

• 思路与方法 •

营卫承制调平指导血管病变防治

魏 聪^{1,2*} 吴以岭^{1,2} 贾振华^{2,3} 袁国强^{3,4}

(1. 河北以岭医药研究院, 石家庄市天山大街 238 号, 050035; 2. 国家中医药管理局重点研究室 心脑血管络病);

3. 河北以岭医院心内科, 国家中医药管理局中医络病学重点学科; 4. 河北省络病重点实验室)

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(“973”计划)资助项目(2005CB523301, 2012CB518606)

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

[摘要] 以络络学说提出的核心理论——“营卫承制调平”为指导, 围绕寻找血管病变共性发病机制与病理环节, 重视自然社会因素及全身性整体功能状态对血管病变发病的影响, 从血管外膜与内膜相互影响中探讨血管病变发病机制, 重视微血管功能结构完整性保护在急性心肌梗死、脑梗死及糖尿病微血管并发症中的治疗作用。在指导心律失常、心力衰竭等难治性疾病治疗等方面, 初步证实了营卫承制调平对血管病变防治研究的指导价值。

[关键词] 营卫承制调平; 络络学说; 血管病变

营卫承制调平理论是在络络学说理论体系构建中提出的, “承”——营卫交会生化的自稳调控机制, “制”——血管病变状态下机体代偿性自我调节, “调”——“络以通为用”为总则的络络干预, “平”——重新恢复机体自稳态之效应目标, 反映了人体作为复杂巨系统, 血管病变作为复杂性疾病在生理、病理、治疗、转归不同阶段的内在规律, 并成为以中医为主体多学科渗透融合研究血管病变的指导思想。围绕重视自然社会因素及全身性整体功能状态对血管病变发病的影响, 从血管外膜与内膜相互影响中探讨血管病变发病机制, 重视微血管功能结构完整性保护在急性心肌梗死、脑梗死及糖尿病微血管并发症中的治疗作用等方面, 均显示出这一理论对血管病变防治研究的重要指导价值。

1 寻找血管病变的共性发病机制与病理环节

络络不仅是经脉系统中以运行血液为主要功能的网络系统, 更是一个独立的实体器官——奇恒之腑, 具有结构、功能及代谢特点, 也有其共性发病规律与病理环节。相对于现代医学重视对冠心病、脑血管病、周围血管病等独立病种的研究, 中医学均将其视作(血)络络病变, 显然这种整体观对探讨血管病变的共性发病机制、病理环节及防治规律具有特色优势。

通过开展 3 469 例缺血性血管病变临床调查, 采用熵的复杂系统分析方法对原始症状进行无监督

分析, 以病理环节为纲, 病位、病性、病人、病势为目, 建立“络络—血管系统病”辨证诊断标准^[1]。依据症状集合而为证候, 证候分布揭示病机, 通过证候分布规律揭示“络络—血管系统病”共性发病机制及共性病理环节: “滞与虚”——“痰瘀热”——“缩窄闭”。临床调查显示络气虚滞/郁滞证占调查人群 100% (9.48% 重叠), 贯穿于病变始终成为始动病机。在此基础上形成痰瘀热, 既是病理产物又是继发病机, 当损伤络络形体时则形成络络瘀阻与动脉粥样硬化、络络绌急与血管痉挛、络络瘀塞与血管堵塞或闭塞等共性病理环节^[2]。体现了“络络—血管系统病”从气机失常→血凝滞不流→络络闭塞, 由轻到重、由功能性病变发展到器质性损伤的慢性病理过程。

2 重视自然社会因素对血管病变的影响

“营卫承制调平”强调生命机体需遵循自然环境的运行变化规律, 在适应自然环境并与外界发生物质与能量交换的同时调养身心从而保持机体(血)络络系统内环境稳定并适应外界自然社会环境的变化, 正所谓“虚邪贼风, 避之有时, 恬淡虚无, 真气从之, 精神内守, 病安从来”(《素问·上古天真论》)。通过“承”的生命机体自稳调控机制, 保持机体内多系统之间的和谐平衡与系统内不同层次之间的动态平衡, 可见中医学“承”的稳态观是基于气一元论“天人合一”的思想, 把机体看做一个开放的与外界自然社会合为一体的系统, 蕴含了现代系统科学的思维。

