

# 中药复方治疗动脉粥样硬化机制研究进展

客蕊<sup>1</sup> 周婷<sup>1</sup> 赵志成<sup>2</sup>

(1.黑龙江中医药大学,黑龙江哈尔滨 150040; 2.黑龙江中医药大学附属第一医院,黑龙江哈尔滨 150040)

**摘要** 近年来中药复方已广泛应用于动脉粥样硬化的治疗中,其治疗机制主要为:调节脂代谢、抑制平滑肌细胞的增殖和迁移、抗氧化与保护血管内皮、抗炎作用、抗凝及抗血小板聚集。目前相关研究已取得一定进展,但均有不足之处。今后应从以下方面进行改进:1.从生物化学反应角度出发,研究中药复方中各个药物间的相互作用,建立中药化学思维模式,争取找到对疗效起决定性作用的药物化学成分,或药物化学关系。2.更多地从药物作用机制出发,从分子生物学上研究中药复方治疗动脉粥样硬化(AS)的作用机制,以便选择不同的复方多途径、多方向地治疗 AS,不断在临床上提高 AS 治疗的有效率。

**关键词** 中药复方 动脉粥样硬化 药理学 综述

**中图分类号** R259.435

**文献标志码** A

**文章编号** 1672-397X(2017)02-0083-03

动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)是以内皮细胞损伤为基础,各种病理因素共同介导形成的动脉血管病变,是我们亟待解决的重要临床疾病。

中医学者认为本病为本虚标实之证<sup>[1]</sup>,本虚即五脏气血阴阳亏虚,标实即痰、瘀、热、毒等病理因素。也有医家将 AS 的形成理解为“伏邪”、“脉浊”。伏邪指人体内的邪气潜伏于脉府,正虚之时积聚增多,日久导致脉府损伤。脉浊的概念是指多余的水谷精微(浊气)留滞脉道,从病因学阐述了 AS 的发生,根据中医理论“正气存内,邪不可干”,可以得出“脉”的早期损伤是 AS 形成的重要基础。AS 是血液中浊气伏于脉中,积聚日久为瘀、为痰、为热、为毒所引起。所以在治疗上,临床医家大都采用祛瘀化痰,清热解毒、益气固本等治疗方法。现代研究认为 AS 的病因及发病机制极为复杂,主要由氧化型低密度脂蛋白起主导作用:损伤血管内皮、刺激平滑肌细胞增殖、致血管壁细胞凋亡等多种机制相互作用损伤动脉血管而引起<sup>[2]</sup>。

为了彻底治疗动脉粥样硬化,国外根据不同治疗原理,研发出很多抗动脉硬化药物,但是这些药物常伴有明显的毒副作用,严重者还会导致肾功能异常。为了探索更好的治疗方法,中医药治疗倍受关注,有关中药复方治疗 AS 的实验研究也越来越多,并取得了良好的研究成果。现将近年来中药复方抗 AS 的实验研究进展概述如下。

## 1 调节脂质代谢

脂质代谢紊乱可以导致 LDL、TC、TG 以及胆固醇增高,大量的胆固醇进入单核细胞,形成泡沫细胞,泡沫细胞聚集在动脉血管内膜构成脂肪条纹,最终导致 AS。因此,调节脂质代谢,降低血清中胆固醇的含量,能够有效对抗动脉粥样硬化。泽泻汤(主要成分泽泻、白术)能够上调巨噬细胞源性泡沫细胞的 LXR $\alpha$  和 ABCA1 的表达,从而减轻泡沫细胞内脂质沉积,防止 AS 发生<sup>[3]</sup>。丹红注射液能增加 ox-LDL 干预的人单核细胞株 U937 细胞 ABCA1 mRNA 的表达,促进细胞内胆固醇流出,从而起到抗 AS 的作用<sup>[4]</sup>。王浩等<sup>[5]</sup>观察了中药脂血康煎剂对冠心病患者血脂的影响,发现脂血康能显著降低患者血浆 TG、TC、LDL、ApoB 的水平,升高 APOA-1、HDL 和 HDL2 的水平,增加颗粒直径较大的 HDL2 的相对百分含量,提示脂血康能有效地改善冠心病患者的脂蛋白代谢,影响 HDL 的化学组成和颗粒分布,预防 AS 病变的发展。林培政等<sup>[6]</sup>在研究中发现,王氏连朴饮可以上调 AS 模型家兔肝组织 SR-AI 和 SR-BI 的基因表达水平,清除血管内脂质、延缓甚至逆转 AS。

