

基于 PPAR γ /NRF2 信号通路探讨健脾益肾活血方含药血清对 RAW264.7 细胞铁死亡的影响

张修红, 林侃, 傅开龙, 姚明龙, 李楠, 林罗浩翔, 郑关毅*
(福建医科大学附属协和医院中医科, 福建福州 350001)

摘要: 目的 研究健脾益肾活血方 (JYHP) 含药血清抗氧化应激、抑制细胞铁死亡的作用。方法 制备 JYHP 含药血清: C57BL/6J 小鼠分别灌胃生理盐水、JYHP 药液 (27.3 g/kg), 连续 3 d 后收集含药血清。RAW264.7 细胞第一部分分为空白组、模型组、JYHP 含药血清组, 第二部分分为模型组、JYHP 含药血清组和 JYHP 含药血清+GW9662 组 (PPAR γ 拮抗剂)。CCK-8 法筛选 Erastin 最佳作用浓度, 构建细胞铁死亡模型, 筛选含药血清最佳作用浓度; 免疫荧光法检测 FPN1 和 FTL 表达; 流式细胞术检测细胞 Fe²⁺ 和 ROS 水平; 比色法检测 GSH 水平; 酶反应速率法检测 SOD 活力; Western blot 法检测 PPAR γ 、NRF2、SLC7A11、ACSL4、GPX4 蛋白表达。结果 20 μ mol/L Erastin 和 15% 含药血清为最佳孵育条件。与模型组比较, JYHP 含药血清可以降低 Erastin 诱导的细胞铁死亡的 Fe²⁺ 和 ROS ($P < 0.05$), 升高 GSH 水平和 SOD 活力 ($P < 0.05$), 激活 PPAR γ /NRF2 信号通路, 升高 PPAR γ 、NRF2、SLC7A11、GPX4 蛋白表达 ($P < 0.05$), 降低 ACSL4 蛋白的表达 ($P < 0.05$), 而 PPAR γ 拮抗剂可逆转上述作用。结论 JYHP 可以抗氧化应激, 减轻 Erastin 诱导的细胞铁死亡, 其可能通过激活 PPAR γ /NRF2 信号通路发挥作用。

关键词: 健脾益肾活血方; PPAR γ /NRF2; 铁死亡; 动脉粥样硬化

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)03-1015-08

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.03.044

铁死亡是一种铁依赖性的脂质过氧化驱动的程序性细胞死亡形式, 其核心机制涉及铁代谢异常、谷胱甘肽 (glutathione, GSH) -谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 系统失活以及脂质过氧化物累积^[1-3]。近年来, 铁死亡被证实与多种心血管疾病密切相关, 尤其是动脉粥样硬化。因此, 靶向铁死亡通路可能为防治动脉粥样硬化提供新策略。

中药复方以多组分、多靶点、多通路为特点, 为动脉粥样硬化治疗提供了兼顾“治标”与“治本”的新策略。其个体化诊疗模式与整体调理理念, 弥补了西药单一靶点治疗的局限性, 尤其在预防动脉粥样硬化进展和改善患者生活质量方面具有独特潜力。前期基础研究发现, 健脾益肾活血方 (JYHP) 可抑制 RhoA/ROCK/NF- κ B 信号通路激活, 下调 GSK-3 β 和 β -catenin 蛋白的表达, 改善血脂代谢, 减轻动脉粥样硬化小鼠炎症反应, 从而改善该病症状^[4-5]。本研究采用铁死亡诱导剂

(Erastin) 诱导构建细胞铁死亡模型, 旨在探讨 JYHP 是否可以激活 PPAR γ /NRF2 信号通路抗氧化应激, 抑制细胞铁死亡, 以期 JYHP 治疗动脉粥样硬化提供实验数据和理论依据。

1 材料

1.1 动物 SPF 级雄性 C57BL/6J 小鼠 40 只, 6~8 周龄, 体质量 16~20 g, 购自斯贝福 (北京) 生物技术有限公司 [实验动物生产许可证号 SCXK (京) 2019-0010], 饲养于福建医科大学实验动物中心 [实验动物使用许可证号 SYXK (闽) 2020-0005], 环境温度 22~26 $^{\circ}$ C, 相对湿度 45%~65%, 12 h/12 h 明暗循环, 自由进食和饮水。本研究经福建医科大学实验动物伦理委员会批准 (批准号 IACUC-FJMU-2024-Y-0063)。

1.2 细胞 RAW264.7 小鼠单核巨噬细胞白血病细胞 (货号 iCell-m047), 购自赛百慷 (上海) 生物技术股份有限公司。

1.3 试剂 DMEM 培养基 (货号 KGL1212-500)、

收稿日期: 2025-11-28

基金项目: 中西医协同“旗舰”科室建设项目 (国中医药综合函 [2024] 221 号); 国家中医药管理局第七批全国老中医药专家学术经验继承项目 (国中医药人教函 [2022] 76 号); 福建省中医药重点学科建设项目 (闽卫中医函 [2024] 363 号)

