

· 中医研究动态 ·

黄芪 - 三七药对调节脂质代谢预防主要不良心血管事件的研究进展及潜在机制探讨

卢健棋^{1*}, 林浩², 朱智德², 潘朝铎¹, 王庆高¹, 庞延¹



扫描二维码查看
原文 + 培训视频

【摘要】 脂质代谢异常是引起及加重心血管疾病,乃至引发主要不良心血管事件(MACE)的罪魁祸首之一。大量的研究表明,调节脂质代谢的主要西药他汀类药物,在高强度、大剂量、不合理应用的情况下,常会引起肝肾功能损害、肌毒性等一系列不良后果,其已成为近年来亟待解决的心血管领域问题。近年来,中医药在调节脂质代谢方面的研究愈来愈多,如稳心颗粒调节心肌内脂肪化生预防心肌梗死后室性心动过速发生等MACE。本文就中医药调节脂质代谢的原理和稳心颗粒中主要组分黄芪、三七活性成分及其含两者的中成药调节脂质代谢预防MACE的研究进展做一综述,并运用网络药理学探究稳心颗粒中黄芪-三七药对通过调节脂质代谢预防MACE的潜在分子作用机制,为将来进一步探索研究提供参考。

【关键词】 脂类代谢; 心血管疾病; 黄芪; 三七; 药理学; 主要不良心血管事件

【中图分类号】 R 349.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.308

卢健棋,林浩,朱智德,等.黄芪-三七药对调节脂质代谢预防主要不良心血管事件的研究进展及潜在机制探讨[J].中国全科医学,2020,23(27):3466-3473. [www.chinagp.net]

LU J Q, LIN H, ZHU Z D, et al. Advances in research on the effects of regulating lipid metabolism using astragalus mongholicus and pseudo-ginseng on MACE and analysis of potential mechanisms[J]. Chinese General Practice, 2020, 23(27): 3466-3473.

Advances in Research on the Effects of Regulating Lipid Metabolism Using Astragalus Mongholicus and Pseudo-ginseng on MACE and Analysis of Potential Mechanisms LU Jianqi^{1*}, LIN Hao², ZHU Zhide², PAN Chaoxin¹, WANG Qinggao¹, PANG Yan¹

1.The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China

2.Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, China

*Corresponding author: LU Jianqi, Professor; E-mail: lujianqi666@163.com

【Abstract】 Abnormal fat metabolism is one of the culprit causing and aggravating cardiovascular disease, and even causing MACE. A large number of studies have shown that statins, the major guideline-recommended Western medicines for regulating lipid metabolism, may often cause a series of adverse effects such as liver and kidney dysfunction and myotoxicity in the case of high intensity, large dose, and unreasonable application. It has become a cardiovascular problem that needs to be solved in recent years. Meanwhile, studies about regulating lipid metabolism using Chinese medicine are increasing. For example, Wenxin Granules regulate myocardial fatification and prevents MACE such as ventricular tachycardia after myocardial infarction. We reviewed the pathogenesis of abnormal lipid metabolism, and advances in the research on preventing MACE by regulating lipid metabolism using Wenxin Granules and other proprietary Chinese medicines with astragalus mongholicus and pseudo-ginseng as the main active ingredients, and used network pharmacology to explore the potential mechanisms of astragalus mongholicus and pseudo-ginseng in Wenxin Granules in preventing MACE by regulating lipid metabolism. This may be used as a reference for further exploration and research.

【Key words】 Lipid metabolism; Cardiovascular diseases; Astragalus membranaceus; Panax notoginseng; Pharmacology; Major adverse cardiovascular events

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81673891, 81560760); 广西壮族自治区中医药管理局基金课题(GZZJ16-03); 广西壮族自治区卫生计生委计划课题(S2015 32); 国家中医临床研究基地业务建设第二批科研专项课题(JDZX2015146)

1.530001 广西南宁市, 广西中医药大学第一附属医院 2.530000 广西南宁市, 广西中医药大学

*通信作者: 卢健棋, 教授; E-mail: lujianqi666@163.com

数字出版日期: 2020-04-20

脂肪组织分泌的脂肪因子具有通过自分泌及旁分泌的方式参与机体各种生理及病理过程来维持体内各环境平衡的多重生物活性,例如脂肪因子趋化素、内脂素、白介素6、外抵抗素及肿瘤坏死因子等脂肪因子与心脏代谢综合征、胰岛素抵抗及2型糖尿病等相关疾病密切相关,多种方式促进了多种心血管疾病及主要不良心血管事件(MACE)的发生^[1-3]。祖国医学中依托于津液中的膏脂与现代医学中的血脂两者高度契合^[4]。如《素问·生气通天论》曰:“高粱之变,足生大丁”。膏脂是一种人体生理活动中涉及的在能量代谢过程中起重要作用的物质,来源有二,一为人体自身合成,二为外源性摄入^[5]。但维持机体稳态离不开机体能量摄入及消耗的平衡,如脂质消耗不及摄入、利用不当、平衡失衡就会导致疾病发生^[6]。脂质代谢异常可聚滞不散而发病,例如现代医学中的高脂血症、脂肪肝、冠状动脉粥样硬化、高血压、肥胖、肾功能损伤、脑出血等疾病均属于“膏脂为病”的范畴。其中尤以心、脑等机体关键器官发生动脉粥样硬化,最终引发心血管疾病或增加MACE的发生率最为常见及致命,因此,通过药物干预调节脂质代谢途径降低MACE发生率应引起人们高度重视^[7-9]。

目前,指南上关于调节脂质代谢的西药主要以他汀类药物为主,而且大量临床研究证据也证明了他汀类药物对调节脂质代谢有明确的疗效^[10],但同时也发现该类药物在不合理运用或长时间大剂量应用的情况下,存在引起肾功能损害、肌肉毒性等不良后果的弊端,其中也包括横纹肌溶解而致肾衰竭而死亡、白内障等重大后遗症^[11-12]。中药及中药成分在调控脂质代谢、预防“膏脂为病”等方面,具有安全性良好、疗效佳的优势,与此同时,兼顾中药成分多途径、多靶点的优点。通过笔者阅读大量文献,发现稳心颗粒中黄芪、三七通过调控脂质代谢降低心肌梗死后室性心动过速等MACE发生率的国内外相关研究大量涌现,且市面上以黄芪、三七为主要组分调控脂化因子防治心脑血管及相关领域疾病的中成药也琳琅满目,如芪参胶囊、芪参益气滴丸等^[13-15]。本文拟从稳心颗粒中黄芪、三七调控脂质代谢,以抑制“膏脂淤积”的主要活性成分的药理作用及临床应用等多方面进行综述,并运用网络药理学剖析出与黄芪、三七协同调控脂质代谢密切相关的潜在靶点及信号通路,为中药黄芪、三七中化学成分调节脂质代谢防治心血管疾病提供依据,以期对未来研究的新方向及临床工作用药提供一定参考价值。

