

中图分类号: R932; R221 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)14-0129-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.14.031



基于“心合小肠”理论的黄连治疗高脂血症理论依据研究*

冉隆开^{1,2}, 吴圣贤², 杜雅薇^{2△}

(1. 北京中医药大学, 北京 100105; 2. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700)

摘要:目的 探讨黄连治疗高脂血症的理论依据。方法 通过梳理“心合小肠”理论与高脂血症病因病机的联系, 结合黄连对胃肠道微生态影响的研究进展, 探讨黄连治疗高脂血症的理论依据。结果 高脂血症的中医病因病机主要为饮食不节, 久坐少动, 致使脾失健运, 肝失疏泄, 水聚痰饮, 痰浊不化, 痰瘀结聚, 变生脂膏。心合小肠功能相互匹配的失常, 会导致身体内的“清浊”物质无法正常运转, 导致清者不得上升, 生飧泄之症, 而浊者不能肃降, 产生痰饮、水湿、浊毒等病理性质物质, 稽留不去, 久之则产生脂质膏浊。黄连可清心燥湿, 升清降浊, 是从“心合小肠”理论治疗高脂血症的经典药物。黄连素降脂疗效显著, 可改善脂质代谢, 且无明显副作用, 而肠道菌群是介导黄连素降脂作用的重要条件。结论 基于“心合小肠”理论, 靶标小肠生理病理特征和肠道菌群代谢特点, 可能是继续探究黄连治疗高脂血症具体机制的重要方向。

关键词: 高脂血症; “心合小肠”理论; 黄连; 黄连素; 肠道菌群

Research on the Theoretical Basis of Coptidis Rhizoma in the Treatment of Hyperlipidemia Based on the Theory of "Heart Connecting with Small Intestine"

RAN Longkai^{1,2}, WU Shengxian², DU Yawei²

(1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, China 100105; 2. Dongzhimen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, China 100700)

Abstract: Objective To investigate the theoretical basis of Coptidis Rhizoma in the treatment of hyperlipidemia. **Methods** By sorting out the relationship of the theory of "heart connecting with small intestine" with the etiology and pathogenesis of hyperlipidemia, the theoretical basis of Coptidis Rhizoma in the treatment of hyperlipidemia was explored based on the effects of Coptidis Rhizoma on the gastrointestinal microecosystem. **Results** The main etiology and pathogenesis of hyperlipidemia in traditional Chinese medicine are improper diet, long-time sitting and lack of exercise, resulting in spleen dysfunction, liver dysfunction, phlegm fluid induced by internal stagnation of fluid-dampness, phlegm stagnation, intermingled phlegm and blood stasis, and transformation into lipid paste. The dysfunction of heart connecting with small intestine can cause the abnormal circulation of clear and turbid Qi in the body, thus the clear Qi cannot rise up, resulting in the swill diarrhea, while the turbid Qi cannot descend, resulting in the pathological substances such as phlegm fluid, water dampness, and turbid toxins that cannot be removed, and the turbid lipid paste will be generated over time. Coptidis Rhizoma can clear the heart and dry the dampness, rise

* 基金项目: 国家科技重大专项重大新药创制项目[2017ZX09304019]; 北京中医药大学东直门医院科技创新专项[DZMKJCX-2022-013]。

第一作者: 冉隆开, 男, 土家族, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向为中医药防治动脉粥样硬化, (电子信箱)hecong531173@163.com。

△通信作者: 杜雅薇, 女, 蒙古族, 博士, 副主任医师, 研究方向为中医药防治动脉粥样硬化, (电子信箱)yaweidu@hotmail.com。

Pulmonary Hypertension Crisis after Adalimumab Reduction in Rheumatoid Vasculitis[J]. Intern Med, 2019, 58(4): 593-601.

[13] MANSITÓ LÓPEZ C, TORRES LABOY P, ORTIZ BOU M, et al. Fatal New-Onset Congestive Heart Failure Related to Adalimumab Use in a Patient with Relapsing Hidradenitis Suppurativa: A Case Report [J]. Am J Case Rep, 2021, 22: e929148.

[14] FREW JW, PARSİ K. Adalimumab-induced porokeratosis[J]. Australas J Dermatol, 2015, 56(3): e80-e81.

