

# 补阳还五汤抗动脉粥样硬化机制的研究进展

朱博冉<sup>1</sup>, 吴颢昕<sup>2</sup>

(1.南京中医药大学, 2.南京中医药大学脑病学基础实验室, 江苏省南京市 201602)

[关键词] 补阳还五汤; 动脉粥样硬化; 信号通路

[摘要] 补阳还五汤作为中医经典方剂在动脉粥样硬化的防治方面有着较好的疗效,但其治疗机制尚不明确。本文通过整理近年来补阳还五汤对于动脉粥样硬化的作用机制及其信号通路,包括炎症通路、Rho/Rho 激酶信号通路、Toll 样受体信号通路、基质金属蛋白酶信号通路等方面做一综述。

[中图分类号] R28

[文献标识码] A

## Research progress of Buyanghuanwu decoction on mechanism of anti-atherosclerosis

ZHU Bo-Ran<sup>1</sup>, WU Hao-Xin<sup>2</sup>

(1.Nanjing University of Chinese Medicine, 2.Basic Laboratory of Encephalopathy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 201602, China)

[KEY WORDS] Buyanghuanwu decoction; Atherosclerosis; Signaling pathway

[ABSTRACT] Buyanghuanwu decoction is a traditional formula which has good efficiency on the prevention and treatment of atherosclerosis, but its mechanism is still obscure. This paper summarized the Buyanghuanwu decoction's mechanism on signaling pathway of atherosclerosis including inflammatory pathway, Rho/Rho kinase signaling pathway, Toll like receptor signaling pathway, matrix metalloproteinases signaling pathway and so on.

现今心血管方面的疾病已经成为威胁人类死亡的重要疾病,其中以动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)为其常见的基础表现形式<sup>[1]</sup>。中医学认为动脉粥样硬化为“脉痹、胸痹、中风”等相关疾病并以气虚血瘀证型最为常见。益气活血的方剂补阳还五汤以多成分,多靶点,多效应,不良反应少,协同作用强和整体调节的特点,在动脉粥样硬化这种多因素、多病理靶点的复杂性疾病治疗中有独特优势<sup>[2-3]</sup>。补阳还五汤治疗动脉粥样硬化的疗效已经逐渐被人们所认识,在当前的临床研究中,侯秀娟等<sup>[4]</sup>将 80 例冠状动脉硬化型心绞痛患者随机分为内科常规治疗的对照组 40 例和在内科常规治疗上加用补阳还五汤的观察组 40 例。观察组有效率为 90.0%,对照组有效率为 72.5%,观察组心电图有效率为 75.0%,对照组有效率为 52.5%。提示补阳还五汤对治疗冠状动脉硬化型心绞痛有明显优势。龚道凯等<sup>[5]</sup>通过观察补阳还五汤辅助治疗 102 例脑卒中患者发现,补阳还五汤可改善血清总胆固醇、

甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇水平,降低颈动脉内膜中膜厚度和颈动脉血管阻力指数,其对纠正脑卒中患者的脂代谢异常有积极作用,可在一定程度上改善患者动脉粥样硬化症状。夏丽女等<sup>[6]</sup>利用多普勒超声观察 80 例颈动脉粥样硬化患者发现,通过阿托伐他汀联合补阳还五汤对比单纯使用阿托伐他汀治疗,阿托伐他汀联合补阳还五汤治疗可以更好地控制颈动脉粥样硬化的发生与发展。现阶段的实验研究还表明,补阳还五汤有扩张血管、改善微循环、降低血小板聚集率、抗炎、抗氧化和保护血管内皮功能等作用<sup>[7-8]</sup>。本文针对现阶段补阳还五汤防治动脉粥样硬化的相关信号通路方面的研究进行综述。

## 1 补阳还五汤防治动脉粥样硬化的抗炎作用及机制

炎症细胞和因子几乎参与了动脉粥样硬化发

[收稿日期] 2016-02-19

[修回日期] 2016-06-27

[作者简介] 朱博冉,硕士研究生,研究方向为中医药对动脉粥样硬化的治则治法,E-mail 为 zhuboran1991@sina.com。通讯作者吴颢昕,博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向为中医药对脑血管疾病的治则治法,E-mail 为 wuhaoxin@sohu.com。

