

· 综 述 ·

# 血瘀证与炎症相关性的研究进展

马晓娟 殷惠军 陈可冀

**摘要** 通过对近年来血瘀证与炎症相关性基础和临床研究的文献综述,回顾了血瘀证与 C 反应蛋白、血清白介素-6、肿瘤坏死因子、黏附分子等存在密切相关性;发现活血化瘀法在临床诸多炎症的治疗中发挥着重要的作用;同时炎症反应在血瘀证动物模型中存在一定介导作用;总结了炎症反应在血瘀证的发生发展中“扮演”的重要角色。

**关键词** 血瘀证;炎症;活血化瘀;动物模型

**Research Progress of Correlation between Blood-stasis Syndrome and Inflammation** MA Xiao-juan, YIN Hui-jun, and CHEN Ke-ji *Department of Cardiovascular Disease, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091)*

**Abstract** Through summarizing the literatures concerning basic and clinical study on the correlation between blood-stasis syndrome (BSS) and inflammation, reviewing close correlation of BSS with C-reaction protein, serum interleukin-6, tumor necrosis factor and adhesion molecules, it was found that promoting blood circulation and removing stasis approaches could effect vitally in clinical treatment of inflammation, and the inflammation reaction shows certain effect of mediation in animal model of BSS. Accordingly, the important role played by inflammatory reaction in the occurrence and development of BSS is summarized in the paper.

**Key words** blood-stasis syndrome; inflammation; promoting blood circulation and removing stasis; animal model

近年来,血瘀证一直是中医学和中西医结合研究中较为活跃的领域,基础研究主要集中在血瘀证与炎症、血流动力学、血小板功能、微循环等相关性方面。关于瘀血,早在《内经》中就有“恶血”、“留血”和“血凝泣”的记载。现代研究认为,瘀血可分为瘀滞内结之血为瘀,离经之血为瘀,污秽之血为瘀。而污秽之血又可分为:外源性、内源性和复合性。外源性是指生物性致病因素和理化因素所致;内源性是指由于重要脏器衰竭引起自身代谢产物的堆积;复合性是指外源性与内源性先后并存<sup>[1]</sup>。瘀血是传统医学多种疾病共同存在的病因及病理产物,而炎症反应是现代医学多系统疾病研究中的热点环节,大量研究表明炎症和血瘀证在病理、病机及治疗方面存在密切的关系。本文就两者相关性的研究综述如下。

## 血瘀证相关的炎症因子

基金项目:国家自然科学基金重大研究计划重点项目(No. 90409021)

作者单位:中国中医科学院西苑医院心内科(北京 100091)

通讯作者:殷惠军, Tel: 010-62874093, E-mail: huijunyin@yahoo.com.cn

现代医学的炎症是指组织细胞发生形态结构不同程度的损伤、充血、肿胀、渗出、变性、血管破坏坏死或增生栓塞、局部缺血、缺氧伴有代谢机能改变、循环障碍、血流变异等过程。近年来,大量实验研究发现以上许多过程都与血瘀证有着密切的关系,在不同疾病过程中,发挥着致病作用的炎症因子体现出了与血瘀证的相关性。

1 C 反应蛋白(CRP) CRP 是由 Tillett 等发现能和肺炎双球菌细胞壁 C-多糖结合的蛋白质,由肝细胞合成和分泌,血中 CRP 浓度与炎症和组织损伤程度成正比<sup>[2]</sup>。近年有研究表明,动脉粥样硬化是一种动脉内膜慢性炎症性病变,CRP 与急性冠脉综合征等心血管疾病密切相关,而超敏 CRP 可对心血管病的危险做出可靠的预测<sup>[3,4]</sup>。CRP 水平高者,炎症局部释放的某些血管收缩因子较多或血栓形成过程中血小板释放的血栓素 A<sub>2</sub> 较多,并且 CRP 本身可以促进单核细胞释放组织因子,该因子是外源性凝血途径的重要启动因子,其释放增加势必加强局部血栓的形成<sup>[5]</sup>。但也有学者持不同观点,有研究发现,CRP 升高人群有发生亚临床动脉粥样硬化的趋势,但这个相关性并不是独立于传统的冠脉危险因素单独存在的,他认为

