

· 中西医结合研究 ·

基于“浊毒”理论探讨大动脉粥样硬化型脑梗死病机及其中医药治疗进展

扫描二维码
查看原文马明明¹, 高小童¹, 张鑫杰¹, 杨丽静²

【摘要】 大动脉粥样硬化型脑梗死是我国最常见的脑梗死亚型, 病机复杂, 复发率高。近年来基于其病机的中西医研究不断深入。本文结合大动脉粥样硬化型脑梗死“动脉-动脉栓塞、低灌注、穿支动脉受累”等西医病机, 回顾了“浊毒”理论的形成过程及基本特点, 指出大动脉粥样硬化型脑梗死中医病机为“浊毒伏脉, 胶结痰瘀”, 提出了“化浊解毒、益气散瘀通络”的治疗原则, 并综述了近年来相关中医药治疗研究进展以为此治疗原则提供依据。本文丰富了大动脉粥样硬化型脑梗死的中医病机, 为其中医治疗方案的选择提供了更多依据。

【关键词】 脑梗死; 动脉粥样硬化; 浊毒; 中医病机; 中医药疗法; 综述

【中图分类号】 R 743.33 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.090

马明明, 高小童, 张鑫杰, 等. 基于“浊毒”理论探讨大动脉粥样硬化型脑梗死病机及其中医药治疗进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30 (7): 104-109. [www.syxnf.net]

MA M M, GAO X T, ZHANG X J, et al. Pathogenesis and progress of traditional Chinese medicine treatment of large atherosclerotic cerebral infarction based on "turbid toxin" theory [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022, 30 (7): 104-109.

Pathogenesis and Progress of Traditional Chinese Medicine Treatment of Large Atherosclerotic Cerebral Infarction Based on "Turbid Toxin" Theory MA Mingming¹, GAO Xiaotong¹, ZHANG Xinjie¹, YANG Lijing²

1. Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050091, China

2. Department of Encephalopathy, the First Affiliated Hospital of Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050011, China

Corresponding author: YANG Lijing, E-mail: 106100127@qq.com

【Abstract】 Large atherosclerotic cerebral infarction is the most common subtype of cerebral infarction in China, with complex pathogenesis and high recurrence rate. In recent years, the research of traditional Chinese and western medicine based on its pathogenesis has been deepening. Based on the western medical pathogenesis of large atherosclerotic cerebral infarction, such as "arterial arterial embolism, low perfusion and perforator artery involvement", this paper reviews the formation process and basic characteristics of the theory of "turbid toxin", points out that the TCM pathogenesis of large arterial atherosclerotic cerebral infarction is "turbid toxin adjoins artery, cement phlegm and blood stasis", puts forward the treatment principle of "removing turbid toxin, detoxifying Qi, dissipating blood stasis and clearing collaterals", and reviews the research progress of related TCM treatment in recent years to provide the basis for this treatment principle. This paper enriches the TCM pathogenesis of large artery atherosclerotic cerebral infarction, and provides more basis for the selection of TCM treatment program.

【Key words】 Brain infarction; Atherosclerosis; Turbid toxin; Pathogenesis (TCM); Traditional Chinese medicine therapy; Review

大动脉粥样硬化型脑梗死 (large artery atherosclerosis, LAA) 是最常见的脑梗死亚型之一, 属于中医“中风”“眩晕”范畴。数据显示, 在大多数亚洲国家, 特别是东亚国家, 大动脉粥样硬化尤其是颅内动脉粥样硬化 (intracranial atherosclerotic, ICAS) 是脑梗死的主要病因^[1]。在我国,

脑梗死各亚型中LAA最常见, 约占所有亚型的44.6%, 在短暂性脑缺血发作 (transient ischemic attack, TIA) 中占比超过50%^[2]。LAA病机复杂, 具体发病机制尚不明确, 病情易进展, 复发风险较高。加强对LAA中医病因病机的探讨可以为中西医治疗提供更多思路。目前对于该病的治疗, 现代医学主要以稳定斑块及改善血流灌注等为主, 急性期治疗包括溶栓、血管内治疗、抗血小板聚集、降脂、稳定斑块等, 恢复期治疗以抗血小板聚集、稳定斑块及控制危险因素为主^[3]。中医治疗动脉粥样硬化性“中风”“眩晕”各家方案不尽相

1.050091河北省石家庄市, 河北中医学院

2.050011河北省石家庄市, 河北中医学院第一附属医院脑病科

通信作者: 杨丽静, E-mail: 106100127@qq.com

同, 总体以活血化瘀为主^[4]。笔者认为, 除瘀血外还应考虑“浊毒”致病, 故本文基于“浊毒”理论探讨LAA病机并回顾相关中医药治疗进展, 以期LAA的治疗提供中医辨治思路。

