

本文引用: 王琳舒, 张明雪. 基于“火郁发之”理论探讨易损斑块炎症消退障碍的辨治思路[J]. 湖南中医药大学学报, 2026, 46(9): 1879-1887.

基于“火郁发之”理论探讨易损斑块炎症消退障碍的辨治思路

王琳舒¹, 张明雪^{2*}

1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847; 2. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁 沈阳 110032

〔摘要〕 易损斑块破裂是急性冠脉综合征的主要病理基础之一。炎症消退障碍与巨噬细胞胞葬功能受损密切相关, 凋亡细胞堆积和炎症迁延是其核心环节。本文从“火郁发之”理论出发, 对此病理过程的中医病机进行理论阐释, 认为“痰瘀互结, 郁而化火, 火郁不发”是炎症迁延的重要病机, 其病机演变可概括为气郁化火、痰火瘀结、毒损心络 3 个阶段, 胞葬功能障碍可视为该病机在细胞层面的关键环节。基于此病机, 确立调畅气机、清除痰瘀、化解毒邪三层治法, 使郁火得以外达, 炎症得以消退。以“火郁发之”为理论切入点, 探讨易损斑块炎症消退障碍的病机演变及分期辨治思路。

〔关键词〕 易损斑块; 炎症消退障碍; 火郁发之; 冠心病; 胞葬作用; 病机

〔中图分类号〕 R259

〔文献标志码〕 A

〔文章编号〕 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2026.09.018

Differentiation and treatment approach for impaired inflammation resolution in vulnerable plaques based on the theory of "dispersing fire stagnation"

WANG Linshu¹, ZHANG Mingxue^{2*}

1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, Liaoning 110847, China; 2. The Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, Liaoning 110032, China

〔Abstract〕 Rupture of vulnerable plaques is one of the main pathological bases of acute coronary syndrome (ACS). Impaired inflammation resolution is closely associated with defective macrophage efferocytosis, characterized by the accumulation of apoptotic cells and persistent inflammation. Drawing on the theory of "dispersing fire stagnation", this paper offers a theoretical interpretation of the TCM pathogenesis of this process. It proposes that "intertwined phlegm and blood stasis, qi stagnation transforming into fire, and fire stagnation failing to disperse" is an important pathogenesis of persistent inflammation. Its pathogenesis evolution can be summarized into three stages: qi stagnation transforming into fire, binding of phlegm, fire and blood stasis, and toxin damaging the heart collaterals. Defective efferocytosis represents a key cellular component of this pathogenesis. Based on this pathogenesis, a three-tier therapeutic approach is established: regulating qi movement, clearing phlegm and blood stasis, and resolving toxic pathogens, so that stagnated fire can disperse outward and inflammation can resolve. Taking "dispersing fire stagnation" as the theoretical entry point, this paper explores the pathogenesis evolution and staged differentiation and treatment approach for impaired inflammation resolution in vulnerable plaques.

〔Keywords〕 vulnerable plaque; impaired inflammation resolution; dispersing fire stagnation; coronary heart disease; efferocytosis; pathogenesis

〔收稿日期〕 2026-03-25

〔基金项目〕 国家重点研发计划项目(2017YFC1700401); 全国名老中医药专家传承工作室项目(国中医药人教函〔2022〕75号); 辽宁省特聘教授滚动支持项目(辽教函〔2018〕35号)。

〔通信作者〕 * 张明雪, 女, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, E-mail: zhmx6228@163.com。

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是冠心病(coronary heart disease, CHD)最危重的临床类型之一,因其高致残率和病死率,已成为动脉粥样硬化性心血管疾病防治的重点^[1]。易损斑块破裂是ACS发生的直接诱因,而炎症消退障碍所驱动的斑块微环境失稳,则是导致其易损性的重要生物学基础之一^[2]。生理状态下,炎症具有自限性,依赖于胞葬作用,即吞噬细胞高效清除凋亡细胞,从而促进炎症消退并恢复组织稳态^[3]。然而在动脉粥样硬化进程中,胞葬功能严重受损,导致凋亡细胞(主要为泡沫细胞与平滑肌细胞)在斑块内大量堆积,形成坏死核心,并持续释放损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs),进而使炎症反应陷入自我维持的恶性循环^[4]。因此,如何靶向修复胞葬功能、重启炎症消退程序,已成为稳定易损斑块的关键科学问题。目前,针对易损斑块的干预以他汀类药物稳定斑块、抗炎治疗及血运重建为主,但炎症消退障碍仍缺乏直接有效的干预手段^[5]。

中医学多将冠心病归属于“胸痹”“心痛”范畴,辨证从“痰浊”“瘀血”入手,常采用化痰祛瘀、活血通络之法^[6]。然胸痹之成,不只痰瘀一端,气机郁滞日久亦可化火生热。火为痰瘀所遏,伏于脉道而不得透散,则为“火郁”。《素问·六元正纪大论篇》首载“火郁发之”,指火热之邪因气机郁遏而伏于内,不得外达。其证外显不足而内蕴有余,故病势缠绵反复^[7]。易损斑块内炎症的持续存在,与郁火内伏、不得透散之病机高度契合。化痰祛瘀法主要针对已成之痰瘀,若火郁病机突出,则需在化痰祛瘀基础上配伍宣散郁热之品,方能标本兼顾。

基于此,本文从“火郁发之”理论出发,阐述易损斑块炎症消退障碍的中医病机及其分期辨治思路,旨在为中医药干预易损斑块提供参考。

1 “火郁发之”的中医理论阐释

“火郁”病机与“发之”治则,首见于《素问·六元正纪大论篇》,为五郁之一。《素问·至真要大论篇》虽未直称“火郁”,然“诸热瞀瘛,皆属于火”“诸禁鼓栗,如丧神守,皆属于火”等论述,已指出火邪郁闭可致神昏、战栗等真热假寒之候。金元时期,医家对火郁的认识逐渐深入。朱丹溪《丹溪心法·六郁》

