

中药活性成分调控三羧酸循环抗动脉粥样硬化的研究进展^Δ

苏煜凯^{1*}, 张雅洁¹, 张娜娜¹, 刘畅¹, 殷洪振², 杨雨民^{3#} (1. 内蒙古医科大学中医临床医学院, 呼和浩特 010110; 2. 内蒙古自治区中医医院肿瘤中心, 呼和浩特 010020; 3. 内蒙古自治区中医医院老年病临床研究室, 呼和浩特 010020)

中图分类号 R543; R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)13-1784-07
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.13.22



摘要 动脉粥样硬化(AS)的发生与内皮功能障碍及线粒体代谢异常等存在密切关联。这种异常本质上体现为细胞的代谢重编程,而三羧酸(TCA)循环作为介导该重编程的核心环节,其所引起的中间代谢物(如琥珀酸、 α -酮戊二酸、衣康酸等)稳态失衡,可通过多种机制(如调控氧化应激、炎症及糖脂代谢网络)参与AS的发展进程。中药活性成分具有多靶点、多通路协同调控的特点,在改善代谢紊乱方面显示出独特优势。黄酮类、苷类等多种中药活性成分能够靶向调控TCA循环关键酶及其代谢物,通过纠正异常的代谢重编程网络,减轻氧化应激、炎症及糖脂代谢紊乱对血管内皮的损伤,进而改善代谢紊乱状态并抑制AS进展。
关键词 中药活性成分;动脉粥样硬化;三羧酸循环;炎症反应;氧化应激;糖脂代谢;代谢重编程

Research progress on the regulation of the tricarboxylic acid cycle by bioactive constituents of traditional Chinese medicine in the anti-atherosclerotic process

SU Yukai¹, ZHANG Yajie¹, ZHANG Nana¹, LIU Chang¹, YIN Hongzhen², YANG Yumin³ (1. College of Clinical Chinese Medicine, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, China; 2. Cancer Center, Inner Mongolia Autonomous Region Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hohhot 010020, China; 3. Clinical Research Laboratory of Geriatric Diseases, Inner Mongolia Autonomous Region Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hohhot 010020, China)

ABSTRACT The development of atherosclerosis (AS) is closely associated with endothelial dysfunction and mitochondrial metabolic abnormalities. These alterations are fundamentally characterized by metabolic reprogramming, in which the tricarboxylic acid (TCA) cycle serves as a central regulatory hub. Disruption of the homeostasis of TCA cycle intermediates, including succinate, α -ketoglutarate, and itaconate, contributes to AS progression through multiple mechanisms, such as the modulation of oxidative stress, inflammation, and glucose and lipid metabolic networks. Owing to their multi-target and multi-pathway regulatory properties, bioactive compounds derived from traditional Chinese medicine (TCM) have demonstrated unique advantages in correcting metabolic dysregulation. Flavonoids, glycosides, and other bioactive constituents of TCM can target key enzymes and metabolites involved in the TCA cycle, thereby restoring aberrant metabolic reprogramming, alleviating endothelial injury induced by oxidative stress, inflammation, and glucose and lipid metabolic disorders, ultimately improving metabolic homeostasis and attenuating the progression of AS.

KEYWORDS bioactive constituents of traditional Chinese medicine; atherosclerosis; tricarboxylic acid cycle; inflammation; oxidative stress; glucolipid metabolism; metabolic reprogramming

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是由富含脂质的炎性斑块沉积于动脉壁,造成动脉壁增厚、管腔狭窄的一类动脉硬化性血管病。其流行率逐年攀升,且发病率

随患者年龄增长显著上升^[1]。AS的发病机制复杂,除内皮功能障碍、炎症反应及糖代谢紊乱外,代谢重编程已成为当前该领域研究的热点之一。代谢重编程是指细胞为适应微环境应激,对其固有代谢网络(如氧化磷酸化及糖脂代谢等通路)进行动态重塑,以满足生存所需要的能量供应、维持氧化还原稳态及合成生物大分子^[2]。作为代谢重编程的核心环节,线粒体三羧酸(tricarboxylic acid, TCA)循环的失衡在AS的病理演变中发挥了关键作用,因此靶向修复TCA循环功能已成为干预AS的重要策略之一。

Δ基金项目 内蒙古自治区自然科学基金项目(No.2025LHMS08-045);内蒙古医学科学院公立医院科研联合基金科技项目(No.2024GLLH0168);内蒙古自治区中医医院科研计划项目(No.2025Z-KY01)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:中医药防治心脑血管疾病。
E-mail:suyukai0903@126.com

通信作者 教授,硕士生导师,博士。研究方向:中医药防治心脑血管疾病。E-mail:yangyumin331@126.com

中药活性成分具有多靶点、多通路协同调控的特点,在改善代谢紊乱方面显示出独特优势。近年来研究发现,多种中药活性成分可通过调节TCA循环关键产物活性及相关代谢通路,干预中间代谢物的生成转化,改善细胞代谢失衡,从而抑制AS斑块的形成与进展,为AS防治提供了新的研究方向与潜在靶点^[2]。基于此,本文综述了TCA循环中间代谢物及衍生物与AS发生发展的关联,探讨了中药活性成分对TCA循环的调控作用及潜在机制,以期AS等心血管疾病的诊治提供新思路。

