

# 不同血脂 ApoE 基因型急性冠脉综合征患者 中医证候分布特征研究\*

高美丽 王雪森 杨晓鹤 李晓涛 张辰浩<sup>△</sup> 王 佳<sup>△</sup>

(中国中医科学院望京医院, 北京 100102)

中图分类号: R541.4 文献标志码: B 文章编号: 1004-745X(2024)09-1561-05

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2024.09.012

**【摘要】 目的** 观察不同 ApoE 基因型急性冠脉综合征(ACS)患者的中医证候特征, 重点研究 ApoE4 基因型 ACS 患者中医证候特征。**方法** 收集 249 例 ACS 患者中医证候和 ApoE 基因型信息, 分析不同 ApoE 基因型 ACS 患者中医证候特征及差异。**结果** 共纳入 ApoE2 基因型 32 例, ApoE3 基因型 175 例, ApoE4 基因型 42 例。其中前 3 位: 1) ApoE2 组证素血瘀 24 例、气虚 17 例、痰浊 15 例; 证型痰瘀互阻 5 例、气虚痰浊 5 例、气虚血瘀 3 例。2) ApoE3 组证素气虚 114 例、血瘀 108 例、痰浊 61 例; 证型气虚血瘀 38 例、痰瘀互阻 17 例、气阴两虚 14 例。3) ApoE4 组证素气虚 30 例、痰浊 24 例、血瘀 20 例; 证型气虚血瘀夹痰浊 4 例、气虚血瘀 3 例、气阴两虚 3 例。**结论** 血脂基因型以 ApoE3 型多见。ApoE2 基因型多见痰瘀互阻证; ApoE3 基因型多见气虚血瘀证; ApoE4 基因型多见气虚血瘀夹痰浊证, 其证素评分中气虚、血瘀、痰浊、热蕴证最高, 中医证素多见痰浊、热蕴证, 证型以虚实夹杂为主, 夹杂痰浊证素较多。

**【关键词】** 急性冠状动脉综合征 血脂 ApoE 基因型 中医证型 中医证素

**A Study on the Distribution Characteristics of Traditional Chinese Medicine Syndromes in Patients with Acute Coronary Syndrome of Different Lipid ApoE Genotypes** Gao Meili, Wang Xuesen, Yang Xiaohu, Li Xiaotao, Zhang Chenhao, Wang Jia. Wangjing Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China.

**【Abstract】 Objective:** To observe the traditional Chinese medicine (TCM) syndrome characteristics of patients with different ApoE genotypes of acute coronary syndrome (ACS), focusing on the TCM syndrome characteristics of ApoE4 genotype ACS patients. **Methods:** Information on TCM syndrome and ApoE genotype of 249 ACS patients was collected, and the TCM syndrome characteristics and differences of ACS patients with different ApoE genotypes were analyzed. **Results:** A total of 32 cases with the ApoE2 genotype, 175 cases with the ApoE3 genotype, and 42 cases with the ApoE4 genotype were included. The top three of syndrome elements and syndrome types in each group: 1) ApoE2 group: syndrome elements - blood stasis 24 cases, qi deficiency 17 cases, phlegm turbidity 15 cases; syndrome types - interlocking phlegm and blood stasis 5 cases, qi deficiency with phlegm turbidity 5 cases, qi deficiency with blood stasis 3 cases. 2) ApoE3 group: syndrome elements - qi deficiency 114 cases, blood stasis 108 cases, phlegm turbidity 61 cases; patterns - qi deficiency with blood stasis 38 cases, interlocking phlegm and blood stasis 17 cases, deficiency in both qi and yin 14 cases. 3) ApoE4 group: syndrome elements - qi deficiency 30 cases, phlegm turbidity 24 cases, blood stasis 20 cases; syndrome types - qi deficiency with blood stasis and phlegm turbidity 4 cases, qi deficiency with blood stasis 3 cases, deficiency in both qi and yin 3 cases. **Conclusion:** The ApoE3 genotype is the most common among lipid gene types. The ApoE2 genotype is more likely to present with the pattern of interlocking phlegm and blood stasis; the ApoE3 genotype is more likely to present with the pattern of qi deficiency with blood stasis; and the ApoE4 genotype is more likely to present with the pattern of qi deficiency with blood stasis and phlegm turbidity. In the pathogenic factor scoring, qi deficiency, blood stasis, phlegm turbidity, and heat accumulation are the highest. TCM pathogenic factors often include phlegm turbidity and heat accumulation, and the patterns are predominantly mixed, with a high incidence of phlegm turbidity.