[15] TAKAHASHI T, ASANO Y, SHIBATA S, et al. Arthritis possibly induced and exacerbated by a tumour necrosis factor antagonist in a patient with psoriasis vulgaris [J]. Br J Dermatol, 2015, 172(5): 1458-1460.

[16] SÁNCHEZ-PUJOL MJ, DOCAMPO-SIMÓN A, PALAZÓN-CABANES JC, et al. Alopecia universalis secondary to adalimumab treatment for psoriasis in a child [J]. Dermatol Ther, 2020, 33(6): e14090.

[17] 何阳森, 江凯莉, 易高圯, 等. 某院497例药品不良反应报告分析[J]. 中国药业, 2023, 32(14): 42-46.

[18] 王快, 黎丽, 潘砵彬, 等. 信息化监测模式对某三级甲等医院药品不良反应报告质量的影响[J]. 中国药业, 2022, 31(5): 23-28.

(收稿日期: 2023-05-31; 修回日期: 2023-12-07)

the clear Qi and descend the turbid Qi, which is a classic medicine in the treatment of hyperlipidemia based on the theory of "heart connecting with small intestine". Berberine has a significant lipid - lowering effect, and it can improve the lipid metabolism without obvious side effects, and the intestinal microbiota is an important mediator for the lipid - lowering effect of berberine.

Conclusion Based on the theory of "heart connecting with small intestine", paying attention to the physiological and pathological characteristics of the small intestine and the metabolic characteristics of the intestinal microbiota may be the important directions for further exploring the specific mechanism of Coptidis Rhizoma in the treatment of hyperlipidemia.

Key words: hyperlipidemia; the theory of "heart connecting with small intestine"; Coptidis Rhizoma; berberine; intestinal microbiota

高脂血症是动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)发病重要的独立危险因素,其患病率呈逐年上升趋势。流行病学报告显示,我国高脂血症等血脂异常的知晓率和治疗率普遍较低,有效控制血脂异常,对于ASCVD防控具有重要意义^[1-2]。在预防ASCVD的指南^[3-4]中用于降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的药物主要有他汀类药物、胆固醇吸收抑制剂(依折麦布)和原蛋白转化酶枯草杆菌素/kexin9型(PCSK9)抑制剂。他汀类药物为一线治疗推荐,但长期服用他汀类药物会出现肝功能异常、肌痛、肌炎、横纹肌溶解等多种药品不良反应(ADR),并有可能增加发生糖尿病和认知功能异常的风险^[5-10]。在其使用受限或不耐受时可用后两类药。随着中医对高脂血症认识的不断发展,中医药治疗的有效性和安全性优势逐渐展现。高脂血症属中医“膏脂”“湿浊”“痰浊”等范畴,认为“痰”“瘀”“湿”“毒”为其病因,其病变早期以痰浊为主,久则兼有瘀毒内停,致痰瘀胶结,变生脂膏。现代中医药治疗该病多从脾、肝、肾、浊毒论治^[11-14],显示出一定的潜力,但部分患者疗效欠佳。近年来,中医药在血脂异常防治方面取得一定进展,但其作用机制及治疗靶点尚不明确。鉴于此,本研究中从中医“心合小肠”理论出发,探讨黄连治疗高脂血症的理论依据。

1 “心合小肠”理论

“心合小肠”源于中医经典古籍,首见于《灵枢·本输》(“心合小肠,小肠者,受盛之腑”),指出心在腑、合小肠及小肠的生理特性^[15]。《素问·脉要精微论》载“心为牡脏,小肠为之使”,更是直接指出小肠为心之使。《灵枢·本脏》中记载:“心合小肠,小肠者,脉其应。”《医宗金鉴》载“心与小肠为表里也。”可见,“心合小肠”理论体现在心和小肠之间存在相互络属的经络关系和互用的生理关系,同时病理上相互影响^[16],其与藏象学说中的“心与小肠相表里”理论如出一辙。

1) 经络联系。心与小肠互为表里关系。《灵枢·经脉》中记载,“心手少阴之脉,起于心中……络小肠”“小肠手太阳之脉……入缺盆,络心”。表明心经与小肠经的表里络属关系,手太阳小肠经走行于肢体外侧,属表。手少阴心经走行于肢体内侧,属里。《素问·血气形

