



文献综述

浅探“脾病，脉道不利”与淋巴管功能障碍在动脉粥样硬化发病中的关系

杜敏，冯骁腾，张一凡，李斯锦，王佳柔，刘萍

上海中医药大学附属龙华医院心病科

摘要：近年来，由动脉粥样硬化（AS）引起的心脑血管疾病发病率和死亡率逐年升高。中医学认为 AS 的发生与脾功能障碍密切相关，“脾病，脉道不利”是 AS 形成的关键机制；现代研究证实淋巴管功能障碍会导致 AS 发生，淋巴管生理功能与“脾主运化”的生理功能具有相似之处。本文将结合“脾病，脉道不利”的理论与淋巴管功能障碍探讨 AS 的病因病机及发病机制，探讨淋巴管与脾“运”功能之间的密切联系，为中医药防治动脉粥样硬化性疾病提供新的思路。

关键词：动脉粥样硬化；脾病；脉道不利；免疫炎症

通讯作者：刘萍：liuping0207@126.com



Received: 20 September 2022 Revised: 11 October 2022 Accepted: 28 October 2022



前言

动脉粥样硬化 (Atherosclerosis, AS) 是多种心脑血管疾病发病的重要基础病变，AS 以血管壁发生脂质沉积和炎症浸润为主要特征，形成过程中多种炎症因子和免疫细胞通过相关机制参与其中，调节免疫炎症反应干预 AS 发展逐渐成为心血管领域的研究热点。^[1] 中医学认为 AS 属本虚标实之证，病变在脉，病源在心，AS 形成与虚、痰、瘀等多种病理因素有关，^[2] “脾病”是虚、痰、瘀形成的核心机制。脾病，包括“脾实”和“脾虚”，AS 形成可主要归结为“脾实脉道不通”和“脾虚脉道不利”两方面。^[3-6] 因此，本文将基于“脾病，脉道不利”探讨 AS 的发病与免疫炎症之间的关系，为从脾论治 AS 提供相应的理论依据。

1. “脾病”与 AS 的形成

1.1 “脾实”痰瘀阻滞，脉道不通则生 AS

脾主运化，包括主“运”和主“化”两方面，

中医“脾”除有消化系统功能外，还涉及免疫、内分泌、循环等多个系统的功能。^[7] 《素问·经脉别论篇》言：“饮入于胃，游溢精气，上输于脾，脾气散精，上归于肺，通调水道，下输膀胱，水精四布”，脾化得正将饮食水谷转化为精微物质和津液，上输于肺，通过宣发和肃降功能布散全身，充养·五脏之气，滋养全身；浊液则通过三焦运送至肾和膀胱，排出体外，在这一过程中“脾”上腾下达，维持机体水液代谢平衡。《圣济总录·脾藏门》中有“脾实”和“脾虚”的专篇记载。^[8] 脾实，湿热、痰瘀、饮食壅滞于脾，日久阻滞气机，痰瘀阻脉，损伤脉道，日久脉损之处脂浊痰邪壅滞益甚，血管内有形斑块形成，最终引起动脉管腔的狭窄。^[9]

1.2 “脾虚”气血不足，脉道失濡则生 AS

脾与脉关系密切，脾为太阴，“其德为濡”，脉为血府，“血主濡之”，《灵枢·经脉》曰：“谷入于

胃，脉道以通，血气乃行”，饮食水谷在脾胃的作用下，化生气血，滋养“脉道”，维持其通畅，脉道充盈是保证脉结构和功能正常的基础。《素问·太阴阳明论》中记载“脉道不利”为脾虚气血不足，脉不得濡，脉道涩滞，气血运行不畅，则脉道不利，《灵枢·天年》言：“血气虚，脉不通”。

“脾主肌肉”，脾能够管理肌肉形态，使肌肉发挥其正常生理功能，此处所言肌肉不仅包括骨骼肌软组织，还包括平滑肌、心肌等。^[10] 现代研究发现脾与血管平滑肌细胞密切相关：脾气虚证大鼠血管平滑肌细胞线粒体超微结构比正常大鼠明显减少，并有血管平滑肌细胞的增殖和凋亡。^[11,12] 脾虚日久，脾主肌肉功能失常，血管平滑肌运动减弱或弹性下降，导致血运减缓，局部循环障碍，不能及时转运脉中痰浊杂质，久之则形成 AS。^[13]