## 2 抑制平滑肌细胞的增殖和迁移

血管平滑肌细胞的增殖和在细胞因子趋化作用下血管平滑肌细胞从中膜向内膜下间隙的迁移,是引起内膜下纤维肌性增生导致 AS 的主要原因,所以抑制平滑肌细胞的增殖和迁移对抗 AS 极为

重要。杨清峰等<sup>[7]</sup>通过实验证实疏肝活血方可减少主动脉血管中膜钙盐沉积,减少泡沫细胞和平滑肌细胞的增生,抑制平滑肌细胞的迁移。镇肝熄风汤含药血清可以通过抑制细胞增殖,调节血管平滑肌细胞增殖—凋亡平衡,阻止平滑肌细胞的迁移,改善血管重塑<sup>[8]</sup>。任敏等<sup>[9]</sup>研究发现芩丹胶囊能够降低血浆中的血管紧张素水平,从而抑制血管平滑肌细胞的转化,抑制动脉粥样硬化的发生。郑艳等<sup>[10]</sup>研究发现鳖甲煎丸能够抑制血管内皮细胞生长,抑制平滑肌细胞的增殖,起到抗动脉粥样硬化的作用。

### 3 抗氧化、保护血管内皮

内皮细胞损伤是 AS 的重要前提,内皮细胞损伤后各种炎症因子覆盖在内皮细胞上,导致内皮细胞功能减弱,严重时致使内皮细胞凋亡。氧化应激也是导致动脉粥样硬化的重要原因,机体活性氧可以引发内皮细胞功能失调,损伤血管壁细胞。因此保护内皮细胞、抗氧化对于抗动脉粥样硬化有重要的临床意义。张炳填等<sup>[11]</sup>发现栝楼薤白半夏汤可以调节血管内皮细胞产生 NO 和 ET 平衡,防止内皮细胞损伤,保护血管内皮功能。黄河清等<sup>[12]</sup>研究得出抵当汤改良方能有效提高机体抗氧化酶活性,降低主动脉脂质斑块含量及泡沫细胞凋亡数量,能够显著对抗实验性家兔的 AS。顾新梅<sup>[13]</sup>研究发现复方三七颗粒能够通过上调 Bcl-2 蛋白表达,下调 Bax 蛋白,抑制内皮细胞凋亡,有效对抗 AS。吴俊兰等<sup>[14]</sup>发现复方丹参滴丸能够降低 ET、TXB<sub>2</sub> 的表达,改善血管内皮细胞分泌功能的异常状态。熊义涛等<sup>[15]</sup>用康欣胶囊治疗家兔动脉粥样硬化血管内皮损伤模型后发现,康欣胶囊显著降低血脂,升高 NO、SOD、总抗氧化活力,降低 MDA。姚天明等<sup>[16]</sup>采用大鼠动脉粥样硬化模型观察冠心舒通胶囊的作用,结果显示冠心舒通胶囊可以通过抗氧化作用,保护血管内皮,延缓 AS 的发生。颜梅等<sup>[17]</sup>研究发现银杏降脂胶囊(山楂、银杏叶、制何首乌、泽泻、决明子)不仅具有调脂作用,而且还有抗脂质过氧化和清除氧自由基的作用。

### 4 抗炎作用

近年,大多学者认为动脉粥样硬化是动脉血管受损后的一类变态炎症反应过程。动脉血管损伤后,大量的炎症因子黏附在内皮细胞损伤处,通过和巨噬细胞相互作用,在细胞表面形成斑块,导致 AS 的形成。在此过程中,炎症因子不仅可以直接损伤周围的细胞,还可以作用于其他细胞,生成更多

