

近15年动脉粥样硬化的中西医理论机制研究进展

朱西阳

湖北中医药大学, 针灸骨伤学院, 湖北 武汉

收稿日期: 2023年6月16日; 录用日期: 2023年7月28日; 发布日期: 2023年8月9日

摘要

动脉粥样硬化(arteriosclerosis, AS)是一种发生在大、中血管的慢性特异性炎症,可引发冠心病和脑梗死,其发病率和病死率均居各种疾病前列,是严重危害人类生命健康的疾病之一。目前关于动脉粥样硬化的机制尚不十分明确,各中西医学者各有其见解。搜索国内外近十五年关于动脉粥样硬化的中医、西医理论机制以及实验研究进展的期刊论文,为动脉粥样硬化机制的研究提供参考,有利于以后的治疗研究。

关键词

动脉粥样硬化, 理论机制, 中医, 西医, 研究进展

Research Progress of Theoretical Mechanism of Traditional Chinese Medicine and Western Medicine on Atherosclerosis in Recent 15 Years

Xiyang Zhu

College of Acupuncture and Orthopaedics, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan Hubei

Received: Jun. 16th, 2023; accepted: Jul. 28th, 2023; published: Aug. 9th, 2023

Abstract

Atherosclerosis (AS) is a kind of chronic specific inflammation that occurs in large and middle blood vessels, which can cause coronary heart disease and cerebral infarction. Its incidence rate

and mortality rate are in the forefront of various diseases, and it is one of the diseases that seriously endanger human life and health. At present, the mechanism of Atherosclerosis is not very clear, and Chinese and Western medicine practitioners have their own views. Search the domestic and foreign journal papers on the theoretical mechanism of Atherosclerosis in traditional Chinese medicine and western medicine and the progress of experimental research in the past 15 years to provide reference for the research on the mechanism of Atherosclerosis, which is conducive to the future treatment research.

Keywords

Atherosclerosis, Theoretical Mechanism, Traditional Chinese Medicine, Western Medicine, Research Progress

Copyright © 2023 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(arteriosclerosis, AS)是一种发生在大、中血管的慢性特异性炎症,是心绞痛、心肌梗死、动脉瘤和外周动脉疾病共同的病理生理基础。发病率及病死率居各种疾病前列,年病死率可达(58~142)/10万人,是严重危害人类生命健康的疾病之一[1][2]。目前关于动脉粥样硬化的机制尚不十分明确,各中西医学者对其发病机制有研究,本文将对近15年动脉粥样硬化的中西医发病机理进行梳理概括,并对未来的研究提供科学的参考及展望。

2. 中医机制

祖国医学对动脉粥样硬化的早期认识,可见于《灵枢·逆顺肥瘦》所记载的“血浊”一词:“刺壮士真骨,坚肉缓节,监监然,此人重则气涩血浊”,此处“血浊”表示血液浑浊不清[3],同时涵盖现代血液成分异常、流变异常、存留有害代谢产物等的病理学概念[4]。《素问·搏论篇》云:“荣者,水谷之精气也……循脉,贯五脏,络六腑也”,《灵枢·本脏》篇亦有关于血脉的论述:“经脉者,所以行血气而营阴阳,濡筋骨,利关节者也……血和则经脉流行”,营血行于脉中,营养周身,不仅有赖于阴精之充足、阳气之推动,还需五脏调和,气机升降得宜,则脉道通利、血行通畅;同时脉道通利也有赖于气血调和,相辅相成。《素问·痹论》记载:“病久入深,荣卫之行涩,经络时疏,故不通”,若机体患病,日久不愈以致病邪深入,滞涩于血脉,使其狭窄,则脉道堵塞不通,血流受阻,血行不畅[5]。有研究通过聚类分析,将AS分四个主要证型:肾虚精亏证、痰浊气滞证、阴虚内热证及阳虚血瘀证[6]。

