

试论冠心病心阳虚证血小板功能变化的病理机制

曹洪欣¹ 张明雪²

主题词 冠状动脉疾病/血液 心阳虚/血液 血小板/病理学

我们根据中医理论和现代冠心病发病特点,采取高脂饮食、脑垂体后叶素(Pit)皮下注射及寒冷刺激的造模方法,建立了冠心病心阳虚证大鼠模型。同时运用彩色多普勒、心电图和放射免疫、生化、电镜等检测技术,分析验证模型的成功建立,并从细胞及分子水平观察血小板形态及功能变化,以了解血小板激活前及活化状态与冠心病心阳虚证病情进展、转归的相关性,为揭示心阳虚证证候实质提供较为准确的客观指标^[1]。

1 阳虚生痰,血运不畅与血小板活化呈正相关

中医理论认为,人体的津液、血液等有形液态物质的运输、布散、排泄,依靠阳气的温煦、推动。临床冠心病患者多因寒邪伤阳或素体阳气不足,则温运、蒸腾气化津液的功能减退,易致水湿内停,加之平素嗜食膏粱厚味,每易酿湿生痰,痰饮阻滞脉道,妨碍血液正常运行,使血行迟缓而致血瘀。若痰瘀互结,痹阻心脏脉络则出现心胸憋闷而痛,痛引肩背内臂,时发时止。临床观察证实,冠心病患者多伴有畏寒肢冷,形体肥胖,舌紫瘀斑等阳虚痰盛、血运不畅的症状和体征。我们对冠心病心阳虚证大鼠采用的造模方法之一是喂食高脂饮食,意在升高大鼠血脂,形成高脂血症。高脂血症可损害内皮细胞。因为脂质与内皮的相互作用使内皮通透性增高,当血浆脂质升高,主要是低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及修饰 LDL-C 增高,可使血管内皮形成轻度损伤,使脂质易进入内皮。在血流呈低剪切力部位,如在中等和大血管的分叉处,血流呈旋涡状,由于血流较慢,并有逆流,血浆脂质和内皮接触的时间较长,脂质易通过内皮,可能从细胞间进入内皮下。脂质进入内皮后,又对内皮有活化作用,活化的内皮可促进活性氧的生成,活性氧的代表是 O_2^- ,后者又可使脂质氧化,形成氧化 LDL 或修饰的 LDL,氧化 LDL 对细胞有毒性作用,可损伤内皮细胞,进一步使内皮功能发生改变^[2]。现代研究认为,血脂升高是“痰”、“瘀”的微观表

现。卞慧敏等给予大鼠高脂饮食造型后,全血比粘度、血浆比粘度及血沉均明显增高,提示血脂水平增高后,血液粘稠度增加,流动性能恶化,成为“瘀滞”的原因之一^[3]。造模方法之二是皮下大剂量注射 Pit,诱发冠脉痉挛,心肌缺血。大鼠皮下注射 Pit 后约 15 分钟出现鼓颌战栗,蜷卧扎堆,外观皮毛竖立,周身瑟瑟抖动,继之瘫软乏力,卧之不起,体温下降。而体温下降可引起血管内皮细胞损伤,促发血液在血管内凝固,使血小板等积聚^[4]。此外,Pit 诱发的冠状动脉痉挛,由于血液动力学的改变,增加了血小板与内皮接触,使内皮细胞受损,内皮下胶原、VW 因子暴露,后者可特异性吸引血小板牢固地粘附于血管内皮表面,引起血小板聚集^[5]。其中,血小板功能变化最明显的是 TXA_2 - PGI_2 系统。 TXA_2 的增加不但能通过失屏障的内皮协同 5-HT 效应使冠脉收缩;又可减弱内皮依赖性舒血管作用,加速血小板粘附、聚集及血小板功能的异常。造模方法之三是每日冰柜冷藏 2 小时,旨在模拟寒邪,损伤阳气。因寒性凝滞,寒邪收引,使脉道拘挛急,气血运行不畅,血流迟缓,渐成瘀滞。古代文献大多强调胸痹心痛是寒邪所致,即所谓“大寒触犯心君”。有实验表明,冻结性冷损伤的最初反应发生在血管内皮细胞(VEC),由此使血管基底膜暴露,可引起血小板附着、凝聚等连锁反应^[6]。后两种造模方法,比较符合中医病因学中寒邪伤阳的病理特征和临床表现。本实验通过上述造模方法,损伤阳气,滋生痰浊,寒凝血脉,血运不畅。从而形成高脂血症、冠状动脉痉挛、心肌缺血的病理结果。其中高脂血症、冠脉痉挛和低温刺激可损害内皮细胞,一旦损害内皮细胞的完整性,可通过以下机理使血小板活性增强:(1)受损内皮细胞释放纤维蛋白溶解酶原活化素的能力下降,以致有多聚纤维蛋白的形成,后者粘附于内皮细胞,有利于血小板的粘附和聚集;(2)受损内皮细胞与凝血酶结合,可激活血小板;(3)内皮细胞受损,主动摄取 PGG_2 、 PGH_2 等能力下降,而且 PGI_2 合成酶受抑制,致使 PGI_2 合成减少,抗血小板粘附、聚集的能力下降;(4)内皮细胞表面糖萼带负电荷,内皮细胞受损,表面电荷改变,有利于血小板粘附;(5) α_2 -巨球蛋白能抑制血小板和凝血因子的激活,内皮细胞受损时产生 α_2 -巨球蛋白的能力下降,易使血小板粘附以及凝血酶和纤维蛋白在内皮下滞留;(6)内皮细胞受

