

本文引用: 柳 岳, 张书萌, 陆玉雯, 刘映志, 陈伶利, 李 杰. 基于“伏邪学说”探讨铁死亡在冠状动脉粥样硬化性心脏病中的调控机制及中医药干预[J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45(2): 318–324.

基于“伏邪学说”探讨铁死亡在冠状动脉粥样硬化性心脏病中的调控机制及中医药干预

柳 岳, 张书萌, 陆玉雯, 刘映志, 陈伶利, 李 杰*

湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208

[摘要] 冠状动脉粥样硬化性心脏病简称冠心病(CHD), 在全球范围内其高发病率和高死亡率严重威胁人类健康。铁死亡作为一种特征为铁依赖性脂质过氧化的新型细胞死亡方式, 在细胞形态学与生物化学特性上区别于传统的细胞死亡模式。铁过载与脂质过氧化物的积累等机制, 符合中医理论中的“伏邪”概念, 被视为促进铁死亡发生的重要因素, 进而加剧了动脉粥样硬化的病理进程。本文基于“伏邪学说”的视角, 探究铁死亡在 CHD 发病机制中的调控作用, 分析中药及中药复方对铁死亡过程的干预效果, 旨在为中医药在 CHD 的防治领域提供新的理论见解与实践依据。

[关键词] 伏邪学说; 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 铁死亡; 脂质过氧化; 铁过载

[中图分类号] R256.2

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2025.02.018

Exploration of the regulatory mechanism of ferroptosis in coronary atherosclerotic heart disease based on the "latent pathogen theory" and Chinese medicine intervention

LIU Yue, ZHANG Shumeng, LU Yuwen, LIU Yingzhi, CHEN Lingli, LI Jie*

Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China

[Abstract] Coronary atherosclerotic heart disease, also known as coronary heart disease (CHD), is a major global health concern due to its high incidence and mortality rates. Ferroptosis, a novel form of cell death characterized by iron-dependent lipid peroxidation, differs from traditional cell death modes in terms of its morphological and biochemical characteristics. Mechanisms such as iron overload and the accumulation of lipid peroxides, which correspond to the concept of "latent pathogen" in Chinese medicine, are considered important factors that promote ferroptosis, further exacerbating the pathological progression of atherosclerosis. This article, from the perspective of the "latent pathogen theory", explores the regulatory role of ferroptosis in the pathogenesis of CHD and analyzes the intervention effects of Chinese medicine and herbal formulas on the ferroptosis process, so as to provide new theoretical insights and practical evidence for the prevention and treatment of CHD using Chinese medicine.

[Keywords] latent pathogen theory; coronary atherosclerotic heart disease; ferroptosis; lipid peroxidation; iron overload

[收稿日期] 2024-06-29

[基金项目] 国家自然科学基金(81874375); 湖南省自然科学基金课题(2023JJ30452); 湖南省中医药科研重点课题(C2023002); 湖南中医药大学研究生创新课题(2024CX150, 2024CX151, 2024CX152); 湖南省普通高等学校科技创新团队支持项目。

[通信作者] * 李 杰, 男, 博士, 教授, 博士生导师, E-mail: 317768870@qq.com.

冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary heart disease, CHD)简称冠心病是指因冠状动脉粥样硬化导致管腔狭窄或闭塞,进而导致心肌缺血、缺氧或坏死而引发的心脏疾病^[1],是动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)所致器官病变中最常见类型之一,也是临床常见的心血管疾病之一。该病已成为中国乃至全球范围内导致高死亡率的主要疾病之一,对人类生命健康构成严重威胁^[2]。AS是一种持续的炎症性疾病,其特征在于动脉壁内斑块的进行性积聚。这种积累会导致动脉显著狭窄,阻碍血液流动,进而引发组织严重缺氧,此外血栓性血管的自发性堵塞会引发中风和心肌梗死,是全球死亡率上升的主要原因之一^[3]。

