

· 专论 ·

脉络学说营卫理论指导血管病变防治研究

吴以岭¹, 贾振华², 常丽萍¹, 魏聪¹

(1. 河北以岭医药研究院, 络病研究与创新中药国家重点实验室,
国家中医药管理局国家重点研究室(心脑血管络病), 石家庄 050035;
2. 河北以岭医院, 石家庄 050091)

[摘要] 继承发展血脉理论,结合中医气血相关理论特色,汲取主持承担的 2 项国家 973 计划项目研究成果,系统构建指导血管病变防治的脉络学说,把中医络病学学科的学术发展从“络病证治”推向“脉络学说”研究的历史新阶段。系统研究脉络病变发病规律、基本病机、临床证候及辨证治疗,提出脉络学说核心内容——营卫理论,建立“脉络-血管系统病”辨证诊断标准,完善发展了中医血脉理论。深化发展脉络学说营卫理论,提出营卫交感和营卫“由络以通、交会生化”理论指导血管病变防治研究,以“孙络-微血管”为研究切入点,提出四类微观病理特征,证实通络保护“孙络-微血管”是治疗心、脑和(糖)肾重大疾病共性关键机制——保护微血管、改善血流灌注、保护组织细胞、改善脏器功能,通络保护微血管内皮细胞是治疗“孙络-微血管”病变核心机制,提出保护微血管内皮细胞是解决微血管病变难题的新策略。历经十余年,完成 4 项循证医学研究解决急性心梗无再流临床难题,为心功能不全伴室性早搏国际医学界难题提供新药物,填补窦缓伴早搏快慢兼治、整合调律的药物治疗空白,明显提高慢性心力衰竭临床治疗效果,取得中医药治疗微血管病变重大突破,受到国内外医学界的充分认可和高度评价,推动了脉络学说营卫理论指导下的专科平台建设和学科学会发展,以及脉络病变辨证诊疗方法和药物的临床应用,具有显著的社会效益和经济效益。

[关键词] 血脉理论; 脉络学说; 营卫理论; 脉络-血管系统病; 营卫交感; 孙络-微血管; 微血管病变
[中图分类号] R2;R1;R3 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2019)01-0001-10
[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20190199

Research on Guidance of Prevention and Treatment of Vascular Diseases by
Yingwei Theory of Vessel-collateral Theory

WU Yi-ling¹, JIA Zhen-hua², CHANG Li-ping¹, WEI Cong¹

(1. Key Disciplines of Cardio-cerebral Vessel Collateral Disease, State Administration of
Traditional Chinese Medicine (TCM), State Key Laboratory of Collateral Disease Research and
Innovation of TCM, Hebei Yiling Pharmaceutical Research Institute, Shijiazhuang 050035, China;
2. Hebei Yiling Hospital, Shijiazhuang 050091, China)

[Abstract] The blood-vein theory is inherited and developed. Combined with the related theory features of Qi and blood of traditional Chinese medicine (TCM), the progress results in two national 973 plan projects undertaken are learned from, the vessel-collateral theory guiding the prevention and treatment of vascular lesions is systematically built, the academic development of TCM collateral disease discipline is pushed from "treatment of symptoms of collateral disease" to study on "vessel-collateral theory", a new stage in the history. The pathogenesis, basic pathogenesis, clinical syndrome and syndrome differentiation therapy of vessel-collateral lesions are systematically studied, Yingwei theory, the core content of vessel-collateral theory, is proposed, the syndrome

[收稿日期] 20181228(040)
[基金项目] 国家重点基础研究发展计划(973 计划)项目(2005CB523301,2012CB518606)
[第一作者] 吴以岭,教授,中国工程院院士,络病研究与创新中药国家重点实验室主任,从事脉络学说及其应用研究,Tel:0311-66703020,E-mail:yiling@yiling.cn

differential diagnosis standard of "vessel-collateral-vascular system disease" is established, and the blood-vessel theory of TCM is improved. The development of Yingwei theory of vessel-collateral theory is deepened. The theory of Yingwei sympathia and Yingwei's "opening by collaterals, intersecting and generating" are proposed to guide the study on prevention and control of vascular lesions. With tertiary collaterals-microvessel as a breakthrough point of research, four types of microscopic pathological features of microvessels are proposed. It is confirmed that dredging collaterals and protecting tertiary collaterals-microvessel is the common key mechanism for the treatment of major diseases of heart, brain and kidney (sugar). It protects microvessels, improves blood flow perfusion, protects tissue cells, and improves the viscera function. Dredging collaterals and protecting microvascular endothelial cells is the core mechanism of treating tertiary collaterals-microvessel lesions. It is proposed that protection of microvascular endothelial cells is a new strategy to solve the problem of microvascular lesions. After more than ten years, four studies of evidence-based medicine have been completed to solve the clinical problem of acute myocardial infarction without reflow. New drugs are provided to the international medical problem of cardiac insufficiency with premature ventricular contraction. The gap of fast and slow treatment, integration and rhythm adjustment of sinus bradycardia with premature ventricular contraction is filled. The clinical treatment effect of chronic heart failure is significantly improved, a major breakthrough in the treatment of microvascular lesions by TCM is achieved, and it is fully recognized and highly evaluated by the medical profession at home and abroad. It promotes the specialized subject platform construction and society development under the guidance of Yingwei theory of vessel-collateral theory, as well as the clinical application of syndrome differentiation diagnosis and treatment method and drugs of vessel-collateral lesions, and has significant social and economic benefits.

[Key words] blood-vein theory; vessel-collateral theory; Yingwei theory; vessel-collateral-vascular system disease; Yingwei sympathia; tertiary collaterals-microvessel; microvascular disease

《汉书·艺文志·方技略》记载：“医经者，原人血脉、经落（络），骨髓、阴阳、表里，以起百病之本，死生之分。”从春秋战国至汉代时期，血脉与经络是 2 个相对独立的研究领域，然而由于历史的原因，人们对经脉、经络、血脉、脉络等概念认识混乱，如《中医大辞典》曰：“经脉，经络名”，《中医辞海》谓：“经脉即经络”，《中医大辞典》又曰：“经脉气血运行的主要通道”，又称“脉：‘脉管’，气血运行的通道”。将“行血气而营阴阳”的“经脉”混同为“经络”，这就使汉代以前的经脉概念有了实质上的偏移，致使数千年来血脉及脉络病变的大量理论认识和治疗方药既缺乏系统的整理研究，又未形成系统的理论学说。因此，厘清血脉概念，构建指导血脉（络）病变防治的系统理论，对于中医学术理论体系的发展、完善和规范化具有积极作用，对提高心、脑、糖肾等血管病变临床重大疾病的防治水平具有重要意义。

