

从“因瘀致毒”谈冠心病的病因病机

刘龙涛 陈可冀 付长庚 徐 浩 史大卓

冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary atherosclerotic heart disease, CAHD)简称冠心病,是目前我国成人心脏病住院和死亡的主要原因。冠心病属中医学“胸痹”、“心痛”、“真心痛”等范畴,古今文献论述颇丰,其病因病机多归纳为本虚标实:本虚为阴阳气血之不足,标实则以血瘀、痰浊、寒凝、气滞多见,但“瘀阻血脉”往往贯穿于冠心病发病的整个过程。随着冠心病炎症反应病理机制研究的不断深入,其中医病因病机亦不断得到新的阐释。笔者在总结古代文献及现代医学研究进展的基础上,结合前期研究成果,进一步探讨冠心病“因瘀致毒”的病因病机,以期为中医药防治冠心病的研究提供可靠的思路。

1 “瘀”、“毒”的含义与关系

“瘀”字最早见于《楚辞》,有“形销砾而瘀伤”描述;许慎《说文解字》曰:“瘀,积血也”。瘀血在中医文献中有“凝血”、“着血”、“留血”、“恶血”、“衄血”、“干血”及“蓄血”等名称。历代文献对瘀血形成的基本病理过程可概括为3种:一是指瘀滞内结之血,二是指离经之血,三是指污秽之血。综合古代文献对瘀血的认识,结合冠心病发生的病理机制,笔者认为冠心病的瘀血病机即为“瘀滞内结之血”,可表现为血液流变学异常、血栓形成及冠状动脉管腔狭窄等。《说文解字》对毒的解释为:“毒,厚也;害人之艸(草),往往而生,从中从毒”。毒在中医学中的含义除有毒药物、某些病症外,一般认为毒是能够对机体或组织器官产生损伤的致病因素的统称。毒可分为外毒及内毒,外毒以外感六淫为主;内毒是机体在各种致病因素作用下,脏腑功能失调、气血运行失常使体内的生理病理产物不能正常分布及时排出,蕴结体内,转化为毒。在冠心病发

生过程中,内皮素/一氧化氮平衡失调、氧化应激异常、炎性介质合成增加等,在一定程度上均可认为具有“内生毒邪”致病的特点。

“瘀”和“毒”在冠心病发病发展过程中的关系,可概括为“瘀可致毒、毒可致瘀”,其中“因瘀致毒”导致瘀毒互结是冠心病病情发展和恶化的关键所在。冠心病多发生于中老年人,其多存在脏腑功能衰退、气机不利、血行不畅,虽为本虚标实之证,但病机变化多端,瘀血贯穿疾病发生发展的始终。正如叶天士云:“久病入络”、“久痛入络”,“大凡经主气,络主血,久病血瘀”。随着病情发展,瘀血蕴结日久,导致体内病理性代谢产物生成增加,且不能及时排除,则凝聚蕴化为毒;毒邪进一步壅塞气机,耗阴伤络,煎熬血液,则导致心脉瘀血内阻加重,形成恶性循环。

2 “因瘀致毒”是冠心病发展恶化的关键

现代研究表明,冠心病稳定性心绞痛基本病理改变为动脉粥样硬化稳定斑块造成的冠状动脉固定性狭窄,临床多表现为心绞痛有定处、舌下静脉曲张、舌质紫暗或有瘀斑、瘀点、脉涩或结代等,属中医学的“瘀血内阻”之象^[1]。冠状动脉内稳定性斑块一旦转变为不稳定性斑块,则易发生裂隙、糜烂、溃疡和破裂,继发性血栓形成,导致病情急剧变化,临床表征可表现为心绞痛剧烈、疼痛持续时间长、舌质紫绛或舌苔垢腻、脉弦滑或弦紧而数等,病情“凶险多变”。在“瘀血内阻”基础上,出现“毒”邪致病的症状,表现为“热毒蕴结”的病机特点。

