

引用:殷晓磊,曹珊,祁祥,张莎,陈健,赵哲,付晓霄,杨亚博.中药调控蛋白质翻译后修饰治疗动脉粥样硬化的研究进展[J].中医药导报,2026,32(1):145-153,160.

# 中药调控蛋白质翻译后修饰治疗动脉粥样硬化的研究进展\*

殷晓磊<sup>1</sup>,曹 珊<sup>2</sup>,祁 祥<sup>1</sup>,张 莎<sup>2</sup>,陈 健<sup>1</sup>,赵 哲<sup>1</sup>,付晓霄<sup>1</sup>,杨亚博<sup>1</sup>

[1.河南中医药大学中医学院(仲景学院),河南 郑州 450046;

2.河南中医药大学医学院,河南 郑州 450046]

**[摘要]** 阐述蛋白质翻译后修饰(PTMs)与动脉粥样硬化(AS)的关联,总结PTMs在AS发生与发展过程中的作用机制,并综述中药通过调控PTMs防治AS的研究进展及其潜在分子机制。中药可通过靶向调控蛋白质磷酸化、乙酰化、糖基化、泛素化等多种PTMs途径发挥抗AS作用,其机制主要涉及调节磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)、核因子κB(NF-κB)、细胞外信号调节激酶1/2(ERK1/2)、c-Jun氨基末端激酶(JNK)、Kelch样ECH关联蛋白1(Keap1)/核转录因子红系2相关因子2(Nrf2)等关键信号通路以及叉头框蛋白O1(FoxO1)、超氧化物歧化酶2(SOD2)等重要靶蛋白活性。萜类、皂苷类、黄酮类、甾体类和多糖类等中药活性成分可调控磷酸化修饰;多酚类成分侧重于乙酰化修饰;生物碱类成分主要影响糖基化和磷酸化;木脂素类以调控糖基化为主要方式;香豆素类则主要参与泛素化和磷酸化过程。

**[关键词]** 动脉粥样硬化;中药;蛋白质翻译后修饰;综述

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-951X(2026)01-0145-09

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2026.01.025

Research Progress on the Regulation of Protein Post-Translational Modifications by Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Atherosclerosis

YIN Xiaolei<sup>1</sup>, CAO Shan<sup>2</sup>, QI Xiang<sup>1</sup>, ZHANG Sha<sup>2</sup>, CHEN Jian<sup>1</sup>, ZHAO Zhe<sup>1</sup>, FU Xiaoxiao<sup>1</sup>, YANG Yabo<sup>1</sup>

[1.School of Traditional Chinese Medicine (Zhongjing College), Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan 450046, China; 2.School of Medicine, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan 450046, China]

**[Abstract]** This article systematically elaborates on the relationship between protein post-translational modifications (PTMs) and atherosclerosis (AS), summarizes the mechanistic roles of PTMs in the initiation and progression of AS, and reviews research progress on traditional Chinese medicine (TCM) in preventing and treating AS by regulating PTMs, along with the underlying molecular mechanisms. TCM can exert anti-AS effects by targeting various PTM pathways, such as phosphorylation, acetylation, glycosylation, and ubiquitination. The mechanisms primarily involve the regulation of key signaling pathways, including PI3K/Akt, NF-κB, ERK1/2, JNK, and Keap1/Nrf2, as well as the activity of important target proteins such as FoxO1 and SOD2. Among TCM active components, terpenoids, saponins, flavonoids, steroids, and polysaccharides primarily regulate phosphorylation modifications; polyphenolic components focus on acetylation modifications; alkaloids mainly influence glycosylation and phosphorylation; lignans primarily regulate glycosylation; while coumarins are mainly involved in ubiquitination and phosphorylation processes.

**[Keywords]** atherosclerosis; traditional Chinese medicine; protein post-translational modifications; review

\*基金项目:河南省自然科学基金项目(242300421295);河南省科技攻关项目(232102310434);河南省中医药科学研究重大专项课题(2022ZYD20);河南省中医药科学研究重点课题(2023ZY1031);崔应民全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药人教函〔2022〕75号)

通信作者:曹珊,女,教授,研究方向为方剂配伍规律和作用机制研究

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种以胆固醇和血栓物质在动脉壁内积聚为特征的慢性炎症性疾病<sup>[1]</sup>。随着饮食结构改变和人口老龄化加剧,我国AS患病率逐年攀升。2018年第五次全国卫生服务调查显示,60岁以上人群患病率达27.8%,较2013年上升3.2%<sup>[2]</sup>。2030年全球AS患病人数可能超过3.5亿,中低收入国家增长尤为显著<sup>[3]</sup>。因此,深入探究AS的发病机制与防治手段对改善患者生存质量、减轻疾病负担至关重要。

蛋白质作为结构和功能高度多样化的生物大分子,既是维持机体稳态的基础,又是疾病的重要调控因子,在代谢催化、信号转导、运动调控等关键生理过程中具有核心作用<sup>[4]</sup>。蛋白质翻译后修饰(post-translational modifications, PTMs)指蛋白质合成后通过添加化学基团或进行结构修饰来调控功能的过程。PTMs可通过酶促或非酶促方式连接化学基团与氨基酸侧链,调节蛋白质活性、定位和分子互作,进而影响细胞活动<sup>[5]</sup>。研究证实PTMs参与AS的发生和发展<sup>[6]</sup>,调控PTMs并识别相关药物靶点有望成为干预AS的新策略。临床研究显示,基于PTMs调控作用的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂Everolimus<sup>[7]</sup>、组蛋白去乙酰酶(histone deacetylases, HDAC)抑制剂Vorinostat<sup>[8]</sup>、E3泛素连接酶(E3 Ubiquitin Ligase, E3 ligase)抑制剂Nutlin-3<sup>[9]</sup>可促进胆固醇外排,减少炎症细胞浸润,促进泡沫细胞凋亡。

中药具有多靶点、多途径、低毒性等优势,逐渐成为治疗AS的候选药物。近年来,现代药理研究证实中药具有调控PTMs防治AS的潜力,但目前相关研究尚缺乏系统性总结。因此,本文将对中药活性成分及复方调控PTMs防治AS的研究进展进行综述,以期为AS的治疗提供新视角,为相关新药的研发开辟新思路。

## 1 PTMs与AS的关联

目前已发现的PTMs类型超过400种,包括磷酸化、乙酰化、甲基化、泛素化、类泛素化、糖基化、巴豆酰化、棕榈酰化、乳酸化等<sup>[10]</sup>。PTMs可通过调控酶的活性、受体激活、蛋白质互作、蛋白质稳定性、蛋白质折叠与定位、细胞代谢和信号转导等过程,在多种生理和病理机制中发挥作用<sup>[11]</sup>。不同类型的PTMs涉及不同的分子机制,本文着重选取与AS关系密切的磷酸化、乙酰化、糖基化、泛素化进行论述。

**1.1 磷酸化在AS中的作用** 磷酸化是一种由蛋白激酶催化,将三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的磷酸基团共价连接到蛋白质、脂类、糖类或其他有机分子特定氨基酸残基的过程。该过程可被蛋白磷酸酶逆转<sup>[12]</sup>。磷酸化修饰作为研究最深入的PTMs,被认为是调控蛋白质活性和功能的核心机制。磷酸化修饰既可通过诱导变构效应精密调节酶活性<sup>[13]</sup>,又可以通过改变蛋白质构象或创造特异性结合基序介导高选择性的蛋白质-蛋白质相互作用,进而启动并调控信号转导级联反应<sup>[14]</sup>。在AS的病理进程中,由蛋白激酶和磷酸酶介导的信号级联网络可通过精密调控关键底物蛋白的磷酸化状态发挥核心调控作用。其中至关重要的磷酸化依赖性通路包括磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-hydroxykinase,

PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)通路、核因子-κB(nuclear factor κB, NF-κB)通路、细胞外信号调节激酶1/2(extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)通路、c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)通路。

PI3K/Akt通路作为调控细胞存活、增殖、代谢及炎症反应的核心通路,其信号失调与内皮功能障碍、巨噬细胞泡沫细胞转化及斑块进展密切相关<sup>[15]</sup>。NF-κB通路中,NF-κB抑制蛋白激酶(inhibitor of nuclear factor-κB kinase, IKK)复合物介导的NF-κB抑制蛋白(inhibitor of NF-κB, IκB)磷酸化导致其泛素化降解,进而释放NF-κB并促使其核转位,启动大量促炎性细胞因子、趋化因子和黏附分子的转录激活。这是驱动AS炎症反应的关键枢纽<sup>[16]</sup>。ERK1/2通路主要响应生长因子和有丝分裂原。其磷酸化激活可调控血管平滑肌细胞的增殖、分化和迁移,并参与血管平滑肌细胞的异常增殖和迁移,是AS斑块形成的关键环节<sup>[17]</sup>。JNK主要由氧化应激等细胞应激激活。其磷酸化激活可调控细胞凋亡、炎症反应及细胞外基质代谢,在AS的应激反应和细胞死亡过程中发挥重要作用<sup>[18]</sup>。

**1.2 乙酰化在AS中的作用** 乙酰化是一种关键的翻译后修饰过程。乙酰转移酶催化后,乙酰辅酶A(acetyl coenzyme A, Acetyl-CoA)的乙酰基转移至蛋白质、DNA或小分子化合物的特定赖氨酸残基。该过程可被赖氨酸去乙酰化酶(lysine Deacetylase, KDAC)逆转<sup>[19]</sup>。KDAC主要分为2个家族,分别是组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD)<sup>+</sup>依赖性去乙酰化酶(sirtuins, SIRT)。研究表明,HDAC家族可通过多种机制深度参与AS的病理进程,如HDAC活性增强可促进促炎因子基因表达,加剧血管壁炎症反应,诱导血管平滑肌细胞从收缩型向合成型/迁移型表型转换,促进其增殖、迁移,参与内膜增生及斑块形成;HDAC活性失调可导致内皮功能受损,表现为降低一氧化氮生物利用度、上调黏附分子表达、促进单核细胞黏附、增加内皮通透性;HDAC还能调控脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FAS)、ATP结合盒转运体A1(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)、白细胞分化抗原36(cluster of Differentiation 36, CD36)等脂质代谢相关基因,与代谢紊乱协同驱动AS进展<sup>[20-21]</sup>。SIRT家族在AS的发生发展中扮演着重要角色。SIRT1可通过使叉头框蛋白O1(Forkhead boxprotein O1, FoxO1)去乙酰化介导其核转位,从而上调抗氧化基因表达;SIRT1可通过激活自噬相关蛋白调控自噬途径,发挥抗AS作用<sup>[22]</sup>。SIRT3作为主要的线粒体去乙酰化酶,可通过使超氧化物歧化酶2(superoxide dismutase 2, SOD2)去乙酰化增强其抗氧化活性,调控线粒体功能,进而在内皮保护、抗炎及促进斑块稳定性方面发挥作用<sup>[23]</sup>。

**1.3 糖基化在AS中的作用** 糖基化是一种在蛋白质游离氨基酸残基上附加糖类的化学修饰过程,主要包括酶促糖基化和非酶促糖基化两种类型<sup>[24]</sup>。酶促糖基化由糖基转移酶催化,即通过酶促反应以糖苷键的形式与靶蛋白的特定氨基酸残基共价结合<sup>[25]</sup>。非酶促糖基化则指葡萄糖与赖氨酸、精氨酸残基发生非酶促反应形成希夫碱基复合物及阿马多里产物,上

述产物历经重排、氧化裂解和交联等过程形成晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGE)<sup>[26]</sup>。酶促糖基化与非酶促糖基化均深度参与AS的病理进程。酶促糖基化通过调控炎症相关的白细胞募集和脂质代谢相关的脂质积聚来影响AS的进展。例如糖基转移酶Core2 1–6-N-葡萄糖胺基转移酶-I (Core2 1–6-n glucosaminyltransferase-I, C2GlcNAcT-I)可通过介导选择素依赖性白细胞滚动直接促进AS斑块形成。缺失C2GlcNAcT-I 的ApoE<sup>-/-</sup>小鼠AS模型动脉粥样硬化斑块面积显著缩小,同时巨噬细胞浸润和坏死脂质核心减少,胶原蛋白含量增加,促血栓形成的组织因子水平降低<sup>[27]</sup>。另一方面,硫酸软骨素N-乙酰氨基半乳糖转移酶-2(chondroitin sulfate N-acetylgalactosaminyl transferase-2, ChGn-2)的缺乏会导致硫酸软骨素-糖胺聚糖(chondroitin sulfate-glycosaminoglycan, CSGAG)减少,进而影响巨噬细胞与氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)的相互作用,减少巨噬细胞泡沫化及AS斑块的形成<sup>[28]</sup>。非酶促糖基化可通过多种机制促使AS斑块由稳定向易损方向发展。AGE可引起蛋白质交联,导致低密度脂蛋白等促AS颗粒被共价捕获在动脉壁内<sup>[29]</sup>;AGE结合载脂蛋白B颗粒,不仅能降低其肝脏清除率,增加其在血管壁的蓄积,还能增强此位点巨噬细胞对AGE的识别,导致血管壁AGE-LDL沉积加剧和泡沫细胞增多,加速AS进程<sup>[30]</sup>;AGE可通过增加中性粒细胞氧自由基产生和NADPH氧化酶活性,促进血管氧化应激,增加斑块破裂风险<sup>[31]</sup>。

**1.4 泛素化在AS中的作用** 泛素化是真核生物中关键的一类PTMs。该过程通过E1-E2-E3级联酶促反应,将泛素(Ubiquitin, Ub)分子共价连接至靶蛋白。泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system, UPS)主要介导此修饰途径,精确调控蛋白质降解,并广泛参与细胞周期调控、DNA损伤修复及免疫应答等关键信号通路<sup>[32]</sup>。泛素化反应包含3个核心步骤:(1)泛素激活酶E1在ATP依赖反应中激活泛素C端甘氨酸,形成高能泛素-腺苷酸中间体,随后通过硫酯键转移形成E1-Ub硫酯复合物;(2)E1-Ub硫酯复合物通过转硫酯化作用将其携带的泛素转移至泛素结合酶E2的活性半胱氨酸位点,形成E2-Ub硫酯复合物;(3)泛素连接酶E3可特异性识别底物蛋白,催化E2-Ub硫酯复合物中的泛素通过异肽键连接到底物蛋白的赖氨酸残基ε-氨基或N端α-氨基上,从而实现底物泛素化修饰<sup>[33]</sup>。泛素化在AS的病理进程中扮演重要调控角色。例如三结构域蛋白25(tripartite motif containing protein25, TRIM25)的上调可促进X射线修复交叉互补蛋白1(X-ray repair crosscomplementing protein1, XRCC1)的泛素化降解。XRCC1降解后会解除其对聚腺苷二磷酸核糖聚合酶1[Poly(ADP-ribose)polymerase 1, PARP-1]的抑制作用,进而驱动巨噬细胞向促炎性的M1型极化并促进坏死性凋亡,最终加速AS进展<sup>[34]</sup>。此外,Kelch样ECH关联蛋白1(kelch-like ECH-associated protein1, Keap1)作为Cullin3-RING泛素连接酶复合物(cullin3-RING ubiquitin ligase complex, CRL3)的关键底物识别亚基,可特异性靶向结合核转录因子红系2相关因子2(nuclear

factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2),并通过UPS介导Nrf2的多聚泛素化及降解,削弱Nrf2介导的抗氧化防御通路,加剧AS相关的氧化应激<sup>[35]</sup>。

