

水蛭及其活性成分抗动脉粥样硬化的作用机制研究进展

朱 沛¹, 乔明亮², 赵晨怡², 王弘玮¹, 魏子龙¹, 孟 毅^{2*}

(1. 河南中医药大学第二临床医学院, 郑州 450000; 2. 河南省中医院, 郑州 450002)

摘要: 动脉粥样硬化 (AS) 是一种主要累及大、中动脉的血管病变, 是全球恶性心脑血管事件的主要病理基础。本文基于水蛭传统破血通经、逐瘀消癥功效, 系统梳理水蛭及其活性成分 (水蛭素、重组水蛭素、水蛭提取物等) 防治 AS 的研究现状, 为水蛭治疗 AS 及开发新型抗 AS 药物提供理论依据和研究方向。本研究通过检索并梳理近年国内外相关文献, 对水蛭及其活性成分在 AS 防治中的研究进展进行归纳、分析与总结。水蛭及其活性成分在防治 AS 方面展现出多靶点、多通路、多效应的独特优势, 可通过抑制氧化应激与炎症反应、调节脂质代谢、抑制血管平滑肌细胞增殖、侵袭和迁移、抗凝与抗血小板活化以及调节细胞自噬等多个环节干预 AS 进程, 显示出显著的药理活性和临床潜力。水蛭及其活性成分通过多途径发挥抗 AS 作用, 应用前景良好, 可为水蛭的临床应用及开发新型抗 AS 药物提供重要的理论支撑。

关键词: 水蛭; 动脉粥样硬化; 活性成分; 研究进展; 作用机制

中图分类号: R285

文献标志码: A

文章编号: 2095-6258(2026)09-1129-06

Research progress on the mechanisms of action of leech and its active components against atherosclerosis

ZHU Pei¹, QIAO Mingliang², ZHAO Chenyi², WANG Hongwei¹, WEI Zilong¹, MENG Yi^{2*}

(1. The Second Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China; 2. Henan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China)

Abstract: Atherosclerosis (AS), a vascular disease predominantly affecting large and medium-sized arteries, is the primary pathological basis for severe cardiovascular and cerebrovascular events worldwide. Based on the traditional efficacy of leeches in breaking blood stasis, unblocking meridians, and dispelling stasis to eliminate masses, this article systematically reviews the current research status of leeches and their active ingredients (such as hirudin, recombinant hirudin, and leech extract) in the prevention and treatment of AS, providing a theoretical basis and research directions for leech-based AS therapy and the development of novel anti-AS drugs. This study retrieves and reviews relevant domestic and foreign literature in recent years to summarize, analyze, and synthesize the research progress of leech and its active components in the prevention and treatment of AS. Leeches and their active components exhibit unique multi-target, multi-pathway, and multi-effect advantages in AS prevention and treatment. They can modulate AS progression through multiple mechanisms, including inhibiting oxidative stress and inflammatory responses, regulating lipid metabolism, suppressing vascular smooth muscle cell proliferation, invasion and migration, exerting anticoagulant and antiplatelet effects, and regulating autophagy, demonstrating significant pharmacological activity and clinical potential. Leeches and their active components exert anti-AS effects through multiple pathways,

基金项目: 2026 年河南省教育厅科技攻关项目 (262102311244); 2025 年河南省教育厅科技攻关项目 (252102310516); 2025 年度河南省中医药科研专项联合共建课题 (2025LHZX2003); 2024 年河南省中医院博士科研基金 (2024BSJJ03)

作者简介: 朱 沛 (2001—), 女, 硕士研究生, 主要从事中医药防治脑病的研究

* 通信作者: 孟 毅, 男, 教授, 博士研究生导师, 电子邮箱-meng5055@126.com

demonstrating promising application prospects, which can provide important theoretical support for the clinical application of leeches and the development of novel anti-AS drugs.

