

基于“阳化气、阴成形”理论探析国医大师刘志明从“阳虚血瘀”辨治病窦学术特色

周雨桐 张心爱 陈瑶 黄雨 刘如秀

【摘要】 本文基于《黄帝内经》“阳化气、阴成形”理论,探析国医大师刘志明从“阳虚血瘀”辨治病窦的学术特色。阳化气不足,心肾阳虚为发病之本,阴成形太过,痰瘀阻滞为致病之标,治疗以温通阳气,祛除阴邪为主,采用温通心阳、温补肾阳、祛痰化瘀等治法,恢复阴阳平衡。进一步将线粒体能量代谢、细胞凋亡、自噬等机制和阳化气不足、阴成形太过所致的“阳虚血瘀”病理状态相联系,为阐释国医大师学术特色、探讨经验方——通阳活血方的科学内涵及临床辨治疾病提供新思路。

【关键词】 阳化气、阴成形; 病窦; 阳虚血瘀; 国医大师; 刘志明

【中图分类号】 R259 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2023.02.015

病态窦房结综合征(sick sinus syndrome, SSS)简称“病窦”,是临床较为难治的心血管疾病之一,主要是窦房结及其邻近组织病变,导致窦房结起搏、传导功能障碍,产生的一系列心律失常综合征^[1],其发病率为 0.17%,5 年存活率为 62%~65%,预计至 2060 年每年至少新增 17 万例病窦患者^[2]。目前病窦的治疗以口服提高心率的药物及植入起搏器为主,临床疗效不佳且存在并发症^[3]。

中医药治疗病窦具有副作用小、风险低、远期疗效佳等特点。其中医病机一直都是基础研究的热点。目前正虚、血瘀、痰浊、毒邪等病机被广泛讨论,程丑夫^[4]认为阳气亏虚是起病之本,痰饮、瘀血等阴邪阻滞是发病之标,疾病后期阳损及阴,加之久服温燥之品,造成阴阳两虚是病窦发展、加重的关键因素。许多学者从纤维化、炎症、线粒体动力学、电生理等角度出发,结合正虚邪盛相关因素进行了深入的阐释。

刘志明教授系全国首批国务院特殊津贴专家,国医大师,首批“首都国医名师”,中国中医科学院首席研究员,从医 80 余载,在病窦的治疗方面积累了丰富的临证经验,形成了自己独特的见解。刘志明结合《内经》“阳化气,阴成形”理论,认为“阳虚血瘀”为病窦基本病机,本文以此为切入点,并结合现代“线粒体能量代谢与细胞凋亡、自噬”理论探

讨病窦病理机制。

1 “阳化气,阴成形”与“阳虚血瘀”

《素问·阴阳应象大论篇》论及阴阳气化规律言:“阴静阳躁,阳生阴长,阳杀阴藏。阳化气,阴成形”,阴阳是对立统一的,阳主动故化气,阴主静而成形^[5]。人体一切无形的气化活动都属于“阳化气”的范畴,一切有形血肉实体皆为“阴成形”的表达,气充形,形寓气,形与气互化互成。“阳化气”功能正常,阴才能守于内发挥滋润与濡养作用;“阴成形”凝聚均衡,阳方可布于外化生清气与能量。两者互相转化,互根互用,机体才能达到“阴平阳秘”,保证形体与功能的统一,维系正常生理活动。

刘志明认为阴阳法天地,论五脏应四时,阴阳学说贯穿始终,尤其重视阳气在生命过程中的主导作用。人年岁渐高,真阳日衰,化气及温煦功能不足,阴寒偏盛,收敛凝滞,气机不畅,导致有形的精血津液周流不畅。津液积聚,化饮生痰,血留为瘀,痰瘀相搏,阻滞脉道。故“阳化气,阴成形”功能失调与“阳虚血瘀”的病机密切相关。阳化气不足,温煦推动无力,导致阴不能温化静敛成形,津液血液敷布失常,日久凝聚为瘀血痰浊。

2 “阳化气不足,阴成形太过”与病窦

2.1 “阳化气不足”是病窦的发病基础

中医古籍并无“病窦”相关记载,《素问·三部九候论篇》:“参伍不调者病”,《素问·至真要大论篇》:“心澹澹大动”,《灵枢·本神》:“心怵惕”,心中悸动与脉律不齐为病窦常见临床症状,可归为“心悸”、“怔忡”、“厥证”、“迟脉证”等范畴^[6]。早在秦汉时期已经认识到“阳气”功能障碍与心律失常的发生密切相关。《伤寒论》:“脉来缓,时一止复来者,名曰结。脉来数,时一止复来者,名曰促,脉阳盛则促,阴