作者简介: 张修红 (1982—), 女, 硕士, 副主任医师, 从事中西医结合治疗脑血管疾病的研究。E-mail: zzh_0713@163.com

* 通信作者: 郑关毅 (1967—), 男, 博士, 主任医师, 从事中西医结合治疗心脑血管疾病的研究。E-mail: drzhenggy@126.com

CCK-8 法细胞增殖检测试剂盒 (货号 KGA9305-500)、活性氧 (ROS) 检测试剂盒 (货号 KGT010-1) 购自江苏凯基生物技术股份有限公司; 胰蛋白酶-EDTA 消化液 (0.25%) (货号 T1300) 购自北京索莱宝科技有限公司; Erastin、GW9662 (货号 HY-15763、HY-16578) 购自美国 MedchemExpress 公司; RIPA 细胞裂解液 (货号 C1053) 购自北京普利莱基因技术有限公司; 还原型谷胱甘肽 (GSH) 比色法测试盒 (货号 E-BC-K030-M)、BCA 蛋白浓度测定试剂盒 (货号 E-BC-K318-M) 购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司; 超氧化物歧化酶 (SOD) 测定试剂盒 (货号 A001-3) 购自南京建成生物工程研究所有限公司; FerroOrange 试剂盒 (货号 F374) 购自北仁化学科技 (北京) 有限公司; 兔多克隆抗体 Ferritin Light Chain (货号 DF6604)、兔多克隆抗体 ACSL4 (货号 DF6701) 购自江苏亲科生物研究中心有限公司; 兔多克隆抗体 FPN1 (货号 A01953-2) 购自武汉博士德生物工程有限公司; 兔多克隆抗体 PPAR γ (货号 16643-1-AP) 购自武汉三鹰生物技术有限公司; 兔单克隆抗体 NRF2 (货号 A21176)、兔单克隆抗体 SLC7A11 (货号 A2413)、Cy3 标记的山羊抗兔 IgG 二抗 (货号 AS007) 购自爱博泰克生物技术有限公司; 鼠单克隆抗体 GAPDH (货号 HC201) 购自北京全式金生物技术有限公司; PBS (1 \times , PH 7.4) (货号 G4202)、HRP 标记的山羊抗兔二抗 IgG (货号 GB23301) 购自武汉赛维尔生物技术有限公司; 舒泰 50 (批号 98AUA) 购自法国 Virbac 公司; 盐酸赛拉嗪注射液 (批号 20240607) 购自吉林省敦化市圣达动物药品有限公司。

1.4 仪器 荧光显微镜 (型号 CKX53), 日本 Olympus 公司; 多功能酶标分析仪 (型号 SuPerMax3100), 上海闪谱生物科技有限公司; 全自动酶标仪 (型号 WD-2012B), 北京六一生物技术有限公司; NovoCyte™ 流式细胞仪 (型号 NovoCyte 2060R), 艾森生物 (杭州) 有限公司; 蛋白垂直电泳仪 (型号 UPS600), 上海雅酶生物医药科技有限公司; 全自动化学发光图像分析系统 (型号 Tanon-5200), 上海天能科技有限公司。

1.5 健脾益肾活血方 (JYHP) 制备 JYHP 颗粒剂购自福建医科大学附属协和医院中药房, 由北京康仁堂药业有限公司提供。组方药材黄芪 30 g、法半夏 9 g、陈皮 6 g、茯苓 15 g、淮山药 15 g、白术 10 g、薏苡仁 30 g、竹茹 9 g、藿香 9 g、石菖蒲

9 g、红景天 6 g、杜仲 15 g、桑寄生 15 g、红花 6 g、赤芍 15 g (批号 24026421、24029031、0423000111、23010521、23013051、24028511、24014891、24006941、22049251、24017711、23022971、24003931、22035391、24003631、24004701), 根据公式小鼠给药量 = 9.1 \times 成人临床药量换算, 小鼠等效剂量为 27.3 g/kg^[6], 灌胃前用适量蒸馏水溶解。

2 方法

2.1 含药血清制备 40 只小鼠随机分为空白组、JYHP 含药血清组, 每组 20 只。JYHP 含药血清组灌胃给予 JYHP (27.3 g/kg), 空白组给予等量生理盐水, 连续 3 d, 末次给药 1 h 后, 采用舒泰 50 (0.1 mg/kg) + 盐酸赛拉嗪注射液 (0.2 mg/kg) 联合腹腔注射麻醉后腹主动脉采血, 分离血清, 即得。

2.2 CCK-8 法筛选 Erastin 和含药血清最佳作用浓度 将 RAW264.7 细胞置于含有牛血清的 DMEM 培养基中进行传代培养, 将细胞以 3 \times 10³ 个/孔的密度接种于 96 孔板中, 加入 0、1、5、10、20、50 μ mol/L 的 Erastin, 孵育 24 h, 再更换为含 9.1% CCK-8 的无血清培养基, 37 $^{\circ}$ C 孵育 1 h, 用酶标仪在 450 nm 波长处测吸光度 (A), 计算细胞增殖率, 公式为细胞增殖率 = [(A_{给药组} - A_{空白组}) / (A_{正常组} - A_{空白组})] \times 100%。筛选 JYHP 含药血清最佳作用浓度时采用 0、5%、10%、15%、20%、25% 的 6 个浓度孵育细胞 24 h, 其余步骤相同。

2.3 细胞分组及干预 第一部分细胞分为空白组、模型组、JYHP 含药血清组, 旨在探索 JYHP 对 Erastin 诱导的细胞铁死亡的作用; 第二部分细胞分为模型组、JYHP 含药血清组和 JYHP 含药血清 + GW9662 组 (PPAR γ 拮抗剂), 旨在验证 JYHP 是否通过激活 PPAR γ 的表达抑制 Erastin 诱导的细胞铁死亡。空白组给予完全培养基, 模型组给予含 20 μ mol/L Erastin 和 15% 无药血清培养基, JYHP 含药血清组给予含 20 μ mol/L Erastin 和 15% 含药血清培养基, JYHP 含药血清 + GW9662 组给予含 20 μ mol/L Erastin、15% 含药血清和 5 μ mol/L GW9662 培养基。

2.4 免疫荧光法检测细胞铁蛋白轻链 (ferritin light chain, FTL) 和铁转运蛋白 1 (ferroportin 1, FPN1) 表达 4% 的组织细胞固定液固定细胞爬片 15 min, PBS 漂洗, 5% BSA 37 $^{\circ}$ C 恒温封闭 30 min, 滴加适量兔多克隆抗体 FTL (1:200)、兔多克隆抗体 FPN1 (1:200), 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜, 加 Cy3

