

丹皮酚抗动脉粥样硬化的药理作用研究进展

陈中元¹, 闫 瑶¹, 孙继树², 鹿 畅², 王经元¹, 孙 彬^{2*}

1. 山东第二医科大学 临床医学院 山东 潍坊 261053

2. 潍坊市益都中心医院 急诊内科 山东 潍坊 262500

摘 要: 动脉粥样硬化是导致多种心血管疾病的重要原因。目前临床治疗动脉粥样硬化的药物包括降脂药物、抗血小板药、降压药物、血管扩张剂等。丹皮酚具有多种活性, 可通过减轻炎症反应、减轻氧化应激反应、抑制血管内皮细胞凋亡、抑制内皮-间充质转化进程、恢复血管平滑肌细胞活性、调节血脂、减轻脂质积累、改善血液流变学发挥防治动脉粥样硬化的作用。总结了丹皮酚抗动脉粥样硬化的药理作用研究进展, 为丹皮酚治疗动脉粥样硬化的应用提供参考。

关键词: 丹皮酚; 动脉粥样硬化; 炎症反应; 氧化应激反应; 细胞凋亡; 内皮-间充质转化; 细胞活性; 血脂; 脂质积累; 血液流变学

中图分类号: R285.5; R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)08-2134-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.08.042

Research progress on anti-atherosclerosis effects of paeonol

CHEN Zhongyuan¹, YAN Yao¹, SUN Jishu², LU Chang², WANG Jingyuan¹, SUN Bin²

1. School of Clinical Medicine, Shandong Second Medical University, Weifang 261053, China

2. Department of Emergency, Weifang Yidu Central Hospital, Weifang 262500, China

Abstract: Atherosclerosis is an important cause of many cardiovascular diseases. At present, the drugs for clinical treatment of atherosclerosis include lipid-lowering drugs, antiplatelet drugs, antihypertensive drugs, vasodilators, etc. Paeonol has various activities, which can prevent and treat atherosclerosis by alleviating inflammatory response, reducing oxidative stress response, inhibiting endothelial cell apoptosis, suppressing endothelial-mesenchymal transition process, restoring vascular smooth muscle cell activity, regulating blood lipids, reducing lipid accumulation, and improving hemorheology. This article summarized the research progress of the pharmacological effects of paeonol against atherosclerosis, providing a reference for the application of paeonol in treatment of atherosclerosis.

Key words: paeonol; atherosclerosis; inflammatory response; oxidative stress response; cell apoptosis; endothelial-mesenchymal transition; cell activity; blood lipid; lipid accumulation; hemorheology

面对人口老龄化、城市化进程加快、能量摄入增加、体育锻炼减少和空气污染等众多社会和健康问题, 越来越多的人受到心血管疾病的侵害^[1]。根据世界卫生组织的统计, 每年超过 40% 的非传染性疾病死亡可归因于心血管疾病, 动脉粥样硬化可造大动脉和中型动脉的血管狭窄, 是导致多种心血管疾病的重要原因^[2]。动脉粥样硬化的发生涉及多种细胞类型(内皮细胞、巨噬细胞、血管平滑肌细胞、血小板等)的功能异常, 与内皮损伤、慢性炎症、

脂质代谢紊乱、氧化应激反应、血管平滑肌细胞功能障碍、血小板活化异常、高血脂、血液流变学异常等多种因素有关^[3]。目前临床治疗动脉粥样硬化的药物包括阿托伐他汀、辛伐他汀等降脂药物, 氯吡格雷、阿司匹林等抗血小板药, β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂(ACEI/ARB)等降压药物, 前列地尔、西洛他唑等血管扩张剂^[4]。丹皮酚是由牡丹干燥根皮中提取的酚类化合物, 兼具亲水性和亲脂性

收稿日期: 2025-06-19

基金项目: 潍坊市科技发展计划项目(WFWSJK-2023-322)

作者简介: 陈中元(1997—), 男, 硕士研究生, 研究方向为心血管病学。E-mail: 18712925208@163.com

*通信作者: 孙 彬(1983—), 男, 副主任医师, 本科, 研究方向为心血管病学。E-mail: 19811775800@163.com

基团, 具有抗炎、免疫调节、抗肿瘤、抗氧化、心血管保护、神经保护、降糖调脂等多种活性, 临床常用于治疗皮肤、疼痛、心血管、神经、肿瘤等多种疾病^[5]。丹皮酚可通过减轻炎症反应、减轻氧化应激反应、抑制血管内皮细胞凋亡、抑制内皮-间充质转化进程、恢复血管平滑肌细胞活性、调节血脂、减轻脂质积累、改善血液流变学发挥防治动脉粥样硬化的作用。本文总结了丹皮酚抗动脉粥样硬化的药理作用研究进展, 为丹皮酚治疗动脉粥样硬化的应用提供参考。

