

# 葛根芩连汤及其单味药抗动脉粥样硬化的研究进展

朱琳<sup>1</sup>, 周亚滨<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>黑龙江中医药大学第一临床医学院, 黑龙江 哈尔滨

<sup>2</sup>黑龙江中医药大学附属第一医院心血管二科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2023年11月27日; 录用日期: 2023年12月21日; 发布日期: 2023年12月29日

## 摘要

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是诱发心血管疾病的重要危险因素之一。目前西医治疗已取得很大成效,但在控制病情发展的同时易耗伤正气,所以中医药治疗AS逐渐成为研究热点。葛根芩连汤出自《伤寒论》,尤擅清阳明经热毒,本文通过对葛根芩连汤治疗AS的主要机制及临床疗效进行了归纳分析,发现在临床实验方面葛根芩连汤可明显降低血脂水平,改善中医证候表现,减少斑块面积。在药理实验方面,单味中药研究中葛根芩连汤的有效成分包括葛根素、黄芩苷、小檗碱等分别发挥了不同程度的抗炎、抗氧化等功能;整体方药研究中葛根芩连汤能够抑制NLRP3炎症小体活化、激活Sirt1信号通路等来减缓AS的发生发展。因此,葛根芩连汤对AS疾病起到了抑制作用,值得后续进一步探索。

## 关键词

葛根芩连汤, 动脉粥样硬化, 炎症因子, 作用机制, 临床研究

# Research Progress on Anti-Atherosclerosis of Gegen Qinlian Decoction and Its Single Medicine

Lin Zhu<sup>1</sup>, Yabin Zhou<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>The First Clinical School, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

<sup>2</sup>The Second Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Nov. 27<sup>th</sup>, 2023; accepted: Dec. 21<sup>st</sup>, 2023; published: Dec. 29<sup>th</sup>, 2023

\*通讯作者。

文章引用: 朱琳, 周亚滨. 葛根芩连汤及其单味药抗动脉粥样硬化的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(12): 20549-20557. DOI: 10.12677/acm.2023.13122890

## Abstract

Atherosclerosis (AS) is one of the important risk factors for cardiovascular diseases. At present, western medicine treatment has achieved great results, but it is easy to consume healthy qi while controlling the development of the disease, so Chinese medicine treatment of AS has gradually become a research hotspot. Gegen Qinlian Decoction is from *Treatise on Febrile Diseases*, and it is especially good at clearing away the heat toxin in Yangming Meridian. This paper summarizes and analyzes the main mechanism and clinical efficacy of Gegen Qinlian Decoction in treating AS, and finds that Gegen Qinlian Decoction can obviously reduce the blood lipid level, improve the performance of TCM syndromes and reduce the plaque area in clinical experiments. In pharmacological experiments, the effective components of Gegen Qinlian Decoction, including puerarin, baicalin and sodium bicarbonate, have played different anti-inflammatory and antioxidant functions. Gegen Qinlian Decoction can inhibit the activation of NLRP3 inflammatory bodies and activate Sirt1 signaling pathway to slow down the occurrence and development of AS. Therefore, Gegen Qinlian Decoction has an inhibitory effect on AS disease, which is worthy of further exploration.

## Keywords

Gegen Qinlian Decoction, Atherosclerosis, Inflammatory Factors, Mechanism of Action, Clinical Study

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

动脉粥样硬化(AS)是一种慢性的血管免疫性炎症,以大中动脉内膜脂质、糖类、钙质沉积和纤维组织增生为特点。在《美国心脏协会报告》中指出2020年全球约有1900万人死于心血管疾病(Cardiovascular disease, CVD),相较于2010年增长了18.7% [1]。CVD已连续多年成为危害人类生命健康的主要原因,而AS则被证实是多数CVD的共同病理基础。AS的发病机制复杂,主流学说包括“脂质浸润学说”、“血栓形成学说”、“平滑肌细胞克隆学说”等,但得到广泛认同的是脂质和炎性细胞因子堆积是其重要的诱发因素[2]。在现代医学中常选用他汀类药物,虽疗效显著,但亦有明显不良反应,如肝损伤,肌病及横纹肌溶解[3] [4]。祖国医学通过辨证论治,在AS治疗上取得了独特优势,对其中药方剂及单体的研究成果也日渐丰富。

