

·编者按· 中医是我国几千年来传下来的宝贵文化遗产,它具有与西医完全不同的治疗哲学和理念.在长期的实践中,中医积累了无数宝贵的经验,但遗憾的是没有扎实的科学基础,因此不能得到很好的传承,当前也不能得到国际上的公认.本文介绍了作者多年来在中药与剪切应力等生物力学、药理学疗效等方面的研究成果,特别是提出了“生物力药理学”的新概念,为中医诊断、心脑血管疾病治疗探索新的思路.希望本文的发表能引起讨论,促使更多的科学家关心和从事中医学和医药的研究,使我国的中医学在扎实的科学基础上重放光彩,在世界上与西医一样占据一席之地.

活血化瘀、血流、生物力药理学与预防医学

韩东^{①*}, 廖福龙^{①②*}

① 国家纳米科学中心, 北京 100190;

② 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700

* 联系人, E-mail: dhan@nanoctr.cn; fliao@nanoctr.cn

2011-12-21 收稿, 2012-04-23 接受

国家自然科学基金(90209055, 10672192, 90709054)资助

摘要 “活血化瘀”从《黄帝内经》时代就成为中医药治疗原则中的重要组成部分.在中药、针灸、按摩、锻炼等方式治疗及调理手段中,亦均以调节气血运行为核心内容.基于中医的基础理论,结合生物力学及药理学,提出了一门新的交叉学科,即生物力药理学.从血液流变学角度考察,血瘀证多表现为血流剪应力低下,而“活血化瘀”的重要内涵就是调整与适度提高血流剪应力,以达到多方面调节血管内皮细胞功能的生物效应.生物力药理学可诠释与指导中医“血脉流通,病不得生”的思路,为防治心脑血管疾病开辟一条新的途径.

关键词

中医
活血化瘀
血流
生物力药理学
预防医学

为庆祝 *Science* 出版 125 周年,杂志社编辑出版了名为“我们还不知道”的专刊,提出了目前人类还没解决的 125 个难题.其中,排第 6 位的问题是“人类的寿命到底是多少”^[1].科学家们根据已掌握的其他物种的寿命规律推算,人类至少可以活到 100~110 年之间.如果真的如此,那么在如此相对漫长的岁月中,人类心脑血管系统中血流、血液及血管之间的相互作用会随着衰老而出现问题,这将是健康所面临的难以避免的挑战.在既往数千年里,中药、针灸、按摩以及健康的生活方式及锻炼都为中华民族的繁衍做出了巨大的贡献.如今,中医药又被赋予了新的使命,即为人类心脑血管相关疾病预防与治疗提供新方法和新手段.

1 血液循环、血液流变学与中医

生物流变学的先驱 Copley 博士指出,在血液循环研究中必须重视血液流变学问题.血液流变学从分子、细胞到宏观层次描述血液、血管的流动与形变规律^[2].血液、血流及血管之间的相互作用维系了血管内皮细胞的正常生理功能.一旦这种平衡被打破,心脑血管疾病及其并发症将会相继出现^[3].在动脉系统中,易形成流体紊乱的分支处是动脉粥样硬化最容易发生的地方,而且血液流动状态的紊乱,还会导致一系列的治疗失败,如心瓣膜转换术、血管侧支吻合术以及移植物的血管吻合等.在静脉系统,血液的瘀滞、回流及溢出,将引发血栓形成、感染,最终

英文版见: Han D, Liao F L. Chinese medicine, flowing blood, biomechanopharmacology and future preventive medicine. *Chin Sci Bull*, 2012, 57: 1-7, doi: 10.1007/s11434-012-5226-8

发展成为慢性静脉疾病^[4]。

最近国内外的生物力学研究表明,保持正常的血管壁层剪应力是维持血管管径、血流量等正常血管功能的基本要素,可抑制血管壁的异常增生、血栓形成及感染^[4,5]。同时,剪应力与血管生长因子等化学因素联合作用,可以调节细胞间的信号传导。这些研究突出了血流与细胞信息传递的复杂关系^[6-8]。

