

基于线粒体自噬障碍探讨冠心病“阳微阴弦”的科学内涵*

潘婷婷¹, 宋子贤¹, 赵晗¹, 周倩倩¹, 张泽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:“阳微阴弦”是冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称“冠心病”)的主要病机,阳气虚衰、痰瘀互结是贯穿疾病始终的病机特点。线粒体自噬障碍与冠心病的发病密切相关,线粒体自噬障碍不仅降低动脉血管弹性和斑块稳定性,而且加速血管平滑肌细胞及心肌细胞凋亡。线粒体自噬障碍与阳气虚衰相似,即“阳微”。阳气虚衰日久,痰瘀内生,即“阴弦”,与线粒体自噬障碍引起的代谢废物蓄积相似。故线粒体自噬障碍是“阳微”的微观病理基础,是“阴弦”的关键病理环节。

关键词:冠心病;“阳微阴弦”;线粒体自噬;阳气虚衰;痰瘀互结;痰浊;瘀血

DOI:10.16368/j.issn.1674-8999.2024.03.078

中图分类号:R256.22 文献标志码:A 文章编号:1674-8999(2024)03-0463-05

Scientific Connotation of "Yang Wei Yin Xian" in Coronary Heart Disease Based on Mitophagy Disorder

PAN Tingting¹, SONG Zixian¹, ZHAO Han¹, ZHOU Qianqian¹, ZHANG Ze²

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

Abstract: "Yang Wei Yin Xian" is the main pathogenesis of coronary atherosclerotic heart disease (hereinafter referred to as "coronary heart disease"), in which process phlegm - blood stasis caused by Yang Qi deficiency exist throughout the disease. Mitochondrial autophagy disorder is closely related to the pathogenesis of coronary heart disease, which not only reduces arterial vascular elasticity and plaque stability but also accelerates apoptosis of vascular smooth muscle cells and cardiomyocytes. Mitophagy disorder is similar to Yang Qi deficiency, i. e., "Yang Wei". Phlegm - blood stasis are induced by Yang Qi deficiency for a long time, which considered as "Yin Xian", being similar to the accumulation of metabolic waste caused by mitochondrial autophagy disorder. Therefore, mitophagy disorder is the microscopic pathological basis of "Yang Wei", and it is the key pathological step of "Yin Xian".

Key words: coronary heart disease; "Yang Wei Yin Xian"; mitophagy; Yang Qi deficiency; phlegm - blood stasis; phlegm turbidity; blood stasis

冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称“冠心病”)是指由于冠状动脉粥样硬化使管腔狭窄、痉挛或阻塞导致心肌缺血、缺氧或坏死而引发的心脏病^[1],冠心病是老年人常见的严重疾病之一。一项纳入 85 项随机对照试验、23 430 例冠心病患者的荟萃分析显示,冠心病患者的中位年龄为 56 岁^[2]。据

2022 年美国心脏协会报告数据显示,自 2009 年至 2019 年,医疗水平的提高使冠心病病死率下降 25.2%,但 2019 年美国冠心病致死人数约 36 万^[3]。冠心病可归属于“胸痹”“心痛”“真心痛”“心悸”等中医疾病范畴,以东汉张仲景首次提出的“阳微阴弦”病机观为理论基础,多取得良好的临床疗效^[4]。现代医学认为线粒体自噬影响冠心病的发生发展^[5]。以线粒体自噬为切入点,分析线粒体自噬障碍对冠心病发病的影响,结合“阳微阴弦”病机观,

* 基金项目:国家中医药管理局重点学科基金项目;沈阳市科技局公共卫生研发专项项目(20-205-4-080)

可以丰富冠心病发病机制理论内涵。

1 冠心病“阳微阴弦”病机观

中医古籍中未见对“冠心病”病名的记载,冠心病患者常常有胸闷气短或心悸胸痛等症状。东汉张仲景于《金匱要略》中首次提出“阳微阴弦”病机观,认为上焦胸阳虚衰为发病的必要条件,血瘀、痰湿、寒凝等阴邪上冲为发病的关键因素。中医学认为冠心病病机总属本虚标实。冠心病患者以阳气虚衰为主,兼夹痰瘀痹阻心脉。通过分析涉及21 361例冠心病患者的80篇冠心病中医证候临床研究文献发现,气虚证、血瘀证及痰浊证是冠心病的主要中医证型,针对我国多省份11 383例冠心病患者不同阶段受试者的流行病学调查提示,冠心病围手术阶段及疾病终末阶段气虚证和阳虚证患者比例逐渐升高^[6]。因此,运用流行病学调查等现代科研方法丰富了冠心病“阳微阴弦”病机观的理论内涵,认为阳微以阳气虚衰为主,阴弦以痰瘀互结为主^[7]。

