

“瘀热”病机本质探析

——周仲瑛国医大师“瘀热”相关学术经验发微之四

唐蜀华 范群丽

(南京中医药大学附属医院, 江苏南京 210029)

摘要 “瘀热”是多种外感、内伤疾病发生发展过程中所产生的病理因素,是疾病某一阶段的主要病机。近年来,借助现代科学技术和手段,从不同层次研究瘀热证型微观变化的评价指标取得了一定进展,主要包括:临床表征分析、炎症标志物相关性、细胞因子相关性、血管内皮细胞功能、血小板功能变化、血液流变学指标异常、凝血与纤溶平衡失调、基因及基因多态性。加强微观辨证研究,借用现代新科技、新材料,设计出能反映中医理论的有关检测手段,对四诊进行补充发挥,可使瘀热证的诊断标准化与客观化,从而能更准确精细地揭示其病机本质。

关键词 瘀热 观察指标 综述

中图分类号 R228

文献标识码 A

文章编号 1672-397X(2014)10-0001-04

“瘀热”是多种外感、内伤疾病发生发展过程中所产生的病理因素,是疾病某一阶段的主要病机。国医大师周仲瑛教授在长期的临床实践中发现瘀热广泛存在于多种疾病的病变过程中,首先较为系统地提出“瘀热相搏证”这一临床重要证候,即火热毒邪或兼夹痰湿壅于血分,搏血为瘀,致血热、血瘀两种病理因素互为搏结、相合为患而形成的一种证型^[1-2]。由于历史条件的限制,传统的辨证仅仅靠医者感官去收集临床资料,因观察角度不同,加之医者的医疗经验及思维方法不同,对同一病证,不同的医生可能辨出不同的证。加强微观辨证研究,借用现代新科技、新材料,设计出能反映中医理论的有关检测手段,可以对四诊进行补充发挥。只有这样,使四诊客观化,症状规范化,才能使证候规范落到实处。近年来,中医“瘀热”证临床客观评价指标研究取得了一定进展,为“瘀热”证型的标准化、客观化研究提供了依据,深化了对“瘀热”证型病机本质的认识。现结合文献,对“瘀热”本质的现代研究作一概述。

1 “瘀热”证临床表征分析

“瘀热”证的病机包括血瘀与血热两端^[3]。由于血的功能无所不及,故血瘀的临床表现也十分复杂,可以涉及各个脏腑及多个部位,尽管如此,它还是有许多常见和共同特点,如疼痛、发热、出血、皮肤、黏膜出现青紫、瘀斑、瘀点等。血热的临床表现主要是自觉或他觉的发热,不伴有或只有很轻很短

时间的恶寒。理论上,“瘀热”证的临床表征应当是血瘀与血热并见,但实际临床表现不尽如此。

叶氏等^[3]通过大样本病案分析总结,从周仲瑛教授经治的6005例临床病案中选择“瘀热”病案1024例,建立“瘀热”病案数据库,从瘀热相关四诊信息、病机证素、方药3个方面进行总结分析。结果显示,“瘀热”病机在临床病案中出现率为20.8%,涉及内外妇儿等科160种疾病;瘀热病机信息表征依次是口干、便干、乏力、尿黄、胁痛、神疲、腹胀、头昏、关节不适等(均超过11%);涉及病理因素以热、瘀、虚、瘀热为最多(均超过50%),病位主要在肝、肾,涉及五脏六腑。可见,“瘀热”见于临床多种疑难病症过程中,临床信息表征具有一定规律可循,常与其他病机兼夹复合为患,且瘀热每多兼阴虚。

吴氏等^[4]首次采用量表的方法探讨“瘀热”的定量测量,并基于中医学病因病机特点,结合现代生存质量量表和心理学量表的制定方法,分析了“瘀热”病因全病域测量量表和具体疾病特异性量表(共性和个性量表)研制思路,“瘀热”存在于出血性疾病、流行性出血热、急性肾功能衰竭、支气管扩张、系统性红斑狼疮、重症肝炎、慢性乙型病毒性肝炎等多种内科难治性疾病的发病过程中,并且在某一特定疾病中又以特异性子证候表现出来,这种“瘀热”所显示的证候层次性和多维性,反映了中医“瘀热”量表制定的层次性和多维特性。该法阐述了“瘀热”病因临床测定量表制定重要性和必要性,

