

本文引用: 刘昱辛, 卢婧芬, 苏丹, 谢雪姣. 基于“阳微阴弦”理论探讨血管平滑肌细胞增殖与迁移在动脉粥样硬化中的作用[J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45(5): 933-938.

## 基于“阳微阴弦”理论探讨血管平滑肌细胞增殖与迁移 在动脉粥样硬化中的作用

刘昱辛<sup>1,2</sup>, 卢婧芬<sup>3</sup>, 苏丹<sup>1</sup>, 谢雪姣<sup>1,2\*</sup>

1.湖南中医药大学中医学院,湖南长沙 410208;2.国医大师熊继柏教学工作室,湖南长沙 410208;

3.广州中医药大学第一临床医学院,广东广州 510006

**[摘要]** 动脉粥样硬化(AS)是一种以动脉内脂质沉积和炎症细胞积累为特征的复杂血管疾病,常引发心脑血管不良事件。近年来,血管平滑肌细胞(VSMC)的表型转换,特别是从收缩型向合成型的转变,被认为是AS进展的关键机制。收缩型VSMC主要维持血管张力和结构稳定性,而合成型VSMC则表现出分泌、增殖和迁移能力的增强,促进病理性血管重塑。在中医理论中,收缩型VSMC的功能特性可与“阳”相类比,而合成型VSMC的物质合成功能则与“阴”相关联,二者的动态转化与“阳微阴弦”病理理论具有一定契合性。基于此,本研究结合中医理论与现代细胞分子机制,探讨VSMC表型转换在AS中的作用机制,并梳理了中医治法法则,以及中药单体、复方在调控VSMC表型转换、抑制异常增殖与迁移中的作用机制及靶点,旨在为AS的临床防治和基础研究提供新的思路,并从中医视角深化对VSMC在AS中的作用机制的理解。

**[关键词]** 动脉粥样硬化;血管平滑肌细胞;细胞增殖;细胞迁移;表型转化;阳微阴弦;胸痹心痛

**[中图分类号]**R256.2

**[文献标志码]**A

**[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2025.05.022

## The role of vascular smooth muscle cell proliferation and migration in atherosclerosis based on the theory of "yang deficiency and yin excess"

LIU Yuxin<sup>1,2</sup>, LU Jingfen<sup>3</sup>, SU Dan<sup>1</sup>, XIE Xuejiao<sup>1,2\*</sup>

1. School of Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. TCM Master XIONG Jibo's Teaching Studio, Changsha, Hunan 410208, China; 3. The First Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510006, China

**[Abstract]** Atherosclerosis (AS) is a complex vascular disease characterized by lipid deposition and the accumulation of inflammatory cells within the arterial wall, often leading to adverse cardiovascular and cerebrovascular events. In recent years, vascular smooth muscle cell (VSMC) phenotypic switching, particularly the transition from the contractile to the synthetic phenotype, has been recognized as a key mechanism in AS progression. Contractile VSMCs primarily maintain vascular tone and structural stability, whereas synthetic VSMCs exhibit enhanced secretory, proliferative, and migratory capacities, thereby promoting pathological vascular remodeling. In TCM theory, the functional characteristics of contractile VSMCs can be analogized to "yang", while the biosynthetic activity of synthetic VSMCs corresponds to "yin". The dynamic transformation between these phenotypes corresponds, to a certain extent, with the TCM pathogenetic theory of "yang deficiency and yin excess". Based on this, the study integrates the

**[收稿日期]**2024-11-21

**[基金项目]**国家自然科学基金项目(81603600);湖南省中医药科研课题重点项目(2021JJ30510);湖南省卫生健康委员会卫生科研课题(D202303018265);国家“基层科普行动”湖南省科普研究与实践课题(2023jckpkt034);湖南省社会科学成果评审委员会一般课题(XSP2023JYZ050);湖南省一流线上线下融合课程(2021-562);湖南中医药大学研究生创新课题(2024CX103);广州中医药大学研究生国际交流与留学项目资助(2023-11-29)。

**[通信作者]**\* 谢雪姣,女,博士,教授,博士研究生导师,E-mail:99511298@qq.com。

TCM theory with modern cellular and molecular mechanisms to investigate the role of VSMC phenotypic switching in the AS pathogenesis. Additionally, it systematically reviews TCM therapeutic principles and methods, and the mechanisms and molecular targets of various single herbal compounds and formulas in regulating VSMC phenotypic switching and inhibiting abnormal proliferation and migration. This study aims to provide new insights for both the clinical management and fundamental research of AS while offering a unique perspective on the role of VSMCs in AS from the standpoint of TCM.

