

• 学术探讨 •

活血化瘀与干细胞循环

张 金 生

河南中医学院第一附属医院, 河南省郑州市人民路 19 号, 450000

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81072798/H2708); 河南科技创新人才杰出青年基金资助项目(10A08176)

通讯方式: zjssir2004@sina.com.cn, 13783578428

[摘 要] 重点探讨“干细胞循环”与“活血化瘀”理论的内在联系, 揭示活血化瘀法“生新”层面在疾病治疗中的物质基础。从理论层面分析认为活血化瘀方药不仅能激活并促进内源性干细胞的大量增殖, 也可调控干细胞分化方向, 二者的有机结合, 必将推动干细胞技术的临床应用, 促进活血化瘀治法理论的发展。

[关键词] 干细胞循环; 活血化瘀; 祛瘀生新

目前如何从理论层面解决临床上“万病皆有瘀, 无药不治瘀”的滥用活血化瘀法的问题, 越来越受到专家、学者的关注。有关活血化瘀法“祛瘀血”层面“活血、行血、祛瘀、通络”和“生新”层面“生新血、生新物、生新脉、化旧生新”的论述^[1-3], 对指导临床应用活血化瘀法具有重要意义, 但关于“祛瘀血”之后疾病表现的“新物生, 腐物消, 机能复”的原因, 学者认识不同。因此, 借助于“干细胞循环理论”探讨活血化瘀法“生新”层面在疾病治疗中的物质基础, 对完善活血化瘀治法理论有重要意义。

1 干细胞循环理论的认识

骨髓干细胞是具有自我更新和分化潜能的细胞群体, 不仅可向多种组织细胞分化, 表现出很强的可塑性, 而且还存在广泛的迁移现象, 即“干细胞循环”。干细胞通过机体的调控不断地由原组织位点向新的组织位点迁移, 并不断进行自我更新和分化, 在生理或病理情况下参与多种组织的更新和修复, 维持机体组织形态的完整性和功能稳定性。它包括动员—归巢—分化三个重要环节, “动员”是指机体本身的代偿机制以及外界人为因素(干细胞动员剂)干预, 促使骨髓基质干细胞(BMSCs)迁移到骨髓外进入外周血, 增加循环血液中干细胞数量的过程; “归巢”是干细胞从外周循环血液中向损伤组织迁移、识别和定位的过程; “分化”是归巢于损伤组织的干细胞, 在局部微环境的作用下定向分化为新的组织细胞, 参与坏死组织再生和治疗的过程^[4]。

2 干细胞“动员”与“生新血”

“生新血”是通过动员其他脏器和相邻器官所备

的气血津液, 并引领气血津液通过不同渠道到达受损脏器以补充受损部分, 即“召它血代瘀血”之意, 通过“精血同源”机制实现生新血。研究显示, 活血化瘀方药可以通过动员骨髓中的干细胞增殖, 并“驱使”干细胞从骨髓池进入循环池, 致循环池中的干细胞数量增加, 干细胞穿过基底膜和血管内皮层进入循环血流中, 提高循环血流中干细胞含量。在临床上, 机体由于贼邪突袭、瘀血骤生, 血瘀塞于脉管内外, 气机失常, 新血难以速生, 虽大补气血亦难救急, 活血化瘀法可以通过动员机体潜在机能, 使储藏在其他脏器的气血津液到达所需脏器之所, 防止疾病的变生和恶化。另外, 由于精血同源, 精血相生, 精血互化, 机体可通过动用先天之精生血, 使涩滞黏稠之血得行, 瘀血得散, 达到瘀血去、新血生的目的。Przepiorka 等^[5]研究了粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)作为骨髓动员剂对健康志愿者骨髓动员的效应, 发现第 5 天外周血 CD34⁺ 细胞、白细胞、淋巴细胞较正常非动员组明显升高。Kuethe 等^[6]将此方法用于 5 例急性心肌梗死患者, 在患者血流再通和支架植入后的 48h, 给粒细胞集落刺激因子(G-CSF)皮下注射, 3 个月后左室射血分数升高, 室壁运动评分减少, 灌注评分减少, 显示 G-CSF 动员骨髓干细胞有心肌再生和成血管作用。张金生等^[7-8]研究表明, 活血化瘀法不仅能协同西药干细胞动员剂提高 BMSCs 出髓效率, 并能通过降低细胞间黏附分子 1(ICAM-1)和血管细胞黏附分子 1(VCAM-1)的表达, 改变 BMSCs 的黏附能力而提高 BMSCs 出髓数量, 还可提高 BMSCs 向损伤处的

