

● 学术探讨 ●

冠心病中西医结合研究策略探讨

汤益明¹ 黄绍烈² 吴跃进¹

(1 江西省中医药研究院 南昌 330077; 2 江西医学院第一附属医院 南昌 330006)

关键词:冠心病;中西医结合疗法;研究策略

中图分类号:R 541.4

文献标识码:B

文献编号:1671-4040(2004)04-0081-02

在临床实践中,很多医务人员及病者都认识到中医药和中西医结合治疗对冠心病有很好的疗效。这些年来全国也有众多的包括辨证论治、特殊性治则以及复合药、单味药、有效成分等相关介绍及报告。但获得广泛认可,成功推上医疗市场甚或走出国门的却屈指可数。这种与中医药实际疗效相差悬殊的负面情况,说明冠心病中西医结合的策略方面仍存在缺陷。我们认为或应从下述 3 个方面着手:

1 寻求准确的中西医结合研究的结合点

应以当前现代医学尚未解决而实践表明中医药已有苗头的领域作为研究的结合点。

1.1 动脉粥样硬化(AS)及冠脉成形术后再狭窄(RS)的防治

1.1.1 AS 的始发及进展是一个复杂的过程,除血脂异常外,内皮细胞损伤及内皮下的慢性炎症是 AS 始发及进展的关键。研究证实血府逐瘀汤可使实验性 AS 家兔动脉内膜斑块面积以及其与中膜面积的比值和冠脉病变的发生率明显降低;中药血脂康也证明对家兔高脂血症模型有明显抗 AS 形成效应,除调控血脂异常外,对血管内皮的保护及对血管平滑肌细胞(VSMC)的增值、迁移的抑制作用也是本药抗 AS 重要机制。

1.1.2 冠脉成形术后的防治,经用抗血小板制剂、肝素等多种药物,其结果不令人满意,近年来以活血化瘀为主体的多个研究表明,血府逐瘀汤、补阳还五汤、芎芎胶囊、四逆汤等可使经皮冠脉成形术后动物模型的 RS 得以改善。

1.2 寻找更有效的改善冠脉供血,减轻再灌注损伤,保护心肌的药物

1.2.1 抗脂质过氧化,改善血管内皮功能,清除氧自由基(OFR),增强机体抗氧化能力是预防血管内皮损伤、保护心肌的主要关键。近几年来益气、活血、化瘀及通络等中药方剂心脉通胶囊、益气通络丹等确有较好抗心绞痛及改善心电图心肌缺血的效应,其疗效对照相当或优于单用硝酸酯、 β -阻滞剂及钙通道阻滞剂抗心肌缺血的西药。

1.2.2 促进缺血心肌侧支循环的建立和动脉血管的新生很有必要,起到了冠心病“分子搭桥”作用,有关生长因子和细胞激肽初步报告获较好疗效,但其后大型双盲对照研究则未能证实,但众多临床研究证明“补气活血、化瘀生肌、行气通络”等治疗对冠心病确有疗效,寻找具备治疗性血管新生效应的中药在心血管病范围内中西医结合治疗性血管新生的研究应成为一个主要的结合点。

2 应从高科技引导中西医结合研究

无论是冠心病中西医结合基础和临床研究均应采取当

前现代医学中最新最可靠的科技规范的标准及手段来进行,从而保证研究结果的可靠性及可信性,因此研究前对设计的方案、检测的技术、评估结果的标准等必须逐一保证其先进性及科学性。否则几年的劳力,很可能是无效的,这种例子过去是很多的,近年来河北以岭医药集团的通心络胶囊,我们觉得是高科技引导现代中药的较好范例。研究者认为“络脉瘀阻”、“络脉细急”、“络虚不荣”是心脑血管缺血性疾病的主要中医病机,以多种虫类药(土鳖虫、全蝎、蜈蚣、蝉蜕等)降脂抗凝,促进血流,搜风解痉,配合补益心气的人参,益气通络,在基础研究中通过高科技手段以细胞水平证实其有益效应的作用机制为增加内皮衍生性舒张因子(NO),改善血管内皮功能;降低 CD62P 和 CD41,抑制血小板活化。杨跃进报道的《通心络等药物兔急性心肌梗死晚期再灌注时血中内皮素、一氧化氮、循环内皮细胞梗死面积影响对比研究》,结果表明通心络可改善冠脉再灌注。正因为基础研究技术先进,结果可靠,“通心络胶囊治疗冠心病的研究”成果获国家科技进步二等奖,成为冠心病领域获得最高级别奖励的中药。再例如,早在上世纪 70 年代国内已认识银杏叶可防治血脂异常及冠心病,而且此观点也为国外接受。但长期以来国外市场长期为德国全面占领,因为他们的银杏投放物有效成分高,作用可靠,为服用者所接受。近年来,上海杏灵公司应用高科技手段用自己创造的独特配技术提纯的银杏制剂,其有效成分显著超过德国产品,获美国 FDA 认可,目前已经较大幅度开拓了国际市场。

