·专题研究：中医药调控细胞焦亡干预多系统疾病的作用机制研究·

从“瘀毒”理论探讨细胞焦亡在动脉粥样硬化中的机制及治疗策略*

冯怡萱[1]，李晓雅[1]，张子浩[2]，吴敏[1]，刘龙涛[1,2]✉

1. 中国中医科学院广安门医院心血管科，北京 100053；2. 中医证候全国重点实验室/国家中医心血管病临床医学研究中心/中国中医科学院西苑医院，北京 100091

摘要：动脉粥样硬化（atherosclerosis，AS）作为多种心脑血管疾病的基础，其发病主要与脂代谢紊乱、内皮功能障碍、炎症反应、氧化应激以及细胞焦亡和自噬有关，其中细胞焦亡是 AS 的重要影响因素之一。在 AS 的进展过程中，炎症因子起着极其重要的作用，同时也是中医“瘀毒”理论的微观体现。基于陈可冀院士的“瘀毒”理论可知，细胞焦亡是 AS“瘀毒互结、损伤脉络”病机的微观体现。“瘀”与脂质沉积、内皮损伤启动焦亡相关，“毒”与焦亡引发的失控性炎症反应相对应，从而在微观层面揭示了“瘀毒”理论的现代科学依据。“化瘀解毒”治则可通过多靶点干预细胞焦亡的始动与放大环节，为 AS 防治提供了新的治疗思路与参考。

关键词：动脉粥样硬化；细胞焦亡；“瘀毒”理论；化瘀解毒
DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2026.10.316
中图分类号：R256.2　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2026)10－2074－04

Mechanism and Treatment of Pyroptosis in Atherosclerosis Based on "Stasis－Toxin" Theory

FENG Yixuan[1], LI Xiaoya[1], ZHANG Zihao[2], WU Min[1], LIU Longtao[1,2]

1. Department of Cardiology, Guang′anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing China 100053;
2. State Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Syndrome/National Clinical Research Center for Chinese Medicine Cardiology/Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing China 100091

Abstract: Atherosclerosis (AS), as the basis of various cardiovascular and cerebrovascular diseases, has been found in modern research to be mainly related to lipid metabolism disorders, endothelial dysfunction, inflammatory responses, oxidative stress, as well as cell pyroptosis and autophagy. Among these, cell pyroptosis is one of the key influencing factors of AS. During the progression of AS, inflammatory factors play a very important role, which also reflects the concept of "stasis－Toxin" in traditional Chinese medicine at a microscopic level. Based on Academician Chen Keji′s "stasis－Toxin" theory, cell pyroptosis represents the microscopic mechanism of AS characterized by "mutual binding of stasis and Toxin, damaging the vessels". "Stasis" is related to lipid deposition and endothelial injury that trigger pyroptosis, while "Toxin" corresponds to the uncontrolled inflammatory response caused by pyroptosis. This provides a

* **基金项目**：国家科技重大专项项目（2024ZD0522004）；北京市自然科学基金面上项目（7242257）；中国中医科学院西苑医院提升中医药临床循证证据级别研究专项项目（XYZX0201－09）；中国中医科学院西苑医院领军人才支持项目（XYZXRC02－04）；首都卫生发展科研专项项目（首发 2024－2－4154）

作者简介：冯怡萱（2002－），女，河北石家庄人，硕士研究生，研究方向：中西医结合防治心血管疾病的临床和基础研究。
✉**通信作者**：刘龙涛，医学博士，主任医师，博士研究生导师，研究方向：中西医结合防治心血管疾病的临床和基础研究。E－mail：liulongtao1976@126.com

modern scientific basis for the "stasis – Toxin" theory at the microscopic level. The treatment principle of "activating blood circulation to remove stasis and detoxify" can intervene at multiple targets in the initiation and amplification of cell pyroptosis, offering new therapeutic ideas and references for the prevention and treatment of AS.

