

DOI: 10.16305/j.1007-1334.2026.z20250630002

基于 NF- κ B 信号通路探讨中药防治糖尿病动脉粥样硬化的研究进展

祁红燕, 马湘格, 段日鑫, 徐 一, 崔健昆
黑龙江中医药大学(黑龙江 哈尔滨 150040)

【摘要】 系统阐述核因子 κ B(NF- κ B)信号通路在糖尿病动脉粥样硬化(DMAS)中的作用机制,并综述中药单体及复方通过调控 NF- κ B 信号通路治疗 DMAS 的研究进展。NF- κ B 信号通路作为调控炎症反应的核心通路,其异常激活可促进炎症因子、黏附分子和趋化因子的过度表达,进而诱发内皮功能障碍、血管壁脂质沉积、动脉斑块形成及血管平滑肌细胞异常增殖和迁移等,加速 DMAS 的进程,多种中药单体及复方均可通过靶向抑制 NF- κ B 信号通路发挥治疗 DMAS 的作用。

【关键词】 糖尿病;动脉粥样硬化;核因子 κ B;作用机制;中药;研究进展

Research progress on prevention and treatment of diabetic atherosclerosis by Chinese materia medica based on NF- κ B signaling pathway

QI Hongyan, MA Xiangge, DUAN Rixin, XU Yi, CUI Jiankun

Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China

Abstract: This paper systematically elaborates on the mechanism of nuclear factor- κ B (NF- κ B) signaling pathway in diabetic atherosclerosis (DMAS), and reviews the research progress of Chinese materia medica monomers and compound prescriptions in regulating the NF- κ B signaling pathway for the treatment of DMAS. As a core signaling pathway regulating inflammatory responses, the abnormal activation of NF- κ B can promote the overexpression of inflammatory factors, adhesion molecules and chemokines, and then induce endothelial dysfunction, lipid deposition in the vascular wall, atherosclerotic plaque formation, and abnormal proliferation and migration of vascular smooth muscle cells, all of which accelerate the progression of DMAS. A variety of Chinese materia medica monomers and compound prescriptions can play a role in the treatment of DMAS by targeting the inhibition of NF- κ B signaling pathway.

Keywords: diabetes mellitus; atherosclerosis; NF- κ B; mechanism; Chinese materia medica; research progress

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一种慢性代谢性疾病,其核心特征是机体胰岛素分泌不足或机体对胰岛素的敏感性下降,导致血糖水平异常升高^[1]。近年来,全球 DM 患病率呈现快速增长趋势,2021 年

患者总数已达 5.29 亿,预计到 2050 年将激增至 13.1 亿^[2]。动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)起源于内膜病变,其特征是局部脂质积聚、纤维组织增生、钙质沉积和斑块形成^[3]。研究^[4-5]表明,心血管并发症是 DM 患者致残和致死的主要原因之一,而由 AS 引发者可达 60%。糖尿病动脉粥样硬化(DMAS)发病机制涉及高血糖(HG)、胰岛素抵抗(IR)、脂质代谢紊乱、氧化应激及炎症反应等多种病理过程的复杂交互作用^[6]。目前针对 DMAS 的临床治疗主要基于对常规危险因素的联合管控,降糖、调脂、降压及部分抗炎干预虽可一定程度延缓 DMAS 进展,但未能

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82274238);黑龙江省自然科学基金项目(LH2022H074)

[作者简介] 祁红燕,女,博士,主要从事中西医结合治疗心血管疾病的临床研究工作

[通信作者] 崔健昆,主任医师,博士研究生导师;

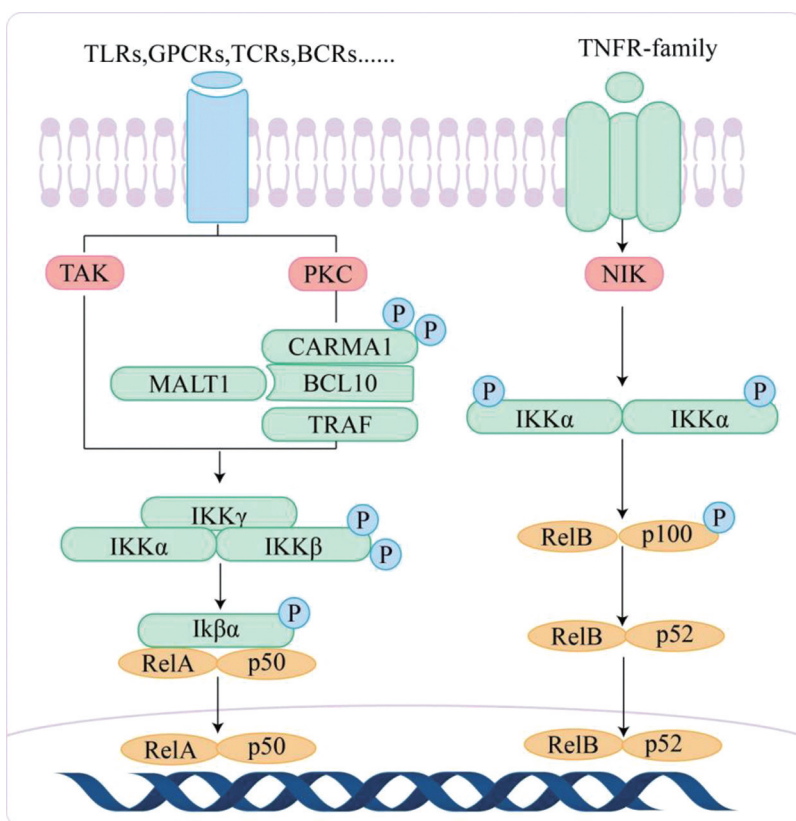
E-mail: queenava@qq.com

精准干预 DMAS 独特的病理机制,以及患者仍面临心血管残余风险、个体治疗差异显著、长期用药可能引发肝肾损伤等副作用^[7-8]。因此,亟需开发更精准、更安全新型靶向疗法。核因子 κ B(NF- κ B)信号通路作为调控炎症反应的核心通路,其异常激活可促进炎症因子、黏附分子和趋化因子的过度表达,进而诱发内皮功能障碍、血管壁脂质沉积、动脉斑块形成及血管平滑肌细胞(VSMCs)异常增殖和迁移等一系列病理改变,最终加速 DMAS 的进程。因此,靶向抑制该通路可能成为防治 DMAS 的新策略。本文综述近年来中药单体及复方调控 NF- κ B 信号

通路防治 DMAS 的研究进展,以期为 DMAS 的治疗提供新的思路。

1 NF- κ B 通路概述

NF- κ B 家族包含 NF- κ B1 (p105/p50)、NF- κ B2 (p100/p52)、RelA (p65)、RelB 和 c-Rel 5 个成员,广泛表达于各类细胞,在免疫调节、炎症反应、血管生成、细胞增殖与凋亡等过程中发挥重要作用^[9]。细胞未受刺激时,NF- κ B 与其抑制蛋白(I κ B)结合,以非活性状态存在于细胞质中。当细胞受到内外环境刺激时,NF- κ B 通路可通过两种主要途径被激活,见图 1^[9]。