1 传承发展血脉理论系统，构建中医脉络学说

1.1 承袭血脉理论，构建指导（血）脉络病变防治的新理论学说成为历史必然 早在甲骨文时期就有“脉”字的记载，写作“𩇛”或“𩇛”，被喻为人体中的河流。《黄帝内经》提出“经络”“经气”概念，同时把“血”与“脉”联系在一起成为血液运行通道的“血

脉”概念。《灵枢·经水》载：“若夫八尺之士，皮肉在此，外可度量切循而得之，其死可解剖而视之，其藏之坚脆，府之大小，谷之多少，脉之长短……皆有大数”，成为文献记载以来最早记载血脉“解剖”一词的古代医籍。《素问·脉要精微论》言：“夫脉者，血之府也”，《灵枢·决气》言：“壅遏营气，令无所避，是谓脉”，明确指出“血脉”是血液运行的管道，“脉”作为容纳血液的组织器官与现代解剖学血管具有一致性。《灵枢·经脉》言：“经脉者，所以能决死生，处百病，调虚实，不可不通”，强调了经脉理论在生理、病理、治疗及预后中的重要作用，可见《黄帝内经》形成了以脏象为核心、以经脉为枢纽、以气血为基础的中医学理论框架，在血脉理论生理病理及辨证治疗中发挥着重要作用^[1]。

《伤寒杂病论》遥承《黄帝内经》之旨，提出“脉络”概念，以“经络”与“血脉”并列阐述疾病病变途径，提出著名的仲景三因学说：“客气邪风，中人多死，千般灾难，不越三条：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。”经络运行经气，血脉运行血液，将经络与血脉并列论析病机，不仅继承了《黄帝内经》经脉理论的科学内涵，

而且突显了气血相关的理论特色。《伤寒杂病论》发挥营卫与血脉理论,设立胸痹心痛、中风、心水(心积)等脉络病变专篇,并对病因病机、辨证分型、治疗原则进行阐述,首创旋覆花汤、栝蒌薤白半夏汤、桂枝甘草汤等治疗方药,为脉络病变临床证治奠定了坚实基础,对后代医家通络治疗用药产生了深远影响^[1]。

《医林改错》直接将“血脉”称为“血管”。叶天士发扬前代学术成果,将气血引入到“络”的病理阐释中,指出“久病必入络,气血不行”,对于认识血脉病变病机演变规律具有重要指导价值。周学海《读医随笔》则将“络”分为“气之细络”和“血之细络(脉络)”,指出“有气并于气之细络,而胀闷不堪”“有气滞于血之细络,而怫郁不解”。血脉的分支为脉络,脉络乃逐级细化的网络分支,与西医学对血管细化分支的认识基本相似,从大血管、中小型血管,又逐级细化为微血管,直至微循环的各级微细动静脉,与中医学脉络解剖形态学上具有同一性^[2]。随着西风东渐医学发展的趋向以及东风西渐医学发展的必然阶段,中医药气血相关的理论特色结合西医学的进展,促进了中医学、中西医结合医学的发展,继承中医血脉理论,结合最新进展成果,亟需系统构建指导脉络病变防治的理论学说。

1.2 完善经脉理论,系统构建络脉学说,提出其核心内容——营卫理论 纵观几千年中医学发展史,由于历史环境和科技条件限制造成了络病理论发展滞后的现象。笔者从事络病理论探讨和临床应用研究近 40 年,将散在的论述及治疗代表性药物整理成方,并在临床实践过程中逐渐凝练、升华,首次形成“络病证治”理论体系^[3]。2009 年建立中医络病学学科成为国家中医药管理局重点学科和优势学科,出版《络病学》专著,并将其改编成教材在全国 40 余家高等院校开课。基于络病理论研究的“三维立体网络系统”,广义络脉又分为经(气)络和(血)脉络,共同发挥着“气主煦之,血主濡之”的生理功能^[4],故而形成了“气络学说”与“脉络学说”两大学科分支。脉络学说的构建过程是在整理、继承几千年来中医学关于血脉与脉络病变的丰富论述和治疗经验的基础上,结合中医气血相关的理论特色,吸收了 2 项国家重点基础研究发展计划(973 计划)项目中关于血管病变研究的成果,系统构建指导血管病变防治的新理论学说,把络病学学科的学术发展从“络病证治”推向“脉络学说”研究的历史新阶段。

基于血脉、脉络与西医学血管系统在解剖形态

学上的同一性,提出“脉络-血管系统病”新概念^[5],络脉学说主要研究“脉络-血管系统病”发生发展规律、基本病理变化、临床证候特征、辨证治疗用药规律,其研究领域包括胸痹、中风、脱疽等,涵盖心脑血管病、心律失常、周围血管病等重大疾病^[6]。指出脉络病变主要致病因素包括社会心理应激——内伤七情、环境污染影响——毒损脉络、气候变化异常——外感六淫等。提出 8 个基本病理机制,同时,按功能将络脉病变常用药物进行分类,并依据基本病理机制确立八大证候类型和脏腑辨证论治^[1],这对于完善中医经脉理论体系具有积极作用。

《医宗金鉴》言:“卫即气中剽悍者也,荣即血中精粹者也,以其定位之体而言,则曰气血,以其流行之用而言,则曰营卫。”《灵枢·营卫生会》明确论述了营卫以气血之体与卫气相偕分布于血脉之内、外,营卫之气阴阳和调,对保持五脏功能协调气血流通具有重要意义。《伤寒论·辨脉法》指出:“营卫不通,血凝不流”,阐明了营卫运行壅滞而导致血液凝滞失于流通的病机变化。从《黄帝内经》提出“营在脉中”,“卫在脉外”到张仲景“营卫不通,血凝不流”“血脉相传,壅塞不通”的论述,结合《难经》“损其心者,调其营卫”的认识,已初步构建出了从营卫理论论述络脉病生理、病理、辨证、治疗的理论体系。“血脉相传,壅塞不通”是对(血)脉络病变发生发展病理演变过程的高度概括,指出了(血)脉络病变经历漫长的病理过程,其发展与由来概而言之可分为由“壅”到“塞”的病理演变过程,“不通”精辟地揭示了(血)脉络病变的病理实质^[7]。营卫理论突出营卫“以气血之体,作流通之用”,与六经辨证以营卫论述表里阴阳、卫气营血论述外感温热病程阶段不同,将其作为络脉学说核心内容^[8],对于心脑血管、糖尿病及其血管并发症等重大疾病的临床疗效改善具有重要意义。