2 冠心病线粒体自噬障碍病理机制

线粒体自噬通过自噬溶酶体分解代谢细胞内功能障碍的线粒体,维持细胞内线粒体质量和数量的稳态平衡。调节线粒体自噬的信号途径包括 PTEN 诱导的激酶 1 (PTEN - induced putative kinase 1, PINK1)/E3 泛素连接酶 (Parkin) 通路等泛素依赖型通路和 FUN14 包含 1 的域 (FUN14 domain - containing 1, FUNDC1) 通路、B 淋巴细胞瘤 - 2/腺病毒 E1B 19 - KDa - 相互作用蛋白 3 (B - cell lymphoma - 2/adenovirus E1B 19 - KDa - interacting protein3, BNIP3)/Nip 样蛋白 X (Nip - like protein X, Nix) 通路等受体依赖型通路,且两大类通路互相影响^[8-9]。

目前研究提示线粒体自噬水平与冠心病的发病密切相关,即通常冠心病心肌组织中的线粒体自噬障碍,是冠心病的危险因素之一。Parkin 是一种线粒体自噬诱导因子,同时是微小核糖核酸 - 103 - 1 - 5p (microRNA - 103 - 1 - 5p) 的靶基因,心肌细胞缺氧复氧状态下,microRNA - 103 - 1 - 5p 的高表达抑制 Parkin 表达,从而破坏心肌梗死状态下心肌细胞内的线粒体自噬,且 Parkin 表达与小鼠心肌梗死面积呈负相关^[10]。NIX 通过其氨基酸序列内的 WXXL 基序膜与微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule associated protein 1 Light chain 3, LC3) 及其同源蛋白结合,参与调控线粒体自噬。LC3 - I 向 LC3 -

II 转化的检测方法,是一个已知的自噬标志物检测方法。在动脉粥样硬化模型中,沉默 NIX 表达后,LC3 蛋白表达降低,氧化低密度脂蛋白诱导的线粒体自噬显著减少^[11]。载脂蛋白 A - I 结合蛋白 (apoA - I binding protein, AIBP) 是在巨噬细胞的线粒体内膜中的一种分泌性蛋白,已被证明在动脉粥样硬化的发展中起关键作用。线粒体 AIBP 的缺乏导致线粒体代谢紊乱,从而通过促进 PINK1 的裂解来抑制线粒体自噬。同时线粒体自噬障碍时,巨噬细胞通过极化引起相关炎症反应,从而加重动脉粥样硬化。所以,AIBP 的缺乏抑制 PINK1 依赖性线粒体自噬并影响 M1/M2 极化,从而诱发动脉粥样硬化^[12]。基于以上论述,线粒体自噬障碍通过调节动脉血管弹性、斑块稳定性、血管平滑肌细胞及心肌细胞凋亡等途径诱发动脉粥样硬化,从而导致冠心病的发生。

2.1 线粒体自噬障碍降低动脉血管弹性 极速成像技术与脉象仪技术相结合,可以客观地反映早期动脉粥样硬化的动脉血管弹性变化,其中运用极速成像技术发现冠心病患者收缩期起始时和结束时的脉搏波传导速度均明显增高,提示冠心病患者的动脉弹性降低、动脉发生硬化,而通过脉象仪技术发现冠心病患者脉图参数 h3 增高,提示冠心病患者外周血管弹性降低^[13]。线粒体自噬障碍,活性氧增加,内皮细胞功能和血管弹性下降,导致动脉粥样硬化^[14]。慢性心力衰竭模型大鼠梗死心肌区组织内不仅有炎性细胞浸润,而且活性氧、LC3 mRNA 及 LC3 - I /LC3 - II 值升高,PINK1、Parkin mRNA 及蛋白表达下降,强心汤通过激活 PINK1/Parkin 通路,增加线粒体自噬,从而减少活性氧^[15]。研究显示,线粒体自噬障碍还可以通过激活炎症小体,使血管平滑肌细胞包裹血管内皮上的脂质,形成斑块,降低血管弹性,加重动脉粥样硬化^[14]。蜜橘黄素通过增加线粒体自噬,抑制 NLRP3 炎症小体表达,从而起到抗动脉粥样硬化的作用^[16]。因此,线粒体自噬障碍会降低动脉血管弹性,加重冠心病。

