

中药复方干预急性心肌梗死后心室重构机制的研究进展

柯峰¹, 左可可¹, 顾宁^{2*}

(1. 南京中医药大学, 南京 210029; 2. 南京中医药大学第三附属医院, 南京 210001)

[摘要] 对近年来各期刊报道的中药复方干预急性心肌梗死后心室重构的作用机制研究方面的文献进行归纳、整理和分析。通过检索万方、中国知网等大型数据库及国外数据库, 查阅近年来有关中药复方干预急性心肌梗死后心室重构机制的研究文献。发现中药复方干预急性心肌梗死后心室重构机制涉及降低心脏负荷刺激、改善室壁应力、抑制炎症反应、调节神经内分泌及抗氧化应激等方面。目前研究表明中药复方可以通过多种途径协同干预心肌梗死后心室重构, 凸显出巨大的优势和前景, 但尚缺乏足够的循证临床研究, 同时分子、基因水平机制的研究有待进一步加强。

[关键词] 中药复方; 急性心肌梗死; 心室重构

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)16-0234-03

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014160234

Research Progress on Mechanisms of Chinese Herbal Compound Interfere Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction

KE Feng¹, ZUO Ke-ke¹, GU Ning^{2*}

(1. Nanjing Univeristy of Traditional Chinese Medicine (TCM), Nanjing 210029, China;

2. The Third Affiliated Hospital of Nanjing Univeristy of TCM, Nanjing 210001, China)

[Abstract] This article summarized the mechanism of ventricular remodeling after intervention of Chinese herbal compound in acute myocardial infarction based on the collection and analysis of the relevant literatures from different periodicals in recent years. Databases such as wangfang, CNKI and other abroad database were searched to consult the research papers which are about mechanisms of ventricular remodeling after intervention of Chinese herbal compound in acute myocardial infarction. The mechanisms mainly related to reduction of the load on the ventricular stimulation, improvement of ventricular wall resilience, inhibition of inflammation, regulation of neuroendocrine and anti-oxidative response, etc. Current research indicated that Chinese herbal compound can function in ventricular remodeling after intervention of Chinese herbal compound in acute myocardial infarction through various ways, which showed great advantages and prospects, however, in short of sufficient evidence-based clinical research. In addition, the molecular mechanisms should be further strengthened.

[Key words] Chinese herbal compound; acute myocardial infarction; ventricular remodeling

急性心肌梗死(AMI)后心室重构(VR)是指AMI后机体通过一系列的复杂机制, 主要涉及持续心肌受损、机械负荷刺激过重、炎症细胞因子过度表达、神经内分泌调节及氧化应激的过度激活等, 使心肌结构、功能发生变化的动态过程。其主要病理过程是发生心肌细胞的增粗、增长, 心肌质

量的增加、间质成分的增多、毛细血管相对减少, 心壁的增厚、心腔容积的扩大、心腔形状的改变等一系列的变化, 使心功能由代偿转向失代偿最终导致慢性心力衰竭^[1]。目前认为, AMI后VR是心肌梗死后心功能进行性恶化的主要病理机制。因此, 干预AMI后VR对于预防、治疗AMI后一系列

[收稿日期] 20130808(011)

[基金项目] 南京市科技发展计划项目(201108005)

[第一作者] 柯峰, 在读硕士, 从事心血管疾病方向研究, Tel:18252066620, E-mail: kefeng2011@sina.com

[通讯作者] *顾宁, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 从事心血管疾病的基础与临床研究工作, Tel:025-52276227, E-mail: guning@medmail.com.cn

并发症具有重要的临床意义。而近年来在研究干预、治疗AMI后VR这一领域内,中药复方凸显出非常引人注目的优势和前景。现将近年来中药复方干预AMI后VR机制的研究进展综述如下。

