

· 综述 ·

血管内皮细胞损伤与血瘀证

李 晓¹ 姜 萍²

50 年代以前,对血管内皮细胞的功能仅看作是血管内壁的屏障。目前现代医学认识到血管内皮细胞不仅是血液和血管平滑肌的屏障,而且是高度活跃的代谢库,它能合成多种血管活性物质,从小分子气体的一氧化氮(NO)到肽类大分子内皮素(ET-1)与缓激肽,对血管的舒缩功能与血液的流动性有不可替代的调节作用,对维持正常血液循环有重要的生理意义^[1]。本文试从中西医结合角度说明内皮细胞损伤是血瘀证形成的重要原因,研究活血化瘀可从调理内皮细胞功能着眼。

脉与血瘀

关于脉的生理功能,中医学认为脉是容血和行血的器官。经云:“脉者,血之府也”,《灵枢·决气》云:“壅遏营气,令无所避,是谓脉”,指出脉的功能是“令无所避”,脉道通利是血液运行的重要条件,故经云:“脉道以通,血气乃行”,《灵枢·本脏》:“经脉者,所以行血气而营阴阳,濡筋骨,利关节也”。另外,《灵枢·邪客》云:“营气者,泌其津液,注之于脉,化以为血,以荣四末,内注五脏六腑”,营气在脉中化以为血,说明脉在血液的生成中也起一定的作用。

中医学也认识到脉的解剖形态学特点,《灵枢·脉度》:“经脉为里,支而横者为络,络之别者为孙”,将其分为经脉,络脉,孙络,血络,浮络。络脉具有渗灌血气,互渗津血,贯通营卫的功能^[2]。

脉一旦受到某种影响而闭塞不通或损伤破裂,从而造成血在脉中的循行不畅或瘀塞不流以及血液外溢,《灵枢·经脉》云:“脉不通则血不流”,《灵枢·阴阳二十五人》云:“其结络者,脉结血不行,决之乃行”。

可见,脉的功能正常是保证血液循行正常的重要条件,脉的功能受损必然与血瘀证的发生有密切关系。

血管内皮细胞与血瘀

中医学所认识的脏象多是功能概念,中医之“脉”与现代医学之“血管内皮”虽不能等同,但较之其他脏腑组织有更大的相关性。血管内皮细胞既有促栓促凝功能,也有抗栓抗凝功能。在正常情况下,血管内皮细

胞(EC)表面不会形成血栓,这是因为正常 EC 具有抗栓抗凝的缘故。

EC 表面可生成前列环素(PGI₂),EC 的 PGI₂ 合成酶能利用在 EC 附近或在 EC 上的血小板所释放的内过氧化物合成 PGI₂,使 PGI₂/TXB₂ 的比值维持在一一定的平衡水平,PGI₂ 的主要作用使抑制血小板的粘附与聚集,拮抗血栓烷 A₂,使血管扩张。PGI₂ 可转变为 6-酮-PGF_{1α},PGI₂ 及 6-酮-PGF_{1α} 可转变为 6-酮-PGE₁ 存在于正常血浆内,也有抑制血小板功能和扩血管作用。

EC 是体内合成 NO 的主要细胞,NO 除了松弛平滑肌以外,进入血液的 NO 可抑制血小板聚集,抑制血小板粘附于血管内皮下层的胶原等基质,使聚集的血小板解聚。血小板在受损血管内皮下的粘附及积聚是血栓形成的重要启动因素之一。NO 和 PGI₂ 对抑制血小板激活有协同作用。EC 还能生成 13 羟十八碳二烯酸(13-HODE),可抑制血小板的粘附、聚集和对抗 TXA₂ 的作用。

EC 可生成抗凝血酶的物质,如粘多糖、抗凝血酶-III(AT-III)、血栓调节蛋白(TM)、外源性凝血途径抑制物(EPI)。硫酸乙酰肝素与抗凝血酶 III 结合,加速 AT-III 对凝血酶等凝血因子的灭活;血栓调节蛋白与凝血酶结合后,使凝血酶的促凝活性降低并使凝血酶激活蛋白 C 的速率大幅度提高,激活的蛋白 C 与蛋白 S 结合成复合物后具有很强的抗凝活性,能灭活凝血因子 V 和凝血因子 VIII,激活的蛋白 C 有促内皮细胞释放出组织型纤溶酶原活化剂(tPA)和灭活 PAI 的作用。

