

丹皮酚对动脉粥样硬化相关细胞的作用及机制

孙颖¹, 刘雅蓉¹, 吴鸿飞^{1,2}, 戴敏^{1,2}

(1. 安徽中医药大学药学院, 安徽 合肥 230012; 2. 新安医学教育部重点实验室, 安徽 合肥 230038)

[摘要] 动脉粥样硬化作为心脑血管疾病中的重要病程, 成因复杂且对身体健康威胁巨大。牡丹皮作为一味具有清热凉血、活血化瘀功效的中药, 其主要活性成分丹皮酚在抗动脉粥样硬化中起到了重要的作用。丹皮酚通过抑制血管内皮细胞炎症反应, 调节血管平滑肌细胞功能, 调控巨噬细胞功能抗动脉粥样硬化。丹皮酚对血管内皮细胞与血管平滑肌细胞相互作用、血管内皮细胞与单核细胞相互作用都有积极的影响。

[关键词] 丹皮酚; 动脉粥样硬化; 血管内皮细胞; 血管平滑肌细胞; 单核巨噬细胞

[中图分类号] R543.5 **[DOI]** 10.3969/j.issn.2095-7246.2020.03.023

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是心脑血管疾病中的重要病程, 严重影响人们的身体健康。临床研究表明, 导致 AS 的危险因素包括高脂血症、高血压、高血糖、高纤维蛋白原血症等^[1]。AS 发生过程中的病理变化主要有脂质积累导致的血管堵塞, 内皮细胞受损导致的内皮细胞功能障碍, 血流低切应力造成的内皮功能的进一步紊乱, 以及炎症反应导致的血管病变等。近年来研究^[2]发现, 丹皮酚对实验性 AS 的治疗作用显著, 尤其是在降低脂质以及抑制炎症反应方面效果明显, 同时在改善内皮功能障碍及抗氧化等方面也有较好的作用。现对丹皮酚对实验性 AS 的预防及治疗作用, 以及丹皮酚对 AS 发生的相关细胞的作用与机制进行综述。

1 AS 的病理机制及其相关细胞

AS 是现代社会危害人类身体健康的主要疾病之一, 损害累及机体的重要器官, 主要是心脑血管系统。其病因病机复杂, 主要有脂质浸润学说、内膜损伤学说以及炎症学说^[3]。深入研究后发现, 血管内皮细胞、血管平滑肌细胞及单核巨噬细胞在 AS 的发生发展过程中起到重要作用。

1.1 血管内皮细胞在 AS 中的作用 血管内皮细胞是血管最外层的屏障。当危害血管的外界刺激如高血脂、血流低切应力等对血管内皮细胞造成损伤后, 会导致内皮细胞功能障碍, 异常分泌细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 及血管细胞黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 等一系列黏附分子或白细胞介素, 使得在血液中游离的单核细胞易于黏附在内皮

细胞表面, 并分化成为巨噬细胞, 进而释放单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 等导致更多的单核巨噬细胞聚集, 逐渐形成 AS 的斑块。内皮细胞炎症也是导致 AS 发生发展的重要因素之一。炎症因子的升高标志着炎症反应的加剧, 不断促进斑块的形成。内皮细胞功能障碍还会引起血管收缩及扩张因子的分泌改变, 导致内皮依赖性血管舒张障碍^[4]。

1.2 血管平滑肌细胞在 AS 中的作用 平滑肌细胞表型的转变及异常增殖是影响 AS 发展的突出表现^[5]。当平滑肌细胞被生长因子等外在条件激活后由收缩表型转变为合成表型^[6]。同时血管平滑肌细胞开始过度增殖, 造成平滑肌增厚及管腔狭窄, 合成表型使得异常增殖的血管平滑肌细胞的迁移更易进行。随着炎症的进一步加剧, 平滑肌细胞会释放基质金属蛋白酶等细胞因子, 溶解初步形成的动脉粥样斑块, 形成易损斑块, 造成 AS 的进一步发展。

