

本文引用: 肖克颖, 魏佳明, 董朝阳, 周颖丽, 黄青蓝, 彭 媚, 刘新圳, 郭志华. 从“脾不散精”理论探讨“线粒体损伤-巨噬细胞焦亡”与动脉粥样硬化的相关性[J]. 湖南中医药大学学报, 2026, 46(3): 555-561.

从“脾不散精”理论探讨“线粒体损伤-巨噬细胞焦亡”与 动脉粥样硬化的相关性

肖克颖^{1,2}, 魏佳明^{1,2}, 董朝阳^{1,2}, 周颖丽^{2,3}, 黄青蓝³, 彭 媚³, 刘新圳³, 郭志华^{1,2,3*}

1. 湖南中医药大学中医学院, 湖南 长沙 410208; 2. 湖南中医药大学慢病中医智能诊断与治疗湖南省普通高等学校

重点实验室, 湖南 长沙 410208; 3. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410007

[摘要] 动脉粥样硬化(AS)是引发冠心病、心肌梗死等心血管疾病的关键病理基础, 线粒体形态和功能损伤是 AS 发生发展过程中的重要病理机制, 同时也是激活巨噬细胞焦亡信号通路、触发免疫炎症反应的关键环节之一。本文基于“脾不散精”理论, 从中西医不同角度解析 AS 的病理机制, 认为线粒体损伤导致的功能障碍与“脾不散精”所致精微不布、痰浊内停高度相似; 而巨噬细胞焦亡所驱动的免疫炎症反应与痰瘀互结一致。故基于 AS“脾不散精”的病机理论, 结合线粒体损伤与巨噬细胞焦亡的现代医学认识, 阐释“助脾散精”的基本治则, 以期赋予中医学“脾不散精”理论现代生物学内涵, 并为临床防治 AS 提供新方向。

[关键词] 动脉粥样硬化; 脾不散精; 线粒体损伤; 巨噬细胞焦亡; 助脾散精; 中医药治疗

[中图分类号] R256

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2026.03.016

Correlation between "mitochondrial damage-macrophage pyroptosis" and atherosclerosis based on the theory of "spleen failing to disperse essence"

XIAO Keying^{1,2}, WEI Jiaming^{1,2}, DONG Zhaoyang^{1,2}, ZHOU Yingli^{2,3}, HUANG Qinglan³, PENG Mei³,

LIU Xinzen³, GUO Zhihua^{1,2,3*}

1. School of Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. Key Laboratory

of Intelligent Chinese Medicine Diagnosis and Preventive Treatment of Chronic Diseases, Education Department of Hunan

Province, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 3. The First Hospital of Hunan

University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China

[Abstract] Atherosclerosis (AS) is the primary pathological foundation for cardiovascular diseases such as coronary heart disease and myocardial infarction. Mitochondrial damage, both morphological and functional, constitutes a key pathological mechanism in the onset and progression of AS, and is also one of the key links in activating macrophage pyroptosis signaling pathways and triggering immune-inflammatory responses. Based on the theory of "spleen failing to disperse essence," this paper elucidates the pathological mechanism of atherosclerosis from both Chinese and Western medicine perspectives. It proposes that mitochondrial dysfunction caused by various damages closely mirrors the failure to distribute nutrients and the internal accumulation of turbid phlegm due to "spleen failing to disperse essence," while the immune-inflammatory responses driven by macrophage pyroptosis parallel the pattern of intertwined phlegm and blood stasis. Therefore, grounded in the pathogenic theory of

[收稿日期] 2025-10-21

[基金项目] 国家自然科学基金青年项目(82405372); 中国博士后科学基金资助项目(2025M773968, 2025T181082); 国家资助博士后研究人员计划(GZC20252636); 湖南中医药大学研究生创新课题项目(2025CX057)。

[通信作者] * 郭志华, 男, 博士, 教授, 博士研究生导师, E-mail: guozhihua112@163.com。

"spleen failing to disperse essence" in AS, and integrated with modern medical insights into mitochondrial damage and macrophage pyroptosis, this paper elaborates the fundamental therapeutic principle of "assisting the spleen in dispersing essence." This aims to endow the Chinese medicine theory of "spleen failing to disperse essence" with modern biological connotations and to provide new directions for clinical prevention and treatment of AS.

