

• 学术探讨 •

瘀毒病机与动脉粥样硬化易损斑块相关的理论思考

张京春 陈可冀

摘要 不稳定斑块破裂是发生具有代表性的心血管血栓性疾病——急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome ACS)的主要原因。考虑到现代医学对于易损斑块炎性反应及血栓形成的病因学认识与中医学“毒”、“瘀”之病因病机和临证特点的相似性,加之临床表征方面的毒瘀特点,讨论中医学以“瘀血”为 ACS的主要病因病机的传统认识似应扩展为“瘀毒”致动脉粥样硬化(AS)易损斑块破裂从而发生 ACS。认为符合循证医学的临床研究以证实相关疾病的临床表征并形成“瘀毒”病因病机的临床诊疗规范,对于易损斑块及其作为病理基础的 ACS这一心血管血栓性疾病的防治将具有积极的意义。

关键词 瘀毒;病因病机;易损斑块;急性冠脉综合征;心血管血栓性疾病

Theoretical Thinking on Relationship between Toxic-stasis Pathogenicity and Atherosclerotic Vulnerable Plaque ZHANG Jing-chun and CHEN Ke-ji Department of Cardiology, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091)

Abstract Vulnerable plaque rupture is the main cause of acute coronary syndrome (ACS), a representative cardiovascular thrombotic disease. Considering that the Western medical pathogenetic recognition on vulnerable plaque inflammatory reaction and thrombus formation is similar to the etiopathogenesis and clinical characteristics of toxin and stasis as well as the clinical manifestation of toxic-stasis in TCM, the authors believe that it is necessary to expand the previous TCM thinking on taking blood stasis as the main etiopathogenesis for ACS to that ACS is caused by the toxic-stasis induced vulnerable plaque rupture. Therefore to make sense depending evidence-based medical principle, the relationship between toxic-stasis and vulnerable plaque forming and rupturing, and to form the clinical norm for diagnosis and treatment of toxic-stasis should be helpful for the prevention and control of ACS.

Key words stagnant toxin; etiopathogenesis; vulnerable plaque; acute coronary syndrome; cardiovascular thrombotic disease

斑块破裂前后出现血小板粘附聚集,血栓形成,形成包括心绞痛、急性非 Q波及急性 Q波心肌梗死在内的这一心血管病的急危重症——急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome ACS),是最为常见的具有代表性的心血管血栓性疾病之一。ACS作为一种急危重症,在临床上我们观察到患者发病时常见胸痛、发热、口干、便干,舌暗红、苔色黄或褐或黑、苔质腻或干,脉数等血瘀兼夹热毒的征象。现代医学认为炎性反应贯穿于易损斑块形成破裂及血栓出现 ACS的全过程^[1,2]。考虑到现代医学对于动脉粥样硬化(AS)易损斑块炎性反应及血栓形成的病因学认识与中医学之“毒”、“瘀”之病因病机和临证特点的相似性,加之临床

表征方面的毒瘀特点,似应扩展中医学以“瘀血”为 ACS的主要病因病机的传统认识,有必要在“瘀毒”致 AS易损斑块的中医病机、治则理论方面进行创新性探讨。

1 瘀与易损斑块

以往多数中医学者将包括 ACS在内的冠心病 (coronary artery heart disease CHD)归于《黄帝内经》及《金匱要略》等古籍中“真心痛”、“厥心痛”、“胸痹”等范畴。《素问·痹论篇》曰:“心痹者,脉不通”。认为 CHD病机特点为本虚标实,本虚为阴阳气血的亏虚,标实为气滞、血瘀、痰浊、寒凝,亦可交互为患而出现心脉不通,心血瘀阻的病症。一般认为血瘀心脉是 CHD的主要病机。对于 ACS的中医病机则缺乏进一步结合临床表征的更新的探讨。

AS是慢性进展性的血管内膜病变,其病位在血脉,传统中医学认为,“久病多瘀”,清·王清任论述“久病入络为瘀”,叶天士亦云:“久病入络”、“久病入络”、“大凡经主气,络主血,久病血瘀”、“凡久病从血

