

基于痰瘀相关理论探讨冠心病脂质浸润机制 及痰瘀同治的研究进展

钟森杰^{1,2,3}, 李静⁴, 王陵军^{1,2}, 陈梓欣^{1,2}, 吴辉¹, 陈洁¹, 方红城⁵, 冼绍祥^{1,2*}

(1. 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405; 2. 广州中医药大学岭南医学研究中心,
广东 广州 510405; 3. 广州中医药大学博士后科研流动站, 广东 广州 510006;

4. 湖南中医药大学中医诊断研究所, 湖南 长沙 410208; 5. 深圳市中西医结合医院, 广东 深圳 518104)

[摘要] 动脉粥样硬化(AS)是冠心病(CHD)的关键病理学基础,脂质浸润则是阐释AS病理机制的经典学说,强调该病的发生发展与脂质代谢异常密切相关,本质是脂质从血浆侵入动脉内膜所引发的病理反应。痰瘀生理同源、病理同病,痰瘀相关是诠释CHD病机特点的基础理论,对揭示CHD脂质浸润机制具有重要指导意义。痰是体内气血津液代谢失常形成的病理产物,是一系列异常表达的脂质物质的总概括,痰浊侵袭心脉,逐渐积蓄而聚集凝结,达到“无形之邪”发展至“有形之邪”的质变,与脂质迁移并沉积于血管内膜的机制相对应,为疾病的启动因素。瘀是痰的延续发展,是血液的流动性下降、凝聚性增高、流变性异常等病理状态的总结,因痰致瘀符合“脂质异常-循环障碍”的病理过程,为疾病的中心环节。痰与瘀互为加剧,胶结不解,既成痰瘀互结之邪,共同致病,为疾病的必然结局。立足痰瘀相关理论,确立痰瘀同治法,研究发现该治法可同步调节血脂、降低血黏度与改善血液循环等,双向兼顾,从根本上截断痰瘀之间互化转归的生物学物质基础,从而发挥显著疗效。

[关键词] 动脉粥样硬化; 冠心病; 脂质代谢; 痰瘀相关; 痰瘀同治

Research advances in mechanism of lipid infiltration of coronary heart disease and simultaneous treatment of phlegm and blood stasis based on phlegm-blood stasis correlation theory

ZHONG Sen-jie^{1,2,3}, LI Jing⁴, WANG Ling-jun^{1,2}, CHEN Zi-xin^{1,2}, WU Hui¹, CHEN Jie¹, FANG Hong-cheng⁵, XIAN Shao-xiang^{1,2*}

(1. the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China;

2. Lingnan Medical Research Center, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China;

3. Postdoctoral Research Station of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China;

4. Diagnosis Institute of Traditional Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China;

5. Shenzhen Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shenzhen 518104, China)

[Abstract] Atherosclerosis (AS) is the key pathological basis of coronary heart disease (CHD), and lipid infiltration is a classical theory to explain the pathological mechanism of AS. The theory highlights that the occurrence and development of AS are closely related to abnormal lipid metabolism, with the essence of the pathological reaction caused by the invasion of lipids into arterial intima from plasma. Phlegm and blood stasis are physiologically homologous and subject to pathological co-existence. Phlegm-blood stasis correlation is the basic theory to explain the pathogenesis characteristics of CHD and has important guiding significance for revealing the mecha-

[收稿日期] 2022-10-17

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82174316,82004293,81973777);冼绍祥岐黄学者工作室;广州市校(院)联合资助项目基础与应用基础研究项目(202201020342);广州市科技局2022年重点研发项目(2060404);深圳市“医疗卫生三名工程项目”(SZZYSM202106006)

[通信作者] * 冼绍祥,主任医师,教授,研究方向为心血管疾病的中医药防治与临床评价,E-mail:zhongfy@126.com

[作者简介] 钟森杰,博士,E-mail:634960445@qq.com

nism of lipid infiltration of CHD. Phlegm is the pathological product of abnormal metabolism of Qi, blood, and body fluid, and a general summary of a series of abnormally expressed lipid substances. Among them, turbid phlegm invades the heart vessels, gradually accumulates, and condenses to achieve the qualitative change from "invisible pathogen" to "tangible pathogen", which corresponds to the mechanism of lipid migration and deposition in the intima of blood vessels, and is the starting factor of the disease. Blood stasis is the continuous development of phlegm, and it is a result of pathological states such as decreased blood fluidity, increased blood coagulation, and abnormal rheology. The fact that blood stasis caused by phlegm accords with the pathological process of "lipid abnormality-circulatory disturbance" and is the central link of the disease. Phlegm and blood stasis aggravate each other and lead to indissoluble cementation. The phlegm-blood stasis combination serves as common pathogen to trigger the disease, which is the inevitable outcome of the disease. Based on the phlegm-blood stasis correlation theory, the simultaneous treatment of phlegm and blood stasis is established. It is found that this therapy can simultaneously regulate blood lipid, reduce blood viscosity, and improve blood circulation, which can fundamentally cut off the biological material basis of the reciprocal transformation between phlegm and blood stasis, thus exerting a significant curative effect.

