

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.10.010

思路与方法

斑块微环境与中医阴阳学说的关系

杨颖溪¹, 刘琪¹, 周欢², 张军平[✉]

1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津市西青区昌凌路 88 号, 300112; 2. 南开大学附属医院

摘要 动脉粥样硬化斑块的形成、发展与机体和局部的内环境密切相关。斑块微环境既包括组成斑块本身的细胞成分及其分泌的因子, 也包括存在于微环境中的促进斑块形成的各种病理因素。中医学认为, 阴阳平衡是维持人体正常生命活动的基础, 而斑块的形成是其微环境阴阳消长失衡的结果; 当微环境中各种阴阳属性的因子过度转化时, 则进一步加剧失衡状态, 最终走向阴阳格拒, 导致斑块破裂。中医药因其多靶点的调节作用, 在维持机体阴阳平衡中具有显著的效果, 而恢复疾病状态下的阴阳动态平衡是治疗动脉粥样硬化斑块的基本准则。

关键词 动脉粥样硬化; 斑块微环境; 阴阳学说

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 斑块的形成是动脉粥样硬化危险因素和局部斑块微环境共同作用的结果。在斑块形成和发展的进程中, 微环境内的相关细胞和因子表达紊乱或功能异常, 打破既有的平衡, 此过程类似于中医学阴阳消长失衡。若阴阳失衡进一步加重, 二者之间过度转化, 则出现阳气偏盛的局面, 斑块向易损性发展; 若阳气偏盛至极, 壅遏于里, 阴阳两极互不维系, 则表现出阴阳格拒, 导致斑块发生破裂或血管栓塞。中药因其多成分、多效应的特点, 可多途径、多靶点地作用于斑块微环境, 发挥积极的治疗作用。本文将斑块微环境与中医阴阳学说相契合, 探讨中医药治疗 AS 性疾病的新思路。

1 斑块微环境概述

斑块微环境既包括形成斑块的各种细胞及其分泌的因子, 也包括参与斑块形成的各种病理条件, 斑块微环境失衡是斑块形成和发展的根本原因^[1]。微环境中的多种因素, 如血流动力学的改变、血管基质的重塑、脂质的沉积等, 均可诱导内皮损伤, 从而导致斑块的形成、影响斑块的稳定性。其中血流动力学通过影响内皮细胞功能, 在斑块形成中发挥着不容忽视的作用^[2], 而血管基质重塑则可通过

调节内皮细胞活化以及白细胞和平滑肌细胞的功能, 对斑块的稳定性产生重要影响。

斑块微环境失衡后会通过一系列调控机制激活相关因子, 促进斑块形成, 诱导其向易损斑块发展。AS 斑块多形成于动脉血管分支处, 此处血流湍急, 易形成低水平的炎症环境。在生理状态下, 这种轻微的炎症可与机体共存, 但当叠加异常危险因素如高血糖、高血脂、炎性介质等时, 体内生理平衡被破坏, 随即触发斑块的形成。在其形成后, 局部微环境中多种病理过程相互作用如脂质沉积、炎症反应、新生血管形成、平滑肌细胞增殖等, 引发斑块稳态失衡, 导致斑块向易损状态发展。此外, 每种病理过程内部也存在着自身的平衡, 如脂质的流入与流出、促炎与抗炎反应、血管新生的抑制与促进等。正是每一因素内部失衡的蓄积, 进一步加重整个斑块微环境的失衡状态。潘霁超等^[3]基于血管内超声 (VH-IVUS) 影像建立数学模型发现, 打破微环境平衡, 改变其中脂质沉积浓度、单核细胞和巨噬细胞募集密度, 斑块性质会走向不同的结局。

2 中医阴阳平衡之说

“阴阳”属于中国古代哲学范畴, 是对自然界相互关联事物或现象对立统一属性的概括, 也是中医学认识自然界事物和诊治疾病的基本理论指导。《素问·阴阳应象大论篇》曰 “阴阳者, 天地之

基金项目: 第二批国家“万人计划”领军人才项目(津党通[2016]77号); 国家自然科学基金(30973731, 81473634)

