

中医药调节血管内皮细胞间质转化 抗动脉粥样硬化研究进展

张雪妍¹, 段盈竹¹, 于游², 张欢¹, 王娇丹¹, 耿新冉¹, 于睿^{1*}

(1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110000;

2. 辽宁中医药大学 第二附属医院, 辽宁 沈阳 110000)

[摘要] 内皮间质转化(endothelial-to-mesenchymal transition, EndMT)是内皮细胞在病理刺激下失去特异性标志物、获得间质细胞表型的转化过程,参与动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的发生与发展。近年研究发现,中医药凭借其整体观、辨证论治等独特优势,可通过多层次、多途径、多靶点调控 EndMT 相关信号通路抑制 AS 进程。该文系统综述 EndMT 在 AS 中的作用机制,以及中药单体和复方通过干预 EndMT 抗 AS 的研究进展,为中医药防治 AS 提供新的思路和研究依据。

[关键词] 动脉粥样硬化; 内皮间质转化; 中医药; 研究进展

TCM regulates endothelial-to-mesenchymal transition in treatment of atherosclerosis: a review

ZHANG Xue-yan¹, DUAN Ying-zhu¹, YU You², ZHANG Huan¹, WANG Jiao-dan¹, GENG Xin-ran¹, YU Rui^{1*}

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110000, China;

2. the Second Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110000, China)

[Abstract] Endothelial-to-mesenchymal transition (EndMT) is a process in which endothelial cells lose specific markers and acquire a mesenchymal phenotype under pathological stimulation, contributing to the occurrence and progression of atherosclerosis (AS). Recent studies have shown that TCM, with its unique advantages of holism and treatment based on syndrome differentiation, can inhibit AS by regulating EndMT-related signaling pathways at multiple levels, through multiple pathways and targets. This article systematically reviews the mechanisms of EndMT in AS, as well as the research progress of TCM monomers and compounds in counteracting AS via EndMT intervention, providing new ideas and a scientific basis for the prevention and treatment of AS with TCM.

[Key words] atherosclerosis; endothelial-to-mesenchymal transition; traditional Chinese medicine; research progress

DOI: 10.19540/j.cnki.cjmm.20250929.801

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)以血管功能紊乱和斑块形成为特征,是引发心血管疾病的主要病理基础。据《中国心血管健康与疾病报告 2024》统计,我国现阶段心血管病人数量约为 3.3 亿,占居民死亡构成的 47% 以上,高居死亡率首位^[1]。目前,临床上主要以降血脂、抗血小板、抗凝、溶栓、扩血管、抗氧化等治疗为主,但部分患者存在剂量依赖性、肝功能异常、肌肉及神经损害等不良反应^[2-4]。可见,心血管疾病是危害人类健康的公共卫生问题,AS 的有效防治

迫在眉睫。

近年研究表明,内皮功能障碍是 AS 发生发展的始动环节及重要节点,是促进 AS 斑块和 AS 性血栓的核心因素^[5-6]。最新研究表明,内皮细胞代谢的改变和内皮-间质转化(endothelial-to-mesenchymal transition, EndMT)是内皮功能障碍的新特征^[7]。在 EndMT 过程中,内皮细胞失去其极性并重塑内皮细胞-细胞连接,从而导致内皮功能紊乱,促进 AS 性心血管疾病发生发展。调控 EndMT 的关键靶点有望成为

[收稿日期] 2025-09-01

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82274494);辽宁省博士科研启动基金计划项目(2025-BS-0710)

[通信作者] * 于睿,教授,博士生导师,主要从事中西医结合防治心血管疾病的研究, E-mail: yurui1969@163.com

[作者简介] 张雪妍,博士研究生,主要从事中西医结合防治心血管疾病的研究, E-mail: m13523602561@163.com

未来防治 AS 的重要途径^[8]。中医药在防治 AS 方面具有多成分、多靶点、整体调节的优势,涉及单味中药、单体化合物及中药复方对信号通路的调控。但该方面缺乏系统的归纳,故本文围绕 EndMT 机制,总结中医药通过干预 EndMT 延缓 AS 的研究进展,以期为临床治疗本病提供新的切入点。

1 AS 与 EndMT 的相关性

1.1 AS 对内皮间质转化的影响

生理条件下,内皮细胞具有可塑性,血流等刺激可以诱导内皮细胞的表型切换,由鹅卵石形态转为光滑的间充质样和拉长的成纤维细胞样表型,同时获得运动性和收缩特性,故内皮可塑性是 AS 斑块间充质细胞的起源^[9-10]。AS 是一种涉及细胞代谢和炎症事件的慢性疾病^[11]。炎症反应产生的细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 和 IFN- γ 等加上高胆固醇或慢性刺激等因素可导致持续性炎症,能够通过破坏成纤维细胞生长因子 FGF 介导的 TGF- β 信号通路激活,促进 EndMT^[12-13]。

