

• XXXX •

动脉粥样硬化程序性细胞死亡及中药复方干预研究进展

刘妍宏¹, 麻益荣¹, 赖俊宇², 宋志坚¹, 伍建光^{2*}

(1. 江西中医药大学研究生院, 南昌 330004; 2. 江西中医药大学附属医院, 南昌 330006)

[摘要] 动脉粥样硬化(AS)是一种严重危害全球健康的心血管系统慢性疾病,其发病率、致残率和病死率居高不下,防治形势日益严峻。AS发病机制复杂,涉及炎症反应、脂质代谢紊乱、内皮损伤等多重病理过程,其潜在的细胞和分子生物学机制尚未完全阐明。程序性细胞死亡(PCD)是细胞在特定信号或刺激下为维持内环境稳定而主动性消亡的过程。现代医学研究表明,细胞凋亡、焦亡、坏死性凋亡、自噬、铁死亡、泛凋亡、铜死亡及双硫死亡等多种PCD模式失调与AS的发生发展密切相关,阐明AS中PCD的分子机制可为深入理解和防治本病提供新视角。中医药具有多靶点、整体调节的特点,近年来围绕调控PCD治疗AS开展了大量研究,并取得了显著成果。中药复方通过干预NOD样受体蛋白3/胱天蛋白酶-1(NLRP3/Caspase-1)、核因子E₂相关因子2/谷胱甘肽过氧化物酶4(Nrf2/GPX4)、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/Akt/mTOR)等关键信号通路,在调节细胞凋亡、焦亡、自噬及铁死亡等方面展现出独特优势。文章系统综述了AS中PCD的分子机制,并对近5年中药复方向PCD干预AS的基础研究及相关临床研究进行总结,旨在为AS的临床防治及深入研究提供新的思路与理论依据。

[关键词] 程序性细胞死亡; 动脉粥样硬化; 中药复方; 细胞凋亡; 焦亡

[中图分类号] R242;R322.1+2;R543 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(XXXX)XX-0001-11

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20251894

[网络出版地址]

[网络出版日期] XXXX-XX-XX



Programmed Cell Death of Atherosclerosis and Intervention of Traditional Chinese Medicine Compounds: A Review

LIU Yanhong¹, MA Yirong¹, LAI Junyu², SONG Zhijian¹, WU Jianguang^{2*}

(1. The Graduate School, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China;

2. The Affiliated Hospital of Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330006, China)

[Abstract] Atherosclerosis (AS) is a chronic cardiovascular disease that poses a serious threat to global health, with persistently high incidence, disability, and mortality rates, making its prevention and treatment increasingly challenging. The pathogenesis of AS is complex, involving multiple pathological processes such as inflammatory responses, lipid metabolism disorders, and endothelial injury, while its underlying cellular and molecular mechanisms remain incompletely elucidated. Programmed cell death (PCD) is an active cell death process triggered by specific signals or stimuli to maintain homeostasis. Modern medical research has demonstrated that dysregulation of various PCD modalities—including apoptosis, pyroptosis, necroptosis, autophagy, ferroptosis, PANoptosis, cuproptosis, and disulfidoptosis—is closely associated with the pathogenesis and progression of AS. Elucidating the molecular mechanisms of PCD in AS may provide novel perspectives for understanding, preventing and treating this disease. Traditional Chinese medicine (TCM), characterized by its multi-target and holistic regulatory approach, has yielded significant achievements in recent studies targeting PCD modulation for AS treatment. TCM compounds exhibit unique advantages in regulating apoptosis, pyroptosis, autophagy, and ferroptosis by intervening in key signaling pathways such as NLRP3/Caspase-1, Nrf2/GPX4, and PI3K/Akt/mTOR. The review systematically summarizes the molecular mechanisms of PCD in AS and synthesizes foundational and clinical research from the past five years on TCM compounds targeting PCD for AS intervention, aiming to provide new insights and theoretical foundations for the clinical management

[收稿日期] 2025-03-25

[基金项目] 国家中医优势专科建设项目(赣财社指[2024]39号);中医心血管病江西省重点实验室项目(2024SSY06301);中国中医科学院科技创新工程学部委员学术传承与传播专项(CI2022E011XB);江西省名老中医药专家学术经验继承工作项目(赣中医科教字[2022]18号)

[第一作者] 刘妍宏,在读博士,从事中医防治心血管疾病的临床与科学研究,E-mail:1144127040@qq.com

[通信作者] *伍建光,博士,主任中医师,教授,从事中医防治心血管疾病的临床与科学研究,E-mail:wjgnc@sina.com

and further investigation of AS.

[Keywords] programmed cell death; atherosclerosis; traditional Chinese medicine compound; apoptosis; pyroptosis

动脉粥样硬化(AS)是一种以血管壁慢性炎症反应、脂质异常沉积、斑块形成及血管重构为特征的复杂病理过程^[1]。该疾病的进展可导致血管管腔进行性狭窄,引发终末器官灌注不足;而斑块破裂或糜烂则可能诱发血栓栓塞事件,临床表现为急性冠脉综合征、缺血性脑卒中和外周动脉疾病等严重心血管疾病(CVDs)^[2-3]。流行病学研究显示,CVDs已持续数十年位居全球死亡原因首位,约占全球总死亡人数的31%^[4]。尽管当前治疗手段[包括他汀类药物、前蛋白转化酶枯草溶菌素9(PCSK9)抑制剂等降脂疗法及生活方式干预]取得了一定成效,AS及其相关并发症仍然是全球公共卫生领域的重大挑战^[4],亟需更有效的防治策略。

程序性细胞死亡(PCD)是一类受精密遗传调控的细胞自主消亡过程,在胚胎发育、组织稳态维持、免疫调控及损伤应答等生理病理过程中发挥关键作用^[5]。近年研究表明,多种PCD途径(包括凋亡、自噬、焦亡、铁死亡及坏死性凋亡等)的异常激活或功能缺陷与AS的发生发展密切相关,这些发现为AS治疗提供了潜在的新靶点^[6]。本文系统综述了不同PCD在AS中的分子机制,并重点分析了近5年中药复方通过调控PCD干预AS的基础与临床研究进展,旨在为AS的防治提供新的理论依据和治疗思路。

1 不同类型的PCD概述及在AS中的作用机制

1.1 细胞凋亡与AS 细胞凋亡是一种典型且研究最深入的PCD形式,在1972年由Kerr等人正式提出,其特征包括细胞皱缩、染色质凝聚及胱天蛋白酶(Caspase)激活的级联反应^[7]。细胞凋亡的调控途径分为内源性和外源性途径。内源性途径由B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)家族蛋白调控,通过生长因子剥夺或氧化应激等刺激激活仅含BH3结构域(BH3-only)的蛋白(如BIM、PUMA)^[8],抑制抗凋亡蛋白并诱导线粒体膜通透化(MOMP),释放细胞色素C(Cyt C)与凋亡蛋白酶激活因子1(Apaf1)形成凋亡体,激活Caspase-9及下游效应Caspase-3/7;外源性途径则由肿瘤坏死因子(TNF)超家族介导,通过Fas相关死亡结构域(FADD)募集Caspase-8触发凋亡^[9]。细胞凋亡贯穿AS发展的多个阶段,包括内皮损伤、斑块形成、炎症反应及斑块稳定性调节。细胞凋亡通过调控内皮细胞(ECs)、平滑肌细胞(VSMCs)和巨噬细胞的存活与死亡,直接影响斑块进展与并发症的发生。ECs凋亡由氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)或异常血流剪切力诱发,导致屏障功能破坏,促进单核细胞浸润及炎症因子(如TNF- α)释放^[10]。VSMCs凋亡削弱纤维帽稳定性,通过基质金属蛋白酶(MMPs)分泌加剧基质降解,增加斑块破裂风险。巨噬细胞凋亡失衡是坏死核心形成的关键:早期凋亡可被有效清除,但晚期因清道夫受体(如CD36)上调及清除障碍,凋亡细胞累积并坏死,释放促炎介质和促凝物质,同时微粒体释放加速斑块钙化与脆性^[11]。由此可见,细胞凋亡通过多细胞协同作用驱动AS进展。

1.2 细胞焦亡与AS 细胞焦亡由Cookson和Brennan于2001年首次提出,其特征是细胞膜穿孔、肿胀破裂,并释放炎症因子,

引发强烈炎症反应。其发生机制包括Caspase-1介导的经典途径和Caspases-4/5/11介导的非经典途径^[12]。在经典途径中,病原体相关分子模式(PAMPs)或损伤相关分子模式(DAMPs)激活模式识别受体[如NOD样受体蛋白3(NLRP3)、黑色素瘤缺乏因子2(AIM2)],形成炎症小体,进而激活Caspase-1。活化的Caspase-1切割Gasdermin D(GSDMD),产生N端片段,在细胞膜上形成孔道,导致细胞破裂并释放白细胞介素(IL)-1 β 、IL-18等促炎因子^[13-14]。非经典途径则由脂多糖(LPS)直接激活Caspase-4/5/11,进而诱导GSDMD介导的焦亡^[15]。细胞焦亡在AS中的作用已得到证实。导致细胞焦亡的重要功能分子,包NLRP3、AIM2和Caspase-1,在AS中大量表达和激活,促进斑块形成和不稳定性^[16]。Caspase-11/GSDMD介导的巨噬细胞焦亡加剧炎症反应,推动AS进展^[17]。抑制炎症小体或Caspase-1可减少ECs活化、单核细胞浸润及ox-LDL诱导的VSMCs焦亡,从而延缓AS发展^[18]。

