

• 综 述 •

通心络胶囊治疗动脉粥样硬化作用机制的研究进展

王 磊^{1,2*} 王宏涛¹ 张军芳^{1,2}

(1. 河北以岭医药研究院, 河北省石家庄市天山大街 238 号, 050035; 2. 河北医科大学附属以岭医院)

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(“973”计划)资助项目(2005CB523301, 2012CB518606)

* 通讯作者: wzl19860506@163.com, 13582162121

[摘 要] 通心络胶囊动脉粥样硬化(AS)是缺血性心脑血管疾病的共同病理学基础,其致病因素较多,发病机制复杂。通心络胶囊是在中医络脉学说指导下研发的治疗心脑血管病的中药复方制剂,具有抗炎、抗氧化、调脂、抗凝等作用,尤其在血管保护及稳定斑块等方面作用独特,对 AS 心脑血管疾病的治疗具有一定价值。

[关键词] 动脉粥样硬化;通心络胶囊;血液保护;血管保护;稳定斑块

动脉粥样硬化(AS)是一种多种复杂因素作用于血管壁导致内皮损伤后的一系列进展性病理变化过程,是造成缺血性心脑血管病的主要病理基础。目前中医药全面调节机体功能的特点在防治 AS 方面有着独特的优势,并且取得了显著的临床疗效。通心络胶囊是运用中医络脉学说将不同类别络脉药物有机组合研制而成的中药复方制剂,由人参、水蛭、全蝎、赤芍、蝉蜕、土鳖虫、蜈蚣、檀香、降香、乳香、酸枣仁、冰片等药物组成,具有益气活血、通络止痛之功效^[1],对血液及血管本身的病变具有系统保护作用,可通过调脂、抗炎、抗氧化、抗凝等多重作用机制干预 AS 的进程,在临床上被广泛用于 AS 性心脑血管疾病的治疗,现就其治疗 AS 作用机制的研究进展综述如下。

1 AS 病理机制

AS 是动脉内膜的慢性炎症性增生性病变,能造成血管舒缩性降低、大中型动脉管腔狭窄或阻塞,引起相应器官组织缺血和坏死,是造成冠心病和脑卒中等缺血性心脑血管疾病的共同病理基础。其病因是多种复杂因素作用于血管壁,内皮细胞、炎细胞、血小板及脂蛋白等细胞外成分共同参与的结果,其主要病理特征是内皮损伤后脂质颗粒的蓄积与修饰、单核细胞黏附聚集、泡沫细胞的形成、平滑肌细胞向内膜迁移增殖形成纤维帽,斑块破裂、血栓形成等,最终导致严重的临床心血管事件。在 AS 发生发展的整个过程中,可涉及到内膜损伤、脂质浸润、炎症反应、氧化应激、血小板活化聚集、凝血—纤溶系统失衡、血栓形成等多种病理机制^[2],不仅有血液

成分改变等因素存在,而且包含了血管局部病理损伤,因此防治 AS 的重点要从血液和血管两方面着手,综合抑制 AS 进展和稳定易损斑块,从而降低心脑血管病的发病率及病死率。对此单一作用机制药物很难取得满意的治疗效果,而且强化治疗的同时,不良事件发生率也在增加。

2 通心络胶囊治疗 AS 的作用机制

2.1 对血管内皮的影响

血管内皮不仅是血液与血管壁之间的屏障,而且许多血管活性物质对血管的作用都依赖于血管内皮细胞的存在。内皮细胞功能的异常与人类心脑血管、肿瘤、免疫性疾病等重要疾病密切相关。研究表明^[3],内皮功能障碍在 AS 早期就存在,对 AS 的发生发展有着始动和促进作用,并贯穿整个疾病的始终。因此,深入探讨血管内皮损伤机制,保护和修复内皮细胞功能是治疗 AS 性疾病的关键。

2.1.1 改善内皮功能,防治内皮损伤 多种因素(包括机械、化学、免疫等)的刺激均可对内皮细胞造成损伤,使内皮细胞发生功能性(如通透性和分泌功能等)和器质性(剥脱)改变,动脉内膜的平滑性和完整性受到破坏。郑雯等^[4]观察通心络对自发性高血压大鼠(SHR)血管内皮功能的保护作用,结果显示通心络可明显增高 SHR 血清一氧化氮(NO)浓度和超氧化物歧化酶(SOD)活性,降低内皮素-1(ET-1)、丙二醛(MDA)水平,提示通心络胶囊可能具有改善血管内皮功能作用。梁俊清等^[5]采用“基础饮食+强迫游泳”建立大鼠气虚模型,通心络超微干粉干预后观察气虚大鼠血管内皮结构和功能的变化,结

