

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.09.005

葱白提取物通过 PPAR γ /HO-1 途径对动脉粥样硬化大鼠血脂异常和炎症反应的调节作用*

范鸿儒,王 栋,张 帆,杨 力,易春峰,贺立群 Δ

湖北省武汉市第一医院/武汉市中西医结合医院心血管内科,湖北武汉 430022

摘要:目的 探讨葱白提取物(FOB)通过调控过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)/血红素氧合酶 1(HO-1)途径对动脉粥样硬化(AS)大鼠血脂异常和炎症反应的影响。方法 40 只 SD 大鼠随机分为对照组、模型组(AS 组)、FOB 组和 FOB+GW9662 组,每组 10 只。对照组大鼠给予正常饲料喂养,其余 3 组大鼠均建立 AS 模型。各组大鼠连续给药 4 周。采用苏木精-伊红(HE)染色与油红 O 染色观察主动脉病变和脂质沉积情况;采用全自动分析仪检测总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平,并计算动脉粥样硬化指数(AI);采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平;采用实时定量聚合酶链反应(qRT-PCR)法和 Western blot 法分别检测大鼠胸主动脉组织中 PPAR γ 和 HO-1 的 mRNA 和蛋白表达水平。结果 与对照组相比,AS 组大鼠胸主动脉管壁明显增厚,内膜下可见炎症细胞浸润和泡沫细胞堆积,脂质斑块形成;FOB 组大鼠胸主动脉组织病理变化及脂质斑块较 AS 组明显改善;FOB+GW9662 组大鼠胸主动脉组织病理变化及脂质斑块较 FOB 组明显加重。与对照组相比,AS 组大鼠血清 TC、TG、LDL-C、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平及 AI 均显著升高($P<0.05$),HDL-C 水平及胸主动脉组织中 PPAR γ 和 HO-1 的 mRNA、蛋白表达水平均显著降低($P<0.05$)。与 AS 组相比,FOB 组大鼠血清 TC、TG、LDL-C、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平及 AI 均显著降低($P<0.05$),HDL-C 水平及胸主动脉组织中 PPAR γ 和 HO-1 的 mRNA、蛋白表达水平均显著升高($P<0.05$)。与 FOB 组相比,FOB+GW9662 组大鼠血清 TC、TG、LDL-C、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平及 AI 均显著升高($P<0.05$),HDL-C 水平及胸主动脉组织中 PPAR γ 和 HO-1 的 mRNA、蛋白表达水平均显著降低($P<0.05$)。结论 FOB 可能通过激活 PPAR γ /HO-1 信号通路调节血脂异常和炎症反应,缓解大鼠 AS 进展。

关键词:葱白提取物; 动脉粥样硬化; 脂质代谢; 炎症反应; PPAR γ /HO-1 信号通路

中图分类号:R285.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)09-1208-06

Regulatory effect of fistular onion bulb extract on dyslipidemia and inflammatory response in atherosclerotic rats via PPAR γ /HO-1 pathway*

FAN Hongru, WANG Dong, ZHANG Fan, YANG Li, YI Chunfeng, HE Liqun Δ

Department of Cardiovascular Medicine, Wuhan First Hospital/Wuhan Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Wuhan, Hubei 430022, China.

Abstract: Objective To explore the regulatory effect of fistular onion bulb extract (FOB) via peroxisome proliferators activated receptor γ (PPAR γ) / heme oxygenase-1 (HO-1) pathway on dyslipidemia and inflammatory reaction in atherosclerosis (AS) rats. **Methods** Forty SD rats were randomly divided into control group, model group (AS group), FOB group and FOB+GW9662 group, with 10 rats in each group. The control group rats were fed with normal feed, while the other three groups of rats established AS models. The rats in each group were treated with drugs for 4 weeks. The aortic lesions and lipid deposition were observed by HE staining and oil red O staining. The levels of total cholesterol (TC), triacylglycerol (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were detected by automatic analyzer, and the atherosclerosis index (AI) were calculated. The levels of interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor- α (TNF- α) were detected by ELISA assay. The mRNA and protein expression levels of PPAR γ and HO-1 were detected by qRT-PCR and Western blot. **Results** Compared with the control group, the aortic wall in the AS group was significantly thickened, inflammatory cell infiltration and foam cell

