

畅脉乐胶囊调控P4HA1介导动脉粥样硬化斑块稳定性的机制研究

张宽^{1,2}, 欧余航³, 张松青¹, 翁一玲^{1,2}

¹福建中医药大学附属第二人民医院药学部, 福建 福州

²福建省医疗机构中药制剂重点实验室, 福建 福州

³福建中医药大学附属第三人民医院药学部, 福建 福州

收稿日期: 2026年9月26日; 录用日期: 2026年10月19日; 发布日期: 2026年10月27日

摘要

动脉粥样硬化是心脑血管疾病的核心病理基础, 其发生发展与血管内皮损伤、脂质代谢异常、巨噬细胞泡沫化及细胞外基质重塑密切相关。脯氨酰4-羟化酶 α 亚基1 (Prolyl 4-Hydroxylase Subunit Alpha-1, P4HA1)是胶原合成和缺氧反应的关键酶。在调控血管壁纤维化、斑块稳定性及局部微环境炎症中发挥重要作用。畅脉乐胶囊在改善血管内皮功能、抗动脉粥样硬化方面具有确切疗效。文章系统梳理了动脉粥样硬化中细胞外基质重塑与P4HA1的病理调控机制, 并深入探讨了畅脉乐胶囊多靶点、多途径调控P4HA1介导抗动脉粥样硬化的潜在科学内涵, 以期畅脉乐胶囊靶向P4HA1干预动脉粥样硬化提供理论依据。

关键词

畅脉乐胶囊(I), P4HA1, 动脉粥样硬化, 斑块稳定性, 胶原合成

Study on the Mechanism of Changmaile Capsules in Regulating P4HA1-Mediated Atherosclerotic Plaque Stability

Kuan Zhang^{1,2}, Yuhang Ou³, Songqing Zhang¹, Yiling Weng^{1,2}

¹Department of Pharmacy, The Second People's Hospital Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou Fujian

²Key Laboratory of TCM Preparations for Medical Institutions in Fujian Province, Fuzhou Fujian

³Department of Pharmacy, The Third People's Hospital Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou Fujian

文章引用: 张宽, 欧余航, 张松青, 翁一玲. 畅脉乐胶囊调控 P4HA1 介导动脉粥样硬化斑块稳定性的机制研究[J]. 医学诊断, 2026, 16(5): 562-569. DOI: 10.12677/md.2026.165073

Received: September 26, 2026; accepted: October 19, 2026; published: October 27, 2026

Abstract

Atherosclerosis serves as the core pathological basis for cardiovascular and cerebrovascular diseases. Its onset and progression are closely associated with vascular endothelial injury, abnormal lipid metabolism, macrophage foam cell formation, and extracellular matrix remodeling. Prolyl 4-hydroxylase subunit alpha-1 (P4HA1) is a key enzyme in collagen synthesis and the hypoxic response, playing a crucial role in regulating vascular wall fibrosis, plaque stability, and inflammation within the local microenvironment. Changmaile Capsules have demonstrated definite efficacy in improving vascular endothelial function and combating atherosclerosis. This paper systematically reviews the pathological regulatory mechanisms linking extracellular matrix remodeling and P4HA1 in atherosclerosis. It explores in depth the potential scientific basis underlying the multi-target and multi-pathway regulation of P4HA1 by Changmaile Capsules in exerting anti-atherosclerotic effects, aiming to provide a theoretical foundation for targeting P4HA1 with Changmaile Capsules to intervene in atherosclerosis.

Keywords

Changmaile Capsules (I), P4HA1, Atherosclerosis, Plaque Stability, Collagen Synthesis

Copyright © 2026 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(Atherosclerosis, AS)是一种慢性的、以脂质沉积和免疫炎症反应为特征的血管壁病变,常导致冠心病、缺血性脑卒中等严重心脑血管事件[1][2]。现代医学研究表明,AS的发病机制高度复杂,涉及内皮细胞损伤、平滑肌细胞(Vascular Smooth Muscle Cells, VSMCs)异常增殖与迁移、巨噬细胞吞噬脂质形成泡沫细胞,以及晚期斑块纤维帽变薄和破裂[3][4]。其中,细胞外基质(Extracellular Matrix, ECM)的动态平衡与重塑在维持斑块稳定性及血管僵硬程度方面扮演了关键角色[5]。斑块稳定性主要取决于纤维帽内胶原合成与降解之间的平衡,而脯氨酰4-羟化酶 α 亚基1 (Prolyl 4-Hydroxylase Subunit Alpha-1, P4HA1)作为胶原成熟和分泌的限速酶,是这一平衡中的关键调控节点[6]-[8]。