研究发现,脂质过氧化物的堆积与AS形成之间存在密切的联系^[4]。铁死亡作为一种新型细胞死亡模式,核心特征为铁依赖性脂质过氧化,其细胞形态学与生化特性均明显区别于传统细胞死亡方式^[5]。经铁死亡诱导剂处理的细胞,其线粒体体积缩减,嵴结构退化乃至消失,线粒体密度增加且出现浓缩,同时线粒体外膜发生破裂^[6]。此外,铁死亡细胞的生化特征还涵盖铁的过度积累、脂质过氧化水平提升、反向转运系统功能障碍、谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)活性受抑、胱氨酸与谷胱甘肽(glutathione, GSH)含量下降^[6]。本研究基于中医学“伏邪学说”理论视角,旨在探讨铁死亡在CHD中的作用机制,分析“伏邪学说”与铁死亡之间的潜在联系以及如何共同促进CHD的发生与发展,从而为CHD的临床诊断与治疗提供科学依据与参考。

1 “伏邪学说”的渊源、发展及其论述

“伏邪学说”的起源最早可追溯至《灵枢·贼风》,经过历代医家的不断阐释与发展,该理论得以逐步构建完善,意指人体在感受邪气后,并不立即发病,而是使病邪在体内潜伏一段时间,待外邪引动或机体正气虚弱时,逾时而发^[7]。随着时代的变迁,伏邪已经不再拘束于外感所致的伏邪(如伏风、伏寒、伏暑、伏湿等),内伤杂病(伏痰、伏瘀、伏毒等)的伏邪也处于主导地位。《素问·阴阳应象大论篇》曰:“冬伤于寒,春必温病;春伤于风,夏生飧泄;夏伤于暑,

秋必痄疰;秋伤于湿,冬生咳嗽。”阐述了四时所感邪气匿藏于体内,不是感而发病,而是潜藏体内,积聚力量,逾时而发。《灵枢·邪气脏腑病形》谓:“正邪之中人也微,先见于色,不知于身,若有若无,若亡若存,有形无形,莫知其情。”指出了“伏邪”潜藏在体内,难以察觉,表现出隐匿性,时有时无。东汉时期张仲景首先提出“伏气”学说。《伤寒杂病论·平脉法》曰:“冬令严寒……中而即病者,名为伤寒;不即病者,寒毒藏于肌肤,至春变为温病,至夏变为暑病。”揭示了伏邪在人体内潜伏、随季节变化而发病的机理^[8]。王燕昌在《王氏医存》言:“伏匿诸病,六淫、诸郁、饮食、瘀血、结痰、积气、蓄水、诸虫皆有之。”这一认识不仅突破了传统外感病因的局限,更将伏邪理论广泛应用于内伤杂病的发病机制中,即邪气若留而不去,便藏匿于肌腠、膜原、脉络等处,匿伏待发^[9]。吴又可在《温疫论》中指出,邪气从口鼻而入,进入“膜原”,在“膜原”伏藏,伏而不发,即“邪伏膜原”。综上可知,“伏邪”在疾病的发病过程中具有强烈的隐匿性与广泛性,邪气潜藏于体内,不立刻发病,逾时潜而发之,伏邪也不再拘束于外感六淫,包括毒邪等一切致病因素。

2 铁死亡与CHD的关系

2012年,DIXON等^[10]在研究爱拉斯汀对具有鼠类肉瘤病毒癌基因同源物突变癌细胞的杀伤机制时,发现其触发了一种独特的铁依赖性非凋亡细胞死亡形式,该细胞死亡方式与其他细胞死亡方式(如细胞凋亡、细胞焦亡和细胞自噬等)有所不同,称之为铁死亡。CHD是一种由AS引起的心血管疾病,AS是一种动脉壁的慢性疾病,其特征是血管内膜的脂质慢性积聚和炎症,是全球最常见的致死原因之一^[11]。该疾病主要与脂质代谢异常和管壁脂质积累有关。脂质过氧化物PE-AA-OOH和PE-AdA-OOH的积累是导致细胞发生铁死亡的关键分子因素,而GPX4则能将这类脂质过氧化物还原成相应的醇类物质^[12]。铁死亡的抑制剂铁抑素-1(ferrostatin-1, Fer-1)通过阻止脂质过氧化物的积累来保护细胞,从而减轻活性氧(reactive oxygen species, ROS)和脂质过氧化带来的损伤^[13]。Fer-1不仅能有效改善AS的病理进程,还能显著缓解CHD的症状^[14]。通过