1.3 坏死性凋亡与AS 坏死性凋亡是一种受精密调控的Caspase非依赖性PCD形式,由Degterev等学者于2005年首次阐明。与凋亡不同,坏死性凋亡表现出典型的坏死样形态学特征,包括细胞肿胀、质膜完整性丧失、染色质异常凝聚,并伴随DAMPs及促炎细胞因子的释放。该过程的分子调控机制主要涉及受体相互作用蛋白激酶1(RIPK1)、RIPK3和混合系列蛋白激酶样结构域(MLKL)的级联反应。当死亡受体(如TNFR1)、Toll样受体(TLR)3/4或病毒RNA识别系统被激活且Caspase-8受到抑制时,RIPK1通过自磷酸化被激活,进而与RIPK3结合形成具有关键调控功能的坏死小体(necrosome)。随后,RIPK3介导MLKL的磷酸化修饰,促使MLKL发生构象改变并形成寡聚体。这些活化后的MLKL寡聚体易位至细胞膜,形成跨膜孔道,最终导致细胞膜通透性增加、胞内物质外泄及强烈的炎症反应。值得注意的是,这一过程受到细胞型FLICE样抑制蛋白(cFLIP)、亲环蛋白D(CYP-D)和A20等多种调控因子的调节^[19]。在AS的病理进程中,坏死性凋亡发挥着重要作用。在Caspase活性受抑条件下,TNF- α 、ox-LDL和 γ 干扰素(IFN- γ)等均可有效触发坏死性凋亡。研究发现,RIPK3和MLKL在不稳定型颈动脉粥样硬化(CAS)患者中高表达,且晚期斑块中存在MLKL磷酸化^[20]。基因敲除实验进一步证实了坏死性凋亡的关键作用:在载脂蛋白E髓系细胞缺陷(ApoE^{-/-})小鼠AS模型中,RIPK1基因缺失可显著减少西方饮食诱导的降主动脉和头臂动脉斑块形成^[21];同样,RIPK3基因敲除不仅能缩小AS病变面积,还可明显减轻斑块内坏死核心的形成和巨噬细胞浸润^[22]。

1.4 自噬与AS 比利时科学家Christian de Duve于1955年首次发现溶酶体,并于1963年定义了自噬。这一高度保守的细胞过程通过形成双层膜自噬体包裹受损组分,并转运至溶酶体降解。自噬调控网络涉及多个自噬相关基因(ATG)编码蛋白,其启动受UNC-51样激酶1(ULK1)复合物(ULK1/ATG13/FIP200/ATG101)调控,该复合物活性受哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1(mTORC1)和腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)的调

节。随后,磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)复合物(VPS34/Beclin-1/ATG14/p150)催化磷脂酰肌醇3-磷酸(PI3P)生成,促进自噬膜延伸。ATG5-ATG12-ATG16L1复合物与微管相关蛋白1轻链3(LC3)系统协同作用:LC3 I经磷脂酰乙醇胺(PE)修饰形成LC3 II,嵌入自噬体膜参与底物识别和膜闭合,最终形成自噬溶酶体完成降解^[23]。在AS中,自噬具有双刃剑效应。适度自噬可通过清除有害物质维持内皮稳态,减少斑块脂质沉积,促进抗炎巨噬细胞极化,增加胶原含量和VSMCs,从而稳定斑块^[24]。然而,自噬失调会加速AS进展:严重AS患者主动脉ECs中ATG13和LC3表达显著升高^[25]。过度自噬可导致自噬依赖性细胞死亡,纤维帽变薄和斑块不稳定;而自噬缺陷(如ATG7缺失或氯喹处理)会导致ox-LDL蓄积,加重AS负荷^[26]。

1.5 铁死亡与AS 铁死亡是一种铁依赖性PCD方式,由Dixon团队于2012年首次阐明。其特征表现为胱氨酸/谷氨酸反向转运体系统Xc⁻/谷胱甘肽/谷胱甘肽过氧化物酶4(systemXc⁻/GSH/GPX4)抑制、铁代谢紊乱和脂质过氧化积累^[27]。形态学上主要表现为线粒体密度增加、外膜破裂及嵴减少。GPX4活性丧失是铁死亡的关键驱动因素,该酶负责将脂质过氧化物还原为无毒脂质醇。当System Xc⁻受抑或GSH合成受阻时,脂质过氧化物累积,引发细胞膜损伤。铁过载通过Fenton反应催化脂质过氧化,而铁代谢相关蛋白(铁转运蛋白、铁蛋白等)异常表达可加剧该过程^[28]。脂质代谢中,多不饱和脂肪酸(PUFAs)在脂氧合酶(LOXs)和细胞色素P450氧化还原酶(POR)作用下生成脂质过氧化物,加重氧化损伤。铁死亡受多条信号通路调控,如信号转导与转录激活因子3(STAT3)/p53/溶质载体家族7成员11(SLC7A11)、p62/Keap1/核因子E₂相关因子2(Nrf2)等,通过影响铁代谢、抗氧化防御和脂质代谢调节细胞死亡敏感性^[29]。铁过载通过促氧化和促炎作用驱动AS进展。铁过载触发活性氧(ROS)产生并刺激单核细胞募集,导致血管氧化应激和斑块形成^[30]。晚期斑块特征性表现为脂质过氧化、斑块内出血和铁沉积。临床研究显示,AS病变组织铁含量显著高于正常动脉^[31]。过量铁可诱导TNF- α 、IL-6等炎症因子高表达。铁死亡抑制剂Ferrostatin-1(Fer-1)可显著抑制铁积累和脂质过氧化,上调GPX4表达,提高ox-LDL处理的主动脉ECs的活力。Fer-1还能下调粘附分子表达,上调内皮型一氧化氮合酶(eNOS)改善内皮功能障碍,表明抑制铁死亡可能成为AS治疗新策略^[32]。

1.6 泛凋亡与AS 泛凋亡是一种新型PCD模式,由Malireddi等学者于2019年首次提出。该死亡形式整合了凋亡、焦亡和坏死性凋亡的特征性分子机制,其生物学效应表现为3种死亡方式的协同作用而非单一形式。分子机制上,泛凋亡受泛凋亡复合体(PANoptosome)调控,该复合体通过整合多种PCD通路的关键组分发挥作用^[33]。其调控过程可分为3个关键步骤:①起始阶段,由细胞应激(如氧化应激)或病原体感染(如甲型流感病毒)触发;②传感器激活,特异性模式识别受体[如Z-DNA结合蛋白1(ZBP1)、AIM2、NLRP3]被激活;③复合体组装,活化的传感器介导PANoptosome形成,为下游效应分子(包括MLKL、Caspase-3/7和GSDMD等)提供作用平台,最终导致细胞裂解性死亡^[34]。在AS发病机制中,泛凋亡的作用日益受到重视。研究表明,AIM2炎症小体可通过诱导泛凋亡促进炎症

微环境形成,进而加速AS进展^[35]。该小体能够识别氧化DNA损伤和复制应激,加重血管内皮损伤^[36]。此外,NLRP3炎症小体在AS中异常激活,不仅能识别胆固醇晶体和ox-LDL诱导焦亡,还可协同触发凋亡和坏死性凋亡^[37]。有研究通过生物信息学分析鉴定出ZBP1、AIM2等4个关键泛凋亡相关基因与AS显著相关^[38],同时发现抗酒石酸酸性磷酸酶(ACP5)和血红素加氧酶1(HMOX1)可能通过调控巨噬细胞泛凋亡参与AS发生^[39]。尽管现有研究初步揭示了泛凋亡在AS中的作用,但其具体分子机制,特别是PANoptosome的组装和调控过程仍需进一步深入探索。

1.7 铜死亡与AS 铜死亡是Tsvetkov团队于2022年首次报道的一种新型铜依赖性细胞死亡方式,其发生机制与线粒体呼吸链密切相关。该过程的核心分子机制为:过量的铜离子与线粒体三羧酸循环(TCA)中的硫酰化蛋白特异性结合,诱导关键蛋白异常寡聚化,并导致铁硫簇(Fe-S)蛋白的丢失,最终引发蛋白质毒性应激反应和细胞死亡^[40]。现有研究表明,铜代谢紊乱与AS的发生发展密切相关,维持铜离子稳态对预防AS至关重要^[41]。SUDHAR等^[42]发现,紊流血流(D-flow)可通过上调铜转运蛋白铜离子转运蛋白1(CTR1)和SLC25A3的表达,促进铜离子在线粒体内的异常蓄积,进而诱发线粒体功能障碍和铜死亡,最终加速AS进程。此外,血管特异性受体Unc5b在斑块泡沫细胞中表达上调,该分子可通过激活p53-铜死亡信号通路,促进炎症反应、抑制巨噬细胞迁移,从而参与AS的发展^[43]。最新生物信息学分析显示,铜死亡相关基因[铁氧还蛋白1(FDX1)、SLC31A1和谷氨酰胺酶(GLS)]在AS中呈现特征性表达模式,提示其可能参与AS的病理过程^[44]。尽管这些发现初步揭示了铜死亡在AS中的作用,但其精确的分子机制仍有待进一步阐明,特别是铜死亡特异性调控网络及其与其他细胞死亡方式的交互作用需要更深入的研究。

