

• 综 述 •

淫羊藿苷抗动脉粥样硬化的作用机制研究进展

孔奕丹¹, 齐英², 崔娜¹, 张志宏¹, 孙延平¹, 曾元宁², 王长福², 匡海学¹, 王秋红^{1,2*}

1. 黑龙江中医药大学 教育部北药基础与应用研究重点实验室 黑龙江中药及天然药物药效物质基础研究重点实验室, 黑龙江 哈尔滨 150040

2. 广东药科大学 中药学院 广东省中药饮片规范化炮制工程技术研究中心, 广东 广州 510006

摘 要: 动脉粥样硬化是一种慢性血管炎性疾病, 内皮功能障碍是动脉粥样硬化病变的关键早期阶段。淫羊藿苷是从淫羊藿中分离出的类黄酮成分, 具有多种药理作用, 能减轻内皮细胞氧化损伤和细胞凋亡、抑制内皮-间充质转化进程、抑制平滑肌细胞增殖和迁移、阻止泡沫细胞形成、抑制炎症反应、调控多种 miRNA 的表达, 从多种途径发挥抗动脉粥样硬化的作用。总结了淫羊藿苷抗动脉粥样硬化的作用机制, 希望为淫羊藿苷的临床应用提供参考。

关键词: 淫羊藿苷; 动脉粥样硬化; 内皮细胞; 平滑肌细胞; 泡沫细胞; 炎症反应

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)04-0981-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.04.039

Research progress on mechanism of icariin against atherosclerosis

KONG Yi-dan¹, QI Ying², CUI Na¹, ZHANG Zhi-hong¹, SUN Yan-ping¹, ZENG Yuan-ning², WANG Chang-fu², KUANG Hai-xue¹, WANG Qiu-hong^{1, 2}

1. Heilongjiang Key Laboratory of Basic Research on Pharmacodynamic Substances of Traditional Chinese Medicine and Natural Medicine, Key Laboratory of Basic and Applied Research of Northern Medicine of Ministry of Education, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

2. Guangdong Engineering Research Center of Standardized Processing of TCM Decoction Pieces, School of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

Abstract: Atherosclerosis is a chronic vasculitis disease, and endothelial dysfunction is the key early stage of atherosclerosis. Icariin is a flavonoid component isolated from *Epimedium Folium*, which has various pharmacological effects. Icariin can alleviate the oxidative damage and apoptosis of endothelial cells, inhibit the process of endothelial mesenchymal transformation, inhibit the proliferation and migration of smooth muscle cells, prevent the formation of foam cells, reduce inflammatory reaction, regulate the expression of multiple miRNAs, and thus play the role of against atherosclerosis in various ways. This article summarized the mechanism of icariin against atherosclerosis, hoping to provide reference for the clinical application of icariin.

Key words: icariin; atherosclerosis; endothelial cells; smooth muscle cells; foam cell; inflammatory reaction

动脉粥样硬化是一种慢性血管炎性疾病, 具有持续炎症反应、炎症小体激活和细胞炎症受损的特征, 内皮细胞、平滑肌细胞、单核细胞、巨噬细胞、泡沫细胞、血小板参与动脉粥样硬化引起的血管壁炎症反应^[1]。内皮功能障碍是动脉粥样硬化病变的

关键早期阶段, 血管内皮损伤后, 低密度脂蛋白进入内皮下层并被氧化, 介导各种细胞黏附分子和炎症介质的分泌, 促使单核细胞迁移和黏附, 促使泡沫细胞形成, 加快动脉粥样硬化的进程^[2]。淫羊藿苷是从淫羊藿中分离出的类黄酮成分, 具有抗炎、

收稿日期: 2023-02-13

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2018YFC1707100); 广东省重点领域研发计划 (2020B111112002)

