

引用: 苏洲玉, 唐慧杰, 吴昊霖, 黄珊, 刘华江, 孟庆雯, 黄芪及其有效成分抗动脉粥样硬化机制研究进展[J]. 中医导报, 2025, 31(5): 135-141.

黄芪及其有效成分抗动脉粥样硬化机制研究进展*

苏洲玉¹, 唐慧杰¹, 吴昊霖², 黄珊¹, 刘华江¹, 孟庆雯^{1,3}

(1. 海南医科大学第一附属医院, 海南 海口 570100;

2. 海南医科大学衰老与肿瘤国际研究中心, 海南 海口 570100;

3. 海南医科大学中医学院, 海南 海口 570100)

[摘要] 动脉粥样硬化是心脑血管事件的主要病理基础, 其发病机制复杂, 涉及多种因素。黄芪及其有效成分可以发挥抗动脉粥样硬化作用。黄芪中黄芪多糖、黄芪甲苷、黄芪黄酮类、黄芪总皂苷及环黄芪醇等成分, 可以通过抗炎反应、调节脂质代谢、调节细胞程序性死亡、抗衰老、抗氧化等机制发挥抗动脉粥样硬化作用。

[关键词] 动脉粥样硬化; 黄芪; 有效成分; 作用机制; 综述

[中图分类号] R259 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2025)05-0135-07

DOI: 10.13862/j.cn43-1446/r.2025.05.024

Research Progress on the Mechanism of Huangqi (Astragali Radix) and Its Active Ingredients in Anti-Atherosclerosis

SU Zouyu¹, TANG Huijie¹, WU Haolin², HUANG Shan¹, LIU Huajian¹, MENG Qinwen^{1,3}

(1. The First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou Hainan 570100, China; 2. International

Research Center for Aging and Tumor, Hainan Medical University, Haikou Hainan 570100, China;

3. College of Traditional Chinese Medicine, Hainan Medical University, Haikou Hainan 570100, China)

[Abstract] Atherosclerosis (AS) is the main pathological basis of cardiovascular and cerebrovascular events, and its pathogenesis is complex and involves a variety of factors. Huangqi (Astragali Radix) and its active ingredients can exert anti-atherosclerotic effects. The active ingredients in Huangqi (Astragali Radix) such as astragalus polysaccharides, astragaloside IV, flavonoids of astragalus membranaceus, total saponins of astragalus membranaceus, and cycloastragenol in astragalus membranaceus can exert an anti-atherosclerotic effect through mechanisms such as anti-inflammatory response, regulation of lipid metabolism, regulation of programmed cell death, anti-aging, and anti-oxidation.

[Keywords] atherosclerosis; Huangqi (Astragali Radix); active ingredients; action mechanism; review

心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)是全球范围内的主要死亡原因, 每年约有1 790万人因此过早死亡^[1-2]。动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是导致心脑血管意外的主要原因之一。随着人口老龄化的加剧, 在运用他汀类、贝特类等降脂药的临床大背景下, AS及其并发症依然严重威胁人类生命健康^[3]。中医药在治疗心血管疾病方面显现出巨大的潜力。黄芪具有补气固表、敛疮生肌、利水消肿等功效。现代药理学研

究表明, 黄芪及其有效成分具有多种生物活性, 如调节免疫功能、抗衰老、抗氧化、抗炎反应、抗肿瘤、控制血糖及抗AS等^[4-6]。黄芪中的多糖、皂苷和黄酮类化合物能预防和控制氧化应激引起的疾病。然而, 对于黄芪发挥抗氧化活性的有效成分和分子机制, 目前还缺乏全面的回顾总结^[7]。因此, 本文通过对黄芪及其有效成分发挥抗AS作用及机制进行总结, 以深入探寻黄芪及其有效成分在治疗AS中的作用。

*基金项目: 海南省高层次人才项目(823RC582); 海南省教育厅重点项目(Hnky2019ZD-25); 国家自然科学基金项目(82260052); 海南省科技专项资助(ZDYF2024SHFZ109); 海南医科大学2024年研究生创新课题(HYYB2024-S026)

通讯作者: 孟庆雯, 女, 副主任医师, 副教授, 研究方向为天然药物在代谢性疾病中的应用及机制

1 黄芪抗AS作用的有效成分及其作用机制

现代药理学研究表明,中药发挥疗效主要依靠其核心成分,即有效成分。随着中医药研究进一步深入,中药中活性成分的分离和分析取得了很大进展^[8-9]。黄芪有效成分包括黄芪多糖、黄芪甲苷、黄芪黄酮类,其中黄酮类还包括槲皮素、山柰酚、芒柄花黄素等^[10]。黄芪在抗AS作用中的有效成分及其作用机制见表1。

1.1 黄芪甲苷(astragaloside IV, AsIV) 黄芪甲苷提取自药用植物黄芪,属于黄芪总皂苷中的一种重要成分,但黄芪总皂苷和黄芪甲苷以不同的方式发挥作用并涉及不同的机制。黄芪甲苷属于三萜类皂苷,其结构由母体核皂苷和不同数量、类型的糖基化修饰组成^[11]。黄芪甲苷具有抗肿瘤、抗氧化、减轻炎症反应等功效^[12-13]。黄芪甲苷抗AS机制主要与抑制炎症反应、调节保护性自噬、改善脂质代谢平衡、抑制血管炎症反应及保护血管内皮细胞相关^[14-17]。

