

· 综 述 ·

黄酮类化合物对内皮细胞损伤的保护作用及机制研究进展*

肖冰颖¹综述, 聂雪坤², 林小惠², 汪余嘉², 陈家鑫², 陈子春^{2,3,△}审校

(1. 福建医科大学药学院, 福建 福州 350122; 2. 宁德师范学院附属宁德市医院药剂科, 福建 宁德 352100; 3. 宁德师范学院闽东畲药有效成分研究协同创新中心, 福建 宁德 352100)

[摘要] 血管内皮损伤是动脉粥样硬化的始动因素。目前, 西医治疗的效果不佳且存在较多不良反应。中药有效成分黄酮类化合物可通过减轻炎症反应、抑制氧化应激、改善凋亡及自噬等途径调控内皮细胞功能, 在动脉粥样硬化防治方面具有多途径、多环节、多靶点等优势, 极具开发潜能。该文对近年来黄酮类化合物改善内皮损伤作用及机制研究进行了综述, 为推动血管内皮损伤新型候选药物的发现及黄酮类化合物的广泛应用提供参考及理论依据。

[关键词] 黄酮类化合物; 内皮细胞; 损伤; 保护作用; 药理机制; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.04.025 **中图法分类号:**R285

文章编号:1009-5519(2024)04-0664-07

文献标识码:A

Research progress on protective effect and mechanism of flavonoids on endothelial cell injury*XIAO Bingying¹, NIE Xuekun², LIN Xiaohui², WANG Yujia², CHEN Jiaxin², CHEN Zichun^{2,3,△}

(1. College of Pharmacy, Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350122, China; 2. Department of Pharmacy, Ningde City Hospital Affiliated to Ningde Normal University, Ningde, Fujian 352100, China; 3. Collaborative Innovation Center of Active Ingredient

Research of She Medicine, Ningde, Fujian 352100, China)

[Abstract] Vascular endothelial injury is the initiating factor in atherosclerosis. Currently, western medical treatment is ineffective and has many adverse effects. It has been found that flavonoids, the active ingredients of Chinese medicine, can regulate endothelial cell function by reducing inflammation, inhibiting oxidative stress, improving apoptosis and autophagy. They have the advantages of multiple pathways, links and targets in the prevention and treatment of atherosclerosis, and have great potential for development. This paper reviewed the recent studies on the mechanism of flavonoids in improving endothelial injury, and provided reference and theoretical basis to promote the discovery of new drug candidates for vascular endothelial injury and the wide application of flavonoids.

[Key words] Flavonoids; Endothelial cells; Injury; Protective effect; Pharmacological mechanism; Review

血管内皮细胞作为机体血液流动和血管平滑肌之间的一道机械屏障, 具有保持血管通透性、传递血管信息、维持抗凝平衡、修复血管壁等多种生理功能, 其完整性十分重要^[1-2]。血管内皮损伤是动脉粥样硬化的始动因素, 与血栓的发生、发展密切相关, 在动脉粥样硬化、糖尿病、高血压等疾病的病理过程中均具有重要作用^[3-4]。目前, 在动脉粥样硬化药物治疗中最具代表性的是他汀类药物。然而临床实践表明, 他汀类药物对动脉粥样硬化斑块的逆转作用十分有限^[5]。一方面, 他汀类药物存在肝脏及肌肉等相关不良反应, 导致患者用药依从性不佳; 另一方面, 越来越多的随机对照和真实世界研究证据表明, 即使在他汀

类药物充分治疗下血脂控制达标, 患者依然存在心血管事件发生风险^[6-7]。

目前, 中药已广泛用于临床, 是一种很有前途的新药开发来源。中药在治疗动脉粥样硬化方面历史悠久, 尤其是黄酮单体化合物, 通过多靶点、多途径从抗炎、抗氧化应激、改善脂质代谢等方面干预血管内皮损伤效果显著, 有助于降低冠心病、动脉粥样硬化等发病风险, 在血管内皮细胞保护和动脉粥样硬化的防治方面具有优越的药理学活性, 极具开发潜能^[8-9]。现将近年来黄酮类化合物改善内皮细胞损伤的相关研究综述如下, 以为发现新型防治血管内皮损伤候选药物提供可借鉴的思路。

* 基金项目: 福建省自然科学基金面上项目(2021J011161)。

△ 通信作者, E-mail: ndczc@ndnu.edu.cn。

1 抗炎作用

炎症反应是内皮损伤及动脉粥样硬化发生、发展的重要机制,同时,在多种心脑血管疾病的病理生理过程中具有重要作用。炎症反应刺激机体启动免疫应答,进而激活信号蛋白,产生趋化因子,分泌炎症介质,使内皮型一氧化氮(NO)合酶(eNOS)表达下调,导致内皮细胞损伤及功能紊乱^[10]。