生发展的全部过程,其通过与黏附因子、趋化因子等因子之间的交互作用扩大了炎症的反应级联范围并最终促成动脉粥样硬化的发生和发展,现阶段的“炎症学说”、“损伤-反应学说”已成为动脉粥样硬化发病机制的主流学说之一<sup>[9]</sup>。补阳还五汤可以通过影响核因子  $\kappa\text{B}$  (nuclear factor- $\kappa\text{B}$ , NF- $\kappa\text{B}$ ) 通路、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路、T 细胞共刺激分子所能介导的相关信号通路和 Toll 样受体信号通路途径,在防治动脉粥样硬化的炎症信号转导通路方面起到重要作用。

### 1.1 补阳还五汤防治动脉粥样硬化的 NF- $\kappa\text{B}$ 信号通路途径

1986 年 Sen 等<sup>[10]</sup>首次发现了成熟的 B 淋巴细胞和浆细胞中 NF- $\kappa\text{B}$ 。在哺乳动物细胞中, NF- $\kappa\text{B}$  家族含有 5 种结构相关蛋白<sup>[11]</sup>,首先被发现并发挥主要作用的是 p50 和 p65 构成的二聚体,其分布最广,几乎存在于所有细胞之中。在处于静息状态的细胞中, NF- $\kappa\text{B}$  可以通过连接抑制蛋白 I $\kappa\text{B}$ , 转变为细胞质内的无活性三聚体复合物 p50-p65-I $\kappa\text{B}$ , 当遭遇炎症细胞因子、氧化剂、病毒等刺激触发后, NF- $\kappa\text{B}$  与 I $\kappa\text{B}$  解离,并根据 p65 磷酸化的情况,起到促进或抑制生长的作用<sup>[12-14]</sup>。

内皮细胞活化和功能紊乱是动脉粥样硬化形成的启动环节,内皮细胞活化的基因调控位点上存在很多 NF- $\kappa\text{B}$  结合位点<sup>[15]</sup>。当激活 NF- $\kappa\text{B}$  通路时基因发生过度表达,其通过调整这种过度表达的促炎细胞因子、生长因子、黏附分子、趋化因子以及诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 和环氧合酶 2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 等与氧化应激有关联的酶基因,最终参与到内皮细胞的炎症反应,从而诱发动脉粥样硬化。在补阳还五汤防治动脉粥样硬化研究中,张红珍等<sup>[16]</sup>研究发现高脂饲料诱导的大鼠主动脉 Rho 激酶及 NF- $\kappa\text{B}$  p65 mRNA 水平可以被补阳还五汤显著降低。从而证实补阳还五汤通过以抑制 NF- $\kappa\text{B}$  p65 mRNA 的方式来下调 Rho 激酶通路的表达,这可能是其治疗动脉粥样硬化的依据之一。早在 2004 年 AU-YEUNG 等<sup>[17]</sup>在高同型半胱氨酸血症大鼠内皮细胞及用同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 干预人脐静脉内皮细胞中发现通过氧化应激途径活化的 NF- $\kappa\text{B}$ 。刘玉晖等<sup>[18]</sup>研究发现补阳还五汤可降低 Hcy 所致 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠主动脉组织中活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 含量的升高,并提高 I $\kappa\text{B}$  蛋白表达和抑制 NF- $\kappa\text{B}$  活化,起到保护血管内皮功能拮抗动脉

粥样硬化的作用。说明补阳还五汤抑制 Hcy 所致 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠血管内皮功能损伤及动脉粥样硬化病变与抑制 Hcy 引起的氧化应激和 NF- $\kappa\text{B}$  的活化途径有关。

