

试论毒邪致病与慢性心力衰竭发病的相关性

袁天慧¹, 杨忠奇¹, 李小兵¹, 汪朝晖¹, 于扬文¹, 申啸笑², 冼绍祥^{*}

(1. 广州中医药大学第一附属医院, 广东省广州市机场路 16 号, 510405; 2. 广州中医药大学)

摘要 从“毒”邪致病和慢性心力衰竭(简称慢性心衰)发病探讨两者的相关性。“毒”邪致病具有发病急骤, 传变迅速, 复杂多变, 顽固难治, 病症缠绵难愈, 败坏机体形质, 损伤脏腑结构功能, 对人体造成严重危害的特点。慢性心衰发病具有多邪合并, 顽固不化; 病情复杂, 牵涉多脏; 易于变化, 危及生命等特征。从发病特点的相似性, 说明在慢性心衰发病的过程中, 有“毒”邪存在的可能。在治疗中, 应予以解毒药物, 并根据“毒”邪形成机制及所依附邪气的不同予以辨证施治。研究提示, 中医药治疗有改善心功能不全动物的血流动力学指标, 抑制心肌细胞的凋亡, 防止心肌肥厚, 抑制氧化酶的表达和肾素-血管紧张素系统过度激活等作用, 还能够改善慢性心衰患者的生活质量及心功能。

关键词 毒邪; 慢性心力衰竭; 发病特点; 益气活血利水法; 清热解毒

心力衰竭(心衰)是由于心脏结构和功能性疾病导致心室充盈和射血能力受损而引起的一组临床综合征。最新数据显示, 在美国 20 岁以上人群中 570 万人患有心脏, 2011 年有超过 28 万人死于心脏, 预计至 2030 年心脏患者将增加 46% 超过 800 万人^[1]。在中国成年人心衰的患病率约为 0.9%, 目前我国有心脏患者 450 万^[2], 5 年死亡率 60%~70%, 患者常因症状恶化而反复住院。

本课题组对慢性心衰进行了长达 30 年的研究, 确定了病名为“心衰病”^[3], 提出了气虚血瘀水停的总病机, 具体分为气阴虚血瘀水停和气阳虚血瘀水停两类。在此基础上, 益气活血利水法为心衰病的总治法, 研制了分别具有益气养阴活血利水和益气温阳活血利水的两种方药, 并开展了一系列的实验和临床研究, 证实了益气活血利水法能改善慢性心衰患者心功能和临床症状、提高生活质量, 且安全性良好。但是随着对心衰病研究的逐步深入, 结合现代医学对慢性心衰发病机制的研究进展, 认为心肌纤维化、心肌重塑主要还与一些炎症因子所介导的免疫和炎症反应密切相关。这些理化物质其形态结构和功能异常与中医“毒”邪特性相关。尤其在高血压病、高脂血症、动脉粥样硬化及冠心

病、糖尿病及病毒性心肌炎等疾病的发生、发展过程中均可能有“毒”邪的存在。在美国 2013 年 ACC 发布的心力衰竭管理指南中, 强调了此病本质为非单一疾病, 大多数患者病情复杂, 除了心衰还存在引起心衰的基础疾病及各种常见的伴发病和(或)合并症, 还可伴有其他危险因素等^[4]。这清楚表明了该病的多面性, 即临床表现的复杂性、病情危重多变和结局的难以预测性。基于以上发病特点, 我们认为慢性心衰与“毒”邪具有相关性。

1 “毒”邪致病特点

随着对“毒”邪致病研究的不断深入, 其内涵已从古代对外毒的研究, 发展到现代对内毒的研究。外毒多指由外侵入的毒邪, 内之邪毒则指由内透发之热毒, 主要由脏腑功能紊乱、阴阳气血失调, 造成偏盛或郁结不解而生毒。内生之邪气累积到一定程度后, 便会因众邪蕴积, 阴阳状态严重失衡, 导致众邪的积酿生毒。现代病理机制研究发现, 心衰发生时患者体内氧自由基、兴奋性神经毒、过敏介质、钙离子超载、凝血及纤溶产物、微小血栓、新陈代谢毒素、突变细胞、自身衰老及死亡细胞、致癌因子、炎性介质和血管活性物质常有过度释放, 这些均被认为是中医“毒”邪的范畴。

