

中药对一氧化氮合酶/一氧化氮系统调节作用的研究进展

韩雨薇, 张媛媛, 赖秀英, 刘 晗, 寇俊萍*

(中国药科大学中药复方研究室, 江苏省中药评价与转化重点实验室, 南京 210009)

摘 要 一氧化氮(nitric oxide, NO)是人体重要的信使分子,由内皮型一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)、神经型一氧化氮合酶和诱导型一氧化氮合酶催化而成,合成后的一氧化氮迅速跨膜扩散释放,对免疫系统、神经系统等许多生理系统具有重要调节功能。血管系统的内源性一氧化氮可增强血管系统功能、舒张血管、增强血管内皮细胞存活、抑制血小板积聚和抑制白细胞浸润。然而,病理情况下,一氧化氮过量产生可能通过细胞毒性作用与细胞抑制作用导致组织损伤。本文从中药调节 NOS/NO 系统介导相关疾病出发,综述了近五年有关中药调节 NOS/NO 系统及相关通路作用的研究,以期对相关疾病治疗提供新的线索或参考,为临床合理、有效用药提供科学依据。

关键词 一氧化氮合酶;一氧化氮;中药;心血管疾病;神经系统疾病;免疫系统疾病

中图分类号 R285.5 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2017)01-0008-08

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20170102

引用本文 韩雨薇,张媛媛,赖秀英,等. 中药对一氧化氮合酶/一氧化氮系统调节作用的研究进展[J]. 中国药科大学学报,2017,48(1): 8-15.

Cite this article as: HAN Yuwei, ZHANG Yuanyuan, LAI Xiuying, et al. Advances of regulatory effects of traditional Chinese medicine on NOS/NO system[J]. *J China Pharm Univ*, 2017, 48(1): 8-15.

Advances of regulatory effects of traditional Chinese medicine on NOS/NO system

HAN Yuwei, ZHANG Yuanyuan, LAI Xiuying, LIU Han, KOU Junping*

Jiangsu Key Laboratory of TCM Evaluation and Translational Research, Department of Complex Prescription of Traditional Chinese Medicine, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract Nitric oxide (NO) is a vital signal messenger in human and generated by nitric oxide synthase including endothelial nitric oxide synthase (eNOS), inducible nitric oxide synthase (iNOS) and neuropathic nitric oxide synthase (nNOS). NO has important regulatory function on the immune system, nervous system and many other physiological systems. Endogenous NO can enhance the function of the vascular system and endothelial cell survival, and inhibit platelet accumulation and leukocyte infiltration. Excessive production of NO may damage tissues by cytotoxic and cytostatic effects. Thus, NO plays a dual role in physiology and pathology. This paper gives a brief review on regulatory effects of NOS-NO system by traditional Chinese medicine during the recent five years, so as to provide some clues or references for the treatment of related diseases and scientific evidence for reasonable and effective clinical application.

Key words nitric oxide synthase; nitric oxide; traditional Chinese medicine; cardiovascular diseases; nervous system diseases; immune system diseases

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81573719, No. 81503295)

一氧化氮(NO)是生物体细胞内及细胞间的重要信号分子,能调节细胞多种功能,参与心血管、外周和中枢神经以及免疫等系统生理过程和生物信号的调节。体内组织中的NO由L-精氨酸脱氨基产生,体内有3种一氧化氮合成酶(NOS)催化此反应,分别为神经型(nNOS)、内皮型(eNOS)和诱导型(iNOS)。NO在维持机体稳态发挥重要作用,作为一个血管舒张性的自由基,它参与血压调节、血液凝固、神经传导及免疫系统修复等生理及病理过程,对维持和调节某些生理功能具有重要作用^[1]。

NOS/NO信号通路已经成为寻找新药的突破途径之一,许多传统中药及其提取物或复方制剂对NOS活化和NO的合成具有显著的影响,从而发挥防治心血管疾病、神经系统疾病等重大疾病的作用。本文综述了近5年有关中药调节NOS/NO信号防治相关疾病的有关内容,以期对相关疾病治疗和新药发现提供新的线索或参考依据。

1 中药调节 NOS/NO 系统防治心血管疾病

心血管疾病(CVD)是导致人类死亡的主要原因,许多研究表明NOS/NO系统可通过调节血管舒张,血液流变、血液凝结及其他生理病理进程参与心血管疾病的过程^[2]。大量研究显示,中药或其提取物含有复杂的成分可以通过影响NOS和NO的合成,达到中药预防和治疗心血管疾病的目的。

1.1 中药调节 NOS/NO 系统防治高血压

高血压的发病机制与eNOS合酶的功能密切相关,eNOS对血管直径的调节起着关键作用,是血流量和血管阻力调节的重要因素,可通过催化左旋精氨酸产生NO,合成后的NO迅速释放介导动脉血管舒张,降低外周阻力,以达到降低血压的作用^[3]。