1 TCA循环代谢的生理功能

TCA循环是细胞核心代谢通路之一,可将营养物质(如葡萄糖、氨基酸等)中的化学能转化为细胞可利用的能量形式。TCA循环始于草酰乙酸与乙酰辅酶A(acetyl coenzyme A, acetyl-CoA)的化学反应,即缩合生成柠檬酸(citric acid, CA)。每一次循环都会将CA中的高能电子转移到烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)和黄素腺嘌呤二核苷酸(flavin adenine dinucleotide, FAD),生成还原当量还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(reduced nicotinamide adenine dinucleotide, NADH)和还原型黄素腺嘌呤二核苷酸(reduced flavin adenine dinucleotide, FADH₂);后者将电子传递到电子传递链,与线粒体膜耦联产生大量ATP以供机体能量代谢,即氧化磷酸化^[2]。

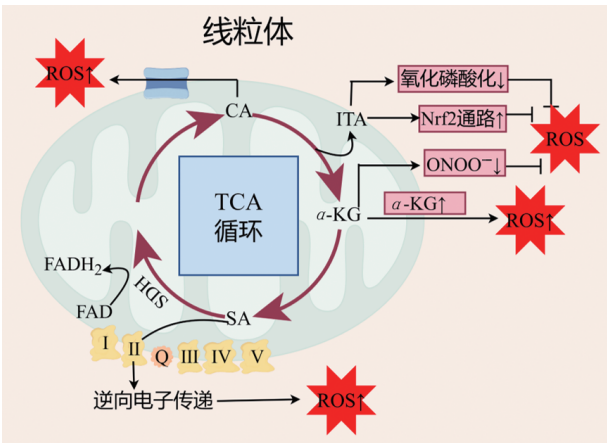
2 TCA循环异常驱动AS发生的分子机制

2.1 TCA循环异常对氧化应激的影响

氧化应激是活性氧(reactive oxygen species, ROS)与抗氧化防御系统之间失衡的结果,可引发细胞功能障碍与组织损伤;血管壁内过量的ROS会引发脂质过氧化与蛋白质结构损伤,从而破坏血管壁的完整性,进而推动心血管疾病的发生^[3-4]。TCA循环不仅是能量代谢的核心环节,其运行状态还直接影响ROS的生成。在脂多糖激活的巨噬细胞中,TCA循环的起始底物CA可通过载体外流触发代谢重编程,进而引起线粒体ROS水平升高,最终促进血管内血栓形成^[5]。作为TCA循环的关键中间产物,琥珀酸(succinic acid, SA)稳态失衡也可能成为引发氧化应激的重要因素:在正常代谢中,SA由琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)催化生成富马酸(fumaric acid, Fum),并将电子转移至FAD形成FADH₂,进而通过泛醌还原生成泛醇;当SDH亚基(尤其是SDH-b)缺失或表达受抑制时,SA蓄积可导致线粒体内过量的电子通过逆向电子传递,从泛醇回流至NADH脱氢酶(复合体I),直接诱发线粒体ROS的增加,从而加速内皮细胞(endothelial cell, EC)的损伤^[6-8]。

α -酮戊二酸(α -ketoglutarate, α -KG)由异柠檬酸经氧化脱羧反应生成,是能量代谢的核心节点之一,具有抗氧化的特性^[9]。在生理pH下, α -KG可直接清除过氧

亚硝酸盐(ONOO⁻),抑制ONOO⁻介导的蛋白质酪氨酸硝化,缓解硝化应激反应,减轻ROS危害,进而阻断ONOO⁻加剧AS的进程^[9]。然而,近年来的研究表明 α -KG表现出剂量依赖性双重效应:低浓度时抗氧化,高浓度时促氧化^[9]。衣康酸(itaconic acid, ITA)是TCA循环的关键衍生物,同样参与心血管疾病的发生与发展^[10]。作为抗炎抗氧化因子,ITA可与Kelch样ECH相关蛋白1结合,稳定并激活核转录因子红系2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)通路,达到抗氧化的目的,并减少对EC的损伤^[10];同时,ITA因与SA化学结构高度相似,可竞争性结合SDH的结合位点,破坏氧化磷酸化,促使细胞向有氧糖酵解重编程并减少ROS生成,进而阻断SA介导的促炎链^[11-12]。具体机制见图1。



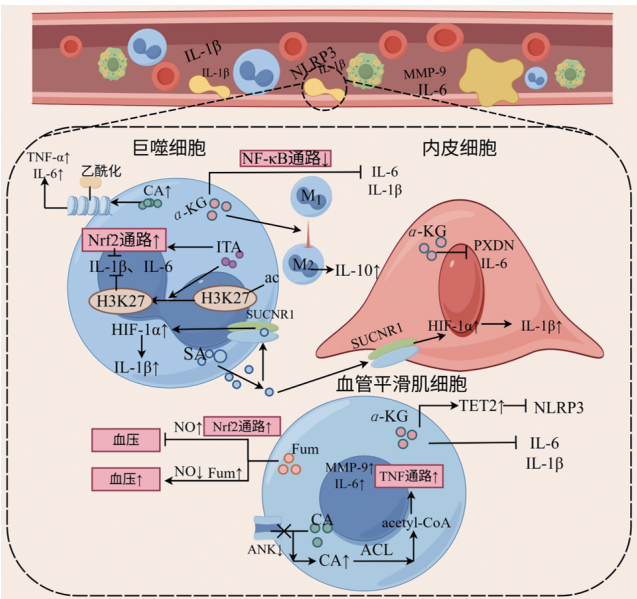
I:复合体I(NADH脱氢酶);II:复合体II(SA脱氢酶);III:复合体III(细胞色素bc1复合体);IV:复合体IV(细胞色素c氧化酶);V:复合体V(ATP合酶);Q:泛醌(辅酶Q);↑:表达上调或水平升高;↓:表达下调或水平下降。

