

思路与方法

心肌缺血/再灌注损伤的中西医结合病理研究

张 东¹ 管宏钟²

摘要 中西医两种理论的结合是中西医结合的关键。首先研究了心肌缺血/再灌注损伤(IRI)的西医病理基础,通过研究其病理机制与中医理论的结合点,在中西医两种医学理论的共同指导下对 IRI 做出新的病理分析。认为 IRI 的中医病机是在缺血心肌阳虚阴盛的基础上由于血流和氧的骤然来复发生了阴盛格阳的病理变化。

主题词 心肌缺血/病理学 再灌注损伤/病理学

冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)发病率呈逐年增加趋势,已在我国疾病死亡原因中占第二位。冠心病的病理基础是冠状动脉的完全或部分阻塞造成心肌的缺血缺氧,进而导致心肌损伤甚至坏死。因此,及时有效地恢复对缺血心肌的血流灌注是防治心肌缺血损伤的根本方法。从上个世纪开始,急性心肌梗塞的溶栓治疗、经皮穿刺腔内冠状动脉成形术(PTCA)、冠状动脉搭桥术(CABG)等已经成为恢复心肌再灌注的重要手段并取得了显著的疗效。但随着再灌注技术的开展,临床也发现一些病例在缺血心肌恢复再灌注后病情反而恶化,如出现心功能下降、致死性心律失常、心肌出血性坏死等等。尸检发现一些急诊冠状动脉搭桥的病损血管已经再通,但该血管所供应的心肌还是发生大面积的出血性坏死。在实验动物中也发现结扎狗的冠状动脉后,突然松解结扎恢复血流,动物立即发生室颤而死亡。一些实验也发现心肌缺血一段时间后恢复灌注,缺血心肌的损伤反而加重。这种在心肌缺血的基础上,由于血液的再灌注引起的心肌超微结构、功能、代谢以及电生理等方面发生的再次损伤被称为心肌缺血/再灌注损伤(ischemia/reperfusion injury, IRI)。

随着对 IRI 的认识,人们开始寻找防治心肌缺血/再灌注损伤的方法,如应用抗氧化的药物、钙离子拮抗剂、抗炎药物等等。在这方面中药也开展了一些临床和实验研究,发现一些中药具有抗心肌缺血/再灌注损伤的作用,如三七、西洋参、生脉散、复方丹参注射液等等。但总的疗效并不令人满意。尤其中医中药的研究

思路较为单一。或是仿照研究西药的研究方法,从中药中筛选有效成分,其研究基础大多是建立在以前药理研究的基础上,如因某药的某个成分有抗脂质过氧化作用、钙离子拮抗作用等等,于是就设计实验,研究这些药物或药物有效成分是否有抗 IRI 的作用。这种研究思路仅仅把中药当作天然药物去研究,缺少中医理论的指导。再者就是对 IRI 的西医病理基础认识不足,简单地把治疗冠心病心绞痛或心力衰竭的方剂应用于治疗 IRI 的研究,认为既然可以治疗冠心病也就可以治疗 IRI。这两种思路在目前中药治疗 IRI 的研究中占了较大比例。我们认为,现在不应急于求成去寻找某个有效药物,而是应该踏踏实实地回到研究方法和思路上,先完善方法,理顺思路,为进一步寻找有效药物打好基础。本文正是立足于此,希望在研究思路上有创新,并求同道佐证。

1 中西医理论的结合是 IRI 研究的关键

我们认为,IRI 的研究应该避免两种倾向:一种是抛开 IRI 的现代医学病理基础,只依靠传统的四诊手段,通过对病人的临床表现进行辨证分析并做出治疗。这种思路固然注意了疾病表现的整体性和个体性,但由于 IRI 临床表现的隐蔽性和短暂性,仅仅通过四诊很难全面和深入地把握病机。再者,由于冠心病往往伴有其他疾病,而四诊也同时概括了除 IRI 以外的其他疾病的临床表现,从中很难分清哪些真正属于 IRI 的临床表现和病机,哪些是针对 IRI 的治疗。从而也难以判断针对 IRI 的治疗疗效。另一种倾向是简单的中药与西医相结合。例如,通过药物筛选研究哪些药物有抗氧化的作用,哪些药物有钙离子拮抗的作用,什么药物可以增加心肌收缩力等等,进而提取出有效成分。这种有意无意地抛开中医理论的研究方法,实际上只是简单的天然药物与西医的结合,这种结合最终并不是真正意义上的中西医结合。我们知道利血平、洋地黄、奎尼丁都是从天然植物中提取出来的,而被称为西药。如果中西医结合也是这种研究思路,那么中药早晚也会变成西药。我们认为,只有在中医理论指导下应用的天然药物才能称为中药,无论它的产地是否在中国。东南亚产的香料和树脂是后来才引进到中国来的,其成为

