

· 综 述 ·

麝香保心丸的基础与临床

罗心平 施海明 范维琥 戴瑞鸿

近 20 年的临床实践证明,麝香保心丸(HMP)在治疗冠心病方面有明显疗效,但有关资料零碎而缺乏总结,本文综述如下。

1 麝香保心丸的研究简史 1972 年,上海华山医院戴瑞鸿教授在原中药苏合香丸的基础上开始了 HMP 组方的研制工作⁽¹⁾。1974 年,华山医院心内科结合苏合香丸加苏冰滴丸研制了人参苏合香丸,治疗冠心病取得良好疗效。1981 年初,上海中药一厂在此方基础上,开发中成药制剂 HMP。1981 年 3 月~1982 年 11 月,上海多家医院临床试用,共收集 209 例,缓解心绞痛症状达 80%;1981 年 2~3 月,上海市卫生局批准临床试用。主要组成有:人工麝香、苏合香脂、蟾酥、人工牛黄、人参提取物、肉桂、合成冰片 7 味中药。1982 年 12 月由上海中药一厂批量生产⁽¹⁾。

2 麝香保心丸对血管壁作用的基础研究 HMP 早期的药理及毒理实验在江文德等的主持下,由复旦大学医学院药理系完成。狗急性毒理试验表明:在治疗剂量 500 倍的范围内,HMP 对动物心律、心率及平均动脉压无明显影响,给予 500 倍以上的剂量,动物表现为平均动脉压的降低及心率的减慢^(2,3)。为了解 HMP 的作用部位,采用离体鼠动脉环进行研究⁽⁴⁾。结果显示,HMP 对保留内皮组和剥离内皮细胞组动脉环均有舒张作用,其效应呈剂量依赖性,保留内皮组的舒张作用明显高于剥离内皮细胞组。为进一步了解 HMP 对在体血管内皮细胞形态及功能的作用,以及对动脉壁内一氧化氮系统的影响,作者^(5,6)采用高脂血症兔动物模型,损害动脉壁的内皮及一氧化氮系统,应用光镜、电镜观察兔动脉壁的内皮细胞形态、内膜/中膜比值等形态学变化。光镜研究表明:HMP 有抗实验性动脉粥样硬化的趋势,明显降低内膜/中膜比值。电镜镜检发现:正常组主动脉内皮细胞等结构正常。高脂血症对照组未见内皮及基底膜,血管腔面为大量胶原纤维覆盖,内含成纤维母细胞、平滑肌细胞及脂滴。HMP 组部分内皮细胞脱落,残存内皮细胞肿胀、变性,但基底膜完整。提示高脂血症可从形态上造成动脉内皮细胞的损害和脱落;而 HMP 可减轻血管内皮结构

的损害。

为准确地反映在体血管功能的改变,采用敏感的血管内超声评价在体血管舒缩功能⁽⁷⁾,分别测量动脉基础状态、注射乙酰胆碱及硝酸甘油后血管的腔径和截面积。结果提示:高脂血症可损害内皮依赖性血管舒张功能;与高胆固醇组比较,HMP 使用 2 周后,内皮依赖性血管舒张功能异常的程度明显减轻,而各动物血管对硝酸甘油的舒张反应无明显差异。提示 HMP 改善了内皮依赖性血管舒张功能。

内皮依赖性血管舒张功能异常与一氧化氮的代谢异常密切相关。用高脂血症兔的动脉标本,采用半定量 RT-PCR 等技术,围绕一氧化氮的代谢过程,从一氧化氮合酶的基因表达、酶活力测定、到一氧化氮代谢产物测定等环节系统探讨了 HMP 对血管内皮一氧化氮代谢的影响。结果提示:HMP 可部分逆转高脂饮食造成了动脉一氧化氮代谢的紊乱,增强动脉壁一氧化氮合酶(eNOS)-mRNA 的表达,提高了动脉壁一氧化氮合酶的活力,增加了动脉组织一氧化氮代谢产物的浓度,提示它可通过减轻高脂血症对一氧化氮系统的损害,从而改善内皮依赖性舒张功能⁽⁵⁻⁷⁾。

