

综 述

活血化瘀方药防治动脉粥样硬化概况

史大卓¹ 马晓昌¹ 高修安²**主题词** 动脉粥样硬化/预防和控制 活血祛瘀

动脉粥样硬化(AS)的发生发展,以动脉壁内皮细胞(EC)损伤为始动因素,血小板粘附聚集、释放生物活性物质和平滑肌细胞(SMC)增殖为主要环节,脂质浸入,动脉壁弹性纤维破坏,引起动脉管腔狭窄为病理结局。这些病理改变,中医学认为属于“瘀血”“痰浊”的范畴。中医药在调整血脂、影响血小板功能、保护血管EC、维持血管壁弹性、抑制SMC增殖、消退斑块等方面显示了一定的优势,其中以活血化瘀方药研究最多。

1 调脂作用

高脂血症是AS的一个重要促发因素,故改善脂质代谢、加速脂质清除,有利于AS的防治。临床和实验研究证明,活血化瘀中药可通过以下途径调整血脂:(1)减少外源性脂质的吸收;(2)抑制脂质的合成;(3)促进脂质的转运和清除,影响脂质的肝肠循环,加速其排泄。活血化瘀药川芎可以显著降低新西兰家兔血清胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇的含量,减轻AS硬化病变的程度^[1]。虎杖中的虎杖甙,能促进肠管蠕动,抑制脂肪及胆固醇的吸收^[2]。山楂核醇提取物可降低高脂鸚鵡的血胆固醇(TC)、极低密度脂蛋白、低密度脂蛋白(LDL)及TC与高密度脂蛋白(HDL)的比值,降低主动脉壁胆固醇的含量,减少AS斑块的形成^[3]。山楂流浸膏能使实验性动脉硬化家兔血中胆固醇降低,卵磷脂与胆固醇的比值升高,降低器官的胆固醇沉着^[4]。有人对鸡血藤、鬼箭羽、土鳖虫等活血化瘀药的降脂作用进行比较研究,发现它们皆有明显的调整血脂作用,且作用依次减弱,其机制为降低HDL₃水平及升高HDL₂的水平^[5]。具有调整血脂作用的活血化瘀中药还有:没药、大黄、姜黄、地龙、桃仁、红花、三七、水蛭、丹参、郁金等^[6,7]。活血化瘀复方的调整血脂作

用,在临床和实验中亦得到证实。如血府逐瘀汤,方中活血药降低肝TC、甘油三酯(TG)及肝指数,理气药能降低TC、TG、LDL及肝脏TC水平。两者相合,有协同效果^[8]。大黄廬虫丸可降低实验性高脂血症家兔的血清总胆固醇、TG、 β -脂蛋白的浓度^[9]。复方降脂液(丹参、泽泻、蒲黄、山楂、海藻、首乌等)可使实验性大鼠高脂血症中TC、TG、LDL-C明显降低^[10]。莪黄降脂片(莪术、姜黄、大黄、山楂、黄精、玉竹、石菖蒲、柴胡等)对脂质代谢失调的患者,在降低TC、TG、硬化指数等方面显著优于烟酸肌醇酯片对照组^[11]。

2 抑制SMC增殖

SMC的增殖、迁移、吞噬脂质是AS形成的主要环节。实验证明,活血化瘀方药可通过多种途径抑制SMC增殖、迁移。如血府逐瘀汤有抑制AS家兔SMC增殖的作用,其机理可能与抑制SMC从收缩表型向合成表型转变和/或促进SMC由合成表型向收缩表型转换,影响血管壁血小板衍生长因子(PDGF)-A、PDGF-B的mRNA表达有关^[12]。通脉降脂口服液(丹参、泽泻、首乌、黄芪等)对兔主动脉中层SMC的增殖有直接抑制作用,机理为阻碍细胞蛋白质合成,影响其DNA复制,使SMC不能进行细胞分裂与增殖^[7]。四物汤对培养的SMC增殖在一定范围内呈剂量依赖性抑制,用川芎、当归提取物50 μ g/ml,抑制SMC增殖效果为30%^[13]。活血化瘀中药蒲黄、丹参喂饲的兔血清,作用于高脂血清培养下的SMC,表明二药有抑制高脂血清刺激SMC增殖的作用^[7]。三七总皂甙在抑制SMC增殖方面也有一定作用^[12]。

3 抑制血小板功能及调节PGI₂/TXA₂平衡

血小板粘附、聚集和释放生物活性物质,在AS发病中占有重要地位。前列腺素I₂/血栓素A₂(PGI₂/TXA₂)的平衡是影响血小板功能的主要因素。现代研究证实,许多活血化瘀复方、单味药及其有效成分,均具有抑制血小板粘附、聚集、释放及调节PGI₂/TXA₂平衡等作用。有关蒲黄的研究证明,该药不仅能明显抑制饥饿性高脂动物所致的血TC、TC/HDL的升高及动脉胆固醇沉积,还能使血小板中cAMP增加,抑制血

