

## 葛根芩连汤调控 PPAR $\gamma$ /LXR $\alpha$ /ABCA1 信号通路对动脉粥样硬化大鼠血管内皮细胞损伤的影响及作用机制

刘 阳<sup>1</sup>, 沈 燕<sup>2</sup>, 陈宏志<sup>3</sup>, 安 梦<sup>1</sup>, 罗 冬<sup>4</sup>

1. 南阳科技职业学院 卫生健康学院, 河南 南阳 474150

2. 郑州大学第一附属医院 医院感染管理科, 河南 郑州 450052

3. 郑州大学 基础医学院, 河南 郑州 450001

4. 邓州市中医院 药剂科, 河南 南阳 474150

**摘 要:** **目的** 探讨葛根芩连汤(GQD)对动脉粥样硬化(AS)大鼠血管内皮细胞损伤及过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ /肝 X 受体  $\alpha$ /三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 (PPAR $\gamma$ /LXR $\alpha$ /ABCA1) 通路的影响。**方法** 将 SD 大鼠随机分为对照组, 模型组, 辛伐他汀(阳性药, 5 mg·kg<sup>-1</sup>) 组和 GQD 低、高剂量(4.1、8.2 g·kg<sup>-1</sup>) 组及 GQD 高剂量(8.2 g·kg<sup>-1</sup>) + PPAR $\gamma$  抑制剂(BADGE, 20 mg·kg<sup>-1</sup>, 于 GQD ig 前 30 min 给予)组, 每组 12 只, 除对照组外, 采用高脂饮食联合维生素 D<sub>3</sub> 诱导 AS 大鼠模型, 造模成功后每天 ig 给药 1 次, 连续给药 8 周。检测各组血脂水平、血清炎症因子及血管内皮因子水平; 苏木素-伊红(HE)染色观察主动脉内皮损伤; 末端脱氧核糖核酸转移酶介导的 dUTP 缺口末端标记法(TUNEL)染色观察血管内皮细胞凋亡; Western blotting 法检测主动脉组织 PPAR $\gamma$ /LXR $\alpha$ /ABCA1 及凋亡蛋白表达。**结果** 对照组相比, 模型组主动脉病理损伤严重, 有大量斑块形成, 斑块损伤面积、血管内皮细胞凋亡率及血清三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、白细胞介素 6(IL-6)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、内皮素-1(ET-1)水平及 Bcl 相关蛋白 X(Bax)蛋白表达显著升高( $P < 0.05$ ), 血清高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、内皮型一氧化氮合酶(eNOS)、一氧化氮(NO)水平及 PPAR $\gamma$ 、LXR $\alpha$ 、ABCA1、B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)蛋白表达显著降低( $P < 0.05$ ); 与模型组相比, 辛伐他汀组和 GQD 低、高剂量组主动脉病理损伤减轻, 斑块形成减少, 斑块损伤面积、血管内皮细胞凋亡率及血清 TG、TC、LDL-C、TNF- $\alpha$ 、MMP-9、IL-6、ICAM-1、ET-1 水平、Bax 蛋白表达显著降低( $P < 0.05$ ), 血清 HDL-C、eNOS、NO 水平及 PPAR $\gamma$ 、LXR $\alpha$ 、ABCA1、Bcl-2 蛋白表达显著升高( $P < 0.05$ ); 与 GQD 高剂量组比较, GQD+BADGE 组主动脉病理损伤严重, 有大量斑块形成, 斑块损伤面积、血管内皮细胞凋亡率及血清 TG、TC、LDL-C、TNF- $\alpha$ 、MMP-9、IL-6、ICAM-1、ET-1 水平、Bax 蛋白表达显著升高( $P < 0.05$ ), 血清 HDL-C、eNOS、NO 水平及 PPAR $\gamma$ 、LXR $\alpha$ 、ABCA1、Bcl-2 蛋白表达显著降低( $P < 0.05$ )。**结论** GQD 可能通过调控 PPAR $\gamma$ /LXR $\alpha$ /ABCA1 信号通路减轻 AS 大鼠血管内皮细胞损伤。

**关键词:** 葛根芩连汤; 动脉粥样硬化; 过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ /肝 X 受体  $\alpha$ /三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 通路; 血管内皮损伤; 凋亡

中图分类号: R965

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2026)10-3629-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.10.019

## Effect and mechanism of Gegen Qinlian Decoction on vascular endothelial cell injury in atherosclerotic rats by regulating PPAR $\gamma$ /LXR $\alpha$ /ABCA1 signaling pathway

LIU Yang<sup>1</sup>, SHEN Yan<sup>2</sup>, CHEN Hongzhi<sup>3</sup>, AN Meng<sup>1</sup>, LUO Dong<sup>4</sup>

1. Health and Wellness College, Nanyang Vocational College of Science and Technology, Nanyang 474150, China

2. Department of Nosocomial Infection Management, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

3. School of Basic Medical Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China

收稿日期: 2026-05-29

基金项目: 河南省教育厅高等学校重点科研项目资助计划(22A320069)

作者简介: 刘 阳(1988—), 讲师。E-mail: loe457@163.com

4. Department of Pharmacy, Dengzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanyang 474150, China

**Abstract: Objective** To discuss the impacts of Gegen Qinlian decoction (GQD) on vascular endothelial cell injury and the peroxisome proliferator-activated receptor gamma/liver X receptor  $\alpha$ /adenosine triphosphate-binding cassette transporter A1 (PPAR $\gamma$ /LXR $\alpha$ /ABCA1) pathway in rats with atherosclerosis (AS). **Methods** The SD rats were randomly divided into the control group, the model group, the simvastatin (positive control, 5 mg·kg<sup>-1</sup>) group, the low and high doses of GQD (4.1 and 8.2 g·kg<sup>-1</sup>) groups, and the high dose of GQD (8.2 g·kg<sup>-1</sup>) + PPAR $\gamma$  inhibitor (BADGE, 20 mg·kg<sup>-1</sup>, administered 30 min before GQD ig) group, with 12 rats in each group. Except for the control group, the high-fat diet combined with vitamin D<sub>3</sub> was used to induce the AS rat model. After successful modeling, the rats were given ig administration once a day for 8 consecutive weeks. The lipid levels, serum inflammatory factors and vascular endothelial factor levels of each group were detected; Hematoxylin-eosin (HE) staining was used to observe the aortic endothelial injury; Terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick-end labeling (TUNEL) staining was used to observe the apoptosis of vascular endothelial cells; Western blotting was used to detect the expression of PPAR $\gamma$ /LXR $\alpha$ /ABCA1 and apoptotic proteins in the aortic tissue. **Results** For the control group, the AS group had severe pathological damage to the aorta, with a large number of plaques formed. The plaque damage area, endothelial cell apoptosis rate, serum triglycerides (TG), total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), interleukin-6 (IL-6), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), endothelin-1 (ET-1), and the Bcl associated protein X (Bax) protein were prominently increased ( $P < 0.05$ ), while the serum high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), endothelial nitric oxide synthase (eNOS), nitric oxide (NO) levels, and the PPAR $\gamma$ , LXR $\alpha$ , ABCA1, and B-cell lymphoma/leukemia 2 (Bcl-2) proteins were clearly reduced ( $P < 0.05$ ). For the AS group, the Sim group and GQD 4.1, 8.2 g·kg<sup>-1</sup> group showed reduced pathological damage to the aorta, decreased plaque formation. The plaque damage area, endothelial cell apoptosis rate, serum TG, TC, LDL-C, TNF- $\alpha$ , MMP-9, IL-6, ICAM-1, ET-1, and the Bax protein were clearly reduced ( $P < 0.05$ ), while the serum HDL-C, eNOS, NO levels, and the PPAR $\gamma$ , LXR $\alpha$ , ABCA1, Bcl-2 proteins were prominently increased ( $P < 0.05$ ). For the GQD 8.2 g·kg<sup>-1</sup> group, the GQD+BADGE group showed severe pathological damage to the aorta, with a large number of plaques formed. The plaque damage area, endothelial cell apoptosis rate, serum TG, TC, LDL-C, TNF- $\alpha$ , MMP-9, IL-6, ICAM-1, ET-1, and the Bax protein were prominently increased ( $P < 0.05$ ), while the serum HDL-C, eNOS, NO levels, and the PPAR $\gamma$ , LXR $\alpha$ , ABCA1, Bcl-2 proteins were prominently decreased ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** GQD may alleviate endothelial cell injury in AS rats by modulation PPAR $\gamma$ /LXR $\alpha$ /ABCA1 signaling pathway.

