

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2026.14.009

冠心病稳定型心绞痛痰瘀互结证及其兼证患者临床与表型组学特征分析

李崇钗¹, 李涵², 李峥³, 李增¹, 周宇石¹, 敖玉涵¹, 徐爽¹,
王雪¹, 孙瑶瑶¹, 吴东宁⁴, 商洪才⁵, 张明雪³✉

1. 辽宁中医药大学, 辽宁省沈阳市皇姑区崇山东路 79 号, 110032; 2. 沈阳市卫生健康服务中心; 3. 辽宁中医药大学附属医院;
4. 中国中医科学院临床评价中心; 5. 北京中医药大学东方医院

[摘要] **目的** 探讨冠心病稳定型心绞痛痰瘀互结证及其兼证患者的临床特征与表型组学特征。**方法** 采用多中心横断面研究设计, 纳入 300 例冠心病稳定型心绞痛患者, 按照中医证型分为痰瘀互结证 120 例及痰瘀互结兼气虚证 125 例、兼气滞证 38 例、兼毒蕴证 17 例。收集各中医证型患者一般资料、中医症状、血脂、凝血功能、免疫分子及血清代谢组学数据; 采用代谢通路富集分析等方法比较各组表型特征差异, 以变量对样本分类的贡献度 (VIP) ≥ 1 、差异倍数 (FC) ≥ 2 的代谢物为代表性代谢物。**结果** 各中医证型患者均以 60~75 岁年龄段为多, 男性占比较高。中医症状方面, 痰瘀互结证患者弦涩或弦滑脉、胸痛、胸闷最为多见; 痰瘀互结兼气虚证患者乏力、弱脉、胸痛最为多见; 痰瘀互结兼气滞证患者弦涩或弦滑脉, 胸痛, 症状随情绪或嗳气、矢气而增减最为多见; 痰瘀互结兼毒蕴证患者口苦、胸闷、心烦易怒或烦躁不安或狂躁谵妄、大便干结或下利臭秽最为多见。各中医证型患者比较, 凝血及血液流变学指标差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 血脂与免疫分子指标比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。代谢组学分析提示, 甘油磷脂代谢途径和缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸代谢紊乱是痰瘀互结证及其兼证的特征, 痰瘀互结证与其兼气虚证的代表性代谢差异物为 7,8-二氢生物蝶呤 (FC=3.58) 和奥昔嘌醇 (FC=124.50); 痰瘀互结证与其兼气滞证的代表性代谢差异物为胞苷 5'-二磷酸胆碱 (FC=2.62) 和 D-甘露糖胺 (FC=2.99); 痰瘀互结证与其兼毒蕴证的代表性代谢差异物为鹅丝氨酸 (FC=7.83) 和坎利酮 (FC=8.94)。**结论** 冠心病稳定型心绞痛痰瘀互结证及其兼证患者的临床特征及表型组学特征存在一定差异, 其表型组学特征主要为脂代谢紊乱、氨基酸代谢异常及多重免疫分子激活等生物学改变, 可为冠心病稳定型心绞痛中医临床精准辨治提供参考。

[关键词] 冠心病; 稳定型心绞痛; 痰瘀互结证; 代谢组学; 表型组学

冠心病 (coronary heart disease, CHD) 是一种常见的心血管疾病, 严重威胁着人类的健康。心绞痛是由暂时性心肌缺血引起的、以胸痛为主要特征的临床综合征, 其中稳定型心绞痛的发作程度、频率、性质及诱发因素在数周内无明显变化, 属于中医学“胸痹”“心痛”范畴^[1]。中医表型组学以中医理论为基础, 结合中医诊断学、中医体质学、临

床检验医学与影像学、生物化学、细胞分子生物学、多组学等学科相关技术, 对中医病证全过程表型集合进行宏观至微观的定性与定量系统研究, 有助于进一步阐明中医病证的现代科学内涵^[2]。本团队前期基于随机对照试验结果, 构建了冠心病稳定型心绞痛痰瘀互结证及其兼证受试者的临床表征-免疫分子-代谢组学三级生物标志物体系, 阐明了中医辨治冠心病痰瘀互结证的优效作用机制, 明确了临床疗效提高的关键环节^[3-6]。基于前期研究基础, 本研究进一步探讨冠心病稳定型心绞痛痰瘀互结证及其兼证患者临床特征及中医表型组学特征,

基金项目: 国家重点研发计划 (2017YFC1700400, 2017YFC1700401); 国家中医药管理局全国名中医传承工作室建设项目 (国中医药办人教函 [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: zhmx6228@163.com

为冠心病稳定型心绞痛的中医诊疗提供参考。本研究已通过辽宁中医药大学附属医院伦理委员会[批号:2019003FS(KT)-003-02]与其他分中心伦理委员会审批,并于中国临床试验注册中心完成注册(注册号:ChiCTR1900023708)。

1 资料

1.1 研究对象

研究对象为2019年6月11日至2020年6月22日就诊于辽宁中医药大学附属医院(31例)、北京中医药大学东直门医院(32例)、天津中医药大学第一附属医院(24例)、上海中医药大学附属龙华医院(24例)、黑龙江中医药大学附属第一医院(24例)、湖北省中医院(23例)、成都中医药大学附属医院(24例)、广州中医药大学第一附属医院(24例)、云南省中医医院(24例)、陕西中医药大学附属医院(24例)、甘肃省中医院(24例)、西南医科大学附属中医医院(22例)12家分中心的300例冠心病稳定型心绞痛患者。