1.2 内皮间质转化对 AS 的影响

EndMT 是指内皮细胞在高脂等多种因素刺激下,失去内皮细胞表型和功能,获得间充质细胞表型和功能的转化过程,是内皮功能障碍的新特征^[14]。EndMT 状态下内皮细胞原有的抗原如血管内皮钙黏蛋白(VE-cadherin)等消失或减弱,但获得间充质细胞表面抗原如 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)和成纤维细胞特异性蛋白 1(FSP-1)。内皮细胞骨架组成发生改变致使细胞形态由原来的铺路石样转变为纺锤形。内皮细胞在血管内的物理屏障功能和维持血管状态的分泌功能均受到损害。EndMT 可通过分泌促炎分子,合成细胞外基质蛋白和金属蛋白酶,引起平滑肌样细胞的异常增殖,导致血管内皮的通透性增加等促进斑块的形成、增加斑块的不稳定性,进而导致 AS 的发生发展^[15-16]。EndMT 过程是可以逆转的,因此靶向 EndMT 可能为心血管疾病的早期防治带来新的希望,但迄今为止仍缺乏有效的治疗方法。

2 中医对 AS 及 EndMT 的认识

AS 在中医学可归属于“脉痹”“胸痹”等范畴,乃虚实夹杂之证。《素问·痹论》中记载“风寒湿三气杂至,合而为痹也,……以夏遇此者为脉痹”,提出脉痹为五体痹之一,病因是风寒湿邪三者夹杂而至。王清华教授主张“脉痹”病名,认为脉痹即血液凝涩,血脉不通,与 AS 形成机制一致^[17]。《诸病源候论·积聚候》载“诸脏受邪,初未能为积聚,留滞不去,乃成积聚。”可见,脉痹的发生是一个不断发展的过程,病情迁延不愈,既存在有形实邪,又伴有脏腑功能的亏虚,属于虚实夹杂之证。EndMT 形成过程中,内皮细胞结构发生改变,转化为间充质细胞或平滑肌细胞,其特征具体表现为“瘀瘀毒”为代表的胶原蛋白和细胞外基质累积。《素问·脉要精微论》云“夫脉者,血之府也”,血脉是气血运行的枢纽。若瘀浊、瘀血等凝滞于血脉,日久蕴毒,损伤脉络,则加速 AS 进程^[2]。中医认为,AS 的核心病理产物为“瘀瘀毒”,当脏腑虚损,脉气失煦,血行凝滞,则瘀瘀互结,脉道不利,瘀久化热,

化生毒邪,损伤脉络^[18-19]。这与 AS 斑块形成的炎症损伤机制相类似,脉络损伤导致心血管功能失司,经脉持续性渐进性损伤,内皮细胞发生激活,在炎症状态下内皮细胞特有蛋白表达降低的同时间充质细胞特有蛋白表达增加,胶原蛋白和基质金属蛋白酶沉积,血管内皮功能发生改变,加速了 AS 的进展和斑块破裂^[20]。

3 中医药调控 EndMT 治疗 AS

3.1 中药单体及活性成分

3.1.1 黄酮类 淫羊藿是一种具有补肾阳、强筋骨、祛风湿功效的传统中草药,其重要指标成分为淫羊藿苷,具有调节骨骼代谢和脂质代谢、抗炎、抗肿瘤、神经和心血管保护、抗衰、改善生殖系统功能等多种药理活性^[21-22]。刘珊^[23]发现,淫羊藿苷干预 ox-LDL 诱导的 HUVECs 细胞后,通过调控 lncRNA H19/miR-148b-3p/ELF5 信号通路,使得内皮标志物表达发生改变,抑制细胞迁移能力和 EndMT,从而改善 AS 进程。

王不留行黄酮苷是从中药王不留行中提取分离出的主要活性单体,属于黄酮类化合物。现代药理学研究发现,王不留行黄酮苷具有抗炎、抗凋亡、抗纤维化、改善内皮损伤等特性^[24]。王不留行黄酮苷能够抑制 ROS 生成和 p38 MAPK 的磷酸化,不但降低 MCP-1、IL-6、VCAM-1 和 ICAM-1 黏附分子的表达,发挥抗炎作用;同时缓和促凋亡蛋白 Bax、caspase-3 的上调和抑凋亡蛋白 Bcl-2 的下调,抑制 ox-LDL 诱导的内皮细胞凋亡与 EndMT,从而缓解 AS 的发生发展^[25]。

黄芩素是黄芩主要活性成分黄酮类化合物的 1 种,具有抗炎、抗病毒、抑菌、抗氧化应激、抗肿瘤、抗纤维化、调节免疫等药理学功效^[26]。SU G 等^[27]发现黄芩素可以通过抑制 A549 和 H1299 细胞的 Notch 信号传导来下调组织中的 CyclinD1 和 CDK1 表达,抑制细胞入侵,从而缓解 EndMT。此外,朱迪颖^[28]研究发现黄芩素可下调 snail、slug、NF- κ B,上调 BMPR2 蛋白表达,来逆转 EndMT。

葛根素是一种异黄酮类碳苷成分,属于黄酮类化合物中的特定亚类。作为中药葛根的主要活性成分,具有降血压、抗 AS、抗缺血再灌注损伤、抗血栓等心脏保护作用,及抗炎、抗肿瘤、保护肝脏、保护神经细胞、调节肠道微生物群等多种作用^[29]。LI X 等^[30]研究发现葛根素上调了 PI3K、AKT 的表达,并降低了 MMP 的蛋白表达,有效减少活性氧产生、抑制细胞迁移和氧化应激,有效缓解了冠状动脉内皮细胞发生 EndMT,见表 1。

