

本文引用:王国倩,张晋康,喻正科,陈志红,谢洪途.冠心通络胶囊治疗动脉粥样硬化性心血管疾病的研究进展[J].湖南中医药大学学报,2020,40(10):1298-1304.

冠心通络胶囊治疗动脉粥样硬化性 心血管疾病的研究进展

王国倩^{1,2},张晋康¹,喻正科²,陈志红²,谢洪途^{3*}

(1.中山大学孙逸仙纪念医院,广东 广州 510120;2.湖南省中医药研究院附属医院,湖南 长沙 410006;
3.中山大学电子与通信工程学院,广东 广州 510275)

[摘要] 冠心通络胶囊是用于治疗动脉粥样硬化性心血管疾病的复方中药制剂,其作用机制可能与扩张冠状动脉、增加冠状动脉血流量、降低心肌耗氧量、降低全血黏度、降低血浆黏度、降低红细胞压积及改善血液黏稠度等因素有关。本文总结了近年来冠心通络胶囊在治疗动脉粥样硬化性心血管疾病作用方面的最新进展,主要从中医认识、药理研究、基础研究和临床研究等方面进行综述,为后续科学研究和临床应用提供参考。

[关键词] 冠心通络胶囊;动脉粥样硬化;心血管疾病;中医认识;药理研究;基础研究;临床研究

[中图分类号]R541.4 **[文献标志码]**A **[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2020.10.025

Research Progress of Guanxin Tongluo Capsule in the Treatment of Atherosclerotic Cardiovascular Disease

WANG Guoqian^{1,2}, ZHANG Jinkang¹, YU Zhengke², CHEN Zhihong², XIE Hongtu^{3*}

(1. Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510120, China; 2. The Affiliated Hospital of Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410006, China; 3. School of Electronics and Communication Engineering, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510275, China)

[Abstract] Guanxin Tongluo Capsule is a compound Chinese materia medica preparation for the treatment of the atherosclerotic cardiovascular diseases. Its action mechanism could be related to the expansion of the coronary arteries, increase of the coronary blood flow, reduction of the myocardial oxygen consumption, reduction of the whole blood viscosity, plasma viscosity and hematocrit, and improvement of the blood viscosity of the patients. This paper summarized the latest progress on the role of the Guanxin Tongluo Capsule in treating atherosclerotic cardiovascular disease in recent years mainly from the aspects of traditional Chinese medicine understanding, pharmacological research, basic research and clinical research, which can provide the reference for the follow-up science research and clinical application.

[Keywords] Guanxin Tongluo Capsule; atherosclerosis; cardiovascular diseases; traditional Chinese medicine understanding; pharmacological research; basic research; clinical research

动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)^[1-2],是由多种病因造成的动脉壁内膜一系列复杂分子和细胞改变的总结果,它可以通过斑块破裂和血栓形成转变为急性临床事件,是诱发冠心病^[3]、高血压^[4]、心力衰

竭^[5]、心律失常^[6]等心血管疾病的主要原因。近年来,随着社会压力增加、生活节奏加快、饮食习惯不合理,心血管疾病的发病率逐年升高^[7],严重威胁人类的生命健康。AS是心血管疾病的共同病理基础,因此

[收稿日期]2020-04-09

[基金项目]国家自然科学基金项目(61801510);湖北省自然科学基金项目(2019CFB263);湖南省教育厅科研项目(16C1233)。

[作者简介]王国倩,女,硕士,主治医师,研究方向:心血管疾病中西医结合防治研究。

[通讯作者]*谢洪途,男,博士,副教授,硕士研究生导师,E-mail:xiehongtu@mail.sysu.edu.cn。

治疗 AS 是治疗心血管疾病的根本措施。目前,中医学和现代医学都对心血管疾病的病因病机和病理变化展开深入研究^[8]。现代医学虽然已对心血管疾病有不少治疗和预防方法,但是西药作用相对单一,而且通常会带来不良反应和毒副作用^[9]。中医学以整体观为指导,多靶点治疗,其毒副作用较小,因此,中医药治疗心血管疾病具有独特的优势^[8]。近年来,复方中药冠心通络胶囊治疗心血管疾病已经成为研究热点,同时其在抗 AS 方面的研究也越来越多,从而体现中医药治疗该类疾病的独特优势^[10]。本文对复方中药冠心通络胶囊治疗 AS 性心血管疾病的研究工作进行了综述,为后续科学研究和临床应用提供参考。