作者简介: 孔奕丹 (1995—), 女, 在读中药学专业博士研究生, 研究方向为中药炮制学。E-mail: kyd199504@163.com

*通信作者: 王秋红 (1969—), 女, 教授, 博士, 研究方向为中药炮制学。E-mail: qhwang668@sina.com

抗氧化、抗骨质疏松症、抗肿瘤、免疫调节等多种药理作用^[3]。周宇飞等^[4]从脂质代谢、巨噬细胞源性泡沫细胞、血管平滑肌细胞、血管内皮细胞、炎症反应等角度阐述了淫羊藿提取物抗动脉粥样硬化的作用机制，为淫羊藿苷抗动脉粥样硬化的研究提供了思路。郭英杰等^[5]基于网络药理学方法总结了淫羊藿苷抗动脉粥样硬化可能的靶点和核心基因，发现淫羊藿苷可通过抑制细胞增殖、降低氧化应激、改善血管重塑而发挥抗动脉粥样硬化作用。淫羊藿苷已被证明对动脉粥样硬化等心血管疾病有益^[6]，然而淫羊藿苷对动脉粥样硬化的作用机制仍不完全清楚。淫羊藿苷能够减轻内皮细胞氧化损伤和细胞凋亡、抑制内皮-间充质转化（EndMT）进程、抑制平滑肌细胞增殖和迁移、阻止泡沫细胞形成、抑制炎症反应、调控多种 miRNA 的表达，从多种途径发挥抗动脉粥样硬化的作用。本文总结了淫羊藿苷抗动脉粥样硬化的作用机制，希望为淫羊藿苷的临床应用提供参考。

1 减轻内皮细胞氧化损伤和细胞凋亡

1.1 降低单核细胞黏附

动脉粥样硬化是一种慢性血管炎性疾病，其病理特征是胆固醇和脂质积累导致管腔变窄和僵硬，氧化低密度脂蛋白（ox-LDL）在动脉粥样硬化病形成的起始中起关键作用，可损害内皮功能，诱导血管平滑肌收缩，上调细胞间黏附分子-1（ICAM-1）、血管细胞黏附分子-1（VCAM-1）、E-选择素等多种血管黏附分子的表达，促使单核细胞募集到内皮下间隙，改变内皮的分泌活性，降低抗氧化能力，增强内皮细胞凋亡，加快动脉粥样硬化的形成^[8]。Hu 等^[9]将淫羊藿苷处理人脐静脉内皮细胞（HUVECs），发现 10、20、40 μmol/L 淫羊藿苷以浓度相关性显著降低 HUVECs 的细胞活力，显著降低 ox-LDL 引起的单核细胞黏附，显著降低 ICAM-1、VCAM-1、E-选择素的分泌，结果表明淫羊藿苷可以通过减轻血管内皮细胞的氧化损伤，以降低单核细胞黏附，发挥防治动脉粥样硬化的功效。

1.2 抑制内皮细胞凋亡

ox-LDL 通过损伤血管内皮细胞参与动脉粥样硬化的发病机制，直接靶向血管内皮细胞，促进线粒体凋亡途径，还能促进上调活性氧（ROS）水平，诱导内皮细胞凋亡^[10]。Hu 等^[11]将淫羊藿苷干预人血管内皮细胞，发现 10、20、40 μmol/L 淫羊藿苷能够降低内皮细胞的损伤，降低内皮细胞凋亡，能

显著抑制内皮细胞半胱天冬酶-3 降低和 B 细胞淋巴瘤-2（Bcl-2）升高，结果表明淫羊藿苷可通过上调 ROS 的分泌抗调节半胱天冬酶-3 和 Bcl-2 的表达，抗血管内皮细胞凋亡，以延缓动脉粥样硬化的进程。

1.3 抑制核因子 E2 相关因子 2（Nrf2）/抗氧化反应元件（ARE）通路

氧化应激反应是导致动脉粥样硬化的重要原因之一，大量的氧化自由基能加重内皮细胞的氧化应激损伤，还能调控下游核转录因子（NF-κB）信号通路促使细胞凋亡，Nrf2/ARE 信号通路的激活不仅能抗氧化应激反应，还能抑制细胞凋亡^[12]。徐永艳等^[13]在淫羊藿苷用于 ApoE 缺陷小鼠动脉粥样硬化的实验中发现，100 mg/kg 淫羊藿苷能有效减轻小鼠动脉血管内脂肪沉积、斑块不稳定等病理改变，还能缩小硬化斑块的体积，有助于降低血管内平滑肌细胞的凋亡率，升高血管平滑肌中总抗氧化能力的水平，降低 8-羟基脱氧鸟苷、丙二醛水平，升高 Nrf2、ARE 的表达，结果表明淫羊藿苷可通过抑制 Nrf2/ARE 通路以抑制细胞凋亡和减轻氧化应激反应防治易损斑块的形成。

