中医药调控 EndMT 延缓炎症致动脉粥样硬化的研究进展*

张华敏，邵静

河南中医药大学第一附属医院老年病科，河南 郑州 450000

摘要：内皮细胞间充质转化（endothelial－mesenchymal transition，EndMT）在动脉粥样硬化（atherosclerosis，AS）的病理发展过程中，参与了斑块形成的纤维化，影响斑块的不稳定性，在 AS 的发生发展与转归中均发挥关键作用。深入探索 EndMT 对不稳定斑块的潜在调控机制，有助于早期干预并延缓 AS 进展。中药活性单体、衍生物及经典方剂可通过调节血管活性物质释放、抗氧化应激、抗炎、平衡凝血与抗凝血系统等多种途径调控内皮细胞功能，在 AS 防治中展现出多环节、多靶点的优势。经典方剂丹参饮可通过 LASP1/PI3K/AKT 信号轴抑制 EndMT，为抗 AS 治疗提供了新思路。多种中药单体及经典方剂具有调脂、抗炎、抗血小板聚集、抗氧化应激、调节血管内皮功能及抑制 EndMT 等多靶点作用，能够多角度协同延缓 AS 进展。未来需进一步深入研究 EndMT 的调控机制及其在炎症所致 AS 斑块进展和不稳定中的作用，以期为开发稳定和逆转 AS 斑块的创新治疗策略提供重要科学依据。

关键词：动脉粥样硬化；内皮细胞损伤；内皮细胞间充质转化；炎症；信号通路；中医药
DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.12.407
中图分类号：R259　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674－8999（2025）12－2602－07

Research Progress on Regulation of EndMT with Traditional Chinese Medicine by Delaying Inflammation－Induced Atherosclerosis

ZHANG Huamin，SHAO Jing

Department of Geriatrics，The First Affiliated Hospital to Henan University of Chinese Medicine，Zhengzhou Henan China 450000

Abstract：Endothelial－mesenchymal transition（EndMT）plays a key role in the pathological development of atherosclerosis（AS）by contributing to plaque fibrosis and affecting plaque instability. It is crucial in the onset，progression，and outcome of AS. In－depth exploration of the potential regulatory mechanisms of EndMT in unstable plaques can aid early intervention and delay AS progression. Active compounds，derivatives，and classical prescriptions of traditional Chinese medicine can regulate endothelial cell function through various pathways，such as modulating the release of vascular active substances，antioxidative stress，anti－inflammatory effects，and balancing coagulation and anticoagulation systems，showing advantages in multiple targets and processes in the prevention and treatment of AS. The classical prescription Danshen Drink can inhibit EndMT through the LASP1/PI3K/AKT signaling axis，providing new ideas for anti－AS treatment. Various Chinese herbal monomers and classical prescriptions have multi－target effects including lipid regulation，anti－inflammation，anti－platelet aggregation，antioxidative stress，regulation of endothelial function，and inhibition of EndMT，which can synergistically delay AS progression from multiple angles. Future research should further explore the regulatory mechanisms of EndMT and its role in the progression and instability of inflammation induced AS plaques，aiming to provide important scientific evidence for developing innovative strategies to stabilize and reverse AS plaques.

Key words：atherosclerosis；endothelial injury；endothelial－mesenchymal transition；inflammation；signaling pathway；traditional Chinese medicine

* **基金项目：**河南省自然科学基金项目（232300420057）

动脉粥样硬化(atherosclerosis,AS)是一种慢性、进行性炎症性疾病,会导致动脉壁硬化和增厚,形成由免疫细胞、间充质细胞、脂质沉积和细胞外基质组成的斑块,是急性冠脉综合征、脑卒中等心脑血管疾病的关键病理基础,在世界范围内具有较高的发病率和死亡率[1]。内皮谱系追踪研究表明,内皮细胞是与斑块相关的间充质干细胞的来源,内皮细胞间充质转化(endothelial - mesenchymal transition,EndMT)在 AS 的病理发展过程中参与了斑块形成的纤维化和斑块的不稳定性[2],在 AS 发展及转归中均发挥了关键作用[3]。因此,探索 EndMT 对不稳定斑块的潜在调控机制将有助于及早干预和延缓 AS 的进展。