果发现通心络超微粉可明显减轻模型大鼠血管内皮结构病理改变,减弱血管紧张素转换酶(ACE)、过氧亚硝基阴离子(ONOO^-)的阳性信号,初步证实了通心络胶囊抗血管内皮损伤的作用机制可能与其在一定程度上抑制气虚模型大鼠动脉组织中自由基的过量生成有关。进一步的基础和临床研究还证实通心络胶囊对高血脂、糖尿病、血管紧张素 II (Ang II)、高同型半胱氨酸血症等所致内皮功能损伤同样具有保护作用^[6-9]。另有研究表明^[10],通心络胶囊能明显改善人外周血内皮祖细胞的数量和增殖能力,并在一定浓度范围内具有明显的时效与量效关系,起到血管损伤后的内皮修复作用。

2.1.2 抑制血管内皮炎症 AS 是内皮细胞功能紊乱后的慢性炎症反应过程。炎症细胞在血管内皮细胞表面的细胞黏附因子介导下,沿着血管内皮细胞移动,并渗透到内皮细胞下,分泌释放各种细胞活性物质,引起血管平滑肌细胞增殖,泡沫细胞形成,最终导致 AS 斑块的形成。因此,抗炎是治疗 AS 的关键环节。临床研究证实^[11],通心络胶囊可以降低急性冠脉综合征患者的血清细胞间黏附分子(ICAM-1)和血管细胞黏附分子(VCAM-1)以及超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平,具有明显的抗炎作用。基础研究中,吴以岭等^[6]探讨通心络胶囊对高脂饮食兔主动脉内皮损伤的干预作用及可能机制,研究结果显示通心络胶囊能明显抑制高脂损伤兔主动脉核因子- κB (NF- κB)核转位,降低 ICAM-1、VCAM-1 mRNA 的转录水平,减少 ICAM-1、VCAM-1 的蛋白表达,进而减轻淋巴、单核及各种炎性细胞在动脉内膜上的黏附、聚集,有效地阻止 AS 病理进展。

2.1.3 抑制血管内皮细胞凋亡 内皮细胞的损伤已被视为引起 AS 的始动环节,而内皮的过度凋亡很有可能与内皮损伤后 AS 的形成有关^[12]。Dirn-meler 等^[13]在动物模型和人体的 AS 病变中已经发现凋亡的内皮细胞,而且还发现几乎所有已知的致粥样硬化的危险因素都能在体外实验中引起内皮凋亡或增加体内循环内皮细胞的数量。caspase-3 是哺乳动物细胞凋亡的关键蛋白酶之一,曾和松等^[14]观察通心络胶囊对缺氧诱导的血管内皮细胞凋亡及 caspase-3 活性的影响,结果发现,通心络胶囊能够降低缺氧后血管内皮细胞的 caspase-3 蛋白活性,提示通心络胶囊可抑制缺氧所致的内皮细胞凋亡。梁俊清等^[15]在研究通心络胶囊抑制细胞凋亡的机制

中发现,通心络胶囊能够通过激活 PI-3K/Akt 信号通路活性,来上调缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)的表达,从而提高缺氧细胞的增殖活性,降低缺氧内皮细胞的凋亡率。另外,张琳等^[16]在验证通心络胶囊对内皮细胞保护作用的研究中,发现通心络胶囊可以保护内皮细胞免受软脂酸诱导的损伤,其机制可能是通过 AMPK 途径增加了内皮细胞的抗氧化能力,认为这可能是通心络胶囊对血管具有保护作用的原因。

2.2 对易损斑块的影响

不稳定斑块发生破裂,继发血栓形成是 AS 晚期阶段主要的病理特点之一,同时也是造成心脑血管病患者发生急性事件(包括梗死和猝死)的始动环节。脂质含量增加、全身炎症反应、斑块内血管新生、基质金属蛋白酶(MMP)活性增加、胶原含量降低等因素均可影响斑块的稳定性,使斑块发生出血或破裂。深入研究斑块破裂的影响因素及机制、增加斑块的稳定性、减少斑块破裂是降低 AS 斑块致死致残率至关重要的举措。

