

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2014.18.021

综 述

# 动脉粥样硬化易损斑块中医药干预机制研究概况

玄昌波, 王 显\*

(北京中医药大学东直门医院, 北京市东城区海运仓 5 号, 100700)

**摘要** 动脉粥样硬化易损斑块是指不稳定、易于破裂、易形成血栓而导致不良心血管事件的斑块, 中医学多从“虚”、“瘀”、“痰”、“毒”、“风”等方面认识易损斑块的“易损性”。现代研究表明, 中医药可以通过调节脂质代谢、抗炎、抑制血管新生、干预氧化应激、干预信号通路等多途径、多环节使易损斑块趋于稳定, 在稳定斑块方面具有一定疗效和优势。

**关键词** 动脉粥样硬化; 易损斑块; 中医药疗法

动脉粥样硬化易损斑块是指不稳定、易于破裂、易形成血栓而导致不良心血管事件的斑块<sup>[1]</sup>。易损斑块破裂, 继而血栓形成, 导致管腔闭塞是急性冠脉综合征、心源性猝死的主要病理生理学基础。治疗方面, 他汀类药物的使用、冠脉支架植入术等在一定程度上起到了稳定斑块的作用, 然而易损斑块破裂导致的临床事件发生率仍然居高不下。在这种背景下, 积极开展中医药干预易损斑块的研究意义重大, 其多途径、多环节、多靶点、不良反应轻的特点在稳定易损斑块方面具有潜在的疗效优势。

## 1 易损斑块标准及其易损机制

2003 年 Naghavi 等<sup>[2-3]</sup>提出了易损斑块的组织学定义和诊断标准, 其主要标准是: 斑块急性炎症、大脂核和薄纤维帽、内皮脱落伴表层血小板聚集、斑块有裂隙或受损、严重狭窄; 次要标准为: 浅表钙化小结、黄色斑块、斑块内出血、内皮功能不良、正性重构。目前认为易损斑块的发生主要与炎症反应、氧化应激、脂质代谢异常、细胞凋亡、血管重塑、斑块内新生血管等相关。预测斑块易损性的主要血清学标志物有 C 反应蛋白 (CRP)、妊娠相关性蛋白 A (PAPP-A)、氧化型低密度脂蛋白 (ox-LDL)、基质金属蛋白酶 (MMPs)、细胞黏附因子 (CAMs)、脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2)、白细胞介素 (IL)、活化的核转录因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)、CD40 配体 (CD40L)、肝细胞生长因子

(HGF)、巨噬细胞迁移抑制因子 (MIF) 等。

## 2 易损斑块中医病机

根据其病理形态和临床表现, 易损斑块可能导致疾病属于中医学“胸痹”、“真心痛”、“眩晕”、“中风”、“癥结”等病范畴。《素问·痹论》曰: “心痹者, 脉不通”; 《灵枢·百病始生》云 “凝血蕴里而不散, 津液涩渗, 著而不去, 而积皆成矣”; 《金匱要略》则提出 “阳微阴弦”; 朱丹溪提出 “痰挟瘀血, 遂成窠囊”; 叶天士强调 “久病入络”; 王清任倡导 “久病入络为瘀”。从以上论述可见, 历代医家多从“虚”、“瘀”、“痰”等方面认识易损斑块。

现代研究方面, 张京春等<sup>[4]</sup>根据瘀毒的致病特点与以炎症为主的动脉粥样硬化和易损斑块导致的急性冠脉综合征病情急、变化快的临床特点相似, 提出 “瘀毒致易损斑块”的观点, 认为 “瘀”和 “毒”是易损斑块的重要病机, 瘀为 “常”, 毒为 “变”, 瘀化毒、因毒致变, 并根据这一病机理论提出 “解毒活血法稳定易损斑块”的治疗方法。王显<sup>[5]</sup>根据易损斑块引起的急性冠脉综合征起病急、变化快的特征与风善行数变的致病特点相似, 认为气虚血瘀是动脉粥样硬化的重要病机, 在气虚血瘀基础上发生的 “络风内动”是动脉粥样硬化易损斑块 “易损”和 “不稳定”的关键。发病机制包括虚实两个方面: 实者, 血瘀痰浊、郁腐成毒、热毒化风; 虚者, 久病入络、络脉失养、络虚