的细胞因子以及炎性介质,共同介导 AS 的发生发展。宋筱靛等<sup>[18]</sup>发现通脉降浊颗粒能够抑制家兔主动脉 ICAM-1、NF- $\kappa$ B 的表达,防止炎症细胞的浸润,延缓 AS 形成。黄连解毒汤含药血清可促进 M $\Phi$  向 M2 型分化、双向调节巨噬细胞源性泡沫细胞的极性分化、抑制促炎因子 TNF- $\alpha$  的分泌、促进抗炎 TGF- $\beta_1$  的分泌,这是该方在体内调控炎症因子释放、限制炎症发展和干预局部分布的重要原因<sup>[19]</sup>。于红红等<sup>[20]</sup>通过研究发现,四妙勇安汤含药血清能下调 LPS 刺激巨噬细胞后产生的 NO、IL-1 $\beta$  的表达,通过抑制炎症因子的活化治疗 AS。张红珍等<sup>[21]</sup>发现补阳还五汤可下调主动脉 Rho 激酶及 NF- $\kappa$ B p65mRNA 表达水平,降低血脂,具有抗 AS 作用。

### 5 抗凝、抗血小板聚集

动脉血管损伤后,血小板聚集在 AS 形成的过程中起到促进作用。活化后的血小板能够释放多种炎症介质,促使血小板黏附在内膜上,促使血栓形成、成纤维细胞增生、血管收缩、纤溶受抑制,最后引发 AS。雷健等<sup>[22]</sup>通过对冠心通脉胶囊的研究发现冠心通脉胶囊可能通过抗血栓、抗血小板聚集,进而稳定冠状动脉粥样斑块,减少血栓堵塞引发的临床事件。胡坤芳<sup>[23]</sup>发现通心络胶囊治疗后患者血小板聚集率明显降低,表明通心络胶囊可以通过降低血小板聚集,对抗 AS。贾爱明等<sup>[24]</sup>采用复方苗参降脂饮治疗动脉粥样硬化患者,结果表明复方苗参降脂饮可以抑制血小板聚集,有效治疗 AS。王长垠等<sup>[25]</sup>通过对补肾汤(熟地、山萸肉、肉苁蓉、制首乌、当归、赤芍)治疗 AS 患者的疗效观察,发现补肾汤可显著调节患者血脂代谢、减少血小板聚集,从而改善 AS。秦合伟等<sup>[26]</sup>研究发现冠心康可通过抑制血小板活化,减少 CD40L 和黏附分子表达,抑制 AS 病变。

### 6 结语

众多研究表明,中药复方在治疗动脉粥样硬化这一领域,取得了良好的疗效,多种药物相互配伍,可以通过不同的机制抑制动脉粥样硬化的发生。但大量的实验研究仍有不足之处:①中药复方中各个药物间的相互影响,其中的生物化学反应还尚不明确。②中药复方的具体作用机制在分子生物学上的研究还不够广泛深入。③中药复方中君、臣、佐、使的药量配伍对复方药效的影响研究较少。因此,在今后的 AS 治疗中,应从以下方面进行改进:①从生物化学反应角度出发,研究中药复方中各个药物间

的相互作用,建立中药化学思维模式,争取找到对疗效起决定性作用的药物化学成分,或药物化学关系。②更多地从药物作用机制出发,从分子生物学上研究中药复方治疗 AS 的作用机制,以便选择不同的复方多途径、多方向地治疗 AS,不断在临床上提高 AS 治疗的有效率。