降低 GPX4 的表达水平,可加速过氧化脂的积累,进而引发心肌细胞的铁死亡^[15]。相反,提高 GPX4 的表达量则能有效减少脂质过氧化,从而抑制 AS 的进展^[16]。GPX4 为预防和治疗 CHD 提供了新的思路和潜在的治疗靶点。为了进一步探索铁死亡与 CHD 之间的关系, HUANG 等^[17]通过深入的生物信息学分析,成功筛选出 5 个与铁死亡密切相关的基因:肿瘤蛋白 P53(tumor protein p53, TP53)、丝裂原激活蛋白激酶 1、信号转导与转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)3、血红素加氧酶 1、环氧化酶 2,这些基因的表达可能与 AS 的发病存在潜在联系。

3 “伏邪学说”与 CHD 中铁死亡的病机联系

在现代医学中,潜伏期是指病原体侵入人体后,出现临床症状之前的一段时间。这段时间内,病原体在人体内繁殖,数量逐渐增多,同时人体的免疫系统对病原体产生免疫应答。中医理论中的“伏邪”致病是指人体内潜伏的某种致病因素或物质。因此,两种概念在某种程度上是相似的,两者都关注到人体内部潜在的因素可能引发疾病,在潜伏期,病原体虽未立即引发症状,但已在体内活动,这些物质类似于中医学的“伏邪”^[18]。“伏邪”以及“伏邪”所致 CHD 则是以正虚(如气虚、阳虚)为基础,而正气亏虚,因虚致实,藏于体内,最终而发。因此,西医学中的潜伏期和中医学的“伏邪”致病理论都强调了人体内部潜在的因素。

3.1 正虚为本是“伏邪”的病理基础

《素问·刺法论篇》载:“正气存内,邪不可干。”当人体正气充盈之时,具有足够的抗邪能力,使病邪无从侵袭。反之,若人体的正气虚弱,则其抗邪能力减弱,难以有效抵御外邪侵扰。同时,若邪气之毒性过猛,即便正气未衰,也可能难以抵御其害。病邪得以乘虚而入,致使机体脏腑组织、气血阴阳的功能失和,逾越正常的生理调节范畴,终成“正不胜邪”之态,疾病由此而生,正虚是导致“伏邪”的一种病理基础。《医学真传·气血篇》曰:“气非血不行,血非气不运。”若气虚日久,必将导致血瘀之症,而血瘀日久,则导致气虚之状,气虚所导致的血瘀证是 CHD 的核心证候,且自病程之初至终,始终伴随其间^[19]。

维持气的充盈与平衡,在预防及治疗 CHD 中占据着至关重要的地位。铁死亡作为一种细胞死亡形式,其特征铁代谢的紊乱,具体表现为铁的蓄积与脂质过氧化物的积累,这些均为触发铁死亡的关键“伏邪”,深刻体现了中医理论中“因虚致实”的理论思想。CHD 的发病与心气亏虚紧密相关,心气亏虚进一步促使有形实邪在体内积聚。当铁离子进入心肌细胞,成为铁池(labile iron pool, LIP)的一部分,当发生心肌缺血和缺氧时 LIP 失衡,导致细胞质和线粒体中氧自由基过氧化的铁负荷,破坏 DNA、蛋白质和脂质,增加对心脏的损伤^[20]。VINCHI 等^[21]在 AS 模型研究中,敲除小鼠载脂蛋白 E 的基因,比较了正常铁负荷下的 ApoE^{-/-}小鼠与铁负荷增加的 ApoE^{-/-}小鼠(携带 ApoE^{-/-}FPN^{wt/C326S})的 AS 程度,前者程度明显较轻,而后者在动脉中膜层观察到大量的铁沉积,表明铁加速了 AS 的病程进展,采用低铁饮食及铁螯合剂治疗铁负荷增加的 ApoE^{-/-}FPN^{wt/C326S}小鼠改善了小鼠的 AS 病程,并显著减少了斑块的数量和面积。铁的过量积累作为实际存在的病理表现,与中医理论中的“伏邪”概念存在紧密的联系。中医理论认为,“伏邪”是由于体内正气虚弱,致使病邪得以隐匿而不显,久之则形成实证,而铁负荷的增加不仅加剧了心肌细胞的损伤,还可能进一步恶化心脏功能。这一病理变化过程中,正气亏虚与铁负荷之间形成恶性循环,铁负荷导致心肌细胞损伤,进一步消耗正气,加重正气亏虚,最终促使“伏邪”在心脏的积聚并发作。