[**Keywords**] atherosclerosis; vascular smooth muscle cells; cell proliferation; cell migration; phenotypic switching; yang deficiency and yin excess; chest bi-impediment and cardiac pain

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种常见的血管疾病,其特征是动脉内膜下脂质沉积,伴随炎症细胞浸润和纤维帽形成,最终导致动脉壁增厚和硬化<sup>[1]</sup>。这种病变可发生在全身多个器官的动脉中,尤其是冠状动脉、脑血管和下肢动脉等部位,最终可能导致心脑血管事件的发生,是心血管疾病死亡的主要原因之一<sup>[2]</sup>。AS 发病机制复杂,目前尚未完全阐明。近年来,随着现代研究的不断深入,血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)的异常增殖与迁移导致斑块形成以及管壁增厚,被认为是 AS 进展中的关键环节之一。因此,抑制 VSMC 的异常增殖和迁移有助于防治 AS 的进展。

中医学中 AS 归属于“胸痹”“心痛”“脉痹”等范畴。张仲景提出了“阳微阴弦”理论,认为人体心阳不足、阴邪偏盛,导致气血运行失调以及痰瘀水饮互结,最终引发胸痹心痛。故基于“阳微阴弦”理论,结合 VSMC 的增殖与迁移,探索中医病机与现代病理机制的契合点,为 AS 的临床防治及科学探索提供新的方向和思路。

## 1 “阳微阴弦”与 AS 的关系

“阳微阴弦”理论是对胸痹心痛病因病机的高度概括和总结<sup>[3]</sup>。该理论出自于张仲景《金匮要略·胸痹心痛短气病脉证治第九》,揭示了胸痹心痛的核心病机为上焦胸阳不足、下焦阴邪上乘,从而导致心脉气血痹阻不通。

### 1.1 阳气不足为 AS 形成之本

AS 归属于中医学“胸痹”“心痛”“脉痹”等范畴。中医学认为,AS 的本质为本虚标实证,痰、湿、瘀、毒等有形之邪积聚留滞,导致血脉不利,而心阳不足是 AS 发病的根本。《素问·生气通天论篇》中提到:“阳气者,若天与日,失其所则折寿而不彰。”阳气温煦全身,促使气血阴阳在体内相互化生,推动气血精津液在体内正常周转运行,由此发挥濡养作用。心为君主之官,居于上焦,为阳中之阳,心阳温煦五脏六腑四肢百骸。“阳微”,即上焦阳气不足,机体失于温煦、推

动,不能化气行水,气血精津液不能正常运行输布,五脏失于所养,气化失常。心失所主,则血行不畅、瘀堵脉络;肝失疏泄,则气机不畅、气滞血瘀;脾失健运,则水湿内停、痰浊内生;肺失宣降,则气机失调、痰浊壅滞;肾失封藏,则精气亏虚、气化失职。心阳不足,气血精津液运化失调,最终导致上虚下实,瘀、痰、湿、毒等有形之邪积聚于下焦,阴实之邪乘虚上攻,扰乱气机,瘀阻脉络,诱发并加重 AS 的发生与发展<sup>[4]</sup>。阳虚在现代医学中表现为心脏泵血功能减弱,影响血液循环效率,导致血液流速减慢,易形成血栓<sup>[5]</sup>。此外,阳虚状态常伴随免疫功能低下,易诱发慢性炎症反应,进一步加重血管内皮损伤,促进 AS 斑块与血栓的形成。血栓是 AS 中斑块形成的一个重要因素,因为它不仅减慢血液流动,还可促进炎症和脂质沉积,从而加速 AS 的发生和发展<sup>[6]</sup>。综上,上焦心阳不足是 AS 发病的根本环节<sup>[7]</sup>。

