

## 基于“络病”学说辨治动脉粥样硬化易损斑块

鲁振<sup>1</sup>, 欧昕研<sup>1</sup>, 周睦涵<sup>1</sup>, 王健梅<sup>1</sup>, 景浩然<sup>1</sup>, 陶伟伟<sup>1</sup>, 李运伦<sup>2\*</sup>, 裴可<sup>1,3\*</sup>

(1. 南京中医药大学 中西医结合学院, 南京 210023;

2. 山东中医药大学 中医药创新研究院, 济南 250355;

3. 南京中医药大学 常州附属医院, 申春悌全国名老中医药专家传承工作室, 江苏 常州 213003)

**[摘要]** 动脉粥样硬化易损斑块破裂是导致急性不良心血管事件的主要病理机制,而斑块内大量病理性新生血管生成是导致斑块不稳定的重要因素,因此抑制病理性血管新生可能是稳定易损斑块的有效策略。络病学说是中医学理论体系的组成部分,对于微血管病变的防治具有指导价值。本研究以络病学说为理论基础,从微观视角探究脉络与生理性新生血管在解剖结构与生理功能的共性,挖掘病络与病理性新生血管在病理特点的相似之处,并以此为切入点,将中医理论与现代医学深度融合,以中医理论诠释病理性新生血管生成与异常血流动力学导致斑块易损的机制,讨论动脉粥样硬化易损斑块的核心病机“心气虚弱,脉络瘀阻”的科学内涵。同时紧扣该核心病机,提出“络病宜通补”的治则,采用“活血通络、益气畅络”的治法,挖掘单味中药及复方通过多靶点调控病理性新生血管生成防治动脉粥样硬化易损斑块的相关作用机制,剖析中西医理论相通之处,以期防治动脉粥样硬化易损斑块提供新思路。

**[关键词]** 动脉粥样硬化; 络病学说; 络病宜通补

**[中图分类号]** R242;R543;R856.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)16-0275-10

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20252292

**[网络出版地址]** <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20250725.1239.003>

**[网络出版日期]** 2025-07-25 16:09:01 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



## Differentiation and Treatment of Vulnerable Atherosclerotic Plaque Based on "Collateral Disease" Theory

LU Zhen<sup>1</sup>, OU Xinyan<sup>1</sup>, ZHOU Muhan<sup>1</sup>, WANG Jianmei<sup>1</sup>, JING Haoran<sup>1</sup>,

TAO Weiwei<sup>1</sup>, LI Yunlun<sup>2\*</sup>, PEI Ke<sup>1,3\*</sup>

(1. School of Integrative Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China;

2. Innovation Research Institute of Traditional Chinese Medicine (TCM), Shandong University of TCM,

Jinan 250355, China; 3. Shen Chun-ti Nation-Famous Experts Studio for TCM Inheritance,

Changzhou Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Changzhou 213003, China)

**[Abstract]** The rupture of vulnerable atherosclerotic plaques is the major pathological mechanism underlying acute adverse cardiovascular events. Abundant pathological neovascularization within plaques is an important factor contributing to plaque instability. Therefore, inhibiting pathological angiogenesis may represent an effective strategy for stabilizing vulnerable plaques. The theory of collateral disease is an important component of the theoretical system of traditional Chinese medicine (TCM) and provides guidance for the prevention and treatment of microvascular disorders. Based on the theory of collateral disease, this study explored, from a microscopic perspective, the commonalities between collaterals and physiological neovessels in terms of anatomical structure and physiological function, and investigated the similarities in pathological characteristics between diseased

**[收稿日期]** 2025-03-28

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(82305122);江苏省科技计划专项资金项目(基础研究计划自然科学基金项目)(BK20230450);江苏省中医药科技发展计划项目(QN202201);南京中医药大学罗林秀科研基金项目(LLX202206);南京中医药大学国家自然科学基金配套项目(012062005001-29)

**[第一作者]** 鲁振,在读硕士,从事针灸的临床应用研究,E-mail:zhenlu@njucm.edu.cn

**[通信作者]** \*裴可,博士,副教授,从事中西医结合防治内科疾病研究,E-mail:peike@njucm.edu.cn

collaterals and pathological neovascularization. Taking these similarities as the point of entry, this study integrates TCM theory with modern medicine to interpret the mechanisms by which pathological neovascularization and abnormal hemodynamics contribute to plaque vulnerability, and discusses the scientific connotations of the core pathogenesis of vulnerable atherosclerotic plaques, namely "heart Qi deficiency and collateral obstruction due to blood stasis". Focusing on this core pathogenesis, the therapeutic principle of "dredging and supplementing in the treatment of collateral diseases" is proposed, together with the therapeutic approach of "promoting blood circulation and dredging collaterals while replenishing qi and facilitating collateral flow". In addition, the study investigates the mechanisms by which single Chinese herbs and herbal compound formulas prevent and treat vulnerable atherosclerotic plaques through the multi-target regulation of pathological neovascularization, and analyzes the theoretical convergence between TCM and Western medicine, with the aim of providing new insights into the prevention and treatment of vulnerable atherosclerotic plaques.

**[Keywords]** atherosclerosis; the theory of collateral disease; dredging and supplementing in the treatment of collateral diseases

动脉粥样硬化(AS)是以动脉内膜下粥样斑块形成为主要病理特征的慢性血管疾病<sup>[1-2]</sup>,其中具有易破裂及血栓形成风险的粥样斑块称为易损斑块<sup>[3]</sup>。近年来诸多研究发现,AS斑块内的大量病理性新生血管是导致易损斑块形成的重要因素,这是由于病理性新生血管是动脉内膜脂质沉积,动脉管腔狭窄后引起局部缺氧、炎症反应等,诱导内皮细胞、巨噬细胞等释放大促血管生成因子,过度刺激血管内皮细胞增殖而生成的微血管<sup>[4]</sup>,这类新生血管的管腔仅由少量不成熟内皮细胞构成,细胞间连接不紧密,导致血管脆性大、通透性高,易发生血管破裂与物质渗漏,导致斑块体积迅速增大,形成易损斑块<sup>[5-7]</sup>。而易损斑块破裂是导致急性心血管事件的主要原因<sup>[8]</sup>,因此合理有效地稳定易损斑块具有重要的临床意义。目前许多研究已发现,调控病理性血管生成可以明显降低易损斑块发生破裂的风险,提示这可能是稳定AS易损斑块的重要方法<sup>[9-11]</sup>。

AS病变部位在动脉,常因动脉管腔狭窄导致组织缺氧、炎症反应、代谢产物堆积等而引发疼痛等,可将其归入中医学“脉痹”“脉积”等疾病范畴<sup>[12]</sup>。清·叶天士云:“久恙必入络”,AS病程较长,与“久痛入络”(《临证指南医案》)的特点具有相似性,故其病机可从“络病”学说立论。“络病”学说萌芽于《黄帝内经》时期,《素问·缪刺论》中记载:“络病者,其痛与经脉缪处,故命曰缪刺”,指出了络病的临床表现及运用缪刺法治疗络病。汉·张仲景首先将“络病”应用于指导杂病的临床证治,并在《金匮要略》中有“邪在于络,肌肤不仁”等关于络病的精辟论述。明清时期的医家喻昌、叶天士等大力发展该学说,提出了“久病、久瘀、久痛入络”“辛润通络”“虫类药通络”等重要理论,丰富了络病的理法方药,后经大批学者积极传承与创新,拓展了“脉络-血管系统疾病”“孙络-微血管病”等概念,使“络病”学说成为重要的病机概念之一。

“络病”学说从微观层面揭示了AS的病理机制,系统构建了AS的“络病”证治体系,对于AS的防治具有指导价值<sup>[13]</sup>。本文旨在将脉络与微血管的解剖结构与生理功能进行结合研究,探讨“络病”学说对AS斑块中的新生血管的认识及其在稳定AS易损斑块中的应用,期冀为临床治疗AS易损斑块拓宽思路。基于“络病”学说辨治动脉粥样硬化易损斑块机制见图1。