1 LAA的发病机制

1.1 现代医学对LAA的认识 LAA的病理基础为动脉粥样硬化, 而动脉粥样硬化的形成过程比较复杂, 脂质浸润、血小板活化、血栓形成、内膜损伤、炎症反应、氧化应激、血管平滑肌细胞激活等在其发生发展过程中发挥重要作用^[5]。高血压、糖尿病、吸烟、脂代谢异常及高同型半胱氨酸等在其形成过程中扮演重要角色, 此外, 血流动力学因素、动脉几何形态、基因因素等加速了动脉粥样硬化的形成^[6]。生理学研究提示, 脑组织维持正常神经元功能主要依靠血液持续输送氧和葡萄糖, 而动脉粥样硬化主要引起血管栓塞事件与血管闭塞事件, 其是否引起神经功能缺损症状与缺血脑组织的缺血程度及侧支循环有关, 也与缺血持续时间和缺血脑组织对缺血的耐受性有关^[7]。LAA的具体发病机制目前尚未完全明确, 认可度较高的主要有以下几种: (1) 颅脑低灌注: 颅内外动脉狭窄导致同侧供血区灌注不足, 严重时可能导致脑组织缺血、缺氧; (2) 动脉-动脉栓塞: 斑块表面纤维帽破裂使坏死物质和脂质形成胆固醇栓子, 或黏附、聚集于血小板形成血栓, 栓子或血栓自破裂口进入血液而发生栓塞; (3) 穿支动脉受累: 斑块或斑块破裂后形成的原位血栓累及穿支动脉开口, 导致穿支动脉的单发梗死; (4) 混合机制(存在以上发病机制中的2种及以上)^[8-9]。FENG等^[10]从两个中心153例动脉粥样硬化性急性卒中患者(前循环动脉狭窄率>50%)的研究中得出, 最常见的卒中机制是孤立性低灌注(35.3%)及动脉-动脉栓塞与低灌注混合机制(37.3%)。而杜真真等^[11]在176例LAA患者中发现, 因载体动脉粥样硬化斑块阻塞穿支动脉发病者达76例(占43.2%), 明显多于因动脉-动脉栓塞(8.5%)、低灌注(26.7%)、混合机制(21.6%)发病者。以上研究表明, LAA的病理基础及发病机制复杂多样, 但主要发病原因为穿支动脉闭塞及低灌注。

1.2 “浊毒”理论与LAA病机

1.2.1 “浊毒”理论概述 “浊”与“毒”最早记载于《黄帝内经》。《素问·阴阳应象大论》关于“浊”有云: “清阳出上窍, 浊阴出下窍; 清阳发腠理, 浊阴走五脏; 清阳实四肢, 浊阴归六腑”, 可见《黄帝内经》记载之“浊”既指游走于五脏六腑之水谷精微, 亦指汗、液、二便等排泄的秽浊之物。后世医家也多从“生理”与“病理”方面对“浊”进行讨论, 汉·张仲景所著《金匮要略》指出“清邪居上, 浊邪居下”, 提出“浊为邪气, 浊与湿同”。元·朱震亨《丹溪心法》指出“胃中浊气, 下流为赤白浊”。清·叶天士《温热论》记载“湿与温合, 蒸郁而蒙蔽于上, 清窍为之雍塞, 浊邪害清也”, 指出湿邪合温而为“浊”。近现代并无“浊”相关记载, 《中医基础理论》^[12]仅在论治湿邪时提出“湿性重浊”。

《黄帝内经》将“毒”分为病因之毒与药物之毒。《素问·生气通天论篇》记载“故风者, 百病之始也……虽有大

风苛毒, 弗之能害, 此因时之序也”, 并提出“寒毒、热毒、湿毒、燥毒、清毒”等概念; 《素问·移精变气论篇》所云“今世治病, 毒药治其内, 针石治其外……”乃为药物之毒的记载。中医学认为, 任何可以造成脏腑阴阳气血失调的病邪因素皆为毒邪, 毒邪的产生可分内因和外因, 其中内因指脾虚湿盛、湿郁化热、热蕴成毒, 外因为邪气过剩、入里化热、蕴而为毒。现代医家普遍认为, 毒为阳邪, 具有顽劣凶猛、致病迅速、易败伤气血的特点^[13]。

国医大师李佃贵教授总结多年临床经验, 并将先贤医家“浊”“毒”思想与现代生活方式、环境因素等结合, 对中医病因病机进行理论创新, 创立了“浊毒学说”^[14]。机体因六淫、饮食、劳逸、情志所伤, 三焦气化不利, 水失通调, 加之脏腑虚损, 以致水湿失于正常输布和排泄, 故聚而成水湿或凝而成浊, 蕴结日久, 化热转为“浊毒”之邪。“浊毒”既是可对人体脏腑经络、气血造成严重损伤的致病因素, 也是机体阴阳失调、脏腑气血逆乱导致的病理产物^[15]。

“浊毒”之邪易耗气伤血、壅结脉络, 易阻碍气机、胶滞难祛, 易积成形、败坏脏腑, 其致病主要有以下特点: (1) 阻滞气机, 损伤脏腑气血; (2) 致病具有弥散性; (3) 致病缠绵难愈, 治疗难; (4) 常夹痰夹瘀^[16]。“浊毒”除可侵及肺、脾、肾等脏腑外, 还可波及心脑血管系统、风湿免疫系统, 导致脏腑器官结构、功能异常。“浊毒”致病, 治疗当以“化浊解毒”为基本原则, 临床用药需给“浊毒”之邪以出路, 并注重截断“浊毒”化生之源。

