基于“脉生痰核”探讨铜死亡对动脉粥样硬化的调控机制*

何甜甜[1]，李冬玉[2]，李国琪[1]

1. 河南中医药大学，河南 郑州 450046；2. 河南中医药大学附属郑州中医院/郑州市中医院，河南 郑州 450007

摘要：铜死亡是一种新型细胞死亡方式，区别于其他细胞死亡方式，具有铜依赖性，会发生氧化应激、炎症反应、脂质堆积等过程。“脉生痰核”理论以痰为核心，动脉粥样硬化可分为“脾肾两虚”“宿痰失道”“兼有血瘀”3 个过程。“脾肾亏虚”与铜死亡过程中铜稳态失衡、氧化应激有关，为动脉粥样硬化发病之始；“宿痰失道”为疾病发展的重要时期，“痰核”的生成与铜死亡中炎症反应、脂质过氧化物堆积密切联系；“兼有瘀血”是动脉粥样硬化斑块向易损斑块发生的关键，与铜死亡通过调控神经递质与炎症反应损伤血管内皮细胞及血管平滑肌细胞相契合。因此临证治疗应早期补脾益肾治本，中期化痰散瘀、晚期解毒散结治标。

关键词：动脉粥样硬化；“脉生痰核”；铜死亡；补脾益肾；化痰散瘀；解毒散结

DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.07.240

中图分类号：R259.433　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2025)07－1478－08

Regulatory Mechanism of Cuproptosis on Atherosclerosis Based on "Phlegm Nucleus Produced in Meridian"

HE Tiantian[1], LI Dongyu[2], LI Guoqi[1]

1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450046; 2. Zhengzhou Traditional Chinese Medicine Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Henan University of Chinese Medicine/Traditional Chinese Medicine Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou Henan China 450007

Abstract: Cuproptosis is a new type of cell death, which is different from other cell death modes, which is copper－dependent, and will undergo oxidative stress, inflammatory response, lipid accumulation and other processes. In theory of "Phlegm nucleus produced in meridian", Phlegm is taken as the core, and atherosclerosis can be divided into three processes: "Spleen and Kidney deficiency", "stagnated Phlegm" and "Phlegm mixed with blood stasis". "Spleen and Kidney deficiency" is related to the imbalance of copper homeostasis and oxidative stress in the process of cuproposis, which is the beginning of atherosclerosis. The formation of "stagnated Phlegm" is the important stage of the disease and is closely related to the inflammatory response and lipid peroxide accumulation in copper practicosis. "Phlegm mixed with blood stasis" is the key to the occurrence of atherosclerotic plaques to vulnerable plaques, which is consistent with the damage to vascular endothelial cells and vascular smooth muscle cells by regulating neurotransmitters and inflammatory responses of cuproptosis. Therefore, the clinical treatment should be to tonify the Spleen and benefit the Kidney in the early stage, dissolve Phlegm and dissipate stasis in the middle stage, and detoxify and remove stasis in the late stage.

Key words: atherosclerosis; Phlegm nucleus produced in meridian; cuproptosis; Nourishing the Spleen and Kidney; dissipating Phlegm and blood stasis; detoxifying and stasis removing

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种慢性、进行性血管炎症病变，其病理基础主要为脂质沉积、免疫细胞浸润与炎症反应。在中国，每 5 例死亡患者中就有 2 例死因为心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)，城乡居民 CVD 的发病率和病死率仍

* **基金项目**：河南省医学科技攻关计划省部共建项目(SBGJ-202102213)；河南省医学科技攻关计划项目(242102311272)

在上升,疾病负担下降的拐点尚未出现[1]。因此当前我国心血管领域首要解决的问题就是如何降低发病率,减少心血管临床事件的发生。铜(Cu)是多种生理过程的催化辅助因子,Cu 诱导的细胞死亡,被认为是介导心血管疾病发生发展的重要过程[2]。铜死亡与 Cu 稳态失调、脂质沉积密切相关。铜死亡在 AS 发病过程中发挥重要作用,因此抑制铜死亡,或许能够成为治疗 AS 的新靶点。

“痰核”一词首见于《医学入门》,清代何梦瑶认为“头面颈项身之中,下有结核,不红不痛,不硬不作脓,皆痰核”,丰富了痰核的概念。北京中医药大学吴圣贤教授将理论与临床相结合,提出痰随气机升降出入,结于血脉则为“脉生痰核”,认为动脉粥样硬化的病机包括“脾肾两虚”“宿痰失道”“兼有血瘀”,是本虚标实之证。AS 尚无确切的中医病名与之对应,根据病因、症状及并发症可归纳为“眩晕”“头痛”“胸痹”“脉痹”等。从“脉生痰核”分析 AS 病机,肾者,胃之关也,“脾肾两虚”则水不归源,流散于四肢肌肉间,日久成痰,充盈脉道而成“宿痰失道”,气血滞而生瘀,痰瘀互结于脉中即为“兼有血瘀”。因此治疗 AS 需以补脾益气、温补肾阳治本,以祛湿化痰、活血散瘀治标。补脾益肾、祛湿化痰、活血散瘀法能够减少脂质沉积,调节氧化应激,抑制炎症反应,恢复血管内膜稳态,与铜死亡过程中脂质堆积、氧化应激、炎症反应有相关之处。因此,本文试从“脉生痰核”理论出发,探讨铜死亡与 AS 的发生机制,并详细阐述在“脉生痰核”理论指导下,中医药调控铜死亡治疗 AS 的作用机制,以期为临床治疗 AS 提供新方向。

