

基于“气血交互于脉”理论探讨益气活血中药防治 心肌缺血再灌注损伤的作用机制

彭涵¹, 辛高杰¹, 曹策¹, 郭帆¹, 李玲美², 付建华^{1*}

(1. 中国中医科学院 西苑医院, 北京 100091;

2. 昆山市中医医院, 江苏 昆山 215300)

[摘要] 心肌缺血再灌注损伤(MIRI)为缺血性心脏病在治疗过程中的常见损伤,可归属于中医学“胸痹”“心悸”范畴,其发生发展与气血失和导致的血脉损伤相关。气血同病是MIRI发生发展的重要病机,气血辨证是辨证论治的基本方法。“气血交互于脉”由该团队基于“气为血帅,血为气母”的气血理论,结合相关研究而提出,具体内容为“气以脉而帅血,血由脉而载气,气血交互于脉”。MIRI阶段线粒体功能失常、血小板功能异常、血管内皮损伤,线粒体功能障碍与气虚、血小板功能异常与血瘀、血管内皮损伤与脉损具有相关性,线粒体、血小板与血管内皮相互影响引发的结构与功能改变是气虚血瘀脉损导致MIRI发生发展的机制之一。该文通过探讨中医理论“气”与线粒体,“血”与血小板,“脉”与血管的相关性,阐释中医“气血交互于脉”理论的现代科学内涵与MIRI机制。根据核心病机“气血失和于脉”探讨“益气”中药、“活血”中药与“益气活血”复方对MIRI防治的中药药理学机制。结合该团队以“气血交互于脉”理论为指导开展的益气活血中药防治MIRI的相关研究,分析益气活血中药对气血脉的影响,传承和发展气血理论,揭示其防治心血管疾病的理论依据和科学内涵,以期为临床应用中医药防治心血管病提供新的思路 and 参考。

[关键词] 心肌缺血再灌注损伤; 气血交互于脉; 益气活血; 线粒体; 血小板; 血管

[中图分类号] R2-0;R22;R2-031;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)23-0027-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20242222 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20240923.1235.008>

[网络出版日期] 2024-09-23 15:44:44

Mechanism of Prevention and Treatment of Myocardial Ischemia-reperfusion Injury by Qi-replenishing and Blood-activating Chinese Medicines Based on Theory of Qi and Blood Interacting in Vessels

PENG Han¹, XIN Gaojie¹, CAO Ce¹, GUO Fan¹, LI Lingmei², FU Jianhua^{1*}

(1. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China;

2. Kunshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunshan 215300, China)

[Abstract] Myocardial ischemia-reperfusion injury (MIRI) is a common injury in the treatment of ischemic heart diseases. MIRI can be categorized as chest impediment and palpitation in traditional Chinese medicine, with the pathogenesis related to Qi and blood disharmony. The simultaneous disorders of Qi and blood are the key mechanism of MIRI, and thus the differentiation of Qi and blood syndromes is the prerequisite for the treatment. The theory of Qi and blood interacting in vessels is proposed by our team based on Qi being the commander of blood and blood being the mother of Qi as well as previous pharmacological studies. Specifically,

[收稿日期] 2024-07-16

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82174219);国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目(zyydzx-2023231);中药创新药“心肌生新方”临床前研究(xyzx0303-03)

[第一作者] 彭涵,在读硕士,从事心血管中药药理研究,E-mail:2021522741@qq.com

[通信作者] *付建华,博士,研究员,从事心血管中药药理研究,E-mail:jianhuaaffcn@263.net

Qi marshals blood by vessels, and the blood carries Qi by vessels. Accordingly, Qi and blood interact in the vessels. MIRI is accompanied by mitochondrial dysfunction, platelet function abnormality, and vascular endothelial damage, which are correlated with Qi deficiency, blood stasis, and vessel damage, respectively. Mitochondrial, platelet, and vascular endothelial structural and functional changes triggered by their interactions are one of the mechanisms by which Qi deficiency, blood stasis, and vessel damage lead to the occurrence and development of MIRI. By exploring the correlations between Qi and mitochondria, between blood and platelets, and between vessels and blood vessels, we can explain the modern scientific content of the theory of Qi and blood interacting in vessels in traditional Chinese medicine. According to the pathogenesis of Qi and blood disharmony in vessels, we discussed the pharmacological mechanisms of Qi-replenishing medicines, blood-activating medicines, and their combinations in the prevention and treatment of MIRI. On the basis of the research achievements in the prevention and treatment of MIRI by Qi-replenishing and blood-activating Chinese medicines based on the theory of Qi and blood interacting in vessels, we analyzed the effects of these medicines on Qi, blood, and vessels. According to the theory of Qi and blood, this article reveals the theoretical basis and scientific connotations of the prevention and treatment of cardiovascular diseases, with the aim of providing new ideas and references for the clinical application of traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of cardiovascular diseases.