1 中医对 AS 性心血管疾病的认识

根据临床症状和表现,AS 性心血管疾病属于中医学“胸痹”“眩晕”“喘证”和“心悸”等范畴^[11]。中医学认为其病机多为本虚标实,本虚多责之于阳气虚,标实多涉及气滞、血瘀、痰浊、寒凝、火热,尤以血瘀、痰浊最为常见^[8]。因此,AS 性心血管疾病的病机常以虚、痰、瘀为主^[12]。

一是气虚。《素问·刺法论》云:“正气存内,邪不可干”,《灵枢·百病始生》云:“卒然逢疾风暴雨而不病者,盖无虚,故邪不能独伤人……两虚相得,乃客其形”,阐述了正气是决定是否发病的关键因素,当正气充足时,即便有外邪侵犯也不一定会发病,换言之,当正气亏虚时,邪气就能够侵袭人体而导致疾病的发生,故说“邪之所凑,其气必虚”。《素问·调经论》曰:“血气者,喜温而恶寒,寒则泣不能流,温则消而去之。”人体气血的特性是喜温而恶寒,寒则血气运行迟涩甚至瘀滞,温则瘀滞之血气消散而运行,复归于流畅。《寿世保元·血气论》概括气血为:“盖气者血之帅也,气行则血行,气滞则血止,气温则血滑,气寒则血凝,气有一息之不运,则血有一息之不行。”气血运行全赖心肺阳气推动,心阳不足,从而影响气血运行。二是痰浊。痰浊导致气机阻滞,心脉痹阻诱发胸痹或真心痛,特别是过久阻滞会导致部分受阻部位正气耗竭,正衰邪盛,加重病情^[12]。痰浊一旦产生,或随气流窜全身,或停于局部,内而脏腑,外而肌肤、经络、筋骨,无处不到,致病广泛,变幻多

端。《杂病源流犀烛·痰饮源流》云:“其为物则流动不测,故其为害……周身内外皆到,五脏六腑俱有。”另外,痰浊病邪致病面广,又容易兼夹其他病邪,故有“百病多因痰作祟”的说法。痰阻心脉,可出现胸阳痹阻、痰涎壅盛证;若病延日久,则会耗气伤阳,向心气不足或阴阳并损证转化;若痰浊郁而化热,又会出现痰热证的表现;痰浊可阻碍气血运行,故痰浊和瘀血常常并见,从而又出现痰瘀互结证^[12]。三是血瘀。中医学认为 AS 的病机是本虚标实,痰瘀互结^[12]。痰瘀互结致病的理论最早可见于《灵枢·百病始生》:“气上逆则六俞不通,温气不行,凝血蕴里而不散,……著而不去,而积皆成矣”,直接阐释了痰瘀的关系。《金匱要略·惊悸吐血下血胸满瘀血病脉证治》云:“血不利为水,水聚则成痰”,论述了因瘀而生痰的过程。痰、瘀既是病理产物又是致病因素,在特定条件下,分合有时,相互转化。脾为生痰之源,是中医界的共识。血脉瘀阻,瘀血生痰,在临床工作中也较为常见。《景岳全书·痰饮》曰:“痰涎皆本气血……津液败,而血气即成痰涎。”因瘀源于血,痰源于津,而津血同源,且血瘀可引发津变,这便是瘀血生痰的重要病机。由痰致瘀,因瘀生痰,两者相互影响,形成恶性循环,最后演变成痰瘀互结证,从而导致胸痹、中风等 AS 性心血管疾病的发生^[12]。

中医学理论表明^[12]:虚、痰、瘀之间存在密不可分的关系,故虚、痰、瘀与 AS 发生的病机密切相关。正气存内,邪不可干,虚是 AS 性心血管疾病发生的基础,由于正气虚衰,推动及托举无力,不能正常鼓邪外出导致斑块形成及发展和斑块内的慢性炎症反应;痰浊与炎症反应之间最为相似,均缠绵难愈,可形成恶性循环,使百病丛生;痰、瘀既是病理产物,又是致病因素,可激发并加剧炎症反应,痰、瘀之间又互为因果,导致彼此相互加重^[13]。

湖南省中医药研究院附属医院喻正科教授在多年治疗 AS 性心血管疾病临床实践中总结气虚、痰浊、血瘀是该类疾病的主要致病因素,认为三者对 AS 性心血管疾病的发生、发展和转归起着重要作用^[14]。根据“急则治其标,缓则治其本”的治疗原则,应当益气活血、化痰祛瘀、通络止痛,从而提出“从气痰瘀论治”的治疗思路和策略,即治疗时应益气虚、痰浊、瘀血三者兼顾^[15]。认为人身之气血津液贵