2.1. 痰浊血瘀

动脉粥样硬化,可归属于中医的“胸痹”、“心悸”等范畴,其病机表现为:气滞血瘀、痰浊内阻、毒邪郁结、寒凝、湿热蕴蒸[7]。因于年老体衰、饮食不节、内伤七情或感受风雨寒暑等外邪而致脏腑气机失调,化生痰浊、瘀血等有形之邪,滞于经脉,故血行不畅;病久则膏脂沉积血管,血浊亦可损伤脉道,痰浊、瘀血交杂,久而酿生热毒,痰、瘀、毒胶着不化进一步损伤脉道,最终导致动脉粥样硬化。邓铁涛教授同样倡导“痰瘀相关”理论,并提出“痰是瘀的早期阶段,瘀是痰的进一步发展”的学术主张:气血与痰瘀相互影响,当湿邪阻滞,机体津液代谢功能失调,化生痰浊,痰浊阻滞气机,气血运行

受阻, 可致血瘀, 痰与瘀均为津液代谢障碍的病理性产物, 又同为致病因素[8]。

2.2. 从脾论

2.2.1. 脾气虚

《素问·阴阳应象大论》中记载: “饮入于胃, 游溢精气, 上输于脾, 脾气散精, 上归于肺, 通调水道, 下输膀胱, 水津四布, 五经并行。”脾主运化, 将饮食水谷转化为精微物质并输布全身, 维持机体的正常生理活动, 当脾气虚弱, 运化功能减弱时, 水谷精微无法布散, 痰浊内生, 沉积于脉管中, 使脉管增厚, 脉道不通, 运行受阻, 致使血管内皮增厚, 最终导致 AS 的发生[9]。张嘉皓等学者认为, 脾气虚弱, 肝失疏泄, 胆汁凝结成石瘀堵胆道, 降低其化浊降脂的功能, 也可促进 AS 发生[10]。结合中医脏象理论及现代医学理论, 汪永锋等学者将中医中的“脾”定义为“脾系脏器”, 即包含有胰腺、肝脏、胃、小肠及大肠的消化系统器官[11]。脾系脏器参与食物的消化、营养物质的吸收、物质的代谢及其生成、水的吸收及其代谢, 此外还参与细胞内外稳态的维持, 当“脾”功能失调时, 机体失于平衡, 不能输布精血津液, 滞于经脉。孙志广先生认为中医“脾”与动脉粥样硬化的发生有着密切联系, 他认为发生 AS 的病机应为脾气虚为本, 化生血瘀、痰浊、毒邪, 其本质为本虚标实[12]。关于气虚血瘀, 《医林改错》云: “元气既虚, 必不能达于血管, 血管无气, 必停留而”。

2.2.2. 脾 - 线粒体机制

线粒体是人体能源 ATP 和活性氧的主要产生场所, 吕林等学者通过基础研究研究发现, 脾与线粒体相关性主要体现于两者功能相对应, 脾主运化功能促进胃肠对事物的消化可对应线粒体氧化产能。线粒体功能障碍与 AS 发生的病理、生理机制密切相关, 线粒体发生功能障碍后也会造成活性氧过度蓄积即氧化应激加速 AS 的进程[13]。脾虚痰浊血瘀可通过影响线粒体氧化磷酸化过程, 使呼吸链受阻, 活性氧蓄积产生氧化应激, 最终导致动脉粥样硬化[14]。

2.2.3. 心脾相关

国医大师邓铁涛教授治疗冠心病具有丰富临床经验, 并总结了相关的理论和治疗体系。他提出“五脏相关, 以心为本”的理论, 同时注重脾胃为后天之本, 从经脉、五行、气化方面论述了脾胃与心的关系, 若脾胃失调可导致心脏的病变[15]。

2.3. “脉络积”理论

冯文伟用“脉络积”理论解释动脉粥样硬化发病机制, “脉络积”的核心病机表现为: 当气血津液运化失常, 则出现气滞、痰浊、血瘀等病理性产物, 积聚于脉内, 其病位位于脉内; 而动脉粥样硬化的病位同在脉络 - 血管中。通过“脉络积”理论探讨动脉粥样硬化主要病因病机包括四点: (1) 平素体虚, 外感寒邪, 内外合邪, 脉络阻滞; (2) 气血偏虚偏实, 津液失和, 瘀血阻滞, 脉道运行不畅; (3) 饮食不节, 痰浊凝结, 阻滞于脉道, 运行不畅; (4) 风邪客于络脉, 血脉收缩, 脉道运行不畅[16]。

