

## · 专题笔谈 ·

## 寒凝血瘀成因及病理

褚剑锋

寒邪属于六淫之一，具有凝滞、收引的特性，若寒邪侵袭血脉，或损伤阳气或阳虚寒自内生，易导致血脉挛缩，气血运行不畅，则凝聚成瘀。与其他类型的血瘀不同，因寒致瘀、寒凝血瘀，与季节或天气剧变关系密切，多具有慢性和反复发作的特征。寒凝血瘀在疾病论治中，从古至今备受重视。自《黄帝内经》《伤寒杂病论》《医林改错》到当今活血化瘀流派，关于寒凝血瘀的病机研究从现象到机制，逐步深入，形成了以温阳法为核心治法的寒凝血瘀论治体系<sup>[1,2]</sup>。《黄帝内经》全书关于寒凝血瘀的论述超过 500 次；“伤寒”类疾病曾广泛流行，艾灸、熏疗等温阳法自汉代已广泛应用，《伤寒论》112 方中 92 方具有温阳之功效。当今，空调的广泛使用和贪凉饮冷等不良生活习惯导致寒邪致瘀发病逐年增多，寒凝血瘀不仅局限季节、气候和体质等病因，中医学对寒凝血瘀的认识，有必要进一步探讨和研究。

## 1 寒凝血瘀的传统中医学认识

《素问·离合真邪论》中提到“夫邪之入于脉也，寒则血凝泣”“寒邪克于经络之中，则血泣”“寒气入经而稽迟，泣而不行”。《素问·宝命全形论》：“天寒曰阴，则人血凝泣，而卫气沉……寒独留，则血凝泣，凝则脉不通，其脉盛大以涩，故中寒”，并指出“中寒瘀血”是血瘀证的一种类型，揭示了寒邪是血瘀证形成的关键因素。

《医林改错》创制了六大活血化瘀名方，其中少腹逐瘀汤和通窍活血汤采用肉桂、干姜、茴香、老葱和黄酒等温经散寒、祛瘀通络<sup>[3]</sup>。中医学在千年前已经认识到了寒邪导致血脉挛缩、血液凝结，这也为温阳化瘀治疗寒凝血瘀奠定了坚实的理论基础。

## 2 寒凝血瘀形成的现代医学基础

2.1 寒邪所致血管舒缩功能障碍及血流动力学改变是形成血瘀的基础 人体生理状态下寒冷刺激会

导致毛孔收缩，骨骼肌战栗，肾素-血管紧张素系统激活，交感神经兴奋性增加，去甲肾上腺素增多，血管收缩，散热减少、产热增加；过度的寒冷刺激会导致血管挛缩，血流阻力增加，机体功能下降；寒冷暴露可以引起成年健康人收缩压升高，肱动脉和主动脉压力增加，达到主动脉血流峰值时间减少，提示寒冷刺激会导致中枢血流动力学应激增加<sup>[4,5]</sup>。以健康人为研究对象，在经历 10 min 的冷气吸入后，冠状动脉血流速度峰值显著降低<sup>[6]</sup>。冠状动脉疾病患者在静息状态下吸入冷空气后，其冠状动脉微血管阻力增加 17%，血流速度减少 3%，但其机制仍需进一步研究<sup>[7]</sup>。

冰浴建立寒凝血瘀模型大鼠主要表现为：寒战、烦躁继而蜷缩少动，反应迟钝，皮肤黏膜和四肢紫暗，呼吸微弱，小便色清，大便稀溏的寒证症状，证明寒证模型存在血管收缩和血管痉挛现象，血管通透性增高，内皮受损，血液出现高凝状态<sup>[8]</sup>。冰水刺激大鼠后血管阻力增加、红细胞压积下降，提示寒凝血瘀大鼠血液黏度增加<sup>[9]</sup>。

