

本文引用: 王珠, 何传辉, 杨慧宇. 山奈酚抗动脉粥样硬化的作用机制研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2026, 34(2): 171-177. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2026.02.010.

[文章编号] 1007-3949(2026)34-02-0171-07

· 文献综述 ·

## 山奈酚抗动脉粥样硬化的作用机制研究进展

王珠<sup>1</sup>, 何传辉<sup>1</sup>, 杨慧宇<sup>2</sup>

1. 山西医科大学第二医院, 2. 山西医科大学第二医院心血管内科, 山西省太原市 030001

[摘要] 动脉粥样硬化(As)是心血管系统中的一种常见疾病,其特征是血管内膜形成粥样斑块或纤维斑块,导致血管壁硬化、管腔狭窄及弹性下降,从而引发相应器官的缺血性病变。山奈酚是一种存在于多种植物和水果中的天然黄酮类化合物,具有显著的抗炎和抗氧化特性。由于传统降脂疗法存在一定的局限性,近年来,具有抗As活性且有益于人类健康的天然产物日益受到关注。已有研究证实山奈酚在抗As方面的分子机制。本文结合国内外最新研究进展,系统综述山奈酚在抗炎、抗氧化和抗As方面的作用,阐明其潜在的作用机制,以期As的预防和治疗提供理论参考。

[关键词] 山奈酚; 动脉粥样硬化; 抗炎; 抗氧化; 心血管疾病

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Research progress on the mechanism of kaempferol against atherosclerosis

WANG Zhu<sup>1</sup>, HE Chuanhui<sup>1</sup>, YANG Huiyu<sup>2</sup>

1. Second Hospital of Shanxi Medical University, 2. Department of Cardiovascular Medicine, Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China

[ABSTRACT] Atherosclerosis (As) is a common disease in the cardiovascular system, characterized by the formation of atherosclerotic plaques or fibrous plaques in the vascular intima, leading to vessel wall hardening, lumen stenosis, and reduced elasticity, thereby causing ischemic changes in corresponding organs. Kaempferol is a natural flavonoid compound found in various plants and fruits, possessing significant anti-inflammatory and antioxidant properties. Due to the limitations of traditional lipid-lowering therapies, natural products with anti-As activity and potential benefits for human health have garnered increasing attention in recent years. The molecular mechanisms of kaempferol in combating As have been confirmed. Based on the latest research advances domestically and internationally, this article systematically reviews the anti-inflammatory, antioxidant, and anti-As effects of kaempferol, elucidates its potential mechanisms of action, and aims to provide theoretical references for the prevention and treatment of As.

[KEY WORDS] kaempferol; atherosclerosis; anti-inflammation; antioxidation; cardiovascular diseases

我国心血管疾病患病率呈持续上升趋势,目前患者总数已高达3.3亿<sup>[1]</sup>。动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)为诸多心血管疾病的主要病理基础,其过程包括内皮细胞损伤、脂质沉积和泡沫细胞形成,进而导致血管狭窄、炎症信号通路激活,最终形成As斑块<sup>[2]</sup>。As的发病机制存在多种学说,包括脂质浸润学说、血栓形成学说、损伤应答学说、氧化应激学说以及炎症学说等<sup>[2]</sup>。其中,脂质浸润学说

获得广泛认同,其认为低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)及其他含有载脂蛋白B的脂蛋白在动脉壁内沉积,是As形成的始动环节。沉积在内皮下的LDLC被巨噬细胞吞噬后形成泡沫细胞,泡沫细胞不断累积形成脂质条纹并逐渐演变成As斑块(图1)。此外,炎症反应在As斑块形成过程中也扮演着重要角色。As早期,血管内皮损伤可诱导炎症因子表达上调并触发炎

[收稿日期] 2025-02-05

[修回日期] 2025-05-01

[基金项目] 山西省科学技术厅基础研究计划(自由探索类)(202303021221207);山西省卫生健康委员会医学重点科研项目计划(重大科技攻关专项)(2022XM08)

[作者简介] 王珠,硕士研究生,研究方向为心血管疾病基础与临床,E-mail:15513452563@163.com。通信作者杨慧宇,博士,主任医师,博士研究生导师,研究方向为心血管疾病基础与临床,E-mail:yanghuiyu2010@126.com。

症反应,推动低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)氧化修饰为氧化型 LDL(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL),进而促进泡沫细胞形成。随着病变进展,活化的巨噬细胞通过分泌蛋白水解酶和基质金属蛋白酶降解纤维帽,导致斑块稳定性下降甚至破裂<sup>[3]</sup>。

目前,As 的经典疗法主要包括他汀类药物(羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂)、阿司匹林、硝酸甘油和贝特类药物。近年来,也出现了如前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)单克隆抗体和 PCSK9 siRNA 等