云:“郁者,结聚而不得发越也。”其所载越鞠丸,以香附开气郁、栀子导火郁,重在调畅气机,使郁热自解。明清时期,赵献可在《医贯·郁病论》中提出“木郁则火亦郁于木中矣”,指出肝气郁结可导致火郁。张介宾《景岳全书》将郁证分为外感、内伤二途,认为“火郁发之”在于因势利导,不独依赖汗法。以上诸家,立论虽异,皆不离“发之”之意。

1.1 “火郁发之”理论与冠心病

郁火与痰瘀交结,是胸痹心痛的重要病机^[8]。其发病多与情志内伤、饮食失节相关。《素问·举痛论篇》云“劳则气耗,思则气结”,《灵枢·口问》载“忧思则心系急,心系急则气道约,约则不利”,均指出气机郁滞是胸痹发病之要因。《丹溪心法·六郁》谓“气血冲和,万病不生,一有怫郁,诸病生焉”;《医林改错·血府逐瘀汤所治之症目》中,胸痛与心里热并见,提示气郁可化火,火郁可致瘀。气郁日久则化火,火灼脉道,津液受灼而为痰,血行受阻而成瘀,郁、火、痰、瘀由此交结。病势迁延,痰瘀蕴结化毒,损伤心络,则成毒瘀互结之危候,与易损斑块破裂、急性冠脉事件密切相关。《金匱要略·胸痹心痛短气病脉证治第九》云“阳微阴弦,即胸痹而痛”,点明其本虚标实之质。

现代学者对“火郁”致胸痹心痛的认识不尽相同。翁维良认为心血管疾病多见六郁相兼,尤重“火郁扰心”,故治以活血化瘀与清火解郁并用^[9]。清代医家何梦瑶则从痰、火、郁三者互结立论,主张调胃气以化痰火、宣郁结以畅气机^[10]。李国祥等^[11]针对痰瘀互结易从热化之变,主张分期论治,热化阶段善用升降散、栀子豉汤宣散郁热。秦楚峰等^[12]从“七郁”立论,指出火郁多由情、气、食郁演化而生,为冠心病稳定期的重要病机。郁火内伏不得透散,燔灼脉道,助长痰瘀胶结,终致炎症迁延、斑块失稳。

2 易损斑块炎症消退障碍的病机

2.1 易损斑块炎症消退障碍的西医发病机制

易损斑块是具有破裂倾向、易导致血栓形成和急性心血管事件的动脉粥样硬化斑块,其评估主要依赖冠状动脉CT血管成像、血管内超声、光学相干断层成像等影像学手段^[13],判断指标包括纤维帽厚度、脂质核心大小、斑块负荷及炎症浸润程度等。已有

研究显示,血瘀证、痰浊证患者的斑块脂质负荷和炎症代谢活性显著增高^[14]。但尚缺乏中医证候与胞葬功能分子标志物直接关联的临床证据。胞葬功能障碍呈渐进性发展,早期巨噬细胞尚能清除凋亡细胞,病变进展后胞葬效率下降,凋亡细胞堆积,进而形成坏死核心^[15]。

易损斑块破裂是 ACS 发生的直接诱因,其深层机制在于炎症消退障碍驱动的斑块微环境失稳^[16](见图 1)。炎症消退依赖胞葬作用,即吞噬细胞识别并清除凋亡细胞^[17]。巨噬细胞经 Mer 酪氨酸激酶(Mer proto-oncogene, tyrosine kinase, MerTK)、整合素 $\alpha v \beta 3$ 等受体识别并吞噬凋亡细胞,释放转化生长因子- β 、白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)等促消退介质,防止凋亡细胞继发坏死^[16]。巨噬细胞长期暴露于氧化型低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)、炎症因子及 DAMPs 环境中,吞噬功能逐渐下降^[18]。

MerTK 信号通路受损是胞葬功能障碍的直接原因。体外实验显示,ox-LDL 可抑制 MerTK 表达并诱导巨噬细胞凋亡^[18-19],亦可激活去整合素-金属蛋白酶 17 切割 MerTK,产生可溶性诱饵受体^[20];体内实验表明,促炎性细胞因子经核因子 κB (nuclear factor- κB , NF- κB)上调细胞因子信号转导抑制因子 3,抑制 MerTK 转录与信号转导^[21]。动物实验表明,在动脉粥样硬化小鼠中,肝 X 受体(liver X receptor, LXR)/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)活化可上调 MerTK 等胞葬相关分子^[22]。体外实验显示,小檗碱可经 PPAR γ /LXR α 通路改善 ox-LDL 诱导的巨噬细胞胞葬功能障碍^[23]。但易损斑块中 ox-LDL 经 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)/NF- κB 抑制 LXR/PPAR γ 活性,胆固醇外排受阻,胞葬功能受损,坏死核心进一步扩大^[24]。

促消退介质生成不足,易损斑块中消退素、保护素等减少,与促炎介质失衡^[25-26],炎症消退受阻。代谢综合征患者来源的细胞外囊泡可携带 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3),参与动脉粥样硬化发展;凋亡细胞继发坏死,释放危险信号,亦可激活 NLRP3 炎症小体,促进白细胞介素-1 β (in-

terleukin-1 β , IL-1 β)的成熟与分泌^[27]。动物实验表明,IL-1 β 可激活 NF- κB 促进炎症因子转录,并抑制 MerTK 表达,进一步损害胞葬功能^[28]。卡那单抗的临床试验显示,IL-1 β 单抗可降低心血管事件发生率^[29],提示 IL-1 β 介导的炎症通路在动脉粥样硬化进展中具有重要作用。