1.4 抑制磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B（PI3K/Akt）信号通路

PI3K/Akt 信号通路与氧化应激反应和细胞凋亡密切相关，PI3K 可促使 Akt 激活，Akt 的磷酸化可促进促凋亡蛋白的分泌，抑制线粒体释放凋亡诱导因子和细胞色素 C，以调控细胞凋亡^[14]。罗云梅等^[15]研究也证实，0.01、0.1、1 μmol/L 淫羊藿苷能有效减轻 H₂O₂ 诱导的人脐静脉内皮细胞的氧化损伤，其机制为抑制 PI3K/Akt 信号通路，能有效降低氧化应激反应引起的细胞凋亡，以剂量和时间相关性降低细胞活力和 ROS 的分泌量，发挥抗动脉粥样硬化的作用。张荔等^[16]将淫羊藿苷用于人脐静脉内皮细胞，发现 12.5、25、50 μg/mL 淫羊藿苷能以剂量相关性降低 H₂O₂ 诱导 HUVECs 的细胞氧化损伤，减轻内皮细胞的形态变化，提高内皮细胞数量，提高 SOD 水平，降低 ICAM-1、人巨噬细胞趋化蛋白-1（MCP-1）表达，结果表明淫羊藿苷能通过减轻内皮细胞氧化应激损伤以降低相关细胞因子的表达，改善动脉粥样硬化。

1.5 抑制真核细胞翻译起始因子-2α（eIF-2α）

真核细胞 eIF-2α 是细胞内质网应激的标志物，能显著促进细胞内 H₂O₂ 的表达，诱导血管内皮细

胞的氧化应激损伤^[17]。血管平滑肌细胞在 H_2O_2 的刺激下,还能促使碱性磷酸酶 (ALP) 的活性提高,增加骨钙素 (OC)、I 型胶原 (Col I α)、骨桥蛋白 (OPN) 等钙化相关因子的表达,加快血管钙化进程,加重动脉粥样硬化进程^[18]。白晓君等^[19]将淫羊藿苷用于主动脉血管平滑肌细胞 (VSMCs),发现 1、0.1、0.01 $\mu\text{mol/L}$ 淫羊藿苷能提高 VSMCs 的活力,显著降低 VSMCs 的钙化程度,显著降低 ALP 的活性和细胞中钙含量,下调 Runx2 蛋白、ATF4 的表达和 eIF2 α 的磷酸化,上调 α -SMA 蛋白的表达,显著降低 OC、Col I α 、OPN、Runx2 mRNA 的表达,结果表明淫羊藿苷能抑制真核细胞 eIF-2 α 的表达以抗氧化应激反应抑制平滑肌细胞钙化,以干预动脉粥样硬化的进程。

1.6 调节蛋白精氨酸甲基转移酶 (PRMT)/不对称二甲基精氨酸 (ADMA)/二甲基精氨酸二甲氨基水解酶 (DDAH) 通路

内皮功能障碍是动脉粥样硬化的关键病理特征,ADMA 是内皮功能障碍的主要标记物,DDAH 可通过催化 ADMA 产生二甲胺和 L-瓜氨酸,PRMT 是一种催化 ADMA 产生的酶,PRMT/ADMA/DDAH 通路可能成为治疗内皮功能障碍的新的药物靶点,该信号通路受到氧化应激的调控^[20]。Xiao 等^[21]将淫羊藿苷用于高脂肪喂养的 ApoE 缺陷小鼠和人脐静脉内皮细胞,发现 10、30 mg/kg 淫羊藿苷能显著抑制小鼠主动脉 ROS 的生成,上调 ApoE 细胞的 DDAH II 蛋白和基因表达,下调 PRMT I 蛋白和基因的表达,1、3、10 $\mu\text{mol/L}$ 淫羊藿苷可上调人脐静脉内皮细胞中 DDAH 的活性,降低小鼠血清 ADMA 水平,改善 ApoE 主动脉环的内皮相关性血管舒张,增加了 E_{max} 值,降低了 EC_{50} 值,结果表明,淫羊藿苷通过调节 PRMT/ADMA/DDAH 通路抑制氧化应激以改善内皮功能,以抗动脉粥样硬化的形成。

1.7 上调内皮型一氧化氮合酶 (eNOS)/一氧化氮 (NO) 通路

动脉粥样硬化引起的内皮损伤导致 eNOS 生物活性降低,随后 NO 释放受损,进一步促使上动脉壁 ROS 生成,导致局部 NO 降解升高,引发氧化敏感机制的级联反应,氧化应激反应可抑制 eNOS/NO 信号通路,加重血管内皮损伤,引起恶性循环^[22]。Xiao 等^[23]将淫羊藿苷用于高脂饲料喂养建立的 ApoE 缺陷的动脉粥样硬化小鼠,发现 10、30 mg/kg