1.2 黄芪多糖(astragalus polysaccharide, APS) 黄芪多糖是黄芪提取物中重要活性成分之一,具有调节免疫、抗癌、抗糖尿病、抗AS等生物活性^[18-19]。黄芪多糖在抗AS中的作用机制主要为调节免疫系统和抗氧化应激。黄芪多糖具有抑制炎症反应、抗细胞凋亡、促进巨噬细胞内胆固醇流出、改善脂质代谢、抑制血管平滑肌细胞增殖等作用^[20-23]。同时,APS还具有显著的抗氧化作用,能够清除体内的自由基,减少氧化应激对血管的损伤^[24]。

1.3 黄芪黄酮类(astragalus flavonoids) 黄芪黄酮类物质多种多样,且广泛存在于自然界众多植物中。其中能够发挥抗

AS作用的黄芪黄酮类物质主要有槲皮素、山柰酚、毛蕊异黄酮、芒柄花黄素等。这些物质可以通过抑制脂质过氧化改善血管内皮功能。黄芪黄酮类化合物能够抑制低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)的氧化,减少氧化LDL对血管内皮的损伤^[25]。此外,黄芪黄酮类化合物还能通过激活内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS),增加一氧化氮(nitric oxide, NO)的生成,从而改善血管内皮功能,抑制AS的进展^[26]。

1.4 黄芪总皂苷(total astragalussaponins, AST) 黄芪总皂苷是黄芪中的另一类重要成分,其在抗AS中的作用机制主要为调节脂质代谢和抑制炎症反应。黄芪总皂苷能够降低血清总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平,提高高密度脂蛋白胆固醇水平,从而减少脂质在血管壁的沉积^[27]。黄芪总皂苷能通过调控ApoE^{-/-}小鼠脂代谢相关蛋白的表达水平,调节脂质代谢^[28]。此外,黄芪总皂苷还能通过抑制炎症因子的表达,减少血管壁的炎症反应^[29]。

1.5 环黄芪 环黄芪醇属于三萜皂苷类化合物,由黄芪甲苷水解得到,是黄芪中的天然成分之一,也是现今唯一发现的端粒酶激活剂,被认为有抗衰老作用。ZHANG Y H等^[30]研究发现,环黄芪醇可以诱导衰老细胞凋亡,选择性地杀死衰老细胞,抑制衰老细胞中衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)的形成,从而抑制由SASP介导的细胞迁移。环黄芪醇是一种具有体内活性的新型抗衰老制剂,具有用于治疗AS的潜力。

表 1 黄芪及其有效成分抗 AS 作用机制

成分名称	实验模型	作用机制	实验结论	参考文献
黄芪甲苷	高脂饮食(high-fat diet, HFD)诱导的 AS 小鼠	抑制丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) / 核因子 κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B) 信号通路激活	抑制炎症反应, 抑制炎症因子的释放减轻 AS, 改善肝脏脂肪变性	[14]
	HFD 诱导的 AS 小鼠	激活核因子 E ₂ 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nr2) / 血红素加氧酶-1(hemeoxygenase 1, HO-1) / 谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione Peroxidase 4, GPX4) 信号通路	改善脂质代谢平衡, 减轻铁死亡	[15]
	HFD 诱导的 AS 小鼠	调控微小核糖核酸-17-5p、极低密度脂蛋白受体, 或通过调控前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 间接调控极低密度脂蛋白受体	抑制血管炎症反应, 减轻血管内皮细胞损伤	[16]
	HFD 诱导的 AS 小鼠	调控长链非编码核糖核酸-TUG1、抑制 p38 丝裂原活化蛋白激酶信号通路	抑制血管炎症反应, 保护血管内皮	[17]
黄芪多糖	SPF 衰老大鼠	调节沉默信息调节因子 1/p53 信号通路, 增强主动脉组织中沉默信息调节因子 1 蛋白的表达, 降低衰老标志物蛋白 p53、p21 和 p16 的水平	减轻大鼠主动脉内皮细胞氧化应激和衰老, 并恢复过氧化氢诱导的内皮细胞中的线粒体膜电位和总抗氧化能力损伤	[31]
	HFD 诱导的 AS 大鼠; 人脐静脉内皮细胞	增强 Nr2/HO-1 通路; 抑制巨噬细胞中的分化簇 86 和白介素-6 等细胞因子的表达; 抑制 ROS 产生	调节免疫刺激巨噬细胞极化至 M2 型巨噬细胞, 改善血管内皮功能障碍, 抗炎、抗氧化	[32]
黄芪总皂苷	小鼠肾动脉内皮细胞	抑制肿瘤坏死因子受体 1 介导的核转位和 NF- κ B-p65 的磷酸化, 抑制 TNFR1 介导的 NF- κ B 抑制蛋白 α 降解	减少内皮细胞表面的 TNFR1 数量, 抑制肿瘤坏死因子- α 引起的炎症反应	[29]
	HFD 诱导的高脂血症大鼠	激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptors, PPARs) / 肝 X 受体 α (liver X receptors, LXRs) / 三磷酸腺苷结合盒转运体(ATP-binding cassette transporters, ABC) 信号通路; 促进胆固醇逆转运	调节脂质代谢, 改善血脂水平和肝脏脂质沉积, 减轻肝组织病理损伤	[33]