葛根芩连汤始载于《伤寒论脉证并治》“太阳病,桂枝证,医反下之,利遂不止。脉促者,表未解也,喘而汗出,葛根芩连汤主之”,原方药量取葛根15g、黄芩9g、黄连9g、炙甘草6g(5:3:3:2),功于清阳明热毒,厚肠止痢,解表达邪。现代药理学研究发现葛根芩连汤具有显著抗炎、降血脂、降糖、抗心律失常作用[5] [6] [7],这为其防治AS提供了可能性。目前葛根芩连汤在肠道炎性疾病中应用广泛,但在AS中应用却殊两分寸,基于此,现作一综述,以期进一步发挥葛根芩连汤治疗AS的中医临床价值以及为日后深入开展现代药理研究提供新思路。

## 2. 葛根芩连汤抗AS的理论探析

AS在中医范畴内未有准确病名与其对应,现代医家根据临床症状将其归为“胸痹、脉痹、眩晕”等疾病。《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……脉痹不已,复

感于邪, 内舍于心”。“脉痹”多因有风、寒、湿、热之邪困于经脉而致, 阳明经多气多血, 极易受邪, 使血气淖溢, 生痰蓄瘀, 日久积热成毒, 发为本病。葛根芩连汤方中以葛根为君, 性味辛凉, 归肺胃经, 解表清热之余兼行胸中之瘀血。黄连、黄芩共为臣药, 二者苦寒清降, 入阳明经, 相须伍用, 增强清热燥湿, 泻火解毒功效。甘草为使, 归心肺脾胃经, 缓甘和中, 用于调和诸药。所谓“阳明之有葛根芩连汤也, 犹如太阳之有大青龙, 少阳之有小柴胡也”, 本方短小精悍, 辛凉清热, 擅于入阳明经, 正投 AS 的中医病机。此外, 有医家认为 AS 的致病因素与“痰浊”“血瘀”“热毒”有关, 其中“热毒学说”得到了越来越多重视[8]。郑一等[9]首次提出 AS “阳明热毒致瘀”的病机, 并使用网络药理学从现代分析方法证实了葛根芩连汤通过多靶点结合、多通路协调对 AS 的分子机制产生作用。

### 3. 葛根芩连汤抗 AS 的临床实验

#### 3.1. 葛根芩连汤单独应用的临床实验

赵兵[10]等对 96 例 AS 合并慢性牙周炎患者予西医常规疗法和口服葛根芩连汤治疗前后情况进行对比, 发现治疗组血脂含量(TG、TC、LDL)明显低于对照组, 并且治疗后血清中炎症因子(IL-6、TNF- $\alpha$ 、hs-CRP)显著下降。王佩军[11]等在探究葛根芩连汤治疗颈 AS 患者临床疗效的实验中以随机数字表法将 48 例患者分为治疗组和对照组, 分别予以葛根芩连汤和辛伐他汀治疗 6 个月, 对比结果发现, 两组患者血脂含量、颈动脉内膜中层厚度、crouse 积分、中医证候积分均显著降低, HDL 明显升高, 且治疗组颈动脉内膜中层厚度、crouse 积分明显低于对照组。

#### 3.2. 葛根芩连汤联合其他药物的临床实验

郝苗[12]等将 67 例颈 AS 火热证患者分为对照组 34 例和治疗组 33 例, 对照组方案(辛伐他汀 40 mg 和阿司匹林肠溶片 75 mg, 每晚睡前 1 次), 治疗组方案(西医治疗的基础上加服葛根芩连汤每日 1 剂, 早晚分服, 每周 6 天, 6 周为 1 个疗程共治疗 4 个疗程), 治疗组的血清 TC、TG、LDL 含量显著降低, 血压显著下降, 颈 AS 斑块数量和面积明显优于对照组, 中医证候积分也得到明显改善; 耿昌[13]等观察颈 AS 毒热瘀阻证服用葛根芩连汤联合失笑散联合瑞舒伐他汀钙片的临床疗效, 对照组单纯给予瑞舒伐他汀钙片, 发现治疗组改善颈 AS 患者的中医证候评分, 降低颈动脉内膜厚度和斑块面积情况优于对照组; 尹爱兵[14]等将 162 例高血压颈 AS 火热证患者分为对照组(西医常规治疗), 治疗组(在对照组的基础上加葛根芩连汤合针刺治疗), 发现治疗组颈动脉斑块面积、收缩压与舒张压、中医证候积分和 LDL 水平明显低于对照组; 屈静等纳入 50 例相同患者分为对照组(西医常规治疗)和治疗组(加服葛根芩连汤治疗)观察发现治疗组中医证候积分和颈 AS 斑块面积得到明显改善。

