·述评·

中药有效成分调节 HO－1 防治动脉粥样硬化研究进展*

李宗泽[1]，张宇航[2]，商亚云[3]，吴鸿[2]，单海军[1,4]

1. 河南中医药大学儿科医学院，河南 郑州 450046；2. 河南中医药大学，河南 郑州 450046；
3. 河南中医药大学第二临床医学院，河南 郑州 450002；4. 河南中医药大学
第二附属医院/河南省中医院，河南 郑州 450002

摘要：血红素加氧酶－1（HO－1）作为血红素代谢的限速酶，通过调节氧化应激、内质网应激及血红素代谢等途径干预动脉粥样硬化进程。中药治疗动脉粥样硬化疗效确切，其中益气扶正、活血化瘀、化湿祛痰、清热解毒类中药的有效成分可通过调控 HO－1 发挥抗动脉粥样硬化作用。目前研究多聚焦于 HO－1 调节氧化应激及 Nrf2/HO－1 通路，而对内质网应激、血红素代谢及 HO－1/SIRT1、HO－1/HMGB1 等通路的探讨尚不充分。今后的研究可基于中药配伍理论，探索有效成分间的协同与拮抗作用；当前研究以细胞和动物实验为主，需进一步加强大样本、多中心临床研究；深化上述四类中药有效成分的结构研究，以期为中药抗动脉粥样硬化的临床应用及新药研发提供参考。

关键词：动脉粥样硬化；中药；有效成分；血红素加氧酶－1
DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2026.05.152
中图分类号：R259　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2026)05－1023－08

Research Progress on Regulation of HO－1 by Active Components of TCM Prevention and Treatment of Atherosclerosis

LI Zongze[1], ZHANG Yuhang[2], SHANG Yayun[3], WU Hong[2], SHAN Haijun[1,4]

1. Pediatric Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450046; 2. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450046; 3. The Second Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450002; 4. The Second Affiliated Hospital to Henan University of Chinese Medicine/Henan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450002

Abstract: Heme oxygenase－1 (HO－1), as the rate－limiting enzyme in heme metabolism, intervenes in the progression of atherosclerosis by regulating oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, and heme metabolism. Traditional Chinese medicine (TCM) has a definite therapeutic effect on atherosclerosis, and the active components of TCM that tonify Qi and strengthen the body, promote blood circulation and remove stasis, resolve Dampness and Phlegm, and clear Heat and detoxify can exert anti－atherosclerotic effects by regulating HO－1. Current research mainly focuses on HO－1 regulation of oxidative stress and the Nrf2/HO－1 pathway, while studies on endoplasmic reticulum stress, heme metabolism, and HO－1/SIRT1 and HO－1/HMGB1 pathways remain insufficient. Future research can explore the synergistic and antagonistic effects among active components based on the theory of TCM compatibility; current studies are primarily based on cell and animal experiments, and large－sample, multi－center clinical studies need to be further strengthened; structural studies of the four types of active components mentioned above should be deepened, aiming to provide references for the clinical application of TCM in preventing atherosclerosis and for new drug development.

Key words: atherosclerosis; traditional Chinese medicine; active component; heme oxygenase－1

* **基金项目**：国家自然科学基金项目（81673800）；河南省中医药科学研究专项课题项目（2022ZY1073）

动脉粥样硬化是多种血管疾病的病理基础，也是全世界死亡率和发病率增加的主要原因，对个人和社会危害巨大[1]。血红素加氧酶－1（heme oxygenase－1，HO－1）是血红素代谢的限速酶，能够通过多种途径干预动脉粥样硬化进程。中药抑制动脉粥样硬化作用明确，其有效成分治疗动脉粥样硬化已有初步研究。因有效成分生物活性稳定、作用靶点明确、获取途径简便，其在抑制动脉粥样硬化方面的优势不断凸显。本文主要对调节 HO－1 的中药有效成分抑制动脉粥样硬化的相关研究进行综述，以期为中药抗动脉粥样硬化的临床应用和新药开发提供参考。

1　中医对动脉粥样硬化的认识

动脉粥样硬化在中医学中虽无对应的确切病名，但根据临床症状、病因病机及证候，常将其归入“脉痹”“胸痹”等范畴。多数医家指出，该病以气虚为本，痰、瘀、热毒为标。《黄帝内经》最早对此有详细描述，《素问·痹论》曰：“痹者，脉不通。”“痹……在于脉则血凝而不流。”《素问·脉要精微论》曰：“脉者，血之府也，涩则心痛。”“脉痹不已，复感于邪，内舍于心。”《医林改错》提出病因为“元气既虚，必不能达于血管，血管无气，必停留而瘀”。《症因脉治》谓：“心痹之因……痰凝血滞。”《医学正传》谓：“津液稠黏，为痰为饮，积久渗入脉中，血为之浊。”《血证论》言：“血病及火病。”《圣济总录》曰：“大抵心属火而恶热，其受病则易以生热。”故治疗多用益气扶正类、活血化瘀类、化湿祛痰类、清热解毒类中药。

