

· 综述 ·

桃红四物汤治疗冠心病的机制研究进展

冒慧敏 刘秀华 史大卓

【摘要】 桃红四物汤是活血化瘀的常用方之一,近年来被广泛用于治疗冠心病。研究表明,桃红四物汤可改善冠心病患者的心绞痛症状及心电图缺血的表现,其机制可能与减轻心肌细胞损伤、改善内皮细胞功能、抑制血管平滑肌细胞增殖和迁移、抑制血小板聚集和活化、抑制炎症反应、改善血脂代谢相关。但纵观桃红四物汤对冠心病的机制研究,仍存在一定的局限性,应进一步明确其治疗冠心病的分子生物学作用机制,开展高质量的随机对照研究,以期桃红四物汤治疗冠心病的临床应用提供依据。

【关键词】 桃红四物汤; 冠心病; 临床研究; 机制

【中图分类号】 R541.4 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2016.09.039

Research progress on the mechanism of Taohong Siwu decoction in the treatment of coronary atherosclerotic heart disease MAO Hui-min, LIU Xiu-hua, SHI Da-zhuo. Graduate School, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China
Corresponding author: LIU Xiu-hua, E-mail: liuxiuhua98@163.com; SHI Da-zhuo, E-mail: shidazhuo@126.com

【Abstract】 Taohong Siwu decoction is the commonly-used prescription for promoting blood circulation and removing blood stasis, and the prescription has been widely used in coronary atherosclerotic heart disease (CAHD). It is reported that Taohong Siwu decoction can relieve angina symptoms and improve electrocardiogram (ECG). The possible mechanisms may be related to reducing myocardial cell damage, improving endothelial function, inhibiting the proliferation and migration of vascular smooth muscle cells, inhibiting platelet aggregation and activation, inhibiting inflammatory reaction and improving blood lipid metabolism. However, there are several limitations of the relevant articles. More researches should be conducted on the mechanisms and clinical effects of Taohong Siwu decoction for CAHD patients, to provide evidence for clinical application of Taohong Siwu decoction.

【Key words】 Taohong Siwu decoction; Coronary atherosclerotic heart disease; Clinical trials; Mechanism

心血管疾病已经成为全球首要死因^[1-2]。冠状动脉粥样硬化性心脏病 (coronary atherosclerotic

heart disease, CAHD) 简称为冠心病,是最常见的心血管疾病,临床又称为缺血性心脏病,其药物治疗主要包括硝酸酯类、 β 受体阻滞剂、钙离子拮抗剂、他汀类及抗血小板药物等。然而,长期使用西药引起的心率减慢、血压偏低、肝功能损害等一系列不良反应,均限制了传统西药的广泛应用。因而,寻求安全、有效的补充替代治疗,成为冠心病领域的重要课题。

冠心病归属于中医“胸痹”“厥心痛”“真心痛”范畴,其关键病机为“本虚标实”,本虚为心气虚(阳虚)、心阴虚,标实则瘀血、痰浊、气滞、寒凝^[3]。血瘀贯穿于疾病始终,因而活血化瘀是中医治疗冠

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973计划)(2015CB554402);国家“十二五”科技支撑计划(2013BAI02B01)

作者单位:100029 北京中医药大学研究生院[冒慧敏(博士研究生)];中国中医科学院心血管病研究所[冒慧敏(博士研究生)、史大卓];中国人民解放军总医院病理生理研究室(刘秀华)

作者简介:冒慧敏(1989-),女,2014级在读博士研究生。研究方向:中西医结合治疗心血管病。E-mail:maomolly@sina.com

通讯作者:刘秀华(1957-),女,博士,研究员,博士生导师。研究方向:病理与病理生理学。E-mail:xiuhualiu98@163.com;史大卓(1960-),博士,研究员,博士生导师。研究方向:中西医结合治疗心血管病。E-mail:shidazhuo@126.com

心病的首要治则。桃红四物汤源于《医宗金鉴》,为常用的活血化瘀方剂,由熟地黄、当归、白芍、川芎、桃仁、红花组成,具有养血活血之功效。多项研究表明,桃红四物汤可有效改善冠心病患者心绞痛发作次数及时间、心电图心肌缺血表现,减少硝酸甘油使用频率^[4-8]。笔者查阅近年来有关桃红四物汤治疗冠心病作用机制的研究,将其作用机制归纳为以下六个方面:减轻心肌细胞损伤、调节内皮细胞功能、抑制血管平滑肌细胞增殖和迁移、抑制血小板聚集和活化、抑制炎症反应、降低血清血脂水平。

