

Research Progress on the Therapeutic Effect and Safety of Traditional Chinese Medicine Decoction for Patients with Coronary Heart Disease

Xun Qiao¹, Xiaohu Chen², Xuelian Ruan², Le Shen², Peng Yu², Weixin Sun²

¹The First Affiliated Clinical Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing Jiangsu

²Jiangsu Province Hospital of TCM, Nanjing Jiangsu

Email: 1845163894@qq.com

Received: Dec. 30th, 2019; accepted: Jan. 13th, 2020; published: Jan. 20th, 2020

Abstract

Coronary heart disease is one of the most common cardiovascular diseases in clinic, also known as coronary atherosclerotic heart disease or coronary heart disease, which mainly refers to coronary artery stenosis caused by atherosclerosis, which further leads to myocardial ischemia, hypoxia and coronary artery spasm, and eventually induce heart disease. With the continuous improvement of people's living standard, the gradual acceleration of life rhythm and the deterioration of living environment, the incidence of coronary heart disease (CHD) is increasing year by year. It occupies the first place in all heart diseases and has a great impact on human health and safety. It has become a hot spot for medical workers and patients. In the past, Western medicine was mainly used in the treatment of coronary heart disease, but the effect was not very satisfactory, and long-term use of western medicine would increase the risk of a series of adverse reactions, with poor prognosis. With the increasing application of Chinese medicine in clinical diseases in recent years, Chinese medicine treatment of coronary heart disease has become the focus of attention of clinicians, which may become an effective means of treatment of coronary heart disease. Therefore, this paper summarizes the research progress on the efficacy and safety of traditional Chinese medicine decoction in the treatment of coronary heart disease, in order to provide a new target and train of thought for the treatment of coronary heart disease.

Keywords

Coronary Heart Disease, Traditional Chinese Medicine Decoction, Therapeutic Effect, Drug Safety, Research Progress

中药汤剂对冠心病患者治疗效果及用药安全性的研究进展

乔 洵¹, 陈晓虎², 阮雪莲², 沈 乐², 俞 鹏², 孙伟新²

¹南京中医药大学附属第一临床医院, 江苏 南京

²江苏省中医院, 江苏 南京

Email: 1845163894@qq.com

收稿日期: 2019年12月30日; 录用日期: 2020年1月13日; 发布日期: 2020年1月20日

摘 要

冠心病属于临床上最为常见的一种心血管系统疾病, 亦可称之为冠状动脉粥样硬化性心脏病或冠状动脉性心脏病, 其主要是指因冠状动脉粥样硬化引起血管腔狭窄, 进一步使得心肌缺血、缺氧以及冠状动脉痉挛, 最终诱发的心脏病变。随着近年来人们生活水平的不断提高、生活节奏的逐渐加快以及生活环境的恶化, 冠心病的发病率正呈逐年升高趋势, 且多发生于中老年人群, 其在所有心脏疾病中占比位居首位, 对人类的生命健康安全造成了极大的影响, 已成为广大医务工作者以及患者共同关注的热点。既往, 临床上主要采用西医疗治冠心病, 但效果并不十分理想, 且长期使用西药治疗会增加一系列不良反应的发生风险, 预后较差。随着近年来中医药在临床多种疾病中的应用日益广泛, 中医治疗冠心病已成为目前临床医生关注的热点, 可能成为有效治疗冠心病的手段。由此, 本文通过对中药汤剂对冠心病患者治疗效果及用药安全性的研究进展予以综述, 目的在于为冠心病的治疗提供新的靶点和思路。

关键词

冠心病, 中药汤剂, 治疗效果, 用药安全性, 研究进展

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

1. 引言

我国传统医学各类典籍中尚无冠心病这一疾病名称, 根据诸多相关记载以及临床特征表现, 可将其归类于“心痛”、“胸痹”以及“真心痛”等范畴[1]。其中《黄帝内经》中的《灵枢·五邪》篇内表明: “邪在心, 则病心痛”, 提示了我们冠心病主要是由心病所致。《灵枢·厥病》中将重度心痛且迅速死亡的患者谓之“真心痛”, 该病患者手足青至节, 心甚痛, 朝发夕亡, 夕发朝亡[2]。这与现代医学针对急性冠脉综合征及其转归预后的相关描述高度一致。“胸痹”一词最早是由汉代医学大家张仲景于《金匱要略》中所提出[3], 并对其进行了专门的论述: “胸痹之为病, 喘息咳唾, 胸背痛, 短期, 寸口脉沉而迟关上小紧数”。《素问·脏气法时论》中提到: “心病者, 胸中痛, 胁下痛, 两臂内痛”[4]。这和现代医学描述冠心病疼痛部位的相关报道相符。通过历代中医名家以及古籍对冠心病的记载和研究, 奠

