

基于脉络学说分析通心络胶囊对临床心血管疾病的系统干预价值

吴相君^{1,2}, 常成成^{1,2*}

(1. 河北以岭医药研究院 络病研究与创新中药国家重点实验室, 国家中医药管理局重点研究室 (心脑血管络病), 石家庄 050053; 2. 河北以岭医院, 石家庄 050091)

[摘要] 心血管疾病是脉络学说的重要研究内容,该学说以“脉”为独立的实体脏器为出发点,认为脉具有自身的结构、功能与代谢特征及特异发病规律,该学说从脉的独立特异性出发,对多系统血管相关疾病提出了新的治疗思路。针对络病变自身发病规律研制的通心络胶囊,既能够单独治疗相关心血管疾病,又能够在与现代医药联合治疗中体现出协同增效作用,在心血管疾病的多个阶段(动脉粥样硬化、冠心病心绞痛、急性冠脉综合征/急性心肌梗死经皮冠状动脉介入治疗术后)发挥了显著的临床疗效,呈现出系统干预心血管疾病的效应,为有效遏制心血管事件链的递进与发展提供了一定的参考。

[关键词] 通心络胶囊; 动脉粥样硬化; 心绞痛; 经皮冠状动脉介入治疗术后; 急性心肌梗死; 脉络学说

[中图分类号] R24;R22;R289;G353.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)08-0007-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.20180892

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180209.1137.002.html>

[网络出版时间] 2018-02-10 14:38

Systematic Intervention Value of Tongxinluo Capsules in Clinical Cardiovascular Diseases Guided by Collateral Theory

WU Xiang-jun^{1,2}, CHANG Cheng-cheng^{1,2*}

(1. *Key Disciplines of Cardio-cerebral Vessel Collateral Disease, State Administration of Traditional Chinese Medicine (TCM), National Key Laboratory of Collateral Disease Research and Innovative TCM, Hebei Yiling Pharmaceutical Research Institute, Shijiazhuang 050053, China;*
2. *Hebei Yiling Hospital, Shijiazhuang 050091, China*)

[Abstract] Cardiovascular disease is an important research content of collateral theory, collateral theory takes pulse as the independent entity organ as the starting point, and considers that it has its own structure, function and metabolism characteristics and specific pathogenesis. This theory, based on the independent specificity of pulse, puts forward new treatment ideas for the multi-system vascular related diseases. Tongxinluo capsules, which is developed for the pathogenesis of collateral, can not only treat related cardiovascular diseases alone, but also show synergistic effects in the combination therapy with modern medicine. It has significant clinical effect, showing the effect of systemic intervention at various stages of cardiovascular disease (atherosclerosis, coronary heart disease angina pectoris, acute coronary syndrome/acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention). Tongxinluo capsules shows the effect of systemic intervention in cardiovascular diseases and provides some reference for effectively stopping the progression and development of

[收稿日期] 20180109(025)

[基金项目] 国家重点基础研究发展计划(973计划)(2012CB518606)

[第一作者] 吴相君, 硕士, 副主任医师, 从事络病理论及创新中药研究, Tel:0311-85901553, E-mail: weicon@yiling.cn

[通信作者] * 常成成, 博士, 从事络病理论指导心血管疾病治疗的理论与临床研究, Tel:0311-85901553, E-mail: changcheng725@163.com

cardiovascular continuum.

