

[37]

Yu X Y, Zhang L, Yang X Y, *et al.* Salvianolic acid A protects the peripheral nerve function in diabetic rats through regulation of the AMPK-PGC1 α -Sirt3 axis[J]. *Molecules*, 2012, 17(9): 11216-11228.

[38]

陆春红, 许惠琴, 刘 凯, 等. 生地环烯醚萜苷类成分对 AGEs 损伤 HUVEC 的保护作用[J]. 南京: 南京中医药大学学报, 2015, 31(1): 55-59.

[39]

赵同峰, 邓华聪, 赵江佩, 等. 阿魏酸钠对糖尿病大鼠主动脉胶原非酶糖基化的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2003, 19(2): 63-64.

[40]

向晓雪, 葛 麟, 王 莉, 等. 糖心安对 II 型糖尿病大鼠周围神经病变的保护作用及其机理研究[J]. 中药药理与临床, 2016, 32(5): 82-85.

[41]

刘业惠. 芪葛通络方调节糖尿病周围神经病变大鼠 AGEs/RAGE 信号通路的实验研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2018.

[42]

赖圆瑾. 归龙汤对糖尿病周围神经病变醛糖还原酶及终末糖基化蛋白的影响[D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.

[43]

方 颖, 王亚东, 周 雯, 等. 黄芪桂枝五物汤对糖尿病周围神经病变大鼠模型 AGEs/RAGE/NF- κ B 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(13): 52-58.

[44]

崔恒菁, 朱伟嵘, 周金晶, 等. 复方芍药胶囊治疗糖尿病周围神经病变的临床观察[J]. 中国药房, 2018, 29(2): 223-228.

[45]

张效科, 段玉红, 孟凡冰. 复方中药干预糖尿病大鼠周围神经病变的机理研究[J]. 陕西中医, 2008, 29(6): 755-756.

[46]

张会欣, 魏 刚, 王宏涛, 等. 周络通胶囊对糖尿病周围神经病变小鼠坐骨神经糖基化终末产物及受体的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(23): 168-172.

[47]

黄文智, 梁晓春, 王普艳, 等. 筋脉通对实验性糖尿病大鼠坐骨神经 AGEs 及其受体表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(4): 806-809.

[48]

张 垚. 基于抗糖基化探讨附子汤对糖尿病神经病理性疼痛模型大鼠的治疗作用[D]. 广州: 广州中医药大学, 2023.

[49]

韩 静, 余俊达, 姚 青, 等. 活血解毒方对糖尿病大鼠坐骨神经 AGEs-RAGE-NF- κ B 途径的影响[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(9): 2151-2153.

[50]

崔李群. 益气养阴通络方干预糖尿病周围神经病变及对大鼠坐骨神经 AGEs、PARP mRNA 表达的影响研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2015.

[51]

邓海镖, 高晓欢, 汪栋材, 等. 清热祛湿法治疗糖尿病周围神经病变临床研究[J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(3): 387-393.

[52]

王振刚, 安晓霞, 陈 莉, 等. 自拟糖痹通方治疗 2 型糖尿病远端对称性多发性神经病变临床研究[J]. 广西中医药, 2016, 39(6): 19-21.

[53]

杨 曼, 张黔丽, 杨再波, 等. 苗药窝锦降糖颗粒对糖尿病周围神经病大鼠血糖、坐骨神经 AGEs 及 Hsp70 表达的影响[J]. 饮食保健, 2020, 7(25): 51-52.

[54]

吴利佳, 张程斐, 贾晓蕾, 等. 基于 GLO-1/AGE/RAGE 通路探讨糖痹康干膏防治 2 型糖尿病周围神经病变的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(11): 60-69.

中药调控 MAPK/ERK/NF- κ B 信号通路干预动脉粥样硬化作用机制研究进展

耿新冉, 于 睿*
(辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847)

摘要: 动脉粥样硬化是一种慢性的以脂质代谢失衡、大动脉钙化、炎症反应激活为特征的疾病。丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) /细胞外信号调节激酶 (ERK) /核因子 κ B (NF- κ B) 信号通路是动脉粥样硬化发生、发展的关键信号通路, 同时也与炎症反应、氧化应激、程序性坏死密切相关。本文系统论述清热、补益、解表、活血化瘀类药物中的小檗碱、苦参碱、黄芩素、白藜芦醇、黄芪甲苷、芍药苷、山柰酚、槲皮素、姜黄素、迷迭香酸、丹参酮等多种活性成分以及中药复方四逆散、泽泻饮、冠心康汤、冠心平、丹菱片、通心络, 通过抑制 MAPK/ERK/NF- κ B 信号通路的磷酸化, 减轻血管炎症反应, 减少氧化应激, 抑制细胞程序性坏死, 从而发挥抗动脉粥样硬化作用, 以期对动脉粥样硬化的防治及临床应用提供理论依据。

关键词: 中药; 活性成分; 复方; 动脉粥样硬化; MAPK/ERK/NF- κ B 信号通路

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2026)07-2275-08

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.07.020

收稿日期: 2025-09-02

基金项目: 国家自然科学基金 (82274494); 辽宁省科学技术计划项目 (2023JH2/101600030)

作者简介: 耿新冉 (1998—), 女, 博士在读, 从事中西医结合防治心血管疾病研究。E-mail: 1683338126@qq.com

*** 通信作者:** 于 睿 (1969—), 女, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中西医结合防治心血管疾病研究。E-mail: yurui1969@163.com

动脉粥样硬化是一种慢性的以脂质代谢失衡，大动脉钙化，炎症反应激活为特征的疾病^[1]，其发病率和死亡率仍呈上升趋势^[2-3]。他汀类药物是调节血脂水平，减少动脉粥样硬化相关不良事件的一线治疗药物^[4]，但在使用过程中可能导致患者血糖代谢紊乱，甚至造成肝肾功能损伤。因此，寻找一种安全有效的治疗动脉粥样硬化的手段是当下重要任务。中药治疗动脉粥样硬化具有改善患者生活质量、改善预后的优势^[5]，逐渐成为研究热点。