寒冷引起血管收缩与痉挛、血液黏度升高、血流阻力增加等血液循环障碍，这与中医学对寒凝血瘀证的认识相符。

2.2 凝血功能障碍是形成血瘀的病理生理学机制 临床研究发现，患有下肢动脉硬化闭塞症且属寒凝血瘀证型的患者，血浆黏度、血细胞沉降率以及全血比黏度（低切、高切）均上升<sup>[10]</sup>。研究发现，经过寒冷刺激的大鼠凝血酶原时间、凝血酶时间及活化部分凝血活酶时间明显短于未受寒冷刺激的大鼠，提示经寒冷刺激的大鼠血液更容易凝集<sup>[11]</sup>。进一步研究发现，寒凝血瘀模型大鼠的血小板增多，血小板体积分布宽度显著升高，血小板平均体积有升高趋势，大体积血小板代谢活跃，黏附聚集力强<sup>[12,13]</sup>。监测局部低温冷冻的家兔后肢发现，其循环纤维蛋白原在冷冻后 1~5 日均明显增加；进一步病理学检验也发现，家兔在局部低温冷冻的 3~5 天后，肺、肾、脑等多个器官出现瘀血及散在出血<sup>[14]</sup>。

寒凝导致血瘀的机制虽然在中医学理论上可以得

作者单位：福建中医药大学中西医结合研究院，福建省中西医结合老年性疾病重点实验室（福州 350122）

Tel: 0591-22861157, E-mail: jianfengchu@126.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20220525.119

到解释,但是相关病理生理学和分子生物学机制值得进一步探索。

### 3 温阳法是血瘀证的传统治法

《素问·调经论》曰:“气血者,喜温而恶寒,寒则泣不能流,温则消而去之”。寒邪所致血瘀当以温阳法治疗。温阳法是指运用温热性质的中药或其他中医治疗手段,具有温复阳气、祛除寒邪等作用,从而治疗寒性病证的一种治法。

温阳法多采用辛温或辛热药物,主要有附子、干姜、高良姜、肉桂、吴茱萸、小茴香、丁香、花椒和萆薢等。《金匱要略》之温经汤具有温经散寒、养血祛瘀的功效,主治冲任虚寒、瘀血阻滞证。明代牙痛名方“哭来笑去散”的经典化裁与开发而成的“宽胸气雾剂”是当今温阳法治疗冠心病心绞痛的经典用药<sup>[15]</sup>。

艾灸是中医学中古老的外治疗法之一,也是温阳法的一种,艾灸的温热刺激作用于人体的特定穴位,可使人体气血运行通畅。艾叶芳香辛温,艾灸不仅能发挥其本身温经通络,活血化瘀的功效,还能通过刺激穴位调整阴阳,使经脉通畅,从而达到祛瘀散结的功效<sup>[16]</sup>,《灵枢·刺节真邪》“火气已通,血脉乃行”,此即艾灸的“温通”效应。神阙是任脉上的重要腧穴,艾灸此穴可调理冲任、温经通络<sup>[17]</sup>。此外,还有熨法,将药物加酒、醋炒热,布包熨摩患处,促进血液流通,主治瘀血痹阻经络等证。

针对不同疾病的温阳法的具体运用,需要进一步,深入的基础研究,建议开展温阳法治疗循环系统重大慢性疾病(如冠心病、下肢动脉硬化闭塞症等)的临床研究,对提高相关疾病疗效必有重要的临床意义。

### 4 温阳法治疗寒凝血瘀的现代医学机制

**4.1 减轻内皮细胞损伤,保护血管内皮细胞** 研究发现,血管内皮细胞受损导致血清游离钙值升高,促进血小板活化和黏附聚集,加速内膜血栓生成。温阳药不仅可以阻断钙通道,减少外钙内流,保护血管内皮细胞,也可以抑制血小板聚集,降低血黏度,维持红细胞正常的变形能力,改善血液循环状况<sup>[18]</sup>。小鼠主动脉和人脐静脉内皮细胞的实验研究表明,温阳药桂枝可激活  $K^+$  通道和抑制 Rho 激酶起到扩张血管的作用,从而抑制血管收缩痉挛<sup>[19]</sup>。

**4.2 降低血液黏滞性** 实验发现,寒证动物模型出现了肠系膜微循环和血液流变性障碍等寒凝血瘀的病理变化,采用干姜、吴茱萸等温阳药物干预,发现温阳药具有抑制血液“黏滞性”及降低血液“凝固性”的作用,恢复胃实寒证大鼠血液循环,对血液黏

滞性导致的寒凝血瘀证效果明显<sup>[20]</sup>。少腹逐瘀汤不仅可以诱导寒凝血瘀模型大鼠氧化应激高敏感转录因子的细胞核转位,促进抗氧化酶的转录表达,促进细胞存活,修复氧化应激导致的血管内皮损伤,也可通过抑制黏附因子的分泌从而降低血黏度,发挥温阳活血化瘀的作用<sup>[21]</sup>。

