

中药干预心室重构的可能机制探讨

王大英 李 勇

高血压、心肌梗死、心衰等心血管系统的常见病、多发病往往伴有重构的发生和发展。所谓重构,是指心肌损伤后由基因组表达改变引起的分子、细胞和间质的改变,分子改变表现为白细胞介素、基质金属蛋白酶和生长因子等的表达增加,细胞的改变包括心肌细胞的肥大、凋亡和纤维母细胞的增殖等,间质的改变表现为细胞外基质的产生,主要为胶原聚集(纤维化)。重构还应该包括冠脉的间质组织和动脉外膜内的Ⅰ型和Ⅲ型胶原的聚集。心室重构的主要形态学改变为梗死区膨展(扩张变薄)、心室肥厚和心室总体扩张。重构最主要的病理特征是心肌细胞肥厚、过度的心脏胶原累积和冠脉血管的病理改变。在西医领域提到心室重构已经有多年的历史,干预重构的药物也是层出不穷。中药干预重构的研究才刚起步,不过几年的时间,但不少研究已发现中药确实能多方面地影响心室重构的发生发展,对其可能机制也有深入的探索,本文就中药干预心室重构的可能机制作一综述。

1 心肌结构 中药可影响心室壁厚度、心脏重量及镜下结构改变。有研究^[1]发现益气活血方(黄芪、太子参、三七、三棱、莪术、桃仁、红花、广地龙、鹿角片)治疗心肌梗死患者 6 个月,可显著降低室间隔厚度(IVST)、左室后壁厚度(PWT)、左室心肌质量(LVW)及左室心肌指数(LVMI),且与开博通组差异无显著性。愈心梗液(黄芪、黄精、丹参等)治疗急性心肌梗死大鼠 4 周后左室心肌质量和左室心肌指数均显著变小^[2]。麝香保心丸有降低左心腔面积、梗死区室壁变薄比和左室伸展指数的作用^[3]。心肌康(北芪、丹参、瓜蒌、法夏、牛膝)可逆转高血压左室肥厚,减小 IVST 和 PWT^[4]。灯盏细辛也可逆转高血压大鼠的左室肥厚,明显降低心脏重/体重(LVW/BW),改善心肌细胞肥大、变性等镜下结构,且优于依那普利和福辛普利^[5]。活血方(丹参、川芎、红花)、益气方(党参、黄芪)可增加心梗后心衰大鼠单位面积内的心肌细胞数,减轻心肌细胞的肥大,缩小心脏体积和左心腔面积,降低心脏重/体重(LVW/BW)比,增大心梗区室壁变薄比^[6]。高血压并左室肥厚患者经新加钩藤片治疗 2 个

月后,心室肥厚明显改善,IVST、PWT 均减小^[7]。诺迪康(红景天)对大鼠心肌超微结构也有影响,可使线粒体明显肿胀,肌浆网部分扩张,使细胞内能量系统处于代偿增强状态^[8]。黄芪可使急性心梗后兔的左室重量和全心重量下降,使增厚的 IVST、PWT 及变薄的梗死区厚度经治疗后恢复至正常^[9],结果令人鼓舞。

2 胶原表达 心肌间质胶原表达的增加是影响心室重构的重要因素。不少研究已证明中药可减少胶原表达,改变Ⅰ型和Ⅲ型胶原的比例。黄芪有降低泡内肺动脉胶原表达的作用,并能显著减少心室Ⅰ型胶原 mRNA 的表达,从而阻抑肺血管及心室重构^[10]。心肌康可降低高血压心室肥厚患者血清Ⅲ型前胶原末端肽水平,从而逆转左室重构,且疗效优于倍他乐克^[4]。自发性高血压大鼠经灯盏细辛注射液治疗后,其心肌间质胶原面积、含量及胶原容积分数均显著减少,且与福辛普利、依那普利差异无显著性^[5]。心梗后左心衰大鼠经用活血益气方以后,心梗健存区心肌细胞周围胶原组织明显减少^[6]。开心胶囊(西洋参、黄芪、麦冬、川芎、香附)可抑制心梗大鼠非梗塞区胶原蛋白的合成,增加心肌顺应性^[11]。通心络(人参、水蛭、全蝎等)可减轻心梗后心衰大鼠心肌间质纤维母细胞的增生和间质胶原纤维的沉积^[12]。上述研究发现中药可显著降低高血压、心梗、心衰患者的心肌间质胶原表达,甚至可以与西药相媲美,说明中药在干预心室重构方面有确切而突出的疗效。

3 血管紧张素Ⅱ 血管紧张素Ⅱ是肾素血管紧张素醛固酮系统的主要效应激素,对心室重构起着核心的作用,局部的血管紧张素Ⅱ水平对重构起了决定性的作用,因此,阻断血管紧张素Ⅱ的血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素受体拮抗剂成为阻抑重构的最佳药物。目前,也有研究发现中药可显著降低血管紧张素Ⅱ的表达。平肝益气、活血祛瘀(牛膝、北芪、丹参、瓜蒌)能降低高血压大鼠心肌局部血管紧张素Ⅱ含量^[13]。开心胶囊可明显降低心梗大鼠心肌局部血管紧张素Ⅱ及醛固酮的含量^[11]。黄芪也可显著降低心梗兔心肌局部血管紧张素Ⅱ含量^[9]。中药影响心肌局部血管紧张素Ⅱ的水平为中药影响重构提供了强有力的理论支持。