1.1 抑制炎症因子释放 有研究表明,在糖氧剥夺(OGD)大鼠脑微血管内皮细胞(BMEC)损伤模型中,黄酮类活性成分灯盏花素可降低乳酸脱氢酶(LDH)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6 因子水平,表明其可通过抑制炎症反应保护 BMEC^[11]。芹菜素又称为芹黄素或洋芹素,是一种天然黄酮类化合物。芹菜素及其酯化物同样可通过抑制 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、环氧酶-2(COX-2)和诱导型 NO 合酶(iNOS)的表达,进而缓解丙烯醛加剧脂多糖(LPS)诱导的人脐静脉内皮细胞(HUVEC)炎症反应^[12]。付蕾等^[13]发现,从灯盏花中提取的黄酮类有效成分灯盏花素对阵发性心房颤动大鼠心肌损伤具有保护作用,通过抑制炎症因子产生,进而促进磷酸肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)/eNOS 通路表达。KONG 等^[14]发现,天然黄酮类化合物木犀草素通过抑制环磷酸腺苷(cAMP)-磷酸二酯酶活性及大鼠肺血管细胞间黏附分子 1(VCAM-1, 体外)和可溶性细胞间黏附分子 1(ICAM-1, 体内)的表达抑制炎症反应。总之,黄酮类化合物主要通过抑制炎症因子及黏附分子释放进而发挥抗炎效应,保护内皮细胞。

1.2 调控核因子 κ B(NF- κ B)通路 NF- κ B 为炎症反应中具有主要调节作用的核转录因子,介导内皮细胞相关调控基因,促进单核细胞聚集,上调黏附分子表达,促进细胞外基质降解,形成不稳定斑块^[15]。血管内皮细胞在炎症因子等刺激下相关机制被激活。细胞外调节蛋白激酶(ERK)、p38 和 c-Jun 氨基末端激酶为丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)家族成员,能与 NF- κ B 通路交互发挥炎症调控作用,介导相关基因表达,促进动脉粥样硬化的发展。NF- κ B 通路是天然药物发挥抗炎作用的重要靶点^[16]。木犀草素可下调 MAPK、NF- κ B 信号通路相关基因的表达,从而减少 VCAM-1 的分泌^[17]。白杨素是木蝴蝶等植物中的黄酮类成分,能抑制 NF- κ B 信号通路的活化,抑制细胞的黏附和内皮细胞炎症反应^[18]。金丝桃苷是一种在杜鹃花科、藤黄科和卫矛科植物中发现的黄酮醇类化合物,具有抗炎作用。金丝桃苷可降低细胞 Toll 样受体/髓性分化因子 88(TLR/MYD88)表达,阻断 NF- κ B p65 向细胞核的易位,减少促炎性细胞因子及内皮黏附细胞因子的分泌^[19]。二氢黄酮类化合物二氢杨梅素可通过下调高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)蛋白表达和减少细胞中 HMGB1 释放,从而抑制

NF- κ B 蛋白表达,发挥其对血管内皮的保护作用,并具有抗炎作用^[20]。淫羊藿苷是淫羊藿的主要药效成分,属黄酮醇苷类化合物,具有广泛的生物活性作用。吴迪等^[21]研究表明,淫羊藿苷可抑制 TLR4 介导的 NF- κ B 通路,减少炎症因子释放,从而减轻 LPS 所致的 HUVEC 损伤。总之,黄酮类化合物主要通过调控 NF- κ B 通路进而影响炎症因子的表达和释放而发挥抗炎的作用。

2 抗氧化作用

氧化应激是一种由活性氧(ROS)过度生成引起的机体氧化/抗氧化平衡失调所致的病理过程。以氧自由基的过氧化作用为主,即通过对胞内蛋白质、脂质、DNA 等物质直接氧化,从而导致生物膜脂质过氧化损伤,进而损伤内皮细胞^[22]。血管内皮细胞产生 ROS 的主要途径有还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶、黄嘌呤氧化酶、eNOS、COX、细胞色素 P450 酶、线粒体等。同时,存在多种抗氧化酶,包括超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢(H₂O₂)酶、谷胱甘肽(GSH)过氧化物酶等,其交互作用对维持血管稳态具有重要作用^[23]。有研究表明,黄酮类化合物可改善体内自由基代谢紊乱、维持内环境稳态、抗氧化应激,对血管内皮细胞具有保护作用^[24]。

