

· 冠心病痰瘀互结证研究专题 ·

祛痰化瘀方药对心血管疾病中内皮细胞保护作用的研究评述

陈冰 胡镜清 马雅奎 杜松 柏冬 陶旭光

【摘要】 痰瘀互结是心血管疾病的重要病因病机,治疗上宜痰瘀同治。内皮细胞具有屏障、血管调节、分泌细胞因子及免疫调节等多种功能,其形态及功能改变在心血管疾病痰瘀互结证发展过程中具有重要作用。目前研究发现,祛痰化瘀药物多用全瓜蒌、薤白、半夏、陈皮、川芎等,其作用主要集中在影响内皮细胞增殖、凋亡,以及调节内皮细胞分泌活性物质如一氧化氮、内皮素、血管内皮生长因子、白介素等方面。本文试从祛痰化瘀方药对高脂血症与动脉粥样硬化、高血压及冠心病等常见心血管疾病中内皮细胞的保护作用做一综述。

【关键词】 痰瘀互结; 内皮细胞; 心血管疾病

【中图分类号】 R541.4 【文献标识码】 A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2015.06.007

Overview on the protective effects of phlegm-blood stasis formula on vascular endothelial cells in cardiovascular diseases CHEN Bing, HU Jing-qing, MA Ya-luan, et al. Institute of basic theory for Chinese medicine, China academy of Chinese medicine science, Beijing 100700, China.

【Abstract】 Intermingled phlegm-blood stasis is the important etiology and pathogenesis of cardiovascular diseases. The diagnosing principle should be treating both phlegm and blood stasis. The vascular endothelial cells (VECs) have a variety of functions, such as protection and regulation of blood vessels, secretion of cytokines and regulation of immunity. Therefore, the morphological and functional changes of VECs play an important role in the development of phlegm-blood stasis syndrome in cardiovascular diseases. Recent studies showed that herbs like snakegourd fruit, allium macrostemon, pinellia, dried orange-peel, ligusticum, and wallichii, which are main herbs of phlegm-resolving and stasis-dispelling formula, affected endothelial cell proliferation, apoptosis, and regulation of secreting bioactive substances of endothelial cells such as NO, ET, VEGF, interleukin, etc. This study reviewed the protection of the phlegm-blood stasis formula on endothelial cells in cardiovascular diseases caused by hyperlipidemia, atherosclerosis, hypertension and coronary heart diseases.

【Key words】 Intermingled phlegm-blood stasis; Vascular endothelial cells; Cardiovascular disease

心血管疾病在中国发病率逐年上升,其发生发

基金项目:国家重点基础研究计划(973 计划)(2014CB542903);中国中医科学院基本科研业务费自主选题(YZ-1408);中国中医科学院基本科研业务费自主选题研究项目(YZ-1407);国家中医药管理局 2013 年中医药行业科研专项(201307003)

作者单位:100700 北京,中国中医科学院中医基础理论研究所中医基础实验研究中心(陈冰、马雅奎、陶旭光),诊法与证候研究室(杜松),中医方证基础研究中心(柏冬);中国中医科学院中医基础理论研究所(胡镜清)

作者简介:陈冰(1975-),博士,助理研究员。研究方向:证候物质基础及方证相应。E-mail: bingchen1205@163.com

通讯作者:胡镜清(1965-),博士,研究员,博士生导师。研究方向:适应中医药理论构筑与诊疗模式的临床研究方法研究。E-mail: gcp306@126.com

展过程与内皮细胞(endothelial cells, EC)功能密切相关^[1]。血管内皮细胞功能失调不仅被认为是冠状动脉粥样硬化起始环节,而且与冠心病、高血压发生、发展相关。中医辨证分型发现,痰瘀互结证是心血管疾病的主要证型之一。痰瘀互结是心血管疾病的重要病机,祛痰、活血治法已经成为心血管疾病的常用治法。本文就祛痰化瘀方药对内皮细胞的保护作用简述如下。

