

天麻钩藤饮治疗肝阳上亢型高血压病机制探讨

王智先¹ 张少强² 杜武勋^{2*} 许艳伶¹ 张 斐¹ 林圆圆¹ 丛紫东¹ 罗庆盛¹

(1. 天津中医药大学研究生院, 天津市南开区玉泉路 88 号, 300193; 2. 天津中医药大学第二附属医院)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81173159, 81102534, 81101512); 天津市中医药管理局中医、

中西医结合科研课题(11053); 国家中医药管理局重点学科、天津市中医药管理局重点专科建设项目

* 通讯作者: cnduwux@163.com, (022)60335344

[摘要] 天麻钩藤饮是中医治疗肝阳上亢型高血压病的主要方剂之一, 因其改善症状明显、有效安全、毒副作用少而备受临床推崇, 但它的愈病机制尚未完全阐释清楚。以蛋白质组学水平为切入点, 探讨高血压病肝阳上亢证发生机制及天麻钩藤饮干预高血压病的分子机制, 为研究肝阳上亢型高血压病理机制及寻找新的药物标志蛋白提供理论和思路。

[关键词] 高血压病; 蛋白质组学; 天麻钩藤饮; 肝阳上亢

原发性高血压病(essential hypertension, EH)是心血管系统多发病, 具有发病率高和并发症多的特点。中医学在医学典籍中虽然没有高血压病这一病名的记录, 但从临床症状来看, 其内容散见于“眩晕”、“头痛”、“心悸”等病的论述中。机体肝阴虚、阴不制阳而致肝阳偏亢是其主要发病机制。有证据表明, 我国成年人高血压患病率为 18.8%, 高血压病中肝阳上亢型约占 87.23%, 该型是高血压病各期及不同证型中构成比最高的中医证型之一^[1]。因此, 研究肝阳上亢证型对于原发性高血压病、脑卒中的防治具有重要的现实意义。

1 天麻钩藤饮方—证—效间的科学内涵

1.1 组方的有效性

天麻钩藤饮出自胡光慈先生所著的《中医内科杂病证治新义》, 由天麻、钩藤、石决明、栀子、黄芩、益母草、桑寄生、川牛膝、杜仲、夜交藤、茯神配伍组成。天麻钩藤饮作为运用补肝肾、调阴阳法治疗高血压病的代表方, 是经临床实践后公认的有效降压的著名方剂^[2], 不仅能有效降低患者的血压水平, 还极大地改善患者的临床症状和生存质量, 显著降低心脑血管终点事件。本方临床疗效明显、有效安全, 被广泛应用于心血管疾病的治疗, 但它的愈病机制尚未完全阐释清楚。我们认为, 中药药效物质基础的阐明是探明中药整体功效及其作用机制的关键, 是中药有效性和质量控制的基础与核心, 也是当今中药现代化急需解决的最大“瓶颈”。

1.2 病—证—生物系统研究模式

“病证结合”、“方证相应”是中医学辨证论治的

核心和基石, “证”是中医诊断疾病、遣方用药和观察疗效的基础。无论何种辨证方法, 最终必须方证相应, 药证相符, 用量恰当, 药时到位, 才能体现出疗效。中药复方的功效都源于中医的辨证论治, 脱离了“证”去研究中药复方的有效性和安全性, 违背了中医药病证结合的理念。齐炼文等^[3]认为, 当下中药药效物质基础研究的不足主要为药效物质基础研究未与相应的疾病结合起来。疾病是不断变化的, 具有整体性、系统性、动态化的特点, 在疾病发生的不同阶段有不同症状和体征, 在治疗时应随疾病的不同阶段调整药物剂量、频次, 甚至是药物的种类。因为疾病发生的不同时期可能需要不同的药效物质基础发挥调节作用, 不同时间段的择时用药(时效关系)以及给予的剂量(量效关系)关系到复方的整体疗效, 离开机体的药效物质基础研究, 只是药物化学成分的研究, 同理离开中药的证候物质基础研究, 也不符合中医理论。基于以上认识, 对天麻钩藤饮的药效物质基础研究, 必须坚持在病—证—生物系统研究模式下进行才有意义。

1.3 天麻钩藤饮证候物质基础

肝阳上亢型高血压病的主要临床症状为头晕、头痛、心烦易怒、夜睡不宁、或头重肢麻、口苦口干、舌微红、舌苔薄白或稍黄、脉弦有力。传统中医药临床疗效评价指标侧重于症状的改善或消失, 这些效应指标往往不能涵盖全部疗效, 中药追求的整体效应目标应该是“守中致和, 以平为期”。如何确定“阴阳平衡”的疗效判定标准, 如何弄清其内在的证候物质基础及与天麻钩藤饮药效物质基础的相关性, 据

此实施有针对性的治疗策略,并从现代医学角度如何理解中药复方配伍的合理性、如何科学评价中药复方作用于多靶点的综合性药效学作用,均是亟待解决的问题。临床研究中应该坚持在辨证与辨病相结合的病证结合论治模式下,不违背中药药性及配伍原则等中医药方剂学理论,运用现代先进的科学技术,从蛋白质组学、血清药理学等方面着手,研究、解释中医证候学和药效物质基础的科学内涵及中药复方配伍的合理性。