## 2 中药调控PTMs防治AS的研究现状

### 2.1 中药调控磷酸化防治AS

**2.1.1 调控PI3K/Akt磷酸化** PI3K/Akt信号通路是调控胆固醇代谢等生理过程的关键通路。生长因子等配体刺激PI3K,催化底物磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate, PIP2)磷酸化,生成第二信使磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate, PIP3),进而介导Akt蛋白在苏氨酸308位点和丝氨酸473位点的磷酸化<sup>[36]</sup>。该通路在AS的病理进程中至关重要。适度增强其磷酸化可提升细胞抗氧化能力,而抑制其磷酸化激活则有助于改善胆固醇代谢紊乱。例如中药活性成分及复方可通过差异性地调控该通路的磷酸化激活状态,发挥抗氧化和降脂作用,进而干预AS。灯盏花中的野黄芩苷可以上调气滞血瘀型大鼠胸主动脉中的PI3K表达,产生第二信使PIP3。PIP3与信号蛋白Akt结合,发生构象改变,使Akt磷酸化并激活。活化的Akt发挥调节下游因子Nrf2的作用,使磷酸化的Nrf2增加核转位能力,诱导抗氧化物质的释放,拮抗AS相关的氧化应激损伤<sup>[37]</sup>。此外,多种天然产物及中药复方也被证实可通过靶向抑制PI3K/Akt信号通路来改善胆固醇及脂质代谢紊乱。如泽泻中的泽泻醇提取物可通过抑制APOE<sup>-/-</sup>小鼠肝脏中PI3K/Akt通路的磷酸化激活,下调其下游固醇调节元件结合蛋白-1(sterol regulatory element-binding protein 1, SREBP-1)的信号活性。肝脏SREBP-1在脂质合成中起关键作用,其活性抑制可减少脂质合成,降低血清胆固醇水平,从而发挥抗AS作用<sup>[38]</sup>。温心汤<sup>[39]</sup>、通心络胶囊<sup>[40]</sup>、伞形科植物中的芹菜素<sup>[41]</sup>、人参中的非皂苷类化合物GP-2<sup>[42]</sup>也能通过抑制PI3K/Akt磷酸化激活来改善胆固醇代谢。这些研究共同印证了PI3K/Akt信号轴在调控脂质代谢稳态中的核心地位及其作为抗AS药物研发靶点的重要价值。

**2.1.2 调控NF-κB磷酸化** NF-κB信号通路可在炎症刺激下被激活。IKK复合物首先磷酸化IκB,导致其泛素化降解。此过程促使p65异二聚体与IκB解离并发生核转位。入核后,p65亚基第536位丝氨酸残基被特定激酶磷酸化,其转录活性显著增强,从而驱动促炎基因表达。此过程在AS血管炎症中具有核心作用<sup>[43]</sup>。因此,靶向阻断该通路关键节点的磷酸化过程已成为治疗AS的重要策略。多种中药活性成分及复方可通过抑制IKK介导的IκB磷酸化,稳定胞质NF-κB/IκB复合物,从而有效阻断NF-κB的活化、核转位及下游促炎因子的转录,减轻血管炎症及AS斑块进展。如豆类中的β-谷甾醇可通过抑制人脐静脉内皮细胞内IκB的磷酸化与降解,稳定IκB-p65复合物,阻止NF-κB p65亚基活化及其向细胞核的转位,抑制NF-κB的转录活性,下调肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)等关键促炎因子基因表达,从而缓解AS相关的炎症反应<sup>[44]</sup>。清热化瘀汤<sup>[45]</sup>、丹蒌方<sup>[46]</sup>、丹参中的丹酚酸B<sup>[47]</sup>可通过抑制IκB磷酸化及后续降解,稳定NF-κB/IκB复合物发

发挥抗炎作用。

2.1.3 调控ERK1/2磷酸化 ERK1/2的活化依赖于其在苏氨酸202位点和酪氨酸204位点的磷酸化。活化后的ERK1/2可通过调控下游转录因子、蛋白激酶及细胞周期调节蛋白构成的信号网络,促进细胞增殖与分化<sup>[48]</sup>。在抗AS过程中,ERK1/2磷酸化水平呈现双重调控效应;一些中药活性成分及复方可通过促进ERK1/2磷酸化,发挥降血脂、抑制脂质斑块形成的作用;另一些中药活性成分及复方则通过抑制ERK1/2磷酸化,阻止细胞过度增殖,从而延缓AS进展。如丹参中的隐丹参酮可通过增强ApoE<sup>-/-</sup>小鼠肝脏组织中ERK1/2的磷酸化水平,上调低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor,LDLR)的表达。这一过程可增强肝脏对低密度脂蛋白的摄取和内化能力,加速低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol,LDL-C)的清除,从而减少胆固醇在血管壁的异常沉积。此外,它还能抑制巨噬细胞吞噬过量ox-LDL后向泡沫细胞的转化,并阻止由此引发的脂质斑块形成,最终降低AS的发生风险<sup>[49]</sup>。然而淫羊藿中的淫羊藿苷在ox-LDL诱导的血管平滑肌细胞模型中,能够抑制ERK1/2的磷酸化。该抑制作用会导致增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen,PCNA)表达下调,阻断有丝分裂信号通路,从而抑制血管平滑肌细胞的异常增殖,减缓AS斑块形成<sup>[50]</sup>。泽泻汤可抑制血管平滑肌细胞模型中ERK1/2的磷酸化。其作用机制涉及抑制该信号通路,并下调miR-17-92a基因簇的表达水平。这表明泽泻汤能通过调控ERK1/2-miR-17-92a信号轴来抑制血管平滑肌细胞增殖,发挥预防AS的作用<sup>[51]</sup>。

2.1.4 调控JNK磷酸化 JNK信号通路可通过磷酸化转录因子c-Jun的丝氨酸63/73位点,促进激活蛋白1(activator protein1,AP-1)转录因子复合物的组装与活化。活化的AP-1能驱动多种炎症因子及基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases,MMPs)的基因转录,从而介导细胞应激、凋亡等病理生理过程<sup>[52]</sup>。JNK通路的磷酸化状态是调控AS发生发展的关键节点。针对这一节点,中药活性成分及复方展现出独特的双向调节作用。中药活性成分及复方能通过增强JNK磷酸化,上调纤溶系统活性、促进血栓溶解,从而稳定AS斑块。此外,中药活性成分及复方还能通过抑制JNK磷酸化,减少单核细胞向血管内皮细胞的黏附、迁移及浸润,从而减轻血管壁炎症反应。如芍药中的芍药苷可激活JNK信号通路,促进其磷酸化,进而上调高血压模型大鼠血清中尿激酶型纤溶酶原激活剂(urokinase-type plasminogen activator,uPA)的表达。uPA可将纤溶酶原转化为具有强大蛋白水解能力的纤溶酶,从而溶解已形成的血栓。同时,纤溶酶能够拮抗过度凝血过程,减少纤维蛋白原向纤维蛋白的转化,并抑制血小板的异常活化和聚集,从而从源头上抑制新血栓的形成,改善血栓前状态(prethrombotic state),降低斑块破裂风险<sup>[53]</sup>。补骨脂中的柯里林能够抑制血管内皮细胞和平滑肌细胞内活性氧的产生,抑制JNK蛋白的磷酸化,下调血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1,VCAM-1)的表达,从而减轻血管炎症反应和单核细胞的黏附与迁移<sup>[54]</sup>。芸香科植物中的欧前胡

素<sup>[55]</sup>、葛根中的葛根素<sup>[56]</sup>、麝香保心丸<sup>[57]</sup>可通过抑制JNK磷酸化通路,发挥抗炎及保护血管内皮的作用。