3.1.2 多酚类 丹参具有活血调经、凉血消痈、安神的功效,其主要活性成分之一是丹酚酸。其中,以丹酚酸 A 活性最强,现代药理学研究指出,丹酚酸 A 具有抗脂质过氧化、清除自由基、抗心肌缺血、抗肝硬化、抗菌消炎、神经保护等作用^[31]。YUAN T 等^[32]研究发现丹酚酸 A 通过抑制 ROS 产生介导 Smads、ERK 和 ROCK/cofilin 途径,阻断缺氧环境诱导的 EndMT。

表 1 中药单体及活性成分调控 EndMT 治疗 AS 的作用机制

Table 1 Mechanism of TCM monomers and active ingredients in regulating EndMT in the treatment of AS

中药单体/活性成分	类别	对象	作用机制	参考文献
淫羊藿苷	黄酮	HUVECs	CD31、VE-cadherin ↑; α -SMA; S100A4 ↓; lncRNA H19 ↑; miR-148b-3p ↓; ELF5 ↑	[23]
王不留行黄酮苷	黄酮	HUVECs	CD31 ↑; SM22 α ↓; IL-6; MCP-1、VCAM-1、ICAM-1 ↓; Bax; caspase-3 ↓; Bel-2 ↑; ROS、p38 MAPK 磷酸化 ↓	[25]
黄芩素	黄酮	A549; H1299 细胞	E-cadherin ↑; Twist1、Vimentin ↓; CyclinD1、CDK1、Notch1、hes-1 ↓	[27]
葛根素	黄酮	HUVECs	CD31、VE-cadherin ↑; FSP1、 α -SMA ↓; PI3K、AKT ↑	[30]
丹酚酸 A	多酚	HUVECs	CD31 ↑; α -SMA、Smad2/3 ↓; Smad1/5 ↑; ERK、Cofilin ↓	[32]
姜黄素	多酚	SD 大鼠	CD31、VE-cadherin ↑; α -SMA、Vimentin ↓; DDAH、NRF2 ↑; ADMA、NO ↓	[33]
黄芪甲苷	皂苷	C57BL/6J 小鼠	CD31 ↑; α -SMA ↓; AKT、GSK-3 β 、p-GSK-3 β 、SNAIL ↑	[34]
三七皂苷 R ₁	皂苷	C57BL/6J 小鼠	CD31、VE-cadherin ↑; α -SMA、SM22- α ↓; IL-6、TNF、IL-1 β ↓; HSP90AA1 ↑	[35]
丹参酮 II _A	萜	HUVECs	α -SMA ↓; CD31 ↑; Smad2/3、p-Smad2/3、Snail、Slug ↓	[36]

姜黄具有行气破瘀、通经止痛的功效,重要特征性成分之一为姜黄素。现代药理学发现其可用于治疗神经炎症、风湿性疾病、细菌与病毒感染、恶性肿瘤、AS、心肌梗死等方面^[37]。陈晓等^[33]研究发现姜黄素可介导 NRF2/DDAH/ADMA/NO 途径上调 DDAH 和 NRF2 水平,下调 ADMA 和 NO 的表达,阻止 EndMT 形成,改善心肌纤维化,见表 1。

3.1.3 皂苷类 黄芪为豆科植物的干燥根,乃补气之要药,具有补气升阳、固表止汗、利水消肿之功效,常用于治疗疲劳、心力衰竭、肿瘤和内分泌失调等疾病,其主要活性成分之一黄芪甲苷是一种四环三萜皂苷,具有调节血糖、抗纤维化、抗氧化应激、抗肿瘤等广泛的药理作用^[38-39]。魏澜等^[34]通过黄芪甲苷干预主动脉弓缩窄术复制心力衰竭小鼠模型实验发现,黄芪甲苷可通过 AKT/GSK3- β /SNAIL 通路抑制 EndMT,抑制心肌血管周围和间质内的胶原纤维沉积,减轻心肌组织纤维化,从而改善心力衰竭。

三七具有化瘀止血、活血止痛等功效,主要成分之一为三七皂苷 R₁,具有抗炎、抗凋亡、减少氧化应激、保护线粒体等多种药理作用机制,并在心血管疾病防治中发挥重要作用,例如抑制心肌纤维化、抗心律失常、舒张血管和促血管生成等作用^[40-41]。陈锐^[35]研究发现三七皂苷 R₁能够改变内皮细胞标志物表达,说明了其对 EndMT 的抑制作用,且通过下调 IL-6、TNF、IL-1 β 等炎症因子,上调热休克蛋白编码基因 HSP90AA1,推测三七皂苷 R₁可能是通过抑制炎症通路干预 EndMT 过程,抑制 AS 斑块的进展,见表 1。

3.1.4 萜类 丹参始记录于《神农本草经》,具有活血祛瘀、养血安神的功效,其脂溶性化学成分为二萜醌类化合物,丹参酮 II_A 为其中之一,具有抗炎、抗心脏肥大、抗 AS、抗肿瘤、抗阿尔茨海默病等药理效应^[42]。齐鸿飞等^[36]通过 TGF- β 1 处理的 HUVECs 模型实验发现,丹参酮 II_A 通过阻断 TGF- β /Smad 信号通路的激活,降低细胞形态变化和迁移能力,抑制冠状动脉 EndMT 形成,可能成为防治 PCI 术后再狭窄的有效单体,见表 1。

