

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2024.02.002

以失功能高密度脂蛋白为指导探讨健脾化痰祛瘀法治疗冠心病的科学内涵

贾连群, 王琪格, 隋国媛, 宋囡, 曹慧敏, 孔亮, 吕美君, 曹媛, 于宁, 丁思元, 杨关林✉

辽宁中医药大学, 辽宁省沈阳市皇姑区崇山东路79号, 110847

[摘要] 冠心病的关键病机为脾虚痰瘀, 失功能高密度脂蛋白(dys-HDL)可能为脾虚痰瘀导致冠心病发病的生物学基础。结合高密度脂蛋白(HDL)的生物学特性及作用, 认为脾虚状态下HDL的结构和组分发生异常, 导致dys-HDL的产生; 而dys-HDL通过介导内皮细胞功能障碍和介导巨噬细胞、平滑肌细胞泡沫化两大途径促使动脉粥样硬化斑块形成, 从而引发冠心病。同时认为dys-HDL是脾虚的微观体现, 即脾虚状态的病理产物, 脾虚状态为dys-HDL的产生提供条件; dys-HDL亦是冠心病痰瘀互结的重要生物学基础。提出健脾化痰祛瘀法作为中医药治疗冠心病的重要法则, 能够通过影响dys-HDL结构和组分的改变而达到治疗目的, 从而揭示健脾化痰祛瘀法治疗冠心病的科学内涵, 以期为冠心病的中医诊疗提供思路。

[关键词] 冠心病; 高密度脂蛋白; 失功能; 痰瘀互结; 脾虚

据《中国心血管健康与疾病报告2022概要》推算, 我国心血管病现患人数3.30亿, 患病率和死亡率处于持续上升阶段, 且心血管病死亡居城乡居民总死亡病因首位^[1]。冠心病是最常见的心血管病, 动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是导致冠心病的病理基础。中医学认为冠心病归属于“胸痹”范畴, 其发病机制为心脉痹阻, 其中痰饮、瘀血是痹阻心脉的两大因素, 其根源主要在于脾虚失运, 痰瘀内生^[2]。课题组前期亦从基因组学、蛋白质组学、代谢组学等角度总结了脾失健运是冠心病的主要发病机制^[3]。越来越多的证据表明, 高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)结构和组分特征的改变可使其正常功能丧失, 产生失功能高密度脂蛋白(dysfunctional HDL, dys-HDL), 进而诱发AS斑块形成并最终导致冠心病的发生^[4-5]。本文基于dys-HDL的发生、发展机制, 探析脾虚痰瘀导致冠心病发病的生物学基础, 并揭示健脾化痰祛瘀法有效治疗冠心病的科学内涵, 以指导临床治疗

方案的优化。

1 脾虚痰瘀是冠心病的关键病机

1.1 心脉痹阻, 痰瘀居多

《灵枢·平人绝谷》云:“血脉和利, 精神乃居”, 《医灯续焰·血脉隧道》云:“脉通则气血行”, 可见脉道通利是气血运行、精神内守的根本, 也是脏腑调和的基础。气滞、寒凝、痰浊、瘀血等邪气阻遏心脉, 可发为胸痹^[2]。《继志堂医案·痹气门》云:“胸痛彻背, 是名胸痹……此病不惟痰浊, 且有瘀血, 交阻膈间”, 指出痰浊、瘀血是胸痹的主要病理因素。心为火脏, 以阳气为用, 而痰浊、瘀血为有形阴邪, 易损伤心阳, 形成胸阳不运、阴浊上乘的病理局面, 即“阳微阴弦”。现代医学同样认为冠心病受寒冷、不良情绪、劳累等因素诱发, 原因在于AS引起的冠状动脉狭窄或闭塞导致其供血供氧不足^[6], 此发病机制与中医学痰瘀痹阻心脉的认识相似。由此可见, 冠心病之心脉痹阻的病因以痰瘀居多。

