

脑心互损病理机制研究及中医药防治进展

常梦丽, 许静, 张方博, 吴宏伟, 唐仕欢*, 杨洪军

(中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 在心脑血管疾病的发生发展中,脑心之间生理病理关系紧密,临床病证相互影响,病理机制复杂。临床研究表明,脑部疾病如卒中多并发心脏疾病,心脏疾病如心房颤动也会引发脑部疾病,甚至加重患者脑萎缩,出现认知障碍等。中医也认为“神明之体藏于脑,神明之用发于心”,元神在脑,识神在心,心脑息息相关。脑之神明伤,累及于心,心之神明伤,累及于脑。因此,脑病及心,心病及脑,脑心互损的病理机制成为当今研究的热点之一。该文结合脑心疾病相互影响的临床研究现状,对脑心互损的病理机制进行了总结,从炎症反应、自主神经调节紊乱、细胞凋亡、能量代谢、氧化应激等几个方面的整理和分析,阐述了各种机制的研究概况。在此基础上,根据中医药对脑心功能的认识,以及中医药防治脑心疾病的整体观念,提出需要重视脑心同治的防治理念,并概述了以脑心通胶囊为代表的中医药防治脑心同病的研究进展。该文综述脑心互损的病理机制及其中医药防治的研究现状,将对心脑血管疾病的防治及其深入研究提供参考和借鉴。

[关键词] 脑心互损; 病理机制; 炎症反应; 自主神经系统调节紊乱; 中医药防治

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)12-0216-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20211105

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210407.1439.003.html>

[网络出版日期] 2021-4-7 16:03

Pathological Mechanisms of Brain-Heart Mutual Damage and Treatment with Traditional Chinese Medicine: A review

CHANG Meng-li, XU Jing, ZHANG Fang-bo, WU Hong-wei, TANG Shi-huan*, YANG Hong-jun

(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences,
Beijing 100700, China)

[Abstract] The brain and heart has a tight relationship upon physiology and pathology during the development of cardiovascular and cerebrovascular diseases with clinical conditions interacting with each other and complex pathological mechanisms. Clinical studies prove that cerebral diseases such as stroke usually happen with cardiac diseases as complications, and cardiac diseases such as atrial fibrillation can also cause cerebral diseases, which can even aggravate brain atrophy and lead to cognitive impairment. Traditional Chinese medicine (TCM) also believes that “the substance of Shenming is located in the brain and the function in the heart.” Specifically, Yuanshen is in the brain and Shishen is in the heart, which thus makes the heart and brain closely related. If Shenming in any of them is impaired, the other one would also be injured. Therefore, the pathological mechanisms of brain-heart mutual damage have become one of the current research hotspots. This paper, combined with the clinical research status of the brain-heart mutual damage, summarized its pathological mechanisms from the perspectives of inflammatory responses, dysregulation of autonomic nervous system,

[收稿日期] 20210202(005)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81673700,81973711);国家重点研发计划项目(2018YFC1704101);国家“重大新药创制”科技重大专项(2019ZX09201005;2019ZX09721001-005-002);山东省重点研发计划项目(2017CXGC1301)

[第一作者] 常梦丽,在读硕士,从事脑心同病的中医药防治机制研究,Tel:010-64032656,E-mail:2694921534@qq.com

[通信作者] *唐仕欢,博士,副研究员,从事中医药理论与心脑血管疾病的中医药防治机制研究,Tel:010-64032656,E-mail:tshuan800@126.com

apoptosis, energy metabolism and oxidative stress. The necessity of “brain-heart concurrent regulation” was proposed and the research progress on the treatment of cerebral and cardiac diseases with TCM represented by Naioxintong capsule was profiled in the light of heart and brain function described by TCM and the holistic concept of TCM treating cerebral and cardiac diseases. This paper reviews the pathological mechanisms of brain-heart mutual damage and the research progress on its treatment with TCM, which can provide reference for the prevention and treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases and further research on them.

[Key words] brain-heart mutual damage; pathological mechanisms; inflammatory responses; dysregulation of autonomic nervous system; prevention and treatment with traditional Chinese medicine

2019全球疾病负担分析报告显示卒中和缺血性心脏病是50岁以上人群伤残调整生命年的最主要原因^[1]。《中国脑卒中防治报告2019》《中国心血管健康与疾病报告2019》进一步表明卒中与心血管病患病率及死亡率处于上升状态^[2-3]；心脑血管疾病占用大量卫生资源，基本医保基金支出高居首位^[4]，且其并发症给患者临床治疗及术后恢复带来了极大难度，尤其是出现脑心互损现象，临床表现为脑损及心，如卒中之后出现心律失常等心脏功能障碍，以及心损及脑，如心源性卒中等，这给临床救治带来巨大挑战。

脑心之间相互影响，病理机制复杂。1947年，Byer提出脑血管疾病可引起心肌损伤和心律失常^[5]，1954年，Burch指出多种脑部疾病包括脑部出现化学、热或血流动力学变化及与脑血管意外相关的自主神经系统变化均可能导致心电图变化^[6]。当前，脑病及心，心病及脑，脑心互损的病理机制成为研究的热点之一。研究表明，卒中后由中枢神经系统引发的一系列心脏并发症的病理机制包括全身炎症反应、肠道微生物群失调、下丘脑-垂体-肾上腺轴、交感副交感神经调节紊乱、血管功能障碍等^[7]，随着研究的不断深入，“神经心脏病学”成为了研究脑与心损伤的关联性和相互作用的一门新兴学科^[8]。传统中医认为，“神明之体藏于脑，神明之用发于心”，元神在脑，识神在心，心脑息息相关。脑之神明伤，累及于心，心之神明伤，累及于脑^[9]。

为进一步研究其病理机制，并为脑心同病的中医药防治提供参考，本课题组通过对脑心互损的病理机制研究及其中医药的防治进展进行总结分析，发现炎症反应在脑心互损的发生发展过程中出现时间较长，影响较大，是其病理机制的关键环节，因此，在疾病早期对炎症反应进行有效的中医药干预将为脑心同病的防治提供新思路。

