

黄连解毒汤抗动脉粥样硬化物质基础和药理作用研究概况[△]

项瑞^{1*},姜丽^{2#}(1.北京医药集团职工大学培训部,北京 100079;2.江西中医药大学/江西省中医病因生物学重点实验室,南昌 330004)

中图分类号 R961 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)04-0547-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.04.36

摘要 目的:为进一步研究黄连解毒汤抗动脉粥样硬化的物质基础和药理作用提供理论依据。方法:以“黄连解毒汤”“抗动脉粥样硬化”“物质基础”“药理作用”“Atherosclerosis”为关键词,组合查阅1999年1月—2015年7月在PubMed、中国知网等数据库中有关黄连解毒汤抗动脉粥样硬化的物质基础和作用机制的文献,并对其进行总结、分析。结果与结论:共检索到相关文献132篇,其中有效文献35篇。动脉粥样硬化病因复杂,而黄连解毒汤在调节脂质代谢、抗炎、抗氧化、抑制血小板聚集等方面具有明显的作用。但目前黄连解毒汤抗动脉粥样硬化的效应成分仅限于小檗碱等单一成分的研究。黄连解毒汤主要用于治疗三焦火毒热盛证所导致的大热烦渴、不眠以及神昏谵语等,临床应用其治疗动脉粥样硬化,还需进一步研究其物质基础和药理作用。

关键词 黄连解毒汤;抗动脉粥样硬化;研究概况

随着我国经济的快速增长,居民物质生活水平的提高,人们高热量饮食增多,动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)在我国的发病率快速上升,多见于40岁以上人群,但近年来已经开始在年轻人群中出现^[1]。由国家心血管病中心、中国心血管病报告编写组发布的《中国心血管病报告2014》显示,中国心血管病患病率、病死率持续上升,成为居民首位死因,占居民疾病死亡构成的40%以上^[2]。AS与中医湿热证关系密切,而黄连解毒汤为清热燥湿解毒的经典方,具有抗炎、降脂、抑制血管平滑肌细胞增殖等作用,这些作用正好与AS的发病机制相合拍。笔者以“黄连解毒汤”“抗动脉粥样硬化”“物质基础”“药理作用”“Atherosclerosis”为关键词,组合查阅1999年1月—2015年7月在PubMed、中国知网等数据库中有关黄连解毒汤抗AS的物质基础和作用机制的文献。结果,共检索到相关文献132篇,其中有效文献35篇。现基于AS病理过程,从中西医治疗AS的现状出发,阐述黄连解毒汤在AS治疗中的物质基础和药理作用,以期为进一步研究提供理论依据。

1 AS的病理过程

AS是一种慢性无症状长期的疾病,其典型病理过程为脂质代谢异常,脂质渗入动脉内膜在血管壁沉积并引发炎症,并可导致内皮细胞受损、白细胞聚集,继而平滑肌细胞及纤维组织出现增生,形成血栓斑块,常引起动脉血管管腔闭塞、管壁变硬甚至管壁破裂出血^[3],主要累及冠状动脉及脑动脉。这种

血液流变学异常的病理变化极易导致心肌梗死、心绞痛、心律失常、脑卒中,严重的会引发猝死等。

对于AS的发病机制未完全阐明,目前国内外医学界学者普遍认可和支撑的是Ross R^[4]提出的炎症损伤反应学说,即:AS是一个慢性炎症过程,早期由于各种危险因素^[5-6](包括高胆固醇血症、高血压、吸烟等)引起血管内皮损伤,在趋化因子作用下,召集大量单核细胞与受损的血管内皮细胞一起附着、黏附、滚动并迁移至血管内皮下;单核细胞在多种细胞因子作用下,分化成巨噬细胞并使清道夫受体的表达向上调整^[7];同时,由于脂质代谢紊乱,大量脂蛋白黏附在血管壁,成为氧化修饰型低密度脂蛋白(ox-LDL)^[8];巨噬细胞通过清道夫受体吞噬ox-LDL,由于这种吞噬不受负反馈机制调节,导致大量脂质堆积于细胞内而成为泡沫细胞。

