

· 中西医结合研究 ·

基于中医时空医学理论探讨冠心病血瘀证的形成机制

扫码二维码
查看原文周曼丽¹, 简维雄^{1, 2}

【摘要】 冠心病血瘀证的发生发展具有依时性、依空性, 其依时性体现在以正气亏虚为始, 痰浊内聚、营血瘀滞为时间推移之产物, 分阶段、渐次形成心血瘀阻证; 依空性指在痰瘀互结等病理产物的影响下促使冠心病血瘀证不断发生病位的传变, 从而导致血瘀证不同亚型的衍生。在缺乏对血瘀证起始、转归整个过程的研究时, 这种孤立存在、缺乏联系的病理学现象并不能诠释冠心病血瘀证形成过程中病机变化的特点。本文以中医时空医学理论为指导, 详细阐述了冠心病血瘀证的证型演变过程, 并从现代基础医学的角度出发, 以自噬为切入点探讨了冠心病血瘀证形成过程中不同阶段的病理演变机制, 从整体上把握冠心病血瘀证证候的生物学基础, 以期对中医冠心病血瘀证的精准诊疗开拓思路。

【关键词】 冠心病; 血瘀; 中医时空医学; 依时性; 依空性; 自噬

【中图分类号】 R 541.4 R 255.7 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.322

Discussion on the Formation Mechanism of Blood Stasis Syndrome in Coronary Heart Disease Based on the Theory of Spatiotemporal Medicine of Traditional Chinese Medicine ZHOU Manli¹, JIAN Weixiong^{1, 2}

1. College of Traditional Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

2. National Key Discipline of TCM Diagnostics/Hunan Provincial Key Laboratory, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

Corresponding author: JIAN Weixiong, E-mail: daxiong20001977@163.com

【Abstract】 The occurrence and development of coronary heart disease with blood stasis syndrome are time-dependent and space-dependent. The time-dependent syndrome is reflected in the fact that it starts with the deficiency of Qi, the cohesion of phlegm and blood stasis are the products as time goes by, and gradually forms blood stasis syndrome. Space-dependent syndrome refers to the influence of pathological products such as phlegm-stasis cementation to promote the continuous transmission of the disease site of coronary heart disease with blood stasis syndrome, which leads to the derivation of different subtypes of blood stasis syndrome. In the absence of research on the whole process of initiation and outcome of blood stasis syndrome, this isolated pathological phenomenon would not explain the characteristics of pathogenesis changes in the formation of coronary heart disease with blood stasis syndrome. In this paper, the evolution process of coronary heart disease with blood stasis syndrome is described in detail under the guidance of the theory of spatiotemporal medicine of traditional Chinese medicine. From the perspective of preclinical medicine, autophagy was taken as the breakthrough point to discuss the pathological evolution mechanism of blood stasis syndrome in different stages of the formation process, and grasp the biological basis of blood stasis syndrome on the whole, in order to explore the idea of accurate diagnosis and treatment of coronary heart disease with blood stasis syndrome.

【Key words】 Coronary disease; Blood stasis; Spatiotemporal medicine of traditional Chinese medicine; Time-dependent; Space-dependent; Autophagy

明确提出时空演变的是王永炎院士的研究团队, 其认为, “时”指时间的连续、节奏、周期和进程, “空”指存在于空间范围的各种因素、现象、实体和关系^[1]。时空不仅是时间纵向进程, 还包括期间多因素作用下的横向变化。因

此, 时空是时间动态和空间动态的联合体, 时空医学则是由多种因素及其相互作用决定的^[2]。中医时空医学理论以天人相应观念为指导, 认为人属于自然界的产物, 在时空要素的共同作用下, 人类机体疾病的发生、发展及转归会呈现出相应的变化规律^[3]。辨证论治是中医诊疗疾病的基本原则, 动态演化性是证型的核心问题, 而证候范畴中的所有因素随着时间的推移发生变化, 具有动态时空的特征^[4]。冠心病 (coronary heart disease, CHD) 属于中医“胸痹”“真心痛”范畴, 血瘀证是CHD患者最常见的证型之一^[5]。尽管CHD血瘀证已经具有精准的证候特点, 但证候相同的患者病变程度却有所差异, 进而导致治疗上的“随证加减”, 究其原因

