

基于血管稳态的动脉粥样硬化病—证—时分期防治思路

周欢¹, 张军平^{2*}, 王晓景³, 王彬², 高海宏³, 华改青³

(1. 南开大学附属医院, 天津市河西区微山路 4 号, 300222; 2. 天津中医药大学第一附属医院; 3. 天津中医药大学)

摘要 提出动脉粥样硬化的病理演变实质是血管由稳态走向失稳态的过程, 其发生是动态的、长程的、血-脉-心-神功能异常共同参与的系统性改变。以血管稳态与失稳态为时间轴上的切入点, 以显性可见的斑块形成-易损-破裂演变轨迹作为阐述载体, 结合各阶段血、脉、心、神关联病变的主次、缓急, 总结基于“病-证-时”的动脉粥样硬化三期分治规律, 即血管失稳态早期——斑块形成阶段, 以血液-血管功能失衡为主, 病变在血、在脉, 治以益肾健脾、涤痰散结、调气和血; 血管失稳态中期——斑块易损阶段, 以血管结构失衡为主, 病变主要在脉、在神, 治以滋阴解毒、调和营卫、通脉调神; 血管失稳态后期——斑块破裂阶段, 以血管结构破坏为主, 病变在血、在心, 治以理气活血、益气保心。

关键词 动脉粥样硬化; 血管稳态; 斑块

心脑血管病的共同病理基础是血管病变, 血管病变的关键是血管稳态失衡与重构。动脉粥样硬化相关的慢性病理演变是阐释血管由稳态走向失稳态的理想疾病模型, 其发生是一个连续而非匀速的递进性过程, 在生命的早期阶段即已开始, 并贯穿始终。在疾病的亚临床期, 因机体的自稳态机制尚可, 内膜藩篱坚固, 其邪之生, 微, 而邪之祛, 捷; 无存弱之处, 亦无邪聚之由, 血管结构和功能在内生之邪的不断消长变化中仍保持相对可逆的健康状态。随着机体自然衰老的加速, 加之饮食、情志等复杂因素的干扰, 脏腑功能衰退, 气化失司, 无以维持其自修复和自稳态平衡, 则终致机体气、血、津、精化生和输布障碍。饮食入胃, 不化濡养之精微, 反生无功之痰浊, 随气升降, 壅遏脉道, 沉积血府, 逐渐启动血管不可逆的、长程的结构和功能失衡过程。从中医病机动态变化的视角构建血管稳态的“病-证-时”治疗体系, 以有形可见之血管结构为研究基点, 以血液、心肌、神经-内分泌-免疫网络为周围关联性调控因子, 有助于从整体观角度深入理解和把握动脉粥样硬化直观的血管病变与血、脉、心、神各层面的复杂关联, 进而揭示中医药调控血管功能和结构稳态的三期分治特点。

基金项目: 国家自然科学基金(81473634); 第二批国家“万人计划”千百万工程领军人才资助

* 通讯作者: zjtc@163.com

1 血管失稳态早期——斑块形成阶段

斑块形成阶段以血液-血管功能失衡为主, 病变在血、在脉, 病机表现为脾肾亏虚、血浊脉弱、“微积”渐成, 应治以益肾健脾、涤痰散结、调气和血。因动脉粥样硬化早期往往表现为脂浊、痰浊之邪充斥机体, 壅滞血府, 导致血行滞缓, 脉道失柔, 而脉之弱处, 正乃脂浊外渗之所, 为疾病的可逆性阶段, 其治不应局限于脂浊本身, 而应着眼于脉弱和脂生的真正源头, 即脾、肾二脏功能衰退。《景岳全书》云“痰, 即人之津液, 无非水谷之所化”; “化得其正, 则形体强, ……化失其正, 则脏腑病, 津液败, 而血气即成痰涎”。若脾胃强健, 则可随食随化, 皆成有功之血气, 不生留滞之痰浊。此外, 血管内膜衰老、存弱是动脉粥样硬化发生的使动环节, 是导致脂浊外渗聚集的堤口, 而肾之再生-修复能力低下进一步加速了血管藩篱自稳态机制的衰减, 从而启动其功能从平衡到失衡的动态过程, 表现为渐进性的亚临床内皮老化、可逆性脂纹形成等。正所谓“正气存内, 邪不可干”, 从脾肾切入, 益肾以固护元气, 维持其生长升发之性, 健脾以强壮中州, 促进其化浊生血之能, 脾肾同治, 补益先后天之本, 以减少内膜薄弱环节的产生, 阻断有形实邪产生的源头, 使血清脉坚, 最终达到延缓斑块形成的目的。