当人体与自然社会外界环境的和谐关系被打破,超出“承”的调控阈值时则导致机体内动态平衡关系紊乱,阴阳失和,营卫失调,五脏气机紊乱,气血失于条达,气血津液的物质代谢与能量转换障碍代谢废物蓄积而产生痰浊瘀毒,痰瘀阻络,毒损脉络,引发“脉络—血管系统病”。当前快节奏生活工作压力及不良生活方式超出机体“制”的自我代偿调节能力时,亦均可导致血管病变发生和加重。依据“脉络—血管系统病”辨证诊断标准,选取符合络气虚滞、络气郁滞证候表现的亚健康人群开展了代谢组学研究,结果显示两类临床西医诊断无疾病表现的亚健康人群血浆代谢物谱较正常人群存在显著差异,其中与高血压、高血脂相关代谢前体物质异常^[3]。当自然社会因素引发脉络血管病变时机体可保持损伤与修复的相对平衡状态,也就是处于亚健康或准疾病状态,此时“营卫承制调平”指导下的“调”的治疗干预,一方面,注意调整机体与自然社会环境的不和谐状态,另一方面,则需注重全身功能状态调整与祛除血管病变损伤因素的有机结合,通过调营卫气血、气机气化、情志心理、饮食起居等干预措施从而恢复机体内自稳平衡健康态。可见“营卫承制调平”体现的天人相应的整体系统观对于系统科学时代,更深刻地认识血管病变的发病机制并有效指导防治均具有重要的借鉴意义。

3 注重调整全身性整体功能状态治疗血管病变

“营卫承制调平”以阴阳的对立制约、互根互用、消长变化、阴阳交感的动态平衡及五行生克制化的运行规律,阐述人体脏腑气血升降出入运动和物质能量代谢的生命现象与疾病演变及防治规律。当营卫气血阴阳失调导致络脉病变时治疗则需通过调营卫、调气血、调阴阳对立双方辩证统一关系以重新恢复机体正常自稳状态。在络脉病变中若某一脏气机气化功能受损则可通过生、克、乘、侮的传变规律影响其他脏腑引起全身功能失常,因此,治疗中需充分考虑脏腑之间的相互关联性调整全身五脏之气。既往研究提出了“气络—神经内分泌免疫(NEI)网络”在多维立体网络系统、生命运动的稳态机制、整体系统的生命观、生命运动的观念状态研究及医学模式转变等共性特征方面具有高度相似性^[4]。

根据“脉络—血管系统病”辨证诊断标准中络气郁滞/虚滞证候特征建立的络气郁滞(束缚)和络气虚滞(过劳、缺氧、过逸)血管内皮功能障碍大鼠模型,采用模糊聚类及偏最小二乘法等数学方法对 20

组 600 余只大鼠进行分析,结果显示,单纯上述因素即可导致血管内皮功能障碍,同时引起对全身功能活动具有广泛调节作用的 NEI 网络功能紊乱,并可通过全身 NEI 网络紊乱引起并加重血管内皮功能障碍及动脉粥样硬化;通络代表性药物通心络与西药辛伐他汀在改善血管内皮功能障碍局部病理损伤方面疗效相当,但在调节全身 NEI 网络失衡整体功能失调方面,复方通心络则明显优于辛伐他汀^[5]。分析其原因,辛伐他汀降脂抗炎作用主要针对血管病变局部病理损伤,而通心络作为复方中药制剂组方选药便针对络气虚滞/郁滞、络脉瘀阻、络脉绌急等共性病理环节,选用益气通络、化瘀通络、搜风通络等中药配伍组成,其组方立意便是把全身性功能状态调整与血管病变局部病理环节相结合,这种多组分、多途径、多靶位的系统干预显然具有改善全身性整体功能的优势。

