

· 综 述 ·

冠心病瘀毒理论与血小板—血栓—炎症网络

张 莹 马晓娟 史大卓

急性冠脉综合症的病理机制是冠状动脉内不稳定斑块的破裂,继发血小板的异常活化,继而在冠脉内形成血栓,导致冠脉部分或完全阻塞,最终发生心肌缺血或心肌梗死等事件。活化的血小板通过释放和表达多种生物活性物质参与血栓形成和炎症反应,从而介导冠心病的发生和发展。近年来,中医学对于冠心病病因病机的研究日渐深入,认为“因瘀致毒,瘀毒互结”贯穿于疾病的整个过程,是病情转变和恶化的关键,因此活血化瘀法和解毒法并用成为治疗本病新的切入点。其中“瘀”为常,“毒”为变^[1,2],由常生变,这与血小板负责生理性止血到异常活化从而导致病理性血栓形成和炎症反应相似。通过对相关文献的回顾与总结,笔者发现瘀毒理论指导下的冠心病的病因病机与血小板—血栓—炎症网络密切相关。笔者在此就近几年的研究进展做一综述,以期明确活血解毒法治疗冠心病的指标体系。

1 瘀与血栓

中医学认为,瘀泛指由于气虚或气滞、痰浊、食滞、瘟疫、暑热、寒湿、情志刺激等因素导致血液流行不畅,或积于脉内,或溢于脉外,或形成血栓,以及性质、成分发生改变的物质。现代医学认为,冠脉血栓主要是在动脉粥样硬化的基础上,斑块破溃、内皮细胞受损导致的血小板黏附、聚集而形成,以白色血栓为主。因此,抗血小板药物,如阿司匹林和氯吡格雷,在冠心病的治疗和二级预防中发挥极其重要的作用。与此同时,多种活血化瘀中药也已经从不同角度被证明具有抗血小板的作用。因此,从现代医学的角度出发,瘀的病理实质已经涵盖了血小板活化异常的科学内涵。

1.1 β -TG 和 PF4 β -血小板球蛋白(β -TG)和血小板第 4 因子(PF4)是血小板 α 颗粒中特有的蛋白。当体内血小板被异常激活,释放反应亢进时,两者

在血浆中的浓度均会升高,因此, β -TG 和 PF4 是血小板活化的重要指标^[3]。临床研究发现,急性心肌梗死和不稳定型心绞痛患者血浆 β -TG 和 PF4 水平明显高于健康人,且急性心肌梗死患者的 β -TG 水平高于不稳定型心绞痛患者^[4]。早在 20 世纪 80 年代初,由丹参、川芎、红花、赤芍等药物组成的活血 II 号注射液被证明能降低老年冠心病患者血浆 β -TG 水平^[5]。一项针对冠心病心绞痛患者的自身对照单盲试验表明,丹参粉针能降低患者血浆 β -TG 水平,心电图改善率达 31.2%^[6]。另一项临床随机对照试验发现,冠心病患者在常规西药治疗的基础上予加用葛根素葡萄糖注射液,能有效改善其临床症状并降低血浆 PF4 水平^[7]。

1.2 P-选择素 活化的血小板表面表达 P-选择素,后者与单核细胞及中性粒细胞上相应受体 PSGL-1 相互作用,使血小板聚集在这些细胞周围,从而增加这些细胞与内皮细胞的黏附,形成血栓。研究发现,冠心病患者 P-选择素水平与冠状动脉病变数量和病变程度均成正相关^[8],对冠心病患者 P-选择素水平进行监测,能客观评价患者对抗血小板药物的反应^[9]。具有活血化瘀作用的中药制剂通心络胶囊和银丹心脑通软胶囊在改善不稳定型心绞痛患者临床症状的同时,能有效降低血浆 P-选择素水平,起到辅助治疗的作用^[10,11]。

1.3 11-dH-TxB2 血浆 11-去氢血栓烷 B2 (11-dH-TxB2)是由 TxB2 在体内形成的半衰期长的酶代谢产物,只在体内血小板活化后产生而不在体外形成,无生物活性,不诱导或拮抗血小板聚集,是反映体内血小板活化的理想指标之一^[12],其水平高低能在一定程度上反映冠心病患者病情的严重程度,对抗血小板药物和剂量的选择具有指导意义^[13]。一项持续两年的随机双盲对照试验显示,葛根素能降低阿司匹林抵抗的冠心病患者 11-dH-TxB2 水平,有效改善血小板的高反应性,达到较好的血小板抑制水平^[14]。