在中医理论中,“血”的概念与现代医学的“血流”的概念相近。中医描述正常的血液循环为“血行”,强调了血液流动。而血液停滞及溢出血管外,被定义为涉及多种疾病的“血瘀证”。从血液流变学的角度认识这个问题,血流剪应力低下是血瘀证的关键表现特性。古代名医华佗指出“血脉流通,病不得生”,从另一侧面也强调了血流剪应力的重要作用。

事实上,从《黄帝内经》开始,“活血化瘀法”一直是中医治疗理论的重要组成部分。至今为止,活血化瘀药物占现代中国药典(I部)所收录药物的10%以上。在中西医结合领域,血瘀证已被证明与多种血液流变及血液循环指标异常相关,并确定了相关的临床生化指标诊断标准^[9]。不难看出,“血”已成为成功联系中医与现代医学的急先锋。

2 活血化瘀药与生物力药理学

关于中医药的应用,活血化瘀药得到了充分的现代药理学研究。以马王堆中出土的经典活血化瘀药川芎为例,川芎嗪是其有效成分之一,现已进行了人工合成。从20世纪70年代起,川芎嗪已应用于临床抗血栓治疗,并取得了良好的疗效。最近,我国的研究者特别关注川芎嗪对血流动力学及血管内皮细胞的保护作用。不同剂量的川芎嗪与不同水平的剪应力(由锥板式旋转黏度仪施加)进行组合,分别共同作用于体外培养的大鼠脑微血管内皮细胞,发现中等剂量的药物与中等水平的剪应力配伍,可明显降低微血管内皮细胞的早期凋亡率^[10]。该结果说明,生物力学因素明显地影响和改变了经典的药理学剂量效应关系。血流中的力学因素是不可避免的,把生物力学因素引入药理学势在必行。

最近,一项研究报道丹参酸B与剪应力联合作用可通过IkappaB-alpha降解和p65的核内移位,抑制TNF-alpha诱导的NF-kappaB活性。它首次提供了生物力药理学证据,即丹参酸B与剪应力的联合作用可调节三种黏附分子VCAM-1, ICAM-1以及

E-selectin^[11]。但剪应力不总是有益于血液、血流及血管之间的相互作用。如出现在狭窄处的高剪应力可诱导的血小板聚集。高剪切诱导血小板聚集(SIPA)涉及激活血小板膜的钙离子通道,从而诱发vWF及GP Ib的相互作用,导致vWF桥接的血小板聚集^[12]。常规的抗血小板药阿斯匹林对于SIPA无效。从1990年开始,发展针对SIPA治疗的药物成为药物研发的目标之一^[13]。从中药中提取的有效成分显示了良好的抑制SIPA功效^[14],如川芎嗪、大蒜素可明显抑制SIPA的发生,并表现剂量依赖性^[15,16]。另一个剪应力造成损伤的体外实验例子说明,过氧化因子与剪应力联合作用于大鼠脑微血管内皮细胞,可损伤细胞之间的骨架网络,导致细胞紧密联合的破坏。为此推论,在体内缺血再灌注时,由于白细胞聚集、局部血液黏度增加等因素引起的血流剪应力异常,加之病理状态下细胞骨架的应力承载能力下降,可使血脑屏障破坏。因此,缺血再灌注损伤中力学因素应得到重视^[17]。

丹参是另一个历史悠久的常用活血化瘀药,用于治疗涉及微循环紊乱的多种疾病。它具有多种可溶性活性成分,如原儿茶醛、3,4-对羟基苯基乳酸以及丹参酸B等。这些有效成分以及可溶性片段可清除过氧化产物并抑制血管内皮细胞及白细胞所表达的黏附因子,它们对微循环的改善以及缺血再灌注损伤的保护作用已得到广泛研究^[18]。

1980年开始,大量的临床及实验研究报道活血化瘀药具有促进血液循环的作用,这使得血流剪应力被保持在较高的水平^[19]。这方面剪应力的生物效应不乏研究。一些活血化瘀药的活性组分被重新组合成新的药物。如芎芍胶囊由川芎和白芍的有效成分组成,可明显地减少猪冠脉损伤模型所形成的血管内腔狭窄^[20-22]。

