

综 述

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2014.11.022

中药防治心肌缺血再灌注损伤炎症反应作用机制研究概况

唐丹丽¹, 刘寨华², 隋宇¹, 张华敏^{3*}

(1. 中国中医科学院医学实验中心, 北京市东城区东直门内南小街 16 号, 100700; 2. 中国中医科学院中医基础理论研究所; 3. 中国中医科学院中药信息研究所)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81373792, 81202630); 北京市自然科学基金资助项目 (7122121); 中国中医科学院基本科研业务费自主选题项目 (ZZ2011007)

摘要 炎症反应对于心肌缺血再灌注损伤 (MI/RI) 过程的影响逐渐引起人们的重视, 如何减轻炎症在 MI/RI 发生时对心肌的不良影响, 已逐渐成为临床及基础研究的热点。目前研究发现, 中药有效成分或中药复方通过减轻炎症细胞浸润、调控炎症相关细胞因子、减少黏附分子表达、抑制核转录因子活性等作用机制, 在改善炎症损伤、拮抗炎症进展, 从而减轻甚至消除 MI/RI 方面收效良好, 显示出一定优势。故揭示中药防治 MI/RI 的科学内涵、阐明其药效物质基础成为今后研究中亟需解决的问题和努力的方向。

关键词 心肌缺血; 再灌注损伤; 炎症反应; 中药; 综述

冠状动脉持续闭塞后, 通过溶栓疗法、经皮冠状动脉介入技术等可使急性阻塞的冠状动脉及时再通, 缺血的心肌重新获得血液供应。但是再灌注之后可能使原有的心肌缺血性损伤进一步加重, 即发生心肌缺血再灌注损伤 (myocardial ischemic/reperfusion injury, MI/RI)。MI/RI 是一种多因素参与的复杂病理生理过程, 涉及自由基损伤、钙超载、心肌能量代谢障碍等多种机制。近年来研究发现, 炎症因子水平的高低和缺血后心脏功能的损害及细胞坏死数量的多少直接相关, 说明炎症反应在 MI/RI 中起了非常重要的作用^[1-2]。在针对如何减轻甚至消除 MI/RI 的研究中, 采用中药有效成分提取物或中药复方进行治疗, 收效良好, 显示出一定优势。本文就中药防治 MI/RI 炎症反应作用机制的研究现状综述如下。

1 减轻炎症细胞浸润, 改善炎症损伤

中性粒细胞 (PMN) 浸润为主的炎症是造成心肌再灌注损伤的重要机制之一。炎症反应在心肌缺血阶段即被激活, 再灌注则显著加剧了心肌的炎症反应。再灌注后缺血区血液充盈, PMN、单核细

胞、淋巴细胞等炎症细胞得以进入心肌缺血区, 随后由于黏附分子的作用, 使得炎症细胞能够贴附并穿越血管壁, 进入心肌缺血区, 产生炎症反应。因而再灌注后 PMN 激活、浸润、脱颗粒可能是 MI/RI 众多机制的共同效应环节或途径^[3-4]。

牟崇明等^[5]利用 MI/RI 模型大鼠证实, 再灌注后心肌超微结构破坏并有大量 PMN 浸润, 血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和白细胞介素 6 (IL-6) 的含量明显升高, 说明再灌注能够引起较为严重的炎症损伤。而经参附注射液预处理后可以减少心肌 PMN 浸润, 降低 TNF- α 与 IL-6 水平, 起到保护心肌、减轻炎症反应的效果。孙潇等^[6]研究发现, 五味子总木脂素能够调控高脂血症 MI/RI 大鼠血脂代谢, 抑制 PMN 浸润, 减轻炎症反应, 从而发挥对受损心肌的保护作用。吕磊等^[7]通过实验分别从形态学及促炎因子水平证实, 川芎嗪能减轻 MI/RI 所致 PMN 浸润, 显著降低再灌注心肌髓过氧化物酶活性及 IL-1 β 水平, 说明川芎嗪预处理能减少再灌注过程中的炎症反应、白细胞黏附和聚集及心肌细胞损伤。邹大伟等^[8]研究发现, 丹参能增加超氧化物歧化酶 (SOD) 的活性、减少丙二醛 (MDA) 产生, 并减弱心肌髓过氧化物酶活性、减