\* 基金项目: 首都卫生发展科研专项重大攻关项目(2022-1-4161); 中国中医科学院望京医院自主选题  
专项课题(WJYY-ZZXT-2022-12)

<sup>△</sup>通信作者

**【Key words】** Acute coronary syndrome;Lipid ApoE genotype;Traditional Chinese medicine syndrome elements;  
Traditional Chinese medicine syndrome types

对于无禁忌证急性冠状动脉综合征(ACS)患者应及早启动强化降脂治疗,控制低密度脂蛋白(LDL-C)的浓度<sup>[1]</sup>。载脂蛋白E(ApoE)在脂质转运中发挥重要作用,其基因多态性(包括ApoE2、ApoE3和ApoE4基因型)可通过改变脂蛋白谱组分影响LDL-C水平及冠心病的发病风险<sup>[2]</sup>。其中ApoE4基因型是ACS的独立危险因素,与冠状动脉病变严重程度、ACS发生密切相关<sup>[3]</sup>;在汉族人群中,ApoE4等位基因型患者6个月内主要不良心血管事件的发生率增加了85%<sup>[4]</sup>。然而,ApoE4基因型患者的他汀疗效较差,对LDL-C的降低水平无法达到治疗目标,过度强化降脂增加老年痴呆风险<sup>[5]</sup>。中医治疗在降脂领域具有独特优势,既往相关中医证候学研究较少<sup>[6]</sup>。本研究采用横断面研究方法,采集ACS患者的相关临床资料,探究不同血脂ApoE基因型中医证候分布特征及差异,重点研究ApoE4基因型ACS患者中医证候特征,为中药替代他汀治疗ApoE4基因型ACS提供证候学理论支持。

1 资料与方法

1.1 病例选择 1)西医诊断标准(1)ACS诊断标准:参照《2022急诊专家意见:急性冠状动脉综合征诊疗指南》<sup>[7]</sup>。(2)血脂ApoE基因型判定标准<sup>[8]</sup>:血脂ApoE基因型有3型,分为ApoE2型(E2/2、E2/3型)、ApoE3型(E3/3、E2/4型)、ApoE4型(E3/4、E4/4型)。2)中医诊断标准(1)胸痹心痛诊断标准:参照《胸痹心痛中医诊疗指南》<sup>[9]</sup>。(2)中医证候要素诊断标准:参照《冠心病心绞痛证候要素诊断标准》<sup>[10]</sup>。3)纳入标准:18岁≤年龄≤80岁;符合ACS诊断标准;有明确的血脂ApoE基因型检测结果;能配合研究者进行中医四诊及其他临床信息的采集;自愿参加本研究,并签署知情同意书。4)排除标准:参加其他研究者;有严重肝、肾功能损害者;资料不全影响判定者。

1.2 临床资料 选择2022年5月至2023年3月期间望京医院门诊及病房收治的符合纳入标准的ACS患者249例。其中男性179例(71.89%),女性70例(28.11%),平均年龄(61.86±12.32)岁。其中ApoE2基因型32例,ApoE3基因型175例,ApoE4基因型42例。

1.3 研究方法 本研究采用前瞻性、横断面研究设计方法。此次研究对象均通过望京医院心血管和急诊的门诊部及病房收集,所有患者在参与研究前均签署知情同意书。患者的基本情况通过问诊或搜集既往病例进行详细记录,患者的血脂ApoE基因型由我院基因测序结果判定(包括ApoE2、ApoE3和ApoE4),患者的中医证候诊断参照《冠心病心绞痛证候要素诊断标准》<sup>[10]</sup>

