

中医药防治心肌缺血再灌注损伤的研究进展

黄 婷^{1,2},李绍旦²,高 路²,王 鹏¹,刘 毅²,杨明会²

(1.北京中医药大学,北京 100029;2.中国人民解放军总医院,北京 100853)

摘 要:中医药是中华民族的宝贵财富,其治疗理念正逐渐被世界所接受,中医以疏通经脉、渗灌气血、濡养心神指导临床,其文献中无心肌缺血再灌注损伤一词,依据其病理过程中表现出的症状,多归属于中医的“胸痹”“心悸”和“真心痛”等范畴,现将MIRI的病理机制及中医药治疗进行整理,了解中医药对MIRI的干预治疗,从而为临床诊疗提供应用价值。

关键词:心肌缺血再灌注损伤;中医药;研究进展;病理机制

中图分类号:R259

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2018.04.011

文章编号:1006-1959(2018)04-0031-04

Research Progress on the Prevention and Treatment of Myocardial Ischemia and Reperfusion Injury by Traditional Chinese Medicine

HUANG Ting^{1,2},LI Shao-dan²,GAO Lu²,WANG Peng¹,LIU Yi²,YANG Ming-hui²

(1.Beijing University of Traditional Chinese Medicine,Beijing 100029,China;

2.Chinese People's Liberation Army General Hospital,Beijing 100853,China)

Abstract:Traditional Chinese medicine is a valuable asset to the Chinese nation.Its concept of treatment is gradually being accepted by the world.Traditional Chinese medicine (TCM)is designed to unblock meridians and infiltrate qi and blood.It guides the clinical practice.There is no evidence of myocardial ischemia-reperfusion injury in its literature.According to its pathological process showed symptoms,mostly attributed to traditional Chinese medicine"chest paralysis","heart palpitations"and"true heartache"and other fields,now MIRI pathological mechanism and treatment of traditional Chinese medicine to organize and understand the traditional Chinese medicine MIRI intervention treatment,so as to provide clinical value for clinical treatment.

Key words:Myocardial ischemia-reperfusion injury;Traditional Chinese medicine;Research progress;Pathological mechanism

近年,心脏病发病率升高,其中心肌缺血再灌注损伤(MIRI)严重危及患者生命。心肌缺血再灌注损伤是缺血心肌治疗过程中的病理反应之一,目前西医发病机制不明确,大部分倾向于炎症反应、钙超载、氧自由基、能量代谢障碍等,心肌内膜受损,线粒体代谢异常,内膜斑块形成,心室重构,导致心肌缺血梗死面积增大,降低心功能,临床多以抗炎、抗氧化自由基、提高机体代谢等方面治疗,疗效一般,中医药在此领域进行了大量的实验研究,临床疗效显著。现将近五年中医药在MIRI中的应用进行系统总结,为临床和科研提供参考。

1 MIRI的病因病机及辨证

1.1 MIRI病因病机 现代医学认为MIRI多发生于心梗溶栓后,心肌缺血缺氧进一步加重。中医主要病机属于心脉痹阻,痹通“闭”,闭阻不通之意,病机实质为各种病因所致心脉闭阻,即“不通则痛,不荣

则痛”;病机转化可因实至虚,亦可因虚至实。病位在心,涉及肝、肺、脾、肾等脏。病性属本虚标实,虚实夹杂;本虚:气虚、阳虚、气阴两虚;标实:气滞、血瘀、痰浊;且可相兼为病,如气虚血瘀、痰瘀交阻等。病势:轻重缓急、病机转化。

1.2 MIRI中医辨证分型《素问·痹论》:“心痹者,脉不通,烦则心下鼓,暴上气而喘”;《玉机微义·心痛》:“然亦 有病久气血虚损及素劳作羸弱之人患心痛者,皆虚痛也”;《类证治裁·胸痹》:“胸痹,胸中 阳微不运,久则阴乘阳位,而为痹结也”;《续医随笔》:“气虚不足以推血,则必有瘀”,根据文献记载及心肌缺血再灌注损伤的临床表现,将其分为气血瘀阻证、气滞心胸证、痰浊闭阻证、气阴两虚证。

