

# 补阳还五汤干预炎症反应抗动脉粥样硬化研究进展

梁业恒<sup>1</sup>, 张明玺<sup>2</sup>

<sup>1</sup>湖北中医药大学第一临床学院, 湖北 武汉

<sup>2</sup>湖北中医药大学附属武汉市中医医院, 湖北 武汉

收稿日期: 2023年10月12日; 录用日期: 2023年11月13日; 发布日期: 2023年11月23日

## 摘要

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种慢性炎症性疾病,是心脑血管疾病的主要原因之一,对人类健康构成严重威胁。AS的发病机制涉及脂质代谢紊乱、氧化应激和炎症之间的相互作用,炎症反应贯穿着AS的始终。目前用于治疗AS的抗炎药物临床研究有限。同时,中医认为气虚血瘀是AS的主要病机。补阳还五汤出自清朝医家王清任所著《医林改错》,是益气活血法的代表方,可以通过调节炎症信号通路、抑制炎症反应来发挥抗AS作用。补阳还五汤整方及其主要化学活性成分均可通过多途径、多靶点、多机制协同调节、共同干预AS的发生、发展,发挥抗AS作用。因此,该文将从补阳还五汤单味药有效成分及成方所涉及炎症反应相关机制对AS的防治进行综述,为推进动脉粥样硬化的实验研究及临床治疗提供科学依据。

## 关键词

补阳还五汤, 动脉粥样硬化, 炎症反应, 作用机制

# Research Progress of Buyang Huanwu Decoction Intervening in Inflammatory Response and Anti-Atherosclerosis

Yeheng Liang<sup>1</sup>, Mingxi Zhang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>The First Clinical College of Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan Hubei

<sup>2</sup>Wuhan Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan Hubei

Received: Oct. 12<sup>th</sup>, 2023; accepted: Nov. 13<sup>th</sup>, 2023; published: Nov. 23<sup>rd</sup>, 2023

## Abstract

Atherosclerosis (AS) is a chronic inflammatory disease, which is one of the main causes of cardiovascular and cerebrovascular diseases, and poses a serious threat to human health. The pathogenesis of AS involves the interaction between lipid metabolism disorders, oxidative stress and inflammation, and the inflammatory response runs through AS. At present, there are limited clinical studies on anti-inflammatory drugs used to treat AS. At the same time, traditional Chinese medicine believes that qi deficiency and blood stasis are the main pathogenesis of AS. Buyang Huanwu Decoction is from "Correcting Errors in Medicine" written by Wang Qingren, a physician in the Qing Dynasty. It is a representative prescription for nourishing qi and promoting blood circulation. It can exert anti-AS effects by regulating inflammatory signaling pathways and inhibiting inflammatory responses. The whole prescription of Buyang Huanwu Decoction and its main chemically active components can co-regulate and jointly intervene in the occurrence and development of AS through multiple channels, multiple targets and multiple mechanisms, and exert anti-AS effects. Therefore, this paper will review the prevention and treatment of AS from the active ingredients of Buyang Huanwu Decoction single medicine and the relevant mechanisms of inflammatory response involved in, to provide scientific basis for promoting experimental research and clinical treatment of atherosclerosis.

## Keywords

Buyang Huanwu Decoction, Atherosclerosis, Inflammatory Response, Mechanism of Action

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(atherosclerosis, AS)是一种慢性炎症性疾病,主要表现为动脉内膜发生脂质沉积和炎症反应。该疾病是心脑血管疾病的主要原因之一,对人类健康构成严重威胁。AS会导致动脉狭窄、斑块破裂和血栓形成,进而引发心肌梗死、脑卒中等严重后果。