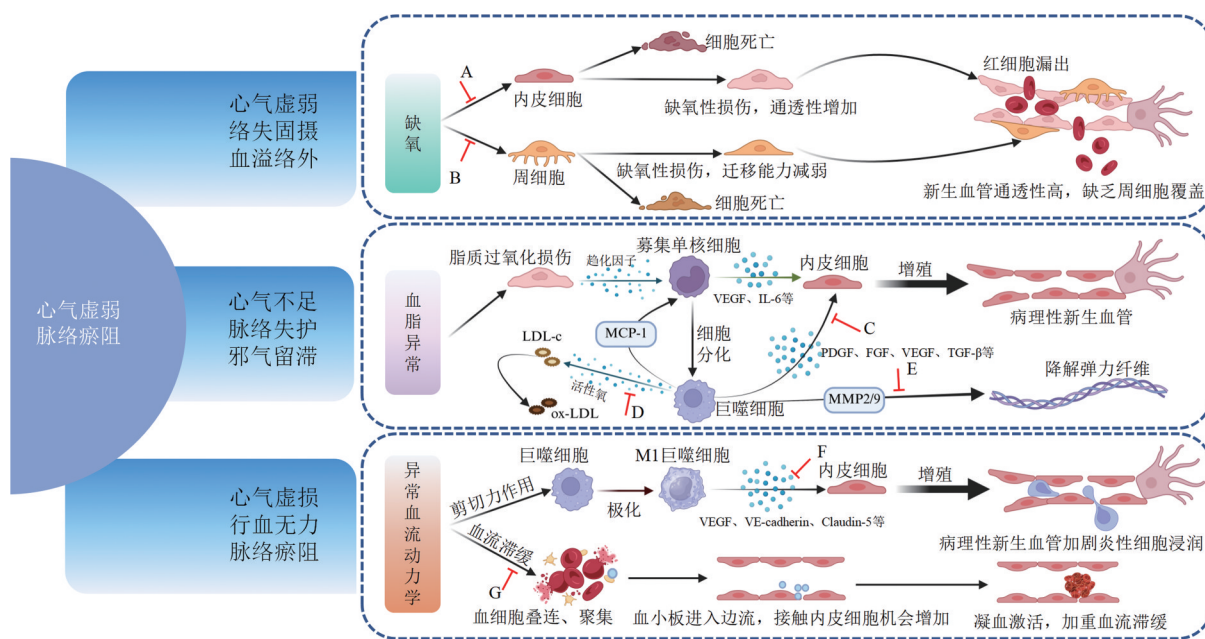
## 1 从络病学说认识AS斑块中的新生血管

**1.1 脉络与生理性新生血管** “络”的概念最早见于《黄帝内经》,《灵枢·脉度》曰:“经脉为里,支而横者为络”,指出脉络是经脉别出的分支,与经脉相互贯通。脉络细小,喻昌谓之“十二络生一百八十系络,系络生一百八十缠络,缠络生三万四千孙络”,极言其数目之多、分布之广,是机体各部之间相互联系的重要通道。脉络承接经脉而出,为“外内交通血气之径路”(《素问集注》),能够沟通内外、通行荣卫气血。脉络细小而分布广泛,是输注气血重要通道,其特点与小血管或微血管解剖结构与功能密切相似<sup>[14]</sup>。

新生血管属于微血管,在解剖结构上与脉络存在一定相似性<sup>[15]</sup>,新生血管是由于机体促血管生成与抗血管生成失衡而生成,主要分为生理性新生血管与病理性新生血管,其中生理性新生血管是机体为防止低氧导致组织坏死,通过已存在的血管化组织分泌促血管生成因子介导生成的结构微小的血管。同时,血管生成素(Ang)-1与Ang-2相互抑制、竞争性地与酪氨酸蛋白激酶受体(Tie)-2结合,从而调控血管新生,使得此类型血管生成规则而有序<sup>[16]</sup>。生理性新生血管能够增加血流供应,改善动脉壁供氧状态<sup>[17]</sup>,与脉络输注气血、濡养机体组织的功能相呼应。

**1.2 病络与病理性新生血管** 《临证指南医案》中记载“初为气结在经,久则血伤入络”,揭示了久病入络的发展规律,《素问·气穴论》记载脉络能“以溢奇邪,以通荣卫”,指出脉络为营卫气血贯通之处,又为抵御邪气之所,故易为邪气侵袭<sup>[18]</sup>。“经盛入络,络盛返经,留连不已”(《医门法律·络脉论》),若邪气羁留,血脉相传,则入络为病,致脉络“日渐瘀痹”。王永炎院士指出“络有常有变,常则通,变则病,病则必有‘病络’生,病络生则‘络病’成”<sup>[13]</sup>,提示脉络以通畅为常,以瘀阻为变,若脉络瘀阻则易变生病理性脉络,即“病络”,病络由于瘀血阻滞而无法输注气血,反致邪气留滞而不能溢泻。

AS斑块中的病理性新生血管是机体在炎症、缺氧状态下,缺氧诱导因子(HIFs)、血管内皮生长因子(VEGF)、血小板源性生长因子(PDGF)家族、转化生长因子(TGF)家族等促血管生成因子持续刺激内皮细胞增殖而生成的新生微血管<sup>[19]</sup>。病理性新生血管的管腔仅由少量不成熟内皮细胞构成,缺乏完整基膜,周细胞覆盖不足或丧失,周围缺少结缔组织支撑,细胞间连接不紧密、血管通透性高,不仅无法作为运



注:A.抑制内皮细胞缺氧损伤与凋亡;B.抑制周细胞缺氧损伤与凋亡;C.抑制巨噬细胞介导的病理性新生血管生成;D.抑制LDL氧化为ox-LDL;E.抑制弹性纤维降解;F.抑制M1巨噬细胞介导的病理性新生血管生成;G.降低血液黏度

图1 基于“络病”学说辨治动脉粥样硬化易损斑块机制

Fig. 1 Mechanism of Differentiation and Treatment of Vulnerable Atherosclerotic Plaque Based on "Collateral Disease" Theory

输营养物质的通道,反而加剧了斑块内的脂质沉积和炎性细胞浸润<sup>[20-22]</sup>,这与病络无法输注气血,邪气留滞而难以溢泻的病理特点表现出高度相似性。

在络病学说的指导下,笔者探讨了脉络与生理性新生血管在解剖结构与输注气血的生理功能等方面的联系,同时认识到病理性新生血管易发生红细胞渗漏及加剧局部炎症反应的病理特点,与病络无法运输气血及邪气留滞难以溢泻的病理状态相似。并以此为立论基础,对AS易损斑块的病机进行探讨。

## 2 “心气虚弱,脉络瘀阻”是AS易损斑块的核心病机

**2.1 “心气虚弱,络失固摄,血溢络外”是AS易损斑块形成的关键因素** 《灵枢·决气》曰:“壅遏营气,令无所避,是谓脉”,《灵枢·邪客》云:“营气者,泌其津液,注之于脉,以化为血”,血脉本为心所主,营气在脉中运行而不外溢,有赖于心气之约束、壅遏,“心主血分,血分之阴伤,则心气为之不宁”(《血证论》),由于AS通常在中老年时期出现临床症状,中老年人“心气始衰……血气懈惰”(《灵枢·天年》),心气虚弱失于固摄络中之营血,营血不能顺从脉络循行而外溢,“孙络外溢,则络有留血”(《素问·调经论》),病络中之血因外溢而留止,局部气血运行阻滞加剧,心气又随营血外溢而耗散,加重心气虚损,虚瘀相互搏结,心气愈耗,瘀阻愈重。

气虚失摄,络血外溢,从现代医学角度来看,与病理性新生血管通透性高,导致红细胞渗漏的机制相通。斑块内新生血管因成熟不足而存在结构与功能障碍,其高通透性导致红细胞渗漏而引起斑块内出血,是易损斑块形成的直接原因<sup>[23]</sup>,现代研究发现新生血管成熟不足可能与内皮细胞损伤、周细胞覆盖率不足有关<sup>[24]</sup>。内皮细胞在血管新生中具有重要作用,缺血、缺氧部位的血运重建依赖于附近组织中成

熟的內皮细胞增殖,在缺氧或炎症状态下,HIFs、VEGF、內皮一氧化氮合酶(eNOS)等促血管生成因子刺激內皮细胞增殖介导血管新生,若內皮细胞被损伤,会导致新生血管成熟不足,通透性增高。研究发现心气虚血瘀证模型大鼠在缺血缺氧时,內皮细胞过表达选择素与黏附分子募集白细胞,而血管壁黏附的白细胞分泌蛋白酶和过氧化物,损伤內皮细胞,并降解细胞间连接蛋白,导致新生血管成熟不足,通透性增高<sup>[25]</sup>。周细胞覆盖于內皮细胞周围以维持血管形态,并参与新生血管生成,能通过产生Ang-1上调內皮细胞连接蛋白的表达水平,稳定內皮细胞间紧密连接,减少新生血管渗漏<sup>[26-27]</sup>,其数目与功能及对新生血管的覆盖率对新生血管的成熟有较大影响(见增强出版附加材料)。有研究发现气虚血瘀证患者的血管在缺少血液灌注的条件下存在周细胞损伤,周细胞数量明显减少且功能异常,对新生血管的覆盖率明显下降,导致新生血管成熟不足,通透性增高<sup>[28-29]</sup>。

