

动脉粥样硬化及其中西医结合防治新策略

汪 杰 刘 玥 蒋跃绒

近年来随着我国经济发展步伐的加快、生活方式的改变,冠心病、缺血性卒中、外周血管病等心脑血管疾病的发病率与病死率急剧上升,已成为危害人类健康的重大杀手。因此控制心血管疾病的大面积蔓延成为提高人类健康水平、延长寿命的重中之重。

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是多种心脑血管疾病的病理生理基础,以动脉内膜下脂质沉积,并伴有平滑肌细胞和纤维基质成分的增殖,逐步发展成动脉粥样硬化斑块为主要病变特征的一种疾病,而动脉粥样硬化斑块的突然破裂可导致血小板的激活和血栓形成,继而引起动脉局部闭塞或远端栓塞,其病变广泛,主要可累及冠状动脉、脑动脉、下肢动脉、颈动脉等,严重危害着人类健康。因此如何防治 AS 成为全球医学界的研究焦点之一。20 世纪 90 年代以来,随着对 AS 危险因素的深入了解和积极控制,冠心病的一级预防取得了令人鼓舞的成果,积极控制危险因素成为近半个世纪以来心血管病防治的重心,芬兰、美国等国家近年来心血管病死率大幅下降、人均寿命延长均与控制危险因素密切相关^[1]。但近年来的研究表明,即使积极干预心血管危险因素,仍有 60% 以上的患者 AS 斑块在进展,这迫使我们在现有认识的基础上,对动脉粥样硬化的病因病机及其中西医结合防治策略进行更为深入的分析和思考^[2]。

一、从重视“阳微阴弦”到“血瘀致变”再到“瘀毒从化”的转变

中医学历代文献虽未出现“动脉粥样硬化”的病名,从临床表现方面可将其归属于中医的“胸痹心痛”范畴。《金匱要略·胸痹心痛短气病》指出胸痹心痛的病因病机为“阳微阴弦。即胸痹而痛,所以然

者,责其极虚也。今阳虚知在上焦,所以胸痹心痛者,以其阴弦故也”。认为本病是胸阳极虚,阴寒痹阻产生的正虚邪实证。20 世纪 60 年代以前,中医药临床治疗冠心病最常用的治法即是宣痹通阳法或芳香温通法,但从临床疗效来看并不十分理想,因此近 20 年来有学者从其他方面探寻其发病的可能机制,如有从血瘀论者、湿热论者,有从痰浊论者,有从络风内动论者等^[3-6]。随着研究的逐渐深入,目前对冠心病病因病机的认识逐渐趋于统一,认为本病属于本虚标实之证,本虚为气、血、阴、阳亏虚,标实为气滞、血瘀、痰浊、寒凝,而尤以血瘀被公认为最重要的病因病机之一,贯穿于冠心病发生发展的全过程,临床上以活血化瘀法为主治疗冠心病,创制了一系列活血化瘀方药,使临床疗效进一步得到提高^[3]。

病机的发现和创新是永无止境的,临床急性心血管事件的高发生率和严重危害性促使我们继续对其中西医结合病机研究的与时俱进。AS 的西医发病机制过去主要围脂质浸润学说、血栓形成学说和损伤反应学说。近年来研究发现,AS 具有慢性炎症病理的基本表现形式(变性、渗出和增生),随着炎症细胞和炎症介质的不断被检出,AS 通常已不再被认为是单纯的动脉壁脂质堆积的疾病,而是进展性炎症反应,国外学者 Ross^[7]明确提出 AS 是一种炎症性疾病,这已是大多数专家的共识。从 AS 的病理生理特点并结合其炎症反应的新认识,虽然血瘀及活血化瘀机制涉及了血小板聚集、活化、凝血活性、血栓形成等诸多方面,但却不能很好地解释冠心病 AS 病理过程中的炎症介质、内皮损伤、氧化应激、组织坏死等现象。因此有学者在“血瘀”的基础上进一步提出了“瘀毒致变”、“瘀毒从化”的新的冠心病 AS 发病学说,认为血瘀是贯穿于冠心病发展过程的中心环节,也是稳定期患者的基础病理状态^[8,9]。若瘀久化热、酿生毒邪,或从化为毒,可致瘀毒内蕴,如迁延日久、失治误治,则正消邪长,一旦外因引动、蕴毒骤发,则蚀肌伤肉,进而毒瘀搏结、痹阻心脉,导致病情突变,出现不稳定性心绞痛、急性心肌梗死、心源性猝死等急危重症,这

