

基于“玄府理论”探讨椎动脉型颈椎病的发病机理及治疗[※]

王智成¹ 谢林^{2▲}

摘要 椎动脉型颈椎病的基本病机可概括为脏腑虚废,外感时邪,清窍失养。其与玄府郁闭,气机不利,无以运行气血、精神的“玄府理论”相合。现代医学对椎动脉型颈椎病发病机制的研究多从交感神经刺激因素、神经体液因素出发,与中医“玄府理论”有相似之处,故认为交感神经分布、神经体液调节微循环及血管内皮细胞“铁死亡”可视为“玄府理论”的微观体现。因此,“玄府理论”可为防治椎动脉型颈椎病提供新思路。

关键词 玄府理论;椎动脉型颈椎病;病机;微循环;铁死亡

椎动脉型颈椎病(cervical spondylosis of vertebral artery type, CSA)临床表现以眩晕、颈项部僵硬为主,又称为“颈性眩晕”“椎动脉缺血综合征”等。现代医学对 CSA 发病机制的认识尚未统一,但无论是何种机制,最终大抵使得椎动脉本身血管功能异常、前庭信号受到异常干扰。

CSA 归属于中医学“眩晕”“痹证”等范畴。该病病因病机较为复杂,历代医家看法不一。其基本病机可概括为脏腑虚废,外感时邪,清窍失养^[1,2]。而以刘完素为首的医家以“玄府理论”为指导思想,主张“玄府”为气血津液、精、神等物质出入的场所^[3]。笔者试从“玄府理论”入手,解释 CSA 的基本病机,同时从现代医学交感神经分布、神经体液因素调节的微循环和血管内皮细胞的“铁死亡”机制入手,探讨 CSA 的发病机制与“玄府理论”的相似之处,以期在“玄府理论”指导下防治 CSA 提供理论依据。

1 从玄府理论探讨 CSA 病因病机

1.1 “玄府理论”源流 “玄府”一词,最早源于《素问·六气为病》之“所谓玄府,汗空者也”。最初狭义

“玄府”,指的是汗孔的表现形式。而广义“玄府”,体现的更多的是天地万物的总动力。葛洪《畅玄》云:“玄之所在,其乐无穷,玄之所去,器弊神逝。”其蕴含了“气”的概念,意为万物生灭的根本原因。

之后,“玄府理论”在金元时期得到了极大的扩充与发展。刘完素在《素问玄机原病式》中阐述:“皮肤之汗孔者,谓泄气液之孔窍也……一名玄府者,谓玄微府也。然玄府者,无物不有,人之脏腑、皮毛、肌肉、筋膜、骨髓、爪牙……乃气出入升降之道路门户也。”首先,“微”字对玄府进行了细化,可见其形态微小,肉眼难觅。其次,玄府的分布得到极大扩充,万事万物,无物不有,应用至广。经此二点引申,把广义的“玄府”引申到人体,可以认为“玄府”为组织、细胞中的网络,故玄府系统可作为经络系统的补充,在经络运行过程中位于终末位置^[4]。再次,玄府的功能也得到了完整的阐述:玄府为气机运动及气化活动的场所之一。言其为“精神荣卫,血气津液,出入流行之纹理”,体现了刘完素对玄府功能进行了扩充,认为气血津液、精、神通过玄府而深入全身,继而使全身得以精微滋润、温煦防御以及信息传导。当玄府密闭时,则“气液血脉、荣卫精神不能升降出入”,引起气血津液神机运转失常。故当代医家王明杰云:“玄府郁闭为百病之根,开通玄府为治病之纲。”

1.2 CSA 病因病机 CSA 以眩晕为主要症状,而“诸风掉眩,皆属于肝”,此处指出眩晕之症必与肝胆有关。少阳之经络在颈项部循行,又“是故三阳之离合也,太阳为开,阳明为阖,少阳为枢……”言其可调节太阳经与阳明经的阳气运行变化^[5],可见全身气机的

※基金项目 江苏省科技厅社会发展重点项目(No.BE2019765);江苏省干部保健科研课题(No.BJ19030);江苏省中医药科技发展计划项目(No.ZD202008)

▲通信作者 谢林,男,医学博士,主任中医师,研究员,博士研究生导师。研究方向:中西医结合防治脊柱退行性病变。E-mail:xielin@njucm.edu.cn

•作者单位 1.南京中医药大学(江苏南京 210023);2.南京中医药大学附属中西医结合医院(江苏省中医药研究院)(江苏南京 210023)

