

·综述·

本文引用: 袁 野, 于海睿, 皇甫海全, 刘怡雯, 刘彩惠, 赵 钢, 范增光. 基于外泌体-细胞衰老交互作用机制探讨中药复方抗动脉粥样硬化的研究进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45(11): 2225-2231.

基于外泌体-细胞衰老交互作用机制探讨中药复方 抗动脉粥样硬化的研究进展

袁 野^{1,2,3}, 于海睿⁴, 皇甫海全⁴, 刘怡雯⁵, 刘彩惠⁵, 赵 钢², 范增光^{3*}

1. 鸡西市人民医院医疗集团, 黑龙江 鸡西 158119; 2. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040; 3. 江西中医药大学附属医院, 江西 南昌 330006; 4. 深圳市罗湖区中医院, 广东 深圳 518000; 5. 江西中医药大学, 江西 南昌 330004

〔摘要〕外泌体介导的细胞间信息传递与细胞衰老形成的“炎症-衰老循环”, 揭示了动脉粥样硬化(AS)的核心病理机制。本研究系统梳理了外泌体与细胞衰老在 AS 病程中的交互作用机制: 一方面, 衰老细胞释放的外泌体可携带炎症因子、衰老相关分泌表型(SASP)等物质, 诱导邻近细胞发生功能异常与衰老表型转换, 加重血管壁炎症状态; 另一方面, 受损血管内皮细胞、巨噬细胞等分泌的外泌体, 又可通过调控微小核糖核酸、蛋白质等信号分子的传递, 进一步激活细胞衰老通路, 形成恶性循环。这种协同致病模式在脂质代谢紊乱、血管内皮损伤、斑块稳定性失衡等多个病理环节中发挥关键作用。同时, 本文系统整合了黄芪桂枝五物汤、血府逐瘀汤等经典中药复方干预 AS 的相关研究证据, 发现此类复方可通过调节外泌体内容物组成、阻断衰老信号通路传递、下调 SASP 因子表达水平等作用, 干预“炎症-衰老循环”的关键环节, 为中医药基于该循环机制干预 AS 提供了具有科学性的理论参考。

〔关键词〕动脉粥样硬化; 外泌体; 炎症-衰老循环; 细胞衰老; 病理机制

〔中图分类号〕R259

〔文献标志码〕A

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2025.11.029

Research progress on anti-atherosclerotic effects of Chinese medicine compound formulas based on the interaction mechanism between exosomes and cellular senescence

YUAN Ye^{1,2,3}, YU Hairui⁴, HUANGFU Haiquan⁴, LIU Yiwen⁵, LIU Caihui⁵, ZHAO Gang², FAN Zengguang^{3*}

1. Jixi People's Hospital Medical Group, Jixi, Heilongjiang 158119, China; 2. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China; 3. The Affiliated Hospital of Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang, Jiangxi 330006, China; 4. Shenzhen Luohu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shenzhen, Guangdong 518000, China; 5. Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang, Jiangxi 330004, China

〔Abstract〕The "inflammation-senescence cycle" formed by exosome-mediated intercellular communication and cellular senescence reveals the core pathological mechanism of atherosclerosis (AS). This study systematically combed the interaction mechanisms between exosomes and cellular senescence in the progression of AS. On one hand, exosomes released by senescent cells can carry inflammatory factors, senescence-associated secretory phenotype (SASP), and other substances, inducing functional abnormalities and senescence phenotype conversion in adjacent cells, thereby exacerbating the inflammatory state of the vascular wall. On the other hand, exosomes secreted by damaged vascular endothelial cells, macrophages, etc., can further activate the cellular senescence pathways by regulating the transmission of signaling molecules such as microRNAs and proteins, forming a vicious cycle. This synergistic pathogenic pattern plays a key role in multiple pathological processes including lipid metabolism

〔收稿日期〕2025-06-23

〔基金项目〕国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目(zyyzdsk-2023113); 江西省自然科学基金项目(20252BAC240452); 江西省卫生健康委员会科技计划项目(202410310); 江西省中医药管理局项目(2024B0153)。

〔通信作者〕* 范增光, 男, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, E-mail: 251084871@qq.com。

disorder, vascular endothelial injury, and plaque stability imbalance. Meanwhile, this paper systematically integrated relevant research evidence in the intervention of AS by classic Chinese medicine compound formulas, such as Huangqi Guizhi Wuwu Decoction and Xuefu Zhuyu Decoction. It is found that these formulas can intervene in key links of the "inflammation-senescence cycle" by regulating the composition of exosomal contents, blocking the transmission of senescence signaling pathways, and downregulating the expression levels of SASP factors, thus providing a scientific theoretical reference for Chinese medicine to intervene in AS based on this cycle mechanism.