### 1.2 阴邪内盛为 AS 形成之标

“阴弦”描绘了阴实之邪聚集的状态,通常与寒邪以及瘀、痰、湿、浊等病理产物的形成和停滞密切相关,是 AS 发生的关键条件。气血精津液在体内的正常代谢依赖于阳气温煦、推动和蒸腾的协同作用。然而,阳气不足,气化功能失常,水液代谢失调,气血精津液的输布异常,导致瘀、痰、湿、毒等病理产物的生成。《金匮要略·水气病脉证并治第十四》载:“血不利则为水。”这些病理产物重浊黏滞,阻碍经脉中气血的正常运行,导致五脏六腑失去阳气的温煦和濡养,进而使五脏功能失调,进一步加剧了阴实之邪的生成。此外,瘀、痰、湿、浊等阴邪易损伤阳气,乘虚而上,从而加重阳虚的状态。因此,阳气不足为本,痰瘀湿浊等阴邪内盛为标,二者因虚致实、交互为患,终致心脉痹阻而成胸痹。在 AS 中,脂质、内膜细胞和碎片组织、代谢废物等有形之邪在血管内积累,不仅增加了血管内压力,还促进了炎症反应,导致斑块形成并加剧 AS 的进展<sup>[8]</sup>。综上,阴邪内盛是 AS 形成和进展的重要环节。

## 2 VSMC 增殖与迁移在 AS 中的作用

VSMC 通常存在于血管壁的中膜,通过收缩运动负责血管张力和直径的调控,维持动脉的顺应性及弹性<sup>[9]</sup>。VSMC 具有显著的表型转化能力,能够动态调节收缩型和合成型两种细胞表型,参与血管的生成、损伤、修复等生理过程,从而维持血管结构的完整性,控制血压及血流<sup>[10]</sup>。VSMC 通常处于静息状态,并且通过稳定地产生平滑肌收缩蛋白而呈现收缩表型,通常包括平滑肌细胞肌球蛋白重链、平滑肌  $\alpha$ -肌动蛋白、平滑肌特异性蛋白 22 $\alpha$ 、平滑肌蛋白、H1-钙调蛋白等,这些蛋白也被称为“VSMC 标记物”<sup>[11]</sup>。

在稳态条件下,VSMC 通常呈现极低的增殖能力和较低的合成活性<sup>[12]</sup>。然而,在内皮细胞受损、氧化应激、炎症及衰老等多种病理因素的作用下,VSMC 的收缩蛋白表达减少,促使其由收缩型向合成型表型转化<sup>[13]</sup>,进而具备了更强的增殖、迁移及分泌细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的能力。这种表型转化是 AS 发展中的关键机制之一。

在 AS 的发生与发展过程中,VSMC 的增殖与迁移起关键作用。尽管在特定条件下,二者可被独立调控,但在 AS 进展过程中,二者通常存在相互调控与增强的关系。例如,在血管损伤和炎症微环境的刺激下,VSMC 不仅增殖增强,还可迁移至内膜,参与病理性血管重塑<sup>[14]</sup>。VSMC 的异常增殖是动脉斑块形成的核心病理特征之一。增殖的 VSMC 从中膜迁移至内膜,导致血管壁增厚、管腔狭窄,并填充血管腔,加重血流阻力<sup>[15]</sup>。此外,VSMC 可分泌大量 ECM,促进纤维帽的形成,在一定程度上稳定斑块。然而,在炎症环境下,增殖的 VSMC 进一步激活巨噬细胞和其他免疫细胞,甚至可能转化为泡沫细胞,加剧局部炎症反应,削弱斑块稳定性<sup>[16]</sup>。随着 VSMC 增殖和迁移失控,斑块不断增大,最终增加斑块破裂及血栓形成的风险,造成严重的心脑血管事件。因此,调控 VSMC 的增殖与迁移是 AS 防治的重要策略之一。

## 3 “阳微阴弦”理论与 VSMC 的增殖与迁移

### 3.1 “阳微”在 VSMC 增殖与迁移中的作用

“阳微”促使 VSMC 表型转化。《素问·阴阳应象大论篇》提出“阳化气,阴成形”的理论,阐释了“阳”主功能、“阴”主物质的概念。这一理论具有普遍适用性,VSMC 的收缩型和合成型表型,可分别对应“阳”与“阴”的功能——物质二元属性。收缩型 VSMC

