

从阴平阳秘角度探讨血管新生

周霞¹, 刘炬^{2*}, 杨晓妮², 李丽¹, 赵盈¹, 王敏¹

(1. 山东中医药大学第二附属医院, 山东省济南市经八路1号, 250001; 2. 山东省千佛山医院)

[摘要] 血管新生有生成不足与生成过亢两个方面, 任何一个方面的异常都可以导致疾病的产生或自愈能力的下降, 甚至导致不治。这与中医理论的“阴平阳秘, 精神乃治; 阴阳离绝, 精气乃绝”有异曲同工之妙。从阴阳之间的关系着手, 从“阴平阳秘”角度探讨血管新生的调控机制并阐述中医药相关研究动向。

[关键词] 阴平阳秘; 血管新生; 中药调控

“阴平阳秘, 精神乃治”。中医学认为, 无论什么疾病的产生, 总归是阴阳气血出现了问题, 治疗也需从调整脏腑阴阳气血平衡入手。脏腑濡养离不开气血, 而脉道是气血循行的通道。经络系统分为经脉与络脉, 后者是气血循行相互渗透、营卫经气环流不休以及津血互化的场所, 这与现代医学的微循环功用相似。血管新生是调整微循环的作用点, 我们从阴阳平衡角度探讨血管新生的机制并阐述中医药相关研究方向。

1 阴平阳秘

阴阳学说是我国古代哲学思想的重要组成部分, 指的是事物或现象中具有对立统一两个方面以及二者之间的关系, 如阴阳平衡(阴平阳秘)、阴阳互根、阴阳转化等。阴阳学说也是中医理论的重要组成部分。中医学体系中, 阴阳学说被用来阐述人体的生理状态, 疾病的发生、发展、变化趋势。在诊断疾病以及指导临床辨证、遣方用药和疾病预防及康复等方面, 也都贯穿着阴阳学说。正如《素问·阴阳应象大论》所言“阴阳者, 天地之道也, 万物之纲纪, 变化之父母, 生杀之本始, 神明之府也, 治病必求于本。”这里的“本”也就是我们常说的“察色按脉, 先别阴阳”。

2 血管新生

血管是输送一身营养的管道, 血管系统在不同的生长时期、不同的状态下保持着一种动态平衡,

维持这种动态平衡的能力是血管新生。血管新生主要包括两个过程: 血管发生和血管生成, 前者主要指胚胎期由内皮祖细胞(EPCs)形成新的血管的过程; 后者是指组织中成熟的血管内皮细胞因为各种原因出现芽出、增殖、移行, 形成小的血管的过程。成年后人体血管内皮细胞大多数处于静止状态, 功能血管高度稳定。由于女性存在经、带、胎、产特殊生理周期, 存在生理性血管新生, 表现在月经形成过程中子宫内膜周期性增生与脱落, 妊娠期子宫内膜和卵巢组织呈现活跃的血管生成现象。生理状态下, 血管维持稳态平衡, 是因为血管新生受促进血管新生因子和抑制血管新生因子两类因子调控。一旦这种平衡被打破, 就会出现疾病或者自愈能力的下降。这与阴阳学说中阴阳之间的关系极为一致。

3 血管新生与阴平阳秘

“阴平阳秘”指的是阴阳平衡、相互协调、对立统一的状态, 《素问·生气通天论》曰“阴平阳秘, 精神乃治; 阴阳离绝, 精气乃绝”。中医理论认为, 卫行脉外, 营行脉中, 从形态上来讲, 血管是脉的组成部分, 脉是血液流行的通道, 而其内流淌的血液, 中医学称之为营气或营血, 具有滋润、濡养的作用, 是维持人体生命活动的重要物质基础。络脉具有贯通营卫、环流经气、渗透气血、互化津血等功能。中医“络”具有形态结构与功能的双重含义: 从形态上讲, “络”是指细小的经脉分支, 分“浮络”与“孙络”; 从功能上讲, 络脉联络肢体脏腑百骸, 络中营气濡养、滋润、促进脏腑肢体功能的维持。现代医学的“微血管”“微

