

· 学术探讨 ·

基于中西医临床病症特点的高脂血动物模型分析

徐芙蓉^{1,2}, 徐立然^{1,3}, 李玉杰^{1,2}, 申晓涵^{1,2}, 孟庆铨^{1,2}, 邵灿灿^{1,3}, 李博文^{1,2}, 岳静宇^{1,3*}

(1. 河南中医药大学第一附属医院艾滋病临床研究中心, 郑州 450046; 2. 河南中医药大学第一临床医学院, 郑州 450046; 3. 河南省病毒性疾病中医药防治重点实验室, 郑州 450046)

[摘要] 目的: 高脂血症(HLP)是一种以血脂代谢异常为特征的慢性代谢性疾病,是心脑血管疾病发生的重要危险因素之一。其发病率逐年升高,呈现年轻化趋势。我国成人HLP的总患病率高达40.40%。现有动物模型虽为HLP机制研究提供了重要工具,但普遍存在临床吻合度不足、中西医结合特征缺失等问题。该文通过系统梳理HLP动物模型研究进展,结合中西医临床病理特点,提出新型模型构建策略,旨在为精准解析HLP发病机制及开发中西医结合疗法提供实验基础。**方法:** 基于PubMed、CNKI和万方数据库近30年收录的文献,系统检索并归纳HLP动物模型的构建方法及评价体系。按照苗明三教授提出的动物模型评价新方法对现存动物模型进行吻合度计算。**结果:** 现存西医造模方式中吻合度最高为基因改造模型(72%),其次为膳食诱导法(66%)及化学药物诱导法(60%),而膳食诱导法因操作简便,技术成熟,临床应用最为广泛。现存中医造模为脾虚型、痰证型、肝肾阴虚型3种,其中痰证型吻合度高,但三者均存在评测指标不客观的问题,对舌脉的运用不足。**结论:** 现有HLP病证结合动物模型的构建仍主要运用西医的造模方式,缺乏对中医证候的反映,未来可通过多因素复合造模策略、通过机器学习进行智能舌象分析、客观脉象检测、通过大数据计算建立中医证候客观化评价体系、引用前沿技术等方面构建符合中西医临床病症特点的HLP动物模型。

[关键词] 高脂血症; 动物模型; 中西医结合; 病证结合; 实验研究

[中图分类号] R256;R287;R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)17-0248-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20251727

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.r.20250804.1051.001>

[网络出版日期] 2025-08-04 13:53:47 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



Hyperlipidemia Animal Models Based on Disease-syndrome Clinical Characteristics of Traditional Chinese and Western Medicine

XU Furong^{1,2}, XU Liran^{1,3}, LI Yujie^{1,2}, SHEN Xiaohan^{1,2}, MENG Qingquan^{1,2}, SHAO Cancan^{1,3},
LI Bowen^{1,2}, YUE Jingyu^{1,3*}

(1. AIDS Clinical Research Center, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 2. The First Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 3. Henan Key Laboratory of Viral Disease Prevention and Treatment of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

[Abstract] **Objective:** Hyperlipidemia (HLP) is a chronic metabolic disease characterized by abnormal lipid metabolism and is one of the important risk factors for the occurrence of cardiovascular and cerebrovascular diseases. Its incidence has increased year by year, showing a trend toward younger onset. The overall prevalence of HLP among adults in China is as high as 40.40%. Although existing animal models provide important tools for research on the mechanisms of HLP, they generally show insufficient clinical concordance and lack the combined disease-syndrome characteristics of traditional Chinese medicine (TCM) and Western

[收稿日期] 2025-03-21

[基金项目] 国家自然科学基金项目(U1604287);河南省中医药科学研究专项(2023ZXZX1143);河南省病毒性疾病中医药防治重点实验室开放课题(SBDSYY2022-001);河南中医药大学研究生科研创新能力提升计划项目(2023KYCX038,2024KYCX054)

[第一作者] 徐芙蓉,在读硕士,从事中医药防治感染性疾病研究,E-mail:15516160451@163.com

[通信作者] *岳静宇,硕士,副主任医师,从事中医药防治感染性疾病研究,E-mail:yuejingyu@aliyun.com

medicine. This article systematically reviews the research progress of HLP animal models, integrates the clinicopathological characteristics of TCM and Western medicine, and proposes new model construction strategies, aiming to provide an experimental basis for accurately analyzing the pathogenesis of HLP and developing integrated TCM-Western medicine therapies. **Methods:** Based on literature included in PubMed, CNKI, and Wanfang databases over the past 30 years, the construction methods and evaluation systems of HLP animal models were systematically retrieved and summarized. The concordance of existing animal models was calculated according to the new animal model evaluation method proposed by Professor MIAO Mingsan. **Results:** Among existing Western medicine modeling approaches, genetically modified models showed the highest concordance (72%), followed by dietary induction (66%) and chemical drug induction (60%). The dietary induction method is the most widely used in practice because of its simple operation and mature technology. Existing TCM modeling approaches are classified into three types, *i.e.*, spleen deficiency type, phlegm syndrome type, and liver-kidney yin deficiency type. Among them, the phlegm syndrome type shows a high degree of concordance. However, all three types have the problem of non-objective evaluation indicators and insufficient application of tongue and pulse assessment. **Conclusion:** The construction of existing HLP disease-syndrome combined animal models is still mainly based on Western medicine modeling methods and lacks adequate reflection of TCM syndromes. In the future, HLP animal models that conform to the clinical disease-syndrome characteristics of both TCM and Western medicine may be constructed through multifactor composite modeling strategies, intelligent tongue image analysis via robot learning, objective pulse detection, the establishment of objective evaluation systems for TCM syndromes through big data computing, and the application of cutting-edge technologies.

