

本文引用: 白洁, 孙伟, 张世贞, 等. 苦参碱与血管重塑[J]. 中国动脉硬化杂志, 2026, 34(3): 247-254. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2026.03.008.

[文章编号] 1007-3949(2026)34-03-0247-08

· 文献综述 ·

苦参碱与血管重塑

白洁¹, 孙伟^{2,3}, 张世贞^{2,3}, 孔鹏²

1. 河北省药品医疗器械检验研究院 河北省中药质量评价与标准研究重点实验室, 河北省石家庄市 050227;
2. 河北医科大学基础医学院生物化学与分子生物学教研室 河北省血管生物学重点实验室 神经与血管生物学教育部重点实验室, 河北省石家庄市 050017; 3. 河北医科大学第二医院心内一科, 河北省石家庄市 050000

[摘要] 苦参碱(MAT)是从传统中药苦参中提取的天然生物碱,兼具中草药的天然属性与化学药物的明确作用优势,在抗炎、内皮细胞(EC)功能保护和血管平滑肌细胞(VSMC)表型转换等方面发挥广泛的调节作用。近年来,因其多靶点调控特性,MAT在血管重塑领域受到广泛关注。研究表明,MAT通过改善血管内皮细胞(VEC)功能障碍、调控VSMC表型转换及抑制单核/巨噬细胞异常活化与趋化等机制,参与动脉粥样硬化(As)、血管新生及肺动脉高压(PH)等多种血管重塑相关疾病的发生与发展。本文系统综述了MAT在血管重塑中的作用机制,基于此,MAT的应用有望成为未来临床治疗的新方向。

[关键词] 苦参碱; 血管重塑; 动脉粥样硬化; 血管新生; 肺动脉高压

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Matrine and vascular remodeling

BAI Jie¹, SUN Wei^{2,3}, ZHANG Shizhen^{2,3}, KONG Peng²

1. Hebei Institute for Drug and Medical Device Control & Hebei Key Laboratory of Quality Evaluation and Standard Research for Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang, Hebei 050227, China;
2. Department of Biochemistry and Molecular Biology, Basic Medical College of Hebei Medical University & Hebei Provincial Key Laboratory of Vascular Biology & Key Laboratory of Neurovascular Biology, Ministry of Education, Shijiazhuang, Hebei 050017, China;
3. First Department of Cardiology, Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050000, China

[ABSTRACT] Matrine (MAT) is a natural alkaloid extracted from the traditional Chinese herb *Sophora flavescens*, combining the natural attributes of herbal medicine with the well-defined efficacy advantages of chemical drugs. It exerts broad regulatory effects in areas such as anti-inflammation, endothelial cell (EC) function protection, and phenotypic switching of vascular smooth muscle cells (VSMC). In recent years, MAT has attracted extensive attention in the field of vascular remodeling due to its multi-targeted regulatory properties. Research indicates that MAT participates in the onset and progression of various vascular remodeling-related diseases, including atherosclerosis (As), angiogenesis, and pulmonary hypertension (PH). Its mechanisms involve improving vascular endothelial cell (EC) dysfunction, regulating the phenotypic switching of VSMC, and inhibiting the abnormal activation and chemotaxis of monocytes/macrophages. This article systematically reviews the mechanisms of MAT in vascular remodeling. Based on this evidence, the application of MAT holds promise as a new direction for future clinical therapies.

[KEY WORDS] matrine; vascular remodeling; atherosclerosis; angiogenesis; pulmonary hypertension

根据《中国心血管健康与疾病报告 2023》显示,我国心血管疾病患病人数已达 3.3 亿,成为导致人群死亡和过早死亡的主要原因。在人口老龄化以

及吸烟、不健康饮食、高血压、血脂异常、糖尿病、代谢综合征等多重危险因素的共同影响下,心血管疾病的发生率和死亡率呈显著逐年上升趋势^[1]。血

[收稿日期] 2025-04-14

[修回日期] 2025-06-09

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82370474);河北省自然科学基金项目(H2024206079)

[作者简介] 白洁,硕士研究生,主要从事中药活性成分分离与药理学研究,E-mail:13831199051@163.com。通信作者孔鹏,博士,副教授,博士研究生导师,主要从事血管重塑分子机制研究,E-mail:pengkong@hebm.edu.cn。

管重塑根据诱发因素可分为生理性和病理性两类,主要表现为血管结构、大小、形状及细胞组成等方面的改变。其发生机制涉及血管内皮细胞(vascular endothelial cell, VEC)功能障碍、中膜平滑肌细胞表型转换和单核/巨噬细胞聚集等多个过程。临床上常见的动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)、高血压及肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)等疾病,均与病理性血管重塑密切相关^[2-3]。

苦参属于豆科植物,性味苦寒,具有清热燥湿、杀虫及利尿等功效^[4-5]。苦参碱(matrine, MAT)是苦参的主要药效成分之一,又名苦甘草、苦参草或苦豆根,通常从苦参的干燥根、植株及果实中经乙醇等有机溶剂提取得到,具有广泛的生物活性^[6-7]。近年来的药理研究表明, MAT 在抗炎、保护 VEC 功能以及调节血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)表型转换等方面发挥重要作用。基于此,本文从细胞生物学和分子生物学角度,系统综述了 MAT 在血管重塑及相关疾病治疗中的药理作用,以期对 MAT 未来的临床转化与应用提供参考。

