

络气虚滞/郁滞证候对血管内皮功能的影响及 通络药物干预效应的数学模型分析

袁国强¹ 贾振华¹ 高怀林¹ 吴相春¹ 魏聪¹ 郑青山²

1. 河北以岭医药研究院(石家庄 050035)

2. 上海中医药大学药物临床研究中心(上海 201203)

【摘要】 目的 探讨络气虚滞/郁滞(社会心理因素)对血管内皮功能的影响及通络药物效应规律。方法 分别建立高同型半胱氨酸(Hcy)致内皮功能障碍病理模型、络气虚滞(力竭游泳法、限制活动加高脂饮食、常压缺氧法)与络气郁滞(束缚法)型证候模型,将病理因素与证候因素复合构建络气虚滞/郁滞病证复合模型,并采用不同类型通络药物进行干预。实验结束后采集血液标本检测血浆内皮素、血清一氧化氮及血液中神经-内分泌-免疫(NEI)网络共同化学信号分子(CRH、ACTH、CORT、TSH、 T_3 、 T_4 、PRA、AngII、ALD、NE、E、5-HT、DA、IL-1 β 、IL-2、IL-6、TNF- α)水平。将结果数据进行标准化并构建数学模型对数据进行分析。结果 (1)证候因素与化学损伤因素及其叠加致病强度比较的建模分析显示单因素致内皮功能障碍强度:缺氧>Hcy>束缚>过劳>过逸;复合因素致病强度:过劳+Hcy>缺氧+Hcy>束缚+Hcy>过逸+Hcy,缺氧、束缚、过劳、过逸与Hcy相结合对血管的损伤加剧,呈现协同作用。(2)干预因子(药物)作用强度比较显示络气虚滞型内皮功能障碍复合模型以通心络大剂量和人参口服给药疗效最为明显;络气郁滞型内皮功能障碍复合模型以薤白口服给药和通心络小剂量作用最强。(3)NEI网络相关因子中AngII、PRA、CHR、 T_4 、PRA、E、CORT、NE、IL-1/IL-2、ALD与ET/NO相关性较好。结论 络气郁滞/虚滞证候(社会心理因素)是内皮功能障碍发生的重要危险因素,并通过全身NEI网络稳态机制紊乱引起并加重血管病变。通心络在改善血管局部病理损伤方面与辛伐他汀相当,在调节NEI网络稳态失衡方面明显优于辛伐他汀。

【关键词】 络气虚滞;络气郁滞;血管内皮功能障碍;数学模型;通络药物

The effect of Collateral-qi deficiency and stagnancy/stasis syndrome on vascular endothelial function and the mathematical model analysis of Tongluo drug intervention YUAN Guo-qiang, JIA Zhen-hua, GAO Huai-lin et al. Hebei Yiling Pharmaceutical Research Institute, Shijiazhuang 050035, China

【Abstract】 Objective To investigate the Collateral-qi deficiency and stagnancy/stasis (psychosocial factors) on vascular endothelial function and the effect law of drug intervention. **Methods** Establish models of homocysteine (Hcy) induced endothelial dysfunction, Collateral-qi deficiency and stagnancy syndrome model (exhaustive swimming method, limiting exercises and high fat diet, atmospheric lack of oxygen method) and Collateral-qi stasis syndrome model (binding method). Composite model was establishment by combining pathological model and syndrome model, using different types of Tongluo drug intervention. At the end of the experiment, blood samples were collected. Plasma endothelin, nitric oxide and serum of nerve-endocrine-immune (NEI) networks common chemical signal molecules (CRH, ACTH, CORT, TSH, T_3 , T_4 , PRA, AngII, ALD, NE, E, 5-HT, DA, IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α) levels were detection. The data results were analyzed by building mathematical models under standardized. **Results** (1) Syndrome factors, chemical damage factor and superimposed both factors, their comparative pathogenic strength of the modeling analysis showed that the single factor intensity of endothelial dysfunction induced by hypoxia > Hcy > bound > over-fatigue > Too easy; the disease intensity induced by complex factors is over-fatigue + Hcy > hypoxia + Hcy > bound + Hcy > Too easy + Hcy, hypoxia, restraint, overwork, over-shedding, and the combination of Hcy increased the damage of blood vessels, showing synergy. (2) intervention factor (drug) contact intensity comparison shows that the effect of a large dose of TXL and ginseng oral administration on endothelial dysfunction and Collateral-qi deficiency and stagnancy composite model group is most obvious;