[**Keywords**] atherosclerosis; spleen failing to disperse essence; mitochondrial damage; macrophage pyroptosis; assisting the spleen in dispersing essence; Chinese medicine treatment

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种慢性炎症性疾病,主要涉及大中型动脉,其特征为动脉壁中大量脂质堆积形成斑块^[1]。AS可导致多种疾病如冠心病、心肌梗死等,是多种心血管疾病的共同病理环节^[2]。线粒体是细胞进行有氧呼吸和氧化磷酸化合成5'-三磷酸腺苷(adenosine-5'-triphosphate, ATP)的主要场所,是细胞的“能量工厂”,参与多种生理过程包括物质代谢、生成活性氧(reactive oxygen species, ROS)等,其损伤或功能异常可影响细胞及机体的能量代谢,并与炎症疾病的发生发展密切相关^[3]。巨噬细胞是参与AS的重要免疫细胞之一,可通过多种途径促使炎症小体组成并激活胱天蛋白酶-1(cysteine aspartic acid specific protease-1, Caspase-1),诱导细胞焦亡,释放多种炎性物质,加重斑块内炎性环境,加剧易损斑块不稳定性,加速AS进程^[4-5]。研究发现,减轻线粒体损伤可抑制巨噬细胞焦亡,表明线粒体损伤可能是介导巨噬细胞焦亡的重要机制^[6-7]。脾属土,居中央而灌四旁,有运化精微、输布精气、濡养全身的功能。若脾不散精,精微物质无法输布至脏腑,形体不得濡养,或可化为痰瘀浊邪,阻滞机体、脉道,痰瘀互结,致使疾病发生。本文基于“脾不散精”理论论述线粒体损伤与巨噬细胞焦亡对AS的影响,探讨AS中西医病理机制,并简述中医药从脾胃角度论治AS的研究现状,以期为临床防治提供新方向。

1 “脾不散精”理论内涵溯源

“脾不散精”理论源于《黄帝内经》。《素问·玉机真脏论篇》载:“脾为孤脏,中央土以灌四傍。”《素问·经脉别论篇》又谓:“饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精。”指出脾如土居中央滋养万物,运化水谷而滋养全身。后世医家在此基础上多有发挥,李东垣在《脾胃论·脾胃胜衰论》中写道:“百病皆由脾胃衰而生也。”明代医家张景岳在《景岳全书·藏象别

论》中明确提出:“血者,水谷之精也,源源而来,而实生化于脾。”李中梓的《医宗必读·肾为先天本脾为后天本论》更进一步提出脾为后天之本:“一有此身,必资谷气,谷入于胃……故曰后天之本在脾。”经过众多医家不断补充与深化,中医逐渐将脾脏的生理功能、与其他脏腑的联系以及调控气血津液机制高度凝练为“脾气散精”四字,认为脾气健运,可运化水谷精微物质并通过“散精”作用上输至肺,经肺的宣发肃降布散周身,使脏腑得荣、血脉得养^[8]。在此过程中,若由于各种因素致使脾气受损,健运失司,无法完成散精,从而导致水谷精微输布障碍,可陷于脾不散精的病理状态。此时,脾失健运,生化无力,精微物质不得正常布散,四肢官窍、五脏六腑失于濡养,致功能减退,可见虚证。脾不散精迁延日久,输布失常,则可酿生痰浊、瘀血,二者相互搏结。如《丹溪心法·痰》云:“痰挟瘀血,遂成窠囊。”而痰瘀进一步加剧气血津液布散障碍,使虚上加虚,实者更实,最终出现虚实夹杂、缠绵难愈之局面。

2 脾不散精是AS的关键病机

AS归属于中医学“脉痹”“胸痹”等范畴,病位涉及心、肝、脾等脏,而脾与该病的关系最为密切。脾为气血生化之源,精血依赖于脾气运化的水谷精微得以化生,脾虚散精无权是导致AS发生发展的重要原因。从现代医学视角分析,内皮功能障碍、脂质浸润与慢性炎症是AS的核心发病机制^[9]。在多种危险因素的作用下,血管内皮损伤,大量“有害”脂质堆积浸润,泡沫细胞等出现破裂、死亡,细胞器、促炎因子大量释放,炎性环境加剧,最终发展为经典的“脂质条纹”和斑块^[10-11]。上述病理改变与中医学认为脾不散精导致精微积聚和痰浊、瘀血化生继而出现痰瘀互结的病理进程高度吻合。《中西汇通医经精义》言“脾生膏脂”“脂脾所司”,指出脾脏通过运化水谷精微,生成维持人体生理功能必要的物质,若脾虚散