**Key words:** Gegen Qinlian Decoction; atherosclerosis; peroxisome proliferator-activated receptor gamma/liver X receptor  $\alpha$ /adenosine triphosphate-binding cassette transporter A1 pathway; vascular endothelial cell injury; apoptosis

动脉粥样硬化 (AS) 是一种慢性动脉血管壁炎症性疾病, 是心肌梗死、脑卒中、冠心病等心血管疾病的病理基础, 亦是引起患者死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。AS 的病因机制复杂, 涉及血脂代谢紊乱、血管内皮功能障碍、炎症和氧化应激, 改善脂代谢与血管内皮障碍对于 AS 的治疗具有积极意义<sup>[2]</sup>。过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) 具有调控脂代谢、抑制炎症因子的作用, 是治疗 AS 的重要靶点<sup>[3]</sup>。肝 X 受体  $\alpha$  (LXR $\alpha$ ) 是调节脂代谢的重要因子, 是 PPAR $\gamma$  的直接靶基因, 可通过转录三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 (ABCA1) 的表达, 参与脂代谢, 与非酒精性脂肪肝炎、高脂血症、AS 等代谢性疾病密切相关<sup>[4]</sup>。PPAR $\gamma$ /LXR $\alpha$ /ABCA1 信号通路是参与脂代谢的经典通路, 激活该通路, 可抑制 AS 的进展<sup>[5]</sup>。

在中医学中, AS 属于“脉痹”“眩晕”“中风”等范畴, 与“痰浊”“血瘀”等病理因素密切相关,

临床上以活血化瘀、健脾益气为治疗原则<sup>[6-7]</sup>。葛根芩连汤 (GQD) 源自《伤寒论》, 由葛根、黄芩、黄连、甘草组成, 具有燥湿清热、健脾补胃的作用<sup>[8]</sup>。GQD 中葛根为君药, 性味辛凉, 归肺胃经, 具有通经活络的功效, 黄连、黄芩为臣药, 具有清热燥湿, 泻火解毒功效, 甘草为使药, 用于调和诸药。研究显示, GQD 可调节胰岛素抵抗 (IR) 大鼠肝脏能量代谢, 改善肝脏脂质代谢紊乱<sup>[9]</sup>。然而 GQD 是否通过调节 PPAR $\gamma$ /LXR $\alpha$ /ABCA1 信号通路对 AS 大鼠主动脉血管内皮细胞损伤产生影响尚不十分清楚, 本研究基于 PPAR $\gamma$ /LXR $\alpha$ /ABCA1 信号通路, 探究 GQD 对 AS 大鼠主动脉血管内皮细胞损伤的影响, 以为 AS 的治疗提供理论依据。

## 1 材料

### 1.1 实验动物

无特定病原体级 SD 雄性大鼠购自河南斯克贝

斯生物科技股份有限公司, 体质量 ( $220 \pm 20$ ) g, 实验动物生产许可 SCXK (豫) 2024-0001; 在温度  $22 \sim 24$  °C、相对湿度 55%、12 h 光照/黑暗循环环境中饲养, 自由进食和饮水。本研究经郑州大学生命科学伦理审查委员会批准 (编号 ZZUIRB2025-19)。

## 1.2 GQD 的制备

葛根、黄芩、黄连、炙甘草饮片购自河南浩源中药饮片有限公司, 经郑州大学基础医学院陈宏志副教授鉴定, 分别为豆科植物野葛 *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi 的干燥根、唇形科植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 的干燥根、毛茛科植物黄连 *Coptis chinensis* Franch. 的干燥根茎、豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. 的干燥根和根茎。称取葛根 15 g、黄芩 9 g、黄连 9 g、炙甘草 6 g, 加 400 mL 水浸泡 30 min, 先大火煮沸, 煎煮 2 h, 滤过后加热浓缩至生药质量浓度为  $1.0 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$  浓缩液, 置于 4 °C 冰箱保存。采用高效液相色谱法对浓缩液进行质控检测, 其中标志性成分质量分数为葛根素  $\geq 2.0 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 、黄芩苷  $\geq 3.5 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 、盐酸小檗碱  $\geq 0.5 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 、甘草酸  $\geq 0.8 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$  (以干燥生药计)。保证煎煮工艺的稳定性 and 可重复性, 所有实验用饮片为同一批次购入, 煎煮操作全程记录时间、温度等参数, 每次给药前将浓缩液振荡混匀。

## 1.3 主要试剂及仪器

PPAR $\gamma$  抑制剂 BADGE (货号 B131786) 购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司; 内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) (货号 CB10643-Ra)、内皮素-1 (ET-1) (货号 CB10640-Ra)、细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) (货号 CB10844-Ra)、一氧化氮 (NO) (货号 CB10963-Ra)、白细胞介素-6 (IL-6) (货号 CB10218-Ra)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) (货号 CB10472-Ra)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (货号 CB11057-Ra) 试剂盒购自上海科艾博生物技术有限公司; Alexa Fluor 647 荧光标记的 CD31 (ab305210)、PPAR $\gamma$  (货号 ab310323)、LXR $\alpha$  (货号 ab176323)、ABCA1 (货号 ab307534)、B 细胞淋巴瘤-2 (Bcl-2, 货号 ab194583)、Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax, 货号 ab32503) 抗体购自 Abcam 公司; 苏木素-伊红 (HE) 染色试剂盒 (货号 abs9217)、末端脱氧核苷酸转移酶介导的 dUTP 缺口末端标记法 (TUNEL) 检测试剂盒-FITC (货号 abs50033) 购自爱必信 (上海) 生物科技股份有限公司。

EnVision Nexus 酶标仪 [瑞孚迪生物医学 (上

海) 有限公司]; BX51 光学显微镜 (日本 Olympus 公司); BS-280 全自动生化分析仪 (南京贝登医疗股份有限公司); DM2500 LED 荧光显微镜 (德国 Leica 公司)。