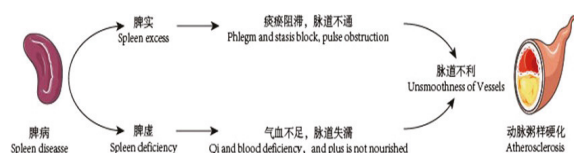


图 1 脾病与 AS 关系示意图

2. 淋巴管与 AS 的关系

AS 的病位在脉，随着对中医学“脉”的研究逐渐深入，“脉”不仅代表循环系统中的血管，其与淋巴管之间的关系十分密切。

心脏淋巴管于胎儿早期发育完成，^[14] 由淋巴管内皮细胞 (Lymphatic endothelial cells, LECs) 组成。心的淋巴主要经左、右淋巴干引流汇入淋巴结，淋巴管能从组织中收集富含蛋白质的渗出液并运输到血液循环。^[15-17] 淋巴系统和免疫系统的功能密切相关，淋巴管积极参与免疫细胞的运输和适应性免疫，对心肌组织液和炎性细胞的引流能使心肌内环境维持在平衡状态，若淋巴管功能减弱可能会导致内环境失衡，使机体相应产生不同程度的炎症反应和免疫反应。

AS 是炎症免疫疾病，以脂质聚集、免疫细胞浸润和纤维脂肪斑块形成为主要特征，^[18]

沉积的脂质常被认为是驱动炎症反应的信号，募集单核细胞分化为巨噬细胞，吞噬脂质形成泡沫细胞，并分泌相关细胞因子及趋化因子，促进免疫 (淋巴) 细胞的浸润与活化。^[19] 淋巴管对免疫细胞的输送、炎症反应的调控具有重要意义，异常的淋巴管增生及重塑可能是各种慢性炎症反应持续加剧的主要原因之一。^[20] 淋巴管参与 AS 的形成过程，有研究显示，^[21] 动脉硬化发生，血管受损释放多种因子促使血管和淋巴管新生，炎性细胞和细胞因子通过新生淋巴管被输送至淋巴结再次被激活，而后又经循环被输送至血管受损处；与此同时，活化的中性粒细胞释放血管活性因子，使血管通透性增加，更多的脂质聚集于血管受损部位并超过淋巴管的转运及重吸收能力，导致淋巴瘀滞，淋巴管代偿性增生及重塑，炎性细胞和细胞因子的功能被放大，最终血管发生粥样硬化、内膜增生和重构等病理变化，加快 AS 的病理发展过程。^[21,22] 因此，脂质沉积，痰瘀互结，引起“脉道不利”，影响淋巴管的正常循环，激活并放大机体的免疫炎症反应，最终诱导 AS 发生。

3. 脾运与淋巴管的关系

中医治病重视整体观念，气血阴阳兼顾，对于脾虚痰瘀证的 AS 以健脾益气、化痰通脉为主要治疗原则。《医宗必读》言：“脾为生痰之源，治痰不理脾胃，非其治也”，治病求本，健脾防治 AS 既从源头上阻断痰湿的生成，又化已成之痰湿，使痰无由生，湿无所聚。现代研究表明，健脾祛痰化痰中药对 AS 性疾病治疗具有显著疗效，健脾益气、化痰通脉能有效减小动脉粥样斑块面积、减轻管壁脂质沉积，抑制血栓形成及粥样斑块的形成、改善心肌功能。^[23, 24] 一方面健脾化痰祛湿，洁净脉府积滞；另一方面，脾生理功能正常，主肌肉的作用正常，有助于维持血管平滑肌的正常功能，脾旺气血充足，脉道得濡。因此，从脾论治 AS 能清脉与护脉兼顾，从而延缓 AS 进展。

