

· 学术探讨 ·

从疮疡阴毒理论探讨动脉粥样硬化斑块侵蚀

李晓雅^{1, 2} 刘龙涛^{1, 2}

摘要 在急性冠脉综合征的病理发生机制中,“斑块侵蚀”与易损斑块引发的斑块破裂有本质区别,具有完整纤维帽的“斑块侵蚀”导致了约 1/3 的急性冠脉综合征和高达 2/3 的非 ST 段抬高型心肌梗死。精准分辨斑块侵蚀,辨证运用中西医结合诊疗可使斑块侵蚀患者有更大获益。动脉粥样硬化源于内皮受损,可从疮疡论之,疮疡之毒有阴阳之分,阴毒发于肝肾郁火,郁极发越,扰动气血,可能是斑块侵蚀的一类病机,治宜散轻而补重。

关键词 动脉粥样硬化; 斑块侵蚀; 疮疡; 阴毒; 理论探讨; 中西医结合

Discussion of Atherosclerotic Plaque Erosion Based on the Theory of Yin Toxin in Sore and Ulcer LI Xiao-ya^{1, 2}, and LIU Long-tao^{1, 2} 1 Department of Cardiovascular, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091); 2 National Center for Clinical Research of Cardiovascular Disease of Traditional Chinese Medicine, Beijing (100091)

ABSTRACT In the pathological mechanism of acute coronary syndrome, plaque erosion is fundamentally different from plaque rupture caused by vulnerable plaque. Plaque erosion with a complete fibrous cap causes approximately 1/3 of acute coronary syndromes and up to 2/3 of non-ST-segment elevation myocardial infarctions. Accurately distinguishing plaque erosion and using an integrated approach combining Chinese and Western medicine for diagnosis and treatment can be beneficial for patients with plaque erosion. Atherosclerosis originates from endothelial damage, which can be associated with sore and ulcer. The toxin of sores is divided into yin and yang. Yin toxin occurs in the case of Gan and Shen stagnation and fire. When the inhibition becomes extreme, it can disrupt qi and blood flow, which may be one of the pathological mechanisms of plaque erosion. In treating such diseases, tonics should be emphasized over evacuation drugs.

KEYWORDS atherosclerosis; plaque erosion; sore and ulcer; yin toxin; theoretical discussion; integrative medicine

当前,急性冠状动脉综合征(acute coronary syndromes, ACS)仍然是缺血性心脏病最主要的死亡原因之一^[1]。既往对 ACS 的基础研究与临床诊疗主要围绕“易损斑块”和“斑块破裂”。然而在 ACS 的病理机制中,“斑块侵蚀”是区别于“易损斑块破裂”的重要机制,也是新进研究热点之一^[2]。通过光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)

进行体内高分辨率(10~15 μm)的血管内斑块成像,可发现高达 25%~40% 的 ACS 患者在完整的纤维帽上发生了表面腐蚀和血栓形成,即“斑块侵蚀”^[3]。中西医结合治疗斑块侵蚀有较大优势,本文将概括总结斑块侵蚀的现代研究进展,结合新进病理机制研究,衷中参西,从疮疡阴毒理论探讨“斑块侵蚀”,为 ACS 及缺血性心脏病临床诊疗提供新思路。

1 斑块侵蚀的现代研究

1.1 斑块侵蚀的认识 20 世纪 90 年代初,大量心源性猝死患者的尸检结果发现 30%~50% 患者的冠状动脉存在血栓,但不存在斑块破裂的病理形态,其斑块的纤维帽形态完整,这是对“斑块侵蚀”最初的认识^[4]。随着 OCT 等影像技术的进步,冠状动脉粥样硬化斑块侵蚀的研究得到了较好的推动与发展,这为存在斑块侵蚀但未发生 ACS 的患者带来了新的希望^[5]。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81973689);北京市自然科学基金资助项目(No. 7202176);首都卫生发展科研专项(No. 2022-2-4172);国家中医药管理局青年岐黄学者支持项目(No. 国中医药人教发[2020]7号)

作者单位:1. 中国中医科学院西苑医院心血管科(北京 100091);
2. 国家中医心血管病临床医学研究中心(北京 100091)

通讯作者:刘龙涛, Tel:010-62835027, E-mail:liulongtao1976@126.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20230403.040