实际上,流动的血液不仅仅是氧气、营养、代谢产物及药物的载体。它施加于血管内皮细胞而产生的生物学效应需要同时加以考虑。在药理学领域,发生效力是药物使用的最终目标,而血液剪应力水平的调节可获得不同的生物学效应,从而可以认为是一个多靶点的“药物”。因此,我们把生物力学、药理学及中医药理论交叉结合起来提出的生物力药理学,并利用生物力学及药理学的原理进一步诠释中医药的理论^[23]。

3 中医的其他疗法与剪应力的生物效应的关系

在中医的临床治疗中, 针灸、按摩等手段其实也与改善血流剪应力密切相关. 首先, 这两种手段均有意与无意地对治疗局部施加一定的力, 文献说明, 这些疗法产生了包括调节血流剪应力在内生物学效应. 例如, 在行针得气时, 针刺部位的血流增加. 这可能是针灸治疗的机理之一^[24]. 在脑部超声探测器的帮助下, 可重复观察到针刺改变脑血流量的效应^[25]. 而按摩对组织施加的有规律的应力, 可提高局部微血管的开放率, 并减少血液黏度^[26]. 上述所提到通过针刺、按摩引起的血液循环变化均可归纳为局部的血流剪应力的提升.

血管内皮细胞感知血流剪应力的机制正在被逐步揭示. 实验证明, 内皮细胞膜多糖蛋白复合物的硫酸肝素组分参与了剪应力力学响应的 NO 分泌^[27,28]. 细胞膜小凹结构单元也被证明参与了由突发剪应力下降引起的内皮细胞力学感应^[29]. 不像化学因素通过 VEGF 激活 Flk-1, Integrins 是 Flk-1 被剪应力激活的必要响应器^[6]. 剪应力及 VEGF 共同作用于膜受体 Flk-1, 通过 Flk-1/Cbl/Akt 途径, 激活 IKK 活性^[7]. 然而, 在 Nck 配体蛋白募集方面, 剪应力与 VEGF 在 Flk-1 受体上有差别, 它们启动复杂信号网络的组分, 以调整下游分子, 如 ERK 和 JNK^[8]. 最近又有报道, P2X4 介导的剪应力传导机制在血管功能的平衡方面扮演了重要的角色, 包括血压的控制及血管的再塑^[30]. 曾有报道说 CXCR1 和 CXCR2 是一种新的力学感受器, 它介导了层流诱发的血管内皮细胞迁移^[31]. 然而, 关于剪应力响应的感知机制, 是一个复杂、综合的信息传递过程, 目前还没得到完全的揭示. 上述研究阐明了血管内皮细胞剪应力依赖是如何被传递的, 受体-配体结合并发挥效应在局部可以产生不同剪应力诱导的响应^[32]. 在彻底弄清有关剪应力生物响应的诱导机制之前, 我们可以声明, 作为一个较全面的理解, 内皮细胞可感知剪应力的变化, 并将这些信息转入细胞内部, 导致涉及基因及蛋白水平表达的响应, 以及相继的细胞功能调整. 虽然精确地测量血流速度分布及血管中的剪应力是非常重要的, 但遗憾的是临床获得相关数据还缺乏手段. 利用超声成像技术有望发展出无创的剪应力测量的临床仪器^[33]. 剪应力的测量将是今后活血化瘀研究的基

本要求, 并有望成为血瘀症临床诊断的新客观指标.

需要说明的是, 体育锻炼的方式以及强度会导致不同程度的“药理”效果. 华佗不仅创立了五禽戏的锻炼方法, 还特别指出“血脉流通, 病不得生”的理念以及治疗方针^[34]. 从马王堆汉墓出土的非常生动的导引图中不难看出, 体育锻炼以及导引调节在数千年前已经成为我们祖先防病、治病的不可或缺手段^[35]. 基于目前生物医学的知识, 锻炼是使体内的血液循环加速的有效手段, 并引起血流剪应力的提高, 即血液对于血管内壁的摩擦力的加强. 华佗固不可能从剪应力生物学效应这个角度诠释“血脉流通, 病不得生”的机制, 但血流剪应力的生物效应依然是活血化瘀理论的物理学基础.

