

急性心肌梗塞血运重建后的中医药防治研究

史大卓* 徐丽林* 徐浩*

摘要 冠状动脉血运重建方法包括静脉溶栓、冠状动脉内溶栓、经皮冠状动脉腔内成形术(PTCA)和冠状动脉内支架置入(Stenting)等,已成为急性心肌梗塞(AMI)的主要治疗方法,但AMI后心室重构(VR)以及相关冠状动脉再通后并发症如再灌注损伤、心肌组织无血液复流现象(No-reflow)、急性血栓形成及再狭窄等,仍是目前急性心肌梗塞防治研究领域亟待解决的问题,现代医学尚无真正令人满意的预防措施。针对上述问题,对其发病机理和中医药可能干预的病理环节加以评述。认为冠状动脉血运重建术结合中医药干预,能进一步提高临床疗效,改善患者长期预后,值得进一步研究。

主题词 心肌梗塞/预防和控制 @ 心肌梗塞血运重建

20世纪80年代以来,急性心肌梗塞(AMI)治疗进入了梗塞相关动脉(Infarct Related Artery, IRA)血运重建治疗的年代,其中最常用的血运重建方法有溶栓治疗及介入治疗,包括静脉溶栓、冠状动脉内溶栓、经皮冠状动脉腔内成形术(PTCA)和冠状动脉内支架置入(Stenting)等,其共同目的是尽可能及时地使心肌梗塞相关冠状动脉血运重建,恢复心肌的血流灌注,从而挽救濒死的心肌,保护心脏功能,改善长期预后。一系列大规模临床试验证实,静脉溶栓治疗和传统内科对症保守治疗相比,可将AMI后的病死率降低25%~47%^[1]。介入治疗目前已广泛用于AMI的治疗,临床研究证实:(1)急诊PTCA或Stent的开通率为85%~97.8%,其住院病死率为2.2%~8.3%,明显优于静脉溶栓治疗;(2)直接和补救PTCA或stent对重症AMI包括泵衰竭、心源性休克等,在主动脉气囊反搏的支持下,仍可获得较好效果^[2]。可见,AMI介入治疗在治疗AMI方面较静脉溶栓治疗有一定优势,尤其是对于高危、溶栓治疗禁忌症和心源性休克的患者,可能获益更大。但是,IRA再通后并发症如再灌注损伤、心肌组织无血液复流(No-reflow)现象、急性血栓形成及再狭窄等,又成为AMI防治研究领域亟待解决的问题。尽管许多药物如阿司匹林、抵克力得、氯比格雷、血小板膜蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂和新的介入治疗方法(如药物涂层支架等)用于临床加以干预,但临床仍未获得令人满意的效果。

在溶栓治疗以前,AMI内科对症保守治疗结合益气活血中药制剂加以干预,可明显降低AMI后住院死亡率和并发症发生率,改善患者长期预后。近年利用彩色多普勒心脏超声技术观察研究表明,中医药尤其是益气活血和益气养阴活血方药制剂防治AMI,有改善AMI后心脏功能的作用。有趣的是单用活血化瘀药如丹参等治疗,对AMI后心肌功能亦有一定保护作用,其机理如何,目前尚不十分明确。在AMI血运重建的时代,冠状动脉血运重建结合中医药干预,能否进一步提高疗效,改善长期预后,是值得深入探索的问题。

1 心肌缺血再灌注损伤(RI)

组织缺血后再灌注可使组织、器官功能得到恢复,损伤的结构得到修复,但有时也可加重组织、器官的功能障碍和结构损伤,甚至会发生不可逆的损伤性变化,即RI。RI临床主要表现为再灌注性心律失常、心肌顿抑、心功能损伤等。其发病机制,一般认为主要与氧自由基产生、细胞内 Ca^{2+} 超载等有关。其次,花生四烯酸代谢产物增加、大量有害物质随血流到达组织加重组织细胞损伤、细胞因子导致的内皮损伤和中性粒细胞粘附浸润等亦参与再灌注损伤的病理过程。中医药预防AMI后RI,其机理涉及减少氧自由基产生、抗氧自由基损伤、抗脂质过氧化、钙通道阻滞、抑制肾素活性、升高心肌SOD活性、增强心肌组织侧支循环和改善心肌细胞代谢等方面^[3]。近年来临床观察证明,溶栓结合参麦液静脉注射,有防治急性心梗溶栓后再灌注心律失常和改善心功能的作用^[4];溶栓治疗结合中药四逆汤口服,AMI溶栓治疗后弓背型ST段抬高持续时间、QRS波群记分、Q-T离散度、再灌注心律失常发生率等均比单纯的溶栓治疗显著降低^[5]。其他如丹参素、三七皂甙、绞股蓝总甙、人参皂甙、槲皮素、茶多酚、银杏叶皂甙等中药有效成分以及炙甘草汤、生脉散、复方丹参胶囊、血府逐瘀汤等中药复方制剂亦有抗心肌缺血RI的研究报道,显示有较好的应用前景^[6]。

