

(上接第19版)

中西医结合实现 抗栓药物精准治疗

▲ 福建医科大学省立临床医学院 陈慧



陈慧 教授

抗栓药物治疗在预防房颤患者缺血性卒中和经皮冠脉支架置入(PCI)术后不良心血管事件的发生中起重要作用。

然而,临床医生面对如何合理应用这些常用药物时,常感到力不从心,这很大程度取决于基因多态性。药物基因组学的出现对此临床棘手问题提供了可行的个体化治疗对策。中医辨证论治则是精准治疗最早的典范,邓铁涛教授指出,PCI术后的基本病机是气虚血瘀。

华法林敏感者,阿司匹林联合脑心通替代治疗 2015年《柳叶刀》发表的一项研究显示,对华法林治疗敏感的基因个体治疗90 d的出血风险明显高于一般个体;而华法林敏感和高敏者服用依度沙班获益同时有更高的早期安全性。

笔者发表在《中国中西医结合杂志》(英文版)的一项研究结果提示,对华法林敏感(携带VKORC1-1639 AA基因型)的高龄、并存疾病多、用药复杂、肝肾功能障碍、认识不足及过分担忧出血并发症的患者,可使用阿司匹林联合脑心通作为预防缺血性卒中的一种替代治疗。

氯吡格雷仍是我国抗栓药物首选 2010年,ACCF/AHA专家共识建议,可增加弱代谢者氯吡格雷用药剂量:使用双倍负荷剂量(600 mg)和双倍维持剂量(150 mg)来提高血小板抑制率和氯吡格雷抵抗患者的药效。

2011年和2013年,临床药理实施联盟分别提出细胞色素P4502C19基因多态性与氯吡格雷治疗指南,建议对2C19突变纯合子和杂合子个体应换用普拉格雷或替格瑞洛。荷兰药物遗传工作组指南也提出氯吡格雷与CYP2C19的相关建议。

目前,已有较大规模的研究证实,携带CYP2C19基因变异者冠脉支架内血栓发生的风险增加。国内外研究还发现,包括中国在内的亚洲人群CYP2C19的基因变异(氯吡格雷抵抗基因)

率远高于国外,可达50%以上,这就意味着国人对氯吡格雷低反应的人数更多。

Price研究表明,与75 mg/d氯吡格雷相比,长期服用150 mg/d并未改善CYP2C19基因变异的PCI患者的预后。

目前虽有CYP2C19弱代谢患者将氯吡格雷改用普拉格雷/替格瑞洛或采用冠脉旁路移植术后单用阿司匹林成功的典型病例报告,也有普拉格雷和替格瑞洛治疗更有优势的循证医学证据。2015年,欧美指南建议对ACS患者提倡优选替格瑞洛。但对我国这个卒中大国而言,这两种药颅内出血的风险比氯吡格雷高。

此外,氯吡格雷具有服药次数少、患者依从性高,不良反应少、医生熟悉、易掌握,可用于透析、慢阻肺、哮喘、心动过缓、高尿酸患者,安全性相对好,价格便宜。在P2Y12拮抗剂中,氯吡格雷可用于短暂性脑缺血发作或缺血性卒中的防治,可与溶栓药物联用,还可根据血栓风险调整剂量,与华法林及西洛他唑等长期联合服用的证据。因此,氯吡格雷仍是当前中国医生的首选药物。

改善急性心肌缺血损伤 传统中药黄芩具潜在价值

▲ 上海东方医院 任丹妮



任丹妮 博士

急性心肌缺血是严重危害人类健康与生命的心血管病急症,其死亡率极高。心肌梗死是导致急性心肌缺血的最常见原因。冠脉突然闭塞后持续性缺血缺氧将导致心肌缺血组织细胞坏死。坏死的心肌细胞被纤维疤痕组织所取代,造成不可逆的组织损伤,乃至心衰。局部缺血及其伴随的产生的活性氧(如H₂O₂)所诱导的DNA损伤,是导致心肌细胞凋亡的早期诱因。

随着对自由基及其产物活性氧(ROS)研究的深入,氧自由基损伤被认为是心肌缺血时心肌损伤的主要机制。在正常情况下,机体内氧自由基的产生和清除是平衡的。当心肌缺血时,短时间内细胞内ROS大量增多,超过抗氧化处理能力,通过酶系统与非酶系统过度产生氧自由基,导致机体处于氧化应激状态而使DNA发生氧化性损伤。过度的DNA损伤会导致细胞死亡,是缺血导致的组织损伤最早出现的病理过程。DNA双链断裂(DSBs)是一种致命的DNA损伤,DSBs的形成使细胞产生识别和传导损伤信号等一系列反应。双链断裂部位的H2AX组蛋白C端发生大量而迅速的磷酸化而成为γH2AX,γH2AX发挥其识别损伤DNA的作用,募集损伤修复相关蛋白到损伤位点,