注:TLRs为toll样受体,GPCRs为G蛋白偶联受体,TCRs为T细胞受体,BCRs为B细胞受体,TNFR-family为肿瘤坏死因子受体家族,TAK为转化生长因子- β (TGF- β)激活激酶,PKC为蛋白激酶C,CARMA1、BCL10、MALT1为CBM复合物,TRAF为肿瘤坏死因子受体相关因子,IKK α 、IKK β 、IKK γ 为I κ B激酶的三个亚基,NIK为NF- κ B诱导激酶,p100为p52的前体蛋白,P为磷酸化标记。

图1 核因子 κ B(NF- κ B)通路示意图^[9]

经典途径引起 NF- κ B1(p50)、RelA 和 c-Rel 二聚体的激活,负责响应炎症、免疫反应、细胞增殖、分化和存活等过程^[10]。多种刺激信号可通过白细胞介素(IL)-1R、toll 样受体(TLRs)、G 蛋白偶联受体(GPCRs)、T 细胞受体(TCRs)和 B 细胞受体(BCRs)等激活该通路。受体激活后,I κ B 激酶(IKK)发生磷酸化,促使 I κ B 磷酸化并发生泛素化降解,最终导致 RelA/p50 二聚体入核,启动靶基因转录^[11]。非经典

途径主要调控 NF- κ B2(p52)和 RelB 形成的二聚体,主要参与淋巴器官的发生和适应性免疫应答的激活^[12]。该途径的激活主要依赖于肿瘤坏死因子受体(TNFR)超家族,包括 CD40、淋巴毒素 β 受体(LT β R)、NF- κ B 配体受体激活剂(RANK)和 B 淋巴细胞刺激因子受体(BAFFR)等。受体激活后,NF- κ B 诱导激酶(NIK)被活化,进而磷酸化 IKK α ,促使 p100 降解为 p52,最终使 p52/RelB 二聚体入核,调

控靶基因表达^[9,12]。

2 NF- κ B 通路在 DMAS 中的作用

DMAS 的形成是多因素共同参与的复杂过程。DM 患者常伴随 HG、脂质代谢紊乱和 IR 等病理状态,促使晚期糖基化终末产物(AGEs)、氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)及游离脂肪酸(FFA)的水平增加,进而引发内皮功能障碍、泡沫细胞形成、VSMC 表型转换等关键病理改变。NF- κ B 信号通路通过多途径协同作用,加剧内皮损伤、代谢紊乱、氧化应激和慢性炎症等过程,从而加剧 DMAS 发展进程。

2.1 HG DM 患者的一个显著特征是 HG,其通过多种机制促进 DMAS 的发展。生理状态下,完整的内皮屏障可维持血管稳态,有效预防 AS 的发生^[13],其中一氧化氮(NO)作为内源性血管保护分子,通过抑制 NF- κ B 的表达,降低促炎性细胞因子、血管收缩物质及促血栓黏附分子的释放,发挥血管舒张、抑制炎症反应和抗血小板聚集等多重血管保护作用^[14]。但在 HG 环境下,蛋白质、脂质和核酸的非酶促糖基化反应导致 AGEs 积累^[15]。AGEs 一方面抑制内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的表达,另一方面与晚期糖基化终末产物受体(RAGE)结合诱发氧化应激,共同促进 NF- κ B 的持续活化,导致 NO 介导的血管保护作用丧失,引发内皮炎症和功能障碍^[16]。AGEs 与 RAGE 的结合亦可通过激活细胞外信号调节激酶/丝裂原活化蛋白激酶(ERK/MAPK)信号通路和未折叠蛋白反应(UPR),促使转录因子活化蛋白 1(AP-1)和 NF- κ B 的激活^[17-18]。AGEs-RAGE/NF- κ B 轴不仅通过正反馈循环上调 RAGE 自身表达,还引发持续的氧化应激和炎症状态,加重血管内皮损伤^[19],同时该轴上调小窝蛋白-1(Caveolin-1)的表达,增加内皮细胞(ECs)对低密度脂蛋白(LDL)的转胞吞作用,加速 AS 斑块的形成^[20]。另外, HG 诱导巨噬细胞(M ϕ)过度分泌 IL-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等促炎性细胞因子,并通过 AGEs-RAGE/NF- κ B 轴,促进 M ϕ 向促炎 M1 型极化^[21],这一现象可能也是 DMAS 的发病机制之一。

2.2 IR IR 不仅是 2 型糖尿病(T2DM)的主要特征,也是 AS 的重要推动因素,其通过损害内皮功能、促进炎症反应、增强氧化应激和干扰脂质代谢等多个途径,加速 DMAS 的进展。正常生理状态下,胰岛 β 细胞会持续合成胰岛素并将其储存在分泌囊泡中,胰岛素通过激活磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)信号通路促进 eNOS 活化,增加 NO 释放

并减少内皮素-1(ET-1)的产生,发挥血管舒张和抗 AS 作用^[22]。此外,该通路还可下调血红素加氧酶-1(HO-1)、血管内皮生长因子(VEGF)和血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)的表达,有效抑制氧化应激和炎症反应进而保护血管^[23]。PI3K/Akt 信号通路还参与调控葡萄糖转运蛋白 4(GLUT4)的膜转位,当血糖水平升高时,胰岛素的释放增加,进而促进脂肪组织和骨骼肌通过 GLUT4 介导途径摄取葡萄糖,维持血糖稳态^[24]。

IR 状态下,PI3K/Akt 通路被抑制,而 MAPK 通路被过度激活,ET-1、纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)和 VCAM-1 的表达增加,引发血管收缩增强、VSMCs 增殖和迁移、单核细胞(MO)与 ECs 黏附增加及炎症浸润加剧,促进 AS 斑块形成^[23]。同时,脂肪细胞对胰岛素的敏感性下降,促使甘油三酯(TG)水解增加,大量游离脂肪酸(FFA)释放入血,肝脏 FFA 摄取增加不仅促进 TG 合成,还刺激极低密度脂蛋白(VLDL)分泌,导致高 TG 血症、小而密低密度脂蛋白(sdLDL)增多及高密度脂蛋白(HDL)降低^[25],这种脂代谢异常为 DMAS 的发生创造有利条件。另外,发生 IR 时, NF- κ B 的 p65 和 p105 亚基能直接结合 GLUT4 启动子区,抑制其转录,外周组织葡萄糖摄取减少,形成 HG 与 NF- κ B 激活的恶性循环^[26]。活化的 IKK β 还可直接磷酸化胰岛素受体底物-1(IRS-1),导致 IRS-1 的正常酪氨酸磷酸化受阻,干扰胰岛素信号通路(如 PI3K/Akt 途径)^[24],进一步放大氧化应激和炎症反应,加速 DMAS 发展进程。