畅脉乐胶囊(I) (简称畅脉乐胶囊, Changmaile Capsules, CML)是福建中医药大学附属第二人民医院的院内制剂,主要用于血管硬化及中风后遗症等心血管疾病的防治[9]。临床与基础研究从多角度揭示了畅脉乐胶囊的抗动脉粥样硬化作用。这些研究涉及巨噬细胞自噬调控、过氧化物酶体增殖物激活受体 (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor, PPAR)信号通路和 Wnt 信号通路等多个靶点[10]。然而,既往研究主要关注炎症调控和基质降解抑制层面,对畅脉乐胶囊在细胞外基质合成,尤其是胶原代谢方面的作用关注较少。研究证实, P4HA1 是微小 RNA 调控斑块稳定性的重要靶标[11]。这为探讨畅脉乐胶囊通过 P4HA1 促进胶原合成、稳定易损斑块提供了新的切入点。

本文系统梳理 P4HA1 在动脉粥样硬化斑块稳定性中的核心地位,总结畅脉乐胶囊已有的抗动脉粥样硬化药理证据,并分析畅脉乐胶囊通过 P4HA1 促进胶原合成、稳定易损斑块的潜在机制。

2. 动脉粥样硬化中的细胞外基质重塑与 P4HA1 的病理作用

2.1. 斑块稳定性与基质重构

斑块的稳定性主要取决于纤维帽内胶原含量的多少。纤维帽由 VSMCs 分泌的细胞外基质成分构成, 其中 I 型和 III 型胶原纤维是维持纤维帽力学强度的主要骨架[12]。VSMCs 的胶原分泌功能及其与 ECM 组分的相互作用, 则是这一力学强度的关键细胞学基础[13]。当胶原合成减少或基质金属蛋白酶(Matrix Metalloproteinases, MMPs)介导的降解增加时, 纤维帽的厚度和完整性受到破坏, 斑块趋于易损。MMPs 可降解 ECM 导致斑块不稳定, 而基质金属蛋白酶抑制剂(Tissue Inhibitors of Metalloproteinases, TIMPs)则通过抑制 MMPs 活性减少胶原降解[14]。因此, 斑块稳定性取决于胶原合成与降解之间的动态平衡, 促进 VSMCs 胶原合成、恢复基质合成与降解的平衡, 是稳定易损斑块的关键治疗策略。

2.2. P4HA1 的生物学功能及其在斑块稳定性中的核心地位

P4HA1 基因编码脯氨酰 4-羟化酶 α -1 亚基, 该酶是胶原蛋白生物合成中的核心催化酶。P4H 全酶由两个 α 亚基和两个 β 亚基组成, α 亚基(P4HA1/P4HA2/P4HA3)提供催化活性。P4HA1 作为 P4H 的限速酶同工酶, 对胶原的成熟和分泌至关重要[15]。P4ha1 基因缺失可导致脯氨酸羟化缺陷, 影响 I 型胶原的成熟。抗坏血酸可诱导 P4HA1 上的 N259 糖基化修饰, 进而促进 I 型胶原的羟化和分泌, 进一步说明 P4HA1 活性状态直接决定胶原合成效率[16]。

在血管系统中, P4HA1 的功能并不限于胶原合成。缺氧条件下 P4HA1 在内皮细胞中表达上调, 通过 P4HA1/ α -KG/TET2/FBP1 通路下调 FBP1 表达, 增强内皮糖酵解, 促进缺血后血管新生[17]。这提示 P4HA1 在血管病理生理过程中具有多重功能。

P4HA1 与 AS 的关联最早源于斑块纤维帽胶原代谢研究。研究者从人颈动脉 AS 斑块纤维帽中克隆出新型脯氨酰 4-羟化酶 α 亚基, 其表达提示 P4H 系统在斑块胶原合成中功能活跃[18]。在机制层面, miR-124-3p 被证实可直接靶向 P4HA1 mRNA 并抑制其表达。该研究利用高脂饮食喂养的 *ApoE*^{-/-}小鼠模型, 发现斑块的胶原和 VSMC 含量与 miR-124-3p 水平呈负相关, miR-124-3p 可抑制 VSMCs 中 I 型和 III 型胶原的表达, 减少斑块中 VSMC 含量, 从而降低斑块稳定性; 双荧光素酶报告基因检测和 RIP 测试验证了 P4HA1 是 miR-124-3p 的直接靶标[11]。