### 1.2 补阳还五汤防治动脉粥样硬化的 MAPK 信号通路途径

MAPK 属于丝氨酸/苏氨酸激酶的一类,其由 c-Jun 氨基端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)/应激活化蛋白 (stress activated protein kinase, SAPK)、细胞外调节蛋白激酶 (extra cellular regulated protein kinase, ERK)、p38 MAPK 和 ERK5/大丝裂素活化蛋白激酶 (big MAP MAP kinase, BMK1) 等不同的同工酶组成<sup>[19-20]</sup>。其中 JNK、ERK、p38 MAPK、ERK5/BMK1 可形成各自不同的转导通路,并以用来激活各自不同的转录因子,通过这些被激活的转录因子介导相关细胞生物学效应,与此同时这些转导通路之间也存在着广泛的相互联系并能相互协同或抑制<sup>[21]</sup>。JNK、ERK 及 p38 MAPK 在动脉粥样硬化的发生发展中具有重要的作用,许多促炎基因的表达包括编码肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、E-选择素、白细胞介素 2 (interleukin-2, IL-2)、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)、细胞间黏附分子 1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、COX-2、单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 等的表达均受到这些通路的调节<sup>[22]</sup>。

有丝分裂原激活的蛋白激酶家族 MAPK 是信息传递途径的共同通路。有研究显示在 Klotho<sup>-/-</sup> (ROS 高表达) 小鼠中,氧化应激水平升高可直接导致 p38 MAPK 激活<sup>[23]</sup>。ROS 的产生对 ERK 途径活化同样起重要的作用<sup>[24]</sup>。而上述反应中多种蛋白激酶通过磷酸化连接蛋白可影响细胞间隙连接通讯 (gap junctional intercellular communication, GJIC), 而血管壁的通讯功能主要有缝隙连接蛋白 (connexin, Cx) 组成。Cx 与 GJIC 功能改变与动脉粥样硬化的发生发展有重要意义<sup>[25]</sup>。邱顺辉等<sup>[26]</sup>研究发现,补阳还五汤降低 Hcy 所致 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠主动脉组织中 ROS 含量,下调 p38 MAPK 和 ERK 蛋白表达进而提高动脉粥样硬化拮抗因子 Cx37 表达,动脉粥样硬化保护因子 Cx43 的表达,改善 GJIC 功能,从而保护血管内皮拮抗动脉粥样硬化。

### 1.3 补阳还五汤防治动脉粥样硬化的 T 细胞共刺激分子介导的信号通路途径

T 细胞介导的炎症反应主要环节是对动脉斑块

抗原适应性的免疫应答反应,通过被 T 细胞上调的 T 细胞共刺激分子(包括 ICAM-1、VCAM-1、CD40、MHCII、E-选择素、B7-1、B7-2 类分子)所介导的信号通路,可以促进 IL-1、IL-2、IL-6 及 TNF- $\alpha$  等促炎细胞和相关因子的产生,并最终促进动脉粥样硬化的发生与发展<sup>[27-28]</sup>。其中 ICAM-1 属于黏附分子免疫球蛋白超家族,VCAM-1 是其黏附分子的一种。在未发生动脉粥样硬化时内皮细胞中的 ICAM-1 表达很低,当内皮细胞缺血再灌注损伤下,炎症递质因子等可以通过诱导 ICAM-1 蛋白及 mRNA 的表达,加入到 T 细胞反应中并促进单核细胞与内皮细胞黏附等<sup>[29]</sup>。吕永恒<sup>[30]</sup>等通过阳还五汤对 SD 大鼠动脉粥样硬化的形成影响发现,补阳还五汤对主动脉 ICAM-1 的表达产生抑制作用,进而抑制了炎症细胞趋化、黏附以及迁移,达到防治动脉粥样硬化目的。张红珍等<sup>[31-32]</sup>通过用补阳还五汤治疗高脂饲料诱导 SD 大鼠动脉粥样硬化模型发现,补阳还五汤不仅可以下调 VCAM-1 mRNA 表达,并且在补阳还五汤高剂量治疗和低剂量预防后可明显降低 IL-6、IL-8 及高敏 C 反应蛋白水平,比川芎嗪拮抗动脉粥样硬化有更好的疗效。