1　炎症促使动脉粥样硬化进展的作用机制

AS 被认为是由内膜脂质聚集和慢性炎症共同驱动的病理过程。通常,该过程涉及多种细胞类型,包括内皮细胞活化、血管平滑肌细胞迁移、单核细胞招募、巨噬细胞和泡沫细胞参与,以及细胞外基质的不稳定性等[4]。内皮功能紊乱是 AS 的初期事件,其中内皮受损会引发炎症细胞的黏附、浸润,并导致脂质被吞噬后形成泡沫细胞。Kihara 等[5]研究揭示了 AS 早期病变可能与白细胞介素 - 1β(interleukin - 1β,IL - 1β)有关,这种细胞因子能增强细胞间黏附分子 - 1(intercellular adhesion molecule - 1,ICAM - 1)在细胞中的表达以及单核细胞的黏附,进一步增强单核细胞与内皮细胞间的连接,推动早期 AS 病变的发展。此外,研究还揭示了炎症介质在 AS 发展的各个阶段都扮演着重要角色,包括 miRNA、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase,MMP)、单核细胞趋化蛋白 - 1(monocyte chemoattractant protein - 1,MCP - 1)、肿瘤坏死因子 - α(tumor necrosis factor - α,TNF - α)、核因子 - κB(nuclear factor - κB,NF - κB)以及半乳糖凝集素 - 3(Galectin - 3,Gal - 3)等[6-7]。

高血糖与高血脂在 AS 的发展中占据关键地位。研究显示,高糖环境以及氧化型低密度脂蛋白(oxidized low - density lipoprotein,ox - LDL)均具备刺激人主动脉内皮细胞经历 EndMT 的能力,这一转变会削弱内皮细胞功能,从而加速 AS 的形成和斑块的进展[8-9]。EndMT 是由炎症驱动的细胞表型的转变,这种转变破坏了内皮细胞连接,增加了血管通透性,并加剧了炎症,创造了一个自我延续的周期,从而驱动 AS 的进展[10]。EndMT 过程中,平滑肌细胞或间充质干细胞标记物在内皮细胞中开始表达,在 AS 的发生发展中极为关键。此外,内皮细胞谱系的体内跟踪系统研究已经证实了 AS 过程中 EndMT 的发生[11],接受 EndMT 的内皮细胞显著促进了 AS 斑块中观察到的成纤维细胞样细胞的数量,进一步验证 EndMT 的程度与斑块的不稳定性呈正相关[2]。此外,EndMT 促进了促炎细胞因子和生长因子的分泌、胶原蛋白和胶原蛋白金属蛋白酶的产生,这些酶对斑块钙化和纤维帽的形成是极为关键的。

2　内皮间充质转化的生物学基础

内皮细胞构成血管内壁,并参与调控血管生理功能的多个方面,如维持选择性通透性屏障、协调白细胞运输、防止血栓形成和改变血管张力等。内皮功能障碍是诱发并加剧 AS 形成的关键因素,已被视为 AS 及其并发症的预测因子[12]。EndMT 在发育过程中起着重要作用,同时也是多种成人心血管疾病的诱因。在 EndMT 过程中,内皮细胞失去其极性,并重塑内皮细胞 - 细胞连接。值得注意的是,包括成纤维细胞在内的间充质细胞在 AS 中表现较为突出,其关键功能包括调节炎症、合成基质和胶原蛋白以及维持斑块结构的完整性。成纤维细胞特异性蛋白在晚期 AS 病变中具有较高表达[13]。低密度脂蛋白(low - density lipoprotein,LDL)、胆固醇、炎症细胞因子(IL - 1β、TNF - α、TGF - β)和壁面剪切应力等均可触发 EndMT,破坏内皮细胞稳态,进而导致内皮功能障碍,最终促进 AS 进展。

具体而言,EndMT 是使内皮细胞获得间充质表型的一种细胞重编程机制,包括对活化的内皮细胞进行广泛的转录重编程,导致其向间充质细胞表型和功能反应转变[14]。该过程的特点是内皮细胞表型发生变化,呈现出间充质细胞(成纤维细胞、平滑肌细胞)的形状和特性,包括增殖、迁移和激活能力增强;分泌细胞外基质蛋白,如纤维连接蛋白和胶原蛋白;表达多种白细胞黏附分子。在这一过程中,细胞形态由紧密的鹅卵石状转变为纺锤状,导致其抗血小板生成能力降低,而侵袭和迁移能力增强[15]。值得注意的是,内皮细胞不仅可能完全转化为永久