2.3 血脂异常 DM 患者出现脂质代谢异常的主要原因是 IR 和胰岛素分泌不足引起的代谢紊乱,主要表现为 TG、VLDL、sdLDL 水平升高, HDL-C 水平降低^[8,27],这些代谢紊乱与动脉硬度的增加、AS 的快速发展及心血管疾病的高风险密切相关。其中, sdLDL 体积小、对 LDL 受体亲和力低,更易穿过血管内皮沉积于血管壁,形成富含脂质的斑块^[28];同时 sdLDL 更易发生糖基化修饰形成糖化低密度脂蛋白(GlyLDL),这种糖基化修饰可显著增强 LDL 的氧化敏感性,进而促进 ox-LDL 的形成,并加速 AGEs 的生成^[28]。GlyLDL 通过上调 RAGE 表达,增强内质网应激和氧化应激,导致 NF- κ B 和 p38 MAPK 信号通路的激活^[23]。在长期 HG 环境下, GlyLDL 转化为致病性更强的 AGEs-LDL,后者通过 RAGE/NF- κ B 通路促进炎症反应和成骨分化,从而加速主动脉瓣钙

化^[29]。ox-LDL 通过与 TLR4 或凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1 (LOX-1) 结合, 激活 NF- κ B 信号通路, 进而上调前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 的表达, 升高的 PCSK9 促进肝细胞表面 LDL 受体的降解, 导致循环 ox-LDL 的清除减少, 使其在血浆中蓄积, 而累积的 ox-LDL 持续激活 TLR4/LOX-1 信号通路并促进活性氧 (ROS) 生成, 进一步强化 NF- κ B 通路活化和炎症因子的表达, 从而加剧 AS 的慢性炎症^[30]。

2.4 氧化应激 AS 形成的关键分子事件, 如脂蛋白和磷脂的氧化修饰、ECs 和 M ϕ 的活化, 均受到血管氧化应激的调控。在 DM 患者中, HG 通过诱导线粒体损伤、侧支葡萄糖代谢 (蛋白激酶 C 通路、多元醇途径、己糖胺途径等) 和自发性葡萄糖反应 (蛋白质糖基化和葡萄糖自氧化) 等多个过程, 产生过量的 ROS^[8]。过量的 ROS 不仅促进 ox-LDL 的形成和 AGEs 的积累, 还通过加剧 IR、激活泛素化相关途径及抑制脂联素 (ADPN)/腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK)/eNOS 的活性, 加速 AS 的炎症反应^[31]。此外, 氧化应激还通过减少 NO 生物利用度、诱发炎症反应、损伤线粒体等多重途径诱导内皮功能障碍, 进而促进 VSMCs 的增殖、迁移和表型转化, 并造成促血栓状态和 AS 斑块不稳定, 最终显著增加心血管事件的风险^[32]。NF- κ B 在调节抗氧化和促氧化基因中起关键作用, 其活性受 ROS 水平的动态调控。生理性 ROS 可直接氧化 IKK 复合物, 导致 NF- κ B 的抑制蛋白 I κ B 降解, 进而 NF- κ B 二聚体 (如 p50/p65) 释放并转位至细胞核, 启动靶基因转录; 当 ROS 水平过高时, NF- κ B 可持续激活, 并促进促氧化酶和促炎症因子的表达, 形成氧化应激和炎症反应的正反馈循环, 共同驱动 DMAS 的进展。^[8, 33]

2.5 炎症反应 炎症反应在 DMAS 中处于核心地位。DM 和 AS 的共同病理特征之一是慢性低度炎症, 主要涉及病原体相关分子模式 (PAMPs) 和损伤相关分子模式 (DAMPs) 过度激活 Nod 样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎性小体, 进而产生并释放炎症因子, 形成持续的炎症反应^[34]。DM 状态下, HG 和代谢异常等因素导致组织损伤和细胞坏死, 释放 DAMPs, 如 AGEs、胆固醇和尿酸等; 病原体则释放 PAMPs, 进一步激活免疫反应。M ϕ 、ECs 和 VSMCs 表面的 TLR 可识别 PAMPs 和 DAMPs, 触发 NF- κ B 活化并发生核转位, 上调促炎性细胞因子 (IL-6、TNF- α)、黏附分子 (VCAM-1、ICAM-1) 和 ET-1, 促进 MO 浸润和血管炎

症; 同时诱导 LOX、PAI-1 和 VEGF 等基因异常表达, 加剧血管损伤和功能障碍^[17-18]。由此可见, 炎症因子可激活 NF- κ B 信号通路, 而 NF- κ B 的活化又会进一步促进炎症因子的表达, 两者形成正反馈循环, 导致炎症信号不断放大并持续存在。

综上, 在 DMAS 进展中, HG、AGEs、氧化应激、脂质代谢紊乱等病理因素通过多个途径协同激活 NF- κ B 信号通路。NF- κ B 作为转录因子, 通过调控细胞因子、趋化因子、细胞黏附分子等多种分子的表达, 导致内皮功能障碍、VSMCs 增殖、泡沫细胞形成及连续的炎症反应等过程, 加速 DMAS 的进展。因此, 靶向抑制该通路可能通过调控炎症反应、减轻氧化应激、改善糖脂代谢等多个方面延缓 DMAS 的进展。

3 干预 NF- κ B 通路防治 DMAS 的中药单体及复方

DMAS 是现代医学概念, 中医学将其归属于“消渴病”“脉痹”的范畴, 气阴两虚为本, 痰浊、瘀血、热毒为标^[35]。阴虚内热, 灼伤津液, 炼液成痰; 痰浊内阻, 壅滞脉络, 气血运行失畅, 久则瘀血内生; 瘀久化热, 热毒蕴结发而为病。^[36]治疗当标本兼顾, 益气养阴固其本, 化痰祛瘀、清热解毒治其标。现有研究表明, 中药单体及复方通过抑制 NF- κ B 信号通路防治 DMAS 疗效显著。

3.1 干预 NF- κ B 通路防治 DMAS 的中药单体

3.1.1 萜类 丹参酮 II A 为丹参的主要脂溶性有效成分, 具有抗炎和抗氧化的作用, 广泛用于心脑血管疾病^[37]。实验^[38]表明, 丹参酮 II A 可降低链脲佐菌素 (STZ) 联合高糖高脂喂养的 SD 大鼠血清 TNF- α 、血清超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 和 IL-1 β 等炎症因子水平, 下调 TLR4 和 NF- κ B 蛋白表达, 且经其干预后的 DMAS 大鼠动脉血管壁结构清晰, 内膜完整, VSMCs 凋亡数量明显减少, 这表明丹参酮 II A 可能通过抑制 TLR4/NF- κ B 通路而减轻炎症反应和 VSMCs 凋亡, 从而改善 DMAS 病变。

丹参酮 II A 磺酸钠作为丹参酮 II A 的水溶性衍生物, 具有更强的生物活性^[39]。该化合物干预后, 高糖诱导的 db/db 小鼠、ECs 和 VSMCs 中 NLRP3 炎性小体活化、核因子抑制因子 α (I κ B α) 和 NF- κ B 磷酸化以及衰老相关指标 (p21、SA- β -gal 染色和胶原沉积) 表达均显著降低, 氧化氢酶 (CAT) 的活性和血管舒张功能改善, 提示该化合物可能通过激活 A20 (NF- κ B 的负调控因子) 抑制 NF- κ B/NLRP3 通路, 从而维持 CAT 活性、降低氧化应激, 缓解 DM 诱导的

