

• 综述 •

人参皂苷对血管的保护机制

杨春昆 姜春云 王雪娇 李军

【摘要】 内皮功能障碍是动脉硬化、血管收缩和舒张以及血小板和白细胞黏附改变的初始步骤。高同型半胱氨酸血症、氧化低密度脂蛋白和尼古丁均可抑制内皮细胞中 NO 的生成,增加活性氧的产生,从而损伤内皮细胞。人参皂苷 Rg1、Re、Rb1、Rb3 和 Rd 均有增加 NO 生成的功效,Rb1 和 Rb3 还可以减少活性氧的生成,Rd 可减轻内皮细胞凋亡并减少黏附分子表达,从而发挥对内皮细胞的保护作用。新生内膜增生是血管损伤后动脉狭窄的主要原因,Re 和 Rb3 均可抑制血管平滑肌细胞(VSMC)增殖,但也有部分人参皂苷对 VSMC 产生了副作用,如 Rg3 可导致血管收缩力受损和结构重塑,诱导 VSMC 功能障碍。动脉粥样硬化还与巨噬细胞凋亡和炎症以及泡沫细胞形成密切相关,人参皂苷 CK 和 Rg1 可激活巨噬细胞自噬,抑制巨噬细胞凋亡;CK 还可抑制泡沫细胞形成,减轻巨噬细胞炎症,从而减轻动脉粥样硬化进展。综合既往研究,人参皂苷通过多途径、多靶点发挥对血管的保护作用。

【关键词】 人参皂苷;一氧化氮;内皮细胞;动脉粥样硬化;血管平滑肌细胞;巨噬细胞

【中图分类号】R543

【文献标识码】A

内皮功能障碍和损伤是动脉粥样硬化发展和进展的第一步,多种危险因素可抑制内皮细胞 NO 的生成以及增加活性氧的形成,从而引起内皮细胞凋亡和血管收缩。血管平滑肌细胞(VSMC)增生是血管损伤后动脉狭窄的主要原因,严重者引起动脉闭塞。巨噬细胞炎症和凋亡及泡沫细胞形成也是动脉粥样硬化的关键病理过程,积极寻找逆转上述病理过程的方法是医学界长期以来的课题。

人参皂苷是人参和三七的主要成分^[1]。根据其化学结构,人参皂苷可分为三种主要结构类型,即原人参二醇(Rb1、Rb2、Rb3、Rc、Rd、Rg3 和 Rh2 等)、原人参三醇(Re、Rf、Rg1、Rg2 和 Rh1 等)和油酸烷^[2]。人参皂苷可以通过多途径、多靶点发挥对血管的保护作用,本文将其作用途径综述如下。

1 对内皮细胞的保护机制

1.1 促进内皮细胞 NO 的生成

血管内皮已被确定为血管张力的关键调节器^[3]。它能够产生血管收缩剂(内皮素-1 和血栓素 A2)和血管舒张因子(NO 和前列环素)^[4]。内皮细胞在受到刺激时会释放各种血管扩张剂,以发挥舒张作用,NO 是血管内皮细胞中最强的血管扩张

剂,由 L-精氨酸通过内皮 NO 合酶(eNOS)催化合成的反应。NO 进入 VSMC 后能够激活可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)产生 cGMP,进而激活蛋白激酶 G(PKG,也称为 cGMP 依赖性蛋白激酶)。蛋白激酶 G(PKG)的作用是阻止钙内流,增加 ATP 通道的开放,从而降低细胞内 Ca^{2+} 水平,最终导致血管舒张。(见图 1)

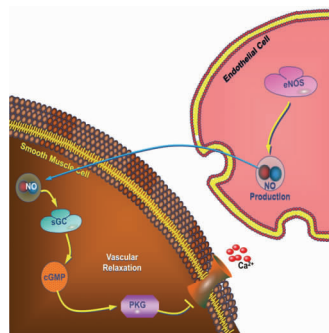


图 1 内皮细胞释放 NO 发挥舒张血管作用机制

Ser-1177 和 Thr-495 是调节 eNOS 活性的两个重要磷酸化位点,Ser-1177 的磷酸化对内皮一氧化氮合酶(eNOS)激活至关重要,而 Thr-495 的磷酸化抑制 eNOS 活性。研究显示^[5],同型半胱氨酸(Hcy)抑制 eNOS 的 Ser-1177 的磷酸化,并促进 eNOS 的 Thr-495 的磷酸化,从而减少 NO 的生成,Rb1 可以逆转 Hcy 对 eNOS 的这一效应。进一步研究发现,Hcy 以剂量依赖性的方式抑制蛋白激酶 B(AKT),而 Rb1 可以逆转 Hcy 诱导的 AKT 脱磷酸

