

冠心病痰瘀互结证的研究进展探析*

洪 静, 陈 聪, 许朝霞, 郭 睿, 王忆勤**

(上海中医药大学基础医学院 上海 201203)

摘 要:冠心病严重威胁人类健康,属于临床常见病、多发病。中医学认为冠心病的重要病理因素是痰浊、血瘀,经过临床研究表明,痰瘀互结作为引发冠心病的重要机制,值得我们进一步深入探讨。本文通过检索近十年相关文献,从动物模型、客观化、临床研究等方面,浅析冠心病痰瘀互结证的研究进展,以期冠心病中医临床诊疗提供辨证施治依据。

关键词:冠心病 痰瘀互结证 研究进展 概述

doi:10.11842/wst.2019.01.019

中图分类号:R259

文献标识码:A

随着生活水平的不断提高,冠心病(Coronary Heart Disease, CHD)发病率在逐年上升,严重影响人类生活质量。现代医学认为冠状动脉发生粥样硬化性病变而引起血管腔狭窄或阻塞,造成心肌缺血、缺氧或坏死,从而导致冠心病,属中医学“胸痹”、“心痛”、“真心痛”等范畴。有研究者^[1,2]发现动脉粥样硬化、血脂升高归结为中医学致病因素中“痰”的表现,心肌缺血、血流变学改变则为“瘀”的表现。从病机而言,痰瘀互结,痹阻胸阳,阻滞心脉,引发冠心病。作为冠心病的重要病机,痰瘀互结贯穿发病过程始终,在中医临床诊疗中具有重要意义。因此,笔者查阅近十年相关文献,浅析冠心病痰瘀互结证的研究进展,为冠心病中医临床诊疗提供更多的理论依据和思路方法。

1 冠心病痰瘀互结证动物模型研究

1.1 冠心病痰瘀互结证动物模型的建立机制和方法

随着现代医学的不断发展和进步,在中医学整体观念、辨证论治思想指导下,中医证候动物模型研究是在动物上模拟人类疾病的某些特征,复制出与人体疾

病症状、病理改变相同,或相似的动物模型运用于研究中,探索人体疾病发生、发展规律和评价药物疗效等。高杉等^[3]探讨冠心病痰瘀互结证动物模型的建立及机制,提出目前建立该模型常用方法主要有两类:病证结合与中西医结合模型;转基因动物模型。另有学者等^[4]研究痰瘀互结型冠心病动物模型建立方法,阐释短时间疾病动物模型的建立,与人类长时间累积所形成的疾病中医证候仍存在着较大差别,提示研究者在动物模型研究中,要深入挖掘冠心病痰瘀互结证的病因、病机以及临床表现等,才能建立接近中医病症结合的动物模型运用于研究。

1.2 冠心病痰瘀互结证动物模型的应用和评价

在动物模型研究机制和建立方法基础上,有专家^[5,6]进行冠心病痰瘀互结证小鼠模型的初步探索,通过实验研究发现ApoE基因敲除小鼠通过高脂饲料喂养结合异丙肾上腺素诱导,可以建立冠心病痰瘀互结证小鼠模型,该模型具有较好稳定性,可操作性以及可重复性的特点。此外,通过微透析技术进行痰瘀互结证冠心病大鼠的证治药动力学研究探索,研究表明该模式可为类似证治药动力学研究提供参考价值。杨凯伦等^[7]通过系统检索,搜集冠心病痰瘀互结证动物模型相关文

收稿日期:2018-07-13

修回日期:2018-08-13

* 国家自然科学基金面上基金项目(81673880):基于中医四诊大数据的冠心病风险评估与预测模型研究,负责人:王忆勤;上海市卫生和计划生育委员会上海市中医药科技创新项目(ZYKC201701017):冠心病风险预测及中医健康管理系统的研制,负责人:许朝霞;上海市科学技术委员会上海市重点实验室(13DZ2261000):上海市健康辨识与评估重点实验室建设经费,负责人:王忆勤。