基金项目:国家重点基础研究发展计划(国家973计划)资助项目(No. 2005CB523301)

the effect of *Xiebai* and small doses of TXL oral administration on Collateral-qi stasis and endothelial dysfunction composite model group is strongest. (3) NEI network related factors Ang II, PRA, CHR, T₄, PRA, E, CORT, NE, IL-1/IL-2, ALD have good correlation with ET/NO. **Conclusion** Collateral-qi deficiency and stagnancy/stasis(psychosocial factors) are important risk factor on endothelial dysfunction and through the mechanism of systemic disorder caused by NEI network and increased vascular disease, improve the pathological damage in terms of the local blood vessels and the effect was equivalent with simvastatin. The effect of *Tongxinluo* on regulating NEI network homeostasis was superior to simvastatin.

【Key words】 Collateral-qi deficiency and stagnancy; Collateral-qi stasis; Vascular endothelial dysfunction; Mathematical model; *Tongluo* drugs

血管内皮不仅是血液与血管壁之间的机械屏障,更是机体最大的内分泌器官,分泌的几十种血管活性物质在维持血管正常舒缩功能及血液运行中发挥着重要作用。多种因素可以导致血管内皮结构与功能损伤,影响血管舒缩及血液运行,成为血管病变发生的始动因素并贯穿病变全过程。高血脂、高血糖等高危因素通过血液损伤内皮已受到高度重视和深入研究,近年情志抑郁等社会心理因素、过度疲劳、缺乏活动及空气污染等不良生活方式对血管内皮的影响开始受到国际医学界关注。

Besedovsky 于 1977 年提出的神经—内分泌—免疫(NEI)网络学说^[1],进一步拓宽了对生命现象的认识,神经递质、神经肽、激素、细胞因子等信息分子及其受体之间存在交互传递作用,使人体神经、内分泌和免疫系统相互联系形成维持人体稳态机制的多维立体网络系统,同时 NEI 网络也是人体感受各种社会心理因素刺激的反应系统。基于络病理论提出的营气伴血而行,发挥气之调控血运作用与血管内皮功能相吻合^[2],深入探讨络气郁滞/虚滞证候因素对全身性 NEI 网络及血管内皮结构与功能的影响,有助于揭示证候的病理生理学基础及各种社会心理因素及不良生活方式的发病机制。

1 材料与方法

1.1 动物及分组 健康 Wistar 雄性大鼠,体质量 200~230 g,随机分为正常组、同型半胱氨酸(Hcy)致内皮功能障碍组、络气郁滞(束缚)证候模型组、络气虚滞(过劳)模型组、络气虚滞(缺氧)模型组、络气虚滞(过逸)模型组、络气郁滞(束缚)型内皮功能障碍复合模型组、络气虚滞(过劳)型内皮功能障碍复合模型组、络气虚滞(缺氧)型内皮功能障碍复合模型组、络气虚滞(过逸)型内皮功能障碍复合模型组及不同层次通络药物及西药阳性对照组干预组,每组 10 只。

1.2 造模方法

1.2.1 络气郁滞(束缚)型内皮功能障碍复合模型:将大鼠放入束缚盒内,调节前端活动部位到合适位置,使大鼠不产生强烈反抗的紧张程度,每天 6h,同时给予 3% 蛋氨酸饲料喂养,连续 6 周。

1.2.2 络气虚滞(过劳)型内皮功能障碍复合模型:大鼠先给予 3% 高蛋白饲料喂养 4 周,从第 5 周开始施加力竭游泳,方法为给予大鼠基础进食(静息状态下的采食量约相当于自身体质量的 5%)条件下,在 25~27℃ 水温和的游泳缸中每日强迫负重(悬挂重物重量按每只造模大鼠自身体质量的 5% 计算)游泳至力竭为止,力竭标准为大鼠游泳范围逐渐缩小,动作明显失调、慌张,鼻部在水面上上下浮动,头部没入水面下 10s 不能上浮。每天游泳 2 次,前后间隔 10 min。连续游泳训练约 14 d。

