

## 泽泻-白术药对及其活性成分防治动脉粥样硬化研究进展

张 匣, 邵欣欣, 刘青芝, 弭志成, 母伟林, 胡亚洁\*, 陈 聪\*

山东中医药大学, 山东 济南 250355

**摘要:** 动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是一种脂质驱动的免疫炎症性疾病, 可引发冠心病、脑卒中等严重的心脑血管疾病, 具有全球高发病率和致死率的特点。中医认为脾运失健、痰浊阻滞是 AS 发生发展的内在机制, 健脾化浊法为其主要治则。泽泻-白术为具有健脾祛湿功效的经典药对, 已有研究表明该药对及其活性成分具有明确的防治 AS 作用, 通过对泽泻-白术药对及其活性成分防治 AS 作用机制相关文献进行梳理, 从保护血管内皮细胞 (endothelial cells, ECs) 功能、抑制巨噬细胞泡沫化、调节巨噬细胞 M1/M2 极化平衡、抑制血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMCs) 增殖、表型转化、延缓血管平滑肌细胞迁移、抑制血小板活化和聚集、抗炎、调节脂质代谢、影响与 AS 相关的风险因素等角度对其防治 AS 作用机制进行综述, 以期为该药对防治 AS 的临床应用和功能性食品及药品领域的开发和综合利用提供理论依据。

**关键词:** 泽泻-白术药对; 泽泻汤; 动脉粥样硬化; 23-乙酰泽泻醇 B; 24-乙酰泽泻醇 A; 泽泻醇 B; 泽泻醇 A; 白术内酯类; 白术多糖

中图分类号: R286.2

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2024)16-5735-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.16.034

## Research progress of *Alisma orientale*-*Atractylodes macrocephala* herb pair and its active ingredients in prevention and treatment of atherosclerosis

ZHANG Xia, SHAO Xinxin, LIU Qingzhi, MI Zhicheng, MU Weilin, HU Yajie, CHEN Cong

Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

**Abstract:** Atherosclerosis (AS) is a lipid-driven immunoinflammatory disease which can cause serious cardiovascular and cerebrovascular diseases such as coronary heart disease and stroke. It has the characteristics of high incidence and mortality in the world. Traditional Chinese medicine theory believes that Piyunshijian and Tanzhuozuzhi are the internal mechanisms of the occurrence and development of AS, invigorating spleen and resolving turbidity are its main therapeutic principles. *Alisma orientale*-*Atractylodes macrocephala* herb pair is a classic medicine pair which has the effect of invigorating spleen and dispelling dampness, studies have shown that this pair and its active ingredients have clear anti-AS effects. In this paper, we have reviewed the literature on the anti-AS mechanism of the *A. orientale*-*A. macrocephala* herb pair and its active ingredients, and reviewed its anti-AS mechanism of action from the aspects of protecting vascular endothelial cell function, inhibiting macrophage foaming, regulating macrophage M1/M2 polarization balance, inhibiting vascular smooth muscle cell proliferation and phenotypic transformation, delaying vascular smooth muscle cell migration, inhibiting platelet activation and aggregation, anti-inflammatory, regulating blood lipid levels, and affecting risk factors related to AS, etc., in order to provide a theoretical basis for the clinical application of the pair in the prevention and treatment of AS and the development and comprehensive utilization of functional food and drugs.

**Key words:** *Alisma orientale*-*Atractylodes macrocephala* herb pair; Zexietang; atherosclerosis; alisol B 23-acetate; alisol A 24-acetate; alisol B; alisol A; atractylenolide; polysaccharide of *Atractylodes macrocephala* koidz Koidz.

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 引发的动 病、脑卒中等严重心脑血管疾病的发生。据全球数  
脉血管狭窄以及斑块的破裂可造成心肌梗死、冠心 据显示, 全球每年约有 2 000 万人死于 AS, 且患病

收稿日期: 2023-12-02

基金项目: 山东省自然科学基金资助项目 (ZR2017LH062); 山东省中医药科技项目 (M-2022144); 中药配方颗粒现代化生产线优化项目

作者简介: 张 匣, 硕士研究生, 研究方向为方剂配伍及作用机制规律研究。E-mail: xiazhang361@163.com

\*通信作者: 胡亚洁, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为中医方剂临床文献、药理学研究。E-mail: huyajieak@163.com

陈 聪, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为中医药现代化研究。E-mail: keaidedacong@163.com

个体日趋年轻化,对人类健康和生命构成极大威胁<sup>[1]</sup>。随着现代生活方式的改变,高龄、肥胖、糖尿病、非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)、高血压、高血脂等成为AS的传统危险因素。AS是一种累及大、中动脉的慢性血管炎性疾病,其特征为脂质蓄积、炎症、氧化应激、血管内皮细胞(endothelial cells, ECs)活化、巨噬细胞活化和泡沫细胞形成、血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)增殖<sup>[2]</sup>。AS的发病机制首先是各种危险因素下引起的内皮功能障碍,单核细胞分化为巨噬细胞,巨噬细胞通过吞噬氧化或其他化学修饰的低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)形成泡沫细胞,脂质沉积进而VSMCs增殖和迁移,最终导致内膜不断增生和动脉粥样斑块的形成<sup>[3]</sup>。目前,针对AS,临床药物治疗主要集中在调脂和抗炎2个方面,调脂药物主要靶向降低低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)或三酰甘油(transglutaminase, TG),抗炎药物治疗靶点主要为炎症因子白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和IL-1 $\beta$ <sup>[4]</sup>。

中医理论认为AS其可归属于“脉痹”“胸痹”等范畴。现代人过食肥甘厚味,饮食不节,或长期嗜嗜饮酒导致脾胃虚损,或者素体脾虚,脾主运化功能减弱,升清降浊功能失调,津液运行不利,湿聚为痰。痰浊黏滞内停于脉道之内,滞涩气血运行,凝聚成核块,形成瘀血,致痰瘀互结,阻塞脉道,影响脉行血气化功能,损伤脉络结构。脾运失健、痰浊阻滞是AS发病机制的关键。健脾化浊法为AS的治本之法。泽泻利水渗湿,泄热化浊,白术健脾益气,助脾运化水湿,泽泻-白术药对为健脾祛湿之经典药对。薛伯寿教授治疗AS使用频率较高的药对中包括泽泻-白术药对<sup>[5]</sup>。董波教授善用泽泻-白术药对治疗冠心病伴高血压<sup>[6]</sup>。黄永生教授治疗AS使用频次超过30次的有35味中药中,泽泻和白术位列其中<sup>[7]</sup>。泽泻为泽泻科植物泽泻 *Alisma orientale* (Samuel) Juz.的干燥块茎,白术是菊科植物白术 *Atractylodes macrocephala* Koidz.的干燥根茎,被称为“补气健脾第一要药”。根据国家卫健委颁布的可用于保健食品的物品名单,泽泻和白术位列其中,均具有良好的食用和药用价值<sup>[8]</sup>。众多研究发现,泽泻-白术药对及其有效成分可通过多靶点、多途径防治AS,本文通过梳理泽泻-白术药对现有文献,分析并总结泽泻-白术药对及活性成分在防治AS中

的作用机制,以期泽泻-白术药对后续的深入实验研究和临床应用及保健食品开发提供参考。

## 1 泽泻-白术药对物质基础

现代研究表明泽泻中主要化学成分为三萜、倍半萜,此外还包括二萜类、挥发油、含氮化合物、苯丙素及其他类<sup>[9]</sup>。药理研究结果表明,泽泻醇A(alisol A)、24-乙酰泽泻醇A(alisol A 24-ace, AA-24-a)、泽泻醇B(alisol B)、23-乙酰泽泻醇B(alisol B 23-acetate, AB23A)等三萜类成分为泽泻中发挥调血脂、降血压、利尿、抗炎作用的主要有效成分<sup>[10]</sup>。白术化学成分中倍半萜类、聚乙炔类、多糖类为主要成分,此外还有三萜、聚乙炔、香豆素、苯丙素、黄酮、黄酮苷、甾体等类化合物。白术内酯I(atractylenolide-I, AT-I)、白术内酯II(atractylenolide-II, AT-II)、白术内酯III(atractylenolide-III, AT-III)是发挥抗炎、抗菌、健脾功效的倍半萜白术内酯类成分,是白术的主要有效成分及白术质量控制的关键指标<sup>[11]</sup>。多糖指白术多糖,在白术总成分中含量较高,主要有抗肿瘤活性、降糖、调节脂质代谢、抗炎、神经保护作用、肝脏保护作用以及生长促进等作用<sup>[12]</sup>。吴嘉朔<sup>[13]</sup>通过UHPLC-QE-Orbitrap-MS方法研究发现泽泻醇A、24-乙酰泽泻醇A、泽泻醇B、23-乙酰泽泻醇B、AT-I、AT-II、AT-III均为泽泻汤入血成分。

