



关于构建易损斑块中医病理机制 ——“微型毒瘀痰”理论的思考

张金生

(河南中医学院第一附属医院, 河南 郑州 450000)

[摘要] 作者针对临床的疑难病症—易损斑块的中医理论缺陷的现状,在详尽的文献总结、客观的临床观察、严谨的实验研究、缜密的理论分析基础上,构建了易损斑块的中医病理机制“微型毒瘀痰”病机学说,对促进中医理论创新,提高中医药在防治易损斑块破裂临床疗效上有重要的意义。

[关键词] 易损斑块;理论研究

在急性心脑血管事件中,大约80%是由动脉粥样硬化斑块破裂和继发管腔内血栓所致,虽然目前中医药治疗易损斑块的基础和临床研究取得较大进步,但有关易损斑块的中医病理机制认识仍比较模糊,近年来诸医家从血瘀、痰浊、气滞等角度对易损斑块发病机制、治则治法研究较多,但多为临床经验总结,大多缺乏规范性和系统性;加之在探索易损斑块的中医病理机制上多强调全身病机演变对斑块破裂影响,轻视斑块内部病理变化在斑块破裂中的作用,严重制约中医药在防治易损斑块破裂方面优势的发挥。课题组研究后发现,虽然全身病机演变对易损斑块的病机演变有一定影响,但斑块作为脉络中的特殊病理实体,其内部病理变化是决定斑块破裂与否的关键点,即斑块内的“微型毒瘀痰”是易损斑块溃烂、崩解而发病的关键。

1 易损斑块的特征

易损斑块(Vulnerable Plaque)是指那些不稳定和有血栓形成倾向的斑块,主要包括破裂斑块、侵蚀性斑块和部分钙化结节性病变。2003年Naghavi等^[1]给出了易损斑块的组织学定义和标准。主要的标准包括活动性炎症、薄的纤维帽和大的脂质核心、内皮剥脱伴表面血小板聚集、斑块有裂隙或损伤以及严重的狭窄。次要的标准包括表面钙化斑、黄色有光泽的斑块、斑块内出血和正性重构。其细胞和分子水平特征是:①大量炎性细胞、巨噬细胞、T淋巴细胞及肥大细胞等在斑块中浸润且活性增强;②新生微血管增多,可将血液循环中的致炎物质直接带入斑块内部;③基质金属蛋白酶表达;④炎性标志物增加,如细胞间黏附分子、血管细胞黏附分子等特征。

2 易损斑块的病理机制

2.1 炎性反应与斑块易损性 炎性反应及炎性介质对不稳定斑块的破裂起着至关重要的作用,也作为外因影响着斑块的稳定性。氧化脂质、血管紧张素、动脉压、血糖等的升高均可带来炎性细胞浸润,加之血管壁的潜在感染及免疫反应的激活,均可促使斑块破裂。活化的炎性细胞不仅能激活内皮细胞,使其表达黏附分子,同时激活的内皮细胞又可激活斑块内炎性细胞,产生一系列炎性因子,分泌血管活性物质和凝血因子,导致血管收缩、血栓形成;激活的T淋巴细胞产生促炎细胞因子如干扰素- γ ,阻止细胞外基质蛋白如胶原蛋白、弹性蛋白的合成;损伤的平滑肌细胞也使细胞外基质蛋白生成减少,削弱了管壁的上部结构,斑块内的炎症、免疫反应增强,促使斑块表面纤维帽变薄,使斑块处于不稳定状态。

2.2 脂质代谢异常与斑块易损性 脂质代谢异常是损伤内皮和平滑肌的主要因素。血浆中增高的LDL通过受损的血管内皮细胞在内皮下沉积并进行氧化修饰,进一步损害血管内皮细胞,促使内皮细胞产生自由基、过度表达黏附分子、趋化因子和活性肽,从而介导单核巨噬细胞与血管内皮黏附进入动脉壁,并通过其表面的清道夫受体,大量吞噬沉积的氧化低密度脂蛋白(OX-LDL),形成富含泡沫细胞的脂纹。另由脂质介导的炎症反应导致基质成分降解,伴随脂质的增加,OX-LDL在血管内皮下沉积,引起内皮损伤,刺激炎性细胞、巨噬细胞和平滑肌细胞分泌大量的细胞黏附分子和胰岛素样生长因子,使单核巨噬细胞增殖,巨噬细胞分化成泡沫细胞,参与动脉粥样硬化(AS)的形成和发展。同时炎症可诱导LDL的氧化修饰,而修饰的LDL进一步导致动脉内膜的炎症,这一最初由单核/巨噬细胞介导的炎症反应可启动一系列细胞内炎症反应,加强LDL与内皮细胞及平滑肌细胞的结合,从而扩大炎症反应,诱发不稳定斑块破裂。Calabresi L等^[2]研究表明无论低密度脂蛋白水平如何,高密度脂蛋白低的患者体内可溶性的细胞黏附因子水平明显低于高密度脂蛋白正常的患者。高密度脂蛋白除了有逆转胆固醇转运