## 2 方法

### 2.1 建模及分组

根据参考文献报道<sup>[10]</sup>建立 AS 大鼠模型, 采用高脂饮食 (含 10.0% 猪油、5.0% 白糖、3% 胆固醇、0.5% 牛磺胆酸钠、0.2% 丙硫氧嘧啶) 喂养 8 周, 造模前 3 d 给  $70 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1}$  维生素 D<sub>3</sub>, 每天 1 次, 对照组大鼠用基础饲料喂养, 造模结束后随机取 2 只大鼠处死, 取主动脉组织行油红 O 染色, 若大鼠出现主动脉内膜增厚、主动脉斑块形成表明造模成功。

造模成功后, 将大鼠随机分为模型组、辛伐他汀 (阳性药,  $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ <sup>[11-12]</sup>) 组和 GQD 低、高剂量 ( $4.1$ 、 $8.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 组及 GQD 高剂量 ( $8.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) + BADGE ( $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ <sup>[13]</sup>, 以 0.5% 羧甲基纤维素钠混悬, 于 GQD ig 前 30 min 给予) 组, 每组 12 只, 每天 1 次 ig 给药, 对照组和模型组 ig 等量 0.9% 氯化钠溶液, 连续治疗 8 周。

### 2.2 血脂水平检测

给药结束后, 麻醉大鼠, 腹主动脉血采血,  $3000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 15 min 取血清, 自动生化分析仪测定血清三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平。

### 2.3 血清炎症因子及血管内皮因子水平检测

取“2.2”项中血清, 根据试剂盒说明书检测 TNF- $\alpha$ 、MMP-9、IL-6、ICAM-1、ET-1、eNOS、NO 水平。

### 2.4 油红 O 染色观察主动脉 AS 斑块形成

采血结束后, 各组随机选取 6 只大鼠, 取主动脉, 分成 2 部分, 一部分冷冻保存, 一部分 4% 多聚甲醛固定, 纵向剖开, 60% 异丙醇浸洗 20~30 s, 加入油红 O 染色液, 避光染色 15 min, 60% 的乙醇洗涤去除染液, 苏木素染色液复染核 1~2 min, 光学显微镜下观察并拍照, Image-Pro Plus 软件分析斑块面积百分比。

### 2.5 HE 染色观察主动脉病理变化

将剩余 6 只大鼠处死后取主动脉, 4% 多聚甲醛固定后行脱水处理, 经石蜡包埋, 切片, 脱蜡复水后行 HE 染色, 光学显微镜下观察。

## 2.6 TUNEL 染色观察血管内皮细胞凋亡

取“2.5”项中石蜡切片,经脱蜡水化后,蛋白酶 K 37 ℃反应 30 min,分别加入 TUNEL 染色液及荧光标记 CD31 抗体(1:100 稀释)37 ℃避光孵育 1 h,4',6-二脒基-2-苯基吲哚(DAPI)复染细胞核,荧光显微镜下观察血管内皮细胞凋亡,CD31 标记的细胞为血管内皮细胞。每张切片随机选取 5 个不重叠视野,用 Image J 软件行共定位分析。以 DAPI 标记细胞核为总细胞计数依据,CD31 阳性标记为血管内皮细胞,TUNEL 阳性标记为凋亡细胞,仅计数 CD31 与 TUNEL 双阳性细胞作为凋亡的内皮细胞,计算凋亡率。所有计数由 2 名独立观察者双盲完成,取均值行统计分析。

凋亡率=CD31、TUNEL 双阳性细胞数/CD31 阳性细胞总数

## 2.7 Western blotting 法检测 PPAR $\gamma$ 、LXR $\alpha$ 、ABCA1、Bax、Bcl-2 蛋白表达

取“2.4”项中冻存的主动脉组织,加入放射免疫沉淀法(RIPA)裂解液研磨成匀浆,离心后取上

清,测定蛋白质浓度,10%的十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳进行分离,并转膜、封闭,与一抗 PPAR $\gamma$ 、LXR $\alpha$ 、ABCA1、Bax、Bcl-2 于 4 ℃下孵育过夜,后与二抗室温孵育 1 h,增强化学发光法显影,分析蛋白表达。

## 2.8 统计学分析

采用 SPSS25 或 GraphPad 9.0 对数据进行统计分析,实验数据符合正态分布用  $\bar{x} \pm s$  表示,单因素方差分析(ANOVA)用于多组间比较,组间两两比较采用 Tukey HSD 检验,检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 3 结果

### 3.1 GQD 对 AS 大鼠血脂水平的影响

与对照组相比,模型组 TG、TC、LDL-C 水平显著升高,HDL-C 水平显著降低( $P<0.05$ );与模型组相比,辛伐他汀组和 GQD 低、高剂量组 TG、TC、LDL-C 水平显著降低,HDL-C 水平显著升高( $P<0.05$ )。与 GQD 高剂量组相比,GQD+BADGE 组 TG、TC、LDL-C 水平显著升高,HDL-C 水平显著降低( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 各组 AS 大鼠血脂水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=12$ )

Table 1 Comparison of blood lipid levels of AS rats in each group ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=12$ )

| 组别        | 剂量/(g·kg <sup>-1</sup> ) | TG/(mmol·L <sup>-1</sup> ) | TC/(mmol·L <sup>-1</sup> ) | HDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> ) | LDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> ) |
|-----------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 对照        | —                        | 0.67±0.15                  | 1.48±0.24                  | 1.35±0.21                     | 1.73±0.32                     |
| 模型        | —                        | 2.31±0.25*                 | 4.31±0.85*                 | 0.71±0.08*                    | 4.75±0.64*                    |
| 辛伐他汀      | 0.005                    | 0.85±0.12 <sup>#</sup>     | 2.05±0.21 <sup>#</sup>     | 1.12±0.13 <sup>#</sup>        | 2.13±0.45 <sup>#</sup>        |
| GQD       | 4.1                      | 1.42±0.18 <sup>#△</sup>    | 3.36±0.72 <sup>#△</sup>    | 0.95±0.10 <sup>#△</sup>       | 3.36±0.39 <sup>#△</sup>       |
|           | 8.2                      | 0.93±0.11 <sup>#</sup>     | 2.13±0.32 <sup>#</sup>     | 1.15±0.15 <sup>#</sup>        | 2.07±0.32 <sup>#</sup>        |
| GQD+BADGE | 8.2+0.02                 | 1.64±0.23 <sup>△</sup>     | 2.72±0.52 <sup>△</sup>     | 0.84±0.08 <sup>△</sup>        | 3.12±0.42 <sup>△</sup>        |

与对照组比较: \* $P<0.05$ ; 与模型组比较: <sup>#</sup> $P<0.05$ ; 与 GQD 高剂量组比较: <sup>△</sup> $P<0.05$ 。

\* $P<0.05$  vs control group; <sup>#</sup> $P<0.05$  vs model group; <sup>△</sup> $P<0.05$  vs GQD high-dose group.