1.2 诊断标准

西医诊断标准结合相关领域重要指南^[7-9]及专家共识^[10]制定,具有冠心病稳定型心绞痛临床症状,同时符合下列任意1项:1)胸痛发作时心电图有明确ST-T动态改变,或静息心电图有ST段压低,或T波倒置,但胸痛发作时呈“假性正常化”;或24小时动态心电图表现有与症状相一致的ST-T变化。2)对于静息心电图异常、完全性左束支传导阻滞(LBBB)、ST段下降>1 mm、起搏心律、预激综合征等心电图运动试验难以精确评估者,负荷功能试验阳性;采用布鲁斯平板运动方案(Bruce方案),运动试验阳性。3)冠状动脉CT或造影示至少有1处主支或主要分支狭窄>50%。4)缺血性心肌病和急性冠状动脉综合征之后(发作后≥6个月)稳定的病程阶段。

痰瘀互结证及其兼证的中医辨证标准参照《中医内科常见病诊疗指南(西医疾病部分)冠心病心绞痛》^[11]、《中医临床诊疗术语·证候部分》^[12]、《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[13]、《中医病证诊断疗效标准》^[14],并结合专家论证制定。1)痰瘀互结证。主症:胸闷,胸(或心前)痛,疼痛为刺痛,或闷(或重)痛;次症:头身困重,恶心呕吐或泛呕欲吐,体胖痰多,气短喘促,面色或口唇或爪甲或肌肤青紫(或淡紫或紫暗);舌脉:舌紫(淡紫或紫暗或青紫),或有瘀斑或瘀点,苔腻

或苔滑,脉弦涩或弦滑等。2)痰瘀互结兼气虚证。心(胸)隐痛,活动后诱发或劳力后加重,乏力,大便溏薄或排便乏力,神疲懒言,自汗,面色淡白,舌胖大或有齿痕,兼弱脉或虚脉。3)痰瘀互结兼气滞证。胸背肋肋胀痛,胃脘痞闷,脉弦。4)痰瘀互结兼毒蕴证。喘促伴有喘憋,或伴面赤斑斑如锦纹,或身发斑疹,舌紫(或暗)、绛舌、晦暗枯槁舌、积粉苔、点刺(红点、白点或黑点)舌或肿胀舌。具备痰瘀互结证所有主症及次症≥2项,结合舌脉,即可诊断为痰瘀互结证;在痰瘀互结证基础上具备兼证症状≥1项,结合舌脉,即可诊断相应兼证。

1.3 纳入标准

1)西医诊断符合稳定型心绞痛,中医辨证符合胸痹痰瘀互结证或痰瘀互结兼证(包括兼气虚、兼气滞、兼毒蕴);2)年龄35~75岁;3)两周内未服用过任何中药制剂;4)自愿参加并签署知情同意书。

1.4 排除标准

1)瓣膜性心脏病、各种类型心肌病、恶性心律失常以及纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级Ⅲ或Ⅳ级的心力衰竭^[7];2)未治疗或未控制的高血压患者(收缩压≥180 mmHg和/或舒张压≥110 mmHg);3)已诊断为严重的脑血管疾病;4)严重肺功能不全($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$)、内分泌和造血系统严重原发性疾病、中重度肝功能不全(血清丙氨酸氨基转移酶或天冬氨酸氨基转移酶水平高于正常值上限的3倍)或中重度肾功能不全[估算的肾小球滤过率(eGFR) $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$]或近3个月新出现急性脑血管疾病;5)精神病患者;6)处于妊娠或哺乳期;7)3个月内参加过其他临床试验;8)预期寿命<1年;9)过敏体质或对中药药物过敏。

2 方法

2.1 资料收集及分析方法

2.1.1 信息收集 采集每位患者入组时一般情况[性别、年龄、吸烟及饮酒情况],以及合并疾病(高血压病、糖尿病、高脂血症、慢性胃炎)、血脂[血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)]、凝血功能[凝血酶原时间(PT)、血液流变学指标(全血高切黏度、全血中切黏度)]、免疫分子[白细胞介素-6(IL-6)、髓过氧化物酶(MPO)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)、血管生成素1(Ang-1)]、中医症状(胸闷、胸痛、气

短、心悸、肢体困重、脘痞、纳呆等)。

本研究中各中心负责中医症状采集与辨证的人员均具备主治医师及以上职称并具有超过 10 年的中医临床工作经验。内部监查由经过培训的监查员定期赴各中心进行现场访视,核实试验数据与原始资料的一致性、方案依从性及操作规范性,所有数据疑问与更正均通过统一的疑问表流程进行管理。第三方稽查工作由天津泰成耀中生物医药技术有限公司主要承担,依据试验方案与药物临床试验质量管理规范(GCP)原则,对试验关键环节进行稽查,客观评估试验质量。

2.1.2 数据管理 采用病例报告表(CRF)收集数据并录入系统中,所有资料的标准化依据其具体资料类型,由专人进行核查,所有资料核查无误后,由数据管理员将数据录入系统锁定,所有资料在后台导出保存。

2.2 代谢组学分析

根据课题前期痰瘀互结证及其兼证使用广泛靶向代谢组学技术的代谢产物研究方法^[15],首先进行主成分分析,观察各组样本之间的变异度。基于代谢物含量数据采用极差法进行归一化处理,通过 R3.5.0 软件对代谢物在不同样本间的积累模式进行聚类分析。然后采用正交偏最小二乘判别分析(OPLS-DA)区分组间代谢物的总体差异。从获得的多变量分析 OPLS-DA 模型的变量对样本分类的贡献度(VIP)≥1 初步筛选出不同品种或组织间差异的代谢物,结合差异倍数(FC)≥2 筛选代表性差