1 中国中医研究院西苑医院心血管科,北京海淀区西苑操场 1 号(100091)

2 吉林省中医院

收稿日期:2005-03-03

中药是因为它是在中医理论——即四气五味、升降浮沉和脏腑归经的理论指导下认识和应用的,而不是其有效成分的化学结构。反之,即使是一味中药,如果我们认识的只是其化学结构,是在西药药理学的指导下应用的,那么它就变成了西药。因此,一种药物被称为西药还是中药,不在于它的产地和是否曾被某种医学应用过,而在于用哪种医学理论去认识和指导它。在中医理论指导下认识和应用的药物就是中药,在西医理论指导下认识和应用的药物就是西药。因此,本文的研究思路是:首先,应该深刻理解 IRI 的西医病理基础,在此基础上,运用中医理论认识和分析其病理,包括分子生物学的病理变化。其次,通过研究其病理机制与中医理论的结合点,在中西医两种医学理论的共同指导下对 IRI 做出新的病理分析。最后,据此分析进行选方用药,并在临床和实验中求得验证。

2 IRI 的现代医学病理机制

2.1 IRI:IRI 是在心肌缺血的基础上因为血流再灌注而造成的进一步损伤。如果缺血时间短,侧支循环好,再灌注损伤就较轻,甚至不发生再灌注损伤;相反随着缺血时间的延长,再灌注损伤发生的程度也越重,几率就越大。表现在以下几个方面。(1)细胞结构变化:心肌细胞在长时间缺血后排钾、排钠能力降低,再灌注的迅速恢复使得超负荷的水、钠、钙大量涌入细胞内,使细胞水肿和钙沉积,从而导致细胞急剧肿胀,肌原纤维断裂,线粒体肿胀等变化。(2)心肌能量代谢障碍:心肌缺血时,心肌组织内的氧很快被耗竭,ATP 的生成大幅度减少,由于 ATP 的减少,肌膜和肌浆网上的钙泵以及细胞膜上的钠泵功能发生故障,这为再灌注后发生心肌水肿和钙超载奠定了基础。(3)氧自由基损伤:心肌缺血缺氧时,抗氧化防御系统的酶耗竭,再灌注时,这些酶进一步耗竭,同时,由于再灌注,氧急剧增加,多种生成氧自由基的途径被激活,从而使氧自由基在心肌组织中大量蓄积,造成再灌注损伤。(4)钙超载:心肌缺血缺氧时,细胞膜结构和膜功能的改变、缺血缺氧引起的细胞内酸中毒等等,都为再灌注时钙离子的内流创造了条件。(5)再灌注心肌细胞凋亡:心肌细胞凋亡需要消耗能量,当心肌缺血损伤达到一定程度时心肌细胞会发生凋亡,但由于持续缺血缺氧多种能量耗竭,凋亡常不能进行,而再灌注又恢复了能量供应,因而这些心肌细胞可以继续凋亡^[1]。(6)无复流现象(no-renew phenomenon):Kloner 在犬的实验中发现,结扎犬的冠状动脉造成局部心肌缺血,在打开结扎动脉使血流开放后,缺血区并没有得到充分的灌注,而成了无功能管道,故称此现象为无复流现象。它实际上是

缺血的延续和叠加,缺血细胞仍旧缺血。无复流现象产生与微小循环障碍有关。表现为由于血小板和白细胞的聚集,阻塞了毛细血管,引起微循环的痉挛和堵塞;心肌细胞和血管内皮细胞的肿胀,阻碍了血液灌流;心肌细胞收缩压迫微血管等等^[1]。(7)解剖变化:再灌注损伤的心肌局部颜色变暗、变白;心肌细胞肿胀、混浊;心肌内出血;局部小血管及毛细血管内皮细胞肿胀,血管腔内白细胞及血小板淤积。

