

· 学术探讨 ·

从代谢免疫角度谈病证结合防治冠心病

王安璐^{1, 2} 徐 浩²

摘要 冠状动脉粥样硬化性心脏病（简称冠心病）是世界范围内具有高患病率和病死率的重大慢病。冠心病的发病过程中伴随着物质代谢紊乱和由此产生的慢性代谢性炎症，这提示代谢炎症有望成为防治冠心病的有效药物靶点。病证结合是中西医结合临床实践的重要模式，代谢免疫表型机制研究可帮助深入阐释病证结合的科学问题，深化病证结合和代谢免疫表型认识可为防治冠心病中药药效机制探索和创新药物研发提供新思路。

关键词 代谢免疫；病证结合；冠心病；中药；中西医结合

Understanding the Prevention and Treatment of Coronary Heart Disease Based on Disease-Syndrome Combination: From the Perspective of Immunometabolism WANG An-lu^{1, 2}, and XU Hao²
1 Intensive Care Unit, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091);
2 Cardiology Center, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, National Clinical Research Center for Chinese Medicine Cardiology, Beijing (100091)

ABSTRACT Coronary heart disease (CHD) is a prevalent chronic condition that poses a significant global health burden in terms of morbidity and mortality. The pathogenesis of CHD involves metabolic disorders and the resultant chronic metaflammation, indicating that targeting metaflammation may be an effective therapeutic strategy for preventing and treating CHD. The concept of combining disease and syndrome represents an important pattern of clinical practice of integrated Chinese and Western medicine. Studying the mechanisms underlying the phenotype of immunometabolism can further enhance the understanding of the complex interactions between disease and syndrome. Consequently, delving into the pharmacodynamic mechanisms of Chinese medicine and developing innovative drugs can be facilitated by deepening knowledge of the phenotype of immunometabolism, thereby offering new prospects for the prevention and treatment of CHD.

KEYWORDS immunometabolism; disease-syndrome combination; coronary heart diseases; Chinese medicine; integrative medicine

《中国心血管报告 2020》概要指出，我国心脑血管病死亡占城乡居民总死亡原因的首位^[1]。糖脂代谢紊乱是冠状动脉粥样硬化性心脏病（简称冠心病）的重要危险因素，流行病学研究显示冠心病患者中有近 35% 合并糖尿病，糖尿病患者中有近 50% 死亡原

因为心血管疾病^[2]。高脂血症是冠心病发生发展的关键因素，动脉粥样硬化性心血管病（atherosclerosis cardiovascular diseases, ASCVD）超高危患者概念的提出进一步明确了糖脂代谢为代表的机体物质代谢紊乱与心血管不良预后的因果关系，这要求对多重代谢紊乱患者进行综合管理和精准化医疗服务^[3]。

1 代谢免疫相互作用贯穿冠心病病程进展的始终

冠心病的发病过程中伴随着物质代谢紊乱和由此产生的慢性代谢性炎症。具体来说，代谢物调节免疫系统的机制虽然非常复杂，但可以分为两类：一是代谢物作为营养物质、能量资源，是免疫细胞发育、分化、增殖和功能活动所必需的；二是代谢物作为信号分子的功能，可以通过细胞膜、细胞质、线粒体和细胞核等多种亚细胞细胞器中表达的受体直接被免疫细

基金项目：国家中医心血管病临床医学研究中心专项科研基金（No.CMC2022009）；中国中医科学院科技创新工程项目（No.CI2021B004）

作者单位：1. 中国中医科学院西苑医院重症监护科（北京 100091）；2. 中国中医科学院西苑医院心血管病中心，国家中医心血管病临床医学研究中心（北京 100091）

通讯作者：徐 浩，Tel: 010-62835020, E-mail: xuhaotcm@hotmail.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20230719.119

