

·综述·

本文引用:刘彩霞,邓常清.中药及复方改善血管内皮细胞氧化应激损伤的研究进展[J].湖南中医药大学学报,2021,41(1):151-158.

中药及复方改善血管内皮细胞氧化应激损伤的研究进展

刘彩霞,邓常清*

(湖南中医药大学医学院,湖南长沙 410208)

[摘要] 动脉粥样硬化、冠心病等心血管疾病的病理生理基础是病理性血管重构,而血管内皮细胞(vascular endothelial cell, VEC)功能障碍是病理性血管重构的始动环节。VEC是锚定在基底膜、与血液成分和细胞直接接触的单层细胞,是氧化应激、活性氧及其相关信号通路的作用靶点。近年来,中药在治疗心血管疾病方面卓有成效,许多中药复方、中药提取物可通过抗氧化作用保护VEC,调节心血管疾病的发生发展。本文对近年来中药及复方改善VEC氧化应激损伤的作用及其相关机制的研究进行总结,为推动其抗氧化研究及应用提供参考。

[关键词] 血管内皮细胞;氧化应激;心血管疾病;中医药

[中图分类号] R285

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2021.01.029

Research Progress on Traditional Chinese Medicine and Compound Prescription in Improving Oxidative Stress Injury of Vascular Endothelial Cells

LIU Caixia, DENG Changqing*

(School of Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

[Abstract] Pathological vascular remodeling (PVR) is the pathophysiological basis of cardiovascular diseases such as atherosclerosis and coronary heart disease. The initial link of PVR is vascular endothelial cell (VEC) dysfunction. VEC is monolayer endothelial cell, which is anchored in the basal layer and direct contact with components and cells from blood, as the targets of oxidative stress, reactive oxygen species and their related signaling pathways. In recent years, traditional Chinese medicine (TCM) has made great achievements in the treatment of cardiovascular diseases. Many compound prescriptions and the bioactive ingredients of TCM can protect VEC by antioxidant effects, and regulate the occurrence and development of cardiovascular diseases. In this paper, we summarized the researches on the effects of TCM and compound prescriptions on VEC oxidative stress injury and its related mechanisms in recent years, and provided a reference for promoting its antioxidant research and application.

[Keywords] vascular endothelial cell; oxidative stress; cardiovascular diseases; traditional Chinese medicine

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)、冠心病等心血管疾病是人类主要的死亡原因之一,虽然心血管疾病病因不同,但病理性血管重构是其共同的病理生理基础,其中一个重要的病理机制是氧化应激(oxidative stress, OS)^[1]。OS是由活性氧(reactive oxygen species, ROS)过度生成及其消除不平衡引起,

反过来OS也可进一步引发ROS的代谢失衡,导致ROS累积,通过直接氧化细胞蛋白、脂质和DNA或通过死亡信号通路而引起细胞损伤,导致内皮完整性丧失、屏障功能障碍、血管舒缩调节异常、血流动力学改变,引发心血管事件^[2]。血管内皮细胞(vascular endothelium cell, VEC)是锚定在基底层的单

[收稿日期] 2020-06-04

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81874406);湖南中医药大学中西医结合一流学科开放基金项目(2019ZXYJH10)。

[作者简介] 刘彩霞,女,博士,研究方向:中西医结合防治心血管损伤。

[通讯作者] * 邓常清,男,教授,博士研究生导师,E-mail:dchangq@sohu.com。

层内皮细胞,构成动脉、静脉和毛细血管管壁的最内层结构,与血液成分和细胞直接接触^[3],具有维持内环境稳态、营养交换、宿主防御反应和血管舒张等多种功能^[4],是 ROS 及其相关信号通路的作用靶点。因此,作为心血管疾病发生发展的关键环节,对 OS 依赖性内皮功能障碍进行干预是改善心血管疾病预后的一个重要靶点。

中药(traditional Chinese medicine, TCM)在我国已经使用了几千年,在治疗心血管疾病方面^[5]卓有成效。现代药理研究表明,许多中药复方、单味中药、中药提取物可通过抗氧化保护心血管,降低冠心病、AS 等的发病风险^[6-7]。此类心血管疾病的病理基础是血管重构,而血管重构的发生与 VEC 的 OS 密不可分,因此,本文对 TCM 在 VEC 氧化应激损伤(oxidative stress injury, OSI)方面的保护作用及相关机制进行综述。

1 VEC 氧化应激损伤的相关信号通路

细胞内的抗氧化系统主要包括超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-PX)等,还有许多重要的小分子抗氧化剂,如 β -胡萝卜素、抗坏血酸、 α -生育酚、还原型谷胱甘肽(reduced glutathione, GSH)等^[8-9]。多条信号通路参与细胞 OSI 的调节,其中包括核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、沉默信息调节因子 2(silent information regulator 2, Sirtuin 2)家族、磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B(phosphatidylinositol 3-kinases /protein kinase B, PI3K/Akt)、核因子 E2 相关因子-抗氧化反应元件(nuclear factor erythroid 2 related factor-antioxidant response element, Nrf2-ARE)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路等^[10-12],另外,泛素化/蛋白酶体系(ubiquitination/proteasome system, UPS)、蛋白激酶 A/C/D(protein kinase A/C/D, PKA/PKC/PKD)、线粒体渗透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)、Ca²⁺通道/钙调蛋白^[13-15]等也与 ROS 的代谢密切相关。

