DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.06.008

薤白及其经典配伍抗动脉粥样硬化作用机制的概述

张译心[1],王振涛[1,2],邱月清[1],常红波[2]
[1.河南中医药大学第二临床医学院,河南 郑州 450011;
2.河南省中医院(河南中医药大学第二附属医院),河南 郑州 450053]

摘要:动脉粥样硬化(atherosclerosis,AS)是一种慢性的血管性疾病,是多种心脑血管疾病的病理基础。粥样硬化斑块破裂易出现严重的心脑血管事件。AS形成机制复杂,主要涉及内皮损伤及功能障碍、脂质代谢紊乱沉积、炎症反应、血小板聚集、氧化应激。薤白是《伤寒杂病论》中用于治疗胸痹心痛的要药,具有通阳散结、行气导滞之功。现代研究表明薤白中含有多种有效天然活性成分发挥协同效用作用于多个信号通路,通过梳理相关文献,从调节血管舒张功能、抗炎、抗氧化应激、抗血小板聚集、降脂等多个方面对薤白及其经典配伍抗AS的作用机制进行了综述,为扩大其应用范围、充分发挥其治疗作用、研发临床用药及未来基础研究方向提供了一定的参考。

关键词:薤白;动脉粥样硬化;机制;综述
中图分类号:R285;R256.25 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)06-0046-07

Overview of Anti-Atherosclerosis Mechanism of Xiebai (Allii Macrostemonis Bulbus) and Its Classical Compatibility

ZHANG Yixin[1], WANG Zhentao[1,2], QIU Yueqing[1], CHANG Hongbo[2]
(1. Second Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450011, Henan, China;
2. Henan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, The Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450053, Henan, China)

Abstract: Atherosclerosis (AS) is a chronic vascular disease, which is the pathological basis of many cardiovascular and cerebrovascular diseases. The rupture of atherosclerotic plaque is prone to serious cardiovascular and cerebrovascular events. The formation mechanism of AS is complex, mainly involving endothelial damage and dysfunction, lipid metabolism disorder deposition, inflammatory response, platelet aggregation and oxidative stress. Xiebai (Allii Macrostemonis Bulbus) is an essential medicine used in the *Treatise on Cold Damage and Miscellaneous Diseases* to treat chest obstruction and heart pain. It has the functions of dredging Yang and dispersing mass, and promoting Qi circulation to relieve stagnation. Modern research has shown that Xiebai (Allii Macrostemonis Bulbus) contains multiple effective natural active ingredients that work synergistically on multiple signaling pathways. This article reviewed the mechanism of Xiebai (Allii Macrostemonis Bulbus) and its classic compatibility in anti-AS from multiple aspects such as regulating vasodilation function, anti-inflammation, antioxidant stress, anti-platelet aggregation and lowering lipids, by reviewing the relevant literature. This provided a reference for expanding its application scope, fully exerting its therapeutic effect, and developing clinical drugs and future basic research directions.

Keywords: Xiebai (Allii Macrostemonis Bulbus); atherosclerosis; mechanism; summary

动脉粥样硬化(atherosclerosis,AS)是一种由于脂质代谢异常引起血管进行性狭窄的动脉壁慢性炎症性疾病。是多种心脑血管疾病的病理基础。其中最常见的冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary heart disease,CHD)根据《中国心血管健康与疾病报告2021概要》统计推算[1]患病人数达到1139万人,已成为社会和居民的严重经济负担。单独的AS堵塞冠脉血路可能会引起稳定型心绞痛,但一旦斑块破裂引起血栓形成则易出现严重的心脑血管事件,如心源性猝死。AS形成机制复杂,是多因素共同作用的结果。目前的理论认为,内皮损伤是AS发展的初始步骤之一。在损伤-反应假说中,大血管的分支与弯曲处的血流易受到可被内皮初级纤毛检测到的不均匀和不规则的低壁切应力的干扰[2-3]。被干扰的血液流动和低剪切应力可调节血管内皮细胞(VECs)中与渗透性相关的细胞间连接蛋白的表达和结构[4],使内皮屏障变得对脂蛋白具有渗透

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81573920);国家自然科学基金项目(82205082)
作者简介:张译心(1994-),女,河南安阳人,硕士在读,研究方向:中医药防治心血管内科疾病。
通讯作者:王振涛(1962-),男,河南滑县人,教授、主任医师,博士研究生导师,博士,研究方向:中医药防治心血管内科疾病。

性,导致低密度脂蛋白(low density lipoprotein,LDL)在内膜中被蓄积和隔离,并被活性氧(reactive oxygen species,ROS)氧化或酶裂解,转化为促炎脂蛋白即氧化修饰低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein,ox-LDL)与蛋白聚糖、透明质酸结合[5]。同时,被损伤的 VECs 功能出现障碍,释放的炎性趋化因子会吸引单核细胞及淋巴细胞进入内膜,在内膜中单核细胞激活分化为巨噬细胞。巨噬细胞通过分泌如肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α,TNF-α)、白细胞介素-1(interleukin-1,IL-1)和白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)等各种炎症细胞因子,募集 T 细胞、B 细胞和更多的巨噬细胞进入病变部位[6]。此外,内膜中的巨噬细胞与平滑肌细胞分化的巨噬细胞样细胞一起广泛吞噬 ox-LDL、透明质酸和多功能蛋白聚糖,并因为 ox-LDL 的细胞毒性最终转化为泡沫细胞并凋亡。泡沫细胞的大量堆积,形成了淡黄色的脂质斑块。巨噬细胞、T 细胞和 B 细胞以及树突细胞大量存在于泡沫细胞凋亡区域[7-8],亦会产生细胞因子,即 TNF-α、白细胞介素-1β(interleukin-1β,IL-1β)和 IL-6,诱导平滑肌细胞凋亡或分化为具有骨软骨形成表型的细胞,从而促进 AS 斑块中的矿物质沉积[9]。胶原纤维增生形成的斑块纤维帽被巨噬细胞所分泌的如纤溶酶原激活物、组织蛋白酶和基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9,MMP-9)水解并削薄[10],最终导致斑块破裂、血小板聚集和血栓形成。而活化、聚集的血小板也以多种方式促进斑块早期的形成和进展,主要体现在募集、结合、活化白细胞、触发 VECs 中的炎症反应、释放细胞外囊泡等方面[11]。血小板作为白细胞与血管壁之间的桥梁,可导致单核细胞加速流入发展中的斑块[12-13]。血小板在活化时释放的细胞外囊泡已被证明不仅在炎症期间增强单核细胞和中性粒细胞向血管壁的募集[14-15]还能直接促进单核细胞分化为巨噬细胞[16]并改变巨噬细胞基因型和功能[17-18]以及诱导平滑肌细胞增殖和转化为促炎表型[19]。因此,AS 形成过程主要包括内皮损伤及功能障碍、脂质代谢紊乱沉积、炎症反应、血小板聚集、氧化应激等。