续表 1:

成分名称	实验模型	作用机制	实验结论	参考文献
槲皮素	HFD 诱导的 AS 小鼠	调控 PCSK9、分化簇 36、PPARs 和 ABCA1 的表达	促进胆固醇从巨噬细胞流出,降低斑块面积、脂质积累和游离胆固醇水平,增加斑块中的胶原纤维	[34]
	HFD 诱导的 AS 小鼠	竞争性结合 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1 的精氨酸 483 位点,促进 Nrf2 激活	降低氧化应激水平,抑制巨噬细胞焦亡	[35]
毛蕊异黄酮	HFD 诱导的 AS 小鼠	调节 Krüppel 样因子 2 和混合谱系激酶结构域样蛋白之间的相互作用,增强自噬	抑制泡沫细胞形成,促进胆固醇外排,抑制血管炎症,减弱斑块脆性,抑制凋亡	[36]
芒柄花黄素	HFD 诱导的 AS 小鼠	调节 Krüppel 样因子 4 和清道夫受体 A 之间的相互作用	抑制致 AS 单核细胞黏附和炎症	[37]
山柰酚	HFD 诱导卵巢切除小鼠	诱导 G 蛋白偶联雌激素受体上调磷脂酰肌醇 3- 激酶(phosphatidylinositol-3-kinase,PI3K)/ 蛋白激酶 B(protein kinase B,Akt)/ Nrf2 通路	改善血管形态,改善脂质代谢、炎症和细胞凋亡的水平,抑制 ROS 过度生成	[38]
	HFD 诱导的 AS 小鼠	阻断 ROS/NF-κB 信号通路	减轻巨噬细胞介导的炎症,降低肿瘤坏死因子-α 水平,将 M1 巨噬细胞重极化为 M2 巨噬细胞	[39]
环黄芪醇	HELF 细胞、IMR-90 细胞和小鼠衰老模型	抑制 B 细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2,Bcl-2)抗凋亡家族蛋白与 PI3K/Akt/ 雷帕霉素靶蛋白(target of rapamycin,TOR)通路	选择性诱导衰老细胞凋亡,发挥抗衰老作用	[30]

2 黄芪抗AS的作用机制

2.1 抗炎反应 AS是一种主要由血管细胞和免疫细胞引发的慢性炎症性血管疾病。炎症介质作为潜在的常见危险因素受到了广泛关注。它影响了LDL和富含甘油三酯的脂蛋白水平,并改变了动脉壁细胞的功能状态以吸引白细胞。炎症作为AS驱动因素的概念并没有取代LDL等传统驱动因素,而是提供了更多机制。传统风险因素通过这些机制诱导AS及其并发症^[40]。黄芪可以通过作用于与AS形成密切相关的细胞,从而发挥抗炎反应。

2.1.1 抗巨噬细胞炎症 巨噬细胞可在AS过程中介导炎症反应。当内皮细胞受损时,巨噬细胞被募集到受损部位并释放促炎因子。N6-甲基腺苷(N6-Methyladenosine,m6A)是研究最广泛的表观遗传调控因素之一,与巨噬细胞炎症的发生和发展密切相关。黄芪多糖可以通过m6A修饰对脂多糖诱导的巨噬细胞发挥抗炎作用。研究显示,黄芪多糖不仅能降低巨噬细胞中的IL-6水平,还能降低巨噬细胞中m6A修饰水平和Wilms肿瘤1相关蛋白基因,从而发挥抗炎作用^[41]。

2.1.2 抑制血管内皮炎症反应 内皮细胞是血管壁上的细胞单层,在维持多器官健康和体内平衡方面起着关键作用。健康的内皮功能包括动态维持血管张力、血管生成、止血以及提供抗氧化、抗炎和抗血栓形成的界面。黄芪能够抑制血管内皮细胞的炎症反应,减少内皮细胞的损伤和功能障碍。血管紧张素与心血管疾病密切相关,能够直接诱发与血管内皮细胞相关的炎症反应。张诗雨等^[42]研究发现,黄芪甲苷可以诱导eNOS磷酸化及NO的产生,证实黄芪甲苷可通过激活Ca²⁺/PI3K/Akt信号通路诱发eNOS产生NO,从而抑制血管紧张素Ⅱ所诱发的炎症反应。同时,黄芪甲苷还可以通过抑制核转录因子NF-κB的活性减轻和缓解血管紧张素Ⅱ所诱发的血管内皮细胞介导的炎症反应。

内皮-间充质转化是内皮功能障碍的新特征。内皮功能障碍被认为是许多血管疾病的标志,包括AS、高血压和糖尿

病^[43]。ZHAO F等^[44]的研究发现,黄芪甲苷可以改善慢性间歇性缺氧所诱导的内皮依赖性血管舒缩,并产生更多的NO,同时黄芪甲苷能降低钙蛋白酶1的表达,并促进沉默信息调节因子1和腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase,AMPK)苏氨酸172位点的表达以及eNOS丝氨酸1177位点的磷酸化。这些发现表明,黄芪甲苷可以通过钙蛋白酶-1/沉默信息调节因子1/AMPK信号通路抑制炎症、氧化应激和线粒体功能障碍,改善慢性间歇性缺氧诱导的血管内皮功能障碍。

