

# 中医药靶向 Nrf2 信号通路防治动脉粥样硬化研究进展

孙礼强<sup>1,2,3</sup>, 陈正涛<sup>1,2,3</sup>, 伍建光<sup>1,2,3</sup>, 赖俊宇<sup>1,2,3</sup>, 刘中勇<sup>1,2,3</sup>

(1. 江西中医药大学, 江西 南昌 330004; 2. 江西中医药大学附属医院, 江西 南昌 330006;  
3. 中医心血管病江西省重点实验室, 江西 南昌 330006)

**摘要:** 动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种发生于动脉壁的慢性复杂疾病,是多种心脑血管病的病理基础。核转录因子红系2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)是抗氧化应激高敏感性转录因子,其与抗氧化反应元件(Antioxidant response element, ARE)相互作用激活下游基因转录,发挥抗炎、抗氧化和解毒等多种保护性作用,从而保护动脉血管组织中的内皮细胞、巨噬细胞、血管平滑肌细胞、内皮祖细胞等细胞组分,在AS的发生发展中发挥重要作用。中医药因其多靶点、多通路,疗效稳定、个体化强、安全性高等特点在治疗AS中具有显著优势。对中药单体、中药提取物、中药复方、中成药调控Nrf2防治AS的机制研究进行归纳总结,以期中医药防治AS的临床研究和药物研发提供理论依据。

**关键词:** 核转录因子红系2相关因子2;动脉粥样硬化;中医药;发病机制

中图分类号:R256.2

文献标志码:A

文章编号:1673-7717(2025)12-0172-12

## Research Progress of Traditional Chinese Medicine Targeting Nrf2 Signaling Pathway in Prevention and Treatment of Atherosclerosis

SUN Liqiang<sup>1,2,3</sup>, CHEN Zhengtao<sup>1,2,3</sup>, WU Jianguang<sup>1,2,3</sup>, LAI Junyu<sup>1,2,3</sup>, LIU Zhongyong<sup>1,2,3</sup>

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

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

3. Jiangxi Province Key Laboratory of Cardiovascular Diseases of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330006, Jiangxi, China)

**Abstract:** Atherosclerosis (AS) is a chronic and complex disease that occurs in the arterial wall and underlies a variety of cardiovascular pathologies. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) is an anti-oxidative stress high-sensitivity transcription factor that interacts with antioxidant response element (ARE) to activate downstream gene transcription and exerts various protective effects such as anti-inflammation, antioxidant and detoxification, thus protecting cellular components such as endothelial cells, macrophages, vascular smooth muscle cells, endothelial progenitor cells and so on in arterial vascular tissue, and plays an important role in the development of AS. Traditional Chinese medicine (TCM) has significant advantages in the treatment of AS due to its multi-targets and multi-pathways, stable efficacy, individualisation and safety. This article summarized the mechanism of Nrf2 regulation by TCM monomers, TCM extracts, TCM combinations and proprietary Chinese medicines in the prevention and treatment of AS, with a view to providing a theoretical basis for clinical research and drug development in the prevention and treatment of AS.

**Keywords:** nuclear factor erythroid 2-related factor 2; atherosclerosis; traditional Chinese medicine; pathogenesis

**基金项目:** 国家自然科学基金地区项目(82374367); 国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目(zyyzdxk-2023113); 国家中医药管理局刘中勇全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药人教函[2022]75号); 江西省自然科学基金项目(20232BAB206146)

**作者简介:** 孙礼强(1994-), 男, 广东广州人, 主治医师, 博士在读, 研究方向: 中医药防治心血管疾病的临床与基础。

**通讯作者:** 刘中勇(1962-), 男, 江西吉安人, 主任中医师, 博士研究生导师, 硕士, 研究方向: 中医药防治心血管疾病的临床与基础。E-mail: lzyongmail@163.com。

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是一种以动脉壁脂质蓄积为特征的复杂病变过程<sup>[1]</sup>,随着斑块的发展,动脉壁变硬,动脉腔变窄,偶尔斑块破裂或被侵蚀,导致严重的临床后果,是心血管疾病、中风和外周动脉闭塞性疾病的主要病理基础<sup>[2]</sup>。目前认为AS的发病机制包括炎症、脂质浸润、氧化应激、血小板功能亢进、免疫功能障碍和剪切应力等<sup>[3]</sup>,涉及血管内皮细胞损伤、巨噬细胞炎症、泡沫细胞形成、血管平滑肌细胞增殖和迁移等多个病理过程<sup>[4]</sup>。流行病学研究显示,AS的发病率和病死率在全球范围内均呈上升趋势。尤其在发达国家,由于人口老龄化、饮食习惯西方化以及生活方式的改变,AS的患病率显著增高。发展中国家也在逐渐面临这一问题,特别是在城市化进程加速、饮食和生活方式转变的背景下。现有治疗手段重在改善临床症状以及降低不良事件发生的风险,尚无根治手段,临床上针对AS的治疗主要为在控制心血管危险因素(调脂、降压、降糖、减重、戒烟等)的基础上给予药物治疗及血运重建治疗<sup>[5]</sup>,他汀类药物是羟基甲基戊二酰辅酶A(hydroxy methylglutaryl coenzyme A, HMG-CoA)还原酶的抑制剂,是一种强力的降胆固醇药物,也是临床上预防和治疗AS最常用的药物<sup>[6]</sup>。然而,目前使用他汀类药物的治疗方法只能预防约65%的心血管事件的发生<sup>[7]</sup>。此外,由于不同的安全性和耐受性,他汀类药物可能会影响药物间的相互作用,尤其是与其他心血管药物联合使用时,这将导致他汀类药物相关肝毒性和肌病的风险增加<sup>[8]</sup>。此外,诸如球囊血管成形或支架植入等介入治疗措施虽能够重新疏通闭塞的动脉,但与之相关的血管重塑和新内膜增生,最终导致血管腔的再狭窄等事件仍屡见不鲜。因此,寻找新的治疗靶点和治疗AS的新药和新技术迫在眉睫。中医学将AS归于“脉痹”“胸痹”“脱疽”等范畴,历代医家创制了许多经典方剂对其进行治疗,如瓜蒌薤白半夏汤、血府逐瘀汤、四妙勇安汤等,皆在长期临床治疗中发挥有效、安全的作用。随着科技的不断进步,中药治疗AS的分子机制也得到了学者们的广泛关注。中医药治疗疾病往往有多靶点、多组分、多环节及不良反应少的特点,其以“整体观”作为诊疗指导思想,通过辨证论治,整体合参,在防治AS中拥有独特的疗效,但其确切机制仍未被完全阐明。核转录因子红系2相关因子2(Nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)是机体维持细胞内氧化还原稳态的重要转录因子,可调节氧化/异源性应激并减少炎症反应。近年来,越来越多的研究表明,Nrf2信号通路在AS的发生和发展过程中发挥着至关重要的作用,其有可能成为治疗AS的关键靶点。随着中医药现代研究的深入开展,近年来越来越多的研究证实中医药能够通过激活Nrf2治疗AS,但目前尚未有该领域较为全面且系统的综述研究。鉴于此,本文对近年来中医药基于Nrf2信号通路干预AS的研究进展进行梳理总结,以期中医药通过调控Nrf2信号治疗AS的进一步研究提供思路。

## 1 Nrf2通路的概述

Nrf2属于帽领(Cap'n'collar, CNC)转录因子超家族成员,含有碱性亮氨酸拉链(basic leucine zipper, bZIP)结构,其分子量为66 kD,在哺乳动物中广泛表达,其由7个高度保守的Nrf2-环氧氯丙烷同源结构域(Nrf2-epichlorohydrin homology, Neh),即Neh1~7结构域构成<sup>[9]</sup>,其中Neh1具有核定位的

功能,其CNC-bZIP域负责与小肌肉腱膜纤维肉瘤癌蛋白(small musculoaponeurotic fibrosarcoma, SMaf)结合和二聚化,进而促进Nrf2与抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)结合并激活靶基因转录,从而调节下游抗氧化酶与解毒酶的表达。Neh2的N末端区域是负性蛋白Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1(Kelch like ECH associated protein1, Keap1)的结合位点,含有高亲和力结合位点ETGE区和低亲和力结合位点DLG区,这是Nrf2活性调节的结构基础,能够促进Nrf2泛素化与降解<sup>[10-11]</sup>。Neh3~5结构域通过与转录装置的各种成分结合而在基因反式激活中起作用,Neh3结构域主要招募染色质解旋酶DNA结合蛋白6(chromo-ATPase/helicase DNA binding protein 6, CHD6),Neh4和Neh5结构域可与辅激活蛋白CREB(cAMP反应原件结合蛋白)结合蛋白/P300[CREB(cAMP response element binding protein) binding protein/P300, CBP/P300]相互作用,促进Nrf2靶基因的转录,此外,Neh4和Neh5也可以与受体相关共激活因子3(receptor-associated coactivator3, RAC3)/乳腺癌扩增因子1(amplified in breast cancer 1, AIB1)/类固醇受体共激活因子-3(steroid receptor coactivator-3, SRC-3)相互作用,靶向调控Nrf2的下游基因表达。Neh6富含丝氨酸,与E3泛素连接酶 $\beta$ -转导重复相容蛋白( $\beta$ -transducing repeat-containing protein,  $\beta$ -TrCP)相结合,在氧化应激中介导Nrf2的降解。Neh7结构域与视黄酸X受体 $\alpha$ (retinoid X receptor alpha, RXR $\alpha$ )相互作用,抑制Nrf2下游靶基因的表达。

Nrf2信号参与维持细胞稳态及抑制氧化应激。在非应激条件下,Nrf2与其天然抑制剂Keap1以2:1的比例结合,形成Keap1-Nrf2复合物,使Nrf2保存在细胞质中,Keap1含有泛素连接酶Cullin3结合位点可介导Nrf2泛素化降解,以促进其被26S蛋白酶体降解,使其保持“关闭”的状态;但小部分Nrf2能够摆脱与Keap1的结合并转移到细胞核中,以调节维持细胞内环境稳定的保护性基因表达<sup>[12-13]</sup>。当发生氧化还原失衡时,Keap1中的半胱氨酸残基被氧化,导致与Nrf2结合的构象破坏,从而导致Nrf2泛素化过程中断,同时Nrf2与Keap1解离,Nrf2易位至细胞核中,与SMaf形成异源二聚体,识别并结合ARE位点<sup>[14]</sup>,引起抗氧化和细胞保护性基因表达上调<sup>[15]</sup>。到目前为止,已证实经Nrf2/ARE信号途径调节的基因超过250个<sup>[16]</sup>。这些保护性基因包括抗氧化蛋白、I和II期药物代谢酶、转运蛋白和抗炎因子等。此外,Nrf2还可与多条信号通路发生串扰参与调节蛋白质磷酸化、糖酵解、线粒体呼吸链、氨基酸以及脂质代谢等通路。见插页XXX图1。