1 降低炎症反应

1.1 抑制核因子(NF)- κ B 信号通路活化

大量的研究已经详细阐述炎症反应对动脉粥样硬化从脂肪条纹形成到管腔闭塞的各个阶段, NF- κ B 信号通路是经典炎症信号通路, 可诱导多种炎症因子的分泌, 造成血管损伤, 促进动脉粥样硬化形成^[6]。刘雅蓉等^[7]ig 75、150、300 mg/kg 丹皮酚干预动脉粥样硬化大鼠 6 周发现, 丹皮酚可通过以浓度相关上调小凹蛋白-1 的表达, 抑制 Toll 样受体 4 (TLR4)/髓样分化因子 88 (MyD88)/ β 干扰素 TIR 结构域衔接蛋白 (TRIF) 结合阻断 NF- κ B 激活, 降低血清肿瘤坏死因子 (TNF)- α 、白细胞介素 (IL)-6、血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1) 的水平, 阻止炎症介质在血管的聚集, 抑制主动脉内膜增厚, 减轻斑块面积和病变程度。刘玲等^[8]ig 200、300 mg/kg 丹皮酚干预动脉粥样硬化大鼠的研究发现, 丹皮酚可通过上调 miR-145 的表达抑制 CD40/NF- κ B 信号通路的活化, 降低血清炎症因子 IL-1、IL-6、TNF- α 的水平, 以降低主动脉和主动脉弓处阳性区斑块面积, 减轻动脉粥样硬化小鼠血管泡沫细胞炎症, 发挥抗动脉粥样硬化的作用。蹇秀芳等^[9]ip 10、20 mg/kg 丹皮酚干预动脉粥样硬化大鼠 4 周的研究发现, 丹皮酚可通过抑制 NF- κ B 介导的炎症反应抑制 TNF- α 、IL-6 等促炎因子释放, 缓解血管壁炎症和平滑肌增殖。

1.2 阻断磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt)/NF- κ B 信号通路

在动脉粥样硬化病灶中, 多种炎症因子形成复杂网络, 形成自分泌和旁分泌正反馈循环, 正反馈调节 PI3K/Akt/NF- κ B 通路, 使其在动脉粥样硬化炎症微环境中持续处于活化状态, 放大炎症反应^[10]。Yuan 等^[11]使用 30~120 μ mol/L 丹皮酚干预氧化低密度脂蛋白 (ox-LDL) 诱导的大鼠胸主动脉分离原

代血管内皮细胞 24 h 的研究发现, 丹皮酚可通过上调 microRNA-126 的表达阻断 PI3K/Akt/NF- κ B 通路, 降低 VCAM-1 蛋白和基因的表达, 进而降低血管内皮细胞的炎性损伤。胡文君等^[12]使用 15、30、60 μ mol/L 丹皮酚干预原代大鼠血管内皮细胞 24 h 的研究发现, 丹皮酚可通过抑制 PI3K/Akt/NF- κ B 通路降低细胞内 I κ B、p-I κ B、p-P65 蛋白的表达, 抑制乳酸脱氢酶 (LDH) 的释放, 减轻内皮细胞的炎性损伤。

1.3 降低炎症趋化因子活性

血管内皮细胞中炎症级联反应的激活刺激黏附分子 (VCAM-1)、细胞间黏附分子-1 (ICAM-1)、E-选择素、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 的生物合成, 促进循环单核细胞在内膜炎部位中的募集和沉积, 并分化为巨噬细胞和泡沫细胞, 分泌大量促炎因子来加重动脉粥样硬化病变^[13]。李前宽等^[14]使用 30、60、120 mg/kg 丹皮酚 ig 干预冠状动脉粥样硬化大鼠 8 周的研究发现, 丹皮酚可通过降低冠状动脉粥样硬化相关趋化因子 (ICAM-1、VCAM-1、MCP-1) 的表达显著减轻血管内皮细胞的炎性损伤, 延缓动脉粥样硬化的发展。龚明玉等^[15]使用 37.5、75、150 mg/kg 丹皮酚 ig 干预动脉粥样硬化大鼠 8 周的研究发现, 丹皮酚可通过下调黏附分子 (ICAM-1、VCAM-1)、炎症因子 (TNF- α 、IL-1 β) 的表达, 以浓度相关降低心肌组织的炎性损伤。曹军平等^[16]使用 20 mg/kg 丹皮酚 ip 干预动脉粥样硬化大鼠 4 周的研究发现, 丹皮酚可通过组织炎症介质向血管内皮损伤部位聚集, 降低 C 反应蛋白 (CRP) 的表达, 减轻主动脉病变。孙慧萍等^[17]使用 10、20 mg/kg 丹皮酚 ig 干预高脂饲料喂养建立的动脉粥样硬化大鼠 4 周的研究发现, 丹皮酚可通过下调 TNF- α 、IL-6、MCP-1 和 ICAM-1 等炎症介质的表达降低炎症因子在损伤部位聚集, 保护血管内皮细胞功能, 以减轻主动脉病变评分。