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81973753); 湖南省自然科学基金资助项目 (2022JJ30433); 湖南省研究生科研创新项目 (CX20220781)

1.410208湖南省长沙市, 湖南中医药大学中医学院

2.410208湖南省长沙市, 湖南中医药大学国家重点学科中医诊断学实验室 湖南省重点实验室

通信作者: 简维雄, E-mail: daxiong20001977@163.com

与证的动态性密不可分。细胞自噬是一个动态过程,发生在CHD形成过程中,与血管病变和血小板异常激活有关,精确调节细胞自噬可为CHD的治疗提供新的视角^[6]。因此,本文以中医时空医学理论为指导,详细阐述了CHD血瘀证的证型演变过程,并从现代基础医学的角度出发,以自噬为切入点探讨CHD血瘀证形成过程中不同阶段的病理演变机制,从整体上把握CHD血瘀证证候的生物学基础,以期为中医CHD血瘀证的精准诊疗开拓思路。

1 CHD血瘀证形成过程中病理演变的依时性

证候在不同患者中呈现的程度存在差异,究其原因与证的时空性密不可分。证在形成过程中受各个要素的影响而不断变化,在时间上呈现从无到有。时间的延续性是CHD血瘀证逐步发展的契机,伴随着时间的发展,不同致病因素不断地对CHD血瘀证的病因、病机、病位、病性等产生不同影响。本课题组前期研究发现,CHD血瘀证具有时间特征,经历了由“血瘀证前期”→“亚血瘀证期”→“心血瘀阻证期”的动态演变过程^[7]。

CHD血瘀证的病变部位主要在心脉,而气血的运行以血脉为基础,以心气为动力。患者起初多是正气亏虚,脏腑失调,心失所养;后因饮食情志等引起痰浊内聚于血脉,导致脂质代谢紊乱;痰浊黏滞于血脉之内,留而不去,凝结成块,继而导致气血运行受阻,瘀血内生^[8]。日久痰借血体,血借痰凝,凝血为瘀,痰瘀互结,沉积血府而形成斑块^[7]。血中精微物质难以充养血府,血府枯涩,血脉不再柔顺,加之痰瘀附着,导致动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)^[8]。脂浊瘀血胶结于干涸之脉管,旧血不解,新血继凝,凝结不解,形成坚块,导致血脉不畅,血液中缺少润养心脏的精微物质,引起心肌持续缺血缺氧,进而诱发心血瘀阻证^[8]。可见心血瘀阻证是一个痰浊入血——痰瘀滞塞脉络——心脉痹阻的过程^[9]。这与CHD的病理基础:脂质代谢紊乱——斑块形成——心肌缺血动态变化过程具有相通之处^[10],即心血瘀阻证形成过程可以分为3个阶段:痰浊入血即导致脂质代谢紊乱,滞塞脉络即导致斑块形成,心血瘀阻即发为心肌缺血。目前研究者主要通过构建病因与病理学相结合的动物模型来探索CHD血瘀证的依时性^[9]。而依时性构建CHD血瘀证动物模型对于动态把握血瘀证证候产生的原因、预测证候的发展方向、进一步阐释证候的生物学机制具有重要意义。

2 CHD血瘀证形成过程中病理演变的依空性

证在形成的过程中受到个体邪正斗争失衡的影响,从而在空间中呈现出不同的变化趋势,表现出个体差异。中医学的辨证论治注重对患者症状、体征的宏观认识,但具有一定的主观模糊性。有学者指出,证候在一定时间点、一定状态下的产物会随着时间推移发生变化^[11]。证发生、发展的物质基础决定着证候的动态变化过程^[12],证的动态时空特征造成了证候的复杂性。自噬是一种分解代谢过程,发生在CHD发生发展的各个时期^[13]。自噬在CHD的形成过程中对不同细胞起调节作用^[14],可为机体维持内环境稳态提供能量代谢途径。因此,从自噬的角度出发阐释CHD血瘀证形成过程中病理演变机制将有利于科学地理解血瘀证的内涵。