## 2 泽泻-白术药对配伍后对其有效成分含量与功效的影响

中药发挥药效的物质基础为其活性成分,药对配伍后成分发生变化是研究中药配伍机制的关键。朱玉岚等<sup>[14]</sup>通过高效液相色谱法研究发现泽泻白术共煎时23-乙酰泽泻醇B、24-乙酰泽泻醇A的提取率都较泽泻单煎时的提取率高。唐文强等<sup>[15]</sup>通过建立泽泻汤的UPLC指纹图谱,发现15批泽泻汤中AT-I、AT-II、AT-III、泽泻醇A、泽泻醇B和23-乙酰泽泻醇B的含量平均值分别为0.031 2、0.032 6、0.017 2、0.121 3、0.581 0、0.577 8 mg/mL。

药对配伍后的药效学评价是判断药物配伍合理性的重要考察标准。鞠爱霞等<sup>[16]</sup>通过建立高脂血症模型,发现泽泻汤全方及其拆方逆转了高脂血症对CYP3A4 mRNA表达水平的抑制作用,对酶活性的影响具有一致性,且单味泽泻组与全方组治疗效果优于白术组。彭敏<sup>[17]</sup>通过建立高脂血症模型,发现与单味泽泻相比,泽泻白术复方在血清和肝脏的总胆固醇(total cholesterol, TC)和TG浓度,以及脏

器指数方面,都具有护肝方面的优势。泽泻组和复方组均激活了小鼠肝中对胆固醇代谢有关的基因的表达,而白术组对相关基因表达影响不大。以上研究表明泽泻白术配伍合理,相较于单方使用,泽泻和白术联合使用在调血脂方面更具优势,且泽泻较白术具有较强的调血脂作用。

### 3 泽泻-白术防治 AS 作用机制研究

#### 3.1 保护 ECs 功能

ECs 在炎症反应、氧化应激和血流紊乱的影响下,血管内皮介导的血管收缩与舒张反应之间的平衡被打破,ECs 功能障碍是 AS 的始动环节<sup>[2]</sup>。张春举等<sup>[18]</sup>通过 100  $\mu\text{mol/L}$  氧化低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)建立血管内皮细胞氧化应激损伤模型,证明泽泻能明显改善 ox-LDL 诱导损伤的 ECs 的形态,维持其增殖和凋亡的平衡;使一氧化氮(nitric oxide, NO)、一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)水平明显升高,维持细胞氧化/抗氧化状态平衡,保护 ECs 免受损伤。席蓓莉等<sup>[19]</sup>通过体外实验证明泽泻能明显改善  $\text{H}_2\text{O}_2$  诱导损伤的 ECs 的形态,提高其存活率,增加 NO 的分泌,提升 SOD 的活力,抑制 ECs 凋亡,全面拮抗  $\text{H}_2\text{O}_2$  对 ECs 造成的损伤。

#### 3.2 抗炎

AS 是一种慢性炎症性血管疾病,炎症在 AS 过程的所有阶段都发挥重要作用,靶向炎症是一种治疗 AS 的重要途径。巨噬细胞可以在斑块微环境的刺激下极化为各种表型,主要是 M1 型巨噬细胞和 M2 型巨噬细胞,分别发挥促炎和抗炎作用<sup>[20]</sup>。不同细胞因子及信号通路可以影响 2 种表型巨噬细胞动态平衡状态。研究发现, M1/M2 型巨噬细胞比重增加促进 AS 的形成和发展<sup>[21]</sup>。李二稳等<sup>[22]</sup>通过体内和体外实验证明泽泻汤抑制了脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的 M1 型巨噬细胞表面标记物 CD80 和 CD11c 表达,促进 IL-4 诱导的 M2 型巨噬细胞表面标记物 CD206 的表达。泽泻汤可抑制诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、IL-6、IL-1 $\beta$ 、一氧化氮合酶 1(nitric oxide synthase 1, NOS1)、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、环氧合酶 2(cyclooxygenase-2, COX-2)等 M1 型巨噬细胞相关促炎因子表达,促进 M2 型巨噬细胞相关基因精氨酸酶-1(arginase-1, Arg-1)、IL-10 和 YM-1

mRNA 表达。此外,该研究通过体内外实验均证实泽泻汤能提高 p-AKT/AKT 蛋白表达,证明泽泻汤能通过激活磷脂酰肌醇-3 激酶-丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(phosphatidylinositol 3-kinase-protein kinase B, PI3K-AKT)信号通路调节巨噬细胞 M1/M2 极化平衡。

树突状细胞(dendritic cells, DCs)在 AS 的每个发展阶段都起着重要作用,可通过产生细胞因子来调节其他免疫细胞的活性<sup>[23]</sup>。研究发现 DCs 除了调节特异性免疫反应外,还控制胆固醇代谢和脂质摄取抗 AS<sup>[17]</sup>。Sun 等<sup>[24]</sup>通过体外实验证实 23-乙酰泽泻醇 B 通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferators-activated receptor, PPAR) $\gamma$ /肝 X 受体 $\alpha$ (liver X receptor-alpha, LXR- $\alpha$ )信号通路促进 DCs 中 ATP 结合盒转运体 A1(ATP binding cassette transporter A1, ABCA1)和 ATP 结合盒转运体 G1(ATP binding cassette subfamily G member 1, ABCG1)的表达来促进 DCs 胆固醇外排,降低主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)II、CD80 和 CD86 的表达,抑制 CD4 T 细胞活化和炎性细胞因子 IL-12 和  $\gamma$  干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )的产生。该研究还通过体内实验证实 23-乙酰泽泻醇 B 可以降低晚期 AS 小鼠血清中 TG 水平,增加高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平以及主动脉中胆固醇外排基因的表达,提示 23-乙酰泽泻醇 B 可以促进 DCs 的胆固醇外排,改善免疫炎症反应,进而控制 AS 的炎症状态。泽泻白术配伍可抑制 ApoE-/-小鼠血清中 MMP-2、MMP-9、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和 IL-1 $\beta$  分泌,改善炎症反应<sup>[25]</sup>。Wang 等<sup>[26]</sup>通过高脂饲料喂养的 ApoE-/-小鼠为模型,发现泽泻醇 A 通过激活单磷酸腺苷活化的蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)/沉默信息调节因子 1(silent information regulator 1, SIRT1)通路抑制主动脉斑块中炎性细胞因子内皮细胞黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)、IL-6 和基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)的表达,从而抑制小鼠 AS 斑块的形成。24-乙酰泽泻醇 A 可能通过抑制促炎因子细胞外基质金属蛋白酶诱导因子 CD147 而减少 MMP-9 的表达以改善巨噬细胞泡沫化进程中的炎症反应<sup>[27]</sup>。此外,AT-I 被证实可抑制 VSMCs

中 TNF- $\alpha$  和 IL-6 表达<sup>[28]</sup>。

### 3.3 调节脂质代谢

**3.3.1 抑制巨噬细胞衍生泡沫细胞形成** 在 AS 进程中, 泡沫细胞的形成受巨噬细胞和 VSMCs 中胆固醇的摄取、细胞内代谢和流出控制。巨噬细胞中的泡沫细胞形成是 AS 的典型标志, 巨噬细胞摄取修饰的 LDL 是 AS 进展过程中的关键步骤。ABCA1 是一种整合膜蛋白, 其在巨噬细胞中表达增加能抑制 ox-LDL 诱导的巨噬细胞胆固醇蓄积, 进而维持细胞脂质稳态<sup>[13]</sup>。研究发现泽泻汤能通过激活 LXR $\alpha$ /ABCA1 途径增加 LXR- $\alpha$  和 ABCA1 的表达, 阻断了巨噬细胞泡沫化过程中的脂质沉积<sup>[29]</sup>。脂肪酸转位酶 (fatty acid translocase, CD36) 受体是巨噬细胞膜上介导内吞氧化脂蛋白的最主要清道夫受体, 是巨噬细胞泡沫化的重要途径之一, 其表达量降低可改善细胞内脂质蓄积情况<sup>[30]</sup>。研究发现 24-乙酰泽泻醇 A 能够促进巨噬细胞中 ABCA1 的表达, 降低 CD36 的表达, 降低胆固醇蓄积, 维持细胞脂质稳态<sup>[31]</sup>。此外, AT-I 对泡沫细胞的形成也有抑制作用<sup>[28]</sup>。