## 2 Nrf2信号通路与AS的关系

### 2.1 Nrf2和内皮细胞

动脉内壁由血管内皮细胞(vein endothelial cells, VECs)组成,VECs损伤、功能紊乱是AS的起始点<sup>[17]</sup>,Nrf2在VECs中广泛表达,能够被活性氧(reactive oxygen species, ROS)自由基激活。活化的Nrf2可以诱导其靶抗氧化基因,从而表现出对VECs的保护作用。相反,如果Nrf2缺失,则会抑制抗氧化基因的基础和诱导表达,增加氧化应激,并影响VECs的萌发和血管密度<sup>[18]</sup>。硫蒽酮是一种Nrf2激动剂,其能够通过丝裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途

径激活 Nrf2,从而保护人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC)免受氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, Ox-LDL)诱导的氧化和炎症损害<sup>[19]</sup>。研究<sup>[20]</sup>发现,激活 Nrf2 可抑制还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶 2(reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 2, Nox2)/血管紧张素 II 1 型受体(angiotension II receptor 1, AT1)表达并上调磷酸化细胞外调节蛋白激酶 1/2(extracellular regulated protein kinases 1/2, ERK1/2),抑制内皮细胞中 ROS 的产生,从而改善由血管紧张素 II(angiotension II, Ang II)介导的 HUVEC 损伤。炎症在 AS 的发生发展中发挥着关键作用,研究<sup>[21]</sup>发现,敲低 Nrf2 显著增强了肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )诱导 HUVECs 中的炎症因子单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、白细胞介素(Interleukin, IL)-6 和 IL-1 $\beta$  的表达。内皮细胞的铁死亡在 AS 中发挥着关键的作用, LV Y 等<sup>[22]</sup>研究发现,雌二醇(estradiol, E2)能够通过激活 Nrf2/谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4, GPX4)信号从而抑制内皮细胞的铁死亡从而抑制 AS。内皮细胞凋亡常被认为是 AS 的始发事件, GENG T Y 等<sup>[23]</sup>研究发现,白细胞分化抗原 137(cluster of differentiation, CD137)信号通路的激活能够抑制 Nrf2 通路并上调核转录因子- $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)通路从而发挥促炎和促氧化应激的作用,导致内皮细胞凋亡。细胞焦亡是一种新型的细胞死亡方式,其与内皮细胞损伤和 AS 的发生发展关系密切, WANG T 等<sup>[24]</sup>研究发现,生肌素能够通过上调 Nrf2/血红素加氧酶 1(heme oxygenase 1, HO-1)轴从而抑制 Ox-LDL 诱导的 HUVECs 的损伤和焦亡发生。内皮细胞衰老参与了内皮的功能障碍, ZHAO Y M 等<sup>[25]</sup>研究发现,激活 D1 样多巴胺受体(dopamine receptor 1, DR1),能够上调 CREB/Nrf2 信号从而抑制 Ox-LDL 诱导的 HUVECs 中衰老相关 $\beta$ -半乳糖苷酶(senescence aging related- $\beta$ -galactosidase, SA- $\beta$ -gal)阳性染色细胞比例和 p16/p21/p53 通路的活化。可见, Nrf2 信号通路的激活能够通过抑制炎症、氧化应激、细胞凋亡、细胞焦亡、铁死亡、细胞衰老等多个病理过程,从而在阻遏 AS 过程中发挥重要作用。

## 2.2 Nrf2 与巨噬细胞

在 AS 的演进过程中,巨噬细胞占据了至关重要的地位,作为核心免疫细胞群体,它们对病变的形成与发展起到了决定性的作用,其不仅参与了 AS 中免疫炎症的调控,同时还参与了泡沫细胞的形成、胆固醇的外流、细胞外基质消除等过程影响 AS 的发展。YING Z K 等<sup>[26]</sup>研究发现,二氢硫辛酸衍生物硫代亚甲基二氧酚可能通过激活 Nrf2 信号随后抑制巨噬细胞的趋化性,从而发挥抗 AS 的作用。PAGESY P 等<sup>[27]</sup>研究发现, Nrf2 表达的上调可以增强 II 相解毒酶活性,从而减少 Ox-LDL 介导的巨噬细胞损伤,而降低 Nrf2 的表达则会增加泡沫细胞的形成,进一步促进 AS 的发生。此外还有研究发现 Nrf2 可以抑制巨噬细胞中促炎基因的表达和黏附分子的生成。有研究<sup>[28]</sup>表明, Nrf2 具有降低 Ox-LDL 负荷的巨噬细胞中促炎基因表达的能力,如 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和趋化因子(C 序基)配体 5[chemokine (C-C motif) ligand 5, CCL5]。硫化氢具有强大的

抗氧化和抗炎特性,能够调节多种心血管功能。XIE L P 等<sup>[29]</sup>研究发现,硫化氢通过激活小鼠体内的 Nrf2,有效抑制超氧化物、血管-细胞黏附因子(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)和细胞间黏附分子-1(Intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)的生成,并增强 HO-1 的表达,从而显著减少泡沫细胞的形成。Nrf2 还在清除剂受体和胆固醇外流转运体的转录调控中起着关键作用。研究<sup>[30-31]</sup>表明, Nrf2 通路的激活能够抑制凝集素样氧化性低密度脂蛋白受体-1(lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1, LOX-1)并激活 ATP 结合盒转运蛋白 A1(ATP binding cassette transport protein A1, ABCA1),从而有效地抑制泡沫细胞的形成。此外, Nrf2 的缺乏会导致在巨噬细胞中清道夫受体 A(scavenger receptor A, SR-A)的表达上调,这会进一步增加 Ox-LDL 的摄取和泡沫细胞的形成<sup>[32]</sup>。LIU S Y 等<sup>[33]</sup>研究发现,萝卜硫素能够通过调节过氧化物酶体增生激活受体 $\gamma$ (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ , PPAR $\gamma$ )和 Nrf2 上调 ABCA1/ABCG1 和下调 CD36,从而抑制巨噬细胞的胆固醇转运和积累从而抑制 AS。在 AS 的晚期,可以观察到斑块中大量巨噬细胞死亡,巨噬细胞死亡导致炎症反应增加和胞葬功能障碍,从而增强动脉粥样硬化性坏死核心的形成。最近的研究也关注了 Nrf2 对巨噬细胞死亡的调控。如 LI J R 等<sup>[34]</sup>研究发现,抑制异柠檬酸脱氢酶 1(isocitrate dehydrogenase 1, IDH1)能够激活 Nrf2 来减少 Ox-LDL 诱导的巨噬细胞铁死亡和泡沫细胞形成。QIU Y X 等<sup>[35]</sup>研究发现,精胺通过激活 Nrf2 通路来阻止巨噬细胞焦亡和增加 ROS 的过度产生。巨噬细胞极化与动脉粥样硬化的关系密切,巨噬细胞可以分化为 M1 和 M2 型两类巨噬细胞。其中 M1 型巨噬细胞能够产生促炎细胞因子从而增加或维持炎症反应,加速 AS 的进程。而 M2 型巨噬细胞则具有抗炎作用,参与组织修复,能够抑制 AS 的进展。研究<sup>[36-37]</sup>发现, Nrf2 能抑制巨噬细胞向 M1 型转化而促进巨噬细胞向 M2 型转化。可见, Nrf2 信号可能通过调节巨噬细胞中炎症、黏附分子的产生同时抑制了巨噬细胞对 Ox-LDL 的摄取及泡沫细胞的形成,铁死亡、细胞焦亡等过程发挥抗 AS 的作用。

## 2.3 Nrf2 与血管平滑肌细胞

血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)是一类高度特化的细胞,其能够通过收缩血管,改变血管腔直径,进而调节血压和血流。在 AS 的病理过程中 VSMCs 是重要的参与者,其增殖、迁移和表型转化是斑块形成的重要机制,其凋亡与斑块破裂有关。不少研究阐述了 Nrf2 信号能够调控 VSMCs 的功能从而抑制 AS 的发生发展。VSMCs 的表型转化是 AS 发生发展的关键环节之一, HE X 等<sup>[38]</sup>研究发现胆碱可能通过毒蕈碱乙酰胆碱受体 M3(muscarinic acetylcholine receptor M3, M3AChR)和 Nrf2-抗氧化信号通路改善 Ang II 诱导的 VSMC 合成型表型改变从而减轻血管重塑。VSMCs 的迁移和增殖在动脉粥样硬化的形成和发展中起着重要作用。通过调控 VSMCs 的迁移和增殖,可以影响动脉粥样硬化的进程和斑块的稳定性。KO W C 等<sup>[39]</sup>发现, Nrf2 可以被 p38 丝裂原激活的蛋白激酶介导的纳米金颗粒激活,继而诱导 Nrf2 及其下游 HO-1 蛋白的表达,以此抑制大鼠主动脉 VSMC 的增殖和

迁移。动脉中膜钙化是AS发生发展的重要危险因素。VSMC在血管钙化进程中发挥着关键作用,XU T H等<sup>[40]</sup>研究发现,Keap1糖基化能够导致Nrf2的快速降解,抑制VSMC自噬,从而促进高磷酸盐诱导的VSMC钙化,导致AS等心血管疾病恶化。WEI R等<sup>[41]</sup>研究发现,特丁基对苯二酚能够激活p62/Keap1/Nrf2通路,降低体外高磷诱导氧化应激和VSMC钙化模型细胞内活性氧水平和钙沉积。可见,激活Nrf2信号通路能够一定程度抑制VSMC的钙化。此外研究发现激活Nrf2信号通路还能够抑制VSMC的脂代谢<sup>[42]</sup>和衰老<sup>[43]</sup>发挥抗AS的作用。可见,Nrf2信号可能通过抑制VSMC表型转化、增殖、迁移、钙化、衰老和改善脂代谢等过程发挥抗AS的作用。

#### 2.4 Nrf2与内皮祖细胞

内皮祖细胞(Endothelial progenitor cells,EPCs)是内皮细胞的前体细胞,其能够修复损伤的血管、维持内皮的损伤-修复平衡,从而抑制AS的进展。PARZONKO A等<sup>[44]</sup>研究发现,北美沙果提取物能够通过激活Nrf2转录因子、增加HO-1表达从而增加血管紧张素II处理后的人外周血EPCs端粒酶活性和增殖能力,并以浓度依赖性的方式逆转血管紧张素II处理引起的迁移能力,黏附于纤维连接蛋白和体外血管生成潜能的降低。DING S等<sup>[45]</sup>发现,Ang-II可促进EPCs凋亡和功能障碍,抑制应激诱导蛋白(sestrin2,Sesn2)mRNA和蛋白的表达,上调Sesn2可减弱Ang-II对EPCs的负面作用,进一步的机制研究发现,Sesn2通过增强p62依赖的Keap1自噬降解从而促进Nrf2的表达和活性发挥抗氧化作用,并减少了ROS从而降低EPC的凋亡程度和功能受损。可见,Nrf2信号可能通过抑制EPCs的凋亡、增加迁移能力和体外血管生成能力发挥抗AS的作用。

