

· 专题综述 ·

[文章编号] 1007-0893(2024)05-0121-06

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2024.05.036

中西医结合治疗心肌梗死后缺血再灌注损伤的研究进展

肖立运¹ 许胜^{2*}

(1. 济宁市第一人民医院, 山东 济宁 272000; 2. 济宁北湖省级旅游度假区人民医院, 山东 济宁 272000)

[摘要] 心肌缺血是冠心病的重要病理改变, 血流灌注量减少使心肌处于缺血、缺氧状态, 导致能量代谢异常, 心功能不同程度的降低等, 严重者可诱发心肌梗死、猝死等不良事件。而急性心肌梗死(AMI)后冠心病最为严重的心肌缺血类型, 以胸口疼痛、呼吸困难、胸闷、呕吐为主要临床症状, 若不积极治疗, 可引发心律失常, 增加猝死风险。临床上再灌注治疗是AMI治疗的主要手段, 再灌注治疗通过溶栓药物、介入治疗或手术治疗, 将完全闭塞的血管重新开通, 使缺血组织获得再灌注。及时的血运重建治疗能够在短时间内恢复血液供应, 但同时亦会导致不同程度的缺血再灌注损伤(IRI), 损害心肌的结构和功能, 被认为是影响冠心病患者再灌注治疗效果的主要事件。目前研究发现心肌缺血再灌注损伤(MIRI)与氧化应激、Ca²⁺超载、能量代谢障碍、炎症反应等机制相关。药物治疗着眼于相关机制从而保护心肌缺血再灌注损伤, 如抗氧自由基、抑制钙超载、改善炎症浸润及细胞凋亡、减轻线粒体损伤。目前西医治疗再灌注损伤已处于瓶颈, 笔者尝试引入中医药理论。根据中医观点, AMI可归于“心痛”“胸痹”范畴, 病位在心, 牵连肝、脾、肾等诸多脏器, 病机见于气虚血瘀, 宜采用养气除痹、活血化瘀之法。因而从中西医结合理论深入探索再灌注损伤的发病机制, 系统总结再灌注损伤的中西医可能的主要机制, 对于防治缺血再灌注损伤具有重要价值。

[关键词] 急性心肌梗死; 心肌缺血; 再灌注损伤; 中西医结合疗法**[中图分类号]** R 541 **[文献标识码]** A

Research Progress in the Treatment of Ischemia-reperfusion in Jury after Myocardial Infarction with Integrated Traditional Chinese and Western Medicine

XIAO Liyun¹, XU Sheng^{2*}

(1. Jining First People's Hospital, Shandong jining 272000; 2. Jining North Lake Provincial Tourism Resort People's Hospital, Shandong Jining, 272000)

[Abstract] Myocardial ischemia is an important pathological change in coronary heart disease. A decrease in blood flow perfusion puts the myocardium in a state of ischemia and hypoxia, leading to abnormal energy metabolism and varying degrees of decreased cardiac function. In severe cases, it can induce adverse events such as myocardial infarction and sudden death. The most severe type of myocardial ischemia after acute myocardial infarction (AMI) is coronary heart disease, with chest pain, breathing difficulties, chest tightness, and vomiting as the main clinical symptoms. If not actively treated, it can cause arrhythmias and increase the risk of sudden death. In clinical practice, reperfusion therapy is the main method of treating AMI. Through thrombolytic drugs, interventional therapy, or surgical treatment, reperfusion therapy reopens completely occluded blood vessels, allowing ischemic tissue to achieve reperfusion. Timely revascularization therapy can restore blood supply in a short period of time, but it can also lead to varying degrees of ischemia-reperfusion injury (IRI), damaging the structure and function of the myocardium, and is considered a major event that affects the effectiveness of reperfusion therapy in patients with coronary heart disease. At present, research has found that myocardial ischemia-reperfusion injury (MIRI) is related to mechanisms such as oxidative stress, Ca²⁺ overload, energy metabolism disorders, and inflammatory reactions. Drug therapy focuses on relevant mechanisms to protect MIRI, such as combating oxygen free radicals, inhibiting calcium overload, improving inflammatory infiltration and cell apoptosis, and alleviating mitochondrial damage. At present, the treatment of reperfusion injury with Western medicine is at a bottleneck, and the author attempts to introduce the theory of traditional Chinese medicine. According to the perspective of traditional Chinese medicine, AMI can be classified into the categories of "heartache" and "chest obstruction". The disease is located in the heart, involving many organs such as the liver, spleen,