趋化因子网络亦参与调控。C-X3-C 基序趋化因子配体 1(C-X3-C motif chemokine ligand 1, CX3CL1)下调导致表达 MerTK 的巨噬细胞浸润不足,肿瘤坏死因子受体 2(tumor necrosis factor receptor 2, TNFR2)阳性调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs)数量减少,与 C-X-C 基序趋化因子配体 12(C-X-C motif chemokine ligand 12, CXCL12)/CXCR4 轴失调相关^[30]。动物实验表明,靶向递送 MerTK 蛋白可增强胞葬功能并减轻病变^[31],补充消退素等促消退介质亦成为潜在策略^[25]。

胞葬障碍虽是炎症持续和坏死核心扩大的关键机制之一^[17],但斑块易损性还受其他因素影响,包括脂质负荷过重、纤维帽变薄、平滑肌细胞死亡、新生血管破裂出血、钙化模式改变及内皮侵蚀等,上述因素相互交织,共同决定易损斑块的发生发展。因此,靶向修复胞葬需与上述环节的多靶点干预结合,其临床价值仍需进一步研究验证。

2.2 从“火郁”论述易损斑块炎症消退障碍的病机

炎症消退障碍以炎症持续存在、消退受阻为特征,若仅从已成形的痰瘀论治,尚不足以概括其全貌。易损斑块内炎症迁延的核心在于胞葬功能障碍所致凋亡细胞堆积与 DAMPs 持续释放^[4]。这一病理特征与中医学“火郁”病机相合:郁火伏于脉道,气机升降受阻,胞葬功能因之受损,炎症遂难以消退。火郁乃气机郁遏、火热内伏而不得外达,斑块微环境中,促炎性细胞因子持续生成却无法有效清除,DAMPs 堆积于局部而不得疏泄;郁火燔灼营血,耗伤阴津,与 DAMPs 持续激活炎症通路、驱动瀑布级联反应的病理效应相合;火郁外显不足而内蕴有余,病势反复,与胞葬功能受损后凋亡细胞堆积继发坏死、炎症获得自我维持能力的特征具有内在一致性。可见,“火郁”是理解炎症消退障碍病机的重要切入点,也为从“发之”立法干预提供了依据,火郁当发,使郁火外达,则胞葬功能可望恢复,炎症反应得以控制。

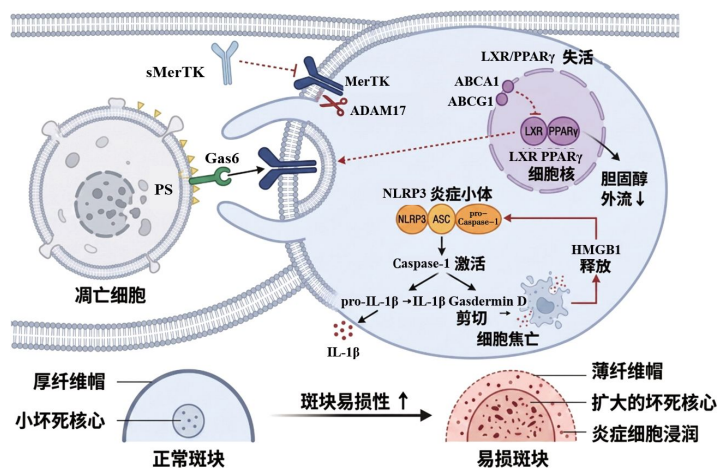


图 1 易损斑块炎症消退障碍的西医机制

Fig.1 Western medicine mechanisms of impaired inflammation resolution in vulnerable plaques

注:HMGB1.高迁移率族蛋白 B1,重要的 DAMPs 分子,可激活 TLR4/NF- κ B 通路;pro-IL-1 β .IL-1 β 前体,经 Caspase-1 剪切后成熟为 IL-1 β ;Gasdermin D.焦亡执行蛋白,被 Caspase-1 剪切后诱导细胞焦亡。

2.2.1 病位在心脉 脉为气血运行之通道,亦是痰瘀停聚、胞葬障碍发生之处。《灵枢·经脉》云:“手少阴气绝则脉不通,脉不通则血不流。”胸痹心痛患者多因情志内伤、饮食不节、年高体衰,致心脉气血运行不畅,郁而化火,表现为火郁之证。郁火伏于脉道,损伤脉络内膜,阻碍气机升降,气血津液输布失常。动脉粥样硬化病程中,脂浊、痰瘀积于脉络,进一步壅塞脉道,致其功能失常。气机郁于脉中不得舒展,日久从阳化热,则为“火郁”。火性炎上,郁于脉道,灼津为痰,凝血成瘀,斑块核心增大;热毒蕴结而不得外达,则为“热毒壅塞”。胞葬作用依赖气血调和、脉道通利,方能及时清除凋亡细胞。火郁既成,脉道壅塞,气血不畅,吞噬细胞趋化与清除功能受限,凋亡细胞堆积,热毒由生,炎症迁延不退。

2.2.2 病标为痰、瘀、毒 痰、瘀、毒,既是气机郁滞、脏腑失调的病理产物,又是推动胞葬功能障碍、加重病机演变的致病因素。气机郁滞为本,痰瘀毒互结为标。在易损斑块环境中,痰浊的形成与 ox-LDL、胆固醇晶体及凋亡细胞碎片等异常堆积的代谢产物有关;瘀血的形成与坏死碎片沉积、微血栓形成及纤维蛋白网架结构异常有关;毒邪的形成与DAMPs、晚期氧化蛋白产物等具有强烈致炎与细胞毒性的物质的蓄积有关。三者互为基础,相互资生:痰瘀胶结,壅塞脉道,为毒邪滋生提供温床;毒邪燔灼,耗伤气血,又使痰瘀更难化解。痰、瘀、毒三者既可并见,亦可依病程先后演变。据此,本文将病机演变概括为