标记的山羊抗兔 IgG 二抗 (1 : 200), 37 °C 恒温避光孵育 45 min, 复染 DAPI, 自然晾干封片, 荧光显微镜下观察拍照。FTL 表达 = FTL 积分光密度/面积 × 100%, FPN1 表达 = FPN1 积分光密度/面积 × 100%。

2.5 细胞 GSH 水平和 SOD 活性检测 收集细胞, 加入 PBS 适量, 超声波细胞粉碎机进行低温超声破碎, 离心, 收集上清, 按试剂盒说明书操作, 比色法检测 GSH 水平, 酶反应速率法检测 SOD 活性。

2.6 流式细胞术检测细胞 Fe²⁺ 和 ROS 水平 收集细胞, 按 FerroOrange 试剂盒说明书, 加入 1 μmol/L 的 FerroOrange 工作液, 37 °C 恒温孵育 30 min, 流式细胞仪检测, Fe²⁺ 检测荧光探针为 Ex/Em 543/580 nm。按 ROS 检测试剂盒说明书, 加入 10 μmol/L 的 DCFH-DA, 37 °C 恒温孵育 20 min, PBS 洗涤 1 次, 1 500 r/min 离心 5 min, PBS 重悬细胞, ROS 检测荧光探针为 Ex/Em 488/525 nm。

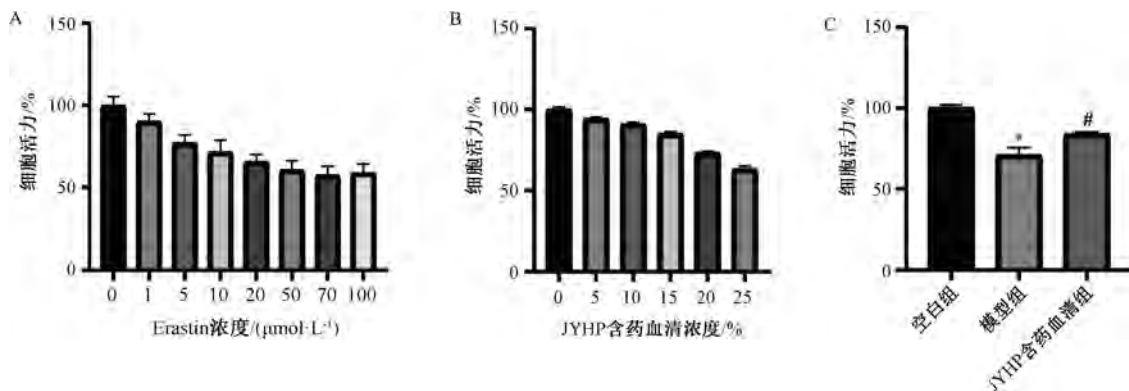
2.7 Western blot 法检测细胞 PPAR γ 、NRF2、SLC7A11、ACSL4、GPX4 蛋白表达 收集细胞, 加入适量 RIPA 裂解液, 提取总蛋白, 4 °C、12 000 r/min 离心 10 min, 取上清液, BCA 法测定总蛋白含量。通过十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 (SDS-PAGE) 分离蛋白后电转至 PVDF 膜, 3% 脱脂奶粉溶液封闭 2 h, 加入一抗 PPAR γ (1 : 5 000)、NRF2 (1 : 1 000)、SLC7A11 (1 :

1 000)、ACSL4 (1 : 1 000)、GPX4 (1 : 1 000)、GAPDH (1 : 2 000), 4 °C 孵育过夜, TBST 洗膜 3 次, 每次 15 min。再加入 HRP 标记的山羊抗兔二抗 IgG (1 : 2 000) 孵育, TBST 洗膜 3 次, 每次 15 min。化学发光底物显色, 全自动化学发光图像分析系统 (Tanon-5200) 显影成像, 采用 Image J 1.42 软件分析条带灰度值。

2.8 统计学分析 通过 SPSS 23.0 软件进行处理, 计数资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间两两比较采用 *t* 检验, 多组间比较采用单因素方差分析。*P* < 0.05 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 Erastin 和 JYHP 含药血清对细胞增殖能力的影响 Erastin 在 0~100 μmol/L 浓度范围内, 随浓度的增加, 细胞活力逐渐下降; 当 Erastin 为 50 μmol/L 时, 细胞出现死亡现象, 最后选择 20 μmol/L 的 Erastin 孵育细胞 24 h 构建铁死亡模型, 见图 1A。JYHP 含药血清在 0~25% 浓度范围内, 随浓度的增加, 细胞活力逐渐下降; 含药血清浓度为 25% 时, 细胞出现死亡现象, 最后选择 15% 含药血清孵育细胞, 见图 1B。20 μmol/L Erastin 或 15% JYHP 含药血清孵育细胞 24 h 后, 与空白组比较, 模型组细胞活力下降 (*P* < 0.05); 与模型组比较, JYHP 含药血清组细胞活力升高 (*P* < 0.05), 见图 1C。