有学者采用自发性高血压大鼠模型,证实人参皂苷Rg3(10 mg/kg)连续6周灌胃给药,可剂量依赖性增加eNOS的磷酸化和NO产生,改善内皮依赖性血管舒张,提高血管功能^[4];并在体外细胞水平证实Rg3(0.1,1 μg/mL)可通过激活PI3K/Akt/eNOS通路提高人脐静脉内皮细胞(HUVEC)中NO的含量,可用于预防或治疗心血管疾病。另

外,苦树(50,100,200 mg/kg)连续6周灌胃给药可通过增加eNOS的表达,提高NO的含量,发挥对自发性高血压大鼠的治疗作用^[5]。采用eNOS抑制剂L-NAME诱导的大鼠高血压模型证实,连续4周灌胃给药芥子酸(10,20,40 mg/kg)可增加eNOS mRNA和蛋白水平及NO含量,改善NO代谢物、抗氧化系统的水平,防止高血压和心血管重构^[6]。甘松挥发油(25 μg/mL)可通过激活HUVEC细胞中PI3K/Akt通路增加eNOS的磷酸化从而提高NO的释放,舒张血管,降低血压^[7]。白藜芦醇(30,100 mg/kg)抑制载脂蛋白E基因敲除小鼠体内eNOS解偶联增加NO的产生,发挥对心血管疾病的保护作用^[8]。通心络胶囊通过激活ERK1/2通路增加胶管包裹大鼠劲动脉nNOS的表达,对胶管包裹大鼠劲动脉诱导的血管外膜损伤发挥保护作用,降低血管张力调节血压^[9]。

1.2 中药调节 NOS/NO 系统防治动脉粥样硬化

动脉粥样硬化(AS)是一种严重危害人类身体健康的系统性心血管疾病,发病机制复杂,包括氧化应激、内皮功能障碍和慢性炎症^[10]。同时,单核-巨噬细胞、血管平滑肌细胞的iNOS,在生理状态下表达量很低,微生物内外毒素、炎症介质的刺激下,可通过活化核转录因子NF-κB而提高iNOS表达,合成大量的NO,促进炎症的发生,进一步加重动脉硬化的发展。

地黄梓醇(5 mg/kg)连续12周灌胃给药,可降低高胆固醇食物诱导的动脉粥样硬化大鼠的iNOS/NO表达,防治动脉粥样硬化的发生^[11]。薯蓣皂苷元(0.1,1,10 μmol/L)激活IRS-1/Akt/eNOS通路增加NO的表达,可改善棕榈酸诱导的HUVEC内皮细胞功能障碍,对胰岛素抵抗、动脉粥样硬化等心血管类疾病均可能有治疗作用^[12]。另外,薯蓣皂苷元(20,40 mg/kg)可增加AMPK磷酸化,减少巨噬细胞iNOS的表达,增加内皮细胞eNOS的生成,改善高胆固醇饲料诱导的高脂模型大鼠的内皮功能障碍^[13]。补肾宁心汤可以减轻动脉粥样硬化早期的病理损伤,其主要通过上调HUVECs内的ERβ表达水平进而增加eNOS表达,提高NO的生成^[14]。失笑散可增加eNOS/NO的表达对氧化型低密度脂蛋白诱导的动脉粥样硬化内皮细胞功能障碍具有改善作用^[15]。和厚朴酚可以

抑制 PTX3 的表达,减少 iNOS 来源 NO 的产生,对棕榈酸诱导的 HUVEC 细胞损伤及凋亡发挥保护作用治疗动脉粥样硬化^[16]。另外,洋蓟(10, 100 $\mu\text{g/mL}$)也可抑制血管平滑肌细胞(HCASM)的 iNOS 蛋白及 mRNA 水平的表达而保护冠状动脉^[17]。薯蓣提取物 β -谷甾醇和亚油酸乙酯灌胃给药,每周3次连续11周,可抑制 LPS/IFN- γ 刺激的载脂蛋白 E 基因敲除小鼠腹腔内巨噬细胞 iNOS/NO 的表达,治疗动脉粥样硬化^[18]。大黄酸(2, 4, 8, 16 $\mu\text{mol/L}$)预给药 24 h 可明显抑制过氧化氢诱导的 HUVEC 细胞中 NOS 活性和 NO 生成降低^[19]。

1.3 中药调节 NOS/NO 系统防治心肌梗死

在正常心肌中,iNOS 不表达或弱表达,NO 的合成主要依赖 eNOS。心肌梗死时,PI3K/Akt/通路受到抑制,eNOS mRNA 降解,减弱基因启动子的活性从而下调 eNOS 的表达,增强 eNOS 活性对减轻缺血或再灌注损伤,抑制心肌细胞凋亡有重要作用^[20]。