2 AS的治疗

2.1 西医治疗AS

目前,西医在临床上主要使用抗血小板药(氯吡格雷、阿司匹林、西洛他唑等)、血管活性药、环氧酶抑制剂、调节血脂药(他汀类药物、烟酸类药物、贝特类药物等)、抗脂质氧化剂(普罗布考、泛硫乙胺)以及血管紧张素转换酶抑制剂等治疗AS^[9]。虽然现代医学对AS进行了深入的疾病机制探讨和临床治疗研究,但目前仍未找到能明显有效地控制AS的药物,其主要原因在于多种因素参与AS的形成和发展,形成一个复杂

Pharm Sci, 2012, 25(3):607.
[23] Huang YT, Tsai TR, Cheng CJ, *et al.* Formulation design of an HPMC-Based sustained release tablet for pyridostigmine bromide as a highly hygroscopic model drug and its in vivo/in vitro dissolution properties[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2007, 33(11):1 183.
[24] Tan Q, Jiang R, Xu M, *et al.* Nanosized sustained-release

pyridostigmine bromide microcapsules: process optimization and evaluation of characteristics[J]. *Int J Nanomedicine*, 2013, doi:10.2147/IJN.S40860.
[25] Tan QY, Xu ML, Wu JY, *et al.* Preparation and characterization of poly(lactic acid) nanoparticles for sustained release of pyridostigmine bromide[J]. *Pharmazie*, 2012, 67(4):311.
[26] Hoobakht F, Ganji F, Vasheghani-Farahani E, *et al.* Eu-dragit RS PO nanoparticles for sustained release of pyridostigmine bromide[J]. *J Nanopart Res*, 2013, 15(9):1 912.
(收稿日期:2015-08-12 修回日期:2015-10-13)
(编辑:余庆华)

△ 基金项目:江西中医药大学课题(No.2014BS003)
* 讲师,硕士。研究方向:中药制药新技术。E-mail: xian-grui1120@126.com
通信作者:讲师,博士。研究方向:中药药理学与药动学。E-mail: jiangli1009@126.com

的关系网,单一靶点的治疗很难奏效。而中医药以其独特的整体观理论和疗效,在AS防治中发挥了很大的作用。

2.2 中医治疗AS

中医没有AS的病名,但根据AS的证候,可涉及“胸痹”“中风”“偏枯”等中医病证^[10]。虽然中医对AS病因病机还未达成一致认识,但基本集中在以下三大理论^[10],即湿热论、毒邪论和痰瘀论。中医认为,湿热、毒邪、痰瘀是导致AS形成的三大病理因素,其中湿热、毒邪为引发关键,痰瘀为有形病灶。三者相互促进,形成恶性循环,最终导致AS的形成。

湿热是AS的易感因素,湿热之邪长期不解可致湿热毒,故清热燥湿对防治AS尤为关键。湿邪在临床上主要包括由外侵入导致的外湿证与由内而生的内湿证,湿邪常与其他邪气相合为病,如湿热。AS湿热论的提出,是基于湿热致病的内外因素。外因主要与季节气候、地理环境相关;内因主要是指饮食肥甘厚味、饮食不节和饮酒过量、久坐运动过少、多虑压力过大等各种因素共同作用导致脾胃功能失调,不能运化水谷精微,停于体内,即可能发生水谷精微代谢紊乱、湿热内生。现代学者发现,AS患者(尤其是早期患者),湿热内蕴是其发病病因,认为湿热内蕴是AS的主要病机,湿热化痰为其主要病理特征环节。临床研究表明,AS与中医湿热证关系密切,AS性心脏病中,有2/3的患者具有湿热体质特征,此特征为AS重要的发病基础和体质背景^[10-11]。无论是外感湿热,还是内伤杂病湿热,邪气长期蕴结不解亦可化为毒,致气血运行失畅、瘀血内生,最终演变成冠心病、脑中风等并发症。故清热燥湿对防治AS尤为关键。