异代谢物。最后应用 Metaboanalyst5.0 软件对差异代谢物进行富集分析,明确显著的代谢通路。

2.3 统计学方法

采用 R4.2.1 统计软件、SAS 9.4 以及 SPSS 26.0 进行统计分析。计量资料呈正态分布时,以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示;不符合正态分布时,以中位数、上下四分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示。计数资料使用频数、百分率、构成比表示。定性指标组间比较采用卡方检验;定量指标多组间比较,数据符合正态分布选择方差分析,非正态分布选择克鲁斯卡尔-沃利斯(K-W)检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 冠心病稳定型心绞痛痰瘀互结证及其兼证患者的一般情况比较

共 300 例患者纳入分析,其中男性 207 例、女性 93 例;35~44 岁 16 例、45~59 岁 94 例、60~75 岁 190 例;有吸烟史 93 例、饮酒史 79 例;合并高血压病 203 例、糖尿病 84 例、高脂血症 57 例、慢性胃炎 33 例。患者一般资料详见表 1,各证型性别、吸烟史、饮酒史、合并高脂血症分布差异有统计学意义($P<0.05$)。

3.2 冠心病稳定型心绞痛痰瘀互结证及其兼证患者的中医症状分布情况

表 2 示,痰瘀互结证患者弦涩或弦滑脉、胸痛、胸闷最为多见;兼气虚证患者乏力、弱脉、胸痛最为多见;兼气滞证患者弦涩或弦滑脉,胸痛,症状

表 1 300 例冠心病稳定型心绞痛痰瘀互结证及其兼证患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general characteristics of 300 patients with stable angina pectoris due to coronary heart disease with phlegm-stasis binding syndrome and its accompanied patterns

[例(%)]

项目	痰瘀互结证(120 例)	痰瘀互结兼气虚证(125 例)	痰瘀互结兼气滞证(38 例)	痰瘀互结兼毒蕴证(17 例)	P 值
性别					0.011
男	87 (72.5)	75 (60.0)	33 (86.8)	12 (70.6)	
女	33 (27.5)	50 (40.0)	5 (13.2)	5 (29.4)	
年龄					0.619
35~<45 岁	5 (4.2)	8 (6.4)	2 (5.3)	1 (5.9)	
45~<60 岁	44 (36.7)	32 (25.6)	13 (34.2)	5 (29.4)	
60~75 岁	71 (59.2)	85 (68.0)	23 (60.5)	11 (64.7)	
吸烟史	32 (26.7)	28 (22.4)	24 (63.2)	9 (52.9)	0.001
饮酒史	28 (23.3)	28 (22.4)	17 (44.7)	6 (35.3)	0.031
合并疾病					
高血压病	77 (64.2)	92 (73.6)	25 (65.8)	9 (52.9)	0.188
糖尿病	36 (30.0)	33 (26.4)	10 (26.3)	5 (29.4)	0.934
高脂血症	31 (25.8)	13 (10.4)	10 (26.3)	3 (17.6)	0.006
慢性胃炎	15 (14.9)	13 (11.8)	5 (15.6)	0	0.914

表2 冠心病稳定型心绞痛痰瘀互结证及其兼证患者的中医症状分布情况

Table 2 Distribution of traditional Chinese medicine symptoms in patients with stable angina pectoris due to coronary heart disease with phlegm-stasis binding syndrome and its accompanied patterns [例 (%)]				
中医症状	痰瘀互结证 (120 例)	痰瘀互结兼气虚证 (125 例)	痰瘀互结兼气滞证 (38 例)	痰瘀互结兼毒蕴证 (17 例)
弦涩或弦滑脉	112 (93.3)	87 (69.6)	37 (97.4)	11 (64.7)
胸痛	106 (88.3)	100 (80.0)	32 (84.2)	11 (64.7)
胸闷	105 (87.5)	88 (70.4)	27 (71.1)	13 (76.5)
气短	87 (72.5)	96 (76.8)	29 (76.3)	10 (58.8)
暗红舌	69 (57.5)	61 (48.8)	21 (55.3)	9 (52.9)
心悸	63 (52.5)	88 (70.4)	24 (63.2)	10 (58.8)
痰多	62 (51.7)	40 (32.0)	24 (63.2)	9 (52.9)
腻苔	58 (48.3)	41 (32.8)	15 (39.5)	11 (64.7)
面色、口唇、爪甲色暗、青或紫	54 (45.0)	63 (50.4)	20 (52.6)	9 (52.9)
肢体困重	48 (40.0)	73 (58.4)	19 (50.0)	9 (52.9)
肢体麻木	33 (27.5)	31 (24.8)	18 (47.4)	3 (17.6)
紫暗舌	29 (24.2)	27 (21.6)	14 (36.8)	2 (11.8)
乏力	0	108 (86.4)	0	0
弱脉	0	101 (80.8)	0	0
心胸隐痛	0	90 (72.0)	0	0
自汗	0	72 (57.6)	0	0
神疲懒言	0	68 (54.4)	0	0
症状随情绪变化或随暖气、肠鸣、矢气而增减	0	0	32 (84.2)	0
胸胁或脘腹胀闷疼痛	0	0	28 (73.7)	0
时欲太息	0	0	26 (68.4)	0
情志抑郁	0	0	17 (44.7)	0
口苦	0	0	0	15 (88.2)
心烦易怒或烦躁不安或狂躁谵妄	0	0	0	12 (70.6)
大便干结或下利臭秽	0	0	0	12 (70.6)
口气臭秽	0	0	0	11 (64.7)
小便短赤	0	0	0	9 (52.9)

随情绪或暖气、矢气而增减最为多见；兼毒蕴证患者口苦、胸闷、心烦易怒或烦躁不安或狂躁谵妄、大便干结或下利臭秽最为多见。由于数据分布不均衡，为避免统计结果产生偏误，仅对本部分采用描述性分析。

