

中药防治血管内皮功能障碍的研究进展

左的于¹, 王 铭², 沈 鹏³, 李逊佳^{4*}

1. 重庆市中医院 康复科, 重庆 400021

2. 重庆市中医院 心内科, 重庆 400021

3. 重庆市中医院 普外科, 重庆 400021

4. 重庆市中医院 肾病科, 重庆 400021

摘要: 血管内皮功能障碍是一种病理状态, 其主要表现为内皮依赖性血管舒张功能下降, 因调节内皮正常功能的活性物质合成和释放能力发生障碍所致。血管内皮功能障碍被认为是冠状动脉硬化、高血压、2 型糖尿病血管病变的始发和进展的关键危险因素。通过对中西医对血管内皮功能障碍的认识, 中药单体和复方治疗血管内皮功能障碍的研究现状进行综述, 旨在探讨中药治疗血管内皮功能障碍的有效性和机制。

关键词: 血管内皮功能障碍; 中医认识; 中药单体; 中药复方; 内质网应激

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)01-0340-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.01.032

Research progress on traditional Chinese medicine in prevention and treatment of vascular endothelial dysfunction

ZUO Deyu¹, WANG Ming², SHEN Peng³, LI Xunjia⁴

1. Department of Rehabilitation Medicine, Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital, Chongqing 400021, China

2. Department of Cardiology, Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital, Chongqing 400021, China

3. Department of General Surgery, Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital, Chongqing 400021, China

4. Department of Nephrology, Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital, Chongqing 400021, China

Abstract: Vascular endothelial dysfunction is a pathological state characterized by a decline in endothelium-dependent vascular relaxation function due to impaired synthesis and release of active substances that regulate endothelial normal function. It is considered a key risk factor for the onset and progression of coronary artery atherosclerosis, hypertension, and vascular lesions in type 2 diabetes mellitus. This article reviews the understanding of endothelial dysfunction in both Western and traditional Chinese medicine, as well as the current research status of single herbs and compound formulas in treating endothelial dysfunction. The aim is to explore the effectiveness and mechanisms of traditional Chinese medicine in treating endothelial dysfunction.

Key words: vascular endothelial dysfunction; understanding of traditional Chinese medicine; traditional Chinese medicine monomer; traditional Chinese medicine; endoplasmic reticulum stress

血管内皮在毛细血管中运输营养物质和药物、调节血管生成、维持血管稳态及控制血管张力和通透性等方面发挥重要作用, 是维持局部血管稳定的主要调节因子^[1]。1993 年, Ross^[2]首次提出内皮功能障碍的定义, 即在多种危险因素的刺激下, 如高

血糖症、高胆固醇血症、高血压、炎症及吸烟等情况下, 内皮功能失衡, 其作为物理屏障的能力及代谢、合成和释放多种调节内皮正常功能的活性物质的平衡受到影响^[3-4]。内皮功能障碍是多种疾病的起始和推动因素, 与冠状动脉硬化、高血压及 2 型糖

收稿日期: 2024-08-01

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82305006); 重庆市科研机构绩效激励引导专项 (cstc2021jxjl130002); 重庆市科研机构绩效激励引导专项 (cstc2021jxjl130020); 重庆市博士后创新人才支持计划 (CQBX2021001); 博士后研究项目特别资助 (2021XM1010)

作者简介: 左的于, 博士, 副研究员, 从事中西医结合防治心脑血管疾病研究。E-mail: cqmuzyodeyu@163.com

*通信作者: 李逊佳, 博士, 副研究员, 从事中西医结合防治肾癌研究。E-mail: cqlixunjia@163.com

尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 等的发展密切相关。

目前, 西医常用的改善内皮功能障碍的方法是使用抗氧化剂、一氧化氮前体、内皮素 (endothelin, ET) 拮抗剂、他汀类调脂药物和血管紧张素转换酶抑制剂等^[5]。药理研究发现, 中药或其有效成分及复方制剂能通过血管松弛、抗氧化、抗炎等生理过程保护血管内皮细胞结构和改善内皮细胞功能。本文旨在概述中药治疗血管内皮功能障碍的机制及其相关信号通路。

1 中医学对血管内皮功能障碍的认识

血管内皮功能障碍在中医中未有明确病名记载, 但血管内皮在中医基础理论中属脉, 《素问·脉要精微论》曰: “夫脉者, 血之府也。”《灵枢·本脏》记载道“经脉者, 行血气而营阴阳”, 是容纳和运行气血的通道。“藏精气而不泻”是其生理学特点。脉的生理功能依赖于心气的调节和肾气的温煦濡养。“心主身之血脉” (《素问·痿论》), 心气推动和调控心脏的搏动及脉管的舒缩, 保持脉道通利, 确保血流畅通。同时, 肾气可转化为气血津液, 为机体的脏腑提供滋养和濡润。心气、肾气亏虚, 则失于对脉道的调控和温养, 引起脉道的功能失调, 进而发生血管内皮功能障碍。张泽华等^[6]认为血管内皮功能障碍与中医“亢害承制”理论相契合, 血管内皮受损过程即为“承者失制, 亢者为害”, 脏腑功能受损影响气血运化, 从而出现西医中的氧化应激、炎症反应及糖脂代谢紊乱, 发生血管内皮功能障碍, 并认为其主要病机是气虚血瘀、痰瘀

阻络及阴虚血瘀。此外, 陈斌等^[7]认为血管内皮功能障碍的在中医学上的病机属正虚邪实、阴阳失调, 其疗法应当以扶正祛邪、调和阴阳为指导原则。

2 西医对血管内皮功能障碍的定义及其在相关疾病中的作用

血管内皮是由单层内皮细胞构成的重要组织, 其功能涵盖多个方面, 包括构成血液和组织之间的物理屏障、调节血流分子交换、合成和释放多种调节血管张力、血压和局部血流的血管活性物质。血管内皮还参与凝血、纤维蛋白溶解、炎症和免疫反应, 合成并释放活性氧和活性氮, 这些分子参与蛋白质和脂质的氧化及亚硝基化反应, 并促进与细胞生长有关的生长因子的分泌。