他汀类药物在西医治疗 AS 预防心脑血管事件中处于基石地位[20],其可降低脂质水平,稳定斑块。但随之而来的肝脏损伤、诱发血糖升高、肌肉损伤及神经损伤[21]等不良反应仍是治疗 AS 存在的挑战。此外,当前降脂热点药物前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9,PCSK9)抑制剂降脂作用时间较长,不良反应相对较小,但因为价格昂贵,还未能在临床上推广。近年来,针对中医药防治 AS 及斑块破裂的研究已经有了一定的突破。中药存在多种天然有效成分,有多靶点、多环节的干预 AS 发生、发展的过程的特点,且价格低廉,有深入研究的价值。薤白作为《伤寒杂病论》中治疗胸痹的要药,味辛温,主宣通心阳,行气散结。现代药理学研究发现,薤白含有多种有效活性成分,如薤白皂苷、含硫化合物、含氮化合物、黄酮类化合物、多糖类化合物等[22]。网络药理学分析表明,这些成分发挥协同效用作用于多个信号通路[23],发挥保护血管内皮、抑制血小板聚集、抗炎、降脂等作用。一项关于以薤白为原料的单味成药血脂通的较高质量的临床研究表明薤白提取物提高了血脂控制的成功率[24]。本文梳理了薤白及其配伍在调节血管舒张功能、抗炎、抗氧化应激、抗血小板聚集、降脂等方面治疗 AS 的机制研究进展,为扩大其应用范围、充分发挥其治疗作用、研发临床用药及未来基础研究方向提供了一定的参考。

1 保护血管内皮

1.1 调节血管舒张功能 AS 是脂质与免疫细胞一同沉积于 VECs 之下的疾病,过程涉及 VECs 的损伤及功能障碍。VECs 组成半透明的单层,覆盖于血管内侧,可分泌多种具有调节血管张力、防止血小板聚集、维持血液稳态作用的血管活性物质。如以一氧化氮(NO)、前列腺素 I_2(prostaglandin I2,PGI_2)、前列腺素(prostaglandin E_1,PGE_1)以及内皮衍生的超极化因子(endothelium-derived hyperpolarizing factor,EDHF)为主的舒张因子和主要以血栓素 A_2(thromboxane A_2,TXA_2)和内皮素(endothelin,ET)-1[25]为主的收缩因子来调节血管张力。当内源性的 NO 产生或生物利用度不足时,标志着内皮功能障碍的开始[26]。NO 产生途径除 L 精氨酸-一氧化氮合酶(L-Arginine-eNOS)外还有硝酸盐-亚硝酸盐-一氧化氮(NO_3^--NO_2^--NO)途径。当 L-Arginine-eNOS 途径产生 NO 不足时,NO_3^--NO_2^--NO 会被激活[27],郭玉洪等发现,瓜蒌-薤白药对中含有大量的 NO_3^--NO_2^-,白酒则承担了非常重要的还原作用,以此产生大量 NO。揭示了瓜蒌薤白白酒汤可通过 NO_3^--NO_2^--NO 通路上调 NO,从而发挥维护血管内环境稳态的作用[28]。另有研究表明薤白提取物预防 AS 的可能机制之一是在增加 PGI_2、PGE_1 水平的同时,干扰花生四烯酸(arachidonic acid,AA)代谢,抑制 TXA_2 合成,从而改变 PGI_2/TXA_2 比值,缓解血液的高凝状态[29]。

此外,神经递质 5-羟色胺(5-HT)也参与了内皮血管舒缩反应[30]。魏聪等利用应激束缚模拟抑郁状态的大鼠,发现大鼠存在血管内皮结构与功能的损伤,介导血管舒张的 5-HT1D 受体的信使核糖核酸(messenger RNA,mRNA)和蛋白表达显著下降,介导血管收缩的 5-HT2A 受体 mRNA 和蛋白表达显著升高。薤白提取物可以增加 5-HT1D 受体 mRNA 和蛋白表达,降低 5-HT2A 受体 mRNA 和蛋白表达,减缓舒张功能障碍从而达到保护内皮功能的作用[31]。

内质网应激是一种细胞自我保护机制,当内质网处于应激状态下时可使错误折叠的蛋白恢复正常或者直接被降解,但动脉内皮细胞应激过度则会导致细胞功能异常甚至凋亡,加速 AS 的发展[32]。葡萄糖调节蛋白 78(glucose-regulated protein 78,GRP78)被认为是内质网应激的“信号灯”[33],其在内质网应激状态下可代偿性增多与蛋白激酶 RNA 样内质网激酶(protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase,PERK)解离导致 CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白(CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein,CHOP)表达增加进而诱导半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)表达而使细胞凋亡[33]。吴相峰等[34]发现薤白提取物可以显著使大鼠血浆 ET 水平下降,使血清 NO 水平升高,抑制 GRP78 的表达,达到防止 VECs 受损,保护内皮功能的效用。