* 基金项目:湖北省知识创新专项(自然科学基金项目)(2019CFB405)。

作者简介:范鸿儒,男,硕士研究生,主要从事中西医结合治疗心血管疾病方向的研究。 Δ 通信作者, E-mail:liqunhe0902@163.com。

accumulation were seen under the intima, and lipid plaque was formed; the pathological changes and lipid plaques in the thoracic aorta of rats in the FOB group were significantly improved compared to those in the AS group. The pathological changes and lipid plaques in the thoracic aorta tissue of rats in the FOB+GW9662 group were obviously worse than those in the FOB group. Compared with the Control group, the serum TC, TG, LDL-C, IL-6, IL-1 β , TNF- α levels and AI in the AS group were significantly increased ($P<0.05$), while the serum HDL-C level, mRNA and protein expression levels of PPAR γ and HO-1 in thoracic aortic tissue were significantly decreased ($P<0.05$). Compared with the AS group, the serum TC, TG, LDL-C, IL-6, IL-1 β , TNF- α levels and AI in the FOB group rats were significantly decreased ($P<0.05$), while the serum HDL-C level, mRNA and protein expression levels of PPAR γ and HO-1 in thoracic aortic tissue were significantly increased ($P<0.05$). Compared with the FOB group, the serum TC, TG, LDL-C, IL-6, IL-1 β , TNF- α levels and AI in the FOB+GW9662 group were significantly increased ($P<0.05$), while the serum HDL-C level, mRNA and protein expression levels of PPAR γ and HO-1 in thoracic aortic tissue were significantly decreased ($P<0.05$). **Conclusion** FOB may modulate dyslipidemia and inflammatory response by activating PPAR γ /HO-1 signaling pathway to alleviate the progression of AS disease in rats.

Key words: fistular onion bulb extract; arteriosclerosis; lipid metabolism; inflammatory reaction; PPAR γ /HO-1 signaling pathway

动脉粥样硬化(AS)是众多心血管疾病的病理基础,表现为慢性血管炎症性疾病,其过程涉及动脉内壁巨噬细胞富集脂质,血管平滑肌细胞与纤维基质增生,导致内膜局部不对称增厚,终形成阻碍血流的斑块。这些斑块的形成与破裂可能引起血管狭窄、器官缺血乃至梗死,并可能触发血栓生成^[1-2]。目前,AS的治疗主要依靠他汀类药物、抗血栓药物和手术干预,但是药物不良反应和手术并发症的存在使得AS的临床治疗效果达不到预期^[3]。因此,发掘新的治疗方法对于改善AS患者的预后至关重要。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)是一类核受体,调控糖脂代谢和炎症反应,对抗AS的发展发挥着重要作用^[4]。血红素氧合酶1(HO-1)是一种抗氧化应激酶,也是PPAR γ 的下游效应之一,其上调可保护血管免受氧化损伤,减少动脉粥样硬化斑块的形成^[5]。葱白提取物(FOB)含有丰富的活性成分,已知具有抗炎、抗氧化、抗血小板聚集等多种生物活性^[6-8],提示了它在心血管疾病中潜在的治疗价值。相关研究报道,FOB具有抗AS的作用^[9],但FOB干预AS的作用机制尚未完全明确。鉴于FOB在抗炎和调节血脂等方面的潜力,笔者推测FOB可能通过激活PPAR γ /HO-1途径来发挥作用。因此,本研究探讨FOB对AS大鼠模型血脂异常和炎症反应的调节作用,以及PPAR γ /HO-1途径在其中的潜在机制,为开发新型AS治疗策略提供理论基础。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物 SPF级雄性SD大鼠40只,体质量180~220 g,6~8周龄,购自北京天诚医药科技有限公司[动物生产许可证号:SYXK(京)2021-0066]。本研究通过本院动物伦理委员会审批(批号:2022-

0603)。大鼠自由饮水进食,饲养于湿度50%~60%、温度18~24℃、12 h光暗交替的动物房。

1.2 主要试剂与仪器 FOB(纯度:98%,规格:10 mg)购自深圳卓越生物医药科技公司;PPAR γ 抑制剂GW9662(纯度:98%,规格:10 mg)购自武汉科斯坦生物科技有限公司;总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)检测试剂盒均购自上海齐源生物科技有限公司;白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒、油红O染色试剂盒、苏木精-伊红(HE)染色试剂盒均购自上海联迈生物工程公司;Trizol试剂、反转录试剂盒和实时定量聚合酶链反应(qRT-PCR)试剂盒均购自北京百奥莱博科技公司;兔抗PPAR γ 、HO-1、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)抗体以及辣根过氧化物酶(HRP)标记的羊抗兔IgG二抗均购自上海钰博生物科技有限公司。