[Key words] Tongxinluo capsules; atherosclerosis; angina; percutaneous coronary intervention after surgery; acute myocardial infarction; collateral theory

络学说源于对《黄帝内经》经脉理论的继承,《黄帝内经·灵枢·经别第十一》曰:“夫十二经脉者,人之所以生,病之所以成”;《黄帝内经·灵枢·经脉第十》曰:“经脉者,所以能决死生,处百病,调虚实,不可不通也”。《黄帝内经》认为经脉是人体运行气血、络属脏腑肢节、沟通表里上下的通道,在解释疾病传变及指导疾病防治中具有核心地位。络学说认为经脉包括运行经气为主的经络系统和运送血液为主的络脉系统,二者相互联系又相对独立,共同发挥着“气主煦之”、“血主濡之”的重要生理功能。《汉书·艺文志·方技略》云:“医经者,原人血脉、经络(络)……”,可见秦汉时期的医学家把血脉与经络并列论述病机、指导治疗、判断预后。随着中医学的发展,经脉理论中的络脉学说作为指导针灸临床的重要理论得到了长足发展,并受到了广泛认同。而经脉理论却未能按其初意发挥“决死生,处百病,调虚实”(《黄帝内经·灵枢·经脉第十》)的重要作用,而是更多的是将经脉概念等同于经络概念,造成血脉与络脉学说的缺位。关于络脉的论述既缺乏系统的文献整理,更未形成完整的理论学说,致使对严重危害人类生命和健康的心血管病极具指导价值的络脉学说未能发挥其应有的作用。吴以岭院士在总结前人论述基础上,结合现代血管研究系统构建了中医络脉学说,络脉学说的系统建立对于提高血管病变的防治水平具有重要指导价值。该学说在保留中医学特有的“气”之概念(涵盖西医神经、内分泌、免疫调节系统)基础上,提出了血管和络脉在解剖结构上的同一性,使络脉的研究成为中西医体系认识及研究血管病变的结合点。络脉学说认为“脉”作为独立的实体脏器,络脉病变有着自身的演变规律,具有其自身结构、功能与代谢特征,发病时也必然有其特异规律。西医学重视对不同独立病种的纵向研究,但近年也发现其具有一定的局限性,显然,中医学将“脉”作为一个实体脏器的整体观念,从横向角度探讨不同血管病变的共性发病规律与病理机制方面具有独特优势^[1-3]。

目前,络脉学说作为指导心血管病防治研究的重要指导理论,已在临床应用中取得了显著进展。络脉学说认为从动脉粥样硬化到冠心病,直至发展为冠心病心肌梗死的过程,符合络脉病变“营卫不

行,血凝不流”(《伤寒论·辨脉法第一》)、“血脉相传,壅塞不通”(《金匱要略·脏腑经络先后病脉证治第一》)的核心病理演变进程,从横向角度来讲,上述不同疾病的病理因素均与血管密切相关。从络脉学说而言则均与“脉”有关,络脉学说认为“夫脉者,血之府也”(《素问·脉要精微论篇第十七》),具有行气血而营阴阳的生理功能,寒凝血脉、水饮积聚、深思过虑或者痰浊瘀毒等均可导致“血脉虚少,不能荣于五脏六腑”(《难经·十四难》)。络脉学说认为从动脉粥样硬化到急性心梗的病理进程与络脉内外营卫失和密切相关,络脉学说认为营行脉中,卫行脉外,其中营气与血管内皮,卫气与血管外膜具有高度的相关性^[4],既往研究已证实内皮损伤是动脉粥样硬化的始动因素。营卫二者失和,气血运行失常,津血不能正常互换,输布代谢失常,导致络脉运行气血功能障碍,同时络脉内外气血津液的运行输布排泄代谢紊乱,津凝为痰,血滞为瘀,痰瘀胶结,阻滞脉道,导致不同程度的络中气滞、血瘀或津阻等病变,日久则津血互结为病,最终络脉瘀阻,甚则阻塞不通,变生诸病。从病理过程来看,络脉血管系统疾病的这一病理传变过程符合现代医学中从动脉粥样硬化到急性心肌梗死的病理进程,内皮损伤引起动脉粥样硬化的形成,进而斑块发生,斑块受不同病理因素的影响导致斑块自身稳定性降低,继而炎症因子分泌增加,斑块破坏脱落等,导致血管发生痉挛,甚至栓塞,导致心绞痛,甚至心肌梗死发作。络脉学说在总结前人研究的基础上,认为“损其心者,调其营卫”是指导该类疾病治疗的重要论述,《寿世保元·血气论》曰:“血荣气卫,常相流通,何病之有”,指出了营卫“常相流通”的重要性。络脉学说认为络脉当以通为用,因此通络治疗对于调节营卫失和具有重要参考价值。络脉学说在吸收既往医家用药的基础上,创立了针对络脉血管系统疾病的重要代表方剂——通心络胶囊,该制剂以益气活血、搜风通络为治法基础,以虫类药物为组方特色,以达气血相通、络脉通畅、调和营卫之目的。方中以人参为君药,补益心气,气旺而运血有力,心络自易畅通。水蛭、全蝎,前者化痰通络、后者搜风通络,共为臣药。土鳖虫活血通络,佐水蛭以搜剔络中之瘀;蜈蚣搜风解痉,蝉蜕息风止痉,佐全蝎共奏搜风解痉以止络脉结