丹参酮 II A 和丹酚酸 B 可通过激活 eNOS 磷酸化增加 NO 表达减轻小鼠心肌梗死损伤^[21]。在心肌缺血 30 min 后再灌注前给予丹参酮 II A(5, 10, 20 mg/kg),可激活 PI3K/Akt/eNOS 通路,显著减少心肌梗死面积,减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤^[22]。丹酚酸 B(400 $\mu\text{mol/L}$)可抑制 LPS 刺激的 RAW264.7 细胞中 iNOS/NO 的表达发挥抗炎治疗心血管疾病的作用^[23]。参附注射液(10 mg/kg)可激活 PI3K/Akt/eNOS 信号通路,显著减少梗死面积及心肌细胞凋亡,改善链脲霉素诱导的糖尿病大鼠心肌缺血再灌注损伤^[24]。复方丹参片(0.315, 0.63, 1.26 g/kg)可激活 Akt/eNOS 信号通路,抑制冠状动脉左前降支结扎再灌注复制的心肌缺血再灌注大鼠损伤^[25]。通心络可激活 PI3K/Akt 通路导致 HIF-1 α mRNA 转录及其蛋白表达增加,提高 eNOS 的表达,改善心肌梗死小鼠的心肌功能障碍及心室重构^[26]。没食子儿茶素(100 mg/kg)可激活 SIRT1,使 SIRT1 直接结合 eNOS 使其去乙酰化,从而刺激 NO 的生成,促进血管舒张,减少高胆固醇食物诱导的大鼠心肌梗死^[27]。当归四逆汤可通过提高 eNOS mRNA 及蛋白磷酸化水平,增加 NO 表达,发挥对心肌缺血-再灌注损伤的保护作

用^[28]。芍药苷可抑制 iNOS/NO 通路减少大鼠急性心肌梗死面积^[29]。延胡索乙素(20 mg/kg)可增加大鼠缺血再灌注心肌中 eNOS 表达,减少 iNOS 来源的心肌 NO 产生,有助于心肌缺血再灌注损伤心脏的保护^[30]。

2 中药调节 NOS/NO 系统防治神经系统疾病

NO 作为一种重要的生物信使分子在神经系统中扮演多种功能,并对神经元的体外存活有促进作用。但多量的 NO 具有神经毒性,能够诱导神经细胞凋亡,是脑卒中、阿尔茨海默病、帕金森病等神经退行性疾病的病因之一^[31]。

2.1 中药调节 NOS/NO 系统防治脑缺血/再灌注损伤

脑缺血/再灌注时,产生大量的自由基和脂质炎症介质使炎症细胞激活,合成释放促炎细胞因子。炎性细胞因子表达增多激活 iNOS 蛋白表达,大量 NO 产生发挥神经毒性作用引起脑卒中^[32]。

研究证明,造模 24 h 前腹腔注射雷公藤甲素(0.2 mg/kg)可减少 MCAO 大鼠中 NF- κ B, iNOS/NO 的表达,发挥抗炎及神经保护的作用^[33]。冰片^[34]和川芎嗪^[35]同样可以降低大鼠 MCAO 模型 iNOS 活性 NO 的产生治疗脑缺血再灌注损伤。生脑康丸(0.7, 1.4, 2.8 g/kg)可降低 MCAO 大鼠模型 iNOS 及总 NOS 的水平,改善脑缺血再灌注损伤^[36];并提高 eNOS 表达水平,抑制脑缺血大鼠模型血栓的形成^[37]。丹酚酸 B 可降低 NOS 活性,抑制活性氧的产生,减轻小鼠脑缺血再灌注损伤^[38]。鲁斯可皂苷元(5, 10 mg/kg)可降低小鼠 MCAO 模型 iNOS/NO 水平,减小梗死面积,对抗小鼠脑缺血再灌注损伤^[39]。人参皂苷 Rg1(5, 20, 60 mol/L)可降低海马神经元细胞氧糖剥夺模型 nNOS 活性,治疗脑缺血损伤^[40]。天麻素(40 mol/L)可抑制小神经胶质细胞 BV-2 中 NF- κ B 蛋白和 mRNA 水平,降低 LPS 诱导的 iNOS 和 NO 的表达,证明天麻具有抗炎特性改善脑损伤^[41]。

2.2 中药调节 NOS/NO 系统防治其他神经疾病

实验研究证明,氧自由基和氧化应激在帕金森病和其他神经退行性疾病中起重要的作用^[42]。枸杞多糖可通过抑制 iNOS 和 nNOS 减缓 ROS 和 NO 的积累防止 6-OHDA 诱导的 PC12 细胞凋亡,发挥

抗氧化应激作用^[43]。葛根可通过激活 PI3K/Akt/NOS 通路增加 nNOS 和 eNOS 的表达减轻铅处理诱导的小鼠大脑神经毒性,保护大脑神经系统^[44]。

3 中药调节 NOS/NO 系统防治肿瘤

肿瘤的发生发展受到多个细胞信号转导通路调控,包括 STAT2、Akt、ERK、JNK 和 p38 等。这些途径的异常激活改变各种关键靶基因的表达,如血管生成因子和 NOS,进而导致肿瘤的恶化。

研究发现,小柴胡汤(50, 100 mg/kg)可抑制 LPS 诱导的 NF- κ B 核转录, iNOS/NO 的表达,显著抑制小鼠 CT-26 结肠癌生长^[45]。片仔癀胶囊可降低血管生长因子诱导的 eNOS 和 iNOS 的表达,抑制结肠癌小鼠肿瘤血管的形成^[46]。虫茶可显著抑制人舌鳞癌 CA8133 细胞生长,下调 NF- κ B,抑制, iNOS 表达^[47]。枸杞多糖连续给药 3 d,可增加 iNOS 的活性及 NO 的表达,诱导 HeLa 细胞的凋亡,抑制宫颈癌增殖^[48]。

