

剪切力对动脉粥样硬化的影响及中药 抗剪切力损伤的研究进展

张蕾¹, 刘佳丽¹, 蔺琳¹, 李超¹, 李运伦^{1,2}, 杨雯晴^{1*}

(1. 山东中医药大学, 济南 250355; 2. 山东中医药大学附属医院, 济南 250014)

[摘要] 动脉管壁的细胞不断受到因血液流动而产生的剪切力的作用,剪切力在动脉粥样硬化的形成过程中扮演着举足轻重的角色。位于血液和血管壁之间的内皮细胞对血流剪切力有独特的反应,可以将机械刺激转化为细胞内信号,进而影响动脉粥样硬化病理进程。内皮功能不仅受生长因子、激素等生化物质的调控,还受到血流剪切力等机械作用力的影响。在生理状态下,剪切力可通过维持内皮细胞稳态发挥抗动脉粥样硬化作用,病理剪切力则会导致内皮功能障碍,促进动脉粥样硬化进展。在不同的剪切力介导下,可以通过表观遗传学途径或机械敏感性阳离子通道调控内皮功能。因此,有必要了解异常剪切应力如何影响各种信号转导途径以引起内皮功能障碍及动脉粥样硬化。中医药治疗动脉粥样硬化疗效确切,具有不良反应少,多靶点、多重机制发挥作用的特点,因此,越来越得到人们认可。近年来,对流体剪切力介导下中药复方和单味中药提取物抗动脉粥样硬化作用机制的认识也逐步深入。该综述将以内皮功能为切入点,系统梳理剪切力对动脉粥样硬化病理过程的影响及相关分子机制,并通过整理现有文献,首次总结中药抗剪切力损伤的最新研究进展,阐明剪切力与内皮功能、动脉粥样硬化的相互关系及中药的干预效应,期为动脉粥样硬化的中医临床治疗和病理机制研究提供理论依据。

[关键词] 动脉粥样硬化(AS); 剪切力; 内皮功能; 中药

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)18-0234-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20210723

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210125.1739.006.html>

[网络出版日期] 2021-01-26 9:15

Effect of Fluid Shear Stress on Atherosclerosis and Progress of Research on Treatment of Shear Stress Injury with Traditional Chinese Medicine: A Review

ZHANG Lei¹, LIU Jia-li¹, LIN Lin¹, LI Chao¹, LI Yun-lun^{1,2}, YANG Wen-qing^{1*}

(1. *Shandong University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Jinan 250355, China;*

2. *Affiliated Hospital of Shandong University of TCM, Jinan 250014, China)*

[Abstract] Cells in the arterial wall are constantly subjected to the shear stress generated by the blood flow. Shear stress plays a pivotal role in the formation of atherosclerosis. The endothelial cells located between the blood and the vessel wall have a unique response to the shear stress of the blood flow, which can convert mechanical stimulation into intracellular signals, thereby affecting the pathological process of atherosclerosis. Endothelial function is not only regulated by hormones, growth factors and other biochemical substances, but also affected by mechanical forces such as blood flow shear stress. Physiologically, shear stress can play an anti-atherosclerotic role in maintaining the homeostasis of endothelial cells. Pathological shear stress will lead to endothelial dysfunction and promote the progression of atherosclerosis. Under the mediation of different shear stress, the endothelial function can be regulated through epigenetic pathways or mechanically sensitive cation

[收稿日期] 20201029(011)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81804006);山东省高校科研计划项目(J18KA260);山东省自然科学基金重大基础研究项目(ZR2018ZC1157);山东省医药卫生科技发展计划项目(2019WS553)

[第一作者] 张蕾,硕士,从事中医药治疗心系疾病的研究,E-mail:zhanglei9317@163.com

[通信作者] * 杨雯晴,博士,副教授,从事中医药治疗心系疾病的研究,E-mail:winnie0416q@163.com

channels. Therefore, it is necessary to understand how various signal transduction pathways are affected by pathological shear stress, so as to cause endothelial dysfunction and atherosclerosis. Traditional Chinese medicine (TCM) has been increasingly recognized for its curative effect in treating atherosclerosis, with the advantages of few side effects, multiple targets and multiple mechanisms. In recent years, the understanding of the anti-atherosclerosis mechanism of TCM mediated by shear stress has gradually deepened. This review will take endothelial function as the breakthrough point, systematically sort out the influence of shear stress on the pathological process of atherosclerosis and the related molecular mechanisms. Meanwhile, it is the first time to summarize the latest research progress of Chinese medicine against shear stress damage by sorting out the existing literature. This article mainly clarify the relationship between shear stress, endothelial function, atherosclerosis and TCM, in order to provide a theoretical basis for the clinical treatment and pathological mechanism of atherosclerosis.

