

· 综述 ·

## 补阳还五汤治疗动脉粥样硬化的物质基础及作用机制研究进展

尤心怡<sup>1</sup>, 王文凤<sup>1</sup>, 徐霞<sup>1</sup>, 张文彤<sup>1</sup>, 房文洁<sup>1</sup>, 谭志伟<sup>2</sup>, 姜丽<sup>1,3,4</sup> (1. 江西中医药大学中医基础理论分化发展研究中心, 江西 南昌 330004; 2. 江西省吉安市食品药品检验所, 江西 吉安 343000; 3. 江西省中医病因生物学重点实验室, 江西 南昌 330004; 4. 江西省中药药理学重点实验室, 江西 南昌 330004)

**摘要:** 补阳还五汤的主要有效成分有黄芪甲苷、芍药苷、苦杏仁苷、山柰素等, 具有补气、活血、通络的功效。补阳还五汤作为中医经典的益气活血方剂, 活血而不伤正, 是治疗气虚血瘀证的常用复方, 在动脉粥样硬化的防治方面有良好的疗效。该文从抗炎和抗氧化应激角度, 对补阳还五汤治疗动脉粥样硬化的相关物质基础及作用机制进行综述, 以期对补阳还五汤在心脑血管疾病的临床应用提供一定的参考。

**关键词:** 补阳还五汤; 动脉粥样硬化; 抗炎; 抗氧化应激; 物质基础; 作用机制

**中图分类号:** R285.5    **文献标志码:** A    **文章编号:** 1003-9783(2021)10-1575-07

**doi:** 10.19378/j.issn.1003-9783.2021.10.024

### Research Progress on the Material Foundation and Mechanism of *Buyang Huanwu* Decoction in the Treatment of Atherosclerosis

YOU Xinyi<sup>1</sup>, WANG Wenfeng<sup>1</sup>, XU Xia<sup>1</sup>, ZHANG Wentong<sup>1</sup>, FANG Wenjie<sup>1</sup>, TAN Zhiwei<sup>2</sup>, JIANG Li<sup>1,3,4</sup> (1. Research Center for Differentiation and Development of TCM Basic Theory, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004 Jiangxi, China; 2. Ji'an Food and Drug Inspection and Testing Center, Ji'an 343000 Jiangxi, China; 3. Jiangxi Provincial Key laboratory of TCM etiopathogenesis, Nanchang 330004 Jiangxi, China; 4. Key Laboratory of Pharmacology of Traditional Chinese Medicine in Jiangxi, Nanchang 330004 Jiangxi, China)

**Abstract:** The main effective components of *Buyang Huanwu* Decoction (BYHWD) are astragaloside IV, paeoniflorin, amygdalin, kaempferol, etc., which have the effects of supplementing *qi*, activating *blood* and dredging *collaterals*. BYHWD can activate *blood* without damaging the body, which is a commonly used prescription in the treatment of *qi-deficiency* and *blood-stasis*, and has good curative effect in the prevention and treatment of atherosclerosis. In this paper, the material foundation and mechanism of BYHWD in the treatment of atherosclerosis based on anti-inflammation and anti-oxidative stress were summarized, providing theoretical reference for the clinical application of BYHWD in the treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases.

**Keywords:** *Buyang Huanwu* Decoction; atherosclerosis; anti-inflammatory; anti-oxidative stress; material basis; pharmacological mechanism

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是导致中风和缺血性心脏病的主要因素。炎症介质可诱导低密度脂蛋白(LDL)的氧化修饰, 形成氧化低密度脂蛋白(ox-LDL), 而 ox-LDL 可进一步导致动脉内膜的炎

症过程<sup>[1]</sup>。同时 ox-LDL 是还原型辅酶 II (NADPH)氧化酶激活物, 促进活性氧(ROS)产生。ROS 作为氧化应激的关键启动因子<sup>[2]</sup>, 当体内 ROS 产物过度增加和/或机体抗氧化防御失调或不足, 造成氧化和抗氧

收稿日期: 2021-04-24

作者简介: 尤心怡, 女, 本科, 研究方向: 中药药理与药代动力学评价。Email: 2391839646@qq.com。通信作者: 姜丽, 女, 副教授, 研究方向: 中药药理与药代动力学评价。Email: jiangli1009@126.com。

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(81703823); 江西省自然科学基金项目(20192BAB205110)。

化平衡失调,最终导致了氧化应激的发生<sup>[3]</sup>。AS是慢性进展性的血管内膜病变。中医认为,气虚血瘀是AS的重要病机,益气活血法是治疗AS的基本治则之一<sup>[4]</sup>。补阳还五汤出自清代王清任《医林改错》中的经典益气活血方剂,以黄芪补气,气旺则血行,血行则达逐瘀通络之效;加入川芎、红花及桃仁以增强活血化瘀之功。补阳还五汤活血而不伤正,是治疗气虚血瘀证的常用复方<sup>[5]</sup>。已有大量的药理及临床研究<sup>[6]</sup>证明,补阳还五汤可调和失衡气血,对AS治疗有较好的疗效。其药效和作用机制具有多层次、多靶点、多效应、多代谢途径等特点,在AS这种多因素、多病理靶点的复杂性疾病治疗中,具有明显的临床疗效,但其物质基础及作用机制尚未充分阐明。故本文从抗炎和抗氧化应激角度对补阳还五汤治疗AS的物质基础及作用机制进行综述,以期对预防和治疗AS及其相关疾病提供参考。