1 祖国医学对脂质的认识

1.1 祖国医学对脂质的认识

祖国医学虽无脂质之称,但确有“膏脂”之说,膏脂属津液。张景岳曰:“膏,脂膏也。津液和合为膏,以填补骨空之中,则为脑为髓,为精为血”。而《灵枢·五癯津液别》则曰:“五谷之津液和合而为膏者,内渗于骨空,补益脑髓,而下流于阴股”。文中均提及膏脂在机体内部通过随血循脉的途径,遍布人身以滋养脏腑,这与血浆中主要源于水谷的血脂高度相似。生理性的膏脂与机体中的精髓、血液等物质来源相同,可相互化生,而病理性膏脂属于中医学“浊物”范畴,其中与“血浊”“痰浊”关系最为密切。从病机而论,主要先为肝、脾、肾三脏虚损,

日久所致津液之浊者,凝聚成膏脂^[16-17]。赵为民等^[18]认为膏脂代谢失常,聚积不散,顽而不化,从而化湿化浊,而成血中瘀毒。与现代医学的脂质代谢紊乱致病有殊途同归之妙^[19]。“膏脂为病”病初多以本虚标实为主,病久未除以虚实夹杂证为多见,临床还应以此为参考,遵从审慎。《灵枢·百病始生》所说:“温气不行,凝血蕴里而不散,津液涩渗,著而不去,而积皆成矣”。机体阳气亏虚,不能退散浊物,而凝聚成膏,使血行艰涩。另一方面,气虚无力消浊行血,日久则大量浊物聚滞,随血流循行流入脏腑可使机体损伤加重,最终演变为变证、顽重症。

1.2 祖国医学中中医体质学知识与血脂异常的关系

中医体质学认为人体体质可看作是机体先天遗传与后天生养相结合,从而体现出一种生理及形态上的稳态,也是机体“精、气、神”三者一体化的高度概括,同时也体现了祖国医学对“整体观”理论的具体运用^[20]。张静等^[21]通过对437例高脂血症患者的中医体质进行辨识,研究结果表明痰湿体质及气虚体质占的比重最高。黄芸^[22]对638例高脂血症患者的体质辨识后,汇总结果发现痰湿体质与高脂血症关系密切。何焯根等^[23]通过研究发现,血脂异常合并高血压患者的中医体质主要以痰湿体质、气虚兼痰湿体质及气虚兼血瘀体质三者依次为重。通过上述多项研究可知痰湿体质可能为血脂异常患者最常见的体质特征。

1.3 祖国医学中气药抑制“膏脂化生”的理论探讨

《丹溪治法心要》云“肥白之人,沉困怠惰是气虚”,认为“膏脂淤积”病机以气虚为主。金代大家刘河间亦提出:“腠理多郁滞,气血难以通利”,提出血瘀乃是“膏脂淤积”的重要病机。可知脏气亏虚,行血乏力,凝聚血液,水湿不去,积聚成痰,痰湿内结,同时血瘀日久不散,化热炼湿成痰,终致“膏脂淤积”。由此可知防治“膏脂致病”应以益气活血为根本大法,其中当以益气行气为先,气药首当其冲,寓鼓动血行,使痰、湿、瘀渐化,浊物自除,膏脂得解。

2 黄芪-三七药对中主要活性成分调节脂质代谢的研究

关于调节脂质代谢,抑制“膏脂淤积”的“气药”的研究众多,其中与黄芪、三七单味中药及以黄芪-三七药对为主要组分的中成药调节脂质代谢的研究也是琳琅满目。

2.1 单味中药

2.1.1 三七

三七在祖国药典补气补血药之中,作用甚至可与人参匹敌,《本草纲目拾遗·草部上-昭参》云:“人参补气第一,三七补血第一,味同而功亦等”。可知三七为血证的中药中重要组成部分,在诊治瘀血致病的处方中享有“金不换”美名。高其若等^[24]研究发现,口服三七粉可明显降低总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平及显著升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平,而且只需要按照规定的时间及途径服用,安全性高。以上研究表明,三七具有降低血脂类指标的作用。此外,相关研究证明三七的主要化学成分三七总皂苷、三七多糖类、黄酮类、槲皮素、挥发油、氨基酸及各种微量元素等,其可通过抗血栓、抗炎镇痛及止血补血降低MACE发生率,其中决定三七药效的最重要活性成分为三七总皂苷,其次三七多糖类、槲皮素也是

不同程度决定其调节脂质功用的重要活性成分^[25]。

2.1.1.1 三七总皂苷 XU等^[26]通过总结PubMed、ISI Web of Science、Google Scholar、SciFinder及中国知网(CNKI)等电子数据库中关于三七总皂苷及其相关生物学效应的汇总分析方法发现,三七总皂苷对心血管疾病过程及抗MACE发生具有很强的活性,如通过调控血脂水平延缓动脉粥样硬化的进程有重要意义。冯晓异等^[27]对非酒精性脂肪性肝病模型的SD大鼠进行的实验研究结果显示,三七总皂苷可降低血浆中LDL-C、TC、TG水平。研究发现,三七皂苷R1可通过上调miR-26a与提高microRNA-132降低脂多糖水平及缓解脂多糖引起的炎症损伤^[28-29]。

2.1.1.2 三七多糖类 国内研究表明,三七多糖可明显改善小鼠高脂高糖体质的代谢状况,机制可能与三七多糖可通过下调SREBP-1c及ACC α 的表达水平,同时激活PCK信号通路等作用密切相关^[30-32]。

2.1.1.3 三七槲皮素 实验研究发现,其他生物活性成分联合槲皮素使用,与单独使用相比,改善脂质积累状况的效果更为显著^[33-34]。谭继翔等^[35]通过实验发现槲皮素可通过抑制Toll样受体4(TLR4)/核因子(NF)- κ B通路中髓样分化因子88(MyD88)、TLR4、肿瘤坏死因子受体相关因子6(TrAF-6)及核内p65等关键分子靶点来改善脂代谢。