鲁明源^[12]统计《中药大辞典》中所载的确有降脂药理功效的中药,共计42味,其中兼具清热化痰或清热燥湿作用的中药共计14味,占全部具降脂作用中药的1/3。在医药高校《中药学》教材的分类中,有8味清热燥湿类中药,这类中药主要被用于热证的治疗^[13]。已有临床证实,湿热体质的患者易发生高脂血症、高血压和糖尿病,而这3种疾病均为引起AS的主要危险因素,随着病情的进展,这3种疾病与AS的形成之间逐渐成为互为因果的关系^[14]。已有研究证实,此类清热燥湿中药有降脂或抑制AS斑块形成的药理作用,如黄连^[15-16]、黄芩^[17-18]等。应用黄芩、黄连、黄柏等治疗后,患者血中白细胞介素1(IL-1)、IL-2、IL-6、IL-8、转移生长因子(TGF)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等明显降低,证明湿热与炎症之间存在密切的联系^[19]。

3 黄连解毒汤抗AS

黄连解毒汤为清热燥湿解毒的经典方^[20],主要用于治疗三焦火毒热盛证所导致的大热烦渴、不眠以及神昏谵语等。本方由黄芩、黄连、黄柏、栀子4味中药构成,方中黄芩、黄连、黄柏均为清热燥湿药,可分别泻上中下三焦之火;配合栀子,可引热下行,4药共奏清热燥湿、泻火解毒之功效。《汤液本草》言:“黄连归心经,黄芩、栀子走肺经,黄柏(即黄柏)归肾经,皆能清热燥湿,各从其类也^[21]。”

在诸多有关AS的防治研究中发现,黄连解毒汤在调节脂质代谢、抗炎、抗氧化、抑制血小板聚集等方面存在药理作用^[22-23]。

3.1 黄连解毒汤抗AS的物质基础

黄连解毒汤中黄连、黄柏主要含小檗碱、巴马汀、药根碱等生物碱成分;黄芩主要含黄酮类成分,如黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素、汉黄芩苷等;栀子的主要化学成分包括环烯醚萜苷类、二萜类(西红花苷类)、有机酸酯类以及其他类化合物。此

方药味虽简,但其成分的复杂多样性决定了在研究其抗AS的作用机制时,必须明确其发挥药效的特点和物质基础。黄连解毒汤及其所含的各种有效成分中,仅见小檗碱防治AS的研究报道^[24-25],其他化学成分在实际临床应用中的疗效还未得到明确证实。

3.2 黄连解毒汤抗AS的药理作用

3.2.1 抗炎作用 随着人们对黄连解毒汤药理与临床研究的不断深入,此方作为预防和治疗AS已广泛应用于临床^[26-27]。通过研究发现,具有清泄邪热的中药复方,可减少炎性细胞的分泌和浸润,对动脉形态学的改变有保护作用^[28-30]。现代药理研究亦表明,黄连解毒汤可以下调AS模型外周血TNF- α 和IL-1 β 等炎性细胞因子的表达,改变血液流变学指标,改善血液黏稠度,减少脑卒中、心肌梗死的发生^[31-32]。

王嵩等^[33]造模,模型为感染肺炎衣原体(CP)的高血脂小鼠,小檗碱给药后观察其对小鼠血清中IL-1 β 和高敏C反应蛋白(hs-CRP)的影响。结果发现小檗碱能显著降低被肺炎衣原体感染的高脂饮食小鼠的炎症指标。

3.2.2 降脂作用 脂质渗入学说是目前有关AS发生的机制假说之一。大量临床研究已经确认,降脂治疗能显著降低心血管事件的发生率以及心血管疾病的死亡率,冠脉造影证实降脂治疗可以使粥样斑块稳定或消退^[34]。冷三华等^[35]通过研究发现,黄连解毒汤可明显降低2型糖尿病大鼠的总胆固醇(TCHO)、三酰甘油(TG)和载脂蛋白(Apo)-B,能使高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)显著升高以及血浆中Apo-AI的量增加,减轻大鼠体质量,从而证实黄连解毒汤确有降脂的药理作用。欧阳学认等^[36]以高脂高糖饲料喂食的雄性昆明小鼠为动物模型,研究黄连解毒汤对其血脂的影响,结果表明,黄连解毒汤有降低高脂高糖模型小鼠TCHO、TG的作用。

3.2.3 抑制血管平滑肌细胞增殖 在AS发生的整个病程中,血管平滑肌细胞(VSMC)作为粥样斑块中最主要的细胞成分,参与了AS的发生和发展,其增生及摄入脂质并成为泡沫细胞都是AS重要的临床特征。最近研究显示,黄连解毒汤可抑制内膜面积增加和血管腔面积减少,加速蛋白酶体介导的细胞周期蛋白D1降解,从而抑制VSMC内膜增殖和移行,达到阻碍新生内膜形成的作用^[37]。

