

综 述

活血化癥方药防治血栓形成的前景

史大卓* 陈可冀*

主题词 血栓形成/预防和控制 活血祛瘀药[剂]/治疗应用

血栓形成是许多因素相互作用的结果,如血管内皮损伤、血小板粘附、聚集、血液凝血活性增高、血液粘度增加、血流缓慢等。近年来,活血化癥方药治疗血栓塞性疾病取得了一定的进展,某些临床及实验研究证明,活血化癥方药具有抑制血小板功能、抗血液凝固、增强纤维蛋白溶解活性、扩张血管、改善微循环、降低血液粘稠度等作用,可通过多种途径参与防治血栓的形成,控制形成血栓的发展及溶解已形成的血栓。这对于临床防治心脑血管及其他血栓栓塞性疾病具有重要的意义。

1 抗血小板作用

血小板粘附、聚集和释放反应在血栓形成、动脉粥样硬化的发生和发展过程中起着重要的作用,抗血小板功能作为一种防治某些心脑血管病和其他血栓塞性疾病的方法日益受到人们的注目。有人观察 31 例冠心病及高脂血症患者服蒲黄片前后血小板粘附性的变化,结果发现蒲黄具有明显的抑制血小板粘附功能的作用^[1]。采用玻璃珠法测定血小板的粘附性观察静脉注射丹参水提取物对家兔血小板粘附功能的作用,结果注射前血小板粘附率 $64 \pm 3\%$,注药后为 $35 \pm 2\%$ ($P < 0.01$)^[2]。当归对血小板粘附功能亦有抑制作用^[1]。对血小板粘附性有影响的活血化癥药还有大黄、三棱、干漆、地鳖虫、赤芍、鸡血藤、郁金、穿山甲、姜黄、益母草、泽兰、没药、王不留行、莪术、血竭、桃仁。其中大黄、三棱、干漆、地鳖虫降低血小板粘附作用十分显著 ($P < 0.01$)^[3]。近年来实验研究证明:丹参、蒲黄、当归、血竭、葛根、益母草、牛膝、没药、水蛭、莪术、干漆、大黄、乳香、王不留行等活血化癥药均有抑制血小板聚集的作用,川芎嗪、丹参、葛根、当归等主要是抑制二磷酸腺苷

(ADP)诱导的血小板聚集;葛根、当归可抑制由凝血酶原诱导的血小板中 5-HT 的释放;蒲黄有保护血管内皮的作用;血竭可增加血小板电泳速度而使血小板解聚;川芎嗪可抑制血小板磷酸脂酶 A_2 的活性,使血小板生理活性物质 TXA_2 生成减少,激活腺苷酸环化酶,使血小板 cAMP 水平升高;川芎碱可降低血小板的表面活性,并对已聚集的血小板有解聚作用;赤芍精具有抑制 TXA_2 样物质的作用。阿魏酸是当归、川芎等活血化癥药含有的有效成分之一,它可抑制血小板 TXA_2 的释放。调节 PGI_2 - TXA_2 的平衡,升高血小板内 cAMP 含量、抑制磷酸二酯酶^[4~8]。活血化癥方对血小板功能影响的研究亦有报道:医科院药物所观察到冠心 II 号(由丹参、川芎、赤芍、红花、降香组成),在体内或体外均有抑制 ADP 和胶原诱导的血小板聚集作用。血小板聚集滴度服药后较服药前明显下降,血小板表面活性降低,圆形、树形血小板增多,聚集形血小板减少。并观察到该方对大白鼠应激发生的心肌小血管内血小板聚集有预防作用^[1]。西苑医院观察到活血 II 号(由川芎、赤芍、红花、丹参等组成)注射液静脉滴注时,血浆 β -TG 有下降的趋势,说明该方具有抑制血小板释放反应的作用^[9]。有人用比浊法测定补阳还五汤胃饲家兔后有显著的对抗 ADP 诱导的血小板聚集作用;对照组血小板聚集强度为 28.54%,补阳还五汤组为 0.71% ($P < 0.001$)。进一步实验发现,补阳还五汤去掉黄芪后仍有抗血小板聚集作用^[10]。有人报道 10 名健康人口服桂枝茯苓丸 2 周后,胶原和 ADP 诱导的血小板聚集均被抑制,血小板中 TXB_2 的合成亦减少^[11]。天津市第一中心医院将血府逐瘀汤制成静脉注射液,实验发现该方具有抑制 ADP 诱导的家兔血小板聚集和促进血小板解聚作用^[12]。有实验证明当归补血汤对正常人和大鼠血小板聚集性均有明显的抑制作用,且对血小板 I 相、II 相聚集均有抑制、提示本方既能抑制外源性 ADP 诱聚作用,又能抑制血小板的自身释放功能,此外本方还有较好的促解聚作用^[13]。亦有人报道:益气活血合剂(由黄芪、党参、黄精、丹参、赤芍、郁金组成)、舒心宁糖浆(由黄芪、党参、当归、川芎、红花组

