

· 综述 ·

中医药干预急性心肌梗死后心室重构的机理研究进展

董国菊

【摘要】 急性心肌梗死后心室重构直接影响了急性心肌梗死患者的预后,一直是心血管领域研究的焦点。中医药干预急性心肌梗死后心室重构有多靶点、多环节综合调控的优势,其作用机制涉及从血流动力学到神经内分泌系统,从心肌能量代谢到细胞凋亡等多个病理环节,展现了良好的应用前景。

【关键词】 中医药; 急性心肌梗死; 心室重构; 机理研究

【中图分类号】 R542.2+2 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2013.10.019

Mechanism research progress on intervention of TCM on ventricular remodeling after acute myocardial infarction DONG Guo-ju. Cardiovascular center of Xiyuan hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China

Corresponding author: DONG Guo-ju, E-mail: dongguoju@aliyun.com

【Abstract】 Ventricular remodeling (VR) after acute myocardial infarction (AMI) influences directly the prognosis of AMI patients, which has always been the research focus in the cardiovascular diseases. The mechanism of traditional Chinese medicine (TCM) on VR after AMI has the advantages of multi-targets and multi-channel, which involves several pathological parts from hemodynamic to neuroendocrine, from myocardial energy metabolism to cell apoptosis. The intervention of TCM shows a good application prospect.

【Key words】 Traditional Chinese medicine; Acute myocardial infarction; Ventricular remodeling; Mechanism research

急性心肌梗死(AMI)后的心室重构(VR)是指梗死区的心肌发生扩张和变薄,非梗死区心肌代偿性节段变长,左室呈球形扩张。AMI后早期VR与心脏破裂、室壁瘤形成等并发症有关,晚期VR是梗死后心力衰竭的主要病理基础,决定AMI患者疾病与生命的转归,因此AMI后VR一直是心血管领域研究的焦点和热点。近年来,国内学者开展了大量中医药防治AMI后VR的疗效和作用机理探索研究,为临床应用提供了科学的依据,对提高中医药对AMI后的二级预防水平提供了证据。本文就中医药干预AMI后VR的相关作用机理进行梳理,作

一综述。

1 改善血流动力学

AMI后由于冠脉的急性闭塞,冠脉灌注不足,冠脉阻力增强,同时由于心肌坏死,直接影响血流动力学的稳定性,表现为左室内压力的上升和心脏射血能力的下降。中医药能够有效改善AMI后血流动力学,从而改善AMI后VR。

王绚卉等^[1]结扎犬左冠状动脉前降支6小时建立AMI模型,探讨洋参二醇皂苷注射液(IPQDS)对AMI犬心肌氧代谢及冠脉循环的影响。结果表明,与梗死模型组比较,中剂量和大剂量IPQDS可增加AMI 6h犬心肌血流,降低冠脉血管阻力,提高心肌氧利用率,提示IPQDS可通过改善冠脉循环增加心肌血液供给发挥抗AMI后VR的作用。黄牧华等^[2]观察益气温阳法、温肾阳法与温心阳法对冠脉结扎致充血性心力衰竭大鼠心功能及VR的影响。

基金项目:国家自然科学基金青年基金(81001517);国家自然科学基金面上项目(81273929)

作者单位:100091 北京,中国中医科学院西苑医院心血管科

作者简介:董国菊(1975-),女,博士,副主任医师。研究方向:中西医结合心血管疾病基础与临床研究。E-mail: dongguoju@aliyun.com

50 只造模成功大鼠随机分为温心阳法组、温肾阳法组、益气温阳法组、模型组以及假手术组 5 组,每组各 10 只。各药物组予相应药物灌胃 8 周,进行相关指标检测。结果显示,益气温阳法组和温肾阳法组左室收缩压(LVSP)均高于温心阳法组;益气温阳法组降低左室舒张末压(LVEDP)疗效优于温心阳法组,与温肾阳法组差异无统计学意义;温肾阳法组左室内压最大上升和下降速率($+dp/dt_{max}$)高于温心阳法组,与益气温阳法组差异无统计学意义;益气温阳法组及温肾阳法组 $-dp/dt_{max}$ 高于模型组,低于假手术组。提示益气温阳法、温肾阳法及温心阳法均可改善心梗后心力衰竭大鼠模型心脏功能,干预 VR。崔德民等^[3]探索黄芪甲苷对冠脉结扎的 AMI 大鼠血流动力学的影响。经 40 天黄芪甲苷治疗后行血流动力学检测,结果与模型组比较,黄芪甲苷组大鼠的血流动力学得到明显改善,保护了心脏功能,从而延缓了 VR 进程,干预 AMI 后并发心力衰竭。