### 3.2 GQD 对 AS 大鼠血清炎症因子水平的影响

模型组血清 TNF- $\alpha$ 、MMP-9、IL-6 水平较对照组显著升高( $P<0.05$ )。辛伐他汀组和 GQD 低、高剂

量组 TNF- $\alpha$ 、MMP-9、IL-6 水平较模型组显著降低( $P<0.05$ )。GQD+BADGE 组 TNF- $\alpha$ 、MMP-9、IL-6 水平较 GQD 高剂量组显著升高( $P<0.05$ )(表 2)。

表 2 各组 AS 大鼠 TNF- $\alpha$ 、MMP-9、IL-6 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=12$ )

Table 2 Comparison of TNF- $\alpha$ , MMP-9, and IL-6 levels in AS rats among groups ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=12$ )

| 组别        | 剂量/(g·kg <sup>-1</sup> ) | TNF- $\alpha$ /(pg·mL <sup>-1</sup> ) | MMP-9/( $\mu$ g·L <sup>-1</sup> ) | IL-6/(pg·mL <sup>-1</sup> ) |
|-----------|--------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
| 对照        | —                        | 45.38±4.76                            | 61.75±6.56                        | 8.76±1.12                   |
| 模型        | —                        | 269.38±15.33*                         | 158.33±10.42*                     | 47.31±5.34*                 |
| 辛伐他汀      | 0.005                    | 90.35±9.28 <sup>#</sup>               | 78.62±7.84 <sup>#</sup>           | 17.45±2.23 <sup>#</sup>     |
| GQD       | 4.1                      | 153.48±10.34 <sup>#△</sup>            | 106.24±9.14 <sup>#△</sup>         | 30.15±3.74 <sup>#△</sup>    |
|           | 8.2                      | 86.75±9.36 <sup>#</sup>               | 76.35±7.41 <sup>#</sup>           | 18.56±2.32 <sup>#</sup>     |
| GQD+BADGE | 8.2+0.02                 | 138.72±12.35 <sup>△</sup>             | 109.64±6.87 <sup>△</sup>          | 27.65±1.87 <sup>△</sup>     |

与对照组比较: \* $P<0.05$ ; 与模型组比较: <sup>#</sup> $P<0.05$ ; 与 GQD 高剂量组比较: <sup>△</sup> $P<0.05$ 。

\* $P<0.05$  vs control group; <sup>#</sup> $P<0.05$  vs model group; <sup>△</sup> $P<0.05$  vs GQD high-dose group.

### 3.3 GQD 对 AS 大鼠血清血管内皮因子水平的影响

与对照组相比,模型组血清 eNOS、NO 水平显著降低,ICAM-1、ET-1 水平显著升高 ( $P<0.05$ )。与模型组相比,辛伐他汀组和 GQD 低、高剂量组

血清 eNOS、NO 水平显著升高,ICAM-1、ET-1 水平显著降低 ( $P<0.05$ )。与 GQD 高剂量组相比,GQD+BADGE 组血清 eNOS、NO 水平显著降低,ICAM-1、ET-1 水平显著升高 ( $P<0.05$ ) (表 3)。

表 3 各组 AS 大鼠血清 eNOS、ICAM-1、ET-1、NO 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=12$ )

Table 3 Comparison of serum eNOS, ICAM-1, ET-1, and NO levels in AS rats among groups ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=12$ )

| 组别        | 剂量/(g·kg <sup>-1</sup> ) | eNOS/(μmol·L <sup>-1</sup> ) | ICAM-1/(pg·mL <sup>-1</sup> ) | ET-1/(pg·mL <sup>-1</sup> ) | NO/(μmol·L <sup>-1</sup> ) |
|-----------|--------------------------|------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| 对照        | —                        | 6.78±0.95                    | 12.34±1.46                    | 83.42±8.41                  | 36.45±3.12                 |
| 模型        | —                        | 2.05±0.32*                   | 62.38±5.64*                   | 175.34±15.22*               | 12.41±1.55*                |
| 辛伐他汀      | 0.005                    | 5.81±0.55 <sup>#</sup>       | 24.56±2.32 <sup>#</sup>       | 96.42±9.65 <sup>#</sup>     | 27.36±2.25 <sup>#</sup>    |
| GQD       | 4.1                      | 4.25±0.55 <sup>#Δ</sup>      | 45.21±4.61 <sup>#Δ</sup>      | 134.75±11.43 <sup>#Δ</sup>  | 18.42±1.47 <sup>#Δ</sup>   |
|           | 8.2                      | 5.92±0.57 <sup>#</sup>       | 23.42±2.37 <sup>#</sup>       | 98.61±8.54 <sup>#</sup>     | 28.13±2.64 <sup>#</sup>    |
| GQD+BADGE | 8.2+0.02                 | 3.54±0.36 <sup>Δ</sup>       | 37.85±3.63 <sup>Δ</sup>       | 127.81±9.56 <sup>Δ</sup>    | 20.31±2.13 <sup>Δ</sup>    |

与对照组比较: \* $P<0.05$ ; 与模型组比较: <sup>#</sup> $P<0.05$ ; 与 GQD 高剂量组比较: <sup>Δ</sup> $P<0.05$ 。

\* $P<0.05$  vs control group; <sup>#</sup> $P<0.05$  vs model group; <sup>Δ</sup> $P<0.05$  vs GQD high-dose group.

### 3.4 GQD 对 AS 大鼠主动脉病理学变化的影响

对照组主动脉管腔结构正常,细胞排列整齐,内膜完整;模型组主动脉内膜粗糙,内层结构被破坏,中膜平滑肌细胞排列不规则,伴有纤维增生性斑块,

可见泡沫细胞堆积与炎症细胞浸润;辛伐他汀组和 GQD 低、高剂量组主动脉病理损伤减轻,主动脉管壁增厚和炎症细胞浸润明显减少;GQD+BADGE 组主动脉病理损伤较 GQD 高剂量组加重 (图 1)。

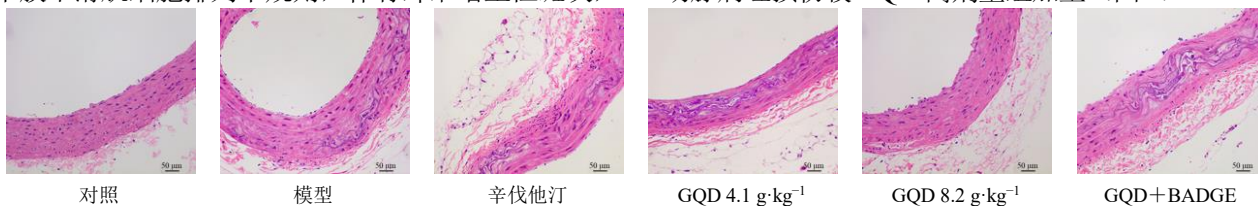


图 1 HE 染色观察各组大鼠主动脉内皮损伤情况 (×200)

Fig. 1 HE staining for aortic endothelial injury in each group (×200)

### 3.5 GQD 对 AS 大鼠主动脉斑块的影响

对照组无主动脉斑块形成,模型组有大量主动脉斑块形成,且分布松散,斑块损伤面积较对照组明显增加 ( $P<0.05$ );辛伐他汀组和 GQD 低、高剂量组主动脉斑块较模型组明显减少 ( $P<0.05$ ),且辛伐他汀组与 GQD 高剂量组相当;GQD+BADGE 组主动脉斑块形成增加,斑块损伤面积较 GQD 高剂量组明显增多 ( $P<0.05$ ) (图 2、表 4)。