3.3 冠心病稳定型心绞痛痰瘀互结证及其兼证患者的实验室指标比较

表3示，不同中医证型冠心病稳定型心绞痛患者的PT与全血黏度指标比较，差异具有统计学意义 ($P<0.05$)；不同中医证型冠心病稳定型心绞痛

表3 冠心病稳定型心绞痛痰瘀互结证及其兼证患者凝血、血液流变学及血脂指标比较

Table 3 Comparison of coagulation, hemorheological, and lipid indicators in patients with stable angina pectoris due to coronary heart disease with phlegm-stasis binding syndrome and its accompanied patterns [M (P ₂₅ , P ₇₅)]						
中医证型	例数	PT/s	全血高切黏度/mPa·s	全血中切黏度/mPa·s	TC/mmol·L ⁻¹	TG/mmol·L ⁻¹
痰瘀互结证	120	11.50(10.80,12.45)	3.90(3.59,4.29)	4.67(4.33,5.35)	3.81(3.24,4.60)	1.46(1.07,2.10)
痰瘀互结兼气虚证	125	11.50(10.70,12.22)	4.31(3.81,5.10)	5.35(4.72,6.42)	3.98(3.28,4.57)	1.48(0.99,1.96)
痰瘀互结兼气滞证	38	10.95(10.60,11.80)	4.11(3.92,4.46)	5.28(4.95,5.66)	3.46(3.05,4.18)	1.31(0.98,1.75)
痰瘀互结兼毒蕴证	17	10.80(10.60,11.20)	3.96(3.80,4.59)	5.01(4.83,5.96)	3.40(2.99,4.06)	1.65(1.13,1.91)
P值		0.037	0.004	0.001	>0.05	>0.05

注：PT，凝血酶原时间；TC，血清总胆固醇；TG，甘油三酯。

患者的血脂指标比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。表 4 示, 不同中医证型冠心病稳定型心绞痛患者的免疫分子水平比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.4 冠心病稳定型心绞痛痰瘀互结证及其兼证患者的代谢组学结果

对痰瘀互结证及其兼证的血清样本进行比较分析, 共获得 800 种代谢产物, 其中有 648 种较为常见。进一步筛选出非差异代谢物与前 100 个表达代谢物交集的常见化合物, 分析样本间代谢组差异。

将痰瘀互结证患者血浆代谢产物与其他兼证患者进行比较, 筛选出非差异代谢物与前 100 个表达代谢物交集的常见化合物, 可知甘油磷脂是主要成分。使用 KEGG 通路分析富集了 83 种代谢物, 结果表明缬氨酸 (Val)、亮氨酸 (Leu) 和异亮氨酸 (Ile) 生物合成, 甘油磷脂代谢以及缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸降解是主要富集通路, 主要代谢产物是磷脂酰乙醇胺、磷脂酰胆碱、1-酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱、L-亮氨酸、L-异亮氨酸和 L-缬氨酸。

痰瘀互结兼气虚证患者血浆的代谢产物与痰瘀互结证患者存在 7 种差异代谢物: 7,8-二氢生物蝶呤 (7,8-dihydro-L-biopterin)、奥昔嘌醇 (Oxypurinol)、3,4,5-三甲氧基肉桂酸 (3,4,5-trimethoxydimamic acid)、异亮氨酸-苯丙氨酸 (Ile-Phe)、苯氧乙酸 (Phenoxyacetic acid)、甘氨酸 (Glycohyechoic acid)、牛磺石胆酸 (Taurollthochoic acid), 其中 7,8-二氢生物蝶呤 ($FC=3.58$) 和奥昔嘌醇 ($FC=124.5$) 在痰瘀互结证患者中显著高表达。KEGG 富集分析发现, 组间存在的不同代谢物中, 叶酸的生物合成是主要的富集通路。但鉴别模型构建的曲线下面积 (AUC) 为 0.70, 可见在代谢组学中兼气虚证与痰瘀互结证差异不明显。

痰瘀互结兼气滞证患者血浆的代谢产物与痰瘀互结证组存在 10 种差异代谢物: 胞苷 5'-二磷酸胆碱

(Cytidine 5'-Diphosphocholine)、环二肽 (酪氨酸-亮氨酸) [Cyclo (Tyr-Leu)]、甘氨酸-L-亮氨酸 (Gly-Leu)、N6-乙酰基-L-赖氨酸 (N6-Acetyl-L-Lysine)、N-甲酰甲硫氨酸 (N-Formylmethionine)、3-羟基癸烯酰肉碱 (Carnitine C10:1-OH)、苯甲酰胺 (Benzamide)、奥昔嘌醇、5-甲基-2'-脱氧胞苷 (Deoxy-5-methylcytosine ester)、D-甘露糖胺 (D-Mannosamine), 其中胞苷 5'-二磷酸胆碱 ($FC=2.62$) 在痰瘀互结兼气滞证中表达显著上调, D-甘露糖胺 ($FC=2.99$) 表达显著下调。KEGG 富集分析发现, 组间存在的不同代谢物中, 甘油磷脂代谢 ($AUC>0.7$) 是主要的富集通路。