对 ACS 患者进行动脉粥样硬化斑块的血管内成像,可观察到动脉粥样硬化斑块有两种主要的光学表型:斑块破裂(富含脂质的斑块核心被薄纤维帽覆盖,构成了经典的易损斑块,易损斑块破裂时,斑块内容物暴露于血管腔并导致血栓形成,从而进一步阻塞动脉)和斑块侵蚀(纤维帽完整,在内皮剥脱区域附近形成血栓)^[2]。与易损斑块引起的斑块破裂不同,斑块侵蚀的特点是附壁血栓形成、纤维帽完整且厚、斑块内脂质含量低、钙化少、炎性细胞浸润少、富含平滑肌细胞,主要分布于冠状动脉分叉附近^[4]。统计数据显示,具有完整纤维帽的“侵蚀斑块”导致了约 1/3 的 ACS 和高达 2/3 的非 ST 段抬高型心肌梗死(non-ST-elevation myocardial infarction, NSTEMI)^[2]。在广泛应用中高强度他汀、依折麦布、PCSK9 抑制剂等降脂药的时代,斑块侵蚀导致冠状动脉血栓形成并进一步引发 ACS 的比例可能正在上升。现代临床研究还发现,与斑块破裂引发 ACS 的患者比较,斑块侵蚀患者在介入治疗后血管内膜愈合较差,甚至需要更长时间的双联抗血小板治疗^[6]。因此,研究分析斑块侵蚀的具体病理机制,探索适合斑块侵蚀患者的中西医结合诊疗方案十分重要^[7]。

1.2 斑块侵蚀的病理机制

1.2.1 机械应力与内皮损伤 机械应力可能是促使斑块侵蚀形成的主要驱动因素,尤其是壁切应力(wall shear stress, WSS)和壁应力(wall stress, WS)的作用^[8]。血管壁剪切应力是由流动的血液与血管壁表面摩擦产生的力,斑块狭窄下游区域的血液粘度高、血流速度慢,血管壁剪切应力低,因此,部分学者认为斑块侵蚀与低剪切应力相关^[9]。但也有学者认为斑块侵蚀与高剪切应力相关^[10]。血管壁应力是由动脉的静水压和心脏搏动产生的循环应变相互作用而产生的另一种机械应力^[11]。最近研究表明,斑块侵蚀的形成与血管壁应力分布的急剧改变也有较大的相关性^[12]。

内皮细胞表面表达机械应力感受器,因此机械应力可直接对血管内皮细胞结构和功能产生影响^[13]。研究发现,低剪切应力可通过 fas/fas L 途径诱导内皮细胞和平滑肌细胞凋亡^[14],促进一氧化氮(nitric oxide, NO)的产生^[15],增加局部的氧化应激反应^[16],并通过激活血小板内皮细胞黏附分子 1/多聚 ADP-核糖聚合酶 1/人高迁移率族蛋白(PECAM-1/PAIRP-1/HMGB)通路加剧炎症反应^[17]。高剪切应力的动脉区域可表现出强烈的内皮细胞缺陷,使相应的动脉节段出现斑块侵蚀^[18],具体机制可能是高剪切应

力增加了 Toll 样受体 2(Toll-like receptor 2, TLR2)水平^[19]。与剪切应力相似,壁应力也可以通过各种信号通路[包括细胞内钙通路及蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)信号转导通路],影响内皮细胞的功能和形态,促进斑块侵蚀产生^[20]。

1.2.2 中性粒细胞与斑块侵蚀 相关研究表明,中性粒细胞的早期募集可促进内皮细胞侵蚀和血栓形成^[8],其在动脉粥样硬化斑块侵蚀过程中的作用逐渐被得到重视^[21]。中性粒细胞可将去密度染色质、组蛋白和反应性物质等排除细胞,形成中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NETs)^[22]。NETs 在参与斑块侵蚀过程中表现出多种效应,如诱导内皮细胞凋亡,激活血小板和凝血因子,促进纤维蛋白沉积和纤维蛋白网络的形成,直接参与血栓形成等^[23, 24]。局部机械应力的改变是影响局部血流动力学的重要因素,特定血流动力学应力可能是调节中性粒细胞黏附和活化的重要因素^[10]。

中性粒细胞除了产生 NETs 外,还可释放多种物质参与斑块侵蚀的形成,如髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、髓系相关蛋白 8 和 14 复合物(myeloid-related protein 8 and 14, MRP8/14)复合物(又称为 S100A8/S100A9)。其中, MPO 存在于中性粒细胞和单核细胞的初级颗粒中,在斑块侵蚀患者血清及血栓中的含量超过斑块破裂患者^[25],可介导中性粒细胞募集和激活^[26],还可促进内皮细胞凋亡和组织因子过表达^[27]。MRP8/14 复合物在人冠状动脉血栓中高度表达,可介导血流、中性粒细胞和内皮细胞之间的相互作用^[28],但 MRP8/14 在斑块侵蚀中的作用还需进一步研究讨论。