1.2.3 络气虚滞(过逸)型内皮功能障碍复合模型:大鼠置于经改造过的代谢笼中(单笼),笼内空间以其保持基本安静且能够转身移动为标准(空间据大鼠的生长状况随时调整),饲以高营养饲料^[3](每 100 g 基础饲料中加入全脂奶粉 15 g,猪油 5 g,蛋黄 50 g,黄豆 15 g,鱼肝油 10 滴,含维生素_A1700 U、胆酸钠 0.5 g),饲料中含有 3% 高蛋白,所有大鼠均自由饮水,连续 10 周。

1.2.4 络气虚滞(缺氧)型内皮功能障碍复合模型:大鼠于 3% 蛋氨酸饲料喂养 2 周后,置于自制常压低氧饲养舱内,舱内氧体积分数维持在 10.0%±0.5%,每天 7 h,每周 6 d,其余时间与正常组在同一室内呼吸空气,连续 5 周。

空白组大鼠给予正常饲料喂养,内皮功能障碍模型组大鼠只给予 3% 蛋氨酸饲料喂养,时间均与各类复合模型组保持一致。

1.3 药物制备及干预方法

1.3.1 络气郁滞(束缚)型内皮功能障碍复合模型的药物干预:(1)薤白(0.12g 生药/ml);(2)薤白 4 味通

络方(0.347g 生药/ml);(3)通心络:(0.12g 生药 /ml);(4)贝那普利:终浓度为(1mg 生药/ml)。所有药物均采用0.5%羧甲基纤维素钠(CMC-Na)配制。在造模开始时灌胃给予相应的干预药物,给药剂量为贝那普利 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 薤白 $1.2\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 薤白4味通络方 $3.47\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 通心络 $1.2\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。

1.3.2 络气虚滞(过劳)型内皮功能障碍复合模型的药物干预:(1)人参0.12g 生药 /ml;(2)降香4味通络方0.387g 生药/ml;(3)通心络0.06g 生药 /ml;(4)贝那普利片1mg/ml。所有药物均采用0.5%CMC-Na配制。在造模开始时灌胃给予相应的干预药物,给药剂量为盐酸贝那普利 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,人参 $1.2\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,降香4味通络方 $3.87\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,通心络 $0.6\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。

1.3.3 络气虚滞(过逸)型血管内皮功能障碍复合模型的药物干预:(1)人参;(2)降香4味通络方;(3)通心络的制备同上;(4)辛伐他汀片0.5mg/ml;所有药物均采用0.5%CMC-Na配制。在造模开始时灌胃给予相应的干预药物,给药剂量为辛伐他汀 $5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,其他药物处理同1.3.2。

1.3.4 络气虚滞(缺氧)型血管内皮功能障碍复合模型的药物干预:药物制备及给药方法同1.3.3。正常组、证候模型组、内皮功能障碍模型组给予0.5%CMC-Na,每周6次,直至造模结束。

1.4 指标检测方法

1.4.1 血管内皮功能相关生化指标的检测:大鼠麻醉后经颈动脉插管采集血液标本5ml,其中2ml注入含有10%EDTA- Na_2 30 μl 和抑肽酶40 μl 的试管中混匀,4 $^{\circ}\text{C}$ 3000r/min离心10min,放射免疫均相竞争法测定血浆内皮素(ET)含量;另外3ml常规分离血清后,硝酸还原酶法间接测定法测定一氧化氮(NO)的含量。

1.4.2 血液NEI网络共同化学信号分子的检测:大鼠麻醉后经颈动脉插管采集血液标本,并分为3部分:第一部分注入含有10%EDTA- Na_2 30 μl 和抑肽酶40 μl 的试管中混匀,4 $^{\circ}\text{C}$ 3000r/min离心10min,放射免疫分析法检测促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)、促肾上腺皮质激素(ACTH)和醛固酮(ALD);第二部分注入含有0.30mmol/L EDTA- Na_2 30 μl 、0.34mmol/L 8-羟基喹30 μl 、0.32mmol/L二巯基丙醇15 μl 的试管中,混匀,4 $^{\circ}\text{C}$ 3000r/min离心10min,放射免疫分析法检测血浆肾素活性(PRA)、血管紧张素II(AngII);第三部分常规分离血清后,放射免疫分析法检测皮质酮(CORT)、促甲状腺激素(TSH)、三碘甲状腺原氨酸(T_3)、甲状腺素(T_4)、白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-2(IL-2)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF- α)、ELISA法检测去甲肾上腺素(NE)、肾上腺素(E)、5羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)、干扰素- γ (INF- γ)。

