

益气活血方防治动脉粥样硬化机制研究进展

★ 葛岚 (安徽中医学院 2004 级研究生 合肥 230038)

★ 指导:程晓昱 (安徽中医学院 合肥 230038)

关键词:益气活血法;动脉粥样硬化;综述

中图分类号:R 543.5 文献标识码:A

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是严重危害人类健康的常见病,AS 在心脏病、脑血管疾病、周围血管疾病的发病机制中起重要作用,是心脑血管疾病的重要病理基础,防治 AS 是防治心脑血管病的根本措施。近年来人们逐渐认识到气虚血瘀是 AS 病变的重要基础,对益气活血方防治动脉硬化方面作了较多研究。兹就近年来益气活血方抗 AS 的机理研究概况综述如下。

1 调节血脂代谢

脂质代谢异常是 AS 最重要的危险因素。总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL 即 β 脂蛋白,特别是氧化的低密度脂蛋白)或极低密度脂蛋白(VLDL 即前 β 脂蛋白)增高,高密度脂蛋白(HDL)尤其是它的亚组分 II(HDL_{II})减低,载脂蛋白 A(ApoA)降低和载脂蛋白 B(ApoB)增高都被认为是危险因素。新近又认为脂蛋白(a)[Lp(a)]增高是独立的危险因素^[1]。现已证实,载脂蛋白的变化比 HDL、LDL 及 TC、TG 的变化更易反映脂质代谢紊乱,载脂蛋白在鉴别 AS 方面比脂蛋白、血脂更为重要。

周涛等^[2]对黄芪通脉合剂进行研究,表明其具有降低实验性动物 TC、TG、LDL-c 和 ApoB 含量作用,可升高 HDL-c 和 ApoA 含量。孟超、汪海亚等^[3,4]用高脂饲养方法复制兔 AS 模型,观察中药益气活血剂对动物血脂影响,发现中药益气活血剂能降低兔 AS 模型 TC、TG、LDL 及主动脉组织内 TG 水平。晏庆德等^[5]用补阳还五汤片剂治疗下肢动脉硬化性闭塞症,发现能明显降低患者 TC、TG、LDL-C、ApoB,升高 HDL-C、ApoA,说明此药能够影响血脂的分布、运转及清除,改善脂蛋白代谢,对于阻止动脉硬化的发生起重要作用。薛智权等^[6]观察益气活血中药复方芪丹煎对实验性 AS 家兔的影响,发现芪丹煎可显著降低家兔 TG、TC 和 ApoB 水平,升高 ApoAI 含量;其对血清 TG、TC 的抑制可减轻脂质在动脉壁沉积以及对动脉内皮细胞的毒性作用,抑制平滑肌细胞增殖,对 ApoB 的抑制和对 ApoAI 作用的加强,可加速游离胆固醇从动脉壁及其周围组织移除,保护内皮细胞免受氧化 LDL 的侵害,抑制 LDL 与动脉粥样斑块结合,从而延缓和阻止动脉粥样斑块的形成和发展。孙敬昌等^[7]观察黄芪通脉汤对实验性 AS 鹌鹑作用,发现黄芪通脉汤能降低 AS 鹌鹑血浆 CH、TG、LDL-c 和 apo-B 的含量,升高 HDL-c 和 apoA-I 的含量。李兰芳等^[8]对通脉活血灵胶囊进行研究,表明通脉活血灵胶囊 2.4、1.2 g/kg 组均可明显降低实验性高脂血症家兔 TC、TG、LDL,可升高 HDL;并明显抑制 AS 形成和发展,且有明显的量效关系。

2 调节 PGI₂/TXA₂ 平衡,抗凝,促纤溶,改善血液流变性

主要由血管内皮细胞合成的前列环素(PGI₂),具有抑制血小板聚集,扩张血管的作用;主要由血小板生成的血栓素

(TXA₂),具有收缩血管、诱发血小板聚集的作用。血小板粘附、聚集和释放生物活性物质,在 AS 发病中占重要地位,而 PGI₂/TXA₂ 的平衡是影响血小板功能的主要因素。如果 AS 既已形成,血小板的粘附、聚集、释放活性物质,可进一步加重病情,与心脑血管事件的发生密切相关。

