

三论活血化瘀治法理论

——“干细胞循环理论”与“活血化瘀治法理论”研究相关性

张金生*,张宝霞
(河南中医学院第一附属医院,郑州 450000)

〔摘要〕 从理论层面重点探讨“干细胞循环”与“活血化瘀”理论的内在相关性。通过“干细胞循环理论”,干细胞“动员”与“生新血”,干细胞“归巢”与“祛瘀血”,干细胞“分化”与“生新物、生新脉”,干细胞“修复、激活”与“化旧生新”,活血化瘀法“生新”与干细胞“分化方向”几个方面对中医“活血化瘀”理论和“干细胞循环”理论进行研究,结合前期试验和临床研究所感,发现并分析活血化瘀方药不仅能激活并促进内源性干细胞的大量增殖,也有调控干细胞分化方向的作用,必将推动干细胞技术的临床应用。明确活血化瘀方药调控干细胞分化的作用机制。

〔关键词〕 干细胞循环;活血化瘀;理论研究

〔中图分类号〕 R287 **〔文献标识码〕** A **〔文章编号〕** 1005-9903(2012)02-0248-04

Study on Blood-promoting and Stasis-removing Theory

——Based on Stem Cell Cycle Theory and Blood-promoting and Stasis-removing Theory

ZHANG Jin-sheng*, ZHANG Bao-xia
(The First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

〔Abstract〕 The inherent relation between the stem cell cycle and the blood-promoting and stasis-removing theory is discussed in theory. The blood-promoting and stasis-removing theory and the stem cell cycle theory are studied from several aspects such as stem cell cycle theory, stem cell mobilization and fresh blood production, stem cell homing and blood stasis removing, stem cell differentiation and new thing production, stem cell repair, and stem cell activation. Based on the previous experiments and clinical research, the fact is found that prescriptions of promoting blood circulation for removing blood stasis can not only activate the proliferation of endogenous stem cells, but also regulate the stem cell differentiation, which can promote the clinical use of stem cell technology, and make clear the action mechanism of prescriptions of promoting blood circulation for removing blood stasis in regulating stem cell differentiation.

〔Key words〕 stem cell cycle; promoting blood circulation for removing blood stasis; theoretical research

目前,如何从理论层面解决临床上“万病皆有瘀,无药不治瘀”的活血化瘀法滥用的问题,越来越受到专家、学者的关注。张金生有关活血化瘀法“祛瘀血”层面“活血、行血、祛瘀,通络”和“生新”层面“生新血、生新物、生新脉、化旧生新”的论述^[1-3],对指导临床应用活血化瘀法具有极大意义,但关于“祛瘀血”之后疾病表现的“新物生,腐物消,机

能复”的原因,学者认识各一,因此,借助于“干细胞循环理论”探讨活血化瘀法“生新”层面在疾病治疗中物质基础,对完善活血化瘀治法理论有重要意义。

1 “干细胞循环理论”概述

骨髓干细胞是具有自我更新和分化潜能的细胞群体,不仅可向多种组织细胞分化,表现很强的可塑性,而且还存在广泛迁移现象,即“干细胞循环”,干细胞通过机体的调控不断地由原组织位点向新的组织位点迁移,并不断进行自我更新和分化的过程,在生理或病理情况下参与多种组织的更新和修复,维持机体组织形态完整性和功能稳定性。它包括动员-归巢-分化3个重要环节,“动员”是指机体本身的代偿机制以及外界人为因素(干细胞动员剂)干预,促使骨髓间充

〔收稿日期〕 20110916(008)

〔基金项目〕 国家自然科学基金项目(81072798/H2708);河南科技创新人才-杰出青年基金(10A08176)

〔通讯作者〕 *张金生,副主任医师,博士,从事中医药防治心脑血管疾病,E-mail: zjssir2004@sina.com.cn

质干细胞(BMSCs)迁移到骨髓外进入外周血,增加循环血液中干细胞数量的过程。“归巢”是干细胞从外周循环血液向损伤组织迁移、识别和定位的过程;“分化”是归巢于损伤组织的干细胞,在局部微环境的作用下定向分化为新的组织细胞,参与坏死组织再生和治疗过程^[4]。

