

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.09.019

综 述

脑心通胶囊治疗冠心病的临床疗效与作用机制概述

王阶¹, 赵涛^{2,3}, 李军¹, 董艳¹, 杨晓忱¹, 赵超^{2,3}, 胡骏¹,
熊兴江¹, 邢雁伟¹, 王益民^{2,3}, 赵步长^{2,3*}

1. 中国中医科学院广安门医院, 北京市西城区北线阁 5 号, 100053; 2. 陕西步长制药有限公司; 3. 山东丹红制药有限公司

摘要 冠心病是目前导致心血管病患者死亡的首要原因, 属于中医学“胸痹”“心痛”范畴, 以气虚血瘀证为临床常见证候。脑心通胶囊基于中医理论组方, 由补阳还五汤加减化裁而成, 具有益气活血、化瘀通络的功效, 常用于治疗冠心病心绞痛气虚血瘀证患者。其能改善冠心病患者心绞痛症状, 调节血液流变学指标和血脂水平, 提高心功能并改善预后; 作用机制与抗动脉粥样硬化、抗炎性反应、抗血小板聚集、改善血管内皮功能和抗心肌缺血再灌注损伤密切相关。

关键词 冠心病; 气虚血瘀证; 脑心通胶囊

冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称“冠心病”)是目前导致心血管病患者死亡的首要原因^[1], 其患病率持续上升, 病死率居前列^[2]。尽管冠心病介入治疗是里程碑式的进展, 但临床上仍然存在介入术后乏力、胸闷、血栓形成, 以及合并出血事件等难题。冠心病归属中医学“胸痹”“心痛”范畴, 传统病机是“阳微阴弦”。现代研究发现, 冠心病存在“痰瘀滞虚”的核心病机演变^[3-4], 而基于核心病机的中医诊疗能促进冠心病临床疗效的提高。脑心通胶囊源自清代王清任的经典名方补阳还五汤, 基于“脑心同治”理念, 在原方基础上配伍活血化瘀通络中药。全方由黄芪、赤芍、丹参、当归、川芎、桃仁、红花、醋乳香、醋没药、鸡血藤、牛膝、桂枝、桑枝、地龙、全蝎、水蛭共 16 味中药组成。方中重用黄芪益气为君药; 通经活络药水蛭、地龙、全蝎为臣药; 活血化瘀药当归、川芎、丹参、赤芍、乳香、没药、红花、桃仁为佐药; 鸡血藤、桂枝、桑枝、牛膝为使药。全方标本兼治, 益气活血、化瘀通络, 补气而不留邪, 祛瘀而不伤正, 起到脑心同治、虚瘀同治的功效, 主要用于冠心病和缺血性脑血管病的治疗^[5-6], 尤其适用于冠心病气虚血瘀证。鉴于此, 本文对脑心通胶囊的临床疗效和机制研究进行整理, 为基于冠心病中医核心病机诊疗提供新的思路。

1 脑心通胶囊治疗冠心病的临床研究

脑心通胶囊不仅能改善冠心病患者的临床症状、体征, 还能调节血脂、心功能及血液流变学等指标, 从而改善冠心病预后。

1.1 疗效观察

冠心病心绞痛是由于冠状动脉狭窄, 导致心肌供血不足, 引起以胸痛或胸部不适为主要表现的临床综合征。脑心通胶囊能稳定斑块, 改善心绞痛症状, 减少心绞痛发作次数及持续时间。一项荟萃分析^[7]显示, 脑心通胶囊治疗冠心病心绞痛的临床综合疗效、心电图疗效、治疗后心绞痛发作情况明显优于对照组, 且不良反应发生率两组比较差异无统计学意义。另一项研究^[8]显示, 与消心痛相比, 脑心通胶囊能显著改善心绞痛患者的血液流变学指标, 且药物起效时间更短, 持续时间更长, 无不良反应。脑心通胶囊还能降低冠心病患者心血管事件的发生率, 可用于冠心病的二级预防。此外, 脑心通胶囊用于治疗急性心肌梗死, 能提高患者的运动耐量、改善肱动脉血管内皮功能^[9]; 脑心通胶囊联合丹红注射液治疗能够预防冠状动脉介入术后再狭窄, 还能显著改善患者出院后 3 个月的左室射血分数、6 分钟步行距离^[10-11]。