3. 西医机制

西医以为, 动脉粥样硬化属于动脉硬化的血管病, 受累动脉病变从内膜开始, 表现为内膜炎症、纤维化及脂质沉积[17]。一般先有脂质和复合糖类积聚、出血及血栓形成, 纤维组织增生及钙质沉着, 并有动脉中层的逐渐蜕变和钙化, 病变常累及弹性及大中等肌性动脉, 一旦发展到足以阻塞动脉腔, 则该动脉所供应到组织或器官将缺血或坏死。由于在动脉内膜积聚的脂质外观呈黄色粥样, 因此称为动脉粥样硬化[18]。

3.1. 炎症机制

损伤-炎症反应学说目前被大多数学者所认可,是AS发生发展过程中的核心因素,贯穿于AS斑块形成、发展和破裂的全过程。陈瑗等学者认为,氧化应激-炎症属动脉粥样硬化机制之一,若血管细胞中过量的活性氧不能被有效清除,可影响血管内皮功能并参与血管壁损伤[19]。刘俊田等学者将炎症分为两类:根据炎症反应性质和致炎物质可分为生物性炎症、免疫性炎症和化学性炎症;根据炎症反应表现可分为急性渗出性和慢性增生性[20]。

3.2. 血管内皮损伤机制

动脉粥样硬化病理机制复杂,血管内皮损伤与AS的发病密切相关。Ross最早提出内皮损伤反应学说,该学者认为在AS发生前就已出现血管内皮功能障碍,AS进展过程中对血管内皮造成持续性病理损伤,逐渐加重内皮功能障碍,可导致相关的炎症反应和过度的慢性增生,使血管内皮损伤发生进一步的病理性改变[21]。血管内皮细胞在多种危险因素的刺激下,出现内皮细胞功能障碍,主要表现为黏附因子的异常表达及血管张力调节障碍。血管内黏附因子的增加使血液中的脂质和单核细胞等更易沉积在内皮下间隙,引起细胞外基质过度沉积,形成泡沫细胞及形成纤维帽,进一步促进动脉粥样硬化的发生发展[22]。新的研究机制发现,血管内皮细胞焦亡能够促进动脉粥样硬化发生发展。细胞焦亡,不同于细胞坏死或凋亡,它是介于两者之间的炎症性程序性细胞死亡方式[23]。当内皮细胞在受到体内外多种危险因素刺激时发生细胞焦亡,可促进相关黏附分子的大量分泌,增强血管壁炎症反应,破坏血管内膜完整性,可促进动脉粥样硬化的发生发展[24]。抑制粥样硬化斑块的形成,可通过控制黏附因子达到作用机制,有研究表明,王不留行黄酮苷对血清和主动脉部位相关黏附分子的表达具有抑制作用,同时对粥样硬化斑块的纤维化程度、炎症及凋亡水平具有积极作用[25]。

3.3. 脂质浸润学说

脂质在巨噬细胞的作用下可转化成泡沫细胞,部分巨噬细胞发生变性坏死使脂质释放出胞外,泡沫细胞和释放出的脂质共同形成粥样斑块的脂质核心[26]。沈宇平等发现,清道夫受体缺失可以降低斑块炎症反应,提高斑块的稳定性,延缓AS发展进程[27]。现代研究证实,胆固醇逆向转运(reverse cholesterol transport, RCT)是指胆固醇从外周组织细胞流出,并通过血液循环到达肝脏进行代谢排出的过程,该过程能够减少动脉血管壁上胆固醇的沉积[28]。RCT障碍使得相关表达因子异常,可加重血脂紊乱及肝脏脂质沉积情况,驱动炎症细胞内皮下浸润导致慢性炎症,加快AS发展进程[29],肝X受体(liver X receptor, LXR)在抑制泡沫细胞中的炎症和促进胆固醇的逆转运方面发挥着重要作用[30]。罗静认为,由单核细胞衍生而来的巨噬细胞表达的脂蛋白酯酶(lipoprotein lipase, LPL)能够促进泡沫细胞形成,从而促进AS,但肌肉和脂肪组织表达的LPL可通过水解血浆TRLs发挥抗As作用[31]。

