

黄连解毒汤抗动脉粥样硬化研究进展

刘婷*, 俞琦#

贵州中医药大学基础医学院, 贵州 贵阳

收稿日期: 2022年11月14日; 录用日期: 2022年12月8日; 发布日期: 2022年12月16日

摘要

动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)是一种慢性炎症性疾病,也是导致心脑血管疾病发生的重要因素。AS的形成及发展与脂质代谢功能紊乱、炎症反应等多种因素密切相关。黄连解毒汤作为具有抗炎、降血脂和稳定斑块等多种功效的中药复方,在治疗抗动脉粥样硬化病变方面具有显著疗效。因此,本文通过探索黄连解毒汤中的有效成分抗动脉粥样硬化的治疗效果,以期深入了解黄连解毒汤的药理作用机制,为进一步深入利用清热解毒法防治AS开拓新思路。

关键词

黄连解毒汤, 动脉粥样硬化, 药理作用

Research Progress on Anti-Atherosclerosis of Huanglian Jiedu Decoction

Ting Liu*, Qi Yu#

School of Basic Medicine, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

Received: Nov. 14th, 2022; accepted: Dec. 8th, 2022; published: Dec. 16th, 2022

Abstract

Atherosclerosis (AS) is a chronic inflammatory disease and an important factor leading to cardiovascular and cerebrovascular diseases. The formation and development of AS is closely related to lipid metabolism dysfunction, inflammatory response and other factors. Huanglian Jiedu Decoction, as a traditional Chinese medicine compound with anti-inflammatory, hypolipidemic and plaque-stabilizing effects, has a wide range of significant curative effects in the treatment of an-

*第一作者。

#通讯作者。

ti-atherosclerotic lesions. Therefore, this paper explores the therapeutic effect of the active ingredients in Huanglian Jiedu Decoction against atherosclerosis, in order to gain an in-depth understanding of the pharmacological mechanism of Huanglian Jiedu Decoction, and open up new ideas for further use of heat-clearing and detoxifying methods to prevent and treat AS.

Keywords

Huanglian Jiedu Decoction, Atherosclerosis, Pharmacology

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)是动脉管壁内膜的一种慢性炎症性疾病,是结合了遗传、代谢、免疫以及炎症等多因素的病理过程。由于动脉粥样硬化的发生机制较为复杂,使得临床治疗的难度加大,因此探索 AS 的发病机制对 AS 的诊治具有重要的意义[1]。中医药在 AS 的防治上有诸多特色和优势,成效显著[2]。黄连解毒汤(Huanglian Jiedu Decoction, HLJDD)中富含多种活性成分,广泛应用于动脉粥样硬化的治疗。本文采用综述的方式对黄连解毒汤的药理作用,以及其治疗动脉粥样硬化病变的原理进行深入分析,以期为进一步深入研究及合理应用黄连解毒汤防治 AS 提供参考。

2. 动脉粥样硬化的理论基础

2.1. 现代医学对 AS 的认识

现代医学研究表明, AS 是慢性炎症性疾病, AS 斑块的形成是增加心脑血管疾病发生几率的高度危险因素[3]。血液中的脂质长时间积累下就会粘附在光滑的动脉内壁上,脂纹部位会不断演变而形成纤维帽,逐渐演变成脂质斑块,这一类的病变就被称为是动脉粥样硬化病变[4] [5] [6] [7]。人体大血管发生动脉粥样硬化后,体内血管就会逐渐变得狭窄,发生闭塞,血液供血变得异常;其次,当动脉粥样硬化斑块破裂后就会出现原位血栓,脂质成分会出现血液栓塞远处血管的情况,导致动脉血管的堵塞[8] [9]。当代医学研究表明,动脉粥样硬化是人体的血管发生损伤后而出现的慢性持续性炎症反应,而炎症反应又与脂质代谢紊乱有密切的关系,脂质代谢在动脉粥样硬化形成过程中发挥着重要的作用,并且两者之间存在相互促进的关系,导致动脉管腔变得狭窄以及不稳定斑块的形成[10] [11]。