图1 TCA循环调节氧化应激的分子机制

2.2 TCA循环异常对炎症反应的影响

炎症反应是AS病理进程的核心驱动因素,动脉内皮功能障碍为其起始环节。在疾病早期阶段,白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等促炎因子水平的升高会导致单核细胞的募集、泡沫细胞的形成,从而加速AS进展^[13-14]。巨噬细胞在AS中充当重要角色,现代研究将其分为促炎的M1型和抗炎的M2型。SA通过琥珀酸受体1(succinate receptor 1, SUCNR1)介导的信号网络,不仅促进巨噬细胞M1极化,还可激活低氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)以调控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)、胱天蛋白酶1、IL-1 β 的表达,放大炎症反应,加速AS进程^[15-16]。此外,CA浓度异常升高会促进组蛋白乙酰化并激活IL-6、TNF- α

等促炎因子的表达,加剧巨噬细胞介导的炎症反应,并显著加重EC损伤^[6]。Wu等^[17]发现,血管平滑肌细胞中转运体ANK下调可致CA异常积累,后者经ATP柠檬酸合酶(ATP-citrate lyase, ACL)裂解为acetyl-CoA后,能特异性提升H3K23ac等组蛋白乙酰化修饰水平,激活TNF通路及基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)等炎症基因,诱导血管平滑肌细胞促炎表型转换,加剧血管炎症。与其他中间产物不同,Fum可双向调节血压:在细胞内浓度升高时,其可通过抑制NO等途径促进肾素释放,从而升高血压;但在适度条件下,其又可通过促进NO生成、激活Nrf2等通路而降压,从而发挥保护心血管的作用^[18]。相比之下, α -KG可通过上调甲基胞嘧啶双加氧酶2(methylcytosine dioxygenase 2, TET2)的表达,抑制NLRP3等炎症小体的活化;同时可将M1型巨噬细胞转化为M2型,诱导IL-10等抗炎因子释放,从而抑制血管平滑肌细胞增殖,并修复损伤的EC^[19-20]。Liu等^[4]研究发现, α -KG对EC具有保护作用,可通过降低IL-6等促炎因子水平、下调血管中高表达的氧化损伤关键促进因子PXDN,从而减少EC凋亡。此外, α -KG还可通过抑制核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)通路及调节 α -KG/SA比例来拮抗促炎效应,减轻炎症损伤^[21]。ITA亦可通过多重机制发挥抗炎作用——抑制巨噬细胞炎症小体活化、诱导H3K27ac去乙酰化以调控炎症基因的转录,并激活Nrf2通路介导抗炎反应,最终促进AS斑块消退^[12]。具体机制见图2。



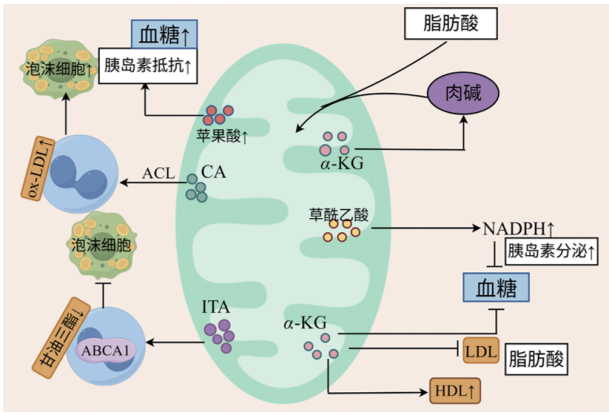
↑:表达上调或水平升高;↓:表达下调或水平下降。
图2 TCA循环调节炎症反应的分子机制

2.3 TCA循环异常对糖脂代谢的影响

TCA循环异常不仅会扰乱能量供给,还会影响糖脂代谢稳态:其可诱导葡萄糖氧化受阻从而诱发胰岛素抵抗;脂肪酸 β -氧化生成的acetyl-CoA因TCA循环氧化能

力受限而难以充分分解,导致脂质堆积^[22]。这种失衡会损伤血管内皮、促进低密度脂蛋白胆固醇沉积及泡沫细胞形成、加速AS,从而威胁心血管健康。研究证实,CA可经ACL促脂合成,并与ROS氧化的氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)共同诱导巨噬细胞泡沫化,从而推动AS发生^[23-24]。草酰乙酸是肝糖异生的核心中间体,通过维持TCA循环正常代谢并参与生成还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)促进胰岛素分泌;其减少可导致胰岛素分泌下降与高血糖,进而可能加速AS进展^[25]。此外,TCA循环中苹果酸的异常积累则伴随着胰岛素刺激下的葡萄糖摄取下降及胰岛素抵抗加重,提示其与血糖的调控异常存在密切关联^[26]。

