

本文引用: 耿妙颖, 许梦欣, 王 雲, 等. 中药成分与复方干预巨噬细胞自噬防治动脉粥样硬化进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(11): 921-929. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.11.001.

[文章编号] 1007-3949(2025)33-11-0921-09

· 专家论坛 ·

中药成分与复方干预巨噬细胞自噬防治动脉粥样硬化进展

耿妙颖¹, 许梦欣², 王 雲³, 姜希娟²

天津中医药大学 1. 中医学院, 2. 中西医结合学院, 3. 第一附属医院, 天津市 301617

[专家简介] 姜希娟, 博士, 教授, 博士研究生导师。天津市高校教学名师, 中国病理生理学会中医专业委员会副主任委员, 省部级病理学优秀团队及一流课程负责人, 入选省部级“高校中青年骨干人才培养计划”和学校首批 131 人才。主要从事中医药防治心脑血管疾病的研究, 主持国家自然科学基金项目 3 项、科技部重大专项子课题 1 项, 主持省部级课题 3 项; 发表 SCI 收录论文 60 篇, 获天津市科技进步三等奖 3 项。

[摘要] 动脉粥样硬化(As)严重威胁人类健康, 现代医学在治疗上面临诸多局限。中药成分与复方通过调控巨噬细胞自噬, 发挥抗炎、抗氧化、调节脂质代谢、稳定斑块的作用, 在抗动脉粥样硬化方面具有独特优势。文章综述了中药调控巨噬细胞自噬防治动脉粥样硬化的应用, 为中药成分与复方应用于动脉粥样硬化的治疗提供新的思路。

[关键词] 巨噬细胞自噬; 动脉粥样硬化; 中药

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A



Progress in prevention and treatment of atherosclerosis by traditional Chinese medicine components and compound formulas intervening in macrophage autophagy

GENG Miaoying, XU Mengxin, WANG Yun, JIANGXijuan

1. College of Traditional Chinese Medicine, 2. College of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 3. The First Affiliated Hospital, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

[ABSTRACT] Atherosclerosis (As) poses a serious threat to human health, and modern medicine still faces many limitations in its treatment of this disease. However, components and compounds of traditional Chinese medicine (TCM) have unique advantages in anti-atherosclerosis by regulating macrophage autophagy, they exert anti-inflammatory, anti-oxidation, lipid metabolism-regulating and plaque-stabilizing effects. This paper reviews the application of TCM in regulating macrophage autophagy to prevent and treat atherosclerosis, and provides new insights into the application of TCM components and compounds in the treatment of As.

[KEY WORDS] macrophage autophagy; atherosclerosis; traditional Chinese medicine

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是缺血性心血管疾病的核心病理基础, 巨噬细胞自噬在 As 中扮演关键角色^[1]。本文综述了中药成分与复方调节巨噬细胞自噬的作用及机制, 展示了其在 As 防治中的潜在价值, 为 As 的治疗研究开辟新视角。

1 巨噬细胞自噬与动脉粥样硬化

1.1 巨噬细胞自噬及其主要信号通路

巨噬细胞通过自噬机制来清除细胞内受损的蛋白质和细胞器, 这一过程受到多个自噬基因(atophagy gene, ATG)的调控。自噬过程中, 微管相关蛋白 1 轻链 3 II (microtubule-associated protein 1 light

[收稿日期] 2024-09-20

[修回日期] 2025-01-13

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82074211, 82574725)

[作者简介] 耿妙颖, 研究方向为中医药防治心脑血管疾病的研究, E-mail: g15554611769@163.com。通信作者姜希娟, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为中医药防治心脑血管疾病相关研究, E-mail: jxj2668@tjutcm.edu.cn。

chain 3-II, LC3-II) 的转化和双层膜结构的自噬小体的形成标志着自噬的启动和进行。现有的研究将巨噬细胞自噬分为 4 个过程:启动、自噬小体形成、自噬体与溶酶体的融合以及自噬底物的降解和清除。在面临营养缺乏、缺氧等刺激时,巨噬细胞自噬被激活。首先具有双层脂膜的杯状吞噬体形成,随后转变成球形双层膜自噬小体,包裹着错误折叠的蛋白或受损细胞器。在去除表面 LC3-II “外套蛋白”后,自噬小体与溶酶体融合,形成具有单层脂膜的降解性自噬溶酶体,执行降解功能^[2]。当前研究阐明了两种主要的自噬信号传导途径:一是抑制性途径,涉及 I 类磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信

号传导;二是诱导性途径,涉及 III 类 PI3K/肌球蛋白样 BCL2 结合蛋白(myosin-like BCL2 interacting protein, Beclin1)信号传导。在营养物质丰富、生长因子或胰岛素与相关膜受体相互作用存在的情况下,PI3K 会通过蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB/Akt)途径激活 mTOR 及其复合物 1(mTORC1)的活性,从而抑制自噬的起始蛋白 Atg1,也称为 UNC-51 样激酶 1(Unc-51 like kinase 1, ULK1),阻止自噬小体的形成。相反,在营养不足或活性氧(reactive oxygen species, ROS)刺激下,III 类 PI3K-Beclin1 复合物被激活,促进 Atg12-Atg5-Atg16L 复合物和 Atg8/LC3 的组装,进而促进自噬小体的形成,启动自噬过程(图 1)^[3]。