淫羊藿苷能显著降低小鼠的体质量和总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG) 水平,能有效抑制主动脉细胞内 ROS 生成,上调 eNOS 的表达,提高血浆中 NO 水平,显著减轻小鼠主动脉根部的动脉粥样硬化的进程,结果表明淫羊藿苷通过上调 eNOS/NO 通路以减轻内皮细胞的氧化应激损伤,以抑制 ApoE 缺陷发生动脉粥样硬化的发展。

2 抑制 EndMT 进程

EndMT 是指内皮细胞逐渐失去原有形态和功能后获得间充质细胞的增殖、迁移和胶原蛋白合成方面的表型和特征,可引起斑块钙化、纤维帽变薄和斑块不稳定性增加,参与动脉粥样硬化的进程^[24]。H19 是第一个被发现的长非编码 RNA (lncRNA),具有父系印记特征的印记基因,可以选择性地表达母系等位基因,可竞争性地调节 microRNA (miRNA),调节 miRNA 靶基因的表达,能通过直接与 miR-148b-3p 相互作用,调节 ELF5 的表达,ELF5 可抑制 SMAD3 激活,有效地抑制转化生长因子- β (TGF- β) 驱动的 EndMT^[25]。Liu 等^[26]将淫羊藿苷用于人脐静脉内皮细胞,发现 10 $\mu\text{mol/L}$ 淫羊藿苷能显著抑制内皮细胞中 α -SMA、S100A4 特定蛋白质的表达,上调 VE-钙黏蛋白、CD31 的表达,促进内皮细胞中 ox-LDL 诱导的 H19 表达,从而有效抑制 EndMT 的进程,上调 miR-148b-3p 和 ELF5 的表达,进一步证实,淫羊藿苷可通过 H19/miR-148b-3p/ELF5 轴抑制 EndMT,进一步抑制 TGF- β 的活化,结果表明,淫羊藿苷可通过调控 H19 的表达以调节 EndMT,发挥抗动脉粥样硬化的作用。

3 抑制平滑肌细胞增殖和迁移

3.1 阻止 β 亚型 PKC I (PKC β I) 的表达

血管平滑肌异常增殖、凋亡、迁移能加速动脉再狭窄和动脉粥样硬化,PKC β I 是蛋白激酶 C 家族的成员,参与血管平滑肌代谢、增殖、迁移、分化等多种细胞类型特异性进程,尤其是在细胞的迁移和增殖中发挥关键作用,有助于调节细胞周期蛋白 D1、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 的表达^[27]。Zhang 等^[28]将淫羊藿苷用于高脂肪胆固醇喂养的动脉粥样硬化小鼠,发现 20、40、80 mg/kg 淫羊藿苷显著降低小鼠的死亡率,显著降低 TC、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平,呈剂量相关性降低主动脉管腔内动脉粥样硬化板块的总面积,减轻主动脉平滑肌细胞增生和紊乱、弹性纤维分布和泡沫细胞积累等病理改变,呈剂量相关性降低主动脉组织中

PKC β 1 的表达,阻止 ox-LDL 刺激血管平滑肌细胞的增殖和细胞迁移,有效降低血管平滑肌中细胞周期蛋白 D1、MMP-9 的表达,将血管平滑肌细胞阻滞于 G₁/S 期,结果表明,淫羊藿苷能通过阻止 PKC β 1 的表达以抑制血管平滑肌细胞的增殖和迁移,发挥抗动脉粥样硬化的作用。

3.2 灭活细胞外信号调节激酶 (ERK) 1/2 信号通路

ERK 是一种广泛表达的蛋白激酶和参与细胞的细胞内信号分子扩散,ox-LDL 可刺激血管平滑肌细胞中 ERK1/2 信号通路激活,从而进一步促进血管平滑肌细胞增殖,促使血管内膜增厚,加快或增强动脉粥样硬化的进程^[29]。Hu 等^[30]将淫羊藿苷用于人主动脉血管平滑肌细胞,发现 10、20、40 μ mol/L 淫羊藿苷能以浓度相关性抑制 ox-LDL 诱导的血管平滑肌细胞增殖,有效提高了 G₀/G₁ 期细胞的比例,抑制增殖细胞核抗原(PCNA)蛋白的表达,抑制 ox-LDL 诱导的 ERK1/2 磷酸化,结果表明,淫羊藿苷能灭活 ERK1/2 信号通路并抑制 PCNA 的表达,抑制 ox-LDL 诱导的血管平滑肌细胞增殖,从而减少动脉粥样硬化的进展。

