

中医治法干扰动脉粥样硬化机制的研究进展

张娜, 郭旭辉, 徐鹤凤, 李林森*

(中央民族大学中国少数民族传统医学研究院, 北京 100081)

[摘要] 通过对近几年中医干扰动脉粥样硬化机制方面的相关文献进行整理和分析,发现中医在活血化瘀,清热解毒,滋补肝肾以及气血并治等4个方面对动脉粥样硬化(AS)具有独特的治疗作用,主要通过调节血脂代谢,改善血液流变学,抑制炎症细胞浸润,免疫性因子的表达以及干扰动脉粥样硬化斑块等方面来实现的。肯定了中医对于治疗动脉粥样硬化方面具有作用肯定,副作用小等优点,同时提出未来治疗动脉粥样硬化应放在稳定易损性斑块上,以期今后采用中医辨证与西医辨病相结合的诊断方法治疗动脉粥样硬化提供有效的依据。

[关键词] 动脉粥样硬化; 中医; 动脉粥样硬化斑块

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)13-0304-04

Methods of Chinese Medicine's Research Progress About Treatment of Atherosclerosis

ZHANG Na, GUO Xu-hui, XU He-feng, LI Lin-sen*

(Chinese Minority Traditional Medical Center, Minzu University of China, Beijing 100081, China)

[Abstract] By analysing and summarizing the literature about Chinese medicine's treatment of atherosclerosis (AS) in recent years, finding four kinds of methods about treating AS, including eliminating stasis, eliminating toxin and heat, nourishing liver and kidney and interference blood. Successful treatment of AS mainly through adjusting the lipid metabolism, improving the blood rheology, limiting the inflammation cell infiltrates, limiting the immune factor expression and interfering the atherosclerotic plaque. This paper affirms the treatment of traditional Chinese medicine for the advantage of Chinese medicine's treatment of AS and puts forward the future treatment of AS that should be put in stable of vulnerability patches in order to provide effective basis for treating AS by combining western medicine with Chinese medicine in the future.

[Key words] atherosclerosis; Chinese medicine; atherosclerotic plaque

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是动脉硬化血管病中最常见的一种,其特点是受累动脉病变从内膜开始。一般先有脂质和复合糖类积聚、出血及血栓形成,纤维组织增生及钙质沉着,并有动脉中层的逐渐蜕变和钙化,病变常累及弹性及大中等肌性动脉,一旦发展到足以阻塞动脉腔,则该动脉所供应的组织或器官将缺血或坏死。AS是以血管平滑肌细胞增生和脂质在粥样硬化斑块沉积为特征的危害人类健

康最严重的疾病之一,也是脑血管病发生的危险因素,而且在众多的因素中占有重要的地位,是心脑血管病的主要病理基础。辨证论治是中医的精髓和治病的原则^[1]。近年来,通过对中医的辨证论治进行研究,发现可以通过活血化瘀法^[2]、清热解毒法、滋补肝肾法以及气血并治法等4种方法对动脉粥样硬化进行防治。作者主要是对近年来防止动脉粥样硬化的中医方法进行介绍,以期使动脉粥样硬化得到更好的防治。

1 活血化瘀法

AS的发病机制非常复杂。研究表明:AS是一种慢性炎症反应,且炎症反应贯穿了从脂纹形成到斑块破裂的全过程^[3-4]。大量研究显示^[5],活血化瘀中药通过调节血脂代谢,改善血液流变学以及稳定或消退动脉粥样硬化斑块等方法来对抗AS,具有多方面、多途径的特点。

1.1 调节血脂代谢,改善血液流变学 研究发现,中医中常

[收稿日期] 20120106(009)

[基金项目] 青年科学基金项目(81102663);中央高校基本科研业务费专项资金(1112KYQN43)

