

仲景血瘀学说及其临床应用*

周 月^{1,2}, 易亚乔³, 方 锐^{1,2**}, 马晓麒⁴, 刘丹红¹, 葛金文^{2,4**}

(1. 湖南省中西医结合医院(湖南省中医药研究院附属医院) 长沙 410006; 2. 湖南省中医药研究院 长沙 410013; 3. 湖南中医药大学中医学院 长沙 410208; 4. 湖南中医药大学中西医结合学院 长沙 410208)

摘 要:血瘀理论起源于《黄帝内经》,治疗所用的活血化瘀药物起源于《神农本草经》,医圣张仲景在《金匱要略》中首次提出“瘀血”病名,用活血化瘀法治疗各科疾病,对后世研究血瘀证的机制和治疗提供了思路。因此张仲景医家是血瘀学说的奠定者,他提出的仲景血瘀学说的理法方药等至今仍有效地服务于临床。本文在全面梳理仲景血瘀学说研究成果的基础上,结合目前研究热点,从血瘀学说的病因病机、治则治法、抗血瘀药物的活性成分等方面,对仲景血瘀学说的理、法、方、药进行系统的全新认识。试图通过这样的集成总结和新颖阐释,推动血瘀学说科学内涵的研究进展,提高临床医家防治血瘀证相关疑难疾病的诊治水平。

关键词:张仲景 血瘀学说 临床应用 理法方药

DOI: 10.11842/wst.20240415001 CSTR: 32150.14.wst.20240415001 中图分类号: R228 文献标识码: A

瘀血是血液运行不畅,阻滞于经脉或脏腑,或离经之血凝聚于体内某一局部而形成的病理产物^[1-2]。《黄帝内经》虽无“瘀血”病名,但许多篇章里有瘀血的别称如“坏血”等,所以是仲景血瘀学说的理论之源^[3]。《神农本草经》中大量的活血化瘀药物为张仲景血瘀学说的理、法和活血化瘀治法的方药的丰富起到了不可多得的助推作用^[3]。东汉医家张仲景在前人的基础上,总结归纳出理法方药俱备的《伤寒杂病论》,该书首次描述了瘀血的病名、病因、病机与治疗方案^[4],是血瘀学说的奠基者。张仲景血瘀学说在宋金元时期得到进一步发展与补充,于明清时期得到了完善,对后世产生深远影响,研发了新方,扩大了血瘀证的临床治疗范围^[5-6]。本文将结合前期理论基础和目前研究热点,从仲景血瘀学说的理论源流、血瘀学说的治则治法、血瘀证临床诊断标准的量化、方药中抗血瘀药物的活性成分等方面,系统论述仲景血瘀学说,为

进一步深入剖析血瘀学说中理法方药的科学性提供理论指导。

1 仲景血瘀学说的病因病机

仲景血瘀学说是在《黄帝内经》《神农本草经》等先贤著作的基础上继承发展而来。该学说认为血瘀的形成与外感邪气(湿、热、寒、风邪等)、内生五邪、瘀血或房事、金刃、虫兽等有关,而这些病因又与自然、社会环境因素的变化有关,因此张仲景于《金匱要略·脏腑经络先后病脉证》提出三因病证阐释瘀血的成因,其曰:“一者,经络受邪入脏腑,为内所因也;二者,四肢九窍,血脉相传,壅塞不通,为外皮肤所中也;三者,房室金刃虫兽所伤。”张仲景对瘀血病机的阐释,归纳总结为虚实变化(虚实转化、虚实错杂)、阴阳失调(阳虚则寒、阴虚则热等)、气血关系失调(气滞血瘀、气虚血瘀等)、脏腑传变等。同时,寒凝血脉,壅塞

收稿日期:2024-04-15

修回日期:2024-10-08

* 湖南省自然科学基金(2024JJ9457):基于内质网-线粒体偶联调控下的Ca²⁺稳态失衡探讨高血压脑小血管病内皮损伤的机制及脑泰方干预研究,负责人:方锐;芙蓉实验室科技攻关项目(2023SK2113-1):脑小血管病认知障碍(气虚血瘀型)加味脑泰九干预防注册登记研究,负责人:方锐;湖南省中医药管理局“十四五”中医药科技创新平台:湖南省马王堆医学研究中心,负责人:葛金文。

** 通讯作者:葛金文(ORCID:0000-0003-2665-7169),本刊副主编,教授,博士研究生导师,主要研究方向:中西医结合防治心脑血管疾病及其方法学研究;方锐(ORCID:0000-0001-6075-9201),副研究员,硕士研究生导师,主要研究方向:中西医结合防治心脑血管疾病研究。