[Keywords] myocardial ischemia-reperfusion injury; Qi and blood interacting in vessels; replenishing Qi and activating blood; mitochondria; platelets; blood vessels

缺血性心脏病(IHD)是由冠状动脉缺血而导致的心肌缺血缺氧病变^[1],是临床常见的心血管疾病之一,是全世界心血管疾病死亡和致残的重要原因^[2]。心肌再灌注治疗法是治疗 IHD 的重要举措^[3],可以挽救濒临坏死的心肌,缩小心肌梗死面积,减轻梗死后心肌重塑。临床心肌缺血再灌注治疗过程中,会加重或加速心肌损伤,这一过程被称为心肌缺血再灌注损伤(MIRI)。

MIRI是IHD在再灌注治疗后所产生损伤,中医对其并无明确的病名,根据其临床表现为心肌顿抑、缺血区无复流现象、再灌注心律失常和致死性再灌注损伤等症状^[4],中医可归属于“胸痹”“心悸”范畴,其病机与气血失和导致的血脉损伤相关^[5]。病理性质以气虚为本,血瘀为标,瘀血阻塞血脉造成脉络受损,虚实夹杂,气血脉互为因果。因此 MIRI 的发生与气血脉三者密不可分,气虚血瘀为其常见证型^[6]。益气活血法是临床治疗 MIRI 的常见治法^[7],益气活血单味中药及中药复方的药理学研究表明其对 MIRI 的防治确有疗效^[8]。本文将从本团队提出的“气血交互于脉”理论结合现代 MIRI 损伤机制,探讨益气活血中药对 MIRI 防治的科学内涵。

1 “气血交互于脉”理论来源及内涵

1.1 “气血交互于脉”理论来源 气血理论为中医学的核心理论之一。气血同病是心血管疾病发生

发展的重要病机,气血辨证是辨证论治的基本方法。陈可冀院士、李连达院士等领衔的血瘀证与活血化瘀研究,倡导气血辨证,应用活血化瘀法治疗心脑血管疾病,显著提高了临床疗效^[9]。近20年来,刘建勋研究员带领团队对心脑血管疾病血瘀证进一步研究,以脉为主要环节,阐释气血脉的分子生物学机制,研究相关有效代表方药的作用环节,揭示其调和气血的生物学机理,基于“气为血帅,血为气母”的气血理论,提出“气以脉而帅血,血由脉而载气,气血交互于脉”的气血脉相关理论,以“气血失和于脉”为核心病机进一步阐述心血管疾病的发病机制^[10],指导心脑血管疾病的防治,进一步丰富和发展了气血理论。

1.2 “气血交互于脉”理论内涵 结合中医学及现代医学观点分析“气血交互于脉”中气、血、脉的实质与科学内涵,认为气是构成生命的基础精微物质^[11],能够通过推动、温煦、固摄和防御等作用,维持生命与脏腑功能正常运行,与线粒体通过调节特定的代谢中间体、细胞转录与表达、遗传状态来维持生理运行的作用具有相似性。血是行于脉道之中的精微物质,能够通过畅行脉络,充达肌肤,灌溉脏腑,血小板是血液的重要组成部分之一,对于血液的流通运行具有重要的调控作用。脉为奇恒之腑,腑者以通为用,奇者藏精气血于其中,不纳浊物;血管内皮细胞是血管腔和血管平滑肌之间的保护屏

障^[12]。血管内皮具有分泌功能,通过分泌血管活性物质一氧化氮(NO)、内皮素(ET)等调节血管张力,调节血流量、中性粒细胞功能、血小板和补体活化^[13],适应血流变化,保持血流通畅。“气血交互于脉”理论认为气、血、脉三者相互为用,在生理和病理上均联系密切。气血充足,脉道通畅则气顺血行机体得养。气虚于脉则血瘀、血阻于脉则气虚、脉弱又易致气虚血瘀,三者互为因果。具体机制见图1。

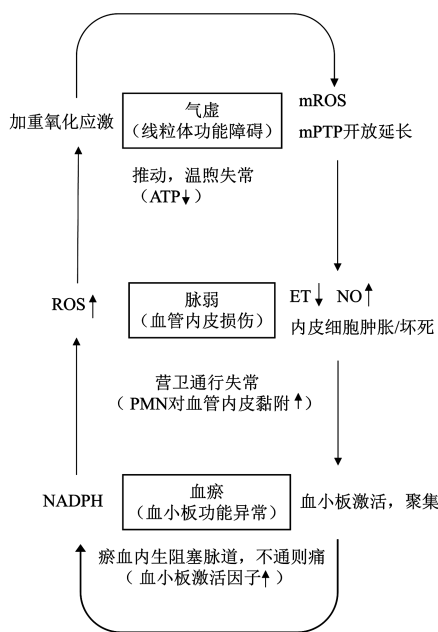


图1 “气血交互于脉”理论机制示意

Fig. 1 Schematic diagram of theoretical mechanism of "Qi and blood interacting in vessels"