1 中国中医研究院西苑医院,北京市海淀区西苑(100091)

2 江西省修水县中医院

收稿日期:1994-10-15

小板粘附、聚集、5-羟色胺(5-HT)的释放,增加纤溶酶原活化物的活性,防止 PGI_2 的降低及 TXA_2 的升高^[14,15]。动物EC培养发现,蒲黄能促进EC合成释放 PGI_2 ,提高 $\text{PGI}_2/\text{TXA}_2$ 的比值及改善血小板功能^[16]。阿魏酸为活血化瘀药川芎、当归的主要活性成分,它可明显抑制大鼠血小板的聚集和释放^[17],阿魏酸还能升高血小板cAMP水平,抑制血小板中血栓素 B_2 (TXB_2)的生成、释放和丙二醛(MDA)的形成,给大鼠静注200mg/kg和口服600mg/kg阿魏酸钠,虽不能显著抑制动脉壁 PGI_2 的合成和释放,但可升高 $\text{PGI}_2/\text{TXA}_2$ 的比值。阿魏酸钠在抑制 TXA_2 的同时,并不抑制6-酮- $\text{PGF}_{1\alpha}$ 生成^[18]。丹皮酚可抑制血小板聚集,减少5-羟色胺(5-HT)的释放,提高血小板内cAMP的含量^[19]。丹参可抑制ADP和肾上腺素诱导的血小板聚集。丹参在影响血小板功能的同时还可增加血小板cAMP含量,其机制不是兴奋环化酶,而是抑制血小板内的环磷酸腺苷磷酸二酯酶^[17]。静注丹参水提物可抑制血小板粘附^[17]。水蛭除能降低TC、TG水平外,还能升高 PGI_2 ,降低 TXB_2 ,维持二者的平衡^[20]。有人观察脑血康(水蛭等)、丹参对体外培养牛动脉EC分泌 PGI_2 的影响,发现二药均能刺激EC分泌 PGI_2 ,其中丹参刺激正常EC分泌 PGI_2 的作用比脑血康显著,而脑血康使高脂兔血清引起的损伤EC分泌 PGI_2 作用强于丹参^[21]。赤芍精对冠心病心绞痛病人血小板表面活性和聚集性有显著影响,能对抗 TXA_2 致兔动脉收缩的作用。赤芍801能对抗花生四烯酸引起的家兔血小板聚集,抑制 TXA_2 的合成,促进动脉内皮 PGI_2 的生成。赤芍801及其衍生物能调整血小板能量代谢^[22]。此外,活血化瘀中药刘寄奴、益母草、红花、郁金、苏木、莪术、元胡、鸡血藤、三七等皆具有较好的抗血小板凝集的作用^[7,17]。冠心II号(赤芍、川芎、红花、降香)可明显抑制瘀血病人的血小板表面活性和聚集性,有助于AS的防治^[23]。

4 保护血管EC,抑制脂质过氧化反应

EC功能和结构的改变是AS发生的始动环节。高脂血症过氧化脂质增高是EC损伤的主要危险因素。临床及实验研究证实,活血化瘀方药具有较好的保护EC、抗脂质过氧化作用。赤芍除能改善脂质代谢外,也能降低血浆过氧化脂质(LPO)和动脉脂质、磷脂、钙的含量。其机理可能是作为钙通道阻滞剂,减轻细胞内钙的沉积及抑制脂质过氧化反应,达到抗AS的作用^[24]。丹参素能降低细胞内胆固醇的合成,降低氧化脂蛋白中MDA的含量^[25]。水囊引产胎儿(4月龄)主动脉SMC培养,发现复方丹参片(丹参、降香)具有明显的

抗主动脉SMC的过氧化脂质,保护EC作用^[26]。蒲黄、丹参能减轻纤维蛋白对EC的损伤作用^[27]。有抗脂质氧化,保护EC作用的活血化瘀中药还有郁金、三七、益母草等^[6]。有人利用高脂兔血清培养人脐静脉EC造成细胞损伤模型,研究心脑血管维新(生地、山楂、牛膝、菖蒲等)抗AS作用,发现心脑血管维新在一定浓度时,有阻止高脂血症兔血清引起的EC中LPO含量升高和 PGI_2 合成减少的作用^[28]。