* 通讯作者: zhanghm@mail.cintem.ac.cn

轻 PMN 对心肌细胞的浸润,从而保护心肌组织。

2 调控炎症相关细胞因子,抑制炎症反应

炎症反应在缺血再灌注造成器官功能的损伤中起很大的作用,而细胞因子尤其是致炎因子的级联反应是 MI/RI 时炎症反应的表现之一。首先,一种细胞因子可以诱导其他因子的表达;其次,一种细胞因子还可以影响另一种细胞因子对其靶细胞的作用。所以激活的心肌组织细胞可分泌多种细胞因子共同发挥强大的致炎作用^[9-11]。

李红月等^[11]实验结果显示,香椿子总多酚可以降低心肌缺血再灌注大鼠血清 TNF- α 、IL-6 的含量,说明其可以减轻缺血再灌注时的急性炎症损伤,对心脏产生保护作用。付晓春等^[12]研究发现,黄连解毒汤能够显著缩小 MI/RI 大鼠心肌梗死面积,降低心肌酶,减少心肌细胞内 TNF- α 、IL-1 β 的表达,从而发挥对缺血再灌注心肌的保护作用。钟伟等^[13]以双参通冠方给大鼠灌胃 14 天,发现该复方可以降低 MI/RI 大鼠心肌组织 TNF- α 、IL-6、IL-8 的水平,抑制炎症因子反应,从而减轻再灌注损伤。蒋鹏等^[14]研究发现,参麦注射液对 MI/RI 大鼠心肌组织炎症介质高迁移率族蛋白 B1 (HMGB-1) 的基因表达和胞外释放具有明显抑制作用,通过这一作用可减少炎症细胞浸润受损的组织,减轻心肌病理损伤。余浩等^[15]发现,冠心宁注射液能抑制大鼠坏死心肌 TNF- α 的表达,促进 IL-10 的生成,对缺血再灌注损伤心肌炎症反应有抑制作用。杨大成等^[16]通过观察络脉舒通冲剂对急诊经皮冠状动脉介入治疗患者 IL-6 mRNA 和高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平的影响,结果显示,给予常规药物加络脉舒通冲剂治疗 2 周后,该组患者较单纯给予常规药物治疗组的 IL-6 mRNA 与 hs-CRP 水平明显降低,说明络脉舒通可以抑制急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术后的炎症反应,有效地预防和治疗经皮冠状动脉介入术后患者 MI/RI。栾彤等^[17]将丹参酮注射液应用于急性冠脉综合征患者经皮冠状动脉介入治疗后,结果发现,早期应用丹参酮注射液即能减少患者血清炎症因子 IL-6、IL-10 和 TNF- α ,减轻炎症反应,改善心脏功能。此外,诸多研究证实,丹参、血府逐瘀汤等经典中药或复方均能下调再灌注后血清或心肌 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平,对 MI/RI 炎症反应具有良好的调控作用^[18-19]。

3 减少黏附分子表达,减轻炎症损伤

黏附分子能协助白细胞黏附并跨越内皮细胞迁

移,对炎症级联反应起重要作用。与心肌 MI/RI 有关的代表性黏附分子为细胞间黏附分子 1 (ICAM-1) 和血管细胞黏附分子 1 (VCAM-1)。在正常情况下 ICAM-1 和 VCAM-1 都很少表达或不表达,当受到炎症细胞因子、内毒素等刺激后,其分子数量和功能可明显上调,参与组织损伤^[20]。

朱海燕等^[21]采用人心脏微血管内皮细胞复制 MI/RI 模型,用黄芪多糖干预后发现,其可减少血管内皮细胞 ICAM-1 和 VCAM-1 的表达,抑制白细胞的浸润,从而减轻心肌 MI/RI。潘德顺等^[22]采用葛根素作用于心肌缺血再灌注大鼠模型,结果发现葛根素组 ICAM-1 mRNA 含量较模型组明显降低,表明葛根素有减轻白细胞和内皮细胞的黏附作用,从而减轻心肌缺血再灌注过程中的炎症反应。王建湘等^[23]通过实验证实,舒冠滴丸可降低高脂血症大鼠 MI/RI 心肌组织 ICAM-1 表达,减轻 PMN 浸润,抑制其炎症反应。王健等^[24]研究发现,丹红注射液可以降低 MI/RI 大鼠血清 ICAM-1 及 IL-1 β 、IL-6 等炎症因子水平,能有效减少白细胞的黏附和抑制炎症反应。刁玉晶等^[25]将 MI/RI 大鼠于造模前注射参麦注射液,并运用流式细胞术检测内皮细胞黏附分子 1 (PECAM-1) 蛋白表达,结果显示,参麦注射液可降低 MI/RI 模型大鼠血中 PECAM-1/CD31 蛋白表达,从而对 MI/RI 起到一定的保护作用。石高举等^[26]临床选择冠心病心绞痛患者,分别给予中药通络定痛胶囊以及西药阿司匹林和消心痛治疗 4 周,结果中药组可明显降低缺血心肌所产生的炎症因子 TNF- α 、ICAM-1,且疗效优于西药组,这为临床上研究活血化瘀类中药在冠心病发病机制中的抗炎作用提供了有力证据。