2 抑制炎症细胞因子

AMI 后大约 4 小时开始出现急性炎症反应和中性粒细胞浸润,急慢性炎症反应将高水平维持 2~3 天,于 2 周左右逐渐减弱,是导致 AMI 后 VR 的核心病理机制。研究表明,芪参益气滴丸^[4]对 AMI 后炎症反应具有一定的调节作用,在心肌梗死后的早期重构中,通过抑制促炎症细胞因子 TNF- α 、IL-6 的过度表达,在不同时间和不同部位发挥不同的抗 AMI 后 VR 的作用。王靓等^[5]观察苓桂术甘汤对 AMI 后 VR 模型大鼠血清肿瘤坏死因子(TNF- α)、白介素-6(IL-6)和内皮素-1(ET-1)的影响,探讨其干预 AMI 后 VR 的机制。结果表明,与假手术组相比,模型组大鼠血清 TNF- α 、IL-6 和 ET-1 含量显著升高;而苓桂术甘汤各剂量组能够显著降低模型大鼠血清 TNF- α 、IL-6 和 ET-1 含量,揭示苓桂术甘汤能够通过调节细胞因子网络干预 AMI 后 VR。徐伟^[6-7]等研究发现解毒活血中药能明显降低血清 IL-6 水平;益气养阴活血中药和解毒活血中药均能使心肌组织的 PPAR- γ 和 NF- κ B p65 mRNA 的表达明显降低,并能减轻血清 Toll-2 和 Toll-4 水平,表明益气养阴活血与解毒活血中药通过不同途径减轻大鼠 AMI 后组织炎症基因的表达,从而抑制大鼠 AMI 后的 VR。王振涛等^[8]观察心衰康颗粒对 AMI 后大鼠心肌局部 TNF- α 表达的影响,药物干预 8 周,结

果所有给药组 TNF- α 的表达均有不同程度的下降,其中心衰康大剂量组和西药组的下降程度尤为明显,说明心衰康能降低心肌局部 TNF- α 水平,可能是其干预 AMI 后 VR 的作用机制之一。周晓慧等^[9]研究丹皮酚对 AMI 兔心肌 TLR4 及下游炎症因子 TNF- α 基因表达的影响,结果丹皮酚干预组与 MI 组比较,TLR4、TNF- α mRNA 的表达均明显减少($P < 0.01$),表明丹皮酚可通过抑制 TLR4 信号通路下调下游炎症因子 TNF- α 的基因表达,改善 AMI 后的 VR。

3 改善胶原代谢

AMI 后心肌胶原纤维降解增加,基质金属蛋白酶(MMPs)是一组能特异地降解细胞外基质成分的蛋白酶家族,存在于心肌组织,参与心肌胶原代谢重构过程。史大卓等^[10]研究表明复方芪丹液可通过限制胶原过度沉积进而改善 AMI 后 VR。徐伟等^[11]观察益气养阴活血中药(生脉胶囊+复方川芎胶囊)和活血解毒中药(黄连生物碱+复方川芎胶囊)保护 AMI 大鼠 VR 的作用机理,结果表明,益气养阴活血和解毒活血法均能降低大鼠血清Ⅲ型前胶原含量,抑制 AMI 后缺血心肌Ⅰ、Ⅲ型胶原蛋白的表达,从而起到对心肌梗死后缺血心肌的保护作用。郝雷等^[12]结果表明,肉蔻五味丸能抑制心肌 MMP-2、MMP-9 的表达,改善胶原代谢,是其干预 VR 的作用机理之一。黄小燕等^[13]探讨玄参活性部位对冠状动脉结扎所致 VR 大鼠心肌纤维化的影响及其作用机制,连续 14 周药物干预后,结果显示玄参活性部位能降低心肌肥厚指数,减小左心室心肌细胞的横断面面积,改善心肌纤维化和胶原沉积,显著降低Ⅲ型胶原 mRNA 表达水平。王伟等^[14]研究表明益气养阴活血解毒中药组大鼠血清胶原蛋白Ⅰ和Ⅲ含量均显著减小;血清胶原蛋白Ⅰ和Ⅲ含量介于硝酸异山梨醇酯组和培哚普利组之间,认为益气养阴活血解毒中药可抑制 AMI 后 VR 大鼠胶原蛋白合成和心肌纤维化。