2.1 血瘀证前期的自噬效应 研究表明,高脂血症、炎症等可破坏动脉内膜的完整性,而血液中增高的脂质成分可通过内膜受损处侵入动脉壁^[15]。内皮细胞功能障碍在AS性心血管疾病的发生过程中起基础性作用,而内皮细胞自噬在AS的发生发展过程中发挥着保护作用^[16]。本课题组前期实验表明,采用高脂饲料喂养大鼠以模拟痰浊入血可导致大鼠血脂、血液流变学指标明显升高,而血液流变学指标中血液黏度的改变是导致大鼠血流动力学发生变化的重要原因^[7]。内皮细胞自噬已被证明可以抑制血管壁中的脂质滞留,因而脂质自噬增多可能是防止AS进展的关键机制^[17-18]。研究显示,与野生型小鼠相比,ATG7缺陷小鼠内皮细胞中低密度脂蛋白积聚增加^[17-18],而脂质滞留会加速高脂血症模型小鼠的AS进程^[19]。分析原因为充足的内皮细胞自噬通量可通过防止内皮细胞凋亡、衰老和炎症来限制AS斑块的形成^[20],而有缺陷的内皮细胞自噬不仅可能导致内皮细胞凋亡^[21],还可能抑制内皮细胞沿着血流方向排列^[14]。有研究发现,血管内膜受血流动力学的影响较大,而循环血液的剪切应力(shear stress, SS)具有调节内皮细胞自噬的作用^[22]。暴露于低SS血管区的内皮细胞表现出低效自噬的特征,这将促进黏附分子和趋化因子的表达,从而导致白细胞募集,为AS病变的初始发展奠定基础^[23]。反之,自噬缺陷也有可能引起AS区域的血流紊乱^[24]。研究显示,在ATG5或ATG7缺陷的小鼠中,斑块倾向于在低SS血管区域优先发展,而在高SS血管区域的内皮细胞不能与血液循环中的血流方向保持一致^[20]。

2.2 亚血瘀证期的自噬效应 长期高脂血症导致的脂浊停滞血脉可以因痰致瘀,痰瘀胶结,从而形成斑块^[25]。从斑块形成的早期到晚期,自噬可以影响内皮细胞、巨噬细胞、血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)以及血小板的作用,进而影响AS的病变进程^[26]。血液循环中的促炎单核细胞进入血管内膜后成熟为巨噬细胞,巨噬细胞在吞噬氧化低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)或其他修饰的脂蛋白后可形成泡沫细胞^[27]。而泡沫细胞是脂质条纹和AS斑块的病理特征之一。在血瘀证前期阶段,内皮功能障碍已经发生,各种关键触发因素激活了血管内皮的自噬效应。REGLERO-REAL等^[28]发现,内皮细胞在炎症环境中通过强烈的自噬效应来抑制内皮细胞膜上黏附分子的表达,从而抑制炎症细胞在内皮细胞上的迁移而形成的组织渗透。巨噬细胞自噬促成了脂滴运输到溶酶体的降解过程,使游离胆固醇从泡沫细胞流出,减少了泡沫细胞的形成^[29]。此外,巨噬细胞自噬还能影响巨噬细胞的极化,自噬的激活促使巨噬细胞向表现出抗炎特性的M2表型发展^[30]。抑制巨噬细胞自噬是其凋亡的主要原因^[31],而巨噬细胞的凋亡可加重泡沫化并导致斑块坏死,从而形成更大的坏死核^[20]。VSMCs的表型和功能也受到自噬的调节。VSMCs作为晚期AS斑块纤维帽中唯一产生间质胶原纤维的细胞,自噬功能缺陷会增加其凋亡,不可避免地引起胶原纤维合成减少和纤维帽变薄,这在很大程度上增加了斑块破裂的风险^[26]。

