

• 理论探讨 •

论络病理论与心脑血管疾病的相关性

王 昀 季 蓓 王 瑛

(同济大学附属第十人民医院, 上海市闸北区延长中路 301 号, 200072)

[摘 要] 中医对心脑血管疾病的防治当以络病理论为切入点, 研究表明, 该理论对急性冠脉综合征、冠脉介入后再狭窄、中风、高血压病、颈动脉粥样硬化斑块形成、血管新生、冠心病危险因子的防治有良好的应用前景。

[关键词] 络病理论; 心脑血管疾病; 相关性

络病是指因各种因素致络中营卫气血津液运行、输布及渗化失常, 出现络脉瘀滞、痹阻不通的一类病证。络病学说是研究络病发生发展及诊断治疗规律的应用理论。早在春秋战国时期的《黄帝内经》中就论述了络脉的分布、生理及病理。汉代张仲景《伤寒杂病论》创制辛温通络、虫药通络治疗方药, 如大黄廑虫丸、旋覆花汤、鳖甲煎丸等。清代叶天士发展了络病学说, 提出“络以辛为泄”、“久病入络”、“久痛入络”, 并广泛运用于疼痛、卒中、积、痹证等病证的治疗。

络者, 络脉也, 有广义和狭义之分。广义的络脉泛指各类络脉, 如网络状, 无处不在, 包括别络、络脉、浮络和孙络等。狭义之络脉, 即由十五别络分出而网络全身的分支。络脉是经络系统的分支, 包括十五别络、孙络、浮络和血络等内容, 具有贯通表里上下、环流气血津液、渗灌脏腑组织等生理功能。络病者, 即言邪入十五别络、孙络、浮络而发生的病变, 络中气血运行及津液输布失常, 致使络失通畅或渗灌失常, 导致瘀血滞络即病络, 继而形成络病。由于络病的发生是以络脉为载体, 故易找到与现代医学的结合点, 为以现代科学技术和实验数学语言来阐述络病学说的科学内涵提供了可能。近年来, 学者对络病理论又进行了深入的研究和总结, 拓宽了络病理论防治疾病的思路。

1 用络病理论指导急性冠脉综合征(ACS) 的防治

ACS 患者粥样硬化的冠状动脉极易发生痉挛而导致心血管事件的发生。胸痹、心痛、真心痛以往多认为因心脉瘀阻所致, 但也可由心之络脉绌急而发, 这与现代医学的“冠状动脉痉挛学说”吻合。心络绌急理论与现代医学冠脉痉挛是相符的, 从临床表现看, ACS 符合中医络病的特点。

相关实验研究证实, 中医络脉绌急与现代医学冠

状动脉痉挛、血管内皮功能紊乱之间有着密切的关系, 一氧化氮(NO) 降低、血管内皮素(ET) 升高可能是络脉绌急的病理基础之一, 从而为临床运用虫类搜风解痉通络药治疗 ACS 提供了理论依据。以往治疗胸痹、心痛、真心痛常强调活血化瘀等法, 而对以络脉绌急为主要病机的本类疾病常忽视使用搜风解痉通络之法。

从中医络病理论角度论治 ACS, 大致分为以下基本证型: 心络瘀阻、痰阻心络、心络绌急(包括寒凝气滞)、络虚不荣(心气虚乏、气阴两虚、心阳衰脱)。由于病位在络, 故通络是治疗大法, 主要有搜风解痉通络、活血化瘀通络、补虚养荣通络。药理与临床研究证实, 此类有通络之功的药物具有缓解冠状动脉痉挛、增加冠状动脉血流量、改善心肌代谢、改善左心室功能的作用, 能促进人体 NO 水平升高, ET 水平降低, 调节 TXA/PG 比值。在使用现代医学方法治疗 ACS 的同时配合中医辨证论治, 根据辨证适时选用药证相符的中药新制剂如通心络胶囊、稀蛭络达胶囊、复方丹参滴丸、麝香保心丸、速效救心丸、苏冰滴丸、参麦注射液、参附注射液、络泰粉针剂(三七总皂苷)、葛根素注射液等, 必能取得优于单纯西医或中医治疗的效果。虫、藤、风、辛香等中医通络解痉类药物的运用, 可缓解冠脉痉挛, 增加冠脉血流量, 改善心肌供血, 改善心功能, 抑制血小板聚集, 抑制血栓形成, 减少再梗死和死亡率, 减少重大心血管事件的发生。