3.2 中药复方及制剂

3.2.1 活血类 补阳还五汤由黄芪、当归、赤芍、川芎、红花、桃仁、地龙 7 味药组成,首次记载于清代医学家王清任的《医林改错》,是治疗气虚血瘀证之通剂,具有补气活血、化瘀通络的作用。研究发现^[43],补阳还五汤可通过 TCF4/Vimentin 信号轴,上调 VE-cadherin 表达水平,下调 FSP1、Vimentin 和 TCF4 表达,抑制 EndMT 进程,发挥抗纤维化作用。同时,杨其芬等^[44]研究发现,该方还能有效抑制人肺动脉内皮细胞 Wnt1/ β -catenin 信号通路的激活,降低 β -catenin 蛋白表达,抑制 EndMT,从而达到抗特发性肺纤维化的效果。

血府逐瘀汤是治疗“胸中血府血瘀”的经典名方,为桃红四物汤结合四逆散加桔梗、牛膝而成,由桃仁、红花等 11 味中药组成,具有活血化瘀、行气止痛的功效。曾作梅等^[45]通过对比该方干预前后 TGF- β 1 诱导的大鼠肺微血管内皮细胞发现,血府逐瘀汤可显著上调内皮细胞标志蛋白 CD31,下调间充质细胞标志蛋白 α -SMA 的表达,同时通过调控 TGF- β 1/Smad 信号通路,降低 p-Smad2,提高 p-Smad1/5 的蛋白表达,抑制肺动脉细胞 EndMT。

暖心康是根据中医益片活血治法研制的中药复方制剂,以红参、毛冬青组方,两者寒温并济,阴阳相宜,共同起到益气活血的功效。王明炀等^[46]通过阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)合并 AS 小鼠模型实验发现,暖心康可降低主动脉粥样斑块面积,缩小主动脉根部粥样斑块的胶原沉积面积,对主动脉内皮细胞 EndMT 起到抑制作用,进而发挥治疗 AS 的作用。

祛瘀活血汤由天麻、法半夏、苍术、茯苓、陈皮、地龙、桃仁、川芎组成,为陈晓虎教授治疗高血压病左心室肥厚瘀痰互结的经验方,具有活血化瘀、祛湿化痰的功效。袁玲^[47]建立自发性高血压病(SHR)大鼠模型,通过实验发现祛瘀活血汤通过抑制模型组大鼠体内的 TGF- β 1/Smad 通路,提高 Smad7 表达,改善 SHR 大鼠心肌 EndMT 与纤维化。

化痰祛瘀方是贾连群教授防治 AS 的专利方,主要组成为党参、绞股蓝、黄芪、茯苓、法半夏、丹参、川芎、郁金、石菖蒲,具有益气健脾、祛痰化瘀的功效。吕美君等^[48]通过实验发现化痰祛瘀方不仅能降低 ApoE^{-/-}小鼠的血脂水平,增加内皮细胞脱落并减轻血管壁厚度,同时能通过调控 ApoA-I/AKT1/ β -catenin/TGF- β 通路,来调节 EndMT 相关转录因子,进而调节 EndMT 基因表达,改善 EndMT 的形成,见表 2。

3.2.2 化痰类 瓜蒌薤白白酒汤出自张仲景《金匮要略》,由瓜蒌、薤白、白酒 3 味中药配伍组成,具有通阳散结、行气祛痰的功效,是中医治疗胸痹的著名方剂。丁永芳^[49]通过实验发现瓜蒌薤白白酒汤可以通过降低 TGF- β 1 表达,抑制心肌纤维化所致 CD31 表达的减少和 α -SMA/FSP1 表达的增

加,明显抑制心肌纤维化过程中的 EndMT,保护内皮细胞,改善心肌纤维化。此外,张云云等^[50]通过左冠状动脉前降支结扎模拟 II 型心肾综合征大鼠模型,发现由瓜蒌、薤白 2 药组成瓜蒌薤白汤能下调 Vimentin、 α -SMA 和 TGF- β 1 蛋白的表达,上调 E-cadherin、CD31 蛋白的表达,明显抑制 EndMT,减轻心肌和肾间质组织的纤维化程度。

温阳化浊通络方是治疗系统性硬化病的有效中药复方,以黄芪桂枝五物汤和补肺汤等为基础创制,组成为黄芪、党参、山药、淫羊藿、熟地黄、桂枝、积雪草、白芥子、槲果藤、丝瓜络。卞博等^[51]发现,温阳化浊通络方可抑制 HIF-1 α /Foxm1/Smad3 信号通路,促进系统性硬化病肺微血管内皮细胞 EndMT,改善系统性硬化病肺微血管损伤,见表 2。