不通或气血乏源,脉络脏腑失于濡养,则疼痛;血瘀积于体表,则舌或面或肌肤青紫;血瘀积于脏腑、体腔,则形成癥积,按之质硬,坚固不移。

为深入探索仲景血瘀学说理法方药的科学性和可行性,近几十年,国内外成立不同专题的化瘀研究组,同时,整合各医家思想,更好、更全面地继承与创新发展血瘀学说。例如,寒性收引、凝滞,外感寒邪,入于血脉,或阴寒内盛,血脉拘急挛缩,则血液凝滞,瘀积体内,新血不生,头面肌肤失于濡养,可见面色晦暗、舌青紫、疼痛等。现代流行病学调查结果显示寒冷进入机体导致血液黏度升高,组织供氧能力降低^[7],机体尤其是老年人群高血压、心脑血管疾病的发病率或复发率增加^[8]。基础研究表明冰水冷冻刺激后大鼠舌质色度值、血液流变学指标均高于正常组^[9],因此现代常用冰水冷冻刺激构建寒凝血瘀证模型。《医林改错》云:“血受热则煎熬成块。”这说明热刺激会减少血液中津液的成分,使血液变黏稠则阻滞于脉中;或热邪迫血溢于脉外,这些说明热刺激亦是血瘀或出血的病因。从血热证小鼠的唇色红、易烦躁、粪便含水量降低、凝血时间延长等方面,进一步证实血热会导致机体出血或瘀血^[10]。除外界环境因素外,机体自身的生理心理健康也是影响瘀血形成的重要原因,如《临证指南医案》言郁证“初伤气分,久延血分,延及郁劳沉痾”。王清任完善精神病血瘀理论,认为气滞血瘀、脏腑之气不相顺接是导致癫狂的病机^[11],1997年吕新华等人的研究发现精神病患者在疾病发作期间血液黏稠度增加^[12],这项研究结果为血瘀致精神失常提供了实验依据,完善了精神病血瘀理论。大量的研究结果揭示血瘀及其征象的形成与血液流变学发生改变、血小板聚集和促凝、血管收缩、微血管痉挛等微观指标有关^[17-8,12-13]。微循环障碍炎性介质、疼痛因子等代谢障碍停留局部,毛细血管破裂红细胞游离刺激周围痛觉神经等是血瘀证疼痛的机理^[14]。这些发现推动了血瘀学说科学内涵的研究进展。

2 仲景血瘀学说的治则治法

基于瘀血形成因素的多样性和病位的不同,古今医家以扶正祛邪、调理气血、调整阴阳、标本兼治等为治疗原则,治法则根据病因有利湿化瘀、行气化瘀、通经化瘀等。例如,《金匮要略》言:“五劳虚极羸瘦……内有干血,肌肤甲错……大黄䭩虫丸主之。”针对虚劳

日久导致的血瘀内停,治当攻补兼施,以大黄䭩虫丸祛瘀生新,峻药丸服,使其祛瘀不伤正、扶正不留瘀。肠痈初起用泻热破瘀的大黄牡丹皮汤,若伴粪便脓血,急性期或活动期倡导清热解毒、除湿止痢,如《金匮要略》^[15]曰:“热利下重者,白头翁汤主之。”针对冲任虚寒致漏下不止、血色暗而有块的妇科病,仲景学说推荐用温经活血、养阴清热的温经汤。妇人宿有癥块,或血瘀经闭,则用活血化瘀消癥的桂枝茯苓丸。

3 仲景血瘀学说的临床应用

仲景血瘀学说经几十年的发展,临床应用涉及内外妇儿各个领域,其中专用于单一疾病的方药经过医家的不断研究与拓展应用,也延伸到其他部位疾病。例如,出自《金匮要略》的当归芍药散,其中芍药酸苦敛阴,入肝经血分化瘀止痛;当归补血活血、调经止痛,全方具有调肝益脾、活血利水之效。对古今文献中关于该方的组成、炮制、剂量、煎煮、应用等考证发现该方涉及中医5个证型,范围从妇科到消化、皮肤系统,体现“异病同治”“辨证论治”的核心思想^[16]。《医宗金鉴》是清代吴谦奉旨编撰的医学著作,包括《订正伤寒论注》《订正金匮要略注》等,其中源于《医宗金鉴·妇科心法要诀》的桃红四物汤主治妇科血瘀月经不调及痛经,后被广泛用于各种血瘀,是对仲景血瘀学说的继承与发展。首载于《金匮要略·妇人杂病》的温经汤,治病范围从妇科延伸到皮肤科、消化系统的下利、神经系统的不寐等^[17]。

4 临床防治血瘀证的药物作用靶点及其药理学依据

仲景血瘀学说囊括了不同部位、不同病因的治疗血瘀的方药,如治疗肠痈的大黄牡丹皮汤、治疗冲任虚寒致瘀的温经汤、治疗妇科的桃红四物汤等,并在经典方药的基础上,根据个体体质、病情变化等诸多因素,加减药物及其剂量。但这些药物防治疾病的机理尚未阐述,临床应用缺乏客观的药理学基础。因此,随着现代科技的发展,医家从整体效应和基因、蛋白质、代谢物等角度阐明活血化瘀药治疗血瘀证的潜在机制。桃红四物汤被证实能改善血虚血瘀证模型引起的血浆黏度和凝血相关因素的变化,并显著改善凝血功能,代谢组学进一步研究证实桃红四物汤干预后的大鼠存在23种潜在的差异代谢产物,主要涉及8条代谢途径,包括氨基酸代谢,且有益细菌的数量增

加,而病原菌的数量则减少^[18]。除行气活血法外,王清任在仲景血瘀学说的基础上研制的治疗中风的补阳还五汤被证实能改善糖尿病肾病气虚血瘀证患者的中医证候,保护肾功能^[19],进一步实验研究证实补阳还五汤能降低转铁蛋白受体1和活性氧的含量,增加谷胱甘肽活血、溶质载体家族7成员11和谷胱甘肽过氧化物酶4表达,调控铁稳态,减缓铁死亡,减轻肾脏病理损害^[20]。现代医家根据疾病病情演变和进展,由补阳还五汤化裁而成的专利药——脑泰方具有益气活血、通经活络之效,也被证实能通过调控铁稳态减缓铁死亡,降低炎症反应,缓解缺血性脑卒中大鼠的神经损伤^[21]。纳入26项随机对照试验、涉及2098人的Meta分析结果显示在具有祛瘀化痰作用的6种中药方剂中,来自《金匱要略》的枳实薤白桂枝汤加味在提高总有效率、缩短心绞痛发作持续时间、改善血脂、降低炎症因子等方面具有很大潜力^[22]。

