

川芎嗪对心血管的保护机制综述

杨春昆¹, 潘清泉², 吉奎², 罗传超², 田壮², 周宏园², 李军^{1*}

(1. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053; 2. 潍坊市中医院 急诊科, 山东 潍坊 261041)

[摘要] 川芎嗪是川芎的主要成分。研究发现,川芎嗪对心血管疾病具有很好的保护作用。在心脏,川芎嗪可以通过抗氧化应激、调节自噬、抑制心肌细胞凋亡等途径,减轻心肌缺血/再灌注损伤;川芎嗪还可减轻炎症对心肌细胞的损伤,减轻梗死心肌的纤维化和心肌细胞肥大,抑制心肌梗死后心腔扩大;另外,川芎嗪还对改善家族性扩张型心肌病具有一定保护作用。川芎嗪对血管的作用机制更为丰富,可通过减轻氧化应激抑制内皮细胞凋亡;通过抑制炎症和糖萼降解来维持血管内皮功能和稳态;通过减轻铁超载来保护血管内皮细胞。川芎嗪还具有一定抑制血栓形成的作用,它可通过减少炎症因子及黏附分子,抑制血小板聚集,抑制纤维蛋白原和血管性血友病因子表达等途径,发挥抗血栓功效。另外,川芎嗪还可降低载脂蛋白 E 缺陷小鼠的血脂水平,抑制脂质在内皮下沉积,抑制巨噬细胞转化为泡沫细胞,抑制血管平滑肌细胞的增殖和迁移,从而减轻动脉粥样硬化斑块形成。结合网络药理学,川芎嗪对心血管的保护机制可能主要是通过调节磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B,PI3K/Akt)、缺氧诱导因子 1(hypoxia inducible factor 1,HIF-1)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase,MAPK) 通路实现的。盐酸川芎嗪氯化钠注射液是已经获准临床应用的制剂,但临床应用时发现了一些不良反应,需要加以注意。

[关键词] 川芎嗪;缺血/再灌注;炎症;血管内皮细胞;脂质;血管平滑肌细胞;血栓

Protective mechanism of tetramethylpyrazine on cardiovascular system

YANG Chun-kun¹, PAN Qing-quan², JI Kui², LUO Chuan-chao², TIAN Zhuang², ZHOU Hong-yuan², LI Jun^{1*}

(1. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China;

2. Department of Emergency, Weifang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Weifang 261041, China)

[Abstract] Tetramethylpyrazine is the main component of *Ligusticum chuanxiong*. Studies have found that tetramethylpyrazine has a good protective effect against cardiovascular diseases. In the heart, tetramethylpyrazine can reduce myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting oxidative stress, regulating autophagy, and inhibiting cardiomyocyte apoptosis. Tetramethylpyrazine can also reduce the damage of cardiomyocytes caused by inflammation, relieve the fibrosis and hypertrophy of cardiomyocytes in infarcted myocardium, and inhibit the expansion of the cardiac cavity after myocardial infarction. In addition, tetramethylpyrazine also has a protective effect on the improvement of familial dilated cardiomyopathy. Besides, the mechanisms of tetramethylpyrazine on blood vessels are more abundant. It can inhibit endothelial cell apoptosis by reducing oxidative stress, maintain vascular endothelial function and homeostasis by inhibiting inflammation and glycocalyx degradation, and protect vascular endothelial cells by reducing iron overload. Tetramethylpyrazine also has a certain inhibitory effect on thrombosis. It can play an anti-thrombotic effect by reducing inflammatory factors and adhesion molecules, inhibiting platelet aggregation, and suppressing the expression of fibrinogen and von Willebrand factor. In addition, tetramethylpyrazine can also reduce the level of blood lipid in apolipoprotein E-deficient mice, inhibit the subcutaneous deposition of lipids, inhibit the transformation of macrophages into foam cells, and inhibit the proliferation and migration of vascular smooth muscle cells, thereby reducing the formation of atherosclerotic plaque. In combination with network pharmacology, the

[收稿日期] 2022-09-23

[基金项目] 中国中医科学院科技创新项目(CI2021A00902);国家自然科学基金面上项目(81973836)

[通信作者] * 李军,博士生导师,研究方向为中西医结合治疗心血管病,E-mail: gamyylj@163.com

[作者简介] 杨春昆,博士研究生,E-mail: yangchunkun@163.com

protective mechanism of tetramethylpyrazine on the cardiovascular system may be mainly achieved through the regulation of phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B (PI3K/Akt), hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1), and mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathways. Tetramethylpyrazine hydrochloride and sodium chloride injection has been approved for clinical application, but some adverse reactions have been found in clinical application, which need to be paid attention to.

[Key words] tetramethylpyrazine; ischemia/reperfusion; inflammation; vascular endothelial cells; lipid; vascular smooth muscle cells; thrombus

DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20221012.402

川芎是一味传统中药,能活血化瘀、祛风止痛。川芎嗪(tetramethylpyrazine, TMP)属于酰胺类生物碱,于1957年从川芎中分离出来,长期用于改善血液循环和防止血栓形成。其药理作用包括血管扩张^[1]、抑制血小板聚集^[2]和强抗氧化作用^[3]等。研究显示,TMP可以通过多途径、多靶点发挥对心血管的保护作用,本文将其作用途径进行综述。

1 TMP 保护心脏机制

1.1 减轻心肌缺氧和缺血/再灌注损伤 心肌缺血/再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)损伤是一个重要的临床问题,在I/R的最初几分钟,由于氧气的重新引入,会引发强大的自由

基暴发,再加上抗氧化活性的降低,使心肌极为脆弱^[4]。YANG Q等^[5]发现TMP(10,20 mg·kg⁻¹)可通过调节炎症状态和氧化应激减弱异丙肾上腺素(isoproterenol, ISO)诱导的大鼠急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI),进一步研究发现,TMP是通过调节PI3K/Akt/GSK-3 β 通路来发挥心脏保护作用的。在另一项实验中,LV L等^[6]对SD大鼠采用左前降支动脉结扎再灌注的方法建立大鼠心肌I/R模型,研究发现TMP(5,10,30 mg·kg⁻¹·d⁻¹)治疗显著改善了心肌的超微结构,并以剂量依赖性的方式降低了肌酸激酶同工酶活性和氧化应激,其机制与激活PI3K/Akt/eNOS通路有关(图1、表1)。