2 冠状动脉血运重建后心肌组织水平无血液再灌注(No-Reflow)

AMI患者经溶栓或介入治疗虽然开放了梗塞相关的冠状动脉,但仍有约1/4患者没有获得心肌组织水平的再灌注,相应心肌组织仍处于No-reflow状态^[7]。目前认为其发病机制有如下几个方面:(1)溶栓

* 中国中医研究院西苑医院心血管病研究室,北京海淀区西苑(100091)

收稿日期:2002-07-08

或介入治疗时,血栓或粥样斑块碎片随血流到血管远端,堵塞微小血管。且纤维蛋白溶解导致游离凝血酶水平升高,血小板活化释放生物活性因子使微血管痉挛,心肌组织微血管血流滞缓或血栓形成,导致无血流灌注。AMI 死亡患者的尸检发现,冠脉微血管系统确有血栓存在;(2)中性粒细胞活化和聚积,释放氧自由基和炎症介质,导致微血管损伤、血管内皮细胞肿胀、粒细胞阻塞,进一步影响心肌组织微血管的灌注;(3)补体活化,引起缺血后心肌细胞坏死;(4)选择素和整合素的粘附作用加强了血栓形成和心肌组织细胞的炎症反应^[8,9]。中医益气、活血及解毒等中药或复方制剂,现代药理研究有调节免疫、改善心肌循环及抑制粒细胞趋化和炎症介质释放等作用,可影响 AMI 相关动脉再通后 No-reflow 的许多病理环节。近年来,我们研究益气活血和补肾活血方药对心肌毛细血管再生的影响,证明其可促进心肌毛细血管的再生,这对改善 AMI 后心肌组织水平的血流灌注会有所裨益,值得进一步探讨。

3 急性心肌梗塞后心室重构(VR)

AMI 后 VR 主要表现为梗塞区的室壁变薄、伸展和非梗死区心肌伸长、变薄及代偿性心肌肥大,结果使 AMI 后心室腔逐步扩大,发生整体心室扩张(Global ventricular dilatation)^[10]。目前预防 AMI 后 VR,最为有效的方法仍然是血运重建(包括溶栓和介入治疗),但由于时间窗的限制及血运重建后仍存在 No-reflow 和再灌注损伤,VR 仍是目前加重 AMI 后心功能损伤和影响 AMI 患者长期预后的主要病理环节。在介导 VR 的诸多因素中,肾素-血管紧张素系统(RAS)起重要的作用。AMI 后组织及循环系统 RAS 被激活,以 Ang II 为生化反应核心产生一系列生物效应。Ang II 一方面激活神经系统、促进儿茶酚胺释放,损伤心脏收缩舒张功能,起间接介导 VR 的作用;另一方面,Ang II 通过促进心肌细胞肥大和增加间质细胞(主要是成纤维细胞)的基质合成、分泌,起直接诱导 VR 的作用^[11]。中药干预 AMI 后 VR 的研究表明:益气活血方药如补阳还五汤、愈心梗液(由黄芪、党参、丹参、郁金等组成)等对 AMI 后 VR 皆有干预作用,表现为心脏指数降低、血流动力学改善和存活心肌细胞增生减轻。其机理涉及调节血管生物活性因子、胶原代谢及改善心肌细胞能量代谢等方面^[12,13]。

4 急诊冠状动脉介入治疗后急性血栓形成和再狭窄(RS)

