

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2014.10.007

急性心肌梗死血运重建后心肌组织无复流和靶向治疗的思考

史大卓*, 高铸焯, 段文慧

(中国中医科学院西苑医院, 北京市海淀区西苑操场 1 号, 100091)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81030063, 81303150); “重大新药创制”科技重大专项资助项目(2009ZX09502-031)

摘要 急性心肌梗死(AMI)相关血管血运重建治疗可显著降低患者并发症发生率和病死率,提高生活质量,但AMI相关冠状动脉血运重建后一年内心血管病事件发生率仍较高,现代医学对血运重建后的系统炎症反应、心肌组织无复流、再灌注损伤、血管内皮功能障碍等病理环节尚缺乏真正理想的对策。中药及其复方药效成分极其复杂,作用环节的靶向性虽不如化学药物明确,但多作用环节的综合效应有不可替代的优势。因此,在现代医学基础上,结合传统医学,系统研究中药、复方不同有效成分及其相互组合干预AMI血运重建后多个病理环节的机理,有望为改善AMI的二级预防效果提供新的安全有效的干预模式。

关键词 急性心肌梗死; 血运重建; 靶向治疗

随着对动脉粥样硬化(AS)不稳定斑块破裂、血栓形成等病理生理机制认识的深入,梗死相关动脉(IRA)血运重建治疗开辟了急性心肌梗死(AMI)治疗的新纪元,强调早期靶血管重建,倡导时间就是心肌,时间就是心功能。目前AMI后的二级预防,如防治AS、调节血压和血糖、抗血小板和抗血栓治疗及改善生活方式等,显著提高了AMI急性期治疗的临床疗效,也改善了患者远期预后,但心肌梗死仍是心血管病死亡的主要原因,AMI血运重建后一年内心血管病事件的发生率仍可达到18%左右^[1-3]。究其原因,可概括为如下几个方面:①血运重建治疗并未能完全改变和逆转AMI后的心肌损伤和心室重构过程;②综合的化学药物干预,难以使AMI后系统炎症反应真正有利于损伤心肌的修复和功能恢复;③血运重建后毛细血管功能障碍、心肌组织灌注缓慢(slow-flow)或缺失(no-flow)仍达25%左右。理想的AMI治疗模式,应不仅局限于减少并发症、降低住院病死率,还能改变AMI基本病理过程,维护患者心脏功能,提高患者生存质量和改善患者远期预后,这应是中、西医两种医学防治AMI的最终目的。

IRA再通后,约有25%左右的患者发生心肌

组织无复流(no-flow)和缓慢复流(slow-flow)现象^[4]。临床研究表明,此部分患者并未从经皮冠状动脉介入(PCI)术中受益,且心肌组织无复流现象是包括心力衰竭、恶性心律失常、心源性死亡在内的主要心血管事件发生的主要原因,严重影响了患者预后^[5]。

梗死心肌组织获得血流再灌注后,如何恢复缺血心肌的正常生理功能是临床面临的主要问题。目前应用于临床的多种减少急诊PCI中血管远端栓塞,改善无复流和慢血流发生的辅助装置,也缺少改善长期预后的证据。药物涂层支架置入后带来梗死相关动脉内皮功能紊乱、晚期获得性支架贴壁不良发生率增高、冠状动脉瘤形成、形成晚期支架血栓的风险及存在抗血小板药物耐药等方面的问题^[6-8]。

目前AMI的基因治疗和骨髓干细胞移植受到了学术界的关注。心肌组织毛细血管再生相关因子,如血管内皮衍化生长因子、成纤维细胞生长因子等干预AMI的实验研究显示,这些基因治疗有一定效果,但需要进一步验证^[9]。AMI骨髓干细胞移植常采用经皮冠状动脉介入注射方法进行。REPAIR-AMI研究是截至目前最大规模的随机双盲对照临床研究,对介入治疗成功的AMI患者,采用经皮冠状动脉内注射骨髓来源的干细胞,1年

* 通讯作者: heartmail@263.net, 13911972856

随访结果显示,患者病死率、再次血运重建率、住院率及再次梗死率均明显低于安慰剂对照组^[8]。近年来国际上开展了多项细胞再生修复受损心肌的临床研究,部分研究证实了细胞移植治疗 AMI 的安全性和有效性,但其置入后能否和原有心肌细胞融合一体,产生正常持久的收缩和舒张效应,仍需大规模随机对照临床研究证实^[9]。