[Key words] atherosclerosis; coronary heart disease; lipid metabolism; phlegm-blood stasis correlation; simultaneous treatment of phlegm and blood stasis

DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20221126.502

冠状动脉粥样硬化性心脏病简称为冠心病 (coronary heart disease, CHD), 是冠状动脉血管因粥样硬化病变而导致管腔狭窄或阻塞, 从而引发心肌缺血、缺氧或坏死的一类心脏疾病^[1]。CHD 的发生发展以动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 为病理基础, 表现为冠状动脉斑块的形成与增多, 致使冠状动脉管腔狭小、栓塞, 从而引发一系列临床表现^[2]。AS 是多种病理因素共同作用的结果, 目前已形成关于 AS 发病机制的多种理论假说, 对学术界产生重要影响的有脂质浸润学说、炎症学说、损伤反应学说等。其中脂质浸润即为血液中高水平脂质沉积于动脉内膜并诱导结缔组织增生, 致使细胞合成间质增多与血管内膜病理性增厚, 导致斑块形成^[3-4]。目前的研究证据亦表明, 脂质代谢障碍是驱动或加速 CHD 发病的重要因素^[5]。

根据 CHD 的临床特征及病机特点, 中医学将该病归属为胸痹、心痛、真心痛等范畴。经历代医家的阐发, 目前已对 CHD 形成较为统一的病机认识, 病位证素以心脉为主, 又涉及肝、脾、肾等, 病性证素包含气虚、血瘀、痰浊等, 各病性证素常夹杂而非独立存在, 互为因果以构成多要素共存互化的动态演变过程^[6]。近年的 CHD 证候规律研究发现, 血瘀、痰浊为主要实证素, 其相关证候所占比例呈动态增加趋势, 痰瘀同治渐成主要治法^[7-8]。随着中医学现代化发展, 脂质沉积损伤血管内膜并形成斑块, 被视为痰证素的病理表现; 脂质斑块形成后所引发的血液高凝、心肌缺血状态, 则被视为瘀证素的病理表现^[9]。因痰致瘀的中医病机与“脂质沉积-循环功能障碍”的现代医学病理机制具有诸多共性契合之处, 为从中医痰瘀角度阐释脂质浸润的发生与转归机制提供了充足依据。

因此, 本研究系统阐述痰瘀的内在关联、转归趋势, 基于痰瘀相关理论探讨 CHD 脂质浸润的病机特点, 总结中药干预 CHD 脂质浸润的研究进展, 旨在深入揭示 CHD 的病机

制与潜在治疗靶点, 为 CHD 防治提供新思路。

1 痰瘀相关的理论内涵

立足中医学对痰瘀的理论认识, 从生理、病理层面剖析痰瘀的内在关联, 认为痰瘀紧密相关, 体现为同源同病, 系统阐释了痰瘀相关的理论内涵。

1.1 生理上痰瘀同源 若论痰瘀的生理关系, 必先究痰瘀形成的根源。津液失于正常运化, 积聚于体内而凝结为痰, 即痰浊为津液代谢失常的病理产物。血液运行流动不畅, 停滞于体内而蓄积成瘀, 即瘀血为血液代谢失常的病理产物。据此可见, 痰源自津, 津凝则为痰, 瘀本于血, 血滞则成瘀血, 故津血关系是明确痰瘀关系的前提。纵观津液与血液, 虽名字迥然相异、概念有所区别, 然其本质具有共通之处, 即二者同源于水谷精微且相互影响、资生互化, 同属阴液, 故有津血同源一说^[10]。痰浊与瘀血是阴液病变的 2 种表现形式, 二者异中有同, 具有共同的津血同源生理基础, 从而存在难以割裂的内在关联, 痰可生瘀、瘀能化水, 特定条件下可互为转化、并列共存^[11]。从生理角度而言, 基于津血同源理论衍生痰瘀同源认识, 反映痰瘀本质上可谓同源异物, 各自的表现特殊性中蕴含着二者的本源同一性, 概括为一源二歧。

1.2 病理上痰瘀同病 痰浊与瘀血同为阴液不归正化所形成的病理产物与致病因素, 病理上因属阴邪而相互影响, 决定了痰瘀形成之后不仅单独致病, 还可出现由痰致瘀或由瘀致痰的相互衍生, 如浊痰凝聚以致血行不畅, 遂发为瘀; 或血脉瘀阻影响津液输布, 终致痰生^[12]。痰瘀互生互结、缠绵胶着、兼而并见, 痰瘀共同致病于人体, 即为痰瘀同病, 是痰瘀同源的病理性诠释^[13]。痰瘀致病过程中, 二者存在先后、主次差异, 而归结于 CHD 等心系疾病, 更多表现为由痰致瘀的因果病机关系, 即痰为瘀的初期阶段、瘀是痰的延续发展, 但瘀的形成又可作为新致病因素反作用于津液输布流通, 酿湿生痰, 加剧痰病, 如此循环反复不断耗伤生理津血, 构成螺旋

式恶性循环的难治局面,痰瘀互结实为病情恶化的标志^[14]。基于痰瘀同病的病机认识,其本质是相互依存、共同消长的,若临床中仅针对其一治疗,则难以截断其转归演变而无法根除,故此时痰瘀同治成为治疗 CHD 的有效手段。