Keywords: leech; atherosclerosis; active ingredients; research progress; mechanism of action

我国心脑血管疾病 (cardiocerebral vascular disease, CVD) 的患病率及病死率仍居于较高水平, 每5例死亡中就有2例死于CVD^[1]。动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是一种以大动脉内膜慢性炎症和脂质异常沉积为特征的血管病变, 伴随纤维组织增生与斑块形成, 是CVD的主要病理基础。其发病机制涉及血管内皮功能障碍、脂质浸润、氧化应激、免疫炎症反应、血小板聚集及血栓形成等多种病理过程^[2]。AS的现代治疗以降脂类药物如他汀类、贝特类为主, 主要针对斑块的上游阶段, 可降低低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 水平, 阻止斑块进展, 但部分患者会出现肌痛、转氨酶异常等不良反应^[1], 因此探索AS的新型治疗药物具有必要性。

中医学并无AS相关病名, 根据症状可将其归为“痰浊”“眩晕”“胸痹”“中风”等疾病的范畴^[1]。AS为标实本虚之证, 脏腑功能失调、气血亏虚, 致脉道不利乃病之本, 痰瘀毒邪胶结、盘踞脉道, 留滞于内乃病之标^[3]。清代医家叶天士认为虫类药具有“善行不守”的特点, 谓疾病“久则邪正混处其间, 草木不能见效, 当以虫蚁疏逐, 以搜剔络中混处之邪”, 正合AS病久邪深入络的特点^[4]。可借助虫类药远胜草本植物的飞灵走窜之性, 发挥其搜剔络中瘀血, 推陈致新之功, 将其应用于AS的治疗。现代药理学研究发现, 水蛭及其活性成分具有抑制氧化应激与炎症反应、调节脂质代谢、抑制血管平滑肌细胞增殖、侵袭和迁移、抗凝与抗血小板活化及调节细胞自噬等广泛的药理作用, 显示出多靶点、多通路干预AS病程的特点。鉴于水蛭防治AS的潜在价值, 有必要系统总结其抗AS的机制, 以期水蛭的临床应用与药物研发提供理论依据与参考。

1 水蛭活性成分

水蛭为水蛭科动物蚂蟥、水蛭或柳叶蚂蟥的干燥全体^[5]。始载于《神农本草经》: “水蛭味咸平。主逐恶血瘀、破血癥积聚……生池泽。”本品具有破血通经、逐瘀消癥的功效, 有小毒, 被列为下品^[6]。水蛭归肝经, 既能破瘀血而不伤新血, 又专入血分不伤气分。清代《本草经百种录》载: “水蛭最喜食

人之血而性又迟缓, 迟缓则生血不伤, 善入则坚积易破, 借其力以攻积久之滞, 自有利而无害也。”正因其搜剔络中瘀血、推陈致新之能, 水蛭常用于治疗痰浊、瘀血、毒邪胶结所致的疾病。

现代药理学^[7-8]研究证实, 水蛭通过多种活性成分发挥药理作用, 其核心效应物质为蛋白多肽类、蝶啶类、类脂类、甾体、脂肪酸酯等。蛋白多肽类为水蛭的主要生理活性成分, 包括水蛭素、类肝素、吻蛭素、组织胺等, 其药理作用涵盖抗凝、抗血栓、抗炎、保护血管内皮细胞及降脂等, 是水蛭发挥抗AS效应的主要物质基础。水蛭素是最早被发现的多肽类成分, 也是迄今为止最强的天然凝血酶抑制剂, 可直接作用于凝血系统^[9]。此外, 水蛭中含有的蝶啶类化合物, 在含硫结构特征上与氯吡格雷等临床常用抗血小板药物具有相似性, 提示该类成分可能为水蛭口服发挥抗血小板聚集效应的重要物质基础, 迄今已从中分离得到11个蝶啶类小分子化合物^[10]。水蛭类脂类化学成分包含溶血甘油磷脂类和鞘糖脂等, 结合水蛭整体药理效应推测, 此类小分子脂类成分亦在调节脂代谢紊乱、减轻炎症反应等方面发挥重要辅助作用^[11]。综上所述, 以上诸类成分协同增效, 构成了水蛭抗AS的药效物质基础。近年来, 国内外学者围绕抗炎、抗氧化、调脂、抗凝及抑制血管平滑肌细胞异常增殖等多个角度展开了深入研究, 其抗AS的作用机制正逐步明晰。

