



“三通两补”治冠心病

▲福建中医药大学 彭军



彭军教授

芳香温通法是陈可冀院士治疗冠心病“三通两补”法的重要内容(三通两补：活血化瘀、宣痹通阳、芳香温通以及补气血、补脾胃)。研究显示，冠心病发病与季节关系密切，如北方冬季高发，南方则春季高发。如北京地区冠心病发病月份高峰在1月，低谷在7月，其中冬季气温骤降是冠心病发病的突出气象因子(其它如暴雪、骤冷、大风等恶劣天气变化)。农村流行病学调查显示了同样的效果：24小时平均气温低、24小时气温波动大与冠心病发病密切相关。同时，气温骤升也是冠心病发病的危险因素。

为此，冠心病的防治除了趋温避寒、注意气温急剧变化、加强冬季预防意识之外，在治疗上，中

中西医结合 专栏编委会

栏目总编辑：陈可冀

本期轮值主编：彭军

执行主编：

陈香美 唐旭东 黄光英
张允岭 刘献祥 蔡定芳
张敏州 吴宗贵 吴永健
王 阶 凌昌全 王文健
崔乃强 梁晓春 彭 军
郭 军 徐丹苹 杨传华
李 浩 徐凤芹 陈志强
方敬爱 刘勤社 陆付耳
张学智

主编助理：刘龙涛



扬子江药业集团
Yangtze River Pharmaceutical Group



依康宁®
银杏叶片

医药多在益气养血提高抵抗力的基础上予以“温通”为主的治法。

芳香温通法治冠心病的代表性方剂是《太平惠民和剂局方》之苏合香丸，具有芳香开窍，行气止痛之功效，临床常用于中风及心胃气痛。在传承古代芳香温通法治胸痹心痛学术思想的基础上，陈可冀院士在20世纪60年代开始研究中医药防治冠心病的规律和科学内涵。与郭士魁老中医合作开展了活血化瘀、芳香温通法治冠心病的系列研究。特别是芳香温通法的研究，如北方冬季高发，南方则春季高发。如北京地区冠心病发病月份高峰在1月，低谷在7月，其中冬季气温骤降是冠心病发病的突出气象因子(其它如暴雪、骤冷、大风等恶劣天气变化)。农村流行病学调查显示了同样的效果：24小时平均气温低、24小时气温波动大与冠心病发病密切相关。

大量的临床研究证实，该药能够显著改善心肌缺血导致的胸闷、心痛，提高患者运动耐量。特别是在冠脉介入治疗过程中发挥保驾护航作用。临床研究证实，该药能显著提高冠脉介入患者即刻冠脉血流速度，改善患者心肌灌注水平，降低慢血流的发生率；基础研究证实，宽胸气雾剂能够显著缩小异丙肾上腺素诱导和前降支结扎心肌梗实验小鼠心肌缺血面积，减轻由于心肌缺血导致的细胞凋亡和心肌纤维化；超声显示宽胸气雾剂能够减轻心肌缺血小鼠心脏前负荷，减轻心肌耗氧，降低由于缺血导致的死亡率。进一步的机制研究发现，宽胸气雾剂能够显著抑制动脉血管平滑肌细胞外钙内流和细胞内钙释放，降低细胞内钙离子水平，从而舒张动脉血管，相关机制可能与其能够调控PI3K-AKT-mTOR信号通路相关。

深入的药效物质基础和调控机制有待进一步探索。

重视冠心病血瘀证诊断

▲中国中医科学院西苑医院 付长庚



付长庚教授

病证结合血瘀证诊断及疗效评价标准的缺失，严重限制了以血瘀证这一临床最常见证候为主要证型的，重大疾病中医诊断及疗效评价的标准化和客观化，成为行业的关键科学问题。

中国中医科学院西苑医院心血管团队在陈可冀院士的带领下，依托国家三项重大课题支持，坚持不懈10年，在文献研究、专家咨询基础上，真实世界研究、病因学研究和前瞻性随机双盲对照临床反证有

机结合，通过1.5余例患者的多中心、大样本、系统性临床研究，在国内首次建立了病证结合的冠心病血瘀证诊断标准，为病证结合中医证候标准化、客观化研究提供了范例，引领了中医证候研究行业的发展。

文献研究 采用多种文献研究方法，系统研究古籍文献70部，现代文献1825篇，筛选出冠心病血瘀证诊断指标122项，建立了冠心病血瘀证诊断指标体系。

真实世界研究 通过对全国9家医院6329例冠心病患者的中医证候演变规律进行综合分析，归纳冠心病血瘀证的临床特征和证候演变规律，系统分析冠心病各种宏观体征与微观理化指标与血瘀证诊断的相关性，在此基础上，证实血瘀