胞检测^[4]。通过这两种机制,细胞特异性代谢和全身代谢与免疫反应高度整合。大多数器官,即使专门承担代谢任务(如胃肠道),也可能严重影响系统免疫功能。宿主—菌群共代谢和对话可调节代谢免疫相互作用^[5, 6]。肠道细菌代谢食物成分从而为宿主的代谢过程提供营养物质,并改变血清代谢物水平。宿主和微生物来源的代谢物以及营养物质来源的代谢物在调节免疫系统中的作用已被证实参与 ASCVD 的病程进展。例如,氧化低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)通过清除受体摄取,包括低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)、CD-36、凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1,可直接激活巨噬细胞^[7]。胆固醇晶体(cholesterol crystals, CCs)已被广泛证实是一种危险相关分子模式(danger associated molecular patterns, DAMPs),它可以激活 NOD 样受体热蛋白结构域蛋白 3(NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3, NLRP3)炎症小体,从而触发慢性炎症。饱和脂肪酸通过多种机制引起直接的细胞毒性作用,还可以调节 toll 样受体(toll-like receptor, TLR) 4 信号,从而触发炎症反应^[8]。近年肠道菌群相关代谢物诱发动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的典型发现是氧化三甲胺(trimethylamine N-oxide, TMAO)。王则能教授团队系统研究了 TMAO 的饮食来源、体内代谢过程以及引发 AS 的机制,为代谢性炎症以及宿主菌群共代谢异常引发体内非感染性炎症反应性疾病的发生增加了新的证据^[9-11]。近 10 年来心血管临床实践有了长足进步,前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)抑制剂、抗炎药物、心衰治疗新药钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, SGLT2i)是代谢性疾病药物应用于心血管疾病“跨界”的代表^[12]。胰高糖素样肽 1 受体激动剂(glucagon like peptide-1 receptor activator, GLP-1RA)和 SGLT2i 均具有一定的抗炎作用^[13]。PCSK9 除了调节 LDLR 之外,还可调节代谢相关受体,包括极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)受体、载脂蛋白 E 受体 2(apolipoprotein E receptor 2, apoER2)、CD36 和低密度脂蛋白受体相关蛋白 1(LDL receptor-related protein 1, LRP-1)等^[14]。CANTOS 试验证明了抗白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 抗体可改善心血管疾病结局,但不能阻断糖尿病进展^[15]。这些研究结果一方面表明在冠心病及其危险因素(如糖尿病)中,

代谢免疫相互作用引发的代谢炎症反应扮演的重要作用;另一方面也提示靶向代谢炎症有望成为防治冠心病的有效药物靶点。

2 冠心病代谢免疫表型认识与病证结合防治冠心病

病证结合是中西医结合临床的重要诊疗模式^[16]。病证结合理论的提出和不断发展是中西医结合的成功经验,陈可冀院士认为病证结合是中西医结合研究的最佳切入点之一,结合“病”“证”可优化疾病辨识方法、提高临床疗效,疾病证候分布特点研究、疾病证候演变规律研究、疾病证候客观化研究、疾病证候分类和诊断标准研究、病证结合干预性治疗研究都是病证结合临床基础研究需要解决的问题^[17]。结合临床实践,陈可冀院士研究团队从威胁国民健康的重大疾病——冠心病及相关疾病入手,针对冠心病临床诊疗中的关键阶段,充分发挥中医药的特色优势,从冠心病心绞痛、经皮冠状动脉介入(percutaneous transluminal coronary intervention, PCI)术后再狭窄、急性心肌梗死和冠心病稳定期心血管事件防治 4 方面入手,采用活血化瘀药物治疗冠心病心绞痛、干预 PCI 术后再狭窄,采用益气活血、化浊通腑法治疗急性心肌梗死,采用活血解毒法降低冠心病稳定期再发心血管事件,研发冠心病 II 号方、抗心梗合剂、愈梗通瘀汤、愈心痛方、川芎嗪、元胡索素、赤芍 801、芍药胶囊等 10 余种活血化瘀方药治疗冠心病并取得了良好效果^[18]。

表型组学对细胞—组织—器官—系统—机体各层次以及不同层次间交互和对话的研究,与中医学整体观和脏腑间相互联系的理论有相通之处,为深入研究和认识病证结合的科学问题提供了手段。生物体的“表型”指生物体可观察到的特性,包括生物体的外观、发育和行为。20 世纪以来系统生物学及其相关研究手段(基因组学、转录组学、蛋白组学、代谢组学、生物信息学)不断发展,生物体表型研究不断向纵深发展并形成表型组学。表型组学通过精确测量疾病/健康状态下的表型并进行综合分析,系统解构表型之间的关系并构建表型关联网络,了解并明确基因—表型—环境之间,宏观与微观表型之间复杂的相关性^[19]。

当前研究已经证实宿主—菌群代谢与多种疾病的发生发展密切相关,共同参与机体的物质代谢过程并不断训练免疫系统,是机体代谢免疫和代谢性炎症的核心^[20]。免疫代谢相互作用导致的代谢炎症反应贯穿 ASCVD 发病过程的始终^[7]。在冠心病证候分布、演