1.4 抑制中性粒细胞胞外诱捕网形成

中性粒细胞胞外诱捕网作为中性粒细胞激活后释放的、由脱氧核糖核苷酸 (DNA) 骨架、组蛋白和颗粒蛋白组成的网状结构, 发挥直接细胞毒性作用造成血管内皮细胞损伤, 还可促进白细胞募集, 放大血管壁炎症反应, 在动脉粥样硬化的炎症反应发挥重要作用^[18]。Ma 等^[19]使用 200、400 mg/kg 丹皮酚 ig 干预高脂饮食诱导动脉粥样硬化小鼠 12 周的研究发现, 丹皮酚可通过直接结合中性粒细胞

弹性蛋白酶 (NE) 抑制其活性, 抑制中性粒细胞胞外诱捕网形成, 降低 CitH3 释放, 阻断 NOD 样受体蛋白 3/半胱天冬酶-1 (NLRP3/Caspase-1) 通路, 缓解泡沫细胞炎症, 延缓动脉粥样硬化进展。

1.5 调控肠道菌群

肠道菌群通过“肠-血管轴”调控全身性低度炎症和代谢紊乱, 多种菌群代谢产物通过调控炎症反应、内皮功能和脂质代谢等途径激活 NLRP3 炎症小体, 促进动脉粥样硬化炎症反应^[20]。刘雅蓉^[21]使用 1 100、200 mg/kg 丹皮酚 ig 干预动脉粥样硬化斑块小鼠 14 周的研究发现, 丹皮酚可通过调控小鼠肠道菌群提高有益肠道菌群丰度和降低有害菌丰度, 显著抑制肠道菌群代谢物血凝素诱导脑炎抗体 (HIBA) 的水平, 抑制主动脉中 NLRP3、cleaved Caspase-1 和 cleaved IL-1 β 的蛋白表达, 以降低血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-18 的水平, 减轻血管内皮炎症反应。Shi 等^[22]使用 200、400 mg/kg 丹皮酚 ig 干预高脂饮食建立的动脉粥样硬化小鼠 4 周的研究发现, 丹皮酚可通过调节肠道菌群抑制脂多糖 (LPS) 和骨桥蛋白的产生, 阻断 α v β 3/NF- κ B 信号通路, 以阻止 LPS 对血管平滑肌增殖的刺激作用, 延缓动脉粥样硬化的发展。

2 减轻氧化应激反应

生理状态下活性氧 (ROS) 的产生和消除处于动态平衡状态, 然而氧化剂的过量产生或抗氧化剂的缺乏导致氧化还原状态的失衡, 导致 ROS 超负荷, 引发脂质氧化应激反应, 在动脉粥样硬化的发病、发展中发挥积极作用^[23]。刘岩等^[24]使用 30、60、120 μ mol/L 丹皮酚干预小鼠胸主动脉血管内皮细胞 24 h 的研究发现, 丹皮酚可通过调控 miR-152-3p/天冬氨酸 β -羟化酶 (ASPH) 轴上调 miR-152-3p 表达, 抑制其靶基因 ASPH 的表达, 以浓度相关减少 ROS、丙二醛 (MDA) 和 LDH 含量, 减轻氧化应激反应, 延缓动脉粥样硬化进展。Yu 等^[25]使用 20、40 μ mol/L 丹皮酚干预血管内皮细胞 24 h 的研究发现, 丹皮酚可通过调控 miR-338-3p/TET2 轴下调 miR-338-3p 表达和恢复 TET 甲基胞嘧啶双加氧酶 2 (TET2) 水平, 进一步降低 IL-6、IL-1 β 、ROS、MDA、LDH 的表达, 减轻 ox-LDL 引起血管内皮细胞损伤。孙艺丹等^[26]使用 10、50、100 μ mol/L 丹皮酚干预过氧化氢 (H₂O₂) 刺激血管内皮细胞 (EA.hy926) 24 h 的研究发现, 丹皮酚可通过降低细胞内 ROS 水平, 抑制内皮细胞的增殖, 减轻内皮细胞氧化应激损伤。