新型分子及遗传干预策略<sup>[4]</sup>。然而,现有 As 疗法仍存在一定的局限性。例如,长期使用他汀类药物可能引发肝损伤、肌肉疼痛和 2 型糖尿病等不良反应<sup>[5]</sup>。而 PCSK9 靶向治疗则可引起鼻咽炎、注射部位反应和上呼吸道感染等症状<sup>[6]</sup>。因此,研究人员逐渐将注意力转向具有抗 As 活性且安全性较高的天然产物。山奈酚是一种天然黄酮类化合物,已被多项研究证实具有抗 As 潜力<sup>[7]</sup>。临床研究显示,摄入含有山奈酚的食物或药物与心血管疾病风险呈负相关<sup>[8]</sup>。本文旨在系统综述山奈酚在抗 As 方面的研究进展,以期为后续深入研究提供参考。

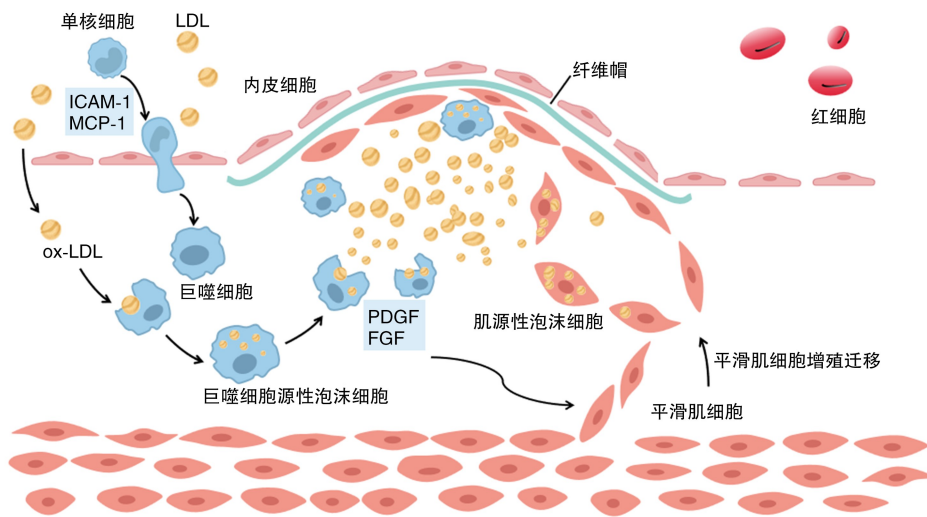


图 1. As 的发病机制图

ICAM-1: 细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1); MCP-1: 单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein-1); PDGF: 血小板源性生长因子 (platelet-derived growth factor); FGF: 成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor)。

Figure 1. Pathogenesis diagram of As

## 1 山奈酚的化学性质

### 1.1 山奈酚的化学

山奈酚[3,5,7-三羟基-2-(4-羟基苯基)-4H-1-苯并吡喃-4-酮]是一种天然黄酮类化合物,其分子式为  $C_{15}H_{10}O_6$ ,相对分子质量为 286.23。该化合物最初从茶树中分离得到,广泛存在于多种水果和蔬菜中。在植物中,山奈酚常与不同的糖(如芦丁糖、鼠李糖、葡萄糖和半乳糖)结合,形成相应的糖苷衍生物,如黄芪甲苷(山奈酚-3-O-葡萄糖苷)。山奈酚含有二苯基丙烷结构,其具体化学结构如图 2 所示<sup>[7]</sup>。

山奈酚的生物合成经由一系列酶催化反应完成。首先,在查尔酮合酶的催化作用下,1 分子 4-香豆酰辅酶 A 与 3 分子丙二酰辅酶 A 发生缩合反应,

生成柚皮素查尔酮。随后,柚皮素查尔酮在查尔酮异构酶的催化下形成柚皮素黄烷酮。接下来,黄烷酮 3-双加氧酶通过羟基化反应,在柚皮素黄烷酮的 C3 位点引入羟基基团,生成二氢山奈酚。最后,在黄酮醇合酶的作用下,二氢山奈酚骨架的 C2-C3 位间形成双键,从而完成山奈酚的合成<sup>[7,9]</sup>。

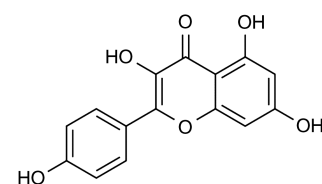


图 2. 山奈酚的化学结构

Figure 2. Chemical structure of kaempferol

## 1.2 山奈酚的药动学特点

山奈酚具有亲脂性,其吸收主要通过小肠部位的被动扩散、易化扩散以及主动转运等方式实现。在体内,山奈酚于肝脏中经葡萄糖醛酸化和硫酸化反应进行代谢,也可在小肠中由肠道酶催化转化。结肠的正常菌群将山奈酚糖苷代谢为苷元形式,并进一步降解为 4-甲基苯酚、4-羟基苯乙酸和间苯三酚等代谢产物,这些代谢产物随后被吸收进入体循环,最终通过粪便或尿液排出体外<sup>[7]</sup>。

