

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.19.002

活血化瘀治法理论的创新和重构

张金生¹, 张宝霞^{2*}, 张阳阳¹

(1. 河南中医药大学第三附属医院, 河南省郑州市东明路 63 号, 450000; 2. 河南中医药大学第一附属医院)

[摘要] 基于历代医家对活血化瘀治法的认识以及对现代活血化瘀治法研究成果的理论分析, 构建和完善活血化瘀“祛瘀血”和“生新”理论, 提出了活血化瘀“肾属性”的理论假说。明确活血化瘀之“祛瘀血”层面包含“活血、行血、祛瘀、通络”, “生新”层面包含“生新血、生新物、生新脉、化旧生新”。活血化瘀治法之“肾属性”为具有修复和重建脏腑功能的“骨髓之精”和“脏腑之精”特性, 是活血化瘀治法“祛瘀血”层面和“生新”层面的相互联系的中心环节。该假说的提出可阐明活血化瘀治法“疏其气血, 令其条达”的“祛瘀血”层面和“复其真气, 化旧生新”的“生新”层面相互联系的微观机制和物质基础。

[关键词] 活血化瘀; 祛瘀血; 生新; 肾精; 干细胞

自《黄帝内经》以来, 历代医家结合自己的临证体会, 从不同方面发展了活血化瘀理论, 特别是近年来借助生命科学的研究方法和成果, 不仅发现了活血化瘀治法新的治疗机制, 也从不同角度提出了活血化瘀理论的新见解, 这些观点已超出传统“通行血脉, 消除瘀血”的含义。因此, 建立活血化瘀治法新的学术体系是活血化瘀治法理论研究的新的方向。我们借助于干细胞循环理论探讨活血化瘀治法对干细胞增殖、动员、分化的干预作用, 初步揭示了活血化瘀法实现“新物生, 腐物消, 机能复”治疗机制, 并完善活血化瘀治法“祛瘀血”和“生新”理论, 提出了活血化瘀之“肾属性”的理论假说, 这对建立成熟的活血化瘀理论体系有重要意义^[1-3]。

1 活血化瘀治法之“祛瘀血”层面

活血化瘀治法之所以常能起沉痾于殆危, 与其直接作用于气血有关。中医学认为, “人之所有者, 血与气耳”, 血之运行“如水之流”, “气和, 一疾不生”, “气通血活, 何患不除?” 反之若血行失度则“血瘀滞不行”或“血凝而不行”而致瘀血阻道、气血失和, 久则导致“阴与阳并, 血气以并, 病形以成”。正如《黄帝内经》所言: “五脏之道皆出于经隧以行血气, 血气不和, 百病

变化而生”。从血液流变学和血液循环角度来看, 血瘀与血液的停积及不能流通有关, 活血化瘀治法通过改善血流动力学异常、调节血流剪应力及抑制组织异常增生等, 改善微循环障碍, 消除机体血瘀状态, 恢复气血流畅的阴阳平衡状态。临床观察和实验研究表明, 活血化瘀治法不仅可调节外周血液循环等机体大环境, 也可改善微循环障碍^[4-6]。

基于历代医家对活血化瘀治法的认识 and 现代关于活血化瘀治法研究的成果, 我们借助干细胞循环理论, 进一步研究祛瘀血层面调控干细胞迁移、动员、归巢情况, 认为活血化瘀之“祛瘀血”层面包含“活血、行血、祛瘀、通络”四个方面。“活血”就是通过调整气血关系, 达到“血以畅为和”的阴阳平衡状态。“行血”是通过调节使气血畅行有序, 避免血在脉中循行不畅或瘀塞不流, 达到“血脉和利”的目的。“祛瘀”即通过调节血液循环, 达到“疏其血气, 令其调达”的目的。“通络”即是疏通微络贯穿于祛瘀血层面治疗的始终, 是活血化瘀治法祛瘀血层面“络以通为贵, 血以畅为和, 祛瘀必通络”的治疗关键。

2 活血化瘀治法之“生新”层面

自唐容川《血证论》提出“活血化瘀之生新层面”理论以来, 时至今日“生新”层面微观机制仍未被完全揭示, 其根本原因是活血化瘀治法之“生新”层面作用物质基础不明确, 治疗机制复杂多变。随着对干细胞的存在形式、功能以及对干细