1 脑心互损的临床研究

脑心互损，即脑部疾病发生后对心脏造成的损

伤，以及心脏疾病发生后对大脑造成的损伤，涉及的疾病广泛，包括缺血性卒中、出血性卒中、中度或重度颅脑外伤(TBI)等脑部疾病，以及心心房颤动、心律失常等心脏疾病。临床实践中脑病与心病多伴发，主要分为脑病及心和心病及脑，均会使原有疾病恶化，严重影响患者的预后^[10]。

1.1 脑病及心 脑病及心，即在无心脏疾病病史的情况下脑部疾病发生后对心脏的损害，即脑心综合征，由各种急性颅脑疾病(如急性脑血管病、急性颅脑外伤及颅内肿瘤等)引起的脑组织损伤或颅内压增高而出现心脏损伤，临床多出现心肌缺血、心律失常和心力衰竭等，常伴心电图异常及心肌损伤标志物的变化^[11]。

临床研究显示，多种脑部疾病会导致患者并发脑心综合征，使患者死亡率增加。其中，出血性卒中并发脑心综合征的概率显著高于缺血性卒中，造成的患者死亡率远高于单纯脑出血患者，蛛网膜下腔出血并发脑心综合征的概率较高，且脑损伤面积越大，心脏损伤越严重^[12]；同时，脑出血部位与心脏疾病的发生紧密相关，以脑干、基底节、脑叶、丘脑出血的发生率较高^[13-14]。GUNNOO等^[15]纳入5万多例患者，结果显示大多数卒中患者死于心脏病，有1/3无心脏病史的缺血性卒中患者冠状动脉狭窄超50%，无心脏病史的患者卒中后1年内发生心肌梗死(MI)的总体风险为3%。

1.2 心病及脑 心病及脑，即在无脑部疾病病史的情况下心脏疾病对大脑产生的损伤，如心心房颤动、心律失常等导致脑部疾病如认知障碍等的发生。1980年，LAVY等^[16]发现在无心力衰竭和神经系统疾病的情况下，慢性心心房颤动患者局部脑血流量显著减少，WOLF等^[17]34年的随访结果显示，有心血管疾病的患者卒中发病率显著高于无心血管疾病患者，其中，由心心房颤动引起的卒中发病率增加了近5倍，超过高血压(3倍多)、冠心病(2倍)和心力衰竭(4倍以上)；对于80~89岁的人

群,心心房颤动是唯一对卒中发病率有独立影响的心血管疾病^[18]。ALONSO 等^[19]发现心心房颤动患者有更高的风险出现认知障碍和痴呆,且有研究表明心心房颤动对卒中后认知障碍具有独立影响作用^[20]。

DAHLLIN 等^[21]发现,与未发生室性心律失常的成年卒中患者相比,心律失常使成年卒中患者的住院死亡率显著增加,且女性患者死亡率高于男性。ELSAID 等^[22]发现心源性卒中在左前脑血管多发,尤其是心心房颤动患者,主动脉弓分支的不同形状会影响栓子的偏侧性且增加栓子向左的偏侧性。WITT 等^[23]观察性研究发现相比未患心力衰竭的人

群,心力衰竭患者表现出更严重的认知能力下降。

2 脑心互损的病理机制研究概况

脑心互损的发生,无论是脑病及心,还是心病及脑,均会使患者病情恶化,增加患者疾病复发率及死亡率^[24-25]。因此研究脑心之间密切的生理病理联系对其临床防治具有十分必要的价值。

现代研究表明,脑心互损的病理机制主要与炎症反应机制、自主神经系统调节紊乱、细胞凋亡、氧化应激、能量代谢及脑心疾病共同的基础疾病等多个方面有关。梳理相关文献报道,脑心互损动物实验研究的代表性文献见表 1。

表 1 脑心互损动物实验的代表性文献

Table 1 Representative literatures of animal experiment on brain-heart mutual damage

疾病模型	机制	物种	参考文献
心力衰竭致认知障碍动静脉瘘诱导容量超负荷心力衰竭模型	脑组织中 β -连环蛋白(β -catenin)表达下调	SD 大鼠	[26]
缺血性卒中微球栓塞模型	心脏组织中生存活化因子增强(SAFE)通路改变,Janus 酪氨酸蛋白激酶 2(JAK2),Wistar 大鼠信号传导与转录激活因子 3(STAT3)表达降低,心肌缺血再灌注损伤加重		[27]
缺血性心力衰竭冠状动脉结扎模型	脑内小胶质细胞激活,参与神经炎症反应	Wistar 大鼠	[28]
心肌缺血再灌注模型	脑组织中磷酸化 Janus 酪氨酸蛋白激酶 2(p-JAK2),磷酸化信号传导与转录激活因子 3(p-STAT3)表达升高,炎症因子白细胞介素-1(IL-1),IL-6,IL-8 表达增加,促进细胞凋亡半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶-3(Caspase-3)表达增加	SD 大鼠	[29]
自体血-双注射法诱导脑出血模型	外周循环和心脏组织中的免疫-炎症因子表达升高如黏附活性因子-1(ICAM-1),转化生长因子- β (TGF- β),IL-1 β ,单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1),基质金属蛋白酶-9(MMP-9);氧化应激标志物烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶 2(NOX2)表达升高	C57/BL6J 小鼠	[30]
8 min 窒息性心搏骤停脑损伤模型	海马组织中 B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)蛋白表达降低,Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)蛋白表达升高	SD 大鼠	[31]
脑梗死中动脉缺血(MCAO)模型	谷氨酸通过激活 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体来介导大脑 MCAO 大鼠下丘脑室旁核(PVN)的激活,从而引起心律不齐	Wistar 大鼠	[32]
结扎冠状动脉左前降支来诱发 MI	MI 后,PVN 中 NOX4 上调,超氧化物自由基($O_2^{\cdot-}$)增多,氧化还原信号失调,交感神经过度兴奋,心脏功能障碍	C57BL/6 小鼠	[33]

2.1 炎症反应的互损机制 炎症反应是心脑血管疾病的重要病理机制之一,脑部疾病会导致心脏出现不同程度的功能受损,如炎性细胞浸润心脏组织,心肌纤维化、心肌肥大等心脏病理性重构,这些病理过程与炎症有密切关系。