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30901949)

作者单位:244000 安徽省铜陵市人民医院心血管内科(汪杰);
100091 北京,中国中医科学院西苑医院心血管病中心(刘玥、蒋跃绒)

通讯作者:刘玥,电子信箱:liuyueisme@gmail.com

是稳定期冠心病发生急性心血管事件的主要病因和关键病理机转。并且认为“活血解毒法”为冠心病稳定期瘀毒内蕴高危患者的治疗大法,这也正是中医“未病先防、既病防变”的优势所在。

二、从重视“易损斑块”到重视“易损患者”的转变

动脉粥样硬化斑块破损导致的血栓形成,是急性心血管事件发生的共同病理过程,而斑块的不稳定性或易损性,被视为导致本病的主要因素。“易损斑块”是指所有易于发生血栓,以及可能快速进展从而成为罪恶斑块的粥样病变,其形态学特征具有大量炎症细胞浸润、纤维帽较薄、脂质核心较大、内皮功能不良和凝血机制增强等特点。

易损斑块可能导致临床事件,然而导致临床事件的发生除斑块以外还有其他因素,例如易形成血栓的血液(易损血液),易于发生威胁生命的心律失常的心肌(易损心肌),因此有学者提出了“易损患者”的概念,指以斑块、血液或心肌易损性为基础,易发生急性冠状动脉综合征或心源性猝死的患者^[10,11]。临床上及早对“易损患者”进行识别、干预无疑对降低急性心血管疾病的发生率具有重大意义。这种认识上的转变暗含中医“防重于治”的理念。研究表明血管老化通常出现在动脉粥样硬化血管性疾病发生之前,提示血管老化可能是致动脉粥样硬化形成的始动环节,血管老化不仅容易进展为动脉粥样硬化,而且易诱发多种心脑血管疾病,尽早对血管老化进行预防干预能够延缓 AS 的发病及进展,降低“易损患者”的形成率^[12]。这种认识上的改变反映在临床治疗上就是从“规范化治疗”到“个体化治疗”的转变。众所周知,现代医学规范化诊疗方案的制定都是基于“病”的特点通过大样本临床流行学的客观资料而获得的,并没有考虑人的差异性。药物治疗也只关注于“靶向治疗”而不关注整体、个性化治疗。用药标准也只是能使“一般人”在“通常情况下”减轻痛苦的平均剂量,但“一般人”与“通常情况”很难界定,规范化治疗方案的临床疗效差异性非常大。传统的危险评估策略可预示大宗人口的长期结果,然而缺乏预示个体将来发生事件的可能性。这种把斑块、心肌、血液 3 者的易损性联系起来,综合评价患者心血管事件发生“易损性”的策略,不但符合中医的“整体观念”和“防重于治”的理念,而且这种由局部到整体、由微观到宏观的转变也是现代医学在治疗理念及方法学上向传统中医学回归的一个缩影,亦是心血管疾病临床预

防策略的进一步完善^[13]。

三、从单纯关注“危险因素”到综合干预血管的转变

自从 1961 年美国 Framingham 研究提出“危险因素”的概念以来,其在 AS 及心血管疾病的预防中具有举足轻重的作用。危险因素又分为不可改变的(如年龄、性别、种族等)和可改变的(如吸烟、肥胖、高血压、血脂异常等)两大类。对 AS 危险因素的积极控制成为近半个世纪以来心血管病防治的重心。近 30 年来美国心脑血管疾病发病率大幅度下降,得益于完成了“三大任务”,即成功的戒烟、高血压监测评估干预计划的实施(JNC1 ~ JNC7)、推行美国成人胆固醇教育计划(ATP I ~ ATP III)。