4 中药调节 NOS/NO 系统抑制炎症

炎症反应是具有血管系统的活体组织对内源性或外源性刺激所做的防御性反应。NO 既是炎症反应与免疫调节的效应因子,也是关键的调节因子,参与多种炎症信号的转导,与多种炎症因子相互作用^[49]。中药对 NO/iNOS/eNOS 相关通路的影响可对炎症治疗发挥积极作用。据报道,覆盆子苷(5, 30, 90 mg/kg)可抑制 iNOS 基因转录水平的表达,降低 NO 的含量,对小鼠内毒素休克模型具有一定治疗作用^[50]。黄连及诃子可通过抑制 NF- κ B 通路,降低 iNOS 和 NO 的表达,从而减轻角叉菜胶诱导的小鼠足肿胀^[51]。豆蔻明可通过同样的机制减轻小鼠足肿胀^[52]。另外,提取物人参皂苷 Rd^[53]、青蒿^[54]、茯苓^[55]及中药复方玉屏风散^[56]均可以通过降低 LPS 诱导的巨噬细胞中 NF- κ B 介导的 iNOS 表达及 NO 含量而发挥抗炎作用。

5 中药调节 NOS/NO 系统防治其他疾病

新凤胶囊可改善脊骨关节和其他病症,增强肺功能,其机制与抑制 NF- κ B-iNOS-NO 信号通路有关^[57]。荜澄茄提取物(500 mg/kg)可显著地抑制血清中 iNOS 和 HO-1 的 mRNA 表达,发挥保肝作

用^[58]。另外,大黄酸可抑制勃起功能障碍者的 iNOS 的过表达和 eNOS 表达的下降,改善糖尿病病变引起的勃起功能障碍^[59]。银杏内酯可增加 eNOS 表达及 NO 的生成改善糖尿病大鼠内皮功能障碍^[60]。

6 结 语

上述研究证实,调节 NOS/NO 信号途径,是中药防治高血压、动脉粥样硬化、心肌梗死、脑卒中、糖尿病等多种重大疾病的关键途径之一。丹参、人参、当归等传统中药有效成分或组方报道最多,如人参皂苷、丹酚酸、丹参酮 II A、复方丹参片、当归四逆汤、通心络胶囊等,可通过增加 eNOS/NO 生成或降低 iNOS/NO 的产生,防治高血压、心肌梗死、脑卒中等心脑血管类疾病。从调节不同来源 NOS 作用方面分析,其中通心络通过增加 nNOS/NO 的表达,其他中药均通过增加 eNOS/NO 的水平治疗高血压;大部分中药通过抑制 iNOS/NO 的表达改善动脉粥样硬化,而补肾宁心汤和失笑散通过增加 eNOS/NO 水平治疗动脉粥样硬化;治疗心肌梗死的中药则以提高 eNOS/NO 的表达水平发挥作用。在神经系统疾病方面,主要降低 iNOS 活性,抑制 NO 过量产生改善脑缺血再灌注损伤。抑制 iNOS/NO 的表达水平也是中药发挥抗炎作用的主要途径。人参皂苷通过提高 eNOS/NO 水平治疗高血压^[4],通过增加 nNOS/NO 表达改善脑缺血再灌注损伤^[40],并可通过抑制 iNOS/NO 的产生抗炎作用^[53]。大黄酸可通过增加 eNOS 降低 iNOS 的表达,具有治疗动脉粥样硬化^[19]和勃起功能障碍^[60]双重作用。枸杞多糖可通过抑制 iNOS 和 nNOS 减缓 ROS 和 NO 的积累,防止 6-OHDA 诱导的 PC12 细胞凋亡^[43],又可以增加 HeLa 细胞中 iNOS 的含量,诱导肿瘤细胞的凋亡^[48]。

综上所述,中药调节 NOS/NO 系统的作用总结见表 1。中药发挥治疗作用报道最多的是通过激活 PI3K/Akt/eNOS 信号通路,增加 NO 的表达来实现;其次是通过抑制 NF- κ B 核转录、降低 iNOS 活性,减少 NO 生成来实现(图 1)。近 5 年来中药通过 IFN- γ 、JAK-STAT 级联系统信号等其他信号通路调节 NO 的报道较少或未见报道。现有报道中,主要以免疫印迹法考察 NOS 的蛋白表达,及

ELISA 方法測定 NO 的含量為主要研究手段,研究方法比較單一。在現有的中藥調節 NOS/NO 系統的研究中,對 NOS/NO 上游調節通路的研究還不夠深入,範圍不夠廣泛,技術手段比較局限。

NO 是一把雙刃劍,一方面可能對心血管疾病起保護作用,另一方面在缺血性腦卒中中的作用尚

存爭議,在神經退行性疾病方面研究資料也較少,很多病理機制尚未明確。中藥調節 NOS/NO 系統防治相關疾病取得較大進展,具有廣泛的應用前景,但其特定的作用靶點、信號途徑及臨床療效有待進一步深入闡明。