综上, 葛根芩连汤在临床中具有改善中医证候积分, 减少颈动脉斑块面积, 降压, 降低血清中 TC、TG、LDL 含量的作用。具体内容如下(表 1)。

**Table 1.** The clinical experiment of Gegen Qinlian Decoction against atherosclerosis  
**表 1.** 葛根芩连汤抗 AS 的临床实验

	研究对象	联用药物或疗法	疗效评价指标	参考文献
赵兵	AS 合并慢性牙周炎	无	④	[10]
王佩军	颈 AS	无	①②④	[11]
郝苗	颈 AS 火热证	苯磺酸氨氯地平, 阿司匹林肠溶片, 辛伐他汀片	①②③④	[12]
耿昌	颈 AS 毒热瘀阻证	瑞舒伐他汀片	①②	[13]
尹爱兵	高血压合并颈 AS 火热证	拉西地平片、辛伐他汀片、针刺疗法	①②③④	[14]
屈静	颈 AS 火热证	阿司匹林肠溶片, 辛伐他汀片	①②	[16]

注: ① 中医证候积分; ② 颈动脉斑块面积; ③ 收缩压与舒张压数值; ④ 血脂含量。

## 4. 葛根芩连汤抗 AS 的作用机制

### 4.1. 单味中药的作用机制

现代分析方法测定葛根芩连汤中含有 125 种化合物和 13 种附加化合物[15], 对于其中主要成分改善 AS 的机制已早有研究。

**葛根:** 经检索发现葛根中的葛根素能够促进 AS 模型小鼠非编码基因 miR-29b-3p 过表达从而抑制下游促生长因子(IGF-1)表达水平, 减少血管平滑肌细胞的增殖和迁移, 同时还能降低  $\alpha$  平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA)和炎症因子 IL-6、IL-8 的表达减轻炎症反应, 达到抗 AS 的作用[16]。大豆元昔是葛根中的另一主要成分, 被发现能调节一氧化氮合酶(eNOS)下游的表达, 增加 NO 的释放, 从而抑制 LDL 诱导的血管内皮炎症, 维持心血管环境稳态[20]。

**黄芩:** 黄芩苷是黄芩中的主要活性生物碱, 吴玉良[21]等通过研究发现黄芩苷具有抗脂肪生成、抗炎、抗氧化作用。据报道, 黄芩苷可增加 MEG3/p53 的表达调节 P53 信号通路从抑制平滑肌细胞增殖, 促进细胞凋亡方面抑制 AS 发生[22] [23]。血管平滑肌细胞与 AS 早期发展和晚期斑块稳定性方面密切关联[27] [28], 汉黄芩素是黄芩中的一种黄酮类化合物, 根据研究发现汉黄芩素能够抑制蛋白激酶 C (PKC)的磷酸化和甘油二酯(DAG)生成从而降低棕榈酸酯诱导的血管平滑肌细胞凋亡, 进一步增加了 AS 晚期斑块的稳定性[29]。

**黄连:** 黄连中的小檗碱能够降低促使血管平滑肌细胞增殖的丝裂原活化蛋白激酶激酶(MEK)/ERK 依赖性转录因子 Egr-1 和 c-Fos 的表达, 对 AS 有着潜在治疗效果[34]。何凯[36]等发现黄连中的槲皮素能够抑制胆固醇摄取, 促进胆固醇外排。其主要机制是上调细胞色素 P450 家族成员 7A1 蛋白(CYP7A1)、肝 X 受体蛋白  $\alpha$  (LXR $\alpha$ )和三磷酸腺苷结合体转运蛋白 A1/G1 (ABCA1/G1)的表达, 抑制血小板反应蛋白受体(CD36)进而减弱其介导胆固醇的摄取, 还激活了 LXR $\alpha$ -ABCA1/G1 信号通路促进胆固醇的排泄。

**甘草:** 异甘草素是一种从甘草根中提取出来的化合物, 在过去 20 年里, 大量研究证明了异甘草素能够降低单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)和炎症因子 IL-6、肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )水平, 通过改变影响胆固醇排泄和摄取的关键因子对 AS 起到保护作用[38]。最近研究表明甘草苷作为甘草中的主要成分, 被发现能够上调沉默调节蛋白-1 (sirt-1)信号通路, 促进基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)表达降低炎症反应, 氧化应激, 在 AS 中发挥保护作用[39]。

归根结底, 葛根芩连汤在防治 AS 的药理分析中具有可靠依据, 有效成分包括葛根素、大豆元昔、黄芩苷、汉黄芩素、黄芩素、小檗碱、药根碱、异甘草素、甘草苷等。具体作用及实验方法见表 2。