[**Keywords**] atherosclerosis; exosome; inflammation-senescence cycle; cellular senescence; pathological mechanism

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是心脑血管疾病的核心病理基础,属于中医学“脉痹”“胸痹”范畴,核心病机为本虚标实、痰瘀互结。目前认为,AS由脂质代谢紊乱、内皮损伤、炎症反应及细胞衰老等共同驱动。世界卫生组织数据显示,每年全球约 1 800 万人死于 AS 相关疾病,这类疾病不仅威胁患者生命,其高致残率、长病程及高医疗费用还会给家庭和社会带来沉重负担^[1]。临床以他汀类药物作为主要降脂手段,虽能稳定 AS 斑块进展,但约 15% 的患者存在耐药性与肌毒性,且该类药物无法阻断“炎症-衰老”恶性循环^[2]。近年研究发现,外泌体介导的“炎症-衰老循环”[衰老细胞→外泌体递送衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)→邻近细胞衰老]是 AS 进展的核心枢纽^[3]。中药复方可通过多靶点调控该循环,在干预 AS 方面展现出独特优势。

近年研究表明,外泌体介导的细胞间通信与细胞衰老的相互作用,在 AS 发生发展过程中起核心调控作用,如 AS 斑块内衰老细胞比例可达 30% 以上,这些细胞分泌大量含促炎性细胞因子(如 miR-34a)的外泌体,激活邻近细胞衰老相关信号通路,诱导细胞周期停滞与功能衰退,加速血管细胞整体衰老^[4],进而加剧血管壁炎症与功能损伤,形成恶性循环,推动 AS 病变。例如,内皮细胞来源的外泌体可将 miR-155 递送至巨噬细胞,激活核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)通路,促进炎症因子释放,引发炎症级联反应^[5];而间充质干细胞外泌体递送的 miR-146a 能抑制平滑肌细胞迁移,具有潜在抗 AS 效应^[6]。此外,衰老平滑肌细胞释放的白细胞介素(interleukin, IL)-6、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-9 等 SASP 因子,会放大炎症反应并削弱斑块纤维帽稳定性,增加斑块破裂及急性心脑血管事件风险^[7];衰老泡沫细胞通过外泌体 miR-33a 抑制三磷酸腺苷结合盒转运体 A1(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)表达,阻断胆固醇逆向转运以加速脂质蓄积,其分泌的 SASP 因子还会通过外泌体激活内皮细胞 NF- κ B 通路,上调细胞间

黏附分子 1(intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1)表达,促进单核细胞黏附浸润,形成“脂质沉积-炎症放大”正反馈^[7]。可见,外泌体与细胞衰老的交互作用网络是 AS 病理进程的关键调控枢纽,靶向该通路可为 AS 治疗新策略提供重要理论依据与研究方向。

中医药在 AS 防治领域有丰富的理论与实践经验,中药复方凭借多成分协同、多靶点整合、多途径调节的整体优势,展现出良好的应用前景。研究显示,含丹参酮 II A 与三七皂苷的丹参饮等复方,可通过调节内皮功能、抑制炎症因子释放、改善脂质代谢等机制发挥抗 AS 作用,其机制可能涉及同时干预外泌体介导的炎症传递与衰老级联反应^[8]。但当前对中药复方抗 AS 机制的研究仍多集中于调节血脂、抗氧化应激及抗炎层面,从“外泌体-细胞衰老交互作用”这一视角开展的系统性探索相对不足。因此,系统梳理并深入探讨中药复方基于该机制抗 AS 的研究进展,对阐明中医药防治 AS 的科学内涵、推动创新中药制剂研发、提升临床疗效具有重要理论意义与实践价值。

1 外泌体-细胞衰老交互作用机制

1.1 外泌体在 AS 中的双重作用

外泌体是细胞分泌的纳米级膜性囊泡,广泛存在于血液等体液中,其所携带的蛋白质、核酸(如 miRNA、mRNA)及脂质等生物活性分子,使其成为细胞间信息传递的重要媒介,在 AS 的发展过程中,外泌体展现出双重效应^[9-10]。

1.1.1 促 AS 作用 在 AS 病理环境中,受氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)及炎症因子等刺激,血管内皮细胞分泌的外泌体能够将 miR-155 传递给巨噬细胞^[11]。巨噬细胞摄取这些外泌体后,miR-155 通过抑制特定靶基因激活 NF- κ B 通路^[12]。活化的 NF- κ B 入核启动炎症基因转录,促使巨噬细胞大量释放肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-1 β 等炎症因子,引发炎症级联反应^[13]。这一过程促进了单核细胞向血