急之效;赤芍凉血散血,以制人参之温;酸枣仁养血安神以防逐瘀伤正,多药共用以为佐药。以降香、冰片芳香走窜共为使药,以引诸药入窍通络。诸药合用,益气扶正、逐瘀通络、搜风解痉,以达固本扶正、脉络畅通、气旺血行、营卫相和之效,临床诸证自能解除。

1990 年代,美国著名心脏病学专家 Braunwald 提出心血管事件链 (cardiovascular continuum) 的概念,强调应将现代心血管病作为一个整体进行系统防治。高危因素导致动脉硬化、易损斑块破裂,进而诱发心梗、致命性心律失常、心衰直至死亡,此类心血管疾病的进展呈现出因果相连、递进发展、事件突发、后果严重的特征。从动脉粥样硬化到冠心病心绞痛,再到急性冠脉综合征/急性心肌梗死经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 术后的治疗,属于心血管事件链的重要环节,实现对上述疾病的系统干预,对于有效遏制心血管事件链的递进与发展具有重要价值。而目前针对单病种的治疗措施尚无法从根本上遏制心血管事件链的递进与发展。心血管事件链的始动因素是多重危险因素协同作用下造成内皮损伤,目前尚缺乏直接保护内皮的有效药物,而对于通心络的大量基础研究已证实该药具有显著的内皮保护作用,从基础研究上证实了该药对相关疾病治疗的可行性。同时近年来,随着通心络胶囊的临床使用日益增多,大量临床试验研究显示,该制剂确实能够有效针对心血管疾病的多个阶段 (动脉粥样硬化、冠心病心绞痛、急性冠脉综合征/急性心梗 PCI 术后) 发挥显著的干预作用,呈现出了系统干预的效应。

针对通心络治疗动脉粥样硬化研究显示,在常规治疗的基础上加用通心络胶囊能明显降低高血压合并颈动脉粥样硬化患者炎症因子 C 反应蛋白 (CRP) 和白细胞介素-6 (IL-6) 水平,升高血管内皮生长因子 (VEGF) 和 NO 的水平,并缩小颈动脉内膜中层厚度及斑块面积^[5]。研究显示通心络胶囊与阿托伐他汀钙片在降低甘油三酯 (TG),低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 及总胆固醇 (TC) 水平上无明显差异,血管内超声显示二者在降低血管体积、管腔体积及斑块体积方面亦无明显差别^[6],此外,在临床使用中他发现汀类降脂药物与通心络胶囊的联合使用具有明显的协同作用,效果明显优于单纯使用他汀类药物。研究发现针对 H 型高血压的动脉粥样硬化治疗,通心络胶囊联合阿托伐他汀钙片较单用阿托伐他汀钙片能够更加明显地减轻同型半胱氨酸对血管内皮的损伤以及颈动脉内膜中层厚度