\* 通讯作者: wx0515@hotmail.com, (010) 84015563

风动, 临床治疗提倡在益气活血的同时适当加用风药以稳定斑块。王燕<sup>[3]</sup>认为, 动脉粥样硬化发病主要在于中年以后, 脾肾亏虚, 气虚无力运化津液, 日久痰瘀互阻, 脉道不通, 并据此指出宜补脾益肾、收敛固涩可以稳定斑块。张敏<sup>[4]</sup>认为动脉粥样硬化易损斑块证属本虚标实, 本虚即阳虚、阴虚, 标实即寒凝、痰浊、瘀血、瘀毒, 惟有心阳温煦、推动以及心阴滋润、充盈, 阴阳既济、平衡协调, 方能心有所主。此外, 现代研究对易损斑块的中医病机认识还有以下几种观点: ①“阴虚毒瘀”理论。阴虚是易损斑块主要的病理因素, 是病之本; 热毒和瘀血是病情变化的病理基础, 是病之标<sup>[5]</sup>。②“微型毒瘀痰”病机理论。痰瘀是斑块形成的病理基础, 毒邪是斑块溃烂、崩解的导火索, 因痰致瘀、痰瘀互结、变从毒起是易损斑块病程演变的主线<sup>[6]</sup>。③冲脉理论。冲脉在全身气血运行调节中起到原动力的作用, 冲脉气血调和是心脑血管正常工作的根本, 而冲脉的气血失和是产生易损斑块的根本病因, 冲脉上逆是导致易损斑块破裂的主要形式<sup>[7]</sup>。④从内痛论治。动脉粥样硬化不稳定斑块与“内痛”病因病机具有一致性, 提倡“消”“托”“补”法论治<sup>[8]</sup>。综上可见, 当代医家多从瘀、痰、毒、风等方面认识易损斑块的易损性。

### 3 易损斑块中医药干预机制研究

#### 3.1 调节脂质代谢

脂质代谢异常是形成动脉粥样硬化易损斑块的主要危险因素之一, 现已证实胆固醇特别是低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 在心血管事件的发生发展过程中有着重要的作用。研究表明, 降低血浆总胆固醇 (TC) 水平可以使斑块内的脂质减少, 其中 LDL-C 的降低可使进入斑块内的 TC 下降, 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 的升高有利于 LDL-C 从血管壁及巨噬细胞中转移。黄玉晶等<sup>[9]</sup>通过建立 p53 基因转染易损斑块家兔模型, 探讨中药复方制剂养心颗粒 (黄芪、人参、茯苓、当归、茯神等) 对易损斑块家兔模型血清中载脂蛋白 M (Apo-M) 含量的影响, 结果显示养心颗粒能升高 p53 基因转染易损斑块家兔模型 Apo-M 含量, 推测其通过降低 Apo-M 含量, 阻止 HDL-C 继续降低, 调节血脂, 从而使易损斑块趋于稳定。李八统等<sup>[10]</sup>观察宁心痛颗粒 (黄芪、毛冬青、川芎、葛根、细辛等) 对兔动脉粥样硬化易损斑块模型的稳定作用, 结果发现, 宁心痛颗粒可以降低兔易损斑块模型血清中

LDL-C、TC、甘油三酯 (TG) 水平, 起到稳定斑块的作用。孙慧君<sup>[11]</sup>利用高脂饲料和液氮冻伤术建立兔动脉粥样硬化斑块模型, 研究消斑固斑片 (余甘子、荷叶、山楂、泽泻、大黄等) 稳定易损斑块的机制, 发现消斑固斑片可降低实验兔血清 TC、TG、LDL-C, 升高 HDL-C 水平, 推测调节血脂代谢为消斑固斑片稳定易损斑块的机制之一。