[第一作者] 张娜, Tel: 18010198195, E-mail: 150319nana@sina.com

[通讯作者] *李林森, Tel: 010-68533254-846, E-mail: lilinsen112@163.com

用的活血化瘀方可通过不同程度地调节血脂代谢,改善血液流变学,近而达到防治动脉粥样硬化的目的^[6]。周小青等^[7]通过对试验性动脉粥样硬化家兔进行研究,发现5首活血化瘀代表方均有不同程度的降脂、调节载脂蛋白代谢、抗AS形成的作用,其中血府逐瘀汤、活络效灵丹优于失笑散、桃红四物汤、丹参饮。同时,罗尧岳等^[8]也通过对AS家兔进行研究,发现5首活血化瘀方均具有不同程度地调节血脂代谢、改善血液流变学近而抑制动脉粥样硬化形成的作用,其中以血府逐瘀汤、活络效灵丹的作用较强。

1.2 稳定或消退AS斑块 研究发现,AS是心脑血管疾病的共同病理基础^[9],斑块损伤、血栓形成是致残、致死性血管疾病的重要原因,因此在AS疾病的防治中稳定斑块、防止易损斑块损伤,阻止斑块增长具有十分重要地位。魏自敏^[10]通过对120名颈AS的缺血性卒中病人进行研究,发现活血化瘀汤剂可以抑制动脉粥样硬化斑块的形成,对AS的发生发展具有防治作用,长期服用可使卒中事件明显减少。同时,王筠等^[11]人提出AS的中医分期论治理论,认为AS分为斑块的形成期、稳定期和破裂期3个时期,其中活血化瘀药对治疗斑块的破裂期具有很好的疗效。综上可知,可以通过稳定或消退AS斑块的方法来达到治疗AS的目的。

2 清热解毒法

近年来,有学者提出了AS的炎症学说,根据这个理论近而总结出从毒论治的观点,认为毒可成痰成瘀。毒邪侵犯机体,造成脏腑的功能障碍,津液不能正常运转代谢,滞留体内,凝聚而成痰。毒邪煎熬、熏蒸血液、血凝成瘀,痰瘀成毒,三者相互促成,形成恶性循环,以毒为引发关键,以痰瘀为有形病灶,理论上形成毒邪致病的新理论^[12]。所以,研究发现中医的清热解毒法可以通过抗脂质过氧化和抑制炎症细胞浸润、免疫性因子的表达两种途径作用于AS的病灶,以达到预防和治疗的目的是。

2.1 抗脂质过氧化 动脉血管平滑肌细胞(SMC)内过氧化物(LPO)含量增加,超氧化物歧化酶(SOD)活性减弱,与AS的发生有着重要关系。丙二醛(MDA)是氧自由基氧化细胞膜上磷脂后形成的过氧化脂质的稳定存在形式,SOD则是清除超氧阴离子自由基的一种重要抗氧化酶。研究表明,清热解毒方主要是指具有解毒功效中药组成的解毒软脉方、复方葶草合剂、金匱泻心汤等,其中复方葶草合剂^[13]、金匱泻心汤^[12]均可增强AS动物血清SOD活力,同时降低丙二醛含量,以发挥抗AS的作用;解毒软脉方防治AS的机制与升高SOD和CuZn-SOD的水平有关^[14]。

2.2 抑制炎症细胞浸润、免疫性因子的表达 研究发现,AS斑块中存在大量炎症细胞,这些炎症细胞主要通过两种途径引发AS,即多种病原微生物感染后引起血管的损伤及炎症反应途径和由于脂质代谢紊乱,激活炎症反应,近而引起全身和局部的免疫应答途径。临床研究表明,心和颗粒剂可以通过对肿瘤坏死因子(TNF)、白介素-1(IL-1)、P-选择素等炎症因子起调节作用,达到治疗不稳定型心绞痛的目的^[15]。黄连解毒汤可通过下调TNF- α 和IL-1 β 等炎性细胞

因子水平治疗AS斑块^[16]。姜氏等^[17]报道,“热毒清”对人巨细胞病毒(HCMV)晚期mRNA以及由于人巨细胞病毒所致细胞病变有明显的抑制作用。临床观察发现,HCMV-IgM阳性孕妇和育龄妇女TNF- α 较对照组显著升高,而IL-2则显著下降;“热毒清”治疗后,TNF- α 和IL-2迅速恢复至正常水平,CMV-IgM转阴率为72.9%,显著高于未治疗组13.6%的自然转阴率,因此提示“热毒清”能够通过提高机体的免疫功能来治疗AS斑块。综上可知,清热解毒类中药可以通过抗脂质过氧化以及抑制炎症细胞浸润和免疫因子的表达来对抗AS,用于临床的AS研究。