1 降低负荷刺激,改善室壁应力

AMI后心肌受损,产生持续的机械负荷刺激,出现心肌梗死区的室壁膨胀、变薄、扩张等,室壁应力不均一,使心脏各部的舒缩活动不协调,导致心室收缩、舒张功能减退,心输出量减少等心功能障碍和血流动力学障碍^[2]。这些血流动力学的改变进一步加重心脏的负荷,使心肌发生适应性的改建与重构,如此形成的恶性循环,促使心力衰竭的发生和发展。中药复方可通过降低AMI后心脏负荷刺激,改善室壁应力,达到改善血流动力学及心功能的目的,从而发挥抑制VR的作用。史大卓等^[3]从血流动力学方面探讨复方芪丹液(黄芪、黄精、丹参、郁金、党参、赤芍等)干预AMI后VR的作用机制时,以中国小型猪为研究对象,将其随机分为模型组、假手术组、中药大剂量组、中药小剂量组及开博通组,干预4周后,测定观察左心室舒张末压(LVEDP)、左心室收缩压(LVESP)、左心室压最大上升速率/下降速率($\pm dp/dt_{max}$)、血压(BP)等血流动力学相关指标,与假手术组比较,模型组、中药小剂量组及开博通组LVESP, BP, $\pm dp/dt_{max}$ 明显下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);与模型组比较,中药大、小剂量组及开博通组LVESP, BP, $\pm dp/dt_{max}$ 显著提升($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结果显示,复方芪丹液可通过显著降低AMI后心脏负荷及室壁应力,改善血流动力学,增强心脏收缩与舒张功能,发挥一定的减轻AMI后VR的作用。毛秉豫等^[4]在探讨芪参益气滴丸(黄芪、丹参、三七、降香等)对大鼠AMI后VR及心功能变化的机制时,发现芪参益气滴丸可通过减轻AMI后心肌细胞损伤,降低左心室负荷刺激,改善室壁应力,一定程度的抑制VR。杜立建等^[5]研究益气活血化瘀汤(由黄芪、丹参、川芎、葛根、红花等组成)对大鼠AMI后VR的影响,结果提示益气活血化瘀汤通过降低AMI大鼠心脏负荷刺激,改善室壁应力及血流动力学,缓解VR的发生。王雪芳等^[6]研究亦表明丹参注射液能通过明显降低AMI家兔心脏负荷刺激、室壁应力,显著改善AMI后心脏血流动力学及心脏收缩、舒张功能,对预防及逆转VR有重要意义。

2 抑制炎症反应

AMI发生后,机体处于应激状态,激活体内炎症反应,通过级联放大效应,产生大量炎症细胞因子,如白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C反应蛋白(CRP)等。这些炎症细胞因子通过一系列的复杂机制,不仅引起心肌细胞肥大,心肌组织空间结构改变,而且还会导致心肌细胞凋亡等变化,导致VR的发生。有研究表明^[7],AMI后VR与炎症反应密切相关,且抗炎治疗可以改善VR。临床研究亦证实,TNF- α ,IL-1,IL-6等在AMI患者循环和心肌组织中的水平明显升高,并且与VR的程度呈正相关^[8]。杜武勋等^[9]为探讨芪参益气滴丸对AMI大鼠炎症因子的影响,采用AMI大鼠模型,随机分为模型组、芪参益气

滴丸治疗组、卡托普利治疗组及假手术组。分别于手术后3d,2,4,8周采用PCR检测梗死区和非梗死区的炎症细胞因子(TNF- α ,IL-1 β)表达。结果表明,在AMI后的早期重构中,芪参益气滴丸有一定的抑制、调节炎症反应的作用。即通过抑制促炎症细胞因子TNF- α ,IL-6的过度表达,促进梗死早期心肌组织胶原的修复,减少心肌梗死早期的膨展,减轻VR,从而改善心功能。杜武勋等^[10]观察芪参益气滴丸对AMI后VR的临床疗效,结果表明芪参益气滴丸可降低患者血清CRP水平,减轻AMI后炎症反应,改善心脏功能,具有一定的抗VR作用。游敏生等^[11]研究表明通心络胶囊(人参、全蝎、水蛭、赤芍等)能降低AMI患者血浆TNF- α 水平,抑制炎症反应,改善心肌供血,缩小心肌梗死面积,从而阻止VR。

