

急性冠脉综合征中医药研究概况※

□ 高铸焯¹ 雷 燕² 苗 阳³

(1. 中国中医研究院西苑医院 2003 级硕士研究生 北京 100091

2. 中国中医研究院科研处 北京 100700; 3. 中国中医研究院西苑医院心血管科 北京 100700)

摘 要 急性冠状动脉综合征 (ACS) 是由于冠状动脉内血栓形成所致心肌严重缺血产生的一组进展性的临床综合征。本文系统概述了国内外近几年来有关中医药对急性冠脉综合征的研究现状, 尤其是基于 ACS 不稳定斑块和炎症反应的病理生理机制, 阐述了中医药干预 ACS 的优势, 并对未来中医药干预治疗 ACS 提供研究思路。

关键词 急性冠脉综合征 中西医结合 不稳定斑块 炎症反应

急性冠脉综合征 (Acute coronary syndrome, ACS) 是 20 世纪 80 年代以后提出的新概念, 它包括心源性猝死、ST 段抬高型心肌梗死、非 ST 段抬高型心肌梗死和不稳定型心绞痛。ACS 的病理基础是冠状动脉粥样硬化斑块破裂或侵蚀, 继而发生了破裂、糜烂、出血, 并在此基础上继发完全或不完全闭塞性血栓形成, 临床上很多患者会进展到心肌梗死, 甚至心脏猝死, 是当今社会危害人体健康的主要原因之一。过去, 人们认为急性

冠脉缺血事件是由于冠状动脉粥样硬化斑块的缓慢进行性增大, 而堵塞管腔所致。但近来已肯定炎症反应、脂质代谢、斑块动力学、血小板和凝血系统是一相互联系, 相互作用的反馈环路, 动脉粥样硬化斑块破裂后, 随之触发的血小板激活和凝血酶形成, 最终导致血栓形成是 ACS 主要发病机制。急性冠脉综合征的发生与遗传、吸烟、血糖、血脂代谢以及 C 反应蛋白 (CRP) 的异常等因素有关^[1]。

急性冠脉综合征大致属于中医

“胸痹、真心痛”的范畴, 中医学认为急性冠脉综合征为本虚标实之证, 临床表现为气虚、阳虚、阴虚及气阴两虚或气阳两虚的本虚证, 气滞、血瘀、痰阻、寒凝的标实证, 且血瘀是普遍存在的病理特点。既往研究多强调冠脉粥样硬化病变所造成管腔的狭窄程度, 把治疗重点放在及早发现血管的严重狭窄并给予介入治疗, 以狭窄发展及改善与否作为病情和疗效观察的重要指标。然而, 越来越多的研究表明, 有 60% ~ 70% 的 ACS 患者其冠脉狭窄程度仅为轻到中度^[2]; 而急性心肌梗死^[3]患者中有超过

※基金项目 首都医学发展科研基金联合攻关项目 (项目编号: 2003-1-4)

75%的患者其冠脉狭窄程度小于50%。不稳定斑块破裂的基础上合并血栓形成是造成ACS最重要的病理基础。这种转变的实现与斑块的大小、多少、位置及它所导致的管腔狭窄程度无关。冠状动脉介入治疗虽可纠正严重狭窄,但并不改变冠脉粥样硬化的生物学过程,斑块不稳定的问题仍未解决。同时,超过20%的患者由于冠脉病变的复杂性,无法血运重建,亦有相当一部分患者血运重建后出现再狭窄及无复流现象,影响ACS患者近远期预后。中医药治疗本病具有广泛的适应性和很大的挖掘潜力,其优势在于辨证论治,整体调节,注重气血的关系,燮理阴阳,使之建立新的平衡为治疗目的。本文就中医药干预ACS的研究现状综述如下:

1 实验研究概况

随着对冠状动脉粥样硬化发病机制的进一步认识,血管病理生理学及生物学的研究已逐渐以稳定易损斑块以及减少斑块破裂后血栓形成为方向,未来冠心病的二级预防重点也将由治疗冠脉狭窄转为不稳定斑块的干预^[4]。实验研究证实,他汀类降脂药^[5]具有一定稳定冠脉粥样硬化斑块的作用。这使我们有必要重新谨慎评估积极的内科稳定斑块治疗与介入性有创治疗在慢性心肌缺血处理中的相对裨益。

1.1 单味中药研究 许多研究已证实,不同活血药^[6]可作用于冠状动脉粥样硬化的不同环节,包括降脂、影响胶原代谢、干预炎症反应、影响血管活性因子、抗血小板

粘附聚集、改善血液粘稠度等,并观察到几组中药的降血脂作用与稳定斑块效果并不平行;活血中药赤芍、丹参、川芎、三七、桃仁、酒大黄能够干预ApoE基因缺陷小鼠成熟斑块的进展,有一定的斑块稳定作用,其稳定斑块作用亦有所差别,以破血药酒军稳定斑块作用最佳,几乎达到西药辛伐他汀类似的效果,三七次之,其机制可能与调节脂质代谢和抑制炎症反应有关,但是其作用环节和强度可能存在差异。