**Table 2.** Pharmacological study on Anti-AS of single Chinese medicine

**表 2.** 单味中药抗 AS 的药理研究

来源	有效成分	研究对象	造模方式	干预时间	研究靶点	作用效应	参考文献
葛根	葛根素	ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠	高脂饲料喂养	4 周	IGF-1 $\downarrow$ 、 $\alpha$ -SMA $\downarrow$ 、IL-6 $\downarrow$ 、IL-8 $\downarrow$	抑制血管内皮细胞增殖和迁移	[16]
		人脐静脉内皮细胞	LPS 刺激	-	LOX-1 $\downarrow$ 、eNOS $\uparrow$	增加线粒体自噬, 减轻氧化应激和炎症反应	[17]
	ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠	高脂饲料喂养	12 周	ERK5 $\uparrow$ 、KLF2 $\uparrow$ 、NOS $\uparrow$ 、TM $\uparrow$	减少单核细胞的黏附	[18]	
	THP-1 单核细胞	LDL 氧化	24 时	AMPK $\uparrow$ 、STK11 $\uparrow$ 、ABCA1 $\uparrow$	减少胆固醇外排	[19]	
大豆元昔	大豆元昔	人血管内皮细胞	LDL 氧化	24 时	eNOS $\uparrow$	增加一氧化氮释放	[20]

## Continued

	ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠	高胆固醇、高脂饲料喂养	12周	JNK↓、p65↓、p-38↓、ERK1/2↓	抑制氧化应激、降低炎症因子表达	[21]	
	AS患者体外模型	ox-LDL处理 HA-VSMC	-	P53↑、MGE3基因↓	抑制血管平滑肌细胞增殖, 促进细胞凋亡	[23]	
黄芩苷	ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠	高胆固醇饲料喂养	12周	Foxp3↑、TGF-β1↑、IL-10↑	下调免疫细胞相关因子表达, 抑制炎症反应	[24]	
	ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠	高胆固醇、高脂饲料喂养	12周	Wnt1↑、DKK1↓、IL-12↓	抑制炎症因子激活	[25]	
	大鼠主动脉血管平滑肌细胞	凝血酶刺激	24h	IL-1β↓、P65↓、PAR-1↓	抑制血管平滑肌细胞炎症	[26]	
黄芩	血管平滑肌细胞	棕榈酸酯处理	-	Bcl-2↑、Bax↓、PKCs↓	改善平滑肌细胞异常凋亡	[29]	
汉黄芩素	人脐静脉内皮细胞	PMA刺激	-	JNK↓、ERK↓、TF↓	抑制组织因子表达, 发挥抗凝血作用	[30]	
	人脐静脉内皮细胞	ox-LDL刺激	2时	LOX-1↓、AMPK↑、NADPH↓	减少LDL诱导的炎症和氧化应激	[31]	
	人主动脉内皮细胞	-	24时或72时	IncRNAAK021954基因↑、FGF18↓	抑制平滑肌细胞增殖	[32]	
黄芩素	人脐静脉内皮细胞 /RAW264.7和MOVAS小鼠细胞株	ox-LDL处理	2时	AMPK↑、Mfn-2↑、MAPK↓	促进细胞炎症消退	[33]	
黄连	大鼠主动脉平滑肌细胞	无菌移液器吸头单次划伤 + 灭菌的叉尖刮擦培养皿64条线	-	MEK1/2↓、ERK↓、Egr-1↓、c-Fos↓、PDGF↓、Cyclin D1↓	抑制损伤的血管平滑肌细胞增值	[34]	
	人脐静脉内皮细胞和LSS模型的小鼠	体内颈动脉部分结扎	-	VCAM-1↓、Akt↓、ICAM-1↓	减缓低剪切应力诱导的血管炎症	[35]	
	榭皮素	ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠	高脂饲料喂养	16周	CYP7A1↑、LXRα↑、CD36↓、ABCA1/G1↑	抑制胆固醇摄取, 促进胆固醇外排	[36]
甘草	异甘草素	ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠	胃内管饲法喂食补充ISL/0.5%CMC-Na的西方饮食	12周	IL-6↓、TNF-α↓、MCP-1↓、LXRα↑、ABCA1↑、CD36↓、SOD↑、PON1↑、CYP7A1↑	抑制炎症反应, 改善氧化应激, 调节脂质代谢	[37]
	甘草苷	ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠	高胆固醇、高脂饲料喂养	12周	TRPC5↓、Ang II↓、PCNA↓	降低血脂水平	[38]
	人血管平滑肌细胞	Ox-LDL处理	-	MMP-9↑、sirt-1↑	调节脂质代谢, 影响血管平滑肌细胞凋亡	[39]	