2 MIRI中医药治疗原则

MIRI的发病特点是发作期以标实为主,缓解期以本虚为主;治疗则先标后本,或依据虚实标本的主次,兼顾同治。实则泻之,针对气滞、血瘀、痰浊而调畅气机、活血化瘀、豁痰泄浊,虚则补之,权衡气血阴阳之不足,纠正脏腑之偏衰,补气温阳、滋阴益肾,由重补益心气。

3 单味中药提取物的治疗进展

研究表明^[1],丹参提取物丹参酮化学结构含有

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973计划)(编号:2012CB518601)

作者简介:黄婷(1990-)女,山东菏泽人,硕士研究生,研究方向:中西医结合治疗老年病

通讯作者:杨明会(1962-),男,北京人,博士,教授,主任医师,博士生导师,研究方向:中西医结合基础与临床

邻醌或对醌结构,可以有效清除氧自由基,缩小心肌梗死面积,抗心律失常;沈继龙^[2]等人研究提出丹参另一提取物多酚酸盐,可降低血清中 CK-MB、LDH 与 cTnI 的含量,保护心肌细胞膜。在大鼠心肌缺血再灌注损伤过程中,白芍总苷干预的大鼠血清中 IL-1、IL-6、TNF- α 的表达水平显著低于对照组,有效减轻心脏水肿;将白芍总苷剂量调整为 240 mg/kg 时,治疗组大鼠心肌组织中 bcl-2 表达上调、Bax 表达下调,有效抑制心肌细胞凋亡。吴扬等^[3]进行细胞实验证实了藏红花素提高超氧化物歧化酶的活性,提高心肌细胞对缺氧的耐受性;另有动物实验发现^[4],藏红花酸干预组的大鼠血清 CK-MB、TNF- α 含量及心肌细胞凋亡指数均明显降低,有效保护受损心肌;李玲等^[5]研究者用藏红花水煎剂给大鼠灌胃,结果表明藏红花组的大鼠 VEGF 的表达水平升高,促进血管的生成,改善心肌供血。借助大鼠 MIRI 模型,实验结果表明葛根素组大鼠血清中心肌酶的含量明显低于空白组;在大鼠体外循环的模型,于再灌注时在储血槽内加入稀释葛根素 10ml,结果应用葛根素的血清中 SOD、MDA、GSH、GSH-Px 含量明显高于空白组,提示葛根素具有抗氧化应激,减少细胞凋亡的作用;利用新生或成年大鼠心肌细胞证实了黄芪甲苷通过 siRNA 下调 Bcl-2 的表达,降低再灌注后细胞的死亡率;心肌细胞缺氧可激活自体吞噬系统,研究^[6]证实了黄芪甲苷可恢复缺血细胞的活性。自噬过程中线粒体提供能量,在心肌细胞缺氧过程中,及时清除受损线粒体,合成旺盛的线粒体,显得尤为重要,黄芪甲苷^[7]预处理可以抑制线粒体损伤介导的心肌细胞凋亡;研究表明黄芪总黄酮抗氧化,减轻炎症反应^[8];另有中药半边莲提取物 LOB、马齿苋提取物、积雪草苷、苦参素等均可缩小梗死面积,减少细胞凋亡,保护受损心肌。

4 复方中药的治疗进展

从辨证论治的原则出发,部分学者对中药复方进行了实验研究,简要总结为益气、温阳、活血。

4.1 益气法 复方中药重在益气,兼顾滋阴、活血等,十味药物组成的芪桂益脉灵^[9]连续灌胃大鼠后,采用免疫组化法,检测结果表明芪桂益脉灵组的大鼠心肌组织 p38MAPK、P-p38MAPK 的表达显著降低, p38MAPK、P-p38MAPK 增加炎症因子释放,加重损伤;芪参益气滴丸^[10]仅仅黄芪、丹参、降香及三七4味中药,已有实验证实本复方可下调肿瘤抑制基因 p27 蛋白的表达,进而减少心肌细胞凋亡;有研究表

