

活血解毒法保护冠心病血管内皮的机制探讨

魏莎¹ 李麒² 赵鑫³ 陈泽涛^{3#}

(1 山东中医药大学 2012 级硕士研究生 济南 250014; 2 山东中医药大学 2011 级博士研究生 济南 250014; 3 山东中医药大学附属医院 济南 250014)

关键词: 冠心病; 血管内皮损伤; 内皮因子; 活血解毒法; 综述

中图分类号: R541.4

文献标识码: A

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2014.04.066

冠状动脉粥样硬化性心脏病 (Coronary heart disease, CHD) 简称冠心病, 是动脉粥样硬化导致器官病变的最常见类型, 也是严重危害人类健康的常见病。中医将冠心病归属于“胸痹、心痛”等范畴, 活血解毒是中医治疗冠心病的有效方法之一, 现代实验与临床研究证实, 该法可保护血管内皮细胞, 改善内皮损伤, 对冠心病的发生发展起到防治作用。

1 中医学对冠心病的认识

1.1 中医对冠心病病机的认识 胸痹首见《内经》, 认为本证与寒凝、气滞、血瘀、热邪有关。张仲景《金匮要略》把病因病机归纳为“阳微阴弦”, 认为乃本虚标实之证。《万氏家传保命歌括》则指出:“瘀血痰饮之所冲, 则其痛掣背……手足俱青至节, 谓真心痛。”明确指出瘀血上冲致真心痛的病机。胸痹的基本病机可归结为心脉痹阻、本虚标实。本虚有气虚、气阴两虚及阳气虚衰, 标实有血瘀、寒凝、痰浊、气滞, 且可相兼为病^[1]。其中气虚血瘀是冠心病发生发展的根本, 故历代医家多用益气活血之法。近年来“热毒之邪”被视为冠心病的重要发病机制, 鲁明源^[2]从中医理论探讨冠心病危险因素, 发现古今文献均支持“湿热内蕴”是其重要病机; 丁书文等^[3]总结近 10 年的临床病例发现, 7 104 例冠心病患者中, 80% 的病机包括热毒。六淫、七情、饮食、夜劳、房劳、烟煤毒、酒客等过量均可积火致病。热邪积累日久就生成热毒, 热毒可伤阴、耗气, 而热毒煎熬津液则可产生痰浊、瘀血。热毒伤络是冠心病凶险易变、顽固难愈的关键病机^[4]。故解毒成为治疗冠心病的当务之急。瘀毒既是致病因素, 又是病理产物, 血瘀、热毒相互夹杂, 壅阻损伤心脉。基于对此关键病机的认识, 采用活血解毒法治疗冠心病, 并辨证佐以益气、滋阴、行气、化痰等法, 效果卓越。

1.2 治疗冠心病的中药方剂 对于胸痹的治疗, 中医学可谓经验丰富, 治法各异。张仲景提出了治疗心痛的九张方剂, 奠定了辨证论治的基础; 《太平圣惠方》中收集治疗本证的方剂甚丰, 具有温通理气、活血通窍的显著特点; 《局方》之苏合香丸、《证治准绳》之失笑散、《医宗金鉴》之丹参饮、《医林改错》之

血府逐瘀汤等, 治疗胸痹, 至今沿用不衰, 并得到现代科学的验证。在治疗胸痹的经典方剂中, 活血中药与解毒中药发挥了重要的作用。桃仁可破血行滞, 红花活血祛瘀可止痛, 赤芍、丹参活血通脉、畅达气血, 蒲黄、三七行血消瘀, 虎杖清热解毒、活血通络, 黄连、黄柏泻火解毒。现代药理研究证实, 黄连、黄柏亦具有降压、降脂作用, 同时黄连还具有抗氧化作用, 三七、蒲黄也有降压、降脂作用。诸药使毒瘀祛、气血畅, 从根本上改善胸痹症状。

