

## • 综 述 •

## 中药成分改善动脉粥样硬化及其机制研究进展

万宛若<sup>1,2,3,4</sup>, 黄丹<sup>1,2,3,4</sup>, 徐婉茹<sup>1,2,3,4</sup>, 张帆<sup>1,2,3,4</sup>, 杜正彩<sup>1,2,3,4</sup>, 侯小涛<sup>1,2,3,4</sup>, 邓家刚<sup>1,2,3,4</sup>, 郝二伟<sup>1,2,3,4\*</sup>

1. 广西中医药大学, 广西 南宁 530200
2. 广西中药药效研究重点实验室, 广西 南宁 530200
3. 农作物废弃物功能成分研究协同创新中心, 广西 南宁 530200
4. 广西中医湿病方药理论与转化重点实验室, 广西 南宁 530200

**摘要:** 动脉粥样硬化已成为导致全球人类死亡的主要原因, 且发病率呈上升和年轻化趋势。中药在我国用药历史悠久、底蕴深厚, 但作用机制研究仍不明晰。明确动脉粥样硬化的发生机制及中药对其的防治作用对后续有针对性的研究中药改善动脉粥样硬化具有重要作用。通过从炎症、氧化应激、细胞焦亡、自噬、铁死亡等方面综合阐述动脉粥样硬化的发病机制及中药成分在各相关机制的具体应用研究, 为充分发挥传统中医药在医学领域的作用, 提升传统中医药的国际地位, 更好的防治动脉粥样硬化夯实理论基础。

**关键词:** 动脉粥样硬化; 中药成分; 炎症; 氧化应激; 细胞焦亡; 自噬; 铁死亡

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)17-5748-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.17.028

## Research progress on improvement of atherosclerosis by traditional Chinese medicine ingredients and its mechanism

WAN Wan-ruo<sup>1,2,3,4</sup>, HUANG Dan<sup>1,2,3,4</sup>, XU Wan-ru<sup>1,2,3,4</sup>, ZHANG Fan<sup>1,2,3,4</sup>, DU Zheng-cai<sup>1,2,3,4</sup>, HOU Xiao-tao<sup>1,2,3,4</sup>, DENG Jia-gang<sup>1,2,3,4</sup>, HAO Er-wei<sup>1,2,3,4</sup>

1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China
2. Guangxi Key Laboratory of Efficacy Study on Chinese Materia Medica, Nanning 530200, China
3. Collaborative Innovation Center of Study on Functional Ingredients of Agricultural Residues, Nanning 530200, China
4. Guangxi Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Formulas Theory and Transformation for Damp Diseases, Nanning 530200, China

**Abstract:** Atherosclerosis has become the main cause of human mortality worldwide, the rise of incidence rate and the younger age of onset. Traditional Chinese medicine has a long and profound history of medication in China, but the research on its mechanism of action is not thorough enough. clarifying the mechanism of atherosclerosis and the prevention and treatment effect of traditional Chinese medicine on it plays a crucial role in inhibiting atherosclerosis in subsequent targeted research. This article comprehensively expounds the pathogenesis of atherosclerosis and the specific application of traditional Chinese medicine ingredients in various related mechanisms from the aspects of inflammation, oxidative stress, cell pyroptosis, autophagy and ferroptosis. In order to give full play to the role of traditional Chinese medicine in the field of medicine, enhance the international status of traditional Chinese medicine, better prevention and treatment of atherosclerosis to lay a solid theoretical foundation.

**Key words:** atherosclerosis; traditional Chinese medicine ingredients; inflammation; oxidative stress; cell pyroptosis; autophagy; ferroptosis

收稿日期: 2023-03-25

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81960730); 广西研究生教育创新计划项目(YCSY2022044)

作者简介: 万宛若, 硕士研究生, 研究方向为中药药理药效及制药工程。Tel: 18385312397 E-mail: 1982268704@qq.com

\*通信作者: 郝二伟, 博士, 研究员, 从事中药基础理论及中药药效筛选研究。Tel: (0771)4733831 E-mail: ewhao@163.com

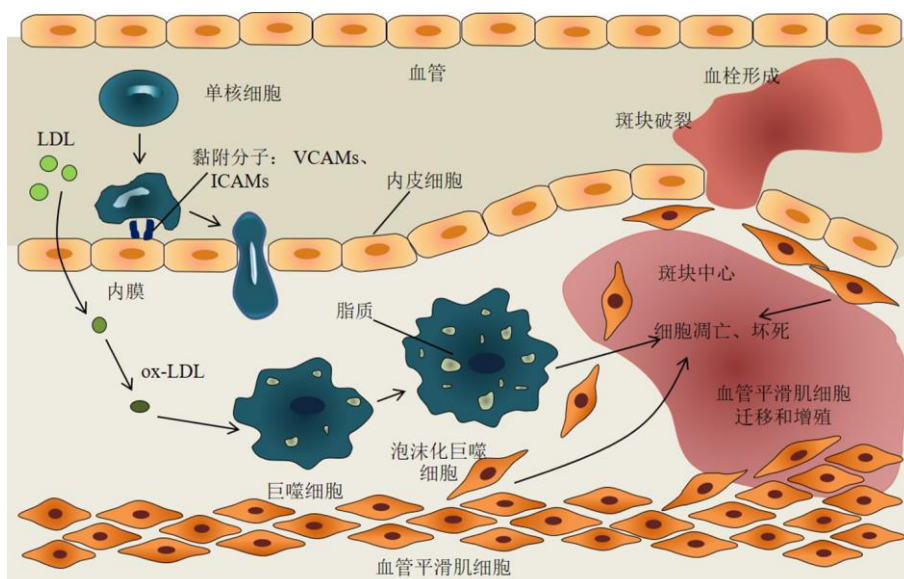
动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是心脑血管类疾病的主要病理基础, AS 每个阶段的发生和发展都有不同的触发机制, 其中斑块发展是导致 AS 发生的一个重大原因。且随着研究的深入, 发现许多病理生理因素是 AS 发生发展的诱因<sup>[1]</sup>, 见图 1。随着人们生活水平提升, 却又普遍缺乏锻炼, 人们患 AS 性心血管疾病的风险增加, AS 发病率逐年上升, AS 发病人群也呈现出由老年群体趋于年轻化的态势<sup>[2]</sup>。值得注意的是, 我国人口基数庞大, 心血管病患者基数亦在逐年增大, 且在中老年和具有基础病的群体中有着较高的发病率和死亡率, 对社会造成极大负担, 因此研究和解决这一公共卫生问题尤为重要<sup>[3-4]</sup>。自古以来, 中药以其特有的作用方式和用药习惯在中国的历史长河中发挥重要作用。随着科学的进步, 许多中药成分被证实对疾病具有良好的疗效, 如青蒿素对抗疟疾, 此外槲皮素、人参皂苷、小檗碱、绿原酸等都被世人熟知。近年来研究者不仅局限于研究解毒活血方、补阳还五汤、四妙勇安汤等传统中药方剂和丹参、三七、桃仁、川芎、西红花等单味药物在治疗 AS 方面的临床疗效, 关于治疗 AS 的中药成分相关研究报告也不断涌出<sup>[5]</sup>。研究发现秋水仙碱能够延缓新西兰兔 AS 不稳定斑块的形成; 厚朴酚可缓解 AS 大鼠主动脉炎性损伤; 山楂黄酮具有调节血脂的作用同时可抑制主动脉内皮 AS 斑块的形成, 降低小鼠 AS 斑块的