2 毒与炎症

毒在中医学中含义极广,广义的毒既涵盖病因、病名,又可以指药物的偏性。在病因病机学说中,毒主要指病理因素或疾病产物或包含病因、病理及临床特征的一种病理概念。在冠心病的发病演变过程中,毒可

基金项目:国家自然科学基金重点项目(No. 81030063);国家自然科学基金资助项目(No. 81202837)

作者单位:中国中医科学院西苑医院心血管中心(北京 100091)

通讯作者:马晓娟, Tel: 13466687265, E-mail: abc_mxj@aliyun.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20171213.372

致气血不畅而成瘀,瘀久又可蕴而化毒。现代研究证实,冠心病演变的多个环节,包括动脉粥样硬化形成,斑块破裂,血管内皮损伤等,都与炎症反应密切相关^[15,16]。活化的血小板通过调节它表面黏附及免疫受体的表达,调节多种产物——包括能够介导白细胞间相互作用、加速它们募集的介质和细胞因子的释放,参与炎症反应。阿司匹林^[17]和氯吡格雷^[18]除了具有抗血小板的作用外,也被证实能通过抗炎发挥心血管保护作用。流行病学和基础研究数据日益表明,活化的血小板参与炎症反应,被形象的称为炎症的煽动者^[19]。随着这种认识的深入,在活血的基础上佐以解毒中药,已成为中医临床治疗冠心病的共识。

2.1 hs-CRP CRP 主要是肝细胞在受到细胞因子刺激时产生的五聚体,另外血管内皮细胞、血管平滑肌细胞、单核细胞及动脉斑块亦可以产生^[20]。在感染、组织损伤和急性炎症发生时,CRP 很容易被检测出来^[21]。hs-CRP 则是采用了超敏感技术,能准确检测低浓度的 CRP^[22]。现代研究发现,CRP 与补体系统过度激活、血管内皮炎症反应的加强、炎症因子的招募、激活及血栓形成密切相关^[23-25]。临床研究发现不稳定性心绞痛患者血清 hs-CRP 水平明显高于稳定性心绞痛患者,而采用活血类中成药冠心丹参滴丸联合解毒中成药穿心莲片,可以进一步降低不稳定性心绞痛患者的 CRP 水平,提示了活血解毒中药良好的抗炎作用,为毒与炎症反应的相关性提供了支撑^[26]。

2.2 sCD40L CD40L 是肿瘤坏死因子超基因家族中的一员,健康人群主要表达于 T、B 淋巴细胞和血小板,循环中仅检测到少量 sCD40L,当血小板异常活化,机体出现免疫系统参与的慢性炎症反应后,循环中 sCD40L 明显增加。sCD40L 通过与相应受体 CD40 结合,可诱导内皮细胞、巨噬细胞等释放更多细胞因子,如 IL-6、IL-8 等,放大炎症反应^[27]。临床研究发现,急性心肌梗死和不稳定性心绞痛患者血清 sCD40L 水平显著高于稳定性心绞痛患者和健康人,提示其可能与急性冠脉综合征的发生有关,是动脉粥样硬化和斑块不稳定的标志^[28]。余蓉等^[29-31]采用自拟活血解毒汤治疗急性冠脉综合征患者,治疗后血清 sCD40L 水平明显下降。

2.3 IL-1 β 静止的血小板内含有编码 IL-1 β 前体的 mRNA (Pre-mRNA)。血小板活化后诱导 IL-1 β 前体蛋白快速持续的合成,部分成熟的 IL-1 β 以微囊泡的形式脱落,作用于内皮细胞合成趋化因子,吸引白细胞向炎症区域游走,激发炎症反应^[32]。研究证实,

急性冠脉综合征患者 IL-1 β 水平显著高于正常对照组和稳定型冠心病组^[33]。采用黄连解毒汤治疗不稳定型心绞痛患者,治疗后颈总动脉粥样硬化斑块减小,血清炎症因子,包括 IL-1 β ,有所降低^[34]。

2.4 MMPs 血小板活化后释放血小板源生长因子增加,而后者是基质金属蛋白酶 (MMPs) 分泌的刺激因子,可使 MMPs 水平升高。MMPs 与白细胞和内皮细胞的相互作用,参与的炎症反应被认为是导致动脉粥样硬化斑块不稳定的重要因素^[35]。有研究证实,MMPs 的水平与冠心病患者冠状动脉的狭窄程度及斑块的稳定性呈正相关^[36,37]。魏陵博等^[38]采用解毒通络合剂治疗冠心病 PCI 术后患者,与安慰剂组比较,血清 MMP-9 水平显著下降。另外两项类似的研究发现,解毒活血中药能降低急性冠脉综合征 PCI 术后患者血清 MMP-7 水平,缓解术后炎症反应的发生^[39,40]。

