

• 综 述 •

抗心肌缺血中药研究进展

中国中医研究院西苑医院 李连达

缺血性心脏病是危害人类健康的重要疾病。近年,国外在病因、病理、药理、防治措施等方面进行了大量研究工作。六十年代研究的重点是寻找扩张冠状动脉、增加冠脉流量的药物,七十年代重点是研究减小梗塞面积、保护缺血心肌的防治措施,八十年代钙通道阻滞剂与再灌注损伤的防治,又引起了学术界的重视。国内在中药研究方面也有了相应的发展,特别是近年对于中药钙通道阻滞作用和再灌注损伤的保护作用方面,有了新的进展。抗心肌缺血的中药研究,由前些年的广泛筛选、大面积研究,逐渐发展为重点深入,系统研究,由数量转向质量,由粗制剂深入到有效成分的研究,中药研究的科学性、系统性有所提高,先进方法的大量应用,推动了抗心肌缺血中药研究的进展。

一、中药钙通道阻滞剂及其它受体效应的研究

自1963年 Fleckensten 提出“Calcium antagonist”后,近年来钙通道阻滞剂的研究进展较快,可分三类:(1)硝苯吡啶类,(2)戊脉安类,(3)硫氮革酮类,共20多种。筛选方法包括六方面⁽¹⁾:(1)心肌收缩性研究,钙通道阻滞剂具有抑制心肌收缩力,松弛血管平滑肌作用,特别是兴奋-收缩解耦联现象。(2)放射配基结合研究,以受体结合实验判断药理作用,³H-dihydropyridines、³H-nifedipine、³H-nitrendipine 及 ³H-nimodipine 常用于研究。(3)示踪研究,以 ⁴⁵Ca 研究心肌细胞离子运转情况。(4)电生理方法,通过心肌电生理参数的测定,特别是VOCs (Voltage-operated Calcium channels),可以更满意地鉴定慢通道阻滞剂。(5)体内实验,特别是心脏血流动力学研究,(6)体外实验,包括心肌组织或血管条的研究。由于筛选方法的标准化、规范化,促进了研究进展,新的钙通道阻滞剂不断发现。上述研究方法在国内也已广泛应用,王序等⁽²⁾用11种受体和酶等现代生物分析法对150种常用中药400多种提取物进行系统生物活性测定,获得5000余种生物活性测定结果。其中具有不同强度钙通道阻滞作用者67种,如川芎、藁本、海金沙、当归、桃仁、红花、丹参、赤芍、丹皮、三棱、紫草、羌活、独活、千年健、白芷、柴胡、前胡、薤白、乌药、五味子、苦参、大枣、灵芝、附子、菟丝子等。特别是冠心Ⅱ号方的川

芎、丹参、赤芍、红花,均有较强的钙通道阻滞作用,而降香对血管紧张素Ⅱ,降香、赤芍及丹参对HMG辅酶A(β -羟基- β -甲基戊二酸辅酶A)还原酶有明显抑制作用。故可防治冠心病,降血压,调节血脂代谢,防治动脉粥样硬化。

武汉医学院在国内首先发现粉防己碱及蝙蝠葛碱具有钙通道阻滞作用,并进行了系统研究。其后南京、上海、北京、山西等地相继报告前胡丙素、前胡素E、三七叶总皂甙及正丁醇提取物、右旋紫堇定、川芎嗪、八厘麻毒素、山莨菪碱(654-2)、柯南次碱等,具有钙通道阻滞作用^(3~19)。

我国在较短时间里发现70多种中草药及其有效成分具有影响钙通道作用,收获之大,进展之快,是惊人的。但上述药物大部分属于初筛阶段,研究还不够深入、系统,距离临床实用尚远,药效学、药代动力学、毒理学及临床药理学等方面的综合研究,还有待深入开展。这将是一个很有发展前景的领域。

近年还发现葛根、鸡血藤、红芪、首乌藤、灵芝、甘草、白头翁、木香、地黄等,具有肾上腺 α 受体阻滞作用;灵芝提取物及丹参素钠等,具有 β 受体阻滞作用;山楂、白芍、降香、木香、三棱、地锦草、何首乌、旱莲草、牛膝、灵芝、地黄、龙眼肉、五加皮、独活、天南星、乌药、北野菊等,具有血管紧张素Ⅱ受体抑制作用;丹参、赤芍、桑寄生、何首乌、甘草、紫草、薤白、桂枝、葛根等,可抑制 β -羟基- β -甲基二酸辅酶A还原酶(HMG-CoA reductas inhibition)而降低胆固醇。上述受体及酶效应对高血压、高脂血症、动脉硬化及冠心病等均有一定的治疗作用,从而直接或间接的有利于缺血性心脏病的治疗。

