

益气活血化痰中药治疗动脉粥样硬化的研究进展

杨静¹, 雷燕^{1*}, 修成奎¹, 王雪¹, 胡艳红¹, 于博文¹, 付莹坤², 吴烨¹, 王佳丽¹

(1. 中国中医科学院 医学实验中心, 北京市中医药防治重大疾病基础研究重点实验室, 北京 100700;

2. 中国中医科学院 广安门医院, 北京 100053)

【摘要】 总结了益气活血化痰中药治疗动脉粥样硬化(AS)的临床用药情况与基础研究进展,从AS发病的不同部位归纳了益气活血化痰中药治疗AS的临床研究进展,总结了治疗AS的常用益气活血化痰中药,益气药物多选用黄芪、党参、西洋参、茯苓、白术、红景天等,活血药物多选用川芎、丹参、三七、赤芍、白芍、当归、桃仁、红花、牛膝、茶树根等,化痰药物多选用瓜蒌、半夏、石菖蒲、陈皮、胆南星、天竺黄、枳实、竹沥等。发现益气活血化痰中药治疗颈动脉粥样硬化(CAS)多搭配虫类药物与藤类中药,治疗冠心病多配合行气、止痛、散瘀、化痰中药,治疗下肢硬化时多配合舒筋活络、化痰利窍与健脾利湿药物的使用,并对用药时间、合并用药情况、改善指标方面进行了归纳;基础研究方面,从减轻炎症反应、改善脂质代谢异常及改善内膜损伤方面归纳了该类药物治疗AS的实验进展,发现目前开展基础研究较多的药物主要为丹参酮、西洋参茎叶总皂苷、瓜蒌提取物,芪参益气滴丸、护心康片、丹葵片、补阳还五汤合瓜蒌薤白汤、化浊通脉散等,并从造模动物、造模特点与作用机制方面进行了总结。该文对益气活血化痰方药治疗AS的应用规律、药物作用机制与特点及未来研究方向开展了总结与述评,以期合理应用该类中药治疗AS提供参考。

【关键词】 动脉粥样硬化; 研究进展; 述评; 气虚血瘀痰阻证; 益气活血化痰药物

【中图分类号】 R22;R242;R2-031;R287 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-9903(2020)22-0220-08

【doi】 10.13422/j.cnki.syfjx.20202222

【网络出版地址】 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200902.1623.008.html>

【网络出版日期】 2020-9-3 10:04

Research Progress of Traditional Chinese Medicine for Yiqi Huoxue Huatan in Treatment of Atherosclerosis

YANG Jing¹, LEI Yan^{1*}, XIU Cheng-kui¹, WANG Xue¹, HU Yan-hong¹, YU Bo-wen¹, FU Ying-kun²,

WU Ye¹, WANG Jia-li¹

(1. Beijing Key Laboratory of Basic Research on Prevention and Treatment of Major Diseases by Traditional Chinese Medicine, Experimental Research Center, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 2. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China)

【Abstract】 The application of clinical medication and basic research progress of traditional Chinese medicine (TCM) for Yiqi Huoxue Huatan in the treatment of atherosclerosis (AS) were summarized. According to the different pathogenic sites of AS, the clinical research progress of TCM for Yiqi Huoxue Huatan in the treatment of AS and the commonly used TCM for the treatment of AS were summarized. Astragali Radix, Salviae Miltiorrhizae Radix, Quinquefolium Panax, Cocos Wolf Poria, Atractylodis Rhizoma, Rosea Rhodiola, which were Yiqi herbs, were mostly used for the treatment of AS. Wallichii Ligusticum, Salviae Miltiorrhizae Radix, Notoginseng Radix, Paeoniae Rubra Radix, Paeoniae Alba Radix, Angelicae Sinensis Radix, Semen Persicae, Tinctorius Carthamus, Achyranthis Bidentatae Radix, tea root, which were Huoxue herbs, were mostly used for the treatment of AS. Huatan herbs, including Kirilowii Maxim Trichosanthes, Pinelliae

【收稿日期】 20200403(011)

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81503448);中国中医科学院自主选题项目(ZZ2018014)

【第一作者】 杨静,博士,副研究员,从事中西医结合心血管病研究,E-mail:yangjingdr@163.com

【通信作者】 *雷燕,博士,首席研究员,博士生导师,从事中西医结合心血管病研究,Tel:010-64089556,E-mail:13651217893@163.com

Rhizama, Acorus Tatarinowii Schott, Citri Reticulatae Pericarpium, Cum Bile Arisaema, Silicea Bambusae Concretio, Aurantii Immaturus Fructus, Bamboo Juice, were commonly used for the treatment of AS. According to the findings, TCM for Yiqi Huoxue was mostly combined with insect medicine and rattan medicine for the treatment of carotid atherosclerosis, combined with TCM for promoting Qi, relieving pain, dissipating blood stasis and reducing phlegm for the treatment of coronary heart disease, and combined with TCM for relaxing tendons and activating collaterals, resolving phlegm to benefit orifices, and invigorating spleen to remove dampness combined for the treatment of lower extremity sclerosis. In addition, the medication time, drug combination and improvement indexes were summarized. In basic studies, the experimental progress of this kind of medicine for the treatment of AS were summed up in the aspect of reducing inflammatory reaction, improving the abnormal lipid metabolism and improving the damage of inner membrane. At present, it was found that tanshinone, total saponins of stem and leaf of Panax Quinquefolium, extract of Trichosanthis Pericarpium. Qishen Yiqi dropping pill, Huxinkang tablet, Danlou tablet, Buyang Huanwutang combined with Gualou Xiebeitang, Huazhuo Tongmai powder were the main drugs for basic research, and the animal model, model characteristics and the mechanism of action were summarized. In order to provide a reference for the rational application of TCM for Yiqi Huoxue Huatan in the treatment of AS, the application law, the mechanism and characteristics of action and the future research directions of TCM for Yiqi Huoxue Huatan were summarized and reviewed.

