

·理论探讨·

血管生成的中医理论初探

张三印^{1,2} 陈 钢¹ 黄秀深¹ 陈士林^{2,3}

(1. 成都中医药大学基础医学院, 四川省成都市十二桥路37号, 610075; 2. 香港理工大学
深圳研究院现代中药研究所; 3. 中国医学科学院中国协和医科大学药用植物研究所)

[摘 要] 血管生成是当前生物医药领域的研究热点, 通过对血管生成的概念和研究现状的回顾, 以及对血管生成与中医络脉理论的相关性的探讨, 初步提出了“络脉生成”理论, 以期在此理论的指导下, 充分挖掘中医药治疗血管生成相关疾病的优势和潜能。

[关键词] 血管生成; 中医药; 生物学

肿瘤和冠心病是严重威胁人类健康的常见疾病, 其发病率和死亡率在一些发达国家及我国主要大城市均居榜首。在2001年的调查研究表明, 在美国, 心血管病死亡人数占有所有死亡人数的38.5%, 其中冠心病死亡占24.1%。在2000年, 世界范围内因癌症死亡人数达到700万, 相当于总死亡人数的13%, 同时新增加的癌症病例有大约1000万, 估计到2020年, 癌症死亡人数将增加50%, 达到1500万人。肿瘤和冠心病的高发病率和死亡率非常需要新的治疗方法和药物战胜这两种疾病, 然而, 大部分现有的抗肿瘤药物和治疗冠心病的药物都有严重的副作用, 因此, 寻找一种疗效确切、安全、副作用小的治疗方法和药物是当务之急。

1 血管生成的概念及研究现状

肿瘤的转移是肿瘤细胞沿淋巴管和血管, 随血液循环, 浸润其他正常组织和器官的过程。肿瘤转移需要新的血管网的形成, 血管生成指机体生长发育过程中或肿瘤、创伤、缺血、缺氧及炎症反应时, 由原已存在的毛细血管通过出芽或内填形成新的毛细血管网的过程^[1]; 在胚胎时期, 血管形成主要通过血管发生机制不断生成新血管, 为不断生长的器官提供必须的营养物质。出生以后, 通过血管生成的方式生成血管以适应器官的生长, 但是, 成年以后, 血管的生长一般保持静止状态, 血管生成仅仅发生在女性周期性的卵巢和怀孕期的胎盘。然而内皮细胞在病理性的刺激下保持显著的分裂的能力, 例如血管内皮细胞在缺氧条件下或淋巴管内皮细胞在炎症刺激下都有很强的分裂能力, 在伤口愈合和修复过程中, 血管淋巴管生成被激活。但是在许多情况下, 由于刺激超过范围, 使得刺激因子和抑制因子的平衡被打破, 导致了血管生成或淋巴管生成失衡, 在恶性肿瘤、视网膜病变和炎症等情况下, 血管

和淋巴管的生成过多, 同时还包括哮喘、糖尿病、动脉硬化、子宫内膜异位症、AIDS 以及自身免疫性疾病等。而在其他的一些疾病, 如缺血性心脏病、中风等血管生成又不足, 导致内皮细胞功能紊乱, 血管畸形或衰退, 从而抑制新的血管形成, 影响伤口的愈合和疾病的恢复。现在的研究表明, 血管生成已经牵涉到70多种疾病, 这个数字还在不断地增加^[2], 被誉为血管生成之父的美国哈佛大学的 Folkman 的研究证实, 抑制血管新生可抑制肿瘤生长, 而促进血管新生有利于心肌缺血的治疗^[3]。

自从 Folkman 提出血管生成概念后, 血管生成成为了研究热点, 在过去几十年中, 人们一直在努力地研究促进缺血性疾病血管生成和抑制癌症、视网膜病变、关节和皮肤病变等血管生成的方法。在促血管生成方面, 人们发现, 许多血管生成因子在各种心肌缺血和肢体缺血模型中都产生促血管作用^[4]。在这些临床前实验的基础上, 几种血管生成因子(VEGF-A, VEGF-C, FGF-1, FGF-2 and FGF-4) 已经在缺血性心脏病和缺血性肢体病的患者体内进行了临床实验, 虽然在小样本、开放性临床实验中产生了可喜的结果, 但是最近 Simons 的研究结果显示, 促进血管生成的 VEGF、FGF 在大样本、双盲临床实验中没有达到预期的结果^[5~7]。在抑制血管生成方面, 血管生成虽然不能直接产生肿瘤, 但是可以促进肿瘤的生长和转移, 而肿瘤细胞, 内皮细胞在基因型上非常稳定, 不容易对抗血管生成产生耐药性和抗药性, 因此, 抑制血管生成被认为是一种理想的抗肿瘤途径。

2 络病学说与血管生成的相关性

络病学说是中医基本理论中的一个重要内容, 该学说认为, 凡久病、久痛诸症, 多因络脉瘀滞而引起, 络脉是气血会聚之处, 具有贯通营卫、环流经气、渗透气血、互化津血的生理功能, 是沟通内外的桥梁; 络病的