动物实验研究表明,中度及重度 TBI 小鼠的心脏出现渐进性损伤,心脏组织由巨噬细胞和中性粒细胞浸润逐渐发展为心室扩张、心肌纤维化及心肌细胞肥大^[34],文献报道中 TBI 患者的心脏收缩功能不全还与炎症反应综合征(SIRS)高度相关^[35]。脑出血后,小鼠外周循环炎性细胞因子增加,且心脏

组织中 MMP-9 的出现还会使血脑屏障受损加剧脑损伤,随着疾病进程逐渐出现心肌纤维化、心肌细胞肥大等现象,当外周免疫器官脾脏切除后,免疫抑制,心脏损害减轻,心肌纤维化及心肌细胞肥大和心功能均得到改善^[30,36]。小鼠蛛网膜下腔出血后,除了脑内炎症反应如小胶质细胞和星形胶质细胞激活,还出现心脏中巨噬细胞和中性粒细胞向心肌组织的浸润增加等炎症反应,且心脏组织内 MCP-1 和 NOX-2 的表达增加,出现心肌细胞凋亡^[37]。YAN 等^[38]发现小鼠脑栓塞后急性期出现心功能障碍如左心室射血分数(LVEF)和短轴缩短率

(LVFS)显著降低,心肌细胞炎性因子如IL-1 β , IL-6及与MCP-1, TGF- β , 巨噬细胞相关的细胞因子表达水平显著升高,慢性期出现心肌病理性重构及更加严重的心功能不全,切除脾后的免疫抑制作用对心脏功能及心肌肥大现象显著改善,与上述脾切后的心脏保护研究结果一致。

心脏损伤后,从炎症反应的角度影响脑部的病理改变亦有相应的报道,LICATA等^[39]发现心源性卒中患者在急性期神经功能缺损较严重,炎症反应敏感,血浆中肿瘤坏死因子- α (TNF- α), IL-6和IL-1 β 的表达水平显著升高。实验研究进一步证实,大鼠心肌梗死后8周,下丘脑室旁核发生炎症反应,小胶质细胞发生结构改变,14周时,杏仁核小胶质细胞和星形胶质细胞发生结构重塑,TNF- α , IL-1 β 和IL-6等mRNA水平升高,促炎细胞因子表达升高和A1型星形胶质细胞增多^[28]。有研究表明脑损伤标志物如血清钙结合蛋白B(S100B)及裂解型晚期糖基化终末产物受体(cRAGE)与慢性心力衰竭疾病的发生密切相关^[40]。

SAFE通路可发挥心脏保护作用,其中炎性细胞因子介导的JAK/STAT信号通路在脑损及心的病理机制发挥重要作用。有研究发现心肌缺血再灌注大鼠脑组织中p-JAK2和p-STAT3及炎性细胞因子IL-1, IL-6, IL-8等的表达显著升高^[29]。MELOUX等^[27]发现大鼠脑栓塞后,外周循环儿茶酚胺激增,SAFE通路受损,JAK2, STAT3和p-STAT3的表达显著降低,心脏功能受损,出现心肌功能障碍,且循环中生长分化因子15(GDF15)水平显著升高, β_1 肾上腺素能受体(ADRB1)的表达下降,研究表明当发生细菌和病毒炎症反应时,诱导GDF15可促进全身炎症反应,通过 β -肾上腺素能信号传导刺激肝脏甘油三酯输出,在急性炎症过程中可维持甘油三酯水平而具有心脏保护作用^[41]。

2.2 自主神经系统调节紊乱 大脑作为最高级中枢,通过自主神经系统对心脏进行调控。SINGH等^[42]将慢性心力衰竭看作是一种“脑病”,认为它与自主神经调节失衡,交感神经兴奋、副交感神经活性消失密切相关。急性脑梗死发生后,应激状态下儿茶酚胺、肾上腺素大量分泌,神经体液调节紊乱,交感神经功能过度激活,迷走神经受到抑制,导致心血管收缩功能异常,尤其冠状动脉的挛缩抑制了心脏的传导系统造成心肌损伤。如TAGGART^[43]认为中枢神经系统可能通过心肌电生理来调节心律失常。交感神经刺激使心电生理异常,导致心律失

常的发生,同时脑干的侧向分布也会增强复极的不均匀性。LOPSHIRE等^[44]发现刺激心力衰竭模型犬的脊髓会对心脏功能产生改善作用,使犬的心律失常得到改善、射血分数等指标逐渐恢复正常,心脏收缩功能显著改善。

有实验研究表明大鼠心力衰竭后海马组织中Wnt信号通路功能障碍,Wnt信号通路的重要调节蛋白 β -catenin水平显著降低,糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)活性升高,磷酸化糖原合成酶激酶-3 β (p-GSK-3 β)表达降低,大鼠的学习和记忆能力下降^[26]。NORTON等^[45]发现无神经系统疾病的冠状动脉疾病患者在所有锻炼工作中皮质自主神经区域之间的激活模式存在很大差异,皮质反应的可变性增强和总皮质激活模式减少,往往会出现较低的心率反应,还表现出了与年龄有关的脑心关系的失调。ZOU等^[46]通过生物信息学分析基因表达,分别识别与心房颤动和卒中相关的差异表达基因,心房颤动和卒中之间的联系可能与以下基因的调控密切相关ZNF566, PDZK1IP1, ZFH3X和PITX2。

2.3 与细胞凋亡相关的机制 在脑心互损的病理过程中,细胞凋亡是其中的一个重要环节。研究显示,ISHIKAWA等^[47]将大鼠原代神经元细胞置于缺乏葡萄糖和氧气的环境中,并用其上清液培养缺血再灌注损伤的大鼠原代心肌细胞,发现心肌细胞的细胞活力和线粒体活性显著降低;同样,缺血性中风大鼠的大脑和心脏均检测到细胞死亡相关标志物如TNF- α , Caspase-3, Fas配体(Fas ligand)和微管相关蛋白1轻链3A(MAP1LC3A),其中自噬相关标志物MAP1LC3A阳性表达水平最高,说明细胞凋亡及自噬参与了缺血性卒中导致心肌细胞死亡的过程。通过大鼠窒息性心搏骤停致脑损伤实验,发现大鼠海马组织中抗凋亡蛋白Bcl-2表达降低,促凋亡蛋白Bax表达升高,神经细胞损伤,存活神经元数目减少^[31]。

