

· 研究进展 ·

活血化瘀治疗冠脉微循环障碍的研究进展

王阶* 董艳 熊兴江 刘咏梅 胡骏 陈聪 程嘉雯

中国中医科学院广安门医院,北京 100053

[摘要] 冠状动脉微循环障碍广泛存在于多种心血管疾病中,与左室重构、心血管事件密切相关。本病病机演变以血瘀为核心,活血化瘀法可改善患者冠状动脉血流储备及微循环阻力指数,对于冠状动脉微循环障碍具有良好的治疗效果。机制方面,活血化瘀诸法可调节冠状动脉微血管功能障碍的诸多关键病理生理环节;如,活血化瘀可有效抑制炎症、氧化应激及血栓形成;活血化瘀可保护血管内皮;益气活血能改善能量代谢;补肾活血促进血管新生、建立冠脉侧支循环。应用现代科学深入挖掘活血化瘀诸法治疗本病的机制,或为解决本病治疗提供新的思路。

[关键词] 冠脉微循环障碍;中医药;活血化瘀;血瘀证;作用机制

冠脉微循环障碍(Coronary Microvascular Dysfunction, CMD)是以冠脉微血管结构或功能异常为病理改变,以心肌缺血为主要症状的临床综合征^[1]。研究发现约40%的冠心病患者造影未见管腔狭窄,但仍有心绞痛发作,其主要原因是冠脉微血管功能障碍^[2]。急性心肌梗死(Acute Myocardial Infarction, AMI)患者接受经皮冠状动脉介入术(Percutaneous Coronary Intervention, PCI)治疗后,虽然大血管再通,但半数以上患者远端冠脉微循环未得到有效恢复,导致心绞痛持续发生。有鉴于此,针对CMD的治疗是实现心血管疾病早期预防的关键。然而,目前CMD治疗策略尚不能完全满足临床需求,仍有不少患者因反复胸痛再入院,严重影响了患者的生活质量。CMD病因及发病机制复杂,单一靶点治疗往往疗效欠佳,寻找多途径、多靶点的干预措施是目前研究的方向。近年来,中药活血化瘀治疗CMD显示出较好的临床疗效,机制研究逐步深入,本文就CMD的研究现状、中医认识、临床循证证据、机制内涵等方面进行阐述,以期为解决CMD提供新的思路和方法。

1 冠脉微循环障碍的研究现状

1.1 关注度

近年来,随着介入性心脏病学和循证医学的迅速



王阶 中国中医科学院广安门医院主任医师,教授,博士生导师,全国名中医,国家中医药管理局岐黄学者、岐黄工程首席科学家,中国中医科学院首席研究员,国际欧亚科学院院士,第六、七批全国老中医药专家学术经验继承工作指导老师,第四、五、六届中央保健会诊专家。长期从事活血化瘀和病证结合研究。血瘀证和活血化瘀研究获国家科学技术进步奖一等奖等8项,发表论文489篇,主编著作14部。

发展,CMD日益受到人们的重视。1967年Likoff等率先报道了一组冠状动脉造影正常的冠心病患者仍有胸痛的临床表现^[3]。2013年,欧洲心脏病学会《稳定性冠状动脉疾病治疗指南》首次将本病列入冠心病的临床类型,并提出了初步的诊断和治疗建议^[4]。2017年,国际上第一部《冠状动脉微血管疾病诊断和治疗的中国专家共识》由中华医学会心血管病学分会基础研究学组发布^[5]。2018年,国际冠状动脉舒缩障碍研究组提出了原发性冠脉微血管疾病的国际诊断标准^[6]。2019年,美国心脏协会发布了《冠状动脉非阻塞性心肌梗死诊断和治疗的科学声明》,指出微血管性心绞痛、微血管痉挛和冠状动脉慢血流现象可能是本病的重要病因^[7]。2020年,欧洲心脏病学会发表了冠状动脉微血管功能异常的

收稿日期:2023-07-19;修回日期:2024-07-15

* 通信作者,Email: wangjie0103@126.com

本文受到国家自然科学基金重点项目(82230124)和中央高水平中医医院临床科研业务项目(HLCMHPP2023083)的资助。

立场文件,将冠脉微血管疾病划分为6种临床类型。2024年,中华医学会心血管病学分会发布了《冠状动脉微血管疾病诊断和治疗中国专家共识(2023版)》,推荐了CMD的诊断路径以及治疗策略和药物^[8]。随着CMD在研究领域日益受到关注,中医药也针对CMD发布了相应的诊断标准和共识,如:2023年中华中医药学会冠状动脉微血管病中医诊疗指南项目组颁布的《冠状动脉微血管病中医诊疗指南》^[9],以及2023年颁布的《冠状动脉微血管病中西医结合诊疗指南》^[10]。

1.2 复杂性

冠脉微循环系统主要由前微动脉(直径200~500 μm)、微动脉(直径<200 μm)、毛细血管(直径5~8 μm)以及微静脉(直径<500 μm)组成,是心肌内血液流通的网络结构,参与血液与心肌细胞物质的交换,控制其代谢水平^[11]。当冠脉微循环发生故障时,会导致冠脉储备功能减退,心肌供血供氧减少,从而导致患者心绞痛的发生。现代研究发现,CMD的主要病理改变包括:炎症反应、氧化应激、血管内皮损伤、能量代谢异常、微血栓形成和侧支循环不良等,主要表现为冠脉微循环结构改变和功能异常。

冠脉微循环结构改变包括微血管的重构和狭窄,多见于高血压和肥厚性心肌病的患者^[12]。病理机制涉及肾素-血管紧张素-醛固酮系统异常,血流动力学变化、能量代谢异常、细胞因子、黏附分子及内皮素等高表达以及炎性细胞积聚等^[13]。这些机制导致内皮功能损伤,成纤维细胞和血管平滑肌细胞增殖,壁内小动脉重构和狭窄、毛细血管床稀疏,最终导致冠状动脉微循环阻力增加,冠状动脉血流量下降^[14]。冠脉微血管功能异常可分为内皮依赖性和非内皮依赖性,前者主要由吸烟、高血压、高血糖、慢性炎症等刺激诱发血管内皮损伤。正常情况下,内皮细胞通过合成和释放前列腺素、一氧化氮(Nitric Oxide, NO)和内皮源性超极化因子(Endothelium Derived Hyperpolarizing Factor, EDHF)等调节血管张力;而在氧化应激反应中,内皮细胞合成分泌的上述血管舒张介质减少或作用减弱,同时血管内皮释放血管收缩因子(内皮素-1、血栓素A₂等)使微血管的舒张功能减弱、血管内阻力增加、心肌血流灌注明显减少^[15]。非内皮依赖性血管舒张异常,是指冠状动脉对于罂粟碱、腺苷或双嘧达莫的扩张反应减弱,冠状动脉对血管舒张物质的反应性降低,冠脉血流储备降低^[16]。

