

急性冠脉综合症的发病机制及治疗进展^Δ

郑昊钊*, 龙芳, 杨华, 李萍[#](中国药科大学天然药物活性组分与药效国家重点实验室, 南京 210009)

中图分类号 R972;R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)30-2846-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.30.24

摘要 目的:综述急性冠脉综合症的发病机制及治疗进展。方法:通过检索工具查阅急性冠脉综合征近10年相关参考文献,概述其发病机制、治疗现状并对中医药治疗前景进行了展望和讨论。结果:斑块破裂、血管痉挛、血小板聚集和血栓形成等是急性冠脉综合征的主要发病机制。目前主要治疗手段包括介入治疗、冠脉旁路移植术和药物治疗。中药复方以其多成分、多靶点等特点将成为新一代药物研究的热点。结论:中医药治疗急性冠脉综合征有不可估量的优势,需要进行更加深入的研究。

关键词 急性冠脉综合征;发病机制;治疗;复方;多靶点;中药;药理学

心血管疾病是人类的主要致死疾病,到2020年将成为人类的头号杀手^[1]。随着人口老龄化和富营养化,因心肌缺血引起急性冠脉综合征(Acute coronary syndrome, ACS)严重威胁着人们的生命,降低患者的生活质量。

1 ACS概述

冠心病是目前我国最常见的心血管疾病,ACS是临床最常见的冠心病类型之一,其并发症多、致残率高、病死率高,严重威胁人类健康。临床根据胸痛时的心电图表现,将ACS分为ST段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)和非ST段抬高急性冠状动脉综合征(Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome, NSTEMI-ACS)^[2]。前者主要是Q波抬高,少数为非Q波抬高心肌梗死;后者包括不稳定型心绞痛(Unstable angina, UA)和非ST段抬高心肌梗死(Non-ST-elevation myocardial infarction, NSTEMI)^[3]。UA是介于稳定型心绞痛和急性心肌梗死(Acute myocardial infarction, AMI)之间的一组临床心绞痛综合征,包括初发劳力型心绞痛、恶化劳力型心绞痛、静息心绞痛、梗死后心绞痛和变异型心绞痛。稳定型心绞痛是指心绞痛发作的程度、频度、性质及诱发因素在数周内无显著变化。AMI为心肌缺血所致的心肌细胞死亡^[4]。

约占85%。因学龄前儿童身体机能发育不成熟,对ADR的敏感性高,家长作为重要的监护人,对儿童用药依从性和ADR的上报起关键作用,但是很多时候家长并不清楚孩子是不是发生ADR,也不知道发生ADR后该怎么办。有报道,从儿童家长的这一环节上提高ADR监测工作是可行的^[4],提高家长对ADR的认识是改进儿童ADR监测工作的前提。

儿童作为需要特别关注的群体,在药物临床研究中,通常被排除在试验之外,所以儿童ADR监测工作意义重大。医护人员应转变观念,重视ADR的上报;同时我们还应加大对家长的宣教力度,提高他们对ADR的认识。虽然我院2013年

2 ACS的发病机制

ACS是一大类包含不同临床特征、临床危险性及预后的临床症候群。既往人们认为缺血时间是由于冠脉粥样斑块的进行性增大以致管腔堵塞所致。现在大量研究证实:冠状动脉粥样硬化斑块破裂,血管痉挛和随之发生的小血小板黏附、聚集及继发性血栓形成是ACS的主要病理生理机制^[4]。

2.1 斑块破裂

斑块破裂导致血栓形成使病变血管不同程度地阻塞,引起冠脉血流减少和心肌缺血甚至死亡。STEMI时,冠脉急性完全阻塞;而NSTEMI-ACS时,冠脉虽然严重狭窄但常常存在富含血小板的血栓性不完全阻塞。

与稳定斑块不同,易损斑块纤维帽较薄、脂核大,富含炎症细胞和组织因子。斑块破裂的主要机制^[5-7]包括:(1)一系列促进炎症的细胞因子参与,如C反应蛋白(CRP)、黏附分子、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等。CRP有直接的致炎效应,并且能诱导血管细胞黏附分子1(VCAM-1)及细胞间黏附分子1(ICAM-1)表达,进而促进单核细胞、血小板等与内皮细胞的黏附。(2)单核巨噬细胞或肥大细胞分泌的蛋白酶消化纤维帽。(3)斑块内T淋巴细胞通过合成 γ -干扰素抑制平滑肌细胞分泌胶原,使斑块纤维帽变薄。(4)动脉壁压力变化,血流变化对斑块表面的冲击或者冠脉内压升高、血管痉挛、心动过速时心室