2 干细胞“动员”与“生新血”

“生新血”是①通过动员其他脏器和相邻器官所备的气血津液,并引领气血津液通过不同渠道到达受损脏器以补充受损部分,即“召它血代瘀血”之意。②通过精血同源机制实现生新血。研究显示活血化癥方药可以通过动员骨髓中的干细胞增殖,并“驱使”干细胞从骨髓池进入循环池,致循环池中的干细胞数量增加,干细胞穿过基底膜和血管内皮层进入循环血流中,提高循环血流中干细胞含量。活血化癥法可以通过动员机体潜在机能,使储藏在其他脏器的气血津液到达所需脏器之所,防止疾病的变生和恶化。另外由于精血同源,精血相生,精血互化,机体可通过动用先天之精生血,使涩滞黏稠之血得行,瘀血得散,达到瘀血去新血生的目的。Fischmet等^[5]研究了粒细胞巨噬细胞刺激因子(GM-CSF)作为骨髓干细胞动员剂对健康志愿者骨髓动员的效应,发现第5天外周血各项参数对正常非动员组的变化,分别为:CD34⁺细胞升高10倍,白细胞升高2.4倍,淋巴细胞升高1.1倍;Kuethe等^[6]将此方法用于5例急性心梗病人,在病人血流再通和支架植入后的48h,给粒细胞集落刺激因子(G-CSF)皮下注射,3个月后左室射血分数从 $(42.2 \pm 6.6)\%$ 升高到 $(51.6 \pm 8.3)\%$,室壁运动评分 (13.5 ± 3.6) 减少到 (9.9 ± 3.5) ,灌注评分从 (9.6 ± 2.9) 减少到 (7.0 ± 4.5) ,显示G-CSF动员骨髓干细胞对心肌再生和成血管作用。张金生等^[7-8]研究表明活血化癥法不仅能协同西药干细胞动员剂提高BMSCs出髓效率;并能通过降低细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)和血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)的表达,改变BMSCs的黏附能力而提高BMSCs出髓数量、还可提高BMSCs向损伤处迁移能力,促进更多的BMSCs“归巢”。

3 干细胞“归巢”与“祛瘀血”

关于干细胞归巢有2种观点:①受损区存在炎症反应,各种炎症介质的释放、单核粒细胞浸润、肥大细胞激活、内皮细胞和心肌细胞黏附分子的表达,同时受损靶器官表达特异性受体或配体,引导干细胞移动并黏附于损伤处,称为“干细胞听到损伤组织的召唤”;②干细胞在组织中不断传输循环,但仅在受损时离开血液渗透到受损组织中发挥作用。研究发现:动员的骨髓干细胞可自发地向损伤心肌归巢,并在心肌组织特定的微环境诱导作用下分化为心肌细胞、血管内皮细胞和平滑肌细胞,达到修复心肌的作用,且能与宿主心肌细胞形成有效的电-机械耦联,在结构和功能上与周围宿主心肌细胞进行整合,实现“无创性”组织再生^[9]。Giulla等^[10]用荧光染料标记的骨髓干细胞由股静脉注入到心肌梗死大鼠体内,7d后发现只有心肌损害处有标记的细胞,而其他正常器官组织均没有发现,说明外周干细胞可通过血液

循环到达受损的心肌组织。李勇华等^[11]发现养心通脉有效部位能改善BMSCs归巢的微环境,增加BMSCs的存活量和归巢量,从而促进梗死心肌修复的。李志泉等^[12]研究发现无论从分化细胞的形态、免疫组化还是细胞特征性基因表达,三七总皂苷能促进大鼠BMSCs增殖和体外诱导其向心肌样细胞分化的能力。