气郁化火、痰火瘀结、毒损心络 3 个阶段,分述如下。

2.2.3 气郁化火期的病机特征 气郁日久,不得宣散,则郁而化火。此非外感、阴虚之火,乃气郁所生。陈士铎《辨证录·内伤门》言“木郁不泄,木乃生火”,肝气郁结可致火郁。此期病位尚在气分,宏观未见明显有形病理产物,以炎症初始激活为特征,表现为 NF- κ B 通路活化、IL-1 β 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等促炎性细胞因子释放及血管内皮功能障碍^[32]。此时胞葬尚处代偿状态,巨噬细胞 MerTK 表达尚可维持,但在持续炎症刺激下,下游信号已开始受损^[31],为易损斑块形成提供了启动环境。

2.2.4 痰火瘀结期的病机特征 气郁化火不解,郁火燔灼津液则炼液为痰,灼伤血脉则迫血成瘀。痰瘀搏结,郁火内蕴,形成痰火瘀结之候。此期痰浊在微观层面主要表现为 ox-LDL、凋亡细胞碎片、胆固醇晶体等难以代谢清除的物质^[33]。瘀血则可能与坏死碎片沉积、微血栓形成及纤维蛋白网架结构异常有关。凋亡细胞未被及时清除而发生继发性坏死,释放大量的胞内成分形成黏稠的坏死核心,此即瘀在微观层面的体现。此期之火,已非初起之郁火,而是痰、瘀堆积所化之伏火。堆积的凋亡细胞和坏死碎片持续释放 DAMPs,激活 Toll 样受体和 NLRP3 炎症小体,驱动 IL-1 β 、白细胞介素-18(interleukin-18, IL-18) 等炎症因子成熟分泌^[34]。此时炎症已不完全依赖初始诱因,痰瘀与郁火互为因果,胶结难解。胞葬功能

在此阶段显著受损,巨噬细胞识别与吞噬能力下降。郁火耗伤阴液,脉道失濡;痰瘀壅塞气机,脉道不利,巨噬细胞趋化受限。加之巨噬细胞长期暴露于DAMPs及炎症因子中,其 MerTK 表达下调,吞噬信号受损^[20]。

2.2.5 毒损心络期的病机特征 痰火瘀结日久,郁火、痰浊、瘀血相互蕴结,化生毒邪。此毒乃内生之毒,包括晚期氧化蛋白产物、热休克蛋白、高迁移率族蛋白 B1(high mobility group box 1, HMGB1)、游离 DNA 等 DAMPs^[35]。毒邪直接损伤脉络内膜,DAMPs 激活基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)和基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9),降解纤维帽中的胶原纤维,使纤维帽变薄、抗压能力下降^[32],并诱导血管内皮细胞和平滑肌细胞凋亡,削弱斑块结构稳定性,并进一步损伤残存胞葬功能,在 DAMPs 持续刺激下,巨噬细胞不仅无法清除凋亡细胞,自身亦发生焦亡或凋亡。焦亡由 NLRP3 炎症小体激活胱天蛋白酶-1(cysteine aspartate specific proteinase-1, Caspase-1)介导,细胞破裂释放 IL-1 β 、IL-18 等炎症因子,形成炎症瀑布级联反应^[36]。吞噬细胞自身亦成为病理产物的来源,凋亡细胞与坏死碎片持续堆积,胞葬功能难以维持。

斑块破裂后暴露的脂质核心和胶原纤维激活血小板,可启动凝血级联,形成血栓,堵塞血管,导致急性冠脉综合征^[37]。郁火痰瘀蕴结至极,化生毒邪,闭塞心络,最终导致斑块溃破、胸痹暴作。

气郁化火、痰火瘀结、毒损心络 3 个阶段,可依序加重,亦可并见或重叠,并非所有患者均按此线性顺序发展。气郁化火阶段病在气分,胞葬尚可代偿,

治之得法则郁火可透散于外;病情迁延则可能进入痰火瘀结阶段,病及血分,胞葬显著受损,治需化痰祛瘀与宣散郁热并重;再发展则可能进入毒损心络阶段,胞葬功能几近丧失,斑块破裂,病势危笃。三阶段反映了邪气渐深、正气渐衰、胞葬由代偿至失代偿的过程。

3 基于“火郁发之”理论的易损斑块炎症消退障碍中医药干预策略

“火郁发之”之“发”,非专指汗法,而是宣通、疏散、透达等法的总称,意在给郁遏之火以出路。易损斑块炎症消退障碍以胞葬功能障碍为核心,其病机演变可呈现气郁化火、痰火瘀结、毒损心络 3 个阶段,郁火无从透达、炎症难以消退,是贯穿始终的核心矛盾。治疗当以“发之”为纲,针对不同阶段,分别以调畅气机、清除痰瘀、化解毒邪为法,使郁火得以外达、炎症得以消退。

三期划分是基于病机演变主线的概括,临床实际情况更加复杂。合病、并病、先后病皆可能出现。气郁化火与痰火瘀结并见者,既有心烦易怒、失眠多梦等郁火之象,又有胸痛固定、苔腻舌暗等痰瘀之征,治当调气与化痰祛瘀并施;痰火瘀结与毒损心络合病时,多见于斑块已属高危而尚未破裂,治当清热解毒、化痰通络,少佐透散郁热之品。若属先后病,则当察当前之主证,兼顾未去之邪与已生之变。辨治当分主次、定标本。毒损心络者,急则解毒通络为先;气郁化火者,缓则调气解郁为主。先后病者,重在辨传变,先病未尽而新病已起,当新旧同治,但需权衡药力所向。临证当随病机演变灵活辨治,不拘