AS的发病机制涉及脂质代谢紊乱、氧化应激和炎症之间的相互作用[1]。其中炎症反应贯穿着AS的始终。动脉粥样硬化(AS)在高血压、高血脂、高血糖等危险因素作用下,引起血管内皮细胞损伤和脂质代谢紊乱,导致血管壁通透性增加和脂质沉积。此外,损伤的内皮细胞还会释放黏附分子,进而促进单核细胞和T细胞黏附并激活为巨噬细胞,形成泡沫细胞和脂质条纹。AS进展期的主要特征是血管壁的局部增生性炎症,炎症细胞和单核细胞会释放单核细胞趋化蛋白-1,激活白细胞,导致血管平滑肌细胞增殖,巨噬细胞和T细胞浸润,进而导致血管的重构。与此相对,AS后期主要表现为巨噬细胞衍生的酶降解细胞外基质,导致血管平滑肌细胞发生死亡或凋亡,最终形成斑块破裂和血栓形成。由CANTOS研究结果可知,卡那单抗可以显著降低心肌梗死患者的血浆中CRP和IL-6等炎症标志物水平,而血脂水平则无明显改变[2]。因此,CANTOS研究为抗炎治疗心血管疾病奠定了基础。

目前临床用于治疗动脉粥样硬化(AS)的抗炎药物包括广泛的抗炎药物和靶向特定抗炎药物等[3]。广泛抗炎药物中,秋水仙碱是研究最多的药物,但是针对它降低AS患者发生危险事件的研究仍处于初步阶段,需要更多的临床研究来明确其在AS治疗中的适用性。目前研究的热点是靶向IL-1信号通路的卡那单抗,它是一种单克隆抗体制剂,价格昂贵,并且目前相关研究仍相对较少,因此不能推广到临床应

用中。

同时, 中医认为气虚血瘀是 AS 的主要病机, 因此益气活血法是 AS 的主要治法之一[4]。补阳还五汤出自清朝医家王清任所著《医林改错》, 是益气活血法的代表方。最新研究[5]证明补阳还五汤通过抑制 NF- $\kappa$ B 炎症信号通路的激活, 降低炎症因子表达水平, 保护 TNF- $\alpha$  诱导损伤的血管内皮细胞, 达到抗动脉粥样硬化的功效。因此, 本文将综述补阳还五汤单味药有效成分及成方对于炎症反应的影响及相关作用机制, 为推进补阳还五汤抗炎治疗 AS 提供科学依据。

## 2. 补阳还五汤抗 AS 的物质基础

在该方中, 黄芪被大量使用, 其作用在于补气, 气旺则血行畅通。此外, 当归、川芎、赤芍有活血合营的作用; 桃仁、红花、地龙则有活血化瘀的功效。综合发挥益气行血、祛瘀通络之功。研究表明, 补阳还五汤治疗 AS 的特点在于其成分多、作用靶点多、治疗途径多[6]。

### 2.1. 黄芪

黄芪属于补气药, 其味甘、微温, 归于肺、脾经, 有补气升阳、益气固表、利水消肿、行滞通痹、脱毒排脓、敛疮生肌等功效。黄芪的入药部位主要为豆科植物蒙古黄芪或膜黄芪的干燥根茎。其化学成分主要包括多糖类、皂苷类、黄酮类、氨基酸类、生物碱类。黄芪有多种药理作用, 如可抗肿瘤、保护心脑血管、提高免疫系统功能、保护肺、肝肾等组织[7]。最近一项研究发现, 黄芪对抗 AS 的有效成分主要包括黄芪多糖、黄芪甲苷、黄酮类。其中, 黄芪甲苷通过调节 CD40 信号从而降低 TNF- $\alpha$ 、sVACM-1 等炎症因子水平及抑制 NLRP3 蛋白表达, 发挥抗炎作用[8]。彭昕等[9]的研究证实, 三七和黄芪主要有效成分的配伍可通过调控 NF- $\kappa$ B 信号通路、抑制炎症和细胞凋亡, 发挥抗 AS 的作用。

