

· 学术探讨 ·

脉络学说指导通络药物防治心血管疾病研究

魏 聪^{1,2,3} 常丽萍^{4,5} 贾振华^{3,5}

摘要 脉络学说是《黄帝内经》“血脉”理论的传承和发展,是结合现代血管病变重大疾病提出的系统理论。本文以心血管疾病作为切入点,深入探讨脉络尤其是脉络末端的“孙络—微血管”病变在心血管疾病发生、发展中的作用和脉络学说指导下通络药物的干预效应,以期指导心血管疾病中医药的预防与治疗。

关键词 脉络学说;通络药物;心血管疾病

Research on Collateral-unblocking Medicines for Cardiovascular Diseases under the Guidance of Vessels Collateral Theory WEI Cong^{1,2,3}, CHANG Li-ping^{4,5}, and JIA Zhen-hua^{3,5} 1 Post-doctorate Mobile Research Station, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100700); 2 Hebei Yiling Pharmaceutical Institute, Shijiazhuang (050035); 3 Hebei Yiling Hospital (Key Discipline of Collateral Disease by State Administration of TCM), Shijiazhuang (050035); 4 Hebei Provincial Key Laboratory of Collateral Disease, Shijiazhuang (050035); 5 Key Research Laboratory of Cardio-/Cerebrovascular Disease, State Administration of TCM, Shijiazhuang (050035)

ABSTRACT Objective "Vessels Collateral Theory", as the inherit and development of "blood vessels" in *Huangdi Neijing*, is a systematic system by integrating severe vascular diseases. In this article, by taking cardiovascular diseases (CVD) as a cut-in point, roles of "minute collateral-microvascular" lesions in the occurrence and development of CVD were further explored. The interventional effect of collateral-unblocking medicines under the guidance of Vessels Collateral Theory was also in-depth explored, hoping to leading Chinese medical prevention and treatment of CVD.

KEYWORDS vessels collateral theory; collateral-unblocking medicines; cardiovascular disease

脉络学说是《黄帝内经》(简称《内经》)“血脉”理论的传承和发展,既往提出“脉络—血管系统病”概念^[1],从整体系统的中医学理论特色出发,有利于指导缺血性心脑血管病、糖尿病及其血管并发症等重大疾病防治研究。本文结合近年开展的国家 973 计划项目——“脉络学说构建及其指导血管病变防治基础研究”及“基于心脑血管病变的脉络学说理论研究”,选择心血管疾病作为切入点,深入探讨脉络尤其是脉络末端的“孙络—微血管”病变在心血管事件发生、发展中

的作用和脉络学说指导下通络药物的干预效应。

1 脉络学说是指导血管病变防治的重要理论

“血脉”作为中医学理论体系的重要组成部分,早在《内经》中已有对其生理状态、临床诊断、病机变化、针刺施治的记载,如《灵枢·九针》载:“人之所以成生者,血脉也”,指出“血脉”在生命发生过程中的重要作用,认识到“夫血脉营卫,周流不休”的运行特点和“夫脉者血之府也”、“血脉者,盛坚横以赤,上下无常处,小者如针,大者如筋”的解剖分布特点。《灵枢·平人绝谷》谓:“五脏安定,血脉和利,精神乃居”亦强调血脉和调、血行通畅在维持生命健康中的重要性,同时提出“心主身之血脉”、“肺朝百脉”,初步形成了“心(肺)—血—脉”循环系统的概念。通过三部九候脉诊法“视其血脉,察其色,以知其寒热痛痹”(《灵枢·邪客》)的诊断,辨识血脉凝涩、闭塞、血脱之变,施以“取血脉以散恶血”(《灵枢·五邪》)、“刺小络之血脉”(《灵枢·官针》)等治疗方法,以达到《素问·三部九候论篇》所谓:“必先去其血脉而后调之,无问其病,以平为期”的治疗目的。

脉络学说作为研究脉络病变发生、发展规律、基本

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973 计划)(No. 2012CB518606)

作者单位:1. 中国中医科学院博士后科研流动站(北京 100700); 2. 河北以岭医药研究院(石家庄 050035); 3. 河北以岭医院国家中医药管理局中医络病学重点学科(石家庄 050035); 4. 河北省络病重点实验室(石家庄 050035); 5. 国家中医药管理局重点研究室(心脑血管络病)(石家庄 050035)

通讯作者:魏 聪, Tel: 0311 - 66703020, E-mail: weitcm@163.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2015. 12. 1513