1.2 抗炎 炎症反应贯穿整个 AS 的进程。损伤、凋亡的

VECs、被募集的白细胞、活化的血小板均可通过激活炎症信号通路、释放炎性因子或炎性介质参与 AS 斑块形成和激发斑块不稳定性的过程[35]。与 AS 有关的炎症信号通路及下游炎症因子的研究已经取得了一定的突破。公认的与 AS 密切相关的炎性因子包括 MMPs、IL、TNF－α、C－反应蛋白(C－reactive protein,CRP)等[36],核转录因子 κB(NF－κB)/NOD 样受体热蛋白结构域蛋白 3(NOD－like receptor thermal protein domain associated protein 3,NLRP3)炎症小体信号通路可引发多种炎症级联反应[37],有望成为新的抗炎靶点。NF－κB 是 Rel 家族的二聚体蛋白,参与控制多个生物过程,包括免疫、炎症、细胞存活分化和增殖[38],可促进中性粒细胞和巨噬细胞的浸润及细胞因子、趋化因子、黏附分子等的释放,刺激 MMP－9 的表达和分泌[39]。NLRP3 炎症小体是 NLR 家族成员,是最具特征的炎性小体,主要由受体蛋白 NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis－associated speck－like protein containing CARD,ASC)即衔接蛋白 ASC 和效应蛋白半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶－1 前体(pro－Caspase－1)构成[40]。在(NF－κB)/NLRP3 炎症小体信号通路中 NF－κB 可被活化的 TOLL 样受体、血小板细胞等激活,从而使 NLRP3、pro－IL－1β 和pro－IL－18 等炎症因子前体表达显著增多。之后 NLRP3 通过磷酸化的 ASC 募集 pro－Caspase－1 一同构成 NLRP3 炎性小体,通过自我激活产生半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶－1(Caspase－1),在 Caspase－1 的作用下,炎症因子前体被水解分离为 IL－1β、IL－18 等多种具有重要促 AS 作用的促炎介质[41]。此外,ROS、LDL 也可以作为活化信号诱导 NLR 变构,激活炎症小体信号通路[42]。CRP 作为一种全身的炎症介质,可以减少 VECs 中 eNOS 的转录,从而使 NO 释放量降低,同时增加血管细胞黏附因子－1(vascular cell adhesion molecule－1,VCAM－1)、细胞间黏附分子－1(intercellular adhesion molecule 1,ICAM－1)表达进而增强 VECs 对单核细胞的黏着力,并促进单核细胞向巨噬细胞、泡沫细胞转化[43]。TNF－α 可以激活 VECs,使其表达并释放各种炎性因子、趋化因子、黏附因子募集单核细胞迁移至血管内壁。有研究表明,TNF－α 的血液循环水平不仅与高血压病患者的内皮功能障碍相关[44],还与颈动脉粥样硬化厚度相关[45]。

丁立丹等[46]建立了高脂饮食诱导的载脂蛋白 E 基因敲除($ApoE^{-/-}$)小鼠 AS 模型,发现相比于模型组,瓜蒌－薤白给药组主动脉中存在被显著下调的 NLRP3、ASC、Caspase－1 蛋白和 mRNA,血清中的 IL－1β 和 IL－18 的水平降低,且动脉内斑块面积及脂质累积也有明显的减少,证明瓜蒌－薤白可通过调节 NLRP3 炎症小体的表达发挥抗 AS 的作用。温亮等[47]亦发现,薤白皂苷可显著降低血清内炎症因子 TNF－α、IL－1β、IL－6 水平,并抑制 NF－κB 蛋白的表达。活化的血小板可通过 I 型膜糖蛋白受体(CD40L)与内皮细胞膜结合,以胞吐的方式递送释放其携带有 ICAM－1、VCAM－1 的血小板源性微囊泡,激活 CD40L/NF－κB 通路,并进一步释放炎症介质影响内皮功能,研究表明薤白皂苷可降低 CD40L 的表达,影响 CD40L/NF－κB 通路从而抑制内皮炎症反应[48]。

1.3 抗氧化应激 氧化应激是指人体内 ROS 产生与清除能力不平衡时所引发一系列适应性反应。过量的 ROS 氧化 LDL 使之具有细胞毒性,共同参与细胞损伤、诱导血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells,VSMCs)的增殖和迁移、炎症细胞的募集、MMP 的活化和细胞外基质的沉积,并共同引起血管重塑等过程促 AS 发展[49]。ROS 主要包括超氧阴离子自由基(O_2^-)、过氧化氢(H_2O_2)、羟基自由基(－OH)等。体内抗氧化酶主要包括超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase,GSH－Px)、谷胱甘肽 S－转移酶(glutathione S－transferase,GST)、过氧化氢酶(catalase,CAT)等[50]。有研究表明[51]薤白原汁的乙醚提取物可以抵抗氧化应激所致的 DNA 损伤,对血清中的抗氧化酶及 T 淋巴细胞可起到明显的保护作用,并能显著抑制过氧化脂质的形成。韩秋菊等[52]研究表明薤白多糖有较强的－OH 的清除能力。夏新奎等[53]发现,薤白多糖具有抗－OH、O_2^- 的双重作用,且在经硫酸修饰后抗氧化的能力可得到明显提高。

血管内皮是维持血管稳态的重要机械屏障,其功能失衡被认为是 AS 的始动环节,舒缩反应的失衡是内皮功能障碍发生的标志,炎症、氧化应激均有参与其中。薤白及其配伍主要通过上调血管舒张因子、下调血管收缩因子、抑制炎症因子的表达及血管 VECs 的凋亡、清除过量 ROS、保护抗氧化酶等方面起到保护血管内皮的作用。