在流畅,气为血之帅,气行则血行,气滞则血瘀,气虚则运血无力而致瘀;津血的运行又与“气”息息相关,人之气道贵乎顺,顺则津液流通,决无痰浊为患,气滞、气虚则津液不布,聚而生痰;痰浊与瘀血相互搏结,阻碍气机而为病;痰与瘀又可同因气病而相生互衍互结,故痰瘀同治当以治气为先^[15]。

2 冠心通络胶囊药理研究

冠心通络胶囊^[16]是湖南省中医药研究院附属医院张崇泉教授(国家级名老中医)研制用于治疗AS性心血管疾病的复方中药制剂(院内制剂,湘药制字Z20080791),其作用机制可能与扩张冠状动脉、增加冠状动脉血流量、降低心肌耗氧量、降低全血黏度、血浆黏度与红细胞压积及改善患者血液黏稠度等因素有关^[17]。冠心通络胶囊由黄芪、人参、生地黄、麦冬、葛根、丹参、赤芍、瓜蒌、红花、酸枣仁、川芎、水蛭、甘草等中药精制而成^[16]。方药中人参、麦冬、葛根益气养阴生津,为君药;黄芪补气、生地黄补阴、丹参活血、赤芍通经、川芎止痛,共助君药益气补阴、活血养血,是为臣药;红花活血化瘀、炒酸枣仁养心定悸、瓜蒌理气宽胸,共为佐药;炙甘草益气复脉、镇咳平喘,调和诸药,为使药。诸药合用,共奏益气养阴、活血化瘀、疏通心脉之功效^[17]。

现代药理研究表明:黄芪具有扩张冠状动脉、肾血管等重要血管之功效,可以降低心率、降低心肌能量消耗^[18];人参、生地黄、麦冬能够增强心肌收缩力、增加心输出量和冠脉血流量^[17];葛根、水蛭可以解除血管平滑肌痉挛、减少冠脉阻力、增加冠脉流量^[18];丹参、红花能够扩张冠状动脉、改善血液流变性和心肌微循环、增加心肌血流量^[19];丹参、瓜蒌能够提高心肌对缺血和缺氧的耐受力,酸枣仁、赤芍能够改善心电传导、抗心律失常^[20]。全方配伍具有扩张血管、增加冠脉血流量和心肌供氧、改善心血管循环、缓解冠状动脉狭窄和心肌缺血缺氧等功效,从而发挥治疗AS性心血管疾病的作用^[17]。

3 冠心通络胶囊基础研究

3.1 抑制平滑肌细胞增殖和抑制炎症

刘慧萍等^[21]研究冠心通络方(原名冠心通络胶囊)对球囊损伤AS兔动脉斑块的干预作用,采用高

脂饮食喂养并加以球囊损伤的AS模型,测量内膜增生面积及内膜增生指数,观察动脉内膜病理学变化。实验表明:模型组内膜明显增厚,血管腔狭窄,而冠心通络胶囊组以上改变较模型组显著减轻($P<0.01$);模型组内膜增生面积和内膜增生指数均显著高于冠心通络胶囊组($P<0.01$)。因此,球囊损伤后血管内膜明显增生,冠心通络胶囊能够显著抑制血管平滑肌细胞增殖和迁移所导致的血管内膜增生^[21]。

张炜宁等^[22]研究冠心通络方(原名冠心通络胶囊)对球囊损伤后AS兔主动脉单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)和蛋白激酶C- α (PKC- α)表达的影响,采用高脂饮食喂养并加以球囊损伤建立AS模型,检测MCP-1、PKC- α 的表达。模型组可见大量MCP-1和PKC- α 阳性细胞表达,冠心通络胶囊组可见少量MCP-1和PKC- α 阳性细胞表达,假手术组MCP-1和PKC- α 阳性细胞表达稍高于冠心通络胶囊组,正常对照组几乎无MCP-1和PKC- α 阳性细胞表达。与模型组比较,冠心通络胶囊组能明显降低MCP-1和PKC- α 表达($P<0.01$)。因此,冠心通络胶囊能明显抑制球囊损伤AS兔主动脉组织MCP-1和PKC- α 表达,通过抑制炎症增殖而减少血管再生组织,减轻血管内膜增生和血管平滑肌增殖^[23]。此外,张炜宁等^[24]研究球囊损伤后AS兔主动脉核转录因子(NF- κ B)及其mRNA表达变化,及冠心通络方(原名冠心通络胶囊)对其表达的干预,检测NF- κ B及其mRNA的表达。动脉血管组织中,正常对照组几乎无NF- κ B蛋白表达,模型组NF- κ B蛋白表达明显升高,冠心通络胶囊组NF- κ B蛋白表达与模型组比较明显降低($P<0.01$);假手术组NF- κ B蛋白表达较冠心通络胶囊组稍升高,差异无统计学意义($P>0.05$)。胸主动脉组织中,正常对照组几乎无NF- κ B mRNA表达,模型组NF- κ B mRNA表达明显增加,冠心通络胶囊组NF- κ B mRNA表达较模型组明显减少($P<0.01$)。因此,冠心通络胶囊能有效减轻血管内膜增生、防止血管再狭窄的机制可能是抑制NF- κ B活性,进而抑制血管平滑肌细胞增殖和血管内膜增生^[25]。