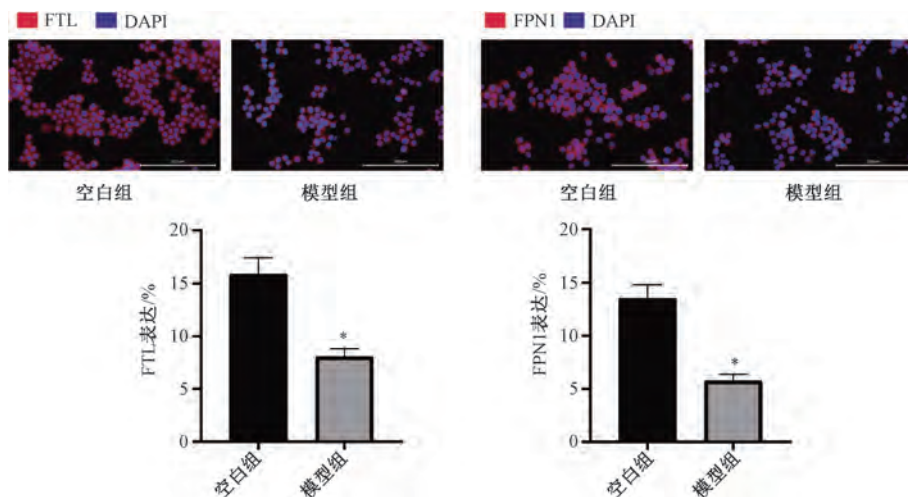
注: 与空白组比较, * *P* < 0.05; 与模型组比较, # *P* < 0.05。

图 1 Erastin 和 JYHP 含药血清对细胞增殖能力的影响 ($\bar{x} \pm s$, *n* = 5)

3.2 Erastin 对细胞 FTL 和 FPN1 表达的影响 当 20 μmol/L Erastin 孵育细胞 24 h 时, 与空白组比较, 模型组细胞 FTL 和 FPN1 表达下降 (*P* < 0.05), 见图 2, 提示 20 μmol/L Erastin 孵育细胞 24 h 可成功构建铁死亡模型。

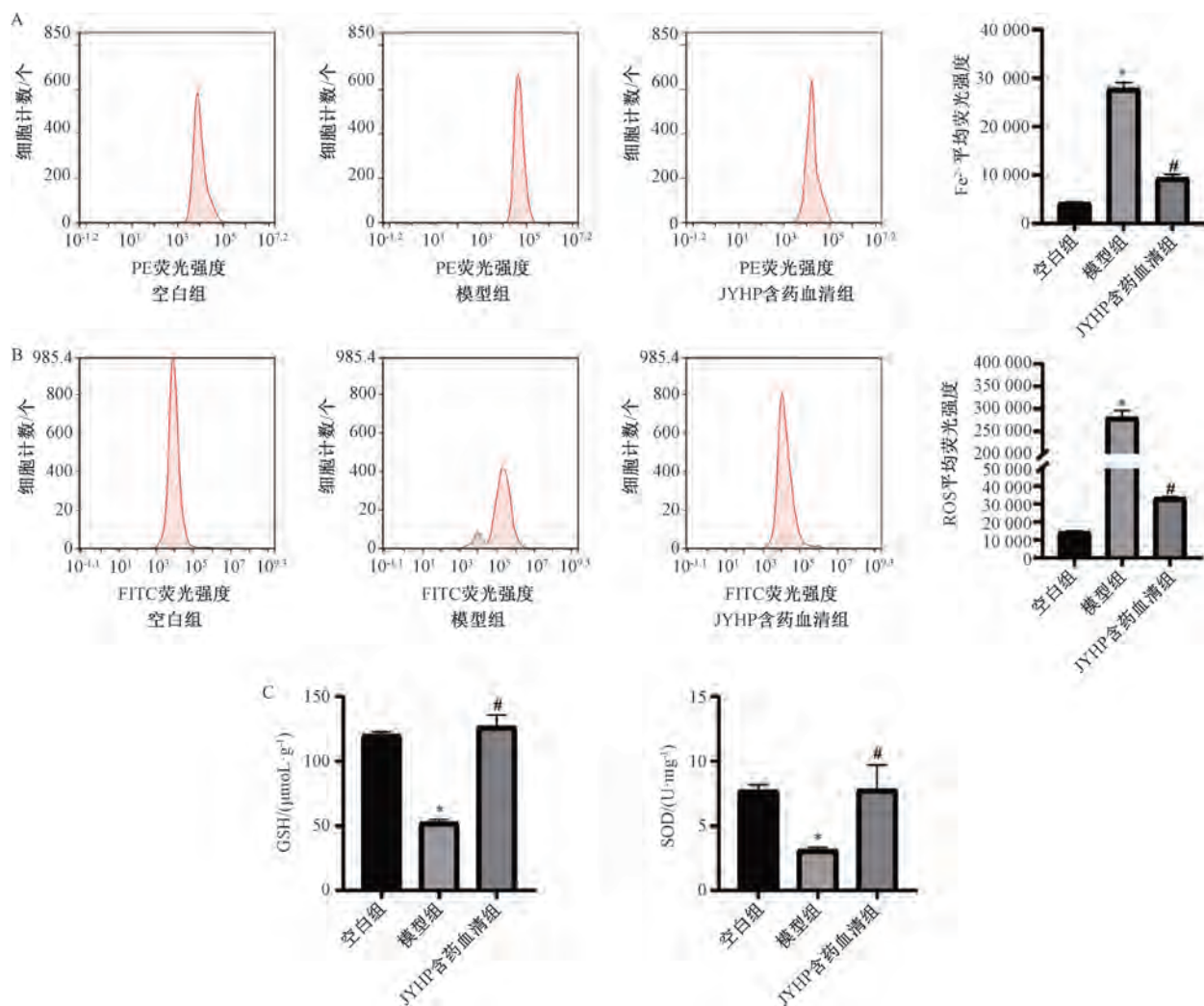
3.3 JYHP 对 Erastin 诱导的细胞铁死亡的 Fe²⁺ 和氧化应激水平的影响 与空白组比较, 模型组细胞