1.5 数学模型构建

1.5.1 数据选择:根据上述完成的4批次实验20个分组614只动物,确定18个共性指标为建模所用:血管内皮功能指标(NO,ET)、下丘脑-垂体-肾上腺轴指标(CRH、ACTH、CORT)、下丘脑-垂体-甲状腺轴指标(TSH、 T_3 、 T_4)、肾素-血管紧张素-醛固酮系统指标(PRA、Ang II、ALD)、交感神经-肾上腺髓质轴指标(NE、E)、单胺类神经递质指标(5-HT、DA)、免疫学指标(IL-1 β 、IL-2、IL-6、TNF- α)。

1.5.2 数据标准化:针对多指标进行分析,首先需要指标之间数值具有可比性,然而各指标由于性质不同、计量单位不同,往往缺乏综合性。此外,当各指标间的水平相差很大时,如果直接用原始指标进行分析,就会突出数值较高的指标在多指标分析中的作用,相对削弱数值水平较低指标的作用,从而使各指标以不等权参加运算分析。为避免这一点,解决各指标数值可综合性的问题,一般采用标准差标准化法对各指标数值进行无量纲化处理。

$$x'_i = \frac{x_i - \bar{x}}{s} \text{ 其中 } s = \sqrt{\frac{1}{n} \sum (x_i - \bar{x})^2}$$

式中 x'_i 为标准化值 x_i 为实测值 \bar{x} 为该指标实测值的均值 s 为该指标实测值的标准差。

1.5.3 致病和干预因素强度的定量化:以反映内皮损伤程度的ET/NO上升或下降幅度作为转换尺度,将不同干预或致病强度变成连续型数值,并拟合成方程,进行定量计算和计算机模拟。

1.5.4 数学模型的建立:对致病因子(证候因素、病理损伤)、干预因素(通络方药)及机体病理反应(NEI网络调控状态)等相关因素进行数学模拟,以病证指数形式加以表述,建立如下数学模型:

$$I_{\text{index}} = \frac{f(S, k)}{e^f(T, d)} \cdot \sum_{i=1}^n f(wV, \mu vN, \mu vE, \mu vI) + \varepsilon$$

其中致病因子项 $f(S, k)$ k 为致病因子编码, S 为致病指数, 其值越大, 致病作用越强。干预因子项 $e, f(T, d)$ d 为致病因子编码, T 为干预强度指数, 其值越大, 药效作用越强。 $F(w, V, \mu, N, \mu, E, \mu, I)$ 为机体病理生理反应指数 (R_i), 其表征对血管内皮 (V)、神经 (N)、内分泌 (E) 和免疫 (I) 系统各种指标 ($i = 1, 2, \dots, n$) 对正常状态的偏离程度, w 为各指标的权重系数。所有指标 R_i 之和 ($\sum wR_i$) 为综合反应 $f(S, k) \times \sum wR_i$ 为各种致病因子所致的 $VNCI$ 综合变化幅度。 $Index$ 为病证指数, 反映干预后 $\sum wR_i$ 偏离正常的幅度, 其值趋于 0 表示趋于正常状态, 偏离 0 越远。 ε 为波动参数, 反映病理生理反应的波动和变异, 具有动态性、随机性, 理论上其均数为 0, 方差为 σ^2 。

2 结果

2.1 致病指数 (s) —— 证候因素与化学损伤因素及其叠加致病强度比较的建模分析 表 1 显示, 不同致病因子致病指数计算模型为 $s = 0.3001 \times \ln(k) + 0.0285$, 各因素致病强度以 ET/NO 值高低作为转换尺度, 其致病强度为: 单因素致病强度缺氧 > Hcy > 束缚 > 过劳 > 过逸; 复合因素致病强度过劳 + Hcy > 缺氧 + Hcy > 束缚 + Hcy > 过逸 + Hcy, 缺氧、束缚、过劳、过逸与 Hcy 相结合对血管的损伤加剧, 呈现协同作用。