### 参考文献

- [1] 严春琳,杨静,韩际宏,等.中药抗动脉粥样硬化机制研究进展[J].中国药理学与毒理学杂志,2014,28(6):904.
- [2] 杨永宗.中国动脉粥样硬化病理生理学研究近况[J].中国动脉硬化杂志,2014,12(4):481.
- [3] 何英肖.基于 LXRs 信号转导途径探讨泽泻防治高脂血症的作用机制[D].石家庄:河北医科大学,2013.
- [4] 智晓文,苏显明.丹红注射液对 U937 细胞 SR-AI 及 ABCA1 mRNA 表达的影响[J].西安交通大学学报(医学版),2012,33(5):654.
- [5] 王浩,郭平,李宜芳,等.脂血康对冠心病患者血浆 HDL 亚组分水平及颗粒直径的影响[J].山东医科大学学报,1996,34(4):283.
- [6] 林培政,杨开清.清热化湿消痰法对湿热证模型兔肝脏清道夫受体基因表达的影响[J].中药新药与临床药理,2007,18(1):15.
- [7] 杨清峰,刘瑞霞.疏肝活血法对老龄动脉硬化模型大鼠血管内皮功能的影响[J].吉林中医药,2013,33(7):711.
- [8] 吴艳霞,孟云辉,涂晋文,等.镇肝息风汤含药血清对人脐动脉平滑肌细胞增殖和凋亡作用的实验研究[J].中国中医急症,2006,15(9):1009.
- [9] 任敏,张继东,王博,等.芩丹胶囊对血管外膜成纤维细胞的作用机制[J].山东大学学报(医学版),2010,48(4):27.
- [10] 郑艳,贺松其,文彬,等.鳖甲煎丸对 HUVEC 增殖及 Hep G2 中 VEGF 表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(20):132.
- [11] 张炳填,李鑫辉.栝蒌薤白半夏汤对急性心肌缺血大鼠血管内皮细胞保护作用的实验研究[J].新中医,2007,39(3):104.
- [12] 黄河清,刘培庆,黄民.抵当汤改良方抗家兔实验性动脉粥样硬化效应及机制初探[J].中国药理学通报,2003,19(5):590.
- [13] 顾新梅.复方三七颗粒对动脉粥样硬化大鼠细胞凋亡及 BCL-2/BAX 蛋白表达的影响及治疗冠心病心绞痛的临床观察[D].合肥:安徽中医药大学,2014.
- [14] 吴俊兰,罗张兴.复方丹参滴丸对动脉粥样硬化患者血管内皮细胞分泌功能的影响[J].中国现代药物应用,2011,5(8):1.
- [15] 熊义涛,周从辉,马容娴.康欣胶囊对家兔动脉粥样硬化血管内皮细胞损伤的影响[J].湖北中医杂志,2011,33(9):10.
- [16] 姚天明,霍煜,梁卓,等.冠心舒通胶囊对早期动脉粥样硬化大鼠血管炎症反应和内皮功能的影响[J].中国医药,2012,7(3):272.
- [17] 颜梅,宋晨光.银杏降脂胶囊治疗原发性高脂血症的临床研究[J].中国卫生产业,2012,9(9):74.
- [18] 宋筱靓,王帅,王凤荣.通脉降浊颗粒对动脉粥样硬化家兔脂质代谢及相关炎症因子表达的影响[J].中国中医急症,2015,24(12):2082.
- [19] 李彤.黄连解毒汤调控单核巨噬细胞分化抗动脉粥样硬化的研究[D].北京:北京中医药大学,2013.
- [20] 于红红,吴玛莉,张智伟,等.四妙勇安汤含药血清对脂多糖诱导的巨噬细胞 NO、IL-1 $\beta$  的影响研究[J].临床合理用药杂志,2016,9(24):25.
- [21] 张红珍,李丽,焦瑞,等.补阳还五汤对动脉粥样硬化模型大鼠主动脉 Rho 激酶及 NF- $\kappa$ B p65mRNA 表达的影响[J].中国中西医结合杂志,2015,35(12):1495.
- [22] 雷健,吴勇宏,陈烈,等.冠心通脉胶囊对冠心病患者动脉粥样硬化相关细胞因子的影响[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(1):210.
- [23] 胡坤芳.通心络胶囊治疗脑梗死的疗效及对血小板聚集性的影响[J].血栓止血学,2006,12(4):165.
- [24] 贾爱明,胡文梅,张红,等.复方芪参降脂饮对不同证型颈动脉粥样硬化患者易损斑块稳定性的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2012,10(1):24.
- [25] 王长根,殷春萍,刘红霞,等.补肾法对颈动脉粥样硬化患者血脂和血液流变学的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2009,7(9):1028.
- [26] 秦合伟,刘萍.冠心康对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠动脉粥样斑块及 CD40L 表达的影响[J].中华中医药学刊,2014,32(8):1923.

第一作者:客蕊(1977—),女,医学博士,副主任医师,从事心血管系统疾病的研究。

通讯作者:赵志成,硕士研究生,主治医师。4148580@qq.com

收稿日期:2016-12-02

编辑:傅如海

