

· 综述 ·

活心丸防治气虚血瘀证冠心病分子机制及方义和疗效解析

杨秀娟¹, 朱瑞萱¹, 谢冉¹, 杨磊², 陈进成², 徐宝欣², 师小春², 王朋倩¹, 霍海如¹,
谭余庆¹, 高旅^{1*}, 隋峰^{1*}

(1. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700;

2. 悦康药业集团股份有限公司, 北京 100176)

[摘要] 心血管病具有高发病率与高死亡率的临床特点,属于中医学中的“胸痹心痛”范畴。中医药对证防治心血管病疗效独特,且副作用小。活心丸属于国家基本用药品种,基于“阳微阴弦”的基本病机和心肌缺血缺氧的病理学基础组药成方,临床上主要用于冠心病心绞痛(气虚血瘀证)的防治。该药源于经典名方,由10种名贵中药材组成,临床疗效确切,主要通过增加心肌收缩力、提高心输出量、改善微循环、增加冠脉血流量、免疫调节及抗炎解毒、镇静安神等药理作用呈现其中医临床上益气活血、温通宣痹的功效,临床上主要应用于心阳不足、气虚血瘀所致的胸痹心痛,胸闷气短,心悸怔忡,畏寒肢冷等冠心病心绞痛者,尤其是老年(阳气虚弱)、既往心肌梗死者。该文基于已有的研究报道从冠心病基本病机角度阐释活心丸的方义,并对其作用靶点、作用部位和作用环节等进行分析 and 预测,从基础研究到临床循证医学研究阐明其作用机制,为其进一步的临床合理高效使用提供数据支撑和科研实证。

[关键词] 活心丸; 冠心病; 气虚血瘀证; 分子机理; 疗效解析

[中图分类号] R285;R289;R22;R2-031;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)09-0205-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220615

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20220309.1355.001.html>

[网络出版日期] 2022-03-11 10:49

Meaning, Efficacy and Mechanism of Huoxin Pills in Treating Coronary Heart Disease with Qi Deficiency and Blood Stasis Syndrome

YANG Xiu-juan¹, ZHU Rui-xuan¹, XIE Ran¹, YANG Lei², CHEN Jin-cheng², XU bao-xin²,
SHI Xiao-chun², WANG Peng-qian¹, HUO Hai-ru¹, TAN Yu-qing¹, GAO Lyu^{1*}, SUI Feng^{1*}

(1. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 2. Youcare Pharmaceutical Group Co. Ltd., Beijing 100176, China)

[Abstract] Cardiovascular diseases, with high incidence and high mortality, belong to the category of "chest impediment and heart pain" in traditional Chinese medicine (TCM). Chinese medicines have unique effect on the prevention and treatment of cardiovascular diseases with little side effects. Huoxin pills, one of the National Essential Drugs, is formulated based on the basic pathogenesis of weak pulse at Yang and wiry pulse at Yin and the pathological basis of myocardial ischemia and hypoxia and used for treating angina pectoris of coronary heart disease (Qi deficiency and blood stasis syndrome). This medicine is derived from the classic famous prescription and is composed of ten precious Chinese medicinal herbs. It can replenish Qi, activate blood, and warm collaterals to diffuse impediment by enhancing myocardial contractility and cardiac output to

[收稿日期] 2021-12-16

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81773923);北京市自然科学基金项目(7202143)

[第一作者] 杨秀娟, 博士后, 从事中药药性和药理研究, Tel: 010-64087421, E-mail: xjyang@icmm. ac. cn

[通信作者] * 高旅, 博士后, 从事中药药性和临床工作, Tel: 010-64087421, E-mail: drgaolv@163. com;

* 隋峰, 研究员, 从事中药药性和药理研究, Tel: 010-64087421, E-mail: fsui@icmm. ac. cn

improve micro-circulation and increase coronary blood flow, regulating immune functions, alleviating inflammation, detoxifying, and tranquilizing mind. Clinically, it is suitable for patients with angina pectoris caused by the lack of heart Yang, chest tightness, shortness of breath, palpitation, fear of cold for limbs and so on, especially for the elderly with Yang deficiency or the patients with a history of myocardial infarction. On the basis of the available research reports, this paper explains the formula meaning of Huoxin pills from the perspective of the basic pathogenesis of coronary heart disease and predicts its action targets, location and links. Furthermore, we expound the mechanism of action of Huoxin pills based on basic research and clinical evidence-based research, aiming to provide data support and evidence for the clinical application of this medicine.

[Keywords] Huoxin pills; coronary heart disease; Qi deficiency and blood stasis syndrome; molecular mechanism; efficacy analysis

全球范围内,心血管病的高发病率与死亡人数仍然占据首位,仅2017年全世界近2 000万人死于缺血性心脏病^[1-3]。研究显示,如果得不到有效控制,到2030年我国冠心病患病率将比2000年增加3.7倍^[4-5],现推算在中国已达3.3亿人的患病人群中,冠心病达到了1 100万,在致残致死的心血管疾病中,75%以上是动脉粥样硬化性疾病,且全球大约80%的心血管死亡发生在中低收入国家^[6-8]。尤其是2019年新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情爆发以来,有研究显示,COVID-19能够诱发缺血性心脏病患者的心绞痛、心肌梗死,而缺血性心脏病也能加重COVID-19病情^[9-12]。由此可见,研制针对心血管疾病方面高质量新药对于提高中国乃至全球的卫生健康事业具有重要的理论和现实意义。针对此方面的研究对中国的全球卫生与健康战略具有非常重要的意义^[13-14]。