#### 1.4 补阳还五汤防治动脉粥样硬化的 Toll 样受体信号通路途径

1988 年由 Hashimoto 等<sup>[33]</sup>在果蝇中发现并阐明结构的一组高度保守受体即 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)。TLR 可以被内源性配体脂蛋白和外源性配体内毒素/脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)等刺激后引起持续的慢性炎症反应并最终形成动脉粥样硬化<sup>[34]</sup>。1997 年由 Medzhitov 等<sup>[35-36]</sup>在哺乳动物中发现的 Toll 同源物 TLR4 是介导脂多糖应答的最主要受体。TLR4 最少有两条信号转导途径:髓样分化因子(myeloid differentiation factor 88, MyD88)依赖型途径与 MyD88 非依赖型途径。其中 MyD88 依赖途径主要通过引起 NF- $\kappa$ B 易位诱导免疫基因转录,最终诱发各种炎症反应;而非 MyD88 依赖途径主要通过 TRAM 与 TRIF 相连的激活干扰素调节因子 3(interferon regulated factor 3, IRF-3)所形成同源二聚体入核,诱导 IFN- $\beta$  基因表达<sup>[37]</sup>。李卿姬等<sup>[38]</sup>利用补阳还五汤含药血清对脂多糖诱导的 HUVEC 影响发现,补阳还五汤可抑制 TLR4 和 MyD88 依赖性信号转导通路及下游的血凝素样氧化型低密度脂蛋白受体 1,从而降低动脉粥样硬化的形成与发展。

## 2 补阳还五汤防治动脉粥样硬化的内皮保护作用及机制

Rho 是一种小分子 G 蛋白,其参与细胞中多种生物学的过程调控并在细胞移动、细胞增殖、细胞周期进程及细胞骨架动力学中具有重要作用<sup>[39]</sup>。其中 Rho 相关螺旋卷曲蛋白激酶(Rho-associated coiled-coil forming protein kinase, ROCK)在收到 Rho 所发送的活化信号之后,可以通过多个氨基酸位点的磷酸化而激活,激活的 ROCK 能够介导其下游的磷酸化/脱磷酸化反应<sup>[22]</sup>。ROCK 有两种分型,ROCK1 主要调控炎症细胞功能,ROCK2 主要调控血管平滑肌细胞功能<sup>[40]</sup>。ROCK 可以磷酸化肌动蛋白细胞骨架的调节因子如肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase, MLCK)、效应蛋白 LIM 激酶(LIM domain kinase, LIMK)等,参与调节细胞骨架和细胞收缩<sup>[41]</sup>。Rho 激酶还能上调纤溶酶原激活物抑制剂 1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)的表达和负调控内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS) mRNA 及下调 eNOS 蛋白的激活,从而减少 NO 释放,促进动脉粥样硬化的发生<sup>[42]</sup>。刘志勇<sup>[43]</sup>等通过补阳还五汤对 Hcy 诱导的脐静脉内皮细胞损伤模型的治疗发现,补阳还五汤可以通过调节 Rho/Rho 激酶信号通路减少 ROCK、MLCK 的活化及其蛋白表达,改善内皮细胞骨架蛋白结构从而减少内皮细胞受损,维持细胞内皮完整性而发挥抗动脉粥样硬化的作用。刘玉晖等<sup>[44]</sup>研究发现,补阳还五汤能明显抑制 Hcy 所致的 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠动脉粥样硬化病变与提高紧密连接蛋白表达量的功能有关。张红珍<sup>[45]</sup>等通过检测维生素 D3 联合高脂饲料诱导的 SD 大鼠动脉粥样硬化模型发现,用补阳还五汤高剂量干预和低剂量预防后的 SD 大鼠主动脉 Rho 激酶 mRNA 及 PAI-1 mRNA 表达水平均显著降低,且 eNOS mRNA 表达水平上调,与辛伐他汀效果相仿,说明补阳还五汤抑制 Rho 激酶 mRNA 和 PAI-1 mRNA 表达水平及上调 eNOS mRNA 表达水平可能是补阳还五汤防治动脉粥样硬化的机制之一。

