

浅谈冠心病痰瘀互结证及内质网自噬在冠心病痰瘀互结证中的研究意义

王 琛 胡镜清

(中国中医科学院中医基础理论研究所,北京,100700)

摘要 痰浊、瘀血为冠心病主要病理基础,痰瘀互结贯穿冠心病发生发展始终,本文首先从病因病机、治法方药及现代生物学基础等方面浅谈冠心病痰瘀互结证,在冠心病痰瘀互结证的现代生物学基础中,细胞凋亡为影响冠心病最终转归、预后的重要因素,而内质网自噬是调节细胞凋亡的重要机制,本文以细胞凋亡为切入点,初探内质网自噬在冠心病痰瘀互结证中的研究意义。

关键词 痰瘀互结证;冠心病;内质网自噬;细胞凋亡

Discussion on Significance of Coronary Heart Disease with Phlegm and Blood Stasis Pattern and Endoplasmic Reticulum Autophagy's Influence During its Process

Wang Chen, Hu Jingqing

(Institute of Basic Theory for Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medicine Science, Beijing 100700, China)

Abstract Phlegm turbidity and blood stasis are main pathogenesis basis for coronary heart disease (CHD), and play a key role in the whole process of CHD. This article firstly discussed CHD with phlegm and blood stasis pattern from its etiology, pathogenesis, treatment and biological basis. Among the biological basis, apoptosis influences the outcome and prognosis of CHD and endoplasmic reticulum autophagy (ER-phagy) is the key point to regulate apoptosis. Therefore this article investigated its role in the CHD with phlegm and blood stasis pattern from apoptosis.

Key Words Phlegm and blood stasis pattern; Coronary heart disease; Endoplasmic reticulum autophagy; Apoptosis

中图分类号:R22 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.09.006

冠心病目前仍然是世界卫生组织公认的首位死亡原因,属于中医“胸痹、心痛”范畴,本病乃本虚标实之证,本虚为阴阳气血亏虚,标实为痰浊、瘀血、气滞、寒凝交互为患。大量文献及临床研究表明,痰浊、瘀血贯穿发病始终,为其主要病理基础。心肌细胞凋亡为冠心病痰瘀互结证最终导致心功能减弱的生物学基础。因此抗凋亡治疗在减少缺血损伤方面具有重要意义。内质网自噬对细胞凋亡有双重作用,既可以拮抗细胞凋亡,又参与细胞凋亡。本文浅谈冠心病痰瘀互结证的理论及现代医学基础,以细胞凋亡为切入点,旨在初探内质网自噬在冠心病痰瘀互结证中的研究意义。

1 冠心病痰瘀互结证的理论基础

1.1 痰瘀互结为冠心病基本病因病机 痰瘀相关理论源于《黄帝内经》中“津血同源”,《灵枢·邪客》曰:“营气者,泌其津液,注之于脉,化以为血”。津

血在生理上的这种密切关系,必然导致病理上的相互影响。痰饮是水液代谢障碍,导致水津停滞而形成的病理产物;瘀血是由于内外伤或其他原因引起的出血,离经之血或血行不畅凝滞于脉中的血。津液停留,积水为饮,饮聚为痰,痰阻脉络,血滞为瘀,痰瘀交结,痹阻血脉,发为胸痹心痛^[1]。朱丹溪首次明确提出了痰挟瘀血、痰瘀互结的观点。他在许叔微“痰饮成癖囊”说的基础上发挥出“痰挟瘀血成窠囊”说。近年来随着对冠心病的中医研究的不断深入,痰瘀共同为患在其病因病机和治疗等方面有着更为重要的意义。临床研究亦提示冠心病痰瘀互结证较单纯的血瘀证和痰浊证更多,可能构成了冠心病心绞痛的核心病机^[2-3]。

1.2 痰瘀同治为冠心病基本治法 心肌组织和细胞缺血性损伤机制涉及冠心病病理机制的多个环节,但从中医的角度分析痰浊和血瘀是冠心病心肌

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973 计划)项目(2014CB542903)——“基于冠心病痰瘀互结证辨证方法的创新研究”;国家重大新药创制科技重大专项课题(2013ZX09303301)——“中药新药临床研究技术平台规范建设”;中国中医科学院中医基础理论研究所基本科研业务费自主选题项目(YZ-1678)