3 调节神经内分泌

AMI后激活交感神经系统、心肌自分泌及旁分泌系统、肾素-血管紧张素-醛固酮(RAAS)等多种神经内分泌调节机制,导致儿茶酚胺、血管紧张素II(Ang II)、醛固酮(ALD)、内皮素(ET)等过量分泌,引起心肌细胞、非心肌细胞及细胞外基质基因表型变化,使心脏结构与功能发生进行性的改建,从而导致心室重构的发生^[12]。众多研究表明,中药复方制剂可调节AMI后神经内分泌机制,延缓心肌细胞的肥大、凋亡,从而抑制VR。杜立建等^[9]建立AMI大鼠模型28只,随机分为假手术组6只、对照组8只、卡托普利组7只及通冠胶囊组(主要成分为黄芪、丹参等)7只,共4组,灌药干预4周后检测血浆ALD、心肌Ang II、心肌组织胶原含量等指标,结果显示卡托普利组及通冠胶囊组能明显降低血浆ALD、心肌Ang II水平及心肌组织胶原含量,且通冠胶囊组较卡托普利组降低更明显。表明通冠胶囊能显著降低大鼠AMI后心肌局部Ang II、血浆ALD水平,抑制胶原增生,改善心脏结构,减轻VR。临床研究中,赵静等^[13]将50例AMI患者随机分为2组,对照组23例,采用常规治疗;治疗组27例,在常规治疗的基础上加用开心胶囊(由黄芪、西洋参、麦冬、蒲黄、川芎、山楂、浙贝母、白芥子、栀子等组成),治疗3周,观察Ang II,ALD,ET等神经内分泌因子的变化。结果为,治疗后较治疗前,2组各项指标均有下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),且与对照组比较,治疗组各指标水平下降更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。此研究提示开心胶囊可能是通过调节神经内分泌,抑制Ang II,ALD,ET等的释放,从而发挥抗VR的作用。郑琼莉等^[14]亦是通过对AMI患者血浆Ang II,ALD,ET的含量来观察射心通胶囊(瓜蒌、薤白、制半夏、麝香、苏合香等)对AMI后VR的影响,其结果显示,射心通胶囊明显降低血浆Ang II,ALD,ET的水平,抑制成纤维细胞增生及心肌纤维化而达到延缓VR的作用。陈伟等^[15]在通心络胶囊对AMI后VR的多中心临床研究中,亦证明通心络能显著降低AMI患者血浆Ang II、ET的水平,通过调节RAAS系统等神经内分泌机制来延缓甚至抑制VR的发生与发展。

4 抗氧化应激

氧化应激是指由于氧自由基过量生成和(或)细胞内抗

氧化防御系统受损导致氧自由基及相关代谢产物聚集,从而造成损害的病理过程^[16]。AMI发生后,心肌缺血、缺氧的刺激使氧自由基的正常代谢失衡,一方面激活氧自由基大量生成,脂质过氧化产物丙二醛(MDA)生成增多;另一方面,超氧化物歧化酶(SOD)则不断消耗而减少,抗氧化能力减弱。总体上,损害心肌细胞,诱导心肌细胞的凋亡,使心肌结构改建,最终出现心力衰竭^[17]。研究表明,氧化应激与AMI后VR密切相关,是VR发生机制之一,且降低活性氧的产生是抑制VR的有效措施^[18]。杜立建等^[19]将65只AMI大鼠模型,随机分成强心通脉灵(由黄芪、丹参、水蛭、川芎、葛根、赤芍、当归、茶树根等组成)大、小剂量组、假手术组、卡托普利组及模型组共5组,干预4周后,检测血浆SOD活性,观察左心室质量指数及心肌组织改变。结果显示,强心通脉灵明显增加SOD活性,减轻氧化损伤,降低心室质量指数,减轻心肌组织改变,从而延缓VR。强心通脉灵的临床研究亦显示,能增强AMI患者SOD活性,减轻氧自由基对心肌细胞的损伤,干预VR的发生^[20]。王令淳等^[21]研究表明中药复方冠心平(黄精、当归、三七、瓜蒌皮、甘松)能通过增加AMI患者SOD生成,抗氧化损伤,改善血管内皮细胞功能,减轻心肌缺氧,进而改善AMI的预后。