* 通讯作者: tjzhcm@163.com

道也，万物之纲纪，变化之父母，生杀之本始，神明之府也”；《素问·生气通天论篇》曰“夫自古通天者，生之本，本于阴阳”，均说明阴阳是世间万物生克制化的根源。而言及阴阳，则必谈及平衡，如“阴平阳秘，精神乃治，阴阳离决，精神乃绝”；《老子·四十二章》提出“万物负阴而抱阳，冲气以为和”，均提示阴阳平衡是维持人体正常生命活动的基础，阴阳失衡是疾病产生的根本原因。

冠状动脉管腔中的斑块类似于中医学“积证”，只是形成的所在部位不同，此积块在脉壁，虽触之不及，实为有形^[4]。《医宗必读》云“盖积之义，日积月累，匪朝伊夕。”AS 斑块的形成是机体内外多种因素相互作用的结果，是一个多阶段、多步骤的复杂病理过程，与现代医学中斑块形成的机理相一致。《诸病源候论》云“积聚者，由阴阳不和”，强调阴阳失衡在疾病发生中的重要性。斑块的形成和发展与“阴阳失衡”密切相关。早期因脾肾亏虚，脉中正气不足，痰浊壅塞脉道，痰借血体，血借痰凝，胶结血脉，遂成斑块；后期因热毒之邪中伤，正不胜邪，局部毒邪腐肌伤肉，致病情迅速加剧或恶化。在此过程中，斑块微环境中阴阳平衡的稳态不断被打破，从而促进斑块的生成发展。

3 从阴阳学说认识微环境对斑块的影响

微环境在斑块发生、发展过程中起着不可忽视的作用，其失衡是斑块发生病理性改变的根本原因。微环境内多种因素相互作用、相互影响，使内环境处于动态平衡中，当某些因素位于主导地位时，平衡被打破，则斑块状态发生改变，机体出现疾病发生、进展、恶化等不同病理表现，这个过程类似于中医学阴阳消长失衡、转化、格拒的动态变化。阴阳双方对立制约，正常情况下对立的一方通过消长对另一方起着制约作用，在这种互相制约、互相消长的动态平衡中，机体的各项生命活动正常运行。当阴阳消长失衡，则斑块亦随之产生；而一旦阴阳过度转化，阳气偏盛至极，壅遏于里，不仅加重失衡状态，更使阴阳双方走向“阳盛格阴”的结局，出现“阳气独盛”，从而引发斑块破裂。

3.1 微环境与阴阳学说

斑块属于局部的病理产物，多与微环境阴阳平衡失调相关，微环境失衡初始，其中的各种因子促进斑块形成和发展，同时机体也会出现“代偿”反应；若“代偿”失败，斑块形成，持续的失衡状态则会进一步促进其向易损斑块发展。阴阳失调

是指各种致病因素导致的机体阴阳消长失去平衡，而转化失常则出现阳气偏盛或阴不制阳的病理状态。阴阳一方偏盛或偏衰是失衡之肇始，当此平衡无法通过机体正气“代偿”性恢复时，将走向互不制约的结局，出现阴阳互损甚至阴阳格拒。

斑块的形成始于内皮细胞损伤、低密度脂蛋白沉积和巨噬细胞聚集。少量脂质沉积时，机体产生巨噬细胞吞噬清除脂质变为泡沫细胞，脂质沉积过多时，大量泡沫细胞聚集被激活，分泌炎症分子及改变细胞外基质的细胞因子和酶。此过程中，促进斑块形成的因素（脂质）起到生长、激发、加快发展的作用，具有偏阳的属性；抑制斑块形成的因素（早期的巨噬细胞、高密度脂蛋白）则可以减慢或逆转斑块的形成，具有偏阴的属性，因此，微环境消长失衡是斑块形成之肇始。

当斑块形成后，血液循环中高水平的胆固醇、持续的炎症反应、病理血管的新生、细胞外基质的降解等均影响斑块的稳定性，促进其向易损斑块发展。然而与此相反的是，胆固醇可通过高密度脂蛋白逆转运至肝脏被降解，炎症反应可被 M2 型巨噬细胞或调节性 T 细胞所抑制，病理血管可在血管抑素、内皮抑素、色素上皮源性因子等的作用下生成减少^[5]，这些过程均可以促进斑块稳定，抑制斑块的病理性发展。由此可知，每一病理过程内部亦有着自身的阴阳平衡，其中导致斑块形成的因素如高脂血症、炎症、血管新生、基质降解等属阳，稳定斑块特性的因素如脂质逆转运、抗炎、抑制血管新生、基质沉积等属阴，阴阳的相互消长维系着斑块微环境的动态平衡。当整个微环境表现为阳的状态，则促进易损斑块的形成；当阳盛至极，诱发格拒状态，则导致斑块的急性破裂。

