

·理论探讨·

本文引用: 李灵凌, 于宗良, 张子浩, 李晓雅, 刘昕怡, 袁永芳, 吴敏, 刘龙涛. 基于“血脉癥积”理论探讨动脉粥样硬化铜死亡机制的中医病机及辨治策略[J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45(7): 1325-1331.

基于“血脉癥积”理论探讨动脉粥样硬化铜死亡机制的 中医病机及辨治策略

李灵凌¹, 于宗良^{1,2}, 张子浩¹, 李晓雅¹, 刘昕怡^{1,2}, 袁永芳¹, 吴敏³, 刘龙涛^{1*}

1. 中国中医科学院西苑医院, 中医证候全国重点实验室, 国家中医心血管病临床医学研究中心, 北京 100091;

2. 北京中医药大学研究生院, 北京 100029; 3. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053

[摘要] 动脉粥样硬化(AS)是一种以慢性炎症反应为特征的血管病理改变。铜死亡是一种由细胞内铜离子过量积累导致的细胞死亡形式, 与 AS 的发生发展密切相关, 通过诱导脂质沉积、炎症浸润、平滑肌细胞异常增殖及氧化应激反应等参与 AS 的发生与发展。基于“血脉癥积”理论, 本团队认为 AS 的病机为元气亏虚、因虚致瘀、瘀滞久蕴、化毒致变、瘀毒胶结、积而成癥。在“血脉癥积”理论指导下, 结合铜死亡在 AS 中的作用机制, 本团队提出补虚逐瘀、活血解毒、软坚消癥法论治 AS。本研究以“血脉癥积”为切入点, 在“虚、瘀、毒”理论指导下, 阐释 AS 铜死亡机制的中医内涵并探讨中医诊疗思路, 旨在为 AS 的中医药治疗提供理论依据和辨治策略。

[关键词] 动脉粥样硬化; 血脉癥积; 铜死亡机制; “虚、瘀、毒”病机; 补虚逐瘀法; 活血解毒法; 软坚消癥法

[中图分类号] R256.2

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2025.07.019

TCM pathogenesis and differentiated treatment strategies for cuproptosis mechanisms in atherosclerosis based on the theory of "blood vessel stagnation and accumulation"

LI Lingling¹, YU Zongliang^{1,2}, ZHANG Zihao¹, LI Xiaoya¹, LIU Xinyi^{1,2}, YUAN Yongfang¹,

WU Min³, LIU Longtao^{1*}

1. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Cardiology, State Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Syndrome, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China; 2. Graduate School, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 3. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

[Abstract] Atherosclerosis (AS) is a vascular pathological condition characterized by chronic inflammatory responses. Cuproptosis, a form of cell death induced by excessive intracellular copper ion accumulation, is closely associated with the onset and progression of AS. It participates in AS development by promoting lipid deposition, inflammatory infiltration, abnormal proliferation of smooth muscle cells, and oxidative stress reactions. Based on the theory of "blood vessel stagnation and accumulation," our team proposes that the pathogenesis of AS involves deficiency of Yuan-primordial qi, leading to blood stasis;

[收稿日期] 2025-03-25

[基金项目] 国家科技重大专项项目(2024ZD0522004); 北京市自然科学基金项目(7242257); 首都卫生发展科研专项项目(2022-2-4172); 中国中医科学院西苑医院提升中医药临床循证证据级别研究专项(XYZX0201-09)。

[通信作者] * 刘龙涛, 男, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, E-mail: liulongtao1976@126.com。

prolonged stagnation transforming into toxins, causing pathological changes; and the conglomeration of stasis and toxins, resulting in the formation of accumulations. Guided by this theory and integrating the mechanistic role of cuproptosis in AS, a therapeutic approach is advocated for treating AS, which involves tonifying deficiency and eliminating stasis, activating blood circulation to remove toxins, and softening hardness and resolving accumulations. This study takes "blood vessel stagnation and accumulation" as the entry point, elucidates the TCM connotations of cuproptosis mechanisms in AS under the guidance of the "deficiency, stasis, and toxin" theory, and explores TCM diagnostic and therapeutic strategies. The aim is to provide theoretical foundations and differentiated treatment strategies for TCM interventions in AS.