表 1 不同证候因素与化学损伤因素及其叠加致病强度的比较

致病因子	致病因子编码	均数	致病指数
无刺激	1	0	0
过逸	2	1.256	0.314
过逸 + Hcy	3	1.312	0.328
过劳	4	1.805	0.451
束缚	5	1.974	0.493
Hcy	6	2.220	0.555
束缚 + Hcy	7	2.362	0.591
缺氧 + Hcy	8	2.545	0.636
缺氧	9	2.793	0.698
过劳 + Hcy	10	3.007	0.752

注: $S = \text{Mean}/4$, 其中 4 为最大的刺激强度

2.2 干预指数 (T) —— 干预因子 (药物) 作用强度比较的建模分析 表 2 显示, 络气虚滞型内皮功能障碍复合模型干预因子 (药物) (d) 的干预指数 (T), 以数学模型 $T = 0.3563 \times \ln(d) + 0.1008$ 计算, 以 ET/NO 作为参照标准, 以通心络大剂量和人参口服给药疗效最为明显。

表 2 络气虚滞型内皮功能障碍复合模型各干预药物作用强度比较

干预因子	干预因子编码 (d)	均数 (mean)	干预指数 (T)
无干预	1	0	0
薤白 4 味	2	2.031	0.492
降香 4 味	3	1.788	0.559
辛伐他汀	4	1.647	0.607
通心络小剂量	5	1.644	0.608
贝那普利组	6	1.596	0.627
人参口服	7	1.283	0.780
通心络大剂量	8	1.097	0.911

注: $T = (1/\text{mean}) / 1$, 均数 (mean) 为 ET/NO 偏离正常状态的值

表 3 络气郁滞型内皮功能障碍复合模型各干预药物作用强度比较

干预因子	干预因子编码 (d)	均数 (mean)	干预指数 (T)
无干预	1	0	0
薤白 4 味	2	2.184	0.458
贝那普利组	3	1.417	0.706
通心络大剂量	4	1.154	0.866
通心络小剂量	5	1.097	0.912
薤白口服	6	1.000	1.000

注: $T = (1/\text{mean}) / 1$, 均数 (mean) 为 ET/NO 偏离正常状态的值

表 3 显示, 络气郁滞型内皮功能障碍复合模型干预因子 (药物) 的干预指数 (T), 以数学模型 $T = 0.5605 \times \ln(d) + 0.0423$ 计算, 以 ET/NO 作为参照标准, 以薤白口服给药和通心络小剂量作用最强。

2.3 NEI 相关因子与血管内皮功能关系建模分析 表4显示,NEI 相关指标与血管皮内功能(ET/NO)关系的数学模型为: $y = -0.768 + (0.424 - 0.057 \times \ln(x))$, x 为各指标代码, y 为与正常状态的偏离度,与正常状态的偏离度(绝对值)越大,血管皮内功能损伤越相关,NEI 网络相关因子中 AngII、PRA、CHR、T₄、PRA、E、CORT、NE、IL-1 /IL-2、ALD 与 ET/NO 相关性较好。

表4 NEI 网络相关因子与血管内皮功能关系的建模分析结果

NEI 网络相关因子	编码(d)	y 偏离度	y 拟合值
CRH	1	-0.320	-0.344
T ₄	2	-0.314	-0.224
DA	3	-0.082	-0.142
T ₃	4	-0.07	-0.078
ACTH	5	-0.016	-0.025
IL-6	6	0.044	0.020
5-HT	7	0.054	0.060
TSH	8	0.114	0.096
TNF-α	9	0.116	0.128
ALD	10	0.127	0.158
IL-1 /IL-2	11	0.199	0.187
NE	12	0.208	0.217
CORT	13	0.216	0.253
E	14	0.257	0.308
PRA	15	0.466	0.421
AngII	16	0.755	0.690