纤维化程度及炎症水平。整理和综合阐述此类研究报告对发掘防治 AS 具有重要意义<sup>[6-8]</sup>。关于 AS 的发病机制各领域的研究者也有着不同的见解, 本文从炎症、氧化应激、细胞焦亡、自噬、铁死亡等方面综合阐述 AS 的发病机制, 为研究与防治 AS 提供有力的支撑。

## 1 AS 的发生机制

### 1.1 炎症

AS 与炎症、氧化应激等相关机制关系密切。Kihara 等<sup>[9]</sup>研究发现 AS 早期病变可能与白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) 有关, IL-1 $\beta$  可使细胞中 ICAM-1 的表达及单核细胞的黏附增加, 从而使单核细胞与内皮细胞间的黏结增强, 促进早期 AS 病变形。研究发现炎症介质参与了 AS 的各阶段, 包括微小 RNA (microRNA, miRNA)、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)、IL、单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)、半乳糖凝集素-3 等<sup>[10-15]</sup>。大量研究表明人体血管内皮细胞的一些炎症功能可被 IL-1 $\beta$  诱导产生, IL-1 $\beta$  可加强内皮细胞对白细胞的黏附和趋化, 刺激血管平滑肌细胞增殖; 可在与 AS 相关的细胞中形成调节自身表达的正反馈回路, 促进细胞炎症, 并对其他细胞产生强烈刺激, 促进 IL-6 生成, 血管平滑肌



ox-LDL-氧化低密度脂蛋白 VCAMs-血管细胞黏附分子 ICAMs-细胞间黏附分子  
ox-LDL-oxidized low-density lipoprotein VCAMs-vascular cell adhesion molecules ICAMs-intercellular adhesion molecule

图 1 AS 的进展过程  
Fig. 1 Progress of AS

细胞增殖, 导致血小板聚集, 而血管增殖和血小板聚集是 AS 发生的必要条件<sup>[16-19]</sup>。NF- $\kappa$ B 是与炎症密不可分的一种转录因子, NF- $\kappa$ B 细胞内信号通路常见于 AS 的各个阶段, 其活化后可调节下游 MCP-1 等因子参与 AS<sup>[20]</sup>。

## 1.2 氧化应激

氧化应激主要由活性氧和活性氮增多引起, 氧化应激会使机体抗氧化功能与产生某些活性高反应的分子功能失衡, 长期处于这种失衡状态则会使机体产生组织损伤, 血管的内皮发生重塑, 最终发生 AS<sup>[21]</sup>。线粒体功能失常导致活性氧生成增加进而阻碍线粒体 DNA 功能正常发挥, 使 ox-LDL 在血管壁逐渐累积, 进而导致 AS 发生<sup>[22]</sup>。晚期糖基化终产物 (advanced glycosylation end products, AGEs) 在内皮细胞中可降低线粒体膜电位、三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 含量及过氧化氢酶和超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活性。AGEs 不但可以使氮氧化物活性增强, 还可与其受体结合, 进而激活 NF- $\kappa$ B, 诱导活性氧产生, 促进氧化应激<sup>[23-24]</sup>。而活性氧还会引发 AS 初期的血小板黏附和聚集, 释放炎症介质, 导致血管发生 AS<sup>[25]</sup>。瞿凯等<sup>[26]</sup>通过文献总结发现在 AS 聚集区域中活性氧可以激活酪氨酸激酶使细胞连接分子磷酸化, 增加血管内皮屏障功能受损程度, 使 AS 斑块进一步恶化, 造成心肌梗死。质量基数过大、糖尿病、高血脂、高血糖、高血压等多种因素均可使线粒体中活性氧增加损伤线粒体 DNA, 导致血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 呼吸结合体的表达降低, 线粒体呼吸功能减弱, 线粒体中活性氧水平升高, 促进 AS 的形成及发展<sup>[27-28]</sup>。

## 1.3 细胞焦亡

焦亡是介导细胞死亡的一种调节形式, 以细胞外释放炎症因子和细胞膜通透性的变化为特征, 这种细胞死亡的方式在 2001 年被首次界定为程序性的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 (cystein-aspartate protease-1, Caspase-1) 的死亡形式<sup>[29]</sup>。与凋亡不同, 经典的焦亡由 Caspase-1 启动<sup>[30]</sup>。另有研究发现 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor pyrin domain containing 3, NLRP3) 水平的增加会加剧 AS, 而 Caspase-1 前体蛋白参与了 NLRP3 炎症小体的形成, 且有越来越多的研究表明, AS 与细胞焦亡密切相关<sup>[31-36]</sup>。Yang 等<sup>[37]</sup>通过研究秋水仙碱对 HUVEC 细胞的影响, 发现刺激腺

苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) / 沉默信息调节因子 1 (silent information regulator, SIRT1) 信号通路可使细胞内炎症增加, 活性氧水平升高, 产生胆固醇结晶, 从而诱导内皮细胞的焦亡, 促进 AS 斑块的形成。Liu 等<sup>[38]</sup>通过研究牙龈卟啉单胞菌脂多糖对 VSMC 细胞的影响, 发现牙龈卟啉单胞菌脂多糖可激活 Caspase-1 升高 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的表达, 并通过高迁移率族蛋白 1/Toll 样受体 9 (Toll-like receptor 9, TLR9) / 干扰素诱导蛋白 2 通路增强 VSMC 细胞焦亡, 促使 AS 发生和发展。有越来越多的 AS 相关研究表明, AS 的发生发展与细胞焦亡相关。如抑制 NLRP3 相关因子 Caspase-1 的激活可减少 IL-1 $\beta$  的产生改善血管内皮细胞焦亡; 减少 Caspase-1 的激活还可降低 IL-1 $\beta$ 、IL-6 的释放, 减轻 TNF- $\alpha$  诱导的血管内皮细胞焦亡; 抑制 NLRP3 的激活可降低乳酸脱氢酶和 IL-1 $\beta$  的释放, 有效减少棕榈酸诱导的血管内皮细胞焦亡<sup>[39-41]</sup>。可见靶向调控 NLRP3、Caspase-1、IL-1 $\beta$  等因子表达可能是治疗 AS 的有效途径。

## 1.4 自噬

自噬属于亚细胞过程, 是一种存在于细胞内部的常规的代谢过程, 其可通过分解相关蛋白及细胞内损伤的细胞器, 同时释放分解产物, 使细胞内物质周转, 促使物质的再利用, 从而发挥抵抗应激环境, 维持细胞内环境稳态的重要作用<sup>[42]</sup>。自噬影响着 AS 的发生发展过程, 当自噬程度较低时, 可起到稳定 AS 斑块或抑制其形成的作用, 但当自噬过度时, 则使得 AS 斑块不稳定性增加, 可能引起斑块破裂从而引发比 AS 更加严重的心血管类疾病<sup>[43]</sup>。血管外膜成纤维细胞 (adventitial fibroblast, AF) 是组成血管外膜的主要细胞类型<sup>[44]</sup>。有研究表明, 在血管紧张素 II 刺激下, AF 自噬严重失衡, 自噬通量下降, 细胞迁移增加, 抑制细胞凋亡, 氧化应激反应加强, 导致血管外膜区域炎症病变加剧, 而血管外膜发生炎症病变是启动和加剧 AS 的进程的重要原因<sup>[45]</sup>。此外, 巨噬细胞与 AS 发生和发展也密切相关, 其在 AS 的所有阶段都有体现, 特别是在减少 AS 斑块中的脂质和清除坏死细胞碎片中<sup>[46]</sup>。VSMC 细胞自噬缺陷也是导致 AS 形成的重要因素。VSMC 细胞自噬缺陷使受损的线粒体和活性氧清除发生障碍, 增强了蛋白质的毒性作用, 使 VSMC 细胞产生衰老直至走向死亡<sup>[47]</sup>。更为严重的是 VSMC