炎症反应是动脉粥样硬化中的重要病理特征^[6]，其中丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinases, MAPK）/细胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase, ERK）/核因子 κ B（nuclear factor kappa-B, NF- κ B）信号通路 < /p>
< /div>

1 MAPK/ERK/NF- κ B 信号通路概述

MAPK 家族蛋白主要由 ERK、c-Jun 氨基末端激酶蛋白激酶（c-Jun N-terminal protein kinase, JNK）和 p38 丝裂原活化蛋白激酶（p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK）组成^[11]。ERK 家族有 5 个亚家族，分别为 ERK1~ERK5，其中对 ERK1/2 的研究较为充分。MAPK 信号通路被氧化低密度脂蛋白（oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL）激活后，ERK、JNK、p38 MAPK 发生磷酸化，ERK 过表达会导致肿瘤坏死因子- α （tumor necrosis factor- α , TNF- α ）、环氧合酶-2（cyclooxygenase-2, COX-2）、白细胞介素（interleukin, IL）-1 β 、IL-18、Toll 样受体（Toll like receptors, TLR）水平升高^[12-13]；另一方面，MAPK/ERK 信号通路会激活下游的 NF- κ B 信号通路，释放炎症因子，同时 NF- κ B 信号通路激活时释放的炎症因子也会反过来激活 MAPK 信号通路，形成恶性循环，加重炎症反应。MAPK、ERK、NF- κ B 之间存在的复杂的炎症互激网络，会进一步加重动脉粥样硬化的进展。此外，MAPK/ERK/NF- κ B 信号通路在动脉粥样硬化的发生、发展中起着关键作用^[14-15]。

2 MAPK/ERK/NF- κ B 信号通路在动脉粥样硬化中的作用

2.1 炎症反应 动脉粥样硬化是一种慢性炎症反应性疾病，ox-LDL 刺激血管内皮，激活 MAPK/ERK/NF- κ B 信号通路，血管内皮损伤会升高细胞粘附蛋白-1（vascular cell adhesion protein 1, VCAM-1）、细胞间黏附分子-1（intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1）、单核细胞趋化蛋白-1（monocyte-chemoattractant protein-1, MCP-1）等细胞黏附因子水平，导致单核细胞和 T 淋巴细胞募集到血管壁内膜中^[16]。炎症反应过程中，单核细胞会分化成巨噬细胞，通过升高清道夫受体（scavenger receptors, SRs）水平吸收 ox-LDL，导致泡沫细胞形成，泡沫细胞会释放 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎症因子，TNF- α 会使 MAPK/ERK/NF- κ B 信号通路发生级联反应，加重炎症反应^[17]。此外，ox-LDL 激活巨噬细胞的 TLRs 受体后，会刺激 MAPK/ERK/NF- κ B 信号通路发生磷酸化，促进炎性细胞因子、蛋白酶和趋化因子的生成，加重斑块的炎症状态^[18]。p38 MAPK 信号通路的活化可促进 T 淋巴细胞释放干扰素- γ （interferon- γ , IFN- γ ）。同时，T 淋巴细胞分泌的炎症因子，如 TNF- β 、IL-2，能够进一步激活 MAPK/ERK 及 NF- κ B 信号通路，协同加剧血管壁的炎症反应与内皮损伤，从而加速动脉粥样硬化的进展^[19]。

2.2 氧化应激 氧化应激是影响动脉粥样硬化发展的重要病理因素^[20]，其本质特征为活性氧（reactive oxygen species, ROS）产生过多，抗氧化防御能力降低，从而导致内皮功能受损^[21]。ROS 的大量产生会激活 MAPK 信号通路，JNK、ERK 发生磷酸化，刺激内皮细胞产生 TNF- α 、IL-6、IL-1 等炎症因子，同时募集 MCP-1、VCAM-1 等粘附因子，诱发炎症反应。ROS 的过量积累会导致 p38 MAPK/ERK1/2 信号通路磷酸化，激活 NF- κ B 信号通路，使趋化因子、粘附分子水平升高，加速动脉粥样硬化进程^[22-23]。

2.3 程序性坏死 程序性坏死是动脉粥样硬化发生、发展的关键^[24]，其典型特征为细胞肿胀、破裂及炎症因子释放，该过程可发生于血管内皮细胞（vascular endothelial cells, VECs）、血管平滑肌细胞（vascular smooth muscle cells, VSMCs）中，尤其在动脉粥样硬化晚期斑块形成过程中发挥重要作用。TNF- α 与其肿瘤坏死因子受体 1（tumor necrosis factor receptor 1, TNFR1）结合，标志着程

2276

序性坏死的开始。TNF- α 与 TNFR1 结合后，TNFR1 相关死亡结构域蛋白与受体相互作用蛋白激酶-1 (receptorinteracting protein kinase, RIPK-1) 共同募集细胞凋亡蛋白抑制剂 (cellular inhibitor of apoptosis proteins, cIAP)。cIAP 催化 RIPK-1 发生泛素化，泛素化的 RIPK-1 进而激活 MAPK/ERK/NF- κ B 信号通路^[25-26]，该通路的活化诱导细胞释放 TNF- α 、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6 等炎症因子以及 ICAM-1、VCAM-1 等粘附因子，从而加重动脉粥样硬化。