DOI:10.13935/j.cnki.sjzx.220840

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

作者单位:中国中医科学院,广安门医院,北京 100053

通信作者:李军,Email:gamyylj@163.com

化;使用 AKT 抑制剂 SH-5 可以显著抑制 Rb1 促进 NO 的生成作用,这些结果表明,Rb1 诱导的 eNOS 的 Ser-1177 磷酸化依赖于 PI3K/Akt 信号通路的激活。(见图 2)另外,Rb1 还可通过抑制蛋白激酶 C(PKC)通路增加 NO 的生成(见图 2)。

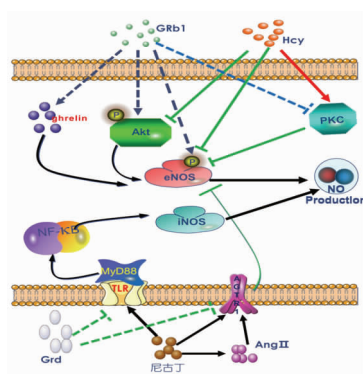


图 2 Rb1 通过 PI3K/Akt 通路和 PKC 通路促进 NO 的生成; Rd 通过 NF- κ B 通路促进 NO 的生成

Ghrelin 是一种新发现的血管活性肽。作为旁分泌/自分泌因子维持心血管系统的内环境稳定。Ghrelin 可防止内皮细胞死亡,增加内皮细胞中 eNOS 的表达,直接诱导 NO 合成,保护内皮功能。研究显示,人参皂苷治疗可刺激 Ghrelin 内分泌,来增加 NO 合成^[6]。(见图 2)

在生理条件下,NO 的生成主要受两条通路影响:激活 toll 样受体 4(TLR4),通过髓样分化因子 88(MyD88)和核因子- κ B(NF- κ B)信号通路,诱导 iNOS 表达上调;或者,AngII 型受体 1(AGTR1)下调 eNOS 的表达(见图 2)。人脐静脉内皮细胞(HU-VECs)中 TLR4 和 AGTR1 均可被尼古丁激活^[7,8],但净效应是 NO 生成减少;尼古丁还可以增强 Ang II(见图 2)和黏附分子 ICAM-1 和 VCAM-1 的表达水平。Rd 预处理可逆转尼古丁对 NO 的抑制,并且可抑制 Ang II、ICAM-1 和 VCAM-1 的表达水平^[9]。

另有研究显示,Rg1、Re 和 Rb1 也可以舒张血管,当阻断 NO 合酶或剥离内皮细胞后,Rg1、Re 和 Rb1 对血管的舒张作用消失^[10]。这表明 Rg1、Re 和 Rb1 是通过 NO 通路内皮依赖性的舒张血管。

氧化应激或活性氧升高与血管功能障碍和高血压的后续发展有关;过量的活性氧(ROS)会损害内皮依赖性舒张,并触发内皮依赖性收缩。ROS 的产生主要由还原型辅酶(NADPH)氧化酶介导,Rb3 通过抑制 NADPH 氧化酶的表达和活性来有效降低氧化应激^[11](见图 2),进一步研究发现,Rb3 还能

消除 Ang II 刺激的 ROS 生成,并逆转 Ang II 对内皮细胞 NO 生成的抑制(见图 3)。

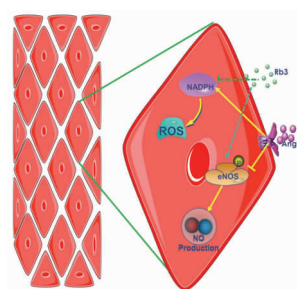


图 3 Rb3 抗氧化应激的机制

1.2 促进内皮损伤后的修复

内皮功能障碍和损伤被认为是动脉粥样硬化发展和进展的第一步。内皮祖细胞(EPCs)于 1997 年首次在外周循环中被报道,它对保存结构和功能完整的内皮细胞起到了实质性的作用。EPCs 到达内皮损伤部位,在那里增殖、分化并整合到内皮层,或通过产生血管生长因子发挥旁分泌功能。

