XXXX DOI:

基于Nrf2信号通路探讨中医药调控铁死亡治疗动脉粥样硬化的研究进展

白以琳,秦合伟

(河南中医药大学康复医学院/河南中医药大学第二附属医院康复科,郑州 450046)

【摘 要】动脉粥样硬化(atherosclerosis,AS)是心血管疾病的病理基础,其发生发展与慢性炎症和脂质代谢紊乱密切相关。铁死亡是一种铁依赖性的新型程序性细胞死亡形式,以细胞内游离铁和脂质过氧化物过量积累为特征,推动AS进展。核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2,Nrf2)是细胞抗氧化应激的核心转录因子,可通过调控铁代谢、脂质代谢及抗氧化系统有效抑制铁死亡,发挥抗AS的保护作用。中医药因其多靶点、多途径及毒副作用小等优势在治疗AS中具有显著价值,近年来,多项基础研究表明中药单体及复方可能通过靶向Nrf2信号通路调控铁死亡以防治AS。因此本文从铁死亡角度出发,聚焦其关键信号通路Nrf2,结合中医药探讨中药单体及复方对Nrf2信号通路介导的铁死亡的保护机制,以期为中医药防治AS的临床研究和药物研发提供理论依据。

【关键词】动脉粥样硬化;铁死亡;Nrf2信号通路;中医药

【中图分类号】R259.4 【文献标志码】A

Research advances in traditional Chinese medicine treatment of atherosclerosis by regulating ferroptosis based on the nuclear factor erythroid 2-related factor 2 signaling pathway

Bai Yilin, Qin Hewei

(*School of Rehabilitation Medicine, Henan University of Chinese Medicine/Department of Rehabilitation Medicine, The Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine*)

【**Abstract**】Atherosclerosis (AS) is the pathological basis of cardiovascular disease, and the development and progression of AS are closely associated with chronic inflammation and lipid metabolism disorders. Ferroptosis is a novel iron-dependent form of programmed cell death characterized by excessive intracellular accumulation of free iron and lipid peroxides, and it can promote the progression of AS. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) is a core transcription factor in cellular oxidative stress responses and can effectively inhibit ferroptosis by regulating iron metabolism, lipid metabolism, and antioxidant systems, thereby exerting a protective effect against AS. Traditional Chinese medicine has a high value in the treatment of AS due to its advantages of multiple targets, multiple pathways, and minimal side-effects, and the basic research in recent years has shown that monomers and compound prescriptions of Chinese herbs can prevent and treat AS by targeting the Nrf2 signaling pathway to regulate ferroptosis. Therefore, from the perspective of ferroptosis, this article focuses on its key Nrf2 signaling pathway and explores the protective mechanism of monomers and compound prescriptions of traditional Chinese medicine against ferroptosis mediated by the Nrf2 signaling pathway, in order to provide theoretical support for clinical studies and drug development in traditional Chinese medicine prevention and treatment of AS.

【**Key words**】atherosclerosis; ferroptosis; nuclear factor erythroid 2-related factor 2 signaling pathway; traditional Chinese medicine

作者介绍:白以琳,Email:2908017793@qq.com,
研究方向:心脑血管疾病的研究。

通信作者:秦合伟,Email:qinhewei2012@126.com。

基金项目:国家自然科学基金面上资助项目(编号:82374551);河南省中医药科研专项重点课题(编号:2025ZY1015);河南省科技攻关资助项目(编号:252102311268);河南省卫生健康中青年学科带头人资助项目(编号:豫人卫〔2024〕3号);河南中医药大学"仲景三名人才工程"仲景青年名家资助项目。

动脉粥样硬化(atherosclerosis,AS)是一种动脉血管的慢性炎症性改变,持续的炎症反应导致动脉内膜下形成粥样斑块,不稳定斑块破裂引起的急性血栓并发症是全球死亡的主要原因[1]。在此病理进程中,AS形成的病理性斑块积聚于血管壁,导致血管腔狭窄甚至闭塞,阻碍富含氧气的血液流通,最终引起冠心病、心肌梗死等严重后果[2]。铁是人体维持正常功能与机体稳态的必需微量元素,一旦体内铁稳态失衡导致铁过载,便会引发剧烈的氧化应激,从而对多个器官造成不可逆的毒性损伤[3]。2012年,铁死亡作为一种新型程序性细胞死亡形式引起广泛关注,这是一种铁依赖性的调节性非凋亡形式,主要与铁积累和脂质过氧化这2个生化特征有关[4]。AS中的铁死亡通过诱导内皮功能障碍、促进泡沫细胞形成、加剧血管炎症等,显著增加AS斑块的不稳定性并促进坏死核心扩大,成为推动疾病进展的关键因素[5]。核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2,Nrf2)是调控细胞抗氧化应激、维持内环境稳态的关键转录因子,可维持细胞内氧化还原稳态并减轻炎症反应,在减轻脂质过氧化和铁死亡中发挥着重要作用[6]。研究表明,Nrf2信号通路在改善AS铁死亡中至关重要,可能成为治疗AS的关键靶点。本文从铁死亡分子机制出发,探讨Nrf2信号通路在调控AS铁死亡中的作用机制,并结合近年来中医药研究进行综述,以期为临床防治AS提供新思路。

1 铁死亡与AS

1.1 铁死亡的分子机制

铁死亡是一种铁依赖性的非凋亡性细胞死亡方式,其核心特征在于铁过载和脂质过氧化物的异常积累[7],该过程受铁代谢、氨基酸平衡、氧化还原稳态、线粒体功能以及脂质代谢途径等多重调控[8]。铁死亡在形态学上主要表现为坏死样特征,包括质膜完整性丧失、细胞质及细胞器肿胀、中度染色质凝集,部分情况下还伴随细胞变圆脱落及自噬小体增多。超微结构层面最显著的改变集中于线粒体,表现为线粒体固缩或肿胀、膜密度增高、嵴减少或消失以及外膜破裂[4]。

