

• 综 述 •

瓜蒌皮的临床应用及作用机制

卢鹏飞¹ 施伟丽² 王志国¹ 宋 军^{2*}

(1. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京东直门内南小街 16 号, 100700;

2. 中国中医科学院医学实验中心)

* 通讯作者: junsong86@sohu.com, (010)64014411 转 3325

[摘 要] 通过回顾、分析 1984 年 1 月 1 日至 2012 年 12 月 31 日中国知网、中国生物医学文献数据库、万方数据及维普医药等数据库中关于瓜蒌皮的临床应用和基础研究的文献,发现瓜蒌皮的临床应用涵盖了心、脑、肺等多脏器的多种疾病,尤以治疗动脉粥样硬化引起的缺血性疾病为著,心脑血管是该药的临床特点。药理研究发现,瓜蒌皮可以调节脂代谢、抗动脉粥样硬化、保护血管内皮、提高心肌抗缺氧能力、具有缺血再灌注损伤保护和钙拮抗作用等,为临床应用提供了科学依据。

[关键词] 瓜蒌;瓜蒌皮注射液;临床应用;药理研究

瓜蒌(*Trichosanthes kirilowii Maxim*)又名栝楼,首载于《神农本草经》,被广泛应用于临床各科,尤其是心血管疾病。汉代张仲景《伤寒杂病论》中治疗“胸痹”、“心痛”的名方瓜蒌薤白白酒汤和瓜蒌薤白半夏汤就以瓜蒌为主要成分。瓜蒌皮为成熟瓜蒌的干燥果皮,《中药志》中记载瓜蒌皮可“宽胸散结、清化热痰,用治痰热咳嗽、心胸闷痛”^[1]。为全面了解瓜蒌皮的临床应用和基础研究状况,我们检索了中国知网、中国生物医学文献数据库、万方数据及维普医药等数据库 1984 年 1 月 1 日至 2012 年 12 月 31 日的文献,将其做一简要汇总,以期今后的研究和临床应用提供参考。

1 瓜蒌皮的临床应用

1.1 稳定型心绞痛

稳定型心绞痛是在冠状动脉固定性严重狭窄的基础上,由于心肌负荷增加引起心肌急剧的、暂时的缺血与缺氧的临床综合征。瓜蒌皮注射液是瓜蒌皮水提取物经纯化而得的注射制剂,被广泛用于治疗各种类型的冠心病。莫子明等^[2]在常规对症治疗的基础上用瓜蒌皮注射液治疗冠心病稳定型心绞痛,总有效率达 90.4%,患者心绞痛发作次数减少显著,发作间期和持续时间均有显著改善,心肌耗氧指数显著改善,推测瓜蒌皮注射液具有改善心肌缺血、提高心肌对缺血的耐受及降低心肌耗氧量的作用。张卫三等^[3]将 64 例稳定型心绞痛患者随机分为瓜蒌皮注射液治疗组和单硝酸异山梨酯对照组,治疗 15 天后发现,治疗组心绞痛症状及心电图改善均优

于对照组,具有统计学意义,24 小时动态心电图心肌缺血时间明显少于对照组,血浆纤维蛋白原较对照组明显降低,提示瓜蒌皮注射液可能具有改善血液流变学和微循环、改善心肌供血和供氧、减轻心绞痛症状的作用。

内皮素(ET)是血管内皮细胞产生的迄今为止发现的作用最强的缩血管物质,它引起的血管收缩、心肌缺血、代谢紊乱和细胞增殖是血管损伤相关疾病的共同致病因素。一氧化碳(NO)由血管内皮细胞产生,具有舒张血管的作用,在维持血管张力的恒定和调节血压的稳定性中起重要作用。赵然尊等^[4]以瓜蒌皮注射液治疗稳定型心绞痛时发现,治疗后患者血浆 ET 水平明显降低,而 NO 水平升高,提示瓜蒌皮注射液可以降低 ET、升高 NO 水平,改善血管内皮功能,保护血管内皮。

1.2 不稳定型心绞痛

不稳定型心绞痛缘于冠状动脉内不稳定的粥样斑块继发病理改变,如斑块内出血、斑块纤维帽出现裂隙、表面有血小板聚集及(或)刺激冠状动脉痉挛,导致缺血加重。宋宏雁等^[5]在对症治疗的基础上将 52 例不稳定型心绞痛随机分为瓜蒌皮注射液治疗组和复方丹参注射液对照组,2 周后治疗组总有效率达 93%;治疗组心绞痛发作次数、发作间期及持续时间与治疗前比较均有明显改善,且优于对照组;治疗组 24 小时心电图缺血时间、ST 段下移及心肌耗氧指数较治疗前明显改善,且优于对照组。提示瓜蒌皮注射液治疗不稳定型心绞痛可有效控制