EC 可合成 tPA,尿激酶型纤溶酶原活化剂(uPA),使纤溶酶原转化为具有活性的纤溶酶,将已生成的纤维蛋白或血块中的纤维蛋白溶解。

EC 不仅具有抗凝抗栓功能,还具有促凝促栓功能。EC 可产生粘附蛋白如 P-选择素(Ps,又称 GMP-140),内皮细胞在受到凝血酶、组织胺、过氧化物等刺激后,可表达 Ps,Ps 既在血小板活化粘附中起关键作用,又在多型核白细胞、单核细胞游向内皮,维持其在内皮游动,最终粘附于内皮这一过程中起决定性作用,而且 Ps 是目前所知反映血小板活化与释放反应最特异的标志物,在栓塞中起中心环节作用^[3]。EC 可产生

1. 山东中医药大学(济南 250014);2. 山东中医药大学附属医院

缩血管物质内皮素、聚集和激活血小板的物质如 VWF 因子、血小板活化因子(PAF), PAF 是迄今所知最强的血小板诱聚剂。EC 具有促凝作用, 主要是通过产生组织因子、凝血因子 V、IX、X、XII, 纤维蛋白原及纤维蛋白, EC 具有抑制纤溶作用, 可合成和分泌数种纤溶酶原活化剂抑制物(PAI), 所有白细胞都能通过粘附蛋白粘附在 EC 上, 显示白细胞在血栓形成机制中起重要作用。

在正常情况, EC 的促栓促凝与抗栓抗凝处于动态平衡之中, 血管内皮细胞分泌众多活性物质, 相互协同, 相互拮抗, 参与调节血管张力, 抗血栓形成, 止血, 纤溶, 维持正常的血液循环。在病理条件下, 血管内皮细胞受损, 致使 EDRF、PGI₂ 等抗凝抗栓物质的生成/释放减少, 而 TXA₂、ET 等促凝促栓物质生成/释放增加, 促使血管痉挛, 血栓形成。

EC 不仅是许多细胞因子作用的靶器官, 在受到外界刺激活化时也可以产生多种细胞因子, 这些细胞因子参与造血功能的调节^[4], 这与营气在脉中化血的功能有一定的联系。

“营行脉中, 卫行脉外”, 络脉可贯通营卫, 卫气具有抗邪的功能, 与现代医学的免疫功能有相关性, 而现代医学认识到 EC 也通过其分泌的细胞因子和粘附因子参与机体免疫识别、免疫调节、免疫效应等阶段, 它是一重要的免疫调节细胞^[4]。

血瘀证与内皮分泌物质的研究概况

目前有许多学者通过测定内皮细胞分泌物质以进行血瘀证的研究。顾卫等^[5]检测 30 例脑血栓血瘀证患者急性期血浆 tPA、PAI 和 α -颗粒膜蛋白(GMP-140)的含量, 发现:脑血栓血瘀证的发病与纤溶功能减退及血小板活化程度的变化密切相关。蔡钦朝^[6]对 20 例血瘀证患者体内 NO 及 ET 水平进行检测, 并与健康对照组比较, 结果显示患者 NO 及 NO/ET 比值均明显减低($P < 0.05$), 提示血管内皮细胞内分泌功能异常可能是血瘀证发病的病理基础之一。

陈剑秋等^[7]发现 2 型糖尿病患者血浆中 GMP-140 与 ET 的浓度明显增高;糖尿病血瘀证这两项指标的变化比无血瘀证者更为明显, 结论:2 型糖尿病患者血小板活化程度增强和内皮细胞功能受损。施赛珠^[8]观察, 糖尿病患者存在有血小板活化、内皮细胞受损、纤溶酶改变等现象, 在糖尿病血瘀证患者中其血小板活化、内皮细胞损害尤为显著。提示 GMP-140、ET 可作为反映糖尿病血瘀证的重要客观指标, 同时亦表明了糖尿病血瘀证产生的病理生理基础。