CRP 不能作为动脉粥样硬化的独立预测因子<sup>[6]</sup>。王强等<sup>[7]</sup>研究发现,冠心病血瘀证患者超敏 CRP 水平远高于正常对照组,并对了解冠心病血瘀证患者血管内皮功能治疗、转归有一定意义。

2 血清白介素-6(IL-6) IL-6 主要由单核巨噬细胞、活化 T 细胞、纤维母细胞和内皮细胞合成分泌,是由一条单链多肽组成的糖蛋白,IL-6 的增高使免疫球蛋白增多,形成免疫复合物也相应增多,通过经典和旁路途径大量激活补体,引起炎症反应和靶细胞损伤,具有广泛生物活性,在炎症反应、抗感染及损伤等过程中发挥多种生物学作用<sup>[8,9]</sup>。IL-6 作为一个重要的炎症因子,它的致炎作用与酪氨酸蛋白激酶(JAK)/信号转导因子和转录活化因子(STAT)信号通路密切相关<sup>[10]</sup>。近年研究显示,JAK/STAT 通路与多种心血管疾病关系密切,心力衰竭、缺血预处理诱导的心肌保护,以及缺血再灌注引起的心功能障碍都与该通路相关<sup>[11]</sup>。孙丰雷等<sup>[12]</sup>研究显示,同健康人组比较,糖尿病血瘀证和非血瘀证患者 IL-6 水平明显升高,血瘀证 IL-6 水平明显高于非血瘀证组,认为糖尿病时,炎症反应可能参与了血瘀证的形成,IL-6 水平升高可能是糖尿病血瘀证的病理生理之一。吕勇等<sup>[13]</sup>也发现慢性肾衰血瘀证患者 IL-6 含量水平与血瘀证呈正相关,并且丹参片能改善肾功能和血瘀证的同时,还能降低 IL-6 水平。

3 肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ ) TNF- $\alpha$  主要是由激活的单核巨噬细胞产生的一类具有多种生物活性的前炎症细胞因子,也是重要的生长负调节因子。TNF- $\alpha$  能促进内皮细胞黏附白细胞,刺激内皮细胞分泌炎症介质,激活凝血系统,抑制纤溶,增加炎症渗出及氧自由基的产生,促进单核巨噬细胞释放 IL-1、IL-6 和 IL-8 等,这些功能促使炎症的发生与发展<sup>[14,15]</sup>。TNF- $\alpha$  是触发和“级联放大”而诱导过度炎症反应的关键促炎因子,在心肌缺血再灌注损伤的病理生理发展过程起到重要作用<sup>[16]</sup>。近年研究表明,TNF- $\alpha$  也可由成熟的心肌细胞分泌,血管内皮是 TNF- $\alpha$  作用的重要靶细胞之一,由 TNF- $\alpha$  引起的血管内皮的损伤在很多心血管疾病的发病中有重要意义<sup>[17,18]</sup>。心脏毒理学方面的研究发现 TNF- $\alpha$  过度产生可以诱导心肌细胞凋亡及心室重构,参与了缺血性心脏病、心肌炎、心肌病、心力衰竭、原发性高血压等疾病的发生发展过程。贺运河等<sup>[19]</sup>发现气虚血瘀型脑梗死患者血清中 TNF- $\alpha$  水平显著增高,并且通过益气活血治疗后有所下降,说明 TNF- $\alpha$  与脑梗死的气虚血瘀证有一定相关性,并可以通过益气活血以抑制单核-巨噬细胞及脑组织分泌