## 2.2 中药调控乙酰化防治AS

2.2.1 调控组蛋白乙酰化 组蛋白乙酰化可通过多种机制促进AS的进展。组蛋白乙酰化可促进IL-6、TNF- $\alpha$ 、VCAM-1等炎症因子的基因表达,从而增强单核细胞与血管内皮细胞的黏附作用,加剧血管炎症反应<sup>[58]</sup>;组蛋白乙酰化能抑制内皮屏障相关蛋白的表达,削弱内皮屏障功能,导致脂质渗透及内膜增厚<sup>[59]</sup>;组蛋白乙酰化可通过调控血管平滑肌细胞表型转换相关基因,刺激其迁移与增殖,促进AS斑块形成<sup>[60]</sup>。研究表明,中药活性成分及复方可通过抑制组蛋白去乙酰化酶2/3(histone deacetylase2/3,HDAC2/3)的活性上调组蛋白乙酰化水平,从而协同发挥抗AS作用。这些作用既包括诱导促炎性巨噬细胞凋亡,也涉及激活代谢相关基因并抑制脂质沉积。如甘草中的18 $\beta$ -甘草次酸衍生物可特异性抑制HDAC3,升高组蛋白乙酰化水平,促进BCL2相关X蛋白(BCL2-associated X protein,Bax)等促凋亡蛋白表达增加,从而诱导巨噬细胞凋亡,发挥抗AS的作用<sup>[61]</sup>。葡萄籽中的原花青素提取物可通过抑制HDAC2/3活性促进组蛋白乙酰化,双重调控下游通路:一方面激活成纤维细胞生长因子21(fibroblast growth factor 21,FGF21)等代谢基因的表达,增强脂肪酸氧化和脂解作用,促进能量消耗;另一方面抑制SREBP-1信号通路,下调脂肪酸合成酶FAS的表达,有效减少脂质合成与蓄积,从而改善脂质代谢稳态并延缓AS进展<sup>[62]</sup>。

2.2.2 调控FoxO1乙酰化 FoxO1乙酰化修饰主要发生在赖氨酸242和245等位点。FoxO1乙酰化修饰受特异性乙酰转移酶和去乙酰化酶的动态调控,对FoxO1功能具有双重调节作用:一方面,乙酰化会显著削弱FoxO1的DNA结合能力,导致其反式激活活性降低<sup>[63]</sup>;另一方面,乙酰化会调控FoxO1与其他转录辅因子或调控蛋白的相互作用,进而影响下游靶基因的表达<sup>[64]</sup>。SIRT介导的去乙酰化能有效促进FoxO1的核滞留并增强其转录活性<sup>[65]</sup>。FoxO1乙酰化修饰在AS的发生发展中扮演关键角色,可通过促进氧化应激、炎症反应、内皮功能障碍及细胞凋亡等多种病理过程驱动疾病进展。研究发现,中药活性成分及复方可通过上调SIRT1或SIRT3的表达,促进FoxO1的去乙酰化,从而发挥抗AS作用。其机制主要包括抑制细胞凋亡、增强抗氧化防御能力、减轻炎症反应及保护内皮功能。如参附益心颗粒可通过上调线粒体去乙酰化酶SIRT1,抑制FoxO1乙酰化,进而激活自噬相关蛋白表达,促进线粒体自噬并抑制心肌细胞凋亡,从而改善AS相关的心肌病变<sup>[66]</sup>。红花中的红花酮则能诱导SIRT3表达上调,促进FoxO1去乙酰化。此过程可通过上调SOD2和过氧化氢酶表达、增强抗氧化能力,抑制NF- $\kappa$ B信号通路发挥抗炎作用,以胶激活内皮型一氧化氮合酶保护内皮功能等多途径协同抑制AS进展<sup>[67]</sup>。白藜芦醇<sup>[68]</sup>、双参活血颗粒<sup>[69]</sup>等也被证实可通过SIRT1/SIRT3上调FoxO1去乙酰化发挥显著的心血管保护作用,抑制AS发展。

2.2.3 调控SOD2乙酰化 SOD2的乙酰化修饰主要发生于赖氨酸68位点,其机制包括由乙酰转移酶催化的酶促乙酰化反

应及乙酰辅酶A依赖的非酶促乙酰化反应。线粒体去乙酰化酶SIRT3是SOD2去乙酰化的关键调控因子,可催化其去乙酰化过程<sup>[70]</sup>。SOD2乙酰化修饰会显著损害其抗氧化酶活性,导致线粒体功能稳定性下降,进而加速AS的病理进程。中药活性成分及复方可通过靶向激活SIRT3信号通路发挥治疗AS的作用。其核心机制在于激活SIRT3,促进SOD2的去乙酰化,从而恢复并增强SOD2的酶活性。这会提高线粒体清除活性氧的能力,从而减轻氧化应激、抑制炎症反应并改善代谢紊乱。如木兰科植物中的和厚朴酚可通过上调SIRT3活性促进SOD2去乙酰化,调控线粒体动力学相关蛋白的表达,即上调线粒体融合蛋白1(Mitofusin1,Mfn1)表达、下调动力相关蛋白1(Dynamin-related protein1,DRP1)表达。这种对线粒体融合/分裂平衡的调节有助于维持线粒体网络稳态,减轻线粒体损伤,从而延缓AS进展<sup>[71]</sup>。而大蒜提取物能够激活冠心病患者心脏中SIRT3表达,促进SOD2去乙酰化,降低线粒体蛋白质整体乙酰化水平及活性氧生成。这一过程能有效改善线粒体功能障碍,并协同减轻氧化应激、炎症和代谢紊乱,从而实现对AS的干预<sup>[72]</sup>。

### 2.3 中药调控糖基化防治AS

**2.3.1 调控酶促糖基化** 酶促糖基化作为PTMs的重要过程,可参与调控炎症反应和脂质代谢稳态。酶促糖基化异常改变对AS的形成具有重要影响。中药活性成分及复方可通过干预酶促糖基化过程发挥防治AS的作用。如木脂素类化合物去甲二氢愈创木酸(Nordihydroguaiaretic acid,NDGA)可通过靶向抑制α1,3-甘露糖基转移酶(alpha-1,3-mannosyltransferase,ALG3),阻断其对富亮氨酸重复序列和纤连蛋白Ⅲ型结构域包含蛋白4(leucine rich repeat and fibronectin type III domain containing 4,LRFN4)的N-糖基化修饰。这种修饰缺失直接削弱了LRFN4依赖的信号复合物形成或稳定性,进而特异性减弱依赖糖基化驱动的Ras/ERK信号通路活化,降低下游MCP-1、VCAM-1等促炎基因表达,减轻血管内皮炎症反应和单核细胞浸润,从而减少AS小鼠模型的斑块面积并降低炎症因子水平<sup>[73]</sup>。小檗属植物中的小檗碱可能通过激活AMPK信号通路,选择性上调O-连接N-乙酰葡萄糖胺水解酶(O-GlcNAcase,O-GA)的表达,加速蛋白质O-GlcNAc修饰的水解过程,降低细胞内蛋白质O-GlcNAc糖基化的整体水平,调节高糖环境下人脐静脉内皮细胞中的脂质代谢,减少脂质蓄积并恢复脂质稳态,减轻内皮细胞的脂毒性及氧化应激,从而发挥干预AS的作用<sup>[74]</sup>。

**2.3.2 调控非酶促糖基化** AGE为非酶促糖基化反应的核心产物。AGE-晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end-products,RAGE)信号轴作为AGE介导炎症的关键枢纽,是驱动AS炎症级联反应的核心机制之一<sup>[75]</sup>。中药活性成分及复方的抗炎和抗AS效应,很大程度上源于其对AGE-RAGE轴及其下游效应分子的靶向调控。如二陈汤可通过靶向调控RAGE,有效抑制AGE-RAGE信号通路的激活,阻断下游关键的NF-κB信号转导,从而下调促炎因子TNF-α和IL-1β的表达<sup>[76]</sup>。此外,二陈汤可显著降低代谢综合征大鼠模型血