ECs 和 VSMC 的衰老,为 DM 相关血管疾病(如 DMAS)的临床应用提供依据^[40]。

3.1.2 酚类 丹酚酸 A 是丹参的水溶性有效成分,可显著降低高脂饮食和维生素 D3 诱导的 ZDF 大鼠血清血脂谱、动脉粥样硬化指数(AIP)和 hs-CRP 的水平,减少动脉泡沫细胞聚集、胆固醇结晶和 M ϕ 浸润,下调动脉组织中 NLRP3、剪切型胱天冬蛋白酶-1(cleaved-caspase-1)、p-NF- κ B 和 IL-1 β 表达,说明丹酚酸 A 可能通过调节血脂代谢和抑制 NF- κ B/NLRP3/IL-1 β 轴,减轻 DM 合并早期 AS 的炎症反应和血管病变^[41]。

白藜芦醇是一种天然存在于葡萄、花生和浆果中的多酚类化合物,具有显著的抗炎、抗氧化和调节脂质代谢的作用,在 DM、AS 和肿瘤等疾病的防治中具有重要应用价值^[42]。该化合物能降低 STZ 和高脂高热量诱导的 SD 大鼠血清血糖、血脂、炎症因子水平,且经其干预后 TLR4、髓样分化初级反应蛋白 88(MyD88)、NF- κ B p65 蛋白水平显著降低,说明白藜芦醇可能通过下调 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路抑制炎症反应、调控糖脂代谢、改善 IR 而缓解 DMAS 的病理进程^[43]。另有研究^[44]表明,白藜芦醇通过阻止 NF- κ B p65 核转位,抑制 NF- κ B 激活,从而下调炎症因子和黏附分子的表达,减少 MO 与小鼠动脉 ECs 的黏附,保护血管内皮功能,并抑制泡沫细胞形成,发挥抗 AS 的作用。

丹皮酚是牡丹皮的主要活性成分,具有抗炎、抗氧化、抗凋亡等多种药理作用,能有效改善 DM 及其并发症^[45]。高糖和棕榈酸诱导的人脐静脉内皮细胞(HUVECs)经丹皮酚处理后,促炎性细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的释放减少,ROS 和丙二醛(MDA)水平下降,超氧化物歧化酶(SOD)的活性提升,B 细胞淋巴瘤 2 蛋白(Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)和 cleaved-caspase-3 的表达得到调控。另外,其通过增加沉默信息调节因子 1(SIRT1)的表达,抑制 NF- κ B(通过降低 p-p65/p65 比例)及叉头框转录因子 O 亚型 3a(FOXO3a)的乙酰化,当 SIRT1 被沉默时,丹皮酚的保护作用被逆转,提示丹皮酚可能通过调控 SIRT1/FOXO3a/NF- κ B 信号通路抑制细胞凋亡、氧化应激和炎症反应,从而延缓 DMAS 的进展^[46]。

3.1.3 黄酮类 黄杞总黄酮是从中药黄杞中提取的类黄酮成分,具有显著的抗血栓和防治 AS 的作用^[47]。研究^[48]表明,黄杞总黄酮可降低高脂饲料和

N-硝基-L-精氨酸甲酯(L-NAME)联合诱导的 GK 大鼠血清空腹血糖和血脂水平,抑制胸主动脉 NF- κ B p65、ICAM-1 mRNA 的表达,改善血管收缩、动脉僵硬程度、动脉血管内膜肿胀和胶原纤维异常增殖等,从而延缓 DM 主动脉重构进程,表明黄杞总黄酮可能通过抑制 NF- κ B 信号通路,减少炎症因子表达而参与主动脉炎症损伤的调控,对 DMAS 具有积极的治疗意义。

槲皮素是世界上分布最广泛的类黄酮,广泛存在于红洋葱、茶、苹果、刺山柑、西蓝花、红葡萄、苹果等植物中,具有强大的抗氧化活性^[49]。槲皮素可改善 STZ 联合高脂饮食诱导的 Wistar 大鼠血脂谱、氧化应激标志物以及炎症因子水平,表现为颈动脉抗氧化剂的活性增强、MDA 水平降低, NF- κ B 和 IL-1 β 水平下降、IL-10 水平升高;进一步机制研究表明,槲皮素通过上调 SIRT1 表达,抑制 NF- κ B 信号通路,使用 AMPK 抑制剂后,上述保护作用被消除或逆转,提示槲皮素可能通过调控 AMPK/SIRT1/NF- κ B 信号通路,改善 DMAS 的病理生理过程。^[50]

3.1.4 苷类 红景天苷是中药红景天中的主要活性化合物,通过抑制细胞凋亡、氧化应激、炎症反应及调节新陈代谢而保护血管 ECs^[51]。在 AGEs 诱导的 HUVECs 中,红景天苷通过 AMPK/NF- κ B/NLRP3 信号通路减轻炎症反应和氧化应激,如促炎性细胞因子(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6)、细胞黏附分子(VCAM-1 和 ICAM-1)及氧化应激指标 SOD、CAT 和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)反应所示,从而延缓 DM 血管并发症的进展^[52]。

黄芪甲苷是中药黄芪中提取的主要活性成分,具有抗炎、抗氧化、抗细胞凋亡等作用而可保护心脑血管^[53]。黄芪甲苷可显著降低 DM 大鼠及高糖诱导 HUVECs 中 IL-18 和 IL-1 β 的表达,并抑制 NLRP3、caspase-1、凋亡相关斑点样蛋白(ASC)等炎性小体相关蛋白的上调,降低 TLR4、NF- κ B p65 和钙感受器(CaSR)的蛋白水平;体外采用 NF- κ B p65、NLRP3 和 CaSR 的抑制剂后,上述变化被显著抑制,表明黄芪甲苷可能通过调控 TLR4/NF- κ B/CaSR 信号通路,减少炎症因子表达和炎性小体活化,从而改善高糖诱导的内皮炎症。^[54]

以上研究显示,萜类、酚类、黄酮类、苷类等中药单体可通过多靶点抑制 NF- κ B 信号通路,抑制炎症反应、氧化应激、细胞凋亡及调控糖脂代谢等多个途径延缓 DMAS 进程。见表 1。