基于毒邪理论的发展, “毒”邪除了传统认识上具有火热、秽浊、致病性强、致病特异性等特点外, 还具有善变性、依附及兼夹性、趋本性、从化

基金项目: 广东省中医药强省建设专项中医优势病种突破项目(慢性心力衰竭)

* 通讯作者: zhongyfy@126.com, (020) 36591692

性、广泛性、趋内性、顽固性、选择性等特点^[5-7]。同时毒邪还具有病因上的非孤立性和侵害性^[8]，非孤立性是指“毒”的形成或者出现往往基于其他病因，或者依附于其他病因；侵害性是指当“毒”达到一定的量或发生质变时便成为害，成为更猛烈的致病邪气时方能显示于临床的一种致病属性，亦即“小毒不为怪，毒大必成败”“毒微不成害，逾阈便成害”。冯学功等^[9]认为，毒证当指“毒”邪作用于机体所产生的一类证候，“毒”邪致病的共性是毒性猛烈、多属火热、病情善变、易攻脏腑、败坏形体等。谢颖桢等^[10]认为，“毒”邪是危害人体的较强烈的致病因素，外感及内生“毒”邪在临床致病方面有起病急骤、病势急重、变化多端的特点；诸邪相结蕴积成毒，毒与邪结壅滞瘀阻络脉，机体气机升降失调、开合失司既是“毒”邪致病危害深重的内在动因，也是“毒”邪致病最核心的临床特征。尽管各医家对“毒”邪致病特点的认识丰富多样，但归结起来，总的特点就是“毒”邪致病具有猛烈性，发病急骤，传变迅速，复杂多变，顽固难治，病症缠绵难愈，且易燥化伤阴，败坏机体形质，损伤脏腑结构功能，可对人体造成严重危害。

2 “毒”邪致病与慢性心衰发病特点的相关性

慢性心衰系指在有适量静脉血回流的情况下，由于心脏收缩和（或）舒张功能障碍，心排血量不足以维持组织代谢需要的一种病理状态^[11]，主要表现为以肺循环和（或）体循环静脉系统瘀血为特征的临床病理生理综合征，心衰是各种心脏病的严重阶段。慢性心衰患者发病特点与中医“毒”邪密切相关。

2.1 多邪合并，顽固不化

慢性心衰患者由于长年疾病致使其体质多以气虚为基础，兼有瘀血、痰浊、水停等病机^[12]。机体心脏功能受损，致使泵功能衰竭，无力推动血液在脉道中运行，致使血液循环障碍，形成瘀血；瘀血阻滞可影响津液输布，致使水液停留于脏腑组织间隙，凝聚为痰饮，从而形成痰浊及水饮，瘀、痰、水互结为患，蕴久而化毒。瘀血、痰饮和水湿使脏腑功能失调，瘀血、痰饮和水湿均属有形实邪，其长期聚集体内，不断积累，化生无形之毒邪，致使疾病顽固难治，毒又常依附于瘀血、痰饮及水湿等有形之邪，而形成瘀毒、痰毒、水毒等，此过程中，阴损及阳，阳损及阴，致众邪积酿生

毒，使疾病虚实夹杂，繁杂难治。单纯应用活血化瘀、祛痰利水、养阴潜阳等药物治疗慢性心衰常不能收到良好的疗效，给治疗带来了很大的难度。“毒”的顽固不化之特征与慢性心衰发病具有相似性。“毒”邪一般不会单独产生，而是依附于各种邪气的进一步发展而产生的，形成多邪合并之状态。另外，“毒”邪致病的从化性与体质相关，致使相同的“毒”邪在不同体质人的身上的转化也不尽相同，这也充分体现了毒邪的难治性。

