

中医药治疗慢性心力衰竭的作用机制研究进展

何新兵 卢健棋 广西中医药大学第一附属医院 530023 南宁市东葛路 89-9 号

关键词 慢性心力衰竭 ;中医药疗法 ;作用机制 ;综述

中图分类号 :R256.2

文献标识码 :A

文章编号 :1003-0719(2015)05-0015-03

近年来,随着我国人口老龄化加速、城市化程度不断加深以及生活方式的逐步改变,疾病谱也发生了重大变化。高血压病、冠心病、糖尿病等慢性非传染性疾病广泛流行,由此导致的心脑血管疾病的发病率也呈加速上升趋势,尤其是作为心脏疾病终末期表现的心力衰竭(简称“心衰”)的发生率也直线上升,心力衰竭已成为目前需要面对的重要公共卫生问题。中医药对提高慢性心衰的疗效和改善生活质量有着潜在的优势,在理论和实践中也取得了相当的进展。现将中医中药治疗慢性心力衰竭的相关作用机制研究综述如下。

1 对炎症细胞因子的影响

慢性心力衰竭的病理生理机制十分复杂,近年来,炎症细胞因子在慢性心力衰竭中的作用逐渐受到重视。有研究^[1]表明,白介素 1(IL-1)、白介素 6(IL-6)、C 反应蛋白(CRP)是系统炎症反应标志性因子,在人体出现组织损伤、炎症和感染等情况时,血清中浓度会明显升高。王瑞萍等^[2]研究发现炎症因子的高水平表达对心脏和循环大血管具有直接的毒性作用,严重影响心室重构的发生、发展过程。李大锋等^[3]的研究则表明,慢

性心力衰竭患者 CRP 水平与心衰的中医证型及心衰的程度均具有相关性。徐晓东等^[4]也证实,慢性心衰患者 CRP 水平升高,升高程度与心衰程度成正相关,而降低血清炎症因子水平则可以减轻心衰症状。关秀军等^[5]的临床研究提示在常规西药治疗基础上加用芪参益气滴丸可显著降低慢性心衰患者血清 CRP 等炎症因子水平,降低其心脏毒性作用,改善心功能。张艳等^[6]用冠状动脉配合饥饿、游泳等方法制备慢性心力衰竭大鼠模型,用益气活血复方(由黄芪、人参、红花、丹参、三七、益母草等组成)进行干预,结果发现中药中剂量组可显著降低心衰大鼠 IL-6 水平。夏艳斐^[7]采用内关穴位注射温阳益肾中药合并西药治疗慢性心衰 83 例,结果治疗后对照组与治疗组细胞黏附分子(ICAM-1)水平均显著下降,治疗组下降更明显。

2 改善血流动力学指标

血流动力学指标是心功能的最直接的反映。其中 LVSP(左心室收缩压)与+dp/dtmax(左室内压最大上升速率)可综合判定收缩性能,LVEDP(左室舒张末压)与-dp/dtmax(左室内压最大下降速率)共

同判定舒张性能。王俊龙等^[8]治疗 200 例慢性心衰患者,治疗组在常规西药治疗的基础上加用参附注射液静滴,结果参附注射液能显著改善慢性收缩性心力衰竭患者心脏的无创血流动力学指标,增加每搏输出量及心排血量,降低外周血管阻力,提高左室射血分数,降低血浆 BNP(B 型脑钠肽)浓度。刘志强等^[9]用盐酸阿霉素腹腔注射复制 CHF(慢性心力衰竭)大鼠模型,观察麝香保心丸与地高辛的干预效果,研究结果表明麝香保心丸能够显著升高 CHF 大鼠模型 dp/dtmax、LVSP,而 LVEDP(左室舒张末压)、-dp/dtmax 则显著降低;其高剂量组与地高辛组治疗效果相当。邹晓等^[10]予常规西药联用生脉注射液治疗 30 例慢性心力衰竭患者,结果证实观察结束后射血分数、心搏出量、心输出量、左室短轴缩短率均较治疗前显著提高,且治疗组射血分数、心搏出量较对照组上升更为显著。于远望等^[11]复制压力超负荷心力衰竭大鼠,探讨参附芎泽注射液对血流动力学、左室质量指数的影响。研究发现可使 CHF 大鼠 LVSP、±LVdp/dtmax(左室压力最大上升和下降速率)升高,LVEDP、SBP(收缩压)、DBP(舒张压)降低,LVMI(左室质量指