3.2 微环境对斑块形成、发展的影响

斑块微环境失衡主要表现为胆固醇的沉积、免疫炎症反应的加剧和新生血管的形成，这些均是影响斑块形成与稳定的重要因素。

脂质沉积与斑块的炎症反应、不稳定性密切相关。血管内皮细胞损伤和炎症反应激活后，血管内膜通透性改变，引起脂质沉积及炎症细胞浸润，巨噬细胞吞噬脂质变成泡沫细胞，过多的泡沫细胞堆积在一起形成脂质条纹，进而发展成粥样斑块^[6]。血液循环中胆固醇水平升高可增加内膜受损区域的脂质沉积，激发并加剧炎症反应，且增大的脂质内核也在斑块不稳定性中扮演着重要角色。与此过程相反的是胆固醇逆转运（RTC），RCT 途径可促进泡沫细胞胆固醇外流，逆转泡沫细胞形成，起到抗

AS 的作用。胆固醇的流入、流出与斑块的形成、增长关系密切,而这一动态变化与阴阳消长相似;斑块内脂质增多,内核增大,炎性细胞聚集,纤维帽变薄,则斑块破裂的风险明显增高,该病理过程类似于火热毒邪聚集^[7],其性属阳,反之则斑块稳定性提高,其性属阴,心血管事件的风险也随之下降。

“内皮损伤-炎症反应学说”是 AS 发病的主要机制,巨噬细胞极化是炎症反应中的重要环节。在 AS 斑块形成的早期,单核细胞迁移到血管内皮下层,分化为巨噬细胞,其可根据所在微环境的不同,在相应细胞因子、趋化因子和修饰脂蛋白等因素的诱导下,极化为促炎的 M1 型巨噬细胞或抗炎的 M2 型巨噬细胞,二者比重的变化直接影响斑块的发展与转归^[8]。同样 M1 型与 M2 型之间的关系类似于阴阳消长平衡,二者的阴阳属性也可相互转化。M1 型巨噬细胞活化后可分泌包括肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 1 (IL-1)、白细胞介素 12 (IL-12) 在内的多种促炎因子,这些因子会导致内皮损伤,促进氧化应激,促使细胞凋亡并加速坏死核的钙化速度。Lee 等^[9]通过给小型猪饲喂 2% 高胆固醇饮食观察发现,向血管壁直接注射炎性蛋白质可加速动脉粥样硬化进程,增加巨噬细胞浸润,并诱导巨噬细胞分化为 M1 型。相反活化后的 M2 型巨噬细胞可表达白细胞介素 10 (IL-10) 和转化生长因子 (TGF- β) 等抑炎因子,促进血管生成和组织修复,抑制炎症发展,稳定斑块。Zhang 等^[10]从 C57BL/6 小鼠和 ApoE^{-/-}小鼠中分离原代的腹膜巨噬细胞,结果显示,人参皂苷 Rb1 可促进 M2 型巨噬细胞标记物的表达,降低 M1 型巨噬细胞标记物的表达,从而促进抗炎性 M2 巨噬细胞的极化,增强动脉粥样硬化斑块的稳定性。

斑块内新生血管的形成不仅使斑块的体积增大,还会加剧脂质和炎症的渗入并引起斑块内出血,是导致 AS 进展和斑块不稳定的另一重要因素。血管新生主要是由于“阳性”细胞不断增殖,加之缺氧环境和血管生长因子、炎症因子等因素刺激,进而增加新生血管形成。新生血管为局部提供了营养物质和氧气,从而促进斑块的发展和重塑。整个过程中阳性因子增多,阳性状态不断扩大,导致阴阳失衡,局部微环境向阳性发展。然而生物体内也存在着抑制血管生成的物质,包括凝血酶抑制蛋白 (TSP)、内皮抑素和 X VIII 型胶原等,其中抑制 TSP-1 和 TSP-4 可延缓 ApoE^{-/-}小鼠 AS 的进展和炎症反应,而 TSP-2 基因缺失则导致小鼠的血管