3 滋补肝肾法

AS多因年老脏阴不足,肾精渐竭,使精血亏少,脉络不荣,经脉失养,脉络硬化而发病;或因情志失调,肝气郁结,血行不畅,痰浊瘀血凝于血管壁,阻痹气血运行,影响脉络而发病。病性属本虚标实,以气血阴阳亏虚为本,痰浊血瘀,肝风为标,所以研究发现可以通过滋补肝肾的方法来达到治疗AS的目的。

3.1 抑制血小板聚集 血小板较早地被认为是AS发病机制中的一个致病因素^[18],它是AS斑块发生发展的一个直接诱因,因此抑制血小板聚集,对心脑血管病尤其AS的防治有重要意义。卞慧敏等^[19]通过研究六味地黄汤(熟地黄、山茱萸、山药、泽泻、丹皮、茯苓)及其配伍(主要为三补、三泻方)对血小板聚集率的影响,发现六味地黄汤全方和三补、三泻方均能抑制腺嘌呤核苷二磷酸(ADP)诱导的体外血小板聚集,对花生四烯酸(AA)诱导的血小板聚集也有抑制作用,说明六味地黄汤具有良好的抑制血小板聚集的作用。有实验^[20]通过研究四物汤(熟地黄、当归、白芍、川芎)及其配伍对血小板聚集率的影响,发现四物汤全方以及地黄、当归、川芎均能抑制ADP诱导的体外血小板聚集,说明四物汤也具有抑制血小板聚集作用。综上可知,可以通过滋补肝肾来抑制血小板聚集,达到治疗AS的目的。

3.2 调节MMP-2/TIMP-2比例 AS是目前医学研究的重点和难点,AS斑块的破裂是引起AS发病的主要原因,是导致急性心脑血管事件发生的罪魁祸首。基质金属蛋白酶-2(MMP-2)是使形成AS斑块纤维帽的细胞外基质降解从而引起斑块破裂的主要降解酶^[21],组织抑制因子-2(TIMP-2)的主要功能是通过阻断所有被激活的MMPs家族的水解酶活性,从而发挥MMP-2的抑制作用及其对MMPs家族其他成员活性的部分抑制作用^[22],所以TIMP-2和MMP-2两者之间的动态平衡对斑块破裂起着很重要的作用。程红等^[23]通过对兔AS模型进行研究,证明补肾通脉汤可以通过调节MMP-2和TIMP-2在兔AS模型斑块内的表达,有效阻碍AS进展、稳定AS斑块,从而达到治疗AS的作用。

4 气血并治法

研究发现,气血并治方由传统活血化瘀名方血府逐瘀汤转化而来,是中国中医科学院西苑医院临床治疗AS的有效方药^[24]。研究表明,引发AS的因素很多,其中主要有:五志所伤,情志过极,致人体脏腑功能紊乱,气血运行失常,心肝

气火煎熬津液、营血,则生痰、成瘀发为本病。禀赋不足或久坐少动等原因,致心脾气血亏虚,心气不足或心阳不振,血脉失于温煦而痹阻不畅,阴寒之邪乘虚侵蚀,寒凝气滞,导致血脉瘀滞。所以中医认为可以通过气血并治的方法达到治疗 AS 的目的。董国菊等^[25]通过对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠进行研究,发现气血并治方和辛伐他汀均可以干预 ApoE 小鼠早期 AS 的形成,并能降低动物的血脂水平,在一定程度上有消减斑块、改变斑块构成和稳定斑块的作用。刘剑刚等^[26]通过对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠进行研究,发现气血并治方水提取物有效组分(CWQB)具有一定的消减和稳定主动脉斑块的作用,其机制可能与其降低血脂水平、减少斑块内巨噬细胞浸润和增加血管平滑肌细胞数量有关。