为“瘀热”证的临床辨证具体化、客观化作了有益的探索。

2 炎症标志物相关性

炎症反应最重要的指标是 C-反应蛋白(CRP),它是最早被认识的重要的急性反应蛋白,是机体在受到感染或组织损伤时血浆中一些急剧上升的蛋白质,是一种非特异的炎症标志物。近年的研究揭示了 CRP 直接参与了炎症与动脉粥样硬化等心血管疾病,并且是心血管疾病最强有力的预示因子与危险因素。

孙氏等^[5]收集 136 例急性缺血性脑卒中患者,其中血瘀证组 66 例,应用二分类变量的多元 Logistic 逐步回归方法对血瘀证与性别、C 反应蛋白等进行分析,发现急性缺血性脑卒中患者血瘀证与 C 反应蛋白有正相关性(相关系数 3.020, $P=0.038$, OR=20.499),说明 C 反应蛋白异常是出现血瘀证的一个重要的危险因素,C 反应蛋白可以作为急性缺血性脑卒中患者血瘀证的生物学指标。

超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)和 CRP 是同一种蛋白质,是临床实验室采用了超敏感检测技术检测到的低浓度 CRP,hs-CRP 除了提供炎症存在证据外,还在炎症前和血栓形成前作用中扮演了一个主动的角色,它通过影响凝血、纤溶功能而促进血栓的形成。毛氏等^[6]发现在正常人、非血瘀证和血瘀证冠心病患者中,hs-CRP 呈递增性增高,说明冠心病血瘀证患者在动脉粥样硬化过程中可能较非血瘀证患者存在更为严重的慢性炎症反应。hs-CRP 升高可作为冠心病血瘀证微观辨证参考指标之一。

3 细胞因子相关性

细胞因子是多种细胞产生的低分子量可溶性蛋白质,具有调节免疫、细胞生长以及损伤组织修复等多种功能。其中白介素 6(IL-6)是由单核细胞、巨噬细胞、T 细胞、B 细胞等多种细胞分泌的一种多肽物质,具有分化和促进生长作用的多种生物活性的细胞因子,是机体细胞因子网络中的重要成员,其不仅作用于免疫系统本身,亦广泛作用于神经、内分泌和心血管等系统,是参与机体各种调节的重要细胞因子。IL-6 在炎症反应中起核心调节作用,是炎症免疫反应的重要介质^[7]。肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 是一种由多核巨细胞产生的有广泛生物学活性的细胞因子,一方面它具有调节机体的免疫功能,能使某些肿瘤细胞坏死,另一方面则介导炎症过程、组织损伤、休克等病理生理反应。IL-6、TNF- α 等细胞因子可作用于体温调节中枢引起发热,同时还可刺激血管内皮细胞和白细胞释放一系列炎症介质(如 NO、氧自由基等),通过协同作用改变凝血

功能,导致组织损伤及弥漫性血管内凝血。这与“瘀热证”的病机相符。

许氏等^[8]预先注射大肠杆菌内毒素再采用插线阻断大鼠中动脉法制备瘀热证脑缺血模型,观察瘀热证脑缺血大鼠外周血中细胞因子指标 IL-6、TNF- α 含量均有显著升高。

蒋氏等^[9]在临床为探讨高血压胰岛素抵抗患者瘀热证候与炎症因子的关系,共观察高血压患者 92 例,采用 HOMA 模型计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),根据是否伴有胰岛素抵抗分为伴胰岛素抵抗 IR 组和不伴胰岛素抵抗的 NIR 组,同样发现 IR 组瘀热证候积分、HOMA-IR、TNF- α 、IL-6 明显高于 NIR 组 ($P<0.05$),且瘀热证候积分与 TNF- α 、IL-6 存在显著正相关。说明高血压胰岛素抵抗炎症机制与中医瘀热病理因素具有一定的相关性。

4 血管内皮细胞功能

血浆内皮素(ET)、热休克蛋白 70(HSP70)是与血管内皮细胞(VEC)损伤密切相关的生物活性物质^[10]。其中,ET 是目前已知的最强的血管收缩剂,是 VEC 损伤时表达的重要因子。HSP70 具有重要的抗氧化损伤作用,反映了机体氧化应激反应的程度。