细胞的自噬缺陷还会根据动脉向外重构而增加对 AS 的影响。

### 1.5 铁死亡

铁死亡是依赖于铁的新型细胞程序性死亡方式,既不同于细胞坏死和凋亡又区别于细胞自噬<sup>[48]</sup>。其主要机制为在富含活性氧和铁的条件下,细胞膜中磷脂含多不饱和脂肪酸易在该条件下发生脂质过氧化,产生相应产物,该物质会在细胞膜中累积,逐渐破坏细胞膜,进而诱导细胞死亡,铁死亡与铁代谢、氨基酸代谢、脂质代谢均相关<sup>[49]</sup>。有研究表明铁过量超载会导致血管内皮细胞受到损伤,铁死亡诱导剂 Erastin 可降低谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 表达,升高酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (acyl-CoA synthetase long chain family member 4, ACSL4) 水平,使 AS 中的内皮细胞发生铁死亡,从而加剧了 AS<sup>[50]</sup>。此外,铁过量超载还会通过损伤 VSMC 细胞,增加炎症反应,促进泡沫细胞在 AS 中形成,增加 AS 斑块的不稳定性,加剧 AS 的形成<sup>[51]</sup>。随着研究的深入,大量研究表明铁死亡与 AS 密切相关,如前列腺素内过氧化物酶 2 可诱导内皮细胞铁死亡从而促进 AS 的发生发展<sup>[52]</sup>。高糖和 IL-1 $\beta$  可通过抑制 SLC 家族氨基酸转运蛋白 11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11) 的表达,降低谷胱甘肽含量,促进内皮细胞铁死亡和内皮功能障碍,进而促进 AS 的发生发展<sup>[53]</sup>。刘泽鑫等<sup>[54]</sup>通过研究 miR-132 对脂质体转染 HUVEC 细胞的影响,发现细胞转染后 miR-132 的表达显著上调,细胞内活性氧明显增加,引起线粒体氧化还原呼吸链应激障碍,抑制铁死亡关键蛋白 GPX4 的表达,促进人脐静脉内皮 HUVEC 细胞铁死亡的发生。综上,表明铁死亡是调控 AS 发生发展的重要途径。

## 2 中药成分通过调控相关机制改善 AS

### 2.1 调控炎症机制

有研究表明大黄素可以降低 ApoE 基因敲除小鼠 (ApoE<sup>-/-</sup>) 中相关炎症因子 MCP-1 表达,升高  $\gamma$  干扰素水平;大黄素还可降低泡沫化后巨噬细胞中 IL-1 $\beta$ 、NF- $\kappa$ B、TNF- $\alpha$  mRNA 表达,提示大黄素可通过 NF- $\kappa$ B 通路,抑制炎症反应从而改善 AS<sup>[55-56]</sup>。小檗碱对 AS 也有一定作用,张敏<sup>[57]</sup>通过研究小檗碱对 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠的影响,发现小檗碱可显著降低 MCP-1、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-12、p70、TNF- $\alpha$  炎症因子的表达,下调 p-NF- $\kappa$ B p65/NF- $\kappa$ B p65 和阴阳蛋

白 (yinyang1, YY1) 表达,提示小檗碱可能通过抑制 NF- $\kappa$ B/YY1 信号通路调控的相关炎症反应来改善 AS。葛凡等<sup>[58]</sup>研究发现黄芪甲苷可通过调控 NLRP3 炎症小体相关蛋白及炎症因子的表达来减缓糖尿病所致的 AS 早期大鼠的炎症反应,从而保护动脉组织。另外汉黄芩素可抑制 NF- $\kappa$ B 介导的动脉炎症,且可有效抑制高脂饲料喂养诱导的小鼠 AS<sup>[59]</sup>。白春艳<sup>[60]</sup>发现苦丁茶总皂苷具有抗 AS 的作用,其作用机制可能与 NF- $\kappa$ B 信号通路有关。还有研究显示丹参素和槲皮素可抑制 TLR/NF- $\kappa$ B 通路激活,进而抑制炎症反应从而减轻 AS<sup>[61-62]</sup>。白杨素也可使 AS 大鼠的血脂水平下调,降低 VCAM-1 和 ICAM-1 水平,抑制 AS 相关炎症因子的表达<sup>[63]</sup>。

张一炎<sup>[64]</sup>通过对车前草抗 AS 炎症反应的初步临床观察,探讨其抗炎作用的主要活性成分,发现大车前苷既可通过人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因 (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) /糖原合成酶激酶-3 $\beta$  (glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , GSK-3 $\beta$ ) 信号通路降低炎症因子表达,也可降低活性氧同时升高 SOD,提示大车前苷改善 AS 的机制与炎症和氧化相关。研究发现 ox-LDL 和增强 Ca<sup>2+</sup>内流的激动剂 Yoda1 均可诱导小鼠骨髓来源的巨噬细胞泡沫化,而丹酚酸 B 可抑制这一过程,丹酚酸 B 还可抑制 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  等的蛋白表达,从而抑制 AS 斑块的形成,其机制可能与丹酚酸 B 介导 Piezo1 调控丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) /Yes 相关蛋白 (Yes-associated protein, YAP) 轴相关<sup>[65]</sup>。葱白提取物被证实可能通过调节血脂、抑制 MMP7 和 MMP9 及与 AS 关系密切的 ICAM-1、VCAM-1 的表达而发挥改善 AS 作用<sup>[66]</sup>。苏木提取物可通过抗炎、调血脂等途径降低小鼠血清中 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、ICAM-1、VCAM-1 等的含量发挥抗 AS 的作用,部分机制可能与抑制 MAPK/NF- $\kappa$ B 信号通路活化有关<sup>[67]</sup>。此外,三七总皂苷、黄芩苷、头花蓼黄酮类化合物、芳香新塔花总黄酮等中药成分也可通过调控炎症相关机制改善 AS<sup>[68-71]</sup>。

### 2.2 调控氧化机制

有研究发现 PM2.5 可诱导 VSMC 细胞损伤,而葛根素可通过下调增殖性细胞核抗原 (proliferative cell nuclear antigen, PCNA) 和 p-p38 MAPK 的蛋白表达,降低 VCAM-1、TNF- $\alpha$ 、IL-6、

人内皮素 1 和丙二醛水平, 增加一氧化氮和 SOD 水平来逆转该损伤。表明葛根素改善 AS 的作用可能是通过抑制 p38 MAPK 信号通路进而抑制 VSMC 细胞增殖<sup>[72]</sup>。另外有研究显示白藜芦醇也具有改善 AS 的作用, 其可降低 Smads 家族蛋白 Smad2 和 Smad3 的表达, 同时增加 Smad7 的表达从而抑制血管新生和平滑肌增生, 降低巨噬细胞聚集进而实现抗 AS<sup>[73]</sup>。野黄芩苷则可通过激活核因子 E2 相关因子 (nuclear factor E2-related factor, Nrf2) /抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 信号通路, 增加 Nrf2 下游醌氧化还原酶 (quinone oxidoreductase 1, NQO1) 和血红素加氧酶-1 (haem oxygenase-1, HO-1) 信号分子表达, 提高 SOD 活力, 从而产生抗氧化应激作用<sup>[74]</sup>。8-十六烷基小檗碱为小檗碱的一种衍生物, 研究发现其可能通过 NF- $\kappa$ B/MAPK 通路发挥抗氧化作用, 从而发挥改善 AS 的作用<sup>[75]</sup>。