活血化癥法“祛瘀血”主要通过“活血”调整气血关系、达到“血和则经脉流行”,为干细胞在血液中提供良好运行环境,“行血”是通过调整脉道通利,保证干细胞在归巢时畅利通行。“祛瘀”是通过解除血液运行不畅、受损组织血液的瘀滞状态,消除不利于干细胞迁移的病理环境。祛瘀对干细胞归巢受损之所,继而分化再生有重要意义。“通络”对于恢复受损组织气血津液,保障归巢干细胞增殖、分化、修复、再生的营养供应。因此,从骨髓干细胞“归巢”环节来看,“祛瘀血”可多角度、多环节、多层次参与促进干细胞“归巢”,对提高骨髓干细胞动员法的临床疗效有一定协同作用,这与《血证论·瘀血篇》“此血在身,不能加于好血,而反阻新血之化机”的观点。也体现《黄帝内经》“疏其气血,令其条达”思想。

4 干细胞“分化”与“生新物、生新脉”

干细胞“分化”是指归巢的干细胞,在局部组织微环境的作用下定向分化,实现组织更新和修复的过程。关于干细胞分化有2种观点:①骨髓干细胞分化为受损组织细胞,理由是骨髓干细胞在体内外均可被诱导分化为受损组织细胞。②促使血管再生,改善患者的侧支循环,提高梗死区血管密度及血流。研究显示:干细胞归巢到缺血心肌将发生“环境依赖性分化”,分化成心肌细胞、血管内皮细胞,同时在骨髓干细胞聚集区域也形成一个特殊环境,原有受损的心肌细胞也将发生“环境依赖性分化”,使心肌发生疤痕化程度较轻,心肌结构紊乱减轻^[13],也就是说干细胞迁移至缺血心肌后抑制了缺血心肌变性,同时缺血心肌可能分泌大量有利于心肌细胞再生的物质和信号,刺激归巢干细胞分化为功能性心肌细胞。Ohtsuka等^[14]对21例不稳定型心绞痛患者采取随机对照双盲试验,2周后动员组患者心脏侧支循环较治疗前显著改善,心电图缺血表现较前减轻,说明干细胞动员通过血管再生改善患者的侧支循环,达到治疗目的。

中医学把“组织再生、更新”归属于“生新物、生新脉”的范畴,“生新物”是再生具有受损脏器“真气”新生组织的过程。生新脉是指生新脉、生新络,包含①受损组织周围脉道、络道增生;②损伤脉道、络道再通;③新脉、新络的生成3个方面。先天之精是新物再生的物质基础,新络和新血是新物再生的前提,只有新络和新血的产生,先天之精才能迁移到受损组织,并在气血濡养之下在该组织的特有环境中完成新组织的重生。在病理状态下,通过活血化癥祛除瘀血,气机恢复通畅,脏腑功能协调,先天之精的迁移和归巢,精气化生充足,加快“新物生,腐物消,机能复”的疾病恢复过程。这个观点与归巢的干细胞在局部组织微环境的作用下定向分化是相吻合的,也符合中医“复其真气”思想。

5 干细胞“修复、激活”与“化旧生新”

“化旧生新”是指旧物复活、功能再复、静态组织激活的过程;这里“旧”指受损之前的组织和处于静态的组织。研究显示:脑梗死后“半暗带”内存在着大量处于休眠状态或半休眠状态的脑细胞,这些细胞仅能维持自身形态的完整,由于缺少能量的供应,无法行使原有的正常功能,如何挽救“缺血半暗带”成为目前临床治疗的关键。活血化瘀方药可以使气机恢复通畅,促进新脉、新络的大量生成,使原来处于缺血状态的大面积脑细胞恢复血液供应,增加能量物质的供应,使处于休眠与半休眠状态的脑细胞重新被激活,另归巢的骨髓干细胞在梗死区的增殖分化,产生大量神经生长因子、胶质源性神经营养因子和其他神经营养因子,在这些因素作用下,处于“静止”状态的神经细胞被激活,恢复分裂增殖能力,取代坏死的神经元并完成受损神经系统功能,并促进栓塞的脑动脉血管重新通畅或建立新的侧枝循环,加速脑功能恢复。这种观点与中医关于活血化瘀促进先天之精的到来,加快新组织的再生,调动和激活处于静态细胞和组织、“复其真气”的思想相一致。

6 活血化瘀法“生新”与干细胞“分化方向”