定了中医治疗冠心病基础。相比西药,中药具有多途径、多靶点发挥作用的优点,且中药相关药理研究结果显示,多种活血化瘀类中药均可发挥抑制血小板聚集,改善血凝状态,增强纤溶酶活性,保护血管内皮功能以及防止血栓形成等功效,为我们展示了中药在冠心病疾病中的治疗前景。

2. 冠心病发病机制的研究

迄今为止,已有不少中医学者认为冠心病的病因主要以气血虚弱,气血瘀滞,瘀血阻滞,心阳不振,痰浊积滞,血脉受阻,忧思伤心等为主,上述病因引发心脉闭阻而发为冠心病[5]。

2.1. 本虚标实

张仲景在其所著的《金匱要略》中提出:“阳微阴弦,即胸痹而痛”。其认为阴寒内盛、上焦阳虚、胸阳闭阻乃是“胸痹”的主要病机。另有中医学者表明[6],本虚是指心脾肝肾亏虚,心脉失养;标实是指痰阻、气滞、血瘀、寒凝,阻滞心脉而为病。且本虚多见气阴两虚,且此为阳虚、阴虚、气虚以及阴阳两虚;标实则多见气滞血液。古越涛提出,嗜食肥甘、辛辣厚味、炙烤之物,加之好烟爱酒,易使痰湿或蕴结化热,久则损伤脾胃,以致内生湿浊进而阻滞气机,致使瘀阻心脉;此外,生活节奏的加快以及竞争压力的提高,易导致焦虑、抑郁等不良情绪的发生,以致情志不畅,久则化热。上述各项因素均会直接影响冠心病湿热证的形成,湿热蕴结,阻于上焦,气机不畅,血脉遇阻,发为胸痹。

2.2. 热毒学说

有中医学者认为[7],无论何种病因,进展至一定程度均可生毒,也就是所谓的“虚极生毒”或“邪极生毒”。而冠心病的发生、进展属于长期渐进式的一个病理过程,在此过程中产生且不断积累起来的病理产物即为“热毒”,其作用于人体可加重病情。

2.3. 瘀血学说

瘀血学说最早开始于《内经》,主病首推瘀血阻滞、心脉受阻,或为气滞血少,无法养心,均可导致心痛之症。且《素问·阴阳应象大论》为血分邪气壅盛、血行受阻者制定了血实者决之的治疗原则[8]。由此可知,针对瘀血心痛者,当以疏通脉道为主要目标,或可以针刺破血,或可以药物活血化瘀。此乃活血化瘀法治疗冠心病的理论基础。

由上可知,虽历代医家对于冠心病的病因以及病机认知存在一定的差异,但均一致认为寒邪内侵、饮食失调、情志失调、年迈体虚等因素均可能导致了该病的发生。且主要病机为心脉闭阻,病位于心,涉及肝、肾等脏器,一系列病理因素均可导致瘀血形成,因此活血化瘀法可能是冠心病的有效治疗方式之一。

3. 活血化瘀疗法

有研究学者选取心血瘀阻型冠心病心绞痛患者60例,并将其随机分成2组,治疗组予以血府逐瘀汤(方药组成囊括柴胡、川芎、桃仁、红花、桔梗、赤芍、生地、当归等,并根据患者具体病情加减)治疗,以28d为1个疗程,对照组则采用常规西医治疗。结果显示治疗组的疗效显著高于对照组,差异有统计学意义[9]。这说明了血府逐瘀汤可显著改善冠心病患者的临床症状,促进其早日康复。此外,有中医学者分别以西医规范治疗以及在西医规范治疗的基础上加用自拟中药制剂赤香参通心颗粒(方药组成涵盖党参、赤芍、黄芪、当归、沉香、橘皮、桃仁、红花、川芎以及延胡索等)治疗冠心病患者,结果显示,治疗组的治疗总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义[10]。这为中药汤剂应用于冠心病患者中的可行性提供了理论基础。抗栓1号主要是由黄芪、黄精、苏木、红花、水蛭等中药组成,具有活血化瘀、消肿止痛的功效。然而,迄今为止关于抗栓1号治疗冠心病的主要作用机制及其主要有效成分所发挥的药理作用相