1.2 痰瘀致病, 互结为甚

痰浊、瘀血作为常见病理产物, 致病广泛, 变化多端, 如《景岳全书》载:“内外百病皆生于痰”, 又如《证治准绳》云:“百病由污血者多”。痰浊与

基金项目: 国家自然科学基金(81974548, 82074145); 中医药传承与创新“百千万”人才工程(岐黄工程)-国家中医药领军人才支持计划(岐黄学者)

✉ 通讯作者: yangguanlin945@163.com

瘀血可互生互化，互结为害，其邪更甚。《医学正传》云：“津液稠黏，为痰为饮，积久渗入脉中，血为之浊”，《诸病源候论·痰饮病诸候》言：“血脉壅塞，饮水积聚而不消散，故成痰也”，可见痰、瘀二者能够相互滋生而阻遏脉道。痰瘀同时存在易胶着为害，互结脉道可使心阳难复，胸痹难愈，且易出现化热、化毒等变证^[7]。一项来自全国 6 个地区 48 家医院的临床研究^[8]显示，冠心病患者中痰瘀互结证占比超过 50%。综上，痰瘀互结较痰浊、瘀血单一因素致病力更强，同时也是冠心病发病的关键病机。

1.3 痰瘀互结，脾虚为本

五脏六腑皆可生痰，但痰瘀的发生与脾关系最为密切，正如《医学入门·杂病外感》所云：“痰瘀，脾胃所主”。《景岳全书·非风》云：“凡非风之多痰者，悉由中虚而然”，提示脾胃虚弱而运化失司是内生痰浊的重要原因。《医林改错》云：“血管无气，必停留而瘀”，脾为气血生化之源，脾虚则气衰血少，从而导致瘀血产生。痰浊、瘀血形成后又可阻碍气机的正常运行，反碍脾气，形成“气虚→痰瘀→气滞”的恶性循环。在此基础上，痰瘀无气以行，无阳以化，加重痰瘀互结，使心脉痹阻更甚。课题组前期通过临床研究已证实，“从脾论治”法联合常规基础治疗能够有效改善冠心病稳定型心绞痛患者的临床症状，并提高生存质量^[9]。由此可见，脾虚是痰瘀化生与互结的重要基础，临证从脾论治尤为关键。

综上，痰瘀互结所致胸痹可概括为脾虚痰瘀、痰瘀互结、心脉痹阻三大阶段，其中以脾虚为本，痰瘀为标，脾虚失运、痰瘀互结为关键病机。

2 dys-HDL 是脾虚的微观体现

2.1 HDL 的生理功能

HDL 是血液中脂蛋白的重要成员，主要由胆固醇酯和甘油三酯 (TG) 构成的疏水核心和单层磷脂、游离胆固醇、载脂蛋白 (Apo) 构成的亲水外壳组成^[10]。根据颗粒大小、组成、密度等物理化学性质，HDL 被分为多个亚类。HDL 随着贫脂载脂蛋白 AI (ApoAI) → 前 β 高密度脂蛋白 (preβ-HDL) → 高密度脂蛋白 3 (HDL₃) → 高密度脂蛋白 2 (HDL₂) 过程逐渐成熟，形成更加成熟的球型颗粒进而发挥作用。研究^[11-12]表明，HDL 作为主要载体参与胆固醇逆向转运 (RCT) 途径，促进外周组织中多余的胆固醇通过血液转移至肝脏，进而再循

环或以胆汁酸排出体外，此过程能够有效维持机体胆固醇内稳态并抑制 AS 的发生发展。抑制低密度脂蛋白 (LDL) 氧化是 HDL 的另一重要作用，其抗氧化作用通过 Apo 如载脂蛋白 A (ApoA) 和对氧磷酶 1 (PON-1) 及血小板活化因子酰基水解酶等酶类介导^[13]。HDL 可通过载脂蛋白 M (ApoM) 和鞘氨醇-1-磷酸 (S1P) 抑制氧化或生长因子剥夺等不同细胞死亡诱导的内皮细胞凋亡并促进内皮功能^[14]。HDL 在内皮依赖性血管舒张中也发挥作用，通过与 B 类 I 型清道夫受体 (SR-B1) 和 S1P 受体的相互作用，诱导一氧化氮合酶 (eNOS) 在 Ser1177 位点磷酸化，提高血管一氧化氮 (NO) 生物利用度，进而刺激血管舒张^[15]。此外，HDL 还具有抗血栓、抗感染、调节免疫等作用^[16]。