自噬通量的缺乏促进了内皮细胞凋亡,而凋亡的内皮细胞是促凝剂,可增强血小板黏附^[26]。血小板与受损的内

皮细胞黏附可引起血小板黏附、聚集并释放多种炎症递质,诱导单核细胞向内皮下迁移,增强人巨噬细胞LDL受体的活性,降低ox-LDL的流动性,加剧脂质在内膜中滞留、积累,从而促进泡沫细胞和脂质条纹的形成^[32-33]。血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)对VSMCs具有趋化作用,可介导VSMCs由中膜迁移到内膜,导致血管重塑和血管舒缩功能障碍^[34]。一定数量的血小板是动脉VSMCs增殖和纤维斑块形成所必需的物质基础,血小板进一步聚集引发凝血的瀑布反应将导致附壁血栓形成,造成组织局部供血、供氧障碍^[33-34]。血小板自噬参与了血小板活化和血栓形成^[35],其为血小板提供了能量,并有力地促进了细胞骨架重排,从而引导血小板移动,抑制血小板在局部过度聚集^[36]。当自噬降解被阻断时,异常或受损的细胞成分积累在血小板内,破坏了机体内环境的动态平衡,导致血小板激活信号被钝化^[37]。鉴于血管系统中的自噬效应所发挥的重要作用,HUA等^[26]曾提出,通过调节各个阶段不同类型细胞的自噬效应,AS可能会在一定程度上得到改善。

2.3 心血瘀阻证期的自噬效应 血小板活化与心肌缺血损伤密切相关^[36]。血小板活化后可促使附壁血栓形成,导致管腔的逐步狭窄,引起血流缓慢瘀滞,从而引起“血脉凝泣,血行失度,心脉瘀阻”^[38]。CHD心血瘀阻证因心脉痹阻所致,心肌组织发生持续的缺血缺氧^[8]。一项研究表明,慢性缺血可促进存活的心肌细胞发生自噬^[39]。在心肌缺血条件下,心肌细胞因能量应激而诱发自噬^[40],激活的自噬可以反过来保护心肌细胞免受急性心肌梗死的影响^[41]。由于心肌高度需氧,线粒体活性与心肌性能高度相关^[42]。线粒体自噬作为线粒体质量控制体系的作用方式之一,其在CHD的病理机制中起着重要的作用,被认为是心脏启动的保护机制^[43]。线粒体自噬可选择性地降解受损的线粒体,优化、调节留存线粒体的形态和结构,同时通过降解细胞成分而回收氨基酸和脂肪酸,产生三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP),以满足心肌细胞的生理需求,保证心肌细胞在应激状态下的能量代谢需要^[44]。在缺氧刺激下,线粒体自噬受体蛋白——FUN14结构域包含体蛋白1(FUN14 domain-containing protein 1, FUNDC1)募集自噬膜小泡以包裹受损的线粒体,从而介导线粒体自噬效应^[45]。ZHANG等^[46]研究表明,线粒体自噬是一种适应性代谢反应,缺氧诱导因子1(hypoxia-inducible factor 1, HIF-1)介导的Bcl-2/腺病毒E1B 19 kDa相关蛋白3(Bcl-2/adenovirus E1B 19 kDa interacting protein 3, BNIP3)通过破坏Beclin-1与Bcl-2的相互作用来启动自噬,减少缺血期间心肌肌钙蛋白I(cardiac troponin I, cTnI)的释放^[47],维持心肌细胞在长期缺氧条件下的存活。此外,线粒体自噬增加可满足机体在压力超负荷情况下基本的营养和能量需求,有利于减轻心脏代偿性肥大,从而延缓心力衰竭的进程^[48]。

3 小结及展望

综上所述,血瘀证具有时间特征,经历了由“血瘀证前期”→“亚血瘀证期”→“心血瘀阻证期”动态演变的过程。中医临床辨证施治的灵活性在很大程度上取决于证候的动态时空特征,证候随着时间的迁移发生了变化,诊断和治