2.1 改善 ROS 生成 ROS 是血管内皮损伤的重要信号分子,过量的氧自由基可导致体内抗氧化系统受损、抗氧化酶活性下降、细胞通透性改变、蛋白透过增加、在基底膜上沉积等,进一步损伤血管内皮的结构和功能。ZHANG 等^[25]发现,二氢黄酮类化合物二氢杨梅素可减少细胞内 ROS 过度生成、降低丙二醛(MDA)水平及提高 SOD 的活性,通过激活 PI3K/Akt/叉头转录因子(FOXO)信号通路减轻硝普钠诱导的 HUVEC 氧化应激损伤。苏成福等^[26]发现,葛根总黄酮可调节 HUVEC 中 SOD、MDA 水平,减少 ROS 的产生,减轻由 H₂O₂ 引起的 HUVEC 氧化损伤。查尔酮类化合物西红花苷能改善氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)所致的心脏微血管内皮损伤,其机制可能与其增加抗氧化酶活性及降低自由基、氧化产物的产生有关^[27]。王秋娟等^[28]发现,黄酮醇苷类化合物淫羊藿苷可提高 SOD 活力,增强其对超氧阴离子自由基和羟自由基的清除能力,减轻血管紧张素 II(Ang II)诱导的 HUVEC 损伤。表明黄酮类化合物可增强多种抗氧化酶活性,减少 ROS 的产生,对血管内皮细胞具有保护作用。

2.2 改善线粒体功能障碍 线粒体功能障碍导致 ROS 积累、能量应激和细胞死亡^[29]。GONG 等^[30]发现,黄酮醇类化合物芦丁具有稳定线粒体功能、减少 ROS 的产生、提高 GSH 水平的作用,从而发挥内皮保护功效。芦丁通过调节 ROS 介导的线粒体功能障碍途径,保护细胞内 GSH 抗氧化系统,并防止 H₂O₂

诱导的 HUVEC 凋亡。葛根素也称为葛根黄素,是从中药葛根中分离的异黄酮类衍生物。有研究发现,在 HUVEC 中葛根素可通过提高线粒体呼吸功能,抑制细胞焦亡,抑制 H_2O_2 所致的 HUVEC 细胞迁移和氧化应激,发挥抗氧化作用^[31]。

3 调节血管活性物质

血管内皮细胞能分泌多种具有调控血管功能的活性物质。内皮依赖性舒张因子 NO、前列环素(PGI₂)、血管内皮超极化因子等舒血管物质,以及内皮素 1(ET-1)、血栓素 A₂(TXA₂)、Ang II、超氧阴离子等缩血管物质共同调节血管及内环境的平衡^[32]。有研究发现,黄酮类化合物黄芩苷高剂量组大鼠血浆 NO 水平明显升高,表明其可通过调控 NO 水平发挥内皮保护作用^[33]。黄酮醇苷类化合物淫羊藿苷通过诱导 PI3K/Akt 和丝裂原活化蛋白激酶(MEK)/ERK 信号通路激活 eNOS 磷酸化并刺激 NO 释放,以减轻动脉粥样硬化性内皮损伤^[34]。其结果证实黄酮类化合物能调节 NO、ET-1 等血管活性物质水平,使二者处于动态平衡状态,进而调节血管内皮舒缩功能,保护内皮细胞。

4 改善细胞凋亡

细胞凋亡是受基因调控的细胞程序性死亡,以维持机体自身稳态。细胞凋亡是血管损害的主要表现之一,可引起血管渗漏、炎症及凝血。B 淋巴细胞瘤-2 基因(Bcl-2)家族蛋白是介导凋亡的关键分子,Bcl-2 家族蛋白 Bax 可促进细胞色素 C 从线粒体向细胞质内转运,并可活化半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3(caspase-3),从而介导凋亡。有研究发现,Bcl-2 可通过与 Bax 的结合抑制细胞的凋亡^[35]。NF- κ B 通路、MAPK 通路、PI3K/Akt 通路等是近年来研究的与细胞凋亡相关的热点通路。有研究发现,二氢黄酮类化合物二氢杨梅素通过减少 H_2O_2 诱导的 MDA 产生及抑制氧化应激诱导的线粒体凋亡信号通路,改善由 H_2O_2 诱导的 HUVEC 损伤^[25]。ZHU 等^[36]通过 Hoechst3342/PI 和 Annexin V-FITC/PI 荧光双染色表明,黄酮醇类化合物异槲皮素抑制 H_2O_2 诱导的 EA.hy926 细胞凋亡,且能抑制 caspase-9 和 caspase-3 蛋白表达,同时,增加抗凋亡蛋白髓样细胞白血病-1(MCL-1)的表达。

5 调控自噬

自噬是真核生物重要的自我保护机制。在应激状态下血管内皮细胞发生自噬,通过清除损伤的细胞器并利用自噬溶酶体降解损伤或衰老的生物大分子以保持细胞内环境稳定。自噬被激发时可发挥保护或启动内皮细胞程序性死亡的双重身份^[37]。有研究表明,细胞凋亡与自噬均与多种心脑血管疾病密切相关^[38]。凋亡与自噬是独立、同步或先后的 2 种现象,自噬能抑制或促进细胞凋亡,而 Bcl-2 等凋亡调控蛋白也能调控自噬。