5 问题与展望

5.1 研究范围局限性大 目前抗 AS 的研究主要集中在通过调脂、抗脂质过氧化、抗血小板聚集、抑制平滑肌细胞增殖、保护内皮功能等方法达到抑制斑块增长的作用,对 AS 斑块易损性认识不足^[27],对易损斑块形成的机制重视不够,利用分子与细胞水平研究其机制的报道少见。

5.2 试验重复性差,缺乏系统性研究 治疗 AS 主要采用的是复方中药,无法确定其有效成分和药效,对单味药的基础性研究不多^[28],对其有效成分的分离、提取、鉴定和作用机制研究不够;试验的重复性较低,可说服力差;疗效的确定方法单一,主要以血脂的高低为标准,缺乏与斑块稳定性相关的有效指标检测。

综上所述,应将研究重点放在稳定 AS 斑块上。以前对 AS 斑块的研究主要集中在抑制斑块转移上面。现在,随着研究的深入,笔者发现,将 AS 的研究目标从单纯抑制斑块增殖转移到稳定其斑块上来。在抗 AS 的发展进程中,如何有效地抑制病程进展,抑制易损斑块的形成和损伤是治疗的最高原则。稳定斑块、防止斑块损伤成为治疗 AS 的首要目标。

[参考文献]

[1] 胡虹. 中医内病外治之我见[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(4): 255.

[2] 朱红俊, 陆曙. 动脉粥样硬化痰瘀化浊论[J]. 中国中医急症, 2009, 18(18): 1.

[3] 李玉洁, 杨庆, 翁小刚, 等. 兔动脉粥样硬化模型炎症反应规律分析与评价[J]. 中国中药杂志, 2009, 32(23): 2500.

[4] Shibata N, Glass C K. Regulation of macrophage function in inflammation and atherosclerosis [J]. J Lipid Res, 2009, 50(Suppl): 277.

[5] 王远航, 李微. 活血化瘀中药在动脉粥样硬化形成中对血管内皮细胞功能的影响[J]. 中国中医急症, 2009, 18(3): 431.

[6] 张文洁, 杨英, 张辉. 山楂提取物对高血脂大鼠的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2008, 35(2): 307.

[7] 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.

[8] 罗海龙, 李欣, 姜爱英, 等. 活血通络汤治疗急性缺血性脑梗死后遗症 119 例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(8): 271.

[9] 罗尧岳, 周小青, 谢小兵, 等. 活血化瘀类方对动脉粥样硬化家兔血脂、血液流变学变化的影响[J]. 湖南中医学院学报, 2003, 23(1): 121.

[10] 魏自敏. 活血化瘀法干预动脉粥样硬化的临床研究[J]. 光明中医, 2011, 26(2): 277.

[11] 王筠, 张军平. 动脉粥样硬化的中医分期论治初探[J]. 中医杂志, 2006, 47(7): 221.

[12] 范砚超, 张国平, 唐明. 从毒论治动脉粥样硬化初探[J]. 山东中医杂志, 2004, 23(5): 261.

[13] 郭来, 丁书文. 复方葶草合剂抗动脉粥样硬化内皮细胞损伤实验研究[J]. 中医药学刊, 2001, 19(2): 105.

[14] 吴智春, 吴凯, 王浩, 等. 金匱泻心汤抗动脉粥样硬化的实验研究[J]. 中国老年学杂志, 2003, 23(7): 461.

[15] 吴圣贤, 林永廉, 黄政鑫, 等. 解毒软脉方防治高胆固醇饮食致兔动脉粥样硬化的实验研究[J]. 福建中医药, 2001, 32(2): 37.

[16] 杜艳芝, 闫晓梅, 胡维诚, 等. 清热解毒液对高脂血症大鼠内皮素影响的研究[J]. 中国病理生理杂志, 1999, 15(12): 1134.

[17] 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): 283.

[18] 姜宏, 闻良珍, 凌霞珍, 等. 中药“热毒清”对人巨细胞病毒抑制作用的实验与临床研究[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 1999, 13(2): 173.

[19] Gao Tianli, Zhang Zhuo, Yu Wei, et al. Atherosclerotic carotid vulnerable plaque and subsequent stroke: A high-resolution MRI study [J]. Cerebrovasc Dis, 2009, 27(4): 345.

