

冠心病中西医抗氧化治疗进展

李爱顺¹ 黄佐²

冠心病是动脉粥样硬化导致器官病变的最常见类型。据有关报道, 在我国发病率有逐渐升高的趋势。关于冠心病缺血心肌保护的研究, 70 年代以前主要在调节心肌血氧的供需平衡, 强调降低心脏负荷, 增加冠脉血流量和促进侧支循环的建立等。80 年代以来, 对心肌缺血损伤发病机理的认识深入到细胞分子水平。自由基介导的脂质过氧化造成缺血再灌注心肌的损伤, 心律失常及持久的心功能障碍等严重问题, 正在或逐步得到进一步的揭示。目前, 中西医抗氧化治疗, 在冠心病的防治领域中占有重要的地位。

1 冠心病与氧自由基 正常情况下, 线粒体电子传递过程中可以生成少量氧自由基(OFR), 而细胞内有自由基清除剂超氧化物歧化酶(SOD)使超氧阴离子(O_2^-)转变为过氧化氢(H_2O_2), 后者又通过触酶等还原为水和氧, 故不造成损害。冠心病心肌缺血时, 自由基产生增多, 同时细胞内自由基清除剂 SOD 减少, 而不能清除过多的自由基, OFR 的化学活性很高, 与细胞质膜上的多不饱和脂肪酸反应, 发生脂质过氧化, 造成膜损伤, 可致细胞损伤、死亡^(1,2)。

晚近文献报道⁽³⁾, Ca^{++} 参与自由基介导的心肌缺血损伤的病理过程, 并研究发现⁽⁴⁾缺血时细胞内 Ca^{++} 超载现象的基础为细胞内 Na^+ 增多。细胞内 Ca^{++} 增多, 可激活一种 Ca^{++} 依赖性蛋白酶, 促进黄嘌呤及尿酸的形成, 同时产生大量 O_2^- , Ca^{++} 还能使磷酸二酯酶激活, 产生花生四烯酸及前列环素和白三烯等心血管活性物质, 同时也有 O_2^- 形成。

Babior 等⁽⁵⁾发现人嗜中性粒细胞的杀菌能力与其产生 O_2^- 作用密切相关, 激活白细胞所消耗的 70% 用于产生 O_2^- 。缺血区心肌毛细血管内白细胞数量随缺血时间的延长而增加, 故有人提出白细胞数量增加是急性心肌梗塞的诱因之一, 甚至有人建议将白细胞数量增高(特别是 $>10^9/L$ 以上者)作为冠心病的监护指标之一。Bridges⁽⁶⁾等人认为血液中纤维蛋白溶解作用有周期变异, 即早晨形成血栓的可能性增大。这种周期变异对于血栓形成的初发时间是重要的相关因素。

实验证明⁽⁴⁾在心肌缺血时产生大量 O_2^- 作用于细

胞膜, 多使不饱和脂肪酸形成脂质过氧化物(LPO), 同时, 缺血区补体被激活, 产生 C_3 等片段; LPO 可激活细胞膜上的磷脂酶, 促进花生四烯酸代谢, 使白三烯生成增多。 C_3 等与白三烯能吸引中性粒细胞进入缺血区, 在 NADPH 氧化酶作用下, 中性粒细胞可产生大量 O_2^- , 从而形成大量 LPO, 如此造成恶性循环, 加剧心肌损伤。目前降低 LPO 的损伤的研究, 主要集中于抗氧化治疗。

2 冠心病中医辨证及抗氧化治疗 根据 1980 年国内制订的“冠心病中医辨证试行标准”⁽⁷⁾, 以中医基本理论全面分析冠心病的临床表现, 认为冠心病的基本病机为本虚标实, 气虚血瘀。多数患者表现为气虚, 进一步表现为阳虚或阳脱; 部分患者表现为气阴两虚。大量资料表明, 自由基产生过多和(或)清除能力下降是引起许多疾病的生化机制, 尤其是冠心病缺血-再灌注损伤, 自由基的因素更为重要。应用抗氧化剂及清除自由基制剂, 在不同程度上可预防疾病的发生、发展, 甚至使一些疾病缓解。故寻找有效、低毒的抗氧化剂已成为各国生物医学工作者共同的目标。近年来, 有关中药抗氧化作用逐渐引起重视, 国内外学者进行了大量研究, 已获重要进展。