表 1 气郁化火、痰火瘀结、毒损心络三期辨治要点

Table 1 Key points of differentiation and treatment for the three stages of qi stagnation transforming into fire, binding of phlegm, fire and blood stasis, and toxin damaging the heart collaterals

要点	气郁化火期	痰火瘀结期	毒损心络期
核心病机	肝郁化火,气机壅滞	痰瘀胶结,郁火内伏	毒损心络,胞葬功能难以维持
病位	心脉气分	心脉血分	心络
病性	属实	虚实夹杂	属实或正衰邪盛
主症	胸胁胀满或隐痛,心烦易怒,失眠多梦	胸痛频作、固定如刺,胸闷如窒	突发剧痛,冷汗肢厥
舌脉	舌红苔黄,脉弦数	舌暗红或紫暗、瘀斑,苔黄腻	舌紫暗,脉沉迟或结代
证型	气滞血瘀兼郁热	痰瘀互结化热	热毒血瘀
治法	调畅气机,宣散郁热	清除痰瘀,宣散郁热	化解毒邪,通络透邪
代表方	四逆散、栀子豉汤	瓜蒌薤白半夏汤、血府逐瘀汤	四妙勇安汤、补阳还五汤

于三期,方合“观其脉证,知犯何逆,随证治之”之旨。

3.1 气郁化火期:调畅气机,宣散郁热

气机郁滞是胞葬功能障碍的始动环节,郁火内生则使炎症迁延。此期见于疾病早期,肝郁气滞、郁火初起,胞葬尚处代偿,郁热尚有透达之机。患者多因情志不遂、精神紧张或劳倦过度而发病,症见胸胁胀满或隐痛、心烦易怒、失眠多梦、善太息、舌红苔黄、脉弦数。治当调畅气机、宣散郁热,恢复胞葬功能,截断病势。

调畅气机,临证多用四逆散、柴胡疏肝散。方中柴胡疏解肝郁、升举清阳,枳壳破气消积、宽中除胀,两者一升一降,使郁遏之气机得以舒展,共奏调畅气机、宣通脉道之功。药理研究表明,柴胡皂苷可抑制 NF- κ B 通路活化,降低 IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子表达^[38];柴胡皂苷 B2 与三七皂苷 R1 联用可通过磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路激活巨噬细胞自噬,在载脂蛋白 E 基因敲除 (apolipoprotein E-deficient, ApoE^{-/-}) 小鼠动脉粥样硬化模型中发挥保护作用^[39]。但上述研究均基于单体成分或特定组合,尚不能直接推导复方或药对的整体效应。

宣散郁热常与理气药相伍,以助郁火透散,栀子豉汤为其代表方。栀子苦寒清降,泻火除烦;豆豉辛甘微寒,宣散郁热。两者一清一宣,使郁热从气分而解,顺应“火郁发之”之旨。动物实验表明,栀子苷可减轻动脉粥样硬化小鼠的炎症反应,降低 TNF- α 等促炎性细胞因子表达水平^[40]。

临证化裁,气滞甚者,加香附、郁金、青皮;郁火甚者,加黄连、竹叶;肝郁明显者合四逆散意,配白芍柔肝缓急;大便干结者加瓜蒌仁、决明子润肠通便;失眠多梦者加酸枣仁、合欢皮、远志。此阶段意义在于透散郁热、截断病势,防止传入痰火瘀结阶段。临床研究表明,柴胡疏肝散合丹参饮联合常规西药可改善冠心病经皮冠状动脉介入治疗术后伴焦虑抑郁状态患者的中医证候积分及焦虑、抑郁评分^[41];栀子豉汤类方可改善胸闷、心烦等症状,调节自主神经功能^[42]。

3.2 痰火瘀结期:清除痰瘀,宣散郁热

痰火瘀结期胞葬功能显著受损,凋亡细胞堆积

形成痰瘀,DAMPs 持续释放,炎症迁延不愈。痰瘀壅塞脉道,阻碍郁火外达;郁火无从透散则反向燔灼,加重痰瘀。此期见于疾病中期,多由气郁化火迁延失治,或过食肥甘厚味、痰湿内生,与郁火相搏所致。症见胸痛频作、痛处固定、胸闷如窒,或痛引肩背、形体肥胖、舌质紫暗或有瘀斑、苔黄腻、脉弦滑数。治当清除痰瘀、宣散郁热,使郁火得以外达。清除痰瘀,临证常用瓜蒌薤白半夏汤。方中瓜蒌甘寒,清热涤痰、宽胸散结;半夏辛温,燥湿化痰、消痞散结;薤白辛温,通阳散结、行气导滞。三者相合,共奏涤痰宽胸、通阳散结之效。研究表明,瓜蒌及其活性成分可调控巨噬细胞功能,发挥抗动脉粥样硬化作用^[43]。若瘀血偏重,可配伍桃仁、红花、丹参。桃仁破血行瘀,红花活血通经,两者相伍,为血府逐瘀汤之核心药对。丹参活血祛瘀、通经止痛。现代研究表明,其活性成分丹参酮 II A 在高脂饮食喂养的 LDLR^{-/-}动脉粥样硬化小鼠模型中可增强巨噬细胞胞葬功能,促进凋亡细胞清除^[44],桃仁与大黄配伍则可通过调控血小板活化、补体与凝血级联等通路发挥抗凝血、抗血栓作用^[45]。

宣散郁热,常于化痰祛瘀之中佐以透散之品。痰瘀得清,脉道通畅,郁火乃有透散之机,此时可佐柴胡、升麻、葛根等引郁热从气分外透。若郁热深伏、气机壅闭,可取升降散之意,以僵蚕、蝉蜕升散,大黄、姜黄降泄,使郁火得以透散。

