

铁稳态失衡促进动脉粥样硬化形成及中医药治疗机制探析

王茂泓¹, 熊建华¹, 张浩¹, 闫晓红¹, 万强^{2*}

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

[摘要] 铁是人体维持正常生理功能不可或缺的微量元素,广泛参与氧运输、能量代谢及细胞信号传导等关键过程,其稳态平衡对维持心血管系统结构完整与功能稳定至关重要。近年来研究表明,铁稳态失衡尤其是铁过载,已成为动脉粥样硬化(AS)发生发展的重要危险因素,其下游诱导的铁死亡可通过促进氧化应激、脂质过氧化、炎症反应等多途径形成“铁过载-脂质过氧化-炎症”恶性三角,三者相互协同加速斑块形成与进展。中医药在防治AS方面凸显整体调节、多靶点协同的独特优势,临床疗效确切,其作用机制除改善血脂代谢、保护血管内皮外,更与调节机体铁稳态密切相关。该文从“系统性铁稳态失衡”及“铁过载-脂质过氧化-炎症”恶性三角的新视角出发,旨在梳理近年来国内外关于铁稳态失衡与AS关联性的研究进展,并将现代医学的铁稳态失衡机制与中医“瘀毒互结”病机理论相融合,重点探析中医药通过干预铁过载关键通路、抑制铁死亡等途径调节铁稳态的潜在分子机制,总结中药复方构建的“减铁-抗氧化-抗炎”网络,及中药单体通过共享核因子E₂相关因子2(Nrf2)、核转录因子- κ B(NF- κ B)等关键靶点协同抗“系统性铁稳态失衡”的作用特点,为防治AS提供兼具中医理论特色与现代科学依据的思路和理论依据。

[关键词] 铁稳态; 动脉粥样硬化; 中医药; 氧化应激; 炎症

[中图分类号] R282;R259;R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)19-0279-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20251807

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20251215.1313.001>

[网络出版日期] 2025-12-15 16:19:05 **[增强出版附件]** 内容详见<http://www.syfjxzz.com>或<http://cnki.net>



Iron Homeostasis Imbalance Promotes Atherosclerosis and Therapeutic Mechanisms of Traditional Chinese Medicine

WANG Maohong¹, XIONG Jianhua¹, ZHANG Hao¹, YAN Xiaohong¹, WAN Qiang^{2*}

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

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

[Abstract] Iron is an indispensable trace element for the human body to maintain normal physiological functions, widely participating in key processes such as oxygen transport, energy metabolism, and cell signal transduction. The homeostasis of iron is crucial for maintaining the structural integrity and functional stability of the cardiovascular system. Recent studies have shown that iron homeostasis imbalance, especially iron overload, has become a major risk factor for the occurrence and development of atherosclerosis (AS). The downstream-induced ferroptosis can form a "iron overload-lipid peroxidation-inflammation" vicious triangle through multiple pathways such as promoting oxidative stress, lipid peroxidation, and inflammatory response, and the three mutually reinforce each other to accelerate plaque formation and progression. Traditional Chinese medicine (TCM) has demonstrated unique advantages in the prevention and treatment of AS, with definite clinical efficacy. Its mechanism of action, in addition to improving lipid metabolism and protecting vascular endothelium, is closely related to the regulation of iron homeostasis in the body. From the new perspectives of systemic iron homeostasis imbalance and the "iron overload-lipid peroxidation-inflammation" vicious triangle, this article reviews the research progress in the association between iron homeostasis imbalance and AS in recent years, and integrate the mechanism of iron homeostasis imbalance in modern medicine with the TCM theory of stasis

[收稿日期] 2025-10-31

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82374367);江西省自然科学基金项目(20242BAB26163,20232BAB206144);江西省中医心血管病重点实验室项目(20242BCC32096);国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目(zyyzdxk-2023113)

[第一作者] 王茂泓,博士,主任中医师,从事内科疾病的临床及基础研究,E-mail:wangmaohong19@163.com

[通信作者] *万强,博士,副主任中医师,从事心血管疾病的临床及基础研究,E-mail:wanqiang109559140@163.com

and toxin interconnection. It focuses on exploring the potential molecular mechanisms of TCM in regulating iron homeostasis through intervention in key pathways of iron overload and inhibition of ferroptosis, summarizes the "iron reduction-antioxidation-anti-inflammation" network constructed by TCM compound prescriptions, and the characteristics of TCM active components in synergistically resisting systemic iron homeostasis imbalance through sharing key targets such as nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) and nuclear factor (NF)- κ B. This article provides ideas and a theoretical basis that combine the characteristics of TCM theory with modern scientific evidence for the prevention and treatment of AS.

[Keywords] iron homeostasis; atherosclerosis; traditional Chinese medicine; oxidative stress; inflammation

心血管疾病(CVD)是严重威胁人类生命健康的主要疾病,数据显示,目前中国CVD现患人数3.3亿,我国居民CVD死亡率占城乡居民疾病死亡总数的40%以上,高于肿瘤及其他疾病,居首位^[1]。动脉粥样硬化(AS)是多种CVD的共同病理基础,其病理特点是血液中的脂质进入动脉管壁并沉积于内膜形成粥样斑块,可出现斑块内出血、斑块破裂、血栓形成、钙化、动脉瘤的形成等继发性病变^[2]。曾有多种学说如脂质浸润学说、血栓形成学说、慢性炎症学说等,从不同的角度来阐述、揭示AS的形成机制。随着研究的深入,人们逐渐认识到机体铁稳态失衡出现的铁过载及铁死亡均参与AS的形成,且在其许多生理过程中均必不可少^[3-4]。铁过载可导致氧化应激水平急剧升高,加剧低密度脂蛋白(LDL)的氧化修饰,促进泡沫细胞形成和斑块的不稳定^[5];在AS斑块中,巨噬细胞、血管内皮细胞(VECs)和血管平滑肌细胞(VSMCs)均可发生铁死亡,从而加速斑块进展和破裂^[6]。系统性铁稳态包括调控肝脏铁调素(Hepcidin)、巨噬细胞的铁回收、VSMCs的铁代谢等因素,在AS中的协同与失衡中至关重要。

AS在中医属于“中风”“胸痹”“真心痛”等范畴,中医药在“整体观念”和“辨证论治”理论指导下,运用活血化瘀、清热解毒、化痰散结等治法治疗AS取得了良好疗效。近年来,中医药以“铁稳态”为靶点,通过干预铁过载、铁死亡和调控铁代谢通路治疗AS疗效确切。AS中的铁稳态失衡是一个多器官、多细胞类型参与的系统性紊乱在血管壁的局部体现。现有综述多聚焦于铁过载、铁死亡本身,对于系统性铁稳态调控的关联论述不足。而本文旨在构建一个“系统性铁稳态-血管局部铁失衡-AS”的级联框架,并在此框架下审视中医药多靶点、整体调节的优势,并探析中医药通过干预铁过载、铁死亡等途径调节铁稳态抗AS的潜在分子机制。