研究表明,从菊苣中摄取较低剂量(9 mg)的山奈酚后,其主要在小肠远端或结肠被吸收,平均血浆峰浓度约为 0.1  $\mu\text{mol/L}$ ,达到峰值的时间为 5.8 h,在 24 h 内,约 1.9% 的山奈酚剂量被排泄,且多数受试者具有显著一致的药代动力学曲线<sup>[10]</sup>。尽管山奈酚水溶性较差且代谢迅速,目前已有多种新技术(如纳米技术和包封技术)被开发用于改善其向靶组织的递送效率,从而提高治疗效果<sup>[11]</sup>。虽然山奈酚的口服生物利用度在  $\text{ng/mL}$  或  $\mu\text{g/mL}$  范围内,但其仍然具有广泛的治疗效果。

## 2 山奈酚抗 As 的作用机制

As 的发生和发展与炎症反应及免疫损伤密切相关。在微炎症状态下,血管内皮细胞受损,动脉中膜平滑肌细胞增殖,进而导致动脉内膜脂纹、纤维斑块及粥样斑块形成,最终引发 As。山奈酚作为一种天然黄酮类化合物,在抗 As 方面展现出巨大潜力,具有进一步研究的价值(表 1)。

### 2.1 对内皮细胞的保护作用

血管内皮细胞是排列于血管腔表面的单层上皮细胞,构成血液与血管平滑肌之间的半通透性屏障。在生理状态下,正常的内皮细胞不仅具有调节血管张力与止血的功能,还发挥着抗氧化、抗炎和抗血栓形成的重要作用。然而,在各种刺激因素(如机械性损伤、LDL、高胆固醇血症、吸烟和病毒感染等)作用下,内皮细胞的结构和功能易受损害,表现为内皮依赖性血管舒张功能减弱、氧化应激水平升高、慢性炎症反应、白细胞黏附增强及血管通透性增加<sup>[12]</sup>。这些病理改变与 As 的发生和发展密切相关<sup>[13]</sup>。

**2.1.1 抑制内皮炎症** 内皮细胞损伤会促进白细胞介素 1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ ,IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子  $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ ,TNF- $\alpha$ )和 C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)等促炎因子的释放。这些因子通过与其相应受体结合,激活核因子  $\kappa\text{B}$ (nuclear

factor- $\kappa\text{B}$ ,NF- $\kappa\text{B}$ )信号通路,进而上调 E 选择素、ICAM-1 和血管细胞黏附分子 1(vascular cell adhesion molecule-1,VCAM-1)的表达,促进单核细胞在 As 早期的黏附和迁移<sup>[4]</sup>。基于网络药理学和实验验证,黄连解毒汤可通过上调血小板内皮细胞黏附分子 1(platelet endothelial cell adhesion molecule-1,platelet endothelial cell adhesion molecule-1,PECAM-1/CD31)的表达,同时抑制 ICAM-1 及小鼠抗兔巨噬细胞抗体 11 的表达,并降低 CRP、IL-6 和 TNF- $\alpha$  等炎症因子水平,从而发挥抗 As 作用,而山奈酚被证实是其关键活性成分之一<sup>[14]</sup>。在小鼠主动脉和人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell,HUVEC)模型中,山奈酚可以激活核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2,Nrf2)/血红素加氧酶 1(heme oxygenase-1,HO-1)信号通路,并抑制 NF- $\kappa\text{B}$  的活性,进而减轻由氧化应激和内皮损伤引起的炎症反应<sup>[15]</sup>。此外,山奈酚还可通过抑制 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4,TLR4)/NF- $\kappa\text{B}$  和信号转导及转录激活因子(signal transducer and activator of transcription,STAT)信号通路,进而抑制脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)诱导的 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、ICAM-1 和 VCAM-1 等炎症因子的表达<sup>[16]</sup>。

**2.1.2 改善内皮功能** 内皮细胞损伤会影响血管张力的调节,进而加速炎症反应,增加 As 的发生风险。研究表明,山奈酚可诱导猪冠状动脉发生血管舒张<sup>[17]</sup>。其舒血管作用可能与改善一氧化氮(nitric oxide,NO)生成和降低不对称二甲基精氨酸(asymmetric dimethylarginine,ADMA)水平有关。内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase,eNOS)所产生的 NO 具有促进血管舒张的功能,而 ADMA 则通过抑制 eNOS 活性,成为内皮功能障碍的危险因素<sup>[4]</sup>。据报道,山奈酚可降低 ADMA 的水平,同时上调 eNOS 的表达,从而增强内皮依赖性血管舒张,并通过抗氧化作用来减轻内皮损伤<sup>[18]</sup>。