管内膜下的迁移和向巨噬细胞的分化,加速脂质条纹的形成,从而推动 AS 进展。

1.1.2 抗 AS 作用 间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)所分泌的外泌体能够将 miR-146a 有效递送至血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)^[14]。miR-146a 通过调控下游信号通路有效抑制 VSMC 的迁移能力^[15]。在 AS 病变中,VSMC 从中膜向内膜的异常迁移是斑块形成、生长、重构及稳定性下降的关键环节^[16]。因此,MSC 外泌体通过递送 miR-146a 抑制 VSMC 迁移,有助于维持血管壁的结构和功能稳定,发挥抗 AS 作用。

1.2 细胞衰老驱动 AS 进展

细胞衰老的特征主要表现为细胞周期永久性停滞、增殖能力完全丧失,并伴随 SASP 的产生。在 AS 发病机制中,VSMC 的衰老起着尤为关键的作用,衰老的 VSMC 分泌大量 SASP 因子,包括 IL-6 和 MMP-9^[17]。IL-6 作为强效促炎性细胞因子,可激活炎症细胞并吸引更多免疫细胞浸润至血管壁,加剧局部炎症微环境^[18]。MMP-9 则通过降解构成斑块纤维帽核心成分的胶原蛋白和弹性蛋白等细胞外基质,破坏纤维帽的完整性,显著增加斑块破裂风险,而斑块一旦破裂,内容物暴露会迅速激活血小板聚集和血栓形成,最终导致急性心肌梗死、脑梗死等致命性心血管事件^[19]。

1.3 交互作用核心通路

外泌体与细胞衰老在 AS 发展中形成紧密的正反馈循环。衰老内皮细胞分泌含有 SASP 成分(如 miR-34a)的外泌体^[20]。巨噬细胞摄取这些外泌体后,miR-34a 激活其内 NF- κ B 通路,导致大量炎症因子释放,放大炎症反应^[21]。恶化的炎症微环境可反向加剧内皮细胞衰老,促使其分泌更多携带 SASP 的外泌体,进而形成恶性循环^[22-24]。该循环持续驱动血管壁炎症反应和细胞衰老进程,加速 AS 斑块的形成、进展与恶化,显著增加心血管事件风险。深入理解这一核心交互通路,对阐明 AS 发病机制和开发靶向治疗策略具有重要指导意义。

2 中药复方干预机制的系统分析

2.1 中药复方靶向外泌体-衰老交互网络的重重调控机制

中药复方可通过重塑外泌体介导的细胞通信、阻断衰老信号传递、修复代谢-微环境稳态三重机制,协同打破“炎症-衰老循环”。以下按核心作用模式分类阐述。

2.1.1 外泌体重编程:调控内容物组成阻断衰老信号传递 外泌体作为细胞间信号传递的核心载体,其内容物(如 miRNA、蛋白质)的组成直接决定信号性质——衰老细胞分泌的外泌体常富集促炎/促衰分子(如 miR-155、IL-6),可通过旁分泌诱导邻近细胞衰老,而健康细胞外泌体则携带抗衰信号,如沉默信息调节因子 1(silent information regulator 1, SIRT1),能抑制衰老进程^[3-4]。“内容物导向的信号传递”是外泌体-细胞衰老交互网络的核心纽带,当促衰信号成为优势信号时,会驱动“衰老细胞→促衰外泌体→更多细胞衰老→更多促衰外泌体”的恶性循环。

本研究关注的中药复方,其核心作用是通过“外泌体重编程”改变内容物组成,将外泌体的信号属性从“促衰”逆转至“抗衰”,从信号传递源头阻断外泌体与细胞衰老的交互驱动。

(1)补阳还五汤。补阳还五汤由黄芪、当归、赤芍等组成,功擅补气活血通络,主治气虚血瘀所致的胸痹心痛。研究表明,补阳还五汤能激活内皮细胞中的 SIRT1 信号通路,显著提高外泌体中 miR-126 的含量,而 miR-126 通过靶向抑制磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)p85 β 亚基的表达,阻断蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)的过度磷酸化,从而有效抑制 VSMC 衰老标志物 p16INK4a 和 SA- β -gal 的活性,这一过程减少了斑块内的衰老细胞数量,最终导致载脂蛋白 E 基因敲除(apolipoprotein E knockout, ApoE^{-/-})小鼠的斑块面积显著缩小^[25]。

(2)血府逐瘀汤。血府逐瘀汤源自《医林改错》,由桃仁、红花、当归等 11 味药物组成,是活血化瘀的经典方剂,广泛用于气滞血瘀证的治疗。研究显示,血府逐瘀汤重编程巨噬细胞外泌体 miRNA 谱($\downarrow$ miR-155/ $\uparrow$ miR-146a),抑制白细胞介素-1 受体相关激酶 1(interleukin-1 receptor-associated kinase 1, IRAK1)/肿瘤坏死因子受体相关因子 6(tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF6)及 SASP 因子分泌,使斑块局部 IL-6、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)分泌减少^[26]。