1.3 建立“脉络-血管系统病”辨证诊断标准,揭示血管病变共性病机 围绕“脉络-血管系统病”选择不同病理阶段的患者开展临床流行病学调查,以熵的复杂系统分划方法提取上述患者共性证候,通过证候分布规律揭示血管病变共性病机。选择哈尔滨、广州等 11 个城市的 3 469 例血管病变患者为研究对象,将其分为内皮功能障碍,动脉粥样硬化(冠心病心绞痛、脑动脉硬化症、闭塞性动脉硬化症Ⅰ和Ⅱ期),血管痉挛(变异型心绞痛、短暂脑缺血发作)和血管堵塞或闭塞(急性心肌梗死、动脉硬化性脑梗死、闭塞性动脉硬化症Ⅲ期)4 个病理环节,采用

熵的复杂系统进行无监督分析,建立以病理环节为纲,病位、病性、病势为目的辨证诊断标准,并已列为中华中医药学会络病分会诊断标准^[9]。采撷症状集合为证候,证候分布揭示病机,病机演变形成共性环节,全部患者均见络气郁滞或虚滞证候(9.48%重叠),痰浊 42.66%,血瘀 58.11%,郁热 24.59%,揭示共性发病机制——“络气虚与滞”(血管内皮功能障碍)为始动病机并贯穿全程,“痰、瘀、热(毒)”为病理产物又继发致病,损伤脉络形体导致“缩”(脉络绌急与血管痉挛),“窄”(脉络瘀阻与动脉粥样硬化),“闭”(脉络瘀塞与血管堵塞)共性病理环节^[10]。

针对运行血液为主要功能的络脉系统,传承血脉理论,系统研究络脉病变发病规律、基本病机、临床证候及辨证治疗,提出络脉学说核心内容——营卫理论,建立“络脉-血管系统病”辨证诊断标准,系统构建指导血管病变防治的络脉学说,使络脉学说与经络学说具有同等重要的学术地位及应用价值,对于完善中医经脉理论具有深远的历史意义。

2 深化发展络脉学说营卫理论指导血管病变防治

2.1 营卫交感理论指导血管病变防治研究 《难经·三十二难》言:“心者血,肺者气,血为荣,气为卫,相随上下,谓之荣卫。”《灵枢·营卫生会》又言:“营在脉中,卫在脉外”,营气运行于脉中,随络脉内入脏腑,外达肢节,发挥其滋润营养作用。卫气运行于脉外,主要循行于分肉肌肤腠理,发挥其温煦和固护作用,营卫之气相偕而行在络脉相互感应,共同发挥“和调五脏,洒陈六腑”调节络脉血行的重要功能,正如《中国医药汇海》所说:“卫行脉外者,其气交感于脉中矣;营行脉内者,其气交感于脉外矣。阳津阴液,交相感触,而又合以大气,谷精渐以变化,温度籍以积存”。明代张景岳《类经·经脉类》作了进一步的解释:“卫主气而在外……营主血而在内……行于内者便谓之营,行于外者便谓之卫,此人身阴阳交感之道,分之则二,合之则一而已”。结合当前血管病变进展成果,营气对(血)络脉及血液运行的调控作用与现代医学血管内皮分泌血管活性物质、凝血与抗凝因子以及免疫抗炎因子发挥调节作用的认识相吻合。卫气对(血)络脉及血液运行的调控作用则涵盖了全身性神经-内分泌-免疫(NEI)网络及血管外膜神经在内的广泛调节机制,成为营卫以气血之体作流通之用本质属性的现代生理学基础,据此提出营气与血管内皮、卫气与外膜及神经体液调节功能相关性^[11]。

以营卫交感与“外膜-中膜-内膜”相互影响切入开展实验研究,围绕动脉粥样硬化,分别采用硅胶管包裹颈动脉外膜、高脂饮食及高脂饮食+社会心理因素损伤血管内皮建立动脉硬化模型,探讨外膜与内皮损伤导致动脉粥样硬化的机制及通络干预效应。证实外膜损伤通过炎症、氧化应激、神经功能紊乱致动脉硬化,血管内皮损伤亦明显加重动脉粥样硬化。通络干预抑制外膜炎症、氧化损伤,调节 NEI 网络紊乱,保护血管内皮结构功能,有效抑制动脉粥样硬化^[12]。围绕血管痉挛,以内皮素-1(ET-1)损伤兔血管内皮、白细胞介素(IL)-1 β 包裹损伤小型猪冠状动脉外膜及硅胶管包裹大鼠颈动脉外膜建立 3 种血管痉挛动物模型,探讨外膜与内皮损伤导致血管痉挛的机制及通络干预效应。证实内、外膜损伤均可引起血管痉挛,外膜损伤所致血管痉挛与血管紧张素(Ang)II 及受体,神经元型一氧化氮合酶(nNOS),Rho-激酶途径,蛋白激酶 C(PKC)途径有关,内皮损伤所致血管痉挛与内皮型一氧化氮合酶(eNOS),NO/ET-1,前列腺素 I₂/血栓素 A₂(PGI₂/TXA₂)分泌失常有关,通络干预可缓解内、外膜损伤所致血管痉挛^[13-14]。可见以营卫交感理论为指导,围绕血管病变的病理环节——动脉粥样硬化、血管痉挛,基于营气与血管内皮、卫气与血管外膜、营卫交感与“外膜-中膜-内膜”相互影响全面揭示血管病变由外到内与由内到外的发病机制^[15]。

2.2 营卫“由络以通,交会生化”理论指导微血管病变防治研究 络脉末端之孙络循行于体内,布散于脏腑组织,成为其结构功能的有机组成部分。《素问·气穴论》(“孙络溪谷亦有所应……肉之大会为谷,肉之小会为溪,肉分之间,溪谷之会,以行荣卫”),《子午流注针经》(“孙络……行于分肉之间”)和《临证指南医案》(“阴络乃脏腑隶下之络”)均说明孙络循行部位在肌肉缝隙和脏腑组织之间。《人镜经附录全书》言:“十二经生十五络,十五经络生一百八十系络,系络生一百八十缠络,缠络生三万四千孙络”,这与《经络汇编》所言相同,《医门法律·络脉论》也引用此论,据上述记载处于络脉末端的孙络已达 160 多亿根,其“孙络之间有缠绊”相连之说与现代医学认为血液与组织细胞间物质交换在直径<10 μm 毛细血管处实现相吻合,因此提出“孙络-微血管”相关性^[16]。该相关性的提出是“络脉-血管系统病”向微观领域的进一步探索和求证,更是在微血管角度中医学和现代医学研究的重要结合点^[17]。“孙络-微血管”病变作为“络脉-血管系统