1.3 治疗多样性

目前,针对CMD治疗策略主要包括控制危险

因素、改善生活方式和药物治疗。在控制危险因素方面,由于大多数CMD是发生在动脉粥样硬化基础上,因此采用动脉粥样硬化的一级预防策略,积极控制吸烟、高血压、高脂血症和糖尿病等危险因素,有助于减轻CMD病变和缓解心绞痛症状^[17]。在改善生活方式方面,健康的饮食、戒烟、控制体重,配合有针对性的锻炼和心脏康复治疗,可以明显改善CMD患者的心绞痛症状、提高运动耐力、改善生活质量,提高冠脉血流储备^[18]。此外,微血管痉挛常由应激因素诱发,避免应激和心理疏导可能是必要的,而行为疗法有助于缓解压力,减轻因压力过大导致的血管痉挛性心绞痛^[19]。

在药物治疗方面,CMD常规治疗以抗动脉粥样硬化、抗心绞痛药物为主,主要包括: β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、硝酸酯类、ACEI/ARB、Rho激酶抑制剂、磷酸二酯酶抑制剂、尼可地尔、雷诺嗪、曲美他嗪等。研究发现,长效的二氢吡啶类钙通道阻滞剂氨氯地平或贝尼地平可减轻原发性稳定性微血管心绞痛症状^[20]。尼可地尔为三磷酸腺苷(Adenosine Triphosphate, ATP)敏感钾离子通道开放剂,可改善稳定性冠心病患者的微血管功能,降低原发性稳定性微血管心绞痛不良心血管事件的发生^[21]。Rho激酶抑制剂法舒地尔可抑制乙酰胆碱诱发的微血管痉挛,减少血管痉挛性心绞痛发作,显著减低患者微循环阻力指数(Index of Microcirculatory Resistance, IMR)^[22]。伊伐布雷定为特异性心脏起搏电流抑制剂,能够通过减慢心率、减少心脏耗氧,减轻患者的原发性稳定性微血管心绞痛症状,发挥抗微血管心绞痛的作用^[23]。

2 冠脉微循环障碍的中医认识—以血瘀为核心的病机演变

冠脉微循环障碍归属于中医“胸痹”“心痛”的范畴,其核心病机是“血瘀”。早在《黄帝内经》时期就提出了相似的概念,《素问·至真要大论》言“血脉凝泣”,《灵枢·终始》云“血脉闭塞”,乃血液凝滞不行,不通则痛的基础。中医认为“血瘀”的形成主要有两方面:其一、血液运行不畅,凝滞于脉中;其二、血液渗出于脉外,聚集于局部形成血瘀。这与现代病理研究对冠脉微循环的动态认识不谋而合,即CMD早期的炎症反应和氧化应激反应能诱发微血管内皮损伤,一方面激活了血小板及凝血因子等,导致血管内斑块形成和管腔狭窄;另一方面,缺血缺氧导致血管内皮细胞能量代谢失常,ATP合成减少,引

发了血管内皮细胞缝隙连接开放,导致血浆白蛋白渗漏、微血管出血,同样能激活凝血机制导致局部血栓形成,而渗出的血液凝聚于血管外亦形成“瘀血”。

临床上 CMD 的中医病机演变复杂,证型变化多样,单纯血瘀证患者并不常见,往往是表现为以血瘀证为核心的多证候要素叠加,例如,气虚血瘀、气滞血瘀、痰瘀互结、血热血瘀、血寒血瘀和肾虚血瘀等。因此,针对不同类型血瘀兼证可采用益气活血、行气活血、化痰活血、清热活血、散寒活血和补肾活血等治疗策略。有关活血化瘀中药的现代药理研究亦表明,丹参、川芎、红花、桃仁、三七、鸡血藤等可通过抑制血小板聚集、预防血栓形成改善冠脉血流储备及冠脉微循环。此外,基于中医“祛瘀生新”的理念,活血化瘀不仅能针对已经发生病理改变的血管发挥治疗作用,还能辅助微血管新生,这也为临床治疗 CMD 提供了新的思路和方向。

3 活血化瘀治疗 CMD 的临床循证证据

现代医学已逐步认识到临床症状改善在疾病治疗中发挥的重要作用,也研制了包括健康状况调查问卷(36-item Short-Form, SF-36)、疼痛评估量表(Visual Analogue Scale, VAS)、抑郁自评量表(Safety Data Sheet, SDS)等客观评价手段,血运重建 PCI 治疗也逐步偏重强调症状的重要性,适用于强化药物治疗下仍有缺血症状的心绞痛患者^[24]。活血化瘀作为心血管疾病的主要治法,在干预 CMD、缓解临床症状方面具有治疗特色。活血化瘀经典名方血府逐瘀汤治疗原发性稳定型微血管心绞痛患者,能够降低患者心绞痛症状评分、中医证候评分,超敏 CRP(hs-CRP)、白介素-1 β (IL-1 β)、内皮素-1(ET-1)的表达,升高 NO 水平,从而下调炎症因子,调节血管内皮功能,进而改善冠脉微循环障碍^[25]。另有研究发现,血府逐瘀汤能够降低血清总胆固醇(Total Cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(Low-Density Lipoprotein Cholesterol, LDL-C)水平,以及全血比黏度高切、全血比黏度低切、血浆比黏度、红细胞压积、血沉水平,从而有效提高微血管性心绞痛患者的治疗疗效,降低心血管不良事件发生率^[26]。一项纳入 12 篇 RCT 的 meta 分析表明,通心络胶囊联合西医常规治疗,可以显著改善非阻塞性冠状动脉微血管疾病患者的心绞痛症状[RR =