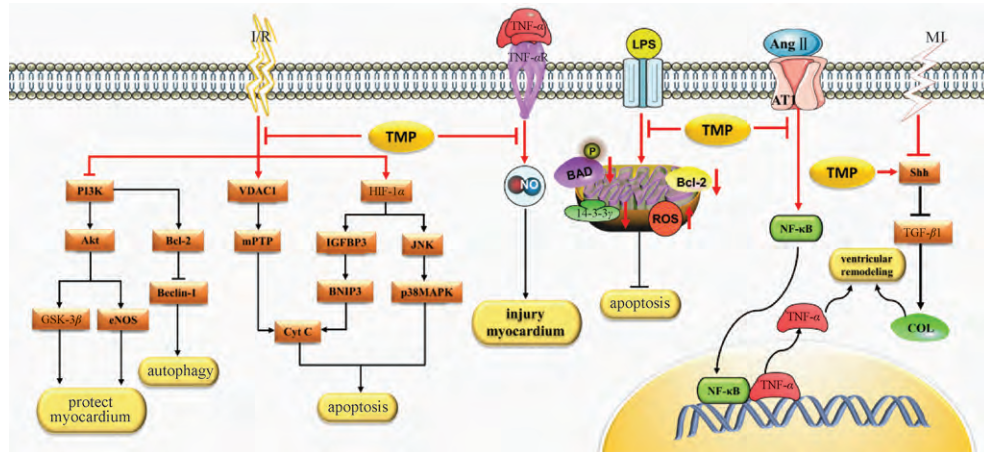


图1 川芎嗪(TMP)保护心脏的机制

Fig. 1 Protective mechanism of tetramethylpyrazine (TMP) on heart

表1 川芎嗪(TMP)减轻心肌缺氧和缺血/再灌注损伤的机制

Table 1 Mechanism of tetramethylpyrazine (TMP) in relieving myocardial hypoxia and ischemia/reperfusion injury

研究对象	处理方式	作用机制
雄性 SD 大鼠	异丙肾上腺素诱导	通过调节 PI3K/Akt/GSK-3 β 通路保护心脏
SD 大鼠	左前降支结扎再灌注	通过激活 PI3K/Akt/eNOS 通路介导
SD 大鼠和鼠源 H9c2 心肌细胞	左前降支结扎再灌注; 缺氧/复氧细胞模型	通过 PI3K/Bcl-2 级联作用减轻 Beclin-1 相关的自噬功能障碍
SD 大鼠和鼠源 H9c2 心肌细胞	用含 95% N ₂ 和 5% CO ₂ 的缓冲液灌注心肌 30 min	通过下调 VDAC1 表达、抑制 mPTP 开放和防止线粒体功能障碍发挥保护心肌作用
鼠源 H9c2 心肌细胞	在 1% O ₂ , 94% N ₂ , 5% CO ₂ 中培养	通过抑制 HIF-1 α /JNK/p38 MAPK 和 IGFBP3/BNIP3 通路拯救缺氧诱导的心肌细胞损伤

自噬是一种保守的溶酶体相关降解过程,对细胞生存至关重要^[7],调节自噬是预防和治疗心肌 I/R 损伤的重要途径^[8]。I/R 期间的自噬机制与自噬关键蛋白 Beclin-1 的表达增加有关,而 Beclin-1 介导的自噬激活与再灌注期间 B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)的下调相关^[9]。研究发现 TMP(10、50 mg·kg⁻¹)治疗可缩小心肌梗死再灌注大鼠模型的梗死面积,TMP(50 μmol·L⁻¹)减少缺氧/复氧(hypoxia/reoxygenation,H/R)心肌细胞中 Beclin-1 的表达,进而阻止心肌细胞过度自噬,使其达到正常水平。进一步研究发现,TMP 对抗 I/R 损伤的机制与通过 PI3K/Bcl-2 级联作用减轻 Beclin-1 相关的自噬功能障碍有关^[10](图 1、表 1)。

电压依赖性阴离子通道 1(voltage dependent anion channel 1,VDAC1)是线粒体外膜上的一种蛋白质,参与线粒体渗透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore,mPTP)的构建,并充当 mPTP 的看门人^[11]。VDAC1 在 H/R 损伤的心肌细胞中上调,它与 Bax 形成复合物,并通过将细胞凋亡因子如细胞色素 C(cytochrome C,Cyt C)释放到细胞质中触发细胞凋亡^[12]。研究发现,醋/TMP 预处理可改善 H/R 损伤小鼠的血流动力学参数,并减少离体心脏的梗死面积和细胞凋亡,TMP(20 μmol·L⁻¹)预处理还可减少 H/R 损伤后 H9c2 心肌细胞的凋亡,其机制与下调 VDAC1 表达、抑制氧化应激和防止线粒体功能障碍有关^[13](图 1、表 1)。

在急性心肌梗死中,由于血液供应中断,心肌会突然缺血,导致心脏突然受损^[14]。缺氧诱导因子-1α(hypoxia-inducible factor-1α,HIF-1α)在缺氧反应中作为基因表达的主

要调节因子发挥作用。HIF-1α 可能通过下游蛋白如腺病毒 E1B19kDa 蛋白相互作用蛋白 3(Adenovirus E1B 19-kDa protein interacting protein 3,BNIP3)和胰岛素生长因子结合蛋白 3(insulin growth factor binding protein 3,IGFBP3)来调节细胞死亡或存活^[15-16]。胰岛素生长因子 1(IGF-1)是维持心脏功能的重要调节剂,低水平 IGF-1 与心肌梗死风险增加相关^[17]。LIN K H 等^[18]研究发现,HIF-1α 激活下游 IGFBP3,阻断 IGF-1R/PI3K/Akt 通路,促进 BNIP3 表达,从而增强 Cyt C 释放并导致鼠源 H9c2 心肌细胞死亡;该团队还发现,缺氧处理的心肌细胞还可以通过 JNK1/2 和 p38 MAPK 的激活诱发凋亡。而 TMP(10、50、100 μmol·L⁻¹)通过抑制 HIF-1α/JNK/p38 MAPK 和 IGFBP3/BNIP3 通路拯救缺氧诱导的心肌细胞损伤^[18](图 1、表 1)。

1.2 减轻炎症对心肌的损伤 脓毒症是一种全身炎症状态,可由各种感染引起^[19],一旦感染通过血液传播,有毒物质和防御系统就会广泛攻击人体自身的器官和组织,心脏是最容易受损的器官之一。肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor α,TNF-α)作为一种炎症因子,可促进中性粒细胞释放氧自由基,导致心肌损伤,并促进一氧化氮(NO)过度分泌,引起血管低反应性,进而导致心肌组织灌注不足。GUO L H 等^[20]对雄性 SD 大鼠进行盲肠结扎和穿刺以诱导脓毒症,分别注射 TMP(10 mg·kg⁻¹)和生理盐水(10 mL·kg⁻¹),研究发现,与生理盐水组相比,TMP 组 24 h 死亡率和 TNF-α 水平较低,射血分数值较高;组织形态学显示,TMP 组比生理盐水组的心肌炎症较轻(图 1、表 2)。