2.2 线粒体自噬障碍降低斑块稳定性 冠心病患者组织缺氧或缺血,激活缺氧诱导因子 - 1 α (hypoxia - induced factor - 1 α , HIF - 1 α)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、血管内皮生长因子受体 2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2) 表达,产生脆弱的新生血管,从而使斑块形成甚至破裂^[17]。冠心病患者自噬相关

基因5 (autophagy – related gene 5, ATG – 5) 和自噬相关基因7 (autophagy – related gene 7, ATG – 7) 蛋白的低表达会导致患者斑块稳定性降低^[18]。线粒体自噬障碍时, 机体内活性氧增加, 使巨噬细胞和血管平滑肌细胞增殖, 加重动脉粥样硬化, 同时降低斑块稳定性, 使斑块易于脱落甚至破裂^[14]。在 ApoE^{-/-} 小鼠动脉粥样硬化模型中, 一种针对活性氧的纳米药物 TPCD – DA NP 通过抑制氧化应激和炎症, 有效降低动脉粥样硬化斑块的面积, 提高斑块的稳定性^[19]。并且, 线粒体自噬障碍会激活炎症小体, 使血管平滑肌细胞包裹血管内皮上的脂质, 形成斑块, 降低斑块稳定性, 一旦斑块破裂对机体有致命的影响^[14]。研究发现, 冠心病患者炎症反应标志物外周血 Toll 样受体4 (Toll – like receptor 4, TLR4) 及血清可溶性 CD14 (soluble CD14, sCD14) 的激活使斑块稳定性明显降低^[20]。因此, 线粒体自噬障碍会降低斑块稳定性, 加重冠心病。

2.3 线粒体自噬障碍加速血管平滑肌细胞及心肌细胞凋亡 冠心病患者常伴脂质代谢异常^[21]。在细胞器方面, 脂质代谢紊乱会引起线粒体高乙酰化, 抑制线粒体氧化磷酸化, 不仅使线粒体功能减退, 而且增加线粒体活性氧, 引起冠状动脉血管功能障碍^[22]。氧化低密度脂蛋白减弱 B 淋巴细胞瘤 – 2 (B – cell lymphoma – 2, Bcl – 2) 抑制血管平滑肌细胞凋亡的作用, 增强 Bcl – 2 相关蛋白 (Bcl – 2 – associated X protein, Bax) 诱发血管平滑肌细胞凋亡的作用; 安石榴苷增强 Bcl – 2 抑制血管平滑肌细胞凋亡的作用, 减弱 Bax 诱发血管平滑肌细胞凋亡的作用^[23]。PINK1 基因的激活能够活化线粒体自噬, 抑制氧化低密度脂蛋白所诱导的人血管平滑肌细胞的凋亡, 从而增加了其对血管平滑肌细胞的保护作用^[24]。磷酸弗林蛋白酶酸性氨基酸簇分选蛋白 – 2 (phosphofurin acidic cluster sorting protein – 2, PACS – 2) 敲除对线粒体相关内质网膜接触功能的破坏会抑制线粒体自噬, 从而加速血管平滑肌细胞的凋亡^[25]。因此, 线粒体自噬障碍会加速血管平滑肌细胞凋亡, 加重冠心病。

线粒体氧化磷酸化产生的三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 可以为心肌细胞供能, 从而维持心肌功能。心肌缺血时心肌细胞线粒体产生的活性氧, 加上线粒体膜高通透性释放的促凋亡蛋白细胞色素 C, 可加速心肌细胞凋亡。线粒体自噬通过吞噬功能受损的线粒体, 延缓心肌细胞凋亡。磷