2 以络病理论指导心脑血管疾病的治疗

以络病理论指导心脑血管疾病的治疗常用通络解痉活血法, 用虫、藤、风、辛香等药物。虫类药善走窜, 疏通经络阻滞, 既行气散结、活血化瘀, 还能祛风止痉而入络搜风, 解除动脉痉挛, 常用水蛭、全蝎、穿山甲、地龙、蝉蜕、僵蚕、土鳖虫、蜈蚣、蜂房等药物。辛则通, 善行气血通经络, 辛香走窜, 可开络通结化瘀, 可引诸药入络并透邪外达, 常用麝香、苏合香、檀香、降香、细辛、

香附等。风药性轻扬,具芳香之气,长于行郁散结,宣畅气机,利于血脉通畅,正如“善治血者,不治有形之血,而求之无形之气。”长于行气升阳解郁,疏通气机,调畅气血缓解心痛,风药可直接入血分治血,如川芎活血化瘀,蜈蚣、地龙、钩藤、乌梢蛇等有活血抗凝作用;桂枝“温中行血”(《本草从新》);刺蒺藜“主恶血”(《神农本草经》);荆芥“下瘀血”(《神农本草经》)。现代药理研究认为,麻黄、桂枝、细辛、白芷、前胡、桑叶、菊花、葛根等能扩张血管,改善心脑血管供血,辛香之品可以入络通血。藤类药善行经通络,《本草便读》曰:“凡藤蔓之属,皆可通经入络。”常用鸡血藤、络石藤、海风藤、忍冬藤、青风藤、雷公藤等药。在辨证治疗基础上,注重从络论治,解痉通络活血,达到治疗目的^[1]。

3 防治经皮腔内冠状动脉成形术(PTCA)后再狭窄

PTCA 后再狭窄的形成涉及即刻的血管弹性回缩、炎症反应和随后的平滑肌细胞增殖、细胞外基质大量合成、血管重塑、血栓形成等因素。中医学认为,冠心病属于“胸痹心痛”范畴,气虚血瘀是冠心病的病机关键。冠心病患者多为久病多病之中老年人,脏气亏虚,加上介入治疗时器械过度扩张这一外源性创伤,脉络受损,加之环境和情志刺激,饮食不节、劳逸不当、寒邪内侵等因素,导致气虚,血瘀、痰浊相互胶结,痹阻脉络而发为再狭窄。再狭窄病位在心之络脉,临床上 81% 的患者有久、虚、瘀、痰之胸痛、胸闷、气短、乏力、心悸、舌暗、脉涩的典型络脉瘀滞表现,再狭窄的主要病机是气虚络伤、瘀阻心络,故 PTCA 后再狭窄可归属于络病范畴。冠心病患者多脏腑功能衰退,年老体弱,正气日虚,脉络为气滞血瘀痹阻,经介入治疗,气血流畅,脉通瘀消,不同程度得以恢复。但仍有患者发生再狭窄,若严重的脏腑正气亏虚,血脉贯通不足以恢复脏腑功能,或由于机械过度扩张,外源性创伤治疗后,损伤络脉,阻碍气血运行,至脏腑虚损更甚,而再次形成血瘀、痰浊等病理产物,发为再狭窄。本虚标实为冠心病病机,PTCA 只是一种治标之法,脏腑虚损未纠正,在发病中起关键的作用,并决定再狭窄的演变。血在脉中运行不仅靠脏腑功能的协调平衡,亦赖于经络的完整。冠心病患者在 PTCA 治疗时,若络脉受损,即可引发络脉挛缩绌急,瘀血内停;甚则血溢脉外,瘀血阻滞,使津液输布失常,而生痰浊;或痰浊阻络,瘀滞气机,而血瘀形成。痰瘀日久,影响脏腑的功能,又可化生热毒,毒损络脉,使瘀血、痰浊、气滞之患加剧,久之,阻脉络,发为再狭窄。气虚、血瘀、痰阻是 PTCA 后再狭窄的病机关键,不同时期易兼夹热毒、出血、气滞、寒凝等不同病理改变,在以益气活血、化痰通络为治则的基础上,阻断再狭窄

的病机演变。

4 刺激血管新生预防缺血性心脑血管疾病发生

因缺血部位血流量减少使血管新生所需的生长因子浓度降低,无法建立内源性侧枝循环。血管新生的主要机制为缺血性疾病中侧枝循环的建立。缺血性血管疾患病变在于闭阻络脉、血行不畅,缺血性疾病与络脉病变密切相关,因血管新生可促进血管生成、重建及建立侧枝循环,从而达到防治缺血性心脑血管病及周围血管病之目的。