表 2 川芎嗪(TMP)减轻炎症对心肌损伤的机制

Table 2 Mechanism of tetramethylpyrazine (TMP) in relieving myocardial injury induced by inflammation

研究对象	处理方式	作用机制
雄性 SD 大鼠	进行盲肠结扎和穿刺以诱导大鼠脓毒症	通过降低 TNF-α 等途径保护心脏
SD 大鼠的心肌细胞	左前降支结扎再灌注	上调线粒体中 14-3-3γ 蛋白和 Bcl-2 的表达,激活 Bad 磷酸化,增加 MMP 水平,降低 LDH 和 caspase-3 活性,减少 ROS 生成,mPTP 开放和凋亡率

脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)是革兰阴性菌的主要细胞膜成分,它可以激活炎症因子,加剧炎症反应,进而增加细胞内活性氧(reactive oxygen species,ROS)的生成,因此,LPS 通常被认为是脓毒症多器官衰竭的主要原因^[21]。14-3-3-γ 是 14-3-3 蛋白家族成员之一,参与感染性损伤^[22]。HUANG B 等^[23]发现 TMP(40 μmol·L⁻¹)可通过上调线粒体中 14-3-3γ 蛋白和 Bcl-2 的表达,激活 B 淋巴细胞瘤-2 基因相关启动子(B lymphoblastoma-2 gene associated promoter,Bad)磷酸化,增加细胞活力和线粒体膜电位(mitochondrial membrane potential,MMP)水平,降低乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase,LDH)和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3(cysteine aspartate protease 3,caspase-3)活性,减少 ROS 生成,mPTP 开放和凋

亡率来减轻 LPS 诱导的心肌细胞损伤(图 1、表 2)。

1.3 减轻心室重构 在心肌梗死后的愈合阶段,坏死组织变薄和伸展,导致心肌梗死扩大,同时,转化生长因子 β(transforming growth factor β,TGF-β)激活成纤维细胞使得细胞外基质(如胶原)沉积,促进梗死心肌纤维化,导致心肌僵硬^[24]。此外,心室的非梗死壁偏心性肥大,导致心室扩张,最终导致心功能不全或心力衰竭。研究发现,TMP(20 mg·kg⁻¹)治疗减弱了心肌梗死大鼠左心室质量的增加和心肌细胞的肥大,有效地保留了左心室内腔尺寸;另外 TMP 治疗还抑制 TGF-β1 的升高,减弱了梗死区胶原纤维的沉积,增强了梗死区域的血管生成,这可能是通过 Shh 途径介导的^[25]。心肌肥大也与心室重构密切相关,研究发现 TMP(1.0 mmol·

L^{-1}) 可通过抑制核因子 κB (nuclear factor kappa-B, NF- κB) 途径和 TNF- α 的分泌,防止血管紧张素 II (Angiotensin II, Ang II) 诱导的心肌细胞肥大^[26] (图 1)。

扩张型心肌病 (dilated cardiomyopathy, DCM) 是一种原发性心肌病,其特征是心室扩张和收缩明显减少^[27]。ZHAO H P 等^[28] 以 cTnT^{R141W} 转基因小鼠制作家族性扩张型心肌病 (familial dilated cardiomyopathy, FDCM) 模型,然后使用磷酸川芎嗪 (tetramethylpyrazine phosphate, TMPP, $45 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 治疗 6 个月,结果发现,TMPP 降低了肥大标志物 B 型钠尿肽 (B-type natriuretic peptide, BNP) 的表达,减少了间质胶原沉积。DCM 还与 E 钙粘蛋白 (E-cadherin) 表达增加有关, TMPP 可以降低其表达;另外 TMPP 还可以通过抑制 $\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}/\text{CaMK II}$ 通路改善 DCM。

2 TMP 对血管保护机制

2.1 保护血管内皮细胞 氧化应激和 ROS 是内皮细胞损伤和心血管疾病发展的关键致病因素;LI W M 等^[29] 发现 TMP ($50 \sim 150 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 减轻了 H_2O_2 诱导的人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cell, HUVEC) 活性下降,减少了 H_2O_2 诱导的 HUVEC 中 ROS 的产生,上调了抗氧化酶

的活性,抑制细胞内 NO 水平,逆转 H_2O_2 诱导的细胞周期 S 期阻滞从而抑制细胞凋亡。需要指出的是,NO 对于调节血管扩张是必要的,但它对内皮细胞具有保护或有害的双重作用,这取决于 NO 浓度和细胞的氧化状态^[30]。对于处于氧化状态的内皮细胞,NO 通过结合细胞色素氧化酶的氧结合位点抑制线粒体呼吸,从而损害内皮细胞^[31]。在另一项研究中,TMP ($10 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 可减轻 H_2O_2 诱导的 SD 大鼠主动脉环内皮功能障碍,其机制与抑制烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶活性,减少 ROS 生成相关^[32]。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ -辅激活子 1α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1α , PGC1 α) 在预防氧化应激和内皮细胞功能障碍中起着至关重要的作用^[33],沉默调节蛋白 1 (silencing regulatory protein 1, SIRT1) 是一种 NAD⁺ 依赖性组蛋白去乙酰化酶,可以促进 PGC1 α 脱乙酰化^[34]。研究发现,TMP ($30 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 可通过上调 SIRT1/PGC1 α , 从而减少细胞凋亡^[35]。另一项研究中,YANG B 等^[36] 发现 TMP ($20 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 通过 14-3-3 γ /Bcl-2 途径,减轻阿霉素对 HUVEC 造成的毒性和线粒体功能障碍 (图 2、表 3)。

