPAR γ 表达和抑制 Akt-细胞外调节蛋白激酶的磷酸化来促进 ApoE^{-/-}小鼠巨噬细胞向 M2 型极化,从而延缓动脉粥样硬化斑块的进程^[18]。TCM 的有效成分亦可通过调控 PPAR γ 来调节巨噬细胞的极化。例如,人参皂苷 Rg1 是 PPAR γ 的天然配体,其通过靶向 PPAR γ 减少促炎作用的 M1 型巨噬细胞并增加抗炎作用的 M2 型巨噬细胞。

1.2 TCM 调控 PPAR γ -PI3K-Akt 信号通路缓解炎症和 ASCVD

清热活血方由黄芩、毛冬青、川芎、赤芍、降香、红花和丹参组成,具有活血化瘀、清热解毒之功效;该方通过抑制 PI3K-Akt 和 NF- κ B 信号通路减轻炎症反应并促进巨噬细胞向 M2 型转化,稳定动脉粥样硬化斑块^[19]。复方丹参方是 TCM 中一种具有代表性的抗 ASCVD 制剂。该方剂的有效成分为人参皂苷 Rg1、三七皂苷 R1 和原儿茶醛;这些活性分子通过抑制黏着斑激酶(focal adhesion kinase,FAK)下调 PI3K-Akt 信号通路,进而抑制内皮细胞炎症损伤^[20]。另有研究表明,人参皂苷 Rg3 通过上调 PPAR γ 抑制主动脉 FAK 的活化,下调内皮细胞血管细胞黏附分子 1 和细胞间黏附分子 1 的表达,从而减少高脂饮食诱导的 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化斑块形成^[21]。上述研究表明,复方丹参及其活性成分通过激活 PPAR γ 抑制 FAK 及其下游的 PI3K-Akt 信号通路,下调炎症水平。与之类似,补肾抗衰方通过抑制 PI3K-Akt-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路下调炎症水平,并增加自噬蛋白水平促进巨噬细胞自噬,从而抑制动脉粥样硬化进展^[17]。复方丹参滴丸是一种中成药,其主要由丹参、三七和冰片等中药材组成;其主要的抗炎成分包括丹参醇、丹酚酸 B、丹参酮 II A 和三七皂苷 R1。该药可通过激活 PPAR γ 信号通路减轻炎症反应^[22];其有效成分丹酚酸 B 通过激活 PPAR γ 及其下游分子,包括脂肪分化蛋白和促血管生成蛋白,抑制动脉粥样硬化斑块的形成;丹参酮 II A 通过沉寂信息调节因子信号通路抑制炎症和氧化应激,并通过下调转化生长因子 β (transforming growth factor- β ,TGF- β) 调节细

胞增殖和基质沉积,进而遏制动脉粥样硬化进程^[3]。但是,复方丹参滴丸及其活性成分是否通过调控 FAK 及其下游的 PI3K-Akt 信号通路发挥抗炎和 ASCVD 防治作用尚需进一步验证。

1.3 TCM 调控其他信号通路缓解炎症和 ASCVD

清血消脂方由虎杖、大黄、蒲黄、姜黄、泽泻、葶藶、茵陈、白术、石菖蒲、菊科红花 10 味药材组成。在 ApoE^{-/-}小鼠中,清血消脂方通过抑制 Toll 样受体 4-髓分化因子 88-NF- κ B 信号通路来抑制炎症^[23]。麝香护心丸的主要成分为人参、黄芪、安息香、人工牛黄、肉桂、冰片和人工麝香。临床研究证实,长期(3 个月以上)服用麝香护心丸可减轻心肌缺血的发生与发展,并通过保护血管内皮细胞、抑制炎症和减少脂质浸润等途径降低 CVD 等危险事件的发生,缓解动脉粥样硬化^[24]。此外,中药青蒿和姜黄联合使用可减轻 ApoE^{-/-}小鼠促炎细胞因子的水平,有效缓解动脉粥样硬化^[25]。人参皂苷 Rg3 可减轻晚期糖基化终末产物诱导的 TNF- α 和 IL-6 表达,并促进抗炎细胞因子 IL-10 和 TGF- β 分泌,缓解动脉粥样硬化^[26]。复方丹参滴丸中的丹参所含有的酚酸类有效成分可通过减轻氧化应激水平、保护血管内皮功能和改善微循环等,发挥抗动脉粥样硬化的功效^[27]。由于 PPAR 在各组织分布广泛并参与炎症反应,上述 TCM 方剂是否通过调控 PPAR 影响炎症和 ASCVD,尚需在将来的研究中进一步阐明。