以收缩蛋白的高表达为特征,通过收缩功能,主导血管张力调节,体现了“阳化气”的功能属性;而合成型 VSMC 则以分泌 ECM、趋化因子及炎症因子等物质为主,反映了“阴成形”的物质属性<sup>[17]</sup>。在稳态条件下,VSMC 主要表现为收缩型,发挥功能以维持血管张力,符合“阳”的特点。然而在阳气不足时,VSMC 收缩功能减退,合成型占主导,分泌大量 ECM、趋化因子等物质,从而符合“阴”的特点。VSMC 两种表型的转化,正如阴阳相互转化,体现了生理功能与物质构成的动态平衡。“阳微阴弦”指的是阳气虚弱、实邪亢盛的病理现象,表现为 VSMC 的收缩功能减弱(阳微),收缩表型向合成表型转化,ECM、趋化因子及炎症介质被大量合成分泌并累积在体内(阴弦),诱导了 VSMC 异常增殖与迁移。VSMC 的阴阳转化过程伴随着由收缩状态向分泌状态的转变,大量 ECM、趋化因子和炎症介质被分泌,VSMC 的增殖和迁移能力增强,血管壁的稳定性和功能完整性受到损害,进一步促进 AS 病理进程的发展<sup>[18]</sup>。

“阳微”促使 VSMC 收缩相关蛋白表达水平下调。阳气有推动和气化作用,是生命活动的根本动力和源泉。《医方考·气门》曰“气化即物生,气变即物易,气盛即物壮,气弱即物弱”,表明阳气的强弱直接影响到物质的生成、变化与功能状态,而蛋白质的合成正是阳气推动和气化功能的具体体现。收缩型 VSMC 通过合成分泌收缩相关蛋白而维持收缩表型,保持静止状态和收缩功能。然而,当阳气不足时,这种推动和气化功能减弱,导致收缩相关蛋白的合成减少,使得 VSMC 逐渐失去收缩表型,转化为合成型,从而获得增殖迁移的能力,导致 VSMC 大量增殖,加快 AS 进展。此外,缺少阳气制约的 VSMC 表型稳定性下降,向载脂泡沫化巨噬细胞、钙化等其他表型转化。这些转化通过降低清除脂质、死亡细胞和坏死碎片的能力,加剧局部炎症反应;还可能通过内膜钙化、斑块破裂来促进 AS 和增加心血管不良事件发生的风险<sup>[11,19]</sup>。

“阳微”可导致 VSMC 失于固摄向内膜迁移。《素问·生气通天论篇》言“凡阴阳之要,阳密乃固”,强调阳气具有固摄制约的作用,能约束血液循行于脉内,防止血液外溢。然而,这种固摄作用不仅针对于血液,同样适用于血管壁的细胞。在阳气的统摄下,血管的内膜、中膜及外膜的各种血管细胞都维持其特异的空间分布特征及数量比例关系,从而保持脉管结构的完整性和功能的完善性。当阳气虚弱

时,脉管失于固摄,原本位于中膜的平滑肌细胞增殖不再受到有效的约束,导致其从中膜“脱落外溢”,并逐渐往内膜迁移。例如,N-钙黏着蛋白是 VSMC 间主要的细胞黏附信号分子之一,其表达水平的降低可促进 VSMC 的迁移,在“阳气虚弱”状态下,N-钙黏着蛋白表达受抑制,细胞间黏附功能减弱,进一步加剧 VSMC 向内膜的迁移趋势<sup>[20]</sup>。

### 3.2 “阴弦”在 VSMC 增殖与迁移中的作用

“阴弦”即体内“阴实之邪”亢盛,是胸痹心痛的主因<sup>[21]</sup>。阳气虚弱时,体内易出现瘀、痰、湿、浊等阴实之邪,这些病理产物会滞留于脉内,阻碍气血运行,导致胸闷心痛。异常升高的血糖、血脂、过氧化物及多种促炎因子、炎症因子、衰老细胞、异常增殖的 VSMC 可视为阴实之邪。在正常的生理情况下,机体通过多种机制维持糖脂代谢平衡,调节氧化水平及炎症水平,包括抗氧化、抗炎、自噬等多种途径,以清除体内的过氧化物、炎症因子和衰老细胞,确保机体的健康。然而,当阳气虚弱时,自我调节功能受抑制,无法有效维持平衡,从而导致病理状态。随着年龄增长,或当血糖、血脂、血管损伤以及其他促炎因子水平异常升高,体内的炎症因子、过氧化物和衰老细胞也会随之增加,累积形成阴实之邪,进而破坏血管微环境,成为潜在的病理性刺激源<sup>[22]</sup>。这些“阴实之邪”通过多种信号通路作用于 VSMC,刺激其表型从收缩型向合成型转化,合成多种基质降解酶,如基质金属蛋白酶,降解 ECM,减少细胞之间的黏附性,从而增强了 VSMC 的增殖与迁移能力<sup>[23]</sup>。在 AS 的发生过程中,VSMC 的异常增殖和迁移可加厚血管壁,促使斑块的形成和发展,最终导致血管腔狭窄及斑块不稳定性,增加心血管事件的风险<sup>[24]</sup>。