2 基于“气血交互于脉”探讨 MIRI 机制

气虚血瘀为 MIRI 的常见证型^[6],其发生发展与气血脉三者密不可分。再灌注阶段线粒体功能失常、血小板功能异常、血管内皮损伤是导致 MIRI 的关键机制。基于“气血交互于脉”探讨 MIRI 的发病机制,认为线粒体功能障碍与气虚、血小板功能异常与血瘀、血管内皮损伤与脉损具有相关性,线粒体、血小板与血管内皮相互影响引发的结构与功能改变即气虚血瘀脉损而致 MIRI 发生。

2.1 线粒体功能障碍与气虚 生理状态下维持合适的线粒体膜电位($\Delta\Psi_m$)是心肌细胞健康的重要指标,适当的线粒体通透性转换孔(mPTP)开放具有调节活性氧类信号传导、心肌细胞发育和线粒体 Ca^{2+} 流出等作用及重要的生理意义^[14]。线粒体在缺血再灌注后产生应激性损伤,引起氧化应激,导致活性氧(ROS)过量产生与堆积,诱导 mPTP 延长开

放,促使 $\Delta\Psi_m$ 崩溃、线粒体钙稳态失调、超氧化物和细胞凋亡信号释放,从而诱导心肌细胞凋亡^[15]。线粒体质量控制(MQC)包括线粒体分裂、线粒体融合、线粒体生物发生和自噬等机制,能够通过不断地分裂、自噬、融合与发生来保持线粒体生物活性,减少应激状态下的线粒体损伤,维持心肌细胞内环境稳态和心肌细胞生理功能^[16]。再灌注阶段线粒体功能障碍,能够激活 MQC,导致线粒体分裂与自噬过度,引起正常线粒体数量减少,进而影响腺嘌呤核苷三磷酸(ATP adenosine triphosphate)合成与心肌细胞正常生理^[17]。因此线粒体代谢障碍和 MQC 紊乱是导致 MIRI 的关键环节。中医学认为“气虚”是导致 MIRI 的常见原因,在缺血阶段气血完全阻塞于脉,气血正常运行功能障碍;再灌注阶段,有形的血液得到重新灌注,但无形的心气没有完全恢复。心气的生理功能降低,心气推动温煦作用降低,使 MQC 紊乱减少 ATP 产生;心气固摄作用失司使 mPTP 开放延长,破坏线粒体结构;气防御作用失守使抗氧化和抗凋亡作用降低,增加心肌细胞凋亡。因此线粒体功能障碍与气虚在导致 MIRI 机制上具有相似性。

2.2 血小板功能异常与血瘀 血小板是 MIRI 发生的重要介质,缺血再灌注后引起的血管内皮损伤与心肌微循环炎症状态将激活大量的血小板^[18]。再灌注阶段,机体释放的血栓素 $A_2(TXA_2)$ 与血小板受体结合,能够诱导血小板形状改变、血小板内外激素激活、颗粒物释放和细胞内钙超载;释放的血清素(5-羟色胺)诱导氧化应激,增加 CD11b 表面表达,能够导致梗死区炎症加重,心肌梗死面积扩大,心肌挽救率降低;释放的血小板激活因子进一步激活炎症细胞和血小板,使冠状动脉阻塞、心功能损伤,出现心律失常等负面影响;激活限制性内切酶使血小板结构发生肿胀、钙超载;释放 ROS 导致心肌细胞钙超载、钙运输障碍,延长 mPTP 开放,导致心肌细胞死亡^[19];同时通过活化 CD62P、血小板表面黏附分子,介导血小板与血细胞相互作用,介导内皮细胞与白细胞之间黏附^[20]。血小板糖蛋白 II b/III a 受体激活与纤维蛋白原结合促进血小板向血管内皮黏附聚集,从而导致血栓形成。血小板 P2Y12 受体介导血小板黏附作用,同时促进 CD62P 功能^[21],导致血管血栓形成,缺血梗死面积进一步加大。

血液运行无力,使瘀血内生阻塞脉道,不通则痛,《古今医鉴》言:“心痹痛者……素有顽痰死血。”

《症因脉治》载:“胸痹之因……痰凝血滞。”中医认为瘀血内生于脉亦是 MIRI 的重要原因。血小板作为血液的重要组成部分,对维持血液通畅具有重要意义。心肌缺血再灌注时血小板激活、免疫介质释放和表面受体表达使血液再次凝结,血栓阻塞脉道。这一病理变化机制与中医“胸痹”病机“气血失和、瘀血内生于脉”颇为相似^[22]。再灌注治疗阶段新血初通,但“精隧之中,既有瘀血踞住,则新血不能安行血恙,终必妄走”中医认为脉道在有瘀血的情况下,新血虽至,却无法安行于脉中,溢出脉外形成新的瘀血。即当血小板功能异常处于血瘀状态时,再灌注阶段血液无法流通,缺血区无复流现象,甚至产生新的血栓与瘀血,梗死面积进一步扩大。因此血小板功能异常与血瘀在导致 MIRI 的机制上具有相似性。

