

## · 理论探讨 ·

# 痰瘀热毒与动脉粥样硬化炎性机制的关系探讨

郭双庚<sup>1</sup> 李 娜<sup>2</sup> 张 林<sup>3</sup>

(1. 河北省中医药研究院, 石家庄市建华南大街 209 号, 050031;

2. 北京市石景山区中医医院; 3. 河北以岭医药集团)

**[摘 要]** 动脉粥样硬化是心脑血管疾病发生发展的主因, 动脉粥样硬化引发心脑血管急性事件的实质是血管的炎性病变, 中医痰浊瘀血热毒与形成动脉粥样硬化的炎性机制高度相关。痰浊瘀血热毒促进了动脉粥样硬化及炎症病变的形成, 进而促进了动脉粥样硬化斑块的形成及斑块的破裂, 导致冠心病、脑卒中的发生。探讨痰浊瘀血热毒与动脉粥样硬化炎性机制之间的关系, 有助于有效地防治动脉粥样硬化病变, 进而防止心脑血管病的发生。

**[关键词]** 动脉粥样硬化; 炎性机制; 脉痹; 痰浊瘀血热毒

动脉粥样硬化( atherosclerosis, AS) 为冠心病、脑梗死的主要发病病因。近年来, 随着医学科学的发展, 人们认识到 AS 的实质是血管炎性病变。AS 是脂质沉积于动脉壁形成局部斑块的过程, 此过程经由炎症反应介导; 此炎症反应的特点是: 出现单核/巨噬细胞、活化 T 细胞和纤维化, 分布尤其多见于血管分支和流出口。体液免疫和细胞免疫都能调控炎症反应及 AS 的发生和发展; AS 斑块的破裂造成血栓, 形成急性冠脉综合征( ACS), 其过程也有大量炎性细胞和炎性介质的参与。从中医学的角度认识 AS 的炎性机制与痰浊瘀血热毒的关系, 阐明它们之间的关联性, 有助于指导运用中医药治疗 AS 引起的冠心病、脑梗死等类疾病。

依据其引发疾病的特点与病机特点, AS 可归属为“脉痹”、“心痹”、“胸痹”、“中风”、“痰证”, 其病因病机多认为是饮食失调、七情内伤、劳逸过度等造成气血失和、气虚不能行血导致脉道不畅, 脉络闭阻; 或者由于阴寒内盛, 阳气不能通达血脉而至脉道滞涩, 血凝痹阻; 或者痰瘀热毒痹阻于脉, 血行失畅。《医林改错》指出: “元气既虚, 必不能达于血管, 血管无气, 必停留而瘀”, 《诸病源候论》提出, “寒气客于五脏六腑, 因虚而发, 上冲胸间, 则胸痹”。尤其是张山雷《中风昇论》提到, “肥甘太过, 酿痰蕴湿, 积热生风, 致为暴仆偏枯, 卒然而发, 如有物击之使仆者, 故曰仆击”; “症因脉治” “胸痹之因, ……痰凝血滞”。历代医家揭示了痰瘀与心脑血管病发病的相关性。

### 1 痰浊阻络是 AS 炎症病变形成的基础

随着人们生活水平的提高和饮食结构的改变, 高热量、高脂肪食物的过度摄取, 高脂血症发病逐年增

加。正常的血脂是脾胃化生的脂膏, 《类经》云: “膏, 脂膏也, 津液和合为膏”, 是在脾胃健运的情况下, 由饮食转化而成的、由脉道输布、濡润营养全身的精微物质。如果嗜食膏粱厚味壅阻脾胃, 导致脾主运化功能失调, 津液不布, 聚湿生痰, 痰邪积蓄体内, 浸淫脉道就会导致脉道痹阻不畅。缪希雍在《神农本草经疏》云: “饮啖过度, 好食油面猪脂, 浓厚胶固, 以致脾气不利, 壅滞为患, 皆痰所为”。说明脾健运失司, 无力运化水谷精微各归其所, 精微蓄积而为浊邪。明代医家虞抟曾说: “津液稠黏, 为痰为饮, 积久渗入脉中, 血为之浊”, 清楚地阐明了血液之浊是津液不化精微而形成痰饮造成的。这些浊邪包括了血液中的脂类, 高脂血症正是 AS 的危险因子, 尤其是低密度脂蛋白胆固醇的升高, 可引起血管内皮细胞损伤和灶状脱落, 导致血管壁通透性升高, 使痰浊之邪进入内膜, 引起巨噬细胞的清除反应和血管平滑肌细胞的增生等一系列炎症反应。在 AS 炎症病变逐渐发展的过程中, 原胶原蛋白分子之间的交联增多, 胶原纤维互相融合, 形成痰浊, 其间有许多糖蛋白聚集, 渗入到络脉壁外层, 造成基底膜增厚, 进而侵及整个管壁, 加上管壁胶原纤维化, 而使络脉腔增厚、变硬, 络脉变窄, 甚至闭塞, 造成了细动脉粥样斑块的形成。