现代有关研究表明,细胞外囊泡/外泌体也与细胞凋亡紧密相关。在心脑血管疾病中,外泌体参与多个机制过程,可改善脑卒中症状,缓解疾病进程;研究发现颅脑损伤后,大脑向脑脊液中释放大量细胞外囊泡/外泌体,囊泡中包含一些脑损伤标志物如泛素羧基C末端水解酶L1(UCH-L1),血清胶质细胞纤维酸性蛋白分解产物(GFAP-BDPs)等,这些可能与血栓形成、炎症、内皮功能障碍或血管生成有关^[49-50]。

2.4 与能量代谢相关的机制 当出现心肌梗死、脑

梗死时,缺血、缺氧会导致病变部位能量代谢失衡及方式的改变,其相关代谢产物的表达水平会在体液、缺血组织发生相应的变化。如文献研究表明在缺血、缺氧和损伤状态下,心肌供能的方式会发生改变,由以脂肪酸的供能为主的方式转变为以葡萄糖供能为主的状态,即发生心肌代谢的重构,其作用并不亚于心室肌的结构性重构^[51-52]。

心脏能量代谢的变化与心力衰竭严重程度密切相关,射血保留型心力衰竭疾病心脏舒张功能障碍发展过程中,伴随线粒体氧化代谢减少,心脏能量代谢发生变化,糖酵解代谢增强引起细胞内酸中毒导致心脏功能受损^[53]。NELSON等^[54]发现患者出现心源性卒中后,能量代谢物发生改变,其中三羧酸循环中间体如琥珀酸,α-酮戊二酸,苹果酸的变化与心源性卒中独立相关,而琥珀酸与心房功能障碍相关。此外,L-谷氨酸(L-glu)微量注入大鼠PVN会引起升压和心动过速反应^[55],而当大鼠脑缺血后,神经细胞代谢改变,兴奋性氨基酸谷氨酸的释放会通过N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)激活PVN神经元,同时Ca²⁺大量内流,Fos蛋白表达增加,导致心律不齐发生^[32]。

2.5 氧化应激的互损机制 氧化应激的机制研究主要集中在心肌缺血后对交感神经的影响,如LONGHURST等^[56]认为质子、缓激肽、前列腺素和活性氧等参与了心肌缺血和再灌注引起心脏交感神经传入激活继而出现心肌损伤的过程,尤其是羟自由基(•OH)在缺血和再灌注期间激活心脏交感神经传入中起重要作用。INFANGER等^[33]发现小鼠MI后会出现神经兴奋和心功能衰退,心肌梗死后的PVN区域NOX同源物中NOX4的活性显著高于NOX1和NOX2,NOX4产生大量超氧化物自由基O₂⁻,使交感神经持续兴奋,导致心功能不全,当选择性沉默PVN中的NOX4分子时,O₂⁻显著降低,MI引起的心脏功能障碍得到显著改善。

3 脑心同病中医药防治的研究进展

脑与心在生理上紧密相关,病理上相互影响,脑心互损的病理机制与中医理论的整体观认识完全一致。中医学认为,心与脑是相通的,心脑共为神明之府,又有血脉相连,故张锡纯在《医学衷中参西录》说:“一处神明伤,则两处神俱伤”。根据中医对心脑功能的认识,有学者对其现代科学内涵进行过探讨,认为中医有“心主神明”一说,不仅表现在物质基础即心脏对大脑的能量供应^[57],如心脏通过泵血供给大脑充足的葡萄糖使大脑正常运行,也表

现在功能方面,如心脏分泌的B型脑利钠肽(BNP)与认知障碍的出现密切相关^[58]。临床上心肌缺血等心脏病患者因自主神经调节紊乱多伴随焦虑、抑郁等精神症状^[59-60],与中医中的心病致郁不谋而合,即心失血养,神明紊乱,临床表现为冠心病合并抑郁^[61]。未来仍需要更多的研究来解释心脑联系的现代科学内涵,如肠道菌群代谢产物很可能是参与心脑之间生理病理过程的重要介质^[62]。关于脑心同病的中医病机认识,虽然各有差异,但多数认为心络瘀阻、气虚血瘀,虚为本,瘀为标^[63],在治疗时,中医强调脑心同时干预,体现整体,即脑心同治,各医家认识较为一致。脑心同治包括两方面的涵义,①心脑血管疾病同时治疗;②心脑血管疾病同法治疗^[64]。因此,脑心同治不仅强调不同患者,不同疾病,采用相同的治疗方法,具有“异病同治”的理论内涵,为辨证论治的重要体现之一,而且强调同一患者,不同部位的疾病,采用同时治疗的策略,也是中医整体观念的具体体现之一。脑心同治的提出对脑心互损的防治具有积极意义^[65-66]。在此理念的指导下,中医药学者也开展了相关研究,为脑心疾病的防治提供了新思路和新视角。

脑心同病的防治研究主要集中在基于数据的网络药理学预测分析研究,以及以脑心通胶囊(NXT),丹红注射液(DHI),灯盏生脉胶囊(DZSM),通心络胶囊等为范例的相关实验研究。如从药物和疾病方面出发,对西药治疗脑卒中和冠心病进行网络数据分析来阐释脑心同治的作用机制^[67],发现疾病相关基因在免疫和炎症反应、血栓形成、脂质和脂蛋白代谢3个主要方面较显著,与动脉粥样硬化、糖尿病、高血压等疾病密切相关,较符合脑心互损的病理机制,验证了脑心同治具有科学性和可行性。

实验研究发现NXT,DHI及DZSM对炎症反应、细胞凋亡等生物学反应过程起到有效的干预作用,发挥对心脑的保护作用。在补气活血为治则治法的中医药治疗中,以源于补阳还五汤的NXT为代表^[68-71],开展了其治疗中风病和冠心病的脑心同治分子机制研究,发现NXT成分与动脉粥样硬化疾病相关的靶标之间作用密切,与基于随机对照试验的Meta分析结果一致^[72]。现代药理学研究表明NXT可通过减轻炎症反应,抑制神经元凋亡等实现对脑心的保护作用,改善记忆力衰退^[73],促进心肌细胞自噬,抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路,阻止心肌细胞肥大^[74]。DZSM是由灯盏细