中医药借鉴了循证医学及系统生物学等现代研究方法后,其基础与临床研究更加严谨,特别是在临床疗效上,彰显了其不良反应小、临床疗效独特等诸多优势。中成药是根据中医药的理法方药和辨证论治的规律及历代治疗经验总结出来的有效方剂,经统计2020年版《中华人民共和国药典》(一部)^[15]收录的治疗冠心病或胸痹的中成药近100种。根据世界卫生组织(WHO)的建议,按照临床治疗必需、疗效确切的原则制定的《国家基本药物目录》收录了益气活血类、行气活血类、温阳活血类、祛瘀化痰类等多个功效用于防治冠心病的中成药。在冠心病稳定性心绞痛、陈旧性心肌梗死、缺血性心肌病等方面有显著疗效的活心丸于2018年被列入国家基药品种,于2019年收入国家医疗甲类独家浓缩丸型品种。在近30年的临床应用实践证明,活心丸在治疗冠心病方面疗效显著,本文就其基础与临床的相关研究予以分析和综述。

1 冠心病气虚血瘀证病机概述

冠心病心绞痛对应中医的胸痹心痛,最早见于《金匮要略·胸痹心痛短气病脉证治》篇:“阳微阴弦,即胸痹而痛,所以然者,责其极虚也。今阳虚知在上焦,所以胸痹心痛者,以其阴弦故也”^[16]。所以,胸痹心痛的病因病机可以高度概括为“阳微阴弦”,关前为阳,阳微为不及,主胸阳不振;关后为阴,阴弦为太过,主阴邪反盛,阴邪,指寒邪、水饮、痰浊及血瘀之邪。由于上焦阳虚,阴寒之邪上扰,痹阻胸阳,胸阳失展,即胸痹而痛。“阳微”即正虚为本,“阴弦”即阴邪干犯是标,所以病机关键是本虚标实。

本虚标实,意为心气不足、心血亏虚、心阴亏损和心阳不振等,治则以扶正为法,即益气、养血、滋阴、扶阳等;以阴阳论,心为阳中之阳,本虚亦意为上焦阳虚,阳消则阴长,寒凝、饮聚、血瘀,交相痼结,“若夫胸痹,则但因胸中阳虚不运,久而成痹……《金匮》立方,俱用辛滑温通……先生宗之加减而治,亦惟流运上焦清阳为主”(《临证指南医案·胸痹》)^[17],所以用辛滑温通之药或“通阳宣痹”之法为治疗胸痹的主要原则之一。标实有因于气滞、寒凝、血瘀、痰浊之不同,祛邪为主要治则,具体包括疏理气机、温散寒邪、活血化瘀、化痰逐饮等。冠心病之发病,不通则痛是很重要的一个环节,造成心脉痹阻的原因有“气塞不通,血壅不流”,亦有“元气既虚,必不能达于血管,血管无气,必停流而瘀”(《医林改错·论抽风不是风》),“瘀为百病之始,心脉瘀阻,心失其所养,不能主血脉,不通则痛,故为心痹”^[18]。由此可见,血瘀是标实的主要病理表现^[19]。研究发现,在冠心病心绞痛中,气虚本证占71.6%,血瘀标证占70.3%,表明气虚血瘀为冠心病心绞痛最基本的病理基础,这也成为冠心病气虚血瘀证治则治法选择的关键^[20]。

2 活心丸的方义解析

2.1 活心丸的组方设计 针对缺血性心脏病(气虚血瘀证)的生理病理及其基本病机,广东医学科学院广东省药物研究所根据祖国医学“活血化瘀、强心运气”的原则,于1981年研制了活心丸(原名活心丹)。该方由10味中药组成,人参、附子、人工麝香、红花、体外培育牛黄、熊胆、灵芝、珍珠、蟾酥、冰片。后经部分中药饮片的煎出液浓缩,再与其他药物的细粉混合等制备工艺的改进,将活心丸改为浓缩丸,使得该药具备了体积小、有效成分含量高、便于服用、易于储运等特点。从1981年直到现在,活心丸进行了基础与临床的研究^[21]。研究表明,活心丸可以有效增加冠脉血流量、改善微循环、增加心输出量、增加心肌收缩力,从而达到抗心肌缺血、提高心功能等作用。

2.2 活心丸的组方特点 基于冠心病气虚血瘀证的基本病机“阳微阴弦”,胸阳不振,阴邪阻滞,胸背之气痹而不通,不通则痛,故胸背痛,寸口脉沉迟,示上焦阳虚、胸阳不振;关脉小紧,为中焦停饮,是阴盛之象。治宜温阳散寒、峻逐阴邪,方用乌头赤石脂丸。乌头赤石脂丸^[22]首见于《金匮要略·胸痹心痛短气病》,是仲景为阴寒痼结之“心痛彻背,背痛彻心”而设,方中一派大辛大热之品:乌头、附子、干姜、蜀椒,与温涩之赤石脂合用。该方旨在“益火之源,以消阴翳”,阴邪得散则心痛止,方中乌头偏于疏散在经之风寒湿邪,附子长于温化在脏之寒湿,干姜坐镇中洲,蜀椒益君火而逐阴邪^[23]。四味温药中配以赤石脂,一则此药色赤入心,“可以安心气”^[24];二则其收涩之性可收敛阳气,防止辛热之品温散太过,让温热药效聚于胸中,发挥振奋胸阳之力。《参附汤》记载于宋代《圣济总录》卷五十九,组方为人参、附子(炮,去皮、脐)与青黛。主治元气大亏、阳气暴脱、汗出黏冷、四肢不湿、呼吸微弱、或上气喘急、或大便自利、或脐腹疼痛、面色苍白、脉微欲绝。《删补名医方论》曰:“补后天之气,无如人参;补先天之气,无如附子,此参附汤之所由立也。”