关研究并不多见，值得深入研究，作者通过探讨这 5 种中药的药理组成浅析它们在冠心病的作用机制。

4. 黄芪在冠心病治疗中的作用机制

黄芪属于临床上应用最为广泛的传统中药材之一，属于豆科植物蒙古黄芪或膜荚黄芪的干燥根，可经由栽培或野生获得，味甘，性温，归脾、肺经。具有较强的扶正补气之功效，且已有不少研究报道证实[11]，黄芪对于冠心病具有明显的治疗作用，其主要机制可能囊括以下几点。

4.1. 补气

冠心病患者的主要表现特征虽然以粥样硬化斑块形成以及血流受阻等为主，但气虚乃是其病理基础。有学者表明：“气乃血之帅”、“气行则血行”，心气乃是推动血液循环的重要动力，“血气不和，乃生百病”。气虚贯穿冠心病的全过程，且不论是阳虚、阴亦或是血瘀、气滞等不同证型，均存在不同程度的气虚表现。由此可知，针对冠心病患者的治疗均应注重补气，而黄芪乃是补气最为常用的药物之一。名医李时珍曾于《本草纲目》中记载：“芪，长也。黄芪乃补药之长”。其与人参齐名，乃是最重要的补气药物之一，且有外行重参，内行重芪之说[12]。

4.2. 活血化瘀托毒

中医认为痰、瘀、热等会脏腑产生腐蚀作用，且损害筋脉的内生邪气均为“内毒”，与西医中的过高血脂、血栓、尿素氮以及氧自由基等相似，而生黄芪具有补气托毒，驱逐恶血的作用，可辅助机体化解上述“内毒”，甚至将其排出体外，进一步达到治疗冠心病的目的。

4.3. 敛疮生肌

众所周知，生黄芪具有一定的敛疮生肌功效，从而可显著缩小心肌梗死面积，刺激侧支循环的生成，促进梗死灶愈合。且现代药理学研究也证实[13]，黄芪具有保护血管内皮细胞的作用，同时可发挥促进血管生成的功效，继而发挥治疗冠心病的作用。

4.4. 正性肌力作用

现代医学研究显示[14]，黄芪可通过对机体心肌细胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶产生与洋地黄相似的强心作用，从而显著提高心排量，改善心脏指数、每搏指数以及每搏量。已有动物实验表明，大鼠在服用黄芪时，其心肌细胞的 cAMP 含量得到显著升高，这提示了黄芪可能通过对心肌磷酸二酯酶产生抑制作用，继而提高 cAMP 含量，激活依赖 cAMP 的蛋白激酶，进一步促使钙通道膜蛋白磷酸化，最终增加内流，发挥强心作用。与此同时，细胞内的 cAMP 含量升高可促进肌浆网释放钙离子，从而增强心肌细胞的兴奋 - 收缩耦联过程，改善心肌收缩力。

4.5. 抗心肌缺血以及心律失常

黄芪具有扩张冠状动脉的作用，同时可显著降低冠状血管阻力，增强冠脉血流量。有研究报道显示，黄芪多糖静脉注射应用于经由垂体后叶素导致的急性心肌缺血大鼠中，可发挥显著的保护作用。另有研究报道显示[15]，黄芪复方制剂具有明显的抗心肌缺血以及心律失常作用，可增加冠状动脉血流量以及心肌营养性血流量，同时对垂体后叶素所引起的心肌缺血产生对抗作用。

4.6. 保护心肌细胞

黄芪可通过对心肌细胞外部-5,-核苷酸的活性产生保护作用，进一步增加内源性腺苷的释放，减少丙

二醛含量以及肌钙蛋白-T 的释放，同时可增加冠状动脉血流量以及降低冠状动脉循环阻力。目前已有大量的实验研究证实[16]，黄芪具有稳定缺血心肌膜的作用，可通过保护线粒体以及溶酶体，发挥保护心肌细胞缺血、缺氧的作用。

4.7. 减轻心脏负荷

由于冠心病主要发生于中老年人群，患者普遍伴有不同程度的心功能障碍，因此改善心功能可明显缓解临床症状。黄芪具有利尿、降低肺动脉压、减轻心脏前后负荷以及减少心肌耗氧量等作用，从而达到治疗冠心病的作用。而其主要机制可能和黄芪中所还有的黄芪皂苷以及 γ 络氨酸等成分有关，也可能是通过对肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统以及中枢神经系统产生影响发挥作用。