临床研究表明^[1-3], 益肾健脾方药可通过改善

内皮功能,减轻血清促炎、促栓及高脂状态等达到改善临床症状和远期生活质量的目的。对具有益肾健脾、涤痰散结功效的医院制剂补肾抗衰片进行的实验研究结果表明,该方可通过 HO-1/CO-eGMP、iNOS/NO-COX-2 途径抗氧化/硝基化损伤^[3-4],促进胆固醇逆转运及通过 Rho/ROCK 途径改善内皮细胞物理架构,减小内皮通透性等机制达到延缓血管内膜损伤,阻抑动脉粥样硬化病变进程的作用,为临床疗效提供了证据支持。

2 血管失稳态中期——斑块易损阶段

斑块易损阶段以血管结构失衡为主,病变主要在脉、在神,病机表现为阴虚毒瘀、脉道失柔、脉络绌急,治以滋阴解毒、调和营卫、通脉调神。动脉粥样硬化中期,血管壁阻塞性斑块形成是最直观的表现。脉壁痰瘀结聚渐深,结久不散,发酵蕴毒,痰、瘀、毒搏结共害,腐肌伤肉,形成不可逆的脉络损伤,不仅使其失去正常的气化功能,导致舒缩节律紊乱、弥散精血能力低下,更因“瘀毒”作乱,乖戾善变,更易受到情志、环境等应激因素的干扰,使其短时无法调动自平衡机制。持续或反复的络损、络急可进一步加重血脉瘀滞、血管重构及局部斑块的化学和生物力学易损,进而启动渐进性不可逆的血管结构失衡过程,出现较典型的心绞痛症状,使疾病的整体风险性升高。临床症状的严重程度与斑块组分的易损特征(薄纤维帽、脂核坏死等)有确切的相关性^[5-7]。该阶段提示的是一种较高的临床症状发生率和危急重症风险状态,治疗上不能只关注斑块本身,管理衍生出斑块的血管、血液及更上层的脑(心)-神经-内分泌等系统环境更具有现实意义,如广泛的内皮损伤、血液高黏/高凝、血管壁胶原重构及生物应力改变等。其落脚点在血管结构失衡上,却与中医学所言脉之气化、神之清明密切相关。“血脉和利,精神乃居”,神居依赖血调脉顺,血脉当需营卫相偕。卫壅营滞,毒热内生,可致血涩脉损,留虚引邪,聚而扰神。从脉气、脉神角度入手,以调和营卫、解毒活血之法来疏通壅滞、清解毒邪,是将整体血脉系统作为靶标的重要策略,可达稳定已成之斑、维护脉道气化之功效,促使血管结构的失衡与重构长期停留在偏向生理层面的量变式老化阶段,而不出现显著的临床症状和高危风险。

基于“内痛”理论与动脉粥样硬化慢性低度炎症的密切关联,对解毒活血代表方四妙勇安汤展

开的临床和实验研究结果表明^[8-9],该方在稳定易损斑块、改善临床心绞痛症状方面有肯定的疗效,其机制与抑制循环及斑块内炎症表达和滋养血管新生、抗氧化应激、改善胶原重构等多途径相关^[10-13]。而以畅达枢机、调和营卫为立方之基的柴胡桂枝汤,集行血气、解壅滞、调神稳心于一体,古方新用,囊括了现代血流变、血管舒缩功能、神经-内分泌-免疫网络等血、脉、心、神在内的多个功能维度,但目前其有效性报道仅限于个案分享^[14],大样本的临床研究结果仍有待后续进行揭示。

3 血管失稳态后期——斑块破裂阶段

斑块破裂阶段以血管结构破坏为主,病变在血、在心,病机表现为血流瘀阻、脉络骤闭、心损神伤,应治以理气活血、益气保心。动脉粥样硬化后期,斑块破裂或侵蚀继发血栓形成是导致心体急性失养的核心环节,可形成永久性脉道闭阻和不可逆的心体受损。内膜完整性破坏相关的抗栓机制受抑,斑块内部大量瘀、毒因子的瞬时释放及血液自身的高凝状态可促进炎症-血栓级联的迅速激活,进而导致管壁组织架构的显著破坏,行血和弥散精微之能几近丧失,失稳态病理改变达到顶峰,心体因长时程失养而发生不可逆破坏。患者往往表现为心前区持续性剧烈疼痛,需急行与梗死相关的血管血运重建方可改善症状甚至挽救生命。