## 3 补阳还五汤防治动脉粥样硬化的抑制血管重构作用及机制

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)是一类酶活性 Zn<sup>2+</sup>和 Ca<sup>2+</sup>依赖性肽链内切水解酶,能溶解结缔组织和细胞外基质的多种成分,

并参与动脉粥样硬化的血管壁重构、斑块破裂、血栓形成等病理生理过程<sup>[46]</sup>。其中 MMP-9 是降解弹性蛋白的主要酶,又称明胶酶 B,是 MMP 家族的重要成员之一,是平滑肌细胞增殖发展和从收缩型向合成型转换的重要媒介,MMP-9 活化可显著增加弹性蛋白的降解,并与斑块不稳定性密切相关<sup>[47-50]</sup>。张红珍等<sup>[51]</sup>利用补阳还五汤治疗高脂饲料诱导的 Wistar 大鼠模型,发现补阳还五汤可以下调 MMP-9 的表达并降低血脂水平,且比川芎嗪有更好的疗效,说明下调血管 MMP-9 可能是补阳还五汤治疗动脉粥样硬化的机制之一。

#### 4 补阳还五汤防治动脉粥样硬化的降脂作用及机制

1982 年 Furchogott 等<sup>[52]</sup>发现缓激肽能够诱导内皮细胞产生引起血管松弛的一种介质,并于 1986 年提出一氧化氮(nitric oxide, NO)的名称<sup>[53]</sup>。自此 NO 引起了生物学家们的热议并成为动脉粥样硬化的研究热点。在既往报道中,高脂血症状态下,动脉内皮产生 iNOS 增多,使 NO 释放增多<sup>[54-55]</sup>。高脂血症下 NO 含量与生物活性变化可反映内皮功能状态,NO 功能的低下可与内皮细胞损伤密切相关<sup>[56]</sup>。在正常状态下,内皮释放的 NO 可以减少血小板聚集、单核细胞黏附和平滑肌细胞增殖。高脂血症时内皮功能发生障碍,NO 产生减少,功能失调的内皮细胞表面表达的黏附分子与白细胞结合,可以激活炎症细胞进入动脉壁引起斑块生长,最终促使动脉粥样硬化的发生<sup>[57-58]</sup>。NO 由一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)催化左旋精氨酸并同时生成瓜氨酸时释放出来的<sup>[59]</sup>。NOS 是 NO 合成过程中的唯一限速酶,是调节 NO 合成的重要环节。NOS 可以分为三种:eNOS、iNOS、神经元型 NOS(neuronal nitric oxide synthase, nNOS)<sup>[56]</sup>。尚改萍等<sup>[60]</sup>利用高脂高胆固醇饲养的家兔动脉粥样硬化模型发现,加饲补阳还五汤家兔血浆中 NO 水平并无明显改变,可能与补阳还五汤降低血脂、抑制氧自由基引起的脂质过氧化反应有关。孙学刚等<sup>[61]</sup>利用补阳还五汤抗高脂饲料造成的 BALB/c 小鼠动脉粥样硬化模型发现,iNOS 活性增加,NO 释放增加,导致脂质过氧化,细胞坏死并释放更多的炎症介质形成内皮功能障碍,而炎症介质释放又可以刺激 iNOS 表达增加,从而释放更多的 NO 并加速脂质过氧化进程,最终形成炎症介质释放的正反馈环

路。而补阳还五汤防治动脉粥样硬化可能正是通过延缓内皮功能障碍的发生降低 iNOS 活性来打断这个环路,最终实现降低血脂改善动脉粥样硬化的目的。

#### 5 小 结

虽然补阳还五汤抗动脉粥样硬化的疗效明确,但其机制尚需更深入探索。在补阳还五汤干预动脉粥样硬化信号通路的研究方面,可以在现阶段流行的炎症机制中开展 TLR3、TLR4、TLR7 等通路的探索,这是理清补阳还五汤机制的当务之急。未来通过补阳还五汤对细胞通路作用的逐渐明确,有望能够给补阳还五汤防治动脉粥样硬化的机制带来更多突破性的进展。