2.2 dys-HDL 与脾虚状态

HDL 作为多种成分组成的异质复合物，其结构和组分承担其特定生理功能。在遗传因素或炎症反应、氧化应激、代谢紊乱等条件下，HDL 结构和组分发生变化而难以完成正常生理功能，甚至出现与正常生理功能相反的作用如抑制 RCT 途径、促炎、促氧化等，这种改变称为 HDL 的失功能状态，即 dys-HDL^[17]。dys-HDL 主要表现为 HDL 颗粒中蛋白质、脂质及 microRNA 等组成成分的改变，如血清淀粉样蛋白 A (SAA)、载脂蛋白 C III (ApoC III) 及补体 3 水平升高，PON-1、载脂蛋白 A IV (ApoA IV) 及卵磷脂胆固醇脂酰转移酶 (LCAT) 水平降低^[18]。另外，HDL 组成成分不变的情况下，若发生氧化、糖基化等化学修饰，HDL 功能亦会发生改变，进而导致对心血管的保护作用降低^[19]。

在脾虚状态下，机体可能会表现出代谢异常、炎症反应等“病前状态”。研究表明，脾虚痰浊模型动物存在脂质代谢紊乱^[20]；脾虚湿盛模型动物的炎症相关因子如降钙素原 (PCT)、C 反应蛋白 (CRP)、γ 干扰素 (IFN-γ)、白细胞介素 6 (IL-6) 等，氧化应激相关指标如丙二醛 (MDA)、超氧化物歧化酶 (SOD) 等，均与正常动物存在差异性^[21-22]。课题组前期临床研究^[23]发现，与健康对照组相比，脾虚血脂异常患者血清 SAA、磷脂转运蛋白 (PLTP)、胆固醇酯转移蛋白 (CETP) 水平显著升高，ApoAI、LCAT 水平显著降低。另有实验研究^[24]证实，脾虚痰浊证小型猪较正常组血清 ApoAI、PON-1、S1P 水平降低，SAA 水平及 SAA/ApoAI 比值升高，而健脾祛痰方药干预后可纠正 dys-HDL 的结构和组分异常。因此，在脾虚状态下

HDL 结构和组分发生异常, dys-HDL 可看作脾虚状态的病理产物, 脾虚状态为 dys-HDL 的产生提供条件。

3 dys-HDL 是冠心病痰瘀互结的重要生物学基础

HDL 可通过介导 RCT 途径以及抗炎、抗氧化等作用实现抗 AS 的目的。如前所述, 脾虚状态为 dys-HDL 的产生提供条件, 当机体处于脾虚状态, HDL 蛋白及脂质的结构和组分发生改变进而形成 dys-HDL, 导致脂质沉积、炎症反应甚至加速 AS 的发生。脾虚不运, 痰浊瘀血搏结, 阻遏心脉是冠心病的发病机制, 而相关研究认为 AS 斑块是痰瘀互结的病理实体, 其病理机制与脂质代谢紊乱、平滑肌细胞形态变化、凝血功能障碍等相关^[25]。具体而言, dys-HDL 主要通过介导内皮细胞功能障碍、介导巨噬细胞和平滑肌细胞泡沫化两方面促进 AS 斑块形成, 是冠心病痰瘀互结的重要生物学基础。