[Keywords] atherosclerosis(AS); shear stress; endothelial function; traditional Chinese medicine

根据《中国心血管病报告2018》的统计结果显示,以冠心病和脑卒中为代表的动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)占中国居民疾病死亡原因的43%以上,居首位^[1]。ASCVD的病理基础为动脉粥样硬化(AS)。AS是慢性血管性疾病,发病机制复杂。在AS的形成过程中,血管壁剪切力的降低或升高、血流形态的变化、边界层血流分离等血流动力学因素均与AS的发生密切相关。内皮功能紊乱是AS的始动因素^[2]。越来越多的证据表明,剪切力在调节内皮细胞(ECs)功能和随后的AS斑块形成方面具有不同的作用^[3-4]。对剪切力的分子作用机制缺乏深入的了解,使得通过调节ECs功能抗动脉硬化新疗法的开发备受阻碍。目前,西医用来治疗AS的药物主要有他汀类调脂药,抗血小板聚集药, β -受体阻滞剂等,但这些药物作用机制单一且不良反应明显。而中医充分发挥从整体出发、辨证施治的优势,在防治AS方面卓有成效,加之其不良反应少,通过多靶点、多重机制发挥作用的特点,越来越得到人们认可。本文将以内皮功能为切入点,系统梳理剪切力对AS病理过程的影响及相关分子机制,并通过整理现有文献,首次总结中药抗剪切力损伤的最新研究进展,以期为AS的中医临床治疗和病理机制研究提供理论依据。

1 剪切力的生理功能

剪切力是作用于血管腔表面的摩擦阻力^[5],能够调节内皮的结构和功能,与血管的发育、生理和病理过程密切相关。血管壁的细胞感知剪切力后进行信号转化,影响胚胎期血管发育及出生后和成年期的血管重塑,以优化流向组织的血液,并确保血管壁的机械完整性。当剪切力在生理范围内时,可以起到稳定血管的作用^[6-7],诱导许多保护性信号

通路和基因的表达,从而维持内皮的正常生理功能。

2 剪切力通过改变内皮功能影响AS

2.1 不同剪切力对内皮功能的影响 ECs是血管壁和血流之间的重要介质,在剪切力作用下将机械刺激转化成细胞内信号,从而影响细胞功能和基因表达。血流模式决定剪切力的类型,不同剪切力作用于ECs产生不同的影响。

通常情况下,单向稳定层流一般发生在动脉的笔直处,产生层流剪切力(LSS),大小为 $15\sim 70\text{ dyn}\cdot\text{cm}^{-2}$ ^[8-9],该剪切力能使血管ECs的形态沿血液流动方向拉伸变长^[10]。生理大小的LSS通过维持ECs的静止状态,与流动方向对齐的方式提供抗炎和抗AS的作用,因此可以保持内皮稳态^[5,11-13]。低剪切力通常发生在动脉血管狭窄部位的上游和弯曲部位的内侧壁,大小 $10\sim 12\text{ dyn}\cdot\text{cm}^{-2}$,方向单一且呈周期性波动^[14]。有体外研究表明,低剪切力使ECs不再沿流动方向排列,并激活多种炎症事件,包括活性氧生成、核转录因子- κB (NF- κB)活性增强以及募集白细胞的受体和细胞因子的表达^[6]。在接受一段时间低剪切力作用后,血液流动方向复杂的动脉区域会导致内皮功能障碍和斑块的局灶性分布^[11]。涡流产生不规则且不均匀的振荡剪切力(OSS),主要发生在动脉的分叉、分支处,动脉血管狭窄部位的下流和冠状动脉弯曲段的内面,是导致早期AS斑块形成的因素之一^[15-16]。OSS已被证实可以通过各种因素导致内皮功能障碍,如三磷酸腺苷门控性嘌呤能离子通道型受体7(P2X7R)受OSS的影响,在血流模式紊乱的AS部位聚集。P2X7R将血管机械反应与嘌呤能信号传导整合在一起,导致内皮功能障碍^[17]。涡流依赖性机制促进AS的起

始以及斑块破裂,因此,涡流代表了内皮功能障碍和冠状动脉疾病进展的一种主要生物力学机制^[18-19]。

2.2 剪切力介导的表观遗传学改变对内皮功能的影响 表观遗传因素在调节剪切力介导的ECs生理功能、功能障碍和AS中起着至关重要的作用。脱氧核糖核酸(DNA)甲基化、组蛋白去乙酰化和基于核糖核酸(RNA)的机制是表观遗传调控的3种主要形式。

2.2.1 剪应力介导的DNA甲基化与内皮功能障碍

OSS可以调节与内皮基因表达和AS相关的DNA甲基化^[20-21]。DNA甲基转移酶(DNMT)有几种亚型,包括DNMT-1, DNMT-3a和DNMT-3b。在易发生AS的区域中可以观察到DNMT-1的表达和DNA高甲基化。研究发现在体外和体内实验中,暴露于OSS下,ECs的DNMT-1信使RNA(mRNA)表达显著增加^[22]。使用5-氮杂-2'-脱氧胞苷(5-Aza-2'-deoxycytidine)抑制DNMT-1的表达后,观察到OSS诱导的体外内皮炎症反应减少,部分颈动脉结扎大鼠AS病变程度减轻。同时,研究表明DNMT-3a可通过OSS调节ECs功能^[21]。OSS上调DNMT-3a, DNMT-3a可以与Kruppel样因子-4(KLF-4)的启动子结合,并诱导KLF4启动子中胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤(CpG)岛的DNA甲基化,从而使KLF4的转录活性得到抑制。总的来说, OSS增强了DNMT-1和DNMT-3a的表达,导致ECs功能障碍,促进细胞病理性增殖、诱发炎症反应和抑制一氧化氮(NO)生成^[23]。