**3.3.2 调节肝脏和空肠组织中的脂质代谢** 脂质入侵血管及诱发的炎症是 AS 发生发展的重要因素, 促进脂质、胆固醇有效排出调节脂质代谢可以起到防治 AS 的目的<sup>[3]</sup>。空肠和肝脏组织中的脂质代谢对 AS 中脂质稳态也有影响。Wang 等<sup>[26]</sup>通过高脂饲料喂养 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠建立 AS 模型, 发现泽泻醇 A 可降低主动脉斑块面积和血脂水平, 减缓 AS 的病理进程。体外实验发现泽泻醇 A 可通过激活 AMPK/SIRT 1 通路和 PPAR $\alpha$ / $\delta$  以改善肝细胞内脂质代谢。绝经后妇女卵巢功能下降, 雌激素分泌减少导致血脂代谢异常, 患 AS 风险增加<sup>[32]</sup>。Yu 等<sup>[33]</sup>研究发现 23-乙酰泽泻醇 B 可显著减少高脂饮食喂养的卵巢切除 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠空肠中的 AS 斑块面积和脂质积累, 改善血浆和空肠的脂质谱。体外研究证实 23-乙酰泽泻醇 B 可以通过影响 LXR $\alpha$ -酰基辅酶 A-胆固醇酰基转移酶 2 (actin alpha 2, ACAT2)-ATP 结合盒转运蛋白 G5/G8 (ATP binding cassette transporter subfamily G member 5/8, ABCG5/G8) 通路来减少空肠中脂质的吸收。

胆汁酸是胆固醇分解代谢的主要产物, 对于维持胆固醇稳态至关重要。法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 是调节胆汁酸代谢的关键靶点。肝脏 FXR 表达的增加可以调节胆汁酸代谢, 降低血浆胆固醇, 改善 AS<sup>[34]</sup>。Yu 等<sup>[33]</sup>研究发现 23-乙酰

泽泻醇 B 可增加 FXR 在肝脏中的蛋白表达, 抑制参与肝脏胆汁酸合成的细胞色素 P450 酶 7A1 (cytochrome P450 enzyme 7A1, CYP7A1) 蛋白的表达。23-乙酰泽泻醇 B 显著降低了肝脏中 TC 和总胆汁酸 (total bile acid, TBA) 的含量, 增加粪便中 TC 和 TBA 的含量。证实 23-乙酰泽泻醇 B 通过缓解脂肪肝变性和胆汁淤积, 提高肝脏在高脂肪条件下的脂质代谢能力, 进而调节血脂水平, 发挥抗 AS 的作用。在肝脏中, 当 FXR 被胆汁酸激活时, 它上调小异二聚体伴侣 (small heterodimer partner, SHP) 的表达来调控胆汁酸的合成, FXR 激活胆汁盐输出泵 (bile salt export pump, BSEP), 增加胆汁酸的转运和排泄, 维持胆固醇代谢平衡, 最终改善 AS<sup>[35]</sup>。Fu 等<sup>[36]</sup>研究发现 23-乙酰泽泻醇 B 激活卵巢切除小鼠肝脏 FXR/BSEP 信号, 伴有肝胆固醇降低、肝脂肪分解和胆汁酸外排。在体外, 23-乙酰泽泻醇 B 可修复 L02 细胞脂质代谢异常, 增加 FXR、BSEP 和 SHP 的表达, 证明 23-乙酰泽泻醇 B 通过激活卵巢切除小鼠肝 FXR-SHP 信号通路和 FXR-BSEP 信号传导增加粪便胆汁酸合成和排泄来降低血浆胆固醇水平来预防 AS。此外, 研究发现泽泻白术配伍可能通过 SIRT1-LXR $\alpha$ -ABCA1/清道夫受体 B 类 I 型 (scavenger receptor class B type I, SR-BI) 通路促进胆固醇逆转运, 减轻肝脏内脂质沉积, 改善 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠双侧颈总动脉管壁厚度和管腔直径, 进而发挥抗 AS 作用<sup>[25]</sup>。此外, 泽泻萜类化合物可促进 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠肝脏基底膜硫酸乙酰肝素蛋白聚糖 (heparan sulfate proteoglycans, HSPG) 的表达, 进而降低血清 TC、LDL-C 表达水平<sup>[37]</sup>。

### 3.4 调节 VSMCs 功能

VSMCs 是 AS 病理过程中的关键参与者, 其在 ox-LDL 和炎性介质等外界因素刺激下会发生异常增殖、迁移和表型转换, 进而导致 AS 发生<sup>[38]</sup>。

**3.4.1 抑制 VSMCs 表型转化** 当 VSMCs 受到病理因素刺激后, 可导致 VSMCs 增殖和凋亡失去平衡, 出现 VSMCs 增殖和迁移, 同时 VSMCs 可从成熟度高的收缩表型转化为合成表型, 此过程称为“表型转化”<sup>[39]</sup>。邓阳阳等<sup>[40]</sup>研究发现泽泻汤明显上调表型转化标志蛋白平滑肌 22  $\alpha$  (smooth muscle 22  $\alpha$ , SM22 $\alpha$ ) 的表达, 抑制 VSMCs 表型转化。Wei 等<sup>[41]</sup>通过建立 ox-LDL 诱导的大鼠 VSMCs 表型转化和迁移和增殖模型, 发现泽泻白术配伍能通过靶向 p128 基因抑制 miR-5-21p, 抑制了 VSMCs

的表型转化。此外,研究发现 23-乙酰泽泻醇 B 能通过激活 SIRT1-LXR $\alpha$  通路抑制 VSMCs 的表型转换<sup>[42]</sup>。24-乙酰泽泻醇 A 通过抑制细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinases 1/2, ERK1/2)信号通路上调 SM22 $\alpha$  的表达,抑制 VSMCs 表型转化<sup>[43]</sup>。

**3.4.2 抑制 VSMCs 增殖** VSMCs 过度增殖是促进 AS 发生发展的一个重要因素。VSMCs 增殖与凋亡失去平衡是 AS 斑块形成及易损斑块恶化的主要病理基础<sup>[38]</sup>。细胞增殖是通过细胞周期进行调控的,而细胞周期通常由正向调节因子细胞周期素蛋白 (Cyclin)D1 和 Cyclin E 和负向调节因子 P21 和 P27 共同调节<sup>[44]</sup>。研究表明,泽泻和白术配伍可以通过促进 P21 和 P27 的表达进而抑制 ox-LDL 诱导的大鼠 VSMCs 的增殖<sup>[41]</sup>。增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 是细胞增殖的活性蛋白<sup>[45]</sup>。研究发现 24-乙酰泽泻醇 A 通过抑制 VSMCs 中的 PCNA、Cyclin D1 和 Cyclin E 的表达,以及促进 P21 和 P27 的表达以阻止 VSMCs 从 G1 期过渡到 S 期,进而抑制 ox-LDL 诱导的大鼠 VSMCs 增殖<sup>[46]</sup>。杨燕等<sup>[47]</sup>通过体外建立由血管紧张素 (angiotensin II, AngII) 诱导的人脐动脉平滑肌细胞增殖、迁移和侵袭模型,发现白术提取物通过抑制 miR-96 和 CyclinD1 的表达,促进 p21 的表达,抑制 VSMCs 增殖。巩克民等<sup>[48]</sup>通过体外实验发现白术多糖能通过抑制丝裂原激活的蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 信号通路,抑制 VSMCs 内 ROS、丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 的生成,提高 SOD 活性,抑制 VSMCs 增殖和氧化应激。血红素氧化酶 1 (heme oxygenase-1, HO-1) 属于诱导型血红素氧合酶,是血红素分解的限速酶,其代谢物和其本身通过多种机制对 AS 具有保护作用<sup>[49]</sup>。Li 等<sup>[28]</sup>研究发现 AT-I 能剂量相关性地抑制 ox-LDL 诱导的 VSMCs 增殖,这与 HO-1 的上调和 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK) 和核转录因子- $\kappa$ B (nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B) 信号通路有关。

**3.4.3 延缓 VSMCs 迁移** 异常增殖下的 VSMCs 从中膜向内膜下间隙迁移是 AS 的病理基础并贯穿整个 AS 发生发展过程,细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 是这种迁移的重要生理屏障<sup>[38]</sup>。MMP-2 和 MMP-9 是降解 ECM 的最重要的基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMPs)。在 AS

