

· 综述 ·

降压中药研究进展

中国中医研究院西苑医院(北京 100091) 王小沙 陈可冀

高血压病是最常见的一种心血管疾病,其严重并发症——脑血管病,已成为我国主要致死、致残的病因,严重危害人们的健康。我国中医药学者在对高血压病的辨证论治的过程中,总结出不少有一定效果的中药复方和单味药,民间更有不少单验方,其中包括传统的祛风药、祛痰湿药、清热药、滋阴药、安神药、豁痰药等。有些复方和药物有进一步临床研究和应用的价值。现就其有关化学成分、药理效应和临床应用方面综述如下。

单味药和化合物

一、汉防己甲素和异汉防己甲素(Tetrandrine, Tet and Isotetrandrine, IT)

汉防己又称粉防己,是防己科千金藤属植物石蟾蜍的块根,是中医行水,除湿、治手足挛痛的药物,为著名古方防己黄芪汤和防己茯苓汤的主要药物。早在 1931 年就已发现粉防己能降低血压,其主要降压成分即汉防己甲素(Tetrandrine, Tet)。它是一种双苄基异喹啉类生物碱,分子式为 $C_{38}H_{42}N_2O_6$ 。1964 年武汉医学院动物实验就发现麻醉猫静脉注射 Tet 能产生急剧而持久的降压作用,口服给药和肌肉注射作用则较缓慢。其降压机理有人认为是直接的反射性血管扩张、抑制血管运动中枢或交感神经系统,亦有人认为能对抗肾上腺素作用及抑制升压反射而使血压下降,并无明显的直接扩张血管的作用。近年的研究结果证明了汉防己甲素具有钙拮抗作用,是一种钙通道拮抗剂。首先它能缩短心肌细胞动作电位 2 相平值,缩短动作电位时程,但静息电位及动作电位及振幅、0 相去极化最大上升速度不受影响,这提示它能引起心肌的兴奋-收缩脱耦联。另外 Tet 还能抑制高 K^+ 去极化时 Ca^{++} 内流所引起的慢反应电活动,此作用为提高细胞外 Ca^{++} 浓度所拮抗,而它对去甲肾上腺素引起的依赖细胞外钙浓度的动脉条收缩则无抑制作用。以上的作用和经典的钙通道阻滞剂 Verapamil 相似,故说明汉防己甲素是一种中药钙拮抗剂⁽¹⁾(Chinese Medicine Calcium Antagonist, CMCA)。临床上应用 Tet 治疗高血压病已取得良好疗效。一般用量为每次静脉注射 Tet 120mg,每日 2 次,对 II、III 期高血压患者降压作用快而持久,对高

血压危象或伴急性左心衰,急性脑血管病的患者效果同样良好,且无因血压下降过快而引起的心、脑、肾等脏器供血不足的情况产生,降压总有效率可达 84% 左右⁽²⁾。有人发现 Tet 在降低血压的同时能使缺血性心电图 ST-T 获得改善,使房性早搏消失或减少⁽³⁾。近年发现 Tet 能舒张冠状动脉,减低心肌耗氧量,对心绞痛疗效颇佳,有效率可达 90%,心电图改善率 40%,与对照组消心痛加心得安比较无显著性差异,且对劳累型心绞痛效果最好⁽⁴⁾。另外有人以 Tet 150mg 静脉注射治疗阵发性室上性心动过速,总有效率 84.2%,平均复律时间为 3.6 min,与对照组异搏定相比(总有效率 87.5%,复律时间 3.2 min)无显著性差异⁽⁵⁾。

汉防己甲素的光学异构体称异汉防己甲素(Isotetrandrine, IT),它们分子式相同而旋光性不同。实验表明,IT 亦可能是一种植物性钙拮抗剂。动物实验证实它有明显的降压作用⁽⁶⁾。临床上治疗高血压病已取得良好疗效。采用自身交叉对比试验,以尼群地平做对照,结果发现异汉防己甲素对轻、中度及其各期高血压病降压疗效确切,它起效快,作用持续时间长,降压总有效率达 84%,与尼群地平相比无显著性差异。异甲素的降压作用主要与阻滞血管平滑肌细胞膜钙通道有关。口服异甲素后外周血管阻力显著下降达 21%,动脉顺应性显著增加达 36%,左室泵血功能及心肌收缩力明显改善,对肝、肾功能无明显影响,亦不影响糖及脂肪代谢。不良反应的发生率明显低于尼群地平⁽⁷⁾。因此说异汉防己甲素是一种安全有效、有着广阔前景的抗高血压药物,值得进一步研究及推广应用。