[Keywords] hyperlipidemia; animal model; integration of traditional Chinese and western medicine; combination of disease and syndrome; experimental research

高脂血症(HLP)是由饮食失调、遗传疾病和肥胖等因素引起脂肪代谢功能异常,导致血液中脂质或脂蛋白水平异常升高的一类疾病^[1]。常表现为血清高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)降低,血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)升高。HLP作为全球范围内广泛流行的代谢性疾病^[2],其发病率逐年升高,并呈现年轻化趋势。我国成人HLP的总患病率高达40.40%^[3],且数据显示,我国因HLP导致的动脉粥样硬化性心血管疾病死亡的人数已占总死亡人数的40%^[4]。

动物模型是研究HLP发病机制及药物干预的重要工具,对于阐明疾病的病理生理机制、探索潜在的治疗靶点及评估新药疗效具有不可替代的作用^[5]。目前主流的HLP动物模型多基于西医病理机制构建,如高脂饮食诱导模型、基因遗传模型、药物诱导模型等^[6]。但现有模型大多缺乏中医证候分型的构建,导致中药药效研究和中西医结合研究存在局限性。中医学以整体观念辨治,HLP多因脾虚、肝郁、痰湿阻滞和气滞血瘀所致^[7-8]。本文通过检索国内外近30年相关研究文献,归纳现存HLP动物模型,并按照苗明三教授提出的动物模型评价新方法对现存动物模型进行吻合度计算,以期构建符合现代医学病理特点和中医学证候分型的HLP动物模型。这不仅有助于更全面地模拟HLP的复杂发病机制,还能为中医药的现代化研究提供更加精准的实验基础。

1 现代医学对HLP的认识

1.1 HLP的发病机制 HLP的发生与多种因素密切相关,其中饮食失调和遗传是该病发生的关键^[9]。饮食中果糖的过量摄入和高油脂、高胆固醇饮食与该病的发生密切相关,三者均可引起TG和LDL-C的升高,导致HLP的发生。遗传因素中基因突变可影响相关载脂蛋白的表达及脂蛋白合成、转运、降解途径中的关键酶,引起血脂水平的异常。

1.1.1 饮食失调 饮食中过量摄入的果糖可绕过糖酵解调控^[10],快速进入肝脏代谢,并通过三羧酸循环生成大量乙酰

辅酶A(Acetyl-CoA),激活脂肪酸合成酶、乙酰辅酶A羧化酶及固醇调节元件结合蛋白-1c,导致肝脏内源性脂肪合成增强,从而促进TG和极低密度脂蛋白(VLDL)合成和分泌^[11]。其次果糖可上调载脂蛋白C-Ⅲ的表达,减少VLDL的分解和清除,导致血浆TG水平升高,加剧脂质代谢紊乱^[12]。并且过量摄入果糖也可增加小颗粒低密度脂蛋白水平,而其易进入动脉壁诱导炎症反应,加速动脉粥样硬化的发生发展^[13]。此外,过量摄入果糖能够改变肠道菌群组成、增加内毒素水平及促进胰岛素抵抗等多种机制间接影响脂质代谢,进一步加重HLP^[14]。

高油脂饮食经肠道吸收后与载脂蛋白B-48相互作用,会增加肠道中乳糜微粒的水平,并产生游离脂肪酸,游离脂肪酸经肝脏吸收,进入线粒体进行 β 氧化或酯化成TG。TG以小液滴和VLDL的形式存在,而VLDL可转化为低密度脂蛋白(LDL),导致血液中TG和LDL含量增加^[15-16]。

高胆固醇饮食则通过多重机制引发高胆固醇血症。膳食胆固醇经肠道NPC1样细胞内胆固醇转运蛋白1吸收增加,同时抑制肝脏内源性胆固醇合成的限速酶3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶的活性,但内源合成的部分代偿不足,导致总胆固醇水平升高。过量胆固醇也可通过甾醇调节因子结合蛋白裂解激活蛋白下调LDL受体表达,减少LDL清除,使血液LDL-C水平升高。尽管肝脏X受体通路激活可促进ABC亚家族G成员5和成员8介导的胆固醇排泄至胆汁,但排泄能力有限,导致未酯化的游离胆固醇蓄积。此外,肝脏分泌的VLDL及肠道乳糜微粒残粒增多,从而使LDL水平升高^[17]。

1.1.2 遗传因素 HLP常与低密度脂蛋白受体(LDLR)基因、载脂蛋白E(ApoE)基因、前蛋白转化酶枯草溶菌素9(PCSK9)基因密切相关,具有一定的家族性遗传特点^[18]。LDLR基因突变是家族性高胆固醇血症的最常见原因,LDLR的功能性缺陷会降低肝脏对LDL-C的清除能力,导致

血液中 LDL-C 的积累^[19]。不同类型的 LDLR 基因突变可能影响 LDLR 的表达、转运或结合能力,从而导致不同程度的高胆固醇血症发生^[20]。LDLR 基因突变以广泛分布于整个基因(包括启动子及非翻译区)的小核苷酸变异为主,虽无明确突变热点,但外显子 4 的变异因涉及关键配体结合域常导致更严重的临床表型^[21]。并且在特定的族群中显示出“创始人效应”,如 81.5% 的黎巴嫩患者表现出 p.(Cys681*) 变异,德系犹太人和芬兰人的 p.(Gly219del) 变异^[22]。

ApoE 基因突变能够影响 LDL 受体的结合能力,进而影响胆固醇的代谢和清除,某些 ApoE 基因变体(如 ApoE2/E2)可引起家族性高胆固醇血症^[23]。p.(Glu21Lys)、p.(Leu46Pro)、p.(Gln99Lys)、p.(Pro102Arg)、p.(Arg269Gly)、p.(Leu270Glu)、p.(Leu167del)、p.(Arg163Cys) 都被指出与 ApoE 基因突变密切相关^[22]。

