

益气养阴活血法改善心功能的临床与实验研究概况

严 苏 纯

天津医科大学总医院,天津市和平区鞍山道 154 号,300052)

通讯方式:d2004012@163.com,13207607682

[摘 要] 益气养阴活血法在临床应用广泛,益气养阴以治本,活血化瘀以治标,共成气血津液并治之功,如通脉养心丸、益心舒胶囊等都是以该法为组方依据的中成药。从益气养阴活血法对冠心病心肌缺氧损伤、急性心肌梗死后心肌修复、病毒性心肌炎心肌修复的影响以及益气养阴活血法治疗慢性心功能不全、糖尿病心脏病的研究等方面,对该法药理学基础和临床应用范围及疗效作一综述。

[关键词] 心功能;益气养阴;活血化瘀;通脉养心丸;益心舒胶囊

心本脏之病,多起于内伤,如禀赋不足,脏气虚弱,或病后失调等。《玉机微义·心痛》言:“亦有病久,气血损及素作劳羸弱之人患心痛,皆虚弱也。”大虚大羸之人,脏腑气化不足,营血亏虚,气阴不足,阴阳失和,心脉失于温煦,故致心痛。而禀赋不足、久病体虚或劳倦过度,导致卫气不固,营气失守,使六淫邪毒乘虚而入,内舍于心。温热邪毒久稽于心,引起心脉瘀阻。又瘀血邪毒最易耗气伤阴,损伤人体的正气,使人体正气愈加亏虚。因此,益气养阴法与活血化瘀解毒法在临床治疗心本病时应并重,益气养阴以治本,活血化瘀解毒以治标,使阳气足而心脉通,阴津足而血脉充,瘀去而脉通,共成气血津液并治之功,可以对难治性心绞痛、弥漫性心肌病变、丧失手术机会等患者开辟一条新的治疗途径。现就益气养阴活血法改善心功能的药理学基础和临床应用范围及疗效综述如下。

1 益气养阴活血法对冠心病心肌缺氧损伤修复的影响

冠心病是由冠状动脉粥样硬化使血管阻塞导致心肌缺血、缺氧而引起的心脏病。各种促炎和抗炎因子如白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等所形成的炎性因子调节网络在冠心病的发生、发展过程中起着免疫调节作用。缺氧损伤本质上是一种强烈的炎性损伤的过程,炎性因子反应在缺氧损伤的过程中起着非常重要的作用。由于心肌缺氧,细胞内氧化还原系统遭到破坏,超氧化歧化酶(SOD)、谷胱甘肽酶(GSH)、过氧化氢酶(CAT)等数量减少、活性降低,使体内过氧化物积聚产生过量的自由基。王怡等^[1]从氧化应激以及炎症角度观察益气养阴活血代表方通脉养心丸对缺氧损伤的心肌细胞的影响,并探讨其可能

的作用机制。该方由炙甘草、地黄、党参、(制)何首乌、麦冬、五味子、阿胶、龟甲、鸡血藤、桂枝、大枣等组成,具有益气养阴、通脉止痛之功。结果显示,与缺氧损伤组比较,通脉养心丸含药血清各剂量组能够显著升高 SOD、GSH 活性,降低丙二醛(MDA)浓度($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);通脉养心丸含药血清 4g/kg 组能降低缺氧损伤引起的心肌细胞炎性因子 IL-6、IL-1 β 浓度($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。李柯等^[2]观察了 52 例冠心病室性早搏(气阴两虚)患者服用通脉养心丸 28 天后的疗效,结果采用西药联合通脉养心丸治疗的试验组在室性早搏综合疗效、中医证候总积分方面显著改善,24h 动态心电图室性早搏次数显著减少,明显优于单纯使用西药的对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

