

基于“阳化气，阴成形”探讨线粒体自噬对动脉粥样硬化的影响

刘思源¹, 李 杨^{2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学第一附属医院中医经典病房, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年10月13日; 录用日期: 2025年11月6日; 发布日期: 2025年11月17日

摘 要

动脉粥样硬化(AS)是一种常见的血管疾病, 是冠心病、脑卒中等血管疾病的主要致病因素。线粒体自噬是维持细胞内环境稳态的基石, 也是维持细胞线粒体健康的关键机制, 在生理和病理生理环境中均发挥着重要作用。中医认为AS为本虚标实之证, “阳化气, 阴成形”为其关键病机。线粒体自噬遵循“阳化气, 阴成形”的内在逻辑。阳化气不及, 线粒体自噬不足, 则降解、清除功能失常, 致阴成形太过, 病理产物异常积聚, 气血阻滞, 脉道不利, 促进AS。现代研究证明, 中药能多靶点、多通路调控线粒体自噬, 故本文基于“阳化气, 阴成形”理论, 探讨线粒体自噬在动脉粥样硬化中的作用机制, 以及通过中药以及复方干预, 为中医药防治动脉粥样硬化提供新的思路。

关键词

动脉粥样硬化, 阳化气, 阴成形, 线粒体自噬, 中医药

To Explore the Influence of Mitochondrial Autophagy on Atherosclerosis Based on “Yang Transforms Qi and Yin Constitutes Form”

Siyuan Liu¹, Yang Li^{2*}

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Traditional Chinese Medicine Classic Ward of First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: October 13, 2025; accepted: November 6, 2025; published: November 17, 2025

*通讯作者。

文章引用: 刘思源, 李杨. 基于“阳化气, 阴成形”探讨线粒体自噬对动脉粥样硬化的影响[J]. 临床医学进展, 2025, 15(11): 1510-1518. DOI: 10.12677/acm.2025.15113250

Abstract

Atherosclerosis (AS) is a common vascular disease, which is the main pathogenic factor of coronary heart disease and stroke. Mitochondrial autophagy is the cornerstone of maintaining the homeosty of the intracellular environment, and it is also a key mechanism for maintaining the health of cellular mitochondria. It plays an important role in both physiological and pathophysiological environments. Traditional Chinese medicine believes that AS is the proof of the false standard, and “Yang Transforms Qi and Yin Constitutes Form” is its key pathology. Mitochondrial autophagy follows the inherent logic of “yang gas, yin formation”. If the yang qi is not enough and the mitochondrial autophagy is insufficient, the degradation and removal function will be abnormal, resulting in excessive yin formation, abnormal accumulation of pathological products, qi and blood blockage, unfavorable veins, and promoting AS. Modern research proves that traditional Chinese medicine can regulate mitochondrial autophagy with multiple targets and multiple channels. Therefore, this article explores the mechanism of mitochondrial autophagy in atherosclerosis based on the theory of “Yang Transforms Qi and Yin Constitutes Form”, and provides new ideas for the prevention and treatment of atherosclerosis through traditional Chinese medicine and compound intervention.

Keywords

Atherosclerosis, Yang Transforms Qi and Yin Constitutes Form, Mitochondrial Autophagy, Traditional Chinese Medicine

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

动脉粥样硬化(AS)是冠状动脉粥样硬化性心脏病和外周血管病等疾病的主要病因,其特征为富含脂质的炎症斑块沉积在动脉壁,导致动脉壁增厚和管腔狭窄[1]。我国约 60%以上的心血管疾病(CVD)源于该症状,死亡率居高不下,成为城乡居民首要的死亡原因[2]。因此,防治 AS 是降低 CVD 及其他血管疾病发病的有效手段。目前临床治疗 AS 的主要方式有应用抗炎、抗血小板、改善供血循环、稳定血压、降脂、控糖等药物,必要时手术介入治疗。尽管现有治疗方法可减缓病情,但心血管事件进展的残余风险仍然存在[3]。因此,运用中医理论深度解析该疾病发生的相关机制,对于中西医结合防治 AS 具有重要意义。

线粒体自噬的概念由 Lemasters 教授于 2005 年提出[4]。线粒体自噬是细胞维持内部稳态的核心机制,作为一种高度调控的降解途径,它能特异性识别并清除功能异常或冗余的线粒体,从而保障线粒体网络的质量与功能。[5]。细胞线粒体自噬与 AS 密切相关,有抑制斑块形成、稳定斑块的作用[6][7]。自噬的不足和过度均会引起细胞稳态失衡而凋亡,促进 AS。线粒体功能障碍在 AS 中所扮演的角色也已经得到了学界的普遍认同,故重塑线粒体自噬平衡有望成为干预 AS 的前景方向。

“阳化气,阴成形”见于《素问·阴阳应象大论篇》,中医认为,阳气(主动,主温煦、推动、兴奋、外趋)与阴气(主静,主滋养、收敛、抑制、内聚)的动态关系体现在“阳化气,阴成形”这一过程之中,涵盖了二者的对立、交感、互根、消长与转化。AS 被归结为“本虚标实”,其核心病机是“阳化气”不及(本虚)与“阴成形”太过(标实)的相互作用[8]。这一病机理论与线粒体自噬机制高度吻合。基