温阳药桂枝中含有桂皮醛等成分,可抑制花生四烯酸、凝血酶、胶原蛋白等诱导的血小板的聚集,抑制血栓烷的形成<sup>[22]</sup>。代谢组学的发展为研究温阳药的作用机制提供了新的手段。研究者运用代谢组学探讨川芎治疗寒凝血瘀的作用机制,发现川芎可能是通过抑制磷脂酶 A2 从而阻碍磷脂酰胆碱转化为花生四烯酸,使血栓烷 A2、B2 的合成水平降低,影响磷脂酰胆碱代谢途径,减轻血瘀证临床表现<sup>[23]</sup>。

**4.3 改善血流动力学异常** 临床研究发现,寒凝血瘀型痛经患者的子宫动脉血流搏动指数和阻力指数在温阳活血药物治疗后均下降,提示温阳活血药物对改善寒凝血瘀型痛经患者供血障碍,降低血管阻力效果明显<sup>[24,25]</sup>。

研究发现参附汤可以降低血糖水平及胰高血糖素,改善寒凝血瘀证大鼠血液黏、浓、凝、滞状态,可能与降低胰岛素抵抗,改善血流动力学异常有关<sup>[26]</sup>。艾灸对寒凝血瘀证模型大鼠效果明显,不仅能改善寒凝血瘀动物模型的血流动力学异常与微循环障碍,调节血管舒缩活动,还能促进局部和全身的气血运行,其机制可能与艾灸本身的热效应以及艾叶焦油的化学成分有关,从而调节血管的舒缩功能活动、改善血流动力学异常、纠正血瘀时自由基代谢的紊乱、抑制炎症细胞因子释放<sup>[27]</sup>。

### 5 小结

总之,寒凝血瘀是多种疾病的病理基础,血液循环或微循环障碍、血液高黏滞状态、血小板活化和黏附聚集、炎症介质等与寒凝血瘀证的发生发展密切相关。温阳法具有缓解血管收缩痉挛、降低血液黏滞性、改善血流动力学异常等作用。期待在现代科技的支持下,有越来越多的关于温阳法治疗寒凝血瘀相关疾病研究结果的呈现,探索温阳法改善血液循环的作用机制,为其防病治病提供科学依据。

### 参 考 文 献

- [1] 陈可冀主编. 活血化瘀药化学、药理与临床 [M]. 济南: 山东科学技术出版社, 1995.
- [2] 陈爱玲. 《医林改错》之瘀血观阐释 [J]. 北京中医药, 2016, 35(11): 1046-1047.

