

• 综述 •

C-反应蛋白在冠心病中医辨证论治中的研究概况

张建平¹, 冯利民¹, 王煥玲²

(1. 天津中医药大学第二附属医院心内科, 天津 300150; 2. 天津河东丽苑医院, 天津 300300)

【关键词】 C-反应蛋白; 冠心病; 辨证论治; 中西医结合

中图分类号: R256.2 文献标识码: A DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2010.03.028

冠心病心绞痛属中医“胸痹”、“心痛”等范畴。从古至今,历代医家对本病的病因、病机、治疗及预防都进行了深入的研究,积累了丰富的经验,形成了本病独特的辨证论治体系。

冠心病的主要病理变化是动脉粥样硬化(AS)。研究表明,AS的形成与发展并不是一种简单的脂质沉积,慢性炎症在AS的发生发展过程中起着同样重要的作用^[1-2]。近年来,C-反应蛋白(CRP)与冠心病的关系受到重视,CRP作为炎症标志物之一,除了既往已知的临床意义外,对于预测、评价冠心病及心血管事件的发生和AS形成也具有重要的意义。经冠状动脉(冠脉)造影证实,冠心病患者血清CRP含量是正常人的4倍,在急性心肌梗死(AMI)患者中是正常人的5倍^[3]。在冠心病心绞痛中医证候与理化指标相关性研究方面也取得了一定的成果。现对近年来有关冠心病心绞痛中医辨证分型与CRP的相关性研究综述如下。

1 CRP与冠脉粥样硬化的关系

现代研究表明:CRP与冠脉粥样硬化及冠心病心绞痛的发作关系密切^[4-6]。AS是脂质沉积的过程,同时也伴随着一个慢性炎症过程,因此,CRP在AS致病过程中沉积在动脉壁内,与补体复合物、泡沫细胞共同存在。局部CRP可通过诱导内皮细胞分泌、表达黏附分子和趋化因子及上调黏附分子的表达,调节动脉壁内多种细胞和循环中单核细胞的促进炎症因子分泌作用;增加低密度脂蛋白(LDL)的调脂素作用,并调节巨噬细胞摄取LDL,然后变为泡沫细胞;促进白细胞介素-6(IL-6)和内皮素-1的分泌,促进主动脉内皮细胞表达纤溶酶原激活物抑制剂1,增强活性和扩大其他炎症介质的促炎症效应,从而导致血管内皮细胞增生、迁移及动脉内膜增厚,促进

AS的形成和发展。刘春玲等^[7]研究证实,芦黄颗粒高剂量组血清CRP水平明显低于模型组,认为芦黄颗粒可能通过抗炎机制发挥抑制AS的作用。葛岚等^[8]的研究结果也显示,益气活血解毒汤组CRP明显低于模型组,认为益气活血解毒汤对AS有明显的预防和治疗作用。因此,CRP是加速AS发生、演变和进展的强促炎因子。

2 CRP与不同类型冠心病的关系

越来越多的证据表明,冠脉内皮功能异常以及炎症反应在缺血性心脏病的发病机制中占有重要地位^[9],因此,可以推断不同类型的冠心病其冠脉内皮功能异常的程度以及炎症反应的参与程度也不相同。近年研究发现,急性期反应物与炎症标记物CRP在冠心病患者中异常增高,且增高的水平与患者的预后密切相关。

白晓谊等^[10]以冠脉造影为依据,比较了AMI、不稳定型心绞痛(UA)、稳定型心绞痛(SA)患者以及健康对照者血清高敏-CRP(hs-CRP)的水平,研究发现,AMI与UA时CRP均较健康对照组及SA组显著增高。说明冠脉存在更为严重的内皮功能障碍与炎症反应。田晓岚和姚力^[6]比较了SA组、UA组、AMI组、陈旧性心肌梗死(OMI)组及健康对照组患者CRP的水平,研究发现UA组CRP较SA组明显升高,说明炎症在SA转化成UA的过程中扮演了重要角色,炎症可能是导致冠脉粥样斑块不稳定的因素之一;SA组CRP亦较健康对照组明显升高,提示CRP的水平与冠脉粥样硬化有关。同时发现,与健康对照组相比,冠心病各组CRP均有不同程度升高,其中AMI组与UA组升高尤为明显,说明CRP不但与冠心病的发生有关,而且与冠心病的进展及不良反应事件的发生有关。