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973计划)项目(N02006CB504803),国家中医药管理局科技项目基金课题(N00405JP64)

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:张京春, E-mail: zhangjingchun276@vip.sohu.com

治者多”,故中医学将本病归于“瘀血”、“癥结”范畴。现代医学研究认为 AS 是一种以细胞增殖为主要病变的疾病,内皮损伤和平滑肌细胞(smooth muscle cell SMC)增殖在 AS 形成过程中起着关键的作用,易损斑块是在 AS 基础上、在某些因素作用下发生裂隙、糜烂、溃疡和破裂,继而使斑块内高度致血栓形成物质暴露于血流中,引起血流中血小板在受损斑块表面黏附、活化和聚集,形成不同类型的血栓,从而出现 ACS。而血小板在受损斑块表面黏附、活化和聚集、纤溶系统的抑制,从而导致的血栓形成是血瘀证的病理基础。因此毋庸置疑,瘀血阻滞心脉不仅是 AS 和 CHD 的基本病机,也是易损斑块及其所致 ACS 的重要病机,都是贯穿于病变全过程的病理基础。引起 ACS 的主要危险因素如吸烟、糖尿病、高血压病及脂质代谢失调等在临床上也通常见到明显的血瘀征象。

然而,既往在强调血瘀心脉的同时,却忽视了 ACS 作为 CHD 的特殊类型,其具有的起病急骤、病情变化多端、一些心肌组织坏死、进展迅速、易于恶化等特点,当然有异于一般的血瘀证,而应考虑其兼挟因毒致病的特点。近年来 AS 易损斑块的炎症反应学说更是让我们有必要重新审视其临床及病理改变特点,思考其中医学因毒致病的病机认识。

2 毒与易损斑块

毒作为一种致病因素,在古代医籍中早有论述,《内经》中多处出现对毒的论述,且主要集中于《素问》部分,认为偏盛之气为毒,提出了“寒毒”、“热毒”、“湿毒”、“燥毒”及“大风苛毒”等概念;汉代张仲景《金匮要略》之“百合狐惑阴阳毒病证治第三”篇则载有“阴毒”、“阳毒”之病名;唐代《千金方》载:“毒病之气”可致“时气瘟毒”;宋·庞安时之《伤寒总病论》认为“假令素有寒者,多变阳虚阴盛之疾,或变阴毒也”,强调一切外来的共同病因多是“毒”,“毒”分寒热,外感病宜首重“解毒祛邪”;金元四大家之一刘河间的“火热论”及张从正之“攻邪论”,则为毒热理论进一步奠定了理论基础;温病学派的创立,更是将毒热的病因学理论加以深化,如吴又可《温疫论》提出了“杂气说”,即“毒”不仅指六淫之甚,还包括六淫之外的一些特殊致病物质;雷丰《时病论》中认为“温热成毒,毒邪即火也”;喻昌《寓意草》谈到疮疡的内因时认为:“内因者,醇酒原味之热毒,郁怒横逆之火毒也”;尤怡《金匮要略心典》云:“毒,邪气蕴结不解之谓也”,对于毒之作为疾病的外因或内因,均有所评述。

中医学认为血脉艰涩,瘀滞日久,则为“败血”、“污血”,邪为之甚,蕴久生热酿毒,“毒邪最易腐筋伤

脉”,这与 AS 易损斑块溃烂、糜烂,炎症细胞浸润、出血等系列病理改变有可通约之处。

考虑到中医学因毒致病理论与现代医学炎症反应学说存在一定的可通约性或相关性,有必要从因毒致病理论对易损斑块及其所致 ACS 的中医病因病机进行新的探讨。晚近有研究发现存在动脉硬化易损斑块血管较健康血管温度升高,其温度与巨噬细胞数量的增多和纤维帽厚度的减少有关^[3],似对炎症反应与毒热相通理论的一个较为恰当的支持。病证结合、宏观微观结合,AS 过程的一系列慢性炎症变化如淋巴细胞、巨噬细胞等炎症细胞浸润,炎症反应标志物、炎症介质水平增高等当和传统中医学的因毒致病学说相关。

