

· 学术探讨 ·

心血管疾病中医药调节的“新靶点”：自噬
——由 2016 年诺贝尔医学奖引发的思考王磊^{1,2} 姚妙恩³

摘要 心血管疾病是我国居民首要死亡原因。目前,基于“病证结合”的中西医结合治疗已经成为心血管疾病的主要治疗模式,中医药干预能够延缓心血管疾病的进程,改善生活质量和降低心血管事件的发生率。然而,中医药治疗心血管疾病的靶点与机制还不够明确。研究表明,自噬对心血管疾病如心肌梗死、心力衰竭等的发生、发展有重要作用,是调节心血管疾病的“新靶点”。本文对中医药通过自噬调节心血管疾病的研究进行述评,为中医药治疗心血管疾病提供依据。

关键词 自噬;心血管疾病;中医药

A Novel Therapeutic Target of Chinese Medicine for Cardiovascular Diseases: Autophagy—Prospective from the Nobel Prize in Medicine in 2016 WANG Lei^{1,2} and YAO Miao-en³ 1 Department of Critical Care Medicine, 2nd Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou (510120); 2 Guangzhou Key Lab of Myocardial Infarction on Chinese Medicine, Guangzhou (510006); 3 Second Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou (510407)

ABSTRACT Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of mortality in China. Currently, integrative medicine based on the combination of disease and syndrome has being grown to the main healthcare system for cardiovascular diseases. Furthermore, increasing evidences showed Chinese medicine (CM) was beneficial in alleviating the syndromes and improving quality of life for the patients with CVD, as well as reducing the incidence of major adverse cardiovascular events in the long term. However, it is uncertain for the therapeutic targets and mechanisms of the CM for CVD. Recent researches demonstrated that autophagy played an important role in the development of CVD such as myocardial infarction (MI) and heart failure. Consequently, autophagy is a novel therapeutic target for CVD. This paper reviews the study of CM relating with CVD via autophagy, thus providing new evidence for the treatment of cardiovascular diseases with CM.

KEYWORDS autophagy; cardiovascular disease; Chinese medicine

2016 年 10 月 3 日,诺贝尔生理或医学奖获奖授予日本科学家大隅良典(Yoshinori Ohsumi),其获奖原因是“发现自噬的机制”。20 世纪 90 年代,大隅良典开始利用酵母菌研究自噬(autophagy),通过光学

显微镜筛选出第一个无法在液泡中聚集自噬体的菌株,将其突变基因命名为 APG1 (autophagy related gene),并发现自噬体在自噬降解蛋白的过程中必不可少^[1]。随后,大隅良典克隆了 ATG1 基因,这正是他能够脱颖而出的原因——该基因编码丝氨酸/苏氨酸激酶,揭示了它在自噬过程中的蛋白磷酸化作用^[2]。之后,他又发现自噬蛋白共轭体系在其启动过程中有重要作用,第一次报道了非泛素蛋白也通过泛素化共轭系统起作用,并且这一新修饰体系从酵母菌到哺乳动物均保守表达,揭示了自噬启动的蛋白机制^[3]。在大隅良典研究基础上,与自噬相关疾病的研究及各种类型自噬机制的研究得以相继开展。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81573708);广东省自然科学基金杰出青年基金资助项目(No. 2015A030306049)

作者单位:1. 广州中医药大学第二附属医院重症医学科(广州 510120); 2. 广州市心肌梗死中医药防治重点实验室(广州 510006); 3. 广州中医药大学第二临床医学院(广州 510407)

通讯作者:王磊, Tel: 020-81887233 转 32801, E-mail: Dr. wanglei@139.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20171116. 370

自噬及其机制的发现,揭示了人体细胞疾病相关的修复及损坏的新机制,对于研究各种疾病有重要意义。细胞在炎症、缺氧、脂蛋白氧化、内质网应激和活性氧产生的环境下,可以引发自噬,而自噬通过降解损坏的细胞元件和抑制细胞凋亡,为“饥饿”状态下蛋白合成和生物膜提供了能量和材料,最终提高了细胞生存率^[4]。这一过程在心血管疾病发生与发展中尤为重要。众多研究揭示,自噬与心肌梗死、心力衰竭、高血压病以及心肌病等疾病的发生与发展密切相关。在精准医学时代,基于自噬深入开展心血管疾病的中西医结合防治研究,对于揭示中医药作用的微观机制具有重要的意义。

1 自噬参与心血管疾病的调控

在心血管疾病的发生过程中,自噬犹如一把双刃剑,生理性自噬对心血管正常功能的维持有保护作用,各种应激反应如心肌缺血、再灌注损伤、慢性缺氧等可诱导心肌细胞发生自噬,适当的自噬上调可以帮助心肌细胞适应环境的变化来抵抗各种不良刺激,然而自噬过度表达也会诱导细胞进入死亡程序,产生主动死亡,从而加剧疾病的发展。

1.1 自噬与心肌梗死 生理状态下,自噬维持在较低水平,当心肌梗死时,细胞处于应激状态,如三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)被消耗、活性氧大量产生、线粒体渗透性转换孔(MPT)开放,此时,自噬迅速上调,清除损坏线粒体,为细胞存活提供能量与物质基础。在体外培养心肌细胞中,缺糖损伤显著减少ATP总量,与自噬水平上调同步^[5],从而促进心肌细胞死亡。在心肌细胞缺氧试验中发现,短时间(20 min)的心肌缺血不能引发自噬,随着细胞缺氧时间的延长,当缺血时间达40 min时,自噬明显上调,同时缺氧心肌细胞线粒体显著肿胀^[5,6]。Tong XX等^[7]研究显示,在心肌细胞缺氧状态下,胃饥饿素通过上调AMPK介导的保护性自噬来抵抗心肌细胞损害。可见,心肌梗死病理进展过程中,如能适当上调自噬水平可减轻缺氧导致的心功能损害。