脾作为人体内最大的免疫器官，是免疫反应的主要场所。^[25] AS 斑块的发生和进展涉及单核细胞从骨髓和脾脏迁移到血液循环，然后进入

动脉壁。^[26] 现代研究证明高胆固醇血症、炎症以及感染引发 AS 的过程其本质都是机体进行免疫反应的过程。脾虚免疫功能下降,是 AS 形成重要因素之一,脾虚者的细胞免疫功能显著下降。^[27] 健脾化痰法可激活自噬,恢复脾功能的同时加强巨噬细胞自噬作用,^[28] 增加血管内胆固醇的清除率。

研究发现四君子汤能调节机体免疫、改善气血生化乏源以及健运失调的病理状态。^[29,30] 益脉颗粒(黄芪、党参、白术、清半夏、瓜蒌、茯苓、桃仁、红花、炙甘草)治疗 AS 小鼠后,小鼠血脂水平下降,血清肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF- α)及白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)水平降低,表明健脾化痰中药能减轻血管内炎症,改善机体内环境,干预动脉粥样硬化斑块形成。^[31] 中药健脾通脉方(黄芪、党参、茯苓、白术、甘草)能抑制 ApoE^{-/-} 小鼠血管平滑肌细胞的表型转化从而干预动脉粥样硬化进展。^[32] 此外,临床常用补益脾气中药党参、黄芪、白术等或其活性成分也具有降低血脂、抑制炎症因子产生、调节免疫的作用,能保护心肌细胞,进而起到保护血管内皮细胞、改善动脉粥样硬化的作用。^[33-35]

目前中药抑制淋巴生成方面的研究较少,研究范围大多集中在中药抑制淋巴管生成抗肿瘤等方面,^[36,37] 在治疗 AS 时也将动脉粥样硬化斑块看作一种发生在血管壁上的微观“肿瘤”,重视气血调理,治以理气通脉,活血化瘀。本课题组前期应用桃仁红花煎对高脂饮食喂养 ApoE^{-/-} 小鼠进行实验研究^[38] 发现,中药复方可降低 AS 模型动物的血脂水平,稳定斑块,保护血管内皮细胞,减少小鼠心房淋巴管含量和纵膈淋巴结 T 细胞含量,表明活血化瘀,清除脉中积滞可能改善机体免疫,抑制心脏淋巴管增生及重塑,减少淋巴管输送至淋巴结的免疫细胞数量,抑制局部受损血管处炎症因子及免疫细胞的分泌和积聚。因此,健脾祛瘀、活血通脉法减轻免疫炎症反应的方法可能成为防治 AS 的重要途径。

总结

AS 基本病机为痰瘀互结,脉道不利,病理、

改变的关键因素为“虚、痰、瘀”。脉道不利,淋巴管循环障碍加剧免疫炎症反应则诱发 AS 的发生。中医学提倡“未病先防,既病防变”,对于 AS 未成者予益气健脾,保障血管、心肌正常功能;已成者则治病求本,虚实兼顾,一方面健脾顾护血脉,另一方面健脾化痰祛瘀,荡涤血脉中的痰浊瘀滞之邪,从多角度、多维度减缓 AS 进展。目前对 AS 脾虚产生的免疫炎症机制研究较多,但对于中药抗 AS 的作用靶点及调控心脏淋巴管增生重塑的研究尚且不足,因此,还需要加强相关方面的研究,为中药抗防治脉粥样硬化相关疾病提供更充足的理论支持。

致谢

本研究由国家自然科学基金 (No. 81873117; 82074200) 资助。

References

1. Neele AE, Van den Bossche J, Hoeksema MA, de Winther MP. Epigenetic pathways in macrophages emerge as novel targets in atherosclerosis. *Eur J Pharmacol.* 2015;763 (Pt A):79-89.
2. Li XP, Xu ZX, Xu J, Song XY, Wang YQ. Study on the correlation between different TCM syndromes and risk factors in patients with coronary heart disease. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy.* 2019;34(6):2717-20. (in Chinese)
3. Feng XD, Dong X, Wang Y, Pang LL. Literature review on the mechanism of treating atherosclerosis from spleen based on the theory of “spleen deficiency generates phlegm”. *Jiangsu Journal of Traditional Chinese Medicine.* 2021;53(2):69-71. (in Chinese)
4. Zhang HY, Min DY, Jia LQ, Yang GL. Exploration of spleen diseases leading to “unsmooth vessels” based on macrophage foam. *World Chinese Medicine.* 2017;12(5):1000-3. (in Chinese)
5. Jia LQ, Zhang N, Song N, Zhang HY, Yang GL. Modern biological basis on coronary heart