2.2.2 剪应力介导的组蛋白去乙酰化在内皮功能障碍中的作用 组蛋白去乙酰化是影响染色体包装和DNA转录的常见修饰。组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)的作用是使组蛋白上的 ϵ -N-乙酰赖氨酸氨基酸去乙酰化,从而调节参与DNA复制或沉默的染色质的结构^[24]。HDAC在调节血液动力学诱导的ECs功能和功能障碍中发挥重要作用。OSS增强了I类HDAC(HDAC-1, HDAC-2和HDAC-3)和II类HDAC(HDAC-5和HDAC-7)的表达和核积累,以诱导ECs功能障碍。KLF-2和核转录因子-E2相关因子2(Nrf2)是介导抗炎和抗氧化反应的两个重要转录因子,控制着约70%的剪切力响应基因^[25]。OSS诱导的HDAC-1, HDAC-2和HDAC-3可以与Nrf2结合,抑制Nrf2与抗氧化反应元件的结合,从而抑制抗氧化基因NAD(P)H醌氧化还原酶1(NQO1)基因的表达^[26]。同时, OSS诱导的HDAC-3可与

HADC-5和HADC-5-7协同作用,与肌细胞增强因子2(MEF2)结合并消除抗炎性KLF-2的表达。生理的LSS诱导III类HDAC沉默信息调节因子1(SIRT1)的过表达,可以促进NO的产生并拮抗ECs功能障碍^[27]。

2.2.3 剪切力介导的微小RNA(miRNA)与内皮功能障碍 表观遗传学调控的第3个关键机制是miRNA和长链非编码RNA(lncRNA)的作用^[28]。病理剪切力调节的miRNA,可刺激增殖,诱发炎症和氧化应激,进而导致ECs功能障碍,相反,生理剪切力调节的miRNA,诱导的抗增殖、抗炎和抗氧化可拮抗ECs功能障碍。

在AS病变发展中,miRNA-21可能在易AS区域和保护区域均表达,并且可能具有完全不同的功能。miRNA-21响应于LSS($15 \text{ dyn} \cdot \text{cm}^{-2}$, 24 h),有助于该剪切力增加NO的生物利用度并减少ECs凋亡,从而起到抗AS的作用^[29]。已有研究表明miRNA-21在转录后调节促凋亡基因人第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因(PTEN)的表达^[30]。miRNA-21对PTEN表达的影响当LSS提高miRNA-21的水平时最为明显。miRNA-21过表达后,经 $15 \text{ dyn} \cdot \text{cm}^{-2}$ 的LSS干预24 h的人脐静脉内皮细胞(HUVEC)与静止状态的HUVEC相比,PTEN降低的更明显。这证明了该剪切力介导miRNA-21上调从而抑制ECs凋亡,其机制是通过增加蛋白激酶B(Akt)激活和内皮型一氧化氮合酶(eNOS)磷酸化来减少ECs凋亡^[29]。相反,ZHOU等^[20]发现OSS诱导的miRNA-21表达通过诱导黏附分子和单核细胞黏附而诱发ECs炎症反应。

2.3 剪切力介导的机械敏感性离子通道对内皮功能的影响 研究机械信号的转导是深入了解剪切力介导的ECs功能改变和功能障碍的另一重要途径。机械信号转导过程的第一步是机械敏感性离子通道的开放。机械敏感性离子通道是感知剪切力的关键角色,又是在ECs中表达的快速机械感受器,在此,本研究主要关注与内皮相关的机械敏感性阳离子通道。

2.3.1 瞬时受体电位通道 瞬时受体电位(TRP)通道是非电压门控的阳离子通道,与多种细胞功能有关^[31]。有至少10个TRP通道(TRPC1, TRPC5, TRPC6; TRPV1, TRPV2, TRPV4; TRPM3, TRPM7; TRPA1; TRPP2)被认为是机械敏感性离子通道。研究表明,在AS双向LSS的干预下(平均剪切力大小为 $0 \text{ dyn} \cdot \text{cm}^{-2}$),TRPC6和TRPV1的增加可能会进

一步加重血管ECs的炎症反应^[32]。TRPV4调节血管ECs对机械刺激的反应,抑制整合素连接激酶(ILK)或Akt信号通路会损害剪切力诱导的TRPV4通道向质膜的移位^[33]。TRPP2与初级纤毛的机械敏感功能有关,TRPP2表达减少导致小鼠ECs产生的NO减少^[34]。TRPP2基因敲除导致ECs不能将细胞外剪切力转化为细胞内Ca²⁺信号并影响NO合成^[35]。

2.3.2 Piezo离子通道 Piezo通道家族包括Piezo1和Piezo2两个基因和结构相似的多通道跨膜蛋白。目前的研究表明,Piezo1和Piezo2在心血管发育及生理功能的调节上起着关键作用,并参与包括AS及高血压在内的多种疾病的发生。Piezo2主要在触觉上皮细胞(Merkel细胞)^[36]和感觉神经元^[37]中表达。Piezo1广泛存在于血管ECs和平滑肌细胞中,Piezo1可以被血液流动引起的剪切力及血压升高时细胞膜的拉伸所激活。研究表明,LSS会激活Piezo1调节内皮释放NO,从而影响局部血管的张力,发挥抗AS的作用^[38]。若ECs受OSS影响激活的Piezo1,则会通过NF- κ B途径促进AS的发生发展^[39-40]。Piezo1是ECs的剪切力传感器,Piezo1的缺失,会使细胞对剪切力反应缺陷,导致细胞线性排列障碍、细胞迁移和成管能力受损^[41]。短暂的剪切力刺激能够激活内皮Piezo1,增加其对选择性激动剂Yoda-1的敏感性,低剪切力(4 dyn·cm⁻², 24 h)下培养的ECs会使这种敏感性受损。同时剪切力通过改变ECs中Piezo1通道的膜密度来影响其功能^[42]。