的发生发展过程中,众多 ECM 会随着 VSMCs 的不断增殖与迁移产生,伴随 MMPs/组织基质金属蛋白酶的抑制剂家族 (tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, TIMPs) 比例严重失调,又进一步影响 VSMCs 的增殖及迁移,促进 AS 的发生发展<sup>[50]</sup>。魏伟等<sup>[51]</sup>通过细胞迁移试验和蛋白免疫印迹检测,发现泽泻汤能通过抑制 MMP-2、MMP-9、基质金属蛋白酶抑制剂-1 (tissue inhibitor of metalloproteinases-1, TIMP-1) 蛋白的表达水平及维持 MMPs/TIMPs 平衡,进而抑制 ox-LDL 诱导的 VSMCs 迁移。该研究团队另一项研究表明<sup>[41]</sup>泽泻白术配伍能通过靶向 p128 基因抑制 miR-5-21p,进而抑制 ox-LDL 诱导的 VSMCs 的迁移。此外, Xue 等<sup>[43]</sup>研究发现 24-乙酰泽泻醇 A 能抑制 ERK1/2 信号通路降低 MMP-2 和 MMP-9 的表达,显著缩短 VSMCs 迁移距离。另一项研究发现 23-乙酰泽泻醇 B 能通过激活 SIRT1-LXR $\alpha$  通路下调 MMP-9 和 MMP-2 的表达,抑制 ox-LDL 诱导 VSMCs 的迁移<sup>[42]</sup>。据报道白术提取物可通过下调 miR-96 和 MMP-2 的表达,促进 E-钙黏蛋白 (epithelial-cadherin, E-cadherin) 的表达,进而抑制 AngII 诱导的 VSMCs 迁移<sup>[47]</sup>。此外, AT-I 被证实可抑制 ox-LDL 诱导的 VSMCs 迁移<sup>[28]</sup>。

### 3.5 抑制血小板活化和聚集

血栓形成是 AS 的发病机制之一,当内皮受损和斑块破裂,使内皮下组织暴露时,血小板被血小板活化因子激活,黏附于损伤的 ECs 基底膜下,形成附壁血栓,通过释放黏附分子和趋化因子促进单核细胞向血管内皮下募集和迁移,促进炎症反应发生和血栓形成<sup>[52]</sup>。因此抑制血小板活化和聚集亦是 AS 治疗目标。研究发现 AT-III 抑制 U46619 诱导下的血小板的聚集、分泌与活化,可能是通过抑制 MAPK 及 PI3K-Akt 通路发挥作用的<sup>[53]</sup>。AT-II 能通过抑制 PI3K-Akt 信号通路抑制胶原诱导的小鼠和人血小板聚集,抑制人血小板的铺展<sup>[54]</sup>。AT-I 对 LPS 诱导的体内外弥散性血管内凝血 DIC 具有保护作用,可通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路的活化,能有效地降低血小板浓度,提高存活率,减少器官损伤,改善凝血功能,抑制 TNF- $\alpha$  表达<sup>[55]</sup>。综上, AT-I、II、III 能够抑制血小板聚集、活化和血栓形成,具有抗 AS 的潜力。泽泻-白术药对及其有效成分防治 AS 的作用机制见图 1 和表 1。

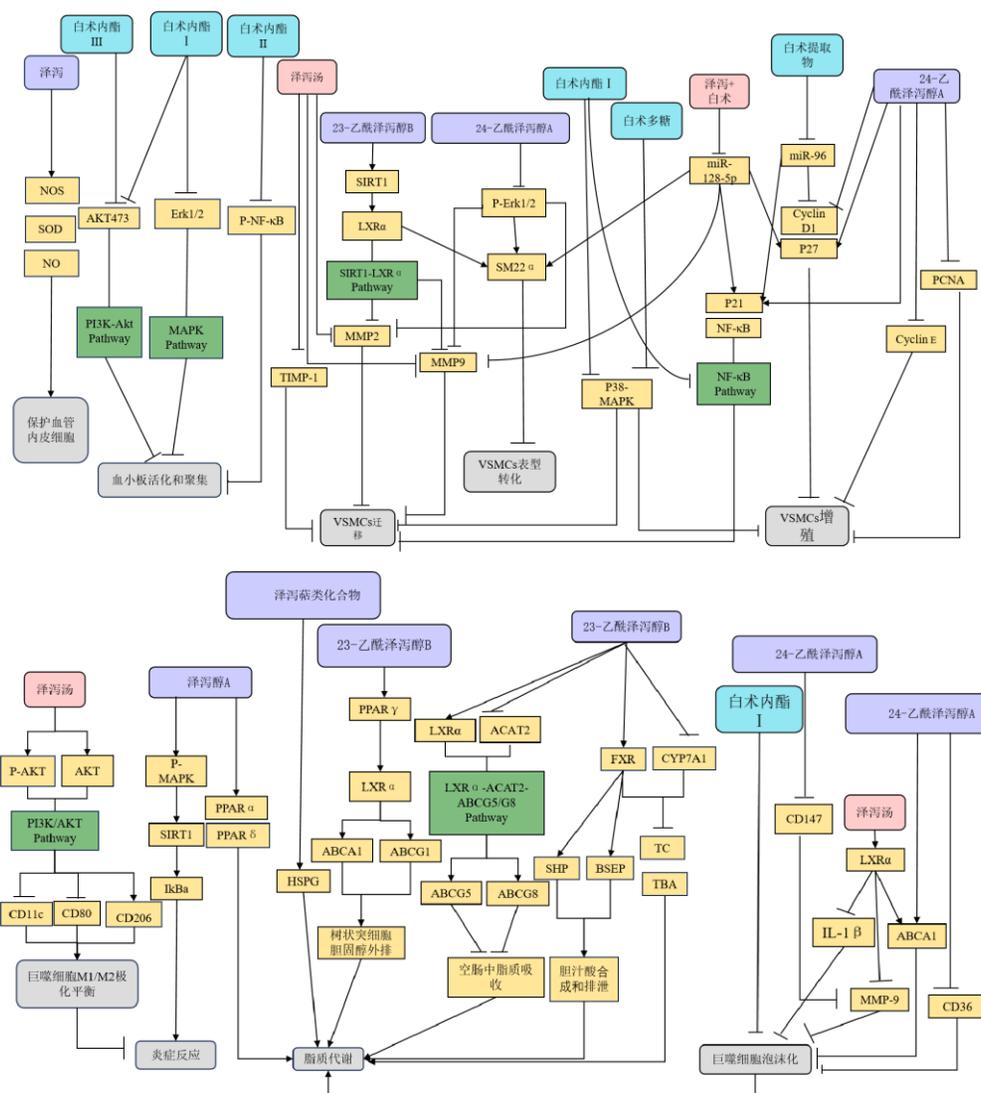


图 1 泽泻-白术药对及其活性成分抗 AS 的作用机制

Fig. 1 Mechanism of action of *Alisma orientale*-*Atractylodes macrocephala* herb pair and its active ingredients against AS

### 3.6 对 AS 危险因素的治疗作用

高脂血症、肥胖、糖尿病、NAFLD、高血压等疾病是 AS 的传统危险因素，能够促进 AS 的发生发展<sup>[56]</sup>。这些因素与影响 AS 发生发展的氧化应激、炎症、脂质代谢和内皮功能障碍有关。血管内皮细胞的损伤是 AS 发生和发展的主要触发因素。高脂血症和肥胖可诱导糖脂代谢紊乱，进而诱导与 AS 相关的氧化应激和内皮功能障碍<sup>[2]</sup>。高血糖可通过炎症反应、氧化应激和血小板活化机制引起内皮细胞和 VSMCs 功能障碍<sup>[57]</sup>。此外，高血压可激活氧化应激和炎症过程，导致内皮功能障碍<sup>[58]</sup>。肝脏脂质代谢失调导致脂质过度蓄积是 NAFLD 的标志性特征，导致脂质代谢紊乱进而促进 AS 的发生<sup>[59]</sup>。此外，上述风险因素在临床上经常伴随出现，增加

了 AS 的发生风险<sup>[60]</sup>。因此，控制这些危险因素有助于预防 AS。

大量的实验研究证实，泽泻-白术药对及其有效成分能够影响这些风险因素。李爱珍<sup>[61]</sup>将 60 例高脂血症患者，随机分为常规组和研究组，各 30 例。常规组患者采用西药治疗，研究组患者采用泽泻汤治疗，均持续治疗 30 d。结果显示研究组患者 HDL-C 水平高于常规组，TG、TC 水平低于常规组。吴娟<sup>[62]</sup>通过建立高脂血症模型发现泽泻白术配伍均能显著降低小鼠 TC、TG 水平，升高 HDL-C 水平，发挥治疗高脂血症的作用。研究发现泽泻醇 B<sup>[63]</sup>、24-乙酰泽泻醇 A<sup>[64]</sup>、泽泻醇 A<sup>[65]</sup>和白术水提物<sup>[66]</sup>能抑制脂肪细胞分化和成熟，促进脂肪分解治疗肥胖。