4 调节心肌能量代谢

AMI 后心肌线粒体由于缺血缺氧,能量代谢受到影响,为了保护心肌细胞的完整性和生理活性,心肌能量代谢也发生了一系列重构。董国菊等^[15]电镜观察实验性 AMI 大鼠心肌细胞线粒体的形态结构并测定其 ATP 酶、琥珀酸脱氢酶(SDH)、酸性

磷酸酶(ACP)、碱性磷酸酶(ALP)的活性和糖原的含量,探讨愈心梗液对大鼠AMI后能量代谢的影响。结果与模型组比较,愈心梗液大、中、小剂量组ATP酶、SDH、ACP、ALP的活性和糖原含量显著升高,提示愈心梗液可显著提高心肌细胞酶活性,保护线粒体结构的相对完整性。游敏生等^[16]探讨通心络超微粉对大鼠AMI后VR及其病理和心肌线粒体超微结构的影响,结果与模型组相比,通心络组能保护心肌线粒体的相对完整性,推测其预防大鼠AMI后VR和改善心功能这些作用是基于通心络调节超微粉心肌能量代谢和抗氧化应激作用。马鲁波等^[17]研究发现,结扎中华小型猪造成AMI后连续给药4周,益气活血中药(复方芪丹液)大剂量组 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATP酶、 $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+}$ ATP含量较模型组显著升高;复方芪丹液大、小剂量组SOD活力较模型组均显著升高;复方芪丹液大剂量组的丙二醛(MDA)含量与模型组比较显著降低,揭示益气养阴活血中药通过改善心肌细胞能量代谢起到干预AMI后VR的作用。武毅等^[18]研究表明人参果皂苷(GFS)能明显降低实验性AMI犬血清血清磷酸肌酸激酶(CPK)、乳酸脱氢酶(LDH)及天门冬氨酸氨基转移酶(AST)活性,亦能明显降低血清脂质过氧化物(LPO)、游离脂肪酸(FFA)含量,提高超氧化物歧化酶(SOD)及谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性。说明GFS对犬实验性心肌梗死具有明显的保护作用,可能与其改善心肌能量代谢,提高内源性抗氧化酶活性有关。

5 抑制神经内分泌系统激活

AMI后肾素—血管紧张素—醛固酮系统(RAAS)的激活是促发和加重VR的主要病理机制之一,有效的抑制RAAS系统的激活,是中医药作用于AMI后VR的又一个作用靶点。郭志华等^[19]研究证实益心泰能降低AMI大鼠心脏重量、心脏指数以及血浆中肾素(PRA)、血管紧张素(Ang II),醛固酮(ALD)含量,认为益心泰可能是通过抑制神经内分泌系统激活,干预了AMI后VR。马鲁波等^[20]观察复方芪丹液对AMI后中国小型猪神经内分泌系统的影响,结果表明复方芪丹液的益气养阴活血作用在预防中国小型猪AMI后VR的过程中可能与降低血浆及组织Ang II水平、降低循环中内皮素(ET)含量、增加心钠素(ANP)的含量有关,而抑制神经内分泌系统的激活可能是其防止AMI后VR的机理

之一。吴美平等^[21]研究不同剂量附子长期使用后AMI大鼠心室重构、神经内分泌及血流动力学水平的变化。结果表明高剂量使用附子后大鼠血流动力学和神经内分泌水平恶化,VR加重;低剂量附子与卡托普利作用类似,能够改善神经内分泌紊乱。王靓等^[22]研究显示苓桂术甘汤各剂量组与AMI模型组比较,Ang II和ALD含量显著降低,血管紧张素II受体I(AT1R)表达显著抑制,揭示苓桂术甘汤干预VR的机制与调控RAAS相关因子有关。