内皮细胞迁移是血管生成的关键步骤。血管内皮生长因子(VEGF)通过与特定受体结合发挥作用,并通过蛋白激酶(包括 p38 MAPK^[12])启动细胞蛋白磷酸化级联反应。Hcy 降低了 EPCs 中 VEGFR2 的表达和 p38MAPK 的磷酸化,这一点被 Rb1 显著逆转^[13](见图 4)。

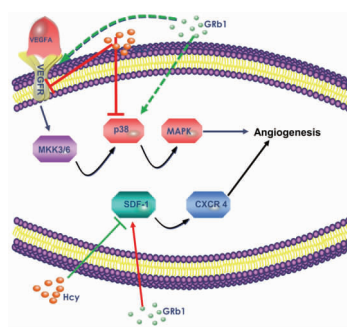


图 4 Rb1 通过 p38MAPK 通路和 SDF-1/CXCR4 通路促进血管生成

基质细胞衍生因子-1(SDF-1)是一种 G 蛋白偶联受体和可诱导的趋化因子,调节多种生理过程。诱导 SDF-1 的表达在受损血管的再内皮化^[14]和缺血组织的血运重建^[15]中起着主要作用;SDF-1/CXCR4 轴在调节促血管生成中发挥关键作用。Hcy 降低了 EPCs 上血清和颈动脉球囊损伤大鼠血清中的 SDF-1 水平,人参皂苷 Rb1 可显著逆转由 Hcy 引起的 SDF-1 降低,并促进受损动脉的再内皮化^[13]。(见图 4)

1.3 抑制内皮细胞凋亡

越来越多的证据表明,炎症诱导的内皮功能障碍和细胞凋亡是动脉粥样硬化性血管疾病的关键触发因素。肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 是炎症级联反应中的关键细胞因子, TNF- α 信号级联可通过增加 ROS 的产生而导致氧化应激 (Kim et al, 2010), TNF- α 在动脉壁诱导显著的细胞外基质沉积, 以及随后的几个细胞内信号事件, 这些事件最终增加趋化因子 IL-6 和 MCP-1 以及黏附分子 VCAM-1、ICAM-1 的水平, TNF- α 还诱导 ROS 和丙二醛 (MDA) 产生, 进一步损伤内皮细胞^[16]。(见图 5)

TNF- α 处理的人脐静脉内皮细胞 (HUVECs) 细胞中 NF- κ B 转录显著增加; 并使细胞中的 p-JNK/JNK 和 p-p38/p38 比率增加。进一步下调线粒体膜上的 Bcl-2 蛋白表达, 上调 Bax 蛋白表达, 且增强 caspase-3、9 表达, 最终导致细胞凋亡^[16]。(见图 5)

Rb1 可降低 TNF- α 诱导的 JNK 和 p38 磷酸化, 并抑制 TNF- α 诱导的 NF- κ B 转录。另外, Rb1 还可以抑制 TNF- α 诱导的 ROS 和丙二醛 (MDA) 产生, 提高超氧化物歧化酶 (SOD)、过氧化氢酶 (CAT) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 活性, 降低 IL-1 β 、IL-6、VCAM-1、ICAM-1、VEGF 水平。提高 Bcl-2/Bax 比率, 抑制 caspase-3、9 表达^[16]。通过这些途径, Rb1 对 TNF- α 诱导的细胞凋亡发挥保护作用。(见图 5)

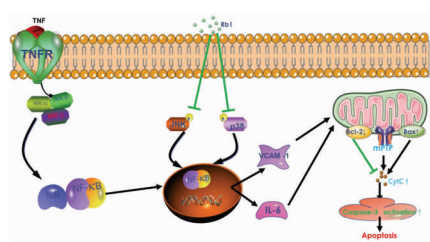


图 5 Rb1 抑制内皮细胞凋亡机制

2 对血管平滑肌细胞的作用机制

经皮冠状动脉腔内成形术、颈动脉支架植入术或颈动脉内膜切除术显著改善颈动脉狭窄; 然而, 仍然可以观察到严重的动脉再狭窄或闭塞, 新生内膜增生是血管损伤后动脉狭窄的主要原因。

一项研究中, 大鼠颈动脉球囊损伤术后第 14 天, 损伤动脉的内膜显著增厚, 管腔面积变窄, 内膜面积和内膜/中膜 (I/M) 比值增大; Re 干预可显著

抑制 VSMC 增殖和新生内膜的形成, 且相较于模型组显著促进 caspase-3 表达和 Bax/Bcl-2 比率, 说明 Re 促进动脉内膜细胞凋亡^[17]。有研究在体外进一步研究了 Re 对 LPS 诱导的大鼠胸主动脉平滑肌细胞 (A7R5) 增殖、迁移和凋亡的影响, 发现脂多糖 (LPS) 促进了 A7R5 细胞的集落形成; 在产生擦伤后, LPS 刺激 A7R5 细胞穿过伤口边缘迁移, 以填充裸露区域, 而 Re 处理后可抑制集落形成和缩短迁移距离, 说明 Re 可抑制 LPS 诱导的血管平滑肌细胞的增殖和迁移^[17]。