3 中药抗剪切力损伤的研究进展

AS既是心血管疾病的潜在病理基础,更是全球心血管疾病高发病率、高死亡率的主要原因^[43]。有效地应用药物预防及改善AS显得尤为重要。因此,国内学者充分发挥中医辨证论治和中药的优势,从文献挖掘、人群调查、药物筛选到动物实验开展了一系列研究,系统梳理中医药治疗AS的经验及用药规律,筛选有效药材与复方,采用多学科交叉的方法,将流体剪切力作为发病机制的新切入点,从修复剪切力介导的内皮损伤、拮抗氧化应激和炎症反应等层面阐释中药的干预效应。

3.1 复方在剪切力介导的AS模型中的作用 AS病位在脉,中医可以将AS归为“脉痹”的范畴。从中西医不同角度理解AS的发病机制与治疗,二者殊途同归^[44]。中医认为气虚无力推动血液运行,气虚则血瘀,血瘀又可导致气运行不畅,二者相互影响,“气血不和”发为此病,从西医讲可以理解为血

流异常导致病理剪切力直接作用于血管ECs,引发内皮功能障碍,损伤的内皮因不能正常转导剪切力的机械信号,使血流更加紊乱。因此,目前经研究证实可以修复剪切力介导的血管内皮损伤的中药复方以调理气血,固本培元的方剂为主,使血流与剪切力逐渐恢复到正常状态,改善内皮功能,从而发挥抗AS的作用。

针对现有的临床与基础研究,在中药复方拮抗剪切力介导的AS性心脑血管疾病中,最具有代表意义的是以当归补血汤、通窍活血汤等为代表的中医经典方剂。当归补血汤出自李东垣《内外伤辨惑论》,具有益气生血之效。近年来,许多学者发现其对心脑血管疾病有一定的改善作用,可通过调节血流剪切力改善内皮功能,从而拮抗AS。研究发现,通过单侧颈总动脉套管术建立异常剪切力导致的AS动物模型,使用当归补血汤干预后,发现当归补血汤可以有效调节血脂,改善血流变,提高血流速度,降低内皮素-1(ET-1)的产生,逆转低剪切力区域血流剪切力,另外,当归补血汤还可以抑制细胞间黏附分子-1(ICAM-1),血管细胞黏附分子-1(VCAM-1),氧化低密度脂蛋白受体-1(LOX-1),NF- κ B蛋白在低剪切力区域血管组织上的表达,从而减少炎症反应,延缓AS的形成^[45]。在体外实验中,秦臻等^[46-47]利用平行平板流动小室加载流体剪切力进行HUVEC造模,发现ECs在正常剪切力作用下,随着时间的延长,NO分泌及eNOS表达呈平稳增高的趋势,当生理性剪切力为1.2, 2.4 Pa时,当归补血汤可以显著上调血管内皮细胞生长因子受体-2(VEGFR-2),eNOS的表达,维护了ECs功能和内皮环境稳态。而在低剪切力作用下,ECs在短期内NO分泌增加,eNOS表达呈现应激性上调,随着时间的推移,细胞分泌NO和表达eNOS却急剧降低,当归补血汤可以促进低剪切力作用下受损的ECs分泌NO,表达eNOS和VEGFR-2,部分逆转ECs功能障碍,但效果远不及在生理剪切力作用下^[46-47]。内皮祖细胞(EPC)作为ECs的前体细胞,参与ECs的修复与更新,当归补血汤还可通过激活NO/eNOS/Akt通路来改善低剪切力介导的EPC损伤,间接证明了其保护血管内皮的作用^[48]。王清任所创通窍活血汤是治疗中风病常用的经典方剂,有临床研究发现,经加味通窍活血汤治疗的瘀血阻络证椎基底动脉延长扩张症(VBD)患者比单纯进行基础治疗的患者管壁剪切力升高得更为明显,加味通窍活血汤可改善患者椎动脉和基底动脉血流速度,改善血流

量和管壁剪切力,使VBD患者椎动脉及基底动脉的低血流剪切力状态得以改善,延缓AS的发展^[49]。出自《太平圣惠方》卷十八的黄连饮子主治热病,便秘无度,烦愤不安。在黄连饮子基础上加大黄、莲子心组成的加味黄连饮子是临床治疗冠心病的效方,王倩等^[50]采用网络药理学的方法筛选出加味黄连饮子可能通过赖氨酸专一性蛋白激酶(Src蛋白)调控流体剪切力与AS通路来治疗冠心病,但这一机制尚需进一步研究验证。

随着现代医学科学技术的渗入和中药复方制剂在临床的广泛应用,目前,已有研究者发现通心络胶囊、麝香保心丸等有望通过恢复异常血流变与剪切力发挥抗AS的效应。通心络胶囊具有补气活血、通络止痛的功效,能够降脂、抑制血小板聚集、抗炎、改善内皮损伤,对ECs具有保护和修复作用^[51]。王国良^[52]发现通心络能够减轻SD大鼠低剪切力引起的左侧颈总动脉管腔狭窄和内膜中层增厚,抑制白细胞介素-1 β (IL-1 β)和ICAM-1的mRNA表达及诱导型一氧化氮合酶(iNOS),CD68蛋白的