Fe²⁺ 和 ROS 水平升高 (*P* < 0.05); 与模型组比较, JYHP 含药血清组 Fe²⁺ 和 ROS 水平降低 (*P* < 0.05), 见图 3A、3B。生化检测显示, 与空白组比较, 模型组细胞 GSH 水平和 SOD 活性降低 (*P* < 0.05); 与模型组比较, JYHP 含药血清组 GSH 水平和 SOD 活性升高 (*P* < 0.05), 见图 3C, 提示 JYHP 可抗氧化应激、抑制 Erastin 诱导的细胞铁死亡。



注：与空白组比较，* $P < 0.05$ 。

图2 Erastin对细胞FTL和FPN1表达的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)



注：与空白组比较，* $P < 0.05$ ；与模型组比较，# $P < 0.05$ 。

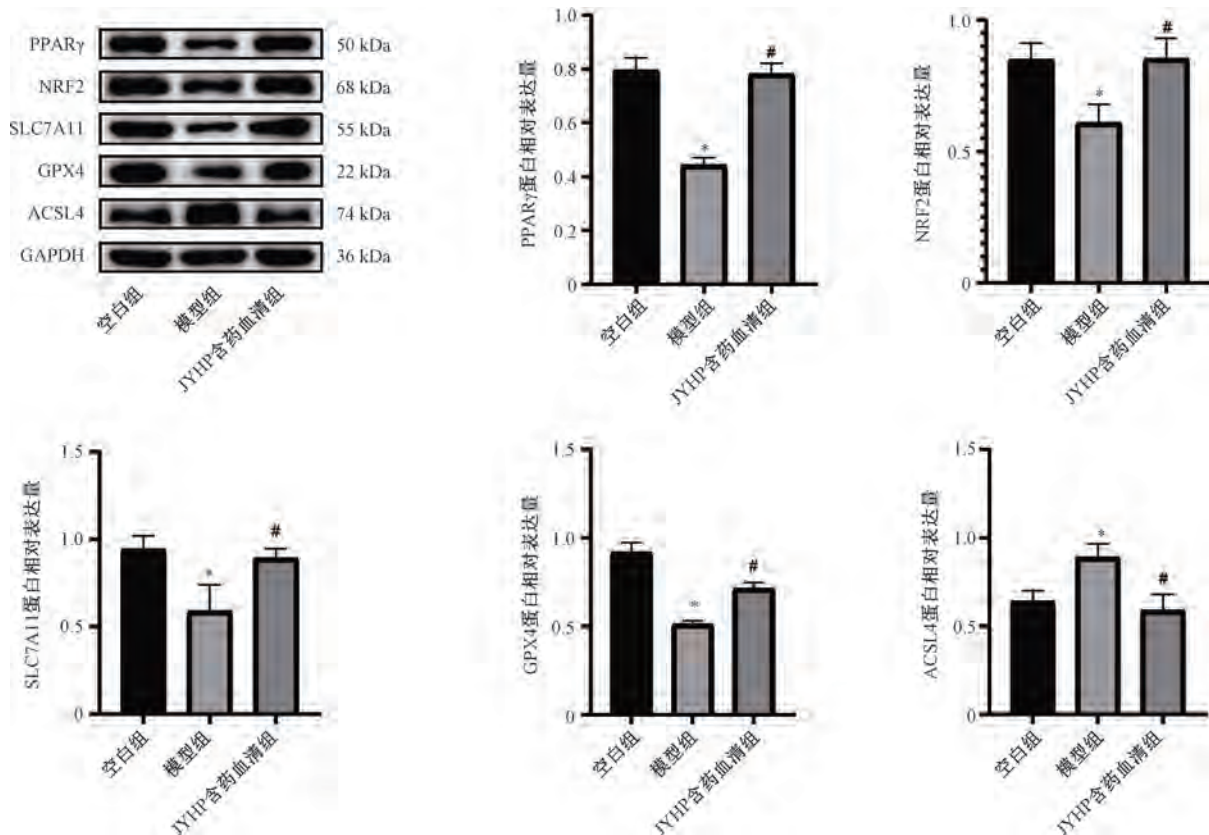
图3 JYHP对Erastin诱导的细胞铁死亡的 Fe^{2+} 和氧化应激水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

3.4 JYHP对细胞PPAR γ /NRF2信号通路相关蛋白表达的影响 与空白组比较，模型组细胞PPAR γ 、

NRF2、SLC7A11和GPX4蛋白表达降低 ($P < 0.05$)，ACSL4蛋白表达升高 ($P < 0.05$)；与模型

组比较, JYHP 含药血清组 PPAR γ 、NRF2、SLC7A11 和 GPX4 蛋白表达升高 ($P < 0.05$), ACSL4 蛋白表达降低 ($P < 0.05$), 见图 4, 提示

JYHP 可能通过激活 PPAR γ /NRF2 信号通路减轻 Erastin 诱导的细胞铁死亡。



注: 与空白组比较, * $P < 0.05$; 与模型组比较, # $P < 0.05$ 。

图 4 JYHP 对细胞 PPAR γ /NRF2 信号通路蛋白表达的影响 ($n = 3$)

