

从“亢则害 承乃制”论动脉粥样硬化的免疫炎症机制*

郭子怡¹ 周亚滨^{1,2} 杨建飞^{1,2} 李鑫峰³ 魏来^{1,2}

1. 黑龙江中医药大学 黑龙江 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学附属第一医院,
黑龙江 哈尔滨 150040; 3. 贵州中医药大学 贵州 贵阳 550000

摘要:“亢则害 承乃制”即亢害承制论,若邪气过盛则为亢,物为亢邪所损则为害。动脉粥样硬化为病之因有二:一为体质,二为宿邪。现代医学将可能导致动脉粥样硬化的物质但未形成真正病灶时称之为“盛”;“盛”的日积月累导致“害”的结果时,“盛”转变为“亢”。低密度脂蛋白的升高即为“盛”,此时由于饮食、情志、体质等因素导致血液中出现痰湿之邪。而动脉粥样硬化的关键病变为巨噬细胞转化为泡沫细胞,并分泌更多的炎症因子以诱发更严重的免疫反应。最后泡沫细胞和相关免疫细胞在内膜中堆积并死亡形成粥样斑块(“害”);由于痰(“盛”)使血液运行受阻而导致血瘀或痰瘀互阻为“亢”。

关键词: 动脉粥样硬化 “亢则害 承乃制”;免疫炎症机制;痰瘀

DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2022.03.095

中图分类号: R259.435 文献标志码: A 文章编号: 1674-8999(2022)03-0502-05

Exploring the Immune Inflammatory Mechanism of Atherosclerosis from "Hyperactivity Being Harmful and Commitment Being a Control"

GUO Ziyi¹ ZHOU Yabin^{1,2} YANG Jianfei^{1,2} LI Xinfeng³ WEI Lai^{1,2}

1. Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang China 150040; 2. The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang China 150040;
3. Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou China 550000

Abstract: "Hyperactivity is harmful and commitment is a control" that is the theory of hyperactivity leads to harm. If the pathogenic qi is excessive it will be hyperactivity, and if the object is damaged by hyperactivity and pathogen it will do harm. There are two causes of atherosclerosis: one is physique and the other is persistent pathogen. Modern medicine calls it "prosperity" when substances that may cause atherosclerosis but do not form real lesions; When the accumulation of "prosperity" leads to the result of "harm", the "prosperity" turns into "hyperactivity". The increase of Low density lipoprotein is called "prosperity". At this time the pathogen of phlegm and dampness appears in the blood due to diet, emotion, physique and other factors. The key pathological changes of atherosclerosis are macrophages transformed into foam cells and secreting more inflammatory factors to induce more severe immune responses. Finally foam cells and related immune cells accumulate in the intima and die to form atheromatous plaques ("harm"). "Hyperactivity" refers to blood stasis or mutual obstruction of phlegm and blood stasis due to the obstruction of blood circulation caused by phlegm ("prosperity").

Key words: atherosclerosis; "hyperactivity is harmful and commitment is a control"; immune-inflammation mechanism; phlegm-blood stasis

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS) 是众多心血

管疾病的共同病理基础,为全身大中弹性动脉的慢性炎症性病变^[1-2],而免疫炎症反应贯穿了其发生发展的全过程——粥样斑块的形成、由稳定斑块转化为不稳定斑块、斑块的破裂。与此同时一系列复

* 基金项目: 黑龙江省教育厅优秀创新人才项目(UNPXST - 2018228); 黑龙江中医药大学科研基金项目(2018bs09)

杂多样的免疫细胞也参与其中。故从炎症角度入手,进而对免疫调节细胞及其相关的细胞因子进行调控,干预免疫炎症反应的关键靶点,可延缓或减轻甚至逆转AS的发生与发展。“亢则害,承乃制,制乃生化,外列盛衰,害则败乱,生化大病”(《素问·六微旨大论》)。“亢则害,承乃制”又称亢害承制论;过盛则为亢,物为之所损则为害。承,即承袭;制,即克制、抑制。中医学亢害承制论与现代医学AS的免疫炎症机制存在千丝万缕的联系,本文旨在论述其中医学内涵对AS防治的临床价值。