3 冠心病时中医病机与炎症的关系

中医古籍中虽无冠心病病名,但对

其症状有诸多记载。如《素问·藏气法时论》指出:“寒气入经而稽迟,泣而不行,客于脉外则血少,客于脉中则气不通,故卒然而痛。”张仲景《金匮要略》立“胸痹心痛短气病脉证治”专篇,着重指出了胸痹的病机是“阳微阴弦”,当“责其极虚也。今阳虚知在上焦,所以胸痹心痛者”。“阳微阴弦”几乎成为后世论述冠心病的主要病机,温阳散寒几乎成为后世论治冠心病的主流方法。

然而,从《内经》及历代医家论述中也不乏热邪致心痛的记载。《素问·刺热篇》云:“心热病者,先不乐,数日乃热。热争则卒心痛,烦闷善呕,头痛面赤,无汗。”提示本病与热邪有关。《素问·厥论》谓“手心主少阴厥逆,心痛引喉,身热,死不可治”,论述了身热也是心痛的症状之一。隋唐时期,《诸病源候论·心悬急懊候》认为,“其病悬急懊者,是邪迫于阳气,不得宣畅,壅瘀生热,故心如火而悬急懊也”,阐述了壅瘀生热的病机转归,是内生热邪在本病的体现。在临床实践基础上,后世医家也明确提出心痛有部分属热证的理论。如《周慎斋遗书·心痛》云:“心痛有属心火者。”《傅青主男科·重编考释·疼痛门·心腹痛》曰:“心痛之症有二,一则寒邪侵心而痛,一则火气焚心而痛。”《古今医鉴》特别补充实热之因,曰:“凡痛在心,连两胁至两乳下,牵引背板匙骨下而痛者,实热也。”清代陈士铎《辨证录·心痛门》曰:“人有心痛之极,苦不欲生,彻夜呼号,涕泗滂沱者,人以为火邪作祟也。然致此火邪之犯心者,何故乎?盖因肝气之郁而不舒,木遂生火以犯心矣。”补充了“火邪犯心”这一病因,并列出了救痛安心汤、梔香饮以治疗“火邪犯心”之心痛。《血证论·脏腑病机论》曰:“火结则为结胸,为痞,为火痛;火不宜发则为胸痹。”《医林改错·积块》又曰:“血受热则煎熬成块。”明确指出热邪可以煎熬致痰。可见,冠心病的病机不仅存在阳虚寒凝血瘀,还应包括

作者简介: 张建平(1967-),男(汉族),天津市人,硕士生导师,副主任医师。

火热煎熬致瘀。

4 冠心病不同证型与 CRP 的关系

在冠心病心绞痛中医证候与理化指标相关性研究方面取得了一定的成果。证候实质研究的目的是为了用相对客观的监测指标对证做出定量诊断,并以此为中介物,实现中、西两种医学本质上的交汇与融合。研究发现,不同证型冠心病心绞痛的 CRP 含量不同,可以作为中医辨证分型的参考指标。

杨徐杭等^[11]研究发现,冠心病组 CRP 含量高于健康对照组,冠心病各证型组 CRP 水平表现为瘀阻脉络组>痰热壅塞组>阴寒凝滞组>心肾阳微组>心肾阴虚组>心气不足组,提示冠心病血清 CRP 水平与中医证型有相关性。冠心病不同证型有着共同的病理变化,炎症损害在瘀阻脉络证和痰热壅塞证中更为明显,血清 CRP 含量检测可以作为判断冠心病病情发展的一个监测指标。