精无权,膏脂可积聚于体内。其中,精微物质与现代医学中为人体提供必需营养物质的脂质、葡萄糖等相对应。有研究发现,在AS脾虚痰湿证模型中,血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglycerides, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)等指标水平显著升高^[12]。此外,脾不散精,聚湿成痰,痰浊阻滞于脉络,与现代医学中脂质、炎症物质等在血管内膜的沉积具有高度相关性,而痰浊壅滞于脉道,血行不畅,出现瘀血,造成痰瘀互结;正如AS发展过程中,有害脂质、氧化产物等不断蓄积,刺激免疫细胞浸润、诱导炎症因子释放。

3 线粒体损伤和巨噬细胞焦亡与AS

3.1 线粒体损伤与AS

线粒体由线粒体外膜、线粒体内膜、膜间间隙和基质及线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)等构成,对维持细胞正常形态和生理功能十分重要,除合成ATP进行能量供应外,线粒体还参与多项重要细胞过程如细胞内 Ca^{2+} 信号传导、应激和代谢信号转导、细胞凋亡诱导以及其他代谢反应^[13]。一旦线粒体结构或功能受损出现氧化应激损伤、质量控制紊乱以及mtDNA损伤等,会导致能量生成不足,引发细胞代谢紊乱,进而导致多种病理变化和疾病的发生^[14-15]。

氧化应激是线粒体损伤驱动AS的重要机制。正常生理状态下,线粒体呼吸链产生的ROS可被细胞内抗氧化系统如超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)及时清除,维持ROS稳态,当线粒体电子传递链功能异常、ROS异常蓄积时,会导致mtDNA损伤和氧化应激反应,而抑制ROS生成可能减少内皮细胞焦亡、增加巨噬细胞自噬,从而改善AS^[16-17]。

线粒体质量控制包含线粒体生物发生、分裂、融合、自噬等,这些环节保障线粒体形态和功能的正常。线粒体融合和分裂失调是AS的关键致病机制之一。线粒体分裂由动力蛋白相关蛋白1(dynamin-related protein1, Drp1)介导,在ApoE^{-/-}小鼠AS模型中可见Drp1蛋白表达显著增加^[18]。在AS患者和小鼠主动脉组织中可见线粒体融合蛋白2(mito-

fusin2, Mfn2)表达降低,而Mfn2的过表达可抑制氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)诱导的血管平滑肌细胞钙化,从而改善AS^[19]。此外,线粒体自噬作为清除受损线粒体、维持线粒体活性和细胞稳态的重要环节,其异常(主要包括自噬过度和自噬缺乏)可能促进ROS水平升高、激活炎症小体,从而加剧AS斑块的不稳定性^[20]。MA等^[21]研究发现,褪黑素能显著提高微管相关蛋白1轻链3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3)II/I比例和E3泛素连接酶(parkin RBR E3 ubiquitin-protein ligase, Parkin)表达,同时降低线粒体外膜转运酶20(translocase of the outer membrane 20, TOM20)水平,表明褪黑素可激活线粒体自噬,改善AS病变。

3.2 巨噬细胞焦亡与AS

巨噬细胞广泛分布于全身各组织器官,是先天免疫系统的核心组成部分^[22]。它能直接识别、吞噬并消化入侵的病原微生物以及凋亡细胞和细胞碎片,并在吞噬病原体后,将其加工呈递给T淋巴细胞,启动适应性免疫应答,还可分泌多种细胞因子如白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和趋化因子,从而招募其他免疫细胞至感染或损伤部位,调节炎症反应^[22-23]。

细胞焦亡是一种由炎症小体介导、依赖于膜穿孔家族蛋白(gasdermin, GSDM)的程序性细胞死亡形式,以细胞肿胀破裂和大量炎性内容物释放为特征^[24]。NLRP3炎症小体由NOD样受体家族pyrin结构域蛋白3(NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)和Caspase-1组成,是目前研究最为明确的介导细胞焦亡的炎症小体,它的激活使Caspase-1前体活化成为Caspase-1,后者导致膜穿孔蛋白D(gasdermin-D, GSDMD)裂解为有N端片段的GSDMD(GSDMD-N),GSDMD-N可插入细胞膜形成非选择性孔洞,破坏细胞膜完整性,引起膜内外渗透压改变并影响离子交换,最终导致细胞的肿胀和破裂;同时,Caspase-1可以活化IL-1 β 和IL-18并促进二者释放,进一步加剧炎症反应^[23]。细胞焦亡伴随大量促炎因子释放,往往引起广泛而剧烈的炎症级联反