二、中药防治再灌注损伤的研究

重要内脏的再灌注损伤,特别是心肌缺血后的再灌注损伤,日益引起人们的重视,北京阜外医院^(20~25)利用犬冠状动脉结扎及离体大鼠心脏灌流等模型,进行了形态、生理、生化及酶学等多指标研究,了解再灌注加重组织损伤的发展过程及演变规律。发现再灌注对大鼠心肌细胞坏死发生有“促显作用”,缺氧和再给氧对大鼠心肌高能化合物代谢也有明显的影响,并对犬急性心肌缺血后再灌注,清醒犬反复心肌缺血和再灌注的影响,

以及停灌注与再灌注时心肌细胞电生理的改变等,进行了多种模型的多指标研究。湖南医学院在国内首先对中药防治再灌注损伤进行了研究⁽²⁶⁾,发现人参总皂甙对犬心肌梗塞再灌注损伤有明显保护作用,可使CPK下降,PGI₂上升,TXA₂下降,使PGI₂/TXA₂比值趋向平衡。其后又用大鼠心脏灌流进一步证实了人参总皂甙对心肌再灌注损伤的保护作用。武汉医学院报告⁽²⁷⁾,蝙蝠葛碱及粉防己碱对犬冠状动脉结扎后再灌注诱发的心律失常,前者有明显保护作用,后者不明显,临床也证实蝙蝠葛碱对心律失常有较好的疗效。

中药防治心肌缺血后再灌注损伤的研究,目前还不够广泛、深入,国内仅有少数单位对少数中药进行了研究,大量抗心肌缺血中药对再灌注损伤的影响,尚待研究。

三、中药保护缺血心肌、减小梗塞面积的研究 近年国内外有关抗心肌缺血的研究,除上述两方面外,对扩张冠状动脉、降低心肌耗氧量、调节心肌代谢、抑制血小板聚集、抗凝溶栓、保护缺血心肌等方面的研究,也有新的发展^(28~35),研究工作更重视多指标的综合作用,特别是减小心肌梗塞面积,调节心脏功能及心肌代谢,仍为当前的重点。复方生脉散、冠心病Ⅰ号方等,研究更加深入、系统,新的中药复方如定心丹、柴胡加龙骨牡蛎汤、救尔心、心益好、麝香保心丹、舒心宁、舒心散、新冠片、强心饮、红芍片、麝香心绞痛膏、参麦针等,经临床及实验研究证实,对于冠脉血流量、心肌耗氧量、心脏功能、心肌代谢等方面,有不同程度的影响,特别是保护缺血心肌、减小梗塞范围、缓解临床症状、改善心电图等,均有不同程度的治疗作用。

单味药及有效成分的研究,近年报告^(36~60),菟丝子、牡丹皮、槲寄生、草间荆、山楂叶、刺玫果、回心草、蒲黄、山鸡椒、钻山风、三七、柿叶、红藤、当归、丹参素、原儿茶酸、包公藤甲素、青心酮、葛根素、苦参总碱、牡荆根黄酮、山莨菪碱(654-2)、红花黄素、水飞蓟宾、盐酸小檗碱、广枣黄酮等,对于各种心肌缺血模型具有不同程度的保护作用,其中具有缓解冠脉痉挛、增加冠脉流量的药物,如冠心病Ⅰ号方、生脉散、冠心病Ⅱ号方、定心丹、山鸡椒、柿叶、川芎、赤芍、红花、五灵脂、延胡索、益母草、当归、防己、蒲黄、三七、葛根素、牡荆根黄酮、红花黄素、钻山风、赤芍精、丹参素、原儿茶酸、青心酮等。据用⁸⁶Rb测定79种中药复方及单味药对心肌营养血流量的影响,发现其中53种可

增加血流量。

在降低心肌耗氧量、调节心肌代谢及心脏功能方面,如生脉散、冠心病Ⅰ号、钻山风、三七、山楂、川芎、丹参、葛根、刘寄奴、丹皮、鸡血藤、灵芝、首乌、槲寄生、包公藤甲素、葛根素、牡荆根黄酮、丹参酮ⅠA磺酸钠、人参及三七总皂甙、原儿茶酸、青心酮、丹参素、汉防己碱等,都具有不同程度的作用。

此外,中药保护缺血心肌,促进组织修复,抑制血小板聚集,抗凝溶栓,影响心肌收缩性能及电生理过程等方面的研究,也有一些新的发展。

四、结 语 中药防治冠心病,特别是抗心肌缺血的研究,近年又有一些新的发展,特别是中药钙通道阻滞作用,防治再灌注损伤及保护缺血心肌、减少梗塞面积等方面,发展较快。中药研究的数量减少,质量提高,复方、单味药及有效成分的研究齐头并进,新技术、新方法大量应用。但目前发展不够平衡,钙通道阻滞剂及再灌注损伤的研究尚不普遍,中药研究的科学性、系统性还需继续提高,特别是根据新药政策的有关规定,开发新药,研究出具有我国特色的防治冠心病新药,尚须继续努力。