畅通仰赖气血津液在少阳经的升降出入,其循行处之玄府拥有特殊地位。然“出入废则神机化灭”,若玄府开阖无序,则神无所用,故刘完素云:“人之眼、耳、鼻、舌、身意、神识能为用者,皆由升降出入之通利也。有所闭塞,则不能用也。”在整个人体生命过程中,精、气、血、津液是构成人体和维持人体生命活动的物质基础,在生命过程中不断被消耗,又不断得到补充,其分布及滋养流入需要通过“玄府”通道得以体现。所谓“髓海不足,则脑转耳鸣”“无虚不作眩”等论述,在刘完素整理“玄府理论”前,总以“虚”为眩晕之病变基础。然从“玄府理论”出发,神识不清并非皆因脏腑虚弱,若玄府郁滞,上输清灵的精微物质无以上达,亦可致髓海失于脾胃水谷精微之补充而神机运转失常。

在CSA发生、发展的过程中,在本身脏腑虚废的基础上,常外感时邪而上扰清窍。隋代巢元方在《诸病源候论》指出:“若脏腑虚,风邪乘虚随目系入于脑,则令脑转而目系急,则目瞤而眩也。”而“玄府理论”受到刘完素“火热论”的学术理论影响,认为“热甚则腠理闭塞而郁结”,指出玄府郁闭必然造成气机拂郁。然风湿燥寒由肌腠而入,流注于玄府之间,玄府闭塞则六气皆从火化。之后火热又为致病因素,所谓“湿病本不自生,因火热拂郁,水液不能宣通,即停滞而生水湿也”。内生水湿,甚至炼津为痰,停滞于局部经络必然又加重局部气机不畅,从而加重玄府闭塞^[6]。“无痰而不作眩”,故玄府作为气血津液运行的通道,易于形成瘀滞,常使病进而缠绵。

因此,从“玄府理论”出发,调节玄府的开阖功能,进而调节少阳经气、血、津液的运行变化,可使髓海得以滋养,若气血通达,则邪去而正复。

2 CSA的发病机制

CSA的发病机制目前尚不统一,主要有两个方向:第一种是认为本体感受器区域功能紊乱导致前庭核神经传导异常^[7, 8];第二种则是认为各种原因导致椎动脉血流动力学紊乱,包括退行性机械压迫、神经体液因子、交感神经刺激等方面^[9]。前者较后者提出较晚,两者有所区别但又相互补充。在第二种方向上,神经体液因子、交感神经刺激这方面的因素最受重视。

2.1 交感神经刺激因素 早在1926年Barre与Lieou认为,由于颈椎的改变导致椎动脉的血流量方面出现巨大改变,椎动脉周围神经丛受到退行性改变的影响,而导致椎基底动脉反射性血管收缩,进而迷路动脉缺血,从而出现上述症状。目前,基于该理论和神经解剖学的影响,有研究者发现在椎动脉血管壁和

颈椎后纵韧带上分布有密集的交感神经纤维^[10]。其中,椎动脉周围神经丛为许多粗大交感神经吻合支,而在后纵韧带上交感神经节后纤维,颈椎背根神经节和交感神经节呈节段状分布^[11]。运用颈前路植骨内固定术切除颈椎间盘和后纵韧带时或对局部星状神经节进行阻滞,可明显改善患者眩晕、头痛、呕吐、心慌以及胃肠道紊乱等症状^[12, 13]。

2.2 神经体液因素 当颈椎发生炎性改变时,有多种可以引起椎基底动脉血管收缩的体液因子,其中最为强有力的物质为血管内皮素(endothelin-1, ET-1)。2000年, Park在动物实验中注射ET-1后发现小鼠脑血流量显著减少,认为ET-1在脑血管功能调节中有着特殊的作用^[14]。目前, ET-1是反映眩晕程度的敏感指标,其可能的原因是ET-1由于缺血缺氧,分泌大量前原内皮素,在血管内皮素转化酶的作用下,与血管平滑肌上的受体结合,使得血管收缩,从而加重组织缺血缺氧,进而促进血管内皮素的合成与释放^[14]。舒缩血管物质在正常情况下是保持平衡的,冯世庆发现椎动脉外膜上也存在舒缩血管的含肽能神经,但随着年龄的增长,舒血管肽能纤维密度较前减少,缩血管肽能纤维密度明显增加,进而后循环血管舒缩功能失衡^[12]。同时,在长期缺血缺氧的情况下,血管内皮细胞本身也会发生一系列程序性死亡的改变。例如,“铁死亡”^[15]、细胞自噬能力下降^[16]。