基金项目: 国家自然科学基金(81373611, 81072798); 河南省二〇一〇年科技发展计划项目(10A08176)

* 通讯作者: zhangbaoxiayy@126.com

胞增殖分化研究的深入,有关活血化癥治法与干细胞归巢、迁移、增殖、分化、凋亡的关系逐渐明晰,以干细胞为切入点研究“生新”层面已被国内外专家所认同^[7-9]。活血化癥治法作为干细胞诱导分化剂的筛选研发符合活血化癥法“平衡气血,调节阴阳”的特性,也与干细胞疗法对损伤组织再生、修复和功能重建的双向调节特点相一致^[10-12]。进一步研究活血化癥方药诱导干细胞分化为目标脏器的成功率,不仅为应用活血化癥方药治疗疾病提供新的理论依据,也为克服干细胞研究中存在的某些困境提供实验基础,实现中医药理论突破与创新^[13-15]。

基于干细胞循环理论和活血化癥理论的相关性研究^[16-19],结合活血化癥治法“肾属性”的中医理论假说和活血化癥方药调控干细胞归巢或改善干细胞的微环境、促进损伤组织再生修复的研究,我们认为,活血化癥之“生新”层面包含“生新血、生新物、生新脉、化旧生新”四个方面。“生新血”指通过“中焦受气取汁,变化而赤”和精血同源、精血互化达到生新血目的;“生新物”是指在特有环境中完成新组织的再生;“生新脉”是指促进脏腑之气的化生进而促进络脉再生和修复,维持脉络通畅;“化旧生新”是指使旧物复活、功能再复和静态组织激活的过程,体现活血化癥之生新层面、复其真气的治疗思想。

3 活血化癥治法之“肾属性”

应用中医药协调干细胞介入脏器功能修复必须明确中医理论与干细胞理论的相关性,只有科学地把干细胞治疗疾病的理论与中医的证、藏象、病机相结合,才能发挥中医药的优势。“干细胞”与“肾精”是现代生命科学和中医学对生命起源的不同认识,“肾精”与“干细胞”在损伤组织再生和修复、器官生长发育、功能活动重建和机体衰老等方面具有高度相似性。从干细胞角度来看,胚胎干细胞具有多向分化的潜能,它含有分化成新个体的全部遗传物质和发育信息,这与中医学“夫精者,身之本也”“生之来谓之精”的观点相吻合。从中医角度来看,“肾精”有狭义和广义之分,狭义是指先天之精源于父母,化生脏腑组织和维持机体生命活动;广义是指先天之精和后天具有修复和重建脏腑功能的“骨髓之精”和“脏腑之精”,合称“肾精”。后天具有修复和重建功能之精的存在与先天“肾精”密切相关,肾中真精化生元气,分布五脏而成五脏之真精,再由脏腑中先天之精与后

天之精相结合而形成“骨髓之精”和“脏腑之精”。我们认为,脏腑中的内源性干细胞多属于“脏腑之精”的范畴,骨髓中的间充质干细胞多属于“骨髓之精”的范畴,胚胎干细胞多属于“先天之精”的范畴。胚胎干细胞可以分化多能干细胞和各器官的内源性成体干细胞,各器官的成体干细胞在发育过程中按一定的时间与空间顺序增殖分化成人体组织器官^[20-23],这与中医脏腑组织的再生和功能重建依赖“肾精”化生观点相吻合,也体现了中医“气归精,精归化”“肾藏五脏六腑之精气,五脏之阴气非此不能滋,五脏之阳气非此不能发”的学术思想。

机体的衰老实际上是干细胞的衰老,《素问·上古天真论》曰:“丈夫八岁,肾气实,……八八则齿发去”,说明随着年龄的增加,人体的肾精必然逐渐消耗,出现肾气亏虚、气血不足、气机升降失常等机体衰老现象。研究显示,干细胞数量的减少和功能降低是机体衰老的主要原因之一,通过增加干细胞的数量和活性,提高干细胞的自我更新及分化能力是抗衰老的主要方法^[24-26],这与中医补肾填精抗衰防衰的观点相一致。