在有丝分裂刺激后, ERK1/2 被 MEK 激酶磷酸化并进入细胞核, 在那里上调细胞周期调节因子的表达和 VSMC 中 DNA 的合成。ERK1/2 的激活在 VSMC 增殖中起着关键作用。LPS 显著提高了 A7R5 细胞中 Ras 和磷酸化 ERK1/2 的蛋白表达水平, 且诱导了自噬相关蛋白 LC3II 的增加和 p62 水平的降低; 而 Re 可阻断上述过程, 说明 Re 通过 Ras/ERK1/2 途径促进 VSMC 凋亡和抑制自噬^[18]。(见图 6)

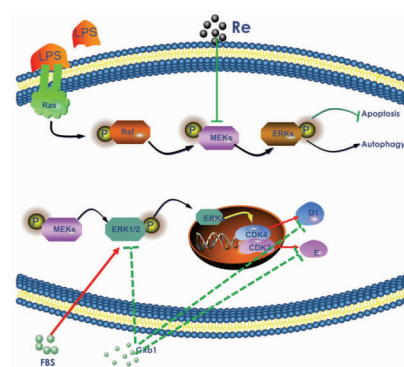


图 6 Re 通过 Ras/ERK1/2 途径促进 VSMC 凋亡和抑制自噬; Rb1 抑制 VSMC 增殖和细胞生长机制

细胞周期蛋白 D1/CDK4 和细胞周期蛋白 E/CDK2 复合物对于从 G1 期进入 S 期至关重要。Rb1 对 VSMC 周期调节蛋白 (细胞周期蛋白 D1、细胞周期蛋白 E、CDK2 和 CDK4) 的表达表现出强烈的抑制作用。流式细胞术评估, Rb1 有效地增加了 G0/G1 期细胞的比例, 同时减少了 S 期细胞的数量, 从而有效抑制了胎牛血清 (FBS) 诱导的 VSMC 增殖和细胞生长^[18]。(见图 6)

另外 Rb1 预处理还可显著抑制 TNF- α 引起的 VSMC 中 IL-1 β 、IL-6、ICAM-1、VCAM-1 和 MCP-1 的表达。说明 Rb1 可以减弱 TNF- α 介导的细胞因子、黏附分子以及趋化因子的产生^[18]。

VSMC 的增殖和迁移是血管损伤反应的基本过

程,其结果是动脉粥样硬化和再狭窄。AngII 除了作为一种有效的血管收缩剂外,还具有多种生物学功能,它可以刺激 VSMC 生长,并促进内膜增生。而参皂甙 Rb3 可显著抑制 Ang II 诱导的 VSMC 增殖^[19]。另有研究发现,人参皂甙 Re 可通过 eNOS/NO/cGMP 途径抑制血小板衍生生长因子 BB(PDGF-BB)诱导的 VSMC 增殖^[20]。

细胞衰老是由信号转导途径诱导的,其中 p16INK4a/Rb 和 p53-p21Cip1/Waf1 途径是必不可少的^[21]。p16、p21 和 p53 参与调节细胞周期,因此在细胞衰老过程中发挥重要作用^[22]。Rg1 可以降低 p16、p21 和 p53 的表达,延缓 VSMC 的衰老^[23]。

但部分人参皂甙对血管有副作用,人参皂甙 Rg3 不可逆地抑制 L 型 Ca^{2+} 通道,减少细胞外 Ca^{2+} 内流,但这些作用不同于抗高血压药物硝苯地平的治疗效果。人参皂甙 Rg3 最终会导致血管收缩力受损和结构重塑,从而诱导 VSMC 功能障碍^[24]。这提示我们,长时间服用人参类药物应当慎重。

3 在动脉粥样硬化中的作用

动脉粥样硬化是一种复杂的疾病,其特征是动脉壁内脂质积聚,并累及血管细胞。在动脉粥样硬化的早期阶段,巨噬细胞吸收大量氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)生成泡沫细胞;ox-LDL 刺激巨噬细胞产生多种炎症因子,进一步影响巨噬细胞胆固醇外流,并加剧斑块形成。(见图 7)因此,抑制泡沫细胞形成和巨噬细胞炎症是治疗动脉粥样硬化的潜在策略。