清IL-1β及TNF-α水平,并通过抑制内皮细胞活化,降低主动脉血管细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1,I-CAM-1)的表达,减轻血管壁炎症浸润,减小AS斑块体积<sup>[76]</sup>。枳实薤白桂枝汤可通过上调RAGE的表达,抑制促炎因子高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1 protein,HMGB1)的表达与释放,阻断其介导的炎症信号级联反应及核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3(nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3,NLRP3)炎症小体活化,降低关键促炎因子IL-1β的表达,从而减轻血管炎症反应,发挥抗AS效应<sup>[77]</sup>。

### 2.4 中药调控泛素化防治AS

**2.4.1 调控Keap1/Nrf2泛素化** Keap1是调控细胞内源性抗氧化防御体系的核心因子,其功能主要依赖于调控Nrf2泛素化-蛋白酶体降解途径<sup>[78]</sup>。在稳态条件下,Keap1作为Cullin3-RING泛素连接酶复合物的底物识别适配体,可介导Nrf2的持续性泛素化修饰并引导其被26S蛋白酶体降解,从而抑制Nrf2下游抗氧化反应元件(antioxidant response element,ARE)驱动的基因转录。然而,在氧化应激或亲电子物质刺激下,Keap1分子中的关键半胱氨酸残基发生共价修饰,导致其构象改变,从而丧失介导Nrf2泛素化的能力。Nrf2蛋白在胞浆内稳定并积累,进而转位入核。Nrf2蛋白与小Maf蛋白(small Mafprotein,sMaf)形成异源二聚体后,结合并激活ARE调控的多种细胞保护基因的表达<sup>[79]</sup>。Keap1/Nrf2信号通路是AS发病机制中的关键调控通路。研究表明,中药活性成分及复方可通过靶向抑制Keap1/Nrf2通路的活性,发挥抗氧化、抗炎及线粒体保护作用,从而延缓AS进程。如黄芪中的毛蕊异黄酮可通过抑制Keap1与Nrf2的蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction,PPI),阻断Keap1介导的Nrf2泛素化降解,促进Nrf2蛋白稳定及核转位,激活下游抗氧化、抗炎及线粒体稳态相关基因的表达,从而显著减轻血管壁的氧化应激损伤和炎症反应,抑制AS中巨噬细胞源性泡沫细胞的形成<sup>[80]</sup>。此外,冬凌草中的冬凌草甲素能特异性干扰Cullin3-RING泛素连接酶复合物的功能,抑制Nrf2的泛素化降解,增强其稳定性和转录活性,提升血管内皮细胞活性氧与活性氮的清除能力,改善内皮功能,抑制炎症级联反应和细胞凋亡,从而拮抗氧化应激诱导的内皮功能障碍,延缓AS的进展<sup>[81]</sup>。

**2.4.2 其他** 四妙勇安汤可调控自噬-泛素化蛋白降解轴,上调微管相关蛋白1轻链3-II(microtubule-associated protein 1-light chain 3-II,LC3-II)水平以促进自噬体形成,同时四妙勇安汤能下调泛素结合蛋白P62表达以增强泛素化蛋白清除效率及自噬通量,进而减轻血管内皮细胞的蛋白毒性应激,发挥抗AS作用<sup>[82]</sup>。伞形科植物中的紫花前胡苷可通过抑制肿瘤坏死因子受体相关因子6(TNF receptor-associated-factor6,TRAF6)的泛素化,阻遏TRAF6与TANK结合激酶1(TANK-binding kinase1,TBK1)的结合,阻断下游IκB的磷酸化,阻止NF-κBp65亚基的核转位,减少炎症因子产生,从而减轻血管炎症并稳定AS斑块<sup>[83]</sup>。芪参益气丸能显著下调肝脏中

四肽重复蛋白39B(tetratricopeptide repeat protein 39B, TTC39B)的表达,阻断其与泛素连接酶E3的相互作用,抑制肝脏X受体(liver X receptor, LXR)的泛素化及后续的蛋白酶体降解,从而维持LXR蛋白稳定性;稳定的LXR能上调转运蛋白ABCA1和ABCG1的表达,促进肝外的游离胆固醇向高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)转运,清除胆固醇,改善AS引发的胆固醇代谢紊乱<sup>[4]</sup>。中药调控PTMs防治AS作用机制见图1。

### 3 结语

中药可通过靶向调控蛋白质磷酸化、乙酰化、糖基化、泛素化等多种PTMs途径防治AS。其核心机制涉及调节PI3K/Akt、NF-κB、ERK1/2、JNK、Keap1/Nrf2等关键信号通路,以及FoxO1、SOD2等重要靶点活性。中药能通过这种多靶点、多层次的调控方式影响AS相关的核心病理生理过程,包括胆固醇稳态失衡、炎症级联反应、自噬过程失调和氧化应激损伤。萜类、皂苷类、黄酮类、甾体类、多糖类成分主要调控PTMs磷酸化,多酚类成分主要调控PTMs乙酰化,生物碱类成分主要调控PTMs糖基化、磷酸化,木脂素类成分主要调控PTMs以糖基化,香豆素类成分主要调控PTMs泛素化、磷酸化。

当前,中药通过调控PTMs防治AS的研究仍面临若干问题:(1)PTMs在AS发生发展过程中的动态变化规律及时相特异性尚未明确,其在疾病进程中的演变未完全明确;(2)同一蛋白上不同PTMs类型之间的协同调控机制及其在多靶点调控中的系统功能有待阐明;(3)现有研究多聚焦于经典信号通路中的已知分子,对新型PTMs调控因子如新型修饰酶、阅读器蛋白的功能验证尚显薄弱。未来相关研究应着力于以下三方面:(1)开发高特异性、高分辨率的PTMs抗体,并结合CRISPR/Cas9基因编辑与位点特异性突变技术,精准鉴定并验证中药干预的具体修饰位点及其生物学效应;(2)突破单

一修饰位点研究的局限,整合PPI网络分析,将研究视角从“单一修饰位点”提升至“多维PTMs调控网络”层面;(3)充分利用基于液相色谱-质谱联用(LC-MS/MS)的定量修饰组学技术,对中药干预下的PTMs谱进行系统性、无偏倚的全面分析,以揭示其整体调控规律。

### 参考文献

- ZUO X, DING X Q, ZHANG Y Y, et al. Reversal of atherosclerosis by restoration of vascular copper homeostasis[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2024, 249: 10185.
- WANG Q, YANG J, LI S L, et al. Heterogeneous subgroups of psychological, physical and social condition and their predictors in Chinese older patients with coronary heart disease after stent implantation[J]. Geriatr Nurs, 2024, 60: 408–417.
- ROTH G A, MENSAH G A, JOHNSON C O, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: Update from the GBD 2019 study[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(25): 2982–3021.
- LEE J M, HAMMARÉN H M, SAVITSKI M M, et al. Control of protein stability by post-translational modifications[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 201.
- WANG S, OSGOOD A O, CHATTERJEE A. Uncovering post-translational modification-associated protein–protein interactions[J]. Curr Opin Struct Biol, 2022, 74: 102352.
- CHENG X L, WANG K, ZHAO Y, et al. Research progress on post-translational modification of proteins and cardiovascular diseases[J]. Cell Death Discov, 2023, 9(1): 275.