2 抗血小板聚集

越来越多的证据表明,不管从 AS 的早期阶段表现出的促炎活性,还是到斑块破裂或被侵蚀后形成的血栓性闭塞,血小板都参与了 AS 形成到发生心血管事件的各个阶段。P－选择素又称为 CD62P,可见血小板和 VECs 上,一般情况下处于不表达或低表达状态,当血小板被多种因素激活后发生脱颗粒反应使 P 选择素可在数分钟内表达于膜表面或成为可溶性的 P－选择素脱落[54]。目前,表达于各种白细胞及血小板表面上的 P 选择素糖蛋白配体 1(P－selectin glycoprotein ligand 1,PSGL－1)是 CD62P 最典型的配体。CD62P 与 PSGL－1 作为重要的桥接分子,血小板可通过其与单核细胞、中性粒细胞等白细胞结合,亦可通过此连接途径实现血小板－白细胞结合体在 VECs 上的滚动移行,加速白细胞在损伤处的 VECs 上聚集、黏附、迁移。损伤的 VECs 上表达的 CD62P 也可以直接与白细胞上的 PSGL－1 结合,促进白细胞释放组织因子及炎性因子,加速 AS 的发展。血小板与白细胞结合后一方面激活白细胞及 VECs,上调 ICAM－1、VCAM－1 的表达,另一方面,启动中性粒细胞酪氨酸磷酸化,进一步活跃下游信号,整合素活化,使大量的活化血小板聚集于白细胞周围,多种因素共同作用形成恶性循环。此外,血小板上的 CD62P 通过与单核细胞上 PSGI－1 结合,促进纤维堆积,导致血栓形成。CD40 是 I 型膜糖蛋白,CD40L 作为 CD40 配体,在多类细胞表明均有表达。在血小板中表达的 CD40/CD40L 与 CD62P/PSGL－1 在作用上有相似之处,均可增加血小板及白细胞在 VECs 上的黏附作用,加速 AS 的进程并促进血栓形成[55－58]。

CHD 合理用药指南中明确提出,对于无用药禁忌的 CHD 患者均应口服抗血小板聚集药物改善预后。薤白活性成分中的腺苷、皂苷类、挥发油等成分均具有较强的抗血小板聚集能

力。区文超等[59]发现甾体皂苷可以抑制血小板 CD40 L 表达和血小板中性粒细胞黏附,即在血栓的始发环节进行抑制。FENG H 等[60]使用大鼠冠心病模型,发现薤白皂苷在体内外均可通过磷脂酰肌醇 3 - 激酶/蛋白激酶 B(phosphatidylinositide 3 - kinases/protein kinase B,PI3K/AKT)信号通路抑制 ADP 诱导的血小板聚集,降低封闭群(sprague - dawley,SD)大鼠心肌细胞损伤程度,且在使用薤白皂苷干预后血液中的乳酸脱氢酶(lactatedehydrogenase,LDH)、肌酸激酶 MB 同工酶(creatine kinase isoenzymes,CK - MB)和心脏肌钙蛋白 I(cardiac troponin I,cTnI)水平均低于模型对照组。刘泽军等[61]发现,薤白皂苷发挥在抑制冠心病模型大鼠血小板聚集作用的同时能延长大鼠动脉血的凝血酶原时间(prothrombin time,PT)、凝血酶时间(thrombin time,TT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time,APTT),降低血浆纤维蛋白原(fibrinogen,Fib)含量。冯俊灵等[62]发现,薤白皂苷对 ADP 诱导的大鼠血小板膜糖蛋白 CD62P 的表达和血小板聚集的抑制作用存在剂量依赖趋势,高剂量组的抑制作用更加的显著。还筛选出了薤白皂苷在抗血小板活化和聚集过程中可能发挥关键作用的差异蛋白 Calreticulin、Actin、LIM and SH3 domain protein 1、RCG55135、Protein phosphatase 1、Suppressor of IKBKE1、Ribulose - 5 - phosphate - 3 - epimerase。

薤白活抗血小板聚集的机制主要体现在血小板活化初期,可降低其对白细胞和 VECs 的黏附作用,并存在剂量依赖的趋势。其在抑制 TXA_2 的同时增加 PGI_2 合成的机制或许说明薤白活性物质具有更好的抗血栓形成的作用。

3 降脂

血脂异常是促 AS 发展的重要病理基础,其中以 ox - LDL 浓度升高为著。尽管巨噬细胞对天然的 LDL 是低亲和力状态[63],但现在的降脂策略仍是以降低 LDL 来控制 ox - LDL 水平为主。血清中 LDL 水平的降低是一个复杂的过程,涉及胆固醇代谢的多个步骤。如他汀类药物可抑制羟甲基戊二酰辅酶 A(HMG - CoA)还原酶,从生成阶段显著降低 LDL 水平[64]。PCSK9 抑制剂则通过结合肝脏合成的降解低密度脂蛋白受体(low - density lipoprotein receptor,LDLR)的酶 - 分泌型丝氨酸蛋白酶,竞争性地阻止 LDLR 减少消失。通过促进 LDL 清除,降低 LDL 的血清水平。有研究表明[38],薤白降脂机制可能与上调肝组织中 LDLR、肝脏 X 受体 α(liver X receptor - α,LXRα)的 mRNA 的表达有关。LXRα 是一种配体依赖性核受体,可激活有关胆固醇逆向转运(reverse cholesterol transport,RCT)的关键蛋白 ATP 结合盒转运蛋白 A1(ATP - binding cassette transporter A1,ABCA 1),促进胆固醇从巨噬细胞中流出以防止泡沫细胞生成,并加速胆固醇在肝脏中的代谢、肠道中的排泄,阻止外周细胞对胆固醇的摄取等途径发挥降脂作用[65]。他汀类药物降低甘油三酯(triglyceride,TG)的效果并不理想,存在一定的剩余风险[66]。XIE W 等[67]亦发现薤白皂苷 A 不仅可以显著降低血清 TG、总胆固醇和 LDL - c 水平,且可能存在改善胰岛素敏感性、降低空腹血糖及心血管保护作用。

薤白降低 LDL 水平的同时,也可显著降低 TG,还能防止泡沫细胞的生成。降低空腹血糖的研究提示薤白皂苷 A 或许可以规避他汀类药物带来的血糖升高的不良反应。其作用途径及作用机制需要进一步的验证与探索,为更安全防治 AS 提供依据。