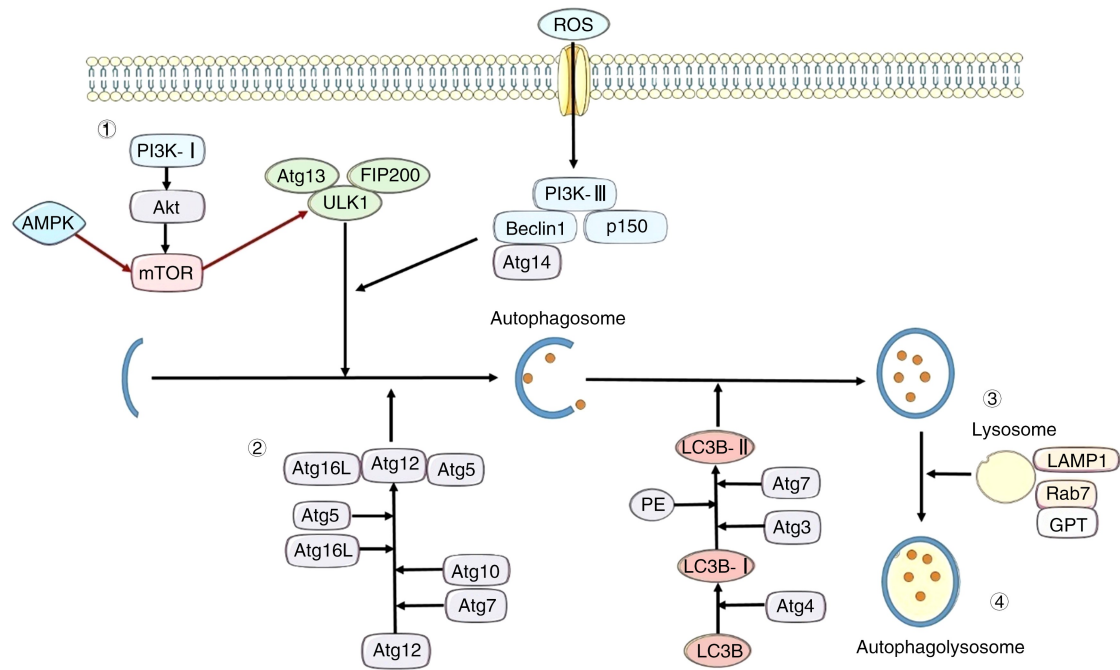


图 1. 巨噬细胞自噬分子机制

①自噬体的启动:ULK1 是自噬信号通路中的核心蛋白,腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)和 mTOR 可催化 ULK1 的磷酸化,应激状态下,AMPK 被激活而 mTOR 失活,从而诱导自噬;反之,在营养充足的情况下,AMPK 失活而 mTOR 被激活,关闭自噬通路;此外,III 类 PI3K 复合体亦是自噬启动所必需的。②自噬小体形成:Atg12 通过 Atg10 和 Atg7 介导的泛素化反应与 Atg5 偶联,随即形成 Atg5-Atg12-Atg16L 复合物;同时,LC3 经加工转化为 LC3-II,被募集到自噬体膜上。自噬体膜闭合之后,Atg16-Atg5-Atg12 复合物脱离囊泡,而附着在外膜上的 LC3-II 被 Atg4 切割,从磷脂酰乙醇胺(PE)上释放并返回细胞质。③自噬小体与溶酶体融合:此过程需要溶酶体膜蛋白 1(lysosomal associated membrane protein 1, LAMP1)和小 GTP 酶 Rab7 的协同作用。④自噬底物的降解与清除:融合完成后,溶酶体内的酸性水解酶参与分解隔离在自噬体内的细胞质物质,完成自噬底物的降解和清除。

Figure 1. Molecular mechanism of macrophage autophagy

1.2 巨噬细胞自噬在动脉粥样硬化中的作用

巨噬细胞自噬是细胞内的“自我革新和修复”。基础水平的巨噬细胞自噬能够抑制氧化应激和泡沫细胞的形成,减轻血管炎症反应^[4],有效防治 AS。

转录因子 EB(transcription factor EB, TFEB)是自噬-溶酶体途径的关键转录调节分子,可促进溶酶体和自噬体生物发生的相关基因的转录,其过表达能够激活巨噬细胞自噬^[5]。研究发现,三氧化二砷通过

触发 TFEB 的核转位和溶酶体的融合,激活巨噬细胞的自噬,调控 ROS 的产生,延缓 As 病程^[6]。此外,miR-761 模拟物通过自噬依赖途径抑制泡沫细胞的形成,并减少氧化型低密度脂蛋白(oxidized-low density lipoprotein, ox-LDL)诱导的白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和白细胞介素 18(interleukin-18, IL-18)的产生。类似地,选择性抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路诱导的巨噬细胞自噬,能够减少斑块巨噬细胞的浸润,从而稳定 As 易损斑块^[7]。但巨噬细胞过度自噬或自噬功能障碍会加剧 As 病程。Razani 等^[8]发现,在自噬功能缺失的情况下,巨噬细胞中的炎症小体过度激活,导致 IL-1 β 显著上调,促进斑块内胆固醇晶体的形成,并触发炎症小体的激活,形成恶性循环,进一步加剧 As 的病理进程。类似地,巨噬细胞自噬不足会加剧核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3((nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体及炎症因子的释放,引发血管壁炎症反应^[9]。此外,异常的自噬会削弱机体清除斑块中氧化应激物质的能力^[10],导致氧化应激水平升高。这不仅会加剧炎症反应、损害细胞结构、引发内皮功能障碍、影响斑块的稳定性,还可能抑制自噬过程,形成恶性循环。此外,巨噬细胞自噬还可影响巨噬细胞极化。自噬功能障碍可能促进具有促炎作用的 M1 型巨噬细胞极化,而自噬通量的增加则可能促进抗炎型的 M2 型巨噬细胞极化^[11]。

2 中药成分与复方调节巨噬细胞自噬抗动脉粥样硬化

2.1 中药成分与复方调控巨噬细胞自噬发挥抗炎作用

在 As 病变中,巨噬细胞自噬和炎症之间的串扰发挥着关键作用。自噬功能障碍可能导致受损细胞器和蛋白质聚集物的积累,并进一步激活核因子 κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B) 等炎症信号通路,加剧炎症反应。在 As 发展过程中, M1 型巨噬细胞的过度活化可能导致炎症和病变加剧^[12]。值得一提的是, NLRP3 炎症小体的激活在 As 炎症中也起着关键作用,通过诱导 Caspase-1 的活化,促进 IL-1 β 和 IL-18 的分泌。然而,自噬途径可以限制 NLRP3 炎症小体的活性,防止过度的炎症反应,从而在维持炎症平衡和防止 As 病变恶化中发挥作用^[13]。综上所述,巨噬细胞自噬与炎症之间的相互作用是 As 病理过程中一个复杂而关键的环节,调节