PCSK9 基因过表达会加速 LDLR 在肝细胞表面的降解,减少 LDL-C 的清除能力,使 TC 水平升高^[24]。因此,抑制 PCSK9 基因功能的表达,具有提高 LDLR 水平,降低 LDL-C 浓度的作用^[25]。PCSK9 基因突变被发现与 p.(Ser127Arg)、p.(Arg218Ser)、p.(Phe216Leu)、p.(Asp374Tyr) 密切相关^[22]。

1.2 HLP 的类型与诊断标准

根据《美国国家胆固醇教育计划成人治疗小组报告(NCEP-ATP III)》和《中国成人血脂异常防治指南(2016)》分类,HLP 主要分为以下 4 种类型^[3,26]。高胆固醇血症、高甘油三酯血症、混合型高脂血症、低高密度脂蛋白血症。高胆固醇血症是以 TC 升高为主、高甘油三酯血症以 TG 升高为主、混合型高脂血症以 TC 与 TG 均升高为主要特征、低高密度脂蛋白血症以 HDL-C 降低为主要特征。HLP 现代医学临床分型及诊断标准见增强出版附加材料。

为评价高脂血动物模型与现代医学临床诊疗标准的吻合情况,按照苗明三教授团队提出的动物模型评价新方法,将指标分为核心指标、主要指标、次要指标,分别占比 60%、30%、10%^[27]。核心指标:① $TC \geq 5.2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ② $TG \geq 1.7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ③ $LDL-C \geq 3.4 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ④ $HDL-C < 1.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,符合 1 项赋予 15%;主要指标:其他临床症状、个人史和家族史,如①黄色瘤②角膜弓③饮食高油高脂④家族高脂血病史⑤胸痛、心血管病史,符合 1 项赋予 6%;次要指标:① $ApoA_1 < 1.2 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、② $ApoB > 1.2 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、③ $[Lp(a)] > 300 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,符合 1 项赋予 3.3%^[3]。现代医学诊断标准权重分配见增强出版附加材料。

2 中医学对 HLP 的认识

2.1 HLP 的中医病因病机

中医学中并无 HLP 的病名,各医家多将其归属于“痰浊”“膏”“脂”等病证范畴^[24,28]。并认为该病的发生主要与脾、肝、肾三脏功能失调密切相关,核心病机为本虚标实,病理因素涉及痰浊阻滞、气滞血瘀等多个方面^[29]。众医家在此基础上提出了各自的学术观点,并从饮食调节、体质差异及辨证治疗等角度深入探讨,提出了多种治疗方案。

周仲英认为 HLP 的发生是一个逐步发展的病理过程,其根本原因是饮食失调导致津液代谢失衡,过食肥甘厚味损伤脾胃,导致运化功能受损,痰浊内生。痰浊聚久,阻滞脉

络,使血流不畅,进而形成血瘀;瘀阻日久,化热生火,加重病情,最终导致血脂代谢异常,治疗应辨证治疗,分清疾病阶段^[29]。路志正认为高脂血的发生是由于“吃动失衡”过食肥甘厚腻,脾胃运化无力,产生湿、浊、痰、瘀等病理产物,沉积在血脉,发而为高脂血,因此治疗应结合运动与饮食^[30]。王安璐等^[31]认为患者的不同体质会导致不同的发病机制,肝郁型患者因情志不畅、肝气郁滞,导致气机不畅,痰瘀互结;脾湿型患者因脾运失常,湿聚生痰,痰浊内阻,影响血脂代谢;肾虚型患者则因肾精亏虚,精气化生不足,水湿代谢失衡,导致痰浊内生,血脂异常。因此,在治疗上需辨证施治,采用疏肝理气法、健脾化湿法、补肾益精法,并结合活血化瘀、行气化痰之法,以调整机体内环境,恢复血脂代谢平衡。

2.2 HLP 的中医常见证型及诊断标准

《成人高脂血症饮食指南(2023 年版)》将本病证型归为以下 6 类,分别为痰浊内阻型、痰瘀互结型、气滞血瘀型、气虚血瘀型、肝肾阴虚型、脾虚湿盛型。

为评价高脂血动物模型与中医临床诊疗标准的吻合情况,按照苗明三教授团队提出的中医药动物模型评价新方法对各证型、主证、次证进行归纳并赋值,因舌脉诊断在动物模型中操作难度大、生理差异显著、标准化困难,故只作为参考,不计入总分。归纳的主证包括①身体肥胖②肢体沉重感③头昏多眠④乏力懒动⑤刺痛感;次证包括①胸闷气短②易困倦③情绪低落或急躁汗多④纳差泄泻⑤失眠。按照主证符合 1 项赋值 12%,总赋值为 60%,次证符合 1 项赋值 8%,总赋值为 40%^[27]。舌脉诊断在动物模型中应用受限,主要因其操作难度大、生理差异显著、标准化困难及见增强出版附加材料。

3 HLP 动物模型研究现状

3.1 模型动物选择

目前,针对 HLP 的动物模型种类较多,涵盖啮齿类(鼠、仓鼠)、兔类、斑马鱼及其他模式生物^[32]。不同动物模型在脂质代谢、病理特征及实验可行性方面各具优势,因此,选择合适的动物模型对于研究 HLP 的发病机制及干预手段至关重要。

在 HLP 的动物模型中,鼠类模型(小鼠、大鼠)因其操作简便、获取容易、实验周期短、基因背景清晰等优点,成为 HLP 研究中最常用的模型。兔类模型因其与人类在脂蛋白代谢方面更具相似性(如高胆固醇饮食可诱导严重的动脉粥样硬化),在动脉硬化相关研究中也占据重要地位^[33]。相比之下,仓鼠模型因其在脂蛋白代谢方面更接近人类,成为研究胆固醇代谢调控及药物干预的重要实验动物^[34]。此外,近年来,斑马鱼模型因其体积小、繁殖快、实验周期短、基因操作容易,成为研究 HLP 及其合并症(如血管损伤)的新型模式生物,尤其适用于大规模药物筛选和基因功能研究^[35]。当前,鼠类动物模型因其实验经济性、遗传操作优势及较成熟的实验体系,在 HLP 研究中占据主导地位,但其他动物模型如兔、仓鼠、斑马鱼等在特定研究方向上具有不可替代的优势。