## 1 补阳还五汤防治动脉粥样硬化的物质基础研究

补阳还五汤由黄芪、川芎、当归、赤芍、桃仁、红花、地龙7味中药组成。研究<sup>[7-8]</sup>表明,补阳还五汤具有多成分、多靶点、调节方式多样等特点,多味药配伍可产生协同效应。其主要含有多糖类、苷类、黄酮类、生物碱类、酚类及有机酸类等化合物,以及挥发油、氨基酸、蛋白质等,见表1。其中黄芪甲苷、芍药苷、苦杏仁苷、山柰素、红花黄色素、羟基红花黄色素、川芎嗪、阿魏酸为其抗AS的主要有效活性成分<sup>[9-10]</sup>。

表1 补阳还五汤中主要成分

Table 1 Components in BYHWD

化合物类别	成分	来源中药	参考文献
多糖类	黄芪多糖	黄芪	[11]
	当归多糖	当归	[12]
苷类	黄芪甲苷	黄芪	[9]
	芍药苷	赤芍	[9]
	芍药内酯苷	赤芍	[9]
	苦杏仁苷	桃仁	[9]
黄酮类	毛蕊异黄酮苷	黄芪	[13]
	山柰素	黄芪、红花	[13]
	红花黄色素、羟基红花黄色素	红花	[9]
生物碱类	川芎嗪	川芎	[9]
	阿魏酸	川芎、当归	[9]
酚类及有机酸类	儿茶素	赤芍	[9]
	挥发油	正丁基苯酚	川芎、当归
	藜本内酯	川芎、当归	[9]

黄芪为补气圣药,是中医临床常用之品,其主要化学成分包括多糖、苷类、黄酮类、微量元素、氨基酸类物质等,具有较好的抗氧化应激、保护心血管、调节免疫和抗炎等药理作用<sup>[14]</sup>。川芎辛温香燥,走而不守,既能行散,上行可达巅顶;又入血分,下行可达血海。其化学成分主要为生物碱、有机酸、多糖等,能够抗炎、抗氧化、抗AS以及镇痛<sup>[15]</sup>。当归有补血化瘀之效,主要有效成分为多糖、有机酸和挥发油,其可通过降低炎症因子的表达,对心血管系统产生抗AS作用<sup>[16]</sup>。赤芍性苦,微寒,能够清热凉血,活血祛瘀,具有较强的抗氧化作用<sup>[17]</sup>,其主要化学活性成分芍药总苷能够抑制动脉氧化应激<sup>[18]</sup>,同时所含的芍药苷能抑制炎症介质的活化,保护缺血性脑损伤<sup>[19]</sup>,尚含鞣质类、黄酮类、挥发油类等成分。红花是菊科红花属植物,具有活血通经,散瘀止痛之功效,能够有效改善AS<sup>[20]</sup>。地龙长于行散走窜,能够通经活络,有较好的抗炎、抗血栓和改善血液循环的作用<sup>[21]</sup>。

### 1.1 苷类化合物

**1.1.1 黄芪甲苷(Astragaloside IV, AS-IV)** 补阳还五汤总苷具有显著的抗血栓活性。黄芪甲苷是黄芪的代表性活性单体成分,具有抗炎、抗氧化应激、抗凋亡、抗衰老、抗病毒等药理作用<sup>[22-23]</sup>。Qin H等<sup>[24]</sup>发现黄芪甲苷能够调节血脂、白细胞分化抗原40及其配体系统(CD40-CD40L系统)和基质细胞衍生因子1/趋化因子CXC受体4(SDF-1/CXCR4)生物学轴,减轻AS。同时黄芪甲苷能显著降低周细胞炎症损伤模型的c-Jun氨基末端激酶(JNK)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、核转录因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)mRNA及蛋白表达水平,提高周细胞的趋化能力,缓解周细胞凋亡及炎症反应,改善细胞生物学<sup>[25]</sup>。黄小平等<sup>[26]</sup>研究发现黄芪甲苷能增加脑组织中三磷酸腺苷(ATP)、还原型谷胱甘肽(GSH)含量和超氧化物歧化酶(SOD)活性,降低丙二醛(MDA)的含量,有效抑制氧化应激损伤。ox-LDL引起的内皮损伤是AS的主要机制。黄芪甲苷通过减少细胞凋亡、氧化应激和炎症反应,有效预防ox-LDL诱导的内皮细胞损伤<sup>[27]</sup>。

**1.1.2 芍药苷(Paeoniflorin, Pae)** 芍药苷来源于赤芍,是一种水溶性单萜类糖苷。吴东方等<sup>[28]</sup>发现芍药苷可以明显减少AS模型小鼠胸腹主动脉脂质斑块的沉积,降低血清中总胆固醇和甘油三酯含量,延缓AS。王地梅等<sup>[29]</sup>建立脂多糖(LPS)诱导的急性脑损伤小鼠模型,给予芍药苷治疗,发现芍药苷能够明显抑制MDA释放,提高SOD活性,有效改善炎症反应

及氧化应激损伤。此外,芍药苷能够下调 MDA、ROS、NADPH 氧化酶(NOX)、白细胞介素 1(IL-1)、TNF- $\alpha$  和白细胞介素 6(IL-6)及过氧化氢(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)表达,提高 GSH、SOD、GSH-Px 和总抗氧化能力(T-AOC)水平,发挥抗氧化应激能力<sup>[30-31]</sup>。

**1.1.3 苦杏仁苷(Amygdalin, Amg)** 苦杏仁苷是桃仁的主要活性成分。Lyu 等<sup>[32]</sup>研究发现,苦杏仁苷能够抑制炎症反应,促进调节性 T 细胞(Tregs)的免疫调节功能,从而减少 AS 斑块的形成。苦杏仁苷对 LPS 诱导的小鼠腹腔巨噬细胞 RAW 264.7 炎症模型有较好的干预作用,可有效抑制炎症因子以及趋化因子的表达<sup>[33]</sup>。同时,苦杏仁苷对血管紧张素 II 诱导的心肌肥厚、氧化应激和炎症反应均具有保护作用<sup>[34]</sup>。