1.3 单核-巨噬细胞在 AS 中的作用 单核-巨噬细胞参与了 AS 发展的全过程^[7]。巨噬细胞可以随血液移行与各个细胞产生相互联系^[8-9]。由于巨噬细胞具有异质性和多样性, 在炎症反应发生后由原型向 M1 型转变^[10], 随后吞噬受损处聚集的脂质, 进入内膜下, 形成泡沫细胞。变异坏死的泡沫细胞和部分脂质释放至胞外, 形成粥样斑块的脂质核心。泡沫细胞分泌基质金属蛋白酶, 参与纤维帽金属胶原纤维的降解, 加剧了斑块的不稳定性; 同时 M1 型巨噬细胞会继续分泌更多的炎症因子, 使得 AS 的进一步加剧^[11]。除此之外, 进展期中的巨噬细胞吞噬能力下降, 促进斑块坏死, 促使大多数的细胞凋亡及炎症应答反应的产生。

2 丹皮酚的主要药理活性及抗 AS 作用

牡丹皮是毛茛科植物牡丹的根皮, 具有清热凉血、活血化瘀的功效。丹皮酚是牡丹皮中主要活性

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81773937)

作者简介: 孙颖 (1996-), 女, 硕士研究生

通信作者: 戴敏 (1964-), 女, 教授, 博士研究生导师, daimin-liao@163.com

成分之一,其化学结构为 2-羟基-4-甲氧基苯乙酮。实验结果证实,丹皮酚可以降低 AS 模型动物血脂,使主动脉内膜趋向光滑,并使斑块厚度变薄,脂质条纹减少^[12],丹皮酚还能降低氧化低密度脂蛋白(oxidation low density lipoprotein, ox-LDL)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平及提高超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活力发挥抗氧化作用^[13],以及改善血管内的炎症反应等^[14]。因此认为丹皮酚具有良好的抗 AS 的效果。近年来丹皮酚抗 AS 的机制研究逐渐深入,发现丹皮酚对 AS 相关细胞有显著作用。

2.1 丹皮酚通过抑制血管内皮细胞炎症反应抗 AS

2.1.1 丹皮酚提高内皮细胞存活率

内皮功能障碍是 AS 的始动因素,丹皮酚对损伤的内皮细胞具有保护作用。首先在改善细胞损伤方面,细胞受到脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)或 ox-LDL 刺激时,丹皮酚组的内皮细胞形态变化最小。研究^[15]发现,LPS 刺激后的内皮细胞产生的乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)增多,而丹皮酚可以抑制 LDH 的产生,进而改善细胞的通透性,明显提高内皮细胞存活率。

2.1.2 丹皮酚抑制炎症因子的分泌

研究^[16]发现,丹皮酚与 miRNA-21 抑制剂均可抑制炎症因子的释放,且两者共同作用后效果增强,说明丹皮酚是通过降低 miRNA-21 的水平起到对内皮细胞的保护作用。进一步的研究^[16]发现,丹皮酚还下调了 p38 丝裂原活化的蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38-MAPK)信号通路相关蛋白的表达,从而说明丹皮酚可通过降低 miRNA-21 的水平进而抑制 p38-MAPK 信号通路的活化起到减少炎症因子的分泌实现抗炎作用。另有研究^[15]发现,丹皮酚可使磷脂酰肌醇-3 激酶(phosphatidylinositol-3 kinase, PI3K)/丝氨酸苏氨酸蛋白激酶(serine-threonine kinase, AKT)通路中经诱导后的蛋白磷酸化作用降低,从而抑制其下游的信号通路,下调炎症反应程度起到保护内皮细胞的作用。

2.1.3 丹皮酚改善血管内皮细胞的黏附功能

丹皮酚可以直接减少 ICAM-1、VCAM-1 等黏附分子的异常表达,降低其他细胞向内皮细胞的异常黏附。有研究^[17]发现,miRNA-126 参与了内皮细胞的损伤及修复过程,证明了 VCAM-1 是 miRNA-126 的特异性调控基因,丹皮酚通过上调 miRNA-126 的水平,降低大鼠单核细胞对血管内皮细胞的黏附性。另有研究^[18]发现,丹皮酚会抑制 Toll 样受体 4