4 讨论

AS 的形成机制复杂,各类机制不是单独发挥作用,而是呈网状形式影响 AS 的进展。对于 AS 所致的 CHD 患者来说,长期服用抗血小板聚集及活化、降脂稳斑药物是必需的,故能够靶向多个方面且安全的治疗方法无疑会降低 AS 相关疾病方面的发病率和致死率。薤白中含有大量的天然活性成分,如薤白甾体皂苷、含硫化合物、多糖类化合物等,其可以通过调节血管舒缩功能、抗炎、抗氧化应激、抗血小板聚集、降脂等多种机制治疗 AS。薤白及其配伍与西药合用,可能会产生较好的协同作用。见插页Ⅺ图 1。虽然薤白及其配伍在抗 AS 的研究取得了一定的进展,初步明确了部分作用机制,但目前关于薤白抗 AS 的机制研究可能还存在以下一些问题及应该深入的研究方向:①缺少大规模、多样本、标准化的临床证据与基础实验。目前机制的阐明多基于动物模型研究,且造模方式较为单一,样本分析仅限于血清样本,方法学相对简单,研究成果可信度相对较低。②核因子红细胞 2 相关因子 2(nuclear factor E2 related factor 2,Nrf2)被认为是抗氧化反应的主要调节因子,并在涉及到 NF - κB 调节炎症反应相关通路中发挥着核心作用,其调控的下游靶点抗氧化因子血红素加氧酶 - 1(heme oxygenase - 1,HO - 1)同时是一个关键的抗炎靶标[68 - 70]。基于薤白及其配伍的抗炎抗氧化作用及相关机制,可以提出假设,其抗炎抗氧化作用是通过调控 Nrf2 相关信号通路实现的,此外,Nrf2/HO - 信号通路还可以抑制脂质过氧化,减少脂质沉积[71],对抗 AS 而言,值得深入研究。③中医是一个辨证医学,存在辨证施治的特点。薤白作为通阳要药,临床多用于心阳不振,痰瘀互结型患者。不同证型下的微观表现是否存在明显差异,薤白及其配伍对于不同证型而言是否存在抗 AS 机制的不同,薤白及其配伍是否适合所有证型的 AS 患者等方面均未进行深入的挖掘探讨。④综合上述研究发现薤白及其配伍防治 AS 可能呈剂量依赖趋势,但实验并未对剂量进行细化以探讨最佳剂量,仅仅只是分为高、中、低 3 组。抑或是不同剂量的薤白是否存在抗 AS 不同阶段的效应效果。⑤对于 CHD 患者而言,需要关注薤白是否存在长期使用的肝肾毒性以及与抗血小板聚集药物合用时是否会增加出血风险。因此,在中医理论指导下建立更加高质量的临床试验与随访是必要的。全方位、多层次、更安全地探讨薤白及其配伍抗 AS 的机制及疗效,可以为薤白及其配伍抗 AS 的临床应用提供更高级别的安全性及有效性的证据。

参考文献

[1] 中国心血管健康与疾病报告 2021 概要[J]. 心脑血管病防治,2022,22(4):20 - 36,40.
[2] VAN DER HEIDEN K,HIERCK B P,KRAMS R,et al. Endothelial primary cilia in areas of disturbed flow are at the base of atherosclerosis[J]. Atherosclerosis,2008,196(2):542 - 550.
[3] PALA R,JAMAL M,ALSHAMMARI Q,et al. The roles of primary