ADR上报例数与2012年^[6]相比有所增加,但是质量有待提高。下一步我们将建立奖惩方案,以激励ADR的监测上报,更有效地保证儿童用药的安全。

参考文献

- [1] 林高翔,蔡旭镇,林辉龙.某院128例儿童药品不良反应报告分析[J].今日药学,2013,23(4):246.
- [2] 黄鹏,林洁,吴明钗.198例儿童药品不良反应报告分析[J].海峡药学,2013,25(4):284.
- [3] 黄艳,杜小换.我院241例儿童药品不良反应报告分析[J].中国药房,2011,22(14):1310.
- [4] 李莉霞,卜书红,姜月芬,等.家长报告儿童药品不良反应的影响因素调查分析[J].中国药房,2011,22(1):4.
- [5] 黄强增,张惠玲.2012年我院52例儿童药品不良反应报告与分析[J].海峡药学,2013,25(7):216.

(收稿日期:2014-03-06 修回日期:2014-03-30)

^Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81130068)

* 硕士研究生。研究方向:生药活性成分与质量评价研究。

E-mail: chuanchuan7090@126.com

[#] 通信作者:教授,博士研究生导师。研究方向:生药活性成分与质量评价研究。电话:025-83271379。E-mail: liping2004@126.com

过度舒缩产生的切应力以及斑块诱发血管破裂,导致与正常管壁交界处的斑块破裂。

ACS患者通常存在多部位斑块破裂,因此形成多处继发性血栓并激活多处凝血系统。斑块破裂的发生还与高胆固醇血症、吸烟等因素有关。一些情况如女性、糖尿病及高血压,轻度狭窄或右冠脉病变时,易发生斑块糜烂。

2.2 氧化损伤诱导内皮功能紊乱

血管内皮细胞能够分泌多种细胞因子,如一氧化氮(NO)和内皮素(ET)、血栓烷A₂(TXA₂)和前列环素(PGI₂)等。NO和ET分别是血管舒张和收缩因子,共同维持血管张力,调节血管内皮功能;而TXA₂和PGI₂可对血管的舒缩和血小板聚集功能起调节作用。血管遭受氧化应激,会诱导内皮细胞凋亡,血管内皮损伤导致其功能紊乱^[8],促使血管释放收缩因子如内皮素1(ET-1),抑制血管释放前列环素、内皮衍生的舒张因子以及NO等血管舒张因子,引起血管收缩、痉挛、狭窄,导致血流量下降,诱发心肌梗死、心绞痛。一般认为氧自由基都对有害。Zhang M等^[9]发现,体内有一种NAD(P)H氧化酶(NOX-4),它可产生大量活性氧自由基,并发挥保护心脏作用。Someya S等^[10]发现了一种酶Sirt3,它是Sirtuin家族的一个新成员,它可以作用于线粒体,抑制氧自由基生成,抗氧化损伤。Prosser BL等^[11]研究发现,在心脏细胞中,生理性牵张可以快速激活还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸氧化酶2(NOX2),从而使微管产生ROS(X-ROS信号通路)。ROS使肌浆网上的RyRs变得敏感,产生钙火花。在Duchenne肌肉营养不良小鼠模型中,X-ROS信号通路过度激活使得肌浆网Ca²⁺释放紊乱,从而导致心肌病。

2.3 血小板黏附、聚集与血栓形成

不稳定斑块破裂,血小板逐渐黏附并聚集于受损处,被暴露的胶原等激活释放TXA₂等,TXA₂结合其受体(TP α /TP β 受体)及偶联不同的G-蛋白,从多途径对血小板产生正反馈,促进其活化,并且对抗PGI₂解聚血小板和扩张血管的作用,加速血小板募集和血栓形成^[12]活化血小板,同时激活凝血酶原,使纤维蛋白原转化为纤维蛋白,最终形成血栓。

2.4 炎症反应

大量研究证实,炎症反应贯穿心血管病的全过程。最近有研究发现自身免疫细胞对缺血后的心脏修复过程有深远的影响^[13-14]。心肌梗死后,炎症细胞的招募必需得到精密的调控,使炎症有利于心肌梗死的恢复并避免过度炎症反应造成的致死性并发症(如心脏破裂)。

2.5 其他发病机制

除上述外,主要发病机制还有少数ACS由其他疾病诱导,如动脉炎、外伤、先天缺陷或心脏介入治疗并发症。同时剧烈活动、发热、心动过速、甲状腺功能亢进、高肾上腺素能状态、精神压力、失眠、过饱进食、左心室后负荷增加等,均可增加心肌耗氧量;贫血及低氧血症降低心肌供氧^[15]。