1.2 自噬与缺血再灌注损伤 心肌缺血再灌注后,缺血区域的毛细血管腔完全被内皮细胞与细胞膜结合体填充,毛细血管腔的堵塞造成缺血时间延长,可见细胞水肿、肌原纤维松散、肿胀线粒体出现嵴断裂和能量变化,这些病理改变引起心肌缺血再灌注损伤(ischemia/reperfusion injury, IRI)^[8]。有研究表明提高自噬水平对缺血再灌注损伤细胞有保护作用^[9],自噬通过清除损坏的线粒体及其他细胞内容物,使细胞得到更新,从而提高心肌细胞在缺血再灌注损伤中

的生存。Xie M等^[10]发现,在大动物模型中组蛋白去乙酰酶抑制剂通过产生自噬潮,减少心肌梗死面积和再灌注损伤。Li S等^[11]研究显示细胞自噬通过清除毛状样蛋白(coactosin-like protein-36, CLP36)保护心肌细胞免受缺血再灌注损伤,而CLP36的累积是再灌注相关不良事件的重要原因。然而,亦有研究显示再灌注后可引发过度的自噬,常伴随Beclin-1增多,这阻碍了自噬体的清除,反而导致心肌细胞死亡率增加^[12]。Valentim L等^[13]研究表明,缺血再灌注损伤时,减少beclin 1蛋白在心肌细胞中的表达可下调自噬水平,从而提高细胞生存率,提示自噬在此过程中有损伤性作用。尽管如此,自噬在预防缺血再灌注损伤中发挥重要作用,其保护作用特别表现在对线粒体及自噬体的调节上。

1.3 自噬与心力衰竭 心力衰竭中的心室重构包含细胞蛋白合成与降解的平衡,自噬-溶酶体通路在此过程中有双重作用。一方面,通过促进蛋白降解和减少混乱组织团块,抵抗心室肥大,缓解心力衰竭;另一方面,压力超负荷引起的过度自噬将导致细胞死亡,加重心衰的恶化。Shirakabe A等^[14]研究发现,依赖动力相关蛋白1(Drp1)的线粒体自噬是非选择性自噬后被激活,对由压力超负荷引起的线粒体功能障碍具有保护作用;当其被抑制时,加重线粒体功能障碍和心力衰竭。另有报道,在离体实验中,miR-221过度表达可通过抑制自噬泡形成,减少自噬潮,从而促进心力衰竭,提示自噬在心力衰竭过程中有保护作用^[15]。适度自噬在缓解心衰恶化中有重要作用,增加适度自噬,抑制过度自噬,对心力衰竭治疗有重要意义。

1.4 自噬与心肌肥厚 心肌肥厚是长期高血压引起的慢性改变,这一过程受自噬调节,适度自噬可延缓心肌肥厚进程。自噬可通过不同通路及机制来完成其调节作用。Ucar A等^[16]发现,miRNA-212/132家族通过作用于FoxO3来调节心肌肥厚和自噬,可作为自噬在调节心肌肥厚中重要作用的证据。Xu X等^[17]发现,内源性巨噬细胞游走抑制因子通过mTOR信号通路激活自噬,从而维持心脏结构,并缓解心肌肥厚。Sun M等^[18]研究发现,溶酶体组织蛋白酶L通过激活依赖自噬溶酶体的蛋白代谢通路来改善心肌肥厚。通过自噬调节心肌肥厚,有望成为未来高血压型心脏病、心力衰竭等治疗的新方向。

1.5 自噬与动脉粥样硬化 有研究表明,自噬在动脉粥样硬化进展过程中也发挥重要作用,特别是对于血管平滑肌细胞具有保护作用^[19]。在动脉粥样

硬化斑块形成过程中,炎症介质、活性氧(ROS)、氧化低密度脂蛋白(oxLDL)、TNF- α 、骨桥蛋白等均可诱发自噬,而轻度氧化应激下激活的自噬可促进损坏细胞器的清除,从而抑制平滑肌细胞死亡,稳定硬化斑块^[20]。Haberzettl P 等^[21]发现,在大鼠动脉平滑肌细胞中,当内质网应激时,由氧化脂质引发的自噬通过 JNK 介导的机制,促进氧化应激时细胞的存活。对于平滑肌细胞,氧化脂蛋白主要成分 7-酮胆固醇(7-KC)通过 Nox4 和 Atg4B 诱导的自噬是一个细胞保护性反应,可减少人类大动脉平滑肌细胞中由 7-KC 引起的细胞死亡^[22]。由于自噬在动脉粥样硬化中具有保护作用,所以提高适度自噬成为治疗动脉粥样硬化的新途径。

2 “自噬”可作为心血管疾病药物研发的新方向

由于自噬在心血管疾病发展中发挥重要的调节作用,因而,基于细胞自噬的心血管药物的研发及药理研究,成为目前研究热点。有研究发现,卡维地洛在急性心肌梗死后的细胞中可显著促进自噬泡形成,促进梗死边缘区及梗死区自噬相关蛋白和抗凋亡相关蛋白的表达^[23];他汀类药的非调脂作用成为近年来的研究热点,有研究显示阿托伐他汀在自发性高血压大鼠模型中可改善左心室功能及重构,其作用可能通过对 Akt/mTOR 信号通路调控心肌细胞自噬来实现^[24]。促黑激素是垂体中间叶分泌的一种激素,有研究发现在大鼠缺血性心力衰竭模型中,其可通过 cAMP 和 MAPK/ERK1/2 通路激活细胞自噬,保护缺血心肌,延缓心肌重构过程^[25]。

自噬不仅参与心血管药物的药理作用,而且也与化疗药物的心肌不良反应紧密相关。蒽环类药物是目前肿瘤治疗领域最为常用的化疗药物,然而心肌毒副反应也是其最大的不良反应,其发生即与干扰细胞自噬相关。多柔比星抑制转录因子 EB 的表达,从而减少自噬蛋白表达,抑制自噬潮,使心肌细胞易受 DOX 蛋白质毒性和损伤的影响,增加扩张型心肌病的易感性^[26];柔红霉素同样具有心肌毒性的不良反应,也与显著上调自噬标记蛋白 beclin-1 和 LC3 的表达相关^[27]。