1 系统性铁稳态失衡促进AS形成的机制

铁是人体必需的微量元素,在氧运输、DNA合成、能量代谢及细胞信号传导中起关键作用。机体铁稳态主要通过Hepcidin与膜铁转运蛋白(FPN)的相互作用调控,共同控制铁的吸收、释放及血浆铁浓度^[7]。FPN是唯一已知的细胞铁输出蛋白,与Hepcidin结合后通过“Hepcidin-抑制FPN活性-调节血浆铁水平”的路径维持铁稳态^[8]。铁稳态失衡如铁过载及其下游诱导的铁死亡,是推动AS发生、发展的重要病理环节。

1.1 铁过载与AS 铁过载指机体总铁含量超过生理需求,多余的铁以游离铁、不稳定铁池等“非储存铁”形式存在,其致AS的根本机制是活性氧(ROS)过量生成,主要由过氧化

氢(H_2O_2)通过Fenton反应实现。亚铁离子(Fe^{2+})与 H_2O_2 反应生成氧化性极强的羟基自由基($\cdot OH$),可无差别攻击脂质、蛋白质和DNA等生物大分子^[9]。铁过载时Fenton反应加剧,细胞内、外ROS水平急剧升高导致脂肪酸过氧化,进而诱导氧化应激、加剧炎症反应、损伤VECs及促进泡沫细胞形成,直接推动AS进程。因此,“铁过载-脂质过氧化-炎症”恶性三角是驱动AS进展的核心环节。

1.1.1 铁过载与VECs损伤及功能障碍 血管内皮功能失调是AS的始动环节。VECs构成血管壁内层,具有维持血管通透性、调节血流、产生一氧化氮(NO)及调节免疫等功能。铁过载产生的氧化应激会降低内皮源性NO的生物利用度;NO被ROS淬灭后,血管易收缩,炎症细胞易于黏附至内皮,导致VECs损伤。受损VECs分泌血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)及趋化因子,吸引单核细胞和淋巴细胞黏附并迁移至内皮下层,促进AS形成^[10]。

1.1.2 铁过载与LDL的氧化修饰 铁过载时, $\cdot OH$ 可直接攻击内皮下层的LDL,将其氧化为氧化LDL(ox-LDL),加剧炎症并进一步损害血管内皮,降低NO、内皮素-1(ET-1)及核因子 E_2 相关因子2(Nrf2)水平,促进血小板活化和血栓形成^[11]。此外,ox-LDL还可破坏VECs细胞膜完整性,削弱血管内皮屏障功能,促进单核细胞和血小板黏附至血管壁,启动AS早期病变。

1.1.3 铁过载与巨噬细胞功能紊乱及泡沫细胞形成 在铁过载环境中,ox-LDL无法被正常LDL受体识别,主要被巨噬细胞表面的清道夫受体SR-A1、CD36吞噬,导致细胞内脂质堆积并转化为泡沫细胞。铁过载诱导的氧化应激还会损害巨噬细胞功能,降低胆固醇外流能力,加速泡沫细胞形成。此外,铁过载促进巨噬细胞向促炎M1型极化,释放肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6),维持斑块内慢性炎症^[12]。

1.1.4 铁过载与VSMCs表型转换 AS病变后期,VSMCs迁移至内膜并分泌胶原蛋白,形成稳定斑块的纤维帽。铁过载可诱导VSMCs从收缩型向合成型转换,同时ROS促进VSMCs凋亡,并激活基质金属蛋白酶(MMPs)降解胶原纤维,导致纤维帽变薄、斑块不稳定,加速AS进程^[13]。

1.1.5 铁过载与血管炎症反应 铁过载通过“氧化应激-炎症”正反馈循环放大血管炎症。游离铁及 $\cdot OH$ 可激活VECs和巨噬细胞内的Toll样受体4(TLR4),通过髓样分化因子88(MyD88)依赖途径激活核转录因子- κ B(NF- κ B)通路,进而促进TNF- α 、IL-6、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)等炎症因子

表达,招募单核细胞迁移、分化,并促进VSMCs增殖与内膜迁移,加剧斑块炎症浸润和纤维增生^[14]。

综上,“铁过载-脂质过氧化-炎症”构成自我驱动的恶性循环。铁过载启动Fenton反应产生大量 $\cdot\text{OH}$,引发脂质过氧化链式反应,其终产物丙二醛(MDA)进一步损害细胞。同时,铁及氧化应激激活NF- κB 和NLRP3炎症小体等通路,释放促炎因子加剧炎症。炎症与氧化应激又可反作用于铁代谢:炎症因子刺激肝脏合成Hepcidin,通过抑制FPN将铁禁锢在巨噬细胞内;氧化应激破坏储铁蛋白,导致铁异常泄漏。二者共同导致系统性铁稳态失衡,推动AS进展。铁过载促进脂肪酸过氧化导致AS形成的机制见增强出版附加材料。

1.2 铁死亡与AS 铁死亡是一种铁依赖性的非凋亡程序性细胞死亡,以脂质过氧化物(LPO)蓄积为特征,在AS进展中日益成为重要因素。VECs、VSMCs和巨噬细胞均可发生铁死亡,破坏血管壁结构与功能,加速AS斑块进展和破裂^[15]。

1.2.1 VECs铁死亡与AS 发生铁死亡的VECs可释放损伤相关分子模式(DAMPs)激活TLR4/NF- κB 信号通路,诱导MCP-1、VCAM-1、ICAM-1分泌,吸引单核细胞黏附并迁移至内皮下。此外,铁死亡产生的LPO能使LDL氧化成ox-LDL,形成“氧化应激-铁死亡-ox-LDL增多”的正反馈^[9]。AS微环境中的铁超载可诱导VECs铁死亡,减少其数量并抑制增殖分化能力,导致内皮损伤修复受阻,加速脂质条纹形成^[16]。此外,在血流剪切力紊乱区域,VECs因FPN下调导致细胞内铁蓄积,更易发生铁死亡,进而破坏内皮屏障功能,促进单核细胞黏附与AS形成^[17]。