临证当辨痰瘀之偏重。痰浊偏盛者,症见胸闷如窒、苔厚腻、脉滑,瓜蒌酌情加量,佐胆南星、竹茹、枳实;瘀血偏重者,症见痛处固定如针刺、舌紫暗有瘀斑、脉涩,酌情加量丹参,佐莪术、水蛭、土鳖虫;痰瘀并重者,两法同用,酌加山楂、泽兰。瓜蒌薤白半夏汤联合血府逐瘀汤治疗不稳定型心绞痛,在改善心绞痛症状、心电图表现及血脂、超敏 C 反应蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) 等方面有临床观察报道^[46],但该研究未直接评估斑块影像学或胞葬标志物,尚不能得出“稳定斑块”或“修复胞葬”的结论。

3.3 毒损心络期:化解毒邪,通络透邪

毒损心络期胞葬功能几近丧失,DAMPs 爆发性释放,巨噬细胞焦亡、凋亡,坏死核心扩大,斑块趋于破裂。此期见于疾病晚期,多因痰火瘀结迁延日久,

或反复发作、正气渐衰,毒邪内生。症见突发剧烈胸痛、痛引肩背、冷汗淋漓、四肢厥冷、舌紫暗、脉沉迟或结代,病情危重。治当化解毒邪、通络透邪,旨在恢复胞葬功能。上述临床表现高度提示急性冠脉综合征,甚至心源性休克,属于急危重症。临床遇此情况,首要任务是立即启动急诊急救流程,进行心电图、肌钙蛋白等检查,并严格遵循现行指南进行抗血小板、抗凝、再灌注及循环支持治疗。本文提出的清热解毒、虫类通络等思路,仅在生命体征稳定后,作为中西医协同治疗的一部分,在严密监护下辨证酌用,严禁以此替代或延误现代医学的急救措施。在急救处理和生命支持措施到位后,化解毒邪常用金银花、连翘。金银花甘寒清透,清热解毒;连翘苦寒清泄,清热解毒、消肿散结,两者一透一泄,相须为用。黄连、黄芩亦常用,相伍可增强清热泻火解毒之力。

毒邪深伏心络,非一般清热解毒所能及,必佐以通络透邪之品。临证常用地龙、水蛭。地龙咸寒,清热通络;水蛭咸苦平,破血通经、逐瘀消癥。两者相合,可搜剔络脉、透邪外出。补阳还五汤重用黄芪益气托毒,配伍地龙、川芎等活血通络,使气足络通、毒有外出之路。当归多糖可促进造血、调节免疫^[47]。地龙提取物可抑制血小板聚集,改善微循环^[48];水蛭素为特异性凝血酶抑制剂,可抗凝、抗血栓,改善血液流变学^[49]。

临证当权衡毒邪深浅与正气盛衰。毒热炽盛者,症见胸痛剧烈、发热、烦躁、舌绛、脉数,加黄连、黄芩、栀子;毒瘀互结者,症见痛处固定不移、舌紫暗有瘀斑、脉涩,加水蛭、虻虫、土鳖虫;毒损及阴者,症见口干咽燥、舌红少苔、脉细数,合增液汤滋阴解毒,防苦寒伤阴;正气大亏者,症见神疲乏力、气短懒言、脉细弱无力,黄芪可酌情加量以益气托毒,配当归养血和营,取补阳还五汤之意。四妙勇安汤以金银花、玄参清热解毒,当归活血养血,甘草和中解毒,清补兼施,为治疗毒损心络的代表方。四药合用,清热解毒不伤阴、活血养血不助热,尤宜热毒内盛而阴血已伤之证。

化解毒邪与通络透邪相合,可使毒邪得解、脉络得安,郁火或可得以透散。临床报道显示,四妙勇安汤加减治疗不稳定型心绞痛,在常规西药治疗基础

上可减少心绞痛发作,改善心电图,降低血脂及炎症因子水平^[50]。水蛭、虻虫、土鳖虫、地龙等破血通络药药性峻猛,易与阿司匹林、P2Y₁₂受体抑制剂、抗凝药物等西药发生相互作用,显著增加出血风险。临床应用时需充分评估凝血功能、肝肾功能,密切监测有无出血倾向,如皮肤瘀斑、牙龈出血、黑便等,并在经验丰富的中医师指导下谨慎使用,切勿自行联用。

4 小结

本文基于“火郁发之”理论,对易损斑块炎症消退障碍的中医病机进行梳理,认为痰瘀、郁火分别与凋亡细胞堆积及持续性炎症状态相关,而胞葬功能障碍是“火郁不发”在细胞层面的关键环节。病机演变可概括为气郁化火、痰火瘀结、毒损心络3个阶段,三者可重叠并见,与胞葬功能的代偿、受损及失代偿状态相关。治法上相应确立调畅气机、清除痰瘀、化解毒邪三层策略,核心在于给邪出路,使郁火透散。

三期划分是基于病机演变主线的概括,临床转化尚面临若干问题。气郁化火阶段为截断病势的关键时期,然该期缺乏特异性临床表现,常规检查往往难以发现明显异常,如何建立有效的早期判别体系,尚需进一步探索。临床实际中三期常并见而非线性传变,辨治须以主证为纲,分清标本缓急。“发之”法在毒损心络期的应用须以现代医学急救为先,相关方药仅可在生命体征稳定后辨证酌用。

从病机演变来看,气郁化火为始动环节,此时炎症初始激活,胞葬尚处代偿,若能及时透散郁热,则可截断病势。若失治误治,郁火燔灼津液、迫血成瘀,痰瘀搏结,郁火内伏,凋亡细胞堆积释放 DAMPs,炎症获得自我维持能力,胞葬功能显著受损,表现为 MerTK 下调及吞噬信号转导受阻。痰瘀郁火蕴结日久,化生毒邪,毒损心络,DAMPs 大量释放,诱导巨噬细胞焦亡、凋亡,致使胞葬功能几近丧失,终致斑块溃破、胸痹暴作,此与胞葬功能由代偿至失代偿的演变规律相合。治疗上当分期论治:气郁化火期以透散郁热为主,截断病势于萌芽;痰火瘀结期清化痰瘀与透散郁热并行,阻断炎症发展;毒损心络期化解毒邪、通络透邪,但须以急救为前提,不可延误现代医学救治。