cilia in cardiovascular diseases[J]. Cells,2018,7(12): 233 - 251.
[4] CHIU J J,CHIEN S. Effects of disturbed flow on vascular endothelium: pathophysiological basis and clinical perspectives[J]. Physiol Rev,2011,91(1):327 - 387.
[5] SKLÉN K,GUSTAFSSON M,RYDBERG E K,et al. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis[J]. Nature,2002,417(6890):750 - 4.
[6] POZNYAK A V,BEZSONOV E E,POPKOVA T V,et al. Immunity in atherosclerosis: focusing on T and B cells[J]. Int J Mol Sci,2021,22(16):312 - 315.
[7] AIT - OUFELLA H,SAGE A P,MALLAT Z,et al. Adaptive (T and B cells) immunity and control by dendritic cells in atherosclerosis[J]. Circ Res,2014,114(10):1640 - 1660.
[8] CHOI J H,CHEONG C,DANDAMUDI D B,et al. Flt3 signaling - dependentdendritic cells protect against atherosclerosis[J]. Immunity,2011,35(5):819 - 831.
[9] DURHAM A L,SPEER M Y,SCATENA M,et al. Role of smooth muscle cells in vascular calcification: implications in atherosclerosis and arterial stiffness[J]. Cardiovasc Res,2018,114(4):590 - 600.
[10] LEITINGER N,SCHULMAN I G. Phenotypic polarization of macrophages in atherosclerosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2013,33(6):1120 - 1126.
[11] COENEN D M,HEINZMANN A C A,KAREL M F A,et al. The multifaceted contribution of platelets in the emergence and aftermath of acute cardiovascular events[J]. Atherosclerosis,2021,319:132 - 141.
[12] DA COSTA MARTINS P,VAN DEN BERK N,ULFMAN L H,et al. Platelet - monocyte complexes support monocyte adhesion to endothelium by enhancing secondary tethering and cluster formation[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2004,24(1):193 - 199.
[13] KUCKLEBURG C J,YATES C M,KALIA N,et al. Endothelial cell - borne platelet bridges selectively recruit monocytes in human and mouse models of vascular inflammation[J]. Cardiovasc Res,2011,91(1):134 - 141.
[14] CHIMEN M,EVRYVIADOU A,BOX C L,et al. Appropriation of GPIbα from platelet - derived extracellular vesicles supports monocyte recruitment in systemic inflammation[J]. Haematologica,2020,105(5):1248 - 1261.
[15] KURAVI S J,HARRISON P,RAINGER G E,et al. Ability of platelet - derived extracellular vesicles to promote neutrophil - endothelial cell interactions[J]. Inflammation,2019,42(1):290 - 305.
[16] VASINA E M,CAUWENBERGHS S,FEIJGE M A,et al. Microparticles from apoptotic platelets promote resident macrophage differentiation[J]. Cell Death Dis,2011,2(9):e211 - 221.
[17] SADALLAH S,EKEN C,MARTIN P J,et al. Microparticles (ectosomes) shed by stored human platelets downregulate macrophages and modify the development of dendritic cells[J]. J Immunol,2011,186(11):6543 - 6552.
[18] LAFFONT B,CORDUAN A,ROUSSEAU M,et al. Platelet microparticles reprogram macrophage gene expression and function[J]. Thromb Haemost,2016,115(2):311 - 323.
[19] VAJEN T,BENEDIKTER B J,HEINZMANN A C A,et al. Platelet extracellular vesicles induce a pro - inflammatory smooth muscle cell phenotype[J]. J Extracell Vesicles,2017,6(1):1322454.
[20] 谌甜甜,邹娟,贡雪芃,等.《中国血脂管理指南(2023 年)》药物更新透视[J].医药导报,2023,42(8):1093 - 1097.
[21] MARTINET W,COORNAERT I,PUYLAERT P,et al. Macrophage death as apharmacological target in atherosclerosis[J]. Frontiers in Pharmacology,2019(1):10.
[22] 王荣,白思慧,王露露,等. 薤白的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中国野生植物资源,2021,40(10):73 - 82.
[23] 李尧锋,杨欣,朱璨,等. 基于网络药理学和分子对接分析薤白治疗心肌缺血再灌注损伤的作用机制[J]. 中国医院药学杂志,2020,40(8):885 - 891.
[24] JIA W,LI Y,WAN J,et al. Effects of Xuezhitong in patients with hypertriglyceridemia: a multicentre,randomized,double - blind,double simulation,positive drug and placebo parallel control study[J]. Cardiovasc Drugs Ther,2020,34(4):525 - 534.
[25] SANDOO A,VAN ZANTEN J J,METSIOS G S,et al. The endothelium andits role in regulating vascular tone[J]. Open Cardiovasc Med J,2010,4:302 - 312.
[26] INCALZA M A,D'ORIA R,NATALICCHIO A,et al. Oxidative stress andreactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases[J]. Vascul Pharmacol,2018,100:1 - 19.
[27] CLAYTON Z S,CRAIGHEAD D H,DARVISH S,et al. Promoting healthy cardiovascular aging: emerging topics[J]. J Cardiovasc Aging,2022(1):2.
[28] 郭玉洪,唐耀平,赵洋洋,等. 瓜蒌薤白白酒汤通过 NO_3^- - NO_2^- - NO 途径保护小鼠缺血心肌的实验研究[J]. 辽宁中医杂志,2022,49(1):202 - 207,224.
[29] YG G,LIU Y Y,YANG X H,et al. Effect of Allium cepa L. var. agrogatum Don and Allium macrostemon Bunge on arachidonic acid metabolism[J]. Yao Xue Xue Bao,1988 23(1):8 - 11.
[30] 王昊,邓春玉,饶芳,等. 5 - 羟色胺诱导冠状动脉收缩的机制研究[J]. 中国病理生理杂志,2018,34(5):825 - 831.
[31] 魏聪,张彦芬,贾振华,等. 束缚应激对大鼠主动脉 5 - HT_(1D) 和 5 - HT_(2A)受体表达的影响及通心络、薤白提取物的干预作用[J]. 中国老年学杂志,2010,30(24):3668 - 3671.
[32] 张忠,黄若兰,莫入,等. 动脉粥样硬化易损斑块与内质网应激相关机制的研究进展[J]. 海南医学院学报,2016,22(9):934 - 936.
[33] 代金玲,金珠,李雯. 中医药干预葡萄糖调节蛋白 78(GRP78)表达在糖尿病周围神经细胞凋亡的实验研究进展[J]. 中华保健医学杂志,2023(2):241 - 244.
[34] 吴相锋,李铮,来静,等. 薤白对络气郁滞型血管内皮功能障碍大鼠的作用及机制研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2013,19(5):505 - 506,528.
[35] PARMA L,PETERS H A B,SLUITER T J,et al. bFGF blockade reduces intraplaque angiogenesis and macrophage infiltration in atherosclerotic vein graft lesions in ApoE3 * Leiden mice[J]. Sci Rep,2020,10(1):15968.