[20] 卞慧敏, 龚婕宁, 马健. 六味地黄汤对家兔体外血小板聚集率的影响[J]. 中成药, 2000, 11(22): 789.

[21] 路晓钦, 张关印, 高月. 四物汤及其拆方对大鼠体外血小板聚集率的影响[J]. 中国中医药科技, 2004, 11(4): 212.

[22] 楼丹飞, 金斗镇, 王佑华, 等. 冠心 1 号对动脉粥样硬化大鼠 MMP-2 的影响 [J]. 中成药, 2009, 31(5): 691.

[23] Pang I H, Hellberg P E, Fleenor D L, et al. Expression of matrix metalloproteinase and their inhibitors in human trabecular meshwork [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003, 44(8): 3485.

薄荷品种、采收加工和包装贮藏研究概况

王文凯, 贾静, 张正, 龚千锋*, 钟凌云, 张金莲, 易炳学
(江西中医学院, 南昌 330004)

[摘要] 对薄荷近年来品种来源、采收加工炮制、包装贮藏保管方面的研究进行文献整理和分析。以薄荷、采收、包装和贮藏为主题词检索 CNKI 和万方数据库的相关文献, 对其中 19 篇文献进行了归纳分析。薄荷药材、饮片的质量与其品种来源、采收加工炮制、包装贮藏保管有密切关系。薄荷采用正确的采收加工炮制方法、进行良好的包装贮藏保管, 对提高薄荷药材及饮片质量, 保证临床药效有着重要的意义。

[关键词] 薄荷; 品种来源; 采收加工炮制; 包装贮藏保管

[中图分类号] R282 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)13-0307-03

Advances in Studies on Varieties, Harvest Processing and Packaging Storage of Menthae Haplocalycis Herba

WANG Wen-kai, JIA Jing, ZHANG Zheng, GONG Qian-feng*,
ZHONG Ling-yun, ZHANG Jin-lian, YI Bing-xue

(Jiangxi College of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

[Abstract] This article has sorted and analyzed the literature regarding the recent studies on Menthae Haplocalycis Herba covering its sources of varieties, harvest processing and packaging storage. Subject terms such as Menthae Haplocalycis Herba, harvesting, packaging and storage are used as a keyword to retrieve the related literature from CNKI and Wanfang Data, 19 articles of which are summarized and analyzed. The quality of medicinal substances and decoction pieces of Menthae Haplocalycis Herba is closely related to its sources of varieties, harvest processing and packaging storage. The proper harvest processing and good packaging storage of Menthae Haplocalycis Herba is very significant to the improvement of the quality of medicinal substances and

[收稿日期] 20111219(001)

[基金项目] 中医药行业科研专项(201007011)

[第一作者] 王文凯, 教授, 从事中药炮制工艺及饮片质量控制研究, E-mail: jxwwk@yahoo.com.cn

[通讯作者] * 龚千锋, 教授, Tel: 0791-7119995

[24] 程红, 罗陆一. 补肾通脉汤对兔动脉粥样硬化斑块中 MMP-2 及 TIMP-2 表达的早期干预作用[J]. 辽宁中医药大学学报, 2010, 12(6): 221.

[25] Zhang H X, Liu J G, Shi D Z. Effects of Qixue Bingzhi prescription on hypersensitive creactive protein and other indexes in the patient of cervical atherosclerosis[J]. J Tradit Chin Med, 2004, 45(12): 907.

[26] 董国菊, 刘剑刚, 史大卓, 等. 气血并治方组分配伍防治载脂蛋白 E 基因敲除小鼠早期动脉粥样硬化的实验研究[J]. 中西医结合学报, 2007, 5(1): 45.

[27] 刘剑刚, 董国菊, 史大卓, 等. 气血并治方有效组分对

载脂蛋白 E 基因敲除小鼠动脉粥样硬化不稳定斑块的干预作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2008, 22(4): 263.

[28] 张卫娜. 动脉粥样硬化中医辨证论治研究进展[J]. 河北北方学院学报: 医学版, 2008, 25(1): 72.

[29] 黄丽萍, 余日跃, 王条敏, 等. 中药四性理论的研究现状与进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(9): 270.

[责任编辑 邹晓翠]