表 1 近 5 年中藥調節 NOS/NO 系統研究進展情況

中藥	作用	適應證	參考文獻
人參皂苷	增加 eNOS/NO 的生成	高血壓	[4]
苦樹			[5]
芥子酸			[6]
甘松揮發油			[7]
白藜蘆醇			[8]
丹酚酸 B 丹參酮 II A		心肌梗死	[21-23]
參附注射液			[24]
復方丹參片			[25]
通心絡			[26]
表沒食子兒茶素			[27]
當歸四逆湯	抑制 iNOS/NO 的生成	動脈粥樣硬化	[28]
補腎寧心湯			[14]
失笑散			[15]
銀杏內酯		糖尿病	[60]
地黃梓醇		動脈粥樣硬化	[11]
洋蓲			[17]
和厚朴酚			[16]
雷公藤甲素		腦缺血再灌注	[33]
冰片			[34]
川芎嗪			[35]
丹酚酸 B			[38]
魯斯可皂苷元			[39]
人參皂苷 Rg1			[40]
天麻素			[41]
小柴胡湯		腫瘤	[45]
片仔癀			[46]
蟲茶			[47]
覆盆子		炎症	[50]
黃連和訶子			[51]
豆蔻明			[52]
人參皂苷	降低 iNOS 來源 NO, 增加 eNOS 來源 NO	心肌梗死	[53]
青蒿			[54]
茯苓			[55]
玉屏風散			[56]
新風膠囊			[57]
芍藥苷		肝功能障礙	[29]
華澄茄			[58]
延胡索乙素		心肌梗死	[30]
大黃酸			[59]
		勃起功能障礙	

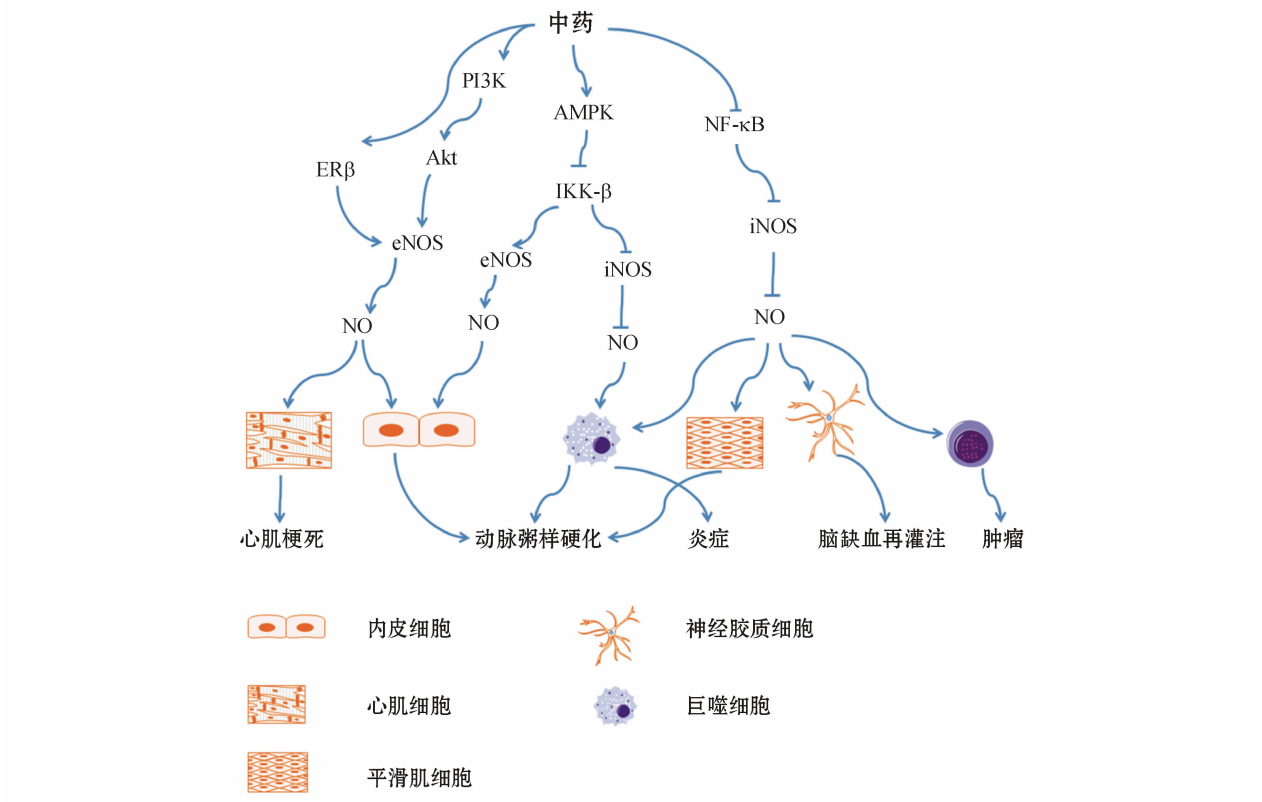


图 1 中药调节 NOS/NO 系统的可能机制示意图

参考文献

[1] Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function[J]. *Eur Heart J*, 2012, **33**(7): 829–837.