1.2.2 VSMCs铁死亡与AS AS斑块纤维帽中发生铁死亡的VSMCs数量与斑块易损性正相关。ox-LDL与炎症因子诱导的VSMCs铁死亡,一方面直接减少VSMCs数量,导致胶原合成不足;另一方面,铁死亡产生的LPO可激活MMP-9降解胶原纤维,使纤维帽变薄、脆性增加,增加斑块破裂风险^[18]。铁死亡还会抑制VSMCs向合成型表型转化,其机制涉及激活线粒体ROS/p38丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路,下调 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)、骨桥蛋白等合成型标志物表达,阻碍VSMCs迁移至损伤部位进行修复^[19]。Yes相关蛋白1(YAP1)是调节不稳定斑块中VSMCs铁死亡的关键因子,前蛋白转化酶枯草溶菌素9(PCSK9)可与YAP1相互作用并促进其溶酶体降解,进而抑制核蛋白1表达,诱导VSMCs铁死亡,加速斑块失稳^[20]。

1.2.3 巨噬细胞铁死亡与AS 巨噬细胞摄取ox-LDL后,细胞内铁代谢发生紊乱。ox-LDL通过激活烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶产生ROS,上调转铁蛋白受体1(TFR1)并抑制FPN,导致铁超载;铁超载又经Fenton反应产生更多ROS,一方面增强清道夫受体表达,加速泡沫细胞形成;另一方面,铁死亡导致泡沫细胞崩解,释放脂质和游离铁,被周围巨噬细胞吞噬,同时降低超氧化物歧化酶(SOD)及谷胱甘肽(GSH)水平,促使斑块脂质核心扩大^[21]。铁死亡还会削弱巨噬细胞的“胞葬作用”,铁超载诱导的脂质过氧化损伤吞噬受体MerTK,减少对凋亡细胞的清除;未被清除

的凋亡细胞发生“继发性坏死”,释放更多脂质和炎症因子,扩大脂质核心并加剧炎症,细胞内游离 Fe^{2+} 通过激活ROS/p53通路,抑制M2型标志物精氨酸酶1(Arg-1)、IL-10表达,促进M1型标志物诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、TNF- α 、IL-6释放,加剧血管壁炎症并破坏周围细胞铁稳态,形成恶性循环^[22]。血小板P2Y₁₂是预防AS血栓并发症的靶标,研究表明,其抑制剂可抑制巨噬细胞中NF- κB p65磷酸化及Hepcidin表达,从而阻止细胞内铁死亡,而P2Y₁₂激活则逆转此效应,证实P2Y₁₂可阻止巨噬细胞内铁死亡及AS的发生^[23]。

综上,铁过载与铁死亡存在密切因果关联:铁过载是诱发铁死亡的前提,铁死亡则是铁过载导致细胞损伤的关键机制。铁过载时,细胞内 Fe^{2+} 通过Fenton反应大量生成ROS,并可直接激活脂氧合酶,促进多不饱和脂肪酸(PUFA)氧化产生脂质过氧化物,启动铁死亡。同时,铁过载削弱细胞抗氧化防御:过量ROS消耗GSH并抑制谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)活性,且可下调胱氨酸/谷氨酸转运体,减少GSH合成,共同导致脂质过氧化物清除受阻,促使铁死亡发生。这一由铁过载驱动、铁死亡执行的病理过程在AS形成中至关重要,理解铁过载与铁死亡之间的级联关系,可为通过铁螯合剂、铁死亡抑制剂或调节铁代谢稳态治疗AS提供理论依据与干预靶点。铁死亡促进AS形成的机制见增强出版附加材料。铁稳态失衡调控AS的关键信号通路总结见表1。

2 中药复方干预铁稳态失衡治疗AS

有研究将现代医学的铁稳态失衡机制与中医“瘀毒互结”病机理论相融合,认为“铁过载”可类比为“瘀血内生”的微观表现,将“铁死亡”导致的脂质过氧化和炎症类比为“瘀毒互结”或“浊毒伤络”^[24]。铁过载所致“铁瘀”是AS之始,过量铁属“有形之邪”,在脏腑组织中异常沉积、蓄滞会阻滞气血运行、瘀阻脏腑经络,形成“瘀滞”导致气机郁遏、血行不畅、代谢障碍,进而化生痰浊、毒邪,损伤血管功能。铁死亡所生“脂毒”“炎毒”是AS进展关键。中医药治疗AS基于辨证论治理论组方,体现了活血化瘀、清热解毒、化痰散结的治则,可通过多成分协同作用调节机体铁稳态,在分子层面表现为促进铁安全储存、清除脂质过氧化物、抑制炎症小体活化等。

作为体现“活血解毒”治法的代表方剂,黄连解毒汤可显著降低血清LDL胆固醇(LDL-C)及脂质过氧化产物MDA,减少AS小鼠主动脉粥样斑块的面积。该方可激活Nrf2信号通路,上调铁死亡关键调节因子溶质载体家族7成员11(SLC7A11)的表达,增强铁蛋白的降解能力与过量铁离子的清除效率;并通过Nrf2核转位作用进一步上调GPX4的活性,促进巨噬细胞自噬流形成,最终阻断铁死亡级联反应^[25]。

补阳还五汤以“益气活血通络”为核心功效,在缺血性卒中模型中已证实其铁调节作用^[26],近年研究发现其对心血管同样有保护作用。心脏组织中的异常铁超载是由血红素氧化酶1(Hmox1)升高引起的,Hmox1催化血红素降解并产生双脂蛋白、一氧化碳和不稳定的铁,从而导致铁的积累。补阳还五汤可直接结合Hmox1,抑制其介导的铁过载发挥显

表 1 铁稳态失衡调控 AS 的关键信号通路
Table 1 Key signaling pathways regulating AS through iron homeostasis imbalance

