

脉络学说指导的通心络治疗动脉粥样硬化的进展

尹玉洁¹ 马柳一¹ 张军芳² 刘 焕² 贾振华^{2,3} (河北医科大学,河北 石家庄 050017)

(关键词) 动脉粥样硬化; 脉络学说; 通心络; 血瘀; 痰浊; 热毒; 痰瘀互阻

(中图分类号) R541 (文献标识码) A (文章编号) 1005-9202(2016)07-1760-03; doi: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.07.101

动脉粥样硬化(AS)是多种病理因素作用于血管壁内皮损伤后引起脂质颗粒蓄积、泡沫细胞形成、单核细胞黏附聚集、巨噬细胞浸润和增生、成纤维细胞增生并向内膜迁移转换为肌成纤维细胞等,最终引起严重的临床心血管事件。传统临床关注重点集中于冠状动脉疾病,认为AS是退行性疾病的累积过程,但目前研究已延伸到外周动脉和脑血管动脉床,越来越关注到它的病变进程是多样化的。中医历代文献并无AS的病名记载,根据临床表现归结于“胸痹”“血痹”“脉痹”“脱疽”“头风”“眩晕”“中风”“消渴”等病证范畴。《难经》曰“心者血,肺者气,血为荣,气为卫,相随上下谓之荣卫”;“二损损于血脉,血脉虚少,不能荣于五脏六腑”,指出营卫-心肺-血脉循环系统的密切联系,同时强调调节营卫在(血)脉络病变中的指导作用,结合西医中AS的微观病理机制研究进展,充分发挥中医药的整体干预优势对于防治AS有非常重要的意义。

1 AS的发病机制

1.1 营卫不通,血瘀阻络 血瘀是一种常见的病理状态,表现为血液运行不畅、血行迟缓或血溢脉外未能及时消散而停滞于局部所致病证。张仲景《金匮要略》云“血脉相传,壅塞不通”;《伤寒论·辨脉法》言“荣卫不通,血凝不流”,揭示了(血)脉络病变的病理实质,与西医学中AS由管腔狭窄血流受阻引起脏腑组织急性缺血发作的病理过程是相吻合的。而清代叶天士提出“久病入络”、“久痛入络”发病机制,“经主气,络主血”“初为气结在经,久则血伤入络”,阐明(血)脉络病变存在于多种内伤疑难杂病病理过程的各个阶段,由气到血、由功能病变到形质损伤的慢性病理过程。而血瘀证与西医学中AS的主要病理环节如血栓形成、血小板活化、血管狭窄是可以结合起来的,血管壁脂质沉积、平滑肌细胞增生以及血小板聚集引起管腔狭窄导致血流不畅与血瘀证也是相符的。

1.2 痰浊浸淫,阻滞脉络 痰者,人体水液代谢障碍形成的病理产物。《素问·通评虚实论》曰“凡治消瘠仆击,偏枯痿厥,气满发逆,肥贵人,则高粱之疾也”;巢元方《诸病源候论·诸痰候》言“诸痰者,此由血脉壅塞,饮水积聚而不消散,故成痰”,可见痰浊的生成与血脉不通紧密关联。20世纪80年代后,痰浊与AS、冠心病的相关性越来越受到重视,张愨等^[1]提出“厚味甘肥,可助阳生气、生阴,生阴者转化为脂液,浸淫脉道,脉膜变异(粥样斑块形成),进而血行不利,堵塞气之运行,则气结血瘀,引起脉痹”。强调过食肥甘厚腻,会形成痰浊滞留于血脉,类似于西医学中的脂质浸润学说,痰浊患者抗氧化能力降低,体内氧化修饰的低密度脂蛋白显著增高^[2]。