可见,多种心血管活性药物对自噬有调节作用,通过调节自噬来干预心血管疾病,同时也可过度地促进自噬而导致心肌损伤。

3 自噬可作为中医药调节心血管疾病的新“靶点”

有循证医学证据显示,中医药对于心血管疾病的预防和康复具有良好的促进作用^[28, 29]。近年来,多位

学者立足于自噬,在中医病因病机和中药药理研究方面取得了诸多进展。

3.1 自噬与中医证候研究 有学者提出自噬参与了中医“实证”和“虚证”病机的发生过程。当机体中糖、脂、蛋白质等精微物质化生不成熟,成为没有活性的中间代谢产物,不能参与正常的新陈代谢的时候,如果细胞自噬不足,无法被自噬溶酶体降解成葡萄糖、脂肪酸、氨基酸等基础营养物质重新被利用,积聚体内,就成为了“痰”和“瘀”,导致“痰瘀互结”、“痰浊阻滞”等中医证型的形成^[30]。相反,当自噬过度时,使细胞及细胞内蛋白质与细胞器过度降解,导致细胞阴、阳偏衰,引起细胞死亡^[31]。可见,适度自噬可使机体处于“阴平阳秘”的状态,当自噬缺乏或者过度时,机体阴阳失衡,形成了或“实”或“虚”的病理改变。

3.2 自噬与中药药理研究 当前,随着自噬机制研究的不断深入,关于中药与调节自噬的研究陆续发表,其中包括姜黄素、虎杖苷、木犀草素、黄连素、丹参素等。Han J 等^[32]发现当人脐静脉内皮细胞受到氧化应激时,姜黄素可通过 FOXO1 信号通路诱导自噬保护血管内皮细胞免受氧化应激损害。在急性心肌梗死小鼠模型中,虎杖苷可通过激活 Sirt3,上调心肌细胞自噬和减轻线粒体功能障碍,从而保护心肌细胞免受心肌梗塞损伤^[33]。Hu J 等^[34]发现,在新生心肌梗死模型中,木犀草素通过 Mst1 抑制剂上调细胞自噬和提高线粒体存活力,缓解心肌梗死后心肌功能不全。

与通过诱导自噬发挥心血管保护作用相反,某些中药也可抑制过度的自噬表达。Huang Z 等^[35]发现黄连素通过抑制自噬相关蛋白(SIRT1、BNIP3 和 Beclin-1)等的过度表达,而减轻心肌细胞缺血再灌注损伤。丹参素具有广泛的心肌保护作用,Fan G 等^[36]发现,丹参素通过激活 mTOR 信号通路来抑制 IRI 诱发的过度的细胞自噬,减少细胞凋亡,从而减轻心肌细胞缺血再灌注损伤,改善心功能。可见,中药对自噬具有双向调节作用,既能促进自噬,减少不良心血管事件发生;又能抑制过度自噬,提高心肌细胞存活率。

4 自噬与“无复流”的中药干预研究

急性心肌梗死患者接受直接冠脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)后,部分患者仅恢复心外膜冠状动脉再灌注,却未实现心肌再灌注,这种情况称为“无复流”。这种现象抵消了 PCI 对心肌再灌注的益处,导致患者再灌注后发生恶性心律失常、急性心力衰竭甚至猝死^[37]。

广东省中医院心肌梗死研究团队在多年的实践中

发现,“痰瘀互结”与“无复流”的发生密切相关。“痰浊”、“血瘀”既是机体的病理产物,同时亦是重要的致病之邪,在“无复流”的发生中发挥重要作用。临床实践中“痰瘀互结”型的冠心病患者,PCI 术中更易于发生无复流和围术期心肌梗死,可见,“痰瘀互结,胶着脉道”是无复流发生的重要病因病机,而丹莪片预处理能够降低围术期“无复流”和 PCI 相关心肌梗死的发生^[38]。

前期研究发现丹莪片能够缩小缺血再灌注损伤小鼠模型心肌梗死的面积,显示出良好的抗心肌缺血再灌注损伤作用^[39]。丹莪片是否通过调控自噬发挥对心肌细胞的保护作用值得进一步探索,相关研究正在进行中。

5 总结

自噬与心血管疾病的发生发展密切相关,通过调控细胞器的清除与存活,参与疾病的病理生理过程,可成为调节心血管疾病的新靶点。因而,加强中医药领域自噬及其机制的研究对提高中医药治疗心血管疾病的水平有重要意义。然而,自噬的转化医学研究中仍存在诸多问题需要引起关注,如:(1)中医领域对于自噬的研究,如中药对自噬的作用机制、自噬与中医证型的关系、自噬在中医体系中的微观机制等,还需深入研究;(2)自噬尚未能充分运用于临床诊疗中,如诊断上尚未找到直接监测心肌细胞自噬生理病理过程,如自噬潮的有效方法;(3)缺乏更加具体的自噬研究,如选择性与非选择性自噬及不同通路介导自噬的研究等。今后,心血管疾病中医药领域的自噬研究应该更侧重于:(1)研究自噬在心血管疾病中医药领域的微观机制,基于自噬开展中医病因病机研究;(2)关注中医药对于选择性自噬在心血管疾病的作用,特别是线粒体自噬的作用;(3)积极寻找自噬的分子标记物,并应用于临床,在心血管疾病发展过程中,动态观察中医药对自噬的调节作用。

参 考 文 献

- [1] Tsukada M, Ohsumi Y. Isolation and characterization of autophagy-defective mutants of *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *FEBS Lett*, 1993, 333(1-2): 169-174.
- [2] Matsuura A, Tsukada M, Wada Y, et al. Apg1p, a novel protein kinase required for the autophagic process in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *Gene*, 1997, 192(2): 245-250.
- [3] Mizushima N, Noda T, Yoshimori T, et al. A protein conjugation system essential for autophagy[J]. *Nature*, 1998, 395(6700): 395-398.