志》中进一步明确提出,“手太阳与少阴为表里”。由此可见,心与小肠相互配合。手少阴经属心而络小肠,手太阳经属小肠而络心。心与小肠通过经脉的相互络属,构成了阴阳表里相合的关系。在功能上,心主血脉,心阳之温煦、心血之濡养,有助于小肠的受盛化物;小肠泌别清浊,“浊气归心,淫精于脉”,将水谷化为精微转输于心、达于脉。即心经和小肠经在经络上相互联系,其生理功能、病理基础和发病机制均体现了这种联系^[17]。此外心与小肠还通过其经脉、经别联系进而与脑联系,《素问·骨空论》载“与太阳起于目内眦,上额交巅,上入络脑,还别出下项……”,《灵枢·经脉》载“膀胱足太阳之脉……从巅入络脑”。经典中医理论中,经络是人体运行气血精微,联络脏腑肢节,沟通上下内外的通道。药王孙思邈在《针灸大全·标幽赋》中指出“阴阳相通……如心之病,必取小肠之穴兼之”。宋代窦材在《扁鹊心书·卷上》中总结出“盖经络不明,无以识病证之根源,究阴阳之传变。”可见在临床治疗中,了解经络之间的联系非常重要,因为其可为疾病的诊断和治疗提供指导。心与小肠互为表里,其之间的动态变化也相互影响。

2) 生理互用。研究表明,心脏和小肠在胚胎发育过程中来自相同的胚层,故有同源性^[18]。两者之间还存在神经、激素等多种生理学和生物化学联系,因此对情绪、压力等心理状态的影响也会体现于消化系统。中医五行学说指出,各脏腑之间存在密切的互根互用关系,心居五脏之中心,五行属火,为“五脏六腑之大主”。《素问·灵兰秘典论》指出,“心者,君主之官也,神明出焉……小肠者,受盛之官,化物出焉”,二者相互独立却又密切相关,共同维持着人体健康运转的平衡^[19-20]。《素问·痿论》中“心主身之血脉”,指出心脏主管身体之血脉,而《本草述钩元》中载“夫心为火主,气者火之灵也,而小肠与之合。心不司气化,而小肠为心司气化之权,又心生血,而小肠即为血化之府”^[15],提到心脏是火的主宰,小肠与之相连,小肠负责气的转化和吸收,同时也是血液转化的场所^[20]。《中西汇通医经精义》载“小肠为心之腑,乃心所取材处也”,可见小肠中所吸收和储存的

养分,是心脏所需原材料。《医旨绪余》载“小肠为心之腑……所谓容受之府也”。小肠被称为“容受”心脏所需物质的场所。综上,心脏在人体中起着至关重要的作用,一方面,其控制着人的神志和整个生命活动,并调节各个内脏器官的精气,使之协调有序地运行;另一方面,心脏也主导着血液的流动,通过将心气通向小肠并促进心火降于小肠,从而保障小肠的消化功能。同时,小肠也与脾脏协作,将吸收的水谷精微转化为血液,濡养心脉、充养心气,相互影响。经络联系二者推动小肠传化物功能,从而维持机体正常的代谢活动和阴阳平衡。

3) 病因病机。《素问·阴阳应象大论》云“清阳发腠理,浊阴走五脏”,《灵枢·阴阳清浊》云“受谷者浊,受气者清”,可见“浊”在生理状态下为人体水谷精微,与小肠泌别清浊功能密切相关。《诸病源候论》云“心主于血,与小肠合。若心家有热,结于小肠……心之腑也,其水气下行于小肠……则心络无有停饮也”。心阳温煦、心血濡养,助小肠受盛化物、泌别清浊。但当小肠受盛化物功能异常时,会导致其传化功能障碍,身体内部无法产生足够的营养物质来供养血液^[21]。心阳无力运化精微,浊瘀成毒,皆可导致浊毒内盛,客于血脉,壅遏脉道,而成血浊。机体气血不足,血液运行不畅,阳气亏损,蒸腾气化无力,膏脂不得布散,反渗入血。可见心合小肠功能相互匹配的失常,会导致身体内的“清浊”物质无法正常运转。若清者不得上升,则生飧泄之症。而浊之物质不能肃降,则会产生痰饮、水湿、浊毒等病理性物质。当这些病理产物稽留不去,久之则产生脂质膏浊。