更直接的证据来自 P4HA1 过表达实验。在 *ApoE*^{-/-}小鼠颈动脉斑块模型中, 研究者采用慢病毒介导的 P4HA1 过表达处理两周后, 早期和晚期斑块均表现出更稳定的特征, 即胶原和 VSMC 含量增加、巨噬细胞含量减少、脂质含量无明显变化[19]。P4HA1 过表达可显著增加斑块纤维帽中的间质胶原含量, 并可降低炎症因子表达和 MMP-2/MMP-9 活性[20]。反向证据同样支持 P4HA1 的保护作用: 白细胞介素 6 (Interleukin 6, IL-6)可通过 MAPK 和 c-Jun 通路下调 P4HA1, 从而降低斑块稳定性; sCD40L 等炎症因子也被证实可抑制胶原合成关键酶 P4H α 1 的表达, 导致胶原含量降低及斑块稳定性下降[21]。相反, 脂联素可通过诱导 P4H α 1 表达增加胶原产生, 发挥保护 AS 的作用[22]。这些研究从正反两个方向确立了 P4HA1 促进胶原合成、稳定 AS 斑块的核心地位。

近年来, P4HA1 在心血管系统中的调控机制研究进一步拓展。Yang 等发现棕榈酰化的 SARM1 可通过直接调控 P4HA1 促进细胞外基质沉积, 进而参与心肌纤维化的发生发展[23]。这一发现将 P4HA1 的调控网络从 AS 拓展至更广泛的心血管纤维化病理过程, 提示 P4HA1 可能作为心血管纤维化相关疾病的共同治疗靶点。综合上述证据, P4HA1 处于多种病理信号调控的交汇点, 是 AS 斑块稳定性调控网络中可干预的关键节点。

P4HA1 在动脉粥样硬化斑块稳定性调控中的核心作用示意图如图 1 所示:

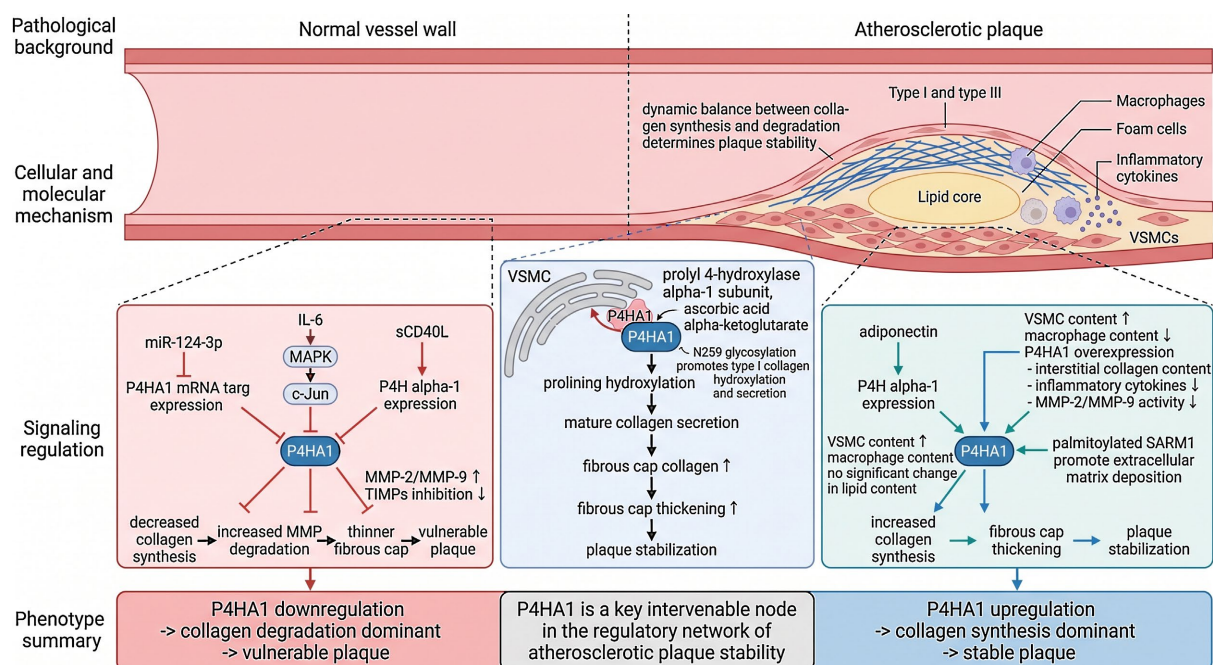


Figure 1. Schematic diagram of the pivotal role of P4HA1 in the regulation of atherosclerotic plaque stability