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81873293);北京薪火传承“3+3”工程—刘志明名老中医传承工作室项目(830104)

作者单位:100053 北京,中国中医科学院广安门医院心内科[周雨桐(博士研究生)],心血管内科(刘如秀、张心爱、陈瑶、黄雨)

作者简介:周雨桐(1995-),2021 级在读博士研究生。研究方向:心血管疾病的中医药防治与传承。E-mail:zhouyutong61@163.com

通信作者:刘如秀(1954-),学士,主任医师,教授,博士生导师。研究方向:心血管内科疾病。E-mail:liuruxiu@ganyu.cn

盛则结,此皆病脉”“寸口脉迟而涩,迟则为寒,寒则手足厥冷”,《景岳全书·脉神章》:“迟脉,乃阴寒阳亏之候,为寒为虚”。随着中医学的发展,现代中医学家认为阳虚是病窦发生的基础,如郭维琴认为心气不足、胸阳不振是病窦发生的根本,耿乃志认为心脾阳虚是病窦常见病机,治疗以温阳益气为主。

刘志明认为阳化气不足所致心肾阳虚为病窦发病之本。《素问·生气通天论篇》:“阳气者,若天与日,失其所则折寿而不彰”,心为火脏,烛照万物,心主血脉功能依赖于一身之阳,刘志明多年临床经验发现,病窦患者以老年多见,这和《千金翼方》:“人年五十以上,阳气日衰,心力渐退”相符。病窦病位在心,随着年龄增加,心之阳气衰竭于上,不能充盈鼓动脉道,故脉搏迟涩无力;血不养心,心不任物,则动悸不安。《类经附翼·大宝论篇》:“人之大宝,只此一息真阳”,《四圣心源》:“坎中之阳,火之根也,坎阳升则上交离位而化火,火升于水,是以癸水化气于丁火”,“肾元盛则寿延,肾元衰则寿夭”,生长壮老已是生命活动的根本规律,靠一身之气的作用,然“五脏之真,唯肾有根”,肾阳为一身阳气之根,心火与命门相通,心阳有赖肾阳温煦,肾阳有赖心火温养,故肾虚为大多心血管疾病的内因。病窦患病群体大多集中在中老年,心肾阳虚为其基本生理特征。阳虚则化气功能不足,心气虚鼓动脉道无力,肾气虚温煦失司,临床故见心悸、脉搏无力不齐,体力活动受限、畏寒肢冷。

2.2 “阴成形太过”是病窦发生的重要条件

阴阳互根互用,“阳气不足,稍有阻滞,百病丛生”,势必会出现阴成形太过,病理产物堆积。“积之始生,得寒乃生”寒邪作为阴成形的重要条件,在有形产物的形成中发挥了重要作用。精微物质有赖于阳气的温化推动,若由于先天禀赋不足,后天调养失宜导致阳气消耗、脏腑功能减退,精血津液凝聚,形成痰湿瘀毒。现代多数学者认为阴成形是指人体中看的见,摸得着的客观实体,如李杰^[7]等认为痰、瘀、毒等病理产物都可以归属于阴成形的范畴,随着疾病的进展,有形产物进一步堆积,正如《灵枢·百病始生》:“温气不行,凝血蕴里而不散,津液涩渗,著而不去,而积皆成。”

刘志明认为,病窦患者早期以阳气亏虚为主,推动无力,血液运行迟缓,失于温煦,虚寒内生,《素问·调经论篇》:“寒气积于胸中而不泻,不泻则温气去,寒独留。”病情日久,阳虚渐剧,气化不利、温煦、推动作用不足,精血津液气化、输布、排泄障碍,积聚于体内产生痰饮、水湿、血瘀等有形阴邪。这些“阴实”之邪积聚,会进一步阻碍阳气的化生与敷布,“阴盛阳必衰”导致恶性循环。《原机启微》载:“阳不胜其阴,则九窍不通”,寒凝、血瘀、痰浊痹阻心脉,则可见胸闷、心痛、口唇紫暗、肢体麻木、脉迟等症。

3 通阳活血法是治疗病窦的总则

《素问·阴阳应象大论篇》:“善诊者,察色按脉,先别阴阳”,刘志明治疗病窦时同样注重调整阴阳关系。阳化气不足,阴成形太过导致的阳虚血瘀是病窦的病机关键,但刘

志明强调,“阳气以通为用”,故治疗上以“通阳活血”为法。《医理真传·阳虚症门问答》:“阳者,阴之主也,阳气流通,阴气无滞”,若阳化气不足,病在阳者,扶阳抑阴,温通心肾之阳气,辅助“阳化气”;若阴成形太过,病在阴者,通阳化阴,祛除瘀血寒痰阴邪,避免“阴成形”。