**2.2 “心气不足,脉络失护,邪气留滞”是AS斑块不稳定的重要机制** 心主诸血脉,以心气为护卫,“心气足而邪不能侵”(《伤寒辨证录》)。《灵枢·百病始生》云:“两虚相得,乃客其形”,AS患者因心气不足,血行不畅,瘀血阻于络中而难以疏通,血流不通导致脉络无法溢泻邪气。《灵枢·邪客》曰:“真气之所过,血络之所游,邪气恶血,固不得留止,住留则伤经络”今心气虚弱,邪气恶血留连于脉络之中,正邪相引,搏击于病处,心气欲与邪气相抗争而不能,正邪之间的平衡被打破,“邪恶之气,因得干止”(《圣济总录》),正气虚则脉络失于顾护而成病络,邪气留连病络,邪气留滞愈盛,则心气因之愈虚,心气愈虚则络中瘀阻愈重。

气虚失护,邪气滞络,与內皮细胞被脂质损伤后,炎性细



胞浸润并介导血管新生,加剧病灶炎症反应的病理变化相似。炎症反应贯穿AS全过程,当脂质损伤内皮细胞,使其通透性增加,加剧低密度脂蛋白(LDL)沉积于动脉内膜,LDL刺激内皮细胞表达黏附分子,促进炎性细胞浸润。同时,LDL被内皮细胞氧化修饰为氧化(ox)-LDL,趋化并募集炎性细胞,刺激炎性细胞释放各种促血管生成因子,诱导病理性血管生成,是导致AS斑块不稳定的重要机制<sup>[30]</sup>。单核-巨噬细胞是参与病理性血管生成的代表性炎性细胞,当血管内皮细胞被血中的脂质损伤并激活后,会分泌单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)募集单核细胞,单核细胞通过释放白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF)、VEGF等,刺激内皮细胞增殖、迁移,导致病理性血管生成<sup>[31]</sup>。巨噬细胞在AS早期多源自单核细胞,随着疾病进展,斑块内巨噬细胞自身增殖成为AS后期巨噬细胞的主要来源<sup>[32]</sup>。M0巨噬细胞在多因素刺激下极化为M1型巨噬细胞,M1型巨噬细胞能释放PDGF、成纤维细胞生长因子(FGF)、VEGF、TGF- $\beta$ 等,诱导病理性血管生成,还能释放IL-1 $\beta$ 、TNF等介导炎症细胞浸润,加剧炎症反应,同时产生MCP-1介导单核细胞浸润<sup>[33]</sup>。M1型巨噬细胞还会释放活性氧化LDL,同时其表面高表达CD36,使大量ox-LDL被吞噬,而ox-LDL能促进M0巨噬细胞向M1型极化,从而加剧炎症反应。此外,M1型巨噬细胞表达基质金属蛋白酶(MMP)-2、MMP-9降解细胞外基质,削弱纤维帽强度,导致斑块不稳定<sup>[34]</sup>。邓彬等<sup>[35]</sup>发现气虚血瘀证冠心病患者的血清存在IL-8高表达,IL-8通过激活巨噬细胞极化为M<sub>1</sub>型亚群,同时促进巨噬细胞表达MMP-2、MMP-9,导致斑块易损<sup>[36]</sup>。

**2.3 “心气虚损,行血无力,脉络瘀阻”是AS斑块稳定性降低的重要因素** 《素问·五脏生成篇》曰:“诸血者,皆属于心”,《素问·痿论》又云:“心主身之血脉”,意在强调心气推动血液周流全身,保持脉道滑利通畅的功能。心气是心脏发挥推动血行的功能的媒介与动力,心气充盛则血流畅通而脉道滑利,方能运行血液周流全身,而AS患者心气虚弱,行血无力,血流不畅则脉道为瘀血所阻,“病久入深,营卫之行涩,经络失疏故不通”(《素问·痹论》),瘀血久留而不去,营卫气血运行涩滞不畅,脉络失于疏通,脉道失于滑利通畅,“瘀血不去,新血且无生机”(《血证论·瘀血》),瘀血并无营养之功,当泻而不能泻,反致新血不能复来,久则瘀痹不通。

气虚不行,血滞脉络,这与血流剪切力降低及血流滞缓的病理改变有相似之处。血流动力学异常被认为是AS易损斑块形成的关键因素,血流剪切力与血流速度是其中重要的参数。血流剪切力是指血流作用于血管壁单位面积的力,由于AS斑块形成导致动脉管腔狭窄,该部位血流速度变慢,血流剪切力随之减小。而低血流剪切力会上调斑块中巨噬细胞表达一氧化氮合酶、干扰素调节因子-5等,促进巨噬细胞极化为M1型,通过释放蛋白酶与促血管生成因子,诱导血管新生<sup>[37]</sup>。此外,低血流剪切力增强了MMPs的活性,导致纤维帽强度被削弱,促进易损斑块形成<sup>[38]</sup>。王南丁等<sup>[39]</sup>进行气虚血瘀证AS小鼠造模时发现,AS易损斑块的形成可能与发生病变的部位的动脉内径变小,血流剪切力降低有关。

而血流速度是指血液中一个质点在血管内移动的线速度,当血液黏滞度较高时,血流速度滞缓,使得血小板进入边流,与血管内膜接触、激活凝血的机会增加。流动缓慢的血流使得局部少量凝血活性物质不易被稀释及转运,易在局部堆积并达到凝血过程所必须的浓度而活化,启动凝血过程,加重血流滞缓的病理状态。同时血流缓慢也是内皮细胞缺氧受损而发生功能障碍的重要原因。此外,血流缓慢还会加剧AS斑块的炎性细胞浸润与细胞因子聚集,对于AS斑块的治疗极为不利(见增强出版附加材料)。魏佳明等<sup>[40]</sup>进行心气虚血瘀证造模时,发现模型兔的全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度等血液流变学指标均出现明显升高,提示心气虚血瘀证模型兔存在血流滞缓的病理状态。

### 3 从络病学说论治AS易损斑块

AS易损斑块的病机为心气虚弱、脉络瘀阻,病位在脉络,当以治络为本。叶天士指出“大凡络病,通补最宜”,因脉络以通畅为本,心气为脉络之顾护,因此治疗时当紧扣病机,兼顾通络活血与补益心气,而通补之法根据病机有所偏重,若治脉络瘀阻则重在活血通络,疗心气虚弱应以益气畅络为先。

**3.1 血活则络瘀自除** “平人之血,畅行脉络,充达肌肤,流通无滞,是谓循经”(《血证论》),脉络是灌注气血的重要通道,以始终保持畅通为要义。然而病络是瘀阻之脉络,瘀血固不能循经,“不能加于好血,而反阻新血之化机”,堵塞其气血之往来,故《血证论》云:“凡血证,总以去瘀为要”,与叶天士所述“络病需治血”之义相同。通络的关键在于治血,治血的要义是祛瘀,“瘀行则血活”(《本草备要》),“调其血,导达其经脉”(《医学心悟》),待气血周流、灌溉五脏,络瘀既祛、心气已盛,则脉络得治而病络无从变生。有医家通过对既往治疗AS的中药处方进行中药频次分析,结果显示活血化瘀功效中药占比高于其他功效中药,这体现了中医医家治疗AS时尤为注重祛除瘀血的思想,而活血化瘀中药中丹参、川芎、红花、水蛭、桃仁等为高频药物<sup>[41]</sup>。

丹参为心经血分药,具有活血祛瘀、通经止痛功效,能“破宿血生新血……调经脉神品”(《本经逢原》),长于活血而无迫血伤血之虞。刘文杰等<sup>[42]</sup>经实验证明丹参能够明显提高损伤周细胞的增殖能力及周细胞迁移率,抑制周细胞凋亡,另有研究发现丹参还能激活Janus酪氨酸蛋白激酶2(JAK2)/信号转导及转录激活因子3(STAT3)信号通路,提高缺血缺氧部位的周细胞覆盖率,增加成熟的新生血管的数目,这提示丹参能够促进新生血管成熟,稳定其形态,降低其高通透性,减少细胞渗漏,发挥稳定斑块的作用<sup>[43]</sup>。