3 抑制血管内皮细胞凋亡

3.1 阻断淋巴毒素 β 受体 (LT β R) /NIK/caspase-3 信号通路

LT β R 作为肿瘤坏死因子受体超家族的重要成员之一, 通过上调死亡受体配体系统增强内皮细胞对凋亡的敏感性, 还可调控 B 细胞淋巴瘤-2 (Bcl-2) 家族蛋白的平衡, 多重机制共同促进血管内皮细胞凋亡, 导致内皮功能障碍和斑块不稳定^[27]。Liang 等^[28]使用 200、400 mg/kg 丹皮酚干预高脂饮食诱导的动脉粥样硬化 ApoE^{-/-}小鼠 4 周的研究发现, 丹皮酚可通过调节 LT β R 信号通路下调血管内皮细胞中 LT β R 表达, 阻断 LT β R/NIK/Caspase-3 信号通路, 降低 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax) /Bcl-2 比值, 抑制血管内皮细胞凋亡, 增加纤维帽厚度和胶原沉积, 增强斑块的稳定性, 延缓动脉粥样硬化进展。

3.2 阻断 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 通路磷酸化

p38 MAPK 作为 MAPK 家族的重要成员在细胞应激反应、炎症调控和凋亡过程中扮演核心角色, 在动脉粥样硬化环境中通过多种途径活化, 通过影响线粒体途径、死亡受体途径、内质网应激等多种凋亡通路, 促进内皮功能障碍和细胞凋亡^[29]。Bao 等^[30]使用 10、50 μ mol/L 丹皮酚干预 ox-LDL 诱导的血管内皮细胞 24 h 研究发现, 丹皮酚可通过调控凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1 (LOX-1) /p38 MAPK/NF- κ B 信号通路抑制 LOX-1 过表达, 减少 ROS 生成, 阻断 p38 MAPK 磷酸化, 抑制 NF- κ B 核转位, 下调 Caspase-3 激活和上调 Bcl-2 表达, 阻止血管内皮细胞凋亡, 防治动脉粥样硬化功效。刘雅蓉等^[31]使用 10、20、40 μ g/mL 丹皮酚干预 LPS 诱导的血管内皮细胞 24 h 的研究发现, 丹皮酚可通过抑制 p38 MAPK 信号通路的激活进一步提高内皮细胞的存活率, 降低 p38、p53、Caspase-3 蛋白的表达, 显著降低内皮细胞的凋亡。

3.3 抑制 circ_0003204 的表达

circ_0003204 的表达可通过促进血管内皮细胞衰老表现出增殖能力下降、凋亡抵抗和衰老相关分泌表型 (SASP), 分泌大量炎症因子、趋化因子和基质金属蛋白酶 (MMP), 破坏血管稳态, 并促进动脉粥样硬化进展^[32]。贾成文等^[33]使用 60、120、240 μ mol/L 丹皮酚干预人脐静脉血管内皮细胞 24 h 的研究发现, 丹皮酚可通过抑制 circ_0003204 的表达调节细胞周期蛋白依赖性激酶 2 (CDK2) 和细胞

周期蛋白依赖性激酶抑制剂 (p27) 的表达, 促进细胞周期进展和增殖, 上调 Bcl-2 的表达和下调 Bax 的表达, 降低血管内皮细胞凋亡, 发挥血管内皮保护作用。

4 抑制内皮-间充质转化进程

内皮-间充质转化是一种特殊细胞表型转换过程, 改变内皮细胞的形态和功能特性, 重塑细胞外基质成分, 为动脉粥样硬化病变的形成创造了有利条件^[34]。杨宇龙等^[35]使用 30~120 $\mu\text{mol/L}$ 丹皮酚干预血管内皮细胞 24 h 的研究发现, 丹皮酚可剂量相关抑制人转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 诱导的 MMP-2/9 表达升高, 抑制血管内皮细胞间质转化, 保护内皮屏障功能。Yang 等^[36]使用 30~120 $\mu\text{mol/L}$ 丹皮酚干预人脐静脉内皮细胞 24 h 的研究发现, 丹皮酚可通过与激活素样激酶 5 (也称为 TGF $\beta 1$ 型受体) 结合阻断下游 Smad2/3 磷酸化, 减轻内皮-间充质转化, 以延缓动脉粥样硬化的进程。

