

· 综述 ·

冠心 号药理、临床及药动学研究进展

邵峰¹, 王倩¹, 刘亚丽², 刘荣华^{1*}, 黄慧莲¹, 任刚¹

(1. 江西中医学院现代中药制剂教育部重点实验室, 南昌 330004;

2. 江西中医学院科技学院, 南昌 330025)

[摘要] 冠心 号具有较好的心血管药理作用。临床用于治疗冠心病、心绞痛等心血管疾病, 也开展了相应的药动学研究。该文对近年来国内外有关冠心 号在药理学、临床及药动学等方面的研究进行综述。

[关键词] 冠心 号; 药理学; 临床; 药动学

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2011)03-0222-04

Recent Advances in Pharmacology, Clinical and Pharmacokinetics of Guanxin Decoction

SHAO Feng¹, WANG Qian¹, LIU YA-li², LIU Rong-hua^{1*}, HUANG Hui-lian¹, REN Gang¹

(1. Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine(TCM),

Ministry of Education, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China;

2. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine Science and Technology College, Nanchang 330025, China)

[Abstract] Guanxin decoction is a popular traditional Chinese medicine. In clinical, it has been widely used in treating coronary artery diseases, and angina pectoris, and so on. Pharmacokinetic studies of Guanxin decoction have been done. In this study, we have reviewed recent studies of Guanxin decoction, including its pharmacology, clinical and pharmacokinetics, in the context of the decoction.

[Key words] Guanxin decoction; pharmacology; clinical; pharmacokinetics

冠心 号方的研究起始于 20 世纪 60 年代, 全方由丹参、川芎、赤芍、红花、降香, 5 味中药所组成, 具有活血化瘀, 理气通络之功效, 目前有颗粒剂、片剂、软胶囊等数种剂型, 市场前景较好。冠心 号药理作用主要表现在保护心肌缺血损伤、抑制心肌细胞凋亡、抗氧化、抗血小板凝集等方面, 临床上常用于治疗冠心病、心绞痛等心血管疾病。冠心 号

药动学研究还不够深入, 目前主要是以阿魏酸和芍药苷为指标成分开展研究。本文对近年来冠心 号在药理、临床及药动学方面的研究作进行综述, 旨在为冠心 号的进一步深入研究提供依据。

1 药理学

1.1 抗心肌缺血损伤 近年来, 许多研究者采用冠状动脉结扎法制备急性心肌缺血和急性心肌梗死模型, 开展冠心 号保护心肌缺血损伤的药理学研究^[1-2]。高会丽等^[3]采用结扎犬冠状动脉前降支的方法制备犬急性实验性心肌缺血模型, 比较冠心 号不同组方之间药效差异, 结果显示冠心 号系列组方均具有显著改善犬心肌缺血和心肌梗死作用。张金艳等^[4]采用冠状动脉结扎法制备大鼠急性心肌梗死模型, 观察了冠心 号全方中活血药(丹参、红花、赤芍)、理气药(川芎、降香)以及二者配伍对大鼠急性心肌梗死的影响, 探讨冠心 号配伍规律。结果显示冠心 号全方组和活血药组的心肌梗死面积、血浆内皮素(ET)和血栓素 B₂(TXB₂)

[收稿日期] 20101014(011)

[基金项目] 江西省自然科学基金项目(2008GDY0019); 江西省卫生厅基金(2009A100)

[第一作者] 邵峰, 硕士, 讲师, 研究方向: 中药质量控制评价, Tel: 0797-7119010, E-mail: shaofeng0729@ yahoo.com.cn

[通讯作者] * 刘荣华, 博士, 教授, 硕士生导师, 研究方向: 中药质量控制与评价, Tel/Fax: 0797-7118658, E-mail: mhliu@163.com

水平、血清肌酸激酶同工酶(CK-MB)和乳酸脱氢酶(LDH)水平均显著下降($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),二者作用强度无显著性差异;而理气药组仅对血清CK-MB和LDH水平有显著作用。表明冠心 号全方中的活血药在抑制心肌缺血作用中发挥了主要作用,而理气药起到一定的辅助作用。于成瑶等^[5]通过冠状动脉结扎制备大鼠心肌缺血模型,从蛋白质组学的角度,采用二维电泳结合质谱分析对冠心 号干预心肌缺血蛋白表达的影响进行研究。结果显示心肌缺血后差异蛋白表达数目增加,冠心 号干预后又增加11个有效蛋白。缺血时上调蛋白数目多,用药后有一定的减少。表明从蛋白水平,解释冠心 号对大鼠缺血心肌药效作用机制成为可能。