1.2.2 “浊毒”理论与动脉粥样硬化 中医并无关于动脉粥样硬化病因及病症的记载, 根据致病特点及临床表现将其归为中医“眩晕”“中风”“胸痹”“坏疽”等范畴, 这也与“浊毒”所致病症相似。中医认为, 动脉粥样硬化的形成无外虚、实两因, 与“浊毒”一致, 因气血津液运行输布异常所致^[4]。虚证主要为气虚、阴虚、阳虚。其中气虚是目前虚证中引起动脉粥样硬化的主因, 与情志刺激、禀赋不足及年老体迈等有关, 气虚推动无力, 血行不畅, 久而成瘀, 水液失于气化, 积成痰浊, 浊瘀互结, 滞留经脉, 发为动脉粥样硬化; 如彭娟等^[17]将元气亏虚、络脉瘀滞作为动脉粥样硬化的基本病机。阴虚则气血生化乏源, 如陈果然等^[18]认为, 肝肾阴虚可影响津液生成、气血疏布, 而致血瘀痰浊, 痹阻脉络, 最终导致动脉粥样硬化的发生。心、脾、肾三脏阳虚可导致动脉粥样硬化的发生发展, 心阳虚则脉道失利, 脾阳虚则运化无常, 肾阳虚则气血津液失于温煦。姜迎欢等^[19]认为, 颈动脉粥样硬化总的病机以阳虚为本, 治疗常在温阳益气基础上加以活血化瘀、化痰利水、清热化浊。实证与浊、毒、痰、瘀及复合因素相关, 浊邪内蕴, 郁久化热, 继而蕴结为毒; 气机不畅、浊壅经络, 凝而为痰; 痰浊阻滞脉络, 胶着脉管, 结聚成块, 滞而成瘀。以浊为本, 化生痰瘀毒, “浊毒”伏脉, 胶结痰瘀, 阻滞脉络, 聚而不散, 是中医认为动脉粥样硬化形成的基本过程。“浊毒”与动脉粥样硬化的致病特点也高度相似, “浊毒”之邪随气机升降、流行疏布全身, 内侵脏腑, 外达四肢肌腠, 致病范围广泛, 这与动脉粥样硬化发生于全身血管, 可引起心、脑、肾、四肢

等功能障碍相似；动脉粥样硬化的西医治疗包括药物治疗及血管介入治疗，但易复发，且难以根治，这也与“浊毒”致病缠绵难愈、病程长、治疗难类同；“浊毒”黏滞，易阻滞气机，影响气血津液疏布，损伤脏腑，也类同于动脉粥样硬化易使血管狭窄，影响血液循环及相应脏腑的血液供应；动脉粥样硬化常因斑块破裂、原位血栓形成等导致动脉远端缺血，与“浊毒”易夹痰、夹瘀，影响血液运行等致病特点一致。

1.2.3 基于“浊毒”理论探讨LAA病机 LAA属中医“眩晕”“中风”范畴，是“浊毒”留滞血脉、胶结痰瘀、侵犯脑络引起。虚、实两因导致脏腑功能紊乱，水谷精微代谢异常，气血津液疏布障碍，“浊毒”内生。“浊毒”侵犯中焦，导致枢机不力升降失和，致清气不升，浊阴不降，则可发为眩晕；“浊毒”可上蒙清窍，亦或妨碍气血上行，脑窍失养，产生眩晕、头痛；浊性黏腻，留滞血脉，久积成形，痹阻气血流行，蕴化热毒，泛淫玄府，碍神害脑，变生中风诸症，出现舌歪语謇、偏身不利，甚则昏迷肢强；舌红苔黄脉弦数是为“浊毒”内蕴脏腑之象。由此可见，内生“浊毒”为“本”，留滞血脉、胶结痰瘀、侵犯脑络为“标”。结合LAA现代研究的发病机制，可将“浊毒”致眩晕、中风的病机概括如下：（1）脏腑虚损，“浊毒”痰瘀内蕴，随气血津液流行全身，复因元气推动无力，留滞于颈动脉、大脑中动脉等易沉积部位，久积成形，阻碍气血疏布，引起颅脑低灌注，导致脑组织缺血缺氧坏死，引发脑梗死，治当化浊解毒，益气活血。（2）“浊毒”胶着脉管，积聚成形，聚而不散，痹阻脉络，影响微动脉血液供应，导致穿支动脉闭塞，引起脑梗死；治宜化浊通络，解毒散瘀。（3）“浊毒”夹痰夹瘀，痰瘀互结，积而成形，或为痰凝或为血瘀，随气流行于玄府，使脂质栓子或血栓阻塞小动脉，发生动脉-动脉栓塞，治以化痰活血、解毒散浊。所以“浊毒伏脉，胶结痰瘀”是LAA的主要病机。