3 交感神经分布、神经体液调节局部微循环及血管内皮细胞“铁死亡”是“玄府理论”的具体体现

交感神经分布、神经体液调节局部微循环及血管内皮细胞“铁死亡”与“玄府理论”在一定程度上存在共通之处。

3.1 交感神经分布是玄府气机在少阳经循行的微观体现 玄府所含气血汇聚转运于十二经络中,需随十二经络升降出入,且“少阳为枢”,少阳调节全身阳经的阳气运行变化。《灵枢·经脉》言足少阳经“别锐眦,下大迎,合于手少阳,抵于颞,下加颊车,下颈”,表明足少阳经走行于颈部两侧,与颈项部疾病有关,当经气传导无力时可引起眩晕、眼花、耳鸣等症状;手少阳三焦经“从耳后入耳中,出走耳前……至目锐眦”。由此可见手、足少阳经之间的联系与相互影响,并共同作用于眼、耳。此外,足少阳经“循胁肋里,出气街”,手少阳经“入缺盆,布膻中,散络心包”“从膻中上出缺盆,上项”,可见少阳经循行与玄府的气机升降出入有

着密切联系。故有学者探析颈性眩晕经筋辨证分布规律,发现 CSA 所致眩晕多与手少阳经筋病变有关^[17]。刺激交感神经可以引起血管收缩,心搏加强变快,瞳孔扩大,消化腺分泌减少。又心脏交感神经节后纤维来自星状神经节或颈交感神经节,从而调节心脏。这与《灵枢·经脉》所言“散络心包”“从缺盆下腋,循胸”之论相符合。关于颈交感神经,其分布也有自己特点,动物实验证明,椎间段比椎体段、浅层部分比深层部分交感纤维分布密度更大^[18]。Zuo 通过“荧光金”注射上下颈椎背根节,发现染色仅仅在同侧并片段状分布,对侧则没有染色。这与少阳经络循行方向及分布一致^[19]。故认为交感神经刺激导致血管痉挛、交感神经兴奋,从而导致耳鸣听力下降、心悸、恶心呕吐,与玄府气机升降出入于少阳经相符合,为“玄府理论”的具体表现。

3.2 神经体液调节局部微循环是玄府在组织层面的微观体现 周学海《形色外诊简摩》言:“细络即玄府也。所谓浊血满布,是血液之流通于舌之玄府者,皆夹有污浊之气也。”揭示了玄府的双向流动功能,并为人体生理机能的反应。并主张将络病与玄府相提并论。精、气、血运行至玄府使脏腑得以濡养,并将污浊之气等清除。这与微循环的细胞与外部环境之间的物质交流途径作用相符。“微循环”是 20 世纪 50 年代提出的概念,其本质是反映细胞内环境的稳定性。故在稳态条件下,机体会通过改变血管平滑肌的紧张度,决定毛细血管开放数量,动态改变血管-组织的稳定性。同时,微循环中的血管内皮起到血液承载物质与组织间隙之间的滤过屏障作用。内皮细胞的状态,改变相邻细胞接触,以此改变物质传输屏障^[20]。而内皮细胞的状态往往根据一系列炎症因子、神经体液因子发生改变,例如 ET-1 与一氧化氮(Nitric Oxide, NO)为血管缩舒活性物质,通过改变血管内皮细胞状态,可影响其功能,当动态平衡失衡则会引起血流动力学紊乱^[21]。类似于“玄府”开阖功能失衡,气血运行得以失衡。王明杰就曾论述“玄府即微循环”,通过观察视神经组织的血液供应及营养情况,运用补益药可以增强上述作用^[22]。当然,“玄府-微循环说”并不能完全说明“玄府”的所有思想,但是可为后面的“玄府理论”研究提供方向。陆鹏认为玄府的实质则为络脉系统流通气血,荣卫精神的门户,为机体协同发挥作用的微观结构^[23]。杨辰华、王永炎则认为二者虽然不能完全等同,但玄府与微循环、细胞膜及血管内皮细胞等有较强相关^[4]。