于此,本研究拟从“阳化气、阴成形”理论切入,探究线粒体自噬在AS中的作用,旨在为防治策略提供新依据。

2. “阳化气, 阴成形”理论内涵

“阳化气, 阴成形”首载于《素问·阴阳应象大论篇》,言:“积阳为天, 积阴为地, 阴静阳躁, 阳生阴长, 阳杀阴藏, 阳化气, 阴成形”。是中医对生命活动中物质与能量相互依存、相互转化关系的高度哲学概括,深刻地阐述了阴阳在生命活动、物质代谢以及病理变化中的不同作用和相互关系。张介宾在《类经》中言“阳动而散, 故化气; 阴静而凝, 故成形”。《医贯砭》有言:“无阳则阴无以生, 无阴则阳无以化”。“阳化气”与“阴成形”是生命活动中不可分割的两个方面,二者相互依存、相互促进、相互转化,共同维持生命的动态平衡。《素问·生气通天论》有言:“阴平阳秘, 精神乃至, 阴阳离决, 精气乃绝。”若“阳化气, 阴成形”的动态平衡被打破,便会形成“阳不化气, 阴过成形”的致病病理状态。具体而言,“阳不化气”指阳气的气化推动力减弱,导致五脏功能失调;而“阴过成形”则指精血津液等物质因代谢障碍,凝聚成浊邪滞留体内,进而损伤形体[9]。因此,阴阳失衡是疾病的核心病机。无论是气化不足或亢进,还是由此导致的气机失调与卫外功能减弱,都会引发体内代谢障碍,产生病理产物,最终导致疾病。

3. “阳化气, 阴成形”与AS的联系

在中医学中,根据AS临床症状不同而归为“胸痹心痛”“头痛”“眩晕”等范畴[10]。“阳化气不及, 阴成形太过”乃AS的关键病机。AS的发生,本质上是人体“阳化气”功能衰减,导致“阴成形”过程失控的病理结果。中医治疗胸痹心痛的核心理念,如益气温阳、化痰祛湿、活血化瘀,正是针对“阳化气不及, 阴成形太过”这一根本病机,旨在恢复阴阳平衡,消除病理产物,畅通血脉。这也印证了《金匱要略》中“阳微阴弦”是胸痹心痛基本病机的经典论述。

3.1. “阳化气”不及与AS

心阳不振,推动无力致瘀阻:《诸病源候论》指出“心主血脉”且“统领诸脏”,其理在于气血需借助心脏的推动,方能通达脏腑、循行经络。心作为属阳的脏器,其阳气如同天日普照,能推动气血在脉中周流不息,以维持人体正常的生理功能[11]。心阳不足,无力推动血液在脉管中正常运行,易致瘀血内生。阳气不足,不能温煦血脉、抵御外寒,寒邪易趁虚而入,或内生阴寒,导致血脉收引、凝滞,加重血瘀。心阳亏虚,常累及脾肾之阳,致使水液代谢失常,痰浊内生,加重气血运行障碍,形成痰瘀互结的复杂局面。

脾肾阳虚,痰浊内生阻塞脉道:脾为后天之本,气血生化之源,脾阳是脾运化水谷精微和水湿的动力源泉。脾阳亏虚则水谷不化,聚湿成痰。肾为先天之本,在肾阳气化功能的推动与温煦下,人体脏腑得以正常运作,化生充足的津血。这些精微物质进而转化为肾精,持续充灌滋养人体的血脉、筋骨及全身组织。肾阳不足则气化失司,津凝成浊。痰浊上泛胸中,与瘀血互结,进一步阻塞心脉。另一方面,从脏腑而言,脾肾两脏是维持机体化气功能的关键所在。肾阳滋养脾阳,两脏阳气相互为用,共同温养并推动全身脏腑的气化活动[12]。《难经·四十二经》曰:“脾裹血。”脾气的健运影响着脉道的完整,脾失健运,致脾不升清,脉管损伤,从而促进AS的形成。

卫阳不固,寒凝诱发血脉痹阻:阳虚是寒邪内生与外侵的内在基础。当阳气温煦、推动、卫外的功能减退,卫阳不固,寒邪便会客犯脉络,导致气血凝滞,表现为血管挛缩与血流骤减。对此,《黄帝内经》言“阳虚则寒”,《丁甘仁医案》亦强调“阳气不到之处便是阴寒之邪积聚之所”。若卫阳不足,风湿邪侵袭血脉,便可滞涩成痹,发为血痹、脉痹。这一由虚致积的病理过程,在《诸病源候论》与《灵

枢经·百病始生》的相关论述中提供了经典的理论注脚[13]。

3.2. “阴成形”太过与 AS

AS 类似于中医学“积证”，李可指出积证主要因“阳气失于敷布，阴寒得以凝聚”而成。《诸病源候论》曰：“积聚者，由寒气在内所生也。”《灵枢经·百病始生》又曰：“积之所生，得寒乃生，厥乃成积也。”“寒”是积聚形成的关键病因，是“阴成形”太过的重要因素。在血管疾病中，“阴成形”太过的病理变化贯穿始终，有缓急之分，缓解期以阴气静抑收聚状态为主，多有寒从中生、痰瘀内生、气津失于输布等病理过程发生，积聚缓成；急性期以痰、湿、瘀、毒等病理产物阻滞为主，气机不畅，脉道不利，积聚速成[14]。《气化论讲评》指出阴气是精、血、津、液等物质的统称，是生命活动的物质基础[15]，阴气静敛，阴成形是人体将无形之气或细小精微在阴气凝聚作用下形成有形的阴精以濡养各脏腑组织，阳气化不足时，无力制约“阴”之气，阴寒内盛，阻滞机体气、血、津液的运行，水液运行不畅，痰湿内生，血液运行迟缓，结为瘀血，痰、湿、瘀等浊邪聚敛成积，结聚于脉管，形成斑块，从而促进 AS 的形成[16]。