1 MAT 对血管细胞功能的调节

1.1 MAT 对 VEC 功能的调节

VEC 位于血管壁最内层,直接与血流接触,不仅是血管壁与血液之间的物理性屏障,也是最早感知血流动力学变化的管壁细胞。VEC 在维持血管结构完整和功能正常方面发挥关键作用,其功能障碍被视为血管重塑的起始环节和重要标志^[8]。研究表明, MAT 可通过多种信号通路发挥保护 VEC 功能的作用。例如, MAT 通过上调 miR-126b 的表达,能够抑制转录调控因子叉头框蛋白 O4(forhead box protein O4, FOXO4)激活所引起的血管内皮祖细胞凋亡,促进其增殖、迁移和成管能力,从而改善 EC 功能障碍^[9]。在炎症调控方面, MAT 可下调 EC 中 miR-25-3p 的表达,从而解除其对转录因子 Krüppel 样因子 4(Krüppel-like factor 4, KLF4)的靶向抑制作用,减轻肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)诱导的 VEC 炎症反应和相关炎症因子的表达^[10]。在脂质代谢重编程引发的血管重塑中, MAT 一方面通过促进磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB/Akt)信号通路介导的内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS) Ser1177 位点磷酸化而激活 eNOS;另一方面,通过与 PKC α 直接结合并抑制其对 eNOS Thr495 位点的磷酸化,共

同减轻氧化型低密度脂蛋白(oxidized-low density lipoprotein, ox-LDL)刺激引发的人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell, HUVEC)功能障碍,增加一氧化氮(nitric oxide, NO)的释放并减少活性氧(reactive oxygen species, ROS)的生成^[11]。此外,研究还证实,氧化型 MAT 可通过对腺苷 A_{2B}受体(adenosine A_{2B} receptor, A_{2B}R)的直接抑制作用,降低高糖诱导的 HUVEC 中白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、TNF- α 和趋化因子 C-C 基序配体 5(C-C motif chemokine ligand 5, CCL5)的表达,促进 VEC 中 NO 的生成,从而缓解高糖环境引起的 VEC 毒性^[12]。上述研究结果表明, MAT 及其衍生物在调节 VEC 功能方面具有潜在的治疗价值,有望成为治疗 VEC 功能障碍所致血管重塑的潜在防治药物。

1.2 MAT 对 VSMC 功能的调节

VSMC 是构成血管中膜的重要组成部分,在维持血管壁完整性和调节血管张力方面发挥重要作用。在血管损伤后的动脉重构过程中, VSMC 可由收缩表型去分化为合成表型,此时其增殖和迁移能力增强,细胞外基质合成分泌增加,而收缩标志物表达下降。近年来研究发现,除合成表型外, VSMC 还可转化为巨噬细胞样、泡沫细胞样或脂肪细胞样等多种细胞表型,参与不同病理因素介导的血管重塑过程^[13]。大量研究已证实, MAT 通过多种机制调节 VSMC 的表型和功能,从而发挥血管保护作用。例如,早期研究发现, MAT 能以剂量依赖性方式下调细胞周期蛋白 D1/E(Cyclin D1/E)及细胞周期蛋白依赖性激酶 2/4(cyclin-dependent kinase 2/4, CDK2/4)表达,并通过激活细胞周期负调控 p53/p21 信号通路维持 VSMC 的收缩表型^[14]。后续研究进一步发现, MAT 还可抑制转录因子核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B) p65 的活化,下调细胞间黏附分子 1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)和血管细胞黏附分子 1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)的表达,从而抑制 TNF- α 诱导的 VSMC 向炎性表型转换^[15]。以上结果提示 MAT 对 VSMC 表型转换具有抑制作用,并有助于维持血管稳态,但其确切的分子作用机制和靶点认识仍十分有限。

在糖代谢紊乱引发的 VSMC 表型转化方面,研究发现 MAT 处理可显著降低晚期糖基化终末产物(advanced glycation end product, AGE)诱导的 VSMC 胶原蛋白 I/VIII(collagen I/VIII)累积,同时增加收缩表型标志物肌球蛋白重链 11(myosin heavy chain 11, MYH11)和 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA/ACTA2)的表达,从而维持 VSMC 的收

缩表型^[16]。另有研究发现, MAT 可在翻译后水平抑制 DNA 聚合酶 δ 相互作用蛋白 2 (polymerase δ interacting protein 2, POLDIP2)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路的磷酸化激活, 上调 MYH11 和 POLDIP2 表达, 减少细胞外基质合成与分泌, 进而抑制 AGE 诱导的 VSMC 向成纤维细胞样表型转化^[17]。在 VSMC 的抗炎和抗氧化调节方面, MAT 可通过抑制 NF- κ B 活化减轻炎症反应, 同时促进细胞胆固醇稳态, 增强其抗炎和抗氧化能力, 但其具体机制尚待阐明^[18]。此外, MAT 还可降低蛋白激酶 R 样内质网激酶 (protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase, PERK) 的磷酸化水平, 抑制其介导的内质网应激引发的 VSMC 表型转化^[19]。这些研究共同揭示了 MAT 在维持 VSMC 收缩表型稳态中的重要作用, 但其在 VSMC 表型调控与稳态维持中的直接信号通路和关键分子靶点仍知之甚少, 需进一步深入探究。