2.1.2 黄芪 黄芪最早记载于《神农本草经》,又名黄芪、炙黄芪、元芪、绵黄芪、生芪^[36]。2015版《中国药典》规定该药为豆科植物蒙古黄芪或膜荚黄芪的干燥根^[37],市上流通的黄芪品种主要以蒙古黄芪为主。祖国医学认为黄芪具有补气、利尿、固表等功用,其中以补气为其中的重中之重^[38]。现代药理学研究表明,黄芪发挥药理作用的主要活性成分为皂苷类、多糖类、氨基酸、黄酮类及多种微量元素等^[39-40],并具有抗炎、抗疲劳、提高免疫力等多种作用^[41-43]。且相关研究已证实,黄芪提取物可显著改善高脂模型兼罹患其他疾病的大鼠的脂质含量^[44]。其中,黄芪皂苷类、多糖类及其黄酮类等主要活性成分抑制脂质代谢防治心血管疾病及MACE发生最为有效。

2.1.2.1 黄芪皂苷类 蒋斗发等^[45]发现黄芪皂苷可使成年大鼠血液中的全血比黏度与血浆比黏度降低,同时高建等^[46]发现全血比黏度及血浆比黏度降低,致使红细胞电泳时间缩短、血细胞比容降低,进而获得抗血栓形成的作用,最终证实了黄芪皂苷具备抗MACE发生的能力。李梦非等^[47]研究发现,黄芪甲苷可抑制脂多糖引起的心肌炎症及MACE,其机制可能与黄芪甲苷可调控TLR4/p38丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路密切相关。

2.1.2.2 黄芪多糖类 陈思羽等^[48]通过对8周龄的SPF级高脂血症SD雄性大鼠模型进行基础实验发现,黄芪多糖可通过改善大鼠的糖脂代谢水平,以达到保护腺泡细胞与胰腺组织胰岛的目的。陈国辉等^[49]也发现黄芪多糖在降血脂作用方面有效,其机制与黄芪多糖可显著加快高脂血症大鼠的循环功能密切相关。

2.1.2.3 黄芪黄酮类 张贤等^[50]通过基础实验发现,黄芪黄酮可通过调节RAW264.7细胞分泌功能来调控血清中致炎细

胞因子白介素1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、干扰素 γ (IFN- γ)、血清一氧化氮(NO)及白介素6(IL-6)水平,以达到调节脂质代谢的目的。

2.2 中成药 以黄芪-三七药对作为主要组分应用于心血管疾病领域的中成药品种类繁多,其中除了稳心颗粒以外,还有芪参胶囊及芪参益气滴丸较为常见。

2.2.1 稳心颗粒 厉飞^[51]通过对72例患者的随机对照研究发现,稳心颗粒可显著降低患者血浆TC、TG、低密度脂蛋白(LDL)水平,并且发现相较于对照组,稳心颗粒组中的载脂蛋白A(ApoA)/载脂蛋白B(ApoB)、高密度脂蛋白(HDL)水平也有升高。此外,动态心电图显示的期前收缩次数也少于前者。李永亮^[52]通过观察60例冠心病患者发现,稳心颗粒不仅可改善冠心病、心绞痛症状,同时经口服稳心颗粒治疗后患者的血脂相关指标血浆TC、LDL、ApoB、TG水平较对照组均有不同程度的下降。范利锋等^[53]的研究表明,稳心颗粒可通过调节血管黏附分子1(sVCAM-1)、细胞间黏附分子1(sICAM-1)等相关指标来避免不稳定型心绞痛(UA)患者白细胞之间以及冠状动脉血管内皮细胞与白细胞之间的黏附,从而达到降低细胞毒性物质含量,以减缓血管内皮细胞进一步损伤的进度。

2.2.2 芪参益气滴丸 多项研究证实,芪参益气滴丸能够降低血清TG、TC、LDL-C、极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)及TC/HDL-C比值,升高HDL-C水平,其机制可能与芪参益气滴丸可通过降低血小板活化水平来抑制胞质内游离Ca²⁺水平升高与血小板聚集以及该药可调控高迁移率蛋白B1(HMGB1)、网膜素1(Omentin-1)等众多介导因子紧密相关^[54-58]。同时,胡武明等^[14]基于动脉粥样硬化模型大鼠研究中也发现,芪参益气滴丸组大鼠血清TC、TG和LDL-C水平显著降低,HDL-C水平显著升高,也是该药具备抗MACE功用的重要因素之一。

2.2.3 芪参胶囊 牟方政等^[59]在113例高黏血症患者的临床观察研究中发现,规律服用芪参胶囊能明显降低血液黏度。蔡光先^[60]通过平行对照、多中心临床试验研究发现,芪参胶囊显著降低冠心病患者TC、TG血浆黏度及聚集率水平。

3 基于BATMAN-TCM剖析黄芪-三七药对调节脂质代谢预防MACE的潜在作用机制

通过以上综述可知黄芪-三七药对有调节脂质代谢预防MACE的作用,现运用网络药理学内容对黄芪-三七药对通过调节脂质代谢途径预防MACE的潜在分子作用机制进行探索。

3.1 分析黄芪-三七药对的疾病富集 在BATMAN-TCM(bionet.ncpsb.org/batman-tcm)系统中,将黄芪、三七两种药物英文名分别输入2个集群框(Cluster name)中,输入类型(Select input type)选择草药或草药清单(Herb or Herb list Pinyin/Latin/English name),并且将“Adjusted P-value”设置0.05,将“Score cutoff”设置20,通过检索,可得到黄芪-三七药对相关富集的疾病共有518种,与心血管疾病及MACE密切相关的有25种,其中与黄芪-三七药对通过调节脂质代谢预防MACE有7种,得到相关靶点11个,见表1。

3.2 分析黄芪-三七药对潜在作用信号通路 在BATMAN-TCM系统中,通过KEGG通路剖析得到黄芪与三七的生物学通路共有196条(三七中设置的连接化合物的目标≥10,黄芪中设置的连接化合物的目标≥2),其中与黄芪-三七药对通过调节脂质代谢预防MACE最为密切的8个靶点所连接的代表性信号通路见表2。黄芪-三七药对的全部靶点-通路-疾病网络化展示见图1、2。

表1 黄芪-三七药对的疾病富集

Table 1 Cluster of diseases that may be prevented by regulating lipid metabolism using astragalus mongholicus and pseudo-ginseng

疾病名称	靶点名称	
	黄芪	三七
动脉粥样硬化	无	羧酸酯酶1; 过氧化物酶体增生激活受体 γ
冠状动脉粥样硬化	雌激素受体	雌激素受体; 凝血因子II
心肌缺血再灌注损伤	腺苷受体亚型A3	无
冠状动脉疾病	内皮细胞一氧化氮合酶	无
血栓栓塞性疾病	无	维生素K 环氧化物还原酶复合体亚单位1
与心脏病发作或急性心肌梗死相关的再灌注损伤	蛋白激酶C, δ	蛋白激酶C, δ
持续性室性心动过速	无	心脏钠离子通道编码基因
血栓栓塞性疾病	无	凝血因子II