4. 线粒体自噬与 AS 的联系

线粒体自噬作为一种特殊形式的选择性自噬过程，能够特异性识别和去除受损或功能异常的线粒体，对于维护心血管系统的稳态具有至关重要的意义[17]。当前学者将线粒体自噬分为泛素依赖性途径与非泛素依赖性途径。其中，PINK1/Parkin 通路是泛素依赖性线粒体自噬中最具代表性的轴心[18]。具体而言，作为“启动信号”的 PINK1 定位于线粒体外膜，并持续被 TIM 复合物降解；而作为“核心引擎”的 Parkin 是一种胞质 E3 泛素连接酶，其通过广泛泛素化线粒体底物来放大大自噬信号[19]。二者通过相互作用共同调节线粒体自噬。线粒体损伤的起始信号是膜电位($\Delta\Psi_m$)去极化，它截断了 PINK1 进入内膜的通道，致使 PINK1 滞留并富集于线粒体外膜。在受损线粒体外膜上大量累积的 PINK1 可招募并磷酸化激活 Parkin，增加其 E3 连接酶活性，从而将泛素分子连接到 OMM 大量靶标蛋白上，形成多聚泛素链[20]。带有泛素结合结构域的自噬受体蛋白，如触发泛素结合蛋白 p62 (Sequestosome 1, SQSTM1/p62)、核点蛋白 52 (Nuclear Dot Protein 52, NDP52)等识别并结合线粒体表面的泛素链，并与自噬体膜微管相关蛋白 1 轻链 3 (Microtubule-Associated Protein 1 Light Chain 3, LC3)结合，介导线粒体包被到自噬体中，完成线粒体自噬。包裹着受损线粒体的自噬体与溶酶体融合，形成自噬溶酶体。线粒体内容物被溶酶体水解酶降解，物质得以回收利用。非泛素依赖性线粒体自噬不依赖泛素途径，一些线粒体外膜蛋白本身可以直接与 LC3 蛋白结合，充当“自噬受体”，无需 Parkin 和泛素化标记。这类蛋白主要包括 Nip3 样蛋白 X (Nip3 likeproteinX, NIX)、BCL2/腺病毒 E1B19kD 相互作用蛋白 3 (BCL2/Adenovirus E1B19kD Interacting Protein 3, BNIP3)和含 FUN14 结构域蛋白 1 (FUN14 Domain Containing Protein 1, FUNDC1)等，它们均属于线粒体外膜(OMM)蛋白，并拥有 LC3 相互作用区域(LIR) [20]。借助其固有的 LIR 结构，这些蛋白能够直接与 LC3 及自噬体受体结合，从而启动线粒体自噬过程。

血管内皮细胞(Vascular Endothelial Cells, VECs)、平滑肌细胞(Vascular Smooth Muscle Cell, VSMC)和巨噬细胞是 AS 斑块形成的关键细胞，而线粒体是这些细胞的能量工厂，也是活性氧(ROS)产生、钙离子调控和细胞凋亡的关键细胞器。线粒体自噬失衡时，无法及时清除损伤的线粒体，受损线粒体累积导致 ROS 过度产生，引发内皮功能障碍。内皮作为血管稳态的主要调节剂，发挥多重血管保护作用，如促进血管舒张、抑制氧化应激和炎症反应[21]。线粒体自噬障碍通过损害内皮功能(如下调 eNOS 表达)，减少具有血管保护作用的 NO 合成，从而促进血管收缩并增加损伤风险。同时，ROS 还会上调内皮细胞的促炎介质(如 IL-1 β 、IL-18)和粘附分子(如 ICAM-1、VCAM-1)的表达，加剧炎症反应。研究[22]显示，ICAM-

1 和 VCAM-1 过表达可促进动脉硬化, 破坏斑块稳定性。另一方面, 位于线粒体基质中的线粒体 DNA (mtDNA) 极易受到 ROS 的氧化损伤, mtDNA 是典型的 DAMPs, 在炎症级联反应的协调过程中起着至关重要的作用, 受损线粒体释放 mtDNA 至胞质, 可激活 mtDNA-cGAS-STING 途径在细胞中诱导炎症。因此, 线粒体自噬失衡会导致 ROS 的过度产生, ROS 的累积进一步促进炎症因子及黏附分子的过度表达, 破坏内皮细胞, 加速 AS 的发生。