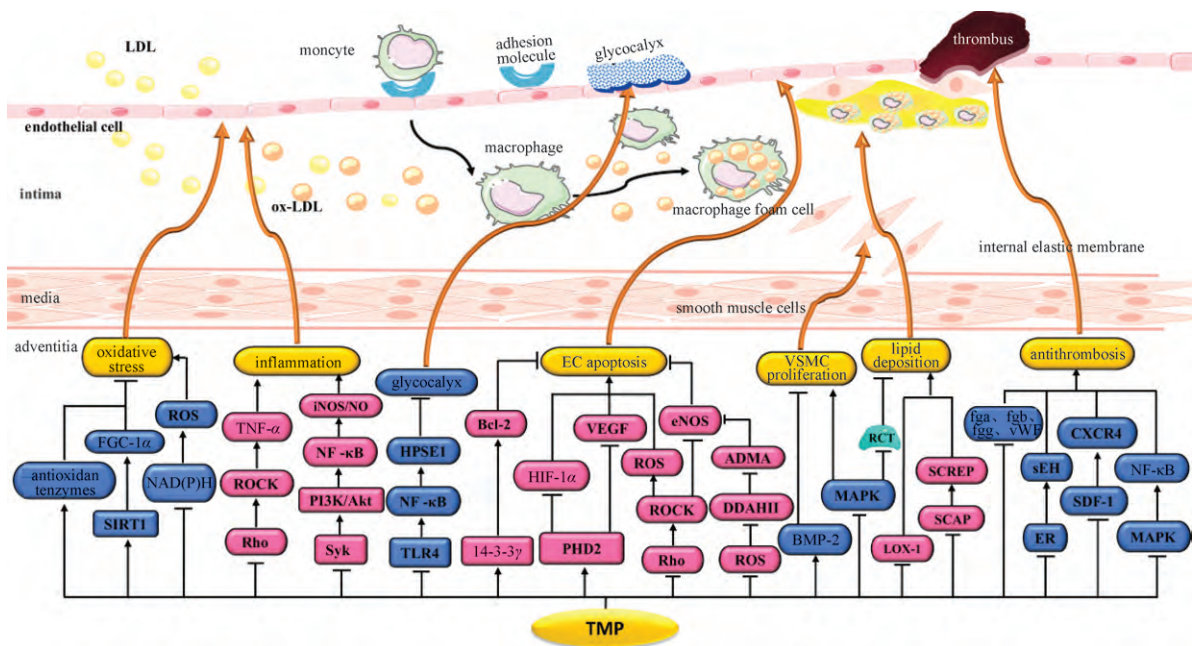


图 2 川芎嗪(TMP)保护血管的机制

Fig. 2 Protective mechanism of tetramethylpyrazine (TMP) on blood vessels

炎症对内皮细胞具有一定损害作用。CHEN J 等^[37] 以 LPS 诱导的 HUVEC 作为炎症损伤模型,用 TMP ($50, 100, 150 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 干预后,显著降低了细胞凋亡率、TNF- α 和白细胞介素 1β (interleukin 1β , IL- 1β) 浓度,其机制与抑制 Rho/ROCK 通路相关。NO 是一种促炎介质,过量的 NO 可能会导致内皮功能障碍、低血压和多器官衰竭^[38]。脾酪氨酸激酶

(spleen tyrosine kinase, Syk) 是一种非受体酪氨酸激酶,它在炎症中起着重要作用。ZHENG Z 等^[39] 发现 TMP ($20, 40 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 通过抑制 Syk 介导的 PI3K/NF- κB 信号通路,减少了 TNF- α 诱导的 HUVEC 中诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 表达,进而减少 NO 生成。糖萼是覆盖于血管内皮细胞表面的多糖蛋白复合物,它的完整性对于维

表 3 川芎嗪(TMP)保护血管内皮细胞的机制

Table 3 Protective mechanism of tetramethylpyrazine (TMP) on vascular endothelial cells

研究对象	处理方式	作用机制
HUVEC	H ₂ O ₂	减少 ROS 产生,上调抗氧化酶活性,抑制细胞内 NO 水平和细胞凋亡
SD 大鼠主动脉环内皮	H ₂ O ₂	抑制 NADPH 氧化酶活性,减少 ROS 生成
HUVEC 和 bEnd.3 细胞	30 mmol·L ⁻¹ 葡萄糖	通过上调 SIRT1/PGC-1α,从而减少细胞凋亡
HUVEC	阿霉素	通过 14-3-3γ/Bcl-2 途径,减轻阿霉素对 HUVEC 造成的毒性和线粒体功能障碍
HUVEC	LPS	抑制 Rho/ROCK 通路来降低细胞凋亡率以及 TNF-α 和 IL-1β 浓度
HUVEC	TNF-α	通过抑制 Syk 介导的 PI3K/NF-κB 信号通路减少 iNOS 表达,进而减少 NO 生成
HUVEC	LPS	抑制 TLR4/NF-κB/HPSE1 信号通路
HUVEC	二氯化钴	调节 PHD2/HIF-1α/VEGF 信号通路
BMEC	氧和葡萄糖剥夺	抑制 Rho/ROCK 信号通路
HUVEC	50 μmol·L ⁻¹ 铁葡聚糖	通过抑制 ROS/DDAH II/ADMA/eNOS/NO 通路减轻血管内皮的铁超载损伤
FPN1 Tek-Cre 小鼠和 C57BL/6 小鼠 高脂饮食		调节 hepcidin-ferroportin 信号保护内皮功能

持血管内皮功能和稳态是必要的,而乙酰肝素酶 1 (heparanase 1, HPSE1) 是糖萼的主要降解酶。研究发现, LPS 可诱导血管内皮糖萼脱落,导致糖萼层变薄,进而引起内皮损伤,TMP (50、200 μmol·L⁻¹) 预处理可显著抑制糖萼降解和单核细胞黏附,其机制与抑制 TLR4/NF-κB/HPSE1 信号通路有关^[40] (图 2、表 3)。

缺氧是一种重要的病理生理信号,脯氨酰羟化酶 (prolyl hydroxylase, PHD) 2 是一种关键的氧传感器,以氧依赖的方式调节 HIF-1α 的稳定性或降解。YANG C 等^[41]将 HUVEC 与二氯化钴 (CoCl₂) 孵育 4 h,然后添加不同浓度的 TMP (50、100、200 μmol·mL⁻¹),结果发现,TMP 减轻了 HUVEC 的凋亡,其机制与提高 PHD2 的表达,进而启动 HIF-1α 的降解和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的抑制相关。在另一项研究中,TMP (14.3、28.6、57.3 μmol·L⁻¹) 显著减弱了氧和葡萄糖剥夺 (oxygen and glucose deprivation, OGD) 诱导的脑微血管内皮细胞 (brain microvascular endothelial cell, BMEC) 的凋亡,其机制与 TMP 下调 Rho/ROCK 信号通路,进而增加内皮型一氧化氮合成酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 表达和抑制 ROS 有关^[42] (图 2、表 3)。

铁是一种重要的营养元素,在铁摄入过量的情况下,它可诱导 ROS 过量生成,后者进入线粒体,打开 mPTP,激活 ROS 诱导的 ROS 释放 (reactive oxygen species-induced reactive oxygen species release, RIRR) 机制,诱导 ROS 暴发^[43];二甲基精氨酸二甲胺水解酶 (dimethylarginine dimethylamino-hydrolase, DDAH) 是一种必需的不对称二甲基精氨酸 (asymmetric dimethylarginine, ADMA) 清除剂^[44];DDAH II 对细胞内 ROS 极为敏感,可被 ROS 降低活性,从而导致 ADMA 积累^[45],而 ADMA 是一种 NO 合成抑制剂。研究发现,TMP (25 μmol·L⁻¹) 通过抑制 ROS/DDAH II/ADMA/eNOS/NO 通