进行诊断。

1.4 观察指标 1)人口学资料:性别、年龄、血压、心率等。2)临床诊断:急性非ST段抬高型心肌梗死、急性ST段抬高型心肌梗死、不稳定型心绞痛。3)既往病史、个人史及家族病史:高脂血症、高血压病、2型糖尿病、慢性心功能不全、慢性肾功能不全、贫血、吸烟史、饮酒史等。4)中医证候要素诊断:参照《冠心病心绞痛证候要素诊断标准》<sup>[10]</sup>评分填写中医证素量表。5)血脂ApoE基因型:ApoE2型(E2/2、E2/3型)、ApoE3型(E3/3、E2/4型)和ApoE4型(E3/4、E4/4型)。

1.5 统计学处理 本研究采用SAS 9.4软件(SAS Institute Inc)进行统计记录。计量资料符合正态分布以( $\bar{x}\pm s$ )表示,非正态分布采用中位数表示;计数资料以“n/%”表示。两组计量资料的组间比较采用成组t检验(正态、方差齐性)或Wilcoxon秩和检验(非正态、方差不齐);计数资料采用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确概率法,等级指标采用Wilcoxon秩和检验。3组及以上计量资料的组间比较采用方差分析(正态、方差齐性)或Kruskal Wallis秩和检验(非正态、方差不齐);计数资料采用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确概率法;等级资料采用Kruskal Wallis秩和检验。双侧假设检验,检验水准取 $\alpha=0.05$ , $P\leq 0.05$ 为差异有统计意义。

2 结果

2.1 基线一般情况比较 此次研究共纳入ACS患者249例,具体分布情况如表1,各组间分布均衡,一般情况比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

| 表1 基线一般情况比较             |              |               |              |
|-------------------------|--------------|---------------|--------------|
| 组别                      | ApoE2型(n=32) | ApoE3型(n=175) | ApoE4型(n=42) |
| 性别[n(%)]                | 男            | 22(68.75)     | 124(70.86)   |
|                         | 女            | 10(31.25)     | 51(29.14)    |
| 民族[n(%)]                | 汉族           | 31(96.88)     | 170(97.14)   |
|                         | 其他           | 1(3.12)       | 5(2.86)      |
| 年龄(岁, $\bar{x}\pm s$ )  | 64.16±11.25  | 61.85±12.63   | 60.14±11.74  |
| 身高(cm, $\bar{x}\pm s$ ) | 168.71±6.77  | 169.08±6.41   | 168.31±6.21  |
| 体重(kg, $\bar{x}\pm s$ ) | 72.42±10.91  | 75.42±10.74   | 74.74±9.46   |

2.2 入院临床诊断 记录患者入院西医诊断,包括急性非ST抬高型心肌梗死、急性ST段抬高型心肌梗死和不稳定型心绞痛,同时记录患者Killip分级、入院时有无心脏骤停等,具体情况见表2。3组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

2.3 不同基因型ACS患者中医证素分布 对纳入研究的ACS患者中医辨证后再进行证素规范,共得到证

表2 3组入院西医诊断比较[n(%)]