5 恢复血管平滑肌细胞活性

5.1 促进血管平滑肌细胞自噬

血管平滑肌细胞是细胞壁的主要组成部分, 细胞自噬可维持细胞内稳态, 细胞自噬不足加速细胞死亡或表型转换, 导致斑块不稳定^[37]。Wu 等^[38]研究也证实, 100、200、400 mg/kg 丹皮酚 ig 可通过激活腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK)/雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 信号通路上调血管平滑肌自噬水平, 增加动脉中膜微管相关蛋白 1 轻链 3 (LC3) II 斑点和自噬体数量, 抑制 ox-LDL 诱导的细胞增殖, 延缓动脉粥样硬化小鼠的病情进展。Liu 等^[39]使用 100、200、400 mg/kg 丹皮酚 ig 干预高脂饮食诱导动脉粥样硬化小鼠 6 周的研究发现, 丹皮酚可通过激活 PI3K/Beclin-1 信号通路上调 LC3II 和下调 p62, 促进血管平滑肌自噬, 维持斑块稳定性。

5.2 抑制血管平滑肌细胞衰老

血管平滑肌细胞衰老是动脉粥样硬化发生、发展的重要因素, 衰老的血管平滑肌细胞表现为体积增大、增殖能力降低、衰老相关蛋白表达增加, 并能分泌大量 SASP, 加剧动脉粥样硬化进程^[40]。Zhou 等^[41]使用 200、400 mg/kg 丹皮酚 ig 干预高脂饮食诱导的动脉粥样硬化小鼠 4 周的研究发现, 丹皮酚可通过直接结合并激活沉默信息调节因子 (SIRT) 1 信号通路上调端粒重复结合因子 2 (TRF2) 蛋白和端粒酶 (TEL) mRNA 表达, 下调 P53 表达, 抑制 IL-6 和 TNF- α 分泌, 降低主动脉内膜脂质沉积,

减轻血管平滑肌细胞衰老和端粒损伤。蒋婷婷等^[42]使用 30、60、120 $\mu\text{mol/L}$ 丹皮酚干预血管平滑肌细胞衰老细胞 24 h 的研究发现, 丹皮酚可直接与 SIRT6 结合并增强其稳定性, 激活 SIRT6/聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 1 (PARP1) 信号通路, 下调衰老相关蛋白 p16、p21、p53 表达, 促进 DNA 损伤修复, 增强细胞的增殖能力, 延缓血管平滑肌细胞衰老。

6 调节血脂

血脂异常是动脉粥样硬化发生和进展的关键激活因素之一, 高血脂扰乱血管壁的通透性, 促进内皮下脂蛋白的促动脉粥样硬化沉降和氧化, 降脂药物已被证明可有效控制动脉粥样硬化生成^[43]。何海等^[44]使用 200 mg/kg 丹皮酚 ig 干预动脉粥样硬化斑块小鼠的研究发现, 丹皮酚可通过抑制肠法尼醇 X 受体-成纤维细胞生长因子 15 (FXR-FGF15) 信号通路增加肝脏胆固醇 7 α -羟化酶 (CYP7A1) 蛋白表达, 提高小鼠粪便中总胆汁酸的水平, 降低血清和肝脏中三酰甘油、总胆固醇水平, 调节胆汁酸代谢发挥抗动脉粥样硬化作用。李前宽等^[44]研究还发现, 30、60、120 mg/kg 丹皮酚可通过降低冠状动脉粥样硬化大鼠总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇及其与高密度脂蛋白胆固醇比值的水平, 与辛伐他汀发挥协同调脂作用。

7 减轻脂质积累

泡沫细胞主要由巨噬细胞和平滑肌细胞在吞噬过量氧化低密度脂蛋白后转化而来, 作为动脉粥样硬化病变的标志性细胞, 其形成与脂质异常积累是动脉粥样硬化发生发展的关键环节^[45]。Gao 等^[46]使用 200、400 mg/kg 丹皮酚 ip 干预高脂饮食诱导动脉粥样硬化小鼠 4 周的研究发现, 丹皮酚可通过激活 SIRT1/核因子 E2 相关因子 2 (NRF2)/谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4) 信号通路降低主动脉中铁死亡相关蛋白 GPX4 和铁蛋白重链 1 (FTH1) 表达, 抑制铁死亡, 减少巨噬细胞源性泡沫细胞中的脂质积累, 发挥抗动脉粥样硬化作用。Li 等^[47]使用 5~50 $\mu\text{mol/L}$ 丹皮酚干预 ox-LDL 诱导的 RAW264.7 巨噬细胞 24 h 的研究发现, 丹皮酚可通过下调 CD36 表达和上调 ABCA1 表达, 降低 c-Jun、CD36、ABCA1 和钙蛋白酶活性的影响, 剂量相关减少巨噬细胞内的脂质积累, 抑制脂质摄取和促进胆固醇外流发挥抗动脉粥样硬化作用。