洪永敦等^[12]检测 524 例慢性心脏病(CHD)患者 CRP 发现,在冠心病血瘀证和痰热证,不论是急性冠脉综合征(ACS)组还是非 ACS 组,CRP 均升高,且 ACS 组升高更为显著,表明冠心病存在炎症反应,中医证候与炎症因子密切相关。冠心病死亡者较非死亡者血中 CRP 含量均升高,认为血中 CRP 含量可作为冠心病辨证的参考指标。商秀洋和石洁^[13]通过研究发现,冠心病心绞痛住院患者中,中医证候分布以虚实夹杂证为主,单纯实证与单纯虚证次之。气阴两虚证较单纯阴虚证明显增多,痰瘀互阻证较单纯痰浊阻络证明显增多;阳虚证和寒凝证少见。实证血清 CRP 水平较虚实夹杂证明显升高($P<0.05$),说明实证的炎症反应更明显,CRP 水平可作为实证辨证的客观参考依据,并且在实证的治疗中,可以佐以具有免疫调节作用、解毒消炎作用的中药以提高疗效。谢海波等^[14]把冠心病患者分为火邪犯心组、痰浊闭阻组、心血瘀阻组、气阴两虚组、寒凝气滞组、心阳不振组,研究发现 CRP 含量从高到低依次为火邪犯心组、痰浊闭阻组、心血瘀阻组、气阴两虚组、寒凝气滞组、心阳不振组,以火邪犯心证 CRP 明显偏高,提示 CRP 可能与火热之邪有关。

石刚和刘婷^[15]通过临床观察进一步证实,冠心病患者血清 CRP 水平较正常人明显升高,且冠心病患者由 SA 到

UA,最后可发展为 AMI,血清 CRP 水平逐渐增加。若以构成比大于 5% 的为常见证型,则冠心病常见中医证型依次为心血瘀阻型、气阴两虚型、气滞血瘀型、痰阻心脉型、气虚血瘀型。证型不同 CRP 水平亦会有所差异,其中心血瘀阻型与痰阻心脉型相对高,其次为气滞血瘀型,而气虚血瘀型和气阴两虚型则相对较低。故认为,高敏 CRP(hs-CRP)可作为慢性炎症评价指标之一,可用于分析冠心病的病理过程。CRP 浓度增高的程度不但可以相应反映冠脉病变的程度,而且在一定程度上反映了中医证型。李俊等^[16]研究也提示,血清 CRP 水平在 UA 患者中实证组高于虚证组,实证组内比较,血瘀、痰浊、寒凝组间 CRP 无明显差异,但血瘀、痰浊组高于气滞组;在虚证组内,各证型间 CRP 比较均无明显差异。林超等^[17]在 hs-CRP 与 UA 中医证型相关性研究中,把患者分为气滞血瘀证组、痰浊血瘀证组、痰热血瘀证组、气虚血瘀证组、阴虚血瘀证组,并与健康对照组比较,证实各组 hs-CRP 水平较健康对照组明显升高,以痰热血瘀证组升高最为显著。

5 中医治疗对 CRP 的影响

银杏叶制剂、葛根素、葛兰心宁(由葛根总黄酮、绞股蓝总皂苷、山楂提取物组成)、血脂康、复方丹参滴丸、黄芪注射液可明显降低 CHD 患者血清 CRP 水平。在常规西药治疗基础上加用加味瓜蒌薤白汤治疗冠心病气滞血瘀证,结果 CRP 水平较对照组有明显降低作用,并能改善血液高黏状态^[18];灯盏细辛注射液治疗 ACS 与对照组比较,可明显降低 CRP 水平,减轻炎症反应^[19];气血并治方(柴胡、枳壳、赤芍、川芎)治疗颈 AS 较对照组可明显降低 hs-CRP、IL-6 水平,可有效干预炎症反应,稳定斑块^[20]。脑心通胶囊对 CHD 患者血清 CRP 有明显干预作用,与复方丹参片同期对照差异显著,有抗炎作用^[21]。