[收稿日期] 2023 - 12 - 28**[基金项目]** 济宁市重点研发计划项目(2022YXNS131, 2019MNS021); 山东省中医药科技发展计划项目(2019-0454)**[作者简介]** 肖立运, 男, 副主任医师, 主要研究方向是中西医结合治疗心血管病。**[*通信作者]** 许胜 (E-mail: xiaofengxiuli2017@163.com)

and kidney. The pathogenesis is seen in qi deficiency and blood stasis, and it is recommended to use the methods of nourishing qi to remove obstruction and promoting blood circulation to remove stasis. Therefore, exploring the pathogenesis of reperfusion injury from the perspective of integrated traditional Chinese and Western medicine theory and systematically summarizing the possible main mechanisms of reperfusion injury in traditional Chinese and Western medicine is of great clinical significance for the prevention and treatment of IRI.

[Keywords] Acute myocardial infarction; Myocardial ischemia; Reperfusion injury; Chinese and Western Medicine

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是由于冠状动脉出现急性阻塞, 心肌细胞缺血、缺氧而发生坏死, 使心脏功能受损, 威胁患者生命安全^[1]。经皮冠状动脉介入术 (percutaneous coronary intervention, PCI) 是治疗 AMI 的有效方法, 其通过心导管技术疏通阻塞冠状动脉, 从而实现心肌再灌注^[2]。但 PCI 在恢复梗死动脉前向血流的同时会心肌缺血 (myocardial ischemia) 后再次造成缺血再灌注损伤 (ischemia reperfusion injury, IRI)。AMI 又是冠心病中常见的严重的缺血性心血管病, 临床治疗以改善血运为主, 但有研究发现尽管早期的血运重建和再灌注能一定程度降低心肌坏死面积, 同时也会因为再灌注导致组织进一步损伤, 即心肌缺血再灌注损伤 (myocardial ischemia reperfusion injury, MIRI)。研究证实, 无再灌注时心肌缺血所致心肌梗死面积可达 70%, 但及时再灌注可使梗死面积缩小至 30%, 然而, 在缺血-再灌注的损伤下, 这种再灌注获益程度明显降低, 甚至降低 15%, 导致再灌注心律失常、心脏功能进一步恶化, 冠脉微循环进一步加重情况^[3]。预防 MIRI 是预防心脏损伤的重要因素, 但目前尚无确切的临床治疗方案。因此, 探索心肌缺血-再灌注损伤的发生机制, 总结减少再灌注损伤的预防治疗方法对 AMI 治疗具有十分重要的临床意义。

1 MIRI 的发生机制

1.1 MIRI 发生的西医机制

1.1.1 氧化应激 机体在损伤因子的刺激下, 氧化系统与抗氧化系统的平衡遭到破坏, 超出机体对过氧化物的清除能力, 造成机体组织的氧化损伤, 从而构成氧化应激, 是 MIRI 中的重要环节^[4]。MIRI 的发生可概括为两个阶段, 即缺血期和再灌注期。缺血期心肌细胞线粒体呼吸链处于缺氧状态, 累及区域氧化磷酸化过程终止而乳酸不断堆积, 致二氧化碳清除困难, 细胞内氢离子浓度指数 (pondus hydrogenii, pH) 不断下降。细胞内 H^+ 增加, Ca^{2+} 不断内流, 诱使心肌细胞肌质网内储存的 Ca^{2+} 的释放, 致使 Ca^{2+} 出现超负荷状态而影响腺苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP) 的合成进而出现细胞凋亡、死亡^[5]。再灌注初期, 血流的骤然恢复虽带来了充足的氧气, 但因为缺血阶段导致线粒体呼吸链复合酶已不再发挥作用, 致使大量活性氧化物的产生^[6], 氧化

