

阮士怡教授“益肾健脾、涤痰散结”法 防治动脉粥样硬化理论探讨

周欢¹, 张军平²

(1. 天津中医药大学 天津 300193; 2. 天津中医药大学第一附属医院 天津 300193)

摘 要:阮士怡教授从医70余载,衷中参西,各取所长,形成了独特的冠心病诊疗经验。阮老秉承《黄帝内经》“上工治未病”思想,倡导“正气存内,邪不可干”“治病必求于本”理念,创造性提出“益肾健脾、涤痰散结”法防治动脉粥样硬化性疾病(AS)。其立足该法所研制的补肾抗衰片在稳定斑块、改善心肌缺血症状方面有显著疗效。从内皮保护和斑块逆转角度入手,以现代医学理念为支撑,深入探讨“益肾健脾、涤痰散结”法的理论内涵和起效机制。

关键词:阮士怡; 益肾健脾; 涤痰散结; 动脉粥样硬化

中图分类号:R541.4

文献标志码:A

文章编号:1673-7717(2016)10-2400-03

Theoretical Exploration of Replenishing Kidney and Strengthening Spleen and Eliminating Phlegm and Dissipating Accumulation Method in Prevention and Treatment of Atherosclerosis by RUAN Shiyi

ZHOU Huan¹, ZHANG Junpin²

(1. Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China;

2. First Teaching Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China)

Abstract: Professor RUAN Shiyi has engaged in medicine for nearly 70 years. On the basis of integrating Chinese and Western medicine and complementing each other's advantages, he has formed his unique experience of coronary heart disease diagnosis and treatment. On the premise of deeply studying Inner Canon of Yellow Emperor, Professor RUAN highly advocates the TCM concept such as preventive treatment of disease, keeping healthy Qi in inner body, avoiding the attack of evil Qi, treating disease from the root and ultimately puts forward replenishing kidney and strengthening spleen and eliminating phlegm and dissipating accumulation method to treat atherosclerotic disease. Bushen Kangshuai Tablets basing on this method shows significant efficacy in stabilizing plaque and improving the condition of myocardial ischemia. This article would deeply explore the theoretical connotation of replenishing kidney and strengthening spleen and eliminating phlegm and dissipating accumulation method from endothelial protection and plaque regression.

Key words: RUAN Shiyi; replenishing kidney and strengthening spleen and eliminating phlegm and dissipating accumulation method; atherosclerosis

国医大师阮士怡教授从事医、教、研工作70余载,学贯中西,在深入研习《黄帝内经》的基础上,极力推崇“正气存内,邪不可干”、“治病必求于本”等“正气”观念,提出以“益肾健脾、涤痰散结”法作为防治动脉粥样硬化性疾病(AS)的根本大法。今笔者欲从内皮保护和斑块逆转角度入手,以现代医学理念为支撑,深入探讨“益肾健脾、涤痰散结”法的理论内涵和起效机制。

收稿日期:2016-05-13

基金项目:国家中医药管理局项目(国医大师阮士怡名医传承工作室)(20150815)

作者简介:周欢(1985-),女,博士研究生,研究方向:中医药防治动脉粥样硬化。

通讯作者:张军平(1965-),男,教授、主任医师,博士研究生导师,研究方向:中医药防治动脉粥样硬化。

1 益肾健脾,固护内皮筑藩篱,“防”重于“治”

1.1 动脉粥样硬化是一种与增龄、衰老相关的退行性病变,最新的一项纳入10 885位观察者的长达11年随访的前瞻性研究,证实在排除年龄自然增长的情况之外,过早出现斑秃、白发、面部皱纹、耳垂折痕等衰老标志,其10年缺血性心脏病绝对风险显著升高,且随表观衰老标志的增加呈递增趋势^[1]。而关于增龄导致动脉粥样硬化风险增加的问题早已受到关注,2003年由国际AS学会发布的《预防AS性心血管疾病临床指南》已明确将年龄列为AS的“主要独立危险因素”,并指出“AS斑块的负荷随着年龄的增长呈进行性加重”^[2]。但其实,更确切的说,需要我们付诸努力的是如何延缓衰老,因为年龄的增长无法逆转,衰老才是一切老年病的根源,增龄也是因为导致了衰老才被我们作为危险因素对待。陈可冀院士倡导要“老得好”、“健康/成功老年化”,“老得快”、“老而衰”才是病变的土壤^[3-4]。归根