表达,表明通心络可能通过抑制炎症因子的表达,减少巨噬细胞浸润来发挥抗炎作用,改善低剪切力引起的血管重塑。麝香保心丸作为一种治疗心血管疾病的传统中药复方制剂,具有芳香温通,开窍止痛,益气强心的功效,可有效改善内皮功能,抑制ECs凋亡,抗炎,延缓斑块进展^[53-54]。研究发现,生理的LSS(15 dyn $\cdot$ cm⁻²)可显著提高麝香保心丸改善内皮祖细胞增殖、迁移、黏附和体外成管能力的作用,缩短其修复内皮损伤的周期,改善内皮功能,促进血管形成^[55]。银丹心脑血管软胶囊是我国心脑血管疾病的常用药,在动物实验和临床应用中具有活血化瘀、抗AS的作用。研究者采用低剪切力和高脂饮食相结合的方法建立大鼠AS模型,探析银丹心脑血管软胶囊抗AS的作用机制,发现银丹心脑血管软胶囊与游泳的协同作用可以改善血管内皮功能,血液循环,血液流变学参数和血脂水平,同时通过上调平滑肌22 α 蛋白(SM22 α)促进血管重塑^[56]。中药复方修复剪切力介导的血管内皮损伤的作用机制见表1。

表1 中药复方修复剪切力介导的血管内皮损伤的作用机制

Table 1 Therapeutic mechanism of herbal compound on repairing vascular endothelial injury mediated by shear stress

方剂	机制	模型	文献
当归补血汤	抑制ICAM-1, VCAM-1, LOX-1, NF- κ B蛋白表达, 抗炎	兔	[45]
当归补血汤	上调VEGFR2, eNOS的表达, 促进NO的分泌	HUVEC	[47]
当归补血汤	激活NO/eNOS/Akt通路	内皮祖细胞	[48]
加味通窍活血汤	改善血流量、血流速度、管壁剪切力	人	[49]
通心络胶囊	抑制IL-1 β , ICAM-1, iNOS, CD68蛋白表达, 抗炎	SD大鼠	[52]
银丹心脑血管胶囊	增加血管重塑标志物SM22 α 的表达	大鼠	[56]

3.2 中药提取物在剪切力介导的内皮损伤中的作用 中药参莲(SL)提取物为丹参和穿心莲的中药复方提取物,含丹参酮II_A 3%,丹酚酸B 38%,穿心莲内酯 20%,具有活血化瘀、清热解毒的功效。SL提取物在AS的发展进程中具有抑制炎症的作用^[57-60],可以局限AS斑块面积,减轻病变程度^[61-62]。周淑媛^[63]发现SL提取物可能通过钙离子依赖性途径降低微丝肌动蛋白(F-actin),肌球蛋白轻链激酶(MLCK),Rho激酶(ROCK),磷酸化肌球蛋白轻链/肌球蛋白轻链(p-MLC/MLC)的表达,抑制细胞骨架重排,从而改善低剪切力介导的内皮功能障碍。中药SL提取物与10 dyn $\cdot$ cm⁻²的正常剪切力可能通过抑制NF- κ B信号通路的活化进而抑制黏附蛋白内皮细胞E-选择素(E-selection)的表达,抑制ECs的炎症反应,发挥预防AS的效应^[64]。

中药虎杖具有活血解毒、利湿退黄的功效,白藜芦醇是虎杖中含量较高的一种二苯乙烯类化合物,研究证实白藜芦醇具有良好的抗炎、抗氧化、抗衰老和血管保护等作用,因此被广泛应用于AS的辅助治疗中^[65]。白藜芦醇和生理的流体剪切力相互作用,促进ECs中雌激素受体- α (ER- α)依赖性有丝分裂,激活细胞外信号调节激酶(ERK),促进ECs的增殖,从而促进动脉损伤后的再内皮化^[66]。另外,白藜芦醇可以通过抑制ERK/eNOS Thr495磷酸化位点(eNOS-Thr495)通路缓解低剪切力诱导的细胞氧化应激损伤^[67]。

血栓通胶囊的主要成分为三七总皂苷(PNS),是中药三七中最主要的活性成分。PNS具有抗炎、抗氧化应激,减少细胞凋亡,抑制血小板聚集,抑制内膜增生的作用^[68-69]。血栓通胶囊可抑制低剪切力

下血小板的黏附,发挥保护ECs的作用,其机制是抑制ECs中VCAM-1的表达及血栓素A₂的分泌^[70]。

灵芝三萜类化合物(GT)是灵芝的主要活性成分之一,灵芝三萜具有抗炎,抗肿瘤,抗人类免疫缺陷病毒,保肝等药理作用^[71-72]。GT可以通过消除OSS诱导的氧化应激和炎症反应来预防AS^[73],在颈动脉结扎小鼠灌胃2周灵芝后防止了新内膜增厚,灵芝三萜类粗提取物可消除结扎诱导的新内膜形成并抑制ET-1,血管性血友病因子(vWF),单核细胞炎性蛋白-1(MCP-1)的表达;在OSS干预下的HUVEC中测试了GT的抗炎活性,发现GT抑制了OSS诱导的促炎因子VCAM-1,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6)的表达。同时,研究

者还在HUVEC中测试了GT的抗氧化活性,以对抗过氧化氢(H₂O₂)的侵害。GT减少H₂O₂施加的细胞超氧化物积累从而减轻了H₂O₂诱导的内皮氧化应激损伤和促AS反应。

川芎嗪和丹酚酸B分别是中药川芎和丹参的有效活性成分。既往的研究表明,川芎嗪和丹酚酸B可以抑制血小板聚集,减少血栓形成并改善微循环^[74]。LI等^[75]发现病理性高剪切力(3.0 Pa)可以在短时间内诱导大鼠脑微血管内皮细胞(rCMEC)的早期和晚期凋亡,川芎嗪,丹酚酸B及其二者组合可以减少高剪切应力介导的rCMEC凋亡,并且川芎嗪和丹酚酸B之间存在协同作用。中药提取物修复剪切力介导的血管内皮损伤的作用机制见表2。