病”最末端的、共性的病理改变,也是现代医学中多种系统疾病的基本病理改变^[16],涵盖了心、脑、肾等不同脏器组织中的微血管病变,因此,提出“孙络-微血管”既有循环系统共性,又具有功能结构的特殊性,成为中西医结合研究微血管病变理论结合点。

孙络是向脏腑渗灌气血的途径,亦是营卫交会生化的场所。“交会”具有会合聚集之意,是指多维多向的汇聚及影响,正如《宋书·夷蛮传》所言:“四海流通,万国交会”。《黄帝内经》已明确指出络脉末端之孙络是营卫交会之处,《素问·气穴论》云:“孙络三百六十五穴会……以通荣卫”,张景岳注云:“表里之气,由络以通,故以通营卫”。营卫之气在“孙络-微血管”处交会、聚集、化生,产生气、血、津、液、精相互转化的物质能量代谢,这与西医学“微循环直接参与组织、细胞的物质、信息、能量传递”的认识相吻合。营卫“由络以通,交会生化”异常所致渗灌气血、濡养代谢、津血互换障碍与微血管病变密切相关,这对于指导微血管病变防治研究具有重要意义^[18]。

微血管作为血液与组织之间物质代谢、能量交换的基本功能单位,在其末端互相吻合成网,仅有单层内皮细胞(EC)排列组成,既是血液循环的通路,又是物质交换的场所^[19]。汇总研究数据,分别针对微血管(微循环)和血液成分、神经体液、脏器组织四类指标群进行数据整合,采用 Z-score 法标准化,通过模式识别技术借助主成分、拓扑分析等数据挖掘方法,构建综合指标、病变程度、药效作用等多维数学模型,揭示“孙络-微血管”病变是以微血管 EC 损伤为核心和启动因素,血液成分和神经体液异常共同参与,从而造成脏器组织结构功能损伤,涉及到不同层次共同作用的多维时空动态演变的复杂网络;通络药物干预后使上述复杂网络相互关联的节点趋于正常,尤其在改善微血管(微循环)方面优势明显^[20]。

2.3 以“孙络-微血管”为研究切入点,提出“孙络-微血管”四类微观病理特征,证实通络保护“孙络-微血管”改善血流灌注 基于“孙络-微血管”相关性^[16],探讨“孙络-微血管”的病变类型和通络干预机制。采用随机区组、前后对照临床试验方法,筛选符合入选标准的高血脂、高血压或高血糖等血管病变高危患者人群,研究结果发现“孙络-微血管”临床微观病理特征包括孙络绌急(输出/输入枝比例增大、乳头下静脉丛可见),孙络疏失(管袢短小、数量减少),孙络滋生(管袢交叉、畸形,红细胞聚集、

渗出、出血为主),孙络瘀阻(流速明显减慢、红细胞聚集,可见白微栓、袢顶瘀张)4 种类型,其中高血压患者主要表现为孙络绌急、孙络疏失,高血脂患者主要表现为孙络瘀阻、高血糖患者主要表现为孙络滋生^[21-22]。

基于上述临床研究,分别建立孙络绌急、孙络疏失、孙络瘀阻、孙络滋生动物模型,结果发现孙络绌急大鼠表现出微动脉管径缩小、挛急,血流量减少直至闭塞,同时伴有微静脉血液流速的减慢及周围毛细血管瘤流的停滞,微循环障碍,通络干预可减弱微动脉收缩性改变,包括缩短绌急持续时间、恢复时间,抑制微动脉管径缩小,保持微动脉血流通畅,改善微循环;孙络疏失大鼠表现出微血管数量减少、闭合,血液流速减慢,甚至出现微血管出血灶,通络干预改善微循环障碍,保护微血管结构和功能,维持微血管血流状态,抑制出血;孙络瘀阻大鼠表现出微动脉内血小板贴壁黏附、滚动,逐渐聚集形成血栓,同时伴有微静脉内血栓形成,通络干预改善微循环障碍,延缓血小板黏附、滚动时间,延缓血栓阻塞微动脉时间,促进血栓阻塞后微动脉血流的再通;孙络滋生大鼠表现出微血管异常、无序滋生,滋生的微血管不具备正常的血流,缺血区微血管侧支数量降低,通络干预显著减少微血管异常增生,保护微血管结构,促进微血管恢复有效血流,改善微循环^[23-24]。

综合上述实验研究数据,通过主成分分析,证实通络干预改善孙络绌急、孙络疏失、孙络滋生和孙络瘀阻的程度分别为 51%、82%、86%、93%。同时建立相关数学模型,应用主成分分析、欧式距离方法进行分析,发现通络干预分别在改善绌急反应总时间、微血管长度减小比例、增加的侧支长度占主干长度的比例等方面作用显著^[24]。

2.4 通络保护“孙络-微血管”是治疗心、脑、(糖)肾重大疾病共性关键机制

2.4.1 通络保护心肌缺血区微血管、心肌灌注单元及心肌细胞,缩小无再流和梗死面积,激活 PKA 通路增强 eNOS 活性为关键机制^[25-27] 利用猪心肌梗死/再灌注模型研究发现,通络干预增加 eNOS 活性,激活蛋白激酶 A(PKA)通路,保护再流与无再流区微血管屏障,降低血管渗透性,从而发挥减轻心肌无再流和心肌缺血再灌注损伤、改善心脏血流灌注、有效缩小心梗面积的作用。通过建立高糖+人心脏微血管内皮细胞(CMECs),缺氧/复氧+CMECs 细胞模型,证实通络保护微血管 EC 的屏障结构和功能,通过丝裂原活化蛋白激酶激酶/细胞外信号调节

激酶 (MEK/ERK) 通路促进 CMECs 自噬,减少 CMECs 凋亡,通过调节 CMECs 自分泌及旁分泌功能,促进微血管 EC 保护物质分泌或减少有害物质释放。

2.4.2 通络保护心肌微血管、改善心梗后心肌微循环^[28-29] 建立心肌梗死后心律失常兔模型,在体超声微泡造影显示通络干预可增加缺血区微血管密度、微循环速度、微循环血流量,对微血管及微循环功能的改善作用优于胺碘酮,对微血管结构、微血管活性物质的保护与改善作用强于胺碘酮;通络干预通过活化 ERK 和蛋白激酶 B (Akt) 信号通路途径启动心肌保护效应,抑制凋亡,逆转结构重构,对心功能的改善效应优于胺碘酮;抑制纤维化,促进钙循环作用强于胺碘酮;通络改善缺血区心肌组织电活动,优化电传导性能,逆转电重构,与胺碘酮抑制效应类似。

