

基于血管新生探讨解毒通络法治疗血管性痴呆

孙春燕¹ 高颖^{1,2,3} 程发峰⁴ 王庆国⁴

(1. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700; 2. 北京中医药大学中医脑病研究院, 北京 100700; 3. 国家中医药管理局脑病中医证治重点研究室, 北京 100700; 4. 北京中医药大学中医学学院, 北京 100029)

摘要 血管性痴呆(VD)是重要的公共卫生问题,治疗性血管新生是VD治疗的研究热点。毒损脑络为VD的重要病机,浊毒是导致病情发生发展的关键,解毒通络是VD治疗的关键环节。脑络与微循环在解剖形态和功能特点上具有相似性,解毒通络法和血管新生的微观作用机制相同,解毒通络类药物通过促进血管生成相关细胞因子表达、保护缺氧条件下血管内皮细胞等方式促进缺血缺氧后血管新生,推测血管新生可能是解毒通络法治疗VD的作用机制之一。

关键词 血管性痴呆;血管新生;毒损脑络;解毒通络;中医药疗法

血管性痴呆(vascular dementia, VD)是由各种脑血管因素导致的脑组织受损引起的以学习、记忆、计算、定向等认知功能减退为特征的临床综合征。VD是痴呆的第二高发类型^[1],其发病率和患病率随着人口老龄化的快速发展而逐渐增加,已成为重要的公共卫生问题。目前VD的发病机制尚不明确,临床缺乏特效的治疗药物和方法。治疗性血管新生可以增加功能血管的数量,改善缺氧缺血损伤,提高记忆及认知水平^[2],是治疗VD的新方法和研究热点。中医药具有多靶点、多途径、毒副作用小等特点,在治疗性血管新生应用方面表现出较大的优势,尤其是解毒通络法,广泛应用于VD的中医治疗,临床疗效切实可靠。本文从血管新生的角度探讨解毒通络法对VD的治疗作用,为VD的治疗提供思路和方法。

1 治疗性血管新生是预防和治理VD的新策略

1.1 治疗性血管新生与VD的防治重点相契合 血管新生是在已有血管网结构的基础上,经过内皮细胞增殖、游走、芽生,血管分裂及分支而进一步形成新的毛细血管网,从而使其功能和局部需要相适应的生物过程^[3]。HÖCKEL M等^[4]首创治疗性血管新生理论,在缺血缺氧等情况下以治疗手段促进血管新生,发挥修复血管损伤作用,通过血管新生和血管重塑来增加供血,改善缺血缺氧损伤^[5]。

VD的特点是脑血流量减少,导致脑细胞缺血、缺氧,进而使记忆和认知功能下降。出血、缺血性脑损害及慢性低灌注均可导致大脑的血流量减少。改善大脑的供血以减轻缺血缺氧造成的损伤是防治VD的重要切入点。研究表明,血管新生可以改善出血、缺血性脑损害及慢性低灌注发生后引起的

大脑血流量减少^[6-8],预防和延缓VD的发生。VD发生后,脑微血管新生可通过改善大脑微循环及周围组织的血氧含量,促进神经功能恢复,从而提高学习记忆能力^[9-11]。

1.2 中医药在治疗性血管新生应用方面具有独特优势 现代医学运用治疗性血管新生的方法存在一定的局限性,尤其是副作用、载体有效性选择、基因转移途径和安全性等问题难以解决^[12]。研究表明中医药可以促进血管新生,治疗途径包括汤药、中药熏洗、中药油膏外用、针灸等,涉及脑梗死、血管性痴呆、心肌缺血等多种疾病及糖尿病足溃疡愈合、术后创面愈合等过程,疗效肯定,应用安全。应充分发挥中医药在促进血管新生方面的优势。

2 VD病机的理论分析

2.1 毒损脑络是VD的核心病机 中医学并无“血管性痴呆”这一病名,根据其临床表现,可将VD归于“痴呆”“善忘”等范畴,其病位在脑。脑络气血旺盛,充实脑髓,是脑神功能发挥的重要纽带。脑络渗灌精血以充实脑髓,是神机运动的物质基础;脑络敷布阳气以温煦脑神,是神机运动的原动力。