3.2 铁死亡相关蛋白作为“伏邪”参与 CHD 调控

正虚可被视为免疫系统的失衡或紊乱,而“伏邪”以转化细胞、循环肿瘤细胞等为代表,其特征为“正盛则伏而不出,正虚则出而为病”^[22]。在血液循环中,铁的存在形式多种多样,转铁蛋白(transferrin, TF)作为一种含铁蛋白质,主要负责运载人体内的铁离子,并直接参与铁离子的运输和代谢,其中 TF 结合铁(transferrin bound iron, TBI)是最主要的存在形式^[23]。这种形式的铁离子具有较高的稳定性,能够将铁输送至全身各部位,满足机体对铁的需求。铁的摄入和利用需要维持适当的平衡,以避免铁过量造成不良影响,铁在体内的存在形式及其作用机制具有重要生物学意义。铁过载和缺铁常见于心血管

疾病和其他慢性疾病中,且这些铁的代谢紊乱与心脏损伤密切相关。铁在体内过量可通过芬顿反应,引发脂质过氧化,最终导致组织损伤和细胞死亡^[24]。心脏对铁稳态的需求尤为突出,因为心脏需要足够的铁离子以支持氧化磷酸化和氧化还原信号传导等关键生理过程^[24]。铁离子代谢紊乱常表现为隐匿的临床症状,易被忽视。无论铁离子处于超量状态还是缺乏状态,均被视为体内“伏邪”的一种体现,其长期潜伏,通过影响气血、阴阳、脏腑等方面的平衡,逐渐侵蚀身体的正常功能。

在 AS 进程中,TF 的异常上调与凝血酶/凝血因子(factor XIIa, F XIIa)产生相互作用,进而增强了 F XIIa 的活性,TF 还与抗凝血酶(antithrombin, AT)结合,阻断 AT 对凝血蛋白酶的抑制作用,从而诱导高凝状态,TF 过表达会加剧 AS 的程度,通过敲低 shRNA,或使用抗 TF 抗体,或设计的干扰 TF-F XIIa 相互作用的多肽来抑制 TF,均能有效减轻 AS 的病理表现^[25]。当 TF 在病理状态下过度表达时,可触发一系列不良反应。在 AS 或其他心血管疾病中,TF 的异常上调可促进血栓形成,导致高凝状态。这一过程与中医理论中的“伏邪”特征相吻合,即其异常作用在早期并不明显,但随时间推移逐渐累积并最终引发病理状态。因此,TF 的调控为治疗 AS 及相关心血管疾病提供了新的策略方向。针对异常上调的 TF 进行调控,可作为一种治疗 CHD 的新方法。

转铁蛋白受体(transferrin receptor, TFR)是一种位于细胞表面的重要蛋白,其主要功能是摄取铁元素。TFR 能够与 TF 结合,并诱导其内吞进入细胞。这一过程对于维持细胞内铁离子的平衡至关重要^[26]。TFR 作为细胞表面的一种核心蛋白质,对于维持铁元素的平衡以及保障细胞正常生理功能至关重要^[27]。特别是 TFR1 在抑制细胞铁死亡的过程中,作为一种新颖的调节因子,有助于深入揭示铁代谢的机制,并加深对与铁代谢相关疾病发生发展过程的理解^[27]。研究证明,利用 RNA 干扰技术针对 TFR1 进行处理,显著抑制了铁死亡过程,通过在小鼠胚胎纤维母细胞中应用靶向 TFR1 的 shRNA,成功证实了 TFR1 表达的敲低效果,TF 无法有效转运到细胞内,进而抑制了铁死亡的发生,TF 仅能与 TFR1 相互作用,而多种铁螯合剂同样能够通过这种方式