6 促进心肌血管新生

促进血管新生是近些年提出的新的干预靶点,也是中医药通过多靶点综合调控的优势体现。王承龙等^[23]观察西洋参茎叶总皂苷(Panax quinquefolius Saponin, PQS)对AMI后VR大鼠血管内皮生长因子(VEGF)、成纤维细胞生长因子(bFGF)表达及血管新生的影响,结果表明西洋参茎叶总皂苷能促进AMI后梗死边缘区心肌组织血管密度(MVD),促进VEGF和bFGF表达,推论其改善AMI后VR的作用与其促进心肌血管新生有关。周召锋等^[24]观察白藜芦醇对AMI后心血管系统保护作用的机制,结果表明白藜芦醇可促进AMI后心脏血管新生及冠脉侧支循环形成,可作为不能耐受硝酸酯类药物且不适于介入、外科搭桥术冠心病患者的替代药物。杨景柯等^[25]探讨巴戟天糖链(MOO)对AMI大鼠缺血心肌治疗性血管生成的影响及其机制。结果与模型组相比,MOO中、大剂量组能增加缺血心肌MVD及VEGF、bFGF灰度值,但作用弱于麝香保心丸组;MOO 3个剂量组之间MVD差异均有显著性;MOO 3个剂量组之间VEGF灰度值差异均有显著性;MOO中、大剂量组bFGF灰度值与小剂量组相比差异有显著性。提示MOO可促进AMI后大鼠缺血心肌的血管生成,其机制可能与上调缺血心肌VEGF、bFGF蛋白的表达有关。

7 心肌细胞凋亡

心肌细胞凋亡的多少直接影响着存活心肌的功能,AMI后不仅梗死区心肌细胞存在凋亡,在非梗死区,尤其是边缘缺血区同样存在心肌细胞凋亡,如何减少缺血区心肌细胞凋亡,挽救更多的心肌细胞,是干预AMI后VR的关键之一。赵明镜等^[26]比较早期应用活血、益气中药抑制AMI大鼠VR和心肌细胞凋亡的作用特点,结果显示,各治疗

组都改善了 AMI 大鼠心肌细胞凋亡,与模型组比较有显著差异;活血组心肌细胞凋亡率显著低于益气药组。提示活血、益气中药均有抑制 AMI 后 VR 和心肌细胞的凋亡作用,且活血组 8 周的效果最佳。上官海娟等^[27]在冠脉结扎大鼠冠状动脉前降支造成 AMI 模型 24 小时后,腹腔注射当归注射液,连续给药 4 周,结果表明,梗死灶边缘区有大量的心肌细胞凋亡,而当归可以上调抗凋亡基因 B 细胞淋巴瘤/白血病-2(Bcl-2)和下调促凋亡基因 Bax 的蛋白表达水平,使 Bax/Bcl-2 比值下降,从而抑制该区的心肌细胞凋亡,减少心肌细胞丢失,进而改善左室功能,是其干预 AMI 后 VR 的作用机制之一。刘蜜等^[28]研究西洋参茎叶总皂苷对大鼠 AMI 后 VR 的作用及其机制,结果显示,PQS 高剂量组心肌细胞凋亡率降低 27.3%,葡萄糖调节蛋白(GRP78)和钙网蛋白(CRT)表达分别降低 79.9% 和 80.8%,C/EBP 同源蛋白(CHOP)和 Bax 分别降低 42.5% 和 53.1%,Bcl-2 表达升高 1.1 倍,提示 PQS 剂量依赖性减轻大鼠 AMI 后 VR,其机制与抑制 CHOP 介导的内质网应激凋亡通路有关。

8 小结与展望

AMI 后 VR 是一个复杂的病理生理过程,涉及到血流动力学、炎症反应、神经体液、胶原代谢、能量代谢及细胞凋亡等多种调控模式的改建。AMI 后 VR 是导致心力衰竭的重要环节,如何有效防治 AMI 后 VR 一直是心血管领域的热点。传统的 AMI 后二级预防药物如血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素受体拮抗剂(ARB)、 β -受体阻滞剂等多是作用于 AMI 后 VR 的某一病理环节,所以需要多药联用,不仅增加了患者的经济负担,也增加了合并用药的风险性。中医药以其独特的多靶点、多环节干预调控的优势,在 AMI 后 VR 的防治中显示了良好的应用前景。目前大量基础研究已经证实中医药可以干预 AMI 后 VR 的多个病理环节,但尚缺乏规范的大规模临床研究进一步证实中医药干预 AMI 后 VR 在改善患者生活质量和降低心血管事件方面的证据。