心绞痛发作,减少心绞痛的发作次数,缩短持续时间,降低心肌耗氧指数。抗血小板聚集是冠心病的基础治疗,对于急性冠脉综合征患者则尤为重要。赵海燕等^[6]将阿司匹林和瓜蒌皮注射液联合应用治疗不稳定型心绞痛,发现患者血小板最大聚集率显著提高,增强了抗血小板聚集作用,不良反应未见增加,其作用机理可能与散结化痰功效相关,以达到清理、疏通血管的效果。

1.3 心律失常

急性心肌梗死(AMI)再灌注过程中可发生心律失常,且以室性心律失常多见,如不及时处理可导致室颤甚至猝死。吕建新^[7]采用瓜蒌皮注射液治疗AMI溶栓后室性再灌注心律失常32例,总有效率78.1%。提示瓜蒌皮注射液对AMI患者再灌注室性心律失常有明显的治疗作用。

1.4 脑梗死

脑梗死是指局部脑组织因血液循环障碍,发生缺血、缺氧而导致局部组织坏死,进而出现相应的临床神经功能缺失。研究显示,在常规治疗的基础上加用瓜蒌皮注射液对脑梗死患者进行治疗,其血流动力学各指标以及神经功能恢复均显著优于对照组,治疗组合并心肌缺血的患者心电图改善情况也显著优于对照组^[8]。提示瓜蒌皮注射液可以明显改善脑梗死患者的临床预后。脑梗死患者中有相当多的患者会出现无症状心肌缺血(SMI),约6%的SMI患者可发生猝死^[9],因此,脑梗死患者伴发的SMI应引起重视。管钦鸿^[10]对70例脑梗死SMI患者的研究显示,瓜蒌皮注射液能显著改善患者心电图,且心电图改善与脑梗死总有效率呈正相关($r=0.48, P<0.05$),改善脑梗死SMI患者的心肌血供可达到心脑同治的作用。刘艳艳等^[11]还发现,对于急性脑梗死合并有高脂血症的患者,瓜蒌皮注射液能够显著降低血清低密度脂蛋白水平。

1.5 肺原性心脏病

肺原性心脏病是肺组织、肺血管或胸廓的慢性病变引起肺组织结构和(或)功能异常,导致肺血管阻力增加、肺动脉压力增高,使右心室肥厚、扩大,伴或不伴右心功能衰竭的心脏病。研究显示,在常规治疗的基础上加用瓜蒌皮注射液治疗肺原性心脏病,临床疗效优于对照组,且患者血氧分压(PaO_2)明显增加,二氧化碳分压(PaCO_2)显著降低,血液流变学指标改善明显^[12]。李新等^[13]对该病引起的心力衰竭研究发现,在基础治疗(吸氧、扩张支气管、祛

痰、控制感染、强心、利尿等)上加用瓜蒌皮注射液与单硝酸异山梨酯,治疗前后两组的 PaO_2 与 PaCO_2 差异均有统计学意义。肺原性心脏病急性发作期可由于感染等因素加重缺氧和二氧化碳潴留,进一步导致肺中组胺大量释放,血小板聚集,毛细血管内皮肿胀,纤维栓子形成等构成所谓“肺屏障”,使血液处于高凝状态。李继业等^[14]将低分子肝素钙联合瓜蒌注射液应用于肺原性心脏病急性发作期,可显著改善血液的高凝状态,与治疗前比较血红蛋白、红细胞和全血黏度均显著降低。

1.6 喘息型气管炎

喘息型气管炎主要表现为喘急、咳嗽、咯痰等症状。黄献章等^[15]用瓜蒌皮注射液治疗该病,总有效率为82.5%,随访1个月后有效率可达85.3%,3个月后有效率仍可达到70.0%,显示出瓜蒌皮注射液具有较好的平喘、祛痰、镇咳作用,且停药后仍有后续效应。

1.7 慢性阻塞性肺疾病

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一个备受关注的全球性公共卫生问题。潘飞等^[16]发现,地红霉素联合瓜蒌皮注射液治疗此病,疗效优于对照组。瓜蒌皮内含有的饱和脂肪酸混合物、菠菜醇、24-二氢-10-葫芦二烯醇具有钙拮抗作用,瓜蒌皮注射液能明显抑制二磷酸腺苷或花生四烯酸水平,且瓜蒌皮中提取的总氨基酸的祛痰作用,这些都可能与其作用机制相关。