基于此两经典名方之用意,活心丸将其拆方组合,保留其温阳益气之主要功效,加以活血化瘀、镇静定惊之品。方中人参、附子为君药,人参其性平、味甘、微苦,微温,能够大补元气,复脉固脱,振奋心阳,使气充血畅;附子甘、平,大热,补火助阳,散寒止痛,“其性善走,为通行十二经纯阳之要药”,与人参为伍,则上补心气,温心阳,下补命门,中温脾土,益气强心,“能瞬息化气于乌有之乡,顷刻生阳于命

门之内”^[25],达到溯源培本,复正驱邪之功。方中红花、人工麝香、灵芝为臣药,红花与麝香相伍,辛开为用,行散其中,散瘀之中能通脉,走心窍而除痹痛,共行通经活血之功;灵芝补气安神,助君药补心养血,安神定智。方中体外培育牛黄、蟾酥、熊胆、珍珠、冰片为佐药,5药相伍共奏开窍清心、止痛、解痉、安神之功,佐助君臣药物通脉止痛。

诸药合用,补中有散,散中有行,行中有通,通不伤正,补不敛邪,通补相合而标本同治。于是心气复,瘀血散,则胸痹心痛诸证可愈。临床适用于气虚血瘀,胸阳不振所致胸痹心痛,胸闷气短,心悸怔忡,畏寒肢冷。

2.3 发挥药理作用的关键环节和靶点分析 冠状动脉粥样硬化性改变导致循环障碍和/或微循环障碍是冠心病心肌缺血缺氧的病理学基础,也是解决临床问题的关键出发点。活心丸即是以冠心病心绞痛的特征性临床表现为切入点,解决其关键性的病理环节,即强心,增加心肌收缩力;扩冠,改善微循环;镇静、定惊,提高机体对内外环境的适应能力。

组方中人参含有皂苷类、糖类、挥发性成分、蛋白质、黄酮、维生素及无机元素等成分,其中主要有效成分为人参皂苷和人参多糖^[26]。人参具有双向调节血压、强心、保护心肌的作用。人参皂苷 Rb₁能够有效抑制心室重构,保护心功能;人参皂苷 Rg₁通过提高外周血的干细胞数量缩小梗死面积而达到治疗急性心肌梗死(AMI)的效果;人参皂苷 Rg₂能改善心功能不全血流动力学状况而具有强心作用;人参二醇能够提高血清一氧化氮(NO)和一氧化氮合酶水平、对梗死心肌有保护作用。

附子的主要药理作用包括强心、抗心律失常、抗肿瘤、免疫等方面^[27]。附子水煎液只对离体心脏有明显的强心作用,附子苷对整体和离体动物均显示明显的强心作用,其强心机制可能与激活钙调磷酸酶有关。从附子中分离出作用于心血管的单体化合物主要有去甲乌药碱(强心)、氯化甲基多巴胺(强心、升压)、去甲猪毛菜碱(增加收缩频率、升压)、附子苷(强心)、尿嘧啶(强心、升压)、乌头原碱(抑制心收缩力、降压)等^[27]。此外,有研究显示,附子水煎剂对主动脉具有舒张作用,其机制可能与NO的释放有关^[28]。

红花在历代本草著作中均认为是“活血通经、去瘀止痛之良药”^[29],红花成分中的醌式查尔酮类化合物红花黄色素(SY)是其发挥药理作用的物质

基础,对二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板聚集有较好的抑制活性^[30]。在治疗冠心病心绞痛的具有芳香通络功能的中成药中,麝香是常用的一味名贵药材。其作用强烈,天然麝香 0.5~2.0 g·L⁻¹便具有明显的强心作用^[31],临床上麝香缓解心绞痛的作用可能是与其扩张冠状动脉改善灌流有关,抗心肌缺血的作用明显优于硝酸甘油^[32]。灵芝的两大活性成分分别为三萜和多糖类,其强大的镇静及提高细胞免疫和体液免疫的功能可能是助力君药的关键机制^[33]。

本方中的佐药牛黄有降压、抑制血小板聚集、抗血栓及其主要成分去氧胆酸和胆红素的抗炎作用等^[34]。蟾酥的主要化学成分中蟾毒配基类(Bufogenins)是蟾蜍毒素在炮制过程中的分解产物,如脂蟾毒配基(RBG)、华蟾毒精(CB)和蟾毒灵(BL)等,其中RBG的强心作用可能与抑制Na⁺-K⁺-三磷酸腺苷(ATP)酶、促进ATP合成,影响L型电压依赖Ca²⁺通道、增加动作电位有关^[35]。珍珠中含有

牛磺酸等非蛋白水解产物氨基酸,有显著的镇静、抗炎、镇痛、抗惊厥、保肝解毒等作用,并对脂质、磷脂的代谢有重要作用^[36]。《本草衍义》中记载冰片为“独行则势弱,佐使则有功”,作为佐药,冰片既有镇静、抗惊厥又有醒脑的作用,并可促进药物透过生物膜屏障以达到药物在机体内的最佳吸收、分布,其机制可能是与其能够开放细胞间紧密连接,增加细胞吞饮小泡数量,改善上皮细胞的细胞膜磷脂分子排列及影响NO水平有关^[37]。熊胆的化学成分主要是胆汁酸类成分,主要包括结合型胆汁酸牛磺熊去氧胆酸(TUDCA)、牛磺鹅去氧胆酸(TCDCA)和游离型胆汁酸熊去氧胆酸(UDCA)等,具有镇静、镇痛、抗惊厥及抗炎、解热等作用^[38]。