病理机制总为瘀、虚、痰、毒,即络是内外之邪侵袭的通路与途径,邪气犯络,导致络中气机瘀滞,血行不畅,络脉失养,津凝痰结,络毒蕴结等病理变化,络脉为疾病传变的中心环节^[8]。中医的络脉虽然不能与现代医学之血管、血液划等号,但较之其他脏腑组织有更大的相关性,络病病位也终将归于血分,因此,中医络脉理论与血管新生之间的相关性值得我们来探索。

结构基础相关:从生物学的角度上看,络脉系统的结构基础不应是独立于现代医学生物学解剖结构之外的未知体系,现代医学生物学结构基础同样也是中医络脉的生物学基础^[9],络脉的载体,不应仅仅局限于相互功能协作的器官、组织构成的局部功能实体,而是深入于细胞、亚细胞单位、蛋白质、基因等功能实体,这与中医整体观和辨证论治的思想是吻合的。如《灵枢·经脉》云:“经脉十二者,伏行于分肉之间,深而不见;……诸脉之浮而常见者,皆络脉也。”“诸络脉皆不能经大节之间,必行绝道而出,入复合于皮中,其会皆见于外。”络脉的循行沿经布散,纵横交错,从大到小,呈树状、网状,广泛分布于脏腑组织之间,形成一个满布全身内外的网络系统,弥补了经脉线性分布的不足,是脏腑内外整体协调联系的重要结构。络脉与微血管虽有不同,但在内涵上有相当密切的关系,络脉血络的分级与微血管的描述也大体有很多类似之处^[10]。血管生成是微血管通过出芽等方式形成新的微血管的过程,因此,两者的结构基础基本上是相同的。

功能相关:络脉生理与营卫气化密切相关,络脉中的血气在循行过程中流注不已,脉外津液与脉内之血处于不断的交换过程,这一过程是通过营卫气化而实现的。同时络脉又具有渗灌血气,营阴阳以“濡筋骨,利关节”的功能,所以经脉之“所以行血气,营阴阳”,“内灌脏腑,外濡腠理”,主要是通过络脉来实现的。各种络脉组成的络系统是在人体营卫、气血、津液等各种营养物质代谢中起着重要作用的环节,它和人体的五脏六腑、经脉、腠理、肢节等结构有机地联系在一起,成为不可分割的一体,在保障人体正常的生理功能和防御外邪侵入上发挥着重要的作用,这与微循环是人体物质交换的场所相吻合,新生血管能为周围细胞提供能量和充足的氧,也与络脉的功能相符合。

病因相关:络病的病因主要因外感疫疠之邪,七情所伤、痰浊、饮邪、瘀血阻络等引起,经久不愈,邪气入络,气滞、血瘀和痰浊在络脉之间相互影响形成络病。叶天士《临证指南医案》中提出的“经主气,络主血”、“初为气结在经,久则血伤入络”是“久病入络”的主要理论依据。现代医学与血管生成有关的疾病如肿瘤、缺

血性疾病、视网膜病变、风湿性关节炎等大多都是缠绵不愈的慢性疾病,与络病“久病入络”的病因相一致。

病机相关:“络病”则是指络脉受邪,或受传变,影响其输布气血津液,濡养四肢百骸、脏腑器官等正常之生理功能,酿生诸种疾病。早在《灵枢》、《素问》中即有“血络”、“结络”、“盛络”、“横络”、“虚络”等络脉病理生理变化的记载,“络病”的主要病机特点主要在于络脉阻滞、络脉空虚、络脉损伤、络毒蕴结4种^[11],最近又有学者提出了“络道亢变”等概念^[12,13],即枝节脉络之体(络体)、络脉的脉道增生无制,亢变为害所呈现的多种形质变化,以及导致此种变化的络脉内环境生克制化功能紊乱的状态,盖邪气侵袭,正邪交争,络脉环境失稳,生克制化的正常调节功能受到破坏,从而络道亢进而为变,增生无制,“胜则亢,亢则害”,这是络脉系统理论在当代的一个重要的发展,使络病的病因病机进一步完善。血管生成相关疾病主要是血管生成亢进的肿瘤、类风湿性疾病和血管生成不足的缺血性疾病等,这与中医络病的络脉亢进和络脉虚滞等理论相一致,阐发了多种疾病过程中血管生成等病理生理机制的中医病机特点。