肉碱能作为载体协助脂肪酸进入线粒体,其自身的生物合成则需要 α -KG的参与^[27-28]。低水平的 α -KG可能会使acetyl-CoA升高,从而使胆固醇、游离脂肪酸等积累,而 α -KG浓度升高后脂质积累可被逆转^[29-30]。研究显示, α -KG可降低低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)等含量^[31];同时, α -KG具有降糖作用,其作用通路不依赖氧化戊二酸受体1和胰岛素,该证据对AS治疗具有一定参考意义^[32-33]。作为同样具有抗脂作用的ITA,能通过稳定ABCA1蛋白促进甘油三酯分解,减轻巨噬细胞泡沫化,从而抑制AS的进展^[34]。具体机制见图3。



↑:表达上调或水平升高;↓:表达下调或水平下降;HDL:高密度脂蛋白。

图3 TCA循环调节糖脂代谢的分子机制

3 中药活性成分对TCA循环的调控作用

3.1 调控TCA循环改善氧化应激以延缓AS进展

人参皂苷是传统药材人参的主要活性成分。基于人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell, HUVEC)氧化应激损伤模型发现,人参皂苷可升高SDH活性,以稳定线粒体膜电位、减少ROS的生成并抑制线粒体凋亡,保护EC,从而起到调控AS发生与发展的作用。同样靶向作用于SDH的还有丹皮的活性成分

丹皮总苷——吴冰帆等^[35]通过建立 H_2O_2 诱导的 HUVEC 损伤模型发现,该成分可通过提高 SDH 、 Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATP 酶活性减少 H_2O_2 诱导损伤的 EC 的凋亡。在抗氧化方面,Zhou 等^[36]在叔丁基过氧化氢诱导的 HUVEC 损伤模型中发现,白藜芦醇可通过激活沉默信息调节因子 3(silence information regulator 3, SIRT3)信号通路上调 TCA 循环中关键酶的活性,维持 α -KG 的正常代谢以提升线粒体的抗氧化能力,从而缓解氧化应激诱导的 EC 损伤。EC 功能障碍正是 AS 发生的起始环节,上述成分对 EC 的氧化保护作用,揭示了其在防治 AS 方面的潜在应用价值。

此外,某些复合成分亦表现出显著的抗氧化协同作用。丹酚酸类及丹酚酸与黄酮类混合成分是从丹参茎叶中提取的混合成分。基于右旋糖酐 500 诱导的大鼠微循环障碍模型结合血浆与尿液代谢组学分析证实,该混合成分可使顺乌头酸的异常水平向正常状态回调,并与谷胱甘肽协同减轻氧化应激对 TCA 循环的影响,减轻炎症反应,改善血管内皮功能,从而有效阻断 AS 的早期病理进程^[37]。

除了直接的抗氧化作用,恢复特定的酶活性也能改善内皮功能。表儿茶素是一种天然植物黄烷醇化合物,广泛存在于附子、何首乌等药材中。有研究借助体外牛冠状动脉内皮细胞及体内大鼠主动脉模型进行验证,发现表儿茶素可通过激活内皮型一氧化氮合酶/NO 通路,靶向恢复柠檬酸合酶的活性,促进 EC 中的 NO 生成,改善血管舒张功能,从而抑制 EC 损伤,最终延缓 AS 的发生与发展^[38]。

3.2 调控 TCA 循环抑制炎症反应以阻断 AS 演变

SA 作为经典的促炎信号分子,是中药干预的重要靶点。葛根素是从葛根中提取的异黄酮类化合物,具有退热、抗炎的特性。Xu 等^[39]通过 $\text{ApoE}^{-/-}$ 小鼠体内模型以及脂多糖诱导的 M1 型巨噬细胞体外模型证实,葛根素与丹参酮 II_A 联用后,可通过靶向抑制 HIF-1 α ,阻断 M1 型巨噬细胞中由糖酵解驱动的 SA 堆积,从而抑制 TCA 循环中间产物 SA 介导的 HIF-1 α /IL-1 β 炎症信号轴,最终延缓 AS 炎症斑块的形成。黄芪甲苷 IV 作为从黄芪中提取的羊毛脂醇型四环三萜皂苷,与丹酚酸 B 联合使用在高脂饮食诱导的 $\text{ApoE}^{-/-}$ 小鼠模型中能有效逆转 SA 的异常升高,恢复 TCA 循环的正常代谢流,同时还能减少 ROS 的生成,减轻由此引发的线粒体损伤与炎症反应,最终发挥保护血管内皮、抑制 AS 形成的作用^[40]。

除了针对 SA 的干预外,中药对 TCA 循环中其他代谢产物也同样具有良好的调控作用。绞股蓝皂苷 A 是葫芦科绞股蓝的主要活性成分,现代研究基于 $\text{ApoE}^{-/-}$ 小鼠早期 AS 模型及 ox-LDL 诱导的 HUVEC 脂质损伤模型证明,该成分可恢复受损线粒体自噬,同时使 AS 病理条件下 TCA 循环中的苹果酸等浓度下降;这一作用可改

善线粒体能量代谢,进而抑制线粒体途径的坏死性凋亡及炎症风暴,减轻 EC 损伤,最终延缓 AS 进展^[41]。汉黄芩素是黄芩的有效成分,Ma 等^[42]通过构建 AS 相关的体内外模型证实,该成分能推动巨噬细胞代谢从糖酵解转向脂肪酸氧化,使脂肪酸氧化产生的 acetyl-CoA 补充 TCA 循环底物,减少 ROS 生成与炎症反应,最终抑制泡沫细胞形成,延缓 AS 的进展。Xie 等^[43]研究发现,人参皂苷 Rc 可减少高脂饮食诱导的 $\text{ApoE}^{-/-}$ 小鼠 TCA 循环中苹果酸等代谢物的异常蓄积,阻断其介导的炎症、脂质代谢紊乱通路,从而抑制血管内皮损伤和 AS 斑块的形成。