作者简介:王琛(1982.06—)女,博士,助理研究员,主治医师,研究方向:中医药防治冠心病的研究,E-mail:741421020@qq.com

通信作者:胡镜清(1965.12—)男,博士,研究员,研究方向:适应中医药理论构筑与诊疗模式的临床方法研究,E-mail:gcp306@126.com

损伤最主要的致病因素。痰瘀既同出一源,临床上常相互为患,因此在选方用药上,常相互兼顾,治痰勿忘治瘀,治瘀常须顾痰,痰瘀同治。

目前最早的化痰、祛瘀思想的医学文献记录首载于《五十二病方》,痰瘀同治的方剂最早出现在东汉初年《武威汉简·治百病方》记载的“瘀方”,由当归、芎藭、牡丹皮、漏芦、蜀椒、虻(贝母)、醇酒组成,方中当归、芎藭、牡丹皮、漏芦活血养血,贝母化痰散结,是典型的痰瘀同治方。

历代医家的很多治痰或治瘀的有效方子都不同程度地反映了痰瘀同治的原则。如张仲景《金匮要略》中的瓜蒌薤白半夏汤就是治痰浊壅塞之胸痹证,然方中薤白、白酒本身就有通阳活血散瘀的作用。还有王清任所立之血府逐瘀汤,方中桔梗、甘草仍不失有祛痰的功效。因临床对冠心病证候要素研究证实痰瘀互结证较单纯的血瘀或痰浊证更为常见,因此痰瘀同治较单纯的活血化瘀或祛痰可有效治疗冠心病。早在上世纪九十年代,韩学杰^[4-5]提出痰瘀互结是冠心病心绞痛的主要病机,并提出痰瘀同治方是治疗冠心病心绞痛痰瘀互结证的有效方,其机制与改善血脂代谢、改善血液流变性、抗氧化和修复血管内皮功能有关。杨黎^[6]运用痰瘀同治法治疗 60 例冠心病患者,临床疗效明显,症状改善良好。张玉清^[7]应用瓜蒌薤白半夏汤治疗 148 例,将痰瘀同治法贯穿冠心病心绞痛治疗始终,能够提高疗效,有效改善心绞痛。刘建勋等^[8-9]进一步研究表明,痰瘀同治方对痰瘀互结证冠心病中国小型猪心肌损伤有明显保护作用,改善其心功能,其机制可能与对抗自由基氧化损伤抑制脂质过氧化反应相关。

2 冠心病痰瘀互结证的现代生物学基础

肥胖、高血压、高血脂、糖尿病、内皮功能紊乱等是公认的冠心病的危险因素,研究证实痰瘀证与血脂、血糖、血浆 TXB₂、血液黏度、血管内皮通透性及内皮舒张因子一氧化氮等之间表现出显著的相关性^[10-11]。因此从另一方面证明痰、瘀和痰瘀同病在冠心病的发病中起着重要的作用。

2.1 脂质代谢与血流变异常 脂质代谢异常是动脉粥样硬化最重要的危险因素,高脂血症是导致动脉粥样硬化的重要原因之一,血液流变学异常是痰瘀痹阻证的物质基础。动脉粥样硬化的形成过程就是痰瘀病损的发展过程,“痰”“瘀”搏结,脂质沉积、斑块形成、炎症反应、血管内皮痉挛、血液循环障碍,局部缺血,最终导致冠心病发作^[12]。临床将总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇水平作为冠心病

