

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.23.005

思路与方法

论缺血性心脑血管病的心脑互损病变与脑心同治的中医整体辨治观

万海同✉

浙江中医药大学/浙江省中医脑病重点实验室, 浙江省杭州市滨江区滨文路 548 号, 310053

[摘要] 缺血性心脑血管病是具有多病共病特征的临床常见疾病。心与脑在生理上共主神志, 并以血管密切关联, 互通为用。缺血性心脑血管病在病理上存在心脑互损病变, 宜脑心同治, 运用整体观与辨证施治相结合进行诊治。提出气阴亏虚、瘀血阻络是缺血性心脑血管病的基本病机, 亦是脑心同治观审因论治的基础; 基于蛋白组、代谢组系统生物学差异表达等分析益气活血类方药的作用特征, 提出益气养阴、活血通络是该类疾病的重要治法。

[关键词] 缺血性心血管病; 缺血性脑血管病; 脑心同治; 气虚血瘀; 气阴两虚; 益气养阴; 活血通络

长期同时患有两种或两种以上的疾病被称为多病共病或称多病同病^[1-2]。目前中老年人出现这类情况日益严重, 欧洲 65 岁及以上人口中至少有一半 (超过 5000 万人) 患有多病共病^[3], 英国多病共病人口比例预计将从 2015 年的 54% 上升到 2035 年的 68%^[4]。然针对单一病种的诊治或研究, 忽视多病共同存在状态下病因病机和诊断、治疗等之间的内在关联, 从而形成了不完整的治疗策略和方案。本文从中医整体观和辨证施治观角度, 以缺血性心脑血管病为例, 探讨其病因病机与诊治, 明确提出该类疾病存在心脑互损病变, 并确定脑心同治的中医整体辨治观, 以期临床合理用药提供思路与方法。

1 缺血性心脑血管病具有多病共病特征

缺血性心脑血管病主要包括冠状动脉粥样硬化性心脏病 (冠心病)、缺血性脑卒中和短暂脑缺血发作等。缺血性心脑血管病具有临床常见的多病共病特征^[5-6]。针对缺血性心血管病和脑血管病, 西医分属心内科或神经内科诊治^[7], 中医则多从胸痹、中风角度分病诊治, 以血瘀、气虚血瘀或痰瘀阻络等分证论治^[8-9], 疾病之间的病因病机、证型、治法及方药缺少内在关联, 临床疗效有待提高。多病共病往往是由于共同危险因素聚集而发生, 这就

需要描述这些疾病集群并找出其中的非随机的因素, 同时需发现疾病的新机制、开发新的治疗方法、重新配置治疗方案以更好地满足患者需求。

2 缺血性心脑血管病的病变过程存在心脑互损

脑梗死患者在急性期常常出现心脏血管缺血、缺氧等引起心脏损伤, 甚或心肌梗死; 心肌梗死急性期的数天至数周之内是继发性脑梗死发生率最高的时期, 被认为是由心脏泵血功能降低, 引起血压下降, 导致脑灌注不足所致^[10]。临床研究表明, 脑梗死并发心肌损伤的发病率高达 90%^[5], 急性心肌梗死并发脑梗死的发病率高达 67.1%^[11]。心肌缺血性损伤可导致全身血流动力学功能障碍甚至心源性休克, 从而造成脑灌注压失常和引发动脉血栓栓塞^[6]。心脑血管缺血性疾病常伴随并发脑心综合征, 20% 的脑梗死患者在 3 天内可出现脑心综合征^[12]。基于脑心轴的心脑血管病之间的双向病理反馈, 加速了病情恶化, 提高了致死率, 使脑心综合征过程中发生的心脑病变成为更加棘手的临床问题。因此, 缺血性脑梗死等疾病发病过程存在心脑互损病变, 应注重脑心同治。

3 缺血性心脑血管病的治疗应注重脑心同治

中医学认为, 心主神明, 即神志活动由“心”主宰, 心藏神, 如《素问·灵兰秘典论篇》云: “心者君主之官, 神明出焉”。李时珍《本草纲目》强调“脑为元神之府”, 清代医家王清任在前人基

基金项目: 国家重点研发计划(2019YFC1708600, 2019YFC1708604); 国家自然科学基金(81630105)