刘发益等^[9]对补阳还五汤进行研究,表明,其具有升高 AS 家兔 6-keto-PGF_{1 α} ,而 6-keto-PGF_{1 α} 是 PGI₂ 代谢的稳定产物,提示补阳还五汤的抗 AS 与抗血栓形成的作用有关。焦玲霞等^[10]研究发现:芪丹煎可明显降低高、低切变率下的全血粘度、血浆粘度、红细胞压积、血小板粘附率,可显著降低 ADP 诱导的家兔血小板聚集功能。由此可知,芪丹煎可通过改善家兔的血液流变学,减轻其 AS 程度。孙敬昌等^[7]观察黄芪通脉汤对实验性 AS 动物的作用,表明黄芪通脉汤能降低模型大鼠的血液粘度和血小板聚集率,抑制其体外血栓形成,降低 AS 鹌鹑血浆 TXB₂,升高 6-keto-PGF_{1 α} 的趋势。尚改萍等^[11]观察补阳还五汤抗 AS 的作用及机制,发现家兔 AS 组 FVII 促凝活性明显升高,而补阳还五汤组 FVII 促凝活性明显降低,说明补阳还五汤具有降低 FVII 促凝活性的作用,这可能是其对冠心病、脑中风等心脑血管疾病具有较好治疗作用的原因之一。

3 抑制脂质过氧化

现已证实,自由基损伤具有促进 AS 形成作用。MDA 作为氧自由基引发的生物膜不饱和脂肪酸过氧化反应的代谢产物,其含量的变化可间接地反映组织中氧自由基含量的变化。SOD 作为一种抗氧化酶,有助于清除氧自由基,具有清除、防止活性氧合成和聚集,阻断脂质过氧化连锁反应,保护细胞膜免受损伤的作用。周宜轩等^[12]用家兔喂养高脂饲料联合免疫损伤形成实验性 AS 模型,观察益气活血配合化痰通络的兰黄胶囊对实验性 AS 家兔的作用,发现各家兔治疗组与模型对照组相比均能显著升高血清 SOD,降低血清 MDA。说明兰黄胶囊能增强体内的抗氧化,减轻脂质过氧化反应,对氧自由基造成的内皮损伤有一定的保护作用。孙敬昌等^[7]实验结果显示:黄芪通脉汤可降低 AS 鹌鹑模型血浆 LPO 水平,因而可增强机体的抗氧化力。各药物组高于正常组,说明药物有增强机体清除超氧阴离子能力的作用。张路等^[13]研究发现:通心络可降低实验性家兔血清氧化型 LDL 浓度,ox-LDL 在动脉粥样硬化的发生发展过程中起着重要的作用。

4 保护内皮细胞功能

NO 是内皮细胞分泌的一种最重要的血管舒张因子,有强大的扩张血管作用,可抑制血小板聚集,抑制血管平滑肌细胞增殖、单核细胞粘附和粘附分子表达作用,从而防止血管发生粥样硬化和形成血栓,也是衡量内皮细胞功能的一个

重要指标,ET-1 是目前已知的由血管内皮细胞分泌的最强的血管收缩因子,是 NO 的反向调节物。目前认为 NO 和 ET 之间的平衡是体循环调节和局部血流灌注的主要决定因素。AS 发生时循环血中 NO 的基础释放和活性减低,而 ET 浓度则明显增高,这种 NO 与 ET 之间平衡的破坏,是动脉内皮受损的显著特征,并参与 AS 进程。