络脉损伤的物质基础是血管内皮细胞、平滑肌细胞本身的损伤,其一,内皮细胞功能受损,致氧化低密度脂蛋白、血浆中脂质与单核细胞进入并积聚于内皮下间隙,形成泡沫细胞,积聚为质脂核心,同时纤维帽因平滑肌细胞迁移到内膜并增殖形成,产生动脉粥样硬化,当发生斑块破裂致出血时,冠状动脉血流被血栓阻塞。另外,在损伤孙络等细小络脉的过程中,小动脉管壁的中层平滑肌细胞早期增生,使玻璃样物质沉积,致管壁逐渐增厚,管腔狭窄甚至闭塞。

内皮细胞分泌的很多因子在血管新生中起重要作用,其分泌的因子可单独或相互连成网络并多靶点的发挥作用,远端靶点结构或功能可因此网络中任何一种平衡的变化而改变,与络脉网络性、多层次性、广泛性的生理分布相一致。各细胞因子形成网络,相互制约、相互调节,参与机体免疫和炎症反应,并对机体凝血和纤溶系统的活性产生影响。血管新生中成纤维细胞生长因子为重要的因子,有较强的趋化及促增殖作用并作用于血管内皮细胞,络脉损伤的病理过程即血管内皮细胞、平滑肌细胞受损,破坏了细胞因子网络调节平衡机制。

5 高血压患者血管重塑

络病是以络脉阻滞为特征的一类疾病。高血压病多起病隐匿,病程较长,因正气亏虚,或情志郁怒,或外邪由气及血,终至痰瘀浊毒痹阻络脉而发病,符合络病的演变规律。患者是在“血瘀”的病理基础上导致的络脉瘀阻不通。研究发现,活血化瘀、解毒通络是提高高血压病疗效的有效途径之一。近年来,对高血压病的防治不再局限于降压,而对靶器官的保护,对防治心脑血管疾病的发生发展及终点事件的发生已成为重点。高血压病引起靶器官病变是一个渐进过程,以高血压病心血管重塑作为研究切入点,通过探索具体疾病进程的病理生理机制,对络病理论予以诠释。血管重塑体现了络病的微观化自然病程,治络之法和治络之药可能有助于高血压病患者血管结构的逆转,表现为血管保护作用,并可保护靶器官,防治心脑血管疾病的发生发

展及终点事件的发生。

络病学说涉及脏腑深部的络脉,高血压病血管重塑主要研究小动脉和微动脉,为“络病”血瘀证的形态学基础,络病和血瘀证在外延、内涵上既有重叠又各自独立,久病血瘀入络与络脉瘀阻基本吻合。络病侧重于脉络,除涵盖血液黏、稠、凝、聚病变外,还包括血管自身病变。(1)疏风活血和络法为主要治络之法,可预防或逆转高血压病血管重塑,保护血管,保护靶器官,防治心脑血管疾病;(2)疏风法与活血法相伍,治血先治风,风去血自通,风药治络病,对络病之慢性血瘀证,治风与治血瘀可协同增效。(3)络脉空虚、络毒蕴结者当以通补和络法治之。“通法”应针对血管重塑的微观辨证,不可拘泥治风,利用风药之功效作用广泛、多样的特色,发挥其畅达气血津液、调和脏腑经络之功,透达络毒瘀血。用药当补而不膩,寓通于补,应忌虫类药攻伐之品的堆积^[2]。

6 干预冠心病危险因素防治冠心病

冠状动脉粥样硬化(AS)发生的始动环节是因血管内皮细胞被多种危险因子损伤,而致分泌功能及内皮通透性障碍,引发中膜平滑肌大量增殖并向内膜迁徙,多种活性物质释放,大量血小板迅速黏附聚集。络脉本身病变即为这一系列病变过程。

损伤血管内皮细胞的因素有:氧化低密度脂蛋白(OX-LDL)、感染性微生物、同型半胱氨酸(HCY)、吸烟、血流剪切力等,这些因素诱发了络脉的病变进程,而为病络。在粥样斑块处发现感染性微生物如肺炎衣原体、巨细胞病毒、幽门螺杆菌等,因此,在病变部位聚集大量巨噬细胞和T淋巴细胞,即可刺激内皮细胞、血管平滑肌组织等表达多种黏附分子,又可分泌炎症因子如白细胞介素1(IL-1)、白细胞介素6、肿瘤坏死因子等。单核细胞进入内膜下转化为巨噬细胞,摄入OX-LDL又进一步分泌致炎因子,如TNF、IL-1、生长因子如血小板源性生长因子(PDGF)及多种水解蛋白酶,趋化、招募炎性细胞增强局部炎症反应、脂质及血小板在局部聚集。冠心病独立的危险因子HCY损伤内皮,导致内皮细胞表达凝血因子,纤维蛋白原合成增强,NO释放不足,诱导内皮细胞-巨噬细胞的黏附,产生大量的氧自由基,诱导血管平滑肌细胞迁徙并增殖,导致粥样硬化斑块的形成。凝血系统、纤溶系统影响血栓形成。如上述多种危险因子共同作用,影响冠状动脉的生理结构和生理功能,产生AS,最终可导致冠心病的发生。

