

2000, 17(9): 644- 649.

[20] 彭蕾, 顾振纶, 薛仁宇, 等. 黄芩素对大鼠高脂血症性脂肪肝的防治作用研究[J]. 中成药, 2011, 33(3): 414- 418.

[21] Verzola D, Gandolfo MT, Fenario F, et al. Apoptosis in the kidneys of patients with type diabetic nephropathy [J]. Kidney Int, 2007, 72(10): 1262-1272.

[22] Sanchez- Nino MD, Benito- Martin A, Ortiz A. New paradigms in cell death in human diabetic nephropathy[J]. Kidney Int, 2010, 78(8): 737- 744.

[23] Li- Weber M. New therapeutic aspects of flavones : the anticancer properties of Scutellaria and its main active constituents Wogonin , Baicalein and Baicalin[J]. Cancer Treat Rev, 2009, 35(1): 57- 68.

(责任编辑: 马力)

## 中医药抗心肌缺血治疗研究进展

吴德跃, 林辉, 周玖瑶

广州中医药大学, 广东 广州 510006

[关键词] 心肌缺血; 心血管疾病; 中医药; 综述

[中图分类号] R542.2

[文献标识码] A

[文章编号] 0256- 7415 (2014) 01- 0187- 04

现代医学认为, 心肌缺血是由心脏的血液灌注减少, 导致心脏的供氧减少, 心肌能量代谢不正常, 不能支持心脏正常工作的一种病理状态<sup>[1]</sup>。临床数据显示, 引起心肌缺血最主要、最常见的病是冠心病, 心肌缺血是冠心病最基本的病理生理过程。目前, 心肌缺血疾病的治疗最主要的还是通过药物治疗, 其中, 中医药在心血管疾病的预防及治疗中占据重要的地位, 笔者以部分常用中药为例, 对近年来抗心肌缺血的几种主要的单味药及成分和方剂做一个综述。

### 1 单味药及其成分方面研究

研究表明, 许多中药含有的皂苷、黄酮、生物碱等化合物具有较好的抗心肌缺血的药理活性, 这些成分通过不同的作用机制, 来达到保护心肌的功能, 对研究和开发抗心肌缺血的中药具有广阔的前景<sup>[2-3]</sup>。

#### 1.1 皂苷类

1.1.1 人参皂苷 研究发现, 人参皂苷 Rg1 可促进

大鼠急性缺血心肌血管再生, 对急性心肌缺血大鼠具有保护作用。一方面, 人参皂苷 Rg1 可促进大鼠急性心肌缺血模型心肌的血管生成, 其分子机制可能是通过激活内皮生长因子(VEGF)作用于 VEGFR1、VEGFR2, 通过 Akt 及一氧化氮(NO)信号转导通路而实现; 另一方面, 人参皂苷 Rg1 可增加大鼠血清超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH- Px)的活力, 降低丙二醛(MDA)的含量, 通过抗氧化作用而发挥对缺血心肌的保护作用<sup>[4]</sup>。

1.1.2 绞股蓝总苷 绞股蓝总苷能显著提高心肌 GSH- Px 活性, 使 GSH- Px/MDA 比值显著升高, 机体抗氧化能力有所提高, 使产生的氧自由基得到及时的清除, 可阻止脂质过氧化反应, 使心肌 MDA 含量降低, 心肌细胞线粒体膜流动性维持正常状态, 心肌超微结构明显得到保护<sup>[5]</sup>。

1.1.3 蒺藜皂苷 研究资料表明, 蒺藜皂苷可明显

[收稿日期] 2013-5-28

[基金项目] 广州市科技计划项目 (编号: 12A402032071)

[作者简介] 吴德跃 (1990-), 男, 硕士研究生, 研究方向: 中药有效部位研究与开发。

[通讯作者] 林辉, E-mail: linhuijwc@126.com。

改善心功能,降低心脏灌流液中MDA、肌酸激酶同工酶(CK-MB)含量,升高SOD水平,提高受损细胞存活率,降低细胞凋亡百分率,降低细胞内钙超载,通过激活PKC $\epsilon$ -ERK1/2信号传导通路而抑制心肌细胞凋亡,从而发挥对心肌缺血的保护作用<sup>[6]</sup>。