干细胞移植技术虽然在动物研究中已取得一些令人欣喜的结果,但由于它在受损组织区增殖、迁移和分化过程难以预料和控制,加之移植物来源困难、移植后细胞存活比例、迁移能力及定向分化能力都非常有限,神经环路无法得以重建以及安全性和道德伦理观念等原因,严重限制了干细胞技术的临床应用。而最新研究显示:基于“干细胞循环理论”的骨髓干细胞动员疗法通过激活、诱导自体内源性神经干细胞和骨髓间充质干细胞来修复损伤组织,达到治疗脑梗死的目的,由于它是利用自身干细胞资源重建组织功能,不存在上述问题,显示广阔的临床运用前景,但由于归巢到局部干细胞数目不足、且大部分干细胞向胶质细胞分化、向神经元细胞分化较少导致治疗效果欠佳,损伤修复作用有限等缺点;因此,骨髓干细胞动员法的临床应用必须解决两大问题:①如何短期内动员大量内源性干细胞并促进干细胞的归巢;②如何控归巢的干细胞按正常生理需要比例向神经元及胶质细胞方向分化。

从临床治疗脑梗死过程来看,活血化瘀法与骨髓干细胞动员疗法之间存在极其密切的内在联系,脑梗死时由于大量神经细胞发生不可逆性坏死,仅靠改善血供和脑神经保护剂治疗,虽可部分挽救处于缺血半暗带区的神经细胞,但对已经坏死的神经细胞则无能为力,因此,脑梗死治疗的关键不仅要改善血供和脑神经保护剂应用,还要增加新生的神经细胞。而活血化瘀法不仅包含“疏其气血,令其条达”的“祛瘀血”层面,还包含“复其真气、化旧生新”的“生新”层面。正如清·唐容川《血证论》“然又非去瘀是一事,生新另是一事也。盖瘀血去新血已生,新血生瘀血自去……则知以去瘀为生新之法,并知以生新为去瘀之法。祛瘀血仅仅是活血化瘀法的起点,“生新”是活血化瘀法的结果,二者是相辅相成的,并非有先后和独立的关系,“祛瘀”可以“生新”,“生新”

可以“祛瘀”,二者不可偏废。即活血化瘀的生新是机体“复其真气”之新、是“化旧生新”之新、是机体“有用”之新,其生新方向是可知的、是可控的,这正是中医关于活血化瘀法治法理论“去瘀为生新之法,并知以生新为去瘀之法”的精髓所在,也是干细胞循环理论和活血化瘀法治法理论在临床互相协同的理论基础。

7 结语

综上所述,从“干细胞循环”过程来看,它与活血化瘀法“祛瘀血”层面的观点相吻合;从“干细胞循环”结果来看,它与活血化瘀法“生新”层面的观点相吻合,因此,活血化瘀方药不仅能激活并促进内源性干细胞的大量增殖,也可调控干细胞分化方向,二者有机的结合,必将推动干细胞技术的临床应用。

[参考文献]

[1] 张金生. 活血化瘀法治理论研究探要[J]. 中医杂志, 2009,50(10):871.

[2] 张金生. 中医祛瘀生新理论新解[J]. 辽宁中医杂志, 2009,36(5):704.

[3] 张金生. 关于“干细胞循环”理论在中医基础研究中应用前景的思考[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011,17(2):263.

[4] Dietz A B, Padley D J, Gastineau D A. Infrastructure development for human cell therapy translation[J]. Clin Pharmacol Ther,2007,82(3):320.

[5] Przepiorka D, Smith T L, Folloder J, et al. Controlled trial of filgrastim for acceleration of neutrophil recovery after allogeneic blood stem cell transplantation from human leukocyte antigen-matched related donors[J]. Blood,2001,97(11):3405.

[6] Kuethe F, Figulla H R, Voth M, et al. Mobilization of stem cells by granulocyte colony-stimulating factor for the regeneration of myocardial tissue after myocardial infarction[J]. Dtsch Med Wochenschr, 2004, 129(9):424.

[7] 张金生,何庆勇. 三七总皂苷对不同时点心梗大鼠心肌 VEGF、bFGF 蛋白表达的影响[J]. 中华中医药杂志,2009,24(11):1496.