[2] Sauri MA. Nitroglycerin and nitric oxide—a rondo of themes in cardiovascular therapeutics[J]. *N Engl J Med*, 2015, **373**(18): 1788–1789.

[3] Smith SA, Leal AK, Murphy MN, et al. Muscle mechanoreflex overactivity in hypertension: a role for centrally-derived nitric oxide[J]. *Auton Neurosci*, 2015, **188**: 58–63.

[4] Park JB, Kwon SK, Nagar H, et al. Rg3-enriched Korean Red Ginseng improves vascular function in spontaneously hypertensive rats[J]. *J Ginseng Res*, 2014, **38**(4): 244–250.

[5] Zhao W, Yu J, Su Q, et al. Antihypertensive effects of extract from *Picrasma quassioides* (D. Don) Benn. in spontaneously hypertensive rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, **145**(1): 187–192.

[6] Silambarasan T, Manivannan J, Krishna Priya M, et al. Sinapic acid prevents hypertension and cardiovascular remodeling in pharmacological model of nitric oxide inhibited rats[J]. *PLoS ONE*, 2014, **9**(12): e115682.

[7] Maiwulanjiang M, Bi CW, Lee PS, et al. The volatile oil of *Nardostachyos Radix et Rhizoma* induces endothelial nitric oxide synthase activity in HUVEC cells[J]. *PLoS ONE*, 2015, **10**(2): e0116761.

[8] Xia N, Daiber A, Habermeier A, et al. Resveratrol reverses endothelial nitric-oxide synthase uncoupling in apolipoprotein E knockout mice[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, **335**(1): 149–154.

[9] Guan Q, Liu M, Liu R, et al. Tongxinluo induces NOS expression through ERK activation: possible contribution to the effects of Tongxinluo to attenuate vasoconstriction[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2015, **66**(1): 9–15.

[10] Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis[J]. *Nature*, 2011, **473**(7347): 317–325.

[11] Liu JY, Zhang DJ. Amelioration by catalpol of atherosclerotic lesions in hypercholesterolemic rabbits[J]. *Planta Med*, 2015, **81**(3): 175–184.

[12] Liu K, Zhao W, Gao X, et al. Diosgenin ameliorates palmitate-induced endothelial dysfunction and insulin resistance via blocking IKKβ and IRS-1 pathways[J]. *Atherosclerosis*, 2012, **223**(2): 350–358.

[13] Chen Y, Xu X, Zhang Y, et al. Diosgenin regulates adipokine expression in perivascular adipose tissue and ameliorates endothelial dysfunction via regulation of AMPK[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2016, **155**: 155–165.

[14] Wang L, Qiu XM, Hao Q, et al. Anti-inflammatory effects of a Chinese herbal medicine in atherosclerosis via estrogen receptor β mediating nitric oxide production and NF-κB suppression in

