

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2014.13.002

从脉络学说探讨慢性心力衰竭病机

张军芳¹, 魏 聪^{1,2*}, 王宏涛¹, 常丽萍¹, 王 磊²

(1. 河北以岭医药研究院, 河北省石家庄市天山大街 238 号, 050035; 2. 河北医科大学附属以岭医院)

基金项目: 国家重点基础研究发展计划 (“973” 计划) 资助项目 (2012CB518606)

[摘要] 慢性心力衰竭是各种心血管疾病的终末阶段, 临床疗效难以提高, 而脉络学说中营卫“由络以通、交会生化”理论, 则为探讨慢性心力衰竭中医病机和有效干预策略提供了理论指导, 以此确立心力衰竭治疗的“气、血、水同治分消”治则和芪苈强心胶囊组方。基础研究证实, 该药对慢性心力衰竭具有标本兼治的干预特色, 以中医理论指导组方研究与基础实验研究, 并与临床循证研究相结合, 为创新中药研究提供了一条可供借鉴的新思路。

[关键词] 脉络学说; 营卫; 孙络; 微血管; 慢性心力衰竭

慢性心力衰竭是各种致病因素导致心肌结构改变和舒张和/或收缩功能障碍, 心排血量不足以维持组织代谢需要的一种病理状态, 属于中医学“心积”、“心水”范畴, 临床表现为“心悸”、“怔忡”、“水肿”、“痰饮”、“喘证”等病证, 是多种心血管或其他脏器的疾病引起的心功能代偿不全的后期转归。脉络学说的系统构建对血管病变具有重要的指导价值^[1]。基于中医脉络及其逐级分支直至末端之孙络与现代医学血管系统直至微血管、微循环在解剖学上具有同一性, 提出“脉络—血管系统病”概念^[2], 慢性心力衰竭是其研究内容的重要部分。以脉络学说为指导提出了慢性心力衰竭中医病机、治则治法及通络方药, 其中脉络学说中的营卫“由络以通、交会生化”理论为该病从“孙络—微血管”病变切入, 探讨心力衰竭的发病机制和有效干预策略提供了理论指导。

1 气阳虚乏、络瘀水停、络息成积是慢性心力衰竭的主要病机

气是运行于人体内的一种重要精微物质, 具有温养机体、抗御外邪、参与机体新陈代谢的作用。心为阳中之太阳, 故心以阳气为用, 心之阳气能推动和调控血液在脉管中运行, 发挥营养和滋润作用以维持人体生命运动。若心之阳气虚乏心气无力推动血液循行, 则会成为导致心力衰竭组织血流灌注

减少与代谢需求不平衡的根本原因。脉道通畅是血液循行正常的保证。若心之脉络受损可直接反映于血液循环异常, 并影响周身脏腑组织濡养代谢, 脉络逐层细分的结构决定了心之脉络末端之孙络具有易滞易瘀、易入难出、易积成形的病机特点, 气阳虚乏, 阳气失于温煦推动, 气虚血少或运行无力致气虚血停, 血脉不利, 则可导致血瘀络阻, 因此, 脉络瘀阻是心力衰竭发展的关键病理环节。心力衰竭时气虚血瘀阻滞脉络, 引起脉络供血供气、津血互换、营养代谢功能障碍, 过多的津液不能回流聚于络外而发为水肿, “血不利则为水”, 《金匱要略》亦明确阐明水肿是由于气化功能失常和血瘀脉络, 津渗脉外、聚而成水所致。

瘀血水饮凝聚, 日久结聚成形, 导致心络络息成积则为其发展加重的结果。络息成积是邪气稽留脉络, 瘀血与水饮凝聚成形的病变。《灵枢·百病始生》论积之形成, 曰“虚邪之中人也, 始于皮肤, ……留而不去, 传舍于肠胃之外, 膜原之间, 留著于脉, 稽留而不去, 息而成积, 或著孙脉, 或著络脉”, 指出邪气久聚脉络, 稽留而不去, 息而成积的病理变化。五脏之积的“心之积, 名曰伏梁” (《难经·五十六难》)。包括脏器脉络瘀滞积聚成形的病变类型, 心络络息成积与多重因素导致心室重构的心力衰竭基本病理机制相吻合, 对结合现代医学准确把握心力衰竭中医病机、指导治疗具有重要价值^[3]。