3 “络脉生成”理论的初步提出

中医学与现代医学对疾病的认识有着高度的一致性,络脉理论和血管生成理论也有高度的统一性,因此,我们初步提出了“络脉生成”的概念,在生理状况下,络脉生成是一个动态平衡的过程,是络脉系统不断完善的过程,以达到贯通营卫、环流经气、输布气血津液,濡养四肢百骸、脏腑器官的目的。络脉生成包含了血管生成但又超过了血管生成的范畴。病理性络脉生成是由于各种原因如外感六淫、跌扑金伤,或由内伤七情、饥饱劳倦等因素引起,引起络脉郁(瘀)滞,伴有瘀血、痰、湿、毒等病邪的积聚,一方面致络中气机郁滞,血行不畅,或津凝痰结,阻碍络道,或络中气血不足,络脉失充,均可影响络中气血的运行及津液的输布,从而使四肢百骸、脏腑器官失养,造成络脉生成不足,如缺血性疾病;另一方面,由于瘀血、痰浊、湿毒等诸邪长期互结于络道,致使络道恣行,增生无制,亢而为变,成为络脉生成亢进,如肿瘤、类风湿性关节炎等。邪阻络脉是络病久发难愈的根本原因,因此,通畅络脉是络病的治疗总则,在此基础上,要强调矫正病理,对于络脉生成亢进的,我们要在通络的基础上,抑制络脉亢进,而对于络脉生成不足的病变,应该在通络的基础上,促进络脉的生成。络病是以络脉为载体的,在生理状况下,络脉生成是人体正常生长发育的必要组成部分,在病理状况下,络脉生成是络病的一个病理过程,因此,适

当的干预络脉生成的病理过程,是治疗络病的重要方法。

4 存在问题和展望

络脉生成是我们在分析了血管生成与络脉相关性的基础上初步提出的概念,还有很多不完善的地方,进一步需从中医整体观念出发,运用现代医学的蛋白组学、基因组学等分子生物学方法,从器官、组织、细胞、分子水平,分析络脉的结构、功能、络脉生成的生理病理过程以及与血管生成的相关性。近年来,已经充分显示了天然产物在发现新的血管生成调节剂方面的潜能,而现在估计在现知的25000多种植物中仅仅有5%~15%的物种系统研究了其生物活性^[14],加上海洋类和微生物类天然产物,还有非常多的丰富资源需要研究,因此,我们希望能在络脉生成理论的指导下,充分挖掘出中医药治疗血管生成相关疾病的巨大优势和潜能。

参考文献

- [1] Risau W. Mechanism of angiogenesis. Nature, 1997, 386 (6626): 671~674.
- [2] Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine. Nature, 2005, 438(7070): 932~936.
- [3] Losordo DW, Vale PR, Isner JM. Gene therapy for myocardial angiogenesis. Am Heart J, 1999, 138(2 Pt 2): s132~s141.
- [4] Ferrara N, Alitalo K. Clinical applications of angiogenic growth factors and their inhibitors. Nature Med, 1999, 5

(12): 1359~1364.

- [5] Lederman RJ, Mendelsohn FO, Anderson RD, et al. Therapeutic angiogenesis with recombinant fibroblast growth factor-2 for intermittent claudication (the TRAFFIC study): a randomised trial. Lancet, 2002, 359(9323): 2053~2058.
- [6] Henry TD, Annex BH, Mckendall GR, et al. The VIVA trial: Vascular endothelial growth factor in ischemia for Vascular Angiogenesis. Circulation, 2003, 107(10): 1359~1365.
- [7] Simons M. Angiogenesis: where do we stand now? Circulation, 2005, 111(12): 1556~1566.
- [8] 李岩, 赵雁, 黄启福, 等. 中医络病的现代认识. 北京中医药大学学报, 2002, 25(3): 1~5.
- [9] 王永炎, 杨启福, 杨宝琴. 络脉病与病络. 北京中医药大学学报 2003; 24(4): 1~2.
- [10] 史常永. 络病论与微循环. 中国医药学报, 1992, 7(5): 267~270.
- [11] 谭达全, 邓冰湘. 论络病. 中医药学刊, 2005, 23(7): 1237~1239.
- [12] 李梢, 王永炎. 类风湿性关节炎从“络”辨治的理论体系初探. 中医杂志, 2002, 43(2): 85~88.
- [13] 李梢, 杨宝琴, 王永炎. 新病入络及其证治. 北京中医药大学学报, 2004, 21(1): 7~10.
- [14] Newman DJ, Cragg GM, Holbeck S, et al. Natural products and derivatives as leads to cell cycle pathway targets in cancer chemotherapy. Curr Cancer Drug Targets, 2002, 2(4): 279~308.

(收稿日期: 2006-10-11)





煎药机

以旧换新

活动时间: 2007年1月1日——12月31日
活动规则: 请致电东华原公司获取详情

- 国内煎药机行业的领军品牌
- 完善的产品营销体系
- 坚实的售后服务保障
- 低投入、高回报
- 稳定增长的用户群体

北京东华原医疗设备有限公司
电话: 010-89718013
传真: 010-89718021
地址: 北京市昌平科技园区振超路1号
邮编: 102200
网址: www.donghuagroup.com
全国免费垂询热线: 800-810-0359







1+1型电煎常压循环一体机

电动挤压煎药机

2+1电煎密闭组合机



中医中药中国行公益事业杰出贡献奖
中医中药中国行特约赞助单位