瘀血留止,“法当及时消导,俾其速散,气行则愈”(《医学心悟》),川芎于活血化瘀之中兼能行气,为“血中之气药”,气行疾则血行速,其行气活血通络之力尤甚,能周流全身之血气。研究发现川芎能提高HPL-C水平,抑制动脉壁血管细胞黏附分子(VCAM)-1的表达,从而减少单核-巨噬细胞在动脉壁的黏附与聚集,抑制炎症反应<sup>[44-45]</sup>。袁蓉等<sup>[46]</sup>经实验发现川芎能够通过调控VGEF2的表达水平,从而抑制病理性血管生成,减小斑块面积,提高斑块稳定性。

“辛温通络”是叶天士治疗络瘀的基本大法之一,而红花

“色红入血,为通瘀活血要剂”(《本草求真》),其性味辛温能温煦气血、行气血,通络之力强,正合“辛温通络”之义。研究发现红花能够显著降低血液黏度、对抗血小板聚集,减少内皮细胞的缺氧损伤<sup>[47]</sup>,刘淑玲等<sup>[48]</sup>经实验发现红花还能降低MMP-9、HIF-1 $\alpha$ 、VEGF、VCAM-1、血小板第4因子(PF4)的表达水平,抑制缺氧诱导的病理性血管新生,红花既能促进气血运行,改善血液黏滞的病理状态,另一方面又能顾护脉络脉道,减少细胞外基质降解,提高斑块稳定性,两擅其功。

运用虫类药逐瘀通络是中医医家治疗AS的特色,叶天士言:“飞者升,走者降,血无凝著,气可宣通”,水蛭为虫类,其走窜搜剔之性极强,尤善于入络中破血消瘀,《本草便读》云其能“寻经络搜邪摩积”,极言其活血通络之功。现代药理研究发现水蛭素具有拮抗血小板聚集、降低全血比黏度等药理作用<sup>[49-51]</sup>;其胃蛋白酶水解物能够降低TNF- $\alpha$ 诱导的内皮功能障碍相关分子mRNA表达水平;还能升高HDL-C的水平,减少体内脂质沉积,减少粥样斑块内胶原纤维增生、胆固醇结晶,从而促进斑块消退。

瘀血有不耐攻伐者,缓中伐邪,治当遵从叶天士“辛润宣通”之法,桃仁质地温润不燥,味辛、苦而甘,其苦能泄滞血,辛能散结,甘以生新血,温以行瘀血,所以为“蓄血必需之药”(《本草求真》)。研究发现桃仁能够调节血管内皮细胞功能,改善血管微环境,显著抑制血小板聚集,具有抗血栓形成、促进新生血管成熟及修复组织的作用,从而稳定新生血管形态,发挥稳定易损斑块的作用<sup>[52]</sup>。

丹参汤能够活血通络,补益心气,正契合AS易损斑块的病机,方中以丹参入心通络活血,黄芪补气、气旺血行,紫参、刺蒺藜祛瘀通络,炙甘草和中益气,调和诸药,攻瘀邪而不伤正气,全方有活血通络兼顾补益正气之妙。现代研究表明,丹参汤中的主要有效成分丹酚酸B(Sal-B)通过抑制周细胞中c-Jun氨基末端激酶(JNK)介导的信号通路,增强细胞活力及增高Ang-1的表达水平<sup>[53]</sup>。此外,Sal-B能够抑制周细胞Yes相关蛋白(YAP)/JNK的蛋白表达,改善细胞凋亡状态,并且丹参汤中的另一有效成分黄芪甲苷(AS-IV)能够增强周细胞的生物学功能<sup>[54]</sup>,这意味着丹参汤可能通过调节周细胞分泌功能发挥拮抗AS的作用。

血府逐瘀汤是活血通络化瘀之名方,方中赤芍活血化瘀,白芍缓脉络绌急而止痛,柴胡、枳壳疏肝行气,配伍桃仁、红花温润活血通络,四物汤功善养血,再入川芎活血行气,佐以桔梗、牛膝引药力上行下达,血活则气行无碍,气畅则瘀血难生,而脉为血之府,血府逐瘀汤尤能疏通周身血脉中之瘀,有血气并治、寓疏于通之妙。郭义等<sup>[55]</sup>发现血府逐瘀汤能减少细胞外基质降解,促进周细胞募集,促进新生血管成熟,降低新生血管通透性,从而稳定易损斑块。

活络效灵丹出自《医学衷中参西录》,方中乳香、没药活血化瘀通络,三七活血化瘀、通络止痛,配伍丹参增强活血养血之力,以求祛瘀不伤血、养血不留瘀,原著称活络效灵丹“善入血分,通经络”,“于流通气血中,大具融化气血之力”。郑彩杏等<sup>[56]</sup>经实验发现活络效灵丹通过调控JNK、B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)、Bcl-2相关X蛋白(Bax)、胱天蛋白酶

(Caspase)-9、Caspase-3蛋白及其m-RNA表达,抑制TNF- $\alpha$ 、IL-6的释放,减轻炎症反应对内皮细胞的损伤及过度刺激,抑制内皮细胞凋亡,发挥保护内皮细胞功能的作用。耿涛等<sup>[57]</sup>发现本方还能提高AS小鼠主动脉组织表达小窝蛋白1(Cav-1)mRNA、B类清道夫受体1(SR-B I)mRNA的能力,提高细胞内胆固醇流出的能力,这提示活络效灵丹能够改善斑块微环境,抑制斑块内病理性血管新生,提高斑块稳定性。

综上,活血通络中药及复方能疏通病络之瘀阻,促进气血流通,祛除瘀血以减轻脉络损伤,恢复脉络输注气血的功能,待瘀血得以祛除,新血载心气来复,则邪气去而正自安。其作用机制可能为降低血液黏度、对抗血小板聚集,降低血清TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8等炎症介质水平,降低MMP-9、HIF-1 $\alpha$ 、VEGF、VCAM-1、PF4等细胞因子的表达水平等,从而纠正血流滞缓的病理状态,抑制炎症反应,改善斑块微环境,减少内皮细胞与周细胞损伤,抑制细胞外基质的降解,减少病理性新生血管生成,发挥稳定斑块的作用。见表1。

**3.2 气足则络病自宁** 脉络以通畅为第一要义,而心气充盛是保持脉络通畅、脉道滑利,与发挥输注气血功能的前提,心气虚弱是导致脉络瘀阻、络血外溢、邪气侵袭的关键原因,《成方便读》指出:“有形之血不能速生,无形之气所当急固”,心气充足则血运调畅,瘀血不生则病无由入络,临床常用的益气中药有人参、黄芪、白术、甘草、红景天等<sup>[41]</sup>。

人参味甘性温,能入心经,尤以补气见长,被誉为“补气第一药”。人参不独善补心气,尤能补益宗气,以宗气为胸中之大气,能贯心脉助心行血,盖心气与宗气旺,则气行血活,血脉自能常通,故《本草备要》称人参能“通经活血,则脉自生”,是暗寓通络之用于补益心气与宗气之中也。有研究发现人参皂苷F<sub>1</sub>能通过激活胰岛素样生长因子-1(IGF-1)/IGF1R通路,促进周细胞的募集,改善内皮细胞连接紧密性,从而降低新生血管的通透性、减少血液渗漏,提高斑块的稳定性<sup>[58]</sup>。

“食气入胃,浊气归心,淫精于脉”(《素问·经脉别论》),心气之本源于中焦,脾胃强健有利于补益心气,心气充盛亦能有助于气血周流,使气血生化无穷,故健脾益气即能补心气。黄芪为补气“要药”,又能健脾燥湿,通过增强脾胃运化之力,使水谷化生精微,令心脏受中焦精微之气,通过补益脾气以资气血生化之源从而补益心气,有利于增强心气流通血脉。研究发现,黄芪能在缺血、缺氧条件下,通过激活磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路,上调VEGF的表达水平,同时增加红细胞的数目,提高周细胞覆盖率,增加内皮细胞间连接的紧密性,从而促进新生血管成熟,稳定新生血管的形态<sup>[59-60]</sup>。

白术与黄芪虽有健脾气以补心气的同工之妙,而白术长于“补中焦除湿”(《本草蒙筌》)。湿气除则清气独留中焦,心脏与诸血脉则受清气,心气既清明,断无邪恶之气损伤脉络之理,故白术之功在于使心气清明。张匣等<sup>[61]</sup>发现白术能够调控巨噬细胞极化平衡,保护血管内皮细胞,同时抑制内皮细胞黏附分子、IL-6、MMP-9的表达,改善巨噬细胞泡沫化的炎症反应,从而提高斑块的稳定性。

