

炎性信号通路在动脉粥样硬化中的机制与中医药干预作用进展

于克英^{通信作者}¹ 张森² 赵志轩³ 辛锐³ 宋达³

(1 长春中医药大学附属医院 吉林长春 130121; 2 长春中医药大学附属第二医院 吉林长春 130000; 3 长春中医药大学 吉林长春 130000)

摘要: 动脉粥样硬化 (atherosclerosis) 是一种慢性炎症性疾病, 是导致心血管疾病的主要原因之一。炎性信号通路在动脉粥样硬化的发生和发展中发挥着重要的作用。本文综述了炎性信号通路在动脉粥样硬化中的机制, 并介绍了中医药在干预动脉粥样硬化中的作用。研究发现, 炎性信号通路包括核因子- κ B (NF- κ B)、信号转导和转录激活因子-3 (STAT3) 等, 通过调控炎症因子的产生和炎症细胞的迁移, 参与了动脉粥样硬化的发生和发展过程。中医药在干预动脉粥样硬化中具有抗炎、抗氧化、调节血脂等多种作用机制, 可以通过抑制炎性信号通路的激活来减轻动脉粥样硬化的炎症反应, 并改善心血管功能。因此, 中医药在动脉粥样硬化的治疗中具有潜在的应用价值。

关键词: 动脉粥样硬化、炎性信号通路、中医药、抗炎、抗氧化、调节血脂

动脉粥样硬化是一种以动脉内皮损伤和脂质沉积为基础的慢性炎症性疾病, 是全球范围内主要的健康问题之一。它通常被认为是一种慢性炎症过程, 涉及多种细胞类型和炎症因子的参与。炎性信号通路在动脉粥样硬化的发生和发展中发挥着重要的作用。炎性信号通路可以通过调节炎症细胞的迁移、炎症因子的产生和释放等方式, 参与斑块形成和动脉狭窄的过程。因此, 了解炎性信号通路在动脉粥样硬化中的机制对于预防和治疗这一疾病具有重要意义。中医药作为中国传统医学的重要组成部分, 在治疗心血管疾病方面积累了丰富的经验。近年来的研究表明, 中医药在干预动脉粥样硬化中具有抗炎、抗氧化、调节血脂等多种作用机制。中药可以通过抑制炎性信号通路的激活来减轻动脉粥样硬化的炎症反应, 并改善心血管功能。因此, 中医药在动脉粥样硬化的治疗中具有潜在的应用价值。然而, 目前对于中医药在动脉粥样硬化中的作用机制和临床应用的研究还相对有限。进一步的研究和临床试验将有助于深入了解中医药在动脉粥样硬化中的作用, 为开发有效的中医药干预策略提供科学依据。

一、NF- κ B 信号在 As 中的作用机制

NF- κ B (核因子- κ B) 是一个重要的转录因子家族, 在许多生理和病理过程中发挥着重要作用。在动脉粥样硬化 (atherosclerosis) 中, NF- κ B 信号通路被认为是一个关键的调节因子。NF- κ B 信号通路的激活在动脉粥样硬化的发展中起着重要的作用。在正常情况下, NF- κ B 位于细胞质中, 与其结合的抑制蛋白 I κ B 遮盖其核定位信号。然而, 在炎症刺激下, 包括氧化应激、炎症因子、细胞因子等, I κ B 蛋白会被磷酸化、降解, 从而使 NF- κ B 释放并迁移到细胞核中。一旦在细胞核中活化, NF- κ B 可以调节多种基因的转录, 包括炎症因子、黏附分子和细胞凋亡相关的基因。在动脉粥样硬化中, NF- κ B 信号通路的激活导致炎症反应的增强和斑块的形成。活化的 NF- κ B 可以诱导炎症因子的产生, 如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 (IL-1) 等, 这些炎症因子进一步促进炎症反应和炎症细胞的迁移。此外, NF- κ B 信号通路的激活还可以增加血管内皮细胞上黏附分子的表达, 促进炎症细胞的黏附和侵入动脉壁, 从而加剧斑块的形成和动脉狭窄。因此, NF- κ B 信号通路在动脉粥样硬化中通过调控炎症因子的产生和炎症细胞的迁移, 参与了该疾病的发生和发展过程。抑制 NF- κ B 信号通路的激活可能成为治疗动脉粥样硬化的重要策略之一。中医药中的一些天然药物和化合物已被发现具有抑制 NF- κ B 激活的作用, 因此具有潜在的应用价值。进一步的研究将有助于深入理解 NF- κ B 信号通路在动脉粥样硬化中的作用机制, 并为开发新的治疗策略提供理论基础。