在AS的发生发展过程中,Nrf2信号通路对血小板、间充质干细胞、中性粒细胞、淋巴细胞等细胞层面的研究仍有所欠缺,未来可以加大上述层面的研究。AS的现代医学治疗主要以控制血糖、调脂、降血压、抗血小板聚集、抗炎、抗凝等对症治疗为主。虽然在临床实践中取得了一定的效果,但难以从根本上预防AS的发生和发展,且多种药物造成的“处方瀑布”价格较高。同时也存在肝肾功能损害、消化道出血等潜在风险。因此,新的治疗靶点不断被探索。Nrf2信号通路在AS进程中的作用已被广泛报道,靶向Nrf2信号为临床治疗AS提供了新的策略。然而,Nrf2信号中使用的药物缺乏特异性和安全性。但中药具有兼顾标准与整体调控、疗效稳定、不良反应少、个体化强、耐受性高等优点。大量研究显示了中医药通过调控Nrf2信号对AS的干预作用,为AS的防治提供了一定的参考。

### 3 中医药调控Nrf2信号通路防治AS

#### 3.1 中药单体及中药提取物

3.1.1 萜类化合物 黄芪甲苷是中药黄芪中提取的一种萜类化合物,具有抗炎、抗氧化、抗凋亡、免疫调节、抗肿瘤等多种药理作用。秦合伟等<sup>[46]</sup>发现,黄芪甲苷能够显著改善ApoE<sup>-/-</sup>小鼠主动脉组织形态学,降低血清中总胆固醇(total cholesterol,TC)、甘油三酯(triglyceride,TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein-cholesterol,LDL-C)、Fe<sup>2+</sup>、丙二醛(malondialdehyde,MDA)水平,升高血清中高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein-cholesterol,HDL-C)、超氧化物

歧化酶(superoxide dismutase,SOD)、谷胱甘肽(glutathione,GSH)水平,同时升高主动脉中Nrf2、HO-1、GPX4、铁蛋白重链1(ferritin heavy chain 1,FTH1)、铁蛋白轻链(ferritin light chain,FTL)蛋白表达,改善线粒体的形态(增加线粒体嵴和膜密度),而饲喂Nrf2抑制剂ML385逆转了黄芪甲苷对AS小鼠的治疗作用,表明黄芪甲苷可能通过激活Nrf2/HO-1/GPX4信号通路抑制铁死亡发挥抗AS的作用。丹参二萜C是从中药丹参中分离得到的一种萜类化合物。YANG Y Y等<sup>[47]</sup>研究发现,丹参二萜C能够激活巨噬细胞中Nrf2(增加细胞中Nrf2 mRNA表达,增加Nrf2细胞核及总蛋白的量)和沉寂信息调节因子1(sirtuin 1,Sirt1)(上调Sirt1的启动子活性、上调Sirt1的mRNA及蛋白的表达),并协同激活过氧化还原酶(recombinant peroxiredoxin 1,Prdx1)的转录,上调ABCA1的表达,从而减少细胞内脂质堆积,最终减少巨噬细胞来源的泡沫细胞的形成,提示丹参二萜C通过激活Prdx1/ABCA1信号通路保护巨噬细胞免受Ox-LDL诱导的泡沫细胞形成。冬青素A是从中药毛冬青中提取的一种三萜类化合物。ZHU Y C等<sup>[48]</sup>研究发现,冬青素A能够逆转棕榈酸(palmitic acid,PA)诱导的内皮细胞中一氧化氮的降低、ROS的增高和炎症因子IL-6、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase,iNOS)、TNF- $\alpha$  mRNA的升高,此外,冬青素也逆转了PA引起的内皮细胞中碎片化或球形线粒体的数量增加,而线粒体分裂抑制剂1(mitochondrial division inhibitor 1,Mdivi-1)和Nrf2激活剂富马酸二甲酯(dimethyl fumarate,DMF)均具有上述相似的作用。进一步的机制研究发现冬青素A下调内皮细胞中动力蛋白相关蛋白1(dynamain-related protein 1,Drp1)蛋白的表达(但不影响mRNA的水平),增加细胞和细胞核中Nrf2的表达水平,提高Nrf2下游基因HO-1和醌氧化还原酶(quinone oxidoreductase-1,NQO-1)mRNA的水平,此外该团队进一步研究发现冬青素A对Drp1蛋白的下调作用能被特异性蛋白酶抑制剂Epx所消除,冬青素A和DMF均能上调蛋白酶体亚基 $\beta$ 5型(proteasome subunit  $\beta$ 5,PSMB5)的mRNA和蛋白水平,用siNrf2敲低Nrf2能够逆转冬青素A对PA诱导内皮细胞中线粒体分裂、ROS、PSMB5、Drp1蛋白上调的抑制作用,表明冬青素A可以通过Nrf2依赖的方式促进PSMB5的表达,从而抑制线粒体裂变,改善内皮功能障碍。冬凌草甲素是从中药冬凌草中提出的一种四环二萜类化合物,具有抗炎、抗凋亡、抗肿瘤、抗氧化、抗菌等多种药理作用。WANG L等<sup>[49]</sup>研究发现,在体内研究表明腹腔注射冬凌草甲素能够在不影响脂质代谢的情况下显著改善载脂蛋白E基因敲除(apolipoprotein E knockout,ApoE<sup>-/-</sup>)小鼠的主动脉病变程度,降低巨噬细胞浸润标志物CD68水平,增加VSMCs标志物 $\alpha$ 肌动蛋白( $\alpha$ -Smooth muscle actin, $\alpha$ -SMA)的水平,增加Masson染色阳性区域,降低斑块易损指数,此外研究发现冬凌草甲素能够降低小鼠血清中炎症因子IL-6和C反应蛋白(C-reactive protein,CRP)的水平,降低主动脉中炎症相关蛋白、胱天蛋白酶-1(Caspase-1)、IL-1 $\beta$ 和ASC的蛋白和mRNA水平及IL-1 $\beta$ 和IL-18的蛋白水平,同时也降低巨噬细胞标志物F4/80和炎性小体——核苷酸结合寡聚化结构域、富含亮氨酸重复序列和吡啶结构域蛋白3(nucleotide-binding oligomerization do-

main, leucine-rich repeat and pyrin domain-containing protein 3, NLRP3) 共定位, 还发现冬凌草甲素能够减少 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠主动脉中 ROS 的产生, 同时上调抗氧化基因 Nrf2 和 HO-1 的蛋白水平, 体外研究运用 Ox-LDL 诱导小鼠腹腔巨噬细胞为模型研究了冬凌草甲素的作用, 研究发现其具有与体内相似的抗炎、抑制 NLRP3、抗氧化应激、激活 Nrf2 通路的作用, 此外该团队还研究发现冬凌草甲素能够提高巨噬细胞的脂质处理能力, 表现为巨噬细胞脂质沉积减少、细胞中和主动脉斑块中 CD36 蛋白下调、ABCA1 和 ABCG1 蛋白上调。该团队研究了冬凌草甲素对 Nrf2 深层次的调控机制, 他们发现冬凌草甲素能够通过阻断 Nrf2 的泛素化从而增加 Nrf2 的稳定性, 以上研究表明冬凌草素能够通过抑制 NLRP3 激活相关的炎症, 阻断 Nrf2 泛素化和降解显著降低氧化应激、提高巨噬细胞的脂质处理能力阻止泡沫细胞形成来防治 AS。

3.1.2 酚类化合物 紫檀芪是一种可以从中药紫檀、血竭、蜂胶等中分离得到的多酚化合物, 具有抗炎、抗氧化、抗糖尿病等作用。TANG T Y 等<sup>[50]</sup> 研究发现, 在体内实验中紫檀芪减轻 AS 大鼠的主动脉病理改变, 减少主动脉壁的细胞凋亡, 降低血清中炎症因子 MCP-1、IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  的水平, 体内研究发现, 紫檀芪能够减轻过氧化氢 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) 诱导的内皮细胞毒性, 减少氧化应激损伤相关 ROS、NO 的产生, 上调内皮细胞中抗氧化蛋白 SOD、过氧化氢酶 (catalase, CAT) 和 HO-1 的表达水平, 降低细胞的凋亡率, 进一步的机制研究表明, 紫檀芪能够增加 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的内皮细胞中 Nrf2、AMP 依赖的蛋白激酶 [adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK] 和 p-AMPK 蛋白的表达, 降低信号转导及转录活化因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 和 p-STAT3 的表达, 用 si-Nrf2 敲除 Nrf2 能够逆转紫檀芪对上述通路蛋白的影响, 此外另一部分的实验发现 si-Nrf2 与小干扰 RNA 阴性对照 (small interfering RNA negative control, si-NC) 组相比能够显著降低内皮细胞中抗氧化蛋白 SOD、CAT 和 HO-1 和细胞凋亡率, 而 si-Nrf2 + 紫檀芪组的上述结果与 si-NC 组差异无统计学意义, 提示紫檀芪能够调控 Nrf2 介导的 AMPK/STAT3 通路, 减少氧化损伤和凋亡。

3.1.3 黄酮类化合物 橙皮素是一种天然黄酮类化合物, 广泛存在于柑橘类的果皮中, 在中药中也广泛存在, 如枳壳、橘红、陈皮、佛手等。来利红等<sup>[51]</sup> 研究发现, 橙皮素能够显著降低 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠主动脉中 ROS 水平, 同时降低小鼠血清中 Ox-LDL、TG、TC、LDL-C、MDA 的水平, 升高血清中 HDL-C、SOD、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 的活性, 降低主动脉组织中 Keap-1 蛋白的表达, 升高 Nrf2、HO-1、NQO1 蛋白的表达, 与此同时, Nrf2 的抑制剂鸦胆子苦醇能够一定程度逆转橙皮素的上述作用, 表明橙皮素可能通过激活 Nrf2/ARE 信号通路维持氧化还原平衡, 从而抗 AS。柚皮素是一类天然二氢黄酮类化合物, 广泛存在于柑橘属植物中, 是中药枳实、枳壳重要的有效成分之一。董豆豆等<sup>[52]</sup> 研究表明, 在体外, 柚皮素能够降低 Ox-LDL 诱导的小鼠单核巨噬细胞白血病细胞 RAW264.7 细胞中 Nrf2 与 Keap1 的结合, 增加细胞核内 Nrf2 蛋白的水平, 同时增加直接受控于 Nrf2 的 II 相解毒酶 NQO-1、谷胱甘肽 S 转移酶 (glutathione S-transfer-