显然中医药干预在斑块破裂急性发作期没有确切的优点,但对于血运重建术后顿抑心肌、冬眠心肌的保护,微循环障碍及血液固有的易损状态的改善方面则有显著突破,具体表现为可减少围手术期并发症,预防急性冠脉综合征应激状态、缺血-再灌注损伤等因素造成的既存血、脉病变的加重^[15]。此期中医药作用的最佳关口在破裂后调护,通过促进侧支循环发育、改善微循环灌注、保护边缘心肌和内皮功能等,绕开已发生不可逆结构破坏的病变区域,促进当前条件下血管新稳态的重建。此阶段由于不同程度地经历了机械再通和药物溶栓等峻猛祛邪之术,患者证候表现以元气耗伤、微邪残留为主,当遣以益气活血、理气活血诸法,通过调节气的生成、输布来养心体、宁血府,实现病理环境下血液、微血管和心肌自身的稳态重建。

基础研究已证实,理气活血之复方丹参滴丸和益气活血之芪参益气滴丸可明显降低急性心肌梗死大鼠心肌细胞凋亡^[16],对抗梗死及再灌注后氧化

应激损伤、免疫炎症激活^[17-18],减轻梗死后左心室重构的发生。而一项纳入 500 例因急性 ST 段抬高心肌梗死行直接经皮冠状动脉介入治疗患者的多中心随机对照临床试验也表明,复方丹参滴丸具有明显降低急诊冠状动脉介入术后心肌缺血、心律失常及微循环障碍的作用^[19]。可见,理气活血、益气活血诸法是斑块破裂心肌预适应/后适应保护、微血管稳态维系的重要策略,是心脏康复理念下不可或缺的治则治法。

4 讨论

动脉粥样硬化是一个长程的、动态的、以血管失稳态病变为基础的系统性疾病,基于“未病”“已病”“病瘥”等不同阶段的病证连续干预方能从根本上解决这一慢性病的发生、复发和高风险问题。但目前临床对该病“预防-治疗-康复”链的认识仍处于脱节阶段,对各阶段的病证总体特征把握仍较模糊、片面,违背了中医思维的时空整体性。本文在深刻理解缺血性心脏病是关乎血(血液成分、血流变等)、脉(管壁斑块、舒缩功能、微血管密度等)、心(心肌数量、缺氧耐受度)、神(神经-内分泌激活)多维度复杂事件的基础上,以血管稳态为时间轴上的切入点,以显性可见的斑块形成、演变为抓手,从动态的视角来把握动脉粥样硬化的三期分治特点,通过对斑块形成-易损-破裂阶段病、证、治规律的总结,将血管稳态和“血-脉-心-神”四位一体疾病观相结合,既重视血管显性、长程的结构异常,又关注心、神隐匿、瞬变的功能调节,并进而探索出以血管稳态失衡为载体的动脉粥样硬化防控规律,有助于临床从时空多维角度更好地把握该病的发展演变脉络。但以上部分观点仍侧重于理论探讨层面,缺乏大样本、前瞻性的临床研究验证,其推广应用的可信度有待提升。

参考文献

- [1] 谢文堂,李茂清,员晋锋.温脾补肾法对气虚血瘀证冠心病患者内皮功能影响的研究[J].新中医,2015,47(7):17-19.
- [2] 王丹,李小妮,张军平,等.补肾抗衰片干预不稳定型心绞痛的临床疗效观察及其对血清炎症介质的影响[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(14):92-97.
- [3] 张光银,李明,许颖智,等.动脉粥样硬化家兔蛋白质硝基化修饰及补肾抗衰片干预研究[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(9):179-184.
- [4] 张光银,李明,许颖智,等.补肾抗衰片干预动脉粥样硬化的氧化应激机制研究[J].世界科学技术-中医药现代化,2014,16(5):1083-1088.
- [5] 郭绪坤,井永乐,李明珍.微囊泡与冠状动脉粥样硬化不稳定斑块关系[J].临床心血管病杂志,2017,33(1):22-26.
- [6] 吴会香,张双,刘连元,等.不稳定心绞痛患者 C 反应蛋白与斑块成分关系的探讨[J].河北医科大学学报,2016,37(6):625-628.
- [7] ARBAB-ZADEH A, NAKANO M, VIRMANI R, et al. Acute coronary events[J]. Circulation, 2012, 125(9): 1147-1156.
- [8] 王未寒,王晓华,程杭,等.丹参饮合四妙勇安汤化裁对心绞痛慢性稳定性心绞痛心肌缺血总负荷变化的临床观察[J].浙江中医药大学学报,2014,38(5):581-583.
- [9] 于波,宫丽鸿.四妙勇安汤联合西药对急性冠状动脉综合征热壅血瘀证患者 PCI 术后 t-PA 及 MCP-1 的影响[J].中国中西医结合杂志,2012,32(3):419-421.
- [10] 彭立,许颖智,张军平,等.四妙勇安汤稳定动脉粥样硬化斑块的机制研究[J].世界科学技术-中医药现代化,2011,13(2):287-292.
- [11] 许颖智,张军平,李明,等.四妙勇安汤对动脉粥样硬化易损斑块内细胞外基质的影响[J].中华中医药杂志,2011,26(4):822-824.
- [12] 许颖智,张军平,李明,等.四妙勇安汤对动脉粥样硬化斑块易损指数的影响及机制探讨[J].中华中医药杂志,2010,25(12):2298-2301.
- [13] 张军平,许颖智,李明,等.四妙勇安汤对动脉粥样硬化模型兔氧化应激及炎症反应的影响[J].中医杂志,2010,51(1):72-74.
- [14] 周欢,张军平.从“疏肝气,调营卫”角度探讨柴胡桂枝汤治疗冠心病的用义与内涵[J].中华中医药学刊,2017,35(5):1170-1173.
- [15] 李广平,郑心田,王怀祯,等.复方丹参滴丸对急性 ST 段抬高心肌梗死介入治疗的临床作用[J].中国介入心脏病学杂志,2011,19(1):24-28.
- [16] 任宏强,赵利,王忠,等.复方丹参滴丸对急性心肌梗死大鼠心肌细胞凋亡和凋亡相关蛋白的影响[J].中国动脉硬化杂志,2013,21(12):1084-1088.
- [17] 杨雷,毛秉豫.芪参益气温滴丸对心肌梗死大鼠心肌的保护作用[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(5):167-171.
- [18] 许颖智,张军平,庞树朝,等.芪参益气温滴丸干预心肌梗死大鼠免疫与炎症反应的机制[J].中国医学前沿杂志,2012,4(8):51-55.