痰瘀辨证分型提供客观依据,从脂质代谢的角度解释了中医理论中“痰”和“瘀”的产生和转归^[13-15]。

2.2 炎症反应 炎症反应可能在冠心病痰瘀互结证发生发展过程中起到了重要作用,氧自由基与炎症反应密切相关,冠心病痰瘀互结与自由基密切相关^[16],说明机体的炎症免疫反应可能在冠心病痰瘀互结证的病理环节中起重要作用。柏冬等^[17]发现 C 反应蛋白、同型半胱氨酸、细胞因子、免疫细胞膜分子等 13 个炎症反应相关指标与冠心病痰瘀互结证存在一定相关性,其中已被公认为冠心病独立危险因素 of C 反应蛋白、同型半胱氨酸研究证据最多。且大部分炎症反应因子水平随着非痰瘀证→痰证/瘀证→痰瘀互结证依次升高,有助于痰瘀互结证的客观评估。

2.3 细胞损伤及凋亡 细胞凋亡在多种心血管疾病的终末期具有重要作用,亦是冠心病痰瘀互结证的重要生物学基础之一。心肌细胞凋亡可能是冠心病早期、轻度缺血条件下心肌细胞死亡的主要方式,是冠心病致死的重要病理基础^[18]。有研究表明心肌细胞凋亡参与了冠心病心绞痛寒凝血瘀证心肌缺血损伤的病理过程,Bax/Bcl-2 表达失衡激活线粒体途径参与了冠心病心绞痛寒凝血瘀证心肌细胞凋亡的调控。血管内皮在缺血性心脏病发病机制中扮演了重要角色,运用祛痰化瘀的中药保护损伤的内皮细胞,抑制脂质过氧化反应,在一定范围内减少凋亡的发生率^[19-20]。祛痰化瘀方药配伍组成与内皮细胞功能对应关系研究发现,药物作用主要集中在影响内皮细胞增殖、凋亡,以及调节内皮细胞分泌活性物质如 NO、ET、VEGF、白介素等方面。闫爱国等^[21]研究痰瘀同治组方(瓜蒌薤白半夏汤合血府逐瘀汤)在冠心病心肌缺血损伤中,对抑制细胞凋亡的作用,发现痰瘀同治方通过降低促凋亡蛋白 Bax、Caspase-3、Caspase-9 表达,升高抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达,对小型猪痰瘀互结冠心病模型心肌凋亡细胞有明显的保护作用。

2.4 蛋白组学及代谢组学 蛋白质组学为研究冠心病发病机制、探索早期诊断的生物标记物提供新的思路和技术平台。差异蛋白质组是蛋白质组学研究的重要内容,旨在揭示某些关键蛋白与中医证型的相关性,在蛋白质组学上对冠心病痰瘀互结证方面进行深入研究,这对探寻其生物学基础,苗兰等^[22]发现小型猪痰瘀互结证冠心病模型组冠状动脉组织与正常组比较共有蛋白差异点 35 个,14 个上调点,17 个特异表达点,另外模型组中有 4 个点

发生未知修饰变化,累计鉴定出 ApolipoproteinA-I 等 17 个蛋白,这些初步发现的差异蛋白可能与痰瘀互结证冠心病的形成、发生、发展相关。

中医学和代谢组学均是对影响机体整体状况的多因素的研究,二者之间理论上的关联为研究冠心病痰瘀互结证提供了新思路,利用代谢组学方法区分不同证型的冠心病心绞痛患者的血浆代谢产物图谱,能确定血瘀证、痰浊证及痰瘀互结证之间存在明显差异的代谢产物^[23]。

在冠心病痰瘀互结证的诸多现代分子生物学基础中,细胞凋亡对其最终的转归、预后具有重要意义。

3 内质网自噬及其对细胞凋亡的调节作用

3.1 内质网自噬的分子机制 内质网自噬(Endoplasmic Reticulum Autophagy, ER-phagy),属于选择性细胞自噬。自噬,广义上讲,是一种广泛存在于真核细胞,且进化上高度保守的细胞降解过程^[24],通过与溶酶体结合,清除细胞内受损、变性或衰老的蛋白质或细胞器,并回收利用分解产生的大分子物质,维持细胞内稳态的过程^[25]。

Bernales 等^[26]首次通过电镜证实内质网自噬的存在。所谓内质网自噬是指当细胞内外环境改变时,内质网中未折叠蛋白或错误折叠蛋白增多,引发内质网应激,使内质网功能发生改变,破坏细胞内稳态,继而激活细胞选择性自噬以清除细胞内受损的内质网或内质网片段。