2.2 血流、氧及氧自由基的骤然增加:这是心肌再灌注损伤的一个重要病理变化,其表现在以下几个方面。

(1)研究发现因氧自由基造成的心肌顿抑,大多数或全部损伤发生在再灌注最初的一瞬间。如在实验犬冠状动脉阻塞 15 分钟的情况下,抗氧化剂在缺血前给药和在再灌注前给药,在减轻心肌顿抑方面同样有效,而在再灌注后 1 分钟给药则无效,说明引起心肌顿抑的氧自由基是在再灌注后即刻产生的。(2)在再灌注早期常常形成充血反应。在实验中见到,再灌注时血流骤然增加而高于缺血前水平形成充血反应。血流的迅速流入导致了大量氧分子的涌入。(3)研究表明,当采取低压、低流量和低温的再灌注方式时可有效地减少再灌注损伤的发生:低压低流量可以使氧的供应不致突然增加,从而避免氧自由基的大量产生;低温则使缺血器官代谢率降低,代谢产物聚集减少。此外,1986 年 Murry 等首次报道,阻断实验犬冠脉左旋支 5 分钟,再灌注 5 分钟,反复 4 次,然后再阻断 40 分钟,再灌注 3 小时,与对照组(阻断 40 分钟+再灌注)相比心肌梗死面积明显减少,这种现象称为心肌缺血预适应(ischemic preconditioning, IP)。IP 是指心肌细胞经过一次或多次短暂缺血可明显增强心肌对较长时间持续缺血和再灌注损伤的耐受性。IP 现象普遍存在于各种动物的不同器官^[2]。

3 IRI 中医病因病机

既往中医对冠心病的研究,大多局限在病变血管的粥样斑块、血管内皮损伤、血栓形成等等,而对 IRI 的研究则主要应以缺血心肌为研究对象来分析中医病理机制。

病变血管粥样斑块及血栓的形成造成了血管闭塞、脉络不通,相应的心肌失去了气血的供养。“气为血之帅,血为气之母”,无气则血不行,无血则气无以生。对于缺血心肌,初则气血不足,继则阴阳两衰,终则由于长时间无气血供养,久之阳气被耗尽,无阳则已有之阴亦渐成死阴,于是“阳虚则阴盛”,而“阴盛则寒”。心属火,肾属水,心火在上以制肾水,今心火不足则寒水上犯,水气凌心,心肌细胞可见变性、水肿,线粒体变

性、水肿。因此,从缺血心肌的角度分析,随着缺血时间的延长,其病机由气血不足演变为阴盛阳衰。因为缺血时间越长,再灌注损伤的几率越大、程度越重,所以 IRI 更常发生在阳衰阴盛的基础上。

从病变血管的角度分析,由于血栓的形成,血流被阻断,即正常的气血被阻断,形成了气血郁滞。此处的气血郁滞指的不是已经形成的血栓,而是指被血栓阻滞的气血。由于人体反馈机制的调节,当人体得到了因阻塞而致缺血的信息后,其冲破阻滞以恢复缺血的因素也会相应的增强。中医认为“木以疏泄为性,愈郁则愈疏泄,以其生意不遂,时欲发舒之故也”(黄元御《四圣心源》)。由于血栓的阻塞,继之而来的气血不能畅达,气被阻遏而反激其冲破之性,其突破开通之性蓄势待发。而正当此时,由于溶栓、PTCA、CABG 等再灌注手段的实施,血流被突然开通,久被郁遏而具冲破之势的气血得以骤然倾泻,表现为再灌注时缺血区血流骤然增加,形成充血反应。血流的迅速流入导致了氧分子的大量涌入和氧自由基的瀑布性增加。但情况还远不止如此,由于再灌注之前缺血心肌的病机是阳虚阴盛,而且,缺血时间越长,阳虚阴盛越重;而再灌注之时,缺血心肌的阳气又骤然来复。一方面是阳虚阴盛已极,另一方面是阳气骤然来复,因此,极易形成阴盛格阳、阴阳格拒的病机。尤其是在阳气骤然来复的最初一瞬间,阴阳格拒最为严重,因此,在再灌注早期更易造成再灌注损伤。