1 “亢则害,承乃制”之源流考

亢害承制论为历代医家所推崇而运用于临床,各有其论述与阐释。对“亢”与“害”之内涵与延伸《周易》有所详释,其云“盛极有制则无亢害”“亢之为害也,知进而不知退,知存而不知亡,知得而不知丧”“亢而无制,则为害矣,害则败乱失常……故为大害也。”唐代医家王冰则以自然现象释义亢害承制之论,故云“热盛水承,条蔓柔弱……君火之位,大热不行,盖为阴精制承其下也。”而王履在其所著《医经溯洄集》中云“亢则害,承乃制”乃为“造化之枢纽”,并云“承,犹随也……而有防之之义存焉;亢者,过极也;害者,害物也;制者,克胜之也。然所承也,其不亢,则随之而已,故虽承而不见;既亢,则克胜以平之,承斯见矣……盖造化之常,不能以无亢,亦不能以无制焉耳。”除此之外“亢则害,承乃制”之道,盖无往而不然也……求之于人,则五脏更相平也。”“亢而不能自制”之时即为发病之时,可用中药、针石之法制其亢而除其害以达除病之意。金元医家刘完素则将本论与人身五脏之病变相关联,“总不离乎天人合一,其言‘殊不知一身之内,寒暑燥湿风火六气……两停则和平,一盛一衰,病以生也。’”综其所论,承为生理性的相克,制为病理性的相侮。明代医家虞抟则以“子来救母”言说本论:“制者,制其气之太过也;害者,害承者之元气也。夫所谓元气者,总而言之,谓之一元……假如火不亢,则所承之水,随之而已;一有亢极,则其水起以平之,盖恐害吾金元之气,子来救母之意也。”清代医家吴谦在其所著《医宗金鉴》中将本论以五行学说进行阐述“然我之所胜之子,即我之所不胜者也;我畏彼子出救母害……承受乃制,制则生化。”

2 动脉粥样硬化的免疫炎症机制

炎症反应贯穿了AS发生发展的全过程^[1,3],与此同时一系列复杂的免疫细胞如单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞(dendritic cell, DC)、辅助性T细胞

(helper T cell, Th)、调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)、B1、B2等细胞也参与其中。故从炎症角度入手,进而对免疫调节细胞及细胞因子进行调控,中断免疫炎症反应的关键靶点,可延缓或减轻AS的发生与发展^[4]。

AS是由低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)向动脉内膜被动扩散引起的,在其扩散到内皮下间隙后,LDL经历氧化修饰,形成oxLDL^[5]。其氧化修饰是由平滑肌细胞(vessel smooth muscle cell, VSMC)、内皮细胞、中性粒细胞和巨噬细胞^[6-8]产生的活性氧介导的。单核细胞趋化蛋白-1和巨噬细胞集落刺激因子将循环中的单核细胞吸引到斑块处并激活其释放更多的活性氧、一氧化氮和促炎细胞因子,如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 。活性氧诱导内皮细胞表达Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs),可通过表达黏附分子使炎症反应持久,使循环中的单核细胞通过内皮迁移进入组织。由单核细胞分化而来的巨噬细胞一旦出现在动脉内膜层,就会通过清道夫受体SR-A和CD36吞噬oxLDL^[5]。这种摄取会导致泡沫细胞的形成。最后,这些细胞在内膜中堆积并死亡,导致带有坏死核心的粥样斑块的形成^[9]。