另外,冠心 号及其制剂对心肌细胞缺血/再灌注样损伤也有一定的保护作用。例如,束云等^[6]采用体外培养心肌细胞缺血/再灌注样损伤的影响,比较汤剂、微米制剂以及有效组分重组复方3种冠心 号方制剂的含药血清对体外培养心肌细胞缺血/再灌注样损伤的影响。结果显示3种冠心 号方的含药血清均能显著减轻由缺氧—复氧或过氧化氢造成的心肌细胞培养上清中LDH及MDA含量增高的变化,对细胞胞浆SOD活性降低有明显的保护作用,并可降低培养上清中CK活性。表明不同冠心 号方的含药血清对体外培养心肌细胞缺血/再灌注样损伤均有明显的保护作用。

1.2 抑制心肌细胞凋亡 冠心 号能够通过抑制细胞凋亡来减少心肌梗死面积,从而达到保护心肌的目的。韦红巧^[7]通过建立大鼠急性心肌梗死模型和大鼠心肌缺血/再灌注模型,对冠心 号的药理作用及其机制进行研究,结果显示冠心 号可通过减轻心肌细胞凋亡、提高机体抗氧化能力和保护心肌线粒体等机制对缺血心肌有保护作用;冠心 号可通过提高心肌细胞Bcl-2蛋白的表达,降低Bax蛋白及Caspase-3基因的表达水平而抑制心肌缺血/再灌注心肌细胞凋亡的发生。Zhao等^[8]采用大鼠缺血/再灌注模型,通过给药组与模型组的末端转移酶UTP切口末端标记和检测细胞凋亡蛋白酶的活性对比,结果表明,与模型组比较,冠心 号明显增加冠脉流量以及通过抑制细胞凋亡来减少心肌梗死面积,从而达到保护心肌的目的。Huang等^[9]采用冠状动脉结扎法制备大鼠急性心肌梗死模型,比较冠心 号、阿魏酸、羟基红花黄色素A、丹参酮、原儿茶醛以及芍药苷对心肌梗死面积、心肌细胞凋亡以及半胱氨酸蛋白酶的影响,结果表明冠心 号中阿魏酸、羟基红花黄色素A、丹参酮三者联合给药,通过抑制细胞凋亡和半胱氨酸蛋白酶所发挥药效作用与冠心 号作用相似。Qin等^[10]采用大鼠心肌缺血模型,研究冠心 号对心肌梗死和细胞凋亡的作用,结果表明冠心 号可抑制细胞凋亡、降低心肌梗死面积、降低血清中的MDA水平,增加整体抗氧化能力以及提高血清中谷胱苷肽的水平。

1.3 抗氧化 冠心 号能通过抗氧化和抗脂质过氧化保护心肌缺血损伤、预防血栓形成及动脉粥样硬化。王振宇等^[11]采用急性心肌缺血模型以及低温电子顺磁共振(EPR)

技术,比较冠心 号及其组成清除活性氧自由基(OFR),克服实验性急性心肌缺血所致损伤及保护心肌组织的分子作用机制,结果显示与模型组相比,冠心 号及其各单味药的乙醇粗提物均可使心肌组织内异常的自由基水平降低或接近正常,因而减轻了心肌组织的损伤程度。表明冠心 号及其组分抵抗并修复心肌损伤作用的分子机制之一是清除组织内异常增高的活性氧自由基。杨焕斌等^[12]采用犬心肌缺血模型,研究冠心 号对超氧化物歧化酶(SOD)、C反应蛋白(CRP)以及丙二醛(MDA)的影响。结果显示冠心 号治疗后,脂质过氧化物代谢产物MDA显著降低,提示冠心 号可抑制脂质过氧化物。冠心 号在给药2h后SOD活性显著升高,提示冠心 号有增高SOD活性、抗氧化作用,可使机体氧自由基得以清除,从而清除炎症,减轻血管内膜损伤,改善心肌缺血。冠心 号在给药2h后,反应炎症的CRP含量有显著降低。表明冠心 号可通过清除炎症而保护血管内膜,稳定血管纤维帽,抑制白细胞等释放出细胞因子,阻止平滑肌细胞向内膜表层迁移,防止管腔狭窄,预防血栓形成及动脉粥样硬化。