[稿件编号] 20110518012

[基金项目] 河南省教育厅自然科学研究项目(2007360036);河南省国际科技合作计划项目(0746530002)

[通信作者] 张金生,医学博士后,副主任医师,研究方向为中医药防治心脑血管疾病,E-mail: zjssir2004@sina.com.cn



作用外,Spieker LE^[3]等的研究首次证明了提高体内高密度脂蛋白水平能够增加一氧化氮生物活性而改善内皮功能。

2.3 新生微血管是炎性细胞和脂质进入斑块的通道 斑块内新生微血管与炎症、纤维帽厚度、脂核大小一样,被认为是目前斑块破裂的最有力的独立预测因子。斑块内血管新生可影响斑块的稳定性,主要表现在:①新生血管是血脂沉积于斑块局部的重要通道,在动脉粥样病变晚期,即使在厚纤维帽覆盖的情况下,通过此通道斑块内脂质积聚仍可继续进行,最终形成大的脂质核心,使斑块变得不稳定;②新生血管和炎性细胞之间存在着正反馈环路,一方面炎性细胞激活后表达血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)等促血管生长因子并释放某些蛋白酶类降解原有毛细血管的基质促进新生微血管的生长,另一方面新生血管形成后为炎性细胞进入斑块提供了一个新的途径。在晚期斑块中,随着纤维帽的形成,固有管腔来源的炎性细胞减少,但斑块内形成的新生血管具有更强的介导炎性细胞趋化并进入斑块的能力。因此,新生血管和炎性细胞之间可能存在着正反馈环路,一方面新生血管表达粘附分子并趋化聚集炎性细胞进入斑块,同时斑块局部的炎细胞又产生生长因子并促进血管新生,二者相互促进,导致了斑块的不稳定。

3 易损斑块的中医研究

目前中医药治疗易损斑块的临床研究主要从观察中药在消除、稳定易损斑块和通过抑制易损斑块的崩解而降低急性心脑血管疾病的发生展开;如张大创等^[4]观察通脉地仙丸治疗颈动脉粥样硬化易损斑块,发现治疗组患者颈总动脉的管腔内径增加、颈动脉内中膜厚度变薄、斑块体积缩小或消失、性质改善,与对照组口服普拉固、阿斯匹林肠溶相比,无显著差异,显示通脉地仙丸对颈动脉粥样硬化易损斑块有良好稳定作用,且无任何毒副作用。伊红丽等^[5]发现通塞脉片在治疗第 3 个月时斑块积分与初诊时相比无显著性差异,在应用 6 个月后颈动脉斑块积分呈现下降趋势,与初诊及血脂脂组、对照组比较有显著性差异($P < 0.05$),说明通塞脉片具有减轻颈动脉粥样硬化进展,稳定斑块从而减轻脑梗死的发病率。黄晓松等^[6]发现通心络治疗 6 个月后至 1 a 脑血管病事件发生和再住院情况比较,治疗组较对照组低。差异有显著性($P < 0.01$)。显示通心络通过干预颈动脉粥样硬化斑块中软斑块的发生发展达到降低脑梗死复发目的。

在实验研究方面,重点探讨中医药对 AS 抑制平滑肌细胞增殖、保护血管内皮细胞、调节血脂代谢、抗脂质过氧化等作用机制,明确中医药通过调控易损斑块内部的变化而抑制易损斑块崩解的机制。周明学等^[7]发现给药 13 周后,黄连提取物组斑块内埋藏纤维帽的数目与模型组比较明显减少($P < 0.05$),并且斑块内内周脂素 mRNA 的表达与模型组比较显著降低($P < 0.05$),而氧化物酶体增殖物激活受体- γ mRNA 的表达较模型组显著增加($P < 0.01$)。表明黄连提取