脑心互损病理机制及中医药防治示意图1。

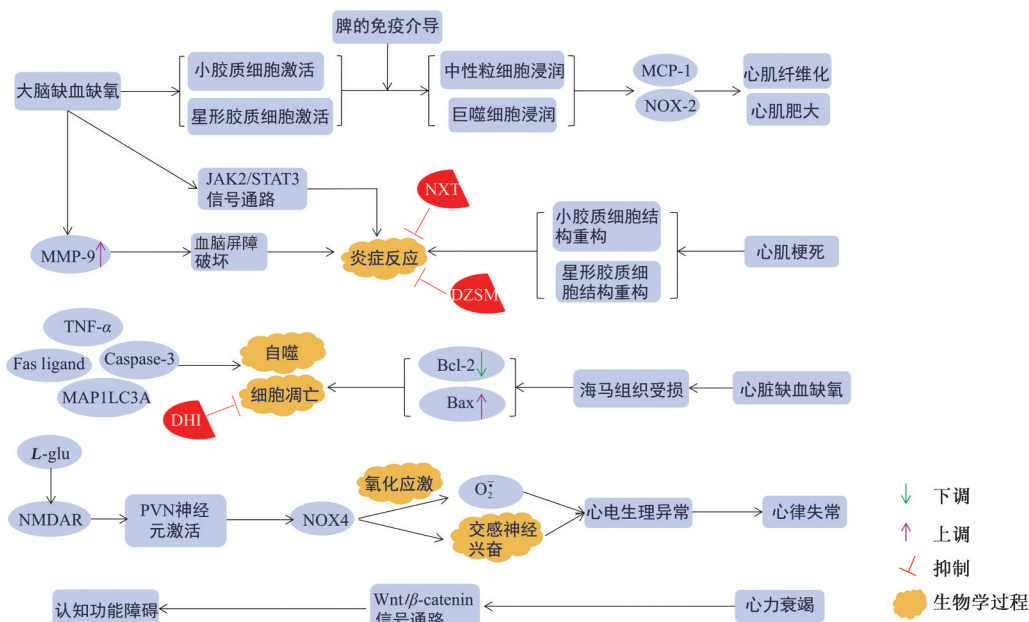


Fig. 1 Schematic about pathological mechanism of brain-heart diseases and prevention and treatment of traditional Chinese medicine

脑心同病的中医药防治呈现出良好的应用前景,但仍然有待于更进一步的研究,如脑心同病的理论内涵需要深入挖掘,以丰富脑心同治的理论内涵,从而扩充脑心同治的治疗法则,更好地指导临

床。当前,脑心同病防治的药物主要以补气活血通络为主,除此之外,从脑心疾病的发病病机分析,临床实际远非血瘀络阻,结合脑心互损的病理机制,应该涌现更多的中医病机认识。因此,研制出不同于以活血通络为主要功效的药物仍然有很大的空间,可以形成脑心同病防治方药的多样化。基于脑心互损的现代病理机制,中药复方的干预机制研究深度不够,有的研究还是停留在药理效应的现象观察,深入的分子机制仍有待于挖掘,此外,能否进行整合分析,发现新机制和新通路也是未来研究的重点任务和发展方向。

[参考文献]

- [1] VOS T, LIM S S, BISIGNANO C, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019-a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet*, 2020, 396(10258): 1204-1222.
- [2] 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2019概要[J]. *中国循环杂志*, 2020, 35(9): 833-854.
- [3] 《中国脑卒中防治报告》编写组. 《中国脑卒中防治报告2019》概要[J]. *中国脑血管病杂志*, 2020, 17(5): 272-281.
- [4] 柴培培, 翟铁民, 万泉, 等. 我国心脑血管疾病治疗费用与基本医疗保险支出核算与分析[J]. *中国医疗保险*, 2021, 1: 72-77.
- [5] BYER E, ASHMAN R, TOTH L A. Electrocardiograms with large, upright T waves and long Q-T intervals [J]. *Am Heart J*, 1947, 33(6): 796-806.
- [6] BURCH G E, MEYERS R, ABILDSKOV J A. A new electrocardiographic pattern observed in cerebrovascular accidents [J]. *Circulation*, 1954, 9(5): 719-723.
- [7] CHEN Z, VENKAT P, SEYFRIED D, et al. Brain-heart interaction [J]. *Circ Res*, 2017, 121(4): 451-468.
- [8] OSTERAAS N D, LEE V H. Neurocardiology [J]. *Handb Clin Neurol*, 2017, 140: 49-65.
- [9] 刘卫红, 周明学, 李思耐, 等. 脑心同治理论对临床的指导意义 [J]. *世界中医药*, 2017, 12(2): 241-242.
- [10] MÉLOUX A, BÉJOT Y, ROCHETTE L, et al. Brain-heart interactions during ischemic processes [J]. *Stroke*, 2020, 51(2): 679-686.
- [11] MIERZEWSKA-SCHMIDT M, GAWECKA A. Neurogenic stunned myocardium-do we consider this diagnosis in patients with acute central nervous system injury and acute heart failure? [J]. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2015, 47(2): 175-180.
- [12] 胡英, 张鑫. 急性脑卒中并发脑心综合征的临床特点 [J]. *中国当代医药*, 2019, 26(7): 102-104.
- [13] 刘丽丽. 急性脑梗死合并心脏改变的回顾性研究 [D]. 广州: 暨南大学, 2014.
- [14] 安洁琼, 李昊, 孙明明. 针刺辅助治疗急性脑出血的疗效及安全性分析 [J]. *世界中医药*, 2020, 15(6): 892-895, 900.
- [15] GUNNOO T, HASAN N, KHAN M S, et al. Quantifying the risk of heart disease following acute ischaemic stroke: a Meta-analysis of over 50, 000 participants [J]. *BMJ Open*, 2016, 6(1): e9535.
- [16] LAVY S, STERN S, MELAMED E, et al. Effect of chronic atrial fibrillation on regional cerebral blood flow [J]. *Stroke*, 1980, 11(1): 35-38.
- [17] WOLF P A, ABBOTT R D, KANNEL W B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study [J]. *Stroke*, 1991, 22(8): 983-988.
- [18] BALL J, CARRINGTON M J, STEWART S. Mild cognitive impairment in high-risk patients with chronic atrial fibrillation: a forgotten component of clinical management? [J]. *Heart*, 2013, 99(8): 542-547.
- [19] ALONSO A, KNOPMAN D S, GOTTESMAN R F, et al. Correlates of dementia and mild cognitive impairment in patients with atrial fibrillation: the atherosclerosis risk in communities neurocognitive study (ARIC-NCS) [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(7): e006014.
- [20] CHANDER R J, LIM L, HANDA S, et al. Atrial fibrillation is independently associated with cognitive impairment after ischemic stroke [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 60(3): 867-875.
- [21] DAHLIN A A, PARSONS C C, BARENGO N C, et al. Association of ventricular arrhythmia and in-hospital mortality in stroke patients in Florida [J]. *Medicine*, 2017, 96(28): e7403.
- [22] ELSAID N, BIGLIARDI G, DELL'ACQUA M L, et al. The relation between aortic arch branching types and the laterality of cardio-embolic stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29(7): 104917.
- [23] WITT L S, ROTTER J, STEARNS S C, et al. Heart failure and cognitive impairment in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study [J]. *J Gen Intern Med*, 2018, 33(10): 1721-1728.
- [24] HSIEH C, LEE C, WU D P, et al. Characteristics and outcomes of ischemic stroke in patients with known atrial fibrillation or atrial fibrillation diagnosed after