铁死亡的主要机制涉及胱氨酸/谷氨酸逆向转运体系统(cystine/glutamate antiporter system xc^-,xc^-系统)/谷胱甘肽(glutathione,GSH)/谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4,GPX4)抑制、铁代谢紊乱及脂质过氧化三方面[9]。xc^-系统由催化亚基溶质载体家族7成员11(solute carrier family 7 member 11,SLC7A11)和调节亚基溶质载体家族3成员2(solute carrier family 3 member 2,SLC3A2)组成,主要负责将细胞内的谷氨酸移出细胞并将细胞外胱氨酸转运至胞内[10]。胱氨酸进入胞内后可迅速被还原为半胱氨酸,为GSH合成提供关键底物。GSH作为GPX4的必需辅助因子,不仅可直接清除部分活性氧(reactive oxygen species,ROS),还可为GPX4提供还原底物[11]。GPX4可特异性催化脂质过氧化物还原,将具有细胞毒性的磷脂氢过氧化物(phospholipid hydroperoxide,PLOOH)还原为无毒性脂质醇[12]。当xc^-系统功能受抑时,胞内胱氨酸摄入不足会导致GSH合成减少,GPX4活性被抑制,导致清除脂质过氧化物的能力丧失,胞内脂质过氧化产物大量积累,最终诱导细胞死亡[13]。铁代谢紊乱是铁死亡发生的基础,循环中的Fe^{3+}被转铁蛋白摄取后,通过转铁蛋白受体(transferrin receptor 1,TfR1)进入细胞内,经内体囊泡酸化后,Fe^{3+}在前列腺六跨膜上皮抗原3作用下还原为Fe^{2+},并经二价金属离子转运蛋白1(divalent metal transporter 1,DMT1)释放至不稳定铁池(labile iron pool,LIP)。过多的Fe^{2+}可通过芬顿反应产生ROS,促进脂质过氧化,诱导铁死亡[14]。铁蛋白由重链(ferritin heavy chain 1,FTH1)和轻链(ferritin light chain,FTL)2种亚基组成,一般来说,机体多余的铁可储存于铁蛋白中,当铁蛋白与核受体共激活因子4(nuclear receptor coactivator 4,NCOA4)结合时可导致自噬体形成,促进Fe^{2+}释放[15]。多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids,PUFAs)是调控铁死亡的核心脂质分子,PUFAs酯化形成磷脂后,作为铁依赖性磷脂过氧化底物,驱动铁死亡发生[16]。游离PUFAs无法直接诱导铁死亡,需先经长链酰基辅酶A合成酶4(long-chain acyl-coenzyme A synthase 4,ACSL4)和溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶3(lysophosphatidylcholine acyltransferase 3,LPCAT3)驱动,形成含PUFAs链的磷脂;磷脂在LIP中通过芬顿反应产生大量PLOOH,当细胞内PLOOH积累量超过其清除能力时,即可触发细胞铁死亡[17]。见图1。

1.2 AS中的铁死亡

AS的病理进程从早期脂质条纹形成至晚期斑块破裂,涉及血管内皮细胞、巨噬细胞、血管平滑肌细胞等多种细胞功能异常,而铁死亡可通过影响这些细胞功能、加剧炎症反应及削弱斑块稳定性,促进AS发展[18]。

血管内皮细胞(vascular endothelial cells,VECs)是血液与血管壁之间的屏障,在维持血管稳态中发挥关键作用。VECs功能障碍是AS的起始环节,表现为血管通透性增加、炎症因子表达上调、血管舒缩功能受损等[19]。研究表明,铁死亡在氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein,ox-LDL)诱导的内皮功能障碍过程中发挥重要作用[20]。铁死亡引起的氧化应激损伤激活VECs,促使VECs释放炎症因子和趋化因子,加剧炎症反应,同时诱导单核细胞募集和黏附,单核细胞分化为巨噬细胞后吞噬ox-LDL转化为泡沫细胞,形成AS斑块的核心[21-22]。此外,铁死亡导致的VECs通透性增加进一步加速脂质沉积[22]。Bai T等[23]研究发现,铁抑素-1(ferrostatin-1,Fer-1)可通过上调SLC7A11和GPX4减轻铁依赖性脂质过氧化,显著改善ox-LDL诱导的VECs损伤,保护血管内皮功能。巨噬细胞是AS斑块中的主要炎症细胞,在脂质摄取、泡沫细胞形成和炎症反应中发挥重要作用[24]。巨噬细胞铁死亡是AS进程中坏死核心扩大和斑块易损性增加的关键因素[25]。铁转运蛋白1(ferroportin 1,FPN1)是唯一已知的哺乳动物非血红素铁外排蛋白,负责将细胞内