根据数据挖掘及网络药理学研究，抑制动脉粥样硬化炎症反应的中药复方及单味药中，HO－1 为其重要靶点[2]。中药有效成分作为中药发挥药效的主要物质基础，在调节 HO－1 抑制动脉粥样硬化炎症反应方面已得到广泛研究，其作用机制与抑制氧化应激、抑制内质网应激以及调节血红素代谢相关。

2　HO－1 在动脉粥样硬化中的作用

HO－1 由 *HMOX1* 基因编码，具有保守的羧基末端区域的膜结合基序，定位于内质网膜，作为应激蛋白和血红素代谢的限速酶发挥功能[3]。HO－1 在各种胁迫诱导条件下向不同区室（包括质膜洞穴、线粒体和细胞核）的亚细胞重新分布，调节这些区室中的血红素生物利用度，即血红素分解代谢为胆绿素－IXα（BV）、一氧化碳（CO）和亚铁离子（Fe^{2+}）。血红素是一种公认的促炎介质，能刺激 Toll 样受体 4（TLR4），引发炎症反应、膜脂质过氧化和铁死亡[4－7]。在炎症条件下，HO－1 通过清除血红素，释放血红素衍生反应产物（即 BV、BR、CO），以及调控铁蛋白合成或调节铁死亡，发挥保护作用。HO－1 还能通过维持线粒体功能减轻氧化应激反应，洞穴蛋白－1 支架结构域肽阻止 Caveolin－1 与 HO－1 结合，进而缓解内质网膜处 HO－1 的活性抑制，发挥抗炎保护作用[8]。

临床研究表明，冠状动脉粥样硬化患者血浆中 HO－1 水平较高，这与 HO－1 的保护性作用有关[9－10]；HO－1 缺失则动脉粥样硬化损伤加重，斑块不稳定性增加，促进动脉粥样硬化的发生发展[11－12]。临床上使用具有抗动脉粥样硬化作用的他汀类和贝特类药物[13]以及抗血小板聚集类药物，均可通过提高 HO－1 的表达发挥作用[14－15]。因此，HO－1 抑制动脉粥样硬化发展，可能与其调节氧化应激、内质网应激及血红素代谢密切相关。

3　中药有效成分调节 HO－1 抑制动脉粥样硬化

3.1　调节氧化应激　动脉粥样硬化病变早期主要表现为内皮功能障碍。血管内皮受损后产生炎症因子，这些因子在氧化应激反应过程中导致线粒体功能失常，阻碍线粒体 DNA 正常功能的发挥。血管内皮细胞（endothelial cells，ECs）产生活性氧（reactive oxygen species，ROS），并伴随超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）、丙二醛（malondialdehyde，MDA）等指标变化，同时通过诱导型一氧化氮合酶（inducible nitric oxide synthase，iNOS）或内皮型一氧化氮合酶（endothelial nitric oxide synthase，eNOS）合成一氧化氮（nitric oxide，NO），吸引循环单核细胞转化为促炎巨噬细胞，从而加重动脉粥样硬化。

黄芪的三萜类化合物黄芪甲苷 IV 可调节经 ox－LDL 干预的 ECs，能够以浓度依赖性方式通过 Nrf2/HO－1 信号通路，增加 HO－1 的表达，抑制 LDH、ROS 产生和 NADPH 氧化酶的释放，从而预防 ox－LDL 诱导的内皮细胞损伤[16]。当归、川芎等中药中的二氢酞类化合物藁本内酯，通过调控 Nrf2/ARE，激活 Nrf2/HO－1 通路，上调叔丁基过氧化氢诱导的 ECs 中抗氧化酶和Ⅱ期解毒酶如 HO－1、NQO1 等的表达，减少 ROS、NO 生成，减少血管细胞黏附因子表达，减缓动脉粥样硬化进程[17]。Zedo-

arondiol 是莪术的倍半萜类化合物，可激活 Nrf2/HO－1 通路，上调 HO－1 的表达，并抑制 MDA 和 ROS 生成，降低炎症因子表达，减轻 ox－LDL 诱导的 ECs 损伤，对动脉粥样硬化具有一定的防治作用[18]。茯苓的多糖提取物茯苓多糖，通过 ERK 激活的 Nrf2/HO－1 信号通路提高 HO－1 的表达抑制 ox－LDL 诱导的氧化应激，降低 ROS 和 MDA 的水平，提高 SOD 的活性，抑制 VSMCs 中泡沫细胞的形成，发挥抗动脉粥样硬化的作用[19]。黄芩的黄酮类提取物通过诱导 HO－1 的产生，抑制 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞中 NO 的产生和 iNOS 的表达，减少低密度脂蛋白的氧化，缓解动脉粥样硬化[20]。黄连的异喹啉生物碱成分黄连素可激活 Nrf2/HO－1 信号通路，提高细胞清除 ROS 的能力，减轻氧化应激水平，具有明显的 ECs 保护作用[21]；同时可抑制人巨噬细胞中活化蛋白 1（activator protein 1，AP－1）活性，抑制清道夫受体表达，激活人巨噬细胞中 Nrf2/HO－1 信号传导，上调 ATP 结合盒转运蛋白，抑制泡沫细胞形成，抑制载脂蛋白 E 缺陷（$ApoE^{-/-}$）小鼠的动脉粥样硬化[22]。