### 3.6 GQD 对 AS 大鼠血管内皮细胞凋亡的影响

如图 3 所示,TUNEL 显示凋亡细胞为绿色,CD31 为血管内皮细胞标志物,显示为红色,细胞核为蓝色,模型组血管内皮细胞凋亡率较对照组明显升高 ( $P<0.05$ );与模型组比较,辛伐他汀组和 GQD 低、高剂量组细胞凋亡率显著降低 ( $P<0.05$ );GQD+BADGE 组较 GQD 高剂量组细胞凋亡率显著升高 ( $P<0.05$ ) (表 5)。

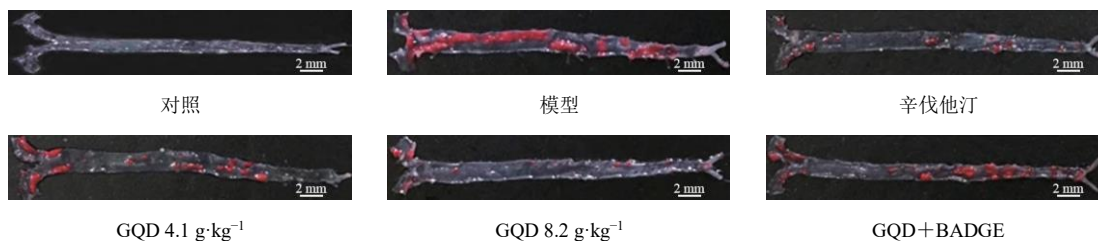


图 2 油红 O 染色观察各组大鼠主动脉斑块形成

Fig. 2 Oil red O staining for aortic plaque formation in each group

表 4 各组 AS 大鼠主动脉斑块面积比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=6$ )

Table 4 Comparison of aortic plaque area in AS rats among groups ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=6$ )

| 组别        | 剂量/(g·kg <sup>-1</sup> ) | 斑块面积/%                   |
|-----------|--------------------------|--------------------------|
| 对照        | —                        | 0.00±0.00                |
| 模型        | —                        | 31.25±3.65*              |
| 辛伐他汀      | 0.005                    | 13.42±2.41 <sup>#</sup>  |
| GQD       | 4.1                      | 20.36±2.13 <sup>#△</sup> |
|           | 8.2                      | 12.45±1.54 <sup>#</sup>  |
| GQD+BADGE | 8.2+0.02                 | 18.63±1.91 <sup>△</sup>  |

与对照组比较: \* $P<0.05$ ; 与模型组比较: <sup>#</sup> $P<0.05$ ; 与 GQD 高剂量组比较: <sup>△</sup> $P<0.05$ 。

\* $P<0.05$  vs control group; <sup>#</sup> $P<0.05$  vs model group; <sup>△</sup> $P<0.05$  vs GQD high-dose group.

### 3.7 GQD 对 AS 大鼠蛋白表达量的影响

与对照组相比,模型组 PPAR $\gamma$ 、LXR $\alpha$ 、ABCA1、Bcl-2 蛋白表达显著降低, Bax 蛋白表达显著升高 ( $P<0.05$ )。与模型组相比,辛伐他汀组和 GQD 低、高剂量组 PPAR $\gamma$ 、LXR $\alpha$ 、ABCA1、Bcl-2 蛋白表达显著升高, Bax 蛋白表达显著降低 ( $P<0.05$ )。与 GQD 高剂量组相比, GQD+BADGE 组 PPAR $\gamma$ 、LXR $\alpha$ 、ABCA1、Bcl-2 蛋白表达显著降低, Bax 蛋白表达显著升高 ( $P<0.05$ ) (图 4、表 6)。

### 4 讨论

中医学中 AS 为“胸痹、脉痹、眩晕”等疾病范畴,病机与“痰浊”“血瘀”“热毒”有关,痰浊

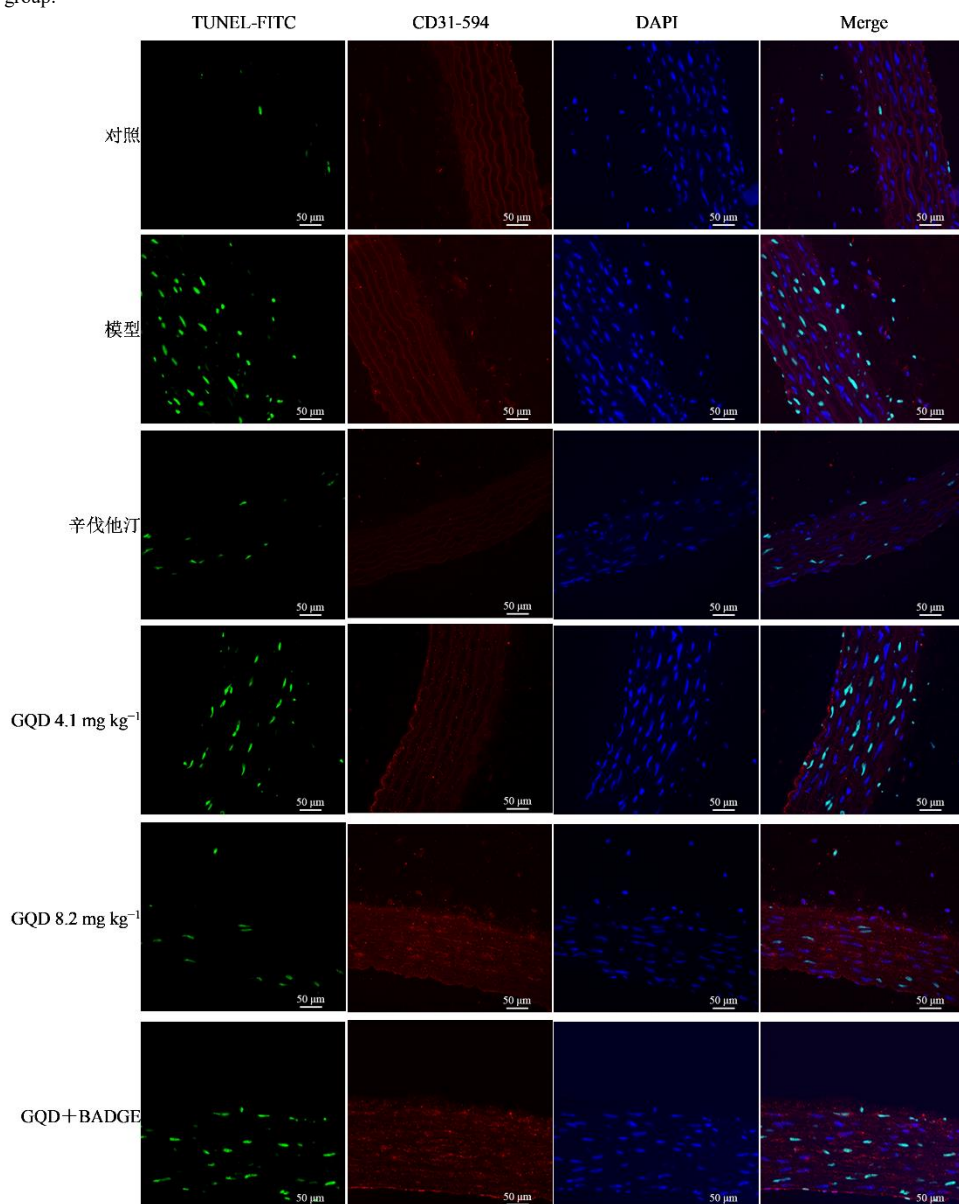


图 3 TUNEL 染色观察各组血管内皮细胞凋亡 (×200)