疗也随之变化^[4]。在把握中医时空医学理论精髓的基础上,掌握血瘀证空间性的病理演变规律,有利于实现对CHD血瘀证的精准诊断。自噬是对抗CHD发展过程中细胞功能障碍的有效工具,以自噬为切入点,准确把握CHD血瘀证证候生物学本质,对于精准识别血瘀证不同程度损伤具有重要的指导意义。但CHD血瘀证形成过程中的3个证型阶段经历的不同类型细胞的自噬效应是否是由同一套自噬体系介导,又或者是否可选用同一套自噬体系介导尚未明确;如果存在不同的自噬体系,其在CHD血瘀证的形成过程中又应该如何精密协作才能最大程度地发挥出自噬的有益效应,这一系列问题可能是未来需要进一步探讨的方向,也将为CHD血瘀证精准医学诊疗方案的建立奠定理论基础。

作者贡献:周曼丽、简维雄进行文章的构思与设计;简维雄进行文章的可行性分析,负责文章的质量控制及审核,对文章整体负责、监督管理;周曼丽进行文献/资料收集、整理,撰写论文,进行论文的修订。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 郭蕾,王永炎,张志斌.关于证候概念的诠释[J].北京中医药大学学报,2003,26(2):5-8.DOI:10.3321/j.issn.1006-2157.2003.02.002.
- [2] 梁健,周凤蕊,邓鑫,等.时空医学在中医学中的应用[J].中医研究,2010,23(11):3-4.DOI:10.3969/j.issn.1001-6910.2010.11.002.
- [3] 刘芳,李维彬,姜北,等.《黄帝内经》中医九宫时空医学理论刍议[J].医学与哲学,2020,41(22):72-74.DOI:10.12014/j.issn.1002-0772.2020.22.14.
- [4] 郭蕾,王永炎,张志斌,等.证候动态时空特征的复杂性及相应的研究思路[J].中医研究,2006,19(3):1-3.
- [5] 李杰,袁肇凯.冠心病血瘀证的病机研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2006,4(7):613-615.DOI:10.3969/j.issn.1672-1349.2006.07.026.
- [6] 周曼丽,俞赟丰,赵彦祺,等.中药及天然化合物靶向自噬调控动脉粥样硬化的研究进展[J/OL].中国中药杂志.[Epub ahead of print].(2022-07-29)[2022-11-01].DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20220726.405.
- [7] 简维雄,左和宁,刘韶,等.基于代谢组学的心血瘀阻证动态演变过程研究[J].中国中西医结合杂志,2016,36(12):1496-1503.
- [8] 简维雄,袁肇凯,黄献平,等.冠心病心血瘀阻证尿液代谢组学的检测分析[J].中医杂志,2010,51(8):729-732.
- [9] 简维雄,左和宁,袁肇凯,等.心血瘀阻证动态演变过程大鼠模型的建立及方证验证评价[J].中医杂志,2015,56(16):1420-1424.DOI:10.13288/j.11-2166/r.2015.16.019.
- [10] 简维雄,袁肇凯,胡志希,等.冠心病血瘀证病理演变过程的探索[J].中华中医药学刊,2015,33(7):1551-1554.DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2015.07.004.
- [11] 孙杨,李涵,张明雪,等.基于“动态时空”的冠心病合并心力衰竭治法研究[J].中华中医药学刊,2017,35(6):1398-1404.DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2017.06.014.
- [12] 简维雄,袁肇凯.中医“证候”与代谢组学研究[J].中华