| 项目          | ApoE2型(n=32) | ApoE3型(n=175) | ApoE4型(n=42) |
|-------------|--------------|---------------|--------------|
| 入院西医诊断      |              |               |              |
| 急性非ST段抬高型心梗 | 5(15.62)     | 27(15.43)     | 7(16.67)     |
| 急性ST段抬高型心梗  | 7(21.88)     | 50(28.57)     | 13(30.95)    |
| 不稳定型心绞痛     | 20(62.50)    | 98(56.00)     | 22(52.38)    |
| 急性ST段抬高型心梗  |              |               |              |
| 前壁心梗        | 1(3.12)      | 13(7.43)      | 3(7.76)      |
| 广泛前壁心梗      | 2(6.25)      | 14(8.00)      | 4(9.52)      |
| 下壁心梗        | 4(12.50)     | 21(12.00)     | 5(11.90)     |
| 下壁右室心梗      | 0(0.00)      | 0(0.00)       | 1(7.69)      |
| 下壁后壁心梗      | 0(0.00)      | 0(0.00)       | 0(0.00)      |
| 高侧壁心梗       | 0(0.00)      | 2(1.14)       | 0(0.00)      |
| 正后壁心梗       | 0(0.00)      | 0(0.00)       | 0(0.00)      |
| Killip分级    |              |               |              |
| I级          | 27(84.38)    | 141(80.57)    | 35(83.33)    |
| II级         | 5(15.62)     | 27(15.43)     | 5(11.90)     |
| III级        | 0(0.00)      | 5(2.86)       | 2(4.76)      |
| IV级         | 0(0.00)      | 2(1.14)       | 0(0.00)      |
| 入院时心脏骤停     |              |               |              |
| 是           | 0(0.00)      | 1(0.57)       | 0(0.00)      |
| 否           | 32(100.00)   | 174(99.43)    | 42(100.00)   |

素8种,分别为气虚、阳虚、血瘀、气滞、痰浊、热蕴、阴虚与寒凝,ApoE2型证素以血瘀多见,ApoE3及ApoE4型证素均以气虚多见,具体分布情况见表3。3组间血瘀、痰浊、热蕴证分布存在差异,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。进行组间两两比较时,发现ApoE4组血瘀证低于ApoE2组( $P<0.05$ ),ApoE4组痰浊证多于ApoE3组( $P<0.05$ ),ApoE4组热蕴证比例高于ApoE2组和ApoE3组( $P<0.05$ )。

表3 3组中医证素分布比较[n(%)]

| 证型 | ApoE2型(n=32) | ApoE3型(n=175) | ApoE4型(n=42)           |
|----|--------------|---------------|------------------------|
| 气虚 | 17(53.12)    | 114(65.14)    | 30(71.43)              |
| 阳虚 | 4(12.50)     | 21(12.00)     | 4(9.52)                |
| 血瘀 | 24(75.00)    | 108(61.71)    | 20(47.62)*             |
| 气滞 | 7(21.88)     | 37(21.14)     | 7(16.67)               |
| 痰浊 | 15(46.88)    | 61(34.86)     | 24(57.14) <sup>△</sup> |
| 热蕴 | 1(3.12)      | 18(10.29)     | 13(30.95)              |
| 阴虚 | 4(12.50)     | 28(16.00)     | 8(19.05)               |
| 寒凝 | 3(9.38)      | 5(2.86)       | 2(4.76)* <sup>△</sup>  |

注:与ApoE2组比较,\* $P<0.05$ ,与ApoE3组比较,<sup>△</sup> $P<0.05$ 。下同。

2.4 不同基因型ACS患者中医证素评分比较 3组ApoE基因型患者中医证素评分比较见表4,可见3组

间气虚、血瘀、痰浊、热蕴评分比较存在差异,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。且3组患者中医证素评分在气虚、血瘀、痰浊、热蕴方面具有一致趋势,表现为平均评分值ApoE2组<ApoE3组<ApoE4组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。在组间比较中,除热蕴证外,气虚、血瘀和痰浊评分比较均表现为ApoE4组高于ApoE2组和ApoE3组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。热蕴评分在组间比较中表现为ApoE4组高于ApoE3组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。