痰瘀互结兼毒蕴证患者血浆的代谢产物与痰瘀互结证组存在 17 种差异代谢物: 鹅丝氨酸 (Anserine)、胞苷 5'-二磷酸胆碱、对羟基苯乙醇 [2-(4-hydroxyphenyl) ethanol]、N-甲酰甲硫氨酸、十一烷二酸 (Undecanediacid)、游离脂肪酸 (16:5) [FFA (16:5)]、2-(4-羟基苯基) 丙酸 [2-(4-hydroxyphenyl) propionate]、N(α)-乙酰基- ϵ -(2-丙烯醛) 赖氨酸 [N(Alpha)-Acetyl-Epsilon-(2-Propenal) Lysine]、苯甲酰胺 (Benzamide)、N-肉桂酰甘氨酸 (N-Cinnamoylglycine)、亮氨酸-异亮氨酸、4-羟基马尿酸 (4-Hydroxyhippurate)、3-羟基马尿酸 (3-Hydroxyhippuric acid)、3-(3-羟基苯基)-3-羟基丙酸 [3-(3-Hydroxyphenyl)-3-hydroxypropionic acid]、3-甲氧基苯乙酸 (3-Methoxyphenylacetic acid)、1-(3-甲氧基-4-磺基氧基苯基)-1,2-乙二醇 [1,2-Ethanediol, 1-(3-methoxy-4-(sulfooxy)phenyl)-]、坎利酮 (Carrenone), 其中鹅丝氨酸 ($FC=7.83$) 在痰瘀互结证兼毒蕴证中显著上调, 坎利酮 ($FC=8.94$) 显著下调。通过 KEGG 富集分析发现, 组间存在的不同代谢物中, 组氨酸代谢、 β -丙氨酸代谢和甘油磷脂代谢 (均 $AUC>0.7$) 是主要的富集通路。

表 4 冠心病稳定型心绞痛痰瘀互结证及其兼证患者免疫分子水平比较

Table 4 Comparison of immune indicator levels in patients with stable angina pectoris due to coronary heart disease with phlegm-stasis binding syndrome and its accompanied patterns

中医证型	例数	IL-6/ $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$	Ang I/ $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$	VCAM-1/ $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$	MMP-9/ $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$	MPO/ $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$
痰瘀互结证	120	48.02 $\pm$ 10.67	373.01 $\pm$ 65.05	4.80 $\pm$ 1.04	0.90 $\pm$ 0.20	9.68 $\pm$ 2.05
痰瘀互结兼气虚证	125	48.49 $\pm$ 10.90	377.90 $\pm$ 60.67	4.65 $\pm$ 1.01	0.94 $\pm$ 0.22	9.24 $\pm$ 2.07
痰瘀互结兼气滞证	38	48.82 $\pm$ 10.77	364.68 $\pm$ 65.26	4.61 $\pm$ 1.17	1.00 $\pm$ 0.23	9.28 $\pm$ 2.34
痰瘀互结兼毒蕴证	17	48.05 $\pm$ 11.56	376.85 $\pm$ 74.52	4.32 $\pm$ 1.11	0.93 $\pm$ 0.23	9.15 $\pm$ 2.10

注: IL-6, 白细胞介素-6; Ang-1, 血管生成素-1; VCAM-1, 血管细胞黏附分子-1; MMP-9, 基质金属蛋白酶-9; MPO, 髓过氧化物酶。

4 讨论

4.1 冠心病稳定型心绞痛痰瘀互结证及其兼证总体特征

本研究结果显示,冠心病稳定型心绞痛痰瘀互结证及其兼证患者以男性为主,以 60~75 岁年龄段为多,多合并高血压病史。有研究^[16]表明,男性比女性更易患痰瘀互结证,且本证与高血压病、糖尿病、高脂血症、肥胖等发生率增加相关。研究^[17-18]发现,高血压病的患者中有其他合并症者痰瘀互结证的发生率显著高于不伴有合并症者。冠心病的发病率和病死率与血压水平呈正相关,其原因可能是高血压损害内皮细胞功能,并通过调控肾素-血管紧张素-醛固酮(RAAS)系统刺激血管平滑肌细胞及细胞外间质增生,加速冠脉硬化和心脏重构的进程,增加冠心病发病风险^[19]。

甘油磷脂代谢通路是机体脂质代谢中重要的代谢通路,其产物甘油磷脂拥有最丰富的膜脂。低密度脂蛋白被磷脂酶水解,氧化生成促炎物质溶血磷脂酰胆碱(LPC),招募炎症细胞、破坏血管内皮^[20]。LPC 与 G 蛋白偶联受体结合可诱导 T 淋巴细胞和巨噬细胞发生迁移,诱导氧化应激反应,引发细胞凋亡作用,促进炎症反应,加重动脉粥样硬化^[21-22]。

血浆中氨基酸水平的变化与动脉粥样硬化的发生密切相关^[23]。支链氨基酸(BCAAs),包括亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸,是细胞、器官生长代谢过程中不可或缺的氨基酸,为生物体提供能量。其中亮氨酸和异亮氨酸主要参与细胞间信号传导、细胞代谢、蛋白质合成和细胞生长^[24-25]。缬氨酸主要作为细胞间信号传导分子发挥作用^[26]。BCAAs 的水平紊乱与冠心病发病及严重程度之间密切相关^[27]。有研究^[28]发现,包括 BCAAs 在内的多种氨基酸代谢紊乱会影响冠心病的发生,但具体机制仍需进行深层次研究。

4.2 冠心病稳定型心绞痛痰瘀互结证特征

冠心病稳定型心绞痛痰瘀互结证人群临床多表现为胸痛、胸闷、气短、暗红舌,弦涩或弦滑脉。代谢组学研究发现,缬氨酸、亮氨酸及异亮氨酸代谢紊乱和甘油磷脂代谢紊乱是痰瘀互结证影响因素^[15],提示甘油磷脂代谢紊乱是痰瘀互结证候形成的核心生物学基础之一。LPC 促进巨噬细胞吞噬被修饰的脂蛋白,转化为泡沫细胞,这正是“痰浊”沉积于脉道的微观体现,而且泡沫细胞可进一步直