路减轻血管内皮的铁超载损伤^[46]。铁稳态主要通过 hepcidin-ferroportin 轴进行调节,其中肝脏分泌的激素——铁调素 (hepcidin) 感知全身铁水平,并通过结合下游靶蛋白铁转运蛋白 (ferroportin, FPN) 调节肠细胞的铁吸收和肝细胞的铁释放^[47];SUN M Y 等^[48]研究发现高脂血症可诱导铁超载,增加血清 hepcidin 水平,诱导内皮功能障碍,损害内皮细胞的抗氧化能力,加重炎症反应;敲除 FPN 可加重这些变化,而 TMP (40 mg·kg⁻¹·d⁻¹) 可显著保护内皮细胞 (图 2、表 3)。

2.2 抑制血栓形成 缺血性卒中是一种常见的血栓性疾病,血小板活化是其重要的病理机制。ZHANG H 等^[49]建立氧糖剥夺/复氧 (oxygen and glucose deprivation/reoxygenation, OGD/R) 诱导的 BMEC 损伤模型,发现 OGD/R 损伤可触发炎症,并增加 BMEC 中黏附分子 (如 VCAM-1、ICAM-1) 和促炎细胞因子 (如 IL-8、IL-6 和 IL-1β) 的表达,而 TMP (1、10、100 nmol·L⁻¹) 对其产生明显抑制;其机制可能是通过抑制 NF-κB p65 的核易位和 p38 MAPK 通路的激活来减少炎症因子及黏附分子的表达。在另一项研究中,TMP 显著降低了 SD 大鼠的全血黏度,并减弱血小板聚集,其机制与抑制 SDF-1/CXCR4 通路有关^[50]。张丽媛等^[51]研究发现,TMP (5、10、20、50 μmol·L⁻¹) 可通过 ERK5/P70S6K/Rac1 信号通路抑制缺氧时血小板的聚集、黏附、释放,从而抑制血栓形成;在动物实验中,TMP (40 mg·kg⁻¹·d⁻¹) 显著降低了 FeCl₃ 诱导的大鼠颈总动脉血栓的形成 (图 2、表 4)。

环氧二十碳三烯酸 (epoxyeicosatrienoic acids, EET) 是具有内皮衍生超极化因子特性的有效血管扩张剂^[52]。EET 通过抑制炎症和血小板聚集,有助于维持血管内稳态^[53]。可溶性环氧化物水解酶 (soluble epoxide hydrolase, sEH) 可以将 EET 快速水解成生物活性较低的二醇,MAK S K 等^[54]研究发现内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 应激介导 Ang II 诱导的猪原代冠状动脉内皮细胞 (porcine primary coronary

表 4 川芎嗪(TMP)抑制血栓形成的机制

Table 4 Inhibitory mechanism of tetramethylpyrazine (TMP) on thrombosis

研究对象	处理方式	作用机制
BMEC	氧糖剥夺/复氧(OGD/R)	抑制 SDF-1/CXCR4 轴减少黏附分子表达;抑制 NF-κB p65 的核易位和 p38 MAPK 通路的激活来减少炎症因子及黏附分子的增加
SD 大鼠	未干预	抑制 SDF-1/CXCR4 通路
血小板和 SD 大鼠	缺氧(1% O ₂ , 5% CO ₂ , 94% N ₂) 和 FeCl ₃	通过 ERK5/P70S6K/Rac1 信号通路抑制缺氧时血小板的聚集、黏附、释放
PCEC	Ang II	通过抗 ER 使 sEH 表达正常化,从而使 EET 含量正常化
HUVEC 和斑马鱼	H ₂ O ₂ 和 AH	通过抑制 fga、fgb、fgg 和 vWF 表达来抑制血栓形成

endothelial cell, PCEC) 中 sEH 的上调, TMP (100 μmol·L⁻¹) 通过强大的抗 ER 能力使 sEH 表达正常化, 从而使 EET 含量正常化, 以维持血管内稳态(图 2、表 4)。

氧化应激可诱导内皮损伤, 受损的血管内皮细胞暴露胶原, 激活血小板, 启动凝血, 并逐渐导致血栓形成。ZHANG Y 等^[55]发现 H₂O₂ 通过增加 ROS 并降低超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性而诱导 HUVEC 的氧化应激损伤, 而 TMP (10、20、40 μg·mL⁻¹) 具有抗氧化的作用。fga、fgb 和 fgg 是纤维蛋白原的组成部分, 血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF) 是血栓形成的关键因素之一, ZHANG Y 等^[55]还发现 TMP 通过抑制 fga、fgb、fgg 和 vWF 表达, 显著抑制盐酸肾上腺素(adrenaline hydrochloride, AH) 诱导的斑马鱼尾静脉血栓形成(图 2、表 4)。

2.3 抑制脂质在内皮下沉积 脂质代谢失调在动脉粥样硬

化(atherosclerosis, AS) 的发生发展中起着至关重要的作用, 甾醇调节元件结合蛋白(SREBP) 作为关键转录因子, 可以调节胆固醇的生物合成^[56]。研究发现, TMP (45.05 mg·kg⁻¹·d⁻¹) 可以显著改善高脂饮食喂养的载脂蛋白 E 缺陷(ApoE^{-/-}) 小鼠的血脂水平, 并减少粥样硬化斑块面积, 其机制可能是通过抑制 SCAP/SREBP 信号通路实现的^[57]。在另一项研究中, TMP (75、150 mg·kg⁻¹) 显著减轻家兔主动脉相对 AS 面积比和内膜/中层厚度比, 降低 AS 兔血浆中 TC、TG 和 LDL-C 的水平, 并增加 HDL-C 水平, TMP 还可以降低血浆中 MCP-1 和 ICAM-1 水平, 并抑制家兔主动脉中凝血酶氧化低密度脂蛋白受体 1 (LOX-1) 的表达。体外研究表明, TMP (1、10 μmol·L⁻¹) 可抑制单核细胞与大鼠主动脉内皮细胞(RAEC) 的黏附, 抑制 RAEC 迁移, 并下调 ox-LDL 损伤的 RAEC 中 MCP-1、ICAM-1 和 LOX-1 的表达^[58](图 2、表 5)。

表 5 川芎嗪(TMP)抑制脂质在内皮下沉积的机制

Table 5 Inhibitory mechanism of tetramethylpyrazine (TMP) on the subcutaneous deposition of lipids

研究对象	处理方式	作用机制
ApoE ^{-/-} 小鼠	高脂饮食喂养	通过抑制 SCAP/SREBP 信号通路
动脉粥样硬化家兔和 RAEC	高胆固醇饮食和 ox-LDL	下调 ox-LDL 损伤的 RAEC 中 MCP-1、ICAM-1 和 LOX-1 的表达
RAW264.7 巨噬细胞和 ApoE ^{-/-} 小鼠	ox-LDL 和高脂饮食	抑制 p38 MAPK 和 PI3K/Akt 信号通路, 进而上调 ABCA1 和 ABCG1 以及下调 CD36 和 SR-A

