

思路与方法

病毒性心肌炎的中医药防治与科研思路

曹洪欣¹ 张明雪²

主题词 病毒性疾病/预防和控制 心肌炎/预防和控制

病毒性心肌炎(VMC)是指嗜心性病毒感染引起的以心肌细胞变性、坏死和间质炎细胞浸润及纤维渗出为主要改变的心肌疾病。其危害性在于本身属于急性疾病和急性期后的潜在活动性,进而有引起猝死或演变为心肌病的可能性,以及孕妇或胎儿感染柯萨奇B组病毒(CVB)可引起胎儿迅速死亡或心脏畸型等,有人认为它已成为继冠心病、慢性风湿性瓣膜病后占住院心血管内科第3位的疾病。近10~20年发病率有逐年增高的趋势,1978~1980年我国学者曾在北京、上海等9个省市对14岁以下的儿童进行调查,VMC的发病率为6.88~29.15/10万,患病率为8.03~41.86/10万。湖北、云南等地曾发生小范围的VMC的暴发流行,流行期间病死率达23.6%。其主要表现为心悸、怔忡、心胸憋闷、气短不足以息,活动后加重,甚者需卧床休息。后遗症期逐渐出现心功能不全,心脏储备功能下降,严重影响患者工作能力及日常生活。如能从多靶点来研究防治CoxB3心肌炎的中医治法及其作用机制,将具有很重要的临床指导意义,同时将有助于进一步阐明CoxB3心肌炎的发生机理。

1 根据病毒性心肌炎的发病机制,针对病原和保护心肌是其主要治法

急性病毒感染时,病毒本身可直接损害心肌,其机制可能与CoxB3蛋白激酶2A/3C切割心肌细胞骨架蛋白——dystrophin或抑制宿主蛋白合成有关,后期则是由病毒或受损心肌细胞引起的免疫病理过程^[1~4],其结果是心肌细胞损害,能量代谢障碍。因此,对病毒性心肌炎的治疗,主要是针对病原和保护心肌。

在针对病原方面,尚缺乏有效的抗病毒治疗药物,在传统对症和支持治疗的基础上,先后尝试过非激素类抗炎药、 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂、氧自由基清除剂以及免疫抑制疗法,均未取得满意的疗效。目前,利用基因工程技术建构CoxB3病毒结构和非结构蛋白DNA疫苗的研究,正成为热点课题之

一,但由于基因免疫产生的抗体水平较低是基因免疫普遍存在的问题,故目前尚处于实验研究阶段。

在保护心肌方面,由于病毒感染后期有免疫机制参与心肌损害,所以现在很多研究者已转向细胞免疫,以求找到新的突破点。但细胞免疫的完成是以宿主细胞的破坏、溶解为代价的,这对人体是一个巨大的损伤。因此,如果能找到一种方法阻断病毒mRNA复制,限制病毒蛋白基因表达,打断病毒生活周期、杀死病毒,又不破坏机体细胞,将是最理想的。

2 发挥中医药防治病毒性心肌炎的优势,修复心肌损伤,阻断病变进程

中医学认为,本病属“心悸”或“怔忡”范畴,近年来中医药界对本病证的研究颇多,从因机证治、有效方药、剂型改革等多方面进行了深入的探索和尝试。对其发病机理的认识主要有以下几方面:(1)热毒淫心;(2)痰湿内阻;(3)气滞血瘀;(4)气阴两虚;(5)心阳不足;(6)心阴不足;(7)阴阳两虚;(8)阳虚欲脱。

目前中医药抗病毒活性物质和防治心肌损害研究已受到重视,大量临床资料证明,中医药对VMC治疗,具有针对病原和保护心肌作用,显示了良好的应用前景^[5~8]。对这类中药复方的实验研究结果已初步显示,益气养阴为主的中药复方,具有纠正心律失常,防治心肌损伤作用。但少见从基因的调控、表达方面对中药复方作用机理研究的报道,缺乏规范大样本随机对照及对中药复方作用机理从多靶点、分子生物学水平的系统研究。

我们采用益气养阴法治疗VMC,是以良好的临床疗效和肯定的实验室研究结果为前提的。将近20年治疗VMC病例,按事先设计程序输入到电子计算机里,通过系统分析2万个治疗病例,发现气阴两虚是VMC发生的内在因素,且气阴两虚贯穿于本病全过程,用确立的益气养阴法筛选了由益气养阴为主的药物组成复方治疗本病,疗效满意^[9]。为此,1996年度开始立题系统研究,总有效率为97.1%。并证明益气养阴法治疗VMC机制有以下途径:(1)能显著提高机体免疫功能;(2)有明显的抗心律失常作用;(3)能防治心肌损伤,可降低心肌缺血、缺氧时增强的脂质过氧化反应,纠正失衡的抗氧化物酶,从而保护心肌免受活性氧自

基金项目:国家自然科学基金课题(30070940)

1 中国中医研究院,北京市东直门内南小街16号(100700)