1.3 MAT 对单核/巨噬细胞功能的调节

在血管损伤或病理刺激下, 单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、C-X3-C 基序趋化因子配体 1 (C-X3-C motif chemokine ligand 1, CX3CL1) 等趋化因子募集单核细胞至病变部位, 使其分化为巨噬细胞并极化为 M1 型 (促炎) 或 M2 型 (抗炎) 表型。M1 型巨噬细胞分泌 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等促炎因子, 而 M2 型则主要产生 IL-10 等抗炎因子, 共同调节局部炎症反应^[20]。巨噬细胞通过吞噬作用清除病原体及坏死和凋亡细胞碎片, 维持组织稳态, 并通过分泌细胞因子、生长因子及细胞外基质重塑酶参与血管修复, 然而, 其过度活化可能导致病理性血管重塑^[21]。因此, 靶向抑制巨噬细胞向 M1 型极化及其关键信号通路已成为干预血管重塑的重要策略。现有研究证实, MAT 可在多个层面调控巨噬细胞的极化和功能, 其核心机制在于同时抑制促炎表型转换与增强修复功能。具体而言, MAT 可通过靶向抑制 ox-LDL 诱导的过量 ROS 生成, 阻断 ROS 依赖性丝裂原活化蛋白激酶激酶 (mitogen-activated protein kinase kinase, MKK)/p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK) 信号通路异常激活, 从而显著降低巨噬细胞中 IL-1 β 和 TNF- α 等促炎因子的表达^[22]。进一步研究表明, MAT 对 M1 型极化的抑制作用具有多靶点特性。例如, 在脓毒症肺损伤模型中, MAT 可逆转脓毒症引起的沉默信息调节因子 1 (sirtuin 1, SIRT1) 表达下调, 进而抑制 NF- κ B

信号通路活化, 促进巨噬细胞由 M1 型向 M2 型极化^[23]。此外, MAT 不仅能抑制氧化应激介导的 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)/信号转导及转录激活因子 1 (signal transducer and activator of transcription 1, STAT1) 信号通路活化, 还可显著抑制脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的 NF- κ B 信号通路活化, 阻止核因子 κ B 抑制蛋白 α (nuclear factor κ B inhibitor α , I κ B α) 磷酸化及 NF- κ B p65 核转位, 从而降低 TNF- α 和 IL-6 等促炎因子释放, 推动巨噬细胞从 M1 型向 M2 型极化^[24-26]。

综上所述, MAT 通过调节巨噬细胞功能在血管重塑中发挥双向保护作用: 一方面抑制 M1 型巨噬细胞的过度极化, 减少促炎因子释放; 另一方面增强 M2 型巨噬细胞的修复功能, 促进血管组织修复。这种动态调控可有效减轻血管壁炎症损伤, 抑制血管细胞异常凋亡和氧化应激反应, 从而维持血管结构稳定, 为改善血管重塑相关病理进程提供了潜在的干预策略。

2 MAT 对血管重塑及相关病变的调控作用

2.1 动脉粥样硬化

As 是一种慢性炎症性疾病, 起始于血管内皮功能障碍。在血管危险因素的作用下, 单核细胞浸润至内膜并分化为巨噬细胞, 后者通过吞噬脂质形成泡沫细胞, 同时释放炎症因子, 促使 VSMC 向内膜迁移并增殖^[27]。该过程以脂质沉积、炎症细胞浸润、VSMC 增殖和内膜下单层间隙中坏死细胞碎片的积聚为主要特征, 最终引起血管壁结构损伤和血管重塑^[28]。该疾病的发生和发展涉及多种病理机制, 包括氧化应激、炎症反应、内皮功能障碍、VSMC 表型转化和丢失等。近年来研究表明, MAT 在 As 相关的内皮损伤过程中发挥重要保护作用, 尤其在调控氧化应激方面。MAT 可通过调控 ROS 生成的关键分子机制, 有效改善氧化应激介导的血管内皮功能障碍。具体而言, MAT 通过激活 MAPK 信号通路中的 MKK3/6, 促进核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 核转位, 并特异性结合抗氧化响应元件 (antioxidant response element, ARE), 从而上调 NADPH 醌氧化还原酶 1 (NADPH quinone oxidoreductase 1, NQO1) 和血红素加氧酶 1 (heme oxygenase-1, HO-1) 的表达, 促进细胞内 ROS 的清除^[29]。此外, MAT 还能通过激活 PI3K/Akt 信号通路, 显著增强下游效应分子 eNOS 的表达及活性, 并抑制其负调控因子 PKC α 的激活,

从而促进 NO 合成,减少 ROS 的产生,进而延缓 As 的进展^[11]。

在抗炎调控方面, MAT 表现出多靶点作用特性。研究表明, TNF- α 可诱导人主动脉平滑肌细胞 (human aortic smooth muscle cell, HASMC) 中 VCAM-1 和 ICAM-1 的表达上调, 而 MAT 通过阻断 NF- κ B 与 MAPK 信号通路, 能够显著降低 IL-1 β 和 IL-6 等促炎因子水平, 直接干预单核细胞与内皮的黏附过程, 减轻 As 病变^[15]。Wang 等^[18] 研究发现, 在 As 模型中, 血管壁内 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α mRNA 水平显著升高, 而 MAT 可有效抑制 NF- κ B 介导的炎症级联反应, 降低相关炎症因子的表达。同时, MAT 还可通过抑制 MKK/p38 MAPK 信号通路, 减轻 ox-LDL 诱导的巨噬细胞炎症反应, 从而稳定 As 斑块纤维帽, 减缓病变进展^[22]。