1　铜死亡与 AS

1.1　铜死亡概述　铜死亡是一种新型的细胞死亡方式,在细胞形态和关键指标上都与已知的调节性细胞死亡模式存在显著差异。Cu 通过肠上皮细胞吸收,经肝脏铜蓝细胞(ceruloplasmin,CP)运输至各器官,通过 Cu 转运体进入细胞质中。铜死亡主要与线粒体呼吸、蛋白质乙酰化等过程有关。在铜死亡过程中,Cu 稳态的破坏以产生氧化应激、脂质堆积、炎症反应为特征。大量 Cu^{2+} 进入细胞内,在线粒体内还原成 Cu^{+},并释放活性氧(reactive oxygen species,ROS),Cu^{+} 与三羧酸循环的硫辛酰化的二氢硫辛酰胺转乙酰酶(dihydrolipoyl transacetylase,DLAT)结合,脂质酰化相关蛋白聚集,铁硫簇蛋白丢失,蛋白质毒性应激,最终导致细胞死亡[3]。

1.2　铜死亡与 AS 的相关性

1.2.1　Cu 代谢稳态　细胞维持氧化与抗氧化的平衡循环,机体 Cu 稳态平衡对维持心血管正常功能尤为重要。当 Cu 超载通过 Fenton 反应导致氧化稳态破坏时,会引起机体脂质代谢紊乱,内膜层脂质堆积,细胞毒性、线粒体功能障碍和炎症途径激活。Koksal 等[4]研究发现在动脉粥样硬化等病理性炎症条件下,细胞内 Cu 水平较高,表明 Cu 浓度升高与炎症反应相关。有研究将 240 只 4 周龄 ICR 小鼠随机以不同浓度 Cu 干预,分别在 21 d 与 48 d 处死每组 8 只小鼠,并对肝脏 Cu 浓度进行检测,结果发现,在 Cu 暴露的条件下氧化应激水平以时间和剂量依赖性方式增加,而抗氧化能力随之下降[5]。有研究将 24 只 7 ~ 8 个月的雄性 Wistar 大鼠分为两组,A 组补充 Cu 6.45 $mg \cdot kg^{-1}$,为每日推荐膳食 Cu 量;B 组补充 Cu 12.9 $mg \cdot kg^{-1}$,为推荐膳食 Cu 量的 2 倍,观察 8 周后,发现 B 组与 A 组相比,一氧化氮增加了 2.08 倍,超氧阴离子增加了 1.5 倍,H_2O_2 增加了 2.33 倍,这说明通过膳食补充导致 Cu 过量可促进氧化应激[6]。上述结果表明,Cu 代谢障碍引起的炎症反应、氧化应激可能是促进 AS 发展的重要因素之一。

1.2.2　脂质沉积　脂质沉积是 AS 的重要病理基础,Cu 稳态失衡对 AS 斑块组织中脂质代谢有影响。Wang 等[7]研究发现,Cu 补充剂可以通过降低内皮细胞死亡率,降低病变组织中的胆固醇和磷脂浓度以及最小化动脉粥样硬化病变,说明在一定情况下 Cu 缺乏会促进细胞内脂质含量升高。研究发现,Cu 暴露后猪心肌细胞内代谢物水平发生改变,主要涉及甘油磷脂代谢和脂肪酸延伸及降解过程[8],Cu 浓度升高亦会影响脂质代谢。此外,Tasic 等[9]发现颈动脉粥样硬化患者的纤维脂质斑块内 Cu 含量低于钙化斑块,不同斑块性质中 Cu 含量有差异,因此可以推测 Cu 含量的积累加速脂质斑块向钙化斑块转变。由此可见,Cu 稳态失衡导致的脂质代谢异常与 AS 发展可能具有关联性。

1.2.3　血管内皮损伤　铜死亡对内皮细胞及血管平滑肌细胞的损伤加速 AS 发展。在 AS 发展过程

中，铜死亡通过调节赖氨酰氧化酶（lysyl oxidase，LOX）影响血管平滑肌细胞（vascular smooth muscle cells，VSMCs）的迁移与增殖。ATP 铜转酶 α（ATPase copper transporting alpha，ATP7A）将 Cu 输送到赖氨酰氧化酶前酶后，通过蛋白水解加工和激活，调节胶原蛋白或弹性蛋白的交联以促进血管细胞外基质成熟，当 Cu 稳态失衡时，细胞外基质减少，斑块纤维帽弹性降低，病变斑块易破裂发展为急性心血管病变[10-11]。除此之外，内皮细胞衰老与 Cu 代谢之间存在密切关系[12]。有研究表明，当内皮细胞中铜转运蛋白 1（copper transporter 1，CTR1）的表达沉默，Cu 进入细胞膜受到抑制时，低浓度 Cu 内皮细胞的迁移减少[7]。在另一项研究中，载脂蛋白 E（apolipoprotein E，ApoE）敲除小鼠模型内皮细胞中的抗氧化蛋白 1（antioxidant 1，ATOX1），以 Cu 依赖的方式与肿瘤坏死因子 -α（tumor necrosis factor -α，TNF -α）受体相关因子 4 结合，促进 ROS 产生，在使用 Cu 螯合剂后，TNF -α 表达水平降低，血管炎症和动脉粥样硬化病变的发展受到相应抑制[13]。因此，铜死亡可能通过加速内皮细胞衰老、使斑块不稳定性增加导致 AS 进一步发展。