2 TCM 通过调控 PPAR 缓解脂代谢紊乱和 ASCVD

TCM 用于治疗代谢性疾病已有数千年的历史。现代药理学研究表明,TCM 可通过调节 PPAR 的下游分子,包括肉碱棕榈酰转移酶 1 α (carnitine palmitoyl transferase-1 α ,CPT-1 α)、肝 X 受体(liver X receptor,LXR)和 ATP 结合盒转运体(ATP-binding cassette transporter,ABC)等,改善高脂血症,进而缓解 ASCVD(图 1)。

2.1 TCM 上调 PPAR α / γ -ABCA1/G1 信号通路促进脂质外排

丹姜片除了可通过减少“痰”症、促进血液循环和缓解高脂血症来减轻动脉粥样硬化外^[28],在 ApoE^{-/-}小鼠中,其醇提物可直接通过激活 PPAR α -ABCA1 信号通路促进巨噬细胞内胆固醇外排,进而缓解高脂血症及其所诱发的炎症反应^[12]。华中五味子可通过激活 PPAR α / γ 信号通路改善 C57BL/6J 小鼠代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty

liver disease, MAFLD) 模型中的肝脏脂肪变性^[16]。复方丹参滴丸中的活性成分丹参酮ⅡA 可通过促进泡沫细胞中 LXR α 和 PPAR α 的基因表达,抑制泡沫细胞形成^[29]。

除直接激活 PPAR α -ABCA1 信号通路外,许多 TCM 可通过激活 PPAR γ -LXR α 间接上调 ABCA1/G1 表达,进而增强胆固醇逆向转运(reverse cholesterol transport, RCT),改善脂代谢紊乱和 ASCVD。四逆汤的主要成分为附子、炙甘草、大枣和干生姜,该方剂已在临床用于 ASCVD 治疗。分子机制研究表明,四逆汤通过增强 PPAR γ -LXR α -ABCA1 信号通路,减轻高脂诱导的新西兰兔高脂血症和动脉粥样硬化斑块形成^[30]。芪黄疽愈方能够抑制小鼠动脉粥样硬化进展及肝脏脂质沉积程度,其作用机制为通过上调 PPAR γ -LXR α -ABCA1 信号通路促进 RCT^[31]。银杏通脉汤由银杏叶水煎液、三七粉和麦冬水煎液组成。银杏通脉汤可通过激活巨噬细胞 PPAR γ -LXR α -ABCA1/G1 通路减轻动脉粥样硬化^[32]。参红通络方通过激活 PPAR γ -LXR α -ABCA1 信号通路抑制巨噬细胞脂质蓄积和炎症^[33]。此外,岐黄茺萸方和清血消脂方通过上调 PPAR γ -LXR α -ABCA1/G1 信号通路促进胆固醇外排和 RCT,从而减轻高脂饮食诱导的 ApoE^{-/-}小鼠的动脉粥样硬化^[13,23]。中药柑橘通过调控巨噬细胞中的 PPAR γ -LXR α -ABCG1-清道夫受体 B 类成员 1 信号通路,减轻巨噬细胞的泡沫化^[34]。

除通过 PPAR γ 上调 LXR α 外,某些 TCM 或方剂亦可通过 PPAR γ 调控 LXR β 和其他 ABC 转运体的表达。芪参益气丸含有黄芪甲苷、丹酚酸 B 及三七皂苷 R1 等 46 种生物活性成分;该方剂可通过上调 PPAR γ -LXR α/β -ABCA1 信号通路促进 RCT,从而减轻动脉粥样硬化斑块中的脂质沉积和炎症^[35]。葛根苓连汤是由葛根、黄芩、黄连和炙甘草按照 5:3:3:2 的比例制作而成;其主要通过增强 PPAR γ 的表达上调下游分子 LXR α 和 LXR β 以及 ABCA1、ABCA7 和 ABCG1 的表达,缓解大鼠高脂血症、脂质在肝脏的蓄积和主动脉动脉粥样硬化斑块形成^[36]。目前,有关中药方剂如何调控 PPAR γ 的研究少见报道。调肝导浊方是抗动脉粥样硬化的常用中药方剂,其由泽泻、决明子、益母草、丹参、姜黄、何首乌、柴胡和蒲黄组成;该方通过激活腺苷酸活化蛋白激酶调控 PPAR γ -LXR α -ABCA1 信号通路,促进巨噬细胞内胆固醇流出,减轻动脉粥样硬化^[37]。TCM 是否通过调控 PPAR 的其他上游分子促进 RCT 尚需进一步探究。调肝导浊方中的决明