综上所述，益气扶正类、活血化瘀类、化湿祛痰类及清热解毒类中药可通过调节 HO－1 抑制氧化应激，延缓动脉粥样硬化的进程。

3.2　调节内质网应激　内皮细胞中的内质网（endoplasmic reticulum，ER）应激可由内皮功能障碍直接诱发，上调粥样硬化敏感区域内皮细胞的 ER 应激标志物肌醇需求酶 1（inositol－requiring enzyme 1，IRE1）、X－盒结合蛋白 1（X－box binding protein 1，XBP1）和激活转录因子 6（activating transcription factor 6，ATF6），促进葡萄糖调节蛋白 78（glucose－regulated protein 78，GRP78）解离，促使细胞转化为促炎表型，从而加重动脉粥样硬化的炎症反应。ER 应激激活后，伴随促凋亡因子 Bax 增加、抗凋亡因子 Bcl－2 减少，以及半胱天冬酶－9（Caspase－9）、半胱天冬酶－3（Caspase－3）等因子表达上调，进一步激活巨噬细胞，促进血管平滑肌细胞（vascular smooth muscle cells，VSMCs）增殖迁移，加速斑块形成。晚期病变中，ER 应激在巨噬细胞死亡中起关键作用，C/EBP 同源蛋白（C/EBP－homologous protein，CHOP）是参与 ER 应激相关细胞凋亡信号研究最广泛的生物标志物。CHOP 介导的细胞凋亡途径激活与钙离子（calcium，Ca^{2+}）传导相关，CHOP 介导的 ER 应激诱导的巨噬细胞凋亡是炎性坏死核心形成的关键，并可导致晚期动脉粥样硬化斑块不稳定，促进斑块破裂[23－24]。

人参中的萜类化合物人参皂苷 Rb2，调节 GPR120/AMPK/HO－1 信号通路抑制 LPS 诱导的 ECs 和 THP－1 单核细胞中内质网应激，提高 HO－1、GPR120 的表达，缓解动脉粥样硬化[25]。红景天中的黄酮类化合物红景天苷，以剂量依赖性方式显著降低了血管内皮损伤，通过 Nrf2/HO－1 信号通路，提高 ECs 中 HO－1 的表达，抑制 GRP78、CHOP、p－IRE1α 表达水平，降低 NO、ROS 的表达水平，减轻 ECs 炎症反应[26－27]。芍药中的单萜类提取物芍药苷，以剂量依赖性地激活 IRE1α/NF－κB 途径抑制 LPS 诱导 ECs 的 GRP78、CHOP 等 ER 应激标志物的表达，降低 ECs 受损，减轻血管损伤[28]。丹参的多酚提取物丹参酸 B，通过调节 NLRP3 介导的 AMPK/FoxO3 和 syndecan－4/rac4 信号通路抑制骨髓来源的内皮祖细胞（endothelial progenitor cell，BM－EPC）中 CHOP 的表达，增加 BM－EPC 中 HO－1、SOD2 的表达，降低细胞内 ROS 水平，恢复线粒体膜电位（MMP），抑制细胞损伤，进而治疗动脉粥样硬化[29]。藏红花的醛类活性成分藏红花素，抑制内质网应激反应[30]，通过调节 Ca^{2+}/calmodulin－CAMK4－PI3K/AKT－Nrf2 提高 LPS 诱导的 RAW264.7 巨噬细胞中 HO－1 的表达，降低 iNOS、NO 的表达，降低巨噬细胞损伤[31]。因此，通过调节 HO－1 抑制内质网应激、改善动脉粥样硬化的中药有效成分，主要来源于益气扶正类、活血化瘀类中药，目前尚缺乏化湿祛痰类、清热解毒类中药有效成分相关研究。

3.3　调节血红素代谢　HO－1 将血红素分解代谢为胆绿素（biliverdin，BV）、一氧化碳（carbon monoxide，CO）和游离亚铁离子（Fe^{2+}），胆绿素经胆绿素还原酶转化为胆红素（bilirubin，BR）。BR 通过清除 ROS 及影响黏附分子信号传导，抑制单核细胞在活化内皮细胞中的迁移，并防止 LDL 受体缺陷小鼠形成斑块[32]。CO 具有抗炎和抗凋亡特性，可减轻血管疾病中的炎症反应及凋亡细胞死亡[33]。铁蛋白的诱导和表达亦受血管内微环境及炎症的调节[34]。

茶叶中的黄酮类化合物表没食子儿茶素没食子酸酯（epigallocatechin－gallate，EGCG）能够活化 Nrf2，增加 HO－1 表达和胆红素生成，减轻 ECs 损伤，缓解动脉粥样硬化[35]。齐墩果的多酚类化合物羟基酪醇，可呈剂量和时间依赖性地通过 PI3K/AKT 和 ERK1/2 途径提高 ECs 中 HO－1 的表达，促进 CORM－2 产生，加速动脉粥样硬化内皮伤口愈