综上所述,活心丸中各组分的作用环节主要集中在强心、提高心功能、扩冠增加血流量、抗血小板聚集、免疫调节、抗炎解毒及镇静抗惊厥等作用,合力发挥“强心运气,活血化痰”,活心丸组方作用示意图见图1。

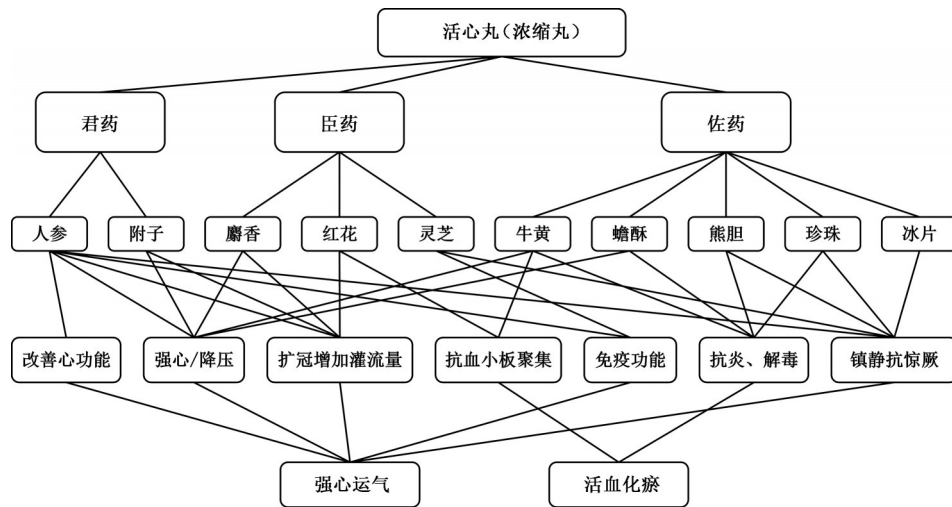


图1 活心丸组方作用部位示意

Fig. 1 Schematic diagram of action part of Huoxin pill

系统药理学能够从不同水平出发研究药物治疗疾病时与机体相互作用及其作用规律,从而建立分子、网络、细胞到组织、器官、整体水平的相互联系^[39-40],这与中药的多成分、多靶点、多部位的复杂性作用特点相吻合。基于此,本研究利用系统药理学方法对活心丸构建了中药成分数据库,通过特定参数及网络和拓扑学分析筛选了活性成分和作用靶点/疾病网络,对关键靶点进行京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析和基因本体(GO)分子功能分析,共筛选得到活性成分204个;通过网络分析得到作用靶点1 951个;其中最重要靶点为雄激

素受体(AR)、黄体酮受体(PGR)、电压门控钠离子通道 α 亚基10(SCN10A)、白细胞介素(IL)-1 β 等;对关键靶点进行通路和疾病分析,主要集中在甲状腺激素信号通路、环磷酸腺苷(cAMP)信号通路、钙离子信号通路、环磷酸鸟苷/蛋白激酶G(cGMP/PKG)信号通路;GO分子功能富集分析主要集中在突触传递、线粒体功能、离子通道、转录调控等环节,这与基础与临床研究发现的活心丸功效基本一致。从整体的靶点功能等预测和分析结果可以看出,活心丸并不是直接作用于与现代药理学中心血管密切相关的靶点而发挥治疗作用的,而是借助其所含

的复杂多样成分与体内的复杂生物网络相互作用而起效的,体现出了中医药的整体作用特点。见表1和增强出版附加材料。

表1 活心丸的主要作用靶点或通路

Table 1 main target or pathway of Huoxin pill

蛋白名称	名称缩写	度值
雄激素受体	AR	68
孕激素受体	PGR	57
雌激素受体	ESR1	56
糖皮质激素受体	NR3C1	50
钠电压门控通道 $\alpha 10$	SCN10A	49
钠电压门控通道 $\alpha 5$	SCN5A	49
腺苷受体A1	ADORA1	41
κ 鸦片受体	OPRK1	41
膜联蛋白A1	ANXA1	38
乙醇脱氢酶1C	ADH1C	35
盐皮质激素受体	NR3C2	33
钠/钾ATP酶 $\alpha 1$	ATP1A1	33
维生素D ₃ 受体	VDR	30
白细胞介素-1 β	IL1B	30
钠离子依赖的血清素转运体	SLC6A4	30
钠离子通道蛋白11 α	SCN11A	29
NMDA离子型谷氨酸受体2A	GRIN2A	29
钾电压门控超家族A5	KCNA5	29
前列腺素G/H合成酶1	PTGS1	28
前列腺素G/H合成酶2	PTGS2	28

3 基础实验

有研究者根据《中药、天然药物急性毒性研究技术指导原则》对活心丸的急性毒性进行了再评价,对活心丸的毒理研究进行补充,并探索可能的毒性靶器官,为临床用药提供更多的安全性依据,研究结果发现,按最大耐受剂量(MTD)给药($3.5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$),给药后3 h内给药组小鼠出现运动失调、精神萎靡、俯卧抽搐、呼吸急促等中毒症状,第2天恢复正常,给药后3 d各组动物的摄食无明显的变化,体质量、饮水量、脏器指数、血常规及血液生化指标与对照组比较差异无统计学意义,此时给药量已达到成人每日用药剂量的1 750倍,说明活心丸毒性较小,安全性良好^[41-42]。