图 1. P4HA1 在动脉粥样硬化斑块稳定性调控中的核心作用示意图

3. 畅脉乐胶囊的现代药理学基础与抗动脉粥样硬化优势

3.1. 畅脉乐胶囊的组方与化学成分基础

畅脉乐胶囊由黄芪、丹参、何首乌、郁金、葛根、赤芍、天麻等中药组成，具有多成分、多靶点的协同调节特点。研究者采用超高效液相色谱-四极杆-静电场轨道阱质谱(Ultra-Performance Liquid Chromatography-Q Exactive Orbitrap-Mass Spectrometry, UPLC-QE-MS)技术，从畅脉乐胶囊中鉴定出多种活性成分[24]。网络药理学[25]进一步筛选出 116 个活性成分及 480 个成分靶点，AS 疾病靶点 2358 个，主要活性成分为槲皮素、白藜芦醇、刺芒柄花素、木犀草素、异鼠李素、黄芩素、丹参酮 II 等。药物靶点与疾病靶点取交集，共得到 182 个交集基因，涉及 AGE-RAGE 信号通路、FoxO 信号通路、NF- κ B 信号通路、JAK-STAT 信号通路等多条途径。HPLC 定量研究[26]则建立了同时测定畅脉乐胶囊中天麻素、丹参素、槲皮素-3-O- β -D-葡萄糖-7-O- β -D-龙胆双糖苷、3'-羟基葛根素、葛根素、3'-甲氧基葛根素、葛根素芹菜糖苷、芍药苷、大豆苷、迷迭香酸、紫草酸、异槲皮苷、芒柄花苷、大豆苷元、丹酚酸 B、毛蕊异黄酮共 16 个化学成分含量的方法，为畅脉乐胶囊多靶点抗 AS 作用提供了物质基础。

3.2. 畅脉乐胶囊调控巨噬细胞自噬与斑块稳定性

巨噬细胞自噬在 AS 斑块稳定性调控中扮演重要角色。适度的自噬可促进巨噬细胞清除脂质，抑制泡沫细胞形成和炎症因子释放，从而稳定斑块。黄松雄等[27]基于巨噬细胞自噬探讨了畅脉乐胶囊对 AS 大鼠斑块稳定性及凝血功能的影响，采用维生素 D3 和尼古丁灌胃建立 AS 大鼠模型，结果显示畅脉乐胶囊可显著改善 AS 大鼠斑块稳定性及凝血功能，且高剂量组效果更为明显。

畅脉乐胶囊对巨噬细胞自噬的调控作用进一步在 PPAR 信号通路研究中得到机制阐释。该研究发现畅脉乐胶囊能够调控 PPAR γ /LXR α /ABCG1 信号通路，上调 AS 大鼠巨噬细胞自噬水平，具体表现为巨噬细胞中自噬小体数量增加，LC3II/I 表达上升，p62 表达下降。同时，动脉斑块中 MMP-2 和 MMP-9 表达

下降, TIMP-1 表达上升[10]。这表明畅脉乐胶囊可通过增强巨噬细胞自噬、抑制细胞外基质降解来提升斑块稳定性。

3.3. 畅脉乐胶囊对 Wnt 信号通路的调控作用

Wnt 信号通路在 AS 进展中发挥广泛作用, 参与内皮功能障碍、单核细胞浸润、平滑肌细胞增殖迁移及斑块形成等多个环节。研究发现, 畅脉乐胶囊对颈动脉粥样硬化大鼠 Wnt 信号通路具有显著的抑制作用, 可通过抑制 Wnt1、 β -catenin、dvl-1 的表达减轻颈动脉粥样硬化程度。这一发现揭示了畅脉乐胶囊抗 AS 作用的另一重要分子途径, 也提示其可能通过多条信号通路的协同调控实现综合治疗效果[28]。

3.4. 畅脉乐胶囊抗动脉粥样硬化的临床依据

畅脉乐胶囊的临床研究为其抗 AS 疗效提供了直接支持。在急性冠脉综合征患者中, 畅脉乐胶囊联合常规治疗可显著改善气虚血瘀型患者的脂代谢水平, 降低炎症因子含量, 提高血管内皮功能, 临床疗效优于单纯常规治疗, 且用药安全[29]。在颈动脉粥样硬化患者中, 畅脉乐胶囊能够改善血瘀型患者的中医证候疗效, 降低 CRP 和 IL-6 水平, 改善血栓相关参数[30]。早期临床研究也从益气活血化痰的角度证实了畅脉乐胶囊治疗颈动脉粥样硬化的有效性[31]。