VSMC 参与 AS 早期纤维帽、晚期不稳定性斑块的形成过程[23]。在 AS 的初始阶段, 线粒体 ROS 水平上升, 伴随线粒体 DNA (mtDNA) 损伤的逐渐累积以及呼吸链功能逐步受损, 共同引起内皮细胞功能异常和血管平滑肌细胞(VSMCs)的表型转变[24]。自噬被认为在 VSMC 表型转化过程中具有重要调控功能, 因此能够诱导该转化的多种刺激因素, 例如 ROS、脂质过氧化及代谢压力等, 也与自噬活动密切相关[25]。AS 斑块的稳定性主要依赖于覆盖于其表面的厚层“纤维帽”, 该结构主要由 VSMCs 分泌的大量细胞外基质(ECM)构成, 包括胶原、弹性蛋白及蛋白聚糖等成分[26]。研究显示, 在 VSMC 中特异性敲除 HuR 会降低磷酸化 AMPK 和 LC3II 水平, 同时增加 p62 表达, 从而引起自噬功能受损, 最终促进斑块形成并削弱其稳定性[27]。自噬功能缺失会显著增加斑块的不稳定性, 引起血管壁内层结构破坏和动脉瘤形成, 进一步导致 VSMC 死亡并加速 AS 进程[28]。适度的线粒体自噬在 AS 发展过程中发挥保护效应, 有研究表明, 增强线粒体自噬可以保护血管平滑肌细胞, 并可能成为稳定 AS 斑块的潜在策略[29]。此外, 另一项研究发现, G 蛋白偶联受体 APJ 的内源性配体 apelin-13 可通过调控 PINK1/parkin 通路介导的线粒体自噬, 促进 AMPK α 磷酸化, 从而刺激主动脉平滑肌细胞增殖, 但该过程同时会加剧小鼠动脉粥样硬化病变[30]。合理推断, 在一定的刺激条件下, 适度激活线粒体自噬, 可通过参与调控细胞相关功能以抑制疾病的进展。但当线粒体自噬被过度激活时可能会通过触发 VSMC 向合成型转变, 最终加重 AS, 促进疾病的进展。

巨噬细胞在 AS 发展中起着核心作用, 参与 AS 的整个病理过程, 从早期泡沫细胞形成到晚期 AS 斑块破裂[31]。上调线粒体自噬不仅可抑制巨噬细胞形成泡沫细胞、稳定 AS 斑块, 还可通过去除功能失调的线粒体和降低细胞内活性氧浓度来抑制巨噬细胞炎症、凋亡等, 从而延缓 AS 的进展[32] [33]。在正常情况下, 巨噬细胞主要存在两种极化状态: M1 (促炎)型和 M2 (抗炎)型[34]。当线粒体自噬受损时, 会引发 ROS 水平上升, 进而激活促炎的 M1 型巨噬细胞, 推动坏死核心与不稳定斑块的发展, 最终促使 AS 形成。相比之下, M2 型巨噬细胞则能有效抑制泡沫细胞的生成[35]。巨噬细胞凋亡也是促进 AS 发生的重要因素, 氧化低密度脂蛋白干预的巨噬细胞在阻断线粒体自噬后, ROS 含量升高, 细胞凋亡增加, 提示线粒体自噬可能起到抗 AS 的作用[36]。

5. “阳化气, 阴成形”与线粒体自噬的联系

“阳动而散, 故化气, 阴静而凝, 故成形”表明人体内能量代谢与物质合成的动态演变过程, 与线粒体自噬在细胞生长发育、新陈代谢和参与疾病过程中的作用极为相似。阳气具体是细胞的“能量工厂”, 通过氧化磷酸化过程, 将营养物质中的化学能高效地转化为细胞可直接利用的 ATP, 这个过程释放能量, 驱动细胞的各种功能, 这个高效的能量转换过程, 正是“阳化气”在细胞层面最核心、最具体的体现。

“阴”代表凝聚、成形、静止、物质结构、滋养, “成形”指能量凝聚、转化为有形的物质结构, 或维持、修复、构建形态结构, 当机体出现“阴”的病理变化时, 往往表现为物质代谢的障碍、功能活动的减退或抑制等。若体内阳气不足, 阳不制阴, 阴阳失衡, 线粒体自噬失调, 受损线粒体无法及时清除, “不良之形”积聚在细胞内, 致“阴成形”太过, 日久则生痰、湿、瘀、毒等病理产物, 气血不通, 进一步损伤机体阳气化气功能, 最终陷入恶性循环使病情加重。此外, 阳气虚弱可通过多条通路抑制线粒体自噬, 从而促进 AS 产生, 如图 1。