VD的发生与中风病密切相关,二者在病机方面相互关联、相互影响。证候学研究结果表明,痰瘀互阻贯穿中风病的始终。中风病发病后,痰浊瘀血互结,日久不去,化生浊毒,损伤脑络,精血等精微物质不能上荣清窍,加之毒邪本身侵袭力强,易败坏形体脑髓,使神机失用,渐生痴呆^[13]。“毒损脑络”为VD的核心病机,浊毒为害是VD发生、发展的关键^[13-15]。

2.2 解毒通络是治理VD的有效方法 “毒”是因脏腑功能和气血运行失常使体内的生理和病理产物不

能及时排出,蕴积体内过多形成,包括痰毒、瘀毒、热毒等。三者互为因果,相互转化,相互为患。体内痰浊、瘀血日久化热产生热毒,热毒又可影响气血津液的运行,煎液为痰、血停为瘀,进而促进痰浊瘀毒的产生。解毒以祛除致病因素,通络以畅通气血对脑络的渗灌,从而使神机恢复,是VD治疗的关键环节。研究表明解毒通络法可以改善患病后脑血管功能与认知水平,提高生存质量,安全可靠^[16-18]。

3 解毒通络法与血管新生在VD治疗过程中密切相关

3.1 络脉与微循环在解剖形态、分布特点上相似 《灵枢·脉度》云:“经脉为里,支而横者为络。”《竹泉生女科集要》云:“分走于筋骨肌肉关节,而偏乎周身,血管即在其中,自脏腑入三焦,而外达于遍体,枝干交错,络绎不绝,血走管中,随气而动,是为动脉也,故曰脉络。”^[19]络脉是由经脉支横别出、逐层细分、遍布上下内外、广泛分布于脏腑组织的网络结构^[20]。微循环是由微动脉、微静脉和毛细血管组成的网状结构,存在于动静脉之间,没有固定的走形规律,纵横交错,遍布全身^[21-22]。络脉中空有腔,分布广泛,无处不在;结构复杂,多级细分,递进延伸,形态学上表现为网络系统和三维结构^[23,20]。可见,络脉与微循环在解剖形态、分布特点方面具有相似性。

3.2 络脉与微循环在功能上具有一致性 《黄帝内经素问集注》曰:“夫经脉之血……脉而络,络而孙。”《灵枢·本脏》曰:“经脉者,所以行气血而营阴阳,濡筋骨,利关节者也。”《灵枢·小针解》云:“节之交三百六十五会者,络脉之渗灌诸节者也。”络脉流通,不断地将气血渗灌于全身,发挥滋养、濡润之作用。起始于四肢远端的络脉,呈向心性延伸分散,将脏腑组织器官的代谢废物吸入血液,运走移除^[23]。微循环是机体组织、细胞物质代谢与交换的形态单位。小动脉、小静脉运输血液,微循环既是循环的通路,又是物质交换的场所^[21-22]。因此,络脉与微循环的功能具有相同之处。脑络作为络脉最小的分支单位,具有络脉的生理特征及病理特性,与微循环同样存在类似的关系。

3.3 解毒通络法与血管新生理论相通,作用环节相同

3.3.1 解毒通络法与血管新生的中医理论相通 中医学虽无“血管新生”的概念,但是有大量“生脉”的理论。“脉者,血之府”,“皮、肉、津、脉、骨皆滋于水谷之精”,“形归气,气归精,精归化……化生精,气生形”,脉的生成需要丰富的物质基础和适宜的环境条件。VD的发生过程中,浊毒入侵络脉,居于络中,损伤络脉功能结构,导致气机不畅,络脉瘀滞,津血互换及营养物质的代谢功能严重受损,不利于气血化生,从而导致神机失用。《金匱要略》指出:“干血不

去,则足以留新血而灌溉不周”,治疗上“凡血证总以去瘀为要”。运用解毒通络法祛除浊毒对络脉的损害,使毒邪清,瘀血祛,络脉通,气血充足,则新脉得生,神机自复。解毒和通络是治疗手段,生脉和神机恢复是治疗目的。