1.46, 95%CI(1.25, 1.71), $P < 0.01$],降低血清 ET-1 水平[SMD = -1.63, 95%CI(-2.29, -0.96), $P < 0.01$]^[27]。此外,一项基于 11 项 RCT, 纳入 1 075 名患者的 Meta 分析显示,麝香保心丸可以改善冠脉微血管疾病患者的冠状动脉血流储备(Coronary Flow Reserve, CFR)[MD = 0.43, 95%CI(0.28, 0.58)], IMR[MD = -4.23, 95%CI(-5.49, -2.97)], NO[MD = 11.96, 95%CI(2.74, 21.18)]水平,有效改善患者微循环障碍^[28]。再者,一项纳入 3 篇 RCT 的 Meta 分析表明,常规治疗联合麝香通心滴丸能够有效改善冠脉微血管疾病患者的 IMR[MD = -3.31, 95%CI(-5.16, -1.46)],心绞痛 CCS 分级[MD = -1.20, 95%CI(-1.33, -1.07)]以及 NO[MD = 17, 95%CI(9.04, 24.96)]和心肌梗死溶栓治疗(Thrombolysis in Myocardial Infarction, TIMI)计数[MD = -34.5, 95%CI(-39.7, -29.3)]^[10]。可见,活血化瘀代表性经典名方与中成药在改善冠脉微循环障碍方面体现出了独有的优势和价值。

4 活血化瘀改善 CMD 的作用机制

CMD 发病机制复杂,单纯血瘀证较为少见,多为血瘀证兼见各种兼证:有因气虚无以运血,血行瘀滞所致的气虚血瘀证;因痰瘀搏结,脉络痹阻所致痰瘀互结证;因久病或年老肾虚,无以推动温煦血运所致的肾虚血瘀证等。因而,临床需根据 CMD 病人的不同血瘀证证候选用活血化瘀法及其衍生治法辨证论治,活血化瘀诸法可通过该改变 CMD 的相应病理生理学机制发挥治疗作用。

4.1 活血化瘀抑制炎症反应

炎症反应是 CMD 发生发展的重要病理改变之一,它通过诱发内皮损伤导致冠脉微循环障碍。炎症介导的内皮细胞活化的特征是活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)的产生增强,以及由于粘附分子表达升高和内皮屏障功能丧失,血小板和白细胞粘附到内皮上^[29],损伤心外膜冠状动脉内皮,从而最终诱发 CMD。研究发现在冠状动脉粥样硬化和 X 综合征的患者中,hsCRP 的水平与 CMD 直接相关^[30,31],而微血管阻塞作为 CMD 的重要临床表现,其发生和严重程度亦与循环炎症标志物紧密相关,包括 hsCRP、IL-8 和 IL-6^[32,33]。而一些抗炎干预措施可有效限制动物模型的微血管阻塞和/或减

少最终梗死面积,包括消耗中性粒细胞脱氧核糖核酸酶(Deoxyribonuclease, DNase)以减少中性粒细胞胞外诱捕网(Neutrophil Extracellular Trap, NET)形成,以及抑制转录因子核因子 κ B(NF- κ B)^[34]。

活血化瘀可以通过有效抑制炎症反应从而改善冠脉微循环障碍,临床上我们常用丹参、三七、赤芍、丹皮、川芎等。本团队研究发现活血化瘀中药三七的主要成分三七总皂苷,能抑制NF- κ B的活化,抑制转化生长因子- β 1(Transforming Growth Factor- β 1, TGF- β 1)蛋白的表达,逆转血清CRP、肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor Alpha, TNF- α)、生长分化因子(Growth Differentiation Factor -15, GDF-15)和基质金属蛋白酶9/基质金属蛋白酶组织抑制剂(MMP/TIMP1)比值,减少炎症反应,抑制细胞外基质过沉淀^[35]。活血药有效成分丹参酮II,也具有调节PI3K/Akt/mTOR通路、抗炎、促进自噬、抵抗氧化应激和保护血管内皮等功效,同时还能促进AMP激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated Protein Kinase, AMPK)的激活,有效改善视网膜微循环^[36]。研究还表明,丹酚酸B具有抑制单核细胞附着在血管损伤部位的能力,延缓它们分化成巨噬细胞,从而为保护血管结构提供一种可能的机制^[37]。

4.2 活血化瘀抑制氧化应激反应

氧化应激反应是ROS的产生与内源性抗氧化防御系统失衡的表现,是引起CMD的另一重要原因。在体内,线粒体、过氧化物酶体和内质网等高耗氧区域是ROS的主要来源。过量的ROS会破坏细胞大分子,包括DNA、脂质和蛋白质,最终导致细胞坏死和凋亡;还可导致毛细血管基底膜增厚,增加内皮通透性和血管平滑肌细胞功能障碍^[38]。此外,ROS/超氧化物还可通过减弱NO生物利用度引起微循环障碍^[39]。缺血缺氧是诱发氧化应激的常见原因,缺氧期间烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(NOX)的上调增加内皮细胞中的ROS水平,并促进血管紧张素II-1型(AT-1)受体介导的血管收缩^[40]。而高LDL水平会上调NOX活性,从而促进内皮祖细胞的ROS积累和衰老^[41]。

多数中药属于天然抗氧化物,大量实验表明植物多酚具有抗氧化和清除自由基的作用,临床上我们常用红花、丹参、姜黄、郁金、苏木等。有研究

者^[42]建立了大鼠CMD模型,并研究了天香丹对CMD大鼠的影响。结果表明,天香丹通过激活Nrf2/ARE信号通路,能有效抑制CMD大鼠血清中的丙二醛表达,促进超氧化物歧化酶和谷胱甘肽一过氧化氢酶的表达,从而抑制氧化应激反应,减轻微血栓和心肌细胞线粒体的损伤,改善CMD,提升心脏功能。另一项动物实验研究也表明,益气活血药物能显著调控Nrf2/ARE信号通路,降低相关的mRNA和蛋白表达水平,减缓氧化应激反应,增加冠状动脉血流,以及改善心肌缺血和冠状动脉微循环^[43]。