Fig. 3 TUNEL staining for vascular endothelial cell apoptosis in each group (×200)

表 5 各组 AS 大鼠血管内皮细胞凋亡率比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=6$ )

Table 5 Comparison of vascular endothelial cell apoptosis in AS rats among groups ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=6$ )

| 组别        | 剂量/(g·kg <sup>-1</sup> ) | 凋亡率/%                    |
|-----------|--------------------------|--------------------------|
| 对照        | —                        | 2.56±0.32                |
| 模型        | —                        | 28.34±1.75*              |
| 辛伐他汀      | 0.005                    | 11.25±1.12 <sup>#</sup>  |
| GQD       | 4.1                      | 22.36±2.32 <sup>#△</sup> |
|           | 8.2                      | 11.31±1.24 <sup>#</sup>  |
| GQD+BADGE | 8.2+0.02                 | 19.54±1.76 <sup>△</sup>  |

与对照组比较: \* $P<0.05$ ; 与模型组比较: <sup>#</sup> $P<0.05$ ; 与 GQD 高剂量组比较: <sup>△</sup> $P<0.05$ 。  
\* $P<0.05$  vs control group; <sup>#</sup> $P<0.05$  vs model group; <sup>△</sup> $P<0.05$  vs GQD high-dose group.

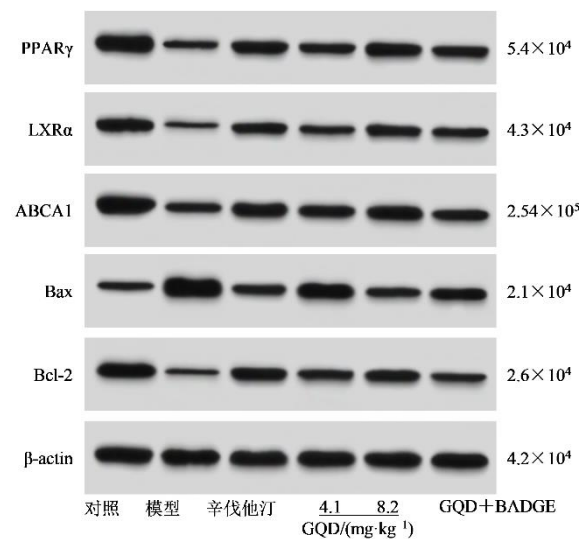


图 4 Western blotting 法检测蛋白表达

Fig. 4 Western blotting analysis of protein expression

表 6 各组蛋白表达量比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=6$ )

Table 6 Comparison of protein expression levels among groups ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=6$ )

| 组别        | 剂量/(g·kg <sup>-1</sup> ) | PPARγ/β-actin           | LXRα/β-actin            | ABCA1/β-actin           | Bax/β-actin             | Bcl-2/β-actin           |
|-----------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 对照        | —                        | 1.12±0.12               | 0.85±0.05               | 1.25±0.13               | 0.38±0.04               | 0.95±0.09               |
| 模型        | —                        | 0.37±0.04*              | 0.23±0.03*              | 0.53±0.04*              | 1.21±0.14*              | 0.25±0.03*              |
| 辛伐他汀      | 0.005                    | 0.95±0.09 <sup>#</sup>  | 0.73±0.07 <sup>#</sup>  | 1.05±0.11 <sup>#</sup>  | 0.55±0.05 <sup>#</sup>  | 0.83±0.08 <sup>#</sup>  |
| GQD       | 4.1                      | 0.61±0.05 <sup>#△</sup> | 0.42±0.04 <sup>#△</sup> | 0.74±0.07 <sup>#△</sup> | 0.96±0.09 <sup>#△</sup> | 0.52±0.05 <sup>#△</sup> |
|           | 8.2                      | 0.93±0.08 <sup>#</sup>  | 0.72±0.08 <sup>#</sup>  | 1.01±0.12 <sup>#</sup>  | 0.53±0.06 <sup>#</sup>  | 0.85±0.07 <sup>#</sup>  |
| GQD+BADGE | 8.2+0.02                 | 0.63±0.07 <sup>△</sup>  | 0.54±0.05 <sup>△</sup>  | 0.71±0.08 <sup>△</sup>  | 0.74±0.07 <sup>△</sup>  | 0.47±0.04 <sup>△</sup>  |

与对照组比较: \* $P<0.05$ ; 与模型组比较: <sup>#</sup> $P<0.05$ ; 与 GQD 高剂量组比较: <sup>△</sup> $P<0.05$ 。  
\* $P<0.05$  vs control group; <sup>#</sup> $P<0.05$  vs model group; <sup>△</sup> $P<0.05$  vs GQD high-dose group.

可导致气血运行不畅,血瘀则加重血管壁损伤和脂质沉积,治疗以化痰降浊、益气活血、通络祛瘀为主要策略<sup>[10]</sup>。中医认为 AS 患者多因饮食失节、肥甘厚味、情志不舒,致正气受损、阴阳失衡、五志化火,邪毒侵袭血脉,血脉不通则血凝为瘀,上犯于脑,发为“脉痹”。治以“通”为要,扶正祛邪、平衡阴阳,辅以化痰祛湿、行气活血,气血通畅则痰瘀消散<sup>[14]</sup>。研究表明,GQD 对慢性结肠炎、糖尿病、AS、胰岛素抵抗等疾病均有良好的治疗作用<sup>[15]</sup>。Zhang 等<sup>[16]</sup>研究显示,GQD 可通过肝脂质代谢、抑制炎症反应,减轻大鼠 AS 进展。现代药理学表明,GQD 中的活性成分,葛根素、黄芩苷、小檗碱、异甘草素等能够降低炎症因子水平、氧化应激及血管平滑肌细胞凋亡,发挥抗 AS 作用<sup>[17-18]</sup>。GQD 中,葛根可升阳生津、改善微循环;黄连善清热燥湿,所含小檗碱可调节血脂;黄芩可清热解毒、凉血散瘀<sup>[13]</sup>。本研究显示,用不同剂量 GQD 治疗 AS 大

鼠后,大鼠主动脉病理损伤减轻,斑块形成减少,斑块损伤面积、血管内皮细胞凋亡率降低,提示 GQD 可减缓 AS 进展,与报道一致,且高剂量的 GQD 与阳性对照药物辛伐他汀的治疗效果相当,证实 GQD 对 AS 的治疗作用。

现代医学认为,AS 疾病进展与脂质代谢紊乱、炎症反应、血管内皮功能障碍密切相关。AS 中升高的 TC、TG、LDL-C 等脂质在血管内膜沉积,促进斑块形成,而氧化型 LDL (ox-LDL) 与巨噬细胞清道夫受体结合诱导脂质吞噬,促进泡沫细胞生成,促进 TNF-α、IL-6 等炎症因子释放,加重动脉壁损伤<sup>[19]</sup>。HDL-C 可促进 TC 代谢,抑制炎症因子释放,促进内皮细胞自我修复,防治 AS。IL-6 为 AS 斑块的炎症标志物,TNF-α 能诱导其他炎症因子分泌,引发血管内皮细胞损伤,MMP-9 参与血管壁的细胞外基质降解,加速斑块破坏,促炎因子可促进 MMP-9 表达,加重炎症反应,促进 AS 进展<sup>[20]</sup>。研究表