生成能力增强^[11]。局部微环境的阴阳属性与其中的促血管生成因子和抗血管生成因子相关,前者增多则向阳性状态发展,反之则走向阴性结局。

此外,平滑肌细胞表型的改变、内皮一氧化氮的释放,也与斑块及斑块微环境的变化相关。平滑肌细胞从收缩的静止表型转向合成的活化表型,增加了增殖和迁移能力,这种纤维增生性重塑与斑块大小和管腔闭塞程度相关,但是这种纤维增生反应也促进了斑块纤维帽的形成,为斑块提供了稳定性,从而防止斑块的破裂。内皮细胞释放的一氧化氮可为斑块提供多种保护作用,包括减轻炎症反应、降低血管僵硬,但一氧化氮的过度生成也可增加其与超氧化物的相互作用,形成有害的过氧亚硝酸盐^[12]。因此,每一病理因素内部的阴阳属性可根据所在疾病阶段的不同,处于动态地转化发展之中。

4 阴阳平衡对于防止斑块进展的意义

中医学认为,机体阴阳失衡是疾病发生、发展的根本原因,阴阳平衡,精神乃治,阴阳失衡,百病由生。斑块微环境与斑块的发生、发展密切相关,微环境中各种细胞、因子导致的阴阳失衡过程是斑块向易损性发展的关键。针对微环境中存在的多种病理因素,中医以“调和阴阳平衡”“扶正祛邪”为核心,“和其不和”,恢复机体被破坏的阴阳平衡状态,以达到“人斑共存”的目的。

参与斑块形成的各种病理因素均处于动态变化中,许多细胞、因子及病理过程亦无绝对的有益或有害之分,不加区分地抑制或促进某一方面往往会产生严重的后果。调和阴阳平衡重在“调”字,常扶正与祛邪兼顾,或有所偏重。中药以其阴阳之偏性配伍组合,常能通过调整偏颇,使机体稳定在新的平衡点上。研究^[13]显示,通过给予实验性 AS 家兔益肾健脾类中药,可扶助正气,提高高密度脂蛋白水平,降低血清炎症因子 IL-1、单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1)、TNF- α 及动脉壁 NF- κ B 的表达,起到抗 AS 的作用。在调节免疫炎症方面,益肾健脾类中药可以降低促 AS 发展的辅助性 T 细胞 Th1、Th17 转录因子 T-bet、ROR γ t 及下游效应因子 IFN- γ 、白细胞介素 17 (IL-17) 的水平表达,提示其抗 AS 效应与调节 Th1 和 Th17 平衡相关^[13]。在动物模型中,抗血管生成药物显示出减缓 AS 进展的效果,然而临床实验显示,癌症患者应用抗血管生成药物(以抗 VEGF/VEGFR 为主)后会引发心血管不良反应^[14],增加 AS 患者心血管事件风险。因此,完全抑制斑块内新生血管形成尚不可行,或许适当地

促进新生血管成熟有利于斑块稳定。中药具有双向调节作用,通过给予活血解毒类中药,既可抑制新生血管形成,也可促进新生血管的成熟化,进而稳定易损斑块^[5]。所谓“谨察阴阳所在而调之,以平为期”,中药通过配伍纠正机体内的阴阳失衡状态,往往扶正祛邪兼顾,在不同疾病阶段各有侧重,既能调节斑块微环境的阴阳平衡,也可调节整个机体的邪正盛衰。

阴阳失衡为发病之本,调和阴阳为治病之本。斑块微环境中涉及多种致病因子和保护因子,促进斑块向稳定性发展的属阴,诱导斑块向不稳定性发展的属阳,而每一因素内又表现出不同的阴阳属性,并且共同作用于斑块的进展。若仅局限于某一病理过程或某一因子的治疗则与中医“和”的思想相违背,具有本于阴阳平衡的理念调节斑块微环境,才能使斑块本身达到稳定的水平。