#### 3.2 抗炎作用

对于动脉粥样硬化的发病机制, 1999 年 Ross<sup>[12]</sup>在内皮损伤反应学说基础上提出的“动脉粥样硬化是一种炎症性疾病”的观点现已被广泛接受, 炎症机制成为动脉粥样硬化易损斑块的核心机制之一。炎症反应可通过增加斑块内坏死核, 促进斑块内促血管新生因子的过表达, 增强斑块内基质金属蛋白酶的活性, 加速基质降解等多种途径导致斑块易损性增加。因此, 许多学者推测, 中医药可以通过抑制动脉粥样硬化斑块内的炎症反应稳定斑块。如吴伟等<sup>[13]</sup>探讨解毒活血方 (黄连、栀子、黄柏、黄芩、川芎、赤芍、丹参、红花、降香) 对动脉粥样硬化易损斑块兔模型 CD40、白细胞介素 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 表达的影响, 结果表明该方能下调 CD40L、IL-1 $\beta$  表达, 具有一定稳定易损斑块的作用。吴圣贤等<sup>[14]</sup>通过新西兰兔实验研究, 发现益气解毒活血 (人参、大黄、瓜蒌) 方能够明显抑制动脉粥样硬化相关炎症因子的表达, 推测其可能是通过抑制炎症反应, 降低炎症因子高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、血管细胞黏附因子 1 (VCAM-1)、细胞间黏附因子 1 (ICAM-1)、单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1) 水平, 起到延缓动脉粥样硬化进程的作用, 从而使斑块趋于稳定。在消斑固斑片稳定易损斑块机制的研究<sup>[15]</sup>中, 除了发现其对脂质代谢的影响外, 还发现消斑固斑片可以降低血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 和 hs-CRP 水平, 这可以减少斑块形成并防止斑块破裂。孙丽华等<sup>[16]</sup>观察舒心饮 (黄芪、党参、麦冬、生地、熟地、枸杞子、桑寄生、葛根) 对家兔易损斑块模型核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 和 VCAM-1 mRNA 表达的影响, 结果显示舒心饮对颈动脉斑块组织 NF- $\kappa$ B 和 VCAM-1 mRNA 表达均有一定改善作用, 并推测其通过该作用抑制斑块炎症反应从而稳定易损斑块。

#### 3.3 抑制血管新生

血管新生是指在原有的毛细血管基础上通过血管内皮细胞的增殖与迁移, 从先前存在的血管处以

芽生或非芽生的形式生成新的毛细血管的过程。研究表明,血管新生与动脉粥样硬化斑块有一定关系,斑块内血管新生是斑块不稳定的重要危险因素之一,在易损斑块及斑块的易损部位更为明显<sup>[19]</sup>。斑块内新生血管是在动脉粥样硬化病变基础上发生的,而新生血管又加重了动脉粥样硬化病变,故中医药研究者从新生血管入手防治易损斑块。如许颖智等<sup>[20]</sup>探讨四妙勇安汤对兔动脉粥样硬化易损斑块血管新生的影响,结果提示,四妙勇安汤可以通过抑制斑块内 P38MAPK 以及血管内皮生长因子(VEGF)蛋白和基因表达,从而抑制斑块内血管新生,稳定易损斑块。李天奇等<sup>[21]</sup>通过建立新西兰兔动脉粥样硬化易损斑块模型,观察麝香保心丸对斑块内血管新生的影响,结果麝香保心丸能显著降低斑块内 Chymase 的阳性染色面积,减少外周血中的 CD34 阳性细胞比例。提示麝香保心丸可能通过抑制肥大细胞的活性以及抑制 VEGF 的途径,发挥抑制斑块内血管新生以稳定斑块的作用。

### 3.4 干预氧化应激

氧化应激反应是导致动脉粥样硬化发生、发展的重要机制之一,从低密度脂蛋白和脂蛋白 a(Lp(a))的氧化到细胞线粒体内活性氧的产生等大量的氧化应激反应都与动脉粥样硬化的病理生理过程有重要联系<sup>[22]</sup>。林成仁等<sup>[23]</sup>观察融斑通脉颗粒(生蒲黄、法半夏、制何首乌、陈皮、丹参等)对兔动脉粥样硬化斑块的干预作用,发现在融斑通脉颗粒干预 8 周后,斑块病变程度明显减轻,而模型兔血清中丙二醛(MDA)、Lp(a)含量明显降低,超氧化物歧化酶(SOD)活性和一氧化氮(NO)含量明显上升,同时肝脏中 SOD 活性、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH)和 NO 含量明显升高,MDA 含量明显降低,提示抗氧化应激可能是融斑通脉颗粒防治动脉粥样硬化斑块的机制之一。王怡等<sup>[24]</sup>通过建立家兔斑块模型,观察麝香通心滴丸稳定易损斑块的作用机制,结果显示,麝香通心滴丸(麝香、人参茎叶总皂苷、蟾酥、人工牛黄、丹参、熊胆、冰片等)可以明显提高家兔血清 SOD 的活性,降低血清 MDA 含量、髓质过氧化物酶(MPO)活性以及氧化修饰低密度脂蛋白(ox-LDL)含量,通过此结果推测麝香通心滴丸提高机体抗氧化能力、减轻氧化应激损伤反应是其稳定斑块的作用机制之一。