结底,AS的发生起始于血管内皮细胞衰老所伴随而来的功能障碍。内皮衰老分子层面的证据已在体内被揭示,Mi-namino^[5]等研究发现人体内冠状动脉粥样斑块表面衰老相关的 β -半乳糖苷酶染色呈强阳性,经免疫组化鉴定为内皮细胞,而在病变轻微的乳内动脉却没有此现象,提示内皮衰老参与了AS的发生。衰老是一个连续非匀速的递进性过程,在生命的早期阶段即已开始,大体表现为易受损和难恢复的状态。增龄、高血压、糖尿病、血脂紊乱等均可加速内皮复制性衰老过程,表现为端粒进行性缩短、保护性自噬减弱、ROS聚集、炎症激活、NO信号系统受损等^[6-7]。同时,内皮前体细胞(EPC)因伤、老耗竭导致内皮修复和血管再生能力低下^[8];衰老信号通过 exosome、microRNA 等媒介又可在邻近细胞间通讯传递,反馈性放大衰老的进程^[9]。所谓“正气存内,邪不可干;邪之所凑,其气必虚”,内皮薄弱,即使正常的血液成分也可能成为粥样病变的促发因素。

1.2 内皮功能障碍触发动脉粥样硬化的“生”和“变”以NO生物利用度降低为主要标志的内皮功能障碍是动脉粥样硬化发生的使动环节,也是斑块进展和不良心血管事件的关键促发因素。内皮损伤常常在血管壁发生影像可见的大体形态学改变之前已长期存在,通过光学相干断层扫描(OCT)证实,伴有内皮功能障碍的冠脉节段,在疾病发生早期即已出现内膜巨噬细胞浸润和滋养血管增殖等微观结构的改变^[10]。并且在以后的进展过程中,伴功能障碍的冠脉节段,斑块内坏死核心及钙化区域的面积明显高于内皮功能正常部位的斑块^[11],具有典型易损斑块的组分特征。内皮损伤是脂质浸润、炎症激活、血小板活化等所有病理过程的前导。目前广泛开展的冠脉介入术,虽能有效的开通罪犯血管,增加缺血区心肌氧供,但并没有改善患者的体质状态和病机本质,无法阻断新发斑块的形成,并可能因再内皮化延迟出现支架内血栓等额外的心血管风险,且手术相关的微循环障碍可持续12个月之久,表现为微血管内皮受损,血流速度储备下降^[12],心肌持续灌注不良,最终导致严重的心室重构。由此可见,内皮功能障碍是一种早发性、系统性改变,影响动脉粥样硬化疾病全程,既是病变产生的先导,也是催生不良质变的引线。一项纳入618例无明确心脏病史为观察对象的前瞻性研究^[13],随访(4.6±1.8)年,伴与不伴肱动脉流体依赖性血管舒张功能(FMD)障碍者,未来心血管疾病发生率分别为15.2%和1.2%($P=0.0001$),进一步明确了内皮保护在预防缺血性心脏病中的关键作用。对于急性冠脉综合征患者,尽早行PCI术无疑是确保再灌注疗效的明智之举,然术后持续存在慢性内皮功能障碍者与远期死亡率增加显著相关^[14]。所以,冠心病进程中的任何阶段,固护内皮的任务均不可忽视。

1.3 益肾健脾固内皮,不厌“早”和“长”近期公布的医疗健康大数据显示我国正跑步进入老龄化,与发达国家相比,“未富先老”是我们的典型特征。身处经济快速发展的社会大环境,日益增加的工作生活压力促成了熬夜、吸烟、少动等不良习惯的形成,使得许多中青年“未老先衰”,而血管作为人体衰老的一面镜子,在目前的医疗中并没有引起足够重视。近几十年来,关于AS发病机制的研究多基于斑块本身,如脂质浸润、免疫炎症,虽取得了长足进展,但也不断受到临床实践的冲击和挑战,诸如强化他汀治疗后仍广泛存在的残余风险以及相当部分的与高胆固醇血症