现代医学认为,食物经过小肠消化吸收,并与小肠黏膜细胞自身合成的载脂蛋白组装成乳糜微粒分泌入血液,经过一系列代谢,最终实现胆固醇的逆转运^[22]。高脂血症的中医病因病机主要是饮食不节,久坐少动,致使脾失健运,肝失疏泄,水聚痰饮,痰浊不化,痰瘀结聚,变生脂膏^[23]。可见,小肠泌别清浊的“浊”可看作“膏”与“脂”的结合,将血清总胆固醇(TC)、LDL-C、甘油三酯(TG)的正常代谢视为“泌浊”功能,而将高密度脂蛋白胆固醇逆转运胆固醇作用视为“分清”功能,若小肠生理功能和“泌浊”功能正常,则膏脂可正常代谢。若小肠“泌别清浊”异常,“膏浊”留滞日久,最终为患^[24]。

2 肠道微生态与高脂血症的相关性

2.1 肠道菌群对高脂血症的影响

有研究表明,肠道菌群失衡与血脂水平异常的发病和进展有紧密联系,其在维持体内平衡方面的作用

不亚于其他重要器官^[25]。一项研究指出,小肠内细菌过度生长可能导致肠肝循环障碍,继而引起高脂血症的发生^[26]。一篇综述探讨了细菌代谢物与高胆固醇血症之间的关联性^[27]。荞麦对高脂饮食诱导的小鼠的代谢改善与肠道微生物群相关机制研究显示,益生菌发酵米荞麦治疗通过降低厚壁菌门与拟杆菌门的比例来逆转高脂饮食引起的肠道菌群失调^[28]。进一步临床队列研究发现,厚壁杆菌和拟杆菌是对血脂变化影响最显著的细菌门类,菌群紊乱导致胆汁酸分泌障碍,从而发生血脂异常^[29]。有研究总结了目前药物降低LDL-C的2种机制,一种是通过3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶降解物阻止胆固醇的生物合成,另一种是通过肠道微生物群增强胆固醇的分解代谢,并指出靶向调节肠道菌群将为降低LDL-C提供新的途径^[30]。

2.2 高脂血症与肠道菌群的关系

中医理论中小肠的受盛化物功能与肠道菌群的代谢、消化、吸收作用相契合。研究表明,肠道微生态系统可促进营养物质吸收,并产生对心血管系统具有调节作用的代谢产物^[31];小肠的“泌别清浊”功能契合肠道微生态免疫和识别有害物质的能力。肠道屏障是机体免疫的首要屏障,可防止病原菌侵入及引起炎症反应。此外,肠道屏障还可限制内毒素、炎症递质和胆汁酸等代谢产物的吸收。《医经精义便读》云“小肠中所盛者……遂上奉心而生血”,可见“心”的物质供应主要来源于“小肠”“泌别清浊”“受盛化物”生理功能的正常运行。如果小肠的生理功能异常,则会影响心对营养物质的吸收,并加速有害物质如内毒素、炎症递质吸收、调控次级胆汁酸等代谢物质的摄入。简言之,“小肠”功能出现异常会对“心”功能产生影响。研究表明,动脉粥样硬化的发生、发展与肠道菌群及其代谢产物之间存在联系,这与小肠“受盛化物”“泌别清浊”的功能相契合,揭示了肠道微环境与血脂异常的密切联系^[32]。基于中医藏象学说的“心合小肠”理论,结合现代医学对肠道菌群的研究,肠道菌群是小肠生理功能运作的生物学基础,因此,肠道菌群为“心合小肠”阐释血脂异常防治提供了新的切入点。肠道菌群的稳态在维系机体的物质代谢及防御功能等方面处于重要地位^[33],还有研究指出,肠道菌群在人体消化、吸收和排泄方面发挥着重要作用,其促进了营养物质的吸收利用,还能辅助将代谢产物从消化道排出体外^[34]。进一步研究肠道微生态将为揭示高脂血症的变化机制提供新的途径和可能的治疗靶点。

3 黄连治疗高脂血症的理论依据

3.1 古代理论(黄连)