通路类别	关键通路	核心分子	作用机制	与 AS 的关联
铁代谢 TFR1 信号通路 相关通路	HIF-1α 信号通路	TFR1、Ferritin、FPN	TFR1 介导铁摄取, Ferritin 储存铁, FPN 介导铁外排; 铁过载时 TFR1 ↑、Fenton 反应和铁死亡, 加速泡沫细胞 FPN ↓, 胞内铁蓄积	促进 VECs、巨噬细胞铁过载, 激活 Fenton 反应和铁死亡, 加速泡沫细胞形成
		HIF-1α、TFR1、二价金属转运蛋白 1 (DMT1)	缺氧或铁缺乏时 HIF-1α 激活, 上调 TFR1/DMT1 促进铁摄取; AS 斑块缺氧时 HIF-1α ↑	加剧斑块内细胞铁过载, 诱导氧化应激和炎症
脂质过 GPX4/Nrf2 信号通路 氧化通路	长链脂酰辅酶 A 合成酶 (ACSL)4/LPCAT3 信号通路	GPX4、Nrf2、GSH	Nrf2 调控 GPX4 和 GSH 合成; AS 时 Nrf2 ↓、GPX4 ↓, 脂质过氧化产物蓄积	无法清除 LPO, 触发铁死亡, 加剧细胞死亡和炎症
		ACSL4、LPCAT3、PUFA	ACSL4 促进 PUFA 合成, LPCAT3 促进 PUFA 磷脂化; AS 时 ACSL4 ↑	增加 PUFA 含量, 加速脂质过氧化和铁死亡
细胞死 NF-κB 信号通路 亡通路	NLRP3 炎症小体通路	NF-κB、TNF-α、IL-6	铁过载/铁死亡诱导 ROS 激活 NF-κB, 上调促炎因子	放大血管炎症, 招募单核细胞, 促进 VSMCs 迁移增殖, 加重斑块炎症浸润
		NLRP3、IL-1β、Caspase-1	铁死亡释放的 DAMPs 激活 NLRP3, 促进 IL-1β 成熟释放	加剧斑块局部炎症, 增加斑块破裂风险

注: ↑. 上调; ↓. 下降

著的抗 AS 效应^[27]。

血府逐瘀汤作为活血化瘀经典方剂, 主要用于治疗各种瘀血病症。ACSL4 是脂肪酸进入线粒体进行β-氧化的关键酶, 在脂质代谢中发挥重要作用。在冠心病大鼠中血府逐瘀汤可降低血清 Fe²⁺ 含量改善线粒体断裂, 降低全血黏度、血清 LPO、ROS 含量及心肌组织 ACSL4, 升高血清 GSH 及心肌组织 GPX4、铁蛋白重肽 1 (FTH1) 蛋白和 mRNA 表达, 证实血府逐瘀汤可通过 ACSL4 通路抑制 LPO 介导的铁死亡, 改善冠心病大鼠的心脏功能^[28]。

通心舒胶囊是益气活血类复方, 通过丹参提取物、沙棘提取物、川芎等成分协同作用, 发挥心血管保护作用。研究表明其可通过上调沉默信息调节因子 1 (SIRT1)、Nrf2、人血红素氧合酶-1 (HO-1) 蛋白表达, 降低小鼠血清 MDA 含量, 降低心脏组织的铁沉积恢复心脏铁稳态, 并增加血清 GSH、GPX4、SOD 水平, 证实通心舒胶囊可激活 SIRT1/Nrf2/HO-1 通路抑制铁超载及氧化应激改善小鼠缺血缺氧微环境^[29]。

豁痰解毒通络饮基于经典名方“四妙勇安汤”加减而成, 其组方契合 AS“痰瘀毒互结”的核心病机。动物实验结果表明, 此方能有效激活 Nrf2/GPX4 信号通路, 促使铁死亡相关指标 Nrf2、GPX4、SLC7A11 的表达水平升高, 并下调 ACSL4 表达; 通过这一调控机制, 可缓解脂质过氧化反应、抑制铁死亡发生, 对小鼠 AS 斑块的进展起到显著的抑制作用^[30]。在 RAW264.7 巨噬细胞泡沫化模型中, 该方含药血清可通过减轻脂质过氧化、恢复线粒体功能及激活多种抗氧化途径发挥抗铁死亡作用, 机制研究进一步表明抑制 Nrf2 会消除豁痰解毒通络饮对自噬的保护作用及对铁死亡的抑制作用, 证实 Nrf2 是豁痰解毒通络饮发挥上述效应的核心靶点^[31]。

茺莢丸由茺莢、黄连组成, 具有温经散寒、祛湿止痛、舒肝理气的功效。基础实验表明茺莢丸可减少 AS 小鼠主动脉斑块面积、胶原及肝脏脂质沉积、降低脂滴和附睾脂肪细胞体积, 降低血清 Fe²⁺ 和 MDA 水平, 升高血清 SOD、GPX4 水

平, 抑制血清 p53、环氧化酶 (COX) 2 表达, 上调主动脉 SLC7A11、GPX4 水平, 证实其可调节 p53/SLC7A11 信号通路减轻氧化损伤、抑制铁死亡, 对 AS 小鼠主动脉斑块发挥治疗作用^[32]。

芪仙颗粒由黄芪、丹参、淫羊藿、花生等组成, 具有多种功效, 如益气、活血、补肾等功效。研究发现其能通过 G 蛋白偶联雌激素受体 (GPER) 途径激活瞬时受体电位黏脂蛋白 1 (TRPML1), 抑制 GPX4 和 FTH1 介导的 VECs 铁死亡, 从而延缓绝经后小鼠 AS 进展; 其含药血清还可抑制 VECs 的增殖、迁移及 ox-LDL 诱导的 MMP 和 ROS 升高^[33]。

麦济通颗粒由黄芪、肉桂、丹参、茯苓、赤芍、木通等组成, 具有补气活血、健脾祛湿、清热凉血的功效。信号转导与转录激活因子 6 (STAT6) 通过抑制 PRKN 介导的线粒体自噬, 成为铁死亡的关键负向调控因子。DMT1 是一种重要的生物分子, 参与机体铁的转运过程, 在铁代谢过程中具有重要作用。研究发现麦济通颗粒可通过激活 STAT6, 抑制 DMT1 和细胞因子信号 3 抑制因子 (SOCS) 1/p53 通路减少铁死亡, 抑制炎症因子 IL-1β、IL-6 的释放, 从而减轻 LDLR^{-/-} 小鼠 AS 病变^[34]。

清心解郁颗粒具有疏肝解郁、安神定志的功效。研究表明其可增加主动脉中胱氨酸谷氨酸逆向转运蛋白 xCT、GPX4 表达, 减轻巨噬细胞铁死亡, 下调 MDA 水平, 降低脂质过氧化作用, 上调 SOD 及 GSH 水平增强抗氧化能力, 并减少与铁死亡相关的炎症因子 IL-6、IL-1β、TNF-α 水平, 减轻小鼠 AS 病变进展^[35]。

川芎-赤芍药对是治疗血瘀证的常用药对, 研究表明可下调 Hpcidin、FPN、TFR2 表达, 上调铁调节蛋白 (FRP) 表达, 抑制由 ox-LDL 诱导的巨噬细胞脂质沉积, 表明其可调控 Hpcidin/FPN 通路抑制铁过载减轻巨噬细胞泡沫化, 这可能是该药对抗 AS 的途径^[36]。