(Toll like receptor, TLR-4)受体及核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)基因的表达及激活,并可显著下调由 LPS 导致的 TLR-4 受体及下游 NF- κ B 信号通路相关蛋白的表达水平,降低黏附分子的表达,改善细胞的黏附功能。也有研究人员采用肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)作为刺激剂,加强了单核细胞向内皮细胞的黏附,导致 ICAM-1 的表达增多;丹皮酚则可以抑制 ICAM-1 的表达,改善内皮细胞黏附异常。进一步的研究^[19]发现,ICAM-1 的过度表达可能与 NF- κ B 信号通路及细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)的磷酸化有关,丹皮酚可以抑制 NF- κ B p65 易位入核和抑制因子 B(I κ B α)的磷酸化;同时也阻断了 TNF- α 诱导的 p38 和 ERK 的磷酸化,从而抑制了 ICAM-1 的表达。

2.1.4 丹皮酚调节血管内皮细胞的自噬和凋亡

有研究^[20]发现,以丹酚酸 B 配伍丹皮酚配伍的含药血清可以使得 Bcl-2 表达量升高, Bax 表达量降低,表明丹皮酚可能通过抑制血管内皮细胞凋亡的方式来保护内皮细胞。另有研究^[21]发现,ox-LDL 引起血管内皮细胞的自噬产生,而丹皮酚可以减弱自噬;研究还证明了在血管内皮细胞中,Beclin-1 是 miR-30a 的靶基因,Beclin-1 的转录产物微管相关蛋白轻链 3(microtubules associated protein light chain 3, LC3 II)蛋白的表达也受到 miR-30a 的调控,miR-30a 表达增多时,Beclin-1 和 LC3 II 蛋白的表达都受到抑制。丹皮酚的治疗可以上调 miR-30a 的表达,从而抑制自噬相关基因蛋白的表达,减弱血管内皮细胞的自噬。

2.1.5 丹皮酚抑制血管内皮细胞的早衰

内皮细胞早衰会对内皮细胞的生长以及抗氧化作用产生消极影响。有研究^[22]用 H₂O₂ 刺激细胞,造成内皮细胞早衰的模型,发现丹皮酚预处理可以直接减少刺激剂导致的衰老细胞的数量,改善 H₂O₂ 导致的内皮细胞生长停滞,使其不再长期处于 G₀/G₁ 期,恢复细胞增殖的活力;丹皮酚还可下调内皮细胞 p53 的过度表达,并且抑制了组蛋白 H₃、H₄ 的乙酰化,从而使得 Sirt1 蛋白的表达降低。

2.2 丹皮酚通过调节血管平滑肌细胞功能抗 AS

2.2.1 丹皮酚抑制血管平滑肌细胞过度增殖

丹皮酚可以抑制 TNF- α 诱导的血管平滑肌细胞异常增殖和迁移以及后续的炎症反应。丹皮酚可明显降低增殖细胞核抗原的表达;另一方面,丹皮酚可抑制 TNF- α 诱导的血管平滑肌细胞的增殖和降低 TNF- α 刺激产生的炎症因子,如 IL-1 β 和 IL-6 的水