[**Keywords**] atherosclerosis; blood vessel stagnation and accumulation; cuproptosis mechanism; pathogenesis of "deficiency, stasis and toxin"; tonifying deficiency and eliminating blood stasis; activating blood circulation to remove toxins; softening hardness and resolving accumulations

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种复杂的血管病理过程,其核心特征表现为持续的慢性炎症反应^[1]。AS作为一种炎症性病理改变,以脂质沉积、炎症浸润及细胞外基质在动脉壁沉积,从而引发AS斑块的形成成为主要特点^[2]。流行病学研究发现,AS相关心血管事件所致死亡占全部心血管疾病死亡的61%^[3]。因此,探索AS的干预策略对心血管疾病的治疗至关重要^[4]。铜死亡是近年来新发现的不同于铁死亡、细胞凋亡等的新型细胞死亡形式,其主要特征为一种铜依赖性的细胞死亡模式,其核心机制与线粒体呼吸功能密切相关^[5]。研究发现,铜诱导的细胞死亡和线粒体功能障碍共同促进AS的进展^[6-7]。因此,通过干预铜离子代谢及相关信号通路,可能为AS的治疗提供新的治疗靶点和策略。

西医治疗AS的手段较为成熟,但其多以降脂稳斑、抗炎及手术干预为主,存在不良反应多、疗效不佳、并发症多等风险^[8-9]。中医药具有多层次、多靶点、整体调节和协同治疗等优势,在AS的治疗方面表现出巨大潜力^[10-11]。国医大师陈可冀院士及其团队结合多年临床经验,提出“瘀、毒”为AS易损斑块的中医学病机^[12]。本团队基于“瘀毒”理论提出“血脉癥积”学说^[13-15],在此基础上进行丰富拓展,认为元气亏虚为AS的始动环节,因虚致瘀,瘀久酿毒,瘀毒互结血脉,提出“虚、瘀、毒”为AS发生与发展的关键病机。基于此,本文以“血脉癥积”为切入点,在“虚、瘀、毒”病机理论的指导下,深入探讨“血脉癥积”与AS铜死亡机制的相关性,并提出补虚逐瘀、活血解毒、软坚消癥法治疗AS,为中医药治疗AS提供科学理论依据和创新治疗策略。

1 “血脉癥积”理论内涵

“血脉”一词最早源于《素问·痿论篇》。《素问·脉

要精微论篇》曰“夫脉者,血之府也”,《灵枢·决气》载“壅遏营气,令无所避,是谓脉”,均阐释了血与脉的关系。张会永等^[16]通过系统梳理《黄帝内经》中“血脉”的内涵,从中医基础理论层面阐释了“血脉”作为血液输布管道的内涵。《濒湖脉学·四言举要》载“脉乃血脉,气血之先,血之隧道,气息应焉”,阐释气、血、脉三者相关性,并指出脉道通利是气血得以正常运行的基础。《灵枢·平人绝谷》载:“血脉和利,精神乃居。”血脉通利,气血和调,阴阳平和,则机体得以进行正常生命活动。《灵枢·小针解》载:“菀陈则除之,去血脉也。”此处的“血脉”指瘀瘀等病理产物。由此可见,“血脉”具有代指人体血管及病理产物的双重含义,共同构成现代血脉理论体系框架。

关于“癥积”的最早阐述见于《灵枢·百病始生》:“凝血蕴里而不散,津液涩渗,着而不去,而积皆成矣。”李中梓认为,积聚之病,多由气滞血瘀、痰湿凝结而成。血脉以调畅、通利为善。气血运行不畅,痰湿、瘀毒等病理产物凝滞血脉,日久则成癥积之变。孙一奎在《赤水玄珠全集·积聚门》指出:“殊不知有形质之物,积滞不行,则为之积,五脏六腑俱有之。”癥积为有形病理产物,留滞脉络,阻滞气血,五脏六腑皆可存在。《素问·举痛论篇》言:“寒气客于小肠膜原之间……血气稽留不得行,故宿昔而成积矣。”此论述阐明寒邪侵袭导致血气凝滞、久而成积的病理过程,为后世癥积理论的形成奠定基础。以上可见,癥积为体内有形可征、固定不移,由邪气积聚而成之结块。癥积之病,五脏六腑皆可罹患,若其病邪结聚于血脉之中,阻滞气血运行,则成“血脉癥积”。