3 应以循证医学为基础,评估及开发抗冠心病中药

上世纪临床医学最大的进展,源自循证医学(evidence-based medicine, MBC),而 MBC 最重要的措施是大规模的前瞻性干预随机临床研究(randomized Clinical trial, RCT)。在心血管病领域近 50 年来在各个方面有极大发展,无一例外地与相关的 RCT 有关。目前认为以 RCT 作为主体的临床试验——由国家或学术团体集中专家制定的相关防治指南(deline)——医务人员再进行再教育的“试验—指南—教育”已经成为医学史上最大的模式转换之一,以冠心病为例,正因为有上世纪 90 年代以来一系列的他汀类调脂药一级和二级冠心病预防的 RCT,证明使用他汀类大幅度降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)可使冠心病的终点事件及病死率显著下降(22%~44%),从而证实了 AS 并非老年人的必然后果,AS 是可防治、可逆转的“脂质假说”成为 RCT 里程碑式的范例。他汀类通过许多随后的 RCT 认为还具有降 LDL-C 以外的有益效应,并被公认为应广泛使用,最可靠

● 文献综述 ●

慢性肾功能衰竭细胞免疫功能研究现状

李红 指导 杨霓芝

(广东省中医院 广州 510120)

关键词 细胞免疫功能 慢性肾功能衰竭 综述

中图分类号 R 692.5

文献标识码 A

文献编号: 1671-4040(2004)04-0082-02

慢性肾功能衰竭(CRF)是各种病因引起肾脏损害和进行性恶化的结果。CRF 患者易并发各种感染,临床统计占 80%以上^[1]。是慢性肾功能衰竭加剧的主要因素,又是致患者死亡的主要原因之一。患者易感染部位为呼吸道、泌尿道和肠道。本病患者的结核病发生率远高于一般人群。随着透析治疗方法的广泛开展,本病患者的乙型肝炎交叉感染发生率明显增高;肿瘤的发生率也较一般人群为高。本病患者并发上述疾病往往缺少典型的临床表现,说明 CRF 患者对炎症的反应能力是减低的^[2]。另外尿毒症患者对疫苗(如乙型肝炎疫苗)接种的反应均明显降低^[3]。1985 年,Hume 等发现 CRF 患者移植肾的排斥反应出人意料地弱,移植皮肤的生存时间也延长^[2]。诸多研究表明 CRF 存在免疫功能及防御机能减退。免疫功能低下,主要以细胞免疫损伤为主,T 淋巴细胞总数减少及功能缺陷、白细胞介素-2(IL-2)活性减低,T 淋巴细胞亚群比例失常。

临床上检测外周血中 T 细胞亚群或 Th/Ts 比值,有助于了解机体的免疫状态和某些疾病的辅助诊断或发病机制^[4]。早期的研究发现尿毒症患者血 T 与 B 淋巴细胞都减少,T 淋巴细胞数相对更低^[5]。体外实验表明尿毒症和透析患者循环中 T 细胞计数中度下降(包括总的 T 细胞计数和调节性 T 细胞亚群),维持透析后可改善。尿毒症和透析患者 CD3⁺和 CD4⁺T 细胞亚群保持平衡状态,透析并不影响两者的比例^[6]。张庆怡等应用 McAb 检测 20 例 CRF 患者,结果 CRF 病人的 CD3、CD4 较正常人显著下降,而 CD8 较正常显著增高,CD4/CD8 比值较正常显著下降。Scr 与 CD3、CD4、CD4/CD 比值呈显著负相关,与 CD8 无显著相关性。BUN 与 CD4、CD4/CD8 比值呈显著负相关,与 CD3、CD8 无显著相关性^[7]。王丽萍等观察 CRF 80 例患者,结果 CD3、CD4、CD8 细胞及 CD4/CD8。细胞比值均显著下降,并且在衰竭期和尿毒症期更明显。这些都说明 CRF 患者 T 细胞免疫功能是处于低下或紊乱状态^[8]。