4 关于 IRI 的选方用药

第一,是否要选用温阳药。从中医角度讲,阴盛格阳其根本病机是阴盛阳虚,因此,治疗上应以温阳药为主,反佐药为辅。但再灌注时缺血心肌已经恢复供血供氧,那么血和氧的恢复——即现代医学再灌注手段的实施是否已经相当于起到了温阳药的效果,这时是否还需要再用温阳药。由于心肌缺血是再灌注损伤的基础,在再灌注之前给予温阳药,是否可以保护缺血心

肌,从而减少再灌注损伤的发生,这些问题应该在临床和实验中去解决。至少应做以下 3 方面的工作:(1)现代医学的再灌注手段与温阳药合用,效果如何。(2)现代医学的再灌注手段与中药反佐药合用,效果如何。(3)现代医学的再灌注手段与温阳药加反佐药三者合用效果如何?

第二,如何选用反佐药。这取决于对第一个问题的回答。如果需要用温阳药,我们认为,最好选用成方或经验方药,如白通加猪胆汁方,王海藏治阴盛格阳常用白芍为反佐药等等。反之,如果不用温阳药,那么用什么药物和现代医学的再灌注手段相“反佐”以治疗 IRI 是一个关键。理论上,反佐药应选用性味寒凉、同时又具有潜、降、收、敛作用的中药,但应寒而不凝、敛而不滞,例如芍药,既具酸、寒、敛、降之性,又有疏通血脉之功,配桂枝尚能调和营卫,交通阴阳,不失为一个理想用药。

第三,选用复方还是单味药。IRI 的病理机制不是单一的,中药复方在处理复杂病理机制方面更具有优势。例如,适当加用利水药,以减轻细胞水肿;加活血化瘀药,疏通脉络,以减轻微循环阻滞导致的无复流现象;用补气药以利于缺血心肌的恢复等等。因此中药复方比单味药更具优势。我们认为,如果需要用温阳药,《伤寒论》中的真武汤可以作为一个待选的方剂,此方温阳利水,是治疗水气凌心的代表方剂。其中姜、附温通阳气,茯苓利水,白术补气健脾,尤其芍药不但可以活血通络,而且性味酸寒收敛,配伍姜、附尚有反佐之功,柯琴曰:此方“君附子之辛温,以奠阴中之阳;佐芍药之酸寒,以收炎上之用。”该方虽非阴盛格阳之正治,却不妨借用于此。

参考文献

- 1 钱学贤,胡大一,李天德.现代冠心病监护治疗学.第2版.北京:人民军医出版社,2003:53~80.
- 2 殷仁富,陈金明.心脏能量学.上海:第二军医大学出版社,2002:101~151.

《黄帝内经》纪录片征订启事

《黄帝内经》是一部全面记录中华民族生息繁衍、医学发展的经典巨著。《黄帝内经》纪录片以故事化的方式,全面系统地介绍了《黄帝内经》的全部内容。医史篇 8 张碟 160 元;医理篇 11 张碟 198 元;养生篇 11 张碟 198 元。内容丰富、生动、形象,它记录了中国历史上与养生有关的孔子、孙思邈、陶弘景等名家名医;记录了针灸、推拿、艾灸等诊疗技术;记录了各地的风土民情和水、酒、茶、饮食、起居与人体健康的历史故事。电话:(010)64013164,13911381299,联系人:浦战兵,地址:北京东直门内南小街 16 号中医杂志医海林音像书店,邮编:100700

颈肩腰腿病中医药新疗法培训班招生

本校为风湿病专科培训基地,办学 10 年来,培养了大批专科人员,校长陶纪志治疗风湿病积累了 20 余年的经验。本校主要传授中药内服外用治疗风湿病的新疗法及类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、无菌性骨坏死、肩周炎、坐骨神经痛、腰椎间盘突出症、颈椎、腰椎、膝关节等部位的骨质增生、产妇受寒引起的腰腿病等治疗方法。本校常年招生,每月 1 日、15 日准时开课,学期 7 天,详细资料及入学通知汇 10 元索取。电话:(0319)4338888,地址:河北省巨鹿县朝阳路中医风湿病专科培训学校,联系人:李老师,邮编:055250。