[Key words] atherosclerosis; research progress; review; syndrome of Qi deficiency and blood stasis; traditional Chinese medicine (TCM) for Yiqi Huoxue Huatan

脑卒中、缺血性心脏病一直占据我国疾病死亡率的前2位^[1],动脉粥样硬化(AS)是其发病的主要原因之一,因此改善AS的发生率,对预防这些重大疾病至为关键。脂代谢障碍是AS的病变基础,可使动脉管壁增厚变硬、管腔变窄^[2],根据部位不同,AS多分为颈动脉粥样硬化(CAS),冠状动脉粥样硬化,下肢动脉硬化等,该病常并发于心脑血管疾病中,疾病间互为影响引起严重的后果,目前的西药治疗多以降脂、抗血小板、扩血管、抗凝为目的,对AS的治疗和研究已较广泛^[3]。

中医对本病并无直接记载,根据症状的不同,AS多归属于“胸痹”“中风”“脉痹”等范畴。《黄帝内经·素问》指出:“脉者,血之府也……涩则心痛。”指出心气衰,血虚不行,血停心脉中致血瘀,发为“胸痹”,冠心病多表现为该症状^[4]。对“脉痹”的描述始于《黄帝内经·素问·痹论》:“痹在于脉则血凝而不流”,古人已认识到脉为血液畅行的通道,其生理特性类似于现代医学中的血管,对AS有了一定认识^[5]。加之AS多伴发于脑梗死、高血压等疾病过程中,表现于中风、头痛等症状中,中医常将其归于“中风”“头痛”范畴^[6]。气血亏虚、痰瘀互结、脉络阻塞,肢节失养,导致脱疽,下肢动脉粥样硬化常以脱疽、脉痹形式表现^[7]。《读医随笔》中提到“气虚不足以推血,则血必瘀”,指出了气虚无力鼓动血液,则

血瘀脉络。《诸病源候论》提出:“诸痰者,此由血脉壅塞,饮水结聚而不消散,故成痰也”,说明脉道闭塞进一步导致痰浊产生。金代医家朱丹溪指出:“痰夹瘀血,遂成窠囊”,指出痰瘀互结出现脉痹宿疾。

根据古代医家对气、血、瘀、痰、脉及其之间关系的解读,结合现代医学对AS斑块的形成原因与病理特点的认识,目前多认为该病归属中医的“瘀证”“痰证”,而虚、瘀、痰为病机的关键^[8]。气虚载血、布津无力,致血瘀脉络、津聚成痰,瘀血、痰浊为病理产物,呈现本虚标实证,互为影响加剧AS的进展^[6]。因此,本病多采用益气健脾治本,化痰祛瘀治标,为使用益气活血化痰类中药治疗AS提供依据^[9-10]。近些年,使用益气活血化痰中药治疗AS积累了许多疗效确切的研究,现将此类中药治疗AS的进展进行综述并总结药物治疗AS的规律,为临床规范应用中药提供选择。