应激以及再灌注进一步导致 pH 变化、钙超载等一系列缺血再灌注反应, 终致细胞膜肿胀、破坏甚至死亡, 使心肌严重受损。

1.1.2 Ca^{2+} 超载 Ca^{2+} 超载形成原因复杂, 机制可概括为早期 Ca^{2+} 通道介导的 Ca^{2+} 升高和晚期 Na^+/Ca^{2+} 交换体介导的 Ca^{2+} 升高两部分。心肌细胞缺氧后, 二氧化碳清除率降低, 乳酸堆积致细胞内 H^+ 增加, 刺激 Na^+/H^+ 通道开放, 细胞内 Na^+ 过量又加速 Na^+/Ca^{2+} 交换, 从而导致 Ca^{2+} 内流, 通过电压依赖型钙通道内流的 Ca^{2+} 会进一步诱发心肌细胞肌质网内储存的 Ca^{2+} 的释放, Ca^{2+} 的超负荷刺激线粒体通透性转换孔 (mitochondrial Permeability Transition Pore, mPTP) 开放, 进一步导致线粒体水肿, 促使心肌细胞凋亡坏死^[7]。实验发现, 缺血时出现 Na^+ 超载较 Ca^{2+} 超载明显, 当再灌注血流恢复后细胞内的 Ca^{2+} 超负荷比缺血时更为明显。 Ca^{2+} 超载既是 MIRI 的重要机制之一, 又是心肌细胞坏死的主要途径, 防止钙超载是防治 IRI 的重要切入点^[8]。

1.1.3 能量代谢障碍 细胞的能量代谢是维持其生理功能的基础, 心肌细胞的能量代谢障碍被认为是 IRI 的始发环节^[9]。正常状况下心肌细胞能量代谢以有氧化为主, 缺氧发生后, 线粒体结构、功能障碍, ATP 供应不足, 能量代谢为以糖酵解为主。虽然糖酵解产生的能量能在一定程度改善心肌细胞的能量供应, 但糖酵解在提供能量的同时还导致细胞内乳酸含量增高, 随着缺氧时间的延长, 细胞内逐渐出现酸中毒。酸中毒进一步抑制糖酵解, 心肌细胞能量供应再次受阻, 心肌细胞结构和供能障碍。再灌注发生以后, 虽供氧恢复, 但线粒体因缺血造成的严重损伤并未及时恢复, 一段时间内细胞供能仍以糖酵解为主, 酸中毒进一步加重, 能量代谢障碍, 细胞功能受损。

1.1.4 炎症反应 炎症反应是由复杂机制介导的机体的重要防御过程, 正常情况下, 炎症是机体的积极防御机制; 然而病理情况下, 长期的炎症反应或失调与多种疾病的发病密切相关, 比如心血管疾病, 但其机制尚未完全明确。促炎症转录因子, 即活化 B 细胞的核因子 κ 轻链增强子 (nuclear factor- κ -gene Binding, NF- κ B) 对氧化还原极其敏感。正常情况下, NF- κ B 无活性, 存在于细胞质中, 并与抑制性亚基 I κ B 结合成 NF- κ B-I κ B。缺血血氧恢复后高氧化应激导致 NF- κ B 从 NF- κ B-I κ B

复合物中分离出来并转移到细胞核中,再刺激多个基因表达,其中包括炎症细胞因子的基因,最终导致炎症发作。心肌再灌注后通过白细胞浸润进入梗塞的心肌区域,从而激活复杂的炎症反应,研究证实过度的炎症反应对再灌注心肌有害^[10]。

1.1.5 线粒体自噬与 MIRI 线粒体自噬是自噬的一种亚型,这一概念于 2005 年由 Lemaster s 提出^[11],常在线粒体膜去极化、蛋白质错误折叠、线粒体脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)在活性氧营养缺乏和细胞衰老等应激条件下发生。受损的线粒体被特异性地包裹在自噬小体中,并与溶酶体融合降解和消化以维持细胞内稳态。因此,作为选择性巨噬的一种形式,线粒体自噬专门识别和降解有缺陷的线粒体,通常情况会对细胞起保护作用。PTEN 诱导假定激酶 1 (PTEN-induced putative kinase 1, PINK1) / 帕金蛋白 (Parkin) 通路(PINK1/Parkin 通路)、线粒体自噬受体以及某些线粒体自噬适配器等是与线粒体自噬密切相关的细胞信号机制。就线粒体自噬与 MIRI 的关系,部分研究认为激活线粒体自噬可对心肌细胞起保护作用,减轻 MIRI 程度。在心肌缺血再灌注过程中,由于 BNIP3-BNIP3L/NIX、PINK1/Parkin 等介导线粒体自噬的关键 B 信号分子及 FUNDC1、p62、OPTN 和 NDP52 等线粒体受体被抑制、线粒体和溶酶体融合障碍等原因,致使线粒体自噬水平降低,使心肌细胞受损,而通过干预使 PINK1/Parkin 等通路激活后,线粒体自噬水平提高,对受损心肌起保护作用^[12-13]。然而,还有研究表明,再灌注过程中过度的线粒体自噬和不必要的线粒体清除可能会急剧减少线粒体数量和细胞能量的产生,从而导致氧化应激、活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生和心肌损伤。线粒体自噬在再灌注中的确切作用目前仍有争议,还需要进一步研究证明。