那么是否单纯控制危险因素就能完全阻断 AS 的进展,避免心血管疾病的发生呢?答案是否定的。最新研究表明,即使积极控制危险因素,仍有 60% 的患者 AS 斑块在进展,斑块进展患者发生心血管事件的风险是斑块未进展患者的 2.1 倍^[2]。单纯关注危险因素的局限性越来越受到重视,许多冠脉事件在没有任何预警的情况下发生,Framingham 危险评分虽然依据危险因素,但多种影响动脉粥样进展的因素并未包含在内,也未被干预,如炎症标志物的升高、ECG 阳性改变、精神压力以及血管造影发现等等,并且其危险评分个体针对性不强,尤其对女性及年轻人^[14]。因此 2010 年美国中风学会杂志《Stroke》载文提出“全面干预血管比只关注危险因素更重要”的 AS 临床防控新策略^[2]。新策略主要着眼于对血管的全面干预,不局限于仅对 AS 危险因素的防控,即对于 AS 人群重在综合指标的评价,无论胆固醇、血压血糖水平是否在正常范围之类,只要还存在诸如颈动脉中内膜厚度(cMIT)、炎症标志物或 ECG 的阳性变化等存在异常,就需要对血管进行强化干预,阻止斑块的进一步进展,继而降低心血管事件的发生率。

他汀类药物的出现是 AS 防治史上的里程碑,其对 LDL-C 的降低、稳定 AS 斑块方面具有显著效果,其结合抗血小板等药物构成了 AS 治疗的一道坚强防线,但随着以上几类药物的大量使用,临床上亦出现了诸如肝酶异常、肌溶解以及出血、抗血小板药物抵抗等不良事件。中医药具有全面调节机体功能和多途径、多靶点干预的优势,且不良反应小,在防治 AS 方面应当大有可为。许多中药对脂质代谢有良好的调节作用,祛除痰湿、调理肝脾肾、活血化瘀法为中医治疗血脂异常的主要原则。血脂康、活血调脂颗

粒、红花黄色素注射液、丹参注射液、脉络宁注射液等一大批中药在调节 AS 脂质代谢方面发挥重要的作用^[15]。近年来,一些具有抗血小板作用同时不良反应较小的中药提取物或复方,引起了人们的重视,如白藜芦醇、银杏叶提取物、丹酚酸 A、复方丹参滴丸、芍药胶囊等具有降低血小板黏附性、抑制血小板聚集、降低血小板释放反应等作用而发挥抗血小板效果^[16~20]。

四、从基于经验到基于证据再到以患者为中心的中西医结合临床诊疗模式的转变

基于个人临床经验的诊疗模式一直是中医临床的主流方式。但在过去的 30 年间,这种模式的局限性逐渐显现,传统中医药存在临床主观意识强、疗效难以客观评价的缺陷,这也成为中医药走向世界的一个很大阻碍。循证医学(EBM)目前已经成为全世界范围内评价一种药物或治疗手段有效性的一个金标准,在中国许多从事中西医结合医学的学者们已经逐渐意识到 EBM 的重要性,也尝试将 EBM 的理念和研究方法用于中西医结合防治 AS 的临床研究当中,取得了一定的进展。冠心病二级预防(CSPS)研究就以中药血脂康为研究药物的一个纳入中国 65 家医院、4870 名冠心病患者的随机、双盲、安慰剂对照的循证医学研究,研究结果显示,与安慰剂相比,血脂康能显著降低冠心病患者非致命性心肌梗死和心源性死亡等心血管事件的发生率。XS0601 是一种由川芎和赤芍有效组分配伍的中药制剂,为评价其在冠心病介入术后再狭窄防治方面的安全性和有效性,学者们设计了一个纳入 355 名冠心病患者的随机、双盲、安慰剂对照的临床试验,初级临床终点为经冠脉造影证实的介入术后再狭窄,研究结果表明,服用 XS0601 超过 6 个月可以显著降低冠心病患者冠脉介入术后再狭窄的发生率。同样学者们为评价长期(超过 6 个月)口服麝香保心丸对冠心病稳定型心绞痛的治疗有效性和安全性,设计了纳入 200 名冠心病患者的临床随机对照试验,研究结果亦证实了长期服用麝香保心丸对于冠心病稳定性心绞痛患者具有明显的疗效和较好的安全性。为了评价通心络胶囊对冠心病患者治疗的有效性和安全性,学者们通过医学数据库搜集了所有已经发表的涉及到通心络胶囊治疗冠心病的临床随机对照试验(RCTs),一共有 13 项研究,共涉及冠心病患者 1496 例。Meta 分析结果表明,与消心痛或单硝酸异山梨酯相比,在对冠心病患者心电图指标的改善方面,通心络胶囊并不显示出优势,但通