2 血管内皮损伤与冠心病的关系

1973 年 Ross 等^[5]首次提出“内皮损伤反应”假说, 自此血管内皮功能与心血管疾病的关联愈来愈成为研究热点。正常血管内皮具有调节血管张力、参与血管腔内止血过程、调控血管平滑肌增殖、凝血调节和免疫功能等^[6], 这些功能是通过血管内皮细胞分泌的一系列活性因子实现的。参与动脉粥样硬化过程的活性因子大致可分为两类: (1) 抗动脉粥样硬化因子, 如一氧化氮 (NO)、前列环素 (PGI₂) 等; (2) 致动脉粥样硬化因子, 如内皮素 -1 (ET-1)、血管紧张素 II (Ang II)、血栓素 (TXA₂) 等。

2.1 血管内皮损伤机制 血管内皮细胞极易受到血液及其周围有害因素的影响, 而引起损伤, 内皮细胞发生结构和功能的改变。引起内皮细胞损伤的机制十分复杂, 根据目前国内外研究, 其机制主要有氧化应激、氧化型低密度脂蛋白 (Ox-LDL) 诱导、内皮细胞黏附分子介导、高同型半胱氨酸血症、肾素-血管紧张素系统作用以及血管压力、烟草毒素等^[7]。

2.2 血管内皮损伤与冠心病的关系 当内皮功能异常时, 内皮因子、NO 及其他舒张因子分泌减少、内皮收缩因子释放增多和 (或) 血管平滑肌对内皮细胞舒血管因子发生抵抗。其典型的病理生理变化是导致血管收缩异常和张力增加、血小板黏附和聚集、凝血活性增强、血栓形成以及血管增生表现等, 这正是动脉粥样硬化形成的病理基础。多种研究显示冠心病的发生、发展与内皮细胞功能紊乱密切相关, 血管内皮细胞损伤及其功能异常是动脉粥样硬

通讯作者: 陈泽涛, E-mail: zetaochen2007@126.com

化形成的始动环节^[8],同时动脉粥样硬化又可加重内皮功能的损伤。因此寻找具有内皮细胞保护作用的药物成为冠心病治疗的趋势。

3 活血解毒法对于血管内皮损伤的保护作用

3.1 活血解毒法对于炎症反应的改善 氧化应激为血管内皮损伤的机制之一,是指机体在遭受各种有害刺激时组织或细胞内自由基的产生与抗氧化防御之间严重失衡,氧化程度超出氧化物的清除,导致活性氧簇(ROS,又称氧自由基)在体内或细胞内蓄积而引起细胞毒性,从而导致组织损伤的过程。研究表明 ROS 的超载存在于动脉粥样硬化全过程,导致内皮细胞的损伤和凋亡^[9]。过量 ROS 能促进内皮细胞多种炎性因子和黏附分子的表达,如细胞间黏附分子-1、单核细胞趋化蛋白-1、血管细胞黏附分子-1、白细胞介素-1、肿瘤坏死因子- α 等,而炎性因子的增加可以刺激产生更多 ROS,从而形成一个恶性循环^[10],恶化内皮功能。动脉粥样硬化就是一种血管受损伤后的炎症反应过程。炎症以及炎性血清标志物在动脉硬化的发生发展过程中,以及动脉硬化斑块由稳定向不稳定发展方面起着极为重要的作用。这些标志物主要有 C 反应蛋白(CRP)、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等,其中超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)被视为目前最可靠的动脉粥样硬化炎症标志物,与斑块的进展密切相关。与冠心病心绞痛有关的各种炎性介质,可归为中医毒邪学说的内毒或外毒范畴。因毒邪致病后,脏腑气机功能失调,津液凝聚而为痰,血滞聚集而为瘀。毒、痰、瘀三者相互为用,而致心脉痹阻,即冠状动脉粥样硬化、痉挛、斑块破裂以致发生不稳定型心绞痛或急性冠脉综合征,故活血解毒中药可对证治疗。李霞等^[11]将 120 例冠心病患者随机分为不稳定型心绞痛组(UA 组),予硝酸异山梨酯片、拜阿司匹灵、低分子肝素钙等西药进行常规治疗;UA+ 化浊解毒汤组,在常规治疗基础上加用化浊解毒汤(丹参、川芎、甘松、砂仁、全蝎、红豆蔻、白花蛇舌草、黄连);两组各 60 例,并设置正常对照组 20 例。60 d 后结果显示:与正常对照组比较,UA 组及 UA+ 化浊解毒汤组 CRP 水平均升高;与 UA 组比较,化浊解毒汤组 CRP 水平降低。郑峰等^[12]将 30 例冠心病稳定期患者随机分为 3 组:他汀对照组,予他汀类降脂药常规治疗;活血中药组和活血解毒中药组,在他汀类药物常规治疗基础上分别加用丹七片、新清宁片,每组 10 例,疗程 1 个月。结果显示活血解毒中药组血清 hs-CRP 浓度明显降低,较他汀对照组及活血中药组有显著差异,各组对血清 TNF- α 水平影响有显著差异;张振贤等^[13]将 86 例冠心病患