3.3 血管内皮细胞的“铁死亡”是玄府在分子层面的微观体现 CSA 患者往往由于局部血管内皮细胞缺血缺氧,导致氧化应激反应,细胞内氧自由基过度表达,过氧化脂质聚集在细胞膜,使血管发生纤维病变,导致椎动脉弹性减退。在颈椎退变过程中,由于血管免疫微循环环境发生改变,肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-1(interleukin-1, IL-1)、前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2)等炎症因子过度表达^[24],导致细胞内谷胱甘肽过氧化酶 4(glutathione peroxidase-4, GPX4)活性降低。GPX4 可以将磷脂过氧化物转化为脂质醇,从而降低过氧化物对于细胞膜的毒性。因此,该酶的减少诱导血管内皮细胞铁死亡^[25]。细胞的“铁死亡”是氧化应激反应损伤细胞组织导致细胞死亡的形式。正常 Fe³⁺离子通过细胞膜上的转铁蛋白受体 1(transferrin receptor 1, TfR1)结合,并通过铁氧还原酶(steap 3)还原为 Fe²⁺,存储于细胞中,而 Fe²⁺未能与铁蛋白(ferritin)结合的部分,会被氧化成 Fe³⁺由铁调素-铁转运蛋白(ferroportin, FPN)转运至细胞外,但在 Fe²⁺氧化过程中会产生过量活性氧和羟基自由基,损伤细胞膜,使细胞程序性死亡^[26-28]。郑国庆^[29]曾提出玄府与细胞膜的离子通道有共性内涵。笔者认为“铁死亡”的跨膜转运是该观点的具体体现。因为玄府开阖的意义不仅在气血津液的升降出入,更代表了神、气等信息交流的传递。在血管内皮细胞“铁死亡”的过程中,由于 TfR1 和 FPN 的存在,导致 Fe³⁺可以实现跨膜转运,同时也存在 GPX4 等跨膜蛋白对细胞内外离子平衡进行调节,这种信息蛋白的传递使得细胞处于“铁平衡”,一旦打破这种平衡难免出现“铁死亡”。这符合“玄府”以开为用的具体实质。因此,从微循环到血管内皮细胞的“铁死亡”是从细胞到分子的角度对玄府的体现。这符合玄府的具体特点(分布广泛,结构细微,转运气血信息),故可将其视为玄府的微观体现。

3.4 玄府理论与 CSA 的特异性联系 目前,对于 CSA 的诊断与理解尚有争议:在实际运用中,眩晕症状的出现也需要和良性阵发性位置性眩晕、梅尼埃综合征、腔隙性脑梗死等疾病鉴别。且对于 CSA 尚无达成共识的药物及手术治疗。另一方面,“玄府理论”在临床各科都有应用,普适性广,与各个脏腑组织结构融入,可与许多微观结构相对应。例如,血脑屏障与脑玄府之间的关系,由于脑玄府在功能上以开通为顺,闭合为逆,在结构上广布脑府,故脑玄府与血脑屏障在枢机结构、功能基础尚存在相关性。徐萍等^[30]认

为,在“脑玄府-血脑屏障”方面,周细胞因其内含收缩蛋白,例如IV型胶原、黏多糖等物质,通过调控微血管血流量,在缺血缺氧情况下使脑血流量减少。故该细胞可成为其枢机结构调控微环境通透性,为玄府开阖的司使。虽然CSA发病机制较为复杂,但往往是在血管内外因素交互作用的基础上导致椎基底动脉供血不足。早前也有研究表明血管内皮细胞的自噬与CSA的关系,董平等^[31]认为,通过血管内皮细胞自噬将受损变性的蛋白与损伤的细胞器进行自我消化,从而维持在应激情况下细胞内环境稳定,调节动脉硬化等疾病的发生发展^[32]。这说明血管内皮细胞在CSA发展过程中起到类似的枢机结构作用。笔者认为,既然在神经体液因素中,血管内皮细胞分泌紊乱可导致血管舒缩功能的障碍,那么也可以认为血管内皮细胞是联系玄府理论与CSA的重要纽带,故在进一步的研究中可以血管内皮细胞为切入点,阐明中医药对血管内皮细胞调控颈椎玄府的枢机作用(特别是血管内皮细胞“铁死亡”及自噬方面)。

4 基于“玄府理论”论治CSA的新策略

CSA患病率在颈椎病分型中占比较高,且症状也较其他类型颈椎病多变,并与颈椎水平活动有关。随着社会老龄化的发展,该病的发病人数也呈上升趋势^[33]。目前,西药治疗CSA主要从改善血管痉挛,促进脑功能代谢,稳定患者前庭功能的角度出发,但不能解决颈椎退行性改变对于椎动脉的影响。而中医通过多种治疗方法,包括针刀、手法、中药、针灸等,在改善颈椎活动幅度、患者生活质量方面具有优势。现今主流的CSA的发病原因——交感神经刺激学说和神经体液学说,与“玄府理论”存在共通之处,故CSA的防治可从玄府入手。例如,展立芬利用针刺选用督脉及足少阳经络上的穴位,以开通耳经玄府为特色,改善眩晕并缓解由眩晕带来的呕吐情况^[34];钱宇章^[35]依据“玄府理论”通过疏风活血,通利开玄治法,使用葛断定眩汤治疗,改善了CSA患者的ESCV评分、DHI评分、VAS评分及眩晕症状。