我们相信, 能动地调控剪应力是一个非常重要的课题. 中医理论及实践已给我们提供了非常有益的帮助和启示. 针灸、按摩、锻炼均能改善血流状态, 从而调节血管内皮细胞功能. 通过主动或被动方式的调节, 促进血液循环, 调节血管张力, 最终可有效调控血液剪应力而达到“血脉流通, 病不得生”的效果^[23]. 其中, 适度锻炼是最简便的血流剪应力的自我调节方式.

4 基于“血行”的预防医学及展望

中国的先知们早在数千年前就已经认识到良好的生活方式、合理的身体锻炼、适当的药物及其他治疗都是保持健康的重要部分. 中医治疗理论的一个重要组成部分就是“治未病”理念. 《黄帝内经·素问·四气调神大论》云: “是故圣人不治已病治未病, 不治已乱治未乱, 此之谓也. 夫病已成而后药之, 乱已成而后治之, 譬犹渴而穿井, 斗而铸锥, 不亦晚乎”. 提出了“治未病”的思想, 阐明了“治未病”的重要性^[36]. “治未病”包含两个方面, 一是未病先防, 二是已病防变. 它对养生保健、防病治病有着重要的指导作用, 数千年来一直有效地指导了中医学的防治疾病的实践. 结合“血脉流通, 病不得生”的理论, 不难看出, “血脉流通”是“治未病”的具体实施方法及手段, 而“治未病”是“血脉流通”的最终目标. 在我们研究中发现, 试验大鼠服用丹参、穿心莲等中医有效成分提取物, 结合游泳锻炼, 可以有效预防动脉粥样硬化, 说明了通过锻炼提高血流剪应力, 并辅以中药有效成分的给予达到的生物力药理学效应^[37].