基金项目:黑龙江省“95”攻关项目(G96C13-3-1)

1 黑龙江中医药大学,哈尔滨市动力区和平路 14 号(150040)

2 辽宁中医学院

收稿日期:2002-10-16

损,使内皮下胶原暴露,其分子空间结构有利于血小板粘附并促进血小板聚集^[7]。由此可见,阳虚痰盛的高脂血症,Pit 注射使冠脉痉挛、血流动力学改变和寒冷刺激均可损伤内皮细胞而激活血小板,同时因寒性凝滞、收引,可使血行迟缓而易于血小板的粘附、聚集。因此,可以认为阳虚痰盛,血运不畅是血小板活化的始动因素。

2 阳虚血瘀证与血小板功能及形态变化关系密切

2.1 血瘀证与血小板功能变化:血瘀证是微循环紊乱、血液流变学和血液动力学异常。微循环类似中医经络学说中的孙络,具有运行气血,输精排浊的作用。目前,微循环研究常作为“血瘀”的病理生理指标。阳虚时机体功能减退,影响到整个气血的病理变化。有实验表明,当阳气虚损到一定程度时,微循环的血流不仅迟缓,甚至出现停滞状态,即在阳虚的基础上出现“血瘀”的表现,说明阳虚和“血瘀”之间有其内在的病理生理联系^[8]。实验观察发现,心阳虚不仅血流缓慢,甚至停滞,而且血色紫暗,视野模糊,红细胞聚集明显,管襻多表现瘀张,血流速度缓慢,管襻周围有渗出。血瘀证微循环血管周围有渗出及出血,这与中医“离经之血为瘀”的理论相一致,微循环出现血流变慢、粒线流、红细胞聚集印证中医“血脉瘀阻不行”的病理机制。而气虚血瘀证的微循环障碍更加严重,这可能是由于气虚导致血瘀的重要因素之一,即“气行则血行”这一生理调控发生了障碍。微循环障碍时有不同程度的血流速度减慢、血细胞聚集、血液灌流量减少,从而引起局部组织的缺氧、酸中毒、组织液渗出、出血以及血液凝固性增高,甚至微血栓形成。血液凝固性增加等因素可致血小板激活,释放出大量的 TXA_2 ,从而使 T/K 值增高;微循环障碍时的缺氧、酸中毒、组织胺释放增加均能使血管内皮细胞损伤,内膜合成 PGI_2 减少,同时,内皮细胞损伤可激活血小板。这是微循环障碍时 TXA_2 - PGI_2 平衡失调的表现。我们在实验中观察到,模型组大鼠 TXA_2 含量明显增高, PGI_2 含量下降显著($P<0.01$),说明心阳不足,运血无力所致的阳虚血瘀证,因其微循环障碍,损伤内皮细胞,激活血小板,出现血小板功能变化。此外,血液粘滞性和血细胞聚集性是共同表现血液流变性概念之一,血液粘滞性升高至一定值(症状阈)即可产生高粘综合征的一系列症状:即高血压、冠心病、动脉硬化、心脑血管堵塞等病^[9]。有人对阳虚证血液流变学观察发现:阳虚证全血粘度、血浆粘度及红细胞压积增高,表明全血浓度、粘度增大,血液粘稠性增强,血流阻力增加,血流缓慢甚至出现粘聚状态(血瘀)^[10],而血瘀组的红细胞聚集能力强,红细胞的可变