二、钩藤及生物碱(rhynchophlyua)

钩藤是茜草科植物钩藤的带钩枝条。本草学载有清热、平肝熄风、镇痉等功效,是治疗高血压的常用中药之一。钩藤总碱是从钩藤中提出的生物碱,主要是钩藤碱,为吲哚类生物碱,其分子式为 $C_{22}H_{28}N_2O_4$ 。无论钩藤煎剂、钩藤碱或钩藤总碱在麻醉动物均有降压作用。其降压机理被认为是由于直接或间接抑制血管运动中枢及其对交感神经或神经节的阻断作用。另外它的降压作用还具有明显的胆碱能性质,充

分依赖于迷走神经的完整。近年的实验表明, 钩藤碱能抑制外 Ca^{++} 经电位依赖性 Ca^{++} 通道(PDC)的内流, 抑制细胞内 Ca^{++} 释放, 此作用与经典的钙拮抗剂 Verapamil 相似, 故推测钩藤碱也是一种钙拮抗剂。有人以钩藤 30 g 水煎 10 min 每日早晚口服治疗 II、III 期高血压患者, 总有效率为 77.1%, 与对照组用复方降压片每次 2 片, 每日 3 次降压疗效相同, 后者总有效率 72.9%。且钩藤煎剂治疗组能明显缓解头痛、头晕、耳鸣、心悸等症状, 对肝火亢盛型疗效最佳, 痰湿蕴盛型次之, 症状改善率达 70~85%⁽⁸⁾。钩藤总碱片口服治疗高血压患者, 疗效与钩藤煎剂相同。钩藤碱久煮易被破坏, 一般钩藤煎煮 10 min 左右达最佳疗效, 与主张“后下”的传统用法一致。以前以为带钩者好, 现发现无论茎或钩所含生物碱质量均同, 故不拘泥于只用双钩者。

三、葛根(Pueraria Lobata)

葛根系豆科植物葛的根, 从中提取的黄酮类化合物葛根总黄酮是近年研制成功的治疗心脑血管病的有效药物。其中主要有效成分是葛根素及其甙元。葛根素(Puerarin)的分子式为: $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_9$ 。动物实验证明静脉注射葛根素能使自发性高血压大鼠血压降低, 心率减慢, 还能使其血浆肾素活性降低, 这些作用主要是通过 β -受体的阻滞而完成的。葛根水煎剂、葛根总黄酮口服或葛根素静脉注射, 均可使高血压患者血压下降。另外葛根还能明显改善脑血流量, 改善椎基底动脉循环; 还能扩张冠状动脉, 使冠脉血流量增多, 心肌耗氧量减少, 适合于高血压伴冠心病, 高血压伴脑供血不足患者的治疗。常用的愈风宁心片治疗高血压颈项不适的主药即葛根^(9, 10)。

四、罗布麻(Apocynus Lancifolium)

罗布麻在民间常用其代茶饮以治疗头晕, 在数百年的运用历史中, 发现其有利尿、消肿、降压的作用。其降压有效成分为槲皮素(Quercetin $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_7$)和异槲皮甙(Isoquercitrin, $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_{12}$), 它们同为黄酮类化合物。实验证明肾型高血压犬用罗布麻煎剂灌胃后 2 小时血压已明显下降并能持续 3 天左右, 其降压机理与抑制血管运动中枢及血管扩张有关。临床上以罗布麻治疗高血压, 降压疗效在 70% 以上, 对头痛、头晕、失眠、多梦等症状亦有明显改善。近年有人研究了大花罗布麻叶的药理作用, 发现大花罗布麻叶浸膏乙醇提取物口服, 能使大鼠血压缓慢而持续降低; 若静脉注射, 能使猫收缩压和舒张压明显下降; 对肾性高血压大鼠亦呈明显而持久的降压作用。另外大花罗布麻叶还能降低血清甘油三酯, 改善心功能,

抑制血小板聚集, 可能有抗衰老作用。与罗布麻浸膏比较, 大花罗布麻浸膏降压效果更良, 更安全。这说明它是一种多功能的降压药物, 尤其适合于老年高血压患者⁽¹¹⁾。

五、小檗碱(Berberine)

