

论 坛

从心肌缺血预适应谈冠心病的中医治疗

史大卓* 王伟* 马晓昌* 周亚伟*

主题词 冠状动脉疾病/中医药疗法 心肌缺血/中医药疗法 @ 心肌缺血预适应

心肌缺血预适应(ischemia precondition)是指心肌短暂缺血后,对后继的心肌缺血具有明显的保护作用。1986年,Murry等发现,心肌缺血后再次心肌缺血时,ATP耗竭减慢。结扎犬冠状动脉5分钟,再灌注5分钟,如此反复4次,作预缺血处理,随后闭塞40分钟,和直接闭塞犬冠状动脉40分钟相对照,结果预缺血处理组心肌缺血范围、心肌梗死面积明显减小($P < 0.001$),但两组心肌透壁侧支血流无差别,显示心肌缺血预处理对后继的缺血有明显的保护作用^[1]。在作人冠状动脉造影时,由于短暂阻断冠状动脉,亦看到预缺血的保护作用,在第二次冠脉阻断时显现出来^[2,3]。这一现象的发现,引起了冠心病防治领域心肌缺血预适应研究的热潮,对传统的心肌缺血损伤累加及心肌缺血治疗药物作用机理的认识,发生了重大的改变,甚至有人认为,以往使用的心肌缺血保护药如 β -受体阻滞剂、钙拮抗剂、硝酸酯类药物等的所谓“药效”可能是药物刺激心肌产生的预适应,而并非真正的药理作用。目前真正有效的心肌保护方式只有两种,早期再灌注和缺血预适应。

冠心病属于中医“胸痹”、“心痛”、“厥心痛”等病的范畴,其病因病机有虚实两个方面:本虚为气虚、阳虚、阴虚、血虚;标实有瘀血、痰浊、气滞、寒凝。且在疾病发展过程中,又有阴损及阳、阳损及阴、痰瘀互结、气滞血瘀等,虚实兼见,相互夹杂。结合冠心病多发生于中老年人,发病率随着年龄增高而增加,临床多有不同程度的脏气虚衰的症候,如气短、乏力、劳累后胸痛加重等,目前对其病因病机的认识,多以本虚为重点,认为瘀血阻脉是建立在内脏亏损的基础上,治疗强调以补为通、补中寓通、通补兼施,着眼于整体功能的调节,达到气盈血行,血脉通利,胸痛自解的目的。综合冠心病中医

补中寓通的治法,有益气活血、温阳活血、益气养阴活血、养血活血等,其中益气活血是近年来最为常用的治法。这里的益气,不仅是益心气、宗气,还包括补肾气、元气。补肾气使肾气上腾,以助心气,鼓血脉。大量临床研究证明,益气活血治法较单纯活血通脉治疗冠心病疗效持久、稳定,这是中医“证实质”的研究对冠心病病理变化的认识所不能解释的。冠心病的病理改变主要为冠状动脉粥样硬化、斑块形成,血小板粘附、聚集、血栓形成,中医认为以上病理改变属于血脉瘀阻的范畴,与此相对应的治法当是活血通脉。而单纯活血通脉,不考虑气血的关系,勿视补虚以治其本,临床冠心病病人往往难以获得满意的效果。心肌梗塞后再灌注,心肌损伤加重,亦说明单纯的血流灌注并不能起到真正的心肌细胞保护作用。

心肌缺血预适应的机理目前还不十分清楚,目前一般认为和心肌预缺血时腺苷释放,心肌腺苷浓度增加,蛋白激酶C(PKC)激活,某些细胞因子、生长因子如热休克蛋白、一氧化氮、血管内皮生长因子(VEGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)调控表达改变及预缺血时内源性抗氧化物质生成增多等有关。通过心肌膜及胞内的信息传递,这些因素作用于缺血时机体的自我保护过程,起到了改善心肌能量代谢,减少ATP消耗,抗后继缺血损伤的效应。心肌缺血的程度虽和血流的灌注直接相关,但心肌细胞本身对能量消耗和对缺氧缺血的耐受能力却起着关键性的作用。心肌缺血预适应基本可认为是由调节心肌细胞的耗能和耐缺氧缺血能力而发挥作用的。

人参、黄芪、党参等补益气药,是中医冠心病常用的补气药物,临床多结合活血、宣痹、祛痰等法使用,亦有单用本药治疗冠心病获得较好疗效的临床研究报道^[4]。究其机理,中医认为参芪等可补心气、宗气、元气,气主血脉,气旺血行,则胸痹可祛。现代药理研究证明,其治疗冠心病的作用,一方面在于补气药(如党参、黄芪)可抑制血小板粘附、聚集、血栓形成,扩张血管;另一方面则在于它们可以改善心肌的能量代谢,增强心肌细胞耐缺血缺氧的能力。如人参可恢复严重缺

* 中国中医研究院西苑医院心血管病研究室,北京市海淀区西苑(100091)