**2.1.3 抑制内皮细胞凋亡** 内皮细胞凋亡不仅会引起内皮功能障碍,还会导致 As 局部斑块不稳定。Feng 等<sup>[19]</sup>通过体内和体外实验证实,ox-LDL 能够诱导人主动脉内皮细胞发生凋亡。山奈酚则能够通过上调 G 蛋白偶联雌激素受体(G protein-coupled estrogen receptor,GPER),进而调节磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphoinositide 3-kinase,PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B,PKB/Akt)/Nrf2 信号通路,抑制 ox-LDL 所诱导的细胞凋亡,延缓 As 的进展。此外,山奈酚还可通过抑制 PI3K/Akt/哺乳动物雷

帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路增强自噬水平, 或通过抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路上调 miR-26a-5p, 从而减轻 ox-LDL 诱导的细胞凋亡<sup>[20-21]</sup>。

## 2.2 降低 LDL 的氧化

LDL 的氧化是 As 发生的重要因素之一。在多种危险因素作用下, LDL 进入血管内膜并被氧化成 ox-LDL。ox-LDL 通过多种机制促进 As 的进展; 例如, ox-LDL 容易被巨噬细胞表面的清道夫受体 (scavenger receptor, SR) 识别并摄取, 从而促进巨噬细胞转化为泡沫细胞; 此外, ox-LDL 还可作用于内皮细胞、血小板、成纤维细胞和平滑肌细胞, 最终导致炎症反应和细胞凋亡<sup>[22]</sup>。研究发现, 山奈酚能够通过清除自由基和抑制氧化应激, 减少 LDL 的氧化, 进而延缓 As 的进程。山奈酚和其他类黄酮可与  $\text{Cu}^{2+}$  发生相互作用, 从而预防或阻断由  $\text{Cu}^{2+}$  诱导的 LDL 过氧化<sup>[23]</sup>。类黄酮还可减少由巨噬细胞诱导的 NO 和超氧阴离子反应生成的过氧亚硝酸盐对 LDL 的氧化修饰<sup>[24]</sup>。此外, 山奈酚可作为氢供体, 与生育酚相互作用, 增强其抗氧化作用, 进一步提高对 LDL 的保护能力。通过这些机制, 山奈酚在减缓 As 发展中发挥重要作用<sup>[4]</sup>。

## 2.3 抑制单核细胞-巨噬细胞分化

在 As 早期阶段, LDL 和 ox-LDL 在血管内膜积聚, 激活内皮细胞, 促使 MCP-1 和 ICAM-1 等促炎因子的释放。这些分子促进循环中的单核细胞向血管内膜迁移, 并分化为巨噬细胞。巨噬细胞在 As 进程中发挥双重作用: 一方面通过清除脂质和细胞碎片以缓解炎症反应, 另一方面又在炎症反应中产生促炎因子并增强氧化应激, 从而加速病变发展。因此, 抑制单核细胞向巨噬细胞分化, 可能成为延缓甚至逆转 As 的潜在治疗策略<sup>[25]</sup>。

山奈酚可降低 TNF- $\alpha$  诱导的稳态 mRNA 水平, 从而抑制内皮细胞表面 ICAM-1、E 选择素和 VCAM-1 的表达, 减少单核细胞的募集与迁移<sup>[24]</sup>。Huwait 等<sup>[26]</sup>发现, 山奈酚可抑制干扰素  $\gamma$  (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 介导的 THP-1 细胞中 MCP-1 和 ICAM-1 等促炎因子的 mRNA 表达, 这提示其具有抗炎及潜在的抗 As 效应。另一项在高胆固醇诱导的 As 兔模型中进行的研究也证实了山奈酚具有类似的抗 As 作用<sup>[27]</sup>。此外, 山奈酚以剂量依赖性方式抑制 IL-32 诱导的 p38 和 NF- $\kappa$ B 的活化, 并通过阻断单核细胞向巨噬细胞的分化来发挥抗炎效应<sup>[28]</sup>。山奈酚还可抑制 THP-1 细胞中 MCP-1 介导的单核细胞迁移,

进一步强化其抗炎作用<sup>[26]</sup>。Zhao 等<sup>[29]</sup>开发了一种巨噬细胞仿生山奈酚递送系统 (KPF@MM-NPs), KMP@MM-NPs 在  $5\mu\text{mol/L}$  浓度下可能通过阻断活性氧 (reactive oxygen species, ROS)/NF- $\kappa$ B 信号通路, 促使 M1 型巨噬细胞向 M2 型转换, 显著减轻巨噬细胞炎症反应并降低关键促炎因子的释放, 从而抑制 As 进展。该研究为山奈酚介导的纳米药物在 As 治疗领域的进一步探索提供了指导性思路。