不相符的无事件发生患者;甾体/非甾体抗炎药、炎症因子特异性拮抗剂在减少不良心血管事件发生方面未能获得满意结果等^[15]。人们开始关注影响斑块形成和心肌灌注的微环境——血管稳态,这种观念的转变与中医“治病求本”不谋而合。内皮细胞如血管之藩篱,其功能正常是血管稳态的基础,藩篱坚固则脂无所入,病无所生。所以固护内皮,保持其生命效率是防治AS性疾病的根本策略。自古脾肾虚弱论是人体衰老的本质,《景岳全书·脾胃》云“人之始生,本乎精血之源,人之既生,由乎水谷之养,非精血无以立形体之基,非水谷无以成形体之壮”。肾藏精,脾生血,二者是人体生命效率的主宰,血管衰老作为整体衰老的一部分,自然该从培补脾肾入手。而且鉴于内皮损伤/衰老的早发性、贯穿性,益肾健脾法应早使用、长维持,才能防患未然,时时固护,时时修复。幸效毅等^[16]根据物质基础和功能活动相似比类,提出“肾脾一脉与血管内皮祖细胞——血管内皮细胞”轴,强调肾脾之精与血、脉、多能干细胞等组织和细胞层面的密切联系。团队前期基础研究证实“益肾健脾、涤痰散结”之补肾抗衰片能通过Rho/ROCK途径改变内皮物理架构减小其通透性;抑制内质网应激相关的内皮细胞凋亡(尚未发表)及抗氧化应激等机制维护内皮稳态^[17],部分验证了益肾健脾在内皮保护中的作用。在今后的研究中,关于益肾健脾法延缓内皮衰老(对端粒酶活性影响)、调节内皮祖细胞数量及修复活性等机制需进一步深入探讨。

2 涤痰散结,消除积聚利脉道,“防治”并重

2.1 痰浊积聚是动脉粥样硬化的主要病理变化平素嗜食肥甘,困阻脾胃或脾肾渐衰,无以运化水谷津液,致水湿不化,聚而为痰,壅阻脉络,日久碍血酿毒,成积成痼。古有“痰挟瘀血,遂成窠囊”之说,痰浊随气升降,是有形积聚形成的基础,与现代医学脂质浸润学说一致,不利脂质成分(LDL-C)通过薄弱受损的内皮沉积于内膜下,被氧化修饰,继而启动后续的炎细胞募集,巨噬细胞增殖泡沫化、脂质坏死、纤维降解等促发斑块破裂的病理过程,也是由痰致瘀生毒的具体体现。痰浊既是病变形成早期的重要病机,也是导致斑块易损的关键环节。在增龄衰老的过程中,脾肾输布水液功能渐退,痰浊内聚是一种普遍现象,起初可能仅表现为系统性代谢失衡或局部可逆性脂质条纹的形成,日久则因局部免疫炎症、氧化应激反应演变为包含平滑肌增殖、巨噬细胞浸润、胶原重构等在内的有形复合性病变。资料表明^[18-19],血浆及斑块内高氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)水平是斑块不稳定的强力预测因子,其直接促凋亡作用及细胞膜表面清道夫受体(LOX-1)介导的自噬减弱和炎症级联放大可能是主要机制。

2.2 涤痰散结,以利脉道,稳斑块,痰浊内生,从生理层面上来说,是人体衰老过程中脾肾亏虚的自然产物,张景岳云“脾主湿,湿动则为痰,肾主水,水泛亦为痰……所以凡是痰证,非此则彼,必与二脏有涉。”^[20]培补脾肾,涤痰散结可有效减少痰浊的产生在血管壁的聚集,改善机体代谢状态,具有预防意义;而病理层面上,沉积于内膜下的痰浊瘀结,尤其是形成管腔的阻塞性病损时,往往因过氧化微环境继续发展为溃烂、破裂斑块,造成急性血栓事件。虽然目前消退斑块不是笔者治疗的目的,但是对于富含脂质的不稳定性软斑块,通过降脂、中药涤痰软坚散结等仍有望缩小斑