基金项目 广西壮族自治区卫生厅中医药科技专项课题(编号:GZPT13-13)

广西中医药 2015 年 10 月第 38 卷第 5 期

(总 335) · 15 ·

数)减小,均有显著性差异($P < 0.05$)。沈雁等^[12]采用异丙肾上腺素皮下注射法制备 CHF 模型,通过观察发现温心胶囊(含桂枝、黄芪、赤芍、茯苓等)悬液能使 CHF 模型大鼠 dp/dtmin、dp/dtmax 和 LVSP 水平显著提高,而使 LVEDP 水平降低。

3 调节神经内分泌、细胞因子,防止和逆转心肌重构

慢性心力衰竭之所以发生、发展并不断加重,其最主要的病理生理机制就是心肌重构,而心肌重构则与多种细胞因子的产生和释放有密切关系。慢性心衰的治疗也已从短期血流动力学/药理学措施转为长期的、修复性的策略。杨海波等^[13]在常规治疗基础上加用黄芪注射液静滴,共治疗 8 周,结果证实黄芪注射液能提高左室射血分数,降低 CHF 患者左室质量指数,提示黄芪注射液具有逆转 CHF 患者左室重构,改善左室收缩功能的作用。段可杰等^[14]用新生脉片(含党参、麦门冬、五加皮、泽泻、三棱、莪术等)治疗 CHF 患者 43 例,总有效率为 83.72%。而 PRA、Ang(血管紧张素)、ALD 等神经激素在血循环中的含量降低,具有一定的抗心室重塑作用。顾颖敏^[15]在常规西医治疗基础上予加味真武汤治疗 30 例阳虚水泛型慢性心衰,发现真武汤能阻断该型心衰患者的神经激素(PRA、Ang、ALD、BNP)的进一步激活,逆转心室重塑。顾焕等^[16]用益气活血法干预慢性心力衰竭患者 4 周后治疗组患者血中 TNF- α (肿瘤坏死因子- α)及 Ang 浓度较治疗前明显下降,且治疗组下降更显著。张忠等^[17]在西药基础上用益气温阳、活血利水中药治疗气(阳)虚血瘀兼水饮证的心衰患者,其疗效优于单纯西

药组,其机理可能与中药能更明显地降低循环中 ANP(心房钠尿肽)、Ang、ET(内皮素)等神经内分泌因子水平,减轻心室重构有关。孟繁蕴等^[18]采用结扎左冠状动脉方法复制充血性心力衰竭大鼠模型,研究发现强心通脉胶囊能显著降低 CHF 大鼠血浆 ANP、ET-1(内皮素-1)浓度,并能部分纠正肾皮质 AQP2mRNA 的高表达。

4 降低 BNP/NT-proBNP(N 末端脑钠肽前体)改善心衰

BNP/NT-proBNP 在心衰中的诊断与鉴别诊断、危险分层和评估预后的临床价值,已获得充分肯定。研究表明中医药可以通过调节体内 BNP 的分泌,改善心脏功能。徐厚谦等^[19]研究发现加用当归补血汤辅助治疗能有效降低异丙肾上腺素诱导的大鼠心衰模型血浆 BNP 含量。何新兵等^[20]观察养心通脉饮能降低 CHF 患者 NT-ProBNP 水平、提高 LVEF,改善心衰。彭晖等^[21]报道,参麦注射液辅助治疗能有效降低心衰患者血浆 BNP 浓度,抑制心室重构,改善心功能。张希等^[22]用生脉饮合炙甘草汤治疗慢性心衰气阴两虚证 48 例,结果治疗组的总有效率及显效率均明显优于对照组,能降低气阴两虚证患者血中 BNP 水平。

5 优化心肌能量代谢

正常的心脏能量代谢是维持心脏功能的基本条件,心力衰竭时存在明显的能量代谢障碍,可能是能量储备下降的结果,心肌细胞的“能量饥饿”在心功能不全发展过程中起到重要作用。调控心肌能量代谢,可能是治疗心力衰竭的新思路。农一兵等^[23]研究心力衰竭、心肌能量代谢障碍与心气虚的关系后提出心气虚证的实质可能是心