合[36]。青蒿素是青蒿的提取物，通过 Nrf2 调节 HO－1 抑制铁死亡，减少巨噬细胞炎症，缓解 ApoE$^{-/-}$糖尿病小鼠的动脉粥样硬化病变[37]。苦杏仁苷是苦杏仁中的皂苷类化合物，通过激活 NRF2/ARE 信号通路，抑制高葡萄糖刺激的人 ECs 中的铁死亡，调节 HO－1 水平，降低 Fe^{2+} 水平，缓解内皮细胞损伤[38]。因此，清热解毒类、化湿祛痰类中药可通过调节 HO－1 调控血红素代谢，减缓动脉粥样硬化，但目前缺乏益气扶正类、活血化瘀类中药有效成分的相关研究。其他中药有效成分通过 HO－1 抑制动脉粥样硬化简要作用机制及靶点见表 1。

表 1　中药有效成分调节 HO－1 抑制动脉粥样硬化

中药活性成分	中药名称	类别	作用机制	研究模型/方法	作用靶点
异鼠李素[39]	沙棘	益气扶正类	抑制氧化应激、调节脂质代谢、细胞凋亡	高糖诱导的 HT22 细胞模型	TG、TC、HDL－C、LDL－C、caspase－3、caspase－9、Bcl－2、Bax、PI3K、AKT、HO－1
人参皂苷 Rb1[40]	人参		抑制氧化应激、细胞增殖、凋亡	ox－LDL 诱导的 HUVECs 细胞模型	ROS、SOD、MDA、Bax、Bcl－2、Nrf2、HO－1
桃叶珊瑚苷[41]	杜仲		抑制氧化应激、炎症反应与细胞凋亡	过氧化氢诱导的 SH－SY5Y 细胞模型	ROS、NO、SOD、MDA、IL－6、TNF－α、IL－1β、Bax、Bcl－2、Nrf2、HO－1
肉桂醛[42]	肉桂		抑制氧化应激、炎症反应	ox－LDL 诱导的 VSMCs 细胞模型	MCP－1、MMP－2、LOX－1、p38、JNK、MAPK、NF－κB
人参总皂苷[43]	高丽参		抑制氧化应激、炎症反应	网络药理学	NO、iNOS、COX－2、TNF－α、ICAM－1、VCAM－1、IL－1β、GCL、HO－1
高良姜素[44]	高良姜		抑制内质网应激、炎症反应与细胞凋亡	ox－LDL 诱导的 ECs 细胞模型	iNOS、COX2、Caspase3、Bax、Bcl2、HO－1
染料木黄酮[45]	大豆		抑制炎症反应	ox－LDL 诱导的 HUVECs 细胞模型	MCP－1、VCAM－1、ICAM－1、Nrf2、HO－1
咖啡酸苯乙酯[46]	蜂胶		抑制炎症反应	吡虫啉诱导的小鼠模型	AGEs、TNF－α、HO－1
蜂胶多酚类[47]	蜂胶		抑制炎症反应、调节脂质代谢	网络药理学	VCAM、PDGF、VEGF、MCP－1、MMP－9、TIMP－1、HO－1
五味子木脂素类[48]	五味子		抑制氧化应激、调节脂质代谢	高脂联合维生素 D3 诱导的大鼠模型	SOD、MDA、TG、LDL－C、HDL－C、GSH－PX、CAT、Nrf－2、HO－1
丹皮酚[49－50]	牡丹皮	活血化瘀类	抑制氧化应激、调节脂质代谢	TNF－α 诱导的 THP－1 细胞模型	SOD、COX－2、CD36、ABCA1、CAT、NQO－1、TGF－β1、MMP－1、ERK1/2、Nrf2、HO－1
高车前苷[51]	丹参		抑制氧化应激、炎症反应、细胞凋亡	ox－LDL 诱导的 HUVECs 细胞模型和高脂构建的 ApoE$^{-/-}$小鼠模型	ROS、ICAM－1、VCAM－1、Bax、Bcl－2、ERK、Nrf－2、HO－1
姜黄素[52]	姜黄		抑制氧化应激、细胞凋亡	H_2O_2 诱导的 RAW264.7 细胞模型	SOD、MDA、CAT、GSH－PX、Kea1、Nrf2、HO－1
红酒多酚类[53]	酒		抑制氧化应激	血清饥饿诱导的猪主动脉 VECs 细胞模型	NO、eNOS、SIRT1、HO－1
多甲氧基黄酮[54]	陈皮	化湿祛痰类	抑制氧化应激、炎症反应、调节细胞周期	H_2O_2 诱导的 HEK293T 细胞模型	iNOS、NO、TNF－α、COX－2、IL－1、HO－1
金合欢素[55]	雪莲花		抑制氧化应激、细胞凋亡	ox－LDL 诱导的 EA.hy926 细胞模型和高脂构建的 ApoE$^{-/-}$小鼠模型	ROS、CAT、IL－6、MCP－1、NQO－1、SOD－1、SOD2、Bax、Bcl2、Caspase－3、SIRT1、HO－1、Nrf2