2 基于“浊毒”理论探讨中医药治疗LAA

2.1 中药治疗LAA “浊毒”的治疗有两个基本原则^[15]，一为化浊解毒以给邪出路：通腑泄浊解毒使邪从大便而出，代表药物为大黄；渗湿利浊解毒使邪从小便而去，多用茯苓等；达表透浊解毒使邪从汗液而排，代表药物为羌活。二为截断“浊毒”的生成：健脾除湿解毒，多选用茯苓、白术等；芳香辟浊解毒，代表药物为藿香；祛痰涤浊解毒，代表药物为半夏；清热化浊解毒，代表药物为黄连；攻毒散浊解毒，代表药物为全蝎。

大黄具有泻下攻积、清热解毒逐瘀、利湿退黄的功效，其有效成分包括鞣质类、蒽衍生物类、二苯乙烯类、类衍生物、苯丁酮类、萘衍生物类等。而蒽醌类中的大黄素和大黄素能够清除氧自由基，抑制胆固醇吸收和减少脂蛋白合成，并通过抑制LIGHT分子的单核细胞的转移而发挥抗动脉粥样硬化作用^[20]。王飞等^[21]发现，大黄中蒽醌衍生物可阻止脑梗死区紧密连接蛋白Occludin mRNA的降解，减轻血-脑脊液屏障损伤和脑水肿。中药黄连的功效为清热燥湿、泻火解毒，目前已知的化学成分包括生物碱类、木脂素类、黄酮

类、酸性成分等，其中生物碱类为其最主要的药效成分。药理研究表明，原小檗碱类生物碱黄连素具有降脂、抗氧化应激、改善内皮细胞功能等作用^[22]。任晓娜等^[23]研究显示，黄连素能够有效改善小鼠血脂，抑制动脉粥样硬化斑块形成，通过降低血CRP、IL-6水平发挥抗炎作用，从而起到治疗动脉粥样硬化的效果。茯苓、白术常作为药对出现，取其健脾除湿化浊的功效，以防微杜渐，截断“浊毒”的生成。半夏具有燥湿化痰、消痞散结、降逆止呕的功效。卢海克等^[24]研究发现，半夏可通过增加内皮祖细胞（endothelial progenitor cells, EPCs）数量来抑制动脉粥样硬化模型大鼠颈动脉的内膜增生，对减轻动脉粥样硬化程度有积极作用，同时半夏也可降低动脉粥样硬化模型大鼠的血脂、炎症指标水平。全蝎为虫药，药性峻猛，可用于“浊毒”渐深治疗，具有息风止痉、通络止痛、解毒散结的功效，全蝎含蝎毒及甾体衍生物、生物碱等小分子成分，药理研究显示其有不同程度的抗血栓形成、抗凝、扩张血管、抗血小板聚集作用^[25]。

根据LAA的病变特点，临床用药除化浊解毒外还应从益气散瘀通络方面考虑，辨证加入黄芪、丹参、桃仁、红花、赤芍、川芎、地龙等^[26]。黄芪的功效为补中益气、固表利水、托毒生肌，主要化学成分包括多糖、皂苷类、黄酮类及氨基酸、微量元素、甾醇类物质等。药理研究证实，黄芪在抗肿瘤、保护心脑血管、提高免疫功能、保护各脏器功能、调节血压、抗氧化应激等方面发挥作用^[27]。裴可等^[28]研究发现，黄芪皂苷类的有效成分黄芪甲苷通过对炎症反应及周细胞功能的影响，可以改善动脉粥样硬化程度。丹参具有活血祛瘀、调经止痛、清心除烦、凉血消痈的作用，在心脑血管疾病中使用广泛，其主要活性成分有丹参酮类及酚酸类，具有抗凝调脂、抗炎、改善微循环等功效^[29]。曹慧敏等^[30]研究证实，丹参酮ⅡA可能通过调控PI3K/Akt/mTOR信号通路来促进自噬，对氧化型低密度脂蛋白（oxidized low density lipoprotein, ox-LDL）诱导的EA.hy926细胞氧化应激损伤起到保护作用，进而防治动脉粥样硬化。赤芍可凉血活血，兼具清热解暑之功，现代研究表明其主要含有赤芍苷、黄酮类、有机酸、挥发油及糖类等多种化学成分，具有抗氧化、神经保护、抗血栓等作用^[31]。谢兵兵等^[32]研究发现，赤芍总苷可通过抑制脑组织Notch信号通路来治疗大鼠局灶性脑梗死。红花有活血通经、散瘀止痛的功效，常用于血瘀导致的各种疾病，大量研究显示红花主要含黄酮类、生物碱类、聚炔类等多种化学成分，其中红花黄色素为红花的主要活性成分^[33]。杨蓉等^[34]研究证实，羟基红花黄色素A可通过激活Kv通道舒张大鼠冠状动脉；刘淑玲等^[35]研究表明，红花黄色素可能通过调控内皮功能、炎症反应和氧化应激等达到抑制动脉粥样硬化进展的效果。川芎为“血中气药”，可活血，兼有理气并具祛风止痛之功，有效化学成分主要包括苯酚类化合物、川芎嗪以及阿魏酸等，药理研究证实其具有明确的抗血小板聚集及抗动脉粥样硬化进展的作用^[36]。张丽媛等^[37]研究表明，川芎嗪可通过ERK5/P70S6K/Rac1信号通路抑制血小板聚集、黏附、释放，从而抑制血栓形成。地龙亦具有息风止痉、通络止痛、解毒散结的功效，全蝎、地龙均