心络胶囊的不良反应发生率很低,但还需要设计时间更长的随访研究来评估其远期疗效和安全性。

近年来,随着个体化诊疗模式理念的逐渐回归,医学家们慢慢认识到以患者为中心的中西医结合临床诊疗模式的优势和重要性所在,我们相信随着研究的深入和研究结果的不断积累,必将在全世界范围内形成一个更加安全、更加有效的基于患者个体化的结合医学健康诊疗模式。

五、结 语

基于患者的结合医学诊疗模式以及植物药和化学药联合使用的不断出现必将发展成为防治疾病的一个新的医学趋势。中医中药配合西药对于 AS 的防治起了重大作用,尽管目前已经涌现出许多中药制剂防治 AS 的临床循证研究以及相关的系统评价,但仍然存在缺乏大样本、前瞻性、规范化的研究,缺乏明确的循证医学证据。未来我们应该将理论研究、实验研究、临床研究三驾马车齐头并进,加快实验研究成果向临床实际应用的转化,为中西医结合防治 AS 做出更大贡献。相信未来越来越多临床以及实验研究证据的不断积累,将进一步验证中西医结合医学的优势及智慧所在。

参考文献

- Laatikainen T, Critchley J, Vartiainen E, *et al.* Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Finland between 1982 and 1997[J]. *Am J Epidemiol*, 2005, 162(8):764-773
- David S, Daniel G, Hackam. Treating arteries instead of risk factors: a paradigm change in management of atherosclerosis[J]. *Stroke*, 2010, 41(6):1193-1199
- 林培政, 杨开清. 动脉粥样硬化中医湿热病机再认识[J]. *新中医*, 2006, 38(3):5-6
- 贾连群, 杨关林. 动脉粥样硬化中医痰浊血瘀证候的现代生物学基础研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2010, 8(1):95-96
- 王显. 有关冠心病诊疗及研究的思考——动脉粥样硬化“络风内动”假说与实践[J]. *中国中西医结合杂志*, 2011, 31(3):310-312
- 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, 3(1):1-2
- Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(2):115-126
- 徐浩, 史大卓, 殷惠军, 等. “瘀毒致变”与急性心血管事件: 假说的提出与临床意义[J]. *中国中西医结合杂志*, 2008, 28(10):934-938
- 史大卓, 徐浩, 殷惠军, 等. “瘀毒从化”心脑血管血栓性疾病病因病机[J]. *中西医结合学报*, 2008, 6(11):1105-1108
- Naghavi M, Libby P, Falk E, *et al.* From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I [J]. *Circulation*, 2003, 108(14):1664-1672

(下转第 117 页)

西他赛单周方案。Schuette 等^[2]对 215 例初治失败的 NSCLC 随机分入多西他赛 3 周方案和单周方案,两组的中位生存时间分别是 6.3 个月和 9.2 个月,治疗反应率分别是 10.5% 和 12.6%;在不良反应方面,3 度以上白细胞减少由 27.5% 下降至 1%,3 度以上贫血由 5.9% 下降至 1%,以上结果说明,多西他赛单周方案在取得 3 周方案疗效的同时,明显减少了不良反应。在其他的一些临床试验也取得类似的结果^[3-5]。Di Maio 等^[6]的 Meta 分析综合分析了 5 个大型临床试验,共归纳了 865 例患者,结果表明多西他赛单周方案疗效与 3 周方案相似,但血液学毒性明显减少,可以做为晚期 NSCLC 患者的二线治疗替代方案。