表2 中药提取物修复剪切力介导的血管内皮损伤的作用机制

Table 2 Therapeutic mechanism of herbal extracts on repairing vascular endothelial injury mediated by shear stress

中药提取物	作用机制	模型	参考文献
SL提取物	抑制细胞骨架重排;抑制NF- κ B信号通路,抗炎	HUVEC	[63-64]
白藜芦醇	促进ECs增殖;抑制ERK/eNOS-Thr495通路,减少氧化应激	HUVEC	[66-67]
血栓通胶囊	抑制血小板黏附;抑制VCAM-1表达及血栓素A ₂ 的分泌	HUVEC	[70]
灵芝三萜类化合物	抗炎,抗氧化应激	HUVEC	[73]
川芎嗪、丹酚酸B	抑制ECs凋亡	大鼠脑微血管ECs	[75]

4 展望

流体剪切力大小和方向的异常改变是AS病变发生的必要条件,与心血管疾病和AS易感性密切相关。在不同的剪切力介导下,通过表观遗传学途径或机械敏感性阳离子通道调控ECs功能,进而影响AS病理进程。中医药治疗AS的研究已取得一定成果,但仍需要继续开展分子和基因层面的系统研究,明确中医药抗AS的有效成分及作用靶点和机制,并开展大型临床实验以验证其临床疗效。剪切力在AS病理中既可作为预测指标,又可作为药物靶点,为中医药治疗AS的研究提供新的思路,如何继续挖掘中医药治疗优势,需要我们不断思考并探索。

[参考文献]

[1] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告2018》概要[J]. 中国循环杂志,2019,34(3):209-220.

[2] THIJSSEN D H J, BRUNO R M, VAN MIL A C C M, et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans[J]. Eur Heart J, 2019, 40(30): 2534-2547.

[3] SIASOS G, SARA J D, ZAROMYTIDOU M, et al.

Local low shear stress and endothelial dysfunction in patients with nonobstructive coronary atherosclerosis [J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(19):2092-2102.

[4] RUSSO T A, BANUTH A M M, NADER H B, et al. Altered shear stress on endothelial cells leads to remodeling of extracellular matrix and induction of angiogenesis[J]. PLoS One, 2020, 15(11):e0241040.

[5] BAEYENS N, BANDYOPADHYAY C, COON B G, et al. Endothelial fluid shear stress sensing in vascular health and disease[J]. J Clin Invest, 2016, 126(3): 821-828.

[6] NIGRO P, ABE J, BERK B C. Flow shear stress and atherosclerosis: a matter of site specificity [J]. Antioxid Redox Signal, 2011, 15(5):1405-1414.

[7] ZHOU J, LI Y S, CHIEN S. Shear stress-initiated signaling and its regulation of endothelial function[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34(10): 2191-2198.

[8] MALEK A M, ALPER S L, IZUMO S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis [J]. JAMA, 1999, 282(21): 2035-2042.

[9] NEREM R M, ALEXANDER R W, CHAPPELL D C, et al. The study of the influence of flow on