ase, GST)、谷氨酸半胱氨酸连接酶 (glutamate cysteine ligase, GCL) 催化亚基 (GCLc) 以及 GCL 调节亚基 (GCLm) 的水平, 同时降低炎症因子 IL-6、MCP-1、VCAM-1 和 ICAM-1 的水平; 体内研究则显示柚皮素能够显著升高 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠上述肝脏中 II 相解毒酶水平, 同时降低主动脉血管中炎症因子的表达, 上述作用均能被 Nrf2 的抑制剂 ML385 所逆转, 表明柚皮素通过激活 Nrf2, 促进相关的 II 相解毒酶活性, 从而抑制血管炎症的发生。淫羊藿苷是淫羊藿的主要活性成分, 为 8-异戊烯基黄酮苷类化合物。徐永艳等<sup>[53]</sup> 研究发现, 淫羊藿苷能够缩小 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠右侧颈总动脉的斑块面积, 并使得其结构趋于稳定, 降低平滑肌细胞的凋亡率, 降低凋亡相关蛋白 BCL2 关联 X 蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax)、Caspase-3 的表达率, 升高 B 细胞淋巴瘤-2 基因 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 的表达, 降低氧化应激相关指标 MDA、8-羟基脱氧鸟苷 (8-hydroxy-2-deoxyguanosine, 8-OHdG) 的水平, 增加端粒酶逆转录酶 (telomerase reverse transcriptase, TERT) 激活化合物 (TERT activating compound, TAC) 的水平, 同时降低 Nrf2、ARE 蛋白的表达, 表明淫羊藿苷可能通过激活 Nrf2/ARE 信号通路, 抑制细胞凋亡增强 AS 斑块的稳定性。山柰酚又称山柰素、山柰黄酮醇, 在骨碎补、菟丝子、银杏叶等中药中广泛存在, 具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等多种药理作用。FENG Z 等<sup>[54]</sup> 研究表明, 山柰酚能够改善高脂饮食-卵巢切除 (HFD-OVX) 诱导的 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠血管病变程度和血脂紊乱程度, 升高血清中 SOD 和 GSH 的水平, 降低 MDA 和 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平, Western blotting 提示山柰酚能够显著降低小鼠动脉组织中 ICAM-1、VCAM-1、Caspase-3、磷脂酰肌醇 3 激酶 (Phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)、NRF-2、HO-1、Bax/Bcl-2、磷酸化丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (phospho-serine/threonine protein kinase, p-AKT)/AKT 的表达, 升高 G 蛋白偶联雌激素受体 (G protein coupled estrogen receptor, GPER) 蛋白的表达, 该团队的体外研究表明山柰酚在体外具有与体内相似的作用, 他们发现, 山柰酚能够逆转 Ox-LDL 导致的 HAECs 细胞活力下降和细胞凋亡、炎症、氧化应激的水平增高, 同时上调 GPER 表达和激活 PI3K/AKT/Nrf2 通路, 通过转染 si-GPER 能够山柰酚的对 Ox-LDL 导致的 HAECs 的上述作用, 表明山柰酚通过上调 GPER 表达和激活 PI3K/AKT/Nrf2 通路发挥抗炎、凋亡、抗氧化的作用治疗 AS。二氢杨梅素又称为双氢杨梅素, 是一种主要存在于中药藤茶中的二氢黄酮醇类黄酮化合物, 具有抗肿瘤、护肝、心血管保护、抗炎、抗氧化等多种作用。LUO Y 等<sup>[55]</sup> 研究发现, 二氢杨梅素能够逆转 Ox-LDL 导致 HUVECs 的活力降低, 线粒体膜电位的去极化, 细胞内氧化应激的增加 (表现为 ROS 和 MDA 的增加, SOD、CAT、GSH-Px 的降低), 凋亡水平的增加 (表现为流式细胞检测中 HUVECs 的凋亡率的增加, Caspase-3、Caspase-9、细胞色素 C 的表达上调、Bcl-2/Bax 的下调), 进一步的机制研究发现, 双氢杨梅素能上调 Ox-LDL 诱导 HUVECs 中细胞核 Nrf2 及其下游 HO-1 的表达水平, 当转染 Nrf2 siRNA 后双氢杨梅素的上述内皮细胞保护作用被消除, 当添加 HO-1 的抑制剂锌原卟啉 (Zinc protoporphyrin, ZnPP) 后双氢杨梅素的抗细胞凋亡作用被抑制。为了阐明 Nrf2/HO-1 信号激活的上游信号通路, 该团队先后

运用 ERK、AKT 特异性抑制剂 PD98059 和 LY294002、AKT、ERK siRNA 处理 HUVEC, 结果发现其能够逆转双氢杨梅素对 Ox-LDL 诱导 HUVECs 的核 Nrf2 及其下游 HO-1 的表达水平及氧化应激相关指标的作用, 表明双氢杨梅素可能是通过激活 AKT 和 ERK 介导的 Nrf2/HO-1 通路, 从而上调抗氧化酶和抗凋亡蛋白, 以阻止 HUVECs 发生 Ox-LDL 诱导的氧化损伤。高车前苷是从中药荔枝草中提取出来的一种黄酮类化合物, 具有止咳平喘、护肝、抑菌、抗过敏等作用, 二氢高车前苷是其衍生物。MENG N 等<sup>[56]</sup> 发现, 高车前苷和二氢高车前苷逆转了 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠和 Ox-LDL 诱导的 HUVECs 的细胞凋亡水平和 ICAM-1、VCAM-1 和 ROS 水平的增加, 同时减轻 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠主动脉斑块的病理损伤程度, 进一步的机制研究发现, 高车前苷和二氢高车前苷逆转了在 Ox-LDL 处理的 HUVECs 中, ERK 的磷酸化增加以及 NF- $\kappa$ B 的核转移, 同时也增加了细胞核中 Nrf2 的水平及细胞中 HO-1 的水平, 运用 siNrf2 敲除 Nrf2 表达能够逆转高车前苷和二氢高车前苷的上述作用。表明高车前苷和二氢高车前苷可能通过激活 Nrf2/HO-1 抗氧化信号通路, 抑制 Ox-LDL 诱导的 ROS 过量生成、ERK 磷酸化和 NF- $\kappa$ B 活化发挥抗炎、抗氧化、抗细胞凋亡等作用以治疗 AS。

**3.1.4 生物碱类化合物** 川芎嗪是中药川芎干燥根茎中的一种生物碱单体, 具有介导扩张血管、免疫调节、抗氧化、抗炎和改善组织微循环等药理作用, 现被广泛应用于心脑血管疾病的治疗。马慧等<sup>[57]</sup> 研究表明, 川芎嗪能够明显降低 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠主动脉斑块面积、内膜/中膜厚度比, 增加血清和主动脉组织 SOD 和 GST 含量, 增加主动脉组织中的总 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠蛋白和核 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠蛋白含量, 同时增加 mRNA 的相对表达量, 表明川芎嗪能够促进 Nrf2 mRNA 的表达和核内转位促进下游抗氧化蛋白的表达, 发挥抗氧化、抗 AS 的作用。

**3.1.5 中药提取物** 姜叶三七又称为土田七, 具有活血化瘀、消肿止痛、止血散瘀的功效, 姜叶三七挥发油 (essential oil from *Stahlianthus involucratus* rhizomes, EOSIR) 是从其干燥块根中提取制备的一种油状液滴, 其成分包含单萜类、倍半萜类、酯类和芳香烃类化合物等。刘新燕等<sup>[58]</sup> 发现, EOSIR 能够减轻 Ox-LDL 诱导的内皮损伤, 其机制可能是其能够调节线粒体依赖性细胞凋亡和激活 Nrf2/ARE 信号通路。王羽等<sup>[59]</sup> 研究发现, EOSIR 能够上调 Ox-LDL 诱导的 HUVEC 中 Nrf2 通路相关靶点 (Nrf2、HO-1、NQO1) mRNA 及蛋白的表达, 同时血管活性物质 NO 和前列腺素 i2 (prostaglandin I2, PGI2) 水平被显著上调而内皮缩血管肽 1 (endothelin-1, ET-1) 水平被下调, 但值得注意的是, 当加入 si-Nrf2 后 EOSIR 的上述作用被逆转。同时, 该课题组还进行了线粒体质量控制系统的检测, 发现 EOSIR 能够增加自噬体的数量, 恢复线粒体形态, 调控自噬相关蛋白 [下调微管相关蛋白 1 轻链 3-II 型 (microtubule-associated protein 1 light chain 3 II, LC3 II), 上调 p62], 上调线粒体融合蛋白 1 (mitofusin 1, MFN1)、MFN2、视神经萎缩蛋白 (optic atrophy protein 1, Opa1)、线粒体转录因子 A (mitochondrial transcription factor A, TFAM) 及过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  共激活因子-1 (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ ), 下调线粒体分裂蛋白 Drp1 的表达。表

明 EOSIR 可能通过激活 Nrf2 相关通路及调控线粒体质量控制系统发挥对 Ox-LDL 诱导的内皮细胞损伤的保护作用。三七总皂苷 (notoginseng triterpenes, PNS) 是从中药三七中分离提取出的混合物, 是三七的主要活性成分, 其包含 11 种单体皂苷如三七皂苷 R1 和人参皂苷 Rg1、Rb1 等。熊敏琪等<sup>[60]</sup> 通过体内外研究发现, 在体内 PNS 能够减小 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠主动脉斑块面积、减少斑块上的脂质沉积和减小斑块纤维化面积, 体外细胞学实验发现, PNS 能够显著下调脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的 RAW264.7 中炎症因子相关基因 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  和 ICAM1 的表达, 一定程度上调氧化应激相关基因 Nrf2、HO-1、SOD1 和 SOD2 的表达, 表明 PNS 具有体内抗动脉硬化斑块形成作用和显著的体外抗炎、抗氧化作用。FAN J S 等<sup>[61]</sup> 研究发现, PNS 及其主要的活性成分人参皂苷 Rb1 在体内能够减轻 Zymosan A (一种促炎物质) + 高脂饲料喂养诱导的大鼠主动脉 AS 病变程度, 减少单核细胞的迁移至内皮下间隙和未分化泡沫细胞的数量, 同时降低大鼠血清中 TNF- $\alpha$ , 同时上调 NO 和 SOD 水平; 体外研究发现 PNS 或人参皂苷 Rb1 与 HUVECs 共同培养能够明显逆转 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 引起的细胞活力抑制及 LDH 的释放减少, 同时逆转 Ox-LDL 引起的 HUVECs 中 p38 和 VCAM-1 的表达上调以及人单核细胞白血病细胞 (tohoku hospital pediatrics-1, THP-1) 细胞和内皮细胞之间的黏附增加, 而 SB202190 (p38 MAPK 抑制剂) 和萝卜硫素 (Nrf2 抑制剂) 也具有与 PNS 和人参皂苷 Rb1 相似的抑制细胞黏度的作用。此外 PNS 或人参皂苷 Rb1 还能够促进 Nrf2 的核转位及其下游基因 HO-1 的表达增强, 表明 PNS 或人参皂苷 Rb1 可能通过 Nrf2/ROS/TNF- $\alpha$ /p38/VCAM-1 通路来抑制单核细胞黏附事件, 从而治疗 AS。五味子具有收敛固涩, 益气生津, 补肾宁心的功效。CHEN X 等<sup>[62]</sup> 研究发现, 五味子乙醇提取物能减轻 AS 大鼠的主动脉病理改变, 改善血清脂质紊乱, 提高血清中 GSH-PX、CAT 和 SOD 活性, 降低 MDA 含量, 增加主动脉组织中 Nrf2 和 HO-1 蛋白的表达。同时, 五味子乙醇提取物能够升高 AS 大鼠血清中 6 酮前列腺素 F1a 水平, 降低 Ox-LDL、ET-1 水平, 但是对血栓素 B2 (thromboxane B2, TXB2) 作用不明显, 表明五味子乙醇提取物能够降低氧化应激、保护内皮细胞发挥抗 AS 的作用, 该作用可能和激活 Nrf2/HO-1 通路有关。