以上文献表明, 活血化瘀类中药多作用于铁死亡中下

游,直接清除脂质过氧化物和保护细胞膜;而清热解毒与补益类中药则更多作用于铁死亡上游,通过调节氧化还原和炎症状态,创造一个不利于铁死亡发生的细胞内环境。中药复方可构成一个“减铁-抗氧化-抗炎”网络,通过直接螯合 Fe^{2+} 或下调FPN受体等途径,减少细胞内毒性铁池的积累,从源头上削弱Fenton反应的催化基础;此外,中药复方还能显著上调GPX4的活性,从而强化细胞自身的抗氧化防御能力,有效遏制由铁驱动的脂质过氧化。同时,中药复方通过抑制NF- κ B和NLRP3炎症小体等关键信号通路,减轻铁过载与氧化应激共同激发的慢性炎症反应,并借此间接调节Hepcidin水平,打破“铁过载-脂质过氧化-炎症”的恶性三角循环。这种多通路协同干预能够保护VECs、VSMCs、抑制巨噬细胞向泡沫细胞转化并促进其胆固醇外流,并通过抑制巨噬细胞的铁死亡来增强斑块稳定性,从而在多个环节上抑制AS进展。

3 中药单体干预铁稳态失衡治疗AS

中药单体因成分明确、作用靶点清晰,成为揭示中医药调节铁稳态机制的重要工具,其中萜类、黄酮类、酚类、多酚类等化合物通过调控铁代谢相关蛋白表达、调节铁转运与贮存、抑制氧化应激等途径,在调控铁过载或铁死亡改善AS中展现出显著潜力。

3.1 萜类化合物:靶向铁代谢关键酶 丹参酮 II_A 是丹参的脂溶性成分,对AS的防治表现出显著的药理作用。研究发现丹参酮 II_A 可通过促进Nrf2的核易位,降低VECs中ROS累积,升高SOD、GSH、醌氧化酶1(NQO1)及SLC7A11水平减轻脂质过氧化,从而抑制VECs铁死亡发挥抗AS效应^[37]。

三七总皂苷是从植物三七根中提取的一类皂苷混合物,具有抗AS特性。泛素特异性肽酶2(USP2)作为一种去泛素化酶,可通过调节胆固醇代谢途径中的关键酶活性来影响脂质在体内的积累。研究表明三七总皂苷可抑制铁死亡引发的泡沫细胞形成及炎症反应。从机制上讲,三七总皂苷通过抑制USP2表达抗Kelch样ECH关联蛋白1(Keap1)去泛素化,激活Nrf2并抑制其介导的铁死亡,从而延缓了AS小鼠的斑块进展,将USP2基因敲除后可消除三七总皂苷对泡沫细胞形成的抑制和抗炎作用^[38]。

三七皂苷 R_1 是三七总皂苷中含量较高的单体成分。前列腺素内过氧化物合酶2(Ptgs2)是铁死亡关键标志物,在铁死亡过程中Ptgs2表达显著升高,这与氧化应激增强密切相关。研究发现三七皂苷 R_1 能显著抑制AS小鼠粥样斑块内铁沉积,增加SOD、GSH表达并降低MDA、4-羟基壬烯醛(4-HNE)表达以提高抗氧化能力,增加主动脉铁死亡相关Nrf2、SLC7A11、GPX4表达并降低Ptgs2表达,证实三七皂苷 R_1 可激活Nrf2/SLC7A11/GPX4信号通路抑制铁死亡、降低铁沉积,抑制AS小鼠斑块进展^[39]。

3.2 黄酮类化合物:调节铁转运与抗氧化系统 黄芪甲苷可显著促进Nrf2、HO-1、GPX4通路相关蛋白及铁储存蛋白FTH1、轻铁蛋白(FTL)的表达水平,并降低血清中 Fe^{2+} 浓度,对线粒体形态起到改善作用。在AS模型小鼠中,该成分能有效调节血脂指标,并减轻动脉组织的脂质沉积现象。

研究提示,其发挥上述作用的机制,可能与激活Nrf2/HO-1/GPX4信号通路、维持脂质代谢稳态及抑制铁死亡过程密切相关^[40]。

山楂叶黄酮可降低AS小鼠ROS、MDA、4-HNE、8-羟基脱氧鸟苷(8-OHDG)和 Fe^{2+} 的水平,并增加GSH水平,进一步研究表明山楂叶黄酮增强Nrf2向细胞核的转移,提高了HO-1、GPX4、SLC7A11、FPN和FTH1的表达,并抑制了细胞质中的Nrf2和TFR1表达,证实其可通过激活Nrf2/HO-1/GPX4信号通路来调节铁代谢和脂质过氧化,从而提高了AS小鼠粥样斑块病变的稳定性^[41]。

淫羊藿苷是淫羊藿的主要活性成分,基础研究表明其能减少AS小鼠主动脉窦组织中的粥样斑块面积和胶原纤维,增加线粒体膜电位活力,并增加转录因子EB成核率,降低VECs的ROS水平。转录因子EB的成核和随后的自噬与VECs的铁死亡呈负相关,证实淫羊藿苷可促进自噬体和溶酶体的融合增强自噬,减少VECs铁死亡而抑制AS形成^[42]。

水飞蓟素是从菊科植物水飞蓟种子中提取出来的活性成分,研究发现其可通过直接调节Hmox1来调控铁稳态,并抑制内质网应激以增强丝氨酸代谢,下调VSMCs中铁死亡标志物Hmox1、ACSL4和4-HNE表达,减轻ROS含量,恢复线粒体膜电位减轻线粒体损伤;该效果可被内质网应激激活剂NCT-502逆转,提示水飞蓟素通过调节铁稳态与内质网应激共同发挥疗效,研究结果揭示了水飞蓟素在减轻VSMCs铁死亡中的新作用,为治疗AS提供了一种新途径^[43]。

槲皮素是存在于洋葱、沙棘中的黄酮类成分,其可通过调控Keap1/Nrf2/GPX4信号通路减少脂质过氧化、减轻动脉铁沉积及小鼠VECs铁死亡抑制绝经后雌性小鼠AS形成;体外实验表明其能上调GPX4表达,同时下调ACSL4表达,并减少ox-LDL诱导的VECs中ROS积累,从机制上讲,槲皮素促进了Keap1的泛素化和随后的降解,从而导致Nrf2进入细胞核并激活下游抗氧化通路,抑制绝经后AS斑块进展^[44]。