4.8. 降压作用

众所周知，高血压是引发冠心病的重要病理因素之一，因此通过控制患者血压水平可能起到防治冠心病的作用。其中黄芪具有双向调节血压的作用，可能是通过增加人体总蛋白以及白蛋白量，降低尿蛋白，同时通过增加心搏出量以及扩张血管达到降低血压或升高血压的作用。此外，冠心病患者体内的血管舒张以及收缩因子的合成释放存在不同程度的紊乱，通过采用黄芪注射液和治疗后可明显改善患者体内血管活性因子的紊乱状态，从而改善血压水平。

5. 黄精在冠心病治疗中的作用机制

黄精属于百合科黄精属植物，主要分布于北温带以及北亚热带，在全球范围内其种类约有 60 多种，我国便有 31 种，主要分布在西南地区，具有较高的经济价值。我国古籍医书《名医别录》中有记载，黄精药用可发挥“除风湿，安五脏，延年不饥，久服轻身”等功效。而药用黄精主要囊括黄精以及玉竹两类，乃是中医常用药物。且经现代药理学研究证实，黄精主要有效成分囊括黄精多糖、甾体皂苷以及黄酮类化合物等，具有控制血糖、血脂，增强机体免疫功能以及延缓衰老等多种药理作用。在临床冠心病治疗中得到广泛应用，参与了多种方剂的组成。其主要作用机制可能涵盖以下几点。

5.1. 调节免疫功能作用

动物实验研究显示[17]，黄精可明显增强受环磷酰胺处理后小鼠的骨髓造血功能，可显著提高小鼠白细胞以及红细胞数，同时降低骨髓嗜多染红细胞微核率，提高了小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬功能。与此同时，通过对小鼠进行连续 7 d 灌胃黄精粗多糖结果显示，黄精粗多糖可有效促进正常小鼠脾脏以及胸腺的重量增加，同时可显著增强静脉注射胶体碳粒的廓清速率，激活以及增强小鼠网状内皮系统的吞噬功能。

5.2. 调脂作用

血脂紊乱是国内外所公认的冠心病危险因素之一，而有研究学者通过对经高胆固醇饮食喂养的新西兰纯种兔进行分组对照研究发现：予以黄精多糖高剂量组新西兰兔的主动脉内膜泡沫细胞形成显著减少，说明了一定剂量的黄精多糖具有降低血脂的作用，从而有效抑制动脉内膜泡沫细胞的形成，进一步发挥治疗冠心病的作用。且有相关研究报道表明[18]，黄精多糖可显著降低 AD 模型小鼠肝脏内的 cAMP 的含量，从而抑制磷酸化酶激活以及糖原合成酶的失活，促进糖原合成，抑制糖原分解，最终发挥调节血糖的作用。

5.3. 化学物质作用

黄精中含有有机酸、萜酸以及地黄糖甙等化学物质，而上述物质具有增加冠状动脉血管中血流的功

效，从而可在一定程度上兴奋心肌，继而达到治疗冠心病的目的。目前，临床上已有动物实验数据证实[19]，将黄精水浸膏通过静脉注射给药，可发挥对抗由垂体后叶素导致的兔心肌缺血的作用，抑制垂体后叶素导致的 T 波增高，从而促进 T 波异常的早日康复。

6. 红花在冠心病治疗中的作用机制

红花属于临床上应用最为广泛的活血化瘀类重要之一，其主要有效成分为红花黄色素，后者是一种水溶性黄酮中查尔酮类物质，具有吸纳朱的改善心肌供血，抑制血管平滑肌细胞的增殖以及预防血栓形成作用。此外，随着近年来相关研究的不断深入，越来越多的学者还发现了红花具有抗氧化、降血压、抑制免疫以及抑制血栓形成等多种药理作用。其主要作用机制可能包括以下几点。

6.1. 保护缺血心肌组织以及细胞的作用

相关研究报道显示[20]，红花的提取物红花黄色素具有保护缺血心肌，改善心功能与心肌能力代谢，增加冠状动脉血流的作用。已有相关动物实验表明，将红花黄色素应用于急性心肌缺血模型大鼠中，可发现大鼠的心肌梗死面积显著减少，同时血清一氧化氮合酶的活性显著提高，且有效调节了一氧化氮、心肌肌酸激酶同工酶、血栓素 B2 以及乳酸脱氢酶等指标水平，从而有效改善心肌供血供氧的情况，发挥保护急性缺血性心肌的作用。与此同时，有研究报道证实[21]，红花黄色素可能通过磷脂酰肌醇 3 激酶 - 蛋白激酶 B-内皮一氧化氮合酶的途径，对缺血再灌注大鼠心肌模型的心肌蛋白表达水平产生直接影响，发挥保护心肌缺血再灌注的作用。此外，相关动物实验结果表明，红花黄色素的反复给药可明显改善因异丙肾上腺素重复注射导致的心肌缺血大鼠的左心室舒张末期压水平，同时可改善大鼠的心室峰压、心肌收缩成分缩短速度以及心室内压最大变化率等指标水平，进一步发挥促进心功能恢复的目的。线粒体在氧化损伤以及内皮细胞功能损害过程中发挥着至关重要的作用，亦是促进动脉粥样硬化病变形以及进展的重要因素之一。而红花黄色素可通过防止大鼠低灌注离体心脏乳酸脱氢酶的漏出，从而减轻心室肌组织 ATP 含量降低及其超微结构的损害，进一步改善大鼠心肌线粒体混悬液中线粒体的肿胀以及膜流动性，继而改善大鼠心肌能力的代谢，最终发挥促进心肌缺氧性损伤修复的作用。