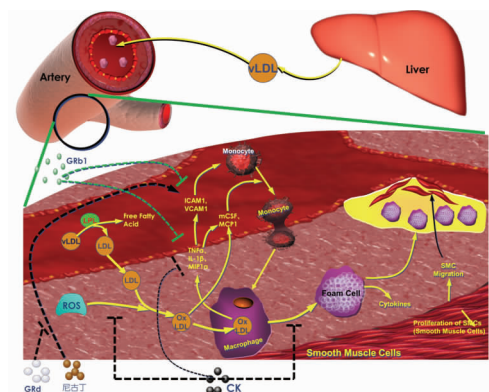


图 7 人参皂甙抗动脉粥样硬化机制

一般来说,胆固醇摄取增加和胆固醇流出减少会导致巨噬细胞中大量脂滴的积聚,巨噬细胞清道夫受体(SR-A1)介导细胞内胆固醇摄取;ABCA1 和 ABCG1 介导胆固醇反向转运。CK(一种从人参

中提取的代谢物)可有效降低 SR-A1 的蛋白表达,增加 ABCA1 和 ABCG1 的表达,表明 CK 可以通过下调胆固醇摄取和上调胆固醇流出有效地减少泡沫细胞的形成^[25]。

自噬是一种广泛存在于真核细胞中的分解代谢途径,它可以监测并及时清除细胞内衰老和退化的蛋白质和细胞器,从而维持细胞内的正常稳态,对细胞具有一定的保护作用^[26],巨噬细胞自噬可以减少泡沫细胞的形成和炎症因子的分泌。NF- κ B 和 MAPK 是影响泡沫细胞和炎症反应的重要信号通路,此前的研究表明,NF- κ B 是巨噬细胞炎症的关键调节因子,且抑制 NF- κ B 可以减少泡沫细胞的形成;p38MAPK 通路的激活抑制了 ox-LDL 诱导的巨噬细胞中的胆固醇外流和 ABCA1 和 ABCG1 的表达^[27];并且 p38 MAPK 在减轻炎症信号引起的自噬中起着重要作用^[28]。

CK 可上调 LC3II/LC3I 比率以及 Atg5 和 Beclin-1 的表达,增加了巨噬细胞中自噬体的数量;同时 CK 还可以下调 iNOS、IL-1 β 和 TNF- α 的表达水平,抑制炎症反应^[25]。进一步研究表明,CK 可降低 NF- κ B P65 的磷酸化,以及降低巨噬细胞中 ox-LDL 诱导的 P38MAPK 磷酸化(见图 8),从而减少泡沫细胞的生成^[25]。

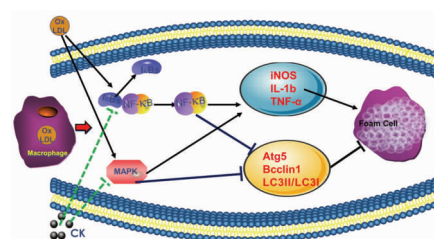


图 8 人参皂甙通过 MAPK 通路和 NF- κ B 通路减少泡沫细胞生成

巨噬细胞凋亡是动脉粥样硬化斑块发生发展的重要特征之一,在动脉粥样硬化斑块形成的不同阶段,巨噬细胞凋亡均发挥着重要作用^[29]。血清剥夺是导致巨噬细胞凋亡的原因之一,研究发现,在长期血清剥夺(0~72 h)下,Raw 264.7 巨噬细胞凋亡明显增加;Rg1 可通过 AMPK/mTOR 信号通路,上调自噬相关蛋白 Atg5、Beclin1、LC3 和 p62/SQSTM1 磷酸化的蛋白,激活巨噬细胞自噬,从而抑制细胞凋亡^[30]。(见图 9)