在代谢调控层面, 高脂血症是 As 的重要危险因素之一^[30]。定量蛋白质组学分析表明, MAT 可显著上调人肝癌细胞 (HepG2) 和肺腺癌细胞 (A549) 中低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, LDLR) 的表达, 从而增强细胞对低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 的摄取和清除能力, 有效降低循环 LDL 水平。血液中 LDL 水平的降低, 意味着可渗入血管内膜并被氧化为致 As 的 ox-LDL 的“底物”减少。这可能是 MAT 发挥降血脂及抗 As 作用的关键分子机制之一。动物实验进一步证实, MAT 介导的 LDLR 上调可有效降低血脂水平, 为高脂血症的治疗提供了新策略^[31]。

综上所述, MAT 通过调控氧化应激、炎症微环境及脂质代谢等多个环节, 展现出良好的抗 As 潜力 (图 1)。然而, 其具体作用靶点和相关信号通路有待进一步深入研究, 以为未来临床应用提供更充分的理论依据。

2.2 血管新生

血管新生是指在既有血管网络基础上形成新生血管的生物学过程, 包括 VEC 的增殖、迁移及后续的管腔结构重塑等多个阶段。这一过程不仅存在于生理状态下的组织损伤修复与愈合过程中, 在多种病理条件下亦可被异常激活, 如糖尿病性视网膜病变、慢性炎症的持续进展以及缺血性血管组织损伤后的代偿反应和血流恢复过程, 进而成为血管重塑发生与发展的重要病理基础^[32-33]。病理性血管新生以 VEC 过度增殖为核心特征, 通常由血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、PI3K/Akt/mTOR 等信号通路的异常激活所驱动。研究表明, MAT 在胶原诱导的关节滑膜血管新生过

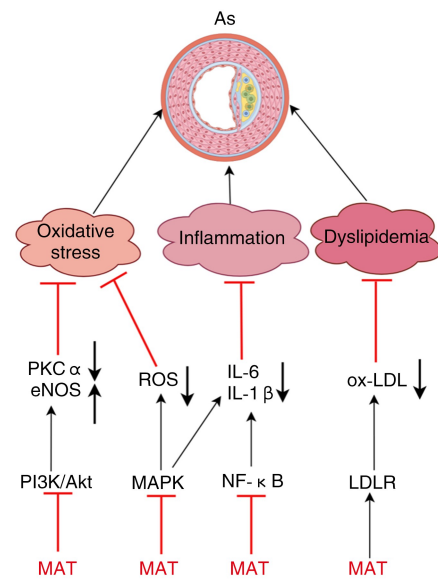


图 1. MAT 在 As 中的调控作用

Figure 1. The regulatory role of MAT in As

程中, 通过抑制 VEGF 的表达及 PI3K/Akt 信号通路的磷酸化, 有效降低了 VEC 的增殖与迁移能力, 从而阻断病理性血管新生的信号传导^[34]。此外, MAT 还可抑制 VEGF/血管内皮生长因子受体 2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2) 和血管生成素 1 (angiopoietin-1, Ang-1)/Tie2 信号通路, 减少促血管生成因子的分泌并抑制 VEC 受体激活, 这些效应与抑制 PI3K/Akt/mTOR 等关键信号通路的活性密切相关, 从而形成多途径协同的抗血管新生效应^[35]。另外, MAT 还参与负调控 NADPH 氧化酶 2 (NADPH oxidase 2, NOX2)/ROS/NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 信号通路, 降低 VEGF 表达并抑制炎症反应, 进一步阻断病理性血管新生过程^[36] (图 2)。上述研究表明, MAT 可能通过靶向疾病特异性分子网络发挥作用, 然而, 其核心作用靶点及对相关信号通路的精确调控机制仍需进一步深入解析, 以明确 MAT 系统性阻断血管新生的具体分子基础, 从而为其临床应用提供更完整的理论依据。

2.3 肺动脉高压

PH 是一种以肺动脉压力进行性升高为特征的严重肺血管疾病。在大鼠 PH 模型中, MAT 可有效降低右心室收缩压 (right ventricular systolic pressure, RVSP)、平均肺动脉压 (mean pulmonary artery pressure, MPAP) 及右心室肥厚指数 (right ventricular hypertrophy index, RVHI), 并抑制肺动脉血管组织中 α -SMA 和增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 的表达, 从而缓解肺血管阻力^[37]。