2 益气养阴活血法对急性心肌梗死后心肌修复的影响

急性心肌梗死早期,心肌缺血而糖酵解增加,氧自由基增多,心肌细胞损害加重,梗死区的心肌发生扩张和变薄,导致局部室壁变形和腔内扩大。后期由于非梗死区正常心肌代偿性变化,心肌节段变长,使左室整体扩大,从而发生左室重构^[3]。随着急性心肌梗死的进程,血液动力学发生了改变,激活了神经-内分泌体液调节系统,尤其是交感系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统,导致心肌细胞的肥大与凋亡以及心肌纤维的增生,胶原瘢痕的形成产生心室重构^[4],最终导致患者心功能衰竭等并发症的出现率及病死率明显增加。李伟等^[5]观察生脉胶囊和川芎胶囊对心肌梗死后大鼠早期心室重构的影响及作用机制。结果表明,益气养阴活血组能使心肌组织的过氧化物酶增殖体激活受体(PPAR- γ)和核因子- κ B(NF- κ B) mRNA 的表达明显降低($P <$

0.05)。益气养阴活血中药组通过不同途径减轻大鼠心肌梗死后组织炎症基因的表达,从而抑制大鼠心肌梗死后的心室重构。李永强等^[6]对80例合并服用心悦胶囊(人参皂苷)和复方丹参片的急性心肌梗死患者进行观察,结果显示,益气养阴活血中药结合西医常规治疗可明显改善急性心肌梗死患者血运重建后左室收缩功能和室壁运动。

心肌细胞膜上的 Na^+-K^+ ATP酶存在于动物细胞质膜上,是维持细胞膜电位的重要装置。正常情况下它主要是维持细胞内高K,细胞外高Na,当有K外流或Na内流时该酶被激活,在分解ATP提供能量的情况下把外流的K泵入细胞内或将内流的Na泵到细胞外以维持Na、K在细胞内外的浓度差。心肌细胞膜的 $\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}$ ATP酶是维持细胞膜内外 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 平衡的主动转运酶,可以把 Ca^{2+} 主动泵出细胞外。心肌缺血、缺氧时,细胞膜结构改变使 Ca^{2+} 转运失常,导致细胞内游离 Ca^{2+} 浓度提高。即 $\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}$ ATP酶的活力下降将导致细胞内高钙,而 Na^+-K^+ ATP酶活力下降可导致细胞内高钠。在心室重构的形成过程中, Ca^{2+} 作为细胞信号传导的第二信使发挥着重要的作用。MDA可损害心肌细胞膜ATP酶的空间结构,从而降低 Na^+-K^+ ATP酶、 $\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}$ ATP酶活力^[7-8]。马鲁波等^[9]应用养阴活血方复方芪丹液(由黄芪、黄精、党参、丹参、郁金、赤芍组成,药物剂量比例4:3:3:2:2:2)对小型猪心肌梗死后早期心肌组织 Na^+-K^+ ATP酶、 $\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}$ ATP酶活性及抗氧化作用的研究表明,益气养阴活血中药可提高小型猪急性心肌梗死后心肌收缩力,改善血流动力学指标;增加SOD活性,降低MDA含量;提高细胞膜 $\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}$ ATP酶和 Na^+-K^+ ATP酶活力,起到干预急性心肌梗死后心室重构和保护心肌的作用。仇盛蕾等^[10]观察复方丹参片和心悦胶囊合用对103例急性心肌梗死再灌注后(经皮冠状动脉介入术)患者心肌微循环的影响,结果表明,益气养阴活血法可以有效改善急性心肌梗死患者直接经皮冠状动脉术后的心肌微循环血流灌注,对心肌收缩储备改善有一定作用。

3 益气养阴活血法对病毒性心肌炎心肌修复的影响

病毒性心肌炎是指由柯萨奇病毒、埃可(ECH-O)病毒、脊髓灰质炎病毒、腺病毒、流感病毒感染引起的心肌局限性或弥漫性的急性或慢性炎症病变,属于感染性心肌疾病。病毒作用于心肌的方式是直