众多因素可以改变内质网内稳态,引起一系列细胞反应,包括未折叠蛋白反应(Unfolded Protein Response, UPR),内质网应激(Endoplasmic Reticulum Stress, ERS)及内质网自噬等。调控内质网功能平衡的一个主要机制就是 UPR。内质网中大量未折叠蛋白和错误折叠蛋白累积,导致内质网损伤,引起内质网应激,激活细胞的 UPR,持续的内质网应激和 UPR 都可以激活内质网自噬,参与调控内质网结构与功能。Bernales 等^[26]就是通过激活酵母细胞中的 UPR,引起内质网重构,并被双层膜结构的囊泡包裹,采用内质网标志蛋白的免疫标记显示被吞噬的囊泡膜,来自内质网,据此提出内质网自噬。Hamasaki 等^[27]发现在抑制非选择性自噬的酵母中,饥饿可以诱导自噬体特异性吞噬内质网,发生内质网自噬。Rubio 等^[28]研究发现,在鼠纤维肉瘤细胞中,光损伤可以引起细胞发生氧化应激,进而诱导内质网损伤并发生内质网自噬。内质网自噬有双重作用:1)在蛋白折叠应激过程中,部分内质网被损坏或

是含有大量不能通过其他方式处理的错误折叠蛋白,内质网自噬体的形成有利于隔离这部分无法发挥正常功能的内质网;2)在蛋白折叠应激减弱时,内质网自噬可促进内质网形状恢复正常。Cebollero E 等^[29]证实 UPR 无法改善内质网功能时,细胞就会启动内质网自噬,清除损伤的内质网和错误加工的蛋白,维持细胞内稳态。Nicholas 等^[30]发现登革热和寨卡病毒可以通过干预内质网自噬特异性蛋白 FM134B 的剪切而抑制内质网自噬通路,从而有利于病毒复制。Kamimoto 等^[31]发现在哺乳动物肝脏细胞中,激活内质网自噬途径以清除突变性 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶 Z($\alpha 1$ -ATZ)蛋白的有害性聚集。

3.2 内质网自噬对细胞凋亡具有双重调节作用

内质网自噬作为调节内质网功能的方式之一,对细胞凋亡有双重作用,一方面内质网自噬通过隔离部分无法发挥正常功能的内质网或在蛋白折叠应激减弱时,促进内质网形状恢复正常进而起到细胞保护作用;另一方面细胞内质网稳态被严重破坏,内质网自噬无法改善内质网状态时,凋亡信号就会被激活,诱导并加重细胞凋亡。内质网膜上分布了 3 个应激传感蛋白,分别是肌醇依赖酶 1 α (IRE-1 α)、激活转录因子 6(ATF6)和蛋白激酶样内质网激酶(PERK)。而内质网应激介导的 C/EBP 同源蛋白(C/EBP Homologous Protein, CHOP)是凋亡信号通路的特异性靶基因,亦是 UPR 3 个传感蛋白的共同靶基因。通过调节 Bcl-2 凋亡家族调控细胞凋亡,而 Bcl-2 家族成员 Bnip3 与内质网自噬密切相关。其 PERK-eIF2 α -ATF4 是内质网自噬的重要通路,敲除 PERK-eIF2 α 基因可抑制 ER stress 诱导的自噬反应,从而证实了 PERK-eIF2 α 信号转导通路对于内质网自噬的发生是必须的^[32]。缺血、缺氧等刺激引起 ERS 后通过 UPR 信号传递,激活内质网自噬,通过 PERK 使 eIF2 α 磷酸化,诱导蛋白折叠、自噬和凋亡等综合应激反应的调节剂-转录因子 4(Activating Transcription Factor 4, ATF4)上调,部分抑制未折叠蛋白合成,起到保护细胞作用。持续的应激致内质网自噬无法维持细胞稳态时,诱导 PERK 下游因子 CHOP 表达上调,通过调节 Bcl-2 凋亡家族导致细胞凋亡。而 Bcl-2 家族成员 Bnip3 与内质网自噬密切相关,Bnip3 有可能是内质网膜上自噬受体,介导对内质网进行选择性的吞噬^[33-34]。Rubio 等^[28]研究发现内质网氧化损伤后发生内质网自噬,并传递 ROS 到附近的线粒体,引发线粒体损伤,激活线粒体凋亡途径,引起细胞凋亡。由此可见,内质网自噬对细胞