- disease (CHD) of phlegm turbidity and blood stasis syndrome from unsmoothness of vessels. Journal of Zunyi Medical University. 2015; 38(4):337-40. (in Chinese)
6. Cao HM, Song N, Jia LQ, Zhang HY, LV XM, Chen N, et al. Exploration of the scientific connotation of AS caused by “unsmoothness of vessels” of spleen disease based on mitochondrial homeostasis imbalance. Chinese Journal of Basic Medicine in Traditional Chinese Medicine. 2020;26(05):635-7. (in Chinese)
7. He J, Zhou L, Chen JX, Zhao HB, Ding XF. A research progress on spleen deficiency syndrome of traditional Chinese medical science. Jilin Journal of Traditional Chinese Medicine. 2015;35(1):103-7. (in Chinese)
8. Zhao J. General records of holy universal relief. Beijing: People's Medical Publishing House;1962. (in Chinese)
9. Liu ZY, Jin S, Hou MQ, Guo YP, Wang C, Zhu AS. Discussion on atherosclerosis based on the spleen-phlegm-lipid correlation theory. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy. 2019;34(10):4702-4. (in Chinese)
10. Sun YX. Understanding of the “spleen main muscle” and its clinical application. Chinese Journal of Basic Medicine in Traditional Chinese Medicine. 2018;24(5):710-2. (in Chinese)
11. Liu HP, Hou YM, Chang XF, Wang SL. Study on ultrastructure of vascular smooth muscle in rats with spleen Qi deficiency. Journal of Chinese Electron Microscopy Society. 1991;(4):383-4. (in Chinese)
12. Change L, Zhang LD, Ma XD, Fu CZ. Influence of expression on PDGF, in vascular smooth muscle cells of spleen-deficiency syndrome rats by totifying spleen Qi herbals. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine. 2011;29(5):1093-4. (in Chinese)
13. Chen SW, Wen ZL, Lin XZ. Discussion on the function of “the spleen nourishing the muscles” in related diseases. Journal of Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine. 2021;33(1):7-9. (in Chinese)
14. Riquet M, Brière J, Dupont P, Pennhouat G, Hidden G. The embryonic and early fetal development of the lymphatics of the heart and lungs in humans (25.6.93). Surg Radiol Anat. 1993;15(4):369-70.
15. Norman S, Riley PR. Anatomy and development of the cardiac lymphatic vasculature: Its role in injury and disease. Clin Anat. 2016;29(3):305-15.
16. Aspelund A, Robciuc MR, Karaman S, Makinen T, Alitalo K. Lymphatic system in cardiovascular medicine. Circ Res. 2016;118(3):515-30.
17. Vuorio T, Nurmi H, Moulton K, Kurkipuro J, Robciuc MR, Ohman M, et al. Lymphatic vessel insufficiency in hypercholesterolemic mice alters lipoprotein levels and promotes atherogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014;34(6):1162-70.
18. Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. Nat Immunol. 2011; 12(3):204-12.
19. Schaftenaar F, Frodermann V, Kuiper J, Lutgens E. Atherosclerosis: the interplay between lipids and immune cells. Curr Opin Lipidol. 2016; 27(3):209-15.
20. Alitalo A, Detmar M. Interaction of tumor cells and lymphatic vessels in cancer progression. Oncogene. 2012;31(42):4499-508.
21. Xu XS, Lin HL, Lv HX, Zhang M, Zhang Y. Adventitial lymphatic vessels -- an important role in atherosclerosis. 2007;69(6):1238-41.
22. Ju WH, Wang HY. The relationship of vascular endothelial growth factor-C and vascular diseases. Advances in Cardiovascular Diseases. 2017;38(1):34-8. (in Chinese)
23. Liu XY, Lu ZZ. National top Chinese physician Professor Zhizheng Lu in treatment of chest obstruction (coronary heart disease) from spleen-stomach. Journal of Hunan University of Chinese Medicine. 2015;35(7):1-4. (in Chinese)

