

本文引用: 蔡智辉, 秦泽琳, 陈金亮, 刘蕊, 李欣, 段文慧. 从“痰、瘀、毒”探讨血管周围脂肪组织对冠心病的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2026, 46(6): 1204–1212.

从“痰、瘀、毒”探讨血管周围脂肪组织对冠心病的影响

蔡智辉^{1,2}, 秦泽琳^{1,2}, 陈金亮^{1,2}, 刘蕊², 李欣^{1,2}, 段文慧^{2,3*}

1. 北京中医药大学研究生院, 北京 100029; 2. 中国中医科学院西苑医院, 北京 100091;

3. 国家中医临床心血管病医学研究中心, 北京 100091

〔摘要〕 血管周围脂肪组织(PVAT)是包裹在人体大多数血管周围且具有特异性功能的脂肪组织,是影响冠心病发生发展的重要血管外微环境。本文从中医“痰、瘀、毒”理论阐释PVAT与冠心病病机演变的内在联系,中医“膏脂生痰-痰瘀互结-瘀毒致变”的病机演变过程与PVAT异常介导的“脂肪表型失衡-恶性环路放大-稳定斑块破坏”的病理机制高度契合,并提出以化痰活血解毒为核心、通过调控PVAT通路为切入点的治疗思路,为冠心病防治与高危事件预防提供新策略,同时为揭示“痰、瘀、毒”理论的微观生物学基础、筛选中药优势作用靶点及构建PVAT相关风险预警和疗效评价影像学生物标志物提供新方向。

〔关键词〕 “痰、瘀、毒”理论; 血管周围脂肪组织; 冠心病; 中医药

〔中图分类号〕 R256.2

〔文献标志码〕 A

〔文章编号〕 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2026.06.016

Effects of perivascular adipose tissue on coronary heart disease from the perspective of "phlegm, blood stasis, and toxin"

CAI Zhihui^{1,2}, QIN Zelin^{1,2}, CHEN Jinliang^{1,2}, LIU Rui², LI Xin^{1,2}, DUAN Wenhui^{2,3*}

1. Graduate School of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China; 3. National Research Center for Clinical Cardiovascular Diseases, Beijing 100091, China

〔Abstract〕 Perivascular adipose tissue (PVAT), a specialized adipose tissue surrounding most blood vessels in the human body, constitutes an important extra-vascular microenvironment affecting the occurrence and development of coronary heart disease (CHD). This paper primarily elucidates the intrinsic association between PVAT and the pathogenetic evolution of CHD from the perspective of the Chinese medicine (TCM) theory of "phlegm, blood stasis, and toxin". It is proposed that the TCM pathogenetic process of "gaozhi (lipid accumulation) generating phlegm—intertwined phlegm and blood stasis—pathological transformation induced by blood stasis and toxin" is highly consistent with the PVAT-mediated pathological mechanism of "adipose phenotypic imbalance—vicious-cycle amplification—plaque stability disruption". Based on this understanding, a therapeutic approach centered on resolving phlegm, activating blood, and detoxifying, with modulation of the PVAT pathway as an entry point, is proposed. This may provide a new strategy for the prevention and treatment of CHD and the prevention of high-risk cardiovascular events, and may also offer new directions for elucidating the micro-biological basis of the theory of "phlegm, blood stasis, and toxin," identifying priority targets of Chinese medicines, and establishing PVAT-related imaging biomarkers for risk warning and efficacy evaluation.

〔Keywords〕 "phlegm, blood stasis, and toxin" theory; perivascular adipose tissue; coronary heart disease; Chinese medicine

〔收稿日期〕 2026-01-28

〔基金项目〕 北京市研究型病房卓越临床研究计划项目(BRWEP2024Z014170105); 中国中医科学院西苑医院中医药临床科研一体化平台建设专项(XYZX0405-03)。

〔通信作者〕 * 段文慧, 女, 博士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, E-mail: duanwh168@126.com。

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是冠心病的病理基础,血管周围脂肪组织(perivascular adipose tissue, PVAT) 作为一类分布于血管外膜、具有旁分泌功能的特殊脂肪组织,可通过分泌血管活性物质“由外向内”调控血管稳态,参与 AS 的发生与发展,继而导致冠心病的发生^[1]。生理状态下, PVAT 对血管具有保护作用,可抑制 AS 进程。而在肥胖、吸烟、糖尿病等病理条件下, PVAT 功能失调,表现出促炎、促氧化和血管收缩等效应,进而促进 AS 形成和进展^[2]。在冠状动脉周围有丰富的 PVAT,相对于其他部位的 PVAT,冠状动脉周围脂肪组织抗 AS 因子表达较低,而巨噬细胞浸润显著,促炎性细胞因子水平更高,更易促进冠状动脉粥样斑块的形成,导致冠心病的发生^[3]。冠心病属于中医学“胸痹”“心痛”“卒心痛”“厥心痛”等范畴,痰瘀痹阻心脉是冠心病的基本病机,痰、瘀既是病理产物,又是致病因素,两者互结转化而致病情迁延难愈。痰瘀日久又可化热生毒,毒邪骤发则导致急性心血管事件的发生。近年来, PVAT 与冠心病的关联成为研究热点,其在病理状态下促进 AS 的形成,与“痰、瘀、毒”的演变具有内在相关性。本文基于“痰、瘀、毒”理论,探讨 PVAT 在冠心病发生发展中的作用,将传统中医理论与现代细胞分子生物学相结合,为冠心病防治提供新思路。

1 “痰、瘀、毒”与冠心病

1.1 痰瘀互结,痹阻心脉是冠心病的基本病机

张仲景于《金匮要略》中总括胸痹病因病机乃“阳微阴弦”,即胸中阳微不运,久则阴乘阳位而痹结。后世医家指出,胸痹之“阴弦”可具体理解为痰饮、水气等阴邪结聚胸阳之位,张仲景虽未有“从痰论治”之明确表述,但在遣方用药的过程中亦已蕴含“通阳散结,兼豁痰饮”之意。至金元时期,以内伤杂病为研究重点的医家们才真正确立了“胸痹从痰论治”的治疗思想,如朱丹溪在《丹溪手镜·心腹痛》中言:“痰水停饮留结不散名胸痹。”唐容川在《血证论·怔忡》中言:“心中有痰者,痰入心中,阻其心气。”由此,痰作为胸痹(冠心病)始动因素被历代医家所认识。