3.1 dys-HDL 介导内皮细胞功能障碍

NO 作为一种气体信号分子, 在维持血管正常舒张功能、抑制单核细胞与内皮黏附、抑制血小板聚集及动脉平滑肌细胞增殖等方面发挥着重要作用, NO 合成减少是导致 AS 发生的重要原因^[26]。dys-HDL 状态下, HDL 的蛋白组分 ApoA I、PON-1 及脂质组分 MDA、S1P 的改变均可导致 NO 合成减少和炎症反应激活。其中 ApoA I 作为 HDL 颗粒在结构和组分上的重要部分, 其异常表达会减少与 SR-B1 的特异性结合, 影响其在内皮细胞中启动磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)-蛋白激酶 B (AKT)/丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路, 降低磷酸化激活 eNOS 的能力, 从而减少 NO 合成^[27-28]; 同时 ApoA I 也可抑制由 SR-B1 介导的脂多糖 (LPS) 摄取及 LPS 诱发的促炎症反应^[29]。研究证实, HDL 颗粒中 PON-1 活性降低及 MDA 的增加导致内皮细胞表面凝集素样氧化 LDL 受体 1 (LOX1) 激活, 触发蛋白激酶 C β II 亚型 (PKC β II) 活化, 进而抑制 eNOS 激活途径和 NO 产生, 使 HDL 内皮抗炎和内皮修复刺激效应丧失^[30]; 同时 HDL 颗粒中 S1P 异常变化可影响其与鞘氨醇-1-磷酸受体 (S1PR) 结合, 抑制腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 磷酸化, 从而影响 PI3K/AKT 信号通路, 减少 NO 合成^[31-32]。综上, dys-HDL 可通过抑制 NO 合成、诱发炎症反应引起内皮细胞功能障碍, 进而促进 AS 斑块形成。课题组前期研究^[33-36]发现, 化痰祛瘀方可显著升高 NO 水平, 活化内皮细胞 PI3K/AKT 信号通路, 抑制 LPS/Toll 样受体 4 (TLR4)/核转录因子 κ B

(NF- κ B) 炎症信号通路, 进而部分恢复内皮细胞功能, 发挥防治 AS 作用。

3.2 dys-HDL 介导巨噬细胞和平滑肌细胞泡沫化

dys-HDL 能抑制巨噬细胞和平滑肌细胞胆固醇流出, 介导巨噬细胞和平滑肌细胞泡沫化, 从而促进 AS 斑块形成^[37]。其潜在机制可能与 HDL 蛋白组分 ApoA I、PON-1 等减少或修饰, SAA 增多以及脂质组分 TG 增多有关。其中 ApoA I 肽链中存在多个髓过氧化物酶 (MPO) 修饰位点, 修饰后的 ApoA I 不能与膜蛋白三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 (ABCA1) 正常相互作用, 导致细胞内胆固醇流出减少, 且修饰后的 ApoA I 无法形成新生 HDL 而发挥抗 AS 作用^[38]。有研究^[39]表明, 在 ApoE^{-/-}小鼠体内注入修饰后的 ApoA I 可导致 AS 病变明显、斑块稳定性下降。TG 增多亦会影响 RCT 途径, 导致 ApoA I 降解增加, 进而抑制 ABCA1 介导的细胞胆固醇流出^[40]。SAA 是心血管疾病和 AS 发生的危险因素, 在 AS 性心血管疾病状态下, 肝脏大量合成血清淀粉样蛋白 A1 (SAA1) 及血清淀粉样蛋白 A2 (SAA2), 释放入血后迅速与 HDL 结合, 竞争性取代 ApoA I 成为 HDL 主要载脂蛋白, 而 SAA 在 HDL 上富集取代 ApoA I 会导致 HDL 介导的细胞胆固醇流出能力下降^[41]。PON-1 由肝脏合成后分泌入血, 在血液中 95% 以上的 PON-1 以 HDL 结合形式存在, 其促进细胞胆固醇外流, 一方面依赖于溶血磷脂酰胆碱生成增加, 激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ -肝 X 受体 α -ABCA1 信号通路^[42]; 另一方面, PON-1 与 ApoA I 共同孵育可对促进胆固醇外流产生叠加效应^[43], 故 PON-1 减少会导致胆固醇流出减少。课题组前期研究已证实, 冠心病痰瘀互结证患者 TG、MPO 水平及 SAA/ApoA I 比值明显升高, PON-1 水平明显下降, 存在胆固醇流出障碍^[44]; 而化痰祛瘀方药可促进胆固醇流出, 抑制氧化低密度脂蛋白诱导的人单核细胞系巨噬细胞泡沫化^[45]。