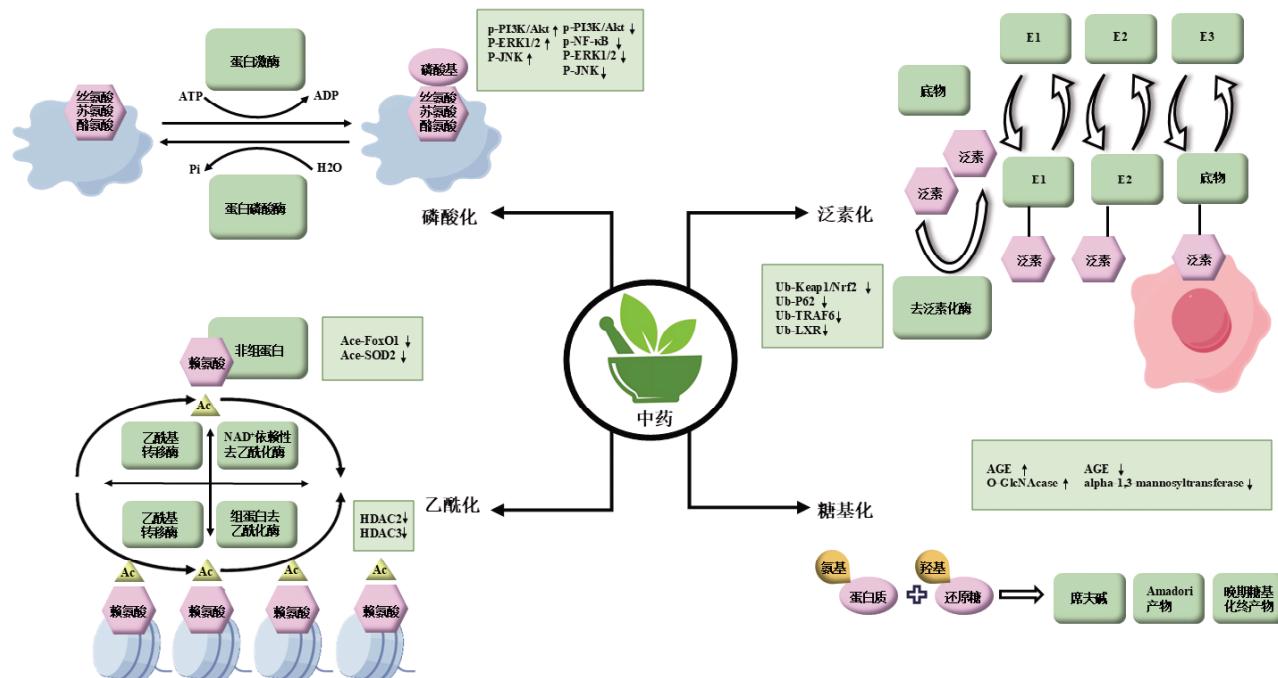


图1 中药调控PTMs防治AS作用机制

- [7] DEURINGER B, HÄRDTNER C, KREBS K, et al. Everolimus-loaded reconstituted high-density lipoprotein prepared by a novel dual centrifugation approach for anti-atherosclerotic therapy[J]. *Int J Nanomedicine*, 2022, 17: 5081–5097.
- [8] XU Y N, XU S W, LIU P, et al. Suberanilohydroxamic acid as a pharmacological kruppel-like factor 2 activator that represses vascular inflammation and atherosclerosis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(12):e007134.
- [9] XI G, SHEN X C, WAI C, et al. Hyperglycemia induces vascular smooth muscle cell dedifferentiation by suppressing insulin receptor substrate-1-mediated p53/KLF4 complex stabilization[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(7):2407–2421.
- [10] RAMAZI S, ZAHIRI J. Posttranslational modifications in proteins: Resources, tools and prediction methods[J]. *Database*, 2021, 2021:baab012.
- [11] WALSH C T, GARNEAU-TSODIKOVA S, GATTO G J. Protein posttranslational modifications: The chemistry of proteome diversifications[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2005, 44(45):7342–7372.
- [12] HUNTER T. Protein kinases and phosphatases: The Yin and Yang of protein phosphorylation and signaling[J]. *Cell*, 1995, 80(2):225–236.
- [13] ANDREOTTI A H, DÖTSCH V. Allosteric regulation of kinase activity[J]. *eLife*, 2024, 13:e97084.
- [14] SHARMA K, D'SOUZA R C J, TYANOVA S, et al. Ultradeep human phosphoproteome reveals a distinct regulatory nature of Tyr and Ser/Thr-based signaling[J]. *Cell Rep*, 2014, 8(5):1583–1594.
- [15] LINTON M F, MOSLEHI J J, BABAEV V R. Akt signaling in macrophage polarization, survival, and atherosclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(11):2703.
- [16] PAMUKCU B, LIP G Y H, SHANTSILA E. The nuclear factor: Kappa B pathway in atherosclerosis: A potential therapeutic target for atherothrombotic vascular disease[J]. *Thromb Res*, 2011, 128(2):117–123.
- [17] ISENOVIC E R, KEDEES M H, HAIDARA M A, et al. Involvement of ERK1/2 kinase in insulin-and thrombin-stimulated vascular smooth muscle cell proliferation [J]. *Angiology*, 2010, 61(4):357–364.
- [18] CRAIGE S M, CHEN K, BLANTON R M, et al. JNK and cardiometabolic dysfunction[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(7):BSR20190267.
- [19] NARITA T, WEINERT B T, CHOUDHARY C. Functions and mechanisms of non-histone protein acetylation[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(3):156–174.
- [20] CHEN X N, HE Y H, FU W J, et al. Histone deacetylases (HDACs) and atherosclerosis: A mechanistic and pharmacological review[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:581015.
- [21] ZHANG Y, LI J Y, ZHAO Y F, et al. Arresting the bad seed: HDAC3 regulates proliferation of different microglia after ischemic stroke[J]. *Sci Adv*, 2024, 10(10):eade6900.
- [22] SHIMABUKURO M. SIRT1 and gender differences in atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2020, 27(1):8–10.
- [23] CHENG Y, ZHAO A Q, LI Y, et al. Roles of SIRT3 in cardiovascular and neurodegenerative diseases [J]. *Ageing Res Rev*, 2025, 104:102654.
- [24] SCHJOLDAGER K T, NARIMATSU Y, JOSHI H J, et al. Global view of human protein glycosylation pathways and functions[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(12):729–749.
- [25] HURTADO-GUERRERO R, DAVIES G J. Recent structural and mechanistic insights into post-translational enzymatic glycosylation[J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2012, 16(5–6):479–487.
- [26] REHMAN S, AATIF M, RAFI Z, et al. Effect of non-enzymatic glycosylation in the epigenetics of cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 83:543–555.
- [27] WANG H, TANG R, ZHANG W Y, et al. Core2 1–6-N-glucosaminyltransferase-I is crucial for the formation of atherosclerotic lesions in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(2):180–187.
- [28] ADHIKARA I M, YAGI K, MAYASARI D S, et al. Chondroitin sulfate N-acetylgalactosaminyltransferase-2 impacts foam cell formation and atherosclerosis by altering macrophage glycosaminoglycan chain[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(3):1076–1091.
- [29] KANAUCHI M, TSUJIMOTO N, HASHIMOTO T. Advanced glycation end products in nondiabetic patients with coronary artery disease[J]. *Diabetes Care*, 2001, 24(9):1620–1623.
- [30] STRATTON I M, ADLER A I, NEIL H A, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study[J]. *B M J*, 2000, 321(7258):405–412.
- [31] KIM J, KIM K M, KIM C S, et al. Puerarin inhibits the retinal pericyte apoptosis induced by advanced glycation end products in vitro and in vivo by inhibiting NADPH oxidase-related oxidative stress[J]. *Free Radic Biol Med*, 2012, 53(2):357–365.