3.2 改善心肌供血和保护冠状动脉

张国民等^[26]研究冠心通络胶囊对家兔冠状动脉损伤的保护作用,采用高脂饮食法复制家兔冠心病心绞痛模型,测定冠状动脉斑块厚度,观察冠状动脉

病理学变化。比较两组冠状动脉病理学改变可发现,模型组内膜下有大量的泡沫细胞,形成明显斑块,平滑肌细胞增生,管壁明显增厚,管腔明显狭窄;冠心通络胶囊组内膜下有少量的泡沫细胞,平滑肌细胞无增生。冠心通络胶囊组斑块厚度明显小于模型组($P<0.05$),管腔明显大于模型组($P<0.05$)。因此,冠心通络胶囊能有效保护冠状动脉,改善心肌供血,减轻冠状 AS 程度,对冠心病心绞痛有明显治疗效果^[26]。此外,张国民等^[27]研究冠心通络胶囊对家兔冠状 AS 中一氧化氮合酶 3(NOS3)含量的影响,采用高脂饮食法复制家兔冠心病心绞痛模型,观察家兔冠状 AS 中 NOS3 含量的变化。实验表明模型组 NOS3 含量明显减少,冠心通络胶囊组 NOS3 含量明显增多,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),提示冠心通络胶囊能对抗冠状 AS 的发生,改善心肌供血,对冠心病心绞痛有明显治疗作用^[27]。

3.3 调脂降糖和抑制血管重构

牟雷等^[28]研究 miR-200b 在糖尿病大鼠主动脉组织中的表达水平并探讨冠心通络方(原名冠心通络胶囊)对血管重构的影响,测定空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平;颈动脉超声检测颈动脉内膜中层厚度(IMT)、颈动脉收缩期最大流速(PSV)、颈动脉舒张末期血流速度(EDV)、血管阻力指数(RI)和脉动指数(PI)水平;观察主动脉组织病理学变化并测量主动脉管壁厚度;检测主动脉组织中 miR-200b、转化生长因子(TGF- β 1)和 I 型胶原蛋白(Collagen I)的表达。实验表明:与正常对照组比较,模型组大鼠 FBG、TC、TG、LDL-C、PSV、EDV 和 RI 水平显著升高($P<0.01$),HDL-C 和 PI 水平显著降低($P<0.01$),IMT 和管壁厚度显著增加($P<0.01$);主动脉内皮损伤、动脉弹力纤维断裂;主动脉组织中 miR-200b 表达显著下调($P<0.05$),TGF- β 1、Collagen I 蛋白表达显著上调($P<0.05$)。与模型组比较,冠心通络胶囊组大鼠 FBG、TC、TG、LDL-C、PSV、EDV 和 RI 水平显著降低($P<0.01$),HDL-C 和 PI 水平显著升高($P<0.01$);IMT 和管壁厚度减少;主动脉内皮损伤及动脉弹力纤维断裂情况改善,主动脉组织中 miR-200b 表达显著上调($P<0.05$),TGF- β 1 和 Collagen I 蛋白表达显著下调($P<$

0.05)。因此,miR-200b 在糖尿病大鼠主动脉组织中呈低表达,冠心通络胶囊可降糖、调脂并抑制或逆转血管重构,其作用机制可能是通过上调主动脉组织中 miR-200b 表达,抑制 TGF- β 1 和 Collagen I 的蛋白表达来实现^[28]。