性的间充质表型，还可能长时间停留在转分化的中间阶段，这一过程被称为部分 EndMT。这一中间阶段的表型转化并不稳定，在特定条件下甚至能够逆转，为 AS 治疗提供了新的潜在方向[16]。

众所周知，转化生长因子 - β（transforming growth factor - β，TGF - β）被确定为推动 EndMT 进展的核心参与者，而干扰剪应力和细胞因子是 TGF - β 信号最常见的激活调节剂。相反，成纤维细胞生长因子受体 - 1（factorreceptor - 1，FGFR - 1）信号通路则被认为是一种抑制 TGF - β 通路的内源性抑制剂。通过基于细胞特异性标记物染色的内皮谱系追踪方法，表明 EndMT 与多种心血管和代谢疾病有关，包括 AS、肥胖、高血压、高脂血症和糖尿病等。有研究发现，EndMT 来源的成纤维样细胞对 AS 斑块形成有重要贡献，且这些细胞的分子特征表明它们在斑块失稳中至关重要[2]。因此，EndMT 被认为是治疗包括 AS 在内的多种慢性心血管疾病的靶点。此外，研究表明，多种信号通路参与 EndMT 的调控，包括经典的 TGF - β 信号通路及随后发现的 Notch、Wnt/β - catenin、Hippo 通路等[3]。这些信号通路最终通过影响转录因子 Snail、Slug、Twist 及 Zeb 的活性来调节内皮和间充质基因的表达[17]。

3　内皮间充质转化在炎症致动脉粥样硬化中的作用

AS 斑块的特征表现为炎症信号通路激活、缺氧和氧化应激加剧。近年来，EndMT 已成为促使 AS 病理生理进展的潜在机制。此外，EndMT 与斑块易损性增加有关[18]。炎症信号通路与 TGF - β 协同诱导 EndMT[19]，动物实验也表明炎症应激加剧了小鼠 AS 的进展[20]。Chen 等[11]观察到，AS 斑块中干扰素 - γ、肿瘤坏死因子 - α 以及 IL - 1β 的表达有所上升。为模拟斑块内的炎症微环境，他们用这三种细胞因子协同刺激人脐静脉内皮细胞。研究结果显示，这些内皮细胞上调了间充质标记蛋白及转录因子 Zeb2、Slug、Snail 的表达，表现出更强的炎症细胞趋化能力。慢性炎症状态下，内皮细胞中的保护性 FGF 信号可能减弱或缺失。随后，被激活的 TGF - β 信号会触发 EndMT，不仅加剧了局部炎症，还可能导致新生内膜扩张，进而推动斑块的发展[21]。

巨噬细胞作为 AS 斑块中的主要炎症细胞，其作用十分显著，不仅分泌蛋白水解酶来降解细胞外基质，削弱纤维帽厚度，还能促进外弹力膜崩解，参与血管正性重构，从而影响斑块稳定性。此外，研究还发现巨噬细胞在 AS 斑块中聚集，并作为一种新型 EndMT 诱导剂发挥作用[22]。由 M1 型巨噬细胞所转化的泡沫细胞具备一种特殊能力，即通过旁分泌机制诱导 EndMT。这一过程主要是通过提升趋化因子 4 的表达水平，增强内皮细胞的通透性和黏附能力。Yang 等[23]观察到巨噬细胞来源的泡沫细胞可通过诱导 EndMT 损害内皮屏障功能。Chen 等[11]发现，EndMT 可促进纤维连接蛋白沉积和黏附分子内皮细胞的表达，促进循环单核细胞、白细胞的募集以及单核细胞来源的巨噬细胞的积累。

Evrard 等[2]发现，复杂斑块中较大比例的细胞表征了正在积极进行 EndMT 的不稳定斑块表型，其中 EndMT 来源的细胞会改变胶原 - MMPs 的表达，尤其是增加 MMP2 的表达和活性。值得注意的是，EndMT 来源的成纤维细胞和真正成纤维细胞裂解液之间的蛋白水平相比较，前者的 MMP 活性显著升高，表明 EndMT 与斑块失稳之间存在相关性[14]。见图 1。