2 CHD 的脂质浸润病理机制

AS 是 CHD 的发病基础,然而导致 AS 的因素繁杂,且又是渐进性发展过程,其病理机制一直为心脑血管领域的研究重难点。目前以脂质代谢为研究切入点,获得较明晰的结论,即经典的脂质浸润学说,现对其概括阐述。

2.1 脂质代谢紊乱是 AS 发病的病理基础 AS 的病理基础是脂质在血管内膜损伤处沉积并逐步形成斑块,本质是动脉血管对脂质从血液浸润侵袭的病理性反应,故 AS 患者常伴有脂质及脂蛋白的合成、转运、分解代谢异常^[15]。研究显示,部分特定脂类物质与 AS 发病及严重程度密切相关,如血液中高浓度的低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、甘油三酯 (TG) 与载脂蛋白被视为 CHD 的风险因素,高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 虽为介导胆固醇逆向转运的抗粥样硬化脂蛋白,但同样以多种复杂形式参与 AS 病理过程^[16-17]。此外,极低密度脂蛋白 (VLDL) 是转运内源性 TG 的主要形式,且相对富含胆固醇与载脂蛋白 B,其水平上调时将导致 TG 与胆固醇含量的同步增高,使其同样成为诱发血管病变的重要致病因子^[18]。由此可见,脂质代谢紊乱是 CHD 的独立危险因素与早期启动环节。

2.2 血管内膜下低密度脂蛋白 (LDL) 的沉积与修饰是 AS 发展的关键 脂质浸润学说认为,脂质的异常迁移与沉积是始发因素,通过侵袭浸润血管内膜,将启动或加剧斑块形成。传统观点认为胆固醇与胆固醇酯为动脉斑块的主要组成,而近年的进一步研究发现,血管内膜下 LDL 的沉积与修饰是脂质斑块形成的关键步骤。LDL 是运载胆固醇进入组织细胞的脂蛋白,正常条件下以非氧化形式存在,若 LDL 病理迁移至血管内膜下,则易氧化修饰形成氧化型低密度脂蛋白 (ox-LDL),机体启动免疫应答,ox-LDL 聚集于巨噬细胞被吞噬生成泡沫细胞,不断堆积形成 AS 初期的脂质条纹^[19-20]。伴随胶原纤维等外基质的不断增多,脂质被埋于深层而斑块表面形成纤维帽,进一步发展演变至纤维斑块。纤维斑块深层组织坏死、崩解后,崩解物质与脂质混合逐渐形成粥样斑块,出现 AS 的典型病变特征^[21]。概括而言,即当大量 LDL 渗入血管内膜下并产生过量 ox-LDL 时,超过机体承载上限,AS 由此发生发展。

2.3 循环功能障碍是 AS 加剧的必然趋势 脂质作为有形病理产物,渗透进入并黏附于血管壁上,阻塞血管致使管腔狭窄、堵塞,同时在纤维斑块与粥样斑块形成的基础上可发生斑块破裂、斑块内出血、粥样性溃疡等继发性病变,影响血管内环境平衡,改变血液流变学,从而增加血栓形成的危险。现有研究证实,在血液脂质的高水平表达下,血液处于高黏、高聚状态,体现为凝血因子活性亢进,血小板聚集率增高,凝

血时间降低,纤溶系统异常^[22]。脂质异常可刺激血管内皮细胞,诱导炎症介质的异常分泌,从而引发炎症反应,致使血小板黏附与聚集,尤其血小板在血管内损伤处启动生理性止血后形成稳定的血小板血栓^[23]。血栓事件发生后将加剧血管内膜损伤,同时血栓与斑块在内外因素作用下破溃、钙化,多种因素叠加形成复合性斑块,进一步堵塞血管,导致循环功能障碍,心肌缺血性病变更恶化,从而诱发或加剧心前区不适、心绞痛等一系列 CHD 临床症状。

以上即为脂质浸润学说的描述,关于 AS 病理机制还包括炎症反应学说、损伤反应学说、平滑肌突变学说等^[24]。本质上,各类学说并非根本性对立,反而互为补充、密切相关,共同解释 AS 的复杂病理过程。

3 痰瘀相关理论与 CHD 脂质浸润的病机相关性

本质而言,脂质浸润是“脂质斑块-循环障碍-复合病变”的多环节、多层次的复杂病理过程,体现了环环相扣而又层次递进的动态演变特征,与“痰浊结聚-因痰致瘀-痰瘀互结”的病机认识高度趋同。痰瘀相关理论所体现的物质基础内在关联、病理产物共同为患等特性,是对 AS 病理本质的深度概括,有助于从中医学角度充分阐明 CHD 脂质浸润病机特点。

3.1 痰浊结聚为启动因素 CHD 以心脉为主要病位,中医学的脉是气血精微的运行通路,与现代医学血管系统存在解剖形态与生理功能的同一性,因而心脉不利被视为 CHD 等心血管病的基本病理表现之一^[25-26]。基于现代生物学视角,痰以脂质为物质基础,痰的形成发展过程体现着脂质代谢的微观变化,CHD 痰证患者具有更高的血脂表达水平^[27]。脂质侵袭于血管内膜沉积,继而形成斑块、损伤血管的脂质浸润过程,与痰浊黏凝于心脉留而不去,继而凝聚成块、损害心脉的痰阻心脉病机相符合。总结为 CHD 发病不离痰生、脉损的本质,是包括痰在内的病理因素作用下所引发的心脉、血液及其相互关系失调的病理反应^[28]。

