

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2021.03.001

学术探讨

中医药治疗心血管疾病研究述评 (2020)

毛静远¹, 赵志强¹, 王贤良¹, 张伯礼^{2✉}

1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津市西青区昌凌路 88 号, 300381; 2. 天津中医药大学

摘要 2020 年心血管疾病研究依然是中医药治疗活跃的领域之一, 通过追踪检索中国临床试验注册中心和美国临床试验注册中心 2019 年以来注册的中医药治疗心血管疾病的临床研究, 并重点梳理近 5 年国家自然科学基金资助的心血管疾病相关基础研究及成果报道, 分别分析并评价中医药治疗冠心病、高血压病、心力衰竭及心律失常的研究进展, 旨在聚焦研究热点、把握研究方向。

关键词 心血管疾病; 冠心病; 高血压病; 心力衰竭; 心律失常; 中医药治疗

尽管中医药在心血管疾病的治疗中应用广泛^[1], 但因缺乏高级别循证证据及系统的机制研究支持, 其临床的推广应用仍受到一定程度的制约。有鉴于此, 近年来围绕中医药的研究, 一方面不断提升相关临床研究质量, 一方面不断深入开展相关效应机制研究。在前期研究^[2]基础上, 我们继续跟踪检索中国临床试验注册中心 (<http://www.chictr.org.cn>) 和美国临床试验注册中心 (<https://clinicaltrials.gov>) 2019 年以来中医药治疗心血管疾病临床研究及相关成果报道, 同时重点检索 2015 年至今国家自然科学基金资助的心血管疾病相关基础研究, 并对其进行述评, 旨在聚焦现代研究热点, 把握研究方向, 为进一步开展相关研究提供借鉴。

1 中医药治疗冠心病

2019 年以来新增中医药治疗冠心病临床研究 30 余项, 研究对象涉及稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛、经皮冠状动脉介入 (PCI) 术后心肌重构、PCI 术后心力衰竭等, 样本量 60 ~ 3000 例; 干预措施主要为西医基础治疗加用中医药疗法, 包括中成药、中药汤剂、针刺等治疗; 主要结局指标有心血管不良事件 (心源性死亡、非致命性心

梗死、再次血运重建)、心绞痛发作频次、西雅图心绞痛量表评分等; 其中“盐酸小檗碱对稳定型冠心病患者 PCI 术后临床结局的影响”以心血管不良事件为主要研究终点, 预计纳入患者 3000 例, 是较少见的大样本临床研究。

目前有 3 项以终点事件 (心源性死亡、非致命性心肌梗死、冠状动脉血运重建等) 为主要结局指标的研究结果已在国际期刊发表。2019 年 12 月史大卓团队主持的“清心解瘀颗粒治疗稳定型冠心病患者的研究” (2013 年在中国临床试验中心注册) 结果发表^[3], 该研究纳入了 1500 例患者, 中位随访时间为 12 个月, 研究结果表明在西医常规治疗基础上加用清心解瘀方治疗 6 个月可降低由心源性死亡、非致命性心肌梗死和缺血性卒中组成的复合终点事件发生率。2020 年 2 月该团队负责的另一项研究“中药对急性冠脉综合征合并肾功能不全经皮冠状动脉介入治疗的疗效观察” (2007 年在中国临床试验中心注册) 发表^[4], 研究纳入了 426 例患者, 随访 1 年, 结果表明在常规治疗基础上加用复方川芎胶囊和心悦胶囊治疗 6 个月可减少急性冠脉综合征合并轻中度肾功能不全患者的终点事件。2020 年 9 月张敏州团队负责的“丹参酮 II A 磺酸钠对非 ST 段抬高急性冠脉综合征 (NSTEMI-ACS) 患者经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 疗效研究” (2014 年在中国临床试验中心注册) 结果发表^[5], 该研究纳入了 372 例患者, 结果显示, 在西医常规治疗的基础上加用丹参酮 II A 磺酸钠注

基金项目: 教育部创新团队发展计划 (IRT_16R54); 国家中医药管理局国家中医临床研究基地业务建设科研专项 (JDZX2015005); 第六批全国老中医药专家学术经验继承教学项目; 天津市科技重大专项与工程“慢性疾病防治科技重大专项” (16ZXMJJSY00050)