总之, 如图 1 所示, 生物力学效应与药物作用相

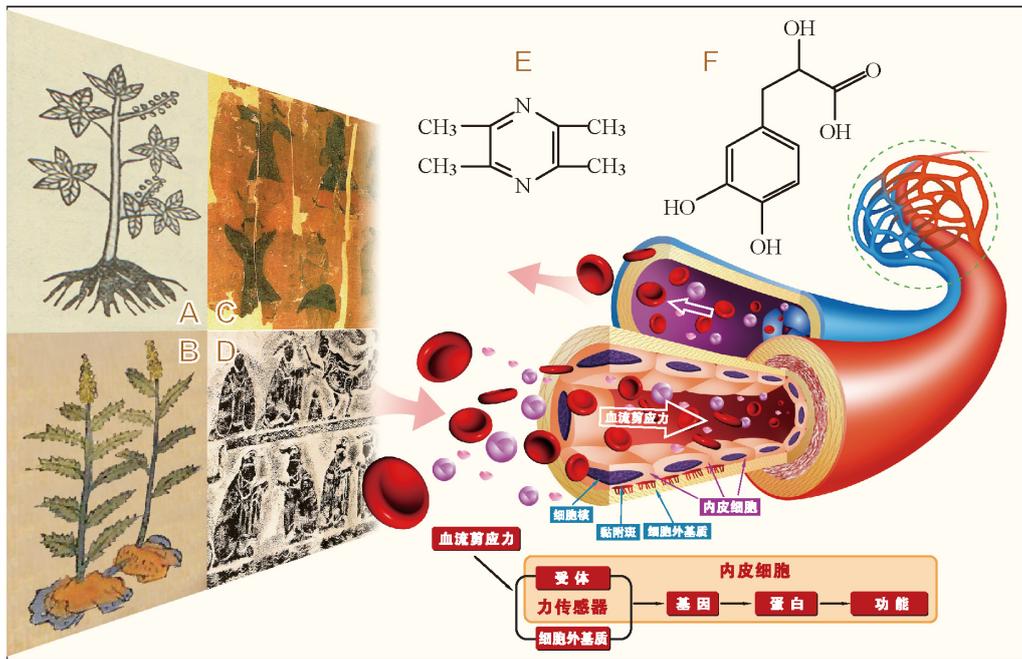


图 1 全文概述

人体动、静脉通过微小血管及毛细血管网的连接形成一个封闭的管道系统(右下图). 在此系统中流动的血液产生剪应力施加于血管内皮细胞表面, 产生相应的基因及蛋白表达水平的变化, 最终调节整个循环系统的功能. 中医的主要诊疗手段, 如中药(A: 丹参全药; B: 川芎全药; E: 中药有效成份单体川芎嗪; F: 中药有效成份丹参酮)、有指导的锻炼(C: 马王堆出土的“导引图”)、针灸(D: 出土的汉瓦上讲述的“扁鹊行针图”)以及按摩等, 均可通过适当提高血流剪应力的方式, 改善内皮细胞功能, 从而达到治疗及预防疾病的目的

结合, 治疗与自我调节相结合, 有效调节血流剪应力, 可形成多种医疗防治手段, 达到治疗与保健目的. 当然, 目前还有许多问题需要解决. 例如, 如何实现在体监控血流剪应力的指标, 建立生物力药理

学理论指导下的新治疗与锻炼模式等. 我们设想, 在心脑血管系统及功能得到充分保护的条件下, 《黄帝内经》所描述的“春秋皆度百岁, 而动作不衰”可能成为现实.

致谢 作者衷心感谢钱煦教授在本文撰写过程中给予的帮助与建议.

参考文献

- 1 Pennisi E. How did cooperative behavior evolve. *Science*, 2005, 309: 93
- 2 Copley A L. The history of clinical hemorheology. *Clin Hemorheol*, 1985, 5: 765-811
- 3 Muller S, Labrador V, Da Isla N, et al. From hemorheology to vascular mechanobiology: An overview. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2004, 30: 185-200
- 4 Chiu J J, Chien S. Effects of disturbed flow on vascular endothelium: Pathophysiological basis and clinical perspectives. *Physiol Rev*, 2011, 91: 327-387
- 5 Krizanac-Bengez L, Mayberg M R, Janigro D. The cerebral vasculature as a therapeutic target for neurological disorders and the role of shear stress in vascular homeostatis and pathophysiology. *Neurol Res*, 2004, 26: 846-853
- 6 Wang Y X, Miao H, Li S, et al. Interplay between integrins and FLK-1 in shear stress-induced signaling. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2002, 283: C1540-C1547
- 7 Wang Y X, Chang J, Li Y C, et al. Shear stress and VEGF activate IKK via the Flk-1/Cbl/Akt signaling pathway. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004, 286: H685-H692
- 8 Wang Y, Chang J, Chen K D, et al. Selective adapter recruitment and differential signaling networks by VEGF vs. shear stress. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 8875-8879