表 2 中药复方调控 EndMT 治疗 AS 的作用机制

Table 2 Mechanism of TCM compounds in regulating EndMT in the treatment of AS

中药复方	功效	组成	作用机制	参考文献
补阳还五汤	补气活血、化痰通络	黄芪、当归、赤芍、川芎、红花、桃仁、地龙	VE-cadherin $\uparrow$; FSP1、Vimentin、TCF4 $\downarrow$	[43]
血府逐瘀汤	活血化瘀、行气止痛	桃仁、红花、当归、生地黄、牛膝、赤芍、枳壳、甘草、川芎、桔梗、柴胡	CD31 $\uparrow$; α -SMA $\downarrow$; p-Smad2 $\downarrow$; p-Smad1/5 $\uparrow$	[45]
暖心康	益气活血	红参、毛冬青	CD31 $\uparrow$; Vimentin $\downarrow$; α -SMA、Cdh2 mRNA $\downarrow$	[46]
祛瘀活血汤	活血化瘀、祛湿化痰	天麻、法半夏、苍术、茯苓、陈皮、地龙、桃仁、川芎	TGF- β 1、Smad2/3 $\downarrow$; Smad7 $\uparrow$; ET-1、AngII $\downarrow$; NO $\uparrow$	[47]
化痰祛瘀方	益气健脾、祛痰化瘀	党参、绞股蓝、黄芪、茯苓、法半夏、丹参、川芎、郁金、石菖蒲	α -SMA $\downarrow$; VE-cadherin $\uparrow$; ZEB1、TWIST $\downarrow$; ApoA-I $\uparrow$; p-AKT1、p- β -catenin $\uparrow$; TGF- β 1、p-Smad2 $\downarrow$	[48]
瓜蒌薤白白酒汤	通阳散结、行气祛痰	瓜蒌、薤白、白酒	TGF- β 1 $\downarrow$; CD31 $\uparrow$; α -SMA/FSP1 $\downarrow$; Smad1、Smad2、North1、Jagged1、Jagged2、DLL1、DLL2 $\downarrow$	[49]
瓜蒌薤白汤	通阳散结、行气祛痰	瓜蒌、薤白	Vimentin、 α -SMA、TGF- β 1 $\downarrow$; E-cadherin、CD31 $\uparrow$	[50]
温阳化浊通络方	温阳化浊通络	黄芪、党参、山药、淫羊藿、熟地黄、桂枝、积雪草、白芥子、槲果藤、丝瓜络	VE-cadherin、CD31 $\uparrow$; Vimentin $\downarrow$; HIF-1 α 、Foxm1、Smad3 $\downarrow$	[51]
参竹心康汤	益气养阴、活血化瘀	党参、麦冬、黄芪、三七、泽兰、五味子、玉竹、丹参、黄精、葶苈子、姜黄	miRNA-21 $\downarrow$; PTEN、CD31 $\uparrow$; α -SMA $\downarrow$	[52]
芪参六味方	益气活血、补益肝肾	生黄芪、丹参、熟地黄、三七、川芎、山茱萸、茯苓、泽泻、夏枯草、益母草、葛根	VE-cadherin $\uparrow$; FSP1、 α -SMA $\downarrow$; MMP-9 $\downarrow$	[53]
补肾益精中药复方	补肾益精、活血化瘀	阿胶、山萸肉、熟地黄、黄芪、怀山药、茯苓、川红花	VE-cadherin $\uparrow$; FSP1 $\downarrow$; Fli1 $\uparrow$	[54]
健脾补肾中药复方	健脾益气、补肾固本、活血行气、化痰解毒	人参、黄芪、砂仁、白术、茯苓、陈皮、半夏、山药、女贞子、墨旱莲、菟丝子、枸杞子、鸡血藤、白花蛇舌草、三七、半枝莲、甘草	VEGF-C、VEGFR-3、Vimentin $\downarrow$; E-cadherin $\uparrow$	[55]
黄芪葛根汤与远志汤合方	补气升阳、活血通络、安神开窍	黄芪、葛根、远志、石菖蒲	Vimentin、Snail、Twist1、Smad3 $\downarrow$; Glut-4、AMPK $\uparrow$; SREBP-1c $\downarrow$	[56]
黄地安消胶囊	清热润燥、养阴生津、活血化瘀	黄连、生地黄、麦冬、葛根、枇杷叶、三七	α -SMA $\downarrow$; VE-cadherin $\uparrow$; TGF- β 1、Smad2、Smad3 $\downarrow$	[57]

3.2.3 补益类 参竹心康汤是湖南省中医药研究院附属医院喻正科教授治疗心力衰竭的经验方,由党参、麦冬、黄芪、三七、泽兰、五味子、玉竹、丹参、黄精、葶苈子、姜黄组成,具有益气养阴、活血化瘀之功效。成笑楠等^[52]通过腹主动脉缩窄法造模的慢性心力衰竭大鼠实验发现,该方可显著降低 miRNA-21 表达,升高 PTEN 表达,且 CD31 表达显著增加, α -SMA 表达减少,提示该方能够逆转 EndMT,减轻心肌纤维

化,治疗心力衰竭。

芪参六味方是周鹏教授临床治疗高血压病的有效方剂,乃经典名方六味地黄丸结合知名专家刘渡舟治疗高血压病的三草汤化裁而来,由生黄芪、丹参、熟地黄、三七、川芎、山茱萸、茯苓、泽泻、夏枯草、益母草、葛根等组成,具有益气活血、补益肝肾的功效。黄丽君等^[53]发现芪参六味方可显著减轻心肌纤维化,改善心脏舒张功能,并增加 VE-cadherin 蛋