子和何首乌亦被证实可通过降低高脂血症大鼠的总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)胆固醇(LDL cholesterol, LDLC)和极低密度脂蛋白胆固醇水平,抑制动脉粥样硬化斑块形成^[38-39]。此外,糖毒清颗粒是由黄连、掌叶大黄、黄芩、芍药等组成的中药复方;该方剂可通过逆转 2 型糖尿病大鼠中表达下调的 PPAR γ 缓解脂代谢紊乱^[40]。当归芍药散主要由当归、芍药、泽泻、川芎、茯苓、白术等组成。该方通过激活 LXR-PPAR γ 信号环路,改善脂代谢和炎症^[41]。综上所述,PPAR γ -LXR-ABC 转运体信号通路在中药方剂和 TCM 促细胞内胆固醇外排和 RCT 过程中发挥重要作用;且 LXR-PPAR γ 环路在该过程中进一步增强上述功效。

2.2 TCM 上调 PPAR α -CPT-1 α 信号通路促进脂肪酸 β 氧化

近年研究显示, TG 和富 TG 脂蛋白颗粒在 ASCVD 发生和发展过程中扮演重要角色^[42]。活血祛瘀方主要由银杏叶、芍药等中药组成。该方可降低 MAFLD 模型大鼠血清 TC、TG、LDLC 和载脂蛋白 B(apolipoprotein B, ApoB)的水平,并上调 ApoA1 和高密度脂蛋白胆固醇的水平;其调脂分子机制与上调大鼠肝脏中 PPAR α 和 CPT-1 α 的基因表达密切相关^[43]。麝香护心丸亦可通过激活 PPAR α -CPT-1 α 信号通路改善 ApoE^{-/-}小鼠血脂水平和减轻动脉粥样硬化斑块形成^[44]。青蒿和姜黄联合使用可显著缓解高脂饮食诱导的 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化斑块形成,这与其提升 PPAR α -CPT-1 α 信号通路从而促进脂肪酸 β 氧化相关^[25]。此外,中药决明子所含有的蒽醌苷可改善由 SD 大鼠(高脂高糖饮食 8 周)建立的 MAFLD 模型鼠血脂水平和肝脏功能,其作用机制与上调 PPAR α 的表达,进而降低肝脏 TG 水平有关^[45]。上述研究表明,某些中药方剂或 TCM 可通过上调 PPAR α -CPT-1 α 信号通路促进脂肪酸氧化降解,进而缓解高甘油三酯血症、MAFLD 和 ASCVD 进程。

2.3 TCM 抑制 PPAR γ 信号通路下调脂质合成与高脂诱发的炎症

PPAR γ 在脂肪酸生成和脂肪细胞分化中起重要作用。因此,抑制 PPAR γ 的表达可下调高脂血症并减轻脂质蓄积所诱发的炎症。某些 TCM 可通过抑制 PPAR γ 发挥降脂、抗炎和延缓 ASCVD 的功效。例如:化痰降浊汤由苍术、白术、陈皮、半夏、茯苓、泽泻组成;该方剂主要通过抑制 PPAR γ 和固醇反应元件结合蛋白 1c(sterol response element-

binding protein-1c, SREBP-1c) 等基因的表达来降低高脂血症大鼠的 TC 和 TG 水平^[46]。大黄是一种传统中药, 其具有降脂、抗炎和抗氧化等生物活性。研究表明, 大黄调控脂质代谢的主要成分包括大黄素、大黄酸、大黄酚和白藜芦醇等, 其具体作用机制主要与减少脂肪生成和促进脂肪分解相关基因的表达有关。其中, 大黄酸的降脂机制与抑制 PPAR γ 表达并上调脂肪分解酶有关^[47]。丹参的水提物可通过抑制 PPAR γ 及其下游的分化抗原簇 36 减少氧化型 LDL 所诱导的巨噬细胞泡沫化, 并下调 ApoE^{-/-} 小鼠主动脉中泡沫细胞的形成^[48]。此外,