块面积,促进斑块塌陷。邓志刚等^[21]用软坚散结方(鳖甲、三棱、莪术、枳实、制胆星、石斛)干预颈动脉粥样硬化患者6个月后,颈动脉内中膜厚度及斑块大小均有消退趋势,结果不逊于西药辛伐他汀组。大脂质池是所有斑块组分中最具促栓活性的标志性物质^[22],笔者所熟知的强化他汀治疗或者外源性补充HDL、apoA-I均可通过促进脂质外排^[23],减轻斑块内脂质负荷以减少不良心血管事件的发生。而脂核缩小造成的总斑块面积的消退并不足以解释获益的全部,伴随着斑块内脂质成分的外流,SREBP/CCR7通路介导的巨噬细胞迁出能通过减轻其增殖活化所带来的炎症放大、基质降解和平滑肌凋亡等易损因素,从组分改变上促进斑块稳定^[24]。因此,推断涤痰散结法在消脂的基础上,还可能通过抗炎、增加纤维帽厚度等多环节起效,达到消退和稳定斑块的作用,目前还在进一步验证中。团队近期研究证实补肾抗衰老片能够上调动脉粥样硬化兔模型肝脏三磷酸腺苷结合盒转运体A1(ABCA1)表达,促进胆固醇逆转运(尚未发表),而关于其抑制斑块内NF- κ B不当激活,抗炎以稳定斑块的相关机制早已明确^[25]。

3 展望

“益肾健脾,涤痰散结”法是由国医大师阮士怡教授秉承《黄帝内经》“正气存内,邪不可干”、“治病必求于本”等理念创造性提出的用于心系疾病治疗的根本大法,蕴含着“未病先防”、“寓防于治”、“防治结合”的战略思想。团队前期大量的实验研究已证实补肾抗衰老片通过抗氧化、抗硝基化、抗炎等外因机制发挥稳定斑块的作用,近期又进一步从抑制内皮细胞凋亡、改善内皮物理架构减小其通透性等角度阐释了其针对内因的部分起效机制(尚未发表)。但补肾抗衰老片作为临床上一个行之有效的中药大复方,笔者目前的研究只是迈开了很小的一步,单在维护内皮稳态方面,关于其对内皮细胞诸多受体(如雌激素受体)、生长因子(VEGF、SDF-1等)、可溶性微粒(MPs)的相关调控及对骨髓内皮前体细胞的动员、迁移和修复能力的影响还有待于更深入探讨,在今后的研究中,期望从干预易损斑块扩展到对“易损心肌”、“易损血液”甚至“易损内膜”的机制探索中,以系统揭示“益肾健脾,涤痰散结”法在心系疾病一、二级预防中的作用和机制。