二、MAPK 信号通路在 As 中的作用机制

MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) 信号通路是一个重要的细胞信号传导途径, 在多种生理和病理过程中发挥着关键作用。在动脉粥样硬化 (atherosclerosis) 中, MAPK 信号通路也被认为是一个重要的调节因子。MAPK 信号通路包括 ERK (Extracellular Signal-Regulated Kinase)、JNK (c-Jun N-terminal Kinase) 和 p38MAPK (p38 Mitogen-Activated Protein Kinase) 等重要的激酶。在动脉粥样硬化中, 这些激酶的激活被广泛观察到, 并参与斑块形成和动脉狭窄的发展过程。活化的 MAPK 可以通过多个途径参与动脉粥样硬化的发展。首先, 活化的 MAPK 可以调节炎症反应。它可以诱导炎症因子的产生, 如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 (IL-1) 等, 进一步促进炎症反应和炎症细胞的迁移。其次, MAPK 信号通路的激活还可以增加黏附分子的表达, 促进炎症细胞的黏附和侵入动脉壁, 从而加剧斑块的形成和动脉狭窄。此外, MAPK 信号通路的激活还可以影响细胞凋亡、细胞增殖和细胞迁移等过程, 进一步参与动脉粥样硬化的发展。因此, MAPK 信号通路在动脉粥样硬化中通过调控炎症反应、黏附分子表达以及细胞生存和迁移等过程, 参与了该疾病的发生和发展。抑制 MAPK 信号通路的激活可能成为治疗动脉粥样硬化的重要策略之一。中医药中的一些天然药物和化合物已被发现具有抑制 MAPK 激活的作用, 因此具有潜在的应用价值。进一步的研究将有助于深入理解 MAPK 信号通路在动脉粥样硬化中的作用机制, 并为开发新的治疗策略提供理论基础。

三、中医药干预炎性信号通路抗 As 的研究

1. 中医药干预对 NF- κ B 信号通路的干预

中医药在干预动脉粥样硬化中通过调控 NF- κ B (核因子- κ B) 信号通路发挥着重要的作用。NF- κ B 信号通路的过度激活在动脉粥样硬化的发展中起着关键作用, 因此抑制 NF- κ B 的活化对于预防和治疗动脉粥样硬化具有重要意义。中医药通过多种途径对 NF- κ B 信号通路进行干预。首先, 许多中药中的活性成分具有直接抑制 NF- κ B 的活化的作用。例如, 黄芩中的黄芩素被发现能够抑制 NF- κ B 的 DNA 结合活性, 从而抑制炎症因子的产生。当黄芩素通过抑制 NF- κ B 信号通路减轻炎症反应时, 可以减少斑块形成和动脉狭窄。其次, 中医药通过抑制 NF- κ B 信号通路的上游分子来间接调节其活性。中药中的多个成分具有抗氧化和抗炎作用, 可以减少氧化应激和炎症刺激, 从而减少 NF- κ B 的激活。例如, 黄连中的黄连素能够通过抑制 ROS (活性氧自由基) 的产生来减轻 NF- κ B 的活化。此外, 中药还可以通过调节激素水平和免疫细胞功能, 间接影响 NF- κ B 的活性。例如, 某些中药可以抑制白细胞介素-1 (IL-1) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等炎症因子的产生, 从而减少 NF- κ B 的激活。中医药还可以通过调节 NF- κ B 信号通路下

游的效应分子来干预动脉粥样硬化。NF- κ B 的活化可以诱导多种基因的转录,包括炎症因子和黏附分子等。中医药中的一些成分可以抑制这些效应分子的表达,从而减轻炎症反应和斑块形成。例如,丹参中的丹参酮能够抑制基因转录因子 STAT3 的活化,减少炎症因子的产生。此外,中医药还可以通过调节细胞凋亡和细胞增殖等过程,影响斑块的稳定性和动脉壁的重塑。