[36] 陈建飞,王铭. 炎症介质与动脉粥样硬化斑块破裂的关系[J]. 河北医科大学学报,2021,42(10):1224 - 1228.
[37] 曹珊,崔小数,陈芳,等. 基于 NF - κB/NLRP3 炎症小体途径探讨丹参通脉方抗动脉粥样硬化机制[J]. 中华中医药杂志,2021,36(8):4973 - 4977.
[38] LI S,CAO H,SHEN D,et al. Quercetin protects against ox - LDL - induced injury via regulation of ABCAl,LXR - α and PCSK9 in RAW264.7 macrophages[J]. Molecular Medicine Reports,2018,18(1):799 - 806.
[39] MONACO C,ANDREAKOS E,KIRIAKIDIS S,et al. Canonical pathway of nuclear factor kappa B activation selectively regulates proinflammatory and prothrombotic responses in human atherosclerosis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2004,101(15):5634 - 5639.
[40] MARTINON F,BURNS K,TSCHOPP J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL - beta[J]. Mol Cell,2002,10(2):417 - 426.
[41] 解静,程琦,刘跌佳,等. NLRP3 炎症小体在动脉粥样硬化中的作用研究进展[J]. 天津中医药,2020,37(4):469 - 474.
[42] 李想,郭淑媛,郭心蕊,等. NLRP3 炎症小体及其相关通路与动脉粥样硬化研究进展[J]. 现代生物医学进展,2019,19(8):1587 - 1590.
[43] 薛凤,苑海刚,赵钢. 蓬子菜水煎液对 AS 大鼠主动脉 NF - κB 表达及血清中 ICAM - 1、VCAM - 1、P - seletin 影响[J]. 辽宁中医药大学学报,2016,18(10):31 - 34.
[44] NAYA M,TSUKAMOTO T,MORITA K,et al. Plasma interleukin - 6 and tumor necrosis factor - alpha can predict coronary endothelial dysfunction in hypertensive patients[J]. Hypertens Res,2007,30(6):541 - 548.
[45] SKOOG T,DICHTL W,BOQUIST S,et al. Plasma tumour necrosis factor - alpha and early carotid atherosclerosis in healthy middle - aged men[J]. Eur Heart J,2002,23(5):376 - 383.
[46] 丁立丹,徐鹏博,鲍友利,等. 瓜蒌 - 薤白对 ApoE ~ (- / -) 小鼠动脉粥样硬化过程中 NLRP3 炎症小体活化的影响[J]. 中国动脉硬化杂志,2022,30(1):27 - 35.
[47] 温亮,韩秀平,谢燚,等. 薤白皂苷对冠心病模型大鼠心肌细胞凋亡及炎性因子、NF - κB 表达的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2022,20(13):2359 - 2364.
[48] 凌丝丝,曾艳,李仕正,等. 薤白皂苷对 ADP 诱导血小板源性细胞外囊泡炎症反应的影响[J]. 中药材,2019(9):2157 - 2162.
[49] CHEN Q,WANG Q,ZHU J,et al. Reactive oxygen species: key regulators in vascular health and diseases[J]. British Journal of Pharmacology,2017,175(8):1279 - 1292.
[50] NIKI E. Oxidant - specific biomarkers of oxidative stress. Association with atherosclerosis and implication for antioxidant effects[J]. Free Radic Biol Med,2018,120:425 - 440.
[51] 李向红,张百舜,王爱红,等. 薤白提取物的抗氧化作用研究[J]. 中药材,1994,(11):34 - 37,56.
[52] 韩秋菊,王晓玲,王菲,等. 薤白多糖的提取及体外抗氧化活性研究[J]. 应用化工,2018,(8):1680 - 1683.
[53] 夏新奎,豆成林. 薤白多糖的硫酸化修饰及体外抗氧化活性[J]. 天然产物研究与开发,2015,27(5):881 - 885.
[54] NORDING H M,SEIZER P,LANGER H F. Platelets in inflammation and atherogenesis[J]. Front Immunol,2015,6:98.
[55] 原达,朱国斌. 血小板 P 选择素及 CD40/CD40L 在动脉粥样硬化中的研究进展[J]. 心血管病学进展,2021,42(10):928 - 932.
[56] 陈婧,宋亚楠,黄浙勇. 血小板致动脉粥样硬化作用机制的研究进展[J]. 中国临床医学,2017,24(4):638 - 643.
[57] 潘莹,周碧蓉,翟志敏. 血小板 P - 选择素与动脉粥样硬化研究进展[J]. 安徽医科大学学报,2012,47(10):1237 - 1240.
[58] 项荣,郭红山,孙开琪. 血小板:动脉粥样硬化的诱导者和推动者[J]. 中国细胞生物学学报,2010,32(5):777 - 780.
[59] 区文超,钟赟,刘本荣,等. 薤白皂苷化合物对 CD40L 表达及血小板中性粒细胞黏附的影响[J]. 广东医学,2011,32(7):833 - 835.
[60] FENG H,WANG Z,WANG C,et al. Effect of furostanol saponins from allium macrostemon bunge bulbs on platelet aggregation rate and PI3K/Akt pathway in the rat model of coronary heart disease[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2019,2019:9107847.
[61] 刘泽君,王志鹏,王长松,等. 薤白皂苷对冠心病大鼠血小板聚集及凝血功能的影响[J]. 现代医学,2019,47(4):381 - 384.
[62] 冯俊灵,郭星成,凌丝丝,等. 薤白皂苷抗大鼠血小板活化及聚集的蛋白质组学研究[J]. 广东医学,2018,39(1):63 - 67.
[63] WU M,LIU L,XING Y,et al. Roles and mechanisms of hawthorn and its extracts on atherosclerosis: a review[J]. Frontiers in Pharmacology,2020,11:118.
[64] 杨雅萌. 他汀类降脂药物对心内科疾病治疗的影响[J]. 中国医药工业杂志,2023,54(9):1398 - 1399.
[65] 赵慧佳,李玲,魏婉慧,等. 肝 X 受体的基因多态性与代谢类疾病的相关性[J]. 中国临床药理学与治疗学,2017,22(6):713 - 720.
[66] 马依彤. 动脉粥样硬化患者甘油三酯升高的管理中国专家共识要点与解读[J]. 中国循环杂志,2019,34(S1):66 - 68.
[67] XIE W,ZHANG Y,WANG N,et al. Novel effects of macrostemonoside A,a compound from Allium macrostemon Bung,on hyperglycemia,hyperlipidemia,and visceral obesity in high - fat diet - fed C57BL/6 mice[J]. European Journal of Pharmacology,2008,599(1 - 3):159 - 165.
[68] SAHA S,BUTTARI B,PANIERI E,et al. An overview of Nrf2 signaling pathway and its role in inflammation[J]. Molecules,2020,25(22):5474.
[69] DODSON M,CASTRO - PORTUGUEZ R,ZHANG D D. NRF2 plays a critical role in mitigating lipid peroxidation and ferroptosis[J]. Redox Biology,2019,23(S1):101107.
[70] EL - SHITANY N A,EID B G. Icariin modulates carrageenan - induced acute inflammation through HO - 1/Nrf2 and NF - kB signaling pathways[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy,2019,120:109567.
[71] 秦合伟,孙孟艳,王梦楠,等. 黄芪甲苷控 Nrf2/HO - 1/GPX4 通路抑制铁死亡改善 ApoE ~ (- / -) 小鼠动脉粥样硬化的机制研究[J]. 中国中药杂志,2024,49(13):3619 - 3626.

