

论 坛

参芪治疗心气虚证临床疗效和作用原理

北京中医学院东直门医院

廖家桢 王硕仁 吕希莹 秦腊梅 郭维琴 徐 西 柴枝楠 林 谦
王兆海 屈贤琴 于维杰 曹继萍 王军华 霍艳明 鲁伟星 邵自强

本研究采用现代科学方法,研究了党参、黄芪治疗心气虚证患者的临床疗效及其作用的机理。现将近几年的研究结果综合报告如下:

一、对心气虚证主要临床证候的研究

将65例心气虚证患者随机分为以下三组,观察药物口服对心悸、气短、疲乏、自汗等心气虚证的主要证候的作用。党参液组:21例,口服党参液20毫升,每日3次,连服一周。党参液为水煮醇沉的制剂,由我院制剂室制备,每毫升含生药1克。参芪液组:23例,口服党参黄芪液20毫升,每日3次,连服二周。该制剂也为水煮醇沉,每毫升含党参、黄芪各0.5克。丹参液组:21例,口服丹参注射液20毫升,每日2次。该药为市售产品,每毫升含丹参1.5克。

各组在服药前停用其他中西药(原服降压药者继续服用),服安慰剂3~5天;在服上述药物期间同样停用其他中西药。

服药后患者自觉疲乏、气短、心悸等主要证候有所减轻者为有效。上述治疗,对心气虚主要证候的有效率党参液组为85.7%、参芪液组为87%,丹参液组为23.8%。结果表明:单用党参或党参、黄芪同用,对心气虚证皆有明显的临床疗效;而活血化瘀的丹参对心气虚的主要症状则疗效不明显,与上两组相比均有明显的差异, $P<0.01$ 。其结果说明证药相符者疗效显著,而证药不符者则无效。

二、补气强心作用的研究

(一)参芪对左心室功能的观察:心气虚证患者由于心气不足,而呈现不同的左心室功能不全的表现,已经心电图及超声心动图所证实。为此,本研究将心气虚证患者分为下列五组,分别用心脏收缩时相(STI)的方法,观察党参、黄芪对心气虚患者的补气强心和对左心室功能的作用。

静注参芪液组:14例,在静脉注射参芪注射液20毫升(含参、芪各10克)前及一小时后分别测定其左心室功能,结果PEP/LVET从注射前0.53减至

0.49, $P<0.01$ 。治疗后PEP/LVET比值下降,表明左心室收缩功能增强。

口服党参液组:21例,口服党参液20毫升(含党参生药20克),每日3次。一周后PEP/LVET比值从治疗前 0.38 ± 0.01 减至 0.34 ± 0.01 , $P<0.001$ 。

口服参芪液组:8例,口服参芪液20毫升(含参、芪生药各10克),每日3次。二周后PEP/LVET比值从治疗前 0.46 ± 0.04 减少至 0.39 ± 0.06 , $P<0.05$ 。

口服丹参液组:21例,口服丹参注射液20毫升(含生药30克),每日2次。一周后PEP/LVET比值从治疗前 0.39 ± 0.02 增至 0.40 ± 0.02 , $P>0.05$ 。

静注葡萄糖组:21例,静脉注射10%葡萄糖注射液20毫升,PEP/LVET比值注射前为 0.45 ± 0.03 ,注射后一小时仍是 0.45 ± 0.03 。

以上结果说明党参、黄芪无论是静脉注射还是口服,皆具有增强左心室收缩力、发挥其益气强心、推动血液运行之功效,而单纯静脉注射葡萄糖或用活血药丹参皆无益气强心之功效,从而证实参、芪的益气强心功效是确切的。在临床观察中发现参、芪对心功能异常者的补气强心作用明显优于心功能正常者。

(二)参芪益气强心作用机理的研究:为了进一步阐明党参、黄芪益气强心作用的机理,我们进行了有关的实验研究,其主要的结果说明:已知洋地黄类强心药是通过抑制心肌细胞膜 $[Na^+-K^+]ATP$ 酶的活性而发挥其强心作用。而我们的研究结果表明参芪对 $[Na^+-K^+]ATP$ 酶活性的抑制率仅达4%,无明显的抑制作用。说明其强心作用机理与洋地黄类强心药者有所不同。我们的研究结果表明,参芪是通过抑制心肌细胞内磷酸二酯酶的活性,使心肌细胞内cAMP水解减少,于是cAMP含量增加,从而发挥其强心作用,说明党参、黄芪为非洋地黄类的强心剂^①。