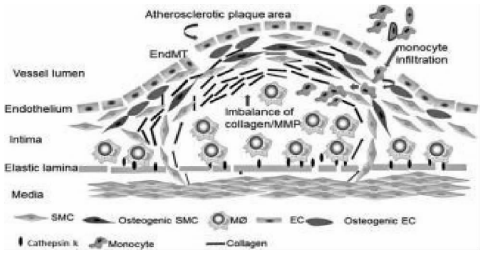


图 1　EndMT 促使 AS 斑块失稳的示意图

以上研究证明，EndMT 与 AS 密切相关。研究阐释了 EndMT 在炎症细胞因子升高、间充质细胞表型出现、细胞募集增加以及细胞外基质成分和黏附分子分泌增加之间的联系，最终共同导致 AS 的发生和斑块形成。

4　抑制内皮间充质转化抗动脉粥样硬化的中西医研究进展

4.1　中医药干预 AS 的研究进展　近年来，随着对中药天然产物研究的深入，发现其活性单体、衍生物以及经典方剂能通过调控血管活性物质释放、抗氧化应激、抗炎、平衡凝血与抗凝血系统等途径调控内皮细胞功能，在 AS 防治方面具有多途径、多环节、多靶点的优势。

陈可冀院士团队在研究 AS 的中医病机时，指出“痰、瘀”是 AS 的主要致病因素，认为 AS 过程中出现的炎症、氧化应激、细胞凋亡、脂质沉着等现象难以被“痰、瘀”全面解释，故又提出了“瘀、毒”互结以及“毒”导致“瘀”的新观点，以更全面地解释 AS 的发病机制。此外，以“活血解毒”为治则提出了治疗动脉粥样硬化性心血管疾病的代表方——清心解瘀方，主要由黄芪、丹参、藿香、川芎和黄连等药物组成[24]。Wang 等[25]应用多组学技术系统探究了清心解瘀方通过靶向肠道菌群及胆汁酸代谢延缓 AS 进展的机制，即通过重塑 ApoE$^{-/-}$小鼠的肠道菌群稳态及胆汁酸代谢途径，降低血清脂质水平和全身炎症反应。此外，该研究团队进一步证实了清心解瘀方可通过谷胱甘肽过氧化物酶 4（glutathione peroxidase 4，GPX4）/胱氨酸/谷氨酸反向转运体（cystine/glutamate antiporter，xCT）信号通路抑制铁死亡，减轻 AS 进展和斑块易损性[26]，为其防治 AS 提供了新的实验依据。

黄芪甲苷是从中药黄芪中提取出的皂苷的一种有效生物学活性成分，具有抗炎、免疫调节、抗氧化应激和心脏保护等作用。张志鑫等[27]通过综合的体外与体内实验，涵盖分子、细胞、组织及动物模型等多个维度的研究，深入剖析了黄芪甲苷的生物学效应。该研究揭示，黄芪甲苷能够调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路，进而触发巨噬细胞自噬，减少这些细胞在斑块区域的浸润，有效缓解炎症反应，从而有助于稳固 AS 病变中的不稳定斑块。

姜黄素，源于中药姜黄，是一种具有显著抗炎、抗氧化和心肌保护等药理作用的植物多酚[28]。最新研究揭示，姜黄素在 AS 大鼠模型中展现出强大的抗 AS 潜力。通过显著降低主动脉炎症细胞因子（如 IL－6 和 TNF－α）以及血清中的总胆固醇、三酰甘油和低密度脂蛋白水平，姜黄素可有效抑制 AS 的发展。此外，姜黄素还下调了 PI3K、Akt 蛋白及其 mRNA 水平[29]，表明其可能通过抑制 PI3K/Akt 信号通路促进自噬，从而发挥抗 AS 的效应。

人参皂苷 Rb1 是皂苷类主要活性成分，广泛存在于三七、人参等中药，因其改善心血管功能的潜力而受到广泛关注。Zhou 等[30]研究发现，人参皂苷 Rb1 预处理可抑制 TNF－α 诱导的人脐静脉内皮细胞（human umbilical vein endothelial cells，HUVECs）的氧化应激、炎症和凋亡，保护内皮细胞。体外实验证实，Rb1 可上调 Bcl－2，下调 Bax、bad、Caspase－3 和 Caspase－9，抑制 JNK 和 p38 的表达以及 Cyt－c 的释放，结果表明人参皂苷 Rb1 是一种很好地可延缓 AS 发生发展的药物靶点。