## 4 基于“阳微阴弦”理论的中医药干预

### 4.1 中医调治 AS 的治法治则

《景岳全书·阴阳篇》指出:“凡诊病施治,必须先审阴阳……医道虽繁,而可以一言蔽之者,曰阴阳而已。”中医学认为,“阴阳合和”是维持人体健康的根本,也是中医辨证施治的总纲。因此,对于“阳微阴弦”型 AS,应该以调整阴阳为根本原则,扶阳抑阴。“阳微”即是阳气虚弱,属本虚之证,应当虚则补之;“阴弦”即实邪亢盛,属标实之证,当实泻为辅。张仲景在“阳微阴弦”理论指导下创立的栝蒌薤白类方,是治疗胸痹病的经典方剂,其提到“人参汤亦主之”

意在指明“治病必求于本”。因此 AS 乃本虚标实之证,治疗时应以补虚为主、以通为辅,攻补兼施,调合阴阳。

《温病条辨·治血论》中提到:“善治血者,不治之有形之血,而求于无形之气。”对于“阳微阴弦”所致的胸痹心痛,治疗需从无形之阳气入手,温阳益气以活血祛瘀,化痰逐饮以通络止痛。熊继柏教授论治胸痹心痛时,遵循相关理论,处方时寒温并用,虚实同调,益气养心与豁痰化瘀并举,临床常用法半夏燥湿化痰,丹参活血祛瘀、通经止痛、清心除烦<sup>[25]</sup>。毛德西教授认为,“阳微阴弦”中的阳与阴,不能狭义地解释为阳气与阴寒,当广义地理解为正气与导致冠心病的邪气,因此,立论于气虚血瘀的病机,以益气活血为治法,辅以调整阴阳、化痰理气之治则<sup>[26]</sup>。邓铁涛教授将胸痹的主要病位定位在心,提出“冠心三论”:冠心病以正虚为主,标实为次;心脾相关,从脾治心;痰瘀相关,以痰浊为主<sup>[27]</sup>;据此,邓铁涛教授制定了益气健脾、化痰祛瘀的治法治则。

### 4.2 中药单体对 VSMC 增殖与迁移的调控作用

多项研究显示,中药可通过多种途径抑制 VSMC 的异常增殖和迁移,进而调控 AS,从而实现扶阳抑阴、调和阴阳的效果,这些途径包括影响细胞周期、调节 VSMC 的信号通路、改变 ECM、调控 VSMC 表型转化等<sup>[28]</sup>。G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期向 S 期转化是细胞增殖的关键时期,因此阻滞改期的转化可抑制 VSMC 增殖<sup>[29]</sup>。人参皂苷 RB1 能够通过上调 P53 和 P21,进而抑制细胞周期蛋白依赖性激酶 2/细胞周期蛋白(Cyclin)E 的表达和结合,最终阻滞细胞进入 S 期,从而抑制 VSMC 增殖的效果<sup>[30]</sup>。此外,人参皂苷 CK 可通过 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号通路将细胞周期阻滞于 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期,并下调 $\beta$ -连环蛋白和 Cyclin D1 的表达,逆转 VSMC 的表型转化,抑制其增殖<sup>[31]</sup>。这说明人参的单体成分既能“泻”过度激活的细胞增殖信号(抑阴),又能“补”细胞周期调控能力(扶阳),从而实现阴平阳秘。细胞信号通路在调节 VSMC 增殖中起重要作用。研究发现,淫羊藿苷可能通过降低增殖细胞核抗原的表达和阻断 p38 丝裂原活化蛋白激酶及细胞外信号调节激酶 1/2(extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)信号通路,从而抑制氧化型低密度脂蛋白诱导的 VSMC 异常增殖<sup>[32]</sup>。丹参酮 II A 可以通过 miR-145/CD40 信号通路抑制同型半胱氨酸诱导的 VSMC 增殖<sup>[33]</sup>。淫羊藿壮阳的功效体现为