2.3 血管内皮损伤与脉损 冠状动脉内皮细胞功能紊乱是导致心肌缺血再灌注损伤的重要因素^[23],心肌缺血再灌注使血管内皮结构与功能发生损伤,再灌注阶段过氧化物大量产生,脂质过氧化损伤血管内皮结构,使内皮下胶原纤维暴露。血小板激活、黏附于暴露处胶原纤维上,逐渐形成血小板聚集阻塞血管,增加心肌缺血缺氧后再灌注治疗的再闭塞率^[24],降低心肌细胞存活率。血管内皮细胞分泌 NO 影响中性粒细胞(PMN)对血管内皮附着,再灌注阶段内皮细胞的分泌功能发生异常,NO 分泌水平降低,使内皮黏附分子活化功能加强,PMN 对血管内皮黏附增多,增加 PMN 介导的内皮功能障碍^[25]。缺血再灌注期间血管内皮细胞 NO 分泌量与 ET 分泌量负相关,NO 水平持续下降时,ET 水平会逐渐升高,使血管收缩加剧,进一步损伤血管内皮,导致梗死面积进一步扩大^[26]。

中医之脉具有结构性与功能性。《黄帝内经·素问·脉要精微论》“夫脉者,血之府也。长则气治;短则气病;数则烦心;大则病进;上盛则气高;下盛则气胀;代则气衰;细则气少;涩则心痛;浑浑革至如涌泉,病进而色弊;绵绵其去如弦绝,死。”《濒湖脉学》载:“气血之先,血之隧道,气息应焉。”《四圣心源》亦言:“脉以通其营卫”。《黄帝内经·素问·痹论》云:“心痹者,脉不通。”王清任言:“血管无气,必停留而瘀。”胸痹、心悸时脉道阻塞不通,气血失和于脉,导致结构上脉无气血可载,亦无气血可养;功能上气滞血瘀,气血无法正常运行,进一步加重脉道损伤。因此血管内皮损伤与脉损均会导致 MIRI,二者具有相似性。

2.4 线粒体、血小板与血管内皮相互影响 气血交互于脉,气血脉三者在心肌缺血再灌注损伤机制中密切相关。血流循环改变会引起能量代谢障碍^[27]。线粒体作为心肌能量代谢的来源,再灌注阶段线粒体正常功能失常,导致内皮细胞、血小板的功能紊乱。线粒体是 ROS 产生的关键部位,线粒体能量代谢异常导致线粒体 ROS(mROS)大量堆积,使内皮细胞信号传导功能混乱,可降低内皮细胞 NO 表达、激活血小板,活化后的血小板可以通过烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶产生 mROS,进一步加重氧化应激。线粒体诱导的氧化应激加速内皮细胞衰老,使内皮屏障功能降低,内皮通透性升高导致内皮细胞肿胀凋亡,暴露内皮下组织,激活血小板导致微血栓形成和微血管阻塞。再灌注阶段 MQC 异常,线粒体过度分裂使线粒体碎片沉积于细胞质中,加大 mROS 的产生、推动内皮细胞凋亡;线粒体融合障碍使线粒体抗氧化能力降低、内皮细胞 NO 表达降低使血管收缩加剧、炎性小体激活增加内皮水肿进一步压迫微循环,限制再灌注阶段的血流,形成恶性循环。同时线粒体融合障碍降低内皮细胞抵抗血小板/凝血系统激活的能力,增加心肌毛细血管中凝血或血栓形成的风险。心肌缺血再灌注阶段,线粒体以受体非依赖性自噬为主,可通过过度降解线粒体,诱导线粒体应激和内皮功能障碍^[28]。可见心肌缺血再灌注阶段线粒体、血小板、血管内皮相互影响,即气血脉相互作用导致 MIRI 发生。

3 基于“气血交互于脉”理论探讨益气活血中药对 MIRI 防治机制

MIRI 发生部位在血脉,由胸中阳气温煦失司,痰瘀阻滞所致,总体以虚为主^[29],气血失和贯穿于损伤的全过程。《黄帝内经》中便有气血共治的思想,认为“五脏之道……气血不和,百病乃变化而生。”到东汉张仲景,在治疗瘀血时常搭配理气之品或佐以扶正化痰,如血痹时“宜针阳气令脉和”气血同调。目前中医益气活血法治疗心血管疾病依旧是研究热点^[30],中药多糖类化合物对 MIRI 治疗依旧有重大意义^[31]。IHD 介入治疗后患者多为气血不和状态,以气虚血瘀证为主^[32]，“益气活血”是最重要的治疗方法。益气活血中药^[33]及其复方^[34]能够通过调控线粒体能量代谢、免疫炎症介质、抗血小板聚集、改善血液流变学、血管内皮活性物质分泌和减少细胞黏附来保护心肌组织^[35-36]。