明,抑制 TC、TG、LDL-C、TNF- $\alpha$ 、IL-6、MMP-9 表达,可降低血脂,抑制脂质沉积及炎症反应,减缓 AS 进展<sup>[21]</sup>。本研究发现,GQD 治疗 AS 大鼠后,TG、TC、LDL-C、ICAM-1、ET-1 水平显著降低,HDL-C、eNOS、NO 水平显著升高,提示 GQD 可改善血脂异常,抑制炎症反应,缓解 AS 大鼠炎症损伤。

炎症反应还可引起血管内皮细胞功能障碍,ICAM-1 可增强炎症细胞与内皮细胞的黏附作用,ET-1 主要表达于血管内皮,是一种血管收缩剂,与内皮功能障碍有关,NO 具有扩张血管作用,可抑制 LDL-C 氧化及炎症因子表达,ET-1 与 NO 的动态平衡对于维持血管内皮功能具有重要作用<sup>[22]</sup>。eNOS 是 NO 的主要制造者,增加活性可促进内皮 NO 表达,降低血小板聚集,促进血管舒张,抑制 AS 形成<sup>[23]</sup>。AS 斑块内除炎症细胞浸润外,易发生细胞凋亡,可进一步加重炎症反应,Bax 是一种促凋亡蛋白,而 Bcl-2 是一种抗凋亡蛋白,通过抑制 Bax、Bak 形成异二聚体,抑制细胞凋亡<sup>[24]</sup>。本研究显示,GQD 治疗 AS 大鼠后,细胞凋亡率、血清 ICAM-1、ET-1 水平及 Bax 蛋白表达显著降低,eNOS、NO 水平、Bcl-2 表达显著升高,表明 GQD 对 AS 大鼠主动脉血管内皮细胞损伤发挥保护作用。

PPAR $\gamma$  是配体激活转录因子核心家族成员,表达于内皮细胞、血管平滑肌细胞,可抑制炎症因子表达与糖脂代谢,改善内皮细胞功能,参与调控 AS 发生发展<sup>[25]</sup>。LXR $\alpha$  具有调节脂质摄取、转运、代谢的作用,PPAR $\gamma$  可调控 LXR $\alpha$  表达,并促进 ABCA1 表达,促进巨噬细胞胆固醇流出,发挥抗 AS 作用,PPAR $\gamma$ /LXR $\alpha$ /ABCA1 信号通路与糖尿病、肥胖、非酒精性脂肪肝等代谢性疾病密切相关<sup>[4]</sup>。研究显示,激活 PPAR $\gamma$ /LXR $\alpha$ /ABCA1 信号通路,可促进巨噬细胞的胆固醇外排,减少动脉斑块面积,减少动脉斑块和肝细胞的脂质积累,改善 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠 AS<sup>[26]</sup>。本研究中 GQD 治疗 AS 大鼠后,PPAR $\gamma$ 、LXR $\alpha$ 、ABCA1 蛋白表达显著升高,而 PPAR $\gamma$  抑制剂则部分逆转 GQD 对 AS 大鼠血管内皮细胞损伤的保护作用,表明 GQD 通过调控 PPAR $\gamma$ /LXR $\alpha$ /ABCA1 信号通路,减轻 AS 大鼠血管内皮细胞损伤。

辛伐他汀是常用于动脉粥样硬化大鼠模型阳性对照药,刘艳文等<sup>[11]</sup>采用高脂饮食联合维生素 D<sub>3</sub> 诱导 AS 大鼠模型,阳性对照组(辛伐他汀)ig 给

予 5 mg·kg<sup>-1</sup>,连续 8 周,结果显示该剂量可显著改善 AS 大鼠的脂质代谢紊乱和内皮功能障碍。白荣钰等<sup>[12]</sup>采用相同造模方法,辛伐他汀组同样 ig 给予 5 mg·kg<sup>-1</sup>,连续 8 周,结果显示该剂量可显著降低血清 TC 水平、升高 HDL-C 水平,并改善血管内皮功能(NO/ET-1 值升高)。5 mg·kg<sup>-1</sup> 是 AS 大鼠模型中辛伐他汀作为阳性对照的常用剂量,已在多项研究中验证其有效性<sup>[11-12]</sup>,该剂量能够有效调节血脂、抑制炎症反应、改善内皮功能,发挥抗动脉粥样硬化作用,在实验动物中具有良好的耐受性,未观察到明显不良反应。本研究参考既往研究选用 5 mg·kg<sup>-1</sup> 作为阳性对照剂量,使本研究结果与既往研究具有更好的可比性。

GQD 可能通过调控 PPAR $\gamma$ /LXR $\alpha$ /ABCA1 信号通路,调节血脂水平紊乱,抑制炎症反应与细胞凋亡,减轻 AS 大鼠血管内皮细胞损伤。但本研究仍存在一定局限性,Western blotting 显示 GQD 可上调 PPAR $\gamma$ 、LXR $\alpha$  及 ABCA1 表达,BADGE 可部分逆转此效应,提示 3 者处于同一调控轴,但尚不足以证明 GQD 完全依赖 PPAR $\gamma$ /LXR $\alpha$ /ABCA1 信号通路起作用,因为 BADGE 的作用可能涉及 PPAR $\gamma$  非依赖性途径;后续需用 LXR $\alpha$  抑制剂或 ABCA1 siRNA 进行进一步验证;GQD 为复方制剂,活性成分复杂,由哪些成分主导该通路调控尚不清楚,后续需通过血清药物化学方法筛选主要活性单体,明确具体物质;本研究仅在动物水平验证,未在细胞水平直接观察 GQD 对内皮细胞 PPAR $\gamma$ /LXR $\alpha$ /ABCA1 通路的调控,后续将在细胞水平进行验证。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Libby P. Inflammation and the pathogenesis of atherosclerosis [J]. Vasc Pharmacol, 2024, 154: 107255.
- [2] Tasouli-Drakou V, Ogurek I, Shaikh T, et al. Atherosclerosis: A comprehensive review of molecular factors and mechanisms [J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(3): 1364.
- [3] Chen H, Tan H B, Wan J, et al. PPAR- $\gamma$  signaling in nonalcoholic fatty liver disease: Pathogenesis and therapeutic targets [J]. Pharmacol Ther, 2023, 245: 108391.
- [4] Wang S Q, Xiang J, Zhang G Q, et al. Essential oil from Fructus Alpinia zerumbet ameliorates atherosclerosis by