2 瓜蒌皮的药理作用机制

2.1 调节脂代谢

血脂升高容易导致动脉粥样硬化,抑制血管内皮NO的生成和释放,使ET作用占优势,进一步引发血管收缩、血管内皮细胞受损、脂质过氧化等一系列反应,对人体健康有很大危害。王冬梅等^[17]采用维生素D3与高脂饲料相结合复制大鼠高脂血症模型,通过研究发现,瓜蒌皮提取物能够降低大鼠的总胆固醇(TC)与低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平。史永堂^[18]研究还发现,在常规治疗基础上联合应用瓜蒌皮注射液,在降低甘油三酯、升高高密度脂蛋白胆固醇水平上与对照组相比差异有统计学意义。

2.2 抗动脉粥样硬化

动脉粥样硬化的形成是一个复杂的体系,目前仍然是以多种学说从不同的角度来阐述,其中主要有脂质浸润学说、血小板聚集学说、内皮损伤反应学说等^[19]。瓜蒌皮提取物能有效降低动脉硬化大鼠

血液中的 TC、LDL-C^[17],改善氧自由基代谢,调节血脂,降低血小板聚集^[20],从而改善血液高凝状态,抑制血栓形成。炎症因子浸润是动脉粥样硬化的重要学说之一,也是血管内皮损伤的主要原因。动脉斑块形成后,内皮细胞的分泌功能紊乱,被激活的巨噬细胞和平滑肌细胞释放大量的 ET。实验显示,瓜蒌皮注射液能有效抑制内皮细胞 ET 的分泌,促进 NO 的分泌^[4],平衡内皮炎症因子从而保护血管内膜,达到抗动脉粥样硬化的作用。血管平滑肌细胞(SMC)的增殖是动脉粥样硬化形成和经皮冠状动脉腔内成形术后再狭窄发生的关键因素。李自成等^[21]采用液闪法观察到瓜蒌皮注射液能抑制兔主动脉 SMC 对氘—胸腺嘧啶核苷的掺入量,表明瓜蒌皮注射液能抑制 SMC 的增殖,这种作用可能是通过增加血液超氧化物歧化酶(SOD)的活性,消除氧自由基,减少脂质过氧化反应,升高前列环素和环磷酸腺苷(cAMP)水平实现的。

2.3 保护血管内皮

大量研究表明,高脂血症对血管内皮细胞有毒害作用,能破坏内皮细胞的形态结构和功能,使内皮细胞通透性增强、坏死和脱落,血液中过多的脂质如 TC、LDL-C 得以沉积在内膜上。瓜蒌皮提取物通过降低血脂的作用间接提高内皮细胞对 NO 的生成与释放从而保护血管内皮^[17]。自由基是导致血管内皮细胞损伤的重要因素之一,瓜蒌皮提取物能够明显提高 SOD、NO 含量,减少丙二醛(MDA)的产生^[22],推测瓜蒌皮提取物具有抗氧化功能,从而发挥保护血管内皮的作用。

2.4 缺血再灌注损伤的保护

脑缺血再灌注损伤是指缺血的脑组织恢复血流灌注后,其损伤反而加重,神经损害体征和组织形态学改变较前更加明显,从而导致继发性脑组织损伤。再灌注损伤过程中可引起脑细胞脂质过氧化反应,产生氧自由基,导致脑细胞膜损伤。张国良等^[20]研究显示,瓜蒌皮注射液能够显著改善脑缺血再灌注大鼠神经功能,提高脑缺血再灌注大鼠 SOD 活力,降低脑 MDA 和 NO 含量,可能与瓜蒌皮注射液具有抗氧化能力,清除自由基等作用有关。

2.5 抗缺氧能力

瓜蒌皮提取液腹腔注射 40 g/kg 能明显延长常压缺氧、组织缺氧、特异性心肌缺氧小鼠存活时间,改善心肌氧的供求,使减压缺氧小鼠的存活率达 85%,表明瓜蒌皮确能增加整体动物的抗缺氧能力^[23]。

2.6 钙拮抗作用

瓜蒌皮提取液经离子交换所得物质即瓜蒌皮注射液,具有扩张豚鼠离体心脏的冠状动脉、增加冠状动脉血流量的作用^[24]。莫尚武^[25]等用⁴⁵Ca 跨膜测量技术与化学分离方法相结合,观察瓜蒌皮醚醇法与水煎醇沉法提取物各成分对高钾引起的大鼠主动脉平滑肌钙离子内流的影响,发现氯仿萃取的 4 种成分和 30%~95%乙醇洗脱的 3 种组分具有钙拮抗作用,从而达到扩张主动脉的作用。