- vascular endothelial biology[J]. Am J Med Sci, 1998, 316(3):169-175.
- [10] 何凝香, 邓小燕, 樊瑜波, 等. 剪切力作用下内皮细胞形态的动态变化[J]. 医用生物力学, 2019, 34(S1):106.
- [11] GIMBRONE M A, GARCÍA-CARDENA G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis[J]. Circ. Res, 2016, 118(4):620-636.
- [12] CHIU J J, CHIEN S. Effects of disturbed flow on vascular endothelium: pathophysiological basis and clinical perspectives[J]. Physiol Rev, 2011, 91(1):327-387.
- [13] DAVIES P F, CIVELEK M, FANG Y, et al. The atherosusceptible endothelium: endothelial phenotypes in complex haemodynamic shear stress regions *in vivo* [J]. Cardiovasc Res, 2013, 99(2):315-327.
- [14] PFENNIGER A, MEENS M J, PEDRIGI R M, et al. Shear stress-induced atherosclerotic plaque composition in ApoE^{-/-} mice is modulated by connexin37[J]. Atherosclerosis, 2015, 243(1):1-10.
- [15] HEO K S, CHANG E, LE N T, et al. De-SUMOylation enzyme of sentrin/SUMO-specific protease 2 regulates disturbed flow-induced SUMOylation of ERK5 and p53 that leads to endothelial dysfunction and atherosclerosis [J]. Circ Res, 2013, 112(6):911-923.
- [16] HEO K S, BERK B C, ABE J. Disturbed flow-induced endothelial proatherogenic signaling via regulating post-translational modifications and epigenetic events[J]. Antioxid Redox Signal, 2016, 25(7):435-450.
- [17] GREEN J P, SOUILHOL C, XANTHIS I, et al. Atheroprone flow activates inflammation via endothelial ATP-dependent P2X7-p38 signalling [J]. Cardiovasc Res, 2018, 114(2):324-335.
- [18] CHATZIZISIS Y S, COSKUN A U, JONAS M, et al. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49(25):2379-2393.
- [19] STONE P H, SAITO S, TAKAHASHI S, et al. Prediction of progression of coronary artery disease and clinical outcomes using vascular profiling of endothelial shear stress and arterial plaque characteristics: the PREDICTION Study [J]. Circulation, 2012, 126(2):172-181.
- [20] ZHOU J, LI Y S, WANG K C, et al. Epigenetic mechanism in regulation of endothelial function by disturbed flow: induction of DNA hypermethylation by DNMT1 [J]. Cell Mol Bioeng, 2014, 7(2):218-224.
- [21] JIANG Y Z, JIMÉNEZ J M, OU K, et al. Hemodynamic disturbed flow induces differential DNA methylation of endothelial Kruppel-Like Factor 4 promoter *in vitro* and *in vivo* [J]. Circ Res, 2014, 115(1):32-43.
- [22] DUNN J, QIU H, KIM S, et al. Flow-dependent epigenetic DNA methylation regulates endothelial gene expression and atherosclerosis[J]. J Clin Invest, 2014, 124(7):3187-3199.
- [23] LEE D Y, CHIU J J. Atherosclerosis and flow: roles of epigenetic modulation in vascular endothelium [J]. J Biomed Sci, 2019, 26(1):56-72.
- [24] WADE P A. Transcriptional control at regulatory checkpoints by histone deacetylases: molecular connections between cancer and chromatin [J]. Hum Mol Genet, 2001, 10(7):693-698.
- [25] BOON R A, HORREVOETS A J. Key transcriptional regulators of the vasoprotective effects of shear stress [J]. Hamostaseologie, 2009, 29(1):39-43.
- [26] LEE D Y, LEE C I, LIN T E, et al. Role of histone deacetylases in transcription factor regulation and cell cycle modulation in endothelial cells in response to disturbed flow[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, 109(6):1967-1972.
- [27] CHEN Z, PENG I C, CUI X, et al. Shear stress, SIRT1, and vascular homeostasis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(22):10268-10273.
- [28] ELIA L, CONDORELLI G. The involvement of epigenetics in vascular disease development[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2019, 107(10):27-31.
- [29] WEBER M, BAKER M B, MOORE J P, et al. MiR-21 is induced in endothelial cells by shear stress and modulates apoptosis and eNOS activity [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 393(4):643-648.
- [30] JI R, CHENG Y, YUE J, et al. MicroRNA expression signature and antisense-mediated depletion reveal an essential role of MicroRNA in vascular neointimal lesion formation [J]. Circ Res, 2007, 100(11):1579-1588.
- [31] NILIUS B, OWSIANIK G. The transient receptor potential family of ion channels [J]. Genome Biol, 2011, 12(3):218-228.
- [32] THILO F, VORDERWÜLBECKE B J, MARKI A, et

- al. Pulsatile atheroprone shear stress affects the expression of transient receptor potential channels in human endothelial cells [J]. *Hypertension*, 2012, 59 (6):1232-1240.
- [33] BARATCHI S, ALMAZI J G, DARBY W, et al. Shear stress mediates exocytosis of functional TRPV4 channels in endothelial cells [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(3):649-666.
- [34] ABOUALAIWI W A, TAKAHASHI M, MELL B R, et al. Ciliary polycystin-2 is a mechanosensitive calcium channel involved in nitric oxide signaling cascades [J]. *Circ Res*, 2009, 104(7):860-869.
- [35] NAULI S M, KAWANABE Y, KAMINSKI J J, et al. Endothelial cilia are fluid shear sensors that regulate calcium signaling and nitric oxide production through polycystin-1 [J]. *Circulation*, 2008, 117(9):1161-1171.
- [36] WOO S H, RANADE S, WEYER A D, et al. Piezo2 is required for Merkel-cell mechanotransduction [J]. *Nature*, 2014, 509(7502):622-626.
- [37] MURTHY S E, DUBIN A E, PATAPOUTIAN A. Piezos thrive under pressure: mechanically activated ion channels in health and disease [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18(12):771-783.
- [38] WANG S P, CHENNUPATI R, KAUR H, et al. Endothelial cation channel PIEZO1 controls blood pressure by mediating flow-induced ATP release [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(12):4527-4536.
- [39] HAHN C, SCHWARTZ M A. Mechanotransduction in vascular physiology and atherogenesis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, 10(1):53-62.
- [40] ALBARRÁN-JUÁREZ J, IRING A, WANG S, et al. Piezo1 and G_q/G₁₁ promote endothelial inflammation depending on flow pattern and integrin activation [J]. *J Exp Med*, 2018, 215(10):2655-2672.
- [41] LI J, HOU B, TUMOVA S, et al. Piezo1 integration of vascular architecture with physiological force [J]. *Nature*, 2014, 515(7526):279-282.
- [42] LAI A, CHEN Y C, COX C D, et al. Analyzing the shear-induced sensitization of mechanosensitive ion channel Piezo-1 in human aortic endothelial cells [J]. *J Cell Physiol*, 2020, doi: 10.1002/jcp.30056.
- [43] BENJAMIN E J, VIRANI S S, CALLAWAY C W, et al. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2018, 137(12):e67-e492.
- [44] 刘行,李胜涛,冯桂芳,等. 试从血流剪切力角度探讨益气活血法治冠心病原理 [J]. *江西中医药*, 2010, 41 (3):19-20.
- [45] 黎宝留. 当归补血汤保护血管内皮改善剪切力复合高脂As兔模型的作用机制 [D]. 广州:广州中医药大学, 2018.
- [46] 秦臻,张彦燕,韦正新,等. 当归补血汤在流体剪切应力环境中对内皮细胞功能的影响 [J]. *北京中医药大学学报*, 2018, 41(8):630-635.
- [47] 秦臻,韦正新,黄水清. 当归补血汤对低流体剪切应力作用下内皮细胞功能损伤的保护作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(16):12-16.
- [48] 秦臻,黄水清,刘刚. 低剪切力下当归补血汤对内皮祖细胞功能损伤的保护作用 [J]. *时珍国医国药*, 2020, 31(1):23-26.
- [49] 张道培,刘飞祥,王伟涛,等. 加味通窍活血汤对瘀血阻络证椎基底动脉延长扩张症后循环血流量和管壁剪切力的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26 (14):35-41.
- [50] 王倩,朱慧渊,袁莉莉,等. 基于网络药理学研究加味黄连饮子治疗冠心病的作用机制研究 [J]. *中药药理与临床*, 2019, 35(3):7-15.
- [51] 常国栋,陈英伟,许学升,等. 通心络胶囊治疗冠心病的疗效及机制研究 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2018, 10(6):729-732.
- [52] 王国良. 通心络干预动脉粥样硬化炎症的研究 [D]. 开封:河南大学, 2015.
- [53] 赵春晓. 麝香保心丸对冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)血管内皮功能的影响 [J]. *中医临床研究*, 2019, 11(15):32-33.
- [54] 卢力. 麝香保心丸对高脂喂养ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化的影响及机制研究 [D]. 武汉:华中科技大学, 2019.
- [55] 李刚,陈旸,吴江. 剪切应力作用下麝香保心丸促内皮祖细胞功能的研究 [J]. *生物医学工程学报*, 2015, 32(4):847-853.
- [56] WANG J, WANG L, YANG H, et al. Prevention of atherosclerosis by Yindan Xinnaotong capsule combined with swimming in rats [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2015, 15(4):109-121.
- [57] LI Y J, CHEN Y, YOU Y, et al. Effects of Shenlian extracts, on atherosclerosis by inhibition of the inflammatory response [J]. *J Tradit Chin Med*, 2011, 31(4):344-348.
- [58] YOU Y, LIU W, LI Y, et al. Joint preventive effects of swimming and Shenlian extract on rat atherosclerosis [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2011, 47(3):187-198.
- [59] 周冰冰,李玉洁,李琦,等. 参莲提取物对M1巨噬细胞的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(11):2086-

