

# 基于“热毒理论”论治动脉粥样硬化

杨韵琪<sup>1</sup>, 何柳慧<sup>1</sup>, 刘胜丽<sup>1</sup>, 于红红<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>贵州中医药大学基础医学院, 贵州 贵阳

<sup>2</sup>贵州中医药大学中药民族药资源研究院, 贵州 贵阳

收稿日期: 2024年3月30日; 录用日期: 2024年5月21日; 发布日期: 2024年5月31日

## 摘要

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是由脂质代谢紊乱,在动脉内膜形成斑块导致管腔狭窄的慢性进行性疾病,严重威胁着人类的健康和生命。中医学中认为外邪热毒及内生毒邪,扰乱机体气血运行,长期则影响脏腑功能,致使生理或病理代谢产物不能及时排除,蕴积体内,以致邪气亢盛,败坏形体而化生。故从“热毒理论”探讨动脉粥样硬化的形成与防治。长期研究及临床试验表明清热解毒药能有效治疗动脉粥样硬化。本文选取几味典型的清热解毒草药和方剂,从动脉粥样硬化相关信号通路入手,探讨了栀子、黄芩、四妙勇安汤、黄连解毒汤、泻心汤、葛根芩连汤从减轻氧化应激、减少炎症反应、降脂、稳定斑块、保护血管、抗血栓等方面抑制AS,探讨“热毒理论”防治动脉粥样硬化的可行性,以期提供新的治疗思路。

## 关键词

清热解毒药, 动脉粥样硬化, 信号通路

# Treatment of Atherosclerosis Based on “Heat Toxicity Theory”

Yunqi Yang<sup>1</sup>, Lihui He<sup>1</sup>, Shengli Liu<sup>1</sup>, Honghong Yu<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>School of Basic Medicine, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

<sup>2</sup>Research Institute of Traditional Chinese Medicine and Ethnomedicine Resources, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

Received: Mar. 30<sup>th</sup>, 2024; accepted: May 21<sup>st</sup>, 2024; published: May 31<sup>st</sup>, 2024

## Abstract

Atherosclerosis (AS) is a chronic progressive disease caused by lipid metabolism disorders, the

\*通讯作者。

formation of plaques in the arterial lining leading to narrowing of the lumen, a serious threat to human health and life. Chinese medicine believes that external heat and toxicity and endogenous toxicity, disturbing the body's qi and blood operation, long-term impact on the function of internal organs, resulting in physiological or pathological metabolites can not be eliminated in a timely manner, the accumulation of the body, resulting in the evil overgrowth, the corruption of the body and the birth of a new one. Therefore, from the "heat toxicity theory", explore the formation and prevention of atherosclerosis. Long-term research and clinical trials have shown that heat-clearing and detoxifying medicines are effective in the treatment of atherosclerosis. In this paper, we selected several typical heat and toxin removing herbs and formulas, starting from atherosclerosis related signaling pathway, explored the inhibition of AS by gardenia, scutellariae, Simiao Yong'an Decoction, Huanglian Jie'du Decoction, Xiexin Decoction, Gegeng Qin'lian Decoction from reducing oxidative stress, reducing inflammatory response, lowering lipids, stabilizing plaques, protecting blood vessels, and antithrombotic, etc. This proves the feasibility of preventing atherosclerosis from the "heat toxicity theory", and provides a new therapeutic idea.

## Keywords

Herbal Medicine for Clearing Heat and Removing Toxins, Atherosclerosis, Signaling Pathway

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

动脉粥样硬化是指动脉壁脂肪沉积、平滑肌细胞增生及纤维组织增生而导致的动脉壁增厚、变硬，失去弹性及管腔狭窄的一种慢性疾病[1]。由于脂质沉积在动脉血管内膜下，引起动脉壁增厚，动脉斑块形成[2]。斑块的主要成分是脂质(甘油三酯和胆固醇)和纤维蛋白，在血管内皮细胞间堆积而形成，开始为一层黄色的薄膜，随着时间的推移斑块逐渐变大、变厚，并失去弹性和管腔狭窄，逐渐发生钙化[3]。在斑块表面常常会有粥样物质堆积而成的斑块结节，这些结节就是斑块形成的最初表现[4]。

## 2. 热毒来源及致病特征

《灵枢·邪客》中说：“此人与天地相应者也。”人体是一个有机的整体，且人生在天地之中，其生理和病理变化离不开天时、地理、社会环境的影响[5]。所谓天人相应，如今不论外在环境还是内在环境都发生了巨大变化。外在环境即污染导致的气候变暖，病毒变异，蕴生毒邪[6]。中医认为，这些“毒邪”包括风、寒、暑、湿、燥、火等。当热邪侵袭人体，长期蕴结成为热毒。而“毒”不仅滋生于自然界，也可在人体内滋生[7]。内在环境即社会环境，随着物质生活水平的提高，人更多的安逸享乐，喜食肥甘厚腻，随着社会竞争加剧，人思虑过多，内伤七情导致相火妄动，众多因素导致了现代人瘀热蕴毒多实证的生理病理及体质特点[8]。