平^[23]。由丹皮酚会增大 G₀/G₁ 期比例而缩小 S 期的比例,推测丹皮酚可阻止增殖的血管平滑肌细胞从 G₀/G₁ 期进入 S 期,从而改善血管平滑肌细胞的异常增殖。进一步研究^[24]发现,丹皮酚的这种作用可能与 Ras-Raf-细胞外调节蛋白激酶(Ras-Raf-extracellular regulated protein kinases1/2, Ras-Raf-ERK1/2)信号传导途径有关。通路抑制剂组与丹皮酚组的细胞存活率是相类似的;低氧状态下有更多细胞从 G₀/G₁ 期进入 S 期和 G₂/M 期。丹皮酚或通路抑制剂 U0126 单独处理后,进展至细胞周期 S 期和 G₂/M 期的大鼠肺动脉平滑肌细胞数量减少,说明丹皮酚抑制平滑肌细胞增殖以及改善细胞周期进程的作用机制是与 ERK1/2 有关的。实验研究^[25-26]发现,丹皮酚可以阻断内皮细胞与平滑肌细胞共培养系统中血管平滑肌细胞的过度增殖,升高内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS) mRNA 的表达,降低 c-fos mRNA 的表达,并且通过抑制血小板源性生长因子(platelet derived growth factor-B, PDGF-B)及 VEGF 的表达阻断 Ras-Raf-ERK 信号转导途径,从而对平滑肌细胞起到保护作用。

2.2.2 丹皮酚诱导血管平滑肌细胞的凋亡 有研究^[27]用丹皮酚干预平滑肌细胞,再将细胞与 TNF- α 共孵育后发现 Bax 上调, Bcl-2 下调,此结果说明丹皮酚可能通过诱导凋亡的方式抑制平滑肌细胞的过度增殖。以丹皮酚干预共培养系统,发现内皮细胞所分泌的 TNF- α 随丹皮酚浓度的增多而减少,血管平滑肌细胞表达的 p53 和活化的 caspase-3 水平下降,同时抑制 p38MAPK 信号通路的蛋白表达,说明丹皮酚可通过抑制共培养系统中内皮细胞内 TNF- α 分泌,抑制血管平滑肌细胞中 p38 MAPK 信号通路,降低凋亡相关蛋白水平,进而抑制血管平滑肌细胞的凋亡^[28]。

2.2.3 丹皮酚调节血管平滑肌细胞的自噬 有研究^[29]发现,丹皮酚在改善血管平滑肌细胞过度增殖的同时可以增加自噬标志蛋白 LC3 的表达,促进自噬,这种作用是在激活了 AMP 依赖的蛋白激酶(Adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)通路后实现的。

2.3 丹皮酚通过调控巨噬细胞功能抗 AS

2.3.1 丹皮酚减少巨噬细胞吞噬脂质 泡沫细胞聚集于 AS 损伤部位是早期 AS 的标志。而泡沫细胞正是由巨噬细胞吞噬脂质而形成的。用 ox-LDL 刺激巨噬细胞油红染色后发现,丹皮酚能明显减少红色油滴产生,并下调清道夫受体 A(scavenger re-

ceptor A, SR-A) mRNA 水平,结果提示丹皮酚可能通过下调 SR-A mRNA 减少摄取 ox-LDL。另有实验结果^[30]提示,丹皮酚可能是通过增加巨噬细胞血红素加氧酶-1(heme oxygenase1, HO-1)蛋白表达,及影响 C-Jun/CD36 通路来减少巨噬细胞对 ox-LDL 的摄取。

2.3.2 丹皮酚促进巨噬细胞外排胆固醇 有实验研究^[31]发现,丹皮酚可能通过增加巨噬细胞 ATP 结合盒转运体 A1(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)蛋白的表达,促进巨噬细胞外排胆固醇。进一步的研究^[32]发现,丹皮酚通过促进肝 X 受体 α /类视黄醇 X 受体 α (liver X receptor α /retinoid X receptor α , LXR α /RXR α)的活化,增强 ABCA1 蛋白表达,使得巨噬细胞内胆固醇流出增多,从而减轻泡沫细胞的形成,达到抗 AS 的作用。