结合致病特性、表现形式进一步论证,痰浊结聚与脂质条纹、纤维斑块的形成过程具有共性之处,皆为脏腑功能下降、气血阴阳失调所导致的病理性物质堆积于体内的结果,既是疾病过程衍生形成的病理产物,又是诱发脉道/血管病理改变的致病因素,均有黏腻、浑秽的特性,表现为黏滞重滞、渐蓄胶着、质地稠厚、积存不散等特征。痰浊与脂质蓄积体内是一个慢性积累的量变过程,蕴含着从“无形之邪”到“有形之邪”的状态演绎,在早期仅表现为部分物质代谢异常与血液成分改变,尚不构成强烈致病作用,伴随病理物质过量积聚,渗入沉积于血管系统并形成痰结/斑块的有形致病因子,达到损伤形态结构与扰动生物功能的质变。综上,痰脂的关系,实质上是中西医体系对同一病理状态的不同认知,脂质代谢紊乱导致渗入血管的损害因子,实为痰浊黏滞心脉的微观生物学体现,其后形成的脂质斑块,则为痰浊结聚的病理实体^[29]。以痰浊形成为开端,结聚心脉为进展,痰

的要素以多种形式贯穿 CHD 的病理过程。

3.2 因痰致瘀为中心环节 脂质浸润虽强调脂质代谢对于 CHD 发病的重要性,但基于人是一个有机整体的宏观视角,不能仅从脂质层面孤立地看待病理本质。以脂质沉积与斑块形成初阶,其后所引发的血液流变学改变、血小板活化增强、附壁血栓形成等病变,实际是脂质异常的病理延伸,CHD 恶化加剧的体现^[30]。责之于中医学病机角度,痰浊亦非独立存在的病理产物,其结聚血脉久而滞涩血运,以致气血不调,终生瘀血。国医大师邓铁涛教授是痰瘀相关理论的倡导者,提出 CHD 常表现为痰中夹瘀与痰可致瘀的现象,即痰为瘀形成原因,瘀为痰渐变结果,总结了 CHD 的因痰致瘀病机演变规律^[31-32]。进一步结合现代生物学角度,CHD 痰浊证即会出现血小板聚集率、血液流动速率及血栓前状态标志物的异常变化,CHD 血瘀证则在此基础上呈现更为严重的血液循环功能障碍,机体处于高度的凝、黏、聚、浓状态,甚则引发血栓事件^[33-34]。充分印证了因痰致瘀观点与“脂质异常-循环障碍”的趋同性,粥样斑块及血栓为发展结果。

3.3 痰瘀互结为必然结局 瘀是痰的进一步发展,但血瘀状态形成后,其又作为病理因素反作用于机体,以致脉道损伤、气机失调、津液停滞,加剧痰生,即在因痰致瘀前提下引发瘀久生痰的互为因果、恶性循环。以痰浊为疾病始发因素,经因痰致瘀的过渡转化,终致痰瘀共同存在,二者互相滋生、胶结不解,即成痰瘀互结之邪,复合致病,滞络损脉,导致变证多端,致病广泛、症状繁杂的病情。可见痰瘀互结在本质上,是有别于单独的痰或瘀的、致病力更强的复合病理因素^[35]。近年 CHD 临床流行病学调查结果显示,愈来愈多 CHD 患者展现出痰瘀互结的特征,反映当代 CHD 病机认识已从传统阳微阴弦向痰瘀的互生互衍转变^[7,36-37]。痰瘀兼化作为最常见的病邪兼化现象,被视为 CHD 的主要病机^[38]。

CHD 痰瘀互结证是痰与瘀以心脉为病灶的搏结过程,痰瘀二者在局部微环境下致使生物学表型网络失衡且因果关联、兼而并见,先后作用以促进脂质迁移沉积、血液循环障碍及后续病理进程^[39]。痰瘀互结涵盖了痰与瘀的双重病理特征。CHD 初期以痰为重,具有反映微观的血脂、血液流变学等指标改变,随病情迁移发展,瘀的要素显现,继而表现为血栓事件、心肌缺血等循环功能障碍,促进粥样斑块形成。痰瘀一旦形成,则易相兼、互结、转化,并列共存致病。CHD 晚期,粥样斑块溃破后的病理物质进入血液循环,加剧血管内膜损伤和心肌缺血障碍,反复叠加形成复合性病变,螺旋式因果促使 CHD 的不断恶化,终致心功能衰竭,其本质是痰瘀相兼互结后病理进展的必然结局。痰瘀相关与 CHD 脂质浸润的病机相关性概述见图 1。

4 痰瘀同治法对 CHD 脂质浸润的干预机制

现行诊疗指南指出,调节血脂水平有助于稳定或消退动脉粥样斑块,降低不良心血管事件的发生率^[40]。鉴于脂质浸润学说的病理机制认识,LDL 的沉积与修饰在 CHD 发病