自噬和炎症途径,是 As 治疗的重要策略。

青藤碱是青风藤的生物碱提取物,具有镇痛、抗炎和免疫调节等药理作用。研究证明,青藤碱可能通过血红素加氧酶 1(heme oxygenase-1, HO-1)介导的巨噬细胞自噬活化,抑制脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的巨噬细胞炎症^[14]。从中药虎杖中提取的虎杖苷,具有抗炎、抗氧化特性,能够抑制 NLRP3 炎症小体的激活以及 Caspase-1 的活化,并通过 NLRP3/mTOR 通路诱导自噬,稳定 As 斑块^[13]。LC3 的脂质化形式 LC3-II 是自噬体形成的标志,而自噬接头蛋白 p62 则参与受损蛋白和细胞器的选择性自噬。p62 能够与 LC3 蛋白结合,直接吞噬和消除细胞内泛素化 NLRP3 和凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)等炎症相关蛋白。从墨角藻中提取的岩藻多糖,能够增强 p62 依赖性选择性自噬,从而恢复自噬通量。此外,岩藻多糖还能上调 Beclin1 的表达,这是一种参与自噬过程的重要蛋白,进而抑制 NLRP3 炎症小体的激活,减少炎症因子的产生^[15]。进一步地,海藻提取物中的海藻糖,能够激活自噬上游的转录调节分子 TFEB,帮助清除细胞内的损伤和老化成分,减轻炎症反应,延缓 As 的进展^[16]。漆树提取物漆黄素具有抗炎、抗肿瘤等作用,可通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,减少炎症因子的释放,促进自噬体与溶酶体的融合与降解,改善自噬功能障碍^[17]。丹参,其有效成分丹参酚酸可以抑制 Akt/mTOR 信号通路,改善巨噬细胞自噬功能障碍,减少巨噬细胞凋亡,并减少促炎因子的释放^[18]。有研究发现,miR-375 在载脂蛋白 E 基因敲除(ApoE^{-/-})小鼠中显著上调,其靶点之一 Krüppel 样转录因子 4(krüppel-like factor 4, KLF4)参与了自噬和极化通路的激活。丹参的另一有效成分丹参酮,通过抑制 miR-375/KLF4 介导的通路,上调 Beclin1 的表达以增强自噬,促进巨噬细胞向 M2 极化,发挥抗炎作用,从而减轻 As^[19](表 1)。

鲍友利等^[20]利用 RAW264.7 巨噬细胞,检测炎症因子、自噬小体及自噬相关蛋白水平,发现传统中药“瓜蒌-薤白”配伍能够提升巨噬细胞的自噬水平,抑制 NLRP3 炎症小体的激活和促炎因子的释放,从而有效抑制巨噬细胞炎症反应,减轻 As。Cao 等^[21]构建了 ApoE^{-/-} 鼠模型,研究显示补肾降脂方可以上调 LC3、Beclin1 和 p62 的表达,促进自噬,抑制炎症因子的释放,减轻炎症反应,并显著缩小 As 斑块。易琼等^[22]通过观察小鼠肺组织及肺巨噬细胞,发现清瘟败毒饮能够改善巨噬细胞结构,增加

自噬体数量,上调自噬水平,进而减轻炎症反应。Liu 等^[23]将经典处方四妙散改良为清热化浊姜苏汤,研究发现该方能够抑制自噬经典通路 PI3K/Akt/mTOR,从而激活自噬过程,缓解炎症。这些研究表明,中药复方通过调节自噬水平,可以有效抑制炎症反应,减缓 As 的进展,为 As 的治疗提供了新的思路和方法(表 2)。

2.2 中药成分与复方调控巨噬细胞自噬发挥抗氧化作用

氧化应激在 As 的发展中起着核心作用,通过产生过量 ROS 直接或间接损伤细胞成分^[24]。巨噬细胞自噬在清除受损线粒体和错误折叠蛋白方面起着关键作用,当自噬功能异常时,这些物质的积累会加剧氧化应激,进而激活炎症反应,促进 As 的进展。过量 ROS 通过过氧化作用修饰核因子 κ B 抑制因子(inhibitor of nuclear factor-kappa B, I κ B)蛋白,导致其磷酸化和泛素化降解,从而释放 NF- κ B 并使其转移到细胞核,激活炎症因子 IL-1 β 、IL-6 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)^[25]。而巨噬细胞自噬的激活可以清除部分 ROS,降低 NF- κ B 活性,减轻氧化应激和炎症。此外,自噬相关分子如 LC3 和 p62,也在调控 ROS 水平中发挥作用。自噬的激活促进了 p62 与受损线粒体的结合和清除,减少了 ROS 的产生^[26]。胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)是丝裂原活化蛋白激酶 p38 抗体(p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK)信号通路的重要组成部分,参与细胞增殖、分化等过程,可调节细胞氧化还原状态。Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)的激活可通过髓样分化因子 88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)依赖或非依赖途径激活 ERK 信号通路,促进自噬体的形成和成熟,清除 As 氧化损伤的细胞成分^[27]。核转录因子红系 2 相关因子 2(NF-E2-related factor 2, Nrf2)是调控细胞抗氧化应激反应的关键转录因子。生理状态下, Nrf2 与 Nrf2-Kelch 样环氧丙烷相关蛋白 1(Kelch like epichlorohydrin related protein-1, Keap1)结合并被持续降解。氧化应激时, Nrf2 被释放并转移到细胞核中,激活抗氧化基因的表达^[28]。p38 可以通过磷酸化 Nrf2,促进其释放并转位到细胞核中,激活抗氧化基因的表达。巨噬细胞自噬的激活可以通过 p38/Nrf2 信号通路增强细胞的抗氧化能力,减轻氧化应激。另外,转录因子 TFEB 通过协调溶酶体表达和调节网络的基因,正向调控溶酶体生物发生和自噬过程,促进受损细胞器和氧化损伤物质的降解,减轻氧化