病理变化、临床证候特征及辨证治疗用药的系统理论,在血管病变防治中具有重要的指导价值。“脉络”既是经脉系统中运行血液的网络结构、又是心(肺)—血—脉循环系统的血行通道,同时也是独立的实体脏器—奇恒之腑。基于《脉络论》专著和既往提出的“脉络—血管系统”相关性,“脉”的形态学特点中空有腔、与心肺相连、动静脉有别、逐层细分、网状分布;生理学特点“藏精气而不泻”,保持血液量和质的相对恒定;运动状态为伴随心脏搏动而发生舒缩运动;功能特点为运行血液至全身发挥渗灌气血、濡养代谢、津血互换作用^[2,3]。明代钱雷在《人镜经附录》言:“十二经生十五络,十五经络生一百八十系络,系络生一百八十缠络,缠络生三万四千孙络”,与明代医家翟良《经络汇编》所言相同。清代喻嘉言《医门法律·络脉论》亦引用此论,将之加乘可计算出络脉末端的孙络已达 160 多亿根,其“孙络之间有缠绊”相连之说则与微血管及微循环的描述相吻合。可见中医学“脉”与现代医学的血管、由“脉”分支而出的脉络与中、小血管、脉络末端之“孙络”与微血管、微循环密切相关。据此提出的“脉络—血管系统病”概念,将遍布全身的脉络系统视为一个有机的整体脏器,不仅有利于研究“脉”作为独立实体脏器其自身结构、功能与代谢特点,而且有利于探讨不同血管病变的共性发病规律和病理机制,进而寻找有效的干预策略,为以缺血性心脑血管病、心律失常、慢性心力衰竭、糖尿病微血管并发症等为代表的脉络病变的防治提供有益指导。

2 阻抑心血管事件发生发展的现实意义

恩格斯曾指出:“一切存在的基本形式是空间和时间,时间以外的存在和空间以外的存在,同样是非常荒诞的事情”。“脉络—血管系统病”作为复杂性疾病,常呈现出整体性、动态性、复杂网络、系统涌现的变化特征^[4],可表现为以心、脑、肾、胰、周围组织等不同空间脏器的病变,亦可表现为以某一脏器为主随时间而不断进展演变的病理进程,核心总以“脉络—血管系统”损伤为主,本文研究的心血管系列疾病则属于后者,以时间为轴,贯穿心血管疾病发生发展过程的病变损伤。

笔者将心血管疾病发生发展过程归纳为从“社会心理行为因素(过度疲劳、过度安逸、情绪抑郁)→危险因素(高血压、高血脂、高血糖、吸烟等)→动脉粥样硬化→冠心病/心肌梗死→心肌梗死后心律失常→心肌梗死后心力衰竭→死亡”因果相连、递进发展、级联反应的复杂病变过程。围绕上述关键病理环节,探讨有效阻抑心血管疾病发生、发展的干预策略,这不仅符合中医学传统“治未病”的思想,也与现代医学关于血

管病变的前沿认识相一致。《素问·八正神明论》言:“上工救其萌芽……下工救其已成,救其已败”;《金匱要略》更是将“上工治未病”列为全书之首,开编之纲,强调了“病之始生浅,则易治;久而深入,则难治”,强调未病先防、既病防变、病后防复的重要性。现代医学继一、二级预防后,亦提出了“零级预防”(primordial prevention)概念,其理论基础是人群干预,预防整个社会发生危险因素的流行。随着“生物—心理—社会”医学模式的发展,社会心理因素在血管病变发生中的诱发作用日益显现,精神抑郁使心血管疾病的患病风险加倍,过度疲劳导致的慢性疲劳综合症、过劳死以及过度安逸状态引发的代谢综合征高发,使得我们不得不再次审视上述因素在心血管疾病发病中的影响并予以关注。“三高”构成的高危因素引发的动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)则成为于青少年即可显现的血管病变,而粥样硬化斑块的易损性已成为独立于管腔狭窄之外的导致急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)的重要发病因素。同时 AMI 合并心律失常发生率高达 75%~95%,AMI 患者室室重构终致心力衰竭的发生率近 32%~48%^[5]。此外,心律失常伴发心力衰竭患者年病死率高达 50%^[6]。因此从心血管疾病发生发展过程中探寻其共性发病机制和系统的干预策略,有效阻抑上述疾病的级联发展具有重要意义。