## 1.2 黄酮类

1.2.1 淡竹叶黄酮 邵莹等<sup>[7]</sup>研究发现,淡竹叶黄酮50 mg/kg、100 mg/kg可抑制大鼠心肌中乳酸脱氢酶(LDH)及肌酸激酶(CK)的漏出,降低血清和心肌组织中LDH与CK活性,降低MDA含量,提高SOD、GSH-Px和NO浓度。100 mg/kg可抑制核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )蛋白的表达,下调caspase-3蛋白表达,表明淡竹叶黄酮对心肌缺血/再灌注损伤有一定的保护作用,提示其作用机制可能与抗自由基、抑制炎症反应和减少细胞凋亡有关。

1.2.2 黄芩总黄酮 研究发现,黄芩总黄酮对心肌缺血再灌注损伤具有保护作用,可减轻缺血再灌注诱导的大鼠心肌细胞凋亡,降低血清中LDH、MDA、过氧化物酶(MPO),提高血清中SOD含量,增加心肌中LDH、CK含量。提示其作用机制可能与抗氧化、减少心肌酶的输出,下调Bax蛋白表达和上调Bcl-2蛋白表达,提高Bcl-2/Bax比值有一定关系<sup>[8-9]</sup>。

## 1.3 生物碱类

1.3.1 延胡索生物碱 Han Y等<sup>[10]</sup>发现,延胡索乙素(L-THP)能激活PI3K/Akt/eNOS/NO的途径与低氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )和VEGF的表达增加,抑制诱导型一氧化氮合酶(iNOS)在心肌细胞中的产生,通过此效应可能降低炎症细胞因子,包括TNF- $\alpha$ 和MPO的积累,并减少细胞凋亡的程度,从而有助于延胡索乙素在心肌缺血再灌注损伤中对心脏的保护。

1.3.2 川芎嗪(tetramethylpyrazine, TMP)生物碱 氧自由基聚集和中性粒细胞活化可以调节心肌缺血再灌注损伤。血红素加氧酶-1(HO-1)及催化血红素分解的产物具有抗氧化作用,其诱导产生的一氧化碳(CO)可调节免疫反应并抑制细胞凋亡,HO-1的表达可以抑制心肌缺血再灌注损伤后的细胞坏死,可以在保护组织的氧化损伤中发挥作用。Chen SY等<sup>[11]</sup>预先给予TMP后结扎冠脉45 min,再剪断结扎线灌注1 h,心肌梗死面积显著减少,并诱导了缺血心肌HO-1的表达。提示TMP可能通过诱导HO-1产生

抗氧化活性以及抑制中性粒细胞的活化而发挥作用。

1.3.3 苦参碱 内源性一氧化氮合酶(eNOS)的抑制剂——非对称性二甲基精氨酸(ADMA)是心血管疾病(CVD)以及全因死亡的独立危险因素,能浓度依赖性地减少内皮细胞NO的合成和抑制乙酰胆碱诱导的血管紧张反应。研究表明,苦参碱能够通过调节eNOS和ADMA通路来实现对异丙肾上腺素(ISO)诱导的心肌缺血大鼠心脏的保护作用<sup>[12]</sup>。

## 1.4 酚酸类

1.4.1 丹酚酸B 研究发现,丹参的不同提取物具有抗氧化、抗炎、扩血管、抑制凋亡、保护心肌细胞等作用<sup>[13-14]</sup>。丹酚酸B能减少心肌组织和血浆中内皮素(ET)的含量,提高一氧化氮合酶(NOS)的活性,增加VEGF、NO的释放,促进心肌缺血后大鼠缺血心肌血管新生,通过调节ET/NO系统的平衡,维持冠脉血管张力,改善心肌能量代谢障碍而实现改善大鼠心肌缺血再灌注损伤的作用<sup>[15-16]</sup>。与此同时,代谢组学研究表明,丹酚酸B能通过降低环磷酸腺苷(cAMP)和Ca<sup>2+</sup>浓度、抑制蛋白激酶A(PKA)的活性发挥对心肌缺血的保护作用<sup>[17]</sup>。