2.2. 中医药对 AS 的认识

AS 属于现代医学的病理概念,祖国医学中并没有动脉粥样硬化的病名。根据 AS 发生发展引起心、脑等脏器病变而将其归属于“眩晕”、“头痛”、“胸痹心痛”、“中风”等疾病范畴。中医认为其病因多以痰浊、血瘀、湿热以及脏腑虚弱致病,治疗原理主要为健脾消痰,活血化淤以及清热解毒。

随着现代医家对动脉粥样硬化性心血管疾病的炎症机制研究深入, AS 与热毒学说的关系越来越受到重视。关于“热毒”之说,多指诸邪积聚,日久化火毒,是诸邪日久不解的必然转归,且热毒证候与机体内亢进的炎症病理改变相通[12]。AS 斑块破裂、炎症反应、血栓形成等都与火热毒邪有关。其中,又以炎症反应与火热毒邪最为直接关联。现代药理研究认为,清热解毒类的方药有良好的抗炎作用,能调节炎症细胞因子,改善炎症和组织损害[13]。炎症反应贯穿于 AS 的整个发展过程,这为具有“消炎”作

用的清热解毒法代表方黄连解毒汤治疗 AS 奠定了药理学基础。

3. 黄连解毒汤的抗动脉粥样硬化治疗

3.1. 黄连解毒汤的方义分析

黄连解毒汤始载于东晋时期葛洪的《肘后备急方》，本方苦寒直折，具有泻火解毒之功，是清热解毒的经典方剂。由黄连、黄芩、黄柏、栀子四味药物组成，是近年动脉粥样硬化性疾病广泛应用的复方。方中以黄连为君，既入上焦以清泻心火，盖因心为君火之脏，泻火必先清心，心火宁，则诸经之火自降；又入中焦，泻中焦之火。臣以黄芩清上焦之火，黄柏泻下焦之火。栀子清泻三焦之火，导热下行，用为佐使。诸药相伍为用，共奏泻火解毒之效。

现代医学研究证实黄连解毒汤中的活性成分具有抗血栓、抗氧化、抗动脉粥样硬化等药理作用，临床应用多以此方治疗 AS、高血压病、冠心病等多种以心脑血管疾病为主的病症。

3.2. 西药治疗动脉粥样硬化

目前在 AS 的防治中，西药主要为抗血小板的药物，例如氯吡格雷、阿司匹林等；其次是血管活性药物、调节血脂的药物，例如，他汀类药物。由于动脉粥样硬化的病变非常复杂，导致单一靶点治疗的疗效不明显，少数患者服用此类西药会有消化道不适，在一定程度上个别可能有肝功能、肌肉损害，限制了临床使用[11]。其中，他汀类药物会导致患者出现肝损害，转氨酶升高、肌肉疼痛、肾损害而出现血尿、蛋白尿等症状，同时还可发生发热、血糖升高以及消化道不适等副作用。

3.3. 中医药干预动脉粥样硬化

在 AS 的诊疗过程中，中医药采用辨证论治和整体观思维，具有远期疗效佳、毒副作用小等特点，可能会有一定的补充作用。《医宗必读·积聚》言及：“积之成也，正气不足，而后邪气踞”。正所谓“至虚之处，便是容邪之所”，元气充盈有助于推动血的运行，若元气不足，血行滞涩，则必停留为瘀，瘀血停滞则血脉不通，阻碍气机以致气血津液往来不利，二者相互影响，与痰涎胶着形成痰瘀，郁久化热成毒。治疗上多主张以调补气血治其本，佐以祛瘀、解毒、化浊等化其形，以使气血调和，阴平阳秘[14]。基于 AS 本虚标实之病机，调气活血通络的治疗原则，能够使元气足则血行正常，瘀血去则脉道通畅，病理产物无以化生，周身脉络血管为气血运行提供正常的通道。

4. 药理研究

4.1. 降血脂作用

脂代谢紊乱是 AS 发生和发展的重要原因之一。中医认为，肝、脾、肾等脏腑功能失调多可导致血脂过高，将其归属于痰湿、血瘀、湿热范畴，故治疗当清热燥湿，化痰排浊。高脂血症是常见的由脂肪代谢紊乱引起的疾病，是导致动脉粥样硬化的重要因素。根据药理研究证明黄连解毒汤活性成分能够降低人体血清中的总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglycerides, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)的含量[15]。其中，黄连解毒汤中黄连的生物活性成分和黄柏中丰富的酚类物质以及栀子中的栀子苷、京尼平苷等相互协同，起到了降脂的作用；黄芩成分容易和盐酸小檗碱发生反应导致沉淀，降低了盐酸小檗碱的降脂作用效果[16] [17] [18] [19]。