痰为津凝, 浊为膏聚, 痰浊为脾胃运化输布无权而形成人体升高的血脂, 痰浊胶着阻滞脉络成为粥样斑块的重要组成部分, 痰浊阻滞脉络激发了 AS 血管的炎症反应, 炎症反应又加剧了 AS 斑块的形成, 痰浊阻络成为 AS 炎症病变形成的基础。

### 2 瘀血阻络是 AS 炎症病变产生的因素

《素问·痹论》云: “病久入深, 荣卫之行涩, 经络时疏, 故不通”, 《临证指南医案》云: “络主血, 久病血瘀”, 指出久病血行不畅, 阻滞络脉, 导致血液瘀积于络脉。

研究表明,高脂血症可导致血浆黏稠度升高,另一方面,高脂血症可以损伤血管内皮,促进血小板凝集<sup>[1]</sup>,这表现为血小板黏附、聚集性增高,有关研究也显示,血瘀证患者的血小板黏附分子表达明显增强<sup>[2]</sup>。这说明,长时间的高脂血症必然会导致以血黏度升高、血小板凝集为主要特征的血瘀病变,而血黏度增高和血小板凝集正是导致 AS 炎症病变产生的主要因素。

血液黏稠度升高使得血液流动性降低,这种血液流变学改变能明显影响对血管壁的切流速度,血管壁承受的应力和应变增加,从而造成血管内皮损伤,促使血管组织中血管细胞黏附分子 1(VCAM-1)持续、过多地表达。VCAM-1 是与炎症有关的重要的黏附分子,它可以参与 AS 形成过程中所涉及的炎症细胞聚集,促进单核细胞黏附、迁移并转化为巨噬细胞,同时还可向淋巴细胞提供抗原,触发局部免疫反应,促进 T 淋巴细胞及 B 淋巴细胞从血流中向内皮细胞的黏附,是 AS 形成早期炎症开始的一个主要标志<sup>[3]</sup>。

当高脂血症损伤血管内皮,导致内皮细胞功能障碍时,血液的抗凝和纤溶机制都会减弱,血小板在受损局部激活,黏附聚集于内膜受损部位。在聚集过程中,血小板可释放纤溶酶原、纤维蛋白原(Fib)及白细胞介素 8(IL-8)、单核细胞趋化蛋白(MCP-1)等趋化因子等促使炎性反应发生<sup>[4]</sup>,从而进一步损伤血管内皮细胞,增大内皮细胞的通透性,促使积聚的单核细胞侵入内膜及内膜下吞噬脂质,最终构成 AS 斑块的脂质池。

作为瘀血形成的两个主要表现形式,血液黏稠度增高和血小板凝集之间也存在着相互促进的关系。现代研究结果表明,一方面,血液黏稠度增高可以损伤血管内皮,血管内皮受损激活血小板,促进血小板凝集。另一方面,血小板释放的纤维蛋白原能够诱导血液中红细胞聚集,降低血液的流动性,升高血液黏稠度。二者相互促进,不断加剧 AS 炎症病变。

### 3 痰浊瘀血交阻化热加速了 AS 炎症病变引发急性事件的进程

痰浊、瘀血积郁日久,最终都可以化生热邪,《灵枢·卫气失常》中说“膏者多气,多气者热”,就是说痰浊可以化热。《灵枢·痈疽》曰:“营卫稽留于经脉之中,则血泣而不行,不行则卫气从之而不通,壅遏不得行,故热”,则是说瘀血停滞于经络之中也可以化生热邪。在 AS 发病过程中,痰浊、瘀血这两大关键致病因素交阻日久,化生热邪,能使其炎症病变加重,主要表现为 AS 斑块局部温度的升高和斑块破裂,如果病变部位在心脏血管,就会引发急性心脏事件。

炎症病变多为热邪引发,而温度升高正是热邪致

病的一个特点。国内研究发现,稳定性心绞痛患者冠状动脉内温度比健康动脉高 0.105℃,不稳定心绞痛患者冠状动脉内斑块温度比健康动脉要高出 0.68℃<sup>[5]</sup>,说明动脉硬化斑块发病过程中有热邪存在。Madjid 等研究也发现,AS 易损斑块的温度比周围正常血管更高,并初步认定,这种温度升高与巨噬细胞数量上升紧密相关<sup>[6]</sup>。可见,AS 病程中的炎症病变属于热邪范畴。