4 抑制核转录因子活性,拮抗炎症进展

核转录因子- κ B (NF- κ B) 是心脏应激反应快速表达基因,转录产生的细胞因子和黏附分子如 ICAM-1、IL-8、选择素等,可直接引起血管内皮细胞和心肌细胞的损伤。心肌缺血和再灌注时产生的氧自由基通过一系列信号转导可激活 NF- κ B,而 NF- κ B 激活后与其抑制蛋白 I κ B 解体,进入细胞核,调节相应基因使白细胞黏附因子得以合成与表达,进而使白细胞黏附于血管内皮细胞,并进入组织释放氧自由基造成损伤^[27-28]。可见 NF- κ B 间接性介导白细胞与血管内皮细胞结合是心脏 MI/RI 的关键一步。

骆志刚等^[29]实验研究表明,MI/RI 能使 NF- κ B、

TNF- α 在心肌细胞中表达明显增加,而赤芍脉通注射液可减少心肌组织中 NF- κ B 与 TNF- α 的表达,提示其能够通过减少炎症因子的生成,抑制炎症反应,达到减轻心肌细胞损伤的目的。邵莹等^[6]研究显示,淡竹叶总黄酮对大鼠 MI/RI 具有一定的保护作用,其作用机制与抑制氧自由基产生、抑制 NF- κ B 和 TNF- α 的活性等有关。薛建军等^[7]采用老年大鼠于 MI/RI 前给予参附注射液进行静脉注射,结果发现参附注射液可增加 MI/RI 大鼠心肌组织中 NF- κ B 的水平,减弱其降解作用,并通过抑制 NF- κ B 活性,从而阻断 NF- κ B 调控的炎症反应及细胞凋亡,对 MI/RI 后心肌组织损伤起防治作用。王庆高等^[8]在扶芳藤丹参合剂对动脉粥样硬化大鼠 MI/RI 影响的实验中发现,采用扶芳藤丹参合剂预处理可明显降低 MI/RI 大鼠心肌 NF- κ B 蛋白表达及血清 TNF- α 水平,提示该药对再灌注炎症损伤具有较好的抑制作用。

但值得关注的是, NF- κ B 的确切作用目前仍存在争议, NF- κ B 家族在 MI/RI 中具有心血管保护及加强毒性的双重作用^[9], 虽然具体作用机制还有待进一步研究,但在以其为靶向的临床治疗中应考虑从不同时间不同条件对 NF- κ B 激活进行调控,以期减缓异常的心肌细胞死亡和炎症损伤。

5 讨论

缺血及再灌注后炎症反应是造成心肌细胞继发性损伤的主要因素,阐明其作用机制,寻找有效的中医药防治方法及方药发挥心肌保护作用而拮抗其致炎效应,是目前心血管疾病临床治疗研究的热点之一。

纵观近年来的报道,中医药防治 MI/RI 炎症反应的科学研究正处于较为活跃、成果涌现、前景广阔的时期。现阶段大部分研究尚停留在动物实验阶段,而临床研究相对较少,但其中值得关注的是,在对拟行经皮腔内冠状动脉成形术或冠状动脉支架植入术后心绞痛患者进行治疗过程中,中医药具有减少术中出现心绞痛及 ST 段变化的例数、改善心电图心肌缺血及降低血浆 hs-CRP、D-二聚体等作用^[64-36],在一定程度上说明中医药防治 MI/RI 具有确实可靠的疗效和实际意义,我们应在此基础上进一步挖掘中药方剂的临床价值和应用潜力。

中药复方是中医辨证治病特色与优势的集中体现方式,目前中医药对 MI/RI 的研究领域中,对

临床行之有效的中药复方或经典方剂的研究尚不深入,多重复于某些常见相关指标的观测上,对其具体反应机制如受体途径、信号转导网络的系统研究较少,难以用科学证据说明中药复方多环节、多靶点的优势和科学内涵。近年来,根据应用药物成分、病理环节进行针对性治疗的案例越来越多,这种组分配伍模式具有作用靶点明确、作用环节及机理清楚等优点,这为阐释中药复方药效物质基础和疗效机理的基础研究提供了一条新途径和思路。