1.2.3 其他机制 基于上述研究基础,有学者提出二次打击学说,认为在斑块侵蚀引发 ACS 的过程中,TLR2 介导的初始内皮损伤与中性粒细胞产生 NETs 促进凝血是连续打击的关系^[29]。此外,透明质酸及其降解在斑块侵蚀过程中也有重要作用,可诱导内皮细胞死亡并促进中性粒细胞募集^[30]。多项研究均表明其在斑块侵蚀患者中的表达明显高于斑块破裂患者,与透明质酸结合的特异性受体有成为斑块侵蚀诊断标志物的潜力^[31, 32]。

综上,与易损斑块比较,目前对斑块侵蚀的病理机制仍知之甚少^[8]。许多机制学说是从差异分析中推断出来的,缺乏成熟的斑块侵蚀动物模型是阻碍相关研究开展的最主要问题。典型斑块侵蚀的病理特征是内皮层受损、炎性细胞浸润差和丰富的平滑肌细胞,有研究学者使用经皮冠状动脉成形术的球囊造成高脂

饮食兔模型的股动脉血管内皮损伤, 输注血管紧张素 II 使股动脉产生内皮剥脱后无斑块破裂的自发血栓闭塞, 以此开发斑块侵蚀兔模型^[33], 但此类造模方法还待进一步探讨与检验。

2 从阴毒疮疡理论探讨斑块侵蚀

2.1 从疮疡论治动脉粥样硬化 斑块侵蚀属于动脉粥样硬化的一种病理表现, 发病之因不外乎先天禀赋、老龄、七情、劳倦、饮食等, 病性仍为本虚标实^[34]。2010 年召开的中国国际中西医结合心血管病学术会议上, 叶峰教授曾提出从慢性疮疡论治动脉粥样硬化, 认为动脉粥样硬化症本质上为发生在肌型动脉内壁上的“慢性疮疡症”^[35]。疮疡一病, 归属外科学范畴, 一般指外来创伤所致的“疡症”。国家名中医廖家桢教授曾从“创伤理论”探讨冠心病介入后再狭窄。廖教授认为介入手术的实施过程中会对血管内膜造成撕裂和损伤, 内膜创伤之处的修复愈合需要经历血管慢性重构的过程, 如果该过程中气血盛衰失衡, 则会出现气血凝滞、热郁化毒等病理状态, 导致修复不良或失控, 产生管腔再狭窄^[36]。“斑块侵蚀”的过程与“再狭窄”有所类似, 均源于内皮的损伤, 目前使用经皮冠状动脉成形术的球囊造成血管内皮损伤建立斑块侵蚀模型的实验研究亦可说明二者病理形成机制的相似性^[33]。需要关注的是, 在探讨斑块侵蚀的中医病机时, 更应关注其“疡”的过程, 从而进行辨证论治。“疡”字为形声字, “广”表意, “易”表声, “瘍”通陽(阳), 有破损、溃烂之意^[37]。综上, 动脉粥样硬化患者的血管腔内斑块表面出现的内皮损伤为侵蚀之象, 可作“疮疡”论治。

2.2 从阴毒论治斑块侵蚀 与既往认识不同的是, 动脉粥样硬化中斑块侵蚀的病理因素除外痰浊、血瘀、寒凝、气滞、热毒等, 还需着重考虑“阴毒”。《素问·五常政大论》王冰注曰:“夫毒者, 皆五行标盛暴烈之气所为也”^[38]。ACS 以其骤发、剧烈, 可从毒论之, 毒邪致病也是动脉粥样硬化过程中的重要病机。在既往的理论探讨中, 已经对“毒分内外”进行了充分讨论, 认为“外毒”为外感六淫之邪气较重者, “内毒”为机体各类功能失调, 代谢产物排出受阻, 瘀血、痰浊之邪结聚于内所成的内生毒邪^[39, 40]。但目前尚无医家从“阴阳”角度探讨动脉粥样硬化过程中的邪毒。

清代名医陈士铎在其“疮疡病”专著《洞天奥旨》中写到:“疮疡最要分别阴阳, 阴阳不分, 动手即错”, “疮疡之症, 皆火毒症也……毒有阴毒、阳毒之各异”^[41]。阴阳之论是二分法, 阴在内, 阳在外;