中医复方或单体抗血瘀的主要药物成分是目前研究的热点和重点。研究者通过定量构效关系的方法初步揭示脑泰方抗血瘀的主要效应物质是毛蕊异黄酮、洋川芎内酯M、白僵菌素、肌苷^[23]。研究者采用UPLC-Q/TOF MS技术测定丹参川芎嗪注射液的化学成分,发现其主要包含原儿茶酸、丹参酚酸等具有抗血小板活化、保护受损血管内皮细胞作用的水溶性物质和抗血栓形成的川芎嗪,并进一步通过里宾斯基五规则、TCMSP数据库等方法初步阐明该注射液可以通过血小板活化通路、VEGF信号通路等抗血瘀^[24]。气血和胶囊的活性成分如槲皮素、木犀草素和山柰酚可以通过改善血液流变学、改善凝血功能、改善炎症、改善免疫系统等发挥抗气滞血瘀的效应^[25]。止痛化癥胶囊的高效液相指纹图谱和抗血瘀的谱效关系研究结果初步揭示丹参素、原儿茶酸、肉桂酸、迷迭香酸等8种活性成分在抗血瘀中发挥主要贡献^[26]。除复方外,研究者针对临床经典活血化瘀药对(三七-丹参)进行了代谢组学和网络药理学研究。研究发现药对中各药物的比例影响血浆及尿液差异代谢物和通路,且以药对3:1回调血浆和尿液差异代谢物和通路最多,进一步研究证实药对3:1中人参皂苷R_{g1}、人参皂苷R_{b1}、三七皂苷R₁、隐丹参酮和丹参酮II A等在外力导致外伤血瘀模型大鼠的血浆和尿液中以原型及其代谢产物的形式被检测出来^[27]。

除配伍方式外,不同药物的抗血瘀效应存在差

异。研究者通过比较不同药物水提物和其活性成分对急性血瘀大鼠的凝血时间、血流变相关指标、纤溶系统相关指标、斑块等指标的影响,证实西红花、红花的水提物和活性成分均有抗血瘀的作用,但西红花水提物及其活性成分西红花酸的抗血栓作用优于红花水提物及其活性成分羟基红花黄色素A,且以凝血酶和纤溶系统的调节作用最明显^[28]。此外,现代药理研究表明药物的不同药用部位或不同提取方式发挥的效应不一样,如番红花的顶芽、侧芽的醇提物和水提物均在高剂量时有镇痛效果,而番红花柱头醇提物和侧芽醇提物的抗炎活性与剂量关联不强,但顶芽醇提物在低剂量时显示出明显的抗炎活性^[29]。这些研究发现说明药物抗血瘀的效应与药物剂量、种类、配伍、提取制备方法等密切相关。探索药物抗血瘀的最佳剂量、最优配伍、最适宜提取物可能是研究者今后工作的重点与难点。

5 血瘀证的临床疗效指标

5.1 中医四诊

望闻问切作为中医诊断疾病的基本方法,是中医辨证施治的重要依据,至今仍在沿用。例如,《金匱要略》对于肠道血热互结、血运不畅成瘀的描述如下:“肠痈者,少腹肿痞,按之即痛,如淋,小便自调,时时发热,自汗出,复恶寒,其脉迟紧者脓未成,可下之。”现代医家对449例扩张型心肌病患者病例的回顾性研究发现,病性归属于血瘀者,表现为舌质红绛、络脉青紫、口唇青紫、脉细、气喘、消瘦、精神萎靡等^[30]。肝纤维化气虚血瘀证患者面色较暗^[31]。但舌象、脉象、面色、肌肤颜色润泽、疼痛的性质等传统方法进行证型判定,与医生的经验、就诊环境等有关,主观性较强。随着现代技术的发展,新颖、科技化的诊疗方法逐渐应用于医学,使医学的研究逐渐从外部整体观转向内部微观,深入剖析机体发生改变时体内各脏器组织或体液的病理变化,以便更客观科学地阐释疾病的潜在分子机制。

现有研究表明,舌体数码图像中红(R)、绿(G)、蓝(B)色度值,激光多普勒血流仪检测血流灌注率中,阴虚血瘀组舌色红,阴虚血瘀组和气虚血瘀组的血流灌注率均低于正常对照组^[32]。除RGB、Lab色彩空间、HSI颜色模型等色度值外,舌象指标的量化还包括瘀斑(点)的数量、大小、分布等特征的分析,支持向量机

和K-均值聚类算法对瘀点进行识别及提取;舌下络脉的颜色、长度、宽度等特征参数的研究^[33]。研究者通过分割并提取冠心病气虚血瘀证临床患者的舌诊图像的相关特征,制作随机森林预测模型,并在冠心病气虚血瘀证大鼠模型上进行验证,结果表明舌质颜色的色调分量和饱和度、舌苔颜色的色调分量、齿痕特征是气虚血瘀证大鼠模型和临床患者的通用指标,拟合度高^[34]。目前,学者已经发明智能脉象信息采集仪从主波幅度、重搏波幅度、降中峡幅度等8个指标对脉象进行量化研究。例如,冠心病血瘀证患者相较于健康受试者,重搏波幅度及其与主波幅度的比值(弹性系数)下降,所以当这两个脉象指标下降时可以考虑冠心病患者具有血瘀倾向^[35]。虽然舌象、脉象等症状的客观化研究已经成为热门,且成果颇丰,但存在图像失真或分割、色度值范围界限不清等问题,影响量化的精确度和稳定性,所以症状的量化仍是值得继续深入探索的方向。