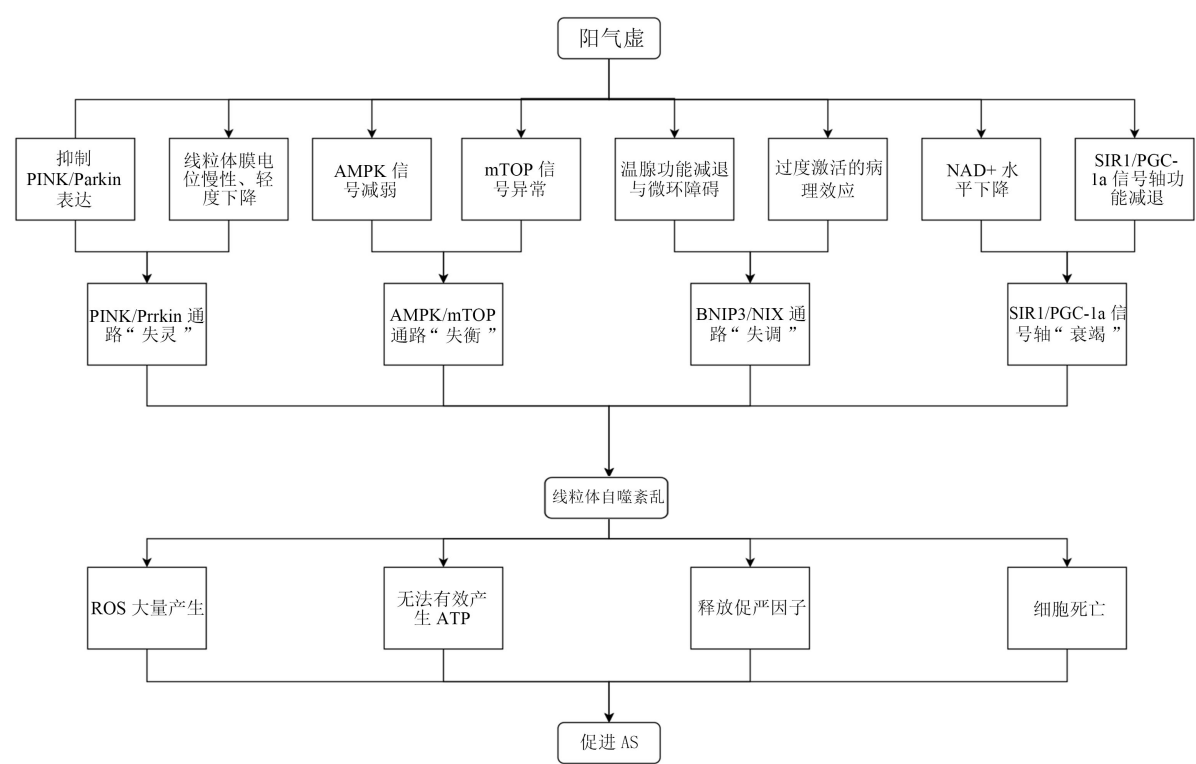


Figure 1. The way in which Yang Qi Deficiency promotes coronary atherosclerosis through mitochondrial autophagy
图 1. 阳气虚通过线粒体自噬促进 AS 的途径

将“阳化气，阴成形”与线粒体自噬进行类比，即将中医的宏观哲学理论与现代生物学的微观发现相联系，是中医药现代化和国际化的重要路径。这种类比的的目的并非为了“证明”中医理论的正确性，而是为了构建一种新的解释框架和科研范式。传统的中西医结合尝试常陷入“一对一简单映射”的陷阱，例如“肾就是肾脏”、“脾就是脾脏”。这种方法过于粗糙，无法体现中医理论的精髓。更科学的方法考量应从“关系与功能”类比，而非“实体”类比。“阳化气”核心是“化”，指气的推动、温煦、兴奋和化生功能。在线粒体自噬中，这可以类比为能量转化：线粒体作为“细胞动力工厂”，将营养物质转化为 ATP，是“化气”的微观体现。“阴成形”核心是“形”，指凝聚、成形、宁静和抑制功能。在线粒体自噬中，这可以类比为清除与重塑：自噬过程本身需要形成自噬体这个特定的“结构”来包裹待降解的线粒体，这是一个“成形”的过程。在系统生物学中，细胞的健康状态依赖于信号通路、代谢网络和基因调控网络之间的动态平衡。这与“阴阳平衡”的理念高度契合。线粒体自噬就是维持细胞能量代谢网络和氧化应激网络稳态的一个关键节点。动脉粥样硬化的中医证候不是单一分子异常，而是一个复杂的、多靶点的分子网络失调状态。例如，“痰浊”证可能与脂质代谢网络、炎症网络紊乱相关。“血瘀”证可能与血流剪切力、内皮细胞功能障碍、血小板活化网络相关。线粒体自噬则作为一个共享的子网络或核心调控模块，同时与上述多个网络相交织。当线粒体自噬失调(“阴阳失衡”)，它会同时扰动代谢、炎症和细胞死亡等多个网络，最终在宏观上表现为“痰瘀互结”的证候。尽管上述方法提供了有前景的框架，但我们必须清醒认识到其固有的局限性：首先，“阳化气，阴成形”是高度抽象和模糊的哲学概括，具有极大的解释弹性。而生物学研究追求分子机制的精确、可量化描述。强行将二者一一对应，容易产生牵强附会的解释。此外，“阴阳”可以解释万事万物，从宇宙到人体，从功能到结构。而线粒体自噬只是一个具体的、有限的细胞生物学过程。将前者完全“装入”后者的框架，无疑是缩小了“阴阳”的丰富内涵。我们只是在某个特定层面找到了一个具象化的、有启发性的类比。

6. 基于“阳化气, 阴成形”理论调控线粒体自噬

线粒体自噬是细胞选择性清除受损、衰老或功能障碍线粒体的一种自噬机制,当线粒体的“阳”和“阴”处于动态平衡状态时,细胞自噬过程才会顺利进行。当阳气亏虚时,推动和温煦能力下降,无法有效“化气”,阴寒凝滞,有形物质(包括病理产物)易于积聚,无法被正常代谢和清除。“气化”不足,“成形”太过,治以“温阳化气”之法。当阴液亏虚时,无法制约阳气,也无法濡养形体,导致阳气相对亢盛,过度消耗。“成形”不足,“气化”相对过亢,治以“理气活血”之法。目前已有大量研究证明,中药的单药、药对、复方、中成药、中药提取物基于“阳化气,阴成形”理论,能通过调控线粒体自噬改善 AS。