3.2.4 调节血氧作用 血氧分压 $p(\text{O}_2)$ 是血液中氧分子所产生的张力(或压力)。当 $p(\text{O}_2) < 8.0 \text{ kPa}$,会造成人体各组织缺氧,造成机体脏器功能、代谢及形态结构发生病变。 $p(\text{O}_2)$ 会随年龄增长而下降,老年人的 $p(\text{O}_2)$ 明显下降;体位发生变化时 $p(\text{O}_2)$ 也会有轻微改变;长期吸烟的烟民 $p(\text{O}_2)$ 下降;周围环境大气压低也会引起 $p(\text{O}_2)$ 降低,当处于缺氧状态时 $p(\text{O}_2)$ 下降更显著;健康人剧烈运动后 $p(\text{O}_2)$ 略上升。在许多病理生理过程中(如炎症、肿瘤、心脑血管疾病)均伴有局部微环境的氧分压变化。动脉血氧分压(PaO_2)主要是缺氧的诊断指标,健康人的 PaO_2 约为12 kPa,其大小由肺的呼吸功能以及溶解氧的分压决定。已有研究表明, PaO_2 与心血管类疾病如高脂血症患者血中TCHO和TG的值呈负相关^[38]。由此可见,氧分压和TCHO、TG之间存在密切相关性,氧分压的下降会导致TCHO和TG的升高,而AS患者常伴有TCHO和TG的增高。受此启发,笔者认为 PaO_2 与AS存在一定的关系。

4 结语

综上所述,虽然现代医学对AS进行了深入的疾病机制探讨和临床治疗研究,但由于多种因素参与AS的形成和发展,

单一靶点的治疗很难奏效,导致目前仍未找到能明显有效地控制AS的药物。目前有关黄连解毒汤抗AS的研究存在一些问题,比如探讨黄连解毒汤抗AS的物质基础研究仅见小檗碱的研究报道,其他化学成分在实际临床应用中的疗效还未得到明确证实。多途径、多靶点发挥治疗作用是复方中药的一大特点,如能从一个全新的角度进一步深入研究,则黄连解毒汤在防治AS方面的应用将有着更广阔的前景。

参考文献

[1] 魏艾贞,杨建飞.浅谈动脉粥样硬化的研究进展[J].临床医药文献杂志,2014,1(10):1866.

[2] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告2014》概要[J].中国循环杂志,2015,30(7):617.

[3] Spagnoli LG, Bonanno E, Sangiorgi G, et al. Role of inflammation in atherosclerosis[J]. *J Nucl Med*, 2007, 48(11):1800.

[4] Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease[J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(2):115.

[5] Robinson JG, Fox KM, Bullano MF, et al. Atherosclerosis profile and incidence of cardiovascular events: a population-based survey[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2009, doi: 10.1186/1471-2261-9-46.

[6] 刘成海,吴彦民,胡厚源.炎症细胞及介质与动脉粥样硬化研究进展[J].人民军医,2015,58(7):835.

[7] 王三敏,伏兵,谭玉,等.巨噬细胞移动抑制因子在动脉粥样硬化中作用的研究进展[J].医学综述,2013,19(5):801.

[8] Furnkranz A, Schober A, Bochkov VN, et al. Oxidized phospholipids trigger atherogenic inflammation in murine arteries[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(3):633.

[9] 王浩然,于春江.动脉粥样硬化发生机制及治疗药物的研究进展[J].首都医科大学学报,2010,31(6):831.

[10] 李家荣,梁文龙,赵益,等.中药复方抗As研究现状述评[J].江西中医药,2013,44(2):78.

[11] 刘中勇,何怀阳.动脉粥样硬化(脉痹)中医研究进展[C]//北京:第十届国际脉病学大会论文集,2014:182.

[12] 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.

[13] 雷载权.中药学[M].上海:上海科学技术出版社,1995:60-66.

[14] 徐学功,程雪.试论中医体质学与动脉粥样硬化的相关性[J].新中医,2014,46(9):231.

[15] 侯宏,李学刚,李平,等.黄连生物碱的提取纯化及降脂作用[J].长春中医药大学学报,2011,27(1):7.