2 TCM 对 VEC 氧化应激损伤的作用

2.1 中药复方制剂

本文总结了 7 种中药复方制剂的主要组成、靶

点分子及相关信号通路(见表 1),主要为益气活血类复方、基于复方制成的药物等。

2.1.1 补阳还五汤 补阳还五汤(Buyang Huanwu decoction)出自《医林改错》,具有补气活血功效。研究表明,补阳还五汤可通过活化 Nrf2-ARE 信号通路提升 SOD 活力,降低丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量,抑制细胞内 ROS 的产生,逆转线粒体膜电位的下降,改善线粒体结构的破坏^[16],上调 Nrf2、血红素氧合酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)表达,抑制 OS 引起的细胞凋亡,增加细胞存活率^[17]。补阳还五汤精简方可通过活化 Nrf2-ARE 信号通路,不仅可以缓解过氧化氢(hydrogen peroxide, H₂O₂)引起的血管内皮细胞 SOD 活力和 GSH 含量的降低、MDA 含量的升高,而且可抑制其 HO-1、Nrf2、 γ -GCS mRNA 及蛋白表达水平的增加,抑制细胞凋亡^[18]。

2.1.2 通心络胶囊 通心络胶囊(Tongxinluo)具有益气活血、通络止痛之功效,用于不稳定型心绞痛和急性冠脉综合征的治疗。研究表明,通心络胶囊参与改善 VEC 功能、降低血脂、舒张血管、抗炎、抗凋亡和促进血管生成^[19]。氧化低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)可减低细胞间接触区紧密连接蛋白 ZO-1、occluding 和 claudin 1 表达,并且破坏 3 种蛋白在细胞膜的连续性分布,导致血管渗透性增加,而通心络胶囊可通过激活细胞外信号调节激酶 1/2(extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)对 ox-LDL 诱导的 VEC 单层通透性增高和屏障功能破坏发挥保护作用^[20-22]。

2.1.3 当归补血汤 当归补血汤(Danggui Buxue decoction)具有益气补血之功效。当归补血汤除可用于治疗多种造血功能低下外,还可通过下调 Caspase-8 和 Bax 的表达抑制 VEC 凋亡^[23]。当归补血汤促进 Akt 磷酸化而诱导内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthetase, eNOS)表达,促进 VEC 合成释放一氧化氮(nitric oxide, NO),且促进内皮祖细胞增殖、迁移、黏附和成小管功能,通过抗炎、抗氧化作用发挥心血管保护效应^[24-26]。当归补血汤可通过 PI3K/Akt 信号通路抑制 ox-LDL 诱导的人内皮祖细胞凋亡,增加细胞存活,上调 Bcl-2 表达,并促进细胞 NO 的分泌,上调 eNOS、总 Akt、p-Akt 的表达,发挥保护作用^[26]。

2.1.4 补气化痰汤 补气化痰汤(Buqi Huatan

decoction) 出自李绍南方, 具有补气平喘、止咳化痰之功效。补气化痰汤通过下调 Bcl-2 蛋白表达、上调血管内皮生长因子和 Bax 的表达, 有效抵抗 ox-LDL 诱导的 VEC 损伤^[27-28]。

2.1.5 血府逐瘀汤 血府逐瘀汤 (Xuefu Zhuyu decoction) 出自《医林改错》, 具有活血化瘀、行气止痛的功效。血府逐瘀汤可促进 VEC 迁移, 促进血管新生, 其氯仿萃取物可促进 VEC 增殖, 增加细胞培养液中 VEGF、NOS、NO 的含量^[29-30]。另外, 血府逐瘀汤降低心肌细胞 ROS、MDA、乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 水平, 升高 SOD、GSH 水平, 减轻心肌细胞的氧化损伤^[31]。

2.1.6 桃红四物汤 桃红四物汤 (Taohong Siwu decoction) 始见于《医宗金鉴》, 具有养血活血、祛瘀生新功效。桃红四物汤通过降低 ROS 含量和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、和 IL-1 β 表达, 提高人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVEC) 活力^[32]。桃红四物汤可显著提高 SOD 活力、降低 MDA 和 LDH 水平, 一方面通过抑制 Caspase-3 的表达来抑制细胞凋亡^[33], 另一方面通过低氧诱导因子 (hypoxia inducible factor, HIF)-1 α 途径增强 VEGF 表达, 从而抵抗细胞损伤^[34]。

2.1.7 芪苈强心胶囊 芪苈强心胶囊具有益气温阳、活血化瘀、利水通络之功效^[35]。该药可以通过上调 NO 和 SOD 水平, 下调 MDA 和内皮素-1 (endothelin-1, ET-1) 的表达, 抑制 OS 反应, 改善 VEC 功能, 改善冠脉粥样病变伴慢性左心衰患者的心功能^[35]。

2.2 中药及其有效活性成分

本文总结了 16 味中药的主要有效活性成分、靶点分子及相关信号通路, 分为活血化瘀类药、清热解毒类药、补益类药等。

2.2.1 活血化瘀类药 (1) 当归 当归可保护 VEC 活性^[36], 丁基苯酞 (butylidenephthalide) 和阿魏酸 (ferulic acid) 都是当归的有效活性成分。研究发现, 丁基苯酞通过抑制磷脂酰肌醇 (phosphatidylinositol, PI)、磷脂酶 C γ (phospholipase C γ , PLC γ) 和 ERK1/2 保护 VEC 的氧化损伤^[37]。阿魏酸不仅可通过抑制 NF- κ B 信号途径减轻 VEC 氧自由基生成、黏附分子表达, 且降低 LDH 漏出、MDA 含量增加, 增加 SOD 活性、NO 含量、eNOS 和铜锌 SOD 蛋白表达^[36], 升高细胞内环磷酸鸟苷水平, 恢复线粒体膜电位, 通过增加细胞抗氧化能力和 NO 的生物利用度, 改善 ROS 和 NO 的失衡, 改善 VEC 氧化损伤^[36,38-39]。