2.4.3 通络保护心梗后微血管,减少心肌细胞凋亡促进增殖,减轻心肌炎症反应,抑制心肌重构,改善能量代谢及心功能^[30-32] 在体实验建立心梗后心力衰竭大鼠模型、高血压心力衰竭大鼠模型,离体实验采用缺氧损伤 EC,缺氧损伤 EC 与心肌细胞共培养,Ang II 诱导损伤心肌成纤维细胞等模型,证实通络干预促进微血管新生,改善缺氧微血管 EC 的结构和功能,减少微血管 EC 凋亡与调控 miR-21/磷酸酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/Akt 通路有关,改善微血管 EC 能量代谢,通过促进内皮细胞分泌神经调节蛋白 1 (NRG-1),调控心肌人体表皮生长因子受体 4 (ErbB4)/PI3K/Akt 信号通路,抑制心肌细胞凋亡。同时通络干预改善心肌能量代谢,抑制心肌炎症反应,有效抑制心脏成纤维细胞转分化及心肌纤维化,从而抑制心室重构、改善心功能,其机制与调节钙调神经磷酸酶/活性 T 细胞核因子 3 (calcineurin/NFAT3),缺氧诱导因子-1/血管内皮生长因子 (HIF-1/VEGF),过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPA γ) 等通路有关。

2.4.4 通络保护急性脑梗缺血区微血管,改善脑血流灌注,保护血脑屏障和神经细胞,提高脑梗死区脑组织活性^[33-34] 分别建立脑梗死大鼠模型和氧糖剥夺/恢复脑微血管 EC 模型,证实通络保护脑缺血区微血管结构,促进紧密连接蛋白 (occludin, ZO-1, claudin) 表达,通过水通道蛋白 4 (AQP4) 保护血脑屏障,其关键靶点为上调内皮-胶质细胞间缝隙连接蛋白 43 (Cx43) 磷酸化水平。亦证实通络保护星形胶质和神经元细胞,通过 18 氟-氟代脱氧葡萄糖-正

电子发射计算机断层 (18F-FDG PET) 显像观察脑组织葡萄糖代谢显示,通络干预显著增加缺血再灌注后脑组织葡萄糖代谢,提高梗死区和缺血区脑组织活性。

2.4.5 通络保护肾微血管、肾单位,抑制系膜细胞增殖及纤维化,改善肾功能^[35-37] 采用 VEGF 刺激肾小球微血管 EC 建立体外高滤过模型,通络干预通过抑制内皮细胞 Rac1 (Ras 相关的 C3 肉毒素底物 1) 的活化、紧密连接蛋白 occludin 磷酸化、抑制纤维状肌动蛋白 (F-actin) 重构,降低内皮渗透性。采用高糖建立肾小球 EC 损伤模型,证实改善肾小球 EC 分泌功能,抑制系膜细胞、足细胞增殖。通络干预通过调控 miR-21 及下游转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)/Smads 通路介导的上皮-间质转化,改善肾间质纤维化及肾小管重吸收功能。通络干预通过抑制 VEGF/PI3K-Akt/eNOS 通路减少 NO 分泌,改善糖尿病肾病早期肾血流动力学异常,降低糖尿病肾病早期高滤过,改善糖尿病肾病晚期低滤过,减轻肾纤维化、改善肾功能。

2.5 通络保护微血管 EC 是治疗“孙络-微血管”病变核心机制 保护微血管 EC 是解决微血管病变难题的新策略。采用缺血/缺氧、高血糖、血小板活化、巨噬细胞极化、慢病毒转染等方法建立不同脏器组织微血管 EC 损伤模型,揭示通络保护微血管 EC 的作用机制^[38-42]。

①通络保护微血管 EC 结构。采用活细胞成像系统证实,在活化血小板诱导的 EC 损伤模型和氧化型低密度脂蛋白 (ox-LDL) 诱导的 EC 损伤模型中,通络干预均可保护微血管 EC 线粒体和细胞骨架。②通络保护微血管 EC 紧密连接。通络干预可使转录因子表达和修饰发生改变,抑制 miR-155 表达,同时改变表观遗传学修饰及硝基化修饰,从而上调紧密连接蛋白,保护内皮屏障功能。无论在缺血缺氧条件下还是高糖条件下,亦或是高糖+缺氧复氧条件下,通络干预均可保护微血管 EC 紧密连接,改善其屏障功能。③通络促进 EC 增殖,减少凋亡。通络干预可有效促进微血管 EC 增殖,抑制 EC 凋亡,调节 EC 自噬,以动态活细胞成像观察,活化血小板诱导 EC 损伤、单核巨噬细胞极化诱导 EC 损伤中,均显示出通络干预可有效促进微血管 EC 增殖、抑制 EC 凋亡。④通络调节 EC 关键信号通路。通络干预保护微血管内皮细胞存在 5 条信号转导通路 [TGF- β , VEGF, NRG-1, ET, δ 样蛋白 4 (DLL4)], 其中 VEGF/VEGF 受体 (VEGFR), NRG-1/ErbB/

PI3K/Akt,ET/G 蛋白偶联受体 (GPCR) 通路表现最活跃。通络干预主要通过上调 VEGF/VEGFR, NRG-1/ErbB/PI3K/Akt 通路活性,下调 ET/GPCR 通路活性,进而提高 B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)等抗凋亡因子、下调半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)等的表达,抑制 IL-6 等炎症因子生成,促进 eNOS 和血管生成素样蛋白 4(ANGPTL4)等的分泌释放,从而提高微血管 EC 存活与增殖能力、抑制 EC 凋亡、改善 EC 分泌功能。⑤发挥 EC 介导的心脑肾组织细胞保护。通络干预通过调节 EC 分泌功能,发挥 EC 介导的组织细胞保护作用,如对于心肌细胞,通络促进心脏微血管 EC 分泌 ANGPTL4,VEGF,粒细胞集落刺激因子(G-CSF)和 NRG-1,从而保护心肌线粒体、提高心肌细胞生存活性,减少心肌细胞凋亡;通络药物促进脑微血管 EC 分泌功能,从而保护星形胶质细胞形态,提高其生存活性,减少星形胶质细胞自噬;通络药物抑制肾小球微血管 EC 分泌 ET-1,TGF- β_1 和外泌体,减轻足细胞损伤、抑制系膜细胞增殖。

综合上述实验研究数据,采用主成分分析方法,构建以“孙络-微血管”EC 为核心的数学模型再次证实^[20],通络保护微血管 EC 是通络治疗“孙络-微血管”病变的核心机制,鉴于微血管病变是心、脑和(糖)肾等重大难治性疾病临床疗效难以提高的关键因素,是国际医学界至今尚未突破的难题,提出保护微血管 EC 将成为解决微血管病变难题的新策略。