1.4.2 芝麻酚 Vennila Lakshmanan等<sup>[18]</sup>研究发现,芝麻酚能够提高SOD、过氧化氢酶(CAT)、GSH-Px、血清谷胱甘肽巯基转移酶(GST)和GR的活力,改善由ISO诱导产生的大鼠心脏谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、LDH、CK、CK-MB与血浆中心肌钙蛋白T(cTnT)和cTnI的水平升高使其趋于正常水平,且50 mg/kg剂量下效果较明显。

## 1.5 糖苷类

1.5.1 红景天苷 孔智红等<sup>[19]</sup>研究发现,红景天苷可使ISO诱导的心肌缺血大鼠心电图ST段偏移的幅度明显下降,可降低血清LDH、CK的水平,还可降低血浆MDA含量并增加血浆SOD的活性,表明红景天苷对实验性心肌缺血损伤具有较好的保护作用,机制可能与降低心肌缺血大鼠的LDH、CK、MDA和升高心肌缺血大鼠的SOD有关。

1.5.2 天麻素 天麻素是天麻的有效成分之一,可增加外周和冠状动脉血流量。研究发现,天麻素预处理后能降低大鼠心肌缺血再灌注损伤时心律失常发生率,改善心肌组织形态学的损伤性变化,提高心肌SOD含量,降低LDH、CK和MDA含量,并对非选择性阳离子通道具有一定的抑制作用,对大鼠心肌缺

血再灌注损伤有明显的保护作用<sup>[20]</sup>。

## 2 方剂类治疗研究

2.1 补阳还五汤 补阳还五汤具有补气活血通络的功效,是治疗气虚血瘀证的代表方剂,广泛运用于气虚血瘀型冠心病心绞痛的治疗,疗效确凿。研究表明,补阳还五汤能降低血清中LDH和CK水平,有效抑制急性心肌缺血大鼠ST段抬高、改善冠脉循环,对急性心肌缺血模型大鼠具有保护作用,其作用机制可能与增加冠脉流量,减小冠脉阻力、提高血液供应有关<sup>[21]</sup>。

2.2 丹参饮 现代药理研究认为,丹参饮具有抗心肌纤维化,保护心肌细胞,保护心脏超微结构,保护冠状动脉内皮细胞,影响冠脉血流量及阻力等作用<sup>[22]</sup>。罗千古等<sup>[23]</sup>研究发现,丹参饮能够提高心肌缺血模型小鼠血清NO含量,降低血清ET-1含量,恢复NO/ET-1平衡,表明丹参饮对心肌缺氧、缺血具有保护作用,其作用机理可能与增加血清中NO含量、降低ET-1含量,恢复NO/ET-1的平衡有关。

2.3 二参汤 二参汤是治疗冠心病心肌缺血的经验方,由党参、丹参等药组成。研究发现,二参汤对ISO诱导的大鼠心肌缺血损伤具有保护作用,其作用机制为:二参汤通过调节前列腺素 $I_2$ ( $PGI_2$ )/血栓素 $A_2$ ( $TXA_2$ )的平衡,从而抑制血管内皮炎症性改变,保护血管内皮功能,发挥抗心肌缺血作用,通过调节Bcl-2 mRNA/BAX mRNA的平衡,调整细胞凋亡基因平衡,抑制过度凋亡保护心肌细胞,起到抗心肌缺血作用<sup>[24]</sup>。

2.4 桂枝汤 焦宏等<sup>[25]</sup>研究发现,桂枝汤具有升高总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及降低高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的作用,可以改善心肌缺血大鼠左心室收缩和舒张功能;可减轻高脂血症大鼠心肌组织形态学结构的异常改变,表明桂枝汤对缺血受损心肌具有保护作用,其作用与改善高脂血症大鼠脂代谢紊乱有关。