三、益气帅血运行作用的研究

《血证论》有“气为血之帅,血随之而运行”、“气结

则血凝,气虚则血脱,气迫则血走”的记载。赵献可在《医贯》中明确指出:“阳统乎阴,天统乎地,血随乎气……治血必先理气。”临床及实验研究皆已证实心气虚时由于帅血无力,导致血脉瘀阻,从而呈现气虚血瘀之象。为此,本研究应用现代科学方法就补气中药党参、黄芪对心气虚证患者的补益心气、帅血运行作用,进行了以下十个方面的研究,其主要结果如下。

(一)对血小板聚集的作用:现已认为血小板粘附及聚集等功能亢进是造成血脉瘀阻,动脉血栓形成的始动因素。本研究将心气虚证兼有血瘀的患者分为以下六组进行观察:

甲组:13例,在静脉注射参芪注射液30毫升后一小时,血小板聚集率由用药前 $51.5 \pm 5.3\%$ 降为 $39.1 \pm 5.8\%$,抑制率达 $21.5 \pm 8.3\%$, $P < 0.05$ 。

乙组:9例,在静脉注射参芪注射液60毫升后一小时,血小板聚集率由用药前 $77.1 \pm 5.8\%$ 降为 $45.7 \pm 7.3\%$,抑制率达 $41.6 \pm 7.4\%$, $P < 0.001$ 。以上甲、乙组结果说明参芪液对血小板聚集的抑制作用呈量效关系。

丙组:10例,口服参芪液60毫升(含参、芪生药各30克)后6小时,血小板聚集率(ADP诱导)由用药前 $59.7 \pm 7.09\%$ 降至 $44.7 \pm 4.65\%$,抑制率达 $20.3 \pm 8.36\%$, $P < 0.05$ 。对胶原、花生四烯酸诱导的血小板聚集有一定的抑制作用,但无统计学意义。

丁组:21例,口服党参液20毫升(含党参生药20克),每日3次,连服一周后血小板聚集率由用药前 $55.88 \pm 4.50\%$ 降至 $47.33 \pm 4.42\%$,抑制率达 14.94 ± 4.65 , $P < 0.01$ 。另用家兔血小板进行体外实验,证实党参液对血小板聚集作用呈明显量效关系。

戊组:21例,口服丹参注射液20毫升(含丹参生药30克),每日2次,一周后血小板聚集率从用药前 $52.19 \pm 4.81\%$ 增至 $57.52 \pm 4.23\%$,增加 $6.07 \pm 4.30\%$, $P > 0.05$ 。

己组:10例,口服阿斯匹林每日0.5克,连服一周后,血小板聚集率从用药前 $67.55 \pm 4.28\%$ 降至 $51.05 \pm 4.04\%$,抑制率为 $20.20 \pm 8.84\%$, $P < 0.05$ 。

从以上结果可以看出,静脉注射或口服参芪液、口服党参液之后对ADP诱导的血小板聚集皆有明显的抑制作用,其作用呈量效关系;而丹参对血小板聚集则无明显的抑制作用,与国内其他作者的结果不一致,其机理待研究。本研究设阿斯匹林对照组对血小板聚集有明显的抑制作用,说明本研究所用的实验方法是可靠的。

(二)对血小板形态的电镜观察:为了进一步研究参芪液对血小板的作用,本研究应用日立H500型电子显微镜观察9例心气虚证患者在静脉注射参芪液60毫升前及2小时后的血小板形态的变化。在用参芪液前心气虚证患者扩聚型血小板(为异常形态血小板,与血栓形成关系密切)所占比例为 $27.3 \pm 4.3\%$,明显高于正常者10例的 $12.9 \pm 2.5\%$ ($P < 0.001$);心气虚证患者所聚集的血小板数目为 66.9 ± 9.6 个也比正常者的 34.6 ± 5.8 个明显增多($P < 0.001$)。而用参芪液后2小时二者均恢复至正常水平,提示参芪液对体内已经聚集的扩聚型血小板具有解聚作用。从血小板超微结构观察中还发现参芪液对血小板伪足形成、致密颗粒的释放,皆有较明显的抑制作用,这均有利于抑制血小板聚集。

(三)对血小板内cAMP含量的影响:已知血小板内cAMP含量增加可以抑制血小板聚集。为阐明参、芪帅血运行、抑制血小板聚集的作用原理,本研究对15例心气虚证和8例心阴虚证患者,观测了静脉注射60毫升参芪液2小时前后的血小板内cAMP含量变化,并对10例心气虚证患者以等容量的5%葡萄糖为对照药同时进行了观测。