** 通讯作者:王忆勤,博士生导师,教授,主要研究方向:中医诊断客观化标准化研究。

献,探讨模型成功建立与否的客观、特异性评价标准,对于制定科学的模型评价标准提供思路和方法。基于动物模型,研究者可以进行药效评价的研究,为冠心病痰瘀互结证的中医药防治研究提供理论基础和数据支持。陈中^[8]通过建立高脂血症大鼠心肌缺血再灌注损伤模型,基于miR-223/PPRs途径,探索活血化瘀方对冠心病痰瘀互结证大鼠炎症保护机制研究,发现该方对于心脏、炎症有保护作用。此外,李茂微^[9]发现丹萎片对冠心病痰瘀互结证大鼠的心肌具有保护作用,其机制可能与降低大鼠血液黏度,改善血脂代谢紊乱,抑制心肌细胞凋亡存在一定关联性。

2 冠心病痰瘀互结证客观化研究

痰瘀互结是冠心病的主要病机,因此,冠心病痰瘀互结证的分子生物学特征、临床生化指标、量表、脉诊、诊断标准相关客观化研究,为揭示冠心病发病机制、发生发展,加强中医药防治冠心病具有较重要的临床指导意义。

2.1 冠心病痰瘀互结证的分子生物学特征研究

王生万^[10]探究冠心病痰瘀互结形成的可能相关分子生物学机制,初步认定复合性斑块为痰瘀互结之“结”的病理实体,其形成可能由于局部微环境形成的多分子网络失衡。许伟明^[11]基于有效中药,研究结果初步提示炎症反应可能在冠心病痰瘀互结证发生、发展过程中起到了重要作用,这可能是冠心病痰瘀互结证重要网络生物学基础之一。刘燕君等^[12]分析冠心病痰瘀互结分子生物学机理研究现状,提出通过复杂网络学的方法,开展全面、系统和深入的研究,可能成为全面了解冠心病痰瘀互结证基础生物学的一种新途径,值得研究者深入探讨和挖掘。

随着分子生物学技术的不断革新,有学者借助于基因组学、蛋白质组学、鞘脂组学进行了冠心病痰瘀互结证的相关性研究,体现分子生物学和中医临床证候研究的统一性。

在基因组学方面,莫鸿辉^[13]研究黏附分子-1血清水平及基因多态性与冠心病痰瘀证候关系,通过研究发现ICAM-1可能是冠心病独立预测因子之一,其血清水平升高与+,-痰瘀互结证有着紧密联系;而且,ICAM-1K469E基因多态性与广东地区汉族人冠心病危险性有关联,其中,E等位基因可能是冠心病的一个遗传危险因素。

在蛋白质组学方面,有一些学者通过冠心病痰瘀

互结证动物模型的血清蛋白质组学研究,加强研究冠心病的本质,为中医临床准确辨证和精准治疗提供一定的科学依据。刘建勋等^[14]通过中国小型猪,初步发现血清蛋白表达谱有所改变,发现的差异蛋白可能与冠心病痰瘀互结证形成、发生和发展有一定相关性,但仍有待进一步验证。苗兰^[15]经过比较正常健康小型猪与冠心病血瘀证模型的相关血清蛋白质组学,提出冠心病痰瘀互结证血清、冠状动脉和心肌组织的蛋白表达谱均有显著性差异,差异表达蛋白质可能参与了炎症反应、脂质代谢、血管重构等病理过程。

作为组学领域中的研究前沿和热点,在鞘脂组学方面,朱黎霞等^[16]阐明鞘脂可能是构成痰瘀互结证的生物学物质基础之一,而鞘脂代谢特征可能是有别于其他证型的内在基础。与此同时,鞘脂组学可能成为冠心病痰瘀互结证本质研究的有效突破口,为挖掘其本质提供借鉴意义。

2.2 冠心病痰瘀互结证的临床生化指标研究

有诸多学者对于冠心病痰瘀互结证的临床生化指标进行相关研究,探讨冠心病痰瘀互结证与多种因素、多个客观指标的相关性,以及痰瘀互结型冠心病合并颈动脉粥样硬化(CAS)、冠心病(稳定型心绞痛)等疾病的客观实质,为临床研究和决策提供线索和客观依据。

杨海霞^[17]分析冠心病痰瘀证多种相关危险因素,体重指数、高血压及血脂异常关系密切,而且症候计分较高,冠脉病变以多支病变为主,冠脉病变程度较重;血脂四项中,TC、LDL水平的升高;炎症因子中,CRP、TNF- α 、IL-6、SCD40L、ICAM-1水平与冠心病痰瘀证发病关系密切。靳宏光等^[18]基于临床数据,探讨冠心病痰瘀证与多个客观指标的相关性,发现TC、TG、LDL-C、FINS、hs-CRP、MMP-9水平与冠心病痰瘀证有紧密联系,为冠心病痰瘀辨证分型,进行进一步临床研究提供客观依据。