而胸痹从“痰”向“痰瘀互结”的理论认识经历了逐步深化与演进的过程,最早见于巢元方《诸病源候论·诸痰候》,其言“血脉壅塞,饮水积聚而不消散,故成痰也”,不再单一而论“津液失化为痰”,而是认识到血脉壅塞亦可导致痰生,即“瘀可生痰”。在

此基础上,朱丹溪提出“痰挟瘀血,遂成窠囊”,深化了冠心病“痰瘀”关系的认识,“痰”与“瘀”并非单一而论,而是在痰生瘀,瘀生痰的过程中形成痰与瘀胶结、潜伏、缠绵、难解的病理状态,即“痰瘀互结”。此后多有医家直截而论胸痹与“痰瘀互结”的病机关系,如明代秦景明《证因脉治·痹证论》云“胸痹之因,饮食不节,饥饱损伤,痰凝血滞,中焦混浊,则闭食闷痛之症作矣”,提出饮食饥饱之因所致“痰凝血瘀”是导致胸痹的核心病机。清代曹仁伯《继志堂医案·痹气门》所言“此痛不唯痰浊,且有瘀血,交阻隔间”,亦强调胸痹病机不能仅停留于痰浊,也要重视瘀血的发展形成。

痰瘀互为因果,一方面,痰可致瘀,正如《医学正传·疮疡》中所言“津液稠黏,为痰为饮,积久渗入脉中,血为之浊”,即痰饮日久,入脉入血,而致血浊血瘀。另一方面,瘀可致痰,《诸病源候论·诸痰候》中云“血脉壅塞,饮水积聚而不消散,故成痰也”,可见瘀血日久,则水液运化不畅,导致痰凝阻塞。痰瘀可相互转化、搏结为病,而成“痰瘀互结”之势。

1.2 瘀毒致变是发生急性心血管事件的关键环节

“毒”分外毒与内毒,外毒多由天时不正、疫疠秽浊之气自口鼻皮毛而入。《素问·刺法论篇》所谓“避其毒气”,吴又可《温疫论·原病》所谓“疫者,感天地之疠气”,皆属其类。内毒则多由饮食失节、情志失和、脏腑功能失调,致痰、湿、火、瘀、浊等病理产物郁久不解而生。如尤在泾《金匱要略心典·疮痈肠痛浸淫病脉证并治第十八》所云:“毒,邪气蕴结不解之谓。”就冠心病而言,其“毒”以内毒为主,而外邪、情志、劳倦、饮食等多为诱因。冠心病初起,痰瘀也微,而伏邪日久,可暴至而急疾,正如《医心方·调食第一》所载:“百病横生,触其禁忌成瘀毒,缓者积而成,急者交患暴至。”痰瘀伏邪日久,蕴而化热,渐而化毒,病情从量变至质变,发为暴烈之毒邪,导致急性心血管事件。

陈可冀院士系统提出冠心病“瘀毒”理论,指出瘀毒内蕴、蕴毒骤发是稳定期冠心病进展为急性事件的关键病机^[4]。瘀毒致变机制可从以下三方面理解:第一,血瘀是冠心病长期存在的基础病理状态,而毒邪是打破稳定的触发因素。血瘀酿毒,遇外因引动,则瘀毒暴发,病情急剧进展。第二,毒邪并不必然引发急性事件,往往经历从量变到质变的过程,且常需外因诱发。第三,瘀毒相互转化,互为因果,形成恶性循环。一方面,瘀血阻滞脉络,血行不畅或离经妄行,致组织失养坏死,郁而化毒;另一方

面,毒可致瘀,如《圣济总录·伤寒门》所言“毒热内壅,则变生为瘀血”。因此,瘀毒致变,两者互为因果、相互促进,导致冠心病病情迅速恶化。

2 PVAT 与冠心病

PVAT 是指分布于血管外壁周围、径向距离等于血管直径的脂肪组织,最大延伸范围为 2 cm, PVAT 与血管壁之间无解剖屏障,其分泌的信号分子可直接作用于邻近的血管组织,参与血管功能的调节^[5]。PVAT 异常在 AS 的多个关键进程中具有重要作用,包括内皮功能损伤、脂质渗透、炎症免疫细胞与血管平滑肌细胞迁移、泡沫细胞形成、斑块形成。PVAT 的结构成分,如脂肪细胞、免疫细胞和血管基质等,共同参与上述病理生理过程的调节。相关机制图详见图 1、图 2。

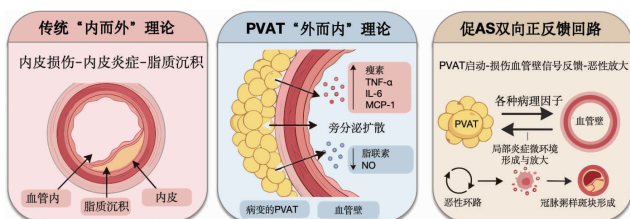


图 1 血管周围脂肪组织与 AS 的病理机制图

Fig.1 Pathological mechanism of PVAT and AS

注:TNF- α .肿瘤坏死因子 α ,IL-6.白细胞介素-6,MCP-1.单核细胞趋化蛋白-1。

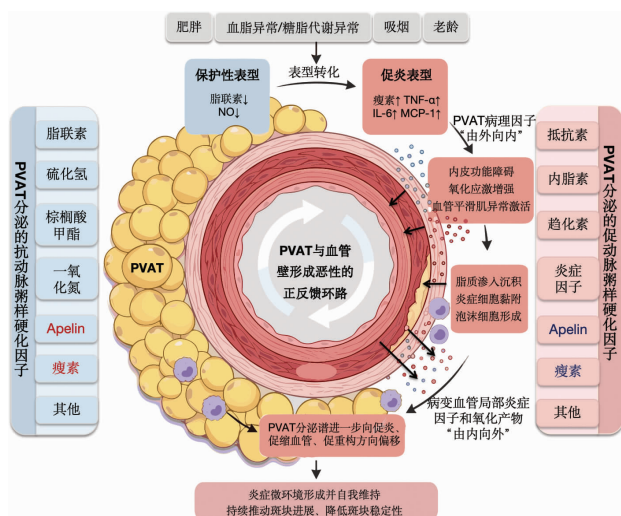


图 2 血管周围脂肪组织促进 AS 双向正反馈回路机制图

Fig.2 Mechanism of the bidirectional positive feedback loop by which PVAT promotes AS