## 1.2 黄酮类化合物

**1.2.1 山柰素(Kaempferol, Kae)** 山柰素来源于黄芪和红花,化学名称为 3,5,7,4'-四羟基黄酮,其中 C3、C5、C7 和 C4' 的羟基可与氢自由基结合,增强其抗氧化活性。Kong 等<sup>[35]</sup>研究山柰素对雄性新西兰白兔 AS 模型的影响,发现兔动脉血中细胞黏附分子 1(ICAM-1)、血管细胞黏附分子 1(VCAM-1)、整合蛋白、单核细胞趋化因子 1(MCP-1)等黏附分子的基因水平和蛋白水平均有显著降低,血清 SOD 活性升高,证明山柰素具有防止 AS 发生的作用。山柰素可以显著抑制 NADPH 或 Fe<sup>2+</sup> 诱导的脂质微粒系统中的脂质过氧化,清除超氧化物阴离子,从而有效预防和治疗由这些因素引起的氧化应激反应<sup>[36-37]</sup>。此外,山柰素可以有效抑制氧化应激、炎症反应、细胞凋亡、神经化学调节以及改善组织学改变<sup>[38]</sup>。

**1.2.2 红花黄色素和羟基红花黄色素** 红花黄色素和羟基红花黄色素是红花的有效部位,其中以羟基红花黄色素 A 为代表成分,并被《中国药典》收载为红花含量测定的指标性成分。陈婷婷<sup>[39]</sup>研究注射用红花黄色素对急性脑梗死患者凝血功能和 AS 的影响,发现红花黄色素能明显改善急性脑梗死患者的凝血功能,稳定动脉粥样斑块。Wang 等<sup>[40]</sup>研究发现羟基红花黄色素 A 能抑制小鼠巨噬细胞系 RAW 264.7 模型中 LPS 诱导的炎症反应和 IL-1 的产生,并抑制诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、环氧化酶(COX)-2 蛋白表达水平。同时,红花黄色素可显著降低大鼠 MDA、ROS 水平,提高 SOD、GSH-Px 水平,通过抑制氧化应激反应起到抗 AS 的作用<sup>[41]</sup>。

## 1.3 生物碱类化合物

**1.3.1 川芎嗪(Tetramethylpyrazine, TMP)** 川芎嗪被认为是川芎的特征性生物碱,可作为评价川芎生物

碱含量的指标性成分。袁蓉等<sup>[42]</sup>研究发现川芎嗪可降低 AS 小鼠血清甘油三酯(TG)水平和血管内皮细胞生长因子受体(VEGFR)的表达,从而抑制斑块内血管新生,减小斑块面积,发挥抗 AS 的作用。刘钊等<sup>[43]</sup>研究解毒活血中药组分复方对 LPS 诱导的巨噬细胞炎症反应的抑制作用,据所获得的回归方程显示,组方中抗炎药效与川芎嗪的配比最为密切,可能与川芎嗪最先抑制炎症反应始动细胞因子 IL-1 $\alpha$  和 IL-17,以及抑制白三烯和一氧化氮(NO)等炎症物质进一步释放有关。此外,川芎嗪与黄芪甲苷配伍能缓解氧化应激诱导的人脐静脉内皮细胞(HUVECs)凋亡,抑制氧化损伤<sup>[44]</sup>。

## 1.4 酚类及有机酸类化合物

**1.4.1 阿魏酸(Ferulic acid, FA)** 阿魏酸是补阳还五汤有效组分酚酸的有效成分之一,来源于当归和川芎。阿魏酸可从多环节、多靶点发挥协同作用,抑制炎症因子、减少 ox-LDL 生成,调节血脂,减少泡沫细胞形成,进而减轻 AS 斑块形成<sup>[45]</sup>。Xiu 等<sup>[46]</sup>研究发现,阿魏酸能够通过抑制 LPS 诱导的 JNK 活化,减轻炎症。此外,阿魏酸可以通过降低氧化应激和激活转录因子 E2 相关因子(Nrf2)途径抑制心肌细胞凋亡,以缓解心衰<sup>[47]</sup>。

**1.5 其他成分** 黄芪中的黄芪多糖可有效抑制炎症,调节机体氧化应激状态。陈广勇等<sup>[48]</sup>发现黄芪多糖能显著降低由 LPS 诱导的促炎症因子 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  的含量。正丁烯基苯酚和蒿本内酯是当归和川芎挥发油类主要成分。王坤等<sup>[49]</sup>证实正丁烯基苯酚能够抗炎、逆转 AS 患者颈动脉内膜增生、稳定斑块。蒿本内酯通过扩张心脏冠状动脉,增加冠状动脉中血液的流量,对猪冠状动脉血管环发挥多机制、多种途径的联合舒张作用<sup>[50]</sup>。芍药内酯苷是赤芍的有效成分之一,可减少巨噬细胞在 ox-LDL 处理后胞质内脂类物质的积聚,调节 LOX-1/NF- $\kappa$ B 通路及炎症分子的表达,抑制动脉粥样硬化斑块的形成<sup>[51]</sup>。

## 2 作用机制

炎症和氧化应激是动脉粥样硬化发展的两个关键因素,是 AS 从脂肪条纹形成到斑块破裂和血栓形成这一发展过程的主要因素。补阳还五汤能够通过调节炎症和氧化应激反应治疗 AS,前者主要机制包括抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路的活化、抑制炎症因子的表达、抑制 MAPK 信号通路的活化、调节 NO 产生,后者主要机制包括抗脂质过氧化反应、上调 SIRT1 表达水平等。