* 通讯作者: weitem@163.com, (0311)85901553

因此,心力衰竭是以气阳虚乏为病变之本,气、血、水三者间相互影响、互患发展的恶性病理过程,气血水互患本质上是气血津液转化过程障碍导致形气转换失常,是以气化功能紊乱为核心的病理链。

2 营卫“由络以通,交会生化”异常在心力衰竭发生发展过程中的重要地位

2.1 脉络学说的营卫理论

结合气血相关的中医理论,在脉络病变研究中应重视气的研究。从气的分类看,营卫之气与脉络的关系更加密切,历代医家关于营卫理论的表述显示其在“脉络—血管系统病”生理、病理、传变、治疗方面的重要指导价值,如“营在脉中”、“卫在脉外”(《黄帝内经》);“营卫不通,血凝不流”(《伤寒论》);“血脉相传,壅塞不通”(《金匱要略》);“损其心者,调其营卫”(《难经》)。营主血属阴行于脉内,卫主气属阳行于脉外,营卫相偕而行,“由络以通、交会生化”,“孙络—微血管”则成为向脏腑组织渗灌气血、濡养代谢、津血互换的场所,对维持津、液、精、血、气相互转化的物质交换与能量代谢具有重要作用^[2]。

2.2 营卫之气由络以通

《灵枢·营卫生会》曰:“人受气于谷,谷入于胃,以传心肺,五脏六腑,皆以受气,其清者为营,浊者为卫,营在脉中,卫在脉外,营周不休,五十而复大会。阴阳相贯,如环无端”,指出营卫来源于水谷之气,其精专柔和者为营,行于脉内,慄悍滑利者为卫,行于脉外。《灵枢·邪客》对营卫分布及功能描述为:“营气者,泌其津液,注之于脉,化以为血,……卫气者,出其悍气之慄疾,而先行以分肉四末皮肤之间而不休者也。”营入于脉奉心变化而赤以为血,卫行脉外温分肉行腠理以固护肌表,发挥调节控制、防御卫护作用。“气主煦之,血主濡之”,营卫以气血之体作流通之用,“营在脉中”涵盖了现代医学血流动力学、血液成分、血液流变学等方面。“卫在脉外”则包括了对脉络调控具有重要作用的神经—内分泌—免疫调控网络,营卫相偕而行在脉络末端之孙络完成交会生化功能。

孙络作为脉络网状分布、逐级细分的末端分支,据记载已达 160 多亿根,“十二经生十五络,十五经络生一百八十系络,系络生一百八十缠络,缠络生三万四千孙络”(明代翟良《经络汇编》)。

“孙络之间有缠绊”相连之说,这与现代医学微血管及微循环的描述相吻合。《素问·气穴论》曰:“孙络溪谷亦有所应,……肉之大会为谷,肉之小会为溪,肉分之间,溪谷之会,以行荣卫”,清代《临证指南医案》亦提出:“阴络乃脏腑隶下之络”,均说明孙络循行部位在脏腑组织之间,亦成为心结构功能的有机组成部分。孙络作为向心渗灌气血的途径,亦是营卫交会生化的场所。