- stroke[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 261: 68-72.
- [25] YANG X, RAO Z, GU H, et al. Atrial fibrillation known before or detected after stroke share similar risk of ischemic stroke recurrence and death[J]. *Stroke*, 2019, 50(5): 1124-1129.
- [26] TOLEDO C, LUCERO C, ANDRADE D C, et al. Cognitive impairment in heart failure is associated with altered Wnt signaling in the hippocampus[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(16): 5924-5942.
- [27] MELOUX A, RIGAL E, ROCHETTE L, et al. Ischemic stroke increases heart vulnerability to ischemia-reperfusion and alters myocardial cardioprotective pathways[J]. *Stroke*, 2018, 49(11): 2752-2760.
- [28] ALTHAMMER F, FERREIRA-NETO H C, RUBAHARAN M, et al. Three-dimensional morphometric analysis reveals time-dependent structural changes in microglia and astrocytes in the central amygdala and hypothalamic paraventricular nucleus of heart failure rats[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 221.
- [29] 赵博, 马莉, 詹丽英, 等. SAFE通路介导的炎症因子在大鼠心肌梗死再灌注致脑损伤中的作用[J]. *海南医学*, 2017, 28(20): 3269-3271.
- [30] 李巍. 免疫-炎症反应介导了脑出血后的心脏损害[D]. 天津: 天津医科大学, 2019.
- [31] 郭瑜. 远隔缺血后处理对大鼠窒息性心搏骤停脑损伤的作用研究[D]. 西安: 第四军医大学, 2015.
- [32] JIA S, XIA Q, ZHANG B, et al. Involvement of the paraventricular nucleus in the occurrence of arrhythmias in middle cerebral artery occlusion rats[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24(4): 844-851.
- [33] INFANGER D W, CAO X, BUTLER S D, et al. Silencing nox4 in the paraventricular nucleus improves myocardial infarction-induced cardiac dysfunction by attenuating sympathoexcitation and peri-infarct apoptosis[J]. *Circ Res*, 2010, 106(11): 1763-1774.
- [34] ZHAO Q, YAN T, LI L, et al. Immune response mediates cardiac dysfunction after traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2019, 36(4): 619-629.
- [35] CHAIKITTISILPA N, KRISHNAMOORTHY V, LELE A V, et al. Characterizing the relationship between systemic inflammatory response syndrome and early cardiac dysfunction in traumatic brain injury[J]. *J Neurosci Res*, 2018, 96(4): 661-670.
- [36] ROSENBERG G A. Neurological diseases in relation to the blood-brain barrier[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2012, 32(7): 1139-1151.
- [37] 李然. 免疫反应介导了蛛网膜下腔出血后心脑功能损伤[D]. 天津: 天津医科大学, 2019.
- [38] YAN T, CHEN Z, CHOPP M, et al. Inflammatory responses mediate brain-heart interaction after ischemic stroke in adult mice[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2020, 40(6): 1213-1229.
- [39] LICATA G, TUTTOLOMONDO A, DI RAIMONDO D, et al. Immuno-inflammatory activation in acute cardio-embolic strokes in comparison with other subtypes of ischaemic stroke[J]. *Thromb Haemost*, 2009, 101(5): 929-937.
- [40] 陈跃武, 刘先霞, 陈卫卫, 等. 慢性心力衰竭患者血清S100B蛋白表达与RAGE水平的相关性研究及临床意义[J]. *中国医药导报*, 2019, 16(20): 68-71.
- [41] LUAN H H, WANG A, HILLIARD B K, et al. GDF15 is an inflammation-induced central mediator of tissue tolerance[J]. *Cell*, 2019, 178(5): 1231-1244.
- [42] SINGH R B, HRISTOVA K, FEDACKO J, et al. Chronic heart failure: a disease of the brain[J]. *Heart Fail Rev*, 2019, 24(2): 301-307.
- [43] TAGGART P. Brain-heart interactions and cardiac ventricular arrhythmias[J]. *Neth Heart J*, 2013, 21(2): 78-81.
- [44] LOPSHIRE J C, ZHOU X, DUSA C, et al. Spinal cord stimulation improves ventricular function and reduces ventricular arrhythmias in a canine postinfarction heart failure model[J]. *Circulation*, 2009, 120(4): 286-294.
- [45] NORTON K N, BADROV M B, BARRON C C, et al. Coronary artery disease affects cortical circuitry associated with brain-heart integration during volitional exercise[J]. *J Neurophysiol*, 2015, 114(2): 835-845.
- [46] ZOU R, ZHANG D, LV L, et al. Bioinformatic gene analysis for potential biomarkers and therapeutic targets of atrial fibrillation-related stroke[J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 45.
- [47] ISHIKAWA H, TAJIRI N, VASCONCELLOS J, et al. Ischemic stroke brain sends indirect cell death signals to the heart[J]. *Stroke*, 2013, 44(11): 3175-3182.
- [48] 李梦瑶, 何亚丽, 毛玉娟, 等. 外泌体在心脑血管疾病中的研究现状[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(22): 3823-3827.
- [49] CHEN Y, LI G, LIU M L. Microvesicles as emerging biomarkers and therapeutic targets in cardiometabolic diseases[J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2018, 16(1): 50-62.
- [50] MANEK R, MOGHIEB A, YANG Z, et al. Protein biomarkers and neuroproteomics characterization of