**3.1.6 组分配伍** LIU X Y 等<sup>[63]</sup> 研究了栀子苷和三七皂苷 R1 (geniposide and notoginseng triterpenes, GN) 联合治疗 AS 的作用, 体内研究表明 GN 联合能够改善高脂饮食 (High-fat diet, HFD) 喂养的 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠糖脂代谢和减少动脉斑块的形成、血清炎症和氧化应激以及血管炎症和细胞凋亡水平, 进一步的机制研究表明, GN 联合能够逆转 HFD 喂养的 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠主动脉 p-AMPK 的降低和磷酸化雷帕霉素靶蛋白 (phosphorylation-mammalian target of rapamycin, mTOR) 的增高, 并且增加 Nrf2 和 HO-1 的表达以及细胞核中 Nrf2 的水平; 体外研究表明 GN 联合能够减轻 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的人 HUVECs 的活力降低、炎症反应、THP-1 黏附细胞的数量、氧化应激和细胞凋亡水平, 同时增加 p-AMPK、Nrf2 和 HO-1 及细胞核中 Nrf2 的水平, 降低 p-mTOR 的水平, 使用 dorsomorphin (AMPK 抑制剂) 可以逆转上述作用, 表明 GN 联合可通过激活 AMPK/

表 1 中药单体、提取物及中药单味药对 Nrf2 信号的调控作用

药物	所属类别	来源中药	干预对象	造模方式	相关靶点	作用机制	参考文献
黄芪甲苷	萜类	黄芪	ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠	高脂饲料喂养	Nrf2、HO-1、GPX4、FTH1、FTL、MDA、GSH、SOD	激活 Nrf2/HO-1/GPX4 信号通路抑制铁死亡	[46]
丹参二醇 C		丹参	小鼠腹腔巨噬细胞(来源于 C57BL/6 小鼠)/小鼠巨噬细胞系 RAW264.7	Ox-LDL 诱导	Nrf2、Sirt1、Prdx1、ABCA1	Nrf2/Sirt1 信号通路诱导 Prdx1/ABCA1 表达减少巨噬细胞泡沫化	[47]
冬凌草甲素		冬凌草	ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠/小鼠腹腔巨噬细胞(来源于 ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠)	高脂饲料喂养/ Ox-LDL 诱导	CD68、 $\alpha$ -SMA、IL-6、CRP、NLRP3、Caspase-1、IL-1 $\beta$ 、ASC、IL-18、Nrf2、HO-1、ABCA1、ABCG1、CD36、LXR $\alpha$	抑制 NLRP3 激活相关的炎症,阻断 Nrf2 泛素化和降解,显著降低氧化应激、巨噬细胞的脂质外排蛋白和降低脂质摄取蛋白阻止泡沫细胞的形成	[48]
冬青素 A		毛冬青	大鼠主动脉内皮细胞(来源于 SD 大鼠)/HUVECs	PA 诱导	NO、IL-6、iNOS、TNF- $\alpha$ 、Drp1、PSMB5、Nrf2	通过 Nrf2 依赖的方式促进 PSMB5 的表达,从而抑制线粒体裂变,从而改善内皮功能障碍	[49]
紫檀芪	酚类	紫檀、血竭、蜂胶等	SD 大鼠/HUVECs	高糖高脂饮食/ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 诱导	SOD、CAT、HO-1、ROS、NO、Nrf2、AMPK、p-AMPK、STAT3、p-STAT3	调控 Nrf2 介导的 AMPK/STAT3 通路,减少氧化损伤和凋亡	[50]
橙皮素	黄酮类	枳壳、橘红、陈皮、佛手等	ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠	高脂饲料喂养+左颈总动脉缩窄性套管法	SOD、GSH-Px、MDA、Nrf2、HO-1、NQO1、Keap-1	激活 Nrf2/ARE 信号通路维持氧化还原平衡	[51]
柚皮素		枳壳、枳实等	ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠/小鼠巨噬细胞系 RAW264.7	高脂饲料喂养/ Ox-LDL 诱导	Nrf2、Keap-1、NQO-1、GST、GCLc、GCLm、Keap-1、IL-6、MCP-1、VCAM-1、ICAM-1、MCP-1、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-18、E-selectin	激活 Nrf2,促进相关的 II 相解毒酶活性	[52]
淫羊藿苷		淫羊藿	ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠	高脂饲料喂养+右颈总动脉缩窄性套管法	Bcl-2、Bax、Caspase-3、Nrf2、ARE、MDA、TAC、8-OHdG	激活 Nrf2/ARE 信号通路,抑制细胞凋亡	[53]
山柰酚		骨碎补、菟丝子、银杏叶	ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠/HAECs	卵巢切除(OVX)+ 高脂饮食(HFD)/ Ox-LDL 诱导	SOD、MDA、GSH、TNF- $\alpha$ 、IL-6、VCAM-1、ICAM-1、Bax、Bcl-2、Caspase-3、GPER、PI3K、AKT、p-AKT、Nrf2、HO-1	激活 G 蛋白偶联雌激素受体(GPER)活化 PI3K/AKT/Nrf2 通路,抑制炎症、凋亡和氧化应激	[54]
二氢杨梅素		藤茶	HUVECs	Ox-LDL 诱导	ROS、GSH-Px、SOD、CAT、MDA、Bcl-2、Bax、Caspase-3、Cleaved Caspase-3、totalCaspase-3、Cleaved Caspase-9、CytC、Lox-1、Nuclear Nrf2、HO-1、p-ERK、ERK、AKT、p-AKT	激活 Akt 和 ERK 介导的 Nrf2/HO-1 通路抗氧化抗凋亡	[55]
高车前苷/ 二氢高车前苷		荔枝草	ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠/HUVECs	高脂饲料喂养/ Ox-LDL 诱导	Bax、Bcl2、VCAM-1、ICAM-1、REK、p-ERK、核 Nrf2、HO-1、NF- $\kappa$ B p65	激活 Nrf2/HO-1 抗氧化信号通路,抑制 ROS 过量生成、ERK 磷酸化和 NF- $\kappa$ B 活化发挥抗炎、抗氧化、抗细胞凋亡	[56]
川芎嗪	生物碱	川芎	ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠	高脂饲料喂养	SOD、GST、Nrf2	促进 Nrf2mRNA 的表达和核内转位促进下游抗氧化蛋白的表达、抗氧化	[57]
姜叶三七挥发油	中药提取物	姜叶三七	HUVECs	Ox-LDL 诱导	SOD、CAT、GSH-Px、NO、LDH、MDA、Bax、Bcl-2、Nrf2、HO-1、NQO1	调节线粒体依赖性细胞凋亡和激活 Nrf2/ARE 信号通路	[58]
			HUVECs	Ox-LDL 诱导	NO、ET-1、PGI2、Mfn1、Mfn2、Drp1、Opa1、TFAM、PGC-1 $\alpha$ 、LC3A/B、p62、Nrf2、HO-1、NQO1	激活 Nrf2 相关通路及调控线粒体质量控制系统	[59]
三七总皂苷			ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠/小鼠巨噬细胞系 RAW264.7	高脂饲料喂养/LPS 诱导	IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、ICAM1、Nrf2、HO-1、SOD1、SOD2	抗炎、抗氧化作用	[60]

续表 1 中药单体、提取物及中药单味药对 Nrf2 信号的调控作用

药物	所属类别	来源中药	干预对象	造模方式	相关靶点	作用机制	参考文献
三七总皂苷/人参皂苷 Rb1		三七	Wistar 大鼠/HUVECs 和 THP-1 细胞	Zymosan A + 高脂饲料喂养/H <sub>2</sub> O 或 Ox-LDL 诱导	TNF- $\alpha$ 、NO、SOD、Nrf2、HO-1、p-p38、total-p38、VCAM-1	激活 Nrf2/ROS /TNF- $\alpha$ / p38 / VCAM-1 通路来抑制单核细胞黏附事件	[61]
五味子乙醇提取物		五味子	SD 大鼠	高脂饲料喂养 + 维生素 D3 腹腔注射	6-keto-PGF <sub>1</sub> $\alpha$ 、Ox-LDL、ET-1、TXB <sub>2</sub> 、Nrf-2、HO-1、GSH-PX、CAT、SOD、MDA	激活 Nrf2/HO-1 信号改善氧化应激水平, 保护内皮	[62]
栀子苷 + 三七皂苷 R1	组分配伍	栀子 + 三七	ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠/HUVECs	高脂饲料喂养/H2O2 诱导	IL-6、IL-8、IL-15、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、Caspase-1、ICAM-1、VCAM-1、GSH、MDA、SOD、NOX2、p22phox、Bax、Bcl2、Caspase-3、NLRP3、AMPK、p-AMPK、mTOR、p-mTOR、Nrf2、HO-1、核 Nrf2	激活 AMPK/mTOR/Nrf2 信号通路, 抑制 NLRP3 炎性体和 Bax/Bcl2/Caspase-3 通路, 抑制炎症和凋亡	[63]
虎杖(含药血清)	单味中药	/	HUVECs	Ox-LDL 诱导	SOD、GSH、Nrf2、HO-1、GPX4	激活 Nrf2/HO-1 信号, 改善氧化应激水平, 抑制铁死亡	[64]

mTOR/Nrf2 信号通路, 抑制 NLRP3 炎性体和 Bax/Bcl2/Caspase-3 通路, 有效抑制 AS 炎症和凋亡。

中药单体及中药提取物对 Nrf2 信号的调控作用见表 1。

### 3.2 单味中药

虎杖具有利湿退黄, 清热解毒, 散瘀止痛, 止咳化痰的功效。赵梦涵等<sup>[64]</sup>研究发现, 虎杖含药血清能够阻止 Ox-LDL 诱导的 HUVECs 线粒体固缩, 升高细胞中 SOD、GSH、Nrf2、HO-1、GPX4 蛋白的表达, 降低 MDA、泡沫细胞凋亡率、细胞内和脂质 ROS 的水平, 表明虎杖含药血清可能通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路, 改善 Ox-LDL 诱导的 HUVECs 氧化应激水平, 抑制铁死亡。见表 1。