参 考 文 献

1. Michael Spedding, et al. "Calcium antagonists" a class of drugs with a bright future. Part II, Determination of basic pharmacological properties. Life Sciences 1984; 35:575.
2. 王 序,等。现代生物分析法对常用中药的筛选研究。北京医科大学学报 1986; 18(1):31.
3. 方达超,等。粉防己碱对猫乳头肌的作用。中国药理学报 1981; 2(3):163.
4. 方达超,等。粉防己碱对异丙肾上腺素及氯化钙在离体兔心房所致正性频率作用的影响。中国药理学报 1982; 3(4):233.
5. 姚伟星,等。汉防己甲素对豚鼠心肌的作用。武汉医学院学报 1981; 10(3):81.
6. 姚伟星,等。粉防己碱、戊脉安及心得安对兔左房肌条的收缩力和cAMP含量的作用。中国药理学报 1983; 4(1):29.
7. 金满文,等。粉防己碱对异丙肾上腺素及氯化钙的正性肌力作用和心肌兴奋-收缩偶联的影响。中国药理学报 1982; 3(2):97.
8. 夏国瑾,等。粉防己碱、戊脉安及心得安对心肌血流量影响的比较。中国药理学报 1982; 3(4):230.
9. 曾繁典,等。汉防己甲素对左心室功能及外周血管的影响。药学学报 1982; 17(8):561.
10. 查仲玲,等。粉防己碱对哇巴因所致冠脉收缩的对抗作用。中国药理学报 1983; 4(3):177.
11. 姚伟星,等。粉防己碱对大鼠离体子宫收缩反应的影响。