1 减轻心肌细胞损伤

冠心病的基本病理过程为:冠状动脉粥样硬化使血管腔狭窄或阻塞,和/或冠状动脉功能性改变(痉挛),最终导致心肌缺血缺氧损伤^[9],因而心肌损伤是冠心病的最终环节。早在 20 世纪,高凤辉等^[10]研究发现,500 $\mu\text{g/mL}$ 桃红四物汤(生药含量为 2 g/mL)可降低乳鼠缺氧缺血心肌细胞乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)的漏出水平,提示桃红四物汤对乳鼠缺氧缺血心肌细胞具有保护作用。李建文等^[11]采用结扎犬冠状动脉左前降支的方法复制急性心肌缺血模型,在造模前灌胃给予桃红四物汤[含生药 14.0 $\text{g}/(10 \text{ kg} \cdot \text{d})$],每天 1 次,连续灌胃 5 天,并于第 5 天灌胃后 2 小时行完全结扎术。研究结果显示,桃红四物汤可显著减少心肌细胞凋亡数,并促进抗心肌组织凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,抑制促凋亡蛋白 Bax 的表达,从而达到保护心肌细胞的作用。王大安^[12]研究发现,桃红四物汤可减轻缺血造成的心肌损伤,降低 LDH 的漏出;提高心肌组织超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性、降低丙二醛(malonaldehyde, MDA)的含量、促进 Bcl-2 表达、抑制 Bax 表达。LDH 可反映细胞膜完整性和细胞损伤程度,而 SOD 是机体内存在的抗氧化酶,MDA 是脂质过氧化的产物。以上研究提示,桃红四物汤可减轻心肌细胞的损伤,其机制可能与抑制氧化应激和抗细胞凋亡相关。

2 调节内皮细胞功能

血管内皮细胞位于血液和组织的分界面,除具有机械性屏障和传递信息传递外,还可分泌血管活性物质,如内皮素-1(endothelin-1, ET-1)、血管紧张素 II、一氧化氮(nitric oxide, NO)、生长因子等。在

心血管危险因素(如糖尿病、高血脂、氧化应激等)刺激下,内皮细胞发生结构和功能损伤。一方面内皮细胞表达黏附分子,募集白细胞和单核/巨噬细胞,并分泌白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎症介质,触发炎症反应;另一方面,内皮细胞合成分泌 NO 的能力下降,而合成分泌生长因子的能力增强,促进血管平滑肌细胞的增殖和迁移;此外,损伤后的内皮细胞可募集血小板,激活凝血过程^[13]。因而内皮细胞功能损伤是冠心病发生发展的始动环节。

临床研究显示,桃红四物汤可抑制气滞血瘀型冠脉痉挛性心绞痛患者的血清 ET-1 水平,提示其改善心绞痛症状的作用可能与降低血清 ET-1 水平、改善血管内皮功能相关^[7]。桃红四物汤调节内皮细胞功能的作用在离体实验中进一步得到验证。池晓霞^[14]用不同浓度的桃红四物汤含药血清干预人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell, HUVEC),结果发现桃红四物汤含药血清均可促进 HUVEC 增殖,并促进内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)活化及 NO 分泌。刘竹青等^[15]研究发现,桃红四物汤可显著提高过氧化氢损伤的 HUVEC SOD 活性、降低 MDA 和 LDH 含量,并能下调 caspase-3 蛋白表达。