陈劲云等^[22]采用心痛灵片(由人参 6 g,柴胡 6 g,姜黄 8 g,白芥子 3 g,熊胆 0.1 g,九香虫 3 g,丹参 8 g 等药物组成)治疗 UA 患者,发现其 CRP 水平均明显升高,提示炎症反应在 UA 的发病机制中有一定的作用;经心痛灵片治疗后血 CRP 水平明显下降,心绞痛的发作次数及其疼痛时间均明显少于对照组,提示心痛灵片在抗炎方面的作用机制有利于

UA 的病情控制,其抗炎的作用可能是通过改善内皮功能和血液凝集状态、减少炎症介质和细胞因子的表达与生成,从而达到抑制炎症、稳定斑块的目的。刘长玉等^[23]用解毒活血汤治疗 AMI 急性期后发现,白细胞和 CRP 炎症反应指标明显下降,表明解毒活血汤可能具有抑制梗死后炎症反应的作用。吴同和^[24]用四妙勇安汤治疗 UA 发现,四妙勇安汤能显著降低血中 CRP 水平,差异有统计学意义($P<0.05$)。

吴海云等^[25]把 32 例 ACS 患者随机分为联合川芎嗪组和常规治疗对照组,结果发现:与给药前比较,川芎嗪组给药 5 d 后 CRP 水平均显著增高(P 均 <0.05),而对照组 CRP 水平无明显变化。曲丽霞和曲勇^[26]观察通络胶囊对 AMI 患者 QT 离散度、血栓素 A_2 、6-酮-前列腺素 F_2 的影响,发现治疗后血栓素 B_2 、CRP 及 QT 离散度均明显降低(均 $P<0.05$)。提示通络胶囊用于 AMI 患者有降低恶性心律失常发生率、稳定斑块、改善预后等积极作用。何思平和马捷敏^[27]将 100 例 UA 患者随机分为两组,每组 50 例。两组患者均同时给予肠溶阿司匹林片 100 mg,每日 1 次;观察组给予舒血宁 20 ml、对照组给予硝酸甘油 10 mg 静脉滴注,每日 1 次,疗程均为 20 d。结果显示:观察组血浆 CRP 含量明显减少,与对照组相比差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。洪永敦等^[28]选择 126 例临床确诊为 UA 的患者,随机分为血栓通注射液对照组和注射用培丙酯治疗组进行临床疗效观察,结果发现:治疗后两组 CRP 明显下降,而治疗组较对照组下降更为明显,两组比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。曲丽霞等^[29]在另一临床研究中选择了 97 例成功实施经皮冠脉介入治疗(PCI)或溶栓治疗的 ST 段抬高型 AMI 患者,加服中药益气化痰汤组治疗 10~30 d 后血中 CRP 明显降低。

在冠心病的治疗中,尤其针对 UA 和 AMI 患者,对炎症反应的抑制治疗非常重要。只有抑制炎症反应,才能稳定斑块,防止病情进一步发展,而目前已有大量研究表明,清热解毒中药具有抗炎作用,其不仅能抗菌、抗病毒,而且还能抑制炎症介质的合成和释放^[30]。这为应用清热解毒法治疗冠心病提供了理论依据。黄衍寿等^[31]应用三黄汤治疗 ACS

的研究也证实了这一点。

6 小结

冠心病属中医“胸痹”、“心痛”范畴，是严重危害人类健康的疾病之一。CRP 是人体非特异性炎症反应的主要敏感标志物之一，其与冠脉病变的关系已得到广泛研究^[32-33]。CRP 是一种急性炎症时相应反应蛋白，由肝脏产生，现已成为冠心病的危险因素之一。由于炎症参与了 AS 的发生发展及预后，这些存在于动脉硬化斑块内的局部炎症和患者的全身性炎症都是导致冠脉事件增加的根本原因之一^[34]。研究发现血清 hs-CRP 的水平与冠心病的发生发展及预后有直接关系。SA、UA、AMI 患者血清 CRP 依次增高，可能是动脉本身粥样硬化斑块内广泛、严重的炎症组织损伤，引起斑块破裂，进而发生冠脉闭塞^[35]。CRP 增高是心血管疾病危险性增高的强有力的决定因素，将其作为判断预后乃至治疗效果的指标是十分有用的^[36]。