### 3.3 中成药及中药复方

3.3.1 冠心康 冠心康由黄芪、全瓜蒌、赤芍、丹参、薤白、半夏、益母草组成, 具有益气健脾、化痰泄浊、活血祛瘀的功效。李斯锦等<sup>[65]</sup>研究发现, 冠心康可能通过激活 ERK5 及下游的 Nrf2 通路, 从而抑制 LPS 联合 Ox-LDL 诱导的 RAW264.7 巨噬细胞的铁死亡, 减轻炎症反应。

3.3.2 木丹颗粒 木丹颗粒由黄芪、延胡索、三七、赤芍、丹参、川芎、红花、苏木、鸡血藤 9 味中药组成, 具有益气行滞、活血祛瘀、通络止痛的功效。李可月等<sup>[66]</sup>研究发现, 木丹颗粒含药血清能够显著升高高糖培养的内皮细胞中 Nrf2 及 HO-1 的 mRNA 及蛋白表达, 并降低细胞上清液中 VEGF 的表达量, 表明木丹颗粒可能在高糖环境下活化 Nrf2/ARE 信号, 同时抑制 VEGF 合成, 最终发挥内皮细胞的保护及抗 AS 的作用。

3.3.3 清脂化痰颗粒 清脂化痰颗粒由虎杖、黄芩、黄精、冬葵子、刺山柑果实、生蒲黄 6 味中药组成, 具有清热解毒化痰之功效。蔡婉等<sup>[67]</sup>研究发现, 清脂化痰颗粒能够显著降低高脂饲养的 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠血清中 TC、TG、LDL 的含量及 MDA、Fe<sup>2+</sup> 的水平, 升高 SOD、GSH 的水平, 缩小主动脉内膜斑块, 同时显著增加主动脉及斑块中 Nrf2 蛋白表达, 降低 Keap-1 蛋白的表达, 提示清脂化痰颗粒可能通过激活 Keap-1/Nrf2/ARE 信号通路, 减轻氧化应激抑制铁死亡, 从而发挥抗 AS 的作用。

3.3.4 血管软化丸 血管软化丸由黄芪、山楂、莱菔子、丹参、陈皮、三七、清半夏组成, 具有消积化痰、活血化瘀的功效。孙孟艳等<sup>[68]</sup>研究发现, 血管软化丸能够明显减少 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠

的主动脉脂质斑块面积, 减轻主动脉粥样硬化病变程度, 改善血脂紊乱, 降低血清中 MDA 和 Fe<sup>2+</sup> 的水平, 增加 SOD、GSH 的水平, 升高主动脉组织中 Nrf2、轻链亚基溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11; 也称为 xCT)、GPX4 蛋白及铁储存蛋白 FTH1、FTL 蛋白的表达, 同时减轻线粒体的结构损伤。上述作用能够被 ML-385 (Nrf2 抑制剂) 所逆转, 提示血管软化丸可能通过激活 Nrf2/xCT/GPX4 通路、抑制铁死亡, 从而改善 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠血脂水平, 改善 AS 病变程度。

3.3.5 参附注射液 参附注射液由红参、黑附片提取物组成, 其主要有效成分为人参皂苷及乌头碱, 具有益气活血、回阳救脱、强心生脉的功效。孙英新等<sup>[69]</sup>发现, 参附注射液能够显著降低 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠主动脉斑块面积百分比, 升高小鼠血清中 T-SOD 的水平, 而降低 MDA、髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO)、NOX4 的水平, 升高主动脉组织中 Nrf2 和 Keap-1 的 mRNA 水平, 但其对小鼠血清血脂水平无明显影响, 表明参附注射可能是通过激活 Nrf2 干预相关酶类, 从而抑制氧化应激、发挥抗 AS 的作用。

3.3.6 补阳还五汤加减 补阳还五汤加减由黄芪、当归尾、赤芍、地龙、川芎、桃仁、红花、瓜蒌、薤白、半夏、党参、麦冬、五味子组成<sup>[70-71]</sup>, 具有益气养心、泄浊通络之功效。范增光等<sup>[71]</sup>研究发现, 补阳还五汤加减能够减轻 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠主动脉窦部斑块的大小, 降低 TC、TG、LDL-C, 升高 HDL-C 的水平, 升高小鼠血浆中 SOD、GSH-Px 的水平, 降低 MDA 的水平, 同时升高主动脉组织中 SIRT1、Nrf2、HO-1、NQO1 的蛋白表达, 升高 HO-1、NQO1 mRNA 表达, 表明补阳还五汤加减可能通过激活 Nrf2/ARE 信号通路发挥抗氧化应激、抗 AS 的作用。

中成药中药复方对 Nrf2 信号的调控作用见表 2。

## 5 结语与展望

在中医历代医籍中并无“动脉粥样硬化”或“AS”的病名, 现代的中医学者根据其证候特点, 将其归属于“脉痹”“胸痹”“脱疽”“头痛”“眩晕”等病的范畴, 其病位在血脉, 为血脉之患。此病本虚标实, 其本在于气虚, 其标在于瘀血及痰浊<sup>[72]</sup>。正如《医林改错》所云:“元气既虚, 必不能达于脉管, 血管无气, 必停留而瘀。”气的功能失常, 推动无力则血、水运行不畅,

表 2 中成药、中药复方对 Nrf2 信号的调控作用

药物	组成及功效	干预对象	造模方式	相关靶点	作用机制	参考文献
冠心康	黄芪、全瓜蒌、赤芍、丹参、薤白、半夏、益母草；益气健脾、化痰泄浊、活血祛瘀	小鼠来源的 RAW264.7 巨噬细胞株	Ox-LDL + LPS 诱导	ERK5、Nrf2、HO-1、GPX4、IL-6、TNF- $\alpha$ 、MMP-2、MMP-9、GSH	活化 ERK5 及下游 Nrf2 通路，抑制铁死亡减轻炎症	[65]
木丹颗粒	黄芪、延胡索、三七、赤芍、丹参、川芎、红花、苏木、鸡血藤；益气行滞、活血祛瘀、通络止痛	血管内皮细胞株	高糖诱导	Nrf2、HO-1、VEGF	活化 Nrf2/ARE 信号通路，抑制 VEGF 合成，减轻氧化应激，保护内皮细胞	[66]
清脂化痰颗粒	虎杖、黄芩、黄精、冬葵子、刺山柑果实、生蒲黄；清热解暑化痰	ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠	高脂饲料喂养	Nrf2、Keap-1、SOD、MDA、GSH	激活 Keap-1/Nrf2/ARE 信号通路，减轻氧化应激抑制铁死亡	[67]
血管软化丸	黄芪、山楂、莱菔子、丹参、陈皮、三七、清半夏；消积化痰、活血化痰	ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠	高脂饲料喂养	SOD、MDA、GSH、Nrf2、xCT、GPX4、FTH1、FTL	激活 Nrf2/xCT/GPX4 通路，抑制铁死亡	[68]
参附注射液	红参、黑附片提取物；益气活血、回阳救脱、强心生脉	ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠	高脂饲料喂养	Nrf2、Keap-1、MDA、MPO、NOX4、T-SOD	激活 Nrf2，抑制氧化应激	[69]
补阳还五汤加减	黄芪、当归；益气养心、泄浊通络	ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠	高脂饲料喂养	SIRT1、Nrf2、HO-1、NQO1、SOD、MDA、GSH-Px	激活 Nrf2/ARE 通路减少氧化应激	[71]

久而生瘀酿痰，更阻气机、伤正气、塞血流产生恶性循环，治疗上当注重益气、活血、化痰。目前现代医学治疗 AS 多以控糖、调脂、降压、抗凝等对症治疗为主，具有一定疗效，但仍难阻遏 AS 的进展，且多类药物存在肝肾功能受损，消化道出血、肌肉毒性等不良反应，并导致患者较差的依从性，新的治疗方式仍在不断地挖掘及探索之中。中医药是中华文明的绚丽瑰宝，是华夏民族的养生保健之利器，大量研究阐述了中医药对 AS 的良好治疗效果和较低的不良反应，已成为 AS 研究的热点。

Nrf2 是参与调节人体抗氧化应激防御系统的主要转录因子，其在 AS 中的作用已被大量学者详细阐述，已成为近年来防治 AS 的热门靶点。同时，中医药领域的研究者也发现中医药能够通过激活 Nrf2 信号通路防治 AS。从中医角度可以认为 Nrf2 通路之受损属于正气亏虚的表现，Nrf2 通路的失活则不能转录下游维持细胞稳态的基因（正气不足），接着出现一系列的炎症、氧化应激、解毒功能降低、线粒体功能障碍、细胞死亡等不良细胞事件的发生（酿生痰瘀），最终促进 AS 的发生发展。正所谓邪之所凑，其气必虚。通过本文的总结不难发现，具有益气、活血、化痰等作用的中成药、复方及中药提取物、单体能够通过调控 Nrf2 信号通路从而防治 AS，这一程度上在微观层面论证了中医对 AS 正气亏虚、痰瘀互结之病机认识的准确性。

但仍值得提出的是，目前中医药领域的研究仍存在一定的不足：（1）研究深度不足。大多数的研究阐述了中医药能够激活 Nrf2 以及对其上下游通路的调控，但未对其具体的、更深层次的作用机制（比如对 Nrf2 蛋白的泛素化、相关的表观遗传学调控、翻译后修饰以及 Nrf2 的核质定位相关机制）进行探讨。此外，中药及中药复方等成分具有复杂性，不少研究欠缺通过网络药理学、高通量质谱、生物信息学等技术以阐明中药及中药复方的具体作用成分。（2）研究层次有所欠缺。中医药主要包括复方、组分中药、单味药、中药单体、中药提取物等几个层次，目前的研究主要集中在中药单体和中药复方的研究中，而组分中药、单味中药的研究有所欠缺，研究的层次性有待增强。（3）目前的研究中细胞模型的选择常常选择的是巨噬细胞和内皮细胞，但是如上文所述，Nrf2 在 AS 状态下的 VSMCs、

EPCs 中也发挥了一定的调控作用，中医药对这两者中的 Nrf2 信号通路是否有影响尚不得知，值得进一步研究。此外，目前鲜有 AS 状态下的血小板、间充质干细胞、中性粒细胞、淋巴细胞中 Nrf2 信号通路的研究，中医药研究者应当密切关注该领域发展，积极完善相关的研究以论证中医药对 AS 在上述细胞层次中 Nrf2 信号作用。（4）目前的研究主要为细胞、动物等临床前研究层面，欠缺相应的临床研究，循证证据等级较低，尚需更高级别的循证依据来论证中医药的有效性及其安全性，从而推动研究成果的临床转化。综上，虽然目前的研究仍存在不足，但相信随着研究的进一步完善，中药对 Nrf2 信号通路的调控有望为 AS 的临床防治和新药研发提供新的思路 and 理论支撑。