者随机分为益气养阴、活血解毒组(治疗 1 组)、益气养阴组(治疗 2 组)及对照组,观察患者治疗后治疗 1 组血管性假性血友病因子(vWF)、 α 颗粒膜蛋白 140 (GMP-140)、CRP、TNF- α 、白细胞介素 6 (IL-6)含量均明显低于其他组($P<0.05$)。以上研究表明,活血解毒中药对于炎症反应有抑制作用,继而改善了血管内皮的损伤。

3.2 活血解毒法对于氧化低密度脂蛋白诱导的血管内皮损伤的影响 氧化低密度脂蛋白(Ox-LDL)是导致血管内皮损伤的主要原因,可通过多种机制损伤内皮细胞,如通过激活细胞特异性受体、诱导相关基因和蛋白的表达、改变内皮的形态和结构、破坏内皮屏障作用和血管舒缩因子之间的作用平衡、致使血管舒缩功能障碍、诱导黏附分子和致炎因子的合成与释放、加重血管炎症反应、诱导细胞凋亡等^[14]。Ox-LDL 还通过降低 NO 的生成而减弱内皮依赖性舒张反应。也有研究表明,Ox-LDL 可通过增加细胞内活性氧的产生,进而激活核转录因子引发细胞凋亡^[15]。由此促进粥样斑块的形成及发展,最终导致心血管疾病的发生。缪宇等^[16]将 32 只 Wistar 大鼠随机分为空白对照组(蒸馏水)、阳性对照组(辛伐他汀)、活血组(芍药胶囊)和活血解毒组(芍药胶囊合用黄连胶囊),观察结果显示活血药、活血解毒药和辛伐他汀含药血清均能明显减轻 Ox-LDL 对人脐静脉内皮细胞(HUVEC)的损伤,抑制 HUVEC 早期凋亡,活血中药和辛伐他汀含药血清可明显降低 HUVEC 内丙二醛(MDA)含量,提高超氧化物歧化酶(SOD)活性。金潇等^[16]以黄芪注射液、血塞通冻干粉、清开灵注射液分别代表益气、活血、解毒三法,验证益气活血解毒三法组合可明显降低人单核细胞与 HUVEC 的黏附率及细胞间黏附分子(ICAM-1)和血管细胞黏附分子(VCAM-1)、核转录因子(NF-KB,p65)的 mRNA 表达水平,与 Ox-LDL 组及其他治法组比较差异有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$)。证明益气活血解毒法能通过下调内皮细胞表面黏附分子和核转录因子的表达,抑制单核-血管内皮细胞黏附,减轻 Ox-LDL 对内皮细胞的损伤,有利于减少或抑制动脉粥样硬化的形成。彭小春等^[17]以 Ox-LDL 诱导人血管内皮细胞损伤,以川芎嗪干预 24 h,试剂盒测定细胞培养液中乳酸脱氢酶(LDH)、MDA 含量以及细胞中 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性。结果显示川芎嗪显著提高了血管内皮细胞 SOD、GSH-Px 的活性。证明川芎嗪对 Ox-LDL 导致的内皮细胞损伤具有保护作用,机制与其抗氧化效应有关。邓奕辉等^[18]观察滋阴活血解毒方剂对以一定浓度的葡萄糖、胰岛素、Ox-LDL