丹参所含有的丹参酮 II A 亦可抑制 PPAR γ 的基因表达^[29]。常用于治疗高胆固醇血症和抗炎的中药绞股蓝, 亦被证实可以通过下调 PPAR γ 信号通路来减轻肥胖和肥胖相关的炎症^[49]。青蒿和姜黄联合使用亦可抑制肝脏脂肪生成相关基因, 如 SREBP-1c 和脂肪酸合酶的表达^[25]。此外, 中药决明子所含有的蒽醌苷在 MAFLD 模型鼠中亦可显著降低 SREBP-1c 的表达^[45]。麝香护心丸可通过抑制 SREBP-1c、脂肪酸合酶和乙酰辅酶 A 羧化酶 α 来抑制 ApoE^{-/-} 小鼠动脉粥样硬化斑块形成^[44]。

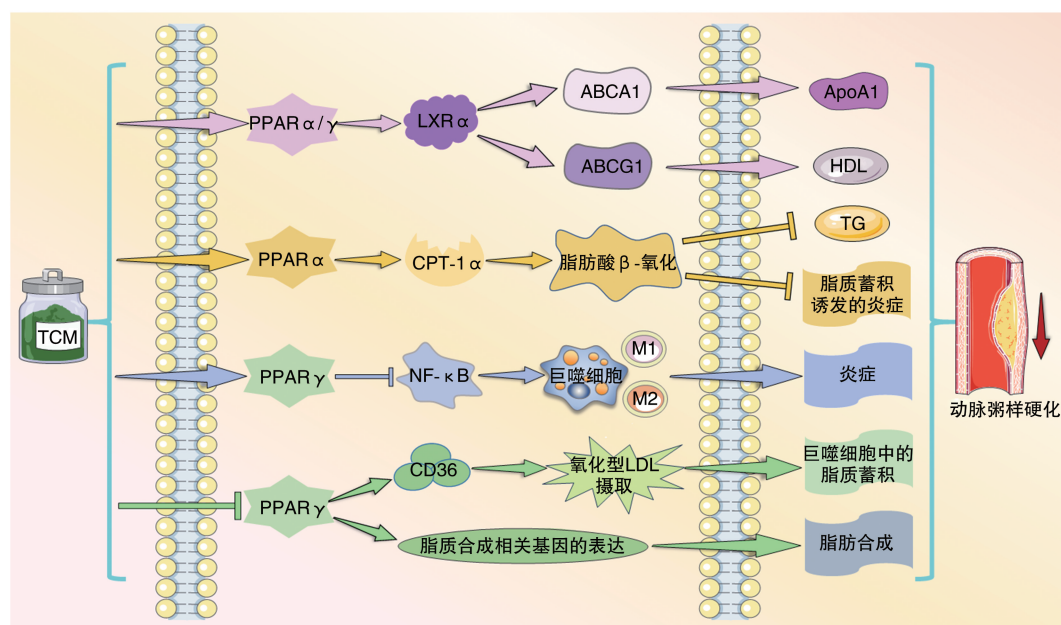


图 1. TCM 作为 PPAR 调节剂在治疗 ASCVD 中的应用

Figure 1. Application of TCM for treatment of ASCVD via targeting PPAR

3 小结与展望

TCM 已在亚洲, 特别是在中国, 应用上千年之久, 为护佑人民健康作出了巨大贡献。现代药理学研究表明, TCM 方剂或单药通过靶向 PPAR 有效抑制炎症反应和氧化应激, 改善血脂异常, 从而延缓动脉粥样硬化斑块的形成, 这在一定程度上明确了 TCM 治疗 ASCVD 的分子机制。但是, TCM 具有成分复杂和多靶点的特征。从理论上来说, TCM 所调控的 PPAR 信号通路仅能部分阐释其防治 CVD 的作用机制。目前, TCM 的关键有效成分及其确切的作用机制依然在在一定程度上制约着其国际化进程。然而鉴于 PPAR 在不同细胞和组织中可能具有不同的生物学功能, TCM 在 ASCVD 防治方面之所以展