3 ACS的治疗进展

3.1 血运重建治疗

血运重建治疗主要包括经皮冠脉介入法(Percutaneous coronary intervention, PCI)和冠状动脉旁路移植术(CABG),能快速有效地实现再灌注,缓解局部缺血,是冠脉血运重建主要的微创治疗方法。但其需要有经验的医师以及具备条件的导管室。其使用指征和最佳时间以及优先采用的方法取决于

临床情况、危险分层、合并症和冠脉病变的程度和严重性^[16]。

3.2 抗血小板、抗凝治疗

抑制血小板和凝血酶活化,减少血栓形成,从而减少缺血区域,临床常用药有阿司匹林(抑制血小板环氧化酶减少血栓素A₂)、氯吡格雷(抑制ADP诱导的血小板聚集)、低分子肝素、阿替普酶(rt-PA)等。目前,要求抗血小板药物应该具有如下特点:首先,短半衰期和超短效作用,一旦停止使用,血小板的功能能短时间得以恢复;其次,能实现静脉给药;再次,抗血小板作用的可逆性。在新的抗凝血药物研发中,凝血Xa因子的抑制剂最受关注。

阿哌沙班是一种新型的口服Xa因子抑制剂,能预防血栓和中风。最新研究发现,阿哌沙班能降低房颤患者的心血管病住院率^[17]。相关新药研究报道:血液稀释剂阿哌沙班对房颤患者进行的Ⅲ期试验结果非常令人满意,阿哌沙班的效果不仅明显优于华法林,而且可使卒中和全身性栓塞的风险降低21%,大出血风险降低31%,死亡率降低11%。

3.3 他汀类治疗

他汀类药物能降血脂、降低低密度脂蛋白胆固醇水平,还能稳定斑块、改善内皮功能、减少炎症反应、防止血栓形成,提示能有效降低恶性心血管事件的发生几率。常用药有洛伐他汀、辛伐他汀等。

3.4 抗心肌缺血治疗

抗心肌缺血临床常用药包括 β 受体阻滞药,阻断心脏 β_1 受体减慢心率,抑制心肌收缩力,降低心肌耗氧量。常用药有阿替洛尔、美托洛尔等。硝酸酯类药物通过扩张血管、减少静脉回流、降低心脏后负荷和心肌耗氧量,从而发挥抗心绞痛作用,但长期使用可引起内皮损伤^[18]限制了其临床使用。常用药有硝酸甘油、单硝酸异山梨酯等。钙通道阻滞药有负性肌力、负性频率和负性传导作用,可降低缺血心肌细胞的兴奋性,同时还有扩张血管、松弛平滑肌等作用。常用药有地尔硫草、硝苯地平 and 血管紧张素转换酶抑制剂等。

3.5 再生医学与干细胞治疗

随着对骨髓来源的血管干细胞(内皮祖细胞)和心脏内心肌干细胞研究的深入,干细胞治疗和再生医学为ACS治疗带来了新的前景。区别于以上传统的治疗方法只能减轻缺血原因和并发症,再生医学可实现缺血坏死组织的修复和功能再生。但目前该领域的研究还集中在试验阶段,临床试验结果还不够理想。荷兰和巴西的科学家Mummery CL等^[19]指出这与干细胞自身和患者应用的条件有关。成功的干细胞治疗必须优化干细胞的类型、导入方式和临床试验条件。

3.6 中医药治疗优势

不同于西方医学,中药复方使用有着悠久的历史,积累了大量经方和验方,讲究标本兼治,并长期运用于临床,相对安全。应用现代实验手段、各种组学 and 数据库,中药及复方治疗心血管疾病研究取得了丰硕成果。

Lv Y等^[20-21]首先通过代谢组学研究鉴定22个心肌缺血生物标记物,并且重点关注其中7个来自嘌呤代谢途径的标记物;然后建立数学模型比较5种不同类型西药(异硝酸山梨酯、维拉帕米、普萘洛尔、卡托普利和曲美他嗪)与复方丹参片对心肌缺血大鼠网络的影响,结果复方丹参片的作用机制不同于任何一种西药,提示其作用机制具有特殊性;最后进一步阐明复方丹参片治疗心肌缺血的作用机制:丹酚酸B类似普萘洛

尔的作用,丹参酮 II A 具有维拉帕米相似的作用。

Yue QX 等^[22]比较不同给药组缺血再灌注大鼠的药效以及心肌组织蛋白组学变化,发现三七总皂苷和丹参水溶性成分均有心肌保护作用,且合用效果最好;同时发现 18 个差异蛋白,涉及到能量代谢、脂质代谢、肌肉收缩、热休克应激以及细胞生长增殖通路,一定程度上验证了中药复方的协同作用和多成分多靶点特征,并为以后的机制研究打下了坚实的基础。