表 1 泽泻-白术药对及其活性成分防治 AS 的作用机制

Table 1 Mechanism of action of *A. orientale*-*A. macrocephala* herb pair and its active ingredients against AS

类别	中药或有效成分	GC 细胞系或动物	模型	靶点	作用机制	通路	文献
保护血管内皮细胞	泽泻	VEC304 (血管内皮细胞)	100 μmol/L ox-LDL 造成血管内皮细胞氧化应激损伤模型	NO↑, NOS↑, SOD↑	改善细胞的形态和生长增殖状态; 增加血管活性物质 NO 的生成; 升高 NOS 水平; 提高抗氧化能力 SOD, 清除大量的自由基对血管内皮细胞的损害		18
	泽泻	VEC304 (血管内皮细胞)	100 μmol/L H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 造成血管内皮细胞氧化应激损伤模型	NO↑, SOD↑	改善细胞的形态和生长增殖状态; 增加血管活性物质 NO 等的生成; 提高抗氧化能力, 清除大量的自由基对血管内皮细胞的损害; 防止细胞发生凋亡, 维持细胞的正常结构与功能		19
抗炎	泽泻汤	RAW264.7 细胞和 C57BL/6J 小鼠	高脂饮食诱导脂代谢紊乱小鼠模型, LPS/IL-4 诱导 RAW264.7 细胞 M1/M2 型巨噬细胞模型	CD11c↓, CD206↑, CD80↓, iNOS↓, COX-2↓, IL-1β↓, Arg-1↑, IL-10↑, NO↓, p-AKT/AKT↑	调节巨噬细胞 M1/M2 极化平衡	PI3K/AKT 通路	22
	23-乙酰泽泻醇 B	骨髓来源的树突状细胞		MHCII↓, CD80↓, CD86↓, IL-12↓, IFN-γ↓, TG↓, HDL-C↑	促进 DC 的胆固醇外排; 改善炎症反应	PPARγ/LXRα /ABC 通路	24
	泽泻醇 A	HepG2 细胞和 ApoE 小鼠	高脂饲料饲养制备小鼠动物模型, FFA 诱导 HepG2 细胞脂质蓄积模型	ASICAM-1↓, IL-6↓, MMP-9↓, PPARα↑, PPARδ↑, p-AMPK↓, SIRT1↑, IκBα↑	调节脂质代谢; 抑制炎症因子的产生	AMPK/SIRT1 通路	26
调节脂质代谢	泽泻汤	ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠	高脂饮食喂养 AS 动物模型	TNF-α↓, IL-1β↓, MMP-2↓, MMP-9↓, TC↓, TG↓, LDL↓, HDL↑, SIRT1↑, LXRα↑, ABCA1↑, SR-BI↑	促进胆固醇逆转运, 减轻肝脏内脂质沉积; 改善炎症反应; 抑制血管壁增厚和血管狭窄	SIRT1-LXR α-ABCA1/SR-BI 通路	25
	泽泻汤	大鼠腹膜巨噬细胞	大鼠腹膜巨噬细胞 ox-LDL 刺激的泡沫细胞	LXRα↑, ABCA1↑, MMP-9↓, IL-1β↓	阻断泡沫细胞脂质沉积; 抑制炎症	LXRα 通路	29
	泽泻萜类化合物	ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠	高脂饮食喂养 AS 动物模型	TC↓, TG↓, LDL↓, HDL↑, HSPG↑	调节脂质代谢		37
	24-乙酰泽泻醇 A	大鼠腹腔巨噬细胞	ox-LDL 诱导大鼠腹腔巨噬细胞	ABCA1↑, CD36↓, CD147↓, MMP-9↓	改善巨噬细胞泡沫化过程的脂质沉积; 抑制巨噬细胞中的炎症反应		31
	23-乙酰泽泻醇 B	C57BL/6J 小鼠	OVX 雌性小鼠和 FFA 处理的 L02 细胞人正常肝细胞模型	LDLR 小鼠粪便胆固醇和胆汁酸排泄↑, CYP7A1↓, CYP8B1↓, CDCA↑, FXR↑, BSEP↑, SHP↑	增加粪便胆汁酸和胆固醇排泄来降低血浆胆固醇水平	FXR-BSEP 通路	36
	23-乙酰泽泻醇 B	Caco-2 细胞和 ApoE 小鼠	高脂饲料喂养诱导 AS 小鼠动物模型 Caco-2 细胞	ABCG5↑, ABCG8↑, LXRα↑, ACAT2↓	减少空肠中脂质的吸收	LXRα-ACAT2-ABCG5/G8 通路	33
血管平滑肌细胞	23-乙酰泽泻醇 B	大鼠胸主动脉分离的 VSMCs	ox-LDL 诱导大鼠平滑肌细胞	SM22α↑, SIRT1↑, LXRα↑, MMP-9↓, MMP-2↓	抑制 VSMCs 表型转换和迁移	SIRT1-LXRα 通路	42
	24-乙酰泽泻醇 A	大鼠胸主动脉分离的 VSMCs	ox-LDL 诱导的大鼠 VSMCs 表型转化和迁移模型	SM22α↑, MMP-2↓, MMP-9↓, p-ERK1/2↓	抑制 VSMCs 表型转化与迁移	ERK1/2 通路	43
		大鼠胸主动脉分离的 VSMCs	ox-LDL 诱导 VSMCs 增殖模型	PCNA↓, cyclinD1↓, cyclinE↓, p21↑, p27↑	抑制 VSMCs 的增殖		46
	白术内酯 I	大鼠胸主动脉分离的 VSMCs	ox-LDL 诱导的平滑肌细胞炎症、增殖和迁移模型	TNF-α↓, IL-6↓, NO↓, MCP-1↓, p38-MAPK↓, NF-κB↓	抑制 VSMCs 增殖和迁移、脂质过氧化和炎症反应; 抑制巨噬细胞中的泡沫细胞形成	p38MAPK 和 NF-κB 通路	28
血管平滑肌细胞	白术多糖	大鼠胸主动脉分离的 VSMCs	Ang-II 诱导的 VSMCs 增殖模型	ROS↓, MDA↓, SOD↑, p-p38↓, c-Myc↓	抑制 VSMCs 增殖和氧化应激	p38MAPK 通路	48

表 1 (续)

类别	中药或有效成分	OC 细胞系或动物	模型	靶点	作用机制	通路	文献
血管平滑肌细胞	白术提取物	HUASMCs	AngII诱导的HUASMCs增殖、迁移和侵袭模型	miR-96↓, CyclinD1↓, p21↑, E-cadherin↑, MMP-2↓	抑制 VSMCs 增殖、迁移和侵袭		47
	泽泻汤	大鼠腹主动脉离的 VSMCs	ox-LDL (0.05mg/mL) 诱导大鼠 VSMCs 的表型转换模型	SM22α↑	抑制 VSMCs 表型转化		40
	泽泻-白术	大鼠胸主动脉离的 VSMCs	ox-LDL 诱导的大鼠 VSMCs 表型转化和迁移和增殖模型	SM22α↑, MMP-2↓, MMP-9↓, miR-128-5p↓, p21↑, p27↑	抑制 VSMC 的迁移、表型转化和增殖		41
	泽泻汤	大鼠腹主动脉离的 VSMCs	ox-LDL 诱导 VSMCs 增殖模型	TIMP-1↓, MMP-2↓, MMP-9↓	抑制 VSMCs 迁移		51
	AT-III	健康人单采血小板	U46619 诱导下人血小板的体外聚集模型	ATP↓, Akt473↓	抑制血小板聚集及分泌	MAPK 和 PI3K-Akt 通路	53
	AT-II	健康人单采血小板	在胶原刺激下的血小板体外聚集模型	Akt473↓	抑制血小板聚集; 抑制血小板铺展	PI3K-Akt 通路	54
	AT-I	新西兰大白兔和 RAW264.7 巨噬细胞	LPS 诱导的 DIC 模型	APTT (s) ↓, PT (s) ↓, FDP↓	改善体内外弥散性血管内凝血 (DIC); 降低血小板的浓度	NF-κB 通路	55-56
肥胖	泽泻汤	C57BL/6J 小鼠	高脂饲料喂养诱导高脂血症小鼠模型	CREB↑, p-CREB↑, PKA↑, cAMP↑	促进白色脂肪棕色化/激活棕色脂肪	GLP-1R/cAMP/PKA/CREB 通路	67
	白术水提取物	3T3-L1 细胞	肥胖动物模型	Akt↓, TG↓	抑制脂肪细胞分化		66
	泽泻醇 B	C57BL/6J 小鼠	肥胖小鼠模型		抑制脂肪生成和减少皮下脂肪组织质量; 抑制脂肪细胞分化和成熟	LKB1-AMPK 通路	63
	24-乙酰泽泻醇 A	3T3-L1 细胞		ATGL↑, Ser660 磷酸化↑, HSL 磷酸化↑, PPARγ↓, perilipin A↓	促进脂肪分解		64
	泽泻醇 A	C57BL/6J 小鼠	肥胖小鼠模型		促进脂肪分解	AMPK/ACC/SREBP-1c 通路	73
	23-乙酰泽泻醇 B	C57BL/6J 小鼠	肥胖模型小鼠	TG↓, TNF-α↓, TC↓, IL-6↓, PPAR-γ↑, NF-κB↓, HDL-C↓	改善糖脂代谢紊乱		68
糖尿病	白术水提取物	db/db 2 型糖尿病小鼠	db/db 2 型糖尿病小鼠模型	GLP-1R↑	调节糖脂代谢紊乱, 增强胰岛素敏感性, 改善炎症水平; 缓解肝脏损伤和脂质沉积		69
	白术多糖	db/db 2 型糖尿病小鼠	db/db 2 型糖尿病小鼠模型		降低空腹血糖, 降低血浆胰岛素水平, 增加胰岛素敏感性指数, 改善糖耐量		70
高血脂高血压	泽泻汤	C57BL/6J 小鼠	乳剂+高脂建立高血压模型丙酸睾酮注射法建立高血压模型	TC↓, TG↓, HDL-C↑, ALT↓, AST↓	调血脂; 降压		62
非酒精性脂肪肝	泽泻汤	HepG2 细胞和 C57BL/6J 小鼠	棕榈酸诱导的脂质积累模型和高脂饮食诱导的 NAFLD 模型, PA 诱导的肝细胞脂质积累模型	ACADS↑, CPT-1α↑, CPT-1β↑, UCP-1↑, ACSL-1↑, NRF-1↑, LKB1↑, p-AMPK↑, p-ACC↑, PGC-1α↑	抑制肝细胞和肝脏脂质积累	LKB1/AMPK/PGC-1α 通路	71