3.1 温通心阳

心居上焦,以主阳气为首,心阳推动血液在脉中运行,循环周身,发挥濡养与温煦功能。历代医家多以“温补心阳”为主,用麻黄附子细辛汤加减治疗^[8-9]。病窦患者临床以中老年多见,常以心悸、怕冷、乏力为主诉,刘志明认为,心之阳气亏虚不能鼓动脉脉则见心悸,心阳失于温煦则怕冷,应以温心阳为主,但是心之阳气不仅要充足,同时还要保证状态通畅,心阳以通为用,“运行不息,贯通无阻”才能充分发挥作用,若一味温补心阳,会导致阳气郁而发热,灼炼津血,加重痰浊瘀血。故刘志明提出“阳无取乎补,宣而通之”“以通为补”,临床没有一味选择姜附等大辛大热之品补阳,采用性质偏温的桂枝振奋心阳,温通经脉,同时配伍薤白行气宽胸,两者配伍,阳以化气,心阳得通,痰瘀阴霾自消,同时包含制阳太过之意。

孙建芝^[10]在辨治病窦时同样注重阳气的作用。孙建芝认为病窦的发生分为三期,早期以心阳虚为主,治以红参、桂枝、甘草。红参大补元气,善治各种虚症,助阳不足,桂枝、甘草温通心阳。同时,孙建芝还强调脾阳的作用,“气发源于心,取资于脾”,心脾阳气往往同病,所以常在方中加一味黄芪补虚益气。

3.2 温补肾阳

人身所恃以立命者,惟阳气也,肾阳为“五脏六腑之本,十二经脉之根”,《类证制裁》:“阳统乎阴,心本于肾”,《景岳全书》:“心本乎肾,所以上不宁者,未有不因乎下,心气虚者,未有不因乎精”刘志明认为病窦病位虽然在心,但心肾两者经脉相连,气化相通,心阳源于肾阳,命火秘藏,则心阳充足;心阳充盈,则相火亦旺;若命门火衰,温煦无力,则心阳不足;若心阳先亏,累及于肾,导致肾阳不足,而见心肾阳虚之证。心阳亏虚,肇始于肾,两者相互依存,关系密切,故治疗注重“心肾同治”^[11],温补肾阳治疗疾病之本。“欲补心者须实肾,使肾得升”,肾阳上达,鼓舞心阳,才能恢复心主血脉、鼓动心脏搏动的功能。故临床多用肉桂、补骨脂、淫羊藿、黄芪等药益火之源,温补肾阳。肉桂、补骨脂能够温补壮阳,恢复机体气化功能,使大气流转;淫羊藿具有“益气力,强志”“温以助阳”的作用,与黄芪配伍,起到补肾气,化阴浊功效。诸药合用,肾阳得补,心阳得充,阴翳得消。

郭维琴^[12]认为在治疗病窦时若单温心阳则效快力短,若单温肾阳效慢力久,心肾两者上下交济,主张以归心肾二经的附子、肉桂来温补心肾之阳。同时对于脾阳亏虚,痰饮内停者,常加吴茱萸、干姜、良姜温中散寒化饮。

3.3 祛瘀化痰

“阳虚则外寒”,阳化气不足,阴寒相乘,瘀血痰浊有形阴邪积聚,阻滞气机,弥漫心胸,与仲景胸痹“阳微阴弦”病

机相符,刘志明认为,此时欲去浊阴,需急急通阳^[12],通阳之法,在于根据阴邪性质,分而治之。瘀血阻滞,三七、当归活血化痰谓之通;痰浊痹阻,瓜蒌、薤白宽胸散结、茯苓健脾祛湿谓之通;寒邪偏胜,细辛、附子温散阳气谓之通;气机阻滞,在桂枝温通阳气同时,佐以柴胡、枳实、木香等通畅气机。瘀血得祛,痰浊得除,气机得畅则心肾得养,心脉充盈鼓动如常。

雷忠义、赵国定等^[13-14]皆认为瘀血痰浊等有形病理产物的蓄积对于心血管疾病的发生具有重要作用。临床老年冠心病导致的病窦综合征多是由于动脉粥样硬化造成了窦房结动脉供血不足。“瘀血不行,则心血断无生理”,“诸痰者,此由血脉壅塞,饮水结聚而不消散”,在治疗时采用化痰祛瘀之法,对于痰瘀互结型患者疗效显著。但是《素问·调经论篇》:“血气者,温则消而去之”,故在使用丹参、赤芍、桃仁、红花等药时,同样酌加温阳之品,助阳化气,从根本上调节“阴成形”的病理状态,达到“益火之源,以消阴翳”的目的。