血管内皮功能障碍表现为内皮依赖性血管舒张功能下降、血管通透性增加、白细胞黏附、炎症反应和内皮结构性损害等 (图 1)。临床上, 内皮功能障碍主要表现为内皮依赖性血管松弛受损, 这可能是由于内皮依赖性激动剂 (如乙酰胆碱和缓激肽) 作用不足或剪切应力改变 (如血流介导的扩张) 引起的。血管内皮功能障碍与多种疾病密切相关, 包括动脉粥样硬化^[8-9]、糖尿病心血管疾病^[10-11]和原发性高血压^[12]。其中, 一氧化氮生物利用度的降低、血管收缩增加及血管系统内黏附等异常现象与疾病的发展和并发症密切相关^[13-14]。血管内皮功能障碍是动脉粥样硬化的早期标志, 其中一氧化氮产量和生物利用度的降低是内皮功能障碍的关键因素。多项证据表明, 血管内皮功能障碍是糖尿病心血管疾病的初始阶段, 糖尿病的高血糖、脂

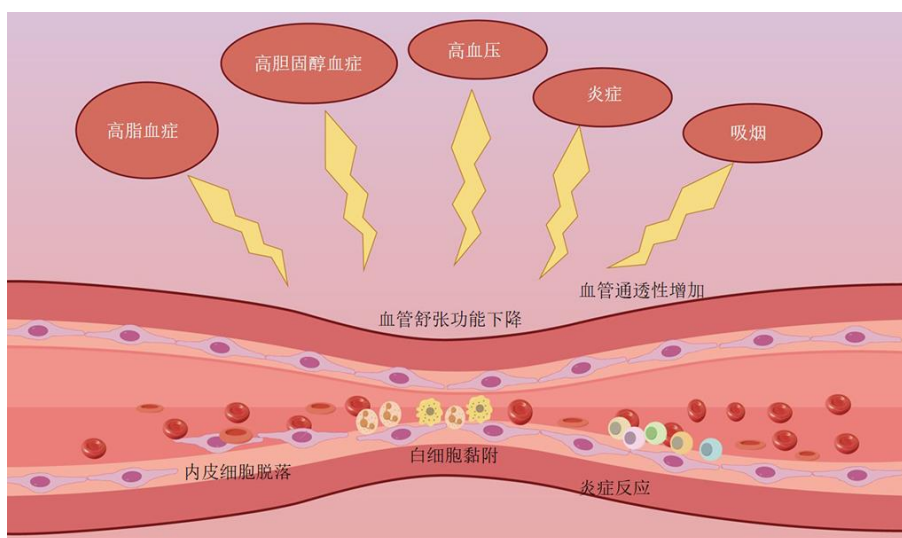


图 1 血管内皮功能障碍的主要危险因素和表现

Fig. 1 Major risk factors and manifestations of endothelial dysfunction

毒性和炎症皆可诱发内皮功能障碍或损伤。也有研究报道, 血管内皮功能障碍是糖尿病大血管病变发生、发展的病理基础^[15]。

3 中药治疗血管内皮功能障碍的机制

中药在改善血管内皮功能障碍方面取得了显著疗效, 被视为极具潜力的新方式。中药单体或复方能够通过抗氧化应激、调脂、抗炎等保护血管内皮细胞结构和改善血管内皮功能。药理研究发现, 中药能够通过抗氧化、抗炎、血管松弛、血糖调节和改善内质网应激等改善内皮细胞功能。

3.1 中药单体治疗血管内皮功能障碍的研究

3.1.1 抗氧化和抗炎 原人参三醇预处理可以通过增加还原型谷胱甘肽/氧化型谷胱甘肽的值, 缓解细胞氧化应激损伤, 进而保护人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVECs) 免受 H_2O_2 诱导的内皮细胞损伤和细胞死亡^[16]。Kim 等^[17]发现白藜芦醇在 db/db 小鼠中表现出通过调节 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) /Bcl-2 相关 X 蛋白表达、减少裂解半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 蛋白, 减少肾小球中末端脱氧核糖核苷酸转移酶介导的缺口末端标记阳性细胞数量预防细胞凋亡, 并通过促进超氧化物歧化酶 1 (superoxide dismutase 1, SOD1) 和 SOD2 产生来抑制氧化应激, 进而预防糖尿病肾病, 具体机制为白藜芦醇通过激活腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) /去乙酰化酶 1/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α 通路, 预防肾细胞凋亡和氧化应激。此外, 黄芪被证明具有抗炎和抗氧化应激等药理活性, 早期研究发现黄芪甲苷 IV 可逆转链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 诱导的糖尿病大鼠的活性氧水平升高, SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 活性降低, 进而抑制氧化应激和钙蛋白酶-1 活化, 并预防体外高血糖诱导的血管内皮功能障碍^[18]。赵芳等^[19]研究发现黄芪甲苷在慢性间歇性缺氧 (chronic intermittent hypoxia, CIH) 诱导的血管内皮功能障碍中具有保护作用, 结果证明黄芪甲苷 40、80 mg/kg 可降低 CIH 小鼠活性氧水平, 增加血清中 SOD 水平及主动脉内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 蛋白表达, 并且改善内皮依赖性舒张功能障碍。推测黄芪甲苷可能是通过钙蛋白酶-1/一氧化氮信号通路发挥作用。Zhang 等^[20]总结发现葛根素治疗可以降低炎症

分子细胞内黏附分子-1 (inflammatory molecule intracellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、活性氧的表达, 减轻炎症反应及氧化应激。黄芩素也被证实具有抑制炎症的作用, 通过抑制 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 的上调, 黄芩素能够显著抑制脂多糖诱导的 HUVECs 炎症反应和凋亡的激活, 在阻断 HUVECs 内皮功能障碍发挥作用^[21]。此外, 黄芩素-冰片对 ET-1、血栓素 A2 类似物引起的血管预先收缩的血管环有明显的舒张作用, 并能抑制局灶性脑缺血大鼠的过度炎症反应 (下调 IL-1 β 、IL-6、TNF- α), 上调 eNOS 表达, 下调 iNOS 表达, 促进一氧化氮合成和分泌, 促进血管内皮功能障碍恢复^[22]。邢国芳等^[23]研究发现橙皮素在大鼠冠状动脉血管环中, 能够显著提高乙酰胆碱诱导的血管舒张率, 橙皮素 10、30、100 μ mol/L 可减轻高糖对 HUVECs 的损伤。此外, 橙皮素还能够增加 NOS 活性, 提高 SOD 活性, 降低丙二醛和乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 的表达。