3 从“孙络—微血管”病变切入,探讨通络药物防治心血管疾病干预效应

基于“脉络—血管系统”相关性,由脉络逐级细分至末端的孙络与血管末端的微血管、微循环在解剖形态和生理功能上具有密切联系。微血管作为循环系统末端的基本结构,既承担着血液的运输功能,又是细胞与外环境之间物质交换、能量代谢与信息调控的重要途径和场所,其中作为微血管主要结构组成的内皮细胞(endothelial cell, EC)发挥着重要的作用。在两项国家 973 计划项目中,应用现代微血管医学研究技术,如成像技术观察微血管结构形态及血流状态的改变,反映组织微循环血流灌注,应用可视化动态成像技术可实现对组织细胞结构、分泌功能的连续观察,不断证实“孙络—微血管”病变在心血管疾病发生、发展中的重要作用,揭示了“孙络—微血管”保护可能是系列通络方药共性作用特点,保护微血管内皮细胞则可能是通络方药保护微血管的关键机制。

3.1 通络药物对社会心理行为因素所致亚健康状态微血管损伤的干预作用

采用慢性束缚法、力竭游泳结合限食、高营养饮食

结合限制活动分别建立抑郁、过度疲劳、过度安逸大鼠模型,证实上述社会心理行为因素均可引起血管内皮结构功能损伤,并导致神经—内分泌—免疫(neuro-endocrine-immune, NEI)网络相关因子的稳态失衡^[7,8]。通络代表性药物通心络胶囊在改善局部病理损伤—血管内皮功能障碍方面与辛伐他汀作用相当,而在调节整体功能失调—NEI 网络稳态失衡方面其作用明显优于辛伐他汀。通心络胶囊中具有益气通络作用的单味药物人参、流气畅络的薤白分别对过度疲劳、情绪抑郁模型有较好的改善作用^[9]。对符合上述因素的亚健康人群开展的代谢组学研究显示,与高血压、高血脂密切相关的前体物质亦发生代谢异常,通心络胶囊可有效改善上述动物模型血浆酰肉碱和脂类代谢紊乱状态,保护血管内皮结构与功能完整性^[10,11],进而提出“超前干预、辨证施调”——血管病变早期干预策略,强调通过心理疏导、避免过劳、中医辨证施护,早期预防社会心理行为因素引发三高危险因素的发生。

3.2 通络药物对高危因素所致 AS 微血管病变的干预作用

对三高危险因素人群进行甲襞微循环观察,证实其甲襞局部“孙络—微血管”呈现特征性改变:高血压病患者以“孙络绌急”(微血管痉挛)、“孙络疏失”(微血管数目减少、消失)为主,高脂血症患者以“孙络瘀阻”(血流减慢、白细胞形成)为主;高血糖患者则呈现“孙络滋生”(微血管数量增加、交叉畸形)表现。同时观察到甲襞微循环形态、流态、袈周状态与颈部 AS 病变程度呈正相关^[12],通心络胶囊对其具有改善作用。

3.3 通络药物对动脉管壁微血管增生和易损斑块内微血管增生的干预作用

AS 患者动脉管壁外膜存在生理性滋养血管,但病理状态下管壁微血管异常增生先于 AS 而存在并与其发病密切相关,通过 Micro CT 三维成像技术可见增生的微血管呈现紊乱、密度增加、不规则的微血管网,成为炎性细胞、脂质进入动脉管壁与粥样斑块的通道,促进了 AS 早期病变的发生发展,且外膜滋生血管的增生程度与斑块内滋生血管关系密切,成为斑块破裂的独立危险因素^[13]。实验证实通心络胶囊可有效抑制动脉管壁微血管增生,改善血管舒张功能,其机制与抗炎、抗氧化、抑制核转录因子 κB (NF- κB) 核转位和促进 Nrf2 核转位、激活 DLL4/Notch 信号通路、抑制 p38MAPK 通路激活等有关^[14,15]。在稳定易损斑块研究方面,体外实验证实通心络胶囊可抑制 TNF- α 诱导的体外内皮细胞移行和小管形成、抑制单核细胞—内皮细胞体外黏附;在体实验证实其可显著抑制

高脂喂养 apoE^{-/-} 小鼠的滋养血管增殖,降低斑块负荷和稳定 AS,其主要机制与抑制 Bmx 活化和 NF- κB /JNK/p38 信号通路有关^[16]。