脂酰肌醇 – 3 – 激酶 (phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K) – 蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 信号传导通路的激活, 促进线粒体自噬相关蛋白 LC3 – II / Beciln – 1 蛋白高表达, 增加线粒体自噬从而延缓心肌细胞凋亡^[26]。因此, 线粒体自噬障碍会加速心肌细胞凋亡, 加重冠心病。

3 “阳微阴弦”与线粒体自噬障碍在冠心病发病过程中的相关性

线粒体自噬障碍与阳气虚衰相似, 即“阳微”。阳气虚衰日久, 痰瘀内生, 即“阴弦”, 与线粒体自噬障碍引起的代谢废物蓄积相似。故线粒体自噬障碍是“阳微”的微观病理基础, 是“阴弦”的关键病理环节。

3.1 线粒体自噬障碍是“阳微”的微观病理基础 线粒体自噬是机体细胞的自我调节方式, 与阳气的推动、防御及气化功能有关。在炎症刺激下, 机体细胞启动线粒体自噬, 激发各脏腑经络生理功能、精微物质的生成及运行输布, 相当于阳气的推动作用; 线粒体自噬影响机体免疫功能, 相当于阳气的防御作用; 气化包括精微物质的转化与废物的排泄, 线粒体自噬促进代谢, 清除 P62、泛素化的蛋白及 LC3 – II 蛋白形成的复合物, 相当于阳气的气化功能^[27]。心主血脉, 化生心血, 心血濡养化生心气, 推动心脏搏动。心阳充沛, 则心脏搏动有力, 血运通畅, 新陈代谢有序进行, 机体线粒体自噬处于正常状态; 心阳不足, 则心脏搏动无力, 血运不畅, 新陈代谢紊乱, 线粒体自噬障碍, 防御、气化功能降低, 从而降低动脉血管弹性及斑块稳定性、加速血管平滑肌细胞及心肌细胞凋亡, 导致冠心病的发生。因此线粒体自噬障碍是冠心病“阳微”状态下的微观病理基础。

3.2 线粒体自噬障碍是“阴弦”的关键病理环节 线粒体自噬能分解细胞内的代谢废物, 是维持细胞内环境稳态的重要环节, 相当于清除内生实邪, 与气化相似。冠心病患者阳气虚衰, 气化失司, 精微物质的生成、输布和代谢障碍, 从而导致痰瘀内生, 阻滞血脉, 即“阴弦”。因此线粒体自噬障碍是冠心病“阴弦”状态下的关键病理环节。

3.2.1 线粒体自噬障碍与“痰浊”关系密切 现代医学认为线粒体通过三羧酸循环等代谢途径, 参与细胞能量代谢, 促进人体吸收糖、脂肪、蛋白质等营养物质。脾主运化, 可化生水谷精微, 为脏腑生命活动正常进行提供物质保障。所以, 线粒体功能与脾

主运化功能相似,关系密切。氧化应激等刺激破坏线粒体结构,机体启动线粒体自噬功能,而阳气虚衰时线粒体自噬障碍,导致受损线粒体及其产生的活性氧等有害物质蓄积体内。脾阳不足,运化水液功能失常,引起痰浊内生。所以,受损线粒体及其产生的活性氧等有害物质与“痰浊”相似^[28]。血浆代谢组学研究发现冠心病痰浊证患者血浆中乳酸等糖酵解的代谢产物增多,丙酮、3-羟基丁酸等脂肪分解产物增多,低密度脂蛋白及脂类化合物增多,尿酸、丙酮酸等心肌核苷酸代谢终产物增多。尿液代谢组学研究发现冠心病痰浊证患者尿液中二甲胺、马尿酸等因胃肠道微生物菌群失调所致的代谢废物增多,肌酐增多,丙酮、3-羟基丁酸等脂肪分解产物增多,柠檬酸、 α -酮戊二酸、顺式乌头酸等与三羧酸循环关系密切的代谢产物增多^[29]。此外,线粒体自噬障碍降低斑块稳定性,斑块脱落,阻滞血脉,津液输布不畅,痰浊内生。因此,线粒体自噬障碍与“痰浊”关系密切。