4.2. 降血压作用

中医学将高血压病归属于“眩晕”“头痛”等范畴，病因不外乎“风、火、痰、瘀、虚”等。临床

研究中发现,原发性高血压患者在发病过程中多有热毒充斥于内的征象[20]。黄连解毒汤作为历来“清热解毒”的代表方剂,传统用于三焦火毒所致的热症,对于治疗由热毒引起的高血压病具有较好的疗效。根据朱志华[21]等研究证明黄连解毒汤能够对高血压患者起到非常好的降压效果。黄连解毒汤可通过作用于人体血管内皮祖,增加内皮祖细胞的数量,增强内皮祖细胞的增殖和迁移能力,同时增强人体内皮祖细胞分泌一氧化氮的能力,修复人体血管内皮,起到保护人体血管,改善血管粘附能力的效果[22] [23] [24] [25]。

4.3. 改善胰岛素抵抗作用

人体发生胰岛素抵抗会导致患者出现高血压、糖尿病以及动脉粥样硬化等心血管疾病,因此,预防和治疗胰岛素抵抗与糖脂代谢紊乱具有十分重要的意义[26]。胰岛素抵抗可导致对人体的心肌细胞造成严重的影响,研究显示抑制炎症因子的表达,提高人体免疫力,可对胰岛素抵抗作用进行治疗。通过黄秀芳[25]等的研究证明,黄连解毒汤是可以通过改善炎症因子的通路来起到抗氧化、抑制脂肪分解等的作用,即是通过调控 IL-6 和丙二醛的水平达到抑制胰岛素抵抗的作用。

4.4. 抗动脉粥样硬化作用

动脉粥样硬化病变本质上就是一种动脉的慢性炎症病变,机体产生的能量免疫反应贯穿到全身,而且不稳定性斑块的形成是导致动脉粥样硬化患者发生心肌梗死的主要原因。通过周凤华等[27] [28] [29]的研究显示,黄连解毒汤能够有效降低促炎性因子超敏反应蛋白的水平,同时降低 IL-6、TC 和 TG 的水平、升高 IL-10 和高密度脂蛋白(HDL)的水平。临床上对黄连解毒汤吸收入血的有效成分已有研究,孙健等[30] [31] [32] [33]在服用黄连解毒汤患者的含药血清中检测出十种来源于黄连解毒汤的活性成分,明确检测出了栀子苷、黄芩苷、黄芩素等活性成分。现代药理研究证实,栀子苷、黄芩苷、黄芩素具有抑制 THP-1 细胞产生 IL-1 等炎症因子的作用,起到抑制血管炎性的作用。可见黄连解毒汤能够通过抗炎机制对动脉粥样硬化不稳定性斑块的形成和发展起到抑制作用。

5. 总结与展望

作为经典的清热解毒古方,黄连解毒汤临床多用其清热解毒之效,来治疗各种血热毒盛的疾病,因有良好的抗炎作用,将其应用于动脉粥样硬化性心血管疾病的炎症阶段,可有效改善患者症状,是不可多得的千古名方。中医辨证论治认为,热毒内蕴于里,邪客脉络,灼伤血管,导致血管受损、脉络不通。治疗的主要原理在于清透热毒、疏通血脉、修复血管损伤。黄连解毒汤长于清热解毒,同时方中的化学成分盐酸小檗碱、栀子苷、黄芩苷等都具有非常好的治疗动脉粥样硬化的功效,在降脂、调脂、抗炎、增强血管内皮细胞以及抑制血管平滑肌细胞内膜增殖等方面具有显著作用,能够对动脉粥样硬化病变的形成和发展起到抑制的作用,相较于西药抗血小板药物的副作用,黄连解毒汤可在一定程度上弥补西医的不足,提高患者生活质量,降低动脉粥样硬化的发生率[34]。