大量的实验研究从不同角度和层次证实了中药对再灌注损伤心肌的保护作用,但大部分研究是借鉴西医药理机制的研究模式,而结合中医辨病辨证、病因病机的系统研究较少,尤其是目前尚未制备出与中医学“证”相符合的动物模型,从而限制了中医在这一领域的理论和实践。因而将中医药理论与现代科学研究结合起来,进一步开展病证结合模型的深入研究,不仅对中医药防治 MI/RI 具有重要意义,也将对开发高效、安全的防治心血管疾病的中药新药具有积极作用。

参考文献

- [1] 余浩,王祥. 冠状动脉无复流与炎症反应的关系 [J]. 心血管病学进展, 2010, 31(1): 112-115.
- [2] 董六一,陈志武. 心肌缺血再灌注损伤与炎症反应 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2008, 13(5): 582-588.
- [3] 谭江宁,韩玲. 心肌缺血一再灌注过程中的炎症反应 [J]. 心血管病学进展, 2004, 25(S1): 62-66.
- [4] 魏继承. 中性粒细胞激活在心肌缺血再灌注损伤中的作用 [J]. 西南军医, 2009, 11(1): 117-119.
- [5] 牟崇明,陈玉培,卓庆亮,等. 参附注射液对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用及与炎性介质的关系 [J]. 广东医学, 2012, 33(3): 316-317.
- [6] 孙潇,姜恩平,陈建光,等. 北五味子总木脂素对高脂血症大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用及其机制 [J]. 吉林大学学报(医学版), 2009, 35(2): 276-279.
- [7] 吕磊,孟庆欣,徐军,等. 川芎嗪减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤炎症反应及机制 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20(6): 514-518.
- [8] 邹大伟,潘晓棠,黄益素. 抑制核基因 κ b 对缺血再灌注大鼠心肌组织的保护作用 [J]. 中国老年学杂志, 2007, 27(8): 705-707.
- [9] 徐皓亮. 细胞因子、趋化细胞因子与脑缺血后炎症损伤 [J]. 中国药理学通报, 1999, 15(3): 208-211.
- [10] 林艳君,张兰. 异丙酚与缺血再灌注损伤炎症细胞因子表达的研究进展 [J]. 四川医学, 2007, 28(1): 24-26.