江氏等^[11]为研究具有中医“热毒血瘀证”表征的大鼠血管内皮细胞(VEC)损伤以阐释中医“热毒血瘀证”的现代生物学基础。将大鼠腹腔注射内毒素即脂多糖(LPS),连续 8 周,在不同时间点进行行为学分析、检测舌血氧饱和度基础上,检测血浆内皮素(ET)、热休克蛋白-70(HSP70),结果发现注射毒素后大鼠活动减少,舌血氧饱和度降低,早期血浆 ET、HSP70 增高。说明“热毒血瘀证”存在血管内皮细胞损伤,VEC 损伤在中医“热毒血瘀证”发展过程可能起着重要作用。

5 血小板功能

血栓烷 B2(TXB2)和 6-酮-前列腺素(6-Keto-PGF1 α)是与血小板活化密切相关的生物活性物质。血栓素 A2(TXA2)由血小板产生,具有强烈的促血小板聚集和促血管收缩作用。前列环素(PGI2)由 VEC 合成,具有强烈的抑制血小板聚集和扩张血管的作用,代谢产物分别为 TXB2 和 6-Keto-PGF1 α ,其比值可反映血小板活化情况。

江氏等^[11]发现“热毒血瘀证”表征的大鼠 TXB2/6-Keto-PGF1 α 增高,晚期 TXB2/6-Keto-PGF1 α 降低,揭示中医“热毒血瘀证”存在血小板功能障碍。

许氏等^[12]从大鼠尾静脉注射大肠杆菌内毒素(LPS)建立瘀热证大鼠动物模型,观察给予内毒素后不同时间大鼠体温、凝血时间、血液黏度及动静脉短路血栓等指标的改变。大鼠尾静脉给予内毒素

后 0.5h、1h、2h 体温升高,1h 时体温升高达峰值,2h 后体温开始逐渐下降,3h 时体温降到正常水平,与对照组比较无统计学差异。因此,在给予内毒素后的 2h 之内大鼠有“热”的表现。大鼠血小板最大聚集率在给予内毒素后 2h 达峰值,给内毒素 2h、3h 后大鼠的凝血时间缩短、血液黏度增加,动静脉旁路血栓湿重增加,其中给内毒素 2h 后的效果更为显著。因此,大鼠给内毒素后有“瘀”的表现,且表现最明显的是给内毒素后的 2h。从而反证了瘀热证大鼠存在凝血异常及血小板功能障碍。

金氏等^[13]取健康青紫兰家兔 30 只各组均用精制大肠杆菌内毒素制成符合瘀热型血证的 DIC 模型。结果表明 TXB₂ 在家兔 DIC 早期显著增高,说明血小板合成释放 TXA₂ 功能亢进和聚集性增强, TXA₂ 升高和瘀热型血证(DIC)的形成密切相关,至其后期呈下降趋势,可能与血小板数量的急剧减少、合成释放功能受到破坏和抑制有关,这与血小板聚集性下降、内脏出血的结果相一致,表明此时已处于消耗性低凝血期。

6 血液流变学异常

血液流变性异常可导致血液循环障碍,从而调整血管内皮细胞分泌,进而影响血管紧张度、凝血倾向、血栓形成,引起组织缺血、缺氧,代谢及功能失调等一系列严重后果。血液流变学的异常是血瘀证的重要病理基础之一,大多数血瘀证可导致血液浓、黏、凝、聚状态^[14]。

肇氏^[15]将 Wistar 大鼠造成血瘀模型,观察其全血比黏度、血浆黏度、相对黏度、红细胞聚积指数等血液流变学指标。结果血瘀模型组与正常对照组相比,血液流变学相关指标明显增高($P<0.05$ 或 $P<0.01$),证明血瘀证模型大鼠血液流变学相关指标增高,是导致血瘀证成因之一。

郝氏等^[16]探讨不同剂量内毒素诱导的瘀热互结证大鼠模型血液流变学指标的动态变化规律,结果发现不同剂量内毒素诱导建立的瘀热互结证大鼠模型的血液流变学指标均呈低黏、低浓、低聚、低凝状态。临床上呈低黏、低聚、低浓、低凝状态者往往有出血倾向。中医学理论认为出血倾向者因有离经之血,多同时存在着瘀血,尤其是在温热病过程中出现皮肤斑疹、腔道出血,多与瘀血有关或由瘀血所引起^[17]。呈低黏、低聚、低浓、低凝状态者也是支持瘀血诊断的依据。