Key words: atherosclerosis; cell pyroptosis; "stasis – Toxin" theory; activating blood circulation to remove stasis and detoxify

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种由脂质沉积与持续炎症反应引起的动脉系统病变。其本质是在动脉内膜下形成粥样硬化斑块,这种不稳定性斑块是引发心肌梗死、脑卒中等急性临床事件的直接原因[1-2]。世界卫生组织的数据显示,作为全球心脑血管疾病高病死率的核心诱因之一,每年因 AS 死亡的人数约为 1 700 万例[3]。现代医学认为,AS 的发生主要与脂质代谢紊乱、内皮功能障碍、炎症、氧化应激以及细胞焦亡和自噬有关[4]。中医认为,AS 的"瘀毒"病机与细胞焦亡的病理过程高度契合。本文基于"瘀毒"理论,系统探讨细胞焦亡在 AS 中的重要作用,旨在为 AS 的论治提供新的参考视角。

1　"瘀毒"理论内涵

1.1　"瘀毒"理论溯源与发展　《说文解字》言"瘀"为"积血也",即血流凝滞的状态。"毒,厚也,害人之草,往往而生。""瘀毒"首见于《养生要集》,原文载:"百病横生……触其禁忌成瘀毒。"王清任在《医林改错》中系统阐述"瘀毒"理论,言"温毒在内烧炼其血,血受烧炼,其血必凝""瘀血既久,则成毒质。"指出瘀血日久可酿毒。《圣济总录》言:"毒热内壅,则变生为瘀血。"《重订广温热论》载:"毒火炽盛而蒙蔽其气机,瘀滞其血脉。"由此可见,瘀能生毒,毒可致瘀,二者互为因果,其病理关系如环无端,紧密相连。结合历代医家论述与临床实践经验,陈可冀院士提出,"瘀毒"是心血管血栓性疾病的核心病机与致病因素[5],并从现代炎症、免疫等角度进行解释,为传统理论赋予了新的科学内涵。

1.2　"瘀毒"理论的现代病理学表征　"瘀"的微观表征主要体现在血液流变学异常,包括血液黏稠度与血浆黏滞性增高、红细胞变形能力下降及聚集性增强等,从而形成高凝状态[6]。"毒"的核心在于"瘀"所导致的剧烈损伤,可分为"内毒"与"外毒"。"内毒"多与脂代谢异常以及细胞异常死亡有关,而细胞焦亡则是通过炎症小体的激活,导致白细胞介素 -1β(interleukin -1β, IL -1β)、白细胞介素 -18(interleukin -18, IL -18)等炎症因子大量释放,引发剧烈的炎症级联反应[7]。"外毒"则与肠道菌群失调相关[8],肠道菌群结构紊乱及其代谢产物入血,可加剧全身炎症反应与代谢异常,从而进一步助长毒邪的产生。

"瘀毒互结"并非"瘀"和"毒"的叠加,而是二者形成的一种恶性循环,主要体现在血管内皮的严重功能障碍以及急性、爆发性的炎症反应。当疾病进入不稳定阶段,超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C – reactive protein, hs – CRP)、肿瘤坏死因子 -α(tumor necrosis factor -α, TNF -α)、白细胞介素 -6(interleukin -6, IL -6)等炎症标志物在短期内急剧升高,形成了"因瘀致毒,因毒致变"的微观表征[9]。

2　细胞焦亡在"瘀毒"转化中的核心作用

在 AS 的病理进程中,细胞焦亡所释放的特定炎症因子,为中医"瘀毒"理论提供了确切的微观物质基础[10]。细胞焦亡由炎症反应驱动,而炎症因子作为该过程的关键介质,与中医"瘀毒"理论密切联系[11]。由"瘀"所启动的炎症小体,通过细胞焦亡将局部相对稳定的"瘀"急剧放大为扩散性的、破坏性的"毒"。

2.1　"瘀"是构成细胞焦亡的触发条件　"瘀"作为 AS 的核心病机之一,其对应的病理状态包括血管内皮功能异常、微循环障碍、血液高凝、血小板活化以及斑块内缺血缺氧微环境[12-13],恰是启动细胞内 NLRP3 炎症小体并诱发细胞焦亡的始动因素[14-15]。