- 中医药学刊, 2009, 27 (2): 351-352.DOI: 10.13193/j.archtem.2009.02.128.jianwx.020.
- [13] 王玥, 谭树华. 血管内皮细胞自噬与动脉粥样硬化 [J]. 科学技术创新, 2017 (13): 78.DOI: 10.3969/j.issn.1673-1328.2017.13.072.
- [14] RATHNAKUMAR K, FISH J E. Boosting endothelial autophagy by microRNA delivery quenches vascular inflammation [J]. *Circ Res*, 2018, 122 (3): 388-390.DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.312500.
- [15] 于丽娜, 耿巍, 房伟, 等. 高脂饮食联合内膜损伤对动脉粥样硬化的作用及对炎症因子的影响 [J]. 医学信息, 2022, 35 (2): 79-82.
- [16] ZHANG G T, HE C, WU Q Q, et al. Impaired autophagy induced by oxLDL/ β 2GPI/anti- β 2GPI complex through PI3K/AKT/mTOR and ENOS signaling pathways contributes to endothelial cell dysfunction [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6662225. DOI: 10.1155/2021/6662225.
- [17] TORISU K, SINGH K K, TORISU T, et al. Intact endothelial autophagy is required to maintain vascular lipid homeostasis [J]. *Aging Cell*, 2016, 15 (1): 187-191.DOI: 10.1111/ace1.12423.
- [18] WARD C, MARTINEZ-LOPEZ N, OTTEN E G, et al. Autophagy, lipophagy and lysosomal lipid storage disorders [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1861 (4): 269-284.DOI: 10.1016/j.bbaliip.2016.01.006.
- [19] ZHANG X B, RAMÍREZ C M, ARYAL B, et al. Cav-1 (caveolin-1) deficiency increases autophagy in the endothelium and attenuates vascular inflammation and atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40 (6): 1510-1522. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.314291.
- [20] KHELOUFI M, VION A C, HAMMOUTENE A, et al. Endothelial autophagic flux hampers atherosclerotic lesion development [J]. *Autophagy*, 2018, 14 (1): 173-175.DOI: 10.1080/15548627.2017.1395114.
- [21] DE MEYER G R Y, MARTINET W. Autophagy in the cardiovascular system [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1793 (9): 1485-1495.DOI: 10.1016/j.bbamcr.2008.12.011.
- [22] LIBBY P, BURING J E, BADIMON L, et al. Atherosclerosis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5 (1): 56.DOI: 10.1038/s41572-019-0106-z.
- [23] MAMELI E, MARTELLO A, CAPORALI A. Autophagy at the interface of endothelial cell homeostasis and vascular disease [J]. *FEBS J*, 2022, 289 (11): 2976-2991.DOI: 10.1111/febs.15873.
- [24] CHENG H S, NJOCK M S, KHYZHA N, et al. Noncoding RNAs regulate NF- κ B signaling to modulate blood vessel inflammation [J]. *Front Genet*, 2014, 5: 422.DOI: 10.3389/fgene.2014.00422.
- [25] 刘卫红, 张蕾, 游云, 等. 高脂血症大鼠痰瘀证候的病理演变 [J]. 北京中医药, 2008, 27 (3): 223-225.
- [26] HUA Y Q, ZHANG J, LIU Q Q, et al. The induction of endothelial autophagy and its role in the development of atherosclerosis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 831847.DOI: 10.3389/fevm.2022.831847.
- [27] KASIKARA C, DORAN A C, CAI B S, et al. The role of non-resolving inflammation in atherosclerosis [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128 (7): 2713-2723.DOI: 10.1172/JCI97950.