参 考 文 献

- [1] 王绚卉,睢大贵,于晓风,等. 洋参二醇皂苷注射液对急性心肌梗死犬心肌氧代谢及冠脉循环的影响[J]. 中国老年学杂志,2010,30(6):770-772.
- [2] 黄牧华,周华,戎靖枫,等. 三种温阳法对心肌梗死后心力衰竭大鼠心功能的影响[J]. 上海中医药大学学报,2013,27(2):71-75.
- [3] 崔德民,陈勇军,刘定华,等. 黄芪甲苷对心肌梗死后心力衰竭大鼠血流动力学及神经内分泌的影响[J]. 海军医学杂志,2013,34(1):18-20.
- [4] 朱明丹,杜武勋,刘长玉,等. 芪参益气滴丸对 AMI 大鼠心肌炎症因子影响的动态观察[J]. 时珍国医国药,2013,24(1):22-25.
- [5] 王靓,侯晓燕,保永亮,等. 苓桂术甘汤对急性心肌梗死心室重构模型大鼠 TNF- α 、IL-6 和 ET-1 的影响[J]. 山西中医学院学报,2012,13(4):23-25.
- [6] 徐伟,刘剑刚,王承龙,等. 益气养阴与解毒活血中药对心肌梗死后大鼠早期心室重构心肌 NF- κ B 和 PPAR- γ mRNA 表达的影响[J]. 北京中医药大学学报,2010,33(5):333-338.
- [7] 徐伟,王承龙,刘剑刚. 益气养阴与解毒活血中药对大鼠心肌梗死后早期心室重构和心肌 Toll 样受体表达的影响[J]. 深圳中西医结合杂志,2009,19(5):268-273.
- [8] 王振涛,韩丽华,朱明军,等. 心衰康颗粒对心梗后大鼠心肌肿瘤坏死因子 α 表达的影响[J]. 时珍国医国药,2011,22(10):2430-2431.
- [9] 周晓慧,任立群,刘维朝,等. 丹皮酚抑制心肌梗死家兔心肌 TLR4 信号通路改善心室重构[J]. 中国老年学杂志,2012,32(21):4690-4692.
- [10] 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):43-46.
- [11] 徐伟,石萌,刘剑刚,等. 急性心肌梗死后大鼠缺血心肌胶原蛋白的表达及益气养阴活血和解毒活血中药的干预作用[J]. 中西医结合学报,2010,8(11):1041-1047.
- [12] 郝雷,刘志跃,焦效兰,等. 肉蔻五味丸对大鼠心肌梗死后左室重构的影响[J]. 疾病监测与控制杂志,2011,5(8):457-459.
- [13] 黄小燕,王坤,陈长勋. 玄参活性部位对冠状动脉结扎致心室重构大鼠心肌纤维化的影响[J]. 中医学报,2012,27(10):1292-1296.
- [14] 王伟. 益气养阴活血解毒中药对大鼠急性心肌梗死后梗死心肌与心室重构的影响[J]. 中国心血管杂志,2012,17(4):298-300.
- [15] 董国菊,刘剑刚,史大卓,等. 愈心梗液对急性心肌梗死大鼠心肌能量代谢和内皮功能障碍的影响[J]. 中国中医急症,2005,14(9):872-875.
- [16] 游敏生,温进坤,韩梅. 通心络超微粉对大鼠心肌梗死后心室重塑及其病理和心肌线粒体超微结构的影响[J]. 中国老年医学杂志,2009,29(6):661-664.
- [17] 马鲁波,刘剑刚,史大卓,等. 益气养阴活血对中国小型猪心肌梗死后早期心肌组织 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATP 酶、 $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+}$ ATP 酶活性及抗氧化的作用[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2007,7(4):422-424.
- [18] 武毅,于晓风,曲绍春,等. 人参果皂苷对犬实验性心肌梗死的保护作用[J]. 中国药理学杂志,2007,42(5):345-348.
- [19] 郭志华,宾晓芳,毛湘屏,等. 益心泰对心肌梗死后大鼠 RAAS 调节作用的研究[J]. 湖南中医杂志,2011,27(5):