心律失常及心力衰竭是冠心病的常见合并症, 研究^[12]显示, 对于冠心病伴缓慢心律失常患者,

* 通讯作者: shiyang494118816@163.com, 18710973750

在常规治疗的基础上, 治疗组加用脑心通胶囊及稳心颗粒治疗, 能提高临床疗效及心电图疗效。将 168 例冠心病合并频发室性早搏患者随机分为两组, 对照组予酒石酸美托洛尔片, 观察组在对照组基础上加用脑心通胶囊, 治疗后观察组左室射血分数提高更显著, 早搏次数明显下降, 心率变异性改善更为明显, 包括正常 N-N 间期标准差、相邻 N-N 间期差值均方根、低频功率和高频功率均明显增加^[13]。另有研究^[14]报道, 脑心通胶囊结合常规西药治疗慢性心力衰竭, 能增加左室射血分数, 减小心胸比值, 降低心率, 降低心律失常发生率。此外, 还有研究^[15]观察脑心通胶囊联合常规西药治疗冠心病合并心力衰竭的临床疗效, 结果在总有效率、心律失常好转情况、治疗后左室舒张末期内径和左室射血分数效果方面治疗组均明显优于抗心力衰竭药。

1.2 作用机制探讨

血脂异常是冠心病的独立危险因素, 西医治疗冠心病合并血脂代谢异常时, 常使用他汀类药物控制血脂, 存在疗效不佳、副作用大等问题。一项荟萃分析^[16]显示, 脑心通胶囊治疗 (治疗组) 的血脂总疗效要高于常规治疗或单独使用西药治疗 (对照组), 且治疗后总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平低于对照组, 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平高于对照组, 不良反应发生率各组比较无明显差异。同时, 使用立普妥联合脑心通胶囊治疗冠心病合并高血脂患者, 可以显著降低患者心绞痛发生次数, 改善患者血脂水平, 提高临床治疗效果^[17]。由于高血脂、高血压等因素影响, 机体可存在血液高凝状态, 可以诱发心绞痛加重, 甚至发展为急性心肌梗死, 而脑心通胶囊在改善冠心病心绞痛患者血液流变学指标方面有明显优势。

现有研究^[18]表明, 炎症反应在冠心病患者的心血管事件发生中扮演着重要角色, 如超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 是急性冠脉综合征最重要的炎症标志物。脑心通胶囊能抑制动脉内炎症反应, 显著降低冠心病患者血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 6 (IL-6)、白细胞介素 18 (IL-18)、单核细胞趋化因子 1 (MCP-1)^[19]、金属基质蛋白酶 9 (MMP-9) 等炎症指标^[20], 降低患者不良心血管事件发生率, 改善预后。而 MMP-9 和 IL-6 水平是影响心绞痛复发的独立危险因素^[21]。脑心通胶囊还具有保护血管内皮的作用, 能促进冠心病患

者硝酸甘油介导的血管舒张反应, 提高血浆一氧化氮 (NO) 水平, 降低血管假性血友病因子 (vWF) 水平, 减小梗死面积^[22], 改善血浆内皮素 (ET)^[23]以及血清人可溶性 CD40 配体 (sCD40L) 水平^[24]。此外, 脑心通胶囊还能减轻冠心病患者心肌损伤, 有研究^[25]发现经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 术前 1 周服用脑心通胶囊, 可降低 PCI 术后血清 hs-CRP、肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、肌钙蛋白 I (cTnI) 水平, 减轻 PCI 术对心肌的损伤。