1.3 热毒蕴结,阻滞脉络 外感风寒暑湿燥火六淫之邪能够影响脉络及血液的运行。火热侵入血络后,会导致血凝成瘀,如《金匮要略·肺痿肺痛咳嗽上气病脉证治》中载“热之所过,血为之凝滞”;《诸病源候论·心悬急懊痛候》曰“其病悬急懊者,是邪迫于阳,气不得宣畅,壅瘀生热,故心如悬而急,烦懊痛也”也指出由于热结内壅引起心脉不畅而致心痛。中医的外感六淫不仅涵盖气候异常对疾病的影响,也包括细菌、病毒等致病因子。而毒邪的产生于外感六淫之邪密切相关,同时体内代谢产物蕴结日久亦可转化而成,这与西医学的动脉粥样硬化的炎症学说如淋巴细胞、巨噬细胞等炎性细胞的浸润,以及感染性病原体如肺炎衣原体、巨细胞病毒、幽门螺旋杆菌等的病理变化是相吻合的。

1.4 痰瘀互阻 《丹溪心法》中提到痰瘀同病,前者由津凝,后者由血滞,津血同源,因此二者密不可分,既是疾病的病理产物,又是引起(血)脉络病变的致病因素。营卫气血生化及运行异常酿生痰浊、淤血,蕴结日久,可相互交结阻滞脉络或损伤脉络形体,表现在现代医学为各种因素损伤血管内膜,脂质渗入血管内膜并滞留于血管各层,形成脂质条纹(痰浊),斑块形成并突出于管腔,管腔狭窄,血液流速变缓,内皮破坏使凝血及抗凝功能失衡,引起血管收缩和血小板的聚集(血淤),即形成动脉粥样硬化斑块,逐渐由稳定向不稳定转化^[3]。

2 通络方药治疗AS的历史沿革

张仲景提出的“血脉相传、壅塞不通”,揭示了(血)脉络病变的病理实质,并创制通络方药,分别用旋覆花汤和虫类药如水蛭、土鳖虫、虻虫等治疗AS早期病变和久病络瘀重症。唐宋金元期间极大地丰富了脉络病变的治疗药物,如孙思邈《千金方》中广泛应用了芳香温通药物,也记载了许多具有活血通脉功能的药物;至宋代时,活血化痰药物和芳香温通药物对于

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973计划)资助项目(NO2012CB518606);河北省杰出青年科学基金(H2015106063)

1 河北以岭医药研究院 国家中医药管理局重点研究室(心脑血管病)

2 河北省中西医结合医药研究院

3 河北医科大学附属以岭医院

通讯作者:贾振华(1975-),男,博士生导师,主要从事中西医结合心血管病研究。

第一作者:尹玉洁(1989-),女,硕士,主要从事中西医结合心血管病研究。

(血)络络病变的运用更加广泛;而金李东垣《医学发明》云:“心热者……是热在血脉也……其证烦心,心痛”,提出热邪在(血)络络病变中发挥病理作用,治疗宜选用黄连泻心汤、朱砂安神丸、清凉饮子等清心泄热的方剂。清代叶天士的“初为气结在经,久则血伤入络”与张仲景的“血脉相传、壅塞不通”是一脉相承的,其创立的辛味络络及络虚通补法丰富了络络辩证的治疗内容。

3 通心络治疗 AS 的病理机制

通心络胶囊是运用中医络络学说将不同类别络络药物有机组合研制而成的中药复方制剂,由人参、水蛭、全蝎、赤芍、蝉蜕、土鳖虫、蜈蚣、檀香、降香、乳香、酸枣仁、冰片等药物组成,具有益气活血、通络止痛之功效^[4]。