1.4 抗血小板聚集 冠心 号对抗血小板聚集和抗动脉粥样硬化作用显著。张金艳等^[13]采用体外血栓形成仪制作血栓和血小板聚集仪测定血小板聚集率的方法,比较冠心 号全方、全方中的活血药(丹参、红花、赤芍)及理气药(川芎、降香)对大鼠体外血栓形成、血小板聚集的影响,结果显示与蒸馏水对照组相比,全方组和活血药组的体外血栓长度、血栓干、湿质量及血小板聚集率均显著降低($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),二者作用强度无显著性差异;而理气药组的上述各指标与蒸馏水对照组比较略有降低趋势,但无统计学差异。表明冠心 号全方中发挥抗血栓形成和抗血小板聚集作用的主要是方中的活血药,理气药在该作用上不起主导作用。王怡等^[14]研究冠心 号各组成药物对血液流变性参数的影响,结果表明川芎、丹参、红花、降香对红细胞流变性均有不同程度的改善作用。可显著降低红细胞相互吸引力,增加红细胞表面电荷,从而降低红细胞聚集性。张梅等^[15]采用制备动脉粥样硬化大鼠模型的方法,研究冠心 号对动脉粥样硬化大鼠血脂,TNF- α ,NO及TXA₂/PGI₂的影响,结果显示与模型组比较,冠心 号组的甘油三酯(TG),总胆固醇(TC),TNF- α 含量及TXB₂/6-keto PGF₁ (T/K)比值明显下降。冠心 号组血清NO含量较模型组明显增加。表明冠心 号可明显降低动脉粥样硬化大鼠血清TG,TC和TNF- α 水平及T/K比值,提高NO含量。

2 临床研究

2.1 治疗冠心病、心绞痛 大量临床报道,冠心 号在治疗冠心病、心绞痛方面疗效显著。徐睿等^[16]对冠心 号治疗50例冠心病(血瘀证型)心绞痛患者临床观察,结果显示冠心 号总有效率为84.62%;冠心 号可明显提高心电图疗效,降低全血低切黏度,降低血清胆固醇和低密度脂蛋白水平,降低血浆内皮素。表明冠心 号可能通过多种途

径、作用于多种环节达到其消瘀止痛之目的。甘洪全等^[17]采用无创超声心动图技术,对 11 名健康男性口服冠心 号前后心血管功能及冠脉血流动力学进行研究,结果显示服药后各时间点的测量值与服药前比较,心率、收缩压、舒张压、射血分数、二尖瓣口血流频谱 E 峰、A 峰及 E/A 值,差异无显著性;冠脉血流显像测量值、 V_{max} 和 VTI 在 30, 60, 90, 120 min 较服药前明显增加 ($P < 0.05$)。表明增加冠脉血流量可能是冠心 号治疗冠心病心绞痛的机制之一。张伟霞等^[18]通过临床观察冠心 号方剂在治疗不稳定型心绞痛(UA)早期时对患者血浆溶血磷脂酸水平(LPA)的影响。结果显示两组患者治疗前血浆 LPA 值分别为 (4.09 ± 0.36) , $(3.98 \pm 0.52) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 治疗 10 d 时,两组患者血浆 LPA 值均明显降低,分别为 (2.46 ± 0.43) , $(2.44 \pm 0.32) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 与治疗前相比, $P < 0.01$ 。表明冠心 号方剂辨证加减治疗 UA 时在缓解症状同时对早期患者血浆 LPA 有明显降低作用。黄熙等^[19]对 15 名健康人口服冠心 号方剂进行研究,比较服药前和服药后 1 h, 心率, 血压和冠脉流量, 结果显示服用冠心 号后, 健康人的冠脉流量成剂量依赖性地增加, 而全身血流动力学参数却不受影响。表明冠心 号抗心肌缺血的心脏保护作用可能是通过增加冠脉流量和抗心肌细胞凋亡实现的减少心梗面积。