羟基红花黄色素A是红花发挥药理功效的黄酮类活性成分,在AS小鼠中可表现出显著的抗氧化应激和抗铁死亡作用。其可有效减少2型糖尿病AS小鼠AS斑块形成,并抑制VECs铁死亡,上调GSH-Px、SLC7A11、GPX4表达,并抑制ACSL4表达。此外,羟基红花黄色素A还下调miR-429表达,从而进一步调节SLC7A11表达;VECs转染miR-429模拟物或SLC7A11 siRNA后,其抗氧化应激和抗铁死亡作用显著消除,证实羟基红花黄A可通过调节miR-429/SLC7A11抑制糖尿病AS小鼠的内皮细胞铁死亡^[45]。

黄芩苷是从黄芩干燥根中提取的黄酮类化合物,具有一定的心血管保护作用。研究发现其可有效改善AS小鼠的肠道菌群和脂质代谢紊乱。代谢途径富集分析表明,脂质差异在铁死亡途径中显著富集,进一步的细胞实验表明黄芩苷能通过上调SLC7A11、GSH和GPX4表达、下调ACSL4表达及降低细胞内ROS水平来抑制Erastin诱导的铁死亡^[46]。

3.3 酚类化合物:靶向线粒体铁代谢 6-姜酚是姜中的一种酚类活性物质,研究表明其可通过抗炎显著抑制由ox-LDL

诱导的 VECs 损伤,上调 HO-1 和 NQO1 表达,并促进 VECs 中 Nrf2 的核转移减轻 VECs 铁死亡,证实其可通过抑制 Nrf2/HO-1 信号通路抑制 VECs 铁死亡,从而改善 AS 小鼠的脂质代谢异常^[47]。

3.4 多酚类化合物 白藜芦醇是花生、虎杖、桑椹等植物的多酚类物质,可抑制血小板聚集防治 AS。研究发现白藜芦醇生物纳米复合物可通过降低 β -羟丁酸脱氢酶 1(BDH1)、 α 1-酸性糖蛋白 1(ORM1) 的表达,并增强核糖体蛋白 S27 样(RPS27L) 的表达抑制巨噬细胞铁死亡,从而减少脂质沉积,增加胶原蛋白,抑制高同型半胱氨酸血症诱导的 AS 形成^[48]。

姜黄素是从姜科、天南星科中植物根茎中提取的多酚类化合物,具有良好的抗炎、抗氧化特性。研究人员合成了由三价铁离子与姜黄素配位形成的铁-姜黄素配位聚合物,可通过抑制铁死亡有效清除 VECs 和巨噬细胞中的过量 ROS,显著降低单核细胞对活化 VECs 的黏附,并通过巨噬细胞减轻了炎症因子的产生;在 AS 小鼠中,该聚合物静脉给药可抑制斑块内巨噬细胞铁死亡,降低 ROS、MMP-9 和炎症因子 ICAM-1、TNF- α 水平,增加胶原蛋白沉积和 α -SMA 水平,从而抑制小鼠 AS 斑块形成^[49]。

3.5 黄烷醇类化合物 儿茶素是茶多酚的主体成分之一。在 AS 小鼠中,儿茶素可减轻脂质沉积,并在动脉壁上上调了 GPX4、SLC7A11 和 Nrf2 的表达,从而减小 AS 斑块面积。儿茶素还可以降低 VSMCs 内的 Fe^{2+} ,减少了 ROS 和 MDA 水平,并维持暴露于 ox-LDL 的 VSMCs 线粒体完整性,升高 GSH 和 SOD 的水平,并恢复 GPX4、SLC7A11 和 Nrf2 表达,通过抑制 VSMCs 铁死亡从而减少泡沫细胞的形成^[50]。

3.6 异喹啉类生物碱 黄连素,亦称小檗碱,是中药黄连的主要有效成分,动物实验表明其可显著减少 AS 小鼠的主动脉细胞线粒体特征性铁死亡,降低血清 Fe^{2+} 含量、降低小鼠主动脉 ROS 和 MDA 水平,增加 SOD 活性,上调 Nrf2、SLC7A11、GPX4 蛋白和 mRNA 表达水平,证实黄连素可通过调控 Nrf2/SLC7A11/GPX4 信号通路抑制铁死亡并稳定 AS 斑块^[51]。

综上,中药单体成分通过精确靶向铁代谢的关键环节,在靶向铁稳态失衡治疗 AS 方面展现出巨大潜力。其分子机制主要涵盖以下方面:如丹参酮 II_A 能作为铁螯合剂有效降低 Fe^{2+} 水平减轻脂质过氧化;黄芪甲苷、山楂叶黄酮可上调 GPX4 表达,激活 Nrf2 增强清除脂质过氧化物能力从而拮抗铁死亡;槲皮素、三七皂苷 R₁ 通过调控 Keap1/Nrf2/GPX4、Nrf2/SLC7A11/GPX4 等信号通路减轻由铁过载诱导的炎症反应,纠正 Hepcidin 水平紊乱和巨噬细胞铁滞留。在靶向铁稳态失衡核心防御体系方面,Nrf2 是中药单体发挥作用的一个关键枢纽。如蒽类化合物丹参酮 II_A 及异喹啉类生物碱小檗碱等,均被证实是强大的 Nrf2 信号通路激活剂。他们通过此作用,协同上调包括 GPX4、SLC7A11 在内的多个细胞抗氧化基因的表达,从而在多种 AS 模型中有效遏制铁死亡。以上研究结果提示不同功效的中药单体可能通过共享的关键节点如 Nrf2 来发挥协同抗铁死亡作用,从而延缓 AS

进展。

4 结语与展望

机体铁稳态失衡可通过铁超载-脂质过氧化-铁死亡轴,催化芬顿反应产生 ROS、诱发脂质过氧化、促进炎症因子释放、导致内皮细胞功能障碍及诱导泡沫细胞形成等多种机制,共同驱动 AS 病理进展,这为 AS 的防治提供了一个可行的视角和靶点。以黄连解毒汤、补阳还五汤、血府逐瘀汤为代表的中药复方可通过靶向铁转运与氧化应激、调控自噬-铁死亡轴等途径发挥整体调控作用;而以丹参酮 II_A、三七皂苷 R₁、黄芪甲苷为代表的中药单体活性成分可通过靶向铁代谢关键酶、调节铁转运与抗氧化系统、靶向线粒体铁代谢等途径实现精准调控,恢复机体铁稳态,从而发挥抗 AS 作用。