OVX-双侧卵巢切除术; FFA-游离脂肪酸; VEC304-血管内皮细胞; HepG2-人肝癌细胞; p-AMPK-磷酸化腺苷酸活化蛋白激酶; IκBα-核因子 κB 抑制因子 α; CYP8B1-胆固醇 12α-羟化酶; CDCA-鹅去氧胆酸; Caco-2-人结肠腺癌细胞; p21-细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂; p27-细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂; HUASMCs-人脐动脉平滑肌细胞; Ang-血管紧张素; c-Myc-骨髓细胞癌基因; APTT-活化部分凝血活酶时间; PT-凝血酶原时间; FDP-纤维蛋白原降解产物; p-PKA-磷酸化蛋白激酶 A; 3T3-L1-脂肪细胞; ATGL-脂肪甘油三酯脂肪酶; perilipin A-脂滴包被蛋白 A; ALT-谷丙转氨酶; AST-谷草转氨酶; ACADS-短链酰基辅酶 A 脱氢酶; CPT-1α-肉碱棕榈酰基转移酶-1α; CPT-1β-肉碱棕榈酰基转移酶-1β; UCP-1-解偶联蛋白 1; ACSL-1-长链酰基辅酶 A 合成酶 1; NRF-1-核呼吸因子 1; p-ACC-磷酸化乙酰辅酶 A 羧化酶; “↑”表示增加或增强 “↓”表示减少或减弱。

OVX-ovariectomy; FFA-free fatty acids; VEC304-vascular endothelial cells; HepG2-human hepatocellular carcinoma cells; p-AMPK-phosphorylated adenylyate-activated protein kinase; IκBα-nuclear factor-kappa-B inhibitor alpha; CYP8B1-sterol 12α-hydroxylase; CDCA-chenodeoxycholic acid; Caco-2-human colon carcinoma cell line; p21-cyclin-dependent kinase inhibitor; p27-cyclin-dependent kinase inhibitor; HUASMCs-human umbilical arterial smooth muscle cells; Ang-angiotensin; c-Myc-cellular-mycelocytomatosis oncogene; APTT-activated partial thromboplastin time; PT-prothrombin time; FDP-fibrinogen degradation products; p-PKA-phosphoprotein kinase A; 3T3-L1-adipocytes; ATGL-adipose triglyceride lipase; perilipin A; ALT-glutamic pyruvic transaminase; AST-glutamic oxaloacetic transaminase; ACADS-acyl-CoA dehydrogenase; CPT-1α-carnitine palmitoyltransferase-1α; CPT-1β-carnitine palmitoyltransferase-1β; UCP-1-uncoupling protein-1; ACSL-1-long-chain acyl-CoA synthetase-1; NRF-1-nuclear respiratory factor-1; p-ACC-phosphorylated acetyl-CoA carboxylase; “↑” means increase or enhance “↓” means decrease or reduce.

丁婧等<sup>[67]</sup>研究发现通过体内和体外实验证明泽泻汤能通过激活胰高血糖素样肽-1受体(glucagon-like peptide-1 receptor, GLP-1R)/环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)/蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)/转录因子cAMP反应元件结合蛋白(cAMP response element binding protein CREB)信号通路激活高脂血症小鼠体内棕色脂肪,促进白色脂肪棕色化,进而促进能量消耗,调节脂质代谢,改善肥胖。研究发现23-乙酰泽泻醇B可降低肥胖模型小鼠的血糖,调节肥胖模型小鼠的糖脂代谢紊乱<sup>[68]</sup>。此外,白术提取物和白术多糖可显著调节2型糖尿病db/db小鼠的糖脂代谢紊乱,增强胰岛素敏感性<sup>[69-70]</sup>。王梦瑶等<sup>[71]</sup>研究发现泽泻汤可通过调控肝激酶B1(liver kinase B1, LKB1)/AMPK/过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 辅激活因子1 $\alpha$ (peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ )通路有效改善棕榈酸(palmitic acid, PA)诱导的肝细胞脂质积累,进而改善NAFLD。吴娟<sup>[62]</sup>通过丙酸睾酮注射法建立高血压模型,发现泽泻和白术联合使用具有协同降压的作用。

#### 4 结语与展望

AS作为常见心脑血管疾病的潜在危险因素,对人类的健康和生命具有重大威胁。脾运失健、痰浊阻滞是AS的发病机理的关键,临床治疗AS常用健脾化浊法,泽泻-白术药对为健脾祛湿之经典药对。泽泻-白术配伍使用,首见于《黄帝内经素问》的泽泻散,用于治疗酒风病。泽泻-白术药对蕴含在五苓散、茯苓泽泻汤、当归芍药散等多首经典名方中。二味组成的对药方首见于《金匱要略》的泽泻汤,其用药比为5:2,为治疗支饮冒眩的经典名方。方中泽泻甘淡,利水渗湿,泄热化浊,助水湿从小便而去。白术甘苦,健脾益气,利水消肿,助脾运化水湿,使水湿既化而不复聚。两者相须为用,如《金匱要略心典》<sup>[72]</sup>言:“泽泻泻水气,白术补土气以胜水也。”一者重在祛湿,使已停之饮从小便而去;一者重在健脾,使水湿既化而不复聚。古代含泽泻-白术药对的方剂主要用于治疗因脾虚水湿内停所致“水液病”,现代临床还广泛用于治疗因血流动力学或血脂代谢紊乱所致的高脂血症、高血压、NAFLD、梅尼埃病和椎基底动脉供血不足等眩晕病、心血管系统等疾病<sup>[73]</sup>。从中医理论分析,泽泻-白术药对防治AS具有可行性,实验研究发现无

论是单味药活性成分还是要药对直接配伍都可影响AS的发生发展过程。现代研究发现,泽泻-白术药对及其活性成分24-乙酰泽泻醇A、23-乙酰泽泻醇B、泽泻醇B、泽泻醇A、AT-I、II、III、白术多糖等可通过保护ECs功能、抑制巨噬细胞泡沫化、调节巨噬细胞M1/M2极化平衡、抑制VSMCs增殖和表型转化、延缓VSMCs迁移、抑制血小板活化和聚集、抗炎、调节脂质代谢、影响与AS的相关危险因素等多途径防治AS。