(2) 川芎 川芎嗪 (ligustrazine) 是从川芎中分离提纯的生物碱单体。一方面, 通过抑制 MAPK 和 NF- κ B 信号通路减低 ox-LDL 引起的细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、环氧酶 2 (cyclooxygenase 2, COX-2)、MCP-1 表达的增加, 减弱 VEC 炎症和黏附反应^[40-41]; 另一方面, 川芎嗪通过抑制自由基产生、细胞脂质过氧化、降低细胞培养上清液和细胞匀浆中 MDA 含量、LDH 释放, 增加 SOD 和 GSH-PX 的活性、胞浆磷脂酶 A2 (cytoplasmic phospholipase, cPLA2) 磷酸化以及花生酰磷脂胆碱含量, 发挥抗氧化作用, 从而改善 VEC 的氧化应激损伤^[40-42]。

(3) 丹参 丹参是目前广泛用于治疗心血管疾病

表 1 中药复方制剂的主要组成、靶点分子及相关信号通路

中药复方制剂	主要组成	靶点分子	信号通路
补阳还五汤	黄芪、归尾、赤芍、地龙、川芎、红花、桃仁	SOD、GSH、MDA、HO-1、 γ -GCS	Nrf2-ARE
通心络胶囊	人参、水蛭、全蝎、赤芍、蝉蜕、土鳖虫、蜈蚣、檀香、降香、乳香(制)、酸枣仁(炒)、冰片	ZO-1、occluding、claudin 1	ERK1/2
当归补血汤	黄芪、当归	Caspase-8、Bax、eNOS、NO、Bcl-2	PI3K/Akt
补气化痰汤	黄芪、桔梗、沙参、杏仁、紫菀、茯苓、百合、半夏、甘草	Bcl-2、Bax、VEGF	
血府逐瘀汤	桃仁、红花、当归、生地黄、牛膝、川芎、桔梗、赤芍、枳壳、甘草、柴胡	VEGF、NOS、NO、MDA、LDH、SOD、GSH	
桃红四物汤	当归、熟地黄、川芎、白芍、桃仁、红花	TNF- α 、MCP-1、IL-1 β 、SOD、MDA、LDH、Caspase-3、HIF-1 α	
芪苈强心胶囊	桂枝、人参、泽泻、红花、黄芪、玉竹、附子、香加皮、丹参、葶苈子、陈皮	SOD、MDA、NO、ET-1	

的一种中草药。研究表明,丹参具有舒张血管的功效,通过减少心肌细胞和 VEC 活性氧生成,抑制细胞凋亡,保护心脏免受缺血再灌注损伤^[43-44]。丹参素(Danshensu)是丹参的水溶性成分,丹参素通过 Akt-ERK1/2-Nrf2 信号通路降低肌酸激酶(creatine kinase, CK)和 LDH 水平,增加 ROS 的清除和内源性抗氧化剂(如 SOD、CAT、MDA、GSH-PX 和 HO-1)的活性,改善 VEC 抗氧化防御系统^[45-46]。丹参酚酸(salvianolic acid)和丹参酮(tanshinone)是亲水性和亲脂性化合物,其中丹参酚酸通过下调 OS 和抗凋亡发挥作用,而丹参酮的作用与细胞内钙和细胞黏附有关^[47]。另外,丹参酮 II A 磺酸钠可以抑制氧自由基生成,下调 Caspase-3 和 Caspase-9 的表达,从而减少 PM_{2.5} 诱导的 VEC 凋亡^[48]。丹参酮 II A 磺酸钠通过 Rho/Rho 激酶系统上调 SOD、NO、NOS 含量,减低 MDA,保护 HUVEC 波动性高糖引起的 OSI^[49]。

(4)三七 三七总皂苷(total saponins of panax notoginseng)是三七的有效活性成分,具有活血祛瘀的功效,可抑制血小板聚集、增加心脑血管流量和促进血管生成^[50]。三七总皂苷显著降低 LDH 漏出率,提高胞内 SOD 活性,降低线粒体损伤率,提高受损细胞活力,且引起 Caspase-3、ICAM-1 和 MCP-1 在 VEC 中的表达下降,而 Bcl-2 表达、培养上清液中血小板活化因子(platelet activating factor, PAF)和 NO 含量增加,显著降低 HUVEC 与单核细胞的黏附率^[51-52]。表明三七总皂苷通过改善受损细胞抗氧化指标和降低参与 AS 相关细胞因子表达,改善 VEC 氧化应激损伤,从而预防和治疗 AS^[53-54]。

(5)王不留行 王不留行为石竹科植物麦蓝菜的干燥成熟种子,从中分离提取的瓦卡林(Vaccarin)是一种天然黄酮苷,具有较强的心血管保护作用。研究发现,瓦卡林通过 AKT-ERK 通路激活成纤维细胞生长因子 2(fibroblast growth factor 2, FGF2)/成纤维细胞生长因子受体-1(fibroblast growth factor receptor-1, FGFR-1)促进 VEC 增殖、迁移,诱导血管新生,通过抑制 Notch 信号保护 VEC 的 OSI^[55-57]。另外,瓦卡林通过抑制 ROS 积累、组蛋白去乙酰化酶 1(histone deacetylase 1, HDAC1)、Bax、Caspase-3、Bcl-2 表达抑制 ox-LDL 诱导的 VEC 凋亡,瓦卡林通过 MAPK 通路下调 IL-6、MCP-1、血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-