3 中药调控 MAPK/ERK/NF- κ B 信号通路干预动脉粥样硬化

3.1 中药活性成分

3.1.1 清热类 小檗碱是一种苜基异喹啉生物碱，存在于黄连、黄柏等清热类药物中，通过调控 MAPK/ERK/NF- κ B 信号通路在抗炎、抗氧化等方面发挥重要作用^[27]，为抗动脉粥样硬化提供了新方向。小檗碱可降低动脉粥样硬化模型中人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVECs) 中凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1 (lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1, LOX-1) 水平；同时，通过抑制 MAPK/ERK1/2/NF- κ B 信号通路的级联反应，降低炎症因子 TNF- α 水平和细胞粘附因子 VCAM-1、ICAM-1、ROS 水平。由此，小檗碱从抑制炎症反应和减轻氧化应激方面延缓动脉粥样硬化进程^[28]。

苦参具有清热燥湿的功效，苦参中的苦参碱是一种天然的喹啉类生物碱。Liu 等^[29]通过苦参碱干预 TNF- α 诱导的人主动脉平滑肌细胞 (human aortic smooth muscle cells, HASMCs)，发现苦参碱可以抑制 MAPK/ERK1/2/NF- κ B 信号通路的激活，抑制 p38 MAPK、ERK1/2、JNK 磷酸化，降低 IL-8、TNF- α 水平，减轻炎症反应，从而发挥抗动脉粥样硬化的作用。

黄芩具有清热燥湿、泻火解毒的功效。黄芩中的黄芩素属于黄酮类化合物，可从调节脂代谢、抑制炎症反应、减少心肌细胞凋亡等方面改善动脉粥样硬化^[30]。黄芩素通过升高细胞中线粒体融合蛋白 2 (mitofusin 2, Mfn2) 表达，抑制 MAPKs/ERK1/2/NF- κ B 信号通路激活，降低 IL-6、TNF- α 水平，抑制炎症反应，在抗动脉粥样硬化的进展中发挥重要作用^[31]。

虎杖具有清热利湿退黄的功效。虎杖中的活性成分白藜芦醇是天然多酚类化合物，可通过抑制铁死亡、抗炎等机制改善动脉粥样硬化。研究发现，

白藜芦醇干预经脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的 VSMCs 后，可降低 MAPK/ERK/NF- κ B 信号通路的活性，抑制 ERK、p38 MAPK、JNK 磷酸化，并降低 IL-6 水平，从而发挥抗动脉粥样硬化的作用^[32]。

黄蜀葵花具有清热利湿之效。黄蜀葵花中的黄酮类化合物槲皮素、异槲皮苷、没食子素、芦丁^[33]，可提高血小板源性生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 处理后 VSMCs 的活性，抑制 MAPKs/ERK1/2/NF- κ B 信号通路磷酸化，降低炎症因子水平，改善动脉粥样硬化的预后。

3.1.2 补益类 黄芪具有补气升阳之效。黄芪甲苷作为黄芪的主要活性成分之一，通过抑制 MAPK/ERK1/2/NF- κ B 信号通路^[34]，降低动脉粥样硬化小鼠血清总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglycerides, TG) 水平和炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平，减少斑块面积，抑制 JNK、ERK1/2、p38、NF- κ B p65 磷酸化，延缓动脉粥样硬化的进展。

芍药具有养血柔肝之效，芍药苷是存在于芍药中的天然皂苷。研究表明，芍药苷通过抑制 MAPK/ERK1/2/NF- κ B 信号通路的激活，减少 p38、ERK1/2 磷酸化，降低 IL-6、TNF- α 炎症因子水平，减轻炎症反应，保护 VSMCs，延缓动脉粥样硬化的进程^[35]。

3.1.3 解表类 桑叶具有解表散寒的功效。山柰酚是存在于桑叶中的黄酮类化合物，具有抗炎、抗氧化、降低心血管疾病风险的作用。研究显示，山柰酚通过抑制 MAPK/ERK1/2/NF- κ B 和血红素氧合酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) /核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 信号通路的磷酸化，改善小鼠内皮损伤，减少动脉粥样硬化斑块的面积，通过抑制炎症反应，抗氧化应激，延缓动脉粥样硬化的病理进程^[36]。

柴胡具有疏散风热之效。柴胡中的槲皮素是天然黄酮类化合物。Si 等^[37]研究发现，槲皮素通过抑制 COX-2、诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 活性，减轻氧化应激；通过抑制 MAPK/ERK/NF- κ B 信号通路磷酸化，降低前列腺素 (prostaglandin E2, PGE2)、IL-6 水平和 p50、p65、p38 MAPK、ERK1/2、JNK 蛋白表达，减轻炎症反应，从而发挥抗动脉粥样硬化作用。

3.1.4 活血化瘀类 姜黄具有活血止痛之效，姜黄素是存在于姜黄中的天然多酚类化合物，通过抗炎、抗氧化作用改善动脉粥样硬化的预后。Meng 等^[38]研究显示，姜黄素可抑制 p38 MAPK/ERK/NF-κB 信号通路的磷酸化，减轻 LPS 诱导的 VSMCs 炎症反应、氧化应激反应，从而发挥抗动脉粥样硬化作用。

丹参具有活血化瘀之效，其活性成分迷迭香酸属于多酚类化合物，具有调控脂代谢、抑制炎症反应、抗氧化等作用，可以减少心血管疾病的发生^[39]。Chen 等^[40]利用迷迭香酸干预 LPS 诱导的 A7r5 细胞，发现迷迭香酸通过抑制 MAPK/ERK/NF-κB 信号通路的级联反应，抑制 ERK1/2、JNK、p38 MAPK 的磷酸化，降低 IL-8、TNF-α 等炎症因