[16] 田哲.探讨中医药在动脉粥样硬化中的进展[J].中西医结合心血管病杂志,2014,2(14):90.

[17] 尹海鹏,刘向群,于昕,等.黄芩苷对ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化及VE-钙黏蛋白表达水平的影响[J].山东大学学报:医学版,2013,51(9):26.

[18] 于昕,刘晓静,刘向群.黄芩苷抑制ox-LDL诱导内皮细胞凋亡的作用[J].山东大学学报:医学版,2015,53(5):5.

[19] 张娜,李林森.炎症与动脉粥样硬化关系的新认识及有关中药的研究进展[J].药物评价研究,2013,36(4):302.

[20] 司南,杨阳,王巍,等.黄连解毒汤来源及用药剂量换算的考证[J].中国现代中药,2012,14(2):31.

[21] 王好古.汤液本草[M].北京:中国医药科技出版社,2011:91.

[22] 王敏.黄芩苷对小鼠动脉粥样硬化及脂联素表达水平的影响[D].济南:山东大学,2012:7.

[23] 李彤,韩俊燕,王蓓蓓,等.黄连解毒汤调控单核、巨噬细胞及泡沫细胞分化的实验研究[J].中国中西医结合杂志,2014,34(9):1096.

[24] 何甲均,徐学广,郑莘.辛伐他汀和盐酸小檗碱治疗高脂血症和颈动脉粥样硬化的疗效[J].天津医药,2007,35(7):539.

[25] 王长谦,黄周青,王连升,等.黄连素在预防和治疗动脉粥样硬化炎症中的应用:中国, CN101627995A[P]. 2010-01-20.

[26] 王蕾,周苏宁,蔚青.黄连解毒汤在心血管疾病预防与治疗领域的研究进展[J].中医导报,2010,16(4):118.

[27] 邱碧茵,潘林梅,朱华旭,等.黄连解毒汤“方证对应”的PK-PD研究和数据挖掘技术的应用[J].中国药房,2012,23(3):286.

[28] 蒋跃文,李家庚,樊讯,等.《伤寒论》泄热三方对动脉粥样硬化模型大鼠炎症的影响[J].中医学报,2015,30(7):1003.

[29] 徐敏,任雨笙.动脉粥样硬化的氧化应激生物标记物研究进展[J].心脏杂志,2012,24(1):114.

[30] 李维珊.黄连解毒汤治疗糖尿病合并颈动脉粥样硬化的临床观察[D].济南:山东中医药大学,2012:13.

[31] 桑文凤,桑桂梅,赵习德.黄连解毒汤对冠心病患者颈总动脉粥样硬化斑块及炎症因子的影响[J].中药材,2014,37(2):356.

[32] 刘煜德,吴辉,吴伟,等.黄连解毒汤对高胆固醇兔血液流变学和动脉粥样硬化干预作用[J].中国中药杂志,2009,34(5):600.

[33] 王嵩,吴伟,刘煜德,等.黄连素对模型小鼠血清IL-1 β 、hs-CRP、内膜下单核细胞浸润及热休克蛋白染色的干预作用[J].中国中医药信息杂志,2009,16(7):28.

[34] 刘葳,李继敏.动脉粥样硬化的预防和药物治疗进展[J].中国医药导报,2014,11(30):152.

[35] 冷三华,陆付耳,屠庆年,等.黄连解毒汤对2型糖尿病大鼠血糖和血脂代谢的影响[J].中国中医基础医学杂志,2003,9(4):43.

[36] 欧阳学认,吴伟,朱雯,等.黄连解毒汤及其拆方对高脂高糖模型小鼠血脂和血糖的影响[J].中国新药与临床药理,2013,24(6):570.

[37] 王县委,桑文凤,裴强,等.黄连解毒汤对热毒所致兔动脉粥样硬化及内皮祖细胞的影响[J].时珍国医国药,2014,25(9):2121.

[38] 刘淮,张晓玲,黄金阳.妊娠期肝内胆汁淤积症患者血脂水平与新生儿血气分析值的相关性分析[J].中国临床医学,2008,15(1):101.

(收稿日期:2015-08-06 修回日期:2015-11-26)

(编辑:余庆华)