AMI 急诊 PTCA 或 Sent, 梗死相关动脉 TIMI3 级血流再灌注率显著高于静脉溶栓治疗,在 AMI 的住

院死亡率和远期预后方面显示有明显的优势,但仍存在急性血栓形成和 RS 的问题。由于肝素、新型抗血小板制剂及支架材料的改进和药物涂层支架的应用,一定程度上降低了急性血栓的形成,但后期的 RS 形成仍严重影响 AMI 长期预后。中医学认为,介入性治疗后的血管内膜损伤、血小板粘附聚集、血栓形成和血管重塑等属于中医血瘀的范畴,我们采用理气活血复方血府逐瘀汤制剂加以预防,临床观察显示,该药可明显降低冠心病 PTCA 后心绞痛的发生率、抑制 RS 形成的作用^[14]。在此基础上,本研究室进一步用活血化瘀中药有效作用部位制成芍药胶囊,进行防治 PTCA 后 RS 的研究和临床预防治疗,证明该胶囊制剂可抑制猪 PTCA 后 RS 形成,减少 PTCA 后冠状动脉胶原蛋白的含量,临床初步证实亦有较好效果^[15]。其他如补阳还五汤、四逆散等进行预防 PTCA 后 RS 研究,也显示有一定作用。因而,用于预防 AMI 介入治疗后急性血栓形成和 RS 形成方面亦有望获得一定效果。

冠状动脉血运重建后的再灌注损伤、No-reflow 及 AMI 后 VR 是相互影响、互为因果的过程。如心肌组织水平 No-reflow,必然加重 VR 和再灌注的心肌损伤;再灌注时的氧自由基产生、炎症介质释放和血管内皮损伤,亦能加重 No-reflow 甚至 VR 的病理过程。如何干预这些复杂的病理过程?单一环节的抑制如血小板拮抗、减少氧自由基生成,往往难以获得良好效果,中医药充分利用其多环节、多途径作用的优势,针对不同病理环节分别进行相关探索,或许能产生好的效果。近年来,AMI 的治疗由针对梗塞相关血管病变进行针对性干预,转向心肌细胞本身的保护、移植和微血管的再生,已跳出单纯针对病变血管进行治疗的框架。骨髓干细胞的心肌移植和骨骼细胞心肌移植显示出良好的前景,初步临床证实有改善患者 AMI 后心脏功能和预后的作用。但骨髓干细胞的定向分化和心肌细胞自身的兴奋性、传导性等问题还需要进一步研究,以证明临床的安全性和可靠性。近年来,有研究表明,基因治疗或相关基因表达蛋白冠状动脉内注射可促进心肌毛细血管再生,可望对 AMI 后组织水平的灌注和梗塞灶内存活心肌的保护起一定作用,但其安全性和稳定性仍需进一步探索,才能得到临床的证实而推广应用^[16]。中医药尤其是益气活血和益气养阴活血方药,实验研究证明其对心肌细胞再灌注损伤、心肌组织毛细血管的再生和心肌细胞的缺血预适应效应皆有一定作用,显示有良好的前景,当然,中医药干预机理有待于进一步探索,临床疗效需要按照现代循证医学和 GCP 要求标准结合现代影像学技术和分子生物学技术去系统研