3 循证医学研究在急性心梗无再流、心功能不全伴室性早搏、窦缓伴早搏、慢性心力衰竭临床难题取得重大进展

2005—2016 年 2 项国家 973 计划项目先后完成 4 项循证医学研究,全部采取随机双盲、对照、多中心、第三方设盲与统计分析、国际注册、主要指标中心化检查和检测、三级质控网络等国际公认又能体现中医特色的循证医学临床研究方法。由权威专家牵头,筛选国家三甲医院药物临床试验机构作为试验单位。建立相互独立、相互监督、相互制约的组织机构,学术委员会指导项目方案设计及实施,质量检测委员会全程监督各参研医院试验开展,数据监察委员会独立分析试验数据,保证循证研究质量。对试验设计、伦理审核、项目启动、研究过程、数据整理、结果分析等研究过程各个环节进行全程监控,保障研究结果客观权威。

3.1 通心络胶囊治疗急性心梗无再流 219 例临床

循证研究(注册号 ChiCTR-TRC-08000206) 急性心梗无复流是 ST 段抬高型心肌梗死治疗的巨大挑战,是急性心梗再灌注治疗时代世界性难题^[43]。由中国医学科学院阜外医院杨跃进教授担任主研人,试验单位包括中国医学科学院阜外医院在内的 9 家三甲医院共同参与,纳入急性心肌梗塞(AMI)急诊经皮冠状动脉介入治疗(PCI)患者 219 例,随机分为治疗组 108 例(PCI+常规西药+通心络,每天 3 次,每次 4 粒)和对照组(PCI+常规西药+安慰剂,每天 3 次,每次 4 粒),口服,疗程 6 个月。24 h 心电图结果显示提高 ST 段完全回落率,治疗组(65.74%) 优于对照组(45.95%),心肌声学造影显示治疗组增加心肌微循环血流灌注优于对照组,核素扫描显示心肌充盈缺损指数治疗组(0.51) 低于对照组(0.66),超声室壁运动显示治疗组异常节段评分(0.28) 低于对照组的 0.44,表明通心络胶囊在解决急性心肌梗死这一国际医学界难题治疗中取得了重大进展^[44],因此,该药物先后被列入中华医学会《冠状动脉微血管疾病诊断和治疗的中国专家共识》(2017)和中国中西医结合学会《急性心肌梗死中西医结合诊疗专家共识》(2014)。

3.2 参松养心胶囊治疗轻中度收缩性心功能不全伴室性早搏 465 例临床研究(注册号 NCT01612260, ChiCTR-TRC-12002061) 心衰患者伴发室性早搏高达 48%,是发生恶性心律失常甚至心脏性猝死的主要原因。多数抗心律失常药存在负性肌力作用,缺乏抑制心律失常并改善心功能双重作用的药物^[45]。由中华医学会心电生理与起搏分会主任委员黄从新教授担任主研人,试验单位包括武汉大学人民医院在内的全国 30 家三甲医院共同参与。纳入轻中度收缩性心功能不全伴室性早搏患者 465 例,随机分为治疗组(慢性心衰标准化治疗+参松养心胶囊,每天 3 次,每次 4 粒)和对照组(慢性心衰标准化治疗+参松养心胶囊安慰剂,每天 3 次,每次 4 粒),口服,疗程 12 周。结果显示治疗组患者 24 h 动态心电图中心室早搏次数下降率和下降次数与对照组有显著差异,显著改善心功能,增加左室射血分数,同时增加 6 min 步行距离、降低氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP) 优于对照组,为心功能不全伴室性早搏这一临床难题提供新的药物选择^[46]。目前,参松养心胶囊已被列为《心律失常合理用药指南》及“十三五”规划教材第 9 版西医学《内科学》心律失常用药。

3.3 参松养心胶囊治疗窦性心动过缓伴室性早搏

333 例临床研究(注册号 ChiCTR-TRC-12002504)

多数抗心律失常药在终止快速心律失常时会引起心动过缓,通常药物治疗前需植入起搏器,故而低副作用药物替代被关注。由中华医学会心电生理与起搏分会副主任委员曹克将教授作为主研人,试验单位包括南京医科大学第一附属医院在内的全国 30 家三甲医院共同参与。纳入窦性心动过缓伴室性早搏 333 例患者,随机分为治疗组(参松养心胶囊,每天 3 次,每次 4 粒)和对照组(安慰剂,每天 3 次,每次 4 粒),口服,疗程 8 周。结果证实参松养心胶囊能有效治疗早搏,早搏下降率(治疗组下降 41.35%,对照组升高 1.34%),提高缓慢心率治疗组的 11.38% 优于对照组(4.64%)。同时能够改善临床症状,治疗组的改善率达 52.07%,显著优于对照组(10.26%),填补了快慢兼治、整合调律药物治疗空白。

3.4 芪苈强心胶囊治疗慢性心力衰竭 512 例临床研究(注册号 ChiCTR-TRC-11001478) 慢性心衰患者预后改善很大程度在于神经内分泌阻滞剂的使用,但总体而言预后仍然不良,因此开发治疗慢性心衰的新疗法至关重要^[47]。由中华医学会心血管病分会心衰学组黄峻教授、李新立教授、张健教授作为主研人,试验单位包括南京医科大学第一附属医院、中国医学科学院阜外医院在内的全国 23 家三甲医院共同参与。纳入心功能Ⅱ~Ⅳ级慢性心衰患者 512 例,随机分为治疗组(西医标准化治疗+芪苈强心胶囊,每天 3 次,每次 4 粒)和对照组(西医标准化治疗+安慰剂,每天 3 次,每次 4 粒),口服,疗程 12 周。结果显示治疗组可有效降低血清 NT-proBNP 水平、提高左室射血分数、增加 6 min 步行距离、显著降低明尼苏达生活质量评分、减少复合终点事件发生率,且均显著优于对照组^[47]。该研究结果已发表,配发的评论文章题目为“让衰竭的心脏更加强健——中国传统医学给我们的启示”,称“这项富有前景的研究已经打开了一扇如何利用最新科技研究传统中药在心力衰竭治疗中协同作用的大门,这是一个挑战,对此我们应该热烈拥抱”。该研究也被专家评价为近年来中医药治疗慢性心衰里程碑式的重大进展,受到国际医学界的广泛关注和高度认可^[48-49]。