子水平和 iNOS 活性，从而发挥抗动脉粥样硬化作用。

丹参中的另一种活性成分丹参酮作为存在于丹参中的天然醌类化合物，可降低高脂饮食（high fat diet, HFD）小鼠血清 TG、TC、低密度脂蛋白胆固醇（low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C）水平，改善肝脏脂肪变性，通过抑制 MAPKs/ERK/NF-κB 信号通路减少 ERK1/2、JNK、p38、NF-κB p65 磷酸化、降低 TNF-α、IL-1β、IL-6 水平，从而发挥抗动脉粥样硬化的作用^[41]。

综上所述，清热、补益、解表、活血化瘀类药物中的多种活性成分都可以通过抑制 MAPK/ERK/NF-κB 信号通路的磷酸化，改善动脉粥样硬化的发生、发展，详见表 1。

表 1 中药活性成分通过 MAPK/ERK/NF-κB 通路干预动脉粥样硬化作用机制

分类	中药活性成分	模型诱导方法	给药剂量	调控信号通路	作用机制	文献
清热类	小檗碱	10 ng/mL TNF-α 或 30 μg/mL ox-LDL 刺激 HUVECs 24 h	5 μmol/L, 干预 24 h	抑制 MAPK/ERK1/2/NF-κB 信号通路活化	降低 LOX-1、TNF-α、VCAM-1、ICAM-1、NOX2、ROS 表达, 抑制 MAPK 磷酸化	[28]
	苦参碱	10 ng/mL TNF-α 刺激 HASMCs	10、50、100 μg/mL, 干预 72 h	抑制 MAPK/ERK1/2/NF-κB 信号通路级联反应	降低 VCAM-1、ICAM-1、p38 MAPK、ERK1/2、JNK、ROS 表达	[29]
	黄芩素	0.1、0.5、1.0、5.0、10.0 μmol/L Ang II 诱导的 HUVECs、RAW264.7、MOVAS 12 h	1、5、20、50 μmol/L, 干预 2 h	抑制 MAPKs/ERK1/2/NF-κB 信号通路激活	升高 Mfn2 表达, 降低 MMP-9、IL-6、TNF-α 水平, 抑制 p38 MAPK、JNK 激活	[31]
	白藜芦醇	10 ng/mL LPS 诱导 VSMCs 24 h	30 μmol/L, 干预 2 h	抑制 ERK、MAPK、NF-κB 信号通路	抑制 ERK、p38 MAPK、JNK 磷酸化, 降低 IL-6 水平	[32]
补益类	黄蜀葵花中的黄酮类成分	50 ng/mL PDGF 干预 RASMCs 48 h	125、250 μg/mL, 干预 48 h	抑制 MAPK/ERK/NF-κB 信号通路磷酸化	抑制 MMP-2、MMP-活性, 抑制 JNK、ERK、p38、NF-κB 磷酸化	[33]
	黄芪甲苷	HDF 喂养 LDLR ^{-/-} 小鼠 12 周	10 mg/kg, 腹腔注射 12 周	抑制 MAPK/ERK/NF-κB 信号通路	抑制 JNK、ERK1/2、p38、NF-κB p6 磷酸化, 降低 IL-1β、IL-6、TNF-α 水平	[34]
	芍药苷	100 μg/mL ox-LDL 刺激 VSMCs 24 h	12.5、25、50 μmol/L, 干预 24 h	抑制 p38、ERK1/2/MAPK、NF-κB 信号通路激活	降低 MCP-1、IL-6、TNF-α、NO 水平, 抑制 p38、ERK1/2 磷酸化, 升高 HO-1 活性	[35]
解表类	山柰酚	HFD 喂养 ApoE ^{-/-} 小鼠 16 周 100 μg/mL ox-LDL 处理 RAW264.7 细胞 12 h	20 mg/kg, 灌胃 4 周 25、50、100 μmol/L, 干预 24 h	抑制 ERK1/2、NF-κB、MAPK 信号通路磷酸化	降低 TC、TG、MCP-1、IL-1β、IL-6、TNF-α、TNF-α、JNK、ERK、p38、Nrf2、HO-1 表达	[36]
	槲皮素	100 ng/mL LPS 干预 RAW264.7 细胞 24 h	20、40、60 μmol/L, 干预 24 h	抑制 ERK、NF-κB、MAPK 信号通路磷酸化	降低 NO、COX-2、IL-1β、IL-6、TNF-α 水平和 ERK、JNK、p38 MAPK 蛋白表达	[37]
活血化瘀类	姜黄素	1 μg/mL LPS 处理 VSMCs 24 h	5、10、30 μmol/L, 干预 24 h	抑制 MAPK/ERK1/2/NF-κB 信号通路激活	降低 MCP-1、TNF-α 水平和 NO、ERK1/2、p38 MAPK、JNK1/2 表达	[38]
	迷迭香酸	1 μg/mL LPS 刺激 A7r5 细胞 24 h	50、100、200、400 μmol/L, 干预 24 h	抑制 MAPK/ERK/NF-κB 信号通路激活	降低 IL-8、iNOS、TNF-α、NO、ERK1/2、JNK、p38 MAPK 表达	[40]
	丹参酮	HFD 喂养 LDLR ^{-/-} 雄性小鼠 12 周 100 μg/mL LPS 处理 RAW264.7 细胞 24 h	7.5、15 mg/kg, 腹腔内注射 12 周 20、40 μmol/L, 干预 24 h	抑制 MAPKs/ERK1/2/NF-κB 信号通路	降低 ERK1/2、JNK、p38、NF-κB p65 表达和 TNF-α、IL-1β、IL-6 水平	[41]