## 2.4 抑制巨噬细胞中脂质积累和巨噬细胞源性泡沫细胞形成

山奈酚通过多种机制抑制巨噬细胞内的脂质积累和泡沫细胞形成。首先, 它能够显著下调脂质摄取相关受体 (CD36) 的表达, 减少巨噬细胞对 ox-LDL 的摄取<sup>[30]</sup>。其次, 山奈酚通过抑制 Piezo1 通道和  $\text{Ca}^{2+}$  内流, 调节 CD36 介导的线粒体 ROS 产生, 并进一步调控下游的丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)/NF- $\kappa$ B 和 Nrf2/HO-1 信号通路, 以抑制泡沫细胞形成<sup>[31]</sup>。此外, 山奈酚可上调 ATP 结合盒转运体 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)、ABCG1 和 SR-B1 的表达, 促进胆固醇外流, 减少脂质积聚, 进而抑制泡沫细胞形成<sup>[32]</sup>。另有研究显示, 在 As 小鼠模型中, 多酚类化合物可促进肝脏对循环胆固醇的摄取, 调节整体胆固醇代谢, 并降低巨噬细胞内的胆固醇负荷, 从而限制肠道菌群代谢产物三甲胺 N-氧化物 (trimethylamine N-oxide, TMAO) 对 As 进程的影响<sup>[33]</sup>。

## 2.5 抑制平滑肌细胞增殖和迁移

山奈酚具有抑制血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 增殖和迁移的作用。VSMC 是构成血管壁的重要细胞, 其具备在分化 (收缩) 表型与去分化 (合成) 表型之间转换的能力。在生理状态下, 多数 VSMC 处于收缩表型, 以维持血管的正常收缩功能; 然而, 在生长因子刺激或血管损伤等病理条件下, VSMC 会发生表型转换, 通过增殖和细胞外基质重塑等方式促进迁移<sup>[34]</sup>。在 As 的发展过程中, VSMC 向内膜迁移并增殖, 摄取脂质和胆固醇后转化为泡沫细胞, 从而促进早期 As 斑块的形成。因此, 抑制 VSMC 的增殖和迁移有助于稳定斑块, 降低 As 风险。

研究表明, 山奈酚可通过激活骨形态发生蛋白 4 (bone morphogenetic protein-4, BMP-4) 信号通路, 上调 miR-21 表达, 并下调胞质分裂作用因子 4 (dedicator of cytokinesis 4, DOCK4)、DOCK5 和 DOCK7 的表达, 从而抑制 VSMC 的迁移, 促使其向收缩表型转换。此外, 山奈酚还可抑制 PDGF 受体的酪氨酸磷

酸化及其下游信号通路,如胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)、Akt 和磷脂酶 C- $\gamma$ 1 (phospholipase C- $\gamma$ 1, PLC- $\gamma$ 1), 进而抑制 PDGF 诱导的大鼠主动脉 VSMC 的增殖<sup>[35]</sup>。一项动物实验表明,含有山奈酚的瓜萎薤白可通过抑制 P2RY12 的激活,促进脂肪自噬,减少与脂质蓄积相关的平滑肌细胞源性泡沫细胞形成,从而发挥抗 As 的作用<sup>[36]</sup>。

## 2.6 对炎症反应的调控作用

研究表明,山奈酚能够通过调节肠道微生物群及其代谢产物,改善肠道屏障功能,并抑制 LPS 诱导的 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路活化,减少促炎因子的产生,从而发挥抑制 As 的作用<sup>[37-38]</sup>。体外实验表明,山奈酚能够通过调节环状核仁蛋白 12 (circular nucleolar protein 12, circNOL12)/miR-6873-3p/成纤维细胞生长因子受体底物 2 (fibroblast growth factor

receptor substrate 2, FRS2) 信号通路,减轻 ox-LDL 诱导的 HUVEC 的炎症反应、氧化应激及细胞凋亡<sup>[39]</sup>。此外,网络药理学研究表明,以山奈酚为重要成分的银杏叶连翘能够通过 TNF- $\alpha$  激活 TNF-RI 信号通路,进而调节细胞凋亡过程。这一过程促进转录因子 NF- $\kappa$ B 的表达,诱导细胞因子 IL-1 $\alpha$ / $\beta$  生成,从而对抗细胞炎症和凋亡<sup>[40]</sup>。另外,山奈酚还可抑制 THP-1 细胞中 LPS 诱导的 MAPK 信号通路活化,进而通过抑制巨噬细胞来源的趋化因子 (macrophage-derived chemokine, MDC)、干扰素  $\gamma$  诱导蛋白 10 (interferon- $\gamma$ -induced protein-10, IP-10)、生长相关癌基因  $\alpha$  (growth related oncogene- $\alpha$ , GRO- $\alpha$ ) 和 IL-8 的产生,进一步减轻炎症反应<sup>[9]</sup>。这些结果揭示了山奈酚在缓解细胞炎症中可能涉及的分子机制。