#### 参考文献

- [1] 温雯, 张建勋, 高奋. 环状 RNA 调节脂质代谢在动脉粥样硬化中的作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(3): 217-221.
- [2] LIBBY P. The changing landscape of atherosclerosis[J]. Nature, 2021, 592(7855): 524-533.
- [3] MURY P, CHIRICO E N, MURA M, et al. Oxidative stress and inflammation, key targets of atherosclerotic plaque progression and vulnerability: potential impact of physical activity[J]. Sports Med, 2018, 48(12): 2725-2741.
- [4] LI J, CAO F, YIN H L, et al. Ferroptosis: past, present and future[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(2): 88.
- [5] GOLLEDGE J. Update on the pathophysiology and medical treatment of peripheral artery disease[J]. Nat Rev Cardiol, 2022, 19(7): 456-474.
- [6] OKUYAMA H, LANGSJOEN P H, HAMAZAKI T, et al. Statins stimulate atherosclerosis and heart failure: pharmacological mechanisms[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2015, 8(2): 189-199.
- [7] RIDKER P M, DANIELSON E, FONSECA F A, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial[J]. Lancet, 2009, 373(9670): 1175-1182.
- [8] BELLOSTA S, CORSINI A. Statin drug interactions and related adverse reactions: an update[J]. Expert Opin Drug Saf, 2018, 17(1): 25-37.
- [9] TEBAY L E, ROBERTSON H, DURANT S T, et al. Mechanisms of

- activation of the transcription factor Nrf2 by redox stressors, nutrient cues, and energy status and the pathways through which it attenuates degenerative disease [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 88 (Pt B): 108–146.
- [10] MCMAHON M, ITOH K, YAMAMOTO M, et al. Keap1-dependent proteasomal degradation of transcription factor Nrf2 contributes to the negative regulation of antioxidant response element-driven gene expression [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278 (24): 21592–21600.
- [11] NIOI P, NGUYEN T, SHERRATT P J, et al. The carboxy-terminal Neh3 domain of Nrf2 is required for transcriptional activation [J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25 (24): 10895–10906.
- [12] KANSANEN E, KUOSMANEN S M, LEINONEN H, et al. The Keap1-Nrf2 pathway: mechanisms of activation and dysregulation in cancer [J]. *Redox Biol*, 2013, 1 (1): 45–49.
- [13] TAGUCHI K, MOTOHASHI H, YAMAMOTO M. Molecular mechanisms of the Keap1-Nrf2 pathway in stress response and cancer evolution [J]. *Genes Cells*, 2011, 16 (2): 123–140.
- [14] LIU Q M, GAO Y, CI X X. Role of Nrf2 and its activators in respiratory diseases [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 7090534.
- [15] LIU L, LOCASCIO L M, DORÉ S. Critical role of Nrf2 in experimental ischemic stroke [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 153.
- [16] TONELLI C, CHRISTINE C, TUVESON D A. Transcriptional regulation by Nrf2 [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 29 (17): 1727–1745.
- [17] CYBULSKY M I, IYAMA K, LI H, et al. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis [J]. *J Clin Invest*, 2001, 107 (10): 1255–1262.
- [18] WEI Y H, GONG J S, THIMMULAPPA R K, et al. Nrf2 acts cell-autonomously in endothelium to regulate tip cell formation and vascular branching [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110 (41): E3910–E3918.
- [19] LI S N, SUN Y, HAN Z W, et al. Cytoprotective effects of euxanthone against ox-LDL-induced endothelial cell injury is mediated via Nrf2 [J]. *Life Sci*, 2019, 223: 174–184.
- [20] LI M, LIU X, HE Y P, et al. Celastrol attenuates angiotensin II mediated human umbilical vein endothelial cells damage through activation of Nrf2/ERK1/2/Nox2 signal pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 797: 124–133.
- [21] HE Y H, YANG G D, SUN L J, et al. SIRT6 inhibits inflammatory response through regulation of NRF2 in vascular endothelial cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 99: 107926.
- [22] LV Y, ZHANG S, WENG X Z, et al. Estrogen deficiency accelerates postmenopausal atherosclerosis by inducing endothelial cell ferroptosis through inhibiting NRF2/GPX4 pathway [J]. *FASEB J*, 2023, 37 (6): e22992.
- [23] GENG T X, YAN Y, ZHANG Y, et al. CD137 signaling promotes endothelial apoptosis by inhibiting Nrf2 pathway, and upregulating NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020: 4321912.
- [24] WANG T, TIAN H, PAN T Q, et al. Pinocembrin suppresses oxidized low-density lipoprotein-triggered NLRP3 inflammasome/GSDMD-mediated endothelial cell pyroptosis through an Nrf2-dependent signaling pathway [J]. *Sci Rep*, 2022, 12 (1): 13885.
- [25] ZHAO Y M, LI Y X, LI H X, et al. Dopamine D1 receptor activation ameliorates ox-LDL-induced endothelial cell senescence via CREB/Nrf2 pathway [J]. *Exp Cell Res*, 2023, 425 (2): 113542.
- [26] YING Z K, CHEN M J, XIE X Y, et al. Lipoicmethylenedioxyphenol reduces experimental atherosclerosis through activation of Nrf2 signaling [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (2): e0148305.
- [27] PAGESY P, FARDINI Y, NGUYEN T T, et al. Effect of insulin analogues on phosphatidylinositol-3 kinase/Akt signalling in INS-1 rat pancreatic derived  $\beta$ -cells [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2016, 122 (2): 54–60.
- [28] JONGSTRA-BILEN J, ZHANG C X, WISNICKI T, et al. Oxidized low-density lipoprotein loading of macrophages downregulates TLR-induced proinflammatory responses in a gene-specific and temporal manner through transcriptional control [J]. *J Immunol*, 2017, 199 (6): 2149–2157.
- [29] XIE L P, GU Y, WEN M L, et al. Hydrogen sulfide induces Keap1-S-sulfhydration and suppresses diabetes-accelerated atherosclerosis via Nrf2 activation [J]. *Diabetes*, 2016, 65 (10): 3171–3184.
- [30] JIANG Q X, WANG D Y, HAN Y T, et al. Modulation of oxidized-LDL receptor-1 (LOX1) contributes to the antiatherosclerosis effect of oleanolic acid [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2015, 69: 142–152.
- [31] NI J, LI Y M, LI W M, et al. Salidroside protects against foam cell formation and apoptosis, possibly via the MAPK and AKT signaling pathways [J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16 (1): 198.
- [32] RUOTSALAINEN A K, INKALA M, PARTANEN M E, et al. The absence of macrophage Nrf2 promotes early atherogenesis [J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 98 (1): 107–115.
- [33] LIU S Y, ZHANG Y, ZHENG X Y, et al. Sulforaphane inhibits foam cell formation and atherosclerosis via mechanisms involving the modulation of macrophage cholesterol transport and the related phenotype [J]. *Nutrients*, 2023, 15 (9): 2117.
- [34] LIU J R, WANG C, LI J S, et al. Autophagy blockage promotes the pyroptosis of ox-LDL-treated macrophages by modulating the p62/Nrf2/ARE axis [J]. *J Physiol Biochem*, 2021, 77 (3): 419–429.
- [35] QIU Y X, LI L N, GUO X H, et al. Exogenous spermine inhibits high glucose/oxidized LDL-induced oxidative stress and macrophage pyroptosis by activating the Nrf2 pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2022, 23 (4): 310.
- [36] DING L, YUAN X Y, YAN J H, et al. Nrf2 exerts mixed inflammation and glucose metabolism regulatory effects on murine RAW<sub>264.7</sub> macrophages [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 71: 198–204.
- [37] PROFUMO E, MAGGI E, ARESE M, et al. Neuropeptide Y promotes human M2 macrophage polarization and enhances p62/SQSTM1-dependent autophagy and NRF2 activation [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (21): 13009.
- [38] HE X, DENG J, YU X J, et al. Activation of M3AChR (type 3 muscarinic acetylcholine receptor) and Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) signaling by choline alleviates vascular smooth muscle cell phenotypic switching and vascular remodeling [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40 (11): 2649–2664.
- [39] KO W C, SHIEH J M, WU W B. P38 MAPK and Nrf2 activation mediated naked gold nanoparticle induced heme oxygenase-1 expression in rat aortic vascular smooth muscle cells [J]. *Arch Med Res*, 2020, 51 (5): 388–396.
- [40] XU T H, DU Y K, SHENG Z T, et al. OGT-mediated KEAP1 glycosylation accelerates NRF2 degradation leading to high phosphate-