[8] 张金生,王阶. 三七总皂苷动员心肌梗死大鼠骨髓干细胞出髓效率的实验研究[J]. 中国中药杂志,2009,34(7):893.

[9] Ren G, Dewald O, Frangogiannis N G. Inflammatory mechanisms in myocardial infarction[J]. Curr Drug Targets Inflamm Allergy,2003,2(3):242.

[10] Ciulla M M, Lazzari L, Pacchiana R, et al. Homing of peripherally injected bone marrow cells in rat after experimental myocardial injury[J]. Haematologica, 2003, 88(6):614.

中药治疗恶性肿瘤骨转移疼痛临床应用概述

芦殿荣¹, 芦殿香², 冯利^{1*}

(1. 中国中医科学院望京医院肿瘤科, 北京 100102;
2. 青海大学医学院高原医学研究中心, 西宁 810001)

〔摘要〕 癌性疼痛是肿瘤最为常见的临床症状之一,也是恶性肿瘤骨转移患者最常见、最早出现、最痛苦的症状之一。近年来以辨病辨证相结合,采用中药内服、外用、针灸等方法,对恶性肿瘤骨转移疼痛的临床研究有不少进展,有些治疗方案取得了较满意的疗效,且具有标本兼治、副作用小,价格低廉等优点。临床研究应强调多中心、随机双盲、大样本、设立合理对照组,规范癌性疼痛疗效判定标准,同时重视临床受益指标的评估;重视中药制剂的质量标准控制和有效成分的研究等是今后中药治疗恶性肿瘤骨转移疼痛研究中亟待解决的问题和努力方向。

〔关键词〕 骨转移; 癌性疼痛; 临床应用

〔中图分类号〕 R287 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1005-9903 (2012) 02-0251-03

Clinical Application of Traditional Chinese Medicines for
Osseous Metastasis Pain of Malignant Tumor

LU Dian-rong¹, LU Dian-xiang², FENG Li^{1*}

(1. Oncology of Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China;
2. Research Center for High Altitude Medicine, Qinghai University, Xining 810001, China)

〔Abstract〕 **Objective:** Cancerous pain is one of the most frequently appeared symptoms. It is also the common, early and painful symptom in patients with osseous metastasis. In recent years, by combination of syndrome differentiation and disease differentiation, and by the combination of traditional internal therapy with external therapy, there are significant progresses in the clinical research on treatment of cancerous pain induced by malignant metastasis. Some of the therapeutic approaches have gained satisfactory efficacy, with advantages of treating both the principal and the secondary aspects of a disease, less side effects and lower cost. Clinical research emphasizes multi-centered, randomized, double blind, sufficient large sampling, reasonably established control group, standardized evaluation criteria for cancerous pain. Meanwhile, attentions should be paid to the evaluation parameters for clinical benefits, the quality control of medicinal preparations, and the research on the effective components responsible for the efficacy. These issues are goals and the problems should be reached and solved in

〔收稿日期〕 2011-04-27

〔第一作者〕 芦殿荣, 博士, 主治医师, 从事中医药抗肿瘤临床及基础研究, E-mail: ludianrong@ yahoo. com. cn

〔通讯作者〕 * 冯利, 博士后, 主任医师, 从事中医药抗肿瘤临床及基础研究, E-mail: fengli663@ 126. com

[11] 李勇华, 肇凯, 郑景辉, 等. 养心通脉有效部位方与急性心肌梗死大鼠骨髓间充质干细胞的动员及定向归巢[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14 (23):4285.

[12] 李志泉, 冼绍祥, 汪朝晖, 等. 三七总皂苷对骨髓间充质干细胞增殖和向心肌样细胞分化的影响[J]. 广州

中医药大学学报, 2007, 24(6):470.

[13] Ohtsuka M, Takano H, Zou Y, et al. Cytokine therapy prevents left ventricular remodeling and dysfunction after myocardial infarction through neovascularization [J]. Faseb J, 2004, 18(7):851.

〔责任编辑 邹晓翠〕