文献报道血管壁一氧化氮系统的异常主要是氧自由基损害的结果,HMP 保护血管壁一氧化氮系统可能与减少氧自由基有关。动物实验研究表明⁽⁵⁾:HMP 增加了血浆超氧化物歧化酶(SOD)的浓度,而临床研究也表明⁽⁸⁾:HMP 降低了冠心病患者血中氧自由基的水平、提高了 SOD 的活力。以上材料提示:HMP 通过扩张血管、改善内皮功能等途径而发挥作用,其扩张血管的机理有直接舒张血管平滑肌及内皮依赖性血管舒张两条途径,主要的作用是内皮依赖性血管舒张,改善血管内皮依赖性舒张功能的机理是通过升高 SOD 的水平、降低氧自由基的产生,减少了血管壁一氧化氮的失活,同时增加了 eNOS-mRNA 的表达及酶活力,最终达到增加血管内皮一氧化氮的释放、血管扩张的疗效。

3 麝香保心丸改善心肌缺血的临床研究 HMP 改善心肌缺血、增加心肌血流灌注的药理作用在临床上已经得到充分证明。采用静脉注射潘生丁心肌同位素扫描显像术(^{99m}Tc-MIBI SPECT 显像)评价 HMP 对心肌血流的影响。11 例心肌灌注缺损的患者中 8

例用药后心肌灌注明显改善,总有效率为 70.6%⁽⁹⁾。另一组 46 例恶化劳力型心绞痛患者的研究也发现:治疗组临床疗效总有效率为 88.5%,明显高于常规治疗组(55.0%),提示 HMP 改善了心肌血流灌注⁽¹⁰⁾。HMP 可降低急性心肌梗死患者血浆脂质过氧化物的水平,增加了 SOD 的活性⁽⁸⁾。32 例心绞痛患者的研究也证实:HMP 治疗减少了心绞痛患者血栓素 A₂ 水平,提高了前列环素的水平⁽¹¹⁾。这些结果均提示:HMP 通过扩张血管、改善内皮功能、降低氧自由基、调节血管活性物质的平衡等机制,从多环节发挥治疗作用。

临床上,HMP 广泛应用于冠心病心绞痛及心肌梗死的治疗中,疗效肯定。在心绞痛治疗方面,多个临床研究证明:HMP 是治疗心绞痛的有效药物。长期服用 HMP 1~2 粒,每天 3 次,疗程 2~5 周,可有效降低心绞痛的发作频率(平均下降 44.1%),硝酸甘油消耗量平均下降 34.4%^(12~17)。采用活动平板试验评价 16 例冠心病患者的运动耐量,发现服用 HMP 后总运动时间、开始运动至心绞痛发作的时间、运动至 ST 段压低 1mm 的时间均明显延长,而运动终点至 ST 段的恢复时间明显缩短⁽¹⁷⁾。与消心痛的对比研究发现:在改善冠心病缺血症状、以及心电图改变等方面,HMP 与消心痛、硝酸甘油对照组疗效差异无统计学意义,并且具有起效迅速、药效持续时间长(2~3h)等特点^(14~16)。综合 HMP 治疗冠心病心绞痛的特点为:(1)疗效确切,扩张血管机理明确。(2)起效迅速,多在 5min 内。(3)作用维持持久,一般 4h 左右。(4)副反应轻微,安全性大。(5)同时具有正性肌力作用。荟萃分析 19 份临床报道,共计 1998 例临床病例,HMP 的主要副反应为:轻度上腹部不适、恶心,发生率 2.1%;唇舌麻木感发生率 1.3%;偶有心率下降、荨麻疹、头痛等不适,提示 HMP 有较高的临床安全性及耐受性^(1~17)。