热毒具有攻窜流走的特点，可顺着经络脉道游走攻击脏腑，特别是肺、心、肝等脏，可导致咳喘、呼吸困难、皮肤红疹等症[9]。其又具有蕴结壅滞的特点，可凝结于脉络，使血脉阻滞，引起局部红肿疼痛，皮下结节或囊肿[10]。

### 3. 动脉粥样硬化从热毒论治

《黄帝内经》中说：“心主血脉，为全身之大主，内藏神明，其华在面，开窍于舌”。心脉与血脉共同担负着营养全身的重任，是人体气血运行的通道[11]。而 AS 属于心血管系统疾病。当人外感六淫及自身不良习惯如饮食不节、起居无度等都会使机体产生毒素，这些毒素随着经络循行，经过不同的途径而影响到五脏六腑及四肢百骸[12]。热邪作为一种特殊的邪气，可通过外感热邪和内伤热毒两种形式直接侵犯或间接作用于脏腑、经络、营血而致“心痛”“心悸”“心烦”“舌红”等症[13]。热毒互结致使气血运行不畅，使人体阴阳失调，最终导致“心脉痹阻”从而引起一系列血脉相关疾病[14]。

传统中医学中认为“热毒理论”即瘀热蕴毒是 AS 发生发展的重要因素，毒邪致病的特点和 AS 导致的心脑血管疾病的特点相似，首先毒邪起病急骤，而 AS 发展到晚期导致的急性心脑血管疾病如冠心病、脑出血中风同样来势凶猛，病势危重，危及人的生命[7]。且毒邪易和多种邪气相互交融，何秀山先生指出：“火盛者必有毒”。当毒邪内壅，痰壅热盛，促使毒邪更加深入机体，瘀热胶结更甚。热毒甚可郁而化火，且火易与毒邪相兼为病，毒邪还有虚实夹杂，顽固难愈的特点，毒邪内蕴体内，毒瘀痰火壅滞，使得病邪深伏，入血入络，缠绵难愈；同时火毒耗伤气血，灼伤津液，损伤脏腑。虚虚实实，顽恶难愈[15]。而 AS 病情长且反复，属于不容易治愈的慢性疾病。

从分子微观角度来说，正如《医林改错》所述：“盖瘀为血败之候，毒为血结之因”。大量研究表明，AS 患者血中总胆固醇、低密度脂蛋白、甘油三酯、LDL 胆固醇含量均较正常高，而高密度脂蛋白胆固醇含量显著下降，说明 AS 患者血中存在严重的脂质代谢紊乱。脂质产物瘀结在一起，最终形成斑块[16]。《血瘀论》中也指出：“淤血为病，血脉不行”。AS 的病情进展常伴随着炎症反应。血管壁周围的巨噬细胞吞噬脂质转变为泡沫细胞，释放炎症因子，并聚集在一起形成 AS 斑块，长期堵塞血管，因此清热解毒化瘀成为 AS 的治疗法则[17]。大量基础研究表明清热解毒药可通过 AS 相关信号通路抑制氧化反应，下调炎症因子，稳定 AS 斑块。因此研究清热解毒药治疗 AS 作用机制将为防治 AS 提供新的思路。

## 4. AS 相关信号通路调节炎症反应的机制

### 4.1. p38/MAPK/NF- $\kappa$ B；TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 信号通路

p38 MAPK (38 个氨基酸残基组成的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶)，属于 MAPK 家族的成员[18]。该分子能被细胞内不同的分子识别，从而引起细胞发生相应的生物学效应[19]。p38 MAPK 在细胞中有多种激活方式，在细胞核和胞浆中均可定位，其中在细胞核中 p38 MAPK 可被 NF- $\kappa$ B (核因子  $\kappa$ B) 所识别，激活核内 p38MAPK，从而调控基因表达和活性[20]。p38 MAPK 与 NF- $\kappa$ B 之间存在着双向调控关系，即当 p38MAPK 被激活后可以激活 NF- $\kappa$ B，而当 NF- $\kappa$ B 被抑制时又可抑制 p38 MAPK [21]。病理研究发现 AS 斑块附近可检测到 MAPK 相关激酶表达升高，在 AS 的过程中，p38MAPK 通过调节炎症反应、氧化应激、细胞凋亡等途径发挥作用，并通过活化下游信号分子，进一步调控巨噬细胞的极化和血管重塑。同时，p38MAPK 还与炎症、氧化应激、细胞凋亡等密切相关[22]。