4.3 活血化瘀抗血管内皮损伤

内皮功能障碍是冠脉微循环障碍的主要机制之一。在冠心病早期患者中,局部内皮剪切应力降低与微血管和外膜血管内皮功能紊乱密切相关^[44]。研究发现,再灌注是冠脉内皮损伤的主要原因。在缺血动物模型中,冠状动脉微血管内皮无明显损伤,而缺血再灌注后可见微血管系统的心肌中红细胞明显外渗^[45]。显微镜下可观察到再灌注促进冠状动脉闭塞动物模型的白细胞快速粘附到微血管内皮衬里^[46],这些免疫细胞的聚集体与血小板或NETs的形式,可以直接阻碍血液流动、促进血管渗漏,并通过释放促炎细胞因子引起进一步的内皮损伤进而影响冠脉微循环^[34]。此外,冠脉内皮损伤还与同型半胱氨酸升高有关,血液中同型半胱氨酸可以破坏内皮细胞释放NO的能力,引起CMD发病率升高^[47]。

瘀血和痰浊是临床上最为常见的两大中医病理因素,两者常相兼为病,相互影响和促进,形成痰瘀互结证。从脂质代谢的角度上看,高脂血症是冠心病的一个高危因素,血液流变学异常及血黏稠度和血脂升高都表明了患者处于痰浊、瘀血形成的过程。以化痰活血为主的方药可以保护血管内皮细胞,从而改善微循环,临床上我们常用瓜蒌、桂枝、枳实、薤白、丹参、三七、川芎等。有研究利用川芎嗪干预缺氧人脐静脉内皮细胞,发现可以降低内皮素、升高NO水平,调节血管舒缩功能^[48]。有研究通过家兔动脉粥样硬化模型,观察水蛭在实验性动脉粥样硬化形成中逆转内皮功能障碍的作用,结果表明水蛭能明显降低血清脂质过氧化物(Lipid Peroxide, LPO)含量,升高血浆前列环素(Prostacyclin, PGI)水平,降低血栓素A₂(Thromboxane A₂, TXA₂)水

平,并可拮抗内皮素在主动脉内膜中内皮细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞的过表达,提示水蛭逆转内皮功能障碍可能是其抗动脉粥样硬化作用的重要机制^[49]。

4.4 益气活血调节能量代谢失常

能量代谢失常诱导的 CMD 与缺血缺氧、内皮细胞功能障碍和氧化应激反应息息相关。缺血缺氧诱导机体发生能量代谢失常,首先表现为 ATP 合成减少,而 ATP 作为细胞能量的主要来源,同时它也是促进成纤维状肌动蛋白(Fibros Actin, F-actin)合成的主要动力,F-actin 具有支撑血管内皮细胞缝隙连接蛋白的作用,当 ATP 产生减少,F-actin 解聚,导致内皮细胞缝隙连接开放,致使血管渗出或出血。此外,能量代谢失常时,内皮细胞的供能方式由糖酵解转向依赖氧化脂肪酸来提供能量。在此过程中,会产生大量的 ROS,从而导致内皮细胞功能障碍。在低氧条件下,线粒体呼吸受损,细胞色素 C (Cytochrome c, CytC)捕获氧气的的能力降低,内皮细胞转为缺氧代谢,导致 ROS 的产生。

现代医学中的“能量”与中医的“气”二者皆为机体生命活动的驱动力。人体能量代谢 ATP 的产生依赖于消化吸收的营养物质和吸入的氧气,这与后天之气——谷气和清气的生成相类似,ATP 是由糖类、脂类、蛋白质的氧化分解而来,可以为生长发育、维持体温、内脏活动等过程供能,这与中医气化学说不谋而合。因此,运用益气活血法可以改善心肌能量代谢进而改善冠脉微循环,临床上我们常用补气类中药,并配以活血化瘀药物,如人参、黄芪、黄精、红花、人参总苷、三七总苷等。一项实验选取 14 只小型猪行介入球囊术,阻断左前降支中部血流再灌注建立 CMD 模型,并予以麝香通心滴丸治疗,结果提示麝香通心滴丸可能通过沉默信息调节因子 1 (Silent Information Regulator of Transcription 1, SIRT1)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活子 1 α (Peroxisome Proliferator-activated Receptor γ Coactivator 1-alpha, PGC-1 α)、过氧化物增殖激活受体 α (Peroxisome Proliferator-activated Receptor α , PPAR α)、细胞外调节蛋白激酶 (Extracellular Regulated Protein Kinases1/2, ERK1/2)、Toll 样受体信号转导 (Toll-like Receptor 4, TLR4) 发挥调节能量代谢作用,从而改善缺血再灌注后冠脉微循环障碍^[50]。

4.5 活血化瘀抑制微血栓形成

微血栓是引起冠脉微循环功能障碍的机制之一,可能由粥样斑块破裂碎屑、微血栓和中性粒细胞—血小板聚集阻塞微循环导致。而心肌再灌注可能促进炎症的发生,中性粒细胞聚集到微血管中引起阻塞。激活的白细胞释放白三烯及血栓素等因子,导致毛细血管痉挛及血小板黏附聚集在微血管内,形成微栓子,引起微循环阻塞^[51]。微血栓形成与血小板活化、内皮功能损伤密切相关。其中血小板 CD40L 与内皮 CD40 受体的相互作用在诱导炎症相关的微血管血栓形成中尤其重要^[52]。除了通过粘附内皮引起的效应外,活化的血小板还存在高迁移率族蛋白 B1 (High mobility Group Box 1 Protein, HMGB1),可增强 NET 的产生^[53]。

活血化瘀法可通过抑制微血栓形成从而改善微循环,临床上,我们常用川芎、赤芍、三棱、莪术、苏木等。研究^[54,55]发现,三七总皂苷可以明显改善高粘血症患者血液流变学指标,降低全血粘度(高切、低切)、红细胞聚集率、血小板聚集率、血小板粘附率,发挥抑制血小板粘附和聚集、抗血栓形成、降低血粘度、改善微循环、抗血栓形成等作用,且这种疗效明显优于阿司匹林。针对冠脉微血栓的研究表明,联合应用川芎和小檗碱可以抑制血小板活化,进而改善冠状动脉微血管功能障碍大鼠心功能^[56,57]。有学者运用丹参茎叶酚酸和黄酮治疗微循环障碍大鼠,结果发现其能显著改善微循环障碍大鼠血液流变学和凝血指标,并能不同程度回调 P 选择素 (P-Selectin)、6-酮—前列环素 F1 α (6-keto-PGF1 α)、TXA2、TNF- α 的表达^[58],从而改善微循环。