* 中国中医研究院西苑医院,北京市海淀区西苑

(100091)

收稿日期:1992-12-23

成)、复方丹参片(由丹参、降香、冰片组成)对血小板聚集均有抑制作用^[14~16]。

2 增强纤维蛋白溶解活性

纤维蛋白的形成和溶解在人体正常生理情况下维持着动态平衡,血栓栓塞性疾病患者纤维蛋白溶解活性较正常人低。防治血栓形成是活血化瘀的重要目的之一,而增强纤维蛋白溶解活性则是活血化瘀方药防治血栓形成的一个主要作用环节。有人报道丹参有增强纤维蛋白溶解活性的作用其机理可能是通过激活纤溶酶原-纤溶酶系统而起作用^[17]。有人观察21种中药对体外纤维蛋白的溶解作用发现:活血化瘀药红花、当归、五灵脂、赤芍、丹参等均有增强纤维蛋白溶解作用。动物实验还发现活血化瘀药的有效成分赤芍总甙、红花色素对大鼠血浆纤溶酶活性有显著的增强作用^[18]。亦有人通过实验证明丹参酮ⅡA经磺酸化水溶性后,可将纤溶酶原激活为纤溶酶,促进纤溶活性^[19]。有些学者给大鼠胃饲益母草煎剂(相当于生药15~20g),1~1.5小时后从颈动脉采血,体外血栓试验证明益母草煎剂可使血浆纤维蛋白原减少,优球蛋白溶解时间缩短^[20]。关于活血化瘀方对纤溶系统的作用国内亦进行了广泛的研究,有人采用优球蛋白溶解时间测定方法观察正常人一次口服冠心Ⅱ号后对血浆纤维蛋白溶解活性的影响,发现服药组纤溶活性明显升高($P<0.001$),对照组(口服温开水)纤维蛋白溶解活性改变不明显^[21]。亦有人报道,活血小复方(由丹参、赤芍、郁金组成)可增强冠心病患者血浆的纤溶活性^[22],有人临床应用补阳还五汤治疗脑血栓形成的血瘀证,化验检查发现治疗后血粘度、纤维蛋白原及红细胞压积均有下降^[23]。

3 抗凝血系统

血液的凝血过程是一系列酶促反应形成的,包括内源性凝血系统和外源性凝血系统,两者必经途径是激活凝血因子X后,凝血酶原转变为凝血酶,纤维蛋白原转变为纤维蛋白。有人给家兔静脉注射丹参素(20mg/kg)发现,注射后30分钟、60分钟凝血酶原时间延长,白陶土部分凝血活酶时间30分钟延长,60分钟恢复。说明丹参对外源性、内源性凝血系统均有抑制。主要是抑制内源性凝血系统。同时还发现丹参能缩短血清凝血酶原时间,证明注射丹参素后血小板功能受抑制和凝血酶原生成减少^[2]。以丹参水煎液加入人混合血浆能明显延长血浆复钙时间^[17]。给大鼠口服红花水煎液后,血浆凝血酶原时间及白陶土部分凝血酶时间延长,说明红花对内源性、外源性凝血系统均有抑制作用^[2]。亦有人通过实验证明赤芍有抗凝作用,它可

使凝血酶原时间及白陶土部分凝血活酶时间延长。赤芍的有效成分 α -儿茶精能延长家兔血浆复钙时间^[1]。另有报道:益母草、当归、三棱煎剂可使其血浆凝血酶原时间和白陶土部分凝血活酶时间延长;泽兰煎液不能使凝血酶原时间延长,但可使白陶土部分凝血活酶时间延长^[20]。活血化瘀方对凝血系统的影响,据报道家兔胃饲冠心Ⅱ号后,血液凝血因子XⅢ明显受到抑制^[24]。天津市第一中心医院将血府逐瘀汤制成静脉注射液,在试管内有缩短复钙时间、凝血酶原时间和凝血酶凝固时间的作用^[12]。