1.2 MIRI 发生的中医机制

中医对于 MIRI 的机制探讨较少,认为本病与心、肝、脾肾等脏器相关,属本虚标实,本虚以气虚为多,标实以血瘀、痰浊为甚^[14]。气虚、血瘀、痰饮相互影响,形成恶性循环,导致病情缠绵,甚至恶化。MIRI 多发生在冠心病 AMI 之后,AMI 发生时,心肌血氧供应骤然中断,心肌失于濡养而受损,心气亏虚;同时,因瘀血堵塞血管,正气奋力抗邪,亦加重正气耗伤。虚则功能失调,心气虚则推动乏力,组织远端血液运行迟缓而加重瘀血;灌注后气虚血瘀阻塞脉道,气血运行不利,使水液代谢失常,水液留聚,加之再灌注后造成爆发性的细胞内肿胀及间质水肿,在细胞内形成“痰饮”。心气虚,气化功能减弱,气血津液相互转化不及,再灌注后不能将血液变成可供组织使用的精微物质,从而出现心肌顿抑,心肌受损^[15]。

1.2.1 心阳、心气与能量代谢 在心脏能量代谢过程中,线粒体发挥关键作用,主要通过三羧酸循环、氧化磷酸化等途径合成 ATP,被称作细胞“动力工厂”。中医学认为阳气是维持人体生命活动的根本,是保障人体物质代谢和生理功能的原动力,正如《素问·生气通天论》所言:“阳气者,若天与日,失其所则折寿而不彰。”可见,从生理功能来看,线粒体与阳气具有相通之处。阳气的温煦、推动作用为人体生命提供动力,与能量代谢相关,相关研究发现阳虚体质的大学生能量代谢相对低下,对阳虚大鼠模型能量代谢的研究表明在阳虚状态下机体线粒体功能低下,能量代谢水平明显降低^[16]。心为阳中之阳,心之阳气温煦、推动、激发作用既是保证心脏本身发挥其生理功能的必要条件,又是心主血脉功能的主要动力。实验研究表明,心阳虚时,游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)、三酰甘油(triglyceride, TG)、血糖(glucose, GLU)等心肌能量代谢指标、相关分子及山梨醇脱氢酶(sorbitol dehydrogenase, SDH)、Ca²⁺-Mg-ATP 酶和 Na⁺-K⁺-ATP 酶等相关酶的表达水平下降,提示心肌能量代谢功能受损^[17]。可见,心之阳气的盛衰可对心肌细胞能量代谢产生一定的影响。

1.2.2 脾与能量代谢 中医认为人是以五脏为中心的有机整体,各脏腑之间通过经络、四肢百骸等联系在一起,在生理上相互协调,病理上相互影响。在脏象理论中,脾为气血生化之源,为后天之本,将人体摄入的饮食物转化为营养物质,并输送到全身,使人体五脏六腑、经脉、肢节、肌肉、皮毛得到滋养,维持各自生理功能。有学者认为脾主运化功能与线粒体通过三羧酸循环、氧化磷酸化等途径将葡萄糖、脂肪酸等基本物质转化为 ATP,为细胞提供动力的功能相似,并通过实验发现脾虚患者胃黏膜壁细胞线粒体超微结构受损、能量代谢障碍,依此提出“脾-线粒体”相关学说,脾主运化功能与能量代谢密切相关^[18]。此外,脾主肌肉,可通过运化水谷精微为肌肉提供能量,心肌属于广义范畴的肌肉,与线粒体为心肌供能的作用相似。