(IMT)^[7];并可显著降低血清 TC, TG 和 LDL-C 的水平,提高血脂达标率,具有较高的安全性^[8]。与单纯使用洛伐他汀片相比,联合使用通心络胶囊能更加明显的降低患者血清中丙二醛 (MDA),氧化型低密度脂蛋白 (OX-LDL),超氧化物歧化酶 (SOD) 的水平,改善氧化应激水平^[9]。综上所述,说明通心络胶囊在动脉粥样硬化治疗中具有明显疗效,其次在常规治疗上,联用通心络胶囊能够通过多种途径更加明显地延缓动脉粥样硬化进程。

关于冠心病心绞痛的通心络胶囊临床研究显示,单用通心络胶囊在改善心绞痛症状方面与硫酸氢氯吡格雷片在疗效上并无显著性差异,二者联合应用时,作用明显优于单用硫酸氢氯吡格雷片^[10]。通心络胶囊联合硫酸氢氯吡格雷片口服治疗可以明显减低心绞痛发作次数、硝酸甘油用量、全血比黏度及血浆比黏度,并能够显著升高心绞痛患者 NO 表达,降低内皮素-1 (ET-1),肿瘤坏死因子- α (TNF- α), IL-1 和 IL-6 的水平,改善血流动力学,提高治疗效果^[11-12]。其次,研究显示在常规硝酸酯类、钙离子拮抗剂、抗血小板聚集药、抗凝药和 β -受体阻滞剂等常规治疗基础上加用通心络胶囊并联合他汀类药物能够通过减低 TC, LDL-C, TG 水平,升高高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 来调节血脂,同时降低高敏-C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平、改善运动耐量,进而达到有效改善心绞痛临床症状,减少心绞痛发作频率、持续时间^[13-15]。此外,通心络胶囊还能通过降低心绞痛患者脉搏波传导速度、改善踝臂指数等途径来改善大动脉弹性,逆转稳定型心绞痛患者血管内皮功能的作用^[16],进而改善冠心病心绞痛患者的临床症状。通心络胶囊冠心病心绞痛疗效的荟萃分析显示,西医常规治疗的基础上合用通心络胶囊,除个别患者有轻微胃肠不适等不良反应之外,未见其他严重不良反应,能够在提高临床疗效的同时保证用药安全^[17]。因此,可在常规临床治疗的基础上加用以调和营卫为目的的通心络胶囊对缓解心绞痛症状具有明显的治疗优势,同时还可确保用药的安全性。

急性冠脉综合征 (ACS) 和急性心肌梗死 (AMI) PCI 术后伴随的血管内皮损伤、心肌的无再流、心功能降低以及室壁运动异常是 AMI 之后常见的临床症状,严重制约了心血管临床疗效的提高。脉络学说认为 PCI 术后小血管的无再流损伤,与脉络的缠结、瘀阻、瘀塞密切相关,通心络胶囊能够显著改善心肌梗死 PCI 术后的心之脉络损伤,为该类疾病的

临床治疗提供了新的干预手段和参考。研究显示常规西医治疗联合通心络胶囊可明显降低 ACS 患者 PCI 术后血脂和 hs-CRP 水平,抑制炎症反应,如 ET,hs-CRP, TNF- α , 脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2), 血管性血友病因子(vWF), 可溶性血管细胞黏附分子 1(sVCAM-1)等,同时还可发挥改善血管内皮功能(NO 和内皮依赖性血管舒张功能的水平增加),抗凝,抗血小板(血小板活化因子 CD62p, CD63, 血小板膜糖蛋白 II b/III a 受体复合物降低)和调脂(TC, TG, LDL-C 降低, HDL-C 升高)和稳定斑块等多种作用,改善心功能,降低心绞痛发作频率和持续时间,减少严重心血管事件的发生^[18-24]。冠心病心绞痛患者 PCI 术后规范西药治疗基础上加用通心络胶囊治疗 6 个月后,治疗组心绞痛疗效、心电图疗效、左心室射血分数(LVEF)和 6 min 步行试验明显优于对照组^[25]。针对 AMI 患者再灌注后心肌和微血管的保护性研究显示,在常规治疗基础上加用通心络胶囊能够明显缩小心肌梗死面积,室壁运动异常节段恢复时间和总恢复率明显高于常规治疗组;左心室室壁节段运动评分指数显著降低。此外,改善和恢复左室舒张末期容积程度和时间,LVEF 时间和程度也较对照组具有明显优势。同时还可以显著降低血中 MDA 的浓度,改善血管内径和血流速度。由此证实了通心络胶囊对 AMI 患者 PCI 术后心肌和微血管具有较好的保护作用,有利于促进患者 PCI 术后恢复^[26-28]。