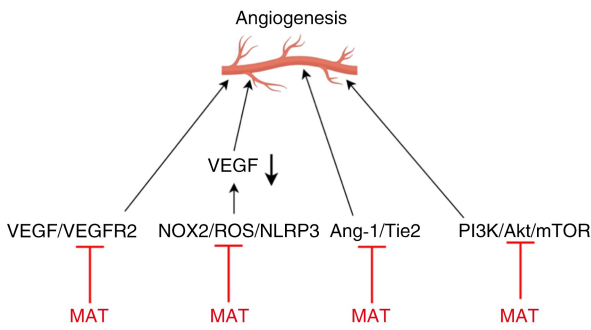


图 2. MAT 在血管新生中的调控作用

Figure 2. The regulatory role of MAT in angiogenesis

缺氧诱导的肺动脉内皮细胞 (pulmonary artery endothelial cell, PAEC) 功能障碍和肺动脉平滑肌细胞 (pulmonary artery smooth muscle cell, PASMC) 异常增殖是 PH 发生的主要病理机制^[38-39]。研究表明, 缺氧可促使 PASMC 从 G1 期进入 S 期, 导致细胞过度增殖并抑制凋亡, 从而促进血管重塑。MAT 通过将细胞周期阻滞于 S 期, 显著抑制其增殖并促进凋亡, 有助于恢复细胞周期稳态^[40]。此外, MAT 可通过抑制高迁移率族蛋白 1 (high mobility group box 1, HMGB1)/TLR4/NF-κB 信号通路, 降低促炎因子的转录与分泌水平, 减少肺血管炎症细胞浸润, 从而缓解炎症介导的血管损伤^[41]。动物实验进一步证

实, MAT 治疗能显著降低 PH 模型动物血清中的促炎因子水平, 并抑制肺血管组织中 NF-κB 的磷酸化, 从而有效减轻血管炎症反应并延缓肺血管重塑进程^[37]。此外, 氧化应激在 PH 的发病机制中也发挥关键作用。研究证实, MAT 能够抑制氧化应激反应, 减少 ROS 的异常积累, 从而改善肺血管内皮功能, 减轻 PH 模型小鼠的肺部病理损伤^[42]。

尽管现有动物研究已证实 MAT 在抑制肺血管重塑、调控炎症反应和氧化应激方面具有潜在价值, 但其临床应用的安全性和有效性仍需进一步评估, 以期为 PH 患者探索新的治疗策略 (图 3)。

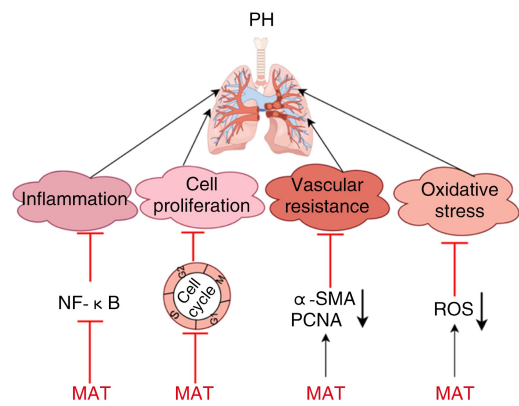


图 3. MAT 在 PH 中的调控作用

Figure 3. The regulatory role of MAT in PH

表 1. MAT 在血管细胞功能和血管重塑中的调节作用

Table 1. The regulatory role of MAT in vascular cell function and vascular remodeling

作用靶细胞/疾病类型	药理作用	作用机制	信号通路/靶点	参考文献
VEC	抗凋亡、促增殖迁移	上调 miR-126b 表达, 抑制转录因子 FOXO4 激活, 促进内皮祖细胞增殖、迁移和成管能力	miR-126b/FOXO4	[9]
	抑制炎症反应	下调 miR-25-3p 表达, 解除对转录因子 KLF4 的抑制, 减少 TNF-α 诱导的炎症因子表达	miR-25-3p/KLF4	[10]
	脂质代谢性血管损伤	促进 PI3K/Akt 信号通路介导的 eNOS Ser117 位点磷酸化, 抑制 PKCα 介导的 eNOS Thr495 位点磷酸化, 增加 NO 释放, 减少 ROS 产生	PI3K/Akt/eNOS、PKCα/eNOS	[11]
	抗高糖毒性	抑制 A _{2B} R, 降低 IL-1β、TNF-α 和 CCL5 的表达, 促进 NO 生成	A _{2B} R	[12]
VSMC	维持收缩表型	下调 Cyclin D1/E、CDK2/4 表达, 激活 p53/p21 信号通路	p53/p21	[14]
	抑制促炎表型转换	抑制 NF-κB p65 活化, 下调 ICAM-1、VCAM-1 表达	NF-κB/ICAM-1/VCAM-1	[15]
	抑制糖代谢紊乱引发的表型转化	降低 AGE 诱导的 Collagen I/Ⅲ 累积, 上调 MYH11、α-SMA 表达, 维持收缩表型	AGE/MYH11/α-SMA	[16]
		抑制 POLDIP2/mTOR 信号通路磷酸化, 增加 MYH11 和 POLDIP2 表达, 减少细胞外基质分泌, 抑制成纤维细胞样表型转化	POLDIP2/mTOR	[17]
	抗炎、抗氧化	抑制 NF-κB 活化, 促进胆固醇内稳态	NF-κB/胆固醇稳态	[18]
抑制内质网应激引发的表型转化	降低 PERK 磷酸化水平, 阻断内质网应激介导的表型转化	PERK/内质网应激	[19]	