2 MIRI 的防治

2.1 缺血预适应与药物预处理

缺血预适应即在冠状动脉经过短暂多次的缺血再灌注,增强随后长时间缺血的耐受性,以减轻 MIRI^[19]。研究发现,缺血预适应的作用呈双相现象,早期保护作用可在缺血几分钟内快速产生,持续约 2~3 h,此阶段主要通过激活 G-蛋白耦联受体通路发挥作用;后期保护现象出现较慢,约在缺血后 12~24 h 才能产生,可持续数天,该阶段的保护作用主要与内皮性抗氧化酶,如超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢

酶 (catalase, CAT) 等水平相关。但是临床实际中要在心肌缺血前给予缺血预处理刺激, 其可行性非常受限, 且存在引起冠状动脉破裂和动脉粥样硬化斑块脱落的风险, 会直接妨碍心脏功能, 所以已很少或不再运用^[20]。

药物预处理是指在再灌注发生以前, 运用生物活性物质, 通过激发或模拟内源性物质的心脏保护作用, 诱导缺血耐受性, 从而实现对心肌细胞结构与功能的保护作用。研究发现, Pinocembrin 预处理大鼠心肌缺血再灌注可通过调节 Cx43 的表达, 降低恶性室性心律失常的发生率^[21]。

2.2 缺血后适应与药物后处理

缺血后适应, 指在心肌经过长时间缺血后给予反复几次短暂的复流和缺血处理, 之后再行持续性复流。其保护作用及原理与缺血预适应相类似, 其可行性较低。作用机制与减少氧自由基产生, 抑制细胞凋亡信号通路, 促进细胞生存信号通路, 减轻炎症反应, 增强细胞分化、生长和存活等有关^[22]。

药物后处理是一种外源性介入方式, 指在再灌注后注入生物活性物质来模拟缺血后适应的保护作用。较内源性缺血性后适应相比药物后处理在安全性、可控性、简便性等方面有一定优势, 临床应用可行性较大。丹参酮 IIA 可通过 TLR4-NF- κ B 和 PI3K/Akt/eNOS-mPTP 信号通路, 抑制炎症浸润及 mPTP 的开放, 具有保护细胞、促进细胞存活, 达到抗 MIRI 的作用。

2.3 药物干预

2.3.1 抗氧化自由基类药物 再灌注时, 大量的氧转化成氧自由基 (oxygen free radical, OFR) 是造成心肌损伤的重要病理过程。研究发现, OFR 清除剂可改善心功能、增强心肌收缩力、改善心肌顿抑等。此类药物可划分为酶类如 SOD、CAT 及非酶类如维生素 A、维生素 E、还原型谷胱甘肽 (glutathione, GSH)、还原型辅酶 II (nicotinamide adenine dinucleotide II, NADPHII) 等。动物试验发现, 依达拉奉有抗 OFR 的作用, 可通过清除 OFR 减轻 MIRI, 改善心功能^[23]。

2.3.2 抑制钙超载类药物 MIRI 过程中 Ca^{2+} 的超载主要依靠 H^+ - Ca^{2+} 及 Na^+ - Ca^{2+} 交换出现, 减轻钙超载的药物按其作用机制亦分为两类: 抑制 H^+ - Ca^{2+} 的交换蛋白及抑制 Na^+ - Ca^{2+} 的交换蛋白, 通过抑制 Ca^{2+} 内流、 H^+ 外流达到保护心肌细胞的作用。试验证实, 钙离子拮抗剂硝苯吡啶可降低离体鼠心肌梗死的面积, 增强 SOD 活性, 降低丙二醛含量及 Na^+ -Cav 交换的信使核糖核酸 (messenger ribonucleic acid, mRNA) 表达水平, 具有减轻钙超载、保护心肌的作用^[24]。

2.3.3 改善炎症浸润及细胞凋亡类药物 炎症因子水平升高是心肌细胞损伤的标志之一, 抑制细胞炎症反

应, 阻断炎症性通路的激活是减少心肌细胞损伤有效方法。轴突导向因子 1 (anti-ntn1, Netrin-1) 是一种新型的内皮细胞分裂原, 可通过刺激心脏内皮细胞和心肌细胞产生一氧化氮, 显著减弱心肌细胞凋亡, 有效抵抗心肌的再灌注损伤。另有研究发现, Netrin-1 还可抑制白细胞迁移, 减轻炎症介导的组织损伤, 降低炎症反应对心肌细胞的影响^[25]。