抑制细胞铁死亡,TF 被鉴定为铁死亡的关键调节因子,TF 的杀伤活性取决于其铁负载状态,即 TBI^[28]。因此,调控 TBI 的作用机制可能对铁死亡过程具有重要影响。综上可知,通过下调在铁死亡中起“伏邪”作用的 TF 和 TFR1 的过表达水平,可能是未来治疗 CHD 的新型临床治疗策略。

4 中医药及其复方干预 CHD 铁死亡的研究进展

中医药的治疗思想,尤其是“伏邪学说”与现代疾病治疗机制中病理过程相契合。许多中药及其复方通过抗氧化、抗炎、调节铁代谢等作用,有效抑制铁死亡的发生,改善血管内皮功能,从而缓解 AS 和心血管疾病的进程。

4.1 中药及活性成分

4.1.1 瓜蒌、薤白 瓜蒌、薤白能有效抑制主动脉内皮损伤,其作用机制主要是通过降低炎症因子和黏附分子的水平,减少内皮细胞的脱落,减弱内皮细胞中的线粒体损伤,提升主动脉组织中 GSH 和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的水平,并下调氧化脂质和丙二醛(malondialdehyde, MDA)的水平^[29]。作为中药药对,瓜蒌和薤白具有独特的药性和配伍机制。瓜蒌味苦,性寒,能清热化痰、宽胸散结;薤白味辛,性温,能通阳宣痹、祛痰降浊。基于中医“伏邪学说”,瓜蒌、薤白可针对体内隐匿的“伏邪”进行深层次的清除,通过清除邪气,保护和修复内皮细胞,增强细胞的抗氧化能力,从而有效抑制主动脉内皮损伤的发生与发展。这一作用机制不仅体现了中医扶正祛邪的治疗原则,也彰显了中医“伏邪学说”在现代慢性血管疾病治疗中的独特思维和应用前景。

4.1.2 黄芩素、木犀草素 两种黄酮类化合物黄芩素和木犀草素,在心肌细胞的 I/R 损伤中表现出显著的抗氧化效果。在 H9c2 细胞模型中,黄芩素和木犀草素均能有效抑制 ROS 和 MDA 等氧化应激产物的生成,这些氧化应激产物在心肌细胞中犹如隐匿的“伏邪”,是潜在的损伤因素^[30]。黄芩素和木犀草素通过抑制 ROS 的产生,展现出强大的抗氧化能力,有效防止氧化应激所致的损伤,降低心肌细胞中 ROS 和 MDA 的水平^[31-32]。疾病的预防和治疗重点在

于及时识别和清除体内隐匿的邪气,黄芩素和木犀草素的应用,体现了中医“未病先防”和“既病防变”的理念。两者通过抑制氧化应激和铁死亡等病理过程,在心肌细胞的损伤中起到了积极的预防和治疗作用。

4.1.3 芍药醇 芍药醇是一种源自芍药的生物活性化合物,其通过抑制铁死亡表现出抗 AS 的特性,铁死亡能够启动源自巨噬细胞的泡沫细胞中脂质的积聚,芍药醇通过调节沉寂信息调节因子/促进核转录因子红系 2 相关因子 2/GPX4 信号级联反应,阻止来自巨噬细胞的泡沫细胞中的脂质积聚^[31]。铁死亡诱导的巨噬细胞泡沫细胞中脂质的积聚,可视为微观层面上“伏邪”的一种表现。芍药醇通过抑制铁死亡这一“伏邪”现象,可有效阻止脂质的积聚,达到了驱邪的效果;同时,芍药醇通过调节相关信号通路,增强了机体的自我修复能力,实现扶正的目的。

4.1.4 葛根素 葛根素作为一种从中药葛根中提取的一种主要的异黄酮类化合物,通过扩张冠状动脉及外周动脉,有效改善血液循环,预防血栓形成,降低心肌耗氧量,从而有助于缓解心血管疾病的症状,葛根素或 Fer-1 预处理可减少铁死亡发生,具体表现为 ROS 水平降低和 GSH、ATP 水平升高^[34]。从“伏邪”角度来看,葛根素的作用还体现在其对“瘀血”病理状态的改善上。中医学认为,血瘀是多种疾病的根源,尤其是心血管疾病,血瘀可导致气血运行不畅,进而影响脏腑功能。葛根素通过通经活络、活血化瘀的功效,改善血液流动性,增强血液的输送能力,有助于清除体内淤积的“伏邪”和毒素,实现机体的整体的调理与平衡。