- [32] SWATEK K N, KOMANDER D. Ubiquitin modifications[J]. *Cell Res*, 2016, 26(4):399–422.
- [33] RENNIE M L, CHAUGULE V K, WALDEN H. Modes of allosteric regulation of the ubiquitination machinery[J]. *Curr Opin Struct Biol*, 2020, 62:189–196.
- [34] WU H X, GAO W, MA Y J, et al. TRIM25-mediated XRCC1 ubiquitination accelerates atherosclerosis by inducing macrophage M1 polarization and programmed death[J]. *Inflamm Res*, 2024, 73(9):1445–1458.
- [35] URUNO A, YAGISHITA Y, YAMAMOTO M. The Keap1-Nrf2 system and diabetes mellitus[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2015, 566:76–84.
- [36] LINTON M F, BABAEV V R, HUANG J S, et al. Macrophage apoptosis and efferocytosis in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Circ J*, 2016, 80(11):2259–2268.
- [37] 樊华.灯盏花中野黄芩苷对气滞血瘀型动脉粥样硬化的干预作用及机制研究[D].沈阳:辽宁中医药大学,2018.
- [38] LIU R Y, SUN Y, DI D, et al. PI3K/AKT/SERBP-1 pathway regulates Alisma orientalis beverage treatment of atherosclerosis in APOE<sup>-/-</sup> high-fat diet mice [J]. *Pharm Biol*, 2023, 61(1):473–487.
- [39] LI T D, LI D M, XU H, et al. Wen-Xin Decoction ameliorates vascular endothelium dysfunction via the PI3K/AKT/ENOS pathway in experimental atherosclerosis in rats[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16:27.
- [40] ZHANG R N, ZHENG B, LI L M, et al. Tongxinluo inhibits vascular inflammation and neointimal hyperplasia through blockade of the positive feedback loop between miR-155 and TNF-α[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 307(4):H552–H562.
- [41] ZENG P, LIU B, WANG Q, et al. Apigenin attenuates atherogenesis through inducing macrophage apoptosis via inhibition of AKT Ser473 phosphorylation and downregulation of plasminogen activator inhibitor-2[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015:379538.
- [42] 蔡治祥.人参蒲公英配伍抗动脉粥样硬化炎症活性及其机制研究[D].广州:广州中医药大学,2023.
- [43] TANIGUCHI K, KARIN M. NF-κB, inflammation, immunity and cancer: Coming of age[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(5):309–324.
- [44] BI Y M, LIANG H F, HAN X, et al. β-sitosterol suppresses LPS-induced cytokine production in human umbilical vein endothelial cells via MAPKs and NF-κB signaling pathway[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2023, 2023:9241090.
- [45] JOE Y, UDDIN M J, PARK J, et al. Chung Hun Wha Dam Tang attenuates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice via the NF-κB pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 120:109524.
- [46] GAO L N, ZHOU X, LU Y R, et al. Dan-Lou prescription inhibits foam cell formation induced by ox-LDL via the TLR4/NF-κB and PPARγ signaling pathways[J]. *Front Physiol*, 2018, 9:590.
- [47] ZHANG Y F, FENG X T, DU M, et al. Salvianolic acid B attenuates the inflammatory response in atherosclerosis by regulating MAPKs/NF-κB signaling pathways in LDLR<sup>-/-</sup> mice and RAW264.7 cells[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2022, 36:3946320221079468.
- [48] ROSKOSKI R JR. ERK1/2 MAP kinases: Structure, function, and regulation[J]. *Pharmacol Res*, 2012, 66(2):105–143.
- [49] 胡丹丹.隐丹参酮通过促进LDLR表达防治动脉粥样硬化的作用机制研究[D].昆明:云南农业大学,2024.
- [50] HU Y W, LIU K, YAN M T, et al. Icariin inhibits oxidized low-density lipoprotein-induced proliferation of vascular smooth muscle cells by suppressing activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and expression of proliferating cell nuclear antigen[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(3):2899–2903.
- [51] SHEN J L, WEI W, WANG X L, et al. Proliferation of vascular smooth muscle cells under ox-LDL is regulated by alismatis rhizoma decoction via Inhibiting ERK1/2 and miR-17~92a cluster activation[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020:7275246.
- [52] AHMAD R, KOCHUMON S, CHANDY B, et al. TNF-α drives the CCL4 expression in human monocytic cells: Involvement of the SAPK/JNK and NF-κB signaling pathways[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2019, 52(4):908–921.
- [53] YE S S, MAO B Y, YANG L, et al. Thrombosis recanalization by paeoniflorin through the upregulation of urokinase-type plasminogen activator via the MAPK signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(6):4593–4598.
- [54] CHEN C C, LI H Y, LEU Y L, et al. Corylin inhibits vascular cell inflammation, proliferation and migration and reduces atherosclerosis in ApoE-deficient mice[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(4):275.
- [55] LI W Q, YU J J, XIAO X, et al. Imperatorin reduces the inflammatory response of atherosclerosis by regulating MAPKs signaling pathway in vivo and in vitro[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 90:107170.
- [56] HU Y W, LI H T, LI R L, et al. Puerarin protects vascular smooth muscle cells from oxidized low-density lipoprotein-induced reductions in viability via inhibition of the p38 MAPK and JNK signaling pathways[J]. *Exp*

- Ther Med, 2020, 20(6):270.
- [57] LU L, QIN Y T, ZHANG X X, et al. Shexiang Baoxin pill alleviates the atherosclerotic lesions in mice via improving inflammation response and inhibiting lipid accumulation in the arterial wall[J]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019:6710759.
- [58] ZAMPETAKI A, ZENG L F, MARGARITI A, et al. Histone deacetylase 3 is critical in endothelial survival and atherosclerosis development in response to disturbed flow[J]. *Circulation*, 2010, 121(1):132–142.
- [59] ZHAO Q C, YU Z Y, ZHANG F, et al. HDAC3 inhibition prevents oxygen glucose deprivation/reoxygenation-induced transendothelial permeability by elevating PPAR $\gamma$  activity in vitro[J]. *J Neurochem*, 2019, 149(2): 298–310.
- [60] FINDEISEN H M, GIZARD F, ZHAO Y, et al. Epigenetic regulation of vascular smooth muscle cell proliferation and neointima formation by histone deacetylase inhibition[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(4):851–860.
- [61] HUANG M, GONG P, WANG Y T, et al. Synthesis and antitumor effects of novel 18 $\beta$ -glycyrrhetic acid derivatives featuring an exocyclic  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated carbonyl moiety in ring A[J]. *Bioorg Chem*, 2020, 103: 104187.
- [62] 夏子涵, 张和, 张紫琼, 等. HDAC3: 动脉粥样硬化治疗的新靶点[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(7):621–626, 640.
- [63] MATSUZAKI H, DAITOKU H, HATTA M, et al. Acetylation of Foxo1 alters its DNA-binding ability and sensitivity to phosphorylation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(32):11278–11283.
- [64] VAN DER HORST A, TERTOOLEN L G J, DE VRIES-SMITS L M M, et al. FOXO4 is acetylated upon peroxide stress and deacetylated by the longevity protein hSir2 (SIRT1)[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279 (28): 28873–28879.
- [65] SINGH B K, SINHA R A, ZHOU J, et al. FoxO1 deacetylation regulates thyroid hormone-induced transcription of key hepatic gluconeogenic genes[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(42):30365–30372.
- [66] LI L X, NIE S S, WANG B, et al. Shenfuyixin Granules enhance mitochondrial autophagy after myocardial infarction by regulating protein deacetylation via the SIRT3/FOXO1 signaling axis[J]. *Phytomedicine*, 2025, 139:156503.
- [67] MENG Q W, LIU H J, WU H L, et al. A network pharmacology study to explore the underlying mechanism of safflower (*Carthamus tinctorius* L.) in the treatment of coronary heart disease [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022:3242015.
- [68] WANG B, YANG Q, SUN Y Y, et al. Resveratrol-enhanced autophagic flux ameliorates myocardial oxidative stress injury in diabetic mice[J]. *J Cell Mol Med*, 2014, 18(8):1599–1611.
- [69] 路爽, 杨莺. 益气养阴活血通络法对急性心肌梗死大鼠 Sirt1–FoxO1–FoxO3a信号通路的影响[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(6):123–125.
- [70] WANG T S, CAO Y, ZHENG Q, et al. SENP1–Sirt3 signaling controls mitochondrial protein acetylation and metabolism[J]. *Mol Cell*, 2019, 75(4):823–834.e5.
- [71] PILLAI V B, SAMANT S, SUNDARESAN N R, et al. Honokiol blocks and reverses cardiac hypertrophy in mice by activating mitochondrial Sirt3[J]. *Nat Commun*, 2015, 6:6656.
- [72] XIAO J, GUO R, FUNG M L, et al. Garlic-derived S-allylmercaptocysteine ameliorates nonalcoholic fatty liver disease in a rat model through inhibition of apoptosis and enhancing autophagy[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013:642920.
- [73] LIU M L, ZHANG J Y, ZHANG T Y, et al. Nordihydroguaiaretic acid inhibits bladder cancer metastasis through suppression of  $\alpha$ 1, 3-mannosyltransferase expression and LRFN4 N-glycosylation[J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1):733.
- [74] 杨红燕, 秦兴华, 杨兴斌, 等. 小檗碱通过减少O-GlcNAc修饰降低高糖诱导的HUVECs氧化应激并调节线粒体功能[J]. 中国病理生理杂志, 2015, 31(10):1822.
- [75] DEL TURCO S, BASTA G. An update on advanced glycation endproducts and atherosclerosis[J]. *Biofactors*, 2012, 38(4):266–274.
- [76] LI W W, ZHANG G W, ZHAO Z F, et al. Exploring the mechanism of Erchen decoction in the treatment of atherosclerosis based on network pharmacology and molecular docking[J]. *Medicine*, 2023, 102(46):e35248.
- [77] ZHANG Z J, GAO J, WANG J P, et al. Mechanism of Zhishi Xiebai Guizhi decoction to treat atherosclerosis: Insights into experiments, network pharmacology and molecular docking[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 333:118466.
- [78] TONG K I, KATOH Y, KUSUNOKI H, et al. Keap1 recruits Neh2 through binding to ETGE and DLG motifs: Characterization of the two-site molecular recognition model[J]. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(8):2887–2900.
- [79] KOBAYASHI A, KANG M I, OKAWA H, et al. Oxidative stress sensor Keap1 functions as an adaptor for Cul3-based E3 ligase to regulate proteasomal degradation of Nrf2[J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(16):7130–7139.