基金项目: 2012 年国家临床重点专科建设项目(财社[2012]2 号); 山东省自然科学基金(ZR2014HM043)

* 通讯作者: Juliu1972@126.com (0531) 89268971

循环”同样具有结构与功能的双重含义：从结构上讲，微循环指的是外径 300 μm （内径 100 μm ）以下的血管系，即毛细血管及与之相连的微动脉和微静脉；从功能上讲，微循环是机体内进行营养物质交换的场所。二者十分相似，血脉尤其是“络脉”的状态及功能正常，机体维持正常生理活动所需的各种精微才能运送到脏腑筋脉四肢百骸，并且将代谢产物排出体外。如此既可满足机体的正常血供，又可以保证血管的生长、修复，避免呈现异常增长。若“络脉”形态或功能出现异常，比如络脉空虚或络道亢进，都会导致疾病的产生。

体内调控血管生长的生物活性物质大体可以分为两类，一类是促进血管生长类的物质，一类是抑制血管生长类的物质。促血管新生因子主要有血管内皮生长因子（VEGF）、成纤维细胞生长因子（FGFs）、血小板源性内皮细胞生长因子（PD-ECGF）、转化生长因子 α （TGF- α ）、转化生长因子 β （TGF- β ）、血管形成素（Angiogenin）、肿瘤坏死因子（TNF- α ）等^[1]。抑血管新生因子主要有血管新生抑制素（Angiostatin）、内皮抑素（Endostatin）、血小板反应蛋白（TPS-1）等^[2]。以 VEGF 为代表的促血管新生因子促进血管的新生和修复，以血管新生抑制素、内皮抑素为代表的抑血管新生因子则调节血管新生，防止增生过度，以防“亢则为害”。这种促进和抑制作用使人体血管生长和修复处于一种平衡状态，既能满足机体对血液循环、营气供应的需求，适合人体生理周期及伤口愈合的需要，又不会导致血管的异常增生，从而使机体血脉和血液供应处于阴平阳秘的状态^[3]。

4 生成异常与阴阳失衡

当阴或阳的任何一方过亢或不足，都可能将平衡打破，出现阴虚、阳亢、阴阳俱虚等异常状况。在人体而言，阴阳失衡就是疾病的开始。对于血脉、微循环而言，就是微血管生成促进与抑制的失衡，或过度促进生成，或血管新生不足，以致生成各种疾病；或缺血性疾病不能得到有效再灌注而延迟痊愈，甚至导致死亡。

4.1 阳盛则增生过亢

中医学认为，具有“活泼、明亮、活跃、亢进”等特性的事物或现象均属阳。生理的“阳气”是维持机体正常状态的功能，过度活跃的阳气，则“亢为害”，就会成为致病因素。就微血管而言，适度的血管新生，在女性是维持生理周期或孕育的

需要，也是人体受伤状态下伤口愈合的需要，阳气既可以维持人体的生理功能，又是人体自愈能力的体现。各种原因导致促血管生成类物质生成或分泌过多，就会出现血管新生的过度活跃，如过度增生的血管在局部堆积，就会导致局部的组织异常增生，比如类风湿关节炎；或成为肿物生长的滋养血管，如各种肿瘤。微血管异常增生的情况，有学者将其归属于中医“络病学”之“络道亢变”^[4]。

4.2 阴虚则生成不足

对于创伤性疾病以及缺血缺氧性疾病，恢复局部循环血供是修复的第一要素，只有局部微循环恢复，才能有营养物质输送到达，同时带走病理产物，促进损伤的恢复。中医理论认为，新病耗气，久病耗气伤阴，血为气母，气必须依靠“血”这个载体才能达到功能部位。阴血不足，气必不足，而不能达病位。就微血管而言，气是各种促进血管新生的神经内分泌因子，当局部灌注不足时，就会导致营血不足，病理产物堆积，周围细胞不仅不能分泌促血管生成因子，启动血管新生，而且正常细胞还会因毒性产物的损伤而凋亡。