5.2 量表与微循环障碍相关指标

证候诊断的规范化及标准化是中医临床研究长期关注的问题,也是中医药创新及现代化的重要前提^[36-37]。因此,现代医家通过文献归纳总结并收集大样本气滞血瘀证患者的临床信息,构建并优化气滞血瘀证诊断量表,减少了病种差异对证候诊断的影响,为临床诊断气滞血瘀证提供了参考^[37]。另外,研究者通过前期研究、专家咨询、问卷调查等方式,筛选气虚血瘀证的条目,并进行赋值,形成气虚血瘀证诊断量表,其编制量表的方法可以为其他量表的研制提供参考^[38]。在病证结合的理论指导下,结合文献研究和专家咨询、问卷调查、不同疾病的临床数据采集等方式,筛选不同证型条目,进行不同条目的权重赋值,形成相应的证型量表,是证候诊断的规范化和标准化的指导依据,为临床和科研的证型研究提高参考。

微循环障碍是血瘀证及其征象(疼痛、舌青紫等)的主要机制。因此,观察微循环障碍相关指标治疗前后的变化可以作为评价临床血瘀证是否减轻的重要指导。一项关于经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后患者的随机、三盲、安慰剂平行对照试验从西雅图心绞痛量表评分、健康调查简表评分、中医证候总积分等方面,证实益气凉血生肌方对PCI术后患者的改善作用和药物的安全性^[39]。研究发现气虚血瘀证量表积分与血小板最大聚集率-花生四烯酸、纤维蛋白原呈正

相关,与活化部分凝血活酶时间呈负相关,这说明相较于非气虚血瘀型缺血性脑卒中患者,气虚血瘀型缺血性脑卒中患者存在血小板聚集及凝血功能异常,且血小板最大聚集率-磷酸腺苷、纤维蛋白原是气虚血瘀证的独立危险因素^[40]。急性冠脉综合征血瘀证实证患者血清内血清同型半胱氨酸、高密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇、三酰甘油等指标水平高于血瘀证虚证^[41]。此外,活血化瘀法可以调控体内血脂水平,减轻气虚血瘀证脑卒中患者的神经功能^[42]。血清内微循环障碍相关的其他指标如内皮素、一氧化氮、降钙素、白细胞等^[43]均可以影响血液黏度或血流量,可以作为临床疗效的评定指标。量表的可重复性强,而血液学相关检查的客观性强,两种方法的结合可以提高证型判定和评价疗效的准确性。

5.3 影像学表现

内外因导致气机失调,气血运行失常,血液停滞成血瘀,血瘀则血液黏稠,血管堵塞,阻碍脑络,发为腔隙性梗死;血瘀化热,热破血妄行,则见脑小血管或大血管出血。《金匱要略·杂疗方》中论述了坠马、筋骨损伤等离经之血致瘀的表现及治疗。外部的出血易诊断,但量多易致病情加重;内部的出血不易诊断,易延误病情。现代一般是通过影像学判定内部是否出血,如腔隙性梗死或脑微出血/出血。基于此,影像学中某些指标的变化可以作为判定临床疗效的参考。例如,现代研究发现血瘀体质的脑小血管病患者,其影像学特征以腔隙性脑梗死为主,且血瘀体质患者的微出血程度较其他类型体质更严重^[44]。本团队前期研究表明瘀性偏向的高血压脑小血管病受试者,血管周围间隙扩大的影像学表现中基底节区非0级的占比最高,且与风性偏向的受试者在脑室旁高信号评分方面有差异^[45]。影像学检查的准确性虽高,但结果的判定与仪器类型、影像学专家的经验等有关,需建立统一的影像学诊断标准或共识,方可作为证型判定的客观检测指标。

5.4 实验室指标

古代医家一般是通过血瘀证患者症状的变化判断药物的治疗效果。而现代在症状改善的基础上,结合血液、粪便、尿液等样本中病理因子的变化综合判断,更能系统地分析疾病的转归,提高患者预后。相较于药物治疗组,斑块型银屑病血瘀证患者外周血中CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺降低,CD8⁺显著增加^[46]。炎症介

质、疼痛因子等是血瘀证疼痛的机制,因此炎症因子或疼痛因子可能作为血瘀证临床指标纳入临床疗效的评估中。研究发现,寒凝血瘀型患者和血瘀热结证患者的促炎因子均在治疗后下降^[47-48]。丹参饮加味联合西医治疗能降低一氧化氮、丙二醛水平,提高超氧化物歧化酶、谷胱甘肽转移酶水平,缓解氧化应激,提升气滞血瘀型病毒性心肌炎成人患者疗效^[49]。其他研究也证实丹参生物活性物质与化疗药物联合应用可抑制肿瘤细胞的增殖、转移和血管生成,调节免疫功能 and 肿瘤微环境^[50]。炎症反应、免疫失调、氧化应激等是血瘀证的发病机理,也是影响血瘀证患者预后的关键环节。这些指标的检测,有助于更好地阐释血瘀证发病机制和评估药物疗效,探索药物发挥效应的潜在分子机制。

细胞凋亡、坏死、焦亡等是细胞不可逆的损伤,因此细胞死亡相关的指标可以作为血瘀证患者终点事件的指标,参与评判患者的结局。相较于正常人群的血清,高血压病血瘀证患者血清干预后能增加人脐静脉内皮细胞的凋亡率,而这可能与内质网应激细胞凋亡导致的内皮细胞损伤有关^[51]。凋亡调控基因(B淋巴细胞瘤-2、B淋巴细胞瘤-2相关蛋白X)分别在正常子宫内膜组、脾虚血瘀组、肾虚血瘀组中表达依次递增和递减,因此B淋巴细胞瘤-2、B淋巴细胞瘤-2相关蛋白X的水平可以作为崩漏肾虚血瘀证的病理生理基础^[52]。进一步的研究从基因层面揭示了血瘀证患者各证型的基因差异,如运用高通量芯片技术、实时荧光定量聚合酶链式反应、斑点杂交等技术明确冠心病心绞痛血瘀证 lncRNA-miRNA-mRNA 层面的潜在生物标志物,这些标志物可用于人群的证候筛查和患者的基因分型,实现证候的早期诊断、早期治疗,以及提高患者对药物的敏感性,提高疗效^[36]。