## 2.1 抗炎机制

**2.1.1 抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路活化** NF- $\kappa$ B 蛋白通常由 p65 和 p50 形成同源/异源二聚体, 在胞质中因与 NF- $\kappa$ B 抑制蛋白(I $\kappa$ B)结合形成了三聚体复合物而处于失活状态, NF- $\kappa$ B 的不正确调节与炎症和自身免疫疾病有关。活性氧和促炎细胞因子 TNF 和 IL-1 间通过 NF- $\kappa$ B 形成恶性循环, 不断促使炎细胞因子和炎症蛋白和基因表达, 引起炎症反应<sup>[52]</sup>。Bo 等<sup>[53]</sup>通过网络药理学研究及动物实验, 发现补阳还五汤可通过 NF- $\kappa$ B 信号传导途径发挥抗炎作用。刘玲<sup>[54]</sup>研究证实芍药苷能使 I $\kappa$ B 磷酸化蛋白表达减少, 显著抑制 NF- $\kappa$ B p65 的核转移, 抑制致炎因子生成, 阻断炎症过程。羟基红花黄色素 A 与芍药苷联合用药能够下调脑组织中 NF- $\kappa$ B 的表达, 减少炎性因子 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  的生成, 达到对脑损伤的协同保护作用<sup>[55]</sup>。有研究者<sup>[56]</sup>发现, 芍药苷能够通过抑制 NF- $\kappa$ B 通路, 发挥抗 TNF- $\alpha$  诱导的趋化因子产生和白细胞迁移的抗炎能力。Tang 等<sup>[57]</sup>研究山柰素对 LPS 和 ATP 诱导的心脏纤维细胞的抗炎作用, 发现山柰素通过抑制 NF- $\kappa$ B 减轻心脏成纤维细胞的炎症反应。此外, 阿魏酸也具有降低 NF- $\kappa$ B 的 mRNA 和蛋白水平的作用<sup>[58]</sup>。

**2.1.2 抑制炎症因子的表达** 促炎细胞因子是引发 AS 的重要因素。研究<sup>[59]</sup>发现, 补阳还五汤能够显著降低炎症因子 IL-6、IL-8、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平, 从而减轻炎症反应。羟基红花黄色素 A<sup>[60]</sup>、芍药苷<sup>[61]</sup>以及阿魏酸<sup>[62]</sup>都能有效降低促炎因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 mRNA 表达。槲皮素可降低 IL-1R、CCL8、I $\kappa$ B 激酶(IKK)和 STAT3 这些特定炎症因子的基因表达以抵抗炎症<sup>[63]</sup>。补阳还五汤及其效应成分均可以抑制多种途径导致的炎性因子释放, 进而起到抗 AS 作用。

**2.1.3 抑制 MAPK 信号通路的活化** MAPK 通路有 4 种主要的分支通路: ERK1/2、JNK、p38 MAPK 和 ERK5, 其中 JNK 和 p38 MAPK 信号通路在炎症和细胞凋亡等应激反应中发挥重要作用。研究<sup>[64]</sup>发现, 补阳还五汤可降低 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠主动脉组织中 ROS 含量, 下调 p38 MAPK 表达进而提高 AS 拮抗因子 Cx37、Cx43 的表达, 以保护血管, 拮抗 AS。任星等<sup>[65]</sup>利用数据挖掘及网络药理学方法, 发现赤芍、川芎、当归和红花在治疗颈动脉粥样硬化中可以通过 MAPK 信号通路发挥治疗作用。Jiang 等<sup>[66]</sup>研究表明, 羟基红花黄色素 A 通过抑制 ERK/MAPK 信号通路, 从而抑制 LPS 介导的 H1299 细胞增殖以治疗炎症。趋化因子是过敏性炎症过程中的关键介质之

一。山柰素能通过 MAPK 途径抑制 LPS 诱导的辅助性 T 细胞 Th1、Th2 和中性粒细胞等相关趋化因子的产生<sup>[67]</sup>。研究结果<sup>[68]</sup>表明, 黄芪甲苷可通过调节 MAPK 信号通路抑制细胞炎症相关因子的产生, 发挥抗炎作用。由此可见, 补阳还五汤可通过抑制 MAPK 信号通路的活化, 对 AS 有一定治疗作用。

**2.1.4 调节 NO 产生** 内皮细胞产生的 NO 具有舒张血管, 抑制血小板激活、中性粒细胞黏附和聚集的作用<sup>[69]</sup>。补阳还五汤治疗早期 AS 可以通过调节内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的表达, 诱导 NO 释放, 发挥 NO 的生理功能, 防治 AS<sup>[70]</sup>。在 AS 后期机体炎症因子增多, 增加 iNOS 活性, 释放超出生理浓度的 NO, 活性氮氧终产物生成增多, 从而释放更多炎性介质。补阳还五汤此时能抑制 iNOS 的活性, 以防治 AS<sup>[71]</sup>。Lin 等<sup>[72]</sup>研究发现, 黄芪甲苷可以调节 eNOS, 增加心肌组织中 NO 的生成, 改善舒张功能。研究<sup>[73-74]</sup>表明, 山柰素能够激活血红素氧合酶 1(HO-1)的表达, 抑制 iNOS 及 NO 的产生。Yang 等<sup>[75]</sup>研究发现, 苦杏仁苷能够抑制 iNOS 的表达以及 NO 的生成, 进而产生抗炎效应。上述研究表明, 补阳还五汤能通过调节 NO 的产生, 对 AS 不同阶段均有一定的保护作用。

**2.1.5 其他** 田倩倩等<sup>[76]</sup>研究发现, 补阳还五汤可缓解实验性自身免疫性脑脊髓炎在行为学和病理学的改变, 其作用机制可能与诱导巨噬细胞极性转化相关。另有研究<sup>[77]</sup>证实, 补阳还五汤能够调节斑块内巨噬细胞自噬, 降低血管中的基质金属蛋白酶的表达式, 以稳定 AS 斑块。