5 结语与展望

已有研究表明,中药复方在治疗急性心肌梗死、干预心室重构这一领域内,具有非常确切的作用,其作用机制的研究主要涉及到心脏负荷刺激、室壁应力、血流动力学、炎症反应、神经内分泌及氧化应激等众多方面。中药复方可作用于多个靶点,可通过多种途径协同作用,从而干预AMI后VR的发生。但是,每一种中药复方制剂究竟以何种途径为主发挥作用,各种途径之间有怎样的联系,等等,这些都是值得进一步探讨与研究的重要内容。当前,在开展中药复方干预AMI后VR的研究中,令人信服、高水平的研究成果尚不多见。研究方法较多地主要局限于动物实验研究,多中心、大样本的循证临床研究更是缺乏。因而,加强中药复方的临床研究及临床应用相当重要,同时分子水平、受体及基因水平机制的研究有待进一步加强。总之,随着中药复方干预AMI后VR研究的不断开展与深入,其作用机制也会越来越清晰,临床运用前景也会越来越广阔。

[参考文献]

[1] 陈主初. 病理生理学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2005:264.
[2] 黄根牙,顾新元,唐利龙. 急性心肌梗死后早期心功能的变化及其调节机制[J]. 心血管病学进展, 2008, 29(6):851.
[3] 史大卓,马鲁波,刘剑刚,等. 复方芪丹液对中国小型猪急性心肌梗死后早期心室重构的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(1):43.
[4] 毛秉豫,茹永新. 芪参益气滴丸对模型大鼠心肌梗死后左室结构及心功能的影响[J]. 中医杂志, 2011, 52(2):151.
[5] 杜立建,孙士然,吴俊喜,等. 益气活血化瘀汤对大鼠

急性心肌梗死后心室重构的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2006, 15(16):2172.
[6] 王雪芳,刘艳明. 丹参注射液对急性心肌梗死家兔左心室重构和心功能的影响[J]. 中医杂志, 2013, 54(9):777.
[7] Kaikita, Hayasaki T, Okuma T, et al. Targeted deletion of CC chemokine receptor 2 attenuates left ventricular remodeling after experimental myocardial infarction[J]. Am J Pathol, 2004, 165(2):439.
[8] 程翔,廖玉华,李彬,等. 早期美托洛尔治疗对急性心肌梗死大鼠心肌炎症因子表达和心功能的影响[J]. 中华心血管病杂志, 2005, 33(5):448.
[9] 杜武勋,刘长玉,刘梅,等. 心肌梗死后免疫炎症反应及中西药物治疗[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(9):860.
[10] 杜武勋,朱明丹,冯利民,等. 芪参益气滴丸干预急性心肌梗死后早期心室重构的临床研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2008, 1(1):41.
[11] 游敏生,李贤,王彦芝,等. 通心络对急性心肌梗死患者心功能和肿瘤坏死因子- α 表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(2):231.
[12] 赵鹏,朱兴雷. 急性心肌梗死与左室重构[J]. 国际内科学杂志, 2007, 34(1):17.
[13] 赵静,刘南,左俊岭,等. 开心胶囊抗心肌梗死后心室重构的临床研究[J]. 新中医, 2005, 37(4):31.
[14] 郑琼莉,祝炜,王超,等. 射心通胶囊对急性心肌梗死心室重构的影响[J]. 上海中医药杂志, 2007, 41(9):19.
[15] 陈伟,孙鑫,王文健,等. 通心络干预心肌梗死后心室重构的临床多中心研究[J]. 中华医学杂志, 2008, 88(32):2271.
[16] 汪涛,秦志平. 培哚普利对大鼠心肌梗死后氧化应激状态及心肌细胞凋亡的影响[J]. 郑州大学学报:医学版, 2008, 43(2):321.
[17] 黄湘,谭家余,杨彩,等. 老年急性心肌梗死与氧化应激的关系研究[J]. 西北国防医学杂志, 2009, 30(5):334.
[18] Zhou S X, Zhou Y, Zhang Y L, et al. Antioxidant probucol attenuates myocardial oxidative stress and collagen expressions in post-myocardial infarction rats[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2009, 54(2):154.
[19] 杜立建,闫怀春,吴俊喜. 强心通脉灵对大鼠急性心肌梗死后心室重构的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2007, 16(4):452.
[20] 杜立建,闫怀春,吴俊喜. 强心通脉灵对急性心肌梗死后心室重构的临床研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2007, 16(5):600.
[21] 王令淳,李七一. 冠心平对急性心肌梗死患者血管内皮细胞功能的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2010, 26(2):102.

[责任编辑 邹晓翠]