3.1.2 促进一氧化氮释放和血管舒张 在病理状态下, 氧化应激引起 eNOS 生物活性的下降, 从而导致一氧化氮介导的血管舒张受损, 成为血管内皮功能障碍的重要原因之一^[24]。笔者前期研究表明 14,15-二羟基二十碳三烯酸可以改善 C57BL/6 小鼠的血管内皮舒张功能, 与 eNOS 表达的增加有关^[25]。此外, 竹节参皂苷 V 能够促进 HUVECs 释放一氧化氮, 增强内皮细胞血管形成能力, 并以浓度和时间相关性上调内皮细胞中的 eNOS 蛋白水平, 进而增强血管舒张能力, 改善内皮细胞功能, 缓解血管硬化, 证明这些作用是通过上调富含嘌呤元件结合蛋白 α /eNOS 通路的表达来实现的^[26]。丹参酮 II_A 处理能够有效增加 CIH 大鼠 eNOS 的表达和一氧化氮的形成, 抑制内皮依赖性收缩因子 ET-1 的产生, 分别下调和上调 ET 受体 ET_A 和 ET_B 的表达, 改善 CIH 大鼠内皮功能障碍^[27]。另外, 林光柱等^[28]发现人参皂苷 Rb₃ 联合二甲双胍能显著提高心肌缺血再灌注大鼠血清一氧化氮含量, 减少血管内皮细胞因子 ET 及血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 释放, 降低大鼠血浆中 ET 及 Ang II 含量。同时, 该联合治疗通过增强 SOD、GSH-Px 活性, 增强抗氧化酶活性, 减轻对心肌的氧化损伤, 对血管内皮细胞具有

保护作用。Shi 等^[29]研究发现葛根素可降低自发性高血压大鼠的收缩压、舒张压和心率,并增加了血管内皮依赖性舒张因子一氧化氮和环磷酸鸟苷的水平。此外,Li 等^[30]发现在 Ang II 诱导的高血压大鼠模型中,葛根素可减少活性氧的产生,上调磷酸化 eNOS 蛋白水平,使血管舒张和收缩维持平衡状态,促进血管内皮功能恢复。黄连素对软脂酸 500 μ m/L 诱导的 HUVECs 损伤有显著的保护作用,黄连素处理组可以提高细胞存活率,其作用可能与上调 eNOS、促进一氧化氮生成有关^[31]。张振等^[32]临床研究显示,对高血压合并动脉粥样硬化患者使用阿托伐他汀联合黄连素进行治疗,可通过降低总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 水平,提高高密度脂蛋白胆固醇水平来调节血脂水平,治疗后,ET-1 和一氧化氮水平分别降低和提高,血管内皮功能得到改善,随着黄连素剂量增加,调节血脂和改善血管内皮功能的效果显著上升。

3.1.3 调节血糖和脂质代谢 He 等^[33]研究表明胰岛素诱导的低血糖通过抑制 eNOS 磷酸化,导致大鼠动脉血中一氧化氮的浓度增加,并逐渐增强内皮依赖性血管舒张,这说明低血糖可以通过影响 eNOS 的活性来改变血管功能。Xu 等^[34]发现王不留行黄酮苷可缓解血糖升高,提高葡萄糖和胰岛素耐受性,同时中和血清三酰甘油、总胆固醇、LDL-C 水平的异常升高,以缓解脂质代谢。此外,在 STZ/高脂饮食诱导的 T2DM 小鼠模型中,改善内皮依赖性血管松弛。此外,在高血糖刺激的人微血管内皮 HMEC-1 细胞中,王不留行黄酮苷通过促进一氧化氮释放,抑制活性氧积累,从而缓解氧化应激的紊乱,并改善内皮功能障碍,其保护作用是通过抑制体内活性氧/AMPK/miRNA-34a/eNOS 信号级联来实现的。

3.1.4 改善内质网应激 研究指出,淫羊藿苷作为一类黄酮苷,对乙酰胆碱诱导的主动脉血管舒张和去氧肾上腺素诱导的血管收缩产生积极影响,通过促进 AMPK 磷酸化和激活 eNOS,抑制葡萄糖调节蛋白 78 和 C/EBP 同源蛋白表达,从而显著减轻糖尿病大鼠和高糖诱导的 HUVEC 的内质网应激,改善内皮功能障碍^[35]。

综上,中药单体通过减少氧化应激、改善炎症反应等多种生理过程,对内皮细胞产生保护作用,从而缓解血管内皮功能障碍。因此,中药单体可能

成为治疗血管内皮功能障碍的一种有效手段。

3.2 中药提取物治疗血管内皮功能障碍的研究

潘少霞^[36]通过使用核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 抑制剂吡咯烷二硫氨基甲烷和人内皮细胞进行共同孵育,构建了缺氧再给氧损伤模型,研究发现三七总皂苷能够提升一氧化氮、前列环素 I_2 (prostacyclin I_2 , PGI $_2$) 含量,改善内皮细胞分泌功能和活力,并通过增强 SOD 活性,降低丙二醛含量,三七总皂苷能够增强细胞氧自由基清除功能,其效果优于维拉帕米。对于 Ang II 致 HUVECs 损伤的模型中,三七总皂苷可以降低 LDH、ET-1 等的分泌,增加一氧化氮、NOS、eNOS、PGI $_2$ 等的分泌,对内皮细胞具有保护作用^[37]。陈爱凤等^[38]在检测野百合碱诱导 HUVECs 损伤模型中发现,红花注射液可有效抑制 HUVECs 增殖,且呈剂量相关性,具体机制为促进野百合碱诱导的细胞损伤的血管内皮细胞 eNOS 活性增加和一氧化氮合成,对血管内皮功能具有保护作用。当归行气活血化瘀,其挥发油可抗血小板聚集,改善高脂诱导的血管内皮细胞损伤^[39]。此外,长期高血糖、胰岛素抵抗、糖脂代谢紊乱、炎症和氧化应激都可导致血管内皮细胞损伤,进而引起内皮依赖性血管舒张因子(如一氧化氮、乙酰胆碱、缓激肽等)的释放减少或血管扩张剂反应的下降和消失,最终导致血管内皮功能障碍^[40-41]。高葡萄糖和棕榈酸酯诱导的血管内皮衰老会导致内皮功能障碍,而人参、三七、川芎提取物(其中含量最多的成分是人参皂苷 Rg $_1$ 、人参皂苷 Rb $_1$ 、人参皂苷 Re)可防止人主动脉内皮细胞中高葡萄糖和棕榈酸酯诱导的细胞衰老,Wang 等^[42]认为其机制是通过激活 AMPK 信号通路诱导线粒体自噬。