2 脑心通胶囊治疗冠心病的实验研究

脑心通胶囊治疗冠心病气虚血瘀证作用机制包括抗动脉粥样硬化、抗炎性反应、抗血小板聚集、改善血管内皮功能和抗心肌缺血再灌注损伤等。

2.1 抗动脉粥样硬化

冠状动脉粥样硬化是冠心病的主要病理改变, 也是影响疾病进程和预后的重要因素, 如何降低血脂和抗动脉粥样硬化是临床治疗的关键。目前, 他汀类是治疗冠状动脉粥样硬化的主要药物, 但临床上仍有部分患者对该药的敏感性较差, 且一些患者出现了不同程度的肝损伤。动物实验^[24-25]表明, 脑心通胶囊不仅能升高高密度脂蛋白 (HDL), 降低白细胞介素 1 β (IL-1 β) 水平, 抑制主动脉根部粥样斑块形成, 还能增加平滑肌细胞和斑块中胶原蛋白的含量, 减少巨噬细胞积累和钙化斑块, 从而增强阿托伐他汀稳定斑块的作用。除此之外, 脑心通可以抑制阿托伐他汀诱导的肝损伤, 减轻肝脏炎症, 降低血清氨基转移酶活性, 达到增效减毒的效果^[26]。基于高脂饲养 ApoE^{-/-}小鼠模型的研究^[24]显示, 脑心通能稳定进展期动脉粥样斑块, 其作用机制可能与促进主动脉平滑肌 22 α 的 mRNA 表达, 抑制金属基质蛋白酶 2 (MMP-2) 和 TNF- α 的 mRNA 表达相关^[24]。此外, 脑心通能通过降低氧化型低密度脂蛋白 (ox-LDL) 诱导的血管平滑肌细胞自噬而抑制其细胞增殖^[27]。

2.2 抗炎性反应

冠状动脉粥样硬化是一种慢性炎症性的病理改变, 因此抗炎成为当前预防和改善冠心病患者预后的最具潜力的治疗措施之一。目前有文献^[28]报道他汀类药物能改善冠状动脉炎症反应, 但其明确的临床获益和不良反应仍需更多权衡。而脑心通具有抗炎反应的作用, 能通过提高巨噬细胞活力, 抑制巨噬细胞清道夫受体 A (SR-A) 和脂肪转运蛋白 (CD36) 表达, 降低 IL-6 和 TNF- α 的水平, 并

抑制细胞凋亡^[29-31]。

2.3 改善血管内皮功能

血管内皮损伤是导致冠状动脉粥样硬化发生的始动环节,因此早期修复血管损伤和改善内皮功能是防治冠心病的重要方法。研究^[32]发现,脑心通能缓解 ox-LDL 诱导的血管内皮损伤,促进 NO 合成,抑制 Caspase-3 酶活性和乳酸脱氢酶 (LDH) 释放,减少内皮细胞凋亡,从而改善内皮功能。此外,脑心通还能下调胸主动脉血管细胞黏附分子 1 (VCAM-1) 蛋白和基因表达,从而抑制炎症细胞与内皮黏附,并通过改善血管内皮功能而抗动脉粥样硬化的进一步发展^[33]。脑心通胶囊联合阿司匹林治疗冠心病不稳定型心绞痛,结果能提高临床治疗有效率,其作用机制可能与升高内皮型一氧化氮合成酶 (eNOS) 和 NO 含量,降低 TNF- α 和 IL-6 水平,改善血管内皮功能并抑制炎症反应相关^[34]。

2.4 抗血小板聚集

血小板聚集是冠心病的进展因素,能促进冠状动脉狭窄程度的加重。一项基于 18 例 CYP2C19*2 基因型气虚血瘀证人群的临床研究^[35]显示,脑心通胶囊能降低最大血小板聚集率和残余血小板聚集率,从而抑制血小板聚集,并能增强氯吡格雷的抗血小板聚集作用。同时,针对心肌缺血模型大鼠的实验^[36]亦表明,脑心通胶囊可以减少血小板聚集率,升高活化部分凝血活酶时间 (APTT)、凝血酶原时间 (PT)、凝血酶时间 (TT)、6 酮-前列腺素 F1 α (6-keto-PGF1 α) 和组织纤维溶酶原激活物 (t-PA),降低血栓素 B2 (TXB2) 和纤溶酶原激活物抑制物 1 (PAI-1),延长凝血时间,从而改善血液高凝状态。此外,脑心通胶囊能抑制角叉菜胶诱导的小鼠血栓形成,并降低血清 TNF- α 和 P-选择素水平,其作用机制与抑制黏附分子和 IL-6 表达,减少线粒体超氧化物的产生,降低人髓系白血病单核细胞 (THP-1)、血小板与内皮细胞的黏附密切相关^[37]。值得注意的是,脑心通胶囊不仅能直接抗血栓形成,还能通过抑制肿瘤坏死因子样细胞因子 1A (TL1A) 和激活血管内皮生长因子 α (VEGF α) 表达,降低氯吡格雷诱导的内皮细胞死亡,增强抗血小板聚集的功效^[37]。

2.5 抗心肌缺血再灌注损伤

溶栓和 PCI 是目前冠状动脉血运重建的主要方法,它们可以有效缩小心肌梗死面积,改善临床结局指标。但是,在促进冠状动脉血流恢复的同时,这种治疗措施可能会导致心肌缺血再灌注 (I/R)

