

证 的 研 究

肝郁气滞血瘀的临床和实验研究

中国中医研究院基础理论研究所

李凤文 须惠仁 张问渠 温天明 傅湘琦 王安民

杨 云 孙恩亭 谢小冰 成伊竹 阙向嘉

指导: 陆广莘 郭 征*

本研究与以往国内外有关肝郁证、血瘀证的研究工作相比,具有如下六个特点:(1) 在古代中医文献系统总结的基础上,结合本研究结果综合分析,认为肝郁并非肝脏本身的病变,而是涉及气血、诸脏腑的病证,情志异常为其主要病因;(2) 临床紧密结合实验研究对其主证、兼证、反证和旁证几方面进行了深入研究;(3) 用疏肝理气药反证治疗,取得了明显的“理气调血”效果;(4) 排除了药物中毒复制肝郁证动物模型的传统方法,采用了近于临床情志异常致血瘀或气滞血瘀的动物造模方法,并进行了系统机理研究;(5) 采用国内外较先进的研究技术和理论,如交感特异性通路电生理研究技术、血管内皮细胞培养技术和高效液相色谱等,多学科进行综合性的整体水平、器官水平、细胞水平乃至亚微水平和分子水平的研究;(6) 对肝郁一气滞一血瘀提出了现代科学内涵的理论解释。

一、肝郁证的中医文献研究

在肝郁证的有关古代文献整理研究中,我们对该理论含义有了进一步认识。中医理论认为,“肝为将军之官”,在五脏中具有重要的生理功能,还特别强调精神情绪因素与疾病的发生发展的密切关系。《素问·阴阳应象大论》论述了“怒伤肝”“喜伤心”“思伤脾”等情志异常致病的理论,其中肝的生理功能在发病机理和机体抗病中起着重要作用。肝具有疏泄和藏血两大生理功能。肝之疏泄可协调脏腑功能,且可调畅情志。若情志所伤,肝失条达舒畅之性,疏泄失司,则首先发生肝气郁结,气逆气滞。《临证指南医案·郁证》记载,“情怀失畅,肝脾气血多郁”;又进一步指出,其滞或在形躯,或在脏腑。因此,肝郁气滞或犯胃,或上逆兼痰郁、食郁等证;或干于心,心脉不通,诱发心痛;或气滞导致血瘀。肝藏血之功,在于调节血脉之用,它与肝的疏泄正常与否密切相关。若疏泄

正常,则血行循脉;若疏泄异常,则血溢脉外,或血行缓慢,停滞而为瘀血。历代医家明确阐述了情志异常、肝郁气滞与血瘀这三者之间的密切关系,《类经》则以一言概括之:“暴怒则肝气逆而血乱”。

二、肝郁证的临床研究

本研究病例均为经中西医结合确诊的高血压病、冠心病和胃溃疡病肝郁证患者。西医诊断标准按1979年全国心血管病会议制定的高血压病、冠心病心绞痛统一诊断标准;中医辨证诊断按1982年全国第一次活血化瘀会议制定的标准,及1986年4月在我们工作基础上提出的,并经中国中医研究院中医专家肯定的肝郁证标准。肝郁证的主症为情志抑郁或恼怒、胁痛、少腹痛、咽部发梗等;其次症为呕吐、腹胀、心悸、胸闷、手足麻木、脉弦或沉弦、苔薄黄、舌质紫黯等。

对高血压病、冠心病、胃溃疡病肝郁证患者100例,进行了血内5-羟色胺含量、甲皱微循环、血小板聚集率及其超微结构、舌细胞学、细胞免疫功能、微量元素含量等实验指标的观察研究。观察结果发现,情志异常是肝郁证的主要病因,且多伴有血瘀证的存在。用疏肝理气方药“疏肝1号”(柴胡、白芍、香附、枳壳等)对上述病例进行治疗,疗后血压下降总有效率为85.72%,大部分症状得以明显改善,紫黯舌有45.71%消退;冠心病心绞痛中西药组的有效率为86.67%,心电图有效率为40%,均明显优于西药组。其他各项指标的测定结果均有不同程度的好转和恢复。研究表明,肝郁能导致血瘀,气与血是相关的;调肝气可疏通血脉,改善血瘀,取得临床满意疗效。

三、肝郁致血瘀模型的复制

以往国内外多以动物中毒性肝炎模型(如四氯化碳、橄榄油等注射)进行肝郁证机理的研究。我们认

* 北京市肿瘤防治研究所

为,把肝郁证的病因简单归结为西医所说的肝炎肝病,与中医理论的含义不符,与中医临床症候分析也相差甚远。肝郁证的主要病因为情志异常,进而肝失其疏泄功能而致血瘀。我们以中医理论为指导,复制了与临床较为接近的“怒伤肝致血瘀”动物模型、“慢性自身恼怒致血瘀”动物模型以及“微循环气滞血瘀”动物和“气滞血瘀动物血管内皮细胞”模型。