4 以 dys-HDL 为指导运用健脾化痰祛瘀法论治冠心病的临床应用

《素问·阴阳应象大论篇》云:“治病必求于本。”脾虚为痰瘀互结的重要基础, 改善脾虚状态是治疗冠心病痰瘀互结的有效手段。数据挖掘结果^[46]显示, 冠心病的病位多涉及脾脏, 且气虚是最常见的病性证素。临床实践中, 国医大师路志正重视“调脾胃”以治胸痹, 认为冠心病基础病机在于脾胃失调, 常用益气健脾、补益宗气、运脾化浊

等治法^[47]；国医大师邓铁涛指出冠心病属本虚标实之证，提出“心脾相关”“痰瘀相关”理论，临证用药以健脾益气类居多^[48-49]。课题组前期一项从脾论治冠心病的临床研究^[9]证实，以益气健脾为治疗总则指导用药，治疗组在心绞痛发作次数、持续时间及程度方面的疗效均显著优于给予安慰剂的对照组。另有研究^[50]表明，健脾祛痰法在改善稳定型心绞痛症状的同时，可提高 HDL 中 PON-1、ApoAI 水平，降低 SAA 水平，对 dys-HDL 亦有较好的改善作用。综上，健脾法可能通过改善 HDL 的结构和组分，纠正 HDL 的失功能状态，进而改善冠心病发病之“本”，但目前中医药关于 dys-HDL 的研究仍较少，需要进一步挖掘与探索。

《古今医彻·杂证》云：“邪不去则正不安”，痰瘀作为实邪可阻遏心脉引发胸痹甚至发为真心痛，故化痰祛瘀法是冠心病缓急防变的关键治法。国医大师雷忠义认为冠心病与痰瘀关系密切，以此为指导研制出化痰祛瘀之丹菱片，用于稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛以及冠状动脉介入围术期的治疗^[51-52]。采用数据挖掘方法分析当代名老中医治疗冠心病用药规律发现，组方多由半夏、瓜蒌、茯苓等化痰之品和丹参、川芎、当归等化瘀之品组成^[53]，提示化痰祛瘀法是冠心病的常见治法。课题组前期研究发现，冠心病心绞痛痰瘀互结证患者较非痰瘀互结证血清 HDL 亚类如大、中颗粒 HDL 百分比减少，小颗粒 HDL 百分比增加，血清 LCAT、ABCA1 水平降低，出现 dys-HDL 状态，介导 RCT 途径能力下降^[54]；健脾化痰方药香砂六君子汤可影响脾虚血脂异常人群血清 SAA、PLTP、CETP、ApoAI、LCAT 水平，纠正 dys-HDL 状态，减少炎症反应的发生并调控 RCT 途径的相关蛋白^[55]；另以化痰祛瘀为主要功效的健脾降脂中药能够有效调节高脂血症大鼠血清 HDL 亚类的异常分布，减少脂质沉积^[56]。由此可见，健脾化痰祛瘀法作为中医药治疗冠心病的重要治法，能够通过影响 dys-HDL 结构和组分的改变而达到治疗目的。

5 结语

冠心病作为常见疾病，现代医学已形成较为完备的诊疗方案，针对冠心病早期防治、冠心病术后复发及并发症等问题，中西医结合应用具有明显优势^[57]。临床应用健脾化痰祛瘀法治疗冠心病能够获得显著疗效，因此明确其科学内涵有助于指导中医临床辨证以及优化中西医结合治疗方案。本研究

认为，冠心病发病过程多以脾虚为本，痰瘀为直接因素，以此为基础探究其内在生物学机制，证实脾虚状态是导致 dys-HDL 产生的重要原因；dys-HDL 可进一步通过引发内皮细胞功能障碍、介导巨噬细胞和平滑肌细胞泡沫化两大途径促进 AS 斑块产生，是痰瘀互结导致冠心病的微观体现，而健脾化痰祛瘀法可通过纠正 dys-HDL 状态以抑制 AS 斑块形成，发挥防治冠心病痰瘀互结证的作用。揭示中医理论的科学内涵有助于促进中医理论的客观化、标准化，并从科学角度指导临床合理用药，今后将进一步围绕冠心病及其脾虚痰瘀病机进行更深入的研究。