活血化癥治法“祛瘀血”和“生新”层面的理论研究,解释了活血化癥法在治疗疾病过程中实现“新物生,腐物消,机能复”的治疗机制。但有关活血化癥治法“生新”层面的主体和物质基础及“生新”层面部分内涵与中医“肾精”的关系学术界认识不一。针对这一问题,我们在活血化癥治法“祛瘀血”和“生新”层面理论研究过程中发现,活血化癥“生新”层面具有肾中所藏精气的特质,强调活血化癥治法可以调动机体“肾精”,发挥“生髓和濡养脏腑”的功能,这里“肾”不仅特指“肾脏”还包括“肾精”,应该理解为广义的“肾精”。从干细胞角度不能理解为胚胎干细胞,而应理解为骨髓间充质干细胞和脏腑组织内成体干细胞,活血化癥治法之“肾属性”针对的就是“肾精”——骨髓间充质干细胞和脏腑组织内成体干细胞,活血化癥治法之“生新”层面可提高干细胞活性、增强修复功能及抗凋亡能力,同时改善干细胞定向分化的微环境。归巢的骨髓间充质干细胞可分泌细胞因子,提高损伤组织细胞抗炎、抗凋亡的能力,并通过自分泌和旁分泌效应调节区域微环境,参与损伤细胞修复和组织再生;在机体损伤或受到刺激时,活血化癥之“肾属性”唤醒(激活)处于休眠状态的干细胞参与损伤组织修复^[27-30],这与《素问·生气通天论》

所言“阴者，藏精而起亟也”的观点相一致。

我们认为，活血化癥治法之“肾属性”即是人体后天具有修复和重建脏腑功能的“骨髓之精”和“脏腑之精”的特性，类似于骨髓间充质干细胞和脏腑组织内成体干细胞所具有的再生和修复能力，表现为活血化癥治法可通过调控骨髓间充质干细胞和各脏器干细胞，提高干细胞的活性、增强其增殖分化功能及抗凋亡能力，调控干细胞自分泌和旁分泌功能，改善干细胞归巢的微环境，完成活血化癥“生新”层面对损伤组织的再生和修复，这也是活血化癥治法“肾属性”的物质基础。

4 对活血化癥治法理论的再认识

狭义的活血就是畅通血流，化癥就是祛除瘀滞，反映活血化癥之祛瘀血层面特点；广义的活血化癥治法具有平衡气血、调和阴阳之功，反映“祛瘀血”和“生新”层面的相互协调作用，正如唐容川《血证论》所云：“去瘀为生新之法，并知以生新为去瘀之法”。“干细胞”和“精”是两种医学对同一生理现象的不同表述，通过干细胞这个桥梁可为探索活血化癥治法作用机制提供科学依据。活血化癥“祛瘀血”层面是针对血脉功能失常，强调活血化癥方药通过改善各级血管功能，调整血液理化性状、凝血功能、微循环和局部微环境等，恢复由气血失调引起的心肌缺血、脑缺血和缺血缺氧微环境等失常病理状态。“生新”层面强调对损伤组织的更新和修复，其作用机制如下：1) 将阴阳失调的机体环境改善为阴阳调和的环境，保证干细胞迁移、动员和循环正常；2) 提高骨髓间充质干细胞和内源性干细胞的分化率和增殖率，促进损伤组织再生和修复；3) 改善和减轻损伤区域组织缺血缺氧状态，提高干细胞局部环境存活率；4) 通过调控干细胞自分泌和旁分泌效应，提高骨髓间充质干细胞和内源性干细胞抗炎、抗凋亡能力^[31-35]。

活血化癥之“肾属性”是“祛瘀血”层面和“生新”层面相互联系的中心环节，亦是“祛瘀血”和“生新”层面相互协调的纽带。它的提出解释了活血化癥治法“疏其气血，令其条达”的“祛瘀血”层面和“复其真气，化旧生新”的“生新”层面相互联系的微观机制和物质基础，使活血化癥治法研究回归于其本体，解决了活血化癥治法防治疾病的生物学基础不明确、活血化癥治法协同干细胞临床论治中中医理论指导缺失等关键问题。进一步明确“祛瘀血”是活血化癥治法起点，

“生新”是活血化癥治法的结果，二者是相辅相成的关系。因此，活血化癥治法“生新”层面的理论研究全面揭示了活血化癥治法疗效机制的生物学基础，对建立成熟的活血化癥理论体系、提高活血化癥理论的临床论治具有重要的意义。