2.5 趋化因子 趋化因子是一组具有趋化作用的细胞因子,能吸引免疫细胞到免疫应答局部,参与免疫调节和免疫病理反应。由活化的血小板产生的趋化因子如 IL-8、RANTES、MCP-1 等已经被证实与冠心病紧密相关^[41-43]。临床研究中采用解毒活血法 (金银花 60 g、玄参 60 g、当归 30 g、甘草 15 g) 治疗急性冠脉综合征 PCI 术后患者,30 天后解毒活血组较常规治疗组有效率明显提高,且患者血清 IL-8 水平下降^[44,45]。

3 瘀毒致变与临床转归

基于以上认识,可以看出血小板血栓相关因子于冠心病稳定期就表现出异常,而血小板炎症相关因子多与不稳定性心绞痛和急性心肌梗死等急性心血管事件相关。这可能与稳定期时血瘀是患者基本的病理状态,而一旦血瘀日久,瘀而化热,便会酿生毒邪,从而导致因瘀致毒,瘀毒内结,在此基础上,一旦外因引动,则易发生急性心血管事件。对于以上血小板—血栓—炎症网络中的相关因子,由于其对活血和(或)解毒中药反应敏感,且便于检测,可以作为冠心病患者“瘀毒内结”的微观表征(图 1)。

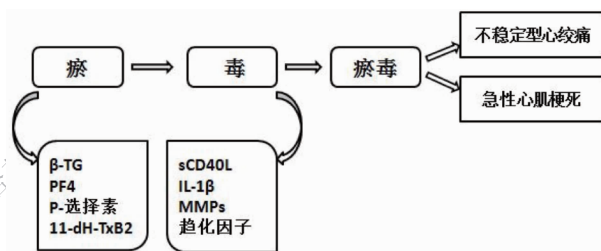


图 1 “因瘀致毒,瘀毒互结”的指征和临床表型

4 展望

因瘀致毒,瘀毒互结,反映了瘀和毒之间错综复杂的关系,毒可致气血不畅而成瘀,瘀久又可蕴而化毒,正如炎症和血栓,炎症引起局部血栓形成,血栓形成又放大炎症反应,血小板及其活化产物(图 2)在其中起着关键性作用。活血解毒中药在冠心病治疗中的广泛应用及其药理效应,反证了这一病因病机的正确性,以及此类中药在血小板—血栓—炎症网络中的作用靶点,这些靶点可以作为构建活血解毒法治疗冠心病指标体系的基础。与此同时,目前的研究尚存在一些问题。首先,临床试验的样本量偏小,缺少大规模的多中心随机对照研究;其次,指标的选取不成体系,很难判断哪种指标或指标组合更为敏感。在瘀毒理论指导下开展大规模的临床试验,选取合理的指标体系,给予活血解毒干预,对于提高中医药防治冠心病的临床疗效无疑具有重大的指导意义。

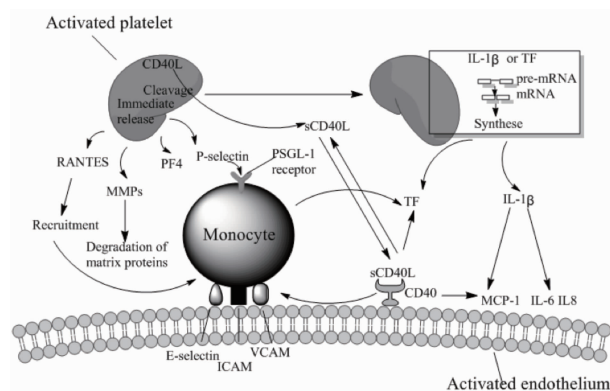


图 2 活化血小板释放和表达产物间的相互作用

参 考 文 献

- [1] 郝瑞席,张京春,冯妍.“瘀毒”理论与急性冠脉综合征的相关性探讨[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7(2): 127-130.
- [2] 马晓娟,殷惠军,陈可冀. 血瘀证与炎症相关性的研究进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(7): 669-672.
- [3] Jenne CN, Urrutia R, Kubes P. Platelets: bridging hemostasis, inflammation, and immunity [J]. Int J Lab Hematol, 2013, 35(3): 254-261.
- [4] 赵艳芳,区晋禧. 冠心病患者的血浆 β-血小板球蛋白和血小板第 4 因子的检测与意义[J]. 临床心血管病杂志, 1993, 9(5): 267-267.
- [5] 何愉生,陈可冀,钱振淮,等. 活血Ⅱ号注射液对老年冠心病患者血浆 β-血小板球蛋白的影响[J]. 中西医结合杂志, 1984, 4(10): 586-589, 578.
- [6] 孔月琼,姚震,云美玲,等. 丹参粉针治疗冠心病心绞

痛患者的临床疗效及对血小板功能的影响[J]. 高血压杂志, 2002, 10(5): 451-453.