表 1 中药单体干预 NF-κB 通路防治糖尿病动脉粥样硬化的作用机制

分类	中药单体	研究对象	剂量	信号通路	作用机制
萜类	丹参酮 II A ^[38]	SD 大鼠	2.88 mg/kg	抑制 TLR4/NF-κB	抑制炎症反应和 VSMCs 的凋亡
	丹参酮 II A 磺酸钠 ^[40]	db/db 小鼠和 ECs、VSMC	10 mg/kg 和 100 μmol/L	上调 NF-κB 抑制蛋白 A20 并抑制 NF-κB/NLRP3	抑制氧化应激和细胞衰老
	丹酚酸 A ^[41]	ZDF 大鼠	0.5 mg/kg、1mg/kg	抑制 NF-κB/NLRP3	抑制炎症反应和调控脂质代谢
酚类	白藜芦醇 ^[43-44]	SD 大鼠	10 mg/kg	抑制 TLR4/MyD88/NF-κB	抑制炎症反应和调控糖脂代谢
		C57BL/6 小鼠、HUVECs	200 mg/kg 和 1 μmol/L	抑制 NF-κB 激活并下调 Pin1 和 NADPH 氧化酶	抑制炎症反应
	丹皮酚 ^[46]	HUVECs	10、50 μmol/L	调控 SIRT1/FOXO3a/NF-κB	抑制炎症反应和氧化应激
黄酮类	黄杞总黄酮 ^[48]	GK 大鼠	500、250 mg/kg	抑制 NF-κB	抑制炎症反应
	槲皮素 ^[50]	Wistar 大鼠	30 mg/kg	调控 AMPK/SIRT1/NF-κB	调节代谢、抑制炎症反应和氧化应激
苷类	红景天苷 ^[52]	HUVECs	10、50、100 μmol/L	调控 AMPK/NF-κB/NLRP3	抑制炎症反应和氧化应激
	黄芪甲苷 ^[54]	SD 大鼠、HUVECs	40、80 mg/kg 和 50、100 μmol/L	调控 TLR4/NF-κB/CaSR	抑制炎症反应

注:TLR4 为 toll 样受体 4, NF-κB 为核因子 κB, ECs 为内皮细胞, NLRP3 为 Nod 样受体蛋白 3, VSMCs 为血管平滑肌细胞, MyD88 为髓样分化初级反应蛋白 88, Pin1 为肽基脯氨酰异构酶 1, HUVECs 为人脐静脉内皮细胞, NADPH 为还原型辅酶 II, AMPK 为腺苷酸活化蛋白激酶, SIRT1 为沉默信息调节因子 1, FOXO3a 为叉头框转录因子 O 亚型 3a, CaSR 为钙感受受体。

3.2 干预 NF-κB 通路防治 DMAS 的中药复方 益气养阴方是由黄芪、党参、麦冬、五味子、枸杞子、桑寄生组成,为经典方剂生脉散加减化裁而来,具有益气养阴、滋补肝肾之效。该方可降低 T2DM-AS 患者血清 IL-6 和 NF-κB 表达水平,且经其干预后患者咽干口渴、倦怠乏力等症状得到改善,提示该方可能通过抑制 NF-κB 表达,减轻炎症反应、改善患者中医证候而发挥疗效^[55]。

参芪降糖胶囊是一种中药复方制剂,由人参、黄芪、五味子、黄连等 11 味中药组成,具有益气养阴、滋脾补肾之功。张金凤等^[56]研究发现,STZ 联合高糖高脂诱导的 SD 大鼠经参芪降糖胶囊干预后, NF-κB p65、IL-1β、IL-6、TNF-α 的水平下降, NLRP3、ASC、cleaved-caspase-1 的表达下调,血糖、血脂指标改善;当联合使用 NLRP3 激活剂时,其保护作用被部分逆转,提示该方可能通过抑制 NF-κB/NLRP3 炎症信号轴,改善糖脂代谢和内皮功能障碍以延缓 DMAS 进展。

知葛通脉颗粒是源自奚九一教授的临床验方,其组成为黄芪、葛根、炒白术、知母、山药、天花粉、玉米须、五味子、僵蚕等,具有益气养阴、健脾补肾之效。在 STZ 联合主动脉内膜球囊拉伤术加高脂饲料诱导的 Wistar 大鼠中,知葛通脉颗粒干预后,大鼠斑块组织中基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、基质金属蛋白酶组织抑制因子(TIMP)、VCAM-1、ICAM-1、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、TNF-α 及 NF-κB 等免疫炎症因子的表达显著降低,胸主动脉内中膜厚度减

少、炎症细胞浸润减轻和纤维组织增生明显缩小,内皮功能改善,对 DMAS 的治疗具有潜在价值^[57]。

中药复方益糖康由黄连、黄柏、枸杞子、黄芪、红参等 12 味中药组成,具有健脾益气、养阴生津、清热活血的功效。张冰冰等^[58]研究发现,该复方可下调 TLR-NF-κB p65 信号途径,降低 DM 小鼠血脂水平,下调冠状动脉 TLR3、NF-κB p65 mRNA 及蛋白表达,改善小鼠血管内皮结构和功能,从而抑制炎症反应和免疫紊乱,对 DM 冠状动脉起保护作用。

加味温胆汤是由化痰经典方温胆汤加黄芪、丹参、白芥子化裁而来,具有化痰逐瘀、益气健脾之效。STZ 联合高糖高脂喂养的 SD 大鼠经加味温胆汤治疗后,血清中炎症因子水平和血糖水平得到改善,腹主动脉 NF-κB、p65、NLRP3、ICAM-1 蛋白的表达下调,大鼠胸主动脉病理损伤减轻,提示其通过调控 NF-κB/NLRP3 信号通路,调节血糖、减少炎症因子的释放和黏附、减少血管内皮损伤而延缓 DMAS 的进程^[59]。

中药制剂丹栝方由丹参、僵蚕、瓜蒌、川芎、郁金、薤白、赤芍组成,具有化痰祛瘀、清润通络之效。L-NAME 联合高脂饲料喂养的 GOTO-KAKIZAKI 大鼠经丹栝方干预后,血糖、血脂、ROS 均下降,且 NF-κB mRNA 表达水平降低,提示该方可调控糖脂代谢、改善氧化应激,从而减缓 DMAS 进展^[60]。

左归降糖通脉方由熟地黄、枸杞子、山茱萸、黄芪、黄连、地龙、丹参、川芎、水蛭、石菖蒲组成,为张景岳左归丸加减而来,具有滋阴益气、活血解毒之

功。彭岚玉等^[61]研究发现,左归降糖通脉方通过调控 G 蛋白偶联受体 43(GPR43)/β 抑制蛋白 2(β-arrestin-2)/IkBα/NF-κB 通路,改善高脂饲料联合 STZ 诱导的 SD 大鼠 ECs 肿胀和核皱缩,降低多种促炎性细胞因子、细胞黏附分子及血糖水平,升高 NO 含量。在高糖联合脂多糖(LPS)诱导的 HUVECs 中,该方含药血清同样通过上述通路发挥内皮保护作用,且 GPR43 敲除实验证实其为关键靶点,上述发现提示该方可能通过调控 GPR43/β-arrestin-2/IkBα/NF-κB 通路,减轻血管炎症,改善内皮功能障碍和糖脂代谢,从而延缓 DMAS 的进展^[62]。

当归六黄汤出自李东垣所著《兰室秘藏》,由黄连、黄芩、黄柏、熟地黄、地黄、黄芪、当归组成,具有滋阴养血、清热泻火之功。研究发现,该方通过抑制 MyD88/NF-κB 信号通路,可降低阴虚火旺型 T2DM 心血管疾病高危人群的 AIP、血管舒张指数(FMD)、TG-葡萄糖指数(TyG)、血脂水平等;体外实验显示,药物干预以浓度依赖性方式降低 LPS 刺激的 HUVECs 中 *IL-6*、*TNF-α*、*IL-1β* 的 mRNA 表达并抑制 MyD88、p-NF-κB、p-p65 蛋白的表达,表明其可能通过抑制 MyD88/NF-κB 信号通路,抑制炎症反应,有效降低 DM 心血管疾病的发生与进展。^[63]