补阳还五汤源于清代名医王清任的《医林改错》，是益气活血的经典配方。Chen 等[31]研究发现，补阳还五汤可通过调节 TGF－β/Smad2 通路促进调节性 T 细胞分化，提高 $CD4^+$ 在调节性 T 细胞中的比例，调节脂质代谢及炎症介质水平，抑制炎症反应，减少斑块面积和胆固醇积累，从抗炎、稳定斑块、抗脂质沉积等多方面改善 AS。

4.2　中医药抑制 EndMT 干预 AS 的研究进展　丹参饮（丹参、檀香和砂仁）是中医临床治疗心血管疾病的经典方剂。借助网络药理学技术，能够精确识别并验证丹参饮在治疗 EndMT 过程中的潜在作用靶点，为其临床应用提供更为科学的依据。研究表明，丹参饮抗 AS 的主要信号通路可能是 PI3K/AKT 通路。分子对接技术发现，丹参饮的生物活性成分不仅与 PI3K/AKT 通路成员有较强的结合能力，还可与上游分子 LASP1 紧密结合。此外，结合体外实验验证，丹参饮可以抑制 EndMT，同时降低 PI3K/AKT 信号通路的表达。敲除 LASP1 基因后，PI3K/AKT 通路相关基因表达下降，EndMT 被抑制，同时丹参饮的作用减弱。上述研究表明，丹参饮可能通过 LASP1/PI3K/AKT 信号轴抑制 EndMT[32]，为抗 AS 治疗提供一种新的治疗思路。

4.3　抑制 EndMT 可能是 AS 的治疗靶点　除上述促进因素外，还有许多不同的因素参与 EndMT 过程的负调控。尽管 TGF－β 和生长因子之骨形成蛋白（bone morphogenetic proteins，BMPs）可以在特定条件下诱导 EndMT，但它们也可以通过结合激活素受体样激酶（activin leceptor－like kinase，ALK）1 激活 Smad1/5/8，从而以牺牲 EndMT 为代价诱导增殖[33]。内果素是一种Ⅲ型 TGF－β 受体，可部分调节 ALK1/ALK5 激活之间的平衡。通过刺激下游 Smad1/5/8 反应，可间接抑制 ALK5 信号通路，从而抑制 EndMT[34]。另一种已知的 EndMT 抑制机制是血管内皮生长因子 A（VEGF－A）刺激的 VEGF 受体（VEGFR）2 信号转导。近年来，自噬通过降低 TGF－β2 诱导的 EndMT[35]，已成为控制 EndMT 的潜在重要参与者。自噬的激活也被证明可以通过降低 Smad3 磷酸化水平减少 Snail 表达，从而抵消

EndMT[36]。

Epsins 是一种广泛表达的连接蛋白，参与调控质膜受体复合物的内吞作用，从而促进其降解以影响内皮细胞信号通路。有研究验证了 Epsins 可通过成纤维细胞生长因子受体 -1 的内化和降解增强 TGF -β 信号通路，从而促进 AS 过程中的 EndMT。该研究表明通过减少 epsin - 成纤维细胞生长因子受体 -1 与治疗肽的相互作用抑制 EndMT，可能是 AS 的一种新型治疗策略[37]。

高密度脂蛋白（HDL）具有内皮保护和抗纤维化的特性，其 AS 保护作用可通过抑制 EndMT 实现。Spillmann 等[38]研究发现，HDL 通过上调抑制性 Smad7 表达减少 TGF -β1 诱导的 EndMT 转化，并降低 EndMT 转录因子 Slug 和 ZEB1 的表达。此外，Feng 等[39]研究发现，ApoA - I/ABCA1 通过抑制人冠状动脉内皮细胞中的 TGF -β1/Smad2/Smad3/Snail/Slug 通路抑制 TGF -β1 诱导的 EndMT。这些结果表明，抑制 EndMT 是 HDL 保护内皮功能的一种新机制，支持靶向 EndMT 有助于预防 AS 的观点。另一研究表明，BCL2 相关基因 3 可通过自噬激活触发的伴侣辅助选择性自噬复合物抑制 EndMT，发挥抗 AS 的作用[40]。综上所述，抑制 EndMT 的治疗策略具有抗 AS 潜力。