4 防止血栓形成的探索

在心、脑血管诸多疾病的发生、发展过程中,动脉血栓形成是一个重要的因素,近年的研究证明许多活血化瘀方药对防治血栓形成具有一定的作用。有人报道赤芍、丹参、红花、川芎均有明显的抑制血栓形成作用。其作用表现在可延长血小板血栓和纤维蛋白积极因素栓形成的时间,血栓湿重,干重均比对照组明显减轻,且川芎、红花能使血栓长度缩短,赤芍可使已形成的血栓结构松弛而无弹性^[25]。有人采用Chandler氏体外血栓形成方法发现益母草、当归、三棱、莪术、泽兰均有抗体外血栓形成的作用,其中益母草、当归、赤芍、三棱、莪术抗血栓形成作用较强,可同时使血栓形成时间延长,血栓长度缩短,血栓干重、湿重减轻^[26]。有人证明血竭有较强的抗血栓形成作用,且呈量效关系^[26]。亦有人报道桃仁、土鳖虫、牛膝具有显著降低血栓长度、湿重、干重的作用;姜黄、水蛭具有显著降低血栓湿重、干重的作用,但对血栓长度无有影响;大黄可显著降低血栓的长度,而对血栓湿重、干重无有影响^[3]。有些学者通过实验发现活血化瘀方温脉通(由当归、桂枝、赤芍、川芎、干姜等组成)、清开灵注射液(由牛黄、麝香、水牛角、珍珠母等组成)、化痰通络汤(由生白术、天麻、香附、赤芍等组成)均具有明显的抑制家兔体外血栓形成的作用^[27]。有人观察血脉能(由海藻、贝母、黄芪、肉桂、地龙、元胡组成)可抑制家兔血栓的形成^[28]。有人观察补阳还五汤对血管壁抗血栓功能的影响,发现该方具有抑制凝血酶刺激血管壁释放 V^W 因子的作用, V^W 因子参与血小板粘附于皮下组织,在止血和血栓形成中起重要作用,抑制 V^W 因子释放,有利于防止血栓形成及其增长,同时还发现该方具有直接抑制凝血酶凝固纤维蛋白原的作用^[29]。有人对血栓心脉宁(由麝香、牛黄、川芎、水蛭、毛冬青等组成)进行药理实验研究发现,本方可明显抑制和延缓家兔实验性血栓形成^[30]。

近年来,关于中医活血化瘀方药对血液流变性的影响亦进行了广泛深入的研究,证明不少活血化瘀方

药对全血粘度、血浆比粘度、红细胞压积、红细胞变形能力、红细胞电泳等具有有益的影响,这些对防止血栓形成都具有较重要的作用。

5 几点想法

综上所述,近年来在活血化癥方药防治血栓形成的研究中取得了一定的进展,它可作用于血栓形成过程中的许多因素,以达到防治血栓形成的目的。某些实验还证明活血化癥方药具有加速溶解实验性血栓的可能,某些中药已开始用于急性心肌梗塞、脑血栓形成的溶栓治疗,如腹蛇抗栓酶、蚓激酶等。虽然还有一些不同的看法,但可以看出中医活血化癥方药防治血栓形成有着广阔的前景。目前在活血化癥方药抗血栓形成及其作用机理研究方面还存有一些需要解决的问题:如中药有效单体如丹参素、川芎嗪、阿魏酸钠等提取物为数较少,中药复方药物间相互作用的机制了解不够深入,不能建立完全符合要求的脑血栓、心脏血管血栓动物模型等。活血化癥法则是中医的重要治则之一,而防止血栓形成(包括动脉血栓和微血栓)则是活血化癥治疗疾病的主要目的之一。从中医的自身规律出发,充分利用新技术、新方法,加强临床和基础实验的药理研究,尤其是体内状态下的研究,建立可靠的能复制的脑血栓、心脏血管血栓模型等,将有助于进一步探索中医活血化癥方药防治血栓形成的作用机理。当代防治血栓形成研究的一个重要趋势是从单一因素的研究逐渐移向多因素的综合研究。如研究血小板诸多因子之间的关系以及血小板和凝血因子,血管内皮细胞、平滑肌细胞、抗凝血物质的相互关系等。随着益气活血、理气活血,化痰活血、软坚活血等方法的研究深入,相信有可能为防治血栓形成提供出有效的治疗方药。