3.3 调控 TCA 循环调节糖脂代谢以防治 AS

脂质合成异常是加速 AS 的核心环节。草质素、槲皮素、木犀草素、黄芩素、杨梅素等同为类黄酮中药活性成分,其在纠正脂质代谢紊乱与保护心血管方面展现出显著潜能。Wang 等^[44]基于 ADP-Glo 激酶检测结合分子对接等模拟证实,上述 5 种中药活性成分可作为 ACL 的直接有效抑制剂,可阻断 CA 向 acetyl-CoA 的转化途径,通过干预这一关键的代谢节点,从分子源头上切断脂肪酸和胆固醇的生物合成。因此,这些活性成分可能通过抑制 ACL 介导的脂质合成途径,调控 AS 相关代谢重编程,从而延缓 AS 进展。

同样靶向抑制 ACL 以减少脂质合成的成分还包括异银杏素、红景天苷等。异银杏素是来自银杏的双黄酮类成分,在抗氧化、抗肿瘤生成等方面有广泛的应用。Zhang 等^[45]通过 $\text{ApoE}^{-/-}$ 等小鼠模型证明了异银杏素可通过靶向抑制 ACL 减少脂肪酸等的合成,从而抑制 AS 斑块的形成。红景天苷是从红景天根茎中提取的核心活性成分。基于高脂饮食喂养的 $\text{ApoE}^{-/-}$ 小鼠模型研究证实,该成分可借助下调 ACL 的表达,一方面减少 TCA 中间产物 CA 向 acetyl-CoA 的转化,另一方面通过促进脂肪酸降解,抑制肝脏中甘油三酯等脂质的合成与蓄积,从而减少诱导 AS 的因素^[46]。羟基柠檬酸为 CA 的衍生物,主要存在于藤黄属植物内,具有降血脂、改善心脑血管等作用。一项综述系统梳理了大量体内外实验证据,表明羟基柠檬酸能特异性抑制 ACL 的活性,减少 acetyl-CoA 的供应,显著下调脂肪酸等的合成,从而有效降低 AS 斑块形成的风险^[47]。佛手柑多酚主要存在于芸香科植物佛手中,具有抗炎、抗氧化的作用。现代研究基于高脂饮食诱导的非酒精性脂肪性肝病大鼠模型发现,佛手柑多酚可下调 ACL 的表达,阻断 TCA 循环中 CA 向 acetyl-CoA 转化,有效抑制脂肪酸的合成^[48]。这种对肝脏脂代谢及炎症微环境的改善,有效减少了动脉内膜的脂质沉积,为 AS 的防治提供了重要的上游靶点。

除了直接抑制脂质的合成,部分中药活性成分还可通过调控 AMP 活化蛋白激酶(AMP-activated protein ki-

nase, AMPK)相关通路及柠檬酸合酶活性促进脂质代谢与消耗,表现出综合调脂效应。圣草酚广泛存在于薄荷等中药中,Lin 等^[49]基于高脂饮食诱导的肥胖小鼠模型发现,圣草酚可通过激活 AMPK/SIRT1 通路,增强柠檬酸合酶等 TCA 循环相关酶的基因转录,进而促进白色脂肪褐变,改善肝脏脂质代谢,最终实现糖脂稳态的调节。黄连素为天然异喹啉类生物碱,主要存在于黄连、黄柏等中药中。在高脂饮食诱导的肥胖小鼠模型中,黄连素可通过抑制线粒体复合物 I、柠檬酸合酶的活性,下调 NAD⁺/NADH 比值,并减少 ATP 生成,进而抑制脂质合成及脂肪酸氧化;同时,大量临床证据及棕色脂肪特异性 PRDM16 敲低小鼠等模型共同证实,黄连素可激活 AMPK/PRDM16 轴,提高 TCA 循环中间产物 α -KG 等的水平,进而促进棕色脂肪形成,抑制肥胖及相关代谢紊乱的发生^[50-51]。综上,这些成分通过促进脂质消耗与改善代谢紊乱,能有效减少血管壁脂质沉积,从而为多靶点干预、延缓甚至阻断 AS 的进程提供了强有力的理论支撑。

综上所述,黄酮类、皂苷类及生物碱类等中药活性成分展现出多成分、多靶点协同调控的优势。其可通过靶向调控 TCA 循环中关键代谢酶(如 SDH、ACL 等)及核心代谢物(如 SA、 α -KG 等)的稳态,改善糖脂代谢紊乱,缓解氧化应激与炎症反应,从而有效延缓或抑制 AS 的发生与发展。中药活性成分调节 TCA 循环干预 AS 进展的具体作用靶点及分子机制见表 1。