- microvesicles/exosomes from human cerebrospinal fluid following traumatic brain injury [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(7):6112-6128.
- [51] STANLEY W C, RECCHIA F A, LOPASCHUK G D. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart[J]. *Physiol Rev*, 2005, 85(3):1093-1129.
- [52] KOLWICZ S J, PUROHIT S, TIAN R. Cardiac metabolism and its interactions with contraction, growth, and survival of cardiomyocytes[J]. *Circ Res*, 2013, 113(5):603-616.
- [53] FILLMORE N, LEVASSEUR J L, FUKUSHIMA A, et al. Uncoupling of glycolysis from glucose oxidation accompanies the development of heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Mol Med*, 2018, doi: 10.1186/s10020-018-0005-x.
- [54] NELSON S E, AMENT Z, WOLCOTT Z, et al. Succinate links atrial dysfunction and cardioembolic stroke[J]. *Neurology*, 2019, 92(8):e802-e810.
- [55] BUSNARDO C, TAVARES R F, CORREA F M. Role of *N*-methyl-*D*-aspartate and non-*N*-methyl-*D*-aspartate receptors in the cardiovascular effects of *L*-glutamate microinjection into the hypothalamic paraventricular nucleus of unanesthetized rats [J]. *J Neurosci Res*, 2009, 87(9):2066-2077.
- [56] LONGHURST J C, TJEN-A-LOOI S C, FU L W. Cardiac sympathetic afferent activation provoked by myocardial ischemia and reperfusion. Mechanisms and reflexes[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2001, 940:74-95.
- [57] 杨涛, 赵明镜, 王蕾, 等. “心主神明”的内涵及现代科学依据[J]. *北京中医药大学学报*, 2016, 39(10):811-814.
- [58] VAN DEN HURK K, REIJMER Y D, VAN DEN BERG E, et al. Heart failure and cognitive function in the general population: the Hoorn Study [J]. *Eur J Heart Fail*, 2011, 13(12):1362-1369.
- [59] 苏便苓, 李拥军, 刘振红. 抗抑郁治疗对急性心肌梗死患者预后的影响[J]. *中国综合临床*, 2006, 22(4):306-308.
- [60] 杨光铭, 魏子秀, 闫中瑞, 等. 急性冠脉综合征患者抑郁与心血管结局的关系[J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2017, 5(26):19-20.
- [61] 唐卓然, 陈雅丽, 侯季秋, 等. 从“心主神明”论冠心病合并抑郁[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(22):3892-3893.
- [62] 张晓梅, 刘天浩, 卫娜, 等. 基于肠道微环境探讨“心主神明”的内涵与外延[J]. *中医杂志*, 2017, 58(19):1629-1632.
- [63] 贾蔷, 唐仕欢, 石作荣, 等. 从中医气血理论探析“脑心同治”[J]. *世界中医药*, 2014, 9(10):1293-1295.
- [64] 曹晓岚, 韩宁. 心脑同治学说的涵义及临床应用[J]. *世界中西医结合杂志*, 2008, 3(3):129-131.
- [65] 赵步长. 脑心同治[C]//第五次全国中西医结合血瘀证及活血化瘀研究学术大会论文汇编, 北海: [出版社不详], 2001:73-75.
- [66] 刘焯辉. 辨证求因论治心脑血管疾患浅析[J]. *中国中医急症*, 2000, S1:32-33.
- [67] 陈迪, 唐仕欢, 卢朋, 等. 基于数据科学的脑心同治机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(21):4288-4296.
- [68] 李春晓, 陈玉欢, 李学林, 等. 脑心通胶囊治疗冠心病心绞痛有效性和安全性的系统评价[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2019, 19(12):1494-1499.
- [69] 王景武, 李彬彬, 孙克陆, 等. 脑心通对高血压大鼠左心室重构的影响及机制[J]. *世界中医药*, 2019, 14(12):3198-3201.
- [70] 陈迪, 卢朋, 张方博, 等. 基于数据挖掘和网络分析的“脑心同治”分子机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(1):91-98.
- [71] 赵涛, 王一民, 刘娜, 等. 从补阳还五汤到脑心通胶囊——脑心同治的思路探讨[J]. *世界中西医结合杂志*, 2012, 7(10):900-903.
- [72] QIUR L, YUNFEI C, RUIXUE C, et al. The effect of naoxintong capsule in the treatment of patients with cerebral infarction and carotid atherosclerosis: a systematic review and Meta-analysis of randomized trials[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, doi:10.1155/2018/5892306.
- [73] WANG X, YIN Z, CAO P, et al. NaoXinTong Capsule ameliorates memory deficit in APP/PS1 mice by regulating inflammatory cytokines [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133:110964.
- [74] YUAN S, JIN J, CHEN L, et al. Naoxintong/PPARgamma signaling inhibits cardiac hypertrophy via activation of autophagy [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2: 3801976-3801984.
- [75] 娄序笙, 李平. 灯盏生脉胶囊联合常规疗法治疗气虚血瘀型冠状动脉粥样硬化性心脏病伴高脂血症的临床观察[J]. *上海中医药杂志*, 2020, 54(12):45-49.
- [76] 穆雪梅, 米楠, 祖先鹏, 等. 灯盏生脉胶囊化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(18):3917-3923.
- [77] 高志杰, 王立新. 通心络胶囊对脑缺血再灌注损伤小鼠的保护作用及作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(11):93-99.
- [78] 韩宁. “心脑同治”学说及益气心脑宁治疗脑梗塞合并冠心病心绞痛的临床研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2006.
- [79] 曹晓岚, 王敏. 益气心脑宁防治老年心脑血管缺血临床研