综上，铜死亡可能通过 Cu 稳态失衡、氧化应激、脂代谢异常以及血管内皮细胞死亡相关调控机制影响 AS，二者密切联系，调控铜死亡防治 AS 或许能够成为新的研究方向。

2　AS“脉生痰核”病机与铜死亡的联系

AS 的发病主要与脂代谢紊乱、炎症反应、血管内皮损伤有关，铜死亡过程中出现的细胞内 Cu 稳态失衡发生氧化应激，大量活性氧影响脂代谢，血管内膜脂质过氧化物堆积，最终导致内膜损伤的病理变化过程与“脉生痰核”的病机，“脾肾两虚”“宿痰失道”“兼有血瘀”高度契合，铜死亡初期以 Cu 稳态失衡导致氧化应激为标志，机体代谢紊乱，可表现为眩晕、乏力、失眠、纳差等，符合中医脾肾两虚证临床表现。氧化应激产生的脂质过氧化物堆积与炎症因子表达，促进泡沫细胞形成是“宿痰失道”的核心过程，最终形成的痰核使血管内膜增厚血流受限，内皮功能损伤，血小板活性增强，红细胞聚集于内膜，与中医“兼有血瘀”相符，因此本文从“脉生痰核”理论探讨铜死亡与 AS 在中医病机方面的联系。

2.1　脾肾两虚　《灵枢·百病始生》言：“风雨寒热不得虚，邪不能独伤人。”虚邪为百病之始，故 AS 早期当以虚为本，血脉因虚而功能减退，气血津液运行失常。AS 早期之虚责之于脾肾，陈士铎在《石室秘录》中云：“脾气之虚而后肾水泛滥，肾气之乏而后脾土之亏。”脾胃乃后天之本，气血生化之源，亦为中焦气机之枢纽，脾虚失于健运，则精气不升，精微不化，停聚日久则生痰湿，湿困于脾，气虚乃生。脾阳根源于肾阳，脾生理功能的发挥依赖肾之精气的温煦。《景岳全书》云：“命门为元气之根，为水火之宅……而脾胃以中州之土，非火不能生。”肾为先天之本，肾阳虚衰，气化无力，水液清浊不分，肾气升降失常而壅滞体内，久而聚湿成痰，反侮伤脾，土不制水。故叶天士《临证指南医案》曰：“有肾虚水泛为痰者，此亦由土衰不能制水。”因此，脾肾两虚是 AS 的始动因素，其产生的痰湿等病理产物贯穿疾病始终。

与脾肾两虚相对应，Cu 稳态失衡是铜死亡、氧化应激的开端。现代研究证明，中医学中的脾肾两虚证与氧化应激具有关联性，通过调节脾肾两虚可有效改善氧化应激反应[14]。Cu 通过催化 ROS 的形成和抑制高浓度谷胱甘肽的表达促进氧化应激[15]。Cu 在两种氧化态间的转换产生大量氧化应激核心物质，从而导致细胞损伤。同时，高浓度的 ROS 会刺激 Cu 的催化活性，谷胱甘肽作为一种有效的抗氧化剂，是清除 ROS 的底物之一，Cu 抑制谷胱甘肽，增加 Cu 氧化应激诱导的细胞毒性，导致细胞内氧化应激失衡，加速细胞死亡[16]。AS 过程中以脾肾两虚为本，气在生理状态下推动津、血运行。《医林改错》言：“元气即虚，必不能达于血管，血管无气，必停留而瘀。”《血证论·脏腑病机论》言：“经云脾统血，血之运行上下，全赖乎脾。”脾肾之气虚亦会使体内痰湿凝聚，在指标上体现为血液黏稠度增加，在细胞层面则表现为因 Cu 代谢紊乱引起的氧化应激，过氧化物累积的过程。因此，脾肾亏虚，气血津液失衡，细胞内 Cu 稳态失衡，氧化应激，参与铜死亡发生，是 AS 发生发展之本源。

2.2　宿痰失道　《景岳全书·杂证谟》云：“百脏之病，虽俱能生痰，然无不由乎脾肾。盖脾主湿，湿动则为痰；肾主水，水泛亦为痰。”脾肾两脏亏虚导致的痰湿内盛为无形之痰，宿痰失道是无形之痰向有

形之痰转变的结果。沈金鳌《杂病源流犀烛》云："痰之为物，流动不测。"认为痰可随气机在脏腑、筋骨肌肉及经络中流动。李梴《医学入门》指出"无痰不成核"。当脾肾亏虚，气血津液代谢失调时，痰湿胶结，在脉中运动的无形之痰凝聚成痰核，滞留于脉壁，痰由无形变为有形。因此，虽然脾肾两虚为 AS 发病的开端，但其产生的病理产物痰浊、瘀血在 AS 中期发展中占有重要地位，宿痰失道成为 AS 转归的关键环节。

