

· 学术探讨 ·

从冠心病中医防治的若干进展探讨结合点

汤益明 杨 宁

自 20 世纪 90 年代以来,冠心病研究在许多方面取得重大进展^[1],中医药防治同样也获得一些可喜的苗头。本文将作简介并对中西医结合在此领域内研究的可能性结合点略加探讨。

动脉粥样硬化(AS)及冠脉成形术后再狭窄(RS)的防治

1 AS 发病机制的现代概念及防治关键 AS 的始发及进展是一个复杂的过程,目前认为血脂异常[除 TC 及 LDL 升高外,经过氧化作用的修饰性低密度脂蛋白(OX-LDL)]在发病中起重要作用;内皮细胞损伤及内皮下的慢性炎症,包括血管平滑肌细胞(VSMC)的增殖及迁移,为 AS 始发及进展的关键^[2,3]。在此过程中多种活性因子,包括气体信息分子,如一氧化氮(NO)、癌基因(c-myc)、肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-1(IL-1)、血小板衍化生长因子(PDGF)及纤维蛋白原等也起相应作用。因此冠心病防治的新举措应针对对动脉内皮的保护、抗氧化及炎症的控制,这应成为中西医结合研究的一个重要结合点。

血府逐瘀汤(其颗粒制剂称血管通)是清代名医王清任的著名化痰方剂,经研究证实可使实验性 AS 家兔动脉内膜斑块面积以及其与中膜面积的比值和冠脉病变的发生率明显降低^[4],其作用机制涉及调控血脂异常(降低 TC 及 LDL-C),抑制血小板粘附,并通过 PDGF-A 及 c-cyc 基因的调控而抑制 VSMC 的增殖及迁移等因素。血脂康是从红曲中提炼精制的血脂调节剂,除公认的调脂效应外,实验研究也证明对家兔及鹌鹑高脂血症模型有明显抗 AS 形成效应^[5],并认为除调控血脂异常外,对血管内皮的保护作用及对 VSMC 的增殖、迁移的抑制作用也是本药抗 AS 的重要机制。近期有研究表明,通脉降脂口服液(由泽泻、黄芪、何首乌、草决明等组成)^[6]、藜酮胶囊(主要成分为淫羊藿黄酮)^[7]、水蛭和丹参等^[8],分别具有抑制 VSMC 增殖、迁移,以及诱导 VSMC 凋亡的效应,也可能具有抗 AS 的前景。

2 冠脉成形术后 RS 的防治 经皮冠脉腔内成形术(PTCA)及(或)支架植入术后的冠脉 RS 仍严重

影响其远期疗效(RS 发生率高达 30%~40%)。尽管冠脉内支架已多方改进,斑块旋切术以及 β 射线照射术等方法的引入,和多种药物(包括抗血小板制剂、肝素等)应用于术后加以干预,但结果仍不令人满意。因而预防 RS 已成为当前心血管病领域面临的重要课题之一,也应列为中西医结合研究的一个重点。

RS 发生的机制目前尚未完全弄清,可能属于典型的 AS 的一部分,其中包括术后内皮损伤引起血小板粘附聚集,及血栓形成和 VSMC 的增殖、迁移等,而后者被认为在 RS 中起重要作用。RS 的形成与中医“心脉痹阻”、“心脉不通”的理论在宏观或微观方面均有类似之处。近年来活血化瘀为主体的多个研究表明,血府逐瘀汤^[9]、补阳还五汤^[10,11]、芎芩胶囊^[12]、丹参(单味或注射液)^[13]、四逆汤^[14]等可使临床冠脉内支架植入术后或模拟经皮冠脉腔内成形术后动物模型的 RS 得以改善,并认为其机制可能涉及调控血脂异常,抑制 VSMC 增殖、迁移,抑制胶原堆积及病理性血管重塑等有关。