3.2 中药复方 《伤寒论》记载：“少阴病，四逆，其人或咳，或悸，或小便不利，或腹中痛，或泄利下重者，四逆散主之。”四逆散具有透邪解郁、疏肝理气之效。范慧婕等^[42]研究表明，四逆散通过抑制 MAPKs/p-ERK/NF-κB 信号通路的激活，抑制 ERK、p38、JNK 等蛋白磷酸化；降低 IL-6、TNF-α 水平，改善动脉粥样硬化。

泽泻饮最早见于《素问·病能论篇》，云：“泽泻、白术各十分，麋衔五分，合以三指撮为后饭。”泽泻饮具有健脾化浊之效，临床常用于治疗痰浊型动脉粥样硬化。研究表明，泽泻饮可减轻动脉粥样硬化小鼠体质量，减少血管内皮的脂质沉积和巨噬细胞的浸润，抑制巨噬细胞分泌基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinases, MMPs）与 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3（NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3）炎性小体的激活，降低 IL-1α、IL-1β、IL-6 水平，从而延缓动脉粥样硬化进展^[43]。

冠心康汤是以生脉陷胸汤为基础，创立的治疗胸痹心痛的经验方，目前已广泛应用于治疗动脉粥样硬化。研究表明，冠心康汤可减轻 HFD 诱导的小鼠体质量，降低血清 TC、TG、LDL-C 水平，减少小鼠动脉粥样硬化斑块的面积，增强斑块的稳定性，降低半胱氨酸蛋白水解酶-3（cysteinyl aspartate specific proteinase-3, Caspase-3）、IL-1β、IL-6、TNF-α 水平，抑制 p38、JNK、ERK1/2、NF-κB p65 磷酸化，从而防治动脉粥样硬化^[44]。

冠心平具有活血通络，益气养阴之效。张曙光^[45]研究发现，冠心平降低 HFD 小鼠血清 TC、

TG、LDL-C 水平，减少主动脉粥样硬化的面积；HE 染色显示小鼠主动脉内皮结构完整、排列整齐、炎症渗出较少；同时抑制 MAPK/ERK/NF-κB 信号通路的磷酸化，降低 TNF-α、IL-1、IL-6 水平和 VCAM-1、ICAM-1、MCP-1 表达，干预动脉粥样硬化预后。

丹菱片是根据《金匱要略》中的瓜蒌薤白白酒汤，研发出的中成药，是治疗痰瘀互结的代表方药。Li 等^[46]研究表明，丹菱片通过抑制髓样分化因子 88（myeloid differentiation factor 88, MyD88）/p38 MAPK/ERK/NF-κB 信号通路的磷酸化，降低 MyD88、p38 MAPK、NF-κB、TNF-α、IL-1β 水平，从而保护心肌细胞，改善动脉粥样硬化。

通心络是以络病理论为依据研发的具有益气活血，化瘀通络之效的中成药。Ma 等^[47]研究表明，通心络可抑制动脉粥样硬化小鼠的血管增殖，减少斑块病变面积和斑块内脂质沉积，并增强斑块稳定性；同时减轻血管内皮细胞中的巨噬细胞浸润；降低 TNF-α、IL-1β、IL-6、MMP-2、血管内皮生长因子 A（vascular endothelial growth factor A, VEGFA）水平；通过抑制 MAPK/ERK1/2/NF-κB 信号通路的激活，抑制 p65、JNK、p38、ERK1/2 表达，减轻血管内皮的炎症反应，从而改善动脉粥样硬化。

综上所述，四逆散、泽泻饮、冠心康汤、冠心平、丹菱片、通心络等可抑制 MAPK/ERK/NF-κB 信号通路的级联反应，改善动脉粥样硬化，详见表 2。

表 2 中药复方通过 MAPK/ERK1/2/NF-κB 通路干预动脉粥样硬化作用机制						
中药复方	组成	模型诱导方法	给药剂量	调控信号通路	作用机制	文献
四逆散	柴胡、枳实、白芍、炙甘草	100 ng/mL LPS 刺激 RAW264.7 细胞 24 h	10、20、40 μg/mL, 干预 24 h	抑制 MAPKs/ERK/NF-κB 信号通路激活	降低 IL-6、TNF-α 水平，抑制 ERK、p38、JNK 磷酸化	[42]
泽泻饮	泽泻、白术	HFD 喂养 ApoE ^{-/-} 小鼠 8 周	3.8 g/kg, 灌胃 8 周	抑制 MAPK/ERK1/2/NF-κB 信号通路	降低 IL-1α、IL-1β、IL-6、NLRP 3、MMP-2、MMP-9、JNK、ERK1/2、p38、NF-κB P65 表达，升高 IL-10 水平	[43]
冠心康汤	黄芪、益母草、丹参、薤白、瓜蒌、半夏	HFD 诱导 LDLR ^{-/-} 小鼠 12 周	7.24、14.48、28.96 g/kg, 灌胃 12 周	抑制 MAPKs/ERK1/2/NF-κB 信号通路	降低 TC、TG、LDL-C、Caspase-3、IL-1β、IL-6、TNF-α 水平，抑制 p38、JNK、ERK1/2、NF-κB p65 磷酸化	[44]
		40 μg/mL ox-LDL 诱导 RAW 264.7 细胞 24 h	1.25、2.5、5 μg/mL, 干预 0.5 h			
冠心平	黄精、当归、三七、瓜蒌皮、甘松	HFD 喂养 ApoE ^{-/-} 小鼠 12 周	0.784、1.470 g/kg, 灌胃 12 周	抑制 MAPK/ERK/NF-κB 信号通路的磷酸化	降低 TC、TG、LDL-C、TNF-α、IL-1、IL-6、VCAM-1、ICAM-1、MCP-1 水平	[45]
丹菱片	丹参、瓜蒌皮、薤白、赤芍、黄芪、郁金、骨碎补、葛根、泽泻、川芎	100 μg/mL ox-LDL 培养 RAW 264.7 细胞 48 h	100、200、400 μg/mL, 干预 48 h	抑制 MyD88/p38 MAPK/ERK/NF-κB 信号通路	降低 MyD88、p38 MAPK、NF-κB、TNF-α、IL-1β 水平	[46]