4.6 补肾活血促进侧支循环建立

冠脉微循环发生时,局部的缺血、缺氧区域产生缺氧诱导因子、血管内皮生长因子、NO、炎症介质等,引起血管舒张和通透性增加。在生长因子和炎症介质作用下,分泌基质金属蛋白酶,降解毛细血管基底膜和细胞外基质,消除内皮细胞与周围组织的连接。内皮细胞从其驻留部位迁移并增殖,形成连接相邻血管的芽,随后这些芽形成芽环,形成完整的管状结构。管腔形成后平滑肌细胞开始迁移和增殖,覆盖在内皮细胞表面,形成稳定的血管。最后,基底膜的重建标志着新生血管的成熟。冠脉侧支循环的建立对于改善冠脉微循环具有重要意义^[59]。

活血化癥诸法

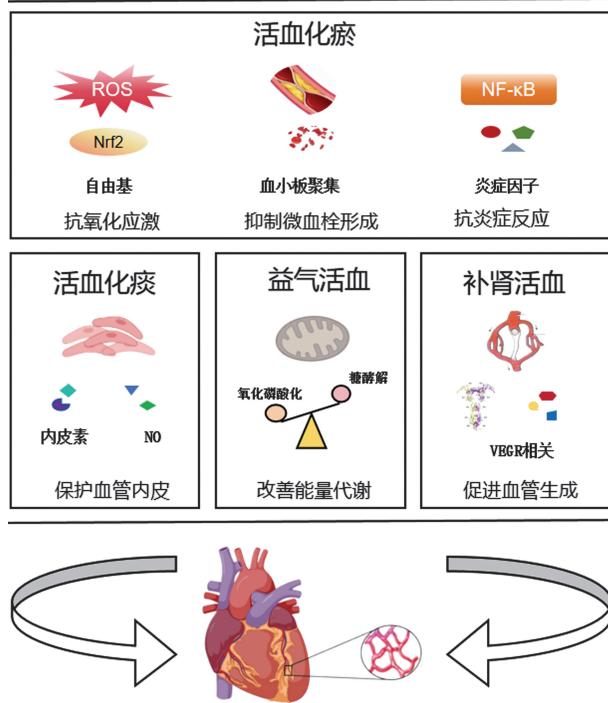


图 1 活血化癥治疗冠脉微循环障碍机制

中医“祛癥生新”的理念为运用活血化癥中药促进血管新生,建立侧支循环,从而治疗 CMD 提供了新的思路和方向。临床上,我们常用黄芪、当归、肉苁蓉、巴戟天、丹参、三七等。大量实验证实,补肾活血中药不仅具有扩张冠脉、抗心肌缺血的作用,还能促进缺血冠状动脉侧枝血管生成。熟地黄提取物可以激活急性心肌梗死模型大鼠趋化因子 SDF-1a (Stromal Cell-derived Factor-1a) 与其受体 CXCR4 (CXC Chemokine receptor 4), 促进内皮祖细胞 (Endothelial Progenitor cells, EPCs) 的动员和迁移,增加血管新生,改善梗死心肌的血供,保护梗死后心室的功能^[60]。补肾活血方中的巴戟天、肉苁蓉等成分可以调节 MMP-9 信号通路,增加血管内皮生长因子 (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF), 可溶性 Kit 配体 (Soluble Kit-ligand, sKitL) 及 SDF-1a 信号表达水平,从而动员骨髓内皮祖细胞进入外周血^[61], 到达受损内皮,参与血管内皮损伤的修复和毛细血管的新生,促进侧支循环的建立,达到修复受损心肌的作用。

表 1 活血化癥中药治疗冠脉微循环障碍机制

序号	活血成分	药物来源	疾病	实验模型	实验类型	有效性	机制	参考文献
1	三七总皂苷	三七	高脂血症	大鼠 人体	体内	抑制炎症反应、抗氧化损伤、抗血栓形成	↓ NF-κB、TGF-β1、CRP、TNF-α、GDF-15、MMP9/TIMP1、MDA、ROS、降低全血粘度、红细胞聚集率、血小板聚集率、血小板粘附率 ↑ Nrf2、HO-1、SOD1、SOD2、GSH-Px	[53-55]
2	丹参茎叶酚酸	丹参	微循环障碍	大鼠	体内	抗血栓形成	改善血液流变学、凝血指标 ↓ P-Selectin、TXA2、6-keto-PGF1α、TNF-α	[61]
3	川芎嗪	川芎	缺氧	人脐静脉内皮细胞	体外	保护血管内皮	↓ ET ↑ NO	[50]
4	大蒜素	大蒜	心肌缺血	大鼠寒凝血瘀 心肌缺血病证结合模型	体内	保护血管内皮	↑ eNOS、NOS、NO	[65]
5	水蛭	水蛭	动脉粥样硬化	家兔动脉粥样硬化模型	体内	保护血管内皮	↓ LPO、ET ↑ PGI2、TXA2	[51]
6	吴茱萸次碱	吴茱萸	血管内皮损伤	高血糖诱导 HUVEC	体外	保护血管内皮	↑ Cx37、GJIC、TRPV1	[66]
7	西洋参茎叶总皂苷	西洋参	急性 ST 段抬高型心肌梗死后微循环障碍	人体	体内	改善能量代谢	改善心肌细胞能量代谢 ↑ LVEF ↓ SPECT 评分	[67]