小檗碱, 又称黄连素, 存在于多种小檗属植物中, 分子式 $[\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NO}_4]^+$ 。小檗碱对多种动物显示降压作用, 重复治疗无快速耐受性, 且降舒张压程度较收缩压大。小檗碱的降压机理是多方面的。早先报道它能直接作用于血管平滑肌而使血管扩张, 而新近研究发现小檗碱并无直接扩血管作用, 而是竞争性地阻断血管平滑肌上 α_1 受体, 使外周血管阻力降低; 小檗碱还能与胆碱酯酶结合而抑制其活性, 使乙酰胆碱堆积, 兴奋突触前膜 M 受体, 抑制去甲肾上腺素释放而扩张血管使血压降低。有人以小檗碱 0.6、1.2、1.8/d 3 个剂量观察其抗高血压疗效总有效率分别为 70%, 80% 和 93%。近年发现小檗碱对心律失常尤其是房性早搏有效, 另外它还能明显降低血糖, 故尤其适合于高血压伴糖尿病的治疗⁽¹²⁾。

六、小檗胺(Berberamine)

小檗胺为小檗属植物中的一种双苄基异喹啉类生物碱, 分子式为 $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6$ 。实验表明静脉注射小檗胺 5~10 mg/kg, 能使多种动物的血压明显下降, 降压作用强度与剂量成正比。降压机理主要是直接扩张血管。另外还发现小檗胺能直接抑制慢 Ca^{++} 通道, 可能为一种钙拮抗剂, 亦是降血压机理所在。另外小檗胺还能抗快速心律失常, 抗心肌缺血, 减低心肌耗氧量, 主要适合于高血压伴冠心病心绞痛和快速心律失常患者。

七、莲心碱(Liensinine)

莲心碱是从睡莲科植物莲成熟种子的胚芽中提取的生物碱, 结构与粉防己碱相似, 同属双苄基异喹啉类生物碱, 分子式为 $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6$ 。它本身降压作用短而弱, 改变成季胺盐“O-”甲基-莲心碱硫酸甲酯季胺盐”后称甲基莲心碱(neferine), 其降压作用强而持久。研究者发现甲基莲心碱能有效降低多种动物血压, 随剂量增加作用增强, 作用时间延长, 主要是通过直接扩张血管平滑肌而使血压下降。即主要是阻断肾上腺素 α_1 受体和较弱的钙拮抗作用而降低血压。甲基莲心碱还有抗心律失常作用, 是一种多功能的降压新中药成分, 有着较好的发展前景^(14, 15)。

八、淫羊藿(Epimedium grandiflorum)

淫羊藿是临床上常用的温肾壮阳、祛风除湿中药, 其有效降压成分是淫羊藿甙(Icarrin), 属黄酮

类化合物, 分子式为 $C_{33}H_{40}O_{15}$ 。淫羊藿煎剂或醇浸出液及淫羊藿甙均能使麻醉大鼠、兔、猫的血压下降, 尤以舒张压下降显著, 另外还能使冠脉血流量增加, 总外周阻力下降, 心脏后负荷减低, 故尤其适用于冠心病伴高血压的患者。实验证明淫羊藿还能降低 β -脂蛋白及血清胆固醇含量而调节脂代谢。临床用淫羊藿浸膏治疗高血压病总有效率达 78%。淫羊藿一般又称仙灵脾, 是二仙汤的主要成分。二仙汤是近年来用来治疗冲任不调型高血压的有效方剂, 详见后述。

九、杜仲(*Eucommia ulmoides* Oliv)

杜仲皮是常用的补肾中药, 其降压的有效成分(±)-松脂素双葡萄糖甙是一种苯丙烷衍生物。它主要通过直接舒张血管和抑制血管运动中枢而使血压下降的。一般认为炒杜仲的降压作用较生杜仲大一倍, 杜仲皮与杜仲叶的降压疗效相似, 有效率可达 80% 左右, 但在改善症状方面, 叶优于皮。

十、野菊花(*Chrysanthemum indicum* L.)

野菊花是常用的清热解毒、消炎杀菌的中药。菊花的降压主要成分是木犀草素-7-葡萄糖甙和刺槐碱。它能抑制交感神经中枢和血管运动中枢, 并有抗肾上腺素作用, 能使外周阻力下降而不降低心输出量。以菊花流浸膏治疗高血压病临床有效率 68.6%, 并能明显改善失眠、头胀、头晕等症状, 另外野菊花还能改善冠脉循环, 有利于冠心病心绞痛的治疗。

十一、莱菔子(*Raphanus sativus*)

莱菔子是常用的理气药, 含有苯乙烯结构的白芥子甙(Sinapine)、茛菪明碱(Pipltartine)、厚壳桂酮(Cryptocaryone)、细辛醚(Asarone), 以上成分均有降压作用。有人以莱菔子片每次 5 片, 每日 3 次连续服 1 个月(每片含生药 6 g), 治疗高血压病 120 例, 总有效率达 90%, 与对照组利血平无统计学上的意义。