黄连为毛茛科植物黄连的干燥根茎^[35],始载于东汉《神农本草经》,为临床常见中药。《本草纲目》载其“根连珠而色黄,故名”。《汤液本草》中载其“气寒,味苦。味厚气薄,阴中阳也。升也,无毒”,归属于心、脾、胃、肝、胆和大肠经,主要作用是清热燥湿、泻火解毒^[36]。治疗方面,《开宝本草》载其“味苦,微寒,无毒……调胃,厚肠”。《药类法象》载其“泻心火,除脾胃中湿热……治心不痞满必用药也。仲景治九种心下痞,五等泻心汤皆用之。”《本草分经》云“酒炒治上焦火,姜汁炒治中焦火,水炒治下焦火”,记载其不同制法之功用侧重点。正如《本草蒙筌》所言“治诸火邪,依各制炒”,《本草正义》更是称“能泄降一切有余之湿火……无不治之”。可见其临床应用范围之广。从性味、归经,到临床应用,可见其升清降浊之突出功用。

中医文献中无血脂、高脂血症的明确概念,古代文献中记载膏、脂类似于现代医学的血脂。《素问·经脉别论》云“食气入胃,浊气归心,淫精于脉”,随后张介宾在《类经》中注解“浊,言食气之厚者也”,揭示出生理之浊的来源与特质,膏、脂均出自水谷精微,共同组成精血,上输下注,滋养整个机体。《灵枢·阴阳清浊》云“六腑受谷者浊”及《素问·奇病论篇》云“夫五味入口……脾为之行其精气”,提及脾主运化产生生理之浊的作用。明代医家江瓘在《名医类案》中记载:“中焦不清,积为浊气”,表明中焦运化作用衰退,水谷的化生和输布异常,使得精微物质过剩,此时“浊”于中焦大量集聚,转化为病理之浊^[37]。《医门棒喝》云“脾脏独主转运而升清降浊”,脾为“后天之本”“气血生化之源”,主运化转枢,亦能分清泌浊,以维持机体内物质和能量代谢平衡。正如《素问·经脉别论》中提到“饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精”。若饮食不节导致脾胃受损,运化失司,水谷精微不归正化,浊化凝聚而形成水湿、痰饮,变成脂浊、凝聚成膏。《证治准绳·杂病》中记载有:“脾失运化之职,清浊混淆,因郁而《证治准绳·杂病》为水……荣卫不布,气停水积,凝聚浊液,渗透经络,窒碍津液”,体现出过量精微积为浊邪后引发机体损害。何庆勇^[38]认为,血脂异常的核心病机为脾失运化,浊滞血脉,运用运脾化浊法治之。唐容川《血证论》云“食气入胃,全赖肝木之气以疏泄之”,可见肝之疏泄对水谷精微运化转枢发挥重要作用。《傅宗翰医术集锦》云“肝和脾升,胆和胃降。盖胆为中精之府,能净脂化浊”,肝脾失调致气血阴阳失和,脾胃运化失常,气血津液气化不利,痰浊丛生。综上所述,脾主运化功能失调,转枢无力,湿邪

内聚,肝胆疏泄不利,脂浊不化,湿浊阻于血脉而发为此病。

有黄连“清湿浊”作用始载于《名医别录》,书中指出“兼主泄澼,泄者,泻利也……厚肠胃,疗口疮者,涤除肠、胃、脾三家之湿热也”。《珍珠囊》载“泻心火一也,去中焦湿热二也,诸疮必用三也,去风湿四也,治赤眼暴发五也,止中部见血六也”,其应用广泛。黄连长于胃肠疾患,《神农本草经》指出,黄连主“下痢”,主治“久下泄澼”。金代刘完素亦云“古方以黄连为治痢之最,治痢以之为君”。《素问·阴阳应象大论》云“清阳出上窍,浊阴出下窍”“清气在下,则生飧泄;浊气在上,则生腹胀”,这是升清降浊治法的思想源头。张仲景创设泻心汤类方,黄连、干姜等辛开苦降法即为升清降浊的治法思想,此与小肠泌别清浊不谋而合。杨园园等^[39]以升清降浊为基本治疗大法,以黄连作为升清降浊汤君药治疗高脂血症。《神农本草经》云“除水利骨,调胃厚肠”。金代张洁古云“除脾胃中湿热……可升可降,阴中阳也”。由此可见,黄连清心燥湿,厚肠胃而“清湿浊”由来已久,黄连治疗高脂血症可从湿浊立论,对肠道的影响值得进一步探讨。

3.2 现代研究(黄连素)