性差,血流缓慢,血行瘀滞^[11]。由于红细胞变形性能减退意味着稳定性下降,红细胞溶解释放的二磷酸腺苷(ADP)引起血小板活化,同时,因红细胞变形性减退导致高剪切率下表现粘度升高。粘性力的增加,必将损伤高剪切率区域的主动脉或冠状动脉内皮细胞^[12],内皮细胞的损伤,可活化血小板。因血粘度增高,血流缓慢,在血流切变力较低条件下,血小板可依赖于血小板膜糖蛋白(GP)Ⅱb/Ⅲa 和血浆纤维蛋白原,易于发生释放、聚集反应。由此可见,血瘀证时,血液处于高凝状态。而高凝状态系指体内血凝性增高现象,它的产生是由于凝血因子和血小板数量过多或高活性,与血小板功能和纤溶系统状态密切相关^[13]。当血液高凝时,血小板处于高活化状态,反映血小板功能亢进的各项指标均可升高。例如 GMP-140 是反映血小板活化能力、聚集程度的指标,临床研究中,血瘀证患者的血浆 GMP-140 含量明显高于非血瘀证患者,且在不同病种的血瘀证中都有这一共同改变,说明 GMP-140 的升高主要反映了不同病种所共同存在的血瘀证病理生理改变,比较敏感地反映血瘀证本质。

2.2 血瘀证与血小板形态变化:血小板的正常功能对于维持“血脉流通”是十分重要的。冠心病阳虚血瘀证中,阳气不足,心功减退,无力鼓动血行,血流迟缓,使血小板易于粘附激活、发生聚集,这是“内结为瘀”的形态学基础。电镜下观察冠心病患者随着血瘀程度加重,血小板更容易激活,血小板粘附性增强,血细胞仪分析平均血小板体积(MPV)增高,血小板分布宽度(PDW)也升高,说明冠心病血瘀证患者血小板聚集力增强,体积较大的血小板数量增多。我们在实验中观察发现,模型组大鼠 MPV 和 PDW 值升高,电镜下血小板变形、增大,粘附性强,血小板之间界限不清,伸出长的伪足,与以往学者观察结果相吻合,证明冠心病血瘀证可出现血小板形态变化。

3 阳虚痰瘀是冠心病发生的内在因素

冠心病发病的病理基础是心脏阳气不足,即心功能减退,无力鼓动血液运行,而致血行缓慢,渐致瘀血;阳气虚,津液不化亦可聚湿成痰,则瘀血、痰浊痹阻心阳。诚如邓铁涛所论,冠心病以心阳虚为主,标实乃是痰浊、瘀血。

3.1 痰浊阻络与血小板功能异常促发动脉硬化:有研究发现,痰浊型冠心病主要是血清甘油三酯(TG)、LDL-C 含量明显增高。动脉粥样硬化发生发展的生化基础之一是血脂代谢紊乱,与血清脂蛋白动态平衡失调密切相关,中医认为,与“痰”密切相关,现代医学认为,胆固醇类脂质过多,可沉积在血管壁内膜下形成动

脉粥样硬化。即高脂血症作为冠心病的一种危险因素,主要在于氧化修饰 LDL-C 对内皮细胞的损伤作用。血管内皮细胞受损,血小板、单核细胞在局部粘附聚集,并释放出多种细胞因子,其中血小板衍生生长因子(PDGF)和内皮衍生生长因子(EDGF)均可引起平滑肌细胞纤维细胞增生,它们具有趋化作用,使平滑肌由中层向内膜迁移使管壁增厚。内皮损伤破坏了血浆内脂蛋白渗入的防线,管壁的吞噬细胞和平滑肌细胞的 LDL-C 受体数目增加,吞饮了循环内的脂质,形成了泡沫细胞,脂质过多,逸出细胞外,泡沫细胞和逸出的脂质在病灶处沉着,成为粥样斑块,平滑肌细胞和纤维母细胞能合成和分泌纤维组织成分,如胶原、弹力素、蛋白粘多糖及糖蛋白。这些物质和脂质包围在一起形成了粥样硬化斑块,近几年来发现在动脉粥样硬化病变的各个环节中,均可测出 PDGF,而人血清中使动脉平滑肌增生的因子,2/3 由血小板产生,所以血管内皮的损伤是动脉粥样硬化发病的始动环节,血液凝固性亢进,血栓形成,内皮修复异常,从而导致斑块形成,结果反过来又促进凝血亢进,两者相互作用是动脉粥样硬化形成发展的过程,血小板在其中起着重要作用,因此,血小板过度活动可视为发生粥样硬化的关键性起始事件^[15]。