尽管中医药干预铁稳态失衡防治 AS 已取得显著进展,但诸多关键科学问题尚待深入解析。目前以基础研究为主,临床研究多局限于血脂、炎症因子等常规指标检测,缺乏中医药对 AS 患者铁稳态指标及铁死亡标志物的干预数据,循证医学证据不足。此外,中药复方成分复杂,其关键活性成分的定量分析及质量控制标准尚未建立,可能影响研究重复性及成果转化。目前中药复方及单体的研究主要围绕铁死亡展开,针对铁过载的研究相对较少,需要更多临床及基础研究以探寻中医药干预铁过载调节铁稳态防治 AS 的关键通路及作用机制。未来通过特色模型构建、多组学机制解析、转化医学研究及建立质控标准,探索中医药与现有祛铁疗法联用的协同效应,有望形成“减毒增效”的优化治疗方案,并推动中医药成为防治 AS 的新型有效策略。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 国家心血管病中心,中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2024 概要[J]. 中国循环杂志, 2025,40(6):521-559.
National Center for Cardiovascular Diseases; the Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health and Diseases in China. Report on cardiovascular health and diseases in China 2024: An updated summary[J]. Chin Circ J, 2025,40(6):521-559.
- [2] WANG X, CHEN L, WEI J, et al. The immune system in cardiovascular diseases: From basic mechanisms to therapeutic implications[J]. Signal Transduct Target Ther, 2025,10(1):166.
- [3] JIN S, WANG H, ZHANG X, et al. Emerging regulatory mechanisms in cardiovascular disease: Ferroptosis [J]. Biomed Pharmacother, 2024,174:116457.
- [4] GAO Y, WANG B, HU M, et al. The role of iron in atherosclerosis and its association with related diseases[J]. Curr Atheroscler Rep, 2024,27(1):1.
- [5] MIN X L, LIN S X, ZHAO X H, et al. Mechanisms of METTL14-mediated m6A modification in promoting iron overload-induced lipid peroxidative damage in vascular endothelial cells to aggravate atherosclerosis [J]. J Biochem Mol Toxicol, 2024,38(12):e70066.