2.2 调节脂质代谢 AS是通过失调的脂质代谢与过度的炎症反应相互作用而逐渐发展形成的^[45]。黄芪中的多种物质都能参与调节脂质代谢。槲皮素可以降低AS斑块面积、脂质积累水平,并增加AS斑块中的胶原纤维含量^[46]。ZHENG N N等^[46]研究发现,黄芪多糖可以有效改善HFD诱导的非酒精性脂肪性肝病小鼠的脂质代谢紊乱,其机制包括抑制肝脏经典胆汁酸合成途径的关键酶7α-羟化酶和甾醇12α-羟化酶,激活胆汁酸合成替代途径关键酶氧化固醇7α-羟化酶,并促进保护性胆汁酸牛磺鹅去氧胆酸生成,证实了黄芪多糖可通过参与胆汁酸代谢,改善脂质代谢紊乱。

2.3 调节细胞程序性死亡(programmed cell death,PCD) AS是一种慢性炎症性疾病,其特征是斑块在中型和大型动脉的血管壁内逐渐堆积。AS的发生发展和斑块破裂与血管细胞的损伤有关,包括内皮细胞、平滑肌细胞和巨噬细胞。细胞程序性死亡主要包括细胞凋亡(apoptosis)、细胞自噬(autophagy)、铁死亡(ferroptosis)、细胞焦亡(pyroptosis)及坏死(necrosis)。自噬是一种亚细胞过程,在蛋白质和受损细胞器的降解中起重要作用。血管细胞的自噬障碍与AS密切相关。细胞焦亡是受调节的细胞死亡形式,而铁死亡是一种受调节的非凋亡性细胞死亡形式,涉及铁依赖性脂质过氧化。越来越多的证据表明,细胞焦亡和铁死亡与自噬相互作用,并参与癌症、退行性脑病和心血管疾病的发展^[47]。

2.3.1 调节保护性自噬 自噬是机体维持正常功能的重要过程之一,可以维持长寿蛋白和细胞器的正常功能。自噬在心脏中具有双重作用^[48-49]。自噬作用保持在基础水平,对于机体维持内环境稳态和保护细胞及细胞器非常重要。在某些条件下增强自噬可以提高细胞在应激时的存活能力,而过度 and 长期上调自噬则有可能导致细胞死亡。黄芪中的活性成分能够激活自噬相关基因的表达,增强细胞的自噬功能,从而减少细胞损伤和死亡。WANG Q N等^[50]研究发现,黄芪甲苷能降低大鼠或经脂多糖处理的心脏细胞中Beclin1蛋白和微管相关蛋白1轻链3 II/微管相关蛋白1轻链3 I蛋白的表达,增加P62蛋白表达。

2.3.2 抑制铁死亡 铁死亡是一种铁依赖性非凋亡性细胞死亡,伴有脂质过氧化的积累。这与其他类型的细胞死亡不同,其特征是活性氧积累和脂质过氧化^[51]。WANG L L等^[52]发现,黄芪甲苷可以抑制铁死亡,减轻氧糖剥夺/恢复诱导的细胞损伤,并改善大脑中动脉闭塞再灌注模型大鼠中的感觉运动功能障碍和损伤。此外,黄芪甲苷能促进Nrf2活化,抑制铁死亡,减少细胞损伤。KIM M J等^[53]研究发现,黄芪黄酮类中的山柰酚可以通过激活AMPK信号通路诱导自噬,以调控氧化应激,抑制铁死亡。

2.3.3 抗细胞焦亡作用 细胞焦亡是一种由Gasdermin家族蛋白介导的细胞死亡,会导致炎症加剧^[54]。AS的主要特征是大动脉或中动脉内的脂质积聚和细胞死亡,在其发生发展过程中伴随着内皮细胞、巨噬细胞等细胞的焦亡。这些细胞的焦亡能促使动脉斑块坏死核心的形成,增加斑块的不稳定性。CHEN Y等^[55]研究发现,黄芪桂枝五物汤能下调炎症因子IL-1 β 和IL-18水平,抑制Gasdermin D的N端结构域的表达,抑制胱天蛋白酶-1、凋亡相关斑点样蛋白、NOD样受体蛋白3和胱天蛋白酶-11的合成。此外,黄芪桂枝五物汤可以抑制氧化应激,使N-乙酰半胱氨酸作为氧化应激抑制剂导致H9C2细胞中Gasdermin D的N端结构域蛋白的表达受到显著抑制。另有研究^[56]表明,黄芪甲苷可通过激活BCL-2/BCL2相关X蛋白信号通路来调节ROS的产生和炎症反应,从而抑制人脐静脉内皮细胞焦亡。