尽管目前对泽泻、白术防治AS机制的研究取得了一定进展,但仍存在一些问题有待进一步的探索:①目前关于泽泻-白术药对及单味药活性成分防治AS研究较多,因此,未来可进一步探索其主要活性成分联用防治AS的实验研究,证明成分之间有无协同增效作用,进一步说明泽泻白术配伍的合理性。②泽泻汤中泽泻白术用药比为5:2,目前已有实验研究证明泽泻汤防治AS疗效显著,关于此配比的防治AS的作用机制有待进一步深入研究。③目前泽泻-白术药对及其有效成分对防治AS的研究以体外细胞实验为主,缺乏对体内外相对应的防治AS机制研究。今后,应完善泽泻-白术药对及其有效成分治疗AS的机制在体内、体外及临床对应研究开展,进而阐明泽泻-白术配伍治疗AS的疗效及其在体内代谢过程 and 安全性。④目前泽泻的肝肾毒性研究结果存在较大争议,泽泻白术配伍的安全用量及配伍后是否改变了泽泻毒性,需进一步毒理机制研究,以期为临床用药安全和食品安全提供理论依据。

未来的泽泻-白术药对研究可综合采用代谢组学、蛋白质组学、基因组学、本草物质组学等研究方法深入揭示泽泻-白术药对在分子水平干预AS作用。肠道菌群及其代谢物与AS的相关性成为近年来的研究热点,未来可研究泽泻白术配伍能否通过调节肠道菌群治疗AS,考虑“肠肝轴”等相关的作用机制。此外,衰老会通过影响氧化应激、加重内皮功能障碍、影响脂质代谢、线粒体功能和肠道菌群等措施可加重血管衰老和AS病理损伤<sup>[74]</sup>。研究发现白术可抑制衰老等相关功能减退<sup>[75-76]</sup>,其能否通过改善血管衰老防治AS的作用机制有待进一步研究。本研究将为泽泻-白术药对的临床应用和功能性食品及药品领域的开发提供理论依据。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

[1] Herrington W, Lacey B, Sherliker P, *et al.* Epidemiology of

- atherosclerosis and the potential to reduce the global burden of atherothrombotic disease [J]. *Circ Res*, 2016, 118(4): 535-546.
- [2] Björkegren J L M, Lusis A J. Atherosclerosis: Recent developments [J]. *Cell*, 2022, 185(10): 1630-1645.
- [3] Libby P. The changing landscape of atherosclerosis [J]. *Nature*, 2021, 592(7855): 524-533.
- [4] Kong P, Cui Z Y, Huang X F, *et al.* Inflammation and atherosclerosis: Signaling pathways and therapeutic intervention [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 131.
- [5] 袁圆. 姚魁武主任医师治疗动脉粥样硬化经验传承研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2015.
- [6] 牛云萌. 董波教授治疗冠心病(胸痹心痛)伴高血压临床用药规律研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2023.
- [7] 赵萍萍. 黄永生教授“瘀能化水”学术思想治疗动脉粥样硬化性疾病用药规律研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2020.
- [8] 中华人民共和国卫生部卫生部关于进一步规范保健食品原料管理的通知(卫法监发[2002]51号文) [EB/OL]. (2002-02-28) [2024-1-21]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/gfxwj/201304/e33435ce0d894051b15490aa3219cdc4.shtm>.
- [9] 戴梦翔, 金姝娜, 宋成武, 等. 泽泻及其炮制品化学成分和药理作用的研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(5): 1620-1635.
- [10] 程志红, 萧伟, 王振中, 等. 泽泻调血脂活性成分及其药理和临床应用研究进展 [J]. *中草药*, 2015, 46(22): 3420-3426.
- [11] 杨亮, 于洋, 康舒宇, 等. 基于 UPLC-MS<sup>E</sup> 的白术化学成分分析及产地差异研究 [J]. *中草药*, 2024, 55(4): 1344-1353.
- [12] 杨颖, 魏梦昕, 伍耀业, 等. 白术多糖提取分离、化学组成和药理作用的研究进展 [J]. *中草药*, 2021, 52(2): 578-584.
- [13] 吴嘉朔. 经典名方泽泻汤抗非酒精性脂肪肝有效成分及其分子机制初步探讨 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2022.
- [14] 朱玉岚, 郑云枫, 彭国平. 单煎和共煎对泽泻生品及其不同炮制品中水煎出提取率的比较 [J]. *福建中医药*, 2006, 37(2): 39-40.
- [15] 唐文强, 高艳蓉, 杨长花, 等. 经典名方泽泻汤 UPLC 指纹图谱的建立 [J]. *中国现代应用药学*, 2021, 38(6): 680-687.
- [16] 鞠爱霞, 周育生, 单万亭, 等. 泽泻汤对高脂血症模型小鼠 CYP450 酶亚型的影响 [J]. *药学研究*, 2023, 42(12): 959-963.
- [17] 彭敏. 泽泻汤对血脂调节的胆固醇相关基因 mRNA 表达变化研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2011.
- [18] 张春举, 王丹, 席蓓莉, 等. 泽泻对 ox-LDL 致血管内皮细胞损伤的保护作用 [J]. *时珍国医国药*, 2013, 24(4): 796-798.
- [19] 席蓓莉, 谷巍, 赵凤鸣, 等. 泽泻对 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导血管内皮细胞损伤的保护作用 [J]. *南京中医药大学学报*, 2012, 28(3): 232-234.
- [20] Blagov A V, Markin A M, Bogatyreva A I, *et al.* The role of macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. *Cells*, 2023, 12(4): 522.
- [21] Zhang J, Ma C R, Hua Y Q, *et al.* Contradictory regulation of macrophages on atherosclerosis based on polarization, death and autophagy [J]. *Life Sci*, 2021, 276: 118957.
- [22] 李二稳, 崔正浩, 高改, 等. 基于 PI3K/AKT 的泽泻汤调节巨噬细胞 M1/M2 极化平衡机制研究 [J/OL]. *中国免疫学杂志*, 2023, (2023-03-17). [2023-04-17]. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/22.1126.R.20230316.1800.010.html>.
- [23] Zhao Y F, Zhang J, Zhang W J, *et al.* A myriad of roles of dendritic cells in atherosclerosis [J]. *Clin Exp Immunol*, 2021, 206(1): 12-27.
- [24] Sun Y T, Long J, Chen W K, *et al.* Alisol B<sub>23</sub>-acetate, a new promoter for cholesterol efflux from dendritic cells, alleviates dyslipidemia and inflammation in advanced atherosclerotic mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 99: 107956.
- [25] 吕昕儒, 魏伟, 王夏蕾, 等. 基于胆固醇逆转探讨泽泻白术配伍改善 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠动脉粥样硬化的作用 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(4): 286-294.
- [26] Wang K, Zhang B B, Song D Z, *et al.* Alisol A alleviates arterial plaque by activating AMPK/SIRT1 signaling pathway in ApoE-deficient mice [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 580073.
- [27] 苑述刚, 边秀娟, 潘丽, 等. 泽泻汤及拆方对豚鼠膜迷路积水模型的影响 [J]. *福建中医药大学学报*, 2014, 24(3): 37-40.
- [28] Li W F, Zhi W B, Liu F, *et al.* Atractylenolide I restores HO-1 expression and inhibits Ox-LDL-induced VSMCs proliferation, migration and inflammatory responses *in vitro* [J]. *Exp Cell Res*, 2017, 353(1): 26-34.
- [29] Xue X H, Chen T, Wei W, *et al.* Effects of *Alisma* Decoction on lipid metabolism and inflammatory response are mediated through the activation of the LXR $\alpha$  pathway in macrophage-derived foam cells [J]. *Int J Mol Med*, 2014, 33(4): 971-977.
- [30] Shu H Y, Peng Y Z, Hang W J, *et al.* The role of CD36 in cardiovascular disease [J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(1): 115-129.