现代医学在 AMI 的二级预防中提倡多种危险因素综合控制,希望通过针对某一或某几个病理环节加以纠正或逆转,达到恢复心肌组织功能的目的。AMI 梗死相关动脉及时再通后,除可发生再灌注损伤和心肌组织无复流、缓慢复流、心室重构、急性血栓形成及再狭窄外,也可诱发一系列神经内分泌改变,包括肾素—血管紧张素—醛固酮系统激活、细胞因子和炎症介质释放及血小板活化等,这些皆可影响存活心肌的功能和 AMI 患者预后。如何针对相互关联的众多病理环节进行综合干预,以获得理想的效果,仍是现代医学面对的一个挑战。

中医药干预 AMI 的研究也是目前关注的焦点,因中药及其复方成分十分复杂,单一中药或单一中药的某个有效成分群,其作用环节和机制也远比西医化学合成药物复杂的多。如三七皂苷可改善缺血心肌再灌注损伤、调节脂质代谢、抗血小板聚集和抗血栓形成^[10-11]。采用结扎冠状动脉制备大鼠 AMI 模型,研究蒺藜总皂苷干预冠状动脉大鼠 AMI 的实验研究显示,蒺藜总皂苷具有抑制心血管系统炎症反应、保护缺血再灌注心肌功能的作用^[12]。相关研究发现,银杏叶提取物除抗血小板活化因子活性外,还有调节免疫炎症反应、调节脂质代谢、抗脂质氧化等药理作用^[13]。在一种中药中有如此多的作用环节,这是化学合成药物不具有的优势。这种中药不同成分所表现出的多环节、多靶点的综合作用,有利于发挥机体整体动态平衡的作用。

中药复方的多方面药理作用也不断得到动物试验及临床研究的验证。利用中国小型猪 AMI 模型,进行复方芪丹液(黄芪、党参、黄精、赤芍、郁金、丹参组成)改善 AMI 后心室重构的研究显示,此方可改善中国小型猪 AMI 后心室重构,机理涉及降低心肌组织内皮素和血管紧张素 II 含量、调节胶原组织代谢等方面^[14]。利用大鼠 AMI 长期存活模型,通过免疫组化、半定量 RT-PCR、高效液相等方法研究中药治疗 AMI 的作用机理,发现益气养阴活血方和西洋参茎叶皂苷除具有抗心肌缺血、抗心律失常、抗氧化及调节脂质代谢等多种药理作

用外,还具有改善缺血心肌能量代谢、促血管新生、改善缺血心肌微循环、增高 AMI 后心肌能量代谢酶活性、保护线粒体结构相对完整性、调节心室重构相关基因蛋白表达等作用^[15]。芎芩胶囊结合西医常规治疗对血运重建治疗成功 AMI 患者的随机双盲、安慰剂对照研究证明,芎芩胶囊可改善 AMI 患者心肌组织水平的灌注、保护心功能、减少急性心血管病事件的发生^[16]。一项涉及 13 个中心、804 例患者的国际注册临床研究,观察西洋参茎叶总皂苷和复方川芎胶囊结合西医常规治疗干预介入后冠心病患者的二级预防作用,证明可进一步降低心血管病终点事件的发生,且不增加出血风险^[17]。

综上所述,大量实验和临床研究皆证实,中医药防治 AMI 具有多环节的综合效应,但中药复杂成分如何相互联系、相互作用才能发挥有利于 AMI 损伤心肌恢复的综合效应,仍需利用现代科学技术深入探索。近年来虽然不断有多中心、较大样本、随机对照的临床研究结果证明,中药可进一步改善 AMI 的预后,但制定相关的中医临床指南,尚需要更多和更高级别的循证医学证据支撑。在前期研究基础上,针对性地选择中医有效方药,系统研究其不同有效成分、部位在干预 AMI 血运重建后心肌毛细血管新生、炎症反应修复、免疫应答、心肌细胞分化等方面的作用机理,有望为 AMI 的综合防治提供新的干预靶向和模式。

参考文献

- [1] Wright RS, Anderson JL, Adams CD, et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction(updating the 2007 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons [J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 57(19): 1920-1959.
- [2] 段文慧,史大卓. 从心肌组织无复流现象谈中医治疗急性心肌梗死的可能优势 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(4): 383-384.
- [3] Tanaka A1, Kawarabayashi T, Nishibori Y, et al. No-reflow phenomenon and lesion morphology in patients with acute myocardial infarction [J]. Circulation, 2002, 105(18): 2148-2152.
- [4] Suenari K, Shiode N, Shiota K, et al. Predictors and long-