表 1 中药活性成分调节 TCA 循环干预 AS 进展的作用靶点及分子机制

分类	中药活性成分	作用靶点	作用机制	参考文献
改善氧化应激	人参皂苷	SDH $\uparrow$	稳定线粒体膜电位,减少 ROS 生成	[35]
	丹皮总苷	SDH $\uparrow$	抑制 EC 凋亡	[35]
	白藜芦醇	维持 α -KG 正常代谢	提高 EC 抗氧化能力	[36]
	丹酚酸类及丹酚酸与黄酮类混合成分	下调顺乌头酸水平	抑制氧化应激反应	[37]
	表儿茶素	柠檬酸合酶活性 $\uparrow$	促进 NO 生成,改善血管舒张功能	[38]
	葛根素+丹酚酸 II _A	SA $\downarrow$	抑制 HIF-1 α /IL-1 β 炎症信号轴	[39]
抑制炎症反应	黄芪甲苷 IV+丹酚酸 B	SA $\downarrow$	恢复正常代谢流以减轻炎症	[40]
	绞股蓝皂苷 A	苹果酸 $\downarrow$	抑制炎症风暴	[41]
	汉黄芩素	acetyl-CoA $\uparrow$	补充循环底物,抑制炎症反应	[42]
	人参皂苷 Rc	苹果酸 $\downarrow$	阻断炎症及脂质代谢紊乱	[43]
调节糖脂代谢	黄酮类(如草质素、木犀草素等)	ACL $\downarrow$	抑制脂肪酸和胆固醇的生物合成	[44]
	异银杏素	ACL $\downarrow$	抑制脂肪酸合成并减少斑块	[45]
	红景天苷	ACL $\downarrow$, CA $\downarrow$	促进脂肪酸降解	[46]
	羟基柠檬酸	ACL $\downarrow$	抑制脂肪酸合成	[47]
	佛手柑多酚	ACL $\downarrow$	抑制脂肪酸合成	[48]
	圣草酚	柠檬酸合酶 $\uparrow$	改善脂质代谢	[49]
	黄连素	柠檬酸合酶 $\downarrow$, α -KG $\uparrow$	抑制脂质合成	[50-51]

$\uparrow$:表达上调或水平升高; $\downarrow$:表达下调或水平下降。

4 结语与展望

TCA 循环代谢网络异常的复杂性及 AS 的隐匿性与长期性为治疗该病带来了巨大的挑战。中药多成分、多通路的特点决定了其可通过多重机制影响疾病的进展。本文系统阐述了 TCA 循环关键代谢物(如 SA、 α -KG、ITA 等)通过多重机制调控氧化应激、炎症及糖脂代谢网络干预 AS 的核心特点,并揭示了黄酮类、苷类等多种中药活性成分可通过干预能量代谢,减轻氧化应激、炎症及糖脂代谢紊乱对血管内皮的损伤,进而抑制 AS 斑块进展。本文聚焦于 TCA 循环代谢异常这一核心代谢节点,深化了对 AS 发生发展机制的认知,为中药防治 AS 提供了更为充分的理论依据及研究策略参考。

尽管当前研究已明确 TCA 循环在 AS 中的核心作用,但仍存在诸多待突破的研究缺口,构成了未来探索的重要方向。(1)深化代谢网络的系统调控:当前研究多聚焦于 TCA 循环中某单一代谢物,对代谢物之间的网络调控关系缺乏深入探索。此外,中药复方作为临床干预 AS 进展的重要方式,虽当前研究深度暂不及单体,但其多途径、多成分的整体调节优势不容忽视。未来应借助代谢组学与网络药理学等方法,系统解析 TCA 循环代谢网络与 AS 病理间的关联,以揭示中药单体及复方通过多靶点协同调控 TCA 循环的整体作用机制。(2)明确代谢物的功能窗口: α -KG 与 Fum 的双向调节作用提示 TCA 循环在不同环境中发挥着不同的功能。未来需验证代谢物在 AS 不同阶段、不同细胞环境下的浓度阈值及功能变化,为精准干预代谢提供理论依据。(3)深化中医药理论与现代医学的结合:尽管中药通过调控代谢重编程改善 AS 已取得初步成效,但相关研究仍处于初步阶段。未来需将传统药性(如甘温、苦寒)、归经理论(如心经、肾经)与相关代谢调控效应(如糖酵解等)及代谢通路更加紧密结合,并系统归纳中药活性成分的共同作用靶点(如 HIF-1 α 、IL-1 β 等),这些靶点与通路是深化该病治疗研究的关键。此外,在研究过程中应充分将中医“整体观”与西医“系统生物学”思路融合,着力探究 TCA 循环与其他系统之间的关联,如肠道菌群-TCA 循环代谢轴等,从而奠定中西医结合防治 AS 的理论基础。(4)推动临床转化:尽管 TCA 循环代谢物是 AS 潜在的标志物,但其特异性与敏感性尚未在临床大样本试验中得到验证。因此,未来应开展多中心、大样本的临床试验,验证 TCA 循环代谢物作为 AS 生物标志物的潜力。

参考文献

[1] Fu J Z, Deng Y H, Ma Y, et al. National and provincial-level prevalence and risk factors of carotid atherosclerosis in Chinese adults[J]. JAMA Netw Open, 2024, 7 (1) : e2351225.