续表

作用靶细胞/ 疾病类型	药理作用	作用机制	信号通路/靶点	参考文献
单核/巨噬细胞	抗炎、抗氧化	抑制 ROS/MKK/p38 MAPK 信号通路,降低 IL-1 β 和 TNF- α 表达	ROS/MKK/p38 MAPK	[22]
	促进 M1 \rightarrow M2 极化	上调 SIRT1 表达,抑制 NF- κ B 信号通路活化,驱动巨噬细胞表型转换	SIRT1/NF- κ B	[23]
		抑制 NF- κ B 信号通路,阻断 I κ B α 磷酸化和 p65 核转位,降低促炎因子释放	NF- κ B	[25-26]
As	抑制氧化应激	抑制 TLR4/STAT1 信号通路	TLR4/STAT1	[24]
	抑制氧化应激	激活 MAPK 信号通路中的 MKK3/6,诱导 Nrf2 核转位并与 ARE 特异性结合,促进 NQO1 和 HO-1 的基因转录,清除蓄积的 ROS	MAPK	[29]
		激活 PI3K/Akt 信号通路,增强 eNOS 的表达及活性,抑制 PKC α 激活,促进 NO 合成	PI3K/Akt	[11]
	抗炎	阻断 NF- κ B 与 MAPK 信号通路,降低 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等促炎因子水平	NF- κ B 与 MAPK	[15,18]
	稳定斑块结构	抑制 MKK/p38 MAPK 信号通路,减轻 ox-LDL 诱导的炎症反应	MKK/p38 MAPK	[22]
血管新生	纠正脂质代谢紊乱	上调 LDLR 表达	LDLR 表达调控	[31]
	抗病理性血管新生	抑制 VEGF 表达及 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的磷酸化,减少 VEC 增殖与迁移(关节炎模型)	PI3K/Akt	[34]
		阻断 VEGF/VEGFR2 和 Ang-1/Tie2 信号通路,抑制促血管生成因子分泌,抑制 VEC 受体激活(卵巢癌模型)	VEGF/VEGFR2 Ang-1/Tie2	[35]
PH	降低肺血管阻力	抑制 NOX2/ROS/NLRP3 信号通路,降低 VEGF 表达并抑制炎症反应(膀胱癌模型)	NOX2/ROS/NLRP3	[36]
	降低肺血管阻力	降低 RVSP、MPAP 及 RVHI,抑制肺动脉中 α -SMA 和 PCNA 表达	α -SMA/PCNA	[37]
	抑制增殖、促进凋亡	阻滞细胞周期于 S 期,抑制缺氧诱导的 PASMC 增殖,逆转增殖-凋亡失衡	细胞周期调控蛋白 (G1 \rightarrow S 期)	[40]
	抗炎	抑制 HMGB1/TLR2/NF- κ B 信号通路,减少促炎因子分泌及肺血管炎症细胞浸润	HMGB1/TLR2/NF- κ B	[41]
		降低血清促炎因子水平,抑制肺血管组织中 NF- κ B 的磷酸化	NF- κ B 磷酸化	[37]
	抑制氧化应激	减少 ROS 积累,改善肺血管内皮功能,缓解肺部病理变化	ROS/氧化应激	[42]

3 总结与展望

目前,针对血管重塑的临床治疗策略主要围绕调控肾素-血管紧张素系统、抑制炎症反应、减轻氧化应激以及干预表观遗传等多个方面展开。临床上常用的单靶点治疗手段包括他汀类药物、血管紧张素转换酶抑制剂和抗增殖药物等。以血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素受体拮抗剂为例,它们通过抑制血管紧张素 II 的作用,从而改善血管结构和功能。在抗炎治疗方面,针对 IL-1 β 和 IL-17A 等促炎因子及 CCL5 等趋化因子的靶向干预手段,可有效减轻血管炎症反应和免疫细胞浸润,延缓 As 和高血压相关的血管重塑进程。在氧化应激调控方面,应用 NOX 抑制剂(如 GKT137831)和线粒体

靶向抗氧化剂(如 MitoQ)能显著减少 ROS 的积累,改善内皮功能并降低血管僵硬[3]。然而,这类传统治疗方法在抗纤维化效果、VEC 功能保护以及长期用药安全性等方面仍存在明显局限。

近年来研究发现,天然活性成分 MAT 在干预血管重塑过程中表现出独特的多靶点作用特性。其作用机制涵盖多个方面:通过阻断 NF- κ B 与 MAPK 信号通路,显著降低 IL-1 β 和 IL-6 等促炎因子水平,直接干预单核细胞与 VEC 的黏附过程[15,18];通过激活 Nrf2/HO-1 和 PI3K/Akt 信号通路,有效减少 ROS 的生成,减轻氧化应激损伤[11,29];此外,MAT 还能通过阻滞细胞周期于 S 期,显著抑制 VSMC 增殖并促进其凋亡,从而恢复细胞周期稳态[40]。这种多途径协同作用使 MAT 能更全面地调控血管重塑的