- [7] 蒋楠,魏学礼,代兴斌,等. 葛根素葡萄糖注射液治疗冠心病的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(1): 5-7.
- [8] 屈晓冰,孙振球,陈美娟,等. 冠心病患者 P-选择素水平及其与冠状动脉病变程度间的关系[J]. 中华流行病学杂志, 2005, 26(8): 617-621.
- [9] Thomas MR, Wijeyeratne YD, May JA, et al. A platelet P-selectin test predicts adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes treated with aspirin and clopidogrel [J]. Platelets, 2014, 25(8): 612-618.
- [10] 王亮,朱兵,杜瑞雪. 银丹心脑通软胶囊对不稳定型心绞痛患者高敏 C 反应蛋白和 P 选择素的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(5): 542-543.
- [11] 刘涛,曹春英,李伟,等. 通心络对高龄不稳定型心绞痛患者高敏 C 反应蛋白和 P 选择素的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(33): 4062-4063.
- [12] Böhm E, Sturm GJ, Weighlofer I, et al. 11-Dehydrothromboxane B2, a stable thromboxane metabolite, is a full agonist of chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on TH2 cells (CRTH2) in human eosinophils and basophils [J]. J Biol Chem, 2004, 279(9): 7663-7670.
- [13] 王志军,苏永臣,温建艳,等. 冠心病患者 11-DH-TXB2 水平分析及其与预后的关系[J]. 山东医药, 2008, 48(14): 25-27.
- [14] 王晶,杨俊杰,田峰,等. 葛根素对阿司匹林抵抗患者血小板功能影响的临床研究[J]. 中国医药导报, 2013, 9(35): 17-19.
- [15] Pai JK, Pischon T, Ma J, et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women [J]. N Engl J Med, 2004, 351(25): 2599-2610.
- [16] Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease [J]. N Engl J Med, 2005, 352(16): 1685-1695.
- [17] Kharbanda RK, Walton B, Allen M, et al. Prevention of inflammation-induced endothelial dysfunction a novel vasculo-protective action of aspirin [J]. Circulation, 2002, 105(22): 2600-2604.
- [18] Muhlestein JB. Effect of antiplatelet therapy on inflammatory markers in atherothrombotic patients [J]. Thromb Haemost, 2010, 103(1): 71-82.
- [19] Sreeramkumar V, Adrover JM, Ballesteros I, et al. Neutrophils scan for activated platelets to initiate inflammation [J]. Science, 2014, 346(6214): 1234-1238.
- [20] Calabro P, Chang DW, Willerson JT, et al. Release of C-reactive protein in response to inflam-