证轻重计分与心血管事件的发生密切相关。

标准初步建立 系统分析全国15家医院4274例冠心病患者的宏观表征和理化指标，根据现代数理统计方法确定每项指标在血瘀证诊断中的权重，构建病证结合冠心病血瘀证诊断标准。在此基础上，通过450例患者的病例对照研究，证实标准的敏感程度为94.36%，特异度为89.38%，准确度为93.11%，诊断准确可靠。

专家咨询研究 采用德尔菲法对全国24个省(区、市)、70所临床科研机构的110位专家进行冠心病血瘀证诊断标准的可靠性、敏感性、实用性咨询，对诊断指标体系进行优化。

诊断性试验 系统分析10家医院3081例冠

心病患者的临床表征，对诊断指标体系进行二次优化，在此基础上建立“冠心病血瘀证病证结合诊断标准”，绘制ROC曲线，确定诊断界值，最终计算敏感度为93.3%，特异为91.0%，准确度为92.6%，阳性预测值为95.8%，诊断比值比为141.18，阳性似然比为10.33。证明本标准具有很高的敏感性、可靠性和临床实用性。

临床反证 通过活血化瘀中药治疗冠心病血瘀证患者的两轮共460例多中心、前瞻性、随机双盲、安慰剂对照临床研究，“以药测证”，证实本标准较以往血瘀证普适标准明显提高了冠心病血瘀证诊断的可靠性，能够更加准确的反映活血化瘀中药治疗血瘀证的疗效。

研究复杂病理生理过程可提高心衰疗效

▲北京中医药大学 郭淑贞



郭淑贞教授

心肌梗死后，心脏通常通过“心脏重构”的病理生理过程进行调整，导致心脏的形状和体积以及进行性心室扩张和泵功能受损的显著改变。炎症反应，氧化应激等被认为是该过程中重要的病理生理事件。对于这些复杂病理生理过程的进一步研究，可能成为缓解心衰过程的重要环节。

经典的氧化应激被定义为活性氧(ROS)的内源性生成和细胞内潜在的抗氧化能力之间的平衡破坏。过量的ROS引起细胞功能

障碍，蛋白质和脂质过氧化以及DNA损伤，并且可能导致不可逆的细胞损伤和死亡，这涉及了广泛的病理心血管病基础。心脏细胞中ROS的潜在来源包括：黄嘌呤氧化酶，NADPH氧化酶，脂氧合酶，环氧合酶，细胞色素P-450，一氧化氮合酶，过氧化物酶，线粒体呼吸链和其他血红蛋白等。中药在这些过程中均有不同特点的调节作用。

研究发现，莲房、藕节中提取的莲房原花青素对大鼠心肌缺血再灌注损伤模型干预后发现冠脉流量和心率恢复明显，心肌超微结构的病理变化改善、心肌酶CK释放减少，而此时XOD活性受到抑制，MDA的含量也显著减少，说明莲房原花青素

有可能通过抑制XOD的活性，阻断氧自由基的来源而对心功能起到保护作用；红花、黄芩、金银花等中药醇提物具有类似的效应。

红豆杉多糖对心肌缺血-再灌注损伤(MIRI)模型心肌中NADPH氧化酶、SOD、MDA的影响，得出结论红豆杉多糖可能通过降低心肌组织NADPH氧化酶NCF-47k mRNA表达，升高SOD活性，减少氧自由基对心肌细胞的损伤从而减轻缺血再灌注导致的心肌损伤。

茶多酚、九里香叶中提取的黄酮类化合物-九里香叶总黄酮等具有红豆杉多糖的类似效应。

姜黄素干预糖尿病心肌病大鼠，与模型组

对比，其心肌纤维结构基本正常，线粒体轻度肿胀，可见少数肌丝断裂，心肌损伤明显减轻，其作用机制可能与抑制心肌纤维化、氧化应激、炎症反应以及细胞凋亡途径有关；三七总皂苷可通过显著降低MDA、肌红蛋白，提高谷胱甘肽过氧化物酶、一氧化氮含量、抑制脂质过氧化反应，减轻病鼠心肌细胞的病理损伤，减轻心肌肥大与改善心室重构；五味子酚和丹酚酸A可抑制半胱氨酸引起的大鼠心肌、肝脏线粒体脂质过氧化(MDA生成)，同时保护因脂质过氧化而失活的线粒体ATP酶活力。

希望中医药能发挥其多成分多靶点的特性，进一步缓解心血管病的危害。

(下转 B5 版)

心功能障碍影响脑认知功能

▲北京中医药大学东直门医院 赵明镜



赵明镜教授

急性心衰大鼠的认知功能并没有显著变化，但慢性心衰大鼠的认知功能明显下降，尤以记忆功能和学习能力受损为主。

急性心衰大鼠只有脑桥和中脑的葡萄糖摄取减少，大部分脑区的脑葡萄糖摄取和代谢以代偿性增加为主，主要出现在前额皮质，内侧前额叶皮质、扣带回、基底神经节部位，然而慢性心衰大鼠在脑前额叶和基底神经节部位的葡萄糖摄取和代谢明显下降。