- 〔1〕 李红月,陈超. 基于炎症反应的香椿子总多酚抗大鼠心肌缺血再灌注损伤的机制研究 〔J〕. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(2): 189-190.
- 〔2〕 付晓春,陈建军,王舰平. 黄连解毒汤对大鼠急性心肌缺血再灌注损伤的保护作用 〔J〕. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(3): 335-336.
- 〔3〕 钟伟,王永刚,于远望,等. 双参通冠方对心肌缺血再灌注模型大鼠炎症因子及血管内皮功能的影响 〔J〕. 陕西中医学院学报, 2013, 36(1): 67-69.
- 〔4〕 蒋鹏,赵明,谷腾飞,等. 参麦注射液预先给药对心肌缺血一再灌注损伤大鼠心肌 HMGB-1 表达的作用 〔J〕. 临床麻醉学杂志, 2012, 28(11): 1102-1104.
- 〔5〕 余浩,王祥,涂远超. 冠心宁注射液对大鼠缺血再灌注心肌的保护研究作用 〔J〕. 心血管康复医学杂志, 2010, 19(1): 91-93.
- 〔6〕 杨大成,陈玉国,徐峰,等. 络脉舒通对急性心肌梗死急诊经皮冠状动脉介入治疗患者再灌注损伤的作用 〔J〕. 中国动脉硬化杂志, 2007, 15(1): 57-60.
- 〔7〕 栾彤,潘涛. 丹参酮注射液对心肌再灌注损伤保护作用及其不同中医证型的疗效差异 〔J〕. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(5): 524-526.
- 〔8〕 林欣. 丹参冻干粉治疗心肌缺血再灌注损伤的临床观察 〔J〕. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(2): 164-165.
- 〔9〕 唐丹丽,刘寨华,张华敏,等. 血府逐瘀汤对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用 〔J〕. 中国中药杂志, 2010, 35(22): 3077-3079.
- 〔10〕 彭昕,董志. 脑缺血再灌注损伤的炎症反应机理研究进展 〔J〕. 中国临床药理学与治疗学, 2006, 11(4): 365-368.
- 〔11〕 朱海燕,陈立新,朱陵群. 黄芪多糖对缺氧再复氧后人心脏微血管内皮细胞 ICAM-1、VCAM-1 表达的影响 〔J〕. 辽宁中医杂志, 2008, 35(2): 293-295.
- 〔12〕 潘德顺,陈伟. 葛根素对大鼠心肌缺血再灌注损伤的干预作用 〔J〕. 中国老年学杂志, 2010, 30(2): 332-334.
- 〔13〕 王建湘,程丑夫,邓满霞. 舒冠滴丸对高脂血症大鼠缺血再灌注损伤心肌 ICAM-1 表达的影响 〔J〕. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(9): 1075-1078.
- 〔14〕 王健,梁卓,霍煜,等. 丹红注射液对大鼠心肌缺血再灌注损伤后血清黏附分子 1 及炎症因子影响的实验研究 〔J〕. 辽宁中医杂志, 2012, 39(5): 782-784.
- 〔15〕 刁玉晶,赵明,蒋鹏,等. 参麦注射液对心肌缺血再灌注损伤大鼠 PECAM-1 表达的影响 〔J〕. 重庆医学, 2010, 39(15): 1973-1974.
- 〔16〕 石高举,李玉新,世慧娜,等. 通络定痛胶囊对心肌缺血再灌注损伤血浆中 TNF- α 、ICAM-1 影响的临床观察 〔J〕. 中国民康医学, 2008, 20(9): 894-896.
- 〔17〕 黎海燕. 核转录因子与心肌 〔J〕. 亚太传统医药, 2008, 4(8): 19-20.
- 〔18〕 严亮亮,陈良万. NF- κ B 与心肌缺血/再灌注损伤的相关性 〔J〕. 海南医学, 2008, 19(6): 146-148.
- 〔19〕 骆志刚,丁兰婷,吴常青,等. 赤甘脉通注射液对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用及其机制 〔J〕. 中药药理与临床, 2011, 27(4): 30-33.
- 〔20〕 邵莹,吴后南,周婧,等. 淡竹叶黄酮对大鼠心肌缺血/再灌注损伤的保护作用 〔J〕. 中国药理学通报, 2013, 29(2): 241-247.
- 〔21〕 薛建军,呼荅茹,齐兵献,等. 参附注射液对心肌缺血再灌注老年大鼠 NF- κ B 及 I κ B- α 表达的影响 〔J〕. 西部中医药, 2013, 26(2): 18-21.
- 〔22〕 王庆高,卢健棋,李成林,等. 扶芳藤丹参合剂预处理对 AS 大鼠心肌缺血再灌注损伤中 TNF- α 及 NF- κ B 的影响 〔J〕. 广西中医药大学学报, 2013, 16(2): 9-11.
- 〔23〕 李晟,董六一. NF- κ B 在心脏缺血及再灌注损伤中的两面性 〔J〕. 安徽医药, 2012, 16(12): 1733-1736.
- 〔24〕 谢瑞芹. 葛根素注射液对冠心病患者缺血再灌注心肌保护作用及机制 〔J〕. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(12): 895-897.
- 〔25〕 袁托亚,张迎军,刘晓宇. 疏血通注射液对冠状动脉支架植入术后心绞痛的疗效观察 〔J〕. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(9): 1042-1043.
- 〔26〕 朱巧,刘春娜,于维娜. 血府逐瘀汤加味治疗冠状动脉支架植入术后心绞痛的临床观察 〔J〕. 中国中西医结合急救杂志, 2010, 17(5): 298-301.

(收稿日期: 2013 - 11 - 23; 修回日期: 2014 - 01 - 17)

编辑: 崔京艳

欢迎邮购医学光盘

四大经典 VCD 《黄帝内经》《伤寒论》《金匱要略》《温病学》全套 2 500 元, 其中《金匱要略》单套 800 元, 其余每套 600 元。四大基础 VCD 《中医基础理论》、《中医诊断学》、《中药学》、《方剂学》全套 2 700 元, 单套 700 元。

汇款地址: 北京东直门内南小街 16 号中医杂志社; 收款人: 北京医海林音像书店, 邮编: 100700, 联系人: 张伟平, (010) 64014411 - 3036; 叶晨, (010) 64013162。