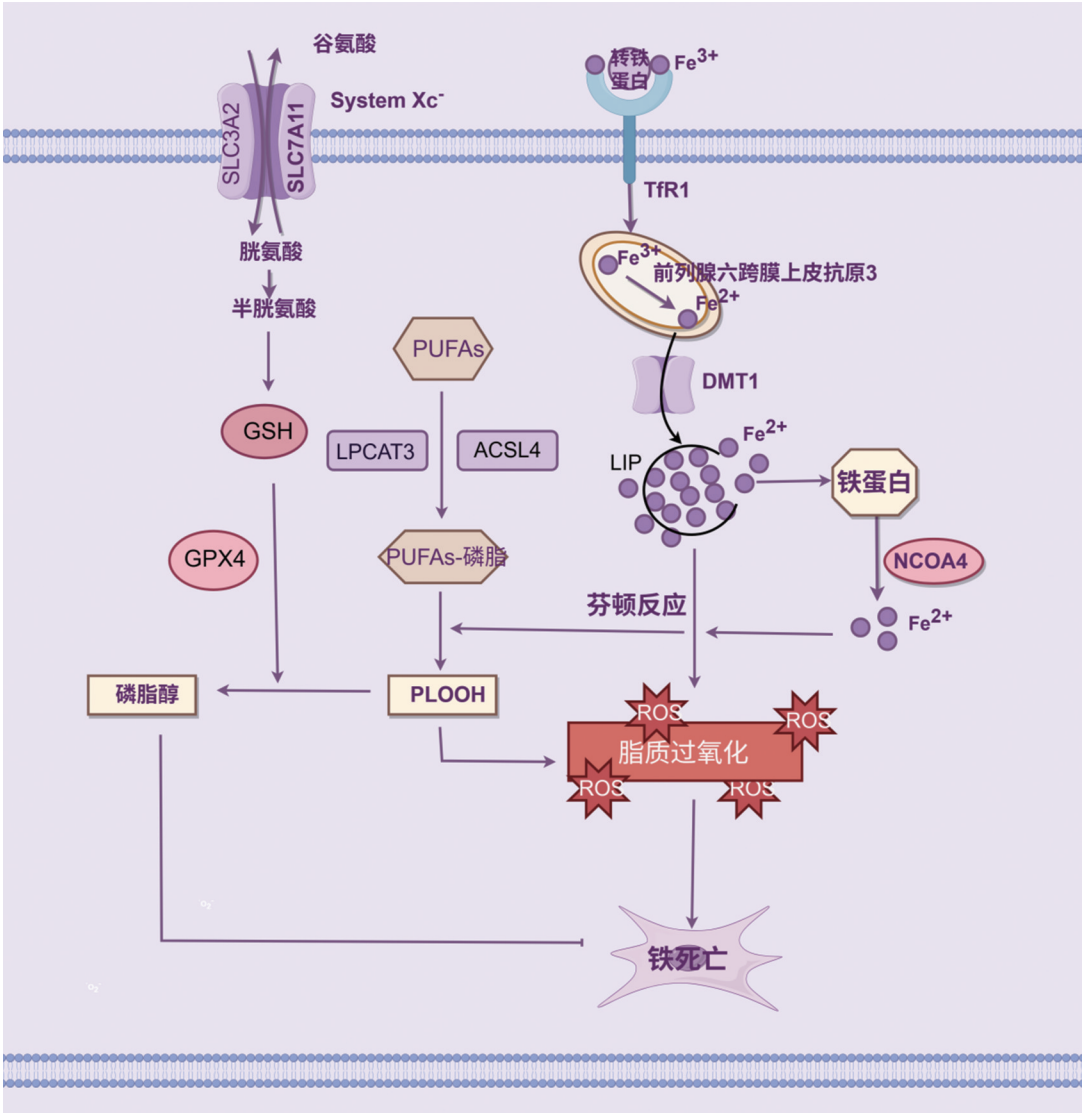


图1 铁死亡的分子机制

多余的游离Fe^{2+}转运至胞外，参与铁稳态调控。Cai J等[26]实验发现，巨噬细胞FPN1缺乏引起的铁过载通过增加主动脉ROS与促炎细胞因子水平，诱导主动脉氧化应激，引起全身炎症反应，加剧AS；同时，铁过载还会降低转录因子肝X受体α的表达抑制下游三磷酸腺苷结合盒转运体A1和三磷酸腺苷结合盒转运体G1表达，进而减少胆固醇外流，促进泡沫细胞形成。研究表明，泡沫细胞中GPX4的表达水平显著低于正常巨噬细胞，而Fer-1可显著减少泡沫细胞的数量，同时促进巨噬细胞胆固醇流出，减少脂质积累[27]。血管平滑肌细胞（vascular smooth muscle cells，VSMCs）是动脉壁中膜的主要细胞成分，在维持血管结构和功能中起重要作用[28]。正常生理状态下，VSMCs通过增殖和分泌胶原蛋白等细胞外基质，形成致密的斑块纤维帽，纤维帽能将斑块的脂质核心与血管腔完全分隔，维持斑块结构稳定性[29]。斑块破裂是AS引发急性心脑血管事件的直接原因，而VSMCs铁死亡则是削弱斑块纤维帽稳定性的核心因素[5]。AS斑块中VSMCs铁死亡使胶原蛋白生成减少从而引起纤维帽变薄和斑块破裂，同时铁死亡释放的炎症因子还可使坏死核心扩大[30]。Ye YZ等[31]研究发现，高钙磷环境会抑制VSMCs的SLC7A11/GSH/GPX4轴，诱导VSMCs铁死亡，进而促进VSMCs成骨分化和血管钙化，而在体外实验中加入Fer-1后，可抑制促成骨条件下VSMCs的钙化。综上，铁死亡通过调控AS斑块细胞的功能和死亡推动AS的进展，现有证据表明，靶向抑制细胞铁死亡可有效改善AS，为AS的临床防治提供了重要的潜在治疗策略。

2 Nrf2信号通路对铁死亡的调控及其在AS中的作用

2.1 Nrf2概述

Nrf2是含有碱性亮氨酸拉链（basic leucine zipper，bZIP）的CNC（Cap′n′Collar）转录因子家族成员[32]，具有7个高度保

守的Nrf2-ECH功能结构域(Nrf2-ECH homology domain 1-7,Neh1-7)。其中,Neh1的bZIP结构域可与小肌腱神经纤维肉瘤(small musculoaponeurotic fibrosarcoma,sMaf)的bZIP结构域结合,形成异源二聚体,该二聚体识别并结合抗氧化反应元件(antioxidant response element,ARE),激活下游Ⅱ相解毒酶、抗氧化蛋白等靶基因的转录,发挥抗氧化、解毒功能[33]。Neh2中包含ETGE和DLG两个保守基序和7个赖氨酸泛素化位点,正常生理状态下,Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1(kelch-like ECH-associated protein 1,Keap1)作为E3泛素连接酶的接头蛋白,通过与Neh2的ETGE/DLG基序结合,介导Nrf2的泛素化降解,从而维持Nrf2的低水平表达[34-35]。当细胞受到氧化应激等刺激时,代谢紊乱产生的ROS会修饰Keap1的半胱氨酸残基,通过构象改变释放Nrf2,游离的Nrf2进入细胞核发挥作用[36]。Neh3主要与染色质解旋酶脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid,DNA)结合蛋白6结合,增强Nrf2的转录活性[37]。Neh4和Neh5可通过与共激活因子CREB结合蛋白(CREB-binding protein,CBP)[cAMP响应元件结合蛋白(cAMP response element-binding protein,CREB)]/p300结合,协同增强Nrf2的转录激活效率[38]。Neh6是一个富含丝氨酸的结构域,其经磷酸化修饰后的DSGIS和DSAPGS基序可被β-转导重复包含蛋白识别并结合,介导Nrf2通过非Keap1依赖性途径的泛素化降解[39]。Neh7可通过特异性结合视黄醇X受体α降低Nrf2的转录活性[40]。

2.2 Nrf2信号通路在AS中介导铁死亡的机制研究

Nrf2作为核心抗氧化转录因子,入核后结合ARE激活下游基因表达,通过靶向铁代谢、脂质代谢及GSH合成通路抑制铁死亡。在铁代谢方面,Nrf2可以调控FTH1、FTL和FPN1的表达,促进多余铁的储存和外排,避免游离铁积累[41]。在脂质代谢方面,Nrf2可以通过诱导醌氧化酶1(quinone oxidoreductase 1,NQO1)和血红素加氧酶(heme oxygenase-1,HO-1)表达,启动下游抗氧化级联反应,清除脂质过氧自由基、阻断ROS生成,最终抑制脂质过氧化[42-43]。此外,通过清除ROS发挥抗氧化应激作用的超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)也受到Nrf2的正向调控[44]。在GSH合成方面,Nrf2可激活GSH合成相关基因SLC7A11、谷氨酸-半胱氨酸连接酶催化/调节亚基及谷胱甘肽合成酶的转录,通过促进GSH合成增强GPX4活性,抑制脂质过氧化,阻断铁死亡[45]。

在AS中,Nrf2信号通路也通过上述机制调控铁死亡以发挥保护作用。一方面,Nrf2可激活下游靶基因,上调GSH合成相关分子及GPX4的表达,增强脂质过氧化物的清除能力,直接阻断铁死亡核心的脂质过氧化累积过程;另一方面,Nrf2通过下调TfR1和NCOA4,减少细胞内LIP的积累,降低芬顿反应引起的ROS水平,同时抑制ACSL4等促铁死亡脂质代谢酶的表达,减少细胞膜上易氧化PUFAs的富集,降低脂质过氧化敏感性[46]。越来越多研究表明,Nrf2信号通路可靶向抑制斑块细胞的铁死亡从而实现抗AS效应。Guo MH等[47]研究发现,Nrf2被激活后通过转录上调其靶基因SLC7A11和GPX4的表达,进而抑制VSMCs铁死亡,减少脂质沉积及泡沫细胞形成,最终缩小载脂蛋白E基因敲除小鼠(apolipoprotein E knockout mouse,ApoE$^{-/-}$)颈动脉结扎后的AS斑块面积。Zhu XX等[48]研究发现,橄榄苦苷可以结合KEAP1的Arg415残基,促进KEAP1与Nrf2解离,使Nrf2进入细胞核并结合ARE,上调GPX4和SLC7A11的转录水平,最终抑制巨噬细胞铁死亡,减轻斑块炎症、缩小坏死核心,缓解AS。另有研究发现,在ox-LDL诱导的血管内皮铁死亡模型中,Nrf2蛋白水平显著降低且细胞铁死亡敏感性升高,而达格列净可通过上调RAS相关蛋白1b(RAS-related protein 1B,RAP1B)表达促进Nrf2核转位,激活SLC7A11/GPX4信号通路并抑制脂质过氧化,同时通过RAP1B/NRF2通路诱导线粒体生物发生、增强氧化磷酸化,减少铁过载和线粒体ROS产生,从而阻断铁死亡进程并抑制AS斑块形成[49]。He L等[50]研究发现,内皮细胞特异性激活Nrf2后,可转录激活GSH代谢相关基因谷氨酸-半胱氨酸连接酶修饰亚基(glutamate-cysteine ligase modifier subunit,GCLM)、SLC7A11、GPX4、抗氧化酶基因HO-1及铁代谢相关基因FTL、FTH1等多条靶基因,通过促进GSH合成、清除过氧化产物、减少游离铁积累,抑制ROS介导的脂质过氧化。然而,Nrf2并非在任何时候均发挥保护作用,有研究发现,在AS晚期阶段,泡沫细胞自噬不足时会导致Nrf2的异常积累和激活[51]。异常激活的Nrf2抗氧化防御功能丧失,反而介导细胞内ROS大量蓄积,下调铁死亡相关蛋白GPX4和SLC7A11的表达,最终加剧泡沫细胞铁死亡,促进AS斑块进展。值得注意的是,这种异常激活并非Nrf2本身的功能缺陷,而是在AS发生发展中表现出的阶段性差异,在AS晚期微环境紊乱条件下,Nrf2异常激活属于病理状态下的继发性调控紊乱,并非Nrf2的生理性功能体现。综上,以Nrf2信号通路为切入点寻找新的药物靶向抑制铁死亡对AS的防治具有重大意义。