明生脉注射液^[11]可明显改善 MIRI 模型大鼠射血分数,抑制炎症因子的释放;泽泻汤^[12]的药理学研究指出,可以降低心电图 ST 段,使左心室顺应性下降。

4.2 温阳法 《金匱要略》中记载苓桂术甘汤^[13]温阳化饮,健脾利湿,使用苓桂术甘汤预灌胃 7 d 后借助 MIRI 模型家兔,检测血清中 NO、NOS 含量变化以及心肌组织病理学结构发现苓桂术甘汤减轻心肌纤维组织的损伤,减少中性粒细胞的粘附聚集;王清任的补阳还五汤^[14]温心阳促进血液循环,增加冠脉血流,已有临床和动物实验证实本汤剂可以抗氧化应激、清除氧自由基、降低钙离子的浓度;参附注射液^[15]的基础研究表明缩小梗死心肌面积,降低心肌酶的含量;临床治疗胸痹的常用方瓜蒌薤白白酒汤^[16]具有通阳散结的功效,有学者进行药理学检测,证明瓜蒌薤白白酒汤具有扩冠、抗氧化、保护血管内皮。

4.3 活血法 心主血,通畅血脉,心肌缺血中医治疗大多活血化瘀、散瘀通滞,现代药理学对中医的经典方剂进行了实验研究,借助动物缺血再灌注模型,清代王清任治疗“胸中血府血瘀”之证的血府逐瘀汤证明具有清除氧自由基,抑制血小板聚集,降低血液粘稠度,改变血液流变学的功效;复方刺五加注射液^[17]干预可以防止再灌注过程中心律失常的发生,并有效延迟其发生的时间;临床丹红注射液在基础研究中,降低 ICAM 和 I L-1 β IL-6、TNF- α 的血清含量,减少再灌注时 CKMB、LDH 的释放^[18],降低室颤的发生率,降低了病死率;著名医家吴鞠通“以食血之虫,飞者走络中气血,走者走络中血分,可谓无微不至,无坚不破。”

叶天士在《临证指南医案》中指出“风湿客于经络,且数十年之久,岂区区汤散可效”,“邪留经络,须以搜剔动药”,“借虫蚁搜剔以攻通邪结”,中药复方通心络以虫类药物搜剔通络,剔除络瘀^[19],在临床应用复方通心络的 106 例冠心病心绞痛患者中^[20],用药组患者的心电图、血脂、血液流变学及临床症状的改善均显著高于对照组;通心络胶囊在冠心病 PCI 术后的患者干预中,降低血清内皮素的含量,增加 NO 表达水平^[21],并且基础研究证实通心络超微粉可以修护血管内皮的损伤,缩小心肌无再流面积,抑制心肌细胞凋亡,改善微循环^[22],促进血管新生,减少间质细胞,抑制心肌纤维化^[23,24]。

5 针灸对 MIRI 治疗进展

针灸是一种“内病外治”的医术,针刺相应的经络、腧穴,发挥传导作用,来治疗全身的疾病;以通经

脉,调气血,使阴阳归于相对平衡,脏腑功能趋于调和,达到防治疾病的目的。有研究者以大鼠为研究对象,证明了针灸干预改善线粒体的功能^[25],及时清理受损细胞,加强自我修复^[26];抑制内质网应激,降低心肌细胞凋亡指数^[27];采用电针干预内关穴后,血清中 NO、NOS 及腺苷的含量升高^[28],缩小了心梗面积^[29],血清心肌酶的含量显著少于空白组;抑制炎症反应,减轻心肌细胞凋亡、坏死^[30],有研究者采用温针灸法针刺^[31]内关穴,减轻心肌损伤且时间依赖性,心电图显示改善 ST段抬高 的程度^[32],另一学者进行体内和体外实验^[33],证实内关穴电针和体外微电流预处理可有效保护心脏对抗心肌缺血再灌注损伤;针灸治疗心疾,大多针刺内关、合谷、背腧穴等,减少自由基的释放^[34],在《灵枢卫气》中记载“气在胸者止之膺与背俞,气在腹者止之背俞冲脉”,针刺 MIRI 模型大鼠背腧穴后其 TNF- α 、ICAM-1 含量明显降低^[35],减轻心肌损伤。针灸使心肌提升缺氧预适应^[36],及时启动内源性自我保护机制,维持内环境稳态。