#### 【参考文献】

- [1] Libby P. Atherosclerosis in inflammation [J]. Nature, 2002, 420(6917): 868-874.
- [2] 刘俊娥, 张继平. 补阳还五汤药效物质基础的研究进展 [J]. 中医药信息, 2012, 29(5): 117-119.
- [3] 张凤芹, 葛向党, 张 艳, 等. 益气活血中药和辛伐他汀西药对球囊损伤后动脉粥样硬化家兔血管内皮功能的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(5): 1 033-036.
- [4] 侯秀娟. 补阳还五汤治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病心绞痛临床研究 [J]. 中医学报, 2013, 28(3): 405-406.
- [5] 龚道凯, 张学敏. 补阳还五汤对脑卒中患者血脂及动脉粥样硬化的影响 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16(24): 20-22.
- [6] 夏丽女, 罗琳娜, 陈文华. 阿托伐他汀联合补阳还五汤治疗颈动脉粥样硬化彩色多普勒超声疗效观察 [J]. 新中医, 2015, 47(3): 37-38.
- [7] 王晚霞, 李荣亨. 补阳还五汤作用机制研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2008, 6(5): 574-576.
- [8] 姚 晖, 张继平. 补阳还五汤抗血栓实验研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2006, 13(5): 95-97.
- [9] 刘俊田. 动脉粥样硬化发病的炎症机制的研究进展 [J]. 西安交通大学学报(医学版), 2015, 36(2): 141-152.
- [10] Sen R, Baltimore D. Inducibility of kappa immunoglobulin enhancer-binding protein NF-kappa B by a posttranslational mechanism [J]. Cell, 1987, 47(6): 921-928.
- [11] Perkins ND. Integrating cell-signalling pathways with NF-kappaB and IKK function [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2007, 8(1): 49-62.
- [12] Karin M, Ben-Neriah Y. Phosphorylation meets ubiquitination: the control of NF-kappaB activity [J]. Annu Rev Immunol, 2000, 18(1): 621-663.