注:NO.一氧化氮,Apelin.艾帕素。

2.1 PVAT 的“外而内”理论与促 AS 正反馈环路

经典的“内而外”理论认为,AS 起始于血管内皮

损伤与功能障碍,内皮损伤信号诱发血管炎症与脂质沉积。与之不同,PVAT 在血管稳态调节中表现为“外而内”的调控模式,该模式认为 AS 起始于血管外的 PVAT 信号,主要以旁分泌途径影响冠脉壁,即 PVAT 释放的生物活性分子经扩散作用直接作用于血管壁^[1]。

PVAT 与血管壁之间并非单向作用,而是形成双向正反馈环路,启动并放大 AS 进程,造成血管壁的持续损害^[5-6]。在肥胖、糖脂代谢紊乱、吸烟及衰老等因素作用下,PVAT 由保护性表型向促炎表型转化,脂联素、NO 等舒血管及抗氧化因子减少,而瘦素、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)等促炎性细胞因子增加,经“外而内”旁分泌诱发血管壁内皮功能障碍、氧化应激增强及血管平滑肌异常激活^[7]。受损血管壁继而出现脂质渗入、炎症细胞黏附浸润及泡沫细胞形成,病变血管局部释放的炎症因子和氧化产物又可“由内向外”反作用于邻近 PVAT,促使 PVAT 脂肪细胞向促炎表型转化并募集更多炎症细胞,使其分泌谱进一步向促炎、促缩血管、促重构方向偏移^[8]。由于 PVAT 与血管壁解剖毗邻、缺乏有效屏障,上述双向串扰可在局部形成自我维持的炎症微环境,促进冠状动脉粥样斑块进展及斑块稳定性下降^[5-6]。故 PVAT 并非单纯 AS 的伴随改变,而是与病变血管壁相互塑形、相互促损的局部炎症放大器,共同推动冠心病的发生发展。

2.2 PVAT 与 AS 间的细胞因子网络

PVAT 中各细胞因子通过复杂协同与拮抗关系形成调控网络,PVAT 的生理调节与病理转化亦是这些细胞因子动态平衡与网络互动的结果,PVAT 的复杂细胞因子网络则很大程度上影响着 AS 的发生发展。根据细胞因子对 AS 的作用,可将其分为两类:一类为抗 AS 因子,主要发挥抗炎、舒血管及抗氧化作用;另一类为促 AS 因子,其作用与抗 AS 因子相反,主要发挥促炎、缩血管及促进脂质沉积等作用。此外,部分因子具有抗 AS 和促 AS 的双重作用,可另归一类。

PVAT 的抗 AS 因子中,以脂联素、硫化氢(hydrogen sulfide, H₂S)、棕榈酸甲酯为例。脂联素可直接作用于炎症细胞,拮抗 TNF- α 以及抑制核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)活化;还可增加 IL-10、组织金属蛋白酶抑制物-1 的表达,降低人体巨噬细胞中干扰素- γ 的产生,从而发挥抗炎作用;还

可通过激活内皮一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS),促进 NO 等内皮源性舒血管因子生成,发挥舒血管作用^[5,9]。H₂S 具有抗氧化与舒血管作用,其抗氧化作用在于拮抗过氧化氢,减轻内皮细胞损伤;其舒血管作用在于抑制血管平滑肌细胞中的 ATP 与 ATP 敏感性钾通道结合,促进 K⁺外流,诱导细胞超极化^[10]。棕榈酸甲酯可抑制抗血小板聚集及抗血栓形成,阻碍斑块形成与进展^[11]。

PVAT 的促 AS 因子中,以抵抗素、内脂素、趋化素为例。抵抗素可致巨噬细胞向促炎 M1 表型转化,并增加炎症因子如 TNF- α 、CD40 配体和 IL-6 的分泌^[12]。内脂素除促炎作用外,还可干扰脂代谢促进甘油三酯合成,增加肥胖与代谢综合征风险,并调节外周组织对胰岛素的敏感性,促进 AS 发展^[13]。趋化素可刺激血管内皮细胞释放内皮素-1 和 MCP-1,导致内皮功能障碍,并通过刺激外周血单核细胞,诱导 IL-6、TNF- α 等炎症因子分泌,促进慢性炎症微环境的形成^[14]。

部分 PVAT 来源的细胞因子兼具抗 AS 与促 AS 双重作用,如艾帕素(Apelin)主要通过激活 G 蛋白偶联受体发挥抗炎作用^[15],但也能促进斑块内血管新生改变斑块稳定性^[16]。瘦素一方面可通过 AMP 活化的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)/Akt 信号通路促进 eNOS 表达与 NO 产生,进而诱导血管舒张^[17],另一方面主要表现为促炎作用,通过激活 JAK2/PI3K 信号通路,上调胆固醇酰基转移酶 1 的表达、增强内皮细胞中的细胞外调节蛋白激酶 1/2 磷酸化,并激活 NF- κ B 通路,从而导致细胞内胆固醇酯蓄积、促进泡沫细胞的形成,并诱发炎症反应^[18]。

2.3 PVAT 与斑块稳定性

脂质斑块的稳定性取决于脂核大小与纤维帽厚度,斑块破裂伴随的血小板聚集与血栓形成是急性心血管事件的关键病理环节^[19]。PVAT 源性巨噬细胞是调控斑块稳定性的关键因素,其中的 M2 抗炎型巨噬细胞可缓解胰岛素抵抗、调节脂肪细胞分泌脂联素等,从而发挥血管保护作用;反之,巨噬细胞向 M1 促炎型极化则会加剧血管炎症,其分泌的蛋白水解酶可降解细胞外基质,降低纤维帽厚度,并促进外弹力膜崩解,参与血管正性重构,最终破坏斑块稳定性^[20]。

另外,PVAT 分泌的多种细胞因子可通过调节巨噬细胞表型影响斑块稳定性,如脂联素与 H₂S 能够抑制 M1 型巨噬细胞活化,并促进单核细胞向

M2 表型分化,从而抑制炎症转化,降低斑块破裂风险;而抵抗素、瘦素等则促进巨噬细胞促炎表型转化,加剧斑块不稳定性^[12,21]。

3 “痰、瘀、毒”与 PVAT

3.1 膏脂失和,痰浊渐生——PVAT 异常的始动阶段

将 PVAT 纳入“膏脂生痰”理论范畴是基于“膏脂论”的新认识。研究认为,PVAT 在形态和功能上与中医所谓的“膏脂”类似^[12,22]。《灵枢·五癰津液别》云:“五谷之津液,和合而为膏。”《说文解字》曰:“凝者曰脂,释者曰膏。”认为膏脂来源津液,津从浊化为膏,凝则为脂。《灵枢节注类编·下焦》载“元阳之气本无清浊,以谷气之浊者,随卫气而行,凝而为脂”,认为膏脂来源于谷气,随卫气发挥功效。《中西汇通医经精义·五脏所属/全体总论》言“脾生脂膏”“脂脾所司”,则认为膏脂来源于中焦“脾气散精”,由脾运化水谷而生成,并依赖脾的输布功能布散周身。