表4 3组中医证素评分比较(分, $\bar{x}\pm s$ )

| 证型 | ApoE2型(n=32) | ApoE3型(n=175) | ApoE4型(n=42)             |
|----|--------------|---------------|--------------------------|
| 气虚 | 9.18±1.19    | 9.36±1.06     | 12.13±1.41* <sup>△</sup> |
| 阳虚 | 9.50±0.58    | 10.71±1.71    | 9.25±1.50                |
| 血瘀 | 8.96±1.08    | 9.46±1.60     | 11.05±1.82* <sup>△</sup> |
| 气滞 | 9.71±1.11    | 9.95±1.51     | 9.71±1.60                |
| 痰浊 | 9.13±0.99    | 9.54±1.37     | 11.46±1.64* <sup>△</sup> |
| 热蕴 | 9.00±1.13    | 10.11±1.08    | 11.31±1.49 <sup>△</sup>  |
| 阴虚 | 9.25±0.96    | 10.36±1.70    | 9.50±1.31                |
| 寒凝 | 9.00±1.73    | 9.80±1.48     | 8.00±0.00                |

2.5 不同基因型患者中医证型分布 根据统计结果将3组中医证型分布情况(仅纳入频率排名前10位)排列如下,见表5。可知ApoE2基因型患者多见痰瘀互阻证,ApoE3基因型患者多见气虚血瘀证,ApoE4基因型患者多见气虚血瘀夹痰浊证。

表5 3组中医证型分布情况[n(%)]

| Apo E2基因型 | 频次       | Apo E3基因型 | 频次        | Apo E4基因型 | 频次      |
|-----------|----------|-----------|-----------|-----------|---------|
| 痰瘀互阻      | 5(15.62) | 气虚血瘀      | 38(21.71) | 气虚血瘀夹痰浊   | 4(9.52) |
| 气虚痰浊      | 5(15.62) | 痰瘀互阻      | 17(9.71)  | 气虚血瘀      | 3(7.14) |
| 气虚血瘀      | 3(9.38)  | 气阴两虚      | 14(8.00)  | 气阴两虚      | 3(7.14) |
| 气虚血瘀夹痰浊   | 2(6.25)  | 气虚血瘀夹痰浊   | 10(5.71)  | 气虚痰浊      | 3(7.14) |
| 寒凝血瘀      | 2(6.25)  | 气滞血瘀      | 8(4.57)   | 痰瘀互阻夹热蕴   | 2(4.76) |
| 阳虚血瘀      | 2(6.25)  | 气虚痰浊      | 8(4.57)   | 痰浊血瘀      | 2(4.76) |
| 气阴两虚夹血瘀   | 2(6.25)  | 气虚气滞      | 8(4.57)   | 气滞热蕴      | 2(4.76) |
| 血瘀阴虚      | 1(3.12)  | 气虚血瘀夹气滞   | 5(2.86)   | 气虚气滞      | 2(4.76) |
| 气虚血瘀夹气滞   | 1(3.12)  | 阳虚气虚      | 4(2.29)   | 气虚血瘀夹热蕴   | 2(4.76) |
| 痰瘀互阻夹气滞   | 1(3.12)  | 气虚热蕴      | 4(2.29)   | 气阴两虚夹痰浊   | 2(4.76) |

3 讨论

血脂异常作为临床急危重症ACS发病的危险因素,通过多种机制参与动脉粥样硬化斑块的形成进而诱发心血管不良事件。“指南”针对ACS患者提出应尽早启动强化降脂,且无须考虑胆固醇水平,并强调越早、越低越好<sup>[1]</sup>。但ApoE4基因型ACS患者的他汀疗效较差,且大剂量他汀治疗会增加老年痴呆风险<sup>[5]</sup>。

中医治疗ACS患者具有多靶点、多效应、无不良反应等特点<sup>[11-12]</sup>,将不同ApoE基因型患者的中医证候特征纳入ACS发病诊疗体系,及时运用中医药手段进行干预具有重要临床价值。