### 2.2. 赤芍

赤芍属于清热药, 其味苦, 性微寒, 归肝、脾经, 功效为清热凉血、祛瘀止痛。其入药部位为毛茛科植物芍药或川赤芍的干燥根, 主要化学成分为萜类、鞣质类、黄酮类等。赤芍的药理作用广泛, 包括抗血栓、抗氧化、抗炎、降糖、抗肿瘤、抗抑郁、抗辐射和抗病毒等方面[10]。任玲等[11]研究表明鞣花酸、芍药苷、黄芩素等为赤芍抗动脉粥样硬化的有效成分。其中, 芍药苷通过调控 MAPK 和 NF- $\kappa$ B 信号通路, 抑制血管内皮细胞增殖和迁移、降低炎症细胞因子水平、抑制泡沫细胞的形成, 减轻血管炎症。

### 2.3. 川芎

川芎属于活血化瘀药, 味辛, 性温, 归肝、胆、心包经。具有活血行气、祛风止痛的功效。其入药部位为伞形科藁本属植物川芎的干燥根茎。化学成分主要有挥发油类、生物碱类、多糖等, 药理作用包括镇痛、抗炎、抗动脉粥样硬化、抗氧化、抗肿瘤、抗凝血、抗抑郁和抗衰老等[12]。吴立旗等[13]关于栀子川芎胶囊防治动脉粥样硬化的网络药理学研究表明, 叶酸和槲皮素是网络中的核心成分, 可通过干预炎症反应、ROS 代谢、脂质代谢等, 调控 PI3K-AKT 通路、HIF-1 通路等多个信号通路, 从炎症反应、氧化应激、脂质和营养物质代谢等多方面干预动脉粥样硬化, 发挥其治疗作用。最新的关于阿魏酸(FA)药理作用研究证明 FA 可调控 NF- $\kappa$ B、Nrf2/HO-1 等信号通路, 抑制 NLRP3 炎性小体表达、抑制炎症因子和黏附因子表达等多种作用, 从而发挥抗炎作用以改善动脉粥样硬化[14]。

### 2.4. 当归

当归属于补血药, 味甘辛, 性温, 归属于肝、心、脾三经。当归的功效包括补血活血、调经止痛、润肠通便。入药部位为伞形科植物当归的干燥根茎, 其主要化学成分为挥发油、有机酸以及多糖类等。

当归具有多种药理作用, 例如抗氧化、抗肿瘤、抗炎镇痛、抗 AS 等作用[15]。李晓乾[16]等学者的研究表明, 当归可以通过介导 NF- $\kappa$ B、MAPKs 和 Nrf2/HO-1 信号通路, 来干预 AP-1、iNOS 和 COX-2 等表达, 巨噬细胞发生极化时, 抑制炎症因子的释放, 从而减缓动脉粥样硬化的发生。

## 2.5. 桃仁

桃仁属于活血药, 味苦甘, 性平, 归心经、肝经和大肠经。桃仁具有活血祛瘀、润肠通便、止咳平喘多种功效。入药部位为蔷薇科植物桃或山桃的干燥成熟种子。挥发油类、氰苷、黄酮类等是桃仁主要化学成分。桃仁具有多种药理作用, 例如心脑血管保护、抑制 AS、神经保护、抗炎、抗肿瘤、调节免疫系统、保护肝肾功能等作用[17]。桃仁对于寒热不同类型的血瘀证体征也都有改善作用, 能够降低两种证型血管内皮细胞损伤。针对寒凝血瘀证, 桃仁可能通过减少 NF- $\kappa$ B 总蛋白降解并促进其核移位的方式, 来发挥转录因子的功能, 从而改善循环障碍状态。对于瘀热互结证, 桃仁则能够促进 NF- $\kappa$ B mRNA 转录和 NF- $\kappa$ B 总蛋白表达, 阻止其移入核内发挥效应[18]。