PVAT 是紧贴心肌和血管壁的“脉外脂肪库”,可视为膏脂聚集于脉外的形态学表现。生理功能上,唐容川言“膏脂属血分”,膏脂是血分中较稠厚的部分,“血得膏润则行而不涩”,膏脂起润泽和固护的双重作用。PVAT 作为高度活跃的旁分泌和内分泌器官,具有调节稳态和分泌保护性因子的作用,可类比为“脉外适度之膏脂”。现代研究表明,PVAT 中的米色脂肪组织(beige adipose tissue, BeAT)与白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)能够相互转化,具有明显的表型可塑性,在生理状态下,PVAT“褐变”趋势占优势,即 WAT 向 BeAT 转化,PVAT 更多呈现棕色或米色脂肪特征,可分泌脂联素、NO 等血管保护因子,维持抗炎、抗氧化及抗收缩效应^[23]。PVAT 褐变在血管损伤早期还可表现为一种保护性代偿,邻近 PVAT 中解偶联蛋白 1(uncoupling protein 1, UCP1)等褐脂相关基因上调,可减轻炎症并抑制异常重构,通过能量耗散、旁分泌调节与免疫稳态维持血脉外环境稳定^[24],即膏脂得化、润而不壅。

从中医视角来看,正常 PVAT 可归属于“膏脂”范畴,而功能异常的 PVAT 则归属于中医学“痰浊”范畴。膏脂来源于水谷精微,其在机体的分布与聚集有赖脾主运化和卫气输布。若疾病初起,营卫失调,卫气不行,则膏脂长消失度,日久卫气内伐脉道,致膏脂为病;或脾虚气机升降出入异常,津脂失司,脾精不布,膏脂不化,则聚生痰浊,如王新陆所言“气机出入升降乖戾,膏脂不归正化,由是浊邪内生,充斥

脉道”,此即膏脂生痰、膏脂为病的病机核心。正如叶天士在《临证指南医案》中直言“膏脂凝涩,脉络瘀阻,发为胸痹”,确切指出了膏脂壅盛、痰阻心脉是胸痹的核心病因病机之一。在肥胖、糖脂代谢紊乱、衰老及炎症等病理条件下,PVAT 逐渐由 BeAT 表型向 WAT 表型转化,即“白化”增强。其特征包括脂肪细胞肥大、脂滴蓄积、褐脂相关基因下调,以及局部氧化应激水平升高和慢性炎症加剧;与此同时,脂联素和 NO 等保护性因子分泌减少,MCP-1、TNF- α 、IL-6 等促炎介质释放增加,PVAT 由原先的抗收缩、抗炎状态转变为促收缩、促炎状态^[23]。此种“由褐转白”的表型转换,与中医“膏脂失和,痰浊渐生”的病机演变过程高度对应。PVAT 褐变与白化机制见图 3。

3.2 由痰致瘀,痰瘀互结——PVAT 异常向血脉阻滞的转折阶段

病理状态下,PVAT 白化增强,脂肪细胞肥大,脂联素、NO 等保护因子下降,TNF- α 、IL-6、MCP-1 等促炎介质升高,共同构成 PVAT 病变中“痰”的现代生物学基础。此种“痰”并非单指脂质堆积,而是兼具物质积聚、分泌功能紊乱与局部炎症内伏三重含义。痰浊既成,留着脉外,则可进一步伤及血脉。PVAT 促炎分泌谱可诱发内皮功能障碍,削弱 NO 介导的舒血管效应,并促进单核细胞黏附、平滑肌细胞迁移增殖及细胞外基质重塑,最终导致血管舒缩失衡、管腔狭窄和斑块形成。此外,PVAT 促炎表型还可能通过促栓和低纤溶环境参与斑块并发症形成。PVAT 从脉外脂肪微环境失衡向脉内血管病变

转化的过程,即“由痰致瘀”的过程。

在此基础上,前述 PVAT 的双向正反馈环路病理过程则可视作中医“痰瘀互结”的现代机制补充。PVAT 促炎表型促使血管壁损伤和斑块进展,受损血管壁释放的炎症因子和氧化产物又可反向影响 PVAT 脂肪细胞分化及免疫细胞浸润,使 PVAT 进一步失去稳态维持能力。此“痰瘀互结”的关键在于 PVAT 的局部性、邻近性和旁分泌性,即“脉外痰浊”与“脉内血瘀”在同一血管微环境中相互损害、局部放大,构成冠心病持续进展的重要病理基础。

3.3 痰瘀化毒,瘀毒致变——PVAT 病势演进与冠心病急性事件形成

当 PVAT 长期维持促炎表型时,局部病变由相对缓慢的脂质沉积与血管重构的“痰瘀互结”状态,逐渐发展为炎症失控与斑块不稳定的顽固暴烈的“毒”证状态,即“痰瘀化毒”。此时,“毒”不仅指炎症因子升高,其现代内涵还包括促炎 M1 巨噬细胞浸润、蛋白水解酶释放等。其中,M1 巨噬细胞发挥关键介导作用,其异常聚集与活化是“毒邪”的最重要体现,可大量释放促炎性细胞因子、趋化因子及氧化应激产物,继而招募更多单核细胞、巨噬细胞、T 细胞、中性粒细胞浸润,促进正反馈环路的形成,最终导致冠状动脉由慢性狭窄向急性完全阻塞转变^[20-21]。此过程本质是在 PVAT 长期促炎失衡所致的内皮损伤、血管重构和管腔狭窄这一“瘀”之基础上,“毒”邪进一步推动而发生的病机突变的结果,即所谓“瘀毒致变”。Farias-Itao 等^[20]在人冠状动脉标本中发现,围