6.2. 抗氧化作用

氧化应激作为动脉粥样硬化的高危因素之一，其主要作用机制可能是通过氧化作用，促使血管基因的表达，进一步刺激局部炎症反应的发生以及细胞增殖，从而通过多途径参与动脉粥样硬化的发生、进展。且有研究报道显示[22]，动脉粥样硬化炎症反应过程中所产生的大量氧自由基会导致体内的氧化反应加剧，从而促进动脉粥样硬化的形成。而红花黄色素具有清除自由基以及抑制脂质过氧化的作用，从而有助于保护细胞膜，缓解心肌缺血再灌注损伤，发挥保护心肌的作用。

6.3. 抑制血管平滑肌增殖作用

血管平滑肌增殖会导致高血压、动脉粥样硬化的发生。其中红花黄色素可通过对络氨酸蛋白激酶以及磷脂依赖性蛋白激酶所依赖的丝裂原激活蛋白激酶信号传导途径产生明显的抑制作用，从而发挥抑制血管平滑肌细胞增殖的作用，有效防止动脉粥样硬化以及高血压的发生，降低了冠心病的发生风险。此外，NF- κ B 是广泛存在细胞浆内的快反应转录因子之一，其的激活是血管平滑肌细胞的始动环节，而红花黄色素可通过下调 NF- κ B 的活性，从而抑制血管平滑肌细胞的增殖，达到治疗冠心病的目的。

6.4. 预防血栓形成

众所周知，血小板的活化会参与血栓形成以及炎症反应，并在其中发挥至关重要的作用，从而间接

参与冠心病的发生、发展过程。因此，抑制血小板的聚集以及释放、抑制凝血酶系统以及激活抗凝与纤溶酶系统均是抑制血栓形成的重要途径。而红花黄色素属于新型血小板激活因子受体拮抗剂之一，具有明显的抗凝以及抑制血栓形成功效。另有研究报道证实[23]，红花黄色素可通过对血小板黏附、释放产生抑制作用，同时升高血小板内游离钙离子的浓度，可显著抑制血小板活化，从而改善血栓形成以及炎症反应等病理改变，进一步缓解了血液循环障碍，为冠心病的治疗创造有利条件。

6.5. 调脂作用

红花黄色素的降脂作用目前已被国内外不少研究所报道，其可有效降低高脂动物模型的总胆固醇水平，同时显著提高高密度脂蛋白胆固醇水平。

7. 苏木在冠心病治疗中的作用机制

苏木属于豆科云实属植物，又可称之为苏方木，赤木，棕木等，味甘、咸、性平，作为一种传统中药材具有舒筋活络、祛痰止痛以及活血散结等功效，广泛分布在我国广州、云南、四川以及贵州等地。作为活血类中药，苏木味咸入血，辛可行散，可为活血化瘀之妙品。中医名家李时珍曰：“苏方木乃三阴经血分药，入心、脾经”。关于苏木的药理活性，近年来临床上的研究主要侧重于抗肿瘤以及免疫抑制方面，对于苏木的活血化瘀方面的相关药理研究以及报道并不多见。作为抗栓 1 号的重要组成部分之一，苏木在冠心病防治中的主要作用机制可能囊括以下几点。

7.1. 抗炎作用

苏木素可有效抑制诱生性一氧化氮合成酶(iNOS)基因的表达，而后者在抗炎过程中起着至关重要的作用。相关研究报道显示，巴西苏木素可诱导巨噬细胞内血红素合酶-1 的表达，同时抑制脂多糖所诱导的巨噬细胞中一氧化氮、肿瘤坏死因子 α 以及白细胞介素-1 β 的释放，从而降低 iNOS 的基因表达。因此，作者认为苏木可能是通过抑制 iNOS 基因表达，继而发挥抗炎作用，进一步起到治疗冠心病的作用。