- 中国药理学报 1983; 4(2):130.
12. 陈淑华, 等. 山豆根碱对主动脉条的作用. 中国药理学报 1982; 3(3):178.
 13. 李贵荣, 等. 蝙蝠葛碱对异丙肾上腺素和 Ca^{++} 量——效反应及猫乳头肌电——机械活动的影响. 药学学报 1983; 18(9):660.
 14. 叶锦生, 等. 中药白花前胡根中香豆素白花前胡素(E)的分离鉴定. 药学学报 1982; 17(6):431.
 15. 陈植和, 等. 异紫堇定对离体血管条的解痉作用. 中国药理学报 1982; 3(4):240.
 16. 王玉良, 等. 川芎嗪对心血管组织的药理和电生理作用——一种新的“钙拮抗剂”? . 中西医结合杂志 1985; 5(5):291.
 17. 郑秀凤, 等. 粉防己碱对 KCl 、 $CaCl_2$ 和去甲肾上腺素诱发兔主动脉条收缩的影响. 中国药理学报 1986; 7:40.
 18. 金满文, 等. 八厘麻毒素对豚鼠心乳头肌膜电位及收缩力的影响. 药学学报 1985; 20(7):481.
 19. 唐朝枢, 等. 山莨菪碱(654-2)的钙拮抗作用. 北京医学院学报 1985; 17(3):165.
 20. 陈兰英, 等. 缺氧和再给氧对大鼠心肌高能化合物代谢的影响. 阜外医院年报 1982:26.
 21. 宋来凤, 等. 再灌注对大鼠心肌细胞坏死形态发生的“促显”作用. 阜外医院年报 1982:27.
 22. 吴光烈. 狗急性心肌缺血范围的估测和再灌注的影响. 阜外医院年报 1982:101.
 23. 吴光烈, 等. 反复短暂缺血所致实验性心肌梗塞. 阜外医院年报 1983:8.
 24. 吴光烈, 等. “清醒狗”反复心肌缺血和再灌注的效应. 阜外医院年报 1984:11.
 25. 王若平, 等. 停灌注和再灌注时心肌细胞电生理的改变. 阜外医院年报 1984:12.
 26. 方云祥, 等. 人参总皂甙能保护犬心肌梗塞再灌注损伤, 并改善 PGI_2/TXA_2 比值. 心血管药理学动态(中国生理学会四川分会编印)1985; 14:8.
 27. 曾繁典, 等. 蝙蝠葛碱和粉防己碱对冠脉结扎——复灌诱发心律失常的防治作用. 心血管药理学动态(中国生理学会黑龙江分会编印)1984; 11:14.
 28. 李亚民, 等. 生脉散对心肌梗塞修复作用的影响. 中西医结合杂志 1985; 5(6):346.
 29. 夏炎兴, 等. 参附注射液对培养心肌细胞搏动的影响. 中国中西医结合研究会第二届学术大会论文摘要汇编 1985:93.
 30. 莫启忠, 等. 定心丹的药理作用研究. 中国中西医结合研究会第二届学术大会论文摘要汇编 1985:94.
 31. 唐朝枢, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤对儿茶酚胺损伤的保护作用. 中医杂志 1985; 26(1):60.
 32. 黄贵生, 等. 治疗冠心病新药“救尔心”的研究. 中药通报 1981; 6(4):36.
 33. 谢人明, 等. 治疗冠心病药物“舒心宁”的药理作用. 陕西新医药 1981; 10(8):57.
 34. 李增晞, 等. 三种生脉注射液药理作用的研究. 中草药 1984; 15(7):24.
 35. 陈奇, 等. 心益好的药理研究. 中草药 1985; 16(9):22.
 36. 成柏华, 等. 槲寄生防治急性心肌梗塞改善心肌耗氧的实验研究. 中西医结合杂志 1985; 5(9):565.
 37. 姜廷锋, 等. 丹参、人参、黄芩甙对蟾蜍离体心脏收缩力的实验观察. 中西医结合杂志 1985; 5(10):封3.
 38. 常福久, 等. 草间荆提取物抗心肌缺血的药理研究. 中西医结合杂志 1985; 5(12):744.
 39. 张远, 等. 刺玫果提取物对心血管系统的作用. 中草药 1985; 16(1):20.
 40. 谭月华, 等. 回心草脂溶性酚对麻醉犬冠脉循环和心肌代谢的作用. 中草药 1981; (8):27.
 41. 王义雄, 等. 3、4-二羟基苯乙酮对麻醉犬心功能的影响. 中草药 1981; 12(7):30.
 42. 黄淑云, 等. 蒲黄对家兔实验性心肌梗塞的影响. 中西医结合杂志 1985; 5(5):297.
 43. 陈奇, 等. 钻山风的药理研究. 中草药 1983; 14(10):23.
 44. 陈植和, 等. 三七根、叶、花皂甙对麻醉犬血流动力学的影响. 药学学报 1983; 18(11):818.
 45. 黄树莲, 等. 柿叶醇提取物对麻醉狗心功能与血流动力学的影响. 广西医学 1983; 5(5):230.
 46. 陈鸿兴, 等. 红藤水溶性提取物对家兔实验性的心肌梗塞的影响. 上海第一医学院学报 1984; 11(3):201.
 47. 陈鸿兴, 等. 红藤水溶性提取物对狗实验性心肌梗塞的作用. 上海第一医学院学报 1984; 11(5):383.
 48. 李增晞, 等. 广枣总黄酮对动物耐缺氧和急性心肌缺血的保护作用. 中草药 1984; 15(6):25.
 49. 王凤袖, 等. 当归对犬实验性心肌梗塞的影响. 中西医结合杂志 1984; 4(6):357.
 50. 王崇云, 等. 山鸡椒治疗冠心病有效成分的研究. 中药通报 1985; 10(9):30.
 51. 查仲玲, 等. 柠檬醛对猫心乳头肌特性的影响及其对实验性心律失常作用的观察. 福建中医药杂志 1985; 7(2):30.
 52. 黄正良, 等. 红花黄色素对动物耐缺氧的影响. 中草药 1985; 16(10):27.
 53. 高云端, 等. 盐酸小檗胺松弛猪离体冠状螺旋条作用原理初步研究. 哈尔滨医科大学学报, 1985; 19(2):1.
 54. 芮耀诚, 等. 水飞蓟宾对猫血液动力学的作用. 中国药理学报 1986; 7(1):34.
 55. 范铮, 等. 丹参素钠的肾上腺素 β 受体阻断作用. 中国中西医结合研究会第二届学术大会论文摘要汇编, 1985:69.
 56. 范铮, 等. 丹参素钠对心肌细胞电和机械活动的影响观察. 中国中西医结合研究会第二届学术大会论文摘要汇编, 1985:69.
 57. 高其铭. ^{86}Rb 摄取示踪法在评价中草药对小白鼠心肌营养性血流量中的应用概况. 中草药 1984; 15(12):33.
 58. 范礼理, 等. 葛根素对急性心肌缺血区域性心肌血流与心脏血流动力学的作用. 药学学报 1984; 19(11):801.
 59. 查力. 苦参总碱对冠脉流量的影响. 药学通报 1984; 19(12):58.
 60. 黄正良, 等. 1982~1984年我国中药药理研究概况. 中药通报 1985; 10(7):1.