3.3 调节 miR-205-5p/ERBB4/Akt 信号通路

miR-205-5p 是一种抑癌基因,参与细胞的增殖和迁移,能靶向调控 ANGPT2 表达,抑制 ERK/Akt 信号通路激活,ERBB4 属于酪氨酸激酶受体家族成员,在动脉粥样硬化组织中呈高表达,ox-LDL 可以降低血管内皮细胞中 miR-205-5p 的表达,提高 ERBB4 mRNA 和 p-ERBB4、p-Akt 蛋白的表达,从而促使动脉粥样硬化的形成^[31]。Huang 等^[32]研究淫羊藿苷用于人主动脉血管平滑肌细胞,发现 10 μ mol/L 淫羊藿苷能显著降低血管平滑肌细胞的活力,阻滞 ox-LDL 诱导的细胞周期进程和细胞迁移能力,上调 miR-205-5p 的表达,下调 ERBB4 基因的表达,降低 p-AKT/Akt 蛋白比值和 p-ERBB4/ERBB4 蛋白水平,显著降低增殖相关蛋白 Cyclin D1 的表达,提高 Caspase-3、BAX/BCL-2 蛋白的水平,结果证实,淫羊藿苷可通过调节 miR-205-5p/ERBB4/Akt 信号通路抑制 ox-LDL 诱导的血管平滑肌细胞增殖和迁移,发挥抗动脉粥样硬化的作用。

4 阻止泡沫细胞形成

高密度脂蛋白受体 (SR-BI) 是一种高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 受体,介导细胞选择性摄取 HDL-C,SR-BI 是高密度脂蛋白诱导内皮细胞和巨噬细胞介导动脉粥样硬化的保护信号,SR-BI 缺陷

可使 HDL-C 水平显著升高,进而促进动脉粥样硬化形成,SR-BI 表达与血浆 HDL-C 水平和动脉粥样硬化的发生呈负相关^[33]。CD36 是细胞表面蛋白 B 类清道夫受体家族的成员,与 ox-LDL 摄取和泡沫细胞形成有关,通过抑制 p38 MAPK 磷酸化调节 CD36 的表达^[34]。Yang 等^[35]研究将淫羊藿苷用于巨噬细胞,发现 0.8、4、20 μ mol/L 淫羊藿苷能显著抑制泡沫细胞的生成,还能抑制泡沫细胞脂质负荷水平,降低脂多糖激活的巨噬细胞向泡沫细胞的分化,降低细胞中 CD36 mRNA 和蛋白的合成,CD36 基因的过表达可恢复淫羊藿苷对泡沫细胞形成的抑制作用,证明淫羊藿苷与泡沫细胞形成之间的直接联系,降低磷酸化 p38 MAPK 的水平,结果证实,淫羊藿苷能通过下调 CD36 的表达和上调 SR-BI 的表达来抑制泡沫细胞形成和动脉粥样硬化。

5 抑制炎症反应

5.1 抑制 NF- κ B 信号通路

NF- κ B 激活能引发炎症级联反应,促进多种炎症因子的分泌,还能进入细胞核与相应序列相结合,诱导基因转录,促进巨噬细胞凋亡,I κ B 作为 NF- κ B 的抑制蛋白,通过与后者结合后阻止 NF- κ B 进入细胞核,以阻断 NF- κ B 活性^[36]。李藤藤等^[37]将淫羊藿苷用于单核巨噬细胞白血病细胞 (RAW264.7),发现 10、20、40 μ mol/L 淫羊藿苷能增加 RAW264.7 的活力,显著降低 RAW264.7 细胞的凋亡,有助于降低 ox-LDL 诱导的细胞损伤,呈剂量相关性抑制细胞 NF- κ B p65、Bax、Caspase-3 蛋白的表达,上调 I κ B α 、Bcl-2 蛋白的表达,降低细胞中 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平,结果表明,淫羊藿苷能通过抑制 NF- κ B 信号通路降低炎症反应和抑制内源性细胞凋亡以发挥抗动脉粥样。