最终引起DNA修复等反应。H₂O₂是一种重要的ROS,它可作为第二信使刺激和调节DNA损伤的发生。

近年来研究发现,由中药黄芩中提取出的活性成分黄芩苷在心血管病中发挥着积极作用。研究表明,黄芩苷通过直接清除自由基、超氧阴离子等氧自由基,抑制黄嘌呤氧化酶活性,是良好的抗氧化剂。本课题组研究发现,黄芩苷在体内外实验中均能表现出其心脏保护作用,而且在体外试验中,黄芩苷能明显抑制H₂O₂所诱导的心肌细胞DNA损伤。

故推测,在心脏局部缺血损伤过程中,黄芩苷可能通过抗氧化作用,抑制H₂O₂诱导的DNA氧化损伤,从而保护心脏缺血组织的受损心肌。研究证实,中药黄芩中的特征成分黄芩苷有望被开发成为新的急性心肌缺血的治疗药物。

以实效特征为重点 确定中西医结合防治高血压的研究方向

▲ 福建中西医结合研究院心血管病研究所 褚剑锋



褚剑锋 教授

纵观中医药防治高血压的现状,特别是在降压水平的可靠性、重复性等方面,并未获得显著突破。中西医结合医学如何继承传统结合现代的基础上,认清问题所在,找到解决问题的关键,才能让中西医结合防治高血压焕发活力。

大量中西医结合临床实践提供了诸多启发。如面对顽固性高血压,结合患者心烦易怒、口干舌燥、易“上火”等中医临床特征,予以黄连阿胶汤干

预一段时间后,上述症状获得缓解,难以降低的血压也获得了控制,同时减少了降压药物的用量;针对降压后患者临床症状如眩晕、心悸、失眠等不能获得缓解的临床症状,结合中医辨证服用中药,不但消除了症状,同时可进一步控制血压,改善了患者生活质量等;夜间血压不降、晨起血压高峰、血压昼夜或上下午和随季节变化血压波动剧烈等不良的动态血压特征,都严重影响现代医学降压疗效,此时结合中医中药施治,予以中药、针刺或艾灸能够较好地改善患者不良血压动态特征。

中医药在辅助降压,改善患者临床症状等方面具有重要的临床价值,如基于“遇寒加重,得温则舒”的特征。韩国学者采用艾灸的方式控制新发、初发高血压等。在减少西药降压药物的不良反

应方面,如钙拮抗剂导致的心悸、水肿,ACEI类药物引起的干咳等,中医中药都表现出较好的防治效果。

降压的目的在于减少由于高血压导致的心、脑、肾等靶器官损害和并发症。在此方面,中医药缺乏坚实的临床循证证据,但是,相关研究表现出较为突出的防治作用。如对陈可冀院士临床平肝潜阳经验方——清眩降压汤防治高血压

的实验中发现,该方剂可抑制自发性高血压大鼠(SHR)随着年龄逐渐升高的收缩压;病理证实,该方剂抑制SHR胸主动脉血管平滑肌细胞增殖,减轻胶原增生,从而抑制血管壁厚度的增加(图1)。抑制高血压患者动脉血管损害,改善血管功能,提高相关脏器供血,可减少高血压靶器官损害。中药在此表现出潜在的临床价值。

降低血压不是中医药的优势或特长,未病先防、早治防变,在没有现代医学用药之征时候,针对新发高血压或高血压前期及早干预,防止血压进一步升高;通过早期干预,控制血压或辅助降压,改善患者临床症状,评估高血压对靶器官的保护作用,不仅能够发挥中西医结合防治高血压的特色和优势,同时也能够评估中西医结合防治高血压的确切临床疗效。

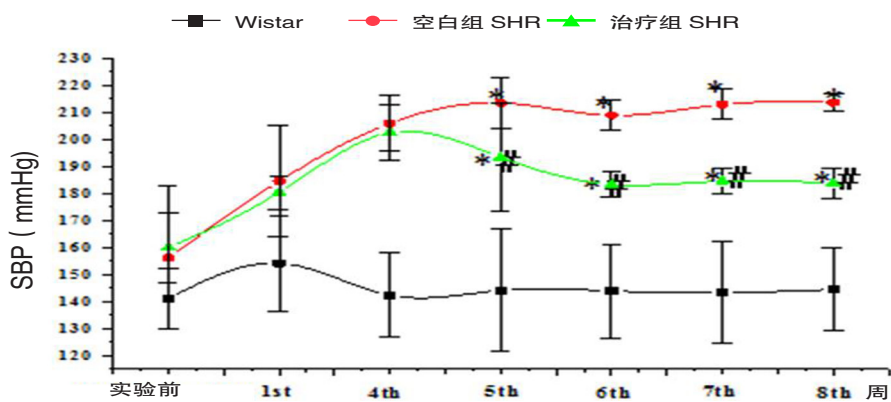


图1 实验大鼠干预5周后,收缩压升高受到显著抑制

(下转第21版)