香椿子在中医理论中被认为具有活血化瘀、滋阴润燥的功效,郭亚楠等^[43]研究发现香椿子正丁醇提取物对于 STZ 诱导的糖尿病肾病大鼠具有明显的降血糖作用,并可通过降低尿素氮、血肌酐水平缓解肾脏损伤。该提取物通过抑制 MCP-1、ICAM-1、NF- κ B 磷酸化表达,改善肾脏炎症病变。在人肾小球内皮细胞中的实验显示,该提取物可通过 NF- κ B 通路抑制高血糖刺激的内皮细胞 MCP-1、ICAM-1 表达的升高,从而改善内皮细胞炎症。此外,研究还观察到在高血糖刺激的内皮细胞中,香椿子正丁醇提取物可通过激活核因子 E2 相关因子 2 及其下游靶蛋白,增加下游蛋白 NAD(P)H 醌氧化还原酶 1 和血红素加氧酶-1 的表达,抑制 p47phox 的

表达,从而抑制活性氧升高,并稳定一氧化氮的含量,改善高糖对肾小球内皮细胞造成的氧化应激损伤^[44]。此外,一项临床观察研究将 62 例早期糖尿病肾病患者分为对照组和治疗组,各 31 例,治疗组在常规降糖治疗的基础上加用银杏叶提取物治疗,治疗周期为 12 周。研究结果显示,银杏叶提取物治疗后,SOD 活性升高,丙二醛水平降低,氧化应激水平降低;血管性假性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)水平降低、一氧化氮水平增加,前后肱动脉内皮依赖性血管舒张功能上升,内皮功能得到改善^[45]。

3.3 中药复方在治疗血管内皮功能障碍的研究

中药复方制剂因其多成分,多途径整合调节发挥作用的特点,使得不同中药存在一定的协同效应。复方制剂通过将中药组合使用,能够针对内皮功能障碍的复杂病理机制进行治疗,从而可能获得更有效的治疗效果。

3.3.1 生脉散加减治疗 生脉散源自金代医家张元素《医学启源》的经典名方,方中主要含有人参、麦冬和五味子。人参为君药,甘平补肺、大补元气;麦冬为臣,甘寒养阴生津、清虚热而除烦;五味子为佐,收敛肺气、止汗解渴。3 味药合用,具有补肺、益气养阴、生津之效,在临床上的具有确切疗效,主要用于心血管系统疾病的治疗,如冠心病、心衰等^[46]。一项基于 120 名慢性心衰患者的临床研究,将患者分为接受常规西医治疗的对照组($n=60$)和生脉散合佛手散加减治疗的联合治疗组($n=60$,在化学药治疗的基础上增加生脉散合佛手散加减治疗),研究结果发现,生脉散合佛手散加减治疗后,患者 Ang II 和 ET-1 的表达水平显著低于对照组,血管内皮功能得到改善^[47]。类似地,在另一项临床研究也发现,生脉散加减治疗通过显著降低 Ang II 和 ET-1 的表达水平,增强慢性心力衰竭急性加重患者的内皮功能^[48]。此外,白承父^[49]选取 98 例 T2DM 伴冠心病患者,通过给予生脉散合丹参饮加减+常规治疗 8 周,结果显示,血清一氧化氮水平在生脉散治疗后显著上升,ET 水平显著下降,冠状动脉左前降支血流量显著上升。生脉散合丹参饮加减可显著提升 T2DM 伴冠心病患者治疗效果,改善血管内皮功能,提升冠脉血流量。

3.3.2 养心汤 养心汤最早出自明代王肯堂所著《证治准绳·类方·惊》,主治心虚血少、惊悸不宁^[50]。由柏子仁、川芎、炒酸枣仁、当归、党参、茯神、

茯苓、清半夏、肉桂、五味子、远志、炙甘草、炙黄芪 13 味中药组成。方中用黄芪为君药,性甘微温,归肺、脾经,具有补脾益肺,使气行血脉通畅之功;臣药茯苓、茯神、当归、川芎则益气健脾,活血行气;柏子仁、酸枣仁、五味子共为佐药,养心敛气;全方共奏益气活血、养心安神之功^[51]。

皇甫海全等^[52]通过给大鼠喂食高蛋白饲料 12 周的方法,成功建立了大鼠血管内皮功能障碍模型,随后 ig 养心汤浸膏混悬液 2.34 g/kg 于模型大鼠。血管内皮电镜结果显示,在正常组中,内皮细胞连续完整,排列紧密,结构正常,而在模型组,血管内皮大部分脱落,内皮细胞肿胀,部分平滑肌细胞向内皮下层迁移。养心汤干预组血管内皮基本连续完好,内膜光滑,内皮细胞胶原纤维和弹力纤维结构基本完整,这些结果表明养心汤能改善内皮功能障碍模型大鼠的血管内皮结构。此外,养心汤干预后,血清中一氧化氮水平升高,ET-1,可溶性血栓调节蛋白水平降低。血栓调节蛋白是一种跨膜糖蛋白,作为内皮细胞受损的标志物,具有维持凝血与纤溶平衡的作用。在血管内皮功能障碍时,大量血栓调节蛋白释放,进入血液循环中,通过抑制细胞因子产生减轻血管炎症反应,对内皮细胞起到保护作用^[53]。上述研究表明,养心汤能够通过保护内皮细胞结构,提高血清中一氧化氮水平,降低 ET-1 和可溶性血栓调节蛋白水平,来抑制炎症反应,及调节血液凝结核机制来改善血管内皮功能。