白表达,降低 FSP1、 α -SMA 蛋白表达,抑制 EndMT 作用明确。

补肾益精法是邓铁涛教授运用“肺脾肾相关辨治硬皮病”理论,结合岭南独特的地理环境所拟定的中医特色治法。补肾益精中药复方在体内外具有抗系统性硬皮病皮肤纤维化的效果,由阿胶、山萸肉、熟地黄、黄芪、怀山药、茯苓、川红花组成。谢颂苗等^[54]通过实验证明补肾益精中药复方能够明显改善血管内皮间质,保护血管内皮细胞,且可能与关键作用靶点 Fli1 的上调相关。

健脾补肾中药复方是湖南中医药大学第二附属医院治疗结直肠癌的协定处方,乃六君子汤合二至丸加减解毒祛瘀类中药化裁而成,由人参、黄芪等 17 味药物组成,具有健脾益气、补肾固本、活血行气、化痰解毒的功效。叶鑫等^[55]通过健脾补肾中药复方干预 HCT116 人结直肠癌细胞株构建的直肠癌移植瘤模型发现,该方可显著下调 VEGF-C、VEGFR-3 和 Vimentin 的表达,上调 E-cadherin 的表达,抑制 EndMT 转化,抑制肿瘤细胞的转移,从而达到抗肿瘤的效果。

黄芪葛根汤出自《证治汇补》,功善益气升清,通脉止眩;远志汤出自《医心方》,功善安神益智,化痰开窍。李茂宸等^[56]通过实验发现黄芪葛根汤与远志汤合方能够通过 TGF- β /Smad 信号通路上调 Glut-4、AMPK 蛋白表达水平并下调 SREBP-1c 蛋白表达水平,调节糖脂代谢,抑制 EndMT,从而改善大鼠的糖尿病 AS 状态。

黄地安消胶囊是安徽中医药大学第一附属医院内分泌科用于防治 2 型糖尿病及其大血管病变的临床经验方,由黄连、生地黄、麦冬、葛根、枇杷叶、三七组成,具有清热润燥、养阴生津、活血化瘀之功效。研究发现^[57],黄地安消胶囊能抑制 TGF- β 1/Smad 通路,进而抑制糖尿病大血管病变大鼠胸主动脉中 EndMT 进程,改善胸主动脉结构形态、内皮细胞脱落数量、内膜厚度,从而缓解糖尿病大血管病变的发生,见表 2。

4 结语与展望

AS 是一种慢性炎症性疾病,而内皮功能障碍加速 AS 的发生发展,主要取决于由 EndMT(即内皮细胞失去极性并重塑内皮细胞-细胞连接,获得间充质细胞表型)产生的促炎因子和细胞外基质蛋白等,导致 AS 斑块形成和不稳定性增加。中药单体及活性成分治疗 AS 的种类主要包括黄酮类、多酚类、皂苷类及萜类,中药复方及制剂则包括活血类、化痰类、补益类。上述中药主要基于调控 EndMT 多个信号通路如 TGF- β 、Wnt/ β -catenin、Notch 及微小核糖核酸(miRNA)等,来影响 VE-cadherin、 α -SMA 等蛋白的表达,抑制 EndMT 的发生,从而减缓 AS 的进程。

然而,现阶段的研究仍然存在以下几个问题:①大多关于 EndMT 的研究都集中在肺动脉高压及心肌纤维化等心血管系统疾病,对 AS 及其合并症的研究较少,需要更多高质量、多层次的临床、动物和细胞实验加以探索或验证;②当前中药单体及复方对于抑制 EndMT,改善 AS 存在有效性,但调节 EndMT 的具体机制尚未广泛研究,可增加一定的机制研

究;③因内皮及间质细胞标志物水平表达存在时间依赖性,传统 EndMT 的评价体系具有一定局限性,未来可采用细胞机械表型技术动态监测细胞机械表型,提高评估 EndMT 进展的精确度。