4 冠心通络胶囊临床研究

4.1 抗凝和抗血小板聚集、抗氧化和保护血管内皮

张崇泉等^[16,18]研究冠心通络胶囊治疗冠心病心绞痛的疗效,冠心通络胶囊治疗气阴两虚、心脉瘀阻型冠心病心绞痛患者,并与山海丹胶囊治疗作对照,观察主要症状(心绞痛症状、心电图、平板运动后心率和收缩压等)和各项检测指标(心功能、血液流变学等)变化,临床表明冠心通络胶囊在缓解心绞痛、改善相关中医症状、减少硝酸甘油服用量等方面均优于山海丹胶囊,该药缓解冠心病心绞痛的作用机制可能:(1)增加心输出量、心搏出量,增强心脏泵血功能,提高心脏指数,改善左室舒张功能和动脉顺应性,扩张冠状动脉,增加冠状动脉血流量;(2)在运动情况下调节心率,减少两项乘积(心率 \times 收缩压),降低心肌耗氧量,尤其在劳累情况下能提高心肌耐缺氧能力;(3)降低全血黏度、血浆黏度、红细胞压积,改善患者血液黏稠度,防止冠状血管微循环“高凝”状态和微血栓形成,改善冠脉循环,增加心肌供血。因此,冠心通络胶囊是治疗冠心病心绞痛安全有效的中药制剂^[9]。此外,张崇泉等^[17]研究冠心通络胶囊治疗冠心病心绞痛的疗效及对患者生活质量的影响,气阴两虚、心脉瘀阻型冠心病心绞痛患者随机分为两组,对照组给服欣康片,观察组给服冠心通络胶囊,比较两组治疗疗效,并采用 WHOQOL-BREF 评价,比较治疗后两组患者生活质量改善的情况。临床表明:观察组患者生活质量及中医症候的改善明显优于对照组($P<0.05$),两组改善心绞痛主症的疗效相当。因此,冠心通络胶囊能有效缓解心绞痛症状,明显改善冠心病心绞痛患者的生活质量,未发现不良反应^[20]。张炜宁^[29]研究冠心通络胶囊对冠心病心绞痛患者氧化应激的影响,71 例冠心病患者随机分为两组,对照组 30 例、治疗组 41 例,对照组给予钙离子拮抗剂、 β 受体阻滞剂及硝酸酯类组成的常规治疗(禁用抗氧化剂),治疗组在

对照组治疗基础上加服冠心通络胶囊,治疗前后测定血浆超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)活力和丙二醛(MDA)水平。临床表明:治疗前,与正常对照组比较,治疗组血浆MDA水平升高而SOD、GSH-PX活力降低($P<0.01$);治疗后,治疗组MDA水平明显下降,而SOD、GSH-PX活力明显升高($P<0.01$)。因此,冠心通络胶囊具有一定抗氧化作用,对于改善冠心病患者症状及延缓冠心病发展有重要意义,可能是治疗冠心病心绞痛的作用之一^[30]。刘慧^[31]探讨冠心通络胶囊治疗对冠心病心绞痛患者生活质量影响及疗效,将96例冠心病心绞痛患者随机分为对照组和实验组(各48例),对照组采用氯吡格雷治疗,实验组采用冠心通络胶囊治疗,比较两组临床疗效和生活质量,临床表明实验组治疗效果和生活质量优于对照组($P<0.05$)。因此,冠心通络胶囊治疗冠心病心绞痛具有明显疗效,患者躯体疼痛、生理功能、心理健康和情感的评分有明显提升^[31]。

4.2 降低PCI术后再狭窄发生率

朱洪斌等^[32]研究冠心通络胶囊结合双联抗血小板药物治疗经皮冠状动脉介入(PCI)术后支架内再狭窄的临床疗效,选取82例行PCI术患者,随机分为双联抗血小板药物组(40例)和联合治疗组(42例,双联抗血小板药物基础上联合冠心通络胶囊),比较两组患者的疗效。临床表明:治疗后,与双联抗血小板组比较,联合治疗组支架再狭窄的总有效率、心绞痛总有效率、心电图总有效率、中医证候总有效率明显提高($P<0.05$);两组患者治疗前后肝功能比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。因此,冠心通络胶囊结合双联抗血小板药物能显著降低PCI术后再狭窄发生率,改善患者的中医证候、心电图变化,降低心绞痛疼痛程度,对肝功能没有影响^[32]。李其周等^[33]研究冠心通络胶囊联合双联抗血小板药物治疗冠心病PCI术后再狭窄的临床疗效,将68例冠心病行PCI术患者随机分为治疗组与对照组(各34例),对照组予以西医常规治疗结合双联抗血小板药物,治疗组在对照组治疗基础上联合冠心通络胶囊,观察两组患者中医证候疗效、心电图疗效及术后再狭窄发生率等。临床表明^[33]:治疗后,治疗组中医证候总有效率明显高于对照组($P<0.05$);治疗组心电图疗效总有效