凋亡有双重作用,既可以拮抗细胞凋亡,又参与细胞凋亡。

4 内质网自噬与冠心病痰瘀互结证

胡镜清^[35]在病机兼化理论框架下提出的早期湿化,活动期热化,晚期虚化的冠心病病机演变规律。并指出粥样硬化斑块及血液循环障碍是痰瘀相兼互结后病理变化的必然结果,痰瘀互结病机贯穿冠心病发生发展的始终。从冠心病早期直至条纹形成,至病情迁延发展,痰瘀显现,闭阻心脉,继以慢性缺血缺氧至心肌细胞凋亡、纤维化终致心力衰竭。现代实验研究证实,心肌细胞凋亡为冠心病最终导致心功能减弱的生物学基础,而冠心病本虚是贯穿其发生发展过程中的关键病机,在冠心病终末期必然出现。痰瘀互结日久,加重心肌缺血及损伤,诱发心肌细胞凋亡、坏死,由于心肌细胞是终末分化的细胞,几乎没有分裂潜能,细胞坏死造成的减少和丢失不可逆,而细胞凋亡在特定阶段前的干预可部分可逆,因此抗凋亡治疗在减少缺血损伤方面具有重要意义。内质网自噬对细胞凋亡是把双刃剑,适度的刺激可以激活内质网自噬以起到保护作用,过渡的刺激激活凋亡信号通路,加重损伤。因此调控内质网自噬对抗凋亡是一重要靶点,进而是控制冠心病痰瘀互结证最终发展致心力衰竭的关键因素。

5 讨论

本文从冠心病痰瘀互结证的理论渊源、现代生物学基础入手,以细胞凋亡为切入点,引入目前该领域的热点内质网自噬,虽然目前并未有直接证据表明内质网自噬与冠心病痰瘀互结证相关,但内质网自噬是调节细胞凋亡的关键环节,至此推断推断其亦存在于冠心病痰瘀互结证中且起重要作用,为未来冠心病痰瘀互结证防治研究提供重要靶点。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 王东海,董波. 冠心病心绞痛证型分布的回顾性分析[J]. 世界中西医结合杂志,2015,10(3):387-389.
- [3] 邢雁伟,王阶,袁敬柏,等. 采用聚类分析和对应相关方法研究1069例冠心病心绞痛证候应证组合规律[J]. 中华中医药杂志,2007,22(11):747-750.
- [4] 韩学杰. 痰瘀同治方治疗冠心病心绞痛的临床研究[J]. 中国中医急症,1999,8(5):212-214.
- [5] 韩学杰. 痰瘀同治方治疗冠心病心绞痛的实验研究[J]. 中国中医急症,1999,8(5):235-239.
- [6] 杨黎. 痰瘀同治法治疗冠心病的临床研究[J]. 中医中药,2013,51(29):111-113.
- [7] 张玉清. 痰瘀同治在冠心病心绞痛治疗中的应用研究[J]. 深圳

中西医结合杂志,2015,25(17):47-48.