冠心病心绞痛中医证候与理化指标相关性研究方面取得了一定的成果。不同证型的冠心病心绞痛中 CRP 含量不同，可作为中医辨证分型、治疗及预后的参考指标。因此，检测冠心病患者 CRP 水平，对指导治疗有重要意义，为冠心病的治疗提供了新的方法和思路，将会使人们在以往治疗的基础上，把解毒抗炎干预 CRP 水平升高的治疗作为对冠心病新的治疗靶点，认识到活血化瘀、除痰降脂化浊与解毒抗炎药在临床上共同应用将显得同等重要，并以此为基础研制出具有临床应用价值的新药，降低冠心病的危险性，减少心血管事件的发生率。

参考文献

- Libby P, Ridker PM. Novel inflammatory markers of coronary risk: theory versus practice. *Circulation*, 1999, 100 (11):1148-1150.
- Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 1999, 340 (2):115-126.
- 王丹枫, 张雅红, 吴海萍, 等. C 反应蛋白与急性心肌梗死及其衰竭的关系. *浙江医学*, 2005, 27(3):213-214.
- Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, et al. Modulation of C-reactive protein mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation*, 2001, 103 (21): 2531-2534.
- Nakagomi A, Freedman SB, Geczy CL. Interferon-gamma and lipopolysaccharide potentiate monocyte tissue factor induction by C-reactive protein: relationship with age, sex, and hormone replacement treatment. *Circulation*, 2000, 101(15):1785-1791.
- 田晓岚, 姚力. 冠心病患者血清 C-反应蛋白检测的临床意义. *中国危重病急救医学*, 2006, 18(4):249.
- 刘春玲, 唐蜀华, 孙云霞. 芦黄颗粒对实验性动脉粥样硬化家兔 C 反应蛋白和白细胞介素-6 水平的影响. *中国中西医结合急救杂志*, 2005, 12(6):366-368.
- 葛岚, 程晓昱, 胡业彬. 益气活血解毒汤对实验性动脉粥样硬化家兔炎症细胞因子和血脂的影响. *中国中西医结合急救杂志*, 2007, 14(5):306-308.
- Bogaty P, Poirier P, Simard S, et al. Biological profiles in subjects with recurrent acute coronary events compared with subjects with long-standing stable angina. *Circulation*, 2001, 103 (25):3062-3068.
- 白晓莹, 郑金仕, 刘美霞, 等. 不同类型冠心病患者血清血管性假血友病因子与 C-反应蛋白检测的临床意义. *中国危重病急救医学*, 2004, 16(3):182-183.
- 杨徐杭, 汶医宁, 魏敏慧, 等. 冠心病中医辨证与血清 C 反应蛋白的相关性研究. *中华中医药学刊*, 2004, 22(9):1649-1650.
- 洪永敦, 黄衍寿, 吴辉, 等. 冠心病中医证候与炎症因子关系的临床研究. *广州中医药大学学报*, 2005, 22(2):81-86.
- 商秀洋, 石洁. 冠心病中医辨证与血清高敏 C 反应蛋白的关系研究. *现代中西医结合杂志*, 2008, 17(6):818-819, 829.