3 抑制血管平滑肌细胞增殖和迁移

生理状态下,位于血管中层的血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMCs)为收缩型,维持血管正常张力。血管损伤后,在生长因子、炎症介质等活性物质的刺激下,VSMCs 发生表型转化,即由收缩型变为合成型,使 VSMCs 过度增殖,由中膜向内膜迁移,并合成分泌细胞外基质导致血管内膜增厚,这也是引起管腔狭窄的重要因素^[16]。易善清等^[17]用不同浓度的桃红四物汤含药血清干预 VSMCs,用 Boyden 小室法检测细胞迁移距离,研究结果发现,桃红四物汤含药血清可剂量依赖性地抑制 VSMCs 迁移,且可抑制 $\beta 3$ 整合素和基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)的表达。MMP 可广泛降解细胞外基质,进而促进 VSMCs 增殖和迁移。MMP-9 是 MMP 家族的重要成员,可由 VSMCs 合成^[18]。 $\beta 3$ 整合素是整合素家族成员,可促进 MMP 生成,发挥调控 VSMCs 增殖和迁移的作用^[19]。该研究提示,桃红四物汤含药血清可能通过抑制 MMP-9 及 $\beta 3$ 整合素表达,发挥抑制 VSMCs 迁

移的作用。胡苏华等^[20]进一步研究其抑制 VSMCs 迁移的信号通路机制,研究发现,桃红四物汤可能通过下调 FAK/P38MAPK 信号通路,发挥抑制 VSMCs 迁移的作用。FAK 是一种非受体蛋白酪氨酸激酶,定位于黏着斑,是整合素与下游信号分子的媒介,参与细胞生长、凋亡、黏附、转化和迁移等多种生命过程,在整合素介导的 VSMC 迁移信号传导中起关键作用。在其下游信号通路中,p38MAPK 通路在参与调控 VSMCs 迁移中占主要地位^[21]。

4 抑制血小板聚集和活化

血小板活化包括黏附、聚集、释放三个环节,活化后的血小板形成富血小板血栓,引起急性心肌梗死、缺血性卒中等血栓性疾病的发生。韩岚等^[22]对正常大鼠灌胃给予桃红四物汤 7 天后,腹主动脉取血,采用旋转玻球法测定血小板黏附率,比浊法测定经二磷酸腺苷 (adenosine-5'-diphosphate, ADP)、肾上腺素诱导的血小板聚集率。结果显示,桃红四物汤能有效降低大鼠血小板黏附率,且呈现剂量依赖性;并可抑制 ADP、肾上腺素诱导的血小板聚集率,其效果与阿司匹林相近。血小板在诱导剂(如 ADP、肾上腺素)的作用下可释放一系列活性物质,如血栓素 A₂ (thromboxane A₂, TXA₂)、血小板颗粒膜蛋白-140 (platelet granule membrane protein-140, GMP-140)、β-血小板球蛋白 (β-thromboglobulin, β-TG)、血小板因子-4 (platelet factor 4, PF-4) 等,促进血小板聚集^[23]。韩岚等^[22]进一步采用肾上腺注射加冰水浴的方法建立大鼠急性血瘀模型,在造模前 5 天开始给予桃红四物汤灌胃,持续给药至造模后 2 天,结果显示,桃红四物汤可显著降低大鼠血浆 TXA₂、GMP-140 水平。尹登科等^[24]发现,桃红四物汤在 0.5 ~ 2.5 mg/mL 范围内,可剂量依赖性抑制凝血酶和蛋白酶激活受体-1 (protease-activated receptor 1, PAR1) 选择性激动剂诱导的血小板聚集。以上研究提示,桃红四物汤可作用于血小板活化的 3 个关键环节,从而发挥抗血小板的作用。

5 抑制炎症反应

炎症反应在动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 斑块形成及发展过程中发挥重要作用,其决定着斑块的形成速度及稳定性^[25]。多种炎症因子,如高敏 C 反应蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、可溶性白细胞分化抗原 CD40 配

体 (soluble CD40 ligand, sCD40L)、转化生长因子-β (transforming growth factor, TGF-β)、IL-10 等,已经逐渐成为判断冠心病患者预后的生物学标志物^[26]。褚丽秀等^[27]将 88 例不稳定型心绞痛合并 hs-CRP 升高的患者随机分为治疗组和对照组,对照组仅给予常规西药治疗,治疗组在常规西药的基础上加用桃红四物汤治疗。治疗 4 周后,2 组患者血清 hs-CRP 水平均较治疗前明显降低,且治疗组患者血清 hs-CRP 水平显著低于对照组 ($P < 0.05$),提示桃红四物汤可进一步抑制炎症反应,从而达到稳定斑块的作用。张兵^[28]研究发现,桃红四物汤含药血清可抑制经脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 刺激的 HUVECs 炎症反应,表现为降低 TNF-α、IL-1β mRNA 表达和单核细胞趋化因子-1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 蛋白表达。