黄酮类化合物槲皮素可增加血管内皮细胞中自噬蛋白自噬微管相关蛋白轻链 3 抗体(LC3-II)/I 水平,下调磷酸化 Akt(p-Akt)/Akt、磷酸化雷帕霉素靶蛋白(p-mTOR)/雷帕霉素靶蛋白(mTOR)表达水平,增强自噬,进而调控 HUVEC 增殖^[39]。柚皮苷为一种天然黄酮类化合物,是骨碎补、枳实、枳壳、化橘红等中药的主要药效成分。ZHAO 等^[40]研究证明,柚皮苷可通过抑制 p62 表达,降低 LC3-II/I 水平和自噬小体减轻棕榈酸诱导的细胞凋亡,并使 HUVEC 自噬恢复至正常状态,从而保持适宜的自噬通量循环。WANG 等^[41]研究发现,中等剂量柚皮苷可通过激活 PI3K/Akt/mTOR 通路抑制高糖/高脂状态下的自噬,从而改善 HUVEC 功能。钟惠娟等^[42]发现,二氢黄酮类化合物二氢杨梅素预处理组自噬体和自噬溶酶体数量均增加,Bcl-2 蛋白相互作用中心卷曲螺旋蛋白 1(Beclin-1)、LC3-II 的表达和 LC3-II/I 水平均上调,而 p62 表达下调,表明其可通过促进细胞自噬水平,抑制 ox-LDL 诱导的 HUVEC 损伤。

6 其他相关机制

6.1 改善脂质代谢紊乱 黄酮类化合物可改善脂质代谢紊乱,减轻脂质过氧化。郭重仪^[43]采用 H_2O_2 诱导细胞氧化损伤后发现,黄芩苷可稳定自由基,清除脂质过氧化物,保护内皮细胞。江青东等^[44]发现,异黄酮类化合物葛根素可降低 LDH 的释放,还可有效抑制由联胺引起的内皮细胞脂质过氧化,因此,对动脉血管内皮细胞具有保护作用。有研究发现,黄酮类化合物槲皮素能促进氧自由基清除,抵抗脂质过氧化,维持内皮细胞的胞膜完整性,明显保护 H_2O_2 对内皮细胞的损伤^[45]。

6.2 平衡凝血系统 血管细胞能合成分泌抗凝介质,促进凝血平衡。正常生理状态下 TXA₂ 与 PGI₂ 处于动态平衡。而在心肌内皮细胞受损后 PGI₂ 合成减少而 TXA₂ 作用增强,诱导血小板聚集,进而导致心肌缺血程度加重。有研究表明,黄酮类化合物可发挥抑制血小板聚集的功效,黄芩苷可能通过激活 ERK1/2 抑制蛋白酶激活受体-1(PAR-1)表达及其下游 NF- κ B 激活,对凝血酶诱导的细胞损伤具有保护作用^[46]。异黄酮类化合物葛根素具有抗血小板聚集功效,其机制可能与减少血小板 5-羟色胺的释放及 TXA₂ 生成有关^[47]。KASIMU 等^[48]发现,在罗布麻叶中的异槲皮苷、金丝桃苷等黄酮类化合物具有抗血小板聚集的活性作用。黄酮类化合物灯盏花素可增加 OGD 损伤后 BMEC 释放组织型纤溶酶原激活物(t-PA)和 PGI₂,抑制纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)和 ET-1 生成,表明其可能具有调节纤溶功能和扩血管作用^[11]。上述现象的作用机制可能与黄酮类成分抑制环氧合酶、增加血小板 cAMP 合成、阻断 TXA₂ 受体、增加 PGI₂ 含量有关。黄酮类化合物对