收稿日期:1996-05-15

氧情况下心肌 cAMP/cGMP 比值,增强缺血心肌中过氧化物歧化酶活性,减少心肌缺血时过氧化脂质的产生,促进糖原合成,抑制心肌细胞 Na^+ 、 K^+ -ATP 活性^[5];党参可改善心肌细胞的能量合成^[4];黄芪对缺糖、缺氧所致的大鼠心肌细胞损伤畸形改变、线粒体肿胀、糖原合成减少等具有明显的保护作用^[6]。这些药理作用对心肌缺血预适应的保护后继心肌缺血损伤效应是有益的。我们用体外心肌细胞培养方法,观察传统中医活血化瘀名方血府逐瘀汤的颗粒剂喂饲家兔,其血清对心肌细胞缺糖、缺氧损伤的影响,证明喂饲该药的家兔血清可抑制缺糖、缺氧心肌细胞 GOT、LDH、CK 的释放,促进心肌细胞 RNA、蛋白质的合成,对心肌细胞缺糖、缺氧损伤有明显的保护作用。可见,活血化瘀方药治疗冠心病的作用机理也不仅限于传统意义上的活血通脉,其保护心肌细胞损伤、调节心肌细胞本身对缺血缺氧环境的适应能力亦是其治疗作用的重要方面。益气活血治法组方的参芎冲剂(人参、川芎)的实验研究证明,缺血犬模型给药后,参芎冲剂在不增加冠状动脉总流量的情况下,可不同程度地升高缺血心肌组织的氧分压,其中对缺血时心肌深层氧分压作用尤为明显;离体心肌细胞培养显示,该药对心肌细胞缺糖缺氧损伤有显著的保护作用^[7]。研究证明,益气养阴方药如生脉散等,其治疗冠心病的药效机理,亦和调整心肌能量代谢、降低心肌能量代谢及提高细胞本耐缺血缺氧能力的作用有关^[8]。

补肾是冠心病中医治疗的主要补法之一,肾为先天之本,内含元阴、元阳。心气根于肾气,心阳赖于肾阳的温煦,心阴需肾阴的升腾滋养。据临床所见,冠心病患者以肾气虚、肾阳虚为多见。治疗冠心病补肾气、元气,多用人参;补肾阳,多用仙灵脾、巴戟天、川断、寄生等。名老中医岳美中善用用人参、三七治疗冠心病,以取补元气、益心气、活血通脉之效。对于气虚血瘀兼有肾阳虚见证如畏寒怕冷、腰膝酸软等的冠心病病人,甚至服用益气活血方药效果不佳者,尤其是女性患者,在益气活血的基础上,加仙灵脾、巴戟天、川断等,以温补肾元,多可明显提高疗效。有人用补肾药物熟地、制首乌、枸杞子、肉桂、补骨脂、制附子、黄芪、党参、炙甘草等组方,治疗肾虚型冠心病心绞痛病人 30 例,并根据兼证随证加减,疗程 1~2 个月,心绞痛的有效率为 96%,其中显效率达 56%^[8]。关于补肾药治疗冠心病的作用机理,以往多从抑制血小板粘聚,降低心率,降低心室内压力,扩张血管等方面进行研究,且证明有一定的作用,但补肾药这方面作用远不能和活血化瘀药相比。因此,其疗效当涉及更深的层次,如心肌细胞缺氧时的自

我保护、内分泌的调节、细胞内信使传递等。

心肌缺血预适应是最近引起人们重视的一种现象,由于缺血预适应现象的启示,人们开始从缺血预适应的自我保护机制,研究以往抗心肌缺血药治疗冠心病心肌缺血的作用机制。现已证明 β -受体阻滞剂及钙拮抗剂可提高缺血心脏的缺血预适应反应能力;同时将药物开发引向改善细胞内信息系统功能的更深的层次,如寻找激活蛋白酶 C 的蛋白质,激活腺苷受体的物质等。若能获得进展,无疑对冠心病的防治会产生新的突破。缺血预适应的现象,似乎可理解为,心肌缺血损伤的程度决定于心肌本身的能量消耗和其耐缺氧缺血的能力,冠状动脉的局部病变是通过减弱或破坏这种能力而加重或加速冠心病心肌缺血损伤这一病理过程的。这在一定程度上和中医有关冠心病正虚邪实的病机理论是相吻合的。中医治疗冠心病的优势在于人体的整体调节,注重气血的关系,改善机体对内外环境变化、有害刺激的适应态,以调理阴阳气血,使之建立新的平衡为治疗目的。显然,这和目前着眼于心肌缺血预适应效应的研究有类同点。中医对冠心病的多种治法,研究证明皆有增加心肌细胞能量代谢,提高耐缺血、缺氧能力,减少细胞 ATP 消耗等作用。中医治疗冠心病的诸多方药,对心肌缺血预适应的作用如何?是否能改善病变心脏缺血预适应的自身保护,目前尚无研究报道。但从心肌缺血预适应研究中医诸多冠心病治法方药的作用机理,探讨不同治法、不同方药的协同关系,如益气与活血,补肾与活血等,进而筛选方药,优化处方,对冠心病中医治疗的疗效提高会起到重要的作用。

参考文献

- 1 Murry CE, et al. Procondition with ischemia, a delay of lethal injury in ischemic. Myocardium 1986;74:1136.
- 2 Wechsler AS, et al. Future Cardioprotective considerations. J Cardiac Surgery 1993;8:49.
- 3 Lawson CS. Does ischemic Proconditioning occur in the human heart? Cardiovasc Res 1994;28:1461.
- 4 廖家桢,等. 中药药理与临床. 中国科技出版社, 1992:71.
- 5 阴健,等. 中药现代研究与临床应用. 学苑出版社, 1993:7,596.
- 6 欧明,等. 冠心病证治与现代研究. 青岛出版社, 1994:399.
- 7 Robert A. Procondition stimuli and inadvertent preconditioning. JACC 1995;27:743.
- 8 史大卓,等. 中医内科辨病治疗学. 中国科技文献出版社, 1995:100.