现代研究发现,致病因素在引起冠状动脉大血管病变的同时或之前同样会损害血管内皮功能甚至导致心肌微血管结构上的破坏,最终引发心肌微循环灌注不足^[4]。根据“孙络—微血管”同一性,被誉为“第二心脏”的微血管及微循环功能在现代研究中已被证实,脏器循环功能障碍可直接导致脏器功能的损害如心功能不全等^[5],因此,心脏微血管及其主要结构血管内皮细胞在心力衰竭发病中发挥重要作用。现代医学研究显示,血管内皮是血管张力的主要调节器,血流动力学异常是内皮损伤的始动因素^[6]。血流动力学改变可导致微循环异常与左室肥厚密切相关^[7],国外有学者早于 1982 年即提出心肌微循环的动力学改变与局灶性细胞坏死和心肌纤维化有关。孙桂芳等^[8]研究证实,冠状动脉微循环障碍不仅是心肌重构的重要表现形式也是造成慢性心力衰竭大鼠心肌重构的病因之一,说明内皮结构功能的损害及心肌重构微血管密度的减少均可加重微循环障碍,促进心力衰竭发展。神经体液异常对心肌重构、内皮细胞功能、血液成分、心肌细胞功能及免疫炎症过程均可产生影响^[9-10]。以血流动力学异常为主要表现的营气改变和以神经体液调节异常为主要表现的卫气改变,均可通过心脏微血管这一孙络病变引起心力衰竭发生和加重,因此,以中医脉络学说为指导,从“孙络—微血管”病变角度切入研究心力衰竭发生、发展的病变特征及其与血液、神经体液调控之间的相互影响,有利于更全面深入地探讨心力衰竭的发病机制并有效指导临床治疗。

2.3 营卫“由络以通、交会生化”异常与心力衰竭

心力衰竭时气阳虚乏,气虚推动无力,阳虚温煦无权,气阳虚乏导致气血运行输布障碍,出现营卫之气“由络以通、交会生化”的异常。“交会”具有会合聚集之意,是指多维多向的汇聚及影响,在心力衰竭发病中涉及到血液、神经体液、微血管、心肌组织等多重因素之间的相互联系和相互影响。“生化”异常则指气、血、津液相互转化及互

渗互换障碍, 从而产生瘀、水等病理产物导致络息成积的病变结果。正如清代莫枚士《研经言·原营卫》所言: “惟血随荣气而行, 故荣气伤则血瘀, 津随卫气而行, 故卫气衰则津停。”宋代陈无择《三因极一病证方论》亦言: “人之有痰饮病者, 由荣卫不清, 气血败浊, 凝结而成也。”《伤寒论》言: “营卫不通, 血凝不流”, 营卫交会生化异常, 血滞为瘀, 瘀阻脉络, 血不利则为水, 水病则累血, 瘀血水饮胶结壅滞而致孙络受损; 脉络濡养代谢异常, 心失于营血濡养和卫气调控则息而成积, 出现心脏功能降低、心肌纤维化、心肌细胞凋亡等病理损伤。

现代医学研究认为, 心脏消耗能量用以维持心脏的泵功能和自身物质代谢, 是机体内耗能最大的器官, 心之气阳虚乏与能量不足、代谢障碍密切相关^[11]。衰竭的心肌组织由于缺乏血氧的供应、肾素—血管紧张素—醛固酮 (RAS) 系统等神经体液调控异常、心脏微血管结构功能损伤, 则可引起心肌结构和功能病变甚至衰竭, 同时伴随心肌能量生成和利用障碍、糖脂代谢异常、心肌凋亡自噬、心肌纤维化等。心肌结构和代谢重构进一步引起上述影响心力衰竭的病变因素发展加重, 从而形成恶性循环链。因此, 心力衰竭的发病体现了心力衰竭是以微血管损伤为重要因素, 血液动力学和神经体液调节共同参与, 导致心肌组织结构功能损伤引发心室重构和代谢重构多维时空的复杂病理过程。

3 “气、血、水同治分消”的治疗原则及芪苈强心胶囊组方思路

心力衰竭涉及气、血、水三分病变。所谓“气分”实则营卫气机气化失常, 涵盖了神经体液调控异常的病理过程; “血分”涵盖了血流动力学的病理改变; 卫气营血在“孙络—微血管”交会生化异常, 则导致“水分”病变, 本质上即由水液代谢障碍引起的过多水分潴留在体内所致, 实际上这三者也是相互影响、互患加重的病理过程。这与现代医学近年提出的早期神经内分泌系统激活引起血流动力学改变, 进而导致心室重构是心力衰竭发生发展基本机制的新概念相吻合^[3]。

针对心力衰竭“气阳虚乏、络瘀水停、络息成积”的中医病机, 确立“气、血、水同治分消”的治疗组方原则, 研制出芪苈强心胶囊。芪苈强心胶囊具有益气温阳、活血通络、利水消肿的功效, 用于冠心病、高血压病所致轻、中度充血性心力衰竭