4 探讨血管外膜与内膜相互影响在血管病变发病中的作用及通络干预

宗气贯心脉而分为营卫之气,营主血属阴统于心行于脉内;卫主气属阳统于肺行于脉外散于腠理充满周身,营卫气血相伴,阴阳相随内外相贯,由络以通交会生化维持人体正常物质代谢与能量转换。营气对(血)脉络及血液运行的调控作用与现代医学血管内皮分泌血管活性物质、凝血与抗凝因子及免疫抗炎因子发挥调节作用的认识相吻合;卫气对(血)脉络及血液运行的调控作用则涵盖了全身性 NEI 网络及血管外膜神经在内的广泛调节机制,成为营卫以气血之体作流通之用本质属性的现代生理学基础。

血管病变主要是由于血管内皮、中膜的病理改变,而外膜仅被视作对血管起支撑结构和提供营养的作用。近年研究提示,血管外膜集神经—内分泌—免疫功能于一体,是血管组织中结构和功能复杂的重要组成部分,全程参与血管损伤和修复的全过程。以“营卫承制调平”为指导,从卫气与血管外膜相关性、营气与血管内皮相关性,以及营卫交感与外膜和内膜之间的相互影响切入,在络脉瘀阻与动脉粥样硬化(As)、络脉绌急与血管痉挛病理阶段探讨“外而内”与“内而外”发病机制与通络干预效应,证实外膜损伤可影响内膜与中膜从而导致 As,神经内分泌、氧化、炎症免疫反应在其中发挥着重要作用,丝裂原活化蛋白激酶-核因子 κ B (MAPK-NF- κ B) 可能是其共性的信号转导通路,通络干预经调

节交感/副交感神经的失衡,抑制氧化、炎症、免疫损伤等有效治疗 As^[6-8]。在脉络绌急与血管痉挛研究中证实内皮素-1 注射致血管内皮损伤与白细胞介素-1 β 、硅胶管包裹外膜均可导致血管痉挛发生,通络干预可有效解除血管痉挛,Rho 激酶与 PKC 信号转导通路是其重要的作用途径^[9-10]。上述研究提示,营卫交会生化异常与“外膜—中膜—内膜”相互影响导致血管病变发生具有密切相关性,证实通络干预调整营卫气血对内外膜损伤引起的血管病变皆有明显干预作用,显示出以“营卫承制调平”为指导将有助于从更广阔的视角探讨血管病变发病机制及治疗干预。

5 重视微血管损伤在心脑血管病、糖尿病并发症中的作用及通络干预

以脉络学说为指导提出“微血管损伤”为急性心肌梗死(AMI)、脑梗死、糖尿病微血管并发症这类重大疾病的共性核心病理机制,“络以通为用”治疗总则指导下“搜剔疏通”的用药规律及通络代表性药物通心络胶囊在微血管功能与结构完整性保护方面显示出独特优势。在 AMI 治疗中早期虽有介入或溶栓迅速开通闭塞冠脉,但冠脉开通大血管血流恢复后缺血区微血管结构与功能完整性破坏所致无复流使心肌不能实现有效再灌注成为西医治疗的难点,保护微血管结构与功能完整性,减少心肌无复流成为改善 AMI 患者心功能及长期预后的关键问题。通心络保护微血管内皮细胞结构与功能完整性、解除微血管痉挛、抑制微血栓形成、抗炎、抗氧化,通过调节多个病理环节的恶性级联反应保护 AMI 再灌注后心肌及其周围微环境,促进机体和缺血心肌局部损伤的恢复,其中增强内皮型一氧化氮合酶活性,激活 PKA 通路是其关键机制^[11-12]。脑梗死治疗目前以溶栓和神经保护为主要干预策略,溶栓治疗因时间窗的限制、治疗率过低、出血并发症和难以惠及多数患者等使之陷入了窘境,针对脑血流中断造成的一系列“瀑布式”神经级联损伤而采取的神经营养治疗因其作用靶点单一,迄今仍无公认的具有显著临床疗效的药物。

6 整合调节——心律失常药物干预新策略

近年心律失常治疗研究的重大进展主要在于非药物治疗方面,多数药物治疗有诱导心律失常的危险,近年发现的非离子通道阻滞剂虽可通过干预参与心肌细胞电学和结构重塑的受体和细胞信号转导途径减少死亡率,但易导致缓慢性心律失常,可见目前心