因络病主要的病理基础为络虚不荣、络脉绌急、络脉瘀滞。瘀阻或绌急的络脉是阻碍血液运行,影响心脏

养分供给的基本病理机制,由病络形成络病,引起胸痹心痛的症状,致痰瘀交阻于络脉的络病的发生,故冠心病均属于络病范畴。附壁血栓形成并阻塞动脉是AS病理进程的重要环节,而凝血系统激活、血小板聚集以及纤溶系统障碍可致冠脉内血栓形成,而产生冠心病。血瘀证为胸痹心痛证最危险证型,避免激活凝血系统,抑制血小板聚集,控制血栓形成的危险因子是络病治疗和预防冠心病的关键。以络病切入干预冠心病危险因素防治冠心病,应补气、行气、补血调整患者的体质,防止出现血瘀证,血瘀证后运用活血化瘀药,虫类、藤类通络之剂,防止络病的恶化^[3]。

7 颈动脉粥样硬化(CAS)斑块的防治

在我国疾病谱中,脑血管病发病率、死亡率处于前三位,其中缺血性脑血管病约占60%。据报道,65%~85%脑梗死患者可检出CAS。目前已普遍认为,防治CAS斑块是预防脑梗死的重要途径之一。

AS发病有三种主要学说(脂质浸润学说、血栓形成学说和损伤反应学说),其中损伤反应学说已得到普遍认可。动脉粥样硬化损伤从巨噬细胞吞噬脂质形成血管损伤开始,到斑块破裂,整个过程炎症反应都发挥作用。其过程包括巨噬细胞分泌TNF、IL-1,使白细胞黏附性增加,分泌生长因子使平滑肌细胞受刺激而增生,OX-IDI诱发免疫反应,分泌单核细胞趋化1(MCP-1),吸引单核细胞进入动脉粥样硬化斑块等。CAS作为AS的一部分,其中医病机可概括为毒损络脉,因而当从络病理论切入对其进行探究。产生CAS后,在血管血流紊乱的分叉及管壁不规则处斑块形成,曾受感染或受免疫侵袭处斑块也可聚积。斑块的性质和转归直接受浸润的炎细胞的数量、内脂质的含量以及纤维成分的影响。不稳定者脂质含量多,炎细胞浸润明显,纤维成分少。因而从中医学角度讲,在其形成和发展中,其本为络虚失养,始动因素为火热,病理产物为痰、瘀。基本病机为毒滞络脉,蕴蓄的火、痰、瘀不解,化毒为病。CAS斑块为“瘀毒”、“痰毒”留滞聚集,属有形之邪气结滞。

在CAS斑块形成和转归中火热邪气的作用颇重。过食肥甘、嗜烟饮酒、劳累及精神过度紧张,致郁火内生,而络脉易被火热所伤而血动,而留滞于气血充盛络脉的邪热,既可煎熬津液,聚而生痰,又可灼伤血分,成为血瘀,痰瘀为致病因素,痰瘀互结凝滞,郁久化热,使火、痰、瘀相聚难解,留滞络脉,无以运化,转输于体外,化毒为害。毒性顽固难治,滞于络脉,络脉受损,阻滞气血津液的正常运化输灌,若被诱因触发,便可攻心犯脑,易生风动血。邪热触发,攻心犯脑,发生心脑血管

血管疾病,故临床上可从络病的角度防治CAS 斑块形成^[1]。

8 以络病理论指导中风病的防治

因年老体衰,或久病气血亏损,脑络失养,气虚运血无力,血流不畅,致脑络瘀滞不通,阴血亏虚,则阴亏于下,阳亢于上,阳动化风,挟痰浊、瘀血上扰清窍;或气血并逆于上,络气郁滞,脑络瘀阻,瘀壅而成络病。中风后脑络营卫失和,无以渗灌气血,互换津血,谓之“病络”。由病络形成络病,引起中风的症状。