TNF- $\alpha$ ,减轻 TNF- $\alpha$  激活炎性介质的致炎作用,以缩小脑梗死面积,促进神经功能恢复。

4 黏附分子 黏附分子具有广泛而重要的生物学功能,参与细胞的信号转导与活化,细胞的伸展和移动,细胞的生长及分化、炎症、血栓形成、肿瘤转移、创伤急救等一系列重要生理和病理过程。目前已基因克隆成功的黏附分子多达几十种,形成了一个庞大的黏附分子大家族,主要有:黏合素家族、免疫球蛋白家族、选择凝集素家族、钙离子依赖的细胞黏附素家族,以及一些未归类的黏附分子,如整合素超家族、免疫球蛋白超家族、选择素超家族、钙依赖黏附分子超家族等<sup>[20,21]</sup>。目前相关研究多集中在细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)及血小板-内皮细胞黏附分子-1(PECAM-1)等。ICAM-1<sup>[22]</sup>是免疫球蛋白超家族的单链跨膜球蛋白,是介导细胞间黏附的黏附分子,其膜外区具有淋巴细胞功能相关蛋白 1(LFA-1)的结合部位。VCAM-1 是介导白细胞向血管内皮附壁游走和向内膜下浸润的主要炎症递质之一,与其他黏附分子共同参与白细胞或淋巴细胞与其他细胞间的相互作用,引导白细胞或淋巴细胞穿过血管壁进入组织,发挥炎症性损伤作用<sup>[23]</sup>。PECAM-1 在炎症过程及血管生成中发挥作用<sup>[24]</sup>。研究表明冠心病发生中 PECAM-1 通过参与复杂的配体间相互作用而介导白细胞与内皮细胞间黏附及黏附反应,导致冠状血管内皮损伤,加重冠状动脉缺血及再灌注损伤。陈利国等<sup>[25]</sup>运用免疫组织化学和 RT-PCR 的方法研究发现,血瘀证大鼠模型组血管内皮细胞 ICAM-1、VCAM-1、PECAM-1 的表达均明显高于对照组。袁肇凯等<sup>[26]</sup>研究发现,可溶性 ICAM-1 和可溶性 VCAM-1 等血管活性物质的异常程度均呈冠心病心血瘀阻证组>冠心病非血瘀证组>健康人对对照组的趋势( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ );而冠心病心血瘀阻证组和非冠心病心血瘀阻证组之间比较差异无显著性。以上研究表明血瘀证与血管内皮细胞黏附分子表达具有一定相关性。CD11b、CD18 是黏附分子  $\beta_2$  整合家族中的一员,其性质为糖蛋白,正常情况下仅在单核细胞和中性粒细胞膜上呈低水平表达,当这些细胞被激活后,其表达增加,通过与其配体-内皮细胞表达的可溶性 ICAM-1、CD54 相互作用而介导白细胞和内皮细胞黏附,继而损伤组织。尹克春等<sup>[27]</sup>通过实验研究发现,急性心肌梗死患者的中性粒细胞和单核细胞 CD11b、CD18 的表达,血瘀证组明显高于非血瘀证组( $P < 0.01$ ),提示单核细胞和中性粒细胞的活化程度与血瘀证有密切的关系。

还有一些与血瘀证相关的内皮因子, 虽然不直接参加炎症反应, 但可以间接的影响炎症因子的释放, 如 ET-1 可以通过刺激单核细胞而产生 IL-6、TNF- $\alpha$  等炎症细胞因子, 从而间接产生炎症反应。

#### 活血化瘀法在炎症性疾病中的运用

近年大量实验研究表明, 炎症多瘀, 且炎症多表现有疼痛的症状, 所以活血化瘀法在各种炎症的治疗中发挥着重要的作用。

1 消化道炎症 董桂红等<sup>[28]</sup>通过临床观察发现活血化瘀法对慢性丙型肝炎具有治疗作用, 以活血化瘀为主的中药组与干扰素组对 HCV-RNA 的转阴率均为 20.0%, 抗 HCV 的转阴率分别为 33.3% 和 26.7%, 在症状、肝功能的改善方面, 中药组明显优于干扰素组, 中药组抗病毒远期疗效与干扰素组比较更为稳定持久, 病理检测结果证实中药组有改善肝细胞充血水肿、汇管区的炎症细胞浸润和肝细胞坏死的作用。