肌能量代谢障碍,补益心气中药可改善心肌能量代谢,对防治心衰具有一定的作用。张军芳等^[24]研究提示芪苈强心胶囊具有提高压力超负荷大鼠心脏能量负荷水平、改善能量代谢的作用。

6 抑制心肌细胞凋亡,减轻心肌损害

细胞凋亡(apoptosis)指为维持内环境稳定,由基因控制的细胞自主的有序死亡,是导致心衰进展的两个关键过程之一,近年来中医药抑制 CHF 细胞凋亡一直是研究的热点。张金国等^[25]研究发现治疗组加用黄芪注射液静滴后心衰患者心功能明显改善,血浆凋亡相关因子可溶性 Fas、可溶性 Fas 配体及 TNF- α 水平较治疗前明显降低,且下降比对照组更显著。陈兆善等^[26]等建立腹主动脉缩窄所致压力超负荷的大鼠 CHF 模型,用强心合剂治疗 5 周后以 RT-PCR 法检测心肌细胞凋亡情况,结果强心合剂可能通过调控 Bcl-2(B 淋巴细胞瘤-2 蛋白)和 Bax mRNA 表达而抑制心肌细胞凋亡,从而延缓或逆转心脏重构的发生、发展。王振涛等^[27]用心衰康颗粒(含附子、桂枝、人参、丹参等)干预心肌梗死后大鼠,发现心衰康颗粒大剂量组能够下调 Bax 蛋白表达,并能够上调 Bcl-2 蛋白表达,从而抑制心肌梗死后心肌细胞凋亡的发生,其作用与卡托普利相当。有研究^[28-29]也证实中医中药能抑制 CHF 大鼠心肌细胞凋亡,减轻心肌损害。

7 小结

CHF 是心血管内科的常见病,是多种器质性心脏病患者的最终结局。目前拮抗神经内分泌过度激活的药物已在临床普及,但慢性心衰患者的治疗效果仍不能令人满

意。中医药采用益气温阳、活血利水等方法能够减轻心衰患者症状、提高生活质量,但是中医药治疗慢性心衰的作用机制尚不明确,现有的研究设计欠严谨,样本量偏小,符合随机对照原则的研究极少,仍需要进一步开展大量系统研究,分析、筛选起作用的中药有效成分,并深入探讨其作用机制和作用靶点,为中医药防治慢性心衰提供更加可靠的科学依据。