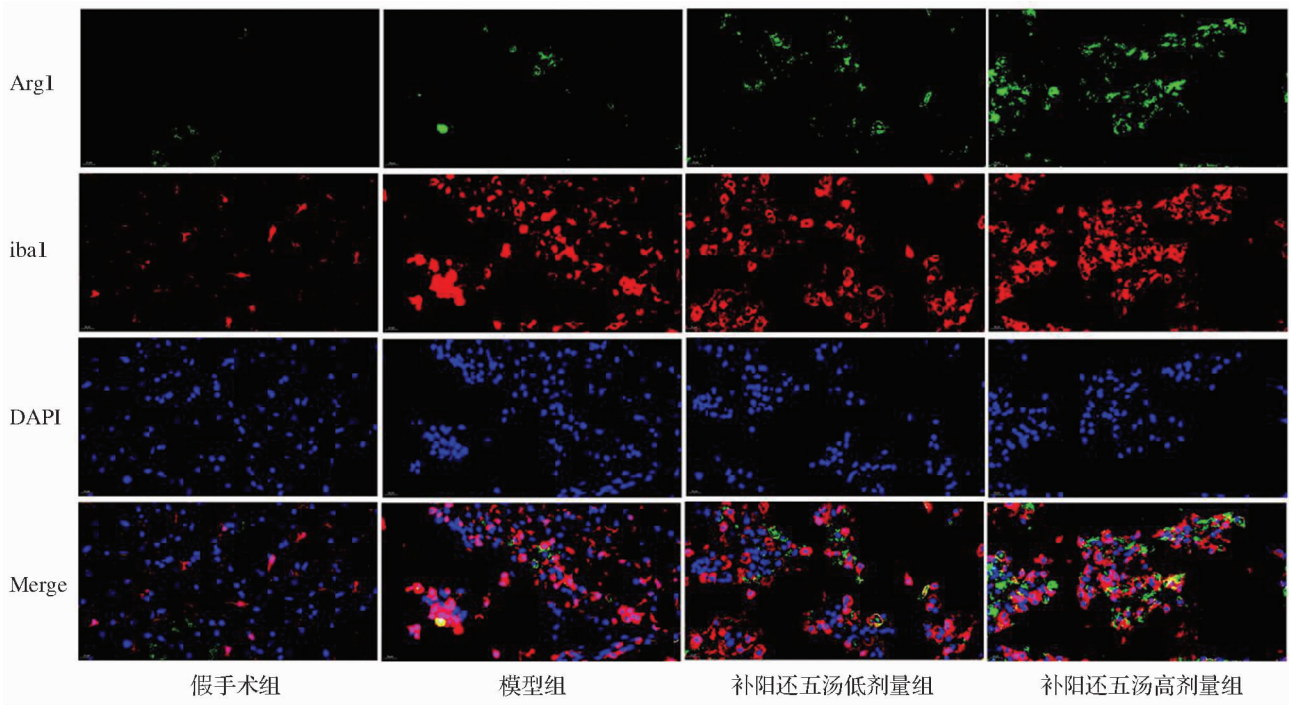


图 5　各组大鼠 Arg1 和 Iba1 免疫荧光双染色的比较

薤白及其经典配伍抗动脉粥样硬化作用机制的概述

（正文见 46－51 页）

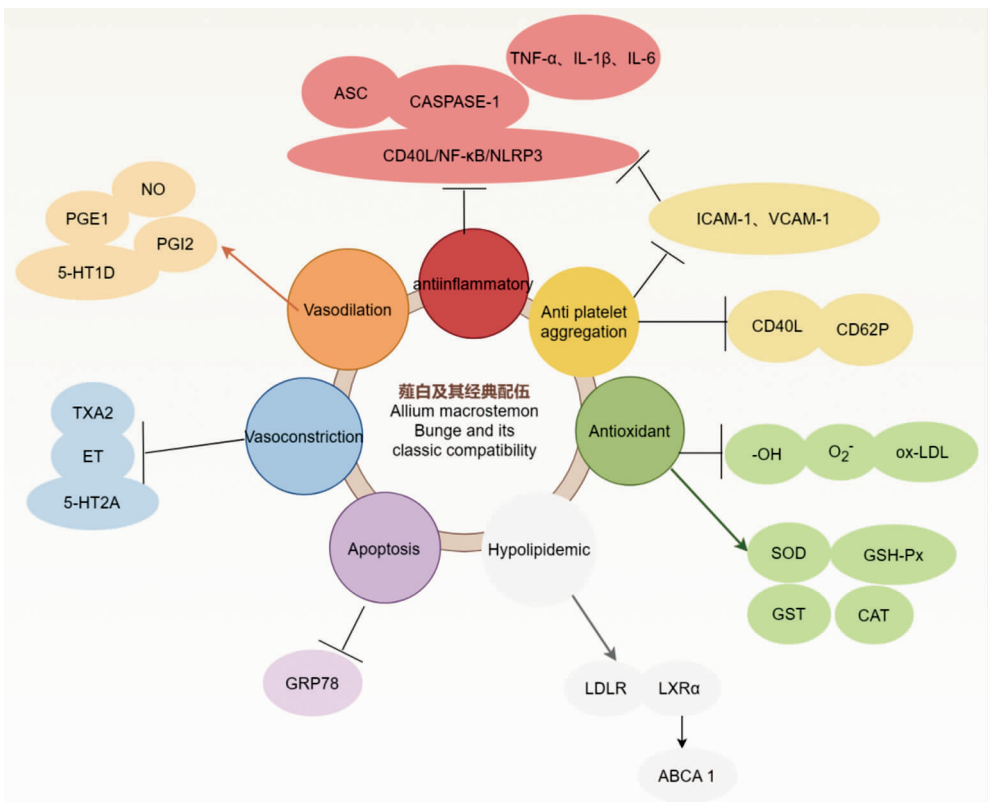


图 1　薤白及其经典配伍抗动脉粥样硬化机制