于模型组。表明益气活血解毒汤够调节 NO 和 ET 含量,改善血管内皮功能。

综上所述,冠心病的发生、发展与内皮细胞的功能异常密切相关,而中医对于胸痹的治疗经验活血解毒法可通过控制炎症反应、干预氧化低密度脂蛋白对血管内皮的诱导、调控舒缩血管因子一氧化氮、内皮素的分泌和释放等机制对血管内皮的损伤起到保护作用。由此可知,在冠心病的临床治疗中,可酌情在西医治疗的基础上加用活血解毒中药,或可取得较好的疗效。

参考文献

[1]周仲瑛.中医内科学[M].北京:中国中医药出版社,2007.137
[2]鲁明源.湿热体质与冠心病--冠心病危险因素中医评析[J].山东中医药大学学报,2003,27(1):16-20
[3]丁书文,李晓,李运伦.热毒学说在心系疾病中的构建与应用[J].山东中医药大学学报,2004,28(6):413-416
[4]丁书文,李晓.试论益气活血解毒是治疗冠心病的基本大法[J].中华中医药杂志,2012,27(12):3 141-3 144
[5]Ross R,Glomset JA.Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell:Proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis[J].Science,1973,180(4093):1 332-1 339
[6]王丽萍,李树青.血管内皮功能与损伤机制的研究进展[J].社区医学杂志,2008,6(1):49-51
[7]王桂霞.血管内皮细胞损伤机制及其药物保护的研究进展[J].辽宁医学院学报,2008,29(5):466-468
[8]Sima AV,Stancu CS,Simionescu M.Vascular endothelium in atherosclerosis[J].Cell Tissue Res,2009,335(1):191-203
[9]赵永才,李新胜,钱红霞.氧化应激与糖耐量异常患者早期动脉硬化关系及机制探讨[J].中国慢性病预防与控制,2011,19(6):599-601
[10]Liang JH,Li YN,Qi JS,et al.Peroxyntirite-induced protein nitration is responsible for renal mitochondrial damage in diabetic rat [J].J Endocrinol Invest,2010,33(3):140-146
[11]李霞,李佃贵,张铁军,等.化浊解毒活血汤对冠心病不稳定型心绞痛临床疗效及 C- 反应蛋白的影响 [J]. 河北医药,2010,32(15): 2 120-2 121
[12]郑峰,周明学,徐浩,等.活血解毒中药对稳定期冠心病患者血清炎症标记物及血脂的影响 [J]. 中华中医药杂志,2009,24 (9):1 153-1 157
[13]张振贤,江艳芬,符德玉,等.益气养阴、活血解毒法对冠心病患者血管内皮损伤、血小板活化及炎症因子的影响 [J]. 中医杂志, 2008,49(4):317-319
[14]宋军娜,刘康,刘保林.氧化低密度脂蛋白损伤血管内皮功能的机制及相关药物研究现状[J].药学进展,2009,33(10):433-438
[15]缪宇,蒋跃绒,杨琳,等.活血解毒中药含药血清对氧化低密度脂蛋白诱导的内皮细胞损伤和凋亡的影响[J].中西医结合学报,2011,9 (5):539-544
[16]金潇,朱陵群,庞鹤,等.益气活血解毒法对氧化低密度脂蛋白诱导内皮细胞黏附作用的影响[J].北京中医药,2010,29(8):631-634
[17]彭小春,马红莺,尹刚,等.川芎嗪抗动脉粥样硬化机制的研究[J].时珍国医国药,2010,21(5):1 130-1 131
[18]邓奕辉,李定祥,喻嵘,等.滋阴活血解毒中药对血管内皮细胞损伤的保护作用[J].中国中医药信息杂志,2008,15(6):27-29
[19]Yanagisawa M,Kurihara H,Kimura S,et al.A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells [J]. Nature,1988,332(6163):411-415
[20]熊攀,周莉,董爱芝,曲美他嗪对不稳定型心绞痛患者内皮素、一氧化氮水平的影响[J].中国药房,2009,20(14):1 092-1 094
[21]范建岭,王勇,胡业彬,等.益肾活血解毒汤对动脉粥样硬化家兔血脂、内皮功能及高敏 C- 反应蛋白的影响[J].安徽中医学院学报, 2012,31(5):53-55
[22]谢雄伟,庄汉屏,唐凤英,等.养阴活血解毒法对冠心病患者心功能储备及内皮功能的影响[J].中医杂志,2009,50(2):133-135
[23]杨明,李忠志,孙薇,等.益气活血解毒汤对实验性家兔急性心肌梗血一氧化氮、内皮素和丙二醛的影响[J].中国中医急症,2008,17 (2):212-213