应激损伤^[5]。一些中药单体成分通过调节上述信号和分子机制,调节巨噬细胞自噬,减轻氧化应激,延缓 As。

熊果酸是一种存在于迷迭香和百里香等草药和香料中的植物营养素,具有抗氧化、抗炎等生物学活性。研究发现,熊果酸能够调节 ROS/NF- κ B 信号通路,上调自噬水平,调控氧化应激并抑制 As 的进展^[29]。另有研究表明,甘遂能够抑制 Akt 和 mTOR 的磷酸化,显著上调 LC3-II 的表达,诱导自噬并促进凋亡^[30]。山药的有效成分山药多糖具有抗氧化作用,能逆转氧化应激,降低 ROS 水平,同时提高 LC3-II 和 Beclin1 的表达,促进巨噬细胞自噬,维护细胞内环境稳态^[31]。黄芩提取物黄芩苷具有解毒、抗炎、抗氧化等多重作用,能够减少 ROS 和氧化应激,增加 Beclin1 等的表达,通过 TLR/ERK 通路诱导自噬,反向调节以发挥抗炎、抗氧化作用^[27,32]。滨蒿内酯可以调控 ROS/p38/Nrf2 轴和 PI3K/Akt/mTOR 通路,增强自噬通量,发挥抗炎、抗氧化作用^[28]。人参,作为一种补益药物,富含多种化合物,如人参总皂苷、人参多糖等,可以通过 Akt/mTOR 信号通路强烈诱导自噬,缓解过度氧化、线粒体功能障碍和炎症^[33]。综上,通过中药诱导自噬以调控氧化应激,对于稳定 As 斑块具有重要意义(表 1)。

毛钦等^[34]发现,经典中药组方犀角地黄汤合银翘散能够上调巨噬细胞自噬水平,减少 ROS 的产生,并抑制其参与的促炎因子的释放。日本汉方医学的研究表明,淤血的形成与氧化应激导致的内皮功能氧化还原平衡失调密切相关。抗淤血处方桂枝茯苓丸具备抗氧化功效,能够有效改善细胞死亡相关的功能障碍,并通过经典通路调节自噬,进而有助于改善 As^[35](表 2)。

2.3 中药成分与复方通过调控巨噬细胞自噬来调节脂质代谢

巨噬细胞是 As 早期病变中的主要细胞类型,通过吞噬 ox-LDL 形成泡沫细胞,这是 As 病变发展的关键步骤,而巨噬细胞的自噬水平会影响其泡沫化水平。哺乳动物 Ste20 样激酶 1(mammalian sterile 20-like kinase 1, MST1)是一种丝氨酸-苏氨酸激酶,参与巨噬细胞自噬。研究表明, MST1 通过磷酸化 Beclin1,稳定其二聚体结构,从而抑制 Atg14L-Beclin1-III 型磷脂酰肌醇激酶(vacuolar protein sorting 34, Vps34)复合物的 PI3K 活性,有效阻碍自噬体的形成,进而抑制泡沫细胞的形成^[36]。研究表明, AMPK 是细胞内能量感应器,调节全身和细胞能量平衡。当能量不足时, AMPK 被激活,并与自噬起

始蛋白 ULK1 和 ULK2 形成稳定的复合物,通过磷酸化 ULK1 直接启动自噬。并通过抑制 mTOR 的活性,间接促进自噬过程,在 As 中发挥脂质调节作用^[37]。

槲皮素是一种广泛存在的黄酮类化合物,具有抗炎、抗癌等生物活性,能够上调 MST1 介导的自噬,抑制 ox-LDL 诱导的泡沫细胞形成^[36]。木犀草素是从金银花等植物中提取的化合物,具有消炎、抗过敏等作用,可促进自噬体的形成和 Beclin1 的活性,诱导自噬,同时还可减少 ox-LDL 诱导的脂质积累和泡沫细胞的形成^[38]。芦丁,同样可抑制 ox-LDL 诱导的炎症因子和 ROS 的产生,增强自噬体数量,抑制 PI3K/Akt 通路激活自噬,诱导巨噬细胞 M2 型极化,从而防治 As^[39]。姜黄的有效成分姜黄素,具有抗炎和降脂作用,通过促进 TFEB 核易位、抑制 mTOR 以及优化脂质分解代谢促进自噬,达到减轻 As 的目的^[40]。青蒿提取物青蒿素可以通过 AMPK/mTOR/ULK1 信号通路增强巨噬细胞自噬,抑制泡沫细胞形成,缩小 As 斑块^[37]。羽扇豆醇广泛存在于羽扇豆种子及多种植物中,具有抗炎、抗氧化等作用,通过诱导自噬体形成和自噬溶酶体降解途径,减少脂质积累,抑制促炎因子释放,并促进巨噬细胞 M2 型极化,发挥抗炎和免疫调节作用^[41]。威灵仙提取物威灵仙苷具有抗炎、镇痛的作用,可促进自噬溶酶体的形成,增强胆固醇流出,抑制泡沫细胞的形成和炎症小体的激活^[42]。雷公藤的有效成分雷公藤红素同样具有显著降脂作用,可以提高 LC3-II/I 的比值,并减少 p62 的表达,诱导自噬,改善脂质积聚,发挥抗 As 作用^[43]。芒果苷通过促进自噬体的形成和 Beclin1 等蛋白的表达,降低泡沫细胞中的胆固醇含量,延缓 As 进展^[44]。人参提取物人参皂苷显著增加了自噬体的数量,抑制泡沫细胞的形成,上调 LC3-II/I 比率以及 Atg5 和 Beclin1 的表达^[45]。鸡冠花中的鸡冠菌素增加 LC3 和 Beclin1 的表达,促进胆固醇外排,发挥降脂作用,并提高巨噬细胞胶原水平,增加斑块稳定性^[46]。脂质蓄积是 As 的起始阶段,因此,深入探究中药在脂质代谢调节方面的作用,对于治疗 As 具有至关重要的意义(表 1)。

张璐璐等^[47]利用 ox-LDL 诱导 RAW264.7 巨噬细胞,研究了王琦临床验方化痰祛湿方与益气健运方的作用。结果显示,这两种方剂均可促进自噬体的形成并诱导自噬,从而改善巨噬细胞的脂质代谢,增强对脂肪酸的转运和代谢能力。四妙勇安汤也被发现,能够抑制 ox-LDL 诱导的泡沫细胞形成,