恢复机体阳气的温煦推动功能,而丹参的活血化瘀作用则对应于改善气血运行状态,两者活性成分下调过度激活的增殖信号(抑阴),实现阴阳调和的治疗效果<sup>[33]</sup>。直接抑制细胞表型转化也可以直接抑制 VSMC 增殖,DU 等<sup>[34]</sup>的研究发现,中药青蒿的主要成分青蒿素在体内和体外实验中均能显著直接抑制 VSMC 的表型转变,并能提高参与收缩表型的蛋白质水平,从而减轻 AS。研究表明,姜黄素通过上调 VSMC 细胞中心肌动素的表达,促进收缩蛋白表达,使 VSMC 表型向收缩型分化,防止 VSMC 过度增殖<sup>[35]</sup>。AS 的发病过程是正邪交争的过程,青蒿和姜黄均能通过抑制 VSMC 异常增殖(抑阴),上调收缩蛋白表达(扶阳),以泻痰瘀之阴实,补助心阳之不足,调阴阳之偏颇。李洋洋等<sup>[36]</sup>对大鼠 AS 模型的研究发现,水蛭粉可能通过调节血脂、减少脂质浸润、抑制平滑肌细胞表型转化、增殖和迁移等环节,抑制内膜增厚,减缓 AS 进展。水蛭通过逐瘀消癥抑制阴邪亢盛,维持阴阳平衡状态。

#### 4.3 中药复方对 VSMC 增殖与迁移的调控作用

助阳益气、化痰祛瘀是中医调和阴阳、防治胸痹心痛的重要法则。现代研究发现,中药复方可通过多通路、多靶点机制抑制 VSMC 增殖,从而发挥防治 AS 的作用。泽泻汤主治清阳不升、浊阴上犯之饮停心下证,被发现具有明显抗 VSMC 增殖的作用,其机制可能与上调 P27 蛋白和抑制 Cyclin D1、Cyclin E、阻滞细胞周期有关<sup>[37]</sup>。健脾通脉方有健脾益气、化痰通脉的功效,研究发现该方能在体外通过介导 I $\kappa$ B 激酶/I $\kappa$ B $\alpha$ /核因子- $\kappa$ B 信号通路抑制 AS 小鼠 VSMC 的增殖和迁移,调节 VSMC 表型转化,从而干预 AS 进展<sup>[38]</sup>。缪静等<sup>[39]</sup>发现,丹萎片可通过降低血清抵抗素水平,抑制抵抗素对 ERK 信号通路的激活,达到抑制 ApoE<sup>-/-</sup>AS 小鼠 VSMC 异常增殖的效果。补阳还五汤是气虚血瘀的代表方,该方能使气旺血行、瘀去络通。郭春兰等<sup>[40]</sup>通过大鼠 AS 模型研究发现,该方可能通过下调核因子- $\kappa$ B-p65mRNA 及核因子- $\kappa$ B-p65 蛋白的表达,减轻 VSMC 的增殖,起到抗 AS 的作用。当归补血汤是益气补血的代表方,黄芪与当归的配伍对内膜异常增生具有抑制作用,其作用可能与通过抑制血管内皮受损后磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)信号通路的激活,进而抑制 VSMC 表型转化和细胞增殖有关<sup>[41]</sup>。此外,清眩降压汤也被证实可以通过丝裂原活化蛋白激酶

和 PI3K/Akt 通路抑制 VSMC 增殖<sup>[42]</sup>。综上所述,中药方剂可通过攻补兼施、扶阳抑阴,调整“阳微阴弦”之失衡状态,使得阴阳合和,从而发挥抑制 VSMC 增殖迁移、发挥防治 AS 的作用。

## 5 结语

综上,“阳微阴弦”理论与 VSMC 的增殖与迁移密切相关,且在 AS 的发生与发展中起到了关键作用。机体处于“阳微”状态时,会导致 VSMC 异常增殖和迁移(即“阴弦”),使得引起血管壁的重构与硬化,加速 AS 斑块的形成过程。目前,众多研究揭示多种中药单体和复方可以通过调节阴阳平衡,影响细胞周期、信号通路调控、表型转化等机制,抑制 VSMC 的增殖与迁移,有效干预 AS 的进展。然而,当前中医药有关 AS 的研究中,大多从内皮细胞、巨噬细胞的角度出发,对于 VSMC 的研究较少。中医药如何调控 VSMC 以影响 AS 的具体机制仍需深入探索。因此,在未来的研究中,“阳微阴弦”理论与 VSMC 功能调控的关联,有望为 AS 的防治提供新的视角与思路。此外,将中医理论与现代细胞分子机制相结合,不仅能够丰富中医防治 AS 的科学理论基础,还能深化对中医药在疾病防治中作用机制的理解,更是推动中医药走向现代化的重要路径。