注: ↑表示激活; ↓表示抑制; 血凝素样氧化低密度脂蛋白受体-1: LOX-1; 细胞外调节蛋白激酶 1/2/5: ERK1/2/5; 叉状头转录因子: Foxp3; 超氧化物歧化酶: SOD; 转化生长因子 β1: TGF-β1; 肺 Kruppel 样因子抗体: KLF2; 血栓调节蛋白: TM; AMP 依赖的蛋白激酶: AMPK; 丝氨酸/苏氨酸激酶 11: STK11; 抑癌蛋白: DKK1; 蛋白酶活化受体: PAR-1; 应激活化蛋白激酶: JNK; p65 转录因子: p65; p38 蛋白激酶: p-38; 人体抑癌基因: p53; 抗凋亡蛋白: Bcl-2; 促凋亡蛋白: Bax; 组织因子: TF; 还原型辅酶 II: NADPH; 成纤维细胞生长因子 18: FGF18; 线粒体融合素基因-2: Mfn-2; 血小板衍生生长因子: PDGF; G1/S-特异性周期蛋白-D1: Cyclin D1; 苏氨酸蛋白激酶: Akt; 细胞间黏附分子-1: ICAM-1、血管细胞黏附分子-1: VCAM-1; 对氧磷酶 1: PON1; 增殖细胞核抗原: PCNA; 血管紧张素 II: Ang II; 瞬时受体电位通道 5: TRPC5。



## 4.2. 整体方药的作用机制

### 4.2.1. 降低炎症反应, 抑制 NLRP3 炎症小体的激活

NLRP3 炎症小体属于 NLR 家族成员之一, 是一种参与先天免疫信号转导的细胞内复合物, 主要被结晶的胆固醇和 oxLDL 激活。活化后的 NLRP3 炎症小体在促进 AS 斑块形成和增加斑块不稳定性的 IL-18、IL-1 $\beta$  等 IL-1 (白细胞介素) 家族炎性细胞因子产生的上游发挥关键作用。同时, 被激活的 NLRP3 炎症小体还参与了泡沫细胞的形成以及血管平滑肌细胞焦亡两种内皮损伤的重要事件[38] [39]。郑一[40] 等观察到葛根芩连汤可降低 LDL、临半胱天冬酶 1 (pro-Caspases-1)、gasdermin D 蛋白、凋亡相关蛋白(ASC) 表达, 通过抑制氧化应激、调节炎性因子、下调 NLRP3 信号轴的关键基因和蛋白质表达水平, 从而减少 NLRP3 炎症小体的激活。NF- $\kappa$ B 通路在激活 NLRP3 炎症小体的初始化步骤上具有重要作用[41], 高宁[42] 等通过检索数据库发现葛根芩连汤作用于丝氨酸/苏氨酸激酶靶点调节 NF- $\kappa$ B 通路活性影响 NLRP3 炎症小体的激活, 在 AS 发生的多个病理过程中发挥作用。

### 4.2.2. 诱导巨噬细胞 M2 型极化, 下调诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、一氧化氮自由基(NO)浓度

iNOS 是一氧化氮合酶(NOS)的亚型之一, 受 M1 型巨噬细胞诱导产生。iNOS 在 AS 形成中占有重要地位, 归因于其作为氧化剂与 L-精氨酸(L-Arg)发生一系列反应, 产生过氧化亚硝酸盐进而导致 DNA 损伤、蛋白质硝化和大量氧氮自由基的生成[43] [44]。同时, NO 作为一种新型的调节血管舒缩和介导细胞毒性的信使分子, 过度表达会引起血管松弛和细胞内皮炎症, 进而导致 AS 的形成[45]。研究发现, 葛根芩连汤能够降低血清中 IL-6、TNF- $\alpha$  含量, 增加 IL-13、转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 含量从而诱导巨噬细胞向 M2 型极化增加 iNOS 的底物竞争性抑制剂释放, 达到减少 NO 作用, 同时, 该实验还发现葛根芩连汤能够显著降低 iNOSmRNA 表达水平减少 NO 和 O<sup>2-</sup>的生成[46]。

实际上, 葛根芩连汤抗 AS 机制十分复杂, 仍待进一步研究。目前发现其主要通过降低炎症反应、促进脂肪代谢等途径达到抗 AS 效果。

## 5. 总结与展望

葛根芩连汤不仅可以抗炎、降脂, 其抑制细胞焦亡和保护内皮屏障的作用也从“内皮损伤学说”方面为抗 AS 提供了证据。葛根芩连汤作为清热解毒经典方, 其抗 AS 的有效成分包括葛根素、黄芩苷、汉黄芩素、小檗碱、甘草苷等。不同有效成分发挥的作用也不相同, 比如葛根素能够抗炎、抑制血管内皮细胞增殖和增强脂肪细胞抗氧化能力; 汉黄芩素在降低脂毒性诱导的血管内皮细胞凋亡、改善内皮细胞功能等方面发挥作用; 小檗碱不仅可以减缓血管内皮细胞炎症, 还具有降低血脂等作用。从整体方药看, 葛根芩连汤通过抑制 NLRP3 炎症小体活化、激活 Sirt1 信号通路、诱导巨噬细胞 M2 型极化、改善肠道菌群、调节 FXR/Smpd3 途径来减缓 AS 的发生发展。最近一项研究发现葛根芩连汤还能够作用于肾素血管紧张素系统调节血压和升高脂联素表达抑制炎性因子释放[47]。临床研究也表明葛根芩连汤能显著改善 AS 患者临床症状, 减少血脂水平和动脉硬化斑块面积。