- [8] 刘建勋,林成仁,任建勋,等. 痰瘀同治方对痰瘀互结证冠心病小型猪心肌组织的保护作用[J]. 中国中药杂志,2014,39(4):726-731.
- [9] 李磊,林成仁,任建勋,等. 痰瘀同治方对痰瘀互结证冠心病小型猪心功能的改善作用[J]. 中国中药杂志,2014,39(3):483-487.
- [10] 朱伟,潘宏,李志. 痰瘀同治法对心肌缺血模型大鼠的作用及机制研究[J]. 陕西中医,2010,31(2):237-238.
- [11] 马悦颖,刘建勋,李澎,等. 痰瘀同治方含药血清对 ox-LDL 损伤的人脐静脉内皮细胞产生 NO, caveolin-1 和 eNOS 的影响研究[J]. 中国中药杂志,2012,37(7):974-978.
- [12] 罗智博,杨关林,陈旭,等. 痰瘀论治冠心病[J]. 中华中医药学刊,2009,27(4):710.
- [13] 靳宏光,齐锋,王义强,等. 冠心病痰瘀证客观指标的临床研究[J]. 世界科学技术,2013,15(5):1032-1036.
- [14] 方祝元,蒋卫民,朱长乐. 冠心病痰瘀证患者载脂蛋白 E 基因测序检测分布[J]. 中国中西医结合杂志,2011,31(9):1201-1204.
- [15] 张鹏,刘鹏,贺劲,等. 冠心病病人血脂改变与中医证型关系的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2010,8(12):1428-1430.
- [16] 袁蓉,郭丽丽,郜凤香. 痰瘀与自由基的关系探讨[J]. 天津中医药大学学报,2014,33(4):242.
- [17] 刘艳,叶武,王坤根,等. 冠心病痰瘀辨证与相关炎症标志物关系初探[J]. 中华中医药杂志,2008,23(12):1121-1124.
- [18] 宋国华. 冠心病猝死者心肌细胞凋亡与 Bcl-2 和 Bax 基因蛋白表达及其临床意义[J]. 实用诊断与治疗杂志,2005,19(10):727-730.
- [19] 韩学杰. 痰瘀同治方对高脂血清损伤体外培养细胞保护作用的研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2002,9(4):23.
- [20] 韩学杰,张立石,沈绍功,等. 痰瘀同治方对实验性动脉粥样硬化家兔主动脉、心肌及内皮细胞形态学的影响[J]. 中国动脉硬化杂志,2004,12(5):515-518.
- [21] 闫爱国,刘建勋,李欣志,等. 瓜蒌薤白半夏汤合血府逐瘀汤组方对小型猪痰瘀互结证冠心病模型心肌细胞凋亡及相关蛋白表达的影响[J]. 中国中药杂志,2015,40(11):2174-2179.
- [22] 苗兰,刘建勋,曹进,等. 中国小型猪痰瘀互结证冠心病模型的冠状动脉组织蛋白质组学研究[J]. 中药药理与临床,2011,27(1):97-101.
- [23] 张蕾,张琪,游云,等. 基于代谢组学技术探讨高血脂症及动脉粥样硬化痰瘀证候的演变规律[J]. 中国中西医结合杂志,2015,35(7):823-833.
- [24] Reggiori F, Klionsky DJ. Autophagy in the eukaryotic cell[J]. Eukaryot Cell,2002,1(1):11-21.
- [25] Levine B, Klionsky DJ. Development by self-digestion: molecular mechanisms and biological functions of autophagy[J]. Developmental Cell,2004,6(4):463-477.
- [26] Bernales S, Schuck S, Walter P. ER-phagy: selective autophagy of the endoplasmic reticulum[J]. Autophagy,2007,3(3):285-287.
- [27] Hamasaki M, Noda T, Baba M, et al. Starvation triggers the delivery of the endoplasmic reticulum to the vacuole via autophagy in yeast[J]. Traffic,2005,6(1):56-65.
- [28] Rubio N, Coupienne I, Di Valentin E, et al. Spatiotemporal autophag-