DC与AS斑块的易损程度呈正相关^[4];DC与AS的调节适应性免疫、脂质摄取和胆固醇代谢有关^[10-11]。Th细胞包括Th1、Th2和Th17。Th1能够分泌炎症性细胞因子,如干扰素(interferon, IFN)- γ 、IL-18和IL-2,有致AS作用并加速AS发展^[12]。研究发现,ApoE-/-小鼠在注射IFN后AS加重,这可能与IFN激活单核细胞和巨噬细胞使Th1反应加剧,从而释放了更多能够促使AS进展的细胞因子有关^[13];稳定斑块向不稳定斑块转化方面,IFN可使细胞胶原的产生减少、抑制VSMC增殖和金属蛋白酶表达水平的升高,最终导致斑块纤维帽变薄,转化为不稳定斑块^[14]。Th2细胞的分化由DC分泌的IL-6和CD₄₀/CD₄₀L诱导而产生,而Th2反应则由抑制Th1反应来实现^[15]。

Treg能够分泌转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 和IL-10等免疫抑制的炎症因子从而抑制其他效应T细胞的活性^[9,16-18],调节炎症反应的发生和发展。除此之外,Treg还通过调节Th1/Th2的细胞平衡发挥其抗AS作用^[19-20]。

3 “亢则害,承乃制”与动脉粥样硬化的免疫炎症机制

3.1 病因病机 “亢则害,承乃制”即亢害承制论;

若邪气过盛则为亢,物为亢邪所损则为害。而究其所因,总归为邪盛转而为亢发病。AS为病之因有二:一为体质,二为宿邪。而二者密不可分,体质决定了易感病邪即宿邪的类型,宿邪为患亦与体质相关。

3.1.1 体质因素 体质是由先天禀赋和后天因素共同决定的,其决定了疾病的易患性、证型和转归。以载脂蛋白E(apolipoprotein E, ApoE)为例,其作为AS的独立危险因素,参与机体免疫调节和脂蛋白的代谢,且其多态性在血脂水平中起到了决定性作用。研究者利用CRISPRy技术敲除ApoE基因建立ApoE^{-/-}大鼠,并给予正常饮食,发现除胆固醇和LDL升高外,值得注意的是其体内炎症程度上升,具有抗AS作用的细胞因子IL-10显著减少;单核细胞增多、迁移能力明显增强。ApoE基因的异常导致了必然发生的“亢”——促炎因子水平升高,巨噬细胞的前体单核细胞增多,进而转化为泡沫细胞,其迁移能力的提高和具有抗AS作用的细胞因子水平下降“害”为AS病变的形成。研究发现ApoE基因表型与冠状动脉粥样硬化性心脏病的实证(心血瘀阻证、气滞血瘀证、痰瘀互阻证)存在相关性。其中,瘀血及痰湿之邪可归为中医学“亢”的范畴,ApoE基因异常所导致的促炎因子水平升高、巨噬细胞的前体单核细胞增多、进而转化为泡沫细胞及其迁移能力的提高和具有抗AS作用的细胞因子水平下降则为现代医学视角下的“亢”,此二“亢”属于不同思维方式下的同种物质。而ApoE基因异常属于中医学“先天禀赋”即体质范畴,为不可抗力因素,如若已知此“亢”必然存在之时:未病而先防,针对易感人群建议定期复查,并根据可能出现痰浊血瘀体质人群进行干预,如健脾益气、疏肝解郁法等;已病而防变,应用抗炎、免疫调节等作用的西药及相应的中药化痰活血以“制”纠体质之偏,以减缓“害”——AS的发展,改善其预后。

3.1.2 宿邪为患

3.1.2.1 饮食所伤 现代医学有致AS作用的物质但未形成真正病灶时称之为“盛”;“盛”的日积月累导致“害”的结果时,“盛”转变为“亢”。AS病程中,LDL的升高即为“盛”;LDL进一步增高且经过时间的累积并进入内皮下,此时内皮细胞分泌的趋化因子和黏附蛋白使过多的单核细胞被招募进入内皮细胞下层后分化为巨噬细胞,巨噬细胞随即吞噬包含胆固醇的脂蛋白,此时富含脂滴的巨噬细胞转化为泡沫细胞,并继续发生脂肪化,分泌更多的炎症因子以诱发更严重的免疫反应。泡沫细胞的堆积最终导致其在内皮细胞的表面形成坏死且表面覆盖有