2.2 其他 冠心 号对其他动脉的血流动力学也会产生一定的影响。唐文富等^[20]观察 9 例男性健康人服用冠心 号喷雾干燥剂前后, 肠系膜下动脉血流动力学的变化, 结果显示服药前后比较冠心 号对肠系膜下动脉的平均血流速度加快、血管内径明显扩张和血流量增加 ($P < 0.05$), 表明常规剂量冠心 号可能对健康男性肠系膜下动脉血管起扩张效应, 可能扩大治疗范围。

3 药动学研究

阿魏酸和芍药苷分别是冠心 号中川芎和赤芍的主要活性成分之一, 对心血管系统具有一定的保护作用。目前, 冠心 号药动学研究主要围绕着阿魏酸和芍药苷进行。甘洪全等^[21-22]对冠心 号在人血清中存在的原形成分“数目相对有限”的基础上, 深入研究健康人口服冠心 号煎剂后血清中阿魏酸的药浓度-时间曲线, 结果显示阿魏酸的浓度-时间曲线无双峰现象出现, 最高血药浓度的个体间差异达 6 倍。表明人的个体差异对阿魏酸的药浓度影响较大, 阿魏酸吸收快, 排泄也快。任平等^[23]采用 HPLC 探讨方剂配伍对吸收入体内血药浓度及其药物动力学参数的影响, 结果表明在冠心 号中川芎配伍芍药、红花和丹参等并不影响体内阿魏酸的药浓度及其生物利用度。Ye 等^[24]将固相萃取技术结合 HPLC 对灌胃冠心 号后大鼠血清中的芍药苷含量进行药动学研究。结果表明芍药苷达到最高血药浓度是在 $(14.00 \pm 2.24) \text{min}$ 。同时, 研究发现芍药苷生物利用度偏低, 可能因为部分芍药苷在肠道吸收的过程中, 被肠道菌群所降解。Chen 等^[25]通过分析冠心 号方 3 种组成、芍药苷提取物在大鼠给药后不同时间血浆中的芍药苷浓度, 并用

非线性混合效应模型(NONMEM)法对全部数据进行药动学模型拟合。结果显示吸收相中带有一级降解速率的二室口服吸收模型可以用于描述芍药苷的体内药动学特征。表明群体药动学方法可以用于分析冠心 号中组方变化对芍药苷体内吸收和分布产生的影响。

4 总结与展望

冠心 号具有药效确切, 组方简单等特点, 临床上得到广泛应用。目前, 市场上已出现多种成方制剂, 并取得了良好的社会和经济效益。但是, 迄今为止, 冠心 号的药理学研究大多仍停留在整体药效研究的基础上, 复方及其有效成分作用机制研究尚不够深入; 临床研究也主要集中在冠心病、心绞痛, 未见新用途的报道。另外, 由于中药复方具有多成分、多途径作用的特点, 且成分之间存在相互作用。所以, 仅围绕阿魏酸和芍药苷开展药动学研究难以完整地表达冠心 号在体内的作用规律。

因此, 冠心 号还需加强其物质基础和作用机制研究, 开展与药效相关的多种有效成分药代动力学研究, 为临床合理用药提供更科学的实验依据。

[参考文献]

- [1] 乔雪, 徐曼, 韩健, 等. 中药复方冠心 号的化学成分及药理研究进展[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2007, 9(3): 86.
- [2] Qin F, Huang X. Guanxin for the management of coronary heart disease[J]. Chin J Integr Med, 2009, 15(6): 472.
- [3] 高会丽, 李贻奎, 仝燕, 等. 冠心 号系列组方对犬急性心肌缺血保护作用的比较研究[J]. 中药药理与临床, 2007, 23(5): 1.
- [4] 张金艳, 李贻奎, 赵乐. 冠心 号不同组分配伍对大鼠急性心肌梗死的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2010, 21(2): 153.
- [5] 于成瑶, 刘振, 徐新民, 等. 冠心 号对大鼠缺血心肌蛋白差异表达的影响[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(13): 1605.
- [6] 束云, 李贻奎, 李彭, 等. 冠心 号方含药血清对心肌细胞缺血再灌注样损伤的比较药效学研究[J]. 中药药理与临床, 2007, 23(4): 1.
- [7] 韦红巧. 冠心 号对缺血心肌保护作用及机制的研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2008: 6.
- [8] Zhao J, Huang X, Tang W, et al. Effect of oriental herbal prescription Guan-Xin-Er-Hao on coronary flow in healthy volunteers and anti-apoptosis on myocardial ischemia-reperfusion in rat models[J]. Phytother Res, 2007, 21: 926.
- [9] Huang X, Qin F, Zhang H M, et al. Cardioprotection by Guanxin in rats with acute myocardial infarction is