- 究[J]. 环球中医药, 2009, 2(2): 90-94.
- [80] 陈寅莹, 李华, 吴萍, 等. 丹红注射液治疗心脑血管疾病的药理作用机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, doi: 10. 13422/j. cnki. syfjx. 20210349.
- [81] FENG C, WAN H, ZHANG Y, et al. Neuroprotective effect of danhong injection on cerebral ischemia-reperfusion injury in rats by activation of the PI3K-Akt pathway[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 298.
- [82] ZHOU M, REN P, LI S, et al. Dandong injection attenuates high-fat-induced atherosclerosis and macrophage lipid accumulation by regulating the PI3K/AKT insulin pathway [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2019, 74(2): 152-161.
- [83] WANG S, YU L, SUN G, et al. Dandong injection protects hemorrhagic brain by increasing Peroxiredoxin 1 in aged rats [J]. Front Pharmacol, 2020, doi: 10. 3389/fphar. 2020. 00346.
- [84] SRIDHARAN K, AL B R, QADER A M, et al. Evaluation of inter-patient variability in the pharmacodynamic indices of warfarin [J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2020: 1-6.
- [85] 李楠, 华璐. 华法林与心血管疾病常用药物相互作用的研究进展[J]. 山东医药, 2019, 59(23): 83-87.
- [86] ARRIBAS J M, GARCIA E, JARA R, et al. Incidence and etiological mechanism of stroke in cardiac surgery [J]. Neurologia, 2020, 35(7): 458-463.
- [87] MORINO Y, NAKAJIMA Y. Structural heart intervention for prevention of embolic and hemorrhagic stroke: the new field of neurocardiology [J]. J Cardiol, 2020, 76(3): 227-235.
- [88] 陆佳楠, 张建民. 脑血管病防治: 从心脑血管病联防联治谈起[J]. 心脑血管病防治, 2020, 20(1): 25-37.
- [责任编辑 周冰冰]

· 书讯 ·

优质护理在妊娠高血压孕产妇护理中的应用价值及对并发症分析 ——评《临床妇产科护理指南》

血压高、水肿、痉挛是妊娠高血压的临床表现, 该病可导致胎儿窘迫、胎儿宫内发育迟缓等不良后果, 危害母婴安全与健康。高质量的孕产期护理有助于减少并发症的发生, 改善妊娠结局。妊娠高血压是妊娠妇女的常见病, 如果患病的产妇没有得到及时有效的治疗, 会严重危害产妇和胎儿的生命安全和健康。近年来, 临床推广应用优质护理, 为妊娠高血压患者提供全方位的护理服务, 从心理护理、健康知识宣传、饮食指导等方面入手, 综合实施, 在一定程度上可以减轻患者的不良情绪。这方面的研究专著也相继问世, 其中《临床妇产科护理指南》是一部兼顾学术性和实用性的医学书籍。

《临床妇产科护理指南》由郑凤凤主编, 吉林科学技术出版社2010年出版。作者借鉴国内外最新临床妇产科护理技术, 在介绍临床妇产科护理的基础知识、专科操作的基础上系统阐述了临床妇产科常见疾病的护理。同时记录了编者在护理工作中的思维、判断、决策和实施护理的过程。本书共十三章, 对各种病理状态下孕产妇的全程护理模式作了较全面和详细的描述并进行了部分改进; 对常见妇科疾病患者的现代护理亦作了详细的介绍。第一章女性生殖内分泌疾病的护理; 第二章女性生殖器官感染患者的护理; 第三章子宫内膜异位症和子宫腺肌病的护理, 子宫内膜异位症, 子宫腺肌病; 第四章妊娠滋养细胞疾病的护理, 葡萄胎, 妊娠滋养细胞肿瘤, 胎盘部位滋养细胞肿瘤; 第五章妇科肿瘤患者的护理, 外阴上皮内非瘤样病变, 外阴癌; 第六章妇产科腔镜手术围术期护理, 腹腔镜的围术期护理, 宫腔镜的围术期护理; 第七章孕妇妊娠期阴道流血的护理(流产, 异位妊娠, 前置胎盘, 胎盘早剥); 第八章正常分娩孕产妇的护理, 包括影响分娩的因素, 分娩中母体及胎儿的状况与适应性变化, 产妇在分娩各期的动态评估和护理, 剖宫产围术期的护理等; 第九章正常新生儿的护理, 新生儿的喂养, 新生儿的生长发育及评估; 第十章异常分娩孕产妇的护理, 有产力异常, 产道异常; 第十一章高危妊娠母儿的护理, 包括高危妊娠母儿的评估及监测、高危妊娠母儿的管理与监测、高危孕妇的处理原则及护理等; 第十二章分娩期并发症孕产妇的护理, 包括子宫破裂、羊水栓塞、脐带异常、产后出血; 第十三章产褥期异常产妇的护理, 包括产褥感染、乳腺炎、泌尿系统感染、产后抑郁症、宫内感染。

书中主要介绍了优质护理在妊娠高血压孕产妇护理中的应用价值及对并发症发生率分析。具体护理方法为①健康与卫生知识宣传: 病人到医院检查时, 分发疾病健康手册, 提高产妇对妊娠高血压知识的了解, 缓解其紧张情绪, 并叮嘱其注意事项, 详细说明治疗方案, 提高治疗依从性。②精神护理: 护士要主动关心病人, 询问病情, 帮助他们解决困惑, 做好心理疏导, 鼓励病人接受治疗, 增强他们的治疗自信。③产褥期及产后护理: 产前密切关注患者情绪, 宫缩, 胎心, 产妇血压变化, 给予吸氧治疗。分娩后应加强护理干预, 密切关注产妇的宫缩及阴道出血情况, 一旦发现异常应及时采取干预措施。细心为产妇检查宫颈, 外阴状况, 如有裂伤, 及时处理。指导病人进行皮肤护理, 防止压疮的发生。尿色, 子宫复旧等。

《临床妇产科护理指南》一书编写浅显易懂, 内容新颖丰富, 具有较强的实用性和可操作性, 密切结合护理实际情况, 详细介绍了临床护理基础及专科护理的护理要点和护理技术, 整理出疾病相关的健康宣教和出院指导, 使全书兼备实用性、针对性及完整性, 是一部反映现代临床急、危、重症诊疗方面的新著, 适用于妇产科及相关科室医务人员和医学院校师生参考使用。

(作者崔改英, 董丽菲, 张凤菊, 石家庄市第四医院, 石家庄 050000)