周涛^[14]研究中医益气活血法对实验性 AS 豚鼠血管内皮细胞的影响,发现黄芪通脉合剂能使 AS 豚鼠血浆 NO 含量升高,ET 含量降低。杨爱东等^[15]采用喂饲高胆固醇饲料加注射牛血清白蛋白的方法,建立 AS 模型,探讨益气活血通脉颗粒(主药:生黄芪、桃仁、地龙、桂枝)治疗 AS 的机理。研究表明与高脂模型组相比,益气活血通脉组家兔血浆 ET 明显下降,NO 明显上升。AS 程度明显减轻,由此可见,保护内皮细胞功能,维持内皮细胞产生的 ET、NO 平衡状态是益气活血通脉颗粒抑制 AS 形成的主要机制之一。蔡冬梅等^[16]用补阳还五汤对气虚血瘀型冠心病病人进行治疗,发现血浆 NO 水平升高从而达到治疗作用。孙敬昌等^[7]研究发现黄芪通脉汤能使 AS 豚鼠血浆 NO 含量升高,ET 降低,这可能是该药抗 AS 的机制之一。

5 调节相关活性多肽及基因表达

随着分子生物学技术的广泛应用,人们展开了中药抗 AS 研究的新领域。近年来益气活血类方在此领域内也做了相关研究。张路等^[17,18]研究发现通心络可一定程度降低 VCAM-1 和 ICAM-1 在家兔主动脉粥样斑块中的表达。因为细胞粘附分子可降低斑块稳定性,促进 AS 之进程,故可推测通心络可通过抑制细胞粘附分子 VCAM-1 和 ICAM-1 在粥样斑块中的表达发挥一定程度的稳定粥样斑块、延缓动脉粥样硬化进程的作用。并且通心络可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,由于 VEGF 具有特异性促进血管新生之作用,而血管新生可促进 AS 之进程,故通心络对于稳定粥样斑块,延缓 AS 进程可能具有一定的作用。王洪巨等^[19]用高胆固醇饲料复制 AS 模型,观察通心络生药对家兔 AS 的预防作用,发现通心络可降低 AS 家兔血脂和主动脉组织血管细胞粘附分子-1(VCAM-1)mRNA 表达。马爱玲等^[20]观察芪丹通脉片(QDTMT)对实验性 AS 大鼠动脉壁匀浆中细胞间粘附分子-1(ICAM-1)和血管细胞粘附分子-1(VCAM-1)表达的影响,发现芪丹通脉片各剂量组可以不同程度地下调实验性 AS 大鼠动脉壁内粘附分子 VCAM-1 和 ICAM-1 的表达。而且芪丹通脉片高剂量组的作用效果明显优于低剂量组,能起到更好的抑制粘附分子表达,抑制单核细胞的浸润和免疫粘附,从而预防 AS 的发生。周俊琴等^[21]对芪丹煎进行研究发现:与模型组相比,芪丹煎能显著抑制家兔主动脉 PDGF- β 抗原阳性表达。可见芪丹煎抗 AS 的机理可能与其抑制 PDGF- β 的表达及 VSMC 表型的转化,从而抑制 VSMC 的增殖有关。侯灿等^[22]研究表明:补阳还五汤可抑制血小板衍生生长因子受体基因表达,增强编码为 SOD-1 基因的表达,从而对饲料所致 AS 兔模拟经皮冠脉腔内血管成形术后再狭窄有明显的防止作用。

综上所述,中医药从不同角度进行防治 AS 作用机制的研究已取得了可喜成就,益气活血类方由益气药和活血药相配伍而成,临床和实验证明有调节血脂代谢,改善血液流变性,抑制脂质过氧化,保护内皮细胞功能,调节相关多肽及基因表达的作用。在药理学与临床学方面显示了其广阔的研究前景。但因益气活血类方属复方,成分复杂,不少中药同

时具有几个方面的作用,所以益气活血类方往往具有几种抗 AS 的作用,许多机理目前尚不清楚。因此我们应以中医基础理论为指导,采用先进科学方法,充分运用现代医学研究成果,深入开展多学科、多途径、多层次的综合协作研究,相信益气活血类方在抗 AS 方面必然有着非常广阔的前景。