## 2.6. 红花

红花属于活血化瘀药, 味辛微苦, 性温, 归心肝二经, 具有活血通经、散瘀止痛的功效。入药部位为其干燥花。其主要化学成分为黄酮类、生物碱类、聚炔类等, 其中黄酮类化合物的研究最为广泛。现代研究表明, 红花不仅对心脑血管和免疫系统有一定的作用, 而且还具有抗炎镇痛、抗肿瘤、抗氧化等多种药理活性[19]。有研究表明[20], 羟基红花黄色素 A 可通过不同的治疗靶点和多种信号通路, 如降低炎症活动、抑制凋亡、调控自噬、改善血管活性、调节血管新生和重塑等, 发挥心脏保护作用。临床和基础研究都证实了在心脏缺血再灌注损伤、冠状动脉粥样硬化心脏病等疾病治疗中的疗效, 具有广泛的开发应用价值。

## 2.7. 地龙

地龙属于息风止痉药, 性寒, 味咸, 入肝脾膀胱三经, 功效为平肝熄风、通络利尿、清热止痉、平喘等。其主要化学成分包括蛋白质、氨基酸、酶类等。药理作用主要表现为抗凝血、抗血栓、抗肿瘤、降压以及平喘等[21]。蛭龙活血通瘀胶囊可调控 NF- $\kappa$ B/NLRP3 信号通路, 下调 NF- $\kappa$ B, 抑制 NLRP3 炎症小体的激活及下游炎症因子表达, 改善斑块形成, 发挥抗动脉粥样硬化的作用[22]。

## 3. 抗炎作用及其主要机制

炎症反应存在于 AS 发生发展, 而介导炎症反应的信号通路繁多、复杂, 主要包括以下六个信号通路[23]。

### 3.1. 转录因子核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)信号通路

NF- $\kappa$ B 信号通路在多个方面参与 AS 形成的病理生理过程, 包括炎症反应、氧化应激、内皮细胞(ECs)损伤、凋亡、平滑肌(VSMCs)增殖和迁移。该信号通路可促进 AS 的产生和发展, 而阻断 NF- $\kappa$ B 信号则可发挥抗 AS 的作用[24]。郭春兰[25]等发现补阳还五汤通过下调 NF- $\kappa$ B p65 mRNA 及 NF $\kappa$ B p65 蛋白的表达, 减轻了动脉粥样硬化大鼠 VSMCs 的增殖, 达到抗 AS 的作用。

### 3.2. 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)依赖性信号通路

MAPK 信号通路含有转录因子、酶和其他激酶等底物, 因此可对人体有广泛的调节机制。该转导途径在心血管疾病的发生和发展中发挥着重要作用。哺乳动物中包含十余种 MAPK 基因, 其中 p38 MAPK



主要参与炎症反应的信号转导。在氧化应激、细胞因子和生长因子等刺激下, p38 MAPK 被激活, 并在 AS 病变中大量存在[26]。研究人员发现, 补阳还五汤可以降低同型半胱氨酸所致动脉粥样硬化模型小鼠血管组织中 ROS 含量, 下调 p38 MAPK、ERK、Cx43 蛋白的表达水平, 同时提高 Cx37 蛋白的表达水平, 改善细胞间隙连接通讯功能, 从而发挥抗 AS 的作用[27]。

### 3.3. CD40/CD40L 信号通路

CD40 属于 TNF 受体超家族的家庭成员, 而 CD40L 是其配体。当出现 AS 时, CD40 与 CD40L 结合激活, 进入细胞内激活下游信号通道, 包括核转录因子 NF- $\kappa$ B 等, 上调促炎和促血栓基因的表达, 引起一系列广泛的生物学效应, 参与 AS 的进程[28]。研究发现补阳还五汤中有效成分川芎嗪可以抑制 CD40/CD40L 炎症信号通路传导, 抑制缺血局部炎症反应、减少炎症因子的释放, 对急性脑缺血模型大鼠脑组织具有保护作用[29]。