2 辽宁中医学院

收稿日期:2003-11-10

由基损伤;(4)防治心肌细胞过度凋亡,是通过调节 C-myc 和 Bcl-2 这两种基因表达及阻断 INOS 阳性高表达而起作用的^[10~12]。

3 限制病毒基因表达,提高免疫机能,寻找现代科学研究的切入点

目前,中医药防治 VMC 的科研方向多侧重于保护心肌,减轻免疫损伤,虽然有中医药能抑制 CVB3 mRNA 复制的报道,但没有进一步的证据表明,其发挥作用的具体环节,因此有必要进一步研究中医药抑制 CVB3 病毒表达的作用机制和有效途径。鉴于此,在今后的研究中,似应主要侧重于以下 3 个方面:(1)要充分利用现代分子生物学技术,综合细胞生物学、分子免疫学、医学分子病毒学的理论,根据中药能够增强宿主细胞(心肌细胞)在 CVB3 攻击下产生多种细胞因子的原理,寻求中药能够拮抗病毒基因转录、复制、表达的有效途径;(2)提高免疫机能,减轻免疫造成的病理损害,抑制细胞介导的细胞毒作用(cell-mediated cytotoxicity,CMC),降低抗 ANT 抗体的生物学活性等^[13,14];(3)修复受损的心肌细胞的超微结构,削减细胞内缺失突变的 mtDNA 的累计量,增强心肌收缩蛋白分子基因的表达,即提高肌凝蛋白的重链 α -MHC 水平,增强心肌细胞收缩力^[15~17]。进而从基因水平揭示中医药防治 VMC 的机理,以期开发出有效的中药复方、有效部位及单体药物,将益气养阴法治疗 VMC 的机制研究进一步深化,其意义不仅在于揭示该法改善 VMC 的现代医学病毒分子和细胞分子生物学机制,还在于有可能藉此把探索中医益气养阴法与气阴两虚证型实质研究推进到新的层次。相信会给 VMC 患者带来希望,也将减少和延缓由 VMC 发展为扩张型心肌病(DCM),从而为中医药治疗 VMC 提供更加有力的科学依据。

参考文献

- 1 王灵枢,刘晶星,朱莉,等.柯萨奇 B3 病毒结构和非结构蛋白 DNA 疫苗诱导小鼠产生免疫应答的研究.中华微生物学和免疫学杂志,2001,21(1):46—49.

- 2 Badorff C, Lee GH, Lamphear BJ, et al. Enteroviral protease 2A cleaves dystrophin: evidence of cytoskeletal disruption in an acquired cardiomyopathy. Nat Med. 1999, 5(3):320—326.
- 3 Petersen JF, Cherney MM, Liebig HD, et al. The structure of the 2A proteinase from a common cold virus: a proteinase responsible for the shut-off of host-cell protein synthesis. EMBO J, 1999, 18(20):5463—5475.
- 4 Seipelt J, Liebig HD, Sommergruber W, et al. 2A proteinase of human rhinovirus cleaves cytokeratin 8 in infected HeLa cells. J Biol Chem, 2000, 275(26):20084—20089.
- 5 刘强,程志清.清心饮及其含药血清对培养大鼠心肌细胞感染柯萨奇 B3 病毒的保护作用.中国中医药科技,1999,6(1):13—16.
- 6 王雪峰,郭津津,魏克伦,等.小柴胡分解剂抗柯萨奇 B3 病毒感染及其对心肌炎防治作用的研究.中国医科大学学报,2000,29(2):115—117.
- 7 陈曙霞,彭旭,刘晶星,等.苦参对感染 B3 病毒乳鼠搏动心肌细胞的保护作用.中华实验和临床病毒学杂志,2000,14(2):137—140.
- 8 常静.病毒性心脏病与抗腺苷酸转位酶自身抗体的研究进展.心血管病学进展,1999,20(2):66—68.
- 9 曹洪欣,殷惠军.益气养阴法治疗病毒性心肌炎的临床应用.中医教育,1999,18(5):52—53.
- 10 曹洪欣,殷惠军,谢宁.参白口服液对小鼠免疫功能影响的实验研究.中国中医药科技,1997,4(1):37—38.
- 11 曹洪欣,熊佐玲,唐巍,等.参白口服液抗心律失常的心脏电生理研究.中国中医药科技,1997,4(1):36—37.
- 12 曹洪欣,郭书文,周令望,等.参白口服液对病毒性心肌炎心肌细胞凋亡及其相关调控基因影响的研究.中国中医药信息杂志,2001,8(10):16—17,20.
- 13 陈曙霞,彭旭.心肌细胞的培养与病毒性心肌炎感染模型的建立.中华实验和临床病毒学杂志,1999,13(2):185.
- 14 熊丁丁,杨英珍,胡英,等.穿孔素介导的细胞毒效应在病毒性心肌炎小鼠发病中的作用.上海医科大学学报,1999,26(2):128—130.
- 15 万朝敏,邓建军,王正荣,等.病毒性心肌炎细胞模型的建立以及细胞力学的特性.生物物理学报,2000,16(2):352—357.
- 16 魏瑾,刘治全,王文茂,等.病毒性心肌炎与扩张型心肌病线粒体 DNA 缺失的定量分析.中华心血管病杂志,2001,29(5):283—285.
- 17 李文,马沛然,汪翼.扩张型心肌病和心肌炎患者的线粒体 DNA 突变.中华心血管病杂志,2001,29(4):238.

(上接第 443 页)

不到疟原虫,这就给诊断带来困难。虽然检查出疟原虫是确诊疟疾的最重要依据,但是查不出疟原虫也不能排除疟疾。患者 4 个月前患过疟疾,现在反复发热、贫血、脾肿大、疟疾复燃的可能性是有的。我们要在治疗的同时,继续查找疟原虫(要在发热时采血)。

3 后记

经过会诊讨论,大家一致同意采用主任医师丁的

方案。第 4 次从周围血中查到恶性疟原虫。修正诊断:恶性疟疾复燃并黑尿热。治则:益气、补血、截疟。方用补中益气汤加减。处方:柴胡 12g,炒白术 15g,生黄芪 30g,陈皮 10g,党参 15g,升麻 10g,当归 10g,青蒿 30g,鳖甲 15g(先煎),炒槟榔 15g,草果 15g,生地黄 20g,薏苡仁 20g,炙甘草 6g,1 日 1 剂,水煎服。3 剂后体温开始下降,7 剂后体温正常。后以本方出入,偏重益气、养血治疗月余而愈。随访 2 年未见复发。