2 铜死亡与AS

2.1 铜死亡的发生机制

铜作为人体必需的微量元素,在线粒体呼吸、抗

氧化及神经递质合成等关键生理过程中发挥不可替代的作用^[17-18]。细胞中铜离子的动态平衡对维持生命活动的稳态至关重要,铜元素过多与不足均会对人体造成不良影响。铜死亡是近期由 TSVETKOV 等^[5]发现的新型细胞死亡模式,二价铜离子在铁氧化还原蛋白 1(ferredoxin 1, FDX1)的催化作用下发生还原反应,转化为具有更强反应活性的一价铜离子,进而触发细胞程序性死亡。TSVETKOV 团队认为,在线粒体呼吸过程中,细胞内过量铜离子与三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA)脂酰化成分结合,促使蛋白聚集,触发细胞毒性应激反应,从而导致细胞死亡^[5]。FDX1 作为脂酰化过程的上游调节因子,其在促进线粒体 TCA 相关蛋白质的脂酰化过程中发挥重要作用^[5,19]。在细胞内铜离子浓度异常升高条件下,FDX1 与脂酰化修饰的二氢硫辛酰转乙酰基酶(dihydrolipoamide acetyltransferase, DLAT)发生特异性分子结合,诱导 DLAT 发生构象改变,形成不溶性的低分子聚合物,产生细胞毒性作用,进而诱发线粒体功能障碍,引发蛋白质毒性应激,最终启动细胞程序性死亡过程^[19-20]。

2.2 铜死亡在 AS 中的作用机制

近年来研究表明,铜离子浓度升高与心血管疾病的发病风险呈现显著的相关性^[21-22]。在 AS 病程发展的早、中、晚期,铜死亡的作用机制存在明显差异,现阐述如下。

2.2.1 早期——内皮功能障碍与脂质代谢紊乱期 铜死亡主要通过引发内皮功能障碍及脂质代谢紊乱在 AS 早期发挥作用。过量的铜离子可通过芬顿反应催化羟基自由基的形成,从而导致氧化应激和炎症反应,引发内皮功能障碍^[23]。铜离子在低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)的氧化修饰过程中发挥关键催化作用,过量的铜离子可促使滞留在血管内皮下的 LDL 氧化为氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL),从而加速 AS 的病理进展^[24-26]。

2.2.2 中期——斑块形成与平滑肌增殖期 AS 中期阶段斑块形成,铜死亡主要通过诱导平滑肌细胞增殖参与 AS 中期的病理进程。线粒体对铜水平具有高度敏感性,过量铜离子可能通过改变关键酶,从而引发线粒体功能和结构异常^[27]。研究表明,线粒体形态异常改变及生物能量代谢紊乱,可能是驱动血管平滑肌细胞异常增殖的关键机制^[28]。铜过载可通

过特异性靶向 TCA 中的脂酰化蛋白诱发铜死亡,导致线粒体功能严重受损,从而激活缺氧诱导因子-1 α 并上调血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达^[5]。VEGF 以旁分泌方式作用于血管平滑肌细胞,通过磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 通路促进平滑肌细胞增殖和表型转化,从而参与 AS 斑块形成的病理进程^[29]。

2.2.3 晚期——斑块不稳定与血栓形成期 AS 发病晚期常以斑块不稳定为主要特征,表现为炎症细胞大量浸润、平滑肌细胞凋亡增加、坏死核心扩大及纤维帽变薄等^[30]。铜死亡核心机制是铜离子与脂酰化的 TCA 循环蛋白结合,诱导蛋白聚集与铁硫簇蛋白失活,从而引发线粒体功能崩溃和细胞死亡^[5]。研究表明,在 AS 斑块中,铜死亡相关调控基因(如 FDX1)表达水平显著上调,提示铜死亡可能在内皮细胞和平滑肌细胞损伤中发挥作用^[31]。这类细胞死亡将削弱纤维帽结构的稳定性,增加斑块破裂风险^[32-33]。同时,铜死亡也可能通过调节免疫细胞浸润和促炎通路,进一步破坏局部稳态,促进血栓形成^[34-35]。因此,铜死亡是导致 AS 斑块不稳定性及血栓形成的重要机制。

3 从“血脉癥积”探讨 AS 铜死亡的发病机制

“血脉癥积”与“虚、瘀、毒”病机演变过程密切相关。元气亏虚,因虚致瘀,瘀久酿毒,瘀毒互结,积而成癥,而成“血脉癥积”之变。“虚、瘀、毒”不仅是一种病理现象,更是一种病机演变趋势,其深刻揭示了病邪、病性及病势等理论内涵。在 AS 铜死亡过程中,“虚、瘀、毒”病机演变贯穿全程:初期铜代谢紊乱引发的线粒体功能障碍及能量耗损属“气虚”之候,中期脂质积聚、炎症因子释放及蛋白聚集呈“瘀滞”之态,终末阶段氧化应激及细胞死亡为“毒损”之变。最终,瘀毒胶结,积而成癥,形成以“癥积”为表征的 AS 斑块。

3.1 元气亏虚,因虚致瘀

《医宗必读·积聚》曰:“积之成也,正气不足,而后邪气踞。”体内瘀血等病理产物的形成,其本在于正气亏虚,元气不足,致邪气乘虚内侵,留滞为积。故正气不足乃疾病发生之内在根本。王清任在《医林改错·论抽风不是风》中有言:“元气既虚,必不能达于血管,血管无气,必停留而瘀。”《仁斋直指方·血气卫论》载:“气有一息之不运,则血有一息之不行。”