寻找更有效的改善冠脉血供,减轻再灌注损伤,保护心肌的药物

1 抗脂质过氧化,改善血管内皮功能,清除氧自由基(OFR),增强机体抗氧化能力是预防血管内皮损伤,保护心肌的主要关键。近 10 多年来国内有较多的临床研究表明以益气、活血、化痰及通络等中药组成的方剂,包括血府逐瘀汤^[15]、补阳还五汤^[16]、心脉通胶囊(由红参、三七、大黄、川芎、地龙组成)^[17,18]、益气通络丹(由黄芪、赤芍、红花、地龙、陈皮、淫羊藿组成)^[19]、愈心痛胶囊(由人参、三七组成)^[20,21]、补气强心汤(由黄芪、党参、丹参、川芎、红花组成)^[22,23]等在临床上确有较好的抗心绞痛及改善心电图心肌缺血的效应,其疗效对照相当或优于单用硝酸酯、 β -阻滞剂及钙通道阻滞剂等抗心肌缺血的西药。这些临床研究通过生化检测证明可降低血清丙二醛(MDA)及脂质过氧化物(LPO),升高血清超氧化物歧化酶(SOD),而且有降低血清内皮素(ET)及提高 NO 的效应。表明上述方剂具有清除 OFR,增强机体抗氧化能力,保护血管内皮等效应。益气、活血、化痰、通络方剂良好的临床疗效与冠心病的“本虚标实”、“气虚血瘀”的基本病机也是一致的。益气活血法较单纯活血化瘀法抗冠心病的疗

效更为持久及稳定,可以认为益气药直接激活或提高 SOD 活性,抑制 OFR,起扶正固本、内源性抗氧化作用。而活血化瘀药则能抗脂质过氧化,直接加强 OFR 清除,以驱邪治标,发挥了外源性抗氧化作用。因此冠心病的中医治疗似以益气活血为佳。

2 寻找具备治疗性血管新生效应的中药 基于冠脉病变严重的冠心病药物治疗往往效果有限,这些病例常需要经皮冠脉成形术(PTCA)或旁路移植术,但这些治疗也还存在 RS 发生率高有待进一步解决的问题。因此,促进缺血心肌区域侧支循环的建立和动脉血管的新生,即治疗性血管新生(therapeutic angiogenesis, TA)就很有必要。这种分子水平的基因治疗,对某些冠心病患者可能起“分子搭桥”的作用^[24],目前血管新生的事实已由众多的研究所确认,参与此过程的有关生长因子及细胞激肽主要包括血管内皮生长因子(VEGF),纤维母细胞生长因子(FGF)及血管形成素(angiopoietins)等。重组人 VEGF 基因的 TA 初步报告(1998)曾获得较好疗效,但其后大型双盲对照研究则未能证实。肝素与 FGF 的联合使用虽认为可明显增加冠脉的血管生成,但目前尚需要进一步的临床研究予以证实。可以认为经典的现代医学治疗和基因治疗尚未取得公认的疗效情况下,基于气血相关活血化瘀的中医理论与 TA 具相关性,以及众多的临床实践表明“补气活血、化瘀生肌、行气通络”等治疗对冠心病有确切疗效,在心血管病范畴内中西医结合的 TA 研究应成为一个重要的结合点^[25]。

3 探索心肌缺血预处理(ischemic preconditioning, IPC)的存在与规律 所谓 IPC 是指经受多次短暂缺血发作后,心肌对随后发生的持续性缺血的耐受性增强^[26],如急性心肌梗死溶栓治疗临床试验-4(TIMI-4)证实梗死前 48h 有心绞痛者,其住院死亡率、严重心衰及休克发生率均明显低于未发生过心绞痛者。Murry 先进行 4 次短暂缺血(5min/次)后再灌注,可使其后 40min 阻塞的梗死面积缩小^[27]。Deulsach 在 PTCA 的 60s 前后两次效应的比较,发现无论是临床、心电图、血液流变学及代谢指标,第二次都比第一次有改善^[26]。说明 IPC 的现象存在的可能性。

目前 IPC 的认识尚有争论,但应进一步研究并谨慎地引入临床使用。国内研究表明,重组人内皮生长因子(rhEGF)与心肌细胞共同培养可产生 IPC 效应。实验性缺血大鼠用丹参注射液亦可加强 IPC 保护效应,即具药物模拟性 IPC 效应,值得进一步研究。

参 考 文 献

1. 汤益明,杨 宁. 冠心病的某些重要进展. 江西医药 2001;

36(2):141—144.