3.2.1 黄连素对脂质代谢的药理学作用

我国是黄连道地药材的重要产地,产量丰富,廉价易得。小檗碱又名黄连素,是一种异喹啉类生物碱,主要从毛茛科黄连属植物黄连和黄柏的根茎中提取得到。其是黄连中最具代表性和含量最高的化合物之一^[40-41],是一种更安全、有效、廉价的治疗高脂血症的新手段,正在受到越来越多的关注。黄连素最开始主要用于细菌性腹泻、胃肠炎等相关胃肠道疾病^[42]。黄连素的降脂作用发现于1989年,REN等^[43]用其用于培养人动脉粥样硬化主动脉内膜细胞,发现其可降低35%~41%细胞内胆固醇含量,且能降低细胞增殖活性。KONG等^[44]对高脂血症模型仓鼠灌胃黄连素后,血清TC水平降低40%,LDL-C水平降低42%,进一步的临床试验纳入了32例高胆固醇血症患者,连续3个月后,患者血清TC水平降低29%,TG水平降低35%,LDL-C水平降低25%,其降脂疗效显著,且降脂机制不同于他汀类药物。ZHANG等^[45]的研究中纳入了116例2型糖尿病并血脂异常患者,被随机分配接受小檗碱(1.0 g/d)和安慰剂3个月,结果前者TC水平降低了18%,TG水平降低了35.9%和LDL-C水平降低了21%,该研究提出了肠道菌群的调控可能是小檗碱调节血脂异常的一种新机制。在抑制脂质吸收方面,黄连素可降低外源性胆固醇在小肠中的溶解度,并能特异性抑制小肠

重组人乙酰辅酶A乙酰基转移酶2基因及蛋白的表达^[46]。综上,动物实验、临床试验均已证实黄连素的降脂效果。

3.2.2 黄连素通过改善肠道微生态治疗高脂血症

肠道微生物在调节宿主生理过程和药物代谢^[47]中发挥重要作用,抗生素减少肠道微生物会显著降低瑞舒伐他汀^[48]的降脂作用。越来越多的研究表明,肠道微生物广泛参与了各种药物的治疗作用。既往研究表明,黄连素对高脂血症的缓解作用是由肠道微生物介导的^[49-50],关于黄连素降脂作用的多种潜在机制已被提出,如肝脏^[44]中低密度脂蛋白受体(LDLR)的上调,在人肝癌细胞中,黄连素上调LDLR的表达,不依赖于甾醇调节元件结合蛋白,但依赖于细胞外调节蛋白激酶(ERK)的激活。此外,黄连素药物治疗通常表现出明显的个体间变异,服用黄连素的患者可出现明显甚至相反的反应,在很大程度上阻碍了其临床应用^[44]。有研究表明,黄连素的抗高脂血症作用与其对肠道微生物群的调节密切相关,黄连素用于高脂血症治疗有效果,且个体差异明显^[51]。将黄连素的降胆固醇与调节肠道微生物的作用联系起来,并研究一些肠道菌群的基线水平,可精确预测黄连素对高胆固醇血症的疗效。在小鼠进行因果关系实验中,通过改变给药途径,同时灌胃抗生素和粪便移植,首次证明了肠道微生物是介导黄连素降脂作用的必要条件,为其调节肠道微生物从而发挥降脂作用提供重要依据^[49]。

4 结语

“心合小肠”是藏象学说的重要组成部分,强调了心与小肠之间密切的联系和功能顺承。除解剖脏腑上的联系外,其还指出了脏腑功能之间的内在关系。近年来,“心合小肠”理论为探讨高脂血症与肠道菌群的关系提供了新的思路。黄连素已被证明可调节肠道菌群及其代谢产物与血脂异常的相关性,该理论为中医药治疗血脂水平异常提供了新的切入点。基于“心合小肠”理论,靶标小肠生理病理特征和肠道菌群代谢特点,可能是继续探究黄连素调节脂质代谢具体机制的重要环节。

参考文献

[1] 诸骏仁,高润霖,赵水平,等. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J]. 中国循环杂志,2016,31(10):937-953.
[2] 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2021概要[J]. 心脑血管病防治,2022,22(4):20-36.
[3] ESC Committee for Practice Guidelines, ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias:lipid modification to reduce cardiovascular risk[J]. Atherosclerosis, 2019, 290:140-205.