3.2.2 线粒体自噬障碍与“瘀血”关系密切 阳气虚衰时线粒体自噬障碍,机体代谢紊乱,代谢废物增多。血浆代谢组学研究发现冠心病血瘀证患者血浆中尿酸、丙酮酸等心肌核苷酸代谢终产物增多,同时不饱和脂肪酸含量增多。在能量代谢方面,与健康人相比,冠心病血瘀证患者柠檬酸、琥珀酸等三羧酸循环代谢中间产物增多;在脂质代谢方面,低密度脂蛋白及3-羟基丁酸增多;在氨基酸代谢方面,谷氨酸、脯氨酸及亮氨酸增多,这些指标提示冠心病血瘀证患者能量代谢、脂代谢及氨基酸代谢紊乱^[29]。阳气虚衰时线粒体自噬障碍,降低斑块稳定性,斑块易于脱落,阻滞血管,导致血行不畅,形成血栓,容易引起心肌梗死。脾主统血,脾气统摄血液在脉中正常运行。阳气虚衰,不仅无力推动血行,而且使脉道失于温通,均可引起血行不畅,从而形成瘀血,即因虚致瘀。因此,线粒体自噬障碍与“瘀血”关系密切。

4 结语

本文探讨了线粒体自噬障碍与冠心病之间的密切关系,线粒体自噬障碍降低动脉血管弹性和斑块稳定性,而且加速血管平滑肌细胞及心肌细胞凋亡。同时,从线粒体自噬角度认识“阳微阴弦”病机观,认为冠心病线粒体自噬障碍是“阳微”的微观病理基础,是“阴弦”的关键病理环节,丰富了冠心病的病机学理论体系内涵,为进一步研究线粒体自噬障

碍在冠心病发病中的作用提供了思路。由此可见,调控线粒体自噬将是冠心病治疗的新方向,但线粒体自噬过度也会造成心肌细胞能量供应不足等不良后果^[30],因此如何精准调控冠心病患者线粒体自噬,保持适度的线粒体自噬仍然是一个亟待解决的问题,需要进一步的临床研究。

参考文献:

[1]《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组. 中成药治疗冠心病临床应用指南(2020年)[J]. 中国中西医结合杂志,2021,41(4):391-417.

[2]DIBBEN G O,FAULKNER J,OLDRIDGE N,et al. Exercise - based cardiac rehabilitation for coronary heart disease:a meta - analysis[J]. Eur Heart J,2023,44(6):452-469.

[3]TSAO C W,ADAY A W,ALMARZOOQ Z I,et al. Heart disease and stroke statistics - 2022 update;a report from the American heart association[J]. Circulation,2022,145(8):e153-e639.

[4]徐勤磊,丁勇,周国琪,等. 从上焦“阳微阴弦”探讨寒凝心脉型冠心病防治[J]. 中国中医基础医学杂志,2021,27(12):1957-1959,1966.

[5]LU Y Y,LI Z J,ZHANG S Q,et al. Cellular mitophagy: mechanism,roles in diseases and small molecule pharmacological regulation[J]. Theranostics,2023,13(2):736-766.

[6]王传池. 冠心病不同发展阶段中医证演变规律研究[D]. 武汉:湖北中医药大学,2020.

[7]毛静远,王贤良,毕颖斐,等. 冠心病“阳微阴弦”病机的现代内涵及辨治方案研究[J]. 中国科技成果,2022,23(15):60-61.

[8]刘天宇,王志维. 线粒体自噬与心血管疾病的研究进展[J]. 医学综述,2021,27(21):4165-4170.

[9]金元媛,洪思婷,刘越. 线粒体自噬与心血管疾病[J]. 临床与病理杂志,2022,42(3):750-756.

[10]王梓良. 芹黄素通过 TGF- β 1/Smads 通路及 Parkin 介导线粒体自噬减轻心肌损伤[D]. 广州:南方医科大学,2020.

[11]PENG X,CHEN H M,LI Y Y,et al. Effects of NIX - mediated mitophagy on ox - LDL - induced macrophage pyroptosis in atherosclerosis[J]. Cell Biol Int,2020,44(7):1481-1490.

[12]DUAN M,CHEN H N,YIN L J,et al. Mitochondrial apolipoprotein A - I binding protein alleviates atherosclerosis by regulating mitophagy and macrophage polarization[J]. Cell Commun Signal,2022,20(1):60.

[13]许轶君,高东雯,肖沪生,等. 极速成像技术与脉象仪联

合应用检测冠心病患者动脉弹性的研究[J]. 世界科学技术:中医药现代化,2019,21(7):1452-1457.