病理进程,有望弥补现有治疗方案的不足。从临床应用角度看, MAT 还具有不良反应少和治疗成本低的优势,为血管重塑相关疾病提供了新的治疗选择。

综上所述, MAT 作为一种极具应用潜力的天然生物碱,在心血管疾病防治中显示出重要的药理学价值。它兼具中草药与化学药物的双重优势,在 As、血管新生及 PH 等血管重塑相关病变的防治中表现出显著的保护作用。然而,目前关于 MAT 的分子作用机制仍未完全阐明,其确切作用靶点和信号通路有待进一步揭示。此外,现有研究多基于细胞实验和动物模型,临床研究也主要集中在含 MAT 的复方中药制剂上,这在一定程度上限制了 MAT 在临床应用中的直接证据支持。因此,未来仍需开展更系统的基础研究与临床试验,以明确其具体作用机制、优化给药方案,并全面评估其安全性及临床有效性。同时,应进一步探讨 MAT 的最佳给药剂量、长期治疗效应及其与其他治疗手段联合应用的临床转化潜力。随着对 MAT 及其衍生物的细胞与分子机制研究的不断深入,该化合物在心血管疾病防治领域的应用前景将更加广阔。

[参考文献]

- [1] 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 Cardiovascular Disease Center, Chinese Cardiovascular Health and Disease Report Writing Team. Report on cardiovascular health and diseases in China 2023: an updated summary[J]. Chin Circ J, 2024, 39(7): 625-660.
- [2] VARZIDEH F, FORZANO I, FARRONI E, et al. Macrophages regulate inflammatory vascular remodeling in pulmonary hypertension [J]. Hypertension, 2025, 82(3): 460-462.
- [3] TOTOŃ-ZURAŃSKA J, MIKOLAJCZYK T P, SAJU B, et al. Vascular remodelling in cardiovascular diseases: hypertension, oxidation, and inflammation[J]. Clin Sci (Lond), 2024, 138(13): 817-850.
- [4] LI X, TANG Z, WEN L, et al. Matrine: a review of its pharmacology, pharmacokinetics, toxicity, clinical application and preparation researches[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 269: 113682.
- [5] KONG S, LIAO Q, LIU Y, et al. Prenylated flavonoids in sophora flavescens: a systematic review of their phytochemistry and pharmacology[J]. Am J Chin Med, 2024, 52(4): 1087-1135.
- [6] LIN Y, HE F, WU L, et al. Matrine exerts pharmacological effects through multiple signaling pathways: a comprehensive review[J]. Drug Des Devel Ther, 2022, 16: 533-569.
- [7] ZHANG H, CHEN L, SUN X, et al. Matrine: a promising natural product with various pharmacological activities[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 588.
- [8] KURAKULA K, SMOLDERS V F E D, TURA-CEIDE O, et al. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension: cause or consequence? [J]. Biomedicines, 2021, 9(1): 57.
- [9] ZHU X, JIANG J, WANG J, et al. Matrine protects endothelial progenitor cells against apoptosis and promotes their migration, invasion, and tube formation abilities via modulating miR-126b/FOXO4 axis[J]. Pharmacology, 2023, 108(4): 331-343.
- [10] 向紫萍, 李妍洁, 马欢, 等. 苦参碱通过 miR-25-3p 介导 Klf4 途径抑制 TNF- α 诱导的人脐静脉内皮细胞炎症反应[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(17): 4731-4737.
XIANG Z P, LI Y J, MA H, et al. Matrine inhibits inflammatory response induced by TNF- α in human umbilical vein endothelial cells through miR-25-3p-mediated Klf4 pathway[J]. China J Chin Mater Medica, 2023, 48(17): 4731-4737.
- [11] ZHANG S, GUO S, GAO X B, et al. Matrine attenuates high-fat diet-induced *in vivo* and ox-LDL-induced *in vitro* vascular injury by regulating the PKC α /eNOS and PI3K/Akt/eNOS pathways[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(4): 2731-2743.
- [12] YI Y, SHEN Y, WU Q, et al. Protective effects of oxymatrine on vascular endothelial cells from high-glucose-induced cytotoxicity by inhibiting the expression of α 2B receptor[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 45(2): 558-571.
- [13] KONG P, CUI Z Y, HUANG X F, et al. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 131.
- [14] ZHU P, CHEN J M, CHEN S Z, et al. Matrine inhibits vascular smooth muscle cell proliferation by modulating the expression of cell cycle regulatory genes[J]. Acta Pharmacol Sin, 2010, 31(10): 1329-1335.
- [15] LIU J, ZHANG L, REN Y, et al. Matrine inhibits the expression of adhesion molecules in activated vascular smooth muscle cells [J]. Mol Med Rep, 2016, 13(3): 2313-2319.
- [16] LIU Z, WANG Y, ZHU H, et al. Matrine blocks AGEs-induced HCSCMs phenotypic conversion via suppressing Dll4-Notch pathway[J]. Eur J Pharmacol, 2018, 835: 126-131.
- [17] MA W, XU J, ZHANG Y, et al. Matrine pre-treatment suppresses AGEs-induced HCSCMs fibrotic responses by regulating Poldip2/mTOR pathway[J]. Eur J Pharmacol, 2019, 865: 172746.
- [18] WANG G, JI C, WANG C, et al. Matrine ameliorates the inflammatory response and lipid metabolism in vascular smooth muscle cells through the NF- κ B pathway[J]. Exp Ther Med, 2021, 22(5): 1309.
- [19] ZHAO L, CAI H, TANG Z, et al. Matrine suppresses advanced glycation end products-induced human coronary smooth muscle cells phenotype conversion by regulating endoplasmic reticulum stress-dependent Notch signaling [J]. Eur J Pharmacol, 2020, 882: 173257.
- [20] 罗仕钰, 叶世英, 张雅玲, 等. 巨噬细胞钙蛋白酶促进动脉粥样硬化进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(5): 449-455.
LUO S Y, YE S Y, ZHANG Y L, et al. Macrophages calpain promotes the progression of atherosclerosis[J]. Chin J Arterioscler, 2023, 31(5): 449-455.
- [21] NOLFI A L, BEHUN M N, YATES C C, et al. Beyond growth factors: macrophage-centric strategies for angiogenesis [J]. Curr Pathobiol Rep, 2020, 8(4): 111-120.