4. 畅脉乐胶囊调控 P4HA1 抗动脉粥样硬化的潜在分子网络

畅脉乐胶囊抗 AS 的多靶点作用已被多项研究证实, 但既往研究主要集中于炎症调控、自噬调节和信号通路干预等层面, 对其在细胞外基质合成特别是胶原代谢方面的作用关注较少。团队的网络药理学结果提示, 畅脉乐胶囊以 AMPK 和 Akt 为核心靶点, 通过多信号途径防治[25]。借助中医药百科全书平台以 P4HA1 为靶点进行检索, 发现 P4HA1 是畅脉乐胶囊中多种组成药味的共同作用靶点。

已有研究证实, P4HA1 作为 AMPK 和 Akt 信号通路共同的下游靶点, 在稳定易损斑块中发挥关键作用[32] [33]。蛋白激酶 B (Akt) 是一种重要的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 可磷酸化多种底物并参与调控细胞

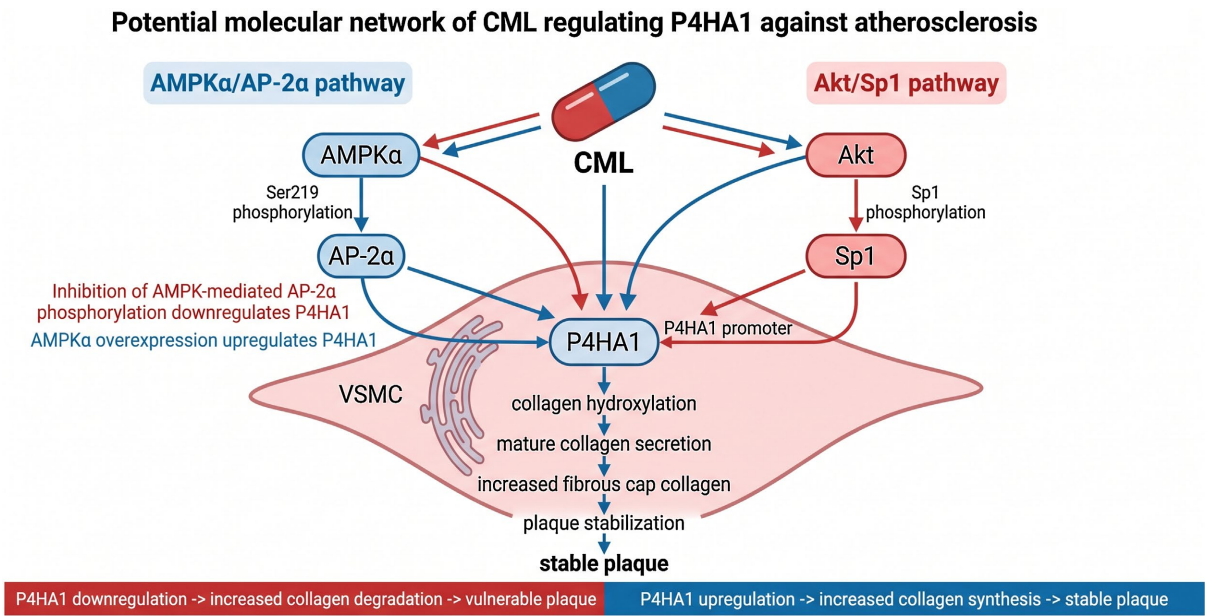


Figure 2. Schematic diagram of the potential molecular network by which Changmaile Capsules regulate P4HA1 to exert anti-atherosclerotic effects (CML: Changmaile Capsules)

图 2. 畅脉乐胶囊调控 P4HA1 抗动脉粥样硬化的潜在分子网络示意图(CML: 畅脉乐胶囊)