血管内皮损伤的保护作用及作用机制研究见表 1。

表 1 黄酮类化合物对血管内皮损伤的保护作用及作用机制研究

分类	实验模型	作用机制
黄酮类		
灯盏花素(10,30,90 mg/L)	OGD 大鼠 BMEC 模型	LDH↓, TNF-α↓, IL-6↓, IL-1β↓, t-PA↑, PGI2↑, ET-1↓, PAI-1↓
灯盏花素(4,8,16 mg/mL)	大鼠尾静脉注射乙酰胆碱、氯化钙建立阵发性心房颤动模型	NO↑, PI3K↑, Akt↑, eNOS↑, 激活 PI3K/Akt/eNOS 通路
灯盏花素(1,10 μmol/L)	H9c2 心肌细胞缺氧模型	Bcl-2↑, caspase-3↓, 激活 PI3K/Akt/eNOS 通路
芹菜素及其酯化物(10 μmol/L)	丙烯醛加剧 LPS 诱导 HUVEC 损伤	ROS↓, IL-6↓, IL-1β↓, TNF-α↓, COX-2↓, iNOS↓, NLRP3 炎症小体↓, 抑制 HMGB1/MYD88 信号通路激活
木犀草素(1,10,100 μmol/L)	LPS 诱导原代大鼠肺微血管内皮细胞损伤	cAMP-磷酸二酯酶↓, ICAM-1↓, VCAM-1↓
白杨树(1,3,10,30 μmol/L)	IL-1β 刺激 HUVEC 损伤	ICAM-1↓, VCAM-1↓, E-选择素↓, 抑制 NF-κB 通路
黄芩苷(25,50,100 mg/L)	ox-LDL 诱导 HUVEC(EA.hy926)损伤	TNF-α↓, IL-6↓, Bax/Bcl-2↓
黄芩苷(50,100,200 mg/kg)	高脂饮食联合维生素 D ₃ 建立动脉粥样硬化模型	甘油三酯↓, LDL 胆固醇↓, MDA↓, 高密度脂蛋白胆固醇↑, SOD↑, NO↑
黄芩苷(50,100,150 μmol/L)	凝血酶诱导 HUVEC 损伤	PAR-1↓, MAPK↓, NF-κB↓, caspase-3↓
黄酮醇类		
金丝桃苷(10,20,50 μmol/L)	抗心磷脂抗体诱导 HUVEC 损伤	IL-1β↓, IL-8↓, 组织因子(TF)↓, ICAM-1↓, VCAM-1↓, 自噬↑, 抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白/蛋白核糖体 S6 蛋白激酶(mTOR/S6K1)和 TLR4/MYD88/NF-κB 信号传导途径
槲皮素(10,20 μmol/L)	H ₂ O ₂ 诱导 HUVEC 损伤	SOD↑, MDA↓, LDH↓, 磷酸酶基因↑, p-Akt↓, Bcl-2↓
槲皮素(7,5,15,30 μmol/L)	H ₂ O ₂ 诱导 HUVEC 损伤	LC3-II/I↑, p-Akt/Akt↓, p-mTOR/mTOR↓
异槲皮素(5,10,20 μmol/L)	H ₂ O ₂ 诱导 EA.hy926 损伤	细胞凋亡↓, caspase-9↓, caspase-3↓, MCL-1↑, p-Akt↑, 磷酸化糖原合成酶激酶-3β↑, 激活 Akt/糖原合成酶激酶-3β 通路
芦丁(50 μmol/L)	H ₂ O ₂ 诱导 HUVEC 损伤	细胞凋亡↓, ROS↓, GSH↑, 线粒体膜电位(ΔΨ _m)↑, 保护 DNA 损伤
槲皮素(2,4,8 mg/L)	H ₂ O ₂ 诱导 HUVEC 株(ECV-304)损伤	血栓调节蛋白↓, LDH↓
二氢黄酮类		
柚皮素(0.2,0.4,0.6 μg/mL)	桐酸酯诱导 HUVEC 损伤	ROS↓, SOD↑, 谷胱甘肽过氧化物酶 4↑, LC3B-II/I↓, p62↓, 自噬体↓, 自溶体↑
二氢杨梅素(37,5,100,300 μmol/L)	H ₂ O ₂ 诱导 HUVEC 损伤	MDA↓, 凋亡↓, ROS↓, NO↑, Bcl-2/Bax↑, caspase-3↓, p-p53/p53↓, 细胞色素 C↓, 多聚 ADP 核糖聚合酶↑
二氢杨梅素(300 μmol/L)	硝普钠诱导 HUVEC 氧化损伤	凋亡率↓, ROS↓, MDA↓, SOD↑, caspase-3↓, Bcl-2↑, 激活 PI3K/Akt/FoxO3a 信号通路
二氢杨梅素(0.1,1.0,10.0 μmol/L)	ox-LDL 诱导 HUVEC 损伤	细胞核荧光强度↓, 核固缩致密浓染和碎块状致密浓染↓, 自噬体和自噬溶酶体数量↑, Beclin-1↑, LC3-II↑, LC3-II/I↑, p62↓
异黄酮类		
葛根总黄酮(20,40,80 mg/L)	H ₂ O ₂ 诱导 HUVEC 损伤	SOD↑, MDA↓, NO↑, ET-1↓, ROS↓, eNOS↑, VCAM-1↓
葛根素(25,50,100 mg/kg)	线栓法制作永久局灶性脑缺血大鼠模型	Bcl-2↑, Bax↓, caspase-3↓, Cleaved-caspase-3↓, 细胞凋亡率↓
葛根素(3,10,30,100 μmol/L)	H ₂ O ₂ 诱导 HUVEC 损伤	线粒体膜电位↓, 抑制细胞迁移, TNF-α↓, IL-1β↓, IL-18↓, 焦亡相关蛋白(N-GSDMD)↓, Cleaved-caspase-1↓, NLRP3↓, P2X7R↓
葛根素(50~200 μmol/L)	ox-LDL 诱导 HUVEC 损伤	TF↓, NO↑, 5-羟色胺↓, TXA ₂ ↓, 激活 PI3K/Akt/eNOS 通路, 抑制 ERK1/2 和 NF-κB 的激活