### 2.3 调控细胞焦亡

灯盏花乙素可显著降低 ATP 诱导的小鼠单核巨噬 J774A.1 细胞中 IL-1 $\beta$  的表达及 Caspase-1 的活化, 提示其可抑制细胞焦亡与 NLRP3 炎症小体的活化, 这种抑制作用可能由环磷酸腺苷/蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 信号通路所介导的<sup>[76]</sup>。Caspase-1 是与细胞焦亡关系密切的蛋白, 研究发现用二氢杨梅素提前处理可降低其活性及表达; 二氢杨梅素还可抑制由棕榈酸诱导的 ICAM-1 和 IL-1 $\beta$  促炎因子的释放; 棕榈酸可导致细胞活力受损, 释放乳酸脱氢酶, 而二氢杨梅素可改善该情况, 以上均表明二氢杨梅素抑制内皮细胞焦亡作用是通过抑制 Caspase-1 的激活来产生, 从而发现二氢杨梅素具有抗 AS 的作用<sup>[77]</sup>。脂多糖与 ATP 联用可诱导产生细胞焦亡, 雷公藤红素可能通过抑制 IL-1 $\beta$  的产生, 抑制 Caspase-1 的激活来发挥抑制细胞焦亡的作用<sup>[78]</sup>。姜黄素可以下调 Caspase-1 水平, 抑制由 Caspase-1 介导的 IL-1 $\beta$ 、IL-18 炎症因子的分泌, 从而抑制细胞焦亡, 进而发挥抗 AS 的作用<sup>[79]</sup>。苦丁茶总皂苷可能通过 MAPK/c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 通路, 下调清道夫受体 A1 (scavenger receptor-A1, SR-A1) 的表达, 从而减少吸收胆固醇, 进而抑制产生泡沫细胞, 发挥抗 AS 的作用<sup>[60]</sup>。李世环等<sup>[80]</sup>发现白藜芦醇可通过抑制 NLRP3/Caspase-1 信号通路, 下调 NLRP3、Caspase-1、Gasdermin-D (GSDMD)、IL-1 $\beta$ 、IL-18

等因子的表达来抑制 AS 中血管钙化, 进而抑制细胞焦亡改善 AS。

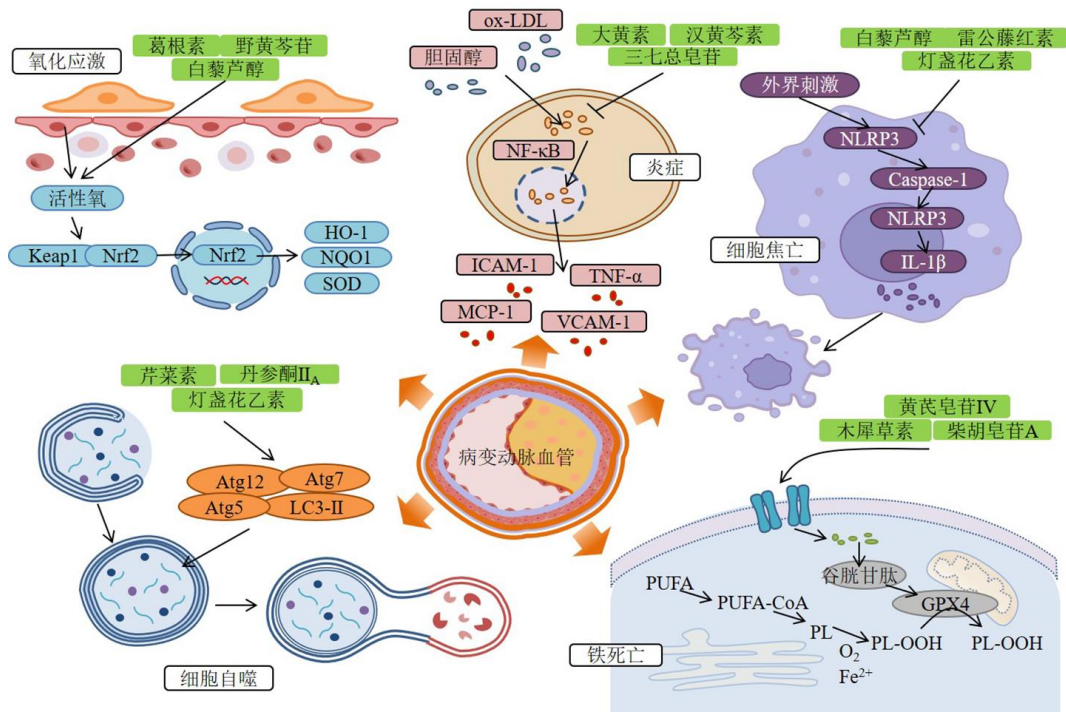
### 2.4 调控细胞自噬

研究发现芹菜素可通过调控自噬相关基因的表达, 促进线粒体自噬来调控细胞炎症反应, 进而改善 AS<sup>[81]</sup>。此外, 白藜芦醇衍生物可通过上调 HUVEC 细胞中重要的阳离子瞬时受体电位经典通道 4 (transient receptor potential classics channel 4, TRPC4) 的表达来诱导自噬。TRPC4 的上调使细胞内的 Ca<sup>2+</sup>浓度增加, 进而激活钙调素依赖蛋白激酶激酶 (Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase kinase, CaMKK $\beta$ ) /AMPK 通路, 导致自噬被激活及 mTOR 受到抑制<sup>[82]</sup>。烟酸姜黄素是姜黄素的衍生物, 研究发现其可通过抑制磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) /Akt/mTOR 通路升高膜型微管相关蛋白 1A/1B-轻链 3 含量同时降低自噬相关泛素结合蛋白 1 (sequestosome 1, p62) 含量来激活自噬, 从而减少 ox-LDL 所致的泡沫细胞的生成改善 AS<sup>[83]</sup>。张妮等<sup>[84]</sup>发现丹参酮 II<sub>A</sub> 可通过提高自噬相关蛋白 12 (autophagy related protein 12, Atg12) -Atg5/LC3-脑磷脂通路关键自噬基因 Atg3、Atg5、Atg7、Atg12、LC3-I、LC3-II 来调节自噬, 促进自噬小体的形成, 帮助对抗 AS。17 $\beta$ -雌二醇通过激活 SIRT3 启动子, 使 SIRT3 基因表达量增加, 减少线粒体功能失调, 促进自噬, 减缓 AS 的进程<sup>[85]</sup>。灯盏花乙素可通过抑制 Akt/mTOR 通路诱导自噬保护由阿霉素引起的 HUVEC 细胞线粒体功能障碍<sup>[86]</sup>。

### 2.5 调控铁死亡

柴胡皂苷 A 可通过抑制铁死亡来减轻 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的 HUVEC 细胞氧化损伤<sup>[87]</sup>。木犀草素可使得 GPX4 的蛋白表达量显著上调, 从而使 ACSL4 的活性下降, 活性氧聚集减少, 降低了由铁死亡诱导剂 erastin 诱导的内皮细胞铁死亡<sup>[88]</sup>。黄芪甲苷 IV 可增加胱氨酸转运体 SLC7A11 蛋白表达, 提高谷胱甘肽和 GPX4 的活性, 显著缓解溶血磷脂酰胆碱所导致的线粒体形状发生变化, 同时清除活性氧, 减缓由溶血磷脂酰胆碱诱导的 HUVEC 细胞凋亡、增殖及衰老, 表明黄芪甲苷 IV 可通过谷胱甘肽/GPX4 通路来预防内皮细胞铁死亡, 这一发现对黄芪甲苷 IV 预防 AS 具有指导意义<sup>[89]</sup>。

