

综 述

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2014.22.023

中药改善非冠状动脉狭窄因素致心肌缺血作用机制研究概述

王微微^{1,*}, 郭双庚²

(1. 河北医科大学, 河北省石家庄市中山东路 361 号, 050017; 2. 河北省中医药研究院)

摘要 基于冠状动脉斑块狭窄及其他非冠状动脉狭窄因素的“太阳系学说”是目前指导心肌缺血临床治疗的新理论。中药抗心肌缺血作用机制的实验及临床研究证实, 中药改善心肌缺血的机制正是围绕“太阳系学说”, 从炎症、血小板/凝血功能障碍、血管的痉挛、微循环障碍、内皮细胞功能障碍等各方面发挥作用。在活血理气、清热解毒等治则基础上, 中医药从血液和血管两方面, 综合抑制血栓形成进展和缓解血管痉挛, 从而增强心肌细胞抗损伤能力、改善缺血缺氧心肌的代谢状态, 显示出多层次、多靶点的治疗优势。

关键词 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 心肌缺血; 冠状动脉狭窄; 太阳系学说

既往认为, 冠状动脉粥样硬化性心脏病 (CHD) 的发病机制是动脉粥样硬化斑块形成, 造成冠状动脉狭窄, 导致心肌缺血。近年来随着冠状动脉造影的发展而不断发现, 冠状动脉狭窄程度与心肌缺血症状并不成正比, 有的狭窄程度并不重甚至没有狭窄, 但心肌缺血临床及心电图表现却非常显著, 所以把 CHD 单纯地归因于冠状动脉狭窄过于简单。近年国际上提出的“太阳系学说”^[1] 为这一现象做了很好的解释, 该学说认为 CHD 发病机制远非斑块狭窄这么简单, 还应考虑其他因素, 包括炎症、血小板/凝血功能障碍、血管痉挛、微循环障碍、内皮细胞功能障碍。随着中药抗心肌缺血作用机制的现代药理学研究进展, 发现中药改善心肌缺血的机制恰恰是围绕“太阳系学说”而发挥的作用。现将近年来国内有关中药改善非冠状动脉狭窄因素心肌缺血机制的研究报道综述如下。

1 中药改善非冠状动脉狭窄因素心肌缺血机制

1.1 炎症

动脉粥样硬化 (AS) 是血管内皮细胞功能紊乱后的慢性炎症反应过程。炎症刺激产生大量的一氧化氮 (NO) 导致组织损伤, 通过与活性氧作用生成氧化亚硝酸根 (ONOO⁻), ONOO⁻ 的细胞毒性引起内皮损伤, 进而形成 AS, 导致 CHD, 发生心

肌缺血^[2]。炎症细胞因子包括白细胞介素 6 (IL-6)、C-反应蛋白 (CRP)、细胞间黏附分子 (ICAM-1) 和肿瘤坏死因子 (TNF)、P 选择素 (P-Selectin)、L 选择素 (L-Selectin) 等, 他们之间的相互诱导/相互协同也可以损伤血管内皮细胞, 促进血栓形成, 加重心肌缺血。

中医学认为, 炎症多为热毒瘀滞所致, 临床治疗常用清热解毒、理气活血通络的方药, 可抑制炎症病理反应过程及调节血清中炎症因子的含量。临床研究^[3-4] 证实, 通心络胶囊 (人参、水蛭、全蝎、土鳖虫、蜈蚣、蝉蜕、冰片等组成) 可以降低急性冠脉综合征患者的高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、血清细胞间黏附分子 1 (ICAM-1) 和血管细胞黏附分子 (VCAM-1) 水平; 心可舒胶囊 (丹参、葛根、三七粉、木香、山楂等组成) 可降低急性冠脉综合征患者 hs-CRP 水平, 提示两药均具有明显的抗炎作用。蒋跃文^[5] 在实验中发现, 《伤寒论》泄热三方桃核承气汤、大黄黄连泻心汤、小陷胸汤都能起到保护动脉血管内皮、抑制平滑肌细胞迁移及增殖、抗炎性细胞浸润等作用, 从而延缓或阻止 AS 斑块的形成和发展。对比其对 IL-6、CRP、VCAM-1 等指标的调控效果, 三方的总体疗效由高至低分别为桃核承气汤、大黄黄连泻心汤、小陷胸汤。当然这个结果并不能表明在临床上三方疗效的高低也遵循这个顺序, 因为导致 AS 形成的