综上所述,除了基础研究,目前通心络胶囊对心血管疾病的系统干预效应已在大量临床实验中初见端倪,并且具有良好的用药安全性。通心络胶囊从中医脉络角度出发,以益气活血、搜风通络为治法,实现对多种心血管病的有效治疗,是中医脉络理论对现代多种疑难重症的有益探索,为中西医结合系统干预心血管事件链提供了治疗参考。络学学说从脉为独立脏腑的角度,探讨络脉血管系统疾病的发生与发展过程,规避了西医病种的单一治疗,从横向角度认知该类疾病,寻找该类疾病的共性病理机制——络脉营卫失和,进而提出将“损其心者,调其营卫”作为络脉血管系统病的基本治疗原则,并根据中医“络以通为用”的论述提出具有络学学说特色的通络治法并取得显著疗效,体现了络学学说在心血管疾病治疗中的临床实用性。研究显示在常规心血管疾病治疗的不同阶段,通心络胶囊均能够从抑制炎症反应、改善内皮细胞功能、降低血脂、改善血流动力等多个方面改善相关疾病的症状;在常规

治疗中,适当使用通心络胶囊有助于起到“未病先防,既病防变”的临床效果,延缓疾病的进展,减少临床并发症,体现了络学学说在指导心血管事件链防治中的重要价值。通心络胶囊在保留中医特色的同时,又接受现代医学的临床实验研究,并且取得了显著疗效,值得在临床中进行更广泛的推广与应用,而作为其指导理论的络学学说为从中西医结合角度系统干预心血管疾病、防治心血管事件链的递进发展提供了新的治疗思路。

[参考文献]

- [1] 吴以岭. 气络——NEI 网络相关性探析[J]. 中医杂志, 2005, 46(10): 723-726.
- [2] 吴以岭. “络脉-血管系统”相关性探讨[J]. 中医杂志, 2007, 48(1): 5-8.
- [3] 吴以岭, 袁国强, 贾振华, 等. 络学说的学术地位及其应用价值[J]. 中医杂志, 2012, 53(1): 3-7.
- [4] 魏聪, 吴以岭, 贾振华, 等. 营卫承制调平指导血管病变防治[J]. 中医杂志, 2013, 54(2): 110-113.
- [5] 彭冉. 通心络联合氯吡格雷治疗冠心病心绞痛疗效与安全性的 Meta 分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(9): 208-212.
- [6] 陈小卫, 黄志文, 田丽红, 等. 通心络胶囊对冠心病 PCI 术后心绞痛患者的疗效及炎症反应和血管内皮功能的影响[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(20): 2459-2462.
- [7] 向文海, 杜国峰. 通心络对 H 型高血压患者动脉粥样硬化影响的研究[J]. 实用老年医学, 2014, 28(3): 235-237.
- [8] 段继豪. 通心络胶囊对高血压并动脉粥样硬化患者氧化应激的影响[J]. 中国继续医学教育, 2016, 8(15): 183-184.
- [9] 徐怀昌. 应用阿托伐他汀及通心络对冠状动脉粥样硬化患者治疗效果的血管内超声评价[J]. 中国民康医学, 2016, 28(9): 14, 25.
- [10] 李红昆, 陆永光, 严华, 等. 通心络对急性心肌梗死患者 PCI 术后血清 EMPs 及 MMP-9 的影响[J]. 重庆医学, 2016, 45(3): 354-355, 361.
- [11] 刘曙杰, 孙立娜. 通心络胶囊联合阿托伐他汀对冠心病患者血脂的影响[J]. 世界中医药, 2015, 35(8): 785-787.
- [12] 马维军, 王海燕. 通心络联合氯吡格雷治疗对冠心病心绞痛临床症状及血流动力学的影响[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(5): 1197-1199.
- [13] 杨丽, 沈洋. 通心络胶囊对高血压合并颈动脉粥样硬化患者炎症因子及颈动脉粥样硬化斑块的影响[J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24(3): 81-83.