### 3.4. TLR 依赖性信号通路

Toll 样受体(TLRs)激活髓样分化因子 88 (MyD88)介导的细胞信号通路, 调控促炎、抗炎细胞因子的产生, 在 AS 中发挥重要的协调作用[30]。李苑榆报道证明[31], 黄芪和当归是补阳还五汤治疗 AS 抗炎的主要药效物质, 可通过抑制 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 炎症信号通路的激活, 抑制巨噬细胞向 M1 型极化, 减轻血管炎症反应, 从而延缓 AS 病变。李万寿通过动物实验证明, 补阳还五汤可通过调控 TLR4/NF- $\kappa$ B 和 PI3K/AKT/NF- $\kappa$ B 信号通路抑制 NF- $\kappa$ B, 下调下游的 TNF- $\alpha$ 、ICAM-1 和 MMP-9 炎症因子的表达, 实现抗 AS 的作用[32]。

### 3.5. 活性氧(ROS)依赖性信号通路

NADPH 氧化酶(NOX)是一种广泛存在于动物血管内皮细胞(ECs)、血管平滑肌细胞(VSMCs)等细胞膜上的复合酶, 是 ROS 生成的重要催化酶体。NOX 可以被多种因素如细胞因子、生长因子和高血糖等激活, 并主要用于生成 ROS。ROS 是细胞内传递信号的重要信使。在一些条件下, 如转化生长因子、高血糖、高脂血症等情况下, NOX 显著增加 ROS 生成。这会导致氧化和抗氧化系统失衡, 引发氧化应激反应, 并且可以激活 NF- $\kappa$ B 蛋白, 从而调节炎症因子的表达[33]。对此, 赖莎等的实验表明[34], 补阳还五汤可以通过上调内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的表达和抑制 eNOS 的解偶联等方式, 诱导 NO 释放并降低炎症因子的表达水平。因此, 补阳还五汤可以从氧化应激反应和炎症反应两个方面起到抗动脉粥样硬化(AS)的作用。

### 3.6. 酪氨酸激酶/信号转导子和转录激活子(JAK/STAT)信号通路

JAK/STAT 是一种由细胞因子介导的信号传递通路, 可以被多种细胞因子激活, 并调节多种细胞因子的表达。JAK/STAT 信号通路影响 AS 的形成, 包括血管内皮细胞(VEC)功能紊乱、血管平滑肌细胞(VSMC)的增殖和迁移以及炎症细胞的浸润[35]。傅馨莹等的研究证明, 补阳还五汤抗 AS 的主要有效成分是苷类, 并介导 JAK/STAT 信号通路, 减轻炎症反应, 发挥补阳还五汤抗 AS 炎症的作用[36]。

## 4. 总结

补阳还五汤整方以及黄芪甲苷、芍药苷、羟基红花黄色素、川芎嗪、阿魏酸等主要活性成分能够抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路、炎症因子表达、MAPK 信号通路等, 从而发挥出多靶点、多途径和多机制的抗炎作用, 能够干预动脉粥样硬化的发生和发展。近年来, 炎症反应已成为研究动脉粥样硬化的新热点。然而, 当前关于补阳还五汤如何通过上述机制发挥抑制动脉粥样硬化作用的研究和文献较少。因此, 我们需要

进一步探讨补阳还五汤抗炎防治动脉粥样硬化的具体机制, 特别是要研究方中其他药物如何参与进来以及它们的浓度是否会影响补阳还五汤的防治作用。此外, 我们也需要进行更深入的临床研究, 以便更好地了解其在治疗动脉粥样硬化方面的作用。这些研究结果不仅能够为动脉粥样硬化的实验研究提供科学依据, 更有利于为临床治疗提供新的靶点和途径。