随着对毒的研究日趋深入,认为致病因素作用于机体导致阴阳失衡的过程中,任何对机体不利的外界或体内因素,概可统称为“毒”。因毒致病已不仅限于外感热病,对于心脑血管病的研究亦逐渐被重视。毒既有因六淫侵袭入里,蕴积伤及脏腑,此即外袭之毒致病,各种致病微生物均可内涵其中;又有因气血逆乱、脏腑功能紊乱而可致内生之毒。有研究证实清热解毒法不仅对于细菌、病毒和内毒素之外源性毒致病有效,而且对于氧自由基、炎症介质和组织因子之内源性毒,均可能起效^[4]。临床上心脑血管病大都是内毒和外毒相互作用于人体而致的一系列病理变化,且由内生之毒引发的趋势更为突出。炎症分子在动脉粥样斑块发生、进展、破裂中起重要作用。用抗炎治疗可减少动脉血管粥样硬化的发生^[5]及改善 ACS 的预后^[6]。目前认为 CHD 可能是一种慢性炎症疾病,炎症刺激可以是感染因素,可以是非感染因素^[7]。感染、炎症在一定程度上反映了中医学所谓的毒之病理变化,从而显示出毒与 AS 的相关性。

导致斑块不稳定的炎症因子、细胞因子均可归属于中医学之“毒”的范畴。基于中医学有关毒的性质及毒与 AS 易损斑块形成和破裂过程中炎症反应机制的一定的相关性,毒之损害当可能属 AS 易损斑块的重要中医病机之一,但尚需实际临床证效相应研究的进一步确证。

3 毒之致病特点与易损斑块破裂之 ACS

因毒致病具有广泛性、兼夹性、趋内性、趋本性、骤发性、酷烈性、善变性、从化性、火热性及顽固性等特点。易损斑块的形成及进一步破裂和形成血栓所导致的 ACS 即具有因毒致病的特点。

毒淫于心,则耗伤心气,损伤心络,导致心失所养,心络不通,可发为猝痛。ACS 的病变基础是 AS 常可累及全身的大、中动脉,病变范围广;其病理机制为富

含脂质的软斑块的破裂及进一步导致血栓的形成,其中富含脂质的软斑块中医学常以痰浊辨治,血栓的形成则与凝血系统的激活及血小板的聚集等相关的血瘀证的表现。所有这些可与毒伤及气血,壅滞气机,败伤血分,又善入津液聚集之处,酿化成浊,而兼夹浊瘀;易损斑块破裂的病位在冠状动脉,具有毒伤脏腑从而导致疾病迅速恶化的趋内特点;炎性细胞的浸润,炎性介质的释放,进一步产生的炎症反应是导致易损斑块形成与破裂的原因,与毒热的本性特点相似,现代医学研究证实的 ACS 患者中的炎症因子水平的升高也许可作为毒损心络的客观辨证指标。AS 自身的临床表现可能并不突出,一旦有诱因激发 AS 易损斑块破裂出现 ACS 则尽显其起病急骤、病情危重的骤发性的特点,可见疼痛剧烈,进展迅速,伴有发热、心烦、大便干燥、苔黄、脉数促或不齐等临床症状,需监测生命体征,采取紧急措施对症处理及内科溶栓、冠脉介入或外科旁路手术等抢救治疗。本病常可见心力衰竭、心律失常、休克等可危及生命的多种合并症而呈急、危、复杂等酷烈善变之象;ACS 在其临床症状的演变过程中常见大便干结,且舌苔变化无论病情逆顺均多见有黄腻苔,恢复期舌质多见红绛、无苔,反映患者挟有毒热瘀浊证型演变之象;ACS 因冠脉病变导致的心肌细胞缺血或永久性坏死,从而出现心律失常、心功能不全等并发症,将对患者以后的生活质量造成严重的不良影响,具有治疗难度大的顽固性特点。针对以上改变的稳定斑块的干预措施,当是急需我们进行探寻的。