Dong[41]研究发现，脂质过氧化可刺激血管内皮细胞有氧糖酵解异常升高，导致乳酸积聚，增加组蛋白 H3K18 乳酸化（H3K18la）。组蛋白伴侣 ASF1A 和组蛋白修饰酶 P300 协同调控组蛋白 H3K18 乳酸化修饰，调控 SNAI1 启动子 H3K18la 富集状态，从而激活 EndMT 转录因子 SNAI1 的表达，诱导 EndMT 发生，促使内皮功能紊乱。功能实验证实 H3K18la 参与了 AS，内皮特异性敲除 ASF1A 可抑制 EndMT 并缓解 AS 发展。通过药物抑制和 PROTAC 技术抑制糖酵解可有效降低斑块面积，从而缓解 EndMT 诱导的 AS。该研究揭示了在 EndMT 诱导 AS 过程中，代谢和表观遗传学通过 P300/ASF1A 分子复合物调控 H3K18la 影响 EndMT 关键分子染色质微环境，表明组蛋白乳酸化在 EndMT 诱导的 AS 中发挥关键作用，为临床治疗 AS 提供了新的靶点和治疗策略。

5　结语与展望

EndMT 是一个渐进而复杂的过程，取决于多种形态和分子变化，这些变化对 EndMT 的完成至关重要。EndMT 参与了 AS 等多种发育和病理生理过程。值得注意的是，EndMT 具有可塑性和可逆性[42]。EndMT 由 AS 炎症成分诱导，可增强病变炎症环境，导致 AS 斑块进行性生长。

研究表明，中药成分具有通过不同机制调控 AS 的潜力[43]。然而，当前临床上基于有效中药成分改善 AS 的药物并不多见，这主要是由于中药成分复杂，相关研究起步较晚且尚未深入。为更广泛地应用于临床，需要进一步开发合适的中药剂型，但当前 AS 相关中药成分的提取和纯化技术尚未满足制剂要求，且其在体内的代谢途径和作用靶点尚不明确。因此，深化对中药成分抑制 EndMT 调控 AS 机制的研究，探索合适的药物剂型，并明确其在体内的代谢途径和作用靶点，将有助于充分挖掘中药在医学领域的巨大潜力。

大量研究证实，多种中药单体及经典方剂具有调脂、抗炎、抗血小板聚集、抗氧化应激、调节血管内皮功能、抑制 EndMT 等多靶点作用，可多角度发挥拮抗和延缓 AS 进展的效应。因此，未来对 EndMT 调控机制及其在炎症致 AS 斑块进展和不稳定中作用的深入探究，可能为开发稳定和逆转 AS 斑块的创新性治疗策略提供科学基础。

参考文献：

[1] HERRINGTON W, LACEY B, SHERLIKER P, et al. Epidemiology of atherosclerosis and the potential to reduce the global burden of atherothrombotic disease[J]. Circ Res, 2016, 118(4): 535 - 546.

[2] EVRARD S M, LECCE L, MICHELIS K C, et al. Endothelial to mesenchymal transition is common in atherosclerotic lesions and is associated with plaque instability[J]. Nat Commun, 2016, 7: 11853.

[3] 张玥，潘颖洁，严金川，等. 内皮 - 间质转化与易损斑块的研究进展[J]. 中华心血管病杂志，2021，49(6)：632 - 637.

[4] KONG P, CUI Z Y, HUANG X F, et al. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 131.

[5] KIHARA T, TORIUCHI K, AOKI H, et al. Interleukin - 1β enhances cell adhesion in human endothelial cells via microRNA - 1914 - 5p suppression[J]. Biochem Biophys Rep, 2021, 27: 101046.

[6] ANDREOU I, SUN X H, STONE P H, et al. miRNAs in ath-

erosclerotic plaque initiation, progression, and rupture[J]. Trends Mol Med,2015,21(5):307 - 318.

[7]秦月,杨军,仲琳,等. 半乳糖凝集素 - 3 与动脉粥样硬化不稳定斑块的研究进展[J]. 中国循环杂志,2015,30(2):184 - 186.

[8]BJORKEGREN J L M, LUSIS A J. Atherosclerosis: recent developments[J]. Cell,2022,185(10):1630 - 1645.