4 “阳虚血瘀”病机与病窦发病机制的联系

“阳虚血瘀”为病窦基本病机,心肾阳虚,阳化气不足,窦房结线粒体功能低下。线粒体是三羧酸循环和氧化磷酸化的主要场所,能够通过产生 ATP 维持窦房结细胞的正常功能。年老心肾阳虚,阳气温煦推动功能下降,引起线粒体 ATP 合成功能障碍,ATP 生成减少,基础呼吸能力下降,心肌能量代谢受到影响,影响离子通道相关蛋白磷酸化修饰程度,蛋白活性下降,导致参与窦房结细胞膜钟动作电位的超极化激活的起搏电流(I_T)、钾电流(I_K)、钠电流(I_{Na})、钠钙交换电流(I_{NCX})异常,起搏频率降低,窦房结细胞自律性被破坏,肌浆网 Ca^{2+} 释放增多、摄取减少,细胞内钙超载,导致心率降低。同时,mTOR 信号通路被异常激活,进一步加重线粒体能量代谢与 ATP 生成水平的降低,线粒体呼吸链被破坏,活性氧(reactive oxygen species, ROS)、质子漏水平升高,加速细胞凋亡与自噬。这些未及时清除的细胞,线粒体与超载的 Ca^{2+} 堆积体内,与中医所说的痰瘀有形产物类似,导致阴成形太过,反过来影响阳化气过程,导致“血瘀”病机^[15-17]。

5 通阳活血方治疗病窦的作用机制

刘志明原创通阳活血方由附子、干姜、丹参等药组成,具有温通心肾、活血祛瘀功效。前期临床研究证实^[18-20],该方能提高病窦患者心率及心功能,改善心悸、气短、晕厥等症状,总有效率为 87.3%。基础实验证明^[21-24],通阳活血方能改善膜钟、钙钟相关蛋白如超极化激活门控阳离子通道蛋白 4、 Ca^{2+} -ATP 酶表达,降低兰尼碱受体表达,保护窦房结细胞,维持钙稳态;抑制窦房结细胞凋亡,调节凋亡相关基因,降低 Bax、Fas-L 蛋白表达、提高 Bcl-2 蛋白表达,改善缺血再灌注诱导的窦房结细胞内钙超载。方中人参皂苷、阿魏酸等活性成分^[25]可激活 mTOR 信号通路,显著改善线粒体能量

代谢,增加活性线粒体数量,调节线粒体呼吸链复合酶活性和膜电位,抑制线粒体膜通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)的异常打开和 ROS 累积,提高抗氧化酶活性,抑制细胞凋亡与自噬,保护窦房结细胞。通阳活血方可以纠正“阳化气不足、阴成形太过”所致的“阳虚血瘀”病理状态,使机体达到“阴阳调和”状态。

6 小结

基于“阳化气、阴成形”理论,阐释了刘志明对于病窦“阳虚血瘀”病机的认识。在此基础上,结合文献理论与前期基础研究深入探讨窦房结细胞膜钟、钙钟、线粒体能量代谢、细胞凋亡、自噬等与病窦“阳虚血瘀”病理机制中的关系。研究发现,生理状态下,膜钟、钙钟离子流引起的膜电位的变化、线粒体能量代谢与“阳化气”功能类似,对机体起促进作用;钙稳态失衡、细胞凋亡、自噬产生的病理产物与中医有形之邪瘀血、痰浊相关,抑制窦房结正常的功能。通阳活血方对于维持钙稳态、提高线粒体能量代谢、抑制细胞凋亡与自噬具有积极作用。但该方对于相关机制涉及的信号通路的调节尚需进一步挖掘。今后应勤求古训,以经典理论为指导,博采众长,从温通心阳、温补肾阳、祛瘀化痰类药物药代动力学与能量代谢、细胞凋亡与自噬关系角度深入探讨相关机制,为阐释国医大师刘志明病窦学术特色与科学内涵提供新方法与新思考。