- [22] ZHOU J, MA W, WANG X, et al. Matrine suppresses reactive oxygen species (ROS)-mediated MKKs/p38-induced inflammation in oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL)-stimulated macrophages [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 4130-4136.
- [23] YANG L, ZHANG Y M, GUO M N, et al. Matrine attenuates lung injury by modulating macrophage polarization and suppressing apoptosis[J]. *J Surg Res*, 2023, 281: 264-274.
- [24] CUI Q, DU H, MA Y, et al. Matrine inhibits advanced glycation end products-induced macrophage M1 polarization by reducing DNMT3a/b-mediated DNA methylation of GPX1 promoter[J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 926: 175039.
- [25] MAO N, YU Y, LU X, et al. Preventive effects of matrine on LPS-induced inflammation in RAW 264.7 cells and intestinal damage in mice through the TLR4/NF- κ B/MAPK pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 143(Pt 2): 113432.
- [26] ZHAO J, GONG Z, BAO W, et al. Matrine alleviates staphylococcus aureus-induced acute lung injury in mice by inhibiting MLKL and NLRP3-mediated inflammatory activity[J]. *Eur J Pharmacol*, 2025, 993: 177385.
- [27] 王佳, 彭蒙娜, 高洁, 等. 血管平滑肌细胞表型转化与动脉粥样硬化血管重塑[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2025, 33(3): 269-276.
- WANG J, PENG M N, GAO J, et al. Atherosclerotic vascular remodeling induced by phenotypic switching of vascular smooth muscle cell[J]. *Chin J Arterioscler*, 2025, 33(3): 269-276.
- [28] 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.
- [29] LIU Z, LV Y, ZHANG Y, et al. Matrine-type alkaloids inhibit advanced glycation end products induced reactive oxygen species-mediated apoptosis of aortic endothelial cells *in vivo* and *in vitro* by targeting MKK3 and p38MAPK signaling[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(12): e007441.
- [30] PEARSON G J, THANASSOULIS G, ANDERSON T J, et al. 2021 Canadian cardiovascular society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in adults [J]. *Can J Cardiol*, 2021, 37(8): 1129-1150.
- [31] FENG H, LIU G, LI L, et al. Quantitative proteomics reveal the role of matrine in regulating lipid metabolism[J]. *ACS Omega*, 2024, 9(23): 24308-24320.
- [32] NOWAK-SLIWINSKA P, ALITALO K, ALLEN E, et al. Consensus guidelines for the use and interpretation of angiogenesis assays [J]. *Angiogenesis*, 2018, 21(3): 425-532.
- [33] DUDLEY A C, GRIFFIOEN A W. Pathological angiogenesis: mechanisms and therapeutic strategies[J]. *Angiogenesis*, 2023, 26(3): 313-347.
- [34] AO L, GAO H, JIA L, et al. Matrine inhibits synovial angiogenesis in collagen-induced arthritis rats by regulating HIF-VEGF-Ang and inhibiting the PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Mol Immunol*, 2022, 141: 13-20.
- [35] ZHANG X, HOU G, LIU A, et al. Matrine inhibits the development and progression of ovarian cancer by repressing cancer associated phosphorylation signaling pathways [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(10): 770.
- [36] WANG L, QIU N, TONG S, et al. Matrine suppresses arsenic-induced malignant transformation of SV-HUC-1 cells via NOX2 [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(16): 8878.
- [37] LI M, YING M, GU S, et al. Matrine alleviates hypoxia-induced inflammation and pulmonary vascular remodelling via RPS5/NF- κ B signalling pathway[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2024, 38(1): e23583.
- [38] THOMPSON A A R, LAWRIE A. Targeting vascular remodeling to treat pulmonary arterial hypertension[J]. *Trends Mol Med*, 2017, 23(1): 31-45.
- [39] HE Y Y, XIE X M, ZHANG H D, et al. Identification of hypoxia induced metabolism associated genes in pulmonary hypertension [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 753727.
- [40] 格根图雅, 徐磊. 中药单体苦参碱 (Aloperine) 对肺动脉高压疾病的治疗机制[J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2020, 8(36): 35, 45.
- GE GEN T Y, XU L. The therapeutic mechanism of traditional Chinese medicine monomer matrine (Aloperine) on pulmonary arterial hypertension disease [J]. *Cardiovasc Dis Electron J Integr Tradit Chin West Med*, 2020, 8(36): 35, 45.
- [41] CHU Y, JING Y, ZHAO X, et al. Modulation of the HMGB1/TLR4/NF- κ B signaling pathway in the CNS by matrine in experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *J Neuroimmunol*, 2021, 352: 577480.
- [42] LI S, LIU X, CHEN X, et al. Research progress on anti-inflammatory effects and mechanisms of alkaloids from Chinese medical herbs [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 1303524.

(此文编辑 王颖)