### 3.5 干预信号通路

信号传导通路与动脉粥样硬化的形成和发展有

密切关系,且决定着易损斑块的发展方向。易损斑块破裂是由于纤维帽的细胞外基质合成和降解之间的失衡,引起纤维帽变薄,从而使斑块自发破裂或在其他因素作用下破裂。尽管斑块破裂的研究众多,但是参与斑块破裂的信号机制尚未完全清楚。影响易损斑块形成和发展的相关信号通路包括:TLR4 信号通路、NF- $\kappa$ B 通路、过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ (PPAR $\gamma$ ) 途径、酪氨酸蛋白激酶信号转导子和转录激活子(JAK-STAT)通路、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)及 JunN 端激酶等。TLR4 可参与斑块形成到破裂的各个阶段,并参与细胞外基质的降解使纤维帽变薄。而有研究表明,川芎嗪能够显著抑制高脂饮食大鼠血管 TLR4 的表达,从而显著抑制其动脉粥样硬化斑块的形成<sup>[25]</sup>。NF- $\kappa$ B 的激活能够触发多种黏附因子以及基质金属蛋白酶,进而调节炎性因子在血管壁的浸润和定居,影响平滑肌细胞的迁移,改变细胞外基质水平,从而调节斑块的稳定性及血栓形成。解毒活血中药能降低 ApoE(-/-)基因敲除小鼠主动脉 NF- $\kappa$ B 表达,稳定易损斑块<sup>[26]</sup>。PPAR $\gamma$  的激活可以通过调节血脂、改善糖代谢以及升高胰岛素敏感性、抑制平滑肌细胞迁移、抑制炎症反应等方面稳定斑块。有研究发现,黄连提取物(主要为小檗碱等)可增加 ApoE(-/-)小鼠斑块中 PPAR $\gamma$  mRNA 的表达,显著减少易损斑块内埋藏的纤维帽数目,使斑块趋于稳定<sup>[27]</sup>。当然,多种信号通路并不是完全孤立存在的,而是彼此交叉衔接,如 TLR4 位于 NF- $\kappa$ B 的上游,CRP 对 NF- $\kappa$ B、TLR4、PPAR $\gamma$  等均有影响。因此,中药也必然是通过多种信号通路干预易损斑块。

## 4 讨论

既往认为,动脉粥样硬化是一个进行性的线性发展过程,由于脂质的沉积、动脉内膜下的斑块逐渐增大突入管腔,造成管腔狭窄和组织缺血,最终导致急性心血管事件的发生。近年研究发现,急性冠脉综合征多发生于冠状动脉轻、中度狭窄的患者,导致急性心血管事件的主要原因是动脉粥样硬化斑块破裂和血栓形成,后者取决于斑块的易损性,因此,如何使斑块趋于稳定成为当今医学研究亟待解决的问题。

动脉粥样硬化斑块从稳定变为易损的过程涉及到炎症、免疫、代谢、凝血等多个环节,西医方面,他汀类药物的使用、冠脉支架植入术等在一定

程度上起到了稳定斑块的作用,但效果仍不理想。中医方面,当代医家多从“虚”、“瘀”、“痰”、“毒”、“风”等方面认识易损斑块的“易损性”及“不稳定性”,而以上的大量研究表明,补益药、活血化瘀药、化痰药、清热解毒药、祛风药等药物可分别或协同通过调节脂质代谢、抗炎、抑制血管新生、干预氧化应激、干预信号通路等多途径、多环节、多靶点使易损斑块趋于稳定。可见在稳定斑块方面,中医药具有一定疗效和优势,但目前尚缺乏大规模随机对照临床研究,故此结论还不能充分指导临床。因此,如何用现代研究去进一步论证中医药干预动脉粥样硬化易损斑块的有效性及优势,以更加科学地指导临床,提高临床疗效,是我们中医及中西医结合工作者今后努力的方向和共同的责任。