续表 1 黄酮类化合物对血管内皮损伤的保护作用及作用机制研究

分类	实验模型	作用机制
查尔酮类		
西红花苷(20,100,500 μg/mL)	ox-LDL 致大鼠原代心肌微血管内皮细胞损伤	减少自由基产生
其他黄酮类		
淫羊藿苷(1,10,50 μmol/L)	LPS 诱导 HUVEC 损伤	C-反应蛋白↓,IL-6↓,TLR4↓,NF-κB↓
淫羊藿苷(10 ⁻⁵ ,10 ⁻⁶ ,10 ⁻⁷ mol/L)	AngII 诱导 ECV-304 损伤	SOD↑,总 NO 合酶↑,cNOS↑,NO↑,LDH↓,iNOS↓

7 小 结

血管内皮损伤是动脉粥样硬化等心脑血管疾病共同的病理基础。改善血管内皮功能已成为防治心脑血管疾病的重要途径^[32]。黄酮类化合物通过改善内皮细胞的炎症反应、氧化应激、凋亡与自噬、调节血管活性物质等多种途径,在血管内皮损伤的调节方面效果显著。血管内皮细胞的损伤修复受多途径、多靶点的调控,在体内外模型研究方面探讨其内在机制也取得了丰富的研究成果。

然而,目前的研究仍存在一些不足:(1)多集中于单味药的研究、模型的诱导、检测,而对中药复方更深层次、多系列的研究相对较少见。应加强关于损伤模型建立的统一标准,规范化深入进行中药复方的相关研究。(2)现有基础研究的研究方法较为单一,未深入挖掘其具体调控过程及相关作用靶点。未来研究可结合多组学方法,从多角度、多维度对血管内皮细胞损伤的机制进行系统探究,为个体化治疗提供参考依据。(3)现阶段研究主要侧重于基础研究及小样本临床试验研究,多中心、大样本的临床试验研究相对较少见,未来应在此基础上进一步开展多中心、大样本的临床研究,为黄酮类化合物的临床应用提供更多科学、可靠的理论依据。只有通过一系列科学、系统的基础研究及临床试验才能更好地为黄酮类化合物在内皮损伤的防治方面提供充足的理论依据,从而进一步推动其在临床的广泛应用。

参考文献

[1] GODO S, SHIMOKAWA H. Endothelial functions[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(9):e108-e114.

[2] KOTLYAROV S. Immune function of endothelial cells: Evolutionary aspects, molecular biology and role in atherogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(17):9770.

[3] 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.

[4] BKAILY G, JACQUES D. Morphological and

functional remodeling of vascular endothelium in cardiovascular diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3):1998.

[5] HUSSAIN A, BALLANTYNE C M. New approaches for the prevention and treatment of cardiovascular disease: Focus on lipoproteins and inflammation[J]. *Annu Rev Med*, 2021, 72: 431-446.

[6] 万明. 他汀类药物的不良反应及其防治进展[J]. *大众科技*, 2022, 24(1):103-105.

[7] ATTARDO S, MUSUMECI O, VELARDO D, et al. Statins neuromuscular adverse effects[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15):8364.

[8] 李旭光, 方莲花, 杜冠华. 黄酮类化合物的心血管保护作用机制研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2018, 34(6):741-744.

[9] DUAN H X U, ZHANG Q, LIU J, et al. Suppression of apoptosis in vascular endothelial cell, the promising way for natural medicines to treat atherosclerosis[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 168:105599.

[10] BALTA S. Endothelial dysfunction and inflammatory markers of vascular disease[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2021, 19(3):243-249.

[11] 李钊飞, 曹小雨, 陈琼芳, 等. 灯盏花素对大鼠脑微血管内皮细胞 OGD 损伤的保护作用及机制研究[J]. *中国药理学通报*, 2017, 33(2):295-296.

[12] 余江琼. 芹菜素及其酯化物对丙烯醛加刷人脐静脉内皮细胞炎症反应的保护作用及机制研究[D]. 上海:上海海洋大学, 2022.

[13] 付蕾, 孙国建, 何浪, 等. 基于磷酸肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/一氧化氮合酶通路探讨灯盏花素对阵发性心房颤动大鼠的作用[J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(18):2167-2171.