2.2 病情复杂，牵涉多脏

现代医学研究表明，慢性心衰其本质是由于各种原因导致的心肌重构和心肌纤维化。心主血脉，促进血液运行，濡养脏腑，当其功能受损，血液不能输布到五脏六腑，脏腑失去濡养则功能不能正常运行。心属火，脾属土，心脾乃母子关系，故在慢性心衰的病理演变中，脾与心的关系最为密切。慢性心衰母病及子，致使脾脏功能受损，水谷精微运化失常，不能上输于肺而布散周身，即湿邪内生。脾为湿土，同气相求，停于机体内之水湿，易侵犯脾脏而损伤其结构和功能。心属火，具有统血功能，肾属水为藏精之脏，肾脉上络于心，在正常生理状态下，心阳肾阳相温相助，心阴肾阴相滋相润，从而达到心肾相交、水火既济的协调生理状态，并可以通过心火肾水相互制约、肾精心血相互转化、心神肾精相互依存、元气心血相互为用、君火命火相互资生等功能保证心主血脉、主神明，肾主藏精、主生殖、主水及主纳气等生理功能的正常发挥。若心肾水火之间失去协调既济的平衡关系，则可相互影响，从而导致心病及肾、肾病传心，最终导致心肾俱病，出现各种相应的证候，临床常可见有心肾不交、水气凌心、精血两亏、肾虚血瘀、君相火旺、阴虚火旺、心肾阳虚等证。因此，可以认为，慢性心衰的患者，心衰日久，穷必及肾，肾阳不足，温煦无权，水湿不化，内停于机体内，可损伤脏腑结构。“毒”邪致病多具有趋内和趋本的特点，情志及饮食等因素常会引发慢性心衰各种基础疾病，影响机体生理功能，逐渐形成瘀血、痰浊和水饮等，这些病理因素持续不解，不断蓄积，从量变到质变，化生“毒”邪，直接损害脏腑的本体结构，致使脏腑功能受损。王永炎院士也认为，“毒”的产生与脏腑功能和气血运行失常使机体内的生理产物或病理产物不能及时排出，在体内过多蓄积有关^[13]。

2.3 易于变化, 危及生命

慢性心衰患者病情常易于变化, 反复发作, 轻者仅感气短、乏力, 严重者可出现夜间阵发性呼吸困难, 双下肢水肿, 心包积液或者胸水等, 甚则危及生命。由于实邪耗伤机体气血津液, 可出现高热火盛之征象。久病入络, 火热交织, 愈演愈烈, 灼脉伤血, 常可见口干咽燥、舌绛紫、脉细数等临床表现。“毒”邪的善变不仅体现在“毒”邪性质的变化, 还表现在病势变化。当“毒”邪在体内蕴积, 初期无明显表现, 但迁延日久, 当“毒”邪积累到一定程度即一定的阈值后, 可骤然爆发, 病势凶猛难挡, 变化莫测, 极易内攻脏腑, 危及生命。外感“毒”邪也可与体内蓄毒里应外合, 致使毒素从量变到质变导致机体发病, 病情可急转直下, 既急骤危重且隐匿, 毁形败体已多, 时常不自知, 难以救治。“毒”邪在慢性心衰过程中起到诱发与促其加重、转化的作用^[12]。“毒”邪致病多具有火热性, 易伤阴耗气, 与慢性心衰患者发展到后期的阴虚火热所引起一些体征具有相似性。

总之, 慢性心衰患者的发病特点主要表现在: 多邪合并, 顽固不化; 病情复杂, 牵涉多脏; 易于变化, 危及生命等。“毒”邪致病则体现出善变性、依附及兼夹性、趋本性、从化性、广泛性、趋内性、顽固性、选择性等特点。两者在发病特点上具有相似性。

3 慢性心衰治疗新策略

在治疗上, 应依据临床中慢性心衰和“毒”邪致病特点及临床表现的相似性, 在原有益气温阳活血利水和益气养阴活血利水基础上加入具有解毒功效的药物。临床研究证实, 采用上述疗法可降低患者中医症状疗效积分、慢性心衰积分^[13-15]; 改善心功能分级和生活质量评分及缩短住院天数; 减少血管活性药物使用时间; 未发现严重不良反应。实验研究亦证明, 该疗法可有效改善心功能不全动物的血流动力学状况, 延缓心衰的进程, 改善心功能, 纠正心肌肥大型心衰大鼠血管平滑肌环磷酸腺苷 (cAMP)、环磷酸鸟苷 (cGMP) 含量^[16], 上调左心室心肌细胞 Bel-2 的表达、下调 Bax 的表达, 从而抑制心肌细胞的凋亡; 降低肾阳虚型心衰模型大鼠的心率、血压、左心室舒张末压 (LVEDP), 同时有升高 dp/dt_{max} 的趋势^[17-18]; 降低一氧化氮 (NO)、血浆过氧化脂质 (LPO) 含量, 升高超氧化物歧化酶 (SOD) 含量; 降低心肌肥大型心衰模