6 前景与展望

近年,随着药理研究的进展,中医药广泛应用于心肌损伤的治疗中。单味中药提取物和复方中药继承传统医药理念,不断证实中药的微观药理学作用,配合中医针灸的治疗,临床效果突出,但目前仍存在不足之处,首先中医研究员较少,对西医实验技术掌握不精细,操作误差较大,其次中药的提纯技术不完善,一些研究尚且处于动物实验的层面,并且中医理论的宏观与现代微观研究理论的不切合。因此,心肌缺血的临床治疗,还需不断完善理论与临床紧密联系,真正解决患者的病痛,提高生活质量。

参考文献:

- [1] 梁彤.丹参酮注射液对心肌缺血再灌注损伤的保护作用及其不同中医证型疗效差异[D].南京中医药大学,2012.
- [2] 沈继龙,朱克军,李增男,等.丹参多酚酸盐预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤的防护作用[J].临床心血管病杂志,2012,28(09):707-710.
- [3] 吴扬,潘瑞蓉,王玉琴.藏红花素对大鼠缺氧心肌的保护作用及其机制研究[J].中国循环杂志,2011,26(01):61-64.
- [4] 孙经武,王艳艳,房灿.藏红花酸预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤中炎症反应和细胞凋亡的影响及其机制[J].中国循环杂志,2015,30(02):172-175.
- [5] 李玲,王斌.藏红花对大鼠心肌缺血再灌注后心肌组织中缺氧诱导因子-1 α 血管内皮生长因子表达的影响[J].中国老年学杂志,2013,33(22):5656-5657.
- [6] 屈玉春,王大伟,严夏,等.黄芪甲苷促进乳鼠心肌细胞自噬及抑制缺血诱导的心肌细胞凋亡作用研究[J].中药新药与临床药理,2014,25(02):169-172.
- [7] 王先宝.黄芩苷预处理通过抑制线粒体损伤介导的凋亡保护心肌缺血再灌注损伤[D].南方医科大学,2013.
- [8] 窦锦明,荆汉卫.黄芩总黄酮对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J].山东中医药大学学报,2013,37(01):50-52.
- [9] 徐京育,赵龙,张超越,等.芪桂益脉灵对急性心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌组织 P38MAPK 信号通路的影响[J].中国中医药科技,2017,24(02):156-158,182.
- [10] 陈君,李蕾,陈国华,等.芪参益气滴丸对大鼠心肌缺血再灌注损伤的作用机制研究[J].中国现代医学杂志,2017,27(12):30-34.
- [11] 刘璇,李正,华声瑜,等.生脉注射液抗大鼠心肌缺血再灌注损伤的药理学研究[J].中成药,2015,37(02):251-255.
- [12] 乐智勇,秦晓林,方念伯,等.泽泻汤对心肌缺血再灌注损伤大鼠血流动力学的影响[J].湖北中医药大学学报,2012,14(05):3-5.
- [13] 韩宇博,田苗,郭维毅,等.苓桂术甘汤预防性给药对心肌缺血再灌注损伤 NO、NOS 含量的影响[J].中医药信息,2014,31(05):84-86.
- [14] 李卿,周春刚,张志斌,补阳还五汤防治心肌缺血/再灌注损伤的研究进展[J].医学综述,2015,21(11):2032-2034.
- [15] 苏泓洁,向小勇,赵兴吉,等.参附注射液对大鼠心肌缺血再灌注损伤保护作用的实验研究[J].重庆医科大学学报,2010,35(01):60-64.
- [16] 卞海,王雅娟,黄顺,等.瓜蒌薤白白酒汤对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J].中成药,2013,35(11):2347-2352.
- [17] 赵星宇,李洋,于小凤,等.复方刺五加注射液对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J].中国老年学杂志,2008(06):535-537.
- [18] 王珺楠,刘斌,宋春莉.丹红注射液对大鼠心肌缺血损伤的保护作用[J].中国老年学杂志,2010,30(17):2481-2483.
- [19] 吴以岭.络病理论指导血管病变治疗研究[C]//中国中西医结合学会心血管病专业委员会.第一届全国中西医结合心血管病中青年医师论坛论文汇编,2008:5.
- [20] 刘芳.通心络胶囊治疗冠心病心绞痛的临床效果观察[J].中外医学研究,2017,15(17):12-14.
- [21] 陈静.通心络胶囊治疗冠心病 PCI 术后患者临床疗效及安全性的 Meta 分析[D].安徽中医药大学,2015.
- [22] 杨道阔.通心络胶囊治疗冠心病 PCI 术后心绞痛的临床观察[D].湖北中医药大学,2014.
- [23] 郭勇英,张军芳,贾存勤,等.通心络联合外周血间充质干细胞移植对糖尿病足大鼠血管新生 HIF-1/VEGF 通路及 miR-210 表达的影响[J].中国药理学通报,2015,31(12):1749-1754.
- [24] 张冰睿.通心络胶囊对心肌缺血大鼠血管新生功能的影响[J].泰山医学院学报,2015,36(06):636-639.
- [25] 王思颖.通心络对大鼠心肌梗死缺血区微血管新生及纤维化的作用机制研究[D].北京中医药大学,2016.