[14] KONG X L, HUO G T, LIU S R, et al. Luteolin suppresses inflammation through inhibiting cAMP-phosphodiesterases activity and expression of adhesion molecules in microvascular endothelial cells[J]. *Inflammopharmacology*, 2019, 27(4):773-

780.

- [15] MUSSBACHER M, SALZMANN M, BROST-JAN C, et al. Cell type-specific roles of NF- κ B linking inflammation and thrombosis[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:85.
- [16] 伏江龙, 杨雪, 万宛若, 等. 中药单体通过 NF- κ B 信号通路防治动脉粥样硬化研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(17):195-208.
- [17] 孔学礼, 霍桂桃, 李佳, 等. 木犀草素通过抑制 p65 NF- κ B、促进 p85 PI3K 调节微血管内皮细胞 VCAM-1 表达[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2020, 47(8):675-684.
- [18] ZHAO S N, LIANG M L, WANG Y L, et al. Chrysin suppresses vascular endothelial inflammation via inhibiting the NF- κ B signaling pathway[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2019, 24(3):278-287.
- [19] WEI A W, XIAO H D I, XU G L, et al. Hyperoside protects human umbilical vein endothelial cells against anticardiolipin Antibody-Induced injury by activating autophagy[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:762.
- [20] 刘思妤, 张宇琴, 李懿, 等. 二氢杨梅素通过 HMGB1/NF- κ B 信号通路改善高糖对内皮细胞的损伤作用[J]. *湘南学院学报(医学版)*, 2021, 23(4):13-18.
- [21] 吴迪, 杨滔, 杜清. 淫羊藿苷对脂多糖诱导人脐静脉内皮细胞炎症因子表达的影响及机制研究[J]. *遵义医学院学报*, 2018, 41(1):20-25.
- [22] INCALZA M A, D'ORIO R, NATALICCHIO A, et al. Oxidative stress and reactive Oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases[J]. *Vascul Pharmacol*, 2018, 100:1-19.
- [23] BARVITENKO N, SKVERCHINSKAYA E, LAWEN A, et al. Pleiotropic and potentially beneficial effects of reactive Oxygen species on the intracellular signaling pathways in endothelial cells[J]. *Antioxidants(Basel)*, 2021, 10(6):904.
- [24] ULLAH A, MUNIR S, BADSHAH S L, et al. Important flavonoids and their role as a therapeutic agent[J]. *Molecules*, 2020, 25(22):5243.
- [25] ZHANG X Y, WANG L F, PENG L Z, et al. Dihydromyricetin protects HUVECs of oxidative damage induced by sodium nitroprusside through activating PI3K/Akt/FoxO3a signaling pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(7):4829-4838.
- [26] 苏成福, 龚曼, 韩永光, 等. 葛根总黄酮对氧化应激损伤人脐静脉内皮细胞的保护作用及其机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(23):159-164.
- [27] 裴凤群. 西红花苷对氧化性低密度脂蛋白致内皮细胞损伤的保护作用[J]. *中外医疗*, 2010, 29(22):25.
- [28] 王秋娟, 潘志伟, 王玉, 等. 淫羊藿苷对血管紧张素 II 诱导人脐静脉内皮细胞损伤的保护作用[J]. *中国药学*, 2008, 17(1):16-21.
- [29] QU K, YAN F, QIN X, et al. Mitochondrial dysfunction in vascular endothelial cells and its role in atherosclerosis[J]. *Front Physiol*, 2022, 13:1084604.
- [30] GONG G H, QIN Y, HUANG W, et al. Rutin inhibits Hydrogen peroxide-induced apoptosis through regulating reactive Oxygen species mediated mitochondrial dysfunction pathway in human umbilical vein endothelial cells[J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 628(1/3):27-35.
- [31] 孙姝婵, 龚迪菲, 袁天翊, 等. 葛根素通过改善线粒体呼吸功能减轻血管内皮细胞氧化损伤[J]. *药学学报*, 2022, 57(5):1352-1360.
- [32] VANHOUTTE P M, SHIMOKAWA H, FELETOU M, et al. Endothelial dysfunction and vascular disease: A 30th anniversary update[J]. *Acta Physiol(Oxf)*, 2017, 219(1):22-96.
- [33] 康超, 张秋香, 赵美丽. 黄芩苷对 ox-LDL 诱导的人脐静脉内皮细胞损伤的保护作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25(4):365-368.
- [34] KOIZUMI H, YU J, HASHIMOTO R, et al. Involvement of androgen receptor in nitric oxide production induced by icariin in human umbilical vein endothelial cells[J]. *FEBS Lett*, 2010, 584(11):2440-2444.
- [35] GIULIANI A, CIRILLI I, PRATTICCHIZZO F, et al. The mitomiR/Bcl-2 axis affects mitochondrial function and autophagic vacuole formation in senescent endothelial cells[J]. *Aging(Albany NY)*, 2018, 10(10):2855-2873.
- [36] ZHU M X, LI J A, WANG K, et al. Isoquercitrin inhibits Hydrogen Peroxide-Induced apoptosis of EA. hy926 cells via the PI3K/Akt/GSK3 β signaling pathway[J]. *Molecules*, 2016, 21(3):356.
- [37] KO Y S, JIN H N, PARK S W, et al. Salvianolic acid B protects against oxLDL-induced endo-