3.1 “益气”中药对气血脉的影响 “气血交互于

脉”认为气血脉三者在生理与病理上相互影响。现代药理学研究发现益气中药可以通过调节线粒体能量代谢功能,促进再灌注阶段气的推动、温煦、固摄与防御功能,改善MIRI。①人参皂苷Re通过影响相关通路促进大鼠H9C2心肌细胞线粒体生物发生^[37],促进线粒体融合,增加线粒体数量,提高线粒体能量代谢能力,加强气的推动、温煦功能。②人参皂苷Re可升高 $\Delta\Psi_m$,降低mPTP开放水平,保护线粒体结构,减少促损伤物质的释放,促进气的固摄功能^[37]。③山楂叶原花青素可以通过升高缺氧再灌注损伤乳鼠心肌细胞模型丙二醛含量,降低超氧化物歧化酶(SOD)活性,提高模型心肌细胞抗氧化能力,提升气的防御作用^[38]。同时药理研究发现益气中药对血小板与血管内皮亦有调节作用。山楂叶原花青素可以提高缺血再灌注损伤模型实验犬血浆6-Keto-PGF1 α /TXB2,降低心肌耗氧,降低血管活性物质,维持血管的舒缩功能,减少缺血再灌注心肌梗死面积^[39]。通过抑制PMN表面CD11/CD18分子表达,减少PMN黏附,对缺血缺氧复氧后的血管内皮起保护作用^[40];红景天苷在心肌缺血再灌注后通过增加内皮分泌NO,控制血小板表面受体表达,减少血小板的活化,抑制血小板在内皮细胞上的黏附,从而减轻血管内皮损伤^[41]。因此益气中药可以促进线粒体功能,改善血小板功能,保护血管内皮。

3.2 “活血”中药对气血脉的影响 研究发现活血中药通过调节血管内皮细胞分泌、减轻炎症反应来减少再灌注阶段血栓形成,保护血管内皮,从而维持血流通畅,减轻脉的损伤。红景天苷可增加缺血再灌注模型大鼠血管内皮细胞NO分泌,抑制凝血反应,保护内皮细胞完整性^[41];在丹酚酸B预处理氧糖剥夺/再复诱导的H9C2细胞损伤模型中发现血管内皮NO分泌增加,可舒张血管减少血小板聚集,保护血管内皮细胞功能^[42];羟基红花黄色素A能够抑制Toll样受体/核转录因子- κ B(TLR/NF- κ B)信号通路激活,减少炎症因子^[43];复方活血化瘀中药丹红滴丸可阻断NF- κ B活化,抑制炎症级联反应的发生^[44]。活血中药可促进再灌注阶段气的推动、温煦、固摄与防御功能。①丹酚酸B抑制线粒体分裂,促进线粒体融合^[42];延胡索乙素降低线粒体自噬,改善线粒体能量代谢障碍^[45];积雪草苷抑制相关信号通路激活,减少再灌注阶段线粒体自噬^[46];②丹酚酸B、延胡索乙素均可升高 $\Delta\Psi_m$,减少mPTP开放时间,维持线粒体结构完整;③丹酚酸B^[42]、延胡索

乙素^[45]同时降低ROS含量,减轻氧化应激,减少H9C2细胞凋亡;丹红滴丸^[47]、羟基红花黄色素^[48]可以上调抑制凋亡基因B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)家族蛋白表达、下调促凋亡基因Bcl-2相关X蛋白(Bax)表达,提高Bcl-2/Bax表达,维持线粒体膜的通透性,以及抑制促凋亡蛋白胱天蛋白酶-3(Caspase-3)表达,减少心肌细胞凋亡。因此活血中药可以通过调节血小板聚集,血管内皮细胞分泌改善MIRI的血液流畅度,又调节线粒体功能改善心肌细胞死亡。具体益气/活血单体/提取物治疗MIRI的通路与机制见增强出版附加材料。