参考文献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2022 概要[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(6): 583-612.
- [2] 吴勉华, 王新月. 中医内科学[M]. 3 版. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 135.
- [3] 刘彤, 刘悦, 陈莹, 等. 从脾主运化水湿理论探讨冠心病的发病机制[J]. 中医杂志, 2017, 58(6): 455-459.
- [4] PAAVOLA T, KUUSISTO S, JAUHIAINEN M, et al. Impaired HDL2-mediated cholesterol efflux is associated with metabolic syndrome in families with early onset coronary heart disease and low HDL-cholesterol level [J]. PLoS One, 2017, 12(2): e0171993.
- [5] DENG S, XU Y, ZHENG L. HDL structure[J]. Adv Exp Med Biol, 2022, 1377: 1-11. doi: 10.1007/978-981-19-1592-5_1.
- [6] 北京高血压防治协会. 基层心血管病综合管理实践指南 2020[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2020, 12(8): 1-73.
- [7] 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): 477-482.
- [8] 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): 494-504.
- [9] 孔德昭, 张哲, 王洋, 等. “从脾论治”法对冠心病稳定型心绞痛患者生存质量的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(7): 1345-1350.
- [10] PAPPAS E, ELISAF MS, KOSTARA C, et al. Cardioprotective properties of HDL: structural and functional considerations[J]. Curr Med Chem, 2020, 27(18): 2964-2978.
- [11] OUMET M, BARRETT TJ, FISHER EA. HDL and reverse cholesterol transport [J]. Circ Res, 2019, 124(10): 1505-1518.
- [12] ZHANG Q, KE Y, HONG H. HDL and lipid metabolism [J]. Adv Exp Med Biol, 2022, 1377: 49-61. doi: 10.

