

## · 学术探讨 ·

## 不稳定斑块的中西医结合认识现状及研究思路

张京春<sup>1</sup> 陈可冀<sup>1</sup> 张文高<sup>2</sup> 史大卓<sup>1</sup>

**摘要** 动脉粥样硬化(AS)稳定斑块向不稳定的转变与心脑血管疾病事件密切相关,如何稳定 AS 斑块成为现代心脑血管疾病防治研究的热点。粥样斑块的形成是一个由多种因素参与的漫长复杂的过程,炎症反应在不稳定斑块形成及破裂中起着重要作用,中医药多途径、多环节、多靶点全方位治疗疾病且不良反应轻的特点,应该在稳定 AS 斑块方面具有潜在的疗效优势。本文就近年来学者们进行的不稳定斑块中西医结合的相关研究作了较为系统的回顾,并结合作者进行的相关课题研究,提出了关于“毒、瘀致不稳定斑块”的设想,且正在运用解毒活血的方法进行不稳定斑块干预的研究。相信通过这一探索性研究工作,会为稳定 AS 斑块中医药治疗方法学提供客观的实验及临床基础。

**关键词** 不稳定斑块(易损斑块);中西医结合;炎症反应;毒瘀理论;解毒活血

**Present Status and Research Train of Thoughts in Integrative Medicine on Unstable Plaque** ZHANG Jing-chun, CHEN Ke-ji and ZHANG Wen-gao *Xiyuan Hospital, China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing (100091)*

**Abstract** The changing of atherosclerosis (AS) plaque from stable to unstable is closely related to the incidence of cardio-cerebrovascular events. So, to stabilize AS plaque become the hot point of the modern study on prevention and treatment of cardio-cerebrovascular diseases. The formation of AS plaque is a very long and complicated process with the participation of many factors. However, inflammation reaction plays an important role in the formation and rupture of unstable plaque. Traditional Chinese medicine (TCM) shows latent therapeutic advantages in stabilizing AS plaque with its characteristics of multi-way, multi-link, and multi-target point and all-sided treatment as well as its rather milder adverse reactions.

The paper gives a comparatively systematic retrospection of study on unstable plaque treated by integrated Chinese and Western medicine conducted in recent years. Combined with the related topics conducted by the authors, they raise the theory of “unstable plaque is induced by toxin and stagnation”, and introduce the study on the intervention of unstable plaque by removing toxic substances and activating blood flow. They believe that the exploratory study can provide objective experimental and clinical basis for TCM therapeutic method in stabilizing AS plaque.

**Key words** unstable plaque (vulnerable plaque); integrative Chinese and western medicine; inflammatory reaction; the theory of unstable plaque induced by toxin and stagnation; removing toxic substances and activating blood flow

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)主要由于冠状动脉粥样硬化性斑块的破裂和继发的血栓形成从而引起不稳定型心绞痛、ST 段抬高型或非 ST 段抬高型急性心肌梗死等心血管不良事件的发生。动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)稳定斑块向不稳定的转变与心脑血管疾病事件密切相关,

血管介入治疗虽可纠正严重冠脉狭窄,但并不改变 AS 的生物学过程,没能从源头上解决斑块不稳定的问题。因此,如何稳定 AS 斑块成为现代心脑血管疾病防治研究的热点。越来越多的研究表明,ACS 的发生与斑块的稳定性密切相关。而粥样斑块的形成是一个漫长复杂的过程,由多种因素参与,炎症反应贯穿于不稳定斑块形成及破裂的全过程,炎症因子及其炎症反应在不稳定斑块中的作用研究不断深入。近年来关于他汀类降脂药的研究提示我们,他汀类具有降脂以外与稳定斑块有关的多重作用,特别是抗炎作用,更为人们所重视。我国拥有丰富的中草药资源,中医药之多途径、多环节、多靶点治疗疾病且

基金项目:国家中医药管理局专项资助课题(No. 04-15)