研究表明血脂基因型为ApoE3的人群多于ApoE2和ApoE4基因型人群<sup>[13]</sup>,与本次研究结果一致,ACS患者中ApoE3基因型占比为70.28%,其次为ApoE4基因型占比16.87%,ApoE2基因型占比12.85%。既往中医证候研究发现,ACS患者多以气虚血瘀证贯穿始终,临床还可见痰瘀互结、瘀血痹阻、气阴两虚、寒凝心脉等证<sup>[14]</sup>。此次研究结果表明,不同ApoE基因型ACS患者中医证候分布虽存在差异:ApoE2基因型中医证型以痰瘀互阻证、气虚痰浊证最多见,ApoE3基因型中医证型以气虚血瘀证最多见,ApoE4基因型中医证型以气虚血瘀夹痰浊证最多见,但中医证型仍以气虚、血瘀、痰浊3个主要证素组合证型为主,说明ACS的基本病机以虚、瘀、痰为核心,呈现虚实夹杂之证。

此外,不同ApoE基因型ACS患者中医证素分布存在差异。ApoE4基因型ACS患者多见痰浊体质,中医证素多为气虚、痰浊、热蕴证,且气虚证、血瘀证、痰浊证的证候表现重于ApoE2型和ApoE3型,热蕴证的证候表现重于ApoE3型。既往研究发现痰浊评分与血脂异常相关,随LDL-C水平升高,痰浊评分会进一步升高,同时可促进患者凝血加剧血小板聚集,使血瘀评分升高<sup>[15-17]</sup>。现代医学研究表明,与ApoE2、ApoE3基因型患者相比,ApoE4基因型患者总LDL、小LDL颗粒和小LDL组分浓度均较高,具有较高的致动脉粥样硬化LDL亚类及其组分浓度,可通过多种机制参与AS的形成,从而促进ACS疾病的发生<sup>[2,18]</sup>。中医认为血脂异常与痰浊类似,多由先天脾胃气虚、运化水湿不利,进而化生痰浊,或后天饮食不节,导致痰浊膏脂积聚引,且痰浊久蕴化热,逐渐形成痰热之象;又气虚无以推动血行,使瘀血阻滞,郁而日久,使痰浊化热生毒,痰浊、瘀血等病理产物积聚,容易形成热毒积聚,最终不断损耗正气,伤及人体阴血,形成多种证型,因此ApoE4基因型患者ACS发病整体与气虚、痰浊、血瘀、热蕴相关,证型以虚实夹杂为主,夹杂痰浊证素较多。提示临床治疗ApoE4基因型ACS患者时,相比于活血化瘀,要更加注重益气化痰和清热解毒,预防性给予清热解毒中药,以防向热象转化,使病情加重;考虑到此基因型患者具有较高浓度的致动脉粥样硬化LDL组分浓度及证素评分,中药用药剂量可能要大于其他两型,方能改善中医证候,缓解病情。

综上,本次研究旨在观察不同ApoE基因型ACS患者的中医证候特征,重点研究ApoE4基因型ACS患者中医证候特征,为ApoE4基因型患者临床降脂疗法提

供新思路。此次研究结果提示,ApoE4基因型患者ACS发病整体与气虚、痰浊、血瘀、热蕴相关,中医证候以虚实夹杂为主,夹杂痰浊证素较多,因此临床可多选用具有益气化痰、清热解毒的药物,在中医辨证基础之上合理选方用药,提早进行中医药干预,或可阻断ACS演变趋势,提高ApoE4基因型ACS患者降脂疗效。由于本次研究纳入样本量较少,ApoE基因型相关的中医证型分布区别度不够明显,未来研究还需开展更大样本量的临床研究,以进一步证实细化不同ApoE基因型相关的中医证型分布特点。