1 临床研究

依据发病的不同部位,归纳了益气活血化痰类中药治疗AS的临床疗效,总结了该类中药治疗AS的作用指标与有关特点。

1.1 益气活血化痰中药在CAS中的研究 动脉粥样硬化多因元气不充,阳气亏虚,气虚脉道血运失畅,造成运化失常,痰壅湿滞,过剩的脂膏沉积于血

管壁形成斑块,积聚于颈部动脉,则形成CAS。应用益气活血化痰类中药能够标本同治,研究发现CAS患者在使用阿托伐他汀治疗的基础上,加用化痰祛瘀方(半夏、胆南星、天竺黄、川芎、桃仁、红花、炒白术、茯苓、丹参、钩藤)治疗24周,治疗组与西药组各60例,治疗后发现两组颈动脉内膜中层厚度(IMT)与斑块面积较前明显缩小,且使用中药后效果优于西药^[11]。142例CAS患者分为蛭龙活血通瘀胶囊组与阿司匹林组,治疗后发现中药组可降低患者IMT最大值、格劳斯(Grouse)分数与斑块不稳定性,对颈动脉轻度狭窄患者的疗效优于西药组^[12];研究者后期对144例颈动脉狭窄患者进行为期1年的研究,分组同上,发现与用药前比较蛭龙胶囊降低了患者血清同型半胱氨酸(Hcy)和纤维蛋白原(Fib)值;在轻中度亚组中,蛭龙胶囊改善Hcy的效果更优于西药^[13]。随机将110例气虚痰瘀阻络证的CAS患者分成两组,西药组口服阿司匹林与瑞舒伐他汀,治疗组加用益气活血化痰络汤(黄芪、丹参、瓜蒌、当归、石菖蒲、茯苓、地龙、川芎、陈皮、炙甘草),治疗24周后发现,治疗组临床有效率、颈动脉内径(CAD),IMT,斑块面积与血脂与西药组差异显著^[14]。武亚涛等^[10]将59例CAS患者使用阿司匹林与阿托伐他汀治疗,62例观察组在口服西药之上加用益气化痰活血法(黄芪、当归、石菖蒲、半夏、茯苓、川芎、丹参、白芍、陈皮、水蛭、郁金、土鳖虫、甘草),6个月后观察组患者临床总有效率、颈总动脉收缩期最大流速(PSV),舒张末期血流速度(EDV),血管内径,IMT及斑块面积均于西药组有显著差异,且未见不良反应。黄锡亮等^[15]用健脾益气养血辅以活血化瘀的方法,使用三参通脉合剂治疗颈动脉硬化斑块,发现该药能降低血脂,逆转患者CAS斑块的发展。治疗CAS过程中,使用黄芪、茯苓、白术等药物达到益气补虚之效,使气旺则血行,应用川芎、丹参、三七、赤芍、当归等药物活血祛瘀、通利脉络,瓜蒌、半夏、陈皮、胆南星、天竺黄等化痰泄浊、散结通络,同时兼顾到CAS发生于上焦靠近头部的脉络,方剂中常选用地龙、水蛭、土鳖虫等虫类药物搜风剔络、攻坚破积,并搭配钩藤、大血藤、桂枝等藤类中药搜风活血通络,使药效直达颈部脉络。

1.2 益气活血化痰中药在脑梗死合并CAS中的研究 脑梗死多归属于中医“中风”“头痛”的病名中,CAS是其发病的重要原因,朱群芳等^[16]将60例脑梗死伴CAS患者均分为两组,西药组应用他汀类等常

规治疗,中药组加服益气活血化痰通络药物(黄芪、丹参、当归、川芎、瓜蒌、石菖蒲、半夏、陈皮、地龙、茯苓、炙甘草),3个月后发现中药组症状积分、临床有效率,CAD,IMT及血脂与西药组有明显差别。李国铭等^[17]将150例脑梗死伴CAS患者分为两组,西药组服用阿托伐他汀,中药组加用益气活血化痰通络法方药(黄芪、丹参、石菖蒲、当归、川芎、瓜蒌、胆南星、陈皮、半夏、地龙、茯苓、炙甘草),用药90d后发现,中药组有效率,CAD,IMT,斑块面积及血脂水平优于西药组。以上研究发现,应用益气活血化痰中药改善CAS注重补益元气,复原其运血行津的能力,同时活血化瘀,配合应用祛风、通络、定惊之品,以恢复脑络之通畅,兼顾对脑梗死的临床改善。

1.3 益气活血化痰中药在高血压合并CAS中的研究 临床中高血压合并CAS的情况很常见,该类患者多归属于中医“头痛”范畴,治疗时使用益气活血化痰药较常见。87例气虚痰瘀互结型患者随机分为益气化痰活血法(黄芪、川芎、天麻、葛根、僵蚕、豨莶草、半夏、菖蒲、全蝎、蜈蚣、益母草)加降压药物的中药组与辛伐他汀、阿司匹林加降压药物的西药组,观察6个月后发现,中药组患者IMT,PSV,EDV减少,动脉硬化斑块数、易损数目以及斑块面积低于西药组;胆固醇(TC),低密度脂蛋白(LDL-C),甘油三酯(TG)明显降低,表明益气活血化痰法方药能减轻患者症状,调节颈部血流动力学,降低IMT,减轻斑块,抑制血脂^[18]。衡旭丹^[19]将98例患者分成两组,西药组使用辛伐他汀,中药组加服益气化痰活血法方药(黄芪、川芎、天麻、葛根、僵蚕、豨莶草、半夏、菖蒲、全蝎、蜈蚣、益母草),用药6个月发现,服用中药患者IMT,PSV,EDV,斑块数目与面积,易损斑块数目等指标与西药组存在差异。牛根良^[20]采用该益气化痰活血法方药治疗80例患者,西药组口服辛伐他汀与阿司匹林,中药组加用益气化痰活血法药物,治疗6个月后发现,中药组在斑块数目与面积、易损斑块数目、血流动力学与血脂方面均低于西药组,再次证明该法治疗高血压合并CAS效果良好。上述研究采用了相同的益气活血化痰方药,对AS引起的斑块变化与血脂、血流动力学方面有明显疗效,除常用的益气活血化痰中药外,使用益母草活血利水,葛根、豨莶草、全蝎、蜈蚣通经活络、止痛熄风,天麻、僵蚕祛风化痰散结,且上述药物如天麻、葛根的药理研究已证明有降压效果^[21],可加强高血压合并CAS的治疗作用。