4.3 酪氨酸蛋白激酶受体 B4 抗体（EphB4）/ EphrinB2 双向调控

血管新生是一个复杂的过程，受相关细胞的自分泌和旁分泌的影响。无论是促血管新生因子还是抑制血管新生因子都有“庞大的家族”，达数十种之多。EphB4 和 EphrinB2 是其中较为特殊的一对。EphB4 和 EphrinB2 均属于膜结合型蛋白，有别于其他酪氨酸激酶受体，它们在自身活化和信号转导方面表现出独特的方式，主要包括两个方面：一方面，受体的激活依赖于表达配体、受体细胞间的相互接触；另一方面，EphB4 和 EphrinB2 之间的信号转导途径是双向的，在信号转导过程中二者均可被对方激活，产生“正向信号”和“反向信号”。以 EphrinB2 为配体激活 EphB4，引起受体自身磷酸化，进而激活下游 PI-3K、Src、MAPK、Akt 等^[5-6]不同途径的信号转导级联反应，此为正向信号。相反以 EphB4 为配体结合 EphrinB2 后，快速募集 SFKs 到 EphrinB2 附近，将 EphrinB2 酪氨酸残基磷酸化，然后与接头蛋白 Grb4 的 SH2 结构域相结合激活下游信号通路^[7]，此信号为反向信号。较多学者认为，内皮细胞 EphB4 激活引发的正向信号对血管新生起抑制作用，而内皮细胞 EphrinB2 激活引发的反向信号对血管新生起促进作用。激活“正向信号”还是“反向信号”，取决于外部干预

条件。而且由于这种“互为配体”的特殊机制，必不会导致微血管的增生过亢，这与阴阳学说中的“阴阳互根互用、阴阳相互转化”是一致的。

5 药物干预

5.1 现代药物干预

随着对血管新生在机体中的健康与疾病中的作用越来越重视，应用药物或细胞因子干预血管新生已成为一条新的可能治疗途径。“治疗性血管新生”应运而生，该治法应用药物、干细胞或直接补充外源性促血管新生因子如 VEGF，以增加病变部位局部微血管密度，从而纠正病变部位缺血、缺氧的状态。该治疗方法在冠心病等缺血性疾病的治疗中日益受到重视，并被形象地称为“药物搭桥”^[8]，或者输注抗 VEGF 因子进行抗肿瘤治疗^[9]、抑制角膜血管过度增生^[10]等。然而无论是促血管新生还是抑制血管新生，都存在着诸多问题制约临床应用，如局部给予促血管新生的生物因子治疗血管相关性疾病并不具有特异性，会导致体循环低血压和蛋白尿^[11]，同时一旦血管过度增生，就会导致医源性疾病如血管生成源性疾病，也可能会诱发肿瘤，而治疗肿瘤的异常血管新生也可能导致缺血性疾病发生^[12]等。这些难点使调节血管新生治疗，尤其是促血管新生治疗，目前难以在临床上推广应用。

5.2 中医药调控

中医药对血管新生的干预作用及机理研究是近年来研究的热点。一批中药复方或单味药物或药物单体成分干预血管新生的研究已取得初步成果，其中不乏国家级基金资助。在相关研究中，既有中药复方研究，又有单味中药及其有效成分的研究，还有针灸干预方面的探讨^[13]。复方方面，如以益肾活血为组方原则的首乌益智胶囊，能使卒中模型大鼠缺血脑组织周围微血管计数增加，VEGF、VEGFR-2 的基因表达上调，说明首乌益智胶囊具有促进血管新生的作用^[14]。在中药单体成分方面，本课题组研究发现，青蒿素具有抑制血管新生作用，可能机制为通过抑制 NF- κ B 途径进而下调 VEGFR-2 实现^[15-16]。麝香保心丸具有促进绒毛膜囊膜 (CAM) 血管生成的作用^[17]，并可以抑制动脉粥样硬化斑块内的血管新生，提示麝香保心丸对血管新生具有双向调节作用^[18]。又如血府逐瘀汤，有显著促进 CAM 血管生成的作用，可能与其促进一氧化氮合酶 (eNOS) 的表达和活性相关^[19]。而