【参考文献】

- [1] 《中国心血管健康与疾病报告 2022》概要[J].中国介入心脏病学杂志,2023,31(7):485.
- [2] 动脉粥样硬化中西医结合防治专家共识(2021 年)[J].中国中西医结合杂志,2022,42(3):287.
- [3] 尹俊锋,逢涛,娄华.阿托伐他汀钙治疗动脉粥样硬化患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2024,40(4):492.
- [4] 刘伟,李星星,林泉,等.通心络胶囊联合阿托伐他汀治疗颈动脉粥样硬化的系统评价[J].药物评价研究,2024,47(2):389.
- [5] XU S, ILYAS I, LITTLE P J, et al. Endothelial dysfunction in atherosclerotic cardiovascular diseases and beyond: from mechanism to pharmacotherapies[J]. Pharmacol Rev, 2021, 73(3):924.
- [6] GIMBRONE MA JR, GARCIA-CARDEA G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis[J]. Circ Res, 2016, 118(4):620.
- [7] ALVANDIL Z, BISCHOFF J. Endothelial-mesenchymal transition in cardiovascular disease[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2021, 41(9):2357.
- [8] XU Y, KOVACIC J C. Endothelial to mesenchymal transition in health and disease[J]. Annu Rev Physiol, 2023, 85:245.
- [9] SINGH A, BHATT K S, NGUYEN H C, et al. Endothelial-to-mesenchymal transition in cardiovascular pathophysiology[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(11):6180.
- [10] 邓艳萍,史胜楠,王培利.中药干预内皮间质转化防治动脉粥样硬化研究进展[J].中国中西医结合杂志,2025,45(5):619.
- [11] LECCE L, XU Y, V GANGULA B, et al. Histone deacetylase 9 promotes endothelial-mesenchymal transition and an unfavorable atherosclerotic plaque phenotype[J]. J Clin Invest, 2021, 131(15):e131178.
- [12] CHEN P Y, SCHWARTZ M A, SIMONS M. Endothelial-to-mesenchymal transition, vascular inflammation, and atherosclerosis[J]. Front Cardiovasc Med, 2020, 7:53.
- [13] 孙欣怡,周建庆,廉姜芳.内皮-间质转化在动脉粥样硬化中的研究进展[J].心电与循环,2022,41(6):607.
- [14] MA J, SANCHEZ-DUFFHUES G, GOUMANS M J, et al. TGF- β -induced endothelial to mesenchymal transition in disease and tissue engineering[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8:260.
- [15] GONG H, LYU X, WANG Q, et al. Endothelial to mesenchymal transition in the cardiovascular system[J]. Life Sci, 2017, 184:95.
- [16] SOULHOL C, HARMSEN M C, EVANS P C, et al. Endothelial-mesenchymal transition in atherosclerosis[J]. Cardiovasc Res, 2018, 114(4):565.
- [17] 江育如,王清海.王清海温阳通脉法治疗动脉粥样硬化的经验[J].中华中医药杂志,2019,34(7):3060.
- [18] 李姿儒,刘东华,李思静,等.基于“虚-瘀-毒”时空演化视角探讨动脉粥样硬化病理机制与中医治疗[J].中国中药杂志,