1.4 益气活血化痰中药在冠心病(CHD)中的研究

许多CHD患者喜肥贪厚、伤正损脾,或年老脏衰,脾虚不化,酿湿痰凝,痰浊停滞致心阳不振,血行瘀滞,故气虚痰瘀证型常见。龚帆影等^[22]将80例CHD患者分成两组,西药组口服阿司匹林与阿托伐他汀等,中药组加服冠心平,用药8周后发现,服中药患者踝臂指数(ABI)与脉搏波速率(PWV)改善比西药组明显。刘福明等^[23]对40例CHD患者服用西药同时使用冠心平观察8周,发现患者抵抗素,超敏C反应蛋白(Hs-CRP),白细胞介素-1(IL-1),肿瘤坏死因子- α (TNF- α)下降,优于单独西医治疗,以上两项研究说明冠心平对改善患者血管功能与炎症反应有效。杜文婷等^[24]采用瓜蒌薤白半夏汤为基础方,加用活血、健脾益气药物组成芪萎颗粒针对慢性心力衰竭合并CAS的患者治疗,发现在改善慢性心衰的同时,也对改善AS与斑块生成有显著疗效。

庄杰钦等^[25]将90例急性冠脉综合征(ACS)患者分成两组,中药组在指南基础上加用四君子汤合温胆汤化裁治疗,14 d后发现中医症状总评分、超敏肌钙蛋白(cTnT)与脑钠肽前体(NT-proBNP),CRP,心绞痛量表(SAQ)分数,心功能改善优于西药组,6个月后再住院及不良事件发生率明显降低,说明联用益气化痰活血中药,可减轻炎症反应,更明显地减轻心绞痛症状,改善生活质量及预后。潘红翼等^[26]采用益气化痰通络方(五爪龙、田七、法半夏、茯苓、荷叶、甘草)治疗30例心绞痛患者,发现中药对改善心绞痛症状与心电图部分指标效果显著,认为该药治疗心绞痛疗效良好。王俊勤等^[27]对32例冠脉支架植入术(PCI)术后心绞痛患者采用益气活血化痰祛瘀方(黄芪、白术、郁金、丹参、茯苓、川芎、半夏、瓜蒌)配合西药服用,8周后发现中药组有效率,SAQ与CRP优于西药组。黄宇等^[28]对22例PCI术后慢血流患者在CHD预防药物之上服用益气活血方(黄芪、丹参、全瓜蒌、水蛭、黄连)观察,发现3个月后中药组证候积分显著下降,心绞痛次数、时间及硝酸甘油使用量减少,心梗溶栓治疗(TIMI)血流分级和校正TIMI帧数与西药组均有明显差别,认为该方能改善患者症状和动脉血流状况。李松柏^[29]对48例不稳定型心绞痛患者在服用西药基础上使用自拟益气活血祛瘀方(人参、丹参、川芎、水蛭、三七粉、降香、瓜蒌、薤白、炙甘草),15 d发现该方在改善心绞痛有效率、静息心电图改善有效率与西药组有明显差别。上述研究可见,应用益气活血化痰中药对CHD患者在心绞痛症状、心电图、心功能、梗死与血流方面,能起到一定的治疗效果,治疗

此类疾病时更注重行气、止痛、散瘀、化痰药物的使用,常用瓜蒌-薤白行气宽胸化痰散结,三七、郁金、甘松、降香理气止痛开郁散瘀,荷叶健脾升阳、散瘀止血,水蛭破血通经逐瘀,黄精健脾补气,使胸阳郁结散,气化血行,痰祛脉通。

1.5 益气活血化痰中药在下肢动脉硬化闭塞症(ASO)中的研究 ASO是AS导致的下肢周围血管病变,多归属中医学的“脉痹”“脱疽”“无脉”等病名中,其病在脉,其显在肢,补气血之不足,祛痰活血利脉道,使脉络自安。龚伟强等^[30]将60例ASO患者分为两组,西药组口服阿司匹林同时静滴前列地尔,中药组加用益气活血化痰通络汤(当归、黄芪、川芎、丹参、石菖蒲、法半夏、陈皮、瓜蒌、地龙、茯苓、炙甘草),用药4周,使用中药后总有效率,ABI,TC,LDL-C,全血黏度,Fib均较西药组得到改善,说明该方联合前列地尔治疗ASO效果更佳。伍灏堃等^[31]对70例ASO患者随机分为两组,均静注前列地尔,中药组加服通络止痹汤(黄芪、当归、川芎、丹参、竹沥、天花粉、丝瓜络、川牛膝、生薏苡仁、地龙、赤芍、桃仁、红花),服药12周后发现,中药组临床愈显率,ABI,全血黏度,血浆黏度及Fib较西药组得到改善。上述两项研究发现益气活血化痰法联合前列地尔治疗ASO能提高治疗有效率,改善部分血脂与血流变指标。在应用益气活血化痰药物治疗下肢动脉硬化时,应加强舒筋活络、化痰利窍与健脾利湿药物的使用,搭配使用丝瓜络、川牛膝、地龙、天花粉、竹沥、薏苡仁等药物,以增强益气活血化痰药物治疗下肢疾病的疗效。

1.6 其他相关研究 陈咸川课题组对益气活血化痰方(药物主要包括黄芪、桑椹、丹参、当归、牛膝、石菖蒲、地龙、茶树根、泽泻),治疗老年CAS与下肢动脉硬化展开了一系列的临床观察,发现该方在治疗AS方面疗效肯定,其机制或许与改善炎症有关。

在老年CAS研究中,研究者随机将58例患者分成两组,中药组在口服西洛他唑外,应用益气活血化痰方,用药12周后发现,中药组在改善有效率,TC,LDL-C,高密度脂蛋白(HDL-C),动脉硬化指数(AI)方面均与西药组有明显差别^[32],表明该方能改善老年CAS患者症状、血脂与血管弹性。对61例气虚痰瘀证患者的研究中,西药组使用阿托伐他汀,中药组加服该益气活血化痰通络方,12周后发现,中药组证候有效率,LDL-C,辅助性T(Th)细胞,Th/抑制性T细胞(Ts),自然杀伤细胞改善均与西药组有差异,提示益气活血化痰通络方可调节老年CAS