用参芪液后2小时的血小板内cAMP含量,在心气虚证组由用药前的 20.9 ± 3.7 增加至 30.0 ± 3.0 pmol/ 10^9 血小板, $P < 0.02$;在心阴虚证组由用药前的 19.8 ± 2.8 减至 15.2 ± 2.2 pmol/ 10^9 血小板, $P > 0.05$;而用葡萄糖后血小板内cAMP含量无明显影响,用药前、后分别为 18.8 ± 2.3 、 20.4 ± 2.8 pmol/ 10^9 血小板, $P > 0.10$ 。

上述结果说明二个问题:一是用参芪液后,心气虚患者证药相符,故使血小板内cAMP含量明显增加;相反,心阴虚患者证药不符,故出现了明显的相反效应。二是说明参、芪抑制血小板聚集的作用机理与增加血小板内cAMP含量有关。

(四)对血小板内磷酸二酯酶(PDE)、钙调蛋白(CaM)活性的影响:为了阐明参、芪所以能增加血小板内cAMP含量的作用机理,我们进行了参、芪对心气虚证患者血小板内PDE活性和家兔血小板内CaM活性影响的研究(皆为体外实验)。初步结果表明参芪液对PDE的活性具有明显的抑制作用,并呈量效关系。此外,参芪液、党参液、黄芪液皆对血小板的CaM活性有抑制作用,也呈量效关系。已知CaM是PDE的激活物,如CaM活性下降,也将导致PDE活性下降。PDE具有水解cAMP的作用,当PDE活性下降,cAMP水解也就减少,从而使血小板内cAMP含

量增加而发挥其抑制血小板聚集的作用⁽²⁾。

(五) 党参对血小板花生四烯酸代谢的影响: 血小板在聚集过程中将释放出花生四烯酸的代谢产物 TXA_2 , 它既能明显促进血小板聚集, 又能引起动脉收缩, 从而促进动脉内血栓形成。另外, 在动脉壁的内皮细胞内可以合成另一种花生四烯酸的代谢产物 PGI_2 , 它的作用恰与 TXA_2 相反, 能明显抑制血小板聚集, 并能使动脉扩张。为此, $\text{PGI}_2/\text{TXA}_2$ 在体内的动态平衡, 对防止动脉血栓形成及动脉痉挛具有重要作用。

为探讨党参补益心气, 帅血运行, 抑制血小板聚集的作用机理, 我们对心气虚证 21 例, 应用放射免疫法观测其用药(每次口服党参液 20 毫升, 每日 3 次, 连服一周)前后血浆 TXB_2 (为 TXA_2 的稳定代谢产物)和 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ (为 PGI_2 的稳定代谢产物)含量的变化。结果表明: TXB_2 含量用药前为 166.73 ± 12.94 pg/ml, 用药后为 130.91 ± 9.80 pg/ml, 抑制率为 $21.16 \pm 5.85\%$, $P < 0.01$; 而 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ 含量则无明显变化, 药前、药后分别为 201.04 ± 22.29 、 189.92 ± 17.77 pg/ml, 抑制率为 $4.25 \pm 5.10\%$, $P > 0.05$ 。另以 10 例心气虚患者, 每日口服阿司匹林 0.5 克, 连服一周为对照组。结果用药后血浆 TXB_2 含量从用药前的 186.0 ± 23.93 pg/ml 降至 100.97 ± 9.91 pg/ml, 抑制率为 $38.11 \pm 8.69\%$, $P < 0.001$; 与此同时, 用药后血浆 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ 含量也从用药前的 136.56 ± 17.59 pg/ml 降至 100.67 ± 12.19 pg/ml, 抑制率为 $24.33 \pm 9.40\%$, $P < 0.05$ 。另有 21 例心气虚证患者, 每次口服丹参注射液 20 毫升, 每日 2 次, 连服一周后, 其血浆 TXB_2 含量从用药前的 159.51 ± 23.35 pg/ml 减至 116.31 ± 10.61 pg/ml, 抑制率为 $28.42 \pm 10.31\%$, $P < 0.05$; 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ 含量药前、药后分别为 240.71 ± 26.27 、 218.60 ± 24.41 pg/ml, 抑制率为 $12.41 \pm 4.38\%$, $P < 0.05$ 。