参考文献

- [1] Cho S Y, Kim Y, Cha S H et al. Adjuvant laboratory marker of kawasaki disease: NT-pro BNP or hs-CRP[J]. Annals of Clinical and Laboratory Science 2011, 41(4): 360-363.
- [2] 王瑞萍,金醒昉,王俊,等.老年心衰及心源性恶病质患者炎症因子的变化及临床意义[J].中国老年保健医学, 2010, 8(5): 19.
- [3] 李大锋,蓝小琴,赵金龙,等.慢性心力衰竭中医证型与超敏C反应蛋白相关性分析[J].浙江中西医结合杂志, 2014, 24(7): 596-597.
- [4] 徐晓东,刘金平,朱永新,等.C反应蛋白与心功能不全的关系[J].心血管康复医学杂志, 2008, 17(4): 335-337.
- [5] 关秀军,邓斌,周旭军,等.芪参益气滴丸对慢性心衰患者心室重构及炎症因子的影响[J].时珍国医国药, 2013, 24(3): 681-682.
- [6] 张艳,庞敏,宋婷婷,等.益气活血复方对慢性心力衰竭大鼠TNF- α 及IL-6的影响[J].现代中西医结合杂志, 2008, 17(15): 2277-2278.
- [7] 夏艳斐.温阳益肾水针疗法对慢性心衰患者细胞黏附分子水平及LVEF影响的临床研究[D].郑州:河南中医学院, 2014.
- [8] 王俊龙,王胜林,董耀荣.参附注射液对慢性收缩性心力衰竭患者心功能及血浆脑钠肽的影响[J].中国中医急症, 2011, 20(11): 1838-1839.
- [9] 刘志强,张海召,张英成.麝香保心丸对慢性心衰大鼠血流动力学及血管紧张素的影响[J].中国煤炭工业医学杂志, 2011, 14(6): 875.
- [10] 邹晓,石书勤,韩勇.生脉注射液治疗慢性心力衰竭临床观察[J].中医药临床杂志, 2011, 23(9): 777-778.
- [11] 于远望,韩曼,张淑珍,等.参附芎泽注射液对压力超负荷大鼠血流动力学、左室质量指数及心肌组织病理学的影响[J].陕西中医, 2008, 29(6): 740.
- [12] 沈雁,曹洪欣.温心胶囊对心力衰竭大鼠心肌基质金属蛋白酶组织抑制物mRNA表达的干预效应[J].中国临床康复, 2005, 9(43): 85-87.
- [13] 杨海波,李振民,阙秀莲,等.黄芪对慢性心力衰竭患者左室重构的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(9): 1031-1032.
- [14] 段可杰,郭利平,王强,等.新生脉片治疗慢性充血性心力衰竭临床观察[J].天津中医药, 2003, 20(2): 19-20.
- [15] 顾颖敏.加服真武汤加味治疗阳虚水泛型心衰的临床研究[J].广西中医药, 2012, 35(2): 12-14.
- [16] 顾焕,李霖,张久亮,等.益气活血法对慢性心力衰竭病人TNF- α 及Ang的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志, 2008, 6(4): 381-382.
- [17] 张忠,钟晓玲.益气温阳、活血利水法对充血性心力衰竭的辅助治疗作用[J].广州中医药大学学报, 2007, 24(3): 301.
- [18] 孟繁蕴,李慧,杨洪军,等.强心通脉胶囊对充血性心力衰竭大鼠血流动力学、神经内分泌和水通道蛋白-2的影响[J].中国中医药信息杂志, 2005, 12(6): 22.
- [19] 徐厚谦,高军太,颜春鲁,等.当归补血汤对心衰大鼠血浆脑钠肽及左室射血分数的影响[J].中国实验方剂学杂志, 2010, 16(4): 123.
- [20] 何新兵,卢健棋,刘雪玲,等.养心通脉饮对慢性心衰患者心室重构及NT-ProBNP影响的临床研究[J].新中医, 2014, 46(7): 25-27.
- [21] 彭晖,杨丰.参麦注射液对心力衰竭患者血浆中B型钠尿肽及心功能的影响[J].实用预防医学, 2009, 16(6): 1887-1888.
- [22] 张希,胡松.生脉饮合炙甘草汤治疗慢性心衰气阴两虚证48例总结[J].湖南中医杂志, 2007, 23(6): 11-12.
- [23] 农一兵,苏敬泽,温志浩.从补益心气与改善心肌能量代谢的关系探讨慢性心力衰竭中西医结合研究的思路[J].中医杂志, 2007, 48(11): 1035-1037.
- [24] 张军芳,唐思文,王宏涛,等.芪茺强心胶囊对压力超负荷心力衰竭大鼠内皮损伤及能量代谢的影响[J].中医杂志, 2013, 54(14): 1221-1224.
- [25] 张金国,杨娜,何华,等.黄芪注射液对慢性心力衰竭患者血浆凋亡相关因子的影响[J].中国中西医结合杂志, 2005, 25(5): 400-403.
- [26] 陈兆善,董耀荣,周华,等.强心合剂对慢性心力衰竭大鼠心肌细胞凋亡的影响[J].上海中医药大学学报, 2004, 18(1): 41-45.
- [27] 王振涛,韩丽华,朱明军,等.心衰康颗粒对心梗后大鼠心肌细胞凋亡及Bax、Bcl-2蛋白的影响[J].中成药, 2008, 30(5): 753-756.
- [28] 董波,宋婷婷,董天宝,等.益气强心饮对慢性心衰大鼠心肌细胞凋亡及Fas、FasL基因蛋白表达影响的实验研究[J].中华中医药学刊, 2010, 28(10): 2075.
- [29] 翟卷平,郭秋红,王卓,等.葶苈生脉方对心衰大鼠心肌细胞凋亡的影响[J].河北中医药学报, 2010, 25(3): 5-7.

(2015-03-26 收稿/编辑 弓艳玲)