现出优于人工合成 PPAR 调节剂的功效, 或许正是源于其不同有效成分因极性和代谢不同在机体特定部位富集而产生的协同作用。基于上述假设, TCM 在后续的研究中, 或可借助目前成熟的组学技术展开有效成分的组织分布和组织效应之间的关联分析, 为 TCM 的推广应用奠定整体观指导下的理论基础。

此外, 最近的一些研究表明, TCM 参与调控肠道菌群的相对丰度及其代谢产物^[50-52]。活血祛瘀方、清血消脂方、银杏通脉汤、糖毒清颗粒和歧黄茱萸方也可能通过调控肠道菌群来改善炎症、脂质代谢和动脉粥样硬化。例如, 通心络作为一种口服中药, 可以改变肠道菌群组成和肠道代谢产物, 从而抑制血管组织中炎症小体及其下游炎症因子 IL-1 β

和 IL-18 的表达,进而改善斑块稳定性^[53]。有研究表明,某些 TCM 可通过下调肠道菌群产生的代谢产物氧化三甲胺,抑制 MAPK-NF- κ B 信号通路来改善机体炎症^[54],从而抑制动脉粥样硬化斑块形成^[55]。有关肠道菌群在防治 ASCVD 方面的研究进展详见综述^[56]。TCM 是否通过调控肠道微生物群和相关代谢物进而调节 PPAR 信号通路来缓解 ASCVD 也是下一步研究中值得关注的科学问题。

[参考文献]

- [1] MARTIN S S, ADAY A W, ALMARZOOQ Z I, et al. 2024 heart disease and stroke statistics: a report of US and global data from the American heart association[J]. *Circulation*, 2024, 149(8): e347-e913.
- [2] 国家心血管病中心, 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2023 概要[J]. *中国循环杂志*, 2024, 39(7): 625-660.
- National Center for Cardiovascular Diseases, the Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health and Disease in China. Report on cardiovascular health and diseases in China 2023: an updated summary [J]. *Chin Circ J*, 2024, 39(7): 625-660.
- [3] LIU C, GUO X, ZHANG X. Modulation of atherosclerosis-related signaling pathways by Chinese herbal extracts: recent evidence and perspectives [J]. *Phytother Res*, 2024, 38(6): 2892-2930.
- [4] 谢彬, 袁星, 徐希科, 等. 中药复方抗动脉粥样硬化作用机制的研究进展[J]. *药学实践杂志*, 2021, 39(4): 295-298, 304.
- XIE B, YUAN X, XU X K, et al. Review of anti-atherosclerosis mechanism of a TCM formula[J]. *J Pharm Pract*, 2021, 39(4): 295-298, 304.
- [5] LUO P, YANG J, JIAN L, et al. Knockdown of PGBD5 inhibits the malignant progression of glioma through upregulation of the PPAR pathway[J]. *Int J Oncol*, 2024, 64(5): 55.
- [6] CHANGIZI Z, KAJBAF F, MOSLEHI A. An overview of the role of peroxisome proliferator-activated receptors in liver diseases[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2023, 11(7): 1542-1552.
- [7] CHI T, WANG M, WANG X, et al. PPAR- γ modulators as current and potential cancer treatments [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 737776.
- [8] MIAO M, WANG X, LIU T, et al. Targeting PPARs for therapy of atherosclerosis: a review[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 242(Pt 2): 125008.
- [9] CHEANG W S, TIAN X Y, WONG W T, et al. The peroxisome proliferator-activated receptors in cardiovascular diseases: experimental benefits and clinical challenges [J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(23): 5512-5522.