[2] Ryan D G, O' Neill L A J. Krebs cycle reborn in macro-

- phage immunometabolism[J]. *Annu Rev Immunol*, 2020, 38:289-313.
- [3] Greilberger J, Greilberger M, Wintersteiger R, et al. Alpha-ketoglutarate: a potential inner mitochondrial and cytosolic protector against peroxynitrite and peroxynitrite-induced nitration [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(9): 1501.
- [4] Liu J J, Liu M Y, Feng J X, et al. Alpha-ketoglutarate ameliorates abdominal aortic aneurysm via inhibiting PXDN/HOCL/ERK signaling pathways[J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1):461.
- [5] Li Y, Li Y C, Liu X T, et al. Blockage of citrate export prevents TCA cycle fragmentation via Irg1 inactivation[J]. *Cell Rep*, 2022, 38(7):110391.
- [6] Ryan D G, Murphy M P, Frezza C, et al. Coupling Krebs cycle metabolites to signalling in immunity and cancer[J]. *Nat Metab*, 2019, 1:16-33.
- [7] Chouchani E T, Pell V R, Gaude E, et al. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS[J]. *Nature*, 2014, 515(7527):431-435.
- [8] Vera-Sigüenza E, Rana H, Nashebi R, et al. A mathematical exploration of SDH-b loss in chromaffin cells[J]. *Bull Math Biol*, 2025, 87(4):53.
- [9] Liu Y J, Xiao X, Wang L K, et al. The dose-dependent dual effects of alpha-ketoglutarate (AKG) on cumulus oocyte complexes during *in vitro* maturation[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1):472.
- [10] Song H Y, Xu T, Feng X F, et al. Itaconate prevents abdominal aortic aneurysm formation through inhibiting inflammation via activation of Nrf2[J]. *EBioMedicine*, 2020, 57:102832.
- [11] Cordes T, Metallo C M. Itaconate alters succinate and coenzyme a metabolism via inhibition of mitochondrial complex II and methylmalonyl-CoA mutase[J]. *Metabolites*, 2021, 11(2):117.
- [12] Hong N E, Chaplin A, Di L, et al. Nanoparticle-based itaconate treatment recapitulates low-cholesterol/low-fat diet-induced atherosclerotic plaque resolution[J]. *Cell Rep*, 2024, 43(11):114911.
- [13] Libby P, Soehnlein O. Inflammation in atherosclerosis: lessons and therapeutic implications[J]. *Immunity*, 2025, 58(10):2383-2401.
- [14] Pedro-Botet J, Climent E, Benaiges D. Atherosclerosis and inflammation. New therapeutic approaches[J]. *Med Clinica Engl Ed*, 2020, 155(6):256-262.
- [15] Xu J W, Zheng Y B, Zhao Y Q, et al. Succinate/IL-1 β signaling axis promotes the inflammatory progression of endothelial and exacerbates atherosclerosis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:817572.
- [16] Williams N C, O'Neill L A J. A role for the Krebs cycle intermediate citrate in metabolic reprogramming in innate immunity and inflammation[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:141.
- [17] Wu H, Li Z Q, Yang L, et al. ANK deficiency-mediated cytosolic citrate accumulation promotes aortic aneurysm [J]. *Circ Res*, 2024, 135(12):1175-1192.
- [18] Edosuyi O, Igbe I, Oyekan A. Fumarate and its downstream signalling pathways in the cardiorenal system: recent insights and novel expositions in the etiology of hypertension[J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 961:176186.
- [19] Fu M W, Lan Z R, Ye Y Z, et al. The metabolite alpha-ketoglutarate inhibits vascular calcification partially through modulation of the TET2/NLRP3 inflammasome signaling pathway[J]. *Kidney Int*, 2025, 108(2):233-252.
- [20] Li M Y, Chen Q, Zhou M X, et al. α -ketoglutaric acid reprograms macrophages by altering energy metabolism to promote the regeneration of small-diameter vascular grafts [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2025, 11(1):518-530.
- [21] Liu P S, Wang H P, Li X Y, et al. α -ketoglutarate orchestrates macrophage activation through metabolic and epigenetic reprogramming[J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(9):985-994.
- [22] Jones J G. Hepatic glucose and lipid metabolism[J]. *Diabetologia*, 2016, 59(6):1098-1103.
- [23] Viola A, Munari F, Sánchez-Rodríguez R, et al. The metabolic signature of macrophage responses[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:1462.
- [24] Boccuni L, Marka F, Salzmann M, et al. Mitochondrial ROS drive foam cell formation via STAT5 signaling in atherosclerosis[J]. *Sci Adv*, 2025, 11(35):eadw9952.
- [25] Li X M, Cheng K K Y, Liu Z H, et al. The MDM2-p53-pyruvate carboxylase signalling axis couples mitochondrial metabolism to glucose-stimulated insulin secretion in pancreatic β -cells[J]. *Nat Commun*, 2016, 7:11740.
- [26] Remchak M E, Heiston E M, Ballantyne A, et al. Insulin sensitivity and metabolic flexibility parallel plasma TCA levels in early chronotype with metabolic syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(8):e3487-e3496.
- [27] Kliesow Remes A, Ruf T, Zurashvili T, et al. AAV-mediated overexpression of CPT1B protects from cardiac hypertrophy and heart failure in a murine pressure overload model[J]. *Basic Res Cardiol*, 2025, 120(5):975-989.
- [28] Dias M M, King M S, Shokry E, et al. SLC25A45 is required for mitochondrial uptake of methylated amino acids and de novo carnitine biosynthesis[J]. *Mol Cell*, 2025, 85(21):4093-4104.e8.
- [29] Dakshayani K B, Velvizhi S, Subramanian P. Effects of ornithine alpha-ketoglutarate on circulatory antioxidants and