2.3.3 丹皮酚抑制巨噬细胞分泌炎症因子 丹皮酚可降低由晚期氧化蛋白产物(advanced oxidation protein product, AOPP)诱导的巨噬细胞炎症因子及 iNOS 的基因表达水平,促进晚期糖基化终产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)和 CD36 蛋白水平的升高,由此认为丹皮酚的抗氧化应激的作用可能是激活 RAGE 和 CD36 介导的信号通路,降低炎症因子的表达^[33]。丹皮酚还可呈剂量依赖性地抑制 LPS 诱导的 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)、ERK1/2、p38 MAPKs 的磷酸化。研究结果说明,丹皮酚是通过抑制 NF- κ B 通路及 MAPK 信号传导,抑制炎症因子产生,提高细胞活率^[34]。

3 丹皮酚对细胞间相互作用的影响

3.1 丹皮酚对血管内皮细胞与血管平滑肌细胞相互作用的影响 有研究^[35]将血管平滑肌细胞和血管内皮细胞共同培养以 LPS 刺激血管平滑肌细胞,结果发现丹皮酚可剂量依赖性地改善血管内皮细胞的细胞损伤,降低炎症因子及黏附分子的产生,改善血管内皮细胞的异常黏附功能。其作用机制为丹皮酚降低 PI3K/AKT 磷酸化,减少 p65 入核以抑制下游通路的传导,改善内皮细胞损伤。用 LPS 对血管内皮细胞进行刺激,发现丹皮酚可以抑制 TNF- α 的分泌,同时抑制共培养体系中血管平滑肌细胞的凋亡。进一步研究^[28]发现,丹皮酚可以剂量依赖性地抑制 p38 MAPK 通路及凋亡蛋白的激活。这说明丹皮酚可能通过抑制 p38 MAPK 信号通路的激活,进而抑制血管平滑肌细胞的凋亡,达到对血管平滑肌细胞的保护作用,达到抗 AS 的目的。

3.2 丹皮酚对血管内皮细胞与单核细胞相互作用

的影响 外泌体是由细胞分泌的一种囊泡样物质,其中包含了诸如 miRNA、mRNA 信息,能实现细胞间的信息交流和相互作用^[36]。研究人员将血管内皮细胞与单核细胞共培养,以 LPS 诱导单核细胞炎症反应,结果发现丹皮酚组单核细胞所分泌出的外泌体中 miR-223 显著上升,同时其下游的 STAT3 信号通路被抑制,内皮细胞的黏附功能随之得到改善。实验证实丹皮酚可能通过上调 THP-1 细胞外泌体中 miR-223 的表达,抑制下游 STAT3 的信号通路,从而抑制内皮黏附作用,改善内皮细胞炎症反应^[37]。

4 结语

AS 作为一种形成机制复杂、病程发展漫长的慢性炎症性疾病,得到了越来越多的关注和研究。丹皮酚能通过减轻内皮细胞炎症反应,调节血管平滑肌细胞功能及抑制巨噬细胞泡沫化等方面达到对 AS 的防治作用。影响 AS 病程的细胞远不止以上所提到的几种,还包括树突状细胞、中性粒细胞、白细胞等免疫细胞,以及红细胞等血液细胞,但目前关于丹皮酚对于这几类细胞的研究还鲜有报道。同时近年来 miRNA 也被发现在 AS 中起到重要作用,这也为以后研究丹皮酚治疗 AS 的机制提供了更多可研究的思路。

参考文献:

[1] 刘俊田. 动脉粥样硬化发病的炎症机制的研究进展[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2015, 36(2): 141-152.

[2] 董玉红, 张淑芹, 董世超, 等. 丹皮酚对高脂血症大鼠降血脂及血管保护作用的实验研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2014, 13(14): 1132-1134.

[3] CINOKU I I, MAVRAGANI C P, MOUTSOPOULOS H M. Atherosclerosis: beyond the lipid storage hypothesis. The role of autoimmunity [J]. Eur J Clin Invest, 2020, 50(2): [2019-12-28]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/eci.13195>. DOI: 10.1111/eci.13195.

[4] 李苗, 王丽丽, 常冰梅. 血管内皮细胞功能损伤机制的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(8): 730-736.