* 通讯作者: weiwei193636@126.com, 13930435627

原因是多方面的,且每个人的体质不同,痰湿偏重者用小陷胸汤加减小陷胸汤可能效果会更好;有血瘀征象者运用桃核承气汤加减小陷胸汤效果更佳;内热偏重者用大黄酒黄连泻心汤加减小陷胸汤更适宜。考虑个体差异,才是辨证论治的精髓。

1.2 血小板/凝血功能障碍

血小板及凝血系统决定着体内血栓的形成,而血栓形成又是 CHD 的重要危险因素。正常情况下,体内大部分血小板处于静息状态,只有部分活化的血小板表达特定的表面标志分子或蛋白,如血小板第 4 因子 (PF4) 及可溶性 P 选择素 (CD62P),前者能够敏感反映血小板活化及释放功能^[8],后者能介导血小板与内皮细胞的黏附^[9],可直接引起血管内血栓形成。此外,血浆纤维蛋白原 (Fg) 是肝脏合成的一种血浆球蛋白,是体内重要的凝血因子,血浆高 Fg 水平可改变粥样斑块巨噬细胞膜的渗透性,使动脉斑块发生溃疡,易于破裂,启动血栓形成的过程^[10]。

中医学认为,血小板及凝血功能障碍可发展为 AS,应属心络瘀阻证^[8]。因络气郁滞,久之瘀阻脉络引起脉络—血管系统血运受阻而致。所以抑制血小板活性、防止血液高凝状态对于改善冠状动脉血流及心肌缺血具有重要的临床意义。中医药活血化瘀、通经活络作用可能是其抗血栓及防治 CHD 的机制之一。如丹红注射液可通过延长 CHD 患者凝血酶原时间,降低 PF4 及 CD62P 表达水平,从而降低其血小板活化功能,改善血液高凝状态^[11];红花黄色素可显著降低 CHD 患者血浆 Fg 水平,改善凝血功能,延缓血栓形成^[12]。曾东良等^[13]采用银杏叶制剂治疗 CHD 患者,观察其临床疗效及治疗前后凝血因子 II 时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT) 和 Fg 水平变化,结果显示,采用银杏叶制剂治疗后,治疗组的 PT 和 APTT 水平明显延长, Fg 水平显著下降,并明显优于单纯西药对照组,表明银杏叶制剂可显著改善 CHD 患者的血液高凝状态。

1.3 血管痉挛

冠状动脉痉挛的发病与多种机制有关,主要包括血管内皮细胞功能障碍、植物神经功能紊乱、内源性血管收缩及舒张物质血栓素 A₂ (TXA₂) 与前列环素 I₂ (PGI₂) 平衡破坏、血管平滑肌细胞的收缩敏感性升高,其诱发途径主要包括 Ca²⁺/钙调素途径、蛋白激酶 C (PKC) 途径及 Rho 激酶途径。

冠状动脉痉挛应属中医心络紧急证^[8],多由

气虚、寒凝、气滞使心络瘀阻而致。行气散结活血、通络搜风止痉药物可缓解冠状动脉痉挛。研究表明,通心络胶囊能通过降低循环血管紧张素 II 水平以及抑制局部氧化应激反应,有效预防血管外膜慢性损伤所致的血流量减少及血管对 5-羟色胺收缩反应敏感性增高,从而防治血管痉挛^[14]。而有益气补虚、和血通络、化痰散结之功的天香丹 (由薔薇、红景天、唇舌草、丹参组成) 能改善心肌缺血大鼠的 TXA₂/PGI₂ 系统的平衡状态,减轻心肌细胞的损伤,从而改善心肌缺血^[15]。临床研究也证实,心绞痛伴植物神经功能紊乱患者在常规治疗基础上配合中药调安汤,患者心绞痛次数、心电图变化及紧张焦虑等伴随症状均有显著改善^[16]。

由冠状动脉微循环障碍造成心肌缺血症状称为微血管性心绞痛。研究证实,血管功能障碍是微循环病变的基础,冠状动脉粥样硬化不稳定斑块破裂或在溶栓或经皮冠状动脉介入治疗过程中破碎斑块或小血栓堵塞冠状动脉远端造成微栓塞是其发生的原因^[17]。此外,冠状动脉斑块还能释放一些生物活性因子,引起异常微血管收缩从而进一步加重冠状动脉微循环功能损害。促进缺血心肌区域侧支循环的建立和动脉血管的新生即治疗性血管生成,是目前治疗微循环障碍的常用方式。微循环障碍属中医心络瘀塞证^[8],中药如地龙、蜈蚣等能通过上调心肌梗死大鼠血管内皮生长因子 (VEGF) 与碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 的表达,从而促进血管新生,改善左心室功能。实验研究表明,速效救心丸能显著增加大鼠梗死边缘区心肌细胞的数量及平均血管面密度,表明速效救心丸有促进心肌缺血区血管生成的作用,并通过此作用保护缺血心肌^[18];而丹参注射液能促进或诱导心肌梗死后大鼠缺血心肌血管新生,其机制与促进 VEGF mRNA 表达有关^[19]。临床研究亦证实,中药通心方 (由地龙、全蝎、蜈蚣、黄芪等组成) 可直接促使 CHD 支架术后心肌缺血患者已经存在的侧支循环开放^[20]。