目前葛根芩连汤在抗 AS 方面虽已有相关研究, 但仍存在不少问题亟待解决: 一是目前临床观察类实验多使用西药联合治疗, 单用原方治疗 AS 的疗效观察较少; 二是原方中单味药物抗 AS 的有效成分缺乏挖掘的深入性, 研究种类较单一; 三是原方治疗 AS 的动物实验开展较少, 缺乏客观性; 四是关于葛根芩连汤治疗 AS 不同证型的中医理论探讨尚未完善, 各医家秉持观点不一。因此, 后续研究中需进行多中心, 大样本的临床实验。深度探寻葛根芩连汤中药物治疗 AS 的有效成分及发挥主要作用的因子。探究葛根芩连汤在不同证型的 AS 疾病中治疗效果是否受影响。继续开展原方治疗 AS 的动物模型实验, 为临床应用提供有力的循证依据。

## 基金项目

2022 年国家中医药管理局全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药人教函[2022] 75 号); 黑龙江省省属本科高校中央支持地方高校改革发展资金项目(2020GSP06)。

## 参考文献

- [1] Tsao, C.W., Aday, A.W., Almarzooq, Z.I., *et al.* (2022) Heart Disease and Stroke Statistics—2022 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*, **145**, E153-E639.
- [2] 王新, 李春阳, 苏立平, 等. 动脉粥样硬化发病机制及治疗的研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25(2): 1-4.
- [3] Punthakee, Z., Scully, L.J., Guindi, M.M. and Ooi, T.C. (2001) Liver Fibrosis Attributed to Lipid Lowering Medications: Two Cases. *Journal of Internal Medicine*, **250**, 249-254. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2001.00848.x>
- [4] 张金秀, 徐晖, 姜洪满. 某院 500 例住院患者他汀类药物应用情况分析[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(36): 168-171.
- [5] 续畅, 钟萌, 马致洁, 等. 葛根芩连汤的现代研究进展[J]. 吉林中医药, 2015, 35(6): 629-632.
- [6] 刘莲萱, 吴威, 庞琳琳, 等. 葛根芩连汤化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(3): 147-154.
- [7] 李在邠, 田秋芳. 葛根芩连汤的药理作用研究[J]. 中药药理与临床, 1990(5): 14-15.
- [8] 李兆钰, 丁书文, 马度芳, 等. 基于心系疾病热毒学说探讨中医药抗炎治疗动脉粥样硬化[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(7): 3916-3920.
- [9] 郑一, 郭鹤, 罗曦, 等. 基于网络药理学联合分子对接探究葛根芩连汤干预动脉粥样硬化的潜在分子机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(11): 51-59.
- [10] 赵兵, 王丹, 魏润生, 等. 葛根芩连汤治疗慢性牙周炎合并动脉粥样硬化的疗效及机制分析[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(19): 2845-2847.
- [11] 王佩军, 艾悦海, 魏永传, 等. 葛根芩连汤加减对颈动脉粥样硬化斑块的临床研究[J]. 中国医学创新, 2014, 11(28): 19-21.
- [12] 郝媯, 丁元庆, 路玉良. 葛根芩连汤治疗高血压颈动脉粥样硬化临床研究[J]. 光明中医, 2013, 28(2): 273-275.
- [13] 耿昌, 吴宏生, 韩玉晶, 等. 葛根芩连汤加失笑散辅助治疗毒热瘀阻型颈动脉粥样硬化临床观察[J]. 山西中医, 2022, 38(2): 51-52.
- [14] 尹爱兵, 郝媯, 李筱媛. 针药并举联合西药治疗高血压颈动脉粥样硬化 80 例临床观察[J]. 中医杂志, 2015, 56(7): 590-593.
- [15] Qiao, X., Wang, Q., Song, W., *et al.* (2016) A Chemical Profiling Solution for Chinese Medicine Formulas Using Comprehensive and Loop-Based Multiple Heart-Cutting Two-Dimensional Liquid Chromatography Coupled with Quadrupole Time-of-Flight Mass Spectrometry. *Journal of Chromatography A*, **1438**, 198-204. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2016.02.034>
- [16] Li, J., Li, Y., Yuan, X., *et al.* (2023) The Effective Constituent Puerarin, from *Pueraria lobata*, Inhibits the Proliferation and Inflammation of Vascular Smooth Muscle in Atherosclerosis through the miR-29b-3p/IGF1 Pathway. *Pharmaceutical Biology*, **61**, 1-11. <https://doi.org/10.1080/13880209.2022.2099430>
- [17] Bao, M.H., Zhang, Y.W., Lou, X.Y., *et al.* (2014) Puerarin Protects Endothelial Cells from Oxidized Low Density Lipoprotein Induced Injuries via the Suppression of LOX-1 and Induction of eNOS. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, **92**, 299-306. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2013-0322>
- [18] Deng, Y., Lei, T.W., *et al.* (2018) ERK5/KLF2 Activation Is Involved in the Reducing Effects of Puerarin on Monocyte Adhesion to Endothelial Cells and Atherosclerotic Lesion in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Basis of Disease*, **1864**, 2590-2599. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.04.021>
- [19] Li, C.H., Gong, D., Chen, L.Y., *et al.* (2017) Puerarin Promotes ABCA1-Mediated Cholesterol Efflux and Decreases Cellular Lipid Accumulation in THP-1 Macrophages. *European Journal of Pharmacology*, **811**, 74-86. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.05.055>
- [20] Yi, L., Jin, X., Chen, C.Y., *et al.* (2011) Chemical Structures of 4-Oxo-Flavonoids in Relation to Inhibition of Oxidized Low-Density Lipoprotein (LDL)-Induced Vascular Endothelial Dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*, **12**, 5471-5489. <https://doi.org/10.3390/ijms12095471>
- [21] Wu, Y., Wang, F., Fan, L., *et al.* (2018) Baicalin Alleviates Atherosclerosis by Relieving Oxidative Stress and In-