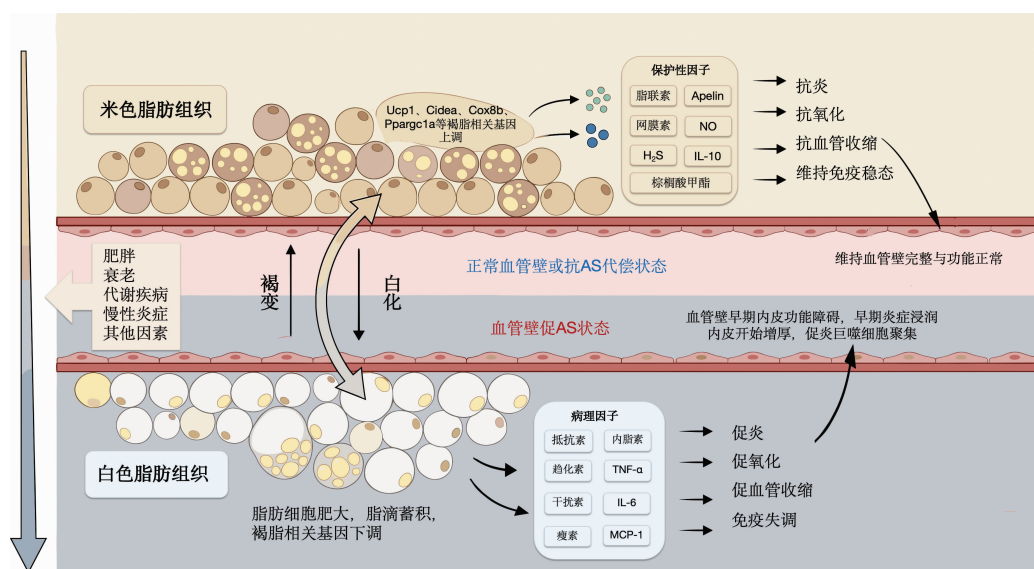


图 3 血管周围脂肪组织褐变与白化机制图

Fig.3 Mechanism of browning and whitening in PVAT

斑块 PVAT 内 M1/M2 巨噬细胞比例升高,与冠状动脉阻塞加重、斑块脂质含量增加及平滑肌细胞含量降低相关,表明了中医“痰瘀”与“毒”的密切关联,为“痰瘀化毒,瘀毒致变”的病机理论提供了微观实验依据。中医病机与 PVAT 的病机-机制同构图见图 4。

4 化痰活血解毒法调控 PVAT 的临床价值

4.1 化痰活血解毒中药的现代药理研究

化痰活血解毒是中医临床治疗冠心病的常用治法,基于 PVAT 在冠心病发生发展中的关键作用,化痰活血解毒法可能是通过调控 PVAT 通路而发挥抗 AS 作用。当前中药经 PVAT 干预冠心病的证据仍以临床前研究为主,研究类型主要包括动物实验、细胞实验、组学分析及少量间接临床研究,尚缺乏直接针对人体 PVAT 的临床干预证据。整合药理机制图见图 5。

从直接证据看,化痰类方药干预 PVAT 通路已有一定实验基础。过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (peroxisome-proliferator-activated receptor- γ , PPAR γ) 是脂肪组织生长发育的主要调控及转录因子,miRNA-27a 和 miRNA-27b 可靶向调控 PPAR γ 9-2,从而调控 PVAT 细胞分化。王洋等^[25]通过构建 AS 模型大鼠的实验研究表明,健脾祛痰方(四君子汤合瓜蒌薤白加减)通过升高 miRNA-27a 和 miRNA-27b mRNA 表达水平、下调 PPAR γ 蛋白表达水平抑制脂肪间充质干细胞向 WAT 分化,促进 WAT 褐变,从而延缓 AS 的发生发展。Chen 等^[26]通过构建 AS 模型小鼠的实验及代谢组学研究,表明化痰复方半夏白

术天麻汤可通过上调 PVAT 中的 α -平滑肌肌动蛋白代谢途径,间接抑制 PVAT 炎症水平,从而保持 PVAT 稳态并增强斑块稳定性。

一些药物干预 PVAT 的相关研究还为“活血法调控 PVAT”提供了直接证据,如李洪峰等^[27]探讨了活血止痛中药延胡索中有效成分延胡索总碱对 AS 模型小鼠 PVAT 巨噬细胞极化的影响,从 mRNA、蛋白水平验证了其可降低 AS 小鼠 PVAT 中 M1 型巨噬细胞标志物 CD14、诱导型一氧化氮合酶水平,升高 PVAT 中 M2 型巨噬细胞标志物 CD163 水平,促进 PVAT 中巨噬细胞向 M2 型极化,还通过体外实验验证了延胡索总碱可下调 M1 型巨噬细胞的 Stab-1 基因表达,抑制巨噬细胞向 M1 型极化,从而起到抗 AS 作用。

解毒类药物方面,栀子能够通泄三焦热毒,其有效成分栀子苷对 PVAT 起到干预作用,何培坤等^[28]通过 AS 模型动物实验和离体细胞实验证明,栀子苷能够增加 PVAT 中 CXC 趋化因子配体 14 的表达,抑制 AS 斑块中 M1 型巨噬细胞极化,促进 M2 型极化,并增强斑块稳定性。该研究直接连接了 PVAT 来源因子、巨噬细胞极化和斑块稳定性 3 个关键环节,为“清热解毒法”干预 PVAT 炎症失衡、降低斑块不稳定风险提供了实验依据。

除上述直接证据外,部分活血药有效成分的研究虽未直接以 PVAT 为观察对象,但其作用环节与 PVAT 的病理变化密切相关,可作为间接证据或潜在机制依据。如赤芍的有效成分芍药内酯苷,有针对原代棕色脂肪细胞的研究表明,其能够有效刺激生热基因的表达,激活 AMPK 信号通路,并通过 PI3K/