参考文献

- [1] Christoffersen M, Frikké - Schmidt R, Schnohr P, et al. Visible age-related signs and risk of ischemic heart disease in the general population: a prospective cohort study [J]. *Circulation*, 2014, 129(9): 990-998.
- [2] 李悦梅,译. 国际动脉粥样硬化学会《预防动脉粥样硬化性心血管疾病临床指南》(摘要) [S]. *中国动脉硬化杂志*, 2003, 11(5): 484-492.
- [3] 陈可冀. 我国老年学研究中的若干重大问题和对策思考 [C]. 北京: 香山科学会议第193次学术会议材料摘编, 2002: 6.
- [4] 张雨林, 胡国义, 金承烈. 抗衰老: 并不这么容易——衰老和抗衰老的几个基本知识点的刍议 [J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(2): 573-575.
- [5] Tohru Minamino, Hideaki Miyauchi, Toshihiko Yoshida, et al. Endothelial Cell Senescence in Human Atherosclerosis: Role of Telomere in Endothelial Dysfunction [J]. *Circulation*, 2002, 105(13): 1541-1544.
- [6] M. E Assar, J. Angulo, S. Vallejo, et al. Mechanisms involved in the aging-induced vascular dysfunction [J]. *Front Physiol*, 2012, 3: 132.
- [7] Warboys C M, Luca A, Amini N, et al. Disturbed flow promotes endothelial senescence via a p53-dependent pathway [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(5): 985-995.
- [8] D. R. Seals, K. L. Jablonski, A. J. Donato. Aging and vascular endothelial function in humans [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2011, 120(9): 357-375.
- [9] 姜平, 黎健. 血管衰老及其机制 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2014, 41(3): 295-304.
- [10] Choi B J, Matsuo Y, Aoki T, et al. Coronary endothelial dysfunction is associated with inflammation and vasa vasorum proliferation in patients with early atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(11): 2473-2477.
- [11] Lavi S, Bae J H, Rihal C S, et al. Segmental coronary endothelial dysfunction in patients with minimal atherosclerosis is associated with necrotic core plaques [J]. *Heart*, 2009, 95(18): 1525-1530.
- [12] Seong - Hoon Lim, Andreas J. Flammer, Myeong Ho Yoon, et al. The Long-Term Effect of Coronary Stenting on Epicardial and Microvascular Endothelial Function [J]. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 2012, 5(4): 523-529.
- [13] Shechter M, Shechter A, Koren - Morag N, et al. Usefulness of brachial artery flow-mediated dilation to predict long-term cardiovascular events in subjects without heart disease [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 113(1): 162-167.
- [14] Hyseni A, Roest M, Braun S L, et al. Chronic dysfunction of the endothelium is associated with mortality in acute coronary syndrome patients [J]. *Thromb Res*, 2013, 131(3): 198-203.
- [15] 李建军. 炎症与动脉粥样硬化 [J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2011, 3(5): 4-6.
- [16] 辛效毅, 符德玉, 何立人, 等. 脾肾与血管内皮祖细胞关系探讨 [J]. *时珍国医国药*, 2008, 19(9): 2303.
- [17] 张光银, 李明, 许颖智, 等. 补肾抗衰老片干预动脉粥样硬化的氧化应激机制研究 [J]. *世界科学技术—中医药现代化·中医研究*, 2014, 16(5): 1083-1088.
- [18] Mollace V, Gliozzi M, Musolino V, et al. Oxidized LDL attenuates protective autophagy and induces apoptotic cell death of endothelial cells: Role of oxidative stress and LOX-1 receptor expression [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 184: 152-158.
- [19] Li G, Peng J, Liu Y, et al. Oxidized low-density lipoprotein inhibits THP-1-derived macrophage autophagy via TET2 down-regulation [J]. *Lipids*, 2015, 50(2): 177-183.
- [20] 贾海骅, 王仑, 韩学杰. 高血压病“痰瘀互结、毒损心络”的理论思维与创新 [J]. *辽宁中医杂志*, 2014, 20(7): 890-892.
- [21] 邓志刚, 陈静, 叶小汉, 等. 软坚散结方对颈动脉粥样硬化治疗的临床观察 [J]. *中医临床研究*, 2012, 4(10): 19-20.
- [22] J. Wang, Y. J. Geng, B. Guo, et al. Near-infrared spectroscopic characterization of human advanced atherosclerotic plaques [J]. *J. Am. Coll. Cardiol*, 2002, 39(8): 1305-1313.
- [23] Miyazaki A, Sakuma S, Morikawa W, et al. Intravenous injection of rabbit apolipoprotein A-I inhibits the progression of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995, 15(11): 1882-1888.
- [24] Feig J E, Feig J L. Macrophages, dendritic cells and regression of atherosclerosis [J]. *Front Physiol*, 2012, 3: 286.
- [25] 张军平, 许颖智, 李明, 等. 补肾抗衰老片对实验性动脉粥样硬化家兔的NF- κ B及炎症因子的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2009, 29(9): 816-820.