变、诊疗过程中深入研究疾病特征性事件发生前、中、后和特定人群的代谢免疫表型特征,寻找特定代谢标记物以及其动态演变规律具有重大意义。目前研究表明,代谢产物如 TMAO、唾液酸、N-乙酰神经氨酸、酪氨酸和谷氨酰胺—亮氨酸可作为生物标记物表征多种慢性疾病代谢紊乱特征或发病风险,包括冠心病^[10, 21, 22]、心肌肥厚^[23]、结直肠癌^[24]等。

3 中药参与调控慢性复杂性疾病的代谢免疫紊乱

现代药物研发思路是针对病变部位的特定靶标发现单靶点、高亲和力、强效应药物,这种模式并不完全适合慢性复杂性疾病的药物研发。中药具有多靶点、多系统、低丰度、低亲和力、间接、远程效应特点,尤为适合慢性复杂性疾病的治疗需要^[25]。中药化学成分中包含多个化学结构相似的同系物组成中药活性成分群,这与宿主菌群共代谢产生的代谢物具有相似的特征,如胆汁酸(bile acids, BAs)、短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)、吡啶类物质等,均为化学结构相似的化合物组成的活性代谢物群。郝海平教授团队在中药药物靶标发现过程中,先后创新性提出“反向药代动力学”和“三维药效物质基础”的新观点,深入解析中药代谢特点和时空分布规律,着重提出中药发挥药效可通过调节内源性活性分子代谢/转运发挥“远程调控”效应^[23]。比如,人参皂苷类化合物难以在脑神经组织达到有效浓度,基于体外神经元细胞研究人参皂苷的药效作用,则很难解释其整体药效作用;而由于人参皂苷在胃肠道和血循环中有一定的暴露量和时间,基于肠道菌群、免疫细胞调节和血循环中神经递质代谢转运研究,则具有更好的体内外相关性^[27]。近期多项中药研究从宿主—菌群共代谢调节和远程调控验证了中药干预慢性复杂性疾病的有效性。例如,陈皮多甲基黄酮可通过调节肠道微生物和氨基酸代谢改善代谢综合征^[28]。人参多糖(Ginseng polysaccharides, GPs)通过调控肠道菌群增强 PD-1 抗体疗效, GPs 通过增强 α +T 细胞功能和降低调节性 T 细胞的抑制作用来增强 CD8pd-1mAb 的抗肿瘤作用,这可能是通过重塑肠道微生物区系和色氨酸代谢来发挥作用的, GPs 可以作为非小细胞肺癌患者的饮食补充剂,以提高免疫治疗的疗效^[27]。陈可冀院士团队在对活血解毒中药复方清心解瘀方的研究中发现其可通过调节肠道菌群和物质代谢稳态干预 AS 易损斑块^[29]。通过对代谢免疫表型的深入研究,解析生理状态下机体代谢信号分子特征和病理状态下表型机制的改变,一方面可以更加深入的

解析疾病的病理生理机制;另一方面,通过与病证结合理论的深入结合,可在中医药理论体系指导下更好的阐明生物体病理生理机制及中医药干预效应机制。

4 总结与展望

在冠心病病证结合的临床基础研究过程中,笔者团队提出糖脂代谢的异常、炎症反应与中医“毒”的认识不谋而合,而导致炎症反应的代谢产物失调,一方面可从“内毒”的角度去理解;另一方面,肠道菌群失调与中医学“外毒”的概念有所契合^[30-34]。在此基础上,笔者通过对冠心病稳定期患者“瘀毒”临床表征的研究^[35]、蛋白质组学研究^[36]、舌象研究^[37]和差异 ncRNA 表达谱构建^[38],探索冠心病“易损”患者早期预警表征以期对冠心病稳定期高危患者早期识别和干预^[39],从而改善患者临床预后和降低心血管事件发生率。当前已有研究证实,采用活血解毒中药复方清心解瘀方可显著降低稳定性冠心病患者系统炎症反应和不良心血管事件发生率^[40, 41]。在中西医结合理论和临床实践指导下,发现在冠心病的病因病机中,“血瘀”“痰浊”“瘀毒”可能是冠心病动态演变过程中不同阶段的特征性病理产物。当糖脂代谢异常时,即可能成为“瘀毒内蕴”滋生的土壤,可导致斑块不稳定和急性心血管事件。在病证结合理论指导下动态解析不同证候下代谢表型和免疫特征,对于准确认识疾病进程,深化病证结合内涵具有重要意义。同样,在中药干预冠心病“瘀毒证”的基础研究中笔者所在研究团队发现,活血解毒中药有效成分,如大黄醇提取物、虎杖提取物、丹参酮,以及活血解毒中药复方清心解瘀方具有抗炎稳定斑块的作用^[42-45]。通过对 AS 肠道菌群及胆汁酸代谢和系统炎症反应的研究,笔者发现清心解瘀方可调节机体代谢稳态,重塑肠道菌群发挥抗 AS 作用。未来,在中药药效机制探索和创新药物研发方面,通过深化病证结合和代谢免疫表型内涵,可以为病证结合防治冠心病提供新的思路。