XSP-GX14C荧光显微镜购自上海光学仪器六厂;DT-380全自动生化分析仪购自盛世东唐江苏生物科技有限公司;LD-96A多功能酶标仪购自山东莱恩德智能科技有限公司;YT-PCR1荧光定量PCR检测仪购自山东云唐智能科技有限公司;6400 Advanced电泳仪购自深圳市净康科技公司;KETA GL全自动凝胶成像分析系统购自北京好亿科技发展有限公司。

1.3 方法

1.3.1 动物模型构建 大鼠适应环境后,参照文献[10]的方法,给予高脂饲料持续喂养10周,喂养1周后腹腔注射60万U/kg维生素D₃溶液(注射1次),光学显微镜下观察大鼠主动脉组织上有粥样斑块形成,血管壁和内膜明显增厚,表明AS大鼠模型构建

成功。

1.3.2 动物分组及给药 40 只大鼠随机分为对照组、模型组(AS 组)、FOB 组和 FOB+GW9662 组,每组 10 只。对照组大鼠给予正常饲料喂养,其余各组大鼠均建立 AS 模型。参考文献[11]并结合预实验结果确定给药剂量,FOB 组大鼠灌胃 600 mg/kg 的 FOB 溶液;FOB+GW9662 组大鼠灌胃 600 mg/kg 的 FOB 溶液,并尾静脉注射 1 mg/kg 的 GW9662;AS 组和对照组大鼠均灌胃等剂量生理盐水。每天 1 次,连续给药 8 周。

1.3.3 标本采集 末次给药结束后,采用 3%戊巴比妥钠麻醉大鼠,采集大鼠腹主动脉血液,用 TD5A 台式低速离心机(湖南凯达科学仪器有限公司)在 4℃以 3 500 r/m 离心 10 min 后,收集血清,—80℃保存备用。麻醉处死大鼠,分离大鼠胸主动脉组织,清洗后取根部主动脉制作冷冻切片,其余主动脉组织保存于—80℃条件下备用。

1.3.4 大鼠主动脉病理形态学评估 取大鼠主动脉冷冻切片,根据试剂盒说明书分别行油红 O 染色、HE 染色实验。显微镜下观察大鼠胸主动脉血管壁上脂质斑块面积以及血管壁情况。

1.3.5 大鼠血脂水平检测 取大鼠血清,严格按照试剂盒说明书测定血清中 TC、TG、HDL-C、LDL-C 的水平。计算动脉粥样硬化指数(AI), $AI=(TC-HDL-C)/HDL-C$ 。

1.3.6 大鼠血清炎症因子水平检测 取大鼠血清,严格按照 ELISA 试剂盒说明书操作检测血清中 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平。

1.3.7 qRT-PCR 法检测大鼠胸主动脉组织中 PPAR γ 和 HO-1 的 mRNA 表达水平 以 Trizol 试剂抽提大鼠胸主动脉组织总 RNA,定量 RNA 浓度后,严格按照反转录试剂盒和 qRT-PCR 试剂盒说明书操作,反转录合成 cDNA,以 GAPDH 为内参,进行 qRT-PCR 扩增实验。PPAR γ 正向引物序列:5'-ACAGACCTCAGGCAGATCGT-3',反向引物序