3.4 通络药物对 AMI 无再流微血管损伤的干预作用

由于 AMI 介入术后微血管内皮细胞结构完整性破坏、微血管痉挛、微血管血栓与栓塞及再灌注损伤,导致心肌无法得到有效血流灌注,成为 AMI 后灌注时代一大临床难题。有研究提出“心肌灌注单元”概念,指出微血管内皮结构与功能损伤是心肌无再流和再灌注损伤的核心机制。整体动物实验证实,通心络胶囊可有效地保护微血管内皮细胞结构与功能,减少循环内皮细胞脱落,促进微血管新生,减轻炎症损伤,抑制心肌细胞凋亡,改善缺血区心肌细胞和线粒体水肿,通过上调 Ser1179 和 Ser635 磷酸化内皮一氧化氮合成酶(eNOS)减轻心肌缺血猪模型心肌无再流及缺血再灌注损伤,其中蛋白激酶 A (PKA) 通路介导增强 eNOS 活性为其关键机制^[17,18]。离体细胞实验证实,通心络可通过激活 MEK/ERK 通路促进缺氧/复氧时人心脏微血管内皮细胞自噬,减少内皮细胞凋亡;其减少缺氧/复氧后内皮细胞凋亡的作用与通过 PI3K 和 ERK 通路促进细胞自噬有关^[19]。

3.5 通络药物对 AMI 心律失常微血管损伤的干预作用

心律失常的发生多责之于心肌细胞离子电流和激动传导的异常,而心肌梗死后出现的心肌缺血及微血管结构功能损伤,则可引起复杂的结构重构、电重构、神经重构,相互影响促使折返和触发活动等参与室性心律失常的发生,因此促进缺血局部微血管的修复,进而改善局部血供成为心律失常药物干预的又一作用途径。利用超声心肌微泡造影检测心肌微循环,证实治疗心律失常的通络代表性药物参松养心胶囊可显著增加微血管密度、血流速度及心肌血流量,可逆转神经重构、电重构,改善因前后负荷增加引起的心功能减退、缩短因压力负荷增加而延长的有效不应期(effective refractory period, ERP)及动作电位时程(action potential duration, APD),通过缩短跨室壁复极离散度、提高心室颤动阈值治疗心律失常^[20,21]。

3.6 通络药物对心梗后心力衰竭微血管损伤的干预作用

有研究显示,心肌微循环的动力学改变与局灶性细胞坏死和心肌纤维化有关,冠脉微循环障碍不仅是心肌重构的重要表现形式也是造成慢性心衰心肌重构的病因之一。研究证实,治疗慢性心力衰竭的代表性通络药物芪苈强心胶囊可通过有效调节血管活性物

质,促进心肌微血管新生和结构保护,改善血流动力,同时降低循环血中乳酸、游离脂肪酸浓度,减少其对内皮损伤作用,通过 CT-1 及 CytC 介导的线粒体凋亡途径减少心肌细胞凋亡,通过 p-MAPK/PPAR α 通路改善能量代谢,通过增加 PPAR γ 的水平抑制心室重构,改善心功能^[22-24]。

综上所述,络脉学说作为《内经》“血脉”理论的传承和发展,有助于从整体系统的中医特色出发指导血管病变的防治,对于创新发展“络脉—血管系统病”研究及未来“脉科学”的发展具有重要意义。围绕络脉末端的孙络与微血管、微循环之间的密切相关性,探讨“孙络—微血管”病变在心血管发生发展诸多病变节点中发病的作用,有助于寻找有效阻抑心血管疾病进程的共性病理环节。通过微血管、微循环现代检测技术,证实了络脉学说指导下研制的系列通络药物通过对“孙络—微血管”尤其是微血管内皮细胞结构和功能的影响发挥出防治综合系统效应,为微血管病变防治提供了新的思路。