在微观病理方面,冠心病患者早期可出现动脉血管内皮功能与微循环障碍、血液流变学异常、血小板聚集性增高、血液凝固性增高或纤溶活性降低等,一般认为这些病理改变属于“血瘀”的范畴^[2];另一方面,冠心病发生发展过程中,机体还可出现炎性介质、血管活性物质过度释放、超氧化物增加、自由基和代谢物质堆积、钙离子超载或兴奋性氨基酸神经毒堆积等^[3],这些病理改变则与“毒邪”致病特点较为吻合,也与病情的轻重密切相关。

瘀血有形,毒无形。在许多慢性心血管疾病过程中,毒邪常依附血瘀而致病。隋·巢元方《诸病源候论》在胸痹的病机转归方面提出:“因邪迫于阳气,不

基金项目:“十二五”国家科技支撑计划项目(No. 2013BAIOZB01);国家自然科学基金重点项目(No. 81030063);国家自然科学基金青年基金资助项目(No. 81102721, No. 81202805);中央级公益性科研院所基本科研业务费专项基金项目(No. ZZ0708098);山东省科技发展计划项目(No. 2010 GSF 10289)

作者单位:中国中医科学院西苑医院心血管病中心(北京 100091)

通讯作者:史大卓, Tel: 010 - 62835005, E-mail: heartmail@263.net

DOI: 10. 7661/CJIM. 2015. 11. 1378

得宣畅,壅瘀生热”;清·柳宝诒《温热逢源》亦云:“因病而有蓄血,温热之邪与之纠结,热附血而愈觉缠绵,血得热而愈形胶固”。毒邪致病具有依附性、酷烈性、秽浊性、顽固性等特点,易坏血损脉、腐肌伤肉。在慢性稳定性冠心病的基础上,毒邪胶结依附于瘀血,则可损伤心络、败坏心肌,导致不稳定性心绞痛、急性心肌梗死甚或休克、心源性猝死等的发生。可见,“瘀”和“毒”在冠心病发生发展中,其病机互为前提,相互化生,其中瘀血滞久蕴化生毒,毒瘀互结,是导致冠心病发展恶化的病机关键。本课题组前期通过 1 503 例冠心病稳定期患者的前瞻性队列研究,对“毒”致病组(发生血栓性终点事件组)和非“毒”致病组(未发生血栓性终点事件组)的临床表征特点和理化指标进行生物信息学指标的比较和分析,将中、重度心绞痛,口苦,老舌,舌青或青紫,剥苔,舌下络脉紫红或绛紫归纳为冠心病稳定期患者因“毒”致病的主要指标,超敏 C 反应蛋白(Hs-CRP)升高($>3\text{ mg/L}$)、纤维蛋白原及 P 选择素短期内显著升高作为次要指标。结果表明:符合“毒”病因致病组发生心血管事件危险度明显高于不符合组($P<0.01$)^[4]。

3 活血解毒治疗冠心病显示良好前景

近年来在以往活血化瘀治疗冠心病研究的基础上,解毒活血或活血解毒应用于冠心病及动脉粥样硬化(AS)等治疗的研究逐渐增加^[5]。笔者临床发现,冠心病稳定性心绞痛患者发展为急性冠脉综合征,多具有发病急骤、病情重的特点,伴有胸痛加剧、烦躁不安、大便不畅,舌质暗红、舌苔黄腻垢浊、或黄燥,脉象滑数或弦数等热毒内蕴的症状,在常规活血化瘀治疗的基础上加黄连、虎杖或酒大黄等解毒中药,初步显示疗效有所提高^[6]。在此基础上,课题组小样本临床研究表明,在常规西药治疗基础上,加活血解毒中药可进一步降低血清炎症标记物 Hs-CRP 水平,改善血瘀状态,并有一定的辅助调脂作用,其综合疗效优于单纯加用活血中药^[7]。陈浩等^[8]通过随机对照研究,将介入治疗后不稳定性心绞痛患者 61 例随机分为活血解毒组(30 例)与活血组(31 例)。6 个月观察结果表明,活血解毒组治疗后可显著降低冠心病不稳定性心绞痛患者的 Hs-CRP 水平($P<0.05$),而活血组治疗后效果不显著($P>0.05$)。基础研究方面,张京春等^[9,10]以清热解暑中药虎杖的有效组分虎杖苷配伍活血化瘀中药芍药胶囊干预载脂蛋白 E 基因敲除[apoE(-/-)]小鼠易损斑块的作用,并与单纯解毒(虎杖苷)或活血(芍药胶囊)比较,结果亦显示两者配伍在稳定动脉粥样硬化易损斑块、降低主动脉核因子- κB (NF-