3.2 动物模型与临床吻合度

在当前的研究中,HLP 动物模型多基于现代医学病理机制构建,如高脂饮食诱导模型、

基因改造模型、化学药物诱导模型等,其中高脂饮食的造模方式运用最为广泛。膳食诱导法多通过高脂饲料、高脂乳剂灌胃进行造模,但也有少部分使用蛋黄乳液腹腔注射或喂食蛋黄造模,造模周期从3周到10周不等^[36-46],此种造模方式应用广泛、成熟度高,但存在造模周期长、波动大等缺点,与西医临床病症特点的吻合度为66%。基因改造模型则通过对基因进行编辑,从而达到易患高脂血症的目的,常使用ApoE^{-/-}小鼠、LDLR^{-/-}小鼠造模,并且此种造模方式既可以使用高脂饲料喂养也可以使用普通饲料喂养^[47-52]。其相比单纯膳食诱导法造模周期更短,但动物造价更高,并因使用基因编辑技术,所以其更加适合研究家族遗传性的高脂血症,与西医临床病症特点的吻合度为72%。化学药物诱导型则通过乙酸铅、四氯化碳、1,3-二氯-2-丙醇(1,3-DCP)、泊洛沙姆407(P-407)、泊洛沙姆338(poloxamer-338)等药物诱导高脂血症^[53-57],此种方法造模速度快,更加适用于研究药物对HLP的急性影响,但是因其是化学药物短期快速造模,故可能引起非特异性毒性,不能完全模拟人类高脂饮食诱导的HLP,与西医临床病症特点的吻合度为60%。现有中医造模方法的证型为脾虚型^[58]、痰证型^[59]与肝肾阴虚型^[60]。痰证型是仅使用高脂饲料造模,通过高油高脂饮食使脾胃产生痰湿,与西医临床病症特点的吻合度为66%,与中医临床病症特点的吻合度为68%。脾虚型则是在高脂饮食的基础上增加游泳致力竭,因脾主四肢,故可通过游泳致力竭而产生脾虚的证型,与西医临床病症特点的吻合度为66%,与中医临床病症特点的吻合度为72%。肝肾阴虚型是在高脂饮食的基础上加激怒模型动物,通过暴怒伤肝达到肝肾阴虚的目的,与西医临床病症特点的吻合度为66%,与中医临床病症特点的吻合度为28%。这三者造模方式都具有中医证型特点,复合病因病机,但其都缺乏针对证型的特异指标。高脂血动物模型与中西医临床特点吻合度详情见增强出版附加材料。此外,文献中采用现代医学造模方式时未记录中医症状及体征,故不评价其中医吻合度。

4 讨论

HLP是引起心血管疾病的重要因素,在临床上,HLP患

者没有明显的体征或症状,但心脏结构域和功能可能已经开始受损^[61]。目前HLP的防治主要依赖于他汀类、贝特类等降脂药物及生活方式干预^[3]。然而,由于个体化差异、长期用药不良反应及对代谢稳态的影响,单纯依赖西药治疗存在一定局限性。中医药在HLP的防治中具有整体调节、多靶点干预的独特优势,中医药通过整体观念、辨证治疗,采用方药、针灸综合治疗HLP有独特优势,并在临床上已经显现出良好的疗效。因此,构建能够反映中医证候特点的HLP动物模型,对于推动中西医结合研究、深入探索HLP的发病机制及精准干预策略至关重要。

本文回顾了当前造HLP动物模型的方式,发现现存的模型多缺少中医证候特征,造模主要集中于高脂饮食诱导、基因改造及药物诱导等方式。目前运用最广泛的高脂饮食诱导的HLP模型,虽然具有操作方便、认可度高的优点,可有效模拟血脂异常,但该模型缺乏气虚、气郁等中医病机的体现,并且造模周期长,小鼠个体差异较大。基因改造模型具有较好的临床病症吻合度,但ApoE^{-/-}小鼠、LDLR^{-/-}小鼠在中医证候特征,如情志、气血失调等方面的表现仍存在不足,并且该模型造价较高,不具有普适性。化学药物诱导模型可快速的诱导疾病,为药物筛选提供一个快速模型。但与人类高脂血诱导因素具有差异,普适性也不高,与中医HLP的病机与体征都不符。此外,基于中医理论的HLP模型目前主要集中在脾虚、痰湿证型、肝肾阴虚型的构建,但现有研究对证型的判断主要依赖于研究者的主观观察,对舌脉的重视不足、缺乏客观生物学指标,使得其临床外推性受限。

当前,HLP动物模型过于偏重西医病理特征的构造,通常关注模型动物的血脂指标和组织结构变化,而缺乏对中医证候体系的关注,模型反映的中医药干预效果存在不足。通过基因敲除及化学药物等构建的动物模型,其疾病发展过程亦无法体现中医病因病机的演变。因此,现有HLP动物模型在中医证候构建方面仍存在较大改进空间,见图1。