甘草能入心经,味甘故能补益,其性平而不寒不燥,是平



表 1 活血通络方药相关研究  
Table 1 Related research on traditional Chinese medicine and prescription of promoting blood circulation and unblocking collaterals

| 中药/复方 | 单体/提取物     | 通路靶点                                          | 作用机制                                                                                                                          | 文献      |
|-------|------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 丹参    | 丹参多酚酸      | Bax/Bcl-2、JAK2/STAT3                          | 抑制促凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,提高抗凋亡蛋白 Bax 的表达,促进周细胞存活;激活 JAK2/STAT3 通路,提高新生血管周细胞覆盖率                                                       | [42-43] |
| 川芎    | 川芎嗪        | ABCA1/ABCG1、TNF- $\alpha$ /VCAM-1、VEGFR2      | 上调 ABCA1 和 ABCG1,减少 ox-LDL 诱导的胆固醇沉积和泡沫细胞形成;提高 HPL-C 水平,抑制 VCAM-1 的表达,发挥抗炎作用;降低 VEGFR2 的表达水平,抑制病理性血管生成                         | [44-46] |
| 红花    | 红花黄素       | HIF-1 $\alpha$ /VEGF/VCAM-1/PF4               | 降低 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF、VCAM-1 和 PF4 的表达水平,抑制缺氧诱导的病理性血管新生                                                                     | [47-48] |
| 水蛭    | 水蛭素        | TNF- $\alpha$ /p38 MAPK                       | 降低 TNF- $\alpha$ 诱导的内皮功能障碍相关分子 mRNA 的表达水平;升高 HDL-C                                                                            | [49-51] |
| 桃仁    | 桃仁提取物      | NF- $\kappa$ B/COX-2                          | 阻断 NF- $\kappa$ B/COX-2 通路,抑制 TNF- $\alpha$ 、IL-6 的表达水平                                                                       | [52]    |
| 丹参汤   | 丹酚酸 B、黄芪甲苷 | YAP/JNK                                       | 抑制 JNK 介导的信号通路,提高 Ang-1 的表达水平;增强周细胞的生物学功能                                                                                     | [53-54] |
| 血府逐瘀汤 | 生药水煎液      | IL-1 $\beta$ 、MMPs、VEGF、FGF、TGF               | 抑制 IL-1 $\beta$ 诱导的炎症介质和基质降解蛋白酶,调节 VEGF、FGF 和 TGF 蛋白表达,募集周细胞,促进新生血管成熟                                                         | [55]    |
| 活络效灵丹 | 生药水煎液      | JNK/Bcl-2/Bax/Caspase-9/Caspase-3、Cav-1/SR-BI | 调控 JNK/Bcl-2/Bax/Caspase-9/Caspase-3 蛋白及其 mRNA 表达,抑制 TNF- $\alpha$ 、IL-6 的释放,减轻炎症反应;提高 Cav-1 mRNA、SR-BI mRNA 的表达水平;促进细胞内胆固醇流出 | [56-57] |

补心气之品,心气足则主明而下安,故仲景以炙甘草汤又名“复脉汤”,是誉其能益心气而“通经脉”(《名医别录》)。又归脾经,能以补益定中州脾土,中焦生化无穷则心气亦得其化源,明·李时珍谓之“普治百邪,得王道之化”,如此则心气充盛,血脉焉能瘀阻。肖刚等<sup>[62]</sup>发现甘草甜素能够抑制炎症反应与氧化应激对内皮细胞紧密连接的破坏,改善血管通透性。张艳等<sup>[63]</sup>发现甘草苷对内皮细胞缺氧损伤有显著保护作用。另有研究提示异甘草素还能抑制 MMP-2 释放,从而降低血管高通透性<sup>[64]</sup>。

红景天味甘、苦,性平,善于益心气而活血通脉,《本草从新》谓之“纯阴之品,独入离宫”,其活血通脉之用无不由其益气之功,脉道通畅更有助于心气游于血脉,促进气血流通,有标本兼顾之妙用。研究发现红景天苷能够显著拮抗 ox-LDL 诱导的细胞衰老,改善内皮细胞功能障碍,从而延缓 AS 发生<sup>[65]</sup>。另有研究者经实验发现红景天苷能够诱导内皮细胞增殖,促进功能正常的新生血管生成<sup>[66]</sup>。

清·王清任誉黄芪赤风汤“能使周身之气通而不滞,血后面不瘀,气通血活。”是知心气为血行之本,络病多源于瘀血,故方中以二两黄芪为君大补心气,气旺血行则少有瘀血停滞之患,又入赤芍一钱活血化瘀,助君药行血之功,用防风一钱,大抵以防风“循诸经之药以为追随”(《本草求真》),诸药共奏益气通络之功。研究发现,黄芪赤风汤能降低血清 IL-6、IL-1 $\beta$ 、MMP-9 的水平,抑制炎症反应,增强细胞间紧密连接,降低血管通透性,从而提高斑块的稳定性<sup>[67]</sup>。

补阳还五汤是益气畅络的代表方,方中以大剂量黄芪为君药功专补益正气,配桃红四物汤补血活血、行气通络,开脉络之瘀痹,伍地龙入络搜剔瘀血以活络,共奏益气通络、养血活血之功。杨琳等<sup>[68]</sup>发现补阳还五汤能促进相对稳定、成熟的新生血管数目增加,使新生血管形成细胞间紧密连接,降

低其高通透性,减少红细胞渗漏,减少斑块内出血,从而发挥稳定易损斑块的作用。

综上,益气畅络中药及复方能够补益心气之虚弱,心气得补方能充盛于脉络,一方面能够增强心气对脉道的顾护作用,保持血脉滑利通畅,另一方面可以内固营血与运气周流,恢复脉络输注气血的功能,同时,健运中焦以补益心气,能够使心气清明,有助于调畅气血,脉络得新血濡养与心气顾护,能够减少邪气对脉道结构的损伤。其作用机制可能与促进周细胞的募集、提高周细胞覆盖率,调控巨噬细胞极化平衡,保护血管内皮细胞,同时抑制内皮细胞释放黏附分子、IL-6、MMP-9 等,改善巨噬细胞泡沫化的炎症反应等有关,能够稳定新生血管形态,增加内皮细胞间连接,降低其高通透性,减少红细胞渗漏,促进新生血管成熟,发挥稳定斑块的作用。见表 2。

#### 4 小结

AS 易损斑块破裂是导致急性心脑血管意外事件的主要原因,而斑块不稳定与 AS 斑块内大量病理性血管新生密切相关,调控病理性新生血管生成对于防治 AS 易损斑块具有重要意义。络病学说是中医学重要的病机学说,其“久病入络”“久瘀入络”等病机思想对于 AS 具有指导价值,笔者从络病学说视域下认识到病理性新生血管存在与“病络”无法输注气血及溢泻邪气的相似的病理特点,为从络病学说认识 AS 易损斑块的病机及辨治奠定了基础。

在络病学说视阈下,通过对 AS 易损斑块“心气虚弱,脉络瘀阻”病机的分析,笔者发现,“心气虚弱,络失固摄,血溢络外”的科学内涵可能为病理性新生血管成熟不足,易发生红细胞渗漏而引起斑块内出血,导致斑块易损;“心气不足,脉络失护,邪气留滞”表现为脂质诱导的炎症反应损伤内皮细胞,削弱斑块纤维帽,降低斑块稳定性;“心气虚损,行血无力,脉络瘀阻”与异常血流动力学诱导病理性血管生成及削

表2 益气畅络方药相关研究

Table 2 Related research on traditional Chinese medicine and prescription of benefiting Qi and unblocking collaterals