- flammatory Responses via Inactivating the NF- $\kappa$ B and p38 MAPK Signaling Pathways. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **97**, 1673-1679. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.12.024>
- [22] Ihling, C., Menzel, G., Wellens, E., *et al.* (1997) Topographical Association between the Cyclin-Dependent Kinases Inhibitor P21, p53 Accumulation, and Cellular Proliferation in Human Atherosclerotic Tissue. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **17**, 2218-2224. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.17.10.2218>
- [23] Liu, Y., Jia, L., Min, D., *et al.* (2019) Baicalin Inhibits Proliferation and Promotes Apoptosis of Vascular Smooth Muscle Cells by Regulating the MEG3/p53 Pathway Following Treatment with ox-LDL. *International Journal of Molecular Medicine*, **43**, 901-913. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.4009>
- [24] Liao, P., Liu, L., Wang, B., *et al.* (2014) Baicalin and Geniposide Attenuate Atherosclerosis Involving Lipids Regulation and Immunoregulation in ApoE<sup>-/-</sup>Mice. *European Journal of Pharmacology*, **740**, 488-495. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.06.039>
- [25] Wang, B., Liao, P.P., Liu, L.H., *et al.* (2016) Baicalin and Geniposide Inhibit the Development of Atherosclerosis by Increasing Wnt1 and Inhibiting Dickkopf-Related Protein-1 Expression. *Journal of Geriatric Cardiology*, **13**, 846-854.
- [26] Zheng, X., Wang, P., Jia, M., *et al.* (2022) Baicalin Alleviates Thrombin-Induced Inflammation in Vascular Smooth Muscle Cells. *BioMed Research International*, **2022**, Article ID: 5799308. <https://doi.org/10.1155/2022/5799308>
- [27] Rudijanto, A. (2007) The Role of Vascular Smooth Muscle Cells on the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Acta Medica Indonesiana*, **39**, 86-93.
- [28] Doran, A.C., Meller, N. and McNamara, C.A. (2008) Role of Smooth Muscle Cells in the Initiation and Early Progression of Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **28**, 812-819. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.159327>
- [29] Liu, Y.M., Wang, X., Nawaz, A., *et al.* (2011) Wogonin Ameliorates Lipotoxicity-Induced Apoptosis of Cultured Vascular Smooth Muscle Cells via Interfering with DAG-PKC Pathway. *Acta Pharmacologica Sinica*, **32**, 1475-1482. <https://doi.org/10.1038/aps.2011.120>
- [30] Wu, Y.H., Chuang, L.P., Yu, C.L., *et al.* (2019) Anticoagulant Effect of Wogonin against Tissue Factor Expression. *European Journal of Pharmacology*, **859**, Article ID: 172517. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172517>
- [31] Tsai, K.L., Hung, C.H., Chan, S.H., *et al.* (2016) Baicalein Protects against oxLDL-Caused Oxidative Stress and Inflammation by Modulation of AMPK- $\alpha$ . *Oncotarget*, **7**, 72458-72468. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12788>
- [32] Zhang, Y., Ma, G., Li, C., *et al.* (2015) Baicalein inhibits VSMCs Proliferation via Regulating LncRNA AK021954 Gene Expression. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, **8**, 22129-22138.