本文所引证据尚存在层级差异:临床研究多为小样本观察,以症状、心电图及血脂、hs-CRP 等替代终点为主,鲜有直接评估斑块影像学或胞葬标志物的报道;动物实验与细胞实验为机制推论提供了线索,但部分模型非动脉粥样硬化,结论外推需谨慎。后续研究可围绕核心方药开展胞葬相关通路的机制探索,以及火郁证客观化判别指标的临床研究。

参考文献

- [1] Libby P. The changing landscape of atherosclerosis[J]. *Nature*, 2021, 592(7855): 524–533.
- [2] Adachi Y, Grogan A, Kawakami R, et al. Recent advances in single-cell analysis of atherosclerotic plaque biology[J]. *JMA Journal*, 2026, 9(1): 24–37.
- [3] Pandit R, Hillman H, Williams J W, et al. More than a cleanup crew: the expanding biology of efferocytosis[J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2026, 46(2): e323211.
- [4] Kumar D, Pandit R, Yurdagul A Jr. Mechanisms of continual efferocytosis by macrophages and its role in mitigating atherosclerosis[J]. *Immunometabolism*, 2023, 5(1): e00017.
- [5] Vrints C, Andreotti F, Koskinas K C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes[J]. *European Heart Journal*, 2024, 45(36): 3415–3537.
- [6] 吴茜, 李兰兰, 曹琳琳, 等. 基于数据挖掘的痰瘀同治法治疗动脉粥样硬化的用药规律[J]. *中国医药导报*, 2023, 20(6): 119–122, 144.
- [7] 王靖怡, 高嘉良, 王阶. “火郁发之”探微[J]. *中医杂志*, 2019, 60(13): 1081–1084.
- [8] 李子贇, 胡镜清, 王传池, 等. 冠心病“热化”病机辨治探微[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2019, 21(10): 2009–2012.
- [9] 姜楠, 宁美, 常诚. 翁维良基于“解郁”治疗心血管疾病经验[J]. *中医杂志*, 2019, 60(5): 370–372.
- [10] 王国为, 许伟明, 胡镜清. 清代名医何梦瑶论痰及治疗胸痹心痛类病证之特色探析[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2022, 24(12): 4627–4632.
- [11] 李国祥, 胡镜清. 冠心病痰瘀互结化热阶段方药初探[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2022, 24(10): 3678–3683.
- [12] 秦楚峰, 夏梦幻, 杨丹倩, 等. 试从“七郁”病机论冠心病的发病机制[J]. *中医杂志*, 2021, 62(18): 1594–1597.
- [13] Veneziano F A, Cocco N, Gentile F, et al. Plaque progression and rupture in obstructive coronary artery disease: a review of current imaging modalities[J]. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, 2026, 27(4): 48015.
- [14] 贾静芸, 陈步星. 冠状动脉内光学相干断层成像评价冠状动脉斑块易损特征与中医体质的关系[J]. *现代中西医结合杂志*, 2024, 33(16): 2207–2211.
- [15] Shu L X, Cao L L, Guo X, et al. Mechanism of efferocytosis in atherosclerosis[J]. *Journal of Molecular Medicine*, 2024, 102(7): 831–840.
- [16] Yang X, Zhang X, Tian Y R, et al. Srsf3-dependent APA drives macrophage maturation and limits atherosclerosis[J]. *Circulation Research*, 2025, 136(9): 985–1009.
- [17] Adkar S S, Leeper N J. Efferocytosis in atherosclerosis[J]. *Nature Reviews Cardiology*, 2024, 21(11): 762–779.
- [18] Zhang J, Chang J, Chen V, et al. Oxidized LDL stimulates PKM2-mediated mtROS production and phagocytosis[J]. *Journal of Lipid Research*, 2025, 66(5): 100809.
- [19] De Meyer G R Y, Zurek M, Puylaert P, et al. Programmed death of macrophages in atherosclerosis: mechanisms and therapeutic targets[J]. *Nature Reviews Cardiology*, 2024, 21(5): 312–325.
- [20] Zhang Y, Cao Z Z, Jia H H, et al. Immune checkpoint inhibitor induces cardiac injury by impairing efferocytosis of macrophages via MerTK cleavage[J]. *International Immunopharmacology*, 2025, 150: 114263.
- [21] Liu Q, Cheng Z H, Wu T, et al. Yin-Yang 1/neural precursor cell-expressed developmentally downregulated 4-like axis suppresses Mer tyrosine kinase-mediated macrophage efferocytosis to exacerbate atherosclerosis via triggering pyroptosis[J]. *Journal of the American Heart Association*, 2026, 15(1): e039855.
- [22] Yang J, Zhang B X, Zhao F M, et al. Ertugliflozin attenuates atherosclerosis in nondiabetic ApoE^{-/-} mice by upregulating ABCA1 and LDLR via the PPAR γ /LXR α pathway[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 2025, 1871(7): 167927.
- [23] Shen X L, Chen Y S, Yu L L, et al. Berberine improves ox-LDL-induced macrophage efferocytosis dysfunction and alleviates inflammation via the PPAR γ /LXR α pathway[J]. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 2025, 267(2): 185–201.
- [24] Tang S H, Lu C H, Meng Z Y, et al. USP22 enhances atherosclerotic plaque stability and macrophage efferocytosis by stabilizing PPAR γ [J]. *Communications Biology*, 2025, 8: 678.
- [25] Li C F, Wang Z M, Yang Y K, et al. Pro-resolving lipid mediators in diseases: exploring the molecular basis and clinical implication[J]. *Molecular Biomedicine*, 2026, 7(1): 1.
- [26] Rodrigues-Diez R, Ballesteros-Martinez C, Moreno-Carriles R M, et al. Resolvin D2 prevents vascular remodeling, hypercontractility and endothelial dysfunction in obese hypertensive mice through modulation of vascular and proinflammatory fac-

