

微循环理论应用研究进展

张鑫月^{1 2 4 5}, 贾振华^{1 3 4}, 袁国强^{1 3 4}

(1. 河北以岭医药研究院, 河北 石家庄 050035; 2. 河北省络病重点实验室, 河北 石家庄 050035;

3. 国家中医药管理局重点研究室心脑血管络病, 河北 石家庄 050035;

4. 河北医科大学附属以岭医院国家中医药管理局中医络病学重点学科, 河北 石家庄 050035;

5. 河北医科大学研究生院, 河北 石家庄 050017)

摘要: 通过查阅文献对微循环检测技术的应用进行了综述, 指出了微循环在心脑血管、内分泌疾病方面的应用价值。

关键词: 微循环; 发病机制; 诊断; 疗效; 经脉

中图分类号: R331.35 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-1719(2013)09-1940-03

微循环是循环系统最细小的分支,也是执行循环系统职能的最基本单位,是直接参与组织、细胞的物质、信息、能量传递的血液、淋巴液、组织液的流动^[1]。局部微循环的改变不仅反映局部状况,而且反映着全身生理及病理变化^[2]。微循环信息的获取对研究发病机制、辅助疾病诊断、评价药物疗效、探索经脉理论等研究有着极为重要的作用。当疾病和外界因素侵袭机体时,首先引起微循环的改变,诸如微血管的痉挛、变形、狭窄、管壁不光滑等,进而影响到大循环的流变性^[3]。近年来,对于微循环的应用研究广泛而深入,尤其是在心脑血管病、内分泌疾病等领域,现综述如下。

1 研究发病机制

研究表明^[4],高血糖可致血液黏度及凝血因子增高、红细胞变形能力减低和血小板功能亢进使血流失畅而影响微循环灌注,微血管病变以血管增殖、毛细血管基底膜增厚和微血栓形成为特点,从而影响组织代谢。Cho YI^[5]经研究认为,糖尿病高血糖状态下山梨醇通路活性增加,周细胞内山梨醇蓄积,渗透压升高,导致周细胞水肿、坏死,从而对毛细血管的收缩或支持作用减弱。同时糖尿病早期高血糖也使视网膜血流量增加,毛细血管内压增高,使毛细血管壁薄弱处外突而形成微血管瘤。同时视网膜微血管病变也出现基底膜增厚、内皮细胞增殖、管腔狭窄、管壁通透性增高,特别是微血栓的形成,将进一步加重微血管损伤^[5]。日本门胁孝教授在美国《细胞-代谢》杂志上报道,他们利用高热量饲料,培养出有 2 型糖尿病症状的肥胖实验鼠,发现这种老鼠的血管无法扩张,胰岛素也无法从微血管内渗出并到达肌肉,因此肌肉能获得的糖分减少到健康老鼠的一半以下,同时血液中含糖水平升高。而向实验鼠体内投放扩张血管药物之后,其肌肉对糖

的吸收率恢复到正常水平的 80%。由此推断 2 型糖尿病患者体内的胰岛素无法从微血管内渗出来导致患者血糖升高的原因。

高血脂则可能通过改变血细胞膜脂质构成,引起红细胞变形性异常和血小板聚集,导致微循环血流缓慢、瘀滞和微血栓形成而使有效血流量减少^[6]。亚白柳等^[6]通过研究认为当高脂血症这种造成心、脑血管疾病的危险因素存在时,微循环系统因氧化应激反应而激活。小动脉内皮细胞依赖性扩张受损,小静脉炎性介质激活。微循环源性介质和免疫细胞与易损大动脉壁的炎症过程一起造成动脉粥样硬化斑块产生,进而参与动脉粥样硬化过程。