- [28] REGLERO-REAL N, PÉREZ-GUTIÉRREZ L, YOSHIMURA A, et al. Autophagy modulates endothelial junctions to restrain neutrophil diapedesis during inflammation [J]. *Immunity*, 2021, 54 (9): 1989-2004.e9.DOI: 10.1016/j.immuni.2021.07.012.
- [29] SERGIN I, RAZANI B. Self-eating in the plaque: what macrophage autophagy reveals about atherosclerosis [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2014, 25 (5): 225-234.DOI: 10.1016/j.tem.2014.03.010.
- [30] YANG Y, WANG J Y, GUO S Y, et al. Non-lethal sonodynamic therapy facilitates the M1-to-M2 transition in advanced atherosclerotic plaques via activating the ROS-AMPK-mTORC1-autophagy pathway [J]. *Redox Biol*, 2020, 32: 101501.DOI: 10.1016/j.redox.2020.101501.
- [31] SHAO B Z, HAN B Z, ZENG Y X, et al. The roles of macrophage autophagy in atherosclerosis [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37 (2): 150-156.DOI: 10.1038/aps.2015.87.
- [32] PAUL M, HEMSHEKHAR M, KEMPARAJU K, et al. Aggregation is impaired in starved platelets due to enhanced autophagy and cellular energy depletion [J]. *Platelets*, 2019, 30 (4): 487-497.DOI: 10.1080/09537104.2018.1475630.
- [33] 吴龙天. 血小板在动脉粥样硬化发病中的作用 [J]. 基础医学与临床, 1991, 11 (2): 32-35.DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.1991.02.008.
- [34] 华先平, 王琳. 血小板活化在动脉粥样硬化中的作用 [J]. 中国微循环, 2007, 11 (3): 213-215.
- [35] LEE T Y, LU W J, CHANGOU C A, et al. Platelet autophagic machinery involved in thrombosis through a novel linkage of AMPK-mTOR to sphingolipid metabolism [J]. *Autophagy*, 2021, 17 (12): 4141-4158.DOI: 10.1080/15548627.2021.1904495.
- [36] ZHOU H, LI D D, ZHU P J, et al. Melatonin suppresses platelet activation and function against cardiac ischemia/reperfusion injury via PPAR γ /FUNDC1/mitophagy pathways [J]. *J Pineal Res*, 2017, 63 (4): [Epub ahead of print]. DOI: 10.1111/jpi.12438.
- [37] FENG W F, CHANG C M, LUO D J, et al. Dissection of autophagy in human platelets [J]. *Autophagy*, 2014, 10 (4): 642-651.DOI: 10.4161/auto.27832.
- [38] 袁肇凯, 黄献平, 简维雄, 等. 冠心病辨证与血凝纤溶系统关系的临床研究 [J]. 云南中医学院学报, 2009, 32 (3): 1-4. DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2009.03.001.
- [39] YAN L, VATNER D E, KIM S J, et al. Autophagy in chronically ischemic myocardium [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102 (39): 13807-13812.DOI: 10.1073/pnas.0506843102.
- [40] GUSTAFSSON A B, GOTTLIEB R A. Autophagy in ischemic heart disease [J]. *Circ Res*, 2009, 104 (2): 150-158.DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.187427.
- [41] KANAMORI H, TAKEMURA G, GOTO K, et al. Autophagy limits acute myocardial infarction induced by permanent coronary artery occlusion [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 300 (6): H2261-2271.DOI: 10.1152/ajpheart.01056.2010.