气为血之帅,气行则血行。元气充盛,则气机调畅,血随气行,脉道通利;元气亏虚,推动失司,则血行迟滞,甚则瘀血内阻,变生诸证。

线粒体作为细胞能量代谢的中枢,普遍分布于真核细胞内,其通过氧化磷酸化途径催化三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的生物合成^[36]。这种高能分子为细胞正常生理活动的维持提供了必需能量支持。从微观层面来看,线粒体的功能与中医理论中的“气”在作用机制和生理意义上存在一定的相似性^[37]。线粒体能量代谢功能障碍与中医理论中的“元气亏虚”在病理生理层面具有类比性。线粒体基质内铜离子浓度的升高消耗大量 ATP,进而引起 ATP 水平的降低^[38]。当血清中铜离子浓度升高时,可大量耗损 ATP,致元气亏虚,气虚则推动无力,血行不畅,滞于脉中,终致瘀血内生。元气亏虚是 AS 发生发展的始动环节。

3.2 瘀滞久蕴,化毒致变

陈可冀院士及其团队经多年深入研究,提出瘀毒为冠状动脉疾病的核心病机^[12]。基于此,本团队提出“因瘀致毒,瘀毒互结”是冠心病转归及病情恶化的关键环节^[13]。瘀阻日久,酿毒生变。毒邪暴戾峻烈、秽浊迅猛,与瘀血搏结,则病势深重、久则难解。瘀血有形可察,毒邪无形可遁,瘀毒相搏,互为因果,损伤脉络,变证迭起。瘀毒胶结是癥积内生的基础,癥积内生是瘀毒胶结的必然趋势。

铜死亡通过诱导线粒体功能障碍导致脂质紊乱、氧化应激及炎症因子的释放等病理表现^[35],在一定程度上与瘀毒病机相似。研究发现,血清铜水平与冠状动脉粥样硬化性心脏病发病风险呈正相关,其机制可能与铜离子参与脂质代谢调控、促进 LDL 氧化以及诱导炎症反应介导的细胞损伤密切相关^[39]。过量铜通过促进 ox-LDL 的生成,在 AS 中发挥关键作用^[40]。铜作为一种氧化活性金属,其水平的变化可促进活性氧(reactive oxygen species, ROS)的生成,继而诱发氧化应激反应^[41]。一氧化氮(nitric oxide, NO)是调节内皮功能和血管张力的关键因子。铜过量可诱导诱生型一氧化氮合酶表达上调,促使 NO 及过氧亚硝酸盐过量生成。过氧亚硝酸盐作为一种强效氧化剂,可加剧氧化应激损伤^[42-43]。因此,铜死亡过程中的脂质沉积、氧化应激及相关促炎因子等释放,都可视为“瘀滞久蕴,化毒致变”这一中医病机的微观病理表现。

3.3 瘀毒胶结,积而成癥

AS 斑块的形成,在一定程度上与“瘀毒胶结、积而成癥”的病机吻合。从微观角度分析,AS 斑块与中医学“癥积”有形可征、固定不移的病理特征具有高度相似性。瘀毒交织为患,戕害血脉,积而成癥,癥积一旦形成,可作为一种继发性致病因素,进一步阻碍气血运行,若不及时干预,则可形成恶性循环,终致病程迁延难愈。因此,系统探析癥积的病理表征及内在机制,可为 AS 的临床辨证论治提供重要的理论支撑。

在铜死亡过程中,铜离子通过与 TCA 中脂酰化成分特异性结合,导致关键酶构象改变及活性异常,进而引发线粒体功能障碍^[9]。线粒体功能障碍可促进脂质沉积、氧化应激、炎症反应及血管平滑肌细胞增殖,这些病理过程共同参与并加速 AS 斑块的形成及其不稳定性^[35,44]。因此,脂质沉积、炎症因子释放及氧化应激反应等可视为“瘀毒胶结”的微观病理表现,这些病理过程所导致的 AS 斑块形成,与中医理论中血脉内生癥积的病理特征高度吻合。

4 “血脉癥积”理论指导下调控铜死亡治疗 AS

4.1 补虚逐瘀,通利血脉

元气亏虚是 AS 发生发展的始动环节。因虚致瘀、血脉瘀阻是 AS 初期病机。《景岳全书·积聚论治》曰:“治积之要,在知攻补之宜。”临证之际,气虚与瘀血常相兼为病,互为因果,终致血脉阻滞。故针对 AS 早期,治当以益气补虚固其本,佐以活血化瘀治其标,标本兼施,使元气充盛则血运畅达,瘀浊得祛则络脉通利,方可有效治疗 AS。