- 谢海波, 陈新宇, 石刚, 等. 冠心病心绞痛中医证与 C 反应蛋白、血脂的相关性研究. *湖南中医药大学学报*, 2005, 25(4):32-34.
- 石刚, 刘婷. 冠心病及其常见中医证型与超敏 C 反应蛋白的关系探讨. *中医药临床杂志*, 2007, 19(1):29-30.
- 李俊, 王大伟, 严夏, 等. 冠心病不稳定型心绞痛中医证候与 C-反应蛋白和基质金属蛋白酶-9 关系的研究. *辽宁中医药大学学报*, 2008, 10(2):102-103.
- 林超, 郭进建, 林育, 等. 高敏 C 反应蛋白与不稳定型心绞痛中医证型相关性研究. *中国中医急症*, 2007, 16(10):1221-1223.
- 李创鹏, 杨慧珊, 刘培中, 等. 加味瓜蒌薤白汤对冠心病气滞血瘀证 C 反应蛋白、内皮素、血液流变学的影响. *中国中医药信息杂志*, 2004, 11(12):1041-1042.
- 刘政芳, 罗助荣, 陈美华. 灯盏细辛对急性冠脉综合征患者血浆纤溶活性及 C 反应蛋白的影响. *福建中医学院学报*, 2003, 13(4):4-5.
- 张红霞, 刘剑刚, 史大卓. 气血并治方对颈动脉粥样硬化患者超敏 C 反应蛋白等指标的影响. *中医杂志*, 2004, 45 (12):907-910.
- 张加力, 杜立树, 平龙玉, 等. 脑心通胶囊对 87 例冠心病患者血清 CPR 的影响. *中医杂志*, 2006, 47(6):472.
- 陈劲云, 陈彤, 王行宽. 心痛灵片治疗不稳定型心绞痛及对 C-反应蛋白的影响. *辽宁中医杂志*, 2006, 33(12):1524-1526.
- 刘长玉, 朱林平, 冯利民, 等. 解毒活血汤治疗急性心肌梗死 40 例. *中医研究*, 2007, 20(6):41-43.
- 吴同和. 清热解法对不稳定型心绞痛患者 C 反应蛋白的影响. *吉林中医药*, 2006, 26(11):43-44.
- 吴海云, 王士雯, 朱姝, 等. 川芎嗪在急性冠状动脉综合征中抗炎作用的研究. *中国中西医结合急救杂志*, 2004, 11 (4):196-198.
- 曲丽霞, 曲勇. 通络胶囊治疗急性冠状动脉综合征心肌梗死疗效观察. *中国中西医结合急救杂志*, 2005, 12(2):108-110.
- 何思平, 马捷敏. 银杏叶提取物对不稳定型心绞痛患者 C-反应蛋白的影响. *中国中西医结合急救杂志*, 2007, 14 (3):151-153.
- 洪永敦, 陈宇鹏, 吴辉, 等. 注射用枳丙酯治疗不稳定型心绞痛的临床研究. *中国中西医结合急救杂志*, 2005, 12(1):47-50.
- 曲丽霞, 马俊, 朱巧. 益气化痰汤对急性心肌梗死再灌注后心肌微血管保护作用的观察. *中国中西医结合急救杂志*, 2006, 13(5):303-305.
- 沈自尹. 清热解法对感染性炎症作用原理的新认识. *中国中西医结合杂志*, 1997, 10(10):628-629.
- 黄衍寿, 莫鸿辉, 洪永敦, 等. 清热解法治疗急性冠脉综合征 55 例. *广州中医药大学学报*, 2006, 23(1):13-16, 20.
- 王瑛, 付强, 齐景伟, 等. 多层螺旋 CT 冠状动脉成像和超敏 C 反应蛋白与急性冠状动脉综合征的相关性研究. *中国危重病急救医学*, 2005, 17(9):551.
- 颜光涛, 薛辉, 林季, 等. 急性心肌梗死患者血清 Leptin 增高与其他相关因素的分析. *中国危重病急救医学*, 2005, 17 (9):530-532.
- 张京梅, 李培杰, 曹雯, 等. 急性首次 Q 波梗死患者 C 反应蛋白的临床研究. *中国危重病急救医学*, 2001, 13(3):159-161.
- 孙余华, 裴卫东, 惠汝太. 炎症与动脉粥样硬化基础和临床研究的新进展. *中国循环杂志*, 2003, 18(3):232-235.
- 原田和昌. 血中 CRP 测定在冠脉疾病二次预防中的意义. *日本医学介绍*, 2002, 23(7):322-323.

(收稿日期:2010-05-12)
(本文编辑:李银平)