2 水蛭及其活性成分干预AS的作用机制研究进展

2.1 抑制氧化应激与炎症反应

氧化应激是细胞内氧化还原过程失衡, 导致氧自由基过量产生并超出机体清除能力, 从而对细胞和组织造成氧化损伤的一种病理状态, 在AS的病程中扮演重要角色^[12]。脂质过氧化反应的终产物丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 可以直接作为评价体内氧化反应程度的指标, 而超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 是生物体内一种至关重要的抗氧化金属酶, 其活性反映了机体的抗氧化能力。细胞实验^[13]表明, 水蛭提取物HE预处理可显著降低氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL) 诱导的巨噬细胞中活性氧

(reactive oxygen species, ROS)的水平,同时上调抗凋亡基因B细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)的表达、下调促凋亡基因Bcl-2相关X蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax)的表达,抑制半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶9 (cysteinyl aspartate specific proteinase-9, Caspase-9)和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cysteinyl aspartate specific proteinase-3, Caspase-3)的活化,通过阻断线粒体凋亡通路的激活进而有效缓解细胞的氧化损伤。高丽娟等^[14]动物实验研究表明,水蛭粉各剂量组均可提高高脂血症大鼠血清中SOD的活性,降低血清及肝脏中MDA的水平,表明水蛭粉可通过改善机体的氧化应激状态抑制AS的形成。

炎症反应是机体对损伤、感染或应激因素作出的防御性反应。ROS的生成可促使LDL-C氧化形成ox-LDL,与内源性损伤信号共同激活慢性炎症反应,驱动单核-巨噬细胞募集。慢性炎症反应与氧化应激不仅是内皮功能障碍的始动因素,更是推动其持续恶化与AS病变进展的关键因素^[15]。一项研究结果^[16]显示,水蛭可显著降低高脂饮食 (high-fat diet, HFD)诱导的AS小鼠血清白细胞介素 (interleukin, IL) -6、IL-1 β 、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、核因子- κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)等炎症因子水平,下调细胞因子信号转导抑制因子3 (suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3)、磷酸化Janus激酶2 (phosphorylated Janus kinase 2, p-JAK2)、磷酸化信号转导及转录激活因子3 (phosphorylated signal transducer and activator of transcription 3, p-STAT3)蛋白表达水平,减小AS斑块面积,表明其可通过调控SOCS3/JAK2/STAT3信号通路,有效发挥抗AS的保护作用。Lu等^[13]研究表明,水蛭多肽PP可调控凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体1 (lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1, LOX-1)/肝X受体 α (liver X receptor alpha, LXR α)/腺苷三磷酸结合盒转运蛋白A1 (ATP binding cassette transporter A1, ABCA1)信号通路,显著抑制脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)诱导的内皮细胞中IL-6、TNF- α 等促炎因子水平,降低LOX-1表达,上调LXR α 和ABCA1表达,表明其可通过调控LOX-1/LXR α /ABCA1信号通路进而减轻内皮细胞的炎症损伤。Xu等^[17]采用酶解和微生物转化法制备了水蛭的胃蛋白酶水解物 (pepsin hydrolysate, PHL),发现PHL在不显著影响凝血相

关因子表达的前提下,能有效抑制TNF- α 诱导的内皮素-1 (endothelin-1, ET-1)、诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)、单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、IL-6等内皮功能障碍相关分子的mRNA过表达,显示出抗AS的应用价值。AS的炎症反应和氧化应激可诱导并激活基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMPs),MMPs通过降解血管基底膜和细胞外基质 (extracellular matrix, ECM),破坏血管结构完整性,导致整体血管功能障碍^[18]。王敏等^[19]以人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)为模型的研究表明,水蛭素可下调MMP-2的mRNA表达,通过抑制凝血酶诱导的MMP-2生成与活化,发挥干预AS的作用。

2.2 调节脂质代谢

脂质代谢紊乱是AS的危险因素和关键病理特征,脂质代谢稳态破坏是高脂血症的本质,具体表现为肝内胆固醇合成与分解清除失调、肠道胆固醇吸收功能紊乱及三酰甘油代谢障碍,此类代谢异常促进ox-LDL形成、炎症反应加剧、泡沫细胞形成等AS的危险因素,从而推动AS的发生与进展^[20]。血脂是影响AS发展的一个重要因素,总胆固醇 (total cholesterol, TC)、三酰甘油 (triglyceride, TG)和脂蛋白水平与AS的发展密切相关。因此,调节肝脏胆固醇代谢以恢复脂质稳态对干预AS进程具有重要意义。

