

有稳定斑块作用;还能够保护血管内膜、减少脂滴沉积和胆固醇结晶形成,尚能减轻细胞器的损害。原位杂交研究结果显示, ApoE基因敲除小鼠主动脉基质金属蛋白酶-9(MMP-9) mRNA表达明显增加。脉心康及洛伐他汀、血脂康均可降低其 MMP-9 mRNA表达,从而通过减少细胞外基质降解而稳定斑块。

13周龄 ApoE基因敲除小鼠高脂饲料饲养 19周后易损斑块即已形成,随机分为解毒组(虎杖提取物)、活血组(芍药胶囊)、解毒活血配伍低、中、高剂量组,洛伐他汀组,血脂康组及高脂饲料模型组,另设普通饲料模型组与 C57 BL/6J小鼠正常对照组,连续灌胃给药 17周,各项检测结果显示,解毒活血配伍方能显著降低 ApoE基因敲除小鼠的血脂水平,显著降低血液超敏 C反应蛋白(hs-CRP)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)及白细胞分化抗原 40配体(CD40L)等炎症因子的水平,显著降低主动脉核因子- κ B(NF- κ B)和 MMP-9表达,并能抗血管平滑肌细胞增殖,抗 AS斑块形成,保护主动脉的形态结构特别是超微结构,促使易损斑块稳定。解毒活血配伍方高剂量组对各项指标的影响优于中、低剂量组,某些指标的改善优于洛伐他汀或血脂康对照组;解毒活血配伍方对 NF- κ B 和 MMP-9表达的影响优于解毒组与活血组。表明解毒活血配伍方具有确切的调脂、抗炎、抗 AS与稳定易损斑块等作用,优于单纯解毒或活血,可以作为稳定 AS斑块、防治 ACS的有效中医药治法和干预措施。

综合前述工作认为,中药特别是解毒活血配伍以及益气活血、化浊解毒复方(脂欣康胶囊、脉心康胶囊)干预易损斑块的作用机制可能与调脂、抗炎、抗 AS、抑制细胞外基质降解以及抗氧化、降压、改善血流动力学等有关。

3 中医药干预易损斑块研究的思路

应当重视紧密结合现代医学研究新进展、中医基本理论和临床实践,对 AS易损斑块的中医病机、治则理论进行融会贯通的创新性探讨。重视毒损心络病机与“毒、瘀致易损斑块”病机研究,清热解毒中药以及解毒与活血配伍方案防治易损斑块的深入研究。

从影响斑块易损性的因素寻求相应干预作用的中药与复方。可以从具有调脂、抗炎、抗氧化、抑制基质金属蛋白酶、促进斑块细胞外间质合成、血管紧张素转换酶抑制剂样作用、 β 阻滞剂样作用、钙拮抗剂样作用、抗血小板、抑制血小板活化、抗凝、抗血栓等作用的中药与复方中,进行研究、筛选和探索。

尽快引用精密、敏感的检测技术和理想的动物模型,建立完善、规范的斑块易损性评价体系,注重用先进的技术手段与动物模型评价中医药疗效、探讨机理。将基础实验研究与中医药临床干预研究密切结合,做到既肯定临床疗效,又明确稳定易损斑块的机理,以基础研究取得的成果指导中医药防治 ACS等心脑血管急症疗效的提高。

(收稿:2008-03-09)

活血解毒中药抗炎及稳定易损斑块的探索与思考

徐 浩



动脉粥样硬化(AS)是一种血管的慢性炎症病变,其累及心脏引起的冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)严重威胁着人类健康。20世纪90年代以来,随着对 AS危险因素的了解和积极控制,冠心病的一级预防取得了令人鼓舞的进展。然而,急性心血管病事件的一级预防仍缺乏有效的措施,全球每年约1 900万人突发急性心血管事件。这迫使我们在

现有认识的基础上,对心血管病的病因病机进行更为深入的分析和思考。

冠心病属中医学“胸痹”范畴,病机有本虚标实之分,本虚多为气虚、阴虚,标实则血瘀、痰浊、寒凝、气滞多见,然而“血瘀”之病机贯穿于冠心病发病的整个过程。活血化瘀法及在此基础上衍化而成的理气活血法、益气活血法、益气养阴活血法、化痰活血法等,使临床疗效进一步提高。从现代病理生理学基础讲,血瘀虽涉及血小板聚集、活化、血液黏稠度增加、凝血活性增强、血栓形成等,但却不能很好地解释冠心病病理过程中的炎症介质、内皮损伤、氧化应激、组织坏死等现象;更为重要的是,同样以血瘀作为主要病因病机,为什么有的冠心病患者长期病情稳定,而有的患者却发生了急性心血管事件、甚至猝死?