阴证形低平, 阳证形高突; 阴证疡脓薄, 阳证疡多脓; 阴证色暗淡, 阳证色鲜红。在明确“斑块侵蚀”与“斑块破裂”为完全不同的两种病理机制后, 根据各自表现出的病理特点, 可将“斑块破裂”归为阳毒所致, “斑块侵蚀”为阴毒侵蚀。动脉血管壁由内向外分为内膜、中层、外膜, 管腔内部乃至内膜属于阴位, 管腔中层乃至外膜属于阳位。斑块侵蚀始于内膜, 向内膜下侵蚀, 是为阴位之毒; 易损斑块始于内膜下, 脂质斑块向管腔方向沉积, 是为阳位之毒。斑块侵蚀处的脂质核心小而低平, 纤维帽较厚且始终为连续完整的, 是为阴证之形; 易损斑块处的脂质核心大而高突, 纤维帽较薄且破裂后连续性中断, 是为阳证之形。在外科的知识体系中, “脓”常被看作是炎症反应的产物, 但就动脉粥样硬化的过程而言, 并非存在真正意义上的“脓”, 可从炎症反应的剧烈程度将斑块侵蚀与易损斑块予以区分。斑块侵蚀处的炎症反应不明显, 炎性细胞浸润少, 平滑肌细胞数量多, 是为阴毒之证; 易损斑块处的炎症反应剧烈, 平滑肌细胞数量少且多发生凋亡自噬, 是为阳毒之证。此外, 阴阳之证还可以色泽区分。斑块侵蚀处的透明质酸、多功能蛋白聚糖为主的Ⅲ型胶原数量多, 因此多形成白色血栓, 而易损斑块破裂处的透明质酸含量极少, 多形成红色血栓, 是为“阴证色暗淡, 阳证色鲜红”的特点, 与外科疮疡理论的“阳症之色必纯红, 阴症之色必带黑”稍有不同^[4, 41]。综上, 笔者认为斑块侵蚀的发病病机可能与阴毒疮疡有较大相关性。

2.3 阴毒属火郁而非寒 此处邪毒以阴阳分, 而非寒热, 阳者有阳热阳寒, 阴者有阴热阴寒, 斑块侵蚀之阴毒应属火郁而非寒。酷烈顽固之毒, 不论阴阳, 均具有火热善变之性, 火热之毒聚于血脉, 腐血蚀肉, 发为“疮疡”, 病久迁延不愈是为“慢性疮疡”。如《洞天奥旨》中载:“疮疡之症, 皆火毒症也。但火有阳火、阴火之不同”^[41]; 又如《外科选要》中言:“毒即火, 毒化而火亦清, 毒凝而火愈郁”^[42]。斑块侵蚀之阴毒, 源于阴火, 可炼血成瘀, 瘀毒搏结, 毒凝火郁, 最终致变。此处的“阴火”是陈士铎提出的疮疡阴毒之火, 与李东垣在提出的“阴火”不尽相同^[43]。李东垣在《脾胃论》《内外伤辨惑》《兰室秘藏》及《医学发明》这四部著作中均提及阴火理论, 但各处指代有所不同, 涵盖脾火、五志之火、经脉之火、实火、虚火等, 总归以脾胃元阳不足, 阴气有余, 阳道不行, 阴占阳位所生之火, 性质隐蔽, 暗伤人体根本之气^[44, 45]。

斑块侵蚀之阴火, 是肝肾郁火, 为陈士铎所言:

“龙雷之火，郁则出于木中也”“为肝肾二经之郁以成之也”^[41, 46]。“龙雷之火”为肝肾二经之所藏，最早由朱丹溪提出：“见于天者，出于龙雷，则木之气……具于人者，寄于肝肾二部，肝属木而肾属水也”^[47]。“郁”为阴火致病的主要病机，清代医家·吴澄在《不居集》中言：“郁而不伸者必毒”^[48]。而“郁”与“疮疡”之间的关系，首见于《素问·生气通天论篇》，其曰：“劳汗当风，寒薄为皤，郁乃痤。”由此可知，郁可生疮疡，肝肾龙雷火郁可致阴毒生。

肝为木脏，藏血并主疏泄条畅，此生理功能与脉道畅通、血流动力学的稳定十分相关；肾为水脏，藏精并主津、水代谢，此生理功能与脉道濡润、营血充足十分相关。肝肾二脏皆属阴，精、血均为阴所化，龙雷之阴火本藏于肝肾二经，温煦精血，润畅脉道，若肝肾气血失和，阴火集聚日久郁勃成阴毒，最终阴毒之火不藏而发越。阴火发越，易于侵蚀阴位，袭于脉内，扰乱脉内气血，侵蚀内膜斑块。受阴毒扰动，脉内气行湍急，血运涡旋，急旋之处不断侵蚀脉中瘀积，日久则阴毒之火炼血成瘀，瘀毒互结终致变。