抑制炎症因子的产生,并诱导自噬^[48]。Li 等^[49]构建 ApoE^{-/-}鼠模型,通过加入 mTOR 抑制剂 3-甲基腺嘌呤(3-methyladenine, 3-MA)和 PI3K 抑制剂 LY294002,发现散结通脉方能够有效抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,调节巨噬细胞自噬,促进巨噬细胞 M2 型极化,抑制炎症因子,改善主动脉的脂质沉积和斑块形成情况(表 2)。

2.4 中药成分与复方调控巨噬细胞自噬发挥稳定斑块作用

As 斑块稳定性是心血管疾病预防和治疗的重点之一,直接关联着急性冠脉综合征等严重心血管事件的风险。斑块破裂可引发血小板聚集和血栓形成,导致急性冠状动脉事件^[50]。调节巨噬细胞自噬有助于清除细胞内的受损成分和脂质,减少泡沫细胞的形成和炎症反应,从而稳定 As 斑块。研究表明,活化的混合谱系激酶结构域样蛋白(mixed lineage kinase domain like protein, MLKL)是巨噬细胞自噬负调节因子。在 As 中,MLKL 的激活可触发钾外排、NLRP3 炎症小体的激活,诱发局部炎症反应,加重斑块不稳定。然而,KLF2 可以上调自噬相关基因表达,促进自噬,从而抑制 MLKL 介导的坏死途径,稳定 As 斑块^[51]。髓样细胞触发受体 2(triggering receptor expressed on myeloid cell 2, TREM2)通过抑制 mTOR 的活性,解除其对自噬的抑制,促进自噬的启动,从而稳定 As 斑块。细胞原癌基因(cellular oncogene Fos, c-FOS)通过 MAPK 信号通路促进巨噬细胞 M2 型转化,而 MAPK 通路的激活可增强 FOS 的表达和活性,发挥正向反馈作用,发挥抗炎和修复功能^[52]。综上,中药单体可以针对性地调节自噬和炎症反应,以稳定 As 斑块,减少心血管事件的发生。

黄芪提取物黄芪甲苷可以促进自噬体和自噬溶酶体的形成,使其免受 ox-LDL 诱导的凋亡,增强 As 斑块稳定性^[53]。其另一活性成分毛蕊异黄酮,具有抗氧化、保护心脑血管的药理作用,通过上调 KLF2/MLKL 介导的自噬,抑制泡沫细胞的形成和炎症反应,发挥抗氧化作用,以稳定 As 斑块^[51]。黄连活性成分黄连素可通过 AMPK/mTOR 信号通路诱导自噬,抑制炎症,减少脂质蓄积,稳定 As 斑块^[54]。栀子提取物栀子苷具有抗炎、镇痛等作用,抑制 TREM2/mTOR 轴诱导的自噬,并抑制巨噬细胞 M1 型极化,通过 FOS/MAPK 信号通路促进巨噬细胞 M2 型极化,增加 As 斑块稳定性^[52,55]。芍药中的丹皮酚具有镇痛、解热、抗炎作用,通过抑制 Akt/mTOR 通路诱导细胞保护性自噬,促进细胞凋亡,以

维护正常环境^[56]。维持斑块的稳定性对于预防急性心脑血管疾病至关重要。中药成分通过调控自噬过程,能够增强斑块稳定性,从而有效降低 As 相关的心脑血管疾病的发病率和死亡率(表 1)。

黄松雄等^[57]研究发现,畅脉乐胶囊可以改善 As 大鼠主动脉组织病理形态,促进巨噬细胞自噬,增强斑块稳定性。此外,益气活血经典方剂补阳还五汤具有活血化瘀、益气通络的作用,可促使 ApoE^{-/-}小鼠巨噬细胞自噬体的形成,诱导自噬以稳定 As 斑块^[58]。类似地,有研究发现,清热解代表方剂黄连解毒汤可能通过调节 PI3K/Akt 信号通路介导的自噬,减少脂质积累和 ROS,并恢复胶原含量以增强 As 斑块稳定性^[59](表 2)。

与单一的中药成分相比,中药复方中的多种活性成分可以协同作用,形成更强的药理效应,能够通过多种途径和方式共同作用,以达到抗 As 的效果。

表 1. 中药单体干预巨噬细胞自噬机制

Table 1. Mechanism of traditional Chinese medicine monomer intervention on macrophage autophagy

中药单体	通路或靶标	作用效果	功能分类
青风藤	HO-1	上调	抗炎
虎杖	NLRP3/mTOR	下调	抗炎
墨角藻	p62、Beclin1	上调	抗炎
海藻	TFEB 核易位	上调	抗炎
漆树	PI3K/Akt/mTOR	下调	抗炎
丹参	Akt/mTOR、 miR-375/KLF4	下调	抗炎
迷迭香、百里香	ROS/NF-κB	下调	抗氧化
甘遂	Akt/mTOR	下调	抗氧化
山药	ROS	下调	抗氧化
黄芩	TLR/ERK	下调	抗氧化
茵陈蒿	ROS/p38/Nrf2、 PI3K/Akt/mTOR	下调	抗氧化
人参	Akt/mTOR	下调	抗氧化
丹皮	MST1/ Beclin1	上调	调节脂质代谢
金银花	Beclin1	上调	调节脂质代谢
芦丁	PI3K/Akt	下调	调节脂质代谢
姜黄	TFEB 核易位	上调	调节脂质代谢
青蒿	AMPK/mTOR/ULK1	上调	调节脂质代谢
羽扇豆	7KC	下调	调节脂质代谢
威灵仙	ABCA1/ABCG1	上调	调节脂质代谢

续表

中药单体	通路或靶标	作用效果	功能分类
雷公藤	p62	下调	调节脂质代谢
芒果	Beclin1	上调	调节脂质代谢
人参	Atg5、Beclin1	上调	调节脂质代谢
鸡冠花	LC3、Beclin1	上调	调节脂质代谢
黄芪	KLF2/MLKL	上调	稳定斑块
黄连	AMPK/mTOR	上调	稳定斑块
栀子	TREM2/mTOR、 FOS/MAPK	下调	稳定斑块
芍药	Akt/mTOR	下调	稳定斑块