2.3.4 减轻线粒体损伤类药物 线粒体是细胞能量产生的主要场所, 是 MIRI 中各种可能保护途径的共同通路。硫化氢 (hydrogen sulfide, H₂S) 在过去的几十年中被认为是重要的内源性气体递质, 在心血管系统的稳态中起着关键作用。近年来, 关于 H₂S 对 MIRI 的保护作用的证据越来越多, 尤其对线粒体的保存和抗凋亡^[26]。

2.3.5 传统中药 史载祥将心肌缺血再灌注带来的问题称之为“后再灌注时代难题”, 研究发现传统中药在防治 IRI 中具有良好的应用前景^[27]。从气虚血瘀为主的发病机制出发, 研究发现部分经典方剂及单味中药在抗 MIRI 方面具有显著作用。研究还发现, 活血化瘀之血府逐瘀汤可通过上调磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, p-PI3K)、磷酸化 AKT 蛋白 (phosphorylated AKT protein, p-Akt) 的表达, 抑制线粒体途径凋亡, 缓解大鼠心肌再灌注损伤。研究还发现, 甘草汤可改善缺血再灌注心律失常, 降低再灌注损伤, 其机制可能与增强 Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATPase 的活性, 减轻钙超载有关^[28]。

单味中药提取物对 MIRI 的保护作用是近年来研究的热点, 银杏达莫是银杏叶提取物加入双嘧达莫的复合制剂, 另有发现, 银杏达莫能改善心肌顺应性, 增强心肌收缩力, 其机制可能与降低胞内 Ca^{2+} 浓度, 维持细胞内钙稳态, 稳定线粒体能量代谢, 从而延缓细胞凋亡有关。姜黄提取物姜黄素具有抗炎、抗氧化作用, 可抵抗 MIRI, 改善缺血性心脏病 (coronary heart disease, CHD) 患者的临床结局^[29]。补气药黄芪的有效成分黄芪甲苷可增加糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK-3 β) 磷酸化水平, 阻止 mPTP 开放, 减少线粒体肿胀及空泡化, 减少心肌梗死面积及心肌细胞凋亡^[30]。另有研究证实, 槲皮素、丹参、三七等药物有效成分有降低氧化应激、抑制炎症因子释放、清除自由基、保护内皮损伤、抑制心肌细胞凋亡的作用^[31-32]。

3 小结

近年来 AMI 发病率不断增加, 再灌注治疗具有不可替代的地位, 而降低这种缺血再灌注带来的损伤, 成了医务工作者及科研人员亟需解决的关键性问题, 也是近年来该领域的研究热点。无论是中医还是西医的治疗均以发病机制为基础, 然而 MIRI 发病机制复杂, 至今仍尚

未阐释清楚, 因此继续加强 MIRI 的机制研究具有十分重要的意义。缺血预适应等在临床中因伦理等问题运用实用度低, 中药研究的深入发现在抵抗 MIRI 方面具有广阔的应用前景。但是目前的研究仍部分程度受限, 其作用机制的研究局限于西医的研究模式, 却很少发挥中医辨证理论的优势。因此在后续的研究中要结合中医理论特色, 发挥优势, 在中医理论指导下, 进行辨证用药, 而不能一味的模仿甚至照搬西药的研究模式, 加强对中药复方及单味药提取物对 MIRI 的干预研究, 体现中药作用机制的多靶点、多环节特色; 同时加大临床研究力度, 将基础实验结果更好的与临床实际相结合, 发挥中西医结合作用, 可以互补, 并充分运用到临床。

[参考文献]