关于痰瘀互结型冠心病合并颈动脉粥样硬化(CAS),陶丽宇等^[19]基于血管功能及结构检测探讨病变特征,研究结果显示血管功能及结构,较非痰瘀互结型更差,以下指标:颈动脉内中膜厚度(IMT)、脉搏波传导速度(PWV)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)可作为痰瘀互结型中医临床辨证参考依据。

对于痰瘀互结型冠心病(稳定型心绞痛),亦有研究者进行相关研究。杨茗茜^[20]运用理化检查指标进行

现代研究,提出颈动脉彩超、心电图、心脏彩超、射血分数与冠心病心绞痛存在相关性,而且,空腹血糖与痰瘀互结型冠心病患者关系更为密切。孔德昭^[21]进行冠心病稳定型心绞痛痰瘀互结证与血脂等指标相关性比较研究,得出以下结论:高密度脂蛋白、尿酸与其关系密切。与此同时,本研究建立2个将西医临床检测指标、中医量表相结合的判别模型,其中痰瘀互结-非痰瘀互结非气虚血瘀组的判别式均有较高的准确度、敏感度和特异度,可以用于诊断冠心病稳定型心绞痛中医证候。

2.3 冠心病痰瘀互结证的量表相关性研究

关于量表条目筛选方法学,杜蕊等^[22]研究冠心病稳定型心绞痛痰瘀互结证自评量表,并取得了一些研究进展。综合运用德尔菲专家问卷咨询法、临床调查法、深度访谈法等,在量表条目筛选时,充分考虑专家、临床医师、患者意愿,且结合定性与定量,有助于提高所建立量表条目实用性、科学性、敏感性和代表性。

近年来,有研究者对于冠心病稳定型心绞痛痰瘀互结证进行了相关疗效评价证候计分表、辨证量表和自评量表的研制与初步考评。王鸿琳^[23]探索编制适用于中医临床医生对疗效评价的证候计分表,经过初步考评,该表具有合格的信度、效度,可作为中医临床医生疗效评价时一种测量手段。另有学者^[24,25]初步研制辨证量表、自评量表,结果显示量表均具有较好的可行性、信度、效度以及反应度,并初步临床验证量表均有着较高的诊断准确性,为中医临床医生辨证、患者自评和疗效评价提供一种操作简便的化工具。

2.4 冠心病痰瘀互结证的脉诊相关性研究

痰浊和瘀血是冠心病发病过程中重要继发性致病因素,影响脉管通利、气血盈亏情况,造成脉象“位、数、形、势”等变化。江丽杰等^[26]解析冠心病痰瘀互结证脉象既往研究和专家共识,归纳基本脉象为以下几种:弦脉、滑脉、涩脉,兼脉是以弦滑脉、弦涩脉居多。关于冠心病痰瘀互结证基本脉象的研究,为中医临床诊断、治疗以及判断预后具有重要的辨识意义。

2.5 冠心病痰瘀互结证的诊断标准相关性研究

胡镜清等^[27]在前期文献整理分析及专家咨询前提下,进行冠心病痰湿证宏观指标筛选,通过层次分析法进行权重比较,并由核心工作组多轮专家讨论,最终制定诊断标准。在陈可冀院士团队制定的冠心病血瘀证辨证标准基础上,探讨建立冠心病痰瘀互结证宏观诊

断标准,并取得了一些研究进展。袁东超等^[28]探讨心脑血管合病痰瘀互结证的诊断。通过筛选338项症状,共有12项进入logistic回归,按OR值排序,由此建立logistic判别函数Y,当 $Y \geq 0$ 时,即可诊断为痰瘀互结证。经过检验,此函数具有较好的判别准确性及真实性,所涵盖的症状信息与临床有较高的吻合度,为诊断临床心脑血管合病痰瘀互结证提供参考依据。