由虚至实促进脉生痰核产生的过程与铜死亡中脂质过氧化物沉积相关。CP 是血浆中 Cu 的主要载体之一，有研究表明，CP 是低密度脂蛋白（low density lipoprotein，LDL）的有效氧化催化剂，当 CP 增加使细胞 Cu 超载时，更多氧化低密度脂蛋白（oxidized low - density lipoprotein，Ox - LDL）形成，并沉积在血管内膜中[17]。Ox - LDL 被巨噬细胞吞噬，构成初始炎症微环境，刺激血管内皮细胞（vascular endothelial cell，VEC）激活和炎症转换。由此进一步募集单核细胞在内膜中聚集、分化成巨噬细胞，恶性循环，形成大量泡沫细胞，最终发展为细胞坏死，其所产生的胆固醇晶体与细胞碎片构成"坏死核心"。此外，有研究显示 Cu^{2+} 对巨噬细胞具有双向调节作用，当 Cu^{2+} 浓度低于 10 μmol · L^{-1} 时，促进巨噬细胞中发挥抗炎作用的 M2 相关基因的表达，而 Cu^{2+} 浓度为 100 μmol · L^{-1}，刺激促炎标志物的表达[18]。这表明 Cu 代谢紊乱能够通过调控巨噬细胞极化影响 AS。综上，AS 的关键发展阶段与铜死亡过程中的 Cu 稳态失衡、脂质过氧化物堆积密切相关，最终产生的"坏死核心"即为"宿痰失道"的结果，提示 AS 进一步发展。

2.3　兼有血瘀　痰与瘀相伴而生，痰为瘀之渐，瘀为痰之至。痰与瘀分别来源于津与血，血行脉内而津在脉外，两者生理功能与气之强弱密切相关。脉中之痰核起于微末之处。《丹溪心法》言："自气成积，自积成痰，痰挟瘀血，遂成窠囊。"当脾肾亏虚，气机失常，则气滞津停而成痰，痰湿为阴邪，其性重浊黏滞易阻经脉，宿痰停于脉壁之中，脉道不利，血涩不通，停而成瘀。《血证论》云："水病则累血，血病则累气。"痰浊与瘀血相互促进，使痰核日益增大，脉道狭窄，进一步影响气血津液运行，形成恶性循环。痰瘀胶结不解，郁而成毒，毒损心脉，最终导致 AS 成为心血管事件的关键因素。

"兼有血瘀"与铜死亡调节 VEC 和 VSMCs 的过程契合。血瘀病理状态下表现为血液流变学改变、血小板活化[19]。在剪切应力大的动脉分叉处，湍流紊乱损伤 VEC，血小板活化并黏附红细胞，VSMCs 迁移修复 VEC[20]。有证据显示，Cu 在有效浓度范围内通过产生一氧化氮刺激 VEC 增殖，当 Cu 代谢紊乱时，抑制 VEC 增殖功能，内膜损伤无法修复，促使 AS 向不稳定斑块方向发展[21]。有研究发现，损伤 VSMCs 模型中 ATP7A 显著增加，积累大量 Cu，VSMCs 损伤与 Cu 有关[22]。Cu 可通过调控 NO 的合成与释放影响 VSMCs 的表型转化，间接影响 VES 修复[23]。在炎症等环境下，少量 VSCMs 向内膜迁移并转换为分泌型，产生细胞外基质和细胞因子，招募炎症细胞，加重血管炎症反应[24]。以上结果表明，铜死亡过程可损伤 VEC 及 VSMCs 并易产生红色血栓，导致 AS 斑块易损性增加。

综上所述，"脉生痰核"理论既符合 AS 中医病机，也是铜死亡的必然结果之一，二者紧密关联。"脾肾两虚"是 AS 发病之本源，是铜死亡、Cu 代谢紊乱的病理基础。日久因虚致实，产生痰浊、瘀血等有形病理产物并成为中期 AS 发展的关键，因此"脉生痰核"也是铜死亡中氧化应激、脂质堆积的直观外在表现。AS 终末期"兼有血瘀"，痰瘀胶结于脉道，痰核显著增大，而脾肾亏虚更甚，虚实夹杂，病情危急。此时也是铜死亡脂质堆积、炎症反应诱发血管内皮损伤，泡沫细胞增加，纤维帽变薄，使 AS 斑块易损性增加，血栓形成风险升高。

3　"脉生痰核"理论调控铜死亡防治 AS

中医药具有独特的理论与技术方法，在延缓 AS 发展，改善患者临床症状方面作用突出。研究发现，中药治疗 AS 具有显著疗效。然而，目前国内外关于中药在铜死亡过程中的作用机制研究较少且不全面。一项系统药理学研究筛选出 2 143 个可能干扰铜死亡的相关蛋白因子，并获得 180 种与铜死亡相关的中药化合物[25]。因此可以确定中药化合物能够干预铜死亡，但是相关化合物所属中药仍有待确定。此外，在中医理论指导下的中药复方如何干预铜死亡，中药单体在不同剂型中的生物利用度以及中药炮制方法与析出化合物的相关性等方面尚未深