1 血管内皮细胞功能及与痰瘀证的相关性

EC 为血管最内层的连续细胞结构,具有以下作用:屏障功能,血管调节功能,凝血功能,分泌内皮源性细胞生长因子功能,代谢功能,免疫功能。

近年来有学者对痰瘀相关证与 EC 功能相关性做了大量研究。袁肇凯等^[2]对冠心病心血瘀阻证组 112 例、冠心病非心血瘀阻证组 108 例、冠心病心血瘀阻证组 110 例和健康人对照组 100 名检测分析血管 EC 产生的一氧化氮(nitric oxide, NO)、内皮素(endothelin, ET)、血管紧张素(angiotensin, Ang) II、可溶性细胞间黏附分子(soluble intercellular adhesion molecule, sICAM)-1 和可溶性血管细胞黏附分子(soluble vascular cell adhesion molecule, sVCAM)-1 等血管活性物质。结果发现, ET、Ang II、sICAM-1 和 sVCAM-1 的异常程度均呈心血瘀阻证组 > 非心血瘀阻证组 > 健康人对照组的趋势; 而心血瘀阻证组和非冠心病心血瘀阻证组之间差异无显著性。由此得出结论: 血管内皮细胞分泌的 ET、Ang II、sICAM-1 和 sVCAM-1 等血管活性物质可能是冠心病“血瘀”病理重要标志物。

王师菡等^[3]将 96 例冠心病血瘀证患者辨证进行血管内皮因子的测定, 同时采用血瘀证积分评定血瘀证程度, 采用 Gensini 评分系统评价冠脉造影的结果。结果发现, 患者血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、ET-1 水平随血瘀证积分及 Gensini 积分增高而增高, 由此判断, 冠脉 Gensini 积分与血管内皮因子及血瘀证积分相关。朱明军等^[4]对 100 例经冠状动脉造影诊断为冠心病心绞痛患者参照一定的标准进行证候要素提取, 并测定患者血清白介素(interleukin, IL)-6、ET-1 水平, 作相关性分析。结果发现, 证型分布以本虚标实证居多, 证候分布中气虚、痰浊、血瘀三型所占比例较大, 关系为血瘀 > 痰浊 > 气虚; 实证较虚实夹杂证 IL-6 水平明显升高; 夹痰夹瘀证较夹瘀证和夹瘀证 ET-1 水平明显升高。由此认为, 冠心病心绞痛中医证型以本虚标实证居多, 冠心病心绞痛的基本证候是血瘀、痰浊、气虚; IL-6、ET-1 与中医证型分布具有相关性, 两者均能作为辨证的客观参考依据。上述研究说明, 内皮功能与痰瘀证候密切相关。

2 祛痰化瘀方药对内皮细胞的保护作用

近年来, 在对高脂血症与动脉粥样硬化、高血压、冠心病等心血管疾病的治疗中, 有大量学者从祛痰化瘀方药对 EC 功能保护作用方面进行了研究。

2.1 高脂血症与动脉粥样硬化

韩学杰等^[5-7]采用高脂饲料制造家兔动脉粥样

硬化(atherosclerosis, AS)模型, 给予痰瘀同治方(全瓜蒌 30 g、薤白 10 g、水蛭 5 g 等)进行治疗, 观察主动脉变化。之后观察高脂血清损伤 EC 后痰瘀同治方的保护作用。结果发现, 痰瘀同治方可显著调节 AS 家兔血浆 NO 含量, 防止血管痉挛和血小板的聚集, 可显著降低 AS 家兔血浆 ET; 电镜及荧光显微镜观察发现, 给药组动物主动脉 EC 变化基本趋向正常组。提示痰瘀同治方可减轻血管内膜脂斑形成, 对血管内皮损伤有明显的保护作用。宋剑南等^[8-13]采用高脂血症大鼠模型, 发现祛痰化瘀方药(半夏、陈皮、川芎、水蛭等)可显著抑制高脂组大鼠主动脉 EC 通透性的增加, 明显升高高脂状态下主动脉血管壁 NO 合酶(nitric oxide synthase, NOS)活性及其 mRNA 表达, 降低 ET mRNA 表达, 保持血浆 6 酮前列腺素 F1 α (6-keto-prostaglandin 1 α , 6-keto-PGF1 α)的正常水平及 6-keto-PGF1 α /血栓素 B2(thromboxane B2, TXB2)平衡, 具有保护 EC 功能的作用; 进一步研究发现健脾祛痰化瘀方(沥水调脂胶囊: 半夏、陈皮、茯苓、甘草、水蛭、川芎、竹沥)含药血清可抑制氧化型低密度脂蛋白引起的 EC 胞质 Ca²⁺ 浓度升高, 降低细胞凋亡率, 使 G0-G1 期细胞明显减少, S 期细胞增多; 可抑制 P 选择素的表达, 上调 Bcl-2 蛋白水平, 下调 P53 和 Caspase-3 蛋白表达水平。提示健脾祛痰化瘀方可能通过上述途径进而抑制 EC 凋亡、减轻血管炎症反应和血栓形成, 达到阻止 AS 发生的作用。