✉ 通讯方式: whtong@126.com

础上对脑的生理功能有更层次认识,《医林改错》云:“灵机记性在脑者,因饮食生气血,长肌肉,精汁之清者,化而为髓,由脊髓上行入脑,名曰脑髓”,提示人的思维意识及听、视、嗅等都由脑掌控。

心主血脉,心脑相通。《素问·痿论篇》云:“心主身之血脉”,《素问·五脏生成篇》云:“诸血者,皆属于心”,《灵枢·本神》云:“心藏脉,脉舍神”,《灵枢·营卫生会》云:“血者,神气也”,以上提示心主血脉的生理功能是心主神志的基础,血液是神志活动的物质基础。

心与脑之神明、血脉密切关联,如张锡纯《医学衷中参西录》所言“人之神明,原在心与脑两处。神明之功用,原心与脑相辅而成。脑中之神为元神,心中之神为识神”,心主神明,脑为元神之府,心主血,上供于脑,血足则脑髓充盈,表明心与脑在生理功能上存在密不可分的关系。

随着年龄增长,出现生理老化的主要特征和最常见类型是动脉粥样硬化,病变累及主动脉、冠状动脉等心血管时,可造成冠状动脉血管狭窄、血栓形成、血管痉挛等病理变化,从而影响心肌供血,引起冠心病;病变累及脑动脉时,可造成脑血管痉挛、狭窄、血栓形成,影响脑组织供血,从而造成缺血性脑血管病等^[13],故动脉粥样硬化是心脑血管疾病的共同病因,亦是脑心同治的共同病理基础。

心肌梗死和脑梗死常伴随发生,存在心脑互损。主要发病机制是:动脉硬化是全身性疾病,对于心血管与脑血管具有相同的致病因素,动脉硬化斑块性质松散,血管内膜表面粗糙、溃疡是导致脑梗死的共同基础;心肌梗死或脑梗死时通过神经反射,应急激活了神经-内分泌系统,使肾素等物质增加,容易造成心脑血管痉挛,血流缓慢,内皮系统发生损伤,形成血栓^[14]。同时通过复杂生物信息(如脑心轴)导致病损^[15]。

现代医学针对缺血性心脑血管病的防治主要采取控制危险因素,如溶栓、介入治疗及二级预防等,对降低病死率与发病率有一定作用^[16]。但心肌梗死、脑梗死溶栓或介入术后存在脑缺血再灌注损伤、术后无复流、血管支架内血栓等问题,难以解决血管与神经等之间整体复杂病变,导致患者生存质量差及缺血性心脑血管病发生率高临床问题^[17]。

4 缺血性心脑血管病气阴亏虚、瘀血阻络是脑心同治的病机基础

在生理上人体精气血津液相互依存、制约、为用,病理上阴液不足可致脉道干涸,血行涩滞而致

血瘀,气虚无力行血亦致血瘀。中老年人脾肾虚弱、气虚或气阴两虚,加之劳欲过度、情志所伤、饮食不节致瘀血阻络而发病。脾肾虚弱、气阴亏损易致瘀血或痰瘀、气滞、热闭等实证,而瘀血痹阻是疾病之标,是疾病发展的结果。针对缺血性心脑血管病,临床常常重视气虚,而对阴虚认识不足,但中老年人气虚、阴虚常同时存在,正如《素问·阴阳应象大论篇》所言:“年四十,而阴气自半,起居衰矣”。气阴亏虚导致血瘀是缺血性心脑血管病的基本病机变化^[18],以养阴益气活血为基本治法的治疗方案可有效应用于缺血性心脑血管病的临床治疗^[19-22],且该治法在动物实验方面已取得一定佐证^[23-26],并已建立相关诊断与疗效评定标准^[27]。基于脑心同治观,笔者提出缺血性心脑血管病存在气阴亏虚、瘀血阻络的基本病机,气虚、阴虚、血瘀(痰瘀)、络阻等是基本证素,宜采用益气、养阴、活血、化瘀、通络方药随证加减治疗。

5 缺血性心脑血管病的基本治法为益气养阴、活血通络

以往针对缺血性中风多从气虚血瘀等论治,以补气活血为主要治法,应用补阳还五汤^[28]等方药治疗;针对冠心病心肌梗死等多从血瘀或痰瘀论治,治疗以血府逐瘀汤或丹参瓜蒌类方药^[29]为主。但上述治法存在“补气、活血、祛痰有余,滋阴、养血不足”的弊端,易致伤阴、化燥、上火、出血等,对中医学气阴相关理论和整体观等考虑不足。