Staging Prevention and Treatment of Disease-Syndrome-Time of Atherosclerosis: Based on Vessel Homeostasis

ZHOU Huan¹, ZHANG Junping², WANG Xiaojing³, WANG Bin², GAO Haihong³, HUA Gaiqing³

(1. Nankai University Affiliated Hospital, Tianjin 300222; 2. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine; 3. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT This paper put forward the essence of pathological evolution of atherosclerosis is the process of blood vessels from homeostasis to dyshomeostasis. Its occurrence is a systematic change jointly involving dynamic, long-term, and blood-vessel-heart-spirit functional abnormality. This paper took the homeostasis of vessel as the entry point, the development track of plaque forming-vulnerability-rupture as elaboration carrier, combined with the primary and secondary, degree of urgency of blood, vessel, heart and spirit associated diseases in each stage, ultimately summarized the treatment rules of three stages of atherosclerosis based on disease-syndrome-time, which was early stage of vascular dyshomeostasis-plaque formation, characterized by blood-vessel function imbalance. The disease was in blood and vessel, and should be treated by tonifying the kidney and fortifying the spleen, resolving phlegm and dissipating masses, and regulating and harmonizing *qi* and blood; medium stage of vascular dyshomeostasis-plaque vulnerable, characterized by vascular structure imbalance. The disease was located in vessel and spirit, and should be treated by nourishing *yin* and detoxifying, regulating and harmonizing *ying* and *wei*, unblocking vessels and regulating spirit; late stage of vascular dyshomeostasis-plaque disruption, characterized by vascular structure damage. The disease was located in blood and heart, and should be treated in regulating *qi* and activating blood, tonifying *qi* and safeguarding the heart.

Keywords atherosclerosis; vascular homeostasis; plaque

(收稿日期: 2017 - 11 - 29; 修回日期: 2018 - 03 - 01)

编辑: 崔京艳

(上接第 1283 页)

[40] 张玉莲, 崔远武. 对中医量表制定的几点认识 [J]. 天津中医药, 2008, 25(3) : 212-214.

[41] 高万露, 汪小海. 视觉模拟疼痛评分研究的进展 [J]. 医学研究杂志, 2013, 42(12) : 144-146.

Design and Application of Scale in Clinical Efficacy Evaluation of Traditional Chinese Medicine

CHEN Che, ZHOU Sheng, MENG Qinggang

(Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029)

ABSTRACT The current status of the application of the clinical evaluation scale of traditional Chinese medicine (TCM) is sorted out and analyzed. It was found that the current TCM efficacy evaluation based on the scale lacked a unified standard. The syndrome integral scale had drawbacks in statistical evaluation, and some scales lacked the characteristics of TCM, and were not being closely integrated with the clinical practice. This paper put forward the idea of constructing the TCM comprehensive syndrome scale, so as to systematically and comprehensively evaluate and record the syndromes of various dimensions from the perspective of the holistic view of TCM, and introduce visual analogue scale to quantify the scale.

Keywords scale; clinical efficacy evaluation; clinical trial; scale of Chinese medicine syndrome

(收稿日期: 2017 - 09 - 30; 修回日期: 2018 - 02 - 09)

编辑: 柴倩云