TXA_2 是促进血脉瘀阻的因子, 属于中医理论邪的范畴; 而 PGI_2 具有行气通脉作用, 属于中医理论正气范畴。上述结果说明丹参和阿司匹林皆能明显抑制 TXA_2 合成, 从而使其代谢产物 TXB_2 含量减少; 另一方面, 它们同时对 PGI_2 的合成也有明显的抑制作用, 从而使其代谢产物 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ 含量也明显减少。可见它们是既驱邪又伤正。而党参液则是驱邪而不伤正, 在使 TXB_2 含量明显减少的同时, 并不明显影响 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ 的含量。可见党参补益心气, 帅血运行的功效有优于丹参和阿司匹林之处, 体现了中医理论“治血必先理气”的临床指导意义。

党参抑制 TXA_2 合成的机理是什么? 为了弄清此问题, 本研究还应用含有 TXA_2 合成酶、 PGI_2 合成酶和环氧化酶的猪肺微粒体匀浆, 以花生四烯酸为底物进行体外实验。研究结果提示党参液是一种 TXA_2 合成酶的抑制剂。

(六) 对血小板粘附的影响: 将心气虚证患者分为四组: 参芪液组 19 例, 每次口服参芪液 20 毫升, 每日 3 次, 连服 2 周; 党参液组 21 例, 每次口服党参液 20 毫升, 每日 3 次, 连服一周; 丹参注射液组 21 例, 每次口服丹参注射液 20 毫升, 每日 2 次, 连服一周; 阿司匹林组 10 例, 每日口服 0.5 克阿司匹林, 连服一周。观察结果表明, 党参液和阿司匹林对血小板粘附皆有明显的抑制作用。前者药前为 $28.26 \pm 17.46\%$, 药后为 $17.91 \pm 8.94\%$, $P < 0.05$; 后者药前为 $31.44 \pm 15.30\%$, 药后为 $17.56 \pm 6.77\%$, $P < 0.05$ 。参芪液也有一定作用, 但未达到有统计意义的程度; 而丹参则无作用。说明补气中药党参帅血运行, 益气活血的功效优于活血化瘀药丹参; 同时也说明了中医辨证论治的重要性。

(七) 对心肌营养血流量的作用: 用⁸⁶Kr 心肌摄取方法测定参芪液对小鼠心肌营养血流量的影响。结果表明腹腔注射参芪液 0.15 毫升/10 克体重后心肌营养血流量增加 20.4%, $P < 0.01$; 参芪液用量增至 0.3 毫升/10 克体重, 血流量增加 37.38%, $P < 0.01$ 。再次证实了参芪液具有补益心气, 帅血运行的作用。

(八) 对全血粘度的影响: 12 例心气虚证患者, 每日口服参芪液 60 毫升, 连服二周。对其服药前后的全血粘度及血球压积进行了测定比较。结果表明在高切速和低切速的条件下, 参芪液对全血粘度、血球压积均无明显影响。

(九) 对血浆纤维蛋白原的影响: 20 例心气虚证患者, 口服参芪液 20 毫升, 每日 3 次, 连服二周, 分别测定其用药前后的血浆纤维蛋白原含量。结果用药前为 341.65 ± 69.29 mg%, 用药后为 338.3 ± 53.12 mg%, $P > 0.05$ 。说明参芪液对血浆纤维蛋白原无明显的作用。

(十) 党参对血栓弹力图(TEG)的影响: 血栓弹力图是观察血液凝固时凝血机制各阶段综合性动态变化的一种试验方法。观察结果表明, 党参液、丹参液对心气虚证患者的血栓弹力图皆无明显影响。由于党参液对血小板粘附、聚集功能有明显的抑制作用, 说明党参液对动脉血栓形成的始动因素具有明显的抑制作用, 而对其他的凝血机制无明显影响, 这时动脉硬化所致的血栓形成性疾患的治疗是有利的。

四、讨论

本研究以临床及实验研究的多指标、多层次、多系统的现代科学的数据,说明了补气中药党参、黄芪对心气虚证的治疗具有明显的临床疗效,并有显著的补气强心,帅血运行的功效。

(一) 参、芪具有明显的补气强心作用,为非洋地黄类强心药,心主血脉,心气推动血液的运行。心气虚证患者由于心气不足,帅血运行无力,从而导致血脉瘀滞,临床上可见心悸、疲乏、气短、自汗、脉结代等心气虚弱之象,口服党参液、参芪液后心气虚主要症状的有效率分别达85.7%、87%,与口服丹参注射液相比,均有明显的差异, $P < 0.01$ 。除改善临床症状外,用心功能测定方法证实参、芪对心气虚证伴有心动异常者确有明显增强其左心室收缩功能的作用,应用STI及M—超声心动图皆证实参芪同用或党参单用,口服或静脉注射皆具有补益心气,推动血液运行的强心作用。