### 参考文献

- [1] Niessner A, Goronzy JJ, Weyand CM. Immune-mediated mechanisms in atherosclerosis: prevention and treatment of clinical manifestations [J]. *Curr Pharm Des*, 2007, 13 (36): 3701-3710.
- [2] Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I [J]. *Circulation*, 2003, 108 (14): 1664-1672.
- [3] Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II [J]. *Circulation*, 2003, 108 (15): 1772-1778.
- [4] 张京春, 陈可冀, 张文高, 等. 不稳定斑块的中西医结合认识现状及研究思路 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2005, 25 (10): 869-871.
- [5] 王显. 急性冠脉综合征与动脉粥样硬化“络风内动”假说 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2011, 11 (9): 771-773.
- [6] 王燕. 补益方稳定动脉硬化粥样斑块 50 例 [J]. *中医杂志*, 2005, 46 (2): 122.
- [7] 张敏. 从调整阴阳论治动脉粥样硬化易损斑块 [J]. *河南中医*, 2011, 31 (10): 1092-1093.
- [8] 彭立, 张军平. 易损斑块与阴虚毒瘀病机相关理论的探讨 [J]. *中华中医药学刊*, 2009, 27 (5): 970-971.
- [9] 张金生. 关于构建易损斑块中医病理机制“微型毒瘀痰”理论的思考 [J]. *中国中药杂志*, 2011, 36 (19): 2744-2746.
- [10] 马忠军, 耿晓云. 易损斑块与冲脉理论的关系 [J]. *河南中医*, 2010, 30 (10): 1564-1565.
- [11] 高冬梅, 宫丽鸿, 高峰, 等. 以内痛论治急性冠脉综合征不稳定斑块 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2010, 8 (4): 479-483.
- [12] 黄玉晶, 刘影哲, 周亚滨, 等. 养心颗粒对 p53 基因转染易损斑块家兔模型载脂蛋白 M 含量影响的研究 [J]. *中医药信息*, 2012, 29 (2): 46-47.
- [13] 李八统, 文莺颖, 杨年华. 宁心痛颗粒干预兔动脉粥样硬化易损斑块效果观察 [J]. *河南中医*, 2014, 34 (1): 46-48.
- [14] 孙慧君. 消斑固斑片多环节抑制和稳定易损斑块的机制研究 [J]. *中医研究*, 2013, 26 (11): 65-67.
- [15] Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340 (2): 115-126.
- [16] 吴伟, 吴辉, 卿立金. 解毒活血方对动脉粥样硬化易损斑块兔模型 CD40 及白细胞介素-1 $\beta$  表达的影响 [J]. *广州中医药大学学报*, 2013, 30 (4): 507-510.
- [17] 吴圣贤, 姜良铎, 王建云. 益气解毒活血法对动脉粥样硬化进程中高敏 C 反应蛋白及相关促炎因子的影响 [J]. *北京中医药大学学报*, 2011, 34 (9): 627-631.
- [18] 孙丽华, 何燕, 王佑华, 等. 舒心饮对家兔易损斑块模型 NF- $\kappa$ B 和 VCAM-1 mRNA 表达的影响 [J]. *上海中医药杂志*, 2009, 43 (9): 60-63.
- [19] Thobe BM, Frink M, Choudhry MA, et al. Src family kinases regulate p38 MAPK-mediated IL-6 production in Kupffer cells following hypoxia [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2006, 291 (4): 76-82.
- [20] 许颖智, 张军平, 李明, 等. 四妙勇安汤对实验性动脉粥样硬化易损斑块内血管新生的影响 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2012, 18 (2): 161-163.
- [21] 李天奇, 范维琥, 李勇, 等. 麝香保心丸减少兔股动脉斑块内血管新生机制探讨 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2009, 7 (6): 680-682.
- [22] Stocker R, Kearney JF Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis [J]. *Physiol Rev*, 2004, 84 (4): 1381-1478.
- [23] 林成仁, 任建勋, 王敏, 等. 融斑通脉颗粒干预动脉粥样硬化氧化应激作用的实验研究 [J]. *中国中药杂志*, 2011, 36 (2): 195-199.
- [24] 王怡, 牛子长, 何斌, 等. 麝香通心滴丸对稳定动脉粥样硬化斑块的机制研究 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2011, 9 (9): 1083-1086.
- [25] 戴婷, 罗超, 张曼, 等. 川芎嗪对大鼠动脉粥样硬化形成中 Toll 样受体 4 表达的影响 [J]. *山西医药杂志*, 2013, 42 (1): 6-8.
- [26] 张京春, 陈可冀, 郑广娟, 等. 解毒活血中药配伍对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠主动脉 NF- $\kappa$ B 与 MMP-9 表达的调控作用 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2007, 27 (1): 40-44.
- [27] 周明学, 徐浩, 陈可冀, 等. 黄连提取物对 ApoE 基因敲除小鼠主动脉易损斑块 Perilipin 和 PPAR- $\gamma$  基因表达的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2008, 28 (6): 532-536.

(收稿日期: 2014-04-22; 修回日期: 2014-06-24)

[编辑: 崔京艳]