6 参考文献

- 陈可冀,等.血瘀证与活血化癥的研究.上海科技出版社,1990.
- 李承珠,等.丹参的抗凝血作用研究.中西医结合杂志 1983;5(3):297.
- 翁维良,等.全国第三届活血化癥研究学术会议论文集.学苑出版社,1990.
- 王健香,等.丹参的作用与用途.新中医 1983;(11):52.
- 过鑫昌,等.蒲黄对血脂、血小板功能影响的研究.上海中医药杂志 1985;(10):45.
- 涂俊杰,等.当归治疗急性缺血性中风的疗效对血液流变性影响的观察.中医杂志 1982;23(10):764.
- 高应斗,等.血竭对血液流变性及其血小板聚集功能的影响.山西医药杂志 1983;12(4):193.
- 周远鹏.葛根的药理作用和临床应用研究进展.中西医结合杂志 1984;4(11):629.
- 何愉生,等.活血Ⅱ号注射液对老年冠心病患者血浆 β -血小板球蛋白的影响.中西医结合杂志 1984;4(10):588.
- 于世增,等.补阳还五汤和黄芪对血小板聚集性的影响.中成药研究 1983;(8):31.
- 土佐宽顺,等.桂枝茯苓丸对正常人血液粘度、血小板功能及血液凝固的影响.国外医学 中医中药分册 1088;10(6):13.
- 天津市第一中医院.运用活血化癥法治疗急性弥漫性血管内凝血22例分析.中华内科杂志 1977;2(2):79.
- 许俊杰.当归补血汤对人大鼠血小板聚集性的影响.中药药理与理床 1990;6(5):40.
- 陈鼎祺,等.对急性心肌梗塞患者用中西药分治观察血小板形态的对比.山西中医 1989;5(2):17.
- 张晓星.舒心宁治疗冠心病的临床及实验研究.中西医结合杂志 1988;8(1):24.
- 朱明方.复方丹参片临床应用及实验研究.中成药 1988;(8):21.
- 王振生,等.丹参的抗凝与纤维蛋白的溶解作用.中华内科杂志 1976;6(1):341.
- 俞之杰.21种中药对体外纤维蛋白的溶解作用观察.中西医结合杂志 1986;6(8):484.
- 王中枢,等.丹参酮ⅡA磺酸钠的促纤溶作用.中西医结合杂志.1986;6(10):608.
- 李承珠,等.益母草、赤芍、当归、三棱、莪术、泽兰对大鼠血液凝固作用的影响.中西医结合杂志 1982;2(2):111.
- 中国中医研究院西苑医院生化室.冠心Ⅱ号对人体纤维蛋白溶解活性的影响.新医药学杂志 1977;(11):46.
- 北京中医学院东直门医院气血研究室.益气、活血方药对冠心病患者体内纤维蛋白溶解活性的影响.新医药学杂志 1979;(4):49.
- 王行法,等.补阳还五汤治疗脑血栓形成的临床及血液流变学观察.中医杂志 1984;25(6):35.
- 中国中医研究院西苑医院生化研究室.冠心Ⅱ号对家兔血浆纤维蛋白稳定因子的影响.新医药学杂志 1976;(8):40.
- 北京中医学院中医系生化研究室.活血化癥药物对大鼠体外血栓形成的影响.新医药学杂志 1978;(6):41.
- 高应斗,等.801(即血竭)对血栓及减压缺氧的影响.山西医学院学报 1981;(2):18.
- 张秋菊,等.几种复方中药对动物体外血栓的影响.中西医结合杂志 1988;8(10):435.
- 李以义,等.血脉通治疗冠心病的临床观察与实验研究.中西医结合杂志 1989;9(2):79.
- 李安国,等.补阳还五汤对血管壁抗血栓功能的影响.中西医结合杂志 1989;9(9):545.
- 赵力,等.血栓心脉宁治疗脑血栓的临床疗效及药理研究.中西医结合杂志 1991;11(6):327.