在另外的研究中发现，用血府逐瘀汤联合 5-氟尿嘧啶 (5-Fu) 治疗小鼠移植性肿瘤，可以取得较好的效果，不但能够降低 5-Fu 的毒副反应，还能使抑瘤率明显提高^[20-21]，提示血府逐瘀汤促进血管新生的过程中并不增加肿瘤的患病机率。另有研究者观察了黄芪、党参提取物对小鼠 Matrigel 种植体血管生成的影响的量效关系^[22]，发现低剂量黄芪、党参提取物对血管生成具有促进作用，高剂量则表现为抑制作用。

从以上研究可以看出，中医药治疗血管相关性疾病的方法与作用模式与现代医学仅通过简单的增损影响血管新生的生物治疗模式完全不同，而是根据病情需要实现促血管新生与抑制血管新生双向调节。其原因可能是，单味中药有效成分提取物为复合成分，该组对血管新生实现双向调节；单味中药单体成分正好通过影响 EphB4/EphrinB2 通道，从而实现双向调节；中药复方制剂则是根据中医辨证与辨病相结合，呈现出多靶点、多角度、多层次的疗效特点。

无论是从基因调控水平，还是分子蛋白质通道水平，抑或中药复方多成分多靶点调控角度，从中医理论而言，均是应用各种方法从不同层面去“补不足、损有余”，调整阴阳双方的偏盛偏衰，恢复“阴平阳秘”的状态。与现代医学的“对抗性治疗”不同，中医学认为，人体是一个自适应系统，具有强大的自我调节与自愈能力，因此，中医治疗过程中对“扶正气”极为重视。在生理状态下，人体正气可以对相关因素进行自我调节，而使之保持动态平衡。中医治疗疾病，并不是简单的“补不足，损有余”，而是在整体水平上的调整，多靶点、多角度、多层次是其优势。在血管新生方面，通过一定的干预手段，使机体恢复自我调节、自适应能力，使之恢复动态平衡，而避免其向对立面转化，才是治疗血管相关性疾病的根本所在。

参考文献

- [1] Griffioen AW, Molema G. Angiogenesis: potentials for pharmacologic intervention in the treatment of cancer, cardiovascular diseases, and chronic inflammation [J]. *Pharmacol Rev* 2000; 52(2): 237-268.
- [2] Ribatti D. Endogenous inhibitors of angiogenesis: a historical review [J]. *Leuk Res* 2009; 33(5): 638-644.
- [3] 苏晓艳, 高冬, 宋军. 从阴阳学说角度看血管新生 [J]. *中医杂志* 2014; 55(9): 747-750.
- [4] 李梢, 杨宝琴, 王永炎. 新病入络及其证治 [J]. *北京中*