5 总结

综上,从解剖和功能出发,分析了交感神经兴奋与少阳经及玄府的联系,及对CSA的影响;从细胞及分子领域出发,认为微循环及血管内皮细胞为“玄府理论”的微观体现,从而进一步探讨基于“玄府理论”的中药汤剂对CSA的作用机制,主要涉及其对细胞微循

环及血管内皮细胞的影响,为中西医防治提出依据。

参考文献

- [1]刘智勇,郝阳泉.椎动脉型颈椎病的病因病机研究进展[J].实用中西医结合临床,2015,15(4):88-90.
- [2]王薇,宋志靖,宋敏,等.椎动脉型颈椎病中医临床证候的文献研究[J].中医研究,2015,28(2):49-51.
- [3]盖红肖,张再康.刘完素玄府学说的继承与发展[J].中医药学报,2017,45(6):1-4.
- [4]杨辰华,王永炎.玄府理论与临床应用初探[J].北京中医药大学学报,2005,28(6):15-17.
- [5]王楠,孟琢,唐田,等.从少阳论治椎动脉型颈椎病理论探析[J].江苏中医药,2019,51(12):6-9.
- [6]王明杰.玄府学说[M].北京:人民卫生出版社,2018:65-66.
- [7]BRANDT T, BRONSTEIN A M. Cervical vertigo[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001, 71(1):8-12.
- [8]YACOVINO D A, HAIN T C. Clinical characteristics of cervicogenic-related dizziness and vertigo[J]. Semin Neurol, 2013, 33(3):244-255.
- [9]ZUO J, HAN J, QIU S, et al. Neural reflex pathway between cervical spinal and sympathetic ganglia in rabbits: implication for pathogenesis of cervical vertigo[J]. Spine J, 2014, 14(6):1005-1009.
- [10]何精选,王艳炜,程雄飞,等.椎动脉、颈交感干和颈长肌的解剖关系及其在颈椎手术中的意义[J].局解手术学杂志,2006,15(6):363-364.
- [11]顾韬.颈后纵韧带交感神经纤维分布特点及在颈性眩晕中作用的初步研究[D].上海:第二军医大学,2006.
- [12]冯世庆,杨敏杰,陈君长,等.椎动脉外膜剥离术的基础和临床研究[J].中国脊柱脊髓杂志,1998,8(1):10-13.
- [13]于泽生,刘忠军,党耕町.颈椎不稳在交感型颈椎病发病中的作用(英文)[J].中华外科杂志,2002,40(12):4-6.
- [14]PARK L, THORNHILL J. Hypoxic modulation of striatal lesions induced by administration of endothelin-1[J]. Brain Res, 2000, 883(1):51-59.
- [15]STOCKWELL B R, FRIEDMANN A J, BAYIR H, et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease[J]. Cell, 2017, 171(2):273-285.
- [16]GUO C, YANG M, JING L, et al. Amorphous silica nanoparticles trigger vascular endothelial cell injury through apoptosis and autophagy via reactive oxygen species-mediated MAPK/Bcl-2 and PI3K/Akt/mTOR signaling[J]. Int J Nanomedicine, 2016, 10(11):5257-5276.
- [17]陈欣泽,李少芳,林卓鹏,等.366例颈性眩晕经筋辨证分布规律的临床研究[J].云南中医中药杂志,2018,39(9):22-24.
- [18]LI J, GU T, YANG H, et al. Sympathetic nerve innervation in cervical posterior longitudinal ligament as a potential causative factor in cervical spondylosis with sympathetic symptoms and preliminary evidence[J]. Med Hypotheses, 2014, 82(5):631-635.
- [19]ZUO J, HAN J, QIU S, et al. Neural reflex pathway between cervical spinal and sympathetic ganglia in rabbits: implication for pathogenesis of cervical vertigo[J]. Spine J, 2014, 14(6):1005-1009.
- [20]修瑞娟.世界微循环研究的回顾与展望[J].中国微循环,1999,3(1):5-8.

(下转第35页)