1.4 血管内皮细胞功能障碍

血管内皮不仅是血液与血管壁之间的屏障,而且许多血管活性物质对血管的作用都依赖于血管内皮细胞的存在。内皮功能障碍在 AS 早期就存在,对 AS 的发生发展有着始动和促进作用并贯穿整个疾病始终。研究表明,一氧化氮 (NO) 具较强的扩血管作用,同时可抑制血小板的黏附聚集;内皮素 1 (ET-1) 为血管内皮细胞分泌的缩血管因子,它与 NO 构成一对矛盾体,共同维持血管及血液内

环境的平衡^[20]。急性心肌缺血状态下,缺血心肌及外周血中 ET-1 浓度升高,收缩因子占优势,导致和加重心肌缺血,而心肌的缺血缺氧又可促进 ET-1 的合成和释放,这时极易发生心血管恶性事件。

中医学认为,内皮功能障碍一般由络气郁滞、久病不愈发展而来,应属心络瘀阻证^[9]。气滞则血停,因此,治疗应在理气的基础上重用活血通络之品才可收良效。临床研究证实,CHD 患者在西医治疗基础上加用养心通脉方(由人参、麦冬、五味子、黄芪、白芍、丹参、当归、甘草组成)治疗后,内皮功能相关因子及血管内皮功能超声均提示其冠状动脉舒缩状态改善更为显著,可保护心肌缺血再灌注,从而缓解或逆转血管内皮功能障碍及心肌缺血情况^[21]。吴泽民等^[22]通过实验发现,二参汤(由黄芪、党参、丹参、川芎、五味子、木香、三七、降香、麦冬、水蛭、薤白、甘草组成)能明显提高心肌缺血大鼠 NO 的表达,并抑制缺血心肌 ET 的释放,有显著抗内皮损伤作用,并可调节 NO 与 ET 之间的平衡,进而减少 CHD 急性心肌缺血引起的心肌损伤及坏死。孙勤国等^[23]研究小陷胸汤对 AS 大鼠血管内皮功能的影响,发现大鼠一氧化氮合酶(NOS)含量明显升高,ET-1 含量明显降低,提示小陷胸汤可在一定程度上改善内皮功能,延缓 AS 进程。

2 述评

“太阳系学说”明确了心肌缺血形成有冠状动脉狭窄因素和非狭窄因素之分,这就要求在临床对心肌缺血治疗时,虽然通过心电图发现了心肌缺血,还需要通过冠状动脉 CT、冠状动脉造影等明确心肌缺血发生的原因。狭窄与非狭窄因素的中医治疗虽然建立在辨证基础上,而辨病的确定可使用药更精准,狭窄因素更多的是采用支架治疗,而非狭窄因素恰恰是中药治疗的优势。

导致心肌缺血的“太阳系学说”非冠状动脉狭窄因素并不是独立存在的,可能几个因素并存,且因素之间存在动态发展关系,如炎症可导致冠状动脉痉挛,也可导致内皮功能损伤,内皮功能障碍也能引起冠状动脉痉挛。而中药的多靶点作用恰恰可以改变心肌缺血的几种因素,如消除血管的炎症、改善内皮功能障碍以及血管痉挛,尽管有的偏重抗炎,有的偏重改善痉挛,但多重作用在许多方药中均能体现,如通心络胶囊对六大致病因素均有良好效果^[24],充分显示出中药的多层次、多靶点

对致病因素的拮抗。但每个心肌缺血患者的缺血机制侧重点有所不同,所以用药应有侧重,偏重血管痉挛,应重用活血通络解痉药;偏重血管炎症,应重用解毒通瘀祛痰药;偏重血液黏稠凝聚,应重用活血祛湿化痰药;偏重微血管损伤,应辨证是络虚不荣还是络脉瘀阻,而分别选用益气通络和化瘀通络药物。