迁移能力,促进更多的 BMSCs“归巢”。可见“动员骨髓干细胞”到外周血的观点与活血化瘀“生新血”认识一致。

3 干细胞“归巢”与“祛瘀血”

目前关于干细胞归巢有两种观点:①受损区存在炎症反应,各种炎症介质的释放、单核粒细胞浸润、肥大细胞激活、内皮细胞和心肌细胞黏附分子的表达,以及受损靶器官表达特异性受体或配体,引导干细胞移动并黏附于损伤处,称为“干细胞听到损伤组织的召唤”。②干细胞在组织中不断传输循环,但仅在受损时离开血液渗透到受损组织中发挥作用。研究发现,动员的骨髓干细胞可自发地向损伤心肌归巢,并在心肌组织特定的微环境诱导作用下分化为心肌细胞、血管内皮细胞和平滑肌细胞,达到修复心肌的作用,且能与宿主心肌细胞形成有效的电—机械耦联,在结构和功能上与周围宿主心肌细胞进行整合,实现“无创性”组织再生^[9]。Ciulla等^[10]用荧光染料标记的骨髓干细胞由股静脉注入到心肌梗死大鼠体内,7天后发现,只有心肌损害处有标记的细胞,而其他正常器官组织均没有发现,说明外周干细胞可通过血液循环到达受损的心肌组织。李勇华等^[11]发现,养心通脉有效部位方能改善 BMSCs 归巢的微环境,增加 BMSCs 的存活量和归巢量,从而促进梗死心肌的修复。李志泉等^[12]研究发现,无论从分化细胞的形态、免疫组化还是细胞特征性基因表达,三七总皂苷能促进大鼠 BMSCs 增殖和体外诱导其向心肌样细胞分化的能力。

活血化瘀法“祛瘀血”主要通过“活血”调整气血关系,达到“血和则经脉流行”,为干细胞在血液提供良好的运行环境,行血是通过调整脉道通利,保证干细胞在归巢时畅利通行。祛瘀是通过解除血液运行不畅、受损组织血液的瘀滞状态,消除不利于干细胞迁移的病理环境。祛瘀对干细胞归巢受损之所,继而分化再生有重要意义。通络对于恢复受损组织气血津液,保障归巢干细胞增殖、分化、修复、再生的营养供应。可见从骨髓干细胞“归巢”环节来看,“祛瘀血”多角度、多环节、多层次参与促进干细胞“归巢”,活血化瘀法对提高骨髓干细胞动员法的临床疗效有一定协同作用,体现《血证论·瘀血篇》“此血在身,不能加于好血,而反阻新血之化机”的观点,也符合《黄帝内经》“疏其气血,令其条达”的思想。

4 干细胞“分化”与“生新物、生新脉”