血流剪切应力异常与缺氧会直接损伤血管内皮细胞并导致脂质沉积,被巨噬细胞等免疫细胞的模式识别受体(如 LOX -1 受体)所识别。该识别过程促进了多种炎症小体的转录合成,同时激活 NLRP3 炎症小体核心触发信号,引起溶酶体损伤、线粒体功能障碍,并产生大量活性氧(reactive oxygen species, ROS),导致细胞发生焦亡。这与现代医学从血液流变学、微循环障碍、内皮细胞功能异常、炎症反应等方面探讨瘀血的内涵本质相同[16-17]。

2.2　细胞焦亡是由"瘀"致"毒"的关键环节　在 AS"瘀毒互结"的病机转化中,"瘀"是病理基础,指血液凝滞、运行不畅的状态,对应动脉粥样硬化中的脂质沉积、斑块形成及局部缺血缺氧;"毒"则是继发于"瘀"的急性、剧烈性损伤因素,表现为失控的

炎症反应与组织破坏[18]。现代研究表明,细胞焦亡正是连接“瘀”与“毒”的核心分子事件。当“瘀”持续存在时,其产生的 ox－LDL 等病理产物作为“毒”之萌芽,可激活巨噬细胞等免疫细胞内的 NLRP3 炎症小体。该复合物通过激活 Caspase－1,诱导促炎因子 IL－1β 和 IL－18 的成熟释放,并切割 Gasdermin D(GSDMD)蛋白。经切割的 GSDMD 蛋白在细胞膜形成孔道并触发细胞焦亡,同时释放大量损伤相关分子(damage－associated molecular patterns,DAMPs)及炎症因子(如 IL－1β、IL－18),进一步放大炎症反应[19－20]。

3　“瘀毒”理论指导下调控细胞焦亡治疗 AS

3.1　活血化瘀干预细胞焦亡的始动环节　“化瘀”的核心在于调控 NLRP3 炎症小体,抑制炎症因子的释放,从而干预细胞焦亡的始动环节[21]。研究表明,运用他汀类药物能有效降低血脂水平,使血液黏稠度降低,即中医活血化瘀的过程;并通过下调 LOX－1 受体水平,减少 ROS 释放从而干扰 NLRP3 炎症复合物的形成,从源头减少 Caspase－1 的活化[17,22]。丹参为活血化瘀代表药物,可通过下调 NLRP3、Caspase－1、IL－1β 的表达抑制细胞焦亡[23]。此外,改善斑块内部的缺血、缺氧微环境是活血化瘀的另一重要途径。研究发现,川芎嗪可通过恢复线粒体功能改善微循环,显著降低缺氧条件下内皮细胞中 ROS 及细胞外 ATP 的生成,有效避免 NLRP3 炎症小体的异常活化[12]。因此,活血化瘀法通过调节脂质或能量代谢紊乱,精准地截断了由瘀致毒的初始环节,为阻断细胞焦亡及其导致的炎症反应提供了前期干预策略。

3.2　清热解毒遏制细胞焦亡的过度激活　“解毒”旨在精准干预细胞焦亡信号通路的关键执行分子。研究表明,黄连解毒汤作为泻火解毒的代表方剂,能够显著降低 *NLRP3*、*ASC*、*Caspase－1*、*GSDMD－N* mRNA 及蛋白表达水平[24]。黄连作为清热解毒的代表性药物,其主要活性成分为小檗碱。Jiang 等[25]发现,小檗碱能通过抑制多种炎症因子来降低细胞焦亡的发生率,且与给药浓度呈负相关关系。刘智明等[26]研究发现,金银花、玄参作为清热解毒药物,其成分可以改善患者氧化应激水平及血管内皮功能,并进一步影响细胞焦亡。李言等[27]实验证实,清热解毒药物能通过抑制 NLRP3、IL－1β 炎症小体及焦亡相关蛋白 Caspase－1 的水平,从而遏制细胞焦亡。