黎鹏程等^[13]观察舒心稳斑颗粒(血竭、虎杖、瓜蒌壳、明矾等)对兔 AS 斑块中 VEGF 表达的影响, 发现舒心稳斑颗粒能明显降低 VEGF 在主动脉粥样斑块中的面密度。从而认为舒心稳斑颗粒通过抑制 VEGF 在 AS 斑块中的表达达到抑制 AS 斑块形成的作用。杨自生^[14-15]等观察痰瘀通胶囊含药血清对 EC 增殖及内皮型 NOS(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)蛋白及环氧合酶-2(cyclo-oxygenase, COX-2)蛋白表达的影响。结果发现痰瘀通胶囊含药血清能促进 EC 增殖, 上调 eNOS 的蛋白表达水平, 抑制损伤的 EC 活性的下降, 下调 COX-2 的蛋白表达。由此认为痰瘀通胶囊通过上调 eNOS 的蛋白表达水平, 下调 COX-2 的蛋白表达, 从而促进 EC 增殖、抑制炎症反应, 达到抗动脉粥样硬化和防治高脂血症的作用。

刘建勋等^[16-19]发现痰瘀同治方(人参、丹参、黄连、川芎等)能够明显减轻小型猪 AS 斑块负荷, 抑

制管腔狭窄,减少炎细胞浸润,降低血清高敏 C 反应蛋白 (high sensitivity C reactive protein, hs-CRP), 肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor- α , TNF)- α 和 IL-6 等炎症细胞因子水平并抑制冠脉核因子- κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) p65 核移位。痰瘀同治方含药血清可使 EC 活力显著升高,细胞上清中 NO 含量明显提高,可下调 NF- κ B p65 mRNA 和蛋白表达,降低 ICAM-1 mRNA 和蛋白表达,上调 eNOS mRNA 及其蛋白表达。认为痰瘀同治方具有明显抑制冠状动脉粥样斑块发展、降低动脉血管斑块负荷和管腔狭窄等作用,具有多靶点 AS 的效应。

2.2 高血压

卢焯明等^[20]发现调肝肾、祛痰瘀中药(熟地黄 25 g、龟甲 30 g、丹参 15 g、三七 5 g、钩藤 15 g、瓜蒌 12 g)作用于 SHR 大鼠后,大鼠血浆 NO 水平显著高于空白组,全程给药组 ET/NO 比值显著低于空白组,三个中药组的血压上升趋势均随周龄增长而明显减缓。从而认为调肝肾、祛痰瘀治法能提高 NO 水平,改善内皮分泌舒缩因子的功能,在一定程度上延缓 SHR 9 ~ 12 周龄的高血压发展。欧奇伟等^[21]应用化痰通络中药(法半夏 15 g、陈皮 15 g、茯苓 10 g、白术 10 g、丹参 10 g、益母草 15 g、泽兰 10 g、川牛膝 10 g、天麻 10 g、钩藤 10 g、夏枯草 10 g、炙甘草 5 g)治疗痰瘀互结型高血压病患者,结果发现治疗后患者血清 VEGF 水平均较治疗前明显下降,且不良反应发生例数少。认为化痰通络中药可降低血清 VEGF 水平,在一定程度上改善血管内皮功能。叶穗林等^[22]探讨加味温胆汤(半夏,竹茹,陈皮,茯苓,泽泻,甘草,生姜,加味:丹参,枳实)对痰瘀证高血压病患者内皮功能障碍的影响。结果发现治疗组患者 ET、血管性血友病因子(von willebrand factor, vWF)比治疗前下降,NO 比治疗前升高,血管内皮舒张功能指标有改善。认为加味温胆汤有一定的血管内皮保护作用。赵永华等^[23]观察颐年降压饮(双钩藤 20 g、石决明 25 g、醋龟板 20 g、法半夏 10 g、广陈皮 8 g、炒枳壳 12 g、怀牛膝 25 g、益母草 15 g、桑寄生 20 g、制首乌 20 g)对南粤地区早期原发性高血压患者血管内皮功能的影响。结果发现治疗后患者血浆 ET-1、vWF 明显降低,由此得出结论:颐年降压饮的作用机制与保护血管内皮功能,进而改善动脉弹性有关。