- [1] MARCO Z, GIANLUCA R, VALENTINA B, et al. Increased risk of acute myocardial infarction after COVID-19 recovery: A systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Cardiol*, 2023, 372: 138-143.
- [2] AKBARI T, AL-LAMEE R. Percutaneous Coronary Intervention in Multi-Vessel Disease [J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2022, 44: 80-91.
- [3] CAPODANNO D, BABER U, BHATT D L, et al. P2Y12 inhibitor monotherapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2022, 19 (12): 829-844.
- [4] XIANG M, LU Y, XIN L, et al. Role of Oxidative Stress in Reperfusion following Myocardial Ischemia and Its Treatments [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6614009.
- [5] 郑智慧. 尼莫地平联合氟桂利嗪对血管神经性头痛的疗效观察 [J]. *深圳中西医结合杂志*, 2021, 31 (6): 176-177.
- [6] LIU K, LIU D M, CUI W. Protective effect and mechanism of traditional Chinese medicine on myocardial ischemia reperfusion injury [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 6121407.
- [7] GAO P, CAO M, JIANG X, et al. Cannabinoid Receptor 2-Centric Molecular Feedback Loop Drives Necroptosis in Diabetic Heart Injuries [J]. *Circulation*, 2023, 147 (2): 158-174.
- [8] CHANG X, LIU R, LI R, et al. Molecular Mechanisms of Mitochondrial Quality Control in Ischemic Cardiomyopathy [J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19 (2): 426-448.
- [9] DEL FRANCO A, AMBROSIO G, BARONCELLI L, et al. Creatine deficiency and heart failure [J]. *Heart Fail Rev*, 2022, 27 (5): 1605-1616.
- [10] TORP MK, VAAGE J. Mitochondria-derived damage-associated molecular patterns and inflammation in the ischemic-reperfused heart [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2023, 237 (3): e13920.
- [11] LEMASTERS J J. Selective mitochondrial autophagy, or mitophagy, as a targeted defense against oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging [J]. *Rejuvenation Res*, 2005, 8 (1): 3-5.
- [12] CAI W, LIU L, SHI X, et al. Alox15/15-HpETE Aggravates Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury by Promoting Cardiomyocyte Ferroptosis [J]. *Circulation*, 2023, 147 (19): 1444-1460.
- [13] VABEIRYUREILAI M, LALRINZUALI K, JAGETIA GC. NF- κ B and COX-2 repression with topical application of hesperidin and naringin hydrogels augments repair and regeneration of deep dermal wounds [J]. *Burns*. 2022, 48 (1): 132-145.
- [14] 王兆博, 刘莹, 曹洪欣. 温阳益心法治疗冠心病网络药理学作用机制研究 [J]. *中国中医急症*, 2021, 30 (9): 1505-1509.
- [15] 敖玉涵. 冠心病合并心衰的中医证治及方药研究 [D]. 辽宁: 辽宁中医药大学, 2021.
- [16] 刘莹. 温阳益心法改善心肌缺血再灌注损伤线粒体能量代谢作用机制研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2022.
- [17] METRA M, FERRARI CHEN Y F, PASSINO C, et al. Creatine deficiency and heart failure [J]. *Heart Fail Rev*, 2022, 27 (5): 1605-1616.
- [18] 黎秀娟, 黎丽群, 马超北, 等. 基于“脾-线粒体相关”探讨 NLRP3 炎症小体与慢性萎缩性胃炎的关系 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29 (17): 267-273.
- [19] POPOV S V, MUKHOMEDZYANOV A V, VORONKOV N S, et al. Regulation of autophagy of the heart in ischemia and reperfusion [J]. *Apoptosis*, 2023, 28 (1-2): 55-80.
- [20] CHENG X, LI H, YAN Z, et al. Ischemic limb preconditioning-induced anti-arrhythmic effect in reperfusion-induced myocardial injury: is it mediated by the RISK or SAFE pathway [J]. *Pflugers Arch*, 2022, 474 (9): 979-991.
- [21] QIANG M, HAO J, LIU H, et al. Er-xian ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury in rats through RISK pathway involving estrogen receptors [J]. *Chin J Nat Med*, 2022, 20 (12): 902-913.
- [22] CHEN X Y, WANG J Q, CHENG S J, et al. Diazoxide Post-conditioning Activates the HIF-1/HRE Pathway to Induce Myocardial Protection in Hypoxic/Reoxygenated Cardiomyocytes [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8 (12): 711465.
- [23] XU L, HE D, WU Y, et al. Tanshinone IIA inhibits cardiomyocyte apoptosis and rescues cardiac function during doxorubicin-induced cardiotoxicity by activating the DAXX/MEK/ERK1/2 pathway [J]. *Phytomedicine*, 2022, 107: 154471.
- [24] FU T, MA Y, LI Y, et al. Research Progress of Chinese Medicine in the Treatment of Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury [J]. *Am J Chin Med*, 2023, 51 (1): 1-17.