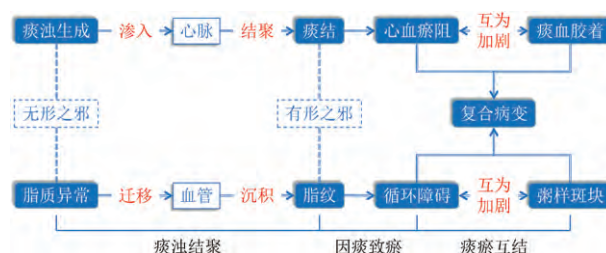


图 1 痰瘀相关与冠心病脂质浸润的病机相关性

Fig. 1 Correlation of pathogenesis between phlegm-blood stasis correlation and lipid infiltration of coronary heart disease

中起关键作用,因此调节血脂应以下调 LDL 水平为重要目标,治疗多选用他汀类药物。但单独应用他汀类药物,仍存在血脂控制不达标的现象,且单纯的降脂作用无法达到抗血小板聚集、抗凝等治疗目的,同时需要警惕横纹肌溶解、肝功能损伤、胃肠道症状等不良反应^[41-42]。中医药在 CHD 治疗中具有特色优势,疗效显著、副作用小,可弥补他汀类药物的局限。立足痰瘀相关的病机认识,痰性黏腻、瘀性滞涩,一旦胶着则缠绵难解,突显祛痰与化瘀并重同治的重要性,即为痰瘀同治。在调节脂质代谢基础上改善血液循环,恢复心肌有效供血,双向修复、全面兼顾以实现最佳疗效^[43]。痰瘀同治方药对 CHD 脂质浸润干预机制的研究见表 1。

4.1 中药汤剂 林成仁等^[44]自拟丹参、川芎、人参等多种中药组成的痰瘀同治方,发现该方药有效调节总胆固醇(TC)、TG、LDL-C、极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)等血脂指标,全血黏度等血液流变学参数异常的情况亦得以改善。另一自拟化痰活血通络方,由小陷胸汤与枳实汤加减化裁而成,可有效调节 LDL-C、TG、TC、HDL-C、全血黏度、血浆黏度等指标,从而发挥降血脂与改善血流的作用^[45]。有研究将经典方剂血府逐瘀汤与瓜蒌薤白半夏汤相结合,从而实现化痰祛瘀的功效,发现该方可调控 TC、TG 与全血黏度^[46]。当前的动物实验证实,CHD 痰瘀互结模型存在不同程度的血脂代谢与血液流变学的异常表达,通过痰瘀同治方药可同步纠正紊乱,实现方证的相互印证。

基于临床实证的痰瘀同治研究亦获得较为一致的结论。如具有祛痰浊、行瘀血的栝蒌薤白半夏汤合丹参饮,可调节 CHD 痰浊血瘀型患者的 TC、TG、LDL-C、HDL-C、6-酮-前列环素(6-keto-PGF1 α)、血栓素 B2(TXB2)水平,通过调控脂质代谢与抑制血小板活化发挥治疗作用^[47]。在常规西药基础上加用以化痰祛瘀为原则的自拟心痛方,TC、TG、LDL-C、HDL-C 等各项血脂指标与全血黏度、血浆黏度、血小板聚集率等血液流变学指标,均呈现不同程度的回调^[48]。另有研究发现,CHD 规范化治疗基础上运用化痰祛瘀汤,TC、TG、LDL-C、全血黏度、血浆黏度、纤维蛋白原水平均显著回调^[49]。体现祛瘀化痰治则的自拟益气化痰通络饮,对 CHD 患者同样展现出血脂代谢与血液流变学的同步调节疗效^[50]。

表 1 痰瘀同治方药对冠心病脂质浸润相关指标的影响

Table 1 Effect of simultaneous treatment of phlegm and blood stasis prescription on indexes related to lipid infiltration of coronary heart disease

药物名称	方药组成	干预对象	调节指标	参考文献
痰瘀同治方	丹参、川芎、人参等	CHD 痰瘀互结证小型猪模型	TC、TG、LDL-C、VLDL-C、全血黏度	[44]
化痰活血通络方	法半夏、全瓜蒌、黄连、枳实、石菖蒲、远志、郁金、当归、川芎、土鳖虫、红花、全蝎、蜈蚣	CHD 痰瘀型大鼠模型	LDL-C、TG、TC、HDL-C、全血黏度、血浆黏度	[45]
血府逐瘀汤合瓜蒌薤白半夏汤	桃仁、红花、赤芍、当归、川芎、瓜蒌、薤白、半夏等	CHD 痰瘀互结证大鼠模型	TC、TG、全血黏度	[46]
栝蒌薤白半夏汤合丹参饮	栝蒌、薤白、半夏、丹参、当归、川芎	CHD 痰浊血瘀型患者	6-keto-PGF1 α 、TXB2、TC、TG、LDL-C、HDL-C	[47]
常规治疗+心痛方	柴胡、瓜蒌、白芥子、川芎、郁金、九香虫	CHD 不稳定型心绞痛患者	TC、TG、LDL-C、HDL-C、全血黏度、血浆黏度、血小板聚集率	[48]
常规治疗+化痰祛瘀汤	法半夏、薤白、瓜蒌、桃仁、红花、丹参、柴胡、川芎、牛膝、炙甘草	CHD 稳定型心绞痛患者	TG、TC、LDL-C、全血黏度、血浆黏度、纤维蛋白原	[49]
常规治疗+益气化痰通络饮	黄芪、川芎、丹参、党参、清半夏、陈皮、白芥子、桂枝、僵蚕	CHD 心绞痛患者	TC、TG、LDL-C、HDL-C、全血黏度、血浆黏度、纤维蛋白原	[50]
丹菱片	瓜蒌皮、薤白、葛根、川芎、丹参、赤芍、泽泻、黄芪、骨碎补、郁金	CHD 痰瘀互结证小型猪模型	TG、TC、LDL-C、全血黏度	[51]
常规治疗+丹菱片	瓜蒌皮、薤白、葛根、川芎、丹参、赤芍、泽泻、黄芪、骨碎补、郁金	CHD 合并高血脂患者	TG、TC、LDL-C、全血黏度、血浆黏度、纤维蛋白原	[52]
养心通脉片	人参、丹参、泽泻、桂枝、枳实等	CHD 痰瘀痹阻证大鼠模型	TC、TG、LDL-C、HDL-C、全血黏度、血浆黏度	[53]
常规治疗+血脂康胶囊	红曲等	CHD 伴血脂异常患者	TC、TG、LDL-C、HDL-C、全血黏度、血浆黏度	[54]