律失常药物干预的主流思想——“阻滞与对抗”干预的局限性。以“营卫承制调平”为指导,探讨心律失常的发病与干预策略,认为该病属复杂性疾病,各种病理因素相互联系、相互制约、相互作用、相互影响,其治疗研究需要综合考虑多种病理因素的作用关系,区别于目前心律失常药物干预侧重对疾病病理环节单一阻滞或简单叠加,而是从整体出发将诸多病理因素综合判断,强调调整机体全身性自稳调控机制在该病治疗中的主导作用。提出“整合调节——心律失常药物干预新策略”,实现由“抗律”到“调律”的思维转变,借鉴叶天士“络虚通补”的用药经验用于心律失常治疗,总结出“温清补通”的组方规律,研制出参松养心处方。由中国医学科学院阜外心血管病医院、南京医科大学第一附属医院、北京朝阳医院为组长单位,开展与西药对照多中心、前瞻性、随机、双盲循证医学研究,以 24h Holter 结果为主要疗效判定标准,结果显示,参松养心胶囊治疗器质性室性早搏明显优于美西律,治疗阵发性房颤与普罗帕酮相当,但改善症状优于普罗帕酮。治疗缓慢性心律失常亦取得显著疗效,显示出快慢兼治整合调节的临床治疗优势。作用机制研究显示参松养心胶囊同时具有多离子通道阻滞与非离子通道调节的综合作用,参松养心胶囊治疗心律失常“快慢兼治、整合调节”的特色优势显示了“营卫承制调平”在心律失常治疗方面的重要指导作用^[13-15]。

7 从“气分”、“血分”、“水分”论治慢性心力衰竭

慢性心力衰竭属中医心积、心水范畴,是心脏及其他脏器多种疾病引起的心功能代偿不全的后期转归。张仲景《金匮要略》心水从“气分”、“血分”、“水分”立论,“气分”病变——气阳虚乏成为其发生的首要病理基础;脉络末端是营卫交会生化的场所,营卫通过孙络相互贯通,完成物质能量相互转化,若营卫失调,气阳虚乏,阳气失于温煦推动,导致“血分”病变——血瘀络阻成为本病的关键病理环节;过多的津液不能回流聚于络外而发为“水分”病变引起水肿,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。气、血、水分病变与现代医学神经体液调节异常、血流动力学异常及钠水潴留的认识一致,心络络息成积与神经内分泌系统过度激活导致心室重构的心衰基本病理机制相吻合。据此提出“气血水同治分消”的治法遣药原则,确立“益气温阳、活血通络、利水消肿”治法芪苈强心胶囊组方。

研究证实,芪苈强心胶囊与西药强心药、利尿

药、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、 β 受体阻滞剂、血管紧张素受体拮抗剂(ARB)等一线心力衰竭治疗药物对照研究显示,芪苈强心胶囊既具有强心、利尿、扩血管作用,改善血流动力学;还能通过抑制 RASS 及交感神经激活、减轻心肌炎症反应、减轻心肌细胞凋亡与自噬、促进心肌细胞增殖分裂、改善心肌能量代谢模式、抑制心肌胶原合成等多途径干预心室重构,改善慢性心衰发生的生物学基础,体现了西药治疗慢性心衰联合用药的治疗特点,显示出芪苈强心胶囊标本兼治慢性心衰的干预特色^[16]。