在HFD联合腹腔注射维生素D₃建立AS大鼠模型中,水蛭可通过抑制大鼠肝脏组织中酰基辅酶A:胆固醇酰基转移酶-2 (acyl coenzyme A:cholesterol acyltransferase-2, ACAT-2)、脂肪酸合成酶 (fatty acid synthase, FAS)和3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶 (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase, HMGCR)的表达水平及活性,减少胆固醇、脂肪酸的合成,从而有效调节脂质代谢以降低血脂水平^[21];胡耀红等^[22]研究表明,水蛭可增加大鼠肝脏脂蛋白脂酶 (lipoprotein lipase, LPL)和肝脂酶 (hepatic lipase, HL)的活性,同时降低血清TC、TG、LDL-C水平,升高高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平,改善脂代谢紊乱,防治肝外组织胆固醇的过量积累。菲牛蛭为医蛭科牛蛭属动物。在HFD诱导的ApoE^{-/-}小鼠AS模型中,菲牛蛭素 (400、200 U $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹)处

理能有效改善小鼠的血脂代谢,显著降低血清TG和TC水平^[23];而在HFD诱导的高脂血症小鼠模型中,水蛭素(3 g·kg⁻¹)处理可降低小鼠血清中LDL-C、TG和TC水平,升高HDL-C水平,从而发挥全面调脂作用^[24]。这表明菲牛蛭素和水蛭素处理有助于拮抗AS的发展。

2.3 抑制血管平滑肌细胞增殖、侵袭和迁移

血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)是AS斑块中占比最高的细胞来源^[25],具有通过表型转化参与斑块形成、巨噬细胞泡沫化及炎症调控的核心作用^[26]。VSMCs的增殖与凋亡失衡是加速AS斑块形成的关键。VSMCs的表型转化、增殖、迁移是AS病理过程的关键环节^[27],这一过程与ECM的合成与降解失衡有关。VSMCs收缩表型蛋白 α -肌动蛋白(α -actin)表达下调,介导VSMCs从分化型向去分化型转换。此类去分化细胞进而向内膜下迁移、增殖,并分泌MMPs,通过降解ECM为自身迁移及斑块进展创造条件^[28]。

李洋洋等^[29]研究表明,水蛭粉可显著抑制VSMCs收缩表型标志物 α -actin的表达,降低MMP-2和MMP-9表达,通过抑制ECM降解,减少VSMCs向内膜的迁移与增殖,从而减轻内膜增厚、抑制AS斑块形成。另有早期研究^[30]发现,中晚期AS小鼠经水蛭粉干预后,血清炎症趋化因子TNF- α 水平降低,斑块中VSMCs比例显著减少,表明水蛭可通过抗炎作用抑制VSMCs增殖,从而抑制AS斑块进展。吴晶魁等^[31]通过HFD联合腹腔注射维生素D₃建立早期AS大鼠,结果显示,水蛭可使TC、LDL-C水平明显下降,HDL-C升高,降低转化生长因子 β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1)表达、上调Caspase-3表达,调控p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)信号通路,抑制VSMCs增殖、促进其凋亡,减轻主动脉血管内膜增厚、脂质浸润及斑块形成,减缓AS进程。高同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是多种心血管疾病的独立危险因素,通过损伤内皮细胞、诱导VSMCs增殖、促进炎症反应、脂蛋白修饰异常等多种机制介导AS发生发展^[32-33]。王继娟等^[34]采用DL-蛋氨酸诱导的高同型半胱氨酸血症AS大鼠模型进行动物实验,结果显示,水蛭素可上调Caspase-3、Bax mRNA转录,下调Bcl-2 mRNA转录,通过Caspase-3/Bax/Bcl-2凋亡信号通路促进高