- [10] 罗才, 吴林栩, 朱星霖, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨巴戟天抗动脉粥样硬化的靶点及信号通路[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(8): 654-662.
- LUO C, WU L X, ZHU X L, et al. Screening of the targets and signal pathways of anti-atherosclerosis of *Morinda officinalis* based on network pharmacology and molecular docking technology [J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(8): 654-662.
- [11] LIN P, JI H H, LI Y J, et al. Macrophage plasticity and atherosclerosis therapy [J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 679797.
- [12] HAO D, DANBIN W, MAOJUAN G, et al. Ethanol extracts of Danlou tablet attenuate atherosclerosis via inhibiting inflammation and promoting lipid effluent[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 146: 104306.
- [13] WANG M, XIANG Q, SUN W, et al. Qihuangzhuyu formula attenuates atherosclerosis via targeting PPAR γ to regulate cholesterol efflux and endothelial cell inflammation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 2226168.
- [14] 宋玮, 张钟艺, 王楷, 等. 茺莢丸通过 PPAR γ /NF- κ B 信号通路促进巨噬细胞 M2 型极化防治动脉粥样硬化[J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(1): 243-250.
- SONG W, ZHANG Z Y, WANG K, et al. Zhuyu pills promote polarization of macrophages toward M2 phenotype to prevent atherosclerosis via PPAR γ /NF- κ B signaling pathway [J]. *China J Chin Mater Med*, 2024, 49(1): 243-250.
- [15] HAN Y, WANG J, JIN M, et al. Shentong zhuyu decoction inhibits inflammatory response, migration, and invasion and promotes apoptosis of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes via the MAPK p38/PPAR γ /CTGF pathway[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 6187695.
- [16] CHEN Z, LIU F, ZHENG N, et al. Wuzhi capsule (*Schisandra sphenanthera* extract) attenuates liver steatosis and inflammation during non-alcoholic fatty liver disease development[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 110: 285-293.
- [17] XIE Y, TIAN L, FANG Z, et al. Bushen kangshuai tablet inhibits progression of atherosclerosis by intervening in macrophage autophagy and polarization[J]. *J Tradit Chin Med*, 2020, 40(1): 28-37.
- [18] MA L, DAI X, WU C, et al. Tanyutongzhi formula delays atherosclerotic plaque progression by promoting alternative macrophage activation via PPAR γ and AKT/ERK signal pathway in ApoE knock-out mice[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 734589.
- [19] 杨梦, 胡思远, 李琳, 等. 巨噬细胞极化在心血管疾病中的作用及中药干预研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(3): 261-270.
- YANG M, HU S Y, LI L, et al. The role of macrophage po-