接侵犯心肌以及心肌内小血管,由免疫机制产生心肌损害。病毒的直接侵害和免疫反应介导致使心肌细胞损害,使心脏舒缩功能障碍;病变若累及窦房结、房室结、束支等起搏或传导系统,则可引发各种类型的心律失常。此外,本病还可能与硒缺乏及人类白细胞抗原异常表达有关。陈会君等^[11]观察益气养阴、活血化瘀方药(黄芪、红参、生地黄、麦冬、五味子、川芎、丹参、板蓝根、大青叶等)对柯萨奇 $\text{B}_{3\text{m}}$ 病毒诱导慢性心肌损伤小鼠心肌组织转移生长因子 β (TGF- β)表达的影响。结果显示,益气养阴、活血化瘀方药能减轻病毒性心肌病小鼠的病理损伤,下调心肌组织TGF- β 的表达,这可能是其防治病毒性心肌病的作用机制之一。吴凤兰^[12]开展了益气养阴、活血化瘀方(黄芪、红参、生地黄、麦冬、五味子、丹参、川芎、板蓝根、大青叶等)对病毒性心肌疾病小鼠心肌穿孔素和颗粒酶 β 影响的研究,结果显示,该方能明显降低病毒性心肌疾病模型小鼠心脏质量指数;能明显改善病毒性心肌疾病模型小鼠心肌病理形态及超微结构的变化,从而减轻其心肌病理损伤;能下调病毒性心肌疾病模型小鼠心肌组织穿孔素和颗粒酶 β mRNA的表达水平,且以上结果均以高剂量组效果为佳。安静等^[13]观察益气养阴、活血化瘀方(黄芪、红参、生地黄、麦冬、五味子、川芎、丹参、板蓝根、大青叶、桔梗、升麻、远志、柏子仁、合欢皮)对病毒性扩张型心肌病小鼠心肌组织肿瘤坏死因子 α (TNF- α)mRNA的影响,并从分子生物学水平探讨其作用机制,结果表明,益气养阴、活血化瘀方能下调病毒性扩张型心肌病小鼠心肌组织TNF- α mRNA的表达,以高剂量组效果为佳。

4 益气养阴活血法治疗慢性心功能不全的研究

慢性心力衰竭是冠心病等心脏疾病的终末阶段,在该病的演变过程中,早期可出现心肌收缩功能尚可保持较好,即心脏射血分数正常的心力衰竭,此后这种衰竭由舒张功能障碍演变成收缩功能障碍。舒张功能不应阶段的疾病,临床上很难被重视,益气养阴活血中药或许能阻止慢性心力衰竭的进程。李金辉等^[14]认为,冠心病、高血压引起的慢性心力衰竭早期基本证型多为气阴两虚,“瘀血”贯穿于慢性心力衰竭病理过程始终,为发病之标。郭长学等^[15]采用益气养阴活血中药(人参、麦冬、五味子、黄芪、丹参、桂枝、益母草、葶苈子、甘草等)治疗慢性心功能不全47例,结果显示,益气养阴活血法既能减轻心脏负荷,改善心脏参数,又能降低心肌耗氧量,改

善心功能。

5 益气养阴法治疗糖尿病性心脏病的研究

与非糖尿病患者相比,男性糖尿病患者心血管疾病死亡和充血性心力衰竭发生的危险性增加2倍,女性增加3倍。除了发生率和病死率增高之外,糖尿病患者冠状动脉损害的程度要明显严重,冠状动脉造影和尸检显示,糖尿病患者2~3支血管同时受损的发生率明显高于非糖尿病对照组,且常呈现弥漫性病变。张叶祥等^[16]观察了益气养阴活血解毒汤(山药、太子参、生地黄、牡丹皮、水蛭、知母)治疗糖尿病合并冠心病心绞痛临床疗效及对C反应蛋白(CRP)、同型半胱氨酸(HCY)水平的影响。结果显示,益气养阴活血解毒汤能明显降低血清CRP/HCY/糖化血红蛋白的水平。姜平等^[17]用益气养阴和化瘀利水中药(黄芪、太子参、熟地黄、山药、山茱萸、瓜蒌皮、枳壳、红花、赤芍、当归、丹参、益母草、桑白皮、茯苓、泽泻、车前子等)治疗糖尿病合并冠心病慢性心功能不全老年患者32例,观察患者症状、体征(胸闷、气短、肺部湿啰音、下肢水肿)的改善情况,心脏超声检查测定治疗前后左室射血分数(LVEF),疗效评级。结果显示,两组患者治疗后LVEF均较治疗前明显改善,且观察组优于采用基础及对症西药治疗的对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。两组疗效比较,观察组总有效率明显高于对照组($P < 0.05$)。