物可显著减少 ApoE 基因敲除小鼠主动脉粥样斑块破裂次数,有助于稳定易损斑块。叶兰等^[8]通过探讨三棱、莪术含药血清对 VEGF 诱导的血管内皮细胞增殖和 VEGF 表达影响。发现三棱、莪术含药血清可抑制 VEGF 诱导血管内皮细胞增殖。周明学等^[9]探讨活血、益气、化痰中药对 ApoE 基因敲除小鼠主动脉粥样硬化斑块成分和炎症反应的影响及其稳定 AS 斑块作用,发现在斑块内脂质核心面积、斑块内脂质成分与胶原成分比值方面,益气、化痰组较模型组均有不同程度的降低;活血组斑块内脂质成分与胶原成分比值明显降低,而斑块内脂核面积与模型组相近。与模型组相比,益气、活血、化痰组小鼠主动脉根部斑块内 GM-CSF 表达明显减少,对小鼠主动脉斑块内 TNF- α 表达无明显影响,结果活血、益气、化痰中药可通过改善斑块内部成分以稳定易损斑块,其机制可能与抑制炎症反应有关。

在理论研究方面,诸医家主要从血瘀、痰浊、气滞等患者全身的病理演变来研究易损斑块发病机制、治则治法。张京春等^[10]根据 AS 不稳定斑块的病理生理改变,结合现代炎症的病理改变,认为 AS 过程的系列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、炎症介质水平增高和中医的“毒、瘀”理论有近似之处,采用解毒活血法稳定 AS 斑块较切合其病机。赵玉霞等^[11]认为本症多为气虚日久,瘀阻脉络,邪气深入经隧,瘀浊胶结而形成癥瘕积聚;痰浊阻滞血气的运行,则易形成血瘀;血瘀阻滞则使津液停蓄化而为痰,痰瘀互结而导致粥样硬化斑块。郑广娟等^[12]认为本病多由肾气亏虚、脾失健运而致痰浊内生,痰浊内阻又逐渐形成瘀血,痰浊瘀血互结,日久内生毒邪,痰浊、瘀血、内生毒邪使脉道受损、阻塞,气血不畅而致病。

4 易损斑块“微型痰瘀毒”病机学说

中医学无“易损斑块”之词,但历代医家对此均有不同认识。如《灵枢·百病始生》曰:“凝血蕴里而不散,津液涩渗,著而不去,而积皆成矣”。《诸病源候论·痰饮诸病候》云:“诸痰者,此由血脉滞塞,饮水积聚而不消散,故成痰也”。阐明了痰瘀化痰的病理过程。朱丹溪首次提出了“痰挟瘀血,遂成窠囊”的理论。清王清任指出“久病入络为瘀”;尤怡《金匱要略心典》云:“毒,邪气蕴结不解之谓也”;叶天士亦云“大凡经主气,络主血,久病血瘀”,血脉艰涩,瘀滞日久,则为“败血”、“污血”,由此导致邪甚,蕴久生热酿毒。可见,医家多从“久病多瘀”“怪病多痰”为出发点,强调全身瘀血和痰浊变化在“易损斑块”病机演变中的作用。

课题组认为,“易损斑块”病位在血脉,病因多为饮食失宜、或情志内伤,元气亏耗,积久成疾、或失治、误治而成。瘀血和痰浊既是病理产物,又是致病因素,痰瘀是斑块形成病理基础,毒邪是斑块溃烂、崩解的导火索;因痰致瘀,痰瘀互结,变从毒起是易损斑块病理演变的主线。溯痰之源,来自于津,“痰即人之津液,无非水谷之所化,此痰亦既化之物,而非不化之属也。而痰涎本皆气血,若失其正,则脏腑病,津液



败”;痰邪即生,痰借血体,血借痰凝,凝血为瘀,痰瘀互结,聚于血脉,久则形成“痰挟瘀血,遂成窠囊”的斑块。斑块内的痰瘀之邪虽受之于斑块之外,但随着“窠囊”形成,痰瘀闭封于斑块之内,闭久则生热酿毒,继而“毒从瘀结,热从毒化,变从毒起”,加之“毒邪最易腐筋伤脉”,三邪互恶,导致斑块溃烂、崩解,引发心脑血管事件发生。因此,导致斑块不稳定和易损性的因素是既有全身性的,也有斑块内部的原因,针对易损斑块的治疗不但要考虑“易损的血液”,也要考虑易损斑块内部的变化。