3 冠心病痰瘀互结证临床治疗研究

冠心病是严重影响人类健康的常见病,近年来,专家学者在冠心病痰瘀互结证临床治疗方面积累了一些用药经验和规律,值得中医临床应用和推广。

冠心病具有本虚标实的病机特点,治疗原则以标本兼顾,寓补于通,痰瘀并治为主。因此,痰瘀同治法成为治疗冠心病痰瘀互结证的有效方法^[29],临床研究表明该法在冠心病心绞痛中的临床应用日趋广泛。宋婷婷等^[30]总结导师临证经验,通过临床实践证明痰瘀互结是冠心病的主要病因病机,遵循痰瘀同治原则,运用祛痰化瘀方法,在治疗中取得良好的疗效。

苏雪芬等^[31]通过文献研究冠心病痰瘀互结证临床用药规律,提出痰瘀同治是辨证论治大法之一。在治疗中,常用中药使用频次由高到低排列依次为:法半夏、丹参、瓜蒌、川芎、薤白、甘草、茯苓、红花、陈皮、赤芍和当归;使用频次较多的药物类别依次为:活血化瘀药、化痰药、理气药、补虚药。另有研究者吴媛等^[32]为更好地指导中医临床治疗,进行中医药治疗冠心病心绞痛痰瘀互结证用药规律研究,得出了如上类似结论,具体如下:单味中药用药频次最多的为半夏,其次为瓜蒌、薤白、川芎、茯苓、三七、陈皮;用药味数较多的分别是活血药、补虚药、理气药和化痰药。

4 总结及展望

综上所述,冠心病的发病与痰瘀密切相关,痰瘀互结为冠心病的常见中医证候,是冠心病发病的重要致病因素。因此,研究和探讨冠心病痰瘀互结证研究进展,具有重要的临床意义。本文从冠心病痰瘀互结证动物模型的建立机制和方法、应用和评价;分子生物学特征、临床生化指标、量表、脉诊、诊断标准相关客观化研究;临床治疗研究等方面,概述近10年研究成果,为中医临床诊治提供客观化依据和指标。相信痰瘀同治冠心病有着广阔的应用前景,成为提高临床疗效的新途径。