3.3　靶向细胞焦亡的化瘀解毒策略　陈可冀院士结合多年临床经验,提出了“瘀毒”理论并创制了清心解瘀方。方中黄芪补气行血,丹参、川芎活血化瘀,佐以藿香运脾和胃,黄连清热泻火。全方共奏益气活血、清热化浊解毒之效[28]。研究表明,该方能通过抑制 NLRP3 炎症小体活化,降低模型小鼠血脂及血清炎症因子 IL－1β 与 IL－18 水平,进而调节脂质代谢、减轻炎症反应,减少动脉斑块内脂质沉积,并稳定由巨噬细胞焦亡所介导的斑块[29]。AS 的“化瘀解毒”治则与现代医学靶向细胞焦亡的策略展现出深刻的逻辑对应性。课题组前期研究发现,虎杖作为化瘀解毒药,可通过减少 NLRP3 炎症小体的活化来抗炎、抑制细胞外基质降解,实现抗 AS 及维持斑块稳定的作用[30]。另有研究证实,运用化瘀解毒中药可使 NLRP3 表达降低,对炎症因子分泌与 Caspase－1 介导的细胞焦亡产生抑制作用[31]。因此,调控细胞焦亡在分子层面实现了对“瘀毒转化”过程的精准干预,为诠释“化瘀解毒”法的现代科学内涵及应用中西医结合疗法提供了关键理论依据。

4　结语

本研究基于陈可冀院士“瘀毒”理论,提出细胞焦亡是动脉粥样硬化“瘀毒互结、损伤脉络”病机的微观体现。研究揭示了“瘀”与脂质沉积、内皮损伤而启动焦亡相关,“毒”与焦亡引发的失控性炎症反应相对应,从而在微观层面揭示了“瘀毒”理论的现代科学依据,并据此说明了“化瘀解毒”治则可通过多靶点干预细胞焦亡的始动与放大环节,为 AS 的防治提供了新的治疗思路与参考。

参考文献:

[1] Department Of Cardiology K U H S, Columbia University Irving Medical Center N Y N U, Columbia University Irving Medical Center N Y N U, et al. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities. [J]. Nature reviews Cardiology, 2019, 16(7): 389－406.

[2] Libby P. The changing landscape of atherosclerosis[J]. Nature, 2021, 592(7855): 524－533.

[3] 王宇,梁丽喆. 动脉粥样硬化与“脉痈”关联性研究[J]. 中西医结合慢性病杂志,2026,3(3):57－62.

[4] 王玲玲,谢慧仪,陈绮泠,等. 动脉粥样硬化发病机制与治疗药物的研究进展[J]. 广东医科大学学报,2023,41(5):589－594.