利益冲突:无。

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 2020 概要 [J]. 中国循环杂志, 2021, 36(6): 521-545.
- [2] Li Y, Teng D, Shi X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national

- cross sectional study[J]. *BMJ*, 2020, 369: m997.
- [3] 中华医学会心血管病学分会代谢性心血管疾病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 心血管病合并糖代谢异常患者心血管风险综合管理中国专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2021, 49 (7): 656-672.
- [4] Pearce EL, Walsh MC, Cejas PJ, et al. Enhancing CD8 T-cell memory by modulating fatty acid metabolism[J]. *Nature*, 2009, 460 (7251): 103-107.
- [5] Lercher A, Baazim H, Bergthaler A. Systemic immunometabolism: challenges and opportunities[J]. *Immunity*, 2020, 53 (3): 496-509.
- [6] Zheng X, Cai X, Hao H. Emerging targetome and signalome landscape of gut microbial metabolites[J]. *Cell Metab*, 2022, 34 (1): 35-58.
- [7] Guan B, Tong J, Hao H, et al. Bile acid coordinates microbiota homeostasis and systemic immunometabolism in cardiometabolic diseases[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12 (5): 2129-2149.
- [8] Mridha AR, Wree A, Robertson AAB, et al. NLRP3 inflammasome blockade reduces liver inflammation and fibrosis in experimental NASH in mice[J]. *J Hepatol*, 2017, 66 (5): 1037-1046.
- [9] Wang Z, Zhao Y. Gut microbiota derived metabolites in cardiovascular health and disease[J]. *Protein Cell*, 2018, 9 (5): 416-431.
- [10] Tang WH, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368 (17): 1575-1584.
- [11] Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis[J]. *Nat Med*, 2013, 19 (5): 576-585.
- [12] Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials[J]. *Lancet*, 2019, 393 (10166): 31-39.
- [13] Bendotti G, Montefusco L, Lunati ME, et al. The anti-inflammatory and immunological properties of GLP-1 receptor agonists[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 182: 106320.
- [14] Shapiro MD, Tavori H, Fazio S. PCSK9: from basic science discoveries to clinical trials[J]. *Circ Res*, 2018, 122 (10): 1420-1438.
- [15] Everett BM, Donath MY, Pradhan AD, et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for the prevention and management of diabetes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71 (21): 2392-2401.
- [16] 徐浩. 病证结合临床研究的关键问题[J]. *中国中西医结合杂志*, 2011, 31 (8): 1020-1021.
- [17] 陈可冀, 宋军. 病证结合的临床研究是中西医结合研究的重要模式[J]. *世界科学技术 - 中医药现代化*, 2006, 8 (2): 1-5.
- [18] 刘玥, 高铸焯, 付长庚, 等. 活血化瘀药物防治冠心病: 循证与展望[J]. *中国循证医学杂志*, 2018, 18 (11): 1143-1150.
- [19] Sarmad S, Viant MR, Dunn WB, et al. A proposed framework to evaluate the quality and reliability of targeted metabolomics assays from the UK Consortium on Metabolic Phenotyping (MAP/UK)[J]. *Nat Protoc*, 2023, 18 (4): 1017-1027.
- [20] Mirji G, Worth A, Bhat SA, et al. The microbiome-derived metabolite TMAO drives immune activation and boosts responses to immune checkpoint blockade in pancreatic cancer[J]. *Sci Immunol*, 2022, 7 (75): eabn0704.
- [21] Fan Y, Li Y, Chen Y, et al. Comprehensive metabolomic characterization of coronary artery diseases[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68 (12): 1281-1293.
- [22] Zhang L, Wei TT, Li Y, et al. Functional metabolomics characterizes a key role for N-acetylneuraminic acid in coronary artery diseases[J]. *Circulation*, 2018, 137 (13): 1374-1390.
- [23] Chen QQ, Ma G, Liu JF, et al. Neuraminidase 1 is a driver of experimental cardiac hypertrophy[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42 (36): 3770-3782.
- [24] Li J, Li J, Wang H, et al. Tyrosine and glutamine-leucine are metabolic markers of early-stage colorectal cancers[J]. *Gastroenterology*, 2019, 157 (1): 257-259.
- [25] Hao H, Zheng X, Wang G. Insights into drug discovery from natural medicines using reverse pharmacokinetics[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2014,