## 参考文献

- [1] LUCA A C, DAVID S G, DAVID A G, et al. Atherosclerosis from newborn to adult—epidemiology, pathological aspects, and risk factors[J]. *Life (Basel, Switzerland)*, 2023, 13(10): 2056.
- [2] ZHAO D, LIU J, WANG M, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in China: Current features and implications[J]. *Nature Reviews Cardiology*, 2019, 16(4): 203–212.
- [3] 毕颖斐, 王贤良, 王 帅, 等. 胸痹“阳微阴弦”病机内涵的时代演变及现代认识[J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(11): 5266–5270.
- [4] 余湖斌, 宁 博, 李心平, 等. 基于“阳化气, 阴成形”理论探讨血管内皮细胞自噬对动脉粥样硬化的影响[J]. *中医药学报*, 2024, 52(7): 1–6.
- [5] 姜 丽, 张 娜, 梅秀峰. 慢性心力衰竭不同中医证型与血栓弹力图特征相关性研究[J]. *西部中医药*, 2025, 38(1): 60–66.
- [6] STARK K, MASSBERG S. Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology[J]. *Nature Reviews Cardiology*, 2021, 18(9): 666–682.
- [7] 田文得, 张 杰, 鞠建庆, 等. 超高危动脉粥样硬化性心血管疾病证候分布规律研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2024, 44(7): 799–805.
- [8] 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.
- [9] 姚伟娟, 周 菁. 血管平滑肌细胞中机械力信号受体的研究进展[J]. *生理科学进展*, 2023, 54(4): 253–259.