3.3.3 人参四逆汤加山萸肉 人参四逆汤加山萸肉(原方出自张仲景《伤寒论》),经过复方加减最终方为附子、干姜、人参、山萸肉、炙甘草 5 味中药,具有补中益气、升阳固表的功效^[54]。伊晓倩等^[55]在建立兔骨折模型术前,分别 ig 人参四逆汤加山萸肉 1.8、3.7、7.4 mL/kg,结果证明人参四逆汤加山萸肉组炎症因子 TNF- α 、IL-6 水平显著减低,NF- κ B 通路相关因子表达受到抑制,ET-1 水平显著降低,一氧化氮水平升高,组织病理结果显示血管内皮细胞形态和功能得到改善。表明人参四逆汤加山萸肉可通过抑制炎症反应和调节血管收缩机制保护血管内皮细胞。

3.3.4 葛根芩连汤 高糖诱导的血管内皮细胞会产生大量活性氧,氧化应激可抑制血管内皮细胞增殖、加速凋亡,进而破坏血管内皮细胞的正常功能^[56]。葛根芩连汤作为仲景经方之一,该方组成为葛根 24 g、黄芩 9 g、黄连 9 g、炙甘草 6 g,组方精简,具

有清热利湿的功效,现代研究证实此方具有改善高血糖的作用^[57-58]。陈俊等^[59]研究发现葛根芩连汤含药血清能有效促进 HUVECs 细胞增殖,抑制凋亡, HUVECs 的活性氧、LDH 和丙二醛水平明显降低, SOD 水平显著上升,高糖诱导的血管内皮细胞氧化应激受到明显抑制。高糖环境下,活性氧自由基和氧自由基清除剂降解平衡被打破,机体出现氧化应激的代谢状态,过量活性氧在细胞内产生,同时生成大量丙二醛,细胞内抗氧化酶 SOD 的活性降低,进而损伤血管内皮细胞的功能稳态^[60]。因此,葛根芩连汤可通过促进血管内皮细胞增殖,抑制氧化应激反应,减少活性氧自由基的产生和清除改善内皮细胞功能。

3.3.5 参红补血颗粒 参红补血颗粒是由长春中医药大学附属医院研发的中药新药,该药由景天、红参、白术、麦冬和黄精组成,具有益气生血、活血祛瘀之功效,刘俊秀等^[61]通过冰水浴游泳法构建气滞血瘀型血管内皮功能障碍小鼠模型,发现参红补血颗粒可通过抑制氧化应激,缓解炎症反应,达到保护气滞血瘀型血管内皮功能障碍小鼠血管内皮的作用。

3.3.6 加味黄连温胆汤 黄连温胆汤由温胆汤加黄连而成,其中温胆汤取自《集验方》,方中黄连清热燥湿、泻火解毒,茯苓渗湿宁心,半夏消痞散结,丹参、红花活血化瘀,郁金活血止痛,枳实破气消积,甘草调和诸药。该方主要发挥活血化瘀、行气止痛、益气升阳之功。加味温胆汤联合氯沙坦钾治疗原发性高血压在临床上显示出确切的疗效,治疗后,观察组的中医证状积分、收缩压、舒张压和血清基质金属蛋白酶 9、ET-1 水平显著低于对照组,血清一氧化氮水平明显高于对照组^[62]。叶穗林等^[63]使用加味温胆汤对痰瘀证高血压病患者进行治疗,对高血压病患者有明显疗效,对中医证候积分有明显改善作用,加味温胆汤治疗相较对照组,能明显降低 ET、vWF 水平,促进一氧化氮水平升高,对血管内皮有一定保护作用,缓解血管内皮功能障碍。而加味黄连温胆汤以加味温胆汤加黄连而成,具有活血化瘀、清热化痰之功效^[64]。有研究选取 90 例老年冠心病慢性稳定性心绞痛患者,随机分为联合组和对照组,每组 45 例患者,对照组予以化学药治疗,联合组在对照组基础上加用加味黄连温胆汤,研究证明加味黄连温胆汤联合化学药治疗老年冠心病慢性稳定性心绞痛疗效良好,相较于对照

组,联合组在治疗 2 周后,显示出更好的心电图疗效和主要症状评分。加味黄连温胆汤联合化学药治疗能够显著减轻炎症反应,降低炎症因子 IL-6 和 TNF- α 的水平,改善血管内皮功能,表现为 ET-1 水平的降低,一氧化氮水平的升高^[65]。

3.3.7 温阳化痰祛浊方 该方中附子温补脾肾,大黄利湿化浊,黄芪利水消肿,桃仁去浊通络,全方标本兼顾,有化痰祛浊之功^[66]。收集高海拔地区 102 例阳虚血瘀证的糖调节受损肥胖患者,观察组患者在二甲双胍治疗基础上加用温阳化痰祛浊胶囊,治疗持续 3 个月,使用全数字化高分辨率彩超测定肱动脉血管内皮依赖性舒张功能,结果表明观察组有 28 例(54%)患者的内皮功能从异常转为正常,对照组有 14 例(30%)患者的内皮功能从异常转为正常。温阳化痰祛浊方对糖调节受损肥胖患者的血管内皮功能障碍有改善作用,且比二甲双胍治疗更为显著^[67]。

3.3.8 麝香保心丸 麝香保心丸是一种传统中药制剂,被广泛用于治疗心血管疾病,主要成分为麝香、人参提取物、人工牛黄、肉桂、苏合香、蟾酥和冰片。方中冰片通诸窍、散郁火,牛黄、麝香强心养血,蟾蜍强心。张娜^[68]通过对 103 例慢性充血性心力衰竭患者进行回顾性分析,在静脉注射托拉塞米注射液治疗对照组基础上加用麝香保心丸治疗,实验表明,麝香保心丸可以改善血管内皮一氧化氮代谢,促进血管舒张,减少 ET 的水平,从而达到改善血管内皮功能的作用。