损伤^[38]。因此,如何有效预防或缓解 I/R 损伤是提高血运重建临床疗效的关键问题。研究^[39]显示,脑心通胶囊能通过抑制炎症因子 IL-1 β 和 NLRP3 炎症小体的激活,缓解促炎性巨噬细胞 (M1 巨噬细胞) 和中性粒细胞浸润,改善心肌缺血再灌注损伤模型小鼠的心功能,从而发挥心脏保护作用。

3 展望

脑心通胶囊的组方配伍源于中医经典名方,具有益气活血、化瘀通络的功效,主要适用于冠心病气虚血瘀证。上述研究显示,脑心通胶囊能通过抗动脉粥样硬化、抗炎性反应、抗血小板聚集、改善血管内皮功能和抗心肌缺血再灌注损伤等药理作用,发挥调节血液流变学指标、炎症因子和血脂水平等作用,进而缓解心绞痛症状,提高心功能,并改善患者预后。因此,脑心通胶囊是针对冠心病虚、瘀病机的治疗,是临床常用而疗效肯定的中药复方。进一步明确其主要活性成分及不同成分之间的相互作用,对于深化作用机制和明确作用靶点,从而促进临床疗效的提高具有重要意义。

参考文献

- [1] BENJAMIN EJ, VIRANI SS, CALLAWAY CW, et al. Heart disease and stroke statistics-2018 update: A report from the american heart association [J]. Circulation, 2018, 137 (12): e67-e492.
- [2] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2018》概要 [J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3): 209-220.
- [3] 王阶,姚魁武,李军,等. 冠心病“痰瘀滞虚”病机及临床研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(8): 1015-1019.
- [4] 王阶,邢雁伟,姚魁武,等. 冠心病“痰瘀滞虚”理论内涵与外延 [J]. 中医杂志, 2019, 60(4): 280-284.
- [5] 赵涛,王一民,刘娜,等. 从补阳还五汤到脑心通胶囊: 脑心同治的思路探讨 [J]. 世界中西医结合杂志, 2012, 7(10): 900-903.
- [6] 刘龙涛,付长庚. 脑心通胶囊临床应用中国专家共识 [J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(9): 1039-1042.
- [7] 杨杨,曾令霞. 脑心通胶囊治疗冠心病心绞痛的临床疗效和安全性荟萃分析 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(7): 769-772.
- [8] 江巍. 消心痛与脑心通胶囊治疗冠心病心绞痛的对比观察 [J]. 湖北中医杂志, 2016, 38(2): 7-9.
- [9] 余泽琪,苏伟青,李树裕,等. 脑心通对急性心肌梗死病人运动耐量及血管内皮功能的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2005, 3(12): 1037-1039.
- [10] ZHAO S, TANG Y, CAI H. et al. Treatment of Danhong injection combined with Naioxintong capsule in acute coro-