表 1. 山奈酚抗 As 的作用机制

Table 1. Anti-As mechanism of kaempferol

作用类别	关键分子靶点	调控机制	实验种属/模型	参考文献
内皮保护	Nrf2/HO-1	激活 Nrf2/HO-1 信号通路并抑制 NF- $\kappa$ B 的活性,减轻内皮损伤引起的炎症	小鼠主动脉 HUVEC	[15]
	TLR4、NF- $\kappa$ B 和 STAT	抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 和 STAT 信号通路,进而抑制炎症因子表达	大鼠肠道微血管内皮细胞	[16]
	ADMA、eNOS/NO	降低 ADMA 的水平,上调 eNOS 表达,促进 NO 的合成	ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠 HUVEC	[18]
	PI3K/Akt/Nrf2	激活 GPER,上调 PI3K/Akt/Nrf2 信号通路,抑制细胞凋亡	ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠人主动脉内皮细胞	[19]
	PI3K/Akt/mTOR	抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路上调自噬,抑制细胞凋亡	HUVEC	[20]
	TLR4/NF- $\kappa$ B、miR-26a-5p	抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路上调 miR-26a-5p,减轻细胞凋亡	人主动脉内皮细胞	[21]
降低 LDL 的氧化	Cu <sup>2+</sup>	阻断 Cu <sup>2+</sup> 诱导 LDL 氧化的能力	人血浆 LDL	[23]
	生育酚	增强生育酚的抗氧化作用	人血浆 LDL	[4]
抑制单核细胞-巨噬细胞分化	IFN- $\gamma$ 、MCP-1、ICAM-1	抑制 IFN- $\gamma$ 介导的 MCP-1 和 ICAM-1 的产生,进而减少单核细胞的募集与迁移	THP-1 巨噬细胞高脂诱导的 As 兔模型	[26] [27]
抑制巨噬细胞中脂质积累和泡沫细胞形成	IL-32、p38、NF- $\kappa$ B	抑制 IL-32 诱导的 p38 和 NF- $\kappa$ B 活化,抑制单核细胞向巨噬细胞的分化	人单核细胞系 THP-1	[28]
	ROS/NF- $\kappa$ B	阻断 ROS/NF- $\kappa$ B 信号通路,减轻巨噬细胞炎症反应	ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠	[29]
	CD36	下调 CD36 的表达,减少巨噬细胞对 ox-LDL 的摄取	人单核细胞系 THP-1	[30]
	Piezo1、Ca <sup>2+</sup> 、MAPK/NF- $\kappa$ B 和 Nrf2/HO-1	抑制 Piezo1 通道和 Ca <sup>2+</sup> 内流,调节 MAPK/NF- $\kappa$ B 和 Nrf2/HO-1 的下游信号通路,抑制泡沫细胞的形成	ApoE <sup>-/-</sup> 和 Piezo1 巨噬细胞特异性敲除小鼠	[31]
	ABCA1、ABCG1、SR-B1	上调 ABCA1、ABCG1 和 SR-B1,促进胆固醇流出并减少脂质积聚	人单核细胞系 THP-1	[32]
	抑制 VSMC 增殖和迁移	BMP-4、miR-21、DOCK4/5/7	激活 BMP-4 信号通路,上调 miR-21 的表达,并下调 DOCK4、5 和 7 的表达,抑制 VSMC 的迁移	人肺动脉平滑肌细胞
PDGF、ERK1/2、Akt、PLC- $\gamma$ 1		抑制 PDGF 受体的酪氨酸磷酸化及下游 ERK1/2、Akt 和 PLC- $\gamma$ 1 信号通路,进而抑制 VSMC 的增殖	大鼠主动脉 VSMC	[35]

续表

作用类别	关键分子靶点	调控机制	实验种属/模型	参考文献
抗炎作用	LPS、TLR4/NF-κB	抑制 LPS 诱导的 TLR4/NF-κB 信号通路活化, 抑制促炎因子的产生	结肠炎小鼠模型	[37]
	circNOL12/miR-6873-3p/FRS2	调节 circNOL12/miR-6873-3p/FRS2 信号通路减轻 HUVEC 炎症	HUVEC	[39]
	MAPK	抑制 MAPK 信号通路, 进而抑制 MDC、IP-10、GRO-α 和 IL-8 的产生	人单核细胞系 THP-1	[9]

### 3 小结与展望

综上所述, 山奈酚具有抗炎、抗氧化和保护心脏等多种生物活性。它能够减轻血管内皮损伤、抑制 LDL 的氧化、阻断单核细胞向巨噬细胞的分化以及后续泡沫细胞的形成, 从而有效抑制 As 斑块的形成和发展, 发挥对 As 的预防作用。这一发现为从传统中医药中挖掘抗 As 策略提供了新的科学依据。此外, 多项体内和体外实验证实, 山奈酚可通过激活 Nrf2 信号通路缓解氧化应激和铁死亡介导的肝损伤<sup>[41]</sup>。研究还发现山奈酚可以在胶质母细胞瘤细胞中调控自噬过程, 诱导细胞凋亡, 并触发 ROS 介导的细胞焦亡<sup>[42]</sup>。然而, 目前关于山奈酚如何通过上述机制影响 As 的发生和发展的研究仍相对匮乏, 其具体的作用机制及治疗潜力还需进一步深入探索。总之, 期望本综述能够为深入理解天然药物山奈酚的现有潜力, 以及其在预防和治疗 As 方面的独特优势提供有力参考。