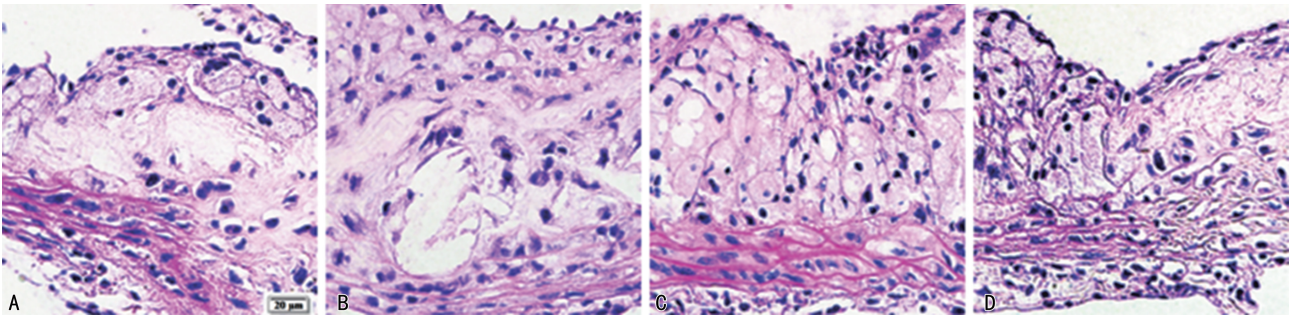
列:5'-GGGTGAAGGCTCATGTCTGT-3';HO-1 正向引物序列:5'-GGAACGTGTGCAGGTTGGAT-3',反向引物序列:5'-TCTCCAGCAGTGC-CATCTCT-3';GAPDH 正向引物序列:5'-GAT-CATTGCTCCTCCTGAGC-3',反向引物序列:5'-ACATCTGCTGGAAGGTGGAC-3'。反应程序:95℃ 30 s,95℃ 10 s,60℃ 30 s,72℃ 30 s,40 个循环。采用 2^{- $\Delta\Delta C_t$} 法分析数据。

1.3.8 Western blot 法检测大鼠胸主动脉组织中 PPAR γ 和 HO-1 的蛋白表达水平 将大鼠胸主动脉组织用 RIPA 缓冲液裂解提取总蛋白质,使用 BCA 试剂盒对提取物中蛋白质的水平进行定量。取等量的蛋白质进行 SDS-PAGE 分离,转移至聚偏氟乙烯(PVDF)膜上,PVDF 膜在 5%脱脂奶粉中封闭 2 h,然后用一级抗体 PPAR γ (1:500)、HO-1(1:1 000)、GAPDH(1:1 000)在 4℃条件下孵育膜过夜,清洗膜,加入 HRP 标记的对应二抗(1:5 000)室温孵育 2 h,ECL 试剂显色,凝胶成像仪采集图像,进行定量分析。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据分析。满足方差齐性和正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组大鼠胸主动脉组织病理变化及脂质沉积情况 对照组大鼠胸主动脉管壁结构清晰,内膜光滑、形态正常,无脂质沉积;AS 组大鼠胸主动脉管壁明显增厚,内皮细胞脱落结构不完整,内膜下可见大量炎症细胞浸润和泡沫细胞堆积,脂质斑块形成;FOB 组大鼠胸主动脉管壁增厚有所减轻,内皮细胞较为完整,内膜下存在少量炎症细胞浸润和泡沫样细胞聚集,脂质斑块变小,大鼠胸主动脉组织病理变化较 AS 组明显改善;FOB+GW9662 组大鼠胸主动脉组织病理变化和脂质斑块较 FOB 组明显加重。见图 1、图 2。

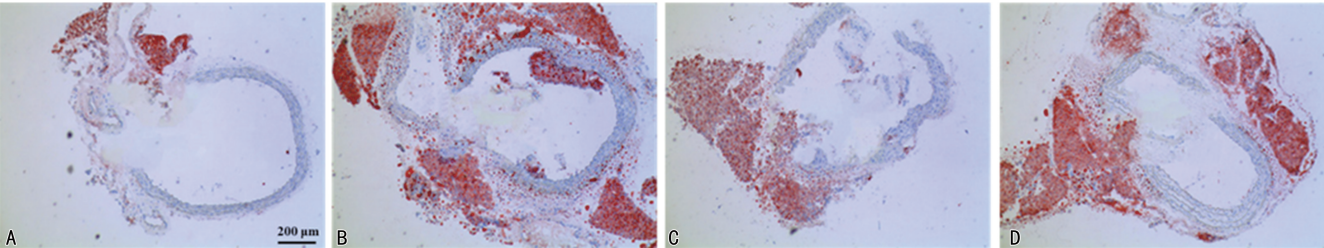


注:A 为对照组;B 为 AS 组;C 为 FOB 组;D 为 FOB+GW9662 组。

图 1 各组大鼠胸主动脉组织病理形态(HE 染色,×200)