证属阳气虚乏、络瘀水停者, 症见心悸气短、动则加剧、夜间不能平卧、下肢浮肿等。方中黄芪益气利水、炮附片温阳化气以治心气虚乏、心阳式微之本, 为君药; 人参、黄芪相须为用, 人参益元气, 黄芪补卫气; 丹参、红花活血行血, 通利脉络; 葶苈子、香加皮、泽泻强心利水; 玉竹养心阴以防利水伤正, 陈皮畅气机防壅补气滞, 为佐药; 桂枝辛温通络, 温阳化气, 兼引诸药入络, 用为使药^[2-3]。诸药合效则心气充, 阳气复, 脉络通, 水肿消, 心慌气短、不能平卧、尿少水肿诸症自除。

实验研究证实, 芪苈强心胶囊可有效保护心肌微血管结构与功能完整性; 同时调节 Ang II、醛固酮 (ALD) 等神经—内分泌—免疫调节因子的水平, 为络病学说营卫“由络以通、交会生化”理论提供了实验依据^[12]。

此外, 围绕芪苈强心胶囊开展的药效及作用机制研究显示, 该药具有抑制 RAS 激活、改善心肌能量代谢、抑制心室重构等治本作用, 同时具有强心、扩血管、利尿等治标作用^[12-20]。

芪苈强心胶囊治疗慢性心力衰竭临床循证医学研究证实, 在西医治疗基础上加用芪苈强心胶囊治疗 12 周, 可显著降低心力衰竭患者血清 NT-proBNP 水平, 改善 NYHA 心功能分级, 显著增加左心室射血分数, 提高 6min 步行距离, 降低明尼苏达生活质量评分, 降低复合心血管事件发生率, 明显优于单纯西药标准化治疗组^[21]。对 42 篇临床文献 4490 例慢性心力衰竭患者的 Meta 分析显示, 芪苈强心胶囊联合西药标准化治疗心力衰竭复发率较低, 中短期疗效显著, 安全性高^[22]。

4 小结

综上, 络病学说中营卫“由络以通、交会生化”理论的创新对复杂性血管病变的防治具有重要理论指导价值, 促进了对处于动脉硬化—冠心病—心律失常—心力衰竭这一“心血管事件链”终末端的心力衰竭病机的新认识。以络病学说指导研制的芪苈强心胶囊的干预作用与西药治疗慢性心力衰竭联合用药治疗理念相符, 显示出标本兼治慢性心力衰竭系统干预的特色, 同时在保护心肌微血管方面具有显著优势。应用国际规范的临床循证研究方法进一步客观地验证了络病学说指导下通络治疗慢性心力衰竭的确切疗效, 为创新中药研究提供了一条可供借鉴的新思路。

参考文献

- [1] 吴以岭, 袁国强, 贾振华, 等. 络病学说的学术地位及其应用价值[J]. 中医杂志, 2012, 53 (1): 3-7.