1)、ICAM-1 表达,抑制 ox-LDL 诱导的 HUVEC 炎症和内皮-间质转化^[58-59]。

(6)姜黄 姜黄素(curcumin)是从姜科、天南星科植物的根茎中提取的一种二酮类化合物,具有心肌保护、降血脂、抗肿瘤、抗炎、抗氧化等心血管保护作用^[60]。研究表明,姜黄素可以显著下调 VEC 的 Notch1、Hes1、Caspase-3 和 Bax 表达水平,上调 Bal-2 的表达,保护 VEC 免受 OSI^[61]。

2.2.2 清热解毒类药 (1) 栀子 栀子苷(Geniposide)是从茜草科植物栀子的干燥成熟果实中精制而成,是环烯醚萜苷类化合物。研究发现,动物体内栀子苷及其代谢产物具有抗炎、抗氧化作用,能抑制羟自由基引起的脂质过氧化,通过拮抗胰高血糖素样肽(glucagon-like peptide, GLP-1),保护细胞的 OSI^[62]。栀子苷能显著提高 VEC 内 SOD、GSH-Px、NOS 的活性,增加 NO 含量,降低 ROS 水平,增强 VEC 增殖率和存活率,减少细胞凋亡率^[63]。也有研究认为栀子苷在体外比在体内的抗氧化效果要弱,可能跟栀子苷与细胞膜受体相互作用有关^[64]。

(2)牡丹皮 多种证据已经阐明了牡丹皮的心血管保护作用,其活性成分丹皮酚(Paeonol)近年来受到广泛关注。丹皮酚通过降低 ROS、MDA 含量改善 H₂O₂ 引起的脂质过氧化,通过降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的表达减轻炎症反应,通过调节 Bcl-2/Bax 和 Caspase-3 抑制细胞凋亡^[65]。丹皮酚一方面可通过激活 AMP 激活蛋白激酶 a(AMP activated protein kinase a, AMPKa)/过氧化物酶体增殖物激活受体 d(peroxisome proliferator activated receptor, PPARd)级联和阻断内质网应激信号通路,直接诱导 ROS 下降;另一方面可促进 NOX 的还原,NOX 是催化 ROS 生成的酶,抑制 ROS 的合成^[66-67]。

(3)葛根 葛根素(Puerarin)是从葛根中分离的具有扩冠作用的异黄酮类衍生物,通过降低 MDA 水平和升高 SOD 活性的抗氧化作用、抑制 Caspase-3 表达和维持线粒体膜电位的抗凋亡作用,保护 HUVEC 的 OSI^[68]。另外,葛根素的抗氧化作用与 NO、二甲基精氨酸(asymmetric dimethylarginine, ADMA)的分泌和细胞内钙离子水平减少有关^[69-70]。

2.2.3 补益类药 (1) 麦冬 麦冬是一种传统中草药,被广泛用于心血管疾病的防治。麦冬素 D(ophiopogonin D)可减弱线粒体 ROS 的产生,通过 NF- κ B

和 ERK 信号通路抑制 IL-6、TNF- α 的释放、CAT、HO-1 和 Caspases 的活性,显著抑制 H₂O₂ 诱导的 VEC 脂质过氧化和蛋白质羰基化,恢复细胞的抗氧化能力,抑制细胞凋亡,改善 VEC 氧化应激损伤^[71]。

(2) 黄芪 黄芪甲苷(Astragaloside IV)是黄酮类化合物,是黄芪的主要有效成分,具有抗氧化和抗炎作用。研究发现,黄芪甲苷通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路减少 LDH 的释放、ROS 和 NOX 的产生,提高 HUVEC 的存活率和迁移率,抑制细胞凋亡;通过活化 Nrf2 增加 HO-1 的表达,降低 HUVEC 表达和分泌 TNF- α 和 IL-6 的增加^[72-73]。

(3) 天麻 天麻(gastrodiaelata)的甲醇提取物和乙醚部分香兰素、香草醇、香草醛、羟基苯甲醛和对羟基苯甲醇等可抑制 COX 活性和 ROS 生成,抑制脂质过氧化^[74-75],乙酸乙酯提取物(对羟基苯甲醛、对羟基苯甲醚、对羟基苯甲醇、4,4'-二羟基二苯基甲烷、4,4'-二羟基二苯醚)可有效提高 VEC 的舒张能力,且显著增加 VEC 内 NO 的含量,可能与抑制细胞外钙内流有关^[76]。

(4) 五味子 五味子多糖(schisandra polysaccharide)是木兰科植物五味子的有效活性成分,具有抗氧化作用。五味子多糖通过减少 LDH 和肌酸激酶的水平,增加 VEC 的存活率和贴壁率,提高 NO 和 MDA 含量,保护 VEC 的 OSI^[77-78]。

2.2.4 其他 (1) 槲皮素 槲皮素(Quercetin)是一种多酚类黄酮化合物,存在于甘蓝、洋葱、浆果、苹果、红葡萄、西兰花和樱桃以及茶和红酒中。由于槲皮素的高溶解度和生物利用度,在形成络合物或结合形成一些用于人类保健的新制剂后也表现出较强的抗氧化活性,对骨质疏松症、某些癌症、肿瘤以及肺和心血管疾病等的防治具有重要作用^[79-81]。不仅促进氧自由基清除、抵抗脂质过氧化,而且降低血栓调节蛋白的分泌、LDH 的漏出、ET 和 MDA 的生成,维持 VEC 的胞膜完整性,保护 VEC 的 OSI^[82-83]。