(收稿日期: 2014-01-06)

诱导的体外血管内皮细胞损伤的保护作用。各实验组细胞继续培养 48 h 后,分别检测细胞活性及细胞培养液中组织型纤溶酶原激活物(t-PA)、纤溶酶原激活物抑制物(PAI)、ICAM-1 的含量。结果显示模型组较正常组细胞活力明显下降 ($P<0.01$),PAI 及 ICAM-1 含量明显升高($P<0.01$),而不同剂量的滋阴活血解毒中药能显著改善细胞活力 ($P<0.05$),降低 PAI 及 ICAM-1 含量($P<0.01$)。证明滋阴活血解毒中药对葡萄糖、胰岛素、Ox-LDL 诱导损伤的血管内皮细胞有保护作用。

3.3 活血解毒法对血管内皮因子的调节作用 与冠心病相关的诸多血管内皮因子中,内皮素(ET-1)、一氧化氮(NO)是一对重要的内皮依赖性收缩血管因子和舒张血管因子。ET 是作用强烈的缩血管因子,ET 的过量释放可引起血管内皮损伤、冠状动脉痉挛、心肌缺血坏死^[9]。一氧化氮(NO)是强力血管舒张因子,能够有效对抗血管收缩因子的活化,从而维持血管舒张、抑制血小板聚集以及平滑肌细胞增生,保持内皮功能正常^[20]。故调节 ET 与 NO 的生成和释放是防治冠状动脉粥样硬化的一条重要途径。范建岭等^[21]将 32 只动脉粥样硬化(AS)家兔随机分为空白组、模型组、益肾活血解毒汤组、辛伐他汀组。12 周后测定各组血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、NO、ET-1 及 hs-CRP 含量。结果显示,与模型组比较,益肾活血解毒汤组 TC、TG、LDL-C、ET-1 及 hs-CRP 含量明显下降($P<0.01$),HDL-C、NO 明显升高($P<0.01$),且益肾活血解毒汤组动脉壁 AS 斑块明显改善,泡沫细胞明显减少。谢雄伟等^[22]研究养阴活血解毒中药对伴心功能储备减低的 CHD 患者的临床疗效及其对内皮能的影响。选择 60 例 CHD 患者,对照组予西药常规治疗,治疗组在对照组基础上联合养阴活血解毒中药(五味子、麦冬、黄芩、黄连、栀子、制大黄、半枝莲、虎杖、丹参、川芎、赤芍、豨莶草、水蛭、三七粉)治疗,结果显示治疗组 CRP、IL-6、ET-1 和 ET/NO 显著降低,血清 NO 水平显著升高,运动终点时间显著延长 ($P<0.05$); 且在降低血清 CRP、IL-6、ET-1 水平、升高 NO 水平、改善心功能储备方面亦优于对照组($P<0.05$)。杨明等^[23]将 24 只健康日本大耳白兔随机分成空白对照组、模型组、益气活血解毒汤组、西药组,每组 6 只,分别以生理盐水、益气活血解毒汤、硝酸异山梨酯灌胃 6 d,后三组于末次给药后 1 h,造成心肌缺血动物模型;观察各组血清 NO、血浆 ET 及肌浆 MDA 参数。结果显示,益气活血解毒汤组 NO 含量明显高于模型组,ET、MDA 含量明显低