患者的T细胞亚群,机制或许与改善炎症反应有关^[33]。

将66例老年下肢动脉粥样硬化(LEAD)患者随机均分为两组,对照组口服辛伐他汀与拜阿司匹林,治疗组加服该益气活血化痰方,12周后发现使用益气活血化痰方在改善总有效率与中医证候评分,使LDL-C,血浆D-二聚体、踝脉搏波速度下降方面优于对照组,对改善动脉僵硬有益^[34]。另一研究将70例老年无症状期LEAD患者分为两组,西药组服辛伐他汀,中药组加用益气活血化痰方,12周后发现在改善证候积分,ABI与IMT水平上,中药组比西药组效果显著,提示益气活血化痰方可在一定程度上治疗患者血管弹性及下肢功能不全^[35]。该课题组自拟益气活血化痰方治疗老年人CAS与LEAD,用益气活血药使气血充沛,石菖蒲豁痰化湿,桑椹养血滋阴,地龙走行经络,泽泻、茶树根化湿泄浊,助中焦健运,使以牛膝逐瘀通脉,有引血下行之效,针对老年人气血阴阳不足的病因病机,益气活血化痰的同时补消同施。

2 基础研究

为了研究益气活血化痰中药治疗AS的机制,学者们通过建立相关模型,对药物的单体或复方发挥作用的途径进行了详细研究。

2.1 减轻炎症反应 AS是一种伴随免疫活性的炎症疾病,动脉管壁的内皮及平滑肌细胞与活性氧、氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)发生作用,大量炎症因子被激活,是其病变的重要特征,炎症反应发生于中性粒细胞向管腔壁聚集到斑块破裂的始终^[36-37]。徐浩课题组使用丹参酮、西洋参茎叶总皂苷、瓜蒌提取物对高脂饲养13周后的ApoE基因敲除小鼠研究发现,三药均可通过减少主动脉斑块内粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)的蛋白表达干预易损斑块,降低斑块内细胞外脂质并增加胶原成分,其机理与降低炎症反应有关。丹参酮可能通过激活核转录因子- κ B(NF- κ B)降低GM-CSF的表达来稳定斑块,其他药物对NF- κ B无明显影响,提示各药物抗炎的环节可能有所不同,但在降低斑块埋藏纤维帽数量上,瓜蒌提取物的效果尤其明显^[38-39]。李美佳^[40]通过球囊损伤模型配合高脂喂养的方式建立大鼠CAS模型,给药8周后发现,芪参益气滴丸可使血清TNF- α ,血管细胞黏附分子-1(VCAM-1),白细胞介素-6(IL-6)含量下降,抑制TNF- α ,VCAM-1在斑块部位表达,达到抑制局部炎症稳定斑块的作用,并降低血脂水平,共同起到治疗AS的作用。王

凯丽等^[41]对注射维生素D₃及喂养高脂饲料造模的AS大鼠采用益气活血化痰法护心康片治疗12周,证实护心康片下调主动脉NF- κ B蛋白表达,下调IL-1 β ,IL-6,TNF- α 的释放,达到抗AS的作用。

2.2 改善脂质代谢异常 AS是LDL等脂蛋白在血管内膜下滞留引发的慢性炎症反应,脂质代谢障碍是其病变基础,脂类和糖基化产物累积、出血与血栓出现,进而纤维增生、钙类沉积,血管壁中膜钙化,引起血管壁变厚变硬、管腔狭窄,因此调节脂代谢紊乱、降低血脂,降解泡沫细胞形成是调节斑块稳定程度与AS病变进展的关键因素^[42]。陈洁等^[43]采用高糖高脂喂养联合注射维生素D₃制作大鼠痰瘀互结AS模型,丹蒺片灌胃8周后发现,免疫组化观察到胸主动脉粥样病变消退,血清中TC,TG,LDL-C,IL-6,TNF- α ,单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1),ox-LDL,脂蛋白相关磷脂酶A2(LP-PLA2)降低,血管LP-PLA2蛋白及mRNA表达下降,提示该药可通过抑制LP-PLA2的含量,减少ox-LDL生成,发挥抗炎,抗AS作用。杨军辉等^[44]采用补阳还五汤合瓜蒌薤白半夏汤化裁对高脂喂养的AS家兔给药灌胃4周,发现该方能通过升高血清对氧磷酶1活性来防治AS。有研究者采用益气活血化痰方(黄芪、瓜蒌皮、枳实、地龙、红景天)对高脂喂养兔给药4周后发现,中药能减少胸主动脉内膜厚度,降低TG与斑块面积,认为该方能有效降低TG,抑制AS的发生^[45]。