续表 1　中药有效成分调节 HO－1 抑制动脉粥样硬化

中药活性成分	中药名称	类别	作用机制	研究模型/方法	作用靶点
茯苓酸[56]	茯苓		抑制氧化应激、炎症反应、细胞凋亡	ox－LDL 诱导的 HUVECs 细胞模型	SOD、ROS、MDA、Caspase－3、Bax、Bcl－2、Nrf2、HO－1
泽兰内酯[57]	旋覆花		抑制氧化应激、细胞的增殖迁移	PDGF 诱导的 VSMCs 细胞模型	ROS、Nrf2、HO－1
葛根素[58－60]	葛根	清热解毒类	抑制氧化应激、铁代谢	颈动脉结扎的大鼠模型	SOD、MDA、GPX4、GSH、caspase－3、NO、TNF－α、AMPK、Nrf2、HO－1
二氢杨梅素[61]	藤茶		抑制氧化应激、细胞凋亡	ox－LDL 诱导的内皮细胞模型	ROS、ERK1/2、AKT、Nrf2、HO－1
茶黄素[62]	红茶		抑制氧化应激、调节脂质代谢	胆固醇诱导的 HUVEC 细胞和高脂构建的 ApoE$^{-/-}$小鼠模型	ROS、MDA、SOD、CAT、GSH－Px、Nrf2、HO－1
穿心莲内酯[63－64]	穿心莲		抑制氧化应激、炎症反应	氧葡萄糖剥夺诱导的 VECs 细胞模型和 ox－LDL 诱导的巨噬细胞模型	iNOS、ROS、MDA、SOD、MMP、CAT、IL－1β、TNF－α、IL－6、MCP－1、Nrf2、HO－1
甲基莲心碱[65]	莲子心		抑制氧化应激	高糖诱导的 HUVSMCs 和 HUVECs 细胞模型	NO、HO－1、ERK1/2、CyclinDl
荷叶多糖[66]	荷叶		抑制氧化应激、抑制炎症反应	网络药理学	ROS、MDA、SOD、CAT、iNOS、IL－6、IL－1β、TNF－α、COX－2、TLR－4、Nrf－2、HO－1、Keap1
基及树水提物[67]	基及树		抑制炎症反应	高脂构建的 ApoE$^{-/-}$小鼠模型	NLRP3、Caspase－1、GSDMD、IL－1β、Nrf2、HO－1、NQO1

4　讨论

中医药治疗动脉粥样硬化的途径多样，疗效明确。益气扶正类、活血化瘀类、化湿祛痰类、清热解毒类中药均有抑制 AS 的作用。在这一过程中，中药有效成分作为治疗动脉粥样硬化的主要活性物质，可通过调节 HO－1 干预氧化应激、内质网应激及血红素代谢，进而发挥保护作用。这为研究中药有效成分调节 HO－1 治疗动脉粥样硬化提供了新思路。

HO－1 是治疗 AS 临床用药的重要靶点，中药有效成分在针对 HO－1 抗 AS 的研究中发挥着重要作用。目前研究多从干预 HO－1 调节氧化应激的角度进行阐释，较少从调节内质网应激、血红素代谢的角度详加论述；在信号通路方面，多涉及调节 Nrf2/HO－1 通路，较少涉及 HO－1/SIRT1、HO－1/HMGB1 及 HO－1 与胆红素、CO、铁代谢等角度。

中药有效成分逐渐应用于临床。未来开展中药有效成分调节 HO－1 的研究时，应注重以下方面：一是基于中药配伍理论，探索有效成分间的协同与拮抗作用；二是目前对于中药有效成分的研究多停留在细胞及动物实验研究水平，亟须加强大样本、多中心临床研究；三是完善益气扶正类、活血化瘀类、化湿祛痰类、清热解毒类中药有效成分的药物结构研究。综上，探讨中药有效成分调节 HO－1 抑制动脉粥样硬化的研究进展，可为中药抗动脉粥样硬化的临床应用及新药研发提供理论依据。

参考文献：

[1] RIDKER P M, BHATT D L, PRADHAN A D, et al. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: a collaborative analysis of three randomised trials [J]. Lancet, 2023, 401(10384): 1293－1301.

[2] 万宛若，黄丹，徐婉茹，等. 中药成分改善动脉粥样硬化及其机制研究进展[J]. 中草药，2023，54(17)：5748－5758.

[3] ISHIKAWA K, SATO M, YOSHIDA T. Expression of rat heme oxygenase in Escherichia coli as a catalytically active, full－length form that binds to bacterial membranes[J]. Eur J Biochem, 1991, 202(1): 161－165.

[4] JANCIAUSKIENE S, VIJAYAN V, IMMENSCHUH S. TLR4 signaling by heme and the role of heme－binding blood pro-