进程。转录因子特异性蛋白 1 (Sp1) 是 Sp/KLF 家族中活性最强的转录激活因子, 可通过乙酰化、磷酸化等翻译后修饰调控多种基因表达, 在心血管疾病中发挥重要作用[34]-[36]。Akt 可直接磷酸化 Sp1, 增强其与 P4HA1 启动子的结合, 从而上调 P4HA1 表达, 促进斑块中胶原纤维合成, 提高 VP 稳定性[36]。腺苷酸激活蛋白激酶(AMPK)由催化 α 亚基、调节 β 亚基和 γ 亚基组成, 在能量平衡中起关键作用[37]。活化的 AMPK 可通过促进巨噬细胞脂质外流、增加 SIRT1 表达使 NF- γ B 去乙酰化失活等途径抑制炎症反应, 延缓 AS 进程。激活蛋白-2 α (AP-2 α) 是 AMPK 在 Ser219 位点磷酸化的底物, 可调节 MMP-2 表达及 ECM 代谢平衡。抑制 AMPK 对 AP-2 α 的磷酸化可下调 P4HA1 蛋白表达, 而过表达 AMPK α 则上调 P4HA1 表达。上述研究提示, Akt/Sp1 与 AMPK α /AP-2 α 两条通路可能共同汇聚于 P4HA1, 构成畅脉乐胶囊调控胶原合成的潜在分子网络。畅脉乐胶囊调控 P4HA1 抗动脉粥样硬化的潜在分子网络示意图如图 2 所示。

此外, 现代药理研究表明畅脉乐胶囊中的黄芪多糖、丹参酮IIA、葛根素等活性成分可通过促进胶原合成、抑制 MMP-9 表达及炎症因子释放等途径稳定斑块[38]-[40]。

目前, 畅脉乐胶囊调控 P4HA1 介导动脉粥样硬化斑块的稳定性研究在不断深入, 未来可进一步探索以下方向: 第一, 利用 *ApoE*^{-/-}小鼠或更接近人类 AS 病理特征的动物模型, 验证畅脉乐胶囊对斑块中 P4HA1 表达及胶原含量的直接影响。第二, 通过 P4HA1 基因敲除或特异性抑制剂干预, 明确 P4HA1 在畅脉乐胶囊促胶原合成效应中的必要性。第三, 结合单细胞测序和空间转录组技术, 解析畅脉乐胶囊对斑块微环境中不同细胞类型 P4HA1 表达的影响及其与斑块稳定性的关联。第四, 借鉴 P4HA1 在肿瘤和心肌纤维化领域的研究积累, 探索畅脉乐胶囊中靶向 P4HA1 的具体活性成分及其构效关系。

5. 结论与展望

P4HA1 在 AS 细胞外基质重构及斑块稳定性调控中发挥关键作用。畅脉乐胶囊通过多成分、多靶点协同作用干预 AS 进程并保护血管功能, 其机制可能与调节 P4HA1 介导的胶原合成通路紧密相关, 未来仍需更多分子生物学实验及临床前研究深入阐明其精确作用位点, 为畅脉乐胶囊的现代临床应用提供更充分的科学支撑。

基金项目

国家自然科学基金青年科学基金项目(C 类) (82305351)。

参考文献

- [1] Libby, P. (2021) The Changing Landscape of Atherosclerosis. *Nature*, **592**, 524-533. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03392-8>
- [2] Attiq, A., Afzal, S., Ahmad, W. and Kandeel, M. (2024) Hegemony of Inflammation in Atherosclerosis and Coronary Artery Disease. *European Journal of Pharmacology*, **966**, Article ID: 176338. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2024.176338>
- [3] Ross, R. (1999) Atherosclerosis—An Inflammatory Disease. *New England Journal of Medicine*, **340**, 115-126. <https://doi.org/10.1056/nejm199901143400207>
- [4] Kong, P., Cui, Z., Huang, X., Zhang, D., Guo, R. and Han, M. (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>
- [5] Di Nubila, A., Dilella, G., Simone, R. and Barbieri, S.S. (2024) Vascular Extracellular Matrix in Atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 12017. <https://doi.org/10.3390/ijms252212017>
- [6] Pihlajaniemi, T., Myllylä, R. and Kivirikko, K.I. (1991) Prolyl 4-Hydroxylase and Its Role in Collagen Synthesis. *Journal of Hepatology*, **13**, S2-S7. [https://doi.org/10.1016/0168-8278\(91\)90002-s](https://doi.org/10.1016/0168-8278(91)90002-s)
- [7] Semenza, G.L. (2012) Hypoxia-Inducible Factors in Physiology and Medicine. *Cell*, **148**, 399-408. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.01.021>