参 考 文 献

- [1] 吴以岭. “络脉—血管系统”相关性探讨[J]. 中医杂志, 2007, 48(1): 5-8.
- [2] 吴以岭, 魏聪, 贾振华, 等. 络脉学说概要及其应用[J]. 中医杂志, 2014, 55(3): 181-184.
- [3] 吴以岭主编. 络脉论[M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2010: 42-58.
- [4] 魏聪, 贾振华, 袁国强. 复杂性科学视角下的络脉—血管系统病研究[J]. 中医杂志, 2011, 52(9): 721-725.
- [5] 单兆伟, 刘沈林, 黄峻主编. 内科多发病中西医结合治疗[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 143.
- [6] Eckardt L, Haverkamp W, Breithardt G. Antiarrhythmic therapy in heart failure[J]. Heart Fail Monit, 2002, 2(4): 110-119.
- [7] 贾振华, 张秋艳, 袁国强, 等. 络气郁滞/虚滞型动脉粥样硬化模型 NEI 网络指标与血管内皮功能的关系[J]. 中医杂志, 2010, 51(12): 1121-1125.
- [8] 袁国强, 吴以岭, 贾振华, 等. 过逸气虚大鼠血管内皮功能障碍及通络药物的干预研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2008, 14(1): 71-72.
- [9] 袁国强, 贾振华, 高怀林, 等. 络气虚滞/郁滞证候对血管内皮功能影响及通络药物干预效应的数学模型分析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(11): 1062-1066.
- [10] Chen SL, Wei C, Gao P, et al. Effect of *Allium macrostemon* on a rat model of depression studied by using plasma lipid and acylcarnitine profiles from liquid chromatography/mass spectrometry[J]. J Pharm Biomed Anal, 2014, 89: 122-129.
- [11] Dai WD, Wei C, Kong HW, et al. Effect of the traditional Chinese medicine Tongxinluo on endothelial dysfunction rats studied by using urinary metabolomics based on liquid chromatography-mass spectrometry[J]. J Pharm Biomed Anal, 2011, 56: 86-92.
- [12] 张鑫月, 贾振华, 常丽萍. 甲襞微循环与颈动脉病变程度相关性研究[J]. 中国医科大学学报, 2014, 43(2): 127-130.
- [13] Tanaka K, Nagata D, Hirata Y, et al. Augmented angiogenesis in adventitia promotes growth of atherosclerotic plaque in apolipoprotein E-deficient mice[J]. Atherosclerosis, 2011, 215(2): 366-373.
- [14] 肖维刚, 张秋艳, 王宏涛, 等. 通心络胶囊对高脂血症兔主动脉管壁微血管增生及舒张功能的影响[J]. 中医杂志, 2014, 55(7): 599-603.
- [15] 刘美之, 贾振华, 魏聪, 等. 通心络超微粉对兔动脉粥样硬化早期外膜微血管新生的影响[J]. 中医杂志, 2015, 56(3): 240-245.
- [16] Ma LY, Liu XL, Lu H, et al. Traditional Chinese medication Tongxinluo inhibits inflammatory angiogenesis via Bmx/NF- κ B/MAPK pathways[J]. Eur Heart J Supplements, 2015, 17: B13-B22.
- [17] Li XD, Yang YJ, Geng YJ, et al. Tongxinluo reduces myocardial no-reflow and ischemia-reperfusion injury by stimulating the phosphorylation of eNOS via the PKA pathway[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2010, 299(4): H1255-H1261.
- [18] Li XD, Yang YJ, Cheng YT, et al. Protein kinase A-mediated cardioprotection of Tongxinluo relates to the inhibition of myocardial inflammation, apoptosis, and edema in reperfused swine hearts[J]. Chin Med J, 2013, 126(8): 1469-1479.
- [19] Cui HH, Li XD, Li N, et al. Induction of autophagy by Tongxinluo via the MEK/ERK pathway protects human cardiac microvascular endothelial cells from hypoxia/reoxygenation injury[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2014, 64(2): 180-190.
- [20] 王晞, 段慧楠, 胡娟, 等. 参松养心胶囊对心功能及心脏电生理影响的实验研究[J]. 中华心律失常杂志, 2012, 16(6): 415-419.
- [21] 蒋小波, 黄从新, 黄鹤, 等. 参松养心胶囊对兔心肌梗死后神经重构的影响[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2014, 28(1): 59-62.
- [22] 张军芳, 唐思文, 王宏涛, 等. 芪苈强心胶囊对压力超负荷心力衰竭大鼠内皮损伤及能量代谢的影响[J]. 中医杂志, 2013, 54(4): 1221-1224, 1229.
- [23] Zhang JF, Wei C, Wang HT, et al. Protective effect of Qili Qiangxin Capsule on energy metabolism and myocardial mitochondria in pressure overload heart failure rats[J]. Evid-Based Complement Alternat Med, 2013: 378298.
- [24] Tao LC, Shen ST, Fu SY, et al. Traditional Chinese medication Qili Qiangxin attenuates cardiac remodeling after acute myocardial infarction in mice[J]. Sci Rep, 2015, 5: 8374.

(收稿: 2015-05-15 修回: 2015-09-09)