2 呼吸道炎症 于酩<sup>[29]</sup>在临床运用中西医常规方法治疗呼吸道炎症的同时, 根据辨证, 加入活血药配合治疗, 在缩短病程、减轻症状、促进炎症恢复、防止并发症方面取得了较满意的效果。袁颖<sup>[30]</sup>指出, 变应性鼻炎其病因病机主要在于瘀血, 治疗应以活血化瘀为主, 多选用当归、川芎、茜草、丹参、三棱、莪术、牡丹皮等活血化瘀药物, 这些药物大多具有改善微循环, 加快炎症的吸收, 并能降低 TXB<sub>2</sub> 与 PGE<sub>2</sub> 的比值, 减少炎症介质的释放, 增加膜稳定性等作用。

3 妇科及男科炎症 朱惠敏<sup>[31]</sup>用血府逐瘀汤为主方治疗 36 例输卵管炎症不孕, 总有效率达 88.9%。女金丹为清代武之望《济阴纲目》中治疗女性月经不调、不孕症的主方, 具有疏肝理气, 益气养血, 活血散瘀, 调经助孕的作用, 疗效显著。吴清和等<sup>[32]</sup>通过实验研究证实, 女金丹能降低炎症动物毛细血管通透性, 对大鼠蛋清性、甲醛性足肿胀及棉球性肉芽肿, 均有明显的抑制作用, 提示女金丹具有抗炎作用。明代王肯堂《重定灵兰要览》云:“今茎中疼痛, 乃血瘀为患, 用药获效, 是治其源也。”张亚强等<sup>[33]</sup>用活血化瘀药为主组成的前列腺方治疗慢性前列腺炎, 效果显著。

4 其他 徐伯平等<sup>[34]</sup>研究发现, 活血化瘀中药流浸膏对化疗引起的局部组织药物性炎症有良好的治疗作用, 其止痛和消肿的速度明显快于喜疗妥, 可作为化疗引起的药物性炎症的治疗用药。何锐等<sup>[35]</sup>采用线栓法制备大鼠大脑中动脉阻塞, 研究证实活血化瘀药物组神经功能损伤程度及病理损伤较对照组轻, 血清免疫球蛋白 IgG、脑匀浆、血清 C 反应蛋白、补体均

低于对照组, 提示活血化瘀汤可拮抗大鼠局灶脑缺血一再灌注后的炎症反应, 有益于神经功能的恢复。

#### 炎症和血瘀证动物模型

血瘀证动物模型是血瘀证本质研究和活血化瘀药物疗效研究的重要手段。一个好的血瘀证动物模型, 不仅要紧扣传统中医理论, 具备血瘀证的证候表现, 还须具备较高的科学性, 符合研究已明确的病理生理改变。目前, 血瘀证动物模型的制作一般有两种方法: 一是根据血瘀证病因病机建立模型; 二是根据血瘀证研究发现的病理生理异常制作血瘀证模型。第二种方法就包括炎症因子介导的微生物感染或毒素致血瘀模型。梁爱华等<sup>[36]</sup>以细菌内毒素 (LPS) 与角叉菜胶 (Ca) 两种因素联合造模, 制备一种方法简便、稳定的血瘀证和血栓形成病证结合动物模型。该模型表现出微循环障碍以及全血黏度增高、血小板聚集率异常等血液流变学指标的改变, 同时还由于血栓形成消耗了大量凝血因子和血小板, 而表现出凝血指标延长。并在造模早期, 血液炎症因子 TNF $\alpha$  和 IL-6 浓度一过性显著增高, 其变化均早于其他指标的变化时间, 表明炎症反应可能是启动血瘀证变化和血栓形成的重要因素, 本模型是由炎症因子介导的血瘀证动物模型。