对“怒伤肝致血瘀”动物模型进行10项血液流变学指标的测定,结果表明:全血粘度、血浆粘度、血浆比粘度、热沉淀蛋白含量显著增高,扩大型血小板数量明显增多,血小板聚集率增高,血液存在明显的粘、稠、凝、聚倾向。“慢性自身恼怒致血瘀”模型动物的血液粘度亦明显增高。对“肝郁致血瘀”动物血小板超微结构观察表明,血小板由正常动物的光滑流线型呈分离状态,而变成明显的“粘性变态”一粘附聚集,与肝郁证病人血小板所见几乎完全一致。

动物研究结果亦提示,情志异常(肝郁)是能导致血瘀证的。

四、气滞血瘀病理过程的研究

肝郁引起气滞,导致血瘀。“气滞”的现代病理学内涵是什么?研究结果初步证实,“气滞”的病理过程有如下环节:

1. 高级神经活动在肝郁中的作用:5-羟色胺的变化反映了中枢活动状态,并和人的精神活动有一定关系。高血压肝郁证患者该介质含量明显升高,提示患者长期恼怒、忧思、精神紧张造成了高级神经活动的紊乱。这将直接引起交感中枢一系列情绪应激反应,主要涉及两个系统,一是交感特异性通路所支配的血管和心脏系统,另一是垂体—交感肾上腺系统。

2. 交感外周特异性通路在“气滞”中的作用:交感神经系统对心血管系统生理活动起重要的调节作用。我们通过单纤维记录电生理学的方法,发现“肝郁”动物交感节后皮肤缩血管神经紧张性明显升高,对内外环境的刺激出现明显的异常反应,与正常动物比较几乎呈反向模式。血管运动功能紊乱将直接导致血压升高和全身血量的分布,促进血瘀过程的发展。

3. “气滞”动物中心肌代谢和功能的变化:我们采用微电极记录“肝郁”动物在体心肌电位,观察到心肌电位有效不应期和复极化时间明显延长;用低浓度的肾上腺素缓慢注射,来模拟应激状态下的心肌反应,对比观察结果提示,其心肌电活动的异常与体内儿茶酚胺水平的升高有一定关系,这是交感系统参与

情绪应激反应的过程。我们又采用离心肌细胞微电极记录方法,观察到“肝郁”动物心肌细胞电兴奋性明显下降。上述结果说明,在“气滞”发生的病理过程中,心肌电活动和兴奋性的变化,对于导致血瘀证的形成是不可忽视的环节。

4. 微循环障碍是“气滞”病理变化的基础环节:上述血管运动功能紊乱等只是血瘀发生的中间环节,我们对远离中枢的微循环状态进行了深入研究。临床观察表明有典型血瘀证的患者存在微循环障碍,经治疗后微循环状态获得改善。通过“微循环气滞血瘀”动物观察到血管内血液聚集、血栓形成、渗出出血等,表明血液本身有变化,符合“内结之血”和“离经之血”均为血瘀之说。中医还认为“血和脉”,其一方或双方异常,必有“气血失度”而致血瘀。本研究所见“脉和血”均表现异常,是气滞血瘀的基础病理过程,为气血相关理论提供了实验依据。

5. 血管内皮细胞形态及其代谢改变是“气滞”病理变化的最后环节:本研究试图从整体微循环水平进入细胞水平,探讨气滞的本质与血瘀的机理。近年研究认为,要维持正常血液运行,不仅与血管壁的完整有关,而且与血管内皮的结构、代谢和功能有着密切的关系。用高脂血清复制了“气滞血瘀动物血管内皮细胞模型”,结果提示,血液的高粘凝状态及血小板聚集率的增高,将引起内皮细胞的损伤;当损伤程度超过正常调节限度时,内皮细胞产生严重代谢障碍,如LPO增高,PGI₂分泌减少,TXA₂增多,从而导致血管痉挛加重,血栓形成加速;后者又继发性地激活血小板,催化释放肾上腺素,反馈加速血小板聚集和血栓形成;继而引起血小板与内皮细胞内cAMP减少和cGMP的增加,致使PGI₂—TXA₂和cAMP—cGMP两对调节系统的失衡。由此可见,血瘀证发生中的PGI₂—TXA₂和cAMP—cGMP分子生物学基础,可能是肝郁气滞血瘀发生机理中的最后环节和直接的病理基础。

6. 垂体—交感—肾上腺系统在“气滞”病理变化中的作用:肝郁气滞造成血瘀证的另一条途径,很可能是情志异常,情绪应激对垂体—交感—肾上腺的影响。对“肝郁”动物的病理观察发现,肾球旁细胞内肾素颗粒明显增加,激怒刺激后8天,肾上腺皮质束状带、网状带细胞的数量明显增多,这可能是肝郁引起交感肾上腺环路上激活的一种应激反应。