应和相应组织损伤,甚至会导致器官衰竭和死亡^[25]。

巨噬细胞在 AS 的起始和进展中起核心作用,巨噬细胞焦亡是推动 AS 发生发展的关键病理环节。在 AS 早期阶段,血液中的单核细胞被活化的内皮细胞募集进入血管壁分化为巨噬细胞,ox-LDL 等危险信号可激活巨噬细胞内的 NLRP3 炎症小体,导致 Caspase-1 激活和 GSDMD 剪切,形成细胞膜孔洞,最终引发细胞焦亡,这一过程导致斑块内细胞死亡,增加坏死核心面积;此外,焦亡的细胞破裂导致大量细胞器碎片外泄并释放大量促炎因子,这些物质招募更多免疫细胞聚集,形成炎症放大效应^[26-27]。NLRP3 抑制剂 MCC950 是一种抗 AS 药物,在 ApoE^{-/-}小鼠模型中,NLRP3 主要表达于血管壁巨噬细胞内,而使用 NLRP3 抑制剂 MCC950 可显著降低巨噬细胞中 NLRP3 的表达,并减少 IL-18 等炎症因子的释放,这些发现表明,抑制 NLRP3 炎症小体及巨噬细胞焦亡的激活可减轻 AS 斑块的形成和全身炎症反应,发挥抗 AS 作用^[28]。

3.3 线粒体损伤-巨噬细胞焦亡与 AS 的相关性

随着研究的深入,线粒体损伤和巨噬细胞焦亡在 AS 发生发展中的关键调控作用逐渐成为领域内的研究热点。线粒体损伤不仅可以引起 ROS 蓄积、氧化应激反应和 mtDNA 损伤等,还能导致线粒体质量控制障碍如自噬异常,这些变化通过多种信号途径导致炎症小体激活和焦亡发生,最终诱发 AS。

生理情况下,ROS 的产生以线粒体为核心来源,当细胞内的 ROS 水平超过其抗氧化能力时,会引发氧化应激并损伤线粒体,其损伤后电子传递链效率的降低又会进一步增加 ROS 的生成,二者由此形成恶性循环,加剧细胞损伤^[29]。ROS 是诱导焦亡的 NLRP3 炎症小体激活的主要信号之一,多项实验研究证实,ROS 抑制剂可显著抑制炎症小体相关成分及炎症细胞因子的基因表达^[30-31]。

氧化应激还可以通过损伤线粒体导致细胞膜通透性改变,将其内部的 mtDNA 释放到细胞质中^[32]。mtDNA 作为一种损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP),能被细胞质中的模式识别受体环磷酸鸟苷-腺苷酸合成酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)识别,cGAS 进一步激活干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon gene,

STING),从而启动 cGAS-STING 信号通路^[33-34],诱导 I 型干扰素和促炎因子产生,cGAS-STING 信号通路可进一步激活核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)上调 NLRP3、IL-1 β 和 IL-18 的表达^[35]。而当 mtDNA 被氧化时,也可直接结合胞质 NLRP3,触发炎症小体激活^[36]。

线粒体自噬是线粒体质量控制的重要环节,可清除受损线粒体,减少 ROS、mtDNA 等的释放,从而达到抑制焦亡的作用^[37]。褪黑素可抑制 NLRP3 炎症小体激活,进而改善 AS,明显提高 LC3 II/I 比率和 Parkin 表达,同时降低线粒体 TOM20 蛋白表达水平,这些线粒体自噬标志物的表达变化提示褪黑素可能依赖线粒体自噬抑制焦亡,从而减轻 AS^[21,38]。

4 脾不散精与线粒体损伤和巨噬细胞焦亡机制的相关性

4.1 脾不散精与线粒体损伤

《素问·灵兰秘典论篇》载:“脾胃者,仓廪之官,五味出焉。”脾脏禀水谷气充养机体,是全身气血、营养物质的主要来源。线粒体作为细胞的能量工厂,通过三羧酸循环与氧化磷酸化等过程,将摄取的营养物质(如葡萄糖、脂肪酸)转化为 ATP,为细胞提供能量。可见两者在生理功能上具有显著相似性,均承担将营养物质转化为生命活动所需能量的核心任务,是维持机体物质与能量代谢平衡的基础。