(2) 满山红 杜鹃素(Farrerol)是满山红的主要活性物质,杜鹃素不仅通过活化 ERK1/2 通路升高 Occludin 的表达,抑制 H₂O₂ 诱导的细胞通透性增大,而且通过抑制 p38 MAPK 磷酸化减低 ROS、MDA 含量,抑制 Bax、Caspase-3 的表达,增加 SOD 和 GSH-Px 的活性及 Bcl-2 的表达,从而增加细胞活力、抑制细胞凋亡,发挥抗氧化作用^[84-85]。此外,有研究发现杜鹃素特异性诱导糖原合成酶激酶-3 β

(glycogen synthetase kinase-3 β , GSK-3 β)磷酸化,而不影响其表达水平,激活 Nrf2-ARE 通路,促进下游靶基因 HO-1 和 NADPH 醌氧化还原酶-1(NADPH quinone oxidoreductase-1, NQO1)在 EA.hy926 细胞中的表达,减轻 VEC 的 OSI^[86]。

(3) 大蒜 大蒜素(Garlicin)为三硫代烯丙醚类化合物,存在于百合科植物大蒜的鳞茎中。大蒜素通过抑制 Caspase-3 和 NOX 相关的凋亡信号传导通路显著提高 HUVEC 的细胞活力,抑制细胞凋亡,保护 ox-LDL 诱导的 VEC 损伤^[87]。

3 总结与展望

氧化还原在 VEC 的生理和病理过程中发挥关键作用,当该平衡受到干扰,过度积累 ROS 时,细胞内多条信号通路参与调控,从而导致 VEC 功能障碍,引起病理性血管重构,进而参与心血管疾病的发生发展。中医药对于心血管疾病的治疗具有不可替代的优势,不仅可以有效缓解病人的症状,提高病人的生活质量,而且其疗效显著、不良反应低、无药物依赖性,是西药无法比拟的。本文基于目前国内外已发表的研究成果,总结了 7 种复方和 16 种中药对 VEC 氧化应激损伤的保护作用,其中涉及的信号通路主要是 Nrf2-ARE、MAPK、NF- κ B、ERK1/2、PI3K/Akt 等,但是血府逐瘀汤、桃红四物汤、补气化痰汤等复方和葛根、姜黄等中药的信号通路仍需要深入研究。因此,中药及其复方在 VEC 的 OSI 的保护作用具有广阔的研究前景,进一步加强对中药复方制剂和药物有效成分的抗氧化研究对于心血管疾病的防治具有重大意义。

参考文献

- [1] MüNZEL T, CAMICI G G, MAACK C, et al. Impact of oxidative stress on the heart and vasculature: Part 2 of a 3-part series[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2017, 70(2): 212-229.
- [2] IANTORNO M, CAMPINA U, DANIELE N D, et al. Obesity, inflammation and endothelial dysfunction[J]. International Journal of Immunopathology and Pharmacology, 2014, 28(2): 169-176.
- [3] KRüGER-GENGE, BLOCKI, FRANKE, et al. Vascular endothelial cell biology: An update[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(18): 4411.
- [4] MEHTA D, MALIK A B. Signaling mechanisms regulating endothelial permeability[J]. Physiological Reviews, 2006, 86(1): 279-367.