续表 2

中药复方	组成	模型诱导方法	给药剂量	调控信号通路	作用机制	文献
通心络	人参、酸枣仁、水蛭、全蝎、蜈蚣、赤芍、檀香、降香、乳香、蝉蜕、土鳖虫、冰片	HFD 喂养 ApoE ^{-/-} 小鼠 20 周	0.38、0.75、1.5 g/kg, 灌胃 16 周	抑制 Bmx/MAPK/ERK1/2/NF-κB 信号通路	降低 TNF-α、IL-1β、IL-6、MMP-2、VEGF-A、ICAM-1、VCAM-1、p65、JNK、p38、ERK1/2 表达	[47]

4 结语与展望

近年来，随着对动脉粥样硬化分子机制的深入研究，MAPK/ERK/NF-κB 信号通路因在抗炎、抗氧化应激、抗程序性坏死等方面的作用而成为治疗动脉粥样硬化的关键信号通路。中药凭借多成分、多靶点的独特优势，在调控 MAPK/ERK/NF-κB 信号通路治疗动脉粥样硬化方面具有显著优势。

本文发现，中药中的多种有效成分如生物碱、黄酮、多酚、皂苷、醌类等化合物均可通过抑制 MAPK/ERK/NF-κB 信号通路的磷酸化，改善动脉粥样硬化的预后^[48-50]。同时，四逆散、泽泻饮、冠心康汤、冠心平、丹菱片、通心络等中药复方也可基于 MAPK/ERK/NF-κB 信号通路发挥抗动脉粥样硬化的作用，为临床研究提供理论依据。

尽管中药防治动脉粥样硬化具有一定优势，但也存在着一些问题。首先，目前研究对动脉粥样硬化模型的检测指标相对单一，主要集中于 TNF-α、IL-1β、IL-6、VEGF-A、ICAM-1、VCAM-1、JNK、p38、ERK1/2，针对 MAPK/ERK/NF-κB 信号通路在抗氧化应激及细胞凋亡中的调控机制研究尚且较为有限，可进一步开展相关研究，以完善其作用机制^[51-52]。其次，因为中药组方的配伍、煎煮、活性成分的复杂性，使中药复方的研究相对较少，可增加中药复方的化学成分及药理作用的研究，以明确其作用机制。未来可进一步扩大研究范围和深度，进而使基础研究转变为临床研究，为中药防治动脉粥样硬化提供更加可靠的理论依据。

参考文献:

[1] Björkegren J L M, Lusis A J. Atherosclerosis: Recent developments[J]. *Cell*, 2022, 185(10): 1630-1645.

[2] Roth G A, Mensah G A, Johnson C O, *et al.* Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(25): 2982-3021.

[3] Feigin V L, Brainin M, Norrving B, *et al.* World Stroke Organization: Global stroke fact sheet 2025[J]. *Int J Stroke*, 2025, 20(2): 132-144.

[4] Mach F, Baigent C, Catapano A L, *et al.* 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid

modification to reduce cardiovascular risk[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(1): 111-188.

[5] 孙凤霄, 王馨妍, 张敬, 等. 基于程序性细胞死亡探讨中药防治动脉粥样硬化的研究进展[J]. *世界中医药*, 2026, 21(2): 354-360.

[6] Mulero M C, Huxford T, Ghosh G. NF-κB, IκB, and IKK: Integral components of immune system signaling[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1172: 207-226.

[7] Tardajos Ayllon B, Bowden N, Souilhol C, *et al.* Endothelial c-REL orchestrates atherosclerosis at regions of disturbed flow through crosstalk with TXNIP-p38 and non-canonical NF-κB pathways[J]. *Cardiovasc Res*, 2025, 121(5): 748-759.

[8] An H, Cheng D L, Xia X R, *et al.* PPP2CB aggravates atherosclerosis-related dyslipidemia via LOX-1/MAPK/ERK signaling pathway[J]. *Lipids Health Dis*, 2025, 24(1): 229.

[9] Yue B X, Liao Y S, Long Y X, *et al.* Perfluorooctane sulfonate aggravates intimal hyperplasia and atherosclerosis by promoting phenotypic switching of smooth muscle cells via ERK/tpa pathway[J]. *J Hazard Mater*, 2026, 501: 140999.

[10] 李明, 李琦, 罗佳晶, 等. 厚朴酚调节 MAPK/NF-κB/NLRP3 信号通路对动脉粥样硬化大鼠主动脉炎性损伤的影响[J]. *中医药导报*, 2023, 29(3): 49-53.

[11] Lake D, Corrêa S A L, Müller J. Negative feedback regulation of the ERK1/2 MAPK pathway[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(23): 4397-4413.

[12] Wang Y B. Mitogen-activated protein kinases in heart development and diseases[J]. *Circulation*, 2007, 116(12): 1413-1423.

[13] Zani I A, Stephen S L, Mughal N A, *et al.* Scavenger receptor structure and function in health and disease[J]. *Cells*, 2015, 4(2): 178-201.

[14] Huang H, Li G J, He Y N, *et al.* Cellular succinate metabolism and signaling in inflammation; implications for therapeutic intervention[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1404441.

[15] 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.

[16] Park J, Choi H, Abekura F, *et al.* Avenanthramide C suppresses matrix metalloproteinase-9 expression and migration through the MAPK/NF-κB signaling pathway in TNF-α-activated HASMC cells[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 621854.