- [33] Zhang, X., Qin, Y., Ruan, W., *et al.* (2021) Targeting Inflammation-Associated AMPK/Mfn-2/MAPKs Signaling Pathways by Baicalein Exerts Anti-Atherosclerotic Action. *Phytotherapy Research*, **35**, 4442-4455. <https://doi.org/10.1002/ptr.7149>
- [34] Liang, K.W., Ting, C.T., Yin, S.C., *et al.* (2006) Berberine Suppresses MEK/ERK-Dependent Egr-1 Signaling Pathway and Inhibits Vascular Smooth Muscle Cell Regrowth after *in Vitro* Mechanical Injury. *Biochemical Pharmacology*, **71**, 806-817. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2005.12.028>
- [35] Lv, Y., Yang, H., Ye, P., *et al.* (2022) Berberine Inhibits Low Shear Stress-Induced Vascular Endothelial Inflammation via Decreasing Phosphorylation Of Akt and IRF3. *Tissue Cell*, **79**, Article ID: 101946. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2022.101946>
- [36] 罗纲, 向露, 姚平, 等. 槲皮素调控巨噬细胞胆固醇稳态改善载脂蛋白 E 敲除小鼠动脉粥样硬化[J]. 中国药理学通报, 2022, 38(9): 1395-1400.
- [37] Du, F., Gesang, Q., Cao, J., *et al.* (2016) Isoliquiritigenin Attenuates Atherogenesis in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *International Journal of Molecular Sciences*, **17**, Article 1932. <https://doi.org/10.3390/ijms17111932>
- [38] Qi, J., Cui, J., Mi, B., *et al.* (2020) Isoliquiritigenin Inhibits Atherosclerosis by Blocking TRPC5 Channel Expression. *Cardiovascular Therapeutics*, **2020**, Article ID: 1926249. <https://doi.org/10.1155/2020/1926249>
- [39] Yuan, L., Wang, D. and Wu, C. (2022) Protective Effect of Liquiritin on Coronary Heart Disease through Regulating the Proliferation of Human Vascular Smooth Muscle Cells via Upregulation of Sirtuin1. *Bioengineered*, **13**, 2840-2850. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.2024687>
- [40] 郑一, 郭鹤, 包永睿, 等. 基于 NF- $\kappa$ B/NLRP3/Caspase-1 通路介导的巨噬细胞焦亡探究葛根芩连汤对动脉粥样硬化易损斑块的干预机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022(11): 70-78.
- [41] Kelley, N., Jeltema, D., Duan, Y. and He, Y. (2019) The NLRP3 Inflammasome: An Overview of Mechanisms of Activation and Regulation. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 3328. <https://doi.org/10.3390/ijms20133328>
- [42] 高宁, 任朋英, 姜丽丽, 等. 生物信息学分析葛根芩连汤治疗心血管系统疾病的分子机理[J]. 华西药理学杂志,



---

2019, 34(2): 187-191.

- [43] Xia, Y. and Zweier, J.L. (1997) Superoxide and Peroxynitrite Generation from Inducible Nitric Oxide Synthase in Macrophages. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **94**, 6954-6958. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.13.6954>
- [44] Ponnuswamy, P., Ostermeier, E., Schrötle, A., Nieswandt, B., Kuhlencordt, P.J., *et al.* (2009) Oxidative Stress and Compartment of Gene Expression Determine Proatherosclerotic Effects of Inducible Nitric Oxide Synthase. *The American Journal of Pathology*, **174**, 2400-2410. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.080730>
- [45] 万函, 王秀芬, 杨美雯, 杨蓓, 吴磊, 洪芬芳, 杨树龙. 一氧化氮信号通路与动脉粥样硬化[J]. 南昌大学学报(医学版), 2021, 61(5): 72-78.
- [46] 郑一, 郭鹤, 罗曦, 等. 葛根芩连汤调控巨噬细胞极化趋势干预 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠 AS 易损斑块机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(11): 60-69.
- [47] 郑国斌, 马传瑞, 樊官伟. 葛根芩连汤治疗动脉粥样硬化的药理学基础研究进展[J]. 天津中医药大学学报, 2022, 41(5): 668-674.