2.3 冠心病

薛亚军等^[24]发现复方萎薤合剂(瓜蒌 24 g、薤

白 12 g、丹参 15 g、水蛭 0.3 g、玉竹 10 g、泽泻 10 g、五味子 6 g、麦冬 9 g、杜仲 10 g)可降低冠心病稳定型心绞痛患者血管 ET-1 的水平,认为复方萎薤合剂具有恢复内皮功能,拮抗动脉粥样硬化的作用。刘莉等^[25]发现,在常规治疗基础上联用瓜蒌皮注射液能明显改善稳定型心绞痛痰瘀互结证患者 NO 及 ET-1 水平。朱伟等^[26]观察应用痰瘀同治方药后心肌缺血大鼠血清中 NO 水平,以及血浆中 TXB₂ 与 6-Keto-PGF₁ α 的变化情况。结果发现,与化痰法、活血化痰法相比,痰瘀同治法能显著增强心肌缺血大鼠的 NO 活性,改善 PGI₂/TXA₂ 的失衡状态。认为痰瘀同治法抗急性心肌缺血的作用机制可能与其增强 NO 活性,抑制血浆 TXA₂ 释放,纠正 PGI₂/TXA₂ 失衡,从而促进缺血心肌功能恢复,缓解冠脉痉挛有密切关系。李军等^[27]在常规治疗基础上加用稳心汤治疗痰瘀阻络型不稳定型心绞痛患者,发现稳心汤可明显降低患者 IL-6、IL-8 水平。李鹏等^[28-29]发现心痛宁加味方(全瓜蒌、薤白、当归、丹参、红花、川芎、厚朴、桔梗、新塔花、阿里红)能显著降低冠心病痰瘀互结证患者血浆 ET 含量,提高血浆 NO 含量水平,调节二者平衡。动物实验结果表明,心痛宁加味方能有效抑制急性心肌缺血大鼠血清 ET 分泌,促进 NO 的合成和释放。提示其抗心肌缺血作用机理可能与调节内源性血管活性物质 NO、ET 平衡,保护血管内皮损伤有关。

3 结语

内皮细胞损伤是高脂血症与动脉粥样硬化、高血压及冠心病等常见心血管疾病的共同基础,内皮损伤会导致脂质代谢紊乱、分泌 NO、TNF- α 、NF- κ B 等炎性物质,参与炎症反应。脂质代谢紊乱是痰浊的物质基础,NO 等炎性因子与血瘀密切相关,因此,内皮损伤与心血管疾病痰瘀互结证密切相关。

对上述祛痰化痰方药配伍组成与内皮细胞功能对应关系研究发现,药物作用主要集中在影响内皮细胞增殖、凋亡,以及调节内皮细胞分泌活性物质如 NO、ET、VEGF、白介素等方面。其中,全瓜蒌在方药中应用最多,有较多证据证明其对 NO、ET 有调节作用,也有研究发现其对 ET/NO、NOS、VEGF、COX-2 及内皮细胞增殖有影响;次之为薤白,除对 ET 有调节作用,也发现其对 NO、ET/NO、VEGF、vWF 有影响;再次为半夏、陈皮、川芎、水蛭、竹沥等,对 Ca²⁺、细胞凋亡率、Bcl-2、P53、Caspase-3 等有

调节作用;人参、丹参、黄连等对细胞增殖、hs-CRP、TNF- α 、IL-6、NF- κ B、ICAM-1 等有影响,这些可能是祛痰化瘀方药通过调节内皮细胞功能治疗心血管病的有效机制之一。

心血管疾病的发病机制较为复杂,还涉及到平滑肌细胞增殖、巨噬细胞泡沫化、以及二者与内皮细胞相互作用等因素,目前祛痰化瘀方药在心血管疾病中作用的研究主要集中于内皮细胞的损伤方面,对内皮细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞三者相互作用的研究较少。开展祛痰化瘀方药对多种病理机制之间关系影响的研究可能是今后心血管疾病痰瘀互结证的重要研究方向之一。