入探讨。因此本文以“脉生痰核”为理论基础，以“补脾益肾”“化痰散瘀”和“解毒散结”为治法，阐述部分中医药对铜死亡及 AS 的调控机制，以期为中医药调控铜死亡相关研究提供新的方向。

3.1　补脾益肾，调和气血　基于“脉生痰核”理论，脾肾两虚是 AS 发病之始，其发展过程为本虚标实，治疗应以补虚为首。AS 早期发病隐匿，患者常有眩晕、头痛、失眠、纳差等症状表现，此为脾肾亏虚，精微不能荣养，气血积聚于胸中所致，故早期当先扶正，以补脾益肾、调和气血为治法，防止 AS 进一步发展。有研究认为肠道菌群与 AS 有关，肠道阿克曼菌能够通过减少炎症反应发挥防治 AS 作用[26]。肠道菌群是脾胃运化功能组成的重要部分，菌群紊乱，运化功能失常，水液不化进而聚湿成痰。有研究者重点分析了肠道微生物组成变化与脂蛋白亚群分布异常对于 AS 的影响，认为从脾论治能够防治 AS[27]。补益脾气以参苓白术散为主方，方中人参、白术、茯苓益气健脾渗湿，山药、莲子益气健脾，砂仁醒脾和胃，桔梗行气，甘草调和诸药。现代研究发现，参苓白术散可能通过激活核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶 -1（nuclear factor erythroid 2 - related factor 2/heme oxygenase -1，Nrf2/HO -1）通路发挥抑制氧化应激的作用[28]。方中人参皂苷 F1 通过抑制氧自由基、保护线粒体抵抗细胞氧化应激调节细胞胆固醇合成与代谢[29]。白术提取物能够通过抑制内源性胆固醇合成，调节高脂大鼠血脂紊乱；白术挥发油通过降低诱导型一氧化氮合酶（inducible nitric oxide synthase，iNOS）转录水平发挥抗炎作用[30]；薏苡仁多酚通过增加甘油三酯代谢、不饱和脂肪酸生成及谷胱甘肽转运影响肠道菌群，进而调节脂代谢[31]。

肾为先天之本，五脏六腑之精皆藏于肾，命门之火虚衰，机体处于痰浊抑制状态。补益肾气以温肾阳、益肾精为主，代表方为金匮肾气丸，方中桂枝、附子温肾助阳，山药、山茱萸、地黄补益肾精，茯苓、泽泻健脾利水，牡丹皮入血分，合桂枝可调和血分之滞。常用补肾药物有淫羊藿、桑寄生、杜仲等，具有鼓舞元阳、强心通脉之功[32]。临证根据乏力程度可加减党参、西洋参、黄芪、炙甘草等益气之品；若有不欲饮食，可加山楂、神曲、麦芽等健脾消食药；有失眠、脾气急躁可加牡蛎、龙骨、合欢花等安神药。有研究者将肉桂醛作用于小鼠，结果显示肉桂醛能够显著降低炎症细胞因子、一氧化氮水平，抑制过氧化物丙二醛活性，延缓 AS 进展[33]。熟地黄水提液可以增强血清谷胱甘肽过氧化物酶活性，抑制细胞过氧化脂质的生成[34]。陈小英等[35]观察益肾活血化痰方治疗 2 型糖尿病合并颈动脉粥样硬化结果显示，治疗后患者甘油三酯、总胆固醇、LDL 水平均降低，斑块数目减少。张光银等[36]研究发现，“益肾健脾、涤痰散结”之补肾抗衰片可能通过抑制过氧化应激反应对抗 AS 进展。以上两方合用，可使正气充沛，生痰无源。现代研究结果表明，中药复方能够固护脾肾功能，减少氧化应激及脂质形成，充分发挥优势治疗 AS。

3.2　祛湿化痰，活血化瘀　痰盛于内，脉生痰核，因痰湿渐生瘀血是 AS 发展中期的关键病机，因此当先祛邪，以祛湿化痰、活血化瘀为治法。临床以二陈汤为基础加减桃红四物汤、丹参饮等活血祛瘀剂，方中半夏、陈皮燥湿化痰，茯苓健脾利水，甘草益气和中、调和诸药，桃仁、红花活血化瘀，熟地黄、当归、芍药养血调经，砂仁健脾化湿、行气宽中，川芎调畅气血，气行则血行，诸药合用共奏燥湿化痰、行气逐瘀之功。有研究认为，二陈汤、桃红四物汤具有升高超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）、谷胱甘肽（glutathione，GSH），降低丙二醛（malondialdehyde，MDA），调控氧化应激的作用，同时抑制炎症因子的表达[37]。有临床研究将 151 例颈动脉粥样硬化患者随机分为对照组和观察组，观察组在口服阿托伐他汀钙片和阿司匹林肠溶片基础上口服丹参饮和二陈汤，结果发现观察组内皮素 1（endothelin 1，ET -1）、血管性血友病因子（von willebrand factor，vWF）、可溶性细胞间黏附分子 -1（soluble intercellular adhesion molecule -1，sICAM -1）、血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）、基质金属蛋白酶 9（matrix metalloproteinase 9，MMP -9）与甘油三酯、总胆固醇和 LDL - C 水平以及 MDA 和 ox - LDL 均低于对照组（$P<0.01$），由此可见，丹参饮合二陈汤加减能够通过调节血脂代谢和血管内皮生长因子，保护血管内膜[38]。郑昊龙等[39]研究发现化瘀祛痰方以低、中、高剂量给予 AS 小鼠灌胃，结果显示与模型组相比，血清及盲肠内容物 LPS 水平显著降低（$P<0.01$），肠道黏膜屏障功