4 血流动力学 很多中药的单方和复方都能改善心血管的血流动力学。益气活血方可显著减少急性

作者单位:复旦大学医学院附属华山医院心内科(上海 200040)

通讯作者:王大英 Tel: 2021-6248999 转心内科, E-mail: daying_wang@163.com

wang@yahoo.com.cn

心肌梗死患者左室舒张末内径(LVDd)、IVST、PWT, 且与开博通组比较差异无显著性^[1], 说明其逆转左室重构的疗效和开博通类似。黄芪可使缺氧致肺动脉高压大鼠的心排量明显增加^[10]。麝香保心丸对左室收缩及舒张功能也有不同程度的改善^[3]。愈心梗液可显著降低左室舒张终末压(LVEDP), 升高左室内压峰值(LVSP)和左室压力上升最大速率($+dp/dt_{max}$)^[2]。心肌康也有降低 LVDd、IVST、PWT 的作用, 还可使 A 峰速度下降, E 峰速度增大^[4]。通心络也可显著升高收缩压, 增加 LVSP、 $+dp/dt_{max}$ 、 $-dp/dt_{max}$ 、降低 LVEDP^[12]。上述中药对血流动力学的影响必将干预心室壁厚度的变化和神经内分泌系统的激活, 从而逆转心室重构的进一步发展。

5 血管重构 血管重构可明显影响心肌血供, 从而影响心室重构。一些中药有影响血管重构的作用。黄芪可减少肺动脉高压大鼠肺动脉胶原表达从而阻抑肺血管的重构, 改善心室重构^[10]。灯盏细辛治疗自发性高血压大鼠可使血管壁变薄、管腔扩大、血管平滑肌细胞减少、血管周围 I 型胶原减少, 从而改善血管顺应性, 逆转血管重构, 与依那普利和福辛普利的的作用相似^[5]。严格的说, 血管重构属于心血管重构的一部分, 影响血管重构可最终影响心室重构。

6 其他 中药影响重构的机制是多方面的, 除了上述机制之外, 研究发现中药还可降低内皮素 mRNA 表达^[10]、增加一氧化氮合成酶 mRNA 表达^[10]、影响钙离子代谢, 提高细胞膜 Na^+-K^+-ATP 酶、 $Ca^{2+}-Mg^{2+}$ ATP 酶活性^[14], 改善血流动力学^[4], 降低外周血肿瘤坏死因子水平^[15], 增加心肌 β 受体密度和 cAMP 含量^[5], 降低心肌细胞 PKCm 活性^[5], 抑制细胞凋亡^[15], 影响原癌基因 c-fos 表达^[16]等等。还轻度影响心梗后心肌局部羟脯氨酸的含量^[9], 但差异无显著性。

综上所述, 中药可通过影响心脏结构、血管紧张素 II 表达、胶原表达、血流动力学及血管重构等机制来影响高血压心室肥厚、心梗、心衰等心室重构的发生和发展, 甚至很多中药影响心室重构的作用与血管紧张素转换酶抑制剂和 β 受体阻滞剂相似。因此, 医务工作者有必要重视中药对心室重构的影响, 并进一步深入地研究。中药对心室重构的治疗研究才刚起步, 研究前景无比广阔。

参 考 文 献

- 舒 静, 董耀荣. 益气活血方治疗心室重构的临床研究. 江苏中医 2000 21(9):13—15.

Shu J, Dong YR. The clinical investigation of Yiqi Huoxue

prescription in treating remodeling. Jiangsu J TCM 2000 21(9):13—15.

- 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. 中国中西医结合急救杂志 2001 8(2):76—78.

Liu JG, Shi DZ, Wang XF, et al. The influence of Yuxing-geng liquid on early ventricular remodeling in Wistar rats with acute myocardial infarction rats. Chin J Integr Tradit West Med Intensive Critical Care 2001 8(2):76—78.

- 罗心平, 施海明, 曾治宇, 等. 麝香保心丸对心肌梗塞后左室形态和功能影响的实验研究. 中成药 2001 23(7):503—505.

Luo XP, Shi HM, Zeng ZY, et al. Experimental study on effect of Shexiang Baoxin Pills on morphosis and function of left ventricle after myocardial infarction in rat. Chin Tradit Patent Med 2001 23(7):503—505.

- 潘 毅, 邓中炎, 严 灿. 心肌康逆转高血压左室肥厚的临床研究. 中国中医药科技 2001 8(4):213—214.

Pan Y, Deng ZY, Yan C. The clinical study of Xinjiekang reversing left ventricular thickness in hypertension patients. Chin J Tradit Med Sci Technol 2001 8(4):213—214.