TLRs (Toll 样受体) 是一种先天免疫受体，能识别细菌表面脂蛋白受体的小分子蛋白，激活后可分为两条途径[23]。MyD88 (髓样分化蛋白 88) 依赖的通路是一种非经典的信号传导途径，它与其他受体一样，可以被直接或间接地与多种信号分子相互作用[24]。TLR 信号通路包括 TLR4、MyD88 和 NF- $\kappa$ B 三个主要成员[25]。其中 TLR4 (Toll 样受体 4) 位于胸腺、骨髓等处，其功能主要是激活 NF- $\kappa$ B 通路来影响宿主的免疫反应，调节机体的炎症和组织损伤。TLR4 在体内参与了先天免疫应答、固有免疫应答及适应性免疫应答等过程[26]。TLR4 首先表达于天然免疫细胞，包括巨噬细胞、树突状细胞及 B 淋巴细胞，可诱导

下游相关信号分子 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IFN- $\gamma$  的表达, 在 AS 免疫抗炎机制中发挥关键作用[27]。

## 4.2. PI3K/Akt/eNOS; PI3K/Akt/mTOR 信号通路

PI3K/Akt (磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B)信号传导通路, 在调控细胞生长、分化等方面发挥着重要的作用[28]。这条通路包括两个亚型, 即 PI3K/Akt 与 eNOS (一氧化氮合酶)。PI3K/Akt 主要在细胞核内表达, eNOS 主要在细胞质中表达, 在细胞周期、增殖、分化以及凋亡的各个阶段均有参与[29]。PI3K/Akt 与 eNOS 这两个亚型在调控细胞生长、分化及存活方面的作用存在显著差异[30]。在 AS 过程中, 动脉内膜形成以脂质和纤维蛋白为主, 大量脂类和蛋白类物质通过动脉血管平滑肌细胞表面的 PI3K 和 Akt 通路被转运到细胞内, 进而激活 NF- $\kappa$ B, 并促进相关基因表达, 促进炎症因子释放, 并激活一系列炎症反应[31]。该信号通路被激活后可以使炎症因子和相关蛋白进入细胞质和细胞核, 激活 eNOS, 抑制 eNOS 活性从而降低血管内皮细胞对炎症反应的敏感性[32]。

PI3K/Akt/mTOR 信号通路从细胞表面受体激活、通过胞内信号转导及胞质内蛋白磷酸化来调节细胞增殖、分化、凋亡等多种生理活动[33]。目前, PI3K/Akt/mTOR 通路认为是调节动脉粥样硬化斑块形成的关键通路, 多项研究表明, 抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路能有效改善动脉粥样硬化[34] [35]。有研究显示, miR-126 通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路恢复自噬通量, 减轻低密度脂蛋白诱导的人脐静脉内皮细胞损伤[35]。相关研究显示 PI3K/Akt/mTOR 通路是血管生成的关键通路, 其下游血管内皮生长因子和基质金属蛋白酶细胞因子通过诱导血管生成, 促进动脉粥样硬化斑块进展[36] [37]。

## 4.3. FOS/MAPK; TGF/ERK; Galectin-3/NLRP3 信号通路

FOS/MAPK (丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶), 参与细胞的生长凋亡, 在 AS 的发病机制中发挥重要作用。MAPK 信号通路是一条复杂的信号转导系统, 由众多结构相似、功能相似的信号分子组成[38]。TGF/ERK (转化生长因子/细胞外调节蛋白激酶)中转化生长因子- $\beta$  已被认为是一种有效治疗心血管疾病的靶点。TGF/ERK 信号通路与某些病理生理特征的调节有关, 可调节 VSMC (内皮细胞)增殖。VSMCs 的异常增殖是 AS 进展的一个关键因素。TGF- $\beta$ 1/ERK 参与二甘聚糖的表达, 这增加了血管壁中低密度脂蛋白的积累, 并促进 AS [39]。Galectin-3/NLRP3 (半乳糖苷结合蛋白/炎症小体)信号通路中, Gal-3 是一种促炎蛋白, 参与多种炎症反应, 并在 AS 的炎症机制、心力衰竭中也起到作用, Gal-3 可以被看作为是 AS 发生和发展的危险指标, 并且研究表明血清中 Gal-3 浓度与 AS 分期呈正相关。NLRP3 释放炎症因子, 而 NLRP3 的激活由 Gal-3 调节, 并且来自人类颈动脉斑块的结果显示 NLRP3 和 Gal-3 同步变化。此外, rGal-3 显著增加了 NLRP3 和 IL-1 $\beta$  的表达, 表明 Gal-3 通过调节 NLRP3 促进炎症小体激活并最终影响泡沫细胞的形成[40]。