脾不散精是脾脏功能受损的核心病理状态,其引起的气血津液输布障碍和积聚异常是导致营养物质代谢紊乱和细胞损伤的关键,痰浊、瘀血是脾不散精的经典产物。线粒体作为细胞能量代谢、稳态调节的中枢,其结构或功能损伤能直接减少 ATP 的合成,造成能量不足与代谢废物积累,甚至导致细胞死亡、组织损伤及器官功能衰退,这一过程正是脾不散精与现代医学紧密联系的内核:脾脏虚损,运化精微不及,营养供应短缺,虚久成实,精微不得四散,积聚于体内或脉道,导致代谢稳态失衡、废物堆积,细胞内外环境恶化。此外,脾不散精还能直接影响线粒体功能的正常运行。脾不散精,气血津液等精微化生减少,机体可能出现缺血、缺氧等,使线粒体缺乏生成能量的必备物质,出现能量代谢紊乱。一项研究表明,缺血性/缺氧性损伤可诱发明显的血管功能障碍、线粒体嵴紊乱、线粒体功能障碍和线粒体 DNA

释放^[39]。

4.2 脾不散精与巨噬细胞焦亡

巨噬细胞焦亡是一种由炎症小体介导的程序性细胞死亡方式,其过程伴随大量促炎因子释放,与代谢稳态及炎症反应密切相关。本课题组认为,脾不散精是导致精微代谢失常的核心中医病机,精微的运化和布散失调是其主要的病理环节,可进一步导致脂质代谢异常、血糖波动等,而未能被有效利用的脂质、糖等代谢产物,在体内日久化为痰瘀浊邪。这些物质既是脾不散精的病理产物,也是启动巨噬细胞焦亡的关键诱因。从现代医学视角分析,痰瘀浊邪等病理产物的产生与AS中巨噬细胞焦亡危险因素如LDL-C升高、ox-LDL蓄积以及血管内皮损伤后形成的脂质斑块、局部炎症渗出物等高度相关,其中,LDL-C、ox-LDL已被广泛证明可通过多种途径介导焦亡^[40]。此外,焦亡的巨噬细胞伴随大量胞内物质的外泄,包括细胞器、IL-1 β 、IL-18等^[40]。这些内容物可进一步转化为新的痰瘀浊邪,参与并加剧炎症反应,形成“脾不散精-痰瘀堆积-细胞焦亡-痰瘀更甚”的恶性循环,从而导致疾病的继续发展。

综上,脾不散精是痰瘀浊邪内生的根本病机,而痰瘀浊邪可通过激活NLRP3炎症小体、调控局部微环境及释放DAMPs等机制,直接触发巨噬细胞焦亡。

5 助脾散精中药改善线粒体损伤和巨噬细胞焦亡治疗AS

AS的预防和治疗一直是心血管领域的研究热点。在AS病理机制中,线粒体损伤和巨噬细胞焦亡具有重要地位,故改善线粒体损伤和抑制巨噬细胞焦亡成为当前治疗AS的重点。中医药治疗具有多靶点、多途径的特点,通过多种机制在改善线粒体功能、抑制巨噬细胞焦亡以及减轻AS进程中发挥显著作用。在中医药通过减轻线粒体损伤和巨噬细胞焦亡治疗AS的研究中发现,所用药物大部分具有益气、健脾、化痰、散瘀的作用,可以不同程度减轻线粒体损伤,降低炎症相关蛋白和炎症因子表达^[41]。

大量研究证实,中药复方治疗AS具有较好疗效。四君子汤是健脾益气的经典方,王莹等^[42]研究表明,四君子汤可修复AS模型小鼠主动脉线粒体结构、提高线粒体呼吸链复合物的酶活性并上调ATP合酶 α 亚基、泛醌NADH脱氢酶Fe-S蛋白1、细胞

色素C氧化酶亚基5A蛋白表达,从而改善线粒体能量代谢。涂宛晴等^[43]研究显示,采用健脾消积法组方的消积丸能有效降低血清TG、TC水平,显著下调血清IL-6、ox-LDL、TNF- α 的表达。另有研究观察运脾化浊法对血脂异常合并颈动脉斑块的影响,结果提示,使用化浊调脂颗粒(由麸炒白术、麸炒枳实、净山楂、丹参、虎杖等组成)可以减少脂质蛋白表达,并显著下调超敏C反应蛋白、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等,从而缓解颈动脉斑块,延缓病变进程^[44]。针对健脾化痰方(组方包含黄芪、党参、生白术、茯苓等)的相关研究发现,该方能下调NLRP3、ASC及剪切型Caspase-1蛋白的表达水平,通过抑制NLRP3炎症小体的激活,阻断炎症级联反应,进而发挥抗AS作用^[45]。