巨噬细胞膜上的清除剂受体(SRs) 负责氧化低密度脂蛋白(ox-LDL) 的摄取, 如分化簇 36(CD36) 和 A 类清除剂接收器(SR-A)^[59]。细胞内脂质外流主要通过逆向胆固醇转运(RCT) 发生, 如 ATP 结合盒转运蛋白 A1(ABCA1) 和 ABCG1 在 RCT 途径中发挥关键作用^[60]。研究发现, TMP (12.5~50 μg·mL⁻¹) 可以显著抑制 RAW264.7 巨噬细胞转化为泡沫细胞, 体外研究中, TMP (150 mg·kg⁻¹·d⁻¹) 可显著抑制 ApoE^{-/-} 小鼠主动脉中的 AS 斑块面积, 其机制可能是通过抑制 p38 MAPK 和 PI3K/Akt 信号通路, 进而上调 ABCA1 和 ABCG1 以及下调 CD36 和 SR-A 实现的^[61](图 2、表 5)。

2.4 抑制血管平滑肌细胞增殖 在 AS 的发展过程中, 血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC) 在内膜损伤

后迁移到内膜, 然后从收缩表型转变为合成和增殖表型。此时, 它们可以清除脂质, 沉积胶原蛋白, 并产生炎症细胞因子, 从而吸引单核细胞。最后, 异常的 VSMC 参与脂核和纤维帽形成, 因此, 抑制 VSMC 的增殖对于 AS 的治疗是重要的。研究发现, TMP (15 μmol·L⁻¹) 可通过抑制 ROS 过量产生和抑制 p38 MAPK/JNK/ERK 磷酸化, 进而抑制高糖诱导的 VSMC 氧化损伤和增殖^[62](图 2)。骨形态发生蛋白-2(bone morphogenetic protein-2, BMP-2) 属于 TGF-β 超家族, 是一种新发现的生长抑制剂。研究发现, TMP 可强烈抑制 Ang II 刺激的 NF-κB 活化和 BMP-2 表达下调, 从而抑制 VSMC 增殖^[63](图 2、表 6)。

3 总结

川芎是一味传统中药, TMP 是川芎的主要成分。既往研

表 6 川芎嗪(TMP)抑制血管平滑肌细胞增殖的机制

Table 6 Inhibitory mechanism of tetramethylpyrazine (TMP) on the proliferation of vascular smooth muscle cells

研究对象	处理方式	作用机制
大鼠胸主动脉的 VSMC	高浓度葡萄糖 (25 mmol·L ⁻¹)	抑制 p38 MAPK/JNK/ERK 磷酸化
大鼠主动脉 VSMC	Ang II	抑制 NF-κB 活化和 BMP-2 下调

究发现,TMP 对心血管疾病具有很好的保护作用,它可以减轻心肌 I/R 损伤及炎症对心肌细胞的损伤,还可以通过抑制心肌纤维化和心肌细胞肥大来减轻心室重构,另外,TMP 还对改善 FDCM 具有一定作用。TMP 对血管的保护机制具有丰富的研究,它不仅减轻内皮细胞损伤,还可以减轻内皮下脂质积聚、减少血栓形成、减轻血管平滑肌细胞的增殖和迁移等,这些保护机制为 TMP 治疗 AS 提供了实验依据。

值得一提的是,YANG Q 等^[5]发现 TMP (10、20 mg·kg⁻¹)通过激活 PI3K/Akt/GSK-3β 通路,从而减弱 ISO 诱导的 AMI。LV L 等^[6]对 SD 大鼠人为 I/R 损伤时,发现 TMP (5、10、30 mg·kg⁻¹·d⁻¹)可激活心肌细胞的 PI3K/Akt 通路,进而保护心肌。而在以巨噬细胞为研究对象时,TMP (150 mg·kg⁻¹·d⁻¹)通过抑制 PI3K/Akt 信号通路,上调 ABCA1 和 ABCG1 以及下调 CD36 和 SR-A,从而抑制巨噬细胞转化为泡沫细胞^[60]。2 项研究中,TMP 对 PI3K/Akt 通路作用结果不同,其原因可能与 TMP 的浓度和细胞类型不同有关。

靳会会等^[64]基于网络药理学探索了 TMP 治疗冠心病的分子机制,经过筛选得到 TMP 作用于冠心病的靶点 115 个,这些靶点主要富集在 PI3K/Akt、HIF-1、MAPK 等通路上,结合本文综述的基础实验,PI3K/Akt/GSK-3β、PI3K/Akt/eNOS、IGF-1R/PI3K/Akt、HIF-1α/JNK/p38 MAPK、HIF-1α/VEGF 和 p38 MAPK 也是 TMP 作用通路,说明 TMP 对心血管的保护作用主要是通过 PI3K/Akt、HIF-1、MAPK 通路进行调节的。

盐酸川芎嗪氯化钠注射液是已经获准临床应用的制剂,但临床应用时发现一些不良反应,如口干、嗜睡、皮疹、心悸、寒战、发热、过敏反应、头晕等,严重不良反应有抽搐、高热、呼吸困难、胸闷、谷丙转氨酶升高、过敏性休克、昏迷等。其中胃肠系统损害的报告最多,占总例次的 24%,不良反应好转与痊愈占 99.6%^[65]。这也提示研究者,临床应用盐酸川芎嗪氯化钠注射液时,需要注意药物不良反应,尤其是避免超剂量用药。

[参考文献]

[1] KWAN C Y, DANIEL E E, CHEN M C. Inhibition of vasoconstriction by tetramethylpyrazine: does it act by blocking the voltage-dependent Ca channel? [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 1990,15(1):157.

[2] SHEU J R, KAN Y C, HUNG W C, et al. The antiplatelet activity of tetramethylpyrazine is mediated through activation of NO synthase[J]. Life Sci, 2000,67(8):937.

[3] ZHANG Z, WEI T, HOU J, et al. Tetramethylpyrazine scavenges superoxide anion and decreases nitric oxide production in human polymorphonuclear leukocytes [J]. Life Sci, 2003, 72 (22): 2465.

[4] MOENS A L, CLAEYS M J, TIMMERMAN J P, et al. Myocardial ischemia/reperfusion-injury, a clinical view on a complex pathophysiological process[J]. Int J Cardiol, 2005,100 (2):179.

[5] YANG Q, HUANG D D, LI D G, et al. Tetramethylpyrazine exerts a protective effect against injury from acute myocardial ischemia by regulating the PI3K/Akt/GSK-3β signaling pathway [J]. Cell Mol Biol Lett, 2019,24:17.