研究表明,通心络胶囊在稳定易损斑块方面中显示出了良好的疗效。张蕾等^[17]采用主动脉球囊损伤加高胆固醇饮食 10 周制作兔 AS 斑块模型,进行了通心络胶囊与他汀类药物在稳定斑块方面的对照研究,治疗 8 周后,采用 P53 基因的腺病毒注入腹主动脉斑块,2 周后诱导斑块破裂,结果显示,通心络胶囊剂量依赖性降低斑块内脂质含量、抑制斑块内炎症因子表达、减少斑块内巨噬细胞含量,并且发现通心络高剂量组在增大斑块声学密度、降低斑面积和斑块负荷、增加斑块纤维帽厚度和胶原含量、降低斑块的破裂率等方面与辛伐他汀疗效类似,初步表明通心络胶囊可通过降脂和抗炎双重机制并剂量依赖性稳定 AS 斑块。李震等^[18]在观察兔主 AS 斑块不稳定性实验中,采取同样的造模方法和药物干预,发现通心络胶囊可显著降低斑块内环氧化酶-2(COX-2)的活性,减少 MMP-1 的表达和斑块内细胞的凋亡,进一步证实通心络胶囊与辛伐他汀同样具有促进斑块稳定的作用。同时有研究者^[19]还发现,通心络胶囊能降低 AS 病变部位基质金属蛋白酶的活性(主要是 MMP-3、MMP-9),增加过氧化物酶体增殖激活受体 γ (PPAR γ) 的表达,从而发挥稳定斑块的作用。张路等^[20]研究发现,通心络胶囊能够明显降低血管内皮生长因子(VEGF)在家兔主动脉粥样斑块中的表达,降低血清氧化型低密度脂蛋

白(ox-LDL)浓度,抑制斑块内微血管新生,达到稳定斑块、延缓AS进程的作用,与西立伐他汀抑制血管新生的报道结果基本一致。

2.3 对血液脂质成分的影响

脂质代谢紊乱是AS最重要的危险因素之一,血浆中总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)升高或高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)降低是AS性疾病的独立危险因素。治疗脂质代谢异常可以延缓AS进程,是预防AS病变的主要措施。

研究证实,通心络胶囊具有积极的调脂作用。李七一等^[21]观察通心络胶囊对载脂蛋白E基因敲除小鼠高脂血症模型血脂的干预变化,结果表明通心络中、高剂量组不但可降低载脂蛋白E基因敲除高脂血症小鼠的血清TC、TG、LDL-C,还可以升高小鼠血清HDL-C水平,具有良好的调脂作用。鹿晓婷等^[22]采用球囊拉伤腹主动脉+高脂喂养建立AS模型,对比通心络胶囊与辛伐他汀稳定易损斑块的疗效,发现通心络胶囊具有调脂、稳定易损斑块的作用并与辛伐他汀疗效相当,而且与他汀联用其效果明显优于单用他汀。临床研究也证实^[23],通心络胶囊与阿托伐他汀联合运用,在降低颈AS软斑块患者血清TC、TG、LDL及升高HDL、改善颈动脉内膜中膜厚度(IMT)方面,效果明显优于单用阿托伐他汀,且药物副作用也未见明显增加,提示通心络胶囊联合阿托伐他汀可以起到强化降脂的作用。

2.4 对血小板的影响

血小板在AS进程中起着关键作用。研究显示^[24],血小板具有某些“炎症细胞”的特性,其活化后释放的某些炎症介质,可引起白细胞对血管的损伤、促使血小板的聚集,从而出现血管内膜增厚、附壁血栓形成等病理改变,直接或间接的参与AS的形成和发展。因此抑制血小板活化、聚集是防治AS血栓形成的主要思路之一。

临床研究发现^[25],通心络胶囊在治疗高胆固醇血症的同时,可显著提高血小板环腺苷酸(cAMP)水平,对二磷酸腺苷(ADP)和胶原诱导的血小板聚集有明显的抑制作用。同时有研究表明^[26],通心络胶囊能够起到抑制血小板功能、降低阿司匹林抵抗患者的血小板聚集值、改善阿司匹林抵抗现象的作用,从而帮助患者达到减少血栓发生的目的。陈章强等^[27]观察通心络胶囊对原发性高血压伴糖尿病