2.3.4 抗细胞凋亡作用 在AS发生、发展过程中,内皮细胞凋亡破坏了内皮细胞屏障,使得血液中的脂质和其他有害物质更容易沉积在血管壁上,从而加速AS的进程。同时平滑肌细胞、巨噬细胞等细胞凋亡也广泛参与了AS。细胞凋亡是导致AS斑块不稳定的重要因素之一。斑块内的各种细胞过度凋亡时,会导致斑块纤维帽变薄、脂质核心增大以及炎症反应加剧,从而增加斑块破裂的风险,诱发急性心血管事件。SUN C等^[57]研究发现,黄芪甲苷可以显著抑制高血糖、高脂肪和缺氧所诱导的心肌细胞凋亡。黄芪甲苷能抑制应激活化蛋白激酶和p38丝裂原活化蛋白激酶信号通路的激活,促进细胞外信号调节激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)信号通路的激活。类黄酮是一类植物衍生化合物,其中山柰酚是研究最多的类黄酮之一^[58]。山柰酚可以通过诱导G蛋白偶联雌激素受体上调PI3K/Akt/Nrf2通路,来改善血管形态,改善脂质代谢、炎症和细胞凋亡的水平,抑制ROS过度生成^[59]。另

有研究^[59]发现,山柰酚可以降低脑缺血再灌注损伤大鼠模型脑梗死体积,并减弱脑组织中的细胞凋亡。其调控机制可能与山柰酚通过调节Nrf2和NF- κ B的表达,减轻氧化和炎症应激有关。因此,山柰酚可以抑制氧化和炎症应激诱导的细胞凋亡。

2.4 抗衰老作用 细胞衰老和AS的发生、发展息息相关,两者相互促进。在AS的发展中,炎症反应、脂质代谢异常、细胞周期中断及氧化应激等因素扮演着催化剂的角色,加速了细胞的老化进程。而细胞的老化,反过来又成为推动AS进一步恶化的重要因素。两者相互促进,从而形成恶性循环。黄芪中黄芪多糖^[60]、黄芪甲苷^[61]、槲皮素^[62]等成分具有抗衰老功效。环黄芪醇可以减轻辐照诱发衰老模型小鼠衰老细胞的负担,并改善动物与年龄相关的身体功能障碍,其机制是诱导衰老细胞凋亡、选择性地杀死衰老细胞,而这一过程与抑制Bcl-2抗凋亡家族蛋白和PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(Mammalian target of rapamycin, mTOR)通路有关。此外,环黄芪醇还能抑制衰老细胞中SASP的形成,从而抑制由SASP介导的细胞迁移^[30]。

2.5 抗氧化作用 氧化应激是AS发生和发展的重要因素之一。在AS过程中,内皮细胞、平滑肌细胞等细胞受到氧化物质的攻击,导致脂质过氧化、蛋白质氧化和DNA损伤。这些氧化损伤会破坏细胞的结构和功能,促进炎症反应和细胞凋亡,从而加速AS的进程。黄芪有效成分可以增强抗氧化酶的活性,并降低氧化酶的活性。LUO M J等^[63]研究发现,烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NADPH)依赖性超氧化物的产生和氧化应激在内皮功能障碍和AS中起重要作用,槲皮素能抑制NADPH氧化酶衍生的氧化应激。另外, SUI Y B等^[64]研究发现,黄芪甲苷可以显著改善大鼠心脏功能,维持抗氧化酶活性,并能通过Nrf2/HO-1通路抑制氧化应激,从而减轻并预防心力衰竭。

3 小结与展望

AS的形成是多种复杂机制共同参与的过程,与炎症反应、氧化反应、血管内皮细胞功能障碍及脂质代谢紊乱等多种病理机制密切相关。黄芪及其有效成分具有抗AS的功效,且具有多通路、多靶点的特点。黄芪及其有效成分可通过抗炎、调节脂质代谢、调节细胞程序性死亡、抗衰老、抗细胞凋亡及抗氧化等机制抗AS。(见图1)

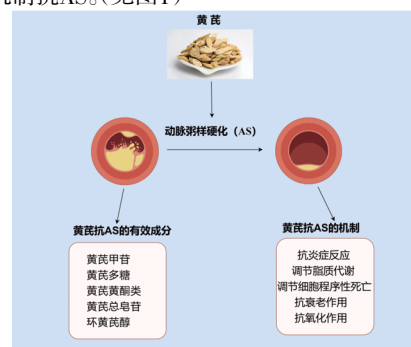


图1 黄芪抗AS的有效成分及作用机制

尽管目前关于黄芪及其有效成分抗AS作用机制的研究已经取得了一定成果,但由于AS具有复杂的病理过程且黄芪

有效成分众多,关于黄芪及其有效成分抗AS的机制研究目前仍存在问题亟待解决。(1)黄芪黄酮类物质种类众多,但生物利用率参差不齐,很难使研究标准化。如槲皮素,虽然其作用多样作用靶点丰富,但生物利用率较低,容易给递送系统带来的副作用,比如较大的肝毒性,所以要更关注其实验研究及临床研究。(2)虽然目前研究对黄芪活性成分的抗氧化作用进行了广泛探讨,但大多数研究仅限于动物实验和体外实验,现阶段仍缺乏黄芪及其有效成分治疗AS的大规模人群试验证据。(3)关于黄芪成分结构与抗氧化活性关系的研究相对较少。目前,黄芪活性成分的结构修饰尚缺乏,这可能会阻碍临床研究。(4)关于黄芪总皂苷抗AS机制与黄芪甲苷之间的细节差异,仍然缺乏大量严谨的基础实验来充实。