活心丸的作用靶器官主要在心肌与血管。有研究者采用离体心脏进行研究,发现活心丸可增高离体豚鼠工作心脏的左心室最大内压(LVP_{max})和左室内压最大上升速度(+dp/dt_{max})、左室内压最大下

降速度(-dp/dt_{max}),从而提高心脏的收缩和舒张功能;另外,活心丸可使主动脉流量(AF)、心输出量(CO)和左室压力容量功(LVPW)升高,提示其可在不改变心脏的做功效率的基础上整体上增加心脏做功,且对心率(HR)无明显影响,表明活心丸在强心(加强心肌收缩性)的同时,对心脏的自发节律影响不大^[43]。对于在体心脏,活心丸的正性肌力作用表现在:使麻醉犬心脏的LVP_{max}升高,左室舒张末期压(LVEDP)和-dp/dt_{max}降低,其中,LVP_{max}和+dp/dt_{max}在一定程度上反映心室壁的肌张力变化,-dp/dt_{max}也是心肌缺血早期舒张功能改变的敏感指标,与对离体心脏的作用趋势是一致的。由于急性心肌缺血时较早发生、程度也较严重的病理生理变化是心室舒张功能损伤,心室充盈度明显下降,可进一步通过Starling效应导致心脏射血功能降低,而活心丸能够下降LVEDP,减少心室收缩末期的残存血量,同时使反映心肌耗氧指标的张力时间指数(TTI)降低,表明活心丸在强心的同时能够改善心肌的缺血和缺氧,从而有利于冠心病的治疗,尤其是对合并心功能不全或潜在性心功能不全的冠心病治疗更为有利^[44]。

在心肌缺血的病理机制中,氧化应激和炎症反应扮演了关键的角色^[45]。心肌缺血释放了大量的炎性细胞因子,巨噬细胞的数量也逐渐增加,并进一步引发心肌损伤^[46]。活心丸能够显著降低心肌梗塞大鼠的ST段和舒张末期体积,以及外周血中的肌钙蛋白T(CTnT)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、IL-6和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的水平,同时增加了血清中的SOD含量;在光镜下观察,活心丸给药组大鼠心脏组织的缺血性病理变化及炎性细胞的浸润明显减轻,其作用机制可能与抑制Toll样受体4/核转录因子- κ B(TLR4/NF- κ B)信号通路有关^[47]。在心肌缺血的小鼠实验研究中,活心丸能够降低上游信号抑制癌基因(p53)和B细胞淋巴瘤(Bcl)-2相关X蛋白(Bax)的表达,减少心肌细胞的凋亡,同时抑制心肌的纤维化^[48]。对于异丙肾上腺素(ISO)诱导射血分数(EF)降低的心衰大鼠,活心丸能够降低血清中CK-MB水平及组织中转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)和磷酸化Smad2/3(p-Smad2/3)蛋白表达,下调心脏组织中胶原I和III蛋白表达,表明活心丸对心肌的纤维化有明显的抑制作用^[49]。

4 临床试验

活心丸可显著改善冠心病稳定性心绞痛患者

的临床症状,减少心绞痛的发作次数和硝酸甘油的使用量,尤其对于老年、心肌梗死者,表明其温阳益气、活血通络的治则治法更宜于阳气虚弱的冠心病心功能不全患者^[50]。

早在1982年的一项309例临床研究显示,患者服用活心丸(原名活心丹)后,缓解心绞痛的总有效率为92.63%,心电图ST段改善者为73.37%,对心功能的总体评价为94.94%^[51]。另一项60例冠心病疗效观察中,也表明服用活心丸的有效率高,起效快^[40]。为进一步评价活心丸与硝酸甘油的作用趋势和作用特点,有研究者在临床上选择了30例心电图ST-T段改变的冠心病心绞痛患者,分别在不同时间(间隔48h)含服硝酸甘油与活心丸,进行自身对照研究,结果显示连续口服活心丹的有效率明显高于硝酸甘油含服后心电图改善的总有效率(76.6% vs 36.36%)^[52]。在另一项活心丸和长效硝酸甘油片组对照观察的180例的冠心病心绞痛研究中,在治疗期间,除部分患者心绞痛发作时含化硝酸甘油片外,均停用一切其他中西药物,包括抗心绞痛药物。研究结果显示,活心丸组的治疗显效率及心电图改善率略高于长效硝酸甘油片组,但差异无统计学意义。另外,活心丸组治疗前后证候积分差值优于长效硝酸甘油片组,提示活心丸在改善患者全身症状方面可能较长效硝酸甘油片更具优势^[53]。

在联合治疗的临床研究中,一组受试者服用阿司匹林+倍他乐克+阿托伐他汀,另一组服用上述药物的同时加服3粒活心丸进行对照观察,治疗8周后,加用活心丸组左室射血分数(LVEF)与左室短轴缩短分数(LVFS)水平较治疗前明显升高,收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、同型半胱氨酸(HCY)较治疗前均有下降的趋势,其中,SBP、LVEF、LVFS差值比较具有统计学意义,提示,中西医结合治疗(西医基础治疗+活心丸)可改善稳定型心绞痛患者心功能,并能显著降低收缩压,相对于单纯西药常规治疗具有一定的优势^[54-55]。另外一项102例的临床研究也进行了印证,表明活心丸对改善患者的心功能,降低收缩压,疗效十分确切^[55]。