参考文献

- [1] YURDAGUL AJR, FINNEY AC, WOOLARD MD, et al. The arterial microenvironment: the where and why of atherosclerosis [J]. Biochem J, 2016, 473(10): 1281-1295.
- [2] HAHN C, SCHWARTZ MA. Mechanotransduction in vascular physiology and atherogenesis [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2009, 10(1): 53-62.
- [3] 潘羿超,王梁,唐达林,等.基于 VH-IVUS 影像的病人个体化斑块发展预测模型 [J]. 医用生物力学, 2019, 34(S1): 101.
- [4] 方子寒,张琴,谢盈彧,等.阮士怡从“脉中积”理论治疗冠心病冠状动脉粥样硬化经验 [J]. 中医杂志, 2018, 59(21): 1812-1814, 1823.
- [5] 房昊,吴丹,安毅,等.动脉粥样硬化斑块内间质微环境与新生血管生成关系的最新研究进展 [J]. 心血管病学

进展, 2018, 39(1): 75-79.

- [6] HOPKINS PN. Molecular biology of atherosclerosis [J]. Physiol Rev, 2013, 93(3): 1317-1542.
- [7] 张军平,吕仕超. 从外科治疗痛的理念探讨动脉粥样硬化疾病的治疗 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(3): 557-560.
- [8] 徐志鹏,左国平,靳建亮. 巨噬细胞异质性及其在炎症调控中的研究进展 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2015, 31(12): 1711-1714.
- [9] LEE SG, OH J, BONG SK, et al. Macrophage polarization and acceleration of atherosclerotic plaques in a swine model [J]. PLoS one, 2018, 13(3): e0193005. doi: 10.1371/journal.pone.0193005.
- [10] ZHANG X, LIU MH, QIAO L, et al. Ginsenoside Rb1 enhances atherosclerotic plaque stability by skewing macrophages to the M2 phenotype [J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(1): 409-416.
- [11] 雷灵亮,贝俊杰. 动脉粥样硬化斑块内血管生成的研究进展及治疗策略 [J]. 心血管病学进展, 2019, 40(3): 478-482.
- [12] 张军平,许颖智,李明,等. 补肾抗衰片对实验性动脉粥样硬化家兔的 NF- κ B 及炎症因子的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(9): 816-820.
- [13] 仲爱芹,辛颖,熊鑫,等. 补肾抗衰片对动脉粥样硬化模型辅助性 T 淋巴细胞亚群的干预研究 [J]. 时珍国医国药, 2018, 29(6): 1302-1304.
- [14] MAUREA N, COPPOLA C, PISCOPO G, et al. Pathophysiology of cardiotoxicity from target therapy and angiogenesis inhibitors [J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2016, 17(Suppl 1): e19-e26.
- [15] 漆仲文,李萌,朱科,等. 四妙勇安汤促进滋养血管成熟化稳定动脉粥样硬化易损斑块机制研究 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(5): 1998-2001.

The Relationship between Plaque Microenvironment and the Yin-Yang Theory in Traditional Chinese Medicine YANG Yingxi¹, LIU Qi¹, ZHOU Huan², ZHANG Junping¹

1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300112; 2. Affiliated Hospital of Nankai University

ABSTRACT The formation and development of atherosclerotic plaques are closely related to the local internal environment of the body. The plaque microenvironment includes the cellular components that make up the plaque itself and the factors secreted by them, as well as various pathological factors that exist in the microenvironment to promote plaque formation. In Chinese medicine, the balance of *yin* and *yang* is the basis for maintaining the normal life activities of the human body, and the formation of plaque is the result of the imbalance of *yin* and *yang* in its micro-environment. When the factors of various *yin* and *yang* properties in the micro-environment are over-converted, the unbalanced state is further aggravated, and finally the *yin-yang* rejection is caused, resulting in plaque rupture. Due to its multi-target regulation, traditional Chinese medicine has a significant effect in maintaining the balance of *yin* and *yang* in the body. Restoring the dynamic balance of *yin* and *yang* under disease state is the basic criterion for the treatment of atherosclerosis.

Keywords atherosclerosis; plaque microenvironment; *yin-yang* theory

(收稿日期: 2019-11-24; 修回日期: 2019-12-26)

编辑: 黄 健