6 小结

随着冠心病发病率的攀升,大部分医疗费用投入到了急救、手术中,患者生活质量差、生存率低、医疗费用高。上述文献显示,益气养阴活血法改善心脏功能临床疗效显著,药理基础明确,和介入手术、扩冠药、降脂药合用可改善症状、防止复发、提高疗效。因此,在冠心病亚临床期就介入益气养阴活血中药可防止冠心病早发及突然恶化;介入手术后的患者配合益气养阴活血法中药可以防止再狭窄,延缓心力衰竭的进程。

从临床病例看,无论是心本病还是糖尿病、病毒、慢性呼吸系统等病引发的心脏病,治疗时均可以在该法基础上加减应用,不仅能改善心脏本身的机能,还可以辅助治疗本病,早期持续应用该法不仅疗效满意、复发率低而且费用低廉。

参考文献

[1]王怡,张玲,肖扬,等.通脉养心丸对缺氧诱导心肌细胞损伤炎症因子及氧化应激的影响[J].中医杂志,2011,52

(4):326-328.

[2]李珂,孙兰军,高可俭,等.通脉养心丸治疗冠心病室性早搏(气阴两虚证)多中心临床研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2010,8(4):401-403.

[3]Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications[J]. Circulation, 1990, 81(4):1161-1172.

[4]Judutt BI. Prevention of ventricular remodeling post myocardial infarction; timing and duration of therapy[J]. Can J Cardiol, 1993, 9(1):103-114.

[5]徐伟,刘剑刚,王承龙,等.益气养阴与解毒活血中药对心肌梗死后大鼠早期心室重构心肌NF- κ B和PPAR- γ mRNA表达的影响[J].北京中医药大学学报,2010,33(5):333-338.

[6]李永强,金枚,仇盛蕾,等.益气养阴活血中药对急性心肌梗死患者血运重建后心室壁运动的影响[J].中国中西医结合杂志,2009,29(4):300-304.

[7]Pathak M, Sarkar S, Vellaichamy E, et al. Role of myocytes in myocardial collagen production[J]. Hypertension, 2001, 37(3):833-840.

[8]Gallagher AM, Yu H, Printz MP. Bradykinin-induced reduction in collagen gene expression involve prostacyclin[J]. Hypertension, 1998, 32(1):84-88.

[9]马鲁波,刘剑刚,史大卓,等.益气养阴活血对中国小型猪心肌梗死后早期心肌组织 Na^+ - K^+ ATP酶、 Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATP酶活性及抗氧化的作用[J].中西医结合心脑血管病杂志,2009,7(4):422-424.

[10]仇盛蕾,金枚,朱天刚,等.益气养阴活血法对103例患者急性心肌梗死再灌注后心肌微循环的影响[J].首都医科大学学报,2009,30(4):426-429.

[11]陈会君,周亚滨,张春芳,等.益气养阴、活血化瘀方药对CVB_{3m}诱导慢性心肌损伤小鼠心肌组织TGF- β 1的影响[J].中医药信息,2010,27(1):69-71.

[12]吴凤兰.益气养阴、活血化瘀方对病毒性心肌疾病小鼠心肌穿孔素和颗粒酶B影响的研究[D].黑龙江中医药大学,2008:34-38.

[13]安静,陈会君.益气养阴活血方对病毒性扩张型心肌病小鼠TNF- α mRNA表达的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2011,9(9):412-414.

[14]李金辉,鲁卫星.益气养阴活血法治疗慢性心力衰竭机制探讨[J].中西医结合心脑血管病杂志,2011,9(7):861-862.

[15]郭长学,陈摇曦,李书霞.益气养阴活血法治疗慢性心功能不全源范例[J].中医研究,2011,24(10):44-45.

[16]张叶祥,胡业彬,姚淮芳.益气养阴活血解毒汤治疗糖尿病合并冠心病临床疗效及对CRP、HCY水平的影响[J].中国中医急症,2011,20(8):1218-1219,1242.

[17]姜平,李冰,刘艳,等.益气养阴和化瘀利水中药治疗糖尿病合并冠心病慢性心功能不全老年患者32例[J].中国中西医结合急救杂志,2011,18(3):178.

(收稿日期:2012-06-15;修回日期:2012-06-29)

[编辑:崔京艳]