表 2. 中药复方干预巨噬细胞自噬功能

Table 2. Intervention of traditional Chinese medicine compound on autophagy function of macrophages

中药复方	通路或靶标	功能分类
“瓜蒌-薤白”药对	NLRP3	抗炎
补肾降脂方	LC3、Beclin1 和 p62	抗炎
清瘟败毒饮	Beclin1、LC3- II	抗炎
清热化浊姜苏汤	PI3K/Akt/mTOR	抗炎
犀角地黄汤合银翘散	ROS	抗氧化
桂枝茯苓丸	PI3K/Akt/mTOR	抗氧化
化痰祛湿方、益气健运方	ATG	调节 脂质代谢
四妙勇安汤	ox-LDL	调节 脂质代谢
散结通脉方	PI3K/Akt/mTOR	调节 脂质代谢
畅脉乐胶囊	LC3、p62	稳定斑块
补阳还五汤	PI3K、mTOR	稳定斑块
黄连解毒汤	PI3K/Akt	稳定斑块

3 未来研究方向与挑战

尽管中药通过干预巨噬细胞自噬在改善 As 方面显示出巨大潜力,但当前其研究大多局限于体外实验与动物模型。为了将这一潜力转化为临床实践,迫切需要开展更多的临床研究,以验证中药在人体内的疗效和安全性。未来的研究应当聚焦于中药复方多靶点的作用机制,探讨其在不同疾病阶段和个体差异中的适用性,揭示中药在抗 As 方面的潜在机制,为临床应用提供坚实的科学依据,并推动新药研发。

4 结论与展望

As 是多种缺血性心脑血管疾病的病理基础,也是多种急性心脑血管事件的重要诱因。巨噬细胞自噬在 As 的进程中扮演着双重角色:早期阶段,基础水平的自噬具有抗 As 作用,而晚期阶段的自噬异常则可能加剧炎症反应,促进 As 的发展。中药在调节巨噬细胞自噬和抗 As 治疗中展现了巨大的潜力。研究已证实,中药单体及复方能够通过多种途径调节巨噬细胞自噬,发挥抗炎、抗氧化、调节脂质代谢和稳定斑块等多重功效,从而在 As 的防治中发挥作用。未来应继续挖掘中药在 As 防治中的应用潜力,以期在全球心脑血管疾病的防治领域作出更大贡献。

[参考文献]

- [1] 徐倩,姜志胜. 动脉粥样硬化机制研究的新认识[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(11): 921-931.
XU Q, JIANG Z S. New insights into the mechanisms of atherosclerosis[J]. Chin J Arterioscler, 2024, 32(11): 921-931.
- [2] LEVINE B, KROEMER G. Autophagy in the pathogenesis of disease[J]. Cell, 2008, 132(1): 27-42.
- [3] SHAO B Z, HAN B Z, ZENG Y X, et al. The roles of macrophage autophagy in atherosclerosis[J]. Acta Pharmacol Sin, 2016, 37(2): 150-156.
- [4] KHALIL H, ABD EL MAKSOUD A I, ALIAN A, et al. Interruption of autophagosome formation in cardiovascular disease, an evidence for protective response of autophagy[J]. Immunol Invest, 2020, 49(3): 249-263.
- [5] 杨一茗,柴嘉音,王雯. TFEB的翻译后修饰对自噬的调节作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(3): 185-193.
YANG Y M, CHAI J Y, WANG W. Regulation of autophagy by posttranslational modification of TFEB[J]. Chin J Arterioscler, 2024, 32(3): 185-193.
- [6] FANG S, WAN X, ZOU X, et al. Arsenic trioxide induces macrophage autophagy and atheroprotection by regulating ROS-dependent TFEB nuclear translocation and AKT/mTOR pathway[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(1): 88.
- [7] SUN Y, ZHU D, KONG L, et al. Vasicine attenuates atherosclerosis via lipid regulation, inflammation inhibition, and autophagy activation in ApoE^{-/-} mice[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 142(Pt A): 112996.
- [8] RAZANI B, FENG C, COLEMAN T, et al. Autophagy links inflammasomes to atherosclerotic progression[J]. Cell Metab, 2012, 15(4): 534-544.
- [9] QIAO L, MA J, ZHANG Z, et al. Deficient chaperone-mediated autophagy promotes inflammation and atherosclerosis[J]. Circ Res, 2021, 129(12): 1141-1157.
- [10] PERROTTA I, AQUILA S. The role of oxidative stress and autophagy in atherosclerosis[J]. Oxid Med Cell Longev, 2015, 2015: 130315.
- [11] WEN J H, LI D Y, LIANG S, et al. Macrophage autophagy in macrophage polarization, chronic inflammation and organ fibrosis[J]. Front Immunol, 2022, 13: 946832.
- [12] 石茗西,江丽萍,陈金智,等. 动脉粥样硬化中巨噬细胞表型调控的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(4): 364-368.
SHI M X, JIANG L P, CHEN J Z, et al. Progress in the regulation of macrophage phenotype in atherosclerosis[J]. Chin J Arterioscler, 2022, 30(4): 364-368.
- [13] ZHANG X, WANG Z, LI X, et al. Polydatin protects against atherosclerosis by activating autophagy and inhibiting pyroptosis mediated by the NLRP3 inflammasome[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 309: 116304.
- [14] 彭玥,欧好,杨明施,等. 青藤碱通过调节血红素氧合酶-1表达和自噬抑制脂多糖诱导的RAW264.7巨噬细胞炎症[J]. 中南大学学报(医学版), 2018, 43(9): 964-970.
PENG Y, OU H, YANG M S, et al. Inhibition of lipopolysaccharide-induced inflammation in RAW264.7 macrophages by sinomenine through regulating heme oxygenase-1 expression and autophagy[J]. J Cent South Univ (Med Sci), 2018, 43(9): 964-970.
- [15] CHENG Y, PAN X, WANG J, et al. Fucoidan inhibits NLRP3 inflammasome activation by enhancing p62/SQSTM1-dependent selective autophagy to alleviate atherosclerosis[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 3186306.
- [16] ROBICHAUD S, ROCHON V, EMERTON C, et al. Trehalose promotes atherosclerosis regression in female mice[J]. Front Cardiovasc Med, 2024, 11: 1298014.
- [17] SUN Y, QIN H, ZHANG H, et al. Fisetin inhibits inflammation and induces autophagy by mediating PI3K/AKT/mTOR signaling in LPS-induced RAW264.7 cells[J]. Food Nutr Res, 2021, 65: 6355.
- [18] SUN M, YE Y, HUANG Y, et al. Salvianolic acid B improves autophagic dysfunction and decreases the apoptosis of cholesterol crystal-induced macrophages via inhibiting the Akt/mTOR signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2021, 24(5): 763.
- [19] CHEN W, LI X, GUO S, et al. Tanshinone II A harmonizes the crosstalk of autophagy and polarization in macrophages via miR-375/KLF4 pathway to attenuate atherosclerosis[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 70: 486-497.
- [20] 鲍友利,曹寅,吴鸿飞. “瓜蒌-薤白”药对诱导自噬抑制NLRP3炎症小体激活减轻RAW264.7巨噬细胞炎症反应[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(10): 2820-2828.