4 结语

纵观传统中医学对络病学说和络病病变的认识与治疗,从远古时代人类对血、脉、心的早期记载到《黄帝内经》将血脉(络)理论广泛应用于生理、病理、辨证与治疗,从张仲景提出络病概念,以“营卫

不通,血凝不流”“血脉相传,壅塞不通”阐述络病病变病机,设专篇论述胸痹、心悸、心水、中风等络病变到历代医家不断丰富发展病机理论与治法方药,从中医用血脉、络论析病机到叶天士发展血脉(络)和王清任直呼血脉为血管,均清晰地显示出血脉与络学说发展的历史轨迹^[50],伴随着现代医学的发展,充分吸收、借鉴现代医学的先进技术手段与科研方法,不断实现络学说的完善与更新,而系统构建络学说对于血管病变防治,尤其是微血管病变防治具有重要指导价值。

笔者自 2005 年主持承担 2 项国家 973 计划项目以来,包括河北以岭医药研究院、中国医学科学院阜外医院、南京医科大学第一附属医院等 10 余家国内相关领域科研院所参与项目研究,初步构建起中西医结合研究血管病变的协同创新网络,形成以中医为主体,高层次西医专家参与,多学科交叉的高层次人才梯队,通过十余年联合攻关,取得了显著成果。其中通心络胶囊治疗急性心肌梗死无再流、芪苈强心胶囊治疗慢性心力衰竭循证研究得到了肯定性评价,例如芪苈强心胶囊研究在美国医疗领域引起了极大关注,美国科学促进会主办的 EurekaAlert 新闻平台等多家国际媒体给予了积极评价。国家 973 计划项目专家组专家评价该项目,在验收意见中充分肯定:“提出络学说营卫‘由络以通、交会生化’理论,首次形成指导微血管病变性重大疾病防治的新理论,取得中医药治疗微血管病变重大突破。”

以络学说营卫理论指导心血管疾病诊疗,河北以岭医院心血管病科被列为国家临床重点专科、国家中医药管理局区域诊疗中心、国家中医药管理局重大疑难疾病中西医临床协作试点单位。依托本项目创建中国中西医结合学会血管络病专业委员会,每年举办一届中西医结合血管病学大会,设立心脑血管、心律失常、心力衰竭、糖尿病论坛,参会人员达万人次。创建络病研究与创新中药国家重点实验室、国家中管局重点研究室(心脑血管络病),促进专科、学科、学会、研究平台建设和发展。通心络胶囊列入《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》和《国家基本药物目录》。通心络胶囊、参松养心胶囊、芪苈强心胶囊被列入全国中医药行业高等教育“十三五”规划教材《中西医结合内科学》,同时先后被列入中华医学会、中国中西医结合学会制定的多项指南共识中。在络学说的研究之路上,仍需践行“理论+临床+新药+实验+循证”的

创新转化模式,在探索和实证研究过程中不断提升,推动指导血管病变防治的理论创新发展。

[参考文献]

[1] 吴以岭. 脉络论 [M]. 北京: 中国科学技术出版社,2010.

[2] 吴以岭. “脉络-血管系统”相关性探讨 [J]. 中医杂志,2007,48 (1): 5-8.

[3] 吴以岭. 络病理论体系的构建 [J]. 疑难病杂志,2005,4 (6): 349-350.

[4] 吴以岭. 络病理论体系构建及其学科价值 [J]. 前沿科学,2007 (2): 40-46.

[5] WU Y L. Collateral theory and vascular lesion treatment [J]. Am J Chinese Med,2009,37 (2): 241-252.

[6] WU Y L. Construction of the vessel-collateral theory and its guidance for prevention and treatment of vasculopathy [J]. Front Med-Pre,2011,5 (2): 118-122.

[7] 吴以岭,袁国强,贾振华,等. 络学说的学术地位及其应用价值 [J]. 中医杂志,2012,53 (1): 3-7.

[8] 吴以岭,魏聪,贾振华,等. 络学说的核心理论——营卫承制调平 [J]. 中医杂志,2013,54 (1): 3-7.

[9] 贾振华,吴以岭,高怀林,等. “脉络-血管系统病”辨证诊断标准 [J]. 中医杂志,2007,48 (11): 1027-1032.

[10] 贾振华,高怀林,谷春华,等. 基于 3469 例血管病患者证候分布规律的络病变共性探讨 [J]. 中医杂志,2009,50 (10): 920-924.

[11] 吴相君,常成成. 基于络学说分析通心络胶囊对临床心血管疾病的系统干预价值 [J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24 (8): 7-11.

[12] 尹玉洁,张倩,贾振华,等. 通心络对高脂血症兔血管内皮功能的保护作用及机制研究 [J]. 中国中西医结合杂志,2018,38 (3): 325-330.

[13] GAO Y, YANG Y, GUAN Q G, et al. IL-1 β modulate the Ca²⁺-activated big-conductance K channels (BK) via reactive oxygen species in cultured rat aorta smooth muscle cells [J]. Mol Cell Biochem,2010,338 (1/2): 59-68.

[14] GUAN Q G, LIU M J, LIU R H, et al. Tongxinluo induces nNOS expression through ERK activation; possible contribution to the effects of Tongxinluo to attenuate vasoconstriction [J]. J Cardiovasc Pharm,2015,66 (1): 9-15.

[15] 吴以岭. 络病治疗血管病变的效应规律——承制调平与系统效应 [J]. 疑难病杂志,2007,6 (3): 129-132.

[16] 常成成,魏聪,吴以岭. 络学说“孙络-微血管”概念及其临床指导意义 [J]. 中医杂志,2016,57 (1): 7-11.

[17] 王朋,杨明会,李绍旦,等. 孙络与微血管相关性探析 [J]. 环球中医药,2012,5 (10): 736-738.

[18] 常成成,李红蓉,刘红利,等. 络学说营卫交会生化理论探讨 [J]. 中医杂志,2017,58 (1): 2-5.

[19] 郭鹂,任东青. 微循环学基础与实验方法 [M]. 西安: 第四军医大学出版社,2005: 16-55.

[20] 常丽萍,李禄金,魏聪,等. 基于主成分分析方法的“孙络-微血管”病变数学模型构建及通络干预研究 [J]. 疑难病杂志,2018,17 (7): 649-666.

[21] 张鑫月,贾振华,常丽萍. 甲襞微循环与颈动脉病变程度相关性研究 [J]. 中国医科大学学报,2014,43 (2): 127-130.

[22] 张鑫月,贾振华,常丽萍,等. 糖尿病患者甲襞微循环病变及其与颈动脉内-中膜厚度的相关性 [J]. 中国老年学杂志,2015,35 (14): 3853-3855.