综上所述,伴随生命科学新的大学科发展模式出现,多学科交叉、渗透、融合使得医学、生命科学焕发出新的生机,向多元化、非线性、整体观念回归,应用非线性科学、复杂系统及系统生物学方法探讨复杂机体及疾病的本质成为 21 世纪生命科学发展的方向,但由还原分析朝向系统研究直至揭示人体这一复杂巨系统的生命运动及复杂疾病的本质规律尚有相当的过程才能完成,需站在哲学的高度把握和引领综合分析揭示系统本质规律。中华传统文化中的“气—阴阳—五行”哲学思想,对中医药形成与发展发挥了极其重要的指导作用,汲取中医“气—阴阳—五行”理论的哲学思想提出的络络学说的核心理论——“营卫承制调平”对深入探讨血管病变的共性发病规律、病理机制及有效干预策略,提高这类严重危害人们生命健康的重大疾病的防治水平具有现实指导意义。在重视自然社会因素、全身性整体功能状态、血管外膜与内膜相互影响、微血管损伤、心律失常、心力衰竭等难治性疾病治疗等方面都不乏新的启迪。坚持以中医为主体的多学科交叉,从整体与局部、综合与分析、宏观与微观研究“络络—血管系统病”发病规律及干预策略有其重要指导价值,对把握机体复杂系统生命运动规律及复杂性疾病预防研究方面亦具有借鉴意义。

参考文献

- [1]贾振华,吴以岭,高怀林,等.“络络—血管系统病”辨证诊断标准[J]. 中医杂志,2007,48(11):1027-1032.
- [2]贾振华,高怀林,谷春华,等.基于 3469 例血管病变患者证候分布规律的络络病变共性病机探讨[J]. 中医杂志,2009,50(10):920-924.
- [3]魏聪.基于代谢组学的络气虚滞/郁滞证候病生理基础及通络干预研究[D]. 石家庄:河北医科大学,2011.
- [4]吴以岭.络络-NEI 网络相关性探析[J]. 中医杂志,2005,46(10):723-726.
- [5]袁国强,贾振华,高怀林,等.络气虚滞/郁滞证候对血管内皮功能影响及通络药物干预效应的数学模型分析[J]. 中国中医基础医学杂志,2010,16(11):1062-1066.
- [6]王华,贺治青,刘星,等.损伤血管内、外膜致动脉粥样硬化形成及信号转导机制的对比研究[J]. 上海医学,2009,32(4):293-295.
- [7]汤月霞,梁春,吴宗贵.血管外膜损伤后血管内皮的功能及形态变化[J]. 心脏杂志,2009,21(3):347-350.
- [8]刘永,汤月霞,梁春,等.通心络抑制兔动脉粥样硬化斑块及 CO40-CO40L 表达的实验研究[J]. 上海医学,2007,30:88-89.
- [9]关后刚,曾定尹,孙喜琢,等.通心络对 IL-1 β 介导的小型猪冠状动脉内膜增殖及 5-HT 诱发的冠状动脉痉挛的抑制作用[J]. 中国中西医结合杂志,2008,28(7):627-631.
- [10]Xie LN, Zhang DY, Zhang HS, et al. Effect of tongxinluo on vasoconstriction induced by the chronic injury of the adventitia in the rat carotid artery[J]. J Ethnopharmacol,2010,131(2):300-305.
- [11]Cheng YT, Yang YJ, Zhang HT, et al. Pretreatment with Tongxinluo protects porcine myocardium from from ischaemia/reperfusion injury through a nitric oxide related mechanism[J]. Chin Med J, 2009,122(13):1529-1538.
- [12]Li XD, Tang YJ, Geng YJ, et al. Tongxinluo reduces myocardial no-reflow and ischemia-reperfusion injury by stimulating the phosphorylation of eNOS via the PKA pathway[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol,2010,299(4):H1255-H1261.
- [13]Zou JG, Zhang J, Jia ZH, et al. Evaluation of the traditional Chinese medicine Shensongyangxin capsule on treating premature ventricular contractions: a randomized, double-blind, controlled multicenter trial[J]. Chin Med J, 2011,124(1):76-83.
- [14]汪爱虎,浦介麟,齐小勇,等.参松养心胶囊治疗阵发性房颤的多中心临床研究[J]. 中华医学杂志,2011,91(24):1677-1681.
- [15]Feng L, Gong J, Jin ZY, et al. Electrophysiological effects of Chinese medicine Shen song Yang xin (SSYX) on Chinese miniature swine heart and isolated guinea pig ventricular myocytes[J]. Chin Med J, 2009,122(13):1539-1543.
- [16]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.

(收稿日期:2012-07-30;修回日期:2012-11-12)

[编辑:侯建春]