2.3 改善内皮损伤作用 内皮功能损伤是AS的启动因素之一,通过增加内皮通透性、提高白细胞黏附,造成内皮有关基因表达的变化,导致脂质、促炎因子、凝血物聚集,平滑肌增殖等加剧AS斑块的生成^[46],改善内皮损伤有助于延缓AS的发展。王贺等^[47-48]采用高脂喂养制备AS大耳兔模型,给予丹蒺片灌胃9周后,发现丹蒺片使一氧化氮、一氧化氮合成酶(eNOS)增高,使胸主动脉磷脂酰肌醇激酶(PI3K),磷酸化蛋白激酶B(p-Akt)表达增加,同时抑制血脂与部分炎症因子,达到改善内皮功能,抗AS的效果,其机制或许与激活PI3K/Akt途径相关。吴洪雷等^[49]使用高脂喂养并注射牛血清白蛋白建立兔AS模型,使用化浊通脉散灌胃12周发现,该方能改善凝血4项的指标,增强颈动脉血管内膜eNOS的表达,具有抗凝降纤保护内膜,延缓AS的作用。

益气活血化痰药物主要从减轻炎症反应、改善血脂异常、改善内皮损伤3个方面发挥抗AS的作用,观察的药物主要为丹参、西洋参及瓜蒌的提取

物,芪参益气滴丸、护心康片、丹萎片、补阳还五汤合瓜蒌薤白汤、化浊通脉散及自拟益气活血化痰方,文献中含有的主要益气活血化痰药物相似,益气药主要为西洋参或黄芪,活血药重点有丹参,化痰药大多有瓜蒌,颈动脉与主动脉为AS主要造模部位,三类治疗机制中均包括了CAS与主动脉粥样硬化造模研究,但从目前总结的实验研究中依然较难分析出益气活血化痰中药的治疗机制与不同部位AS之间的关系。

3 小结与分析

总结益气活血化痰中药治疗AS的临床用药规律发现,益气药物多选用黄芪、党参、西洋参、茯苓、白术、红景天等健脾益气之品,活血药物多选用川芎、丹参、三七、赤芍、白芍、当归、桃仁、红花、牛膝、茶树根等活血养血之品,化痰药物多选用瓜蒌、半夏、石菖蒲、陈皮、胆南星、天竺黄、枳实、僵蚕、竹沥等化痰通络之品。针对AS发生部位的不同,用药侧重点上有所差别,CAS考虑到病位在上焦靠近头部经脉,多搭配虫类药物与藤类中药的轻清之品搜风剔络,活血通脉,易达颈部病所,合并脑梗死、高血压等合并症时,需着重加强应用熄风定惊、化痰散结、通络利水中药,以恢复脑络之畅通与血压正常。治疗冠心病时注重行气、止痛、散瘀、化痰药物的配合使用,常用三七、郁金、甘松、降香、荷叶、黄精等药物,使胸阳开展,痰瘀并祛;治疗下肢硬化时,配合舒筋活络、化痰利窍与健脾利湿药物治疗及引经药物的使用,以增强该类药物治疗下肢疾病的疗效。现代药理学研究发现,一些益气活血化痰药物如白术、三七、川芎、郁金、半夏、瓜蒌、荷叶等药物具有调脂功效^[50-52],这对于AS的治疗也有证明作用。方剂上多采用经验方、院内制剂、经方如瓜蒌薤白半夏汤、补阳还五汤、四君子汤合温胆汤加减等,成药如蛭龙活血通瘀胶囊、冠心平、丹萎片、护心康片、三参通脉合剂等。临床研究的病例数多集中在60~100例,疗效显著的临床用药时间多为4周至6个月,有研究用药至1年,但多数用药时间为3~6个月。临床治疗时多配合他汀类药物与抗凝药物阿司匹林等西药同时使用,如伴发其他基础疾病同时使用相应西药支持治疗。益气活血化痰类中药联合西药治疗,疗效大多优于西药他汀类单独治疗及中药单独治疗,可显著改善患者临床症状与中医证候积分,药物改善AS的临床指标重点围绕在血脂变化、血管功能与状态、斑块变化等方面,这与AS主要是发生在血管的病理改变有关,并发现

中药发挥作用可能与减轻炎症反应有关。在中药使用过程中,中西药治疗组比单纯西药组引起的不良反应有所减少,这或许说明中药的使用能够降低西药引起的部分不良反应;有西药禁忌症的患者,中药可作为替代治疗,为AS患者提供安全有效的治疗方法。

基础研究方面,AS造模多选择大耳兔、大鼠及转基因小鼠开展,饲喂高脂饮食或同时进行球囊损伤、注射维生素D₃或牛血清白蛋白造模,根据造模方式不同造模时间多为4~13周,中药主要采取灌胃给药。与临床研究不同点在于,基础研究多为益气活血化痰药物单独使用,并与模型组及对照药组进行对比;对照药多为他汀类,研究发现益气活血化痰中药发挥抗AS的作用集中在改善炎症反应、改善内皮功能、抗凝降纤、改善脂质代谢异常方面,但从已总结研究中未能分析出药物的治疗作用与不同部位AS之间的关系。

益气活血化痰中药治疗AS过程中,中药的特色主要体现在缓解临床症状、稳定斑块、降低血脂、抗炎、改善生活质量等方面,且其副作用较少,安全性较高。临床中AS常合并其他疾病同时存在,就现有文献报道发现,益气活血化痰中药对伴发疾病的某些症状和指标也有一定的改善作用,但其疗效仍需进一步规范研究。目前的研究,多局限于单个团队或个人对某种活血化痰方药的观察与分析,未来研究应更多着眼于对某些疗效较好的益气活血化痰中药固定方剂或中成药,展开多中心、大样本、长疗程治疗的随机对照研究,提高临床研究质量,为该类药物的疗效增加坚实的数据基础;与临床研究相比,益气活血化痰中药治疗AS的基础研究相对薄弱,对药物发挥作用机制的研究点较单一,其机制研究需进一步深入与扩展,基于细胞水平的机制探讨尤要加强。药物作用机制研究的深入与明确,势必为益气活血化痰中药的临床应用增加强有力的说服力。