参考文献

- 鹿小燕, 曹洪欣. 冠心病从“痰瘀相关”论治探讨. 中医杂志, 2010, 51(2): 101-103.
- 袁蓉, 王阶, 郭丽丽. 冠心病痰瘀互结证的近代研究及中医治疗进展. 中国中药杂志, 2016, 41(1): 35-37.
- 高杉, 张敏, 李琳, 等. 冠心病痰瘀互结证动物模型的建立及机制探讨. 天津中医药, 2013, 30(12): 729-731.
- 马聪玲, 王永刚, 郑刚. 痰瘀互结型冠心病动物模型建立方法研究概况. 实用中医内科杂志, 2015, 29(11): 179-181.
- 高杉, 殷佳, 宋彦奇, 等. 冠心病痰瘀互结证小鼠模型的初步实验研究. 天津中医药, 2017, 34(2): 117-119.
- 朱黎霞, 梁东辉. 微透析技术进行痰瘀互结型冠心病大鼠的证治药动力学研究探索. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(16): 119-123.
- 杨凯伦, 周好波, 潘晔, 等. 基于文献探讨冠心病痰瘀互结证动物模型的评价标准. 北京中医药大学学报, 2016, 39(6): 476-479+488.
- 陈中. 基于 miR-223/PPRs 途径的活血化痰方对冠心病痰瘀互结证大鼠炎症保护机制研究. 北京: 北京中医药大学博士研究生学位论文, 2016.
- 李茂微. 丹菱片对大鼠冠心病痰瘀互结证的保护作用及其机制研究. 长春: 吉林大学硕士研究生学位论文, 2015.
- 王生万, 胡镜清, 江丽杰, 等. 痰瘀互结形成的可能相关分子生物学机制探究. 世界科学技术-中医药现代化, 2016, 18(5): 805-812.
- 许伟明. 基于有效中药的冠心病痰瘀互结证网络生物学基础探究. 北京: 中国中医科学院硕士研究生学位论文, 2015.
- 刘燕君, 胡镜清, 江丽杰. 冠心病痰瘀互结分子生物学机理研究现状. 世界科学技术-中医药现代化, 2016, 18(5): 791-799.
- 莫鸿辉. 黏附分子-1 血清水平及基因多态性与冠心病痰瘀证候关系研究. 第 17 届世界灾难及急救医学学术会议暨第 14 次全国急诊医学学术年会, 2011: 1.
- 刘建勋, 苗兰, 李欣志, 等. 中国小型猪痰瘀互结证冠心病模型的血清蛋白质组学研究. 中药药理与临床, 2010, 26(1): 73-76.
- 苗兰. 血瘀证模型的相关蛋白质组学研究. 北京: 中国中医科学院硕士研究生学位论文, 2008.
- 朱黎霞, 张英丰. 基于鞘脂组学的冠心病痰瘀互结证本质研究思路探讨. 中华中医药杂志, 2018, 33(7): 2959-2963.
- 杨海霞. 冠心病痰瘀证的多因素分析. 广州: 广州中医药大学硕士研究生学位论文, 2009.
- 靳宏光, 齐锋, 王义强, 等. 冠心病痰瘀证客观指标的临床研究. 世界科学技术-中医药现代化, 2013, 15(5): 1032-1036.
- 陶丽宇, 杜文婷. 基于血管功能及结构检测探讨痰瘀互结型冠心病合并 CAS 的病变特征. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(20): 2337-2340.
- 杨茗茜. 冠心病心绞痛及其中医证型的现代研究. 中国中西医结合学会循证医学专业委员会第七届中医/中西医结合循证医学方法研讨会, 2013: 1.
- 孔德昭. 冠心病心绞痛痰瘀互结证与血脂等指标相关性比较研究. 沈阳: 辽宁中医药大学硕士研究生学位论文, 2013.
- 杜蕊, 张哲, 陈民, 等. 冠心病稳定型心绞痛·痰瘀互结证自评量表条目筛选方法学研究. 中华中医药学刊, 2011, 29(6): 1265-1270.
- 王鸿琳. 冠心病稳定型心绞痛(痰瘀互结证)疗效评价证候计分表的研制与初步考评. 沈阳: 辽宁中医药大学硕士研究生学位论文, 2012.
- 吕美君. 冠心病稳定型心绞痛(痰瘀互结证)辨证量表的研制与考评. 沈阳: 辽宁中医药大学硕士研究生学位论文, 2014.
- 刘丽星. 冠心病稳定型心绞痛(痰瘀互结证)自评量表研制与考评. 沈阳: 辽宁中医药大学硕士研究生学位论文, 2011.
- 江丽杰, 胡镜清, 李瑞杰, 等. 冠心病痰瘀互结证基本脉象及其影响因素. 环球中医药, 2015, 8(6): 641-645.
- 胡镜清, 王传池, 段飞, 等. 冠心病痰瘀互结证宏观诊断标准研究. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(10): 1164-1168.
- 袁东超, 李艳娟, 张哲, 等. 基于 logistic 分析的心脑血管病痰瘀互结证诊断探索. 中国卫生统计, 2014, 31(2): 312-314.
- 阮威君. 冠心病痰瘀证的研究进展. 内蒙古中医药, 2016, 35(1): 151-152.
- 宋婷婷, 王春林, 焦晓民. 冠心病痰瘀同治理论探讨. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(8): 1042-1043.
- 苏雪芬, 李先涛, 谢蓉, 等. 冠心病痰瘀互结证临床用药规律的文献研究. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(14): 191-198.
- 吴媛, 刘鹤群, 李洁芳. 中医药治疗冠心病心绞痛痰瘀互结证用药规律研究. 湖南中医杂志, 2017, 33(4): 130-132.

Analysis of Study Progress of Coronary Heart Disease with Phlegm and Blood Stasis Syndrome

Hong Jing, Chen Cong, Xu Zhaoxia, Guo Rui, Wang Yiqin

(Basic Medical College, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

Abstract: Coronary heart disease (CHD) seriously threatens human health and is a common and frequent clinical disease. TCM considers the phlegm and blood stasis as important pathological factors of CHD. According to the clinical

study, phlegm and blood stasis are important mechanisms to induce CHD, which is worthy of further study. By searching the relevant literature of the last decade, this article briefly analyze the research progress of CHD with phlegm and blood stasis syndrome on animal model, objectification, treatment research, etc, in order to provide the basis for the future diagnosis and treatment of TCM.

Keywords: Coronary heart disease, phlegm and blood stasis syndrome, research progress, overview

(责任编辑:周哲琦,责任译审:王 昭)