4. 结语

若根据AS的免疫组织化学研究,取其标本,通过AS不同时期的病理改变可将其大致分为早期病变和晚期病变:早期病变主要为脂纹及内膜改变;晚期主要表现为粥样瘤及纤维斑块改变,故也可根据不同时期的病理表现,对该时期的发病机制进行研究[32]。了解动脉粥样硬化的机制,降低斑块破裂或血栓脱落造成的风险,对预防冠心病、脑卒中等危重疾病的发生具有重要意义。粥样硬化的产生机制相对复杂,目前的相关机制研究日益完善,但仍未有明确定论,仍需相关学者的进一步的研究。

参考文献

- [1] 安冬青, 吴宗贵. 动脉粥样硬化中西医结合诊疗专家共识[J]. 中国全科医学, 2017, 20(5): 507-511.

- [2] 李桃艳, 李力, 刘雅, 等. 大动脉粥样硬化性脑梗死发病特点及病情恶化的影响因素[J]. 脑与神经疾病杂志, 2022, 30(5): 307-313.
- [3] 王新陆. 论“血浊”与“治未病”[J]. 天津中医药, 2008(3): 177-180.
- [4] 郭剑锋, 刘彦强, 张凤霞, 王新陆. 血浊的“前世今生”之危险因素浅析[J]. 天津中医药, 2020, 37(3): 275-278.
- [5] 孔祥琳, 李运伦, 阚东方, 吕琴, 裴可, 宋宁宁, 武继彪. 黄芪丹参及其有效成分配伍对动脉粥样硬化模型 ApoE^{-/-}小鼠肝脏代谢影响的组学研究[J]. 山东中医药大学学报, 2021, 45(3): 372-379.
- [6] 陈明荃, 顾耘, 徐辉. 颈动脉粥样硬化患者中医证候分布探讨[J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(6): 1394-1396.
- [7] 陈宁, 宋囡, 贾连群, 吕美君, 杨关林. 基于“脾-线粒体”相关理论谈痰瘀互结所致动脉粥样硬化的微观变化[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(4): 849-851.
- [8] 李辉, 邱仕君. 邓铁涛教授对“痰瘀相关”理论的阐释和发挥[J]. 湖北民族学院学报(医学版), 2005(1): 45-47.
- [9] 王洋, 刘悦, 孔德昭, 张哲, 刘光辉, 张帆, 杨关林. 基于“脾气散精”理论探讨健脾祛痰法对膏脂转运障碍的调节机制[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(6): 111-114.
- [10] 张嘉皓, 朱爱松. 从脾气虚角度论动脉粥样硬化[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(2): 353-355.
- [11] 汪永锋, 杨丽霞, 康开彪, 徐晓艳. 基于现代医学理论剖析中医脾的解剖位置及脏腑功能[J]. 中医研究, 2016, 29(2): 1-3.
- [12] 杨佳, 张曼, 陈凯明, 曹曦. miR-146a 经 TLR4/MyD88 途径加速巨噬细胞迁移所致动脉硬化的作用机制[J]. 山东大学学报(医学版), 2021, 59(11): 1-7.
- [13] 吕林, 王凤云, 唐旭东, 马祥雪, 尹晓岚, 石啸双. 脾虚一号方对脾虚型功能性消化不良大鼠胃组织线粒体呼吸链复合物 IV 亚单位的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(7): 102-108.
- [14] 邵贺, 姜晓琳, 贾连群. 基于“脾-线粒体”相关理论探讨“化痰祛痰、健脾化浊”法对高脂合并急性心肌梗死的防治作用[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(6): 72-75.
- [15] 王士超, 吴伟, 刘芳, 刘小斌, 李荣, 吴辉, 左强, 王创畅, 龚兆会. 国医大师邓铁涛教授治疗心血管病学术思想和冠心病治疗经验初探[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(10): 1167-1170.
- [16] 冯文伟, 叶小汉, 吕洪雪, 蔡海荣, 唐咏, 符宇, 吴锦波, 王婷. 从“脉络积”理论论治动脉粥样硬化[J]. 中医学报, 2021, 36(11): 2306-2309.
- [17] 张华, 倪响, 王思静, 等. 动脉粥样硬化的发生机制和中医药干预研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(21): 3342-3347.