5.2 抑制 p38 MAPK 信号通路

p38 MAPK 通路激活能促进 TNF- α 和 IL-6 表达,加重血管内皮细胞炎症损伤,进一步加重血管氧化反应,促进动脉粥样硬化的形成^[38]。Hu 等^[39]将淫羊藿苷用于高胆固醇饮食诱导的动脉粥样硬化大鼠,发现 30、60 mg/kg 淫羊藿苷能显著降低 TC、TG、LDL-C 水平,升高 HDL-C 水平,显著降低血清 IL-6、TNF- α 水平,缓解动脉被膜介质增厚、内皮细胞错位伴增殖、泡沫细胞的积累等病理学改变,显著降低了主动脉内膜上的脂肪条纹强度,浓度相关性显著降低 IL-6、TNF- α mRNA 水平,结果证实,淫羊藿苷能通过抑制 p38 MAPK 信号通路活

化以降低炎症反应和氧化反应,延缓动脉粥样硬化进程。

6 调控多种 miRNA 的表达

miRNA 在动脉粥样硬化的发病机制中也起着重要作用,从危险因素到斑块的发生、进展,再到动脉粥样硬化新生血管形成,miRNA 可介导淫羊藿苷对核心信号通路 PI3K/Akt、Ras、ErbB、VEGF 信号通路的调节作用^[40]。Zhang 等^[41]将淫羊藿苷用于高脂饮食诱导的 ApoE 缺陷动脉粥样硬化小鼠,结果 40 mg/kg 淫羊藿苷能显著降低小鼠主动脉粥样硬化板块的病理变化,通过 TargetScan 靶基因技术共获得 46 个 miRNA,进一步建立 miRNA- GO 网络,鉴定出 *mmu-miR-6931-5p*、*mmu-miR-3547-5p*、*mmu-miR-6368*、*mmu-miR-705*、*mmu-miR-7118-5p* 为前 5 位靶基因,可能的机制与血管生成、细胞的增殖和迁移有关,并通过使用基因本体 (GO) 分析和 miRNA-GO-Network 验证,可见淫羊藿苷可通过调控基因表达发挥抗动脉粥样硬化的作用。

非编码 RNA(ncRNA)含有长 ncRNA(lncRNA)和 microRNA(miRNA)的 RNA 分子,已成为心血管疾病的强大调节因子,GO 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 分析可用于预测 DE mRNA 和相应的 lncRNA 的潜在功能,通过建立 lncRNA-mRNA 共表达网络,有助于了解淫羊藿苷抗动脉粥样硬化作用相关的枢纽 lncRNA^[42]。Zhang 等^[43]将淫羊藿苷用于高脂肪喂养建立的 ApoE 缺陷动脉粥样硬化小鼠,结果 20 mg/kg 淫羊藿苷能显著降低小鼠血清 TC、LDL-C 水平,显著降低动脉粥样硬化板块的总编辑,DE mRNA 富集了上调的 GO 功能,关键的 DE mRNA 通过上调途径富集,包括 ECM-受体相互作用、GnRH 信号通路、轴突引导、局灶黏附、雌激素信号通路、Ras 信号通路等,下调通路包括 T 细胞受体、NF- κ B、细胞凋亡、B 细胞受体信号通路和 Th1 和 Th2 细胞分化等,经 qPCR 验证,lncRNA Gm5327、NONMMUT005483、Gm2904、NONMMUT031625、Gm031859 和 NONMMUT000659 的表达在主动脉中上调,而 NONMMUT8、NONMMUT14 和 Ighv6-2 的表达下调,结果表明,淫羊藿苷能触发差异表达的 lncRNA,发挥抗动脉粥样硬化的作用。