[4] GRUNDY SM, STONE NJ, BAILEY AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines[J]. Circulation, 2019, 139(25):e1082-e1143.
[5] MCKENNEY JM, DAVIDSON MH, JACOBSON TA, et al. Final conclusions and recommendations of the national lipid association statin safety assessment task force [J]. Am J Cardiol, 2006, 97(8A):89C-94C.
[6] BAYS H, COHEN DE, CHALASANI N, et al. An assessment by the statin liver safety task force: 2014 update[J]. J Clin Lipidol, 2014, 8(3 Suppl):S47-S57.
[7] ROSENSON RS, BAKER SK, JACOBSON TA, et al. An assessment by the statin muscle safety task force: 2014 update[J]. J Clin Lipidol, 2014, 8(3 Suppl):S58-S71.
[8] STROES ES, THOMPSON PD, CORSINI A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy — European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management [J]. Eur Heart J, 2015, 36(17):1012-1022.
[9] MAKI KC, RIDKER PM, BROWN WV, et al. An assessment by the Statin Diabetes Safety Task Force: 2014 update[J]. J Clin Lipidol, 2014, 8(3 Suppl):S17-S29.
[10] ROJAS-FERNANDEZ CH, GOLDSTEIN LB, LEVEY AI, et al. An assessment by the Statin Cognitive Safety Task Force: 2014 update[J]. J Clin Lipidol, 2014, 8(3 Suppl):S5-S16.
[11] 李维娜,冯玲. 高脂血症从脾论治探幽[J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(4):577-580.
[12] 朱翠玲,朱明军,刘新灿,等. 从肝肾论治血脂异常新思路[J]. 中医学报, 2014, 29(4):517-518.
[13] 刘宗瑜,李其忠. 高脂血症中医病因病机研究[J]. 黑龙江中医药, 2010, 39(4):51-53.
[14] 黄世敬,王永炎. 论血脂异常与浊毒[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(1):65-67.
[15] 曲华,姜众会,杨巧宁,等. 基于“心合小肠”论动脉粥样硬化与肠道微环境的关系[J]. 中医杂志, 2018, 59(23):2009-2012.
[16] 于东林,丁宝刚,王斌胜,等. 小肠“泌别清浊”文献源流探析[J]. 陕西中医药大学学报, 2018, 41(3):13-15.
[17] 郭宗耀,刘芸,高玉萍,等. “心与小肠相表里”理论的源流与发展[J]. 中医杂志, 2017, 58(2):96-99.
[18] 李星星,刘伟,范宗静,等. 基于“心-肠轴”论心力衰竭“心与小肠相表里”病机的生物学内涵[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(2):379-382.
[19] 袁惠,喻正科. 基于“心与小肠相表里”探讨肠道菌群与动脉粥样硬化性心血管疾病的联系[J]. 湖南中医杂志, 2022, 38(5):190-195.
[20] 周艳,高洁,柴艺汇,等. 基于“心与小肠相表里”理论