- 医药大学学报 2004 21(1):7-40.
- [5]Steinle JJ,Meininger CJ,Forough R,et al. Eph B4 receptor signaling mediates endothelial cell migration and proliferation via thephosphatidylinositol 3-kinase pathway [J]. J Biol Chem 2002 277(46):43830-43835.
- [6]Kim I,Ryu YS,Kwak HJ,et al. EphB ligand ephrinB2, suppresses the VEGF-and angiopoietin 1- induced Ras/mitogen-activated protein kinase pathway in venous endothelial cells [J]. FASEB J 2002 16(9):1126-1128.
- [7]Su Z,Xu P,Ni F. Single phosphorylation of Tyr304 in the cytoplasmic tail of ephrin B2 confers high-affinity and bi-functional binding to both the SH2 domain of Grb4 and the PDZ domain of the PDZRG3 protein [J]. Eur J Biochem, 2004 271(9):1725-1736.
- [8]张少言,林赞霄,陈浩,等. 血管新生与冠心病治疗性血管生成[J]. 心血管病学进展 2014 35(1):55-59.
- [9]李伊培,郝永义,张连成,等. 抗 VEGF/VEGFR 靶向肿瘤血管药物的研究进展[J]. 现代生物医学进展 2014, 14(16):3158-3162.
- [10]朱瑞曦,张红. 抗血管内皮生长因子治疗角膜新生血管的研究进展[J]. 眼科新进展 2014 34(7):691-694.
- [11]Lazarous DF,Unger EF,Epstein SE,et al. Basic fibroblast growth factor in patients with intermittent claudication: results of a phase I trial [J]. J Am Coll Cardiol, 2000 36(4):1239-1244.
- [12]Shah MA,Ilson D,Kelsen DP,et al. Thromboembolic events in gastric cancer: high incidence in patients receiving irinotecan-and bevacizumab-based therapy [J]. J Clin Oncol 2005 23(11):2574-2576.
- [13]杨静. 中医药促血管新生的研究思路与方法概述 [J]. 山东中医杂志 2014 33(7):615-617.
- [14]李长生,杨晓妮,张志友,等. 首乌益智胶囊对血管性痴呆大鼠 Notch/Delta 信号通路基因表达的影响 [J]. 中医杂志 2010 51(7):642-650.
- [15]Dong FY,Zhou X,Li C,et al. Dihydroartemisinin targets VEGFR2 via the NF- κ B pathway in endothelial cells to inhibit angiogenesis [J]. Cancer Biol Ther, 2014 15(11):1479-1488.
- [16]Guo L,Dong F,Hou Y,et al. Dihydroartemisinin inhibits vascular endothelial growth factor-induced endothelial cell migration by a p38 mitogen-activated protein kinase-independent pathway [J]. Exp Ther Med 2014 8(6):1707-1712.
- [17]汪珊珊,李勇,范维琥,等. 麝香保心丸对鸡胚绒毛尿囊膜及培养的血管内皮细胞的促血管生成作用 [J]. 中国中西医结合杂志 2003 23(2):128-131.
- [18]沈伟,范维琥,施海明,等. 麝香保心丸对动脉粥样硬化斑块和缺血心肌中血管新生影响的实验研究 [J]. 中国中西医结合杂志 2010 30(12):1284-1287.
- [19]高冬,陈文元,吴立娅,等. 血府逐瘀汤诱导内皮细胞血管新生中一氧化氮的作用 [J]. 中医杂志 2011 52(21):1852-1855.
- [20]翁德新. 血府逐瘀汤联合 5-氟尿嘧啶治疗小鼠移植性肿瘤的实验研究 [J]. 现代中西医结合杂志 2006, 16(3):311-312,356.
- [21]韩彦龙,宋洁,徐晓焱. 血府逐瘀汤抗肿瘤作用的实验研究 [J]. 牡丹江医学院学报 2007 28(5):14-15.
- [22]柏长青,宋颖芳,简文,等. 黄芪、党参提取物对小鼠 Matrigel 种植体血管生成的影响 [J]. 细胞与分子免疫学杂志 2008 24(5):498-500.

From Standpoint of Yin and Yang in Equilibrium to Understand Angiogenesis

ZHOU Xia¹, LIU Ju², YANG Xiaoni², LI Li¹, ZHAO Ying¹, WANG Min¹

(1. Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong, 250001; 2. Thousand-Buddha Mountain Hospital of Shandong Province)

ABSTRACT There are two aspects about angiogenesis, insufficient generation and excessive generation. Anyone abnormal can lead to disease or reduce the ability of self-healing, even lead to inmedicable. It is similar to the traditional Chinese medicine (TCM) theory of “Yin and Yang in equilibrium, spirit is curable; Yin separates from Yang, vital essence is exhausted”. From the relationship between Yin and Yang, and from the standpoint of “Yin and Yang in equilibrium”, this article explores the regulation and control mechanism of angiogenesis and interprets the trend of TCM correlational research.

Keywords Yin and Yang in equilibrium; angiogenesis; TCM regulation and control

(收稿日期: 2015-02-15; 修回日期: 2015-05-04)

[编辑: 黄健]