在上述过程中，需要说明的是，尚未有医家就阴毒与阴火具体界限进行论述^[43]。笔者认为，阴毒的性质为火郁，但阴毒与阴火之间可以相互转化，即阴火可以化为阴毒，阴毒可以化为阴火。

目前虽然缺少斑块侵蚀的中医临床研究，但考虑到斑块侵蚀导致了高达 2/3 NSTEMI^[2]，因此，与 NSTEMI 相关的临床研究也可从侧面提示斑块侵蚀与肝、肾二脏之间的联系。例如，丁文茂及李岚分析了 NSTEMI 患者发生猝死的相关临床因素，其研究结果表明，NSTEMI 患者猝死组出现房性和室性心律失常的比率高于对照组，且 NSTEMI 患者猝死组的肝、肾功能比对照组差^[49]。与 ST 段抬高型心肌梗死患者比较，NSTEMI 患者合并高血压的比例更高，合并高脂血症的比例更低^[49, 50]。下一步还需开展相关的中医临床研究来深入探讨斑块侵蚀的中医学特点，探讨斑块侵蚀、NSTEMI 与肝肾二脏、阴毒郁火之间的联系。

2.4 治疗需重补而散轻 陈士铎言：“惟是阳火骤而烈，阴火缓而酷”^[41]。阴毒之火所致的斑块侵蚀与阳毒之火所致的斑块破裂有极大区别，斑块破裂部位伴随薄纤维帽的破裂并引发大量炎症细胞浸润，坏死核心脂质不断积聚^[51]。斑块侵蚀部位的脂质沉积及炎症免疫反应不强烈，巨噬细胞、T 细胞等炎症细胞较少浸润^[52]。由此可知，“斑块侵蚀”的血栓负荷以及炎症反应显著低于“斑块破裂”^[6]。因此，在临证过程中，需辨证动脉粥样硬化斑块性质，根据不同

病理表现而采用不同治法，并根据发病特点论治阴毒阴火所致的斑块侵蚀。《洞天奥旨》中有言：“阳火骤，似乎难遏，阴火缓，似乎易图，何其酷烈反胜于阳火乎”^[41]，说明阴火虽缓，但其酷烈之性更甚，需得到重视。同样进行介入治疗，由斑块侵蚀引发 ACS 的患者血管内膜愈合差，需要更长时间的双联抗血小板治疗^[6]，亦说明阴毒侵蚀难以遏之。

无论阳毒所致斑块破裂或阴毒所致斑块侵蚀，胸痹一病皆需重视补益，是以《诸病源候论·胸痹候》云：“胸痹之症，因虚而发。”然陈士铎言：“治阳毒之疮疡，宜散重而补轻；治阴毒之疮疡，宜散轻而补重”^[41]。因此，治疗阴毒侵蚀所致的胸痹一病，应重用补益肝肾之味，佐以活血解毒化痰之品，是谓补重而散轻。

临床诊疗过程中，可以运用一贯煎、六味地黄汤等方剂加减变化，以达滋阴补肾柔肝、填精益气养血之功^[53]，可加用香附、降香、延胡索、佛手等入肝经气分之品，舒肝止痛、畅达气机^[54]，亦可选用首乌、桑葚等入肾经之品，滋养肾精、补养亏虚^[55]。现代药理研究表明，上述补益肝肾中药有减缓斑块形成，减少血管内皮细胞损伤，抑制血小板黏附性和聚集性，对抗血栓形成，增加冠脉血流量，调节神经内分泌等作用^[56, 57]。活血者，是以丹参、红花、川芎、三七等为佳，此类中药可减少血小板聚集和活化，抑制血栓形成^[58]。解毒者，是以黄连、黄芩、虎杖、赤芍等为佳，此类中药可减轻氧化应激及炎症反应，减少细胞外基质降解^[59]。化痰者，是以瓜蒌、半夏、石菖蒲、陈皮等为佳，此类中药可改善血脂代谢，稳定动脉粥样硬化斑块^[60]。但上述中药抗动脉粥样硬化作用的药理学研究均在易损斑块的传统机制模型中进行，针对“斑块侵蚀”的相关研究有待开展。

3 结语

在动脉粥样硬化发展至 ACS 的过程中，斑块侵蚀与斑块破裂为两种完全不同病理机制。与易损斑块破裂形成红色血栓而引发 ACS 的病理机制不同，斑块侵蚀处的血液流动紊乱或先天免疫受体如 TLR2 等可使动脉内膜上的内皮细胞受损，内皮细胞剥脱后露出基底膜，激活血小板黏附，导致血栓形成，与此同时，被激活的内皮细胞产生趋化因子吸引中性粒细胞聚集在剥脱的内膜上，发生脱颗粒并死亡，释放 NETs 刺激局部凝血，募集更多白细胞，形成白色血栓核心，并进一步引发相关的急性心血管事件^[61]。