Hcy诱导的过度增殖细胞的凋亡,重塑VSMCs增殖-凋亡平衡,从而发挥防治AS的作用。田晋帆等^[35]采用ApoE^{-/-}小鼠模型进行动物实验,结果表明,重组水蛭素可下调基质相互作用分子1(stromal interaction molecule 1, STIM1)、钙释放激活钙调节蛋白1(calcium release-activated calcium channel protein 1, Orai1)、瞬时受体电位通道1(transient receptor potential canonical 1, TRPC1)的表达,降低血清MMP-2水平,减少斑块面积与脂质沉积,提示其可能通过干预钙库操纵性钙通道,抑制VSMCs的增殖与迁移,从而发挥抗AS作用。

2.4 抗凝与抗血小板活化

血管微环境发生变化时,血小板能够迅速与内皮细胞和白细胞相互作用,参与AS的血管炎症启动环节,并在AS斑块破裂时促进血栓形成。活化的血小板不仅黏附于受损的内皮细胞,还可结合在结构完整或仅有轻微改变的内皮表面,持续加剧局部炎症反应和血栓形成^[36]。血栓的形成与凝血异常、促凝血功能亢进及纤溶功能降低有关。血小板异常活化聚集及血栓形成对AS的病变过程具有关键影响,其中凝血因子和血小板在病变过程中发挥重要作用。

正常生理状态下,由血小板合成的血栓素A₂(thromboxane, TXA₂)具有强烈的收缩血管和促进血小板聚集作用;而主要由血管内皮细胞合成的前列环素(prostacyclin I₂, PGI₂)则能够抑制血小板聚集,二者在体内维持动态平衡,共同调节血管通畅性与正常的止血功能^[37]。曹文理等^[38]采用角叉菜胶诱导的小鼠尾静脉血栓模型进行动物实验,结果表明,重组水蛭素可延长凝血酶原时间(prothrombin time, PT),显著增加PGI₂和组织纤溶酶原激活物(tissue plasminogen activator, t-PA)的水平,降低TXA₂和纤溶酶原激活物抑制因子-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)的水平,通过影响外源性凝血系统促进纤溶功能及调节PGI₂与TXA₂平衡发挥抗凝、抗血小板聚集作用。Liu等^[39]将水蛭的水提取物分离纯化后得到一种新型抗血栓肽(WP-30),研究显示,WP-30在体外能选择性抑制凝血酶诱导的血小板聚集,并呈剂量依赖性降低血栓湿重和干重,提示WP-30具有选择性抗血小板聚集和抗血栓形成作用。

2.5 调节细胞自噬

自噬是抗炎反应的保护机制,自噬的增强有助

于抑制炎症反应,阻碍斑块形成,缩小斑块面积,从而减缓AS的发展,而自噬的抑制或功能受损,则会加剧炎症反应,促进斑块进展^[40-41]。在HFD诱导的AS小鼠的主动脉组织中,水蛭可降低小鼠血清IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子水平,且使小鼠主动脉斑块中自噬体形成增多,自噬蛋白Beclin-1、LC3的表达上调,提示水蛭可通过调节斑块内细胞自噬水平,达到抗AS的作用^[42]。目前研究^[43]认为,富含脂质的巨噬细胞样泡沫细胞的聚集是AS早期脂质条纹病变形成的标志。

综上,水蛭及其活性成分可干预氧化应激、炎症、脂质代谢、平滑肌细胞功能、凝血及自噬等多个AS关键病理环节,整体呈现出“多成分-多机制”的协同特点。

3 总结

本文系统梳理了国内外关于水蛭及其活性成分治疗AS作用机制的研究,总结出水蛭及其活性成分可通过抑制氧化应激与炎症反应、调节脂质代谢、抑制血管平滑肌细胞增殖、侵袭和迁移、抗凝与抗血小板活化、调节细胞自噬等多个方面,多靶点、多通路、多效应调控AS。通过综合分析,基本明确了水蛭治疗AS的多途径作用机制,为其临床应用及其防治AS提供了理论依据与研究方向。

然而,现有研究仍有不足:第一,从临床角度而言,运用水蛭治疗AS虽然疗效确切,但现有研究多局限于细胞及动物实验,需高质量的临床试验进一步验证;第二,水蛭有小毒,且气味腥臭,加热炮制虽可减毒矫臭,却易破坏蛋白多肽类活性成分,故需明确炮制前后成分变化规律以指导临床合理用药;第三,水蛭素等大分子活性成分通过传统口服给药途径难以吸收,未来研究应聚焦水蛭中蝶啶类、类脂类等小分子化合物,以阐明药效物质基础及推动药物研发。