2. Keyanek JK. Atherosclerosis oxidative stress and antioxidant protection in endothelium-derived relating factor action. Prog Cardiovas Dis 1995;37(2):129—154.
3. Mehtestein JB. Chronic infection and coronary diseases. Med Clin Nor Am 2000;84(1):123—143.
4. 李 静,陈可冀,李 力,等. 血管通抗实验性家兔动脉粥样硬化作用. 中国中西医结合杂志 1995;15(5):287—290.
5. 寇文熔. 血脂康基础与临床研究概述. 中华内科杂志 1998;37(6):364—366.
6. 孙小宣,胡毅焯,包晓峰,等. 通脉降脂口服液对体外培养主动脉平滑肌细胞生长周期的实验研究. 中国中西医结合杂志 1995;15(3):168—169.
7. 周亚伟,陈可冀. 藜酮胶囊诱导人体血管平滑肌细胞凋亡的实验研究. 中国中西医结合杂志 1998;18(1):680—683.
8. 张 涛,杜兰萍,崔 萍,等. 水蛭和丹参对血管成形术后平滑肌增殖影响的实验研究. 中国中西医结合杂志 1998;18(3):159—161.
9. 于 蓓,陈可冀,毛节明,等. 血府逐瘀汤浓缩丸防治 43 例冠心病冠脉内支架植入术后再狭窄的临床研究. 中国中西医结合杂志 1998;18(10):586—589.
10. 侯 灿,何 影,李 松,等. 补阳还五汤防治兔模拟经皮冠脉腔内血管成形术后再狭窄的实验研究. 中国中西医结合杂志 2001;21(5):359—363.
11. 谢全锦,侯 灿,吴伟康,等. 补阳还五汤对球囊扩张再狭窄其内皮 PDGF、A 和 SOD-1 基因表达的探讨. 中国中西医结合杂志 1997;17(10):611—613.
12. 徐 浩,史大卓,陈可冀,等. 芎芩胶囊预防冠脉介入治疗后再狭窄的临床研究. 中国中西医结合杂志 2000;20(7):494—497.
13. 周小明,陆再英,汪逆文. 丹参防治实验性动脉再狭窄及其机制的初步研究. 中国中西医结合杂志 1996;16(8):480—482.
14. 苏建文,吴伟康,林曙光,等. 四逆汤对经皮冠状动脉成形术后血液流变性改善作用. 中国中西医结合杂志 1997;17(6):345—347.
15. 李艳梅,汪 钟,翁 进,等. 血府逐瘀汤对血小板与内皮功能的影响. 中国中西医结合杂志 1999;19(5):289—291.
16. 张 华,梁慕筠,马志雄,等. 补阳还五汤治疗冠心病的临床研究及其作用机制探讨. 中国中西医结合杂志 1995;15(4):213—215.
17. 丘瑞香,贺敬波,蓝 军,等. 心脉通胶囊对冠心病心肌缺血总负荷影响及其作用机制探讨. 中国中西医结合杂志 2001;21(1):19—24.
18. 丘瑞香,罗致强,罗汉川,等. 心脉通胶囊对冠心病心肌缺血患者抗脂质过氧化损伤的临床研究. 中国中西医结合杂志 1998;18(2):174—176.
19. 沈剑刚,郭志刚,佟 丽,等. 益气通络丹对冠心病氧自由基、一氧化氮含量及纤溶性的影响. 中国中西医结合杂志

1997;17(7):410—413.

20. 雷燕, 刘建勋, 周亚伟, 等. 愈心痛胶囊对急性心肌缺血犬血浆内皮素和一氧化氮影响. 中国中西医结合杂志 1996; 16(5):289—291.

21. 雷燕, 史大卓, 钟蓓, 等. 愈心痛对犬急性缺血心肌 ECE、NOS 基因表达的影响及铜锌-SOD 免疫组化研究. 中国中西医结合杂志 1997;17(10):607—610.

22. 杨宁. 汤益明治冠心病经验. 江西中医药 1999;30(1): 2—3.

23. 黄惠生, 汤益明, 谭毓治, 等. 益气活血中药对犬心肌缺血模型保护作用的实验研究. 中国中西医结合杂志 1996;16(基 础理论研究特集):6—8.

24. 陈仕林, 张宝仁, 梅举, 等. 缺血性心肌病“分子搭桥”研究 〓 况与展望. 中华心血管病杂志 2001;29(8):507—509.

25. 戴瑞鸿. 冠心病心肌缺血的治疗性血管生成与中医药. 中国 中西医结合杂志 2000;20(3):163—164.

26. 陈纪林, 陈在嘉. 心肌缺血的预适应和心肌缺血的叠加效 应. 中华心血管病杂志 1997;25(6):70—71.

27. Murry CE, Jennings RB, Beier KA, et al. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic my- ocardium. Circulation 1986;74(1):24—27.