- [8] Yang, X., Zhang, D., Li, M., Shao, Y., Zhang, X. and Xue, Y. (2024) P4HA1: An Important Target for Treating Fibrosis Related Diseases and Cancer. *Frontiers in Pharmacology*, **15**, Article 1493420. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1493420>
- [9] 张宽, 翁一玲, 张瑜, 严锦贤, 曾茂贵. 畅脉乐胶囊临床合理用药分析[J]. 中医学, 2023, 12(3): 496-501.
- [10] 黄松雄, 张玉琴, 刘巧婷, 等. 畅脉乐通过调控 PPAR 信号通路对动脉粥样硬化大鼠巨噬细胞自噬、血管内皮功能及动脉斑块稳定性相关蛋白影响[J]. 临床医学进展, 2023, 13(10): 16670-16677.
- [11] Chen, W., Yu, F., Di, M., Li, M., Chen, Y., Zhang, Y., *et al.* (2018) MicroRNA-124-3p Inhibits Collagen Synthesis in Atherosclerotic Plaques by Targeting Prolyl 4-Hydroxylase Subunit α -1 (P4HA1) in Vascular Smooth Muscle Cells. *Atherosclerosis*, **277**, 98-107. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.034>
- [12] Kolodgie, F.D., Virmani, R., Burke, A.P., Farb, A., Weber, D.K., Kutys, R., *et al.* (2004) Pathologic Assessment of the Vulnerable Human Coronary Plaque. *Heart*, **90**, 1385-1391. <https://doi.org/10.1136/hrt.2004.041798>
- [13] Miano, J.M., Fisher, E.A. and Majesky, M.W. (2021) Fate and State of Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis. *Circulation*, **143**, 2110-2116. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.049922>
- [14] Toutouzias, K., Synetos, A., Nikolaou, C., Tsiamis, E., Tousoulis, D. and Stefanadis, C. (2012) Matrix Metalloproteinases and Vulnerable Atheromatous Plaque. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **12**, 1166-1180. <https://doi.org/10.2174/1568026611208011166>
- [15] Salo, A.M., Rappu, P., Koski, M., Karjalainen, E., Izzi, V., Drushinin, K., *et al.* (2024) Collagen Prolyl 4-Hydroxylase Isoenzymes I and II Have Sequence Specificity towards Different X-Pro-Gly Triplets. *Matrix Biology*, **125**, 73-87. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2023.12.001>
- [16] Shi, R., Hu, W., Zhang, Y., Gao, S., Smith, A.H., Ye, J., *et al.* (2019) Ascorbate Inducible N259 Glycans on Prolyl 4-Hydroxylase Subunit A1 Promote Hydroxylation and Secretion of Type I Collagen. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **76**, 3449-3464. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03081-w>
- [17] Xu, Y., Xia, D., Huang, K. and Liang, M. (2024) Hypoxia-Induced P4HA1 Overexpression Promotes Post-Ischemic Angiogenesis by Enhancing Endothelial Glycolysis through Downregulating Fbp1. *Journal of Translational Medicine*, **22**, Article No. 74. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-04872-x>
- [18] Van Den Diepstraten, C., Papay, K., Bolender, Z., Brown, A. and Pickering, J.G. (2003) Cloning of a Novel Prolyl 4-Hydroxylase Subunit Expressed in the Fibrous Cap of Human Atherosclerotic Plaque. *Circulation*, **108**, 508-511. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000080883.53863.5c>
- [19] Huang, X.Z., Liu, X.X., Song, J.T., Wang, L., Liu, X.L., Qu, H.Y., *et al.* (2015) Prolyl-4-Hydroxylase- α 1 Improves the Stability of Advanced Plaques but Accelerates the Atherosclerotic Lesion Formation of Early Plaques. *European Heart Journal Supplements*, **17**, C49-C58. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suv028>
- [20] Cao, X.Q., Liu, X.X., Li, M.M., Zhang, Y., Chen, L., Wang, L., *et al.* (2016) Overexpression of Prolyl-4-Hydroxylase- α 1 Stabilizes but Increases Shear Stress-Induced Atherosclerotic Plaque in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Disease Markers*, **2016**, Article ID: 1701637. <https://doi.org/10.1155/2016/1701637>
- [21] Zhang, K., Huang, X., Li, X., Feng, M., Li, L., Cai, X., *et al.* (2012) Interleukin 6 Destabilizes Atherosclerotic Plaques by Downregulating Prolyl-4-Hydroxylase A1 via a Mitogen-Activated Protein Kinase and C-Jun Pathway. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **528**, 127-133. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2012.09.007>
- [22] Li, L., Cai, X., Feng, M., Rong, Y., Zhang, Y. and Zhang, M. (2010) Effect of Adiponectin Overexpression on Stability of Preexisting Plaques by Inducing Prolyl-4-Hydroxylase Expression. *Circulation Journal*, **74**, 552-559. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-09-0304>
- [23] Yang, X., Zhang, Y., Leng, X., Wang, Y., Gong, M., Liu, D., *et al.* (2025) Palmitoylated SARM1 Targeting P4HA1 Promotes Collagen Deposition and Myocardial Fibrosis: A New Target for Anti-Myocardial Fibrosis. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **15**, 4789-4806. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2025.07.011>
- [24] 翁一玲, 李煌, 卓辰茜, 等. 基于 UPLC-QE-MS 技术的畅脉乐胶囊化学成分分析及其抗脑血栓的网络药理学研究[J]. 中国现代药物应用, 2022, 16(21): 173-178.
- [25] 张宽, 罗柠, 叶华. 畅脉乐 I 号胶囊治疗动脉粥样硬化的网络药理学作用机制[J]. 医学诊断, 2022, 12(1): 27-37.
- [26] 张宽, 欧余航, 罗春燕, 等. 畅脉乐胶囊(I)质量评价[J]. 中成药, 2024, 46(7): 2134-2139.
- [27] 黄松雄, 张玉琴, 刘巧婷, 等. 基于巨噬细胞自噬探讨畅脉乐胶囊对动脉粥样硬化大鼠斑块稳定性及凝血功能影响的机制[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(4): 871-876.
- [28] 谢胜伟, 陈美华. 畅脉乐胶囊对颈动脉粥样硬化大鼠 Wnt 信号通路的影响[J]. 新中医, 2020, 52(21): 10-12.
- [29] 苏天生, 陈梦婷, 谢峥桢, 等. 畅脉乐 1 号胶囊联合常规方法治疗气虚血瘀型急性冠脉综合征 45 例[J]. 福建中医药, 2024, 55(3): 1-3.