由此可见中医对动脉粥样硬化疾病有了较为深入的研究和较充分的基础理论支持,且经过大量实验研究结果对黄连解毒汤中的有效成分的验证,黄连解毒汤可以相对全面地对人体的机能进行调节,相较于西药的单一靶点药物的治疗,黄连解毒汤中的活性成分,可实现多靶点干预治疗的效果,且对人的毒副作用小。

黄连解毒汤抗 AS 的研究虽然已经取得一定程度的进展,拓宽了黄连解毒汤的应用范围,也提高了 AS 临床疗效。然而,在以往的研究中,还是以体外实验为主,体外实验的结果还需进一步的体内实验加以深入印证,以期更加贴近临床应用的目标。在黄连解毒汤作为药物干预的体内实验中,动物 AS 的造

模缺乏热毒证的统一性, 这样得出的研究结论距离现实还有一定差距, 有待于进一步优化造模方法, 并确立对于热毒证的检测标准。黄连解毒汤具有药少量力专的特点, 原方的大剂量在治疗动脉粥样硬化及动脉粥样硬化性相关疾病时是否具有普适性, 各个组成药物的用量配比是否能更加优化, 有待药理学、药效学基础实验以及相关临床实验等深入研究, 为更加合理、安全、有效地运用中医药防治 AS 提供指导。

基金项目

国家自然科学基金地区基金项目(NO. 81860776)。

参考文献

- [1] 吴彧, 孙琳, 黄彦生, 等. 氧化应激与炎症在动脉粥样硬化发生发展中的作用及相关治疗药物研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014(21): 127-129.
- [2] 李蕊萍, 张慕慧. 中医药治疗颈动脉粥样硬化研究进展[J]. 吉林中医药, 2017, 37(11): 1181-1184.
- [3] Miao, B., Hernandez, A.V., Alberts, M.J., et al. (2020) Incidence and Predictors of Major Adverse Cardiovascular Events in Patients with Established Atherosclerotic Disease or Multiple Risk Factors. *Journal of the American Heart Association*, 9, e014402. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014402>
- [4] 李弼仁, 李海怡, 朱泳, 等. 黄连解毒汤通过调控巨噬细胞极化防治动脉粥样硬化的机制[J]. 中国药房, 2021, 32(8): 939-944.
- [5] 张雷永. 黄连解毒汤传统饮片汤剂与配方颗粒汤剂治疗慢性胃炎伴高热的效果分析[J]. 实用中西医结合临床, 2020, 20(10): 103-104.
- [6] 王县委, 杨晓晓, 赵习德. 黄连解毒汤联合西药对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者经 PCI 术后炎症因子、血管内皮功能及心功能的影响[J]. 中医研究, 2021, 34(2): 27-30.
- [7] 窦曼曼, 宋晓南, 陈盈(综述), 等. 动脉粥样硬化实验室模型研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2021, 38(3): 265-267.
- [8] 王淑琪, 孙克寒, 陈菲, 等. 基于网络药理学探讨“金银花-玄参”药对治疗动脉粥样硬化的分子机制[J]. 中国医药导报, 2021, 18(15): 21-26.
- [9] 周妍妍, 闫博文, 周晓洁, 等. 代谢组学在中医药中的研究进展[J]. 河北中医, 2021, 43(5): 860-865.
- [10] 刘峡汛, 胡法国. 黄连上清丸联合缬沙坦治疗高血压合并高同型半胱氨酸血症患者的临床疗效[J]. 临床研究, 2021, 29(11): 100-101.
- [11] 连宇航, 范景辉, 高馨, 等. 黄芩总黄酮通过 PPARs 通路防治代谢综合征的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(16): 1811-1814.
- [12] 李圣耀, 冒慧敏, 薛梅, 等. 刍议瘀毒内涵及其在冠心病事件发生中的意义[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(9): 1126-1128.
- [13] 孙龙飞, 安冬青. 炎症信号通路在动脉粥样硬化中的机制与中医药干预作用研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015(11): 1177-1181.
- [14] 裴宇鹏, 杨关林, 陈智慧, 等. 构建动脉粥样硬化“痰瘀论治、健脾为要”治则治法新理论体系[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(8): 32-34.
- [15] 耿路, 张诗意, 廖慧玲. 蛭龙活血通瘀胶囊拆方组分抗大鼠动脉粥样硬化及降血脂作用[J]. 西南医科大学学报, 2021, 44(3): 222-227.
- [16] 董颖, 刘保光, 许二平. 黄连解毒汤抗炎作用与临床应用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(12): 245-250.
- [17] 李成, 朱爱松, 段锦龙, 等. 基于瘀毒理论活血解毒中药多靶点治疗冠心病机制的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(12): 2016-2020.
- [18] 蒋珂, 杨青松, 张莹, 等. 血清 CyPA 水平对缺血性脑卒中患者颅内发生动脉粥样硬化性狭窄的预测作用[J]. 医药论坛杂志, 2021, 42(7): 100-103.
- [19] 王颖, 姚玉淑. 动脉粥样硬化相关血清生物标记物学及分子生物学检测指标的研究进展[J]. 实用医技杂志, 2021, 28(8): 1028-1030.