接损伤血管内皮细胞,破坏其屏障功能和抗凝功能,表现为“脉道损伤”^[29]。《医碥》曰:“有形之积,阻碍正气,故痛也。”痰瘀互结,有形之邪停滞心脉,气血不畅,心脉不通,故而出现胸痛。痰瘀盘踞胸中,阻遏胸阳,胸阳不展,气机阻滞,气不往来,胸中大气下陷,临床可见胸闷、气短。痰湿内盛,扰动心神,或痰瘀阻滞心脉,心脉失于濡养,均可诱发心悸。《医学入门》指出:“痰伏胞络,自肺窍嗽出;涎伏脾元,自口角流出;饮生胃府,从食脘吐出……脾胃为生痰之源也。”《金匱要略·惊悸吐血下血胸满瘀血病脉证治第十六》云:“病人胸满,唇痿舌青……为有瘀血”,可知瘀血内停则出现面色、口唇、爪甲色暗或青紫。舌体有丰富的血管,舌与五脏密切相关,舌质色泽的深浅,显露病情的轻重,痰瘀互结证患者舌质多以暗红为主,痰瘀互化互结初起,病情轻浅^[30]。心主血脉,脾主运化,心脾相关,母病及子,出现脾胃功能失调,痰湿内生,阻滞气机,浊气上蒸,故舌苔多为腻苔;痰证脉象以滑脉、弦脉较为常见,瘀证脉象以涩为主。痰瘀互结证之脉,视痰瘀之偏重,各有弦涩或弦滑之表现^[31]。

4.3 冠心病稳定型心绞痛痰瘀互结兼气虚证特征

冠心病稳定型心绞痛痰瘀互结兼气虚证患者临床多表现为乏力、胸痛、弱脉。代谢组学研究结果显示,痰瘀互结兼气虚证的代表性差异代谢物为 7,8-二氢生物蝶呤和奥昔嘌呤,富集于叶酸生物合成通路,提示氧化应激增强与能量代谢紊乱^[32-33]。该类患者痰、瘀、气虚病理因素并见,痰瘀痹阻于心脉,则胸痹、心悸。气虚无力推动血行、布散津液,致使痰瘀的形成,劳则气耗,活动或劳力后伤气,使气更加匮乏,气虚升举乏力则大气下陷,不足以司肺脏之呼吸,故见气短。正气不足,精神失养,精气不足,神气不旺,故见神疲懒言、乏力。气虚固摄无力,津液自玄府而出,故见自汗。因其气血循行不畅,或实邪壅盛,气实血涌,鼓动脉气,故见脉象以弦涩或弦滑多见。又因本类人群兼有气虚证候,气虚鼓动无力,脉道失充,气损及阳,阳气不足,脉失鼓动,则见虚脉或弱脉。

4.4 冠心病稳定型心绞痛痰瘀互结兼气滞证特征

冠心病稳定型心绞痛痰瘀互结兼气滞证临床多表现为胸痛,症状随情绪变化或随暖气、肠鸣、矢气而增减,弦涩或弦滑脉。代谢组学方面,胞苷 5'-二磷酸具有稳定细胞膜、修复磷脂、抗炎、改善能量代谢的作用,D-甘露糖胺能够清除自由基,减

轻氧化应激对心肌细胞、血管内皮的损伤^[34-35]。主要富集于甘油磷脂代谢通路,提示磷脂损伤代偿与抗氧化能力下降^[21],反映气滞状态下代谢产物蓄积与清除障碍。该类人群痰、瘀、气滞病理因素并见。肝气郁滞,肝失疏泄,气滞则水停、血停,水停为痰为饮,血停为瘀,痰瘀为实邪,亦善阻滞气机,痰瘀、气滞痹阻心脉则胸痛、心悸。

4.5 冠心病稳定型心绞痛痰瘀互结兼毒蕴证特征

冠心病稳定型心绞痛痰瘀互结兼毒蕴证临床多表现为口苦、胸闷、心烦易怒或烦躁不安或狂躁谵妄,大便干结或下利臭秽。代谢组学方面,鹅丝氨酸和坎利酮可能是影响痰瘀互结兼毒蕴证的因素,鹅丝氨酸的含量波动可能代表内皮功能障碍、氧化应激和炎症反应^[36],组氨酸代谢、 β -丙氨酸代谢和甘油磷脂代谢是主要的富集通路。甘油磷脂代谢紊乱直接导致脂质沉积和泡沫细胞形成;组氨酸代谢中主要成分是组胺,能扩张血管,增加血管通透性,加剧炎症浸润,甘油磷脂代谢产生的 LPC 和氧化磷脂直接损伤内皮; β -丙氨酸代谢紊乱通过能量障碍间接导致脂质堆积生成最强的脂毒性物质(氧化磷脂)和大量的促炎因子^[37]。该类患者痰、瘀、毒病理因素并见。《金匱要略心典》云:“邪盛谓之毒。”疾病发展到后期,痰浊凝滞,日久成毒,瘀血久留,变生瘀毒,毒郁化热,则生成热毒。有研究在“瘀毒致变”理论指导下阐释胸痹发病之机及演变规律^[38]。毒与热二者常相互依存,皆可搏结壅遏气血,损伤心络,形成瘀滞,胸痹乃作。《医述》云:“口之味,热胜则苦。”热毒内壅,津液蒸腾,口中出现口苦症状,热毒进一步熏蒸,口中素有浊气蕴积日久,故出现口气臭秽。“诸躁狂越,皆属于火”(《素问·至真要大论篇》),火毒热盛则躁扰心神。津液代谢失常,热毒熏蒸肠中津液,则小便短赤;大肠主津,小肠主液,毒热蒸腾,津液涸竭,无水行舟,则大便干结;邪毒蕴结肠腑,邪热暴注而下,邪热内迫,清阳不升,大肠传化失司,故见下利臭秽。