teins[J]. Front Immunol,2020,11:1964.
[5]BALLA G,VERCELLOTTI G M,MULLER - EBERHARD U,et al. Exposure of endothelial cells to free heme potentiates damage mediated by granulocytes and toxic oxygen species[J]. Lab Invest,1991,64(5):648 - 655.
[6]GUO Y Y,ZHAO H L,LIN Z B,et al. Heme in cardiovascular diseases:a ubiquitous dangerous molecule worthy of vigilance[J]. Front Cell Dev Biol,2022,9:781839.
[7]MENON A V,LIU J,TSAI H P,et al. Excess heme upregulates heme oxygenase 1 and promotes cardiac ferroptosis in mice with sickle cell disease[J]. Blood,2022,139(6):936 - 941.
[8]LIN Q,WEIS S,YANG G,et al. Heme oxygenase - 1 protein localizes to the nucleus and activates transcription factors important in oxidative stress[J]. J Biol Chem,2007,282(28):20621 - 20633.
[9]CASELLI C,DE CATERINA R,RAGUSA R,et al. Association of circulating heme oxygenase - 1,lipid profile and coronary disease phenotype in patients with chronic coronary syndrome[J]. Antioxidants,2021,10(12):2002.
[10]YAO L Y,HAO Y L,WEN G M,et al. Induction of heme oxygenase - 1 modifies the systemic immunity and reduces atherosclerotic lesion development in ApoE deficient mice[J]. Front Pharmacol,2022,13:809469.
[11]YET S F,LAYNE M D,LIU X L,et al. Absence of heme oxygenase - 1 exacerbates atherosclerotic lesion formation and vascular remodeling[J]. FASEB J,2003,17(12):1759 - 1761.
[12]LIU D N,HE Z Y,WU L R,et al. Effects of induction/inhibition of endogenous heme oxygenase - 1 on lipid metabolism,endothelial function,and atherosclerosis in rabbits on a high fat diet[J]. J Pharmacol Sci,2012,118(1):14 - 24.
[13]PIECHOTA - POLANCZYK A,JOZKOWICZ A. The role of statins in the activation of heme oxygenase - 1 in cardiovascular diseases[J]. Curr Drug Targets,2017,18(6):674 - 686.
[14]HOHLFELD T,SCHROR K. Antiinflammatory effects of aspirin in ACS:relevant to its cardiocoronary actions? [J]. Thromb Haemost,2015,114(3):469 - 477.
[15]HETZEL S,DEMETS D,SCHNEIDER R,et al. Aspirin increases nitric oxide formation in chronic stable coronary disease[J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther,2013,18(3):217 - 221.
[16]ZHU Z S,LI J Y,ZHANG X R. Astragaloside IV protects against oxidized low - density lipoprotein (ox - LDL) - induced endothelial cell injury by reducing oxidative stress and inflammation[J]. Med Sci Monit,2019,25:2132 - 2140.
[17]朱尧. 基于激活 Nrf2 信号通路探研藁本内酯对叔丁基过氧化氢致氧化应激损伤下脐静脉内皮细胞保护作用[D]. 南京:南京中医药大学,2017.
[18]MAO H M,TAO T Q,WANG X R,et al. Zedoarondiol attenuates endothelial cells injury induced by oxidized low - density lipoprotein via Nrf2 activation[J]. Cell Physiol Biochem,2018,48(4):1468 - 1479.
[19]ZHAO J M,NIU X Y,YU J J,et al. Poria cocos polysaccharides attenuated ox - LDL - induced inflammation and oxidative stress via ERK activated Nrf2/HO - 1 signaling pathway and inhibited foam cell formation in VSMCs[J]. Int Immunopharmacol,2020,80:106173.
[20]KIM O S,SEO C S,KIM Y,et al. Extracts of Scutellariae Radix inhibit low - density lipoprotein oxidation and the lipopolysaccharide - induced macrophage inflammatory response[J]. Mol Med Rep,2015,12(1):1335 - 1341.
[21]王臻,丁慧,杨瑞. 黄连素激活核因子 E2 相关因子/血红素氧合酶 - 1 增强内皮细胞抗过氧化氢损伤[J]. 中国体外循环杂志,2019,17(1):41 - 47.
[22]YANG X J,LIU F,FENG N,et al. Berberine attenuates cholesterol accumulation in macrophage foam cells by suppressing AP - 1 activity and activation of the Nrf2/HO - 1 pathway[J]. J Cardiovasc Pharmacol,2020,75(1):45 - 53.
[23]ALONSO - PINEIRO J A,GONZALEZ - ROVIRA A,SANCHEZ - GOMAR I,et al. Nrf2 and heme oxygenase - 1 involvement in atherosclerosis related oxidative stress[J]. Antioxidants,2021,10(9):1463.
[24]YANG S J,WU M,LI X Y,et al. Role of endoplasmic reticulum stress in atherosclerosis and its potential as a therapeutic target[J]. Oxid Med Cell Longev,2020,2020:9270107.
[25]SUN J L,ABD EL - ATY A M,JEONG J H,et al. Ginsenoside Rb2 ameliorates LPS - induced inflammation and ER stress in HUVECs and THP - 1 cells via the AMPK - mediated pathway[J]. Am J Chin Med,2020,48(4):967 - 985.
[26]XIONG Y L,WANG Y M,XIONG Y L,et al. Salidroside alleviated hypoxia - induced liver injury by inhibiting endoplasmic reticulum stress - mediated apoptosis via IRE1α/JNK pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun,2020,529(2):335 - 340.
[27]ZHANG P,LI Y M,GUO R,et al. Salidroside protects against advanced glycation end products - induced vascular endothelial dysfunction[J]. Med Sci Monit,2018,24:2420 - 2428.
[28]CHEN J,ZHANG M H,ZHU M M,et al. Paeoniflorin pre-

vents endoplasmic reticulum stress – associated inflammation in lipopolysaccharide – stimulated human umbilical vein endothelial cells via the IRE1α/NF – κB signaling pathway[J]. Food Funct,2018,9(4):2386 – 2397.