3.3.9 津力达颗粒 津力达颗粒主要由黄精、人参、麦冬等组成,其功效为益气养阴、健脾运津,是临床常用的处方型中成药。研究表明津力达颗粒可有效改善冠心病合并 T2DM 患者病情的进展,降低血糖水平,并通过提高一氧化氮水平,降低 ET-1 水平改善患者的血管内皮功能^[69]。侯丽萍等^[70]研究表明,津力达颗粒联合司美格鲁肽对 T2DM 合并冠心病患者的临床疗效有确切作用,可调节糖脂代谢紊乱,对心脏和血管内皮功能有保护作用。

综上,中药复方在治疗血管内皮功能障碍方面表现出显著的潜力。复方制剂具有多成分、多靶点的特点,且中药之间可能存在协同效应,这为治疗复杂疾病提供了更全面的考虑。以上提到的生脉散、养心汤、人参四逆汤加山萸肉、葛根芩连汤等复方在动物模型中的实验证明了其对血管内皮结构和功能的改善效果。其中,养心汤通过对内皮细

胞的保护、抑制炎症反应、调节血液凝结机制等途径,提高了血管内皮结构的完整性,同时升高了血清中一氧化氮水平,降低了 ET-1 和可溶性血栓调节蛋白水平。人参四逆汤加山萸肉通过降低炎症因子水平、抑制 NF- κ B 通路和降低 ET-1 水平,明显改善兔骨折模型中的血管内皮细胞形态和功能。此外,葛根芩连汤中的黄芩素通过抑制炎症因子的上调,减轻血管内皮细胞的炎症反应和凋亡,进而改善高糖诱导的血管内皮细胞的氧化应激状态。这些实验证明了中药复方在调节血管内皮功能方面的潜在机制,包括抗炎、抗氧化等多方面的作用。综合而言,中药复方在治疗血管内皮功能障碍中展现出多样性和协同效应,为中药在心血管领域的研究提供了新的思路。然而,进一步的研究仍然需要深入,包括更严密的临床试验和深入探究各复方中具体活性成分的机制。有望为中药在心血管疾病治疗中的应用提供更多科学依据。

4 结语

血管内皮功能障碍在多种疾病中发挥重要作用,尤其是在动脉粥样硬化、糖尿病心血管疾病和原发性高血压等疾病中。在这些疾病中,血管内皮细胞的功能受到损害,导致血管壁的异常改变和血液流动的紊乱。深入研究和了解血管内皮功能对于预防和治疗这些疾病,维护心血管系统的健康至关重要。中药在血管内皮功能障碍的调节方面具有显著作用,其通过多种途径实现内皮细胞的增殖、抑制氧化应激和凋亡、改善内皮结构、调整相关因子等,从而取得明确的疗效,对血管内皮细胞的结构和功能产生积极的修复和保护作用,进而改善血管内皮功能。其在体内外模型探讨其潜在疗效和机制的研究也取得了较为丰富的研究成果。中药复方在改善血管内皮功能障碍具有显著作用,根据中医基础理论,中药治疗血管内皮功能障碍的病机主要可归纳为气虚血瘀、阴虚血瘀、正虚邪实、阴阳失调。中药以活血化瘀、养阴、扶正祛邪、调和阴阳为原则治疗能够保护血管内皮免受损伤,防治血管内皮功能障碍。然而,目前大多数实验研究仍停留在中药单体药物对诱导细胞模型和动物模型的水平上,缺乏足够的临床试验来验证其在人体中的效果和安全性。此外,尽管研究表明中药对氧化应激、炎症反应和细胞凋亡等有调节作用,但具体的分子机制仍不清楚。血管内皮细胞功能障碍的调节涉及多途径、多靶点机制,在基因和分子水平上的深层次

探讨对于揭示中药的有效性和科学性、加强中药的推广与应用具有重要意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Jamwal S, Sharma S. Vascular endothelium dysfunction: A conservative target in metabolic disorders [J]. *Inflamm Res*, 2018, 67(5): 391-405.
- [2] Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990s [J]. *Nature*, 1993, 362(6423): 801-809.
- [3] Lucas-Herald A K, Montezano A C, Alves-Lopes R, et al. Vascular dysfunction and increased cardiovascular risk in hypospadias [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(19): 1832-1845.
- [4] Zhen H T, Gui F. The role of hyperuricemia on vascular endothelium dysfunction [J]. *Biomed Rep*, 2017, 7(4): 325-330.
- [5] 王红, 张向阳. 血管内皮功能障碍的研究进展 [J]. 新疆医科大学学报, 2005, 28(2): 180-182.
- [6] 张泽华, 冷玉琳, 杨婵, 等. 基于“亢害承制”理论探讨内皮功能障碍对糖尿病大血管病变的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(4): 227-234.
- [7] 陈斌, 铁明慧, 魏丹霞, 等. 基于“阴阳失调”理论探讨高血压血管内皮功能障碍的中医病因病机 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(13): 2281-2284.
- [8] Babik B, Peták F, Agócs S, et al. Diabetes mellitus: Endothelial dysfunction and changes in hemostasis [J]. *Orv Hetil*, 2018, 159(33): 1335-1345.
- [9] Chistiakov D A, Melnichenko A A, Myasoedova V A, et al. Mechanisms of foam cell formation in atherosclerosis [J]. *J Mol Med*, 2017, 95(11): 1153-1165.
- [10] 杨炀, 占敏霞, 杜伟, 等. 糖尿病大血管病变内皮功能障碍的作用机制及现代中药的研究进展 [J]. 中药药理与临床, 2018, 34(5): 177-181.
- [11] 王中群. 重视糖尿病大血管并发症的发病、机制、评估与防治研究 [J]. 中南医学科学杂志, 2022, 50(1): 1-6.
- [12] Martins A C, Santos A A D, Lopes A C B A, et al. Endothelial dysfunction induced by cadmium and mercury and its relationship to hypertension [J]. *Curr Hypertens Rev*, 2021, 17(1): 14-26.
- [13] Souilhol C, Serbanovic-Canic J, Fragiadaki M, et al. Endothelial responses to shear stress in atherosclerosis: A novel role for developmental genes [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(1): 52-63.
- [14] Murray E C, Nosalski R, MacRitchie N, et al. Therapeutic targeting of inflammation in hypertension: From novel mechanisms to translational perspective [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(13): 2589-2609.
- [15] Horton W B, Barrett E J. Microvascular dysfunction in