究,科学评价其效用。相信随着研究的进一步深入,中医药必将在AMI现代防治中发挥应有的作用。

参考文献

- 高润霖.急性心肌梗死再灌注治疗现状.临床内科杂志,2001,18(1):11-14.
- Loubeyre C, Morice MC, Lefevre T, et al. A randomized comparison of direct stenting with conventional stent implantation in selected patients with acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol, 2002, 39(1): 15-21.
- 肖帅真, 刘莉, 王晓非. 急性心肌梗死溶栓后血管性再灌注损伤的临床研究. 中国介入心脏病学杂志, 2001, 9(2): 95-96.
- 张志忠, 黄英俊. 参麦液防治急性心肌梗死溶栓后再灌注心律失常——附15例临床资料分析. 江苏中医, 2001, 22(5): 12-13.
- 吴伟康, 苏建文. 四逆汤防治急性心肌梗死溶栓疗法再灌注损伤的动态心电图研究. 中国中西医结合杂志, 2001, 21(10): 744-746.
- 李秀才. 抗心肌缺血再灌注损伤的中草药研究进展. 中国现代应用药学, 1998, 15(4): 1-4.
- Rezkalla SH, Kloner RA. No-reflow phenomenon. Circulation, 2002, 105(5): 656-662.
- 李兴武. 急性心肌梗死的微血管功能障碍. 国外医学老年医学分册, 2001, 22(5): 211-214.
- Michaels AD, Gibson CM, Barron HV. Microvascular dysfunction in acute myocardial infarction: focus on the roles of platelet and inflammatory mediators in the no-reflow phenomenon. Am J Cardiol, 2000, 85(5A): 50B-60B.
- 李兴武. 心肌梗死后的心室重构. 国外医学老年医学分册, 2001, 22(4): 161-163.
- 刘君, 傅向华. 血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂与心肌梗死后左室重构. 临床心血管病杂志, 2001, 17(2): 96.
- 续冬梅, 张福生. 补阳还五汤对心肌梗死后患者心脏重塑及心功能改善作用的临床研究. 中国中西医结合急救杂志, 2001, 8(5): 298-300.
- 刘剑刚, 史大卓, 汪晓芳, 等. 愈心梗液对大鼠急性心肌梗死后早期心室重构的影响. 中国中西医结合急救杂志, 2001, 8(2): 76-78.
- 于蓓, 陈可冀, 毛节明, 等. 血府逐瘀浓缩丸防治冠心病冠脉内支架植入术后再狭窄的临床研究. 中国中西医结合杂志, 1998, 18(10): 585-589.
- 徐浩, 史大卓, 陈可冀. 芍药胶囊预防冠状动脉介入治疗后再狭窄临床研究. 中国中西医结合杂志, 2000, 20(7): 494-497.
- 陶军, 彭爱华, 殷胜利, 等. “分子搭桥”——骨髓干细胞移植促心肌血管新生的研究. 中华心血管杂志, 2002, 30(增刊): 474.

全国中医、中西医结合临床学术交流会议 全国针灸、推拿及外治疗法学术交流会议

延 期 通 知

由中华中医药学会和中医杂志社联合主办的“全国中医、中西医结合临床学术交流会议”和“全国针灸、推拿及外治疗法学术交流会议”原定于2003年7月在贵阳市举行,现变更为2003年10月17日至10月20日在贵州省贵阳市神奇星岛酒店召开。现继续征文如下。

全国中医、中西医结合临床学术交流会议(简称“中医会”)征文内容如下:(1)名老中医临床治疗经验总结;(2)临床辨证施治的经验;(3)中医和中西医结合临床治疗的新成果、新技术、新经验介绍;(4)基础研究及理论探讨;(5)临床应用处方、验方的治疗新体会,例如:半夏泻心汤、柴胡疏肝散等等,对其中一方在临床新用的经验与体会;(6)临床应用单味中药的治疗体会,例如夏枯草、牛蒡子等等,对其中一味中药在临床新用的经验体会;(7)对于某方剂或其单味中药的研究新成果;(8)药物外敷、外贴、外洗等临床新用的经验体会;(9)呼吸系统疾病的防治与研究。

全国针灸、推拿及外治疗法学术交流会议(简称“针灸会”)征文内容如下:(1)针灸治疗常见病的经验;(2)推拿、按摩及其它理疗方法治疗常见病的经验;(3)气功和体育疗法治疗常见病的经验;(4)食疗治疗常见病的经验;(5)非药物康复疗法经验;(6)穴位埋线和割治法等等治疗常见病的经验;(7)某一个新、旧穴位的临床应用经验体会;(8)常用配穴临床经验体会;(9)穴位研究新成果。

以上两会征文要求:(1)征文截止日期为2003年8月31日;(2)每位作者只限投一篇;(3)文稿要求字迹工整,字数在2000~3000字,尽量不用表格,请自留底稿,字迹潦草者不予审阅;(4)文稿中的计量单位均须采用法定计量单位,如“克”应为“g”,“毫升”应为“ml”,“白细胞5000/mm³”应为“白细胞 $5 \times 10^9/L$ ”等等;(5)文题下署作者姓名,作者单位名称、地址、邮政编码请写在稿纸首页末尾;(6)文稿务请加盖单位公章;(7)征文经专家评审后,录用文章将刊登在《中医杂志》2003年增刊上,并由中华中医药学会和中医杂志社联合颁发论文证书,参会代表将授予继续教育学分;(8)请在投稿信封左下角注明“中医会”或“针灸会”字样。欢迎计算机软盘及电子邮件投稿。

联系地址:北京东直门内南小街16号,中医杂志社东方岐黄科技服务中心,邮政编码:100700,联系人:午易。

电话:(010)64035632,传真:(010)64050201,网址:www.jtcm.net.cn E-mail:jtcm@163.com