活血化瘀药有调节其功能紊乱的作用。王奇等^[9]

用牛血清白蛋白和去甲肾上腺素损伤造成血瘀证兔模型, 并用血府逐瘀汤治疗, 观察其血管内皮细胞内分泌功能的变化。结果表明, 与正常对照兔比较, 造型兔血浆中 ET 含量及 PAI 明显增高, PGI₂ 含量及 tPA 的活性明显降低。血府逐瘀汤治疗后, 造型兔血浆 ET 含量明显减少, PGI₂ 含量显著增加, 并恢复到正常水平; tPA 活性明显升高($P < 0.01$), PAI 活性明显降低。提示血瘀证血管内皮细胞内分泌功能紊乱, 而血府逐瘀汤对其具有调节作用。

林松波等^[10]研究显示急性脑梗塞(ACI)患者存在血管内皮损伤, 血浆 tPA 活性、活性型 tPA、PGE_{1a} 下降, 而 VIII 因子相关抗原(VWF)水平升高, 结合活血化瘀治疗有保护血管内皮, 改善纤溶系统、前列环素系统紊乱的作用。

雷燕^[11]对 34 例不稳定性心绞痛(UA)的实验室检测表明, UA 患者较正常对照组外周血循环内皮细胞(CEC)数量及 ET、丙二醛(MDA)和 GMP-140 浓度显著增高, 而红细胞超氧化物歧化酶(SOD)和全血谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性显著降低。提示 UA 患者存在严重的内皮功能损伤, 体内血小板活化程度较高及抗脂质过氧化能力下降。给予益气活血方药愈心痛胶囊后, 血瘀征象明显好转, 血中 CEC 数量及 ET、MDA 和 GMP-140 含量均显著降低。而 SOD、GSH-Px 活性显著升高, 疗效明显优于西药对照组。提示愈心痛胶囊与抗心绞痛西药有协同治疗作用, 可能是通过改善血管内皮功能, 拮抗 ET, 抑制血小板活化和减轻脂质过氧化损伤等途径来达到治疗 UA 的目的。

吴旭^[12]采用缺血缺氧的血管内皮细胞模型, 观察培养的人脐静脉内皮细胞上清液的乳酸脱氢酶(LDH)、血管紧张素转换酶(ACE)的变化。结果:缺血缺氧时, 内皮细胞上清液的 LDH、ACE 明显增多。但应用活血化瘀中药的单体成分蜕皮甾酮则上清液的 LDH、ACE 较单纯缺血缺氧时明显减少。说明:蜕皮甾酮可能对缺血缺氧致血管内皮细胞损伤有一定的保护作用。

谢文光等^[13]分别用 uPA、tPA 激活纤溶酶原的纤溶试验, 观察了 20 余种常用活血化瘀药对纤溶的影响。

综上所述, 血管内皮损伤与血瘀证发生、发展密切相关, 通过测定内皮细胞分泌的活性物质或进行形态学观察可研究血瘀证发生机制和活血化瘀药的作用机理。

传统中医学与现代医学是两个不同的理论体系,

寻找一个恰当的结合点是中西医结合研究的关键之一。因此进一步深入研究血管内皮细胞内分泌功能的改变与血瘀证、活血化瘀的关系,必然能进一步加深对其实质的了解。

参 考 文 献

1. 陈 修主编. 心血管药理学. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 123.
2. 邱幸凡著. 络脉理论与临床. 西安: 陕西科学技术出版社, 1991: 21—23.
3. 许丹焰. P-选择素在心血管疾病中的研究进展. 国外医学生理病理科学与临床分册 1997; 17(3): 252—255.
4. 王艳华. 内皮细胞免疫功能研究进展. 国外医学免疫学分册 1997; 20(5): 226—229.
5. 顾 卫, 杨 东, 吴海科, 等. 脑血栓血瘀证患者血浆组织型纤溶酶原激活剂、纤溶酶原激活剂抑制物和 α -颗粒膜蛋白含量变化的研究. 中西医结合实用临床急救 1998; 5(2): 52—53.
6. 蔡钦朝, 汪琼华, 吴云智. 血瘀证患者血管内皮内分泌功能的观察. 安徽中医学院学报 1998; 17(2): 61—63.