### 参考文献

- [1] BANACH M, PENSON PE, VRABLIK M, et al. Optimal use of lipid-lowering therapy after acute coronary syndromes: A Position Paper endorsed by the International Lipid Expert Panel (ILEP)[J]. *Pharmacol Res*, 2021(166):105499.
- [2] LIN YH, YANG Q, LIU ZH, et al. Relationship between apolipoprotein E genotype and lipoprotein profile in patients with coronary heart disease[J]. *Molecules*, 2022, 27(4):1377.
- [3] 于淼,李璐,赵红丽,等. 急性冠脉综合征病人载脂蛋白E的基因多态性及其与冠状动脉病变严重程度的关系[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(6):942-944.
- [4] NAWABI AQ, YANG M, CAI X, et al. Association of apolipoprotein E gene polymorphism with lipid profile in patients with acute coronary syndrome in Han Chinese: a critical review[J]. *World J Cardiovasc Dis*, 2019, 9(11):825-845.
- [5] KHALIL YA, RABÈS JP, BOILEAU C, et al. APOE gene variants in primary dyslipidemia[J]. *Atherosclerosis*, 2021(328):11-22.
- [6] 赵抒沛,刘谦,朱婷钰,等. 中医特色疗法治疗高脂血症的研究进展[J]. *世界中西医结合杂志*, 2022, 17(9):1904-1908.
- [7] KUBICA J, ADAMSKI P, ŁADNY JR, et al. Pre-hospital treatment of patients with acute coronary syndrome: Recommendations for medical emergency teams. Expert position update 2022[J]. *Cardiol J*, 2022, 29(4):540-552.
- [8] ZANNIS VI, BRESLOW JL, UTERMANN G, et al. Proposed nomenclature of apoE isoproteins, apoE genotypes, and phenotypes[J]. *J Lipid Res*, 1982, 23(6):911-914.
- [9] 胡元会. 胸痹心痛中医诊疗指南[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2011, 9(23):106-107.
- [10] 王阶,邢雁伟. 冠心病心绞痛证候要素诊断标准[J]. *中医杂志*, 2018, 59(6):539-540.
- [11] LIAO JQ, LI T, HUA YY, et al. Traditional Chinese medicine for acute coronary syndrome: A meta-analysis of clinical manifestations and objective indicators[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(33):e26927.
- [12] 方子寒,谢盈或,张军平. 急性冠状动脉综合征中医诊治概述[J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(8):1852-1855.
- [13] 马旭,张琳,沈笑然,等. 心血管疾病患者载脂蛋白E基因型分布及血脂水平初步分析[J]. *临床检验杂志*, 2019, 37

(7):528-530.

- [14] 陈文鹏. 急性冠脉综合征中医证型与动脉硬化指标的相关性研究[D]. 南宁:广西中医药大学,2022.
- [15] 张文潇. 冠心病中医证素痰、瘀与C反应蛋白、血清尿酸及血脂水平相关性研究[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2022.
- [16] 梁效铭. 不同中医证型冠心病患者血脂异常分析[J]. 中国实用医药,2022,17(14):126-128.

- [17] 陈婧,杨惠民,叶超,等. 血脂异常痰浊阻遏证患者丝氨酸代谢产物特点及其与体质量指数、中医证候积分的相关性研究[J]. 现代中西医结合杂志,2019,28(22):2395-2398,2403.
- [18] LIBBY P. The changing landscape of atherosclerosis[J]. Nature,2021,592(7855):524-533.

(收稿日期 2024-03-07)

(上接第 1556 页)

操作更方便,且几乎所有小鼠给药后均出现呛咳症状,保证了气管内给药的成功率;与气管内注射给药法比较,同样达到精准剂量给药,且无须行气管切开手术,对小鼠体内环境影响小,特别适用需要检测小鼠炎症介质变化的研究,给药方法简便快捷。

Gautam Anand 等的研究证实<sup>[10]</sup>:SARS-CoV-2 表面S蛋白和包膜(E)蛋白可以直接激活免疫和上皮细胞IFN通路,在小鼠模型中诱导支气管周围炎症和肺血管炎,而这一过程独立于病毒感染和复制。本研究应用SARS-CoV-2 Spike假病毒也叫“伪病毒”,是一类嵌合型病毒颗粒,以慢病毒为基础载体,将慢病毒的VSVG包膜蛋白替换成SARS-CoV-2的Spike蛋白,构建成包膜为SARS-CoV-2 Spike蛋白,可侵染表达hACE2的细胞。此假病毒无自主复制能力,可在BSL-2级实验室生物安全柜中使用,具有安全性高、可操作性强的特点。