- [20] 张晓磊, 张军平. 清热解毒法在原发性高血压病治疗中的应用[J]. 吉林中医药, 2010, 30(1): 22-23.
- [21] 朱志华, 白文静, 武楨, 等. 黄连解毒汤对高血压食蟹猴血用的影响[J]. 中医学报, 2017, 32(6): 992-995.
- [22] 方莉娜, 张静. 促炎-抗炎平衡在冠心病中作用研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2017(4): 394-396.
- [23] 张欢, 于睿, 王大庆, 等. 基于 TMA/FMO3/TMAO 通路探讨肝失疏泄对肠道微生物组脂转移障碍的影响及机制研究[J]. 辽宁中医杂志, 2019(10): 2086-2088.
- [24] Ma, T.M., Xu, N., Ma, X.D., *et al.* (2016) Moxibustion Regulates Inflammatory Mediators and Colonic Mucosal Barrier in Ulcerative Colitis Rats. *World Journal of Gastroenterology*, **22**, 2566. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i8.2566>
- [25] 黄秀芳, 陶康谷, 张茹兰, 等. 黄连解毒汤对胰岛素抵抗大鼠炎症因子和氧化应激水平的影响[J]. 中国中医药科技, 2017, 24(5): 572.
- [26] 刘中勇, 何怀阳. 动脉粥样硬化(脉痹)中医研究进展[C]//第十届国际脉病学大会论文集. 2014: 182.
- [27] 王长谦, 黄周青, 王连升, 等. 黄连素在预防和治疗动脉粥样硬化炎症中的应用[P]. 中国, CN101627995A. 2010-01-20.
- [28] 于智敏. 中医病机层次划分与定义的三大要素[J]. 中国中医基础医学杂志, 2007, 13(12): 883-884.
- [29] Mor, A., Planer, D., Luboshits, G., *et al.* (2007) Role of Naturally Occurring CD4+ CD25+ Regulatory T Cells in Experimental Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **27**, 893-900. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000259365.31469.89>
- [30] 马晓聪, 许明东, 岳桂华, 等. 黄连解毒汤对自发性高压大鼠曲压及其内皮祖细胞 NO 分泌功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(16): 123.
- [31] Furnkranz, A., Schober, A., Bochkov, V.N., *et al.* (2005) Oxidized Phospholipids Trigger Atherogenic Inflammation in Murine Arteries. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **25**, 633-638. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000153106.03644.a0>
- [32] 余兰彬, 徐国良, 姚蓉, 等. 基于血气分析角度的黄连解毒汤对动脉粥样硬化大鼠的影响[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(4): 818.
- [33] 褚庆民, 金政, 李梓源, 等. 基于网络药理学探究黄连解毒汤治疗动脉粥样硬化的作用机制[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(12): 119-122.
- [34] Zhu, Z.F., Meng, K., Zhong, Y.C., *et al.* (2014) Impaired Circulating CD4(+) LAP(+) Regulatory T Cells in Patients with Acute Coronary Syndrome and Its Mechanistic Study. *PLOS ONE*, **9**, e88775. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088775>