中医学认为动脉粥样硬化的病理因素包括痰浊、血瘀、寒凝、气滞、热毒等^[62]，相关的理论探讨涉及脉生痰核^[63]、痰瘀互结^[64]、瘀毒致变^[39]、络风内

动^[65]、营卫学说^[66]等,但既往中医学多以“斑块破裂”及“易损斑块”为事件关键点进行讨论,尚未探讨纤维帽完整的“斑块侵蚀”的中医学病机。

动脉粥样硬化源于内皮受损,可从疮疡论之,ACS 以其骤发、剧烈,可从毒论之。疮疡之毒有阴阳之分,“阴毒”发于肝肾郁火,郁极发越,扰动气血,可能是“斑块侵蚀”的一类病机,治宜散轻而补重,重用补益肝肾之味,佐以活血解毒化痰之品。目前抗动脉粥样硬化的研究主要以血脂沉积及炎症反应剧烈的易损斑块及斑块破裂模型展开,斑块侵蚀的临床与基础研究较少,中医类研究更待开展。未来,临床研究可借助光学相干断层扫描对斑块侵蚀的患者进行靶向筛选,研究中医药对改善斑块侵蚀的治疗效果并探讨其可能的药理机制。在基础研究方面,建立斑块侵蚀动物模型是进一步开展相关基础研究的前提,因此中医药治疗斑块侵蚀的基础研究尚有较大受限。总之,斑块侵蚀与斑块破裂有本质区别,精准分辨不同的 ACS 病理发生机制,辨证运用中西医结合诊疗可使斑块侵蚀患者有更大获益。

利益冲突: 本文所有作者承诺无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Tsao CW, Aday AW, Almarazgoq ZI, et al. Heart disease and stroke statistics-2022 update: a report from the American Heart Association[J]. Circulation, 2022, 145 (8): e153-e639.
- [2] Fahed AC, Jang IK. Plaque erosion and acute coronary syndromes: phenotype, molecular characteristics and future directions[J]. Nat Rev Cardiol, 2021, 18 (10): 724-734.
- [3] Leistner DM, Kränkel N, Meteva D, et al. Differential immunological signature at the culprit site distinguishes acute coronary syndrome with intact from acute coronary syndrome with ruptured fibrous cap: results from the prospective translational OPTICO-ACS study[J]. Eur Heart J, 2020, 41 (37): 3549-3560.
- [4] Farb A, Burke AP, Tang AL, et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death[J]. Circulation, 1996, 93 (7): 1354-1363.
- [5] 吕萍, 潘杭雨, 胡可欣, 等. 急性冠脉综合征患者斑块侵蚀诊断的影像学进展[J]. 分子影像学杂志, 2022, 45 (1): 134-139.
- [6] Hu S, Wang C, Zhe C, et al. Plaque erosion delays vascular healing after drug eluting stent implantation in patients with acute coronary syndrome: an *in vivo* optical coherence tomography study[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2017, 89 (S1): 592-600.
- [7] Xing L, Yamamoto E, Sugiyama T, et al. EROSION Study (effective anti-thrombotic therapy without stenting: intravascular optical coherence tomography-based management in plaque erosion): a 1-year follow-up report[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2017, 10 (12): e005860.
- [8] Franck G. Role of mechanical stress and neutrophils in the pathogenesis of plaque erosion[J]. Atherosclerosis, 2021, 318: 6-69.
- [9] Giannopoulos AA, Antoniadis AP, Croce K, et al. Erosion of thin-cap fibroatheroma in an area of low endothelial shear stress: anatomy and local hemodynamic environment dictate outcomes[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2016, 9 (8): e77-e78.
- [10] Vergallo R, Papafaklis MI, D'Amario D, et al. Coronary plaque erosion developing in an area of high endothelial shear stress: insights from serial optical coherence tomography imaging[J]. Coron Artery Dis, 2019, 30 (1): 74-75.
- [11] Richardson PD, Davies MJ, Born GV. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques[J]. Lancet, 1989, 2 (8669): 941-944.
- [12] Campbell IC, Suever JD, Timmins LH, et al. Biomechanics and inflammation in atherosclerotic plaque erosion and plaque rupture: implications for cardiovascular events in women[J]. PLoS One, 2014, 9 (11): e111785.
- [13] Roux E, Bougaran P, Dufourcq P, et al. Fluid shear stress sensing by the endothelial layer[J]. Front Physiol, 2020, 11: 861.
- [14] Apenberg S, Freyberg MA, Friedl P. Shear stress induces apoptosis in vascular smooth muscle cells via an autocrine Fas/FasL pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 310 (2): 355-359.
- [15] Urschel K, Tauchi M, Achenbach S, et al.