- endothelial cells[J]. *Cell Death Dis*, 2013, **4**: e551.
- [15] Wang X, Zhang R, Gu L, *et al.* Cell-based screening identifies the active ingredients from Traditional Chinese Medicine formula *Shixiao San* as the inhibitors of atherosclerotic endothelial dysfunction[J]. *PLoS ONE*, 2015, **10**(2): e0116601.
 - [16] Qiu L, Xu R, Wang S, *et al.* Honokiol ameliorates endothelial dysfunction through suppression of PTX3 expression, a key mediator of IKK/I κ B/NF- κ B, in atherosclerotic cell model[J]. *Exp Mol Med*, 2015, **47**(7): e171.
 - [17] Xia N, Pautz A, Wollscheid U, *et al.* Artichoke, cynarin and cyanidin downregulate the expression of inducible nitric oxide synthase in human coronary smooth muscle cells[J]. *Molecules*, 2014, **19**(3): 3654–3668.
 - [18] Koo HJ, Park HJ, Byeon HE, *et al.* Chinese yam extracts containing β -sitosterol and ethyl linoleate protect against atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice and inhibit muscular expression of VCAM-1 *in vitro* [J]. *J Food Sci*, 2014, **79**(4): H719–729.
 - [19] Zhong XF, Huang GD, Luo T, *et al.* Protective effect of rhein against oxidative stress-related endothelial cell injury [J]. *Mol Med Rep*, 2012, **5**(5): 1261–1266.
 - [20] Erdmann J, Stark K, Esslinger UB, *et al.* Dysfunctional nitric oxide signalling increases risk of myocardial infarction [J]. *Nature*, 2013, **504**(7480): 432–436.
 - [21] Pan C, Lou L, Huo Y, *et al.* Salvianolic acid B and tanshinone IIA attenuate myocardial ischemia injury in mice by NO production through multiple pathways[J]. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2011, **5**(2): 99–111.
 - [22] Yuan X, Jing S, Wu L, *et al.* Pharmacological preconditioning with tanshinone IIA attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury in rats by activating the phosphatidylinositol 3-kinase pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2014, **8**(3): 973–977.
 - [23] Joe Y, Zheng M, Kim HJ, *et al.* Salvianolic acid B exerts vasoprotective effects through the modulation of heme oxygenase-1 and arginase activities[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012, **341**(3): 850–858.
 - [24] Wu Y, Xia ZY, Meng QT, *et al.* Shen-Fu injection preconditioning inhibits myocardial ischemia-reperfusion injury in diabetic rats; activation of eNOS via the PI3K/Akt pathway[J]. *J Biomed Biotechnol*, 2011, **2011**: 384627.
 - [25] Qin RA, Li J, Li CY, *et al.* Study of the protective mechanisms of Compound Danshen Tablet (*Fufang Danshen Pian*) against myocardial ischemia/reperfusion injury via the Akt-eNOS signaling pathway in rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, **156**: 190–198.
 - [26] Bai WW, Xing YF, Wang B, *et al.* Tongxinluo improves cardiac function and ameliorates ventricular remodeling in mice model of myocardial infarction through enhancing angiogenesis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, **2013**: 813247.
 - [27] Zhong W, Huan XD, Cao Q, *et al.* Cardioprotective effect of epigallocatechin-3-gallate against myocardial infarction in hypercholesterolemic rats[J]. *Exp Ther Med*, 2015, **9**(2): 405–410.
 - [28] Qian GQ, Peng X, Cai C, *et al.* Effect on eNOS/NO pathway in MIRI rats with preconditioning of GFPC from *DangGuiSiNi* decoction[J]. *Pharmacognosy Res*, 2014, **6**(2): 133–137.
 - [29] Chen C, Du P, Wang J. Paeoniflorin ameliorates acute myocardial infarction of rats by inhibiting inflammation and inducible nitric oxide synthase signaling pathways [J]. *Mol Med Rep*, 2015, **12**(3): 3937–3943.
 - [30] Han Y, Zhang W, Tang Y, *et al.* 1-Tetrahydropalmatine, an active component of *Corydalis yanhusuo* W. T. Wang, protects against myocardial ischaemia-reperfusion injury in rats[J]. *PLoS ONE*, 2012, **7**(6): e38627.
 - [31] Toni M, De Angelis F, di Patti MC, *et al.* Nitric oxide synthase in the central nervous system and peripheral organs of *Stramonita haemastoma*: protein distribution and gene expression in response to thermal stress[J]. *Mar Drugs*, 2015, **13**(11): 6636–6664.
 - [32] Zhao J, Mou Y, Bernstock JD, *et al.* Synthetic oligodeoxynucleotides containing multiple telemeric TTAGGG motifs suppress inflammasome activity in macrophages subjected to oxygen and glucose deprivation and reduce ischemic brain injury in stroke-prone spontaneously hypertensive rats [J]. *PLoS ONE*, 2015, **10**(10): e0140772.
 - [33] Bai S, Hu Z, Yang Y, *et al.* Anti-inflammatory and neuroprotective effects of triptolide via the NF- κ B signaling pathway in a rat MCAO model[J]. *Anat Rec*, 2016, **299**(2): 256–266.
 - [34] Liu R, Zhang L, Lan X, *et al.* Protection by borneol on cortical neurons against oxygen-glucose deprivation/reperfusion: involvement of anti-oxidation and anti-inflammation through nuclear transcription factor κ B signaling pathway [J]. *Neuroscience*, 2011, **176**: 408–419.
 - [35] Yang J, Li J, Lu J, *et al.* Synergistic protective effect of astragaloside IV-tetramethylpyrazine against cerebral ischemic-reperfusion injury induced by transient focal ischemia [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, **140**(1): 64–72.
 - [36] Chen L, Zhao Y, Zhang T, *et al.* Protective effect of *Sheng-Nao-Kang* decoction on focal cerebral ischemia-reperfusion injury in rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, **151**(1): 228–236.
 - [37] Dang X, Miao JJ, Chen AQ, *et al.* The antithrombotic effect of RSNK in blood-stasis model rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, **173**: 266–272.
 - [38] Jiang YF, Liu ZQ, Cui W, *et al.* Antioxidant effect of salvianolic acid B on hippocampal CA1 neurons in mice with cerebral ischemia and reperfusion injury[J]. *Chin J Integr Med*, 2015, **21**(7): 516–522.
 - [39] Guan T, Liu Q, Qian Y, *et al.* Ruscogenin reduces cerebral ischemic injury via NF- κ B-mediated inflammatory pathway in the mouse model of experimental stroke [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, **714**(1/2/3): 303–311.
 - [40] He Q, Sun J, Wang Q, *et al.* Neuroprotective effects of ginsenoside Rg1 against oxygen-glucose deprivation in cultured hippocampal