随着研究的不断进步,中药单体在AS疾病干预中的作用机制也逐渐被阐明。茯苓多糖是具有健脾利湿功用中药茯苓的主要有效成分,研究发现,茯苓多糖可通过抑制血清炎症介质(如TNF- α 、IL-6等)和脂质升高干预AS^[46]。此外,黄酮类化合物(如槲皮素、异槲皮素)作为广泛存在于植物中的有效成分,也是党参、山楂等健脾益气中药的重要活性成分,具有显著的抗氧化和抗炎作用^[47-48]。一项研究发现,槲皮素可显著降低ApoE^{-/-}小鼠AS斑块巨噬细胞中表达的NLRP3和Caspase-1,且在ox-LDL诱导THP-1人单核巨噬细胞焦亡的细胞实验中,DCFH-DA荧光探针检测和线粒体染色结果表明,细胞质和线粒体ROS的产生增加,而槲皮素可减少ROS产生^[49]。

6 结语

AS作为多种心血管疾病的共同病理过程受到广泛关注,改善AS成为防治血管栓塞、梗死等问题的重要治疗思路,脾不散精作为中医学论治AS的核心病机也成为指导治疗的重要依据。本文基于“脾不散精”理论,结合线粒体损伤和巨噬细胞焦亡阐述AS的致病机制,深入探讨脾不散精与二者的内在关联,并以脾虚不运、痰瘀互结为脾不散精致病的核心机制进一步确立“助脾散精”的基本防治原则,总结相关中药复方及单体在改善线粒体损伤、抑制巨噬细胞焦亡治疗AS中的作用机制,为中医药治疗AS提供新方向。然而,研究虽已明确线粒体损伤与巨噬细胞焦亡影响AS的机制存在紧密关联,但二者分子通路联系的特异性、病程动态的相关性

仍需进一步阐明。因此,未来研究可聚焦线粒体损伤介导巨噬细胞焦亡的分子机制,进一步解析线粒体损伤触发焦亡的关键分子靶点,明确焦亡对斑块影响的动态变化规律,完善“线粒体损伤-巨噬细胞焦亡-AS”的关键过程链条,同时在现有研究的基础上不断完善与加强中医理论的指导和中药针对性治疗的研究,为靶向相关信号通路防治 AS 提供精准的理论依据与干预策略。