[9]AMERSFOORT J, EELEN G, CARMELIET P. Immunomodulation by endothelial cells: partnering up with the immune system? [J]. Nat Rev Immunol,2022,22(9):576 - 588.

[10]SINGH B, CUI K, EISA - BEYGI S, et al. Elucidating the crosstalk between endothelial - to - mesenchymal transition (EndoMT) and endothelial autophagy in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. Vascul Pharmacol, 2024, 155: 107368.

[11]CHEN P Y, QIN L F, BAEYENS N, et al. Endothelial - to - mesenchymal transition drives atherosclerosis progression[J]. J Clin Invest,2015,125(12):4514 - 4528.

[12]武成艳,段旭磊,王立波,等. 内皮功能障碍在高同型半胱氨酸致动脉粥样硬化中作用及机制的研究进展[J]. 生理学报,2023,75(5):703 - 713.

[13]BROKOPP C E, SCHOENAUER R, RICHARDS P, et al. Fibroblast activation protein is induced by inflammation and degrades type I collagen in thin - cap fibroatheromata [J]. Eur Heart J,2011,32(21):2713 - 2722.

[14]LI A F, PENG W X, XIA X D, et al. Endothelial - to - mesenchymal transition: a potential mechanism for atherosclerosis plaque progression and destabilization[J]. DNA Cell Biol,2017,36(11):883 - 891.

[15]PIERA - VELAZQUEZ S, JIMENEZ S A. Endothelial to mesenchymal transition: role in physiology and in the pathogenesis of human diseases[J]. Physiol Rev,2019,99(2): 1281 - 1324.

[16]MAN S, SANCHEZ DUFFHUES G, TEN DIJKE P, et al. The therapeutic potential of targeting the endothelial - to - mesenchymal transition [J]. Angiogenesis, 2019, 22(1): 3 - 13.

[17]WESSELING M, SAKKERS T R, DE JAGER S C A, et al. The morphological and molecular mechanisms of epithelial/endothelial - to - mesenchymal transition and its involvement in atherosclerosis [J]. Vasc Pharmacol, 2018, 106: 1 - 8.

[18]KOVACIC J C, DIMMELER S, HARVEY R P, et al. Endothelial to mesenchymal transition in cardiovascular disease: JACC state - of - the - art review[J]. J Am Coll Cardiol, 2019,73(2):190 - 209.

[19]MALESZEWSKA M, MOONEN J A J, HUIJKMAN N, et al. IL - 1β and TGFβ2 synergistically induce endothelial to mesenchymal transition in an NFκB - dependent manner [J]. Immunobiology,2013,218(4):443 - 454.

[20]MA K L, LIU J, NI J, et al. Inflammatory stress exacerbates the progression of cardiac fibrosis in high - fat - fed apolipoprotein E knockout mice via endothelial - mesenchymal transition[J]. Int J Med Sci,2013,10(4):420 - 426.

[21]LI J P, SHI S, SRIVASTAVA S P, et al. FGFR1 is critical for the anti - endothelial mesenchymal transition effect of N - acetyl - seryl - aspartyl - lysyl - proline via induction of the MAP4K4 pathway[J]. Cell Death Dis,2017,8(8): e2965.

[22]孙小淋,鲁敏,楚英杰,等. 巨噬细胞的异质性与动脉粥样硬化[J]. 中华心血管病杂志,2019,47(8):660 - 663.

[23]YANG Y, LUO N S, YING R, et al. Macrophage - derived foam cells impair endothelial barrier function by inducing endothelial - mesenchymal transition via CCL - 4[J]. Int J Mol Med,2017,40(2):558 - 568.

[24]刘宏艳,孔婧妍,房钰鑫,等. 从冠心病诊疗谈陈可冀院士中西医整合思想[J]. 医学争鸣,2020,11(1):25 - 28.

[25]WANG A L, GUAN B Y, SHAO C, et al. Qing - Xin - Jie - Yu Granule alleviates atherosclerosis by reshaping gut microbiota and metabolic homeostasis of ApoE$^{-/-}$ mice[J]. Phytomedicine,2022,103:154220.

[26]ZHANG J, WANG X Y, GUAN B Y, 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.