- neurons[J]. *J Chin Med Assoc*, 2014, **77**(3): 142–149.
- [41] Dai JN, Zong Y, Zhong LM, *et al*. Gastrodin inhibits expression of inducible NO synthase, cyclooxygenase-2 and proinflammatory cytokines in cultured LPS-stimulated microglia via MAPK pathways[J]. *PLoS ONE*, 2011, **6**(7): e21891.
- [42] Bradley SA, Steinert JR. Nitric oxide-mediated posttranslational modifications: impacts at the synapse[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, **2016**: 1–9.
- [43] Gao K, Liu M, Cao J, *et al*. Protective effects of *Lycium barbarum* polysaccharide on 6-OHDA-induced apoptosis in PC12 cells through the ROS-NO pathway[J]. *Molecules*, 2014, **20**(1): 293–308.
- [44] Liu CM, Zheng GH, Ming QL, *et al*. Protective effect of puerarin on lead-induced mouse cognitive impairment via altering activities of acetyl cholinesterase, monoamine oxidase and nitric oxide synthase[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2013, **35**(3): 502–510.
- [45] Kim A, Im M, Ma JY. Soshiho-tang ameliorates cachexia-related symptoms in mice bearing colon 26 adenocarcinoma by reducing systemic inflammation and muscle loss[J]. *Oncol Rep*, 2016, **35**(3): 1841–1850.
- [46] Shen A, Lin J, Chen Y, *et al*. Pien Tze Huang inhibits tumor angiogenesis in a mouse model of colorectal cancer via suppression of multiple cellular pathways[J]. *Oncol Rep*, 2013, **30**(4): 1701–1706.
- [47] Qian Y, Li GJ, Wang R, *et al*. *In vitro* anticancer effects of insect tea in TCA8113 cells[J]. *J Cancer Res Ther*, 2014, **10**(4): 1045–1051.
- [48] Zhu CP, Zhang SH. *Lycium barbarum* polysaccharide inhibits the proliferation of HeLa cells by inducing apoptosis[J]. *J Sci Food Agric*, 2013, **93**(1): 149–156.
- [49] Matsumoto S, Shimabukuro M, Fukuda D, *et al*. Azilsartan, an angiotensin II type I receptor blocker, restores endothelial function by reducing vascular inflammation and by increasing the phosphorylation ratio Ser(1177)/Thr(497) of endothelial nitric oxide synthase in diabetic mice[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, **13**: 30.
- [50] He JM, Chen SC, Li RP, *et al*. Suppression of nuclear factor-kappa B and mitogen-activated protein kinase signalling pathways by goshonoside-F5 extracted from Rubi Fructus[J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, **24**(2): 182–190.
- [51] Cui E, Zhi X, Chen Y, *et al*. *Coptis chinensis* and Myrobalan (*Terminalia chebula*) can synergistically inhibit inflammatory response *in vitro* and *in vivo*[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, **2014**: 510157.
- [52] Li YY, Huang SS, Lee MM, *et al*. Anti-inflammatory activities of cardamonin from *Alpinia katsumadai* through heme oxygenase-1 induction and inhibition of NF- κ B and MAPK signaling pathway in the carrageenan-induced paw edema[J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, **25**(2): 332–339.
- [53] Kim DH, Chung JH, Yoon JS, *et al*. Ginsenoside Rd inhibits the expressions of iNOS and COX-2 by suppressing NF- κ B in LPS-stimulated RAW264.7 cells and mouse liver[J]. *J Ginseng Res*, 2013, **37**(1): 54–63.
- [54] Ryu JC, Park SM, Hwangbo M, *et al*. Methanol extract of *Artemisia apiacea* hance attenuates the expression of inflammatory mediators via NF- κ B inactivation[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, **2013**: 494681.
- [55] Jeong JW, Lee HH, Han MH, *et al*. Ethanol extract of *Poria cocos* reduces the production of inflammatory mediators by suppressing the NF-kappaB signaling pathway in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014, **14**(1): 101–108.
- [56] Du CY, Choi RC, Dong TT, *et al*. *Yu Ping Feng San*, an ancient Chinese herbal decoction, regulates the expression of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 and the activity of intestinal alkaline phosphatase in cultures[J]. *PLoS ONE*, 2014, **9**(6): e100382.
- [57] Liu J, Qi Y, Zheng L, *et al*. *Xinfeng* capsule improves pulmonary function in ankylosing spondylitis patients via NF- κ B-iNOS-NO signaling pathway[J]. *J Tradit Chin Med*, 2014, **34**(6): 657–665.
- [58] AlSaid M, Mothana R, Raish M, *et al*. Evaluation of the effectiveness of *Piper cubeba* extract in the amelioration of CCl₄-induced liver injuries and oxidative damage in the rodent model[J]. *Biomed Res Int*, 2011, **331**(3): 127–134.
- [59] Cheng YS, Cong XD, Dai DZ, *et al*. Argirein alleviates corpus cavernosum dysfunction by suppressing pro-inflammatory factors p66Shc and ER stress chaperone Bip in diabetic rats[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2013, **65**(1): 94–101.
- [60] Wang GG, Chen QY, Li W, *et al*. Ginkgolide B increases hydrogen sulfide and protects against endothelial dysfunction in diabetic rats[J]. *Croat Med J*, 2015, **56**(1): 4–13.