2 天麻钩藤饮的愈病机理研究

2.1 天麻钩藤饮药效物质基础

目前在中药复方药物动力学研究中,常采用以药理效应为测试指标的药理效应法和以毒理效应为测试指标的毒理累积法。高血压病肝阳上亢型的病理生理学基础为外周交感-肾上腺髓质功能亢进,主要病理环节为外周血浆去甲肾上腺素和肾上腺素含量的增高^[4],导致外周血管阻力的增加,进而引起血压不同程度的升高。以中药血清药理学等方法研究天麻钩藤饮的药效物质基础及作用机理,发现天麻钩藤饮可以阻断肾素-血管紧张素醛固酮系统(RAAS),拮抗交感神经系统活性,从而发挥治疗效果。方中天麻、钩藤平肝熄风为君药;石决明平肝潜阳,并能清热明目为臣药,与君药合用,加强平肝潜阳之力;杜仲、桑寄生补益肝肾为佐药;牛膝活血通络,引血下行使药,栀子、黄芩清肝泻火;夜交藤、茯神养心安神;益母草活血利水。诸药合用,使清热平肝、潜阳熄风之效更为突出。现代药理研究证实^[5],天麻及天麻密环菌菌丝具有降血压、降低心率、舒张外周血管、增加血管顺应性、降低外周血管阻力、对抗肾上腺素的缩血管作用,对肾上腺素所致的大鼠微循环障碍有显著的预防作用;钩藤可直接和反射性地抑制血管运动中枢,阻滞交感神经及其神经节,使外周血管扩张,阻力降低,钩藤碱还通过抑制细胞内 Ca^{2+} 释放产生直接扩血管作用^[6];桑寄生能舒张冠状动脉血管,增加冠状动脉血流,起到降压作用,另外还有利尿镇静作用,可协同降压;川牛膝苯提取物有显著降压及利尿作用。

2.2 基于蛋白质组学对天麻钩藤饮的研究

既然天麻钩藤饮能明显改善机体的失衡状态,就一定有成分进入体内并产生作用,但中药复方药效物质基础的问题,已成为中医药现代化发展过程

中研究难度最大的关键科学“瓶颈”^[7]。代谢组学研究方法为从微观诠释天麻钩藤饮愈病机制提供了可能。代谢组学是连接宏观和微观物质的一个桥梁,它的兴起为研究中医药证候物质基础及中药药效物质基础带来了希望^[8],使用现代药理学的语言解释该机理成为了可能。杜武勋等^[9]认为,代谢组学从整体上反映生物体的功能水平与中医的整体思想高度趋同,并且代谢组学在整体的前提下同时可以做到精细测量,这正是中医学证候概念无法从微观上诠释并难以突破的关键问题所在,证的特征与动态变化着的蛋白质组有惊人的相似之处,且证候的形成及不同治疗方的治疗效果必然有其物质基础,而这种物质基础就有可能反映蛋白质水平。蛋白质是生命活动的执行者和体现者,是生命赖以存在的物质基础,人类蛋白质学可以揭示生命活动的本质和规律,对发现和诊断重大疾病及病原体致病的物质基础具有指导意义。证是机体对于体外因素作用的一种反应性的表现,是机体的一种特定的外在宏观表现,有其自身的物质基础。中医证本质研究在于寻找证候标志物,它的升高或减少能直接地提示相应证候的转归。证本质研究是中医学理论研究的基石和核心。在代谢组学的研究中,通过检测不同时间患者体液中的所有代谢产物,将能够确定不同的证所对应的代谢物的特征模式,使证得到客观、定量的描述,从而促进天麻钩藤饮证实质的研究。

李臻琰等^[10]通过观察服用天麻钩藤饮后高血压病肝阳上亢型大鼠下丘脑的蛋白质的改变,从蛋白质组学角度探讨天麻钩藤饮降压相关机制,发现经过天麻钩藤饮治疗后下丘脑有67个蛋白质点表达上升2倍及以上;有19个蛋白质点表达下降2倍及以上。提示这些异常的蛋白质与天麻钩藤饮的降压的作用靶点和改善症状的机制密切相关,可能就是天麻钩藤饮治疗的靶点。胡小勤等^[11]为了研究天麻钩藤饮与高血压病肝阳上亢型方证相关的蛋白质组学,利用双向凝胶电泳(2-DE)技术筛选差异表达的蛋白点。结果显示,高血压病肝阳上亢型组与健康对照组比较,差异蛋白质有25个,其中13个蛋白质上调,12个蛋白质下调;天麻钩藤饮组与高血压病肝阳上亢型组比较,差异蛋白质有12个,其中5个蛋白质上调,7个蛋白质下调,这些蛋白质可能是天麻钩藤饮治疗高血压病肝阳上亢型证疗效