[27]张志鑫,李彦杰,秦合伟,等. 基于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路调控巨噬细胞自噬探讨黄芪甲苷抗动脉粥样硬化的作用机制[J]. 中草药,2017,48(17):3575 - 3581.

[28]宋莉平,王宇. 姜黄素药理作用及机制研究进展[J]. 中国医药导报,2020,17(20):29 - 33.

[29]潘海龙. 姜黄素对动脉粥样硬化大鼠 PI3K/Akt 信号通路 mRNA 及相关蛋白表达的影响[D]. 青岛:青岛大学,2020.

[30]ZHOU P, LU S, LUO Y, et al. Attenuation of TNF - α - induced inflammatory injury in endothelial cells by ginsenoside Rb1 via inhibiting NF - κB, JNK and p38 signaling pathways[J]. Front Pharmacol,2017,8:464.

[31]CHEN S J, WANG Y, LIANG C X, et al. Buyang Huanwu Decoction ameliorates atherosclerosis by regulating TGF - β/Smad2 pathway to promote the differentiation of regulato-

ry T cells[J]. J Ethnopharmacol,2021,269:113724.

[32]HONG M Y,WU Y B,ZHANG H Y,et al. Network pharmacology and experimental analysis to reveal the mechanism of Dan－Shen－Yin against endothelial to mesenchymal transition in atherosclerosis[J]. Front Pharmacol,2022,13:946193.

[33]GOUMANS M J,VALDIMARSDOTTIR G,ITOH S,et al. Activin receptor－like kinase (ALK)1 is an antagonistic mediator of lateral TGFbeta/ALK5 signaling[J]. Mol Cell,2003,12(4):817－828.

[34]LEBRIN F,GOUMANS M J,JONKER L,et al. Endoglin promotes endothelial cell proliferation and TGF－beta/ALK1 signal transduction[J]. EMBO J,2004,23(20):4018－4028.

[35]GRASSI G,DI CAPRIO G,SANTANGELO L,et al. Autophagy regulates hepatocyte identity and epithelial－to－mesenchymal and mesenchymal－to－epithelial transitions promoting Snail degradation[J]. Cell Death Dis,2015,6(9):e1880.

[36]WANG J,FENG Y F,WANG Y P,et al. Autophagy regulates Endothelial－Mesenchymal transition by decreasing the phosphorylation level of Smad3[J]. Biochem Biophys Res Commun,2017,487(3):740－747.

[37]DONG Y Z,WANG B B,DU M L,et al. Targeting epsins to inhibit fibroblast growth factor signaling while potentiating transforming growth factor－β signaling constrains endothelial－to－mesenchymal transition in atherosclerosis[J]. Circulation,2023,147(8):669－685.

[38]SPILLMANN F,MITEVA K,PIESKE B,et al. High－density lipoproteins reduce endothelial－to－mesenchymal transition[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2015,35(8):1774－1777.

[39]FENG J L,ZHANG J J,JACKSON A O,et al. Apolipoprotein A1 inhibits the TGF－β1－induced endothelial－to－mesenchymal transition of human coronary artery endothelial cells[J]. Cardiology,2017,137(3):179－187.

[40]DIAO H T,WU K L,LAN D M,et al. BAG3 alleviates atherosclerosis by inhibiting endothelial－to－mesenchymal transition via autophagy activation[J]. Genes,2022,13(8):1338.

[41]DONG M D,ZHANG Y J,CHEN M H,et al. ASF1A－dependent P300－mediated histone H3 lysine 18 lactylation promotes atherosclerosis by regulating EndMT[J]. Acta Pharm Sin B,2024,14(7):3027－3048.

[42]UBIL E,DUAN J Z,PILLAI I C L,et al. Mesenchymal－endothelial transition contributes to cardiac neovascularization[J]. Nature,2014,514(7524):585－590.

[43]ZHI W B,LIU Y,WANG X M,et al. Recent advances of traditional Chinese medicine for the prevention and treatment of atherosclerosis[J]. J Ethnopharmacol,2023,301:115749.

收稿日期:2025－06－21

作者简介:张华敏(1993－),女,河南郑州人,医学博士,研究方向:中医内科学,中医药防治心血管疾病的研究。

通信作者:邵静(1963－),女,河南郑州人,主任医师,教授,研究方向:中医药防治心血管疾病的研究。E－mail:shaojing1390@163.com

编辑:吴楠