Cannon 等^[7]将“X 综合征”即心外膜冠状动脉管腔未见显著缩小的胸痛和运动性 ST 段压低型胸痛,归为微血管型心绞痛,认为其产生机制为乳酸生产增加和冠脉微血管畸形,另外,冠脉粥样斑块释放的内皮素等缩血管物质可以引起微血管异常收缩,加重冠脉微循环功能障碍,这可以解释无明显冠脉大血管狭窄的临床不良事件的发生机制。此外,心肌微循环灌注不良,会引起相应的心肌缺血临床症状^[8]。冠状动脉粥样硬化不稳定性斑块自行破裂或在介入或溶栓治疗过程中的碎裂,所形成的斑块或小血栓堵塞冠脉远端发生冠状动脉微栓塞^[9],会引起冠状动脉慢血流现象或无复流现象,这就可以解释一些心肌梗塞患者虽经溶栓和血管成形术后心外膜冠状动脉再通,但生存率并没有显著提高。

滋养血管(vasa vasorum, VV)是大中型动脉外膜上的微血管丛,与血管壁的营养需求及氧供有关^[10]。随着相关研究的不断深入,现已普遍认同滋养血管的新生伴随和参与动脉粥样硬化斑块的发生发展,与斑块的进展和稳定性密切相关^[11-12]。造成动脉硬化的高危因素通过滋养血管影响大、中血管管壁,高脂血症动物模型实验证实,滋养层内滋养血管内皮受损害要先于宿主(即主动脉本身)动脉硬化的发生,且比宿主血管内皮的损害程度更为严重,并可能是宿主血管内皮损害的促成原因之一^[13]。在动物实验中,直接阻断主动脉的滋养血流,可造成主动脉内膜的增厚、平滑肌

收稿日期: 2013-03-25

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973 计划)项目(2012CB518606)

作者简介: 张鑫月(1987-),女,河北保定人,医师,硕士研究生,研究方向: 络病与心脑血管疾病理论与临床研究。

通讯作者: 贾振华(1975-),男,主任医师,博士,研究方向: 络病理论及其应用研究。

的增生,随后出现脂质的沉着和整个血管内壁的肥厚,甚至累及远端分支;另外,病变动脉的滋养血管能大量地分化,使动脉壁中的微血管密度比正常动脉增高。因此认为,滋养血管新生是动脉粥样硬化斑块的重要病理特征,在斑块的进展中起关键作用。

2 辅助疾病诊断

James 等^[14]研究发现,边界性高血压患者以及有高血压家族史的血压正常人指背皮肤毛细血管密度较低,边界性高血压患者比确诊高血压患者的毛细血管密度更低,而且毛细血管密度与血压水平无相关性。毛细血管稀疏常伴随着高血压家族史,高血压患者的后代在血压尚未升高时即出现了指背毛细血管数目的减少,提示毛细血管稀疏的发生早于高血压的发生,而非继发于血压的升高。Levy 等^[7]还发现,高血压患者不论治疗与否,其心血管危险的 Framingham 评分与食指背皮肤毛细血管密度负相关。陈少华等^[15]针对原发性高血压患者球结膜微循环的血管狭窄不一和毛细血管瘤现象对 88 例正常人及 70 例原发性高血压患者的球结膜微循环改变进行了观察,结果显示:原发性高血压组阳性率为 94.3%,老年血压正常对照组阳性率为 19.3%,青壮年血压正常对照组阳性率为 15.5%。高血压组和正常血压的两个对照组相比较,差别十分显著,而两个正常血压对照组之间的差异不显著。因此认为微循环的观察在高血压病的诊断方面有重要价值。

李宝莉等^[16]对 156 例确诊为冠心病的患者进行甲襞微循环检测。结果显示,与 50 例正常人相比较,冠心病患者甲襞微循环的改变具有一定的特征性,并发有高血压病、糖尿病、高脂血症的冠心病患者的甲襞微循环改变更为严重。所以认为甲襞微循环检测是早期发现潜在性心血管疾病并及时防治的重要指标。Corstiaan A den Uil 等^[17]将舌下腺微循环作为衡量组织灌注的一种方式,研究舌下组织毛细管密度与急性心肌梗死并发心因性休克患者产生器官衰竭或死亡的关系。研究发现,在基线或者后续治疗中,舌下组织毛细管密度的减少和多器官衰竭过程有关,并且是患有急性心肌梗死并发心因性休克的患者的病症、病情加重的预兆。由此认为,舌下腺微循环是衡量内脏灌注的一种替代指标。