7. 陈剑秋, 施赛珠, 石志芸, 等. 糖尿病血瘀证与血浆 α -颗粒膜蛋白和内皮素关系的研究. 中国中医基础医学杂志 1998; 4(7): 30—31.
8. 施赛珠, 陈剑秋, 张茂华, 等. 糖尿病血瘀证与血栓前状态分子标志物关系的研究. 中医研究 1996; 9(2): 21—23.
9. 王 奇, 陈云波, 梁伟雄, 等. 血瘀证兔模型血管内皮细胞内分泌功能变化及血府逐瘀汤作用的影响. 中国中医基础医学杂志 1998; 4(6): 31—34.
10. 林松波, 连祺周, 梁 晖, 等. 急性脑梗塞患者血管内皮细胞活性因子的变化和活血化瘀对其影响的临床观察. 中国中西医结合杂志 1998; 18(7): 392—395.
11. 雷 燕, 陈可冀, 柯元南, 等. 愈心痛胶囊治疗不稳定性心绞痛临床研究. 中国中西医结合杂志 1996; 16(10): 580—584.
12. 吴 旭, 蒋耀光, 范士志, 等. 蛻皮甾酮对缺血缺氧致血管内皮细胞损伤的影响. 第三军医大学学报 1998; 20(4): 358—360.
13. 谢文光, 魏钰书, 王会信, 等. 活血化瘀中药的纤溶和纤溶抑制作用. 中国医药学报 1996; 11(6): 18—21.

(收稿: 1999-06-01 修回: 1999-10-30)

高血压的定义与分类——按患者的血压水平分类

我国四次修订高血压定义, 与目前国际上两个主要的高血压治疗指南的血压分类基本一致。1999 年 2 月出版的 WHO/ISH 高血压治疗指南亦将高血压定义为: 未服抗高血压药情况下, 收缩压 ≥ 140 mmHg 和 (或) 舒张压 ≥ 90 mmHg。WHO/ISH 指南委员会的专家将临界高血压列为 1 级亚组, 将收缩压 ≥ 140 mmHg 和舒张压 < 90 mmHg 单独列为单纯性收缩期高血压, 将收缩压 140~149 mmHg, 舒张压 < 90 mmHg 列为临界性单纯性收缩期高血压。WHO/ISH 指南强调, 患者血压增高, 决定是否给予降压治疗时, 不仅要根据其血压水平, 还要根据其危险因素的数量与程度; “轻度高血压”只是与重度血压升高相对而言, 并不意味着预后必然良性。

由国家卫生部、中国高血压联盟组织国内有关专家撰写的《中国高血压防治指南》是 1959 年以来对我国高血压病诊断、治疗标准进行的第五次全面修改, 本指南基本上采用《1999 WHO/ISH 高血压治

疗指南》的分类标准。它将 18 岁以上成人的血压, 按不同水平分类, 见表 1。

患者收缩压与舒张压属不同级别时, 应按两者中较高的级别分类; 患者既往有高血压史, 目前正服抗高血压药, 血压虽已低于 140/90 mmHg, 亦应诊断为高血压。

表 1 血压水平的定义和分类 (WHO/ISH)

类 别	收缩压 (SBP) (mmHg)	舒张压 (DBP) (mmHg)
理想血压	< 120	< 80
正常血压	< 130	< 85
正常高值	130~139	85~89
1 级高血压轻度	140~159	90~99
亚组: 临界高血压	140~149	90~94
2 级高血压中度	160~179	100~109
3 级高血压重度	≥ 180	≥ 110
单纯收缩期高血压	≥ 140	< 90
亚组: 临界收缩期高血压	140~149	< 90

(转载自中国医学论坛报 1999 年 11 月 18 日 25 卷 44 期)