常用于心脑血管疾病的防治。地龙的化学成分主要包括氨基酸类、核苷类、二肽类、有机酸类、无机元素、蛋白质类等化合物,其中地龙多肽可降低胆固醇及TG水平,地龙提取液可抗血小板聚集,并可减轻脑缺血再灌注损伤^[38]。

综上所述,大黄、黄连、茯苓、白术等中药可化浊解毒给邪以出路并截断“浊毒”生成,其部分有效成分亦可防治动脉粥样硬化,从而治“本”;配伍黄芪、丹参、红花、赤芍、川芎等药以益气活血化瘀,加以全蝎、地龙等虫类药可增加通路走窜之功,此类药物具有抗氧化、抗血小板聚集、改善脑梗死等作用,此为治“标”。临床防治LAA,可选用化浊解毒、益气活血通络类中药,以达到标本兼治的目的。

2.2 中药复方治疗LAA 基于“浊毒”理论 LAA的发生主要与脏腑虚损、浊毒伏脉、胶结痰瘀相关。临床多标本兼治,治疗注重益气活血、化痰通络的同时加入化浊解毒中药进行干预。“正气存内,邪不可干,邪气所凑,其气必虚”。张亚萌^[39]认为,动脉粥样硬化性脑梗死的病理基础为虚、痰、瘀、毒,病机为气虚血瘀、痰热毒浊,且临床研究显示,调气参夏消积合剂可明显改善LAA急性期患者的临床表现,调节血脂水平,改善凝血状态,降低CRP、Hcy、血小板体积等。化浊通络、解毒散瘀可考虑作为穿支动脉闭塞型LAA的治则之一。梁青俊等^[40]观察70例存在颈动脉斑块的脑梗死患者发现,益气活血解毒化浊法治疗颈动脉斑块的临床效果明显,能有效提升患者治疗效果,改善患者TC、TG、LDL-C等血脂指标。痰湿为“浊毒”之渐,“浊毒”的治则之一即为截断“浊毒”生化之源,故活血化瘀的同时亦应注重祛湿化痰泄浊。陈小敏等^[41]采用半夏白术天麻汤联合阿托伐他汀钙片治疗颈动脉粥样硬化斑块风痰阻络证患者50例,观察TC、TG、LDL-C等指标的变化,结果显示,治疗6个月时观察组治疗效果明显优于对照组。浊邪蕴结日久,化为热毒,因而清热解毒中药亦是LAA的治法之一。李宏林等^[42]进行的一项Meta分析结果显示,清热解毒法联合西药治疗能降低颈动脉内膜厚度、TG水平、低密度脂蛋白水平及临床风险事件发生率,缩小动脉粥样硬化斑块面积,提示较常规西药治疗安全有效。苏文全等^[43]研究发现,四妙勇安汤能有效降低颈动脉粥样硬化瘀热内郁证患者的血清hs-CRP水平,并可改善临床症状,与合并他汀组相比治疗效果无统计学差异。浊毒致病多夹血瘀,化瘀通络亦是重要治法之一。潘晓蓉等^[44]采用化瘀消斑汤治疗颈动脉粥样硬化性脑梗死,结果显示,联合阿托伐他汀钙片更能降低患者hs-CRP、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、基质金属蛋白酶9水平,从而减轻患者颈内动脉粥样硬化程度。赵见文等^[45-46]基于“浊毒”理论提出脑缺血再灌注损伤的病机为“浊凝清窍,癖损脑络”,临床研究得出化浊解毒活血通络方可减轻浊瘀毒损型脑梗死患者的神经功能缺损程度,改善中医证候,减轻炎症反应(降低IL-4、TNF- α 、hs-CRP水平)及降低复发率,并能降低神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)和S100蛋白表达水平。叶先智等^[47]采用活血通络解毒方联合阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死患者,结果显示,治疗组单核细胞趋化蛋白1

(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)、可溶性细胞黏附分子1(soluble intercellular adhesion mucosal 1, sICAM-1)、VEGF、D-二聚体(D-dimer, D-D)水平高于对照组,提示该方可减轻神经功能缺损,提高疗效。以上研究表明,化浊解毒、益气散瘀通络是LAA的有效治法,临床治疗可以此为基础,随证加减。