纤维帽——动脉粥样斑块,而纤维帽本身也是一种高度的炎症复合体。综上,在整个AS过程中,巨噬细胞形成泡沫细胞是本病的发病源头和关键靶点。LDL的升高即为“盛”;而病机关键在于巨噬细胞形成泡沫细胞和相应免疫炎症机制——炎症因子升高、免疫细胞异常为“亢”,最终导致的AS病变为“害”。

现代人多嗜食肥甘厚味,膏脂过多不能被完全利用而存积于血脉成为痰。脾主运化水湿及水谷精微,食甚多则伤脾,脾伤则生湿生痰,且水谷精微等不能布散于五脏四肢以行其荣养之职,转而形成痰湿性质的浊物,存在于血液中并随之流动,此即为“盛”。日积月累,血中之痰日久势必影响血液的运行,最终导致痰瘀互结为“亢”,引发胸痛、眩晕。在此环节中,“盛”为痰湿宿邪、LDL升高,“亢”为痰瘀互结和巨噬细胞形成泡沫细胞、免疫细胞数目或比例及炎症因子水平异常。治疗本病需要“制”其“亢”,从源头和途径入手,嘱患者清淡饮食以畅源;抗炎药、免疫调节剂等西药或化痰活血化瘀等中药以疏其途,最终达到减其“害”——减轻、延缓甚至逆转AS。

3.1.2.2 情志为患 现今社会经济发展迅速,人们精神心理压力也随之增长。精神心理因素即应激负荷为AS发生发展的关键因素之一,研究发现慢性应激负荷可引发C反应蛋白和IL-6、血管紧张素II(Angiotension II, Ang II)、IL-1、TNF等炎症因子的表达,其中C反应蛋白能通过促使单核细胞聚集、激活补体等多种途径引发免疫炎症反应形成AS,Ang II也能够通过其致炎作用损伤血管内皮引发AS^[21]。情志不遂,肝气不舒;思虑伤脾,脾虚则肝木承之;二者皆会导致肝郁气滞。气病日久则病及血分,成血瘀之证。肝气郁结克伐脾土致脾虚,脾虚水湿失于运化,乃生痰浊,痰阻血的运行失于通畅,久而导致痰瘀互阻。综上,“盛”为气滞痰阻,“亢”为导致粥样斑块的Ang II、C反应蛋白和众多炎症因子、免疫细胞的异常而痰瘀互阻。此时可进行心理治疗、抗焦虑、抗抑郁、抗炎、抗免疫等西药或疏肝化痰、活血化瘀之品以“制”之。

3.1.2.3 金刃所伤 AS斑块破裂血管形成完全闭塞后可进行支架植入术以快速开通闭塞血管。以冠状动脉粥样硬化性心脏病为例,进行支架植入术后,有5%~10%患者会出现术后再狭窄^[22]。现代医学认为,支架后再狭窄主要为炎症机制所主导。支架植入的操作和支架的放置不可避免地造成了血管内皮的损伤,随之触发了免疫炎症反应,使血小板和白细胞聚集,内皮细胞过度增殖,造成了再狭窄的形

成。此时不同于一般的AS,作为特殊情况下支架术后的AS,由于原本AS的存在和支架植入的影响,在本身就存在原始“亢”的情况下形成了继发性的“亢”——触发的免疫炎症反应,故此时应考虑新加入的病因,进行针对性地“制”其所“亢”。支架植入为异物进入血脉中——致病因素,加之部分患者出现的支架内膜增生——病理产物,均导致血液运行不利,酿生瘀血。除此之外,支架术后需进行24h桡动脉或股动脉压迫止血,也会不利于气血的运行,加重血瘀证;术后多数患者减少运动,卧床时间增加,久卧伤气,气虚则气化功能减弱,加重了痰浊为患。动脉粥样硬化基本病机为痰瘀互阻,加之不外因——金刃所伤,加重了痰浊瘀血之度,为“害”更甚。中医学进行论治可加大活血化瘀之力以“制”之。