- [10] GROOTAERT M O J, BENNETT M R. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis: Time for a re-assessment[J]. *Cardiovascular Research*, 2021, 117(11): 2326–2339.
- [11] ZHANG F, GUO X Q, XIA Y P, et al. An update on the phenotypic switching of vascular smooth muscle cells in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2021, 79(1): 6.
- [12] OWENS G K. Regulation of differentiation of vascular smooth muscle cells[J]. *Physiological Reviews*, 1995, 75(3): 487–517.
- [13] SHI J, YANG Y, CHENG A Y, et al. Metabolism of vascular smooth muscle cells in vascular diseases[J]. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, 2020, 319(3): H613–H631.
- [14] HU J S, PI S J, XIONG M R, et al. WD repeat domain 1 deficiency inhibits neointima formation in mice carotid artery by modulation of smooth muscle cell migration and proliferation[J]. *Molecules and Cells*, 2020, 43(8): 749–762.
- [15] LIU J T, BAO H, FAN Y J, et al. Platelet-derived microvesicles promote VSMC dedifferentiation after intimal injury via src/Lamtor1/mTORC1 signaling[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2021, 9: 744320.
- [16] ALLAHVERDIAN S, CHAABANE C, BOUKAIS K, et al. Smooth muscle cell fate and plasticity in atherosclerosis[J]. *Cardiovascular Research*, 2018, 114(4): 540–550.
- [17] 郑洪新. 中医基础理论[M]. 新世纪 4 版. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 22.
- [18] HE X Q, LIAN Z X, YANG Y Y, et al. Long non-coding RNA PEBP1P2 suppresses proliferative VSMCs phenotypic switching and proliferation in atherosclerosis[J]. *Molecular Therapy–Nucleic Acids*, 2020, 22: 84–98.
- [19] CHEN R J, MCVEY D G, SHEN D F, et al. Phenotypic switching of vascular smooth muscle cells in atherosclerosis[J]. *Journal of the American Heart Association*, 2023, 12(20): e031121.
- [20] XU S Y. N-cadherin regulation of vascular smooth muscle cells; the role of DDR1 and rho GTPases[D]. Toronto, Ontario, Canada: University of Toronto, 2020.
- [21] 徐勤磊, 丁勇, 周国琪, 等. 从上焦“阳微阴弦”探讨寒凝心脉型冠心病防治[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2021, 27(12): 1957–1959, 1966.
- [22] 张芹, 刘志明, 刘如秀. 基于“阳微阴弦”理论探讨冠心病病机现代生物学内涵[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2024, 26(8): 35–38.
- [23] LEE J H, JOO J H, KIM J, et al. Interaction of NADPH oxidase 1 with Toll-like receptor 2 induces migration of smooth muscle cells[J]. *Cardiovascular Research*, 2013, 99(3): 483–493.
- [24] LI T W, LI X J, FENG Y C, et al. The role of matrix metalloproteinase-9 in atherosclerotic plaque instability[J]. *Mediators of Inflammation*, 2020, 2020(1): 3872367.
- [25] 王子焱, 欧阳青兰, 谭超. 基于数据挖掘的国医大师熊继柏治疗胸痹心痛方药规律研究[J]. *湖南中医药大学学报*, 2023, 43(2): 189–196.
- [26] 毛德西. 从“阳微阴弦”谈冠心病的证治轨范[J]. *河南中医*, 1997, 17(1): 5–7.
- [27] 杨利. 邓铁涛教授“冠心三论”[J]. *湖南中医药导报*, 2004, 10(6): 8–10.
- [28] 张静, 赵外荣, 施雯婷, 等. 中医药调控平滑肌细胞增殖抑制动脉粥样硬化的研究进展[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(9): 5429–5432.
- [29] XIAO B, SPENCER J, CLEMENTS A, et al. Crystal structure of the retinoblastoma tumor suppressor protein bound to E2F and the molecular basis of its regulation[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2003, 100(5): 2363–2368.
- [30] 李蓉, 钟益刚, 钱康. 人参皂苷 Rb1 通过上调 P53 和 P21 抑制 PDGF-BB 诱导的大鼠主动脉平滑肌细胞增殖[J]. *实用药物与临床*, 2014, 17(12): 1516–1522.
- [31] 刘桃, 谢亮, 刘瀚旻, 等. 人参皂苷 CK 对 PDGF-BB 诱导的肺动脉平滑肌细胞增殖和表型转换的影响及机制[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2021, 52(4): 643–648.
- [32] 胡彦武, 李海涛, 刘凯, 等. 淫羊藿苷通过影响 MAPK 信号通路抑制 ox-LDL 诱导的血管平滑肌细胞增殖作用研究[J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(19): 3655–3660.
- [33] LI Y, CHEN F Y, GUO R, et al. Tanshinone II A inhibits homocysteine-induced proliferation of vascular smooth muscle cells via miR-145/CD40 signaling[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2020, 522(1): 157–163.
- [34] DU H J, ZHAO Q, ZANG H B, et al. Artemisinin attenuates the development of atherosclerotic lesions by the regulation of vascular smooth muscle cell phenotype switching[J]. *Life Sciences*, 2019, 237: 116943.
- [35] 孙少卫. 姜黄及姜黄素对胆固醇逆向转运和血管平滑肌细胞表型分化的调节作用[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2016.
- [36] 李洋洋, 杨乔, 胡耀红. 水蛭粉对动脉粥样硬化大鼠血管平滑肌细胞的影响[J]. *中成药*, 2016, 38(4): 894–898.
- [37] 汪玉成, 魏伟, 苏清平, 等. 泽泻汤对氧化型低密度脂蛋白诱导血管平滑肌细胞增殖的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(8): 763–768.
- [38] 秦楚峰. 健脾通脉方调节血管平滑肌细胞表型转化的抗动脉粥样硬化机制研究[D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2022.
- [39] 缪静, 周鑫斌, 毛威, 等. 丹莪片抗动脉粥样硬化模型小鼠主动脉平滑肌细胞增殖的机制研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2020, 40(7): 811–816.
- [40] 郭春兰, 钟秉知, 刘建春, 等. 补阳还五汤对动脉粥样硬化大鼠血管平滑肌细胞 NF- $\kappa$ B p65 mRNA 及 NF- $\kappa$ B p65 蛋白表达量的影响[J]. *山西中医药大学学报*, 2021, 22(6): 405–409.
- [41] 阎卉芳, 徐昊, 彭熙炜, 等. 黄芪和当归配伍对大鼠血管内膜增生血管平滑肌细胞增殖的影响[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2018, 23(4): 361–369.
- [42] YU N, SHEN A L, CHU J F, et al. Qingda granule inhibits angiotensin II induced VSMCs proliferation through MAPK and PI3K/AKT pathways[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2020, 258: 112767.