综上所述,冠心病稳定型心绞痛痰瘀互结证及其兼证患者以脂代谢紊乱和血管损伤为病理基础,以多重免疫分子激活、多种代谢危险因素集合为生物学靶标,以动脉粥样硬化和心肌缺血为临床表现,以气虚、痰湿、瘀血、气滞、毒邪为主要病理因素。但本研究兼气滞证(38例)与兼毒蕴证(17例)样本量相对较小,可能影响统计效能及结果的稳定性,且缺乏外部验证,结果可能存在一定偏

倚。今后需扩大样本量,开展前瞻性队列研究,结合多组学技术与机器学习,构建证候客观化诊断模型,并验证活血化瘀法治疗冠心病稳定型心绞痛痰瘀互结证及其兼证的个体化疗效。

致谢

本研究得到各分中心及总项目组全体同仁的大力协助,感谢所有参与临床数据采集、质量控制、数据管理及统计分析的研究人员的辛勤付出。

参考文献

- [1] 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专家共识[J]. 中医杂志, 2018, 59(5): 447-450.
- [2] 原淳淳, 王晶, 舒冰, 等. 中医表型组学的概念与相关研究体系的构建[J]. 中医杂志, 2022, 63(5): 407-411.
- [3] 李增. 丹蒞片治疗稳定型心绞痛痰瘀互结证疗效评价与网络药理学机制研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2023: 1-2.
- [4] 李峥, 杨祎, 李明阳等. 基于代谢组学探讨丹蒞片治疗冠心病稳定型心绞痛痰瘀互结证疗效机制[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(8): 4750-4755.
- [5] Li Z, Li H, Li Z, et al. Efficacy and safety of Danlou tablets in the treatment of stable angina pectoris with intermingled phlegm and blood stasis syndrome in coronary heart disease: a multicenter randomized controlled study [J]. Front Cardiovasc Med, 2024, 11(10): 1462730.
- [6] 周宇石. 基于生物信息学的丹蒞片治疗稳定性心绞痛痰瘀互结证作用机制研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2023: 1-2.
- [7] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会. 稳定性冠心病诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(9): 680-694.
- [8] Task F M, Montalescot G, Sechtem U, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the task force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology [J]. Eur Heart J, 2013, 34(38): 2949-3003.
- [9] Fihn S D, Blankenship J C, Alexander K P, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCN A/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons [J]. J Am Coll

- Cardiol, 2014, 64(18):1929-1949.
- [10]中华医学会心血管病学分会心血管病影像学组, 稳定性冠心病无创影像检查路径的专家共识写作组. 稳定性冠心病无创影像检查路径的专家共识[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2017, 25(10):541-549.
- [11]中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南(西医疾病部分)冠心病心绞痛[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(18):143-145.
- [12]GB/T 16751. 2-1997. 中医临床诊疗术语:证候部分[S].
- [13]郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:69.
- [14]国家中医药管理局医政司. 中医病证诊断疗效标准[M]. 北京:中国中医药出版社, 2012:57.
- [15]Li Z, Zhang M X, Li Z, et al. A landscape of metabolomics for intermingled phlegm and blood stasis and its concurrent syndromes in stable angina pectoris of coronary heart disease [J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9(5):871142.
- [16]佟旭, 王传池, 周聪慧, 等. 冠心病痰瘀互结证易患因素及其相关生物学指标特征述评[J]. 世界中医药, 2021, 16(21):3131-3136.
- [17]张辰浩, 刘冠男, 孔晓琳, 等. 801 例冠心病患者 PCI 术后中医证候及相关因素的回顾性研究[J]. 中医杂志, 2018, 59(20):1766-1770.
- [18]张为章, 杜洪焯, 赵子聪, 等. 冠心病痰瘀互结证与 INR、PLT 及心血管危险因素的相关性分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(6):805-808.
- [19]Gosmanova E O, Mikkelsen M K, Molnar M Z, et al. Association of systolic blood pressure variability with mortality, coronary heart disease, stroke, and renal disease [J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 68(13):1375-1386.
- [20]Vance J E. Phospholipid synthesis and transport in mammalian cells[J]. Traffic, 2015, 16(1):1-18.
- [21]Liu P, Zhu W, Chen C, et al. The mechanisms of lysophosphatidylcholine in the development of diseases [J]. Life Sci, 2020, 247(4):117443.
- [22]Syme C, Czajkowski S, Shin J, 等. 青少年甘油磷酸胆碱代谢和心血管病的危险因素:一项队列研究[J]. 中华高血压杂志, 2016, 24(10):999.
- [23]佟凌宇. 冠心病患者氨基酸代谢及其与冠脉病变程度相关性分析[D]. 大连:大连医科大学, 2021:17-18.
- [24]Saha A K, Xu X J, Lawson E, et al. Downregulation of AMPK accompanies leucine and glucose-induced increases in protein synthesis and insulin resistance in rat skeletal muscle[J]. Diabetes, 2010, 59(10):2426-2434.
- [25]Chotechuan N, Azzout-marniche D, Bos C, et al. mTOR, AMPK, and GCN2 coordinate the adaptation of hepatic energy metabolic pathways in response to protein intake in the rat [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2009, 297(6):E1313-E1323.
- [26]Yoshizawa F. New therapeutic strategy for amino acid medicine: notable functions of branched chain amino acids as biological regulators[J]. J Pharmacol Sci, 2012, 118(2):149-155.
- [27]Yang R Y, Wang S M, Sun L, et al. Association of branched-chain amino acids with coronary artery disease: a matched-pair case-control study [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2015, 25(10):937-942.
- [28]李静, 郭志华, 刘建和, 等. 冠心病心血瘀阻证大鼠心肌组织代谢组学研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2024, 31(3):119-126.
- [29]张会永, 闵冬雨, 贾连群, 等. 基于巨噬细胞泡沫化探讨脾病“脉道不利”的科学内涵理论研究[J]. 世界中医药, 2017, 12(5):1000-1003.
- [30]陈南杰. 基于机器学习的冠心病痰瘀互结证诊断模型构建及其舌象客观量化指标研究[D]. 北京:中国中医科学院, 2023:65-67.
- [31]江丽杰, 胡镜清, 李瑞杰, 等. 冠心病痰瘀互结证基本脉象及其影响因素[J]. 环球中医药, 2015, 8(6):641-645.
- [32]陈吉虎. 血浆同型半胱氨酸、叶酸与冠状动脉粥样硬化的关系研究进展[J]. 医疗装备, 2019, 32(14):193-194.
- [33]Smulders Y M, Stehouwer C D. Folate metabolism and cardiovascular disease [J]. Semin Vasc Med, 2005, 5(2):87-97.
- [34]Rao A M, Hatcher J F, Dempsey R J. Lipid alterations in transient forebrain ischemia: possible new mechanisms of CDP-choline neuroprotection[J]. J Neurochem, 2000, 75(6):2528-2535.
- [35]Zhong C, Li P, Argade S, et al. Inhibition of protein glycosylation is a novel pro-angiogenic strategy that acts via activation of stress pathways [J]. Nat Commun, 2020, 11(1):6330.
- [36]罗静. 肌肽与鹅肌肽预防动脉粥样硬化形成功效评价及其作用机制研究[D]. 湛江:广东海洋大学, 2025:90-103.
- [37]Ashina K, Tsubosaka Y, Nakamura T, et al. Histamine induces vascular hyperpermeability by increasing blood flow and endothelial barrier disruption in vivo [J]. PLoS One, 2015, 10(7):e0132367.
- [38]徐浩, 史大卓, 殷惠军, 等. “瘀毒致变”与急性心血管事件:假说的提出与临床意义[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(10):934-938.