- induced vascular calcification in chronic kidney disease[J]. *Front Physiol*,2020,11: 1092.
- [41] WEI R, ENAKA M, MURAGAKI Y. Activation of KEAP1/NRF2/P62 signaling alleviates high phosphate - induced calcification of vascular smooth muscle cells by suppressing reactive oxygen species production[J]. *Sci Rep*,2019,9(1): 10366.
- [42] HE L H, GAO J H, YU X H, et al. Artesunate inhibits atherosclerosis by upregulating vascular smooth muscle cells - derived LPL expression *via* the KLF2/NRF2/TCF7L2 pathway[J]. *Eur J Pharmacol*,2020,884: 173408.
- [43] ZHOU T F, ZHANG M Q, ZHAO L, et al. Activation of Nrf2 contributes to the protective effect of Exendin - 4 against angiotensin II - induced vascular smooth muscle cell senescence[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*,2016,311(4): C572 - C582.
- [44] PARZONKO A, OŚWIT A, BAZYLKO A, et al. Anthocyanins - rich *Aronia melanocarpa* extract possesses ability to protect endothelial progenitor cells against angiotensin II induced dysfunction [J]. *Phytomedicine*,2015,22(14): 1238 - 1246.
- [45] DING S, MA N, LIU H, et al. Sesn2 attenuates the damage of endothelial progenitor cells induced by angiotensin II through regulating the Keap1/Nrf2 signal pathway[J]. *Aging (Albany NY)*,2020,12(24): 25505 - 25527.
- [46] 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<sup>-/-</sup> 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.
- [47] YANG Y Y, LI X Y, PENG L Y, et al. Tanshindiol C inhibits oxidized low - density lipoprotein induced macrophage foam cell formation *via* a peroxiredoxin 1 dependent pathway[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*,2018,1864(3): 882 - 890.
- [48] ZHU Y C, LI M, LU Y W, et al. Ilexgenin A inhibits mitochondrial fission and promote Drp1 degradation by Nrf2 - induced PSMB5 in endothelial cells[J]. *Drug Dev Res*,2019,80(4): 481 - 489.
- [49] WANG L, ZHAO X Q, DING J W, et al. Oridomin attenuates the progression of atherosclerosis by inhibiting NLRP3 and activating Nrf2 in apolipoprotein E - deficient mice[J]. *Inflammopharmacology*,2023,31(4): 1993 - 2005.
- [50] TANG T Y, DUAN Z W, XU J, et al. Pterostilbene reduces endothelial cell injury in vascular arterial walls by regulating the Nrf2 - mediated AMPK/STAT3 pathway in an atherosclerosis rat model[J]. *Exp Ther Med*,2020,19(1): 45 - 52.
- [51] 来利红,汪晓东,杨兰,等. 橙皮素调控 Nrf2/ARE 通路改善载脂蛋白 E 基因敲除小鼠动脉粥样硬化的实验研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*,2023,21(5): 821 - 827.
- [52] 董豆豆,张芸,何慧,等. 柚皮素促进 Nrf2/II 相解毒酶活性并降低血管炎症反应[J]. *中国药理学通报*,2021,37(7): 1002 - 1007.
- [53] 徐永艳,苏明,方笑涵,等. 淫羊藿苷对 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠动脉粥样硬化易损斑块细胞凋亡和 Nrf2/ARE 通路的影响[J]. *西北药学杂志*,2021,36(6): 909 - 913.
- [54] FENG Z, WANG C Y, YUE D H, et al. Kaempferol - induced GPER upregulation attenuates atherosclerosis *via* the PI3K/AKT/Nrf2 pathway[J]. *Pharm Biol*,2021,59(1): 1106 - 1116.
- [55] LUO Y, LU S, DONG X, et al. Dihydromyricetin protects human umbilical vein endothelial cells from injury through ERK and Akt mediated Nrf2/HO - 1 signaling pathway[J]. *Apoptosis*,2017,22(8): 1013 - 1024.
- [56] MENG N, CHEN K, WANG Y H, et al. Dihydrohomoplantagin and homoplantagin, major flavonoid glycosides from *Salvia plebeia* R. Br. inhibit oxLDL - induced endothelial cell injury and restrict atherosclerosis *via* activating Nrf2 anti - oxidation signal pathway[J]. *Molecules*,2022,27(6): 1990.
- [57] 马慧,任卫英,袁颖,等. 川芎嗪激活核因子相关因子 - 2 (Nrf - 2)抑制高脂饮食喂养的 Apo - E 基因敲除小鼠的动脉粥样硬化[J]. *复旦学报(医学版)*,2015,42(1): 90 - 95.
- [58] 刘新燕,王羽,尚峰,等. 基于 Nrf2/ARE 信号通路研究姜叶三七挥发油对氧化低密度脂蛋白诱导人脐静脉内皮细胞损伤的保护作用[J]. *环球中医药*,2022,15(4):566 - 576.
- [59] 王羽,刘新燕,徐勤. 基于 Nrf2 靶点及线粒体质量控制系统研究姜三七挥发油对内皮细胞损伤的保护作用[J]. *沈阳药科大学学报*,2024,41(8): 1047 - 1054.
- [60] 熊敏琪,崔金刚,陈瑜,等. 三七总皂苷抗动脉粥样硬化作用的实验研究[J]. *中国中医药科技*,2018,25(5): 656 - 660.
- [61] FAN J S, LIU D N, HE C Y, et al. Inhibiting adhesion events by *Panax notoginseng* saponins and Ginsenoside Rb1 protecting arteries *via* activation of Nrf2 and suppression of p38 - VCAM - 1 signal pathway[J]. *J Ethnopharmacol*,2016,192: 423 - 430.
- [62] CHEN X, CAO J H, SUN Y, et al. Ethanol extract of *Schisandrae chinensis fructus* ameliorates the extent of experimentally induced atherosclerosis in rats by increasing antioxidant capacity and improving endothelial dysfunction [J]. *Pharm Biol*,2018,56(1): 612 - 619.
- [63] LIU X Y, XU Y L, CHENG S B, et al. Geniposide combined with notoginsenoside R1 attenuates inflammation and apoptosis in atherosclerosis *via* the AMPK/mTOR/Nrf2 signaling pathway[J]. *Front Pharmacol*,2021,12: 687394.
- [64] 赵梦涵,刘婷,范超文,等. 基于 Nrf2/HO - 1 通路探讨虎杖含药血清对血管内皮细胞铁死亡的干预作用[J]. *中药材*,2023,46(11):2831 - 2836.
- [65] 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.
- [66] 李可月,李都,王镁. 木丹颗粒对高糖环境下人血管内皮细胞 Nrf2/ARE 信号通路的影响[J]. *安徽中医药大学学报*,2020,39(1): 55 - 59.
- [67] 蔡婉,周华,葛文,等. 清脂化痰颗粒调控 Keap - 1/Nrf2/ARE 介导的氧化损伤抗动脉粥样硬化的作用及机制研究[J]. *陕西中医*,2022,43(2): 166 - 169,176.
- [68] 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.
- [69] 孙英新,张同,吴旦斌,等. 基于氧化应激探讨参附注射液延缓 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠动脉粥样硬化的作用及机制[J]. *中成药*,2018,40(5): 1015 - 1019.
- [70] 范增光,袁野. 补阳还五汤加减抑制 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠动脉粥样硬化病变形成及降低血清炎症因子水平的机制[J]. *中国动脉硬化杂志*,2024,32(4): 285 - 292.
- [71] 范增光,袁野,欧阳效强,等. 补阳还五汤加减通过 Nrf2/ARE 信号通路防治动脉粥样硬化的机制研究[J]. *天然产物研究与开发*,2024,36(4):644 - 652.
- [72] 吴圣贤,何芳,武荣荣. 以“脉生痰核”理论指导动脉粥样硬化研究[J]. *中医杂志*,2017,58(3): 262 - 264.

# 基于“骨正筋柔”理论探讨超声引导下针刀解结法联合腰椎斜板法治疗臀上皮神经卡压综合征的临床研究

(正文见 73 - 78 页)

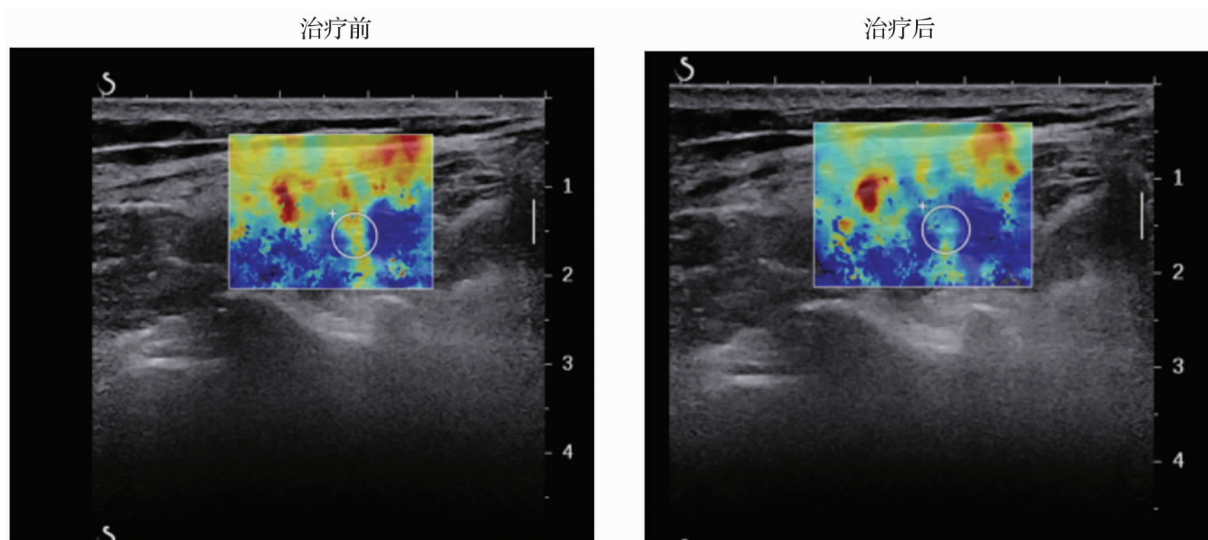


图1 椎旁肌在治疗前与治疗后的超声剪切波杨氏模量表现

# 中医药靶向 Nrf2 信号通路防治动脉粥样硬化的研究进展

(正文见 172 - 182 页)

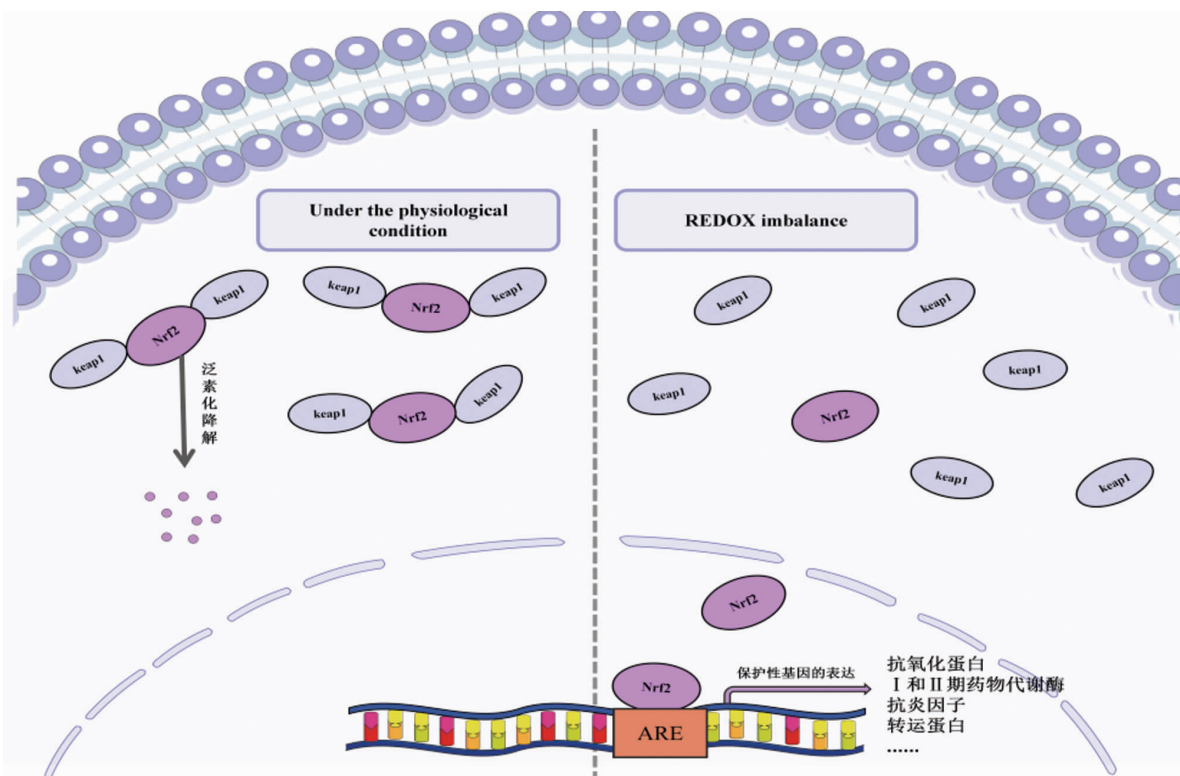


图1 Nrf2 信号通路