CRF 细胞免疫损伤还表现在患者的 NK 细胞活性明显减低。NK 细胞主要参予机体的非特异性免疫过程,机体抗肿瘤能力的强弱与它的活性的强弱密切相关。血液透析能使 NK 细胞活性增强,但不能使其恢复正常,这可能与清除体内

滞留的毒性物质和消除免疫紊乱的因素有关^[9]。但又有报道血液透析后 NK 细胞活性明显低于血液透析前,即是说血透不能改善 NK 细胞活性^[9]。国内用流式细胞仪分析了 15 例终末期肾衰(ESRF)患者 T 淋巴细胞亚群,结果 CD1(为 NK 细胞表面抗原,可反映 NK 细胞水平)较正常人有明显下降,并发现与血清肌酐水平无明显相关性^[10]。

马路等观察了 40 例 CRF 患者 PHA 刺激 T 淋巴细胞转化和 IL-2 的诱生能力,结果表明,CRF 病 T 淋巴细胞转化及 IL-2 的诱生能力较正常对照组显著降低($P < 0.01$)^[11]。国外研究发现血透患者 T 淋巴细胞合成 IL-2 障碍,细胞膜 IL-2 受体表达自发性增加,血循环中 IL-2 受体水平升高^[12],Th 细胞功能受损,这些可使迟发性变态反应减低和抗体生成减少。研究发现尿毒症患者 IL-2 生成减少,当给予外源性重组 IL-2 后,可纠正 T 细胞的低反应性。提示 IL-2 消耗过多致生物利用度下降可能是 T 细胞对抗原反应性下降的原因。这一理论为联合应用 IL-2 和重组的乙肝疫苗接种原对乙肝疫苗无反应者提供了理论基础^[6]。

另外 CRF 患者中性粒细胞吞噬功能降低,其原因是因尿毒症毒素抑制产生和释放纤维连接蛋白(Fn),使这种对中性粒细胞吞噬功能有协调作用的蛋白血浆浓度明显降低,从而减弱中性粒细胞的吞噬功能。此外,Fn 对网状内皮系统有调控作用,以维持机体的免疫平衡^[2]。

基于上述,CRF 患者细胞免疫功能的受损、紊乱,是一个漫长而复杂的过程,从肾脏病的发生到肾功能衰竭整个过程都存在损伤免疫的各种因素。首先,患者血清中大量代谢产物和毒性物质的滞留,目前较公认的毒素有高血磷、甲状旁腺激素(PTH)、极低密度脂蛋白(VLDL)^[9],尤其是中分子物质可抑制 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的功能,使淋巴细胞转化反应能力及白细胞趋化反应能力降低。如将 CRF 患者的淋巴细胞放入正常人血清作培养,其淋巴细胞功能常可恢复正常。行血液透析或肾移植术成功的患者,多数免疫功能将恢复正常。这些说明,CRF 患者的免疫功能降低,并非淋巴细胞本身有缺陷,而是尿毒症毒素发挥作用的结果^[2]。此外,CRF 患者同时存在贫血、营养不良、代谢性酸中毒等使机体抵抗力下降的诸多因素。管益君等对 51 例 CRF 同步做有关

的“心脏药物”。北大维新的血脂康在国内也被中华医学会作为重点推广药物,自 1996~2003 年组织的全国范围的大型 RCT 7 年中期结果 2001 年 11 月通过卫生部验收,也证明降 LDL-C 带来的有益效应,血脂康也由众多临床及基础研究证明是含有洛伐他汀及其他具有降脂以外的有益成份

的天然类他汀制剂,不但成为目前我国市场上广泛应有的药物,而且已经在新加坡、中东等亚洲国家开拓市场的具我国特色的调脂药。

(收稿日期: 2004-04-16)