4 展望

虽然近年来黄芪-三七药对调节脂质代谢来达到治疗心血管疾病及降低MACE发生率目的的临床研究愈来愈多,但对于涉及该途径分子机制的研究却如凤毛麟角。因此,本文在对黄芪-三七药对调节脂质代谢抗MACE的理论提供文献证据,同时剖析出相关潜在分子作用机制。

表2 黄芪-三七药对KEGG通路分析结果

Table 2 Eight targeting biological pathways most closely associated with preventing MACE events by regulating lipid metabolism using astragalus mongholicus and pseudo-ginseng derived from the analysis of the KEGG pathway

药物	靶点名称	通路ID	信号通路
黄芪	内皮细胞一氧化氮合酶	hsa00330	精氨酸和脯氨酸代谢
		hsa04020	钙信号通路
三七	雌激素受体	hsa04022	cGMP-PKG 信号通路
		腺苷受体亚型A3	
	过氧化物酶体增生激活受体 γ	hsa04964	近端小管重碳酸盐回收
	维生素K 环氧化物还原酶复合体亚单位1	hsa04260	心肌收缩
	蛋白激酶C, δ	hsa04080	神经活性配体-受体相互作用
	羧酸酯酶1	hsa04961	内分泌和其他因子调节的钙重吸收
心脏钠离子通道编码基因	hsa04261	心肌细胞中的肾上腺素能信号	