| 中药/复方 | 单体/提取物              | 通路靶点                                             | 作用机制                                                                                                                                                    | 文献      |
|-------|---------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 人参    | 人参皂苷 F <sub>1</sub> | IGF-1/IGF1R                                      | 能通过激活 IGF-1/IGF1R 通路,募集周细胞,改善内皮细胞连接紧密性                                                                                                                  | [58]    |
| 黄芪    | 黄芪甲苷、黄芪总皂苷          | PI3K/Akt/mTOR                                    | 激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,上调 VEGF 的表达水平,提高周细胞覆盖率,增加内皮细胞间连接紧密性                                                                                               | [59-60] |
| 白术    | 白术内酯                | 内皮细胞黏附分子、IL-6/MMP-9                              | 抑制内皮细胞黏附分子、IL-6、MMP-9 的表达,改善巨噬细胞泡沫化                                                                                                                     | [61]    |
| 甘草    | 甘草甜素、甘草苷、异甘草素       | NF- $\kappa$ B/Bcl-2/Bax、PKM2、Erk1/2             | 降低 COX-2/iNOS/ICAM-1/VCAM-1 mRNA 的表达水平,促进 ZO-1/Occludin、Claudin-5、Bcl-2 蛋白的表达,抑制 Bax 蛋白的表达,减少内皮细胞紧密连接丢失;调节丙酮酸激酶 M2 的活性,改善内皮细胞功能障碍;抑制 VEGF 的表达,减少病理性血管生成 | [62-64] |
| 红景天   | 红景天苷                | p66、p53 和 p21、AMPK/SIRT1                         | 拮抗 ox-LDL 诱导的细胞衰老,改善内皮细胞功能障碍;促进内皮细胞增殖,抑制氧化应激损伤                                                                                                          | [65-66] |
| 黄芪赤风汤 | 生药水煎液               | VEGF/VEGFR2/IL-6/IL-1 $\beta$ /MMP-9             | 促进 VEGF/VEGFR2 表达,促血管生成;降低 IL-6 和 IL-1 $\beta$ 含量,抑制炎症反应;降低模型大鼠血清 MMP-9 含量,促进细胞间紧密连接蛋白表达                                                                | [67]    |
| 补阳还五汤 | 生药水煎液               | TGF- $\beta$ <sub>1</sub> /Smad4/N-Cadherin 功能蛋白 | 激活 TGF- $\beta$ <sub>1</sub> /Smad4,启动 N-Cadherin 蛋白合成,增强细胞间紧密连接,促进新生血管成熟                                                                               | [68]    |

弱纤维帽的强度导致斑块不稳定的机制相似。

笔者紧扣 AS 易损斑块“心气虚弱,脉络瘀阻”的核心病机,提出了活血通络、益气畅络的治法,通过对临床常用中药与复方的讨论,发现活血通络中药与复方能够纠正血流滞缓的病理状态,抑制炎症反应,改善斑块微环境,减少内皮细胞与周细胞损伤,减少病理性新生血管生成,发挥稳定斑块的作用,而益气畅络中药与复方能够促进周细胞的募集、提高周细胞覆盖率,调控巨噬细胞极化平衡,保护血管内皮细胞功能,稳定新生血管形态,降低其高通透性,减少红细胞渗漏,促进新生血管成熟,发挥稳定斑块的作用,相关药理研究成果为临床用药提供了一定依据。但本研究对相关药物与复方的通路的各环节和作用靶点尚未完全明确,中医理论与现代研究的联系仍有不足,有待进一步进行更深层次的研究。

〔利益冲突〕 本文不存在任何利益冲突。

〔参考文献〕

[ 1 ] PAHWA R, JIALAL I. Atherosclerosis[EB/OL]. 2022-08-08. StatPearls. Treasure Island(FL): StatPearls Publishing, 2023.

[ 2 ] JEBARI-BENSLAIMAN S, GALICIA-GARCÍA U, LARREA-SEBAL A, et al. Pathophysiology of atherosclerosis[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(6): 3346.

[ 3 ] CHIORESCU R M, MOCAN M, INCEU A I, et al. Vulnerable atherosclerotic plaque: Is there a molecular signature?[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(21): 13638.

[ 4 ] CAMARÉ C, PUCELLE M, NÈGRE-SALVAYRE A, et al. Angiogenesis in the atherosclerotic plaque[J]. Redox Biol, 2017, 12: 18-34.

[ 5 ] SAKAMOTO A, SUWA K, KAWAKAMI R, et al. Significance of intra-plaque hemorrhage for the development of high-risk vulnerable plaque: Current understanding from basic to clinical points of view[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(17): 13298.

[ 6 ] ZHANG Y, CAO J, ZHOU J, et al. Plaque elasticity and

intraplaque neovascularisation on carotid artery ultrasound: A comparative histological study[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2021, 62(3): 358-366.

[ 7 ] PUYLAERT P, ROTH L, VAN PRAET M, et al. Effect of erythrophagocytosis-induced ferroptosis during angiogenesis in atherosclerotic plaques[J]. Angiogenesis, 2023, 26(4): 505-522.

[ 8 ] EMFIETZOGLOU M, MAVROGIANNIS M C, GARCÍA-GARCÍA H M, et al. Current toolset in predicting acute coronary thrombotic events: The "vulnerable plaque" in a "vulnerable patient" concept[J]. Life (Basel), 2023, 13(3): 696.

[ 9 ] 漆仲文, 李萌, 张军平. 从滋养血管成熟化探讨稳定动脉粥样硬化易损斑块的作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(7): 737-740.

QI Z W, LI M, ZHANG J P. Study on the role of vasa vasorum maturation in stabilizing vulnerable plaque of atherosclerosis[J]. Chin J Arterioscler, 2017, 25(7): 737-740.

[ 10 ] 梁万洪, 黎智文, 黄瑞莉, 等. 心灵丸对 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠动脉粥样硬化斑块及斑块内血管新生的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(9): 1088-1092.

LIANG W H, LI Z W, HUANG R L, et al. Effects of Xinlingwan on atherosclerosis and intraplaque angiogenesis of ApoE<sup>-/-</sup> mice[J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2019, 30(9): 1088-1092.

[ 11 ] 漆仲文, 李萌, 朱科, 等. 中医药干预动脉粥样硬化易损斑块的机制研究述评[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(1): 166-169.

QI Z W, LI M, ZHU K, et al. Review of the mechanism of Chinese medicine intervention on atherosclerotic vulnerable plaques[J]. China J Basic Med Tradit Chin Med, 2021, 27(1): 166-169.

[ 12 ] 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.