基于中医病证结合理论,此次新冠肺炎属于“寒湿疫”,病机特点是疫毒外侵,肺胃受邪,损伤正气。近3年来,许多临床研究提供了中医药在新冠肺炎救治中获得良好临床疗效的证据<sup>[11]</sup>,但深入阐明中医药的疗效机制、研发治疗新冠肺炎新中成药等仍需开发与临床病理、临床表现高度吻合的病证结合的实验动物模型。本研究结果显示,在模拟寒湿环境下实验小鼠出现活动度减少、蜷缩伴皮毛潮湿缠结、大便性状黏滞,类似中医寒湿证的表现;经pAAV-hACE2转导的实验组小鼠气管内给予SARS-CoV-2 Spike假病毒感染后,表现出类似中医学对“疫毒入里犯肺”证候特点的皮毛枯槁、拱背、呼吸频率加快、体质量进行性下降等现象。病理生理指标检测显示,模型组小鼠造模结束后肺指数进行性升高,血清炎症因子IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 显著增加,肺部组织病理切片显示肺间质,肺泡壁炎症细胞浸润明显,肺泡壁充血、水肿,明显增厚,小气管中黏液渗出增加,与新冠病毒肺炎患者临床病理生理特点吻合<sup>[12-13]</sup>,表明该方法可成功复制人新冠病毒肺炎寒湿疫毒袭肺小鼠模型,可为阐明临床中医有效方药作用机制和研发COVID-19新药提供有效工具。

## 参 考 文 献

- [1] 仝小林,李修洋,赵林华,等. 从“寒湿疫”角度探讨新型冠状病毒肺炎的中医药防治策略[J]. 中医杂志,2020,61(6):465-470,前插1.
- [2] ZHOU P, YANG XL, WANG XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J]. Nature,2020,579(7798):270-273.
- [3] 周游,张杰. 内湿证动物模型研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2018,20(10):141-144.
- [4] 蔡亚争,周莉,孙祖越. 新型冠状病毒肺炎动物模型研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2022,36(5):321-328.
- [5] SANCLEMENTE-ALAMAN I, MORENO-JIMÉNEZ L, BENITO-MARTÍN MS, et al. Experimental models for the study of central nervous system infection by SARS-CoV-2[J]. Frontiers in Immunology,2020(11):2163.
- [6] SUN SH, CHEN Q, GU HJ, et al. A mouse model of SARS-CoV-2 infection and pathogenesis[J]. Cell Host & Microbe,2020,28(1):124-133.
- [7] SUN J, ZHUANG Z, ZHENG J, et al. Generation of a broadly useful model for COVID-19 pathogenesis, vaccination, and treatment[J]. Cell,2020,182(3):734-743.
- [8] ISRAELOW B, SONG E, MAO TY, et al. Mouse model of SARS-CoV-2 reveals inflammatory role of type I interferon signaling[J]. Journal of Experimental Medicine,2020,217(12):e20201241.
- [9] SARS-CoV-2感染加重患有心血管疾病和糖尿病的小鼠疾病表型[J]. 中国实验动物学报,2021,29(3):380.
- [10] ANAND G, PERRY AM, CUMMINGS CL, et al. Surface proteins of SARS-CoV-2 drive airway epithelial cells to induce IFN-Dependent inflammation[J]. Journal of Immunology,2021,206(12):3000-3009.
- [11] 吴舒灵,朱宇,郑丹丹,等. 中医药在新型冠状病毒肺炎治疗中的研究进展[J]. 药学研究,2022,41(9):588-594.
- [12] 敬毅,青爽,宋利,等. 新型冠状病毒肺炎临床特点与治疗策略研究进展[J]. 现代医药卫生,2021,37(19):3302-3307.
- [13] 史晓朋,王龙安,白伟民,等. COVID-19多器官损伤特点及机制研究进展[J]. 实用休克杂志(中英文),2020,4(2):101-103,108.

(收稿日期 2024-05-05)