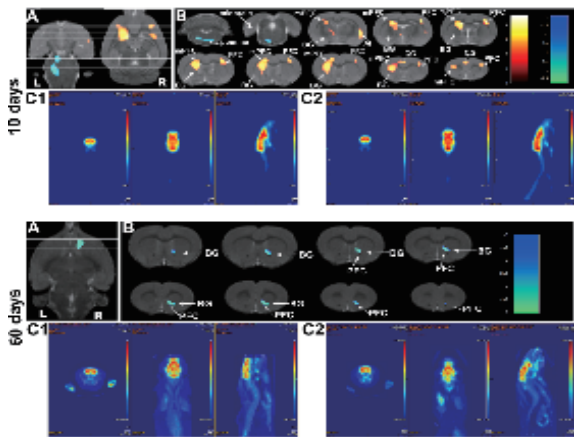
急性心衰大鼠脑部的神经元结构仅出现轻微改变，但慢性心衰大鼠的前额叶皮质和海马

则出现尼氏体减少以及神经元固缩、神经突触减少和细胞器肿胀等超微结构的改变。在心衰大鼠的脑部超微镜中发现大量的自噬小体，神经元损伤并没有达到坏死的程度，是可以逆转的，这为临床早期干预防治心衰后认知障碍提供了基础研究的支撑。

赵明镜教授团队揭示，在心衰不同阶段的脑

认知功能、脑葡萄糖代谢、神经元结构的动态变化规律，并认为脑葡萄糖代谢下降和神经超微结构损伤是心衰大鼠产生认知功能障碍的主要因素。

本研究说明，心功能障碍能够影响脑的认知功能，心脑血管之间存在密切联系，同时也为中医“心神神明”理论提供了一定证据支持。



心衰不同阶段脑葡萄糖摄取和代谢 PET 图

注：A 为大鼠脑部横截面示意图；B 为大鼠脑组织典型部位的横截面示意图；C 为大鼠脑部 PET 扫描图(C1 为假手术组；C2 为模型组)。

用中医理论指导转化医学研究

▲福建中医药大学 任丹妮



任丹妮教授

药理论，指导转化医学研究。我国传统医学有着数千年的临床经验积累和浩瀚的医籍记载，这些宝贵的经验如通过循证医学证实临床疗效，再转入基础研究，而后再从基础到临床应用，收获颇大。

目前，中西医结合的研究多是先“临床”后“实验室”，中医药学家屠呦呦从葛洪的《肘后备急方》中获得研究思路，利用乙醚低温萃取，提取了青蒿素，日后成为治疗疟疾的新药，成为“从古典文献到基础研究再到临床”转化研究的典范。

本课题组前期研究证实，经典 Wnt/ β -catenin 信号通路的异常激活参与了包括缺血性心脏病在内的多种疾病的发生发展过程。因此，抑制该信号通路的活化似乎必将阻止缺血性心脏疾病的恶化。

然而，目前的研究结果却揭示了一个有趣的现象：同为分泌性的经典 Wnt 信号通路抑制剂，IGFBP-4 和 Dkk1 却

对缺血心肌产生着截然相反的影响。通过对该现象的研究，发现是经典 Wnt 信号通路中 Wnt 受体 LRP5/6 和胞内 β -catenin 在心肌缺血损伤中扮演着完全不同的角色。这些探索发现帮助解释了上述有趣现象的同时，也对心肌梗死的临床治疗提出了新的举措。

此外，基于前期研究基础，笔者进一步研究发现治疗心血管病的代表方药“活心丸(浓缩丸)”也能够心肌缺血的早期通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路发挥着心脏保护作用。活心丸为中药复方丸剂，具有多靶点可分布于不同的通路，可通过各通路协调发挥作用。

本课题组通过对以上生物制剂和中医药机制研究，以陈可冀院士“芳香温通”法治冠心病学术思想为指导，开展中西医结合防治冠心病的药效研究转化，构建基础与临床相结合的“转化平台”。

宽胸气雾剂可提高患者运动能力

▲广东省中医院 徐丹苹



徐丹苹教授

宽胸气雾剂源自牙痛名方哭来笑去散，经过郭士魁、陈可冀等中医、中西医结合专家深入研究与发明，以其挥发油成分为主体制成气雾剂，从而成为为数不多的冠心病中成药急救药品。

为进一步了解该药疗效和作用特点，分析其远期疗效特征，课题组通过自身前后对照研究，分析了解宽胸气雾剂冠心病合并活动后胸闷痛患者的临床疗效，以最大摄氧量、运动中最大心排血量数据为临床主要疗效指标，通过前后对照研究观察宽胸气雾剂对冠心病合并活动后胸闷痛患者的运动能力的改善。