4 讨论

内皮功能障碍被认为是动脉硬化、血管收缩和舒张、通透性改变以及血小板和白细胞黏附改变的

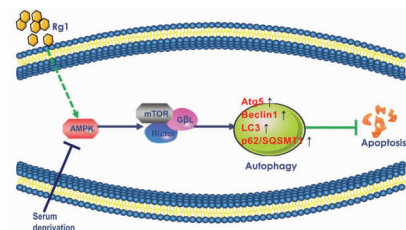


图9 Rg1 可通过 AMPK/mTOR 信号通路激活巨噬细胞自噬并抑制凋亡

初始步骤。Hcy 可以通过抑制 NO 的产生来抑制内皮细胞的增殖或活力^[31-33], 人参皂苷 Rb1 通过激活 PI3K/Akt 和抑制 PKC 改善 Hcy 诱导的 eNOS 表达减少。Hcy 还可通过增加超氧阴离子(一种活性氧)的产生显著抑制内皮细胞增殖, 人参皂苷 Rb1 有效阻断这一过程。人参皂苷 Rb1 还可激活 VEGF/p38MAPK 和 SDF-1/CXCR4 预防 Hcy 诱导的内皮祖细胞(EPC)功能障碍, 促进受损动脉的再内皮化。

低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)可以直接损伤内皮细胞, 且它可以转化为 oxLDL, 然后氧化应激导致血管内皮细胞损伤, 人参皂苷 Rb1 对 oxLDL 损伤的血管内皮细胞具有保护作用。炎症诱导的内皮功能障碍和细胞凋亡是动脉粥样硬化性血管疾病的关键触发因素, Rb1 具有较强的抗炎作用, 可抑制 TNF- α 诱导的 NF- κ B 转录, 从而减少炎症因子的产生, 并在内皮细胞中发挥抗凋亡作用。

尼古丁被认为是香烟中的一种有害物质^[34], 可显著抑制内皮细胞中 NO 生成, 增强 Ang II 生成, 上调 Bax/Bcl-2 比率、caspase-3 和细胞色素 c(cyt c)以及黏附分子 ICAM-1 和 VCAM-1 的表达水平, 人参皂苷 Rd 显著逆转了所有这些变化。另有研究发现, Rb3 通过逆转 NADPH 氧化酶的过度表达和随后的 ROS 过度生成, 恢复高血压患者受损的内皮功能, 从而提高 NO 的生物利用度。

新生内膜增生是血管损伤后动脉狭窄的主要原因, 限制了血管内治疗和动脉内膜切除术的长期疗效。Re 可能通过抑制 Ras/MEK/ERK1/2 信号通路促进 VSMC 凋亡和抑制自噬, 从而抑制血管损伤诱导的新内膜增厚。AngII 可以在体外刺激 VSMC 生长, 并在循环中升高时增强体内新内膜增生, 而人参皂苷 Rb3 能显著抑制 Ang II 诱导的 VSMC 增殖。另外, 人参皂苷 Re 还通过 eNOS/NO/cGMP 途径抑制 PDGF-BB 诱导的 VSMC 增殖。

部分人参皂苷对 VSMC 也有一定副作用, 人参皂苷 Rg3 不可逆地抑制 L 型 Ca^{2+} 通道, 减少细胞外 Ca^{2+} 内流, 最终导致血管收缩力受损和结构重塑,

从而诱导 VSMC 功能障碍。

动脉粥样硬化是一种复杂的疾病, 其特征是动脉壁内脂质积聚, 并累及血管细胞, 巨噬细胞炎症和泡沫细胞形成是动脉粥样硬化的关键病理过程。在动脉粥样硬化的早期阶段, 巨噬细胞吸收大量 ox-LDL 生成泡沫细胞, ox-LDL 刺激巨噬细胞产生多种炎症因子, 进一步影响巨噬细胞胆固醇外流, 并加剧斑块形成。自噬是一种高度保守的降解和再循环过程, 从而维持细胞内的正常稳态, 对细胞具有一定的保护作用。研究发现, CK 可通过 NF- κ B 和 MAPK 通路影响泡沫细胞形成和炎症反应, 增加巨噬细胞中自噬体的数量, 发挥对动脉粥样硬化的治疗作用。

巨噬细胞凋亡是动脉粥样硬化斑块发生发展的重要特征之一, 在动脉粥样硬化斑块形成的不同阶段, 巨噬细胞凋亡均发挥着作用。人参皂苷 Rg1 可通过 AMPK/mTOR 信号通路, 上调自噬相关蛋白, 激活巨噬细胞自噬, 从而抑制细胞凋亡。从另一方面发挥对动脉粥样硬化的治疗作用。