3.2 论治 现代医学将致AS作用的物质但未形成真正病灶时称之为“盛”;“盛”的日积月累导致“害”的结果时,“盛”转变为“亢”。LDL的升高即为“盛”,此时由于饮食、情志、体质等因素导致血液中出现痰湿之邪。而AS的关键病变为巨噬细胞转化为泡沫细胞,并分泌更多的炎症因子以诱发更严重的免疫反应;最后泡沫细胞和相关免疫细胞在内膜中堆积并死亡形成粥样斑块(“害”);由于痰(“盛”)使血液运行受阻而导致血瘀或痰瘀互阻为“亢”,此阶段,现代医学范畴中巨噬细胞形成泡沫细胞并和相关免疫细胞在内膜中堆积并死亡形成粥样斑块及相应的免疫炎症机制,即相应炎症因子升高、免疫细胞异常为“亢”。

符合亢害承制论而应用中药单味药及其有效部位或单体进行抗AS的实验研究也证实了其可行性。半夏作为典型的化痰药,运用网络药理学方法对半夏进行分析,半夏中的大黄酚、豆甾醇、 β -谷甾醇等化合物均具有抗炎活性,且TNF通路为其最可能的抗炎通路。治疗胸痹的方剂瓜蒌薤白半夏汤中的瓜蒌有一定的抗炎作用,薤白有免疫调节作用,整个复方也有一定的抗炎作用^[23]。苏木为传统的活血化瘀药,功能活血通经、散瘀消肿;主治瘀滞肿痛、跌打损伤等症。本课题组开展苏木防治AS的系列研究多年,进行了一系列体内、体外实验和苏木有效部位的药效学及安全性研究。前期研究证实苏木乙酸乙酯提取物可抑制急性冠脉综合征患者的外周血 CD_4^+ T淋巴细胞增殖,降低IL-17A水平,调节Th17/Treg的细胞平衡,通过其抗炎、免疫抑制的作用机制以发挥其抗AS作用;用苏木提取物对AS模型大鼠进行干预发现其能够降低血清IL-18、基质金属蛋白酶-9、单核细胞趋化蛋白-1、细胞间黏

附因子-1,升高IL-10,通过其抗炎和免疫抑制作用发挥抗AS的作用。作为典型的活血化瘀药,苏木有明确的抗炎、抗免疫作用。在防治AS研究中,亢害承制论的理论内涵与苏木的抗炎、抗免疫机制不谋而合。综上,亢害承制论为活血化瘀药抗AS的免疫炎症机制提供了中医学理论基础,值得开展进一步的科学研究,有进行新药研究的可能。

应用活血化瘀法中药复方,以“制”其“亢”的实验研究也证实了理论的可行性。朱星^[24]运用自拟散结通脉方(丹参、水蛭、陈皮、茯苓、茵陈、竹茹、泽泻、砂仁、枳壳、蝉蜕、僵蚕、檀香)对AS大鼠进行干预发现,此方剂通过免疫炎症 $CD_{40}/CD_{40}L$ 信号通路发挥了其抗AS作用,且能够降低血清TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子,而本方剂治法为化痰活血法。谢思梦^[25]用化痰祛瘀方(丹参、川芎、郁金、半夏、茯苓、石菖蒲、黄芪、党参、绞股蓝)干预AS家兔,发现其能够缓解AS损伤,其机制与免疫炎症有关,并调控了TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路。