Cardiovascular Professional Committee, Doctor Society of

- Integrative Medicine, Chinese Medical Doctor Association; Cardiovascular Disease Branch, China Association of Chinese Medicine. Experts consensus on prevention and treatment of atherosclerosis by integrative medicine(2021)[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2022, 42(3): 287-293.
- [13] 尤良震, 赵晨, 张晓雨, 等. 病理理论下泛血管疾病中西医结合防治理论基础及实施思路[J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(11): 1392-1395.
- YOU L Z, ZHAO C, ZHANG X Y, et al. Theoretical basis and implementation of integrated traditional Chinese and Western medicine for prevention and treatment of pan-vascular diseases under abnormal collateral theory[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2022, 42(11): 1392-1395.
- [14] 李洁, 梁繁荣, 赵征宇. 络脉内涵的现代科学表达[J]. 中国针灸, 2006, 26(S1): 109-112.
- LI J, LIANG F R, ZHAO Z Y. Modern scientific expression of collateral connotation[J]. Chin Acupunct Moxib, 2006, 26(S1): 109-112.
- [15] 温伟, 赤艺, 谢蓓莉, 等. 芳香温通法治疗冠状动脉微血管功能障碍[J]. 中国中西医结合杂志, 2023, 43(5): 618-622.
- WEN W, CHI Y, XIE B L, et al. Treatment of coronary microvascular dysfunction with aromatic warming therapy[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2023, 43(5): 618-622.
- [16] DONG Y, ALONSO F, JAHJAH T, et al. MiR-155 regulates physiological angiogenesis but an miR-155-rich microenvironment disrupts the process by promoting unproductive endothelial sprouting[J]. Cell Mol Life Sci, 2022, 79(4): 208.
- [17] ZHANG Y X, JING M R, CAI C B, et al. Role of hydrogen sulphide in physiological and pathological angiogenesis[J]. Cell Prolif, 2023, 56(3): e13374.
- [18] 李红蓉, 吴以岭. 络病研究的传承与创新[J]. 南京中医药大学学报, 2022, 38(12): 1075-1085.
- LI H R, WU Y L. Inheritance and innovation of luobing research [J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2022, 38(12): 1075-1085.
- [19] SAKAMOTO A, SUWA K, KAWAKAMI R, et al. Significance of intra-plaque hemorrhage for the development of high-risk vulnerable plaque: Current understanding from basic to clinical points of view[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(17): 13298.
- [20] ZHANG Y, CAO J, ZHOU J, et al. Plaque elasticity and intraplaque neovascularisation on carotid artery ultrasound: A comparative histological study[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2021, 62(3): 358-366.
- [21] PUYLAERT P, ROTH L, VAN PRAET M, et al. Effect of erythrophagocytosis-induced ferroptosis during angiogenesis in atherosclerotic plaques[J]. Angiogenesis, 2023, 26(4): 505-522.
- [22] 李萌, 张军平, 朱科, 等. 新生滋养血管在动脉粥样硬化形成中的作用及临床意义[J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(1): 91-98.
- LI M, ZHANG J P, ZHU K, et al. Vasa vasorum in pathological process of atherosclerosis and clinical significance[J]. Chin J Arterioscler, 2018, 26(1): 91-98.
- [23] 陈叶飞, 吴旦斌, 孙英新, 等. 周细胞在相关疾病中的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2019, 32(08): 866-871.
- CHEN Y F, WU D B, SUN Y X, et al. Progress in research on pericytes of microvessels in related diseases [J]. J Med Postgraduates, 2019, 32(8): 866-871.
- [24] CHEN L, CUI Y, LI B, et al. Advanced glycation end products induce immature angiogenesis *in vivo* and *ex vivo* mouse models [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2020, 318(3): H519-H533.
- [25] 韩晶岩. 心气虚血瘀的科学内涵和芪参益气滴丸补气活血的作用机理[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2019, 21(2): 139-147.
- HAN J Y. Scientific connotation of cardiac Qi deficiency and stasis of blood, and the mechanism of Qishen Yiqi dropping pills in invigorating Qi and activating blood [J]. World Sci Technol Mod Tradit Chin Med, 2019, 21(2): 139-147.
- [26] 王惠琳, 蔡晨婕, 陈宇奕, 等. 周细胞在炎症性疾病中的研究进展[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2023, 43(3): 413-420.
- WANG H L, CAI C J, CHEN Y Y, et al. Research progress of pericytes in inflammatory diseases[J]. Acta Univ Med Nanjing: Nat Sci, 2023, 43(3): 413-420.
- [27] ZHANG M X, HUANG X Y, SONG Y, et al. *Astragalus propinquus* Schischkin and *Salvia miltiorrhiza* Bunge promote angiogenesis to treat myocardial ischemia via Ang-1/Tie-2/FAK pathway[J]. Front Pharmacol, 2023, 13: 1103557.
- [28] 陈红阳, 贾壮壮, 赵磊, 等. 益气活血组分黄芪甲苷配伍川芎嗪对脑缺血再灌注损伤大鼠神经血管单元的保护作用[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(21): 5312-5318.
- CHEN H Y, JIA Z Z, ZHAO L, et al. Protective effect of astragaloside IV, a component of benefiting Qi and activating blood circulation, combined with ligustrazine on neurovascular unit in rats with cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. Chin J Gerontol, 2022, 42(21): 5312-5318.
- [29] ZHANG Y, ZHANG X, WEI Q, et al. Activation of sigma-1 receptor enhanced pericyte survival via the interplay between apoptosis and autophagy: Implications for blood-brain barrier integrity in stroke[J]. Transl Stroke Res, 2020, 11(2): 267-287.
- [30] FAHEY E, DOYLE S L. IL-1 family cytokine regulation of vascular permeability and angiogenesis[J]. Front Immunol, 2019, 10: 1426.
- [31] 陈帅, 丁风华, 代杨, 等. 炎症细胞参与侧支循环形成的研究进展[J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2020, 40(3): 380-384.
- CHEN S, DING F H, DAI Y, et al. Research progress in involvement of inflammatory cells in formation of coronary collateral circulation[J]. J Shanghai Jiaotong Univ: Med Sci, 2020, 40(3): 380-384.
- [32] 郑翠翠, 赵瞳, 涂梦婷, 等. 巨噬细胞极化与动脉粥样硬化的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(5): 242-246.
- ZHENG C C, ZHAO T, TU M T, et al. Research progress of macrophage polarization and atherosclerosis[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2023, 41(5): 242-246.
- [33] ZHU J, LIU B, WANG Z, et al. Exosomes from nicotine-stimulated macrophages accelerate atherosclerosis through miR-21-3p/PTEN-mediated VSMC migration and proliferation



- [J]. *Theranostics*, 2019, 9(23): 6901-6919.
- [34] 魏秀容, 杨子江, 张秀娟. 巨噬细胞极化及其在临床疾病治疗中的潜在应用价值[J]. *生理科学进展*, 2024, 55(4): 296-303.
- WEI X R, YANG Z J, ZHANG X J. Macrophage polarization and its potential value in clinical disease treatment[J]. *Prog Physiol Sci*, 2024, 55(4): 296-303.
- [35] 邓彬, 陶陶, 王宏, 等. 复方丹参滴丸对气虚血瘀型冠心病患者三维超声心动图变化及白细胞衍生炎症指标的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2025, 43(3): 219-222.
- DENG B, TAO T, WANG H, et al. Effect of compound Danshen dropping pills on changes of three dimensional echocardiogram and white blood cell derived inflammatory indicators in patients with coronary heart disease of Qi deficiency and blood stasis type[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2025, 43(2): 219-222.
- [36] FOUSEK K, HORN LA, PALENA C. Interleukin-8: A chemokine at the intersection of cancer plasticity, angiogenesis, and immune suppression[J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 219: 107692.
- [37] 张苏慧, 张颖倩, 惠辉, 等. 流体剪切力作用于单核-巨噬细胞对动脉粥样硬化的影响[J]. *临床心血管病杂志*, 2022, 38(5): 412-417.
- ZHANG S H, ZHANG Y Q, HUI H, et al. Effects of fluid shear stress on monocytes/macrophages in atherosclerosis[J]. *J Clin Cardiol*, 2022, 38(5): 412-417.
- [38] 彭成秀, 陈含笑, 曾语涵, 等. 生物力学因素调控动脉粥样硬化斑块内血管新生的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2025, 33(2): 102-107.
- PENG C X, CHEN H X, ZENG Y H, et al. Advance in biomechanical factors regulating angiogenesis in atherosclerotic plaques[J]. *Chin J Arterioscler*, 2025, 33(2): 102-107.
- [39] 王南丁, 王文杰, 王新冰, 等. 芪丹通脉片对ApoE<sup>-/-</sup>小鼠动脉粥样硬化易损斑块TLR4/NF- $\kappa$ B信号转导通路的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2019, 39(8): 971-977.
- WANG N D, WANG W J, WANG X B, et al. Effect of Qidan Tongmai tablet on TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway in ApoE<sup>-/-</sup> mice with atherosclerotic vulnerable plaque[J]. *Chin J Inter Tradit Chin West Med*, 2019, 39(8): 971-977.
- [40] 魏佳明, 刘承鑫, 李卉, 等. 益心泰有效组分干预慢性心力衰竭心气虚兼血瘀水停证兔的疗效及作用机制研究[J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(12): 5748-5753.
- WEI J M, LIU C X, LI H, et al. Therapeutic effect and mechanism of the effective components of Yixintai in chronic heart failure rabbits with heart-Qi deficiency complicated blood stasis and edema syndrome[J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2023, 38(12): 5748-5753.
- [41] 狄培琰, 康乐, 孟驿佳, 等. 基于数据挖掘和网络药理学的中医药治疗动脉粥样硬化用药规律及特点分析[J]. *中药药理与临床*, 2023, 39(1): 85-92.
- DI P Y, KANG L, MENG Y J, et al. Medication regularity and characteristics analysis of Chinese medicine in the treatment of atherosclerosis based on data mining and network pharmacology[J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2023, 39(1): 85-92.
- [42] 刘文杰, 袁庆, 张彤, 等. 注射用丹参多酚酸对周细胞增殖与迁移和凋亡的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(1): 27-30.
- LIU W J, YUAN Q, ZHANG T, et al. Effect of Salvianolic acid for injection on the proliferation, migration and apoptosis of pericytes in vitro[J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2021, 37(1): 27-30.
- [43] LI Y, ZHANG X, CUI L, et al. Salvianolic acids enhance cerebral angiogenesis and neurological recovery by activating JAK2/STAT3 signaling pathway after ischemic stroke in mice[J]. *J Neurochem*, 2017, 143(1): 87-99.
- [44] MEI J, XU F, ZHOU Q, et al. Tetramethylpyrazine and paeoniflorin synergistically attenuate cholesterol efflux in macrophage cells via enhancing ABCA1 and ABCG1 expression[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 4304790.
- [45] 潘杨, 周明学, 郭家娟. 益气活血中药防治动脉粥样硬化的研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2021, 27(2): 362-366.
- PAN Y, ZHOU M X, GUO J J. Research progress on prevention and treatment of atherosclerosis with Yiqi Huoxue herbs[J]. *China J Basic Med Tradit Chin Med*, 2021, 27(2): 362-366.
- [46] 袁蓉, 陈敏, 信琪琪, 等. 川芎嗪对动脉粥样硬化小鼠血管新生的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(5): 2250-2254.
- YUAN R, CHEN M, XIN Q Q, et al. Effects of tetramethylpyrazine on angiogenesis in atherosclerosis mice[J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2019, 34(5): 2250-2254.
- [47] 王佐梅, 肖洪彬, 李雪莹, 等. 中药红花的药理作用及临床应用研究进展[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(11): 6608-6611.
- WANG Z M, XIAO H B, LI X Y, et al. Research progress on pharmacological actions and clinical applications of Carthami Flos[J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2021, 36(11): 6608-6611.
- [48] 刘淑玲, 蔡海荣, 蔡鑫桂, 等. 红花黄色素对高脂血症家兔抗动脉硬化化的作用[J]. *国际药学研究杂志*, 2018, 45(8): 603-610.
- LIU S L, CAI H R, CAI X J, et al. Effect of safflower yellow on atherosclerosis in rabbits with hyperlipidemia[J]. *J Int Pharm Res*, 2018, 45(8): 603-610.
- [49] 姜秋, 王玲娜, 刘谦等. 水蛭的炮制历史沿革、化学成分及药理作用研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(21): 5806-5816.
- JIANG Q, WANG L N, LIU Q, et al. Research progress on processing history evolution, chemical constituents, and pharmacological effects of Hirudo[J]. *China J Chin Mater Med*, 2022, 47(21): 5806-5816.
- [50] 欧阳昕, 刘中勇. 虫类药治疗心系疾病应用研究概述[J]. *中华中医药学刊*, 2025, 43(7): 150-154.
- OUYANG X, LIU Z Y. Application overview of medicinal insects in the treatment of heart diseases[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2025, 43(7): 150-154.
- [51] 黄秋阳, 冷静, 甘奇超, 等. 水蛭及其制剂在心脑血管疾病中的应用[J]. *中成药*, 2019, 41(8): 1915-1920.
- HUANG Q Y, LENG J, GAN Q C, et al. Application of leech and its preparation in cardiovascular and cerebrovascular diseases[J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2019, 41(8): 1915-1920.
- [52] 张妍妍, 韦建华, 卢澄生, 等. 桃仁化学成分、药理作用及质量标志物的预测分析[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(1): 234-241.