- [30] 陈成, 张旺生, 陈铃, 等. 畅脉乐II胶囊对血瘀型颈动脉粥样硬化患者 CRP、IL-6 及血栓相关参数的影响[J]. 山西中医, 2022, 38(5): 12-15.
- [31] 陈美华, 谢胜伟. 益气活血化痰中药“畅脉乐胶囊”治疗颈动脉粥样硬化的临床研究[C]//中华中医药学会心病分会. 中华中医药学会心病分会全国第十二次学术年会暨中华中医药学会心病分会换届选举工作会议论文精选. 2010: 19-26.
- [32] Liang, W.J., Zhou, S.N., Shan, M.R., Wang, X., Zhang, M., Chen, Y., *et al.* (2018) AMPK α Inactivation Destabilizes Atherosclerotic Plaque in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice through AP-2 α /miRNA-124 Axis. *Journal of Molecular Medicine*, **96**, 403-412. <https://doi.org/10.1007/s00109-018-1627-8>
- [33] Wang, S.X., Zhang, C., Zhang, M., Liang, B., Zhu, H., Lee, J., *et al.* (2012) Activation of AMP-Activated Protein Kinase $\alpha 2$ by Nicotine Instigates Formation of Abdominal Aortic Aneurysms in Mice *in Vivo*. *Nature Medicine*, **18**, 902-910. <https://doi.org/10.1038/nm.2711>
- [34] Li, H., Li, J., Jiang, X., Liu, S., Liu, Y., Chen, W., *et al.* (2019) Melatonin Enhances Atherosclerotic Plaque Stability by Inducing Prolyl-4-Hydroxylase $\alpha 1$ Expression. *Journal of Hypertension*, **37**, 964-971. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000001979>
- [35] 郑涛, 杨俊, 杨简, 等. 转录因子 Sp1 在心血管疾病中的作用[J]. 生命的化学, 2019, 39(3): 478-484.
- [36] 沈建云, 朱茂英, 费路敏, 等. SP1 被鉴定为 miR-122-5p 的一个转录因子[J]. 中华男科学杂志, 2021, 27(1): 11-16.
- [37] 邵静, 蒋静. 基于 AMPK/SIRT1 通路探讨消溶稳斑方对不稳定斑块的作用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(12): 1779-1783.
- [38] 姚昶, 高峰, 陈运, 等. 黄芪多糖胶原促进周围组织中血管新生与胶原合成的实验研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 2011, 25(12): 1481-1485.
- [39] 王南丁, 王文杰, 王新冰, 等. 芪丹通脉片对 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化易损斑块 TLR4/NF- κ B 信号转导通路的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(08): 971-977.
- [40] 章平衡, 李春燕, 刘永源, 等. 葛根素通过抑制 ox-LDL 诱导巨噬细胞焦亡通路活化稳定 AS 易损斑块[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(18): 2212-2216.