2.7 抗炎、祛痰

动物实验显示,瓜蒌皮中提取的总氨基酸有良好的祛痰作用^[26]。其中的天门冬氨酸能促进细胞免疫,有利于减轻炎症程度,减少分泌物;半胱氨酸能裂解痰液黏蛋白,使痰变稀而易于咳出^[27]。蛋氨酸可转变为半胱氨酸及胱氨酸,起协同作用^[28]。

2.8 抑菌

有研究发现,瓜蒌皮煎剂对痢疾杆菌、肺炎球菌、溶血性链球菌及白喉杆菌等均有抑制作用^[29]。

综上所述,瓜蒌皮的临床应用涵盖了心、脑、肺等多脏器的多种疾病,其中尤以治疗因动脉粥样硬化引起的缺血性疾病的文献居多。药理研究也已从多方面揭示了该药的作用机理,为临床应用提供了科学依据,也为今后瓜蒌皮临床应用领域的不断拓展、机理研究的进一步深入奠定了基础。

参考文献

- [1]中国医学科学院药物研究所. 中药志:第三册[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,1984:311.
- [2]莫子明,张志广,廖尚宇. 瓜蒌皮注射液治疗冠心病稳定型心绞痛的临床观察[J]. 国外医学内科学分册,2005,23(8):357-359.
- [3]张三卫,刘入源,洪秀芳. 瓜蒌皮注射液对冠心病稳定型心绞痛的治疗[J]. 中华现代内科学杂志,2006,3(8):893-894.
- [4]赵然尊,石蓓,王冬梅,等. 瓜蒌皮注射液治疗冠心病稳定型心绞痛合并 2 型糖尿病的临床观察[J]. 中国新药杂志,2010,19(20):1871-1884.
- [5]宋宏雁,班努·库肯. 瓜蒌皮注射液治疗不稳定型心绞痛疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2009,18(31):3820-3821.
- [6]赵海燕,张秉戟. 瓜蒌皮注射液联用阿司匹林对不稳定性心绞痛患者血小板聚集功能的影响[J]. 中国社区医师,2010,12(27):140-141.
- [7]吕建新. 瓜蒌皮注射液治疗急性心肌梗死室性再灌注心律失常 32 例[J]. 浙江中医杂志,2011,46(6):467.
- [8]周广怡,聂岁锋,戴良. 瓜蒌皮注射液对脑梗死患者血流动力学的影响[J]. 现代预防医学,2012,39(9):2307-

- 2309.
- [9] Shepe DS. Sudden death and silent myocardial ischemia [J]. Am Heart J, 1989, 117(1): 1771.
- [10] 管钦鸿. 瓜蒌皮注射液治疗脑梗死患者的无症状心肌缺血的疗效评价[J]. 新疆医学, 2008, 38(8): 18-19.
- [11] 刘艳艳, 聂本津, 张志明. 瓜蒌皮注射液治疗急性脑梗死的临床疗效[J]. 中国医药指南, 2010, 8(30): 286-288.
- [12] 胡敏. 瓜蒌皮注射液治疗慢性肺原性心脏病急性加重期 32 例疗效观察[J]. 海南医学, 2012, 23(12): 79-80.
- [13] 李新, 买热木古丽, 周建民, 等. 瓜蒌皮注射液联合单硝酸异山梨酯治疗肺心病心力衰竭疗效观察[J]. 中国伤残医学, 2012, 20(12): 94-95.
- [14] 李继业, 刘涛, 张震. 低分子肝素钙联合瓜蒌注射液治疗肺心病急性发作期高凝状态临床观察[J]. 山西医药杂志, 2010, 39(5): 447-448.
- [15] 黄献章, 姚德佳. 瓜蒌注射液为主治疗喘息型气管炎肺心病哮喘 40 例次疗效小结[J]. 北京中医, 1984(1): 22-23.
- [16] 潘飞, 程中笑. 地红霉素联合瓜蒌皮注射液治疗慢性阻塞性肺病疗效观察[J]. 中国社区医师, 2010, 12(25): 134.
- [17] 王冬梅, 代世元, 芦丽莉. 瓜蒌皮提取物对大鼠动脉粥样硬化保护作用的实验研究[J]. 北华大学学报(自然科学版), 2008, 9(2): 128-131.
- [18] 史永堂. 新通注射液联合低分子肝素治疗不稳定型心绞痛及对血脂的疗效观察[J]. 中华中医药杂志, 2007, 22(11): 804-805.
- [19] 陆再英, 钟南山. 内科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 205.
- [20] 张国良, 曲震理, 丁可. 瓜蒌皮注射液对大鼠脑缺血再灌注氧化损伤的保护作用[J]. 中国实用医药, 2011, 6(32): 248-249.
- [21] 李自成, 常青. 瓜蒌注射液对兔血管平滑肌细胞增殖细胞核抗原表达的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2000, 16(6): 516-518.
- [22] 罗革灵, 陈伟利, 谷彬, 等. 瓜蒌皮提取物对糖尿病大鼠血管内皮的保护作用[J]. 中国心血管病研究, 2009, 7(7): 549-551.
- [23] 邵春丽, 王世久, 王进, 等. 瓜蒌皮抗缺氧作用的研究[J]. 沈阳药科大学学报, 1998, 15(1): 38.
- [24] 张强, 沈文芳, 朱俊. 瓜蒌对心血管系统的药理作用及临床应用[J]. 中国乡村医药杂志, 2007, 14(11): 52.
- [25] 莫尚武, 刘宁, 张坐奎, 等. 瓜蒌皮提取物对大鼠主动脉 PDC Ca^{2+} 内流的影响[J]. 中草药, 1999, 30(9): 674-676.
- [26] 阴健, 郭力弓. 中药现代研究与临床应用[M]. 北京: 学苑出版社, 1993: 260.
- [27] 汪明性. 药理学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 1995: 255.
- [28] 王秀汪. 药理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1985: 178.
- [29] 孙兴龙, 段崇英. 瓜蒌的药理作用及临床应用[J]. 中国药师, 2003, 6(10): 655-656.