3 中医药调控Nrf2信号通路介导的铁死亡干预AS

3.1 中药单体及其活性成分

在中医学理论体系中,AS归属于“脉痹”范畴,病位在脉,涉及心、脾、肾三脏,核心病机为“痰瘀互结”,导致脉道壅塞、气血运行不畅。李兆钰等[52]基于“心系疾病热毒论”提出,AS斑块浓、黏、凝、聚的病理状态与中医痰瘀互结的病机特征相契合,其形成与脂质代谢紊乱、内皮功能损伤及免疫炎症失衡等病理过程密切相关,可归结为痰瘀交阻,日久化热成毒、损伤脉络,形成痰、瘀、毒三者相互交织的复杂病机。现代研究表明,铁死亡引起的脂质过氧化和炎症属于中医“瘀毒互结”的病理表现,是AS发生发展的关键。赵微[53]实验表明降脂通络软胶囊以化痰祛瘀为治则,通过抑制铁死

亡、缓解氧化应激，改善脂质代谢、延缓AS斑块进展，同时逆转痰瘀互结导致的心绞痛、胸闷等临床症状，证实抑制铁死亡是化痰祛瘀法治疗AS的关键分子靶点。近年来研究发现，中药活性成分及天然产物可通过靶向激活Nrf2信号通路，经抗炎、调节脂质代谢等途径抑制铁死亡，发挥抗AS的保护作用。

3.1.1 黄芪甲苷 黄芪甲苷是从黄芪中提取的单体活性有效成分，具有抗氧化、心脏保护、抗炎等药理作用，在心脑血管疾病中应用广泛。秦合伟等[54]研究发现，黄芪甲苷可通过调控Nrf2/HO-1/GPX4信号通路，上调FTH1、FTL表达以维持细胞内铁稳态，抑制脂质过氧化和铁死亡，改善$ApoE^{-/-}$小鼠血脂水平，减少主动脉斑块沉积和钙化，改善主动脉组织形态及线粒体超微结构，最终减轻$ApoE^{-/-}$小鼠AS。

3.1.2 三七总皂苷 三七总皂苷是三七的主要活性成分，具有抗AS、抗炎和抗氧化特性。Zhao Y等[55]研究表明，在$ApoE^{-/-}$AS小鼠模型中，三七总皂苷通过下调去泛素化酶泛素特异性蛋白酶2（ubiquitin-specific protease 2，USP2）的表达，促进Keap1降解，激活Nrf2信号通路，进而下调NCOA4和DMT1、上调FTH1，降低胞内游离铁和ROS水平；上调SLC7A11、GPX4以增强抗氧化能力，升高血清SOD水平，降低丙二醛（malondialdehyde，MDA）含量；下调ACSL4的表达，减少PUFAs的合成，从而抑制巨噬细胞、VSMCs的铁死亡，最终抑制泡沫细胞形成和炎症反应，减轻AS。

3.1.3 丹参酮ⅡA 丹参酮ⅡA是丹参的脂溶性活性成分，已被证实具有心血管保护作用。在人冠状动脉内皮细胞体外模型中，丹参酮ⅡA可促进Nrf2核转位，上调其下游抗氧化基因SOD、NQO1和铁代谢相关基因SLC7A11的表达，显著减少铁死亡诱导剂诱导的ROS积累，恢复细胞内GSH水平，同时促进FTH1的表达。而Nrf2特异性抑制剂ML385会完全消除丹参酮ⅡA的保护作用，证实丹参酮ⅡA可以通过激活Nrf2通路抑制铁死亡[56]。

3.1.4 青蒿素 青蒿素主要从菊科植物黄花蒿茎叶中提取，彭可欣[57]研究证实，青蒿素可通过激活Nrf2/HO-1通路抑制铁死亡，减少主动脉斑块形成及Fe^{2+}、ROS、MDA水平，增加SOD、还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate，NADPH）含量和GPX4蛋白表达，从而改善糖尿病小鼠AS病变。

3.1.5 儿茶素 儿茶素可以从儿茶、鸡血藤等多种中药中提取，Guo MH等[47]研究发现，儿茶素可激活Nrf2通路，上调SLC7A11和GPX4表达，抑制ox-LDL诱导的VSMCs铁死亡，减少细胞内铁过载、ROS生成和脂质过氧化，减轻$ApoE^{-/-}$小鼠的AS斑块负担，稳定斑块。

3.1.6 丹皮酚 丹皮酚是牡丹的有效成分，具有抗炎、抗氧化、心血管保护等药理作用。Gao ML等[58]研究发现，丹皮酚可激活沉默调节蛋白1（silent mating type information regulation 2 homolog 1，SIRT1）去乙酰化修饰Nrf2，增强Nrf2核转移及转录活性，进而促进GPX4、FTH1等下游靶基因表达，显著抑制巨噬细胞铁死亡和泡沫细胞脂质积累，最终发挥抗AS作用。

3.1.7 三黄酮 三黄酮是一种类黄酮化合物，主要来源于蓝桉、葫芦巴、银杏叶等中药材。Lin Q等[59]首次证实，三黄酮可通过激活Nrf2信号通路，上调GPX4和SLC7A11表达，抑制巨噬细胞铁死亡及氧化应激，同时改善线粒体功能、调节脂质代谢及炎症反应，显著延缓AS进展。