为更好地满足中西医结合研究需求,未来HLP的动物模型的优化应重点关注以下3个方面。首先,多因素复合造

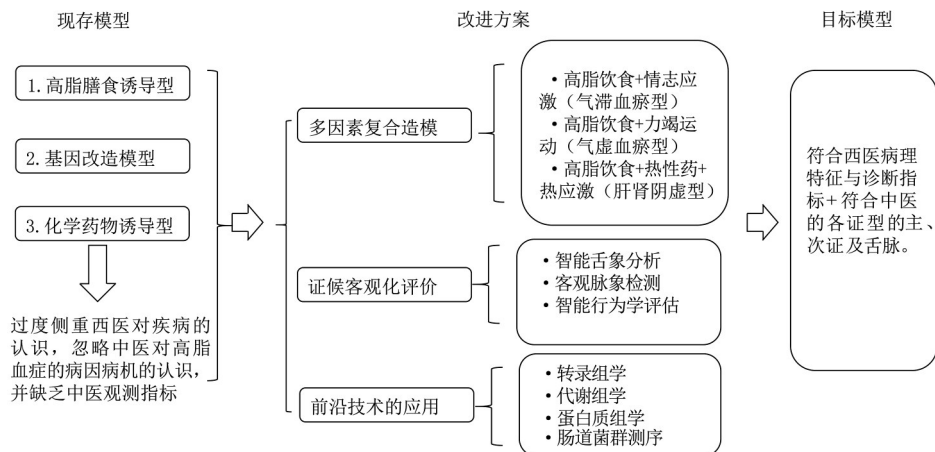


图1 HLP动物模型现存问题及改进方案

Fig. 1 Existing problems and improvement schemes of HLP animal models

模策略:单一因素诱导模型难以全面模拟HLP的复杂发病机制,因此,未来应构建基于多因素复合造模的动物模型,如将高脂饮食、慢性应激(如情志刺激)、运动干预等因素结合,以更真实地模拟HLP的动态发展过程,并增强模型的临床相关性。如气滞血瘀型,在接受高脂饮食的基础上,通过四肢绑缚或将动物困在狭小笼中,进行脚底电击、笼外敲击木棍、钳尾等方式造成动物气机阻滞从而导致血瘀^[62-63]。气虚血瘀型在接受高脂饮食的基础上,通过运动力竭或睡眠剥夺的方式造成气虚,气虚日久血液运输异常,从而产生瘀血^[64-65]。肝肾阴虚型可通过入肾的热性药物如制附子、吴茱萸、肉桂等分量制成水溶液进行灌胃、并将动物放在具有40℃干球和32℃湿球人工气候室内行热应激^[66]。

其次,中医证候客观化评价体系的建立:在动物实验中,中医证候的判断往往依赖于研究者的经验,缺乏统一的标准。未来研究可结合现代医学检测技术,构建多维度客观评价体系,如通过机器大数据学习进行智能舌象分析、客观脉象检测、行为学评估、代谢组学及生物标志物检测等手段,实现中医证候的量化分析,增强动物模型与临床证型的对应性^[67]。最后,现代组学技术的引入:转录组学、代谢组学、蛋白质组学及肠道菌群测序等前沿技术的应用,为从分子、细胞、组织及整体水平解析HLP的病机提供了新的研究手段。结合这些技术,可进一步揭示HLP的中西医病理特征,探索潜在的干预靶点,从而推动中医药的精准化研究。

【利益冲突】 本文不存在任何利益冲突。

【参考文献】

- [1] KARR S. Epidemiology and management of hyperlipidemia [J]. *Am J Manag Care*, 2017, 23(9 Suppl): S139-S148.
- [2] YAO Y S, LI T D, ZENG Z H. Mechanisms underlying direct actions of hyperlipidemia on myocardium: An updated review [J]. *Lipids Health Dis*, 2020, 19(1): 23.
- [3] 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.
ZHU J R, GAO R L, ZHAO S P, et al. Guidelines for the prevention and treatment of dyslipidemia in Chinese adults (revised edition 2016) [J]. *Chin Circ J*, 2016, 31(10): 937-953.
- [4] 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2022概要[J]. *中国循环杂志*, 2023, 38(6): 583-612.
The Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health and Diseases in China. Report on cardiovascular health and diseases in China 2022: An updated summary [J]. *Chin Circ J*, 2023, 38(6): 583-612.
- [5] 任志鑫,王雨,张冰,等. 代谢性疾病病证结合动物模型的探讨与思考[J]. *中国实验动物学报*, 2022, 30(7): 897-908.
REN Z X, WANG Y, ZHANG B, et al. Animal models combining disease and syndromes related to metabolic diseases [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2022, 30(7): 897-908.
- [6] 胡慧明,朱彦陈,朱巧巧,等. 实验性高脂血症动物模型比较

分析[J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(20): 3709-3714.

HU H M, ZHU Y C, ZHU Q Q, et al. Analysis on animal models of experimental hyperlipidemia [J]. *China J Chin Mater Med*, 2016, 41(20): 3709-3714.