注: $y < 0$ 表示指标相对正常值下降, $y > 0$ 表示指标相对正常值上升

2.4 权重系数(w) 表5显示,各指标的权重系数(w) 反映指标的重要程度,以便于不同指标的合并建模分析,以不同血管疾病模型的病理生理指标,与正常状态的偏离程度来确定其重要性,偏离正常状态越远,表示对机体的影响程度越大。由于正常动物标化值均数为1,故各指标与正常状态偏离度(%) = (mean-1) % ;以 ET/NO 为参比标准(w = 100) 其他指标的偏离度(绝对值)除以 1.362 即为权重系数 w。

表5 病理模型与复合模型 NEI 网络相关因子与正常状态偏离程度及权重系数

NEI 网络相关因子	均数(mean)	标准差(SD)	正常偏离(%)	权重系数
ET/NO	2.362	0.810	136.2	100
CRH	0.680	0.330	-32.0	24
ACTH	0.984	0.349	-1.6	1
CORT	1.216	0.457	21.6	16
T ₃	0.930	0.178	-7.0	5
T ₄	0.686	0.199	-31.4	23
TSH	1.114	0.237	11.4	8
AngII	1.755	1.555	75.5	55
PRA	1.466	1.129	46.6	34
ALD	1.127	0.314	12.7	9
NE	1.208	0.456	20.8	15
E	1.257	0.659	25.7	19
DA	0.918	0.807	-8.2	6
5-HT	1.054	0.794	5.4	4
IL-1 /IL-2	1.199	0.846	19.9	15
IL-6	1.044	0.420	4.4	3
TNF-α	1.116	0.190	11.6	9

2.5 反应指数(R) 表6显示,反应指数(R) 由各指标标化值和权重系数共同反映,R 是反映病变程度的相对值,数据越大,偏离正常越远,18 项指标反应指数之和 $\sum wR$ 表示机体对致病因素的综合反应,单因素对机体病理生理的影响程度:缺氧 > Hcy > 束缚 > 过劳 > 过逸;复合因素对机体病理生理的影响程度:过劳 + Hcy > 缺氧 + Hcy > 束缚 + Hcy > 过逸 + Hcy,表明缺氧、束缚、过劳、过逸与化学损伤因素 HCY 相结合,对机体病理生理的影响程度加剧,呈现协同作用。3 种络气虚滞复合模型中过劳与缺氧引发的模型病理生理变化重于络气郁滞复合模型。

表6 不同造模因素及其引起机体的综合反应

致病因素	编码(k)	ΣwR 实测值	ΣwR 拟合值
无	1	0.26	
过逸	2	329	217
过劳	3	396	328
过逸 + Hcy	4	498	407
束缚	5	518	468
束缚 + Hcy	6	519	519
Hcy	7	533	561
缺氧	8	539	598
缺氧 + Hcy	9	553	630
过劳 + Hcy	10	910	659

2.6 病证指数(Index) 表7、8显示 络气虚滞复合模型或络气郁滞复合模型对各药物干预因素的反应程度 Index 越大说明药物干预后病理生理变化越明显。在络气虚滞复合模型中,通心络大剂量和人参口服给药的 Index 最小,说明二者作用强于其他药物。络气郁滞复合模型中薤白口服给药和通心络小剂量 Index 最小,说明二者作用强于其他药物。

表7 各药物干预络气虚滞复合模型机体的病证指数 Index

编号	干预因素	Index
1	通心络大剂量	412
2	人参口服	452
3	通心络小剂量	477
4	贝那普利组	506
5	降香4味	529
6	辛伐他汀	534
7	薤白4味	593

表8 各药物干预络气郁滞复合模型机体的病证指数 Index

编号	干预因素	Index
1	薤白口服	314
2	通心络小剂量	340
3	通心络大剂量	361
4	贝那普利组	395
5	薤白4味	476

3 讨论

本研究以络病理论气血相关为指导建立络气郁滞/虚滞证候动物模型,借鉴肝气郁建模方法以慢性束缚建立络气郁滞证动物模型,络气虚滞证动物模型的建立则根据中医“劳则气耗”及“饥则损气”之论,采用力竭游泳结合限食建立络气虚滞(过劳)动物模型,同时根据天之清气(氧气)为宗气的主要组成部分,采用常压低氧舱限制动物氧摄入量模拟天之清气不足宗气亏虚建立络气虚滞(缺氧)动物模型,还根据中医“久卧伤气”的病机理论,首次采用高营养饮食复合限制活动构建过逸络气虚滞动物模型,区别于目前普遍采用的疲劳法建立气虚证动物模型思路。上述络气郁滞/虚滞动物模型的建立不仅搭建了研究络气变化对血管病变影响的病理生理学基础的技术平台,而且对于探讨随着社会工作生活节奏日益加快而受到关注的情绪紧张等社会心理因素以及过度劳累和过于安逸等不良生活方式与血管病变发病的关系具有重要借鉴意义。