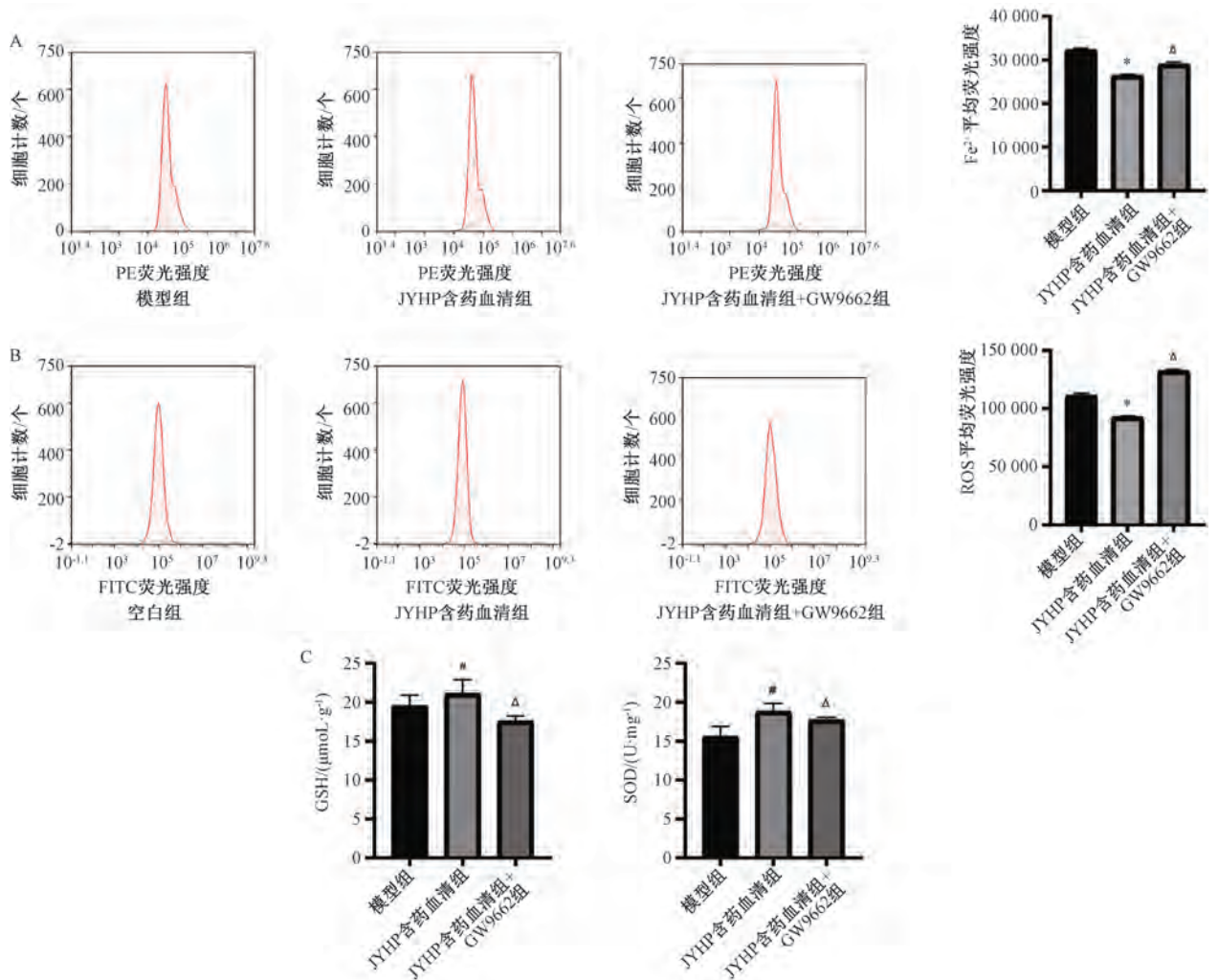
3.5 PPAR γ 拮抗后对细胞 Fe²⁺ 和氧化应激水平的影响 与模型组比较, JYHP 含药血清组细胞 Fe²⁺ 和 ROS 水平降低 ($P < 0.05$); 与 JYHP 含药血清组比较, JYHP 含药血清+GW9662 组 Fe²⁺ 和 ROS 水平升高 ($P < 0.05$), 见图 5A、5B。生化检测显示, 与模型组比较, JYHP 含药血清组细胞 GSH 水平和 SOD 活性升高 ($P < 0.05$); 与 JYHP 含药血清组比较, JYHP 含药血清+GW9662 组 GSH 水平和 SOD 活性降低 ($P < 0.05$), 见图 5C, 提示 JYHP 可以通过激活 PPAR γ 的表达减轻 Erastin 诱导的细胞铁死亡、氧化应激损伤。

3.6 PPAR γ 拮抗后对细胞 PPAR γ /NRF2 信号通路相关蛋白表达的影响 与模型组比较, JYHP 含药血清组细胞 PPAR γ 、NRF2、SLC7A11 和 GPX4 蛋白表达升高 ($P < 0.05$), ACSL4 蛋白表达降低 ($P < 0.05$); 与 JYHP 含药血清组比较, JYHP 含药血清+GW9662 组 PPAR γ 、NRF2、SLC7A11 和 GPX4 蛋白表达降低 ($P < 0.05$), ACSL4 蛋白表达

升高 ($P < 0.05$), 见图 6, 提示 JYHP 通过激活 PPAR γ 表达调控 Erastin 诱导的细胞铁死亡相关蛋白的表达。

4 讨论

中医对动脉粥样硬化的认知源于对“痰瘀互结”“血脉不通”等病理现象的观察, 虽无直接对应病名, 但可追溯至以下经典理论, 《素问·痹论》提出“风寒湿三气杂至合而为痹”^[7], 奠定了“痰瘀致痹”的理论基础; 《灵枢·营卫生会》云“老者之气血衰, 其肌肉枯, 气道涩, 五脏之气相转, 其营气衰少而卫气内伐”^[7], 强调年老体虚与血脉运行障碍的关联; 张仲景在《金匮要略》“胸痹心痛短气病脉证治”篇中指出“阳微阴弦, 即胸痹而痛”, 将胸痹病机归结为心阳不振、痰浊内阻^[8]; 《素问·举痛论》中提到“寒气入经而稽迟, 泣而不行, 客于脉外则血少, 客于脉中则气不通, 故卒然而痛”, 又提出“热气留于小肠, 肠中痛, 瘴热焦渴, 则坚不得出, 故痛而闭不通矣”^[7], 强