- [13] Mémet S. NF-kappaB functions in the nervous system: from development to disease [J]. *Biochem Pharmacol*, 2006, 72(9): 1 180-195.
- [14] Gutierrez H, Davies AM. Regulation of neural process growth, elaboration and structural plasticity by NF- $\kappa$ B [J]. *Trends Neurosci*, 2011, 34(6): 316-325.
- [15] Ferran C, Millan MT, Csizmadia V, et al. Inhibition of NF- $\kappa$ B by pyrrolidine dithiocarbamate blocks endothelial cell activation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1995, 214(1): 212-223.
- [16] 张红珍, 李 丽, 焦 瑞, 等. 补阳还五汤对动脉粥样硬化模型大鼠主动脉 Rho 激酶及 NF- $\kappa$ B p65 mRNA 表达的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2015, 35(12): 1 495-500.
- [17] Auyeung KKW, Woo CWH, Sung FL, et al. Hyperhomocysteinemia activates nuclear factor- $\kappa$ B in endothelial cells via oxidative stress [J]. *Circ Res*, 2004, 94(1): 28-36.
- [18] 刘玉晖, 邱顺辉, 游 宇, 等. 补阳还五汤抗 Hey 致动脉硬化作用与调控核因子- $\kappa$ B 活性相关性的研究 [J]. *中国药理学杂志*, 2012, 47(2): 104-108.
- [19] Chang L, Karin M. MAP kinase signalling cascades [J]. *Nature*, 2001, 410(6824): 37-40.
- [20] Maccorkle RA, Tan TH. Mitogen-activated protein kinases in cell-cycle control [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2005, 43(3): 451-61.
- [21] Chen JY, Wang C, Wang J, et al. The advances of MAPK signaling pathway [J]. *Chin Med Pharm*, 2011, 1(8): 32-34.
- [22] 卢 琼, 谭 睿, 崔文婷, 等. 细胞信号通路对动脉粥样硬化 [J]. *中国医药生物技术*, 2012, 7(3): 211-215.
- [23] Hsieh CC, Kuro-OM, Rosenblatt KP, et al. The ASK1-signalosome regulates p38 MAPK activity in response to levels of endogenous oxidative stress in the Klotho mouse models of aging [J]. *Aging*, 2010, 2(9): 597-611.
- [24] Hsieh HL, Wang HH, Wu WB, et al. Transforming growth factor- $\beta$ 1 induces matrix metalloproteinase-9 and cell migration in astrocytes: roles of ROS-dependent ERK and JNK-NF- $\kappa$ B pathways [J]. *J Neuroinflammation*, 2010, 7(2): 88.
- [25] Brisset AC, Isakson BE, Kwak ABR. Connexins in vascular physiology and pathology [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2009, 11(2): 267-282.
- [26] 邱顺辉, 章常华, 高书亮, 等. 补阳还五汤抗动脉粥样硬化与间隙连接蛋白关系的研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(18): 161-165.
- [27] 韦柳霞, 朱继金. T 细胞活化及共刺激分子信号转导与动脉粥样硬化的关系 [J]. *医学信息旬刊*, 2010, 5(2): 438-439.
- [28] Gotsman I, Sharpe AH, Lichtman AH. T-cell costimulation and coinhibition in atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2008, 103(11): 1 220-231.
- [29] Pi X, Lockyer P, Dyer LA, et al. Bmper inhibits endothelial expression of inflammatory adhesion molecules and protects against atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(9): 2 214-222.
- [30] 吕永恒, 黎洪展, 肖卫辉, 等. 补阳还五汤对动脉粥样硬化大鼠细胞间黏附分子-1 表达的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(17): 4 772-774.
- [31] 张红珍, 陈燕清, 耿艳军. 动脉粥样化模型大鼠主动脉血管细胞黏附分子 1 mRNA 表达与补阳还五汤的干预 [J]. *中国组织工程研究*, 2012, 16(15): 2 776-779.
- [32] 张红珍, 李 丽, 焦 瑞, 等. 补阳还五汤对动脉粥样硬化模型炎症因子调控的作用 [J]. *中药药理与临床*, 2015, 31(2): 152-153.
- [33] Hashimoto C, Hudson KL, Anderson KV. The Toll gene of *Drosophila*, required for dorsal-ventral embryonic polarity appears to encode a transmembrane protein [J]. *Cell*, 1988, 52(2): 269-279.
- [34] 王笑梅, 司良毅. Toll 受体与动脉粥样硬化的关系研究进展 [J]. *第三军医大学学报*, 2005, 27(10): 1 055-056.
- [35] Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA Jr. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity [J]. *Nature*, 1997, 388(6640): 394-397.
- [36] Poltorak A, He X, Smirnova I, et al. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in *Tlr4* gene [J]. *Science*, 1998, 282(5396): 2 085-088.
- [37] 杨安强, 陈礼刚. Toll 样受体 4 的研究进展 [J]. *泸州医学院学报*, 2011, 34(3): 306-308.
- [38] 李卿姬, 姜 华, 姜玉姬. 补阳还五汤含药血清对 Toll 样受体 4 信号转导通路及氧化低密度脂蛋白受体-1 表达的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(6): 155-158.
- [39] 范丽菲, 闫慧娟, 莫日根. Rho 小 G 蛋白介导细胞周期调控 [J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2013, 29(7): 619-628.
- [40] Satoh K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Rho-kinase: important new therapeutic target in cardiovascular diseases [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301(2): 287-296.
- [41] Spiering D, Hodgson L. Dynamics of the Rho-family small GTPases in actin regulation and motility [J]. *Cell Adh Migr*, 2011, 5(2): 48-50.
- [42] 孙倩倩, 吉爱国. ROCK 与动脉粥样硬化 [J]. *生命的化学*, 2013, 33(6): 690-694.
- [43] 刘志勇, 游 宇, 易文凤, 等. 补阳还五汤通过调节 HU-VEC 细胞 Rho/Rho 激酶信号通路作用于动脉粥样硬