κB)和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)表达及血清 Hs-CRP 方面,皆较单用虎杖苷或芍药胶囊具有显著优势。周明学等^[11]探讨了具有活血解毒作用的中药有效部位、虎杖提取物、大黄醇提物干预 ApoE(-/-)敲除小鼠 AS 炎症反应及稳定斑块的作用及机制,研究结果显示,具有解毒活血作用的虎杖提取物和大黄醇提物能够显著降低模型血清炎症标志物 Hs-CRP 及 Scd40L 水平,其效果优于单用三七总皂苷或黄连提取物($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。张文高等^[12]观察了具有解毒作用的虎杖苷配伍具有活血作用的山楂提取物对 apoE(-/-)小鼠腹腔巨噬细胞源性泡沫细胞 Toll 样受体 4(TLR4)、NF- κB 、白细胞介素 1β (IL- 1β)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的影响,从炎症方面探讨其干预 AS 泡沫细胞形成的可能机制。结果表明解毒活血中药配伍能减少氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)和脂多糖(LPS)诱导的 apoE(-/-)小鼠腹腔巨噬细胞源性泡沫细胞内 TLR4 的表达,抑制 NF- κB 激活,进而减弱 TLR4/NF- κB 信号途径及 IL- 1β 、TNF- α 的合成与释放,抑制炎症反应,干预巨噬细胞泡沫化,延缓 AS 的发生与发展,其作用优于单纯解毒组或活血组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

综上所述,古代文献关于胸痹、心痛等疾病的记载虽然涉及“毒”和“瘀毒”致病的论述不多,但通过对“瘀”、“毒”和“瘀毒”等文献的挖掘,结合现代相关临床与基础研究,均可从不同角度印证冠心病发生发展过程中确实存在“因瘀致毒、瘀毒互结”的病因病机,这也是冠心病病情转变和恶化的关键所在,为进一步发挥传统中医药在冠心病防治领域“既病防变”的特色提供了一定理论基础。在今后的研究工作中,临床方面应结合流行病学的病因学研究,建立完善的冠心病瘀毒互结致病的指征体系,进一步明确活血解毒治法的特征人群;同时,按照现代循证医学理念,通过多中心、大样本、随机对照的临床试验,科学评价活血解毒中药干预冠心病的安全性和有效性。基础研究方面,应进一步探讨基于“因瘀致毒、瘀毒互结”病机理论的相关动物模型的建立方法,研究瘀毒互结、转化的指标体系及不同活血解毒药物的作用环节与靶点差异。在此基础上,利用现代生物信息和计算机智能技术,逐步完善冠心病因瘀致毒病因病机学说,这对创新冠心病病因病机学、提高临床防治水平,具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] 付长庚,高铸辉,王培利,等.冠心病血瘀证诊断标准研究[J].中国中西医结合杂志,2012,32(9):1285-1286.