中药成分改善动脉粥样硬化的相关简要机制见图 2 和表 1。



PUFA-CoA-多不饱和脂肪酸-乙酰辅酶 A  
 PUFA-CoA- Polyunsaturated fatty acids-acetyl coenzyme A

图 2 中药成分改善 AS 的作用机制

Fig. 2 Action mechanism of traditional Chinese medicine components to improve AS

表 1 中药成分调控相关通路改善 AS 的作用机制

Table 1 Traditional Chinese medicine components regulate related pathways for treatment of AS

机制	中药成分	模型	剂量	通路	相关因子表达	文献
炎症	大黄素	<i>ApoE</i> <sup>-/-</sup> 小鼠	40、20、10 mg·kg <sup>-1</sup>	NF-κB	MCP-1、NF-κB、IL-1β、TNF-α ↓, γ	55
		RAW264.7 细胞	14.0、7.0、3.5 μg·mL <sup>-1</sup>		干扰素 ↑	56
	小檗碱	<i>ApoE</i> <sup>-/-</sup> 小鼠	150 mg·kg <sup>-1</sup>	NF-κB/YY1	MCP-1、IL-1β、IL-6、TNF-α 等 ↓	57
	黄芪甲苷	GK 大鼠	20、40 mg·kg <sup>-1</sup>	NLRP3	IL-6、TNF-α ↓, IL-10 等 ↑	58
	汉黄芩素	<i>ApoE</i> <sup>-/-</sup> 小鼠	10、20 mg·kg <sup>-1</sup>	NF-κB	TNF-α、IL-6、ICAM-1、VCAM-1 ↓	59
	苦丁茶总皂苷	RAW264.7 细胞	200、100、50 μg·mL <sup>-1</sup>	NF-κB	MCP-1、IL-1β、IL-6 ↓	60
	丹参素	SD 大鼠	300、200、100 mg·kg <sup>-1</sup>	TLR/NF-κB	TLR2、TLR4、p-IκB、NF-κB p65 ↓	61
	槲皮素	HUVEC 细胞	25 μmol·L <sup>-1</sup>	TLR/NF-κB	TLR2、ICAM-1、VCAM-1、TLR4、p65、MCP-1 等 ↓	62
	白杨素	大鼠	100、75、50 mg·kg <sup>-1</sup>		IL-6、IL-1β、TNF-α、MMP2、ICAM-1、VCAM-1 ↓	63
	大车前苷	HUVEC 细胞	80 μmol·L <sup>-1</sup>	PTEN/Akt/GSK-3β	IL-1β、TNF-α、MCP-1 ↓	64
	丹酚酸 B	小鼠骨髓来源巨噬细胞	30、10 μmol·L <sup>-1</sup>	MAPK/YAP	IL-1β、IL-6、TNF-α、P38、ERK1/2、JNK ↓	65
	葱白提取物	SD 大鼠	600 mg·kg <sup>-1</sup>	胱硫醚 γ 裂解酶/硫化氢	ICAM-1、VCAM-1、MMP7、MMP9 ↓	66
	苏木提取物	<i>ApoE</i> <sup>-/-</sup> 小鼠	3.32、1.66、0.83 g·kg <sup>-1</sup>	p38 MAPK/NF-κB	IL-1β、TNF-α、ICAM-1、VCAM-1、p38 MAPK、NF-κB ↓	67
	三七总皂苷	<i>ApoE</i> <sup>-/-</sup> 小鼠	60、180 mg·kg <sup>-1</sup>	NF-κB	IL-1β、IL-6、TNF-α、NF-κB 等 ↓	68

续表 1

机制	中药成分	模型	剂量	通路	相关因子表达	文献
炎症	黄芩苷	<i>ApoE</i> <sup>-/-</sup> 小鼠	100、75、50 mg·kg <sup>-1</sup>	NF-κB	TNF-α、NF-κB、IL-1 ↓	69
	头花蓼黄酮类化合物	Wister 大鼠	1.4、2.8、5.6 mg·kg <sup>-1</sup>	P13K/Akt/NF-κB	P13K-p10、P13K-p85、Akt、NF-κB-p65 ↓	70
	芳香新塔花总黄酮	RAW264.7 细胞	100、50、25 μg·mL <sup>-1</sup>	TLR4/MyD88/NF-κB	IL-1β、IL-6、TNF-α、NF-κB-p65、TLR4、MyD88、TRAF-6 ↓	71
氧化	葛根素	VSMC 细胞	50、25 μmol·L <sup>-1</sup>	p38 MAPK	MAPK、PCNA、VCAM-1、TNF-α、IL-6、丙二醛↓, 一氧化氮、SOD ↑	72
	白藜芦醇	兔	100 mg·kg <sup>-1</sup>	Smads	Smad2、Smad3 ↓, Smad7 ↑	73
	大车前苷	HUVEC 细胞	80 μmol·L <sup>-1</sup>	PTEN/Akt/GSK-3β	活性氧↓, SOD ↑	64
	野黄芩苷	SD 大鼠	300、100 mg·kg <sup>-1</sup>	Nrf2/ARE	NQO1、HO-1、Nrf2、Akt ↑	74
	8-十六烷基小檗碱	<i>ApoE</i> <sup>-/-</sup> 小鼠	15 mg·kg <sup>-1</sup>	NF-κB/MAPK	NF-κB-p65、IL-6、ICAM-1 等↓	75
	灯盏花乙素	J774A.1 细胞	0.4、0.2、0.1 mmol·L <sup>-1</sup>	环磷酸腺苷/PKA	Caspase-1、IL-1β ↓	76
焦亡	二氢杨梅素	人脐静脉 EA.hy926 细胞	1.0、0.5、0.1 μmol·L <sup>-1</sup>	Caspase-1	Caspase-1、IL-1β、ICAM-1 ↓	77
	雷公藤红素	RAW264.7 细胞	50.0、25.0、12.5 nmol·L <sup>-1</sup>	NLRP3/Caspase-1	Caspase-1、IL-1β ↓	78
	姜黄素	<i>ApoE</i> <sup>-/-</sup> 小鼠	40.0、10.0、2.5 μmol·L <sup>-1</sup>	Caspase-1	Caspase-1、IL-1β、IL-18 ↓	79
	苦丁茶总皂苷	RAW264.7 细胞	50、100、200 μg·mL <sup>-1</sup>	MAPK/JNK	SR-A1 ↓	60
	白藜芦醇	血管平滑肌 CRL-1999 细胞	10 μmol·L <sup>-1</sup>	NLRP3/Caspase-1	NLRP3、Caspase-1、GSDMD、IL-1β、IL-18 等↓	80
	芹菜素	<i>ApoE</i> <sup>-/-</sup> 小鼠	25.00、12.50、6.25 mg·kg <sup>-1</sup>	PI3K/Beclin-1	Atg14、UVRAG、Beclin-1 等↑	81
	白藜芦醇衍生物	VSMC 细胞	50.0、25.0、12.5 μmol·L <sup>-1</sup>	Ca <sup>2+</sup> /CaMKKβ/AMPK	TRPC4 ↑, mTORC1 ↓	82
自噬	烟酸姜黄素	HUVEC 细胞	10、5、1 mmol·L <sup>-1</sup>	P13K/Akt/mTOR	LC3-II ↑, p62 ↓	83
	丹参酮IIa	EA.hy926 细胞	20 μmol·L <sup>-1</sup>	Atg12-Atg5/LC3-PE	Atg3、Atg7、Atg5、Atg12、LC3-I、LC3-II ↑	84
	17β-雌二醇	HUVEC 细胞	0.05、0.10、0.20 μmol·L <sup>-1</sup>	SIRT3	SIRT3 ↑	85
	灯盏花乙素	大鼠心肌 H9c2 细胞、大鼠成纤维 CFs 细胞和 HUVEC 细胞	100、50、25 μmol·L <sup>-1</sup>	Akt/mTOR	Beclin-1、LC3-II ↑, p62 ↓	86
	柴胡皂苷 A	HUVEC 细胞	12、6、3 μmol·L <sup>-1</sup>		GPX4 ↑, ACSL4 ↓	87
	木犀草素	人脐静脉内皮细胞	10 μmol·L <sup>-1</sup>		GPX4 ↑	88
铁死亡	黄芪甲苷 IV	HUVEC 细胞	50 μmol·L <sup>-1</sup>	谷胱甘肽/GPX4	SLC7A11、谷胱甘肽、GPX4 ↑	89