7.2. 降糖作用

相关动物实验数据表明[24]，巴西苏木素可直接影响大鼠肝细胞糖质新生以及生酮作用，继而达到降糖的目的。现代药理学证实，巴西苏木素中的儿茶酚羟基氧化后所产生的过氧化物可通过抑制磷酸酶调节糖转运。与此同时，巴西苏木素可有效抑制和胰岛素信号通路相关的蛋白激酶 C 以及胰岛素受体丝氨酸酶，进一步达到降低血糖水平的目的。

8. 水蛭在冠心病治疗中的作用机制

水蛭属于环节动物蛭纲类，又可称之为蚂蟥，是我国传统中药之一，最早记载于《神农本草经》中，且在李时珍的《本草纲目》中亦有对水蛭的描述：“咸走血，苦胜血。水蛭之咸苦，以除蓄血，乃肝经血分药，故能通肝经聚血”。我国传统医学认为，水蛭乃是一种有效的破血药，具有逐瘀、利水道以及通经脉的功效，主要用以治疗中风偏瘫、跌打损伤以及血瘀经闭等疾病[25]。目前，水蛭已被广泛应用于治疗前列腺炎，静脉曲张，慢性肾炎，糖尿病，心脏病，高血脂症，高血压，哮喘病，结肠炎，白内障，不孕以及糖尿病等多种疾病。其中水蛭体内所含有的水蛭素、肝素、抗血栓素以及组胺样物质等有效成分可显著抑制血液凝固，促进血液循环以及消除手术治疗后所导致的一系列后遗症。近年来，随着医务工作者通过水蛭所研发的药物日益增多，并取得了显著的治疗效果。其作为抗栓 1 号的主要方药之一，其应用于冠心病防治过程中的具体药理作用尚未完全阐明。作者将其主要概括为以下几点。

8.1. 大分子物质作用

水蛭体内的大分子物质主要包括水蛭素以及氨基酸等,其中水蛭素主要是指从水蛭唾液中所提取获得的一种多肽,具有明显的抗血凝作用。水蛭素是一条单链多肽,分子量约为 7000,囊括 65 个氨基酸残基,其在干燥环境中稳定存在,而在室温条件下可稳定保存半年左右,然而在 80℃条件下加热 15 min 便可将其破坏。既往,在临床发现肝素之前,水蛭素是临床上所应用的唯一抗凝剂。且国内外已有大量的临床研究和药理学证实[26],水蛭素是迄今为止全球范围内最有效,且安全性最佳的一种凝血酶抑制剂。其可通过抑制凝血过程中血纤维蛋白肽 A 的减少,从而抑制凝血酶水解纤维蛋白,主要并用于血栓形成、抗炎、增抗殖和纤维化的治疗中,可为血管内皮细胞提供一定的保护作用。水蛭中含有 17 种氨基酸,其中约有 40%的氨基酸属于人体必需氨基酸,可直接参与各种酶以及激素的合成过程,从而调节人体内代谢的平衡,进一步在人体内发挥至关重要的作用。

8.2. 小分子物质与微量元素作用

水蛭中的小分子物质囊括磷脂类化合物,糖脂类化合物以及甾醇类等,于上个世纪 90 年日本学者率先从水蛭体内分理出 9 个两性磷脂类化合物以及 12 个糖脂类化合物。其中在 12 个糖脂类化合物中,有一半是含有 3 个半乳糖基的鞘氨醇,迄今为止针对水蛭中小分子物质的相关研究报道并不多见,有待学者们的深入研究。此外,水蛭中含有锌、铁、钙、铜等常见微量元素,其中铁元素属于血红蛋白以及多种酶合成过程中不可缺少的微量元素,由此可知水蛭具有活血化淤的功效。作者推测,水蛭可能是通过调节生物有机体内微量元素的变化,进一步发挥治疗疾病的作用。

8.3. 抗血栓以及抗凝血作用

水蛭体内的水蛭素是发挥抗凝作用的重要活性成分之一,其可通过抑制凝血酶的裂解纤维蛋白功能,从而抑制凝血酶催化凝血因子的活化。现代药理研究证实[27],水蛭素安全性在 1~3 g 以内,可通过和凝血酶结合形成稳定的非共价复合物,从而促使凝血酶的凝血作用丧失。此外,水蛭素和凝血酶之间存在较强的亲和力,可在较低的浓度下迅速中和凝血酶。而凝血酶是作用最强的血小板激活促进物质,且血小板聚集与动脉粥样硬化的发生、发展过程中起着至关重要的作用。因此,作者认为水蛭素可能通过和凝血酶相结合,从而促使凝血酶激活血小板的作用降低,进一步抑制血小板聚集作用,继而发挥治疗动脉粥样硬化的作用。