[6] LV L, MENG Q, XU J, et al. Ligustrazine attenuates myocardial ischemia reperfusion injury in rats by activating the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway [J]. Ann Clin Lab Sci, 2012,42(2):198.

[7] MIZUSHIMA N, LEVINE B, CUERVO A M, et al. Autophagy fights disease through cellular self-digestion[J]. Nature, 2008, 451(7182):1069.

[8] MATSUI Y, TAKAGI H, QU X, et al. Distinct roles of autophagy in the heart during ischemia and reperfusion: roles of AMP-activated protein kinase and Beclin 1 in mediating autophagy[J]. Cell Res, 2007,100(6):914.

[9] CHEN-SCARABELLI C, AGRAWAL P R, SARAVOLATZ L, et al. The role and modulation of autophagy in experimental models of myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. J Geriatr Cardiol, 2014,11(4):338.

[10] ZUO Z, ZUO P F, SHENG Z L, et al. Tetramethylpyrazine attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury through modulation of autophagy[J]. Life Sci, 2019,239:117016.

[11] CAMARA A K S, ZHOU Y, WEN P C, et al. Mitochondrial VDAC1: a key gatekeeper as potential therapeutic target [J]. Front Physiol, 2017,8:460.

[12] HUCKABEE D B, JEKABSONS M B. Identification of Bax-voltage-dependent anion channel 1 complexes in digitonin-solubilized cerebellar granule neurons[J]. J Neurochem, 2011, 119(5):1137.

[13] HE H, WANG L, QIAO Y, et al. Vinegar/tetramethylpyrazine induces nutritional preconditioning protecting the myocardium mediated by VDAC1[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021,2021: 6670088.

[14] KAJSTURA J, CHENG W, REISS K, et al. Apoptotic and necrotic myocyte cell deaths are independent contributing variables of infarct size in rats[J]. Lab Invest,1996,74(1):86.

[15] GRAHAM R M, FRAZIER D P, THOMPSON J W, et al. A unique pathway of cardiac myocyte death caused by hypoxia-acidosis[J]. J Exp Biol,2004,207(Pt 18):3189.

- [16] BACON A L, HARRIS A L. Hypoxia-inducible factors and hypoxic cell death in tumour physiology[J]. *Ann Med*, 2004,36(7):530.
- [17] AIKAWA R, NAWANO M, GU Y, et al. Insulin prevents cardiomyocytes from oxidative stress-induced apoptosis through activation of PI3 kinase/Akt[J]. *Circulation*, 2000,102(23):2873.
- [18] LIN K H, KUO W W, JIANG A Z, et al. Tetramethylpyrazine ameliorated hypoxia-induced myocardial cell apoptosis via HIF-1 α /JNK/p38 and IGFBP3/BNIP3 inhibition to upregulate PI3K/Akt survival signaling[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015,36(1):334.
- [19] MERX M W, WEBER C. Sepsis and the heart[J]. *Circulation*, 2007,116(7):793.
- [20] GUO L H, YANG C, WANG L, et al. Effects of tetramethylpyrazine on cardiac function and mortality rate in septic rats[J]. *Chin J Integr Med*, 2012,18(8):610.
- [21] TSIOTOU A G, SAKORAFAS G H, ANAGNOSTOPOULOS G, et al. Septic shock: current pathogenetic concepts from a clinical perspective[J]. *Med Sci Monit*, 2005,11(3):RA76.
- [22] HUANG J, LIU Z, XU P, et al. Capsaicin prevents mitochondrial damage, protects cardiomyocytes subjected to anoxia/reoxygenation injury mediated by 14-3-3 η /Bcl-2[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018,819:43.
- [23] HUANG B, YOU J, QIAO Y, et al. Tetramethylpyrazine attenuates lipopolysaccharide-induced cardiomyocyte injury via improving mitochondrial function mediated by 14-3-3 γ [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018,832:67.
- [24] BUJAK M, FRANGOGIANNIS N G. The role of TGF-beta signaling in myocardial infarction and cardiac remodeling[J]. *Cardiovasc Res*, 2007,74(2):184.
- [25] WANG C, LI Y, YANG X, et al. Tetramethylpyrazine and astragaloside IV synergistically ameliorate left ventricular remodeling and preserve cardiac function in a rat myocardial infarction model[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2017,69(1):34.
- [26] YU L, SHE T, LI M, et al. Tetramethylpyrazine inhibits angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy and tumor necrosis factor- α secretion through an NF- κ B-dependent mechanism[J]. *Int J Mol Med*, 2013,32(3):717.
- [27] RICHARDSON P, MCKENNA W, BRISTOW M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies[J]. *Circulation*, 1996,93(5):841.
- [28] ZHAO H P, LV D, ZHANG W, et al. Protective action of tetramethylpyrazine phosphate against dilated cardiomyopathy in cTnT(R141W) transgenic mice[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2010,31(3):281.
- [29] LI W M, LIU H T, LI X Y, et al. The effect of tetramethylpyrazine on hydrogen peroxide-induced oxidative damage in human umbilical vein endothelial cells[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2010,106(1):45.
- [30] WANG B, LUO T, CHEN D, et al. Propofol reduces apoptosis and up-regulates endothelial nitric oxide synthase protein expression in hydrogen peroxide-stimulated human umbilical vein endothelial cells[J]. *Anesth Analg*, 2007,105(4):1027.
- [31] PANDIAN R P, KUTALA V K, LIAUGMINAS A, et al. Lipopolysaccharide-induced alterations in oxygen consumption and radical generation in endothelial cells[J]. *Mol Cell Biochem*, 2005,278(1/2):119.
- [32] NI X, WONG S L, WONG C M, et al. Tetramethylpyrazine protects against hydrogen peroxide-provoked endothelial dysfunction in isolated rat aortic rings: implications for antioxidant therapy of vascular diseases[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014,2014:627181.
- [33] VALLE I, ALVAREZ-BARRIENTOS A, ARZA E, et al. PGC-1 α regulates the mitochondrial antioxidant defense system in vascular endothelial cells[J]. *Cardiovasc Res*, 2005,66(3):562.
- [34] ORIMO M, MINAMINO T, MIYAUCHI H, et al. Protective role of SIRT1 in diabetic vascular dysfunction[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009,29(6):889.
- [35] XU Q, XIA P, LI X, et al. Tetramethylpyrazine ameliorates high glucose-induced endothelial dysfunction by increasing mitochondrial biogenesis[J]. *PLoS ONE*, 2014,9(2):e88243.
- [36] YANG B, LI H, QIAO Y, et al. Tetramethylpyrazine attenuates the endotheliotoxicity and the mitochondrial dysfunction by doxorubicin via 14-3-3 γ /Bcl-2[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019,2019:5820415.
- [37] CHEN J, WANG H, GAO C, et al. Tetramethylpyrazine alleviates LPS-induced inflammatory injury in HUVECs by inhibiting Rho/ROCK pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019,514(1):329.
- [38] SU C F, YANG F L, CHEN H I. Inhibition of inducible nitric oxide synthase attenuates acute endotoxin-induced lung injury in rats[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2007,34(4):339.
- [39] ZHENG Z, LI Z, CHEN S, et al. Tetramethylpyrazine attenuates TNF- α -induced iNOS expression in human endothelial cells: Involvement of Syk-mediated activation of PI3K-IKK-I κ B signaling pathways[J]. *Exp Cell Res*, 2013,319(14):2145.
- [40] LEI J, XIANG P, ZENG S, et al. Tetramethylpyrazine alleviates endothelial glycocalyx degradation and promotes glycocalyx restoration via TLR4/NF- κ B/HPSE1 signaling pathway during inflammation[J]. *Front Pharmacol*, 2022,12:791841.
- [41] YANG C, XU Y, ZHOU H, et al. Tetramethylpyrazine protects CoCl₂-induced apoptosis in human umbilical vein endothelial cells by regulating the PHD2/HIF/1 α -VEGF pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2016,13(2):1287.
- [42] YANG G, QIAN C, WANG N, et al. Tetramethylpyrazine protects against oxygen-glucose deprivation-induced brain