热邪积聚于局部往往会导致溃烂、糜烂,《灵枢·痈疽》指出:“大热不止,热盛则肉腐,肉腐则为脓”。在 AS 发病过程中,这一特点主要表现为 AS 易损斑块的破裂。现代研究认为,斑块破裂的原因主要有血流冲击力、冠状动脉内张力的变化,斑块扭曲、炎症细胞浸润和纤维帽衰竭等<sup>[7]</sup>。巨噬细胞聚集(热邪)是炎症细胞浸润过程中的一个重要角色,它能释放蛋白水解酶金属蛋白酶(MMP),并诱导产生白细胞介素 1(IL-1)等多种炎性因子,使平滑肌细胞凋亡,促进斑块纤维帽厚度减小,形成斑块溃疡,使稳定斑块变为易损斑块,在此基础上斑块破裂合并血栓形成,可导致管腔的急性完全或不完全闭塞,造成 AS 的病理基础。此外,易损斑块破裂往往在劳累、情绪激动、饱食、吸烟酗酒的情况下发生,这些不良生活习惯大都可形成热邪,如情绪激动,气火偏旺容易灼耗阴液;清代医家顾松园认为,“烟为辛热之魁”,吸烟、饮酒、多食肥甘厚味可致痰瘀,日久化生热邪,成为 AS 炎性病变发展、进而导致斑块破裂的诱因。可见,无论是自身原因还是外界诱因导致的痰瘀交阻化热都是加快 AS 炎症病变进程的一个关键。

### 4 阐明痰瘀热毒与 AS 炎性机制关系的临床价值

AS 的发生发展与血管的炎性病变高度相关,而痰瘀互结是炎症的基本病理特征<sup>[7]</sup>,痰瘀热毒是 AS 炎性病变形成的基础,更是 AS 发展演变为心脑血管堵塞的重要因素,祛痰化瘀通络解毒不仅可以改善血管的炎性病变、疏通血管,更能通过疏通血管达到防止冠心病、脑梗死发生的目的。

祛痰可以降低血脂,消除血管炎性病变产生的基础。《本草正义》、《世补斋医书》中曾明确称茯苓为“治痰之本”、“治痰之药”,茯苓可能能够限制氧化低密度脂蛋白修饰,抑制过氧化脂质的形成,从而减轻其对血管内皮的损伤。《本草纲目》指出:瓜蒌有“涤痰结”的作用,是化痰要药,瓜蒌能够显著降低血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)等的含量,减小动脉硬化指数(AI)<sup>[8]</sup>。《药性论》认为,半夏能“消痰涎”,半夏可以阻止或延缓诱饵性高脂血症的形成,并对高脂血症亦有一定的治疗作用,其中对

TC 和 LDL-C 的作用尤为明显<sup>[9]</sup>, 这可以有效改善消除血管炎性病变的发生基础。

化瘀可以改善血液的黏稠凝聚, 消除血管炎症产生的诱因。一方面, 化瘀可以改善血液的高黏状态及血液流变学指标, 有利于减轻血管内皮的损伤, 化瘀方药可以降低全血黏度, 促进纤溶, 改善血液流变性, 如川芎可以促进纤溶<sup>[10]</sup>, 水蛭能够有效地阻碍凝血酶对纤维蛋白原的影响<sup>[11]</sup>。另一方面, 化瘀还可以抑制血小板的聚集, 避免其趋化因子所引发的炎性反应, 川芎可以降低血小板黏附率<sup>[10]</sup>, 丹参饮、失笑散等大部分传统活血化瘀方剂都可以不同程度地抑制血小板活化反应, 阻止血小板在血管内皮下的黏附凝聚<sup>[12]</sup>。通过对血液状态的改善, 活血化瘀方药可以有效抑制血液中高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素 6(IL-6) 和肿瘤坏死因子  $\alpha$ TNF- $\alpha$  等炎性因子含量的升高<sup>[13]</sup>。

解毒可以直接作用于血管的炎性病变。现代药理研究表明, 清热解毒方药拥有良好的抗炎作用, 能够有效抑制血管炎症反应, 减少血管内皮损伤, 稳定易损斑块。如黄连提取物可明显增加斑块内具有抗 AS 炎症作用的过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR- $\gamma$ ) 的蛋白及基因表达, 虎杖提取物和大黄醇提物可明显降低 ApoE 基因敲除小鼠主动脉血清中的炎症标志物 hs-CRP 及可溶性白细胞分化抗原 40 配体(sCD40L) 水平<sup>[14]</sup>, 黄芩苷可以抑制可溶性细胞黏附因子(sCD54) 和 IL-8 水平, 从而改善易损斑块的稳定性。鉴于解毒方药对于稳定斑块的意义重大, 有人提出“活血解毒—抑制炎症反应—稳定斑块”的假说<sup>[15]</sup>。

祛痰化瘀解毒药物对 AS 炎性病变直接或间接的改善作用, 确立了祛痰化瘀解毒药物在防治 AS 以及引发的冠心病、脑梗死等疾病中的治疗价值, 尤其对于身体肥胖痰湿体质的冠心病、脑梗死患者多选用小陷胸汤、菖蒲郁金汤、瓜蒌薤白半夏汤等化裁治疗, 在临床可取得较好疗效。

参考文献

[1]肖小华,周歧新,杨俊卿,等.大鼠高脂血症与血液粘度关系研究[J].四川生理科学杂志,2002,24(1):22-23.