Analysis of Clinical and Phenomics Characteristics of Patients with Phlegm-Stasis Binding Syndrome and Its Accompanied Patterns in Stable Angina Pectoris of Coronary Heart Disease

LI Chongchai¹, LI Han², LI Zheng³, LI Zeng¹, ZHOU Yushi¹, AO Yuhan¹, XU Shuang¹, WANG Xue¹, SUN Yaoyao¹, WU Dongning⁴, SHANG Hongcai⁵, ZHANG Mingxue³

1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, 110032; 2. Shenyang Health Service Center; 3. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine; 4. Clinical Evaluation Center, China Academy of Chinese Medical Sciences; 5. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine

ABSTRACT Objective To explore the clinical and phenomics characteristics of patients with phlegm-stasis binding syndrome and its accompanied patterns in stable angina pectoris (SAP) of coronary heart disease (CHD). **Methods**

A multicenter cross-sectional study design was adopted. A total of 300 patients with SAP of CHD were enrolled and classified into 120 cases of phlegm-stasis binding syndrome, 125 cases of *qi* deficiency-accompanied syndrome, 38 cases of *qi* stagnation-accompanied syndrome, and 17 cases of toxin accumulation-accompanied syndrome according to traditional Chinese medicine (TCM) patterns. Data of patients with different TCM patterns were collected, including general condition, TCM symptoms, blood lipids, coagulation function, immune indicators, and serum metabolomics. Metabolic pathway enrichment analysis was used to compare differences in phenomics characteristics among groups. Metabolites with variable importance in projection (VIP) ≥ 1 and fold change (FC) ≥ 2 were considered as representative differential metabolites. **Results** Patients in each TCM pattern type were most commonly in the 60–75 years age group, with a relatively high proportion of males. Regarding TCM symptoms, patients with phlegm-stasis binding syndrome most commonly presented with wiry-choppy or wiry-slippery pulse, chest pain, and chest tightness; in patients with *qi* deficiency-accompanied syndrome, fatigue, chest pain, and weak pulse were most common; in patients with *qi* stagnation-accompanied syndrome, wiry-choppy or wiry-slippery pulse, chest pain, and symptoms that increase or decrease with emotional changes, belching, or flatulence were most common; in patients with toxin accumulation-accompanied syndrome, bitter taste in the mouth, chest tightness, irritability, restlessness or manic delirium, and dry and hard stools or foul-smelling diarrhea were most common. Comparisons among the different TCM patterns showed statistically significant differences in coagulation parameters ($P < 0.05$), whereas no statistically significant difference was found in blood lipid levels and immune indicators ($P > 0.05$). Metabolomics analysis suggested that disorders of glycerophosphate metabolism and valine, leucine, and isoleucine metabolism are characteristic features of phlegm-stasis binding syndrome and its accompanied patterns. The representative differential metabolites between phlegm-stasis binding syndrome and *qi* deficiency-accompanied syndrome were 7,8-dihydrobiopterin (FC = 3.58) and oxypurinol (FC = 124.50). Those between phlegm-stasis binding syndrome and *qi* stagnation-accompanied syndrome were cytidine 5'-diphosphocholine (FC = 2.62) and D-mannosamine (FC = 2.99). Those between phlegm-stasis binding syndrome and toxin accumulation-accompanied syndrome were anserine (FC = 7.83) and canrenone (FC = 8.94). **Conclusion** There are certain differences in the clinical characteristics and phenomics characteristics among patients with SAP due to CHD exhibiting phlegm-stasis binding syndrome and its accompanied patterns. The phenomics characteristics mainly involve biological alterations such as lipid metabolism disorders, amino acid metabolism abnormalities, and activation of multiple immune indicators, which may provide a reference for precise differentiation and treatment of SAP of CHD in TCM clinical practice.

Keywords coronary heart disease; stable angina pectoris; phlegm-stasis binding syndrome; metabolomics; phenomics

(收稿日期: 2025-06-28; 录用日期: 2025-11-17; 修回日期: 2026-05-13)

[编辑: 焦 爽]