针对“阳化气不足”-线粒体自噬不足的病理机制,治以“温阳化气”之法。现代研究发现中医补气活血类药物可以通过促进线粒体自噬,对能量及物质合成与供给、细胞凋亡等方面发挥对 AS 作用。补阳还五汤为益气活血之代表方剂,在方剂中,重用生黄芪为君,补气活血;当归尾和地龙为臣,活血通络;赤芍、川芎、红花和桃仁活血化瘀[37]。研究证明,补阳还五汤可通过调节过 AMPK/ULK1 信号通路,促进线粒体自噬[38]。其中,黄芪性甘,微温,补气升阳,益卫固表,生津养血,行滞通痹。研究发现,黄芪的主要活性成分黄芪甲苷 IV 能够抑制 ROS 的过度生成,并通过促进线粒体自噬提升 ATP 合成能力,进而发挥抗 AS 作用[39]。当归-川芎药对具有养血补血、活血祛瘀的功效,该药对中的有效成分藁本内酯可激活 C1/RI 大鼠脑组织 PINK1/parkin 通路,进一步激活线粒体自噬,抑制氧化应激反应,延缓 AS 进程[40]。

针对“阴成形太过”-线粒体自噬过度的病理机制,治以“理气活血”之法。丹参“活血,通心包络,治心痛”(《本草纲目》),丹参酮 IIA 为其单体成分,在对大鼠心肌梗死模型中可通过 PI3K-Akt-mTOR 途径,提高 P62 表达,降低 LC3B-II/LC3B-I 比值,抑制线粒体自噬、防止细胞凋亡带来深层 AS 损伤[41]。朱军凤等[42]的研究证实,具有活血化瘀功效的三七,其活性成分三七总皂苷能通过下调 LC3 与 Beclin-1 蛋白表达来抑制线粒体自噬,进而延缓 AS 斑块发展。黄瀚文等[43]的研究则提示,瓜蒌-薤白这一经典药对可通过上调 Beclin-1 和 LC3II 蛋白、降低 p62 积累来增强血管平滑肌细胞的自噬,从而抑制其过度增殖与 AS 进程。中药复方方面,栝楼薤白半夏汤为行气化痰经典方剂,研究发现其可通过调控 Pink1/Parkin 通路以抑制线粒体自噬表达、减轻线粒体结构损伤进而保护延缓 AS [44]。

7. 小结

本文基于“阳化气,阴成形”理论,以阴阳为出发点,认为阴阳失衡是 AS 形成的关键因素,维护“阳化气,阴成形”的平衡以保持人体整体阴平阳秘的状态至关重要。在动脉粥样硬化进程中,线粒体自噬失衡通过影响 VECs 结构及功能、诱导 VSMCs 凋亡或表型转化、激活巨噬细胞炎症及促进血小板活化,加剧斑块形成与不稳定转化。调控线粒体自噬平衡成为防治动脉粥样硬化的潜在策略。线粒体自噬与中医“阳化气,阴成形”理论在 AS 的病因病机、病理生理联系及现代科学阐释上存在紧密关联。基于此,本研究以“阳化气不足,阴成形太过”这一关键病机为核心,遵循温阳化气、理气活血的治则进行组方,旨在为通过调控线粒体自噬干预 AS 提供新的思路。然而,当前研究仍存在以下局限:其一,中药对线粒体自噬的调控多集中于 Pink1/Parkin 通路,对其他激活途径的探索不足;其二,研究多聚焦于中药单一成分,而对中成药及复方制剂的研究较为欠缺。未来研究有必要在此两方面寻求突破。尽管“阳化气,阴成形”理论已显示出对线粒体自噬的调控潜力,其机制仍有待深化。从中医整体观念出发调控线粒体自噬以干预 AS,将推动传统理论与现代医学的融合,为中医药辨证防治本病开辟新途径。

参考文献

- [1] 柳岳,陈杏,张书萌,等.基于“阴阳学说”理论探讨线粒体自噬介导的 PINK1/Parkin 信号通路在动脉粥样硬化中的调控机制[J].中国现代医学杂志,2025,35(9):70-77.