稳定型心绞痛气滞血瘀证患者与健康人体内血清代谢物存在明显差异,速效救心丸能通过双向调节体内血清代谢物,进而调节肠道菌群、改善血脂水平、降低炎症等,发挥心保护效应^[53]。代谢学和基因虽有助于帮助医生早诊断,但因指标检测费用偏高,可能不适宜广泛应用到临床中。而其他实验室检查虽具有较强的可重复性和较低的检测费用,但为保证检查

结果的准确性,实验室标本在采集、送检、标本处理和检测过程中需要强调质量控制。

综上,血小板、凝血常规等血液微循环有关的因子是研究各系统血瘀证诊断和判断疗效的关键指标,炎症、免疫、氧化应激等是血瘀证发病和判定疗效的机制指标,凋亡等细胞死亡是血瘀证患者的结局指标,而分子生物学技术及前沿的生物信息学方法的引入有利于构建血瘀证机体的网络生物信息学,为进一步中药干预探索药物调控证候的关键节点奠定基础^[24]。

6 回顾与展望

血瘀学说起源于先秦时期,奠基于东汉时期,经后世医家不断探索,基础理论假说、治法治则不断细化,生物学基础、中药干预靶点继续深入,临床药理学研究层层递进,多层级不断揭示血瘀学说理法方药指导下病证诊疗疾病的科学性,为临床诊疗疾病提供指导。但目前血瘀学说的研究仍存在不足。一是病证结合模型构建待优化,我们应摸索新的造模方法,以此更契合临床表现,以便更好地从现代分子生物学角度为血瘀学说提供证据支持;二是随着人类疾病范围的扩展和基因图谱的发展,血瘀学说理论和运用的深度和广度需要进一步挖掘;三是药物抗血瘀的靶点和发挥抗血瘀效应的活性成分的研究比较分散,缺乏系统性地概括,我们应整合资源,组建团队,联合攻关;四是血瘀学说的研究需要紧跟新技术的发展,比如代谢组学、蛋白质组学和单基因测序等,将新的技术应用到基础研究,与时俱进,紧跟前沿,不断探索疾病潜在的发病机制,开发针对疾病靶点的药物,更好地服务临床;五是缺乏大样本循证医学证据阐明活血化瘀法防治血瘀证相关疾病的潜在分子机制,这需要我们不断收集国内外血瘀证患者的临床资料和治疗方案,深入调查和开展前瞻性大样本临床研究,构建临床数据库和疾病靶点库等。这些不足是研究者今后工作的重点。如何科学地阐明血瘀学说,继承发展与创新血瘀学说,使其紧随时代发展的更迭,也是现代研究者探索与发展的方向。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