- term prognostic implications of angiographic slow/no-flow during percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction [J]. Intern Med, 2008, 47(10): 899-906.
- [5] Suzuki S, Ishii H, Matsudaira K, et al. Long-term outcome of drug-eluting vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. Subgroup analysis of the nagoya acute myocardial infarction study(NAMIS) [J]. Circ J, 2013, 77(8): 2024-2031.
- [6] Belkacemi A, Agostoni P, Nathoe HM, et al. First results of the DEB-AMI(drug eluting balloon in acute ST-segment elevation myocardial infarction) trial: a multicenter randomized comparison of drug-eluting balloon plus bare-metal stent versus bare-metal stent versus drug-eluting stent in primary percutaneous coronary intervention with 6-month angiographic, intravascular, functional, and clinical outcomes [J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(25): 2327-2337.
- [7] Hara M, Sakata Y, Sato H. Genetic factors in myocardial infarction [J]. Rinsho Byori, 2013, 61(2): 176-183.
- [8] Schächinger V1, Erbs S, Elsässer A, et al. REPAIR-AMI Investigators. Improved clinical outcome after intracoronary administration of bone-marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction: final 1-year results of the REPAIR-AMI trial [J]. Eur Heart J, 2006, 27(23): 2775-2783.
- [9] Fisher SA, Dorée C, Brunskill SJ, et al. Bone marrow stem cell treatment for ischemic heart disease in patients with no option of revascularization: a systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2013, 8(6): e64669.
- [10] Zhang J, Han X, Li X, et al. Core-shell hybrid liposomal vesicles loaded with panax notoginsenoside: preparation, characterization and protective effects on global cerebral ischemia/reperfusion injury and acute myocardial ischemia in rats [J]. Int J Nanomedicine, 2012, 7: 4299-4310.
- [11] 殷惠军, 王显刚, 史大卓. 蒺藜总皂苷对心肌缺血再灌注损伤炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 释放的影响 [J]. 解放军医学杂志, 2006, 9(10): 986-987.
- [12] Zhang S, Li H, Yang SJ. Tribulosin protects rat hearts from ischemia/reperfusion injury [J]. Acta Pharmacol Sin, 2010, 31(6): 671-678.
- [13] 李静玲, 林小凤, 冯鹏, 等. 银杏叶提取物保护心肌缺血再灌注损伤的研究进展 [J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(25): 180-181.
- [14] 史大卓, 马鲁波, 刘剑刚, 等. 复方芪丹液对中国小型猪急性心肌梗死后早期心室重构的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(1): 43-46.
- [15] Shi DZ, Liu JG, Dong GJ. Therapeutic mechanism of Yuxingeng Liquid (愈心梗液) on early ventricular remodeling with acute myocardial infarction in rats [J]. Chin J Integr Med, 2003, 9(3): 215-218.
- [16] Shang QH, Xu H, Lu XY, et al. A multi-center randomized double-blind placebo-controlled trial of Xiongshao Capsule in preventing restenosis after percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis of senile patients [J]. Chin J Integr Med, 2011, 17(9): 669-674.
- [17] Wang SL, Wang CL, Wang PL, et al. Combination of Chinese herbal medicines and conventional treatment versus conventional treatment alone in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention (5C trial): an open-label randomized controlled, multicenter study [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013: 741518. doi: 10. 1155/2013/741518. Epub 2013-07-02

Reflections on Targeted Therapy for Myocardial No-Reflow After Revascularization of Acute Myocardial Infarction

SHI Dazhuo, GAO Zhuye, DUAN Wenhui

(Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091)

ABSTRACT The revascularization of acute myocardial infarction (AMI) can obviously reduce the complications and mortality and improve quality of life. But the incidence of cardiovascular disease is still around 18% within one year after revascularization of AMI. The countermeasures to prevent systemic inflammation, myocardial no-reflow, reperfusion injury and vascular endothelial dysfunction after revascularization of AMI are still lacking. The effective components of TCM medicinal and compound recipes are extremely complex, but their combined efficacy is still irreplaceable. Therefore, TCM medicinal and compound recipes are expected to improve the secondary prevention of AMI and provide a new, safe and effective intervention model.

Keywords acute myocardial infarction; revascularization; targeted therapy

(收稿日期: 2013-11-06; 修回日期: 2014-01-28)

[编辑: 黄健]