3.1.8 蜕皮甾酮 蜕皮甾酮是怀牛膝、漏芦等多种中药的活性成分，具有调节糖脂代谢、抗疲劳、抗炎、抗氧化等药理作用。Wang ZY等[60]研究证实，蜕皮甾酮可直接结合并抑制NADPH氧化酶的亚基中性粒细胞胞质因子2（neutrophil cytosolic factor 2，NCF2），激活磷脂酰肌醇3-激酶（phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K）/蛋白激酶B（protein kinase B，AKT）/Nrf2信号通路，抑制内皮铁死亡及降低炎症因子分泌，从而抑制AS进展。

3.1.9 山楂叶黄酮 山楂叶黄酮是山楂的主要活性成分，Chen JY等[61]研究表明，山楂叶黄酮通过激活Nrf2/HO-1/GPX4通路，促进胞质内Nrf2核转位，上调SLC7A11、FPN1、FTH1蛋白表达，从而调控铁代谢、抑制脂质过氧化，进而抑制铁死亡，最终减少AS斑块脂质沉积、增加胶原蛋白含量、降低斑块易损性。

3.1.10 小檗碱 小檗碱是黄连的有效成分，具有抗菌、抗炎、调节代谢等多种生物活性。Wang TT等[62]研究发现，小檗碱通过激活Nrf2/SLC7A11/GPX4通路，降低小鼠主动脉中ROS和MDA水平，增强SOD活性，从而抑制氧化应激及铁死亡，减少斑块面积，稳定AS斑块。

3.1.11 虎杖 虎杖含虎杖苷、白藜芦醇等活性成分，具有抗病毒、抗炎、心脏保护等药理作用。赵梦涵等[63]研究发现，虎杖含药血清能通过激活Nrf2/HO-1通路，促进SOD、GSH表达，增强细胞抗氧化能力；清除过量ROS，上调GPX4表达，抑制脂质过氧化；降低细胞内Fe^{2+}水平，减少芬顿反应引发的ROS积累，同时降低MDA，减少血管内皮细胞泡沫化，改善线粒体形态及功能，抑制泡沫细胞铁死亡，进而延缓AS斑块形成与发展。见表1。

3.2 中药复方

3.2.1 豁痰解毒通络饮 豁痰解毒通络饮由经典名方四妙勇安汤化裁而来，由金银花、红景天、水蛭、瓜蒌、玄参、丹参、当归、甘松、生甘草组成，具有豁痰化瘀、解毒通络的作用。Gao D等[64]构建了$ApoE^{-/-}$小鼠高脂饮食诱导的AS模型，给予不同剂量的豁痰解毒通络饮灌胃干预8周，以伊洛尤单抗为阳性对照，结果显示，该方剂可通过激活Nrf2/GPX4通路，上调Nrf2、GPX4、SLC7A11表达，下调ACSL4表达，调节脂质代谢、增加斑块胶原含量、提升抗氧化能力、减少主动脉游离铁离子蓄积，从而抑制铁死亡，有效改善$ApoE^{-/-}$小鼠的AS病变。

3.2.2 黄连解毒汤 黄连解毒汤出自《外台秘要》，由黄连、黄芩、黄柏、栀子组成，具有清热解毒功效，是中医“苦寒直折”法的代表方。龚兆会等[65]研究发现，对ApoE$^{-/-}$小鼠AS给予黄连解毒汤灌胃干预，可显著激活Nrf2/GPX4信号通路，上调主动脉组织中Nrf2、SLC7A11、GPX4的蛋白表达，进而增强机体抗氧化能力，升高血清SOD和GSH水平，降低MDA含量，减轻脂质过氧化和氧化应激损伤，改善主动脉线粒体空泡化、嵴紊乱等铁死亡相关病理改变，同时减少主动脉管腔斑块沉积，降低血脂水平，最终实现抗AS作用。

3.2.3 补阳还五汤 补阳还五汤出自清代王清任的《医林改错》，由黄芪、当归尾、赤芍、地龙、川芎、桃仁、红花、瓜蒌、薤白、半夏、党参、麦冬、五味子组成，具有补气活血功效。范增光等[66]研究证实，补阳还五汤加减通过激活Nrf2/ARE信号通路，上调小鼠主动脉中SIRT1、Nrf2、HO-1、NQO1表达，减少氧化应激损伤，改善血脂代谢，从而改善主动脉窦病理变化，减少脂质沉积，延缓AS进展。

3.2.4 血管软化丸 血管软化丸为河南省中医院院内制剂，由黄芪、山楂、莱菔子、丹参、陈皮、三七、清半夏组成，具有益气活血、化痰软坚、通络降脂功效。孙孟艳等[67]研究表明，血管软化丸可通过激活Nrf2/SLC7A11/GPX4通路，下调血清Fe^{2+}及MDA水平，上调抗氧化因子SOD、GSH及铁储存蛋白FTH1、FTL表达，抑制血管内皮细胞铁死亡，进而改善AS小鼠血脂代谢、减少主动脉斑块沉积及钙化病变。

3.2.5 冠心康 冠心康由黄芪、益母草、丹参、全瓜蒌、薤白、制半夏组成，具有益气活血，化痰通阳，宽胸散结的功效。李斯锦等[68]研究证实冠心康通过激活细胞外调节蛋白激酶5（extracellular signal-regulated kinase 5，ERK5）/Nrf2信号通路，上调HO-1、GPX4表达，抑制ox-LDL诱导的RAW264.7巨噬细胞铁死亡，降低脂质过氧化物、Fe^{2+}、ROS及炎症相关因子水平，提升GSH含量，发挥抗AS作用。

3.2.6 复方丹参方 复方丹参方由丹参、三七、冰片组成，具有活血、化瘀、止痛的功效。杨琼等[69]研究表明，复方丹参方可上调Nrf2/GPX4信号通路相关GPX4、Nrf2、HO-1、SLC7A11的mRNA及蛋白表达，抑制肝脏铁死亡，显著减轻ApoE$^{-/-}$AS小鼠肝脏脂质沉积、铁蓄积及线粒体损伤，降低血清血脂水平、改善肝功能，减少脂质对血管内皮的损伤，从而延缓AS进展。

3.2.7 瓜蒌-薤白 瓜蒌-薤白是治疗AS的常用药对，具有调脂、抗炎等作用。Zhu L等[70]研究表明，瓜蒌-薤白通过激活Nrf2信号通路，促进其核转位并调控下游SLC7A11/GPX4抗铁死亡通路，减少脂质过氧化，抑制内皮细胞铁死亡并改善炎症损伤，进而减轻AS病理进展。见表2。

4 结语与展望

AS作为心血管疾病的病理基础，发病机制复杂，临床治疗面临诸多挑战，近年研究发现其病理进程与铁死亡的异常激活密切相关。铁死亡通过引发氧化应激、促进过量游离铁和脂质过氧化物积累，加剧血管内皮损伤、斑块坏死核心形成及斑块不稳定性，成为促进AS发展的关键因素。Nrf2信号通路是调控铁死亡的核心通路，可通过调节铁代谢、脂质过氧化及GSH合成等途径抑制铁死亡，在AS防治中发挥重要作用，本文系统阐述了Nrf2通路在AS中的作用机制，并总结了中医药通过不同靶点调控该通路改善AS的研究进展。