#### 展望

血瘀证与炎症相关性的研究反映了中医辨证诊断研究的一个侧面, 是证的实质研究的具体体现。近年来大量学者对血瘀证与炎症、血流动力学、血小板功能、微循环等的相关性进行了研究, 进一步深入了对血瘀证实质的认识, 确立了血瘀证客观化诊断标准体系, 但这些客观化诊断指标缺乏特异度和敏感度, 同时与血瘀证相关的几个方面缺乏横向系统比较, 彼此之间真正联系和相互作用的本质还有待挖掘。大量血瘀证与炎症相关性研究显示, 血瘀证在某些活性因子、临床治疗及动物模型方面与炎症存在着密不可分的关系, 炎症反应从一个侧面揭示了血瘀证的实质。而血瘀证本质的全面阐释, 尚需在免疫组化、病理生理、细胞生物学等多领域综合研究, 并立足于临床, 从多方位、多层次、多系统的变化及相互影响来揭示证的实质。现代医学分子生物学的迅猛发展, 为血瘀证进一步深入研究提供了有利的工具。我们应充分利用基因组学技术, 总结血瘀证发生的基因组学特征, 建立血瘀证基因诊断基础, 并同时以生命活动执行者——蛋白质为切入点, 进行基因组学与蛋白组学的平行研究, 可望从分子水平为血瘀证实质研究提供更科学的理论依据。

#### 参考文献

- 1 陈可冀, 史载祥主编. 实用血瘀证学. 北京: 人民卫生出版

社, 1999:5-8.

2 赵显能, 郑文武. CRP、cTnI 在急性冠脉综合征中的表达及临床意义. 现代医药卫生 2006; 22(2):180-181.

3 Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice; A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107(3):499-511.

4 Horne BD, Muhlestein JB, Carlquist JF, et al. Statin therapy, lipid levels, C-reactive protein and the survival of patients with angiographically severe coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(6):1774-1780.

5 杨胜利, 何秉贤. C-反应蛋白与冠心病. *中华心血管病杂志* 2001; 29:187-188.

6 Amit K, James A, Ronald M, et al. Relationship between C-reactive protein and subclinical atherosclerosis. *Circulation* 2006; 113:38-43.

7 王强, 黄绍湘, 刘钧超, 等. 冠心病血瘀证与超敏 C-反应蛋白关系的临床探讨. *广西中医药* 2005; 28(3):7-8.

8 李丽红, 黄艳智, 刘愉. 先天性心脏病体外循环术后急性肺损伤患儿磷脂酶 A<sub>2</sub> 和白细胞介素 6 的变化及相关性研究. *中国实验诊断学* 2006; 10(2):150-153.

9 Kishimoto T. Interleukin-6: from basic science to medicine — 40 years in immunology. *Annu Rev Immunol* 2005; 23:21.

10 Jee SH, Chu CY, Chiu HC, et al. Interleukin-6 induced basic fibroblast growth factor-dependent angiogenesis in basal cell carcinoma cell line via JAK/STAT3 and PI3-kinase/Akt pathways. *J Invest Dermatol* 2004; 123(6):1169-1175.

11 Bolli R, Dawn B, Xuan YT. Role of the JAK/STAT pathway in protection against myocardial ischemia/reperfusion injury. *Trends Cardiovasc Med* 2003; 13(2):72-79.

12 孙丰雷, 郎江明, 魏爱生, 等. 糖尿病血瘀证病人血清 IL-6 和 sIL-2R 水平的研究. *中西医结合心脑血管病杂志* 2004; 2(12):683-684.

13 吕勇, 王亿平, 李文娟, 等. 慢性肾衰竭血瘀证患者血清 NO、ET、IL-6 的水平变化及雷氏丹参片干预作用的临床研究. *中成药* 2006; 28(1):63-67.

14 陈莉, 李建军. 肿瘤坏死因子与慢性充血性心力衰竭. *微循环学杂志* 2004; 14(1):56-58.

15 陈白玉, 李熙芹, 陈晓利. 肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、IL- $\beta$ 、IL-6 水平与充血性心力衰竭关系的临床研究. *临床内科杂志* 2006; 23(3):184-185.

16 Ke JJ, Wang YL, Li JG, et al. Pretreatment effect of adenosine on activation of NF-kappa B and level of TNF- $\alpha$  during myocardial ischemia and reperfusion in rats. *Chin J Traumatol* 2004; 7(1):25-27.