参考文献:

- [1] 动脉粥样硬化中西医防治专家共识(2021年)[J]. 中国中西医结合杂志,2022,42(3):287-293.
- [2] BJÖRKEGREN J L M, LUSIS A J. Atherosclerosis: Recent developments[J]. Cell, 2022,185(10):1630-1645.
- [3] 陈馨浓,葛其卉,赵一璇,等.从“脉中积”认识动脉粥样硬化[J]. 中医杂志,2022,63(16):1532-1537.
- [4] 李雯斌. 虫类中药抗动脉粥样硬化的作用机制概述[J]. 浙江中医杂志,2017,52(2):154-155.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科学技术出版社,2025.
- [6] 吕文海,姜虹至. 水蛭炮制考论[J]. 中成药,1991(2):18-19.
- [7] 刘璇,高美凤,孔毅. 水蛭化学成分及药理作用的研究进展[J]. 药物生物技术,2017,24(1):76-80.
- [8] 姜秋,王玲娜,刘谦,等. 水蛭的炮制历史沿革、化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志,2022,47(21):5806-5816.
- [9] XIE Y, LAN F, ZHAO J, et al. Hirudin improves renal interstitial fibrosis by reducing renal tubule injury and inflammation in unilateral ureteral obstruction (UUO) mice[J]. International Immunopharmacology, 2020,81:106249.
- [10] QIU J, LINGNA W, JINGHONG H, et al. Oral administration of leeches (Shuizhi): A review of the mechanisms of action on antiplatelet aggregation[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2019,232:103-109.
- [11] LIU J, WANG L, DUAN W, et al. Traditional uses, chemical constituents, pharmacological activities and toxicology of Chinese medicinal leech (Shuizhi): A comprehensive review[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2026,355(Pt A):120634.
- [12] SHAO R, CHEN R, ZHENG Q, et al. Oxidative stress disrupts vascular microenvironmental homeostasis affecting the development of atherosclerosis[J]. Cell Biology International, 2024,48(12):1781-1801.
- [13] LU J, CHEN X, XU X, et al. Active polypeptides from Hirudo inhibit endothelial cell inflammation and macrophage foam cell formation by regulating the LOX-1/LXR- α /ABCA1 pathway[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2019,115:108840.
- [14] 高丽娟,高娟,胡耀红,等. 水蛭粉对高脂血症大鼠动脉粥样硬化形成过程的干预机制[J]. 中成药,2014,36(9):1962-1965.
- [15] 董亚兰,胡德胜. 动脉粥样硬化的炎症应答特征及运用[J]. 中国动脉硬化杂志,2022,30(4):304-312.
- [16] 韩倩倩,温紫云,吕晴,等. 基于SOCS3/JAK2/STAT3通路探讨水蛭对AS小鼠的作用机制[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2026,28(1):145-152.
- [17] XU L, LI X, ZHANG E, et al. The effect of leech extracts on endothelial cell coagulation-related factors and endothelial dysfunction-related molecules[J]. Clinical and Experimental Hypertension, 2019,41(3):220-230.
- [18] AMIN M, PUSHPAKUMAR S, MURADASHVILI N, et al. Regulation and involvement of matrix metalloproteinases in vascular diseases[J]. Frontiers in Bioscience, 2016,21(1):89-118.