“↑”表示上调 “↓”表示下调 MyD88-髓样分化因子

“↑” means increase “↓” means decrease MyD88-myeloid differentiation primary response gene 88

### 3 结语与展望

随着科学的进步和时代的发展,介导 AS 发生发展的机制也不断被发现,对 AS 有了更深入的了解,且治疗 AS 的途径增加,介导 AS 发生和发展的各途径之间,也有着千丝万缕的联系,各途径间相互配合又互相影响,共同调控疾病的发生。通过文献综述,发现从炎症相关机制防治 AS 的中药成分多为黄酮类成分,其次是皂苷类成分;从氧化应激相关机制防治 AS 的中药成分种类有黄酮类、生

物碱类、多酚类等;从焦亡相关机制防治 AS 的中药成分种类较多有黄酮类、三萜类、皂苷类、多酚类等;从自噬相关机制防治 AS 的中药成分主要为黄酮类和多酚类;从铁死亡相关机制防治 AS 的中药成分有黄酮类和皂苷类。总的来说,目前所研究的与防治 AS 有关的中药成分多为黄酮类成分,其次是皂苷类,还有部分多酚类、醌类及生物碱等。此外还发现,AS 发生机制与 TNF-α、IL-1、ICAM-1、VCAM-1、NF-κB 等炎症因子密切相关,与 NF-κB

通路密切相关。

研究发现许多中药成分可通过不同机制发挥调控 AS 的作用,但临床上仍然缺少相关基于中药成分的改善 AS 的药物,究其原因可能是由于中药成分复杂,相关机制研究起步较晚,研究不够透彻。中药成分需开发成临床可广泛使用的药物还需将其开发为适合治疗疾病的剂型,AS 相关中药成分的提取和纯化还不能达到制剂要求,在体内的代谢途径及作用靶点也不够明确。由此可见,深入研究中中药成分调控 AS 相关机制,寻找适宜的剂型,明确体内代谢途径和作用靶点将可能使研究真正作用于实际,使中药在医学领域的潜力得到充分发掘。疾病产生机制众多盘根错节,中药成分发挥作用的方式同样复杂。总结中药成分与 AS 的关系尤为重要;阐明 AS 与各相关途径间的关系,有利于更加全面的了解 AS 这一疾病,同时期望从旧经验中发掘出新方法,开辟出新思路,从而更好的防治 AS 甚至是冠心病、血栓、高血压等其他心血管类疾病。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 王丹,王肖龙.基于网络药理学、分子对接与实验验证揭示薯蓣皂苷元治疗动脉粥样硬化的作用机制[J].中草药,2022,53(24):7783-7794.
- [2] 赵冬.新中国成立70年来我国人群血脂流行病学研究回顾与进展[J].中国医药,2019,14(10):1441-1444.
- [3] 《心肺血管病杂志》编辑部.中国心血管健康与疾病报告2019[J].心肺血管病杂志,2020,39(9):1145-1156.
- [4] 国家心血管病中心.权威发布:数据“说”心血管病[J].实用心脑血管病杂志,2020,28(11):4.
- [5] 傅馨莹,杨仁义,孙正骥,等.补阳还五汤苷类组分调控动脉粥样硬化炎症反应及脂质代谢的作用机制[J].中草药,2021,52(14):4221-4231.
- [6] 张涛,蒋知新,杜大勇,等.秋水仙碱对新西兰兔不稳定斑块形成的影响研究[J].中国实验动物学报,2023,31(3):365-373.
- [7] 李明,李琦,罗佳晶,等.厚朴酚调节MAPK/NF- $\kappa$ B/NLRP3信号通路对动脉粥样硬化大鼠主动脉炎性损伤的影响[J].中医药导报,2023,29(3):49-53.
- [8] 李军民,牛恒立,谢明全,等.山楂黄酮抗动脉粥样硬化及降血脂作用机制研究[J].中国临床药理学与治疗学,2023,28(3):276-282.
- [9] Kihara T, Toriuchi K, Aoki H, et al. Interleukin-1 $\beta$  enhances cell adhesion in human endothelial cells via microRNA-1914-5p suppression[J]. Biochem Biophys Rep, 2021, 27: 101046.
- [10] 杨瑞芳,阴彦龙,杨敏清,等.基质金属蛋白酶与动脉粥样硬化及斑块破裂的关系[J].分子影像学杂志,2017,40(4):482-485.
- [11] Andreou I, Sun X H, Stone P H, et al. miRNAs in atherosclerotic plaque initiation, progression, and rupture[J]. Trends Mol Med, 2015, 21(5): 307-318.
- [12] Alexander M R, Moehle C W, Johnson J L, et al. Genetic inactivation of IL-1 signaling enhances atherosclerotic plaque instability and reduces outward vessel remodeling in advanced atherosclerosis in mice[J]. J Clin Invest, 2012, 122(1): 70-79.
- [13] 陈铁龙,祝光礼,张旭栋,等.TNF- $\alpha$ 诱导人脐静脉血管内皮细胞凋亡和炎症机制研究[J].中华全科医学,2018,16(2):184-187.
- [14] 韩艳,臧营,高传玉,等.单核细胞趋化蛋白1肿瘤坏死因子 $\alpha$ 与冠状动脉斑块易损性的相关性研究[J].重庆医学,2018,47(19):2576-2580.
- [15] 秦月,杨军,仲琳.半乳糖凝集素-3与动脉粥样硬化不稳定斑块的研究进展[J].中国循环杂志,2015,30(2):184-186.
- [16] Grebe A, Hoss F, Latz E. NLRP3 inflammasome and the IL-1 pathway in atherosclerosis[J]. Circ Res, 2018, 122(12): 1722-1740.
- [17] Libby P. Interleukin-1 beta as a target for atherosclerosis therapy: Biological basis of CANTOS and beyond[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(18): 2278-2289.
- [18] Salari N, Mansouri K, Hosseini-Far A, et al. The effect of polymorphisms (174G> C and 572C> G) on the interleukin-6 gene in coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis[J]. Genes Environ, 2021, 43(1): 1.
- [19] Tyrrell D J, Goldstein D R. Ageing and atherosclerosis: Vascular intrinsic and extrinsic factors and potential role of IL-6[J]. Nat Rev Cardiol, 2021, 18(1): 58-68.
- [20] 李红玲,谭麒麟.核因子- $\kappa$ B与动脉粥样硬化[J].中国老年学杂志,2016,36(22):5760-5764.
- [21] Canugovi C, Stevenson M D, Vendrov A E, et al. Increased mitochondrial NADPH oxidase 4 (NOX4) expression in aging is a causative factor in aortic stiffening[J]. Redox Biol, 2019, 26: 101288.
- [22] Hu H C, Lin Y, Xu X F, et al. The alterations of mitochondrial DNA in coronary heart disease[J]. Exp Mol Pathol, 2020, 114: 104412.
- [23] Ren X M, Ren L Q, Wei Q, et al. Advanced glycation end-products decreases expression of endothelial nitric oxide synthase through oxidative stress in human coronary artery endothelial cells[J]. Cardiovasc Diabetol, 2017, 16(1): 52.