- [4] Mei Y, Thompson MD, Cohen RA, et al. Autophagy and oxidative stress in cardiovascular diseases[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(2): 243-251.
- [5] Gustafsson AB, Gottlieb RA. Autophagy in ischemic heart disease[J]. *Circ Res*, 2009, 104(2): 150-158.
- [6] Decker RS, Wildenthal K. Lysosomal alterations in hypoxic and reoxygenated hearts. I. Ultrastructural and cytochemical changes[J]. *Am J Pathol*, 1980, 98(2): 425-444.
- [7] Tong XX, Wu D, Wang X, et al. Ghrelin protects against cobalt chloride-induced hypoxic injury in cardiac H9c2 cells by inhibiting oxidative stress and inducing autophagy[J]. *Peptides*, 2012, 38(2): 217-227.
- [8] Vrints CJ. Pathophysiology of the no-reflow phenomenon[J]. *Acute Card Care*, 2009, 11(2): 69-76.
- [9] Hamacher-Brady A, Brady NR, Gottlieb RA. Enhancing macroautophagy protects against ischemia/reperfusion injury in cardiac myocytes[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(40): 29776-29787.
- [10] Xie M, Kong Y, Tan W, et al. Histone deacetylase inhibition blunts ischemia/reperfusion injury by inducing cardiomyocyte autophagy[J]. *Circulation*, 2014, 129(10): 1139-1151.
- [11] Li S, Liu C, Gu L, et al. Autophagy protects cardiomyocytes from the myocardial ischaemia-reperfusion injury through the clearance of CLP36[J]. *Open Biol*, 2016, 6(8): 160177. doi: 10.1098/rsob.160177.
- [12] Ma X, Liu H, Foyil SR, et al. Impaired autophagosome clearance contributes to cardiomyocyte death in ischemia/reperfusion injury[J]. *Circulation*, 2012, 125(25): 3170-3181.
- [13] Valentim L, Laurence KM, Townsend PA, et al. Urocortin inhibits Beclin1-mediated autophagic cell death in cardiac myocytes exposed to ischaemia/reperfusion injury[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2006, 40(6): 846-852.
- [14] Shirakabe A, Zhai P, Ikeda Y, et al. Drp1-dependent mitochondrial autophagy plays a protective role against pressure overload-induced mitochondrial dysfunction and heart failure[J]. *Circulation*, 2016, 133(13): 1249-1263.
- [15] Su M, Wang J, Wang C, et al. MicroRNA-221 inhibits autophagy and promotes heart failure by modulating the p27/CDK2/mTOR axis[J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22(6): 986-999.
- [16] Ucar A, Gupta SK, Fiedler J, et al. The miRNA-212/132 family regulates both cardiac hypertrophy and cardiomyocyte autophagy[J]. *Nat Com*

- mun, 2012, 3: 1078.
- [17] Xu X, Hua Y, Nair S, et al. Macrophage migration inhibitory factor deletion exacerbates pressure overload-induced cardiac hypertrophy through mitigating autophagy [J]. *Hypertension*, 2014, 63 (3): 490–499.
 - [18] Sun M, Ouzounian M, de Couto G, et al. Cathepsin-L ameliorates cardiac hypertrophy through activation of the autophagy-lysosomal dependent protein processing pathways [J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2(2): e191.
 - [19] Salabei JK, Cummins TD, Singh M, et al. PDGF-mediated autophagy regulates vascular smooth muscle cell phenotype and resistance to oxidative stress [J]. *Biochem J*, 2013, 451 (3): 375–388.
 - [20] Lavandero S, Chiong M, Rothermel BA, et al. Autophagy in cardiovascular biology [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(1): 55–64.
 - [21] Haberzettl P, Hill BG. Oxidized lipids activate autophagy in a JNK-dependent manner by stimulating the endoplasmic reticulum stress response [J]. *Redox Biol*, 2013, 26(1): 56–64.
 - [22] He C, Zhu H, Zhang W, et al. 7-Ketocholesterol induces autophagy in vascular smooth muscle cells through Nox4 and Atg4B [J]. *Am J Pathol*, 2013, 183(2): 626–637.
 - [23] Zhang JL, Lu JK, Chen D, et al. Myocardial autophagy variation during acute myocardial infarction in rats: the effects of carvedilol [J]. *Chin Med J (Engl)* 2009, 122(19): 2372–2379.
 - [24] Wang W, Wang H, Geng QX, et al. Augmentation of autophagy by atorvastatin via Akt/mTOR pathway in spontaneously hypertensive rats [J]. *Hypertens Res*, 2015, 38(12): 813–820.
 - [25] Wei P, Yang XJ, Fu Q, et al. Intermedin attenuates myocardial infarction through activation of autophagy in a rat model of ischemic heart failure via both cAMP and MAPK/ERK1/2 pathways [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(9): 9836–9844.
 - [26] Bartlett JJ, Trivedi PC, Yeung P, et al. Doxorubicin impairs cardiomyocyte viability by suppressing transcription factor EB expression and disrupting autophagy [J]. *Biochem J*, 2016, 473(21): 3769–3789.
 - [27] Sishi BJ, Bester DJ, Wergeland A, et al. Daunorubicin therapy is associated with upregulation of E3 ubiquitin ligases in the heart [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2012, 237(2): 219–226.
 - [28] Shang H, Zhang J, Yao C, et al. Qi-shen-yi-qi dripping pills for the secondary prevention of myocardial infarction: a randomised clinical trial [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013; 738391.
 - [29] Li X, Zhang J, Huang J, et al. Efficacy and Safety of QiliQiangxin Capsules for Chronic Heart Failure Study Group. A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of the effects of qili qiangxin capsules in patients with chronic heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(12): 1065–1072.
 - [30] 樊新荣, 唐农, 纪云西, 等. 中医学“内生浊邪”本质探讨 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2015, 35 (8): 1011–1014.
 - [31] 黄丽琼, 黄贵华, 纪云西, 等. 细胞自噬与中医“阴阳”及“气”理论相关性探讨 [J]. *辽宁中医杂志*, 2014, 41 (6): 1147–1149.
 - [32] Han J, Pan XY, Xu Y, et al. Curcumin induces autophagy to protect vascular endothelial cell survival from oxidative stress damage [J]. *Autophagy*, 2012, 8(5): 812–825.
 - [33] Zhang M, Zhao Z, Shen M, et al. Polydatin protects cardiomyocytes against myocardial infarction injury by activating Sirt3 [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2017, 1863(8): 1962–1972.
 - [34] Hu J, Man W, Shen M, et al. Luteolin alleviates post-infarction cardiac dysfunction by up-regulating autophagy through Mst1 inhibition [J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(1): 147–156.
 - [35] Huang Z, Han Z, Ye B, et al. Berberine alleviates cardiac ischemia/reperfusion injury by inhibiting excessive autophagy in cardiomyocytes [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 762: 1–10.
 - [36] Fan G, Yu J, Asare PF, et al. Danshensu alleviates cardiac ischaemia/reperfusion injury by inhibiting autophagy and apoptosis via activation of mTOR signalling [J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20 (10): 1908–1919.
 - [37] Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, et al. Myocardial no-reflow in humans [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(4): 281–292.
 - [38] Mao S, Wang L, Ouyang W, et al. Traditional Chinese medicine, Danlou tablets alleviate adverse left ventricular remodeling after myocardial infarction: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, pilot study [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16(1): 447.
 - [39] Qi JY, Wang L, Gu DS, et al. Protect effects of Danlou Tablet against murine myocardial ischemia and reperfusion injury *in vivo* [J]. *Chin J Integr Med*, 2016 Mar 21. [Epub ahead of print].
(收稿: 2016–11–23 在线: 2017–12–22)
责任编辑: 白霞