- 的肠道菌群对动脉粥样硬化性心血管疾病的影响探讨[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(1):154-156.
- [21] 刘巨海, 刘源香, 王春燕, 等. 小肠泌别清浊功能考辨[J]. 江苏中医药, 2016, 48(4):68-69.
- [22] LAMMERT F, WANG DQH. New insights into the genetic regulation of intestinal cholesterol absorption[J]. Gastroenterology, 2005, 129(2):718-734.
- [23] 周学文, 陈 民, 李曦明, 等. 血脂异常中医病因病机探讨[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(2):197-198.
- [24] 刘 齐, 李菊莲. 代谢综合征腹型肥胖从小肠论治探讨[J]. 中医研究, 2020, 33(2):7-10.
- [25] YAMASHITA T, KASAHARA K, EMOTO T, et al. Intestinal immunity and gut microbiota as therapeutic targets for preventing atherosclerotic cardiovascular diseases [J]. Circ J, 2015, 79(9):1882-1890.
- [26] KVIT KB, KHARCHENKO NV, KHARCHENKO VV, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth in the pathogenesis of hyperlipidemia [J]. Wiad Lek, 2019, 72(4):645-649.
- [27] VOURAKIS M, MAYER G, ROUSSEAU G. The Role of Gut Microbiota on Cholesterol Metabolism in Atherosclerosis [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(15):8074.
- [28] YAN J, XUE QY, CHEN WY, et al. Probiotic - fermented rice buckwheat alleviates high - fat diet - induced hyperlipidemia in mice by suppressing lipid accumulation and modulating gut microbiota [J]. Food Research International, 2022, 155:111125.
- [29] RYAN KK, TREMAROLI V, CLEMMENSEN C, et al. FXR is a molecular target for the effects of vertical sleeve gastrectomy [J]. Nature, 2014, 509(7499):183-188.
- [30] LUO J, WANG JK, SONG BL. Lowering low - density lipoprotein cholesterol: from mechanisms to therapies [J]. Life Metabolism, 2022, 1(1):25-38.
- [31] 陈铭泰, 黎美欢, 张 健, 等. 基于“心与小肠相表里”探讨心血管疾病与肠道微生态的联系 [J]. 世界中医药, 2020, 15(19):2920-2926.
- [32] JONSSON AL, BACKHED F. Role of gut microbiota in atherosclerosis [J]. Nature Reviews Cardiology, 2017, 14(2):79-87.
- [33] VOURAKIS M, MAYER G, ROUSSEAU G. The Role of Gut Microbiota on Cholesterol Metabolism in Atherosclerosis [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(15):8074.
- [34] RAHMAN MM, ISLAM F, - OR - RASHID MH, et al. The Gut Microbiota (Microbiome) in Cardiovascular Disease and Its Therapeutic Regulation [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12:903570.
- [35] 熊 玲, 覃 瑶, 罗维早, 等. 正交试验设计筛选黄连总生物碱的提取纯化工艺研究 [J]. 中国现代中药, 2017, 19(5):706-710.
- [36] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015:303.
- [37] 朱文浩, 王栋先, 王新陆. 论“浊邪” [J]. 云南中医学院学报, 2015, 38(4):28-30.
- [38] 何庆勇. 运脾化浊法治疗血脂异常 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(2):410-412.
- [39] 杨园园, 吴圣贤, 赵 颖, 等. 从湿浊论治原发性高脂血症 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(12):5602-5604.
- [40] WU J, MA JJ, LIU B, et al. Herbicidal Spectrum, Absorption and Transportation, and Physiological Effect on *Bidens pilosa* of the Natural Alkaloid Berberine [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2017, 65(30):6100-6113.
- [41] TAKANASHI K, YAMADA Y, SASAKI T, et al. A multidrug and toxic compound extrusion transporter mediates berberine accumulation into vacuoles in *Coptis japonica* [J]. Phytochemistry, 2017, 138(11):76-82.
- [42] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2017》概要 [J]. 中国循环杂志, 2018, 33(1):1-8.
- [43] REN LH, VASIL'EV AV, ORKEHOV AN, et al. Evaluation of the antiatherosclerotic properties of natural compounds of plant origin on cell cultures of the human aortic intima [J]. Farmakol Toksikol, 1989, 52(5):44-46.
- [44] KONG W, WEI J, ABIDI P, et al. Berberine is a novel cholesterol - lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins [J]. Nat Med, 2004, 10(12):1344-1351.
- [45] ZHANG Y, LI X, ZOU D, et al. Treatment of type 2 diabetes and dyslipidemia with the natural plant alkaloid berberine [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(7):2559-2565.
- [46] 陈 亮, 王 磊, 张庆文, 等. 黄连非生物碱类化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(9):1241-1244.
- [47] COLLINS SL, PATTERSON AD. The gut microbiome: an orchestrator of xenobiotic metabolism [J]. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2020, 10(1):19-32.
- [48] WANG LJ, WANG Y, WANG HM, et al. The influence of the intestinal microflora to the efficacy of Rosuvastatin [J]. Lipids in Health and Disease, 2018, 17(1):151.
- [49] ZHANG X, ZHAO Y, XU J, et al. Modulation of gut microbiota by berberine and metformin during the treatment of high - fat diet - induced obesity in rats [J]. Sci Rep, 2015, 5(1):14405.
- [50] TIAN Y, CAI J, GUI W, et al. Berberine directly affects the gut microbiota to promote intestinal farnesoid X receptor activation [J]. Drug Metab Dispos, 2019, 47(2):86-93.
- [51] WU CM, ZHAO Y, ZHANG YY, et al. Gut microbiota specifically mediates the anti - hypercholesterolemic effect of berberine (BBR) and facilitates to predict BBR's cholesterol - decreasing efficacy in patients [J]. Journal of Advanced Research, 2022, 37:197-208.

(收稿日期:2023-10-08;修回日期:2024-01-10)