1.2 中药有效成分及复方制剂研究 郭自强等对活血药的有效组分^[7]丹参素和川芎嗪进行了研究,发现二者均可抑制Ang II对心肌细胞ANP和肌动蛋白- β (β -actin)基因表达的增加,具有防止心肌细胞肥大作用,从而防治心肌肥厚,改善心功能。试验研究证实,一些临床上改善心肌缺血行之有效的中药有效组分、复方制剂,如怀牛膝^[8]、麝香保心丸^[9]、双龙丸^[10]等具有促进冠脉侧枝血管生长,保护缺血心肌,减少梗死范围,增加冠脉血流量,促进心肌表达血管内皮生长因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)等作用。赤芍提纯物(没食子酸丙酯)^[11]通过与细胞因子内皮素-1(ET-1)结合,阻碍ET-1与其受体间的结合,从而拮抗ET-1的作用,扩张血管,抑制血小板聚集。稳斑护脉颗粒^[12]通过上调纤维帽合成因素与下调纤维帽降解因素的双向靶标,来影响动脉粥样硬化家兔斑块纤维帽中胶原纤维降解与合成的失衡状态,从而达到稳定

斑块的作用。益气活血药物组方^[13,14]可降低血浆内皮素和Ang II的含量,改善心肌组织能量代谢,从而显著降低AMI大鼠左室重量和心脏指数,干预AMI后早期心室重构,改善心脏收缩、舒张功能^[15]。单纯血管内皮损伤可能是病理性血管重构的始动因素之一,高脂血症可加重这一病理改变,内膜增殖和病理性血管重构共同参与了内皮损伤后AS管腔狭窄的病理过程。而芎芩胶囊^[16]可通过抑制球囊损伤后的内膜增殖,干预病理性血管重构,发挥防治AS作用,从而减少术后管腔丧失,预防再狭窄的形成。

2 临床研究概况

2.1 益气活血研究 ACS的发生与血压、血脂水平、尿酸、血液黏稠度、左心室射血分数减低和左心房扩大等有关。促进冠脉侧支循环的建立,使缺血心肌得到更多血供是治疗ACS的研究热点。研究发现在许多ACS患者中存在“气虚血瘀”这一病机^[17],采用益气活血结合西医常规治疗可降低病死率和并发症发生率。越来越多的研究^[18]提示,益气、活血、化瘀等药物通过促血管新生改善ACS症状和心肌缺血。现代药理研究也表明,益气药人参、黄芪、黄精等具有增强心肌收缩力,提高心排血量,增加心肌血流灌注,提高缺血心肌电的稳定性及抗心律失常,延长缺血心肌存活时间,抑制心肌细胞凋亡等功效。临床研究亦证明,益气活血药物芪丹煎^[19]可明显改善AMI患者左室收缩功能,降低

血浆黏稠度,抑制血小板的黏附和聚集,扩张冠状动脉,改善心肌的血液供应。心肌细胞凋亡与心肌梗死后存在密切关系,殷惠军等研究发现西洋参叶总皂苷^[20]能明显抑制急性心肌梗死后大鼠心肌细胞凋亡,下调 Fas 蛋白表达,上调 Bcl-2 蛋白表达有关,具有抗心肌损伤的作用。肖立中等研究发现葛根素^[21]通过抗炎、增加过氧化物酶增殖物活化受体 (PPAR- α) 基因表达、抑制心肌嗜中性粒细胞积聚及心肌 MMP-9 表达,从而保护心肌缺血、防止梗死范围扩大。

2.2 复方制剂研究 香丹注射液^[22]通过抗凝血、抗血栓形成和抗炎,从而抑制患者体内炎症反应,下调各项炎症因子以及改善心肌缺血缺氧,清除自由基,减少心律失常的发生,可以降低 ACS 近期的死亡率。在缺血再灌注时,由于心肌梗死严重,心肌核因子- κ B (NF- κ B) 信号途径可被激活,心肌细胞间隙连接蛋白 Cx43 降解严重,双参通冠方^[23]能抑制 NF- κ B 的活化,抑制血清中 TNF- α 、细胞间黏附分子-1 的过量分泌和抑制心肌细胞间隙连接蛋白 Cx43 的降解,减少心肌梗死面积及重量。心脉通胶囊^[24]、益心脉胶囊^[25]和心可舒均可降低气滞血瘀型冠心病心绞痛患者 ET 与 Ang-II 的含量,通过保护缺血心肌血管内皮细胞,从而改善内皮细胞功能障碍,能有效改善心肌缺血,缓解心绞痛的发生。在预防介入术后再狭窄方面,徐浩等研究发现川芎、赤芍有效提取成分所组成的芎芍胶囊^[26]可明显降低冠脉介入治