· 学术探讨 ·

柔肝化瘀法治疗不稳定型心绞痛 A 型行为
患者的理论探讨崔 静¹ 牛春霞¹ 汪 涵¹ 杨晓琳¹ 崔维强¹ 徐延敏² 王洪礼³

摘要 不稳定型心绞痛患者倾向于 A 型行为模式, A 型行为与情志致病密切相关。中医学五行理论认为, 肝为心之母, 心乃肝之子。柔肝化瘀法符合母病及其子, 子病治其母的中医学理论。A 型行为患者在心理应激状态下产生相应的应激反应, 导致体内释放炎症因子, 炎症反应的激活导致粥样硬化性斑块的不稳定, 诱发不稳定型心绞痛。心理应激与中医学情志致病理论一致, 柔肝化瘀法可以达到心身同治的目的。

关键词 柔肝化瘀法; 不稳定型心绞痛; A 型行为; 炎症因子

Theoretical Exploration on the Type A Behavior of Patients with Unstable Angina Pectoris Treated by the Method of Nourishing Gan and Removing Blood Stasis CUI Jing¹, NIU Chun-xia¹, WANG Han¹, YANG Xiao-lin¹, CUI Wei-qiang¹, XU Yan-min², and WANG Hong-li³ 1 Department of Traditional Chinese Medicine, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin (300211); 2 Department of Cardiology, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin (300211); 3 Department of Laboratory, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin (300211)

ABSTRACT Patients with unstable angina pectoris tend to type A behavioral pattern. Type A behavioral pattern is closely related to emotional factors. The theory of five elements of traditional Chinese medicine (TCM) consider that Gan is the mother of the Xin and Xin is the son of the Gan. The method of nourishing Gan and removing blood stasis is in conformity with the TCM theory that the illness of mother viscera affects the child one while the treatment of mother viscera affects the child one. The type A behavior patients have the corresponding stress reaction in the state of psychological stress, leading to the release of inflammatory factors in the body. The activation of inflammatory reaction leads to instability of atherosclerotic plaques, induces unstable angina pectoris. Psychological stress is consistent with the theory of emotional disease in TCM. The method of nourishing Gan and removing blood stasis can achieve the purpose of simultaneous treatment of body and mind.

KEYWORDS nourishing Gan and removing blood stasis; unstable angina pectoris; type A behavior; inflammatory factor

不稳定型心绞痛 (unstable angina pectoris, UAP) 是介于急性心肌梗死和劳累性稳定性心绞痛之间的一种复杂临床综合征。据统计 UAP 患者中约 20% 可发展为非 ST 段抬高性心肌梗死^[1]。近年来该

疾病的发病率呈上升趋势, 且进展快, 病死率高, 预后差, 故对该病的研究引起了高度的重视^[2]。A 型行为与情志致病密切相关, 柔肝化瘀法符合母病及其子, 子病治其母的中医学理论, 同时可以调节炎症因子与现代医学对 UAP 病理机制的认识一致。

1 现代医学对 UAP A 型行为的认识

1.1 UAP 与 A 型行为具有相关性 1950 年美国心脏专家 Friedman 和 Rosenman 指出 A 型行为模式的患者更易发生冠心病, 此类患者具有恼怒、激动、发怒和不耐烦等特点^[3]。UAP A 型行为诊断标准参照参考文献^[4, 5], 1985 年由“全国心身医学协作研究组”开发的 A 型行为问卷 (TABQ), 由 3 个分量表组

基金项目: 天津市中医药管理局中医中西医结合科研课题项目 (No. 13143)

作者单位: 1. 天津医科大学第二医院中医科 (天津 300211); 2. 天津医科大学第二医院心脏科 (天津 300211); 3. 天津医科大学第二医院检验科 (天津 300211)

通讯作者: 崔维强, Tel: 18920077368, E-mail: weiqiangc2006@sina.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20180514. 050