十二、其它

临床上还发现许多中药具有降压作用, 常见的有萝芙木、夏枯草、青木香、臭梧桐、北山豆根、地龙、黄瓜藤、车前草、黄芪、野柿叶等均有降压作用。

复方降压药

辨证论治对高血压患者症状疗效可达 70~80%。高血压的辨证分型方法较多, 目前最常用的是以脏腑、八纲、病因、病机、病名相互结合的综合分型方式。将症状疗效与降压疗效结合而研究成的复方降压药有多种, 较公认的有如下几种。

一、天麻钩藤饮

本方由天麻、钩藤、石决明、黄芩、杜仲、山栀、益母草、牛膝、桑寄生、夜交藤、茯神组成, 是中医平肝息风的基本方。方中天麻、钩藤、石决明平肝息风为之主药, 黄芩、山栀清泄肝火是为臣药, 配以益母草活血利水, 牛膝引血下行, 杜仲、桑寄生补益肝肾, 夜交藤、茯神安神养血俱为佐使, 共达平肝息风, 清热活血, 补肝益肾之功。中医理论认为高血压病是由于肝肾阴阳失调而致。临床上可见许多高血压患者有头痛、头胀、耳鸣、急躁易怒、多梦等肝阳上亢症状, 天麻钩藤饮即为治疗阴虚肝旺型高血压症的有效方药。近代药理及临床研究表明该方中所有药都有程度不一的降压作用。如天麻及天麻密环菌菌丝具有降血压, 减慢心率, 舒张外周血管, 增加心、脑血流的作用, 钩藤及钩藤碱能使血压明显下降, 石决明含有大量钙质, 而低钙饮食为高血压的病因之一。黄芩中所含黄芩甙及黄芩甙元能直接扩张血管, 使血压下降。本方水煎剂对高血压犬有明显的降血压作用, 此作用与本方改善高血压犬高级神经活动障碍, 使已减弱的阳性条件反射加强, 分化抑制改善有关(15, 16)。

二、二仙汤

二仙汤由仙灵脾、仙茅、巴戟天、黄柏、当归、知母组成。主要用于妇女冲任不调型高血压。方中仙灵脾、仙茅、巴戟天温肾阳补肾精, 知母、黄柏泻火而滋养肾阴, 当归温润养血调理冲任。妇女冲任不调可引起一系列阴阳失调症状, 用二仙汤即可调补阴阳, 调理冲任, 使血压下降, 症状改善。临床上适合于内分泌失调的高血压病人, 对更年期妇女高血压疗效甚佳。上海曙光医院观察 1300 例患者, 二仙汤降压疗效为 73~80% 左右, 并能明显减轻症状。动物实验表明此方对多种动物均显示降压作用。方中黄柏与仙灵脾降压作用明显, 而仙茅几乎无降压作用, 方中去巴戟天并不影响全方降压效果。此方已广泛用于高血压病临床, 同时对其它多种病证均有疗效(15, 16)。

三、长生降压液

长生降压液由补肾填精药枸杞、杜仲、生地、牛膝、肉苁蓉等构成, 并由清宫“长生瓮头春”药酒化裁而来。整方的动物实验结果表明, 该方对去甲肾上腺素诱发的家兔主动脉血管平滑肌的收缩具有明显的松弛作用; 对一肾一夹型高血压大鼠有明显的降血压作用; 能降低肾型高血压大鼠血浆血管紧张素 II 的浓度。用长生降压液治疗中老年肾虚型高血压病 65 例,

发现能使患者的卧位收缩压、舒张压及平均动脉压明显下降, 血压达标率 79.41%, 与对照组罗布麻叶口服液的降压达标率无显著差异。而长生降压液能明显缓解高血压及肾虚症状, 如头痛、头晕、耳鸣、失眠及疲倦、腰痠等症状见明显减轻, 与对照组相比, 改善症状疗效较佳。另外长生降压液能使治疗前后的左室质量指数明显减少, 治疗前后变化率 $P < 0.001$, 即长生降压液有逆转高血压左室肥厚效应的作用, 有利于改善高血压患者的心功能, 减少心衰的发生, 从而最大限度降低心血管病的死亡率, 而罗布麻口服液则无此作用^[17]。