#### [参考文献]

- [1] 刘明波, 何新叶, 杨晓红, 等. 《中国心血管健康与疾病报告 2023》要点解读[J]. 中国心血管杂志, 2024, 29(4): 305-324. LIU M B, HE X Y, YANG X H, et al. Interpretation of report on cardiovascular health and diseases in China 2023[J]. Chin J Cardiovasc Med, 2024, 29(4): 305-324.
- [2] LIBBY P. The changing landscape of atherosclerosis[J]. Nature, 2021, 592(7855): 524-533.
- [3] 中华心血管病杂志(网络版)编辑委员会. 动脉粥样硬化斑块的筛查与临床管理专家共识[J]. 中华心血管病杂志(网络版), 2022, 5(1): 1-13. Editorial Committee of Chinese Journal of Cardiovascular Diseases (Online Edition). Atherosclerotic plaque screening and clinical management expert consensus[J]. Chin Video J Cardiol, 2022, 5(1): 1-13.
- [4] CHEN M, XIAO J, EL-SEEDI H R, et al. Kaempferol and atherosclerosis: From mechanism to medicine [J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2022, 64(8): 2157-2175.
- [5] CHAULIN A. Cardiotoxicity as a possible side effect of statins[J]. Rev Cardiovasc Med, 2023, 24(1): 22.
- [6] SCHONCK W A M, STROES E S G, HOVINGH G K, et al. Long-term efficacy and tolerability of PCSK9 targeted therapy: a review of the literature[J]. Drugs, 2024, 84(2): 165-178.
- [7] ALAM W, KHAN H, SHAH M A, et al. Kaempferol as a dietary anti-inflammatory agent: current therapeutic standing[J]. Molecules, 2020, 25(18): 4073.
- [8] MICEK A, GODOS J, DEL RIO D, et al. Dietary flavonoids and cardiovascular disease: a comprehensive dose-response meta-analysis [J]. Mol Nutr Food Res, 2021, 65(6): e2001019.
- [9] DEVI K P, MALAR D S, NABAVI S F, et al. Kaempferol and inflammation: from chemistry to medicine[J]. Pharmacol Res, 2015, 99: 1-10.
- [10] DUPONT M S, DAY A J, BENNETT R N, et al. Absorption of kaempferol from endive, a source of kaempferol-3-glucuronide, in humans[J]. Eur J Clin Nutr, 2004, 58(6): 947-954.
- [11] ALRUMAIHI F, ALMATROODI S A, ALHARBI H O A, et al. Pharmacological potential of kaempferol, a flavonoid in the management of pathogenesis via modulation of inflammation and other biological activities[J]. Molecules, 2024, 29(9): 2007.
- [12] BALTA S. Endothelial dysfunction and inflammatory markers of vascular disease [J]. Curr Vasc Pharmacol, 2021, 19(3): 243-249.
- [13] DUAN H, ZHANG Q, LIU J, et al. Suppression of apoptosis in vascular endothelial cell, the promising way for natural medicines to treat atherosclerosis[J]. Pharmacol Res, 2021, 168: 105599.
- [14] LIANG J, HUANG Y, MAI Z, et al. Integrating network pharmacology and experimental validation to decipher the mechanism of action of Huanglian Jiedu decoction in treating atherosclerosis[J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 15: 1779-1795.
- [15] YAO H, SUN J, WEI J, et al. Kaempferol protects blood vessels from damage induced by oxidative stress and inflammation in association with the Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 1118.
- [16] BIAN Y, LIU P, ZHONG J, et al. Kaempferol inhibits multiple pathways involved in the secretion of inflammatory mediators from LPS-induced rat intestinal microvascular endothelial cells[J]. Mol Med Rep, 2019, 19(3): 1958-1964.
- [17] XU Y C, LEUNG S W S, YEUNG D K Y, et al. Structure-activity relationships of flavonoids for vascular relaxation in porcine coronary artery[J]. Phytochemistry, 2007, 68(8): 1179-1188.
- [18] XIAO H B, FANG J, LU X Y, et al. Protective effects of kaempferol against endothelial damage by an improvement in nitric oxide production and a decrease in asymmetric dimethylarginine