6 降低血清血脂水平

血脂水平增高是冠心病的独立危险因素之一^[29]。临床研究显示,桃红四物汤联合常规西药治疗可降低不稳定型心绞痛患者的血清总胆固醇、甘油三酯 (triglyceride, TG)、低密度脂蛋白水平^[30]。动物实验证实,桃红四物汤可降低动脉粥样硬化兔血清 TG 水平、TG/高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein, HDL-C) 比值,升高载脂蛋白 A1 水平^[31]。此外,有研究报道,桃红四物汤亦可降低动脉粥样硬化兔红细胞压积、全血黏度 (高、低切)^[32]。以上研究提示,桃红四物汤可改善血脂水平及血流动力状态。

7 总结与展望

桃红四物汤是活血化瘀的常用方之一,近年来被广泛用于治疗冠心病。研究表明桃红四物汤可改善冠心病患者的心绞痛症状及心电图缺血的表现,其机制可能与减轻心肌细胞损伤、改善内皮细胞功能、抑制血管平滑肌细胞增殖和迁移、抑制血小板聚集和活化、抑制炎症反应、改善血脂代谢相关。纵观目前研究来看,仍存在以下几个问题:(1) 关于桃红四物汤治疗冠心病的临床研究虽较多,但随访时间均较短,最长为 2 月^[33],其治疗冠心病的远期疗效仍有待证实,且未有系统评价其治疗冠心病疗效及安全性的荟萃分析;(2) 研究中桃红四物汤各中药组成含量比值不一致,中药的质量不一,可能会对研究的结果产生影响;(3) 桃红四物汤治

疗冠心病的分子生物学机制仍有待进一步阐明。

综上所述,桃红四物汤在治疗冠心病方面,展现出广阔的前景,应进一步加强药物的质量控制,明确其治疗冠心病的分子生物学作用机制,并开展多中心、大样本的随机对照研究,明确其临床疗效及安全性,以期桃红四物汤治疗冠心病的临床应用提供依据。