- matory cytokines by human adipocytes: linking obesity to vascular inflammation[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 46(6): 1112-1113.
- [21] Norata GD, Marchesi P, Pulakazhi Venu VK, et al. Deficiency of the long pentraxin PTX3 promotes vascular inflammation and atherosclerosis[J]. Circulation, 2009, 120(8): 699-708.
- [22] Windgassen EB, Funtowicz L, Lunsford TN, et al. C-Reactive protein and high-sensitivity C-reactive protein: an update for clinicians[J]. Postgrad Med, 2011, 123(1): 114-119.
- [23] Nijmeijer R, Lagrand WK, Lubbers YT, et al. C-reactive protein activates complement in infarcted human myocardium[J]. Am J Pathol, 2003, 163(1): 269-275.
- [24] Devaraj S, Kumaresan PR, Jialal I. C-reactive protein induces release of both endothelial microparticles and circulating endothelial cells *in vitro* and *in vivo*: further evidence of endothelial dysfunction[J]. Clin Chem, 2011, 57(12): 1757-1761.
- [25] Verma S, Badiwala MV, Weisel RD, et al. C-reactive protein activates the nuclear factor-kappaB signal transduction pathway in saphenous vein endothelial cells: implications for atherosclerosis and restenosis[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2003, 126(6): 1886-1891.
- [26] 郭明. 活血解毒中药降低介入后不稳定性心绞痛患者炎性介质水平——开放性随机对照研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2015.
- [27] Tousoulis D, Antoniadou C, Nikolopoulou A, et al. Interaction between cytokines and sCD40L in patients with stable and unstable coronary syndromes[J]. Eur J Clin Invest, 2007, 37(8): 623-628.
- [28] 李永旺, 李传伟, 曲鹏. 急性冠状动脉综合征患者血清 sCD40L 升高的临床价值[J]. 中国心血管杂志, 2005, 10(4): 281-284.
- [29] 余蓉, 冼绍祥, 叶秀琳, 等. 活血解毒疗法对急性冠脉综合征血清 sCD40L 影响[J]. 中医药学刊, 2006, 24(7): 1375-1376.
- [30] 余蓉, 何淑娟, 叶秀琳, 等. 活血解毒中药对急性冠状动脉综合征血清 sCD40L 的影响[J]. 中国中医急症, 2008, 17(11): 1500-1501.
- [31] 余蓉, 叶秀琳, 何淑娟. 清热解毒活血化瘀法对急性冠脉综合征患者血清 sCD40L 的影响[J]. 中医药导报, 2006, 12(7): 12-13.
- [32] Davì G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis[J]. N Engl J Med, 2007, 357(24): 2482-2494.
- [33] 罗南萍, 王显刚, 王瑞山, 等. 老年急性冠状动脉综合征患者 CRP 与 TNF- α , IL-1 β 相关性研究[J]. 中国病理生理杂志, 2003, 19(10): 1420-1421.
- [34] 桑文凤, 桑桂梅, 赵习德. 黄连解毒汤对冠心病患者颈总动脉粥样硬化斑块及炎症因子的影响[J]. 中药材, 2014, 37(2): 356-358.
- [35] Sorsa T, Tervahartiala T, Leppilähti J, et al. Collagenase-2 (MMP-8) as a point-of-care biomarker in periodontitis and cardiovascular diseases. Therapeutic response to non-antimicrobial properties of tetracyclines[J]. Pharmacol Res, 2011, 63(2): 108-113.
- [36] 梁晓萍, 戴勇. 血清基质金属蛋白酶-9 与冠心病相关性的临床研究[J]. 中国心血管杂志, 2002, 7(2): 94-95.
- [37] 许学升, 常国栋, 赵锴. 基质金属蛋白酶-9 和 C 反应蛋白与冠心病的相关性研究[J]. 中国临床实用医学, 2010, 4(1): 12-13.
- [38] 魏陵博, 辛辉, 戎冬梅, 等. 解毒通络合剂对冠心病 PCI 患者 MMP-9, ET-1, NO, hs-CRP 的影响[J]. 中国中医急症, 2013, 21(12): 1895-1896.
- [39] 卢正华, 孔刚, 宫丽鸿. 解毒活血中药对急性冠脉综合征患者 PCI 术后 MMP-7 及 tPA 的影响[J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(11): 2477-2479.
- [40] 黄欢, 吴敏, 宫丽鸿, 等. 解毒活血法对急性冠脉综合征患者 PCI 术后 MMP-7 及 P-选择素表达的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2011, 13(7): 111-113.
- [41] 徐娅楠, 赵亚珍, 浦奎. 冠心病患者血浆 RANTES 及 MMP-9 水平及与冠状动脉狭窄的相关性研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 3(5): 365-367.
- [42] 杨燕, 邹玖明, 邓三季, 等. 血液 hs-CRP 和 MCP-1 检测在冠心病诊断中的临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2012, 16(10): 1816-1818.
- [43] 刘虹, 徐庆科, 夏伟, 等. 冠心病与炎症因子 IL-6, IL-8, IL-10, hs-CRP 及 TNF 的相关性研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2011, 19(9): 1446-1447.
- [44] 王月莹, 宫丽鸿, 黄欢, 等. 解毒活血法对急性冠脉综合征患者 PCI 术后 CD40L 及 IL-8 表达的影响[J]. 心血管康复医学杂志, 2012, 21(2): 95-98.
- [45] 何永泉, 宫丽鸿, 高峰, 等. 解毒活血对急性冠脉综合征患者 PCI 术后 IL-8 及 ICAM-1 表达的影响[J]. 中国中医急症, 2012, 21(10): 1549-1550.

(收稿: 2015-01-14 在线: 2017-12-29)

责任编辑: 白霞