- [5] WANG D L, CALABRESE E J, LIAN B L, et al. Hormesis as a mechanistic approach to understanding herbal treatments in traditional Chinese medicine[J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2018, 184: 42–50.
- [6] HAO Q, CHEN X, ZHOU X, et al. Bu-shen-he-mai-fang (HMF) Decoction inhibits atherosclerosis by improving antioxidant and anti-inflammatory activities in ApoE-deficient mice[J]. *International Journal of Biomedical Science*, 2014,10(4):258–264.
- [7] YANG K, ZHANG H J, LUO Y, et al. Gypenoside XVII prevents atherosclerosis by attenuating endothelial apoptosis and oxidative stress: Insight into the ER α -mediated PI3K/Akt pathway[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, 18(2): 77.
- [8] YANG X Y, HE T M, HAN S J, et al. The role of traditional Chinese medicine in the regulation of oxidative stress in treating coronary heart disease[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 2019: 1–13.
- [9] LEOPOLD J A. Antioxidants and coronary artery disease: From pathophysiology to preventive therapy[J]. *Coronary Artery Disease*, 2015, 26(2): 176–183.
- [10] CROSS J V, TEMPLETON D J. Thiol oxidation of cell signaling proteins: Controlling an apoptotic equilibrium[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2004, 93(1): 104–111.
- [11] TSENG A H H, SHIEH S S, WANG D L. SIRT3 deacetylates FOXO3 to protect mitochondria against oxidative damage[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2013, 63: 222–234.
- [12] LEÓN-BUITIMEA A, RODRÍGUEZ-FRAGOSO L, LAUER F T, et al. Ethanol-induced oxidative stress is associated with EGF receptor phosphorylation in MCF-10A cells overexpressing CYP2E1[J]. *Toxicology Letters*, 2012, 209(2): 161–165.
- [13] SAG C M, WAGNER S, MAIER L S. Role of oxidants on calcium and sodium movement in healthy and diseased cardiac myocytes[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2013, 63: 338–349.
- [14] THOMPSON J W, NARAYANAN S V, PEREZ-PINZON M A. Redox signaling pathways involved in neuronal ischemic preconditioning[J]. *Current Neuropharmacology*, 2012, 10(4): 354–369.
- [15] AN B, CHEN Y, LI B Q, et al. Ca²⁺-CaM regulating viability of *Candida guilliermondii* under oxidative stress by acting on detergent resistant membrane proteins[J]. *Journal of Proteomics*, 2014, 109: 38–49.
- [16] SHEN J, ZHU Y, HUANG K Y, et al. Buyang Huanwu Decoction attenuates H₂O₂-induced apoptosis by inhibiting reactive oxygen species-mediated mitochondrial dysfunction pathway in human umbilical vein endothelial cells[J]. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2016, 16(1): 1–11.
- [17] 邵乐,夏相宜,王宇红,等.补阳还五汤精简方对氧化应激损伤血管内皮细胞的保护作用研究[J].*湖南中医药大学学报*,2019,39(2):163–167.
- [18] 余颜,王宇红,邵乐,等.补阳还五汤精简方对大鼠脑缺血后血管新生及Nrf2/HO-1信号途径的影响[J].*中国药理学通报*,2016,32(1):123–128.
- [19] 吴以岭,游佳华,袁国强,等.通心络超微粉对高脂饮食兔胸主动脉NF- κ B、胞间黏附分子1及血管细胞黏附分子1表达的影响[J].*中华心血管病杂志*,2007,35(3):271–274.
- [20] CHANG C C, LIU H L, WEI C, et al. Tongxinluo regulates expression of tight junction proteins and alleviates endothelial cell monolayer hyperpermeability via ERK-1/2 signaling pathway in oxidized low-density lipoprotein-induced human umbilical vein endothelial cells[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017, 2017: 4198486.
- [21] LI L M, ZHENG B, ZHANG R N, et al. Chinese medicine Tongxinluo increases tight junction protein levels by inducing KLF5 expression in microvascular endothelial cells[J]. *Cell Biochemistry and Function*, 2015, 33(4): 226–234.
- [22] ZHANG Y, ZHANG XH, ZHENG B, et al. Tongxinluo protects against hypoxia-induced breakdown of the endothelial barrier through inducing tight junction protein expression[J]. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2016,9(8):15699–15708.
- [23] 张志斌,陆曙,周春刚,等.当归补血汤不同配比组方抗动脉血管内皮细胞凋亡作用[J].*辽宁中医杂志*,2013,40(5):1031–1033.
- [24] GONG A G W, LAU K M, ZHANG L M L, et al. Danggui buxue tang, Chinese herbal decoction containing astragali Radix and angelicae sinensis radix, induces production of nitric oxide in endothelial cells: Signaling mediated by phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase[J]. *Planta Medica*, 2016, 82(5): 418–423.
- [25] 龚廷栋,黄水清.当归补血汤有效组分抗动脉粥样硬化配伍比例的基础研究[J].*中药新药与临床药理*,2017,28(4):468–472.
- [26] 秦臻,黄水清.当归补血汤对动脉粥样硬化兔内皮祖细胞及血清VEGF、SDF-1的影响[J].*中国病理生理杂志*,2012,28(2): 211–215.
- [27] 陈弢,郜俊清,金惠根,等.补气化痰方对氧化低密度脂蛋白诱导血管内皮细胞损伤的保护作用[J].*吉林中医药*,2013,33(6):612–614.
- [28] 郜俊清,金惠根,刘宗军,等.补气化痰方对氧化低密度脂蛋白损伤血管内皮细胞的抑制及凋亡保护作用[J].*时珍国医国药*,2013,24(8):1864–1866.
- [29] 林凡,郑跃文,陈斌玲,等.活性氧对血府逐瘀汤诱导人脐静脉内皮细胞迁移作用的影响[J].*时珍国医国药*,2014,25(2):257–259.
- [30] 周建衡,周海涛,徐伟,等.血府逐瘀汤不同极性溶剂萃取物对人脐静脉内皮细胞增生的影响[J].*中华中医药学刊*,2009,27(10): 2156–2158.
- [31] 唐汉庆,庞路路,张世田,等.血府逐瘀汤对冠心病血瘀模型家兔