3.3 “益气活血”复方对气血脉的影响 本团队研究发现相较于单味益气或活血中药,益气活血复方存在协同作用^[49]。益气活血复方能通过调节线粒体代谢功能促进气的功能;通过改善血小板功能,降低血液黏稠度,维持血流通畅度;通过保护血管内皮,减轻脉道损伤。本团队自主研制的益气活血方-复方人参补气颗粒可减少心肌梗死后炎症浸润、血管紧张素,减轻心肌组织结构病变^[50]。益气活血复方双参宁心胶囊^[51]能够通过调控MQC、线粒体能量代谢,下调线粒体分裂因子DRP1、FIS1蛋白表达,升高融合相关因子OPA1、MFN1,开放线粒体ATP敏感性钾通道,升高 $\Delta\Psi_m$,降低mPTP开放水平,保护线粒体功能结构^[52];同时升高NO水平,降低ET-1、血管紧张素,减少炎症细胞的浸润,改善大鼠心肌微血管内皮结构损伤,减少冠状动脉微循环障碍,减轻MIRI^[53]。补阳还五汤作为中医传统益气活血中药复方,团队研究发现补阳还五汤可以通过降低炎症因子和黏附因子来改善血小板形态及功能,从而减少血栓形成,改善血液浓黏凝聚状态^[54],同时降低血栓素、升高前列腺素,抗血小板聚集,保护血管内皮^[55]。天龙通心片可以有效抑制血小板聚集和血栓形成,降低血液黏度来保护大鼠心肌缺血再灌注损伤^[56]。冠脉通片可以减轻心肌细胞病理形态、减少炎细胞浸润、灶性坏死等来维持心肌细胞形态,改善心肌细胞凋亡^[57]。具体益气活血中药复方治疗MIRI的通路与机制见增强出版附加材料。

4 小结

本文基于“气血交互于脉”理论,结合MIRI的现代医学研究,探讨了益气活血类中药对MIRI防治的中药药理学机制。“气血交互于脉”理论是本团队对心血管疾病病变机制研究总结的新思路,现代医学认为IHD再灌注阶段出现的线粒体能量代谢

障碍、血小板功能异常和血管内皮损伤与中医气血脉理论相契合。在此基础上本文逐一分析三者生理及病理相似性,并进一步阐述MIRI机制,根据核心病机“气血失和于脉”探讨“益气”中药、“活血”中药与“益气活血”复方对MIRI防治的中药药理学机制。

脉作为心血管疾病病变部位,气血载体,气血病变中介,是气血辨证治疗不可或缺的重要组成。药理研究发现益气中药不仅可改善线粒体的功能,同时具有活血功能,通过减少血小板对内皮的黏附,维持血管的舒缩功能,保护血管内皮减轻MIRI;活血中药能够通过调节血管内皮分泌功能,减轻炎症反应,保护血管内皮而防治MIRI。益气活血中药无论是单味药还是复方对气血脉三者都有不同程度的调控,证明了“气血交互于脉”理论对MIRI防治的指导具有科学性。通过本次探讨可以再次证实中药防治MIRI具有多途径、多靶点的治疗优势。

《中国心血管健康与疾病报告(2023)》显示,我国心血管疾病发病率和死亡率仍在升高,在我国城乡居民疾病死亡构成比中,心血管疾病占首位,2021年分别占农村、城市死因的48.98%和47.35%^[58]。心血管疾病给社会 and 居民带来的经济负担日益加重。尽管近年来以冠心病为主的缺血性心血管疾病的诊疗技术和治疗手段取得了巨大进展,患者住院死亡率逐步降低,然而,在标准化西药治疗和血运重建的基础上,冠心病的防治仍存在较多未被满足的治疗需求,如动脉粥样硬化斑块的持续进展,冠脉微血管功能障碍等问题。而这些问题多与血管功能相关,气血交互于脉理论的提出和实践,基于气血交互于脉理论防治缺血性心脏病中药新药的研发,对于心血管疾病的基础和临床研究提供了新的思路,也将给临床治疗带来启示。

【利益冲突】 本文不存在任何利益冲突。

【参考文献】

- [1] KIRVALIDZE I, JORBENADZE T, KHETSURIANI R. Etiopathogenesis of cardiomyopathies: A review [J]. Georgian Med News, 2009, 16(174): 104-108.
- [2] BRADLEY C, BERRY C. Definition and epidemiology of coronary microvascular disease [J]. J Nucl Cardiol, 2022, 29(4): 1763-1775.
- [3] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学 [M]. 9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 228.
- [4] SAGRIS M, APOSTOLOS A, THEOFILIS P, et al. Myocardial ischemia-reperfusion injury: Unraveling

pathophysiology, clinical manifestations, and emerging prevention strategies [J]. Biomedicines, 2024, 12(4): 802.