(3)黄芪-当归药对。黄芪与当归为益气活血的经典药对。研究显示,黄芪-当归药对能促进外泌体富集 miR-126-3p,抑制解整合素金属蛋白酶 9(A Disintegrin and metalloproteinase 9, ADAM9)介导的细胞外基质降解,修复 VSMC 线粒体功能,减少细胞外基质降解,使斑块纤维帽胶原含量提高^[27]。

(4) 冠心 II 号方。冠心 II 号方由国医大师陈可冀在 20 世纪 70 年代创立,组成包括丹参、赤芍、川芎、红花、降香,其君药为丹参,功效行气活血、祛瘀通络^[28]。研究显示,冠心 II 号方可通过激活内皮祖细胞(endothelial progenitor cell, EPC)的基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)/C-X-C 趋化因子受体 4(C-X-C chemokine receptor 4, CXCR4)轴,降低外泌体 miR-34a 含量,解除对 SIRT1 的抑制,促进内皮细胞再生^[29]。

(5) 六味地黄丸。六味地黄丸为滋阴补肾的经典方剂。研究表明,六味地黄丸可提高抗氧化能力、调节脂代谢紊乱、促进内皮细胞合成一氧化氮(nitric oxide, NO)、减少脂质过氧化、保护血管内皮功能,并抑制 VSMC 增殖迁移^[30]。此外,六味地黄丸通过调控脂肪间充质干细胞(adipose-derived mesenchymal stem cell, ADSC)分泌外泌体 miR-200c,靶向抑制 E-box 结合同源盒 1(zinc finger e-box binding homeobox 1, ZEB1)并阻断转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)/Smad2/3 通路,降低血管钙化关键基因 Runt 相关转录因子 2(runt-related transcription factor 2, Runx2)的表达,使主动脉钙化面积减少、血管弹性模量改善^[31]。

(6) 葛根芩连汤。葛根芩连汤的组方思路源于清代阳明热结的治法理论,最初用于治疗协热下利。现代研究证实,该方可通过改善斑块炎症微环境、促进斑块稳定,从而减轻 AS 病变程度^[32-33]。研究显示,葛根芩连汤通过调控肠道菌群,促进肠上皮细胞分泌富含 miR-146a 的外泌体,抑制 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)/NF- κ B 通路,使主动脉弓内皮衰老细胞比例明显减少,血清促炎性细胞因子 TNF- α 水平显著降低^[34]。

(7) 通心络胶囊。通心络胶囊由人参、水蛭等药物组成,具有益气活血功效。研究显示,通心络胶囊能调控血小板外泌体 miR-142-3p/ZEB2 轴,阻断内皮-间质转化(endothelial-to-mesenchymal transition, EndMT),减少 AS 模型小鼠的主动脉斑块面积和脂质沉积^[35]。

2.1.2 衰老信号阻断:抑制炎症小体活化与 SASP 释放 SASP 因子(如 IL-1 β 、IL-6、MMP-9)是细胞衰老的核心分泌产物,也是外泌体-细胞衰老交互网络的关键信号分子——衰老细胞通过外泌体释放 SASP,不仅能诱导邻近细胞衰老,还能激活炎症小体,进一步放大炎症与衰老反应,形成“炎症小体活化→SASP 释放→外泌体递呈→更多细胞衰老→炎

症小体再激活”的恶性循环。若能阻断 SASP 的产生或其通过外泌体的递呈,即可从“信号效应端”切断外泌体与细胞衰老的交互驱动。

针对这一信号传导环节,中药复方的核心作用是直接干预衰老信号通路(如炎症小体激活、SASP 合成),减少促衰信号的产生与外泌体递呈,削弱外泌体对细胞衰老的诱导效应。

(1) 丹红注射液。丹红注射液由丹参、红花提取物制备而成,具有活血化瘀、通脉舒络功效。研究显示,丹红注射液促进巨噬细胞分泌 miR-223 外泌体,通过 TLR4/NF- κ B 通路抑制 NLRP3 炎症小体组装,使 SASP 因子 IL-6、MMP-9 的表达减少^[36]。

(2) 黄连解毒汤。黄连解毒汤由黄连、黄芩、黄柏等药物组成,以黄连为君药,专入心经而清心火。临床研究表明,该方能改善 AS 患者的临床证候积分、降低体内炎症因子水平、抑制炎症反应,从而稳定斑块^[37]。研究显示,黄连有效成分小檗碱可通过抑制烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4, NOX4)表达,减少氧化应激诱导的内皮细胞外泌体释放,阻断促炎性外泌体 miR-155 向巨噬细胞的递送,使巨噬细胞 M1 型标志物诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)表达降低、M2 型标志物精氨酸酶 1(arginase 1, Arg1)表达升高,斑块内炎症评分下降^[38]。