(下转第 37 页)

(上接第 33 页)

- [26]沈菁,王超,张佳丽,等.电针内关穴对心肌缺血再灌注损伤家兔 SOD 与线粒体膜电位的影响[J].湖南中医药大学学报,2015,35(07):47-49,53.
- [27]樊海龙,赵凌,任玉兰,等.针灸防治心肌缺血再灌注损伤的线粒体通路研究进展[J].世界中医药,2015,10(04):494-498.
- [28]翟昌林,唐关敏,胡惠林,等.针灸预处理对大鼠心肌缺血再灌注后内质网应激的影响[J].中华危重症医学杂志(电子版),2014,7(03):172-176.
- [29]阳晶晶,严洁,王超,等.针灸内关预处理对心肌缺血再灌注损伤兔血清 NO、NOS 及腺苷含量的影响[J].中国中医急症,2014,23(07):1209-1211,1227.
- [30]王超,田岳凤,周丹,等.电针“内关”穴对心肌缺血再灌注大鼠心肌组织一氧化氮、一氧化氮合酶和细胞内钙的影响[J].针刺研究,2010,35(02):113-117.
- [31]林海波,严洁,严小荣,等.针灸内关穴预处理对兔缺血再灌注损伤心肌细胞死亡受体通路 Fas/FasL 蛋白表达的影响[J].中华中医药杂志,2013,28(05):1286-1290.
- [32]刘卫星,虞跃跃.温针灸预处理对不同时间间隔缺血再灌注大鼠心肌的保护作用[J].针灸临床杂志,2015,31(03):71-72.
- [33]吴长岩,贾乐红,吕志军.温针灸对冠心病心绞痛发作频率及静息心电图的影响[J].针灸临床杂志,2009,25(06):32-34.
- [34]柳培雨.miRNA-214/Ca²⁺信号通路在大鼠电针预处理心肌缺血-再灌注损伤保护中的作用[D].南方医科大学,2016.
- [35]张佳丽.电针预处理对兔心肌缺血再灌注损伤腺苷 A1 受体、PKC 的影响[D].湖南中医药大学,2014.
- [36]老锦雄,潘清洁.背俞穴温针灸对冠心病无症状性心肌缺血患者心电图及血液动力学的影响[J].针灸临床杂志,2012,28(07):37-39.
- [37]陈晨,孙忠人,吕晓琳,等.针灸预处理改善心肌缺血再灌注损伤机制的研究[J].针灸临床杂志,2016,32(11):102-106.

收稿日期:2017-9-18;修回日期:2017-9-30

编辑/王朵梅