黄酮类药物, 能够降低毛细血管的通透性, 改善血管脆性, 并认为这种作用可能与它们的抗氧化功能有关。体外实验证实^(8,9), 黄芩总黄酮、老鹳草均能使大鼠血清过氧化脂含量显著下降, 还可使肝组织过氧化脂显著下降; 五味子所含木脂素类和五味子酚、五味子丙素等均能明显抑制大鼠肝微粒体脂质过氧化作用; 何首乌、虎杖等的芪类成分可抑制大鼠肝微粒体由 ADP/NADH 诱导的脂质过氧化作用。甘草次酸与白术根茎中提纯的苍术酮均对 CCl_4 脂质过氧化作用有显著抑制作用; 当归、川芎、丹参、淫羊藿等有抑制不饱和脂肪酸过氧化的作用, 其机理可能与它们含有丰富的维生素 C、E 有关。目前, 上述中药及提取物多处于体外动物实验当中, 对于冠心病保护心肌的功効, 有待于进一步临床验证, 中药制剂在冠心病抗氧化治疗中的应用逐步由动物实验步入临床。

茶色素是茶叶中提取的儿茶素为主的多酚类物质经化学转化形成茶黄素、茶红素及茶褐素的混合物。我们用随机双盲安慰剂对照法观察茶色素对冠心病患者血清 SOD 活力、LPO 含量的影响。结果服茶色素

1. 沈阳军区 203 医院内二科(黑龙江齐齐哈尔 161000);
2. 上海长征医院

组治疗后 SOD 活力明显升高, LPO 显著下降, 而服安慰剂组用药前后 SOD 活力及 LPO 均无显著差异, 表明茶色素具有提高 SOD 活力及抗脂质过氧化作用。陈修等实验证明⁽¹⁰⁾, 人参皂甙可使实验性心肌梗塞范围减少, 能减轻心肌再灌注损伤, 并能增加 SOD 活性, 降低脂质过氧化水平。吕宝经等⁽¹¹⁾报道了生脉散对急性心肌梗塞患者的抗脂质过氧化作用。研究结果, 急性心肌梗塞患者口服生脉散颗粒剂(红参、麦冬、五味子), 血中 SOD 和 GSHP 明显升高, LPO 显著降低($P < 0.005$), 而对照组无显著差异。表明, 生脉散是一种有效的自由基清除剂。具有抗脂质过氧化作用。其机理可能一方面直接减少 OFR, 另一方面通过提高细胞内抗氧化酶活性, 抑制 OFR, 降低 LPO, 从而发挥抗脂质过氧化损伤作用。

陈立新等⁽¹²⁾研究表明, 黄芪(60 g/d)可使急性心肌梗塞患者射血前期/左室射血时间(PER/LVET)比值显著下降, 提高红细胞 SOD 活性, 降低血浆 LPO。研究认为, 黄芪的抗 OFR 的作用, 一方面可能是对 LPO 的直接作用, 而主要的方面可能是通过升高 SOD 活性对抗 OFR 的心肌损害, 保护了心脏功能, 从而表现出心功能随 SOD 活性的增高而逐渐改善之势。提示黄芪改善心功能的作用可能与其抗 OFR 作用有关。

樊光辉等⁽¹³⁾观察川芎嗪对冠心病患者血脂质过氧化物等含量的影响。结果表明: 川芎嗪有降低血 LPO, 提高血 SOD 活性, 增加血巯基总量的作用。其机理可能与抗血小板聚集及改善心肌缺血, 保护心肌细胞膜有关。崔国方等⁽¹⁴⁾观察血脂异常者 125 例, 发现治疗组用药后 LPO 显著下降, 而对照组无变化, 提示降脂灵治疗具有抗氧化作用。其机理可能是由于其成分中的首乌、山楂有降低 LPO 作用, 同时也与血脂灵降低血脂有关。