5 抑制及消退AS斑块

AS斑块的发展是一个动态过程,其病理改变可大致分为早期脂质斑块和后期粥样斑块。动物实验证明AS造型动物的斑块,在停止胆固醇、高脂食物和接受药物治疗后,呈现消退性变化。有人综合国内外文献报告,指出人类AS斑块亦有消退的可能^[30]。实验证明,活血化瘀药能阻止AS病变的进展或促进其斑块的消退。水蛭治疗家兔AS,发现AS斑块内胶原纤维增生明显,胆固醇结晶减少,斑块消退明显。其机制与水蛭降脂、调整6-酮- $\text{PGF}_{1\alpha}/\text{TXB}_2$ 平衡有关^[20]。没药可通过降低血浆纤维蛋白原浓度,改善血液的高凝状态而起到预防AS斑块形成的作用^[31]。蒲黄有预防实验性家兔AS斑块形成,减轻斑块浸润的作用^[32]。补阳还五汤可降低AS家兔血中TC、TG水平,对AS斑块亦有显著的消退作用^[33]。有人观察山楂合剂(山楂、益母草)对莱亨鸡AS模型的影响,冠状动脉切片发现药物组内皮完整,未见明显AS病变^[34]。冠心II号可使家兔实验性AS主动脉内膜AS斑块面积和厚度减少,组织切片显示有斑块消退的倾向^[35]。

综上所述,活血化瘀方药在防治AS中,具有调整血脂、抑制SMC增殖、影响血小板功能、保护EC、抗氧化等作用。且在许多实验中获得了阻止AS病变进展和消退斑块的效果。中医活血化瘀方药成分复杂,一种活血化瘀药往往可通过多种途径起到抗AS作用,许多机理目前尚不清楚。人类AS病变是几十年代谢活动发展的结果,而AS动物模型多可在短期内建立,其病理改变尚不能十分相似于人类AS,故其实验结论与临床实际存在着相当的差距。随着血管造影、多普勒超声等新技术的开展应用,现已可直接观察人体AS病变情况和血管管腔阻塞的程度,此为中医药防治人体AS的研究提供了先进科学的方法。因此,在中医脏腑阴阳气化理论的指导下,采用先进科学方法,深入开展活血化瘀方药抗AS的研究,有着非常广阔的前景。

6 参考文献

- 1 王京,等. 川芎防治兔实验性动脉粥样硬化的观察. 中国中西医结合杂志 1993;13(基础理论研究特集):60.

- 2 陈可冀. 2000年中医研究资料第17集. 内部资料, 1992.
- 3 诸衍芳, 等. 山楂核醇提取物对鹌鹑血清和动脉壁胆固醇水平的影响. 中草药 1988;19(1): 25.
- 4 李群爱. 山楂的心血管药理作用. 湖南中医杂志 1988;4(4): 33.
- 5 王巍, 等. 鸡血藤、鬼箭羽和土鳖虫调脂作用的比较. 中国中药杂志 1991; 16(5): 299.
- 6 陈文培. 中医药防治动脉粥样硬化的研究现状及思考. 南京中医学院学报 1994;10(2): 1.
- 7 孙小宣, 等. 中医中药阻止动脉粥样硬化的实验与临床研究. 内部资料, 1994.
- 8 余冬严, 等. 血府逐瘀汤对气滞血瘀型高脂血症降脂作用的临床观察与实验研究. 中西医结合杂志. 1988;8(10): 601.
- 9 黄明, 等. 大黄虫丸治疗高脂血症的临床观察和实验研究. 中西医结合杂志 1989;9(10): 589.
- 10 严春海, 等. 复方降脂液对实验性大鼠高脂血症的影响. 中国中西医结合杂志 1993;13(基础理论研究特集): 93.
- 11 曹铁梅, 等. 莪黄降脂片治疗脂质代谢失调的临床观察. 中国中西医结合杂志 1994;14(3): 167.
- 12 李静, 等. 中药对血管平滑肌细胞增殖及相关基因表达的影响. 北京医科大学学报 1994;26(增刊): 243.
- 13 木村正康, 等. 四物汤构成生药对肉芽新生血管及血管平滑肌细胞的增殖抑制作用. 国外医学·中医中药分册 1988;10(1): 41.
- 14 张丽, 等. 蒲黄对慢性高脂血症家兔 6-酮-PGF_{1α}、血栓素 B₂、总胆固醇及高密度脂蛋白胆固醇的影响. 中华心血管病杂志 1986;14(5): 291.
- 15 张彩英, 等. 蒲黄对实验性动脉粥样硬化和食饵性高胆固醇血症的影响. 上海第二医学院学报 1983;3(4): 51.
- 16 金永娟, 等. 蒲黄对家兔实验性高胆固醇血症血液流变性的影响. 中国病理生理杂志 1990;6(3): 172.
- 17 吴余升, 等. 血栓素 A₂-前列环素的平衡调节与活血化瘀. 中西医结合杂志 1986;6(2): 121.
- 18 张明发. 阿魏酸抗动脉粥样硬化研究进展. 中草药 1990;21(1): 41.
- 19 石琳, 等. 丹皮酚对兔实验性动脉粥样硬化及血小板聚集的抑制作用. 中国药理学报 1988;9(6): 555.
- 20 王达平, 等. 水蛭对实验性高脂血症家兔 6-酮-PGF_{1α}、TXB₂、胆固醇、甘油三酯的影响. 中华内科杂志 1988;27(8): 472.
- 21 蔡晓莉, 等. 脑血康、丹参对培养牛内皮细胞分泌前列腺素的影响. 中国医药学报 1990;5(4): 36.
- 22 陈学忠. 活血化瘀法则在心脑血管及周围血管疾病中的研究进展与展望. 中医杂志 1984;(12): 68.
- 23 翁维良, 等. 冠心 II 号注射液对瘀血病人血小板表面活性和聚集性的作用. 内部资料, 1982.
- 24 张永珍, 等. 硝苯吡啶、硫氮唑酮和赤芍对家兔动脉粥样硬化的影响. 中华心血管病杂志 1991;19(2): 100.
- 25 孙锡铭, 等. 丹参素的新药理作用. 中草药 1991;22(1): 20.
- 26 孙雅, 等. 复方丹参对主动脉平滑肌细胞过氧化脂质的影响. 中国中西医结合杂志 1993;13(基础理论研究特集): 59.
- 27 黄桂秋, 等. 蒲黄、丹参对纤维蛋白损伤内皮细胞的保护作用. 上海第二医科大学学报 1987;(2): 128.
- 28 傅蕾, 等. 心脑血管新对人血管内皮细胞的保护作用. 中国中西医结合杂志 1993;13(基础理论研究特集): 49.
- 29 陈可冀. 中药抗动脉粥样硬化研究进展. 内部资料, 1992.
- 30 洪允祥, 等. 没药治疗高脂血症临床观察. 中医杂志 1988;29(6): 36.
- 31 史大卓, 等. 中医药防治动脉粥样硬化的研究进展. 中医杂志 1992;33(7): 51.
- 32 赵新先, 等. 补阳还五汤对家兔 AS 的药理研究. 新中医 1984;(1): 48.
- 33 黄兆宏, 等. 山楂合剂对 AS 防治作用的初步探讨. 山西医药杂志 1989;18(2): 82.
- 34 徐理纳. 活血化瘀资料选编. 北京: 人民卫生出版社, 1982.