1.8 双硫死亡与AS 双硫死亡是LIU等^[45]于2023年鉴定的一种新型细胞死亡方式,其特征是由细胞内二硫键异常积累引发的细胞骨架崩解。该死亡机制的核心在于:在葡萄糖饥饿或葡萄糖转运抑制条件下,戊糖磷酸途径受阻导致烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)生成减少,进而抑制胱氨酸还原为半胱氨酸的过程。这种代谢紊乱造成胱氨酸异常堆积并形成过量二硫键,这些二硫键与肌动蛋白(actin)等细胞骨架蛋白的游离巯基发生异常交联,最终导致F-actin网络结构紊乱、细胞收缩功能障碍及质膜破裂。值得注意的是,细胞中胱氨酸/谷氨酸逆向转运体SLC7A11过表达会加剧这一过程,因其促进胱氨酸摄取而进一步耗竭NADPH储备^[45]。在AS研究领域,ZHAO等^[46]通过整合生物信息学分析和实验验证,首次揭示了双硫死亡与AS的潜在关联。他们鉴定出F-肌动蛋白加帽蛋白亚基 β (CAPZ β)、肌动蛋白解聚因子(DSTN)等双硫死亡相关基因可作为AS的诊断标志物和潜在治疗靶点。这些基因被发现与免疫细胞功能密切相关,提示其可能通过调控免疫微环境影响AS进程。虽然这些发现为AS治疗提供了新的研究方向,但双硫死亡在AS中的具体作用机制,仍需通过更系统的实验研究加以阐明。

2 中药复方通过调控PCD治疗AS

2.1 中药复方调控细胞凋亡治疗AS 细胞凋亡在AS的病理进程中发挥关键作用。目前,靶向细胞凋亡的中药复方在AS治疗领域的研究最为系统和深入,其临床疗效已获得循证医学证据支持。研究表明,麝香保心丸可通过调控线粒体凋亡途径显著改善ApoE^{-/-}小鼠血管病理改变,其作用机制涉及降低氧化应激水平、抑制炎症因子释放及调节凋亡信号分子表达^[47]。临床研究证实,该药物在急性冠脉综合征治疗中具有显著疗效和良好安全性,其临床应用已通过专家共识规范化^[48]。理气活血滴丸被证实可通过调节Yes相关蛋白/含PDZ结合序列的转录活化共因子/c-Jun氨基末端激酶(YAP/TAZ/JNK)信号通路,抑制低剪切力诱导的人脐静脉内皮细胞(HUVECs)凋亡,从而减轻血管内皮炎症损伤^[49]。林建华等^[50]开展的临床对照研究显示,在痰瘀互结型冠心病稳定期患者中,理气活血滴丸在缓解心绞痛症状方面显著优于复方丹参滴丸,且安全性良好。心痛泰通过抑制PI3K/蛋白激酶B(Akt)/缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)通路,显著减少兔主动脉VSMCs凋亡,具有稳定易损斑块的作用^[51]。黄浩洋^[52]通过临床观察证实,在西药常规治疗基础上联用心痛泰颗粒可显著改善冠心病稳定型心绞痛气滞血瘀证患者的生活质量。温肾化痰方在AS模型大鼠中表现出多重治疗效应,包括抑制VSMCs凋亡、调节脂质代谢等^[53]。临床研究显示,该方剂联合阿托伐他汀可显著改善脾肾虚型高脂血症患者的血脂水平^[54]。瓜蒌薤白半夏汤通过调控活化素受体样激酶1型受体/低密度脂蛋白(ALK1/LDL)通路,有效抑制ox-LDL诱导的血管ECs凋亡^[55],其联合西药治疗可显著改善冠心病心绞痛患者的临床症状和血脂水平^[56]。通脉降浊颗粒通过调节Bcl-2/Bcl-2相关X蛋白(Bax)平衡、抑制Cyt C释放等机制发挥抗凋亡作用^[57]。何璠琦等^[58]采用多中心随机对照试验证实,该药物可显著改善冠脉血运重建术后患者的心绞痛症状和生活质量。现有研究表明,多种中药复方(如麝香保心丸、理气活血滴丸等),通过特异性调控线粒体途径、YAP/TAZ/JNK、PI3K/Akt/HIF-1 α 等不同凋亡信号通路有效抑制血管细胞凋亡,其抗AS作用已获得基础与临床研究的双重验证,为AS的防治提供了新的治疗策略。

2.2 中药复方调控细胞焦亡治疗AS NLRP3炎性小体介导的细胞焦亡在AS发病机制中起着重要作用。研究表明,多种中药复方可通过靶向调控NLRP3炎性小体通路有效干预AS进展。桂枝通络片通过压电型机械门控离子通道组件1(Piezo1)/NLRP3信号通路抑制血管炎症和巨噬细胞焦亡^[59]。复方贞术调脂不仅能抑制NLRP3炎性小体活性和M1型巨噬细胞极化,其联合阿托伐他汀治疗在改善血脂异常患者临床指标方面较单纯使用阿托伐他汀治疗显示出更优疗效^[60-61]。桑芪滋阴补肾汤通过调控NLRP3/Caspase-1诱导的细胞焦亡信号通路,发挥血管保护和炎症保护作用^[62]。在西药治疗的基础上加用桑芪滋阴补肾汤能够减轻阴虚阳亢证高血压CAS患者临床症状,控制血压血脂指标,改善炎症因子水平和血管内皮功能,逆转CAS进程^[63]。通心络是一种具有益气活血、通络止痛的中成药,张运院士牵头开展的CAPITAL研究证实,通心络胶囊可显著改善亚临床AS患者的颈动脉内中膜厚度(IMT)和斑块面积、

延缓血管重构,其机制与抑制ROS/NLRP3/Caspase-1介导的内皮细胞焦亡相关^[64-65]。四妙勇安汤通过抑制线粒体活性氧(mtROS)/NLRP3/Caspase-1通路减轻泡沫细胞焦亡发挥抗AS的作用,临床研究显示其可有效改善冠心病不稳定型心绞痛患者的症状和血清炎症标志物水平^[66-67]。葛根芩连汤是《伤寒论》中具有解表清里作用的经典方剂,其通过核转录因子- κ B(NF- κ B)/NLRP3/Caspase-1通路抑制巨噬细胞焦亡,在改善湿热型冠心病心绞痛患者症状的同时,还具有调节血脂和肠道菌群的作用^[68-69]。

2.3 中药复方调控自噬治疗AS PI3K/Akt/mTOR信号通路是调控细胞自噬的关键通路,其激活可抑制自噬,而抑制该通路则能诱导自噬。研究表明,桃仁红花汤、散结通脉方和解毒活血方等多种中药复方可通过调控该通路激活自噬,从而发挥显著的抗AS作用^[70-72]。除PI3K/Akt/mTOR通路外,其他信号通路也参与中药复方介导的自噬调控。例如,黄芪葛根汤与瓜蒌汤合方通过激活沉默信息调节因子1/叉头框蛋白O1(SIRT1/FOXO1)信号通路调节自噬反应,改善内皮细胞功能并延缓AS进展^[73];丹萎片则通过上调ULK1、Beclin-1和LC3等自噬相关蛋白的表达增强自噬水平,同时促进过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)与肝X受体(LXR)表达以调节脂质代谢^[74]。临床研究进一步证实,丹萎片可显著改善CAS合并冠心病患者的内皮功能、减轻炎症反应、减少心绞痛发作,且安全性良好^[75]。此外,《金匱要略》中治疗胸痹的经典方剂人参汤通过上调香草酸受体亚型1(TRPV1)表达恢复AMPK介导的自噬水平,从而稳定AS斑块^[76]。参七冠心方则通过增强巨噬细胞自噬相关蛋白表达,调节巨噬细胞自噬及脂质代谢发挥抗AS作用^[77]。临床观察显示,参七冠心方联合常规西药治疗不稳定型心绞痛气虚血瘀证患者,在改善临床症状、调节血脂及提高生活质量等方面均优于单纯西药治疗^[78]。

2.4 中药复方调控铁死亡治疗AS 中药复方可通过调控铁死亡相关信号通路,如肿瘤蛋白53(p53)、Nrf2等,影响GSH/GPX4抗氧化系统活性、铁自噬、铁代谢及脂质过氧化等过程,从而发挥抗AS作用。二陈汤合桃红四物汤通过抑制p53/SLC7A11通路介导的氧化损伤和铁死亡,减轻AS病变^[79];在临床疗效方面,该方能够显著改善微血管性心绞痛(痰瘀互结证)患者的临床症状、血液流变学指标及心脏微血管功能^[80]。祁仙颗粒通过激活G蛋白偶联雌激素受体/瞬时受体电位黏脂蛋白1(GPER/TRPML1)信号通路,下调GPX4和铁蛋白重链1(FTH1)的表达,抑制血管内皮细胞铁死亡,从而防治绝经后动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)^[81]。脉吉通颗粒(MJT)通过激活STAT6,抑制二价金属离子转运蛋白1(DMT1)和细胞因子信号抑制因子1(SOCS1)/p53通路,减少脂质过氧化和铁代谢紊乱,进而改善铁死亡并延缓AS进展^[82]。健脾益气之经典方剂四君子汤可通过调节miR-375/xCT/GPX4轴减轻ApoE^{-/-}小鼠肝脏脂质沉积,抑制铁死亡并减缓AS发展^[83]。此外,加味二至丸通过抑制AMPK/核受体共激活因子4(NCOA4)/FTH1介导的铁自噬-铁死亡通路调控脂质代谢^[84],而豁痰解毒通络饮则通过激活Nrf2/GPX4通路发挥抗AS作用^[85]。以上研究表明,中药复方通过调控p53、Nrf2、GPX4等关键靶点,影响铁死