- [24] Koulis C, Watson A M D, Gray S P, *et al.* Linking RAGE and Nox in diabetic micro- and macrovascular complications [J]. *Diabetes Metab*, 2015, 41(4): 272-281.
- [25] 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.
- [26] 瞿凯, 邱菊辉, 王贵学. 血管内皮细胞屏障功能的血流动力学调控及其与动脉粥样硬化的关系 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(1): 1-6.
- [27] Quan Y, Xin Y G, Tian G E, *et al.* Mitochondrial ROS-modulated mtDNA: A potential target for cardiac aging [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 9423593.
- [28] Hahn A, Zuryn S. Mitochondrial genome (mtDNA) mutations that generate reactive oxygen species [J]. *Antioxidants*, 2019, 8(9): 392.
- [29] Cookson B T, Brennan M A. Pro-inflammatory programmed cell death [J]. *Trends Microbiol*, 2001, 9(3): 113-114.
- [30] Chen X, He W T, Hu L C, *et al.* Pyroptosis is driven by non-selective gasdermin-D pore and its morphology is different from MLKL channel-mediated necroptosis [J]. *Cell Res*, 2016, 26(9): 1007-1020.
- [31] Liu Q Y, Zhang D Y, Hu D Y, *et al.* The role of mitochondria in NLRP3 inflammasome activation [J]. *Mol Immunol*, 2018, 103: 115-124.
- [32] Afrasyab A, Qu P, Zhao Y, *et al.* Correlation of NLRP3 with severity and prognosis of coronary atherosclerosis in acute coronary syndrome patients [J]. *Heart Vessels*, 2016, 31(8): 1218-1229.
- [33] 刘超, 高嘉良, 王阶. 冠心病细胞焦亡的分子机制及其新药靶点的研究进展 [J]. 医学综述, 2021, 27(2): 246-252.
- [34] 张梁, 李婧. 细胞焦亡与 PCSK 9 在动脉粥样硬化中的研究进展 [J]. 中国医药导报, 2020, 17(21): 54-57.
- [35] Bai B C, Yang Y Y, Ji S X, *et al.* MicroRNA-302c-3p inhibits endothelial cell pyroptosis via directly targeting NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3 in atherosclerosis [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(9): 4373-4386.
- [36] Lin Y, Liu M H, Chen E Q, *et al.* Bone marrow-derived mesenchymal stem cells microvesicles stabilize atherosclerotic plaques by inhibiting NLRP3-mediated macrophage pyroptosis [J]. *Cell Biol Int*, 2021, 45(4): 820-830.
- [37] Yang M Y, Lv H, Liu Q, *et al.* Colchicine alleviates cholesterol crystal-induced endothelial cell pyroptosis through activating AMPK/SIRT1 pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 9173530.
- [38] Liu J, Wang Y, Liao Y Y, *et al.* Circular RNA PPP1CC promotes *Porphyromonas gingivalis*-lipopolysaccharide-induced pyroptosis of vascular smooth muscle cells by activating the HMGB1/TLR9/AIM2 pathway [J]. *J Int Med Res*, 2021, 49(3): 300060521996564.
- [39] Xing S S, Yang J, Li W J, *et al.* Salidroside decreases atherosclerosis plaque formation via inhibiting endothelial cell pyroptosis [J]. *Inflammation*, 2020, 43(2): 433-440.
- [40] Yao F, Jin Z, Lv X H, *et al.* Hydroxytyrosol acetate inhibits vascular endothelial cell pyroptosis via the HDAC11 signaling pathway in atherosclerosis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 656272.
- [41] Hu Q, Zhang T, Yi L, *et al.* Dihydropyridin inhibits NLRP3 inflammasome-dependent pyroptosis by activating the Nrf2 signaling pathway in vascular endothelial cells [J]. *Biofactors*, 2018, 44(2): 123-136.
- [42] 周罗慧, 柏亚明, 孙毅, 等. 血管生成过程中的自噬调控作用及自噬信号通路调控机制研究进展 [J]. 山东医药, 2021, 61(6): 108-111.
- [43] Mialet-Perez J, Vindis C. Autophagy in health and disease: Focus on the cardiovascular system [J]. *Essays Biochem*, 2017, 61(6): 721-732.
- [44] Pan Y Y, Yang J X, Mao W, *et al.* RNA-binding protein SFPQ cooperates with HDAC1 to suppress CD40 transcription in pulmonary adventitial fibroblasts [J]. *Cell Biol Int*, 2020, 44(1): 166-176.
- [45] Song J J, Yang M, Liu Y, *et al.* MicroRNA-122 aggravates angiotensin II-mediated apoptosis and autophagy imbalance in rat aortic adventitial fibroblasts via the modulation of SIRT6-elabela-ACE2 signaling [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 883: 173374.
- [46] Martinet W, Coornaert I, Puylaert P, *et al.* Macrophage death as a pharmacological target in atherosclerosis [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 306.
- [47] Qin Y, Zheng B, Yang G S, *et al.* *Salvia miltiorrhiza*-derived sal-miR-58 induces autophagy and attenuates inflammation in vascular smooth muscle cells [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 21: 492-511.
- [48] Dixon S J, Lemberg K M, Lamprecht M R, *et al.* Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [49] 张珂嘉, 蒋诗敏, 周瑶, 等. 铁死亡机制及其在神经系统疾病中的研究进展 [J]. 徐州医科大学学报, 2021, 41(5): 380-385.
- [50] Xiao F J, Zhang D, Wu Y, *et al.* miRNA-17-92 protects endothelial cells from erastin-induced ferroptosis through targeting the A20-ACSL4 axis [J]. *Biochem Biophys Res*