总之,AS的致病机制复杂,发病机制尚未完全阐明。黄芪及其有效成分在抗AS方面显现出了巨大潜力,为基于现有研究寻找更加安全有效的AS防治手段提供了新方向。

参考文献

- [1] ESPÍRITO-SANTO D A, CORDEIRO G S, SANTOS L S, et al. Cardioprotective effect of the quercetin on cardiovascular remodeling and atherosclerosis in rodents fed a high-fat diet: A systematic review[J]. *Chem Biol Interact*, 2023,384:110700.
- [2] 肖福龙,宫丽鸿,赵帅.基于痰瘀生风理论探讨动脉粥样硬化与线粒体自噬的相关性[J].*中医药导报*,2023,29(8):105-107,116.
- [3] 冯文伟,叶健烽,曾研津,等.心脉康方调控TLR4/NLRP3焦亡通路抗动脉粥样硬化机制研究[J].*中医药导报*,2023,29(3):54-61.
- [4] TANG Z J, HUANG G L. Extraction, structure, and activity of polysaccharide from *Radix astragali*[J]. *Biomed Pharmacother*,2022,150:113015.
- [5] SU H F, SHAKER S, KUANG Y, et al. Phytochemistry and cardiovascular protective effects of Huang-Qi(*Astragali Radix*)[J]. *Med Res Rev*,2021,41(4):1999-2038.
- [6] GONG P, WANG D N, CUI D D, et al. Anti-aging function and molecular mechanism of *Radix Astragali* and *Radix Astragali preparata* via network pharmacology and PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Phytomedicine*,2021,84:153509.
- [7] YAO J, PENG T, SHAO C X, et al. The antioxidant action of *Astragali radix*: Its active components and molecular basis[J]. *Molecules*,2024,29(8):1691.
- [8] 张昱,张曼月,毕赟,等.黄芪、川芎不同比例配伍对黄酮类成分提取动力学的影响[J].*中国现代应用药学*,2024,41(9):1192-1197.
- [9] ZHU T, WANG L, FENG Y C, et al. Classical active ingredients and extracts of Chinese herbal medicines: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and molecular mechanisms for ischemic stroke[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021,2021:8868941.
- [10] 王丽娜,张磊,戴霞.黄芪有效成分抗动脉粥样硬化机制研究进展[J].*中医药信息*,2023,40(1):68-74.
- [11] YAO M, ZHANG L J, WANG L. Astragaloside IV: A promising natural neuroprotective agent for neurological disorders[J]. *Biomed Pharmacother*,2023,159:114229.
- [12] WANG X M, WANG Y L, HUANG D M, et al. Astragaloside IV regulates the ferroptosis signaling pathway via the Nrf2/SLC7A11/GPX4 axis to inhibit PM2.5-mediated lung injury in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022,112:109186.
- [13] ZHANG Q, LIU J, DUAN H, et al. Activation of Nrf2/HO-1 signaling: An important molecular mechanism of herbal medicine in the treatment of atherosclerosis via the protection of vascular endothelial cells from oxidative stress[J]. *J Adv Res*,2021,34:43-63.
- [14] ZHANG Y F, DU M, WANG J R, et al. Astragaloside IV relieves atherosclerosis and hepatic steatosis via MAPK/NF- κ B signaling pathway in LDLR^{-/-} mice[J]. *Front Pharmacol*,2022,13:828161.
- [15] 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.
- [16] 秦合伟,张勤生,李彦杰,等.黄芪甲苷调控miR-17-5p与PCSK9/VLDLR信号通路抗动脉粥样硬化的分子机制研究[J].*中国中药杂志*,2022,47(2):492-498.
- [17] 刘建东,秦合伟.黄芪甲苷调控长链非编码RNA防治动脉粥样硬化的机制研究[J].*中医药信息*,2023,40(5):32-38.
- [18] LI Q Y, ZHANG C H, XU G C, et al. Astragalus polysaccharide ameliorates CD8⁺ T cell dysfunction through STAT3/Gal-3/LAG3 pathway in inflammation-induced colorectal cancer[J]. *Biomed Pharmacother*,2024,171:116172.
- [19] LIU S Y, WANG L Y, ZHANG Z H, et al. The potential of Astragalus polysaccharide for treating diabetes and its action mechanism[J]. *Front Pharmacol*, 2024,15:1339406.
- [20] GUO S Q, MA B J, JIANG X K, et al. Astragalus polysaccharides inhibits tumorigenesis and lipid metabolism through miR-138-5p/SIRT1/SREBP1 pathway in prostate cancer[J]. *Front Pharmacol*,2020,11:598.
- [21] MA D F, WU T, QU Y W, et al. Astragalus polysaccharide prevents heart failure-induced Cachexia by alleviating excessive adipose expenditure in white and brown adipose tissue[J]. *Lipids Health Dis*,2023,22(1):9.
- [22] BAO W R, LI Z P, ZHANG Q W, et al. Astragalus polysaccharide RAP selectively attenuates paclitaxel-induced cytotoxicity toward RAW 264.7 cells by reversing cell cycle arrest and apoptosis[J]. *Front Pharmacol*,2019,