- [2] 国家心血管病中心, 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2023 概要[J]. 中国循环杂志, 2024, 39(7): 625-660.
- [3] Kong, P., Cui, Z.Y., Huang, X.F., *et al.* (2022) Inflammation and Atherosclerosis: Signaling Pathways and Therapeutic Intervention. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7, Article No. 131. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00955-7>
- [4] Lemasters, J.J. (2005) Selective Mitochondrial Autophagy, or Mitophagy, as a Targeted Defense against Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction, and Aging. *Rejuvenation Research*, 8, 3-5. <https://doi.org/10.1089/rej.2005.8.3>
- [5] Gur, C., Doron, S., Kfir-Erenfeld, S., Horwitz, E., Abu-Tair, L., Safadi, R., *et al.* (2012) NKp46-Mediated Killing of Human and Mouse Hepatic Stellate Cells Attenuates Liver Fibrosis. *Gut*, 61, 885-893. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301400>
- [6] Orekhov, A.N., Poznyak, A.V., Sobenin, I.A., Nikifirov, N.N. and Ivanova, E.A. (2020) Mitochondrion as a Selective Target for the Treatment of Atherosclerosis: Role of Mitochondrial DNA Mutations and Defective Mitophagy in the Pathogenesis of Atherosclerosis and Chronic Inflammation. *Current Neuropharmacology*, 18, 1064-1075. <https://doi.org/10.2174/1570159x17666191118125018>
- [7] Suárez-Rivero, J.M., Pastor-Maldonado, C.J., Povea-Cabello, S., Álvarez-Córdoba, M., Villalón-García, I., Talaverón-Rey, M., *et al.* (2021) From Mitochondria to Atherosclerosis: The Inflammation Path. *Biomedicines*, 9, Article 258. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9030258>
- [8] 余湖斌, 宁博, 李心平, 等. 基于“阳化气, 阴成形”理论探讨血管内皮细胞自噬对动脉粥样硬化的影响[J]. 中医药报, 2024, 52(7): 1-6.
- [9] 田晓君, 王金曦, 韦冰晨, 等. 基于“阳化气, 阴成形”理论探析自身免疫性甲状腺炎中医病机与治疗思路[J]. 中华中医药学刊, 2023, 42(3): 63-66.
- [10] 高慧, 王帅. 基于《黄帝内经》“木曰敷和”理论对动脉粥样硬化性疾病探微[J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(3): 89-93.
- [11] 任高灿, 马晓昌. 基于“阳化气, 阴成形”理论辨治动脉粥样硬化[J]. 北京中医药, 2023, 42(11): 1250-1253.
- [12] 吴瑞, 赵祎, 周松飞, 等. 益气温阳化湿法治疗肥胖的内涵探讨[J]. 北京中医药, 2024, 43(1): 66-70.
- [13] 李文京, 王革生, 郭蓉娟. 基于“阳化气, 阴成形”理论探讨动脉粥样硬化的防治思路[J]. 北京中医药, 2024, 43(10): 1185-1188.
- [14] 张笑霄, 姚魁武, 林建国, 等. 基于“阳化气, 阴成形”探析泛血管疾病的辨治思路[J]. 中医杂志, 2023, 64(7): 671-676.
- [15] 王世冬, 王丹冰. 气化论讲评[M]. 大连: 大连海运学院出版社, 1994: 12-18.
- [16] 刘晓娜, 冯利民. 从“阳化气, 阴成形”失常论治颈动脉斑块[J]. 中医临床研究, 2024, 16(18): 18-20.
- [17] Chen, Y.M., Qin, W.H., Li, L., *et al.* (2022) Mitophagy: Critical Role in Atherosclerosis Progression. *DNA and Cell Biology*, 41, 851-860. <https://doi.org/10.1089/dna.2022.0249>
- [18] Wang, R., Fortier, T.M., Chai, F., Miao, G., Shen, J.L., Restrepo, L.J., *et al.* (2023) PINK1, Keap1, and Rtnl1 Regulate Selective Clearance of Endoplasmic Reticulum during Development. *Cell*, 186, 4172-4188.e18. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.08.008>
- [19] Han, H., Hu, S., Hu, Y., Liu, D., Zhou, J., Liu, X., *et al.* (2023) Mitophagy in Ototoxicity. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 17, Article 1140916. <https://doi.org/10.3389/fncel.2023.1140916>
- [20] Titus, A.S., Sung, E., Zablocki, D. and Sadoshima, J. (2023) Mitophagy for Cardioprotection. *Basic Research in Cardiology*, 118, Article No. 42. <https://doi.org/10.1007/s00395-023-01009-x>
- [21] Cheng, C., Zhang, J., Li, X., Xue, F., Cao, L., Meng, L., *et al.* (2023) Correction: NPRC Deletion Mitigated Atherosclerosis by Inhibiting Oxidative Stress, Inflammation and Apoptosis in ApoE Knockout Mice. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8, Article No. 329. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01599-x>
- [22] Bei, Y.R., Zhang, S.C., Song, Y., *et al.* (2023) EPSTI1 Promotes Monocyte Adhesion to Endothelial Cells *in Vitro* via Upregulating VCAM-1 and ICAM-1 Expression. *Acta Pharmacologica Sinica*, 44, 71-80. <https://doi.org/10.1038/s41401-022-00923-5>
- [23] Grootaert, M.O.J., Moulis, M., Roth, L., Martinet, W., Vindis, C., Bennett, M.R., *et al.* (2018) Vascular Smooth Muscle Cell Death, Autophagy and Senescence in Atherosclerosis. *Cardiovascular Research*, 114, 622-634. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy007>
- [24] Salnikova, D., Orekhova, V., Grechko, A., Starodubova, A., Bezsonov, E., Popkova, T., *et al.* (2021) Mitochondrial Dysfunction in Vascular Wall Cells and Its Role in Atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 22, Article 8990. <https://doi.org/10.3390/ijms22168990>