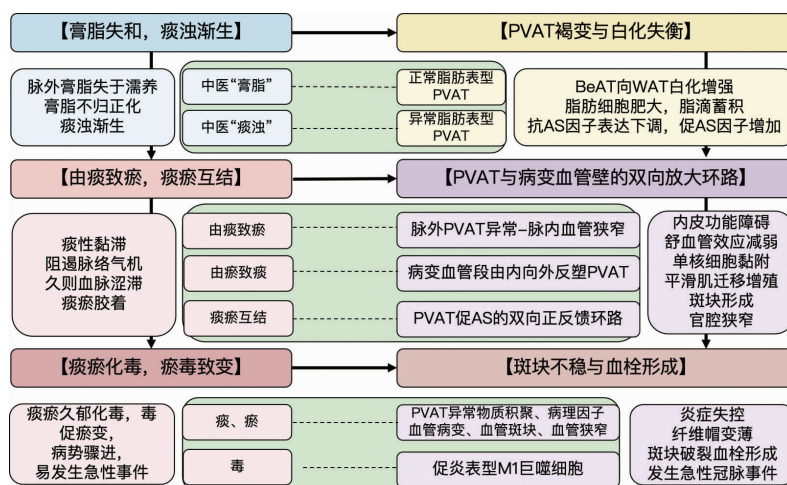


图 4 “痰、瘀、毒”理论与 PVAT 异常介导冠心病的病机-机制同构图

Fig.4 Integration of the "phlegm, stasis, and toxin" theory with the pathological mechanism of PVAT abnormality-mediated CHD

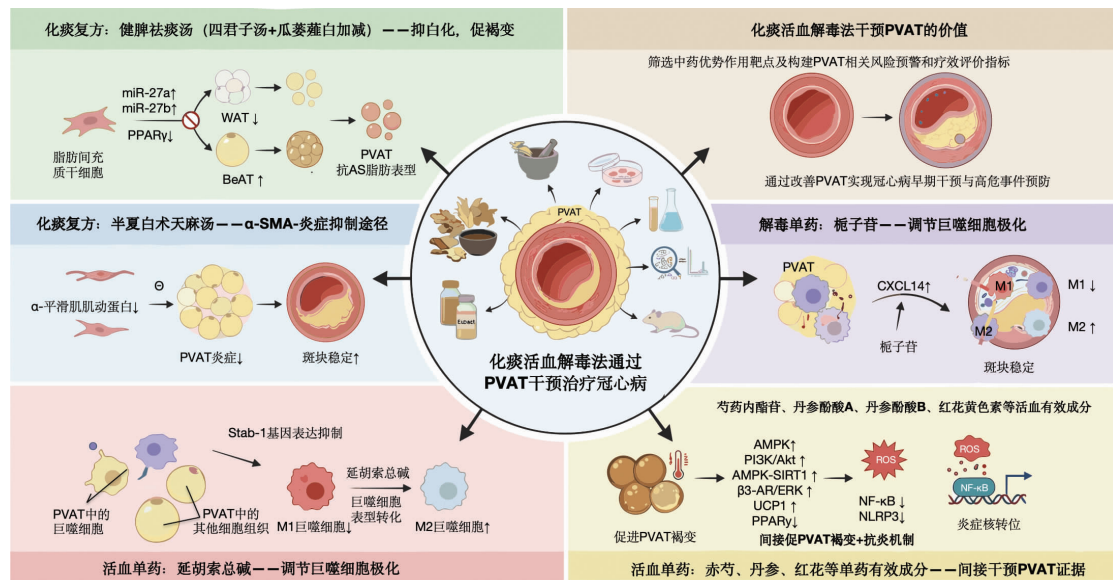


图 5 化痰活血清毒药物干预 PVAT 防治冠心病的药理作用示意图

Fig.5 Pharmacological mechanisms of phlegm-transforming, blood-circulating, and toxin-removing drugs in intervening PVAT for the prevention and treatment of CHD

注: miR-27a 为 miRNA-27a, miR-27b 为 miRNA-27b, WAT 为白色脂肪组织, BeAT 为米色脂肪组织, CXCL14 为 CXC 趋化因子配体 14, AMPK 为 AMP 活化蛋白激酶, SIRT1 为沉默信息调节因子 1, β3-AR 为 β3 双调蛋白, ERK 为胞外信号调节激酶, PPARγ 为过氧化物酶体增殖物激活受体 γ, NF-κB 为核因子-κB, NLRP3 为 NOD 样受体热蛋白 3, ROS 为活性氧, UCP1 为解耦连蛋白 1。

Akt 通路调节, 增强经典棕色脂肪细胞活性^[29]。另外, 有动物细胞实验表明, 丹参有效成分丹参酚酸 A 能通过 AMP 活化的蛋白激酶-沉默信息调节因子 1 (AMPK-SIRT1) 途径诱导 UCP1 表达, 促进脂肪褐变^[30]。丹参另一有效成分丹参酚酸 B 除可通过 β3 双调蛋白/胞外信号调节激酶 (β3-amphiregulin/extracellular signal-regulated kinase, β3-AR/ERK) 促进脂肪褐变外, 还能够降低 ROS、抑制 NF-κB 核转位和 (nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3, NLRP3), 起到抗炎作用^[31-32]。红花作为受用活血药, 其有效成分为红花黄色素, 在高脂小鼠动物实验中, 其能通过干预 PPARγ2 基因表达调节脂肪细胞代谢^[33]; 亦有 AS 相关炎症模型小鼠实验表明, 红花黄色素可通过 PI3K/Akt/mTOR、NLRP3、TNFR1/NF-κB 途径抑制炎症信号通路^[34]。

4.2 化痰活血解毒法干预 PVAT 辨治冠心病

在 PVAT 病变早期, 患者往往合并肥胖、糖尿病、高血压等危险因素, 此时冠状动脉炎症可能已处于进展阶段, 但脂质沉积及典型冠状动脉狭窄表现尚不明显, 更多体现为 PVAT 结构和功能的早期异常, 临床上可见痰多体胖、炎症指标异常、血脂异常等, 尚未出现胸闷、胸痛等冠心病典型症状, 可从痰浊论治。临床可参考二陈汤合瓜蒌薤白半夏汤等胸

痹化痰复方之用药, 常用药物如半夏燥湿化痰, 陈皮理气化痰, 瓜蒌、薤白豁痰通阳等, 亦可配伍茯苓健脾渗湿, 甘草补脾益气并调和诸药, 旨在改善痰浊内蕴之病机。临证可结合气虚、气滞等兼证辨证用药。