疗后再狭窄的发生,减少心绞痛复发,改善缺血心电图改变和血液流变学,同时还可降低 TC 及 LDL-C,降低动脉硬化指数^[27],并改善患者的血瘀状态。血瘀证的轻重程度是冠状动脉介入治疗后再狭窄发生与否的重要影响因素,其积分值 >25 可考虑作为冠状动脉介入治疗后再狭窄发生的预测因子之一。

众多医家对 ACS 的治疗进行了大量的研究,随着对 ACS 血瘀病机的再认识,活血化瘀成为 ACS 的基本治法。针对血瘀可能挟有气虚、痰浊、气滞、寒凝、阴虚等病理改变,在以活血化瘀为基本治则的基础上,兼治气虚、痰浊、气滞、寒凝、阴虚等,由此阻断 ACS 的病机演变。现在越来越多的临床报道表明,采用活血化瘀法治疗 ACS 已日趋广泛,并展示出良好的临床应用前景。

3 展 望

中医药学的理论体系有两大特点,即整体观念和辨证论治。整体观念就是从引起某种疾病的多方面原因入手,以期治病求本。这就使得在中医理论指导下的中药从一开始便具备了针对疾病多方面原因进行治疗这一优势。而 ACS 是一个复杂的病理进展过程,目前虽较为强调的是易损斑块和炎症学说,但是与内皮细胞受损、脂质沉积、血小板活化、炎症细胞浸润、VSMC 增生、迁移、凋亡等多种因素相互作用有关。因此,单一的药物很难从多靶点阻断 ACS 的进展,中医药具有多靶点、多环节的干预优势,有望在稳定斑块方面有新的突

破,在 ACS 的治疗领域发挥着越来越重要的作用。

实践证明,采取中西医结合法治治疗 ACS 具有病死率低,病患生存质量高,中医药对 ACS 的干预已显示出其疗效和特色。但其确切机制尚不明了,其远期效果如何?安全性如何?仍有待进一步评价。因此,目前中医治疗的重点应放在药物有效部位、物质基础、作用靶点及作用环节等研究方面,并且应将临床研究和实验研究结合起来,在完善中医基础理论支持,建立合理的辨证论治体系前提下,发挥中医复方的整体优势,中西医结合救治,筛选有效中(成)药,进行多中心、大样本的随机双盲对照研究,提供可靠的证据证明中医药的临床疗效,并结合所需论证中药,从整体、器官、分子水平阐明其作用机制,从最大程度上揭示中药治疗 ACS 的本质。并且今后需要进一步进行理论创新,针对 ACS “急用”的特点,力争在气雾剂、针剂剂等剂型上有所突破,并结合针灸、穴位注射等方法,适合近、远期治疗需要,从而使中药的应用更科学化,更有的放矢,以更好地发挥中医药治疗 ACS 的优势。

参考文献

- [1] 严卫,王齐兵,姜燕飞,等.急性冠状动脉综合征致病危险因素分析[J].中国临床医学,2004,11(4):478-480.
- [2] Shak PK. Pathophysiology of plaque and the concept of plaque stabilization[J]. Clin Cardiol, 1996, 14(1): 17-29.
- [3] Little WC, Downes TR, Applegate RJ. The underlying coronary lesions and acute myocardial infarction: implications for coronary angiogra-