亡相关通路,从而改善氧化应激、铁代谢紊乱及脂质过氧化,在抗 AS 治疗中展现出多靶点、多途径的作用特点,而临床疗效方面研究还较为缺乏,需进一步展开研究。

除上述调控细胞凋亡、自噬、焦亡和铁死亡的中药复方外,还有文献表明一些中药复方可以调控多种 PCD 干预 AS,对近

5 年的相关文献研究进行归纳总结。见表 1。

3 总结与展望

AS 是一种由炎症、脂质代谢紊乱、内皮损伤、氧化应激等多因素交织的疾病,单一靶点干预策略往往难以全面调控其进展。中药复方凭借多组分、多靶点的治疗优势,可通过协同调

表 1 近 5 年文献报道的中药复方调控 PCD 抗 AS 总结

Table 1 Summary of traditional Chinese medicine compound regulating PCD anti-AS reported in the literature in recent 5 years

药物	方式	干预模型	信号通路	主要效应指标	文献
茺萸丸	焦亡	LDLR ^{-/-} 小鼠	ROS/TXNIP/NLRP3	IL-1 β 、IL-18、ROS、TMA、TMAO、ROS、TXNIP、NLRP3、TRX、ASC、NLRP3、Caspase-1 \downarrow ; HDL-C \uparrow	[86]
	铁死亡	ApoE ^{-/-} 小鼠	p53/SLC7A11	铁离子、MDA、p53、COX2、PTGS2、NOX1 \downarrow ; SOD、GSH-Px、FTH1、SLC7A11、GPX4 \uparrow	[87]
蛭龙活血通瘀胶囊	调亡	ox-LDL 诱导的巨噬细胞	-	GRP78、CHOP、Caspase-12 \downarrow ; SIRT7 \uparrow	[88]
血管软化丸	焦亡	新西兰白兔	NF- κ B/NLRP3	NF- κ B、NLRP3、IL-1 β 、Caspase-1、p-NF- κ B、IL-18 \downarrow	[89]
心脉康方	焦亡	ApoE ^{-/-} 小鼠	AMPK/NLRP3	IL-1 β 、IL-18、NLRP3、cleaved-Caspase-1、GSDMD-N \downarrow ; p-AMPK \uparrow	[90]
	自噬	ApoE ^{-/-} 小鼠、巨噬细胞	PI3K/Akt/mTOR	Akt、mTOR、IL-10 \downarrow ; 自噬体、LC3 II、Beclin-1、IFN- γ \uparrow	[91]
	铁死亡	ApoE ^{-/-} 小鼠	Nrf2/xCT/GPX4	Fe ²⁺ 、MDA \downarrow ; SOD、GSH、Nrf2、xCT、GPX4、FTH1、FTL \uparrow	[92]
四妙勇安汤	焦亡	ApoE ^{-/-} 小鼠、LPS 诱导的巨噬细胞	NLRP3/ASC/Caspase-1	IL-6、TNF- α 、VCAM-1、SREBP2、NLRP3、ASC、IL-1 β 、Caspase-1 \downarrow	[93]
	自噬	ApoE ^{-/-} 小鼠	-	HDL-C、胶原纤维、LC3B、Beclin-1、SM22 α \uparrow	[94]
健脾祛痰化痰方	焦亡	ApoE ^{-/-} 小鼠	TLR4/NLRP3/Caspase-1	肝脏脂质沉积、TC、TG、LDL-C、NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 、IL-18、GSDMD、TLR4、NF- κ B \downarrow ; EF、FS、HDL-C \uparrow	[95]
	自噬	ox-LDL 诱导的巨噬细胞	AMPK/mTOR/p70S6K	IL-6、IFN- γ 、mTOR、p70S6K \downarrow 、IL-10、自噬小体、LC3 II、AMPK \uparrow	[96]
	焦亡	ApoE ^{-/-} 小鼠、H ₂ O ₂ 诱导的 HUVECs	NLRP3/Caspase-1/GSDMD	IL-1 β 、IL-18、NLRP3、Caspase-1、GSDMD、pro-Caspase-1、GSDMD-N \downarrow	[97]
黄连解毒汤	焦亡	ApoE ^{-/-} 小鼠	miR-155/Rheb/mTOR	自噬小体、Rheb、p-mTOR/mTOR、p-P70S6K/P70S6K \downarrow ; LC3 I、LC3 II、miR-155、LC3 II/LC3 I \uparrow	[98]
	焦亡	新西兰白兔	NF- κ B	CRP、IL-1 β 、TNF- α 、TGF- β 、IL-18、Caspase-1、NLRP3、p50、p65 \downarrow ; I κ B α \uparrow	[99]
	自噬	ox-LDL 诱导的巨噬细胞	AKT/mTOR/p70S6K	Akt、mTOR、p70S6K、IFN- γ 、IL-18 \downarrow ; LC3 II \uparrow	[100]
冠心康	调亡	ApoE ^{-/-} 小鼠	Nrf2/GPX4	MDA \downarrow ; SOD、GSH、Nrf2、SLC7A11、GPX4 \uparrow	[101]
	铁死亡	LPS 诱导的 HUVECs	-	m ⁶ A RNA 甲基化、IL-1 β 、IL-6、TNF- α \downarrow ; FTO \uparrow	[102]
茯苓杏仁甘草汤	调亡	ox-LDL+LPS 诱导巨噬细胞	ERK5/Nrf2	LPO、Fe ²⁺ 、ROS、IL-6、TNF- α 、MMP-2、MMP-9 \downarrow ; ERK5、Nrf2、HO-1、GPX-4、p-ERK5、P-Nrf2、HO-1、GSH \uparrow	[103]
	自噬	LPS+ox-LDL 诱导巨噬细胞	PI3K/Akt	Bax/Bcl-2 \downarrow ; PI3K、Akt 蛋白磷酸化水平 \uparrow	[104]
补阳还五汤	调亡	ApoE ^{-/-} 小鼠、LPS 诱导的巨噬细胞	-	IL-6、TNF- α 、P62 \downarrow ; 自噬小体、LC3 II/I \uparrow	[105]
	自噬	ApoE ^{-/-} 小鼠	IRE1-XBP1	IL-1 β 、IL-6、GRP78、IRE1、XBP1、Bax、CHOP \downarrow ; Bcl-2 \uparrow	[106]
疏肝温胆汤	调亡	ApoE ^{-/-} 小鼠	-	MMP-2、MMP-9、p62 \downarrow ; HDL-C、PPAR γ 、LC3 II/LC3 I \uparrow	[107]
	自噬	SD 大鼠	-	ET-1、Bax、Caspase-3 \downarrow ; NO、LC3、Beclin、Bcl-2 \uparrow	[108]
枳实薤白桂枝汤	调亡、自噬	ApoE ^{-/-} 小鼠	AGE/RAGE	Bax、cleaved Caspase-3、IL-1 β 、NLRP3、AGE、HMGB1 \downarrow ; Bcl-2、Beclin-1、LC3、RAGE \uparrow	[109]
	调亡、焦亡	ox-LDL 诱导的巨噬细胞	inflammasomes/Caspases	Caspase-1、NLRP3、ASC、IL-1 β 、IL-18、GSDMD、TNF- α 、hs-CRP、IL-6、NF- κ B \downarrow	[110]

注: \downarrow 降低, \uparrow 升高; TXNIP. 硫氧还蛋白相互作用蛋白; TMA. 三甲胺; TMAO. 氧化三甲胺; TRX. 硫氧还蛋白; GRP78. 葡萄糖调节蛋白 78; CHOP. C/EBP 同源蛋白; MDA. 丙二醛; FTL. 铁蛋白轻链; VCAM-1. 血管细胞黏附分子-1; SREBP2. 固醇调节元件结合蛋白 2; ASC. 含 CARD 的调亡相关斑点样蛋白; SM22 α . 平滑肌蛋白 22a; EF. 射血分数; FS. 左心室短轴缩短率; HDL-C. 高密度脂蛋白胆固醇; p70S6K. 核糖体蛋白 S6 激酶 β -1; hs-CRP. 高敏 C 反应蛋白; TGF- β . 转化生长因子- β ; I κ B α . NF- κ B 抑制蛋白 α ; SOD. 超氧化物歧化酶; FTO. 脂肪量和肥胖相关蛋白; LPO. 脂质过氧化; ERK5. 细胞外信号调节激酶 5; HO-1. 血红素加氧酶-1; IRE1. 肌醇必需酶 1; XBP1. X 盒结合蛋白 1; ET-1. 内皮素-1; AGE. 晚期糖基化终末产物; RAGE. AGE 受体; HMGB1. 高迁移率族蛋白 B1

控多种PCD途径干预AS的病理进程。本文系统综述发现,细胞凋亡、焦亡、坏死性凋亡、自噬、铁死亡、泛凋亡、铜死亡及双硫死亡均与AS的发生发展密切相关。基于近五年研究证据的归纳表明,中药复方可显著通过调控细胞凋亡、焦亡、自噬及铁死亡途径发挥抗AS作用,其方剂类型涵盖中成药、经典经方、名医经验方及临床自拟方,主要功效集中于活血化瘀、理气化痰、清热解毒、健脾益气及调补肝肾等治法,与AS“本虚标实,痰瘀毒互结”的核心病机高度契合。

在分子机制层面,中药复方可通过以下途径干预AS:①通过调控PI3K/Akt及内质网应激等通路,抑制ECs、VSMCs及巨噬细胞的异常凋亡;②靶向NF- κ B/AMPK/NLRP3/Caspase-1信号轴,抑制炎性小体活化及焦亡相关蛋白表达;③调节PI3K/Akt/mTOR、SIRT1/FOXO1及AMPK等自噬关键通路,调控LC3 II/I、Beclin-1、Atg5等自噬标志蛋白表达;④通过干预p53/Nrf2信号、GSH/GPX4抗氧化系统、铁代谢及脂质过氧化等环节调控铁死亡过程。临床研究方面,麝香保心丸、通心络胶囊等中成药已获得高级别循证医学证据支持,其在稳定和逆转AS斑块、改善冠心病症状及降低心血管事件发生率方面展现显著疗效,可作为常规西医治疗的重要补充。