## 5. 清热解毒中药及方剂防治 AS

### 5.1. 栀子

为茜草科植物栀子的干燥成熟果实, 《本草纲目》记载栀子性味苦寒, 入心、肝、肺、胃、三焦经。功效泻火除烦, 清热利尿, 凉血解毒, 主治热病心烦, 火毒疮疡, 血热吐衄等[41]。沈迪[42]等发现栀子苷显著降低了 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠的血清总胆固醇、甘油三酸酯和低密度脂蛋白胆固醇水平, 抑制巨噬源性泡沫细胞的形成, 并通过抑制 p38MAPK 和 AKT 信号通路上调 ABCA1 (三磷酸腺苷结合盒转运体 A1)和 SR-B1 (高密度脂蛋白受体), 下调 SR-A (清道夫受体)的表达, 减缓了 AS 的发展。王复婧[43]等发现栀子苷明显抑制 HUVEC (人静脉内皮细胞)细胞增殖, 细胞内 IL-6 (白细胞介素 6)、TNF- $\alpha$  ( $\alpha$  肿瘤坏死因子)分泌明显增加, KLF2 (Kruppel 样因子 2)蛋白表达下降。而阻断 PI3K 通路后, 再加入栀子苷, 对 HUVEC 的抑



制效应降低,与空白对照组相比差异不明显。由此得出阻断 PI3K 信号通路抑制细胞中 KLF2 表达会使栀子苷能显著诱导 HUVEC 损伤。Jin Z [44]等人发现栀子苷显著降低主动脉组织中 AS 病变的程度。栀子苷降低了 IL-1 $\beta$  (白介素 1 $\beta$ ) 的分泌。并可通过 FOS/MAPK 信号通路抑制 M1 巨噬细胞极化和促进 M2 极化,从而抑制兔 AS 斑块的进展并稳定斑块。

## 5.2. 黄芩

《本草纲目》记载,黄芩性味苦寒,入心、肺、胆、大肠经,功效有泻火除湿、止血安胎,主治壮热烦渴,湿热泄痢,热淋,痈肿疔疮[45]。Xinxin Zhang [46]等人发现黄芩苷表现出抗炎特性并通过激活 AMPK/Mfn-2 轴降低 IL-6、TNF- $\alpha$  水平抑制 RAW264.7、HUVEC 细胞的炎症活性,减缓 AS 进展。

## 5.3. 四妙勇安汤

出自《验方新编》组成是金银花、玄参各 90 g,当归 60 g,甘草 30 g,功效清热解毒,活血止痛,主治热毒内蕴脱疽,临床也可用于动脉粥样硬化性心脏病、急性心肌梗死、血管闭塞性脉管炎等[47]。于红红[48]等人发现四妙勇安汤含药血清抑制 TLR4 及 MyD88 表达,并抑制下游 TNF- $\alpha$ 、IL-6 炎症因子的表达,减轻巨噬细胞炎症反应,有效抑制泡沫细胞化,减轻 AS 进展。其另一项研究表明[49]四妙勇安汤通过调控 M1、M2 型巨噬细胞极化及 NF- $\kappa$ B/NLRP3 信号通路,来抑制 LPS (脂多糖)诱导的巨噬细胞炎症反应。于宁[50]等人发现四妙勇安汤可在一定程度上改善斑块的形成,并可调控 NLRP3 的上游 TLR4,又可抑制它的下游 IL-1 $\beta$  的产生抑制 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠主动脉细胞焦亡,从而缓解 AS 进展。葛其卉[51]等人发现四妙勇安汤可增加 SOD (超氧化物歧化酶)活力,降低 MDA (丙二醛)含量并调节 NLRP3 炎症体活性,进而减缓 AS 病理进展。杜雅薇[52]等人发现四妙勇安汤可抑制 NF- $\kappa$ B mRNA 表达,抑制炎症反应,达到抗 AS 作用。

## 5.4. 黄连解毒汤

出自《肘后方》组成是黄连 9 g,黄芩 6 g,黄柏 6 g,栀子 14 枚,功效清热泻火,方中苦寒之药可抑阳扶阴,可治实热火毒,三焦热盛,口燥烦渴,吐血衄血,湿热黄疸,外可治痈疮脓毒[53]。郭重仪[54]发现黄连解毒汤可抑制单核细胞的激活,减少炎症因子,减轻炎症反应,保护血管内皮,对 AS 起到一定干预作用。于红红[55]等人发现黄连解毒汤含药血清可抑制 TLR7、MyD88、NF- $\kappa$ B 的表达,下调 IL-1 $\beta$ 、IL-6 炎症因子的表达,抑制泡沫细胞炎症反应,缓解 AS。罗舒文[56]等人发现经体外实验,黄连解毒汤缓解了 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠 AS 病情,经体内实验,黄连解毒汤含药血清可活化 PPAR $\gamma$ /NF- $\kappa$ B 途径,减少巨噬细胞极化,降低 AS 炎症水平。刘婷[57]等人发现,黄连解毒汤可上调脂蛋白酯酶(lipoprotein lipase, LPL)的水平,减轻胞内脂质蓄积,发挥抗炎的作用,延缓 AS 的进程。