2.5 桃核承气汤 周雅萍等<sup>[26]</sup>采用大鼠舌下静脉注射垂体后叶素造成急性心肌缺血模型,观察各给药组注射垂体后叶素后不同时间点 导联心电图ST段变化值( $\Delta$ ST值)以及LDH、CK、SOD活性和MDA含量的变化,结果发现桃核承气汤能明显对抗垂体后叶素引起的急性心肌缺血的心电图变化,提高血清SOD活性、降低MDA含量,表明桃核承气汤具有

显著对抗垂体后叶素致大鼠急性心肌缺血的作用。

2.6 四逆汤 研究表明,四逆汤能有效抑制ISO诱导的大鼠心肌纤维化,其机制可能与下调Smad2和上调Smad7的表达有关<sup>[27]</sup>;可明显改善垂体后叶素和注射ISO方法制备的大鼠心肌缺血模型缺血性心电图ST段偏移的幅度,且高剂量组可显著降低血清AST、LDH、CPK和MDA的活性,同时可提高血清SOD的活性,证实四逆汤对实验性心肌缺血具有保护作用<sup>[28]</sup>。

## 3 展望

目前,随着研究的深入,中医药治疗缺血性心肌病的机制已经深入到细胞、分子水平,检测指标、动物模型已逐步得到完善和成熟。中药保护心肌缺血损伤的作用机制不是单纯的一味或几味药物功能的叠加,而是一个整体的、复杂的过程,主要机制包括:改善血液流变学、降低心肌耗氧、清除氧自由基、抑制钙超载、抑制细胞凋亡、抗炎调节血清中炎症因子的含量、调节NO/ET-1的比值、促血管生成等方面;动物模型上,常用的复制心肌缺血动物模型方法有冠状动脉结扎法、堵塞冠状动脉法、冠脉外慢性收缩法、冠脉内慢性狭窄法、冠脉缩窄法、ISO和脑垂体后叶素诱导等方法,成功制备心肌缺血动物模型对抗心肌缺血新药的开发和心肌缺血病理生理研究具有重要的参考价值;检测指标上,根据不同的研究机制,检测不同的指标,通常检测一些生化指标,如LDH、CK、SOD、AST、CPK、MPO活性、MDA含量、 $TXA_2/PGI_2$ 和NO/ET-1的比值与水平、观察心电图ST段变化值( $\Delta$ ST值)等来反映心肌缺血损伤的程度和治疗效果;药物治疗研究上,中药治疗心肌缺血的药物主要有单味药和方剂,与西药相比,中药复方成分复杂,其发挥疗效往往通过多成分、多环节、多靶点的整合作用,治疗心肌缺血疾病具有疗效好、活性强、副作用低等特点,有着广阔的应用前景,期待更多的关于中药抗心肌缺血药物的研究,为抗心肌缺血新药的开发研究提供新的思路和方法,为心血管疾病的临床治疗提供更多的途径和参考。

## [参考文献]

- [1] 许波华,许立. 中药抗心肌缺血作用机制的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(15): 265-269.
- [2] 明磊,卢丹,刘金平,等. 抗心肌缺血中药有效成分研