- [2] 吴以岭. 络论[M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2010;161,1301,796-797.
- [3] 袁国强, 李彦霞, 魏聪. 从络络学说论治慢性心力衰竭[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(8): 820-822.
- [4] Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction[J]. N Engl J Med, 2007, 356(8): 830-840.
- [5] den Uil CA, Klijn E, Lagrand WK, et al. The microcirculation in health and critical disease [J]. Prog Cardiovasc Dis, 2008, 51(2): 161-170.
- [6] Spencer CG, Martin SC, Felmeden DC, et al. Relationship of homocysteine to markers of platelet and endothelial activation in "high risk" hypertensives: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac outcomes Trial [J]. Int J Cardiol, 2004, 94(2-3): 293-300.
- [7] 赵晓民. 血压波动性增高致微循环异常和左心室肥厚及其机理的实验研究[D]. 济南: 山东大学, 2008.
- [8] 孙桂芳, 刘凤岐, 修春红. 冠脉微循环障碍参与慢性心力衰竭大鼠心肌重构[J]. 中国地方病学杂志, 2005, 25(5): 500-502.
- [9] 鹿欣伦, 胡成云, 张雨梅. 心力衰竭机制的研究进展[J]. 山西医药杂志, 2011, 40(8): 766-767.
- [10] Spinarova L, Vitovec J. Neurohumoral changes in chronic heart failure[J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky olomouc Czech Repub, 2007, 151(2): 201-207.
- [11] 农一兵, 苏敬泽, 温志浩, 等. 从补益心气与改善心肌能量代谢的关系探讨慢性心力衰竭中西医结合研究的思路[J]. 中医杂志, 2007, 48(11): 1035-1036.
- [12] 张军芳, 唐思文, 王宏涛, 等. 芪苈强心胶囊对压力超负荷心力衰竭大鼠内皮损伤及能量代谢的影响[J]. 中医杂志, 2013, 54(14): 1221-1229.
- [13] 李佳璇, 杨萍. 芪苈强心胶囊对心梗后心力衰竭大鼠 periostin 蛋白表达干预作用的研究[J]. 中国实验诊断学, 2009, 13(2): 170-172.
- [14] 李佳璇, 李佳睿, 马丕勇, 等. 通络药物对心梗后心力衰竭大鼠非梗死区心肌纤维化的影响[J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(18): 3431-3434.
- [15] 孙鑫, 许静, 陈伟. 芪苈强心胶囊对压力超负荷致慢性心力衰竭大鼠的作用及机理研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(7): 560-562.
- [16] Liu W, Chen J, Xu T, et al. Qiliqiangxin improves cardiac function in spontaneously hypertensive rats through the inhibition of cardiac chymase[J]. Am J Hypertens, 2012, 25(2): 250-260.
- [17] 叶勇, 李磊, 蒋国良, 等. 芪苈强心胶囊通过抑制血管紧张素 II 改善压力超负荷致小鼠心肌肥厚[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2011, 11(6): 355-36.
- [18] Zhang J, Wei C, Wang H, et al. Protective effect of qiliqiangxin capsule on energy metabolism and myocardial mitochondria in pressure overload heart failure rats [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013; 378298. doi:10.1155/2013/378298. Epub 2013 Sep 2.
- [19] Zou Y, Lin L, Ye Y, et al. Qiliqiangxin inhibits the development of cardiac hypertrophy, remodeling, and dysfunction during 4 weeks of pressure overload in mice[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2012, 59(3): 268-280.
- [20] Xiao H, Song Y, Li Y, et al. Qiliqiangxin regulates the balance between tumor necrosis factor- α and interleukin-10 and improves cardiac function in rats with myocardial infarction[J]. Cell Immunol, 2009, 260(1): 51-55.
- [21] Li X, Zhang J, Huang J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of the effects of qiliqiangxin capsules in patients with chronic heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(12): 1065-1072.
- [22] 何穗智, 刘素芳, 吴伟康, 等. 芪苈强心胶囊治疗慢性心力衰竭的安全性和有效性的系统评价[J]. 临床心血管病杂志, 2013, 29(8): 605-608.

Discussion on the Pathogenesis of Chronic Heart Failure Based on Collateral Theory

ZHANG Junfang¹, WEI Cong^{1, 2}, WANG Hongtao¹, CHANG Liping¹, WANG Lei²

(1. Hebei Yiling Pharmaceutical Research Institute, Hebei Province 050035; 2. Yiling Hospital Affiliated to Hebei Medical University)

ABSTRACT Chronic heart failure is the end stage of a variety of cardiovascular diseases. To improve the clinical efficacy is difficult. Collateral Theory and Ying-Wei (nutrient qi and defensive qi) Theory can provide theoretical guidance for researching TCM pathogenesis and intervention of chronic heart failure and establishing treating principles and Qili Qiangxin Capsules. Both basic studies and clinical evidence-based studies have confirmed the intervention characteristics and exact efficacy of Qili Qiangxin Capsules. The combination of basic studies and clinical evidence-based studies guided by TCM theory can provide a new idea for innovating medicine research.

Keywords Collateral Theory; nutrient qi and defensive qi; tertiary collaterals; microvessel; chronic heart failure

(收稿日期: 2013-11-08; 修回日期: 2014-02-07)

[编辑: 黄 健]