- [25] Tai, S., Hu, X.Q., Peng, D.Q., *et al.* (2016) The Roles of Autophagy in Vascular Smooth Muscle Cells. *International Journal of Cardiology*, **211**, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.02.128>
- [26] Grootaert, M.O.J., Roth, L., Schrijvers, D.M., De Meyer, G.R.Y. and Martinet, W. (2018) Defective Autophagy in Atherosclerosis: To Die or to Senesce? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2018**, Article 7687083. <https://doi.org/10.1155/2018/7687083>
- [27] Liu, S.S., Jiang, X.X., Cui, X.R., *et al.* (2021) Smooth Muscle-Specific Hsc70 Knockout Induces Defective Autophagy and Atherosclerosis. *Cell Death & Disease*, **12**, Article No. 385. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03671-2>
- [28] Osonoi, Y., Mita, T., Azuma, K., Nakajima, K., Masuyama, A., Goto, H., *et al.* (2018) Defective Autophagy in Vascular Smooth Muscle Cells Enhances Cell Death and Atherosclerosis. *Autophagy*, **14**, 1991-2006. <https://doi.org/10.1080/15548627.2018.1501132>
- [29] Swiader, A., Nahapetyan, H., Faccini, J., D'Angelo, R., Mucher, E., Elbaz, M., *et al.* (2019) Mitophagy Acts as a Safeguard Mechanism against Human Vascular Smooth Muscle Cell Apoptosis Induced by Atherogenic Lipids. *Oncotarget*, **7**, 28821-28835. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8936>
- [30] He, L., Zhou, Q., Huang, Z., Xu, J., Zhou, H., Lv, D., *et al.* (2019) PINK1/Parkin-Mediated Mitophagy Promotes Apelin-13-Induced Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation by AMPK α and Exacerbates Atherosclerotic Lesions. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 8668-8682. <https://doi.org/10.1002/jcp.27527>
- [31] Blagov, A.V., Markin, A.M., Bogatyreva, A.I., Tolstik, T.V., Sukhorukov, V.N. and Orekhov, A.N. (2023) The Role of Macrophages in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Cells*, **12**, Article 522. <https://doi.org/10.3390/cells12040522>
- [32] Liu, X., Tang, Y., Cui, Y., Zhang, H. and Zhang, D. (2016) Autophagy Is Associated with Cell Fate in the Process of Macrophage-Derived Foam Cells Formation and Progress. *Journal of Biomedical Science*, **23**, Article No. 57. <https://doi.org/10.1186/s12929-016-0274-z>
- [33] Chang, S.Y., Li, Y.T., Zhu, H.Y., *et al.* (2025) Buyang Huanwu Decoction Stabilizes Atherosclerotic Vulnerable Plaques by Regulating Intestinal Flora, TLR4-NF- κ B-NLRP3 Inflammatory Pathway and Mitophagy. *Phytomedicine*, **142**, Article 156751. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2025.156751>
- [34] Yunna, C., Mengru, H., Lei, W. and Weidong, C. (2020) Macrophage M1/M2 Polarization. *European Journal of Pharmacology*, **877**, Article 173090. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173090>
- [35] Moore, K.J., Sheedy, F.J. and Fisher, E.A. (2013) Macrophages in Atherosclerosis: A Dynamic Balance. *Nature Reviews Immunology*, **13**, 709-721. <https://doi.org/10.1038/nri3520>
- [36] 刘晓鹏, 崔永春, 唐跃, 等. 线粒体自噬在动脉粥样硬化发生中的作用机制研究[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(z1): 27-27.
- [37] 贺丰, 穆晓红, 付玲玲, 等. 脊髓损伤的中医研究现状[J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(3): 440-444.
- [38] 安静文, 宋林春, 陈蝶, 等. 探讨补阳还五汤通过 AMPK/ULK1 线粒体自噬通路抑制细胞焦亡治疗糖尿病周围神经病变[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(15): 1-10.
- [39] Huang, Y., Kwan, K.K.L., Leung, K.W., Wang, H., Kong, X.P., Dong, T.T.X., *et al.* (2018) The Extracts and Major Compounds Derived from Astragali Radix Alter Mitochondrial Bioenergetics in Cultured Cardiomyocytes: Comparison of Various Polar Solvents and Compounds. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 1574. <https://doi.org/10.3390/ijms19061574>
- [40] 郭丽, 陈恒文, 占存, 等. 加味补阳还五汤调节 PINK1/Parkin 通路介导的线粒体自噬对脑缺血再灌注小鼠的影响[J/OL]. 中国实验方剂学杂志: 1-11. <https://link.cnki.net/doi/10.13422/j.cnki.syfjx.20251329>, 2025-10-26.
- [41] 辛高杰, 付建华, 韩笑, 等. 丹酚酸 B 调控 NIX 介导的线粒体自噬保护 H9c2 心肌细胞缺氧/复氧损伤[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(12): 2960-2965.
- [42] 朱军凤, 姜旭, 陈溢滢, 等. 三七总皂苷对 ApoE $^{-/-}$ 小鼠动脉粥样硬化斑块形成及自噬的影响[J]. 河南中医, 2023, 43(3): 378-384.
- [43] 黄翰文, 刘雅蓉, 施晓艳, 等. 基于血管平滑肌自噬探讨瓜蒌一薤白对 ApoE $^{-/-}$ 小鼠动脉粥样硬化斑块形成的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(6): 23-29.
- [44] 李想, 张华敏, 崔海峰, 等. 栝楼薤白半夏汤对心肌缺血再灌注损伤大鼠自噬及 PINK1/Parkin 通路作用研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(11): 1626-1630.