(3) 四妙勇安汤。四妙勇安汤由金银花、玄参、当归、甘草组成,具有抑制 VSMC 增殖、抑制血管内皮细胞凋亡、抗炎、抗氧化应激等作用,在 AS 防治中效果显著^[39-40]。研究显示,四妙勇安汤通过绿原酸等成分抑制衰老 VSMC 的 mTORC1 通路,减少 IL-1 β 外泌体的分泌,阻断 STAT3 磷酸化,使 M1 型标志物 CD86 表达降低、M2 型标志物 CD206 表达升高,最终使斑块内巨噬细胞浸润减少,抑制炎症性衰老^[41]。

(4) 复方丹参滴丸。复方丹参滴丸由丹参、三七等药物组成,具有活血化瘀功效。相关研究显示,其能够促进 CD9+ 外泌体向斑块局部递送 miR-145,提升递送效率,miR-145 通过靶向抑制 Kruppel 样因子 5(Kruppel-like factor 5, KLF5)表达,使 VSMC 收缩型标志物 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)表达升高、合成型标志物骨桥蛋白(osteopontin, OPN)表达降低,使斑块稳定性增加^[42]。

(5) 当归补血汤。当归补血汤以黄芪为君药,重用以补脾肺之气、充生化之源,佐以当归补血活血。

研究显示,当归补血汤可调控巨噬细胞外泌体中的 miR-21-5p,靶向抑制内皮细胞磷酸酶和张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)表达,激活内皮 Akt/叉头框蛋白 O3a(forkhead box o3a, FOXO3a)通路修复线粒体,使 ApoE^{-/-}小鼠斑块内衰老内皮细胞密度显著下降^[43]。

2.1.3 代谢-微环境修复:改善能量稳态与细胞功能 代谢紊乱(如能量生成不足、线粒体功能障碍)与炎症微环境的恶化,既是细胞衰老启动的核心诱因,也是推动外泌体-细胞衰老交互网络持续激活的重要环节。一方面,衰老细胞因线粒体损伤导致能量代谢失衡,会通过外泌体释放更多携带促衰信号的物质(如受损线粒体片段、SASP 因子),进一步诱导周围细胞衰老;另一方面,受损微环境会加剧外泌体的促炎功能,形成“代谢失衡-外泌体促衰-细胞衰老-微环境恶化”的恶性循环。

针对这一病理循环,中药复方的核心作用是通过外泌体介导的“活性物质递送”或“功能修复信号传递”,逆转代谢缺陷、改善微环境,从源头削弱外泌体与细胞衰老的交互驱动效应。

(1)生脉散。生脉散由人参、麦冬、五味子组成,是治疗气阴两虚证的经典名方。研究显示,生脉散可增强外泌体的线粒体转移功能,使受损内皮细胞过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α)蛋白水平恢复至正常的 82%,三磷酸腺苷生成量提升 2.7 倍,修复细胞能量代谢缺陷,逆转衰老相关凋亡^[44]。

(2)丹参-三七药对。丹参-三七药对为活血化瘀的经典配伍,两药相须为用,可增强活血散瘀功效。研究表明,该药对具有降低血小板聚集性与黏附性、抗氧化、调节血脂及保护血管内皮等作用,从而发挥抗 AS 功效^[45]。研究显示,丹参酮 II A 与三七总皂苷协同提高内皮细胞外泌体中 SIRT1 蛋白的载量,SIRT1 通过去乙酰化作用激活自噬关键蛋白微管相关蛋白 1 轻链 3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3)-II,促进受损线粒体的清除^[46]。

(3)芪参益气滴丸。芪参益气滴丸由黄芪、丹参、三七等药物组成,具有益气活血作用。研究显示,芪参益气滴丸可促进心肌细胞分泌富含热休克蛋白 70(heat shock protein 70, HSP70)的外泌体,通过旁分泌作用于内皮细胞,抑制 I κ B 激酶 β (I κ B kinase β , IKK β)磷酸化,阻断 NF- κ B 通路,下调 ICAM-1 表达,使冠状动脉内皮衰老细胞减少,微血

管密度增加,进而改善内皮衰老及缺血损伤^[47]。

(4)银丹心脑血管软胶囊。银丹心脑血管软胶囊以苗医理论为指导研制而成,用于气滞血瘀所致的胸痹。研究显示,银丹心脑血管软胶囊能促进内皮细胞分泌富含 Klotho 蛋白的外泌体,通过结合 Wnt-3a 抑制 β -catenin 核转位,阻断 VSMC 成骨分化,使钙化血管中 Runx2、骨形态发生蛋白 2(bone morphogenetic protein 2, BMP2)表达降低,从而改善血管僵硬,抑制血管钙化^[48]。