目前心肌缺血的非冠状动脉狭窄因素的临床辨证尚不规范,也没有可靠的量化指标,许多指标只是实验数据而尚未推广至临床中,这种情况下辨证只能凭临床经验。如果患者反复出现心绞痛,发作时心电图示有心肌缺血,而不发作时缺血并不明显,且心绞痛的发作受寒冷、情绪的影响,这种情况多是冠状动脉痉挛。如果冠状动脉狭窄已实施了支架植入,但心绞痛仍不能缓解,心肌仍有缺血表现,应考虑为大血管再通后微血管无复流,这时的治疗重点应放在畅通微血管上。对于糖尿病、体型肥胖的心肌缺血患者,通过冠状动脉造影未发现冠状动脉有明确堵塞,但血脂偏高,中医辨证为湿热、痰热之证,要考虑该患者冠状动脉血管的炎症病变、内皮功能障碍。当然随着医学的不断发展,对于非冠状动脉狭窄的心肌缺血的客观指标会越来越明确,相应的中医辨证也会规范化,用药针对性会更强。

心肌缺血能否发展为急性心血管事件,冠状动脉已经发现的软斑块是最大的危险因素,尽管堵塞程度不重,临床症状也不明显,也要采用中药进行二级预防,将疾病遏制在萌芽状态,防止疾病的发生发展。高血压病、高脂血症、糖尿病人群一般都有血管炎症病变和血管内皮功能障碍,积极预防这类人群发展为心血管事件,降脂、降糖、降压、抗凝是目前有效的心血管疾病一级预防。发挥中药多层次、多靶点优势,进一步研发确有疗效的,且能同时改善血管内皮功能、抗炎、改善糖脂代谢及抗凝的中药才能实现中药对心血管病的一级预防,也就实现了现代医疗水平上中药新层次的“上工治未病”。

参考文献

- [1] 张运,陈文强. 缺血性心脏病发病机制的新观点 [J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2): 94-97.
- [2] 潘会君,凌霜,章丹丹,等. 冠心病与 NO-cGMP 及中药调控的研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(8): 973-975.
- [3] 黄照河,潘兴寿,黄显南,等. 急性冠脉综合征病人血清黏附分子和 C 反应蛋白水平及通心络的干预作用