8.4. 抗炎作用

炎症即为人们日常所说的“发炎”,主要症状表现囊括红、热、痛以及功能障碍,属于生物有机体应对外界刺激时所产生的一种防御反应。其中凝血酶属于炎症细胞的化学诱导物之一,可诱导炎症的发生,而水蛭素属于凝血酶特异性抑制剂之一,可抑制凝血酶刺激细胞的作用,进一步发挥抗炎功效,在冠心病的治疗中起着至关重要的作用[28]。

8.5. 降脂作用

相关动物实验研究显示,水蛭乙醇提取物可直接影响高脂血症大鼠的血脂以及一氧化氮及其合酶的表达,可显著降低大鼠体内的胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白以及一氧化氮水平,进一步调节高脂血症大鼠的血脂代谢紊乱以及一氧化氮代谢紊乱。另有动物实验表明[29],水蛭可显著上调家兔肝脏内的低密度脂蛋白受体基因以及载脂蛋白 E 基因的表达。因此,作者推测水蛭可能是通过上调低密度脂蛋白受体基因以及载脂蛋白 E 基因转录水平,从而有效调节血脂代谢的作用。

8.6. 抗血小板聚集作用

通过研究水蛭素应用于通过右旋糖酐诱导的血瘀模型大白兔中发现,水蛭素可明显促进血瘀大白兔的血流速度,从而发挥活血化瘀的作用,且有效改善大白兔的血液流变学异常情况以及抑制血小板聚集[30][31]。其中血小板聚集属于心脑血管疾病发病的主要机制之一,因此作者认为其可能是水蛭治疗冠心病的重要机制之一。

9. 小结

本文通过对抗栓 1 号中各药物药理成分的探析,为中药汤剂于冠心病的防治及抗栓 1 号具体作用机制的深入研究奠定基础,进一步为冠心病的防治提供新的靶点与思路。而又有动物研究表明,通过中药组给予抗栓 1 号,观察发现比较中药组与对照组,白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-6(IL-6)、白介素-12(IL-12)、肿瘤坏死因子 TNF- α 等炎症因子的表达均下降,研究表明抗栓 1 号可通过 Sirt1/TLR4/NF- κ B 信号通路改善炎症反应来抑制高脂诱导的内皮损伤,延缓动脉粥样硬化进程[32]。相信随着研究的进一步深入,抗栓 1 号治疗动脉粥样硬化疾病的作用机制更加明确,也将更有效、更广泛地应用于临床。

参考文献

- [1] 刘怡,李露,王萍,等. 中药及其活性成分治疗冠心病的研究进展[J]. 新疆中医药, 2018, 36(5): 76-79.
- [2] 黄文霞. 中医活血化瘀法治疗冠心病心绞痛的临床观察[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6(34): 155-155.
- [3] 狄万军. 益气活血化瘀方对冠心病心绞痛(气虚血瘀证)患者生存质量的影响[J]. 云南中医中药杂志, 2018, 39(2): 49-51.
- [4] 张忠荣. 瓜蒌薤白半夏汤合血府逐瘀汤治疗冠心病心绞痛痰瘀互结证的临床价值研究[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6(6): 163-163.
- [5] 宋钊锐,杨炼,许滔,等. 基于《内经》“气脉常通”理论浅谈冠心病心绞痛气滞血瘀型的治法[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6(17): 11-13.
- [6] 郑昭瀛,吴滕,江丽杰,等. 国医大师诊治冠心病心绞痛临证医案方药分析[J]. 世界中西医结合杂志, 2018, 13(3): 319-323.
- [7] 梁永妍. 益气活血类中药配伍治疗冠心病心绞痛气虚血瘀证 60 例临床观察[J]. 湖南中医杂志, 2018, 34(3): 56-58.
- [8] 武密山,范淑萍,赵素芝,等. 家兔主动脉粥样斑块内血管内皮生长因子表达与煦少火胶囊的干预[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(49): 9863-9867.
- [9] 黄学健. 探讨瓜蒌薤白半夏汤合血府逐瘀汤治疗冠心病心绞痛痰瘀互结证的临床疗效[J]. 中医临床研究, 2018, 10(2): 38-39.
- [10] 李奉勤,范文成,苏平菊,等. 冠心胶囊一步制粒工艺研究[J]. 中成药, 2006, 28(8): 1228-1229.
- [11] 秘红英,魏聪,李红蓉,等. 以脉络学说营卫理论为指导治疗冠心病心绞痛络气虚滞证辨治规律的数据挖掘[J]. 中医杂志, 2018, 59(5): 381-385.
- [12] 张志国,范立华,孙静,等. 益气泄浊祛瘀方联合西药对冠心病心绞痛气虚浊瘀互结证,血清 ET、NO 的影响[J]. 中医研究, 2018, 31(8): 13-15.
- [13] 田保君,曹天星,曹天娇,等. 自拟归红 IV 号治疗冠心病心绞痛 33 例[J]. 中医临床研究, 2018, 10(11): 122-123.
- [14] 应飞,魏丽萍,陈铁龙,等. 探讨黄芪失笑散对高龄非血运重建冠心病患者的临床疗效及安全性[J]. 浙江临床医学, 2018, 20(9): 1496-1497.
- [15] 吴佳涛,王凯欢,吴嘉瑞,等. 基于 Meta 分析的黄芪注射液治疗冠心病心绞痛的系统评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(9): 1166-1169.
- [16] 齐敬美. 黄芪及血塞通联合护理干预用于冠心病介入治疗 40 例[J]. 中国药业, 2015, 32(22): 230-231.
- [17] 袁智宇,周鹏飞,白倩,等. 保元养心方治疗冠心病稳定性心绞痛气阴两虚兼血瘀型 35 例[J]. 中医研究, 2017, 30(7): 12-16.