成,即时间紧迫感(TH)25 题,竞争意识(CH)25 题,掩饰(L)10 题,计分方法为每题的回答与标准答案相反者计 1 分,相同者不计分;当 L 计分 ≥ 7 分者,说明真实性不大,作废卷处理;L 计分 < 7 分者,总分=CH+TH,A 型行为为 37~50 分。张蓉^[6]采用 TABQ 对冠心病患者及健康人进行调查分析,结果显示冠心病患者 A 型行为发生率为 68.8%,明显高于对照组的 37.5%,说明 A 型行为患者是冠心病患者的易感人群。周建芝等^[7]采用 A 型行为类型量表对 336 例冠心病患者进行调查,结果显示 A 型行为是冠心病的危险因素。本课题组对 461 例 UAP 的中医证候及社会心理学调查中发现约 55% 的 UAP 患者存在心理健康问题,说明 A 型行为是 UAP 的易感人群^[8]。据报道通过对 100 例冠心病患者的冠状动脉造影结果与性格类型的分布情况进行对照分析,发现在 83 例 A 型行为患者中,有 81 例出现冠脉造影异常,其中 72 例冠脉狭窄 $\geq 50\%$,病变累及 3 支血管以上的患者均为 A 型行为类型^[9]。A 型性格患者主要表现为急躁易怒,心脏与血管对情绪反应敏感,情绪的变化,使机体的血液循环加快,对心脏产生较大的压力,与冠心病发病有着密切的关系^[10,11]。现代医学认为在 UAP 患者发病过程中,不仅有劳累负荷诱因,还常有心理情绪和社会因素伴随^[12,13]。

1.2 UAP A 型行为与炎症因子具有相关性
UAP A 型行为患者受情绪影响较大,不良情绪会带来一种可致病的化学物—炎症蛋白,炎症蛋白会导致血管内皮细胞损伤,诱导黏附分子和炎症因子的合成与释放,加重血管炎症反应,诱导内皮细胞凋亡;血管内皮细胞损伤、平滑肌细胞增生,导致一系列的炎性反应,促成粥样斑块、血栓形成,诱发 UAP 发生^[14]。动脉粥样硬化属于慢性炎症性疾病,炎症反应的激活导致粥样硬化性斑块的不稳定,故炎症因子被认为是冠状动脉粥样硬化性病患者发生猝死的独立危险因素,炎症反应是导致斑块不稳定的中心环节^[15]。超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)通过增加低密度脂蛋白指标,调节巨噬细胞对低密度脂蛋白的获取,进而参与血管内部斑块的产生^[16]。hs-CRP 通过 T 淋巴细胞,触发巨噬细胞,产生金属蛋白酶,降解斑块纤维帽,直接参与冠状动脉硬化斑块形成中,导致动脉粥样硬化性斑块破裂,诱发 UAP,能够在一定程度上反映出患者的冠状动脉损伤程度,被认为是心血管事件发生中的独立预测因子^[17-19]。UAP 发生后,冠状动脉管腔内的斑块变得不稳定,易损斑块破裂,加速了动脉硬化过程,且炎症反应与血清 hs-CRP 含量呈正相关,因此 hs-CRP 被认为可以预测冠脉疾病预后^[20]。IL-6 是

一种具有多种效能的细胞炎症因子,肝脏在 IL-6 的诱导下产生大量凝血因子和炎症因子,血栓形成加速,心肌收缩力减弱,冠状动脉血管阻力增加,引起炎症反应,冠状动脉斑块不稳定性增加,更容易破裂^[21]。IL-6 通过刺激心血管的平滑肌细胞,增加成纤维细胞生成,加速血小板及血小板源性生长因子的分泌和生成,从而促进血栓形成^[22]。IL-6 在冠状动脉粥样硬化壁中的含量极高,约为血清中的 200 倍,在斑块的炎症反应中具有特异性,能充分预测斑块的破裂风险^[23]。肿瘤坏死因子(TNF- α)是临床常见的一种内源性炎症细胞因子,具有较强的抗肿瘤、抗感染及抗病毒能力^[24]。TNF- α 可增加内皮细胞黏附因子的表达,促进间质性胶原酶、基质金属蛋白酶释放,促使血小板活化,增加动脉粥样硬化斑块的不稳定性,进一步加重病情^[25]。hs-CRP、IL-6 和 TNF- α 等炎症因子可以使血液中的白细胞黏附在血管壁上,日久沉积形成粥样硬化,导致血管阻塞,损伤心肌细胞^[26]。hs-CRP、IL-6 和 TNF- α 在 UAP 的发生、发展过程中发挥着重要作用,它们与冠状动脉病变程度密不可分,而且呈显著的正相关,因此在 UAP 的诊断、治疗及预后中具有重要价值,能够用于冠心病严重程度的预测,动态监测、有效的干预炎症因子具有显著的重要性^[27,28]。因此,本课题组认为应以控制炎症反应、降低炎症因子活性、稳定易损斑块、减少斑块破裂为 UAP 研究方向,hs-CRP、IL-6 和 TNF- α 炎症因子对该疾病具有显著特异性,是今后研究方向的重点。

2 中医学对 UAP A 型行为的理论研究

2.1 中医学对 UAP A 型行为的认识 早在两千多年前《内经》中就有关于情志致病的理论记载。《素问·阴阳应象大论》指出:“怒伤肝、喜伤心、思伤脾、忧伤肺、恐伤肾”。《素问·举痛论》说:“百病生于气也。怒则气上,喜则气缓,悲则气消,恐则气下,……惊则气乱,……思则气结”。王冰《重广补注黄帝内经素问》^[29]曰:“肝藏血,心行之,人动则血运于诸经,人静则血归于肝。”肝主藏血,助心生血,心血充盈,心气旺盛,则血行正常,肝有所藏;肝血充盈,疏泄有度,亦可助心行血。《素问·灵兰秘典论》曰:“心者,君主之官也,神明出焉。”心主神志决定人的精神、意识和思维活动由心主宰,与肝的疏泄功能密不可分,心血充足,肝血旺盛,则肝之疏泄功能正常,气机调畅,气血平和,心得血养,精神愉快,情志舒畅。肝血旺盛,制约肝阳上亢,使之勿扰精明,神志活动正常。病理情况下,肝阴、肝血常为不足,肝阳、肝气常为有余。七情暗耗,情志所伤,致机体阴血津液亏虚,则肝血亦虚,肝体失