参考文献

- 1 郑洪新. 中医基础理论[M]. 北京:中国中医药出版社, 2016.
- 2 蔡建伟. 《内经》论瘀血摘要[J]. 中医研究, 2003, 16(1):2-4.
- 3 易亚乔, 喻嵘, 葛金文. 张仲景瘀血学说形成初探[J]. 贵阳中医学院学报, 2014, 36(4):1-3.
- 4 易亚乔, 葛金文, 喻嵘, 等. 张仲景瘀血学说学术思想浅析[J]. 光明中医, 2014, 29(4):684-686.
- 5 丁宁. 《妇人大全良方》妇人血证辨治规律研究[D]. 北京:中国中医科学院, 2022.
Ding N. Study on the law of syndrome differentiation and treatment of women's blood syndrome in "Furen Daquan Liang Fang"[D]. Beijing: China Academy of Chinese Medical Sciences, 2022.
- 6 洪芳. 《备急千金要方》妇人方用药配伍组方特色研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2015.
- 7 程守科, 于军一, 司本辉. 寒冷对高原战士血液流变学的影响[J]. 中国微循环, 2001, 5(2):133-134.
- 8 于晓波, 祁威, 越亚丽, 等. 哈尔滨市老年患者冬夏不同季节血液流变学变化分析[J]. 中国血液流变学杂志, 1998, 8(2):150-152.
- 9 李乐军. 脑缺血叠加寒冷诱导血瘀证表征模型及其生物学基础研究[D]. 武汉:湖北中医学院, 2008.
- 10 李天一, 张闪闪, 马晓茹, 等. 基于血热证小鼠模型紫草素清热凉血与血液氧化还原稳态调控的研究[J]. 中草药, 2020, 51(21):5487-5495.
Li T Y, Zhang S S, Ma X L, et al. Relationship between clearing heat and cooling blood and regulating blood redox homeostasis of shikonin based on blood heat syndrome mice model[J]. Chinese Herbal Medicines, 2020, 51(21):5487-5495.
- 11 孔文新. 论瘀血与精神失常的关系[J]. 医学研究杂志, 1989, 23(3):32.
- 12 吕新华, 马美琴, 孙竹华. 精神病患者血液粘度变化[J]. 交通医学, 1997, 11(3):341.
- 13 李磊. 冠脉微循环障碍模型的建立及双参宁心胶囊的干预作用研究[D]. 北京:中国中医科学院, 2019.
Li L. Establishment of coronary microvascular dysfunction and effects of Shuangshen Ningxin capsules on the model[D]. Beijing: China Academy of Chinese Medical Sciences, 2019.
- 14 马同, 赵继荣, 赵宁, 等. PMOP慢性腰痛“血瘀致痛”机理研究进展[J]. 甘肃科技纵横, 2021, 50(10):69-72,87.
Ma T, Zhang J R, Zhao N, et al. Research Progress on the Mechanism of "Blood Stasis-induced Pain" in PMOP Chronic Waist Back Pain[J]. Scientific & Technical Information of Gansu, 2021, 50(10):69-72,87.
- 15 赵姿婷, 赖素玉, 任冰, 等. 基于伤寒“便脓血”探讨同病异治法在溃疡性结肠炎临证中的应用[J]. 现代消化及介入诊疗, 2024, 29(4):434-437.
- 16 李鸿, 黎柳, 黄秋晴, 等. 当归芍药散古今源流及临床应用机制[J]. 世界中医药, 2024, 19(16):2448-2454.
Li H, Li L, Huang Q Q, et al. Origin and mechanism of danggui Shaoyao Powder in clinical application from ancient to modern times [J]. World Chinese Medicine, 2024, 19(16):2448-2454.
- 17 陈晓瑶, 杨思晨, 张晨, 等. 基于知识图谱的温经汤相关研究可视化分析[J]. 中国医药导报, 2024, 21(19):1-7.
Chen X Y, Yang S C, Zhang C, et al. Visual analysis of related studies on Wenjing Decoction based on knowledge graph[J]. China Medical Herald, 2024, 21(19):1-7.
- 18 He Y, Jiang H J, Du K Q, et al. Exploring the mechanism of Taohong Siwu Decoction on the treatment of blood deficiency and blood stasis syndrome by gut microbiota combined with metabolomics . Chin Med. 2023,18(1):44.
- 19 陈丽贞, 刘垠浩, 叶铭. 补阳还五汤治疗Ⅲ~Ⅳ期糖尿病肾病气虚血瘀证的临床研究[J]. 湖南中医杂志, 2022, 38(9):12-16.
Chen L Z, Liu Y H, Ye M. Clinical effect of Buyang Huanwu decoction in treatment of stage Ⅲ ~ Ⅳ diabetic nephropathy with Qi deficiency and blood stasis syndrome[J]. Hunan Journal of Traditional Chinese Medicine, 2022, 38(9):12-16.
- 20 郑琳琳, 郭登洲. 补阳还五汤对糖尿病肾病小鼠铁死亡的影响[J]. 中国实验方剂学杂志[J], 2023, 29(17):34-41.
Zheng L L, Guo D Z. Effect of Buyang Huanwutang on ferroptosis in diabetic kidney disease mice[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2023, 29(17):34-41.
- 21 Liao J, Wei M, Wang J, et al. Naotaiyang formula attenuates OGD/R-induced inflammation and ferroptosis by regulating microglial M1/M2 polarization through BMP6/SMADs signaling pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 167:115465.
- 22 Chao W, Qiong W, Ping L, et al. Effect of Traditional Chinese Medicine combined with Western Medicine on blood lipid levels and inflammatory factors in patients with angina pectoris in coronary heart disease identified as intermingled phlegm and blood stasis syndrome: a network Meta-analysis[J]. J Tradit Chin Med. 2023, 43(4):640-649.
- 23 张玉超, 钟鹏英, 夏凡, 等. 基于拓扑指数的QSAR法探讨脑泰方中抗脑血栓关键活性成分簇[J]. 中草药, 2023, 54(3):877-885.
Zhang Y C, Zhong P Y, Xia F, et al. Exploration of key active component clusters in Naotaiyang for anticerebral thrombosis by QSAR method based on topological index[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2023, 54(3):877-885.
- 24 董庆海, 刘慧, 刘俊丽, 等. 基于UPLC-Q/TOF MS及网络药理学的丹参川芎嗪注射液抗血瘀活性成分和机制研究[J]. 质谱学报, 2021, 42(1):24-35.
Dong Q H, Liu H, Liu J L, et al. Study on anti-Blood active ingredients and mechanism of Danshen Ligustrazine injection based on UPLC-Q/TOF MS and network pharmacology[J]. Journal of Chinese Mass Spectrometry Society, 2021, 42(1):24-35.
- 25 黄昱曦, 乐世俊, 陈艳琰, 等. 气血和胶囊治疗气滞血瘀证作用机制的网络药理学研究[J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(10):1207-1215.
Huang Y X, Yue S J, Chen Y Y, et al. Uncovering the mechanisms of Qixuehe capsule for treatment of Qi stagnation and blood stasis syndrome by network pharmacology approach[J]. Traditional Chinese Drug Research and Clinical Pharmacology, 2020, 31(10):1207-1215.
- 26 吴福林. 止痛化癥胶囊抗血瘀药效物质基础及其作用机制研究