吴鑫荪^[18]经研究发现老年人椎-基底动脉供血不足患者甲襞管管祥形态变化不明显,但可见血流减慢,出现白色微血栓,可见乳头下静脉丛;球结膜微循环有囊状扩张、微血管瘤、血流缓慢、红细胞聚集等,一般不见缺血区。Wintermark 等^[19]通过对 33 例蛛网膜下腔出血的患者分别进行 CT 灌注成像和数字减影血管造影检查来评价有无脑部微血管痉挛。统计分析的结果表明,蛛网膜下腔出血与脑部微血管痉挛有较高的相关性,因此,对于脑微循环血流动力学的改变及其改变程度的评估可能对蛛网膜下腔出血的诊断具有重要的临床应用价值。

3 评价药物疗效

Christina Jarnert 等^[20]经研究认为微循环和内皮功能障碍是研究 2 型糖尿病患者心血管损害的结合点,该项研究测试了葡萄糖正常化是否可以扭转这种局

面,结果显示:在患有心血管病的 2 型糖尿病患者中,血糖正常化可以改善皮肤微循环。这种改进在口服降糖药患者中比应用胰岛素患者中更明显。

薛周山等^[21]应用甲襞微循环检测技术观察丹参酮 II A 磺酸钠注射液对原发性高血压患者血压及胰岛素抵抗的影响,发现治疗组经治疗后微循环障碍得到改善,和降低空腹血糖和胰岛素,升高胰岛素抵抗指数结果趋于一致。由此认为丹参酮 II A 磺酸钠注射液对原发性高血压患者血压及胰岛素抵抗有良好的治疗作用。文献报道^[22],氯沙坦或氯沙坦联合利尿剂用于高血压治疗 6 个月后,发生重构的血管直径出现轻微增加。分别应用氨氯地平 and 赖诺普利 1 年后,高血压患者血压下降的同时,出现管壁变宽,血管密度增加^[23]。另有报道,对原发性高血压患者应用选择性盐皮质激素受体拮抗剂依普利酮后,其阻力血管僵硬程度降低^[24],此效应与膜胶原/弹性蛋白值正常化相关,提示一些降压药可逆转高血压微血管重构。Vilar 等^[25]最近的研究发现,缺氧干预可延缓幼年自发性高血压大鼠血压的升高或将成年高血压大鼠已升高的血压逆转正常,同时发现心肌与骨骼肌微血管密度与对照组相比有所增加。缺氧通过诱导缺氧诱导因子-1 α 上调 VEGF/eNOS(内皮型一氧化氮合酶)信号通路,激活血管新生过程,使微血管稀疏得到改善,从而血压下降。

张北玉等^[26]应用甲襞微循环检测技术对 180 例冠心病患者应用注射用灯盏花素改善微循环的情况进行了药效评价,结果显示:治疗后微动脉扩张,血流加快,患者甲襞微循环流态积分值明显下降,襻周形态也有明显改善,总积分值下降。本临床观察结果表明,灯盏花素有利于降低血液黏稠度,扩张微血管,改善微循环。可促进冠心病患者病情好转,并且安全性好,值得临床进一步推广使用。

4 探索经脉理论

微循环在探讨中医经脉理论方面的应用也相当广泛。目前经络与微循环相关性的探索取得了一定的成果,研究发现微循环与经络的结构及功能存在相似之处,微循环血流量能够反映经络系统的部分功能^[27]。

吴以岭院士^[28]基于络病理论研究的“三维立体网络系统”将广义的络脉分为经(气)络和(血)脉络,其中(血)脉络既是经脉系统中以运行血液为主要功能的网络,又是维持血液运行的心(肺)-血-脉循环系统的重要组成部分,同时还属于奇恒之腑的独立形体器官,并从其形态学特点、生理学特点、功能特点三方面探讨,认为中医学“脉”与西医学“血管”在解剖形态上具有同一性,从“脉”分出遍布全身的“脉络”则与西医学中小血管、微血管包括微循环具有高度相关性。《灵枢·脉度》说“经脉为里,支而横者为络,络之别者为孙。”张介宾在《类经·经络类》卷七中说“经脉直行深状,故裹而难见,经脉支横而浅,故在表而易见,络之别者为孙,孙者言其小也,愈小愈多矣,凡人遍体细脉,即皆肤腠之孙络也”。《素问·气穴》云“孙络三百六十五穴会……以通荣卫。”《黄帝内经素问集注·气穴论》曰“盖大络之血气,外出于皮肤而与孙络相遇,是以脉外之卫,脉内之营,相交于孙络皮肤之间,是孙络外通于皮肤,内通于经脉,以通营卫者。”营中