欢迎订阅 欢迎刊登广告

中国中医药报是中华人民共和国国家中医药管理局机关报, 是向国内外公开发行的全国性中医药专业报. 它有广泛的信息量和先进经验介绍, 有最新的中医药科技成果, 大量刊登中医新闻, 介绍中医事业的建设成就, 报道名优中医药. 设有科技学术及科普专版, 开辟问病求医、岐黄论坛、临证笔耕、名医名方、医商随笔、医林春秋、时令病防治、养生之道、药膳食疗等专栏, 它是千家万户的生活之友, 还将海内外著名人士议论中医药汇于“百家论苑”. 中药纵横、中药信息市场专版, 对中药的产、供、销、科技、管理活动做充分报道, 对中药厂、中药店、中药房、药材市场提供大量经济、业务信息.

中国中医药报为对开四版, 周三刊, 一、三、五出版. 每份定价, 0.30 元. 代号: 1-140; 国外发行: 中国国际图书贸易总公司, 发行代号: D1138. 地址: 北京市东兴路 7 号, 邮编: 100027, 广告部电话: 4163520, 传真: 4163522.

中医杂志社科技服务中心 北京市丰台区卫生局医疗防治中心联合举办

“杨氏经络疗法”培训班

不打针, 不吃药, 每天仅用 3~5 分钟的一套手法治疗, 能使哮喘患者吐出大量痰液, 气郁型疾病患者大量排气, 风寒型疾病患者出现周身冰凉等排风寒反应. 杨氏经络疗法通过利用人体自身调节能力, 排除人体内的风寒、痰湿、瘀血而治愈疾病. 此法对心脏病、高血压、哮喘、前列腺增生、硬皮病等常见病和部分疑难症有较好的疗效.

此法简单易学, 可较快掌握, 学习后能达到治疗常见病的水平. 发结业证书. 每期 10 天, 讲课实习同时进行. 每月第二个星期一开课. 学费(含资料费): 公费 450 元, 自费 300 元. 安排食宿, 费用自理.

地址: 北京市海淀区北峰寓医院, 坐地铁在木樨地换乘 21 路到羊坊店下车往南 30 米再往西 60 米, 或 21 路地铁医院下车往东 400 米. 邮编: 100038, 电话: 3467152, 6882703 转 3152, 联系人: 刘志勇.