【参考文献】

- [1] ZHOU M G, WANG H D, ZENG X Y, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in china and its provinces, 1990—2017: a systematic analysis for the global burden of disease study [J]. Lancet, 2019, 394 (10204):1145-1158.
- [2] 安冬青,吴宗贵. 动脉粥样硬化中西医结合诊疗专家共识[J]. 中国全科医学, 2017, 20(5):507.
- [3] ROBIN N P. Atherosclerosis: integration of its

- pathogenesis as a self-perpetuating propagating inflammation: a review [J]. *Cardiovasc Endocrinol Metab*, 2019, 8(2):51-61.
- [4] 刘志超,王哲,王保和. 王保和益气活血法治疗冠心病临证经验[J]. *西部中医药*, 2018, 31(5):75-77.
- [5] 胡玉英,覃雪云. 颈动脉粥样硬化性狭窄的中医药研究概况[J]. *光明中医*, 2018, 33(3):446-448.
- [6] 冯君,刘建和,冉俊宁,等. 从痰、瘀、虚探讨动脉粥样硬化的中西医病机[J]. *陕西中医*, 2020, 41(2):217-219.
- [7] 李满意,刘红艳,陈传榜,等. 脱疽的源流及历史文献复习[J]. *风湿病与关节炎*, 2019, 8(12):53-57.
- [8] 靳宏光,朱星,赵萍萍,等. 从痰瘀论治动脉粥样硬化的研究进展[J]. *中医临床研究*, 2020, 12(4):145-148.
- [9] 曹晓玲,王燕. 益气化痰活血法治疗颈动脉粥样硬化斑块的临床研究[J]. *四川中医*, 2013, 31(12):69-72.
- [10] 武亚涛,王玲玲,陈学军,等. 益气化痰活血法治疗颈动脉粥样硬化斑块的临床疗效及其安全性[J]. *临床合理用药杂志*, 2018, 11(6):73-74.
- [11] 陈杰东,赵茜. 化痰祛瘀法对颈动脉粥样硬化的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2017, 15(11):1383-1385.
- [12] 白雪,王欢,杨思进,等. 蛭龙活血通瘀胶囊对颈动脉狭窄患者粥样硬化斑块的影响[J]. *云南中医中药杂志*, 2017, 38(2):31-34.
- [13] 白雪,王欢,杨思进,等. 蛭龙活血通瘀胶囊对颈动脉狭窄患者血清同型半胱氨酸、纤维蛋白原的影响[J]. *吉林中医药*, 2017, 37(12):1207-1210.
- [14] 朱韶萍. 益气活血化痰通络汤联合阿司匹林与瑞舒伐他汀治疗颈动脉粥样硬化(气虚痰瘀阻络)随机平行对照研究[J]. *实用中医内科杂志*, 2018, 32(3):27-30.
- [15] 黄锡亮,陈倩,余耀鸣. 三参通脉合剂对颈动脉粥样硬化患者血脂和颈动脉斑块的影响[J]. *中国卫生检验杂志*, 2015, 25(19):3306-3308, 3311.
- [16] 朱群芳,周银娇,李红英,等. 益气活血化痰通络法治疗脑梗死伴颈动脉粥样硬化斑块安全性[J]. *包头医学院学报*, 2016, 32(4):103-104.
- [17] 李国铭,严飞飞. 益气活血化痰通络法联合西药治疗脑梗死伴颈动脉粥样硬化斑块的临床效果观察[J]. *海峡药学*, 2019, 31(1):139-140.
- [18] 张国英,郭昕. 益气化痰活血法对高血压病气虚痰瘀证互结证患者颈动脉粥样硬化的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2015, 13(6):714-717.
- [19] 衡旭丹. 益气化痰活血法治疗高血压合并颈动脉粥样硬化临床研究[J]. *内蒙古中医药*, 2016, 35(4):20.
- [20] 牛根良. 益气化痰活血法治疗高血压病合并颈动脉粥样硬化的效果观察[J]. *河南医学研究*, 2017, 26(15):2802-2803.
- [21] 纳瑾,张玉秀. 降压中药的研究[J]. *青海医药杂志*, 2018, 48(1):78-80.
- [22] 龚帆影,邓园园,刘福明. 益气滋阴活血化痰法对冠心病动脉粥样硬化影响的临床研究[J]. *浙江中医杂志*, 2015, 50(12):874-875.
- [23] 刘福明,顾万建,刘健,等. 益气养阴活血化痰法对冠心病患者抵抗素及IL-1、TNF- α 、Hs-CRP的影响[J]. *吉林中医药*, 2016, 36(12):1214-1216.
- [24] 杜文婷,刘萍,明冠. 芪蒺颗粒对慢性心力衰竭伴颈动脉斑块患者血清C反应蛋白的影响[J]. *上海中医药大学学报*, 2015, 29(1):23-26.
- [25] 庄杰钦,戴杏珍,蔡海荣,等. 益气化痰活血法治疗急性冠脉综合征的临床研究[J]. *中国中医急症*, 2019, 28(9):1509-1512.
- [26] 潘红翼,李创鹏. 益气化痰通络方治疗冠心病心绞痛30例疗效观察[J]. *中国现代药物应用*, 2018, 12(14):117-119.
- [27] 王俊勤,李秋凤. 益气活血、化痰祛瘀方联合西药治疗PCI术后心绞痛32例[J]. *中医研究*, 2016, 29(6):25-26.
- [28] 黄宇,王肖龙,郭炜,等. 益气活血化痰方对经皮冠状动脉介入术后慢血流患者的干预作用[J]. *南京中医药大学学报*, 2019, 35(4):387-390.
- [29] 李松柏. 益气活血祛瘀方治疗冠心病不稳定型心绞痛48例疗效分析[J]. *中国现代药物应用*, 2017, 11(8):30-32.
- [30] 龚伟强,徐小平. 前列地尔联合益气活血化痰通络汤治疗下肢动脉硬化闭塞症的临床观察[J]. *中国生化药物杂志*, 2015, 35(7):63-65.
- [31] 伍灏堃,赵一俏. 前列地尔联合中医益气活血化痰通络法治疗下肢动脉硬化闭塞症疗效观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2016, 25(19):2091-2093.
- [32] 陈基敏,陈咸川. 益气活血化痰方治疗老年颈动脉硬化[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(10):322-325.
- [33] 王清亮,陆文杰,陈咸川. 益气活血化痰通络方对颈动脉粥样硬化患者T细胞亚群影响的研究[J]. *陕西中医*, 2019, 40(3):307-310.
- [34] 沈融,游毅,姜恺,等. 益气活血化痰方治疗老年下肢动脉粥样硬化疾病[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(14):182-186.
- [35] 李欣,陈咸川,马绍骏,等. 益气活血化痰方早期干预老年无症状期下肢动脉粥样硬化的临床观察[J]. *上海中医药杂志*, 2015, 49(6):35-38.
- [36] ROSS R. The pathogenesis of atherosclerosis-an