- Investigation of wall shear stress in cardiovascular research and in clinical practice-from bench to bedside[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (11): 5635.
- [16] Brown DI, Griendling KK. Regulation of signal transduction by reactive oxygen species in the cardiovascular system[J]. *Circ Res*, 2015, 116 (3): 531–549.
- [17] Qin WD, Mi SH, Li C, et al. Low shear stress induced HMGB1 translocation and release via PECAM-1/PARP-1 pathway to induce inflammation response[J]. *PLoS One*, 2015, 10 (3): e0120586.
- [18] Franck G, Even G, Gautier A, et al. Haemodynamic stress-induced breaches of the arterial intima trigger inflammation and drive atherogenesis[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40 (11): 928–937.
- [19] Mullick AE, Soldau K, Kiosses WB, et al. Increased endothelial expression of Toll-like receptor 2 at sites of disturbed blood flow exacerbates early atherogenic events[J]. *J Exp Med*, 2008, 205 (2): 373–383.
- [20] Chien S, Li S, Shyy YJ. Effects of mechanical forces on signal transduction and gene expression in endothelial cells[J]. *Hypertension*, 1998, 31 (1 Pt 2): 162–169.
- [21] Döring Y, Drechsler M, Soehnlein O, et al. Neutrophils in atherosclerosis: from mice to man[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35 (2): 288–295.
- [22] Hidalgo A, Libby P, Soehnlein O, et al. Neutrophil extracellular traps: from physiology to pathology[J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118 (13): 2737–2753.
- [23] Mostafa MN, Osama M. The implications of neutrophil extracellular traps in the pathophysiology of atherosclerosis and atherothrombosis[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2020, 245 (15): 1376–1384.
- [24] Franck G, Mawson TL, Folco EJ, et al. Roles of PAD4 and NETosis in experimental atherosclerosis and arterial injury: implications for superficial erosion[J]. *Circ Res*, 2018, 123 (1): 33–42.
- [25] Ferrante G, Nakano M, Prati F, et al. High levels of systemic myeloperoxidase are associated with coronary plaque erosion in patients with acute coronary syndromes: a clinicopathological study[J]. *Circulation*, 2010, 122 (24): 2505–2513.
- [26] Klinke A, Nussbaum C, Kubala L, et al. Myeloperoxidase attracts neutrophils by physical forces[J]. *Blood*, 2011, 117 (4): 1350–1358.
- [27] Sugiyama S, Kugiyama K, Aikawa M, et al. Hypochlorous acid, a macrophage product, induces endothelial apoptosis and tissue factor expression: involvement of myeloperoxidase-mediated oxidant in plaque erosion and thrombogenesis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24 (7): 1309–1314.
- [28] Wang Y, Fang C, Gao H, et al. Platelet-derived S100 family member myeloid-related protein-14 regulates thrombosis[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124 (5): 2160–2171.
- [29] Quillard T, Araújo HA, Franck G, et al. TLR2 and neutrophils potentiate endothelial stress, apoptosis and detachment: implications for superficial erosion[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36 (22): 1394–1404.
- [30] Pedicino D, Vinci R, Giglio AF, et al. Alterations of hyaluronan metabolism in acute coronary syndrome: implications for plaque erosion[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72 (13): 1490–1503.
- [31] Li J, Tan Y, Sheng Z, et al. The association between plasma hyaluronan level and plaque types in ST-segment-elevation myocardial infarction patients[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 628529.
- [32] Wight TN. A role for extracellular matrix in atherosclerotic plaque erosion[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72 (13): 1504–1505.
- [33] Honda K, Matoba T, Antoku Y, et al. Lipid-lowering therapy with ezetimibe decreases spontaneous atherothrombotic occlusions in a rabbit model of plaque erosion: a role of serum oxysterols[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38 (4): 757–771.
- [34] 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结合防治专家共识 (2021 年) [J]. *中国中西医结合杂志*, 2022, 42 (3): 287–293.
- [35] 叶峰. 动脉粥样硬化从慢性疮疡论治 [A]. 中国 (江门) 国际中西医结合心血管病学术会议论文汇编 [C]. 广