- related to its three compounds[J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 121:268.
- [10] Qin F, Liu Y X, Zhao H W, et al. Chinese medicinal formular Guan-Xin-Er-Hao protect the heart against oxidative stress induce by acute ischemic myocardial injury in rats[J]. *Phytomedicine*, 2009, 16: 215.
- [11] 王振宇, 钱瑞琴, 关树宏, 等. 冠心 号抗缺血性心肌损伤的自由基机理实验研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2003, 23 (5) : 363.
- [12] 杨焕斌, 王春兰, 吴素娟. 冠心 号对犬心肌缺血模型血清超氧化物歧化酶、C 反应蛋白、丙二醛的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2005, 12(12) : 19.
- [13] 张金艳, 李贻奎, 赵乐, 等. 冠心 号不同组分配伍对体外血栓形成、血小板聚集和镇痛作用的影响[J]. *中药药理与临床*, 2010, 26 (1) : 1.
- [14] 王怡, 刘剑刚, 翁维良. 冠心二号方对血液流变学性影响[J]. *实用中西医结合杂志*, 1997, 10: 1427.
- [15] 张梅, 温进冲, 陈兴, 等. 冠心 号对动脉粥样硬化大鼠血脂、TNF- α 、NO 及 TxAZ/PGIZ 影响的实验研究[J]. *中国中医药科技*, 2008, 15(1) : 20.
- [16] 徐睿, 黄熙, 李源, 等. 冠心 号治疗冠心病心绞痛的临床观察[J]. *成都中医药大学学报*, 2001, 24(4) : 17.
- [17] 甘洪全, 黄熙, 田新桥, 等. 冠心 号汤剂对健康男性冠脉血流和心脏收缩舒张功能的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2004, 24 (9) : 785.
- [18] 张伟霞, 白岩, 岳风枝. 冠心 号对不稳定型心绞痛患者血浆溶血磷脂酸水平的影响[J]. *陕西中医*, 2006, 27(2) : 150.
- [19] 黄熙, 赵健蕾, 张红敏, 等. 冠心二号方剂对健康人冠脉血流量的影响以及对大鼠心肌缺血再灌注模型抗心肌细胞凋亡的作用[J]. *中药药理与临床*, 2007, 23 (5) : 206.
- [20] 唐文富, 陈定章, 黄熙, 等. 冠心 号对健康男性肠系膜下动脉血流动力学的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2006, 12(1) : 70.
- [21] 甘洪全, 梅其炳, 王雁梅, 等. 健康志愿者口服冠心号煎剂后血清中药物化学成分变化研究[J]. *中国药房*, 2006, 17(3) : 173.
- [22] 甘洪全, 梅其炳, 朱伟, 等. 健康志愿者口服冠心号煎剂后血清中阿魏酸的药动学研究[J]. *中国药房*, 2007, 18(2) : 109.
- [23] 任平, 黄熙, 陈可冀, 等. 川芎汤与冠心 号吸收入人血清中阿魏酸的药浓度-时间曲线[J]. *心脏杂志*, 2000, 12 (4) : 253.
- [24] Ye G, Li Y Y, Guo D A, et al. SPE-HPLC method for the determination and pharmacokinetic studies on paeoniflorin in rat serum after oral administration of traditional Chinese medicinal preparation Guan-Xin-Er-Hao decoction[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2003, 33: 521.
- [25] Chen W Q, Hu Y H, Zhang Y Q, et al. Population pharmacokinetics of paeoniflorin in guanxin prescription[J]. *J Chin Pharm Sci*, 2008, 17: 55.

[责任编辑 邹晓翠]