[5] LACOLLEY P, REGNAULT V, SEGERS P, et al. Vascular smooth muscle cells and arterial stiffening: relevance in development, aging, and disease [J]. Physiol Rev, 2017, 97(4): 1555-1617.

[6] BENNETT M R, SINHA S, OWENS G K. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis [J]. Circ Res, 2016, 118(4): 692-702.

[7] 李伟, 朱莉, 阮中宝, 等. 巨噬细胞在动脉粥样硬化发病机制中作用的研究进展[J]. 中华细胞与干细胞杂志: 电子版, 2017, 7(4): 237-241.

[8] LAVINE K J, PINTO A R, EPELMAN S, et al. The macrophage in cardiac homeostasis and disease; JACC macrophage in CVD series (part 4) [J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(18): 2213-2230.

[9] MOHAMMADIAN HAFTCHESHMEH S, KARIMZADEH M R, AZHDARI S, et al. Modulatory effects of curcumin on the atherogenic activities of inflammatory monocytes: evidence from *in vitro* and animal models of human atherosclerosis [J]. Bio Factors (2019-12-24) [2019-12-28]. <https://iubmb.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/biof.1603>. DOI: 10.1002/biof.1603.

[10] 马敏芝, 刘洋, 刘颖, 等. 巨噬细胞游走抑制因子与心血管疾病的研究 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(86): 62-64.

[11] GHOSH M, XU Y, PEARSE D D. Cyclic AMP is a key regulator of M1 to M2a phenotypic conversion of microglia in the presence of Th2 cytokines [J]. J Neuroinflammation, 2016, 13: 9.

[12] 龚明玉, 许倩, 李素婷. 丹皮酚对动脉粥样硬化大鼠的防治作用及其机制 [J]. 中成药, 2018, 40(2): 437-440.

[13] 李前宽, 郑潇然, 龚明玉, 等. 丹皮酚对大鼠冠状动脉粥样硬化的影响 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8(9): 1037-1039.

[14] SONG A W. Paeonol attenuates progression of atherosclerotic lesion formation through lipid regulation, anti-inflammatory and antioxidant activities [J]. J Chin Pharm Sci, 2018, 27(8): 565-575.

[15] 胡文君, 张振, 戴敏. 丹皮酚通过抑制 PI3K/AKT-NF- κ B 通路对 LPS 诱导的与平滑肌细胞共培养的大鼠血管内皮细胞的保护作用 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(12): 2298-2302.

[16] 刘雅蓉, 陈君君, 戴敏, 等. 丹皮酚通过 miR-21 介导的 p38 MAPK 信号通路下调氧化低密度脂蛋白诱导的大鼠血管内皮细胞肿瘤坏死因子- α 释放 [J]. 安徽中医药大学学报, 2014, 33(1): 51-56.

[17] 周立宾, 薛红, 刘娟. 冠心病患者外周血 miR-126 与 VCAM-1 表达及相关性研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(9): 923-926.

[18] 杨黎, 戴敏, 陈鹏. 丹皮酚对脂多糖诱导的大鼠血管内皮细胞 VCAM-1、TNF- α 释放及 TLR4/NF- κ B 信号通路的影响 [J]. 安徽中医药大学学报, 2015, 34(1): 46-50.

[19] LU L, QIN Y T, CHEN C, et al. Beneficial effects exerted by paeonol in the management of atherosclerosis [J]. Oxid Med Cell Longev, 2018: 1098617 [2019-12-28]. <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2018/1098617>. DOI: 10.1155/2018/1098617.