7 凝血与纤溶的影响

凝血和纤维蛋白溶解功能的平衡是机体保持正常血流的基础之一,血栓性疾病的发生是这种平衡发生紊乱的结果。瘀热证常合并凝血与纤溶的异

常。许氏等^[18]观察瘀热证脑缺血大鼠外周血中凝血相关生物学指标凝血因子 IX、FIB 含量均有显著升高,TT、APTT、PT 时间显著缩短。

8 基因及基因多态性

遗传因素对某些疾病的发生起着决定性的作用,研究者们致力于发现某些疾病的遗传学基础。基因多态性是指一种基因在人群中至少有 2 种表型,出现频度均 $>1\%$,它反映了进化过程中基因组与内、外环境相互作用的结果,是不同个体生物学形状和对疾病的易感性差别的原因。对基因多态性的认识,使现代医学走向个体化诊断和治疗,这与中医学根据证候的不同而辨证论治有相似之处。“瘀热”证的基因及基因多态性已有相关研究^[18]。

以氏等^[19]为了解瘀热互结证(热证)内皮细胞凋亡和相关蛋白表达的影响,采用注射角又菜胶法建立大鼠热证模型,造模成功后取心、肺、肝、肾、脾,采用 HE 染色、免疫组化和原位末端转移酶标记技术(TUNEL)检测 B 淋巴细胞瘤-2 基因蛋白(Bcl-2)、肿瘤基因 p53 蛋白(p53)表达及细胞凋亡情况。结果显示热证模型组凋亡明显增多($P<0.05$),p53 表达有降低趋势,Bcl-2 表达明显降低($P<0.05$)。热证细胞凋亡数量明显增多,说明热证时 DNA 损伤明显,血管内皮凋亡增多,提示这可能涉及第二信使(如炎症因子、氧自由基等)增多,导致凋亡信号通路激活。热证模型 Bcl-2 表达明显降低,说明热证细胞凋亡抑制减弱,凋亡增多。功能性促凋亡蛋白 p53 可负向调节 Bcl-2 而促进凋亡。

李氏等^[20]采用全序列基因测序法检测 59 例高血压胰岛素抵抗(IR)患者和 100 例健康体检者的 ApoE 基因型,IR 患者 E3/3 型及 $\epsilon 3$ 频率显著低于、E3/4 型及 $\epsilon 4$ 频率显著高于正常体检者($P<0.05$)。E3/4+E4/4 型瘀热证积分显著高于 E3/3、E2/3 型($P<0.05$)、FINS 及 HOMA-IR 指数明显高于 E2/3 型($P<0.05$)。提示了高血压胰岛素抵抗瘀热证与 ApoE 基因型多态性具有一定的相关性,含 $\epsilon 4$ 等位基因者具有更为明显的胰岛素抵抗和瘀热证特点。

骆氏等^[21]发现亚甲基四氢叶酸还原酶基因 CT/TT 类型可能是汉族人群高血压病血瘀证发病的易感危险因素之一。

9 小结

“瘀热”证是在温病发生发展过程中既有热毒炽盛又见血瘀症候的一类急性发热性疾病,由血瘀和血热两种病理因素相互搏结而成。近年来,借助现代科学技术和手段,从不同层次研究瘀热证型微观变化的评价指标取得了一定进展,但仍存在一些问题。(1)瘀热证病种多,涉及的各种血管内皮相关

及血液相关的指标繁多,在中医证候研究中,观察指标选择恰当与否,直接关系到研究结论的真实性和可靠性。(2)瘀热证的动物造模未能统一,影响了实验研究结论的可靠性。(3)目前研究多局限于单个基因或少数基因产物,尚未整体从生物通路调控相关基因来研究,且研究多采用传统 PCR 技术,存在一定的局限性。随着人类 HCP 的完成,人类后基因组计划的开展,高通量基因分型技术的发展和生物信息学分析平台的建立,代谢组学技术更接近证候的表型,设计出能反映“瘀热”证的有关检测手段,对四诊进行补充发挥,可使“瘀热”证的诊断标准化与客观化,从而更准确精细地揭示其病机本质。