- 1007/978-981-19-1592-5_4.
- [13] PODREZ EA. Anti-oxidant properties of high-density lipoprotein and atherosclerosis [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2010, 37(7): 719-725.
- [14] RUIZ M, OKADA H, DAHLBÄCK B. HDL-associated ApoM is anti-apoptotic by delivering sphingosine 1-phosphate to S1P1 & S1P3 receptors on vascular endothelium [J]. Lipids Health Dis, 2017, 16(1): 36.
- [15] RADULOVIĆ S, GOTTSCHALK B, HÖRL G, et al. Endothelial lipase increases eNOS activating capacity of high-density lipoprotein [J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids, 2020, 1865(4): 158612.
- [16] ERTEK S. High-density lipoprotein (HDL) dysfunction and the future of HDL [J]. Curr Vasc Pharmacol, 2018, 16(5): 490-498.
- [17] ROSENSON RS, BREWER HB JR, ANSELL BJ, et al. Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease [J]. Nat Rev Cardiol, 2016, 13(1): 48-60.
- [18] OSSOLI A, PAVANELLO C, GIORGIO E, et al. Dysfunctional HDL as a therapeutic target for atherosclerosis prevention [J]. Curr Med Chem, 2019, 26(9): 1610-1630.
- [19] FADAEI R, DAVIES SS. Oxidative modification of HDL by lipid aldehydes impacts HDL function [J]. Arch Biochem Biophys, 2022, 730: 109397. doi: 10.1016/j.abb. 2022. 109397.
- [20] 吕美君, 贾连群, 宋囡, 等. 脾虚痰浊巴马小型猪肠道菌群多样性及与血脂、SAA 的相关性分析 [J]. 时珍国医国药, 2020, 31(9): 2281-2285.
- [21] 熊艳玲, 钟慧文, 陈雅茜, 等. 基于抗炎和氧化应激角度研究参苓白术颗粒对脾虚湿困溃疡性结肠炎大鼠的作用机制 [J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(2): 149-157.
- [22] 刘朝霞, 郭菲, 李斌, 等. 健脾解毒汤对脾虚湿盛型寻常型银屑病小鼠白细胞介素-17 及其相关炎症因子的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(8): 4680-4683.
- [23] 王群, 吴瑶, 于宁, 等. 香砂六君丸对脾虚血脂异常患者失功能高密度脂蛋白及炎症因子的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(7): 4176-4180.
- [24] 张会永, 李佳, 肖程予, 等. 健脾祛痰方药对脾虚痰浊证小型猪失功能高密度脂蛋白组分的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(8): 221-224.
- [25] 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): 805-812.
- [26] TENOPOULOU M, DOULIAS PT. Endothelial nitric oxide synthase-derived nitric oxide in the regulation of metabolism [J]. F1000Res, 2020, 9: F1000 Faculty Rev-1190. doi: 10.12688/f1000research.19998.1.
- [27] ZHANG QH, ZU XY, CAO RX, et al. An involvement of SR-B1 mediated PI3K-Akt-eNOS signaling in HDL-induced cyclooxygenase 2 expression and prostacyclin production in endothelial cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 420(1): 17-23.
- [28] WESNICK J, BRUYNDONCKX L, HOYMANS VY, et al. Impact of lifestyle intervention on HDL-induced eNOS activation and cholesterol efflux capacity in obese adolescent [J]. Cardiol Res Pract, 2016, 2016: 2820432. doi: 10.1155/2016/2820432.
- [29] 朱明燕, 曾高峰, 莫中成. SR-B1 在抑制炎症反应中的作用 [J]. 中南医学科学杂志, 2014, 42(1): 81-85.
- [30] BESLER C, HEINRICH K, ROHRER L, et al. Mechanisms underlying adverse effects of HDL on eNOS-activating pathways in patients with coronary artery disease [J]. J Clin Invest, 2011, 121(7): 2693-2708.
- [31] WANG X, WANG F. Vascular protection by high-density lipoprotein-associated sphingosine-1-phosphate [J]. J Geriatr Cardiol, 2017, 14(11): 696-702.
- [32] IGARASHI J, MICHEL T. S1P and eNOS regulation [J]. Biochim Biophys Acta, 2008, 1781(9): 489-495.
- [33] 贾连群, 杨关林, 任路, 等. 化痰祛痰方药及其拆方对内皮细胞 TLR4/NF- κ B 炎症信号通路干预的研究 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(23): 5159-5161.
- [34] 茹艺, 闵冬雨, 张靖宜, 等. 化痰祛痰方调控 PI3K/AKT 信号抑制内皮细胞自噬的研究 [J]. 饮食保健, 2021, 3(10): 22-24.
- [35] 杨关林, 王宇宏, 刘君. 化痰祛痰颗粒剂对 UAP 血浆 PsPAI-1 C-RP 血清 NO 及血脂的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2003, 30(8): 630-631.
- [36] 王健, 杨关林. 化痰祛痰颗粒剂对冠心病患者血管内皮功能的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2005, 32(5): 430.
- [37] 赵小杰, 喻红. “失功能”HDL 与动脉粥样硬化 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(3): 185-191.
- [38] SHAO B, ODA MN, ORAM JF, et al. Myeloperoxidase: an oxidative pathway for generating dysfunctional high-density lipoprotein [J]. Chem Res Toxicol, 2010, 23(3): 447-454.
- [39] HEWING B, PARATHATH S, BARRETT T, et al. Effects of native and myeloperoxidase-modified apolipoprotein a-I on reverse cholesterol transport and atherosclerosis in mice [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34(4): 779-789.
- [40] GIRONA J, AMIGÓ N, IBARRETXE D, et al. HDL triglycerides: a new marker of metabolic and cardiovascular risk [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(13): 3151.
- [41] WEBB NR. High-density lipoproteins and serum amyloid A (SAA) [J]. Curr Atheroscler Rep, 2021, 23(2): 7.