[20] 张留记, 王建霞, 李开言, 等. 不同配比人参总皂苷、丹皮总苷、丹皮酚含药血清对 H₂O₂ 诱导的人脐静脉内

- 皮细胞损伤的改善作用研究[J]. 中国药房, 2019, 30(9):1209-1213.
- [21] LI C, YANG L, WU H F, et al. Paeonol inhibits oxidized low-density lipoprotein-induced vascular endothelial cells autophagy by upregulating the expression of miRNA-30a[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:95.
- [22] 孙艺丹, 侯晓峰. 丹皮酚对 H₂O₂ 诱导血管内皮细胞损伤的保护作用[J]. 中国处方药, 2019, 17(4):37-38.
- [23] WANG D, DU Y, XU H, et al. Paeonol protects mitochondrial injury and prevents pulmonary vascular remodeling in hypoxia[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2019, 268: 103252 [2019-12-28]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1569904819301181?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.resp.2019.103252.
- [24] ZHANG L X, MA C, GU R, et al. Paeonol regulates hypoxia-induced proliferation of pulmonary artery smooth muscle cells via EKR 1/2 signalling[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 834:257-265.
- [25] CHEN J J, DAI M, WANG Y Q. Paeonol inhibits proliferation of vascular smooth muscle cells stimulated by high glucose via ras-raf-ERK1/2 signaling pathway in coculture model[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014: 484269 [2019-12-28]. <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2014/484269>. DOI:10.1155/2014/484269.
- [26] WU H F, SU X F, DAI M. Paeonol inhibits overproliferation of VSMCs in ox-LDL-injured co-cultured system by suppression of ET-1 expression[J]. *Lat Am J Pharm*, 2015, 34(9):1858-1865.
- [27] MENG L, XU WD, GUO LH. Paeonol inhibits the proliferation, invasion, and inflammatory reaction induced by TNF- α in vascular smooth muscle cells[J]. *Cell Bio chem Bio phys*, 2015, 73:495-503.
- [28] 刘雅蓉, 吴鸿飞, 戴敏. 丹皮酚抑制脂多糖诱导的血管内皮细胞 TNF- α 释放对共培养体系中血管平滑肌细胞凋亡及 p38MAPK 信号通路的影响[J]. 安徽中医药大学学报, 2018, 37(4):65-71.
- [29] WU H F, SONG A W, HU W J, et al. The anti-atherosclerotic effect of paeonol against vascular smooth muscle cell proliferation by up-regulation of autophagy via the AMPK/mTOR signaling pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8:948.
- [30] XU Q, LIU X, MEI L Y, et al. Paeonol reduces the nucleocytoplasmic transportation of HMGB1 by upregulating HDAC3 in LPS-induced RAW264.7 cells[J]. *Inflammation*, 2018, 41(4):1536-1545.
- [31] LI X Y, ZHOU Y D, YU C, et al. Paeonol suppresses lipid accumulation in macrophages via upregulation of the ATP-binding cassette transporter A1 and downregulation of the cluster of differentiation 36[J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(2):764-774.
- [32] J FZ, SHR-JENG JIM LEU, SONG-KUN SHYUE, et al. Novel effect of paeonol on the formation of foam cells; promotion of LXR α -ABCA1-dependent cholesterol efflux in macrophages[J]. *AM J Chinese Med*, 2013, 41(5):1079 - 1096.
- [33] PING M, XIAO W, MO L Q, et al. Paeonol attenuates advanced oxidation protein product-induced oxidative stress injury in THP-1 macrophages[J]. *Pharmacology*, 2014, 93(5/6):286-295.
- [34] JIN X, WANG J, XIA Z M, et al. Anti-inflammatory and anti-oxidative activities of paeonol and its metabolites through blocking MAPK/ERK/p38 signaling pathway[J]. *Inflammation*, 2016, 39(1):434-446.
- [35] 张振, 戴敏. 丹皮酚对脂多糖诱导损伤的与平滑肌细胞共培养的大鼠血管内皮细胞黏附功能的影响[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(6):1058-1063.
- [36] 李超, 戴敏. 不同细胞来源的外泌体在动脉粥样硬化中的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2017, 33(1):27-32.
- [37] LIU Y R, LI C, WU H F, et al. Paeonol attenuated inflammatory response of endothelial cells via stimulating monocytes-derived exosomal MicroRNA-223[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:1105.

(收稿日期:2019-12-28;编辑:曹健)