[17] Guo Z, Tuo H, Tang N, *et al.* Neuraminidase 1 deficiency attenuates cardiac dysfunction, oxidative stress, fibrosis, inflammatory via AMPK-SIRT3 pathway in diabetic

cardiomyopathy mice[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(2): 826.

[18] Moriya J. Critical roles of inflammation in atherosclerosis[J]. *J Cardiol*, 2019, 73(1): 22-27.

[19] Unenkhuu B, Kim D B, Kim H S. MKP-3 suppresses LPS-induced inflammatory responses in HUVECs *via* inhibition of p38 MAPK/NF- κ B pathway[J]. *Anim Cells Syst (Seoul)*, 2021, 25(4): 235-244.

[20] Jung I H, Lee Y H, Yoo J Y, *et al.* Ginkgo biloba extract (GbE) enhances the anti-atherogenic effect of cilostazol by inhibiting ROS generation[J]. *Exp Mol Med*, 2012, 44(5): 311-318.

[21] Steven S, Frenis K, Oelze M, *et al.* Vascular inflammation and oxidative stress: Major triggers for cardiovascular disease[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 7092151.

[22] Yu K W, Li X, Shi X, *et al.* EEPD1 regulates inflammation and endothelial apoptosis in atherosclerosis through KLF4-EEP1-ERK axis[J]. *Clin Transl Med*, 2025, 15(4): e70311.

[23] Zhao Y L, Shao C Y, Zhou H F, *et al.* Salvianolic acid B inhibits atherosclerosis and TNF- α -induced inflammation by regulating NF- κ B/NLRP3 signaling pathway[J]. *Phytomedicine*, 2023, 119: 155002.

[24] Huang X F, Xie M R, Wang Y X, *et al.* Porphyromonas gingivalis aggravates atherosclerotic plaque instability by promoting lipid-laden macrophage necroptosis[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 171.

[25] Yang J Q, Lin X Z, Wang L S, *et al.* LncRNA MALAT1 enhances ox-LDL-induced autophagy through the SIRT1/MAPK/NF- κ B pathway in macrophages[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2020, 18(6): 652-662.

[26] Du H, Zhang H, Yang R, *et al.* Small interfering RNA-induced silencing lncRNA PVT1 inhibits atherosclerosis *via* inactivating the MAPK/NF- κ B pathway[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(21): 24449-24463.

[27] Wang G L, Ji C Y, Wang C L, *et al.* Matrine ameliorates the inflammatory response and lipid metabolism in vascular smooth muscle cells through the NF- κ B pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(5): 1309.

[28] Caliceti C, Rizzo P, Ferrari R, *et al.* Novel role of the nutraceutical bioactive compound berberine in lectin-like OxLDL receptor 1-mediated endothelial dysfunction in comparison to lovastatin[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2017, 27(6): 552-563.

[29] Liu J, Zhang L H, Ren Y G, *et al.* Matrine inhibits the expression of adhesion molecules in activated vascular smooth muscle cells[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(3): 2313-2319.

[30] 李 鸿, 白 鹭, 覃 琴, 等. 黄酮化合物通过巨噬细胞介导的抗动脉粥样硬化作用及机制研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(12): 2827-2834.

[31] Zhang X X, Qin Y T, Ruan W B, *et al.* Targeting inflammation-associated AMPK/Mfn-2/MAPKs signaling pathways by baicalein exerts anti-atherosclerotic action[J]. *Phytother Res*, 2021, 35(8): 4442-4455.

[32] Son Y, Jeong Y, Lee K, *et al.* Roles of MAPK and NF- κ B in interleukin-6 induction by lipopolysaccharide in vascular smooth muscle cells[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2008, 51(1): 71-77.

[33] Hsuan C F, Kuo Y T, Chang T H, *et al.* Abelmoschus manihot flower extract retards platelet-derived growth factor-BB-stimulated proliferation and migration in vascular smooth muscle cells by inhibiting the MAPK/NF- κ B pathway and matrix metalloproteinase expressions[J]. *J Med Food*, 2025, 28(5): 921-933.

[34] Zhang Y F, Du M, Wang J R, *et al.* Astragaloside IV relieves atherosclerosis and hepatic steatosis *via* MAPK/NF- κ B signaling pathway in LDLR^{-/-} mice[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 828161.

[35] Li W F, Zhi W B, Liu F M, *et al.* Paeoniflorin inhibits VSMCs proliferation and migration by arresting cell cycle and activating HO-1 through MAPKs and NF- κ B pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 54: 103-111.

[36] Chu T J, Wang Y M, Wang S H, *et al.* Kaempferol regulating macrophage foaming and atherosclerosis through Piezo1-mediated MAPK/NF- κ B and Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. *J Adv Res*, 2024, 75: 635-650.

[37] Si T L, Liu Q, Ren Y F, *et al.* Enhanced anti-inflammatory effects of DHA and quercetin in lipopolysaccharide-induced RAW264.7 macrophages by inhibiting NF- κ B and MAPK activation[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(1): 499-508.

[38] Meng Z, Yan C, Deng Q, *et al.* Curcumin inhibits LPS-induced inflammation in rat vascular smooth muscle cells *in vitro via* ROS-relative TLR4-MAPK/NF- κ B pathways[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2013, 34(7): 901-911.

[39] 修赫璐, 杨睿悦, 董 军, 等. 多酚类生物学标志物与心血管疾病[J]. *中国心血管杂志*, 2015, 20(6): 477-479.

[40] Chen C P, Lin Y C, Peng Y H, *et al.* Rosmarinic acid attenuates the lipopolysaccharide-provoked inflammatory response of vascular smooth muscle cell *via* inhibition of MAPK/NF- κ B cascade[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(4): 437.