[5]尚青华,徐浩,史大卓,等. 冠心病血瘀证“瘀毒”病机转变的蛋白质组学研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(22):3825 - 3829.
[6]王阶,熊兴江,邢雁伟,等. 冠心病血瘀证标准规范、生物学基础及循证评价:基于病证结合的“证候”研究思路与方法[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(8):1 - 6.
[7]芦瑞霞,朱晓星,张敏,等. 毒邪学说与冠心病的证治探讨[J]. 中医杂志,2020,61(1):27 - 30.
[8]尹章杰,王侠,徐丹苹. 基于“肠道菌群 - 代谢 - 免疫”轴从瘀毒论治冠心病[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(13):2175 - 2178.
[9]刘昕怡,张晓囡,李晓雅,等. 冠心病瘀毒证的分子生物学研究现状[J]. 时珍国医国药,2024,35(2):400 - 403.
[10]于宁,贾连群,宋囡,等. 基于“痰瘀毒”病机探讨细胞焦亡与动脉粥样硬化的关系[J]. 中华中医药学刊,2019,37(9):2186 - 2188.
[11]王思佳,杨珂,姚文强,等. 基于“心肝同治”探讨干预细胞焦亡对冠心病的影响[J]. 中医学报,2023,38(2):233 - 237.
[12]Yang F,Wang Z Y,Wei X B,et al. NLRP3 deficiency ameliorates neurovascular damage in experimental ischemic stroke[J]. J Cereb Blood Flow Metab,2014,34(4):660 - 667.
[13]陈可冀,史大卓,徐浩,等. 冠心病稳定期因毒致病的辨证诊断量化标准[J]. 中国中西医结合杂志,2011,31(3):313 - 314.
[14]王子涵,陈颖,吕书影,等. 血管弹性及内皮功能微观指标与冠心病血瘀证辨证的关系探讨[J]. 现代中西医结合杂志,2022,31(6):748 - 752.
[15]王彦. 血瘀与冠心病的相关性研究概况[J]. 中医杂志,2012,53(7):613 - 616.
[16]王金霞,刘爱飞,李方林,等. 炎症小体在血栓性疾病发病中的作用研究进展[J]. 中国实验血液学杂志,2017,25(4):1263 - 1266.
[17]Ding Z F,Liu S J,Wang X W,et al. LOX - 1,mtDNA damage,and NLRP3 inflammasome activation in macrophages:implications in atherogenesis[J]. Cardiovasc Res,2014,103(4):619 - 628.
[18]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.
[19]Murthy P,Durco F,Miller - ocuin J L,et al. The NLRP3 inflammasome and bruton″s tyrosine kinase in platelets co - regulate platelet activation, aggregation, and in vitro thrombus formation[J]. Biochem Biophys Res Commun,2017,483(1):230 - 236.
[20]李昱静,张世亮,祝昕杰,等. NLRP3 炎症小体及其介导的细胞焦亡与动脉粥样硬化关系及中医药干预策略[J]. 辽宁中医药大学学报,2023,25(6):37 - 43.
[21]方婷,任存霞,杨嘉琳,等. 基于细胞焦亡探讨化瘀解毒法防治子宫内膜异位症[J]. 河南中医,2024,44(3):439 - 444.
[22]Satoh M,Tabuchi T,Itoh T,et al. NLRP3 inflammasome activation in coronary artery disease:results from prospective and randomized study of treatment with atorvastatin or rosuvastatin[J]. Clin Sci,2014,126(3):233 - 241.
[23]胡洋,潘韵铮,李庆菊,等. 丹酚酸 B 通过抑制 NLRP3 炎症小体 priming 阶段减轻缺氧诱导大鼠心肌细胞损伤[J]. 中国药理学通报,2020,36(2):210 - 215.
[24]张运辉,杨梦琳,李勇华,等. 黄连解毒汤调控 JNK/FOXO1 信号通路防治血管性痴呆的机制研究[J]. 天然产物研究与开发,2026,38(2):251 - 261.
[25]Jiang Y G,Huang K,Lin X X,et al. Berberine attenuates NLRP3 inflammasome activation in macrophages to reduce the secretion of interleukin - 1β[J]. Ann Clin Lab Sci,2017,47(6):720 - 728.
[26]刘智明,王晓琳,周建红,等. 解毒活血方调控 NF - κB/NLRP3/Caspase - 1 促进大鼠胸主动脉损伤血管再内皮化[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(23):56 - 63.
[27]李言,刘国政,肖景东. 基于网络药理学与细胞实验探讨溃得康颗粒通过 Caspase - 1/NLRP3 通路对 GES - 1 细胞焦亡的作用机制[J]. 实用中医内科杂志,2025,39(10):35 - 40.
[28]李圣耀,杨琳,高铸烨,等. 清心解瘀方组方中药入血成分的网络药理学分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(5):198 - 202.
[29]鞠建庆. 清心解瘀方调控巨噬细胞焦亡稳定动脉粥样硬化易损斑块的机制研究[D]. 北京:北京中医药大学,2019.
[30]刘龙涛,郑广娟,张文高,等. 虎杖与山楂提取物配伍干预颈动脉粥样硬化患者的随机对照临床试验[J]. 中国中药杂志,2014,39(6):1115 - 1119.
[31]梁文杰. 化瘀解毒中药调控 NLRP3 炎症小体信号通路抑制细胞焦亡(Pyroptosis)的实验研究[D]. 石家庄:河北医科大学,2017.

收稿日期:2026 - 04 - 20
编辑:孙铮