参 考 文 献

- [1] Lusis AJ. Atherosclerosis[J]. Nature, 2000, (407): 233.
- [2] 袁肇凯,黄献平,谭光波,等. 冠心病血瘀证血管内皮细胞功能的检查分析[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(5): 407.
- [3] 王师菡,王阶,李霁. 冠心病血瘀证的 Gensini 积分与血管内皮因子的关系[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2010, 12(3): 355-357.
- [4] 朱明军,张建民,王永霞. 冠心病心绞痛中医证候分布与白细胞介素-6、内皮素-1 相关性研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2009, 4(6): 406-408.
- [5] 韩学杰. 痰瘀同治方逆转动脉粥样硬化家兔作用机制研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2003, 1(2): 65-67.
- [6] 韩学杰,张立石,沈绍功,等. 痰瘀同治方对实验性动脉粥样硬化家兔主动脉、心肌及内皮细胞形态学的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2004, 12(5): 515-518.
- [7] 韩学杰,张立石,崔巍,等. 痰瘀同治方对高脂血清损伤体外培养细胞保护作用的研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2002, 8(12): 30-38.
- [8] 周瑕蓉,宋剑南,王宇辉,等. 痰瘀同治对实验性高脂血症大鼠血管内皮的保护作用[J]. 中国中医基础医学杂志, 1997, 3(4): 26-29.
- [9] 陈冰,宋剑南,牛晓红,等. 健脾祛痰化瘀方对氧化型低密度脂蛋白诱导血管信号分子钙离子和蛋白激酶 C 表达的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2004, 12(2): 143-146.
- [10] 史国峰,宋剑南,陈冰,等. 沥水调脂胶囊对轻度修饰低密度脂蛋白诱导的血管平滑肌细胞单核细胞趋化因子 1 及内皮细胞 P 选择素表达的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2004, 12(5): 511-514.
- [11] 李亚俊,宋剑南,周瑕蓉. 脂泰胶囊对实验性动脉粥样硬化家兔 NO 合酶、ET 活性及基因表达的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 1999, 7(1): 4-6.
- [12] 刘卫红,宋剑南,陈泉. 沥水调脂胶囊对氧化型低密度脂蛋白诱导内皮细胞凋亡及 Bcl-2、Bax、P53 和 Caspase_3 蛋白表达的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2003, 1(2): 68-70.
- [13] 黎鹏程,卢丽丽,尹勇,等. 舒心稳斑颗粒对动脉粥样硬化兔血管内皮生长因子和基质金属蛋白酶-9 表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(4): 55-58.
- [14] 杨自生,叶勇,梅国强. 痰瘀通胶囊含药血清对 HUVEC 增殖及 eNOS 蛋白表达的影响[J]. 光明中医, 2013, 28(2): 266-268.
- [15] 杨自生,叶勇,梅国强. 痰瘀通胶囊含药血清对 TNF 诱导 VEC 损伤及 COX-2 表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(3): 594-596.
- [16] 任建勋,李磊,林成仁,等. 痰瘀同治方对小型猪冠状动脉粥样硬化炎症反应的影响[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(2): 285-290.
- [17] 李磊,刘建勋,李欣志,等. 痰瘀同治方对兔动脉粥样硬化对氧磷酶活性及炎症因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(8): 53.
- [18] 马悦颖,刘建勋,李澎,等. 痰瘀同治方含药血清对 ox-LDL 损伤人脐静脉内皮细胞 NF- κ B 和 ICAM-1 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(5): 140-144.
- [19] 马悦颖,刘建勋,李澎,等. 痰瘀同治方含药血清对 ox-LDL 损伤的人脐静脉内皮细胞产生 NO、caveolin-1 和 eNOS 的影响研究[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(7): 974-978.
- [20] 卢焯明,潘毅,梁颖瑜,等. 调肝肾_祛痰瘀治法提前干预对 SHR 血压及血管活性物质的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2004, 11(9): 780-782.
- [21] 欧奇伟,李茂清. 化痰通络中药对痰瘀互结型高血压病患者血压及血管内皮生长因子的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(6): 18-20.
- [22] 叶穗林,叶玺,高雅琦. 加味温胆汤对痰瘀证高血压病患者血管内皮功能障碍的影响[J]. 广州医药, 2011, 42(5): 49-51.
- [23] 赵永华,刘煜德,黄平东,等. 颐年降压饮治疗南粤地区早期原发性高血压患者临床疗效及对血管内皮功能的影响[J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(9): 1149-1152.
- [24] 薛亚军,孙莉,杜立杰,等. 复方萎蕤合剂对冠心病稳定型心绞痛患者血管 ET 的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(5): 534-535.
- [25] 刘莉,牛新萍. 瓜蒌皮注射液对稳定型心绞痛痰瘀互结证血管内皮功能的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(1): 3-5.
- [26] 朱伟,潘宏,李志. 痰瘀同治法对心肌缺血模型大鼠的作用及机制研究[J]. 陕西中医, 2010, 31(2): 237-238.
- [27] 李军,程广清,李长生. 稳心汤对不稳定型心绞痛患者血浆 Fib、IL-6、IL-8 的影响[J]. 山东中医杂志, 2005, 24(11): 650-652.
- [28] 李鹏,沈宝藩,何立人. 心痛宁加味方对实验性急性心肌梗死大鼠血管内皮细胞的保护作用[J]. 江西中医药, 2004, 35(11): 62-63.
- [29] 李鹏,沈宝藩,何立人. 心痛宁加味方治疗冠心病痰瘀互结型心绞痛临床研究[J]. 实用中医内科杂志, 2004, 18(4): 330-332.

(收稿日期:2015-02-26)

(本文编辑:黄凡)