4.2 中药复方

4.2.1 二陈汤合桃红四物汤 二陈汤合桃红四物汤能有效提高 AS 小鼠血清中的 SOD 和 GSH 水平,降低 MDA 水平,表明该复方对改善 AS 小鼠的氧化损伤情况具有积极作用,同时,该复方还能有效抑制 p53 mRNA 的表达,并上调溶质载体家族 7 成员 11、GPX4 mRNA 的水平^[35]。该方具有调理脾胃、祛湿化痰、活血化瘀的功效,能增强抗氧化能力,降低 SOD、GSH 等水平,从而减轻因铁死亡导致的损伤。通过去除体内的“伏邪”,间接改善细胞的氧化应激状态,

有效抑制铁死亡过程,其可能发挥对抗氧化损伤和铁死亡的双重作用。

4.2.2 脉济通颗粒 脉济通颗粒是由预知子、黄芪、桂枝、丹参、茯苓、赤芍组成的中药复方。研究表明^[36],其通过抑制炎性细胞因子来减少炎症,并通过降低低密度脂蛋白水平和促进 ATP 结合盒式蛋白 1 介导的脂质外排从而抑制泡沫细胞的形成,通过减少 AS 形成过程中的脂质过氧化和铁失调来改善铁死亡,抑制二价金属转运蛋白 1 和细胞因子信号转导因子 1/p53 信号通路增强 ROS 清除率并改善铁代谢,通过信号转导及 STAT6 抑制铁死亡并减轻 AS。脉济通颗粒在治疗 AS 及其相关心血管疾病中的应用,体现了中医“伏邪学说”的治疗原则,具有调和体内环境、清除伏邪、增强机体正气的作用,脉济通颗粒为 AS 及其相关心血管疾病的治疗提供了新的思路和方法。

4.2.3 祁仙颗粒 祁仙颗粒是由黄芪、丹参、淫羊藿、木豆组成。祁仙颗粒具有抑制 ROS 的产生、改善氧化应激状态以及降低炎症因子水平的作用,通过激活瞬时受体电位黏液酸受体 1(transient receptor potential mucolipin 1, TRPML1)改善内皮功能障碍,TRPML1 也被作为一种潜在的抑制剂^[37]。AS 的发生被认为与“伏邪”长期滞留在血管内有关,特别是 ROS 等自由基的积累,被视为“伏邪”的典型表现。祁仙颗粒通过清除 ROS、抑制氧化应激、降低炎症反应等作用,能够有效清除体内的“伏邪”,减轻血管壁的损伤,体现了中医“治未病”的原则。

4.2.4 清心解瘀颗粒 清心解瘀颗粒由黄芪、党参、川芎、广藿香、黄连组成。研究表明^[38],清心解瘀颗粒能够降低低密度脂蛋白胆固醇和甘油三酯水平,稳定 AS 斑块,降低铁浓度和氧化应激水平,抑制铁死亡,通过铁死亡的负调控信号通路 GPX4/xCT 抑制铁死亡发生。

铁的过度积累和代谢失调会引发细胞内的氧化应激反应,并通过铁死亡途径损害细胞功能,最终导致血管损伤和动脉硬化。清心解瘀颗粒具有清心解毒、活血化瘀、调和气血的功效,可有效清除体内的“伏邪”,特别是铁离子和氧化物质等有害物质。通过降低体内的铁离子浓度和氧化应激水平,抑制铁死亡的发生。

5 结语

“伏邪”是藏匿于体内的潜在物质,能通过特定通路或靶点影响铁死亡进程,从而促进 AS 的形成。本文探讨“伏邪学说”理论,指出铁死亡中的关键物质可视为“伏邪”,其在铁死亡诱导的 CHD 发生中扮演重要角色。伏邪的触发与正气不足、因虚致实状态有关,结合中医扶正祛邪的治疗原则,应用中医药对铁死亡的干预,有望为 CHD 的预防和治疗提供新方向。