- [6] LIU T, HUANG Y, WANG Y, et al. Disrupting the immune homeostasis: The emerging role of macrophage ferroptosis in autoimmune diseases[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 157: 114745.
- [7] MALIK Z I, GHAFOR M U, SHAH S, et al. Unlocking iron: Nutritional origins, metabolic pathways, and systemic significance[J]. *Front Nutr*, 2025, 12: 1637316.
- [8] NAI A, SILVESTRI L, ASPERTI M, et al. Current landscape of hepcidin therapeutics[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2025, 1480: 399-418.
- [9] ZHANG J, NIE C, ZHANG Y, et al. Analysis of mechanism, therapeutic strategies, and potential natural compounds against atherosclerosis by targeting iron overload-induced oxidative stress [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 177: 117112.
- [10] NAGAMITSU S, MATSUISHI T, KOMORI H, et al. Age-related changes in the cerebrospinal fluid level of beta-endorphin and substance P. Short communication [J]. *J Neural Transm*, 1998, 105(1): 53-58.
- [11] SHEN X, ZHONG M, LIN Z, et al. Nutritional landscape of iron in cardiovascular disease[J]. *J Nutr*, 2025, 155(9): 2885-2897.
- [12] WANG X, HAN X, FENG R, et al. Pumilio2 deficiency promotes iron-dependent macrophage inflammation via Tfr1 upregulation in lupus[J]. *Free Radic Biol Med*, 2025, 239: 513-527.
- [13] ZHOU Y, QUE K T, ZHANG Z, et al. Iron overloaded polarizes macrophage to proinflammation phenotype through ROS/acetyl-p53 pathway[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(8): 4012-4022.
- [14] YOU N, LIU G, YU M, et al. Reconceptualizing Endothelial-to-mesenchymal transition in atherosclerosis: Signaling pathways and prospective targeting strategies[J]. *J Adv Res*, 2025, 77: 419-441.
- [15] 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.
- [16] LI D, LI H, ZHAO Q, et al. HTR2B-mediated endothelial protection: Modulating ferroptosis via the PI3K/Akt signaling pathway in atherosclerosis [J]. *Cardiovasc Ther*, 2025, 2025(1): 7934590.
- [17] HUA J, YU L, XIONG W, et al. ALYREF inhibits ferroptosis in vascular endothelial cells and improves atherosclerosis by epigenetic modification of C1SD1[J]. *Clin Epigenetics*, 2025, 17(1): 151.
- [18] LI Y, ZHANG L, ZHANG Q, et al. HSPB1 suppresses oxLDL-induced vascular smooth muscle cell ferroptosis by inhibiting DPP4 [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2025, 768: 110400.
- [19] YIN Z, ZHANG J, SHEN Z, et al. Regulated vascular smooth muscle cell death in vascular diseases[J]. *Cell Prolif*, 2024, 57(11): e13688.
- [20] CUI Y, CHEN Y, LI H, et al. PCSK9 promotes atherosclerotic plaque instability by inducing VSMC ferroptosis through the YAP1-NUPR1 axis[J]. *Research (Wash D C)*, 2025, 8: 0922.
- [21] JINSON S, ZHANG Z, LANCASTER G I, et al. Iron, lipid peroxidation, and ferroptosis play pathogenic roles in atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Res*, 2025, 121(1): 44-61.
- [22] ARIF H M, FU M, WANG R. Hydrogen sulfide (H₂S) metabolism, iron overload, and apoptosis-autophagy equilibrium in vascular smooth muscle cells[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2025, 14(5): 560.
- [23] HU Y X, YOU H M, BAI M R, et al. Macrophage P2Y12 regulates iron transport and its inhibition protects against atherosclerosis[J]. *J Adv Res*, 2025, 76: 585-603.
- [24] 袁子阳, 张艳, 张伟. 基于铁稳态代谢探讨铁死亡在心血管疾病中的作用及中医药治疗进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(18): 198-208.
- YUAN Z Y, ZHANG Y, ZHANG W. Role of ferroptosis in cardiovascular diseases and Chinese medicine treatment based on iron homeostasis: A review [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2023, 29(18): 198-208.
- [25] 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.
- [26] HUANG H, LIU S, WU J, et al. Buyang Huanwu decoction alleviates ischemic stroke injury by inhibiting ferroptosis via the Nrf2/GPX4 pathway[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2025, 19: 2285-2305.
- [27] XIAO L, LU J, ZHAO M, et al. Buyang Huanwu decoction (BYHWD) attenuates sepsis-induced myocardial injury by suppressing aberrant iron accumulation in preclinical mouse models[J]. *Phytomedicine*, 2025, 141: 156689.
- [28] 刘祎, 杨漾, 苏畅, 等. 基于ACSL4信号通路探讨血府逐瘀汤干预冠心病血瘀证大鼠铁死亡的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(6): 27-38.
- LIU W, YANG Y, SU C, et al. Mechanism of Xuefu Zhuyutang in intervening in ferroptosis in rats with coronary heart disease with blood stasis syndrome based on ACSL4 signalling pathway[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2025, 31(6): 27-38.
- [29] 李娜, 贾林, 谭猛, 等. 通心舒胶囊通过降低铁超载和氧化应激改善心肌梗死大鼠心功能[J]. *中国中药杂志*, 2025, 50(17): 4906-4912.
- LI N, JIA L, TAN M, et al. Tongxinshu capsules improve cardiac function in rats with myocardial infarction by reducing iron overload and oxidative stress[J]. *China J Chin Mater Med*, 2025, 50(17): 4906-4912.
- [30] 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 TH, YU KY, 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.
- [31] GAO D, TIAN T, YU K, et al. Huotan Jiedu Tongluo decoction targets Nrf2-mediated macrophage autophagy to inhibit ferroptosis and reduce atherosclerotic lesions [J]. *Phytomedicine*, 2025, 145: 157012.
- [32] 宋玮, 张钟艺, 张小波, 等. 茺莢丸调控 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 pills regulate p53/SLC7A11 signaling pathway-mediated oxidative damage and ferroptosis to treat atherosclerosis [J]. *China J Chin Mater Med*, 2024, 49(15): 4118-4127.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] ZHANG J, WANG X, GUAN B, et al. Qing-Xin-Jie-Yu granule inhibits ferroptosis and stabilizes atherosclerotic plaques by regulating the GPX4/xCT signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 301: 115852.
- [36] 许贵鹏, 韦凤妮, 陈启庭, 等. 川芎-赤芍药对及其有效成分抑制 ox-LDL 诱导的巨噬细胞泡沫化及铁调素的作用机制 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2024, 22(18): 3311-3315.
- XU G P, WEI F N, CHEN Q T, et al. Mechanism of Chuanxiong-Chishao and its effective ingredients on ox-LDL-induced macrophage foaming and hepcidin [J]. *Chin J Integr Med Cardio-Cerebrovasc Dis*, 2024, 22(18): 3311-3315.
- [37] HE L, LIU Y Y, WANG K, et al. Tanshinone II_A protects human coronary artery endothelial cells from ferroptosis by activating the Nrf2 pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 575: 1-7.
- [38] ZHAO Y, ZHENG G, YANG S, et al. The plant extract PNS mitigates atherosclerosis via promoting Nrf2-mediated inhibition of ferroptosis through reducing USP2-mediated Keap1 deubiquitination [J]. *Br J Pharmacol*, 2024, 181(23): 4822-4844.
- [39] 张梦, 萧闵, 蔡婷, 等. 三七皂苷 R1 调控 Nrf2 介导的铁死亡途径改善 ApoE^{-/-} 小鼠动脉粥样硬化 [J]. *中草药*, 2024, 55(15): 5135-5144.
- ZHANG M, XIAO M, CAI T, et al. Notoginsenoside R1 improves atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice by regulating ferroptosis mediated by Nrf2 signaling pathway [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2024, 55(15): 5135-5144.
- [40] 秦合伟, 孙孟艳, 王梦楠, 等. 黄芪甲苷控 Nrf2/HO-1/GPX4 通路抑制铁死亡改善 ApoE^{-/-} 小鼠动脉粥样硬化的机制研究 [J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(13): 3619-3626.
- QIN H W, SUN M Y, WANG M N, et al. Mechanism of astragaloside IV modulation of Nrf2/HO-1/GPX4 pathway to inhibit ferroptosis and ameliorate atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice [J]. *China J Chin Mater Med*, 2024, 49(13): 3619-3626.
- [41] CHEN J, ZHANG X, SUN C, et al. Combination of polydatin and hawthorn leave flavonoids ameliorate atherosclerotic plaque vulnerability in ApoE^{-/-} mice by regulating ferroptosis via the Nrf2/HO-1/GPX4 axis [J]. *J Inflamm Res*, 2025, 18: 12105-12121.
- [42] WANG X, ZHANG M, MAO C, et al. Icariin alleviates ferroptosis-related atherosclerosis by promoting autophagy in ox-LDL-induced vascular endothelial cell injury and atherosclerotic mice [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(9): 3951-3963.
- [43] QI Z, WANG Q G, HUANG M X, et al. Dual functions of silibinin in attenuating aortic dissection via regulating iron homeostasis and endoplasmic reticulum stress against ferroptosis [J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(12): 900.
- [44] LV Y, WENG X, ZHU Y, et al. Quercetin alleviates postmenopausal atherosclerosis by suppressing endothelial cell ferroptosis via regulating the KEAP1/NRF2/GPX4 signalling pathway [J]. *Br J Pharmacol*, 2026, 183(3): 620-643.
- [45] RONG J, LI C, ZHANG Q, et al. Hydroxysafflor yellow A inhibits endothelial cell ferroptosis in diabetic atherosclerosis mice by regulating miR-429/SLC7A11 [J]. *Pharm Biol*, 2023, 61(1): 404-415.
- [46] REN P, ZHAO Y, LI X, et al. Comprehensive metagenomic and lipidomic analysis showed that baicalin could improve depressive behaviour in atherosclerotic mice by inhibiting nerve cell ferroptosis [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1599570.
- [47] WANG S, SONG X, GAO H, et al. 6-Gingerol inhibits ferroptosis in endothelial cells in atherosclerosis by activating the Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2025, 197(6): 3890-3906.
- [48] YANG A, ZHANG H, ZHANG H, et al. Pitavastatin and resveratrol bio-nanocomplexes against hyperhomocysteinemia-induced atherosclerosis via blocking ferroptosis-related lipid deposition [J]. *J Control Release*, 2025, 381: 113598.
- [49] DING S, XU W, LIU X, et al. Curcumin-loaded nanoscale coordination polymers for ROS scavenging and anti-inflammatory therapy in atherosclerosis [J]. *Mater Today Bio*, 2025, 34: 102152.
- [50] GUO M, XIE L, YUAN H, et al. Catechin inhibits ox-LDL-induced ferroptosis in vascular smooth muscle cells to alleviate and stabilize atherosclerosis [J]. *Front Nutr*, 2025, 12: 1594708.
- [51] WANG T T, YU L L, ZHENG J M, et al. Berberine inhibits ferroptosis and stabilizes atherosclerotic plaque through Nrf2/SLC7A11/GPX4 pathway [J]. *Chin J Integr Med*, 2024, 30(10): 906-916.

[责任编辑 周冰冰]