## 参考文献

- [1] 郭晓坤, 王林. 炎症因素与动脉粥样硬化病变发病机制关系的研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(16): 3160-3166.
- [2] Thompson, P.L. and Nidorf, S.M. (2018) Anti-Inflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease: Lessons from the CANTOS Trial. *Journal of Thoracic Disease*, **10**, 695-698. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.01.119>
- [3] 颜红兵, 霍勇. 迈进动脉粥样硬化抗炎治疗的新时代[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2022, 30(2): 103-106.
- [4] 葛鸾蝶, 张奎明, 王棣丞, 等. 益气活血方药干预炎症反应抗动脉粥样硬化的作用机制研究进展[J]. 山东中医杂志, 2022, 41(6): 677-682, 695. <https://doi.org/10.16295/j.cnki.0257-358x.2022.06.020>
- [5] 薛亚楠, 张立德, 王建波, 等. 补阳还五汤调节血管内皮细胞炎症信号通路干预高血压前期血管损伤机制[J]. 科学技术与工程, 2022, 22(25): 10906-10911.
- [6] 缪美琪, 周海纯. 补阳还五汤防治动脉粥样硬化研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(4): 199-203. <https://doi.org/10.13194/j.issn.1673-842x.2023.04.043>
- [7] 张施僊, 刘海龙, 王瑞琼, 等. 黄芪化学成分和药理作用及 Q-marker 预测分析[J]. 中国新药杂志, 2023, 32(4): 410-419.
- [8] 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. <https://doi.org/10.19656/j.cnki.1002-2406.20230111>
- [9] 彭昕, 全茹萍, 李发美, 等. 三七、黄芪有效成分配伍基于 NF- $\kappa$ B 信号通路防治动脉粥样硬化的研究进展[J]. 智慧健康, 2022, 8(32): 71-74. <https://doi.org/10.19335/j.cnki.2096-1219.2022.32.016>
- [10] 杨玉赫, 徐雪娇, 李陈雪, 等. 赤芍化学成分及药理作用研究新进展[J]. 化学工程师, 2021, 35(9): 31, 42-44. <https://doi.org/10.16247/j.cnki.23-1171/tq.20210942>
- [11] 任玲, 曹焕泽, 纪文岩. 基于网络药理学研究赤芍治疗动脉粥样硬化的作用机制[J]. 河南中医, 2021, 41(4): 622-627. <https://doi.org/10.16367/j.issn.1003-5028.2021.04.0142>
- [12] 任伟光, 郭丽丽, 张翠英. 川芎的研究进展及质量标志物(Q-marker)的预测分析[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(9): 3307-3314.
- [13] 吴立旗, 盛松, 周庆兵, 等. 基于网络药理学探究栀子川芎胶囊防治动脉粥样硬化的作用机制[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(14): 2513-2522.
- [14] 王继婷, 吉麟, 范光河, 等. 阿魏酸抗动脉粥样硬化的机制及进展[J/OL]. 现代食品科技: 1-11. <https://doi.org/10.13982/j.mfst.1673-9078.2023.11.1344>
- [15] 马燕, 张育贵, 石露萍, 等. 当归炮制品及其化学成分和药理作用研究进展[J/OL]. 中国中药杂志: 1-10. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcm.20230717.301>
- [16] 李晓乾, 张鼎, 胡跃强. 当归抗动脉粥样硬化的药理机制研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(10): 43-48. <https://doi.org/10.13194/j.issn.1673-842x.2023.10.009>
- [17] 张妍妍, 韦建华, 卢澄生, 等. 桃仁化学成分、药理作用及质量标志物的预测分析[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(1): 234-241. <https://doi.org/10.13193/j.issn.1673-7717.2022.01.056>
- [18] 以敏, 徐君毅, 郝二伟, 等. 桃仁提取物抗血瘀证大鼠血栓形成的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(1): 125-128. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.2016010125>
- [19] 杨宇, 黄兴琳, 江忠敏, 等. 中药红花化学成分与药理作用研究新进展[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(10): 119-126. <https://doi.org/10.13193/j.issn.1673-7717.2023.10.024>
- [20] 冯晓腾, 杜敏, 张一凡, 等. 羟基红花黄色素 A 心血管保护作用及机制[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(6): 77-80. <https://doi.org/10.13193/j.issn.1673-7717.2022.06.016>
- [21] 王艳丽, 宁宇, 丁莹. 地龙的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药信息, 2022, 39(12): 86-89. <https://doi.org/10.19656/j.cnki.1002-2406.20221217>
- [22] 刘孟楠, 杨思进, 罗钢, 等. 蛭龙活血通瘀胶囊通过 NLRP3 炎症小体抗动脉粥样硬化的机制研究[J]. 中药药理