表 2 活血化瘀中药复方治疗冠脉微循环障碍机制

序号	名称	组成	疾病	实验模型	实验类型	有效性	机制	参考文献
1	天香丹	红景天、丹参、新塔花、降香	CMD	左心室注射月桂酸钠大鼠	体内	抗氧化应激	↑ Nrf2/ARE 信号通路、SOD、GSH-Px、LVEF ↓ MDA、心肌细胞线粒体损伤	[43]
2	活血软坚通络方	黄芪、川芎、地龙、桃仁、牡蛎、荔枝核、土鳖虫、泽泻	CMD	左心室注射月桂酸钠大鼠	体内	抗血栓形成	↑ PGI2 ↓ TXA2	[65]
3	清热凉血化瘀方	水牛角、生地黄、赤芍、丹皮、丹参、麦冬、玄参、连翘、竹叶、甘草	冠脉粥样硬化	小鼠	体内	抑制炎症反应	↓ hs-CRP	[57]
4	瓜蒌薤白半夏汤	瓜蒌、薤白、半夏、白酒	心肌缺血	结扎大鼠冠状动脉左前降支	体内	保护血管内皮	↓ ET ↑ NO	[66]
5	冠心丹颗粒	丹参、红花、降香、赤芍、川芎	冠状动脉微血管性心绞痛	人体	体内	保护血管内皮	↑ IL-33、sST2、ET-1、NO、CTFR	[67]
6	双参宁心方	人参总皂苷、丹参总酚酸、延胡总生物碱	心肌缺血再灌注冠脉微循环障碍模型	大鼠	体内	保护血管内皮	↓ ET-1 ↑ eNOS	[68]
7	参松养心	丹参、黄连、桑寄生、甘松、龙骨、山茱萸、人参、五味子、赤芍、酸枣仁、麦冬、土鳖虫	心肌梗死缺血心肌微循环损伤	兔	体内	保护血管内皮、促进血管新生	↓ TXA2、ET-1、vWF ↑ VEGF、微血管相对密度	[69]
8	麝香通心滴丸	人工麝香、人参茎叶总皂苷、蟾酥、丹参、人工牛黄、熊胆粉、冰片	冠脉微循环障碍	介入球囊术阻断左前降支中部血流再灌注建立 CMD 猪	体内	改善能量代谢	调节 Sirt1、PGC-1α、PPARα、ERK1/2、TLR4、UCP2	[50]
9	芪参益气滴丸	黄芪、丹参、三七、降香油	缺血心肌微血管内皮细胞	心肌微血管内皮细胞	体外	促进血管新生	↑ 增殖率、迁移率、成管率 ↑ ERK ↓ p53	[70]

5 问题与展望

CMD 作为当前心血管领域的热点和难点话题已经吸引越来越多的研究者关注。当前中医药在治疗 CMD 上表现出较好的应用前景,能够在改善 CFR、IMR 值,缓解临床症状,提高患者生活质量等方面发挥优势;同时机制研究方面,已证实活血化瘀药可以抑制炎症反应、抗氧化应激损伤、抑制微血栓形成,活血化痰能够保护血管内皮,益气活血调节能量代谢,补肾活血促进侧支循环建立。祖国医学对 CMD 的良好治疗作用及相关机制研究,是用现代科学解读中医药学原理最好的诠释,也能较好解决中医科学发展过程中瓶颈问题。未来应继续借助现代科学,进一步阐释 CMD 与中医“血瘀”的共通之处,应用中药的现代知识,结合传统的中医理论,从整体宏观上把握辨证论治,开展活血化瘀中药治疗诊断

明确的冠脉微循环障碍患者的多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照研究,为中医药提供更高级别的循证证据;从微观上针对现代病理,深入阐明活血化瘀药干预 CMD 的作用机制,找到明确作用靶点进而强化治疗以提高临床疗效。期待中医药的科学化研究推动 CMD 治疗迈入新时代。

参 考 文 献

- [1] Pries AR, Reglin B. Coronary microcirculatory pathophysiology: can we afford it to remain a black box? *European Heart Journal*, 2017, 38(7): 478—488.
- [2] Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. *European Heart Journal*, 2014, 35(17): 1101—1111.
- [3] Likoff W, Segal BL, Kasparian H. Paradox of normal selective coronary arteriograms in patients considered to have unmistakable coronary heart disease. *New England Journal of Medicine*, 1967, 276(19): 1063—1066.

- [4] Members TF, Montalescot G, Sechtem U, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, 2013, 34(38): 2949—3003.
- [5] 中华医学会心血管病学分会基础研究学组, 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华医学会心血管病学分会女性心脏健康学组, 等. 冠状动脉微血管疾病诊断和治疗的中国专家共识. *中国循环杂志*, 2017, 32(5): 421—430.
- [6] Ong P, Camici PG, Beltrame JF, et al. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *International Journal of Cardiology*, 2018, 250: 16—20.
- [7] Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, et al. Contemporary diagnosis and management of patients with myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease: a scientific statement from the American heart association. *Circulation*, 2019, 139(18): e891—e908.
- [8] 中华医学会心血管病学分会. 冠状动脉微血管疾病诊断和治疗中国专家共识(2023版). *中华心血管病杂志*, 2024, 52(5): 460—492.
- [9] 刘红旭, 邢文龙, 魏鹏路, 等. 冠状动脉微血管病中医诊疗指南. *中医杂志*, 2023, 64(21): 2261—2268.
- [10] 《冠状动脉微血管病中西医结合诊疗指南》项目组. 冠状动脉微血管病中西医结合诊疗指南. *中国中西医结合杂志*, 2023, 43(9): 1029—1039.
- [11] Michelsen MM, Pena A, Mygind ND, et al. Coronary microvascular dysfunction and myocardial contractile reserve in women with angina and no obstructive coronary artery disease. *Echocardiography*, 2018, 35(2): 196—203.
- [12] Shridhar P, Glennon MS, Pal S, et al. MDM2 regulation of HIF signaling causes microvascular dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 2023, 148(23): 1870—1886.
- [13] 中国医疗保健国际交流促进会心血管病学分会. 高血压合并冠心病患者血压管理中国专家共识. *中华医学杂志*, 2022, 102(10): 717—728.
- [14] Camici PG, Tschöpe C, Di Carli MF, et al. Coronary microvascular dysfunction in hypertrophy and heart failure. *Cardiovascular Research*, 2020, 116(4): 806—816.
- [15] Zhang ZY, Li XJ, He JH, et al. Molecular mechanisms of endothelial dysfunction in coronary microcirculation dysfunction. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 2023, 56(3): 388—397.
- [16] Bradley CP, Berry C. Microvascular arterial disease of the brain and the heart: a shared pathogenesis. *QJM*, 2023, 116(10): 829—834.
- [17] Ullrich-Daub H, Daub S, Olschewski M, et al. Diseases of the coronary microcirculation: diagnosis and treatment. *Deutsches Arzteblatt International*, 2023, 120(44): 739—746.
- [18] Zhang YZ, Yin XY, Ren L. A randomized controlled study of enhanced external counterpulsation with cardiac rehabilitation in patients with nonobstructive coronary artery disease and coronary microvascular dysfunction. *International Heart Journal*, 2024, 65(3): 380—385.
- [19] Cattaneo M, Halasz G, Cattaneo MM, et al. The central nervous system and psychosocial factors in primary microvascular angina [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 896042.
- [19] Cattaneo M, Halasz G, Cattaneo MM, et al. The central nervous system and psychosocial factors in primary microvascular angina. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2022, 9: 896042.
- [20] Soleymani M, Masoudkabar F, Shabani M, et al. Updates on pharmacologic management of microvascular angina. *Cardiovascular Therapeutics*, 2022, 2022: 6080258.
- [21] Zhu HY, Xu XQ, Fang XJ, et al. Effects of the antianginal drugs ranolazine, nicorandil, and ivabradine on coronary microvascular function in patients with nonobstructive coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Therapeutics*, 2019, 41(10): 2137—2152. e12.
- [22] Suda A, Takahashi J, Hao K, et al. Coronary functional abnormalities in patients with angina and nonobstructive coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 2019, 74(19): 2350—2360.
- [23] Schindler TH, Fearon WF, Pelletier-Galarneau M, et al. Myocardial perfusion PET for the detection and reporting of coronary microvascular dysfunction A JACC: cardiovascular imaging expert panel statement. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 2023, 16(4): 536—548.
- [24] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 等. 稳定性冠心病诊断与治疗指南. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(9): 680—694.
- [25] 许瑞, 王研, 闫金慧, 等. 血府逐瘀汤加减治疗原发性稳定性微血管心绞痛患者的临床研究. *中国中医急症*, 2022, 31(6): 985—989.
- [26] 朱薇. 血府逐瘀汤加减治疗微血管性心绞痛疗效及对患者血管内皮功能的影响. *陕西中医*, 2019, 40(1): 46—48.
- [27] MAO Hui-min, LIU Mi, QU Hua, 等. Tongxinluo Capsule (通心络胶囊) for Cardiac Syndrome X: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2018, 24(4): 296—303.
- [28] Wang MX, Shan YW, Sun WX, et al. Effects of Shexiang Baoxin pill for coronary microvascular function: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 12: 751050.
- [29] Mundi S, Massaro M, Scoditti E, et al. Endothelial permeability, LDL deposition, and cardiovascular risk factors—a review. *Cardiovascular Research*, 2018, 114(1): 35—52.