铜死亡会导致线粒体功能障碍和能量代谢紊乱^[27]。HUANG 等^[45]研究发现,使用人参皂苷干预 H9C2 心肌细胞后,通过靶向沉默信息调节因子 2 同源蛋白 1 多个位点,可促进线粒体生物合成及氧化磷酸化复合物表达,促进 ATP 生成并保护线粒体功能。活血类中药丹参中的有效成分丹酚酸具有抗凝和溶栓作用^[46]。研究表明,酚酸类物质通过羟基、羧基结构螯合铜离子,促进抗氧化剂的生成,减少 ROS 对细胞的损伤,从而发挥抗 AS 的作用^[47]。基于此,本团队在治疗 AS 初期创制益气通脉方,其组方严谨,配伍精当:以生黄芪为君,大补脾肺之气,佐以党参、白术健脾益气;臣以丹参、川芎活血行气;佐使赤芍、三七粉化瘀通脉;少佐陈皮理气和中。疏其血

气,令其调达,标本兼治,消补并行,共奏补虚逐瘀、通利血脉之效,以截断毒邪内生、癥积成形之机。

4.2 活血化瘀,清解毒邪

瘀毒是 AS 发展转归及恶化的关键病机,亦是癥积形成的必经阶段。因瘀血内阻,久羁脉络,郁而化热,热盛酿毒,终致瘀毒交织,损及脉道。治疗当遵“活血化瘀以通其滞,清热解毒以化其毒”之法,使毒邪得清,瘀浊得化,则癥积无由而生。针对 AS 斑块欲成之际,需注重解毒活血并举,以清解瘀毒为要,方能截断病势,以防癥积内生,此“既病防变”之谓也。

铜死亡可导致线粒体功能障碍,引发脂质沉积、炎症因子释放及氧化应激反应等^[27,35],此过程可视作瘀毒胶结的微观层面体现。课题组前期研究发现,解毒活血中药可通过抗炎、抑制细胞外基质降解等途径发挥抗 AS 及稳定 AS 斑块的作用^[48]。铜离子过载时,可激活核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B) 通路诱发炎症反应。川芎和赤芍有效组分配伍可减少脂质沉积,降低 NF- κ B p65、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的表达,从而发挥抗 AS 及稳定斑块的作用^[49]。研究表明,黄芩苷可通过调控黏附因子、血小板衍生生长因子等的表达,减轻血管内皮细胞损伤,抑制 AS 斑块的形成^[50]。此外,黄芩苷还可显著抑制平滑肌细胞的异常增殖,进一步发挥其抗 AS 作用^[51]。黄芩中的黄酮类化合物具有显著的降脂作用^[52]。研究发现,黄酮类化合物可通过减少 LDL 上的铜结合位点,抑制铜离子介导的 LDL 氧化,从而发挥抗 AS 的作用^[53]。MENG 等^[54]发现大黄素可降低炎症因子的表达,抑制 TNF- α 引起的主动脉平滑肌细胞中 NF- κ B 的活化,通过阻止 NF- κ B 激活以发挥抗炎作用,延缓 AS 病情。在治疗上,本团队以《医林改错》解毒活血汤为基础方进行化裁运用。在此基础上,酌加山楂以增强活血消积之功,加虎杖、黄芩、大黄以加强清热解毒之效。如此组方,使热毒得清,瘀血得化,共奏活血化瘀、清解毒邪之效。

4.3 软坚散结,以消癥积

瘀血内阻日久,郁而化热,热极生毒,瘀毒搏结,终成癥积。从微观角度看,癥积内生的病机演变与 AS 斑块的形成过程颇为相似。针对已成之癥积,当以软坚散结为治疗大法,配合活血解毒、益气扶正等治法,循序渐进,缓消癥块。

叶小汉教授研发的心脉康片,以三棱、莪术、鳖甲等药物组方,具有行气破血、软坚消积之效,临床应用疗效显著^[55-56]。药理学研究表明,心脉康片可通过保护血管内皮、调节脂质代谢及抑制炎症反应等多重机制,发挥抗 AS 功效^[57]。铜死亡引发的蛋白毒性应激伴随细胞内大量 ROS 的生成,而 ROS 是 AS 病变的重要诱因之一。过量 ROS 激活 p38 信号通路,促进白细胞介素-6 等炎症因子的释放,进而诱导血管平滑肌细胞增殖,导致脂质沉积,加速 AS 的发展^[58]。研究发现,海藻酸可通过降低胆固醇水平,减少脂质沉积,发挥其抗 AS 的作用^[59]。以上药物的治疗机制与中医“消癥散结”理论高度契合,基于此,针对癥积已成的治疗,团队以海藻玉壶汤为基础方进行化裁运用。原方以海藻、昆布为君,化痰软坚;贝母、半夏为臣,消痰散结;佐以青皮、陈皮理气,当归、川芎活血,独活通络,甘草调和诸药。本团队在此基础上,酌加鳖甲以增强软坚消癥之效,牡蛎加强化痰散结之功,三棱、莪术活血消积。既承海藻玉壶汤化痰软坚之旨,又增消癥散结之力,使瘀毒去、癥积消,共奏软坚散结、消癥化积之功。