养,肝气失制而母病及子,肝虚不能温养心脏,心血和心阳虚衰,表现为心神不安、心烦易怒、心悸胆怯、惊惕怔忡、失眠健忘、郁郁寡欢等 A 型行为症状。《素问·本神》曰:“肝藏血,血舍魂,肝气虚则恐,实则怒,……心藏脉,脉舍神,心气虚则悲,实则笑不休。”中医学理论认为,肝藏血主津而舍魂,主疏泄调情志,五脏的精气血是情志活动的物质基础,A 型行为患者,易受不良情绪影响,情志失度,气机逆乱,肝之疏泄失常、气血失和,干扰正常的气机升降出入致心脉失养或痹阻进而导致胸痹心痛。叶天士《临证指南医案·郁证》^[30]云:“情怀失畅,肝脾气血多郁。”情志伤肝,肝郁气滞,气不行血,血脉瘀滞;或疏泄太过,肝血不足,脉道滞涩,血行不畅,而致心主血脉功能失常,产生不稳定型心绞痛。《灵枢·经别》曰“足少阳之正,绕髀入毛际,合于厥阴;别者,入季肋之间,循胸里属胆,散之上肝贯心”。说明肝与心在经络上密切联系。中医学理论认为,肝属木,心属火,木生火,故肝为心之母,心乃肝之子,其气相通。根据母病及其子之思路,A 行为患者容易受情绪影响,更易因情志致病,故 UAP A 型行为患者发病率会更高。

2.2 柔肝化瘀治疗 UAP A 型行为的理论基础

UAP A 型行为患者临床辨证有虚实之别,以气滞血瘀证及气阴两虚证为多。《素问·五脏生成篇》“气行乃血流。”气为血之帅,气行则血行,气滞则血凝。情志不畅,肝气郁滞,气机不利,瘀血停滞,不通则痛,故本课题组提出柔肝理气、活血止痛之法。方以柴胡疏肝散合血府逐瘀汤加减。现代药理研究证实,当归、川芎能抗凝增加冠状动脉血流量,降低心肌耗氧量^[31];赤芍有抗凝、抗缺血、抗动脉粥样硬化、保肝作用^[32];栀子、牡丹皮、柴胡能保肝、抗炎、调节免疫^[33]。诸药配伍与本病发病基础为炎症反应引起的动脉粥样硬化相吻合,通过抑制炎症因子、调节免疫、抗动脉粥样硬化的机理来治疗本病。《灵枢·营卫生会篇》云:“年老之人,营气衰而卫气少,故营卫运行失常而诸病丛生。”王清任《医林改错》^[34]记载:“元气即虚,必不能达于血管,血管无气,必停留而瘀。”《灵枢·经脉》云:“手少阴气绝则脉不通,脉不通则血不流。”气虚则无力推动血行,阴虚则不荣,不荣则痛,诱发本病。根据“虚则补其母”的原则提出治以益气养阴、活血化瘀、顾护肝阴之法。方以生脉饮加味。气虚血瘀的本质是一种基于血管内皮和炎症细胞的低度、慢性炎症^[35]。现代药理研究,黄芪有修复损伤的血管内皮、强心、抗血小板聚集作用、扩张冠状动脉^[36];丹参能够抗氧自由基、抗凝、降低血黏度、扩张冠状动脉、减慢心

率、镇静止痛^[37];太子参抑制心肌重塑^[38]。组方中所含的益气活血类中药具有抗动脉硬化性斑块、扩张冠状动脉、保护血管内皮细胞、抗血小板聚集、抗炎性反应作用,从而使心肌缺血缺氧状态得到改善,起到防治 UAP 的作用。王自立提出“肝为刚脏,非柔润不和”^[39],故以顾护肝之阴血为临证大要,使肝血得养,肝体得柔,则肝气自疏。薛己《薛氏医案》^[40]云:“肝气通则心气和,肝气滞则心气乏,凡心脏得病必先调肝。”根据“子病治其母”“心痛治肝”之思路,针对该病发病全过程中,无论虚实,肝血不足贯穿始终。以柔肝理气、活血化瘀立法,对 UAP A 型行为患者的治疗、预防及预后有着重要的意义。

总之,由于 UAP 患者易受情绪影响,情绪剧烈波动,导致体内释放炎症因子,诱发 UAP,结合现代医学模式提倡向生物—心理—社会医学模式的转变,UAP 属心身疾患,A 型行为与情志致病密切相关,是心血管疾病的独立危险因素,情志作为致病因素之一,直接影响疾病的发生、发展、转归及预后,故提出探讨柔肝化瘀法在 UAP 患者治疗中的重要作用,并探析其作用机制,为临床应用提供科学依据。

参 考 文 献

- [1] 陈灏珠主编. 实用内科学[M]. 第 12 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 1474.
- [2] 柏业军, 王建明. 不稳定型心绞痛中医治疗进展[J]. 中国保健营养, 2012, 6(6): 579.
- [3] 姚树桥, 杨彦春主编. 医学心理学[M]. 第 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 130.
- [4] 张伯源执笔, 全国冠心病与 A 型行为类型研究协作组. 心血管病人的心身反应特点的研究[J]. 心理学报, 1985, 3: 31.
- [5] 张作记. 行为医学量表手册[M]. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2005: 157-160.
- [6] 张蓉. 冠心病与 A 型行为的相关性研究[J]. 右江医学, 2010, 38(6): 684-685.
- [7] 周建芝, 穆树敏, 薄海美, 等. 冠心病患者 A 型性格的相关因素研究及随访[J]. 中国健康心理学杂志, 2013, 21(7): 1003-1004.
- [8] 崔维强. 461 例不稳定型心绞痛患者 SCL-90 与 A 型行为调查结果分析[J]. 中医杂志, 2008, 49(11): 121-122.
- [9] 薛一涛, 吴彤, 苏文革, 等. 运用选择性冠状动脉造影的方法研究个性特征与冠心病的关系[J]. 中国健康心理学杂志, 2007, 15(3): 247-249.
- [10] 郝芳玲. 提高情绪认识促进生理健康[J]. 决策与信息, 2017, (3): 102-105.
- [11] 周臻, 司晓晨. A 型行为与冠心病相关研究进展[J].