- [7] TIAN X, LIU P, WANG R, et al. A review on the treatment of hyperlipidemia with Erchen decoction [J]. *Front Pharmacol*, 2024, doi:10.3389/fphar.2024.1445950.
- [8] 董阳,李敬华,王家明,等. 中医治疗高脂血症临床研究进展[J]. *中国中医药图书情报杂志*, 2023, 47(4): 170-173.
DONG Y, LI J H, WANG J M, et al. Clinical research progress of TCM treatment for hyperlipidemia [J]. *Chin J Libr Inf Sci Tradit Chin Med*, 2023, 47(4): 170-173.
- [9] 田时秋,李依林,裴海鸾,等. 高脂血症发病机制及药物治疗[J]. *生命的化学*, 2022, 42(12): 2237-2247.
TIAN S Q, LI Y L, PEI H L, et al. The pathogenesis and drug therapy of hyperlipidemia [J]. *Chem Life*, 2022, 42(12): 2237-2247.
- [10] HIERONIMUS B, STANHOPE K L. Dietary fructose and dyslipidemia: New mechanisms involving apolipoprotein C III [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2020, 31(1): 20-26.
- [11] OSTOS M A, RECALDE D, BAROUKH N, et al. Fructose intake increases hyperlipidemia and modifies apolipoprotein expression in apolipoprotein AI-C III -AIV transgenic mice [J]. *J Nutr*, 2002, 132(5): 918-923.
- [12] HIERONIMUS B, GRIFFEN S C, KEIM N L, et al. Effects of fructose or glucose on circulating ApoC III and triglyceride and cholesterol content of lipoprotein subfractions in humans [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(7): 913.
- [13] GUGLIUCCI A. Sugar and dyslipidemia: A double-hit, perfect storm [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(17): 5660.
- [14] BULTER A A, PRICE C A, GRAHAM J L, et al. Fructose-induced hypertriglyceridemia in rhesus macaques is attenuated with fish oil or ApoC3 RNA interference [J]. *J Lipid Res*, 2019, 60(4): 805-818.
- [15] TAN B L, NORHAIZAN M E. Effect of high-fat diets on oxidative stress, cellular inflammatory response and cognitive function [J]. *Nutrients*, 2019, 11(11): 2579.
- [16] ADIELS M, BOREN J, CASLAKE M J, et al. Overproduction of VLDL1 driven by hyperglycemia is a dominant feature of diabetic dyslipidemia [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(8): 1697-1703.
- [17] 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.
- [18] CIVEIRA F, MARTIN C, CENARRO A. APOE and familial hypercholesterolemia [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2024, 35(4): 195-199.
- [19] DINGMAN R, BIHOREL S, GUSAROVA V, et al. Evincumab: Mechanism of action, clinical, and translational science [J]. *Clin Transl Sci*, 2024, 17(6): e13836.
- [20] GALICIA-GARCIA U, BENITO-VICENTE A, URIBE K B, et al. Mutation type classification and pathogenicity

- assignment of sixteen missense variants located in the EGF-precursor homology domain of the LDLR[J]. *Sci Rep*, 2020,10(1):1727.
- [21] BRAUBAR A, LEARY E, RASMUSSEN K, et al. Genetics of familial hypercholesterolemia[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2015,17(4):491.
- [22] ABIFADEL M, BOILEAU C. Genetic and molecular architecture of familial hypercholesterolemia[J]. *J Intern Med*, 2023,293(2):144-165.
- [23] CENARRO A, ETXEBARRIA A, DE C L, et al. The p. Leu167del mutation in APOE gene causes autosomal dominant hypercholesterolemia by down-regulation of LDL receptor expression in hepatocytes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016,101(5):2113-2121.
- [24] CAMERON J, HOLLA ØL, RANHEIM T, et al. Effect of mutations in the PCSK9 gene on the cell surface LDL receptors[J]. *Hum Mol Genet*, 2006,15(9):1551-1558.
- [25] GRECO A, CAPODANNO D. Current and future role of PCSK9 inhibitors in ASCVD prevention[J]. *Future Cardiol*, 2025,21(2):71-73.
- [26] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III)[J]. *JAMA*, 2001,285(19):2486-2497.
- [27] 田硕,曹利华,苗明三,等. 基于临床中西医病症特点的中医药动物模型评价新方法[J]. *中药药理与临床*, 2017,33(6):165-169.
- TIAN S, CAO L H, MIAO M S, et al. A new method for the evaluation of animal models used in traditional Chinese medicine based on the clinical characteristics of Chinese and western medicine[J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2017, 33(6):165-169.
- [28] 李维娜,冯玲,李维娜,等. 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.
- LI W N, FENG L, LI W N, et al. Discussion of the treatment of hyperlipidemia on the basis of spleen theory[J]. *World J Integr Tradit West Med*, 2017, 12(4):577-580.
- [29] 豆晓云,江珊,孙萌,等. 周仲瑛从瘀热辨治高脂血症经验撷英[J]. *中医药临床杂志*, 2025,37(1):57-61.
- DOU X Y, JIANG S, SUN M, et al. ZHOU Zhongying's experience in treating hyperlipidemia based on differentiation of stasis and heat[J]. *Clin J Tradit Chin Med*, 2025, 37(1):57-61.
- [30] 刘宗莲,杨凤珍,王秋风,等. 国医大师路志正调理脾胃治疗高脂血症经验[J]. *中华中医药杂志*, 2017,32(9):4012-4014.
- LIU Z L, YANG F Z, WANG Q F, et al. TCM master LU Zhizheng's experience in treating hyperlipidemia by regulating spleen and stomach[J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2017,32(9):4012-4014.
- [31] 王安璐,徐浩. 徐浩教授辨体质从肝、脾、肾治疗高脂血症经验[J]. *中华中医药杂志*, 2015,30(6):1999-2001.
- WANG A L, XU H. Professor XU Hao's clinical experience in treating hyperlipidemia based on constitution differentiation from liver, spleen and kidney[J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2015,30(6):1999-2001.
- [32] 王成,胡乃华,余琳媛,等. 降脂模型研究进展[J]. *中国比较医学杂志*, 2020,30(4):121-130.
- WANG C, HU N H, YU L Y, et al. Progress in lipid-lowering model research[J]. *Chin J Comp Med*, 2020,30(4):121-130.
- [33] 江爽,韩燕星,蒋建东,等. 葛根素抗动脉粥样硬化作用及其机制的研究进展[J]. *药学学报*, 2021,56(4):966-971.
- JIANG S, HAN Y X, JIANG J D, et al. The anti-atherosclerotic effect and mechanism of puerarin[J]. *Acta Pharm Sin*, 2021,56(4):966-971.
- [34] 徐晨曦. 基于多组学技术探讨粗壮女贞总苷对高脂血症金黄仓鼠的降脂作用机制[D]. 北京:北京协和医学院, 2024.
- XU C X. Exploring the hypolipidemic mechanism of total phenylpropanoid glycosides extracted from *Ligustrum robustum* (Roxb.) Blume on hyperlipidemic golden hamsters based on multi-omics techniques[D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2024.
- [35] KA J, JIN S W. Zebrafish as an emerging model for dyslipidemia and associated diseases[J]. *J Lipid Atheroscler*, 2021,10(1):42-56.
- [36] ZHANG M, SHAO Y, GAO B, et al. Erchen decoction mitigates lipid metabolism disorder by the regulation of PPAR γ and LPL gene in a high-fat diet C57BL/6 mice model[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020:9102475.
- [37] 杨杨,赵美,罗雅琪,等. 基于肠道菌群-胆汁酸代谢途径探讨芩连红曲汤对高脂血症大鼠的改善作用[J]. *中药药理与临床*, 2025,41(1):33-38.
- YANG Y, ZHAO M, LUO Y Q, et al. Qinlian Hongqu decoction ameliorates hyperlipidemia in rats via the gut microbiota-bile acid metabolism pathway[J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2025,41(1):33-38.
- [38] HEIKAL M M, SHAABAN A A, ELKASHEF W F. et al. Effect of febuxostat on biochemical parameters of hyperlipidemia induced by a high-fat diet in rabbits[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 97(7):611-622.
- [39] ZHOU J, XU Y Q, GUO S Y, et al. Rapid analysis of hypolipidemic drugs in a live zebrafish assay[J]. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2015,72:47-52.
- [40] 姜海斌,蒋锐,杨丽洁,等. 葫芦巴碱结合有氧运动对高脂血症大鼠降脂作用及PCSK9/LDLR通路的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2024,40(12):1794-1798.
- JIANG H B, JIANG R, YANG L J, et al. Effects of trigonelline combined with aerobic exercise on lipid lowering and PCSK9/LDLR pathway in hyperlipidemia rats[J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2024,40(12):1794-1798.
- [41] 杜京晏,张远哲,蔡琨,等. 六味降脂汤对高脂血症大鼠肠道菌群及小肠NPC1L1、ACAT2和APOB48蛋白表达的影响