## 5.5. 泻心汤

出自《金匱要略》,组成为大黄 6 g、黄连 3 g、黄芩 3 g。本方可治实热火盛之证,方中所用“三黄”可泄热化湿,清热降火,血行亦趋宁静。临床可治疗高热目赤,烦躁发狂,口舌生疮等症[58]。于红红[59]等人发现泻心汤含药血清可抑制 ox-LDL (氧化低密度脂蛋白)刺激的巨噬细胞泡沫化,减缓 AS 进程。

## 5.6. 葛根芩连汤

出自《伤寒论》,组成为葛根 15 g,黄连 9 g,甘草 6 g,黄芩 9 g,本方为太阳、阳明经药,属解表清里之剂,主治身热下利,胸脘烦热,口中作渴,喘而汗出[60]。郑一[40]等人发现葛根芩连汤抑制 NF- $\kappa$ B/NLRP3/Caspase-1 通路的激活来减轻巨噬细胞焦亡程度,进而减少 IL-1 $\beta$ 、IL-18 等炎症因子的释

放来稳定 AS 斑块。

中药调节 AS 信号通路的相关靶点及基因“见表 1”。

**Table 1.** Relevant targets and genes of Chinese medicines regulating AS signaling pathway

**表 1.** 中药调节 AS 信号通路的相关靶点及基因

中药	信号通路	AS 相关靶点及基因
栀子[41]	p38/MAPK/NF-KB 信号通路[42]	ABCA1, SR-B1, 下, SR-A, TC, TG, LDL [42]
	PI3K 信号通路[42]	IL-6, TNF- $\alpha$ , KLF2 [43]
	FOS/MAPK 信号通路[43]	iNOS (M1 表型) mRNA, IL-1 $\beta$ , Arg-1 (M2 表型) mRNA, IL-10 [44]
黄芩[45]	AMPK/Mfn-2/MAPKs 信号通路[46]	Mfn-2, ERK1/2, p38, JNK, NF- $\kappa$ B, AMPK, IL-6, TNF- $\alpha$ , PAI-1, MMP-9 [47]
	TLR4/MyD88 信号通路[48]	TLR4, MyD88, TNF- $\alpha$ , IL-6 [48]
四妙勇安汤[47]	NF- $\kappa$ B/NLRP3 信号通路[49]	iNOS, CD197, CD206mRNA, IL-4, IL-18, NF- $\kappa$ B, NLRP3 mRNA [49]
	TLR4/NLRP3/Caspase-1 信号通路[50]	NLRP3, TLR4, Caspase-1, IL-1 $\beta$ [50]
	Nrf2/Trx1/TXNIP 信号通路[51]	SOD, MDA, Nrf2, Trx1, TXNIP [51]
	I $\kappa$ K- $\beta$ /I $\kappa$ B- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B 信号通路[52]	I $\kappa$ K- $\beta$ , NF- $\kappa$ BmRNA, I $\kappa$ B- $\alpha$ mRNA, NF- $\kappa$ B [52]
黄连解毒汤[53]	MCP-1/CCR2 信号通路[54]	MCP-1mRNA, CCR2mRNA [54]
	TLR7/MyD88/NF- $\kappa$ B 信号通路[55]	TLR7, MyD88, NF- $\kappa$ B, IL-1 $\beta$ , IL-6 [55]
	PPAR $\gamma$ /NF- $\kappa$ B 信号通路[56]	PPAR $\gamma$ , NF- $\kappa$ B [56]
	PPAR $\gamma$ /LXR $\alpha$ /ABCG1 信号通路[57]	IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , LPL, TC, TG, FC, CE, PPAR $\gamma$ , LXR $\alpha$ , AB-CG1 mRNA [57]
泻心汤[58]	TLR9/MyD88/NF- $\kappa$ B p65 [59]	TLR9, MyD88, NF- $\kappa$ B p65, IL-1 $\beta$ , INF- $\gamma$ [59]
葛根芩连汤[60]	NF- $\kappa$ B/NLRP3/Caspase-1 [40]	CD206, ASC, NLRP3, pro-Caspase-1, NLRP3, NF- $\kappa$ B p65 [40]

## 6. 小结

长久以来, 由于环境气候变化, 及个人生活饮食习惯的影响, AS 的发病率逐年上升, 而 AS 又是引起严重心脑血管疾病的主要原因, 因此深化 AS 疾病本质的认识十分重要。中医学“热毒理论”是在中医药传统理论基础之上形成与发展的, 指导心系疾病防治的一个重要应用理论。从“热毒理论”角度防治 AS, 是在对照 AS 形成的病因病机特点的基础上, 结合辨证论治, 根据其证候特征, 积极应用清热解毒的方法, 选取适宜的中草药, 缓解脏腑气血的损伤, 阻止疾病的发生发展。目前有临床实践与基础实验验证表明单味的清热解毒药可通过调控 AS 相关信号通路发挥降脂, 稳定斑块, 减少氧化应激, 降低炎症指标, 保护血管, 抗血栓的作用, 显示了良好的防治效果, 为中西医结合防治 AS 提供了新的治疗思路与依据。

