

从补益心气与改善心肌能量代谢的关系探讨慢性心力衰竭中西医结合研究的思路

农一兵 苏敬泽 温志浩 指导:林 谦

(北京中医药大学东方医院心内科,北京市丰台区芳星园1区6号,100078)

[摘要] 心肌能量代谢障碍是心力衰竭重要的病理环节,对能量代谢障碍的干预有可能成为早期防治的新途径,但目前尚缺乏公认有效的针对心肌能量代谢的特异性药物。益气中药可以改善心肌细胞能量代谢,在心力衰竭防治上有一定优势。

[关键词] 慢性心衰;心肌;能量代谢;益气

现代研究表明,心力衰竭(以下简称心衰)实质上是由于能量不足造成基因表达异常而引起的一种超负荷性心肌病^[1]。能量代谢障碍贯穿于心肌从代偿性肥大到衰竭的全过程,是心衰发生、发展和恶化的重要因素之一^[2]。研究改善能量代谢的措施,对于防治心衰的发生发展具有重要意义。既往研究已经提示了益气中药黄芪、党参等在改善心肌能量代谢上具有一定的优势^[1],我们在此基础上探讨中西医结合治疗慢性心衰的思路。

1 能量代谢障碍在心衰发生发展中具有重要的作用

能量代谢是心衰重要的病理生理环节。心脏负荷的持续增加使能量供需失衡,刺激心肌基因表达改变,蛋白合成增加而发生心肌肥厚,但其蛋白合成以胚胎型表达增多为主,使细胞结构发生了变化,长期的超负荷将使能量耗竭、心肌失代偿而发生衰竭^[1]。能量代谢障碍具体表现为心肌能量物质三磷酸腺苷(ATP)和磷酸肌酸(PCr)的改变。ATP是心肌的直接供能物质,而PCr是心肌主要的能量储备物质。心肌肥厚早中期ATP含量尚在正常范围内或仅轻度下降,但PCr已经开始减少,PCr/ATP比值下降,而且PCr/ATP比值与心肌肥厚的程度呈显著负相关;发生心衰时ATP和PCr均明显减少,PCr/ATP比值下降更加明显^[2]。能量代谢障碍贯穿在心肌肥厚发生、发展的全过程中,是导致心肌肥厚发展为心衰的重要因素。研究表明心衰发展过程中,心肌能量物质产生、转运和存储的各个环节均可发生异常。

心肌肥厚时线粒体基质内糖酵解增加,有氧氧化下降,线粒体呼吸链氧化磷酸化的相关酶活性下降,合成ATP减少^[2,3]。ATP必须在腺苷转位酶(ANT)的作用下从线粒体转到胞浆,肥厚早期该酶的活性尚无明

显变化,而心力衰竭时其mRNA表达持续下降^[4]。生理情况下ATP可被线粒体肌酸激酶(mi-CK)从线粒体内膜转移并形成PCr,PCr在需能部位再经胞质CK同工酶(CK-MM、CK-MB、CK-BB)催化转为ATP以供利用。在肥厚和衰竭心肌中该机制发生障碍,mi-CK水平下降,CK同工酶中活性较高的CK-MM含量也下降,而胚胎型的CK-MB、CK-BB比例增加,这就导致PCr和ATP之间的能量传输发生障碍^[5]。

2 现代医学尚缺乏公认的针对心肌能量代谢的特异性药物

现代研究已经表明,能量代谢在心衰发生发展中的重要性,对能量代谢障碍的干预有可能成为早期防治的新途径,但目前仍缺乏公认有效的针对心肌能量代谢的特异性药物。

2.1 影响心肌重塑的药物

此类药物包括血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和 β 受体阻滞剂。研究表明,这两类药物可以在一定程度上改善心肌能量代谢,部分阻止ATP、PCr的减少,提高mi-CK、CK-MM的活性,提高CK-M亚单位的mRNA和蛋白水平,其具体机制尚有待研究。研究者推测改善心肌能量代谢可能是这两类药物改善心衰远期预后的重要因素。但这些药物并非是针对心肌能量代谢的特异性药物,而且如前所述,尽管这些药物的使用改善了心肌肥厚和心衰的防治水平,但心肌肥厚能量代谢障碍的程度仍然十分严重,心肌肥厚向心衰的进展未能阻止,其预后仍有待于进一步提高。

2.2 外源性能量物质的直接补充

此类物质包括ATP、PCr和1,6-二磷酸果糖等。这些物质可以直接或者经由中间代谢给细胞提供能量,同时可以调节能量代谢,保护线粒体,促进心肌收缩力。但这些药物的作用尚未得到公认。

2.3 调节能量代谢过程的药物

此类药物包括卡尼汀、曲美他嗪、辅酶Q₁₀、L-肉毒碱、分裂酶原激活的蛋白激酶系统特异阻断剂

PD098059等,有的可以促进糖代谢并抑制脂肪酸 β 氧化,有的同时促进糖和脂肪代谢,有的通过阻断细胞内信号传导通路来干预能量代谢。但这些药物目前大多处于研究阶段,尚未大量应用于临床^[2,6,7]。

3 补益心气在改善心肌能量代谢上的优势

中医理论认为,“气”是构成人体和维持生命活动的最基本物质,人体各种生理活动均有赖于“气”的推动,“气”的不足可以导致各种正常生理机能的下降。《素问·通评虚实论》指出:“精气夺则虚”,《灵枢·天年》则明确指出随着年龄增大,肝、心、脾、肺、肾气虚衰,五脏所主各种机能衰退,最后“五脏皆虚,神气皆去,形骸独居而终矣”。中医的“气”与现代生物学的“能量”都是机体各种生命活动的推动力,在理论上具有共通性。