thelial dysfunction under high-glucose conditions by downregulating ROCK1-mediated mitophagy and apoptosis[J]. *Biochem Pharmacol*, 2020,174:113815.

- [38] 吕仪,吴海妹,吴平,等. 中药干预细胞凋亡及自噬抗冠心病的研究进展[J]. *时珍国医国药*, 2020,31(10):2474-2478.
- [39] 宋涛,官泽宇,徐超,等. 槲皮素对过氧化氢诱导的人脐静脉内皮细胞 AKT/mTOR 信号通路及自噬的影响[J]. *蚌埠医学院学报*, 2023,48(2):141-144.
- [40] ZHAO Q, YANG H Y, LIU F, et al. Naringenin exerts cardiovascular protective effect in a Palmitate-Induced human umbilical vein endothelial cell injury model via autophagy flux improvement[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2019, 63(24):e1900601.
- [41] WANG K, PENG S J, XIONG S F, et al. Naringin inhibits autophagy mediated by PI3K-Akt-mTOR pathway to ameliorate endothelial cell dysfunction induced by high glucose/high fat stress[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020,874:173003.
- [42] 钟惠娟,陈璐,廖慧颖,等. 二氢杨梅素调控自噬抑制氧化低密度脂蛋白诱导人脐静脉内皮细胞损伤的研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2017,27(23):31-37.

- [43] 郭重仪. 黄芩苷对脂质过氧化及内皮细胞氧化损伤的保护作用[J]. *中药材*, 2012,35(2):288-291.
- [44] 江青东,王清凤,袁奎超,等. 葛根异黄酮类化合物药理作用的研究进展[J]. *现代牧业*, 2018,2(2):38-40.
- [45] 孙静,程嘉艺,滕丹,等. 槲皮素对 H₂O₂ 致内皮细胞损伤的保护作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012,18(5):174-176.
- [46] ZHANG A N, HOU Y F, SUN C, et al. Baicalin protects against Thrombin-Induced cell injury in human umbilical vein endothelial cells[J]. *Biomed Res Int*, 2019,2019:2187306.
- [47] DENG H F, WANG X L, SUN H, et al. Puerarin inhibits expression of tissue factor induced by oxidative low-density lipoprotein through activating the PI3K/Akt/eNOS pathway and inhibiting activation of ERK1/2 and NF- κ B[J]. *Life Sci*, 2017,191:115-121.
- [48] KASIMU R N, FAN Z Z, WANG X L, et al. Anti-platelet aggregation activities of different fractions in leaves of *Apocynum venetum* L [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015,168:116-121.

(收稿日期:2023-06-06 修回日期:2023-10-21)

(上接第 663 页)

learning in cancer research: A systematic review for patient diagnosis, classification and prognosis [J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2021,19:5546-5555.

- [32] FISTE O, LIONTOS M, ZAGOURI F, et al. Machine learning applications in gynecological cancer: A critical review [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2022,179:103808.
- [33] LI T, LI Y P, ZHU X Y, et al. Artificial intelligence in cancer immunotherapy: Applications in neoantigen recognition, antibody design and immunotherapy response prediction [J]. *Semin Cancer Biol*, 2023,91:50-69.
- [34] LI N, YU K, LIN Z, et al. Identifying a cervical cancer survival signature based on mRNA expression and genome-wide copy number variations[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2022, 247(3):207-220.
- [35] ARENTZ G, MITTAL P, KLINGLER-HOFF-

MANN M, et al. Label-Free quantification mass spectrometry identifies protein markers of chemotherapy response in High-Grade serous ovarian cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(7):2172.

- [36] KIM S I, HWANGBO S, DAN K, et al. Proteomic discovery of plasma protein biomarkers and development of models predicting prognosis of High-Grade serous ovarian carcinoma [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2023,22(3):100502.
- [37] CAO Y N, LI Q Z, LIU Y X. Discovered key CpG sites by analyzing DNA methylation and gene expression in breast cancer samples[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022,10:815843.
- [38] 邓雯,张轶西,冯佩,等. Gelsolin 在肝细胞肝癌中的表达及与预后的关系[J]. *局解手术学杂志*, 2018,27(11):778-783.

(收稿日期:2023-06-27 修回日期:2023-11-17)