随着 PVAT 病理变化, 促炎性细胞因子释放增加, 促炎巨噬细胞聚集、氧化应激持续加重, 脂联素、NO 等抗 AS 因子减少, 纤维斑块形成并导致血管狭窄。此阶段证属痰瘀互结。患者可表现为胸闷气短、身体沉重、头昏多寐, 舌紫暗、有瘀点瘀斑, 舌苔厚腻, 脉弦滑等, 临床可参考瓜蒌薤白半夏汤合冠心病 II 号方等化痰活血复方, 并随症加减。瓜蒌薤白半夏汤重在通阳散结、涤痰宽胸, 而冠心病 II 号方是源自中国中医科学院西苑医院陈可冀院士的活血化痰代表方。基于此, 化痰可选常用药如瓜蒌、薤白、半夏等, 活血药可选如丹参活血通脉、川芎行气活血、赤芍凉血散瘀、红花活血通络等, 意在兼顾痰浊与血瘀, 使化痰、活血、通络并行。

痰瘀日久, 化热生毒, 热毒亦灼津酿痰, 痰瘀更甚。PVAT 病理变化晚期, “痰、瘀、毒”等病理产物的堆积, 使斑块不稳定及血栓形成的风险可能进一步增加, 患者可能出现不稳定型冠心病临床表现, 如胸痛的发作频率增加、时间延长、缓解时间延长等, 在规范化现代医学诊疗基础上, 结合中医辨证, 可在

化痰活血基础上酌情配合清热解毒之法。黄连解毒汤类方剂可作为此阶段的理论参考方,选用如栀子、黄连、黄芩、黄柏等清热解毒药。此阶段虽毒邪炽盛,但痰瘀为核心,临床当仍以痰瘀治疗为主,佐以清热解毒,并根据热毒灼耗津液、气阴受损等情况,酌加太子参、麦冬、五味子等益气养阴之品。

上述分期辨治与方药组合旨在从“痰-瘀-毒”动态演变角度,为PVAT相关冠心病病机提供中医治疗思路。相关经验方药能否通过调控PVAT褐变/白化、炎症因子分泌、氧化应激及巨噬细胞极化等机制发挥冠心病防治作用,仍需结合前瞻性临床研究、随机对照试验及真实世界研究进一步开展循证验证。

4.3 PVAT作为影像学生物标志物的临床应用前景

PVAT不仅是参与冠心病发生发展过程中的病理微环境,也是具有临床转化潜力的影像学生物标志物。相关研究表明,由于PVAT与冠状动脉壁之间缺乏明确解剖屏障,血管壁炎症可影响邻近脂肪细胞的脂质含量、含水量及分化状态,使冠状动脉周围脂肪组织在CT影像上出现衰减变化^[35]。因此,基于冠状动脉CT血管成像(coronary computed tomography angiography, CCTA)测定的冠状动脉周围脂肪衰减指数(fat attenuation index, FAI)即冠状动脉周围脂肪组织(pericoronary adipose tissue, PCAT)衰减指数,可在一定程度上反映冠状动脉局部炎症活性,成为连接“血管外微环境异常”与“冠脉斑块进展”的非侵入性影像指标。

PVAT的影像学进展对中医药防治冠心病亦有重要启示。中医“痰、瘀、毒”理论涉及脂质代谢异常、炎症反应、血脉痹阻和斑块破裂等多环节动态演变。PVAT影像标志物恰可提供客观量化依据。未来若将FAI、PCAT衰减指数及影像组学特征与中医证候分型相结合,有望建立“PVAT影像-证候”的综合评价体系,为“痰、瘀、毒”病机的客观化表达和化痰活血解毒法的疗效评价提供新的技术路径。

5 结语

PVAT作为紧邻血管壁并具有旁分泌活性的特殊脂肪组织,是影响冠心病发生发展的重要血管外微环境。相较于既往对冠心病的研究多侧重于血管腔内病变或单一炎症、代谢通路,本文以中医“痰、瘀、毒”为病机核心,系统整合了“膏脂失和,痰浊渐生—由痰致瘀,痰瘀互结—痰瘀化毒,瘀毒致变”的动态病机演变过程,以及其与PVAT异常介导的“脂

肪表型失衡—恶性环路放大—稳定斑块破坏”病理机制之间的内在联系,实现了中医“痰、瘀、毒”整体观与现代血管外微环境机制在动态维度上的有机衔接。在此基础上,进一步确立了“化痰活血解毒”为冠心病的基本防治原则。系统总结相关中药复方及单体在调节PVAT表型、细胞因子分泌及巨噬细胞极化等通路中的防治AS作用机制,为中医药治疗冠心病提供新的切入点。

从“痰、瘀、毒”理论探讨PVAT对冠心病的影响,推动了中医“痰、瘀、毒”理论与现代生物学的有机融合,促进了中医病机理论向临床转化。未来仍需结合动物实验、分子机制研究及临床循证评价,进一步明确中医药调控PVAT、干预冠心病的关键机制、作用靶点及优势人群,同时应重视PVAT影像学生物标志物在冠心病风险预警、证候客观化评价、斑块稳定性评价及中医药疗效监测中的应用价值,从而为冠心病的中医药精准防治提供更坚实的依据。

参考文献

- [1] Kim H W, Shi H, Winkler M A, et al. Perivascular adipose tissue and vascular perturbation/atherosclerosis[J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2020, 40(11): 2569–2576.
- [2] Hu H J, Garcia-Barrio M, Jiang Z S, et al. Roles of perivascular adipose tissue in hypertension and atherosclerosis[J]. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2021, 34(9): 736–749.
- [3] Farias-Itao D S, Pasqualucci C A, Nishizawa A, et al. B lymphocytes and macrophages in the perivascular adipose tissue are associated with coronary atherosclerosis: An autopsy study [J]. *Journal of the American Heart Association*, 2019, 8(24): e013793.
- [4] 徐浩,史大卓,殷惠军,等.“瘀毒致变”与急性心血管事件:假说的提出与临床意义[J]. *中国中西医结合杂志*, 2008, 28(10): 934–938.
- [5] Antoniadou C, Tousoulis D, Vavilakis M, et al. Perivascular adipose tissue as a source of therapeutic targets and clinical biomarkers[J]. *European Heart Journal*, 2023, 44(38): 3827–3844.
- [6] Polkinghorne M, West H, Antoniadou C. The role of perivascular fat in the diagnosis and prognosis of atherosclerosis[J]. *Cardio-Metabolic Syndrome Journal*, 2023, 3(1): 8–26.
- [7] Antonopoulos A S, Sanna F, Sabharwal N, et al. Detecting human coronary inflammation by imaging perivascular fat[J]. *Science Translational Medicine*, 2017, 9(398): eaal2658.
- [8] Antoniadou C, Kotanidis C P, Berman D S. State-of-the-art review article. Atherosclerosis affecting fat: What can we learn by imaging perivascular adipose tissue?[J]. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*, 2019, 13(5): 288–296.
- [9] Margaritis M, Antonopoulos A S, Digby J, et al. Interactions between vascular wall and perivascular adipose tissue reveal novel roles for adiponectin in the regulation of endothelial nitric oxide