5 讨论

本文以“血脉癥积”理论为切入点,在“虚、瘀、毒”理论指导下,阐释“血脉癥积”理论内涵,探析了基于“血脉癥积”理论 AS 铜死亡发病机制,并提出补虚逐瘀、活血解毒、软坚消癥法论治 AS。“血脉癥积”的本质在于元气亏虚,因虚致瘀,瘀毒互结,癥积内生。在治疗上,当扶正与祛邪兼施,标本兼顾,消补共济,以期元气充、瘀毒清、癥块消之效。

铜死亡作为新型细胞死亡方式受到关注,但其在 AS 中的作用仍处于初步探索阶段。现有研究提示,其可能通过诱导氧化应激、线粒体功能障碍和炎症反应参与 AS 进展,但具体分子机制及相互作用网络尚未得到充分阐明,相关生物标志物的诊断价值和临床检测手段尚未明确。未来应深入解析铜死亡在斑块形成、内皮功能障碍和血管炎症中的作用,结合中医药调节铜死亡和抗氧化应激方面的潜在优势,探索干预路径,为 AS 的早期诊断与精准治疗提供新思路。

参考文献

- [1] LIBBY P, RIDKER P M, HANSSON G K. Progress and chal-

- lenges in translating the biology of atherosclerosis[J]. *Nature*, 2011, 473(7347): 317–325.
- [2] FAN J L, WATANABE T. Atherosclerosis: Known and unknown[J]. *Pathology International*, 2022, 72(3): 151–160.
- [3] ZHAO D, LIU J, WANG M, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in China: Current features and implications[J]. *Nature Reviews Cardiology*, 2019, 16(4): 203–212.
- [4] WEBER C, NOELS H. Atherosclerosis: Current pathogenesis and therapeutic options[J]. *Nature Medicine*, 2011, 17(11): 1410–1422.
- [5] TSVETKOV P, COY S, PETROVA B, et al. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins[J]. *Science*, 2022, 375(6586): 1254–1261.
- [6] 朱文俊, 张议月, 罗秀菊, 等. 铜及其复合物在心血管疾病中的作用[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2023, 48(11): 1731–1738.
- [7] 房慧琴, 马晓维, 陈 秋, 等. 基于生物信息学探讨与铜死亡相关的早、晚期动脉粥样硬化的差异基因及潜在标志物[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(11): 938–944.
- [8] LEE C W, KANG S J, AHN J M, et al. Comparison of effects of atorvastatin (20 mg) versus rosuvastatin (10 mg) therapy on mild coronary atherosclerotic plaques (from the ARTMAP trial)[J]. *The American Journal of Cardiology*, 2012, 109(12): 1700–1704.
- [9] 王雪可, 崔应麟, 马瑞红. 颈动脉粥样硬化斑块中西医结合研究进展[J]. *新中医*, 2021, 53(6): 6–9.
- [10] 刘思彤, 沈 融, 王兆政, 等. 益气活血化痰方对老年颈动脉粥样硬化患者低密度脂蛋白免疫复合物影响的临床研究[J]. *四川中医*, 2024, 42(3): 92–96.
- [11] 陈卓铭, 刘小灵, 黄 娜, 等. 温阳活血解毒方调控 RIPK1/NL-RP3/Caspase-1 稳定动脉粥样硬化易损斑块的作用研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2024, 33(22): 3067–3072, 3087.
- [12] 张京春, 陈可冀. 瘀毒病机与动脉粥样硬化易损斑块相关的理论思考[J]. *中国中西医结合杂志*, 2008, 28(4): 366–368.
- [13] 李晓雅, 王松子, 孙 卓, 等. 以“因瘀致毒, 瘀毒互结致变”理论诊治冠心病经验[J]. *中国中西医结合杂志*, 2021, 41(10): 1248–1250.
- [14] 陈纪焯, 李晓雅, 张晓因, 等. 基于“血脉微癥”理论探讨动脉粥样硬化斑块防治思路[J]. *中国中西医结合杂志*, 2023, 43(11): 1366–1370.
- [15] 张静怡, 陈纪焯, 于宗良, 等. 瘀毒脉积与泛血管疾病诊疗思路探析[J]. *中国中西医结合杂志*, 2025, 45(2): 235–240.
- [16] 张会永, 张 哲, 杨美林. 《黄帝内经》“血脉”理论发微[J]. *中医基础医学杂志*, 2011, 17(6): 596–598.
- [17] FESTA R A, THIELE D J. Copper: An essential metal in biology[J]. *Current Biology*, 2011, 21(21): R877–R883.
- [18] KIM B E, NEVITT T, THIELE D J. Mechanisms for copper acquisition, distribution and regulation[J]. *Nature Chemical Biology*, 2008, 4(3): 176–185.
- [19] TANG D L, CHEN X, KROEMER G. Cuproptosis: A copper-triggered modality of mitochondrial cell death[J]. *Cell Research*, 2022, 32(5): 417–418.