针对缺血性心脑血管病气阴亏虚、瘀血阻络的基本病机,宜选用益气养阴、活血通络的方药加减治之,从而达到标本兼治的目的,这亦符合中医学“审因论治”原则。笔者针对缺血性心脑血管病血瘀证明明确提出“养阴是治疗血瘀证的重要法则”,养阴生津方药具有滋补阴液、增水行血,濡润脉道、有利血行,增强脏腑机能、促进血行等多种功效^[30]。

前期研究表明,养阴益气活血方药治疗中风阴虚气弱、瘀阻脑络证安全有效^[22],并可显著改善脑缺血再灌注损伤造成的神经功能损伤,有效促进神经功能修复,减轻脑梗死体积^[23],具有显著的抗脑缺血与再灌注损伤作用^[24]。养阴生津方药(生地黄、石斛等)通过保护血管内皮细胞,调节组织型纤溶酶原激活物(t-PA)/组织型纤溶酶原激活物抑制剂(PAI)活性,通过抗栓消凝、抗氧化损伤等达到化瘀作用^[25]。养阴生津药与益气活血药具有协同作用,对家犬心脏功能有显著改善和稳定心律等作用,可改善心脏功能^[26];对脑缺血大鼠

具有抑制内质网应激、抑制神经元凋亡和促进缺血周边区神经系统自我修复等作用^[31]。

中医证候和方证相关的整体动态原则是辨证论治的具体体现,中药复方干预病证是一个整体、动态调节整合的复杂系统,需同时遵循方证整体性和动态性及其相互联动原则。笔者认为,蛋白质组及代谢组等系统生物学的时空性、整体性与中医证候恒动性、整体观高度相关,与中医整体辨证观高度相似。心血管疾病的发病基础是新陈代谢紊乱,中医证候的物质基础可能由相关蛋白质群体表达异常及特异代谢组等构成^[32]。笔者团队研究发现,益气活血代表方补阳还五汤抗脑缺血作用的核心靶点是 β -半乳糖苷酶 1 (Glb1)、腺嘌呤磷酸核糖转移酶(Aprt)、谷氨酰胺转移酶(Gmps)、5-氨基咪唑-4-羧酰胺核糖核苷酸 (Atic) 等,调控途径是甘油磷脂代谢、嘌呤代谢、鞘糖脂生物合成-球状系列以及花生四烯酸代谢,对海马神经元细胞损伤具有明显保护作用^[33];益气活血通络方-脑心通胶囊抗脑缺血作用的核心靶点是 Glb1、Gmps、磷酸贝糖基甘氨酸合酶 (Pfas)、Atic 等,调控途径是甘油磷脂代谢、嘌呤代谢、半乳糖代谢以及花生四烯酸代谢,对脑微血管内皮细胞损伤具有明显保护作用^[34];养阴益气活血方抗脑缺血的核心靶点是 Acadl、Gmps、单胺氧化酶 b (Maob) 等,调控途径是饱和脂肪酸 β 氧化、嘌呤代谢、组氨酸代谢以及鞘糖脂生物合成-神经节苷脂系列,其治疗脑缺血性损伤与其调控脂类、谷氨酰胺类、炎症类相关蛋白和代谢物有关,对内皮细胞损伤具有明显保护作用^[26]。以上组学结合研究验证了益气活血类方药的生物学基础,为其临床精准用药提供客观依据。

6 小结

根据缺血性心脑血管病具有的多病共病特征,基于系列临床与实验研究,明确提出该类病存在心脑互损病变与脑心同治的中医整体辨治观。脑心同治观的中医理论基础是生理上心脑互用,病理上心脑互损,气阴亏虚、瘀血阻络是病机基础,气虚、阴虚、血瘀(痰瘀)、络阻等是基本证素,宜养阴益气、活血通络法治之。

参考文献

- [1]严研,公威,王晓,等.多病共患的老年急性冠状动脉综合征患者抗栓治疗情况及预后分析[J].中华心血管病杂志,2022,50(5):443-449.
- [2]孙柳,王莹,梁嘉贵,等.老年人应对慢性病共病体验的 Meta 整合[J].中华护理杂志,2022,57(6):748-755.