## 2.2 抗氧化应激机制

**2.2.1 抗脂质过氧化反应** 脂质过氧化是指氧自由基诱发下发生生物膜不饱和脂肪酸中的一系列自由基反应, 损害生物膜及其功能, 造成皮肤、神经、组织、器官等损伤。周珊等<sup>[78]</sup>给予颅内 AS 患者补阳还五汤治疗, 发现治疗后 ox-LDL 及 MDA 水平均下降、SOD 活性均增强, 其机制与抗脂质过氧化反应有关。研究<sup>[79]</sup>表明, 芍药苷能够增高乙醇诱导 L02 人正常肝细胞血清 SOD, 降低 MDA 水平, 减轻脂质过氧化。张晓晓等<sup>[80]</sup>研究发现, 阿魏酸对 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的小鼠肝脏脂质过氧化具有较好的保护作用。Wang 等<sup>[81]</sup>研究发现, 黄芪甲苷可以提高 SOD 活性, 降低 MDA、乳酸脱氢酶(LDH)和磷酸肌酸激酶(CK)水平, 抑制脂质过氧化。可见补阳还五汤可抑制脂质过氧化反应, 对 AS 有一定治疗作用。

**2.2.2 上调 SIRT1 表达水平** SIRT1 是一种分布广泛

的去乙酰化酶,可调节细胞增殖、凋亡、衰老等,在心血管系统中起着重要作用<sup>[82]</sup>。郑华珠等<sup>[83]</sup>研究证明补阳还五汤通过上调 SIRT1 表达水平起到抗氧化应激的作用,对脑微血管内皮细胞氧糖剥夺再灌注诱导的氧化应激损伤具有明显的保护作用。研究<sup>[84]</sup>发现,黄芪甲苷能上调细胞中 SIRT1 蛋白表达,增加 SOD 含量,降低 MDA 含量。Wang 等<sup>[85]</sup>发现,芍药苷能上调 SIRT1,以增强自噬来抑制 ox-LDL 诱导的凋亡和黏附分子的表达,保护 ox-LDL 诱导的 HUVECs 损伤。此外,羟基红花黄色素 A 联合黄芪甲苷能提高 SIRT1 的表达,降低氧化应激水平<sup>[86]</sup>。

**2.2.3 其他** 研究<sup>[87]</sup>表明,黄芪甲苷能够通过减少氧化酶 4(NOX4)的表达抑制高糖对乳鼠心肌细胞造成的氧化应激损伤。刘芳等<sup>[88]</sup>研究发现,补阳还五汤类方提取物中阿魏酸、洋川芎内酯 A、藁本内酯,可通过凋亡与自噬的交互动态调控,对不同程度损伤的氧化应激模型细胞发挥保护作用。

### 3 展望

补阳还五汤能够通过抗炎、抗氧化应激等途径防治 AS。黄芪甲苷、芍药苷、苦杏仁苷、山柰素、红花黄色素和羟基红花黄色素、川芎嗪、阿魏酸为其抗炎、抗氧化应激的主要有效活性成分。无论是单体成分、单味中药、还是补阳还五汤整方,均可通过多靶点、多层次综合调节,共同发挥抗 AS 作用。然而,补阳还五汤抗 AS 的药效物质基础并未完全阐明,且中药药效多样,需要在一定的中医病证状态下发挥药效,中医证型不同和相应指标不同,具体发挥药效的成分也不尽相同。因此,补阳还五汤抗 AS 物质基础需结合具体中医证型和相应指标加以确定,并需要综合考虑个体差异性。补阳还五汤抗 AS 主要是通过抗炎、抗氧化应激等起作用,具体与抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路、炎症因子表达、MAPK 信号通路、调节 NO 产生,抗脂质过氧化反应、上调 SIRT1 表达水平等有关。如上述所言,中药的药效物质与机体内的细胞、酶、受体、基因等组成的生物分子“网络”相互作用,具有多靶点协同、拮抗、整合、调节等作用特点。故其作用机制研究需从整体上、不同层次深入探索,为有效预防和治疗 AS 及其他心脑血管疾病提供依据,以推进补阳还五汤治疗心脑血管疾病的研究。

### 参考文献:

[1] MEMON R A, STAPRANS I, NOOR M, et al. Infection and

inflammation induce LDL oxidation *in vivo*[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20(6): 1536-1542.

[2] MAURYA A K, VINAYAK M. Anticarcinogenic action of quercetin by downregulation of phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) and protein kinase C (PKC) via induction of p53 in hepatocellular carcinoma (HepG2) cell line[J]. *Mol Biol Rep*, 2015, 42(9): 419-429.

[3] 严春琳, 杨静, 韩际宏, 等. 中药抗动脉粥样硬化机制研究进展[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2014, 28(6): 904-913.

[4] 韩文博, 孙爱军, 李红梅, 等. 动脉粥样硬化疾病“因风致变”病理理论探讨[J]. *北京中医药大学学报*, 2020, 43(11): 965-968.

[5] 何松, 苏悦, 常永龙, 等. 王清任《医林改错》活血化瘀思想探骊[J]. *福建中医药*, 2019, 50(4): 46-47.

[6] 朱博冉, 吴颢昕. 补阳还五汤抗动脉粥样硬化机制的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25(1): 99-104.

[7] LIU E H, QI L W, PENG Y B, et al. Rapid separation and identification of 54 major constituents in *Buyang Huanwu* decoction by ultra-fast HPLC system coupled with DAD-TOF/MS[J]. *Biomedical Chromatography*, 2010, 23(8): 828-842.

[8] 魏亚男, 朱博冉, 姬梦姣, 等. 基于网络药理学探究补阳还五汤防治动脉粥样硬化的作用机制[J]. *中国药理学通报*, 2020, 36(12): 1750-1755.