✉ 通讯作者: zhangbolipr@163.com

射液可进一步降低 NSTEMI-ACS 患者 PCI 术后 30 天主要心血管事件风险 (包括死亡、非致命性心肌梗死等), 且安全性良好。

近 5 年有 50 余项中医药治疗冠心病的基础研究项目获得国家自然科学基金资助, 其中重点项目“调肝启枢化浊法防治糖尿病冠心病效应特点及机制研究”, 初步结果表明调肝启枢化浊法及其代表方能通过抗炎、增强端粒酶活性、调节肠道菌群三种途径, 延缓老年小鼠肠道衰老^[1]。另有面上项目 20 余项, 所研究药物包括中成药 (丹七片、复方丹参片、芪参颗粒、丹菱片等)、中药汤剂 (温胆汤、血府逐瘀汤、补阳还五汤等)、中药注射剂 (丹参类注射剂、丹红注射液、参附注射液等)、中药单体 (丹参酚酸 B、雷公藤甲素、降香新黄酮、九龙藤总黄酮、三七总皂苷、人参皂苷 Rg1、红花黄色素、姜黄素等), 这些研究分别从代谢组学、能量代谢、细胞凋亡、肠道菌群等方面探索中医药对冠心病血栓前状态、冠心病血管钙化、心肌梗死后心肌重塑、血栓形成、线粒体损伤修复、神经重构、心脏纤维化的影响, 涉及 PPARs-PCG1 α 、CXCR4-PI3K/Akt、TMA/FMO3/TMAO、TLR4/NF- κ B、CDKN2A、BMP2/Smad4/RUNX2、miR-126-5p/Bcl-2/mPTP、MIAT/miR-384-5p/Bcl-1 等多条信号通路。

依托不同行业学会/协会制定的《冠心病心绞痛介入前后中医诊疗指南》^[2]、《稳定性冠心病中西医结合康复治疗专家共识》^[3]、《速效救心丸治疗冠心病中国专家共识》^[4]、《养心氏片治疗冠心病临床应用中国专家共识》^[5] 现已颁布,《麝香通心滴丸治疗稳定型心绞痛临床应用专家共识》正在制定,《中成药治疗冠心病临床应用指南》即将发布, 上述指南、共识对当前中医药治疗冠心病的临床证据、治疗经验从不同角度和层次进行了总结, 均可作为临床和相关研究的参考。

2 中医药治疗高血压病

中医药治疗高血压病 2019 年新增临床试验注册 20 余项, 研究对象包括原发性高血压、高血压前期、高血压脑小血管病、高血压合并失眠、老年高血压合并轻度认知障碍等, 样本量 70 ~ 500 例; 干预措施包括中药汤剂、中成药、中医传统运动太极拳及八段锦、针刺治疗等; 采用空白对照、安慰剂对照或阳性对照; 主要结局指标包括 24 小时动态血压、24 小时平均收缩压、诊室血压、中医证候积分等; 部分试验报告了随访时间, 时间在 8 ~

24 周。2020 年 10 月李燕团队负责的“天麻钩藤颗粒治疗隐匿性高血压研究” (2014 年在美国临床试验中心注册) 结果发表^[6], 纳入的 251 例患者随机分为两组, 分别给予天麻钩藤颗粒或安慰剂持续治疗 4 周, 结果天麻钩藤颗粒组降压效果确切且安全性良好, 为中成药治疗高血压病提供了确切证据。

中医药降压机制与阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统、阻滞钙离子通道、保护血管内皮功能和抑制血管重构、改善胰岛素抵抗、抑制交感神经过度兴奋等方面有关^[7]。近 5 年国家自然科学基金资助的中医药治疗高血压病基础研究有 50 余项, 所用药物包括中药复方 (半夏白术天麻汤、大川芎方、镇肝熄风汤、芪参六味方、杜仲-刺蒺藜、钩藤-莱菔子、黄芪-丹参等)、单味中药 (丹参、钩藤、铁皮石斛等)、中药单体 (铁皮石斛叶黄酮碳苷、薏苡仁生物肽、野菊花黄酮等), 分别从能量代谢、细胞自噬、细胞凋亡、肠道菌群等角度探索了中医药对高血压伴随的心脏重构、心肌纤维化、血管内皮功能障碍、肾损伤、糖尿病肾病的影响, 涉及信号通路包括 HSF-1/Hsp90 β 、p38MAPK、IKK- β /NF- κ B、cAMP/PKA/AMPK、TGF- β /Smad、In-cRNA-p21/p53、NNMT 甲基化、TRPC6/CaMKK β /AMPK/mTOR 等。

依托不同行业学会/协会颁布的《高血压性脑出血急性期中西医结合诊疗专家共识》^[8]、《中医治未病·高血压伴发焦虑专家共识》^[9], 以及由中华中医药学会发布的《高血压中医临床诊疗指南》, 均可作为中西医结合治疗高血压病及其合并症提供诊治依据。