## 基金项目

国家自然科学基金资助项目(81860779)、贵州省科技厅项目(黔科合基础 ZK [2021] 549)、贵州省卫生健康委科技项目([2021] 108)、贵州中医药大学研究生教育创新计划项目(YCXKYB2023012)。

## 参考文献

- [1] 李玉霞, 商瑀家, 宋佳新, 等. 血管平滑肌细胞表型转换与动脉粥样硬化关系的研究进展[J]. 医学研究杂志, 2021, 50(2): 17-19, 27.
- [2] 王练妹, 胡继文, 雷卫瑞, 等. 动脉粥样硬化斑块在血流作用下的应力分析[J]. 井冈山大学学报(自然科学版), 2020, 41(1): 16-20.
- [3] Ghanem, F.A., et al. (2017) Cholesterol Crystal Embolization Following Plaque Rupture: A Systemic Disease with Unusual Features. *Journal of Biomedical Research*, **31**, 82-94. <https://doi.org/10.7555/JBR.31.20160100>
- [4] Babaniamansour, P., et al. (2020) The Relation between Atherosclerosis Plaque Composition and Plaque Rupture. *Journal of Medical Signals and Sensors*, **10**, 267-273.
- [5] 唐雨墨, 张宝成, 高永翔. 从《灵枢·九宫八风》浅议“虚邪贼风”中的天人相应理论[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(3): 1331-1334.
- [6] 王翰飞, 黄羚, 赵岩松. 《温疫论》疫灾环境因素背景探析[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(7): 3687-3692.
- [7] 董坤, 张哲. 毒邪致病中医症状探讨[J]. 亚太传统医药, 2019, 15(5): 194-196.
- [8] 李彦, 秦璐, 焦一凤, 等. 论七情与上火[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(2): 443-445.
- [9] 刘耀崇, 杨逸淦, 柯丽萍. “温邪上受, 首先犯肺, 逆传心包”之辨析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(2): 155-156.
- [10] 周琪, 夏士林, 刘建均, 等. “因毒生热”——毒热理论体系的构建与发展[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(7): 1702-1705.
- [11] 招萼华. 论五脏藏神由心主神明发展而来[J]. 中医文献杂志, 2021, 39(1): 37-39, 56.
- [12] 白俊杰, 陈子杰, 翟双庆. 白话《黄帝内经》中之“毒”[J]. 西部中医药, 2017, 30(5): 27-29.
- [13] 钟霞, 焦华琛, 李运伦. 热毒理论在心系疾病中应用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(6): 152-155.
- [14] 张惜燕, 邢玉瑞, 胡勇. 中医毒邪研究及相关问题探讨[J]. 陕西中医药大学学报, 2022, 45(1): 48-52.
- [15] 张翌蕾, 崔应麟. 毒邪学说研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(10): 5074-5076.
- [16] 李文学. 心血管疾病 64 例血脂检测分析[J]. 深圳中西医结合杂志, 2016, 26(10): 132-133.
- [17] 杨化冰, 邹小娟, 高清华, 等. 代谢性炎症与动脉粥样硬化内生热毒病机探讨[J]. 湖北中医药大学学报, 2019, 21(1): 48-51.
- [18] Escós, A., Risco, A. and Cuenda, A. (2016) p38 $\gamma$  and p38 $\delta$  Mitogen Activated Protein Kinases (MAPKs), New Stars in the MAPK Galaxy. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **4**, Article 187969. <https://doi.org/10.3389/fcell.2016.00031>
- [19] Cánovas, B. and Nebreda, A. (2021) Diversity and Versatility of p38 Kinase Signalling in Health and Disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **22**, 346-366. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00322-w>
- [20] Cargnello, M. and Roux, P.P. (2011) Activation and Function of the MAPKs and Their Substrates, the MAPK-Activated Protein Kinases. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, **75**, 50-83. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00031-10>
- [21] Prikas, E., Poljak, A. and Ittner, A. (2020) Mapping p38 $\alpha$  Mitogen-Activated Protein Kinase Signaling by Proximity-Dependent Labeling. *Protein Science*, **29**, 1196-1210. <https://doi.org/10.1002/pro.3854>
- [22] Basatemur, G., et al. (2019) Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis. *Nature Reviews Cardiology*, **16**, 727-744. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0227-9>
- [23] Mielcarska, M., Bossowska-Nowicka, M. and Toka, F. (2021) Cell Surface Expression of Endosomal Toll-Like Receptors—A Necessity or a Superfluous Duplication? *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 620972. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.620972>
- [24] Duan, T.H., et al. (2022) Toll-Like Receptor Signaling and Its Role in Cell-Mediated Immunity. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 812774. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.812774>