- [19] 王敏,张维东,崔连群,等.水蛭素抑制人脐静脉内皮细胞基质金属蛋白酶-2的生成及活化[J].细胞生物学杂志,2004,26(4):409-412.
- [20] JIANG H,ZHOU Y,NABAVI S M,et al. Mechanisms of oxidized LDL-mediated endothelial dysfunction and its consequences for the development of atherosclerosis [J]. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*,2022,9:925923.
- [21] WU J,YANG Q. Effect of leech on lipid metabolism and liver in hyperlipidemia rats [J]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*,2018,43(4):794-799.
- [22] 胡耀红.水蛭调脂及抗动脉粥样硬化作用机制的研究[D].天津:天津医科大学,2014.
- [23] 黄贵庆,李吉星,黄栌莹,等.菲牛蛭素对ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化体内脂质代谢和血管斑块的影响[J].现代医药卫生,2024,40(19):3241-3247.
- [24] 韦文学,巩东辉,郭子晴,等.水蛭素对高脂诱导小鼠血脂代谢指标的影响[J].环境与健康杂志,2023,40(3):236-239.
- [25] GABUNIA K,HERMAN A B,RAY M,et al. Induction of MiR133a expression by IL-19 targets LDLRAP1 and reduces oxLDL uptake in VSMC [J]. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*,2017,105:38-48.
- [26] 温进坤.不要低估血管平滑肌细胞在动脉粥样硬化斑块形成中的作用[J].中国动脉硬化杂志,2018,26(7):649-654.
- [27] ROSS R. Atherosclerosis--an inflammatory disease [J]. *New England Journal of Medicine*,1999,340(2):115-126.
- [28] YU Y,CAI Y,YANG F,et al. Vascular smooth muscle cell phenotypic switching in atherosclerosis [J]. *Heliyon*,2024,10(18):e37727.
- [29] 李洋洋,杨乔,胡耀红.水蛭粉对动脉粥样硬化大鼠血管平滑肌细胞的影响[J].中成药,2016,38(4):894-898.
- [30] 陈国伟,潘阳,商亮,等.水蛭对载脂蛋白E基因敲除鼠动脉粥样硬化斑块的影响[J].武汉大学学报(医学版),2013,34(3):344-347.
- [31] 吴晶魁,杨乔,李洋洋,等.水蛭通过p38MAPK信号通路对早期动脉粥样硬化大鼠VSMCs的影响[J].中国中药杂志,2017,42(16):3191-3197.
- [32] 王瑛,高辉,付晓野,等.高同型半胱氨酸血症——心脑血管性疾病的危险因素[J].中华急诊医学杂志,2002(3):210-213.
- [33] ESSE R,BARROSO M,TAVARES DE ALMEIDA I,et al. The Contribution of homocysteine metabolism disruption to endothelial dysfunction: State-of-the-art [J]. *International Journal of Molecular Sciences*,2019,20(4):867.
- [34] 王继娟,刘宏灿,王维华.水蛭素对高同型半胱氨酸大鼠血管平滑肌细胞的影响[J].世界中医药,2023,18(10):1374-1378.
- [35] 田晋帆,葛长江,吕树铮,等.重组水蛭素对载脂蛋白E基因敲除小鼠动脉粥样硬化斑块的影响及机制[J].中国中西医结合杂志,2015,35(2):198-203.
- [36] WANG L,TANG C. Targeting platelet in atherosclerosis plaque formation: Current knowledge and future perspectives [J]. *International Journal of Molecular Sciences*,2020,21(24):9760.
- [37] CAUGHEY G E,CLELAND L G,GAMBLE J R,et al. Up-regulation of endothelial cyclooxygenase-2 and prostanoid synthesis by platelets. Role of thromboxane A2 [J]. *Journal of Biological Chemistry*,2001,276(41):37839-37845.
- [38] 曹文理,李菁.重组水蛭素的抗血栓形成作用及其机制[J].中国应用生理学杂志,2018,34(4):371-374.
- [39] LIU X,WANG C,DING X,et al. A novel selective inhibitor to thrombin-induced platelet aggregation purified from the leech *Whitmania pigra* [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*,2016,473(1):349-354.
- [40] PANKRATZ F,HOHNLOSER C,BEMTGEN X,et al. MicroRNA-100 suppresses chronic vascular inflammation by stimulation of endothelial autophagy [J]. *Circulation Research*,2018,122(3):417-432.
- [41] MENG Q,PU L,LU Q,et al. Morin hydrate inhibits atherosclerosis and LPS-induced endothelial cells inflammatory responses by modulating the NFκB signaling-mediated autophagy [J]. *International Immunopharmacology*,2021,100:108096.
- [42] 韩倩倩,潘芸芸,温紫云,等.水蛭对ApoE^{-/-}动脉粥样硬化小鼠自噬的影响[J].中国临床药理学杂志,2024,40(5):688-692.
- [43] WEBER C,NOELS H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options [J]. *Nature Medicine*,2011,17(11):1410-1422.