尽管已有研究表明铁死亡与 AS 相关,但其具体机制仍不明确。进一步研究铁死亡相关基因在 AS 中的调控作用,可能成为推动心血管疾病防治领域的突破。未来的研究应探索中医药在调控铁死亡关键途径中的作用,如铁代谢、p53 信号通路、ROS 调控、炎症和自噬通路等,为中医药治疗心血管疾病提供有效方案。

参考文献

- [1] LLOYD-JONES D M, BRAUN L T, NDUMELE C E, et al. Use of risk assessment tools to guide decision-making in the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: A special report from the American heart association and American college of cardiology[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2019, 73(24): 3153-3167.
- [2] 张晋锐, 吴圣贤, 杜雅薇. 基于“寒中于暮”探析动脉粥样硬化的病因病机[J]. *北京中医药大学学报*, 2024, 47(1): 92-96.
- [3] DELLA CORTE V, TODARO F, CATALDI M, et al. Atherosclerosis and its related laboratory biomarkers[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(21): 15546.
- [4] 孙孟艳, 秦合伟, 李彦杰, 等. 血管软化丸调控 Nrf2/xCT/GPX4 通路抑制血管内皮细胞铁死亡改善动脉粥样硬化的作用机制[J]. *北京中医药大学学报*, 2024, 47(3): 383-393.
- [5] 商铭溶, 赵亚男, 张旭阳, 等. 中医药干预铁死亡治疗炎症性肠病的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(11): 245-254.
- [6] KONG Y Y, LI J, LIN R F, et al. Understanding the unique mechanism of ferroptosis: A promising therapeutic target[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2024, 11: 1329147.
- [7] 姚鹏宇, 程广清. 叶天士《临证指南医案》伏邪理论探析[J]. *中医基础医学杂志*, 2021, 27(2): 225-227, 287.
- [8] 吴文军, 刘西洋, 冯全生, 等. 试论伏气学说之“伏”[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(10): 5804-5806.
- [9] 谢春光. 伏邪理论指导下糖尿病大血管病变中医药防治体系的构建[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2022, 28(8): 1205-1209.
- [10] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [11] ZERNECKE A, ERHARD F, WEINBERGER T, et al. Integrated single-cell analysis-based classification of vascular mononuclear phagocytes in mouse and human atherosclerosis[J]. *Cardiovascular Research*, 2023, 119(8): 1676-1689.
- [12] KAGAN V E, MAO G W, QU F, et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis[J]. *Nature Chemical Biology*, 2017, 13(1): 81-90.
- [13] AZUMI M, KUSAMA K, YOSHIE M, et al. Involvement of ferroptosis in eribulin-induced cytotoxicity in ovarian clear cell carcinoma[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2024, 971: 176544.
- [14] 张梦, 萧闵, 蔡婷, 等. 三七皂苷 R1 调控 Nrf2 介导的铁死亡途径改善 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化[J]. *中草药*, 2024, 55(15): 5135-5144.
- [15] 高洋, 秦合伟, 刘丹丹. ACSL4 介导铁死亡及在动脉粥样硬化性心脏病中的潜在作用[J]. *中国组织工程研究*, 2025, 29(6): 1239-1247.
- [16] Autophagy inhibition and ferroptosis activation during atherosclerosis: Hypoxia-inducible factor 1 α inhibitor PX-478 alleviates atherosclerosis by inducing autophagy and suppressing ferroptosis in macrophages[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 20, 161: 114.
- [17] HUANG T C, WANG K J, LI Y W, et al. Construction of a novel ferroptosis-related gene signature of atherosclerosis[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2022, 9: 800833.
- [18] 王家豪, 冷子妍, 花海兵. 柳宝诒伏气温病学说对新型冠状病毒感染潜伏期的防治启示[J]. *中国民间疗法*, 2024, 32(2): 1-5.
- [19] 施长琪, 王莹威. 益气活血通脉法治疗冠心病心绞痛(气虚血瘀证)的临床疗效及对 RDW 影响的临床研究[J]. *中医药学报*, 2023, 51(4): 89-93.
- [20] FAN X B, LI A L, YAN Z P, et al. From iron metabolism to ferroptosis: Pathologic changes in coronary heart disease[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022, 2022(1): 6291889.
- [21] VINCHI F, PORTO G, SIMMELBAUER A, et al. Atherosclerosis is aggravated by iron overload and ameliorated by dietary and pharmacological iron restriction[J]. *European Heart Journal*, 2020, 41(28): 2681-2695.
- [22] 陆鑫熠, 罗斌, 阙祖俊, 等. 基于“正虚伏毒”理论探讨肺结节“炎-癌转化”与中医药防治策略[J]. *上海中医药杂志*, 2023, 57(4): 8-12.
- [23] 岳哲明, 王志彪, 谢文字, 等. 亚甲基蓝下调转铁蛋白减轻创