- [ 3 ] 刘晓焱, 张菁.《医林改错》五“逐瘀汤”治疗妇科疾病概况[J]. 河南中医, 2020, 40 ( 8 ): 1292-1296.
- [ 4 ] Masajtis-Zagajewska A, Pawlowicz E, Nowicki M. Effect of short-term cold exposure on central aortic blood pressure in patients with CKD[J]. Nephron, 2021, 145 ( 1 ): 20-26.
- [ 5 ] King SG, Ahuja KD, Wass J, et al. Effect of whole-body mild-cold exposure on arterial stiffness and central haemodynamics: a randomised, cross-over trial in healthy men and women[J]. Eur J Appl Physiol, 2013, 113 ( 5 ): 1257-1269.
- [ 6 ] Muller MD, Gao Z, Drew RC, et al. Effect of cold air inhalation and isometric exercise on coronary blood flow and myocardial function in humans[J]. J Appl Physiol ( 1985 ), 2011, 111 ( 6 ): 1694-1702.
- [ 7 ] Williams RP, Asrress KN, Lumley M, et al. Deleterious effects of cold air inhalation on coronary physiological indices in patients with obstructive coronary artery disease[J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7 ( 14 ): e8837.
- [ 8 ] 赵珊珊, 郝艳玲, 袁凤刚, 等. 寒凝血瘀证动物模型的建立和优化筛选[J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22 ( 8 ): 1048-1049, 1079.
- [ 9 ] 宿树兰, 段金廛, 王团结, 等. 少腹逐瘀汤对寒凝血瘀大鼠模型血液流变性及卵巢功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14 ( 12 ): 41-43.
- [ 10 ] 侯俊杰, 李大勇, 李世征, 等. 加味阳和汤治疗寒凝血瘀证下肢动脉硬化闭塞症的临床疗效及对血清 ET-1、NO 水平变化的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37 ( 9 ): 2093-2097.
- [ 11 ] 尹军祥, 田金洲, 任映, 等. 冰水冷冻大鼠模型血清 TXB<sub>2</sub>/PGF $\alpha$  含量及血液流变学变化特征[J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13 ( 10 ): 22-23.
- [ 12 ] 缪希红, 冯晓静, 杨新蕊, 等. 佛香饮方对寒凝血瘀型痛经模型大鼠痛反应及血液流变学的影响[J]. 河北医学, 2017, 23 ( 11 ): 1791-1795.
- [ 13 ] 袁茵, 邓思瑶, 黄雅晨, 等. 补阳还五汤、少腹逐瘀汤、丹参饮对寒凝血瘀模型大鼠血小板形态与黏附的影响[J]. 吉林中医药, 2019, 39 ( 1 ): 78-81.
- [ 14 ] 吴晔莉, 张珊珊. 寒凝血瘀证动物模型的研制[J]. 中国中医基础医学杂志, 1996, 2 ( 2 ): 49-51.
- [ 15 ] 方金燕, 冯月红, 王佳薇, 等. 宽胸气雾剂联合常规疗法治疗寒凝血瘀型冠心病稳定性心绞痛随机对照研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42 ( 2 ): 172-175.
- [ 16 ] 刘姗姗, 陈唯依, 于佳乐, 等. 艾灸对寒湿凝滞型原发性痛经患者疗效及穴区血流量的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40 ( 9 ): 1132-1134.
- [ 17 ] 李晓琦. 中药内服结合艾灸治疗寒凝血瘀型痛经的疗效[J]. 当代医药论丛, 2020, 18 ( 13 ): 188-190.
- [ 18 ] Kang YH, Yang IJ, Morgan KG, et al. Cinnamyl alcohol attenuates vasoconstriction by activation of K<sup>+</sup> channels via NO-cGMP-protein kinase G pathway and inhibition of Rho-kinase[J]. Exp Mol Med, 2012, 44 ( 12 ): 749-755.
- [ 19 ] 徐慕鸽, 魏凯峰. 桂枝活血机理及配伍规律探析[J]. 中医药导报, 2013, 19 ( 8 ): 12-14.
- [ 20 ] 秦华珍, 刘颖, 柳俊辉, 等. 10 味温中散寒药对胃实寒证大鼠血液流变学的影响[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32 ( 2 ): 237-239.
- [ 21 ] 李凤金, 牛雯颖, 刘欣欣, 等. 基于 Nrf2/ARE 信号通路探讨少腹逐瘀汤对寒凝血瘀证大鼠血管内皮损伤的保护作用及机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27 ( 1 ): 31-37.
- [ 22 ] 黄敬群, 罗晓星, 王四旺, 等. 桂皮醛对抗血小板聚集和血栓形成的特点[J]. 中国临床康复, 2006, 10 ( 31 ): 34-36.
- [ 23 ] 孟宪生, 姜民, 罗国安, 等. 基于代谢组学的中药川芎对寒凝血瘀证大鼠作用机制研究[J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39 ( 2 ): 218-221.
- [ 24 ] 马堃, 陈燕霞, 王艳英. 定坤丹对寒凝血瘀型痛经患者血清 GPF<sub>2 $\alpha$</sub> , ET, PAF 及子宫动脉血流动力学的影响[J]. 中国中药杂志, 2017, 42 ( 23 ): 4474-4480.
- [ 25 ] 原迪, 王昕. 针刺联合雷火灸对寒凝血瘀型痛经患者疗效、镇痛效应及子宫动脉血流动力学影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23 ( 5 ): 127-131.
- [ 26 ] 李春楠, 孙大中, 刘智, 等. 参附汤对寒凝血瘀证大鼠血糖的影响及其机制研究[J]. 时珍国医国药, 2015, 26 ( 7 ): 1593-1595.
- [ 27 ] 金末淑. 艾灸膈俞穴对寒凝血瘀证模型大鼠血液流变学的实验研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2009.

(收稿: 2022-04-28 在线: 2022-06-06)

责任编辑: 邱禹