- [D]. 长春:吉林大学, 2020.
- Wu F L. Study on the pharmacodynamic substance basis and mechanisms of Zhitong Huazheng capsules for anti-blood stasis[D]. Changchun:Jilin University, 2020.
- 27 张超凡. 基于代谢组学—网络药理学研究三七—丹参药对活血化瘀的作用机制[D]. 南京:南京中医药大学, 2022.
- Zhang Y F. The mechanism research of *Notoginseng Radix et Rhizoma-Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* on promoting blood circulation and removing blood stasis based on metabolomics—network pharmacology [D]. Nanjing:Nanjing University of Chinese Medicine, 2022.
- 28 江山山, 蒋锦燕, 李桥桥, 等. 西红花与红花的抗血栓作用研究[J]. 中草药, 2021, 52(12):3584–3590.
- Jiang S S, Jiang J Y, Li Q Q, et al. Antithrombotic effects of *Crocus sativus* and *Carthamus tinctorius*[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2021, 52(12):3584–3590.
- 29 朱昱, 韩婷, 张巧艳, 等. 番红花不同药用部位的镇痛和抗炎活性比较研究[J]. 药学实践杂志, 2008, 26(4):269–271.
- Zhu Y, Han T, Zhang Q Y, et al. The comparative studies on the analgesic and anti-inflammatory activities of different parts from *Crocus sativus*[J]. Journal of Pharmaceutical Practice and Service, 2008, 26(4):269–271.
- 30 武圆圆. 扩张型心肌病患者证候分布特点的病例回顾性分析[D]. 郑州:河南中医药大学, 2022.
- Wu Y Y. Syndrome distribution characteristics of patients with dilated cardiomyopathy Retrospective analysis of medical records[D]. Zhengzhou:Henan University of Chinese Medicine, 2022.
- 31 宫爱民, 曹玉, 董秀娟, 等. 120例肝纤维化患者舌面象特征分析[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2016, 18(10):1646–1651.
- Gong A M, Cao Y, Dong X J, et al. Analysis of tongue and facial complexions in 120 patients with hepatic fibrosis based on the parameter characteristics[J]. Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica—World Science and Technology, 2016, 18(10):1646–1651.
- 32 姜智浩, 诸凯. 舌象特征的量化研究[J]. 天津中医药, 2008, 25(6):456–458.
- Jiang Z H, Zhu K. Quantified study on tongue characteristics of tongue picture[J]. Tianjin Journal of Traditional Chinese Medicine, 2008, 25(6):456–458.
- 33 孔佳星, 邓蓉蓉, 徐希东, 等. 外伤血瘀证舌象研究进展[J]. 中国医药导报, 2023, 20(13):41–45.
- Kong J X, Deng R R, XU X D, et al. Research progress on tongue image of traumatic blood stasis syndrome[J]. China Medical Herald, 2023, 20(13):41–45.
- 34 王瑾茜, 雷诗卉, 李薇, 等. 冠心病气虚血瘀证模型大鼠与临床患者舌象特征的对比研究[J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(10):8–16.
- Wang J Q, Lei S H, Li W, et al. Comparative study of tongue features between model rats and clinical patients with qi deficiency and blood stasis syndrome of coronary heart disease[J]. Chinese Journal of Comparative Medicine, 2022, 32(10):8–16.
- 35 岳雁, 熊丽辉. 基于脉图分析的冠心病血瘀证辨证要点研究[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(7):1783–1784.
- 36 王阶, 姚魁武, 刘咏梅, 等. 冠心病血瘀证转录组学研究:病证结合生物标志物研究思路与方法[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(19):1–5.
- Wang J, Yao K W, Liu Y M, et al. Transcriptomic studies on coronary heart disease with blood stasis syndrome —— Research approaches and methods in terms of biomarker and disease syndromes[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2017, 23(19):1–5.
- 37 王阶, 高嘉良, 陈光, 等. 气滞血瘀证诊断量表的研制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(15):16–20.
- Wang J, Gao J L, Chen G, et al. Constructing diagnosis scale for qi stagnation and blood stasis syndrome[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2018, 24(15):16–20.
- 38 王少卿, 刘强, 高颖. 气虚血瘀证诊断量表编制研究[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(11):6563–6566.
- Wang S Q, Liu Q, Gao Y. Study on the establishment of diagnostic scale of qi-deficiency and blood-stasis[J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2021, 36(11):6563–6566.
- 39 汪吴娇, 杨志飞, 李宇轩, 等. 益气凉血生肌方对冠心病气虚血瘀兼瘀热互结证患者经皮冠状动脉介入治疗术后心绞痛复发和生活质量的影响:一项随机、三盲、安慰剂平行对照试验[J]. 中医杂志, 2023, 64(22):2322–2328.
- Wang W J, Yang Z F, Li Y X, et al. Effect of Yiqi Liangxue Shengji Formula (益气凉血生肌方) on recurrence of angina pectoris and quality of life after percutaneous coronary intervention in coronary heart disease patients with qi deficiency and blood stasis syndrome and binding of stasis and heat syndrome: A randomized, triple-blind, placebocontrolled parallel trial[J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2023, 64(22):2322–2328.
- 40 詹敏, 孙林娟, 史胜楠, 等. 气虚血瘀型缺血性脑卒中病证严重程度与血小板生物学指标的相关性[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(13):2365–2371.
- Zhan M, Sun L J, Shi S N, et al. Correlation between severity of ischemic stroke with qi deficiency and blood stasis type and platelet biological indicators[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio-Cerebrovascular Disease, 2023, 21(13):2365–2371.
- 41 马培, 周燕, 李杰. 急性冠脉综合征患者中医证型分布及与血清Hcy、HDL-C、TC的关系分析[J]. 中国中医急症, 2023, 32(4):704–707.
- Ma P, Zhou Y, Li J. Distribution of TCM syndrome types in patients with acute coronary syndrome and its relationship with serum Hcy, HDL-C and TC[J]. Journal of Emergency in Traditional Chinese Medicine, 2023, 32(4):704–707.
- 42 彭子敏. 补阳还五汤加减对气虚血瘀型脑卒中患者血脂及神经功能的影响[J]. 黑龙江医药, 2023, 36(3):612–615.
- 43 刘军莲, 宋剑南. 中医血瘀证本质研究概况[J]. 辽宁中医杂志, 2006, 33(9):1091–1093.