- update [J]. *N Engl J Med*, 1986, 314(8):488-500.
- [37] GEOVANINI G R, LIBBY P. Atherosclerosis and inflammation: overview and updates [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2018, 132 (12), 1243-1252.
- [38] 周明学,徐浩,陈可冀,等. 活血、益气、化痰中药对 Apo E 基因敲除小鼠主动脉粥样硬化斑块稳定性的影响[J]. *中医杂志*, 2008, 49(11):1024-1027.
- [39] 周明学,徐浩,潘琳,等. 活血、益气、化痰中药对 Apo E 基因敲除小鼠主动脉粥样硬化斑块炎症反应的影响[J]. *中国中医急症*, 2008, 17(4):496-498.
- [40] 李美佳. 芪参益气滴丸对大鼠颈动脉粥样硬化及血浆炎症因子的影响[D]. 天津:天津医科大学, 2013.
- [41] 王凯丽,喻正科,王青祥,等. 益气活血化痰法对动脉粥样硬化大鼠 NF- κ B 信号通路影响的实验研究[J]. *湖南中医杂志*, 2019, 35(1):127-129.
- [42] SCHAFTENAAR F, FRODERMANN V, KUIPER J, et al. Atherosclerosis: the interplay between lipids and immune cells [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2016, 27 (3), 209-215.
- [43] 陈洁,蔡宏文,缪静,等. 丹菱片抗痰瘀互结型动脉粥样硬化大鼠炎症反应及机制[J]. *中国中西医结合杂志*, 2016, 36(6):703-708.
- [44] 杨军辉,张静,周小青. 益气活血、通阳化痰法对实验性动脉粥样硬化家兔血清对氧磷酶 1 活性的影响[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2014, 12 (6): 148-149.
- [45] 赵德强,王大英,吴秀芬,等. 益气活血化痰方对高脂血症兔血脂及动脉粥样硬化的影响[J]. *时珍国医国药*, 2011, 29(12):2959-2960.
- [46] GIMBRONE M A, GARCIA-CARDENA G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2016, 118 (4): 620-636.
- [47] 王贺,罗明华,沈晓君,等. 丹菱片通过 PI3K/Akt 信号通路抗动脉粥样硬化机制研究[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2015, 17(6):1194-1197.
- [48] 王贺,司春婴,罗明华,等. 丹菱片联合瑞舒伐他汀对球囊损伤内皮诱导的兔腹主动脉粥样硬化的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2016, 43(4):840-843, 897.
- [49] 吴洪雷,李慎贤. 化浊通脉散对颈动脉粥样硬化家兔凝血机制变化和 eNOS 表达的影响[J]. *世界中西医结合杂志*, 2010, 5(6):484-487.
- [50] 曾乙凡,陈苏宁. 论单味中药治疗高脂血症机理[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2018, 20(4):192-195.
- [51] 贺立勃. 瓜菱、薤白降脂作用的析因研究[J]. *湖南中医药导报*, 2002, 8(4):205, 207.
- [52] 邢峰丽,封小强,刘伟花,等. 荷叶的药理作用研究概述[J]. *环球中医药*, 2016, 9(1):115-118.

[责任编辑 张丰丰]