3 中医药治疗心力衰竭

2019 年以来共有 14 项中医药治疗心力衰竭的临床研究进行注册, 研究对象包括冠心病心力衰竭、PCI 术后心力衰竭、射血分数保留心力衰竭、射血分数中间值心力衰竭等, 样本量 40 ~ 1270 例; 干预措施包括中药注射液、中成药、中药汤剂; 主要结局指标包括心血管死亡、心力衰竭再次住院时间、心肺运动试验峰值摄氧量、6 分钟步行试验、明尼苏达心力衰竭生存质量评分、美国纽约心脏病学会 (NYHA) 心功能分级、中医症状积分等。2020 年 9 月本研究团队负责的“芪参益气滴丸治疗慢性缺血性心力衰竭的研究” (2012 年在美国临床试验中心注册) 结果发表^[10], 研究共纳入患者

640 例,随访 6 个月,结果表明在标准化西医治疗的基础上加用芪参益气滴丸可改善慢性缺血性心力衰竭患者的运动耐量,且安全性良好。另有一项由商洪才团队主持,以 90 天全因死亡率和心力衰竭再住院率为主要结局指标的“注射用益气复脉(冻干)治疗急性心力衰竭疗效的多中心双盲随机对照试验”,预计纳入患者 1270 例。

近 5 年国家自然科学基金资助的关于中医药治疗心力衰竭的效应机制基础研究共有 65 项,其中重点项目“芪苈强心方防治射血分数减低心力衰竭的生物学机制研究”,通过对 PPAR γ /PGC1- α 过表达质粒和小干扰 RNA 以及过表达或基因敲除小鼠的观察,在细胞及动物水平明确了芪苈强心方防治心力衰竭的生物学靶点及其组方机理。另有面上项目 24 项,研究所用药物包括中成药(芪参益气滴丸、芪苈强心胶囊等)、中药汤剂(桂枝汤、真武汤、薏苡附子散、苓桂术甘汤、生脉饮、参蛤散等)、中药单体(补骨脂异戊烯基黄酮、淫羊藿苷、葛根素等),研究旨在探索中医药对心力衰竭后线粒体能量代谢重构、心肌纤维化、心肌能量代谢、心脏交感神经支配失衡、认知功能障碍方面的影响,研究涉及 PGC1- α /ERR、HMGB1/RAGE、miRNA-199a-5p、CaMK II-Drp1-Pink1、TGF- β /Smad、Ca²⁺-CaN-NFAT3、NF- κ B/miR-223、Rac-1/NOX/ROS、Akt/p53、Akt/Hif-1 α 、CaN-NFAT3、eNOS-NO/cGMP/PKG 等多条信号通路。

在指南、标准方面,《中成药治疗心力衰竭临床应用指南》即将发布,由中华中医药学会批准的《慢性心力衰竭中医诊疗指南》现已立项,未来相关指南将为中医药治疗心力衰竭的临床诊疗提供更多的指导。

4 中医药治疗心律失常

2019 年以来中医药治疗心律失常的临床研究共注册 7 项,研究对象为房性早搏、室性早搏、心房颤动、缓慢性心律失常等,样本量 32 ~ 800 例;干预措施包括中成药、针刺特定穴等;主要结局指标以 24 小时动态心电图为主。

近 5 年来国家自然科学基金专门针对中医药治疗心律失常的基础研究相对较少,仅有 10 余项,研究所用药物包括参芎注射液、参连复脉颗粒、桂枝甘草汤、通阳活血方等,分别以 TGF- β 1/Smad3、miRNA-1/133、Glu-NMDAR-NO 等信号通路为研究靶点探索中医药对炎症-心房纤维化-房

颤、心力衰竭室性心律失常、心肌缺血再灌注心律失常的影响。

新近发布的《2020 室性心律失常中国专家共识(2016 共识升级版)》^[6]指出:对于未合并或合并结构性心脏病的症状性室性早搏患者,可考虑参松养心胶囊治疗(推荐级别 II a、证据级别 A);对于充血性心力衰竭患者,可考虑应用参松养心胶囊以降低室早负荷、改善心功能(推荐级别 II a、证据级别 B),为中成药在心律失常方面的临床应用提供了依据。

5 小结

从上述研究可以看出,中医药治疗心血管疾病的临床研究质量正在不断提高,部分研究结果发表在国外具有较高影响力的期刊上,在一定程度上提升了中医药治疗心血管疾病的学术影响力。相关效应机制研究也在不断深入,但研究的数量和规模显然还需要加强;治疗心血管疾病的共识、指南不断推出,但需要注意将最新研究纳入,及时进行修订,以利于应用推广;中医药治疗心血管疾病领域的研究工作较为活跃,但仍与行业发展需求不相适应,以上问题还需要继续努力加以解决。