- [31] 施凤飞, 魏伟, 汪玉成, 等. 24-乙酰泽泻醇 A 对氧化型低密度脂蛋白诱导巨噬细胞脂代谢因子 ABCA1、CD36 及炎症因子 CD147、MMP-9 的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(1): 7-12.
- [32] Mehta J M, Manson J E. The menopausal transition period and cardiovascular risk [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2024, 21: 203-211.
- [33] Yu X C, Fu Y, Bi Y H, et al. Alisol B<sub>23</sub>-acetate activates ABCG5/G8 in the jejunum via the LXR $\alpha$ /ACAT2 pathway to relieve atherosclerosis in ovariectomized ApoE<sup>-/-</sup> mice [J]. *Aging*, 2020, 12(24): 25744-25766.
- [34] Zhang S W, Zhou J T, Wu W C, et al. The role of bile acids in cardiovascular diseases: From mechanisms to clinical implications [J]. *Aging Dis*, 2023, 14(2): 261-282.
- [35] Zhu Y, Liu H X, Zhang M, et al. Fatty liver diseases, bile acids, and FXR [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2016, 6(5): 409-412.
- [36] Fu Y, Feng H, Ding X, et al. Alisol B<sub>23</sub>-acetate adjusts bile acid metabolism via hepatic FXR-BSEP signaling activation to alleviate atherosclerosis [J]. *Phytomedicine*, 2022, 101: 154120.
- [37] 秦建国, 王亚红, 梁晋普, 等. 泽泻萜类化合物对 ApoE 基因敲除动脉粥样硬化小鼠肝脏基底膜 HSPG 的调节作用 [J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(4): 696-698.
- [38] Lacolley P, Regnault V, Segers P, et al. Vascular smooth muscle cells and arterial stiffening: Relevance in development, aging, and disease [J]. *Physiol Rev*, 2017, 97(4): 1555-1617.
- [39] Yan Y Z, Xiong J C, Xu F F, et al. SDF-1 $\alpha$ /CXCR4 pathway mediates hemodynamics-induced formation of intracranial aneurysm by modulating the phenotypic transformation of vascular smooth muscle cells [J]. *Transl Stroke Res*, 2022, 13(2): 276-286.
- [40] 邓阳阳, 魏伟, 陈彤, 等. 泽泻汤对 Ox-LDL 介导的血管平滑肌细胞 SM22a 表达的影响 [J]. 亚太传统医药, 2015, 11(5): 8-9.
- [41] Wei W, Zhou Y J, Shen J L, et al. The compatibility of *Alisma* and *Atractylodes* affects the biological behaviours of VSMCs by inhibiting the miR-128-5p/p21 gene [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 7617258.
- [42] 施凤飞, 张衍辉, 鲍杰伟, 等. 23-乙酰泽泻醇 B 通过激活 SIRT1-LXR $\alpha$  通路对 ox-LDL 诱导大鼠 VSMCs 表型转化和迁移的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(8): 4675-4679.
- [43] Xue X H, Zhou X M, Wei W, et al. Alisol A 24-acetate, a triterpenoid derived from *Alisma orientale*, inhibits Ox-LDL-induced phenotypic transformation and migration of rat vascular smooth muscle cells through suppressing ERK1/2 signaling [J]. *J Vasc Res*, 2016, 53(5/6): 291-300.
- [44] Chu C, Geng Y, Zhou Y, et al. Cyclin E in normal physiology and disease states [J]. *Trends Cell Biol*, 2021, 31(9): 732-746.
- [45] Ticali G, Cazzalini O, Stivala L A, et al. Revisiting the function of p21<sup>CDKN1A</sup> in DNA repair: The influence of protein interactions and stability [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 7058.
- [46] 魏伟, 周晓茂, 汪玉成, 等. 24-乙酰泽泻醇 A 对 ox-LDL 诱导大鼠 VSMCs 增殖影响的机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(10): 2147-2152.
- [47] 杨燕, 杨新, 李秀芬, 等. 白术提取物调控 miR-96 抑制 AngII 诱导血管平滑肌细胞增殖、迁移和侵袭 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(21): 5368-5373.
- [48] 巩克民, 季宏建. 白术多糖对 Ang-II 诱导的血管平滑肌细胞增殖及氧化应激的作用 [J]. 中成药, 2022, 44(1): 235-239.
- [49] Kim J E, Kang Y J, Lee K Y, et al. Isoproterenol inhibits angiotensin II-stimulated proliferation and reactive oxygen species production in vascular smooth muscle cells through heme oxygenase-1 [J]. *Biol Pharm Bull*, 2009, 32(6): 1047-1052.
- [50] Bräuninger H, Krüger S, Bacmeister L, et al. Matrix metalloproteinases in coronary artery disease and myocardial infarction [J]. *Basic Res Cardiol*, 2023, 118(1): 18.
- [51] 魏伟, 陈彤, 汪玉成, 等. 泽泻汤对 ox-LDL 诱导血管平滑肌细胞 MMPs/TIMPs 表达的影响 [J]. 医学理论与实践, 2017, 30(21): 3140-3143.
- [52] Lordan R, Tsoupras A, Zabetakis I. Platelet activation and prothrombotic mediators at the nexus of inflammation and atherosclerosis: Potential role of antiplatelet agents [J]. *Blood Rev*, 2021, 45: 100694.
- [53] 陈一竹, 杨文龙, 郭玲玉, 等. 白术内酯 3 抗血小板作用及其机制 [J]. 国际药学研究杂志, 2016, 43(3): 514-517.
- [54] 陈一竹, 杨文龙, 郭玲玉, 等. 白术内酯 II 抗血小板作用及对血小板中蛋白激酶 B 磷酸化水平的影响 [J]. 中国医药导报, 2016, 13(11): 18-21.
- [55] Tang X M, Liao Z K, Huang Y W, et al. Atractylenolide I protects against lipopolysaccharide-induced disseminated intravascular coagulation by anti-inflammatory and anticoagulation effect [J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2017, 10(6): 582-587.
- [56] O'Morain V L, Ramji D P. The potential of probiotics in the prevention and treatment of atherosclerosis [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2020, 64(4): e1900797.

- [57] Jia G, Bai H, Mather B, *et al.* Diabetic vasculopathy: Molecular mechanisms and clinical insights [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(2): 804.
- [58] Mason R P. Optimal therapeutic strategy for treating patients with hypertension and atherosclerosis: Focus on olmesartan medoxomil [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2011, 7: 405-416.
- [59] Finney A C, Das S, Kumar D, *et al.* The interplay between nonalcoholic fatty liver disease and atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1116861.
- [60] Iglay K, Hannachi H, Joseph H P, *et al.* Prevalence and co-prevalence of comorbidities among patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Curr Med Res Opin*, 2016, 32(7): 1243-1252.
- [61] 李爱珍. 泽泻汤治疗高脂血症的临床疗效 [J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(36): 114-115.
- [62] 吴娟. 金匱泽泻汤对实验性高血脂、高血压及正常小鼠血糖的影响 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2010.
- [63] Yang L, Li L Z, Lu Q, *et al.* Alisol B blocks the development of HFD-induced obesity by triggering the LKB1-AMPK signaling in subcutaneous adipose tissue [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 956: 175942.
- [64] Lou H X, Fu W C, Chen J X, *et al.* Alisol A 24-acetate stimulates lipolysis in 3 T3-L1 adipocytes [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2021, 21(1): 128.
- [65] Ho C, Gao Y, Zheng D N, *et al.* Alisol A attenuates high-fat-diet-induced obesity and metabolic disorders via the AMPK/ACC/SREBP-1c pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(8): 5108-5118.
- [66] Kim C K, Kim M, Oh S D, *et al.* Effects of *Atractylodes macrocephala* Koidzumi rhizome on 3T3-L1 adipogenesis and an animal model of obesity [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 137(1): 396-402.
- [67] 丁婧, 赵洁, 王萌萌, 等. 基于 GLP-1R/cAMP/PKA/CREB 的泽泻汤促进白色脂肪棕色化/激活棕色脂肪作用机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(21): 5851-5862.
- [68] 吴珍, 魏瑶, 杨玉姣, 等. 23-乙酰泽泻醇 B 对肥胖模型小鼠糖脂代谢紊乱的改善作用 [J]. 中国药房, 2021, 32(9): 1057-1062.
- [69] 张文友, 李紫梅, 吴礼宜. 白术提取物对 db/db 小鼠降血糖作用及机制研究 [J]. 中药药理与临床, 2022, 38(6): 120-125.
- [70] 李燕, 陈素红, 吉星, 等. 白术多糖对自发性 2 型糖尿病小鼠血糖及相关指标的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(10): 162-165.
- [71] 王梦瑶, 高政, 李二隐. 基于 LKB1/AMPK/PGC-1 $\alpha$  的泽泻汤改善非酒精性脂肪肝作用机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(2): 453-460.
- [72] 清·尤在泾纂注. 上海中医学院中医基础理论教研组校注. 金匱要略心典 [M]. 上海: 上海人民出版社, 1975: 84.
- [73] 胡亚洁. 古今含对药“泽泻-白术”方的文献研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2020.
- [74] Suda M, Paul K H, Minamino T, *et al.* Senescent cells: A therapeutic target in cardiovascular diseases [J]. *Cells*, 2023, 12(9): 1296.
- [75] 黄启迪, 苏洁, 刘静, 等. 白术水提物对自然衰老小鼠的作用研究 [J]. 中药药理与临床, 2021, 37(6): 72-77.
- [76] 翟春梅, 薛迎凤, 郭鹏飞, 等. 白术对 D-半乳糖致衰老小鼠学习记忆和抗氧化能力的影响 [J]. 中医药学报, 2021, 49(7): 26-31.

[责任编辑 时圣明]