2.2 各组大鼠血脂水平及 AI 比较 与对照组相比, AS 组大鼠血清 TC、TG、LDL-C 水平以及 AI 均显著升高, HDL-C 水平显著降低, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 与 AS 组相比, FOB 组大鼠血清 TC、TG、LDL-C 水平以及 AI 均显著降低, HDL-C 水平显

著升高, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 与 FOB 组相比, FOB+GW9662 组大鼠血清 TC、TG、LDL-C 水平以及 AI 均显著升高, HDL-C 水平显著降低, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1。



注: A 为对照组; B 为 AS 组; C 为 FOB 组; D 为 FOB+GW9662 组。

图 2 各组大鼠胸主动脉组织中脂质沉积情况(油红 O 染色, $\times 40$)

表 1 各组大鼠血脂水平及 AI 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	AI
对照组	10	3.64±0.57	6.50±0.78	2.86±0.31	0.96±0.10	0.36±0.05
AS 组	10	9.46±0.85 [*]	9.15±1.07 [*]	0.94±0.09 [*]	2.77±0.30 [*]	9.65±1.21 [*]
FOB 组	10	4.10±0.54 [#]	6.96±0.82 [#]	2.19±0.43 [#]	1.06±0.13 [#]	1.71±0.29 [#]
FOB+GW9662 组	10	8.71±0.62 ^{&}	8.55±0.97 ^{&}	1.03±0.35 ^{&}	2.54±0.28 ^{&}	8.36±0.91 ^{&}
<i>F</i>		132.043	78.353	94.353	112.534	183.546
<i>P</i>		0.001	0.001	0.001	0.001	0.001

注: 与对照组相比, ^{*} $P<0.05$; 与 AS 组相比, [#] $P<0.05$; 与 FOB 组相比, [&] $P<0.05$ 。

2.3 各组大鼠血清炎症因子水平比较 与对照组相比, AS 组大鼠血清 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平均显著升高 ($P<0.05$); 与 AS 组相比, FOB 组大鼠血清 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平均显著降低 ($P<0.05$); 与 FOB 组相比, FOB+GW9662 组大鼠血清 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平均显著升高 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 各组大鼠血清炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$, ng/L)

组别	<i>n</i>	IL-6	IL-1 β	TNF- α
对照组	10	15.65±1.72	39.12±3.41	5.38±0.91
AS 组	10	96.37±9.20 [*]	71.46±7.68 [*]	83.23±8.11 [*]
FOB 组	10	24.88±2.13 [#]	45.60±4.58 [#]	12.73±1.26 [#]
FOB+GW9662 组	10	76.09±7.35 ^{&}	67.55±6.34 ^{&}	75.64±7.15 ^{&}
<i>F</i>		172.543	142.547	163.345
<i>P</i>		0.001	0.001	0.001

注: 与对照组相比, ^{*} $P<0.05$; 与 AS 组相比, [#] $P<0.05$; 与 FOB 组相比, [&] $P<0.05$ 。

2.4 各组大鼠胸主动脉组织中 PPAR γ 和 HO-1 的 mRNA 表达水平比较 与对照组相比, AS 组大鼠胸主动脉组织中 PPAR γ 和 HO-1 的 mRNA 表达水平均显著降低 ($P<0.05$); 与 AS 组相比, FOB 组大鼠胸主动脉组织中 PPAR γ 和 HO-1 的 mRNA 表达水

平均显著升高 ($P<0.05$); 与 FOB 组相比, FOB+GW9662 组大鼠胸主动脉组织中 PPAR γ 和 HO-1 的 mRNA 表达水平均显著降低 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 各组大鼠胸主动脉组织中 PPAR γ 和 HO-1 的 mRNA 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	PPAR γ mRNA 相对表达水平	HO-1 mRNA 相对表达水平
对照组	10	1.00±0.14	1.00±0.15
AS 组	10	0.38±0.05 [*]	0.40±0.06 [*]
FOB 组	10	0.79±0.13 [#]	0.82±0.12 [#]
FOB+GW9662 组	10	0.42±0.07 ^{&}	0.46±0.07 ^{&}
<i>F</i>		138.235	125.742
<i>P</i>		0.001	0.001