- nary syndrome patients undergoing PCI operation: study for a randomized controlled and double-blind trial [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018: 8485472.
- [1] LV Y, PAN YP, GAO Y, et al. Effect of Danhong injection combined with Naixintong tablets on prognosis and inflammatory factor expression in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. Acta Cardiol Sin, 2015, 31(4): 301–307.
- [2] 麻丽. 脑心通胶囊与稳心颗粒用于冠心病伴缓慢心律失常的临床效果观察 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2019, 7(25): 36, 49.
- [3] 邵玲, 熊涛. 脑心通联合美托洛尔对冠心病合并频发室性早搏的疗效观察 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2015, 7(2): 215–217.
- [4] 王革. 脑心通胶囊治疗慢性心力衰竭临床观察 [J]. 实用中医药杂志, 2009, 25(6): 401.
- [5] 周炜, 梁文华, 曹竹青. 脑心通胶囊治疗缺血性心脏病合并心力衰竭疗效观察 [J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(10): 2120–2121.
- [6] 师帅, 褚瑜光, 胡元会, 等. 步长脑心通胶囊治疗高脂血症的系统评价 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(11): 1601–1610.
- [7] 李辉. 立普妥联合步长脑心通对冠心病合并高血脂患者影响的临床观察 [J]. 中国医药指南, 2018, 16(5): 5–6.
- [8] 徐伟, 王俊栋, 郭俊峰, 等. 冠心病与炎症反应的中西医临床研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(6): 741–744.
- [9] 罗江, 廖奕歆. 脑心通胶囊治疗气虚血瘀型冠心病心绞痛的临床研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(5): 765–767.
- [10] 刘宁. 冠状动脉临界病变冠心病患者应用脑心通胶囊对炎症反应及预后影响分析 [J]. 海峡药学, 2014, 26(9): 111–113.
- [11] 李树仁, 王天红, 张宝军, 等. 脑心通胶囊对冠状动脉临界病变冠心病患者炎症反应及预后的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(5): 607–611.
- [12] 黎丽娟, 陈立, 赵焕佳, 等. 脑心通胶囊对急性心肌梗死患者血管内皮功能及梗死面积的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(12): 1615–1618.
- [13] 田永波, 杨慧慧. 脑心通对冠心病择期 PCI 患者 hs-CRP、心肌标志物的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(12): 1431–1432.
- [14] YANG X, LI Y, SUN L, et al. Naixintong enhances atorvastatin-induced plaque stability while ameliorating atorvastatin-induced hepatic inflammation [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2017, 69(1): 55–64.
- [15] 董震, 朱洪, 孙晓垒, 等. 脑心通对高脂饲养 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化的影响及机制研究 [J]. 中国分子心脏病学杂志, 2015, 15(3): 1337–1340.
- [16] YANG X, SUN L, LI Y, et al. Naixintong inhibits the advanced atherosclerosis and enhances the plaque stability in apolipoprotein E deficient mice [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2016, 67(3): 203–211.
- [17] 邱伟文, 郑丽云, 郭至平, 等. 脑心通对氧化低密度脂蛋白诱导血管平滑肌细胞增殖和自噬的影响 [J]. 温州医科大学学报, 2016, 46(5): 340–343, 347.
- [18] 王晓梅. 急性冠脉综合征治疗中阿托伐他汀的应用效果及对血清炎症因子水平的影响研究 [J]. 泸州: 西南医科大学, 2019.
- [19] 邓子亮, 蓝明明, 郭洪胜, 等. 脑心通对小鼠巨噬细胞 Raw264.7 的活力及凋亡的影响 [J]. 海南医学, 2019, 30(8): 956–959.
- [20] 刘倩, 王东琦, 雷新军, 等. 脑心通对氧化低密度脂蛋白作用下的 THP-1 巨噬细胞活力及炎症反应的影响 [J]. 中医杂志, 2009, 50(10): 932–935.
- [21] 刘倩, 王东琦, 雷新军, 等. 脑心通对人 THP-1 单核源性巨噬细胞清道夫受体表达的影响 [J]. 西安交通大学学报(医学版), 2009, 30(2): 240–243.
- [22] 刘胜强, 王东琦, 雷新军, 等. 中药脑心通对血管内皮细胞的保护作用 [J]. 第四军医大学学报, 2009, 30(9): 856–859.
- [23] 董秋立, 张绪洪, 杨亚陪, 等. 脑心通对动脉粥样硬化兔血管细胞黏附分子-1 影响的研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2008, 35(4): 494–495.
- [24] 李怡, 苏亮. 脑心通胶囊对冠心病不稳定性心绞痛的疗效及对炎症因子及血管内皮功能的影响 [J]. 临床医药实践, 2019, 28(9): 681–682, 692.
- [25] CHEN H, YU G, SUN H, et al. Comparison of adjunctive Naixintong versus clopidogrel in volunteers with the CYP2C19* 2 gene mutation accompanied with Qi Deficiency and Blood Stasis constitution [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2011, 2011: 207034. doi: 10.1155/2011/207034.
- [26] 尤星宇, 陈璐, 李春晓, 等. 脑心通胶囊对心肌缺血大鼠血小板聚集及其凝血功能的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(15): 1835–1838.
- [27] LI Q, CHEN Y, ZHAO D, et al. Naixintong capsule inhibits carrageenan-induced thrombosis in mice [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2018, 72(1): 49–59.
- [28] YELLON DM, HAUSENLOY DJ. Myocardial reperfusion injury [J]. N Engl J Med, 2007, 357(11): 1121–1135.
- [29] WANG Y, YAN X, MI S, et al. Naixintong attenuates ischaemia/reperfusion injury through inhibiting NLRP3 inflammasome activation [J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(1): 4–12.

(收稿日期: 2019-10-26; 修回日期: 2019-12-09)

编辑: 叶 晨