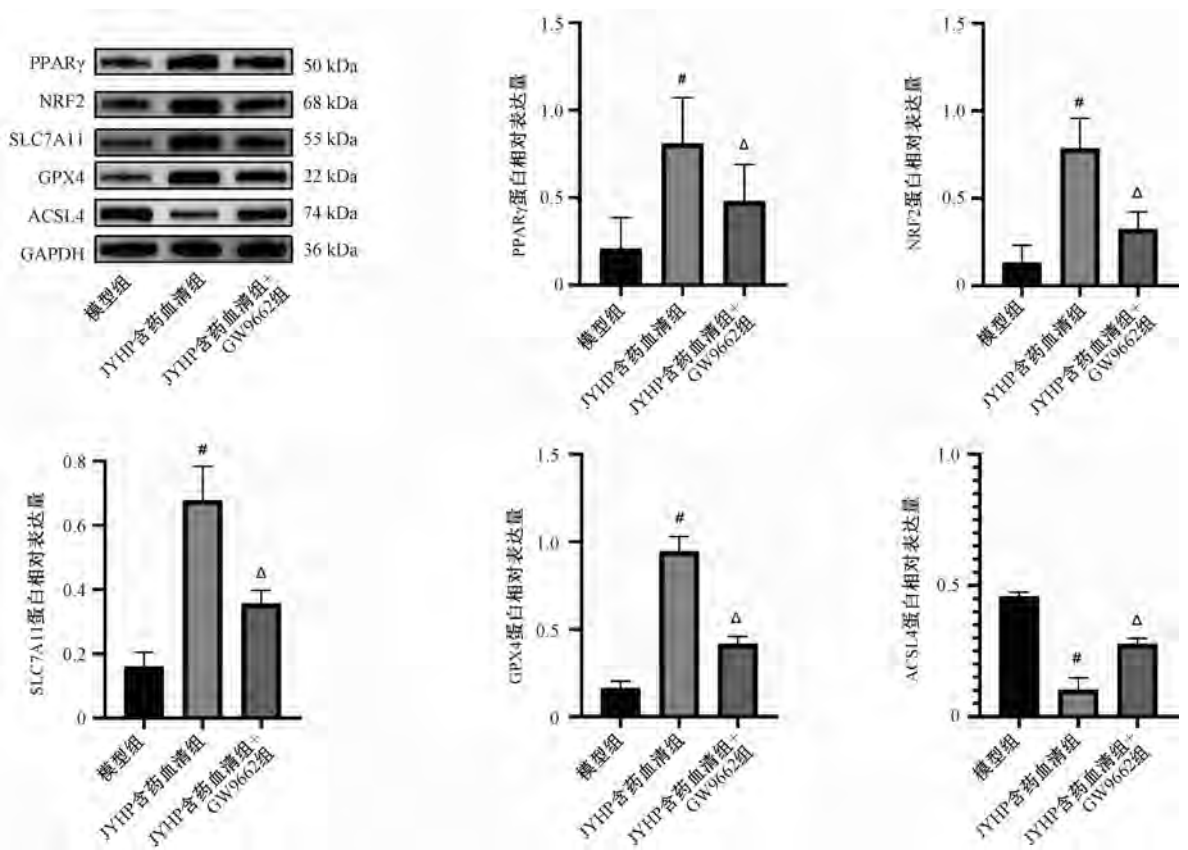
注：与模型组比较，* $P < 0.05$ ；与JYHP含药血清组比较， $^{\Delta}P < 0.05$ 。

图5 PPAR γ 拮抗后对细胞Fe²⁺和氧化应激水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

调气血通畅的重要性，与动脉粥样硬化的病理机制密切相关。

JYHP 为我院经验方，重视疾病发病之本，着重健脾化湿，临床疗效显著，被广泛用于治疗出现动脉粥样硬化的心血管疾病患者。方中以黄芪、淮山、白术健脾益气，恢复中焦运化功能，以绝生痰之源；杜仲、桑寄生补肾填精固本，肾精充足，气血得以调畅，以充五脏气血生化之源。肾为“先天之本”，脾为“后天之本”，本方通过调补脾肾治其本，以平补之法缓缓图之，达到扶正固本以祛毒之功；配伍法半夏、陈皮、茯苓、薏苡仁、竹茹、藿香、石菖蒲化痰除湿，红花、赤芍、红景天活血通脉，以化痰瘀之毒治其标；痰瘀久滞易生内热之毒，灼伤阴血，赤芍兼有清热凉血解毒之效，全方共奏益气健脾补肾、利湿化痰降浊、活血化痰通络、清热凉血解毒的功效。

动脉粥样硬化斑块的形成涉及巨噬细胞泡沫化、平滑肌细胞增殖和内皮功能障碍，而这些病理过程均与铁死亡介导的氧化应激及炎症反应密切相关^[9-12]。核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor, NRF2) 作为抗氧化信号的核心调控因子，通过激活靶基因 (如 GPX4、血红素氧合酶-1) 维持细胞氧化还原稳态，从而抑制铁死亡^[13-16]。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 可激活促进 NRF2 表达，并通过蛋白激酶 (如 PKC δ) 磷酸化促进其核转位^[17-20]；PPAR γ 和 NRF2 两者共同上调 GPX4 活性，减少脂质过氧化物积累，同时调控铁代谢相关蛋白如 SLC7A11，降低细胞内铁离子水平^[18-21]。NRF2 介导的抗氧化酶表达可减轻低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 氧化修饰，而酰基辅酶 A 合成酶长链家族成