率显著高于对照组($P<0.05$);治疗组术后再狭窄发生率明显低于对照组($P<0.05$)。因此,冠心通络胶囊联合双联抗血小板药物治疗冠心病患者PCI术后再狭窄的临床疗效确切,能显著提高心电图疗效,降低术后再狭窄发生率^[33]。董凤霞^[34]探讨冠心通络胶囊治疗对冠心病患者PCI术后再狭窄率及肝功能的影响,将行PCI术患者90例随机分为对照组和观察组(各45例),对照组予以西医常规治疗结合双联抗血小板药物,治疗组在对照组治疗基础上联合冠心通络胶囊,观察两组患者尿素氮、丙氨酸转氨酶与肌酐等肝功能指标及术后再狭窄发生率。临床表明:治疗前后,两组尿素氮、丙氨酸转氨酶与肌酐水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但治疗组术后再狭窄率低于对照组($P<0.05$)。因此,在双联抗血小板药物治疗基础上,采用冠心通络胶囊治疗能有效治疗PCI术后再狭窄事件,且对肝功能无明显影响^[34]。李平等^[35]探讨冠心通络胶囊与双联抗血小板药物治疗冠心病PCI术后再狭窄的效果,将行PCI术冠心病患者90例随机分为研究组与对照组(各45例),对照组接受常规疗法加用双联抗血小板药物,研究组在对照组基础上加用冠心通络胶囊,比较两组治疗后的心电图疗效、中医证候疗效及术后再狭窄发生率。临床表明:研究组心电图疗效有效率为88.89%,中医证候疗效有效率为84.44%,而对照组的心电图疗效有效率为68.89%,中医证候疗效有效率为66.67%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$);研究组术后再狭窄发生率为低于对照组($P<0.05$)。因此,PCI术后冠心病患者采用双联抗血小板药物、冠心通络胶囊联合疗法,能改善患者心电图疗效,降低术后再狭窄发生率^[35]。

5 小结与展望

复方中药冠心通络胶囊具有益气养阴、活血化瘀和疏通心脉之功效,在治疗AS性心血管疾病方面发挥重要作用。(1)调节脂质代谢。脂质代谢异常是AS产生的病理基础,能使LDL-C、TC、TG以及胆固醇增高^[2,10]。冠心通络胶囊中丹参等具有活血化瘀的功效,能够显著降低TC、TG、LDL-C水平,升高HDL-C水平,从而调节血脂和脂蛋白代谢作用^[36]。(2)抑制平滑肌细胞的增殖和迁移。血管平滑肌细胞在AS

形成和发展过程中会进入血管内膜吞噬脂质,生成肌源性泡沫细胞,形成纤维帽,即 AS 纤维斑块^[10]。血管平滑肌细胞的增殖和迁移,是引起内膜下纤维肌性增生导致 AS 的主要原因^[2]。冠心通络胶囊中川芎、水蛭等能够降低平滑肌细胞对血小板生长因子和增殖细胞核抗原的表达,能有效抑制血管平滑肌细胞增殖和迁移,并促进平滑肌细胞的凋亡,从而实现干预 AS 的进程^[37]。(3)抗氧化、保护血管内皮。内皮细胞损伤是 AS 的重要前提,内皮细胞损伤后各种炎症因子覆盖在内皮细胞上,导致内皮细胞功能减弱,甚至致使内皮细胞凋亡。机体活性氧可引发内皮细胞功能失调,损伤血管壁细胞,因此,氧化应激也是导致 AS 的重要原因^[2]。低密度脂蛋白发生氧化反应生成氧化低密度脂蛋白的过程是 AS 发生的关键环节。因此,保护血管内皮、抗氧化是减缓 AS 进展的重要机制,进而有效治疗心血管疾病。冠心通络胶囊中黄芪、赤芍等具有提高抗氧化酶活性能力,能有效降低 MDA 水平,升高 SOD、GSH-PX 活力,达到抗氧化、保护血管内皮作用^[38]。(4)抗炎作用。动脉血管损伤后,大量的炎症因子黏附在内皮细胞损伤处,通过和巨噬细胞相互作用,在细胞表面形成斑块,导致 AS 的形成^[2]。AS 发病初期主要表现为急性渗出性炎症,而在进展期主要表现为慢性增生性炎症,炎症反应中涉及多种炎症细胞、炎症介质、炎症趋化因子等参与^[10]。冠心通络胶囊中水蛭等能有效降低白细胞介素 1 β (IL-1 β)、白细胞介素 6(IL-6)、白细胞介素 12(IL-12)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等炎症因子水平,从而发挥抗 AS 作用^[39]。(5)抗凝、抗血小板聚集。动脉血管损伤后,血小板聚集在 AS 形成的过程中起促进作用。活化后的血小板能释放多种炎症介质,促使血小板黏附在内膜上,促使血栓形成、成纤维细胞增生、血管收缩、纤溶受抑制,最终导致 AS 发生^[2]。冠心通络胶囊中赤芍、川芎、丹参等具有散瘀凉血、行气开郁、活血化瘀的功效,能有效降低全血比黏度、全血还原黏度、血浆比黏度及纤维蛋白原含量等,通过抗血栓、抗血小板聚集,进而稳定 AS 斑块,减少血栓堵塞引发的相关心血管疾病^[40]。