参考文献

- [1] 张金生. 活血化癥治法理论研究探要[J]. 中医杂志, 2009, 50(10): 871-873.
- [2] 张金生. 关于“干细胞循环”理论在中医基础研究中应用前景的思考[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(2): 263-264.
- [3] 张金生. 活血化癥与干细胞循环[J]. 中医杂志, 2012, 53(6): 451-454.
- [4] 张伯礼. 血瘀证与活血化癥[M]. 北京: 学苑出版社, 1990: 76.
- [5] 张宝霞, 白娟, 赵珍珍, 等. 活血化癥“生新层面”之“化旧生新”法干预细胞凋亡机制研究[J]. 中医学报, 2012, 27(4): 58-60.
- [6] 张金生, 张宝霞. 三论活血化癥治法理论“干细胞循环理论”与“活血化癥治法理论”研究相关性[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(2): 248-251.
- [7] 黄洁, 盛祖龙, 姚玉宇. 调节移植干细胞功能促进梗死心肌修复的策略[J]. 东南大学学报(医学版), 2014, 33(3): 359-363.
- [8] ZHANG JS, HE QY, HUANG T, et al. Effects of panax notoginseng saponins on homing of C-kit⁺ bone mesenchymal stem cells to the infarcted heart in rats [J]. J Tradit Chin Med 2011, 31(3): 203-208.
- [9] 胡均, 岳欣. 干细胞样 SP 细胞研究进展[J]. 天津医药, 2016, 20(1): 292-295.
- [10] KIM J, SHAPIRO L, FLYNN A. The clinical application of mesenchymal stem cells and cardiac stem cells as a therapy for cardiovascular disease [J]. Pharmacol Ther, 2015, 151: 8-15. doi: 10.1016/j.pharmthera.2015.02.003.
- [11] 张金生. 活血化癥治法理论“祛瘀血”与“生新”层面的干细胞生物学特性探讨[J]. 中医杂志, 2013, 54(6): 458-460.
- [12] 周育平, 胡元会, 吴华芹, 等. 缺血性心力衰竭中医证候与外周血干细胞的相关性研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(9): 798-801.
- [13] 张金生, 张宝霞, 张阳阳, 等. 不同治法中药干预心肌梗死边缘区归巢骨髓间充质干细胞的增殖与分化[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(36): 5774-5781.
- [14] 张宝霞, 张金生, 杜梅梅, 等. 活血化癥药调控干细胞旁分泌效应修复损伤脑组织作用机制的研究[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(1): 288-292.
- [15] 张宝霞, 张金生, 杜梅梅, 等. 三七总皂苷对脑缺血再灌注损伤模型骨髓间充质干细胞动员作用的实验研究