- [14] 郭雨青,甄毅锋,石雁. 通心络胶囊联合他汀类药物治疗冠心病心绞痛疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(10): 1115-1117, 1128.
- [15] 王育林,程景林,李景荣,等. 通心络胶囊对急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗术后心肌和微血管的保护作用研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24(2): 150-152.
- [16] 耿黎明,李可法. 通心络对急性冠脉综合征患者 PCI 术后的干预作用[J]. 中医临床研究, 2015, 7(7): 20-22.
- [17] 樊蓉,任天舒,赵庆春,等. 西药常规治疗联用通心络胶囊治疗冠心病心绞痛疗效的荟萃分析[J]. 药学实践杂志, 2015, 33(1): 83-87.
- [18] 崔春便,程华. 通心络联合氯吡格雷对不稳定型心绞痛患者血管内皮功能和炎症因子的影响[J]. 疑难病杂志, 2014, 13(9): 936-938.
- [19] 郜燕霞. 通心络联合阿托伐他汀治疗冠心病不稳定型心绞痛的疗效及对高敏 C-反应蛋白的影响[J]. 中医药信息, 2014, 31(3): 139-141.
- [20] 张志慧,贾振华,康健生,等. $A\beta$ 损伤人脑微血管内皮细胞培养液对正常神经元凋亡的影响及通心络胶囊的干预作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(17): 166-171.
- [21] 张晓毅,刘新灿,王红辉,等. 通心络胶囊对急性冠脉综合征患者 PCI 术后 Lp-PLA2 及血管内皮功能的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(1): 30-31.
- [22] 刘新灿,李胜军,张晓毅,等. 通心络胶囊对冠心病心绞痛患者脉搏波传导速度、踝臂指数及内皮功能的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(4): 408-409.
- [23] 游敏生,李贤,王彦芝,等. 通心络对急性心肌梗死患者心功能和肿瘤坏死因子- α 表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(2): 231-232.
- [24] 陈章强,洪浪,王洪,等. 通心络胶囊对急性冠状动脉综合征患者介入治疗后血小板活化和血管内皮功能及预后的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(4): 487-491.
- [25] 李妍伸,李和平,袁源,等. 通心络胶囊对冠心病心绞痛患者介入治疗后的影响[J]. 世界中医药, 2013, 8(10): 1251-1252.
- [26] 尤士杰,杨跃进,陈可冀,等. 通心络对急性心肌梗死患者再灌注后心肌和微血管的保护性研究[J]. 中华心血管病杂志, 2005, 33(5): 433-437.
- [27] ZHANG H T, JIA Z H, ZHANG J, et al. No-reflow protection and long-term efficacy for acute myocardial infarction with Tongxinluo: a randomized double-blind placebo-controlled multicenter clinical trial (ENLEAT Trial) [J]. Chin Med J (Engl), 2010, 123(20): 2858-2864.
- [28] 王育林,程景林,李景荣,等. 通心络胶囊对急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗术后心肌和微血管的保护作用研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24(2): 150-152.

[责任编辑 刘德文]