“肝郁”动物神经体液调节系统的异常状态,最明显的表现为体内儿茶酚胺分泌异常,血内多巴胺、肾上腺素和去甲肾上腺素含量均明显升高,比直接给以

夹尾刺激的动物所测值还要高,说明这种异常不是疼痛刺激引起的短暂应激反应,而是由较长时间的情绪应激引起的。

“肝郁”动物体内儿茶酚胺分泌水平的升高,将直接引起血液流变学的改变,尤其是促使血小板形态、代谢与收缩功能的改变,从而使血小板本身继发性释放肾上腺素;再加上交感特异性通路调节异常而引起的血管运动功能紊乱,血管紧张性升高,这两种因素直接造成了微循环的严重障碍,同时被激发的血管内皮细胞在细胞和生物化学的分子水平上,加速了血液的正反馈病理发展过程。

7. 肝郁气滞对机体免疫功能的影响:现代研究表明,免疫功能变化广泛反映于脏腑、气血、津液、阴阳、虚实等各个方面,因此我们探讨了免疫与肝郁的关系。临床观察表明,肝郁证患者免疫功能明显降低,“肝郁”动物特异性T淋巴细胞与非特异性巨噬细胞免疫功能也明显降低,比直接夹尾刺激的大鼠降低更为明显,提示了这种反应是情绪应激引起的,并非疼痛刺激所致。该结果可能与情绪应激引起垂体—肾上腺系统的功能异常有关。

五、关于肝郁—气滞—血瘀的理论构想

综合上述临床观察和动物实验研究的结果,我们对于中医肝郁气滞血瘀的现代科学内涵提出初步的理论构想和解释。

“肝郁”是高级神经活动紊乱而表现出的一组症候群,情志异常(伴5-HT增高)是主要病因。

“气滞”为情志异常引起机体调控功能失常而致内

环境稳态失衡的生理病理过程。其病理过程表现为三个层次:(1)气滞病理变化的最高层次为交感中枢的调节失常(紧张性调节和适应性反应异常)。(2)由此连锁引起气滞病理变化中间层次是:一方面交感肾上腺系统调控异常(肾上腺皮质结构的变化),继而神经体液异常(儿茶酚胺升高),由此引起血液系统高粘倾向和血小板功能与形态异常(血小板聚集增加与超微结构改变);另一方面外周各交感特异性通路调节功能紊乱引起心、血管功能的改变(心肌电活动的异常),尤其是外周阻力血管运动功能的紊乱引起微循环的严重障碍(甲皱微循环及气滞血瘀局部微循环障碍)。(3)气滞引起的基础层次的变化发生在细胞水平和分子水平上。由于血小板、血流及血管功能的改变,加之上述各综合因素直接或间接引起血管内皮细胞的改变(形态损伤、PGI₂分泌减少、LPO增多),继而产生血管活性物质PGI₂—TXA₂及cAMP—cGMP的平衡失调,构成气滞病理变化过程的最后环节。此外,由交感肾上腺系统分泌水平的异常等引起免疫调节紊乱(细胞免疫功能降低),也可能成为气滞病理变化过程的强化因素。

“血瘀”是在上述气滞病理变化过程三个层次的综合影响下最后造成血液有形成分的粘凝聚状态,或出现高脂浑浊血液或渗出出血等病理特征。

以上是根据我们的研究结果提出的关于“肝郁气滞血瘀”的初步理论设想。当然气滞血瘀的机理是多方面的,机体各个水平的具体病理过程也是极为复杂的,还有待继续深入研究。

百部合剂加减治疗顿咳50例临床体会

南通市中医院 郭 惠 沈安明

百部合剂是南通市中医院名老中医蒋仰三的经验方。我们运用该方加减治疗小儿百日咳,效果显著,现介绍如下:

临床资料:本组50例,年龄1个月~4岁,病程1周~两个月。全部病例就诊时已基本进入痉咳期。根据临床表现,辨证均为痰热型。

治疗方法:无论百日咳初咳期、痉咳期和恢复期,均可以百部合剂化裁。药物组成:麻黄、天竺子、百部、葶苈子、甘草、芦根。有汗者用炙麻黄,无汗者用细麻黄。随症加减:痰多酌加瓜蒌皮、紫菀、海蛤壳、黛紫壳、天胡荽;咳甚呕吐属痰热者加姜竹茹,属寒痰加陈皮、旋复花;痉咳明显酌加广地龙、炙蜈

蚣;伴咯血或衄血者加茅根、白及。

疗效:50例患者经服药3剂后,痉咳基本消失,一般遗留下轻度咳嗽,纳差、神萎等症状,经对症3~5剂调理后均消失。

注意事项:(1)如患儿就诊时尚有表证,则不宜多用降气镇咳之品,以免邪郁遏变,又因上焦如羽,非轻不举,如用重剂反而坏事,故用药以轻灵为贵。(2)顿咳多因顽痰阻于肺络所致,而痰由湿化,湿由脾胃运化不及所生,故治疗上应顾护脾胃,不可过用苦寒之品。(3)痰为阴邪,得温则化,因此,辨证时虽属痰热,亦不宜过早、过多使用寒凉之品,以防凉遏而致痰邪深伏。