注:CHD. 冠心病;TC. 总胆固醇;TG. 甘油三酯;LDL-C. 低密度脂蛋白胆固醇;HDL-C. 高密度脂蛋白胆固醇;VLDL-C. 极低密度脂蛋白胆固醇;6-keto-PGF1 α . 6-酮-前列环素;TXB2. 血栓素 B2。

4.2 中药制剂 丹菱片由瓜蒌皮、薤白、川芎、丹参等组成,具有化痰散结、活血化瘀的功效,为 CHD 痰瘀互结证的指南推荐中成药^[55]。一项基于方证对应理论^[56]的动物实验发现,CHD 痰瘀互结证小型猪模型经丹菱片干预后,TG、TC、LDL-C 和全血黏度水平均得到回调,且在部分指标上优于生脉胶囊^[51]。另一项针对 CHD 合并高血脂患者临床观察研究,也得到相似结论,在常规治疗基础上给予丹菱片,可有效调控 TG、TC、LDL-C、全血黏度、血浆黏度、纤维蛋白原等相关指标表达^[52]。其余中药制剂亦取得一定进展,如养心通脉片具有良好的化痰活血作用,研究发现该药可调节 CHD 痰瘀痹阻证大鼠模型的血脂四项与血液流变学指标表达,疗效显著并优于绞股蓝总苷^[53];血脂康胶囊具有除湿祛痰、活血化瘀的作用,研究发现在常规治疗基础上加用该药,可不同程度回调 TC、TG、LDL-C、HDL-C、全血黏度、血浆黏度等指标表达^[54]。

5 讨论

CHD 以 AS 为基础,脂质浸润是阐释 AS 病理机制的经典学说,强调本病的发生发展与脂质代谢紊乱密切相关,本质是血管内膜受从血浆侵入的脂质刺激并诱发的一系列病理变化。中医药学术界虽较早从痰瘀角度认识 CHD,但仍缺乏与现代生物学结合的系统动态描述。本文在 CHD 与脂质

代谢的基础上引入痰瘀相关理论,据此提出痰浊与 LDL、胆固醇、胆固醇酯等性质相似,是一系列异常表达的脂质物质的总概括,浊的特性决定了痰的侵袭性,其在脉道之中聚集凝结并引起损伤;瘀与血流减缓、血小板聚集、血栓形成等状态相似,是痰的病理蔓延^[56]。立足痰瘀的互生、互化、互结关系,认为 CHD 以痰为始动因素,但又不仅局限于痰,是因痰致瘀而后又痰瘀互结的阶梯递进式过程,即在脂质代谢紊乱基础上引发血管内膜损伤与血液循环障碍,而后又加剧脂质障碍,因果循环且互为叠加,共同致病以促进 CHD 的不断恶化进展。总体而言,脂质浸润的发生及其引发的病理后果,是 CHD 痰瘀要素衍变的内在机制与微观本质,各阶段环节相扣、密不可分,共同构成 CHD 的复杂病理过程。

痰瘀相关理论揭示了痰瘀之间不可分割的内在联系,生理上依存互根,病理上因果俱病,由此衍生痰瘀同治法,化痰法与祛瘀法兼而并举,以达血活则痰化、痰化则瘀消,从根本上截断痰瘀之间互化转归的生物学物质基础,与传统倡导的单纯活血化痰法构成了鲜明对比。基于现代生物学视角的中药干预 CHD 研究发现,痰瘀同治方药可有效发挥调节血脂、降低血黏度、改善血液循环等作用,多靶点调控而更具显著疗效。但当前研究仍存在局限性:①CHD 脂质浸润机制复杂,目前中药干预多以血脂四项、血液流变学为观察指标,缺

乏系统性的机制研究;②CHD呈动态进展,包括稳定型心绞痛、急性冠脉综合征、CHD心力衰竭等阶段,不同阶段的痰瘀权重比值应有所区别,并可兼杂虚、毒等证候要素,治疗也应有所侧重和兼顾,仍缺少对临床演变规律的深入研究。综上,将脂质浸润机制与痰瘀相关理论、痰瘀同治法有机结合,有助于丰富CHD病机的中西医结合新认识,拓宽辨治思路,但今后仍需进一步深化研究,尤其此病机认识与热毒学说的异同与衔接,值得进一步深入挖掘^[57]。