- Ⅱ. 中西医结合心脑血管病杂志, 2007, 5(1): 7-9.
- Ⅲ 沈庆乐, 张存琪, 林美明, 等. 心可舒对急性冠脉综合征干预治疗后趋化因子和高敏反应蛋白的变化 Ⅱ. 中医药学刊, 2006, 24(1): 40.
- Ⅳ 蒋跃文. 《伤寒论》泄热三方对 AS 模型大鼠火症机制影响的比较研究 Ⅱ. 武汉: 湖北中医药大学, 2012.
- Ⅴ Bhatnagar P, Lu X, Evans MK, et al. Genetic variants in platelet factor 4 modulate inflammatory and platelet activation biomarkers Ⅱ. Circ Cardiovasc Genet, 2012, 5(4): 412-421.
- Ⅵ 胡坚, 夏芝辉, 邱元芝, 等. 在不同类型冠心病患者中测定脑钠肽与 CD62P 的临床意义 Ⅱ. 中华老年多器官疾病杂志, 2010, 9(3): 232-236.
- Ⅶ 郑明慧, 张宏宇, 赵慧颖. 高血浆纤维蛋白原血症与冠脉病变程度及稳定性的相关性研究 Ⅱ. 中国现代医学杂志, 2011, 21(24): 2989-2992.
- Ⅷ 张士聪. 冠心病中医脉络—血管系统理论辨证分型与多危险因素相关性研究 Ⅱ. 济南: 山东中医药大学, 2012.
- Ⅸ 毕祥生. 丹红注射液对冠心病患者凝血功能的影响 Ⅱ. 实用心脑血管病杂志, 2013, 21(7): 43-44.
- Ⅹ 余希文. 红花黄色素对不稳定型心绞痛患者血清 Hcy、血脂、血浆 Fg 水平的影响 Ⅱ. 福州: 福建中医学院, 2009.
- Ⅺ 曾东良, 吴春凤, 姜焕好, 等. 银杏叶制剂对冠心病患者 PT、APTT、Fg 的影响 Ⅱ. 中西医结合研究, 2012, 4(6): 314-316.
- Ⅻ 谢莲娜, 曾定尹, 张海山, 等. 通心络通过降低循环血管紧张素 II 及抑制局部氧化应激反应预防血管痉挛 Ⅱ. 中国动脉硬化杂志, 2010, 8(9): 677-681.
- Ⅼ 安冬青, 周铭心, 张晓天, 等. 天香丹对心肌缺血大鼠血栓形成及心肌细胞结构的影响 Ⅱ. 新疆医科大学学报, 2007, 30(5): 434-437.
- Ⅽ 朱捷. 综合疗法治疗心绞痛伴植物神经功能紊乱临床分析 Ⅱ. 中国社区医师(医学专业), 2011, 13(18): 53.
- Ⅾ 包强. 冠状动脉微循环障碍评估方法的研究进展 Ⅱ. 心血管病学进展, 2012, 33(4): 498-501.
- Ⅿ 冯玲, 王阶, 陈双厚, 等. 速效救心丸对大鼠心肌梗死模型血管新生作用的影响 Ⅱ. 中国中药杂志, 2009, 34(6): 748-750.
- ⅰ 张淑娟, 王振涛, 韩丽华, 等. 丹参注射液对心肌梗死后大鼠缺血心肌血管新生的影响 Ⅱ. 中医杂志, 2011, 52(18): 1590-1596.
- ⅱ 冯其茂, 董耀荣, 杨祖福. 通心方干预冠心病支架术后心肌缺血效果观察 Ⅱ. 中国康复理论与实践, 2006, 12(2): 152-153.
- ⅲ Rubbo H, Radi R, Anselmi D, et al. Nitric oxide reaction with lipid peroxy radicals spares alpha-tocopherol during lipid peroxidation: greater oxidant protection from the pair nitric oxide/alpha-tocopherol than alpha-tocopherol/ascorbate Ⅱ. J Biol Chem, 2000, 275(15): 10812-10818.
- ⅳ 覃裕旺, 卢健祺, 朱智德, 等. 养心通脉方对冠心病患者血管内皮功能的改善作用 Ⅱ. 疑难病杂志, 2014, 13(1): 8-9, 24.
- ⅴ 吴泽民, 邹佳宏, 李欣. 二参汤对心肌缺血大鼠血管内皮损伤的影响 Ⅱ. 长春中医药大学学报, 2013, 29(3): 395, 440.
- ⅵ 孙勤国, 江波, 曾江琴, 等. 小陷胸汤对动脉粥样硬化大鼠血管内皮功能的影响 Ⅱ. 中药药理与临床, 2013, 29(4): 5-8.
- ⅶ 蒋义生. 通心络胶囊治疗冠心病的作用机制研究进展 Ⅱ // 吴以岭. 络病基础与临床研究(9). 北京: 中华中医药学会络病分会, 2013: 396-400.

(收稿日期: 2013-12-25; 修回日期: 2014-06-25)

编辑: 崔京艳

欢迎订阅 2015 年《世界中西医结合杂志》

《世界中西医结合杂志》(CN 11-5511/R, ISSN 1673-6613) 由中国科学技术协会主管, 中华中医药学会主办, 国内外公开发行。由中国科学院院士吴孟超任名誉主编, 著名中医学家、中国中医科学院资深研究员路志正教授任主编。辟有国医传承、博士论坛、文献研究、临床研究、实验研究、思路与方法、临证经验、药物研究、医案医话、海外中医药动态、综述、政策研究、标准规范指南等栏目。

本刊为中国科技论文统计源期刊、中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊、中国期刊全文数据库全文收录期刊, 并被《中文科技期刊数据库》、《中国学术期刊(光盘版)》、波兰《哥白尼索引》、美国《乌利希期刊指南》、美国《剑桥科学文摘》CSA 源期刊、英国《国际农业与生物科学研究中心》CABI 源期刊收录。连续两届获得中国科协精品科技期刊示范项目资助, 2012 年获得国家中医药管理局优秀期刊二等奖, 中华中医药学会中医药标志性文化(徽标)一等奖, 2013 年获中国知网“中国国际影响力优秀学术期刊”奖。

本刊为月刊, 大 16 开本, 每期 148 页, 每月 28 日出版, 每期定价 14 元, 每年 168 元。订阅方式: 本刊采用邮发和自办发行两种发行方式。2015 年杂志可在全国各地邮局订阅, 邮发代号: 80-538, 也可直接向本刊编辑部订阅。若需要 2006 年以来过刊可直接向编辑部订阅。邮局汇款: 北京市朝阳区北四环东路 115 号院 6 号楼 109 室, 《世界中西医结合杂志》编辑部收, 联系地址: 北京市朝阳区北四环东路 115 号院 6 号楼 109 室, 《世界中西医结合杂志》编辑部, 邮编: 100101; 电话/传真: 010-64822253, 网址: <http://www.zhongxi.org>, E-mail: sjzyjh@126.com