[29]TANG Y B,WA Q D,PENG L Y,et al. Salvianolic acid B suppresses ER stress – induced NLRP3 inflammasome and pyroptosis via the AMPK/FoxO4 and syndecan – 4/Rac1 signaling pathways in human endothelial progenitor cells [J]. Oxid Med Cell Longev,2022,2022:8332825.

[30]ZHANG H,WU S,YANG Y,et al. Crocin protects human umbilical vein endothelial cells from high glucose – induced injury via inhibiting the endoplasmic reticulum stress response[J]. Curr Mol Med,2018,18(3):166 – 177.

[31]KIM J H,PARK G Y,BANG S Y,et al. Crocin suppresses LPS – stimulated expression of inducible nitric oxide synthase by upregulation of heme oxygenase – 1 via calcium/calmodulin – dependent protein kinase 4[J]. Mediators Inflamm,2014,2014:728709.

[32]VOGEL M E,IDELMAN G,KONANIAH E S,et al. Bilirubin prevents atherosclerotic lesion formation in low – density lipoprotein receptor – deficient mice by inhibiting endothelial VCAM – 1 and ICAM – 1 signaling[J]. J Am Heart Assoc,2017,6(4):e004820.

[33]LOBODA A,JOZKOWICZ A,DULAK J. HO – 1/CO system in tumor growth,angiogenesis and metabolism:Targeting HO – 1 as an anti – tumor therapy[J]. Vasc Pharmacol,2015,74:11 – 22.

[34]TORTI S V,KWAK E L,MILLER S C,et al. The molecular cloning and characterization of murine ferritin heavy chain,a tumor necrosis factor – inducible gene[J]. J Biol Chem,1988,263(25):12638 – 12644.

[35]ZHENG Y Y,MORRIS A,SUNKARA M,et al. Epigallocatechin – gallate stimulates NF – E2 – related factor and heme oxygenase – 1 via caveolin – 1 displacement[J]. J Nutr Biochem,2012,23(2):163 – 168.

[36]ZRELLI H,KUSUNOKI M,MIYAZAKI H. Role of hydroxytyrosol – dependent regulation of HO – 1 expression in promoting wound healing of vascular endothelial cells via Nrf2 de novo synthesis and stabilization[J]. Phytother Res,2015,29(7):1011 – 1018.

[37]彭可欣. 青蒿素通过激活 Nrf2 抑制铁死亡减少 ApoE$^{-/-}$糖尿病小鼠动脉粥样硬化[D]. 衡阳:南华大学,2021.

[38]LI S Y,LU S H,WANG L,et al. Effects of amygdalin on ferroptosis and oxidative stress in diabetic retinopathy progression via the NRF2/ARE signaling pathway[J]. Exp Eye Res,2023,234:109569.

[39]WU Y Q,FAN L,WANG Y,et al. Isorhamnetin alleviates high glucose – aggravated inflammatory response and apoptosis in oxygen – glucose deprivation and reoxygenation – induced HT22 hippocampal neurons through Akt/SIRT1/Nrf2/HO – 1 signaling pathway[J]. Inflammation,2021,44(5):1993 – 2005.

[40]XU H,JIANG Y C,YU K,et al. Effect of ginsenoside Rh1 on proliferation,apoptosis,and oxidative stress in vascular endothelial cells by regulation of the nuclear erythroid 2 – related factor – 2/heme oxygenase – 1 signaling pathway [J]. J Cardiovasc Pharmacol,2022,79(3):335 – 341.

[41]LI Y C,HAO J C,SHANG B,et al. Neuroprotective effects of aucubin on hydrogen peroxide – induced toxicity in human neuroblastoma SH – SY5Y cells via the Nrf2/HO – 1 pathway[J]. Phytomedicine,2021,87:153577.

[42]LI W F,ZHI W B,ZHAO J M,et al. Cinnamaldehyde protects VSMCs against ox – LDL – induced proliferation and migration through S arrest and inhibition of p38,JNK/MAPKs and NF – κB[J]. Vascul Pharmacol,2018,108:57 – 66.

[43]IM D S. Pro – resolving effect of ginsenosides as an anti – inflammatory mechanism of Panax ginseng[J]. Biomolecules,2020,10(3):444.

[44]QIAN Z Y,SUO R. Galangin reduces vascular endothelial cell dysfunction via Heme oxygenase – 1 signaling[J]. Vascular,2023,31(4):818 – 827.

[45]ZHANG H P,ZHENG F L,ZHAO J H,et al. Genistein inhibits ox – LDL – induced VCAM – 1,ICAM – 1 and MCP – 1 expression of HUVECs through heme oxygenase – 1[J]. Arch Med Res,2013,44(1):13 – 20.

[46]SHAO B,WANG M X,CHEN A R,et al. Protective effect of caffeic acid phenethyl ester against imidacloprid – induced hepatotoxicity by attenuating oxidative stress,endoplasmic reticulum stress,inflammation and apoptosis[J]. Pestic Biochem Physiol,2020,164:122 – 129.