能改善，血清中炎症介质减少，能够发挥防治 AS 的作用。一项气阴两虚、痰瘀互结型 AS 患者的临床研究结果显示，观察组干预（阿托伐他汀 + 精灵颗粒）24 周后，其中医证候积分、总胆固醇、C 反应蛋白（C - reactive protein，CRP）水平均低于对照组，说明联用祛湿化痰、活血化瘀中药，有利于缓解 AS[40]。有研究者将 60 只兔分为模型组、假手术组、氟伐他汀组和心痛泰高、中、低剂量组，干预 8 周后，结果发现与模型组相比，心痛泰各剂量组证候评分及总积分下降，细胞外脂质含量与细胞内泡沫细胞含量降低，斑块组织中缺氧诱导因子 - 1α（hypoxia inducible factor - 1α，HIF - 1α）、VEGF、血管内皮生长因子受体 2（vascular endothelial growth factor receptor 2，VEGFR2）、血管生成素 - 2（angiopoietin - 2，Ang - 2）、成纤维细胞生长因子（fibroblast growth factor，FGF）阳性表达及蛋白表达降低（$P < 0.05$）[41]。综上，祛湿化痰、活血化瘀法能够通过减少脂质过氧化物堆积、抑制炎症反应治疗 AS。

3.3　活血解毒，化痰散结　痰瘀停滞，化热成毒，AS 起病急骤、传变迅速、病势酷烈，此时仍当治标，旨在降低 AS 向易损斑块发展的风险，以活血解毒、化痰散结为要。以四妙勇安汤为主方，加减三棱、莪术、乳香、没药等活血行气之品，半夏、瓜蒌等燥湿化痰药。方中金银花清热解毒，玄参泻火解毒、养阴散结，当归活血散瘀，全方配伍得当，药精力专，共奏解毒化痰散结之功。除此之外，大黄牡丹汤、黄连解毒汤也具有清热解毒功效[42]。史大卓教授善用活血解毒法，临床多用大黄、虎杖、连翘等清热解毒药，经研究发现，大黄醇提取物、黄连提取物，虎杖提取物在稳定斑块方面有一定优势[43]。有学者在神效托里散基础上自拟补气解毒汤，方中包括金银花、当归、浙贝母、三七等 12 味中药，活血化痰、解毒敛疮疗效显著[44]。在解毒基础上，应同时注重散结，常用夏枯草、鳖甲、三棱、莪术等活血涤痰散结药。有学者将黑腹果蝇暴露在不同剂量的 Cu^{2+} 作为对照组，将果蝇暴露于 Cu^{2+} 和姜黄素作为观察组，7 d 后发现观察组果蝇死亡率显著低于对照组，基于姜黄能够破血行气，姜黄素具有抗氧化、抗炎的特性，认为姜黄能够治疗 Cu 超载诱导的氧化应激[45-46]。有学者将 AS 大鼠随机分为 4 组，分别给予生理盐水、阿托伐他汀钙混悬液、丹蒌片低剂量、高剂量混悬液，灌胃干预 8 周，发现丹蒌片低、高剂量组可通过抑制脂蛋白相关磷脂酶 A2（lipoprotein - associated phospholipase A2，LP - PLA2）的表达，减少 ox - LDL 生成，采用解毒散结法抑制 AS，降低急性心血管事件发生[47]。

4　结语

AS 是各种急性心血管事件发生的重要病理基础，有研究发现 AS 发展过程伴随 Cu 代谢紊乱，促进细胞死亡，加速 AS 发展。中医药治疗 AS 效果显著，能否将中医理论与铜死亡相结合成为当前难点。笔者从“脉生痰核”理论出发，结合现代基础研究和临床试验，分析 AS 病机变化和铜死亡发生过程以及对 AS 的作用机制，总结认为“脉生痰核”理论是铜死亡与 AS 病机的概括。“脾肾亏虚”与铜死亡过程中 Cu 稳态失衡、氧化应激有关，为 AS 发病之始；“宿痰失道”为疾病发展的重要时期，“痰核”的生成与铜死亡中炎症反应、脂质过氧化物堆积密切联系；“兼有瘀血”是 AS 斑块向易损斑块发展的关键，与铜死亡通过调控神经递质与炎症反应损伤 VEC 及 VSMC 相契合。因此临床治疗应早期补脾益肾治本，中期化痰散瘀、晚期解毒散结治标。

目前已有实验对补脾、益肾、祛瘀、化痰的药物进行研究，揭示部分中药复方防治 AS 的作用机制，为临床治疗提供数据支撑。然而，中医药复方及中成药对铜死亡作用机制相关研究较少，尚不能明确中医药作用靶点，提示未来需要以临床疗效较好的中药复方为出发点，开展动物、细胞实验研究以明确有效成分及相关靶点和作用机制，推动中医药靶向治疗 AS。

参考文献：

[1] THE WCOTROCHADIC. Report on cardiovascular health and diseases in China 2022：an updated summary[J]. Biomed Environ Sci，2023，36(8)：669 - 701.