随机对照临床试验(RCT)一般被认为是评价药物安全性和有效性的金标准,活心丸作为进入国家基本药物目录的临床常用药,也进行了多中心、随机、双盲、安慰剂对照的临床研究,采用活心丸(浓缩丸)和安慰剂进行治疗8周,治疗后,给药组心绞痛症状总积分明显降低,硝酸甘油停减率明显提

高,西雅图心绞痛量表总分明显升高,中医证候疗效明显升高,心电图平板运动试验中,ST段下降 ≥ 0.1 mV导联数较治疗前的减少数量明显增加,且二者的不良事件发生率差异无统计学意义^[56]。梁晓鹏等^[57]亦开展了一项将408例气虚血瘀型冠心病稳定性心绞痛患者以3:1比例分为试验组与对照组的临床研究,活心丸组的心绞痛症状疗效总有效率为80.95%,硝酸甘油停减率为80.70%,中医证候疗效有效率为80.65%,均明显高于对照组(36.44%、45.07%、38.99%, $P < 0.01$),且治疗前后各项生命体征均在正常值范围内,血、尿常规,心电图等各项安全性指标组间差异无统计学意义。表明活心丸治疗气虚血瘀型冠心病稳定性心绞痛疗效显著,尤其适用于既往有心肌梗死病史的冠心病稳定性心绞痛患者,且具有良好的安全性和耐受性。

5 总结与展望

已有的基础研究和临床研究显示,基于经典名方的活心丸在防治气虚血瘀证冠心病心绞痛过程中,通过增加心肌收缩力、增加心输出量、改善微循环、增加冠状动脉血流量、免疫调节等效应方式发挥了益气活血、温通宣痹、抗炎解毒、镇静安神的药理作用,可用于气虚血瘀,心阳不足所致的胸痹心痛,胸闷气短,心悸怔忡,畏寒肢冷等冠心病心绞痛者,尤其对老年(阳气虚弱)、既往心肌梗死者疗效更佳。

对于心肌缺血引起的冠心病心绞痛、心肌梗死等,现代医学基本采用对症给药或支架、血管重建等方法,虽然可以有效缓解,但长期用药常常引起较为严重的不良反应,手术后也会对机体带来一定的创伤^[58-61]。如在发病前或发病后的特定病理阶段结合传统中医学的整体调节,则会取得更为理想的治疗效果。氧化应激和炎症反应是心肌缺血过程中造成病理损伤的重要环节,因此已有的有关活心丸的机制探索,主要围绕上述病理环节相关的通路和靶点(IL-6、TNF- α 、TLR4/NF- κ B等)开展的。近年的研究显示,低氧诱导因子(HIF)^[62-63]、焦亡^[64]及非编码RNA(如miRNA-126、miRNA-132)等均与心肌缺血的病理形成或缺血后引起的机体损伤有关^[65-67]。另外,缺血后再灌导致的机体伤害机制与铁死亡等的相关性也取得了一定进展^[68-70]。上述病理机制的阐明将可能推动活心丸防治气虚血瘀证冠心病分子机制的进一步明确。

近年来随着现代生物学和化学分析技术的迅猛发展,及近年来系统生物学和整合药理作用模式

的提出,为传统中医方剂的效应机制和效应成分的解析提供了新的契机。活心丸是临床疗效确切的已上市复方中药,若能够围绕其临床疗效、通过构建药物代谢动力学-药物效应动力学(PK-PD)模型动态观察并寻找其发挥效应的活性成分(群),同时结合代谢组学等多组学整合分析技术手段及现代药理学的实验验证,在临床疗效的指引下将进一步将活心丸发挥治疗作用的化学物质与作用靶点相关联,对于实现活心丸的标准化、客观化及现代化和国际化具有重要的推动作用和科学意义。

[参考文献]

[1] ZHOU M, WANG H, ZENG X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2019, 394(10204):1145-1158.

[2] GREGORY A R, DEGU A, KALKIDAN H A, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980—2017: A systematic analysis for the global burden of disease study 2017[J]. *Lancet*, 2018, 392(10159):1736-1788.

[3] LIU S, LI Y, ZENG X, et al. Burden of cardiovascular diseases in china, 1990—2016: Findings from the 2016 global burden of disease study [J]. *JAMA Cardiol*, 2019, 4(4):342-352.

[4] 胡大一. 心血管疾病一级预防中国专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2010, 49(2):174-185.

[5] ZOU Z, CINI K, DONG B, et al. Time trends in cardiovascular disease mortality across the BRICS: An age-period-cohort analysis of key nations with emerging economies using the global burden of disease study 2017[J]. *Circulation*, 2020, 141(10):790-799.

[6] GHEORGHE A, GRIFFITHS U, MURPHY A, et al. The economic burden of cardiovascular disease and hypertension in low- and middle-income countries: A systematic review [J]. *BMC Public Health*, 2018, 18(1):975-986.

[7] BELHADJ M, SAADI S, BEN JOMAA S, et al. Death due to myocardial infarction in young patients: A study of 312 cases of sudden death [J]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*, 2020, 69(2):67-73.

[8] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告2019概要[J]. *中国循环杂志*, 2020, 35(9):833-854.

[9] MANOLIS A S, MANOLIS A A, MANOLIS T A, et

al. COVID-19 and acute myocardial injury and infarction: Related mechanisms and emerging challenges[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2021, 26(5):399-414.