- synthase function in human vessels[J]. *Circulation*, 2013, 127(22): 2209–2221.
- [10] Liu X Y, Qian L L, Wang R X. Hydrogen sulfide-induced vasodilation: The involvement of vascular potassium channels[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 13: 911704.
- [11] Xia N, Li H G. The role of perivascular adipose tissue in obesity-induced vascular dysfunction[J]. *British Journal of Pharmacology*, 2017, 174(20): 3425–3442.
- [12] 杨森琪, 陈 瑞, 周志煊. 血管周围脂肪在动脉粥样硬化中的双重角色[J]. *天津中医药大学学报*, 2025, 44(8): 740–749.
- [13] Ugur K, Erman F, Turkoglu S, et al. Asprosin, visfatin and subfatin as new biomarkers of obesity and metabolic syndrome [J]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2022, 26(6): 2124–2133.
- [14] She N N, Liu N, Ren X Y, et al. Association between omentin and obstructive sleep apnea: A meta-analysis [J]. *The Clinical Respiratory Journal*, 2023, 17(3): 139–147.
- [15] Winkle P, Goldsmith S, Koren M J, et al. A first-in-human study of AMG 986, a novel apelin receptor agonist, in healthy subjects and heart failure patients[J]. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 2023, 37(4): 743–755.
- [16] 赵志琳, 薛国芳. Apelin/APJ 系统在心脑血管疾病发生发展中作用的研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2025, 23(22): 3467–3470.
- [17] 杜昭启, 臧哈伟, 杨丽娟, 等. 瘦素参与动脉粥样硬化形成机制的研究进展[J]. *广州医科大学学报*, 2023, 51(4): 61–65.
- [18] Indra M R, Karyono S, Ratnawati R, et al. Quercetin suppresses inflammation by reducing ERK1/2 phosphorylation and NF kappa B activation in Leptin-induced Human Umbilical Vein Endothelial Cells (HUVECs)[J]. *BMC Research Notes*, 2013, 6(1): 275.
- [19] Vergallo R, Park S J, Stone G W, et al. Vulnerable or High-Risk Plaque: A JACC: Cardiovascular Imaging Position Statement[J]. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 2025, 18(6): 709–740.
- [20] Farias-Itao D S, Pasqualucci C A, de Andrade R A, et al. Macrophage polarization in the perivascular fat was associated with coronary atherosclerosis[J]. *Journal of the American Heart Association*, 2022, 11(6): e023274.
- [21] 魏秀容, 杨子江, 张秀娟. 巨噬细胞极化及其在临床疾病治疗中的潜在应用价值[J]. *生理科学进展*, 2024, 55(4): 296–303.
- [22] 李洪峥, 于子凯, 付长庚, 等. 血管周围脂肪组织调节动脉粥样硬化机制及中医学认识[J]. *中国中西医结合杂志*, 2025, 45(2): 241–247.
- [23] Grodecki K, Geers J, Kwiecinski J, et al. Phenotyping atherosclerotic plaque and perivascular adipose tissue: Signalling pathways and clinical biomarkers in atherosclerosis[J]. *Nature Reviews Cardiology*, 2025, 22(6): 443–455.
- [24] Adachi Y, Ueda K, Nomura S, et al. Beiging of perivascular adipose tissue regulates its inflammation and vascular remodeling[J]. *Nature Communications*, 2022, 13: 5117.
- [25] 王 洋, 刘 悦, 孔德昭, 等. 基于 miRNA27-PPAR γ 轴探讨“脾气散精”调控血管周围脂肪细胞分化防治 AS 的作用机制[J/OL]. *辽宁中医杂志*, 1–13[2026-06-12]. <https://link.cnki.net/urlid/21.1128.r.20250805.1820.126>.
- [26] Chen J Q, Wang L, Wang Y C, et al. Effects of Banxia Baizhu Tianma Decoction in alleviating atherosclerosis based on the regulation of perivascular adipose[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2024, 322: 117575.
- [27] 李洪峥. 延胡索总碱通过 Stab-1 介导血管周围脂肪组织中巨噬细胞极化抗动脉粥样硬化的作用机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2024.
- [28] 何培坤. 栀子苷调节血管周脂肪组织来源的 CXCL14 介导巨噬细胞极化改善动脉粥样硬化的机制研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2023.
- [29] Jeong M Y, Park J, Youn D H, et al. Albiflorin ameliorates obesity by inducing thermogenic genes via AMPK and PI3K/Akt in vivo and in vitro[J]. *Metabolism*, 2017, 73: 85–99.
- [30] Lai J F, Qian Q Y, Ding Q C, et al. Activation of AMP-activated protein kinase-sirtuin 1 pathway contributes to salvianolic acid A-induced browning of white adipose tissue in high-fat diet fed male mice[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 12: 614406.
- [31] Pham H G, Dang T T H, Yun J W. Salvianolic acid B induces browning in 3T3-L1 white adipocytes via activation of β 3-AR and ERK signaling pathways[J]. *Journal of Functional Foods*, 2021, 81: 104475.
- [32] Zhao Y L, Shao C Y, Zhou H F, et al. Salvianolic acid B inhibits atherosclerosis and TNF- α -induced inflammation by regulating NF- κ B/NLRP3 signaling pathway[J]. *Phytomedicine*, 2023, 119: 155002.
- [33] Yan K M, Wang X Q, Zhu H J, et al. Safflower yellow improves insulin sensitivity in high-fat diet-induced obese mice by promoting peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 expression in subcutaneous adipose tissue[J]. *Journal of Diabetes Investigation*, 2020, 11(6): 1457–1469.
- [34] Xue X Y, Deng Y, Wang J, et al. Hydroxysafflor yellow A, a natural compound from *Carthamus tinctorius* L. with good effect of alleviating atherosclerosis[J]. *Phytomedicine*, 2021, 91: 153694.
- [35] Chan K, Wahome E, Tsiachristas A, et al. Inflammatory risk and cardiovascular events in patients without obstructive coronary artery disease: The ORFAN multicentre, longitudinal cohort study[J]. *Lancet*, 2024, 403(10444): 2606–2618.