注: 与对照组相比, ^{*} $P<0.05$; 与 AS 组相比, [#] $P<0.05$; 与 FOB 组相比, [&] $P<0.05$ 。

2.5 各组大鼠胸主动脉组织中 PPAR γ 和 HO-1 的蛋白表达水平比较 与对照组相比, AS 组大鼠胸主动脉组织中 PPAR γ 和 HO-1 的蛋白表达水平均显著降低 ($P<0.05$); 与 AS 组相比, FOB 组大鼠胸主动脉组织中 PPAR γ 和 HO-1 的蛋白表达水平均显著升高 ($P<0.05$); 与 FOB 组相比, FOB+GW9662 组大

鼠胸主动脉组织中 PPAR γ 和 HO-1 的蛋白表达水平均显著降低($P<0.05$)。见图 3、表 4。

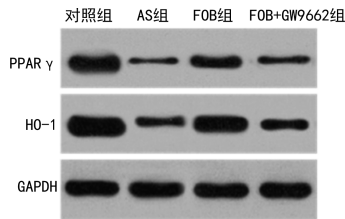


图 3 各组大鼠胸主动脉组织中 PPAR γ 和 HO-1 的蛋白表达电泳图

表 4 各组大鼠胸主动脉组织中 PPAR γ 和 HO-1 的蛋白表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	PPAR γ 蛋白 相对表达水平	HO-1 蛋白 相对表达水平
对照组	10	1.36 $\pm$ 0.13	1.83 $\pm$ 0.16
AS 组	10	0.23 $\pm$ 0.02 [*]	0.42 $\pm$ 0.03 [*]
FOB 组	10	0.62 $\pm$ 0.06 [#]	1.31 $\pm$ 0.15 [#]
FOB+GW9662 组	10	0.38 $\pm$ 0.03 ^{&}	0.51 $\pm$ 0.04 ^{&}
<i>F</i>		152.643	162.631
<i>P</i>		0.001	0.001

注:与对照组相比,^{*} $P<0.05$;与 AS 组相比,[#] $P<0.05$;与 FOB 组相比,[&] $P<0.05$ 。

3 讨 论

AS 作为一种血管炎症疾病,在老年人中尤其普遍,对老年人生活质量产生了严重不良影响。目前 AS 治疗主要集中在中晚期,以抗血小板聚集、调节脂质代谢、控制血压和血糖等综合治疗为主^[12]。然而,预防 AS 进展比改善疾病预后更有意义。FOB 在中医中被广泛用于发汗解表、通阳利窍、温中行气和解毒消肿,临床上常与其他药物配伍,治疗风寒感冒、鼻塞、麻疹、消化不良和疮疡等多种疾病,同样也具有抗炎抗氧化的功能^[13]。FOB 含有多种生物活性成分,这些成分被广泛研究,因其在抗炎中展示的潜在益处而受到关注。例如,FOB 主要成分硫化物具有减少炎症细胞浸润的功能,可以对抗病毒引起的免疫过度激活^[14]。研究表明,FOB 在治疗心肌缺血引起的心肌微血管内皮细胞结构形态和功能变化、心肌梗死后心肌细胞凋亡以及纤维化中均表现出潜在的益处^[15-17]。亦有研究证明 FOB 可以抑制 AS 进展^[18]。本研究在既往研究基础上分析 FOB 抗 AS 的作用机制,通过建立 AS 大鼠模型,观察大鼠胸主动脉组织形态学,结果显示,AS 大鼠胸主动脉管壁明显增厚,存在炎症细胞浸润和脂质堆积,斑块形成。该结果与人类 AS 的病理结果一致,表明 AS 大鼠模型建立成功。