有趣的是,现代医学对 AS和冠心病的新认识为

作者单位:中日友好医院全国中西医结合心血管病中心(北京 100029)

Tel 010-84205566, E-mail xuhao2005@yahoo.com.cn

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

我们寻找答案带来了启示。AS发病机制过去主要围绕三种学说:脂质浸润学说、血栓形成学说和损伤反应学说。近年来研究发现, AS具有炎症病理的基本表现形式:变性、渗出和增生。随着炎症细胞和炎症介质的不断检出, AS不再被认为是单纯的动脉壁脂质堆积的疾病,而是进展性炎症反应,无论在 AS的启动、病变之进展、还是血栓性并发症形成中,炎症始终起着中心作用。1999年, Ross教授在其损伤反应学说的基础上,明确提出“AS是一种炎症性疾病”^[1]。而对冠心病来讲,既往多强调冠脉 AS病变所造成管腔的狭窄程度,把治疗重点放在及早发现血管的严重狭窄并给予介入治疗。然而,越来越多的研究表明,硬化的斑块由原来的稳定状态进入一种不稳定状态,在这种不稳定斑块(又称易损斑块)破裂的基础上合并血栓形成是造成急性心血管事件最重要的病理基础。易损斑块除具有脂质中心大、纤维帽薄、平滑肌细胞和胶原含量少的特点外,炎性细胞和炎症介质水平亦较高,并且可能是引发斑块破裂的重要因素之一^[2]。

不难看出,炎症反应在 AS发生、发展及造成斑块不稳定引发急性心血管事件中扮演了重要的角色。而炎症反应与中医“毒”的认识不谋而合。传统中医认为,毒有外毒、内毒之分,外袭之毒有邪化为毒及邪蕴为毒两种变化方式,前者常由六淫之邪转化,后者多由外邪内侵,久而不除,蕴积而成。内毒多指由内而生之毒,系因脏腑功能和气血运行失常,使机体内的生理产物或病理产物不能及时排出,蕴积体内,以致邪气亢盛,败坏形体而转化为毒。内毒常在长期七情内伤、饮食不节、劳逸失调及年老体衰或久病基础上形成,既是疾病之因,又是疾病之果,还是病情发展变化的病理因素。从现代医学角度讲,氧自由基、兴奋性神经毒、钙离子超载、新陈代谢毒素、炎性介质和血管活性物质的过度释放等,均可看成是中医的毒邪,这些疾病过程中形成的“内生毒邪”,直接影响着疾病的病理变化、预后和转归。

由此可见,在冠心病的病因病机中,瘀为“常”,毒为“变”,因瘀化毒、因毒致变是导致斑块不稳定、进而发生急性心血管事件的主要病因和关键病理机制。在传统中医活血化瘀的基础上,早期辨识“瘀毒内蕴”的高危患者,给予活血解毒治疗,可望起到“抗炎、稳定易损斑块”的作用,进一步提高中医药防治急性心血管血栓性疾病的临床疗效。实际上,解毒方药在临床

上已早有应用,如清代名医陈士铎治疗心痛时,每用大剂量贯众以清火解毒收效。解毒方六神丸具有良好强心止痛作用,可用于冠心病心绞痛较剧之证。现代学者还有采用四妙勇安汤、黄连解毒汤治疗冠心病心绞痛获效的。我们在复制 ApoE 基因缺陷小鼠 AS模型基础上,从病理形态学、细胞成分、胶原、炎症介质等方面,观察和血(丹参、赤芍)、活血(川芎、三七)及破血中药(桃仁、酒大黄)稳定斑块的效果及作用机理。结果表明,不同活血药可作用于 AS的不同环节,其稳定斑块作用亦有所差别,以破血药酒大黄稳定斑块综合作用最佳,几乎达到西药辛伐他汀类似的效果,干预炎症反应为其重要作用机制之一^[3,4]。由于酒大黄兼有活血、解毒作用,因此我们首先提出“活血解毒——抑制 AS炎症反应——稳定斑块”的设想,进一步观察常用活血解毒中药稳定斑块的作用,并与单纯活血、解毒中药比较,研究结果显示,兼具活血解毒作用的大黄醇提物、虎杖提取物和具有抗炎作用的丹参酮均具有较好的作用,优于单纯活血、解毒中药(三七总皂苷和黄连提取物),提示活血解毒中药“抗炎、稳定斑块”可能是一种类效应^[5]。我们随后进行的临床小样本研究亦表明,在他汀类降脂药基础上加用活血解毒中药可进一步降低冠心病患者升高的 hsCRP 水平,而加用单纯活血药效果不明显,也反证了“瘀”、“毒”在冠心病发生发展中有内在的关联性,为“瘀毒”致病理论提供了依据,进一步深入研究正在进行中,其结果对于 AS和冠心病的防治无疑具有重要的意义。

参 考 文 献

- 1 Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340(2):115-126.
- 2 Shah PK. Pathophysiology of plaque rupture and the concept of plaque stabilization. *Cardiol Clin* 2003; 21(3):303-14.
- 3 文 川,徐 浩,黄启福,等. 活血中药对 ApoE 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.
- 4 文 川,徐 浩,黄启福,等. 几种活血中药对 ApoE 缺陷小鼠动脉粥样硬化斑块影响的形态学研究. *中国病理生理杂志* 2005; 21(8):864-867.
- 5 周明学,徐 浩,陈可冀,等. 活血解毒中药有效部位对 ApoE 基因敲除小鼠动脉粥样硬化斑块炎症反应的影响. *中西医结合心脑血管病杂志* 2007; 5(12):1202-1205.

(收稿:2008-02-15)