[23] 张俊修,霍旺,王朋,等. 心之络病“孙络疏失”模型大鼠心肌组织病理变化研究 [J]. 中国中医急症,2014,23 (5): 785-787,791.

[24] ZHANG J X, FENG Y, LI S D, et al. Microvascular pathological features and changes in related injury factors in a rat acute blood stasis model [J]. J Tradit Chin Med,2017,37 (1): 108-115.

[25] QI K, LI L J, LI X D, et al. Cardiac microvascular barrier function mediates the protection of Tongxinluo against myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. PLoS One,2015,10 (3): e0119846.

[26] LI X D, YANG Y J, GENG Y J, et al. The cardioprotection of simvastatin in reperfused swine hearts relates to the inhibition of myocardial edema by modulating aquaporins via the PKA pathway [J]. Int J Cardiol,2013,167 (6): 2657-2666.

[27] LI X D, YANG Y J, CHENG Y T, et al. Protein kinase A-mediated cardioprotection of Tongxinluo relates to the inhibition of myocardial inflammation, apoptosis, and edema in reperfused swine hearts [J]. Chinese Med J-Peking,2013,126 (8): 1469-1479.

[28] DANG S, HUANG C X, WANG X, et al. Shensong Yangxin (SSYX) ameliorates disordered excitation transmission by suppressing cardiac collagen hyperplasia in rabbits with chronic myocardial infarction [J]. J Huazhong U Sci-Med,2016,36 (2): 162-167.

[29] SHI S B, LIANG J J, LIU T, et al. Depression increases sympathetic activity and exacerbates myocardial remodeling after myocardial infarction: evidence from an animal experiment [J]. PLoS One,2014,9 (7): e0101734.

[30] SHEN S T, JIANG H M, BEI Y H, et al. Qiliqiangxin attenuates adverse cardiac remodeling after myocardial infarction in ovariectomized mice via activation of PPAR γ [J]. Cell Physiol Biochem,2017,42 (3): 876-888.

[31] WANG J F, ZHOU J M, DING X F, et al. Qiliqiangxin

• 9 •

improves cardiac function and attenuates cardiac remodeling in rats with experimental myocardial infarction[J]. Int J Clin Exp Patho, 2015, 8 (6) : 6596-6606.

[32] ZHOU J M, HAN X T, WANG S J, et al. Qiliqiangxin protects cardiac myocytes against hypoxia-induced apoptosis via ErbB4/PI3K/Akt pathway[J]. Int J Clin Exp Med, 2016, 9(6) :9152-9160.

[33] CHU H L, HUANG C Y, DING H Y, et al. Aquaporin-4 and cerebrovascular diseases[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17 (8) :1249.

[34] YANG X B, CHU H L, TANG Y P, et al. The role of connexin43 in hemorrhagic transformation after thrombolysis *in vivo* and *in vitro* [J]. Neuroscience, 2016, doi:10. 1016/j. neuroscience. 2016. 04. 040.

[35] WANG J Y, GAO Y B, ZHANG N, et al. Tongxinluo ameliorates renal structure and function by regulating miR-21-induced epithelial-mesenchymal transition in diabetic nephropathy[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2014, 306(5) :485-495.

[36] ZHANG N, GAO Y B, ZOU D W, et al. Effects of Chinese medicine Tongxinluo on diabetic nephropathy via inhibiting TGF- β_1 -induced epithelial-to-mesenchymal transition[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014, doi:10. 1155/2014/123497.

[37] CUI F Q, ZOU D W, GAO Y B, et al. Effect of Tongxinluo on nephrin expression via inhibition of Notch1/Snai pathway in diabetic rats[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, doi: 10. 1155/2015/424193.

[38] WU X L, ZHENG B, JIN L S, et al. Chinese medicine Tongxinluo reduces atherosclerotic lesion by attenuating oxidative stress and inflammation in microvascular endothelial cells[J]. Int J Clin Exp Patho, 2015, 8(6) : 6323-6333.

[39] ZHENG C Y, SONG L L, WEN J K, et al. Tongxinluo (TXL), a traditional Chinese medicinal compound, improves endothelial function after chronic hypoxia both *in vivo* and *in vitro* [J]. J Cardiovasc Pharm, 2015, 65 (6) :579-586.

[40] ZHANG R N, ZHENG B, LI L M, et al. Tongxinluo inhibits vascular inflammation and neointimal hyperplasia through blocking positive feedback loop between miR-155 and TNF- α [J]. Am J Physiol-Heart C, 2014, 307(4) :H552-H562.

[41] 刘红利,陈檬,王宏涛,等. 重组可溶性人 CD40L 诱导人脐静脉内皮细胞损伤[J]. 中国病理生理学杂志, 2015, 31(6) :1111-1114.

[42] 李红蓉,位庚,孙颖,等. 通络药物对血管内皮细胞与单核细胞粘附作用的影响[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(5) :480-483.

[43] Abbate A, Kontos M C, Biondi-Zoccai G G L. No-reflow: the next challenge in treatment of ST-elevation acute myocardial infarction[J]. Eur Heart J, 2008, 29 (15) : 1795-1797.

[44] ZHANG H T, JIA Z H, ZHANG J, et al. No-reflow protection and long-term efficacy for acute myocardial infarction with Tongxinluo: a randomized double-blind placebo-controlled multicenter clinical trial[J]. Chinese Med J-Peking, 2010, 123(20) :2858-2864.

[45] CHEN T B, Koene R, Benditt D G, et al. Ventricular ectopy in patients with left ventricular dysfunction: should it be treated[J]. J Card Fail, 2013, 19(1) :40-49

[46] WANG X, HU D, DANG S, et al. Effects of traditional Chinese medicine Shensong Yangxin capsules on heart rhythm and function in congestive heart failure patients with frequent ventricular premature complexes: a randomized, double-blind, multicenter clinical trial [J]. Chinese Med J-Peking, 2017, 130(14) :1639-1647.

[47] LI X L, ZHANG J, HUANG J, et al. A multicenter randomized double-blind parallel-group placebo-controlled study of the effects of Qili Qiangxin capsules in patients with chronic heart failure [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(12) :1065-1072.

[48] TANG W H W, HUANG Y M. Cardiotonic modulation in heart failure: insights form traditional Chinese medicine [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(12) :1073-1074.

[49] De Maria A N, Adler E D, Bax J J, et al. Highlights of the year in JACC 2013[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63 (6) :587.

[50] 袁国强,魏聪,吴以岭. 脉络学说历史发展轨迹探析[J]. 疑难病杂志, 2011, 10(12) :922-924.

[责任编辑 刘德文]