参考文献

- [1] SCHAFTENAAR F, FRODERMANN V, KUIPER J, et al. Atherosclerosis: The interplay between lipids and immune cells[J]. *Current Opinion in Lipidology*, 2016, 27(3): 209-215.
- [2] MAHJUBIN-TEHRAN M, KOVANEN P T, XU S W, et al. Cyclodextrins: Potential therapeutics against atherosclerosis[J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2020, 214: 107620.
- [3] 张 瑶, 莫礼志, 何 璐, 等. 线粒体损伤诱导细胞焦亡在心血管疾病中的研究进展[J]. *中南医学科学杂志*, 2024, 52(6): 1069-1073.
- [4] ROBINSON N, GANESAN R, HEGEDÜS C, et al. Programmed necrotic cell death of macrophages: Focus on pyroptosis, necroptosis, and parthanatos[J]. *Redox Biology*, 2019, 26: 101239.
- [5] YANG Z, SHI J H, CHEN L, et al. Role of pyroptosis and ferroptosis in the progression of atherosclerotic plaques[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2022, 10: 811196.
- [6] XIAO C Y, TANG Y J, REN T, et al. Treatment of silicosis with quercetin depolarizing macrophages via inhibition of mitochondrial damage-associated pyroptosis[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2024, 286: 117161.
- [7] LIU M T, LU J, YANG S T, et al. Alliin alleviates LPS-induced pyroptosis via promoting mitophagy in THP-1 macrophages and mice[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2022, 160: 112811.
- [8] 房笑笑, 张耀圣, 商建伟. 从“脾气散精”辨治桥本甲状腺炎[J]. *上海中医药杂志*, 2025, 59(7): 64-69.
- [9] TASOULI-DRAKOU V, OGUREK I, SHAIKH T, et al. Atherosclerosis: A comprehensive review of molecular factors and mechanisms[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2025, 26(3): 1364.
- [10] GIMBRONE M A Jr, GARCÍA-CARDEÑA G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis[J]. *Circulation Research*, 2016, 118(4): 620-636.
- [11] POZNYAK A, GRECHKO A V, POGGIO P, et al. The diabetes mellitus-atherosclerosis connection: The role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(5): 1835.
- [12] 宋 玮, 张钟艺, 王 楷, 等. 动脉粥样硬化中医证候动物模型研究进展[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2024, 30(7): 1254-1257.
- [13] 申屠路媚, 牟艳玲. 线粒体功能障碍机制及其相关疾病研究进展[J]. *生命科学*, 2018, 30(1): 87-93.
- [14] JIANG Y, KRANTZ S, QIN X, et al. Caveolin-1 controls mitochondrial damage and ROS production by regulating fission-fusion dynamics and mitophagy[J]. *Redox Biology*, 2022, 52: 102304.
- [15] ZHANG B Y, PAN C Y, FENG C, et al. Role of mitochondrial reactive oxygen species in homeostasis regulation[J]. *Redox Report*, 2022, 27(1): 45-52.
- [16] HE B, NIE Q Q, WANG F, et al. Hyperuricemia promotes the progression of atherosclerosis by activating endothelial cell pyroptosis via the ROS/NLRP3 pathway[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2023, 238(8): 1808-1822.
- [17] FANG S H, SUN S, CAI H X, et al. IRGM/Irgm1 facilitates macrophage apoptosis through ROS generation and MAPK signal transduction: Irgm1(+/-) mice display increases atherosclerotic plaque stability[J]. *Theranostics*, 2021, 11(19): 9358-9375.
- [18] YOU Y R, CHEN X, CHEN Y, et al. Epigenetic modulation of Drp1-mediated mitochondrial fission by inhibition of S-adenosylhomocysteine hydrolase promotes vascular senescence and atherosclerosis[J]. *Redox Biology*, 2023, 65: 102828.
- [19] ZHANG W B, FENG S Y, XIAO Z X, et al. Down-regulating of MFN2 promotes vascular calcification via regulating RAS-RAF-ERK1/2 pathway[J]. *International Journal of Cardiology*, 2022, 366: 11-18.
- [20] LI A Q, GAO M, LIU B L, et al. Mitochondrial autophagy: Molecular mechanisms and implications for cardiovascular disease[J]. *Cell Death & Disease*, 2022, 13: 444.
- [21] MA S, CHEN J W, FENG J, et al. Melatonin ameliorates the progression of atherosclerosis via mitophagy activation and NLRP3 inflammasome inhibition[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, 2018: 9286458.
- [22] WANG C, MA C, GONG L H, et al. Macrophage polarization and its role in liver disease[J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12: 803037.
- [23] SHI M, YUAN H, LI Y, et al. Targeting macrophage phenotype for treating heart failure: A new approach[J]. *Drug Design, Development and Therapy*, 2024, 18: 4927-4942.
- [24] RAO Z P, ZHU Y T, YANG P, et al. Pyroptosis in inflammatory diseases and cancer[J]. *Theranostics*, 2022, 12(9): 4310-4329.
- [25] VASUDEVAN S O, BEHL B, RATHINAM V A. Pyroptosis-induced inflammation and tissue damage[J]. *Seminars in Immunology*, 2023, 69: 101781.