中医药通过直接抑制 NF- κ B 的活化、间接调节 NF- κ B 信号通路上游分子以及调节 NF- κ B 信号通路下游效应分子的表达,对动脉粥样硬化的发展发挥着重要的干预作用。这些中医药干预的策略可以减轻炎症反应、抑制斑块形成,并改善心血管功能。然而,尽管中医药在动脉粥样硬化的治疗中显示出潜在的应用价值,但仍需要进一步的研究来明确其作用机制、优化剂型和剂量,并通过临床试验验证其疗效和安全性。

2. 中医药干预 MAPK 信号通路抗 As

中医药在干预 MAPK (丝裂原活化蛋白激酶) 信号通路以抗动脉粥样硬化方面的作用展现了丰富的疗效潜力。动脉粥样硬化是一种常见的心血管疾病,其发病过程涉及到血脂紊乱、炎症反应、氧化应激、细胞凋亡等多个生理和病理过程。MAPK 信号通路在这些过程中都发挥着重要的调控作用,因此,通过影响 MAPK 信号通路,可能会对动脉粥样硬化的治疗产生积极的影响。中医药以其独特的理论体系和丰富的药物资源,为干预 MAPK 信号通路提供了新的思路和方法。一些中药成分,如黄芩素、儿茶素等,已被发现可以通过抑制 MAPK 信号通路的激活,从而对抗动脉粥样硬化的发生和发展。例如,这些药物成分可以减少氧化应激损伤和炎症反应,降低血脂水平,抑制细胞凋亡,从而降低动脉粥样硬化的风险。此外,中医药还可能通过影响 MAPK 信号通路,调节血管平滑肌细胞的增殖和迁移,抑制血管内皮细胞的损伤和炎症反应,从而防止和治疗动脉粥样硬化。一些研究还发现,某些中药成分,如三七素、黄连素等,能够通过调控 MAPK 信号通路的下游因子,影响细胞的周期和凋亡,从而抑制动脉粥样硬化的发展。在这个过程中,中医药的整体化、个体化和治疗前后连贯性的治疗特点,使得其在动脉粥样硬化的防治中具有独特的优势。首先,中医药可以根据个体的体质、病情、环境等多方面因素,进行个体化的治疗,避免了单一药物可能出现的副作用和耐药性。其次,中医药的整体化治疗思想,强调在治疗动脉粥样硬化的同时,还需要调节全身的气血、阴阳平衡,增强机体的抗病能力。最后,中医药的治疗前后连贯性,使得其可以在动脉粥样硬化的早期进行干预,防止病情的发展和复发。

3. 中医药干预与 NLRP3 炎性小体与动脉粥样硬化的关联性

NLRP3 炎性小体 (NLRP3 inflammasome) 是一种在炎症和免疫反应中发挥重要作用的细胞内复合物。动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病,它的发展过程中 NLRP3 炎性小体的活化与炎症反应的激活密切相关。NLRP3 炎性小体的活化通常需要两个信号:第一个信号是通过诱导基因转录来启动炎症反应,例如,病原微生物的感知和信号通路的激活;第二个信号则是由细胞内的危险信号分子(例如细胞应激、氧化应激等)引起的。当第二个信号被触发时,NLRP3 炎性小体被组装起来,导致半胱氨酸蛋白酶 (caspase-1) 的激活。活化的 caspase-1 进一步促使细胞内前炎症细胞因子(如 IL-1 β 和 IL-18) 的产生和释放,加剧炎症反应。在动脉粥样硬化的发展过程中,炎症反应在斑块形成和斑块不稳定性的发展中起到关键作用。NLRP3 炎性小体的活化被认为是动脉粥样硬化中炎症反应的一个重要触发因子。炎性细胞浸润和活化会释放许多危险信号分子,如氧化应激产物、胆固醇结晶、核酸等,这些分子能够激活 NLRP3 炎性小体的组装和活化。激活的 NLRP3 炎性小体进一步诱导炎症细胞因子的释放,导致斑块内炎症反应的进一步升级。中医药在干预动脉粥样硬化中的作用已经得到了广泛的关注和研究。中