3 冠心病与西药抗氧化剂 人类在不断进化中逐渐具有适应环境的各种保护效能, 为了防止氧及代谢物对机体的毒性效应, 形成了一个完整的抗氧化防御系统。机体中的抗氧化酶, 主要有 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶(GSHPX)、过氧化氢酶(CAT)和其他血红素蛋白过氧化物酶。抗氧化酶的特点是细胞含量的高度特异性, 有专门亚细胞定位, 这些定位常常是以互补方式重叠的, 含有专门的金属, 特别是 Cu、Mn、Fe、Se。抗氧化酶分布的广泛性说明它们在生物系统中, 在防止氧化代谢物的损伤中具有重要作用。机体的脂溶性抗氧化剂主要有维生素 E、类胡萝

卜素和泛醌。水溶性抗氧化制剂有抗坏血酸(维生素 C)、PSH 尿酸、色氨酸代谢产物等。蛋白性抗氧化剂有铜蓝蛋白、清蛋白结合的胆红素及其他血浆蛋白等⁽¹⁵⁾。

如前所述, 细胞内 Ca^{++} 超载现象与心肌缺血-再灌注损伤的病理过程有明显的相关性。kimuna 等⁽¹⁶⁾以猪心肌梗塞模型探讨地尔硫草(DTZ, Ca^{++} 慢通道阻滞剂)和三氟吡拉嗪(TFP, Ca^{++} 抑制剂)对缺血-再灌注期间左心室收缩能力、代谢和 ATP 肌酸磷酸转移酶的影响。结果 DTZ 和 TFP 两者均有改善心肌的完全和部分功能及代谢功能, DTZ 对心肌收缩力恢复效果较好, 而 TFP 在冠脉血流和心肌耗氧方面有转大效果。酶的释放和脂质过氧化反应上这两种药物有均衡的作用, 其机制较复杂。但 Ca^{++} 通道阻滞剂和 Ca^{++} 抑制剂能够成功地抵抗缺血-再灌注后的心肌损伤。

近年已有报道⁽¹⁷⁾, α -生育酚类物质能使鼠在体心肌梗塞面积缩小, 并加强离体鼠心肌缺血后再灌注时的收缩性。Abadie 等用离体大鼠心脏局部缺血后再灌注诱发心律失常的方法研究了亲水性 α -生育酚类物质(MDL₇₄₃₆₆)对非酶性脂质过氧化反应的影响。在自发性和诱发的过氧化反应中, 呈剂量依赖式抑制过氧化物的产生。MDL₇₄₃₆₆ 抑制组织生成过氧化物及 α -生育酚类物质对缺血-再灌注心脏预防治疗的重复实验证明, 维生素 E 对抵抗诱发的氧化损伤是有效的。Yao Z 等⁽¹⁸⁾观察了单磷酸脂(MLA)对狗心肌缺血-再灌注损伤的影响, 研究中对巴比妥麻醉的狗行左冠脉回旋子(LCX)闭塞, 继之再灌注 5h, 在 5h 末测定心肌 CAT、SOD、MPO 活性。结果提示 MLA 对心肌缺血-再灌注损伤有保护作用。Kakreja RC 等⁽¹⁹⁾观察组氨酸对鼠心肌缺血-再灌注期的保护作用。结果表明, 组氨酸呈剂量依赖式降低心肌超微结构损伤, 其机理很可能是通过清除 O_2^- 保护缺血-再灌注心肌。

近年也有报道, 血管转化酶抑制剂(ACEI)不但有治疗心力衰竭与高血压作用, 而且能缩小动物心肌梗塞面积。动物实验表明, ACEI 对心肌缺血-再灌注损伤有保护作用。曾有报道几种 β -肾上腺素受体阻断剂具有清除自由基的特性。Rump AP 等⁽²⁰⁾将心得安、心得乐与 SOD 相比较研究了其对心肌的直接保护特性, 结果, 这两种药物不具有与心肌保护有关的自由基清除性。

4 中西医抗氧化治疗展望 冠心病抗氧化治疗, 立足于缺血心肌细胞的保护, 是增强心肌细胞对缺

血、缺氧等损伤的耐受性,阻止细胞损伤向不可逆方向发展。提高细胞的存活率。目前已知,恢复缺血心肌的供血、供氧并不一定能挽救已受缺血损伤的细胞,有时甚至还加速细胞向不可逆损伤发展(即再灌注反常、氧反常等现象)⁽²¹⁾。基于对缺血-再灌注损伤发病机理的认识,目前对缺血心肌细胞保护常用的实验治疗包括调节细胞内 Ca^{++} 稳态、清除氧自由基、改善细胞能量代谢、增加细胞膜的稳定性、调节循环系统内分泌功能的稳态、诱导机体内分泌性抗损伤能力。