- BAO Y L, CAO Y, WU H F. "Trichosanthisfructus-alli-macrostemonisbulbus" combination inhibits NLRP3 inflammasome activation and reduces inflammatory response in RAW264. 7 macrophage by inducing autophagy [J]. China J Chin Mater Med, 2023, 48(10): 2820-2828.
- [21] CAO H, JIA Q, SHEN D, et al. Bushenjiangzhi formula reduces atherosclerosis in apoE^{-/-} mice through autophagy [J]. J Tradit Chin Med, 2020, 40(4): 593-601.
- [22] 易琼, 戴飞跃, 王建湘, 等. 清瘟败毒饮抑制 TLR4/NF- κ B 通路调控小鼠肺泡巨噬细胞自噬减轻脓毒症肺损伤的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2023, 43(3): 315-322.
- YI Q, DAI F Y, WANG J X, et al. Qingwenbaidu decoction regulated mouse alveolar macrophages autophagy to reduce sepsis induced lung injury via inhibiting TLR4/NF- κ B signaling pathway: an experimental study [J]. Chin J IntegrTradit West Med, 2023, 43(3): 315-322.
- [23] LIU P, XU Y, YE J, et al. Qingrehuazhuojiansuan decoction promotes autophagy by inhibiting PI3K/AKT/mTOR signaling pathway to relieve acute gouty arthritis [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 302(Pt A): 115875.
- [24] BATTY M, BENNETT M R, YU E. The role of oxidative stress in atherosclerosis[J]. Cells, 2022, 11(23): 3843.
- [25] MORGAN M J, LIU Z G. Crosstalk of reactive oxygen species and NF-kappaB signaling[J]. Cell Res, 2011, 21(1): 103-115.
- [26] VARGAS J N S, HAMASAKI M, KAWABATA T, et al. The mechanisms and roles of selective autophagy in mammals [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2023, 24(3): 167-185.
- [27] LU Z, XIE D, CHEN Y, et al. TLR2 mediates autophagy through ERK signaling pathway in mycoplasma gallisepticum-infected RAW264. 7 cells[J]. Mol Immunol, 2017, 87: 161-170.
- [28] LIU B, DENG X, JIANG Q, et al. Scoparone improves hepatic inflammation and autophagy in mice with nonalcoholic steatohepatitis by regulating the ROS/P38/Nrf2 axis and PI3K/AKT/mTOR pathway in macrophages[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 125: 109895.
- [29] LI Q, ZHAO W, ZENG X, et al. Ursolic acid attenuates atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice; role of LOX-1 mediated by ROS/NF- κ B pathway[J]. Molecules, 2018, 23(5): 1101.
- [30] FENG X, LI J, LI H, et al. Bioactive C21 steroidal glycosides from euphorbia kansui promoted HepG2 cell apoptosis via the degradation of ATP1A1 and inhibited macrophage polarization under co-cultivation [J]. Molecules, 2023, 28(6): 2830.
- [31] WANG J, HAN Y, WANG M, et al. The inhibitory effect of Yam polysaccharides on acrylamide-induced programmed cell death in RAW 264. 7 cells[J]. Food SciNutr, 2023, 11(1): 443-457.
- [32] ISHFAQ M, WU Z, WANG J, et al. Baicalin alleviates mycoplasma gallisepticum-induced oxidative stress and inflammation via modulating NLRP3 inflammasome-autophagy pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 101(Part B): 108250.
- [33] YANG S, LI F, LU S, et al. Ginseng root extract attenuates inflammation by inhibiting the MAPK/NF- κ B signaling pathway and activating autophagy and p62-Nrf2-Keap1 signaling *in vitro* and *in vivo* [J]. J Ethnopharmacol, 2022, 283: 114739.
- [34] 毛钦, 马璐瑶, 刘天怡, 等. 犀角地黄汤合银翘散通过促进流感病毒感染的小鼠巨噬细胞自噬而降低线粒体 ROS 水平[J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(4): 704-711.
- MAO Q, MA L Y, LIU T Y, et al. Xijiao-Dihuang decoction combined with Yinqiao powder reduces mitochondrial ROS levels by promoting autophagy of influenza virus-infected mouse macrophages[J]. Chin J Pathophysiol, 2022, 38(4): 704-711.
- [35] TANAKA K, CHIBA K, NARA K. A review on the mechanism and application of keishibukuryogan [J]. Front Nutr, 2021, 8: 760918.
- [36] CAO H, JIA Q, YAN L, et al. Quercetin suppresses the progression of atherosclerosis by regulating MST1-mediated autophagy in ox-LDL-induced RAW264. 7 macrophage foam cells[J]. Int J MolSci, 2019, 20(23): 6093.
- [37] CAO Q, DU H, FU X, et al. Artemisinin attenuated atherosclerosis in high-fat diet-fed ApoE^{-/-} mice by promoting macrophage autophagy through the AMPK/mTOR/ULK1 pathway [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2020, 75(4): 321-332.
- [38] ZHANG B C, ZHANG C W, WANG C, et al. Luteolin attenuates foam cell formation and apoptosis in ox-LDL-stimulated macrophages by enhancing autophagy[J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 39(5): 2065-2076.
- [39] LI B, JI Y, YI C, et al. Rutin inhibits ox-LDL-mediated macrophage inflammation and foam cell formation by inducing autophagy and modulating PI3K/ATK signaling [J]. Molecules, 2022, 27(13): 4201.
- [40] LI X, ZHU R, JIANG H, et al. Autophagy enhanced by curcumin ameliorates inflammation in atherogenesis via the TFEB-P300-BRD4 axis [J]. Acta Pharm Sin B, 2022, 12(5): 2280-2299.
- [41] SAHA S, PROFUMO E, TOGNA A R, et al. Lupeol counteracts the proinflammatory signalling triggered in macrophages by 7-keto-cholesterol: new perspectives in the therapy of atherosclerosis[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 1232816.