脂质代谢异常是 AS 的危险因素和主要特征,血清中的胆固醇可通过受损的血管内皮渗入到动脉壁,

进而在动脉内膜积聚形成脂质斑块^[19]。异常脂质谱的特征通常是血液 TC、TG、LDL-C 水平升高和 HDL-C 水平降低。冯云霞等^[20]研究报道,FOB 可以明显降低高脂血症大鼠血清 TG、LDL-C 水平,升高血清 HDL-C 水平。本研究中,与对照组相比,AS 大鼠血清 TC、TG、LDL-C 水平以及 AI 均显著升高, HDL-C 水平显著降低;FOB 干预有效降低了 AS 大鼠血清 TC、TG、LDL-C 水平以及 AI,有效升高了 HDL-C 水平。表明 FOB 能够通过调控血脂水平减轻大鼠 AS。炎症存在于整个 AS 过程中,是 AS 发展的关键因素。白细胞(主要是巨噬细胞)的积累是 AS 从开始到晚期的突出特征。巨噬细胞中的脂质积累诱发炎症,炎症促进和增强 AS 的发展,炎症和 AS 病变的发展形成正反馈回路。因此,抗炎治疗是延缓 AS 斑块发展并稳定晚期病变的有效途径之一^[21]。研究数据显示,AS 中炎症反应表现为 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 以及黏附分子水平异常升高^[22]。本研究结果发现,与对照组相比,AS 大鼠血清 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平均明显升高,FOB 干预降低了 AS 大鼠血清 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平。提示 FOB 在 AS 中通过调控炎症因子表达发挥抗炎作用。

PPAR γ 是核激素受体超家族的成员之一,该超家族被认为在各种病理条件下介导许多信号通路^[23]。在被特异性配体激活后,PPAR γ 被易位以进一步激活 PPAR 应答元件以启动靶基因转录,PPAR γ 的激活被认为对细胞凋亡和炎症反应都有保护作用^[24]。HO-1 是一种应激响应蛋白,可将促氧化血红素降解为游离铁、胆绿素(胆红素)和一氧化碳,HO-1 通过这些酶促反应发挥其各种生物活性^[25]。鹰嘴豆芽素 A 通过激活 PPAR γ /HO-1 途径抑制脂质积累和炎症反应来预防 AS^[26]。夏雯等^[27]报道,FOB 能够促进 AS 大鼠胸主动脉中 PPAR γ 蛋白表达。本研究在此基础上探究 PPAR γ /HO-1 信号通路是否参与 FOB 抗 AS 过程,结果显示,FOB 干预后,AS 大鼠胸主动脉组织中 PPAR γ 和 HO-1 的 mRNA 表达水平以及 PPAR γ 和 HO-1 的蛋白表达水平均升高。提示 FOB 干预提高了 AS 大鼠胸主动脉组织中 PPAR γ 和 HO-1 的 mRNA 以及蛋白表达水平。本研究进一步应用 PPAR γ 抑制剂 GW9662 发现,GW9662 干预逆转了 FOB 对 AS 大鼠胸主动脉组织中 PPAR γ 和 HO-1 表达的促进作用,同时,GW9662 干预减弱了 FOB 对 AS 大鼠血脂水平和炎症反应的调控作用。上述结果表明 FOB 可能通过激活 PPAR γ /HO-1 信号通路对 AS 发挥治疗作用。

综上所述,FOB 能够通过调节血脂异常和抑制炎症反应缓解高脂饮食诱导的 AS,其作用机制可能与

激活 PPAR γ /HO-1 信号通路有关。本研究在以往研究基础上进一步证实 FOB 是治疗 AS 的潜在候选药物,但其具体作用剂量及潜在作用机制仍需开展大量实验研究来明确。