- [2] 陈可冀,史大卓,徐浩,等.冠心病稳定期因毒致病的辨证诊断量化标准[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(3): 313-314.
- [3] 史大卓,徐浩,殷惠军,等.“瘀”、“毒”从化——心脑血管血栓性疾病病因病机[J]. 中西医结合学报, 2008, 6(11): 1105-1108.
- [4] 陈可冀,史大卓,徐浩,等.冠心病稳定期因毒致病的辨证诊断量化标准[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(3): 313-314.
- [5] 徐浩. 活血解毒中药抗炎及稳定易损斑块的探索与思考[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(5): 393-394.
- [6] 刘龙涛,史大卓,陈可冀. 心血管血栓性疾病“瘀毒”致病临床表征初探[J]. 世界中医药, 2012, 7(2): 152-154.
- [7] 郑峰,周明学,徐浩,等. 活血解毒中药对稳定期冠心病患者血清炎症标记物及血脂的影响[J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(9): 1153-1157.
- [8] 陈浩,高铸焯,徐浩,等. 活血解毒中药配伍干预介入后不稳定型心绞痛的临床研究. 中西医结合心脑血管病杂志[J]. 2009, 7(10): 1135-1137.
- [9] 张京春,陈可冀,郑广娟,等. 解毒活血中药配伍对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠主动脉 NF- κ B 与 MMP-9 表达的调控作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(1): 40-44.
- [10] 张京春,陈可冀,刘剑刚,等. 解毒活血配伍方药对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠血清超敏 C 反应蛋白的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(4): 330-333.
- [11] 周明学,徐浩,陈可冀,等. 活血解毒中药有效部位对 ApoE 基因敲除小鼠动脉粥样硬化斑块炎症反应的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2007, 5(12): 1202-1205.
- [12] 张文高,刘美霞,刘龙涛. 解毒活血中药配伍干预载脂蛋白 E 基因敲除小鼠巨噬细胞泡沫化的炎症机制[J]. 中国动脉硬化杂志, 2009, 17(7): 585.

(收稿:2014-12-02 修回:2015-08-10)

· 征订启事 ·

欢迎订阅 2016 年 *Chinese Journal of Integrative Medicine* 《中国结合医学杂志》英文版

Chinese Journal of Integrative Medicine 《中国结合医学杂志》英文版是由中国中西医结合学会、中国中医科学院主办的国际性学术期刊,旨在促进结合医学及替代医学的国际交流,及时发表结合医学或替代医学领域的最新进展、趋势以及临床实践、科学研究、教育、保健方面经验和成果的科学论文。1995 年创刊,由中国科学院院士陈可冀担任主编。设有述评、专题笔谈、论著、临床经验、病例报道、综述、药物相互作用、法规指南、学术探讨、思路与方法、跨学科知识、会议纪要、书评、读者来信等栏目。本刊被多种国际知名检索系统收录,如:Science Citation Index Expanded (SCI-E)、Index Medicus/Medline、Chemical Abstracts (CA)、Abstract Journal (AJ)、CAB Abstracts、CAB International、Excerpta Medica (EMBASE)、Expanded Academic、Global Health、Google Scholar、Index Copernicus (IC)、Online Computer Library Center (OCLC)、SCOPUS 等。本刊于 2007 年被 SCI-E 收录。根据 2014 年 7 月底汤姆森公司公布的 2013 年期刊引证报告,本刊 SCI 影响因子为 1.401。2010 年 10 月 1 日与汤森路透集团签约,正式采用 ScholarOne Manuscripts 在线投审稿系统。

Chinese Journal of Integrative Medicine 为大 16 开本,铜版纸印刷,彩色插图,2011 年改为月刊,80 页,国内定价为 40.00 元/期,全年定价:480.00 元。国际标准刊号:ISSN 1672-0415,国内统一刊号:CN 11-4928/R,国内邮发代号:82-825,海外发行由 Springer 公司代理。国内订户在各地邮局均可订阅,也可直接汇款至本社邮购。

地址:北京海淀区西苑操场 1 号,中国中西医结合杂志社,邮政编码:100091;电话:010-62886827,62876547,62876548;传真:010-62874291;E-mail: cjim_en@cjim.cn;网址: <http://www.cjim.cn>。