- 氧化应激的影响[J].动物医学进展,2018,39(8):31-35.
- [32] 张 兵. 桃红四物汤含药血清对脂多糖诱导人脐静脉内皮细胞 TNF- α 、MCP-1 和 IL-1 β 表达的影响[J].辽宁中医杂志,2014, 41 (11):2280-2283.
- [33] 刘竹青,尹登科,韩 岚,等.桃红四物汤含药血清对过氧化氢损伤的人脐静脉内皮细胞的保护作用[J].中国中药杂志,2013,38(3): 402-406.
- [34] 季兆洁,韩 岚,吴欢茹,等.桃红四物汤对人脑微血管内皮细胞 OGD 损伤的保护作用及机制[J].中国实验方剂学杂志,2018,24 (7):95-100.
- [35] 郭英丽.芪蒡强心胶囊对冠脉粥样病变伴慢性左心衰患者血管内皮细胞功能及氧化应激的影响 [J]. 西部中医药,2017,30(4): 85-87.
- [36] 刘雪东,李伟东,蔡宝昌.当归化学成分及对心脑血管系统作用研究进展[J].南京中医药大学学报,2010,26(2):155-157.
- [37] YANG J, YANG S, YUAN Y J. Integrated investigation of lipidome and related signaling pathways uncovers molecular mechanisms of tetramethylpyrazine and butylenephthalide protecting endothelial cells under oxidative stress [J]. *Molecular BioSystems*, 2012, 8(6): 1789-1797.
- [38] 沈 涛,朱玉萍,阮 杨,等.阿魏酸通过抑制核因子 κ B 信号途径降低肿瘤坏死因子 α 诱导的人血管内皮细胞氧化应激及黏附分子表达[J].中国动脉硬化杂志,2013,21(5):385-390.
- [39] HAN R H, TANG F T, LU M L, et al. Astragalus polysaccharide ameliorates H₂O₂-induced human umbilical vein endothelial cell injury [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2017, 15 (6): 4027-4034.
- [40] 王国峰,陆 峰,赵 霞,等.川芎嗪对氧化低密度脂蛋白诱导内皮细胞炎症反应的影响[J].中华高血压杂志,2012,20(4):347-351.
- [41] 王国峰,陆 峰,赵 霞,等.川芎嗪对氧化型低密度脂蛋白诱导的血管内皮细胞损伤的保护作用[J].中华老年心脑血管病杂志, 2012,14(3):298-301.
- [42] 魏芸,彭小春.川芎嗪对血管内皮细胞损伤的保护作用[J].长江大学学报(自科科学版),2007,4(3):223-224,232.
- [43] ZHOU X L, CHAN S W, TSENG H L, et al. Danshensu is the major marker for the antioxidant and vasorelaxation effects of Danshen (*Salvia miltiorrhiza*) water-extracts produced by different heat water-extractions[J]. *Phytomedicine*, 2012, 19 (14): 1263-1269.
- [44] ZHAO Q T, GUO Q M, WANG P, et al. Salvianic acid A inhibits lipopolysaccharide-induced apoptosis through regulating glutathione peroxidase activity and malondialdehyde level in vascular endothelial cells [J]. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 2012, 10(1): 53-57.
- [45] TANG Y Q, WANG M H, LE X Y, et al. Antioxidant and cardioprotective effects of Danshensu (3-(3, 4-dihydroxyphenyl)-2-hydroxy-propanoic acid from *Salvia miltiorrhiza*) on isoproterenol-induced myocardial hypertrophy in rats[J]. *Phytomedicine*, 2011, 18(12): 1024-1030.
- [46] LI G H, LI Y R, JIAO P, et al. Therapeutic potential of *salviae miltiorrhizae* Radix et rhizoma against human diseases based on activation of Nrf2 mediated antioxidant defense system: Bioactive constituents and mechanism of action [J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, 2018: 1-13.
- [47] WANG X Y, WANG Y, JIANG M, et al. Differential cardioprotective effects of salvianolic acid and tanshinone on acute myocardial infarction are mediated by unique signaling pathways[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2011, 135(3): 662-671.
- [48] 王 芳,卢欣烁,李 岩,等.丹参酮 II A 磺酸钠对 PM2.5 染毒血管内皮细胞的保护作用[J].广东药科大学学报,2017,33(2):207-210,230.
- [49] 张 晶,王大新,何胜虎,等.丹参酮 II A 对波动性高糖体外诱导人脐静脉内皮细胞损伤保护作用的机制研究[J].中国临床药理学杂志,2016,32(4): 346-348.
- [50] SHI H B, CHEN J D, CHEN X H, et al. Effects of salvianolic acid and notoginseng triterpenes on angiogenesis in EA-hy926 cells in vitro[J]. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 2014, 11(3): 254-257.
- [51] 秦建辉,朱陵群,崔 巍,等.三七总皂苷对氧化型低密度脂蛋白诱导的人脐静脉内皮细胞血管细胞黏附分子 1 表达的影响[J].中国组织工程研究,2009,13(15):2896-2900.
- [52] 陈剑鸿,王碧江,刘松青,等.三七总皂苷对内毒素损伤血管内皮细胞炎症特性的影响[J].中国医院药学杂志,2004,24(3):140-141.
- [53] 侯立静,孙付军,张 荔,等.三七总皂苷对过氧化氢损伤人脐静脉内皮细胞的保护作用研究[J].中药药理与临床,2015,31(1): 69-71.
- [54] 李 响,吴振起,马雪涛,等.注射用血栓通对大鼠血管内皮细胞凋亡机制的影响[J].中华中医药杂志,2010,25(7):1137-1139.
- [55] XIE F S, FENG L, CAI W W, et al. Vaccarin promotes endothelial cell proliferation in association with neovascularization in vitro and in vivo[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2015, 12 (1): 1131-1136.
- [56] SUN H J, CAI W W, GONG L L, et al. FGF-2-mediated FGFR1 signaling in human microvascular endothelial cells is activated by vaccarin to promote angiogenesis[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2017, 95: 144-152.
- [57] XIE F S, CAI W W, LIU Y L, et al. Vaccarin attenuates the human EA.hy926 endothelial cell oxidative stress injury through inhibition of Notch signaling[J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2015, 35(1): 135-142.
- [58] ZHU X X, LEI Y Y, TAN F G, et al. Vaccarin protects human microvascular endothelial cells from apoptosis via attenuation of HDAC1 and oxidative stress[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2018, 818: 371-380.
- [59] GONG L L, LEI Y Y, LIU Y X, et al. Vaccarin prevents ox-LDL-induced HUVEC EndMT, inflammation and apoptosis by suppressing ROS/p38 MAPK signaling [J]. *American Journal*