中医药干预AS已获得大量基础实验证据支持，但目前以Nrf2信号通路为靶点调控铁死亡防治AS的中药复方及活性成分研究仍较为有限，且多集中于细胞与动物实验层面，缺乏相应的临床试验数据，研究结果向临床治疗药物的转化应用较为局限。未来研究应聚焦于中医药调控Nrf2信号通路与铁死亡交互作用的具体分子机制，结合基因组学、蛋白组学、分子对接等技术，深入探索Nrf2信号通路与其他通路的交叉调控机制，明确中药的精准作用靶点与配伍协同原

表1 中药单体及有效成分通过调控Nrf2干预AS铁死亡的作用机制

药物	来源	研究对象	作用机制	文献
黄芪甲苷	黄芪	ApoE$^{-/-}$小鼠	激活Nrf2/HO-1/GPX4通路	[54]
三七总皂苷	三七	ApoE$^{-/-}$小鼠模型/RAW264.7巨噬细胞/人主动脉平滑肌细胞	抑制USP2介导的Keap1去泛素化，促进Keap1降解，解除其对Nrf2的抑制，激活Nrf2下游靶基因	[55]
丹参酮ⅡA	丹参	人冠状动脉内皮细胞	促进Nrf2核转位，上调SOD、NQO1和SLC7A11的表达	[56]
青蒿素	黄花蒿	ApoE$^{-/-}$小鼠	激活Nrf2/HO-1通路	[57]
儿茶素	儿茶、鸡血藤等	小鼠VSMCs/ApoE$^{-/-}$小鼠	激活Nrf2/SLC7A11/GPX4通路	[47]
丹皮酚	牡丹	RAW264.7巨噬细胞/ApoE$^{-/-}$小鼠	激活SIRT1/NRF2/GPX4信号通路	[58]
三黄酮	蓝桉、葫芦巴、银杏叶等	ApoE$^{-/-}$小鼠/THP-1巨噬细胞	激活Nrf2通路，上调GPX4和SLC7A11表达	[59]
蜕皮甾酮	怀牛膝、漏芦等	人脐静脉内皮细胞/ApoE$^{-/-}$小鼠	抑制NCF2，激活PI3K/AKT/Nrf2通路	[60]
山楂叶黄酮	山楂	ApoE$^{-/-}$小鼠	激活Nrf2/HO-1/GPX4通路	[61]
小檗碱	黄连	AopE$^{-/-}$小鼠	激活Nrf2/SLC7A11/GPX4通路	[62]
虎杖	-	人脐静脉内皮细胞/SD大鼠	激活Nrf2/HO-1通路	[63]

表2 中药复方通过调控Nrf2干预AS铁死亡的作用机制

药物	组成	研究对象	作用机制	文献
豁痰解毒通络饮	金银花、红景天、水蛭、瓜蒌、玄参、丹参、当归、甘松、生甘草	ApoE $^{-/-}$ 小鼠/RAW264.7巨噬细胞	激活Nrf2/GPX4通路，上调SLC7A11，下调ACSL4	[64]
黄连解毒汤	黄连、黄芩、黄柏、栀子	ApoE$^{-/-}$小鼠	激活Nrf2/GPX4通路	[65]
补阳还五汤	黄芪、当归尾，赤芍、地龙、川芎、桃仁、红花、瓜蒌、薤白、半夏、党参、麦冬、五味子	ApoE$^{-/-}$小鼠	激活Nrf2/AR信号通路，上调SIRT1、Nrf2、HO-1、NQO1	[66]
血管软化丸	黄芪、山楂、莱菔子、丹参、陈皮、三七、清半夏	ApoE$^{-/-}$小鼠	激活Nrf2/SLC7A11/GPX4通路	[67]
冠心康	黄芪、益母草、丹参、全瓜、薤白、制半夏	RAW264.7巨噬细胞	激活ERK5/Nrf2信号通路	[68]
复方丹参方	丹参、三七、冰片	ApoE$^{-/-}$小鼠	激活Nrf2/GPX4通路	[69]
瓜蒌-薤白	瓜蒌、薤白	ApoE$^{-/-}$小鼠/人脐静脉内皮细胞	激活Nrf2通路，促进其核转位并调控下游SLC7A11/GPX4通路	[70]

理。同时开展多中心、随机对照的临床队列研究，完善中医药干预的有效性评价体系，将基础药理实验与临床实践相结合，为中医药通过调控Nrf2信号通路靶向铁死亡防治AS提供充分科学依据，推动相关药物创新研发，为AS临床治疗提供新思路与新策略。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 白以琳：论文构思、文献搜集、论文撰写、修改润色；秦合伟：全文审阅、批判性修订与最终定稿

参 考 文 献

[1] Zhou X, Yu LC, Zhao YH, et al. Panvascular medicine: an emerging discipline focusing on atherosclerotic diseases[J]. Eur Heart J, 2022, 43(43): 4528-4531.

[2] Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, et al. Mechanisms of plaque formation and rupture[J]. Circ Res, 2014, 114(12): 1852-1866.

[3] Xu YY, Chen RB, Zeng QB. Ferroptosis as a mechanism for health effects of essential trace elements and potentially toxic trace elements [J]. Biol Trace Elem Res, 2023, 201(9): 4262-4274.

[4] Tang DL, Chen X, Kang R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications[J]. Cell Res, 2021, 31(2): 107-125.

[5] Xu X, Xu XD, Ma MQ, et al. The mechanisms of ferroptosis and its role in atherosclerosis[J]. Biomed Pharmacother, 2024, 171: 116112.

[6] Dodson M, Castro-Portuguez R, Zhang DD. NRF2 plays a critical role in mitigating lipid peroxidation and ferroptosis[J]. Redox Biol, 2019, 23: 101107.

[7] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. Cell, 2012, 149(5): 1060-1072.

[8] Jiang XJ, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2021, 22(4): 266-282.

[9] Li LQ, Wang XQ, Xu HY, et al. Perspectives and mechanisms for targeting ferroptosis in the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Front Mol Biosci, 2022, 9: 947208.

[10] Parker JL, Deme JC, Kolokouris D, et al. Molecular basis for redox control by the human cystine/glutamate antiporter system xc$^-$[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 7147.

[11] Ursini F, Maiorino M. Lipid peroxidation and ferroptosis: The role of GSH and GPx4[J]. Free Radic Biol Med, 2020, 152: 175-185.

[12] Xie YC, Kang R, Klionsky DJ, et al. GPX4 in cell death, autophagy, and disease[J]. Autophagy, 2023, 19(10): 2621-2638.

[13] Rochette L, Dogon G, Rigal E, et al. Lipid peroxidation and iron metabolism: two corner stones in the homeostasis control of ferroptosis [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(1): 449.

[14] Ru Q, Li YS, Chen L, et al. Iron homeostasis and ferroptosis in human diseases: mechanisms and therapeutic prospects[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9: 271.

[15] Le Y, Liu QJ, Yang Y, et al. The emerging role of nuclear receptor coactivator 4 in health and disease: a novel bridge between iron metabolism and immunity[J]. Cell Death Discov, 2024, 10: 312.