作者单位:1. 中国中医研究院西苑医院(北京 100091);2. 山东中医药大学

通讯作者:张京春, Tel: 66451029, E-mail: zhangjingchun276@sohu.com

不良反应轻的特点,有可能在稳定 AS 斑块方面发挥潜在的防治优势。因此,运用中西医结合的方法进行稳定斑块的研究,对于冠心病的危险因素及 ACS 的预防具有重要意义。

### 1 现代医学对于 AS 不稳定斑块的相关认识

大量的现代研究认为,AS 病变在大量的细胞因子作用下,内皮损伤和内皮细胞通透性下降,单核细胞进入内皮形成巨噬细胞,巨噬细胞在血管内膜吞噬脂质细胞形成泡沫细胞,平滑肌细胞大量增殖并合成大量的细胞外基质,形成了一个由脂纹、纤维斑块、粥样斑块到斑块的复合病变过程。斑块极易出现在大、中动脉弯曲、分叉及狭窄部位,斑块“肩部”富含大量泡沫细胞,进一步发展出现脂核增大、纤维帽变薄,此处处在剪切应力作用下易于出现斑块破裂,进一步出现血小板黏附聚集,血栓形成,形成包括不稳定心绞痛、急性非 Q 波及急性 Q 波心肌梗死在内的 ACS<sup>[1]</sup>。

出现破裂的斑块叫做不稳定斑块,又称易损斑块。多具有脂质中心大、纤维帽薄、平滑肌细胞和胶原含量少、炎性细胞(多数为单核、巨噬细胞,少数为 T 细胞和巨细胞)量大等特点<sup>[2]</sup>。炎性细胞主要通过产生多种炎症介质如细胞黏附分子[细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、血管细胞黏附分子(VCAM-1)、P-选择素(P-sel)、E-选择素(E-sel)]、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、细胞因子[肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、巨细胞集落因子(M-CSF)、 $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ )、白细胞分化抗原 40 配体(CD40L)、白细胞介素(IL)]、基质金属蛋白酶(MMPs)等作用到粥样斑块中,从而介导一系列炎症免疫反应,促进平滑肌细胞减少及细胞外基质降解,使斑块不稳定、破裂甚而形成血栓。致动脉粥样硬化因子刺激也是引起纤维帽内新生血管生成增加出现斑块破裂、出血的另一途径。C-反应蛋白(CRP)作为急性炎症期 IL-6 等刺激肝脏形成的一种急性反应蛋白对不稳定斑块的破裂具有高度敏感性<sup>[3]</sup>,且与不稳定斑块破裂引起的冠脉事件相关性最好<sup>[4]</sup>,这些炎症反应物在斑块的破裂、血栓的形成中具有极其重要的作用。检测这些炎性反应标记物可有效地预测斑块的稳定状态。近年来脂联素作为一种脂肪细胞的特异性蛋白在终止炎症反应、改善脂质代谢等多方面干预 AS 受到高度重视<sup>[5]</sup>。

此外,有学者认为斑块破裂还包括多种自然和社会心理因素等触发因素,推测与交感神经张力升高,血小板和纤维蛋白原增加,促凝物质和抗纤溶物质增加有关<sup>[6]</sup>。

现代药理学已经从调脂药物、抗生素、环氧化酶-2 抑制剂、抗血小板药物、 $\beta$ -受体阻滞剂、钙拮抗剂、过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs)<sup>[7]</sup>激动剂、血管紧张素转换酶抑制剂及受体的拮抗剂、抗氧化剂、雌激素及基因治疗等多个方面<sup>[8]</sup>研究干预不稳定斑块,发现某种程度上具有包括:减少脂质含量,减轻炎症,减少斑块新生血管,减低 MMPs 活性,减低组织因子活性,减少斑块张力及压缩力,抑制交感兴奋,减少平滑肌细胞的死亡,增加斑块纤维帽的胶原含量等作用,但均属不系统的探索性研究。近年许多临床试验结果显示,他汀类降脂药虽然只能轻度改善冠状动脉管腔大小,但可明显减少冠脉事件的发生<sup>[9]</sup>。大量循证医学研究还证明他汀类降脂药具有一定稳定