参考文献

- [1] HAO P, JIANG F, CHENG J, et al. Traditional Chinese medicine for cardiovascular disease: evidence and potential mechanisms [J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69(24): 2952 - 2966.
- [2] 毛静远,赵志强,王贤良,等. 中医药治疗心血管疾病研究述评 [J]. 中医杂志, 2019, 60(21): 1801 - 1805.
- [3] LI J, GAO Z, ZHANG L, et al. Qing-Xin-Jie-Yu granule for patients with stable coronary artery disease (QUEST Trial): a multicenter, double-blinded, randomized trial [J]. Complement Ther Med, 2019, 47: 102209. doi: 10.1016/j.ctim.2019.102209.
- [4] ZHANG DW, WANG SL, WANG PL, et al. The efficacy of Chinese herbal medicines on acute coronary syndrome with renal insufficiency after percutaneous coronary intervention [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 248: 112354. doi: 10.1016/j.jep.2019.112354.
- [5] MAO S, WANG L, ZHAO X, et al. Efficacy of sodium tanshinone II A sulfonate in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: results from a multicentre, controlled, randomized trial [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2020, 9. doi: 10.1007/s10557-020-07077-8.
- [6] PIAO SH, ZHU ZQ, TAN SY, et al. An integrated fecal

- microbiome and metabolome in the aged mice reveal anti-aging effects from the intestines and biochemical mechanism of fufang ZhenShu TiaoZhi (FTZ) [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 121: 109421. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109421.
- [7] 中华中医药学会. 冠心病心绞痛介入前后中医诊疗指南 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(15): 4-6.
- [8] 李瑞杰, 史大卓, 姜红岩, 等. 稳定性冠心病中西医结合康复治疗专家共识 [J]. 全科医学临床与教育, 2019, 17(3): 196-202.
- [9] 吴宗贵, 王肖龙, 张敏州, 等. 速效救心丸治疗冠心病中国专家共识 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(21): 3265-3267.
- [10] 刘红旭, 林谦, 邢文龙. 养心氏片治疗冠心病临床应用中国专家共识 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(2): 195-202.
- [11] ZHANG DY, CHENG YB, GUO QH, et al. Treatment of masked hypertension with a Chinese herbal formula: a randomized, placebo-controlled trial [J]. Circulation, 2020, 10. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046685.
- [12] LIU C, HUANG Y. Chinese herbal medicine on cardiovascular diseases and the mechanisms of action [J]. Front Pharmacol, 2016, 7: 469. doi: 10.3389/fphar.2016.00469.
- [13] 北京市中西医结合学会神经科专业委员会. 高血压性脑出血急性期中西医结合诊疗专家共识 [J]. 中国全科医学, 2016, 19(30): 3641-3648.
- [14] 王谨敏, 周小炫, 吴成翰, 等. 中医治未病·高血压伴发焦虑专家共识 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 39(3): 29-32.
- [15] MAO JY, ZHANG J, LAM CSP, et al. Qishen Yiqi dripping pills for chronic ischaemic heart failure: results of the CACT-HF randomized clinical trial [J]. ESC Heart Fail, 2020, 9. doi: 10.1002/ehf2.12980.
- [16] 中华医学会心电生理和起搏分会, 中国医师协会心律学专业委员会. 2020 室性心律失常中国专家共识 (2016 共识升级版) [J]. 中华心律失常学杂志, 2020, 24(3): 188-258.

A Review of Traditional Chinese Medicine for Treatment of Cardiovascular Diseases (2020)

MAO Jingyuan¹, ZHAO Zhiqiang¹, WANG Xianliang¹, ZHANG Boli²

1. The First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin, 300381; 2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine

ABSTRACT The exploration of traditional Chinese medicine (TCM) for treatment of cardiovascular diseases is still one of the hot issues in 2020. This review retrieved the recent registered clinical studies on TCM for treatment of cardiovascular diseases in two clinical trial registries (<http://www.chictr.org.cn>; <https://clinicaltrials.gov>) since 2019; and summarized the basic researches funded by the National Natural Science Foundation of China in recent five years and the related published articles. Based on the data collected, this paper analyzed the research progress of TCM for treatment of coronary heart disease, hypertension, heart failure, and arrhythmia; figured out the research hotspots; and pointed out the research directions.

Keywords cardiovascular diseases; coronary heart disease; hypertension; heart failure; arrhythmia; traditional Chinese medicine treatment

(收稿日期: 2020-10-21; 修回日期: 2020-10-26)

编辑: 崔京轲

欢迎邮购《中医杂志》光盘合订本

1951—1986 年(4 张光盘) 480 元; 1987—1994 年(1 张光盘) 260 元; 1995—2004 年(1 张光盘) 280 元; 2005—2013 年(1 张光盘) 300 元。

光盘合订本为计算机用数据光盘, 收入了同期出版的全部《中医杂志》内容, 可对所有文章进行任意字检索, 方便实用。

汇款地址: 北京东直门内南小街 16 号中医杂志社, 邮政编码: 100700, 收款人: 杨秋雷

电话: (010) 64035632, 网址: <http://www.jtcm.net.cn>