- 东, 2010: 92-97.
- [36] 农一兵, 林谦, 吴旻, 等. 凉血生肌中药对冠状动脉介入术后再狭窄及心血管事件的干预作用[J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(2): 161-164.
- [37] 中国社会科学院语言研究所编修. 新华字典[M]. 北京: 商务印书馆出版, 2011: 576.
- [38] 南京中医学院医经教研组编著. 黄帝内经素问注释[M]. 上海: 上海科技出版社, 1959: 582.
- [39] 刘龙涛, 陈可冀, 付长庚, 等. 从“因瘀致毒”谈冠心病的病因病机[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(11): 1378-1380.
- [40] 李晓雅, 王松子, 孙卓, 等. 以“因瘀致毒, 瘀毒互结致变”理论诊治冠心病经验[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(10): 1248-1250.
- [41] 清·陈士铎著, 柳长华编. 陈士铎医学全书[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1999: 1024-1026.
- [42] 清·徐春泉著. 外科选要[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1996: 32.
- [43] 章新亮. 重读《脾胃论》有感[J]. 江西中医药, 2008, 39(8): 17-18.
- [44] 张彦忠. 李东垣“阴火论”探析[J]. 四川中医, 2021, 39(9): 30-33.
- [45] 陈梓越, 李奕诗, 蓝海. 李东垣“阴火”理论探析[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(6): 2389-2391.
- [46] 李琳珂, 蔡永敏. “龙火”“龙雷之火”“雷火”的辨析及考证[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(3): 299-300, 311.
- [47] 元·朱震亨著, 施仁潮整理. 格致余论[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 46-47.
- [48] 清·吴澄著. 不居集著[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 586.
- [49] 丁文茂, 李岚. 急性非ST段抬高型心肌梗死患者猝死的临床因素分析[J]. 心脑血管病防治, 2020, 20(4): 403-405, 428.
- [50] 张华, 郜俊清, 李颖. 急性ST段抬高型心肌梗死中医证型分布与生化指标的相关性研究[J]. 中国中医急症, 2022, 31(1): 98-101.
- [51] Libby P, Pasterkamp G, Crea F, et al. Reassessing the mechanisms of acute coronary syndromes[J]. Circ Res, 2019, 124(1): 150-160.
- [52] Libby P, Pasterkamp G, Crea F, et al. Differential accumulation of proteoglycans and hyaluronan in culprit lesions: insights into plaque erosion[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2002, 22(10): 1642-1648.
- [53] 吉洁, 梅俊, 赵俊男, 等. 徐凤芹教授从肝论治冠心病经验浅析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(10): 1767-1769.
- [54] 李维娜, 冯玲, 王秋风, 等. 国医大师路志正从肝脾论治胸痹癥瘕[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(9): 4432-4435.
- [55] 郭艳琼, 刘金凤, 常兴, 等. 国医大师刘志明从肾论治冠心病经验撷菁[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(8): 42-44.
- [56] 商宁宁, 张国瑞, 王宇, 等. 从肝论治冠状动脉粥样硬化性心脏病研究概况[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(10): 152-155.
- [57] 董艺丹, 樊华, 杨爱玲, 等. 心病从肾论治研究进展[J]. 中医研究, 2021, 34(1): 46-50.
- [58] 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, (2): 362-366.
- [59] 王姗姗. 清热解毒中药干预动脉粥样硬化的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(8): 935-938.
- [60] 杨静, 雷燕, 修成奎, 等. 益气活血化痰中药治疗动脉粥样硬化的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, (22): 220-227.
- [61] Crea F, Libby P. Acute coronary syndromes: the way forward from mechanisms to precision treatment[J]. Circulation, 2017, 136(12): 1155-1166.
- [62] 朱星, 靳宏光, 黄永生. 动脉粥样硬化的中医诊治研究概况[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(8): 1164-1167.
- [63] 吴圣贤, 何芳, 武荣荣. 以“脉生痰核”理论指导动脉粥样硬化研究[J]. 中医杂志, 2017, 58(3): 262-264.
- [64] 段佳茅, 咸楠星, 裴宇鹏, 等. 基于“痰浊-痰结-痰瘀”论动脉粥样硬化性相关心血管疾病的病机演变[J]. 中医临床研究, 2022, 14(10): 81-84.
- [65] 李红梅, 王婧文, 孙晓婷, 等. 络风内动与动脉粥样硬化斑块内血管新生[J]. 中医杂志, 2017, 58(17): 1462-1465, 1472.
- [66] 漆仲文, 吴丹, 李萌, 等. 基于“营卫学说”的动脉粥样硬化由外而内发病机制探微[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(5): 1195-1197.

(收稿: 2022-10-31 在线: 2023-05-29)

责任编辑: 白霞