- diabetes mellitus and cardiometabolic disease [J]. *Endocr Rev*, 2021, 42(1): 29-55.
- [16] Kwok H H, Ng W Y, Yang M S M, *et al.* The ginsenoside protopanaxatriol protects endothelial cells from hydrogen peroxide-induced cell injury and cell death by modulating intracellular redox status [J]. *Free Radic Biol Med*, 2010, 48(3): 437-445.
- [17] Kim M Y, Lim J H, Youn H H, *et al.* Resveratrol prevents renal lipotoxicity and inhibits mesangial cell glucotoxicity in a manner dependent on the AMPK-SIRT1-PGC1 α axis in db/db mice [J]. *Diabetologia*, 2013, 56(1): 204-217.
- [18] Nie Q, Zhu L P, Zhang L J, *et al.* Astragaloside IV protects against hyperglycemia-induced vascular endothelial dysfunction by inhibiting oxidative stress and Calpain-1 activation [J]. *Life Sci*, 2019, 232: 116662.
- [19] 赵芳, 王洪新, 鲁美丽, 等. 黄芪甲苷对慢性间歇性缺氧诱导血管内皮功能障碍的保护作用 [J]. *中成药*, 2022, 44(10): 3145-3150.
- [20] Zhang L, Liu L S, Wang M Y. Effects of puerarin on chronic inflammation: Focus on the heart, brain, and arteries [J]. *Aging Med*, 2021, 4(4): 317-324.
- [21] Wan C X, Xu M, Huang S H, *et al.* Baicalein protects against endothelial cell injury by inhibiting the TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(2): 3085-3091.
- [22] 贺一凡, 张行行, 唐长杰, 等. 黄芩素-冰片抗脑缺血后内皮功能障碍的作用及机制 [J]. *中草药*, 2023, 54(22): 7455-7465.
- [23] 邢国芳, 霍娉婷, 张昕怡, 等. 橙皮素对高糖所致血管内皮功能障碍和血管内皮细胞损伤的保护作用 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(19): 2605-2608.
- [24] Şaman E, Cebova M, Barta A, *et al.* Combined therapy with simvastatin- and coenzyme-Q10-loaded nanoparticles upregulates the Akt-eNOS pathway in experimental metabolic syndrome [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1): 276.
- [25] 左的于, 夏勇, 石云敏, 等. 14,15-DHET 对牛主动脉内皮细胞中内皮型一氧化氮合酶表达影响的研究 [J]. *重庆医科大学学报*, 2019, 44(3): 255-259.
- [26] Zuo D Y, Jiang H, Yi S X, *et al.* Effects of exploration and molecular mechanism of CsV on eNOS and vascular endothelial functions [J]. *Adv Nano Res*, 2022, 12(5): 501-514.
- [27] Chen L L, Guo Q H, Chang Y, *et al.* Tanshinone II $_A$ ameliorated endothelial dysfunction in rats with chronic intermittent hypoxia [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2017, 31: 47-53.
- [28] 林光柱, 曹鸿雁, 徐国良, 等. 人参皂苷 Rb $_3$ 联合二甲双胍对心肌缺血再灌注大鼠血管内皮细胞的保护作用 [J]. *人参研究*, 2018, 30(3): 2-5.
- [29] Shi W L, Yuan R, Chen X, *et al.* Puerarin reduces blood pressure in spontaneously hypertensive rats by targeting eNOS [J]. *Am J Chin Med*, 2019, 47(1): 19-38.
- [30] Li X J, Lin Y H, Zhou H Y, *et al.* Puerarin protects against endothelial dysfunction and end-organ damage in Ang II-induced hypertension [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2017, 39(1): 58-64.
- [31] 王春梅, 李贺, 吴金滢. 黄连素调节 eNOS/NO 保护软脂酸诱导的 HUVECs 损伤作用机制研究 [J]. *北华大学学报: 自然科学版*, 2014, 15(6): 743-746.
- [32] 张振, 郭刚. 不同剂量黄连素与他汀类药物联合治疗高血压合并动脉粥样硬化的临床疗效 [J]. *心脑血管病防治*, 2022, 22(2): 46-49.
- [33] He A, Zuo D Y, Liang X X, *et al.* Hypoglycemia increases endothelial-dependent vasodilation through suppressing phosphorylation at threonine 495/497 site of endothelial nitric oxide synthase [J]. *Microvasc Res*, 2021, 133: 104075.
- [34] Xu F, Liu Y X, Zhu X X, *et al.* Protective effects and mechanisms of vaccarin on vascular endothelial dysfunction in diabetic angiopathy [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 4587.
- [35] Yao W H, Wang K, Wang X N, *et al.* Icaritin ameliorates endothelial dysfunction in type 1 diabetic rats by suppressing ER stress via the PPAR α /SIRT1/AMPK α pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(3): 1889-1902.
- [36] 潘少霞. 三七总皂苷对缺氧再给氧血管内皮细胞损伤保护效果研究 [J]. *中国医学工程*, 2012, 20(7): 98.
- [37] 王钢, 陈琼芳, 俞献文, 等. 三七总皂苷对血管紧张素 II 致静脉内皮细胞损伤的保护作用 [J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(3): 591-595.
- [38] 陈爱凤, 丁士标, 林旭璦, 等. 红花注射液对野百合碱损伤血管内皮细胞 NO 活性、内皮型 NO 合成酶及结缔组织生长因子表达的影响 [J]. *心电与循环*, 2019, 38(2): 102-105.
- [39] 王利红, 谢青, 纪禄凤, 等. 当归挥发油对自发性高血压大鼠 ET-1、PGI $_2$ 、VEGF 表达水平的影响 [J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 34(3): 297-300.
- [40] Yang G, Lucas R, Caldwell R, *et al.* Novel mechanisms of endothelial dysfunction in diabetes [J]. *J Cardiovasc Dis Res*, 2010, 1(2): 59-63.
- [41] Dhananjayan R, Koundinya K S, Malati T, *et al.* Endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus [J]. *Indian J Clin Biochem*, 2016, 31(4): 372-379.
- [42] Wang X, Zhang J Q, Xiu C K, *et al.* Ginseng-Sanqi-Chuanxiong (GSC) extracts ameliorate diabetes-induced