8 改善血液流变学

动脉粥样硬化的病理过程涉及内皮损伤、脂质

沉积、炎症反应和斑块形成等多个环节,而这些环节均受到血液流变学特性的深刻影响,血液流变学异常与动脉粥样硬化相互作用可形成恶性循环^[48]。龚明玉等^[49]使用 37.5、75、150 mg/kg 丹皮酚 ig 干预高脂饲料法建立动脉粥样硬化大鼠 8 周的研究发现,丹皮酚可通过下调黏附分子 E-选择素的表达显著降低全血黏度(高切、低切)、血浆黏度、红细胞压积和纤维蛋白原的水平,阻止心肌细胞的胶原纤维断裂,减轻心肌损伤程度。戴敏等^[50]使用 300、600 mg/kg 丹皮酚 ig 干预高脂饲料法建立动脉粥样硬化鹌鹑 16 周的研究发现,丹皮酚可通过改善血液流变学水平降低红细胞聚集性、纤维蛋白原比黏度、血浆比黏度、全血比黏度的水平,进一步减少主动脉壁脂质沉积,缩小斑块面积和降低动脉脂质斑块的形成。

9 结语

丹皮酚可通过减轻炎症反应、减轻氧化应激反应、抑制血管内皮细胞凋亡、抑制内皮-间充质转化进程、恢复血管平滑肌细胞活性、调节血脂、减轻脂质积累、改善血液流变学多靶点、多途径地发挥防治动脉粥样硬化的作用。尽管已有一些机制被揭示,但动脉粥样硬化是一个高度复杂的疾病,丹皮酚在其中可能存在更深层次、更广泛的分子机制,如对不同细胞类型间相互作用的调控,以及多靶点协同作用的具体网络仍需深入研究。多数研究仍集中于体外细胞实验和有限的动物模型,动物模型与人类病理生理学之间存在差异,需要更多不同类型、更接近人类动脉粥样硬化进展特征的动物模型,以全面评估丹皮酚的体内疗效和安全性。丹皮酚在体内的吸收、分布、代谢和排泄过程尚未被系统充分地研究,缺乏全面的药动学数据会限制其临床应用和剂型开发。未来利用多组学(基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学)技术,全面解析丹皮酚在细胞和组织层面的作用机制,构建更完整的信号通路网络。进行关于丹皮酚全面的毒理学研究,包括急性毒性、生殖毒性、遗传毒性等,为临床应用提供充分的安全数据。优化药物递送系统和制剂开发,研究开发新型丹皮酚制剂,如脂质体、纳米粒、微乳、靶向制剂等,以提高其生物利用度、靶向性和稳定性,减少不良反应。丹皮酚在动脉粥样硬化治疗领域具有广阔前景,但未来的研究应更加注重从基础研究到临床转化的全面推进,尤其是在多中心临床试验和新型制剂开发方面。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张瑾怡, 张世忠. 心血管疾病与心理疾病流行病学及相关机制研究新进展 [J]. 中国全科医学, 2024, 27(8): 893-899.
- [2] 孟晓萍, 张斯斯, 胡大一. 防治动脉粥样硬化坚持胆固醇学说不动摇:《国际动脉粥样硬化学会血脂异常管理全球建议》解读之一 [J]. 中华全科医师杂志, 2013, 12(12): 940-942.
- [3] 王玲玲, 谢慧仪, 陈绮玲, 等. 动脉粥样硬化发病机制与治疗药物的研究进展 [J]. 广东医科大学学报, 2023, 41(5): 589-594.
- [4] 王浩然, 于春江. 动脉粥样硬化发生机制及治疗药物的研究进展 [J]. 首都医科大学学报, 2010, 31(6): 828-833.
- [5] 胡云飞, 徐国兵. 牡丹皮及其主要成分丹皮酚的药理作用研究进展 [J]. 安徽医药, 2014, 18(4): 589-592.
- [6] Li W, Jin K, Luo J, et al. NF- κ B and its crosstalk with endoplasmic reticulum stress in atherosclerosis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 988266.
- [7] 刘雅蓉, 邵倩, 张慧慧, 等. 丹皮酚上调小凹蛋白-1 抑制 NF- κ B 通路减轻动脉粥样硬化模型大鼠主动脉血管内皮炎症的作用 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(11): 2578-2585.
- [8] 刘玲, 蒋婷婷, 杨宇龙, 等. 基于 CD40/NF- κ B 通路丹皮酚调控 miR-145 抑制小鼠动脉粥样硬化泡沫细胞炎症反应 [J]. 安徽中医药大学学报, 2022, 41(2): 68-74.
- [9] 蹇秀芳, 胡常菊, 刘丹, 等. 丹皮酚对动脉粥样硬化大鼠脂质代谢和核因子- κ B 的影响 [J]. 中国药师, 2014, 17(9): 1441-1443.
- [10] Zhao Y, Qian Y, Sun Z, et al. Role of PI3K in the progression and regression of atherosclerosis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 632378.
- [11] Yuan X, Chen J, Dai M. Paeonol promotes microRNA-126 expression to inhibit monocyte adhesion to ox-LDL-injured vascular endothelial cells and block the activation of the PI3K/Akt/NF- κ B pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(6): 1871-1878.
- [12] 胡文君, 张振, 戴敏. 丹皮酚通过抑制 PI3K/AKT-NF- κ B 通路对 LPS 诱导的与平滑肌细胞共培养的大鼠血管内皮细胞的保护作用 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(12): 2298-2302.
- [13] Gencer S, Evans B R, van der Vorst E P C, et al. Inflammatory chemokines in atherosclerosis [J]. *Cells*, 2021, 10(2): 226.
- [14] 李前宽, 郑潇然, 龚明玉, 等. 丹皮酚对大鼠冠状动脉粥样硬化的影响 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8(9): 1037-1039.