- ZHANG Y Y, WEI J H, LU C S, et al. Chemical components and pharmacological action for taoren (Persicae Semen) and predictive analysis on Q-marker[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2022, 40(1): 234-241.
- [53] 安丽平, 于琨, 耿海波, 等. 丹酚酸B抗氧化应激损伤机制的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(22): 227-234.
- AN L P, YU K, GENG H B, et al. Advances in research on mechanism of salvianolic acid B against oxidative stress[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2019, 25(22): 227-234.
- [54] 裴可, 张倩, 杜孜玮, 等. 黄芪甲苷对动脉粥样硬化炎症反应及周细胞生物学功能的影响[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(5): 2501-2506.
- PEI K, ZHANG Q, DU Z W, et al. Effects of astragaloside IV on inflammatory lesion of atherosclerosis and biological function of pericytes[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2020, 35(5): 2501-2506.
- [55] 郭义, 林俊. 血府逐瘀汤影响退变椎间盘髓核组织内蛋白水解酶和微血管生成的机制[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(22): 4841-4846.
- GUO Y, LIN J. Effect of Xuefu Zhuyu decoction on proteolytic enzyme and microangiogenesis in degenerated intervertebral disc nucleus[J]. Chin J Gerontol, 2020, 40(22): 4841-4846.
- [56] 郑彩杏, 周小青, 李金霞, 等. 基于 JNK 信号通路探讨五首活血化瘀方对心血瘀阻证新西兰兔内皮细胞的保护作用差异[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(6): 62-70.
- ZHENG C X, ZHOU X Q, LI J X, et al. Differences in protective effect of five formulas for promoting blood circulation and removing blood stasis on endothelial cells of New Zealand rabbits with heart blood stasis syndrome through JNK signaling pathway[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2022, 28(6): 62-70.
- [57] 耿涛, 房玉涛, 张云, 等. 新活络效灵丹对 ApoE 基因敲除早期动脉粥样硬化小鼠 Cav-1、SR-B I 的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(9): 1212-1215.
- GENG T, FANG Y T, ZHANG Y, et al. Effects of new Huoluo Xiaoling Dan on Cav-1 and SR-B I in early atherosclerotic mice with knockout of apoe gene[J]. China J Basic Med Tradit Chin Med, 2018, 24(9): 1212-1215.
- [58] ZHANG J, LIU M, HUANG M, et al. Ginsenoside F<sub>1</sub> promotes angiogenesis by activating the IGF-1/IGF1R pathway [J]. Pharmacol Res, 2019, 144: 292-305.
- [59] SHI G, CHEN J, ZHANG C, et al. Astragaloside IV promotes cerebral angiogenesis and neurological recovery after focal ischemic stroke in mice via activating PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. Heliyon, 2023, 9(12): e22800.
- [60] 张臻方, 李梦华, 刘暖, 等. 黄芪丹参配伍提取物经 VEGF、Ang1/Tie2 通路对心肌梗死大鼠血管新生的病理影响[J]. 科学技术与工程, 2020, 20(1): 104-108.
- ZHANG L F, LI M H, LIU N, et al. Pathological effect of astragalus-salvia-miltiorrhiza extract on angiogenesis of MI rats via VEGF and Ang1/Tie2 pathway[J]. Sci Technol Eng, 2020, 20(1): 104-108.
- [61] 张匣, 邵欣欣, 刘青芝, 等. 泽泻-白术药对及其活性成分防治动脉粥样硬化研究进展[J]. 中草药, 2024, 55(16): 5735-5746.
- ZHANG J, SHAO X X, LIU Q Z, et al. Research progress of *Alisma orientale*-*Atractylodes macrocephala* herb pair and its active ingredients in prevention and treatment of atherosclerosis [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(16): 5735-5746.
- [62] 肖刚, 罗超, 彭彤, 等. 甘草甜素通过抑制炎症反应和氧化应激改善大鼠蛛网膜下腔出血后血脑屏障损伤[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(7): 811-818.
- XIAO G, LUO C, PENG X, et al. Glycyrrhizin improves blood brain barrier after subarachnoid hemorrhage by inhibiting inflammatory reaction and oxidative stress reaction[J]. Chin J Immunol, 2019, 35(7): 811-818.
- [63] 张艳, 孙茜阳, 廖小婷, 等. 甘草苷调节丙酮酸激酶 M2 改善过氧化氢诱导的人脐静脉内皮细胞功能障碍[J]. 微循环学杂志, 2024, 34(4): 19-23, 31.
- ZHANG Y, SUN H Y, LIAO X T, et al. Glycyrrhizin regulates pyruvate kinase M2 to improve hydrogen peroxide induced dysfunction of human umbilical vein endothelial cells [J]. J Microcirc, 2024, 34(4): 19-23, 31.
- [64] 刘军花, 魏华波, 姚瑛, 等. 四种不同甘草有效成分的抗肿瘤血管新生作用[J]. 现代生物医学进展, 2010, 10(14): 2731-2734.
- LIU J H, WEI H B, YAO Y, et al. Anti-tumor angiogenesis of four different active ingredients from *Glycyrrhiza* [J]. Prog Mod Biomed, 2010, 10(14): 2731-2734.
- [65] SUN L, DOU F, CHEN J, et al. Salidroside slows the progression of EA. hy926 cell senescence by regulating the cell cycle in an atherosclerosis model[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(1): 257-263.
- [66] 祁永章, 陈亚莉, 王滋兴, 等. 红景天苷在高海拔地区创伤性慢性创面愈合中的作用及其研究[J]. 中国美容医学, 2022, 31(3): 96-99.
- QI Y Z, CHEN Y L, WANG Z X, et al. Study on the role of salidroside in traumatic chronic wound healing in high altitude area[J]. Chin J Aesthet Med, 2022, 31(3): 96-99.
- [67] 刘舒毓, 王秋月, 刘树民. 黄芪赤风汤对脑梗死大鼠模型的治疗作用及对脑组织 ZO-1、Claudin-5、P-gp、MRP1 蛋白表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(6): 26-33.
- LIU S Y, WANG Q Y, LIU S M. Therapeutic effect of Huangqi Chifengtang on cerebral infarction rat model and its effect on expression of ZO-1, Claudin-5, P-gp and MRP1 protein in brain tissue[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2022, 28(6): 26-33.
- [68] 杨琳, 卢斌, 庞晓丽, 等. 基于 TGF- $\beta_1$ /Smad4 信号探讨缺氧条件下补阳还五汤促进新生血管成熟的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(3): 114-119.
- YANG L, LU B, PANG X L, et al. Mechanism of Buyang Huanwutang in promoting maturation of neovascularization under hypoxia condition based on TGF- $\beta_1$ /Smad4 signal[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2018, 24(3): 114-119.

[责任编辑 王鑫]