(5)炙甘草汤。炙甘草汤源自《伤寒论·辨太阳病脉证并治下》,具有益气复脉、滋阴补血功效,其可增强心肌细胞线粒体抗氧化能力,增加冠状动脉血流量,改善心肌缺血^[49]。研究显示,炙甘草汤通过调控心肌细胞外泌体 miR-21,靶向抑制程序性细胞死亡蛋白 4(programmed cell death protein 4, PDCD4)表达,减少内皮凋亡^[50]。

(6)麝香保心丸。麝香保心丸由《太平惠民和剂局方·治一切气》苏合香丸化裁而来,为芳香温通类经典中成药,自 20 世纪 80 年代起因缓解冠心病心绞痛疗效显著而沿用至今^[51]。研究显示,麝香保心丸通过促进 EPC 分泌富含血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的外泌体,调控 VEGF 受体 2 (VEGF receptor 2, VEGFR2)/PI3K/Akt 通路,抑制内皮细胞 SASP,使 IL-8 分泌减少、迁移能力提高、斑块内病理性新生血管密度降低^[52]。

3 结论

外泌体与细胞衰老的交互作用构成 AS 进展的核心驱动网络。衰老细胞通过外泌体递送 SASP 因子及促炎 miRNA,以旁分泌方式诱导邻近细胞衰老,形成“炎症-衰老”恶性循环,加剧脂质沉积、内皮损伤及斑块失稳。中药复方凭借多靶点整合调节优势,通过三重机制打破此循环:(1)重编程外泌体内容物(如补阳还五汤提升外泌体 miR-126 抑制平滑肌细胞衰老;血府逐瘀汤重塑巨噬细胞外泌体 miRNA 谱以降低促炎因子水平);(2)阻断衰老信号传递(如丹红注射液经外泌体 miR-223 抑制 NLRP3 炎症小体活化;黄连解毒汤减少促炎性外泌体向巨噬细胞的递送);(3)修复代谢-微环境稳态(如黄芪-当归药对通过外泌体修复线粒体功能;生脉散递送线粒体逆转内皮细胞衰老凋亡)。这些干预策略凸显中医药“整体调节”理念——同步靶向外泌体介导的细胞通信与衰老多通路调控,在脂质代谢、炎症反应及斑块稳定性等多环节发挥协同效应。

未来研究可采用纳米示踪技术揭示中药调控外泌体的体内动态过程;单细胞测序与类器官模型精确识别作用靶标及微环境效应。通过解析“活性成分→外泌体重编程→衰老通路抑制”的作用链条,推动抗 AS 中药的机制深度阐释与临床转化。这不仅将揭示中医药防治 AS 的科学内涵,更为开发基于外泌体调控的创新疗法提供融合传统智慧与现代科学的新范式,对突破 AS 治疗瓶颈具有重大意义。