- [3]WHITTY CJM, WATT FM. Map clusters of diseases to tackle multimorbidity [J]. Nature, 2020, 579 (7800): 494-496.
- [4]KINGSTON A, ROBINSON L, BOOTH H, et al. Projections of multi-morbidity in the older population in England to 2035: estimates from the Population Ageing and Care Simulation (PACSim) model [J]. Age Ageing, 2018, 47 (3):374-380.
- [5]HELENA S, RAMANAN G, SIMON H, et al. Cardiomyocyte injury following acute ischemic stroke: protocol for a prospective observational cohort study [J]. JMIR Res Protoc, 2021,10(2): e24186.
- [6]MROZEK S, GOBIN J, CONSTANTIN JM, et al. Cross-talk between brain, lung and heart in critical care [J]. Anaesth Crit Care Pain Med, 2020, 39(4): 519-530.
- [7]LIU C, DU L, WANG S, et al. Differences in the prevention and control of cardiovascular and cerebrovascular diseases [J]. Pharmacol Res, 2021, 170: 105737. doi: 10. 1016/j. phrs. 2021. 105737.
- [8]易冰鑫,陈梨花,刘云珠,等. 中医内服外治在脑卒中的治疗进展[J]. 实用中医内科杂志,2020,34(8):85-89.
- [9]于茂生,刘悦,赵誉,等. 18 位国医大师论治胸痹的撷英 [J/OL]. 辽宁中医杂志 (2022-06-15) [2022-09-15]. <http://kns. cnki. net/kcms/detail/21. 1128. R. 20220614. 1407. 068. html>.
- [10]LITMEIER S, MEINEL TR, RENNENBERG R, et al. Coronary angiography in acute ischemic stroke patients: frequency and determinants of pathological findings in a multicenter cohort study[J]. J Neurol,269(7):3745-3751.
- [11]ALEXANDER EM, JAVID A, TAREK B, et al. Associations between the size and location of myocardial infarction and cerebral infarction[J]. J Neurol Sci,2020,419: 117182. doi:org/10. 1016/j. jns. 2020. 117182.
- [12]PROSSER J, MACGREGOR L, LEES KR, et al. Predictors of early cardiac morbidity and mortality after ischemic stroke[J]. Stroke, 2007,38(8):2295-2302.
- [13]KASKI JC, CREA F, GERSH BJ, et al. Reappraisal of ischemic heart disease[J]. Circulation, 2018,138(14): 1463-1480.
- [14]CARNEVALE D. Neuroimmune axis of cardiovascular control: mechanisms and therapeutic implications [J]. Nat Rev Cardiol, 2022 ,19(6): 379-394.
- [15]DUMITRESCU L, POPESCU-OLARU I, COZMA L, et al. Oxidative stress and the microbiota-gut-brain axis [J]. Oxid Med Cell Longev, 2018,2018:2406594. doi: 10. 1155/2018/2406594.
- [16]国家卫生计生委合理用药专家委员会,药师协会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死溶栓治疗的合理用药指南 (第 2 版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版),2019,11