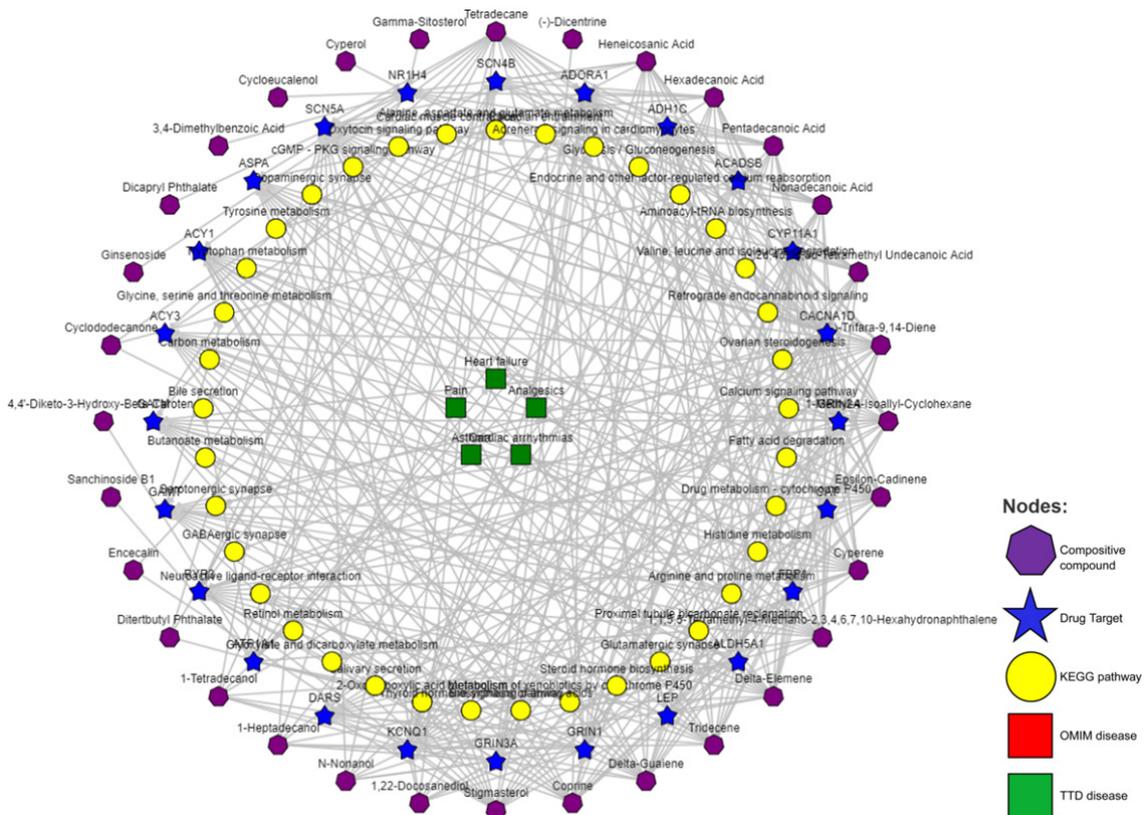


图1 三七靶点-通路-疾病网络图

Figure 1 Therapeutic targets of pseudo-ginseng-pathway-disease network diagram

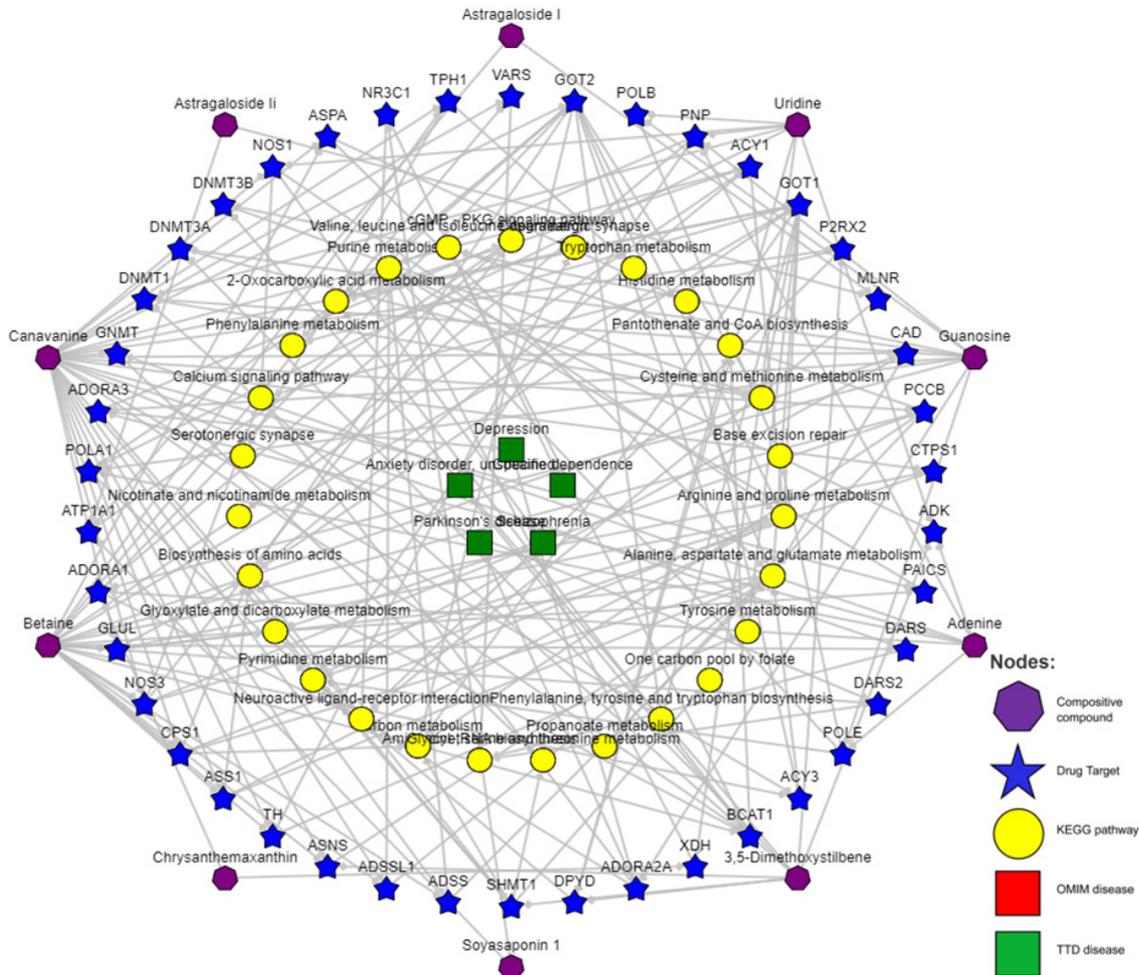


图2 黄芪靶点-通路-疾病网络
Figure 2 Therapeutic targets of Astragalus mongholicus-pathway-disease network diagram

通过 BATMAN-TCM 得到黄芪-三七药对富集的生物化学通路共有 196 条, 其中与该药对通过调节脂质代谢抗 MACE 密切相关的靶点为羧酸酯酶 1, 过氧化物酶体增生激活受体 γ , 腺苷受体亚型 A3, 心脏钠离子通道编码基因, 内皮细胞一氧化氮合酶, 维生素 K 环氧化物还原酶复合体亚单位 1, 蛋白激酶 C, δ , 雌激素受体, 与这些靶点所致心血管疾病及 MACE 分子机制方面有密切关系的信号通路有 8 条, 该研究结果在一定程度上提示未来可从这些通路及靶点对黄芪-三七药对通过化解“膏脂”“浊物”防治心血管疾病及 MACE 进行进一步的探索研究。

作者贡献: 卢健棋负责文章的构思与设计、研究的可行性分析、文献收集及整理、结果分析与注释、撰写论文并对文章负责、论文修订; 林浩进行研究实施、评估及资料收集、文章的质量控制及审校、监督管理; 朱智德、潘朝铎、王庆高、庞廷负责文章质量控制及审校。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] SULAIEVA O, CHERESHNEVA Y, KARTASHKINA N, et al. Secretory function of white adipose tissue and adipokines: biological effects and clinical significance (review) [J]. Georgian Med

News, 2018 (274): 116-124.

[2] FERLAND D J, WATTS S W. Chemerin: a comprehensive review elucidating the need for cardiovascular research [J]. Pharmacol Res, 2015, 99: 351-361. DOI:10.1016/j.phrs.2015.07.018.

[3] STOJEK M. The role of chemerin in human disease [J]. Postepy Hig Med Dosw (Online), 2017, 71 (0): 110-117. DOI:10.5604/01.3001.0010.3795.

[4] 余琴华, 柯斌, 刘梦婷, 等. 《黄帝内经》膏脂长消理论融合自噬学说对禁食疗法作用机制的启发 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25 (3): 330-333, 360.

YU Q H, KE B, LIU M T, et al. Enlightenment of “inner canon of huangdi” greasy lipid growth and decline theory and autophagy theory on the mechanism of fasting therapy [J]. Chinese Journal of Basic Medicine in Traditional Chinese Medicine, 2019, 25 (3): 330-333, 360.

[5] 贾连群, 宋囡, 张妮, 等. 基于“脾主运化”理论探讨肠道微生物稳态与膏脂转输的关系 [J]. 中医杂志, 2017, 58 (18): 1554-1557. DOI:10.13288/j.11-2166r.2017.18.007.

JIA L Q, SONG N, ZHANG N, et al. Exploration of the relationship between intestinal microbial homeostasis and grease transfer: based on the theory of “spleen governing transportation and transformation” [J]. Journal of Traditional Chinese