越来越多的实验证据证明 社会心理因素与血管病变发生关系密切。人不仅具有自然属性更重要的还具有社会属性,社会环境不仅提供给个人物质生活条件,也同时会对人体产生各种社会心理影响,社会地位的跃迁、人际关系的亲疏、工作环境的压力等导致的抑郁症、焦虑症等成为心血管病变发生或加重的重要诱因。此外,不良的生活方式如过度疲劳、缺乏运动等已成为血管病变重要的危险因素。本研究发现,单纯络气郁滞/虚滞证候因素即可引起血管内皮结构与功能损伤(数据未显示),提示络气郁滞/虚滞证候因素(社会心理因素)是内皮功能障碍发生的重要危险因素,同时证候与病理损伤因素 Hcy 复合时对血管损伤加剧,呈现出非线性叠加效应。

伴随着分子生物学研究的进展,西医学提出神经—内分泌—免疫(NEI)网络概念,认为神经、内分泌、免疫系统不但各司其职,同时又相互协调,并通过一系列通用的生物学语言如神经递质、神经肽、细胞因子、激素等及其受体发挥信息的交互传递作用,从而使三大功能系统形成人体稳态机制的多维立体网络结构^[4]。NEI网络是机体感受各种社会心理因素刺激的反应系统,过度疲劳、焦虑、恐惧等作用于机体引起与刺激因素相关的全身非特异反应,表现为NEI网络共同的信号分子分泌异常,通过网络内交互的信息传递机制引起网络功能紊乱,这为从NEI网络入手探讨社会心理因素对血管病变的影响提供了研究思路。本研究结果表明,与单纯化学损伤因素不同,络气郁滞/虚滞证候因素均可引起NEI网络相关因子的稳态失衡,NEI网络相关因子与血管内皮功能指标高度相关,证候因素与化学损伤因素存在叠加效应,表明证候因素(社会心理因素)通过全身NEI网络稳态机制紊乱引起并加重血管病变。不同类型通络药物干预效应结果提示,复方通络药物不仅修复局部血管病变,同时具有调节NEI网络紊乱的优势;在改善局部病理损伤—血管内皮功能障碍,复方通心络与辛伐他汀相当,而在调节整体功能失调—NEI网络稳态失衡,复方通心络明显优于辛伐他汀,显示出复方中药整体调节的独特作用。此外,不同类型通络药物对络气郁滞/虚滞内皮功能障碍虽均具有保护作用,然效应强度不同,其中具有益气通络功效的代表药物人参对络气虚滞型内皮功能障碍具有较好的改善作用,且强于薤白4味与降香4味小复方;而流气畅络代表药薤白则对络气郁滞型内皮功能障碍具有较好的保护作用,且优于薤白4味小复方。结果证实,不同通络药物分别针对不同证候类型状态下内皮功能损伤发挥其各自独特的优势,充分体现了病证法药之间的关联性。通心络对络气虚滞/郁滞型内皮功能障碍均有明显的保护作用,考虑与其综合流气畅络药与益气通络药的组方特色有关。

参考文献

- 1 Besedovsky H, Sorkin E. Network of immune-neuroendocrine interactions[J]. Clin Exp Immunol, 1977, 27(1): 1-12.
- 2 吴以岭. “脉络-血管系统”相关性探讨[J]. 中医杂志, 2007, 48(1): 5-8.
- 3 陈瑶, 汪翼, 李燕, 等. 不同干预方法对实验性肥胖大鼠早期血管内皮功能障碍作用的比较[J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(8): 607-610.
- 4 吴以岭. 气络-NEI网络相关性探讨[J]. 中医杂志, 2005, 46(10): 723-726.

(本文发表于《中国中医基础医学杂志》2010年第16卷第11期)