的重要分子基础。蛋白质组学从方法学上解决了药效物质基础的难点,使复方中药的愈病机制能用现代药理解释,推动了中医药现代化的进程。

3 开展时效关系研究的意义及思考

天麻钩藤饮的临床应用及实验研究已取得了一定的进展,但就目前研究资料而言,不少临床报道尚属于各人经验总结,缺乏多中心、大样本的严格随机对照、前瞻性的临床对照试验及循证医学证据支持。中医药学的生命力在于疗效,多年来的治疗实践证实了许多疗效确切、毒副作用低的优秀方剂;其独特的疗效和复杂性等成为中医药研究领域的热点和难点。为了阐述中医药的科学性,从各个角度和方向展开的基于中药复方的研究很多,目前众多的中医药科研工作者在代谢组学、血清药理学、药代动力学等方面做了很多卓有成效的工作,进一步揭示了中药复方药物配伍的深刻内涵、规律及药效物质基础、作用机制,并为明确中药复方时效关系规律、建立完善中医药的“病—证—方—量—时—效”理论体系提供科学依据。虽然有些探索尚处于起步阶段,但这些努力本身就值得鼓励和期待。

参考文献

- [1]陈明嘉. 高血压病(肝阳上亢型)的中医治疗及研究近况[J]. 中医药导报,2001,12(1):81-82.
- [2]张浩良. 中国方剂精华辞典[M]. 天津:天津科学技术出版社,1996:161-162.

- [3]齐炼文,周建良,郝海平,等. 基于中医药特点的中药体内外药效物质组生物/化学集成表征新方法[J]. 中国药科大学学报,2010,41(3):195-202.
- [4]杨兴才. 高血压病肝阳上亢证型的客观化研究[J]. 北京中医,2005,24(1):58-60.
- [5]尚伟芬,于澍仁. 天麻药理作用研究进展[J]. 中草药,1997,28(10):629-632.
- [6]王盟,刘卫. 钩藤总生物碱的研究进展[J]. 实用医药杂志,2008,25(3):360-362.
- [7]魏聪聪,杜武勋,冯利民,等. 代谢组学技术在中医证候学和药效物质基础研究中的应用[J]. 江苏中医药,2012,44(1):1-3.
- [8]李后开,王一煌,贾伟,等. 药物基因组学、药物代谢组学与辨证施治[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2007,9(2):120-126.
- [9]杜武勋,朱明丹,姜民,等. 代谢组学与中医证候研究[J]. 中国循证心血管医学杂志,2010,2(3):142-145.
- [10]李臻琰,李伟,颜永平,等. 天麻钩藤饮对高血压肝阳上亢证大鼠下丘脑差异蛋白质表达的影响[J]. 中国临床康复,2006,10(47):58-61.
- [11]胡小勤,曾学文,岑卫健,等. 天麻钩藤饮与高血压病肝阳上亢证方证相关的蛋白质组学初步研究[J]. 时珍国医国药,2012,23(8):1916-1917.

(收稿日期:2013-03-15;修回日期:2013-07-11)

[编辑:黄健]

欢迎邮购《丽一选方治验实录》

在浩瀚的中医典籍中,有方名的古方数以十万计。为了汰芜存菁,借鉴古今医家的经验,为现代临床服务,作者在长期从事中医方药文献研究和临床诊疗工作的基础上,在完成“中医古方筛选方案和利用研究”课题研究的基础上,经过深入发掘,编纂完成《丽一选方治验实录》(上下册)。本书以有验案资证作为筛选古方的重要条件,结合古方其他价值特征,从近10万首方剂中,筛选出583首古方及其相关验案5500余则。这些优选出的古方,既不乏传世名方,也有相当一部分以往未被方剂学教材或方剂选本收录过的“新面孔”。从10万首方中最终优选出500余首方,其比例约为200选1;又鉴于治验记录是本书的主要内容,故名为《丽一选方治验实录》。

全书分上、下两册,上册收录汉唐方(张仲景方、晋唐方),下册收录宋元明清方(宋元方、明清方),编次以方为纲,医案为目,每一方剂又分方源记载和治验实录(分为中医病证医案、西医病症医案)两部分。书末附有方名索引、中医病证索引、西医病症索引和引用书目,方便读者检索。本书汇集古今文献,资料丰富,拥有本书,就如同跟随古今名医侍诊,通过品读古方所附的具体病例,领悟出该方的适应证和用法秘诀,可大大提高中医治疗的疗效。本书是中医各科临床医生提高临床疗效必备的案头书,又可为各中药生产厂家研发新药提供借鉴。

《丽一选方治验实录》(上下册),为16开精装本,1584页,已由人民卫生出版社于2011年1月出版。上册定价99元,下册定价108元,全套207元。邮购汇款地址:北京市东直门南小街16号中医杂志社北京医海林音像书店;邮政编码:100700;联系电话:(010)64013162,(010)64014411 转 3053。请在汇款附言中注明所购书名、上下册或全套及数量,邮购单册需加邮费10元,全套及2册以上免邮费。欢迎邮购。