- [18] 中国医师协会中西医结合分会心血管专业委员会, 中华中医药学会心血管病分会. 动脉粥样硬化中西医防治专家共识(2021年)[J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(3): 287-293.
- [19] 陈瑗, 周玫. 氧化应激-炎症在动脉粥样硬化发生发展中作用研究的新进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2008, 16(10): 757-762.
- [20] 刘俊田. 动脉粥样硬化发病的炎症机制的研究进展[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2015, 36(2): 141-152.
- [21] 吴瑾, 李宁, 宋囡, 陈丽娟, 王莹, 杜莹, 贾连群, 张哲, 杨关林, 吕斌. 基于脂质过氧化物介导线粒体能量损伤的痰阻气机与动脉粥样硬化的关系探讨[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(2): 408-411.
- [22] 邱雅慧. 血管内皮细胞的功能以及损伤修复与动脉粥样硬化[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007(10): 1927-1929+1933.
- [23] 唐标, 唐文静, 戴姿薇, 余旭, 邓常清. 三七总皂苷抑制缺氧缺糖/复氧复糖诱导的 SH-SY5Y 细胞焦亡[J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(7): 1178-1184.
- [24] 孙龙飞, 安冬青, 古丽加玛力·尼亚孜, 马文慧, 徐正伟, 谢阳. 天香丹对动脉粥样硬化秽浊痰阻证 ApoE^{-/-}小鼠血清中 IL-1 β 和 TNF- α 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(8): 3478-3482.
- [25] 马欣雨, 徐非, 龚蕾蕾, 程蕊棠, 缪孙涵, 朱雨薇, 蔡维维, 侯豹, 邱丽颖. 王不留行黄酮苷对小鼠动脉粥样硬化的作用及机制[J]. 中国药理学通报, 2021(11): 1518-1523.
- [26] 王钰莹, 王川, 胡锐, 等. 基于网络药理学和体外实验探讨丹参-川芎药对治疗动脉粥样硬化的作用机制[J]. 中药药理与临床, 2022, 38(4): 67-73.
- [27] 沈宇平, 陈以国, 成泽东, 孙瑞. 基于 16S rRNA 技术研究电针对动脉粥样硬化兔动脉斑块及肠道菌群科水平的影响[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(3): 1659-1662.

- [28] 王琪格, 曹媛, 宋囡等. 茯苓多糖对 ApoE^{-/-}AS 小鼠肝脏脂质沉积及胆固醇逆向转运相关蛋白表达的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(7): 2637-2643.
- [29] 陈丝, 宋囡, 崔馨月, 陈宁, 王健, 曹媛, 高云飞, 张会永, 贾连群. 香砂六君子汤对脾虚高脂血症模型大鼠胆固醇逆向转运的影响[J]. 中医杂志, 2019, 60(17): 1493-1498.
- [30] Xu, Y., Xu, Y., Zhu, Y., *et al.* (2020) Macrophage miR-34a Is a Key Regulator of Cholesterol Efflux and Atherosclerosis. *Molecular Therapy*, **28**, 202-216. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2019.09.008>
- [31] 罗静静, 王宗保, 唐朝克. 脂蛋白酯酶在动脉粥样硬化发生发展中的作用[J]. 生命的化学, 2021, 41(1): 19-24.
- [32] 王淑华, 梅宫敏文, 三方淳男. 动脉粥样硬化病变的免疫组织化学研究[J]. 中华病理学杂志, 1989, 18(2): 99-101+165.