- microvascular endothelial cells injury via Rho/Rho-kinase signaling pathway[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2017,37(4):619.
- [43] HE H, LUO Y, QIAO Y, et al. Curcumin attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity via suppressing oxidative stress and preventing mitochondrial dysfunction mediated by 14-3-3γ[J]. *Food Funct*, 2018,9(8):4404.
- [44] CHEN M, LI Y, YANG T, et al. ADMA induces monocyte adhesion via activation of chemokine receptors in cultured THP-1 cells[J]. *Cytokine*, 2008,43(2):149.
- [45] BÖGER R H. The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor[J]. *Cardiovasc Res*, 2003, 59(4):824.
- [46] ZHOU Q, CHEN S, LI H, et al. Tetramethylpyrazine alleviates iron overload damage in vascular endothelium via upregulating DDHII expression[J]. *Toxicol In Vitro*, 2020,65:104817.
- [47] GANZ T. Hepcidin and iron regulation, 10 years later[J]. *Blood*, 2011,117(17):4425.
- [48] SUN M Y, ZHANG M, CHEN S L, et al. The influence of hyperlipidemia on endothelial function of FPN1 Tek-Cre mice and the intervention effect of tetramethylpyrazine[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018,47(1):119.
- [49] ZHANG H, TANG W, WANG S, et al. Tetramethylpyrazine inhibits platelet adhesion and inflammatory response in vascular endothelial cells by inhibiting P38 MAPK and NF-κB signaling pathways[J]. *Inflammation*, 2020,43(1):286.
- [50] CAI X, CHEN Z, PAN X, et al. Inhibition of angiogenesis, fibrosis and thrombosis by tetramethylpyrazine: mechanisms contributing to the SDF-1/CXCR4 axis[J]. *PLoS ONE*, 2014, 9(2):e88176.
- [51] 张丽媛,陈璐,李春晓,等. 川芎嗪通过抑制 ERK5/P70S6K/Rac1 信号通路发挥抗血小板活化及血栓形成作用[J]. *中华中医药学刊*, 2021,39(2):135.
- [52] CAMPBELL W B, GEBREMEDHIN D, PRATT P F, et al. Identification of epoxyeicosatrienoic acids as endothelium-derived hyperpolarizing factors[J]. *Circ Res*, 1996,78(3):415.
- [53] LARSEN B T, CAMPBELL W B, GUTTERMAN D D. Beyond vasodilatation: non-vasomotor roles of epoxyeicosatrienoic acids in the cardiovascular system[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2007, 28(1):32.
- [54] MAK S K, YU C M, SUN W T, et al. Tetramethylpyrazine suppresses angiotensin II-induced soluble epoxide hydrolase expression in coronary endothelium via anti-ER stress mechanism[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2017,336:84.
- [55] ZHANG Y, MA C, HE L, et al. Tetramethylpyrazine protects endothelial injury and antithrombosis via antioxidant and antiapoptosis in HUVECs and zebrafish[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022,2022:2232365.
- [56] YAMAUCHI Y, FURUKAWA K, HAMAMURA K, et al. Positive feedback loop between PI3K-Akt-mTORC1 signaling and the lipogenic pathway boosts Akt signaling: induction of the lipogenic pathway by a melanoma antigen[J]. *Cancer Res*, 2011,71(14):4989.
- [57] ZHANG Y, REN P, KANG Q, et al. Effect of tetramethylpyrazine on atherosclerosis and SCAP/SREBP-1c signaling pathway in ApoE^{-/-} mice fed with a high-fat diet[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017,2017:3121989.
- [58] WANG G F, SHI C G, SUN M Z, et al. Tetramethylpyrazine attenuates atherosclerosis development and protects endothelial cells from ox-LDL[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2013,27(3):199.
- [59] RAHAMAN S O, SWAT W, FEBBRAIO M, et al. Vav family Rho guanine nucleotide exchange factors regulate CD36-mediated macrophage foam cell formation[J]. *J Biol Chem*, 2011,286(9):7010.
- [60] CHISTIYAKOV D A, BOBRYSHV Y V, OREKHOV A N. Macrophage-mediated cholesterol handling in atherosclerosis[J]. *J Cell Mol Med*, 2016,20(1):17.
- [61] DUAN J, XIANG D, LUO H, et al. Tetramethylpyrazine suppresses lipid accumulation in macrophages via upregulation of the ATP-binding cassette transporters and downregulation of scavenger receptors[J]. *Oncol Rep*, 2017,38(4):2267.
- [62] LIU Y, LI X, JIANG S, et al. Tetramethylpyrazine protects against high glucose-induced vascular smooth muscle cell injury through inhibiting the phosphorylation of JNK, p38 MAPK, and ERK[J]. *J Int Med Res*, 2018,46(8):3318.
- [63] REN X Y, RUAN Q R, ZHU D H, et al. Tetramethylpyrazine inhibits angiotensin II-induced nuclear factor-κB activation and bone morphogenetic protein-2 downregulation in rat vascular smooth muscle cells[J]. *Acta Physiol Sin*, 2007,59(3):339.
- [64] 靳会会,侯季秋,陈雅丽,等. 基于网络药理学研究川芎嗪治疗冠心病分子机制[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2020,22(9):158.
- [65] 郭鑫,裴贵珍,鲁宁杰,等. 基于真实世界丹参川芎嗪注射液不良反应信号挖掘[J]. *安徽医药*, 2020,24(2):421.

[责任编辑 马超一]