[10] AZEVEDO R B, BOTELHO B G, HOLLANDA J, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: A comprehensive review[J]. *J Hum Hypertens*, 2021, 35(1):4-11.

[11] MESTER A, BENEDEK I, RAT N, et al. Diagnostics imaging cardiovascular inflammation in the COVID-19 Era[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(6):1114-1130.

[12] SCHUKRAFT S, MAGNIN J L, COOK S. Cardiovascular manifestations of COVID-19: Insights into a single-center experience[J]. *Th Open*, 2021, 5(3):e329-e334.

[13] DU X, PATEL A, ANDERSON C S, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in china and opportunities for improvement: JACC international [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(24):3135-3147.

[14] BOWRY A D, LEWEY J, DUGANI S B, et al. The burden of cardiovascular disease in low- and middle-income countries: Epidemiology and management[J]. *Can J Cardiol*, 2015, 31(9):1151-1159.

[15] 郭丽丽,林飞,王阶.《中国药典》2010年版收载冠心病中成药品种分析[J]. *中成药*, 2014, 36(5):1100-1103.

[16] 张机. 金匱要略方论[M]. 北京:人民卫生出版社, 1982:26.

[17] 叶天士. 临证指南医案[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1959:298.

[18] 周效勤. 冠心病的气虚血瘀病机之我见[J]. *天津中医*, 2000, 17(2):39-41.

[19] 陈可冀,李连达,翁维良. 血瘀证与活血化瘀研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2005, 3(1):1-2.

[20] 刘德桓,许真真,郭伟聪. 冠心病心绞痛395例中医证型特点探讨[J]. *中医杂志*, 1995, 36(10):617-618.

[21] 翁明翰. 中药系列心脏药——活心丸、心宝丸、心力丸的研究[C]. //国际传统医药大会. 中国中医科学院针灸研究所会议论文集. 北京, 2020.

[22] 蒋萃,叶莹,袁世清,等. 温阳开结疗痼疾,凭脉辨证巧化裁——经方大家活用乌头赤石脂丸[J]. *成都中医药大学学报*, 2020, 43(4):42-44, 62.

[23] 黄元御. 长沙药解[M]. 北京:中国中医药出版社, 2016:26.

[24] 尤怡. 金匱要略心典[M]. 北京:中国中医药出版社, 2009:71.

[25] 吴谦. 医宗金鉴·删补名医方论[M]. 北京:人民卫生出版社, 2006:65.

- [26] 黎阳,张铁军,刘素香,等. 人参化学成分和药理研究进展[J]. 中草药,2009,40(1):164-166.
- [27] 陈荣昌,孙桂波,张强,等. 附子及其复方中药的药理作用研究进展[J]. 中草药,2014,45(6):883-888.
- [28] 牛彩琴,张团笑,徐厚谦,等. 附子水煎剂对家兔离体主动脉血管舒张作用的研究[J]. 中药药理与临床,2004,20(4):23-25.
- [29] 尹宏斌,何直升,叶阳. 红花化学成分的研究[J]. 中草药,2001,32(9):776-778.
- [30] 陈梦,赵丕文,孙艳玲,等. 红花及其主要成分的药理作用研究进展[J]. 环球中医药,2012,5(7):556-560.
- [31] 郝吉福,程怡. 麝香的药理学研究概况[J]. 时珍国医国药,2004,15(4):248-249.
- [32] 朱雪晶,李海涛,喻斌,等. 人工麝香对抗动物心肌缺血的作用[J]. 中国药理学通报,2009,25(7):951-954.
- [33] 林志彬,王鹏云. 灵芝孢子及其活性成分的药理研究[J]. 北京大学学报:医学版,2006,38(5):541-547.
- [34] 吴涛,张程亮,蔡红娇,等. 牛黄及体外培育牛黄的药理作用研究进展[J]. 中国药师,2014,17(8):1396-1399.
- [35] 应金琴,杨明,张普照,等. 蟾酥的炮制历史沿革、化学成分及药理活性研究进展[J]. 中国中药杂志,2021,46(14):3529-3539.
- [36] 张杰魁,陈治清. 珍珠及其在生物医学等领域中的研究进展[J]. 天然产物研究与开发,1996,8(2):63-68.
- [37] 魏楚蓉. 冰片的药理作用及其机制研究进展[J]. 国际病理科学与临床杂志,2010,30(5):447-451.
- [38] 张学延,王天明,吴家胜,等. 熊胆及其潜在替代资源研究概况[J]. 上海中医药杂志,2017,51(9):114-117.
- [39] 刘婷婷,肖志彬,陈琪,等. 基于系统药理学探讨乌头生物碱治疗类风湿性关节炎的分子机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(5):171-181.
- [40] 戴逸飞,霍海如,王朋倩,等. 基于系统药理模式挖掘中药寒热药性的关键靶标和疾病网络[J]. 中华中医药杂志,2018,33(2):521-526.
- [41] 刘震,闫小光,王小岗,等. 活心丸治疗冠心病心绞痛临床观察[J]. 中国中医药信息杂志,2007,14(6):11-12.
- [42] 莫尊汇,陈美先,王鹏程,等. 活心丸对小鼠的急性毒性研究[J]. 中国药物警戒,2021,18(10):924-929.
- [43] 张小娜,李忠思,王锦群,等. 活心丸对离体豚鼠工作心脏的作用[J]. 中药新药与临床药理,1998,9(3):35-37,63.
- [44] 李忠思,张小娜,王锦群,等. 活心丸对心肌组织力学特性和血流动力学的影响[J]. 中药新药与临床药理,1999,10(3):149-152.
- [45] MARCHANT D J, BOYD J H, LIN D C, et al. Inflammation in myocardial diseases [J]. Circ Res, 2012,110(1):126-144.
- [46] LIU L, GAN S, LI B, et al. Fisetin alleviates atrial inflammation, remodeling, and vulnerability to atrial fibrillation after myocardial infarction[J]. Int Heart J, 2019,60(6):1398-1406.
- [47] CHU J, ZHOU X, PENG M, et al. Huoxin pill attenuates cardiac inflammation by suppression of TLR4/NF- κ B in acute myocardial ischemia injury rats [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020:7905902.
- [48] SHEN Z, SHEN A, CHEN X, et al. Huoxin pill attenuates myocardial infarction-induced apoptosis and fibrosis via suppression of p53 and TGF- β_1 /Smad2/3 pathways [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 130: 110618.
- [49] PENG M Z, YANG M L, SHEN A L, et al. Huoxin pill (活心丸) attenuates cardiac fibrosis by suppressing TGF- β_1 /Smad2/3 pathway in isoproterenol-induced heart failure rats[J]. Chin J Integr Med, 2021,27(6):424-431.
- [50] 闫思雨,梁晓鹏,陆培培,等. 活心丸治疗冠心病临床应用特点探讨[J]. 中国循环杂志,2018,33(S1):96-97.
- [51] 翁明翰,陈珠. 活心丹治疗缺血性心脏病疗效观察(附309例报告)[J]. 广东医学,1982(10):29-31.
- [52] 李云宝,李桐秀,王燕燕,等. 活心丸治疗60例冠心病疗效观察[J]. 湖北中医杂志,1988(3):29-30.
- [53] 刘震,闫小光,王小岗,等. 活心丸治疗冠心病心绞痛临床观察[J]. 中国中医药信息杂志,2007,14(6):11-12.
- [54] 刘梅颜,刘梦超. 中西医结合治疗对稳定型心绞痛患者心功能与收缩压的影响[J]. 中国循证心血管医学杂志,2014(3):346-348,351.
- [55] 张亮. 中西医结合治疗对稳定型心绞痛患者心功能与收缩压的影响[J]. 中西医结合心血管病电子杂志,2016,4(23):24.
- [56] 段文慧,徐浩,王翠萍,等. 活心丸(浓缩丸)治疗冠心病稳定性心绞痛气虚血瘀证——一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床研究[J]. 中国循证心血管医学杂志,2016,8(9):1110-1115.
- [57] 梁晓鹏,郭彩霞,马杰,等. 活心丸(浓缩丸)治疗冠心病稳定性心绞痛的多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床研究[J]. 中国中西医结合杂志,2018,38(3):289-294.
- [58] DIKAIYOU P, BJÖRCK L, ADIELS M, et al. Obesity, overweight and risk for cardiovascular disease and