- 与临床, 2020, 36(2): 184-190. <https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyyl.2020.02.015>
- [23] 张风, 郑刚, 齐婧, 等. 动脉粥样硬化相关的炎症信号通路的研究进展[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(10): 144-148.
- [24] 郑学忠, 万怡轩, 王清岑, 等. NF- $\kappa$ B 信号通路在动脉粥样硬化中的作用及机制研究进展[J]. 西南国防医药, 2018, 28(3): 285-287.
- [25] 郭春兰, 钟秉知, 刘建春, 等. 补阳还五汤对动脉粥样硬化大鼠血管平滑肌细胞 NF- $\kappa$ B p65 mRNA 及 NF- $\kappa$ B p65 蛋白表达量的影响[J]. 山西中医药大学学报, 2021, 22(6): 405-409. <https://doi.org/10.19763/j.cnki.2096-7403.2021.06.04>
- [26] 周琦, 刘晓瑜, 刘树民. 中药调控 MAPK 信号通路在疾病治疗中的研究进展[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(6): 176-180. <https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyyl.2019.06.038>
- [27] 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): 171-175. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.2011.18.067>
- [28] 吴甜, 郭韧, 张毕奎. CD40/CD40L 基因及其多态性与动脉粥样硬化的研究进展[J]. 中南大学学报(医学版), 2012, 37(4): 413-418.
- [29] 孙寒静, 刘志和, 吴艳华, 等. 川芎嗪对急性脑梗死大鼠 CD40/CD40L 信号通路的影响及机制探讨[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(10): 1087-1090.
- [30] 刘芳. 基于 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 通路的炎症调控作用探讨益气养阴活血化痰方抗动脉粥样硬化的效应机制研究[D]: [博士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2022. <https://doi.org/10.27253/d.cnki.gnjzu.2022.000697>
- [31] 李菀榆, 龙清吟, 傅馨莹, 等. 补阳还五汤和黄芪当归配伍对动脉粥样硬化小鼠炎症反应的影响[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(15): 4164-4172. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cicmm.20230418.401>
- [32] 李万寿. 基于 PI3K 和 TLR4 信号转导通路交叉对话研究补阳还五汤抗动脉粥样硬化的机制[D]: [硕士学位论文]. 延边: 延边大学, 2022. [https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=3uoqIhG8C475K0m\\_zrgu4IQARvep2SAkaWjBDt8\\_rTOnKA7PWSN5MJhvZ1GAbOVXFq3LRjibfL4F1qv01hcbKgzW4SbxL\\_&uniplatform=NZKPT](https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=3uoqIhG8C475K0m_zrgu4IQARvep2SAkaWjBDt8_rTOnKA7PWSN5MJhvZ1GAbOVXFq3LRjibfL4F1qv01hcbKgzW4SbxL_&uniplatform=NZKPT)  
<https://doi.org/10.27439/d.cnki.gybd.2022.000538>
- [33] 魏佳明, 王子焱, 刘婷, 等. NOX/ROS-NF- $\kappa$ B 信号通路与动脉粥样硬化关系的研究进展[J]. 中国医药导报, 2022, 19(24): 48-51. <https://doi.org/10.20047/j.issn1673-7210.2022.24.10>
- [34] 赖莎, 蒋永和, 陈碧珊, 等. 补阳还五汤对动脉粥样硬化家兔自噬及炎症反应的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(4): 391-395. <https://doi.org/10.19378/j.issn.1003-9783.2020.04.004>
- [35] 朱凯瑞, 李霞. 炎症与动脉粥样硬化关系的研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(24): 4789-4793.
- [36] 傅馨莹, 杨仁义, 孙正骥, 等. 补阳还五汤苷类组分调控动脉粥样硬化炎症反应及脂质代谢的作用机制[J]. 中草药, 2021, 52(14): 4221-4231.