课题组认为“易损斑块”病机演变过程是:饮食失宜、或情志内伤,元气亏耗,积久成疾、或失治、误治-津失其正-痰浊内生-气血逆留-髓皮充肌、血脉不行-络脉瘀阻、瘀血内生-痰瘀互结、久病入络-遂成窠囊、斑块乃-闭滞日久、生热酿毒、变从毒起-斑块溃烂、崩解而发病。

5 易损斑块“微型痰瘀毒”病机学说的应用研究

课题组在易损斑块“微型痰瘀毒”病机学说的指导下,开展一系列临床和实验研究,张金生等^[13]在临床上采用橄榄降脂胶囊治疗颈动脉粥样硬化斑块破裂取得较好的疗效,发现治疗组患者管腔内径增加、内中膜厚度、斑块体积缩小或消失、性质改善;刘振伟等^[14]从组织学、分子水平、基因和蛋白质学探讨“微型痰瘀毒”病机学说在防治易损斑块的破裂的机制研究,研究显示消斑固斑方①抑制脂类吸收、合成,调节脂类代谢;②增强纤溶系统功能和抗炎的作用;③防止脂质过氧化,保护血管内皮细胞;④抑制血管 SMCs 增殖和斑块内血管新生等作用。

[参考文献]

[1] Naghavi M, Madjid M, Gul K, et al. Thermography basket catheter: *in vivo* measurement of the temperature of atherosclerotic plaques for detection of vulnerable plaques[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2003, 59(1):52.

[2] Calabresi L, Gomasaschi M, Villa B, et al. Elevated soluble cel-

lular adhesion molecules in subjects with low HDL-cholesterol [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22(4):656.

[3] Spieker L E, Ruschitzka F, Lüscher T F. HDL and inflammation in atherosclerosis [J]. *Noll G Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*, 2004, 4(1):51.

[4] 张大创,殷建明,栾杰男,等. 通脉地仙丸稳定颈动脉粥样硬化易损斑块的临床观察[J]. *光明中医*, 2009, 24(3):446.

[5] 伊红丽,杜志刚. 通塞脉片治疗脑梗死颈动脉粥样硬化斑块对照观察[J]. *辽宁中医杂志*, 2007, 34(11):1595.

[6] 黄晓松,杨期东,谭李红,等. 通心络对脑梗死患者颈动脉粥样硬化软斑块影响的临床研究[J]. *湘南学院学报:医学版*, 2009, 11(3):25.

[7] 周明学,徐浩,陈可冀,等. 黄连提取物对 ApoE 基因敲除小鼠主动脉易损斑块 perlipin 和 PPAR- α 基因表达的影响[J]. *中西医结合杂志*, 2008, 28(6):532.

[8] 叶兰,徐晓玉,李荣亨,等. 三棱、莪术含药血清对培养的人脐静脉血管内皮细胞生长和 VEGF 表达的影响[J]. 2007, 29(2):121.

[9] 周明学,徐浩,潘琳,等. 活血、益气、化痰中药对 ApoE 基因敲除小鼠主动脉粥样硬化斑块炎症反应的影响[J]. *中国中医急症*, 2008, 17(4):496.

[10] 张京春,陈可冀,张文高,等. 不稳定斑块的中西医结合认识现状及研究思路[J]. *中国中西医结合杂志*, 2005, 25(10):869.

[11] 赵玉霞,刘运芳,刘艳,等. 祛瘀消斑胶囊对易损斑块的稳定作用[J]. *中医杂志*, 2006, 47(11):856.

[12] 郑广娟,张文高,蔚青,等. 脉心康胶囊防治颈动脉粥样硬化的 I 期临床研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2005, 3(1):6.

[13] 张金生. 橄榄降脂胶囊消颈动脉粥样硬化斑块的临床研究[J]. *中医杂志*, 2008, 49(5):411.

[14] 刘振伟,白娟. 消斑固斑片干预实验兔颈动脉易损斑块崩解机制的研究[J]. *中医学报*, 2011, 26(4):231.

[责任编辑 刘 ■]