- (1):40-65.
- [17]余平,李叶子.急性ST段抬高型心肌梗死患者早期PCI术后继发心肌缺血再灌注损伤危险因素分析[J].中国医学前沿杂志(电子版),2018,10(3):84-88.
- [18]万海同.论缺血性脑卒中气阴两虚致血瘀的基本病机与养阴益气活血治法的应用[J].中国中西医结合急救杂志,2019,26(1):1-4.
- [19]万海同,别晓东,姚政,等.养阴益气活血方治疗气阴两虚证、瘀血阻络证缺血性中风疗效观察[J].中国中西医结合杂志,2015,35(3):281-286.
- [20]朱肖星,王跃民,梅其炳,等.养阴通脑颗粒和维脑路通对心脏功能的改善作用[J].心脏杂志,2001,13(3):216-218.
- [21]WANG Y, YANG JH, WAN HT, et al. Efficacy of Yangyin Yiqi Huoxue Granule (养阴益气活血颗粒) in treatment of ischemic stroke patients with Qi-Yin deficiency and blood stasis syndrome; a randomized, double-blind, multicenter, phase-2 clinical trial[J]. Chin J Integr Med, 2021, 27(11):811-818.
- [22]万海同,王灿晖,杨进,等.养阴通瘀方对心脑血管疾病血瘀证及其血液流变学指标的影响[J].中国中医药信息杂志,2000,7(9):39-40.
- [23]WANG Y, YANG JH, DU HX, et al. Yangyin Tongnao granules enhance neurogenesis in the peri-infarct area and upregulate brain-derived neurotrophic factor and vascular endothelial growth factor after focal cerebral ischemic infarction in rats[J]. Mol Bio Rep, 2019, 46(4):3817-3826.
- [24]杜月光,万海同,孟祥磊,等.脑缺血-再灌注损伤时MMP9表达及养阴通脑颗粒干预作用的研究[J].中国中西医结合急救杂志,2003,10(6):330-332.
- [25]万海同,白海波,杨洁红,等.养阴与益气活血方药对培养人脐静脉内皮细胞抗凝和纤溶等功能影响的对比研究[J].中国医药学报,2002,17(4):217-220,255-256.
- [26]朱肖星,梅其炳,赵德化,等.养阴通脑颗粒对麻醉犬脑血流量的影响[J].心脏杂志,2001,13(2):98-100,103.
- [27]万海同,侯群,刘华,等.缺血性中风气阴两虚、瘀血阻络证诊断与疗效评定标准(试行)[J].世界中西医结合杂志,2015,10(4):581-582.
- [28]王燕珍,王维峰,安玉兰,等.补阳还五汤合四君子汤加减治疗中风后疲劳气虚血瘀证和抗氧化及抗炎的作用[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(23):131-136.
- [29]高杉,杨澍,朱彦.中药联合西药治疗痰瘀互结型冠心病疗效及安全性 Meta 分析[J].中华中医药学刊,2018,36(3):623-629.
- [30]万海同,杨进.论养阴是治疗血瘀证的重要法则[J].中医杂志,1996,37(1):8-11.
- [31]荣妍,何昱,程兰,等.养阴通脑颗粒有效成分配伍对脑缺血再灌注损伤大鼠保护作用机制的研究[J].中国药理学杂志,2018,53(3):199-204.
- [32]YI X, JIANG DS, FENG G, et al. An altered left ventricle protein profile in human ischemic cardiomyopathy revealed in comparative quantitative proteomics [J]. Kardiol Pol, 2019, 77(10):951-959.
- [33]赵梦迪,杨洁红,周惠芬,等.补阳还五汤类方对氧糖剥夺-再复糖复氧海马神经元细胞的体外保护作用及其机制研究[J].中国药理学杂志,2020,55(9):728-736.
- [34]王海燕,周惠芬,何昱,等.脑心通胶囊对缺糖缺氧损伤脑微血管内皮细胞的保护作用及其机制[J].中草药,2018,49(14):3318-3325.

On the Concept of Traditional Chinese Medicine Holistic Differentiation and Treatment of Brian-heart Mutual Damage of Ischemic Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases

WAN Haitong

Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, 310053

ABSTRACT Ischemic cardiovascular and cerebrovascular disease is a common medical condition with multiple comorbidities. Physiologically, both the heart and the brain govern the mind, and are closely related to each other through blood vessels. Ischemic cardiovascular and cerebrovascular diseases are pathologically characterized by the mutual damage of the heart and the brain, therefore, it is advisable to treat the brain and the heart simultaneously, and make diagnosis and treatment decisions based on the concepts of holism and syndrome differentiation. *Qi-yin* depletion and blood stasis blocking collaterals are the basic pathogenesis of the disease, and also lay the foundation of simultaneous treatment of the brain and heart according to the principle of treatment performed and adjusted to causes. By analyzing the characteristics of the actions of *qi*-boosting and blood-invigorating herbs and formulas through differential expression of proteome and metabolome systems biology, it is proposed that the method of boosting *qi* and nourishing *yin*, invigorating blood and unblocking collaterals should be used to treat the ischemic cardiovascular and cerebrovascular disease.

Keywords ischemic cardiovascular diseases; ischemic cerebrovascular diseases; simultaneous treatment of the brain and heart; *qi* deficiency and blood stasis; *qi* and *yin* deficiency; boost *qi* and nourish *yin*; invigorate blood and unblock collaterals

(收稿日期: 2022-06-20; 修回日期: 2022-09-15)

[编辑: 贾维娜]