- [J]. 北京中医药大学学报 2014 ,37(6):387-392.
- [16]郑金驹,吴莉萍. 微小 RNA21 与干细胞之间的关系[J]. 国际口腔医学杂志 2014 ,41(6):716-719.
- [17]马一铭,李朋,蔡红雁,等. 体外震波与心血管新生: 对内源性干细胞、细胞因子、局部微环境的影响[J]. 中国组织工程研究 2015 ,19(41):7374-7380.
- [18]张金生. 活血化癥治法理论“祛瘀血”和“生新”层面的内涵探究[J]. 北京中医药大学学报,2012 ,35(4):230-232.
- [19]杨明,张军峰,陈颖,等. 基于中医现代认识进行干细胞与中医“精”的相似性探讨[J]. 辽宁中医药大学学报 2010 ,13(2):101-104.
- [20]李刚,林思恩. 干细胞、组织再生与衰老[J]. 广东医学院学报 2015 ,33(5):503-511.
- [21]HSU CY, HSIEH TH, TSAI CF, et al. miRNA-199a-5p regulates VEGFA in endometrial mesenchymal stem cells and contributes to the pathogenesis of endometriosis [J]. J Pathol, 2014 ,232(3):330-343.
- [22]张进,徐志伟,史亚飞,等. 基于干细胞的“脏腑之精”理论内涵研究[J]. 中医杂志 2012 ,53(5):364-367.
- [23]张金生,张宝霞,朱慧芳,等. 干细胞、微环境与活血化癥[J]. 中国组织工程研究 2015 ,20(12):1832-1835.
- [24]顾蓉,王涟,徐标. 心肌再生的现状及展望[J]. 心血管病学进展 2015 ,36(1):70-73.
- [25]张金生,张宝霞. 机体衰老、干细胞衰老与补肾化癥生新[J]. 中医研究 2015 ,28(12):56-60.
- [26]张阳阳,张金生. 基于衰老相关因子探讨活血化癥法调控干细胞衰老的有效性[J]. 中国中医药现代远程教育 2015 ,13(14):7-8.
- [27]李宗伟,付荣,赵亚蕊,等. MG-132 对缺氧、血清饥饿诱导的 MSCs 凋亡和旁分泌的影响[J]. 生理学报, 2011 ,63(6):525-532.
- [28]夏广清,韩晓娟. 黄芪多糖对斑马鱼发育及与衰老相关基因表达的影响[J]. 中国药理学杂志,2012 ,47(13):30-32.
- [29]马绍华,浦波,舒钧. 间充质干细胞归巢的研究进展[J]. 医学综述 2011 ,17(4):507-510.
- [30]宁雪,李栋,汪大琨,等. 脐带间充质干细胞体外衰老过程中生物学特性及基因表达谱的变化[J]. 中国实验血液学杂志 2012 ,20(2):458-465.
- [31]张金生. “化旧生新”与干细胞衰老[J]. 中医学报, 2014 ,29(7):996-998.
- [32]张宝霞,张金生,杜梅梅,等. 活血化癥方药血塞通胶囊调控 CD117⁺ 造血干细胞“生新血”的实验研究[J]. 中国中药杂志 2014 ,39(12):2341-2344.
- [33]张金生,张宝霞,杜梅梅,等. 血塞通胶囊对大鼠脑梗死脑组织自体神经干细胞修复和再生的影响[J]. 中医杂志 2014 ,55(17):1494-1497.
- [34]张金生,张宝霞,朱慧芳,等. 三七总皂苷对归巢到脑梗死边缘区 CD105⁺ 骨髓间充质干细胞增殖分化实验研究[J]. 北京中医药大学学报,2014 ,37(11):777-785.
- [35]CALKOEN FG, VERVAT C, VAN PEL M, et al. Despite differential gene expression profiles pediatric MDS derived mesenchymal stromal cells display functionality in vitro[J]. Stem Cell Res, 2015 ,14(2):198-210.

Innovation and Reconstruction of Theory of Promoting Blood Circulation for Removing Blood Stasis

ZHANG Jinsheng¹, ZHANG Baoxia², ZHANG Yangyang¹

(1. Third Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, 450000; 2. First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Based on the understanding of Chinese medicine physicians in past dynasties on the theory of promoting blood circulation for removing blood stasis and the theoretical analysis of modern research findings of the method, the authors construct and perfect the “eliminating blood stasis” and “producing new” theory of promoting blood circulation for removing blood stasis. They put forward the hypothesis in theory of “kidney attribute” of promoting blood circulation for removing blood stasis. They hold that the aspect of “eliminating blood stasis” of promoting blood circulation for removing blood stasis includes “promoting blood circulation, activating blood, eliminating blood stasis and dredging collaterals”, and that the aspect of “producing new” includes “producing new blood, producing new tissues, producing new collaterals, resolving old and producing new”. “Kidney attribute” of promoting blood circulation for removing blood stasis treating method possesses the characteristics of “essence of bone marrow” and “essence of Zang-fu viscera” which can repair and reconstruct Zang-fu viscera’s function. “Kidney attribute” is the key link of intercommunication of “eliminating blood stasis” aspect and “producing new” aspect of promoting blood circulation for removing blood stasis treating method. The proposition of this theory might explain the micro mechanism and material base of “dispersing the Qi and blood to make them orderly” (“eliminating blood stasis” aspect) and “restoring the genuine Qi, resolving old and producing new” (“producing new” aspect) of promoting blood circulation for removing blood stasis method.

Keywords promoting blood circulation for removing blood stasis; eliminating blood stasis, producing new; kidney essence; stem cell

(收稿日期: 2016-01-08; 修回日期: 2016-02-04)

[编辑: 黄健]