- 2025, 50(17): 4739.
- [19] 成泽东, 陈以国. 从“胃滞肠壅, 痰瘀蕴毒”探讨动脉粥样硬化的中医病机[J/OL]. 辽宁中医杂志 [2024-12-09]. <https://link.cnki.net/urlid/21.1128.R.20241209.1205.024>.
- [20] 张明倩, 梁五林, 高佳慧, 等. 从中医“虚痰瘀毒”论治 BDNF 在双心疾病中的调控机制[J]. 辽宁中医药大学学报 2025 27(11): 45.
- [21] STEARN W T. The genus epimedium and other herbaceous berberidaceae, including the genus podophyllum: a botanical magazine monograph [M]. Oregon: Timber Press 2002.
- [22] 廖香莲, 吴涛, 梅菊, 等. 淫羊藿及其代谢产物生物活性研究进展[J]. 中成药 2025 47(2): 504.
- [23] 刘珊. 基于 lncRNA H19/miR-148b-3p/ELF5 通路研究淫羊藿苷抑制内皮间质转化改善动脉粥样硬化的作用[D]. 长春: 吉林大学 2022.
- [24] 马欣雨, 徐非, 龚蕾蕾, 等. 王不留行黄酮苷对小鼠动脉粥样硬化的作用及机制[J]. 中国药理学通报 2021 37(11): 1518.
- [25] 龚蕾蕾. 王不留行黄酮苷抑制动脉粥样硬化的形成及其机制研究[D]. 无锡: 江南大学 2019.
- [26] 高鑫, 尹柏坤, 左军. 黄芩提取物及其有效成分的药理作用研究进展[J]. 中医药学报 2025 53(3): 112.
- [27] SU G, CHEN H, SUN X. Baicalein suppresses non small cell lung cancer cell proliferation, invasion and notch signaling pathway[J]. Cancer Biomark, 2018 22(1): 13.
- [28] 朱迪颖. 黄芩素通过抑制内皮间质转化改善野百合碱诱导的肺动脉高压[D]. 太原: 山西医科大学 2018.
- [29] 孟晓伟, 郭风梅, 王倩倩, 等. 葛根素的药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志, 2025 50(11): 2954.
- [30] LI X, SUN S, CHEN D, et al. Puerarin attenuates the endothelial-mesenchymal transition induced by oxidative stress in human coronary artery endothelial cells through PI3K/AKT pathway[J]. Eur J Pharmacol 2020 886: 173472.
- [31] 廖棋, 王珍, 魏敬东, 等. 丹酚酸 A 的提取及合成研究进展[J]. 中国药物化学杂志 2022 32(7): 560.
- [32] YUAN T, CHEN Y, ZHANG H, et al. Salvianolic acid A, a component of *Salvia miltiorrhiza*, attenuates endothelial-mesenchymal transition of HPAECs induced by hypoxia[J]. Am J Chin Med, 2017 45(6): 1185.
- [33] 陈骁, 陈长曦, 高瞻, 等. 姜黄素通过激活 NRF2-DDAH-ADMA-NO 途径抑制内皮间质化改善心脏纤维化[J]. 中国中药杂志, 2022 47(3): 745.
- [34] 魏斓, 王陵军, 何嘉琪, 等. 基于 AKT/GSK3- β /SNAIL 通路探讨黄芪甲苷对心力衰竭心肌纤维化小鼠的保护作用[J]. 中药新药与临床药理 2021 32(9): 1231.
- [35] 陈锐. 三七皂苷 R₁ 通过抑制内皮间质转化抗动脉粥样硬化的作用研究[D]. 昆明: 昆明医科大学 2024.
- [36] 齐鸿飞, 葛腾, 王少兰, 等. 丹参酮 II_A 减轻 TGF- β 1 诱导内皮间质转化的机制研究[J]. 中药药理与临床 2025 41(4): 73.
- [37] 刘伟, 顾秀竹, 吴筱霞, 等. 姜黄素药理作用的研究进展[J]. 华西药理学杂志 2021 36(3): 336.
- [38] 陆国弟, 侯嘉, 强正泽, 等. 组学技术在黄芪质量评价及药理作用机制研究中的应用[J]. 天然产物研究与开发 2024 36(7): 1257.
- [39] 赵小强, 赵静, 张浩波, 等. 黄芪甲苷的提取、分离、纯化及其药理作用的研究进展[J]. 华西药理学杂志 2022 37(6): 711.
- [40] 王汉隆, 孙洋, 刘莎莎, 等. 三七皂苷 R₁ 药理作用机制与神经保护作用研究进展[J]. 中国药理学通报 2024 40(11): 2020.
- [41] 陈卓彬. 三七皂苷 R₁ 防治心血管疾病的研究进展[J]. 现代药物与临床 2023 38(4): 1003.
- [42] 贾静, 单士刚, 迟恒, 丹参酮 II_A 药理作用的研究进展[J]. 湖北科技学院学报(医学版) 2022 36(5): 441.
- [43] 周芮. 补阳还五汤通过 TCF4/Vimentin 信号轴调节内皮间质转化治疗糖尿病合并肺纤维化的分子机制[D]. 成都: 成都中医药大学 2023.
- [44] 杨其芬, 渠景连, 赵惠亮, 等. 基于 Wnt1/ β -catenin 信号通路探讨补阳还五汤含药血清抑制人肺动脉内皮细胞内皮间质转化的机制[J]. 中国实验方剂学杂志 2024 30(7): 49.
- [45] 曾作梅, 王昕玥, 田雷瑜, 等. 血府逐瘀汤对肺动脉内皮细胞间质转化的影响及机制[J]. 中国药理学通报 2024 40(1): 155.
- [46] 王明炆, 王陵军, 梁碧容, 等. 暖心康抑制内皮间充质转化减轻阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并动脉粥样硬化小鼠斑块形成[J]. 中药新药与临床药理 2024 35(6): 789.
- [47] 袁玲. 祛痰活血汤对高血压伴左室肥厚痰瘀互结证患者的临床疗效观察及机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学 2023.
- [48] 吕美君, 贾连群, 闵冬雨, 等. 基于 ApoA-I/Akt1/ β -catenin/TGF- β 通路探讨化痰祛瘀方改善 ApoE^{-/-} AS 小鼠动脉内皮细胞间质转化的作用机制[J]. 辽宁中医杂志 2025 52(1): 159.
- [49] 丁永芳. 基于内皮-间质转化的心肌纤维化细胞模型的建立和瓜蒌薤白白酒汤的应用[D]. 南京: 南京中医药大学 2014.
- [50] 张云云, 张小羽, 王姗姗, 等. 基于内皮/上皮-间质转化探讨瓜蒌薤白汤治疗 II 型心肾综合征的作用机制[J]. 中国药理学通报 2023 39(6): 1173.
- [51] 卞博, 苗青, 吴范武, 等. 温阳化浊通络方体外抑制 HIF-1 α /Foxm1/Smad3 信号通路改善系统性硬化病肺微血管损伤[J]. 中国药理学通报 2024 40(11): 2119.
- [52] 成笑楠, 喻正科, 赵文博, 等. 参竹心康汤抗心衰大鼠心肌纤维化的实验研究[J]. 中国中医急症 2022 31(11): 1913.
- [53] 黄丽君, 董菲, 高群, 等. 芪参六味方抑制内皮-间质转化改善自发性高血压大鼠心肌纤维化的作用机制[J]. 中西医结合心脑血管病杂志 2024 22(3): 452.
- [54] 谢颂苗, 邱路萍, 韩敬端, 等. 补肾益精中药复方对内皮间质转化的影响[J]. 中医学报 2019 34(6): 1221.
- [55] 叶鑫, 王梦涵, 袁婉婧, 等. 健脾补肾法对人结直肠癌裸鼠 VEGF-C、VEGFR-3、E-cadherin、Vimentin 表达的影响[J]. 中医药信息 2023 40(11): 39.
- [56] 李茂宸, 范颖, 李洪洲, 等. 黄芪葛根汤与远志汤合方抑制糖尿病动脉粥样硬化大鼠主动脉内皮细胞间质化的作用机制[J]. 安徽中医药大学学报 2023 42(4): 61.
- [57] 陶猛, 单莉, 张魏, 等. 黄地安消胶囊抑制 EndoMT 干预糖尿病大血管病变的机制[J]. 中药药理与临床 2024 40(10): 41.

[责任编辑 杨驰]