[参考文献]

- [1] LLOYD-JONES D M, BRAUN L T, NDUMELE C E, et al. Use of risk assessment tools to guide decision-making in the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease; a special report from the american heart association and american college of cardiology[J]. *Circulation*, 2019, 139(25): e1162.
- [2] SHIOMI M. The history of the WHHL rabbit, an animal model of familial hypercholesterolemia(I)-contribution to the elucidation of the pathophysiology of human hypercholesterolemia and coronary heart disease[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2020, 27(2): 105.
- [3] 朱黎霞. 基于比较脂质组学探讨冠心病中医证候的研究思路[J]. *中医杂志*, 2014, 55(8): 650.
- [4] BÄCK M, YURDAGUL A, TABAS I, et al. Inflammation and its resolution in atherosclerosis; mediators and therapeutic opportunities[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(7): 389.
- [5] OTSUKA F, KRAMER M C A, WOUDESTRA P, et al. Natural progression of atherosclerosis from pathologic intimal thickening to late fibroatheroma in human coronary arteries: a pathology study[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 241(2): 772.
- [6] 王永刚,齐婧,钟伟,等. 冠心病中医病因病机的认识与探索[J]. *中医杂志*, 2015, 56(17): 1449.
- [7] 毕颖斐,王贤良,赵志强,等. 冠心病现代中医证候特征的临床流行病学调查[J]. *中医杂志*, 2017, 58(23): 2013.
- [8] 毛静远,牛子长,张伯礼. 近40年冠心病中医证候特征研究文献分析[J]. *中医杂志*, 2011, 52(11): 958.
- [9] 朱梦梦,李逸雯,刘艳飞,等. 因郁致瘀与冠心病[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(9): 176.
- [10] 任健,陈宇. 对中医学中“阴”字相关术语的探讨[J]. *辽宁中医杂志*, 2011, 38(3): 438.
- [11] 鹿小燕,曹洪欣. 冠心病从“痰瘀相关”论治探讨[J]. *中医杂志*, 2010, 51(2): 101.
- [12] 杜松,胡镜清,卢红蓉. 痰瘀互结证现代理论研究进展述评[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2015, 21(4): 477.
- [13] 魏玉凤,张敏州,连新福. 析痰瘀同源、互结、同治[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2012, 14(7): 131.
- [14] 江勉君,史忠亮,古惠文,等. 基于痰瘀理论探讨动脉粥样硬化的发病机制[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(11): 2098.
- [15] KRÓLICZEWSKA B, MIŠTA D, ZIARNIK A, et al. The effects of seed from linum usitatissimum cultivar with increased phenylpropanoid compounds and hydrolysable tannin in a high cholesterol-fed rabbit[J]. *Lipids Health Dis*, 2018, 17(1): 76.
- [16] OMOTE K, YOKOTA I, NAGAI T, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease treated with statins: an observation from the REAL-CAD study[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2022, 29(1): 50.
- [17] COLIVICCHI F, DI F S A, ARCA M, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol versus low-density lipoprotein cholesterol in clinical practice: ANMCO position paper[J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2021, 22(8): 609.
- [18] HUANG J K, LEE H C. Emerging evidence of pathological roles of very-low-density lipoprotein (VLDL) [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(8): 4300.
- [19] KHATANA C, SAINI N K, CHAKRABARTI S, et al. Mechanistic insights into the oxidized low-density lipoprotein-induced atherosclerosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 5245308.
- [20] KIM M J, JUNG S K. Nutraceuticals for prevention of atherosclerosis: targeting monocyte infiltration to the vascular endothelium [J]. *J Food Biochem*, 2020, 44(6): e13200.
- [21] NI D, MO Z, YI G. Recent insights into atherosclerotic plaque cell autophagy[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2021, 246(24): 2553.
- [22] 刘燕君,胡镜清,江丽杰. 冠心病痰瘀互结分子生物学机理研究现状[J]. *世界科学技术(中医药现代化)*, 2016, 18(5): 791.
- [23] JIANG L, YU X, CHEN J, et al. Histone deacetylase 3: a potential therapeutic target for atherosclerosis [J]. *Aging Dis*, 2022, 13(3): 773.
- [24] WANG R, WANG M, YE J, et al. Mechanism overview and target mining of atherosclerosis: endothelial cell injury in atherosclerosis is regulated by glycolysis (review) [J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(1): 65.
- [25] 吴以岭,贾振华,常丽萍,等. 络病学说营卫理论指导血管病变防治研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(1): 1.
- [26] 庞树朝,张军平,陈美玲,等. 中医药治疗动脉粥样硬化新进展[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(1): 214.
- [27] 陈玄晶,徐丹苹,陈小光,等. 冠心病中医痰证与客观化指标关系研究概述[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(7): 3089.
- [28] 刘继东,张哲,贾连群,等. 从现代生物学角度探讨动脉粥样硬化“痰浊-痰结-痰瘀”病机演变规律[J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(2): 109.
- [29] 王生万,胡镜清,江丽杰,等. 痰瘀互结形成的可能相关分子生物学机制探究[J]. *世界科学技术(中医药现代化)*, 2016, 18(5): 805.
- [30] KÖNIG C S, ATHERTON M, CAVAZZUTI M, et al. The association of peak systolic velocity in the carotid artery with coronary heart disease: a study based on portable ultrasound[J]. *Proc Inst Mech Eng H*, 2021, 235(6): 663.
- [31] 王士超,吴伟,刘芳,等. 国医大师邓铁涛教授治疗心血管病学术思想和冠心病治疗经验初探[J]. *中西医结合心脑血管*