- Medicine, 2017, 58 (18): 1554-1557. DOI:10.13288/j.11-2166/r.2017.18.007.
- [6] 全小林, 段娟. 肥胖新论 [J]. 同济大学学报: 医学版, 2010, 31 (3): 6-8.
- [7] 中国胆固醇教育计划血脂异常防治建议专家组. 2014年中国胆固醇教育计划血脂异常防治专家建议 [J]. 全科医学临床与教育, 2015, 13 (1): 3-5, 10.
- [8] 刘晶晶, 贾连群, 吕美君, 等. 高脂血症中西医结合研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2017, 35 (4): 815-818. DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2017.04.011.
- LIU J J, JIA L Q, LYU M J, et al. Research progress in combination of traditional Chinese and western medicine in hyperlipidemia [J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2017, 35 (4): 815-818. DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2017.04.011.
- [9] 董剩勇, 王曼柳, 孙晓楠, 等. 体脂肪率评估心血管危险因素研究 [J]. 中国全科医学, 2015, 18 (36): 4416-4421. DOI:10.3969/j.issn.1007-9572.2015.36.004.
- DONG S Y, WANG M L, SUN X N, et al. Body fat percentage in the evaluation of risk factors for cardiovascular risk factors [J]. Chinese General Practice, 2015, 18 (36): 4416-4421. DOI:10.3969/j.issn.1007-9572.2015.36.004.
- [10] 朱双印, 谷福顺, 王爱国. 股骨头缺血性坏死药物治疗进展 [J]. 中华中医药学刊, 2015, 33 (7): 1719-1721. DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2015.07.054.
- ZHU S Y, GU F S, WANG A G. Advances in the treatment of avascular necrosis of the femoral head drug [J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2015, 33 (7): 1719-1721. DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2015.07.054.
- [11] 全其广, 胡大一. 他汀类药物的安全性问题 [J]. 中国实用内科杂志, 2007, 27 (9): 655-657.
- [12] 他汀类降脂药增加白内障风险 [J]. 中华中医药学刊, 2015, 33 (9): 2230.
- [13] 严维力, 高鹏, 陆辉. 尼可地尔联合芪参胶囊治疗微血管病变性心绞痛临床效果观察 [J]. 临床军医杂志, 2018, 46 (10): 1153-1155, 1159. DOI:10.16680/j.1671-3826.2018.10.12.
- YAN W L, GAO P, LU H. Clinical effect of nicorandil combined with Qishen capsule on patients with microangiopathy angina pectoris [J]. Clinical Journal of Medical Officers, 2018, 46 (10): 1153-1155, 1159. DOI:10.16680/j.1671-3826.2018.10.12.
- [14] 胡武明, 施振华, 叶士勇, 等. 芪参益气滴丸通过 TRPC1/STIM1 通路调节 Ca^{2+} 稳态发挥抗动脉粥样硬化作用 [J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35 (4): 686-691. DOI:10.3969/j.issn.1000-4718.2019.04.017.
- HU W M, SHI Z H, YE S Y, et al. Qishen-Yiqi dripping pills attenuate atherosclerosis by regulating Ca^{2+} homeostasis via TRPC1/STIM1 pathway [J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2019, 35 (4): 686-691. DOI:10.3969/j.issn.1000-4718.2019.04.017.
- [15] 成玲, 孟根托娅, 梁俊国. 芪参益气滴丸对 PCI 术后患者心肌保护作用及不良心血管事件的防治 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25 (16): 78-84. DOI:10.13422/j.cnki.syfjx.20191532.
- [16] 许志效, 李久民, 马淑丽. 膏脂精微气异常与脂凝、脂结的形成 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2013, 19 (11): 1271-1272.
- [17] 陈丝, 杨关林, 王群, 等. 基于“异病同治”探讨“从脾论治”高脂血症及动脉粥样硬化共同理论基础及临床应用 [J]. 中华中医药学刊, 2018, 36 (9): 2200-2202. DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2018.09.037.
- CHEN S, YANG G L, WANG Q, et al. Common theoretical basis and clinical application of “treating hyperlipemia and atherosclerosis from spleen theory” based on theory “treating different diseases with the same rule” [J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2018, 36 (9): 2200-2202. DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2018.09.037.
- [18] 赵为民, 姚璠. “湿浊瘀毒”学说干预血脂异常的治未病理论基础 [J]. 吉林中医药, 2015, 35 (9): 873-874. DOI:10.13463/j.cnki.jlzyy.2015.09.003.
- ZHAO W M, YAO F. Preventive treatment of disease with theory of “wet and turbidity stasis poison” in intervention of dyslipidemia [J]. Jilin Journal of Traditional Chinese Medicine, 2015, 35 (9): 873-874. DOI:10.13463/j.cnki.jlzyy.2015.09.003.
- [19] 陈婷, 吴伟, 李荣, 等. 血脂异常中医病因病机及治法研究进展 [J]. 北京中医药大学学报: 中医临床版, 2008, 15 (1): 39-42. DOI:10.3969/j.issn.1672-2205.2008.01.015.
- [20] 王林海, 卢健棋, 黄舒培, 等. 中医药治疗血脂异常的研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2018, 36 (1): 106-109. DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2018.01.027.
- WANG L H, LU J Q, HUANG S P, et al. Research progress for treating hyperlipidemia with TCM [J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2018, 36 (1): 106-109. DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2018.01.027.
- [21] 张静, 唐毅, 黄思斯, 等. 437 例广州居民中医体质与高脂血症关系初探 [J]. 中国中医急症, 2015, 24 (4): 622-623.
- [22] 黄芸. 长风社区老年高脂血症患者与其中医体质的相关性分析 [J]. 上海医药, 2015, 36 (2): 27-29.
- HUANG Y. Correlation of the hyperlipidemia with Chinese medicine constitution in the elderly patients of Changfeng Community [J]. Shanghai Medical & Pharmaceutical Journal, 2015, 36 (2): 27-29.
- [23] 何焯根, 戴韵峰. 原发性高血压合并血脂异常患者中医体质类型与血脂指标相关性研究 [J]. 新中医, 2015, 47 (8): 35-37. DOI:10.13457/j.cnki.jncm.2015.08.016.
- [24] 高其若, 耿志强. 中医运用三七治疗高脂血症的临床观察 [J]. 上海医药, 2018, 39 (11): 23-24, 34. DOI:10.3969/j.issn.1006-1533.2018.11.006.
- GAO Q R, GENG Z Q. Clinical observation of pseudo-ginseng in the treatment of hyperlipidemia by Chinese medicine [J]. Shanghai Medical & Pharmaceutical Journal, 2018, 39 (11): 23-24, 34. DOI:10.3969/j.issn.1006-1533.2018.11.006.
- [25] 黄积武, 李创军, 杨敬芝, 等. 三七叶的化学成分及其抗氧化活性研究 [J]. 中草药, 2017, 48 (21): 4381-4386. DOI:10.7501/j.issn.0253-2670.2017.21.003.
- HUANG J W, LI C J, YANG J Z, et al. Chemical constituents from leaves of *Panax notoginseng* and anti-oxidant activity [J].

- Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2017, 48 (21): 4381-4386. DOI:10.7501/j.issn.0253-2670.2017.21.003.
- [26] XU C C, WANG W W, WANG B, et al. Analytical methods and biological activities of Panax notoginseng saponins: Recent trends [J]. J Ethnopharmacol, 2019, 236: 443-465. DOI:10.1016/j.jep.2019.02.035.
- [27] 冯晓异, 陈文慧, 武新一, 等. 三七总皂苷对 NAFLD 大鼠的降脂作用及 NO 影响研究 [J]. 现代中医药, 2018, 38 (6): 140-143. DOI:10.13424/j.cnki.mtcm.2018.06.046.
- [28] LIU J R, HOU C, CHEN X Y, et al. Notoginsenoside R1 protects human renal proximal tubular epithelial cells from lipopolysaccharide-stimulated inflammatory damage by up-regulation of miR-26a [J]. Chem Biol Interact, 2019, 308: 364-371. DOI:10.1016/j.cbi.2019.05.053.
- [29] SUN Y L, LIU B, ZHENG X J, et al. Notoginsenoside R1 alleviates lipopolysaccharide-triggered PC-12 inflammatory damage via elevating microRNA-132 [J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2019, 47 (1): 1808-1814. DOI:10.1080/21691401.2019.1610414.
- [30] 胡凤霞, 朱双. 三七多糖通过 SREBF-1 及 ACCa 改善 2 型糖尿病大鼠肝脏脂肪代谢的研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17 (10): 32-35. DOI:10.13194/j.issn.1673-842x.2015.10.011.
- HU F X, ZHU S. Panax polysaccharides by SREBF-1 and Acca improve fat metabolism in liver of type 2 diabetic rats [J]. Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2015, 17 (10): 32-35. DOI:10.13194/j.issn.1673-842x.2015.10.011.
- [31] 李易, 叶曦. 三七多糖对糖尿病肾病大鼠炎症反应及脂质代谢调节作用的实验研究 [J]. 中国中医药科技, 2018, 25 (1): 43-47.
- LI Y, YE X. Experimental study on regulation effects of Panax polysaccharides on inflammation and dyslipidemia in diabetic nephropathy rats [J]. Chinese Journal of Traditional Medical Science and Technology, 2018, 25 (1): 43-47.
- [32] 田鲁, 王港, 罗鹏程, 等. 三七多糖调控蛋白激酶 C- η 及蛋白激酶 C- ζ 表达改善 2 型糖尿病大鼠肾功能的研究 [J]. 新乡医学院学报, 2015, 32 (6): 501-505. DOI:10.7683/xxyxb.2015.06.007.
- TIAN L, WANG G, LUO P C, et al. Regulation of panaxnotoginseng polysaccharides on PKC- η and PKC- ζ expression of type 2 diabetic rats to improve renal function [J]. Journal of Xinxiang Medical University, 2015, 32 (6): 501-505. DOI:10.7683/xxyxb.2015.06.007.
- [33] LENG E N, XIAO Y, MO Z T, et al. Synergistic effect of phytochemicals on cholesterol metabolism and lipid accumulation in HepG2 cells [J]. BMC Complement Altern Med, 2018, 18 (1): 122. DOI:10.1186/s12906-018-2189-6.
- [34] LAI C Y, YANG J Y, RAYALAM S, et al. Preventing bone loss and weight gain with combinations of vitamin D and phytochemicals [J]. J Med Food, 2011, 14 (11): 1352-1362. DOI:10.1089/jmf.2010.0232.
- [35] 谭继翔, 何进, 秦文熠, 等. 槲皮素通过抑制 TLR4/NF- κ B 通路缓解脂多糖诱导的急性肾损伤 [J]. 南方医科大学学报, 2019, 39 (5): 598-602. DOI:10.12122/j.issn.1673-4254.2019.05.16.
- TAN J X, HE J, QIN W Y, et al. Quercetin alleviates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury in mice by suppressing TLR4/NF- κ B pathway [J]. Journal of Southern Medical University, 2019, 39 (5): 598-602. DOI:10.12122/j.issn.1673-4254.2019.05.16.
- [36] 张海英. 黄芪的真伪鉴别 [J]. 中华中医药学刊, 2007, 25 (5): 1053-1054. DOI:10.3969/j.issn.1673-7717.2007.05.087.
- ZHANG H Y. The true-and-false identification of Radix astragali [J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2007, 25 (5): 1053-1054. DOI:10.3969/j.issn.1673-7717.2007.05.087.
- [37] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015:302-303.
- [38] 张瑞, 曹庆伟, 李科, 等. 黄芪药材等级与化学成分和抗疲劳药效的相关性分析 [J]. 药学学报, 2019, 54 (6): 1092-1100. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2019-0096.
- [39] 晷日增, 胡万杨, 余跃, 等. 黄芪中主要活性成分提取工艺的研究 [J]. 中华中医药学刊, 2010, 28 (12): 2570-2573. DOI:10.13193/j.archtcm.2010.12.108.zanrz.050.
- ZAN R Z, HU W Y, YU Y, et al. Research of the extraction of main components of Astragalus in compound preparation [J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2010, 28 (12): 2570-2573. DOI:10.13193/j.archtcm.2010.12.108.zanrz.050.
- [40] 周劭华, 关明杰. 黄芪对儿童注意缺陷多动障碍保护作用机制研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37 (9): 2189-2192.
- [41] 张瑞, 李科, 李爱平, 等. 基于 1H NMR 技术黄芪抗疲劳作用的肌肉代谢组学研究 [J]. 药科学报, 2018, 53 (5): 782-790. DOI:10.16438/j.0513-4870.2017-1289.
- ZHANG R, LI K, LI A P, et al. 1H NMR-based metabolomics analysis of the anti-fatigue effects of Astragali Radix based on muscle tissue Pubescentis [J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2018, 53 (5): 782-790. DOI:10.16438/j.0513-4870.2017-1289.
- [42] LIU Y T, XU W Q, XIONG Y F, et al. Evaluations of the effect of HuangQi against heart failure based on comprehensive echocardiography index and metabonomics [J]. Phytomedicine, 2018, 50: 205-212. DOI:10.1016/j.phymed.2018.04.027.
- [43] RYU M, KIM E H, CHUN M, et al. Astragali Radix elicits anti-inflammation via activation of MKP-1, concomitant with attenuation of p38 and Erk [J]. J Ethnopharmacol, 2008, 115 (2): 184-193. DOI:10.1016/j.jep.2007.09.027.
- [44] 方芳, 宋育林, 许建明, 等. 黄芪提取物对高脂饮食诱导的大鼠非酒精性脂肪性肝病影响的研究 [J]. 中华中医药学刊, 2009, 27 (1): 145-148. DOI:10.13193/j.archtcm.2009.01.147.fangf.058.
- FANG F, SONG Y L, XU J M, et al. The effects of Astragalus membranaceus extraction on nonalcoholic fatty liver disease in rats induced by high fat diet [J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2009, 27 (1): 145-148. DOI:10.13193/j.archtcm.2009.01.147.fangf.058.
- [45] 蒋涛发, 殷昌好, 俞能高, 等. 黄芪总皂苷对老年大鼠血液流