- [25] YUAN X, SHEN G, XIAO H, et al. Netrin-1 and RGMa: Novel Regulators of Atherosclerosis-Related Diseases [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2023, 13: 1-6.
- [26] KOLLURU G K, SHACKELFORD R E, SHEN X, et al. Sulfide regulation of cardiovascular function in health and disease [J]. Nat Rev Cardiol, 2023, 20 (2): 109-125.
- [27] DONG L, SHEN Z, CHI H, et al. Research Progress of Chinese Medicine in the Treatment of Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury [J]. Am J Chin Med, 2023, 51 (1): 1-17.
- [28] LIU T, JUAN Z, XIA B. HSP70 protects H9C2 cells from hypoxia and reoxygenation injury through STIM1/IP3R [J]. Cell Stress Chaperones, 2022, 27 (5): 535-544.
- [29] DEHZAD M J, GHALANDARI H, NOURI M, et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of curcumin/turmeric supplementation in adults: A GRADE-assessed systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Cytokine, 2023, 164: 156144.
- [30] 王飞, 田阳, 徐晓然, 等. 黄芪甲苷通过调控 TLR-4/NF-κB 信号通路对大鼠皮瓣缺血再灌注损伤的影响 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2021, 35 (5): 497-503.
- [31] WANG X, WANG Y, HUANG D, et al. Astragaloside IV regulates the ferroptosis signaling pathway via the Nrf2/SLC7A11/GPX4 axis to inhibit PM2. 5-mediated lung injury in mice [J]. Int Immunopharmacol, 2022, 112: 109186.
- [32] ZHOU Y, SUO W, ZHANG X, et al. Roles and mechanisms of quercetin on cardiac arrhythmia: A review [J]. Biomed Pharmacother, 2022, 153: 113447.

[文章编号] 1007-0893(2024)05-0126-05

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2024.05.037

单味中药及中药复方治疗痛风的研究进展

周林祥¹ 黄梓越^{2*} 陈奇刚²

(1. 云南中医药大学第二临床学院, 云南 昆明 650500; 2. 昆明市中医医院, 云南 昆明 650500)

[摘要] 近年来, 随着人民生活水平的不断提高, 痛风的发病率呈现逐年攀升的态势, 且中药治疗痛风方面趋于完善, 笔者通过查阅国内外痛风的中药及复方治疗的相关文献报道, 在单味中药、中药复方等方面进行论述, 为中医药治疗痛风提供一定的临床借鉴, 更好的传承及创新中医药。

[关键词] 痛风; 单味中药; 中药复方

[中图分类号] R 589.7 **[文献标识码]** A

痛风特指痛风性关节炎, 属于第二大慢性代谢性疾病, 是因嘌呤代谢异常紊乱, 尿酸排泄异常而导致的一种以关节疼痛、肿胀为主要表现的晶体性关节炎, 与高尿酸血症密切相关^[1]。根据最新的研究发现, 高尿酸血症发病率逐年升高, 且痛风在全球范围内发病率不断上升, 2019年的发病率为0.58~2.89/10 000人, 其中我国高尿酸血症人数已达1.2亿, 痛风患病率为0.03%~10.47%^[2], 目前正以每年9.7%的年增长率迅速增加且已超过1700万人^[3]。

痛风分期可为急性发作期、稳定期。治疗方面西药主要还是秋水仙碱、非甾体抗炎药、非布司他等药物,

临床上这些药物患者依从性差, 副作用大, 特别且痛风患者中老年占多数, 西药对于其肝肾功能损害尤为大。目前临床上痛风的中医相关证型无统一的标准, 根据最新的《“十三五”中医内科教材》将痛风分为“痹症”范畴, 分型为风寒湿痹(行痹、痛痹、着痹)、风寒热痹、寒热交错证、痰热痹阻证(尪痹)、脾肾阳虚证。国外对治疗痛风的“秋水仙碱”“非甾体抗炎药”等西药已从药理学、循证医学做了大量的临床、基础实验研究, 药效说服力有目共睹。中医药治疗痛风方面, 患者的依从性较高, 甚至部分中药复方具有保护肝肾的作用; 随着对痛风的发病机制及网络药理学的研究, 针对其治疗的

[收稿日期] 2024-01-14

[基金项目] 云南省科技厅科技计划项目基础研究计划(202101AZ070001-155)

[作者简介] 周林祥, 男, 主治医师, 主要研究方向是针灸推拿学。

[*通信作者] 黄梓越 (E-mail: 89387692@qq.com; Tel: 13529148629)