- [25] Mallenahally Kusha, V., *et al.* (2018) Toll-Like Receptors: Significance, Ligands, Signaling Pathways, and Functions in Mammals. *International Reviews of Immunology*, **37**, 20-36. <https://doi.org/10.1080/08830185.2017.1380200>
- [26] El-Zayat, S., Sibaii, H. and Mannaa, F.A. (2019) Toll-Like Receptors Activation, Signaling, and Targeting: An Overview. *Bulletin of the National Research Centre*, **43**, Article No. 187. <https://doi.org/10.1186/s42269-019-0227-2>
- [27] 陈晶, 赵承梅, 刘刚, 等. TLRs/MyD88 信号转导通路的应用研究进展[J]. 继续医学教育, 2019, 33(5): 135-137.
- [28] Maik-Rachline, G., Hacohen-Lev-Ran, A. and Seger, R. (2019) Nuclear ERK: Mechanism of Translocation, Substrates, and Role in Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 1194. <https://doi.org/10.3390/ijms20051194>
- [29] Engeland, K. (2022) Cell Cycle Regulation: p53-p21-RB Signaling. *Cell Death and Differentiation*, **29**, 946-960. <https://doi.org/10.1038/s41418-022-00988-z>
- [30] Brazzatti, J., *et al.* (2012) Differential Roles for the p101 and p84 Regulatory Subunits of PI3K $\gamma$  in Tumor Growth and Metastasis. *Oncogene*, **31**, 2350-2361. <https://doi.org/10.1038/ncr.2011.414>
- [31] McKenna, M., *et al.* (2021) Phospho-Form Specific Substrates of Protein Kinase B (AKT1). *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **8**, Article 619252. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.619252>
- [32] 罗明昊, 胡舒翎, 王瑞钰, 等. IL-1 $\beta$  通过抑制 AKT 下调人脐静脉内皮细胞 eNOS Ser1177 磷酸化水平[J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(10): 1739-1744.
- [33] Galstyan, A., *et al.* (2020) Modulation of the PI3K/mTOR Pathways. In: Kimple, R.J., Ed., *Improving the Therapeutic Ratio in Head and Neck Cancer*, Academic Press, Cambridge, 89-105. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817868-3.00005-6>
- [34] Lu, Y.B., Shi, C., Yang, B., Lu, Z.F., Wu, Y.L., Zhang, R.Y., He, X., Li, L.M., Hu, B., Hu, Y.W., Zheng, L. and Wang, Q. (2020) Long Noncoding RNA ZNF800 Suppresses Proliferation and Migration of Vascular Smooth Muscle Cells by Upregulating PTEN and Inhibiting AKT/mTOR/HIF-1 $\alpha$  Signaling. *Atherosclerosis*, **312**, 43-53. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.007>
- [35] 赵晶, 秦合伟, 李彦杰, 等. 血管软化丸调控 PI3K/Akt/mTOR 通路影响细胞自噬及抗动脉粥样硬化的作用机制研究[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(1): 65-69, 268-270.
- [36] Tang, F. and Yang, T.L. (2018) MicroRNA-126 Alleviates Endothelial Cells Injury in Atherosclerosis by Restoring Autophagic Flux via Inhibiting of PI3K/Akt/mTOR Pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **495**, 1482-1489. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.12.001>
- [37] Xiong, Q.P., *et al.* (2020) A Sulfated Polysaccharide from the Edible Flesh of *Cipangopaludina chinensis* Inhibits Angiogenesis to Enhance Atherosclerotic Plaque Stability. *Journal of Functional Foods*, **66**, Article ID: 103800. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.103800>
- [38] Osaki, L., and Gama, P. (2013) MAPKs and Signal Transduction in the Control of Gastrointestinal Epithelial Cell Proliferation and Differentiation. *International Journal of Molecular Sciences*, **14**, 10143-10161. <https://doi.org/10.3390/ijms140510143>
- [39] 史雨晨, 柳景华. 成纤维细胞生长因子 21 与心血管疾病关系的研究进展[J]. 中国医药, 2018, 13(9): 1430-1433.
- [40] 郑一, 郭鹤, 包永睿, 等. 基于 NF- $\kappa$ B/NLRP3/Caspase-1 通路介导的巨噬细胞焦亡探究葛根苓连汤对动脉粥样硬化易损斑块的干预机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(11): 70-78. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20220611>
- [41] 刘聃, 刘凤英, 黄颖, 等. 栀子中栀子苷的研究进展[J]. 农产品加工, 2021(12): 72-75. [https://doi.org/10.16693/j.cnki.1671-9646\(X\).2021.12.017](https://doi.org/10.16693/j.cnki.1671-9646(X).2021.12.017)
- [42] 沈迪. 栀子苷抑制巨噬源性泡沫细胞形成的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2020. <https://doi.org/10.27674/d.cnki.gcyku.2020.001503>
- [43] 王复婧, 黄小飞, 赵丹丹, 苏志杰, 程赛博, 徐煜凌, 孙学刚, 贾钰华, 周凤华. 栀子苷通过 PI3K 通路抑制 OX-LDL 诱导 HUVEC 中 KLF2 表达[J]. 中药药理与临床, 2018, 34(1): 53-56. <https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyyl.2018.01.013>
- [44] Jin, Z., Li, J., Pi, J., Chu, Q., Wei, W., Du, Z., Qing, L., Zhao, X. and Wu, W. (2020) Geniposide Alleviates Atherosclerosis by Regulating Macrophage Polarization via the FOS/MAPK Signaling Pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **125**, Article ID: 110015. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110015>
- [45] 薛亚, 朱为康, 李雁, 等. 《伤寒论》中黄芩的本草考证[J]. 上海中医药杂志, 2021, 55(5): 33-37. <https://doi.org/10.16305/j.1007-1334.2021.2008048>
- [46] Zhang, X., Qin, Y., Ruan, W., Wan, X., Lv, C., He, L., Lu, L. and Guo, X. (2021) Targeting Inflammation-Associated AMPK/Mfn-2/MAPKs Signaling Pathways by Baicalein Exerts Anti-Atherosclerotic Action. *Phytotherapy Research*, **35**, 4442-4455. <https://doi.org/10.1002/ptr.7149>