有卫,卫中有营,营卫可分而不可离,营卫于络脉处相互转化,互渗津血。可见孙络与微循环在功能方面具有高度的相关性。刘风华等^[29]认为从解剖学与组织学原理上讲,毛细动脉管、毛细静脉管、毛细淋巴管、细胞间隙组织液电解质网络和细胞群的复式微循环构成了古典中医经络三维解剖结构的最小单位,是所有组织和器官解剖结构的共性;十二正经和奇经八脉是由复式微循环最小单位形成的,有着特殊结构的生物电主干天然通道,而细胞与细胞之间的空隙中的组织液电解质则构成了网状“络脉”。田牛教授^[30]指出:神经、信号、介质不是经络实质,但经络离不开神经、信号、介质;经络实质不是血管、血液,但经络离不开血管、血液;经络实质不是淋巴管、淋巴液,但经络离不开淋巴管、淋巴液;结缔组织、组织液与经络相近,但不是经络的本质。由此可见,微循环与经络密切相关。

综上所述,微循环不仅是血液运行的通道,更是强大的内分泌和代谢器官,其生理和病理改变是许多疾病发生、发展的基础,研究微循环将为现代医学进一步揭示疾病本质提供切入点,具有重大的临床意义。近些年来研究人员从不同角度采用微循环的技术与方法对疾病进行的研究取得了一定的进展,得到不少有价值的信息。丰富的临床研究和经验表明:微循环检测对疾病的诊断具有重要的指导价值;微循环检测作为评价药物疗效的重要指标,在临床上应用广泛;多种与疾病发病密切相关的危险因素均可以造成血液微循环障碍,而由于微循环障碍导致的疾病更是值得高度重视的医学问题;经络理论是中医理论的重要组成部分,随着人们对微循环认识的深入,人们在经络与微循环相关性方面取得了一定的成果。但微循环检测方法缺乏规范、指标过少、且不一致等问题妨碍着微循环事业的发展,需要更多科研和医务工作者关注与研究,使微循环检测更全面科学,使其重复性和相关性更好。今后可采用中西医结合的方法,从分子学、细胞生物学、生物化学等方向研究微循环进而揭示疾病的本质。

参考文献

[1] 修瑞娟. 世界微循环研究最新进展 [C] // 第五届中国微循环学术大会论文摘要汇编 2004.
 [2] 吕瑞林, 吴伯瑜. 皮肤微循环检测方法及其新进展 [J]. 医学综述, 2006, 12(2): 124 - 127.
 [3] 田牛. 实用临床微循环学 [M]. 北京: 军事科学出版社, 1988: 37 - 44.
 [4] Salonen JT, Yla-Herttuala S, Yamamoto R, et al. Autoantibody against oxidized LDL and progression of Carotid atherosclerosis [J]. *Lancet*, 1992, 339: 883 - 887.
 [5] Cho YI, Mooney MP, Cho DJ, et al. Hemorheological Disorders in Diabetes Mellitus [J]. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2008, 2(6): 1130.
 [6] 柳亚白, 李林. 高脂血症与微循环功能障碍研究进展 [J]. 医学综述, 2011, 17(20): 3041 - 3043.
 [7] Cannon RO. Microvascular angina and the continuing dilemma of chest pain with normal coronary angiograms [J]. *J Am Coll Cardiol* 2009, 54: 877 - 885.
 [8] Zhu De-zhi. The traditional Chinese medicine prevention and cure progression on myocardium microcirculation disorder [J]. *Guangxi Chinese Medical College* 2011, 14: 58 - 60.
 [9] Song Guang-yuan, Wu Yong-jian, Yang Yue-jin. The microcirculation