四、水蛭土元粉剂

水蛭土元粉剂由水蛭土元按 1:1 比例混合粉碎后装入胶囊, 每粒含生药 0.25 g。每次 1.0 g, 每日 3 次, 连服 4 周后发现对轻、中型高血压总有效率 90.63%, 与开搏通 25~50 mg, 每日 3 次, 降压疗效相同。药理实验证明水蛭、土元能扩张毛细血管, 解除小动脉痉挛, 降低血液粘稠度, 改善微循环, 而早期高血压常有微循环的障碍。另发现它们能抑制血管紧张素 I 转换酶的作用, 有可能成为 ACE 酶抑制剂, 有待进一步证实^[18]。

五、其它

如远菊二天散、复方黄瓜藤片、磁石五草汤、苓连温胆汤、黄连解毒汤、杜仲降压片等均有肯定的降压作用, 因篇幅关系, 在此不一一赘述。

以上资料说明某些中药及复方具有降压作用, 有些结构明确, 降压机理已阐明, 临床疗效确切, 有的则需进一步的深入研究、开发、与推广运用。

参 考 文 献

1. 方达超, 等. 粉防己碱抗钙作用的研究. 中华医学杂志 1983; 63(12): 772.
2. 高 浴, 等. 汉防己甲素治疗高血压病 270 例临床观察及对高血压急症的疗效的分析. 中华内科杂志 1965; 13(6): 504.
3. 卢焰山, 等. 汉防己甲素的急性降压作用观察. 中国中西医结合杂志 1992; 12(1): 19.
4. 于世龙. 汉防己甲素治疗心绞痛. 中华内科杂志 1985; 24(1): 682.
5. 卢焰山, 等. 汉防己甲素终止阵发性室上性心动过速的临床观察. 中华心血管病杂志 1990; 18(3): 164.
6. 查 力, 等. 异汉防己碱与汉防己碱降压作用的比较研究. 贵阳医学院学报 1988; 13(2): 218.
7. 董会奕, 等. 异汉防己甲素治疗高血压临床研究. 中国中西医结合杂志 1991; 11(2): 87.
8. 林连荣, 等. 钩藤煎剂治疗高血压病的疗效观察. 辽宁中医杂志 1988; 12(2): 23.
9. 宋雪鹏, 等. 葛根素对自发性高血压大鼠的降压作用及对血浆肾素活性的影响. 中国药理学报 1988; 9(1): 55.
10. 曾贵云, 等. 葛根的药理研究 I. 葛根对犬血压、血管反应性、脑循环及外周循环的作用. 中华医学杂志 1974; 54: 265.
11. 钱曾年, 等. 大花罗布麻叶的药理学研究 III. 对心血管系统的影响. 中成药 1991; 13(7): 27.
12. 张明发. 小檗碱的降血压作用与临床应用. 陕西医学杂志 1989; 18(6): 61.
13. 胡文淑, 等. 甲基莲心碱的降压作用. 中国药理学与毒理学杂志 1990; 4(2): 107.
14. 胡文淑, 等. 甲基莲心碱降低血压及松弛血管作用的分析. 中国药理学与毒理学杂志 1991; 5(2): 11.
15. 陈可冀, 等. 心脑血管疾病研究. 上海科学技术出版社. 1988: 77.
16. 邱安黎, 等. 高血压在中国. 长沙: 湖南科技出版社. 1989: 120.
17. 卫 明, 等. 长生降压液对中老年肾虚型高血压病及心肌梗厚影响的临床观察. 中国中西医结合杂志 1990; 10(10): 590.
18. 王达平, 等. 水蛭土元粉治疗轻中型高血压病 32 例观察. 中国中西医结合杂志 1992; 12(1): 38.

全国治疗癌症学术研讨会征文通知

为推动和开展全国中医药治疗癌症的基础研究和癌症的临床治疗, 加强学术交流。中国中医研究院科技合作中心定于 1994 年 5 月中旬在北京召开全国治疗癌症学术研讨会。征文内容: (1) 当代中医药治疗癌症的发展概况与成就; (2) 中医药治疗癌症的现代研究与文献历史研究; (3) 中医药治疗癌症的临床用药经验; (4) 中医针灸对癌症治疗的作用与经验; (5) 癌症术后中医药养生方法; (6) 气功对癌症手术治疗前后的作用和治疗经验; (7) 癌症的新药研究与临床应用; (8) 中西医结合治疗癌症的理论及临床研究。

来稿请用 400 字稿纸, 要求字数在 3000 字左右, 并需附 400 字的论文摘要。截止日期: 1994 年 4 月 15 日。以邮戳为准。来稿不退, 请自留底稿。论文请寄: 北京东直门内北新仓 18 号中国中医研究院科技合作中心(100700), 宋娜收。联系电话: 4075193, 4013827