- 变性的影响 [J]. 基层中药杂志, 2002, 16 (5): 15-16. DOI:10.3969/j.issn.1673-6427.2002.05.006.
- JIANG D F, YIN C H, YU N G, et al. Reserch on effect of total saponins of Astragalus on hemorrheology of old rats [J]. Primary Journal of Chinese Materia Medica, 2002, 16 (5): 15-16. DOI:10.3969/j.issn.1673-6427.2002.05.006.
- [46] 高建, 徐先祥, 徐先俊, 等. 黄芪总皂苷抗血栓形成作用实验研究 [J]. 中成药, 2002, 24 (2): 116-118. DOI:10.3969/j.issn.1001-1528.2002.02.015.
- GAO J, XU X X, XU X J, et al. Research on antithrombotic effect of total saponins of Astragalus [J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2002, 24 (2): 116-118. DOI:10.3969/j.issn.1001-1528.2002.02.015.
- [47] 李梦非, 王洪新, 鲁美丽, 等. 黄芪甲苷通过TLR4/p38MAPK信号通路抑制脂多糖诱导的小鼠心肌损伤 [J]. 中药药理学与临床, 2017, 33 (5): 35-38. DOI:10.13412/j.cnki.zyyl.2017.05.010.
- LI M F, WANG H X, LU M L, et al. Inhibitory effect of astragaloside IV on myocardial injury induced by lipopolysaccharide-in mice by TLR4/p38 MAPK signaling pathway [J]. Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica, 2017, 33 (5): 35-38. DOI:10.13412/j.cnki.zyyl.2017.05.010.
- [48] 陈思羽, 袁前发, 王颖, 等. 黄芪多糖对高脂血症大鼠糖脂代谢及胰腺组织病理改变的影响 [J]. 广东药科大学学报, 2018, 34 (4): 457-461. DOI:10.16809/j.cnki.2096-3653.2018051405.
- CHEN S Y, YUAN Q F, WANG Y, et al. Effect of Astragalus polysaccharides on glucose and lipid metabolism and pathological changes of pancreas in rats with hyperlipidemia [J]. Journal of Guangdong Pharmaceutical University, 2018, 34 (4): 457-461. DOI:10.16809/j.cnki.2096-3653.2018051405.
- [49] 陈国辉, 黄文凤. 黄芪的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2008, 17 (17): 1482-1485. DOI:10.3321/j.issn:1003-3734.2008.17.006.
- CHEN G H, HUANG W F. Progress in pharmacological effects of compositions of Astragalus membranaceus [J]. Chinese Journal of New Drugs, 2008, 17 (17): 1482-1485. DOI:10.3321/j.issn:1003-3734.2008.17.006.
- [50] 张贤, 郭泽, 张冲, 等. 黄芪总黄酮对脂多糖体外诱导的RAW264.7细胞的细胞因子和NO分泌水平的影响 [J]. 中国兽医学, 2015, 45 (3): 321-324. DOI:10.16656/j.issn.1673-4696.2015.03.019.
- ZHANG X, GUO Z, ZHANG C, et al. Effect of total flavonoids of Astragalus on secretion levels of cytokines in LPS-induced RAW264.7 cells [J]. Chinese Veterinary Science, 2015, 45 (3): 321-324. DOI:10.16656/j.issn.1673-4696.2015.03.019.
- [51] 历飞. 稳心颗粒对偶发性房早有效性及脂代谢的影响 [J]. 中国现代药物应用, 2018, 12 (2): 90-91. DOI:10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2018.02.052.
- LI F. Effect of Wenxin granule on lipid metabolism of accidental atrial premature beats [J]. Chinese Journal of Modern Drug Application, 2018, 12 (2): 90-91. DOI:10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2018.02.052.
- [52] 李永亮. 步长稳心颗粒对冠心病心绞痛患者脂代谢的影响 [J]. 中国实用医药, 2009, 4 (33): 131. DOI:10.14163/j.cnki.11-5547/r.2009.33.015.
- [53] 范利锋, 陈汉玉, 王平仁, 等. 稳心颗粒对不稳定型心绞痛病人hs-CRP、IL-6、TNF- α 及sICAM-1的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2006, 4 (11): 943-945. DOI:10.3969/j.issn.1672-1349.2006.11.002.
- FAN L F, CHEN H Y, WANG P R, et al. Effect of wenxinkeli on hs-CRP, interleukin-6, TNF-alpha and adhesive molecule levels in patients with unstable angina [J]. Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio-/Cerebrovascular Disease, 2006, 4 (11): 943-945. DOI:10.3969/j.issn.1672-1349.2006.11.002.
- [54] 吕继红, 牛琳琳, 于瑞. 芪参益气滴丸在防治心血管疾病中的研究进展 [J]. 中国卫生产业, 2016, 13 (25): 190-192. DOI:10.16659/j.cnki.1672-5654.2016.25.190.
- LYU J H, NIU L L, YU R. Research progress of qishenyiqi pill in the prevention and cure of cardio-vascular disease [J]. China Health Industry, 2016, 13 (25): 190-192. DOI:10.16659/j.cnki.1672-5654.2016.25.190.
- [55] 谢伟, 康立源, 张德生, 等. 芪参益气滴丸防治动脉粥样硬化疾病研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19 (10): 108-110. DOI:10.3969/j.issn.1005-5304.2012.10.051.
- [56] 武保丽. 芪参益气滴丸治疗冠心病心绞痛的临床研究 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18 (36): 165, 170. DOI:10.19613/j.cnki.1671-3141.2018.36.129.
- [57] 李佩, 刘鹏, 张鹏, 等. 芪参益气滴丸联合曲美他嗪治疗慢性心力衰竭患者疗效观察及其对心肌和血脂的影响研究 [J]. 世界中医药, 2017, 12 (8): 1812-1815. DOI:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.08.022.
- LI P, LIU P, ZHANG P, et al. Observation on curative efficacy of qishen yiqi pill combined with trimetazidine in treating chronic heart failure of coronary heart disease and its effect on myocardium and blood lipid [J]. World Chinese Medicine, 2017, 12 (8): 1812-1815. DOI:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.08.022.
- [58] 覃松柏, 祝艳. 芪参益气滴丸对糖尿病合并冠心病患者高迁移率蛋白B1和血清网膜素1水平的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26 (5): 525-528.
- [59] 牟方政, 李荣亨. 芪参胶囊治疗高黏血症的疗效观察 [J]. 中国药房, 2012, 23 (23): 2190-2192.
- MOU F Z, LI R H. Efficacy observations of qishen capsule for high blood viscosity syndrome [J]. China Pharmacy, 2012, 23 (23): 2190-2192.
- [60] 蔡光先. 芪参胶囊治疗动脉粥样硬化性冠心病多中心临床研究总结 [J]. 世界中医药, 2010, 5 (3): 162-164. DOI:10.3969/j.issn.1673-7202.2010.03.005.
- CAI G X. Multi-center clinical research of qishen capsule for atherosclerosis of coronary heart disease [J]. World Chinese Medicine, 2010, 5 (3): 162-164. DOI:10.3969/j.issn.1673-7202.2010.03.005.

(收稿日期: 2019-11-23; 修回日期: 2020-02-13)

(本文编辑: 崔莎)