[16] Liang DG, Minikes AM, Jiang XJ. Ferroptosis at the intersection of lipid metabolism and cellular signaling[J]. Mol Cell, 2022, 82(12): 2215-2227.

[17] Pope LE, Dixon SJ. Regulation of ferroptosis by lipid metabolism [J]. Trends Cell Biol, 2023, 33(12): 1077-1087.

[18] Cao DY, Han H, Yue DY, et al. Distinct types of regulated cell death in atherosclerosis[J]. J Pharm Anal, 2025: 101431.

[19] Peng HL, Wang XL, Du JB, et al. Metabolic reprogramming of vascular endothelial cells: basic research and clinical applications[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 626047.

[20] Wang XD, Zhang M, Mao CH, et al. Icariin alleviates ferroptosis-related atherosclerosis by promoting autophagy in xo-LDL-induced vascular endothelial cell injury and atherosclerotic mice[J]. Phytother Res, 2023, 37(9): 3951-3963.

[21] Xue S, Su Z, Liu DC. Immunometabolism and immune response regulate macrophage function in atherosclerosis[J]. Ageing Res Rev, 2023, 90: 101993.

[22] Jin SJ, Wang H, Zhang XH, et al. Emerging regulatory mechanisms in cardiovascular disease: Ferroptosis[J]. Biomed Pharmacother, 2024, 174: 116457.

[23] Bai T, Li MX, Liu YF, et al. Inhibition of ferroptosis alleviates atherosclerosis through attenuating lipid peroxidation and endothelial dysfunction in mouse aortic endothelial cell[J]. Free Radic Biol Med, 2020,160:92-102.

[24] Fang F, Xiao C, Li CL, et al. Tuning macrophages for atherosclerosis treatment[J]. Regen Biomater, 2023, 10:rbac103.

[25] De Meyer GRY, Zurek M, Puylaert P, et al. Programmed death of macrophages in atherosclerosis: mechanisms and therapeutic targets[J]. Nat Rev Cardiol, 2024, 21(5):312-325.

[26] Cai J, Zhang M, Liu YT, et al. Iron accumulation in macrophages promotes the formation of foam cells and development of atherosclerosis [J]. Cell Biosci, 2020, 10(1):137.

[27] Yang YF, Chen ZZ, Song DD, et al. Inhibition of ferroptosis alleviates atherosclerosis and foam cell formation by regulating lipid metabolism *via* AMPK activation[J]. Int Immunopharmacol, 2025, 153:114553.

[28] Mozafari H, Zhou CC, Gu LX. Mechanical contribution of vascular smooth muscle cells in the *Tunica* media of artery[J]. Nanotechnol Rev, 2019, 8(1):50-60.

[29] Harman JL, Jørgensen HF. The role of smooth muscle cells in plaque stability: Therapeutic targeting potential[J]. British J Pharmacology, 2019, 176(19):3741-3753.

[30] Badimon L, Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture[J]. J Intern Med, 2014, 276(6):618-632.

[31] Ye YZ, Chen A, Li L, et al. Repression of the antiporter SLC7A11/glutathione/glutathione peroxidase 4 axis drives ferroptosis of vascular smooth muscle cells to facilitate vascular calcification[J]. Kidney Int, 2022, 102(6):1259-1275.

[32] Murakami S, Kusano Y, Okazaki K, et al. NRF2 signalling in cytoprotection and metabolism[J]. British J Pharmacology, 2026, 183(1): 101-114.

[33] Lee JS, Surh YJ. Nrf2 as a novel molecular target for chemoprevention[J]. Cancer Lett, 2005, 224(2):171-184.

[34] Dhamodharan U, Ponjayanthi B, Sireesh D, et al. Association of single-nucleotide polymorphisms of the KEAP1 gene with the risk of various human diseases and its functional impact using in silico analysis [J]. Pharmacol Res, 2018, 137:205-218.

[35] Wang Y, Xiao CY, Lin HQ, et al. Development of an enzyme-linked immunosorbent assay for Keap1-Nrf2 interaction inhibitors identification[J]. Redox Biol, 2020, 34:101573.

[36] Sahu M, Jain U. Activation, interaction and intimation of Nrf2 pathway and their mutational studies causing Nrf2 associated cancer[J]. Biochim Biophys Acta BBA Mol Basis Dis, 2025, 1871(5):167764.

[37] Nioi P, Nguyen T, Sherratt PJ, et al. The carboxy-terminal Neh3 domain of Nrf2 is required for transcriptional activation[J]. Mol Cell Biol, 2005, 25(24):10895-10906.

[38] Karunatilleke NC, Brickenden A, Choy WY. Molecular basis of the interactions between the disordered Neh4 and Neh5 domains of Nrf2 and CBP/p300 in oxidative stress response[J]. Protein Sci, 2024, 33(9): e5137.

[39] Chowdhry S, Zhang Y, McMahon M, et al. Nrf2 is controlled by two distinct β-TrCP recognition motifs in its Neh6 domain, one of which can be modulated by GSK-3 activity[J]. Oncogene, 2013, 32(32):3765-3781.

[40] Wang HY, Liu KH, Geng M, et al. RXRα inhibits the NRF2-ARE signaling pathway through a direct interaction with the Neh7 domain of NRF2[J]. Cancer Res, 2013, 73(10):3097-3108.

[41] Liu ZZ, Han K, Huo XG, et al. Nrf2 knockout dysregulates iron metabolism and increases the hemolysis through ROS in aging mice[J]. Life Sci, 2020, 255:117838.

[42] Wei D, Qu CK, Zhao N, et al. The significance of precisely regulating heme oxygenase-1 expression: Another avenue for treating age-related ocular disease?[J]. Ageing Res Rev, 2024, 97:102308.

[43] Ross D, Siegel D. The diverse functionality of NQO1 and its roles in redox control[J]. Redox Biol, 2021, 41:101950.

[44] Tossetta G, Fantone S, Montanari E, et al. Role of NRF2 in ovarian cancer[J]. Antioxidants, 2022, 11(4):663.

[45] Xu Y, Li YT, Li JX, et al. Ethyl carbamate triggers ferroptosis in liver through inhibiting GSH synthesis and suppressing Nrf2 activation [J]. Redox Biol, 2022, 53:102349.

[46] Zhang YS, Liu Y, Huang QL, et al. Decoding the diet-inflammation nexus: ferroptosis as a therapeutic target[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2026, 66(6):1102-1122.

[47] Guo MH, Xie LL, Yuan HH, et al. Catechin inhibits ox-LDL-induced ferroptosis in vascular smooth muscle cells to alleviate and stabilize atherosclerosis[J]. Front Nutr, 2025, 12:1594708.

[48] Zhu XX, Chen YW, Xu BY, et al. Targeting KEAP1/NRF2 interaction with oleuropein ameliorates atherosclerosis by inhibiting macrophage ferroptosis[J]. Free Radic Biol Med, 2025, 240:566-582.

[49] Zhu Y, Yang J, Zhang JL, et al. Dapagliflozin activates the RAP1B/NRF2/GPX4 signaling and promotes mitochondrial biogenesis to alleviate vascular endothelial ferroptosis[J]. Cell Signal, 2025, 132: 111824.