参 考 文 献

- [1] 戴亚楠,赵翠萍. 病态窦房结综合征的病因及药物治疗研究进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志,2018,17(7):549-552.
- [2] Semelka M, Gera J, Usman S. Sick sinus syndrome: a review. [Z]. 2013;87,691-696.
- [3] 孙延宏,赵一秀,张鑫,等. 缓慢性心律失常发生机制与药物治疗的现状[J]. 中国医院药学杂志,2016,36(19):1715-1718.
- [4] 张杼惠,刘建和,曹蛟,等. 程丑夫基于“阴病治阳”理论辨治病态窦房结综合征经验[J]. 中国中医药信息杂志,2021,28(12):110-112.
- [5] 刘玉良. 感悟《黄帝内经》“阳化气,阴成形”[J]. 中华中医药杂志,2016,31(12):5185-5187.
- [6] 郭艳琼,常兴,刘金凤,等. 国医大师刘志明治疗病态窦房结综合征经验[J]. 中华中医药杂志,2021,36(3):1417-1419.
- [7] 许博文,李杰,高瑞珂,等. 基于“阳化气,阴成形”理论探讨肿瘤的中医辨治[J]. 中医杂志,2020,61(4):315-318.
- [8] 胡超群,张心爱,张洪嘉,等. 郭维琴教授治疗病态窦房结综合征临床经验[J]. 现代中医临床,2020,27(2):17-19.
- [9] 沈艳伟,耿乃志. 耿乃志教授治疗病态窦房结综合征经验[J]. 中国中医急症,2018,27(1):157-158.
- [10] 王振涛,韩丽华,朱明军,张婷婷,范红玲,孙慧君. 孙建芝教授辨治病态窦房结综合征经验[J]. 中华中医药杂志,2007,22(9):616-617.
- [11] 刘如秀,刘宇,徐利亚,等. 刘志明从肾论治胸痹[J]. 四川中医,2013,31(2):1-3.

- [12] 李颖妃,崔晓云,林谦,等. 郭维琴教授治疗病态窦房结综合征经验[J]. 现代中医临床,2022,29(3):26-29.
- [13] 郑旭锐,李翠娟,文颖娟,等. 国医大师雷忠义先生“痰瘀”理论在胸痹治疗中的运用[J]. 世界中医药,2021,16(5):815-818.
- [14] 刘淑清,葛华迅,罗家祺,刘龙民,纪翠霞,顾映赟,赵国定. 赵国定从痰瘀论治冠心病经验[J]. 中医文献杂志,2021,39(3):61-63.
- [15] 齐敏瑞,陈娜,谭从娥. 肾虚证与线粒体能量代谢功能失调的相关性研究[J]. 辽宁中医杂志,2018,45(12):2531-2533.
- [16] 万星,张子文,黄雲菲,等. 心肌线粒体能量代谢与心阳的关联性[J]. 中医研究,2021,34(2):1-4.
- [17] 李洁,刘如秀. 基于 mTORC1/4EBP1 信号通路探讨银盏心脉滴丸对缺氧/复氧损伤大鼠心肌细胞线粒体功能的影响[J]. 环球中医药,2019(12):1805-1810.
- [18] 刘金凤,汪艳丽,徐利亚,等. 益气通阳方治疗病态窦房结综合征临床观察[J]. 中国中医药信息杂志,2014,21(4):10-12.
- [19] 汪艳丽,刘如秀,刘志明. 通阳活血方对 50 例慢性心衰患者 BNP 及心功能的影响[J]. 辽宁中医杂志,2010,37(8):1524-1525.
- [20] 彭杰. 通阳活血法治疗病态窦房结综合征的临床及机制研究[D]. 北京:中国中医科学院,2015.
- [21] 彭杰,刘如秀,刘宇. 通阳活血方对兔缺血再灌注窦房结细胞骨架微管蛋白 β -tubulin 的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2014,21(11):45-47.
- [22] 汪艳丽,刘如秀,彭杰,等. 阿魏酸对兔受损窦房结细胞骨架 F-actin, Vinculin 的影响[J]. 世界中西医结合杂志,2015,10(1):110-113.
- [23] 周俊,胡犇,戟力维,等. 中药对线粒体自噬影响的研究进展[J]. 中国医药导报,2021,18(22):50-54.
- [24] 刘如秀,彭杰,刘宇. 通阳活血方含药血清对兔缺血再灌注窦房结细胞凋亡和细胞骨架蛋白 Vinculin 的影响[J]. 环球中医药,2015(10):1182-1186.
- [25] CHANG X, YAO S, WU Q, et al. Tongyang Huoxue decoction (TYHX) ameliorating hypoxia/reoxygenation-induced disequilibrium of calcium homeostasis and redox imbalance via regulating mitochondrial quality control in sinoatrial node cells [Z]. 2021; 2021,3154501.

(收稿日期: 2022-01-06)

(本文编辑: 邱灵慧)