干细胞“分化”是指归巢的干细胞,在局部组织

微环境的作用下定向分化,实现组织更新和修复的过程。关于干细胞分化有两种观点:①骨髓干细胞分化为受损组织细胞,理由是骨髓干细胞在体内外均可被诱导分化为受损组织细胞。②促使血管再生,改善患者的侧支循环,提高梗死区血管密度及血流。研究显示,干细胞归巢到缺血心肌将发生“环境依赖性分化”,分化成心肌细胞、血管内皮细胞,同时在骨髓干细胞聚集区域也形成一个特殊环境,原有受损的心肌细胞也将发生“环境依赖性分化”,使心肌发生疤痕化程度较轻,心肌结构紊乱减轻^[13],也就是说干细胞迁移至缺血心肌后抑制了缺血心肌变性,同时缺血心肌可能分泌大量有利于心肌细胞再生的物质和信号,刺激归巢干细胞分化为功能性心肌细胞。Ohtsuka等^[14]对不稳定型心绞痛患者采取随机对照双盲试验,2周后动员组患者心脏侧支循环较治疗前显著改善,心电图缺血表现较前减轻,说明干细胞动员通过血管再生改善患者的侧支循环,达到治疗目的。

中医学把“组织更新”归属于“生新物、生新脉”的范畴,“生新物”是再生具有受损脏器“真气”新生组织的过程。生新脉是指生新脉、生新络,包含:①受损组织周围脉道、络道增生;②损伤脉道、络道再通;③新脉、新络的生成。先天之精是新物再生的物质基础,新络和新血的产生是新物再生的前提。只有新络和新血的产生,先天之精才能迁移到受损组织,并在气血濡养之下在该组织的特有环境中完成新组织的重生。在生理状态下,通过活血化瘀祛除瘀血,新络和新血的再生,气机恢复通畅,脏腑功能协调,先天之精的迁移和归巢,精气化生充足,加快“新物生,腐物消,机能复”的疾病恢复过程。这个观点与归巢的干细胞在局部组织微环境的作用下定向分化是相吻合的。体现中医“复其真气”思想。

5 干细胞“修复、激活”与化旧生新

化旧生新是指旧物复活、功能再复、静态组织激活的过程;这里“旧”指受损之前的组织和处于静态的组织。研究显示,脑梗死后“半暗带”内存在着大量处于休眠状态或半休眠状态的脑细胞,这些细胞仅能维持自身形态的完整,由于缺少能量的供应,无法行使原有的正常功能。如何挽救“缺血半暗带”成为目前临床治疗的关键。活血化瘀方药可以使气机恢复通畅,促进新脉、新络的大量生成,使原来处于缺血状态的大面积脑细胞恢复血液供应,增加能量物质的供应,休眠与半休眠的脑细胞就会被重新激

活,加之由于骨髓干细胞的归巢、分化,产生大量神经生长因子、胶质源性神经营养因子和其它神经营养因子,在这些因素作用下,处于“静止”状态的神经细胞被激活,恢复分裂增殖能力,取代坏死的神经元并完成受损神经系统功能,并使原来栓塞的脑动脉血管重新通畅或建立新的侧枝循环,逐渐恢复正常的脑功能。这与中医关于活血化瘀促进先天之精的到来,加快新组织的再生,调动和激活处于静态细胞和组织,“复其真气”的思想相一致。

6 活血化瘀法与干细胞“分化方向”

干细胞移植技术虽然在动物研究中已取得一些令人欣喜的结果,但由于它在受损组织区增殖、迁移和分化过程难以预料和控制,加之移植来源困难、移植后细胞存活比例、迁移能力及定向分化能力都非常有限,神经环路无法得以重建及安全性和道德伦理观念等原因,严重限制了干细胞技术的临床应用。骨髓干细胞动员疗法是基于“干细胞循环理论”,通过激活、诱导自体内源性神经干细胞和骨髓间充质干细胞来修复损伤组织的方法。由于它利用自身干细胞资源来重建组织功能,不存在上述问题,显示广阔的临床运用前景,但是存在着归巢到局部干细胞数目不足、大部分干细胞向胶质细胞分化、向神经元细胞分化较少导致治疗效果欠佳,脑梗死损伤修复作用有限等缺点。因此,骨髓干细胞动员法必须解决两大问题:①如何短期内动员大量内源性干细胞和促进干细胞的归巢;②如何控制增殖的归巢干细胞按正常生理需要比例向神经元及胶质细胞方向分化。