- larization in cardiovascular disease and Chinese medicine intervention[J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(3): 261-270.
- [20] ZHANG L, LI Y, MA X, et al. Ginsenoside Rg1-notoginsenoside R1-protocatechuic aldehyde reduces atherosclerosis and attenuates low-shear stress-induced vascular endothelial cell dysfunction[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 588259.
- [21] GENG J, FU W, YU X, et al. Ginsenoside Rg3 alleviates ox-LDL induced endothelial dysfunction and prevents atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice by regulating PPAR γ /FAK signaling pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 500.
- [22] LEI W, LI X, LI L, et al. Compound danshen dripping pill ameliorates post ischemic myocardial inflammation through synergistically regulating MAPK, PI3K/AKT and PPAR signaling pathways[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 281: 114438.
- [23] LI Y, ZHANG L, REN P, et al. Qing-Xue-Xiao-Zhi formula attenuates atherosclerosis by inhibiting macrophage lipid accumulation and inflammatory response via TLR4/MyD88/NF- κ B pathway regulation [J]. *Phytomedicine*, 2021, 93: 153812.
- [24] 王智聪, 谢彬, 袁星, 等. 基于网络药理学探讨麝香保心丸治疗动脉粥样硬化作用机制[J]. *药学实践与服务*, 2023, 41(5): 296-301.
- WANG Z C, XIE B, YUAN X, et al. Mechanism of shexiangbaixin pill in the treatment of atherosclerosis based on network pharmacology[J]. *J Pharm Serv*, 2023, 41(5): 296-301.
- [25] SHIN H S, HAN J M, KIM H G, et al. Anti-atherosclerosis and hyperlipidemia effects of herbal mixture, *Artemisia iwayomogi* Kitamura and *Curcuma longa* Linne, in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 153(1): 142-150.
- [26] LU S, LUO Y, ZHOU P, et al. Ginsenoside compound K protects human umbilical vein endothelial cells against oxidized low-density lipoprotein-induced injury via inhibition of nuclear factor- κ B, p38, and JNK MAPK pathways[J]. *J Ginseng Res*, 2019, 43(1): 95-104.
- [27] 林秋伟, 魏芝宝, 姚超永, 等. 丹参多酚酸盐对冠状动脉粥样硬化性心脏病患者内皮功能的影响分析[J]. *中国现代药物应用*, 2020, 14(21): 147-149.
- LIN Q W, WEI Z B, YAO C Y, et al. Analysis of the effect of salvia polyphenolate on endothelial function in patients with coronary atherosclerotic heart disease[J]. *Chin J Mod Drug Appl*, 2020, 14(21): 147-149.
- [28] QI J Y, WANG L, GU D S, et al. Protective effects of Danlou tablet against murine myocardial ischemia and reperfusion injury *in vivo* [J]. *Chin J Integr Med*, 2018, 24(8): 613-620.
- [29] 卢德赵, 林韬琦, 王萍儿, 等. 丹参酮 II A 对泡沫细胞胆固醇平衡的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012, 20(5): 402-406.
- LU D Z, LIN T Q, WANG P E, et al. Effect of tanshinone II A on cholesterol homeostasis in foam cells[J]. *Chin J Arterioscler*, 2012, 20(5): 402-406.
- [30] JU S, CHANG X, WANG J, et al. Sini decoction intervention on atherosclerosis via PPAR γ -LXR α -ABCA1 pathway in rabbits[J]. *Open Life Sci*, 2018, 13: 446-455.
- [31] 张欣, 葛建立, 苏坤, 等. 基于 PPAR γ /LXR α /ABCA1 信号通路探讨芪黄疽愈方对 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化形成的影响及其作用机制[J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(7): 1688-1693.
- ZHANG X, GE J L, SU K, et al. Based on PPAR γ /LXR α /ABCA1 signaling pathway, the effect of Qi-Huang-Qu-Yu formula on the formation of atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice and its mechanism were investigated [J]. *Chin J Gerontol*, 2024, 44(7): 1688-1693.
- [32] ZHENG S, HUANG H, LI Y, et al. Yin-xing-tong-mai decoction attenuates atherosclerosis via activating PPAR γ -LXR α -ABCA1/ABCG1 pathway [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 169: 105639.
- [33] ZHANG Z, ZHAI L, LU J, et al. Shen-Hong-Tong-Luo formula attenuates macrophage inflammation and lipid accumulation through the activation of the PPAR- γ /LXR- α /ABCA1 pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 3426925.
- [34] LIANG P L, CHEN X L, GONG M J, et al. Guang Chen Pi (the pericarp of citrus reticulata Blanco's cultivars 'Chachi') inhibits macrophage-derived foam cell formation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 293: 115328.
- [35] XIE J, PENG L, WANG T, et al. QiShenYiQi pill inhibits atherosclerosis by promoting reverse cholesterol transport PPAR γ -LXR α / β -ABCA1 pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 315: 116684.
- [36] ZHANG Z, ZHOU Y, LV Q, et al. Gegen Qinlian decoction modulates atherosclerosis and lipid metabolism through cellular interplay and signaling pathways[J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2024, 27(17): 2609-2621.
- [37] ZHANG Y, ZENG M, ZHANG X, et al. Tiaogandaozhuo formula attenuates atherosclerosis via activating AMPK-PPAR γ -LXR α pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 324: 117814.
- [38] FIDÈLE N, JOSEPH B, EMMANUEL T, et al. Hypolipidemic, antioxidant and anti-atherosclerogenic effect of aqueous extract leaves of *Cassia. occidentalis* Linn (caesalpinaceae) in diet-induced hypercholesterolemic rats[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1): 76.
- [39] WANG W, HE Y, LIN P, et al. In vitro effects of active components of *Polygonum multiflorum* Radix on enzymes