- [J]. 中药药理与临床, 2023, 39(6): 23-30.
- DU J Y, ZHANG Y Z, CAI K, et al. Liuwei Jiangzhi decoction affects intestinal flora and expression of NPC1L1, ACAT2, and APOB48 in small intestine of hyperlipidemia rats [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2023, 39(6): 23-30.
- [42] 王嫣, 陈天琪, 杨进文, 等. 两种造模方法对高脂血症大鼠血管内皮功能的比较[J]. 生物化工, 2022, 8(2): 32-35.
- WANG Y, CHEN T Q, YANG J W, et al. Comparison experimental research on vascular endothelial function of hyperlipidemia rats by two methods [J]. Biol Chem Eng, 2022, 8(2): 32-35.
- [43] 黎斌, 张雄伟, 姜燕宁, 等. 荆防颗粒对高脂血症模型小鼠的影响及干预 PPAR α 通路的机制探究[J]. 中药药理与临床, 2025, 41(7): 2-8.
- LI B, ZHANG X W, JIANG Y N, et al. Effect of Jingfang granules on hyperlipidemic mouse models and exploration of mechanism via PPAR α pathway intervention [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2025, 41(7): 2-8.
- [44] 姜海斌, 蒋锐, 杨丽洁, 等. 柚皮苷对小鼠高脂血症的作用研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(19): 2864-2868.
- JIANG H B, JIANG R, YANG L J, et al. Effects of naringin on hyperlipidemia in mice [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2024, 40(19): 2864-2868.
- [45] LI J, WU H, LIU Y, YANG L, et al. High fat diet induced obesity model using four strains of mice: Kunming, C57BL/6, BALB/c and ICR [J]. Exp Anim, 2020, 69(3): 326-335.
- [46] 翁路安, 苏洁, 王婷, 等. 基于 PCSK9-LDLR 信号通路探讨三七破壁粉对高脂血症大鼠的降脂作用[J]. 中成药, 2023, 45(2): 564-569.
- WENG L A, SU J, WANG T, et al. To explore the lipid-lowering effect of Sanqi broken-cell wall powder on hyperlipidemic rats based on the PCSK9-LDLR signaling pathway [J]. Chin Tradit Pat Med, 2023, 45(2): 564-569.
- [47] 王昊然, 张秋华, 等. 瓜蒌薤白半夏汤化裁降低高脂饮食模型小鼠血脂的肠道非靶向代谢组研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(11): 36-43.
- WANG H R, ZHANG Q H, et al. Study on the mechanism of modified Gualou Xiebai Banxia decoction on reducing blood lipid in mice with high fat diet based on intestinal non-target metabolomics [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2024, 26(11): 36-43.
- [48] 周小文, 王雅欣, 闫振乾, 等. 茯苓-泽泻药对对高脂血症痰浊证 ApoE $^{-/-}$ 小鼠肝、肾组织中水通道蛋白的作用研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(6): 886-891.
- ZHOU X W, WANG Y X, YAN Z G, et al. Effect of Fuling-Zexie drug pair on aquaporins in liver and kidney of ApoE $^{-/-}$ mice with hyperlipidemia phlegm turbidity syndrome [J]. Chin J Basic Med Tradit Chin Med, 2022, 28(6): 886-891.
- [49] 马贵萍, 于忠杨, 卿立金, 等. 加味二至丸通过抑制铁死亡减轻高脂血症小鼠肝脏脂质沉积[J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(2): 259-266.
- MA G P, YU Z Y, QING L J, et al. Jiawei-Erzhi pill attenuate liver lipid deposition in mice with hyperlipidemia by inhibiting ferroptosis [J]. Chin J Pathophysiol, 2022, 38(2): 259-266.
- [50] 唐华靖, 罗雅歌, 杨磊, 等. 基于脂质代谢组学研究羟基红花黄色素 A 治疗高脂血症 LDLR $^{-/-}$ 小鼠的作用机制[J]. 天津中医药大学学报, 2024, 43(1): 1-7.
- TANG H J, LUO Y G, YANG L, et al. To investigate the mechanism of hydroxysafflor yellow A in the treatment of hyperlipidemia in LDLR $^{-/-}$ mice based on lipid metabolomics [J]. J Tianjin Univ Tradit Chin Med, 2024, 43(1): 1-7.
- [51] 马贵萍, 陈冉, 王建茹, 等. 基于 PERK-eIF2 α 通路探讨冠心康对 LDLR $^{-/-}$ 高脂血症小鼠血脂的调控机制[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2020, 22(2): 370-376.
- MA G P, CHEN R, WANG J R, et al. Study on the mechanism of Guanxinkang on blood lipids in LDLR $^{-/-}$ hyperlipidemia mice based on PERK-eIF2 α pathway [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med-World Sci Technol, 2020, 22(2): 370-376.
- [52] LU R, YUAN T, WANG Y, et al. Spontaneous severe hypercholesterolemia and atherosclerosis lesions in rabbits with deficiency of low-density lipoprotein receptor (LDLR) on exon 7 [J]. Ebiomedicine, 2018, 36: 29-38.
- [53] NEWAIRY A S, ABDOU H M. Protective role of flax lignans against lead acetate induced oxidative damage and hyperlipidemia in rats [J]. Food Chem Toxicol, 2009, 47(4): 813-818.
- [54] MA J Q, DING J, ZHAO H, et al. Puerarin attenuates carbon tetrachloride-induced liver oxidative stress and hyperlipidaemia in mouse by JNK/c-Jun/CYP7A1 pathway [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2014, 115(5): 389-395.
- [55] LU J, HUANG G, HU S, et al. 1, 3-Dichloro-2-propanol induced hyperlipidemia in C57BL/6J mice via AMPK signaling pathway [J]. Food Chem Toxicol, 2014, 64: 403-409.
- [56] 何倩颖. 程序性坏死介导的巨噬细胞极化在高脂血症大鼠急性胰腺炎相关肺损伤中的作用与机制研究[D]. 武汉: 武汉大学, 2021.
- HE Q Y. The role of macrophage polarization mediated by necroptosis in acute pancreatitis-related lung injury in hyperlipidemia rats [D]. Wuhan: Wuhan University, 2021.
- [57] MADARIAGA Y G, CARDENAS M B, IRSULA M T, et al. Assessment of four experimental models of hyperlipidemia [J]. Lab Anim, 2015, 44(4): 135-140.
- [58] 陈丽娟, 高心雪, 吴瑾, 等. 脾虚型高脂血症模型小鼠的构建与评价[J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(29): 6237-6242.
- CHEN L J, GAO X X, WU J, et al. Construction and evaluation of spleen-deficiency hyperlipidemia mouse models [J]. Chin J Tissue Eng Res, 2025, 29(29): 6237-6242.
- [59] 彭丹虹, 王燕萍, 刘晓琪, 等. 高脂血症痰证动物模型实验研究及思考[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(9): 2338-2341.
- PENG D H, WANG Y P, LIU X Q, et al. Experimental study on animal model of phlegm syndrome of hyperlipidemia and