- activating PPAR $\gamma$ -LXR $\alpha$ -ABCA1/G1 signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2024, 123: 155227.
- [5] Liao W Q, Li Y, Zhao H Y, et al. The Lian-Dou-Qing-Mai Formula activates the PPAR $\gamma$ -LXR $\alpha$ -ABCA1/ABCG1 pathway by regulating IL-10, leading to the promotion of cholesterol efflux and a reduction in atherosclerotic plaques [J]. *Histol Histopathol*, 2025, 40(4): 585-596.
- [6] 张铜五, 陈向心, 陆毅, 等. 《黄帝内经》“血脉”整体观防治动脉粥样硬化性心血管疾病的理论发挥 [J]. *实用中医内科杂志*, 2024, 38(6): 1-4.  
Zhang T W, Chen X X, Lu Y, et al. Holistic view of “blood” and “pulse” in *huangdi neijing* prevents atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *J Pract Tradit Chin Intern Med*, 2024, 38(6): 1-4.
- [7] 陈佳美, 陈蓉, 成颜芬, 等. 经典名方葛根芩连汤基准样品的 HPLC 指纹图谱及量质传递规律研究 [J]. *中草药*, 2024, 55(4): 1189-1201.  
Chen J M, Chen R, Cheng Y F, et al. Establishment of HPLC fingerprint chromatogram and quantity-quality transmitting of benchmark samples of classical prescription Gegen Qinlian Decoction [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2024, 55(4): 1189-1201.
- [8] Zhang X Y, Ji Z X, He Q, et al. Gegen Qinlian Decoction inhibits liver ferroptosis in type 2 diabetes mellitus models by targeting Nrf2 [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 340: 119290.
- [9] 张文彤, 姜丽, 房文洁, 等. 葛根芩连汤对胰岛素抵抗大鼠肝脏能量代谢及游离脂肪酸的影响 [J]. *中药新药与临床药理*, 2024, 35(5): 615-622.  
Zhang W T, Jiang L, Fang W J, et al. Effects of Gegen Qinlian decoction on liver energy metabolism and free fatty acids in insulin resistant rats [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2024, 35(5): 615-622.
- [10] 张志勇, 田辉. 基于 AMPK/PGC1 $\alpha$  信号通路探究降脂逐瘀汤对动脉粥样硬化大鼠脂代谢的影响 [J]. *中国免疫学杂志*, 2024, 40(9): 1902-1907.  
Zhang Z Y, Tian H. Impact of Jiangzhi Zhuyu Decoction on lipid metabolism in atherosclerotic rats based on AMPK/PGC1 $\alpha$  signaling pathway [J]. *Chin J Immunol*, 2024, 40(9): 1902-1907.
- [11] 刘艳文, 刘水清, 林少伟, 等. 毛蕊花糖苷调节 HMGB1/RAGE/NF- $\kappa$ B 信号通路对动脉粥样硬化大鼠内皮功能障碍的影响 [J]. *天津医药*, 2023, 51(12): 1339-1343.  
Liu Y W, Liu S Q, Lin S W, et al. Effect of verbascoside on endothelial dysfunction in atherosclerotic rats by regulating HMGB1/RAGE signal pathway [J]. *Tianjin Med J*, 2023, 51(12): 1339-1343.
- [12] 白荣钰, 易欢, 陈丰连, 等. 毛冬青三萜皂苷对动脉粥样硬化大鼠肠道菌群的影响 [J]. *中草药*, 2021, 52(20): 6245-6253.  
Bai R Y, Yi H, Chen F L, et al. Effect of triterpenoid saponins from *Ilex pubescens* on intestinal flora in atherosclerotic rats [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2021, 52(20): 6245-6253.
- [13] 王亮, 刘安宁, 李红玲, 等. 黄芩素调节 PPAR $\gamma$ /LXR $\alpha$ /ABCA1 信号通路干预 NAFLD 大鼠肝功能和胰岛素抵抗研究 [J]. *现代医学*, 2023, 51(1): 17-23.  
Wang L, Liu A N, Li H L, et al. Effects of baicalein on liver function and insulin resistance in NAFLD rats by regulating PPAR $\gamma$ /LXR $\alpha$ /ABCA1 signaling pathway [J]. *Mod Med J*, 2023, 51(1): 17-23.
- [14] 陈烨, 张静. 加味葛根芩连汤对缺血性脑卒中动脉粥样硬化患者颈动脉 IMT 及血管内皮功能的影响 [J]. *浙江中医杂志*, 2023, 58(10): 729-730.  
Chen Y, Zhang J. Effect of Jiawei Gegen Qinlian Decoction on carotid IMT and vascular endothelial function in patients with ischemic stroke and atherosclerosis [J]. *Zhejiang J Tradit Chin Med*, 2023, 58(10): 729-730.
- [15] Wang M, Liang Y B, Qin Y C, et al. Active ingredients and mechanism of Gegen Qinlian decoction in the treatment of diabetic cardiomyopathy: A network pharmacology study [J]. *Curr Pharm Des*, 2024, 30(36): 2896-2910.
- [16] Zhang Z W, Zhou Y, Lv Q, et al. Gegen Qinlian decoction modulates atherosclerosis and lipid metabolism through cellular interplay and signaling pathways [J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2024, 27(17): 2609-2621.
- [17] Lu J Z, Ye D, Ma B L. Constituents, pharmacokinetics, and pharmacology of Gegen-Qinlian decoction [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 668418.
- [18] Fu S L, Tian X Y, Peng C, et al. Baicalin inhibited PAX-1/P2Y6 signaling pathway activation in porcine aortic vascular endothelial cells infected by *Glaesserella parasuis* [J]. *Heliyon*, 2023, 10(1): e23632.
- [19] Feng X T, Du M, Li S J, et al. Hydroxysafflor yellow A regulates lymphangiogenesis and inflammation via the inhibition of PI3K on regulating AKT/mTOR and NF- $\kappa$ B pathway in macrophages to reduce atherosclerosis in ApoE<sup>-/-</sup> mice [J]. *Phytomedicine*, 2023, 112: 154684.
- [20] Song Y Q, Chen C, Li W. Ginsenoside Rb<sub>1</sub> in cardiovascular and cerebrovascular diseases: A review of therapeutic potentials and molecular mechanisms [J]. *Chin Herb Med*, 2024, 16(4): 489-504.

- [21] Ramírez-Carracedo R, Hernández I, Moreno-Gómez-Toledano R, et al. NOS3 prevents MMP-9, and MMP-13 induced extracellular matrix proteolytic degradation through specific microRNA-targeted expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer in hypertension-related atherosclerosis [J]. *J Hypertens*, 2024, 42(4): 685-693.
- [22] He L, Chen Q H, Wang L, et al. Activation of Nrf2 inhibits atherosclerosis in ApoE<sup>-/-</sup> mice through suppressing endothelial cell inflammation and lipid peroxidation [J]. *Redox Biol*, 2024, 74: 103229.
- [23] Kong D Z, Sun P, Lu Y, et al. Yi Mai granule improve energy supply of endothelial cells in atherosclerosis via miRNA-125a-5p regulating mitochondrial autophagy through Pink1-Mfn2-Parkin pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(Pt 1): 117114.
- [24] Abulizi A, Simayi J, Nuermaimaiti M, et al. Quince extract resists atherosclerosis in rats by down-regulating the EGFR/PI3K/Akt/GSK-3 $\beta$  pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 160: 114330.
- [25] Xu F, Yao F, Ning Y Y. microRNA-202-5p-dependent inhibition of Bcl-2 contributes to macrophage apoptosis and atherosclerotic plaque formation [J]. *Gene*, 2023, 867: 147366.
- [26] Franceschelli S, De Cecco F, Pesce M, et al. Hydroxytyrosol reduces foam cell formation and endothelial inflammation regulating the PPAR $\gamma$ /LXR $\alpha$ /ABCA1 pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2057.
- [27] Zhang Y, Zeng M, Zhang X L, et al. Tiaogan Daozhuo formula attenuates atherosclerosis via activating AMPK-PPAR $\gamma$ -LXR $\alpha$  pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 324: 117814.

[责任编辑 兰新新]