- [42] DIAO Y. Clematichinenoside AR alleviates foam cell formation and the inflammatory response in ox-LDL-induced RAW264.7 cells by activating autophagy[J]. *Inflammation*, 2021, 44(2): 758-768.
- [43] 汪瑜翔, 姜爽, 石雅宁, 等. 雷公藤红素通过激活 LXR α /ABCA1 通路和细胞自噬抑制巨噬细胞脂质蓄积[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2021, 48(7): 836-845.
- WANG Y X, JIANG S, SHI Y N, et al. Celastrol inhibits lipid accumulation by activating the LXR α /ABCA1 pathway and lipophagy in macrophages[J]. *Prog Biochem Biophys*, 2021, 48(7): 836-845.
- [44] CHEN Q, WANG S, BAO R, et al. Combination of mangiferin and T0901317 targeting autophagy promotes cholesterol efflux from macrophage foam cell in atherosclerosis[J]. *Chin Med*, 2024, 19(1): 5.
- [45] LU S, LUO Y, SUN G, et al. Ginsenoside compound K attenuates ox-LDL-mediated macrophage inflammation and foam cell formation via autophagy induction and modulating NF- κ B, p38, and JNK MAPK signaling[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 567238.
- [46] TANG Y, WU H, SHAO B, et al. Celosins inhibit atherosclerosis in ApoE $^{-/-}$ mice and promote autophagy flow[J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 215: 74-82.
- [47] 张璐璐, 苏晓鹏, 闫圣, 等. 化痰祛湿和益气健运方药对巨噬细胞泡沫化的影响及自噬机制研究[J]. *世界中医药*, 2023, 18(3): 324-330.
- ZHANG L L, SU X P, YAN S, et al. Effects of “huatan-qushi formula” and “Yiqijianyunformula” on the foaming of macrophages and the autophagy mechanism[J]. *World Chin Med*, 2023, 18(3): 324-330.
- [48] 于红红, 陈茜, 李芳, 等. 四妙勇安汤含药血清对 ox-LDL 诱导的泡沫化巨噬细胞活化与自噬的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(3): 270-274.
- YU H H, CHEN Q, LI F, et al. Effect of Si-Miao-Yong-an-decoction containing serum on activation and autophagy of foam macrophages induced by ox-LDL[J]. *Chin J Immunol*, 2022, 38(3): 270-274.
- [49] LI P, LI H, LI X, et al. San Jie Tong Mai fang protects against atherosclerosis progression by regulating macroautophagy through the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2023, 82(4): 333-343.
- [50] LIBBY P. The changing landscape of atherosclerosis[J]. *Nature*, 2021, 592(7855): 524-533.
- [51] MA C, WU H, YANG G, et al. Calycosin ameliorates atherosclerosis by enhancing autophagy via regulating the interaction between KLF2 and MLKL in apolipoprotein E gene-deleted mice[J]. *Br J Pharmacol*, 2022, 179(2): 252-269.
- [52] XU Y L, LIU X Y, CHENG S B, et al. Geniposide enhances macrophage autophagy through downregulation of TREM2 in atherosclerosis[J]. *Am J Chin Med*, 2020, 48(8): 1821-1840.
- [53] TIAN H, WANG T, ZHANG Y, et al. Astragaloside IV protects against C/EBP homologous protein-mediated apoptosis in oxidized low-density lipoprotein-treated macrophages by promoting autophagy[J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 923: 174912.
- [54] 刘琴, 杨黎星, 石婧, 等. 小檗碱激活巨噬细胞自噬并改善动脉粥样硬化斑块脆弱性[J]. *基础医学与临床*, 2020, 40(5): 668-677.
- LIU Q, YANG L X, SHI J, et al. Berberine activates macrophage autophagy and improves atherosclerotic plaque vulnerability[J]. *Basic Clin Med*, 2020, 40(5): 668-677.
- [55] JIN Z, LI J, PI J, et al. Geniposide alleviates atherosclerosis by regulating macrophage polarization via the FOS/MAPK signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 125: 110015.
- [56] GAO L, WANG Z, LU D, et al. Paeonol induces cytoprotective autophagy via blocking the Akt/mTOR pathway in ovarian cancer cells[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(8): 609.
- [57] 黄松雄, 张玉琴, 刘巧婷, 等. 基于巨噬细胞自噬探讨畅脉乐胶囊对动脉粥样硬化大鼠斑块稳定性及凝血功能影响的机制[J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(4): 871-876.
- HUANG S X, ZHANG Y Q, LIU Q T, et al. To explore the mechanism of changmaile capsule on plaque stability and coagulation function in atherosclerotic rats based on macrophage autophagy[J]. *Chin J Gerontol*, 2024, 44(4): 871-876.
- [58] 游宇, 李林, 侯贝贝, 等. 补阳还五汤抗 ApoE $^{-/-}$ 小鼠动脉粥样硬化作用与调控巨噬细胞自噬的机制研究[J]. *中药药理与临床*, 2018, 34(4): 2-6.
- YOU Y, LI L, HOU B B, et al. Research of buyanghuanwu decoction anti-atherosclerosis through regulating autophagy of macrophage[J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2018, 34(4): 2-6.
- [59] LIN J, GU M, WANG X, et al. HuanglianJiedu decoction inhibits vascular smooth muscle cell-derived foam cell formation by activating autophagy via suppressing P2RY12[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 328: 118125.
- (此文编辑 许雪梅)