然而,当前研究仍面临诸多挑战:首先,铜死亡、泛凋亡及双硫死亡等新型PCD在AS中的调控网络尚不明确,现有研究多局限于生物信息学预测,缺乏实验验证,中药调控这几种PCD防治AS的研究更是未见报道,坏死性凋亡虽已发现多年,相关中药研究仍非常匮乏,可能成为未来研究的热点。其次,中药复方成分复杂,其多靶点作用机制的研究依赖于高通量组学技术和人工智能的深度整合,但目前相关研究仍较薄弱。此外,PCD各类型间的交互作用及其在AS不同阶段的动态变化尚未明确,目前多集中在单一PCD或通路的研究,某些复方虽已发现可以调节多种PCD,但不同类型PCD间相互激活、转换、影响的详细机制尚未完全清晰,仍需进一步明确。还要关注的是,目前大量研究集中在基础实验研究,相关中药复方的循证医学证据仍较为缺乏,虽然在调控细胞凋亡和焦亡抗AS的中药复方中较其他死亡方式有更多的临床研究,但多集中在小样本、单中心的研究,且存在随机化、盲法等质量评价等级不高等问题,国际认可度还不够,未来应多开展临床大样本、多中心的随机对照研究。中药复方基于“君臣佐使”的配伍智慧,既能靶向干预斑块进展,又可系统调节代谢紊乱,提升患者的生活质量,为AS的长期管理提供了独特优势。随着现代研究方法与传统医学的深度融合,靶向PCD的中药复方研究将为心血管疾病的防治开辟新的治疗范式。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] DE WINTHER M, BACK M, EVANS P, et al. Translational opportunities of single-cell biology in atherosclerosis[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(14):1216-1230.

[2] BEVAN G H, WHITE S K. Evidence-based medical management of peripheral artery disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(3):541-553.

[3] KOTON S, PIKE J R, JOHANSEN M, et al. Association of ischemic stroke incidence, severity, and recurrence with dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities cohort study[J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79(3):271-280.

[4] TSAO C W, ADAY A W, ALMARZOOQ Z I, et al. Heart disease and stroke statistics-2023 update: A report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2023, 147(8):e93-e621.

[5] QIAN S, LONG Y, TAN G, et al. Programmed cell death: Molecular mechanisms, biological functions, diseases, and therapeutic targets[J]. *MedComm(2020)*, 2024, 5(12):e70024.

[6] ZHOU L, SUN J, GU L, et al. Programmed cell death: Complex regulatory networks in cardiovascular disease[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:794879.

[7] MUSTAFA M, AHMAD R, TANTRY I Q, et al. Apoptosis: A comprehensive overview of signaling pathways, morphological changes, and physiological significance and therapeutic implications[J]. *Cells*, 2024, 13(22):1838.

[8] SINGH R, LETAI A, SAROSIEK K. Regulation of apoptosis in health and disease: The balancing act of BCL-2 family proteins[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(3):175-193.

[9] YANG J K. Death effector domain for the assembly of death-inducing signaling complex[J]. *Apoptosis*, 2015, 20(2):235-239.

[10] CHEN L, QU H, LIU B, et al. Low or oscillatory shear stress and endothelial permeability in atherosclerosis[J]. *Front Physiol*, 2024, 15:1432719.

[11] GIANOPOULOS I, DASKALOPOULOU S S. Macrophage profiling in atherosclerosis: Understanding the unstable plaque[J]. *Basic Res Cardiol*, 2024, 119(1):35-56.

[12] LACEY C A, MITCHELL W J, DADELAHI A S, et al. Caspase-1 and caspase-11 mediate pyroptosis, inflammation, and control of *Brucella* joint infection[J]. *Infect Immun*, 2018, 86(9):e00361-18.

[13] KETELUT-CARNEIRO N, FITZGERALD K A. Apoptosis, pyroptosis, and necroptosis-Oh my! The many ways a cell can die[J]. *J Mol Biol*, 2022, 434(4):167378.

[14] HSU S K, LI C Y, LIN I L, et al. Inflammation-related pyroptosis, a novel programmed cell death pathway, and its crosstalk with immune therapy in cancer treatment[J]. *Theranostics*, 2021, 11(18):8813-8835.

[15] VANAJA S K, RUSSO A J, BEHL B, et al. Bacterial outer membrane vesicles mediate cytosolic localization of LPS and caspase-11 activation[J]. *Cell*, 2016, 165(5):1106-1119.

[16] HOSEINI Z, SEPAHVAND F, RASHIDI B, et al. NLRP3 inflammasome: Its regulation and involvement in atherosclerosis[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(3):2116-2132.

[17] JIANG M, SUN X, LIU S, et al. Caspase-11-gasdermin D-mediated pyroptosis is involved in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:657486.

[18] LI Y, NIU X, XU H, et al. VX-765 attenuates atherosclerosis in ApoE deficient mice by modulating VSMCs pyroptosis[J]. *Exp Cell Res*, 2020, 389(1):111847.

[19] GALLUZZI L, KEPP O, CHAN F K, et al. Necroptosis:

- Mechanisms and relevance to disease[J]. *Annu Rev Pathol*, 2017, 12(1):103-130.
- [20] KARUNAKARAN D, GEOFFRION M, WEI L, et al. Targeting macrophage necroptosis for therapeutic and diagnostic interventions in atherosclerosis [J]. *Sci Adv*, 2016, 2(7): e1600224.
- [21] COORNAERT I, PUYLAERT P, MARCASOLLI G, et al. Impact of myeloid RIPK1 gene deletion on atherogenesis in ApoE-deficient mice[J]. *Atherosclerosis*, 2021, 322: 51-60.
- [22] LIN J, LI H, YANG M, et al. A role of RIP3-mediated macrophage necrosis in atherosclerosis development[J]. *Cell Rep*, 2013, 3(1):200-210.
- [23] ZHANG W, ZHOU R, LEI X, et al. Molecular mechanism on autophagy associated cardiovascular dysfunction in *Drosophila melanogaster*[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2025, 13: 1512341.
- [24] ZHU L, LIAO Y, JIANG B. Role of ROS and autophagy in the pathological process of atherosclerosis[J]. *J Physiol Biochem*, 2024, 80(4):743-756.
- [25] CHEN P S, WANG K C, CHAO T H, et al. Recombinant thrombomodulin exerts anti-autophagic action in endothelial cells and provides anti-atherosclerosis effect in apolipoprotein E deficient mice[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):3284.
- [26] TORISU K, SINGH K K, TORISU T, et al. Intact endothelial autophagy is required to maintain vascular lipid homeostasis[J]. *Aging Cell*, 2016, 15(1):187-191.
- [27] 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.
- [28] ELKAMMASH A, ZAKI A, TAWFIK O, et al. Ferroptosis: A key driver in atherosclerosis progression and arterial disease[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2024, 25(12):441.
- [29] JIANG X, STOCKWELL B R, CONRAD M. Ferroptosis: Mechanisms, biology and role in disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4):266-282.
- [30] 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.
- [31] GUO Q, QIAN C, QIAN Z M. Iron metabolism and atherosclerosis [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2023, 34(7): 404-413.
- [32] BAI T, LI M, LIU Y, et al. Inhibition of ferroptosis alleviates atherosclerosis through attenuating lipid peroxidation and endothelial dysfunction in mouse aortic endothelial cell[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 160:92-102.
- [33] CHRISTGEN S, ZHENG M, KESAVARDHANA S, et al. Identification of the PANoptosome: A molecular platform triggering pyroptosis, apoptosis, and necroptosis (PANoptosis) [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10:237.
- [34] WANG Y, KANNEGANTI T D. From pyroptosis, apoptosis and necroptosis to PANoptosis: A mechanistic compendium of programmed cell death pathways[J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2021, 19:4641-4657.
- [35] LEE S, KARKI R, WANG Y, et al. AIM2 forms a complex with pyrin and ZBP1 to drive PANoptosis and host defence[J]. *Nature*, 2021, 597(7876):415-419.
- [36] FIDLER T P, XUE C, YALCINKAYA M, et al. The AIM2 inflammasome exacerbates atherosclerosis in clonal haematopoiesis[J]. *Nature*, 2021, 592(7853):296-301.
- [37] BROZ P, DIXIT V M. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(7): 407-420.
- [38] ZHENG Z, LI K, YANG Z, et al. Transcriptomic analysis reveals molecular characterization and immune landscape of PANoptosis-related genes in atherosclerosis[J]. *Inflamm Res*, 2024, 73(6): 961-978.
- [39] CHEN H, XIE X, XIAO H, et al. A pilot study about the role of PANoptosis-based genes in atherosclerosis development[J]. *J Inflamm Res*, 2023, 16:6283-6299.
- [40] TSVETKOV P, COY S, PETROVA B, et al. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins[J]. *Science*, 2022, 375(6586):1254-1261.
- [41] YANG S, LI Y, ZHOU L, et al. Copper homeostasis and cuproptosis in atherosclerosis: Metabolism, mechanisms and potential therapeutic strategies[J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1):25.
- [42] SUDHAHAR V, XIAO Z, DAS A, et al. Endothelial Cu uptake transporter CTR1 senses disturbed flow to promote atherosclerosis through cuproptosis[J]. *Circulation*, 2024, 150(Suppl 1):A41428.
- [43] WANG X M, GENG S J, DAI L N, et al. Unc5b prevents macrophage-derived foam cell migration and promotes atherosclerotic development via the p53-cuproptosis signaling pathway[J]. *Life Sci*, 2025, 361:123334.
- [44] CUI Y, CHEN Y, GAN N, et al. A novel cuproptosis-related diagnostic gene signature and differential expression validation in atherosclerosis[J]. *Mol Biomed*, 2023, 4(1):21.
- [45] LIU X, NIE L, ZHANG Y, et al. Actin cytoskeleton vulnerability to disulfide stress mediates disulfidptosis[J]. *Nat Cell Biol*, 2023, 25(3):404-414.
- [46] ZHAO H, JIN Z, LI J, et al. Novel insights of disulfidptosis-mediated immune microenvironment regulation in atherosclerosis based on bioinformatics analyses[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 27336.
- [47] 卢力. 麝香保心丸对高脂喂养 apoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化的影响及机制研究[D]. 武汉:华中科技大学, 2019.
- LU L. The effects of Shexiang Baoxin pill on the development of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice fed HFD [D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2019.
- [48] 中国医师协会中西医结合医师分会心血管病专业委员会, 国家中医心血管病临床医学研究中心. 麝香保心丸治疗冠心病专家共识[J]. *中国中西医结合杂志*, 2022, 42(7):782-790.
- Cardiovascular Disease Committee of Chinese Medical Doctor