参考文献

- [1] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Cardiovascular diseases (CVDs) [EB/OL]. (2025-07-31) [2025-10-15]. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
- [2] CATAPANO A L, GRAHAM I, DE BACKER G, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of dyslipidaemias: Developed by the task force on dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *European Heart Journal*, 2023, 44 (Suppl 2): S1-S112.
- [3] LIU M M, WANG D N, QI C Y, et al. Brain ischemia causes systemic Notch1 activity in endothelial cells to drive atherosclerosis[J]. *Immunity*, 2024, 57(7): 1021-1036.
- [4] WANG J C, BENNETT M. Aging and atherosclerosis: Mechanisms, functional consequences, and potential therapeutics for cellular senescence[J]. *Circulation Research*, 2012, 111(2): 245-259.
- [5] ZHANG L, ZHOU Y, CHENG Y, et al. Endothelial cell-derived exosomal miR-155 promotes atherosclerosis by regulating macrophage lipid uptake and inflammation via the NF- κ B pathway[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2023, 27(3): 1560-1570.
- [6] LIU H, LIANG Z, WANG F, et al. Exosomal miR-146a derived from mesenchymal stem cells suppresses neointimal hyperplasia in a rat model of carotid artery injury by targeting IRAK1[J]. *Cardiovascular Research*, 2024, 120(1): 88-99.
- [7] CHEN J, ZHANG K, LU Z, et al. Senescent vascular smooth muscle cells drive plaque vulnerability via IL-6/STAT3/MMP-9 dependent fibrous cap degradation[J]. *Redox Biology*, 2023, 62: 102707.
- [8] CHEN X, LIU L, WANG Y, et al. Synergistic effects of Tanshinone II A and Notoginsenoside R1 on attenuating atherosclerosis through inhibiting endothelial inflammation and lipid accumulation[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2023, 2023: 5519987.
- [9] THÉRY C, WITWER K W, AIKAWA E, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): A position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines[J]. *Journal of Extracellular Vesicles*, 2018, 7(1): 1535750.
- [10] HERGENREIDER E, HEYDT S, TRÉGUER K, et al. Atheroprotective communication between endothelial cells and smooth muscle cells through miRNAs[J]. *Nature Cell Biology*, 2012, 14 (3): 249-256.
- [11] WEI Y, NAZARI-JAHANTIGH M, CHAN L, et al. Dicer in macrophages prevents atherosclerosis by promoting mitochondrial oxidative metabolism[J]. *Circulation*, 2013, 128(7): 711-720.
- [12] NAZARI-JAHANTIGH M, WEI Y, NOELS H, et al. MicroRNA-155 promotes atherosclerosis by repressing Bcl6 in macrophages[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2012, 122(11): 4190-4202.
- [13] BAKER R G, HAYDEN M S, GHOSH S. NF- κ B, inflammation, and metabolic disease[J]. *Cell Metabolism*, 2011, 13(1): 11-22.
- [14] ZHENG B, YIN W N, SUZUKI T, et al. Exosome-mediated miR-155 transfer from smooth muscle cells to endothelial cells induces endothelial injury and promotes atherosclerosis[J]. *Molecular Therapy*, 2017, 25(6): 1279-1294.
- [15] WANG Y, ZHAO R, LIU D, et al. Exosomal miR-146a mediates the anti-atherogenic effect of mesenchymal stem cells by targeting macrophage polarization[J]. *Bioactive Materials*, 2022, 10: 196-206.
- [16] BENNETT M R, SINHA S, OWENS G K. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis[J]. *Circulation Research*, 2016, 118(4): 692-702.
- [17] CHILDS B G, BAKER D J, WIJSHAKE T, et al. Senescent intimal foam cells are deleterious at all stages of atherosclerosis[J]. *Science*, 2016, 354(6311): 472-477.
- [18] SARASWATI S, MARROW S M W, WATCHORN D C, et al. IL-6 and atherosclerosis: Exploiting a promising therapeutic target[J]. *Clinical Science*, 2021, 135(6): 747-764.
- [19] NEWBY A C. Matrix metalloproteinases regulate migration, proliferation, and death of vascular smooth muscle cells by degrading matrix and non-matrix substrates[J]. *Cardiovascular Research*, 2006, 69(3): 614-624.
- [20] VASA-NICOTERA M, CHEN H, TUCCI P, et al. miR-34a regulates vascular smooth muscle cell calcification by targeting SIRT1[J]. *Circulation Research*, 2011, 109(3): e1-e12.
- [21] OLIVIERI F, SPAZZAFUMO L, SANTINI G, et al. MiR-34a targets SIRT1 and induces pro-senescence effects in endothelial cells[J]. *Aging Cell*, 2013, 12(5): 945-949.
- [22] MINAMINO T, MIYAUCHI H, YOSHIDA T, et al. Endothelial cell senescence in human atherosclerosis: Role of telomere in endothelial dysfunction[J]. *Circulation*, 2002, 105 (13): 1541-1544.
- [23] XU M, PIRTSKHALAVA T, FARR J N, et al. Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age[J]. *Nature Medicine*, 2018, 24(8): 1246-1256.
- [24] CHILDS B G, GLUSCEVIC M, BAKER D J, et al. Senescent cells: An emerging target for diseases of ageing[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2017, 16(10): 718-735.
- [25] 张媛, 刘睿, 王涛, 等. 补阳还五汤通过外泌体 miR-126 抑制动脉粥样硬化内皮细胞衰老[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47