perfusion and its detection methods in the coronary intervention treatment [J]. *The Progression of Cardiology* 2009, 30: 36 - 40.
 [10] Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture: angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005, 25(10): 2054 - 2061.
 [11] Moreno PR, Purushothaman KR, Sirol M, et al. Neovascularization in human atherosclerosis [J]. *Circulation* 2006, 113(18): 245 - 252.
 [12] 吴峻, 肖云, 王玮, 等. 辛伐他汀对动脉滋养管及内皮功能的影响 [J]. *南方医科大学学报* 2010; 30(2): 275 - 277.
 [13] Coli S, Magnoni M, Sangiorgi G, et al. Contrast-enhanced ultrasound imaging of intraplaque neovascularization in carotid arteries: correlation with histology and plaque echogenicity [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(3): 223 - 230.
 [14] James MA, Tullett J, Hemsley AG, et al. Effects of aging and hypertension on the microcirculation [J]. *Hypertension*, 2006, 47: 968 - 997.
 [15] 陈少华. 原发性高血压患者球结膜微循环的观察 [J]. *国际眼科杂志* 2011, 1(1): 168 - 169.
 [16] 李宝莉, 杨杰, 陈雅慧, 等. 冠心病患者甲襞微循环、血液流变性、血脂及血糖的变化 [J]. *心脏杂志* 2010, 22(2): 231 - 233.
 [17] Corstiaan A den Uil, Wim K Lagrand, Martin van der Ent, et al. Impaired microcirculation predicts poor outcome of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock [J]. *European Heart Journal* 2010, 31: 3032 - 3039.
 [18] 吴鑫磊. 微循环与脑血管疾病 [J]. *蛇志* 2011, 23(3): 338 - 339.
 [19] Wintermark M, Dillon WP, Smith WS, et al. Visual grading system for vasospasm based on perfusion CT imaging: comparisons with conventional angiography and quantitative perfusion CT [J]. *Cerebrovasc Dis* 2008, 26(2): 163 - 170.
 [20] Christina Jarnert, Majid Kalani, Lars Rydén, et al. Strict glycaemic control improves skin microcirculation in patients with type 2 diabetes: A report from the Diabetes mellitus And Diastolic Dysfunction (DADD) study [J]. *Diabetes and Vascular Disease Research* 2012, 9: 287 - 295.
 [21] 薛周山, 王保奇, 殷子杰. 改善微循环障碍对原发性高血压病人血压及胰岛素抵抗的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2011, 9(8): 908 - 909.
 [22] Mathiassen ON, Buus NH, Larsen ML, et al. Small artery structure adapts to vasodilatation rather than to blood pressure during antihypertensive treatment [J]. *J Hypertens* 2007, 25: 1027 - 1034.
 [23] Hughes AD, Stanton AV, Jabbar AS, et al. Effect of antihypertensive treatment on retinal microvascular changes in hypertension [J]. *J Hypertens* 2008, 26: 1703 - 1707.
 [24] Savoia C, Touyz RM, Amiri F, et al. Selective mineralocorticoid receptor blocker eplerenone reduces resistance artery stiffness in hypertensive patients [J]. *Hypertension* 2008, 51: 432 - 439.
 [25] Vilar J, Waeckel L, Levy BI, et al. Chronic hypoxia induced angiogenesis normalizes blood pressure in spontaneously hypertensive rats [J]. *Circ Res* 2008, 103: 761 - 769.
 [26] 张北玉, 刘惠明. 灯盏花素对冠心病患者甲襞微循环及血液流变学的影响 [J]. *广东医学* 2010, 30(9): 1191 - 1192.
 [27] HU Wen-wen, LI Gui-lan, GUO Yi. Research progress on the correlation between meridian and microcirculation [J]. *Global Chinese Medicine* 2010, 3(3): 231 - 232.
 [28] 吴以岭. 脉络论 [M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2010.
 [29] 刘风华, 张波, 秦南极, 等. 经络气血理论的生物物理论证 [J]. *中国医药导报* 2008, 5(36): 10 - 14.
 [30] 傅汉菁, 刘秀华, 薛全福. 中国病理生理学会微循环专业委员会第十一届学术会议纪要 [J]. *微循环杂志* 2006, 16(4): 122 - 123.