3.1 改善凝血功能与微循环障碍——营卫不通,血瘀阻络

高黏血症(HVS)是指某种血液黏滞因子升高而导致的一种病理综合征,与AS、冠心病、脑梗死等疾病的发生发展有着密切的关系,临床上多将HVS归结至“血瘀证”的范畴。雷鸣等^[5]研究发现,HVS与内皮细胞损伤相互作用可导致血管收缩、血液淤滞,加重微循环障碍。在大鼠内皮损伤基础上建立广泛微血栓形成模型,观察到通心络不仅可以降低全血比黏度,改善血液流变学,保护内皮细胞;通心络还可通过减少纤维蛋白原在肝脏的合成以及推迟阻止LPS启动凝血过程来发挥其抗凝作用^[6]。同时,魏陵博等^[7]在观察通心络胶囊对交叉莱胶所致大鼠尾部血栓长度影响实验中,结果显示通心络能提高实验动物的抗凝血酶-III(AT-III)的活性和D-二聚体含量,表明其有类肝素样的抗凝及增强继发性纤溶作用。综上,通心络可以通过增强抗凝与纤溶系统活性、改善凝血功能与微循环障碍来对AS过程中的“血脉相传,壅塞不通”病理机制起关键性作用。

3.2 降脂——痰浊浸淫,阻滞络络 痰浊患者的抗氧化能力降低,其病理机制类似于西医学中的脂质浸润学说。脂质浸润及代谢紊乱是AS的危险因素之一,总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)升高及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)降低都是AS发病的独立危险因素。因此治疗脂质代谢异常对于延缓AS进程有至关重要作用。近年来关于通心络调节血脂的临床及实验研究也很广泛。吴以岭等^[8]在探讨通心络对高脂饮食兔主动脉内皮损伤的干预作用实验研究中,发现通心络对血脂异常具有调节作用,且对HDL-C水平的调节作用明显优于阿托伐他汀。王洪巨等^[9]采用高胆固醇饮食制备AS模型,选用30只雄性健康家兔,随机分为对照组、高胆固醇组、通心络组,第12周末,通心络组TC、TG、动脉硬化指数(AI)=[(TC-HDL-C)/HDL-C]、主动脉内膜/中膜厚度比值均低于高胆固醇组。

3.3 保护内皮细胞、抗炎、抗氧化应激——热毒蕴结,阻滞络络 外感六淫之邪及体内的代谢产物协同蕴结日久转化为毒邪,类似于AS病变中炎性细胞浸润、感染性病原体侵袭导致内皮损伤的病理过程。袁凌燕等^[10]在探讨通心络保护络络“络气虚滞”大鼠血管内皮作用机制研究中发现,模型组大鼠内皮细胞成片脱落,而通心络组血管内皮仅有轻微损伤,与模型组相较,通心络能够增加一氧化氮(NO)、一氧化氮合酶(eNOS)

含量,不同程度的降低内皮素(ET)、白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、p22phox mRNA、NF- κ B的表达情况,表明通心络可通过抑制NF- κ B通路、减少血管烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化-炎症损伤途径来保护血管内皮。研究证实,血浆同型半胱氨酸(Hcy)水平的升高是AS、心肌梗死、中风等心血管疾病的独立危险因素^[11]。梁俊清等^[12]观察Hcy对血管内皮功能的影响及通心络的干预作用,与模型组相较,通心络组的血管舒张反应明显改善,肠系膜毛细血管对乙酰胆碱反应性升高,血浆缩血管因子Ang II、ET、血栓素(TX)A₂的含量显著降低,而舒血管因子前列环素2(PGI₂)的含量显著升高。表明通心络能够提高机体内源性抗氧化系统活性,调节血管舒缩因子,进而减轻血管内皮损伤。

3.4 抗斑块形成——痰瘀互阻 痰瘀蕴结日久,可相互交结阻滞于络络,形成动脉AS。而心脑血管疾病的急性事件包括梗死、猝死的主要病理基础是不稳定粥样斑块发生破裂,继发性血栓形成,因此寻找稳定斑块、预防斑块破裂的策略对于降低心脑血管疾病急性事件的发生率有重要的意义。稳定斑块的措施包括:减少脂质含量,减轻炎症反应,减少斑块的新生血管,减低MMP活性,减少平滑肌细胞的死亡,增加斑块纤维帽的胶原含量等。