- [15] 龚明玉, 宋爽, 杜超, 等. 丹皮酚对动脉粥样硬化大鼠炎症因子的影响 [J]. 现代预防医学, 2017, 44(7): 1273-1276.
- [16] 曹军平, 徐丽, 马毅, 等. 丹皮酚对动脉粥样硬化大鼠 CRP 的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(8): 991-992.
- [17] 孙慧萍, 曹军平, 徐丽, 等. 丹皮酚对动脉粥样硬化大鼠炎症因子的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(1): 14-16.
- [18] Wen G, An W, Chen J, *et al.* Genetic and pharmacologic inhibition of the neutrophil elastase inhibits experimental atherosclerosis [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(4): e008187.
- [19] Ma X, Zhao X, Yang Y, *et al.* Paeonol inhibits NETs-mediated foam cell inflammation through the C1H3/NLRP3/caspase-1 signaling pathway in atherosclerosis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 151: 114340.
- [20] Liu T X, Niu H T, Zhang S Y. Intestinal microbiota metabolism and atherosclerosis [J]. *Chin Med J*, 2015, 128(20): 2805-2811.
- [21] 刘雅蓉. 丹皮酚调节肠道菌群及其代谢物 α -羟基丁酸抑制动脉粥样硬化血管内皮细胞炎症的机制研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2021.
- [22] Shi X, Wu H, Liu Y, *et al.* Inhibiting vascular smooth muscle cell proliferation mediated by osteopontin via regulating gut microbial lipopolysaccharide: A novel mechanism for paeonol in atherosclerosis treatment [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 936677.
- [23] Batty M, Bennett M R, Yu E. The role of oxidative stress in atherosclerosis [J]. *Cells*, 2022, 11(23): 3843.
- [24] 刘岩, 张磊, 安硕, 等. 丹皮酚通过调控动脉粥样硬化中的 miR-152-3p/ASPH 轴抑制氧化低密度脂蛋白诱发的小鼠血管内皮细胞凋亡、炎症反应和氧化应激 [J]. 沈阳药科大学学报, 2024, 41(9): 1244-1253.
- [25] Yu Y, Yan R, Chen X, *et al.* Paeonol suppresses the effect of ox-LDL on mice vascular endothelial cells by regulating miR-338-3p/TET2 axis in atherosclerosis [J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 475: 127-135.
- [26] 孙艺丹, 侯晓峰. 丹皮酚对 H_2O_2 诱导血管内皮细胞损伤的保护作用 [J]. 中国处方药, 2019, 17(4): 37-38.
- [27] Guedj K, Khallou-Laschet J, Clement M, *et al.* M1 macrophages act as LT β R-independent lymphoid tissue inducer cells during atherosclerosis-related lymphoid neogenesis [J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 101(3): 434-443.
- [28] Liang Y, Dong L, Yan J, *et al.* Paeonol attenuates atherosclerosis by regulating vascular smooth muscle cells apoptosis and modulating immune cells infiltration through reducing LT β R expression [J]. *Phytomedicine*, 2024, 135: 156196.
- [29] Reustle A, Torzewski M. Role of p38 MAPK in atherosclerosis and aortic valve sclerosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12): 3761.
- [30] Bao M, Zhang Y, Zhou H. Paeonol suppresses oxidized low-density lipoprotein induced endothelial cell apoptosis via activation of LOX-1/p38MAPK/NF- κ B pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 146(2): 543-551.
- [31] 刘雅蓉, 吴鸿飞, 戴敏. 丹皮酚抑制脂多糖诱导的血管内皮细胞 TNF- α 释放对共培养体系中血管平滑肌细胞凋亡及 p38MAPK 信号通路的影响 [J]. 安徽中医药大学学报, 2018, 37(4): 65-71.
- [32] Cao Q, Guo Z, Du S, *et al.* Circular RNAs in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. *Life Sci*, 2020, 255: 117837.
- [33] 贾成文, 李应东, 蒋虎刚, 等. 丹皮酚改善氧化低密度脂蛋白诱导的人血管内皮细胞损伤的作用及其机制 [J]. 中国应用生理学杂志, 2022, 38(5): 537-542.
- [34] Yu H, Ma S, Sun L, *et al.* TGF- β 1 upregulates the expression of lncRNA-ATB to promote atherosclerosis [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(5): 4222-4228.
- [35] 杨宇龙, 施晓艳, 蒋婷婷, 等. 基于网络药理学及实验验证探讨丹皮酚抑制血管内皮细胞间质转化的作用机制 [J]. 现代药物与临床, 2023, 38(3): 512-518.
- [36] Yang Y L, Liang Y, Shi X, *et al.* Paeonol attenuates the endothelial-to-mesenchymal transition induced by TGF- β 1 in human umbilical vein endothelial cells through ALK5-Smad2/3 signaling pathway [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2023, 20(1): 76-84.
- [37] Ou H, Liu C, Feng W, *et al.* Role of AMPK in atherosclerosis via autophagy regulation [J]. *Sci China Life Sci*, 2018, 61: 1212-1221.
- [38] Wu H, Song A, Hu W, *et al.* The anti-atherosclerotic effect of paeonol against vascular smooth muscle cell proliferation by up-regulation of autophagy via the AMPK/mTOR signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 8: 948.
- [39] Liu Y, Song A, Wu H, *et al.* Paeonol inhibits apoptosis of vascular smooth muscle cells via up-regulation of autophagy by activating class III PI3K/Beclin-1 signaling pathway [J]. *Life Sci*, 2021, 264: 118714.
- [40] 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.
- [41] Zhou M, Ma X, Gao M, *et al.* Paeonol attenuates atherosclerosis by inhibiting vascular smooth muscle cells senescence via SIRT1/P53/TRF2 signaling pathway [J]. *Molecules*, 2024, 29(1): 261.
- [42] 蒋婷婷, 刘雅蓉, 施晓艳, 等. 丹皮酚减轻 SIRT6/