- lipid peroxidation products in ammonium acetate treated rats[J]. *Ann Nutr Metab*, 2002, 46(3/4):93-96.
- [30] Velvizhi S, Dakshayani K B, Subramanian P. Effects of α -ketoglutarate on antioxidants and lipid peroxidation products in rats treated with ammonium acetate[J]. *Nutrition*, 2002, 18(9):747-750.
- [31] Radzki R P, Bieńko M, Pierzynowski S G. Effect of dietary alpha-ketoglutarate on blood lipid profile during hypercholesterolaemia in rats[J]. *Scand J Clin Lab Investig*, 2009, 69(2):175-180.
- [32] Dhat R, Mongad D, Raji S, et al. Epigenetic modifier alpha-ketoglutarate modulates aberrant gene body methylation and hydroxymethylation marks in diabetic heart[J]. *Epigenetics Chromatin*, 2023, 16(1):12.
- [33] Yuan Y X, Zhu C J, Wang Y L, et al. α -ketoglutaric acid ameliorates hyperglycemia in diabetes by inhibiting hepatic gluconeogenesis via serpinale signaling[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(18):eabn2879.
- [34] Hong N E, Ravodina A M, Asase C, et al. Itaconate alleviates cholesterol burden via ABCA1 stabilization and cholesterol efflux[J]. *Atherosclerosis*, 2025, 408:120445.
- [35] 吴冰帆, 张留记, 李开言, 等. 人参-牡丹皮功效部位含药血清对 H_2O_2 诱导损伤的 HUVEC 的保护作用[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(6):1467-1473.
- [36] Zhou X, Chen M, Zeng X, et al. Resveratrol regulates mitochondrial reactive oxygen species homeostasis through Sirt3 signaling pathway in human vascular endothelial cells[J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5(12):e1576.
- [37] Sun C J, Su S L, Zhu Y, et al. *Salvia miltiorrhiza* stem-leaf active components of salvianolic acids and flavonoids improved the hemorheological disorder and vascular endothelial function on microcirculation dysfunction rats[J]. *Phytother Res*, 2020, 34(7):1704-1720.
- [38] Ramirez-Sanchez I, Mansour C, Navarrete-Yañez V, et al. (-)-Epicatechin induced reversal of endothelial cell aging and improved vascular function: underlying mechanisms[J]. *Food Funct*, 2018, 9(9):4802-4813.
- [39] Xu Jingwen, Tian Zhenhua, Li Zhe, et al. Puerarin-Tanshinone II_A suppresses atherosclerosis inflammatory plaque via targeting succinate/HIF-1 α /IL-1 β axis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 317:116675.
- [40] Kong X L, Lyu Q, Zhang Y Q, et al. Effect of astragaloside IV and salvianolic acid B on antioxidant stress and vascular endothelial protection in the treatment of atherosclerosis based on metabonomics[J]. *Chin J Nat Med*, 2022, 20(8):601-613.
- [41] Chang X, Zhou H, Hu J L, et al. Targeting mitochondria by lipid-selenium conjugate drug results in malate/fumarate exhaustion and induces mitophagy-mediated necroptosis suppression[J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(14):5793-5811.
- [42] Ma C R, Hua Y Q, Yang S, et al. Wogonin attenuates atherosclerosis via KLF11-mediated suppression of PPAR α -YAP1-driven glycolysis and enhancement of ABCA1/G1-mediated cholesterol efflux[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(23):e2500610.
- [43] Xie B, Zu X P, Wang Z C, et al. Ginsenoside Rc ameliorated atherosclerosis via regulating gut microbiota and fecal metabolites[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:990476.
- [44] Wang P, Hou T, Xu F F, et al. Discovery of flavonoids as novel inhibitors of ATP citrate lyase: structure-activity relationship and inhibition profiles[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(18):10747.
- [45] Zhang Z D, Chen M J, Xu Y T, et al. A natural small molecule isoginkgetin alleviates hypercholesterolemia and atherosclerosis by targeting ACLY[J]. *Theranostics*, 2025, 15(10):4325-4344.
- [46] Song T X, Wang P L, Li C Y, et al. Salidroside simultaneously reduces de novo lipogenesis and cholesterol biosynthesis to attenuate atherosclerosis in mice[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 134:111137.
- [47] Desai S, Sharma P, Kashyap P, et al. Bioactive compounds, bio-functional properties, and food applications of *Garcinia indica*: a review[J]. *J Food Biochem*, 2022, 46(10):e14344.
- [48] Parafati M, la Russa D, Lascala A, et al. Dramatic suppression of lipogenesis and no increase in beta-oxidation gene expression are among the key effects of bergamot flavonoids in fatty liver disease[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2024, 13(7):766.
- [49] Lin S X, Li X Y, Chen Q C, et al. Eriodictyol regulates white adipose tissue browning and hepatic lipid metabolism in high fat diet-induced obesity mice via activating AMPK/SIRT1 pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 337:118761.
- [50] Wu L Y, Xia M F, Duan Y N, et al. Berberine promotes the recruitment and activation of brown adipose tissue in mice and humans[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(6):468.
- [51] Yu M Y, Alimujiang M, Hu L L, et al. Berberine alleviates lipid metabolism disorders via inhibition of mitochondrial complex I in gut and liver[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(7):1693-1707.

(收稿日期:2026-03-02 修回日期:2026-06-19)

(本文责编:胡晓霖)