鹿晓婷等^[13]采用球囊拉伤腹主动脉+高脂饮食建立AS模型,对比通心络和辛伐他汀对兔易损斑块的稳定作用,结果显示两组内-中膜脂质含量都明显降低,胶原含量相对增加,内-中膜校正回声强度(AIc%) (目前认为AIc%可较准确反映内-中膜声学密度)明显增加,证实辛伐他汀和通心络胶囊能增加AS斑块的声学密度,具有稳定斑块的作用,且二者作用无显著性差异。张运^[14]在探讨通心络稳定易损斑块的作用及机制实验研究中,建立腹主动脉不稳定斑块模型,通过组织病理检测、体表超声、血液炎症因子、电镜扫描等检测方法,观察到通心络能够减少斑块破裂的发生率,增加斑块及血管的纤维帽厚度,抑制C反应蛋白(hs-CRP)、单核细胞趋化因子(MCP)-1、基质金属蛋白(MMP)-1、IL-8和P-选择蛋白(P-S)等炎性因子的表达,增加斑块内 α -肌动蛋白表达水平。总结到通心络通过三大分子生物学机制:大幅度降低LDL-C、TC水平、抑制斑块内炎性因子表达、降低纤维蛋白原浓度而抗凝及两大形态学机制:减少斑块负荷和正性血管重构、增加纤维帽厚度和斑块密度来有效预防AS易损斑块兔模型的斑块破裂。曹鸿雁等^[15]通过研究在家兔AS病变中通心络对基质金属蛋白酶和过氧化物酶体增殖激活受体 γ (PPAR γ)表达的影响,结果表明通心络通过抑制AS病变部位MMP-3和MMP-9的表达,增加PPAR γ 的表达来发挥抗AS作用。

4 结 语

AS病变过程呈多样性,深入挖掘、系统分析中医历代文献中血脉及络络生理、病理、辨证治疗与动脉粥样硬化疾病的相关性,对于把握AS的中医病机特点及治疗规律有很大价值。通心络胶囊是基于络络学说由多味络络药物有机组合研制而成的中药复方制剂,具有改善凝血功能及微循环障碍、降脂、保护内皮细胞、抗感染、抗氧化应激、抑制血小板聚集、增强抗凝

与纤溶系统活性、稳定斑块等多重功效,单独使用即有明显功效,无明显不良作用,与西药联用有很好的协同作用,为 AS、心脑血管疾病的防治提供有效途径。

5 参考文献

- 1 张 愨,曾昭龙. 高脂血症患者之友(M). 北京:人民军医出版社, 1996:4.
- 2 冷兴文,刘志华,王 磊. 动脉粥样硬化中医治疗法则与方药作用机理研究(J). 实用中西医结合杂志,1997;10(7):604-6.
- 3 王 健,杨关林. 化痰祛瘀颗粒剂对冠心病患者血管内皮功能的影响(J). 辽宁中医杂志,2005;32(5):430.
- 4 吴以岭. 络论(M). 北京:中国科学技术出版社,2010:670.
- 5 雷 鸣,曾祖荫,郭渝成. 高黏血症大鼠心肌损伤时循环内皮细胞及功能变化(J). 中国微循环,1999;3(2):93.
- 6 孙 娟,谭红梅,吴伟康,等. 通心络超微粉对大鼠络脉瘀阻的防治效应研究(J). 新中医,2007;39(9):103-5.
- 7 魏陵博,彭 敏,戎冬梅,等. 通心络胶囊对角叉莱胶所致大鼠尾部血栓形成的影响.
- 8 吴以岭,袁国强,游佳华,等. 通心络超微粉对高脂饮食兔主动脉内皮保护机制的实验研究(J). 中国病理生理杂志,2007;23(4):629-33.