患者血小板活化因子的影响,治疗8周后,发现通心络胶囊可明显降低患者血小板活化指标CD62p及糖蛋白(GP)Ⅱb/Ⅲa受体复合物的表达水平,抑制血小板的激活,对防治原发性高血压伴糖尿病引起血栓性疾病的并发症具有积极作用。

2.5 对凝血—纤溶系统的影响

凝血—纤溶调节系统与AS等血管病变密切相关^[28]。在AS内皮细胞损伤后,中层胶原纤维裸露,释放出的活性物质使凝血与纤溶机制动态平衡失调,血液处于高凝状态,促进了动脉粥样斑块的形成,增加血栓形成的危险。因此,增强抗凝与纤溶系统活性,对防治AS血栓形成至关重要。

魏陵博等^[29]研究发现,通心络胶囊能明显提高大鼠的抗凝血酶-Ⅲ活性和D-二聚体含量,抑制角叉菜胶所致大鼠实验性血栓形成,从而有类肝素样的抗凝和增强继发性纤溶作用。王凤荣等^[30]将92例有心绞痛症状且纤维蛋白原(FIB)异常患者随机分为对照组(单纯西医常规给予硝酸酯类药物、阿司匹林及 β 受体阻滞剂处理)与通心络组(予西医常规处理加通心络胶囊),结果通心络胶囊组心绞痛总有效率高于对照组,且血浆纤溶酶原激活物(t-PAI)水平明显升高,其抑制物(PAI)及FIB水平明显下降,而对照组治疗后无明显改善,提示通心络胶囊可通过改善冠心病心绞痛患者的凝血纤溶功能,抑制冠状动脉内血栓的形成,改善冠心病不稳定心绞痛症状,防止心绞痛的发生。

3 小结

AS是由多种因素导致的复杂疾病,涉及到血液、血管等多系统的异常病理,单一作用机制药物很难取得满意的治疗效果。以上研究结果显示,通心络胶囊作为临床广泛应用的一种中药复方制剂,具有保护血管内皮、调脂、抗炎、抗氧化、抗凋亡、抗凝等多重作用机制,在防治AS、稳定易损斑块方面显示了综合的治疗效果,单独应用即有明显疗效,与西药联用又具有协同作用,且无明显不良反应,这为AS性心脑血管疾病的防治提供了有效的治疗途径。但由于其为复方中药制剂,同时方中每味药又由许多不同化学成分组成,如何在整体观的指导下阐明其治疗AS的药效物质基础还需要深入研究,其活性组分、活性成分与多靶点之间的网络交织关系也亟待进一步的诠释。

参考文献

[1]吴以岭. 脉络论[M]. 北京:中国科学技术出版社,2010:

- 670.
- [2] Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2002, 105(9): 1135–1143.
- [3] Poredos P. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. *Int Angiol*, 2002, 21(2): 109–116.
- [4] 郑雯, 李树青. 通心络对自发性高血压大鼠血管内皮功能的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2009, 7(2): 179–180.
- [5] 梁俊清, 吴以岭, 贾振华, 等. 气虚对大鼠血管内皮功能的影响及通心络超微粉抗氧化保护作用的研究 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2007, 13(4): 267–271.
- [6] 吴以岭, 游佳华, 袁国强, 等. 通心络超微粉对高脂饮食兔胸主动脉 NF- κ B、细胞间黏附分子-1 及血管细胞黏附分子-1 表达的影响 [J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(3): 271–274.
- [7] 李晓, 姜萍, 姜月华, 等. 通心络对糖尿病大鼠心肌微血管炎症损伤及血管痉挛的防治作用 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2009, 16(8): 32–34.
- [8] 袁凌燕, 张红旗, 徐丹令, 等. 通心络超微粉对血管紧张素 II 引起的肾脏损伤的保护作用研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2009, 29(12): 1104–1109.
- [9] 梁俊清, 吴以岭, 徐海波, 等. 同型半胱氨酸对血管内皮功能的影响及通心络超微粉的干预作用 [J]. *中国应用生理学杂志*, 2008, 24(1): 66–70.
- [10] 梁小卫, 孙承波, 王华, 等. 通心络体外促进人外周血内皮祖细胞的增殖 [J]. *第二军医大学学报*, 2007, 28(6): 589–602.
- [11] 黄照河, 潘兴寿, 黄显南, 等. 急性冠脉综合征病人血清黏附分子和 C 反应蛋白水平及通心络的干预作用 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2007, 5(1): 7–9.
- [12] Trostorf F, Landgraf C, Kablau M, et al. Increased endothelial cell apoptosis in symptomatic high-grade carotid artery stenosis: preliminary data [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2007, 33(1): 65–68.
- [13] Dirnmeier S, Hermann C, Zeiher AM. Apoptosis of endothelial cells. Contribution to the pathophysiology of atherosclerosis? [J]. *Eur Cytokine Netw*, 1998, 9(4): 697–698.
- [14] 曾和松, 刘正湘, 马业新. 通心络抑制缺氧诱导的血管内皮细胞凋亡及机制研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2004, 10(3): 27–30.
- [15] 梁俊清, 徐海波, 陈小娟, 等. 通心络通过 PI-3K/Akt/HIF 信号通路改善血管内皮细胞缺氧损伤 [J]. *中国病理生理杂志*, 2012, 28(5): 846–851.
- [16] 张琳, 吴以岭, 贾振华, 等. 复方中药提取物(通心络)对游离脂肪酸诱导内皮损伤的保护作用: 抗氧化系统的意义 // 吴以岭. 络病学基础与临床研究 [M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2011: 66–72.
- [17] Zhang L, Liu Y, Lu XT, et al. Traditional Chinese medication Tongxinluo dose-dependently enhances stability of vulnerable plaques: a comparison with a high-dose simvastatin therapy [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 297(6): 2004–2014.
- [18] 李震, 杨跃进, 秦学文, 等. 通心络与辛伐他汀对兔 AS 斑块不稳定性干预的对比研究 [J]. *中华医学杂志*, 2006, 86(44): 3146–3150.
- [19] 曹鸿雁, 秦玲, 黄可欣. 通心络对家兔 AS 模型 MMP-3, 9 及 PPAR γ 表达的影响 [J]. *南方医科大学学报*, 2009, 29(9): 1887–1889.
- [20] 张路, 吴宗贵, 廖德宁, 等. 通心络对实验性家兔主动脉粥样斑块内血管内皮生长因子表达的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2004, 12(2): 177–182.
- [21] 李七一, 韩旭, 夏卫军, 等. 通心络胶囊对载脂蛋白 E 基因敲除高脂血症小鼠血脂的影响 [J]. *中国中医药科技*, 2010, 17(2): 110–111.
- [22] 鹿晓婷, 张蕾, 刘燕, 等. 通心络与辛伐他汀稳定兔易损斑块的疗效对比 [J]. *山东大学学报医学版*, 2007, 45(12): 1205–1208.
- [23] 葛可法, 徐承红, 虞中东. 通心络胶囊合用阿托伐他汀钙对颈动脉硬化斑块的作用 [J]. *心脑血管病防治*, 2008, 8(4): 272–273.
- [24] Koenen RR, Weber C. Platelet-derived chemokines in vascular remodeling and atherosclerosis [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2010, 36(2): 163–169.
- [25] 励国, 王娟娟. 通心络胶囊治疗高脂血症疗效及对血小板聚集的影响 [J]. *首都医药*, 2011, 18(18): 42.
- [26] 尹承华, 毕大鹏, 杜敏. 通心络胶囊对阿司匹林抵抗患者血小板聚集的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2010, 30(4): 380–382.
- [27] 陈章强, 洪浪, 王洪, 等. 通心络胶囊对原发性高血压伴糖尿病患者血小板活化因子和炎症因子及内皮功能的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2010, 30(4): 376–379.
- [28] Kostka B, Para J, Drygas W, et al. Antithrombin III activity in the elderly—association with cardiovascular disease risk factors [J]. *Przegl Lek*, 2005, 62(Suppl 3): 35–38.
- [29] 魏陵博, 彭敏, 戎冬梅, 等. 通心络胶囊对角叉菜胶所致大鼠血栓形成的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2006, 4(9): 785–786.
- [30] 王凤荣, 王帅, 景稚婷. 通心络胶囊对冠心病患者凝血纤溶系统的影响 // 吴以岭. 络病学基础与临床研究 [M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2010: 402–403.

(收稿日期: 2012-09-12; 修回日期: 2012-11-04)

[编辑: 崔京艳]