- Association, Branch of Integrated Traditional and Western Medicine Physicians, National Clinical Research Center for Chinese Medicine Cardiovascular Diseases. Expert consensus on Shexiang Baoxin pill for coronary heart disease[J]. *Chin J Integr Tradit West Med*, 2022, 42(7): 782-790.
- [49] 许滔,黄倩倩,彭立,等. 理气活血滴丸通过YAP/TAZ-JNK信号通路对低流体剪切力加载的人脐静脉内皮细胞凋亡的影响[J]. *时珍国医国药*, 2024, 35(9): 2169-2173.
- XU T, HUANG Q Q, PENG L, et al. Effect of Liqi Huoxue dropping pill on apoptosis of human umbilical vein endothelial cells under low fluid shear force through YAP/TAZ-JNK signaling pathway[J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2024, 35(9): 2169-2173.
- [50] 林建华,郝振华,艾俊峰,等. 理气活血滴丸治疗痰瘀互结型冠状动脉粥样硬化性心脏病稳定期疗效[J]. *中医临床研究*, 2019, 11(30): 36-39.
- LIN J H, HAO Z H, AI J F, et al. Therapeutic effect of Liqi Huoxue pellet on coronary heart disease of phlegm and blood stasis type in stable phase[J]. *Clin J Chin Med*, 2019, 11(30): 36-39.
- [51] 易琼,彭清华,郭志华,等. 心痛泰含药血清干预PI3K/Akt/HIF-1 α 通路抑制兔主动脉平滑肌细胞凋亡的作用机制[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2023, 25(6): 1998-2011.
- YI Q, PENG Q H, GUO H Z, et al. To explore the mechanism of Xintongtai medicated serum on inhibiting apoptosis of rabbit aortic vascular smooth muscle cell by interfering PI3K/Akt/HIF-1 α signaling pathway[J]. *Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol*, 2023, 25(6): 1998-2011.
- [52] 黄浩洋. 心痛泰颗粒改善稳定型心绞痛气滞血瘀证患者生活质量临床研究[D]. 长沙:湖南中医药大学, 2021.
- HUANG H Y. Clinical study on Xintongtai granules in improving the quality of life in patients with stable angina pectoris[D]. Changsha: Hunan University of Chinese Medicine, 2021.
- [53] 巫燕慧,林海丹,陈英男,等. 温肾化痰方对动脉粥样硬化模型大鼠主动脉血管平滑肌细胞凋亡及细胞内胆固醇酯的影响[J]. *西部中医药*, 2022, 35(3): 14-19.
- WU Y H, LIN H D, CHEN Y N, et al. Influence of kidney-warming phlegm-resolving prescription on the apoptosis of aortic vascular smooth muscle cells and intracellular cholesterol esters in atherosclerosis rat models[J]. *West J Tradit Chin Med*, 2022, 35(3): 14-19.
- [54] 罗银生. 温肾化痰方联合阿托伐他汀治疗脾肾阳虚高脂血症随机平行对照研究[J]. *中国现代药物应用*, 2018, 12(21): 200-201.
- LUO Y S. Randomized parallel-controlled study on Wenshen Huatan formula combined with atorvastatin in treating hyperlipidemia of spleen-kidney yang deficiency pattern[J]. *Chin J Mod Drug App*, 2018, 12(21): 200-201.
- [55] 沈仲琪. 基于ALK1-LDL通路探讨瓜蒌薤白半夏汤缓解ox-LDL诱导的血管内皮细胞损伤的作用机制[D]. 济南:山东中医药大学, 2021.
- SHEN Z Q. Based on ALK1-LDL pathway to explore the mechanism of Gualou Xiebai Banxia Decoction in alleviating ox-LDL-induced vascular endothelial cell injury[D]. Jinan: Shandong University of Chinese Medicine, 2021.
- [56] 王莉莉,陈芹,陈丽. 瓜蒌薤白半夏汤加减联合西药对冠状动脉粥样硬化性心脏病心绞痛临床效果及血脂的影响[J]. *中医临床研究*, 2020, 12(32): 27-29.
- WANG L L, CHEN Q, CHEN L. Clinical effects of the Gualou Xiebai Banxia decoction plus western medicine on angina pectoris in coronary heart disease and blood lipid[J]. *Clin J Chin Med*, 2020, 12(32): 27-29.
- [57] 高慧,王帅,何璠琦,等. 通脉降浊颗粒对动脉粥样硬化伴情志失调合病的细胞凋亡机制及相关因子表达的影响[J]. *时珍国医国药*, 2024, 35(11): 2581-2586.
- GAO H, WANG S, HE F Y, et al. Effects of Tongmai Jiangzhuo granules on cellular apoptosis mechanisms and related factor expression in atherosclerosis comorbid with emotional dysregulation[J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2024, 35(11): 2581-2586.
- [58] 何璠琦,王凤荣,王帅,等. 通脉降浊颗粒辅助干预冠脉血运重建术后再发心绞痛患者临床疗效及对生活质量的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(4): 154-158.
- HE F Y, WANG F R, WANG S, et al. Clinical efficacy of Tongmai Jiangzhuo granule in adjuvant treatment of patients with recurrent angina pectoris after coronary revascularization and its influence on quality of life[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2022, 40(4): 154-158.
- [59] PAN X, XU H, DING Z, et al. Guizhitongluo tablet inhibits atherosclerosis and foam cell formation through regulating Piezo1/NLRP3 mediated macrophage pyroptosis [J]. *Phytomedicine*, 2024, 132: 155827.
- [60] SHAO X, ZENG W, WANG Q, et al. Fufang Zhenzhu Tiaozhi (FTZ) suppression of macrophage pyroptosis: Key to stabilizing rupture-prone plaques[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 324: 117705.
- [61] 范穗强,孟春想,张凯娜,等. 复方贞术调脂胶囊联合阿托伐他汀治疗血脂异常的临床效果研究[J]. *中国医学创新*, 2022, 19(5): 92-95.
- FAN S Q, MENG C X, ZHANG K N, et al. Clinical effect of Fufang Zhenzhu Tiaozhi capsules combined with atorvastatin in the treatment of dyslipidemia[J]. *Med Innov China*, 2022, 19(5): 92-95.
- [62] 张卫丽,张卫红,刘海立,等. 基于ox-LDL信号通路探讨桑芪滋阴补肾汤对人脐静脉血管内皮细胞的影响及其作用机制[J]. *陕西中医*, 2023, 44(9): 1193-1197.
- ZHANG W L, ZHANG W H, LIU H L, et al. The effect of ox-LDL signaling pathway on the occurrence and development of carotid atherosclerosis in hypertension under the regulation of Sangqi Ziyin Bushen decoction and its mechanism[J]. *Shaanxi J Tradit Chin Med*, 2023, 44(9): 1193-1197.
- [63] 杨志,宋功如,许起琴,等. 桑芪滋阴补肾汤治疗阴虚阳亢证高血压颈动脉硬化患者的疗效及其血清炎症因子和血管内皮功能的影响[J]. *世界中西医结合杂志*, 2024, 19(8): 1657-1663.
- YANG Z, SONG G R, XU Q Q, et al. Efficacy of Sangqi Ziyin