- 44 朱溪. 脑小血管病中医体质与影像学类型及氯吡格雷CYP2C19*2基因多态性的相关性研究[D]. 上海:上海中医药大学, 2020.
- 45 周月, 方锐, 刘迅, 等. 基于“风痰瘀虚”的高血压脑小血管病病性证素的临床表现与影像学特征研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(12):4374-4381.
Zhou Y, Fang R, Liu X, et al. Clinical manifestations and imaging characteristics of syndrome elements of hypertensive cerebral small vascular disease based on the Chinese medicine theory of wind, phlegm, blood stasis and deficiency[J]. Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica-World Science and Technology, 2021, 23(12):4374-4381.
- 46 薛凯元, 杨素清, 贾雨丹, 等. 蜈蚣败毒饮联合走罐治疗斑块型银屑病(血瘀证)的疗效评价及对免疫功能的影响[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(10):2440-2442.
Xue K Y, Yang S Q, Jia L D, et al. Efficacy evaluation of centipede Baidu drink combined with walking cup in the treatment of plaque psoriasis (blood stasis syndrome) and its influence on immune function [J]. Journal of Li-shizhen Traditional Chinese Medicine, 2022, 33(10): 2440-2442.
- 47 唐芳, 周静, 陈琳英, 等. 温经通络方治疗寒凝血瘀型膝关节炎的临床疗效及对血清炎症因子表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(18):4429-4432.
- 48 李明路, 郭晓莉, 于亚明, 等. 解毒化瘀汤联合刺络放血疗法对血瘀热结证寻常型银屑病患者血清炎症因子及CREB信号传导通路相关蛋白表达的影响[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(3):579-583.
Li M L, Guo X L, Yu Y M, et al. Effect of Jiedu Huayu decoction combined with blood letting puncture therapy on the expression of serum inflammatory factors and CREB signal transduction pathway related proteins in patients with psoriasis vulgaris of blood stasis heat stagnation syndrome[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2023, 23(3): 579-583.
- 49 卢艳, 张蕾, 符大天, 等. 丹参饮加味联合脱氧核苷酸钠注射液治疗对成人病毒性心肌炎气滞血瘀型心肌功能、氧化应激的影响[J]. 河北中医, 2023, 45(7):1111-1113,1119.
Lu Y, Zhang L, Fu D T, et al. Modified Danshen Decoction combined with sodium deoxynucleotide in the treatment of viral myocarditis of Qi stagnation blood stasis type and its effect on myocardial function and oxidative stress[J]. Hebei Journal of Traditional Chinese Medicine, 2023, 45(7):1111-1113,1119.
- 50 Huang J Y, Zhang J J, Sun C T, et al. Adjuvant role of Salvia miltiorrhiza bunge in cancer chemotherapy: a review of its bioactive components, health-promotion effect and mechanisms[J]. J Ethnopharmacol. 2024, 318(Pt B):117022.
- 51 孙喜稳, 陈利国, 王华强, 等. 高血压病血瘀证血管内皮损伤的内质网应激细胞凋亡机制研究[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(9):3368-3371.
Sun X W, Chen L G, Wang H Q, et al. Study on vascular endothelial injury induced by blood stasis syndrome of hypertension disease and apoptosis related to endoplasmic reticulum stress[J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2015, 30(9):3368-3371.
- 52 王锦华, 邱如卿. 崩漏肾虚血瘀证与子宫内膜病理及细胞凋亡调控基因 bcl-2、bax 关系的研究[J]. 福建中医学院学报, 2007, 17(1): 3-5,23.
Wang J H, Qiu R Q. Relationship between kidney deficiency, blood stasis and endometrial pathologic change, expression of bcl-2 and bax in metrorrhagia and metrostaxis[J]. Journal of Fujian University of Traditional Chinese Medicine, 2007, 17(1):3-5,23.
- 53 原梦飞, 沈晓旭, 翁洁琼, 等. 基于代谢组学探讨速效救心丸治疗稳定型心绞痛气滞血瘀证的作用机制[J]. 北京中医药大学学报, 2023, 46(11):1561-1573.
Yuan M F, Shen X X, Weng J Q, et al. Study on the mechanism of Suxiao Jiuxin Pills in treating stable angina pectoris with qi stagnation and blood stasis based on metabolomics[J]. Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, 2023, 46(11):1561-1573.

Zhongjing's Theory of Blood Stasis and Its Clinical Application

ZHOU Yue^{1,2}, YI Yaqiao³, FANG Rui^{1,2}, MA Xiaoqi⁴, LIU Danhong¹, GE Jinwen^{2,4}

(1. Hunan Provincial Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine (The Affiliated Hospital of Hunan Academy of Traditional Chinese Medicine), Changsha 410006, China ;2. Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha 410013, China ;3. School of Traditional Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China ;4. School of Integrated Chinese and Western Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China)

Abstract: The theory of blood stasis originated from “The Yellow Emperor’s Inner Canon (huang Di Nei Jing)”, and the drugs used for promoting blood stasis originated from “Shennong’s Classic of Materia Medica (Shen Nong Ben Cao Jing)”. Finally, the medical sage Zhang Zhong-jing first put forward the name of “blood stasis” in “Synopsis of the

Golden Chamber (Jin Gui Yao Lue)” , and used the method of promoting blood stasis to treat various diseases, which provided ideas for the future study on the mechanism and treatment of blood stasis syndrome. Therefore, Zhang Zhong-jing was the founder of the theory of blood stasis. Moreover, the principles, methods, prescriptions and medicines which he put forward were still appropriate effectively in the clinic. On the basis of comprehensively combing the research achievements of Zhongjing's blood stasis theory, with combination with the current research hotspots, the review gives a novel understanding of the theory, method, prescription and medicine of Zhongjing's blood stasis theory from new aspects, including etiology, pathogenesis, treatment of blood stasis theory, and the active ingredients of anti-blood stasis Chinese medicines. We intend to promote the research progress of the scientific connotation of blood stasis theory, and improve the diagnosis and treatment level of clinicians in preventing and treating difficult diseases related to blood stasis syndrome through integrated summary and novel interpretation.

Keywords: Zhang Zhong-jing, Theory of blood stasis, Clinical application, The theory, method, prescription and medicine

(责任编辑: 李青)