Wang XY 等^[23]比较丹参酚酸类与丹参酮类治心肌缺血的作用,结合基因分析和病理通路数据库分析,发现丹酚酸类与丹参酮类影响不同的基因,通过不同机制和不同的时间发挥心脏保护作用;丹参酮类作用于缺血早期,抑制钙内流和细胞黏附;酚酸类主要通过下调凋亡表达,保护心肌细胞。

4 结语

中药复方多成分多靶点治疗 ACS 等复杂性疾病确实有着不可估量的优势,但是多成分多靶点药物的研究开发任重而道远,有别于经典机制明确、成分单一的单靶点药物成分,其物质基础复杂、作用范围广泛、影响的靶点众多。要解决这些难题,需要更合适的药理模型、更准确的评价体系、更可靠的研究思路和更强大的技术手段。

参考文献

[1] Lopez AD, Murray C. The global burden of disease, 1990—2020 [J]. *Nat Med*, 1998, 4(11):1 241.

[2] Wright RS, Anderson JL, Adams CD, et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(19):1 920.

[3] Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(23):2 999.

[4] 陶贵周,姚书霞. 2010 年我国急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断与治疗指南解读评析[J]. *医学与哲学:临床决策论坛版*, 2011(12):22.

[5] Mehta D, Curwin J, Gomes JA, et al. Sudden death in coronary artery disease: acute ischemia versus myocardial substrate[J]. *Circulation*, 1997, 96(9):3 215.

[6] Libby P, Ridker PM, Hansson GK, et al. Inflammation in atherosclerosis from pathophysiology to practice[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(23):2 129.

[7] Shibata N, Glass CK. Regulation of macrophage function in inflammation and atherosclerosis[J]. *J Lipid Res*, 2009, 50:S277.

[8] Guthikonda S, Haynes WG. Homocysteine: role and implications in atherosclerosis[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2006, 8(2):100.

[9] Zhang M, Brewer AC, Schroder K, et al. NADPH oxidase-4 mediates protection against chronic load-induced stress in mouse hearts by enhancing angiogenesis[J]. *Proc*

Natl Acad Sci USA, 2010, 107(42):18 121.

[10] Someya S, Yu W, Hallows WC, et al. Sirt3 mediates reduction of oxidative damage and prevention of age-related hearing loss under caloric restriction [J]. *Cell*, 2010, 143(5):802.

[11] Prosser BL, Ward CW, Lederer WJ. X-ROS signaling: rapid mechano-chemo transduction in heart[J]. *Science*, 2011, 333(6 048):1 440.

[12] 郭丽,郑定容. 复方丹参滴丸对冠心病患者 PT、APTT、FIB 的影响[J]. *中国医药导报*, 2009(18):87.

[13] Wang H, Eitzman DT. Acute myocardial infarction leads to acceleration of atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 229(1):18.

[14] Swirski FK, Nahrendorf M. Leukocyte behavior in atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure[J]. *Science*, 2013, 339(6 116):161.

[15] 柯元南,陈纪林. 不稳定心性绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2007(4):295.

[16] Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: executive summary a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(24):2 550.

[17] Hohnloser SH, Shestakovska O, Eikelboom J, et al. The effects of apixaban on hospitalizations in patients with different types of atrial fibrillation: insights from the AVERROES trial [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(35):2 752.

[18] Gori T, Parker JD. Nitrate-induced toxicity and preconditioning[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(4):251.

[19] Mummery CL, Davis RP, Krieger JE. Challenges in using stem cells for cardiac repair[J]. *Sci Transl Med*, 2010, 2(27):27.

[20] Lu Y, Liu X, Liang X, et al. Metabolomic strategy to study therapeutic and synergistic effects of tanshinone II A, salvianolic acid B and ginsenoside Rb1 in myocardial ischemia rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 134(1):45.

[21] Lv Y, Liu X, Yan S, et al. Metabolomic study of myocardial ischemia and intervention effects of compound danshen tablets in rats using ultra-performance liquid chromatography/quadrupole time-of-flight mass spectrometry[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2010, 52(1):129.

[22] Yue QX, Xie FB, Song XY, et al. Proteomic studies on protective effects of salvianolic acids, notoginsenosides and combination of salvianolic acids and notoginsenosides against cardiac ischemic-reperfusion injury[J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 141(2):659.

[23] Wang XY, Wang Y, Jiang M, et al. Differential cardioprotective effects of salvianolic acid and tanshinone on acute myocardial infarction are mediated by unique signaling pathways [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 135(3):662.

(收稿日期:2014-04-20 修回日期:2014-05-07)