缺血性脑卒中后,脑发生缺血再灌:(1) 基底膜被大量释放的氧自由基损伤;(2) 组成血脑屏障的胶质细胞和内皮细胞功能因能量代谢障碍而受损;(3) 基底膜蛋白被激活的蛋白水解酶水解,从而损害血脑屏障的结构和功能的完整性,病理性开放状态因通透性改变而出现,为“病络”。脑缺血早期, Ca^{2+} 在缺血区内增高,使 Ca^{2+} 相关第二信号传导系统激活,可合成某些前炎症因子(IL-18, TNP- α),因而增加血管内皮细胞等趋化性的细胞因子和黏附分子的数量,使有效的血管活性因子受刺激而释放,致血管舒张或收缩,脑血含量降低,血脑屏障通透性增加。基底膜因激活的纤溶酶系统和趋化的白细胞分泌的金属蛋白酶而破坏,进一步损伤血脑屏障。在缺血脑实质中聚集、浸润着突破血脑屏

障白细胞,大量的蛋白水解酶、自由基和其他效应分子产生,使基底膜及脑毛细血管内皮细胞损伤,诱发血管水肿和出血,并参与缺血后的延迟性炎症反应,使脑缺血损伤加重,这与中医对络脉的认识极其接近^[5]。

综上所述,在络病理论指导下,应用现代科学的研究方法,以整体观念为指导,从分子生物学角度更好地研究络病的病理基础,若能在诸多环节中,明确哪一项是关键因素,切断病络的进程,防止络病产生,尤其是“瘀阻于络”这种危险证候的产生,对中医学术发展将具有深远的意义。

参考文献

- [1]王昀,王瑛,颜乾麟. 中医防治急性冠脉综合征的思路. 中医杂志, 2006, 47(5): 323~325.
- [2]杨传华,陆峰,张翠英. 高血压血管重塑与络病的相关性. 山东中医杂志, 2005, 24(11): 643~647.
- [3]李欲来,张军平. 从冠心病危险因子探讨络病的分子机制. 新中医, 2005, 37(10): 3~4.
- [4]屈静,丁元庆. 从络病理论探讨颈动脉粥样硬化斑块形成的进展. 山东中医杂志, 2005, 24(12): 758~760.
- [5]施文甫. 从中风探讨络病与病络的关系. 光明中医, 2006, 21(3): 11~12.

(收稿日期:2006-12-30)

[编辑:黄健]

参芪五味子片临床应用有奖征文活动通知

参芪五味子片是针对睡眠障碍及中医虚证的药物,是国家《药典》品种,国家中药保护品种,国家基本医疗保险目录品种,在临床上获得了广泛的应用。为进一步总结和评估参芪五味子片的临床疗效,交流临床用药经验,指导临床合理用药,中医杂志社与甘肃独一味生物制药股份有限公司联合举办参芪五味子片临床应用有奖征文活动。

1 征文内容:(1) 参芪五味子片改善睡眠障碍、神经衰弱、焦虑症的临床疗效和安全性观察;(2) 参芪五味子片改善更年期综合征的疗效和安全性观察;(3) 参芪五味子片改善肿瘤术后,肿瘤放、化疗后的疗效和安全性观察;(4) 参芪五味子片改善虚证的疗效和安全性观察;(5) 参芪五味子片与其它药物联合应用临床疗效;(6) 参芪五味子片药效经济学研究;(7) 参芪五味子片临床应用新经验和体会等。

2 征文要求:(1) 征文请参照《中医杂志》稿约规范,并未在公开发行的期刊上发表过;(2) 附中、英文标题及500字左右中文摘要;(3) 标注中、英文关键词;(3) 请附打字文稿及电子文档(Word文本);(4) 请注明作者姓名、单位、职称、地址、邮编、电子邮箱及联系电话。

3 评奖方法:(1) 由全国有关专家组成参芪五味子片征文活动评委会,召开论文评审会,评奖时间为2009年6月,结果将于2009年8月公布于《中医杂志》;(2) 获一等奖文章将被推荐发表在《中医杂志》正刊;(3) 优秀文章将收入2009年《中医杂志》增刊。

4 奖励办法:设一等奖5名,二等奖10名,三等奖25名,分别奖励3000元、2000元、1000元。奖励仅限第一作者。凡符合征文要求的论文作者都将获得纪念品鼓励。

5 征稿截止日期:2009年4月30日

6 投稿地址:北京市东直门内南小街16号《中医杂志》编辑部20号编辑收,(请在信封上注明“参芪五味子片征文”字样),电话:(010) 64035632,传真:(010) 64050201,邮编:100700。电子邮件:jtem@163.com

本次活动的最终解释权归甘肃独一味生物制药股份有限公司和中医杂志社。