当归补血汤源自李东垣的经典著作《内外伤辨惑论》,含有黄芪、当归两味中药,具有补气生血之功。该方可降低 DMAS 大鼠血清中 NF-κB 及其下游炎症因子 *TNF-α*、*IL-6*、*ICAM-1* 的表达,同时抑制主

动脉 NLRP3、caspase-1、*IL-1β*、*IL-18* 和 ASC 的表达,修复血管结构损伤,表明该方可能通过抑制 NF-κB/NLRP3 信号轴,减轻炎症反应,减缓 DMAS 进展^[64]。

降糖消脂方是魏子孝教授的经验方,由黄芪、女贞子、荔枝核、昆布、姜黄、黄连组成,具有化痰祛瘀、行气通络之效。在 STZ 联合高糖高脂诱导的 ApoE^{-/-}小鼠中,该方干预可下调主动脉组织中 TLR4 和 NF-κB p65 的蛋白表达及环氧合酶-2(COX2)的水平,提升 Bcl-2 和 B 细胞淋巴瘤特大亚型蛋白(Bcl-xL)的表达并降低 BAX 水平,改善糖脂代谢水平,提示该方通过多靶点抑制 TLR4/NF-κB 通路及其关联的炎症-凋亡网络,最终可减缓 DMAS 进展^[65]。

综上,中药复方治疗 DMAS 主要采用“益气养阴,兼顾清热活血化痰”的策略。补气以黄芪、人参为主药,配伍麦冬、五味子、熟地黄等滋阴之品,体现“气阴双补”的治法主线;多数方剂辅以黄连、黄柏、知母等清热药以消阴虚内热,同时配伍丹参、川芎、水蛭以活血化瘀,瓜蒌、僵蚕、白芥子以化痰通络,共奏标本兼顾之效。这些方剂多由生脉散、左归丸加减化裁而来,既承古方益气养阴之精髓,又结合消渴变证的病机特点,多组分、多靶点、多途径协调抑制 NF-κB 信号轴,调节糖脂代谢、改善 IR、抑制炎症反应、稳定动脉斑块,体现了中医整体调节、标本兼顾的治疗优势。见表 2。

表 2 中药复方干预 NF-κB 通路防治糖尿病动脉粥样硬化的作用机制

中药复方	研究对象	信号通路	作用机制
益气养阴方 ^[55]	T2DM-AS 患者	抑制 NF-κB	抑制炎症反应
参芪降糖胶囊 ^[56]	SD 大鼠	抑制 NF-κB/NLRP3 轴	抑制炎症反应、改善糖脂代谢和 IR
知葛通脉颗粒 ^[57]	Wistar 大鼠	抑制 NF-κB	抑制炎症反应
益糖康 ^[58]	ApoE ^{-/-} 小鼠	下调 TLR3、NF-κB p65	抑制炎症反应和免疫紊乱
加味温胆汤 ^[59]	SD 大鼠	调控 NF-κB/NLRP3	抑制炎症反应和调控血糖
丹栝方 ^[60]	GOTO-KAKIZAKI 大鼠	抑制 NF-κB	抑制氧化应激和调控糖脂代谢
左归降糖通脉方 ^[61-62]	HUVECs	调控 GPR43/β-arrestin-2/IkBα/NF-κB	抑制炎症反应和调控糖脂代谢
当归六黄汤 ^[63]	阴虚火旺型 T2DM-ASCVD 高危人群	抑制 MyD88/NF-κB	抑制炎症反应和调控糖脂代谢
当归补血汤 ^[64]	SD 大鼠	抑制 NF-κB/NLRP3	抑制炎症反应
降糖消脂方 ^[65]	ApoE ^{-/-} 小鼠	抑制 TLR4/NF-κB	抑制炎症反应、改善糖脂代谢、抑制细胞凋亡

注:T2DM-AS 为 2 型糖尿病合并冠状动脉粥样硬化,T2DM-ASCVD 为 2 型糖尿病合并动脉粥样硬化性心血管疾病,NF-κB 为核因子 κB,TLR3 为 toll 样受体 3,NLRP3 为 Nod 样受体蛋白 3,HUVECs 为人脐静脉内皮细胞,GPR43 为 G 蛋白偶联受体 43,IR 为胰岛素抵抗,MyD88 为髓样分化初级反应蛋白 88,β-arrestin-2 为 β 抑制蛋白 2,IkBα 为核因子抑制因子 α。

4 小结与展望

DMAS 发病机制具有多因素、多通路交互作用

的特征,主要涉及 HG、脂质代谢紊乱、IR、氧化应激和炎症反应等核心病理环节。HG 通过影响脂质代谢、增强氧化应激、诱发炎症反应及促进 AGEs 生成

等多重机制加速 DMAS 发展;脂质代谢紊乱与 IR 协同作用,加重血管内皮损伤并促进动脉斑块形成;氧化应激作为核心环节,通过增加 ROS 产生、抑制 NO 生成及加剧 IR 等途径直接损害血管壁结构,同时可诱导炎症反应;而炎症反应贯穿 DMAS 的整个发展过程,通过多重途径促进 ROS 生成,形成“代谢-炎症-氧化应激”的恶性循环。^[66] NF- κ B 通路在这一过程中发挥重要的调控作用,其异常激活可同时促进炎症因子分泌、加重氧化应激损伤、扰乱糖脂代谢稳态。因此,靶向抑制该通路不仅能有效阻断炎症级联反应,还可通过改善氧化应激状态和代谢紊乱减缓 DMAS 发展进程,这有望成为防治 DMAS 的新策略。

中医将 DMAS 归属于“消渴病”“脉痹”范畴,中药及其活性成分凭借多靶点、整体调节、不良反应小等优势,在 DMAS 防治中展现出独特潜力。本文通过系统梳理发现,多种中药单体及复方均可通过靶向抑制 NF- κ B 信号通路发挥治疗 DMAS 的作用,其作用机制与中医治疗本病“益气养阴、健脾补肾”以治本,“清热泻火、活血化瘀、化痰通络”以治标的原则高度契合,充分体现中医整体调节优势。

然而,当前在探索 DMAS 领域仍存在诸多不足:①现有研究多局限于动物和细胞实验,仅有益气养阴方和当归六黄汤开展了初步的临床研究,整体循证证据不足;②现有研究多集中于中药单体及复方的疗效,对单味中药和药对的研究匮乏;③中药复方组成复杂,活性成分药代动力学机制不明。为攻克 DMAS 这一临床重点难点疾病,未来研究可从以下方面入手:①利用类器官模型模拟人体 DMAS 微环境,评估中药干预效果;②结合网络药理学、分子对接等方法构建“中药-成分-靶点-通路”多维调控网络,预测中药干预 NF- κ B 通路的关键环节;③探索中医证候生物标志物与 NF- κ B 通路活性的关联,为辨证论治提供现代科学依据。在此基础上,应推动研究成果向临床应用的转化:依托网络药理学与证候生物标志物研究,优化复方“君、臣、佐、使”的精准配伍与个体化治疗方案;同时,基于已明确的有效成分及靶点,积极发展纳米递药系统、仿生载体等先进技术,提升药物靶向性与生物利用度,增强精准治疗潜力。通过“基础机制研究”与“临床转化应用”相结合的方法,有望突破 DMAS 的治疗瓶颈,降低心血管病风险,为高危人群的个体化精准治疗开辟具有临床转化价值的新途径。