3.3.2 解毒通络法与血管新生的作用环节相同 毒损脑络的现代生物学基础是脑内兴奋性毒性物质、氧自由基、肿瘤坏死因子等“毒邪”损伤血管内皮细胞,导致相关脑区微血管灌流障碍,微循环瘀滞^[24]。血管内皮细胞为脑缺血后血管新生的主要效应细胞。血管新生涉及血管内皮细胞的增殖、出芽,形成成熟的血管组织,最终增加血管密度。解毒通络法通过多种途径提高脑缺血损伤造成的微血管灌注,改善微循环;血管新生可通过促进血管生成、重建和侧支循环的建立,改善微血管的灌注。解毒通络法与血管新生二者的微观效应相同,作用结果和目的具有一致性。

3.4 解毒通络类药物可以促进缺血缺氧后血管新生 解毒通络类药物可以促进血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达,保护血管内皮细胞,提高内皮细胞的活性,抑制其凋亡,促进缺血缺氧后血管新生。

3.4.1 解毒通络类药物促进血管生成相关细胞因子表达 VEGF是血管生成过程中的关键刺激因子。尤晓涵等^[25]研究表明清开灵注射液可以增加VD患者VEGF的表达,提高颈内动脉与椎动脉收缩期最大峰值流速,增加脑血流量。以“浊毒”和“瘀血”为病机创制的清热化瘀方可以上调VEGF和缺血区域血管新生标志物CD31的表达,促进缺血区域的血管新生,从而发挥神经保护的作用^[26-27]。

3.4.2 解毒通络类药物保护缺氧条件下血管内皮细胞 袁拯忠等^[28]研究发现,黄连解毒汤有效成分可以保护缺氧/复氧时脑微血管内皮细胞。清开灵注射液有效成分能提高脑微血管内皮细胞生存活性,有效地保护血管内皮细胞,减轻缺血缺氧造成的损伤^[29-30]。醒脑静注射液通过减轻氧糖剥夺诱导的脑微血管内皮细胞凋亡^[31]、抑制炎症反应^[32],从而起到保护内皮细胞的作用。

4 结语

解毒通络法促进血管新生在治疗VD过程中发挥了重要作用,血管新生可能是解毒通络法治疗VD的作用机制之一。临证时应将辨证论治与审因用药相结合,研究出在解毒通络法理论指导下治疗VD的药物及方法,并注重与现代医学充分结合,“用现代科学解读中医药学原理”,充分发挥中医药治疗VD的独特优势。