- further thinking[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2017, 35(9): 2338-2341.
- [60] 俸道荣, 韦斌, 黄正团, 等. 高脂血症大鼠肝肾阴虚证动物模型实验研究[J]. 广西中医学院学报, 2010, 13(3): 4-5, 16.
FENG D R, WEI B, HUANG Z T, et al. Experimental study on liver-kidney yin deficiency syndrome model in rat with hyperlipidemia[J]. J Guangxi Univ Chin Med, 2010, 13(3): 4-5, 16.
- [61] BERISHA H, HATTAB R, COMI L, GIGLIONE C, et al. Nutrition and lifestyle interventions in managing dyslipidemia and cardiometabolic risk[J]. Nutrients, 2025, 17(5): 776.
- [62] 曹琳娜, 李铭哲, 施展豪, 等. 气滞血瘀型小鼠肝癌皮下移植瘤模型的建立与探索[J]. 中国实验动物学报, 2024, 32(12): 1505-1514.
CAO L N, LI M Z, SHI Z H, et al. Establishment and exploration of a subcutaneous transplanted tumor model of hepatocellular carcinoma in mice with Qi stagnation and blood stasis syndrome[J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2024, 32(12): 1505-1514.
- [63] 贾思锋, 张卓, 段昱宇, 等. 基于中西医临床病证特点的自身免疫性甲状腺炎动物模型分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(18): 235-243.
JIA S F, ZHANG Z, DUAN Y Y, et al. Analysis of animal models of autoimmune thyroiditis based on clinical characteristics of traditional Chinese and western medicine[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2025, 31(18): 235-243.
- [64] XU P, WANG Y, SUN W, et al. Salidroside protects the cardiac function of exhausted rats by inducing Nrf2 expression[J]. Cardiovasc J Afr, 2020, 31(1): 25-32.
- [65] 陈进成, 刘建勋, 马博, 等. 气虚血瘀证大鼠模型的建立与评价[J]. 中医杂志, 2020, 61(3): 229-234.
CHEN J C, LIU J X, MA B, et al. Establishment and evaluation of rat model of qi deficiency and blood stasis syndrome[J]. J Tradit Chin Med, 2020, 61(3): 229-234.
- [66] 王建波, 贾连群, 李宁, 等. 探索高血压阴虚证病证结合动物模型构建思路[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(8): 90-92.
WANG J B, JIA L Q, LI N, et al. Exploration on construction of animal model of combining hypertension and yin deficiency syndrome[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2020, 38(8): 90-92.
- [67] 王姝予. 基于机器视觉的舌脉客观化技术构建抑郁症辨证模型[D]. 成都: 成都中医药大学, 2024.
WANG S Y. A Dialectical model of depression was constructed based on the objectification technology of tongue pulse based on machine vision [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2024.

[责任编辑 张丰丰]