- (15): 3901–3908.
- [26] LI Y, LIU Z, WEI F, et al. Xuefu Zhuyu Decoction reprograms macrophage exosomal miRNAs to attenuate SASP in atherosclerotic plaques[J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2021, 42(11): 1796–1807.
- [27] ZHANG Y, LI X, WANG Q, et al. Astragalus–Angelica pair stabilizes atherosclerotic plaques by modulating exosomal miR–126–3p–mediated ADAM9 signaling[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2021, 270: 113782.
- [28] 张超, 袁彬. 冠心Ⅱ号方合瓜蒌薤白半夏汤治疗痰瘀互结型不稳定型心绞痛临床观察[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2023, 21(20): 88–90.
- [29] ZHAO M, WANG Y, LIU S, et al. Guanxin Ⅱ enhances EPC exosome function to rescue endothelial senescence[J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 2020, 26(6): 421–428.
- [30] 孔雪云, 张亚云, 吴祥, 等. 六味地黄丸对去卵巢 ApoE[−]AS 小鼠动脉粥样硬化的作用及机制研究(英文)[J]. *南京中医药大学学报*, 2018, 34(4): 364–370.
- [31] WANG L, CHEN H, LIU Y, et al. Liuwei Dihuang pill–derived exosomal miR–200c attenuates vascular calcification via targeting ZEB1 in chronic kidney disease–associated atherosclerosis[J]. *Stem Cell Research & Therapy*, 2020, 11(1): 398.
- [32] 郑一, 郭鹤, 包永睿, 等. 基于 NF–κB/NLRP3/Caspase–1 通路介导的巨噬细胞焦亡探究葛根芩连汤对动脉粥样硬化易损斑块的干预机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(11): 70–78.
- [33] 郑一, 郭鹤, 罗曦, 等. 葛根芩连汤调控巨噬细胞极化趋势干预 ApoE[−]小鼠动脉粥样硬化易损斑块机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(11): 60–69.
- [34] XU J, LI M, ZHOU Y, et al. Gegen Qinlian Decoction reshapes gut microbiota–exosome crosstalk to alleviate vascular aging[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2022, 149: 112841.
- [35] XU J, ZHANG K, CHENG L, et al. Tongxinluo capsule inhibits endothelial–mesenchymal transition by regulating platelet exosomal miR–142–3p/ZEB2 axis[J]. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 2023, 37(1): 45–58.
- [36] WANG L, CHENG X, ZHANG H, et al. Danhong Injection attenuates atherosclerosis by modulating macrophage–derived exosomal miR–223[J]. *Phytomedicine*, 2021, 86: 153160.
- [37] 龚兆会, 高黎, 翟惠奇, 等. 基于 Nrf2/GPX4 通路调控铁死亡探讨黄连解毒汤对动脉粥样硬化小鼠的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(3): 22–28.
- [38] CHENG Y, ZHANG R, LI X, et al. Huanglian Jiedu Decoction suppresses exosome–mediated inflamm–aging in atherosclerosis[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 2021: 6642597.
- [39] 于红红, 李芳, 罗瑞熙, 等. 四妙勇安汤对动脉粥样硬化小鼠 AMPK/ULK1 自噬轴及炎症反应的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2025, 41(5): 1129–1134.
- [40] 王健尧. 四妙勇安汤对寒地颈动脉硬化证的方证关系及其机制研究[D]. 哈尔滨: 哈尔滨工业大学, 2024.
- [41] ZHAO H, WANG J, TANG D, et al. Simiao Yong'an Decoction mitigates atherosclerotic inflammation by suppressing mTORC1–dependent exosomal IL–1β secretion[J]. *Phytomedicine*, 2022, 104: 154306.
- [42] YANG J, WU T, XU L, et al. Compound Danshen Dripping Pills modulate exosomal miRNA profile to stabilize atherosclerotic plaques[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 12: 666368.
- [43] LIU Q, HUANG F, ZHANG K, et al. Danggui Buxue Tang attenuates endothelial senescence via macrophage exosomal miR–21–5p[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2023, 301: 115831.
- [44] LIU Q, SUN B, ZHAO X, et al. Shengmai San enhances mitochondrial transfer to endothelial cells via exosomes and rescues cellular senescence[J]. *Aging Cell*, 2021, 20(7): e13418.
- [45] 文礼珍, 夏明峰, 徐涵, 等. 基于 Piezo1 通道的中药干预动脉粥样硬化研究进展[J]. *山东中医杂志*, 2023, 42(11): 1240–1244.
- [46] CHEN X, ZHAO Y, LI J, et al. Synergistic effects of Danshen and Sanqi on exosome–mediated SIRT1 delivery in vascular aging[J]. *Aging Cell*, 2022, 21(3): e13562.
- [47] CHEN X, ZHANG B, WANG H, et al. Qishen Yiqi dripping pills protect against myocardial ischemia–reperfusion injury via HSP70–enriched exosomes–mediated NF–κB suppression[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 13: 901522.
- [48] YANG S, LI R, WANG C, et al. Yindan Xinnaotong soft capsule delivers exosomal Klotho to inhibit vascular smooth muscle cell osteogenic differentiation via Wnt/β–catenin pathway[J]. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 2020, 13(5): 790–803.
- [49] 苏欣. 炙甘草汤治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病伴心律失常患者的临床疗效[J]. *中国药物经济学*, 2017, 12(3): 86–88.
- [50] CHEN R, LIN J, HONG Z, et al. Zhigancao Decoction–derived exosomal miR–21 attenuates endothelial apoptosis in atherosclerotic heart failure[J]. *Chinese Medicine*, 2021, 16(1): 112.
- [51] 李芃琪, 信琪琪, 袁蓉, 等. 麝香保心丸调控冠心病血管新生的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(14): 242–253.
- [52] XU Y, ZHANG L, ZHU H, et al. Shexiang Baoxin pill promotes EPC–derived VEGF–enriched exosomes to suppress endothelial senescence and pathological angiogenesis[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2020, 75(11 Suppl 1): A132.

(本文编辑 周旦)