- tors[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2024, 174: 116564.
- [27] Vidal-Gómez X, Vergori L, Dubois S, et al. NLRP3, conveyed via extracellular vesicles from metabolic syndrome patients, is involved in atherosclerosis development[J]. *Cell Communication and Signaling*, 2025, 23(1): 284.
- [28] Liu W L, Hardaway B D, Kim E, et al. Inflammatory crosstalk impairs phagocytic receptors and aggravates atherosclerosis in clonal hematopoiesis in mice[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2024, 135(1): e182939.
- [29] Ridker P M, Everett B M, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease[J]. *New England Journal of Medicine*, 2017, 377(12): 1119–1131.
- [30] Weber C, Habenicht A J R, von Hundelshausen P. Novel mechanisms and therapeutic targets in atherosclerosis: inflammation and beyond[J]. *European Heart Journal*, 2023, 44 (29): 2672–2681.
- [31] Qiu S, Liu J H, Chen J M, et al. Targeted delivery of MerTK protein via cell membrane engineered nanoparticle enhances efferocytosis and attenuates atherosclerosis in diabetic ApoE^{-/-} mice[J]. *Journal of Nanobiotechnology*, 2024, 22(1): 178.
- [32] Yin L H, Wang X H, Xiong N, et al. The role of the NF-κB signaling pathway in atherosclerotic plaque rupture and targeted therapeutic strategies[J]. *Biomedicine*, 2026, 14(1): 201.
- [33] Itabe H. Dynamic feature of oxidized LDL in vivo[J]. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 2026, 49(1): 1–10.
- [34] Paramel Varghese G, Folkersen L, Strawbridge R J, et al. NLRP3 inflammasome expression and activation in human atherosclerosis[J]. *Journal of the American Heart Association*, 2016, 5(5): e003031.
- [35] Antonello J, Roy P. Damage-associated molecular patterns (DAMPs) in vascular diseases[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2025, 301(6): 110241.
- [36] Liu X H, Luo P Y, Zhang W Y, et al. Roles of pyroptosis in atherosclerosis pathogenesis[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2023, 166: 115369.
- [37] Baaten C C F M J, Nagy M, Bergmeier W, et al. Platelet biology and function: plaque erosion vs. Rupture[J]. *European Heart Journal*, 2024, 45(1): 18–31.
- [38] 王妍婷, 牛志强, 刘亚男, 等. 柴胡皂苷 d 对 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞炎症的抗炎作用机制[J]. *现代食品科技*, 2025, 41(3): 80–88.
- [39] Wang Y H, Liao Q, Mei X, et al. Synergistic effects of notoginsenoside R1 and saikosaponin B2 in atherosclerosis: a novel approach targeting PI3K/AKT/mTOR pathway and macrophage autophagy[J]. *PLoS One*, 2025, 20(6): e0326687.
- [40] 吴佳, 吴进, 肖凯, 等. 栀子苷调节 PI3K/AKT/mTOR 信号通路在动脉粥样硬化形成过程中对 Th17/Treg 功能的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2024(5): 817–822.
- [41] 黄桐, 赵华云. 柴胡疏肝散合丹参饮对冠心病经皮冠状动脉介入术后伴焦虑抑郁状态气滞血瘀型患者的疗效观察[J]. *广州中医药大学学报*, 2024, 41(7): 1714–1721.
- [42] 吴雪莹, 朱林平, 杜泽珺, 等. 于志强基于“郁滞论”运用栀子豉汤经验[J]. *湖北中医杂志*, 2025, 47(11): 24–27.
- [43] 陈钰璿, 何莹莹, 胡凯, 等. 瓜蒌类外泌体囊泡防治动脉粥样硬化的作用及机制[J]. *中国组织工程研究*, 2026, 30(7): 1768–1781.
- [44] Wang J R, Zhang Y F, Feng X T, et al. Tanshinone II A alleviates atherosclerosis in LDLR^{-/-} mice by regulating efferocytosis of macrophages[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2023, 14: 1233709.
- [45] 朱琳, 刘莹, 申洁, 等. 基于功效实验-网络药理学-HPLC 探讨大黄-桃仁配伍活血化瘀的物质基础及分子作用机制[J]. *药科学报*, 2024, 59(7): 2126–2134.
- [46] 赵俊. 血府逐瘀汤联合瓜蒌薤白半夏汤治疗冠心病心绞痛的疗效及对血脂情况的影响[J]. *基层医学论坛*, 2023, 27(23): 114–116, 141.
- [47] 杨玥, 王欣, 刘富仙, 等. 当归多糖的提取纯化及其结构和活性的研究进展[J]. *中国医药导刊*, 2024, 26(10): 989–1001.
- [48] 吴娅丽, 马韞楠, 杜守颖. 中药地龙抗血栓活性研究进展[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(6): 3015–3018.
- [49] 杨光唯, 来集富, 卢惟钦, 等. 水蛭素治疗深静脉血栓形成后综合征的临床研究[J]. *中药材*, 2016, 39(3): 663–665.
- [50] 周剑如, 袁凯, 凌金涛, 等. 基于热毒瘀阻理论探讨四妙勇安汤治疗老年不稳定型心绞痛的临床效果[J]. *中国社区医师*, 2025, 41(35): 76–78.

(本文编辑 苏 维)