[9] 王玮玮, 姜丽, 张启云, 等. 补阳还五汤抗动脉粥样硬化 8 个效应成分 UPLC-MS/MS 测定方法研究[J]. *药物分析杂志*, 2021, 41(1): 29-41.

[10] ZHANG W W, XU F, WANG D, et al. *Buyang Huanwu* Decoction ameliorates is chemic stroke by modulating multiple targets with multiple components: *In vitro* evidences[J]. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 2018, 16(3): 194-202.

[11] 潘杨, 周明学, 郭家娟. 益气活血中药防治动脉粥样硬化的研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2021, 27(2): 362-366.

[12] 胡楠, 石岩, 于睿, 等. 基于网络药理学考察清脂通脉颗粒治疗动脉粥样硬化的可能机制[J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(4): 115-118.

[13] 郑华珠, 王利胜, 吴银爱, 等. UPLC-MS/MS 联合细胞膜固相色谱法分析补阳还五汤作用于神经元样 PC12 细胞的效应成分[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(4): 14-20.

[14] 胡妮娜, 张晓娟. 黄芪的化学成分及药理作用研究进展[J]. *中医药信息*, 2021, 38(1): 76-82.

[15] 张晓娟, 张燕丽, 左冬冬. 川芎的化学成分和药理作用研究进展[J]. *中医药信息*, 2020, 37(6): 128-133.

[16] 王莹. 基于 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路当归有效部位抗动脉粥样硬化机制研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2018.

[17] LUO C, WANG H, CHEN X X, et al. Protection of H9c2 rat cardiomyoblasts against oxidative insults by total paeony glucosides from radix paeoniae rubrae[J]. *Phytomedicine*, 2013, 21(1): 20-24.

[18] 林忠伟, 王卓, 喻婵, 等. 赤芍总苷对高血压大鼠血管重构基质金属蛋白酶 9、金属蛋白酶组织抑制因子 1 和血管壁氧化应激的干预作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(8): 774-778.

[19] GUO R B, WANG G F, ZHAO A P, et al. Paeoniflorin protects against ischemia-induced brain damages in rats via inhibiting MAPKs/NF- $\kappa$ B-mediated inflammatory responses[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e49701.