4 思考与启示

综上,亢害承制论与AS的免疫炎症机制可进行联系,解释了某些化痰活血法对AS有一定的防治作用,其靶点可能与免疫机制有关。与中医学“未病先防,已病防传”的重要思想相结合,可以进一步扩大亢害承制论的应用范围。未病先防方面:临床上一些患者在定期健康体检中检查出AS相关炎症因子升高、免疫细胞数目改变或比例失调,可以将其归为“盛”,此时“盛”未至“亢”,在AS未病之时针对其“盛”应用中医学辨证论治之法使“盛”不至发展成为“亢”,故而无“害”;已病防传则是根据西医学检查确定了AS斑块的真实存在,有了实质性的“害”,故此时应“制”其所“亢”以解其“害”,此时根据中医学辨证论治之法,运用化痰活血法以除其“亢”,或可减轻“害”之度,或可降为“盛”进行AS的逆转。

根据亢害承制论与传统的辨证论治,中医学多将AS归为痰瘀互阻证,而“亢”为痰浊和瘀血。基于此可以运用中医学辨证之法对患者进行初筛,将此证型者划分为重点人群,建议其进行现代医学AS相关的血液、生化及影像学检查。若确有AS则可“制”其“亢”;若无AS,也应当提醒患者定期复查,因其体质易患AS,并预防性地运用化痰活血之品以降低AS的发病率。

AS为累及全身大中动脉的慢性免疫炎症疾病,故抗炎、调节免疫为治疗本病的一个关键突破口。根据亢害承制论,运用中医学辨证论治方法,详辨其

“亢”以确定证型,并运用相应的方剂进行治疗以解其“害”;还可在应用西药基础上使用中成药、中药有效部位或中药单体等。本课题组进行的苏木有效部位的系列研究也证实了苏木提取物有抗炎、抗免疫的药理作用,而苏木属于活血化瘀药,也充分证实了亢害承制论确可运用于AS的抗炎抗免疫机制防治中,为新药研究提供了中医学理论基础。

参考文献:

[1] 马元婧,邱润泽,袁冬平等. 动脉粥样硬化中炎症免疫反应的研究进展[J]. 现代免疫学, 2017, 37(6): 509-512.
MA Y J, QIU R Z, YUAN D P, et al. Research progress of inflammatory immune response in atherosclerosis[J]. Curr Immunol, 2017, 37(6): 509-512.

[2] LI B, LI W, LI X, et al. Inflammation: a novel therapeutic target/direction in atherosclerosis[J]. Curr Pharm Des, 2017, 23(8): 1216-1227.

[3] LEY K. Role of the adaptive immune system in atherosclerosis[J]. Biochem Soc Trans, 2020, 48(5): 2273-2281.

[4] AIT-OUFELLA H, SAGE A P, MALLAT Z, et al. Adaptive(T and B cells) immunity and control by dendritic cells in atherosclerosis[J]. Circ Res, 2014, 114(10): 1640-1660.

[5] GISTER A, HANSSON G K. The immunology of atherosclerosis[J]. Nat Rev Nephrol, 2017, 13(6): 368-380.

[6] DRING Y, DRECHSLER M, SOEHNLEIN O, et al. Neutrophils in atherosclerosis: from mice to man[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35(2): 288-295.

[7] MUNJAL A, KHANDIA R. Atherosclerosis: orchestrating cells and biomolecules involved in its activation and inhibition[J]. Adv Protein Chem Struct Biol, 2020, 120: 85-122.

[8] MCARDLE S, MIKULSKI Z, LEY K. Live cell imaging to understand monocyte, macrophage, and dendritic cell function in atherosclerosis[J]. J Exp Med, 2016, 213(7): 1117-1131.

[9] ALBANY C J, TREVELIN S C, GIGANTI G, et al. Getting to the heart of the matter: the role of regulatory T-cells(tregs) in cardiovascular disease(CVD) and atherosclerosis[J]. Front Immunol, 2019, 10: 2795.

[10] SUN L, ZHANG W, ZHAO Y, et al. Dendritic cells and T cells, partners in atherogenesis and the translating road ahead[J]. Front Immunol, 2020, 11: 1456.

[11] ZERNECKE A. Dendritic cells in atherosclerosis: evidence in mice and humans[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35(4): 763-770.