(收稿:2001-12-01 修回:2002-08-08)

高血压病中医证型与盐敏感性及体重的关系

吴启锋¹ 熊尚全² 温茂祥³ 杨永东³ 兰东辉¹

2000 年 9 月~2001 年 6 月,我们开展了高血压病不同证 型间的盐敏感性和体重指数差异的临床观察,以探讨与这些指 标的相关关系,为中医辨证客观化指标提供新的依据,进而指 导高血压病的预防和治疗。

资料与方法

1 临床资料 高血压的诊断标准:收缩压(SBP)≥ 140mmHg 和(或)舒张压(DBP)≥90mmHg。中医辨证标准参 照卫生部 1993 年颁布的《中药新药临床研究指导原则》(第 1 辑),证型较单纯者为首选对象;两型并见,但有一主证者为次 选对象;初治患者首选,复治患者须停用抗高血压药物 5 个半 衰期以上。排除病例:继发性高血压,无严重心、脑、肾并发症, 无糖尿病及其他内分泌疾病患者。84 例患者中男 48 例,女 36 例;年龄(54.3±8.0)岁;病程(3.5±0.6)年;其中肝阳上亢证 25 例,阴虚阳亢证 22 例,痰湿壅盛证 20 例,阴阳两虚证 17 例。 正常组 30 例,男 17 例,女 13 例;年龄(52.8±5.7)岁;均为健 康体检者(作为正常参考值)。

2 指标检测

2.1 体重指数(BMI,为体重除以身高的平方) BMI≥25 为超重,<25 为非超重。

2.2 盐敏感性测定 采用改良的 Sullivan 急性口服盐水 负荷及速尿钠利尿相结合法。

3 统计学方法 计量资料采用 *t* 检验、*t'* 检验,多组间比 较采用 *F* 检验;计数资料采用 χ^2 检验。

结 果

1 高血压病各中医证型组间一般情况(性别、年龄和病 程)比较差异无显著性,具有可比性(具体数据略)。

2 中医各证型与 BMI(kg/m², $\bar{x} \pm s$)的关系 BMI:高血 压病组(25.2±1.7)显著高于正常组(23.4±1.5, *P*<0.01);痰 湿壅盛证(26.3±1.3)显著高于阴虚阳亢证(25.3±1.8, *P*< 0.01)、阴阳两虚证(25.0±1.1, *P*<0.01)和肝阳上亢证(25.2

±1.9, *P*<0.05)。

3 中医各证型与盐敏感性的关系 见表 1。高血压病组 盐敏感者显著高于正常组(*P*<0.01);痰湿壅盛证和肝阳上 亢证的盐敏感者明显高于阴阳两虚证(*P*<0.05)。

4 BMI 与盐敏感性的关系 正常组 30 例,其中盐敏感者 7 例,BMI 为 24.80±0.55,非盐敏感者 23 例,BMI 为 22.95± 1.99(*P*<0.01);高血压病组 84 例,其中盐敏感者 48 例,BMI 为 25.84±1.59,非盐敏感者 36 例,BMI 为 24.38±1.20(*P*< 0.01)。

表 1 高血压病和不同中医证型与盐敏感性的关系 [例(%)]

组别	例数	盐敏感	非盐敏感
正常	30	7(23.3)	23(76.7)
高血压病	84	48(57.1)*	36(42.9)
痰湿壅盛	20	15(75.0)*△	5(25.0)
肝阳上亢	25	17(68.0)*△	8(32.0)
阴虚阳亢	22	10(45.5)	12(54.5)
阴阳两虚	17	6(35.3)	11(64.7)

注:与正常组比较,**P*<0.05;与阴阳两虚证比较,△*P*<0.05

讨 论 (1)高血压病中医证型与盐敏感性的关系:流行 病学调查显示,钠的摄入量与高血压关系密切。本研究发 现,正常组和高血压病盐敏感性者两组差异有显著性,而高血压 病中医各证型组中盐敏感性的发生率差异也有显著性,呈现痰湿 壅盛证>阴虚阳亢证>阴阳两虚证的趋势,可以认为“实证”的 盐敏感性明显高于“虚证”。(2)高血压病中医证型与 BMI 的 关系:高血压病的 BMI 明显高于正常组,中医各证型组间表现 为痰湿壅盛证的 BMI 明显高于肝阳上亢证、阴虚阳亢证和阴 阳两虚证,说明 BMI 值越大,痰湿壅盛证的可能性越大,“实 证”的可能性越大。(3)BMI 不论是高血压病组或正常组,盐敏 感性的 BMI 均显著大于非盐敏感性者,说明 BMI 与盐敏感性 具有密切关系;体重指数越大,盐敏感性越高。本研究初步证 实了高血压病中医证型与盐敏感性及体重指数之间存在密切 关系,有助于高血压病的辨证与防治。

(收稿:2001-11-30 修回:2002-07-25)

1. 福建省长汀县中医院(福建 366300);2. 福建省人民医院;3. 福 建省汀州医院