- 9 王洪巨,黄元伟,章黎莘. 中药制剂通心络抗家兔动脉粥样硬化实验研究(J). 科技通报,2004;20(1):66-9.
- 10 袁凌燕,张红旗,徐丹令,等. 通心络超微粉对“络气虚滞”大鼠血管氧化损伤的保护作用(J). 中医杂志,2009;50(7):642-5.
- 11 Vermeulen EG, Stehouwer CD, Twisk JW *et al.* Effect of homocysteine-lowering treatment with folic acid plus vitamin B6 on progression of subclinical atherosclerosis: a randomised, placebo-controlled trial (J). *Lancet* 2000; 355(9203):517-22.
- 12 梁俊清,吴以岭,徐海波,等. 同型半胱氨酸对血管内皮功能的影响及通心络超微粉的干预作用(J). 中国应用生理学杂志,2008;24(1):66-70.
- 13 鹿晓婷,张 蕾,刘 燕,等. 通心络与辛伐他汀稳定兔易损斑块的疗效对比(J). 山东大学学报(医学版),2007;45(12):1205-8.
- 14 张 运. 通心络可稳定 AS 兔动脉粥样斑块,防止破裂(J). 医学研究杂志,2008;37(5):1-2.
- 15 曹鸿雁,秦 玲,黄可欣. 通心络对家兔动脉粥样硬化模型 MMP-3, 9 及 PPAR γ 表达的影响(J). 南方医科大学学报,2009;29(9):1887-9.

(2015-06-15 修回)
(编辑 李相军)

2 型糖尿病运动疗法研究进展

李 娟 李乐之¹ (中南大学湘雅二医院普外五病区,湖南 长沙 410011)

(关键词) 2 型糖尿病; 运动疗法; 运动处方

(中图分类号) R473.5 (文献标识码) A (文章编号) 1005-9202(2016)07-1762-04; doi: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.07.102

运动疗法在 2 型糖尿病(T2DM)患者的血糖控制、体重减轻和并发症预防等方面扮演着重要角色^[1,2]。运动锻炼对于 T2DM 的益处主要有调节血糖^[3]、增加胰岛素敏感性^[4]、延缓并发症^[5]、控制体重、降低血脂^[6]、提高机体适应性^[7,8]。然而,尽管运动锻炼能给 T2DM 患者带来生理及心理上的诸多益处,但大多数的 T2DM 患者依然未能有效参与运动^[9]。一项有关 T2DM 患者的大样本研究显示:31%的患者没有规律的运动锻炼,另外还有 38%运动量低于推荐水平^[10]。因此,如何实施科学可行的运动疗法并确保实施的有效性,成为糖尿病(DM)研究领域的热点。本文对 T2DM 运动疗法的研究现状综述如下。

1 研究人群

国内的研究人群很少进行特殊说明,仅排除严重并发症和

运动禁忌证的 T2DM 患者,研究的科学性和有效性得不到保证。在国外的研究中,大多数的研究对象为病程>6 个月的 T2DM 患者^[11-13]。通过运动疗法干预,其体力活动水平和运动行为的自我效能均有所提高,血糖控制明显改善;但极少有针对初发 T2DM 患者和糖耐量异常患者相关的运动疗法研究,可能与样本量较少,收集和随访困难相关,但此类人群糖尿病知识欠缺,大多不适用降糖药物,实施运动疗法的效果更明显,混杂因素少更利于评价,且由于新发病例的增加和三级预防的重要性,值得研究者关注。此外,有研究^[14]还针对 T2DM 的高发人群,如有家族史、超重或肥胖等,通过计步器的使用,他们的运动量较之前有明显提高。除病程不同,有文献还限定应用于超重或肥胖的 T2DM 患者^[11],如体质指数(BMI)在 25~35 kg/m²;或血糖控制不佳^[13],如糖化血红蛋白(HbA1c)大于 7%的 T2DM 患者。

2 运动前评估

运动前评估和准备是安全有效实施运动疗法的基础和前提,不仅可以判别个体是否适合运动疗法,为之提供个体化可行性高的运动方案,还有利于运动疗法的效果评定。

2.1 禁忌证 实施运动疗法前首先应排除 DM 严重急性慢性并

基金项目:湖南省科技厅课题(No. 2013FJ4077)

1 中南大学湘雅二医院护理部

通讯作者:李乐之(1965-),女,博士生导师,主任护师,主要从事临床护理研究。

第一作者:李 娟(1988-),女,硕士,护师,主要从事临床护理研究。