- involved in the lipid metabolism[J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 153(3): 763-770.
- [40] ZHANG Q, HUANG Y, LI X, et al. Tangduqing granules attenuate insulin resistance and abnormal lipid metabolism through the coordinated regulation of PPAR γ and DGAT2 in type 2 diabetic rats [J]. *J Diabetes Res*, 2019, 2019: 7403978.
- [41] LIU P, ZHOU X, ZHANG H, et al. Danggui-Shaoyao-San attenuates cognitive impairment via the microbiota-gut-brain axis with regulation of lipid metabolism in scopolamine-induced amnesia[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 796542.
- [42] ZHANG B H, YIN F, QIAO Y N, et al. Triglyceride and triglyceride-rich lipoproteins in atherosclerosis[J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 909151.
- [43] CHENG B, ZHOU A Z, GE W, et al. Mechanism of Huo-Xue-Qu-Yu formula in treating nonalcoholic hepatic steatosis by regulating lipid metabolism and oxidative stress in rats[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 6026319.
- [44] LU L, QIN Y, CHEN C, et al. The atheroprotective roles of heart-protecting musk pills against atherosclerosis development in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(23): 714.
- [45] 李玉晶, 侯伟, 武俊紫, 等. 决明子蒽醌苷对非酒精性脂肪肝病大鼠肝脏组织中 SREBP-1c 和 PPAR α 表达的影响[J]. *西部医学*, 2019, 31(10): 1511-1516.
- LI Y J, HOU W, WU J Z, et al. The affection of cassia glycosides on SREBP-1c and PPAR α in liver of nonalcoholic fatty liver disease rats [J]. *Med J West China*, 2019, 31(10): 1511-1516.
- [46] REN Q, LIU X Q, ZHOU X W, et al. Effects of Huatan Jiangzhuo decoction on diet-induced hyperlipidemia and gene expressions in rats[J]. *Chin J Nat Med*, 2021, 19(2): 100-111.
- [47] WU L, WANG X, JIANG J, et al. Mechanism of rhubarb in the treatment of hyperlipidemia: a recent review[J]. *Open Med (Wars)*, 2023, 18(1): 20230812.
- [48] PARK K S, AHN S H, LEE K P, et al. The natural compound dansameum reduces foam cell formation by downregulating CD36 and peroxisome proliferator-activated receptor- γ expression[J]. *Pharmacogn Mag*, 2018, 13(Suppl 4): S868-S874.
- [49] AKTER R, LING L, RUPA E J, et al. Binary effects of gynostemma gold nanoparticles on obesity and inflammation via downregulation of PPAR γ /CEBP α and TNF- α gene expression[J]. *Molecules*, 2022, 27(9): 2795.
- [50] YANG S, HAO S, WANG Q, et al. The interactions between traditional Chinese medicine and gut microbiota: global research status and trends [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 1005730.
- [51] ZHANG H Y, TIAN J X, LIAN F M, et al. Therapeutic mechanisms of traditional Chinese medicine to improve metabolic diseases via the gut microbiota [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133: 110857.
- [52] 仇晓夏, 常成. 黄芪-丹参对动脉粥样硬化大鼠肠道菌群的影响[J]. *安徽中医药大学学报*, 2022, 41(4): 80-86.
- QIU X X, CHANG C. Effect of Astragalusmembranaceus-salvia miltiorrhiza on gut microbiota in rats with atherosclerosis[J]. *J Anhui Univ Chin Med*, 2022, 41(4): 80-86.
- [53] QI Y, LIU W, YAN X, et al. Tongxinluo may alleviate inflammation and improve the stability of atherosclerotic plaques by changing the intestinal flora[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 805266.
- [54] FARHANGI M A, VAJDI M. Novel findings of the association between gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide and inflammation: results from a systematic review and dose-response Meta-analysis[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2020, 60(16): 2801-2823.
- [55] 宋玮, 梁清芝, 张钟艺, 等. 茺蔚丸调控 TMA/FMO3/TMAO 通路促进胆固醇逆向转运抗动脉粥样硬化[J]. *中华中医药学刊*, 2024, 42(09): 124-129.
- SONG W, LIANG Q Z, ZHANG Z Y, et al. Zhuyu pills regulate TMA/FMO3/TMAO lipid metabolism pathway and promote cholesterol reverse transport and anti-atherosclerosis[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2024, 42(9): 124-129.
- [56] 翟佳诚, 王婷, 刘富强, 等. 肠道菌群对动脉粥样硬化性心血管疾病发病影响的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(11): 995-1000.
- ZHAI J C, WANG T, LIU F Q, et al. Research progress of the effect of intestinal flora on the pathogenesis of atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(11): 995-1000.
- (此文编辑 许雪梅)