- 2090.
- [60] 刘思思,李琦,孙立东,等. 参莲提取物对LPS诱导的巨噬细胞炎症反应的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(10):85-91.
- [61] 周淑媛,王迎寒,李玉洁,等. 参莲提取物对兔颈总动脉低剪应力模型血流及血管病理形态的影响[J]. 中国中药杂志,2013,38(10):1595-1600.
- [62] 郭琰. 基于炎症消散的参莲提取物抗动脉粥样硬化作用的机理研究[D]. 北京:中国中医科学院,2015.
- [63] 周淑媛. 低切应力对血管内皮屏障功能的调控及SL提取物的干预机制[D]. 北京:中国中医科学院,2013.
- [64] 游云,龚曼,李玉洁,等. 剪应力联合参莲提取物对血管内皮细胞炎症蛋白表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(23):261-265.
- [65] RAUF A, IMRAN M, SULERIA H A R, et al. A comprehensive review of the health perspectives of resveratrol[J]. Food Funct, 2017,8(12):4284-4305.
- [66] YURDAGUL A, KLEINEDLER J J, MCLNNIS M C, et al. Resveratrol promotes endothelial cell wound healing under laminar shear stress through an estrogen receptor- α -dependent pathway[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol,2014,306(6):H797-H806.
- [67] 王志梅. 白藜芦醇改善低剪切力诱导的血管内皮细胞氧化应激[D]. 南京:南京医科大学,2014.
- [68] WANG Q H, KUANG N, HU W Y, et al. The effect of Panax notoginseng saponins on oxidative stress induced by PCV2 infection in immune cells: *in vitro* and *in vivo* studies[J]. J Vet Sci, 2020, 21(4): e61-e76.
- [69] ZHU B, GONG Y, SHEN L, et al. Total Panax notoginseng saponin inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and migration and intimal hyperplasia by regulating WTAP/p16 signals via m6A modulation [J]. Biomed Pharmacother,2020,124:109935.
- [70] 韩淑娴,陈影,张倩,等. 流动条件下血栓通胶囊抗血小板黏附的分子药理学机制研究[J]. 中国中药杂志,2017,42(2):341-346.
- [71] WU Y L, HAN F, LUAN S S, et al. Triterpenoids from ganoderma iucidum and their potential anti-inflammatory effects[J]. J Agric Food Chem,2019,67(18):5147-5158.
- [72] LI P, LIU L, HUANG S, et al. Anti-cancer effects of a neutral triterpene fraction from ganoderma iucidum and its active constituents on SW620 human colorectal cancer cells[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2020, 20(2):237-244.
- [73] HSU P L, LIN Y C, NI H, et al. Ganoderma triterpenoids exert antiatherogenic effects in mice by alleviating disturbed flow-induced oxidative stress and inflammation[J]. Oxid Med Cell Longev,2018,2018:349170.
- [74] LI M, ZHAO C, WONG R N, et al. Inhibition of shear-induced platelet aggregation in rat by tetramethylpyrazine and salvianolic acid B [J]. Clin Hemorheol Microcirc,2004,31(2):97-103.
- [75] LI M, ZHAO M Q, KUMAR DURAIRAJAN S S, et al. Protective effect of tetramethylpyrazine and salvianolic acid B on apoptosis of rat cerebral microvascular endothelial cell under high shear stress [J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2008, 38(3): 177-187.
- [责任编辑 张丰丰]