- ic degradation of oxidatively damaged organelles after photodynamic stress is amplified by mitochondrial reactive oxygen species[J]. *Autophagy*, 2012, 8(9):1312-1324.
- [29] Cebollero E, Reggiori F, Kraft C. Reticulophagy and ribophagy: regulated degradation of protein production factories[J]. *Internat J Cell Biol*, 2012, 2012(6):182834.
- [30] Nicholas J, Lennemann, Carolyn B. Coyne. Dengue and Zika viruses subvert reticulophagy by NS2B3-mediated cleavage of FAM134B[J]. *Autophagy*, 2017, 13(2):1, 17P.
- [31] Kamimoto T, Shoji S, Hidvegi T, et al. Intracellular inclusions containing mutant alpha1-antitrypsin Z are propagated in the absence of autophagic activity[J]. *J Biological Chem*, 2006, 281(7):4467-4476.
- [32] Kouroku Y, Fujita E, Tanida I, et al. ER stress (PERK/eIF2alpha phosphorylation) mediates the polyglutamine-induced LC3 conversion, an essential step for autophagy formation[J]. *Cell Death Differ*, 2007, 14(2):230-239.
- [33] Zhang J, Ney PA. Role of BNIP3 and NIX in cell death, autophagy, and mitophagy[J]. *Cell Death Differ*, 2009, 16(7):939-946.
- [34] Hanna RA, Quinsay MN, Orogo AM, et al. Microtubule-associated protein 1 light chain 3 (LC3) interacts with Bnip3 protein to selectively remove endoplasmic reticulum and mitochondria via autophagy[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(23):19094-19104.
- [35] 胡镜清. 病机兼化理论框架下的冠心病病机解析[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2017, 23(1):4-11.

(2017-07-26 收稿 责任编辑:张文婷)

(上接第 2008 页)

参考文献

- [1] 田代华. 黄帝内经素问[M]. 北京:人民卫生出版社, 2005:188.
- [2] 龙伯坚, 龙式昭. 黄帝内经集解[M]. 天津:天津科学技术出版社, 2004:1081.
- [3] 王永炎, 王燕平, 于智敏. 欲疗病, 先察其原, 先候病机[J]. *天津中医药*, 2013, 30(5):257-258.
- [4] 胡镜清, 江丽杰. 从病机原义解析辨证识机论治[J]. *中医杂志*, 2015, 56(24):2098-2100, 2103.
- [5] 叶秀英, 尤昭玲, 冯桂玲. 尤昭玲教授应用时空观辨治卵泡发育异常经验浅析[J]. *湖南中医药大学学报*, 2013, 33(2):3-7.
- [6] 吴深涛, 何燕. 辨上下超越时空观的中医诊治思维[J]. *中华中医药杂志*, 2009, 24(10):1274-1276.
- [7] 杨友发. 论藏象时空模拟及其运用[J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(9):3546-3550.
- [8] 唐元瑜, 纪立金. 基于《内经》脾藏象时空观探析中医对生命、疾病及防治的认知思维特色[J]. *湖南中医药大学学报*, 2017, 37(1):38-41.
- [9] 徐宗佩. 中医时空统一观及其在临床中的应用[J]. *天津中医药大学学报*, 2012, 31(2):68-69.
- [10] 陈锦团, 骆云丰, 李灿东. 基于时空观中医疗效的动态评价分析[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(5):1930-1932.
- [11] 赵金铎. 中医证候鉴别诊断学[M]. 北京:人民卫生出版社, 1989:78.
- [12] 焦晓民, 阮琳. 高血压病痰瘀互结证理论探析[J]. *中华中医药学刊*, 2012, 32(11):2463-2465.
- [13] 崔源源, 高铸烨, 史大卓. 冠心病(胸痹)气虚痰瘀互结病机辨析[J]. *北京中医药*, 2014, 33(2):117-119.
- [14] 张雪, 肖璐, 刘新桥. 近 6 年耐药菌肺炎中医证候特征研究文献分析[J]. *中国中医急症*, 2015, 24(3):481-484.
- [15] 李先涛. 对冠心病痰瘀互结证(胸痹心痛)临床辨证的认识[J]. *辽宁中医杂志*, 2016, 43(1):10-12.
- [16] 李翠娟, 烟建华, 张喜德, 等. 从时证相应探讨中医证本质的研究[J]. *中医杂志*, 2010, 51(2):104-105, 107.
- [17] 郑金生整理. 医宗金鉴(中册)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2006:852.
- [18] 黄开泰. 论病机层次和要素[J]. *河南中医*, 2004, 24(3):12-13.
- [19] 于东林, 张启明, 张磊, 等. 中医病机的内涵探讨[J]. *中医杂志*, 2014, 55(6):537-538.

(2017-07-26 收稿 责任编辑:张文婷)