4 毒与斑块不稳定的危险因素

毒在涉及斑块不稳定的危险因素的诸多疾病中起着非常重要的作用。糖尿病作为一种代谢性疾病亦是造成冠状动脉粥样硬化患者易损斑块破裂的重要原因之一,常毒瘀交夹为患。糖尿病患者普遍存在胰岛素抵抗问题,可否称为“糖毒”,可以商榷。脂质代谢失调主要原因是患者过食肥甘厚味化生湿浊,可否称为“脂毒”,学者们多有讨论。AS 斑块中富含脂质极易为炎症反应诱导从而出现斑块的破裂,发生 ACS 这一急危重症。高血压病是造成 AS 基础上易损斑块破裂最为常见的危险因素。高血压病患者往往素体阴虚阳旺,气火偏亢可致火热毒内生,导致 AS 斑块不稳定。

现代医学认为炎症反应贯穿于易损斑块形成、破裂及形成血栓的全过程。根据现代医学有关炎症反应引发 AS 易损斑块破裂进而出现血小板聚集和血栓形成的系列病理演变过程,结合中医学有关瘀毒致病的病因病机学说,提出“毒、瘀致易损斑块”的新观点,对

于易损斑块及其作为病理基础的 ACS 这一心血管血栓性疾病的防治将具有积极的意义。本课题组曾选用了国际上公认的不稳定斑块模型 ApoE 基因敲除小鼠,进行了运用解毒活血法稳定动脉粥样硬化易损斑块的探索性研究,从调脂、抑制 NF- κ B 和 MMP-9 表达^[8]、降低 hs-CRP 和 MCP-1 及 CD40L 炎症因子水平、改善动脉斑块的病理形态学及保护动脉内皮及平滑肌超微结构等方面,初步证实了其在稳定动脉粥样硬化易损斑块的效果。为进一步证实 ACS 这一具有代表性的心血管血栓性疾病的临床表征,并为形成相关疾病的“瘀毒”病因病机的临床诊疗规范,并提供实验性证据,本课题组已着手在国家 973 计划支持的基础上,进一步开展多中心随机对照试验临床研究,以期为进一步论证和构建心血管血栓性疾病“瘀毒”病因病机学说提供临床诊疗方面具有说服力的证据。

参 考 文 献

- 1 Liuzzo G, Santamaria M, Biasucci LM, et al Persistent activation of nuclear factor kappa B signaling pathway in patients with unstable angina and elevated levels of C-reactive protein evidence for a direct proinflammatory effect of azide and lipopolysaccharide-free C-reactive protein on human monocytes via nuclear factor kappa B activation. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49 (2):185-194.
- 2 Hung MJ, Cheng W J, Cheng CW, et al Comparison of serum levels of inflammatory markers in patients with coronary vasospasm without significant fixed coronary artery disease versus patients with stable angina pectoris and acute coronary syndromes with significant fixed coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2006; 97(10):1429-1434.
- 3 Madjid M, Willerson JT, Casscells SW. Intracoronary thermography for detection of high-risk vulnerable plaques. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (8):80-85.
- 4 陆付耳,李鸣真,叶望云.清热解法研究的思路与方法. *中国中西医结合杂志* 2004; 24(12):1124-1129.
- 5 Ziegler D. Type 2 diabetes as an inflammatory cardiovascular disorder. *Curr Mol Med* 2005; 5(3):309-322.
- 6 Yang J, Li XP, Zhao SP, et al The effect of different doses of fluvastatin on inflammatory markers in the early phase of acute coronary syndrome. *Clin Chim Acta* 2006; 368(1-2):183-187.
- 7 惠汝太.炎症反应与动脉粥样硬化及急性冠状动脉综合征. *中国循环杂志* 2000; 15(5):259-260.
- 8 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 和 MMP-9 表达的调控作用. *中国中西医结合杂志* 2007; 21(1):40-44.

(收稿:2007-12-25 修回:2008-01-20)