参 考 文 献

- [1] GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013; a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [J]. *Lancet*, 2015, 385 (9963): 117-171.
- [2] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010; a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. *Lancet*, 2012, 380 (9859): 2095-2128.
- [3] 徐浩, 陈可冀. 中西医结合防治冠心病研究的难点与对策 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2007, 27 (7): 647-649.
- [4] 吴芸, 陈志鹏, 蔡宝昌. 桃红四物汤化学成分及药理作用的研究进展 [J]. *中成药*, 2011, 33 (11): 1965-1968.
- [5] 丁艳杰, 张前德. 桃红四物汤临床与实验研究进展 [J]. *江苏中医药*, 2010, 42 (1): 77-79.
- [6] 喻少峰. 桃红四物汤联合常规西药治疗冠心病心绞痛临床研究 [J]. *河南中医*, 2015, 35 (7): 1527-1529.
- [7] 陈波. 桃红四物汤加减对气滞血瘀型冠脉痉挛性心绞痛的临床观察及对 ET-1 的影响 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2013: 22-34.
- [8] 李绪贵. 桃红四物汤加减治疗冠心病心绞痛 84 例临床观察 [J]. *中外医疗*, 2009, 28 (24): 100.
- [9] 陆再英, 钟南山, 谢毅, 等. 内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 274.
- [10] 高凤辉, 张金妹, 孙红. 活血化瘀经典方对乳鼠体外心肌细胞培养缺氧缺血性损伤的保护作用 [J]. *中国中西医结合杂志*, 1996, (S1): 17-18.
- [11] 李建文, 王新安. 两首活血化瘀方干预急性心肌梗死心肌细胞凋亡与 Bcl-2、Bax 表达的实验研究 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2009, 7 (3): 295-296.
- [12] 王新安. 五首活血化瘀方对急性心肌梗死犬心肌细胞凋亡的影响及机制的实验研究 [D]. 长沙: 湖南中医学院, 2004: 4-6.
- [13] Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Endothelial Barrier and Its Abnormalities in Cardiovascular Disease [J]. *Front Physiol*, 2015, (6): 365.
- [14] 池晓霞. 桃红四物汤促进内皮细胞增殖及其机制初探 [J]. *海峡药学*, 2010, 22 (1): 39-41.
- [15] 刘竹青, 尹登科, 韩岚, 等. 桃红四物汤含药血清对过氧化氢损伤的人脐静脉内皮细胞的保护作用 [J]. *中国中药杂志*, 2013, 38 (3): 402-406.
- [16] Shi N, Chen SY. Smooth Muscle Cell Differentiation: Model Systems, Regulatory Mechanisms, and Vascular Diseases [J]. *J Cell Physiol*, 2016, 231 (4): 777-787.
- [17] 易善清, 胡苏华, 谢明, 等. 桃红四物汤含药血清对血管平滑肌细胞迁移 $\beta 3$ 整合素及基质金属蛋白酶 9 表达的影响 [J]. *中国现代医学杂志*, 2008, 18 (6): 714-718.
- [18] Newby AC. Dual role of matrix metalloproteinases (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture [J]. *Physiol Rev*, 2005, 85 (1): 1-31.
- [19] Bendeck MP, Irvin C, Reidy M, et al. Smooth muscle cell matrix metalloproteinase production is stimulated via $\alpha (v) \beta 3$ integrin [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20 (6): 1467-1472.
- [20] 胡苏华, 周璇, 武衡, 等. 桃红四物汤对血管平滑肌细胞 FAK/P38MAPK 信号表达的影响 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2012, 14 (1): 196-199.
- [21] Li G, Jin R, Norris RA, et al. Periostin mediates vascular smooth muscle cell migration through the integrins $\alpha v \beta 3$ and $\alpha v \beta 5$ and focal adhesion kinase (FAK) pathway [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 208 (2): 358-365.
- [22] 韩岚, 彭代银, 许钊, 等. 桃红四物汤抗血小板活化作用及机制研究 [J]. *中国中药杂志*, 2010, 35 (19): 2609-2612.
- [23] 刘玥, 殷惠军, 史大卓, 等. 活血化瘀中药与抗血小板治疗 [J]. *科学通报*, 2014, 59 (8): 647-655.
- [24] 尹登科, 杨晔, 尹娟娟, 等. 桃红四物汤对蛋白酶激活受体激活诱导血小板释放 VEGF 和 Endostatin 的影响 [J]. *中成药*, 2012, 34 (9): 1631-1635.
- [25] Conti P, Shaik-Dasthagirisab Y. Atherosclerosis: a chronic inflammatory disease mediated by mast cells [J]. *Cent Eur J Immunol*, 2015, 40 (3): 380-386.
- [26] Yayan J. Emerging families of biomarkers for coronary artery disease: inflammatory mediators [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2013, (9): 435-456.
- [27] 褚丽秀, 孙民增, 张卫, 等. 桃红四物汤加味对冠心病患者超敏 C 反应蛋白的影响 [J]. *内蒙古中医药*, 2014, 33 (3): 36-37.
- [28] 张兵. 桃红四物汤含药血清对脂多糖诱导人脐静脉内皮细胞 TNF- α 、MCP-1 和 IL-1 β 表达的影响 [J]. *辽宁中医杂志*, 2014, 41 (11): 2280-2283.
- [29] Bragg DA, Walling A. Metabolic Syndrome: Hyperlipidemia [J]. *FP Essent*, 2015, 435: 17-23.
- [30] 何玉英, 朱振仙, 王会青. 桃红四物汤治疗不稳定型心绞痛 30 例的疗效观察与护理 [J]. *中国药业*, 2011, 20 (12): 76-77.
- [31] 周小青, 罗尧岳, 谢小兵, 等. 五首活血化瘀方对实验性动脉粥样硬化家兔血脂、载脂蛋白变化的影响 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2003, 10 (4): 29-31.
- [32] 谢辉, 罗尧岳, 周小青, 等. 血府逐瘀汤及其拆方对动脉粥样硬化兔血脂、血流动力学的影响 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2008, 28 (2): 13-15.
- [33] 刘治卿. 桃红四物汤加味治疗冠心病心绞痛临床研究 [J]. *中医学报*, 2012, 27 (11): 1479-1480.

(收稿日期: 2016-02-22)

(本文编辑: 董历华)