3 小结及展望

LAA发病率近年来不断上升,关于其病机与治疗的中西医结合研究也愈发深入,河北省中医院田军彪教授团队基于“浊毒”理论对脑缺血后再灌注损伤及浊瘀毒损型脑梗死的治疗进行了大量研究,证实了化浊解毒、活血通络治法的有效性 & 安全性^[48-51]。本文基于“浊毒学说”对LAA的病机进行探讨,认为虚实两因致“浊毒”内生、“浊毒”伏脉、胶结痰瘀是LAA的主要病机,提出“化浊解毒、益气散瘀通络”可作为LAA的中医治疗思路,通过总结近年来中药单药及中药复方在LAA治疗中的应用效果发现,“化浊解毒、益气散瘀通络”是LAA的有效治法。LAA目前尚缺乏特异性中西医结合治疗方案,笔者认为基于“浊毒”理论可为LAA提供更多的中医治疗思路,可为改善脑梗死患者临床症状、预防疾病复发以及提高生活质量等提供更多选择。但目前基于“浊毒”理论治疗LAA缺乏较多临床数据支持,仍需进一步临床研究证实。

作者贡献:马明明进行文章的构思与设计及可行性分析、文献/资料收集与整理,撰写论文;马明明、高小童、张鑫杰进行论文的修订;杨丽静负责文章的质量控制及审核,并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] MEHNDIRATTA M M, KHAN M, MEHNDIRATTA P, et al. Stroke in Asia: geographical variations and temporal trends [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014, 85 (12): 1308-1312. DOI: 10.1136/jnnp-2013-306992.
- [2] 王陇德,王金环,彭斌,等.《中国脑卒中防治报告2016》概要[J].中国脑血管病杂志, 2017, 14 (4): 217-224. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2017.04.010.
- [3] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010 [J].中国全科医学, 2011, 14 (35): 4013-4017.
- [4] 康骏,叶良策,胡慧,等.动脉粥样硬化中医研究进展[J].实用中西医结合临床, 2020, 20 (6): 181-183. DOI: 10.13638/j.issn.1671-4040.2020.06.089.
- [5] FLUSTY B, DE HAVENON A, PRABHAKARAN S, et al. Intracranial atherosclerosis treatment: past, present, and future [J]. Stroke, 2020, 51 (3): e49-53. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.028528.
- [6] LIU M H, GUTIERREZ J. Genetic risk factors of intracranial atherosclerosis [J]. Curr Atheroscler Rep, 2020, 22 (4): 13. DOI: 10.1007/s11883-020-0831-5.
- [7] 郝佳妮,屈洪党.大动脉粥样硬化型脑梗死的诊断与治疗[J].