17 吕俊萍, 王树人, 马增春, 等. 运用蛋白质组学技术研究 TNF- $\alpha$  对血管内皮细胞的作用机制. *中国病理生理杂志* 2004; 20(7):1121-1125.

18 Kang YJ. Molecular and cellular mechanisms of cardiotoxicity. *Environ Health Perspect* 2001; 109(Suppl 1):27-34.

19 贺运河, 葛金文, 成战鹰, 等. 脑泰方对气虚血瘀型脑梗死患者血浆 TXB<sub>2</sub>、6-keto-PGF1 $\alpha$  及血清 TNF- $\alpha$  含量的影响. *中国中医药信息杂志* 2002; 9(4):16-17.

20 Wu Y, Zhu BD. Effect of Danggui Buxue Decoction on proliferation and expression of intercellular adhesion molecule-1 in human umbilical vein endothelial cells. *J West Chin Med Univ* 2001; 32(4):593-595.

21 Hao Y, Qiu QY, Wu J. Effect of astragalus polysaccharin (APS) on lymphocyte-endothelium adhesion and the molecular mechanism. *Immunol J* 2000; 16(3):206-209.

22 王爱军, 郑宝军, 吴敏兰, 等. 可溶性细胞间黏附分子-1 与胃癌关系的研究. *中国综合临床* 2006; 22(4):345-346.

23 张海英, 陆春风, 张兰英, 等. 慢性心力衰竭患者血清 sV-CAM-1 及 TNF- $\alpha$  的测定与临床意义. *黑龙江医药科学* 2006; 29(1):26-27.

24 全锦花, 张新超. 血小板内皮细胞黏附分子-1 基因多态性与冠心病的关系. *中国动脉硬化杂志* 2006; 14(4):366-368.

25 陈利国, 屈援, 胡小勤, 等. 犀角地黄汤对肾上腺素与低温处理大鼠血管内皮细胞黏附分子表达的影响. *中国病理生理杂志* 2006; 22(3):547-550.

26 袁肇凯, 黄献平, 谭光波, 等. 冠心病血瘀证血管内皮细胞功能的检测分析. *中国中西医结合杂志* 2006; 26(5):407-410.

27 尹克春, 罗翌, 曾星. 冠心病血瘀证病人血白细胞 CD11b/CD18 表达的研究. *中西医结合心脑血管病杂志* 2003; 1(7):381-383.

28 董桂红, 王奕, 王雨依, 等. 活血化瘀为主治疗慢性丙型肝炎的临床研究. *上海中医药杂志* 2000; 14(2):24-26.

29 于酪. 浅析活血法在急性呼吸道炎症中的应用. *中国中医药信息杂志* 2001; 8(5):91.

30 袁颖. 瘀血与变应性鼻炎的证治. *中国中医基础学杂志* 2005; 11(3):217-219.

31 朱惠敏. 血府逐瘀汤治疗输卵管炎不孕 36 例. *中国中医药信息杂志* 1999; 6(12):66.

32 吴清和, 李育浩, 梁颂名, 等. 女金丹抗炎和对血液流变学影响的实验研究. *广州中医药大学学报* 1996; 13(1):41-44.

33 张亚强, 刘猷仿. 前列腺治疗慢性前列腺炎血瘀证的临床与实验研究. *中国中西医结合杂志* 1998; 18(9):534-536.

34 徐伯平, 黄丽源, 丘惠娟, 等. 活血化瘀中药外敷治疗局部组织化疗药物性炎症 36 例疗效观察. *新中医* 2001; 33(10):22-23.

35 何锐, 王慕真, 邓婉清, 等. 活血化瘀汤对大鼠脑缺血-再灌注后免疫炎症反应的影响. *中国神经精神疾病杂志* 2003; 29(4):287-289.

36 梁爱华, 丁晓霜, 李文, 等. 血瘀证与血栓形成病证结合动物模型的研究. *中国中药杂志* 2005; 30(20):1613-1616.

(收稿:2006-12-03 修回:2007-03-23)