[2]孔令钧,李鲁扬,唐占府.血瘀证与血小板黏附分子的研究[J].广州中医药大学学报,2001,18(6):115-117.

[3]杨欣,任卫东,马娜.动脉粥样硬化兔血管内皮功能与黏附分子 VCAM-1 表达关系的研究[J].中国现代医学杂志,2007,17(2):309-311.

[4]武婷,文其祥.体外循环过程中的炎性反应机制及治疗策略[J].中国体外循环杂志,2004,2(1):56-60.

[5]程卫方.急性冠状动脉综合征治疗[J].内科,2007,2(8):614

-616.

[6]Madjid M, Willerson JT, Casscells SW. Intracoronary thermography for detection of high-risk vulnerable plaques [J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47( 8 Suppl ):80-85.

[7]张红敏,谢春光,陈世伟.动脉粥样硬化、2 型糖尿病等疾病发病学说中低度炎症的中医病理探讨[J].中医杂志,2005,46( 2 ):83-85.

[8]贺立京.瓜蒌、薤白降脂作用的析因研究[J].湖南中医药导报,2002,8( 4 ):205-207.

[9]洪行球,李万里,沃兴德,等.半夏降血脂作用研究[J].浙江中医学院学报,1995,19( 2 ):28-29.

[10]杨洁红,白海波,万海同,等.川芎提取物穴位敷贴对脑缺血再灌注损伤大鼠 t-PA 与 PAI 活性的影响[J].中国医药学报,2004,19( 9 ):526-528.

[11]刘向敏.活血化瘀治疗高黏血症临床疗效分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2009,7( 3 ):349-350.

[12]孟庆棣,李锐松,许俊杰,等.活血化瘀方对血小板聚集性的影响[J].第一军医大学学报,1986,6( 4 ):302-303.

[13]姚祖培,陈建新,喻海忠.化瘀复元胶囊对高血压病人血清炎症细胞因子的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2008,6( 1 ):5-6.

[14]周明学,徐浩,陈可冀,等.活血解毒中药有效部位对 ApoE 基因敲除小鼠动脉粥样硬化斑块炎症反应的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2007,5( 12 ):1202-1205.

[15]周明学,徐浩.不稳定动脉粥样硬化斑块的中医药治疗概况[J].中国中西医结合杂志,2006,26( 5 ):472-474.

( 收稿日期:2009-12-30;修回日期:2010-01-25)  
[编辑:黄健]

《当代中国创新型医疗精英》入编通知

《当代中国创新型医疗精英》现面向全国遴选入编者:凡从事医疗临床、教学、科研工作,德技双馨者,均可参选。参选者需提供本人新经验、新技术、新成果等方面的论述,及本人事迹材料500~800 字(职称、职务、学术成就和学术地位等)。截稿日期:2010 年 8 月 18 日。请注明“创新精英”。

为研究、交流各地医务工作者的学术思想与临床经验,拟于 2010 年 9 月在上海召开“**第二届全国名医临床经验学术研讨会**”。征稿如下:名医学术思想研究与临床经验总结;名老中医、民间医生经验总结及医案、医话、经验方药介绍与整理;防治常见病、多发病、疑难病的新进展、新经验、新观点。截稿日期:2010 年 7 月 28 日。请注明“名医会”。

来稿经评审后,将为符合要求的稿件作者颁发“创新贡献奖”或“特色医疗名医”奖牌。以上文稿请挂号寄至:江苏省南京市鼓楼邮局 389 信箱,南京聚杰医药科技研究中心汪文和收 邮编:210008。电子投稿:tg@huaxia120.com。电话:(025)86054929,86054939。注:因编纂工作的需要,常年诚聘主编、副主编,有意者请将简要履历寄至本中心,并注明“编审”字样。。

**长期销售空心胶囊**

本产品严格按照国家标准和《中国药典》规定的质量要求生产,符合药用各项指标,有 0 号、1 号、2 号等多种型号、多种颜色可供选择。本公司以合理的价格欢迎单位和个人来电来函咨询。对用量少的单位和个人将办理邮购业务。价格:每万粒 135 元(含邮资)。

地址:浙江新昌县一诺胶丸有限公司,邮政编码:312560,电话:(0575)86061888,013706852676,联系人:潘炎锋