基础研究和临床应用表明,冠心通络胶囊在治疗 AS 性心血管疾病方面取得了良好的疗效,多种药物相互配伍,可以通过不同的机制抑制 AS 发生。

但是,研究中仍然存在不足之处:(1)药方中各个药物间存在相互影响,其中的生物化学反应还尚不明确;(2)药方具体作用机制在分子生物学上的研究还不够广泛深入;(3)药方中君、臣、佐、使的药量配伍对药效的影响研究较少。因此,今后在 AS 性心血管疾病治疗中,建议从以下方面进行改进:(1)从生物化学反应角度出发,研究药方中各个药物间的相互作用,建立中药化学思维模式,争取找到对疗效起决定性作用的药物化学成分,或药物化学关系;(2)更多地从药物作用机制出发,从分子生物学上研究药方治疗 AS 的作用机制,不断在临床上提高治疗 AS 性心血管疾病的有效率。

参考文献

- [1] 武跃华.动脉粥样硬化“痼疽”病机假说及防治探讨[J].湖南中医药大学学报,2020,40(1):50-53.
- [2] 客蕊,周婷,赵志成.中药复方治疗动脉粥样硬化机制研究进展[J].江苏中医药,2017,49(2):83-85.
- [3] 杨梦,胡志希,李欣春,等.袁肇凯教授治疗冠心病的用药规律探析[J].湖南中医药大学学报,2019,39(10):1218-1221.
- [4] 王璇,冯进,章琼,等.虎符铜砭刮痧干预原发性高血压(肝阳上亢型)患者的临床疗效及其对血脂的影响[J].湖南中医药大学学报,2019,39(12):1493-1497.
- [5] 李琳,李欣春,胡志希,等.袁肇凯教授运用温肾强心法辨治慢性心力衰竭经验[J].湖南中医药大学学报,2019,39(7):860-862.
- [6] 王伟松,刘建和,袁恒佑,等.王行宽教授应用宁心定悸汤治疗心悸经验[J].湖南中医药大学学报,2020,40(2):191-194.
- [7] 孙文慧,李建彬,冯石献,等.2016-2017年郑州市户籍居民冠心病的监测分析[J].河南预防医学杂志,2020,31(5):394-397.
- [8] 王国倩,喻正科,陈志红,等.中医药干预动脉粥样硬化的实验研究进展[J].湖南中医杂志,2015,31(10):157-160,193.
- [9] 任婷,成细华,陈聪,等.多胺代谢与缺血性心血管疾病研究进展[J].湖南中医药大学学报,2017,37(6):690-692.
- [10] 李杰.中医药治疗动脉粥样硬化研究进展[J].内蒙古中医药,2019,38(12):167-168.
- [11] 姚耿圳,徐慧,邹旭.从痰论治心血管疾病浅述[J].深圳中西医结合杂志,2017,27(22):24-25.
- [12] 冯君,刘建和,冉俊宁,等.从痰、瘀、虚探讨动脉粥样硬化的中西医病机[J].陕西中医,2020,41(2):217-219.
- [13] 江育如,王清海,王清海.温阳通脉法治疗动脉粥样硬化的经验[J].中华中医药杂志,2019,34(7):3060-3062.
- [14] 李娟,喻正科,韦凤娟,等.喻正科治疗冠心病用药规律[J].中医药临床杂志,2019,31(11):2095-2098.
- [15] 喻正科,王国倩,张雯禹,等.养心活血通脉汤对舒张性心衰患者