- 伤性脑损伤后神经细胞铁死亡[J]. 空军军医大学学报, 2024, 15(8): 863-867.
- [24] BI Y G, AJOOBABADY A, DEMILLARD L J, et al. Dysregulation of iron metabolism in cardiovascular diseases: From iron deficiency to iron overload[J]. *Biochemical Pharmacology*, 2021, 190: 114661.
- [25] TANG X P, ZHANG Z Y, FANG M Q, et al. Transferrin plays a central role in coagulation balance by interacting with clotting factors[J]. *Cell Research*, 2020, 30(2): 119-132.
- [26] ZHAO Y, ZHANG H, CUI J G, et al. Ferroptosis is critical for phthalates driving the blood-testis barrier dysfunction via targeting transferrin receptor[J]. *Redox Biology*, 2023, 59: 102584.
- [27] WANG D, LIANG W W, HUO D, et al. SPY1 inhibits neuronal ferroptosis in amyotrophic lateral sclerosis by reducing lipid peroxidation through regulation of GCH1 and TFR1[J]. *Cell Death & Differentiation*, 2023, 30(2): 369-382.
- [28] GAO M H, MONIAN P, QUADRI N, et al. Glutaminolysis and transferrin regulate ferroptosis[J]. *Molecular Cell*, 2015, 59(2): 298-308.
- [29] ZHU L, BAO Y L, LIU Z J, et al. Gualou-Xiebai herb pair ameliorate atherosclerosis in HFD-induced ApoE^{-/-} mice and inhibit the ox-LDL-induced injury of HUVECs by regulating the Nrf2-mediated ferroptosis[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2024, 326: 117892.
- [30] WANG I C, LIN J H, LEE W S, et al. Baicalein and luteolin inhibit ischemia/reperfusion-induced ferroptosis in rat cardiomyocytes[J]. *International Journal of Cardiology*, 2023, 375: 74-86.
- [31] 马春剑, 马晓静, 鲍海咏, 等. 木犀草素调控 Nrf2-Gpx4 介导铁死亡途径抑制 Ang II 诱导心肌细胞肥大[J]. *中药材*, 2022, 45(11): 2731-2736.
- [32] 朱 婷, 岳婷婷, 崔 悦, 等. 黄芩素可缓解蛛网膜下腔出血后神经元的铁死亡[J]. *中国组织工程研究*, 2025, 29(1): 52-57.
- [33] GAO M L, DONG L S, YANG Y L, et al. The anti-atherosclerotic effect of Paeonol against the lipid accumulation in macrophage-derived foam cells by inhibiting ferroptosis via the SIRT1/NRF2/GPX4 signaling pathway[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2024, 708: 149788.
- [34] DING Y, LI W H, PENG S, et al. Puerarin protects against myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting ferroptosis[J]. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 2023, 46(4): 524-532.
- [35] 何信用, 王俊岩, 宋 囡, 等. 二陈汤合桃红四物汤调控 p53/SLC7A11 介导的氧损伤及铁死亡抗动脉粥样硬化的作用及机制研究[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(5): 2344-2348.
- [36] SHI J, YANG M M, YANG S, et al. MaiJiTong granule attenuates atherosclerosis by reducing ferroptosis via activating STAT6-mediated inhibition of DMT1 and SOCS1/p53 pathways in LDLR^{-/-} mice[J]. *Phytomedicine*, 2024, 128: 155489.
- [37] ZHANG M, MAO C H, DAI Y, et al. Qixian granule inhibits ferroptosis in vascular endothelial cells by modulating TRPML1 in the lysosome to prevent postmenopausal atherosclerosis[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2024, 328: 118076.
- [38] 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]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2023, 301: 115852.

(本文编辑 田梦妍)