- [20] COBINE P A, BRADY D C. Cuproptosis: Cellular and molecular mechanisms underlying copper-induced cell death[J]. *Molecular Cell*, 2022, 82(10): 1786–1787.
- [21] 康军聪. 体检人群锌、铜、镁、钙元素与颈动脉内膜中层厚度相关性研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- [22] ZHOU D L, MAO Q, SUN Y P, et al. Association of blood copper with the subclinical carotid atherosclerosis: An observational study[J]. *Journal of the American Heart Association*, 2024, 13(9): e033474.
- [23] ALI S A, BOMMARAJU S, PATWA J, et al. Melatonin attenuates extracellular matrix accumulation and cardiac injury manifested by copper[J]. *Biological Trace Element Research*, 2023, 201(9): 4456–4471.
- [24] LIU H, GUO H R, JIAN Z J, et al. Copper induces oxidative stress and apoptosis in the mouse liver[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 2020(1): 1359164.
- [25] ESTERBAUER H, GEBICKI J, PUHL H, et al. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL[J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 1992, 13(4): 341–390.
- [26] BATTY M, BENNETT M R, YU E. The role of oxidative stress in atherosclerosis[J]. *Cells*, 2022, 11(23): 3843.
- [27] ARCIELLO M, ROTILIO G, ROSSI L. Copper-dependent toxicity in SH-SY5Y neuroblastoma cells involves mitochondrial damage[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2005, 327(2): 454–459.
- [28] SALABEI J K, HILL B G. Mitochondrial fission induced by platelet-derived growth factor regulates vascular smooth muscle cell bioenergetics and cell proliferation[J]. *Redox Biology*, 2013, 1(1): 542–551.
- [29] SEMENZA G L. Pharmacologic targeting of hypoxia-inducible factors[J]. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 2019, 59: 379–403.
- [30] STONEMAN V E A, BENNETT M R. Role of apoptosis in atherosclerosis and its therapeutic implications[J]. *Clinical Science*, 2004, 107(4): 343–354.
- [31] CHEN Y T, XU X H, LIN L, et al. Identification of three cuproptosis-specific expressed genes as diagnostic biomarkers and therapeutic targets for atherosclerosis[J]. *International Journal of Medical Sciences*, 2023, 20(7): 836–848.
- [32] BENTZON J F, OTSUKA F, VIRMANI, et al. Mechanisms of plaque formation and rupture[J]. *Circ Res*, 2014, 114(12): 1852–1866.
- [33] CLARKE M C, FIGG N, MAGUIRE J J, et al. Apoptosis of vascular smooth muscle cells induces features of plaque vulnerability in atherosclerosis[J]. *Nat Med*, 2006, 12(9): 1075–1080.
- [34] CUI Y T, CHEN Y Y, GAN N, et al. A novel cuproptosis-related diagnostic gene signature and differential expression validation in atherosclerosis[J]. *Molecular Biomedicine*, 2023, 4(1): 21.
- [35] YANG S J, LI Y J, ZHOU L J, et al. Copper homeostasis and