24. Zhang Y, Ding J, Wang Y, Feng X, Du M, Liu P. Guanxinkang Decoction Attenuates the Inflammation in Atherosclerosis by Regulating Efferocytosis and MAPKs Signaling Pathway in LDLR^{-/-} Mice and RAW264.7 Cells. *Front Pharmacol.* 2021;12:731769.
25. Wu PT, Yang N, Liu M, Guo DM, Xie LY, Yu H, et al. Relationship between splenic function and coronary artery disease. *Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio-/Cerebrovascular Disease.* 2012;10(1):85-7. (in Chinese)
26. Zhao G, Yang W, Wu J, Chen B, Yang X, Chen J, et al. Influence of a coronary artery disease-associated genetic variant on furin expression and effect of furin on macrophage behavior. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(8):1837-44.
27. Zhang JH, Zhu AS. Discussion on atherosclerosis from the perspective of spleen qi-deficiency. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy.* 2015;30(2):353-5. (in Chinese)
28. Gao XY, Zhang Z, Wang Y, Liu Y, Kong DZ, Meng FL, et al. Exploring the relationship between macrophage autophagy and atherosclerosis based on the theory of spleen deficiency generating phlegm. *Journal of Traditional Chinese Medicine.* 2017;58(22):1902-5. (in Chinese)
29. Li HY, Wang J, Gao TF, Fan ZQ, Li L, Li Y. Experimental study on the correlation between spleen deficiency and lymphatic immunity. *Journal of Changchun University of Traditional Chinese Medicine.* 2007;(5):16-7. (in Chinese)
30. Liao LL, Luo AX, Tang GY, Li M, Han YR, Xu H. Effect of Sijunzi-tang on rhubarb-induced spleen deficiency in mice. *Journal of Guangdong Pharmaceutical University.* 2013;29(2):202-5. (in Chinese)
31. Guan L. Study on the therapeutic mechanism of Yimai granule in treating atherosclerosis [dissertation]. China: Liaoning University Of Traditional Chinese Medicine; 2019. (in Chinese)
32. Li JS. Experimental study on improving atherosclerosis by treating phenotypic transformation of vascular smooth muscle from spleen theory [Thesis]. China: Liaoning University Of Traditional Chinese Medicine; 2020. (in Chinese)
33. Gao Q, Li SN, Lin Q. Effects of Huangqi [Astragali radix, 黄芪] and Dangshen [Codonopsis radix, 党参] on calcium transients in myocardial cells of heart failure model mice. *Journal of Traditional Chinese Medicine.* 2017;58(16):1408-11. (in Chinese)
34. Chen BB. Progress in pharmacological research of Rhizome Atractylodis macrocephala. *Nei Mongol Journal of Traditional Chinese Medicine.* 2012;31(10):101-2. (in Chinese)
35. Zeng GA, Chen YY, Li B, Wu QH. The effect of astragalus polysaccharide on the function of endothelial cells of in rabbits with atherosclerosis. *Chinese Journal of Integrative medicine on Cardio-/Cerebrovascular Disease.* 2010;8(10):1206-8. (in Chinese)
36. Li MQ, Zheng HX, Li JB, Feng KJ. Study on the effect of shenmai injection on lymphangiogenesis. *Acta Chinese Medicine and Pharmacology.* 2009;37(3):26-7. (in Chinese)
37. Xu YY. The clinical study of shen qi jian wei tang combined with chemotherapy in gastric cancer patients inhibition of VEGF-C [Thesis]. China: Nanjing University Of Chinese Medicine; 2010. (in Chinese)
38. Wang YR, Jia QY, Zhang YF, Wei J, Liu P. Taoren Honghua drug attenuates atherosclerosis and plays an anti-inflammatory role in ApoE knock-out mice and RAW264.7 cells. *Front Pharmacol.* 2020;11:1070.