- [5] 谢连娣, 刘洋, 周琨, 等. 心肌缺血再灌注损伤的中医病机浅识 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(9): 3139-3141.
- [6] 曹蛟, 张杼惠, 刘建和. 从中医“阳气亏虚, 痰瘀内阻”理论探讨中医药防治心肌缺血再灌注损伤的机制 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2021, 23(2): 510-515.
- [7] 赵爱梅, 任钧国, 刘建勋. 益气活血方治疗冠心病气虚血瘀证作用机制研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(7): 215-220.
- [8] 曹策, 李玲美, 王紫艳, 等. 基于功能代谢学分析血液环境异常情况下血小板变化及中医药治疗现状 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(6): 2728-2733.
- [9] 陈可冀, 李连达, 翁维良. 血瘀证与活血化瘀研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2005(1): 1-2.
- [10] 刘建勋, 陈进成, 郭浩, 等. 气血交互于脉的理论基础与实践 [J]. 中医杂志, 2020, 61(2): 98-102.
- [11] 孙广仁. 《内经》中气的涵义辨析 [J]. 浙江中医学院学报, 2000, 24(5): 15.
- [12] BRUTSAERT D L. Cardiac endothelial-myocardial signaling: Its role in cardiac growth, contractile performance, and rhythmicity [J]. Physiol Rev, 2003, 83(1): 59-115.
- [13] BRUTSAERT D L, FRANSEN P, ANDRIES L J, et al. Cardiac endothelium and myocardial function [J]. Cardiovasc Res, 1998, 38(2): 281-290.
- [14] KANG P T, CHEN C L, LIN P, et al. Impairment of pH gradient and membrane potential mediates redox dysfunction in the mitochondria of the post-ischemic heart [J]. Basic Res Cardiol, 2017, 112(4): 36.
- [15] LESNEFSKY E J, CHEN Q, TANDLER B, et al. Mitochondrial dysfunction and myocardial ischemia-reperfusion: Implications for novel therapies [J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2017, 57(1): 535-565.
- [16] ONG S B, SUBRAYAN S, LIM S Y, et al. Inhibiting mitochondrial fission protects the heart against ischemia/reperfusion injury [J]. Circulation, 2010, 121(18): 2012-2022.
- [17] HANSEN P R. Inflammatory alterations in the myocardial microcirculation [J]. J Mol Cell Cardiol, 1998, 30(12): 2555-2559.
- [18] WU Q, XU R, ZHANG K, et al. Characterization of early myocardial inflammation in ischemia-reperfusion injury [J]. Front Immunol, 2022, 13: 1081719.

- [19] HANSEN P R. Inflammatory alterations in the myocardial microcirculation[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1998, 30(12): 2555-2559.
- [20] SCHANZE N, HAMAD M A, NUHRENBURG T G, et al. Platelets in myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Hämostaseologie*, 2023, 43(2): 110-121.
- [21] SCHANZE N, BODE C, DUERSCHMIED D. Platelet contributions to myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1260.
- [22] 刘燕君,胡镜清,江丽杰. 冠心病痰瘀互结分子生物学机理研究现状[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2016, 18(5): 791-799.
- [23] SINGHAL A K, SYMONS J D, BOUDINA S, et al. Role of endothelial cells in myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Vasc Dis Prev*, 2010, 7: 1-14.
- [24] HABAZETTL H, HANUSCH P, KUPATT C. Effects of endothelium/leukocytes/platelet interaction on myocardial ischemia - reperfusion injury [J]. *Z Kardiol*, 2000, 89(Suppl 9): IX/92-95.
- [25] VINTEN J. Nitric oxide and the vascular endothelium in myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Pathophysiology*, 1998, 1001(5): 39.
- [26] 王万铁,徐正衿,林丽娜,等. 川芎嗪对实验性心肌缺血再灌注损伤中一氧化氮和内皮素的干预[J]. *中国病理生理杂志*, 2001, 17(3): 230-234.
- [27] JUN M, FOOTE C, LV J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Lancet*, 2010, 375 (9729): 1875-1884.
- [28] WANG J, TOAN S, ZHOU H. New insights into the role of mitochondria in cardiac microvascular ischemia/reperfusion injury [J]. *Angiogenesis*, 2020, 23 (3): 299-314.
- [29] 李睿,刘诗怡,纪树亮,等. 心肌缺血再灌注损伤中医辨证论治研究进展[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2024, 30(1): 145-151.
- [30] 郭浩,刘建勋. 线粒体动力学相关MicroRNA在气虚血瘀病症结合大鼠模型中的意义及益气活血中药干预机制研究[R]. 北京市,中国中医科学院西苑医院, 2018: 12-01.
- [31] 武思晴,苗明三,苗晋鑫. 中药多糖改善心肌缺血再灌注损伤的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, doi: 10. 13422/j. cnki. syfjx. 20241921.
- [32] 赵焯婧,彭红玉,刘建勋,等. 急性冠脉综合征患者介入治疗前后气滞血瘀气虚血瘀证候演变规律及预后分析[J]. *中国中西医结合杂志*, 2023, 43 (2): 162-168.
- [33] 吴昱杰,刘建勋. 益气活血中药改善慢性心衰气虚证作用机制研究进展[J]. *中药药理与临床*, 2021, 37 (1): 234-239.
- [34] 高卉,杨泽祺,刘欣,等. 益气温阳活血利水组分配伍对CHF大鼠心功能及心肌能量代谢的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, doi: 10. 13422/j. cnki. syfjx. 20240837.
- [35] 黄婷婷,韩笑,刘建勋,等. 益气活血方对气虚血瘀证大鼠血管内皮功能的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(8): 40-46.
- [36] 陈佳萍,尚菊菊,刘红旭,等. 益气活血/逐瘀类口服中成药干预冠状动脉微血管病的Meta分析及GRADE证据评价[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, doi: 10. 13422/j. cnki. syfjx. 20242497.
- [37] 辛高杰,陈原原,刘子馨,等. 人参皂苷Re通过Nrf2/HO-1/PGC-1 α 通路调控线粒体生物发生减轻H9c2心肌细胞缺氧/复氧损伤的研究[J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(4): 1064-1072.
- [38] 李澎,王建农,卢树杰,等. 山楂叶原花青素对乳鼠心肌细胞缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *中国中药杂志*, 2009, 34(1): 96-99.
- [39] 付建华,李澎,李欣志,等. 山楂叶提取物对犬急性心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2006, 8(2): 6-12.
- [40] 李澎,付建华,李欣志,等. 山楂叶提取物及其制剂对人脐静脉内皮细胞缺氧复氧损伤中性粒细胞黏附的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2008, 28 (8): 716-720.
- [41] 宋文婷,曹慧,张业昊,等. 红景天苷对脑缺血再灌注模型大鼠内皮细胞屏障的保护作用及机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(19): 5284-5291.
- [42] 刘子馨,辛高杰,尤越,等. 基于线粒体分裂融合探讨丹酚酸B保护H9C2细胞OGD/R损伤的作用机制研究[J]. *药学报*, 2024, 59(2): 374-381.
- [43] 李玲美,付建华,郭浩,等. 注射用红花黄色素经TLR-NF- κ B炎症通路抗大鼠MIRI的保护作用研究[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(12): 2566-2571.
- [44] 韩笑,郭浩,杨斌,等. 丹红滴丸抑制缺血再灌注损伤大鼠心肌NF- κ B活化减轻炎症保护心肌[J]. *贵州中医药大学学报*, 2020, 42(1): 27-32.
- [45] 辛高杰,刘子馨,陈原原,等. 延胡索乙素通过ULK1/FUNDC1通路抑制线粒体自噬减轻H9c2心肌细胞缺氧/复氧损伤[J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(5): 1286-1294.
- [46] 曹策,李玲美,韩笑,等. 基于PI3K/Akt/Bcl-2信号通路探析积雪草苷对OGD/R诱导损伤H9C2心肌细胞的影响[J]. *药学报*, 2023, 58(5): 1149-1155.
- [47] 韩笑,郭浩,杨斌,等. 丹红滴丸调节Bcl-2/Bax- Cyt-