- mortality in young women [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2021, 28(12): 1351-1359.
- [59] GAUDINO M, HAMEED I, FARKOUH M E, et al. Overall and cause-specific mortality in randomized clinical trials comparing percutaneous interventions with coronary bypass surgery: A Meta-analysis [J]. *JAMA Intern Med*, 2020, 180(12): 1638-1646.
- [60] BODEN W E, BHATT D L. Translating the findings of ISCHEMIA into clinical practice: A challenging START [J]. *EuroIntervention*, 2020, 16(12): e953-e956.
- [61] MOUSSA I D, MOHANANEY D, SAUCEDO J, et al. Trends and outcomes of restenosis after coronary stent implantation in the United States [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(13): 1521-1531.
- [62] SUN J, SHEN H, SHAO L, et al. HIF-1 α overexpression in mesenchymal stem cell-derived exosomes mediates cardioprotection in myocardial infarction by enhanced angiogenesis [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 373-384.
- [63] DUNN L L, KONG S, TUMANOV S, et al. Hmox1 (Heme Oxygenase-1) Protects against ischemia-mediated injury via stabilization of HIF-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α) [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(1): 317-330.
- [64] JI N, QI Z, WANG Y, et al. Pyroptosis: A new regulating mechanism in cardiovascular disease [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 2647-2666.
- [65] SHI C C, PAN L Y, PENG Z Y, et al. MiR-126 regulated myocardial autophagy on myocardial infarction [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(12): 6971-6979.
- [66] ZHOU Y, LI K S, LIU L, et al. MicroRNA-132 promotes oxidative stress-induced pyroptosis by targeting sirtuin 1 in myocardial ischaemia-reperfusion injury [J]. *Int J Mol Med*, 2020, 45(6): 1942-1950.
- [67] LV X W, HE Z F, ZHU P P, et al. miR-451-3p alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting MAP1LC3B-mediated autophagy [J]. *Inflamm Res*, 2021, 70(10/12): 1089-1100.
- [68] MUI D, ZHANG Y. Mitochondrial scenario: Roles of mitochondrial dynamics in acute myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2021, 41(1): 1-5.
- [69] CONRAD M, LORENZ S M, PRONETH B. Targeting ferroptosis: New hope for as-yet-incurable diseases [J]. *Trends Mol Med*, 2021, 27(2): 113-122.
- [70] LI Y, CAO Y, XIAO J, et al. Inhibitor of apoptosis-stimulating protein of p53 inhibits ferroptosis and alleviates intestinal ischemia/reperfusion-induced acute lung injury [J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(9): 2635-2650.

[责任编辑 顾雪竹]