7 结语

淫羊藿苷能通过减轻内皮细胞氧化损伤和细胞凋亡抑制 EndMT 进程,抑制平滑肌细胞增殖和

迁移,阻止泡沫细胞形成,减轻炎症反应,调控多种 miRNA 的表达,多种途径发挥抗动脉粥样硬化的作用。淫羊藿苷是淫羊藿中提取的活性成分,提取较为方便,药物安全性较好,具有很好的临床使用前景。但目前淫羊藿苷用于动脉粥样硬化的研究仍停留在基础研究,尚未开展用于人体的临床试验研究,并且其药理作用和药理学水平还需进一步探讨。并且关于淫羊藿苷的量-效-毒的关系仍缺乏直接的证据。临床上也尚未存在以淫羊藿苷为主要成分的药物,呼吁广大制药公司结合现有的制药工艺,尽早研制出淫羊藿苷新药,通过其多途径、多靶点的抗动脉粥样硬化作用为冠心病、脑梗死、颈动脉斑块等心脑血管疾病的治疗提供新的思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Mehu M, Narasimhulu C A, Singla D K. Inflammatory cells in atherosclerosis [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(2): 233.
- [2] Sitia S, Tomasoni L, Atzeni F, et al. From endothelial dysfunction to atherosclerosis [J]. *Autoimmun Rev*, 2010, 9(12): 830-834.
- [3] Fang J, Zhang Y. Icariin, an anti-atherosclerotic drug from Chinese medicinal herb horny goat weed [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 734.
- [4] 周宇飞, 刘孟楠, 杨思进. 淫羊藿提取物抗动脉粥样硬化作用研究进展 [J]. *新中医*, 2021, 53(23): 23-27.
- [5] 郭英杰, 许锦荣, 林俊颜, 等. 基于网络药理学探讨淫羊藿苷治疗动脉粥样硬化的机制 [J]. *广东医科大学学报*, 2022, 40(5): 508-514.
- [6] 袁晶, 陈智昌, 焦福智, 等. 淫羊藿苷对心血管疾病保护作用研究进展 [J]. *环球中医药*, 2021, 14(5): 981-986.
- [7] Chung B H, Kim J D, Kim C K, et al. Icariin stimulates angiogenesis by activating the MEK/ERK-and PI3K/Akt/eNOS-dependent signal pathways in human endothelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 376(2): 404-408.
- [8] Mitra S, Goyal T, Mehta J L. Oxidized LDL, LOX-1 and atherosclerosis [J]. *Cardiovasc Drug Ther*, 2011, 25: 419-429.
- [9] Hu Y W, Liu K, Yan M, et al. Effects and mechanisms of icariin on atherosclerosis [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(3): 3585.
- [10] Kattoor A J, Kanuri S H, Mehta J L. Role of Ox-LDL and LOX-1 in atherogenesis [J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(9): 1693-1700.
- [11] Hu Y W, Li H T, Liu K, et al. Protective effects of icariin