- 左室舒张功能及 NT-proBNP 的影响[J].湖南中医药大学学报, 2019,39(1):81-84.
- [16] 张崇泉,谭光波,喻正科,等.冠心通络胶囊治疗冠心病心绞痛 52 例临床观察[J].中国中医药科技,2002,9(5):301-302.
- [17] 张崇泉,张炜宁,李 芾,等.冠心通络胶囊对冠心病心绞痛患者生活质量影响及疗效观察[J].中医药学刊,2006,24(11):2029-2030.
- [18] 张崇泉,喻正科,金幼兰,等.冠心通络胶囊治疗冠心病心绞痛临床观察[C].第七次全国中西医结合虚证与老年病学术会议,敦煌, 2003:120-122.
- [19] 张崇泉,金幼兰,张炜宁,冠心通络胶囊治疗冠心病心绞痛临床观察[C].第三届海峡两岸中西医结合学术研讨会,扬州,2005:119.
- [20] 张崇泉,金幼兰,张炜宁,等.冠心通络胶囊治疗对冠心病心绞痛患者生活质量影响及疗效观察[C].世界中医药学会联合会心血管病专业委员会第五届学术大会,乌鲁木齐,2011:217-220.
- [21] 刘慧萍,雷久士,张国民,等.冠心通络方对球囊损伤动脉粥样硬化兔的实验研究[J].中医药学刊,2006,24(3):499-500.
- [22] 张炜宁,张崇泉,田雪飞,等.冠心通络方对球囊损伤 AS 兔主动脉 PKC- α 、MCP-1 表达的影响[J].中医药导报,2007,13(4):16-19.
- [23] 张炜宁,张崇泉,刘慧萍,等.冠心通络方对球囊损伤 AS 兔主动脉 PKC- α 、MCP-1 表达的影响[C].第三届世界中医药心血管病学术研讨会,北京,2008:151-153.
- [24] 张炜宁,张崇泉,黄 旬,等.冠心通络方对球囊损伤动脉粥样硬化兔主动脉 NF- κ B 及其 mRNA 表达的干预作用[J].中国中医急症,2007,16(6):698-700.
- [25] 张炜宁,唐新征,林 华,等.球囊损伤 AS 兔主动脉 NF- κ B 及其 mRNA 表达及冠心通络方干预作用的研究[C].世界中医药学会联合会心血管病专业委员会第五届学术大会,乌鲁木齐,2011: 95-99.
- [26] 张国民,刘慧萍,张崇泉,等.冠心通络胶囊抗家兔冠状动脉粥样斑块实验研究[J].山西中医学院学报,2008,9(1):18-19.
- [27] 张国民,刘慧萍,张崇泉,等.冠心通络胶囊对冠状动脉粥样硬化家兔中 NOS3 的影响[J].中华中医药学刊,2009,27(3):579-580.
- [28] 牟 雷,梁丽嫦,范雅雯,等.基于 miR-200b 探讨冠心通络方对糖尿病大鼠血管重构的影响[J].中药材,2020,43(1):165-170.
- [29] 张炜宁,张 焯,张崇泉,等.冠心通络胶囊对冠心病心绞痛患者氧化应激的影响研究[J].中医药学刊,2004,22(8):1422-1423.
- [30] 张炜宁.冠心通络胶囊对冠心病心绞痛患者氧化应激的影响研究[C].中华中医药学会血栓病分会第四次学术研讨会,深圳,2010: 177-179.
- [31] 刘 慧.冠心通络胶囊治疗对冠心病心绞痛患者生活质量影响及疗效观察[J].医药界,2019,10(20):30.
- [32] 朱洪斌,张崇泉,张炜宁,等.冠心通络胶囊结合双联抗血小板药物防治 PCI 术后支架内再狭窄的临床研究[J].心血管康复医学杂志,2016,25(6):629-632.
- [33] 李其周,胡 刚,王雨来.冠心通络胶囊联合双联抗血小板药物防治冠心病 PCI 术后支架内再狭窄 34 例临床观察[J].中医药导报, 2016,22(3):80-82.
- [34] 董凤霞.冠心通络胶囊对预防冠状动脉粥样硬化性心脏病支架植入术后再狭窄的临床效果分析[J].实用医技杂志,2019,26(7): 897-899.
- [35] 李 平,万 娅.中西药物防治冠心病 PCI 术后支架内再狭窄[J].中国继续医学教育,2020,12(3):140-142.
- [36] 张 强,罗 毅.动脉粥样硬化中药治疗机制的研究进展[J].中西医结合心血管病电子杂志,2019,7(11):1-2,4.
- [37] 张 华,倪 昀,王思静,等.动脉粥样硬化的发生机制和中医药干预研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(21):3342-3347.
- [38] 张艺嘉,樊 珂,崔小数,等.中医药治疗动脉粥样硬化临床研究进展[J].中医学报,2020,35(9):1908-1912.
- [39] 高鹏琳,桂丽卿,袁奕珂,等.中医药治疗动脉粥样硬化研究进展[J].神经病学与神经康复学杂志,2018,14(4):233-238.
- [40] 郭 齐,陈 剑,王 涛,等.中医药治疗动脉粥样硬化研究进展解析[J].中国中医基础医学杂志,2018,24(7):909-911,1025.

(本文编辑 匡静之)