[12] WANG B, WANG X P, SUN H F, et al. The effects of T helper 17 and regulatory T cells on patients with carotid atherosclerosis[J]. Pak J Pharm Sci, 2017, 30(5): 1923-1928.

[13] VOLOSHYNA I, LITTLEFIELD M J, REISS A B. Atherosclerosis and interferon- γ : New insights and therapeutic targets[J]. Trends Cardiovasc Med, 2014, 24(1): 45-51.

[14] TEDGUI A, MALLAT Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways[J]. Physiol Rev, 2006, 86(2): 515-581.

[15] OKOYE I S, WILSON M S. CD4⁺T helper 2 cells - microbial trig-

gers, differentiation requirements and effector functions[J]. Immunology, 2011, 134(4): 368-377.

[16] SOLANKI A, BHATT L K, JOHNSTON T P. Evolving targets for the treatment of atherosclerosis[J]. Pharmacol Ther, 2018, 187: 1-12.

[17] ALI A J, MAKINGS J, LEY K. Regulatory T cell stability and plasticity in atherosclerosis[J]. Cells, 2020, 9(12): 2665.

[18] OU H X, GUO B B, LIU Q, et al. Regulatory T cells as a new therapeutic target for atherosclerosis[J]. Acta Pharmacol Sin, 2018, 39(8): 1249-1258.

[19] PERDIGOTO A L, CHATENOU L, BLUESTONE J A, et al. Inducing and administering tregs to treat human disease[J]. Front Immunol, 2015, 6: 654.

[20] HE X, LIANG B, GU N. Th17/treg imbalance and atherosclerosis[J]. Dis Markers, 2020: 8821029.

[21] 李金平, 胡厚源. 慢性应激与动脉粥样硬化[J]. 心血管病学进展, 2009, 30(6): 1020-1022.
LI J P, HU H Y. Chronic stress and atherosclerosis[J]. Adv Cardiovasc Dis, 2009, 30(6): 1020-1022.

[22] 张辰浩, 刘冠男, 孔晓琳, 等. 801例冠心病患者PCI术后中医证候及相关因素的回顾性研究[J]. 中医杂志, 2018, 59(20): 1766-1770.
ZHANG C H, LIU G N, KONG X L, et al. Retrospective study on traditional Chinese medicine syndromes and related factors of 801 cases with coronary heart disease after percutaneous coronary intervention[J]. J Tradit Chin Med, 2018, 59(20): 1766-1770.

[23] 宋萍, 王贺, 司春婴, 等. 冠状动脉支架内新生动脉粥样硬化的发病机制及化痰活血治疗研究进展[J]. 山东医药, 2019, 59(27): 94-97.
SONG P, WANG H, SI C Y, et al. Research Progress on pathogenesis of neoatherosclerosis in coronary stent and treatment of resolving phlegm and promoting blood circulation[J]. Shandong Med J, 2019, 59(27): 94-97.

[24] 朱星. 散结通脉方对动脉粥样硬化大鼠CD40/CD40L信号通路干预的实验研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2019.
ZHU X. Experimental study of Sanjie Tongmai Recipe on CD40/CD40L signaling pathway in atherosclerotic rats[D]. Changchun: Changchun University of Chinese Medicine, 2019.

[25] 谢思梦. 基于TLR4/MyD88/NF- κ B通路探讨化痰祛瘀方对AS家兔主动脉炎症损伤的干预机制[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2019.
XIE S M. To explore the intervention mechanism of Huayu Qutan Recipe on aortic inflammatory injury in rabbits through channel B based on TLR4/MyD88/NF- κ B[D]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2019.

收稿日期: 2021-11-20

作者简介: 郭子怡(1993-),女,天津人,博士研究生,研究方向: 中医药治疗心血管疾病临床研究。
通信作者: 魏来(1982-),男,主治医师,主要从事针灸、中医药治疗神经系统疾病的临床、科研、教学工作。E-mail: weilai1982119@163.com

编辑: 纪彬