- C-Caspase-3抑制心肌缺血再灌注大鼠心肌细胞凋亡[J]. 中药药理与临床, 2020, 36(3): 154-158.
- [48] 李玲美, 曹策, 韩笑, 等. 羟基红花黄色素A对缺氧缺糖/复氧复糖损伤的大鼠H9C2心肌细胞氧化应激和细胞凋亡的影响[J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(3): 9-16.
- [49] 宋文婷, 苗兰, 孙明谦, 等. 益气活血方及其拆方对气虚血瘀型脑梗大鼠影响的比较研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(6): 921-926.
- [50] 王智博, 吴昱杰, 张业昊, 等. 基于“益气活血法”的复方人参补气颗粒对心梗后心衰大鼠心肌保护药效学研究[J]. 中药药理与临床, 2021, 37(3): 150-157.
- [51] 李磊, 孟红旭, 辛高杰, 等. 双参宁心胶囊对冠脉微循环障碍大鼠心肌微血管灌注及内皮的影响[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(12): 7012-7018.
- [52] 赵雨薇, 付建华, 李磊, 等. 双参宁心胶囊通过调控线粒体ATP敏感性钾通道减轻大鼠心肌缺血/再灌注损伤[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(13): 104-110.
- [53] 辛高杰, 陈原原, 刘子馨, 等. 双参宁心胶囊调控线粒体分裂、融合减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(7): 87-94.
- [54] 王紫艳, 李磊, 刘建勋, 等. 补阳还五汤对多因素诱导急性血瘀证模型大鼠血小板功能及相关炎症因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(21): 1-9.
- [55] 宋文婷, 丁昭, 苗兰, 等. 补阳还五汤治疗大鼠气虚血瘀型脑缺血的代谢组学研究[J]. 世界中医药, 2023, 18(15): 2154-2159.
- [56] 李玲美, 付建华, 林成仁, 等. 天龙通心片对心肌缺血再灌注损伤及血液流变学的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(10): 41-47.
- [57] 张翠香, 刘建勋, 李丹, 等. 冠脉通片对心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌酶及心肌细胞凋亡的影响[J]. 中医杂志, 2014, 55(20): 1760-1763.
- [58] 国家心血管病中心, 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告2023概要[J]. 中国循环杂志, 2024, 39(7): 625-660.
- [责任编辑 张丰丰]