- [30] Rehan R, Yong A, Ng M, et al. Coronary microvascular dysfunction: a review of recent progress and clinical implications. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2023, 10: 1111721.
- [31] 陈彬, 吕军, 王玮, 等. X综合征患者高敏C反应蛋白及外周血白细胞检测的意义. *心血管康复医学杂志*, 2010, 19(4): 397—399.
- [32] Wan Q, Xu CS, Zhu LY, et al. Targeting PDE4B (phosphodiesterase-4 subtype B) for cardioprotection in acute myocardial infarction *via* neutrophils and microcirculation. *Circulation Research*, 2022, 131(5): 442—455.
- [33] Merdler I, Chitturi KR, Chaturvedi A, et al. Coronary microvascular dysfunction and inflammation: Insights from the Coronary Microvascular Disease Registry. *Cardiovascular Revascularization Medicine*, 2024: S1553—S8389(24) 00488—3.
- [34] Konijnenberg LSF, Damman P, Duncker DJ, et al. Pathophysiology and diagnosis of coronary microvascular dysfunction in ST-elevation myocardial infarction. *Cardiovascular Research*, 2020, 116(4): 787—805.
- [35] 王学颖, 杨戈, 王阶, 等. 溶血磷脂酸及其受体在急性心肌梗死早期大鼠心肌细胞凋亡调控中的作用及活血方药干预的研究. *中华中医药杂志*, 2010, 25(12): 1999—2002.
- [36] Guo ZL, Li Y, Liu XW, et al. Sodium tanshinone IIA silate alleviates high glucose induced barrier impairment of human retinal pigment epithelium through the reduction of NF- κ B activation *via* the AMPK/p300 pathway. *Current Eye Research*, 2020, 45(2): 177—183.
- [37] Ma XK, Zhang L, Gao FJ, et al. *Salvia miltiorrhiza* and Tanshinone IIA reduce endothelial inflammation and atherosclerotic plaque formation through inhibiting COX-2. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2023, 167: 115501.
- [38] Hou J, Yuan Y, Chen PW, et al. Pathological roles of oxidative stress in cardiac microvascular injury. *Current Problems in Cardiology*, 2023, 48(1): 101399.
- [39] Tracy EP, Dukes M, Beare J, et al. Stromal vascular fraction restores vasodilatory function by reducing oxidative stress in aging-induced coronary microvascular disease. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2022: 261—281.
- [40] Cadenas S. ROS and redox signaling in myocardial ischemia-reperfusion injury and cardioprotection. *Free Radical Biology and Medicine*, 2018, 117: 76—89.
- [41] Pérez L, Vallejos A, Echeverria C, et al. OxHDL controls LOX-1 expression and plasma membrane localization through a mechanism dependent on NOX/ROS/NF- κ B pathway on endothelial cells. *Laboratory Investigation*, 2019, 99(3): 421—437.
- [42] 马学宽, 古丽葛娜·萨吾尔, 张亚洁, 等. 天香丹对冠状动脉微循环障碍模型大鼠心肌组织 Nrf2/ARE 信号通路的影响. *中医杂志*, 2021, 62(3): 246—251.
- [43] 齐欣. 益气活血药对心梗大鼠冠脉微循环障碍及 Nrf2-ARE 信号通路影响的研究. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [44] Siasos G, Sara JD, Zaromytidou M, et al. Local low shear stress and endothelial dysfunction in patients with nonobstructive coronary atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 2018, 71(19): 2092—2102.
- [45] Hollander MR, de Waard GA, Konijnenberg LSF, et al. Dissecting the effects of ischemia and reperfusion on the coronary microcirculation in a rat model of acute myocardial infarction. *PLoS One*, 2016, 11(7): e0157233.
- [46] Yu H, Kalogeris T, Korhuis RJ. Reactive species-induced microvascular dysfunction in ischemia/reperfusion. *Free Radical Biology & Medicine*, 2019, 135: 182—197.
- [47] Ahmad A, Corban MT, Toya T, et al. Coronary microvascular endothelial dysfunction in patients with angina and nonobstructive coronary artery disease is associated with elevated serum homocysteine levels. *Journal of the American Heart Association*, 2020, 9(19): e017746.
- [48] 张国平, 孙梅, 杨洁红, 等. 川芎嗪对缺氧人脐静脉内皮细胞抗凝和纤溶功能的影响. *中草药*, 2008, 39(1): 71—73.
- [49] 范亚明, 水蛭和水蛭素对动脉粥样硬化的影响及其机理的研究. 北京市, 首都医科大学附属北京安贞医院, 2001.
- [50] 姚玉斯, 曾智桓, 赵艳群, 等. 麝香通心滴丸改善猪心肌缺血再灌注后冠脉微循环和心功能. *南方医科大学学报*, 2020, 40(6): 899—906.
- [51] Heusch G, Skyschally A, Kleinbongard P. Coronary microembolization and microvascular dysfunction. *International Journal of Cardiology*, 2018, 258: 17—23.
- [52] Senchenkova EY, Russell J, Vital SA, et al. A critical role for both CD40 and VLA5 in angiotensin II-mediated thrombosis and inflammation. *FASEB Journal*, 2018, 32(6): 3448—3456.
- [53] Islam MM, Takeyama N. Role of neutrophil extracellular traps in health and disease pathophysiology: recent insights and advances. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(21): 15805.
- [54] 许军, 王阶, 杨戈, 等. 血塞通软胶囊治疗高黏血症临床研究. *中国中医药信息杂志*, 2006, 13(9): 14—16.
- [55] 王阶, 许军, 袁敬柏, 等. 三七总苷对高黏血症患者血小板活化分子表达和血小板聚集的影响. *中国中西医结合杂志*, 2004, 24(4): 312—316.
- [56] 陈章强, 洪浪, 王洪, 等. 丹红注射液对急性冠脉综合征患者介入治疗后血小板活化和炎症因子的影响. *中国中西医结合杂志*, 2009, 29(8): 692—694.
- [57] Zhang Y, Ma XJ, Guo CY, et al. Pretreatment with a combination of ligustrazine and berberine improves cardiac function in rats with coronary microembolization. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2016, 37(4): 463—472.
- [58] 孙成静. 丹参茎叶酚酸和黄酮有效部位研究及其改善微循环障碍作用. 南京: 南京中医药大学, 2020.