型大鼠的血浆内皮素 (ET) 含量和升高血浆降钙素基因相关肽 (CGRP) 的水平, 纠正实验性慢性心衰大鼠体内 ET/CGRP 比值的失衡^[19]。以上研究为清热解毒药物联合益气活血利水法在临床上防治慢性心衰, 改善慢性心衰患者远期预后等方面提供了科学依据。四妙勇安汤加味^[20]对气滞血瘀型慢性心衰临床疗效显著, 其作用机制与影响血液流变性及血脂各项指标有关。研究证明, 益心解毒汤^[21-23]在改善心功能、减缓心室重构等方面药效显著, 抑制了 Nox2 和 Nox4 型 NADPH 氧化酶的表达, 而抑制 NADPH 氧化酶活性, 降低心肌活性氧 (ROS) 水平可能是其发挥药效的重要机制; 抑制 Ang II 引起的交感神经系统、肾素-血管紧张素系统 (RAAS) 过度激活, 降低 AT1 受体的表达水平, 抑制 STAT3 的作用而延缓心肌肥厚的过程, 发挥其在心肌肥厚过程中的心肌保护作用; 同时抑制血浆基质金属蛋白酶 (MMPs) 的活性, 减缓心肌重构。因此, 在这里所体现的解毒的方法不局限于单纯的清热解毒法, 同时也包括益气解毒、活血解毒等方法的应用。这些实验研究也从反面间接提示在慢性心衰发病过程中有“毒”邪的存在。“毒”邪是慢性心衰常见的心血管疾病如高血压病、冠心病、糖尿病及病毒性心肌炎等疾病的共同病理基础^[24-25], 在治疗中根据“毒”邪形成及所依附实邪的不同所表现出来的证候特征进行辨证论治, 能够提前对慢性心衰发生、发展进行预防, 提高慢性心衰患者生存质量, 减少其急性再发作次数, 对疾病的转归有重要意义, 值得进一步展开更深入的探讨和研究。

参考文献

- [1] MOZAFFARIAN D, BENJAMIN EJ, GO AS, et al. Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association [J]. Circulation, 2015, 131(4): e29-e322.
- [2] 姜红, 葛均波. 心力衰竭流行病学特点 [J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2010, 2(1): 1-5.
- [3] 冼绍祥. 心力衰竭中西医结合研究基础与临床 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2011: 2-4.
- [4] YANCY CW, JESSUP M, BOZKURT B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(16): e147-239. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.019.
- [5] 李运伦. 毒邪的源流及其分类诠释 [J]. 中医学刊,