- cuproptosis in atherosclerosis: Metabolism, mechanisms and potential therapeutic strategies[J]. *Cell Death Discovery*, 2024, 10: 25.
- [36] GAUTHERON D C. Mitochondrial oxidative phosphorylation and respiratory chain: Review[J]. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 1984, 7: 57-61.
- [37] 夏冉, 王荃, 戴小华, 等. 益气活血类中药干预线粒体质量控制治疗心力衰竭的实验研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(5): 206-213.
- [38] 周曼丽, 周霞辉, 张宜帆, 等. 基于“心主血脉”理论探讨冠心病血瘀证形成机制[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2023, 31(2): 105-107.
- [39] KUNUTSOR S K, DEY R S, LAUKKANEN J A. Circulating serum copper is associated with atherosclerotic cardiovascular disease, but not venous thromboembolism: A prospective cohort study[J]. *Pulse (Basel, Switzerland)*, 2021, 9(3/4): 109-115.
- [40] KATTOOR A J, KANURI S H, MEHTA J L. Role of ox-LDL and LOX-1 in atherogenesis[J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2019, 26(9): 1693-1700.
- [41] 谢安娜, 刘国一, 张孙正远, 等. 过渡金属积累与细胞衰老[J]. *生理学报*, 2024, 76(3): 418-428.
- [42] FÖRSTERMANN U, MÜNDEL T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: From marvel to menace[J]. *Circulation*, 2006, 113(13): 1708-1714.
- [43] PACHER P, BECKMAN J S, LIAUDET L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease[J]. *Physiological Reviews*, 2007, 87(1): 315-424.
- [44] HUYNH D T N, HEO K S. Role of mitochondrial dynamics and mitophagy of vascular smooth muscle cell proliferation and migration in progression of atherosclerosis[J]. *Archives of Pharmacological Research*, 2021, 44(12): 1051-1061.
- [45] HUANG Q X, SU H, QI B, et al. A SIRT1 activator, ginsenoside Rc, promotes energy metabolism in cardiomyocytes and neurons[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2021, 143(3): 1416-1427.
- [46] 胡蕊蕊, 付慧, 韩晓燕, 等. 丹参“药对”及制剂对心血管保护的药理作用与临床研究进展[J]. *中医药学报*, 2023, 51(5): 106-110.
- [47] STREJCKOVA A, DVORAK M, KLEJDUS B, et al. The strong reaction of simple phenolic acids during oxidative stress caused by nickel, cadmium and copper in the microalga *Scenedesmus quadricauda*[J]. *New Biotechnology*, 2019, 48: 66-75.
- [48] 刘龙涛, 郑广娟, 张文高, 等. 虎杖与山楂提取物配伍干预颈动脉粥样硬化患者的随机对照临床试验[J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(6): 1115-1119.
- [49] 袁蓉, 施伟丽, 信琪琪, 等. 川芎-赤芍药对研究进展[J]. *环球中医药*, 2019, 12(5): 808-811.
- [50] ZHAO J F, WANG Z T, YUAN Z L, et al. Baicalin ameliorates atherosclerosis by inhibiting NLRP3 inflammasome in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Diabetes & Vascular Disease Research*, 2020, 17(6): 1479164120977441.
- [51] LUAN Y, CHAO S, JU Z Y, et al. Therapeutic effects of baicalin on monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension by inhibiting inflammatory response[J]. *International Immunopharmacology*, 2015, 26(1): 188-193.
- [52] ZEKA K T, RUPARELIA K, ARROO R R J, et al. Flavonoids and their metabolites: Prevention in cardiovascular diseases and diabetes[J]. *Diseases (Basel, Switzerland)*, 2017, 5(3): 19.
- [53] WANG W, ZHANG X L, LIU Q L, et al. Study on extraction and antioxidant activity of flavonoids from *Hemerocallis fulva* (daylily) leaves[J]. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 2022, 27(9): 2916.
- [54] MENG L, YAN D M, XU W D, et al. Emodin inhibits tumor necrosis factor- α -induced migration and inflammatory responses in rat aortic smooth muscle cells[J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2012, 29(6): 999-1006.
- [55] 周典华, 叶健烽, 叶小汉, 等. 心脉康对冠状动脉粥样硬化患者中医证候疗效及对血脂的影响[J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2021, 9(6): 54-56, 132.
- [56] 盛文娟, 侯焱均, 叶小汉. 心脉康片预防冠脉介入术后再狭窄50例的临床观察[J]. *北方药学*, 2017, 14(3): 63.
- [57] 张淑颖, 陈达满, 叶小汉. 基于网络药理学和细胞实验探究心脉康片治疗动脉粥样硬化性心血管病的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(3): 196-203.
- [58] YEH C C, WU J Y, LEE G L, et al. Vanadium derivative exposure promotes functional alterations of VSMCs and consequent atherosclerosis via ROS/p38/NF- κ B-mediated IL-6 production[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(24): 6115.
- [59] 高慧娟, 李欣, 张蕾, 等. 海藻糖增强嗜酸乳杆菌 GDM-CC1.208 抑制动脉粥样硬化作用研究[J]. *青岛大学学报(自然科学版)*, 2023, 36(3): 21-26, 33.

(本文编辑 田梦妍)