- 35 (4): 168–177.
- [26] Zeng SL, Li SZ, Xiao PT, et al. Citrus polymethoxyflavones attenuate metabolic syndrome by regulating gut microbiome and amino acid metabolism[J]. Sci Adv, 2020, 6 (1): eaax6208.
- [27] Kang, A, Hao H, Zheng X, et al. Peripheral anti-inflammatory effects explain the ginsenosides paradox between poor brain distribution and anti-depression efficacy[J]. J Neuroinflammation, 2011, 8: 100.
- [28] Huang J, Liu D, Wang Y, et al. Ginseng polysaccharides alter the gut microbiota and kynurenine/tryptophan ratio, potentiating the antitumour effect of antiprogrammed cell death 1/programmed cell death ligand 1 (anti-PD-1/PD-L1) immunotherapy[J]. Gut, 2022, 71 (4): 734–745.
- [29] Wang A, Guan B, Shao C, et al. Qing-Xin-Jie-Yu Granule alleviates atherosclerosis by reshaping gut microbiota and metabolic homeostasis of ApoE-/- mice[J]. Phytomedicine, 2022, 103: 154220.
- [30] 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.
- [31] 史大卓, 徐浩, 殷惠军, 等. “瘀”、“毒”从化——心脑血管血栓性疾病病因病机 [J]. 中西医结合学报, 2008, 6 (11): 1105–1108.
- [32] 刘龙涛, 陈可冀, 付长庚, 等. 从“因瘀致毒”谈冠心病的病因病机 [J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35 (11): 1378–1380.
- [33] 王安璐, 徐浩, 陈可冀. 从肠道菌群及其代谢物探讨冠心病瘀毒理论 [J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40 (4): 490–492.
- [34] Xu H, Shang Q, Chen H, et al. ITIH4: a new potential biomarker of “toxin syndrome” in coronary heart disease patient identified with proteomic method[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013: 360149.
- [35] 徐浩, 曲丹, 郑峰, 等. 冠心病稳定期“瘀毒”临床表征的研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30 (2): 125–129.
- [36] 尚青华, 徐浩, 史大卓, 等. 冠心病血瘀证“瘀毒”病机转变的蛋白质组学研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19 (22): 3825–3829.
- [37] 冯妍, 郑峰, 徐浩, 等. 冠状动脉粥样硬化性心脏病稳定期患者瘀毒舌象表征的研究 [J]. 中国医药, 2015, 10 (3): 4.
- [38] 白瑞娜. 冠心病瘀毒证差异 ncRNAs 表达谱的构建及赤芍枳壳活性成分干预效应研究 [D]. 北京: 中国科学院, 2015.
- [39] 曲丹. 冠心病易损患者早期预警及“瘀毒”临床表征的研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2010.
- [40] Li J, Gao Z, Zhang L, et al. Qing-Xin-Jie-Yu Granule for patients with stable coronary artery disease (QUEST Trial): a multicenter, double-blinded, randomized trial[J]. Complement Ther Med, 2019, 47: 102209.
- [41] 高翔, 李思铭, 高铸烨, 等. 清心解瘀方干预高炎症反应性稳定性冠心病随机双盲安慰剂对照研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42 (8): 947–953.
- [42] 文川, 徐浩, 黄启福, 等. 活血中药对 ApoE 基因缺陷小鼠血脂及动脉粥样硬化斑块炎症反应的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25 (4): 345–349.
- [43] 陈浩, 高铸烨, 徐浩, 等. 活血解毒中药配伍干预介入后不稳定型心绞痛的临床研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7 (10): 1135–1137.
- [44] 周明学, 徐浩, 陈可冀, 等. 活血解毒中药有效部位对 ApoE 基因敲除小鼠血脂和动脉粥样硬化斑块炎症反应的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28 (2): 126–130.
- [45] Chen Z, Gao X, Jiao Y, et al., Tanshinone II A exerts anti-inflammatory and immune-regulating effects on vulnerable atherosclerotic plaque partially via the TLR4/MyD88/NF- κ B signal pathway[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 850.

(收稿: 2022-07-12 在线: 2023-09-05)

责任编辑: 邱禹