[2] FUKAI T，USHIO - FUKAI M，KAPLAN J H. Copper transporters and copper chaperones：roles in cardiovascular physiology and disease[J]. Am J Physiol Cell Physiol，2018，315(2)：C186 - C201.

[3] TSVETKOV P，COY S，PETROVA B，et al. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins[J]. Science，2022，375(6586)：1254 - 1261.

[4] KOKSAL C, ERCAN M, BOZKURT A K, et al. Abdominal aortic aneurysm or aortic occlusive disease: role of trace element imbalance[J]. Angiology, 2007, 58(2): 191 – 195.

[5] LIU H, GUO H R, JIAN Z J, et al. Copper induces oxidative stress and apoptosis in the mouse liver[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 1359164.

[6] KITALA – TANSKA K, SOCHA K, JUSKIEWICZ J, et al. The effect of an elevated dietary copper level on the vascular contractility and oxidative stress in middle – aged rats [J]. Nutrients, 2024, 16(8): 1172.

[7] WANG N, XU X W, LI H L, et al. Atherosclerotic lesion – specific copper delivery suppresses atherosclerosis in high – cholesterol – fed rabbits[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2021, 246(24): 2671 – 2678.

[8] LI Q W, LIAO J Z, LEI C Q, et al. Metabolomics analysis reveals the effect of copper on autophagy in myocardia of pigs [J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2021, 213: 112040.

[9] TASIC N M, TASIC D, OTASEVIC P, et al. Copper and zinc concentrations in atherosclerotic plaque and serum in relation to lipid metabolism in patients with carotid atherosclerosis[J]. Vojnosanit Pregl, 2015, 72(9): 801 – 806.

[10] PAYNE S L, HENDRIX M J C, KIRSCHMANN D A. Paradoxical roles for lysyl oxidases in cancer: a prospect[J]. J Cell Biochem, 2007, 101(6): 1338 – 1354.

[11] HURTADO P A, VORA S, SUME S S, et al. Lysyl oxidase propeptide inhibits smooth muscle cell signaling and proliferation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 366(1): 156 – 161.

[12] WEI H, ZHANG W J, LEBOEUF R, et al. Copper induces: and copper chelation by tetrathiomolybdate inhibits: endothelial activation in vitro[J]. Redox Rep, 2014, 19(1): 40 – 48.

[13] NARAYANAN G, VUYYURU H. CTR1 silencing inhibits angiogenesis by limiting copper entry into endothelial cells [J]. PLoS One, 2013, 8(9): e71982.

[14] 路永坤, 刘向哲, 王新志, 等. 健脾补肾活血方对急性脑梗死患者氧化应激及血管内皮功能的影响[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(3): 156 – 160.

[15] SPEISKY H, GOMEZ M, BURGOS – BRAVO F, et al. Generation of superoxide radicals by copper – glutathione complexes: redox – consequences associated with their interaction with reduced glutathione[J]. Bioorg Med Chem, 2009, 17(5): 1803 – 1810.

[16] MATTIE M D, FREEDMAN J H. Copper – inducible transcription: regulation by metal – and oxidative stress – responsive pathways[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2004, 286(2): C293 – C301.

[17] AWADALLAH S M, HAMAD M, JBARAH I, et al. Autoantibodies against oxidized LDL correlate with serum concentrations of ceruloplasmin in patients with cardiovascular disease[J]. Clin Chim Acta, 2006, 365(1/2): 330 – 336.

[18] DIEZ – TERCERO L, DELGADO L M, BOSCH – RUE E, et al. Evaluation of the immunomodulatory effects of cobalt, copper and magnesium ions in a pro inflammatory environment[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 11707.

[19] 陈智阳. 冠心病患者介入治疗前后的血小板功能、血流变学指标检测及其临床意义[J]. 中国医药科学, 2021, 11(5): 226 – 229.

[20] LUO X, LV Y, BAI X X, et al. Plaque erosion: a distinctive pathological mechanism of acute coronary syndrome[J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 711453.

[21] LI S, XIE H Q, LI S F, et al. Copper stimulates growth of human umbilical vein endothelial cells in a vascular endothelial growth factor – independent pathway[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2012, 237(1): 77 – 82.

[22] ASHINO T, SUDHAHAR V, URAO N, et al. Unexpected role of the copper transporter ATP7A in PDGF – induced vascular smooth muscle cell migration[J]. Circ Res, 2010, 107(6): 787 – 799.

[23] HUANG Y J, WANG H P, LEE J F. Catalytic reduction of NO on copper/MCM – 41 studied by in situ EXAFS and XANES[J]. Chemosphere, 2003, 50(8): 1035 – 1041.

[24] 温婷, 王若楠, 张小燕, 等. 血管平滑肌细胞表型转变的机制及在心血管疾病中的作用研究进展[J]. 心脏杂志, 2023, 35(3): 337 – 343.