- 究进展[J]. 人参研究, 2010(3): 38- 42.
- [3] Yuan SM, Jing H. Insights into the Monomers and Single Drugs of Chinese Herbal Medicine on myocardial preservation[J]. Afr J Tradit Complement Altern Med, 2010, 8(2): 104- 127.
- [4] 张庆勇. 人参皂苷 Rg1 对急性心肌缺血大鼠的保护作用及其机制[D]. 长春: 吉林大学, 2008.
- [5] Chambers DE, Parks DA, Patterson G, et al. Xanthine oxidase as a source of free radical damage in myocardial ischemia [J]. Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 1985, 17(2): 145- 152.
- [6] 孙巍. 蒺藜皂苷对心肌缺血的保护作用及其分子机制研究[D]. 长春: 吉林大学, 2007.
- [7] 邵莹, 吴启南, 周婧, 等. 淡竹叶黄酮对大鼠心肌缺血/再灌注损伤的保护作用[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(2): 241- 247.
- [8] 窦锦明, 荆汉卫. 黄芩总黄酮对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 山东中医药大学学报, 2013, 37(1): 50- 52.
- [9] 龚明玉, 于晓敏, 周晓慧, 等. 黄芩茎叶总黄酮对缺血再灌注心肌细胞凋亡及凋亡相关基因表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(1): 153- 154.
- [10] Han Y, Zhang W, Tang Y, et al. *l*-Tetrahydropalmatine, an active component of *Corydalis yanhusuo* W.T.Wang, protects against myocardial ischaemia-reperfusion injury in rats [J]. PLoS ONE, 2012, 7(6): e38627.
- [11] Chen SY, Hsiao G, Hwang HR, et al. Tetramethylpyrazine induces heme oxygenase-1 expression and attenuates myocardial/reperfusion injury in rats[J]. Journal of Biomedical Science, 2006, 13(5): 731- 740.
- [12] Li XB, Wang X, Guo YF, et al. Regulation of endothelial nitric oxide synthase and asymmetric dimethylarginine by matrine attenuates isoproterenol-induced acute myocardial injury in rats [J]. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2012, 64(8): 1107- 1118.
- [13] Fu J, Huang H, Liu J, et al. Tanshinone IIA protects cardiac myocytes against oxidative stress-triggered damage and apoptosis [J]. European Journal of Pharmacology, 2007, 568(1- 3): 213- 221.
- [14] Gao J, Yang GQ, Pi RB, et al. Tanshinone IIA protects neonatal rat cardiomyocytes from adriamycin-induced apoptosis [J]. Transl Res, 2008, 151(2): 79- 87.
- [15] 张良, 袁冬平, 徐立, 等. 丹酚酸 B 对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用机制研究[J]. 中药新药与临床药理, 2008, 19(6): 467- 469.
- [16] 陈衡霞, 许立, 许波华. 丹酚酸 B 对心肌缺血大鼠缺血心肌血管新生的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(20): 145- 148.
- [17] Lu YH, Zheng Y, Liu XR, et al. Metabolomic profiles of myocardial ischemia under treatment with salvianolic acid B [J]. Chin Med, 2012, 7(1): 1- 8.
- [18] Vennila Lakshmanan, Pugalendi Kodukkur Viswanathan. Protective effect of sesamol against myocardial infarction caused by isoproterenol in Wistar rats [J]. Redox Report, 2010, 15(1): 36- 42.
- [19] 孔智红, 黄莹, 李畅胜. 红景天苷对大鼠心肌缺血损伤保护作用的研究[J]. 天津药学, 2008, 20(2): 8- 10.
- [20] 王飞, 位凯, 沈兵, 等. 天麻素预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中国药理学杂志, 2012, 47(23): 1905- 1910.
- [21] 龙旭阳, 徐艳明, 王发善, 等. 补阳还五汤对急性心肌缺血模型大鼠保护作用的实验研究[J]. 新中医, 2012, 44(11): 120- 122.
- [22] 陈惠, 孙朦朦, 安然, 等. 丹参饮在心血管疾病中的应用研究[J]. 吉林中医药, 2013, 33(1): 27- 30.
- [23] 罗千古, 周玖瑶, 吴俊标, 等. 丹参饮对心肌缺血小鼠血清 ET-1、NO 的影响[J]. 中药材, 2011, 34(3): 432- 434.
- [24] 周丽雅, 李欣. 二参汤对异丙肾上腺素致大鼠心肌缺血损伤的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(13): 204- 208.
- [25] 焦宏, 陈彦静, 鞠大宏, 等. 桂枝汤对高脂血症心肌缺血大鼠心肌缺血损伤的保护作用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2011, 17(3): 279- 281.
- [26] 周雅萍, 刘强. 桃核承气汤对垂体后叶素致大鼠急性心肌缺血的保护作用[J]. 江西中医药, 2010, 41(6): 64- 65.
- [27] 廖火城, 刘勇, 周彬, 等. 四逆汤对异丙肾上腺素诱导的大鼠心肌纤维化 Smad2 和 Smad7 的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(7): 934- 938.
- [28] 贺金, 方艳伟, 李永民. 四逆汤对大鼠心肌缺血损伤的保护作用[J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(7): 638- 640.

(责任编辑: 马力)