- [18] 陈琦, 陈清江. 气阴两虚型冠心病药膳调养[J]. 健康博览, 2015, 18(11): 54-54.
- [19] 姜贤雄, 贾连旺. 稳心颗粒对冠心病室性心律失常患者心肌缺血与心功能的影响[J]. 浙江中医杂志, 2014, 49(3): 229-230.
- [20] 陈昱昊, 刘新桥. 红花黄色素注射液在冠心病患者中的应用及对内皮素、脑钠肽水平的影响研究[J]. 特别健康, 2018, 33(19): 75-75.
- [21] 余勋章, 唐春仕, 王才安, 等. 红花黄色素注射液治疗冠心病的效果及对内皮素-1 影响研究[J]. 中国社区医师, 2018, 34(21): 110-112.
- [22] 鲍巧玲. 红花黄色素氯化钠注射液联合曲美他嗪治疗不稳定性心绞痛患者疗效及对血脂和动脉粥样硬化斑块的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(22): 5386-5388.
- [23] 沈志方. 注射用红花黄色素联合美托洛尔治疗冠心病心力衰竭的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(6): 1357-1360.
- [24] 王朔, 梁如, 许慧愚, 等. 高脂饲料联合结扎冠状动脉左前降支探讨冠心病痰瘀互结证大鼠模型的建立与评价[J]. 天津中医药, 2018, 35(10): 727-731.
- [25] 石艳刚. 水蛭精粉联合单硝酸异山梨酯片治疗冠心病心绞痛的效果[J]. 中国当代医药, 2018, 25(34): 54-56.
- [26] 张栓宝. 炙甘草汤加制水蛭治疗胸痹心痛 30 例疗效观察[J]. 临床医学研究与实践, 2017, 2(7): 111-112.
- [27] 田止学, 钱百成, 王宝亮, 等. 益气化痰汤治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病心绞痛痰瘀互阻证临床研究[J]. 中医学报, 2017, 32(7): 1251-1253.
- [28] 滕龙, 李琼, 洪芳, 等. 何建成治疗冠心病经验撷英[J]. 浙江中医杂志, 2016, 51(12): 878-878.
- [29] 崔延军, 苏宇祥. 应用“虫类药”治疗冠心病研究概况[J]. 湖南中医杂志, 2015, 31(7): 169-170.
- [30] 王峰, 王植荣, 陈建业, 等. 水蛭提取物对冠心病不稳定型心绞痛患者血管内皮功能的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(10): 1188-1189.
- [31] Chen, M., Men, L., Ou, L., *et al.* (2018) Effectiveness and Safety of Modified “Huoxue Shugan” Formulas on Coronary Heart Disease Combined with Depression: Protocol for a Systematic Review. *BMJ Open*, **8**, 22868-22869. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022868>
- [32] 韩捷. “抗栓一号”基于 Sirt1/TLR4/NF-KB 炎症通路对内皮损伤的保护作用和机制研究[D]: [博士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2017.