- endothelial cell senescence through regulating mitophagy via the AMPK pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 7151946.
- [43] 郭亚楠, 仲玉鑫, 郑昕蕊, 等. 香椿子正丁醇提取物改善糖尿病肾病肾小球内皮细胞炎症及机制研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2019, 31(1): 55-60.
- [44] 仲玉鑫, 胡珊, 王婷婷, 等. 香椿子正丁醇提取物通过激活 Nrf2 改善高糖引起的肾小球内皮细胞氧化应激 [J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2019, 28(3): 197-203.
- [45] 刘滇军, 刘辉辉, 李骏峰, 等. 银杏叶提取物对改善早期糖尿病肾病患者内皮功能的临床观察 [J]. 西部医学, 2015, 27(1): 80-82.
- [46] 柴程芝, 庄先飞, 陈茜, 等. 基于“肺主治节”理论探讨生脉散防治心血管疾病作用机制研究设想 [J]. 中医基础医学杂志, 2015, 21(4): 390-392.
- [47] 章敬芳. 益气养阴活血法治疗慢性心力衰竭患者 60 例 [J]. 环球中医药, 2017, 10(1): 97-100.
- [48] 韩毅, 刘涌, 贾月霞, 等. 生脉散加减治疗慢性心力衰竭急性加重的疗效及对血清 GDF-15、可溶性 ST2 水平的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(5): 893-897.
- [49] 白承父. 生脉散合丹参饮加减对 2 型糖尿病伴冠心病患者血小板粘度、血管内皮功能及冠脉血流量的影响 [J]. 四川中医, 2017, 35(6): 108-110.
- [50] 王艳芬, 于晓红, 周亚滨. 养心汤的现代研究 [J]. 河南中医, 2013, 33(3): 434-436.
- [51] 陈波, 孙天强. 中药养心汤药理及临床应用研究进展 [J]. 亚太传统医药, 2018, 14(3): 85-88.
- [52] 皇甫海全, 毕尚青, 于海睿. 养心汤对同型半胱氨酸致大鼠血管内皮功能障碍的影响 [J]. 中国中医急症, 2022, 31(1): 80-83.
- [53] 张雷, 董志恒. 血栓调节蛋白在糖尿病大鼠心肌中的表达及意义 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(15): 3229-3232.
- [54] 鹿洪秀, 吕文学, 赵启东, 等. 中药对老龄兔术后早期反应的影响 [J]. 中国矫形外科杂志, 2020, 28(18): 1690-1694.
- [55] 伊晓倩, 鹿洪秀, 赵启东, 等. 人参四逆汤对兔骨折血管内皮细胞的影响 [J]. 中国矫形外科杂志, 2023, 31(4): 351-356.
- [56] 雷永芳, 林敏华, 汪余嘉, 等. 氟伐他汀对高糖环境中培养的原代人脐静脉内皮细胞损伤改善作用及其机制 [J]. 山东医药, 2022, 62(3): 1-5.
- [57] 杜晨晖, 李津, 闫艳, 等. 葛根芩连汤及其发酵产物干预 2 型糖尿病大鼠的 $^1\text{H-NMR}$ 代谢组学研究 [J]. 中草药, 2018, 49(10): 2302-2311.
- [58] 王生莹, 陈小云, 朱扬彬. 葛根芩连汤治疗糖尿病患者的作用及对糖脂代谢、胰岛 β 细胞功能的影响 [J]. 糖尿病新世界, 2024, 27(3): 85-87.
- [59] 陈俊, 林晓, 葛亚梅, 等. 葛根芩连汤干预高糖诱导人脐静脉血管内皮细胞氧化应激实验研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2023, 43(2): 193-199.
- [60] 祝双华, 刘晓群, 姜怀德, 等. 蛇床子素对高糖诱导人脐静脉血管内皮细胞损伤的保护作用 [J]. 中成药, 2015, 37(5): 929-934.
- [61] 刘俊秀, 周佳, 律广富, 等. 参红补血颗粒对气滞血瘀型血管内皮功能障碍小鼠血管内皮的保护作用及其机制 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2022, 48(6): 1437-1447.
- [62] 杨清明, 邱厚兵, 贺江, 等. 加味温胆汤联合氯沙坦钾治疗原发性高血压的疗效及对血清 MMP9、NO、ET-1 水平的影响 [J]. 四川中医, 2022, 40(10): 81-84.
- [63] 叶穗林, 叶玺, 高雅琦. 加味温胆汤对痰瘀证高血压病患者血管内皮功能障碍的影响 [J]. 广州医药, 2011, 42(5): 49-51.
- [64] 黄图干. 加味黄连温胆汤联合西药治疗冠心病 (痰热瘀阻) 临床效果分析 [J]. 实用中医内科杂志, 2020, 34(2): 23-25.
- [65] 庞世德, 吴华堂. 加味黄连温胆汤联合西药治疗老年冠心病慢性稳定性心绞痛疗效及对血管内皮功能的影响 [J]. 中医药临床杂志, 2020, 32(11): 2146-2149.
- [66] 温智峰, 刘晓宇, 蒲蔚荣. 温阳化痰祛浊方联合脐疗治疗糖尿病胃排空延迟的彩色多普勒疗效观察 [J]. 河南中医, 2018, 38(11): 1690-1693.
- [67] 王成文, 蒲蔚荣. 温阳化痰祛浊方对高海拔地区糖调节受损肥胖患者血管内皮功能障碍的影响 [J]. 高原医学杂志, 2020, 30(3): 48-51.
- [68] 张娜. 麝香保心丸联合托拉塞米治疗慢性充血性心力衰竭疗效观察及对血管内皮功能的影响 [J]. 新中医, 2023, 55(8): 38-42.
- [69] 杨丽, 程奎, 胡淑芳. 津力达颗粒对冠心病合并 2 型糖尿病患者血管内皮功能的影响 [J]. 中国当代医药, 2019, 26(11): 58-60.
- [70] 侯丽萍, 耿建林, 谷巍, 等. 津力达颗粒联合司美格鲁肽对 2 型糖尿病合并冠心病患者糖脂代谢、心脏功能及血管内皮功能的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(7): 39-43.

[责任编辑 赵慧亮]