- 中华全科医学, 2019, 17 (1): 4-5.
- [8] HARTWIG H, SILVESTRE-ROIG C, HENDRIKSE J, et al. Atherosclerotic plaque destabilization in mice: a comparative study [J]. PLoS One, 2015, 10 (10): e0141019. DOI: 10.1371/journal.pone.0141019.
 - [9] MINISTRINI S, CARBONE F, MONTECUCCO F. Updating concepts on atherosclerotic inflammation: from pathophysiology to treatment [J]. Eur J Clin Invest, 2021, 51 (5): e13467. DOI: 10.1111/eci.13467.
 - [10] FENG X Y, CHAN K L, LAN L F, et al. Stroke mechanisms in symptomatic intracranial atherosclerotic disease: classification and clinical implications [J]. Stroke, 2019, 50 (10): 2692-2699. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.025732.
 - [11] 杜真真, 张灿飞, 汤媛媛, 等. 大动脉粥样硬化性脑梗死不同发病机制的危险因素分析 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2016, 18 (4): 394-397. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2016.04.015.
 - [12] 郑洪新, 杨柱. 中医基础理论 [M]. 5版. 北京: 中国中医药出版社, 2021.
 - [13] 杨仓良, 杨佳睿, 杨涛硕. 中医毒邪学说的形成与发展 [J]. 新中医, 2020, 52 (10): 9-13. DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2020.10.003.
 - [14] 李佃贵. 中医浊毒论 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016.
 - [15] 徐伟超, 李佃贵, 刘建平, 等. 浊毒理论创新中医因病机学 [J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39 (8): 913-915.
 - [16] 徐伟超, 贾蕊, 李欣, 等. 浊毒病机理论探微 [J]. 新中医, 2015, 47 (9): 1-3. DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2015.09.001.
 - [17] 彭娟, 金庆江, 过伟峰. 从络虚瘀滞论治颈动脉粥样硬化斑块 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17 (9): 1426-1428. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2019.09.041.
 - [18] 陈果然, 顾锡镇. 顾锡镇教授治疗颈动脉粥样硬化经验 [J]. 浙江中医药大学学报, 2019, 43 (3): 260-262, 269. DOI: 10.16466/j.issn1005-5509.2019.03.014.
 - [19] 姜迎欢, 赵宣博, 陈楠, 等. 赵凤林运用温阳法治颈动脉粥样硬化经验 [J]. 实用中医药杂志, 2020, 36 (12): 1653-1654.
 - [20] 金丽霞, 金丽军, 栾仲秋, 等. 大黄的化学成分和药理研究进展 [J]. 中医药信息, 2020, 37 (1): 121-126. DOI: 10.19656/j.cnki.1002-2406.200027.
 - [21] 王飞, 刘建雄, 王明明, 等. 大黄提取物灌胃对脑梗死大鼠血脑屏障通透性的改善作用及其机制 [J]. 山东医药, 2021, 61 (9): 48-51. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2021.09.012.
 - [22] 付琳, 付强, 李冀, 等. 黄连化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中医药学报, 2021, 49 (2): 87-92. DOI: 10.19664/j.cnki.1002-2392.210044.
 - [23] 任晓娜, 张晓丽, 宋超. 黄连素抗动脉粥样硬化的效果及作用机制研究 [J]. 河北医药, 2021, 43 (1): 115-118. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2021.01.027.
 - [24] 卢海克, 戴颖仪, 陶青, 等. 半夏在动脉粥样硬化颈动脉内膜增生中的修复机制研究 [J]. 热带医学杂志, 2020, 20 (10): 1283-1287, 封4. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3619.2020.10.007.
 - [25] 杨志欣, 汲丽丽, 刘慧, 等. 全蝎化学成分和药理作用的研究进展 [J]. 中南药学, 2020, 18 (9): 1523-1529.
 - [26] 刘俊丽. 基于聚类分析探究心、脑及下肢动脉粥样硬化的中药用药规律 [J]. 光明中医, 2021, 36 (8): 1197-1200. DOI: 10.3969/j.issn.1003-8914.2021.08.003.
 - [27] 胡妮娜, 张晓娟. 黄芪的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中医药信息, 2021, 38 (1): 76-82. DOI: 10.19656/j.cnki.1002-2406.210118.
 - [28] 裴可, 张倩, 杜孜玮, 等. 黄芪甲苷对动脉粥样硬化炎症反应及周细胞生物学功能的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35 (5): 2501-2506.
 - [29] 赵全如, 谢晓燕. 丹参的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 广东化工, 2021, 48 (1): 57-59. DOI: 10.3969/j.issn.1007-1865.2021.01.025.
 - [30] 曹慧敏, 宋囡, 张妮, 等. 丹参酮 II A 通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路调控自噬抗内皮细胞氧化应激损伤研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2017, 40 (11): 933-939. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2157.2017.11.011.
 - [31] 张石凯, 曹永兵. 赤芍的药理作用研究进展 [J]. 药事实践杂志, 2021, 39 (2): 97-101. DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202006087.
 - [32] 谢兵兵, 刘丽娟, 卢宝全, 等. 赤芍总苷对局灶性脑梗死大鼠脑组织 Notch 信号通路的影响 [J]. 西安交通大学学报 (医学版), 2019, 40 (5): 830-833. DOI: 10.7652/jdyxb201905032.
 - [33] 李馨蕊, 刘娟, 彭成, 等. 红花化学成分及药理活性研究进展 [J]. 成都中医药大学学报, 2021, 44 (1): 102-112. DOI: 10.13593/j.cnki.51-1501/r.2021.01.102.
 - [34] 杨蓉, 赵焕新, 季新燕, 等. 羟基红花黄色素 A 通过激活 Kv 通道舒张大鼠冠状动脉 [J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36 (3): 439-443. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2020.03.009.
 - [35] 刘淑玲, 蔡海荣, 陈燕虹, 等. 红花黄色素对动脉粥样硬化大鼠内皮功能、炎症反应、氧化应激的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2019, 39 (18): 4585-4588. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2019.18.066.
 - [36] 李芊, 吴效科. 川芎化学成分及药理作用研究新进展 [J]. 化学工程师, 2020, 34 (1): 62-64, 44. DOI: 10.16247/j.cnki.23-1171/tq.20200162.
 - [37] 张丽媛, 陈璐, 李春晓, 等. 川芎嗪通过抑制 ERK5/P70S6K/Rac1 信号通路发挥抗血小板活化及血栓形成作用 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39 (2): 135-139, 274. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2021.02.035.
 - [38] 黄敬文, 高宏伟, 段剑飞. 地龙的化学成分和药理作用研究进展 [J]. 中医药导报, 2018, 24 (12): 104-107. DOI: 10.13862/j.cnki.cn43-1446/r.2018.12.034.
 - [39] 张亚萌. 调气参夏消积合剂治疗动脉粥样硬化性脑梗死急性期