- Commun*, 2019, 515(3): 448-454.
- [51] Vinchi F, Porto G, Simmelbauer A, et al. Atherosclerosis is aggravated by iron overload and ameliorated by dietary and pharmacological iron restriction [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(28): 2681-2695.
- [52] Zhou Y Q, Zhou H X, Hua L, et al. Verification of ferroptosis and pyroptosis and identification of PTGS2 as the hub gene in human coronary artery atherosclerosis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 171: 55-68.
- [53] Lin X Y, Ouyang S Y, Zhi C X, et al. Focus on ferroptosis, pyroptosis, apoptosis and autophagy of vascular endothelial cells to the strategic targets for the treatment of atherosclerosis [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2022, 715: 109098.
- [54] 刘泽鑫, 曹赛, 陈清, 等. MicroRNA-132 通过诱导线粒体氧化应激障碍-铁死亡进程促进动脉粥样硬化 [J]. 南方医科大学学报, 2022, 42(1): 143-149.
- [55] 夏丽, 田维毅, 王和生, 等. 大黄素对高脂饲料诱导 *ApoE*<sup>-/-</sup> 小鼠动脉粥样硬化的影响 [J]. 中成药, 2021, 43(12): 3464-3467.
- [56] 夏丽, 王和生, 冷传龙, 等. 制首乌中大黄素对泡沫细胞 NF- $\kappa$ B、TNF- $\alpha$  及 IL-1 $\beta$  表达的影响 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(3): 532-533.
- [57] 张敏. 基于 NF- $\kappa$ B 炎症信号通路研究小檗碱抗动脉粥样硬化的作用机制 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2021.
- [58] 葛凡, 王文恺, 朱景天, 等. 黄芪甲苷通过 NLRP3 炎症小体调节糖尿病动脉粥样硬化早期大鼠血脂及炎症因子的研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(3): 383-387.
- [59] 韦磊, 王绚, 陈雄, 等. 汉黄芩素缓解高脂饮食喂养 *ApoE*<sup>-/-</sup> 小鼠的动脉粥样硬化和 NF- $\kappa$ B 介导的动脉炎症反应 [J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33(5): 750-757.
- [60] 白春艳. 苦丁茶总皂苷的快速表征及其抗动脉粥样硬化的机制研究 [D]. 昆明: 云南中医药大学, 2021.
- [61] 曾妮, 许妹萍, 庄丽明. 丹参素对大鼠动脉粥样硬化的作用及其机制 [J]. 免疫学杂志, 2020, 36(10): 884-889.
- [62] Bhaskar S, Sudhakaran P R, Helen A. Quercetin attenuates atherosclerotic inflammation and adhesion molecule expression by modulating TLR-NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Cell Immunol*, 2016, 310: 131-140.
- [63] 肖遥, 方丽, 杨师午, 等. 白杨素对动脉粥样硬化大鼠血脂水平和炎症因子的影响 [J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(8): 1452-1455.
- [64] 张一炎. 大车前苷通过 PTEN/Akt/GSK3 $\beta$  信号通路改善动脉粥样硬化的作用机制和初步临床研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- [65] 潘显梅, 夏明峰, 李静. 丹酚酸 B 介导巨噬细胞 Piezo1/ MAPK/YAP 轴对动脉粥样硬化的保护作用 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(1): 17-23.
- [66] 雷杰, 段刚峰, 董莹, 等. 基于 CSE/H<sub>2</sub>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.
- [67] 范增光, 袁野. 基于 p38 MAPK/NF- $\kappa$ B 信号通路探讨苏木提取物对 *ApoE*<sup>-/-</sup> 小鼠动脉粥样硬化的机制研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2022, 24(6): 2294-2301.
- [68] 刘作栋. 三七总皂苷对 *ApoE*<sup>-/-</sup> 小鼠动脉粥样硬化炎症反应的影响及其机制研究 [D]. 锦州: 锦州医科大学, 2020.
- [69] 孙治中, 江艳君, 纪树亮, 等. 黄芩苷治疗小鼠动脉粥样硬化模型的作用与机制 [J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(19): 3037-3043.
- [70] 王智谦. 头花蓼中黄酮类化合物对大鼠血脂紊乱、肝损伤和动脉粥样硬化的保护 [D]. 武汉: 武汉大学, 2018.
- [71] 张选明. 芳香新塔花总黄酮保护内皮细胞、抑制炎症反应的抗动脉粥样硬化作用及机制研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2018.
- [72] Wan Q, Liu Z Y, Yang Y P. Puerarin inhibits vascular smooth muscle cells proliferation induced by fine particulate matter via suppressing of the p38 MAPK signaling pathway [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18(1): 146.
- [73] 徐磊. 白藜芦醇抗动脉粥样硬化作用及其对 Smads 信号通路影响的研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2020.
- [74] 樊华. 灯盏花中野黄芩苷对气滞血瘀型动脉粥样硬化的干预作用及机制研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2018.
- [75] 冯敏. 黄连生物碱及其衍生物抗动脉粥样硬化作用和机制研究 [D]. 重庆: 西南大学, 2017.
- [76] 景艳芸, 李陈广, 颜亮, 等. 灯盏花乙素对 J774A.1 巨噬细胞中 ATP 诱导的炎症小体活化和细胞焦亡的影响 [J]. 中国药理学通报, 2018, 34(2): 174-180.
- [77] 胡琴, 张婷, 易龙, 等. 二氢杨梅素抑制棕榈酸诱导的血管内皮细胞焦亡 [J]. 第三军医大学学报, 2017, 39(5): 448-454.
- [78] 辛文好, 韦珍妮, 张颖, 等. 雷公藤红素对巨噬细胞焦亡的影响 [J]. 中草药, 2018, 49(5): 1087-1091.
- [79] 冯莹, 陈光, 陈林津, 等. 姜黄素对 *ApoE*<sup>-/-</sup> 动脉粥样硬化小鼠的保护作用及机制研究 [J]. 中国卫生工程学, 2021, 20(6): 921-923.
- [80] 李世环, 李清洁, 周驰, 等. 白藜芦醇调控 NLRP3 炎症小体介导的血管平滑肌细胞焦亡抗动脉粥样硬化研究 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(10): 1972-1979.
- [81] 李钰婷. 芹菜素通过调控自噬干预动脉粥样硬化发展

- 的作用机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2020.
- [82] Zhang L, Dai F, Cui L Q, *et al.* Novel role for TRPC4 in regulation of macroautophagy by a small molecule in vascular endothelial cells [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1853(2): 377-387.
- [83] Han J, Pan X Y, Xu Y, *et al.* Curcumin induces autophagy to protect vascular endothelial cell survival from oxidative stress damage [J]. *Autophagy*, 2012, 8(5): 812-825.
- [84] 张妮, 曹慧敏, 宋囡, 等. 丹参酮 II<sub>A</sub> 通过调节自噬小体对 ox-LDL 诱导内皮细胞氧化应激损伤的保护作用 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(3): 244-249.
- [85] Xiang X T, Huang J M, Song S C, *et al.* 17 $\beta$ -estradiol inhibits H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced senescence in HUVEC cells through upregulating SIRT3 expression and promoting autophagy [J]. *Biogerontology*, 2020, 21(5): 549-557.
- [86] Zhou L, Han Y L, Yang Q J, *et al.* Scutellarin attenuates doxorubicin-induced oxidative stress, DNA damage, mitochondrial dysfunction, apoptosis and autophagy in H9c2 cells, cardiac fibroblasts and HUVECs [J]. *Toxicol In Vitro*, 2022, 82: 105366.
- [87] 黄紫霞, 吴明月, 许峰, 等. 柴胡皂苷 A 通过抑制氧化应激和铁死亡减轻过氧化氢诱导的人脐静脉内皮细胞损伤 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(1): 43-48.
- [88] 李敏, 张丹, 张林, 等. 银杏花化学成分对血管内皮细胞铁死亡的抑制作用 [J]. 国际药学研究杂志, 2020, 47(10): 857-862.
- [89] Sheng S, Xu J L, Liang Q Y, *et al.* Astragaloside IV inhibits bleomycin-induced ferroptosis in human umbilical vein endothelial cells by mediating LPC [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6241242.
- [90] Lu S, Luo Y, Sun G, *et al.* Traditional Chinese medicines treating macrophage: A particular strategy for atherosclerosis [J]. *Chin Herb Med*, 2019, 11(1): 3-9.

[责任编辑 赵慧亮]