- 9:1580.
- [23] 徐艳梅,李雪芹,许琛,等.黄芪多糖调控SIRT1抑制高糖诱导肾足细胞氧化应激和凋亡[J].中国中西医结合杂志,2024,44(10):1221-1227.
- [24] WEI X T, XIN J Y, CHEN W, et al. Astragalus polysaccharide ameliorated complex factor -induced chronic fatigue syndrome by modulating the gut microbiota and metabolites in mice[J]. Biomed Pharmacother, 2023,163:114862.
- [25] CAO H, JIA Q L, YAN L, et al. Quercetin suppresses the progression of atherosclerosis by regulating MST1-mediated autophagy in ox -LDL-induced RAW264.7 macrophage foam cells[J]. Int J Mol Sci,2019,20(23):6093.
- [26] HU W H, WANG H Y, XIA Y T, et al. Kaempferol, a major flavonoid in Ginkgo folium, potentiates angiogenic functions in cultured endothelial cells by binding to vascular endothelial growth factor[J]. Front Pharmacol, 2020,11:526.
- [27] MA L L, LA X J, ZHANG B W, et al. Total Astragalus saponins can reverse type 2 diabetes mellitus-related intestinal dysbiosis and hepatic insulin resistance *in vivo*[J]. Front Endocrinol (Lausanne),2023,14:1190827.
- [28] 陈琼,黄水清.黄芪总皂苷、当归挥发油对动脉粥样硬化 ApoE^{-/-}小鼠脂质代谢的影响[J].中药新药与临床药理,2021,32(6):791-798.
- [29] LIU Q S, WANG H F, SUN A K, et al. A comparative study on inhibition of total astragalus saponins and astragaloside IV on TNFR1-mediated signaling pathways in arterial endothelial cells[J]. PLoS One,2014,9(7):e101504.
- [30] ZHANG Y H, GAO D X, YUAN Y, et al. Cycloastragenol: A novel senolytic agent that induces senescent cell apoptosis and restores physical function in TBI-aged mice[J]. Int J Mol Sci,2023,24(7):6554.
- [31] MIAO X Y, RONG L J, FU B, et al. Astragalus polysaccharides attenuate rat aortic endothelial senescence via regulation of the SIRT-1/p53 signaling pathway[J]. BMC Complement Med Ther,2024,24(1):80.
- [32] SHA W J, ZHAO B, WEI H Z, et al. Astragalus polysaccharide ameliorates vascular endothelial dysfunction by stimulating macrophage M2 polarization via potentiating Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. Phytomedicine,2023,112:154667.
- [33] 张誉方,陈健,张一昕,等.基于PPAR γ /LXR α /ABCG1信号通路探讨黄芪总皂苷-荷叶总生物碱防治高脂血症的机制[J].中国实验方剂学杂志,2024,30(13):37-44.
- [34] JIA Q L, CAO H, SHEN D Z, et al. Quercetin protects against atherosclerosis by regulating the expression of PCSK9, CD36, PPAR γ , LXR α and ABCA1[J]. Int J Mol Med,2019,44(3):893-902.
- [35] LUO X, WENG X Z, BAO X Y, et al. A novel anti-atherosclerotic mechanism of quercetin: Competitive binding to KEAP1 via Arg483 to inhibit macrophage pyroptosis[J]. Redox Biol,2022,57:102511.
- [36] MA C R, WU H, YANG G Y, et al. Calycosin ameliorates atherosclerosis by enhancing autophagy via regulating the interaction between KLF2 and MLKL in apolipoprotein E gene-deleted mice[J]. Br J Pharmacol, 2022,179(2):252-269.
- [37] MA C R, XIA R L, YANG S, et al. Formononetin attenuates atherosclerosis via regulating interaction between KLF4 and SRA in apoE^{-/-} mice[J]. Theranostics, 2020,10(3):1090-1106.
- [38] FENG Z, WANG C Y, Yue, et al. Kaempferol-induced GPER upregulation attenuates atherosclerosis via the PI3K/AKT/Nrf2 pathway[J]. Pharm Biol,2021,59(1):1106-1116.
- [39] ZHAO J N, LING L B, ZHU W, et al. M1/M2 re-polarization of kaempferol biomimetic NPs in anti-inflammatory therapy of atherosclerosis [J]. J Control Release,2023,353:1068-1083.
- [40] 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.
- [41] LONG H J, LIN H Y, ZHENG P, et al. WTAP mediates the anti-inflammatory effect of Astragalus mongholicus polysaccharide on THP-1 macrophages[J]. Front Pharmacol, 2022,13:1023878.
- [42] 张诗雨,孙阳,张静,等.黄芪甲苷对angiotensin II诱发的血管内皮细胞炎症反应的影响及机制研究[J].中国中药杂志,2022,47(21):5900-5907.
- [43] XU S W, 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):924-967.
- [44] ZHAO F, MENG Y, WANG Y, et al. Protective effect of Astragaloside IV on chronic intermittent hypoxia-induced vascular endothelial dysfunction through the calpain-1/SIRT1/AMPK signaling pathway[J]. Front Pharmacol,2022,13:920977.
- [45] SENATUS L, EGAÑA-GORROÑO L, LÓPEZ-DÍEZ R, et al. DIAPH1 mediates progression of atherosclerosis and regulates hepatic lipid metabolism in mice [J]. Commun Biol,2023,6(1):280.
- [46] ZHENG N N, WANG H, ZHU W Z, et al. Astragalus polysaccharide attenuates nonalcoholic fatty liver disease through THDCA in high-fat diet-fed mice[J]. J Ethnopharmacol,2024,320:117401.