参考文献

- [1] CHAN K Y, WANG W, WU J J, et al. Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990–2010: a systematic review and analysis[J]. Lancet, 2013, 381 (9882): 2016.
- [2] BROWN W R, THORE C R. Review: cerebral microvascular pathology in ageing and neurodegeneration[J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 2011, 37 (1): 56.
- [3] GHAJAR C M, BLEVINS K S, HUGHES C C W, et al. Mesenchymal stem cells enhance angiogenesis in mechanically viable prevascularized tissues via early matrix metalloproteinase upregulation[J]. Tissue Eng, 2006, 12 (10): 2875.
- [4] HÖCKEL M, SCHLENGER K, DOCTROW S, et al. Therapeutic angiogenesis[J]. Arch Surg, 1993, 128 (4): 423.
- [5] PASCOTTO M, LEONG-POI H, KAUFMANN B, et al. Assessment of ischemia-induced microvascular remodeling using contrast-enhanced ultrasound vascular anatomic mapping[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2007, 20 (9): 1100.
- [6] 沈建. 补阳还五汤抗脑缺血作用及促血管新生的机制研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2014.
- [7] 蔡锐. 淫羊藿苷对慢性脑低灌注大鼠学习记忆及血管新生的影响[D]. 遵义: 遵义医学院, 2016.
- [8] MATSUMOTO K, KINOSHITA K, HIJIOKA M, et al. Nicotine promotes angiogenesis in mouse brain after intracerebral hemorrhage[J]. Neurosci Res, 2021, 170: 284.
- [9] HAN L, JI Z J, CHEN W D, et al. Protective effects of Tao-Hong-si-wu Decoction on memory impairment and hippocampal damage in animal model of vascular dementia[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, 2015: 195835.
- [10] FAN Y Q, YANG J, CUI J C, et al. Moxibustion therapy improving delayed memory deficits via promoting neurogenesis and angiogenesis of Hippocampus in a vascular dementia rat model[J]. J Acupunct Tuina Sci, 2019, 17 (6): 383.
- [11] PARK J M, KIM Y J. Effect of ghrelin on memory impairment in a rat model of vascular dementia[J]. J Korean Acad Nurs, 2019, 49 (3): 317.
- [12] 孟胜喜, 霍清萍. 中医药基于治疗性血管新生干预缺血性脑卒中研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2017, 24 (9): 132.
- [13] 高颖, 谢颖楨, 王永炎. 试论浊毒在血管性痴呆发病中的作用[J]. 中国中医急症, 2000, 9 (6): 266.
- [14] 杨辰华, 王永炎. 血管性痴呆的中医病机及辨治思路[J]. 中医研究, 2005, 18 (5): 6.
- [15] 杨辰华, 王永炎, 王新志. 血管性痴呆的证候要素与玄府病机[J]. 北京中医药大学学报, 2006, 29 (10): 665.
- [16] 赵见文, 王志勇, 闫国强, 等. 化浊解毒活血通络法对血管性痴呆小鼠学习记忆能力的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14 (12): 1335.
- [17] 陈芳, 杜蓉, 杨玲. 化浊解毒通络法对血管性痴呆脑血管功能、Livin、TGF- β 的影响[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38 (6): 55.
- [18] 朱连雨, 高芳瑜. 化浊解毒通络法治疗血管性痴呆疗效[J]. 实用中西医结合临床, 2021, 21 (8): 95.
- [19] 陆拯. 近代中医珍本集: 妇科分册[M]. 杭州: 浙江科学技术出版社, 2003: 563.
- [20] 吴以岭. 络病理理论体系构建及其学科价值[J]. 前沿科学, 2007, 1 (2): 40.
- [21] 宋俊生. 试述中西医结合的切入点[J]. 辽宁中医杂志, 2000, 27 (5): 197.
- [22] 刘伍立, 江一平. 浅谈微循环与络脉的关联[J]. 北京中医, 1986, 5 (2): 45.
- [23] 王永炎, 常富业, 杨宝琴. 病络与络病对比研究[J]. 北京中医药大学学报, 2005, 28 (3): 1.
- [24] 李澎涛, 王永炎, 黄启福. “毒损脑络”病机假说的形成及其理论与实践意义[J]. 北京中医药大学学报, 2001, 24 (1): 1.
- [25] 尤晓涛, 杨森, 刘彦龙, 等. 清开灵注射液联合奥拉西坦治疗血管性痴呆的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33 (7): 1621.
- [26] 胡跃强, 甘业贤, 梁妮, 等. 缺氧预处理骨髓间充质干细胞移植联合清热化痰方对脑缺血损伤大鼠血管新生的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38 (21): 5281.
- [27] 秦红玲, 农必华, 陈炜, 等. 清热化痰方联合骨髓间充质干细胞移植对脑缺血再灌注损伤大鼠血管新生的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26 (25): 2747.
- [28] 袁拯忠, 朱陵群, 庞鹤, 等. 黄连解毒汤有效成分对缺氧/复氧时脑微血管内皮细胞的保护作用[J]. 中国中药杂志, 2007, 32 (3): 249.
- [29] 高永红, 袁拯忠, 牛福玲, 等. 清开灵有效组分对体外缺血再灌注损伤大鼠脑微血管内皮细胞的保护作用[J]. 辽宁中医杂志, 2008, 35 (7): 1104.
- [30] 高永红, 邢雁伟, 袁拯忠, 等. 清开灵有效组分对大鼠脑微血管内皮细胞体外缺血再灌注损伤模型核转录因子- κ B的影响[J]. 中西医结合学报, 2009, 7 (2): 135.
- [31] 张月明, 曲晓宇, 于芷懿, 等. 醒脑静注射液通过抑制NF- κ B磷酸化保护糖氧剥夺诱导的人脑微血管内皮细胞凋亡[J]. 中药材, 2018, 41 (11): 2667.
- [32] 韩斌. 醒脑静对OGD损伤后血管内皮细胞生存活性的影响及炎症反应抑制机制的体外研究[D]. 长春: 吉林大学, 2013.

第一作者: 孙春燕 (1989—), 女, 博士研究生在读, 住院医师, 中医内科学专业。

通讯作者: 王庆国, 医学博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师。wangqg8558@163.com

收稿日期: 2022-02-10

编辑: 傅如海