综上所述, 人参皂苷通过多途径、多靶点发挥对血管的保护作用。

参 考 文 献

- [1] SHERGIS J L, ZHANG A L, ZHOU W, et al. Panax ginseng in randomised controlled trials: a systematic review [J]. *Phytother Res*, 2013, 27(7): 949-965.
- [2] LEE C H, KIM J H. A review on the medicinal potentials of ginseng and ginsenosides on cardiovascular diseases [J]. *J Ginseng Res*, 2014, 38(3): 161-166.
- [3] STONE D J, JOHNS R A. Endothelium-dependent effects of halothane, enflurane, and isoflurane on isolated rat aortic vascular rings [J]. *Anesthesiology*, 1989, 71(1): 126-132.
- [4] NEGRO R. Endothelial effects of antihypertensive treatment: focus on irbesartan [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2008, 4(1): 89-101.
- [5] LAN T H, XU Z W, WANG Z, et al. Ginsenoside Rb1 prevents homocysteine-induced endothelial dysfunction via PI3K/Akt activation and PKC inhibition [J]. *Biochem Pharmacol*, 2011, 82(2): 148-155.
- [6] XU Z, LAN T, WU W, et al. The effects of ginsenoside Rb1 on endothelial damage and ghrelin expression induced by hyperhomocysteine [J]. *J Vasc Surg*, 2011, 53(1): 156-164.
- [7] KARIMI K, SARIR H, MORTAZ E, et al. Toll-like receptor-4 mediates cigarette smoke-induced cytokine production by human macrophages [J]. *Respir Res*, 2006, 7(1): 66.
- [8] XIAO D, XU Z, HUANG X, et al. Prenatal gender-related nicotine exposure increases blood pressure response to angiotensin II in adult offspring [J]. *Hypertension*, 2008, 51(4): 1239-1247.
- [9] ZHANG B, HU X, WANG H, et al. Effects of a dammarane-type saponin, ginsenoside Rd, in nicotine-induced vascular endothelial injury [J]. *Phytomedicine*, 2020 (79): 153325. doi: 10.1016/j.phymed.2020.153325.