注：与模型组比较，[#] $P < 0.05$ ；与JYHP含药血清组比较， ^{Δ} $P < 0.05$ 。

图6 PPAR γ 拮抗后对细胞PPAR γ /NRF2信号通路蛋白表达的影响 ($n = 3$)

员4 (acyl-coA synthetase long-chain family member 4, ACSL4) 可能通过生成脂质过氧化物 (如 ox-LDL) 加剧氧化应激, 破坏斑块稳定性^[22-23]。前期动物实验已证实JYHP可以改善小鼠血脂代谢、抗动脉粥样硬化^[4-5]。本研究通过细胞实验探究JYHP在细胞铁死亡、氧化应激中的作用, 结果发现JYHP可以降低Erastin诱导的细胞铁死亡Fe²⁺和ROS水平, 升高GSH水平和SOD活性, 激活PPAR γ /NRF2信号通路, 升高PPAR γ 、NRF2、SLC7A11、GPX4蛋白表达, 降低ACSL4蛋白表达, PPAR γ 拮抗剂可逆转上述效应, 说明JYHP可以减轻细胞铁死亡、氧化应激损伤, 机制可能是激活PPAR γ /NRF2信号通路。

综上所述, JYHP可能通过激活PPAR γ /NRF2信号通路抑制细胞铁死亡和氧化应激损伤, 从而发挥抗动脉粥样硬化作用, 未来还需动物实验进一步证实, 为扩大JYHP的临床应用奠定理论基础。

参考文献:

[1] Yang M, Cui W W, Lv X T, et al. S100P is a ferroptosis suppressor to facilitate hepatocellular carcinoma development by

rewiring lipid metabolism[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 509-523.
 [2] 陶倩, 刘念, 陈静, 等. 铁死亡与肿瘤免疫[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2024, 49(8): 1309-1315.
 [3] Tao L, Yang X Q, Ge C D, et al. Integrative clinical and preclinical studies identify FerroTerminator1 as a potent therapeutic drug for MASH[J]. *Cell Metab*, 2024, 36(10): 2190-2206.
 [4] 陈小英, 郑关毅, 陈勇, 等. 益肾活血化痰方对ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化的影响[J]. *江西中医药大学学报*, 2023, 35(4): 88-93; 97.
 [5] 陈小英, 姚明龙, 林燕云, 等. 基于RhoA/ROCK/NF- κ B信号通路探究益肾活血化痰方对动脉粥样硬化小鼠炎症反应的影响[J]. *山西医科大学学报*, 2022, 53(9): 1059-1064.
 [6] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. *药理实验方法学*[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002.
 [7] 王洪图. *内经*[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
 [8] 陈纪藩. *金匱要略*[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004.
 [9] Tabas I, Bornfeldt K E. Macrophage phenotype and function in different stages of atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2016, 118(4): 653-667.
 [10] Ouyang S, You J, Zhi C, et al. Ferroptosis: the potential value target in atherosclerosis[J]. *Cell Death Dis*, 2021,

- 12(8): 782.
- [11] Li M, Wang Z W, Fang L J, *et al.* Programmed cell death in atherosclerosis and vascular calcification[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(5): 467-480.
- [12] Hou H, Qin X, Li G, *et al.* Nrf2-mediated redox balance alleviates LPS-induced vascular endothelial cell inflammation by inhibiting endothelial cell ferroptosis[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 3335.
- [13] Dodson M, Castro-Portuguez R, Zhang D D. NRF2 plays a critical role in mitigating lipid peroxidation and ferroptosis[J]. *Redox Biol*, 2019, 23: 101107.
- [14] Jiang C, Huang H, Zhong C, *et al.* Alliin mitigates the acute kidney injury by suppressing ferroptosis *via* regulating the Nrf2/GPX4 axis[J]. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2025, 398(2): 1521-1533.
- [15] 吴爱君, 陈乃清, 黄丽华, 等. 益母草碱激活 p62/Nrf2/HO-1 信号通路抑制肾小管上皮细胞铁死亡的作用机制[J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(8): 2176-2183.
- [16] Lee J, Roh J L. Targeting Nrf2 for ferroptosis-based therapy: implications for overcoming ferroptosis evasion and therapy resistance in cancer[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2023, 1869(7): 166788.
- [17] Zeng H, Wang L, Zhang J, *et al.* Activated PKB/GSK-3 β synergizes with PKC- δ signaling in attenuating myocardial ischemia/reperfusion injury *via* potentiation of NRF2 activity: Therapeutic efficacy of dihydrotanshinone-1[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(1): 71-88.
- [18] Tu Y M, Liu J Z, Kong D Q, *et al.* Irisin drives macrophage anti-inflammatory differentiation *via* JAK2-STAT6-dependent activation of PPAR γ and Nrf2 signaling[J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 201: 98-110.
- [19] Zhao G Y, Xie Y W, Lei X L, *et al.* mTOR aggravated CD4⁺ T cell pyroptosis by regulating the PPAR γ -Nrf2 pathway in sepsis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 140: 112822.
- [20] Yang X Y, Liu Y C, Cao J H, *et al.* Targeting epigenetic and post-translational modifications of NRF2: key regulatory factors in disease treatment[J]. *Cell Death Discov*, 2025, 11(1): 189.
- [21] Fan Z, Wirth A K, Chen D, *et al.* Nrf2-Keap1 pathway promotes cell proliferation and diminishes ferroptosis[J]. *Oncogenesis*, 2017, 6(8): e371.
- [22] Doll S, Proneth B, Tyurina Y Y, *et al.* ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition[J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1): 91-98.
- [23] Dierge E, Debock E, Guilbaud C, *et al.* Peroxidation of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids in the acidic tumor environment leads to ferroptosis-mediated anticancer effects[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(8): 1701-1715.