- [20] 李红, 卢春风. 红花注射液对实验性糖尿病大鼠冠状动脉粥样硬化影响的研究[J]. 牡丹江医学院学报, 2015, 36(2): 5-7.
- [21] 木海鸥, 苏孝共. 地龙的药理研究概要[J]. 中国药业, 2007, 16(1): 61-62.
- [22] JIANG P, MA D, WANG X, et al. Astragaloside IV prevents obesity-associated hypertension by improving pro-inflammatory reaction and leptin resistance[J]. *Molecules & Cells*, 2018, 41(3): 244-255.
- [23] XU N, KAN P, YAO X, et al. Astragaloside IV reversed the autophagy and oxidative stress induced by the intestinal microbiota of AIS in mice[J]. *The Journal of Microbiology*, 2018, 56(11): 838-846.
- [24] QIN H, LIU P, LIN S. Effects of astragaloside IV on the SDF-1/CXCR4 expression in atherosclerosis of 108 apoE<sup>-/-</sup> mice induced by hyperlipaemia[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2015, 64(16): 385154.
- [25] 裴可, 张倩, 杜孜玮, 等. 黄芪甲苷对动脉粥样硬化炎症反应及周细胞生物学功能的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(5): 2501-2506.
- [26] 黄小平, 王蓓, 邱咏园, 等. 黄芪甲苷、人参皂苷Rg1、Rb1和三七皂苷R1抗小鼠脑缺血再灌注氧化应激损伤和促进能量代谢的配伍研究[J]. *湖南中医药大学学报*, 2014, 34(7): 5-11.
- [27] ZHU Z S, LI J Y, ZHANG X R. Astragaloside IV protects against oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL)-induced endothelial cell injury by reducing oxidative stress and inflammation[J]. *Medical Science Monitor*, 2019, 25: 2132-2140.
- [28] 吴东方, 靳善睿, 刘娟, 等. 芍药苷抗ApoE基因缺失小鼠动脉粥样硬化作用的初步研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2015, 35(5): 385-388.
- [29] 王地梅, 杨正宏, 朱利君, 等. 芍药苷对脂多糖诱导的急性脑损伤小鼠炎症反应及氧化应激的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(17): 2661-2663.
- [30] 冯伟科, 郭平. 芍药苷药理作用研究进展[J]. *山东中医杂志*, 2019, 38(1): 105-108.
- [31] 杨佩芬, 吴庆光, 刘四军, 等. 基于IGF-1R/Akt/PGC-1 $\alpha$ 通路探讨芍药苷对H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导PC12细胞氧化损伤的保护作用[J]. *中药新药与临床药理*, 2019, 30(9): 1055-1061.
- [32] LYU J Z, XIONG W, LEI T T, et al. Amygdalin ameliorates the progression of atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2017, 16(6): 8171-8179.
- [33] 钟晓琴, 李玲, 卢传坚, 等. 苦杏仁苷对脂多糖诱导的RAW264.7巨噬细胞炎症模型的影响[J]. *中药新药与临床药理*, 2018, 29(3): 257-263.
- [34] KUNG Y L, LU C Y, BADREALAM K F, et al. Cardioprotective potential of amygdalin against angiotensin II induced cardiac hypertrophy, oxidative stress and inflammatory responses through modulation of Nrf2 and NF- $\kappa$ B activation[J]. *Environmental Toxicology*, 2021, 36(5): 926-934.
- [35] KONG L X, LUO C, LI X Y, et al. The anti-inflammatory effect of kaempferol on early atherosclerosis in high cholesterol fed rabbits [J]. *Lipids Health Dis*, 2013, 12: 115-27.
- [36] SOUCEK P, KONDRVA E, HERMANEK J, et al. New model system for testing effects of flavonoids on doxorubicin-related formation of hydroxyl radicals[J]. *Anti-Cancer Drugs*, 2011(22): 176-184.
- [37] RAJENDRAN P, RENGARAJAN T, NANDAKUMAR N, et al. Kaempferol, a potential cytostatic and cure for inflammatory disorders[J]. *Eur J Med Chem*, 2014, 86: 103-112.
- [38] AI-BRAKATI A, ALBARAKATI A J A, LOKMAN M S, et al. Possible role of kaempferol in reversing oxidative damage, inflammation, and apoptosis-mediated cortical injury following cadmium exposure[J]. *Neurotoxicity Research*, 2020, 39(2): 198-209.
- [39] 陈婷婷. 注射用红花黄色素对急性脑梗死患者凝血功能和动脉粥样硬化的影响[J]. *现代诊断与治疗*, 2020, 31(4): 516-518.
- [40] WANG C C, CHOY C S, LIU L H, et al. Protective effect of dried safflower petal aqueous extract and its main constituent, carthamus yellow, against lipopolysaccharide-induced inflammation in RAW264.7 macrophages[J]. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2011, 91(2): 218-225.
- [41] 刘淑玲, 蔡海荣, 陈燕虹, 等. 红花黄色素对动脉粥样硬化大鼠内皮功能、炎症反应、氧化应激的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(18): 4585-4588.
- [42] 袁蓉, 陈敏, 信琪琪, 等. 川芎嗪对动脉粥样硬化小鼠血管新生的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(5): 2250-2254.
- [43] 刘钊, 钟菊迎, 高尔宁, 等. 解毒活血中药组复方对脂多糖诱导巨噬细胞炎症反应的抑制作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(1): 25-29.
- [44] 李玉梅, 杨辛欣, 韩旭, 等. 川芎嗪与黄芪甲苷配伍对过氧化氢诱导人脐静脉内皮细胞氧化损伤的保护作用及机制[J]. *中药新药与临床药理*, 2017, 28(1): 18-23.
- [45] 刘畅, 邱夏, 刘国栋, 等. 动脉粥样硬化的炎症机制及阿魏酸钠的干预作用[J]. *扬州大学学报(农业与生命科学版)*, 2012, 33(1): 18-22.
- [46] XIU M B, RUO B Y, SAI J D, et al. Ferulic acid alleviates lipopolysaccharide-induced depression-like behavior by inhibiting inflammation and apoptosis[J]. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2020, 10(12): 523-531.
- [47] XI J Z, ZHONG H C, YAN X Z, et al. Ferulic acid ameliorates isoproterenol-induced heart failure by decreasing oxidative stress and inhibiting cardiocyte apoptosis via activating Nrf2 signaling pathway in rats: regular articles[J]. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 2021, 44(3): 396-403.
- [48] 陈广勇, 韩乾杰, 张玲玲, 等. 黄芪多糖对脂多糖刺激小鼠巨噬细胞形态及免疫功能的影响[J]. *动物营养学报*, 2020, 32(9): 4358-4365.
- [49] 王坤, 方庆娟, 武星, 等. 丁苯酞软胶囊对缺血性脑血管病患者颈动脉硬化的抗炎作用及斑块稳定性的影响[J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(7): 946-949.
- [50] 李玲. 藜本内酯对猪冠状动脉舒张作用机理探讨及药效学研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2014.
- [51] 孙继友. 芍药内酯苷对泡沫细胞及动脉粥样硬化形成的影响[D]. 长春: 吉林大学, 2017.
- [52] 陈媛, 周玫. 氧化应激-炎症在动脉粥样硬化发生发展中作用研究的新进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008, 16(10): 757-762.
- [53] BO L, ZHEN Y S, JING P Y, et al. The atherosclerosis-ameliorating effects and molecular mechanisms of *Buyang Huanwu* decoction[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 123: 109664.
- [54] 刘玲, 李瑞芳, 王等, 等. 芍药苷减轻小鼠LPS急性脑损伤的抗炎机制[J]. *中药材*, 2016(2): 411-415.