[50] He L, Chen QH, Wang L, et al. Activation of Nrf2 inhibits atherosclerosis in ApoE -/- mice through suppressing endothelial cell inflammation and lipid peroxidation[J]. Redox Biol, 2024, 74:103229.

[51] Peng Q, Liu HH, Luo ZS, et al. Effect of autophagy on ferroptosis in foam cells *via* Nrf2[J]. Mol Cell Biochem, 2022, 477(5):1597-1606.

[52] 李兆钰,丁书文,马度芳,等.基于心系疾病热毒学说探讨中医药抗炎治疗动脉粥样硬化[J].中华中医药杂志,2021,36(7):3916-3920.

Li ZY, Ding SW, Ma DF, et al. Discussion on the anti-inflammatory treatment of atherosclerosis with traditional Chinese medicine based on the heat-toxicity theory in cardiovascular disease[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2021, 36(7):3916-3920.

[53] 赵 微.降脂通络软胶囊干预痰瘀互结型冠心病临床及机制研究[D].沈阳:辽宁中医药大学,2025.

Zhao W. Jiangzhi Tongluo soft capsule in coronary heart disease with phlegm-stasis syndrome: clinical and mechanistic study[D]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2025.

[54] 秦合伟,孙孟艳,王梦楠,等. 黄芪甲苷控Nrf2/HO-1/GPX4通路抑制铁死亡改善ApoE$^{-/-}$小鼠动脉粥样硬化的机制研究[J]. 中国中药杂志,2024,49(13):3619-3626.

Qin HW, Sun MY, Wang MN, et al. Mechanism of astragaloside Ⅳ modulation of Nrf2/HO-1/GPX4 pathway to inhibit ferroptosis and ameliorate atherosclerosis in ApoE$^{-/-}$ mice[J]. China J Chin Mater Med, 2024,49(13):3619-3626.

[55] Zhao Y, Zheng GB, Yang S, et al. The plant extract PNS mitigates atherosclerosis *via* promoting Nrf2-mediated inhibition of ferroptosis through reducing USP2-mediated Keap1 deubiquitination[J]. Br J Pharmacol, 2024, 181(23): 4822-4844.

[56] He LN, Liu YY, Wang K, et al. Tanshinone ⅡA protects human coronary artery endothelial cells from ferroptosis by activating the NRF2 pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021, 575: 1-7.

[57] 彭可欣. 青蒿素通过激活Nrf2抑制铁死亡减少ApoE$^{-/-}$糖尿病小鼠动脉粥样硬化[D]. 衡阳:南华大学,2021.

Peng KX. Artemisinin reduces atherosclerosis in ApoE$^{-/-}$ diabetic mice by inhibiting ferroptosis *via* activating Nrf2[D]. Hengyang: University of South China, 2021.

[58] Gao ML, Dong LS, Yang YL, 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]. Biochem Biophys Res Commun, 2024, 708: 149788.

[59] Lin Q, Ding SH, Shi MR, et al. Tricetin attenuates atherosclerosis by suppressing macrophage ferroptosis *via* activation of the NRF2 pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 143: 113418.

[60] Wang ZY, Wu FC, Yan J, et al. Ecdysterone alleviates atherosclerosis by inhibiting NCF2 and inhibiting ferroptosis mediated by the PI3K/Akt/Nrf2 pathway[J]. J Cell Mol Med, 2025, 29(5): e70446.

[61] Chen JY, Zhang XN, Sun CX, et al. Combination of polydatin and hawthorn leave flavonoids ameliorate atherosclerotic plaque vulnerability in ApoE$^{-/-}$ mice by regulating ferroptosis *via* the Nrf2/HO-1/GPX4 axis[J]. J Inflamm Res, 2025, 18: 12105-12121.

[62] Wang TT, Yu LL, Zheng JM, et al. Berberine inhibits ferroptosis and stabilizes atherosclerotic plaque through NRF2/SLC7A11/GPX4 pathway[J]. Chin J Integr Med, 2024, 30(10): 906-916.

[63] 赵梦涵,刘 婷,范超文,等. 基于Nrf2/HO-1通路探讨虎杖含药血清对血管内皮细胞铁死亡的干预作用[J]. 中药材,2023,46(11):2831-2836.

Zhao MH, Liu T, Fan CW, et al. Based on Nrf2/HO-1 pathway, the intervention effect of *Polygonum cuspidatum* drug-containing serum on iron death of vascular endothelial cells was discussed[J]. J Chin Med Mater, 2023, 46(11): 2831-2836.

[64] Gao D, Tian TH, Yu KY, et al. Huotan Jiedu Tongluo Decoction targets Nrf2-mediated macrophage autophagy to inhibit ferroptosis and reduce atherosclerotic lesions[J]. Phytomedicine, 2025, 145: 157012.

[65] 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.

Gong ZH, Gao L, Zhai HQ, et al. Effect of Huanglian jiedutang in regulating ferroptosis in mice with atherosclerosis based on Nrf2/GPX4 signaling pathway[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2025, 31(3): 22-28.

[66] 范增光,袁 野,欧阳效强,等. 补阳还五汤加减通过Nrf2/ARE信号通路防治动脉粥样硬化的机制研究[J]. 天然产物研究与开发,2024,36(4):644-652.

Fan ZG, Yuan Y, Ouyang XQ, et al. Study on the mechanism of modified Buyang Huanwu Decoction in preventing and treating atherosclerosis through Nrf2/ARE pathway[J]. Nat Prod Res Dev, 2024, 36(4): 644-652.

[67] 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.

Sun MY, Qin HW, Li YJ, et al. Xueguan Ruanhua Pills improve atherosclerosis by inhibiting ferroptosis through the Nrf2/xCT/GPX4 pathway[J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2024, 47(3): 383-393.

[68] 李斯锦,陶丽宇,王怡茹,等. 冠心康通过激活ERK5/Nrf2通路对ox-LDL和LPS诱导的巨噬细胞铁死亡的影响[J]. 时珍国医国药,2024,35(1):12-17.

Li SJ, Tao LY, Wang YR, et al. Effect of Guanxinkang on ox-LDL and LPS induced ferroptosis in macrophages by acti-vating ERK5/Nrf2 pathway[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2024, 35(1): 12-17.

[69] 杨 琼,刘德坤,宋月月,等. 复方丹参方调控动脉粥样硬化小鼠肝脏脂质沉积的作用机制[J]. 世界中医药,2025,20(15):2649-2656.

Yang Q, Liu DK, Song YY, et al. Mechanism of Fufang Danshen prescription in regulating hepatic lipid deposition in atherosclerosis mice[J]. World Chin Med, 2025, 20(15): 2649-2656.

[70] Zhu L, Bao YL, Liu ZJ, 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]. J Ethnopharmacol, 2024, 326: 117892.

(收稿:2026-03-04;修回:2026-03-27;录用:2026-05-08)

(责任编辑:曾 玲)

本文引用格式:

白以琳,秦合伟. 基于Nrf2信号通路探讨中医药调控铁死亡治疗动脉粥样硬化的研究进展[J]. 重庆医科大学学报,XXXX,XX(XX):1-9.