参考文献:

- [1] KNAPP M, TU X, WU R X. Vascular endothelial dysfunction, a major mediator in diabetic cardiomyopathy [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40(1): 1-8.
- [2] GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the global burden of disease study 2021 [J]. *Lancet*, 2023, 402(10397): 203-234.
- [3] LIBBY P. The changing landscape of atherosclerosis [J]. *Nature*, 2021, 592(7855): 524-533.
- [4] LI Y W, LIU Y F, LIU S W, et al. Diabetic vascular diseases: molecular mechanisms and therapeutic strategies [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 1-29.
- [5] YUN J S, KO S H. Current trends in epidemiology of cardiovascular disease and cardiovascular risk management in type 2 diabetes [J]. *Metabolism*, 2021, 123: 154838.
- [6] 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]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1835.
- [7] KARAKASIS P, THEOFILIS P, PATOULIAS D, et al. Diabetes-driven atherosclerosis: updated mechanistic insights and novel therapeutic strategies [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(5): 2196.
- [8] HASHEMINASABGORJI E, JHA J C. Dyslipidemia, diabetes and atherosclerosis: Role of inflammation and ros-redox-sensitive factors [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(11): 1602.
- [9] NOWAK K, JABŁOŃSKA E, RATAJCZAK-WRONA W. NF- κ B—an important player in xenoestrogen signaling in immune cells [J]. *Cells*, 2021, 10(7): 1799.
- [10] YU H, LIN L B, ZHANG Z Q, et al. Targeting NF- κ B pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 209.
- [11] LI W J, JIN K H, LUO J, et al. NF- κ B and its crosstalk with endoplasmic reticulum stress in atherosclerosis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 988266.
- [12] SEHNERT B, BURKHARDT H, DÜBEL S, et al. Cell-type targeted NF-kappa B inhibition for the treatment of inflammatory diseases [J]. *Cells*, 2020, 9(7): 1627.
- [13] MUSSBACHER M, SCHOSSLEITNER K, KRAL-POINTNER J B, et al. More than just a monolayer: the multifaceted role of endothelial cells in the pathophysiology of atherosclerosis [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2022, 24(6): 483-492.
- [14] GONZÁLEZ P, LOZANO P, ROS G, et al. Hyperglycemia and oxidative stress: An integral, updated and critical overview of their metabolic interconnections [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(11): 9352.
- [15] KOPYTEK M, ZABCZYK M, MAZUR P, et al. Accumulation of advanced glycation end products (AGEs) is associated with the severity of aortic stenosis in patients with concomitant type 2 diabetes [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1): 92.
- [16] NEDOSUGOVA L V, MARKINA Y V, BOCHKAREVA L A,

- et al. Inflammatory mechanisms of diabetes and its vascular complications[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(5): 1168.
- [17] LEE J, YUN J S, KO S H. Advanced glycation end products and their effect on vascular complications in type 2 diabetes mellitus [J]. *Nutrients*, 2022, 14(15): 3086.
- [18] BANSAL S, BURMAN A, TRIPATHI A K. Advanced glycation end products: Key mediator and therapeutic target of cardiovascular complications in diabetes [J]. *World J Diabetes*, 2023, 14(8): 1146-1162.
- [19] KOSMOPOULOS M, DREKOLIAS D, ZAVRAS P D, et al. Impact of advanced glycation end products (AGEs) signaling in coronary artery disease[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(3): 611-619.
- [20] SHU M, CHENG W Z, JIA X, et al. AGEs promote atherosclerosis by increasing LDL transcytosis across endothelial cells via RAGE/NF- κ B/Caveolin-1 pathway[J]. *Mol Med*, 2023, 29(1): 113.
- [21] JAHAN H, CHOUDHARY M I. Gliclazide alters macrophages polarization state in diabetic atherosclerosis in vitro via blocking AGE-RAGE/TLR4-reactive oxygen species-activated NF- κ B nexus[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 894: 173874.
- [22] 徐索文, 葛均波, 翁建平. 内皮功能失调与泛血管疾病[J]. 中国科学技术大学学报, 2021, 51(8): 577-585.
- [23] AN Y, XU B T, WAN S R, et al. The role of oxidative stress in diabetes mellitus-induced vascular endothelial dysfunction [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2023, 22(1): 237.
- [24] KHALID M, ALKAABI J, KHAN M A B, et al. Insulin signal transduction perturbations in insulin resistance[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8590.
- [25] TANG X H, YAN X, ZHOU H D, et al. Associations of insulin resistance and beta-cell function with abnormal lipid profile in newly diagnosed diabetes[J]. *Chin Med J Engl*, 2022, 135(21): 2554-2562.
- [26] VAN GERWEN J, SHUN-SHION A S, FAZAKERLEY D J. Insulin signalling and GLUT4 trafficking in insulin resistance[J]. *Biochem Soc Trans*, 2023, 51(3): 1057-1069.
- [27] 肖扬, 于碧莲. 糖尿病患者血脂管理中国专家共识(2024版) [J]. 中国循环杂志, 2024, 39(4): 322-341.
- [28] VEKIC J, ZELJKOVIC A, CICERO A F G, et al. Atherosclerosis development and progression: The role of atherogenic small, dense LDL[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2022, 58(2): 299.
- [29] YANG X, ZENG J X, XIE K J, et al. Advanced glycation end product-modified low-density lipoprotein promotes pro-osteogenic reprogramming via RAGE/NF- κ B pathway and exaggerates aortic valve calcification in hamsters[J]. *Mol Med*, 2024, 30(1): 76.
- [30] KONG P, CUI Z Y, HUANG X F, et al. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 131.
- [31] YANG D R, WANG M Y, ZHANG C L, et al. Endothelial dysfunction in vascular complications of diabetes: a comprehensive review of mechanisms and implications[J]. *Front Endocrinol*, 2024, 15:1359255.
- [32] SHAITO A, ARAMOUNI K, ASSAF R, et al. Oxidative stress-induced endothelial dysfunction in cardiovascular diseases [J]. *Front Biosci Landmark Ed*, 2022, 27(3): 105.
- [33] HONG Y H, BOITI A, VALLONE D, et al. Reactive oxygen species signaling and oxidative stress: Transcriptional regulation and evolution[J]. *Antioxid Basel*, 2024, 13(3): 312.
- [34] YE J X, LI L F, WANG M, et al. Diabetes mellitus promotes the development of atherosclerosis: The role of NLRP3 [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:900254.
- [35] 谢心, 樊月月, 吴坚. 知葛通脉颗粒对糖尿病动脉粥样硬化大鼠斑块组织炎症因子蛋白及 mRNA 表达影响的实验研究[J]. 上海中医药杂志, 2022, 56(4): 72-78.
- [36] 王文婷, 刘艳飞, 李逸雯, 等. 基于“瘀-毒-虚”探讨糖尿病血管钙化的发病机制及中医药防治策略[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(18): 183-189.
- [37] ANSARI M A, KHAN F B, SAFDARI H A, et al. Prospective therapeutic potential of tanshinone II A: An updated overview [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 164: 105364.
- [38] 符杰, 邓红艳, 李玉凯, 等. 丹参酮 II A 抑制糖尿病动脉粥样硬化大鼠动脉平滑肌细胞凋亡及机制[J]. 中南医学科学杂志, 2023, 51(1): 37-40.
- [39] ZHU J, CHEN H, GUO J N, et al. Sodium tanshinone II A sulfonate inhibits vascular endothelial cell pyroptosis via the AMPK signaling pathway in atherosclerosis [J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 6293-6306.
- [40] WEI W, HENG Y Y, WU F F, et al. Sodium tanshinone II A sulfonate alleviates vascular senescence in diabetic mice by modulating the A20-NF κ B-NLRP3 inflammasome-catalase pathway[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 17665.
- [41] MA Q X, YANG Q Q, CHEN J J, et al. Salvianolic acid ameliorates early-stage atherosclerosis development by inhibiting NLRP3 inflammasome activation in Zucker diabetic fatty rats [J]. *Molecules*, 2020, 25(5): 1089.
- [42] ZHANG L X, LI C X, KAKAR M U, et al. Resveratrol (RV): A pharmacological review and call for further research [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 143: 112164.
- [43] HUO X Y, ZHANG T, MENG Q F, et al. Resveratrol effects on a diabetic rat model with coronary heart disease [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 540-546.
- [44] NALLASAMY P, KANG Z Y, SUN X L, et al. Natural compound resveratrol attenuates TNF- α -induced vascular dysfunction in mice and human endothelial cells: The involvement of the NF- κ B signaling pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22): 12486.
- [45] 马力, 童宁, 王仲建. 丹皮酚通过抑制 TGF- β 1/JNK 信号通路保护糖尿病视网膜血管功能[J]. 安徽医药, 2025, 29(6): 1106-1113.
- [46] TANG H Q, LI K M, ZHANG S T, et al. Inhibitory effect of paeonol on apoptosis, oxidative stress, and inflammatory