AS 斑块的作用<sup>[10]</sup>,他汀类降脂药曾有最有效的抗炎药及斑块稳定剂之称,认为其稳定斑块的作用与抑制巨噬细胞内源性胆固醇合成及泡沫细胞形成、抑制 MMPs 对细胞外基质的降解、减少 TNF- $\alpha$  产生、促进 PPAR $\gamma$  表达等作用有关<sup>[11]</sup>。晚近来自美国克里夫兰的报告指出,血清炎症反应标志物 CRP 水平的降低与动脉粥样硬化斑块缩小回归相关,并认为 CRP 不仅是炎症反应的有效临床标志物,而且还在心脏病发病中发挥重要作用,所以胆固醇正常但 CRP 水平升高健康人群服用他汀类也可能从中获益<sup>[12]</sup>。此外,通过饮食和生活方式的改变以及控制其他危险因素(高血压、糖尿病、戒烟等)均有利于斑块稳定。

综合目前现代医学对于不稳定斑块病因病机的认识及治疗的结果,炎性反应的干预当为非常有效的稳定斑块的方法。

### 2 中医药对于不稳定斑块研究现状

以往中医药对于 AS 研究涉及了抑制平滑肌细胞增殖、保护血管内皮、调节血脂代谢、抗脂质过氧化等方面,并采取益气、健脾、补肾、理气、熄风、活血、化痰等诸多中医方法以检测血脂、内皮素(ET)、一氧化氮(NO)、花生四烯酸(12-HETE)、血栓素 B<sub>2</sub>(TXB<sub>2</sub>)、脂质过氧化物(LPO)、氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)等指标的变化加以干预治疗。然对于 AS 不稳定斑块的研究,中医药尚处于起步阶段。

赵玉霞等<sup>[13]</sup>利用高频超声技术观察 58 例 AS 患者斑块组织学构成,根据斑块不同病变类型分为脂质型斑块、纤维脂质型斑块、钙化型斑块、溃疡型斑块四组,均给予祛瘀消斑胶囊(药物组成为生水蛭、生山楂、大黄、海藻、莪术等)治疗 8 个月,观察结果显示祛瘀消斑胶囊能在一定程度上改变斑块的组织学构成,增大斑块的密度,起到稳定斑块的作用,从而减少急性心脑血管疾病的发生率。

张文高等<sup>[14]</sup>运用脂欣康胶囊(药物组成:人参、银杏叶、三七、绿茶提取物 and 牛磺酸)对 6 周龄载脂蛋白 E(ApoE)基因敲除小鼠进行斑块稳定性的研究,结果表明脂欣康有减轻 ApoE 基因敲除小鼠 AS 的作用。扫描电镜观察到其对小鼠主动脉内膜超微结构有良好的修复和保护作用。给药达 34 周(40 周龄)后通过对病理形态学观察显示,脂欣康胶囊有对抗 ApoE 基因敲除小鼠 AS 斑块形成和稳定斑块的作用。

文川等<sup>[15]</sup>通过复制 ApoE 基因缺陷小鼠动脉粥样硬化模型,从病理形态学、细胞成分、胶原、炎症介质等方面,观察丹参、赤芍、川芎、三七、桃仁、酒军、芍药胶囊(川芎、赤芍)稳定斑块的效果及作用机理。结果表明,ApoE 基因缺陷小鼠作为不稳定斑块动物模型是稳定、可靠的,不同活血药可作用于 AS 的不同环节,降血脂作用与稳定斑块效果并不平行。按作用强度排序,提示活血中药有一定稳定斑块的作用,其机制可能与调节血脂和抑制炎症反应有关。