- [42] HOU M, XIA M, ZHU H, et al. Lysophosphatidylcholine promotes cholesterol efflux from mouse macrophage foam cells via PPARgamma-LXRalpha-ABCA1-dependent pathway associated with apoE [J]. Cell Biochem Funct, 2007, 25(1):33-44.
- [43] HOLLAND N, LIZARRAGA D, HUEN K. Recent progress in the genetics and epigenetics of paraoxonase: why it is relevant to children's environmental health [J]. Curr Opin Pediatr, 2015, 27(2):240-247.
- [44] 王志丹. 冠心病心绞痛痰瘀互结证患者血清 HDL 亚类分布特征及机制研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2018.
- [45] 贾连群, 杨关林, 赵钢, 等. 化痰祛痰方药对巨噬细胞源性泡沫细胞 ABCA1、CD36 表达的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(2):234-237.
- [46] 庄震坤, 李颖, 陈宏昱, 等. 基于数据挖掘探究冠心病的证型、证素分布及用药规律[J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(10):2219-2225.
- [47] 刘绪银, 路志正. 国医大师路志正教授从脾胃论治胸痹(冠心病)[J]. 湖南中医药大学学报, 2015, 35(7):1-4.
- [48] 林晓忠, 吴焕林, 严夏, 等. 邓铁涛运用调脾护心法治疗冠心病经验[J]. 中医杂志, 2002, 43(6):415-416.
- [49] 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):3025-3027.
- [50] 范越男, 那轩与, 彭程, 等. 健脾祛痰法治冠心病脾虚痰浊证的疗效及对失功能性高密度脂蛋白和肠道菌群的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2022, 17(7):1454-1458.
- [51] 李翠娟, 巩振东, 胡勇, 等. 雷忠义运用痰瘀相关理论治疗冠心病经验[J]. 中医杂志, 2022, 63(4):312-314, 331.
- [52] 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目. 中成药治疗冠心病临床应用指南(2020 年)[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(9):1409-1435.
- [53] 任毅, 陈志强, 张敏州, 等. 当代名老中医治疗冠心病用药规律的聚类分析[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(4):411-414.
- [54] 王志丹, 贾连群, 杨关林, 等. 冠心病心绞痛痰瘀互结证患者血清 HDL 亚类分布及胆固醇逆转运特征研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(8):83-87.
- [55] 王群. 香砂六君子汤对脾虚血脂异常人群失功能 HDL 及炎症因子的影响[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2020.
- [56] 朱美林, 贾连群, 杜莹, 等. 健脾降脂中药对高血脂症大鼠高密度脂蛋白亚类分布的影响[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(8):1798-1800.
- [57] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国药师协会. 冠心病合理用药指南(第 2 版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2018, 10(6):1-130.

Discussion on the Scientific Connotation of Fortifying Spleen, Resolving Phlegm and Dispelling Stasis in the Treatment of Coronary Heart Disease under the Guidance of Dysfunctional High-Density Lipoprotein

JIA Lianqun, WANG Qige, SUI Guoyuan, SONG Nan, CAO Huimin, KONG Liang, LV Meijun, CAO Yuan, YU Ning, DING Siyuan, YANG Guanlin

Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, 110847

ABSTRACT The key pathogenesis of coronary heart disease (CHD) is spleen deficiency and phlegm stasis, and dysfunctional high-density lipoprotein (dys-HDL) may be the biological basis for the occurrence of CHD due to spleen deficiency and phlegm stasis. Considering the biological properties and effects of high-density lipoprotein (HDL), it is believed that the structure and components of HDL are abnormal in the state of spleen deficiency which led to dys-HDL; and dys-HDL contributes to the formation of atherosclerotic plaques through two major pathways, namely, mediating the dysfunction of endothelial cells and mediating the foaminess of macrophages and smooth muscle cells, thus triggering the development of CHD. It is also believed that dys-HDL is a microcosmic manifestation and a pathological product of spleen deficiency, and spleen deficiency makes foundation for the production of dys-HDL; dys-HDL is also an important biological basis for the phlegm-stasis interactions in CHD. The method of fortifying spleen, resolving phlegm, and dispelling stasis, is proposed as an important principle in the treatment of CHD by traditional Chinese medicine, which can achieve the therapeutic purpose by affecting the changes in the structure and components of dys-HDL, thus revealing the scientific connotation of this method, and providing ideas for the diagnosis and treatment of CHD by traditional Chinese medicine.

Keywords coronary heart disease; high density lipoprotein; dysfunction; binding of phlegm and stasis syndrome; spleen deficiency

(收稿日期: 2022-11-13; 修回日期: 2023-10-24)

[编辑: 焦 爽]