医药具有多靶点、多组分的特点,可以通过调节免疫系统、减轻炎症反应、抗氧化等多种途径来干预动脉粥样硬化的发展。一些研究表明,中药中的有效成分可以抑制 NLRP3 炎性小体的激活,从而减轻动脉粥样硬化中的炎症反应。此外,中医药还可以通过改善血液循环、调节血脂代谢、促进血管内皮细胞功能等方面对动脉粥样硬化的发展起到积极的干预作用。

总结

中医药的个体化和整体化的治疗理念,为动脉粥样硬化的治疗提供了新的视角和方法。中医药可以根据患者的体质、病情、环境等因素进行个体化的治疗,同时还可以通过整体化的治疗手段,如调理气血、平衡阴阳、强化机体的抗病能力等,全方位地对抗动脉粥样硬化。而且,中医药的治疗前后连贯性,使得其可以在动脉粥样硬化的早期进行干预,防止病情的发展和复发。中医药通过干预 NF- κ B 和 MAPK 信号通路,对抗动脉粥样硬化展现出了积极的治疗潜力。然而,如何更精准地利用中医药干预 NF- κ B 和 MAPK 信号通路,提高动脉粥样硬化的治疗效果,还需要更多的研究来探索和验证。

参考文献:

- [1]安冬青,吴宗贵. 动脉粥样硬化中西医结合诊疗专家共识[J]. 中国全科医学,2017,20(05):507-511.
- [2]王椿野,赵振武,李新龙,李麒麟,董洪坦,郭蓉娟. 基于现代文献的动脉粥样硬化中医病机研究[J]. 环球中医药,2013,6(02):92-95.
- [3]李丹,李玉洁,杨庆,陈颖,翁小刚,邹丽娟,朱晓新. 血管内皮功能障碍与动脉粥样硬化研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(08):272-276.
- [4]张艳,宫丽鸿,礼海. 浅谈动脉粥样硬化的中医病因病机[J]. 时珍国医国药,2010,21(05):1125-1126.
- [5]张艳,杨关林,于睿,柳士博. 动脉粥样硬化中医虚痰瘀毒病因病机实质研究探讨[J]. 时珍国医国药,2007,(06):1513-1514.
- [6]林培政,杨开清. 动脉粥样硬化中医湿热病机再认识[J]. 新中医,2006,(03):5-6.
- [7]王丽英,张红敏,谢春光,陈世伟. 中医释义动脉粥样硬化及 2 型糖尿病低度炎症的发生条件[J]. 时珍国医国药,2005,(07):662-663.
- [8]Wu Albert,CabreraPaz Francy,FischerStenger Krista. β - Adrenergic Receptor Signaling Reduces Pro - Inflammatory Signaling and Promotes the M2 Phenotype in the RAW264.7 Macrophage Cell Line[J]. The FASEB Journal,2022,36.
- [9]Shishkina Galina T.,Gulyaeva Natalia V.,Lanshakov Dmitriy A.,Kalinina Tatyana S.,Onufriev Mikhail V.,Moiseeva Yulia V.,Sukhareva Ekaterina V.,Babenko Vladimir N.,Dygalo Nikolay N.. Identifying the Involvement of Pro-Inflammatory Signal in Hippocampal Gene Expression Changes after Experimental Ischemia: Transcriptome-Wide Analysis[J]. Biomedicines,2021,9(12).
- [10]Reem Aboushousha,Evan Elko,Shi B. Chia,Allison M. Manuel,Cheryl van de Wetering,Jos van der Velden,Maximilian MacPherson,Cuixia Erickson,Julie A. Reisz,Angelo D'Alessandro,Emiel F. M. Wouters,Niki L. Reynaert,Ying Wai Lam,Vikas Anathy,Albert van der Vliet,David J. Seward,Yvonne M. W. Janssen Heining. Glutathionylation chemistry promotes interleukin - 1 beta mediated glycolytic reprogramming and pro - inflammatory signaling in lung epithelial cells[J]. The FASEB Journal,2021,35(5).

课题来源: 吉林省教育厅科学技术研究项目, 编号: JJKH20210953KJ

课题名称: 基于内质网自噬-NLRP3 炎性小体探讨豁痰解毒通络方干预动脉硬化易损斑块的作用及机制