บทความปริทัศน์

สำรวจแนวคิดความสัมพันธ์ระหว่างโรคของม้ามภาวะหลอดเลือดติดขัดกับการเกิดพยาธิสภาพของ ท่อน้ำเหลืองโรคหลอดเลือดแดงแข็ง

ศุ์ หมิน, เฟิง เซียวเถิง, จาง อี้ผาน, หลี่ ซื่อจิน, หวาง เจียโร่ว, หลิว ผิง

แผนกโรคหลอดเลือดหัวใจ มหาวิทยาลัยการแพทย์จีนเซี่ยงไฮ้สังกัดโรงพยาบาลหลงหัว

บทคัดย่อ: ในช่วงไม่กี่ปีที่ผ่านมา การเจ็บป่วยและเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดสมองที่เกิดจากภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (AS) มีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นทุกปี โดยการแพทย์แผนจีนเชื่อว่าการเกิด AS นั้นสัมพันธ์อย่างใกล้ชิดกับความผิดปกติของม้าม และแนวคิดเรื่อง "โรคม้าม ส่งผลต่อหลอดเลือดติดขัด" นั้นยังถือเป็นกลไกสำคัญต่อการเกิด AS ขึ้นอีกด้วย โดยจากงานวิจัย ณ ปัจจุบันนั้น เป็นที่แน่ชัดว่าความผิดปกติของท่อน้ำเหลืองสามารถนำไปสู่การเกิด AS ได้ อีกทั้งหน้าที่ทางสรีรวิทยาของท่อน้ำเหลืองและม้าม ในทางแพทย์แผนจีนซึ่งมีคำกล่าวที่ว่า "ม้ามทำหน้าที่เป็นตัวขับเคลื่อน ขนส่ง เปลี่ยนแปลง" ยังคงมีความคล้ายคลึงกันอีกด้วย บทความนี้ได้รวบรวมและสำรวจทฤษฎีแนวคิดสาเหตุและกลไกการเกิดหลอดเลือดติดขัดจากโรคม้าม และพยาธิสภาพของท่อน้ำเหลือง ต่อโรคหลอดเลือดแดงแข็ง รวมถึงวิเคราะห์และสำรวจความสัมพันธ์อย่างใกล้ชิดระหว่างการทำงานของม้าม ซึ่งหน้าที่เป็นตัวขับเคลื่อน ขนส่ง เปลี่ยนแปลง กับการทำงานของท่อน้ำเหลือง เพื่อให้เกิดแนวคิดการรักษาและป้องกันแนวใหม่ด้วยยาสมุนไพรจีนต่อโรคหลอดเลือดแดงแข็งต่อไป

คำสำคัญ: โรคหลอดเลือดแดงแข็ง; โรคม้าม; หลอดเลือดติดขัด; ภาวะอักเสบจากระบบภูมิคุ้มกัน

ผู้รับผิดชอบบทความ: หลิว ผิง: liuping0207@126.com



Review Article

Relationship between spleen disease, unsmoothness of vessels and lymphatic vessel dysfunction in the pathogenesis of atherosclerosis

Du Min, Feng Xiaoteng, Zhang Yifan, Li Sijin, Wang Jiarou, Liu Ping

Department of Cardiology, Longhua Hospital Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, China

Abstract: In recent years, the incidence and mortality rates of cardiovascular and cerebrovascular diseases caused by atherosclerosis (AS) have exhibited an increasing trend year by year. According to traditional Chinese medicine, the occurrence and development of AS are closely related to the dysfunction of the spleen; and the critical pathogenic mechanism was the unsmoothness of vessels in spleen disease. Many studies demonstrated that inflammation and immune dysfunction may play a crucial role in the pathogenesis of atherosclerosis. Fortifying the spleen can adjust the level of immune inflammation and delay the progression of AS. This article studied the theory of spleen disease, unsmoothness of vessels and lymphatic dysfunction to explore the etiology and pathogenesis of atherosclerosis as well as the relationship between lymphatic vessels and spleen circulation function. It can provide a theoretical basis for the use of Chinese medicine in the prevention and treatment of atherosclerotic diseases.

Keywords: atherosclerosis; spleen disease; unsmoothness of vessels; immune dysfunction

Corresponding author: Liu Ping: liuping0207@126.com