[41] Zhang Y F, Wang J R, Yang S, *et al.* Tanshinone IIA alleviate atherosclerosis and hepatic steatosis *via* down-regulation of MAPKs/NF- κ B signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 152: 114465.

[42] 范慧婕, 谭章斌, 赵晓山, 等. 四逆散通过 MAPKs/NF- κ B 途径保护脂多糖致 Raw264.7 的细胞炎症[J]. *暨南大学学报 (自然科学与医学版)*, 2019, 40(1): 10-18.

[43] Huang R M, Sun Y, Liu R Y, *et al.* ZeXieYin formula alleviates atherosclerosis by inhibiting the MAPK/NF- κ B signaling pathway in APOE^{-/-} mice to attenuate vascular inflammation and increase plaque stability [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 327: 117969.

[44] Zhang Y F, Ding J, Wang Y R, *et al.* Guanxinkang Decoction attenuates the inflammation in atherosclerosis by regulating

efferoctosis and MAPKs signaling pathway in LDLR^{-/-} mice and RAW264.7 cells[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 731769.

[45] 张曙光. 基于 MAPK/NF-κB 信号通路探讨冠心平治疗稳定性冠心病合并颈动脉粥样硬化炎症反应机制的临床与实验研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2022.

[46] Li Z, Cheng Q, Yu L, *et al.* Dan-Lou tablets reduces inflammatory response *via* suppression of the MyD88/p38 MAPK/NF-κB signaling pathway in RAW 264.7 macrophages induced by ox-LDL[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 298: 115600.

[47] Ma L Y, Liu X L, Lu H X, *et al.* Traditional Chinese medication *Tongxinluo* inhibits inflammatory angiogenesis *via* Bmx/NF-κB/MAPK pathways[J]. *Eur Heart J Suppl*, 2015, 17(suppl_ B): B13-B22.

[48] 张修红, 林 侃, 傅开龙, 等. 基于 PPARγ/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[J]. *中成药*, 2026, 48(3): 1015-1022.

[49] 杜婉英, 翟晨光, 孙雪静, 等. 基于脂质代谢组学探讨麝香通心滴丸对动脉粥样硬化小鼠的影响[J]. *中成药*, 2026, 48(3): 1023-1030.

[50] 李思潼, 顾亚茹, 于泽鹤, 等. 泽泻汤合丹参饮治疗动脉粥样硬化的药理实验及分子生物学作用机制[J]. *世界中医药*, 2025, 20(1): 1-8.

[51] Chan L P, Liu C, Chiang F Y, *et al.* IL-8 promotes inflammatory mediators and stimulates activation of p38 MAPK/ERK-NF-κB pathway and reduction of JNK in HNSCC[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(34): 56375-56388.

[52] Wang C G, Jiang Z X, Du M Y, *et al.* Novel Ser74 of NF-κB/IκBα phosphorylated by MAPK/ERK regulates temperature adaptation in oysters[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 539.

线粒体自噬在动脉粥样硬化中的作用机制及中药调控作用研究进展

张泽华, 刘汉宇, 唐诗韵, 冷玉琳, 谢红艳, 高 泓, 谢春光*
(成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610072)

摘要: 动脉粥样硬化是众多缺血性心血管疾病的共同病理基础。线粒体自噬是细胞内质量控制的关键环节, 也是维持细胞内环境稳态的基石, 其发生异常时会损害内皮细胞功能, 诱导平滑肌细胞凋亡及表型转化, 激活巨噬细胞炎症反应, 促进血小板活化, 加速动脉斑块形成及不稳定转化, 随着研究深入, 靶向线粒体自噬有望成为防治动脉粥样硬化的前景靶点与方向。越来越多的证据表明, 中药可通过多种机制调控线粒体自噬途径, 有效延缓疾病进展。因此, 本文以参与动脉粥样硬化的细胞类型为切入点, 总结线粒体自噬在其中的作用机制, 归纳中药复方、活性成分对线粒体自噬的调控作用, 以期对动脉粥样硬化的中医药临床治疗、基础研究及相关新药开发提供实践参考。

关键词: 中药; 线粒体; 自噬; 动脉粥样硬化; 血管内皮细胞; 血管平滑肌细胞; 巨噬细胞

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2026)07-2282-09

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.07.021

动脉粥样硬化是由脂质驱动的慢性炎症性血管疾病, 为冠心病、心肌梗塞等缺血性心血管疾病的核心理病理基础^[1], 我国约 60% 以上的心血管疾病源于该症状, 死亡率居高不下, 成为城乡居民首要的死亡原因^[2]。尽管现有治疗方法可减缓病情, 但心血管事件进展的残余风险仍然存在^[3], 故深入剖析其发病机制、开发更有效的靶向干预策略成为亟待解决的关键问题。

线粒体自噬作为选择性的巨自噬过程, 是维持线粒体质量控制和细胞内稳态的重要环节^[4], 近年来研究发现, 其异常与动脉粥样硬化进展密切相关, 故重塑线粒体自噬平衡有望成为干预动脉粥样

收稿日期: 2025-04-16

基金项目: 国家中医药管理局中医药创新团队及人才支持计划项目 (ZYCYXTD-C-202209); 四川省自然科学基金重点项目 (2025ZNSFSC0048); 四川省中医药科技产业创新团队专项项目 (2022C012); 成都中医药大学“杏林学者”人才科研计划项目 (MPRC2024006)

作者简介: 张泽华 (1997—), 女, 博士在读, 从事中医药防治内分泌代谢疾病的临床及基础研究。E-mail: 3217344392@qq.com

* **通信作者:** 谢春光 (1964—), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中医药防治内分泌代谢疾病的临床及基础研究。E-mail: xiecg@cudtc.edu.cn

网络出版日期: 2025-06-25

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20250625.0935.002.html>.