[47]ZHU L Y,ZHANG J W,YANG H,et al. Propolis polyphenols:a review on the composition and anti – obesity mechanism of different types of Propolis polyphenols[J]. Front Nutr,2023,10:1066789.

[48]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.

[49]KIM M J,KANG H H,SEO Y J,et al. Paeonia lactiflora root extract and its components reduce biomarkers of early atherosclerosis via anti – inflammatory and antioxidant effects in vitro and in vivo[J]. Antioxidants,2021,10(10):1507.

[50] MORSY M A, IBRAHIM Y F, ABDEL HAFEZ S M N, et al. Paeonol attenuates hepatic ischemia/reperfusion injury by modulating the Nrf2/HO - 1 and TLR4/MYD88/NF - κB signaling pathways[J]. Antioxidants, 2022, 11(9): 1687.

[51] MENG N, CHEN K, WANG Y H, et al. Dihydrohomoplantagin and homoplantaginin, 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.

[52] LIN X Y, BAI D P, WEI Z X, et al. Curcumin attenuates oxidative stress in RAW264.7 cells by increasing the activity of antioxidant enzymes and activating the Nrf2 - Keap1 pathway[J]. PLoS One, 2019, 14(5): e0216711.

[53] WU C W, NAKAMOTO Y, HISATOME T, et al. Resveratrol and its dimers ε - viniferin and δ - viniferin in red wine protect vascular endothelial cells by a similar mechanism with different potency and efficacy[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2020, 36(7): 535 - 542.

[54] LV C Y, LI Y Q, LIANG R, et al. Characterization of tangeretin as an activator of nuclear factor erythroid 2 - related factor 2/antioxidant response element pathway in HEK293T cells[J]. Curr Res Food Sci, 2023, 6: 100459.

[55] WU Y, SONG F, LI Y D, et al. Acacetin exerts antioxidant potential against atherosclerosis through Nrf2 pathway in apoE$^{-/-}$ Mice[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(1): 521 - 534.

[56] 刘凤, 刘增长. 茯苓酸通过激活 Nrf2/HO - 1 信号通路改善 OX - LDL 诱导的人脐静脉内皮细胞损伤[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(2): 164 - 168, 179.

[57] KIM N, HWANGBO C, LEE S, et al. Eupatolide inhibits PDGF - induced proliferation and migration of aortic smooth muscle cells through ROS - dependent heme oxygenase - 1 induction[J]. Phytother Res, 2013, 27(11): 1700 - 1707.

[58] HUANG Y, WU H G, HU Y M, et al. Puerarin attenuates oxidative stress and ferroptosis via AMPK/PGC1α/Nrf2 pathway after subarachnoid hemorrhage in rats[J]. Antioxidants, 2022, 11(7): 1259.

[59] ZHOU Y X, ZHANG H, PENG C. Effects of puerarin on the prevention and treatment of cardiovascular diseases[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 771793.

[60] WANG D, BU T, LI Y Q, et al. Pharmacological activity, pharmacokinetics, and clinical research progress of puerarin[J]. Antioxidants, 2022, 11(11): 2121.

[61] NIE H, JI T, FU J, et al. Molecular mechanisms and promising role of dihydromyricetin in cardiovascular diseases[J]. Physiol Res, 2022, 71(6): 749 - 762.

[62] ZENG J, DENG Z H, ZOU Y X, et al. Theaflavin alleviates oxidative injury and atherosclerosis progress via activating microRNA - 24 - mediated Nrf2/HO - 1 signal[J]. Phytother Res, 2021, 35(6): 3418 - 3427.

[63] WANG D P, KANG K, SUN J, et al. URB597 and andrographolide improve brain microvascular endothelial cell permeability and apoptosis by reducing oxidative stress and inflammation associated with activation of Nrf2 signaling in oxygen - glucose deprivation[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 4139330.

[64] WU T, PENG Y, YAN S S, et al. Andrographolide ameliorates atherosclerosis by suppressing pro - inflammation and ROS generation - mediated foam cell formation[J]. Inflammation, 2018, 41(5): 1681 - 1689.

[65] 李晓春. 甲基莲心碱对人血管平滑肌细胞和内皮细胞生长的影响及机制初探[D]. 杭州: 浙江大学, 2010.

[66] 李根. 荷叶多糖的提取、分离纯化、理化性质及生物活性研究[D]. 杭州: 浙江工商大学, 2023.

[67] 孟庆雯. 基及树水提物激活 Nrf2 抑制 NLRP3 介导的平滑肌细胞焦亡抗动脉粥样硬化的作用研究[D]. 海口: 海南医学院, 2023.

收稿日期: 2025 - 11 - 21

作者简介: 李宗泽(1997 -), 男, 河南郑州人, 硕士研究生, 研究方向: 中医药防治小儿神经系统疾病。

通信作者: 单海军, 男, 河南焦作人, 医学硕士, 副主任医师, 主要从事中医药防治小儿神经系统疾病的研究。E - mail: shjbzy@126.com

编辑: 吴楠