- 周建中, 雷 寒, 陈运贞, 等. 灯盏细辛注射液对自发性高血压大鼠心室及血管重构的影响. 中国中西医结合杂志 2002 22(2):122—125.

Zhou JZ, Lei H, Chen YZ, et al. Effect of erigeron breviscapus injection on ventricular and vascular remodeling in spontaneous hypertension rats. Chin J Integr Tradit West Med 2002 22(2):122—125.

- 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. 中国中西医结合杂志 2002 22(5):376—378.

Wang ZT, Wang SR, Zhao MJ, et al. Comparative study on effect of recipe for activating blood circulation and replenishing Qi on left ventricular remodeling in rats with left heart failure after myocardial infarction. Chin J Integr Tradit West Med 2002 22(5):376—378.

- 田相同, 赵龙梅. 新加钩藤片对高血压病及左室肥厚的影响. 山东中医杂志 2002 21(6):341—342.

Tian XT, Zhao LM. Effect of Xinjia Gouteng tablet on hypertension and left ventricular hypertrophy. Shandong J TCM 2002 21(6):341—342.

- 莫书荣, 谢 露, 张士军. 诺迪康对大鼠心肌超微结构的影响. 广西中医药 2002 25(4):52—53.

Mo SR, Xie L, Zhang SJ. Effect of Rhodiola on myocardial ultrastructure in rats. Guangxi J TCM 2002 25(4):52—53.

- 侯云生, 何振山, 齐书英, 等. 黄芪对急性心肌梗死后左室重构的实验研究. 中国急救医学 2000 20(7):381—383.

- Hou YS, He ZS, Qi SY, et al. Experimental study of Radix Astragali on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. Chin J Critical Care Med 2000 ;20 (7) : 381—383.
- 10 何建国,荆志成,顾 晴,等. 缺氧性肺动脉高压大鼠泡内肺动脉与右心室胶原表达及黄芪的干预作用. 中华医学杂志 1999 ;79(9) : 654—656.
He JG, Jing ZC, Gu Q, et al. Collagen expression of intracinar pulmonary arteries and right ventricle and intervention of radix astragali in rats with hypoxic pulmonary hypertension. National Med J China 1999 ;79(9) : 654—656.
 - 11 周迎春,赵锋利,陈镜合,等. 开心胶囊对大鼠心梗后左室非梗塞区胶原改建的影响. 广州中医药大学学报 2002 ;19(3) : 204—206.
Zhou YC, Zhao FL, Chen JH, et al. Effect of Kaixin capsule in reconstructing the collagen of non-infarct region of left ventricle in rats after myocardial infarction. J Guangzhou Univ TCM 2002 ;19(3) : 204—206.
 - 12 陈 伟,顾仁樾,朱 平,等. 通心络调控心衰大鼠 β 受体系统抑制心室重构的实验研究. 中国中医药科技 2002 ;9(5) : 274—275.
Chen W, Gu RY, Zhu P, et al. Study for the effect of restraining ventricular remodeling through modulating β receptor in heart failure rats. Chin J Tradit Med Sci Technol 2002 ;9(5) : 274—275.
 - 13 邓中炎,严 灿,潘 毅,等. 平肝益气、活血祛痰法逆转自发性高血压大鼠左心室重构的实验研究. 中国中医药科技 2001 ;8(2) : 106—107.
Deng ZY, Yan C, Pan Y, et al. Study for reversing left ventricular remodeling through Pinggan Yiqi and Huoxue Qutan methods in spontaneous hypertension rats. Chin J Tradit Med Sci Technol 2001 ;8(2) : 106—107.
 - 14 邓中炎,潘 毅,王 剑,等. 平肝益气、活血祛痰法对自发性高血压大鼠心肌细胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 、 $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} - \text{ATPase}$ 活力和膜脂质过氧化作用的影响. 中国中医药科技 2001 ;8(2) : 107.
Deng ZY, Pan Y, Wang J, et al. Influence for the activity of $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$, $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} - \text{ATPase}$ in myocardial membrane and lipid oxidation through Pinggan Yiqi and Huoxue Qutan methods in spontaneous hypertension rats. Chin J Tradit Med Sci Technol 2001 ;8(2) : 107.
 - 15 王振涛,王硕仁,李 敏,等. 活血益气注射液治疗心衰大鼠心气虚证的研究. 中药药理与临床 2000 ;16(增刊) : 73—75.
Wang ZT, Wang SR, Li M, et al. Study of Huoxue and Yiqi injection for treating Xinqixu in heart failure rats. Pharmacol Clin Chin Materia Medica 2000 ;16(Suppl) : 73—75.
 - 16 刘建斌,任江华. 钩藤对自发性高血压大鼠心肌重构及原癌基因 c-fos 表达的影响. 中国中医基础医学杂志 2000 ;6(5) : 40—44.
Liu JB, Ren JH. Experimental study of effects and mechanisms of rhynchophylla on myocardial remodeling and expression of proto-oncogene c-fos in spontaneously hypertensive rat. Chin J Basic Med TCM 2000 ;6(5) : 40—44.

(收稿 2004-02-09 修回 2004-03-17)