- 9 王阶, 陈可冀, 翁维良, 等. 血瘀证诊断标准的研究. 中西医结合杂志, 1988, 8: 585-589
- 10 廖福龙, 韩东, 欧阳志钢, 等. 衰逝波探测川芎嗪与剪应力对内皮细胞膜 PS 异位的影响. 生物物理学报, 2003, 19: 92-96
- 11 Xie L X, Durairajan S S K, Lu J H, et al. The effect of salvianolic acid B combined with laminar shear stress on TNF-alpha-stimulated adhesion molecule expression in human aortic endothelial cells. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2010, 44: 245-258
- 12 O'Brien J R. Shear-induced platelet aggregation. *Lancet*, 1990, 335: 711-713
- 13 Liao F L, Li B. Inhibition of shear-induced platelet aggregation by Chinese herbal medicines. *Clin Hemorheol Microcirc*, 1997, 17: 315-318
- 14 Liao F L, Jiao L G. Ligustrazini, allicin and shear-induced platelet aggregation. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2000, 22: 167-168
- 15 Li M, Handa S, Ikeda Y, et al. Specific inhibiting characteristics of tetramethylpyrazine, one of the active ingredients of the Chinese herbal medicine "chuanxiong", on platelet thrombus formation under high shear rates. *Thromb Res*, 2001, 104: 15-28
- 16 Li M, Zhao C, Wong R N S, et al. Inhibition of shear-induced platelet aggregation in rat by tetramethylpyrazine and salvianolic acid B. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2004, 31: 97-103
- 17 Ma W, Sun Y, Han D, et al. Cytoskeletal response of microvessel endothelial cells to an applied stress force at the submicrometer scale studied by atomic force microscopy. *Micros Res Tech*, 2006, 69: 784-793
- 18 Han J Y, Fan J Y, Horie Y, et al. Ameliorating effects of compounds derived from *Salvia miltiorrhiza* root extract on microcirculatory disturbance and target organ injury by ischemia and reperfusion. *Pharmacol Ther*, 2008, 117: 280-295
- 19 Liao F L, Peng J, Li W. Microthrombogenesis induced by rose Bengal under ordinary microscopic illumination. In: Messmer K, Kubler W M, eds. *Sixth World Congress for Microcirculation*, 1996 Aug 25-30, Munich. Monduzzi Editore, 1996. 479-482
- 20 陈可冀, 史载祥. 实用血瘀证学. 北京: 人民卫生出版社, 1999
- 21 鹿小燕, 史大卓, 徐浩, 等. 芎苳胶囊干预冠心病介入治疗后再狭窄的研究. 中国中西医结合杂志, 2006, 26: 13-17
- 22 徐浩, 史大卓, 陈可冀, 等. 芎苳胶囊预防冠状动脉介入治疗后再狭窄的临床研究. 中国中西医结合杂志, 2000, 20: 494-497
- 23 Liao F L, Li M, Han D, et al. Biomechanopharmacology: A new borderline discipline. *Trends Pharmacol Sci*, 2006, 27: 287-289
- 24 Kuo T C, Lin C W, Ho F M. The soreness and numbness effect of acupuncture on skin blood flow. *Am J Chin Med*, 2004, 32: 117-129
- 25 Litscher G. Bioengineering assessment of acupuncture, Part 3: Ultrasound. *Crit Rev Biomed Eng*, 2006, 34: 295-325
- 26 刘玉峰, 许世雄, 严隽陶, 等. 外部作用力引起组织压动态变化时的毛细血管血流. 生物医学工程学杂志, 2004, 21: 699-703
- 27 Florian J A, Kosky J R, Ainslie K, et al. Heparan sulfate proteoglycan is a mechanosensor on endothelial cells. *Circ Res*, 2003, 93: E136-E142
- 28 Tarbell J M, Weinbaum S, Kamm R D. Cellular fluid mechanics and mechanotransduction. *Ann Biomed Eng*, 2005, 33: 1719-1723
- 29 Milovanova T, Chatterjee S, Hawkins B J, et al. Caveolae are an essential component of the pathway for endothelial cell signaling associated with abrupt reduction of shear stress. *BBA-Mol Cell Res*, 2008, 1783: 1866-1875
- 30 Yamamoto K, Ando J. Blood flow sensing mechanism via calcium signaling in vascular endothelium. *Yakugaku Zasshi*, 2010, 130: 1407-1411
- 31 Zeng Y, Sun H R, Yu C, et al. CXCR1 and CXCR2 are novel mechano-sensors mediating laminar shear stress-induced endothelial cell migration. *Cytokine*, 2011, 53: 42-51
- 32 Chretien M L, Zhang M, Jackson M R, et al. Mechanotransduction by endothelial cells is locally generated, direction-dependent, and ligand-specific. *J Cell Physiol*, 2010, 224: 352-361
- 33 Remuzzi A, Ene-Iordache B, Mosconi L, et al. Radial artery wall shear stress evaluation in patients with arteriovenous fistula for hemodialysis access. *Biorheology*, 2003, 40: 423-430
- 34 李经纬. 中国医学之辉煌. 北京: 中国中医药出版社, 1998
- 35 和中浚, 吴鸿洲. 中华医学文物图集. 成都: 四川人民出版社, 2001
- 36 朱明. 黄帝内经. 北京: 外文出版社, 2001
- 37 You Y, Liu W, Li Y, et al. Joint preventive effects of swimming and Shenlian extract on rat atherosclerosis. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2011, 47: 187-198