目前,在国内晚期 NSCLC 二线治疗对多西他赛单周方案的研究还不多见。在我们的研究中,32 例患者取得 15.6% PR 率,中位生存期 9.5 个月,略高于 Shepherd 研究的多西他赛 3 周方案,与 Schuette 研究的单周方案相似。更值得关注的是,不良反应观察中,最常见的脱发、骨髓抑制等,在 3 度以上的不良反应中,骨髓抑制只有 5 例 (15.6%),消化道反应只有 2 例,且通过对症治疗得到明显改善,并不影响继续治疗。在临床应用中,对于一般情况欠佳或高龄的 NSCLC 患者不能耐受常规化疗方案时,多西他赛单周方案治疗是一个较为安全的选择。

我们的研究说明了多西他赛单周方案二线治疗 NSCLC,疗效确切,不良反应能被大多数患者耐受,依

从性好,是一个较为理想的化疗方案,值得在我国推广,期待国内进行大型的临床试验进一步确认该方案的疗效和安全性。

参考文献

- 1 Shepherd FA, Dancey J, Ram lau R, *et al.* Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non - small - cell lung cancer previously treated with platinum - based chemotherapy [J]. J Clin Oncol, 2000, 18(10): 2095 - 2103
- 2 Schuette W, Nagel S, Blankenburg T, *et al.* Phase III study of second - line chemotherapy for advanced non - small - cell lung cancer with weekly compared with 3 - weekly docetaxel [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(33): 8389 - 8395
- 3 Camps C, Massuti B, Jimenez A, *et al.* Randomized phase III study of 3 - weekly versus weekly docetaxel in pretreated advanced non - small - cell lung cancer; a Spanish Lung Cancer Group trial [J]. Ann Oncol, 2006, 17(3): 467 - 472
- 4 Chung FT, Lee KY, Shieh MH, *et al.* Low - dose weekly docetaxel is as tolerable as pemetrexed in previously treated advanced non - small - cell lung cancer [J]. Chemotherapy, 2011, 57(2): 147 - 155
- 5 Takigawa N, Segawa Y, Kishino D, *et al.* Clinical and pharmacokinetic study of docetaxel in elderly non - small - cell lung cancer patients [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2004, 54(3): 230 - 236
- 6 Di Maio M, Perrone F, Chiodini P, *et al.* Individual patient data meta - analysis of docetaxel administered once every 3 weeks compared with once every week second - line treatment of advanced non - small - cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(11): 1377 - 1382

(收稿:2011 - 07 - 29)

(修回:2011 - 09 - 05)

(上接第 11 页)

- 11 Naghavi M, Libby P, Falk E, *et al.* From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II[J]. Circulation, 2003, 108(14): 1772 - 1778
- 12 Clarkson TB. Nonhuman primate models of atherosclerosis [J]. Lab Animal Sci, 1998, 48(6): 569
- 13 周明学,徐浩. 浅谈从“人易患的病”到“易患病的人”治疗思路的演变[J]. 中医学刊, 2006, 24(12): 2213 - 2215
- 14 Johnson KM, Dowe DA. The detection of any coronary calcium outperforms framingham risk score as a first step in screening for coronary atherosclerosis [J]. American Journal of Roentgenology, 2010, 194(5): 1235 - 1243
- 15 任勇才. 中药制剂治疗血脂异常概况[J]. 广西中医学院学报, 2004, 7(4): 64 - 66
- 16 杨雨民,王兴祥,王世君,等. 白藜芦醇在体外对 ADP 诱导人血小

板聚集的抑制作用及其机制[J]. 药学报, 2008, 43(4): 356 - 360

- 17 衡亮,宦梦蕾. 银杏叶提取物抗实验性血栓模型大鼠的作用及机制[J]. 现代生物医学进展, 2009, 9(10): 1835 - 1837
- 18 Fan HY, Fu FH, Yang MY, *et al.* Antiplatelet and antithrombotic activities of salvianolic acid A [J]. Thrombosis Research, 2010, 126(1): e17 - e22
- 19 刘培良,沈苑真,靖涛,等. 复方丹参滴丸及阿司匹林对老年 ACS 患者血小板聚集功能及 PKB 活性变化的影响[J]. 中国新药杂志, 2009, 18(10): 900 - 902
- 20 李立志,刘剑刚,马鲁波,等. 芍药胶囊对兔动脉粥样硬化模型脂质代谢及血小板聚集的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(12): 1100 - 1103

(收稿:2011 - 12 - 06)

(修回:2011 - 12 - 08)