- of Translational Research, 2019, 11(4): 2140–2154.
- [60] DHARI D, DHAR A, WU L Y, et al. Arginine attenuates methylglyoxal- and high glucose-induced endothelial dysfunction and oxidative stress by an endothelial nitric oxide synthase-independent mechanism[J]. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2012, 342(1): 196–204.
- [61] YANG Y, DUAN W, LIANG Z, et al. Curcumin attenuates endothelial cell oxidative stress injury through Notch signaling inhibition[J]. Cellular Signalling, 2013, 25(3):615–629.
- [62] LIU J H, YIN F, ZHENG X X, et al. Geniposide, a novel agonist for GLP-1 receptor, prevents PC12 cells from oxidative damage via MAP kinase pathway[J]. Neurochemistry International, 2007, 51(6/7): 361–369.
- [63] 丁嵩涛,刘洪涛,李文明,等. 栀子苷对氧化应激损伤血管内皮细胞的保护作用[J].中国药理学通报,2009,25(6):725–729.
- [64] WANG F F, ZHANG Y M, WU S H, et al. Studies of the structure-antioxidant activity relationships and antioxidant activity mechanism of iridoid valepotriates and their degradation products[J]. PLoS One, 2017, 12(12): e0189198.
- [65] 杨倩,谢艳华,孙纪元,等. 丹酚酸 B 配伍丹皮酚对 H₂O₂ 诱导的人脐静脉内皮细胞氧化损伤模型 Bcl-2、Bax、caspase-3 mRNA 及蛋白表达的影响[J].中国医药导报,2013,10(2):26–28.
- [66] CHOY K W, MUSTAFA M R, LAU Y S, et al. Paeonol protects against endoplasmic Reticulum stress-induced endothelial dysfunction via AMPK/PPAR δ signaling pathway[J]. Biochemical Pharmacology, 2016, 116: 51–62.
- [67] CHOY K W, LAU Y S, MURUGAN D, et al. Chronic treatment with paeonol improves endothelial function in mice through inhibition of endoplasmic Reticulum stress-mediated oxidative stress[J]. PLoS One, 2017, 12(5): e0178365.
- [68] 高培国,强辉,凌鸣,葛根素对过氧化氢诱导的血管内皮细胞损伤的保护作用[J].西安交通大学学报(医学版),2012,33(2):245–248,260.
- [69] 李菊香,罗伟,汪进益,等.葛根素对 ox-LDL 培养血管内皮细胞内源性一氧化氮合酶抑制物代谢的研究[J].中国药科大学学报, 2004,35(4):353–356.
- [70] 高爱社,沈晓君.葛根素对 oxLDL 诱导的血管内皮细胞凋亡的防护作用[J].山东中医杂志,2008,27(5): 334–335.
- [71] QIAN J C, JIANG F R, WANG B, et al. Ophiopogonin D prevents H₂O₂-induced injury in primary human umbilical vein endothelial cells [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2010, 128(2): 438–445.
- [72] 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.
- [73] 马海涛,王辉,黄芪甲苷对过氧化氢诱导损伤的人脐静脉内皮细胞的保护作用[J].郑州大学学报(医学版),2016,51(2): 248–251.
- [74] LEE J Y, JANG Y W, KANG H S, et al. Anti-inflammatory action of phenolic compounds from Gastrodiaelata root [J]. Archives of Pharmacal Research, 2006, 29(10): 849–858.
- [75] JUNG T Y, SUH S I, LEE H, et al. Protective effects of several components of Gastrodiaelata on lipid peroxidation in gerbil brain homogenates [J]. Phytotherapy Research, 2007, 21(10): 960–964.
- [76] 张维明,杨莲,李秀芳,等.云南昭通天麻松弛血管平滑肌活性成分的筛选[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(6):157–160.
- [77] 唐泽波,温娜,金宏.五味子多糖对氧化应激损伤血管内皮细胞的保护作用[J].中国西部科技,2014(11):97–98.
- [78] 王春梅,李贺,陈建光.北五味子多糖对高脂血症大鼠血管内皮功能的影响[J].中药药理与临床,2013,29(3):100–103.
- [79] XIE X X, SHEN Q C, CAO L S, et al. Depression caused by long-term stress regulates premature aging and is possibly associated with disruption of circadian rhythms in mice[J]. Physiology & Behavior, 2019, 199: 100–110.
- [80] HALEVAS E. Encapsulation of flavonoid quercetin in PEGylated SiO₂ nanoparticles against Cu (II)-induced oxidative stress[J]. Hellenic Journal of Nuclear of Medicine, 2017, 20:156–168.
- [81] AYTAC Z, KUSKU S I, DURGUN E, et al. Quercetin/ β -cyclodextrin inclusion complex embedded nanofibres: Slow release and high solubility[J]. Food Chemistry, 2016, 197: 864–871.
- [82] 孙静,程嘉艺,滕丹,等.槲皮素对 H₂O₂ 致内皮细胞损伤的保护作用[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(5):174–176.
- [83] 林蓉,刘俊田.槲皮素对缺氧缺糖诱导血管内皮细胞损伤的保护作用[J].中国药理学通报,2003,19(4):475–476.
- [84] LI J K, GE R, TANG L, et al. Protective effects of farrerol against hydrogen-peroxide-induced apoptosis in human endothelium-derived EA.hy926 cells[J]. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, 2013, 91(9): 733–740.
- [85] LI J K, GE R, ZHAO C X, et al. Farrerol regulates occludin expression in hydrogen peroxide-induced EA.hy926 cells by modulating ERK1/2 activity[J]. European Journal of Pharmacology, 2014, 734: 9–14.
- [86] YAN C Q, ZHANG X Y, MIAO J Q, et al. Farrerol directly targets GSK-3 β to activate Nrf2-ARE pathway and protect EA.hy926 cells against oxidative stress-induced injuries[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2020, 2020: 1–17.
- [87] CHEN X S, PANG S N, LIN J F, et al. Allicin prevents oxidized low-density lipoprotein-induced endothelial cell injury by inhibiting apoptosis and oxidative stress pathway[J]. BMC Complementary and Alternative Medicine, 2016, 16: 133.