- Bushen decoction in treating hypertensive patients with carotid atherosclerosis characterized by yin deficiency and yang hyperactivity syndrome, and its effects on serum inflammatory factors and vascular endothelial function [J]. *World J Integr Tradit West Med*, 2024, 19(8): 1657-1663.
- [64] ZHANG M, LIU Y, XU M, et al. Carotid artery plaque intervention with Tongxinluo capsule (CAPITAL): A multicenter randomized double-blind parallel-group placebo-controlled study [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 4545.
- [65] JIANG X, MA C, GAO Y, et al. Tongxinluo attenuates atherosclerosis by inhibiting ROS/NLRP3/Caspase-1-mediated endothelial cell pyroptosis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 304: 116011.
- [66] 于宁. 基于 mtROS/NLRP3 介导泡沫细胞焦亡探讨四妙勇安汤防治 AS 分子机制 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2023.
- YU N. Molecular mechanism of Simiao Yongan decoction in preventing atherosclerosis via mtROS/NLRP3-mediated pyroptosis in foam cells [D]. *Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine*, 2023.
- [67] 冯国平. 四妙勇安汤对冠心病不稳定型心绞痛患者血清 MMP-9、Hcy 水平的影响 [J]. *医学理论与实践*, 2020, 33(12): 1902-1904.
- FENG G P. Effect of Simiao Yongan decoction on serum levels of MMP-9 and Hcy in patients with unstable angina pectoris of coronary heart disease [J]. *J Med Theory Pract*, 2020, 33(12): 1902-1904.
- [68] 张小兵, 曾玲玲, 刘云, 等. 葛根苓连汤治疗湿热型冠心病心绞痛的疗效及对肠道菌群的影响 [J]. *中国临床研究*, 2022, 35(12): 1737-1740.
- ZHANG X B, ZENG L L, LIU Y, et al. Curative effect of Gegen Qinlian decoction on damp-heat type coronary heart disease with angina pectoris and its influence on intestinal flora [J]. *Chin J Clin Res*, 2022, 35(12): 1737-1740.
- [69] 郑一, 郭鹤, 包永睿, 等. 基于 NF- κ B/NLRP3/Caspase-1 通路介导的巨噬细胞焦亡探究葛根苓连汤对动脉粥样硬化易损斑块的干预机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(11): 70-78.
- ZHENG Y, GUO H, BAO Y R, et al. Mechanism of Gegen Qinliantang against vulnerable plaque of atherosclerosis: Based on macrophage pyroptosis mediated by NF- κ B/NLRP3/Caspase-1 pathway [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2022, 28(11): 70-78.
- [70] CHANG X, FENG X, LI S, et al. Taoren Honghua decoction alleviates atherosclerosis by inducing autophagy and inhibiting the PI3K-AKT signaling pathway to regulate cholesterol efflux and inflammatory responses [J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 144: 113629.
- [71] LI P, LI H, LI X, et al. San Jie Tong Mai Fang protects against atherosclerosis progression by regulating macroautophagy through the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2023, 82(4): 333-343.
- [72] 尹丽梅, 袁建, 陈楷, 等. 解毒活血方调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路对 ApoE^{-/-}动脉粥样硬化小鼠斑块稳定性的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(12): 112-120.
- YIN L M, YUAN J, CHEN K, et al. Jiedu Huoxue prescription affects plaque stability in ApoE^{-/-}Atherosclerosis mice by modulating PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2023, 29(12): 112-120.
- [73] 毕东雨, 范颖, 郑曙琴, 等. 基于 SIRT1/FOXO1 信号通路探讨黄芪葛根汤与瓜蒌汤合方对糖尿病动脉粥样硬化大鼠主动脉内皮功能的调控作用 [J]. *时珍国医国药*, 2023, 34(8): 1825-1828.
- BI D Y, FAN Y, ZHENG S Q, et al. Regulatory effects of combined Huangqi Gegen decoction and Gualou decoction on aortic endothelial function in diabetic atherosclerotic rats via the SIRT1/FOXO1 signaling pathway [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2023, 34(8): 1825-1828.
- [74] 朱敬轩, 陈文娜, 宋囡, 等. 丹萎片对 ApoE^{-/-}小鼠肝脏脂质沉积自噬及脂质代谢的调节作用 [J]. *时珍国医国药*, 2023, 34(2): 269-272.
- ZHU J X, CHEN W N, SONG N, et al. Danlou tablets modulate autophagy and lipid metabolism to reduce hepatic steatosis in ApoE^{-/-} mice [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2023, 34(2): 269-272.
- [75] 吴茜, 侯信铮, 吕乾瑜, 等. 痰瘀同治法(丹萎片)对动脉粥样硬化患者血管内皮功能的作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(12): 168-175.
- WU Q, HOU X Z, LYU Q Y, et al. Effect of stagnation of phlegm and blood stasis (Danlou tablet) on vascular endothelial function in patients with atherosclerosis [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2025, 31(12): 168-175.
- [76] 亓玉婕, 何湛湛, 杨楨, 等. 基于 TRPV1 对动脉血管平滑肌的自噬作用探讨人参汤治疗 AS 的作用机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(12): 55-62.
- QI Y J, HE Z Z, YANG Z, et al. Mechanism of Renshentang in treatment of atherosclerosis based on autophagic effect of TRPV1 on arterial smooth muscle [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2023, 29(12): 55-62.
- [77] 杨阳. 基于自噬理论探讨参七冠心方抗动脉粥样硬化的作用机制研究 [D]. 昆明: 云南中医药大学, 2023.
- YANG Y. The study on the mechanism of Shenqi Guanxin decoction anti-atherosclerosis based on autophagy theory [D]. Kunming: Yunnan University of Chinese Medicine, 2023.
- [78] 宁亚蒙. 参七冠心病方治疗不稳定型心绞痛气虚血瘀证的临床观察 [D]. 昆明: 云南中医药大学, 2023.
- NING Y M. Clinical Observation of ShenQi GuanXin prescription in the treatment of Qi deficiency and blood stasis syndrome of unstable angina [D]. Kunming: Yunnan University of Chinese Medicine, 2023.
- [79] 何信用, 王俊岩, 宋囡, 等. 二陈汤合桃红四物汤调控 p53/SLC7A11 介导的氧化损伤及铁死亡抗动脉粥样硬化的作用及机制研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(5): 2344-2348.
- HE X Y, WANG J Y, SONG N, et al. Effects and mechanism of Erchen decoction and Taohong Siwu decoction on the regulation of p53/SLC7A11 mediated oxidative damage and ferroptosis on atherosclerosis [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2020, 35(5):

- 2344-2348.
- [80] 李烽, 阙新新, 陈达开. 二陈汤合桃红四物汤治疗微血管性心绞痛痰瘀互结证54例[J]. 浙江中医杂志, 2024, 59(2): 136-137.
LI F, QUE X X, CHEN D K. Erchen decoction combined with Taohong Siwu decoction in the treatment of 54 cases of microvascular angina pectoris with phlegm and blood stasis syndrome[J]. Zhejiang J Tradit Chin Med, 2024, 59(2): 136-137.
- [81] ZHANG M, MAO C, DAI Y, et al. Qixian granule inhibits ferroptosis in vascular endothelial cells by modulating TRPML1 in the lysosome to prevent postmenopausal atherosclerosis[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 328: 118076.
- [82] SHI J, YANG M M, YANG S, et al. MaiJiTong granule attenuates atherosclerosis by reducing ferroptosis via activating STAT6-mediated inhibition of DMT1 and SOCS1/p53 pathways in LDLR^{-/-} mice[J]. Phytomedicine, 2024, 128: 155489.
- [83] 杨莹, 王群, 王莹, 等. 四君子汤通过 miR-375/xCT/GPX4 途径改善 ApoE^{-/-} 动脉粥样硬化小鼠肝脏脂质沉积的分子机制[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(12): 2868-2870.
YANG Y, WANG Q, WANG Y, et al. Molecular mechanism of Sijunzi decoction in improving hepatic lipid deposition in ApoE^{-/-} atherosclerotic mice via the miR-375/xCT/GPX4 pathway[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2022, 33(12): 2868-2870.
- [84] 孙乐. 基于 NCOA4 介导的铁自噬-铁死亡通路探讨加味二至丸调控 AS 脂质代谢的临床及机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2023.
SUN L. Study on the clinical and mechanism of modified Erzhi pill in regulating lipid metabolism in as based on NCOA4 mediated iron autophagy and iron death pathway [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2023.
- [85] 高迪, 田腾辉, 于克英, 等. 豁痰解毒通络饮调控 Nrf2/GPX4 通路抑制铁死亡改善 ApoE^{-/-} 小鼠动脉粥样硬化病变[J]. 中国中药杂志, 2025, 50(7): 1908-1919.
GAO D, TIAN T H, YU K Y, et al. Huotan Jiedu Tongluo Decoction inhibits ferroptosis by regulating Nrf2/GPX4 pathway to ameliorate atherosclerotic lesions in ApoE^{-/-} mice[J]. China J Chin Mater Med, 2025, 50(7): 1908-1919.
- [86] 宋玮, 张钟艺, 王楷, 等. 茺菟丸抑制氧化三甲胺介导的 ROS/TXNIP/NLRP3 信号通路诱导血管内皮细胞焦亡[J]. 中草药, 2024, 55(4): 1215-1227.
SONG W, ZHANG Z Y, WANG K, et al. Zhuyu pill inhibits pyroptosis of vascular endothelial cells induced by ROS/TXNIP/NLRP3 signaling pathway mediated by trimethylamine oxide[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(4): 1215-1227.
- [87] 宋玮, 张钟艺, 张小波, 等. 茺菟丸调控 p53/SLC7A11 信号通路介导氧化损伤及铁死亡减轻动脉粥样硬化[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(15): 4118-4127.
SONG W, ZHANG Z Y, ZHANG X B, et al. Zhuyu pill regulate p53/SLC7A11 signaling pathway-mediated oxidative damage and ferroptosis to treat atherosclerosis[J]. China J Chin Mater Med, 2024, 49(15): 4118-4127.
- [88] 刘孟楠, 韩梅, 秦旭佩, 等. 基于内质网应激探讨蛭龙活血通瘀胶囊对 ox-LDL 诱导巨噬细胞凋亡及泡沫细胞形成的影响[J]. 中药材, 2021, 44(6): 1463-1469.
LIU M N, HAN M, QIN X P, et al. Effect of Zhilong Huoxue Tongyu capsules on ox-LDL-induced macrophage apoptosis and foam cell formation based on endoplasmic reticulum stress[J]. J Chin Med Mater, 2021, 44(6): 1463-1469.
- [89] LIU M, WANG R, CHEN M, et al. Zhilong Huoxue Tongyu capsule inhibits rabbit model of hyperlipidemia and atherosclerosis through NF-kappaB/NLRP3 signaling pathway [J]. Heliyon, 2023, 9(11): e20026.
- [90] 秦合伟, 王梦楠, 李彦杰, 等. 血管软化丸调控 AMPK/NLRP3 信号通路防治动脉粥样硬化的机制研究[J]. 中华中医药学刊, 2025, 43(5): 35-39, 273-275.
QIN H W, WANG M N, LI Y J, et al. Mechanism of vascular softening pill regulating AMPK/NLRP3 signalling pathway against atherosclerosis[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2025, 43(5): 35-39, 273-275.
- [91] 赵晶, 秦合伟, 李彦杰, 等. 血管软化丸调控 PI3K/Akt/mTOR 通路影响细胞自噬及抗动脉粥样硬化的作用机制研究[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(1): 65-69.
ZHAO J, QIN H W, LI Y J, et al. Mechanism of vascular softening pills anti-atherosclerosis based on regulation of macrophage autophagy by PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2020, 38(1): 65-69.
- [92] 孙孟艳, 秦合伟, 李彦杰, 等. 血管软化丸调控 Nrf2/xCT/GPX4 通路抑制血管内皮细胞铁死亡改善动脉粥样硬化的作用机制[J]. 北京中医药大学学报, 2024, 47(3): 383-393.
SUN M Y, QIN H W, LI Y J, et al. Xueguan Ruanhua pill improve atherosclerosis by inhibiting ferroptosis through the Nrf2/xCT/GPX4 pathway[J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2024, 47(3): 383-393.
- [93] HOU C, JIANG X, SHENG W, et al. Xinmaikang (XMK) tablets alleviate atherosclerosis by regulating the SREBP2-mediated NLRP3/ASC/caspase-1 signaling pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 319(Pt 2): 117240.
- [94] 陈鑫, 叶小汉, 曹艳红, 等. 心脉康增强血管平滑肌细胞自噬改善 ApoE^{-/-} 小鼠动脉粥样硬化[J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(7): 914-920.
CHEN X, YEX H, CAO, Y H, et al. Xinmaikang improves atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice by enhancing autophagy of vascular smooth muscle cells[J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2023, 34(7): 914-920.
- [95] 于宁, 宋囡, 王莹, 等. 四妙勇安汤抑制焦亡通路 TLR4/NLRP3/Caspase-1 防治动脉粥样硬化机制研究[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(8): 199-203.
YU N, SONG N, WANG Y, et al. Study on mechanism of Simiao Yong'an decoction inhibiting pyroptosis pathway TLR4/NLRP3/caspase-1 to prevent and treat atherosclerosis [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2021, 39(8): 199-203.
- [96] 于红红, 陈茜, 李芳, 等. 四妙勇安汤含药血清对 ox-LDL 诱导的泡沫化巨噬细胞活化与自噬的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(3): 270-274.
YU H H, CHEN Q, LI F, et al. Effect of Simiao Yong'an decoction