- [26] LIU C, JIANG Z C, PAN Z J, et al. The function, regulation and mechanism of programmed cell death of macrophages in atherosclerosis[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2022, 9: 809516.
- [27] TALL A R, WESTERTERP M. Inflammasomes, neutrophil extracellular traps, and cholesterol[J]. *Journal of Lipid Research*, 2019, 60(4): 721–727.
- [28] ZENG W Y, WU D B, SUN Y X, et al. The selective NLRP3 inhibitor MCC950 hinders atherosclerosis development by attenuating inflammation and pyroptosis in macrophages[J]. *Scientific Reports*, 2021, 11: 19305.
- [29] SU L J, ZHANG J H, GOMEZ H, et al. Mitochondria ROS and mitophagy in acute kidney injury[J]. *Autophagy*, 2023, 19(2): 401–414.
- [30] WU X X, ZHANG H Y, QI W, et al. Nicotine promotes atherosclerosis via ROS–NLRP3–mediated endothelial cell pyroptosis[J]. *Cell Death & Disease*, 2018, 9: 171.
- [31] WENG X Z, LUO X, DAI X Y, et al. Apigenin inhibits macrophage pyroptosis through regulation of oxidative stress and the NF- κ B pathway and ameliorates atherosclerosis[J]. *Phytotherapy Research*, 2023, 37(11): 5300–5314.
- [32] ZHAO Y C, XU T H, WU Z S, et al. Rebalancing redox homeostasis: A pivotal regulator of the cGAS–STING pathway in autoimmune diseases[J]. *Autoimmunity Reviews*, 2025, 24(6): 103823.
- [33] ODURO P K, ZHENG X X, WEI J N, et al. The cGAS–STING signaling in cardiovascular and metabolic diseases: Future novel target option for pharmacotherapy[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2022, 12(1): 50–75.
- [34] KIM J, KIM H S, CHUNG J H. Molecular mechanisms of mitochondrial DNA release and activation of the cGAS–STING pathway[J]. *Experimental & Molecular Medicine*, 2023, 55(3): 510–519.
- [35] GU L L, SUN Y L, WU T, et al. A novel mechanism for macrophage pyroptosis in rheumatoid arthritis induced by Pol β deficiency[J]. *Cell Death & Disease*, 2022, 13: 583.
- [36] XIAN H X, WATARI K, SANCHEZ–LOPEZ E, et al. Oxidized DNA fragments exit mitochondria via mPTP– and VDAC–dependent channels to activate NLRP3 inflammasome and interferon signaling[J]. *Immunity*, 2022, 55(8): 1370–1385.
- [37] LIU Z, WANG M M, WANG X, et al. XBP1 deficiency promotes hepatocyte pyroptosis by impairing mitophagy to activate mtDNA–cGAS–STING signaling in macrophages during acute liver injury[J]. *Redox Biology*, 2022, 52: 102305.
- [38] AJOO LABADY A, BI Y G, MCCLEMENTS D J, et al. Melatonin–based therapeutics for atherosclerotic lesions and beyond: Focusing on macrophage mitophagy[J]. *Pharmacological Research*, 2022, 176: 106072.
- [39] SHE H, ZHENG J, ZHAO G Z, et al. Arginase 1 drives mitochondrial cristae remodeling and PANoptosis in ischemia/hypoxia–induced vascular dysfunction[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2025, 10: 167.
- [40] KONG N, XU Q, CUI W, et al. PCSK9 inhibitor inclisiran for treating atherosclerosis via regulation of endothelial cell pyroptosis[J]. *Annals of Translational Medicine*, 2022, 10(22): 1205.
- [41] 杨 意, 姜钧文. 健脾祛痰中药复方治疗动脉粥样硬化动物实验的 Meta 分析[J]. *实用中医内科杂志*, 2022, 36(6): 135–139, 154–155.
- [42] 王 莹, 宋 囡, 冷 雪, 等. 四君子汤对高脂诱导 ApoE^{−/−}小鼠致动脉粥样硬化主动脉线粒体能量代谢的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(8): 174–178, 279–280.
- [43] 涂宛晴, 梁秋儿, 谢鹏程, 等. 基于 TNF- α /IKK β /NF- κ B 信号通路研究消积丸治疗 ApoE^{−/−}小鼠动脉粥样硬化的机制[J]. *中草药*, 2022, 53(16): 5074–5084.
- [44] 杜若琳. 运脾化浊法对血脂异常合并颈动脉斑块的临床疗效及炎症因子的影响[D]. 北京: 中国中医科学院, 2024.
- [45] 田 苗, 贾连群, 宋 囡, 等. 健脾化痰方抑制炎症小体改善小鼠主动脉粥样硬化的体外作用机制[J/OL]. *中华中医药学刊*, 1–11[2025–10–21]. <https://link.cnki.net/urlid/21.1546.R.20250904.1427.002>.
- [46] LI W F, YU J J, ZHAO J M, et al. Poria cocos polysaccharides reduces high–fat diet–induced arteriosclerosis in ApoE^{−/−} mice by inhibiting inflammation[J]. *Phytotherapy Research*, 2021, 35(4): 2220–2229.
- [47] OKSENI T, SEPTAMA A W, JULIADMI D, et al. Quercetin as a therapeutic agent for skin problems: A systematic review and meta–analysis on antioxidant effects, oxidative stress, inflammation, wound healing, hyperpigmentation, aging, and skin cancer[J]. *Naunyn–Schmiedeberg’s Archives of Pharmacology*, 2025, 398(5): 5011–5055.
- [48] LIU T, MA Y Q, ZHAO H, et al. Hawthorn leaves flavonoids attenuate cardiac remodeling induced by simulated microgravity[J]. *Pharmaceutical Biology*, 2023, 61(1): 683–695.
- [49] LUO X, WENG X Z, BAO X Y, et al. A novel anti–atherosclerotic mechanism of quercetin: Competitive binding to KEAP1 via Arg483 to inhibit macrophage pyroptosis[J]. *Redox Biology*, 2022, 57: 102511.

(本文编辑 周 旦)