- 2001, 18(1): 44-45.
- 〔6〕王永炎. 关于提高脑血管疾病疗效难点的思考〔J〕. 中国中西医结合杂志, 1997, 17(2): 195.
 - 〔7〕常富业, 王永炎. 中风病毒邪论〔J〕. 北京中医药大学学报, 2004, 27(1): 3-4.
 - 〔8〕冯学功, 刘茂才. 中风病从毒论治研究概述〔J〕. 辽宁中医杂志, 2001, 28(6): 383-384.
 - 〔9〕谢颖桢, 高颖, 邹忆怀. 试论毒邪致病及证候特征〔J〕. 北京中医药大学学报, 2001, 24(1): 11-13.
 - 〔10〕郑宗愕, 陈国伟. 现代心脏内科学〔M〕. 2 版. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2002: 723.
 - 〔11〕朱明军, 李彬, 王永霞. 充血性心力衰竭中医病因病机分析〔J〕. 世界中西医结合杂志, 2009, 4(1): 1-2.
 - 〔12〕窦荣海, 金华, 温鑫洋. 从虚、瘀、毒探析心力衰竭的中医干预策略〔J〕. 中医研究, 2012, 26(6): 10-12.
 - 〔13〕黄衍寿, 冼绍祥, 吴辉. 养心康治疗充血性心力衰竭临床研究〔J〕. 中国中西医结合急救杂志, 2000, 7(2): 71-74.
 - 〔14〕黄衍寿, 冼绍祥, 丁有钦, 等. 保心康治疗气阳虚型充血性心力衰竭的临床研究〔J〕. 中药新药与临床药理, 2000, 11(5): 261-265.
 - 〔15〕刘华荣, 刘少波, 阮蓉, 等. 养心康和保心康治疗充血性心力衰竭的临床研究〔J〕. 中国临床医学研究, 2001, 6(8): 253-254.
 - 〔16〕黄衍寿, 冼绍祥, 杨慧, 等. 保心康对心肌肥大型心力衰竭大鼠血管平滑肌环核苷酸水平的影响〔J〕. 广州中医药大学学报, 2002, 19(4): 302-304.
 - 〔17〕罗承锋, 黄衍寿, 刘月婵, 等. 压力超负荷大鼠左心室肥厚的序列改变及保心康的干预作用〔J〕. 内蒙古中医药, 2006, 25(3): 57-58.
 - 〔18〕罗承锋, 黄衍寿, 刘月婵, 等. 压力超负荷大鼠心肌细胞 bax、bcl-2 蛋白表达的规律〔J〕. 广州中医药大学学报, 2004, 21(1): 57-59.
 - 〔19〕黄衍寿, 冼绍祥, 周明璐, 等. 养心康对心肌肥大型心力衰竭大鼠血浆 ET、CGRP 含量的影响〔J〕. 广州中医药大学学报, 2002, 19(1): 40-42.
 - 〔20〕周凌云, 姜金波, 胡先觉, 等. 加味四妙勇安汤治疗气滞血瘀证慢性心力衰竭患者 30 例〔J〕. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(15): 270-272.
 - 〔21〕解华, 麻春杰, 郭淑贞, 等. 益心解毒方对 Ang II 诱导的 H9c2 细胞 NADPH 氧化酶表达作用机制的研究〔J〕. 中华中医药杂志, 2015, 30(4): 1027-1030.
 - 〔22〕解华, 麻春杰, 郭淑贞, 等. 益心解毒方对 Nox2 和 Nox4 亚基过表达的心肌细胞 NADPH 氧化酶活性的影响〔J〕. 现代中医临床, 2015, 22(2): 24-28.
 - 〔23〕解华, 麻春杰, 郭淑贞, 等. 益心解毒方对大鼠心肌细胞内活性氧水平及信号转导通路的影响〔J〕. 医学研究杂志, 2015, 44(4): 29-32.
 - 〔24〕袁天慧, 杨忠奇, 汪朝晖, 等. “毒”邪致慢性心力衰竭理论依据初探〔J〕. 中华中医药杂志, 2014, 29(6): 1785-1790.
 - 〔25〕王小玲, 张军平, 许颖智. 论毒邪理论在心系疾病中的运用〔J〕. 中华中医药杂志, 2012, 27(8): 2090-2093.

Discussion on the Correlation between Toxicity Pathogen Causing Disease and Chronic Heart Failure Onset
YUAN Tianhui¹, YANG Zhongqi¹, LI Xiaobing¹, WANG Zhaohui¹, YU Yangwen¹, SHEN Xiaoxiao², XIAN Shaoxiang¹

(1. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, 510405; 2. Guangzhou University of Chinese Medicine)

ABSTRACT This paper is to explore the correlation between “toxicity” pathogen causing disease and chronic heart failure (CHF) onset. “Toxicity” pathogen causing disease has the characteristics of rapid happening, quick transmission, complicated, changeable, difficult to treat, lingering illness, destroying body form, injuring Zang-fu viscera structure and function, causing serious harm to human body, etc. CHF onset has the characteristics of multiple pathogen combination, obstinate, complicated condition, involving many organs, changeable, threat to life, etc. The similarity of onset characteristics showed that there might be toxicity pathogen in the process of CHF onset. Medicine of removing toxicity should be used in treatment. Syndrome differentiation according to the toxicity pathogen formation mechanism and different attachment of pathogen should be conducted in clinical treatment. It is revealed from studies that Chinese medicine treatment has effects of improving hemodynamic parameters in animal with cardiac insufficiency, inhibiting apoptosis of myocardial cells, preventing myocardial hypertrophy, inhibiting the expression of oxidase and excessive activation of renin angiotensin system, etc. Moreover, Chinese medicine treatment might improve quality of life and heart function of CHF patients.

Keywords toxicity pathogen; chronic heart failure; clinical feature; benefiting Qi, activating blood circulation and diuresis method; clearing heat and removing toxicity

(收稿日期: 2015-11-12; 修回日期: 2015-12-30)

编辑: 黄 健