- containing serum on activation and autophagy of foam macrophages induced by ox-LDL[J]. *Chin J Immunol*, 2022, 38(3): 270-274.
- [97] 赵宇琪, 孙小扉, 宋囡, 等. 健脾祛痰化痰方通过 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 信号通路影响炎症防治动脉粥样硬化[J]. *时珍国医国药*, 2024, 35(4): 858-863.
- ZHAO Y Q, SUN X F, SONG N, et al. Jianpi Qutan Huayu formula prevents atherosclerosis by modulating the NLRP3/Caspase-1/GSDMD signaling pathway to attenuate inflammation [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2024, 35(4): 858-863.
- [98] 裴宇鹏, 陈智慧, 孟晓媛, 等. 健脾祛痰化痰方调节 miR-155/Rheb/mTOR 途径介导内皮细胞自噬防治动脉粥样硬化机制研究[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(9): 29-34.
- PEI Y P, CHEN Z H, MENG X Y, et al. Mechanism of prevention and treatment of arteriosclerosis by Jianpi Qutan Huayu formula regulating miR-155/Rheb/mTOR pathway to mediate autophagy of endothelial cells[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2022, 40(9): 29-34.
- [99] 刘永瑞, 唐娜, 王林, 等. 基于细胞焦亡 NF- κ B 信号通路探讨黄连解毒汤干预动脉粥样硬化斑块的作用机制[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(23): 4265-4273.
- LIU Y R, TANG N, WANG L, et al. The Effect of Huanglian Jiedu decoction on atherosclerosis based on NF- κ B signaling pathway of pyroptosis[J]. *Chin J Integr Med Cardio Cerebrovasc Dis*, 2022, 20(23): 4265-4273.
- [100] 于红红, 俞琦, 许滔, 等. 黄连解毒汤含药血清对 ox-LDL 诱导的 RAW264.7 源性泡沫细胞模型自噬及炎症反应的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(7): 3828-3832.
- YU H H, YU Q, XU T, et al. Effects of Huanglian Jiedu decoction containing serum on autophagy and inflammation in ox-LDL induced RAW264.7 foam cell model[J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2021, 36(7): 3828-3832.
- [101] 龚兆会, 高黎, 翟惠奇, 等. 基于 Nrf2/GPX4 通路调控铁死亡探讨黄连解毒汤对动脉粥样硬化小鼠的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(3): 22-28.
- GONG Z H, GAO L, ZHAI H Q, et al. Effect of Huanglian Jiedutang in regulating ferroptosis in mice with atherosclerosis based on Nrf2/GPX4 signaling pathway[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2025, 31(3): 22-28.
- [102] 吴奇东, 陶丽, 陈冉, 等. 冠心康调控 FTO 的 m⁶A 甲基化抑制炎症和凋亡抗动脉粥样硬化的研究[J]. *时珍国医国药*, 2024, 35(6): 1281-1284.
- WU Q D, TAO L, CHEN R, et al. Guanxinkang inhibits inflammation and apoptosis and prevents atherosclerosis by regulating m⁶A methylation of FTO[J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2024, 35(6): 1281-1284.
- [103] 李斯锦, 陶丽宇, 王怡茹, 等. 冠心康通过激活 ERK5/Nrf2 通路对 ox-LDL 和 LPS 诱导的巨噬细胞铁死亡的影响[J]. *时珍国医国药*, 2024, 35(1): 12-17.
- LI S J, TAO L Y, WANG Y R, et al. Effect of Guanxinkang on ox-LDL and LPS induced ferroptosis in macrophages by activating ERK5/Nrf2 pathway[J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2024, 35(1): 12-17.
- [104] 王隼丞, 葛鸾蝶, 曹盼夏, 等. 基于 PI3K/Akt 信号通路探讨茯苓杏仁甘草汤抗动脉粥样硬化巨噬细胞凋亡的作用机制[J]. *时珍国医国药*, 2023, 34(9): 2075-2079.
- WANG D C, GE L D, CAO P X, et al. Mechanism of Fuling Xingren Gancao formula inhibiting macrophages apoptosis in atherosclerosis based on PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2023, 34(9): 2075-2079.
- [105] 吴林柯. 基于 TFEB 探讨茯苓杏仁甘草汤调控巨噬细胞自噬干预动脉粥样硬化炎症的作用机制[D]. 郑州: 河南中医药大学, 2023.
- WU L K. Mechanism of Fuling Xingren Gancao granule inhibits inflammation in atherosclerosis by regulating macrophage autophagy based on TFEB[D]. Zhengzhou: Henan University of Traditional Chinese Medicine, 2023.
- [106] 王海贝, 容子玲, 张路煜, 等. 补阳还五汤调控衣霉素诱导的 ApoE^{-/-}小鼠内质网应激从而减少动脉粥样硬化易损斑块面积[J]. *中药新药与临床药理*, 2022, 33(6): 721-726.
- WANG H B, RONG Z L, ZHANG L Y, et al. Buyang Huanwu decoction regulates tunicamycin induced endoplasmic reticulum stress in ApoE^{-/-} mice and reduces the area of vulnerable plaque in atherosclerosis[J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2022, 33(6): 721-726.
- [107] 范增光, 刘怡雯, 袁野. 补阳还五汤调控自噬稳定斑块抗动脉粥样硬化机制研究[J]. *四川中医*, 2024, 42(9): 56-61.
- FAN Z G, LIU Y W, YUAN Y. Study on the mechanism of Buyang Huanwu decoction regulating autophagy to stabilize plaque to anti atherosclerosis[J]. *J Sichuan Tradit Chin Med*, 2024, 42(9): 56-61.
- [108] 蔡鑫桂, 蔡海荣, 赵帅, 等. 疏肝温胆汤对动脉粥样硬化大鼠内皮功能、自噬及凋亡的影响[J]. *时珍国医国药*, 2023, 34(5): 1033-1036.
- CAI X G, CAI H R, ZHAO S, et al. Effects of Shugan Wendan decoction on endothelial function, autophagy, and apoptosis in atherosclerotic rats[J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2023, 34(5): 1033-1036.
- [109] ZHANG Z, GAO J, WANG J, et al. Mechanism of Zhishi Xiebai Guizhi decoction to treat atherosclerosis: Insights into experiments, network pharmacology and molecular docking[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 333: 118466.
- [110] 谷依檬. 活血解毒优化方调控 inflammasomes/Caspases 通路抗 J774A.1 巨噬细胞凋亡/焦亡的机制研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2023.
- GU Y M. Study on the mechanism of Huoxue Jiedu optimized prescriptin in inhibiting J774A.1 macrophage apoptosis/pyroptosis through inflammasomes/Caspases pathway [D]. Beijing: China Academy of Chinese Medical Sciences, 2023.

[责任编辑 王鑫]