- phy [J]. Clin Cardiol, 1991, 14 (5): 868 - 874.
- [4] Kullo IJ, Edwards WD, Schwartz RS. Vulnerable plaque: pathobiology and clinical implications [J]. Ann Intern Med, 1998, 129 (12): 1050 - 1060.
- [5] Koh KK. Effects of statins on vascular wall: vasomotor function, inflammation, and plaque stability [J]. cardiovascular Research, 2000, 47 (4): 648 - 657.
- [6] 文 川, 徐 浩, 黄启福, 等. 活血中药对 APOE 基因缺陷小鼠血脂及动脉粥样硬化斑块炎症反应的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25 (4): 345 - 349.
- [7] 郭自强, 王硕仁, 朱陵群, 等. 丹参素和川芎嗪对血管紧张素致心肌肥大相关基因的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25 (4): 342 - 344.
- [8] 吴 旭, 晋 军, 梁自文, 等. 蜕皮甾酮对冠状动脉阻塞致大鼠心肌梗死的有益作用及机制 [J]. 中草药, 2001, 32 (8): 721 - 723.
- [9] 吴剑芸, 张韶冈. 麝香保心丸与心达康胶囊治疗老年人急性冠脉综合征的疗效比较 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2004, 2 (12): 687 - 688.
- [10] 杨祖福, 胡婉英, 秦志强, 等. 双龙丸对大鼠试验性心肌梗死血管新生的影响与分子机制 [J]. 中国康复理论与实践, 2003, 9 (5): 293 - 295.
- [11] 李 静, 吴宝艳, 蒋跃绒, 等. 应用压电石英晶体生物传感器研究赤芍 801 与 ET-1 间的相互作用 [J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24 (8): 714 - 716.
- [12] 张保亭, 颜乾麟, 颜德馨, 等. 稳斑护脉颗粒对动脉粥样硬化斑块稳定性影响的分子机制 [J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25 (2): 154 - 159.
- [13] 刘剑刚, 史大卓, 汪晓芳, 等. 愈心梗液对大鼠急性心肌梗死后早期心室重构的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2001, 8 (2): 76 - 78.
- [14] 王振涛, 王硕仁, 赵明镜, 等. 活血和益气方药对心肌梗死后左心衰大鼠左心室重构影响的比较研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22 (5): 376 - 378.
- [15] 李 敏, 王硕仁, 赵明镜, 等. 活血益气方药对心肌梗死和左心衰大鼠血流动力学影响的试验研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2001, 7 (6): 22 - 25.
- [16] 徐凤芹, 徐 浩, 刘剑刚, 等. 芎芎胶囊对兔实验性动脉粥样硬化血管重构的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24 (4): 331 - 335.
- [17] 董泉珍, 王小沙. 中西医结合治疗急性心肌梗死 304 例临床观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 1999, 19 (8): 457 - 460.
- [18] 王振涛, 曹生海, 张淑娟. 中医药促进冠心病缺血心肌血管新生的研究摘要 [J]. 中医药学刊, 2005, 23 (1): 67 - 68.
- [19] 张江华, 尚荣欣, 李志华. 益气活血通络方芪丹煎治疗冠心病心绞痛的临床研究 [J]. 临床荟萃, 2005, 20 (3): 166 - 167.
- [20] 殷惠军, 张 颖, 蒋跃绒, 等. 西洋参叶总皂苷对急性心肌梗死大鼠心肌细胞凋亡及凋亡相关基因表达的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25 (3): 232 - 235.
- [21] 肖立中, 高凌俊, 马绍椿, 等. 葛根素与粒细胞集落刺激因子治疗急性心肌梗死的对比研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25 (3): 210 - 212.
- [22] 洪永敦, 吴 辉, 莫鸿辉, 等. 香丹注射液治疗急性冠脉综合征的临床研究及其对炎症指标的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2004, 15 (6): 425 - 428.
- [23] 刘建勋, 韩 笑, 马晓斌, 等. 双参通冠方对急性心肌缺血再灌注模型核因子-信号途径及细胞间隙连接通讯的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25 (3): 228 - 231.
- [24] 阎建开, 沈上培. 心脉通胶囊对冠心病劳累性心绞痛内皮功能的影响 [J]. 湖南中医杂志, 2005, 21 (1): 1 - 2.
- [25] 周亚滨, 韩佳瑞, 安 静, 等. 益心脉胶囊对气滞血瘀型冠心病心绞痛患者血浆内皮素及血管紧张素 II 含量的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25 (1): 36 - 37.
- [26] XU Hao, CHEN Ke - Ji, SHI Da - zhuo, et al. Clinical Study of Xiongshao Capsule in preventing Restenosis after Coronary Interventional Treatment [J]. CJIM, 2002, 8 (3): 162 - 166.
- [27] 徐凤芹, 陈可远, 马晓昌, 等. 芎芎胶囊治疗冠心病心绞痛的临床观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23 (1): 19 - 18.

全国消化系统疾病中西医结合诊疗 新进展高级研修班

北京中医药大学厦门临床医学院、厦门市中医医院消化病专科是国家中医药管理局中医重点专科（慢性胃炎）建设单位，福建省中医脾胃病重点专科建设单位、厦门市中医脾胃病重点学科。经国家中医药管理局批准，由北京中医药大学临床医学院、厦门市中医医院消化病专科承办的“全国消化系统疾病中西医结合诊疗新进展高级研修”将于2005年11月24日~27日在厦门市举行。

本次研修班的内容广泛地包括了消化系统的食管、胃、肠等疾病的中西医结合诊断和治疗的最新进展以及中医脾胃学说理论的应用等。国内众多知名中西医消化病权威、专家将被邀请作专题报告。

本次研修班将授予国家级 I 类继续教育学分。

热情欢迎你参加本次研修班，共同为促进中西医消化事业的发展做出贡献。