本文首次阐明了参、芪为非洋地黄类强心药,其强心作用的机理是多方面的。首先,参、芪抑制心肌细胞内磷酸二酯酶的活性,从而增加心肌细胞内cAMP含量,激活依靠cAMP的蛋白激酶,使构成钙通道的膜蛋白磷酸化,钙通道被激活,钙内流加速;同时,细胞内cAMP增加也促进肌浆网释放钙,从而增强了心肌细胞的兴奋收缩偶联,加强了心肌的收缩力⁽¹⁾。其次,我院张氏报道参、芪能促进心肌细胞内ATP合成,增加了心肌的能量供应⁽³⁾。此外,我院房氏报道参、芪还能延长动作电位间期30(APD₅₀)的间期,这个期间的延长意味着钙通道开放的时间延长,使钙内流增加,从而增强了心肌的收缩力。动物实验也证实了参、芪确能增强离体心肌乳头肌收缩力。关于参、芪强心作用机理的研究尚未见其他报道。房氏研究结果还提示参、芪能延长心肌细胞动作电位间期(APD)和有效不应期(ERP),可能有抗心律失常的作用,值得进一步研究^(4,5)。

(二) 参、芪具有明显的帅血运行,消除血脉瘀阻的作用;心主阳气,推动血液循环不休以营养周身。心气不足,因虚而致瘀,故血瘀是心气虚证最常见的标证之一。现已发现动脉血栓的始动因素是血小板的粘附和聚集,因而抑制血小板粘附、聚集的药物引起了世界学者的关注。

本研究的结果说明参、芪对全血粘度、血球压积及血浆纤维蛋白原含量无明显作用,而对血小板具有解聚和抑制其粘附、聚集的作用。电镜观察结果也表明参、芪对聚集的血小板具有明显的解聚作用,对血

小板的伪足形成及致密颗粒的释放皆有较明显的抑制作用。因而认为参、芪主要是对动脉血栓形成的始动因素即血小板粘附、聚集的抑制而发挥其作用。

党参能明显减少血浆TXB₂含量,而对6-keto-PGF_{1α}则无明显影响,即对血管内皮细胞合成PGI₂无明显的抑制作用。表明党参补气行血祛瘀而不伤正,与阿斯匹林及丹参相比有其优越之处。研究结果提示党参液能抑制TXA₂合成,为TXA₂合成酶抑制剂。

本文还进一步研究了参、芪抑制心气虚证患者血小板聚集的作用机理,结果首先提出参、芪可以抑制血小板内钙调蛋白的活性,从而减弱其激活磷酸二酯酶的作用,使血小板内cAMP含量增加,发挥其抑制血小板聚集的作用⁽²⁾。参、芪的益气帅血的作用还表现为明显增加心肌营养血流量,使心肌供血增加,直接发挥其行血功效。

参 考 文 献

- (1) 秦腊梅,等.党参、黄芪补益心气作用的研究. 中药药理与临床 1987; 3(3):31.
- (2) 秦腊梅,等.补气中药党参、黄芪对血小板钙调蛋白活性的影响. 中药药理与临床 1988; 4(3):25.
- (3) 张晓榕,等.参芪液对小鼠肝组织中ATP水平的调节实验. 待发表.
- (4) 房良敏,等.参芪注射液对兔窦房结自律细胞电活动的效应. 北京中医学院学报 1986; 9(4):31.
- (5) 房良敏,等.参芪液心肌细胞电活动及机械活动的作用. 待发表.

1990年《中医男科学科临床》 征稿征订启事

本刊面向全国,1990年共出版6卷,年订费6元。由全国著名中医男科学教授专家担任名誉编委及审稿,科学技术文献出版社出版,北京华都医药书店经销邮购。第一卷内有刘渡舟、罗元恺、周凤梧、庞泮池、何子淮、陈文伯、华良才、黄宗昂、喻喜春、戚广崇、周一谋、邵新民、王三山等名家新作。凡有关中医男科学科(如不孕不育、阳痿早泄、不射精、性淡漠、经带胎产疾患、古代房中养生等方面)的理论探索、临床经验、秘方验方、实验研究、名家专访、各地动态等稿约均请赐寄。恳望各位来函来稿和建立长期联系(来稿请附自传和一寸照片),征订者速来款,汇款附言注明订《男科学科临床》。来款来稿请寄:北京市门头沟新桥路8楼北京华都医药书店(邮政编码:102300)