- [47] 周科, 潘俊峰, 龙斌斌, 等. 四妙勇安汤治疗血栓闭塞性脉管炎的疗效观察[J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(5): 592-594. <https://doi.org/10.14009/j.issn.1672-2124.2018.05.006>
- [48] 于红红, 吴玛莉, 张智伟, 等. 四妙勇安汤含药血清对巨噬细胞 TLR4/MyD88 信号通路及其下游炎症因子的影响[J]. 免疫学杂志, 2016, 32(6): 519-522. <https://doi.org/10.13431/j.cnki.immunol.j.20160101>
- [49] 于红红, 李芳, 罗瑞熙, 等. 四妙勇安汤含药血清对 LPS 诱导的 M1/M2 巨噬细胞极化及 NF- $\kappa$ B/NLRP3 通路的影响[J]. 免疫学杂志, 2023, 39(4): 320-325. <https://doi.org/10.13431/j.cnki.immunol.j.20230041>
- [50] 于宁, 宋囡, 王莹, 等. 四妙勇安汤抑制焦亡通路 TLR4/NLRP3/Caspase-1 防治动脉粥样硬化机制研究[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(8): 199-203, 279. <https://doi.org/10.13193/j.issn.1673-7717.2021.08.048>
- [51] 葛其卉. 从 Nrf2/Trx1/TXNIP 通路研究活血解毒法调节动脉粥样硬化小鼠炎症体活化介导炎症的机制[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津中医药大学, 2021. <https://doi.org/10.27368/d.cnki.gtzyy.2021.000056>
- [52] 杜雅薇, 吴圣贤. 解毒活血法对动脉粥样硬化斑块 I $\kappa$ K- $\beta$ /I $\kappa$ B- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B 信号通路的影响[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(5): 999-1001, 1220. <https://doi.org/10.13193/j.archctm.2013.05.41.duyw.048>
- [53] 姜月平, 魏春华. 黄连解毒汤主要有效成分的理化性质研究[J]. 北方药学, 2017, 14(1): 7.
- [54] 郭重仪. 黄连解毒汤对动脉粥样硬化大鼠 MCP-1/CCR2 通路 mRNA 表达的干预作用[J]. 海峡药学, 2010, 22(2): 30-32.
- [55] 于红红, 俞琦, 盛蒙, 等. 黄连解毒汤含药血清对 ox-LDL 诱导的巨噬细胞泡沫化 TLR7 信号通路的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(17): 2082-2085.
- [56] 罗舒文, 何金涛, 王腊, 等. 基于 PPAR $\gamma$ /NF- $\kappa$ B 通路探讨黄连解毒汤干预 M1/M2 极化延缓 AS 的作用机制[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(9): 2065-2069.
- [57] 刘婷, 于红红, 王文佳, 等. 基于 PPAR $\gamma$ /LXR $\alpha$ /ABCG1 通路探讨黄连解毒汤对泡沫细胞脂质蓄积的干预作用[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(4): 838-842.
- [58] 冯云舒. 泻心汤类方应用研究概况[J]. 亚太传统医药, 2016, 12(5): 64-65.
- [59] 于红红, 俞琦, 蔡琨, 等. 泻心汤含药血清对 RAW264.7 源性泡沫细胞 TLR9/MyD88/NF- $\kappa$ B p65 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(18): 24-29. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20191836>
- [60] 黄鑫磊, 贾雪雯, 丁元庆. 葛根芩连汤临床应用进展[J]. 山东中医药大学学报, 2020, 44(2): 215-220. <https://doi.org/10.16294/j.cnki.1007-659x.2020.02.020>