10 参考文献

- [1] 周仲瑛.论瘀热.南京中医药大学学报,2006,22(5):273
- [2] 周仲瑛,吴勉华,周学平.瘀热相搏证中医辨治指南.中华中医药杂志,2010,25(9):1411
- [3] 叶放,李国春,沈波,等.基于周仲瑛教授大样本“瘀热”病案数据挖掘分析研究报告.中华中医药杂志,2012,27(5):1294
- [4] 吴勉华,李国春,周学平,等.量表方法在瘀热病因测量中的应用.南京中医药大学学报,2008,24(2):91
- [5] 孙文军,田金洲,时晶,等.C 反应蛋白与急性缺血性脑卒中血瘀证的相关性研究.北京中医药,2008,27(5):328
- [6] 毛以林,李旭,彭素娟,等.冠心病血瘀证与高敏 C-反应蛋白相关性研究.中国中医药信息杂志,2007,14(8):26
- [7] 刘晓柳.白介素-6 及其受体与心血管系统的研究进展.细胞与分子免疫学杂志,2009,25(2):189
- [8] 许立,蒋宝平,过伟峰.凉血化瘀方对瘀热证脑缺血大鼠炎症和凝血功能相关分子物质的影响.江苏中医药,2009,41(9):73
- [9] 蒋卫民,唐蜀华,王令淳.高血压胰岛素抵抗患者瘀热证候与炎症因子的关系.光明中医,2008,23(11):1643
- [10] 周颖,陈虹.血管内皮细胞功能紊乱与心血管疾病关系的研究进展.现代生物医学进展,2006,6(8):36
- [11] 江欢,周岩,孙晓红.中医“热毒血瘀证”模型大鼠血管内皮损伤及血小板功能障碍研.中西医结合心脑血管病杂志,2009,7(4):425
- [12] 许立,蒋宝平,过伟峰.实验性淤热证大鼠模型的初步研究.时珍国医国药,2008,19(12):2896
- [13] 金妙文,沈洪,汪红.凉血化瘀法对瘀热型血证模型家兔血栓素 B2 和 6-酮-前列腺素 F1 α 的影响.中药药理与临床,1995(5):10
- [14] 杨超,周岩,徐群渊,等.具有中医“热毒血瘀证”表征的大鼠血液成分和流变学变化.中国比较医学杂志,2007,17(10):607
- [15] 肇启春.瓜蒌皮注射液对血瘀证模型大鼠血液流变学及血管内皮素的影响.[学位论文].大连:大连医科大学,2007
- [16] 郝二伟,邓家刚,杜正彩.不同剂量内毒素诱导瘀热互结证大鼠血液流变学指标的动态观察.世界科学技术,2013,15(2):238
- [17] 何赛萍,徐晓东,高欣杰,等.桃核承气汤对热痹大鼠模型血液流变学和凝血指标的影响.浙江中医药大学学报,2003,27(6):56
- [18] 陈鹏.基因多态性与中医辨证关系研究的回顾与思考.中国中西医结合杂志,2003,23(11):853
- [19] 以敏,邓家刚,郝二伟.桃仁对血液循环障碍大鼠内皮细胞凋亡及相关蛋白表达的影响.中国实验方剂学杂志,2013,19(14):178
- [20] 李让,蒋卫民,陈建东.高血压胰岛素抵抗瘀热证与载脂蛋白 E 基因多态性的相关性分析.内蒙古中医药,2011(4):1
- [21] 骆杰伟,唐仪,陈慧.高血压病血瘀证患者 MTHFR 基因 C677T 多态性的研究.北京中医药大学学报,2008,31(5):351

第一作者:唐蜀华(1941-),男,主任医师,教授,博士生导师,江苏省名中医,享受政府特殊津贴。擅长中医内科急诊和心脑血管疾病的诊治。

通讯作者:范群丽,ccu1978@sina.com

收稿日期:2014-08-07

编辑:王沁凯

刘延东:重大疾病防治要充分发挥中医药作用

据新华社 国务院副总理刘延东在 9 月 1 日主持专题会议,贯彻落实党中央、国务院决策部署,研究癌症、血吸虫病、结核病、病毒性肝炎及严重精神病等重大疾病防治有关工作时强调,要做好重大疾病医疗救治工作,增强基层防治服务能力,充分发挥中医药的作用,不断提高医疗保障水平。

刘延东指出,在党中央、国务院的高度重视和各方共同努力下,我国重大疾病防控体系逐步完善,近 10 年来各级财政公共卫生补助资金增长 11 倍,其中中央财政增加 41 倍,重大疾病防治能力明显提升,为人民群众健康提供了有力保障,但重大疾病防治形势依然严峻复杂。要坚持预防为主、防治结合、科学防治,不断提高重大疾病防治工作水平;大力开展科研攻关和成果转化,加强创新药品研制生产;广泛开展防病知识宣传,普及健康生活方式;为维护人民群众身体健康和生命安全、促进经济社会和谐发展作出贡献。

摘自《中国中医药报》