- [47] LIN L, ZHANG M X, ZHANG L, et al. Autophagy, pyroptosis, and ferroptosis: New regulatory mechanisms for atherosclerosis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 9:809955.
- [48] PIRES DA SILVA J, MONCEAUX K, GUILBERT A, et al. Sirt1 protects the heart from ER stress-induced injury by promoting eEF2K/eEF2-Dependent autophagy[J]. *Cells*, 2020, 9(2):426.
- [49] L'ABBATE S, KUSMIC C. The protective effect of flavonoids in the diet on autophagy-related cardiac impairment[J]. *Nutrients*, 2024, 16(14):2207.
- [50] WANG Q N, YANG X F, SONG Y, et al. Astragaloside IV -targeting miRNA -1 attenuates lipopolysaccharide -induced cardiac dysfunction in rats through inhibition of apoptosis and autophagy[J]. *Life Sci*, 2021, 275:119414.
- [51] SONG Z C, WANG J Y, ZHANG L J. Ferroptosis: A new mechanism in diabetic cardiomyopathy[J]. *Int J Med Sci*, 2024, 21(4):612-622.
- [52] WANG L L, LIU C W, WANG L L, et al. Astragaloside IV mitigates cerebral ischaemia-reperfusion injury via inhibition of P62/Keap1/Nrf2 pathway-mediated ferroptosis[J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 944:175516.
- [53] KIM M J, SONG Y R, KIM Y E, et al. Kaempferol stimulation of autophagy regulates the ferroptosis under the oxidative stress as mediated with AMP-activated protein kinase[J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 208:630-642.
- [54] WEI Y Y, LAN B D, ZHENG T, et al. GSDME-mediated pyroptosis promotes the progression and associated inflammation of atherosclerosis[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):929.
- [55] CHEN Y, XU M, LIU X M, et al. Mechanistic study of Huangqi Guizhi Wuwu decoction amelioration of doxorubicin-induced cardiotoxicity by reducing oxidative stress and inhibiting cellular pyroptosis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 175:116653.
- [56] SU Y, YIN X, HUANG X, et al. The BCL2/BAX/ROS pathway is involved in the inhibitory effect of astragaloside IV on pyroptosis in human umbilical vein endothelial cells[J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1):1812-1818.
- [57] SUN C, ZENG G W, WANG T T, et al. Astragaloside IV ameliorates myocardial infarction induced apoptosis and restores cardiac function[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:671255.
- [58] PERIFERAKIS A, PERIFERAKIS K, BADARAU I A, et al. Kaempferol: Antimicrobial properties, sources, clinical, and traditional applications[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23):15054.
- [59] WANG J, MAO J Q, WANG R, et al. Kaempferol protects against cerebral ischemia reperfusion injury through intervening oxidative and inflammatory stress induced apoptosis[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:424.
- [60] LI X, YANG S P, WANG S W, et al. Regulation and mechanism of Astragalus polysaccharide on ameliorating aging in *Drosophila melanogaster* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 234:123632.
- [61] SHI L P, DENG J W, HE J, et al. Integrative transcriptomics and proteomics analysis reveal the protection of Astragaloside IV against myocardial fibrosis by regulating senescence[J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 975:176632.
- [62] CUI Z F, ZHAO X T, AMEVOR F K, et al. Therapeutic application of quercetin in aging-related diseases: SIRT1 as a potential mechanism[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 943321.
- [63] LUO M J, TIAN R, LU N H. Quercetin inhibited endothelial dysfunction and atherosclerosis in apolipoprotein E -deficient mice: Critical roles for NADPH oxidase and heme oxygenase-1[J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68(39):10875-10883.
- [64] SUI Y B, ZHANG K K, REN Y K, et al. The role of Nrf2 in astragaloside IV -mediated antioxidative protection on heart failure[J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 1192-1198.

(收稿日期:2024-11-19 编辑:蒋凯彪)

(上接第121页)评价[J]. *中国医院*, 2021, 25(6):82-84.

- [11] 冯倩,冯磊,李璐畅.从医疗质量安全到患者安全:医疗风险治理的观念更新与政策优化[J]. *中国全科医学*, 2019, 22(31):3805-3809.
- [12] 国家卫生健康委员会.国家卫生健康委关于印发《全国护理事业发展规划(2021—2025年)》的通知[EB/OL].(2022-05-07) [2024-08-26].http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653pd/202205/441f75ad347b4ed68_a7d2f2972f78e67.shtml.

- [13] 张东宁.医联体模式下基层医院护理管理实践[J]. *当代护士(上旬刊)*, 2018, 25(7):181-183.
- [14] 张学,王秀梅,张燕,等.“四位一体”护理管理在国家紧急医学救援队建制制接管工作中的实践与探索[J]. *护理研究*, 2022, 36(14):2621-2623.
- [15] 俞晓萍,石燕.中医特色护理质量评价用于中医儿科的管理效果[J]. *中医药管理杂志*, 2022, 30(2):29-30.

(收稿日期:2024-09-26 编辑:李海洋)