中药抗氧化的作用机制还未完全清楚。就已有的资料来看,中药既可以抑制自由基的产生,也可直接对抗自由基对组织及细胞的损伤作用,或直接清除自由基,还可以增强机体本身抗氧化系统的功能,可从多个环节阻断自由基的损伤作用。由于中药抗氧化剂较化学合成有明显的优点,如容易获得、经济、毒副作用较低等,在防治冠心病中有远大前景,同时可作为药品、食品保护剂、预防肿瘤、延缓衰老及移置器官的保护。

参 考 文 献

1. Roberto F, Ceconi C, Cureuo S. Oxygen free radicals and myocardial damage: protective role of thiolantioxidizing agents. *The American Journal of Medicine* 1991; 91: 3c—104 s.
2. 苏静怡,唐朝枢.心肌缺血-再灌注损伤.中国循环杂志 1991; 6(6): 453—454.
3. 潘景皓主编.新血管病诊疗技术.济南:山东科学技术出版社, 1992: 356—358.
4. Sharon R, William H. Therapeutic options to minimize free radical damage and thrombogenicity in ischemic/reperfused myocardium. *Medical Clinics of North America* 1988; 72: 227—239.
5. Babior BM. Oxygen-dependent microbial killing by phagocytes. *N Engl J Med* 1984; 298: 659—663.
6. Bridges AB, Scott NA, McNeill GP. Circadian variation of white blood cell aggregation and free radical indices in men with ischaemic heart disease. *Eur Heart J* 1992; 13(12): 1632—1636.
7. 陈可冀,廖家桢,肖镇祥.心脑血管疾病研究.第一版.上海:上海科学技术出版社, 1988: 311—319.
8. 许士凯.当代抗衰老药物现代药理学研究进展.老年学杂志 1991; 4: 252—254.
9. 王晓东,赵军宁.中药抗氧化作用研究进展.中药药理与临床 1990; 6(2): 41—45.
10. 陈修,王受益.中国中西医结合第二届全国心血管病防治会议纪要.中西医结合杂志 1991; 11(5): 319—320.
11. 吕宝经,荣烨之,赵美华,等.生脉散对急性心肌梗塞患者的抗脂质过氧化作用.中国中西医结合杂志 1994; 14(12): 712—714.
12. 陈立新.黄芪对急性心肌梗塞患者心功能和氧自由基的影响及黄芪强心机制探讨.中国中西医结合杂志 1995; 15(3): 141—143.
13. 樊光辉,肖创青,陈菊梅.川芎嗪对冠心病患者血脂质过氧化物等含量的影响.中国中西医结合杂志 1994; 14(1): 26—27.
14. 崔国方,何秉贤,吴福恩.血脂灵降脂及抗氧化作用的研究.中国中西医结合杂志 1993; 13(5): 281—283.
15. 陈媛,周玫主编.自由基医学.北京:人民军医出版社, 1991: 55—61.
16. Kimura Y, Engelman RM, Rousou J. Myocardial ischemia reperfusion injury by calcium channel and calmodulin receptor inhibition. *Heart Vessels* 1992; 7(4): 189—195.
17. Abadie C, Benuali A, Maupoil V. An alpha-tocopherol analogue with antioxidant activity improves myocardial function during ischemia reperfusion in isolated working rat hearts. *Free Radic Biol Med* 1993; 15(2): 209—215.
18. Yao Z, Rasmussen JL, Hirt JL. Effects of monophosphoryl lipid A on myocardial ischemia/reperfusion injury in dogs. *J Card Pharmacol* 1993; 22(4): 653—663.
19. Kukreja RC, Loesser KF, Kearns AA. Protective effects of histidine during ischemia-reperfusion isolated perfused rat hearts. *Am J Physiol* 1993; 264:H1370—H1381.
20. Rump AF, Rosen R, Klaus W. Free radical scavenging properties of beta-adrenoceptor blockers are not relevant for cardioprotection in isolated rabbit hearts. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1993; 348: 431—434.
21. 唐朝枢.缺血心肌细胞保护.中国循环杂志 1991; 6(6): 454—455.

(收稿: 1995-08-30 修回: 1995-10-19)