- PARP1 介导的 DNA 损伤抑制血管平滑肌细胞衰老的作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(10): 83-92.
- [43] Sun T, Chen M, Shen H, *et al.* Predictive value of LDL/HDL ratio in coronary atherosclerotic heart disease [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2022, 22(1): 273.
- [44] 何海, 黄翰文, 施晓艳, 等. 丹皮酚调控 ApoE^{-/-}小鼠胆汁酸代谢发挥抗动脉粥样硬化作用 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(2): 123-128.
- [45] Zhao L, Varghese Z, Moorhead J F, *et al.* CD36 and lipid metabolism in the evolution of atherosclerosis [J]. *Br Med Bull*, 2018, 126(1): 101-112.
- [46] Gao M, Dong L, Yang Y, *et al.* The anti-atherosclerotic effect of paeonol against the lipid accumulation in macrophage-derived foam cells by inhibiting ferroptosis via the SIRT1/NRF2/GPX4 signaling pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 708: 149788.
- [47] Li X, Zhou Y, Yu C, *et al.* Paeonol suppresses lipid accumulation in macrophages via upregulation of the ATP-binding cassette transporter A1 and downregulation of the cluster of differentiation 36 [J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(2): 764-774.
- [48] Cowan A Q, Cho D J, Rosenson R S. Importance of blood rheology in the pathophysiology of atherothrombosis [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2012, 26: 339-348.
- [49] 龚明玉, 许倩, 李素婷. 丹皮酚对动脉粥样硬化大鼠的防治作用及其机制 [J]. 中成药, 2018, 40(2): 437-440.
- [50] 戴敏, 晷晓梅, 彭代银, 等. 丹皮酚抗鹌鹑实验性动脉粥样硬化作用 [J]. 中国中药杂志, 1999, 24(8): 40-42.

【责任编辑 解学星】