- 化的研究[J]. 中药新药与临床药理, 2015, 26(5): 595-600.
- [44] 刘玉晖, 易文凤, 游宇. 补阳还五汤抗动脉粥样硬化作用与紧密连接蛋白的关系[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(24): 155-159.
- [45] 张红珍, 李丽, 焦瑞, 等. 补阳还五汤对动脉粥样硬化模型主动脉 Rho 激酶 PAI-1 及 eNOS mRNA 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(16): 110-114.
- [46] 石健, 侯静波. 基质金属蛋白酶与动脉粥样硬化关系研究新进展[J]. 国际心血管病杂志, 2013, 40(1): 25-27.
- [47] Karki R, Sahi N, Jeon ER, et al. Chungtaejon a Korean fermented tea scavenges oxidation and inhibits cytokine induced proliferation and migration of human aortic smooth muscle cells[J]. Plant Foods for Human Nutrition, 2011, 66(1): 27-33.
- [48] Robertson L, Grip L, Hultén LM, et al. Release of protein as well as activity of MMP-9 from unstable atherosclerotic plaques during percutaneous coronary intervention[J]. J Intern Med, 2007, 262(6): 659-667.
- [49] 王腾玉, 彭成海. 基质金属蛋白酶及其抑制剂与动脉粥样硬化斑块稳定性的关系研究进展[J]. 中国综合临床, 2012, 28(9): 997-999.
- [50] 杨粉娣, 郭姣. 基质金属蛋白酶与动脉粥样硬化斑块稳定性的关系研究进展[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(21): 3 981-983.
- [51] 张红珍, 李丽, 刘亚明. 补阳还五汤对动脉粥样硬化模型主动脉基质金属蛋白酶表达量的影响[J]. 中国中医急症, 2008, 17(5): 649-651.
- [52] Cherry PD, Furchgott RF, Zawadzki JV, et al. Role of endothelial cells in relaxation of isolated arteries by bradykinin[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1982, 79: 2 106-110.
- [53] Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada SA. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelial-derived relaxing factor[J]. Nature, 1987, 327(6122): 524-526.
- [54] Chen C, Jiang J, Lü JM, et al. Resistin decreases expression of endothelial nitric oxide synthase through oxidative stress in human coronary artery endothelial cells[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2010, 299(1): H 193-201.
- [55] Bowers MC, Hargrove LA, Kelly KA, et al. Tetrahydrobiopterin attenuates superoxide-induced reduction in nitric oxide[J]. Frontiers in Bioscience, 2011, 3: 1 263-272.
- [56] Rabelink, Ton J, Luscher, et al. Endothelial nitric oxide synthase: Host defense enzyme of the endothelium[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26(2): 267-271.
- [57] Reka EA, Chrysoselis MC. Nitric oxide in atherosclerosis[J]. Mini Rev Med Chem, 2002, 2(6): 585-593.
- [58] Kaesemeyer WH, Caldwell RW. Atherosclerosis and nitric oxide production[J]. Circulation, 2000, 102(11): e90-e90.
- [59] 李妍妍. 一氧化氮与心血管疾病研究进展[J]. 国际内科学杂志, 2002, 29(10): 426-430.
- [60] 尚改萍, 文志斌, 何晓凡, 等. 补阳还五汤抗家兔动脉粥样硬化形成及机制[J]. 中国动脉硬化杂志, 2002, 10(2): 112-114.
- [61] 孙学刚, 赵益业, 蔡宇, 等. 补阳还五汤对动脉粥样硬化小鼠诱导型一氧化氮合酶表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2006, 22(1): 9-11.
- (此文编辑 文玉珊)