12 例符合冠心病诊断标准的患者在内科标准化方案下予以宽胸气雾剂，使用3次/d，每次1喷，共使用(10±2)d。在使用宽胸气雾剂前后分别对患者进行运动心肺及心排运动检查(注：在第二次检查前需连喷3次)及询问患者日常症状是否缓解。最终研究共纳入14个病例，其中两例脱落(脱落原因：试验期间流感，咳嗽严重，影响心肺运动能力评估1例；CT提示冠脉临界病变，试验期间自动脱落行冠脉造影治疗1例)。

最终纳入12例患者的数据，脱落数据未纳入分析。12例患者中，男性4人，女性8人；年龄(59.42±15.26)岁。其中，合并冠脉肌桥者1例，合并冠脉先天畸形狭窄1例，用药前后，自觉改善症状明显6例，有改善3例，觉改善不明显3例。运动心肺评估方面，摄氧量(VO_2)提高的9例，其中提高在2 ml·min⁻¹·kg⁻¹

以上的有5例，与第一次持平或轻微下降的有3例。无氧阈功率、无氧阈/最大值功率、无氧阈呼吸交换率、最大值呼吸交换率、最大值/预计值呼吸交换率、无氧阈心率、最大值心率、最大值心率/预计值心率、最大值收缩压这9个指标治疗前后差异有统计学意义，使用后优于使用前。

心排运动方面，运动过程中最大每搏输出量(SV)及最大心排血量(CO)提高的有9例，与第一次持平的2例，轻微下降的1例。最大值心率、平台期心输出量、最大值心输出量、平台期心指数、最大值舒张压、平台期左心做功指数、最大值左心做功指数这7个指标在治疗前后差异有统计学意义。

本项目样本数目较少，但临床疗效突出，通过本次试验初步证明宽胸气雾剂可通过改善冠脉供血从而提高患者的运动能力，提高患者的运动储备能力。

清热平肝法防控高血压

▲福建中西医结合研究院 褚剑锋



褚剑锋博士

作为脑卒中、冠心病、肾病等重大临床疾病的主要危险因素之一，高血压严重危害着人群健康。以治疗为主的现代医学防治策略不断更新，为高血压的治疗，减少并发症发挥了巨大的作用。如何在高血压的防治中发挥中医药的作用，值得探索。

中医分析高血压前期人群和新发高血压患者发现，此阶段正盛邪实，正邪交争剧烈，证候多表现肝火上升或肝阳上亢的特征。大量的临床试验也证实，采用清热平肝等治法能够很好地控制此阶段患者血压，并具有较好的远期血压控制作用。

为进一步评估该方药效，通过自发性高血压大

清达颗粒是陈可冀院士70余年临床防治高血压的专方，该方是陈院士对其临床防治高血压验方——清脑降压汤的进一步化裁而成，专为高血压前期和新发高血压而设。该方由天麻、钩藤、黄芩、莲子心组成。天麻味甘性平，归肝经。《药性论》：天麻“治冷气顽痹，痹缓不遂，语多恍惚，多惊失志”。本方以天麻息风止痉，平抑肝阳，祛风通络，早治防变，预防中风为君。钩藤味甘性凉，归肝和心包经，与君药相合，协助天麻清热平肝，息风定惊；黄芩味苦性寒，归肺、胆等经，黄芩清肺热抑肝胆火旺、平肝阳为佐；莲子心味苦性寒，主归心经，实则泻其子，莲子心清心热泻肝火，为使，与诸药相合共成清肝热、平肝阳之功效，抑制高血压初发肝火上升、肝阳上亢导致的烦躁、易怒、心烦不眠等临床症状。

鼠、Ang II、两肾一夹等多个高血压模式和多批次评估。证实清达颗粒能够抑制模型鼠血压(收缩压、舒张)的升高幅度；减轻由于血压升高导致的动脉血管重构、改善动脉血管弹性；减轻心肌纤维化、心肌肥厚、优化心肌能量代谢；控制由于血压导致肾小球硬化和肾脏纤维化；抑制高血压导致的模型动物脑神经元凋亡、抑制胶质细胞活化、减少梗死灶的数量；进一步评估证实清达颗粒能够减轻脑

梗死大鼠模型脑梗死体积、改善大鼠肢体功能和摄食能力。深入的作用机制分析，发现清达颗粒能够抑制细胞外钙内流和内钙释放，从而抑制细胞内钙离子浓度，从而发挥舒张血管平滑肌、降低血压的作用。同时，还发现清达颗粒能够抑制模型鼠的炎症状态，降低循环炎症细胞因子(如TNF- α 等)，抑制脑、心、肾等脏器局部的炎症细胞浸润和炎症因子的释放，从而发挥保护靶器官的作用。