参考文献

- [1]叶任高,陆再英.内科学[M].北京:人民卫生出版社,2004.263~272
- [2]周涛,鲁东志,孙敬昌,等.益气活血法对实验性动脉粥样硬化豚鼠血浆脂蛋白的影响[J].中国中西医结合外科杂志,2003,9(5):385~387
- [3]孟超,陆惠华,方宁远,等.益气活血剂对兔动脉粥样硬化模型血脂、动脉内脂质及钙的影响[J].上海中医药大学学报,2000,14(1):50~51
- [4]汪海亚,陆惠华,方宁远,等.益气活血方对动脉粥样硬化模型兔血脂及动脉结构的影响[J].老年医学与保健,2000,6(4):174~176
- [5]晏庆德,张学颖.补阳还五汤片剂治疗早期动脉硬化性闭塞症临床研究[J].山东中医杂志,2005,24(3):140~142
- [6]薛智权,关胜江,张江华,等.芪丹煎对动脉粥样硬化家兔载脂蛋白的影响[J].中华实用中西医杂志,2004,4(17):3177~3178
- [7]孙敬昌,闫滨,赵启韬,等.黄芪通脉汤抗动脉粥样硬化实验研究[J].山东中医药大学学报,2001,25(4):302~304
- [8]李兰芳,张建新,兰漫野,等.通脉活血灵胶囊对实验性高脂血症家兔血脂及动脉粥样硬化的影响[J].中草药,2000,31(6):440~442
- [9]刘发益,文志斌,尚改萍,等.补阳还五汤抗家兔动脉粥样硬化形成的实验研究[J].湖南医科大学学报,2000,25(1):33~35
- [10]焦玲霞,温瑞书,周俊琴.芪丹煎对动脉粥样硬化家兔血液流变学的影响[J].河北中医药学报,2004,19(2):1~3
- [11]尚改萍,文志斌,何晓凡,等.补阳还五汤抗家兔动脉粥样硬化形成及机制[J].中国动脉硬化杂志,2002,10(2):112~114
- [12]周宜轩,张娟,张晓军.兰黄胶囊保护动脉粥样硬化家兔血管内皮的实验研究[J].中国医药学报,2004,19(10):629~631
- [13]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
- [14]周涛.益气活血法对实验性动脉粥样硬化豚鼠血管内皮细胞的影响研究[J].中医药学刊,2005,23(3):516~518
- [15]杨爱东,郭永洁,余星,等.益气活血通脉颗粒对动脉粥样硬化模型家兔 NO、ET、bFGF 的影响[J].上海中医药大学学报,2003,17(1):2051~2054
- [16]蔡冬梅,殷胜利,吴伟康.补阳还五汤治疗气虚血瘀型冠心病的临床疗效及血浆中 NO 含量的改变[J].现代医学,2004,32(1):25~28
- [17]张路,吴宗贵.通心络对实验性家兔主动脉粥样斑块 CAM-1 表达影响的实验研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2003,1(12):705~706
- [18]张路,吴宗贵.通心络对家兔主动脉粥样斑块血管内皮生长因子表达影响的实验研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2003,1(6):312~313
- [19]王洪巨,黄元伟,章黎苹.中药制剂通心络抗家兔动脉粥样硬化实验研究[J].科技通报,2004,20(1):67~69
- [20]马爱玲,王宗仁,郑瑾,等.芪丹通脉片对实验性动脉粥样硬化大鼠动脉壁 ICAM-1、VCAM-1 基因表达的影响[J].第四军医大学学报,2004,25(4):355~358
- [21]周俊琴,焦玲霞,温瑞书.芪丹煎对动脉粥样硬化家兔胸主动脉 PDGF- β 表达和心肌 CAMP 水平的影响[J].中华实用中西医杂志,2004,4(17):781~782
- [22]侯灿,何勤,李松.补阳还五汤防止动脉粥样硬化兔模拟经皮冠脉腔内血管成形术后再狭窄的实验研究[J].中国中西医结合杂志,2001,21(5):359~363

(收稿日期:2006-05-23)