- [55] 廖金明, 余梦黎, 秦莎莎, 等. 羟基红花黄色素 A、芍药苷单用及联合对脑缺血再灌注损伤大鼠脑组织 NF- $\kappa$ B 及炎症因子的影响[J]. 中药药理与临床, 2018, 34(3): 51-55.
- [56] CHEN T, GUO Z P, JIAO X Y, et al. Peoniflorin suppresses tumor necrosis factor- $\alpha$  induced chemokine production in human dermal microvascular endothelial cells by blocking nuclear factor- $\kappa$ B and ERK pathway[J]. Arch Dermatol Res, 2011, 303(5): 351-360.
- [57] TANG X L, LIU J X, DONG W, et al. Protective effect of kaempferol on LPS plus ATP-induced inflammatory response in cardiac fibroblasts[J]. Inflammation, 2015, 38(1): 94-101.
- [58] TING T H, LIRONG Z, XIAO H Y. Ferulic acid, a natural polyphenol, protects against osteoporosis by activating SIRT1 and NF- $\kappa$ B in neonatal rats with glucocorticoid-induced osteoporosis[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2019, 120: 109205.
- [59] 张红珍, 李丽, 焦瑞, 等. 补阳还五汤对动脉粥样硬化模型炎症因子调控的作用[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(2): 152-153.
- [60] 陈亭亭, 杜玉娟, 刘晓雷, 等. 羟基红花黄色素 A 对脑缺血大鼠皮层炎症信号转导途径相关因子的抑制作用[J]. 药理学报, 2008, 43(6): 570-575.
- [61] 张育贵, 张淑娟, 边甜甜, 等. 芍药苷药理作用研究新进展[J]. 中草药, 2019, 50(15): 3735-3740.
- [62] 黄丰, 邓华明, 朱苗苗, 等. 阿魏酸对脂多糖诱导的小鼠小胶质细胞炎症反应的抑制作用[J]. 动物学研究, 2011, 32(3): 311-316.
- [63] KLEEMANN R, VERSCHUREN L, MORRISON M, et al. Anti-inflammatory, anti-proliferative and anti-atherosclerotic effects of quercetin in human *in vitro* and *in vivo* models[J]. Atherosclerosis, 2011, 218(1): 44-52.
- [64] 邱顺辉, 章常华, 高书亮, 等. 补阳还五汤抗动脉粥样硬化与间隙连接蛋白关系的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(18): 161-165.
- [65] 任星, 杨静, 张菟桐, 等. 基于数据挖掘和网络药理学的颈动脉粥样硬化用药规律及作用机制研究[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(4): 518-525.
- [66] JIANG M, ZHOU L Y, XU N, et al. Hydroxysafflor yellow A inhibited lipopolysaccharide induced non-small cell lung cancer cell proliferation, migration, and invasion by suppressing the PI3K/AKT/mTOR and ERK/MAPK signaling pathways[J]. Thoracic cancer, 2019, 10(6): 1319-1333.
- [67] HUANG C H, JAN R L, KUO C H, et al. Natural flavone kaempferol suppresses chemokines expression in human monocyte THP-1 cells through MAPK pathways[J]. Journal of Food Science, 2010, 75(8): 254-259.
- [68] 赵彩萍, 刘翠玲, 梁爽, 等. 黄芪甲苷对脂多糖诱导人胃黏膜上皮细胞 GES-1 的抗炎作用及机制研究[J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(8): 918-923.
- [69] 徐利, 刘俊田. 雌激素在心脑血管疾病中的抗炎作用及机制[J]. 生理科学进展, 2008, 39(2): 155-158.
- [70] 赖莎, 蒋永和, 陈碧珊, 等. 补阳还五汤对动脉粥样硬化家兔自噬及炎症反应的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(4): 391-395.
- [71] 孙学刚, 赵益业, 谢小丹, 等. 补阳还五汤对动脉粥样硬化小鼠诱导型一氧化氮合酶表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2006, 22(1): 9-11.
- [72] LIN X, WANG Q Y, SUN S G, et al. Astragaloside IV promotes the eNOS/NO/cGMP pathway and improves left ventricular diastolic function in rats with metabolic syndrome[J]. Journal of International Medical Research, 2020, 48(1): e300060519826848.
- [73] 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.
- [74] LIN C W, CHEN P N, CHEN M K, et al. Kaempferol reduces matrix metalloproteinase-2 expression by down-regulating ERK1/2 and the activator protein-1 signaling pathways in oral cancer cells[J]. PLoS One, 2013, 8(2): e80883.
- [75] YANG H Y, CHANG H K, LEE J W, et al. Amygdalin suppresses lipopolysaccharide-induced expressions of cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase in mouse BV2 microglial cells[J]. Neurol Res, 2007, 29(11): 59-64.
- [76] 田倩倩, 李艳花, 尉杰忠, 等. 补阳还五汤对实验性自身免疫性脑脊髓炎单核巨噬细胞的免疫调控作用[J]. 中国病理生理杂志, 2017, 33(2): 200-207.
- [77] 刘玉晖, 侯贝贝, 游宇, 等. 补阳还五汤稳定 ApoE(-/-) 小鼠动脉粥样硬化易损斑块的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(15): 112-119.
- [78] 周珊, 王爱梅, 秦劲晨. 补阳还五汤胶囊制剂对颅内动脉粥样硬化患者 ox-LDL 及 SOD、MDA 的影响[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(8): 76-79.
- [79] 黄敏, 薄红兵, 王希, 等. 芍药苷对乙醇诱导 L02 细胞的毒性和氧化损伤保护机制的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(11): 1030-1032.
- [80] 张晓晓, 张硕, 黄晓燕, 等. 几种天然有机多酚酸体外抗脂质过氧化研究[J]. 天然产物研究与开发, 2014, 26(3): 398-402.
- [81] WANG S G, YAN X U, XIE H, et al. Astragaloside IV prevents lipopolysaccharide-induced injury in H9C2 cardiomyocytes[J]. Chinese Journal of Natural Medicines, 2015, 13(2): 127-132.
- [82] HUBBARD B P, SINCLAIR D A. Small molecule SIRT1 activators for the treatment of aging and age-related diseases[J]. Trends in Pharmacological Sciences, 2014, 35(3): 146-154.
- [83] 郑华珠, 王利胜, 孟英姣. 补阳还五汤通过上调 SIRT1 抑制脑微血管内皮细胞氧糖剥夺再灌注诱导氧化应激损伤[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(2): 9-13.
- [84] 冯仲锴, 孙永强, 刘汝银, 等. 黄芪甲苷通过 SIRT1/PGC-1 $\alpha$  通路促进退变的髓核细胞增殖[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2016, 37(5): 743-747.
- [85] WANG Y, CHE J, ZHAO H, et al. Peoniflorin attenuates oxidized low-density lipoprotein induced apoptosis and adhesion molecule expression by autophagy enhancement in human umbilical vein endothelial cells[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(6): 9291-9299.
- [86] 陆振强. 羟基红花黄色素 A 联合黄芪甲苷对慢性肾脏病的保护作用[J]. 南京中医药大学学报, 2018, 34(6): 589-592.
- [87] 曹琼丹, 杨育红, 唐富天, 等. 黄芪甲苷对高糖诱导的乳鼠心肌细胞氧化应激的影响[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(5): 27-30.
- [88] 刘芳, 朱炎贞, 赵冯岩, 等. 补阳还五汤类方提取物对 PC12 细胞氧化应激损伤模型凋亡与自噬的调控[J]. 中草药, 2020, 51(20): 5228-5236.