综合上述有限的不稳定斑块的中医药研究,多关注于调脂、减少斑块中脂质的问题上,对于炎症反应在不稳定斑块中的重要影响却涉猎较少。因为现代科学对于 AS 不稳定斑块的研究涵盖的不仅是脂质浸润学说(von Virchow, 1856)、血栓形

成学说(von Rokitansky, 1844),更多的却是炎症反应学说(Russell Ross, 1973)。众多研究表明炎性反应及炎性介质在不稳定斑块的破裂方面具有最为重要的作用。氧化脂质、血管紧张素 II、动脉压、血糖升高均可带来炎性细胞的浸润,加之血管壁潜在的感染以至免疫反应的激活,均可促使斑块破裂。有必要对中医药在 AS 不稳定斑块病因学的多个层面、特别是炎症反应方面进行探索,以期在不稳定斑块的防治方面有所改观。

3 对不稳定斑块中医药干预的一些思路 传统中医对本病病机认识有本虚标实之分,本虚多为气虚;标实则以血瘀、痰浊、气滞多见。“血瘀”之病机贯穿于 AS 发病的整个过程,所以治疗多围绕益气活血、理气活血、活血化瘀和化痰活血等加以选择用药。

3.1 炎症学说给中医学对不稳定斑块瘀毒致病理论的启迪 笔者认为根据 AS 不稳定斑块的病理生理改变,结合现代炎症学说的病因学认识,认为炎症反应与毒邪反应有相似点,毒邪当为致病原因之一,对它的研究可能对不稳定斑块的治疗产生有益的结果。以往实验和临床研究表明,采用活血化瘀法防治 AS 具有调节脂质代谢、抑制平滑肌细胞增生及消减斑块形成等作用,但其对 AS 的炎症病理环节作用则显得不足。因而考虑应从瘀和毒两个方面探究 AS 的中医病机。AS 是慢性进展性的血管内膜病变,其病位在血脉,传统中医认为,“久病多瘀”,“怪病多瘀”;清·王清任更指出:“久病入络为瘀”;叶天士亦云:“大凡经主气,络主血,久病血瘀”,“凡久病从血治者多”。血脉艰涩,瘀滞日久,则为“败血”、“污血”,由此导致邪甚,蕴久生热酿毒。传统认为“毒邪最易腐筋伤脉”,似可与 AS 斑块溃烂、糜烂,炎症细胞浸润、出血等系列病理改变相联系,进一步开展研究。

3.2 解毒活血可能是中医学病证结合干预不稳定斑块的理论创新思考 根据 AS 炎症反应学说,前已提到,AS 过程的系列炎症变化如淋巴细胞、巨噬细胞等炎症细胞浸润,炎症反应标志物、炎症介质水平增高等当和传统中医的“毒、瘀”有近似观点,采用解毒活血法稳定 AS 斑块,似较切合其病机。具体选用清热解毒药和活血化瘀药配伍。有人观察到中医清热解毒药与活血药相配伍在清除毒素、降低炎症介质及调节免疫炎症反应等方面均表现出明显的协同作用,效果优于单独使用清热解毒药和活血药<sup>[16]</sup>,这对 AS 这一慢性炎症反应疾病的中医治疗当是有益的启示。

3.3 解毒活血法对不稳定斑块的有效干预须借鉴现代医学的研究方法加以验证 现代药理研究证明,许多解毒中药具有抗炎、杀菌、抑制病毒及免疫调节等作用,可能作用于 AS 炎症反应的多个病理环节<sup>[17]</sup>,它和活血化瘀方药的作用途径有所不同,因而有理由认为解毒和活血法选药配伍当可增加稳定斑块的作用。本文作者采用 ApoE 基因缺陷小鼠 AS 动物模型,针对不稳定 AS 斑块的几个主要病理环节,分别从斑块中细胞成分改变、胶原纤维的类型、含量及代谢酶、血脂水平、炎症介质以及 I、III 型前胶原、转移生长因子-β、MMPs 等的表达方面,探索解毒活血法稳定 AS 斑块不同作用环节、途径,从病理形态学比较它们稳定 AS 斑块的效果,将持续报道。