- 中西医结合心脑血管杂志, 2014, 12(2): 236-238.
- [12] Ellis JJ, Eagle KA, Kiine-Rogers EM, et al. Depressive symptoms and treatment after acute coronary syndrome[J]. *Int J Cardiol*, 2005, 99(3): 443-447.
 - [13] 杨菊贤. 心理行为因素与心血管疾病的发生发展[J]. *心血管康复医学杂志*, 2001, 10(5): 397.
 - [14] 常时间的消极情绪伤心[J]. *人人健康*, 2014, (21): 39.
 - [15] 石金铮, 崔连群. 超敏 C 反应蛋白在急性冠脉综合征中的研究进展[J]. *山东医药*, 2009, 49(9): 107-108.
 - [16] 高翔宇, 李虹伟, 王萍, 等. 巨噬细胞移动抑制因子在冠心病和糖尿病中的研究进展[J]. *临床和实验医学杂志*, 2016, 15(2): 195-198.
 - [17] Ridker PM. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(21): 2129-2138.
 - [18] 郭旗, 马维冬, 张春艳, 等. 冠心病患者血浆 hs-CRP、IL-6 和可溶性 IL-6 受体水平的变化及意义[J]. *西安交通大学学报: 医学版*, 2016, 37(3): 349-352.
 - [19] Tayefi M, Tajfard M, Saffar S, et al. hs-CPR is strongly associated with coronary heart disease (CHD): A data mining approach using decision tree algorithm[J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2017, 141: 105-109.
 - [20] Andel M, Tsevegiav A, Roubalova K, et al. Infectious and inflammatory factors in the etiology and pathogenesis of atherosclerosis [J]. *Vnitr Lek*, 2003, 49(12): 960-966.
 - [21] Hashmi S, Zeng QT. Role of interleukin-17 and interleukin-17-induced cytokines in interleukin-6 and interleukin-8 in unstable coronary artery disease [J]. *Coron Artery Dis*, 2006, 17(8): 699-706.
 - [22] 郭溉宗, 王益俊, 何慧君. 老年冠心病患者胱抑素 C、巨噬细胞移动抑制因子及基质金属蛋白酶-1 在血清中的表达分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2015, 36(13): 1864-1867.
 - [23] Rus H, Niculescu F. Inflammatory response in unstable angina [J]. *Circulation*, 1999, 100(19): 981.
 - [24] 王晓, 朱均权. 凝血因子 V、Ⅷ和组织因子与 2 型糖尿病合并冠心病的关系[J]. *检验医学*, 2014, 29(1): 34-37.
 - [25] 邓艳云. 冠心病患者血清中抗肺炎衣原体抗体、细胞间黏附分子-1 及 C 反应蛋白的水平及其临床意义探讨[J]. *中国医药导刊*, 2015, 17(10): 987-988.
 - [26] 徐彩飞, 周立军. 中西医结合治疗冠心病心绞痛临床观察[J]. *中国中医急症*, 2015, 24(6): 1062-1064.
 - [27] 周波, 刘利慧. 冠心病患者血清炎症因子水平测定及其临床意义[J]. *实用医药杂志*, 2014, 31(2): 121-122.
 - [28] 黄纪卫, 蒋毅, 肖勇强, 等. 血清 hs-CRP、TNF- α 及 VEGF 水平对冠心病严重程度的预测价值[J]. *疑难病杂志*, 2017, 16(12): 1205-1208.
 - [29] 唐·王冰. 重广补注黄帝内经素问[M]. 北京: 中医古籍出版社, 2015: 60.
 - [30] 清·叶天士. 临证指南医案[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 260.
 - [31] 张玲瑞, 任幼红. 丹参、黄芪注射液对气虚血瘀型 CHD 患者 HCY、LP(a) 水平的影响[J]. *中成药*, 2009, 31(2): 182-183.
 - [32] 林巧, 杨大国. 赤芍药理作用与临床应用的研究进展[J]. *中华医学研究杂志*, 2006, 6(6): 642-644.
 - [33] 尹长健. 中医药护肝治疗的几个理论与实践问题[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2008, 18(2): 65-67.
 - [34] 清·王清任. 医林改错[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2016: 69.
 - [35] 梁煜. 气虚血瘀是冠心病的病机关键释义[J]. *中医药学刊*, 2003, 21(4): 588-589.
 - [36] 刘超, 张学武. 黄芪对高脂血症小鼠血脂及脂质过氧化的影响[J]. *时珍国医国药*, 2007, 18(7): 1648-1649.
 - [37] 沈映雪主编. 中药药理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 563.
 - [38] 沈祥春, 许立, 陶玲, 等. 太子参等 4 味中草药活性部位防治急性心肌梗死及心肌重塑的实验研究[J]. *贵阳医学院学报*, 2011, (4): 22.
 - [39] 李初谊, 王煜. 王自立主任医师运用药对经验介绍[J]. *陇上医学*, 2015, 28(11): 32-34.
 - [40] 明·薛己. 薛氏医案[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011: 397.

(收稿: 2016-10-14 在线: 2018-06-29)

责任编辑: 白霞