- [10] WANG Y, REN Y, XING L, et al. Endothelium – dependent vasodilation effects of Panax notoginseng and its main components are mediated by nitric oxide and cyclooxygenase pathways [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(6): 3998 – 4006.
- [11] WANG Y, DONG J, LIU P, et al. Ginsenoside Rb3 attenuates oxidative stress and preserves endothelial function in renal arteries from hypertensive rats [J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(13): 3171 – 3181.
- [12] CROSS M J, DIXELIUS J, MATSUMOTO T, et al. VEGF – receptor signal transduction [J]. *Trends Biochem Sci*, 2003, 28(9): 488 – 494.
- [13] LAN T H, XU D P, HUANG M T, et al. Ginsenoside Rb1 prevents homocysteine – induced EPC dysfunction via VEGF/p38MAPK and SDF – 1/CXCR4 activation [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13061.
- [14] YIN Y, ZHAO X, FANG Y, et al. SDF – 1 α involved in mobilization and recruitment of endothelial progenitor cells after arterial injury in mice [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2010, 19(4): 218 – 227.
- [15] JIN D K, SHIDO K, KOPP H G, et al. Cytokine – mediated deployment of SDF – 1 induces revascularization through recruitment of CXCR4 + hemangiocytes [J]. *Nat Med*. 2006 May; 12(5): 557 – 567.
- [16] ZHOU P, LU S, LUO Y, et al. Attenuation of TNF – α – Induced Inflammatory Injury in Endothelial Cells by Ginsenoside Rb1 via Inhibiting NF – κ B, JNK and p38 Signaling Pathways [J]. *Front Pharmacol*, 2017(8): 464. doi:10.3389/fphar.2017.00464.
- [17] GAO C, ZHANG K, LIANG F, et al. Inhibition of the Ras/ERK1/2 pathway contributes to the protective effect of ginsenoside Re against intimal hyperplasia [J]. *Food Funct*, 2021, 12(15): 6755 – 6765.
- [18] LI Q Y, CHEN L, FU W H, et al. Ginsenoside Rb1 inhibits proliferation and inflammatory responses in rat aortic smooth muscle cells [J]. *J Agric Food Chem*, 2011, 59(11): 6312 – 6318.
- [19] WANG T, YU X F, QU S C, et al. Ginsenoside Rb3 inhibits angiotensin II – induced vascular smooth muscle cells proliferation [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2010, 107(2): 685 – 689.
- [20] GAO Y, ZHU P, XU S F, et al. Ginsenoside Re inhibits PDGF – BB – induced VSMC proliferation via the eNOS/NO/cGMP pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019(115): 108934. doi:10.1016/j.biopha.2019.108934.
- [21] LEONTIEVA O V, BLAGOSKLONNY M V. CDK4/6 – inhibiting drug substitutes for p21 and p16 in senescence; duration of cell cycle arrest and MTOR activity determine geroconversion [J]. *Cell Cycle*, 2013, 12(18): 3063 – 3069.
- [22] CAPPARELLI C, CHIAVARINA B, WHITAKER – MENEZES D, et al. CDK inhibitors (p16/p19/p21) induce senescence and autophagy in cancer – associated fibroblasts, "fueling" tumor growth via paracrine interactions, without an increase in neo – angiogenesis [J]. *Cell Cycle*, 2012, 11(19): 3599 – 3610.
- [23] LI S G, YAN M Z, ZHANG D, et al. Effects of ginsenoside Rg1 on the senescence of vascular smooth muscle cells [J]. *Genet Mol Res*, 2016, 15(3): 15038409.
- [24] LEE J Y, LIM K M, KIM S Y, et al. Vascular smooth muscle dysfunction and remodeling induced by ginsenoside Rg3, a bioactive component of ginseng [J]. *Toxicol Sci*, 2010, 117(2): 505 – 514.
- [25] LU S, LUO Y, SUN G, et al. Ginsenoside Compound K Attenuates Ox – LDL – Mediated Macrophage Inflammation and Foam Cell Formation via Autophagy Induction and Modulating NF – κ B, p38, and JNK MAPK Signaling [J]. *Front Pharmacol*, 2020(11): 567238. doi:10.3389/fphar.2020.567238. eCollection 2020.
- [26] KELEKAR A. Autophagy [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2005(1066): 259 – 271. doi:10.1196/annals.1363.015.
- [27] CHENG F, TWARDOWSKI L, FEHR S, et al. Selective p38 α MAP kinase/MAPK14 inhibition in enzymatically modified LDL – stimulated human monocytes; implications for atherosclerosis [J]. *FASEB J*, 2017, 31(2): 674 – 686.
- [28] HE Y, SHE H, ZHANG T, et al. p38 MAPK inhibits autophagy and promotes microglial inflammatory responses by phosphorylating ULK1 [J]. *J Cell Biol*, 2018, 217(1): 315 – 328.
- [29] LILLY L S. Pathophysiology of Heart Disease [M]. USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 5 – 10.
- [30] YANG P, LING L, SUN W, et al. Ginsenoside Rg1 inhibits apoptosis by increasing autophagy via the AMPK/mTOR signaling in serum deprivation macrophages [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2018, 50(2): 144 – 155.
- [31] TSAI J C, PERRELLA M A, YOSHIZUMI M, et al. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine; a link to atherosclerosis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994, 91(14): 6369 – 6373.
- [32] TANG L, MAMOTTE C D, VAN BOCKXMEER F M, et al. The effect of homocysteine on DNA synthesis in cultured human vascular smooth muscle [J]. *Atherosclerosis*, 1998, 136(1): 169 – 173.
- [33] WANG H, YOSHIZUMI M, LAI K, et al. Inhibition of growth and p21ras methylation in vascular endothelial cells by homocysteine but not cysteine [J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(40): 25380 – 25385.
- [34] HENN I W, ALANIS L R A, MODESTO A, et al. The concept of exposure when selecting comparison groups for determining individual susceptibility to addiction to cigarette smoking [J]. *PLoS One*, 2019, 14(4): e0214946.

(收稿日期: 2022 – 05 – 21)

(上接第 1684 页)

- [47] YIN Q F, YANG P, WANG Y J, et al. Preparation of novel nanoparticles of carboxymethyl chitosan covered with C – phycocyanin carrying CD59sp and its killing effect on HeLa cells [J]. *Chinese J Can Biotherap*, 2017, 24(2): 127 – 133.
- [48] XU H Y, ZHANG T J, ZHAO P, et al. Research progress and ideas of sustained and controlled release preparation of traditional Chinese medicine [J]. *Drug Evalu Res*, 2010, 33(1): 30 – 35.

- [49] SUN S S, WANG H Y, CHEN T T, et al. Study on preparation and sustained release behavior of the OFLO/MMT nanocomposite [J]. *Chine J Modern Appli Pharm*, 2016, 33(10): 1283 – 1288.
- [50] DONG Z F. A Novel Site – Specific Drug Delivery System with Injectable Hydrogel and its Application of Tumor [D]. Beijing: Beijing University Of Chemical Technology, 2016.

(收稿日期: 2022 – 05 – 04)