## 参 考 文 献

- 1 陈在嘉,高润霖主编.冠心病.北京:人民卫生出版社,2002:72. Chen ZJ, Gao RL, editors. Coronary heart disease. Beijing: People's Medical Publishing House, 2002:72.
- 2 Ravn HB, Falk E. Histopathology of plaque rupture. *Cardiol Clin* 1999;17(2):263—270.
- 3 Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135—1143.
- 4 Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation* 2004;109:II2—II10.
- 5 霍丽梅,宋光耀,叶 尉.脂联素与动脉粥样硬化. *心血管病学进展* 2005;26(3):299—301. Huo LM, Song GY, Ye W. Adiponectin and atherosclerosis. *Adv Cardiovasc Dis* 2005; 26(3):299—301.
- 6 Servoss SJ, Januzzi JL, Muler JE. Triggers of acute coronary syndromes. *Prog Cardiovasc Dis* 2002;44(5):369—380.
- 7 Marx N, Duez H, Fruchart JC, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors and atherogenesis: regulators of gene expression in vascular cells. *Circ Res* 2004; 14;94(9):1168—1178.
- 8 李建军,李庚山.动脉粥样斑块破裂的研究进展. *中华老年心脑血管病杂志* 2000;2(4):273—278. Li JJ, Li GS. Progress in research on arterial atherosclerotic plaque rupture. *Chin J Geriatr Cardiovasc Cerebrovasc Dis* 2000;2(4):273—278.
- 9 Conti CR. Updated pathophysiologic concepts in unstable coronary artery disease. *Am Heart J* 2001;141(2 Suppl):S12—14.
- 10 Dupuis J. Mechanisms of acute coronary syndromes and the potential role of statins. *Atheroscler Suppl* 2001; 2(1):9—14.
- 11 Lefer DJ. Statins as potent anti-inflammatory drugs. *Circulation* 2002; 106:2041—2042.
- 12 Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352(1):29—38.
- 13 赵玉霞,刘运芳,张 梅.祛瘀消斑胶囊对动脉粥样斑块组织学构成的临床研究. *上海中医药杂志* 2001;35(12):13—14. Zhao YX, Liu YF, Zhang M. Clinical research on histological structure of "Quyū Xiaoban Capsule" on arterial atheromatous plaque. *Shanghai J Tradit Chin Med* 2001;35(12):13—14.
- 14 Zhang WG, Yan TX, Gao FJ, et al. Study on effect of Zhixinkang Capsule (脂欣康胶囊) in treating unstable effort angina and hyperlipidemia and its function in vascular endothelium protection. *Chin J Integr Med* 2003; 9(1):25—30.
- 15 文 川,徐 浩,黄启福,等.活血中药对基因缺陷小鼠血脂及动脉粥样硬化斑块炎症反应的影响. *中国中西医结合杂志* 2005;25(4):345—349. Wen C, Xu H, Huang QF, et al. Effect of drugs for promoting blood circulation on blood lipids and inflammatory reaction of atherosclerotic plaques in apoE gene deficiency mice. *Chi J Integr Tradit West Med* 2005;25(4): 345—349.
- 16 Kullo IJ, Edwards WD, Schwartz RS. Vulnerable plaque: pathobiology and clinical implications. *Ann Intern Med* 1998; 15; 129(12): 1050—1060.
- 17 王本祥主编.现代中药药理学.天津:天津科学技术出版社,1997:915,368. Wang BX editor. Modern pharmacology of traditional Chinese medicine. Tianjin: Tianjin Science and Technology Publishing House, 1997:915,368.

(收稿:2005-06-23 修回:2005-07-22)