[14] LI A Q,GAO M,LIU B L,et al. Mitochondrial autophagy: molecular mechanisms and implications for cardiovascular disease[J]. Cell Death Dis,2022,13(5):444.

[15] 庞延,卢健棋,唐梅玲,等. 强心汤对慢性心力衰竭模型大鼠梗死心肌区组织活性氧及 PINK1/parkin 介导的线粒体自噬的影响[J]. 中医杂志,2023,64(7):722-728.

[16] 邓玉娣,杨旭珊,郝宇婷,等. 蜜橘黄素通过线粒体自噬-NLRP3 炎症小体-细胞焦亡途径预防动脉粥样硬化[C]. 北京:中国营养学会第十五届全国营养科学大会论文汇编,2022:130.

[17] 马淑慧,董静,王少兰,等. 基于网络药理学和 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化模型探究血府逐瘀汤治疗冠心病的核心作用靶点及机制研究[J]. 实用心脑血管病杂志,2022,30(12):44-52.

[18] 李巍,李彦明. 冠心病患者外周血 ATG-5、ATG-7 水平与冠状动脉病变程度、心率变异性及斑块易损性的关系[J]. 精准医学杂志,2020,35(6):533-536,539.

[19] 刘仁凤. 活性氧响应性多功能纳米粒口服抑制动脉粥样硬化的体内外研究[D]. 重庆:中国人民解放军陆军军医大学,2020.

[20] 李海龙,林英子. 冠心病病人外周血 sCD14、TLR4 表达与冠状动脉粥样硬化斑块稳定性的关系[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2022,20(6):1058-1061.

[21] MOERSCHEL K S,BACQUER D D,BACKER G D,et al. Assessing the probability of risk factor control in patients with coronary heart disease: results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey[J]. Eur J Prev Cardiol,2022,29(10):1465-1475.

[22] DIKALOV S I,DIKALOVA A E. Crosstalk between mitochondrial hyperacetylation and oxidative stress in vascular dysfunction and hypertension[J]. Antioxid Redox Signal,2019,31(10):710-721.

[23] 陈刚,陈九霖,吴俊. 安石榴苷通过 miR-132-5p/TRAF6 途径调控 oxLDL 诱导的血管平滑肌细胞损伤的分子机制[J]. 中国免疫学杂志,2021,37(3):282-288.

[24] DOCHERTY C K,CARSWELL A,FRIEL E,et al. Impaired mitochondrial respiration in human carotid plaque atherosclerosis: a potential role for Pink1 in vascular smooth muscle cell energetics[J]. Atherosclerosis,2018,268:1-11.

[25] MOULIS M,GROUSSET E,FACCINI J,et al. The multi-functional sorting protein PACS-2 controls mitophagosome formation in human vascular smooth muscle cells through mitochondria-ER contact sites[J]. Cells,2019,8(6):638.

[26] 陈玲. 运动预适应通过 PI3K-Akt 通路诱导线粒体自噬减轻心肌细胞凋亡的研究[D]. 昆明:昆明医科大学,2021.

[27] 王蓓蕾,阮越勇,于洋,等. 从中医“气化”角度探讨自噬现象[J]. 中华中医药杂志,2020,35(11):5452-5454.

[28] 林敏,刘永源. 基于痰浊理论探讨线粒体自噬与动脉粥样硬化相关性[J]. 中医临床研究,2019,11(29):130-132.

[29] 张红栓. 基于代谢组学的冠心病心绞痛痰浊证、血瘀证研究[D]. 广州:南方医科大学,2010.

[30] LI P,BAI Y Z,ZHAO X,et al. NR4A1 contributes to high-fat associated endothelial dysfunction by promoting CaMKII-Parkin-mitophagy pathways[J]. Cell Stress Chaperones,2018,23(4):749-761.

收稿日期:2023-10-12

作者简介:潘婷婷(1999-),女,辽宁盖州人,硕士研究生,研究方向:中医药治疗心血管病、老年病。

通信作者:张泽(1977-),男,辽宁沈阳人,教授,主任医师,博士研究生导师,研究方向:中医药治疗心血管病、老年病。E-mail:13066796232@163.com

编辑:纪彬