- [59] 段练, 熊兴江, 王阶. 冠心病的治疗性血管新生与活血化痰. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(11): 1561—1566.
- [60] Wang YB, Liu YF, Lu XT, et al. *Rehmannia glutinosa* extract activates endothelial progenitor cells in a rat model of myocardial infarction through a SDF-1 α /CXCR4 cascade. PLoS One, 2013, 8(1): e54303.
- [61] 刘超. 补肾活血方调控 lncRNA NEAT1/miR-139-5p/Fos 轴治疗冠心病肾虚血瘀证的临床及机制研究. 北京: 北京中医药大学, 2022.
- [62] 谷万里. 大蒜素对寒凝血瘀心肌缺血气体信号分子调控及微循环影响的研究. 北京: 北京中医药大学, 2007.
- [63] 赵燕, 吴茱萸次碱改善高糖诱导的 HUVEC 缝隙连接细胞间通讯功能障碍. 南昌: 南昌大学, 2015.
- [64] 刘宣宣. 西洋参茎叶总皂苷联合尼可地尔对改善急性心肌梗死后微循环的临床研究. 长春: 吉林大学, 2020.
- [65] 张萌, 李明, 张莉, 等. 活血软坚通络方对大鼠冠脉微血管血栓及内皮损伤因子水平的影响. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)学报, 2021, 42(9): 657—661.
- [66] 张炳填, 李鑫辉. 栝蒌薤白半夏汤对急性心肌缺血大鼠血管内皮细胞保护作用的实验研究. 新中医, 2007, 39(3): 104—106, 8.
- [67] 康峰光, 苏利君, 何柳芬. 冠心丹参颗粒辅治冠状动脉微血管性心绞痛的临床效果. 临床合理用药, 2024, 17(5): 44—47.
- [68] 刘子馨. 双参宁心方调控 NR4A1 保护心肌缺血再灌注微循环障碍机制研究. 北京: 中国中医科学院, 2022.
- [69] 党松. 参松养心对缺血心肌电重构、结构重构及微循环的效应与机制研究. 武汉: 武汉大学, 2016.
- [70] 姚静. 益气活血中药对大鼠缺血心肌微血管内皮细胞血管新生功能及心肌梗死患者 miR-223-3p、miR-132-5p 影响的研究. 济南: 山东中医药大学, 2015.

Research Progress on Promoting Blood Circulation and Removing Blood Stasis in The Treatment of Coronary Microvascular dDysfunction

Jie Wang* Yan Dong Xingjiang Xiong Yongmei Liu Jun Hu Cong Chen Jiawen Cheng
Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053

Abstract Coronary microvascular dysfunction (CMD) is widely present in various cardiovascular diseases and is closely related to left ventricular remodeling and cardiovascular events. The evolution of this disease is centered around blood stasis. The method of promoting blood circulation and removing stasis can improve the coronary flow reserve (CFR) and index of microcirculatory resistance (IMR) of patients, and has a good therapeutic effect on CMD. In terms of mechanism, the various methods of promoting blood circulation and removing blood stasis regulate many key pathological and physiological aspects of CMD. For example, promoting blood circulation for removing blood stasis can effectively inhibit inflammation, oxidative stress, and thrombosis formation. Dissipating phlegm for promoting blood circulation can protect vascular endothelium, benefiting qi for activating blood circulation can improve energy metabolism, tonifying kidney for promoting blood circulation to promote angiogenesis, and establishing coronary collateral circulation. Applying modern science to deeply explore the mechanisms of various methods for promoting blood circulation and removing blood stasis in the treatment of this disease, to provide a new idea for solving the treatment of this disease.

Keywords coronary microvascular dysfunction; Traditional Chinese Medicine; promoting blood circulation for removing blood stasis; blood stasis syndrome; mechanism of action

(责任编辑 陈磊 张强)

* Corresponding Author, Email: wangjie0103@126.com