参考文献

- [1] LIBBY P, BURING J E, BADIMON L, et al. Atherosclerosis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 56.
- [2] FAN J L, WATANABE T. Atherosclerosis: known and unknown[J]. Pathol Int, 2022, 72(3): 151-160.
- [3] PEDRO B J, CLIMENT E, BENAIGES D. Atherosclerosis and inflammation. New therapeutic approaches[J]. Med Clin (Barc), 2020, 155(6): 256-262.
- [4] LEE Y, KIM B R, KANG G H, et al. The effects of PPAR agonists on atherosclerosis and nonalcoholic fatty liver disease in ApoE $^{-/-}$ /FXR $^{-/-}$ mice [J]. Endocrinol Metab (Seoul), 2021, 36(6): 1243-1253.
- [5] ALONSO-PINEIRO J A, GONZALEZ-ROVIRA A, SÁNCHEZ-GOMAR I, et al. Nrf2 and Heme oxygenase-1 involvement in atherosclerosis related oxidative stress[J]. ANTIOXIDANTS, 2021, 10(9): 1463.
- [6] 朱旭. 基于通阳理论指导下的葱白不同活性成分的作用比较研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2015.
- [7] 冯云霞, 张书, 谢沛霖, 等. 辛温通阳中药葱白提取物对高脂血症大鼠 AMPK/mTOR 信号通路的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(12): 4927-4934.
- [8] 谢婷婷, 邢若丹, 顾歆韵, 等. 葱白提取物对心梗后心衰大鼠心室重构及细胞凋亡的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(2): 244-246.
- [9] 雷杰, 段刚峰, 董莹, 等. 基于 CSE/H $_2$ S 通路探讨葱白提取物干预大鼠动脉粥样硬化的作用及机制[J]. 医学研究杂志, 2022, 51(9): 60-64.
- [10] 谭丽萍, 韩凤珍, 胥明霞. 马齿苋多糖调节 PPAR γ /NF- κ B 通路对大鼠动脉粥样硬化斑块形成的影响[J]. 河北医药, 2023, 45(3): 330-334.
- [11] 田立群, 雷杰, 祝炜, 等. 葱白提取物对心肌缺血-再灌注损伤大鼠的保护作用及其机制[J]. 医药导报, 2022, 41(1): 24-29.
- [12] MAGUIRE E M, PEARCE S W A, XIAO Q Z. Foam cell formation: a new target for fighting atherosclerosis and cardiovascular disease[J]. Vascu Pharmacol, 2019, 112: 54-71.
- [13] 杨敏. 葱白: 性价比高的“感冒药水”[J]. 中医健康养生, 2023, 9(9): 31-32.
- [14] CITI V, MARTELLI A, BRANCALEONE V, et al. Anti-inflammatory and antiviral roles of Hydrogen sulfide: rationale for considering H $_2$ S donors in COVID-19 therapy

- [J]. Br J Pharmacol, 2020, 177(21): 4931-4941.
- [15] 陈烈, 顾歆韵, 康琪琪, 等. 葱白提取物对缺氧/复氧心肌微血管内皮细胞的影响[J]. 中药材, 2022, 45(7): 1735-1739.
- [16] 杨淑华, 杨春莲, 田毅浩, 等. 葱白提取物对心肌缺血/再灌注损伤具有保护作用[J]. 解剖学报, 2020, 51(2): 258-264.
- [17] 赵辉, 邢若丹, 谢婷婷, 等. 葱白提取物对心肌梗死模型大鼠心肌纤维化及 TGF- β 1 与 Smad2 蛋白表达的影响[J]. 医药导报, 2020, 39(5): 604-609.
- [18] HE B H, HAO J J, SHENG W W, et al. Fistular onion stalk extract exhibits anti-atherosclerotic effects in rats [J]. Exp Ther Med, 2014, 8(3): 785-792.
- [19] ZHAO T, LI X, QIAN H, et al. PM2. 5 induces the abnormal lipid metabolism and leads to atherosclerosis via Notch signaling pathway in rats[J]. Toxicology, 2023, 485: 153415-153429.
- [20] 冯云霞, 朱旭, 张介眉, 等. 葱白提取物对高脂血症大鼠脂质代谢的影响[J]. 华南国防医学杂志, 2016, 30(9): 560-562.
- [21] RAGGI P, GENEST J, GILES J T, et al. Role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis and therapeutic interventions [J]. Atherosclerosis, 2018, 276: 98-108.
- [22] MENG B Y, LI Y X, DING Y, et al. Myeloid-derived growth factor inhibits inflammation and alleviates endothelial injury and atherosclerosis in mice[J]. Sci Adv, 2021, 7(21): eabe6903.
- [23] MONTAIGNE D, BUTRUILLE L, STAELS B. PPAR control of metabolism and cardiovascular functions[J]. Nat Rev Cardiol, 2021, 18(12): 809-823.
- [24] ZHANG B H, HAO Z W, ZHOU W L, et al. Formononetin protects against ox-LDL-induced endothelial dysfunction by activating PPAR- γ signaling based on network pharmacology and experimental validation[J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 4887-4898.
- [25] RYTER S W. Heme oxygenase-1, a cardinal modulator of regulated cell death and inflammation[J]. Cells, 2021, 10(3): 515.
- [26] YU X H, CHEN J J, DENG W Y, et al. Biochanin a mitigates atherosclerosis by inhibiting lipid accumulation and inflammatory response[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 8965047.
- [27] 夏雯, 雷杰, 段刚峰, 等. 葱白提取物对动脉粥样硬化大鼠血管内膜脂质沉着及 Bcl-2、PPAR γ 蛋白表达的影响[J]. 中医药信息, 2019, 36(5): 13-16.