- 的临床研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2015.
- [40] 梁青俊, 秦锡祥, 王洋. 益气活血解毒化浊法治疗颈动脉斑块的效果分析 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2020, 30 (6): 51-52. DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2020.06.024.
- [41] 陈小敏, 明淑萍, 张腾, 等. 半夏白术天麻汤联合阿托伐他汀钙片治疗颈动脉粥样硬化风痰阻络证50例临床疗效回顾性分析 [J]. 中医杂志, 2019, 60 (5): 396-399. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.05.009.
- [42] 李宏林, 孙善美, 宋鲁成. 清热解毒法治疗颈动脉粥样硬化有效性及安全性的Meta分析 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18 (14): 2201-2206. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2020.14.002.
- [43] 苏文全, 杜薇薇, 吴圣贤. 四妙勇安汤对颈动脉粥样硬化瘀热内郁证患者血清高敏C反应蛋白水平的影响 [J]. 中医杂志, 2021, 62 (6): 505-509. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2021.06.010.
- [44] 潘晓蓉, 鲁亦捷, 姜坤. 化痰消斑汤治疗颈动脉粥样硬化性脑梗死的临床研究及对hs-CRP、VEGF、MMP-9因子的影响 [J]. 贵州医药, 2018, 42 (9): 1054-1056. DOI: 10.3969/j.issn.1000-744X.2018.09.010.
- [45] 赵见文, 孙青, 田军彪, 等. 化浊解毒活血通络法治疗脑梗死浊瘀毒损证疗效及对患者神经元特异性烯醇化酶及S100蛋白的影响 [J]. 陕西中医, 2021, 42 (6): 732-734. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2021.06.013.
- [46] 赵见文, 田军彪, 孙青, 等. 基于化浊解毒活血通络法治疗浊瘀毒损型脑梗死的疗效及对炎症反应和复发率的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30 (23): 2523-2527, 2554. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2021.23.004.
- [47] 叶先智, 姚桂芬, 彭安林, 等. 活血通络解毒方联合rtPA动脉溶栓治疗急性脑梗死临床疗效及对MCP-1、sICAM-1变化的研究 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39 (1): 22-24. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2021.01.007.
- [48] 赵见文, 田军彪, 李佃贵, 等. 化浊解毒活血通络法对脑缺血再灌注损伤小鼠行为学及海马神经细胞形态学的影响 [J]. 中医杂志, 2011, 52 (17): 1492-1495. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2011.17.021.
- [49] 田军彪, 高晶晶, 牟萍, 等. 化浊解毒活血通络方对大鼠脑缺血再灌注损伤后Caspase-3表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31 (6): 2305-2308.
- [50] 霍瑞卿, 田军彪, 赵敏茵, 等. 化浊解毒活血通络方对脑缺血再灌注损伤大鼠LPS及TLR4/NF- κ B信号通路的影响 [J/OL]. 中国免疫学杂志. [2022-01-17]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/22.1126.R.20210728.1301.002.html>.
- [51] 田军彪, 赵层闪, 高晶晶, 等. 化浊解毒活血通络方对脑缺血再灌注损伤大鼠血管内皮生长因子表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30 (9): 3341-3343.

(收稿日期: 2022-01-17; 修回日期: 2022-03-11)

(本文编辑: 崔丽红)

(上接第103页)

- [16] DUAN M, YANG Y, ZHENG X H. Meta-analysis of the treatment for neonatal respiratory distress syndrome by INSURE strategy [J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2020, 34 (3): 1027-1032. DOI: 10.23812/19-484-L-23.
- [17] COKYAMAN T, KAVUNCUOGLU S. Bronchopulmonary dysplasia frequency and risk factors in very low birth weight infants: a 3-year retrospective study [J]. North Clin Istanbul, 2020, 7 (2): 124-130. DOI: 10.14744/nci.2019.23427.
- [18] ABDEL-LATIF M E, DAVIS P G, WHEELER K I, et al. Surfactant therapy via thin catheter in preterm infants with or at risk of respiratory distress syndrome [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2021, 5 (5): CD011672. DOI: 10.1002/14651858.CD011672.pub2.
- [19] 殷爱云, 张永燕. LISA技术对新生儿呼吸窘迫综合征患儿血气指标及Toll样受体-4水平影响 [J]. 临床军医杂志, 2020, 48 (6): 704-705. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2020.06.27.
- [20] BUGTER I A L, JANSSEN L C E, DIELEMAN J, et al. Introduction of less invasive surfactant administration (LISA), impact on diagnostic and therapeutic procedures in early life: a historical cohort study [J]. BMC Pediatr, 2020, 20 (1): 421. DOI: 10.1186/s12887-020-02325-0.
- [21] 陈广明, 陈志君, 赖春华, 等. LISA技术治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床疗效分析 [J]. 现代诊断与治疗, 2019, 30 (17): 3018-3019.
- [22] 霍梦月, 梅花, 张钰恒, 等. 低侵入性肺表面活性物质治疗技术治疗新生儿呼吸窘迫综合征有效性和安全性的Meta分析 [J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22 (7): 721-727. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2001043.
- [23] MAIWALD C A, DICK J, MARSCHAL M, et al. Microbiological analyses of nasally guided catheters after less invasive surfactant administration — a pilot study [J]. BMC Pediatr, 2020, 20 (1): 234. DOI: 10.1186/s12887-020-02147-0.
- [24] LIU H Q, TONG X M, HAN T Y, et al. Efficacy of minimally invasive pulmonary surfactant administration in preterm infants with neonatal respiratory distress syndrome: a multicenter clinical trial [J]. Zhonghua Er Ke Za Zhi, 2020, 58 (5): 374-380. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20191018-00658.

(收稿日期: 2022-04-19; 修回日期: 2022-06-01)

(本文编辑: 张浩)