从临床治疗脑梗死来看,活血化瘀法与骨髓干细胞动员疗法之间存在极其密切的内在联系。脑梗死时由于大量神经细胞发生不可逆性坏死,仅靠改善血供和脑神经保护剂治疗,虽可部分挽救处于缺血半暗带区的神经细胞,但对已经坏死的神经细胞则无能为力。因此,脑梗死治疗的关键不仅要改善血供和脑神经保护剂应用,还要增加新生的神经细胞。而活血化瘀法不仅包含“疏其气血,令其条达”的“祛瘀血”层面,还包含“复其真气、化旧生新”的“生新”层面。正如清代唐容川《血证论》所说:“然又非去瘀是一事,生新另是一事也。盖瘀血去新血已生,新血生瘀血自去,……则知以去瘀为生新之法,并知以生新为去瘀之法。”祛瘀血仅仅是活血化瘀法的起点,“生新”是活血化瘀法的结果,二者是相辅相成的,并非有先后和独立的关系,“祛瘀”可以“生

新”,“生新”可以“祛瘀”,二者不可偏废。即活血化瘀的生新是机体“复其真气”之新,是“化旧生新”之新,是机体“有用”之新,其生新方向是可知的、可控的,这正是中医关于活血化瘀法治理论“去瘀为生新之法,并知生新为去瘀之法”的精髓所在,也是干细胞循环理论和活血化瘀法治理论在临床互相协同的基础。

综上所述,从“干细胞循环”过程来看,它与活血化瘀法“祛瘀血”层面的观点相吻合;从“干细胞循环”结果来看,它与活血化瘀法“生新”层面的观点相吻合。因此,活血化瘀方药不仅能激活并促进内源性干细胞的大量增殖,也可调控干细胞分化方向,二者有机地结合,必将推动干细胞技术的临床应用。

参考文献

- [1]张金生. 活血化瘀法治理论研究探要[J]. 中医杂志, 2009,50(10):871-873.
- [2]张金生. 中医祛瘀生新理论新解[J]. 辽宁中医杂志, 2009,36(5):704-705.
- [3]张金生. 关于“干细胞循环”理论在中医基础研究中应用前景的思考[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011,17(2):263-264.
- [4]Dietz AB, Padley DJ, Gastineau DA. Infrastructure development for human cell therapy translation[J]. Clin Pharmacol Ther, 2007,82(3):320-324.
- [5]Przepiorka D, Smith TL, Folloder J, et al. Controlled trial of filgrastim for acceleration of neutrophil recovery after allogeneic blood stem cell transplantation from human leukocyte antigen-matched related donors[J]. Blood, 2001,97(11):3405-3410.
- [6]Kuethe F, Figulla HR, Voth M, et al. Mobilization of stem cells by granulocyte colony-stimulating factor for the regeneration of myocardial tissue after myocardial infarction[J]. Dtsch Med Wochenschr, 2004,129(9):424-428.
- [7]张金生,何庆勇. 三七总皂苷对不同时点心肌梗死大鼠心肌 VEGF、bFGF 蛋白表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2009,24(11):1496-1499.
- [8]张金生,王阶. 三七总皂苷动员心肌梗死大鼠骨髓干细胞出髓效率的实验研究[J]. 中国中药杂志, 2009,34(7):893-895.
- [9]Ren G, Dewald O, Frangogiannis NG. Inflammatory mechanisms in myocardial infarction[J]. Curr Drug Targets Inflamm Allergy, 2003,2(3):242-256.
- [10]Ciulla MM, Lazzari L, Pacchiana R, et al. Homing of peripherally injected bone marrow cells in rat after experimental myocardial injury[J]. Haematologica, 2003,88(6):614-621.