- on human vascular endothelial cells induced by oxidized low-density lipoprotein via modulating caspase-3 and Bcl-2 [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(5): 6835-6839.
- [12] Heinecke J W. Oxidative stress: New approaches to diagnosis and prognosis in atherosclerosis [J]. *Am J Cardiol*, 2003, 91(3): 12-16.
- [13] 徐永艳, 苏明, 方笑涵, 等. 淫羊藿苷对 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化易损斑块细胞凋亡和 Nrf2/ARE 通路的影响 [J]. *西北药学杂志*, 2021, 36(6): 909-913.
- [14] Linton M R F, Moslehi J J, Babaev V R. Akt signaling in macrophage polarization, survival, and atherosclerosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(11): 2703.
- [15] 罗云梅, 付晓霞, 杨丹莉, 等. 淫羊藿苷对 H₂O₂ 诱导的人脐静脉内皮细胞氧化损伤的保护作用及机制 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2016, 35(1): 40-45.
- [16] 张荔, 黄德红, 孙付军, 等. 淫羊藿苷对 H₂O₂ 诱导 HUVECs 细胞氧化损伤的保护作用 [J]. *中国药物警戒*, 2019, 16(10): 581-587.
- [17] Wu D F, Yang H, Zhao Y F, *et al.* 2-Aminopurine inhibits lipid accumulation induced by apolipoprotein E-deficient lipoprotein in macrophages: potential role of eukaryotic initiation factor-2 α phosphorylation in foam cell formation [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 326(2): 395-405.
- [18] Basatemur G L, Jørgensen H F, Clarke M C H, *et al.* Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(12): 727-744.
- [19] 白晓君, 刘艳, 郜珊珊, 等. 淫羊藿苷抑制氧化应激诱导主动脉血管平滑肌细胞钙化的机制研究 [J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(17): 4497-4503.
- [20] Dowsett L, Higgins E, Alanazi S, *et al.* ADMA: a key player in the relationship between vascular dysfunction and inflammation in atherosclerosis [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(9): 3026.
- [21] Xiao H B, Liu Z K, Lu X Y, *et al.* Icariin regulates PRMT/ADMA/DDAH pathway to improve endothelial function [J]. *Pharmacol Rep*, 2015, 67: 1147-1154.
- [22] Yu L, Yin M, Yang X, *et al.* Calpain inhibitor I attenuates atherosclerosis and inflammation in atherosclerotic rats through eNOS/NO/NF- κ B pathway [J]. *Can J Physiol Pharm*, 2018, 96(1): 60-67.
- [23] Xiao H B, Sui G G, Lu X Y. Icariin improves eNOS/NO pathway to prohibit the atherogenesis of apolipoprotein E-null mice [J]. *Can J Physiol Pharm*, 2017, 95(6): 625-633.
- [24] Zhang J, Ogbu S C, Musich P R, *et al.* The contribution of endothelial-mesenchymal transition to atherosclerosis [J]. *J Transl Med*, 2021, 1(1): 39-54.
- [25] Shi X, Wei Y T, Li H, *et al.* Long non-coding RNA H19 in atherosclerosis: what role? [J]. *Mol Med*, 2020, 26: 1-12.
- [26] Liu S, Xu D S, Li M, *et al.* Icariin attenuates endothelial-mesenchymal transition via H19/miR-148b-3p/ELF5 in ox-LDL-stimulated HUVECs [J]. *Mol Ther-Nucl Acids*, 2021, 23: 464-475.
- [27] Lien C F, Chen S J, Tsai M C, *et al.* Potential role of protein kinase C in the pathophysiology of diabetes-associated atherosclerosis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 716332.
- [28] Zhang Y B, Xu D S, Huang P, *et al.* Essential role of protein kinase C β I in icariin-mediated protection against atherosclerosis [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2021, 73(9): 1169-1179.
- [29] Chen Y, Duan Y, Yang X, *et al.* Inhibition of ERK1/2 and activation of LXR synergistically reduce atherosclerotic lesions in ApoE-deficient mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(4): 948-959.
- [30] Hu Y W, Liu K, Yan M T, *et al.* Icariin inhibits oxidized low-density lipoprotein-induced proliferation of vascular smooth muscle cells by suppressing activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and expression of proliferating cell nuclear antigen [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(3): 2899-2903.
- [31] Huang P, Zhang Y, Wang F, *et al.* MiRNA-205-5p regulates the ERBB4/AKT signaling pathway to inhibit the proliferation and migration of HAVSMCs induced by ox-LDL [J]. *Pathol Res Pract*, 2022, 233: 153858.
- [32] Huang P, Wang F, Zhang Y, *et al.* Icariin alleviates atherosclerosis by regulating the miR-205-5p/ERBB4/AKT signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 114: 109611.
- [33] Linton M R F, Tao H, Linton E F, *et al.* SR-BI: a multifunctional receptor in cholesterol homeostasis and atherosclerosis [J]. *Trends Endocrin Met*, 2017, 28(6): 461-472.
- [34] Park Y M. CD36, a scavenger receptor implicated in atherosclerosis [J]. *Exp Mol Med*, 2014, 46(6): e99.
- [35] Yang H T, Yan L J, Qian P, *et al.* Icariin inhibits foam cell formation by down-regulating the expression of CD36 and up-regulating the expression of SR-BI [J]. *J Cell Biochem*, 2015, 116(4): 580-588.
- [36] Kutuk O, Basaga H. Inflammation meets oxidation: NF- κ B as a mediator of initial lesion development in atherosclerosis [J]. *Trends Mol Med*, 2003, 9(12): 549-557.
- [37] 李藤藤, 徐东升, 李琪, 等. 淫羊藿苷对 ox-LDL 诱导的 RAW264.7 细胞凋亡及炎症的影响 [J]. *中国比较医学杂志*, 2022, 32(3): 9-15.
- [38] Reustle A, Torzewski M. Role of p38 MAPK in atherosclerosis and aortic valve sclerosis [J]. *Int J Mol Sci*,

- 2018, 19(12): 3761.
- [39] Hu Y W, Sun B, Liu K, et al. Icariin attenuates high-cholesterol diet induced atherosclerosis in rats by inhibition of inflammatory response and p38 MAPK signaling pathway [J]. *Inflammation*, 2016, 39: 228-236.
- [40] Lu Y, Thavarajah T, Gu W, et al. Impact of miRNA in atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(9): e159- e170.
- [41] Zhang Y B, Ma X Y, Li X J, et al. Effects of icariin on atherosclerosis and predicted function regulatory network in apoe deficient mice [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 12(3): 1-12.
- [42] Fernandez-Ruiz I. A new role for lncRNAs in atherosclerosis [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(4): 195.
- [43] Zhang Y B, Xu R, Li X J, et al. Effects of icariin on long noncoding RNA and mRNA expression profile in the aortas of apoE-deficient mice [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(7): BSR20190855.

【责任编辑 解学星】