- response in human umbilical vein endothelial cells induced by high glucose and palmitic acid induced through regulating SIRT1/FOXO3a/NF- κ B pathway [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2021, 41(3): 111-124.
- [47] UDDIN M S, MAMUN A A, RAHMAN M A, et al. Exploring the promise of flavonoids to combat neuropathic pain: from molecular mechanisms to therapeutic implications [J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 478.
- [48] 韦洁, 李燕婧, 陈晓军, 等. 黄杞总黄酮对 2 型糖尿病合并动脉粥样硬化大鼠主动脉损伤的保护作用[J]. *中成药*, 2018, 40(7): 1458-1463.
- [49] CARRILLO-MARTINEZ E J, FLORES-HERNÁNDEZ F Y, SALAZAR-MONTES A M, et al. Quercetin, a flavonoid with great pharmacological capacity [J]. *Molecules*, 2024, 29(5): 1000.
- [50] ZHANG F W, FENG J, ZHANG J Y, et al. Quercetin modulates AMPK/SIRT1/NF- κ B signaling to inhibit inflammatory/oxidative stress responses in diabetic high fat diet-induced atherosclerosis in the rat carotid artery[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(6): 280.
- [51] BAI X L, DENG X L, WU G J, et al. Rhodiola and salidroside in the treatment of metabolic disorders [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2019, 19(19): 1611-1626.
- [52] HU R, WANG M Q, NI S H, et al. Salidroside ameliorates endothelial inflammation and oxidative stress by regulating the AMPK/NF- κ B/NLRP3 signaling pathway in AGEs-induced HUVECs[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 867: 172797.
- [53] MENG P P, YANG R, JIANG F J, et al. Molecular mechanism of astragaloside IV in improving endothelial dysfunction of cardiovascular diseases mediated by oxidative stress [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021(1): 1481236.
- [54] LENG B, ZHANG Y J, LIU X R, et al. Astragaloside IV suppresses high glucose-induced NLRP3 inflammasome activation by inhibiting TLR4/NF- κ B and CaSR [J]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019: 1082497.
- [55] 谢心, 朱忠强, 竺春玲, 等. 益气养阴法对 2 型糖尿病动脉粥样硬化患者白介素-6 核因子 κ B 表达及中医证候疗效影响的临床研究[J]. *四川中医*, 2016, 34(2): 61-63.
- [56] 张金凤, 周聪. 参芪降糖胶囊通过调节 NF- κ B/NLRP3 通路对糖尿病动脉粥样硬化大鼠糖脂代谢、内皮细胞功能的影响[J]. *天津中医药大学学报*, 2025, 44(3): 241-248.
- [57] 谢心, 樊月月, 吴坚. 知葛通脉颗粒对糖尿病动脉粥样硬化大鼠斑块组织炎症因子蛋白表达水平和胸主动脉内中膜厚度的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(19): 3291-3295.
- [58] 张冰冰, 朱爱松, 石岩. 从 Toll 受体 3 介导的信号传导通路探讨中药益糖康对糖尿病小鼠动脉粥样硬化的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(10): 4885-4888.
- [59] 刘超, 王琳, 姚风云, 等. 加味温胆汤调控 NF- κ B/NLRP3 通路干预炎性反应抗大鼠糖尿病动脉粥样硬化的机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(14): 71-77.
- [60] 欧阳金明, 杨明华. 丹枯方对糖尿病动脉粥样硬化大鼠糖脂代谢及活性氧、胸主动脉核因子 κ B 表达及其 mRNA 表达的影响[J]. *浙江中医杂志*, 2020, 55(6): 455-457.
- [61] 彭岚玉, 李定祥, 姚敬心, 等. 基于 GPR43/ β -arrestin-2/I κ B α /NF- κ B 通路探讨左归降糖通脉方对糖尿病大鼠血管内皮炎性保护的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2024, 44(5): 558-566.
- [62] 彭岚玉, 姚敬心, 李钰佳, 等. 基于 GPR43/ β -arrestin-2/I κ B α /NF- κ B 通路探讨左归降糖通脉方对高糖合并 LPS 诱导的人脐静脉内皮细胞炎性损伤的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(3): 64-74.
- [63] 徐媛颖, 于珊珊, 金鑫艳, 等. 当归六黄汤降低阴虚火旺证 2 型糖尿病患者心血管风险的临床疗效及机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(15): 163-172.
- [64] 李秋芳, 王文恺, 龚曼, 等. 当归补血汤及其活性成分通过 NLRP3/ASC/caspase-1 通路调控糖尿病大鼠动脉粥样硬化及网络药理学研究[J]. *中成药*, 2022, 44(6): 1987-1992.
- [65] 傅俞杰. 糖尿病动脉粥样硬化的证型分布及降糖消脂方基于 TLR4/NF- κ B 通路的干预研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2025.
- [66] LA SALA L, PRATTICCHIZZO F, CERIELLO A. The link between diabetes and atherosclerosis [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2019, 26(S2): 15-24.

编辑: 张立艳

收稿日期: 2025-06-30