基于此,有学者从生物能动力学的角度观察中医“气”的物质性,认为“气”是人体活动的能量^[8];从分子生物学和生物化学进行的相关研究也发现,气虚与机体细胞的能荷值(ATP的生成与利用状态)有一定关系^[9]。“气”与能量具有密切的相关性,气虚可能与能量不足、能量代谢障碍相关。有研究者则进一步推测能量代谢障碍可能是气虚证的实质之一,而心肌能量代谢障碍则可能是心气虚的实质之一^[10]。临床研究发现,心气虚证与心功能不全密切相关,心气虚证是心衰的基本证候,而心肌能量代谢障碍又是心衰重要的病理基础,因此,心肌能量代谢与心气的关系得到重视。我们在前期工作中,从心气虚证患者的外周血浆核酸水平、红细胞糖酵解活力、淋巴细胞琥珀酸脱氢酶活性等进行研究,间接证实心肌能量代谢障碍与心气虚证有一定的关系^[10,11],心肌能量代谢障碍可能是心气虚证实质之一。

基于以上认识,补气药防治心衰的研究得到了重视。临床研究发现,益气方药可以明显改善心功能指标,并且与心气虚证的证候改善平行^[10]。药理研究表明,补气药黄芪、党参等是治疗心衰的有效药物,能增强心肌收缩力,并具有一定的抑制心肌肥厚作用,能够抑制压力负荷动物模型的左心室肥厚,减轻心室增重的程度。黄芪对心衰、缺血缺氧、再灌注损伤和病毒损伤的心肌具有保护心肌线粒体结构、提高生物氧化相关的多种酶的活性、减少乳酸脱氢酶外漏等作用,从而改善心肌能量代谢。党参则可以提高心肌中的糖原含量,提高心肌琥珀酸脱氢酶、超氧化酶的活性。中药的潜在优势在于临床有效,对能量代谢障碍具有改善作用,从能量代谢的多个层次、多靶点进行干预。进一步研究补气中药对心衰能量代谢的干预作用及其机制,具有一定的开发前景和科学研究价值。

4 以能量代谢为切入点进行中西医结合研究将成为新的思路

现代医学研究进展使人们对能量代谢在心肌肥厚和心衰中的重要性及心肌能量代谢障碍机制的认识日渐深入,但目前在心肌能量治疗上仍未有重大的进展,如何进一步提高心衰的防治水平成为重要的研究课题。而补益心气中药在改善心肌能量代谢、防治心衰上具有一定的优势。在心衰防治这个问题面前,中医和西医在能量代谢—心衰—心气虚证的联系上发现了研究的线索,以心肌能量代谢为切入点开展中西医结合研究,有可能找到改善心肌能量代谢障碍、改善心衰预后的新方法,从而进一步揭示心气虚证的科学实质。

参考文献

[1]张子彬,Cheng TO,张玉传.充血性心力衰竭学.北京:科学技术文献出版社,2000;3~24,156~172,551~570.
[2]殷仁富,陈金明.心脏能量学:代谢与治疗.上海:第二军医大学出版社,2002;5~24,79~82,151~181,261~291.
[3]Das AM. Regulation of the mitochondrial ATP-synthase in health and disease. Mol Genet Metab, 2003, 79(2): 71~82.
[4]Portman MA. The adenine nucleotide translocator: regulation and function during myocardial development and hypertrophy. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2002, 29(4): 334~338.
[5]Ye Y, Wang C, Zhang J, et al. Myocardial creatine kinase kinetics and isoform expression in hearts with severe LV hypertrophy. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2001, 281(1): H376~386.
[6]朱光旭,谢燕,王小华. L-carnitine 对缺氧/复氧新生大鼠心肌细胞能量生成及 CPT- II mRNA 表达的影响. 第三军医大学学报, 2004, 26(3): 201~204.
[7]陈光辉,祝善俊,祝之明. MAPKs 阻断剂对乳鼠心肌细胞能量代谢的影响. 第四军医大学学报, 2003, 24(3): 229~231.
[8]宋知行. 从生物能力学看“气”的本质. 湖北中医杂志, 1980, 2(5): 44~45.
[9]陈文为,祁颂平,张家俊,等. 从生化药理学和生物膜学探讨中医“气”的实质. 北京中医药大学学报, 1993, 16(2): 69.
[10]周金黄,王建华主编. 中药药理与临床研究进展(第4册). 北京:军事医学科学出版社,1996;111~124.
[11]王硕仁,徐西,林谦,等. 党参益气强心、活血化瘀作用的研究. 中药药理与临床, 1994, 10(1): 32~37.

(收稿日期:2007-04-12;修回日期:2007-06-07)

·本刊启事·

本刊已加入《万方数据数字化期刊群(www.periodicals.net.cn)》、《中国期刊全文数据库(www.cnki.net)》、《中文科技期刊数据库(www.cqvip.com)》、《中国科学引文数据库(www.sciencechina.ac.cn)》、《中国核心期刊(遴选)数据库》。凡被本刊录用的稿件即认定为作者已同意将该论文的复制权、发行权、信息网络传播权、翻译权、汇编权等权利在全世界范围内转让给本刊。稿件一经录用,将一次性支付作者著作权使用报酬(即包括印刷版、光盘版和网络版各种使用方式的报酬)。作者如有特殊要求请在投稿时说明。