[25] ZHONG D Y, LI L, CHENG H, et al. Study on computer screening and drug properties of herbs intervening in copper death[J]. Comput Math Methods Med, 2023, 2023: 3311834.

[26] 赵鹏, 郑玉琪, 田进伟, 等. 阿克曼氏菌与动脉粥样硬化关系的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(5): 456 – 460.

[27] 李鑫, 马艺鑫, 吕美君, 等. 从肠道微生物组与脂蛋白亚群探讨脾虚生痰与动脉粥样硬化的关系[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(5): 89 – 91.

[28] 张秀钗, 张全辉, 董德刚, 等. 参苓白术散调控 Nrf2/HO – 1 信号通路对溃疡性结肠炎大鼠的保护作用及机制探讨[J/OL]. 海南医学院学报, 2024: 1 – 12[2024 – 12 – 27]. https://link.cnki.net/doi/10.13210/j.cnki.jhmu.20241226.004.

[29] 刘迪,张喆,彭彤,等. 人参皂苷 F1 干预 SREBP2/HMGCR 通路抑制氧化损伤细胞的胆固醇过载[J]. 卫生研究,2024,53(1):60 - 65.
[30] 杨丹阳,于欢,吴晓莹,等. 白术化学成分及其生物活性研究进展[J]. 中华中医药学刊,2023,41(5):171 - 182.
[31] 张潇宇,任爽,孟凡艳,等. 基于糖脂代谢调控的薏苡仁提取物生物学活性作用机制探讨[J]. 中华中医药学刊,2024,42(5):121 - 124.
[32] 田立俊,仲爱芹,王爱迪,等. 从"心 - 脾 - 肾三脏一体"论治动脉粥样硬化[J]. 中华中医药学刊,2016,34(8):1843 - 1845.
[33] 沈梦婷,白丹妮,王庆伟,等. 肉桂及其活性成分抗炎作用机制的研究进展[J]. 中草药,2022,53(10):3218 - 3225.
[34] 申文玲,彭相君,于丽萍. 熟地黄活性成分药理作用的相关研究[J]. 临床医药文献电子杂志,2019,6(85):194.
[35] 陈小英,郑关毅,林侃,等. 益肾活血化痰方对 2 型糖尿病合并颈动脉粥样硬化患者的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2017,37(11):1301 - 1304.
[36] 张光银,张军平. 益肾健脾涤痰散结法治疗心脑血管疾病的机制研究[J]. 辽宁中医杂志,2016,43(4):734 - 735.
[37] 何信用,王俊岩,宋囡,等. 二陈汤合桃红四物汤调控 p53/SLC7A11 介导的氧化损伤及铁死亡抗动脉粥样硬化的作用及机制研究[J]. 中华中医药杂志,2020,35(5):2344 - 2348.
[38] 曹程浩,董晓瑞,黄斌. 丹参饮合二陈汤加减对颈动脉粥样硬化血管内膜损伤的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(7):86 - 91.
[39] 郑昊龙,翟亚荣,吴瑶,等. 化瘀祛痰方对 ApoE$^{-/-}$ 动脉粥样硬化小鼠肠道菌群及肠黏膜屏障损伤的影响[J]. 中华中医药学刊,2023,41(1):81 - 85.
[40] 龚帆影,邹菲,朱燕,等. 精灵颗粒对动脉粥样硬化患者血管弹性功能影响的临床研究[J]. 南京中医药大学学报,2022,38(9):803 - 809.
[41] 易琼,彭清华,郭志华,等. 心痛泰对痰瘀互结证腹主动脉易损斑块模型兔病理性血管新生及 HIF - 1α/VEGF/VEGFR2 信号通路的影响[J]. 中医杂志,2023,64(2):159 - 169.
[42] 陈易珠,刘梦君,李彩霞,等. 从"痰瘀蕴毒,因毒致变"分期论治动脉粥样硬化[J]. 中医药临床杂志,2023,35(3):426 - 430.
[43] 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.
[44] 王可彬,马莲,吴圣贤. 从"毒损脉络"论治动脉粥样硬化易损斑块[J]. 中医药学报,2018,46(5):5 - 7.
[45] HONGSIBSONG S,STUETZ W,SUS N,et al. Dietary exposure to continuous small doses of α - cypermethrin in the presence or absence of dietary curcumin does not induce oxidative stress in male Wistar rats[J]. Toxicol Rep,2014,1:1106 - 1114.
[46] ABOLAJI A O,FASAE K D,IWEZOR C E,et al. Curcumin attenuates copper - induced oxidative stress and neurotoxicity in Drosophila melanogaster[J]. Toxicol Rep,2020,7:261 - 268.
[47] 陈洁,蔡宏文,缪静,等. 丹蒌片抗痰瘀互结型动脉粥样硬化大鼠炎症反应及机制[J]. 中国中西医结合杂志,2016,36(6):703 - 708.

收稿日期:2025 - 01 - 17

作者简介:何甜甜(2000 -),女,内蒙古丰镇人,硕士研究生,主要从事中医药防治心血管病研究。
通信作者:李冬玉(1975 -),女,河南范县人,主任医师,硕士研究生导师,主要从事心血管疾病临床及科研工作。E - mail:18537199969@163.com

编辑:纪彬