3.2 血行瘀滞与血小板功能异常导致血栓形成:目前多数学者认为,冠心病的主要发病机理,是在内皮细胞损伤基础上血小板功能亢进、血液凝固性增高和纤溶能力降低,造成动脉狭窄、痉挛和血栓形成。血瘀证已有血小板高反应性的高凝状态,血小板聚集及释放功能亢进较严重,故血瘀证可能以体内微血栓形成为主要病理改变,造成微血管中血行不畅,脉络瘀阻^[16]。近年研究表明,冠心病血瘀型冠脉明显狭窄,内皮细胞损伤严重,内皮下层、中层胶原纤维裸露,从而激活凝血系统。有结果表明,冠心病血瘀型血浆抗凝血酶Ⅲ活性(ATⅢ-A)、抗凝血酸Ⅲ抗原(ATⅢ-Ag)显著降低可能是由于体内凝血系统激活,凝血因子大量生成,ATⅢ因与其结合而导致其血中浓度明显下降。有研究表明,冠心病血瘀组 ET(内皮素)含量明显增高,ET 的过度分泌加剧了血小板的激活,导致 TXA₂/PGI₂ 的比较失调,即 TXB₂/6-keto-PGF₁ 比值升高。我们的实验结果证明,血小板功能及形态变化在冠心病发生和发展中起着重要作用,如冠心病心阳虚证大鼠血脂增高和光镜下观察主动脉壁有附壁血栓等,符合痰浊、瘀血的病变特点。彩色多普勒 E/A 峰值<1,大鼠心脏重量增加,镜下出现心肌纤维断裂、水肿、溶解性坏死、波浪状改变,肺水肿,肝淤血,胸腔及心包积液等反映心功

能减退至衰竭,背温下降,蜷缩扎堆,尾凉淡白等畏寒体征均说明心阳不足,阳虚为本。同时,血小板功能及形态变化与上述指征呈正相关。如模型组大鼠血小板聚集力增强,GMP-140 含量、GPⅡb/Ⅲa 分子数、VWF 浓度、TXA₂ 含量均升高,MPV、PDW 值增大,PGI₂ 含量降低,电镜下血小板易于变形,糖萼增厚、释放内容物,伸出伪足等,提示血小板处于高活化状态,从而佐证冠心病血小板功能亢进的病机特征是阳虚为本,痰瘀为标,易致动脉硬化和形成血栓。

综上所述,冠心病心阳虚证血小板功能处于高活化状态,说明冠心病心阳虚证的病理基础是血液处于高粘、高凝、高聚、高浓状态,揭示了冠心病心阳虚证的证候实质是寒凝血瘀,其微观化表现是血小板聚集率增高,功能亢进。因此,我们认为,将血小板功能及形态变化作为冠心病心阳虚证的客观指标,可以为临床辨证微观化,提供科学准确的量化指标。

参考文献

- 1 张明雪,曹洪欣,姜楠,等.温心胶囊对缺血性冠心病心阳虚证大鼠血小板功能及形态变化的影响.中医杂志,2002,43(9):697-698.
- 2 邵耕主编.现代冠心病.北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社,1994:41.
- 3 卞慧敏,周建英.补阳还五汤对大鼠高脂血症动物模型作用的实验研究.中国中药杂志,1995,20(11):685-687.
- 4 郑小伟.阳虚血瘀证血小板减少动物模型的实验研究.成都中医药大学学报,1993,16(4):43-45.
- 5 景在平.遗传性假血友病因子在动脉硬化中的作用.中华实验外科杂志,1995,12(1):15-16.
- 6 颜培华,李凤芝,张是敬.冻伤对大鼠血小板聚集率的影响.解放军医学杂志,1995,13(5):374-375.
- 7 张象贤.血小板在冠心病发生中的作用.国外医学,1984,1(1):39-45.
- 8 丁钰熊,李行能,徐建中,等.类阳虚动物模型的微循环观察.上海中医药杂志,1984,(2):45-46.
- 9 黄顺龄,丁倩.降粘颗粒对高粘血症不同切变率下血液粘滞性的变化.时珍国药研究,1996,7(4):213-214.
- 10 李学玉,张子贵.中医阳虚证血液流变学观察.微循环技术杂志,1996,(2):103,65.
- 11 易宇明.冠心病气虚型与血瘀型部分实验指标分析.中国中西医结合杂志,1995,15(3):188.
- 12 钱学贤,戴玉华,孔华宇.现代心血管病学.北京:人民军医出版社,1999:27.
- 13 陈在嘉,徐义枢,孔华宇.临床冠心病.北京:人民军医出版社,1998:381.
- 14 过鑫昌,丁怀翌,戚文航.冠心病中医辨证分型与前列腺、血小板功能、蛋白抗原的关系.中西医结合杂志,1991,11(5):263.
- 15 杨淑贞.血小板功能在冠状动脉疾病中作用的当今观点.国外医学心血管病分册,1986,(1):16,19.
- 16 贺敬波,兰军,丘瑞香.内皮素、降钙素基因相关肽与冠心病中医辨证的关系.实用中西医结合杂志,1998,11(7):581.