- level[J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 616(1/3): 213-222.
- [19] FENG Z, WANG C, JIN Y, et al. Kaempferol-induced GPER up-regulation attenuates atherosclerosis via the PI3K/AKT/Nrf2 pathway[J]. *Pharm Biol*, 2021, 59(1): 1106-1116.
- [20] CHE J, LIANG B, ZHANG Y, et al. Kaempferol alleviates ox-LDL-induced apoptosis by up-regulation of autophagy via inhibiting PI3K/Akt/mTOR pathway in human endothelial cells[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2017, 31: 57-62.
- [21] ZHONG X, ZHANG L, LI Y, et al. Kaempferol alleviates ox-LDL-induced apoptosis by up-regulation of miR-26a-5p via inhibiting TLR4/NF- $\kappa$ B pathway in human endothelial cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108: 1783-1789.
- [22] XING Y, LIN X. Challenges and advances in the management of inflammation in atherosclerosis[J]. *J Adv Res*, 2025, 71: 317-335.
- [23] BROWN J E, KHODR H, HIDER R C, et al. Structural dependence of flavonoid interactions with Cu<sup>2+</sup> ions: implications for their antioxidant properties[J]. *Biochem J*, 1998, 330: 1173-1178.
- [24] AL-KHAYRI J M, SAHANA G R, NAGELLA P, et al. Flavonoids as potential anti-inflammatory molecules: a review[J]. *Molecules*, 2022, 27(9): 2901.
- [25] LIU X, WU J, TIAN R, et al. Targeting foam cell formation and macrophage polarization in atherosclerosis: the therapeutic potential of rhubarb[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110433.
- [26] HUWAIT E, AYOUB M, KARIM S. Investigation of the molecular mechanisms underlying the antiatherogenic actions of kaempferol in human THP-1 macrophages[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 7461.
- [27] KONG L, LUO C, LI X, et al. The anti-inflammatory effect of kaempferol on early atherosclerosis in high cholesterol fed rabbits [J]. *Lipids Health Dis*, 2013, 12: 115.
- [28] NAM S Y, JEONG H J, KIM H M. Kaempferol impedes IL-32-induced monocyte-macrophage differentiation [J]. *Chem Biol Interact*, 2017, 274: 107-115.
- [29] ZHAO J, LING L, ZHU W, et al. M1/M2 re-polarization of kaempferol biomimetic NPs in anti-inflammatory therapy of atherosclerosis[J]. *J Control Release*, 2023, 353: 1068-1083.
- [30] TU Y C, LIAN T W, YEN J H, et al. Antiatherogenic effects of kaempferol and rhamnocitrin[J]. *J Agric Food Chem*, 2007, 55(24): 9969-9976.
- [31] CHU T, WANG Y, WANG S, et al. Kaempferol regulating macrophage foaming and atherosclerosis through piezo1-mediated MAPK/NF- $\kappa$ B and Nrf2/HO-1 signaling pathway [J/OL]. *J Adv Res*, 2025, 75: 635-650.
- [32] LI X Y, KONG L X, LI J, et al. Kaempferol suppresses lipid accumulation in macrophages through the downregulation of cluster of differentiation 36 and the upregulation of scavenger receptor class B type I and ATP-binding cassette transporters A1 and G1[J]. *Int J Mol Med*, 2013, 31(2): 331-338.
- [33] GUIDUCCI L, NICOLINI G, FORINI F. Dietary patterns, gut microbiota remodeling, and cardiometabolic disease[J]. *Metabolites*, 2023, 13(6): 760.
- [34] CAO G, XUAN X, HU J, et al. How vascular smooth muscle cell phenotype switching contributes to vascular disease[J]. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1): 180.
- [35] KIM K, KIM S, MOH S H, et al. Kaempferol inhibits vascular smooth muscle cell migration by modulating BMP-mediated miR-21 expression[J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 407(1/2): 143-149.
- [36] BAO Y, ZHU L, WANG Y, et al. Gualou-Xiebai herb pair and its active ingredients act against atherosclerosis by suppressing VSMC-derived foam cell formation via regulating P2RY12-mediated lipophagy[J]. *Phytomedicine*, 2024, 128: 155341.
- [37] QU Y, LI X, XU F, et al. Kaempferol alleviates murine experimental colitis by restoring gut microbiota and inhibiting the LPS-TLR4-NF- $\kappa$ B axis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 679897.
- [38] VIOLI F, CAMMISOTTO V, BARTIMOCCIA S, et al. Gut-derived low-grade endotoxaemia, atherothrombosis and cardiovascular disease [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(1): 24-37.
- [39] LI S, HAO M, WU T, et al. Kaempferol alleviates human endothelial cell injury through circNOL12/miR-6873-3p/FRS2 axis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 137: 111419.
- [40] ZHANG J, GAI J, MA H, et al. Understanding the molecular mechanism of ginkgo Folium-Forsythiae Fructus for cerebral atherosclerosis treatment using network pharmacology and molecular docking[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(7): e32823.
- [41] LI H, WENG Q, GONG S, et al. Kaempferol prevents acetaminophen-induced liver injury by suppressing hepatocyte ferroptosis via Nrf2 pathway activation [J]. *Food Funct*, 2023, 14(4): 1884-1896.
- [42] CHEN S, MA J, YANG L, et al. Anti-glioblastoma activity of kaempferol via programmed cell death induction: involvement of autophagy and pyroptosis [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8: 614419.

(此文编辑 王颖)