(收稿日期: 2013-06-20; 修回日期: 2013-07-02)

[编辑: 焦 爽]

第三届国际扶阳论坛暨第六届全国扶阳论坛通知

由中华中医药学会和安徽省中医药管理局主办, 安徽中医药大学和安徽省中医药学会承办, 中国药材集团四川江油中坝附子科技发展公司、株洲扶阳医疗器械有限公司协办, 广西中医药大学经典中医临床研究所、国家扶阳法学术流派重点研究室、成都卢火神扶阳中医馆、广西扶阳学会支持的“第三届国际扶阳论坛暨第六届全国扶阳论坛”定于 2013 年 11 月 21 日—25 日(21 日报到, 22—24 日会议及培训, 25 日离会)在合肥举行。相关领导将莅临会议并作重要讲话。论坛将特别邀请扶阳学派第四代传人卢崇汉教授、广西中医药大学刘力红教授、安徽中医药大学校长王键教授等海内外专家、学者做特别报告。现将有关事宜通知如下:

一、征文内容: 扶阳学派源流探讨; 扶阳学派学术思想与特色研究; 扶阳学派用药经验总结; 扶阳学派辨证治疗技巧研究; 中医扶阳各家学说学术经验探讨; 中医扶阳各家学说理论临床应用体会; 新安医学扶阳理论与临床应用研究; 名老中医、民族医药及特色疗法扶阳经验总结; 附子等扶阳药物临床应用总结; 扶阳学派传承研究; 扶阳学说在养生保健中的应用探讨; 肾健康与扶阳研究; 中医学学术流派传承研究; 扶阳与易经相关研究; 扶阳治疗疑难病总结等。

二、征文要求: 每篇论文 3000 字左右为宜, 200 字摘要; 报名及截稿日期: 2013 年 10 月 10 日

三、联系方式: 贾雪晴(010-64206805, 15110101817), 闫铮(010-64206805, 13810568161), 孙永章(010-64206805, 13901230469)。传真: 010-64206805, 邮箱: zyyxhgjb@163.com; syz516@sina.com, 地址: 北京市朝阳区樱花园东街甲 4 号中华中医药学会国际部, 邮编: 100029。会议地址另行通知

四、说明: 为了保证培训效果, 培训班限额 300 人。务请参会者于 10 月 10 日前将会务培训费用 1600 元(中华中医药学会会员凭证优惠 160 元)通过邮局汇款至: 100029, 北京市朝阳区樱花园东街甲 4 号中华中医药学会国际部贾雪晴收(注明扶阳论坛及参会代表姓名); 回执请通过电话、传真、电子邮件、短信等方式通知联系人, 会议将按邮寄培训费的先后顺序依次排定座位, 额满为止。由于会场有限额满后没有座位, 会议不接受现场报名。

回执请到网站 www.cacm.org.cn 国际交流栏目下载。