基于管理学团队理论的中医方剂量效关系探讨

张 林 傅延龄*

北京中医药大学基础医学院, 北京市朝阳区北三环东路 11 号, 100029

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(“973”计划)资助项目(2010CB530604)

* 通讯作者: fuyanling@bucm.edu.cn, (010)64287090

[摘 要] 基于管理学团队理论, 对中医方剂与团队的概念, 以及团队效能与方剂量效关系进行了初步的探索研究。提出复方就是团队, 方剂构成要素也可以应用团队的 5P 要素, 即目标、人、定位、权限、计划进行分析。中医方剂量效关系可以运用团体效能理论来衡量, 其中团队规模、领导力、团队结构与团队合作是主要的考察点。团队规模与绩效之间的倒 U 曲线在阐释方剂量效关系方面有借鉴意义。

[关键词] 方剂; 团队效能理论; 量效关系; 管理学

任何领域的管理目的, 都是为了“更有效”地实现管理目标, 即追求最佳效率和效果, 使组织以尽量少的资源尽可能多地完成预期的目的。中医方剂量效关系的研究目的也是为了更有效的实现治疗目标, 追求最佳的效率和效果, 使方剂运用最少的药物、最佳的药量而达到预期的治疗结果。本文借鉴管理学的团队相关理论, 从团队效能角度阐释方剂量效关系。

1 团队与方剂

团队是指一种为了实现某一目标而由相互协作的个体所组成的正式群体。它合理利用每一个成员的知识 and 技能协同工作, 解决问题, 达到共同的目标。Robbins(1994)认为, 所有的工作团队(team)都是群体(group), 但只有正式群体才能成为工作团队^[1-2]。Alderfer(1977)、Hackman(1987)和 Robbins(1994)^[3-4]认为, “工作群体”是指一种为了实现某一目标而相互协作的由个体组成的正式群体, 并总是置身于一个或更大的社会系统之中作为群体成员, 他们要完成在群体中所担负的任务。在许多情况下, “团队”比“群体”有更多的含义。当群体成员间发展到力求协同行动的时候, 该群体就发展成

为团队。

方剂通常是由多味中药构成的一个集合, 在方剂作用于人体的过程中, 因为它符合了上述“团队”这一概念, 因此, 可以将一个方剂视为一个“团队”。

团队的构成要素可以总结为 5P 要素, 分别为目标、人、定位、权限、计划。

目标(purpose): 团队有一个既定的目标, 为团队成员导航, 没有目标这个团队就没有存在的价值。每一首方剂都有一个明确的治疗目标, 称之为功效。把多味中药随意组合在一起并不构成方剂, 方剂要有一个明确的治疗目的, 即此处所谓的目标。

人(people): 人是构成团队最核心的力量。3 个(包含 3 个)以上的人就可以构成团队。目标是通过人员具体实现的, 所以人员的选择是团队建设中非常重要的一个部分。不同的人通过分工来共同完成团队的目标, 在人员选择方面要考虑人员的能力如何, 技能是否互补。在谈到方剂的时候, 可以直接将此处的“人”换成中药, 虽然也有极少数方剂仅有一味, 但是绝大多数方剂都是由二味及二味以上中药构成的集合。药物的选择对于方剂团队来讲是非常重要的。方剂有君、臣、佐、使, 分别发挥不同的作

[11] 李勇华, 袁肇凯, 郑景辉, 等. 养心通脉有效部位方与急性心肌梗死大鼠骨髓间充质干细胞的动员及定向归巢[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(23): 4285-4289.

[12] 李志泉, 冼绍祥, 汪朝晖, 等. 三七总皂苷对骨髓间充质干细胞增殖和向心肌样细胞分化的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2007, 24(6): 470-475.

[13] Terada N, Hamazaki T, Okamoto M, et al. Bone marrow cells adopt the phenotype of other cells by spontaneous cell fusion[J]. Nature, 2002, 416(6880): 542-545.

[14] Ohtsuka M, Takano H, Zou Y, et al. Cytokine therapy prevents left ventricular remodeling and dysfunction after myocardial infarction through neovascularization[J]. FASEB J, 2004, 18(7): 851-853.

(收稿日期: 2011-09-26; 修回日期: 2011-12-06)