(下转第160页)

- [42] YANG C K, MU Y G, LI S H, et al. Tanshinone II A: A Chinese herbal ingredient for the treatment of atherosclerosis[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1321880.
- [43] XU M F, WANG L Q, LI G L, et al. Danshensu reduces neuronal excitability by enhancing potassium currents in bushy cells in the mouse cochlear nucleus[J]. Neuroreport, 2024, 35(10): 638–647.
- [44] JIA H N, QI X Y, WU H J, et al. Danshensu enhances cerebral angiogenesis in mice by regulating the PI3K/Akt/mTOR/VEGF signaling axis[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2023, 22(4): 607–613.
- [45] 钱思远.丹参素通过改善脑微循环障碍减轻血管性痴呆小鼠的神经元损伤[D].哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2018.
- [46] GAO Q, DENG H, YANG Z F, et al. Sodium danshensu attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury by targeting AKT1[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 946668.
- [47] 安祥.丹参川芎嗪注射液联合双联抗血小板在急性脑梗死治疗中的应用效果[J].医药前沿, 2024(25): 123–125, 128.
- [48] 郭嘉宁, 倪晓晨, 张开源, 等.丹参及其活性成分抗结直肠癌的分子机制研究进展[J/OL].中国实验方剂学杂志, 2025: 1–11(2025-01-21).https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfix.20250621.
- [49] 陈宗军, 陈政雄, 蔡杨靖.丹参多酚酸对脑梗死小鼠血管微循环的影响[J].现代药物与临床, 2023, 38(4): 761–766.
- [50] LU B, LI J H, GUI M T, et al. Salvia miltiorrhiza B inhibits myocardial I/R-induced ROS generation and cell apoptosis by regulating the TRIM8/GPX1 pathway[J]. Pharm Biol, 2022, 60(1): 1458–1468.
- [51] 孙瑞坦, 朴翔宇, 蔡鸣, 等.丹参多酚酸治疗局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠对神经行为及因子水平的影响[J].海南医学院学报, 2019, 25(14): 1057–1060.
- [52] 秦文秀, 许军峰, 杨婷, 等.丹参酮II A治疗缺血性脑卒中后神经损伤的信号通路研究进展[J].中国临床药理学与治疗学, 2023, 28(6): 705–713.
- [53] 吴斌.注射用丹参多酚酸对脑小血管病患者认知功能影响的临床研究[J].药物评价研究, 2019, 42(2): 305–307.
- [54] 王伊龙.脑小血管病的诊治现状及未来探索之路[J].中国卒中杂志, 2024, 19(4): 363–374.
- [55] 李洁, 车玉琴.丹参酮II A抑制NF-κB磷酸化发挥对脑缺血再灌注大鼠抗炎作用机制研究[J].中国血液流变学杂志, 2021, 31(2): 163–166.
- [56] BIAN F M, KANG S J, CUI H H, et al. The clinical efficacy of compound Danshen injection on acute cerebral infarction and on the changes in the CRP, D-dimer, and IL-6 levels[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(7): 8126–8133.
- [57] 蒋立勇, 张铁军, 马淑媛, 等.丹参通脉胶囊对脑缺血再灌注损伤大鼠的作用[J].药学研究, 2020, 39(10): 565–568.
- [58] 赵秀娟.丹参川芎嗪注射液联合双联抗血小板治疗老年急性脑梗死的疗效观察[J].北方药学, 2024, 21(2): 109–111.
- [59] NEVES M A D, NI T T, MACKEIGAN D T, et al. Salvia miltiorrhiza B inhibits thrombosis and directly blocks the thrombin catalytic site[J]. Res Pract Thromb Haemost, 2024, 8(4): 102443.

(收稿日期:2025-06-06 编辑:蒋凯彪)

## (上接第153页)

- [80] QI X M, ZHANG W Z, ZUO Y Q, et al. Nrf2/NRF1 signaling activation and crosstalk amplify mitochondrial biogenesis in the treatment of triptolide-induced cardiotoxicity using calycosin[J]. Cell Biol Toxicol, 2024, 41(1): 2.
- [81] WANG L, ZHAO X Q, DING J W, et al. Oridonin attenuates the progression of atherosclerosis by inhibiting NLRP3 and activating Nrf2 in apolipoprotein E-deficient mice[J]. Inflammopharmacology, 2023, 31(4): 1993–2005.
- [82] ZHU Z B, SONG K, HUANG W J, et al. Si-Miao-yong-an (SMYA) decoction may protect the renal function through regulating the autophagy-mediated degradation of ubiquitinated protein in an atherosclerosis model[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 837.
- [83] RIM H K, CHO W, SUNG S H, et al. Nodakenin suppresses lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in macrophage cells by inhibiting tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 and nuclear factor-κB pathways and protects mice from lethal endotoxin shock[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2012, 342(3): 654–664.
- [84] WANG T T, YANG C Y, PENG L, et al. Qi Shen Yi Qi pill inhibits atherosclerosis by promoting TTC39B-LXR mediated reverse cholesterol transport in liver[J]. Phytomedicine, 2024, 123: 155192.

(收稿日期:2025-06-28 编辑:蒋凯彪)