· 中西医结合研究 ·

补肺保元膏联合无烟灸治疗老年慢性阻塞性肺疾病
稳定期肺肾气虚证患者的临床疗效观察扫码二维码
查看原文

丁静, 周进, 张艳红, 冯文杰, 杨京华, 王品, 艾健

【摘要】 目的 探讨补肺保元膏联合无烟灸治疗老年慢性阻塞性肺疾病(COPD)稳定期肺肾气虚证患者的临床疗效。方法 选取2019年1月至2021年1月秦皇岛市中医医院收治的COPD稳定期肺肾气虚证患者152例,采用信封法将其分为对照组、无烟灸组、补肺保元膏组和联合组,各38例。对照组给予常规西医治疗,无烟灸组在对照组基础上给予无烟灸治疗,补肺保元膏组在对照组基础上给予补肺保元膏治疗,联合组在对照组基础上给予补肺保元膏联合无烟灸治疗,均治疗3个月。比较四组临床疗效,治疗前后圣乔治呼吸问卷评分,治疗前、治疗4周后及治疗12周后肺功能指标〔用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气容积(FEV₁)及FEV₁/FVC〕,治疗前后实验室检查指标〔核因子κB(NF-κB)、IL-8、IL-17、Toll样受体(TLR)2、TLR4、CD₃⁺T淋巴细胞百分比、CD₄⁺T淋巴细胞百分比、CD₈⁺T淋巴细胞百分比〕,研究期间不良反应发生率。结果 共130例患者纳入统计分析,其中对照组32例、无烟灸组31例、补肺保元膏组35例、联合组32例。联合组总有效率高于对照组、无烟灸组、补肺保元膏组($P<0.05$)。治疗后,四组圣乔治呼吸问卷的呼吸症状、活动能力、疾病影响评分及总评分分别较本组治疗前降低($P<0.05$);治疗后,无烟灸组、补肺保元膏组、联合组圣乔治呼吸问卷的呼吸症状、活动能力、疾病影响评分及总评分低于对照组,联合组低于无烟灸组、补肺保元膏组($P<0.05$)。干预方法与时间在FVC、FEV₁、FEV₁/FVC上不存在交互作用($P>0.05$);干预方法在FVC、FEV₁、FEV₁/FVC上主效应不显著($P>0.05$);时间在FVC、FEV₁、FEV₁/FVC上主效应显著($P<0.05$);治疗4周后,四组FEV₁/FVC分别高于本组治疗前($P<0.05$);治疗12周后,四组FVC、FEV₁分别大于本组治疗前,FEV₁/FVC分别高于本组治疗前($P<0.05$);治疗12周后,联合组FEV₁/FVC高于对照组、无烟灸组、补肺保元膏组($P<0.05$)。治疗后,四组NF-κB、IL-8、IL-17、TLR2、TLR4、CD₃⁺T淋巴细胞百分比分别较本组治疗前降低,CD₃⁺T淋巴细胞百分比、CD₄⁺T淋巴细胞百分比分别较本组治疗前升高($P<0.05$);治疗后,无烟灸组、补肺保元膏组、联合组NF-κB、IL-8、IL-17、TLR2、TLR4低于对照组,联合组CD₃⁺T淋巴细胞百分比、CD₄⁺T淋巴细胞百分比高于对照组,联合组CD₈⁺T淋巴细胞百分比低于对照组($P<0.05$)。四组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 在常规治疗的基础上,给予老年COPD稳定期肺肾气虚证患者补肺养元膏联合无烟灸治疗疗效更佳,能提高患者生活质量,改善患者肺功能及免疫功能,值得临床推广。

【关键词】 肺疾病,慢性阻塞性;补肺保元膏;无烟灸;治疗结果;肺功能**【中图分类号】** R 256.14 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.008

基金项目:河北中医药管理局课题(2019532, 2022538);2018年度秦皇岛市科学技术研究与发展计划(201805A165)

066000河北省秦皇岛市中医医院肺病科

通信作者:周进, E-mail: yyx1202@yeah.net

- [42] ZHU H, TOAN S, MUI D, et al. Mitochondrial quality surveillance as a therapeutic target in myocardial infarction [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2021, 231(3): e13590. DOI: 10.1111/apha.13590.
- [43] WANG X P, JIANG Y Y, ZHANG Y W, et al. The roles of the mitophagy inducer Danqi pill in heart failure: a new therapeutic target to preserve energy metabolism [J]. *Phytomedicine*, 2022, 99: 154009. DOI: 10.1016/j.phymed.2022.154009.
- [44] LIU M X, WU Y. Role of mitophagy in coronary heart disease: targeting the mitochondrial dysfunction and inflammatory regulation [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 819454. DOI: 10.3389/fcvm.2022.819454.
- [45] WU H, WANG Y, LI W H, et al. Deficiency of mitophagy receptor FUNDC1 impairs mitochondrial quality and aggravates dietary-induced obesity and metabolic syndrome [J]. *Autophagy*, 2019, 15(11): 1882-1898. DOI: 10.1080/15548627.2019.1596482.
- [46] ZHANG H F, BOSCH-MARCE M, SHIMODA L A, et al. Mitochondrial autophagy is an HIF-1-dependent adaptive metabolic response to hypoxia [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(16): 10892-10903. DOI: 10.1074/jbc.M800102200.
- [47] 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.
- [48] 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. DOI: 10.1038/s41419-022-04906-6.

(收稿日期: 2022-09-13; 修回日期: 2022-11-20)

(本文编辑: 崔丽红)