- 病杂志, 2016, 14(10): 1167.
- [32] 庄逸洋, 郑升鹏, 陈文嘉, 等. 国医大师邓铁涛治疗冠心病用药规律的数据挖掘研究[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(12): 3025.
- [33] 张以昆, 韩景波, 王庆高, 等. 化痰开痹汤对冠心病心绞痛痰浊痹阻型病人血栓前状态及血小板聚集率的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(10): 1732.
- [34] XIN Q, CHEN X, YUAN R, et al. Correlation of platelet and coagulation function with blood stasis syndrome in coronary heart disease: a systematic review and Meta-analysis[J]. Chin J Integr Med, 2021, 27(11): 858.
- [35] 郭蓉娟, 王椿野, 赵振武, 等. 痰瘀致病的新认识[J]. 环球中医药, 2013, 6(2): 114.
- [36] 王传池, 吴珊, 江丽杰, 等. 1990—2020 年我国冠心病中医证的流行病学调查研究概况[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(12): 1883.
- [37] 王传池, 许伟明, 江丽杰, 等. 11 383 例健康人群及冠心病不同阶段患者痰瘀互结证分布规律的多中心横断面研究[J]. 中医杂志, 2021, 62(6): 494.
- [38] 王传池, 杨燕, 吴珊, 等. 冠心病不同发展阶段中医证演变规律研究[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(5): 2101.
- [39] 胡镜清. 病机兼化理论框架下的冠心病病机解析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(1): 4.
- [40] 安冬青, 吴宗贵. 动脉粥样硬化中西医结合诊疗专家共识[J]. 中国全科医学, 2017, 20(5): 507.
- [41] TUMMALA R, GUPTA M, DEVANABANDA A R, et al. Bem-pedoic acid and its role in contemporary management of hyperlipidemia in atherosclerosis[J]. Ann Med, 2022, 54(1): 1287.
- [42] HAN S, YANG W, YIN J, et al. Drug treatment of hyperlipidemia in Chinese patients: focus on the use of simvastatin and ezetimibe alone and in combination[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2019, 19(3): 237.
- [43] 郑曲, 贾连群, 宋囡, 等. 化痰祛瘀方治疗冠心病近现代研究[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(9): 57.
- [44] 林成仁, 李磊, 任建勋, 等. 痰瘀同治方对小型猪痰瘀互结证冠心病血液流变性及血脂的改善作用[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(2): 300.
- [45] 梅琼, 曾祥法, 刘松林, 等. 化痰活血通络方对冠心病血脂与血液流变学影响的实验研究[J]. 湖北中医药大学学报, 2016, 18(1): 30.
- [46] 朱丽红, 汪克明, 王宗殿, 等. 冠心病痰瘀互结证动物模型复制方法的研究[J]. 广州中医药大学学报, 2006, 23(4): 346.
- [47] 高莹, 杨积武. 枯萎薤白半夏汤合丹参饮对痰浊血瘀型冠心病患者血脂及血小板功能的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(2): 307.
- [48] 陈婉莉, 范金茹. 疏肝豁痰化痰法及其组方治疗冠心病不稳定型心绞痛的临床疗效观察[J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(10): 2209.
- [49] 王皓霖, 石立鹏, 杜旭勤, 等. 化痰祛瘀汤治疗冠心病稳定型心绞痛疗效及对血脂、血液流变学的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(8): 810.
- [50] 许应改. 益气化痰通络饮治疗冠心病心绞痛临床研究[J]. 中医学报, 2015, 30(12): 1815.
- [51] 李磊, 刘建勋, 任建勋, 等. 小型猪痰瘀互结证冠心病的方证相应研究[J]. 药学报, 2017, 52(11): 1698.
- [52] 张鞠华, 赵志宏, 李海霞, 等. 丹菱片对冠心病合并高脂血症病人血脂、血液流变学的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(10): 1319.
- [53] 喻松仁, 程绍民, 周丽, 等. 养心通脉片对冠心病大鼠痰瘀痹阻证脂质代谢 SREBP2 通路基因 mRNA 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(11): 4737.
- [54] 尚晓斌. 血脂康和阿托伐他汀对冠心病患者血脂异常及血液流变学的临床疗效观察[J]. 广西医学, 2007, 29(8): 1158.
- [55] 中华中医药学会心血管病分会. 冠心病稳定型心绞痛中医诊疗指南[J]. 中医杂志, 2019, 60(21): 1880.
- [56] 王朔, 解静, 徐一兰, 等. 冠心病痰瘀相关标志物在中医药领域的研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(9): 1525.
- [57] 王栋, 于雪, 黄凯, 等. 清热解毒中药调节炎症反应对心血管疾病异病同治的意义[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(20): 5418.

[责任编辑 张燕]