在急性心肌梗死治疗方面,动物实验已经证明 HMP 可减少梗死面积,改善梗死后的左室重构^(18,19)。临床资料显示:HMP 可明显缓解梗死后心绞痛的发生,保护心肌,增加血流灌注,降低心律失常的发生率,明显改善心肌梗死患者的存活率^(8,20)。在一组 218 例 12 个月的随访研究中,HMP 治疗组再梗死率、猝死率及总死亡人数均低于对照组⁽²⁰⁾。这些作用与降低氧自由基、改善内皮功能有关,它是否有促进缺血区血管新生的作用有待进一步的研究⁽¹⁾。

HMP 还可以改善无症状性心肌缺血(SMI)。用动态心电图评价 52 例冠心病 SMI 口服治疗的效果,经过 HMP 每天 3 次、每次 2 粒、共 4 周的治疗后,自身对照研究提示 ST 段压低的次数及 ST 段压低的总

时间均明显减少⁽²¹⁾。同时,研究还发现 HMP 有降低心律失常发生率的效果⁽²⁰⁾。家兔试验显示:服用 HMP 90min 后,可使缺血引起的异常高频心电图改变恢复正常⁽²²⁾;并可改善缺血导致的心室内传导异常⁽²³⁾。临床研究也显示:冠心病患者治疗后室性早搏次数明显减少⁽²¹⁾。采用耳穴敷贴治疗室性早搏 100 例的经验⁽²⁴⁾也提示,HMP 治疗早搏的总有效率达 90%。

4 麝香保心丸改善左室功能的基础与临床研究 HMP 对左室功能的改善作用的基础首先是减少心肌梗死的面积。HMP 组狗的心梗范围是(8.00 ± 4.05)%,对照组为(21.42 ± 1.52)%^(18,19)。HMP 对心肌梗死后左室重构也有良好作用。对心肌梗死后非梗塞区胶原改建的研究发现:HMP 可降低 2 周时心肌梗死大鼠的心肌血管紧张素 II 及血浆醛固酮水平,减少非梗死区左室心肌胶原的含量,使非梗死区心肌 I 型及 III 型胶原蛋白的比值恢复正常;从而可降低心肌的僵硬程度,增加左室顺应性,改善心脏功能^(19,25)。

HMP 改善心肌梗死后左室重构的具体机理尚不明了。它可能有两途径:一是降低心肌组织内氧自由基水平⁽⁸⁾;二是增加局部心肌组织中一氧化氮的水平。用免疫组化方法进一步研究 HMP 对一氧化氮合酶的影响,结果它增加心肌内一氧化氮合酶的表达;用心导管检测心肌梗死大鼠的心功能也证实:HMP 可改善左室的收缩及舒张功能^(19,25)。

临床研究证实了动物实验的结果。将 106 例冠心病伴左室肥厚的患者,随机分为两组:HMP 组 56 例,每天 3 次,每次 2 粒口服;对照组服用消心痛,3 个月后用超声心动图检测左室形态⁽²⁶⁾。研究提示 HMP 可有效逆转左室肥厚,降低室间隔厚度、左室重量指数等指标。采用漂浮导管方法⁽²⁷⁾研究 HMP 对 22 例冠心病患者心功能影响,结果也提示:用药后即刻到 30min 左心室射血分数(LVEF)等心功能指标得到明显改善,超声心动图也发现左室壁的活动幅度明显增加。孙健等⁽²⁸⁾观察了 39 例充血性心力衰竭的患者,将患者随机分为治疗组及对照组。均采用常规抗心衰治疗,治疗组加用 HMP,每天 4 次,每次 2 粒,疗程 14 天。用超声心动图研究心功能变化,结果治疗组心功能较治疗前平均提高 1~2 级,心排量、LVEF 等指标明显改善。急性心肌梗死患者的研究⁽²⁰⁾也提示:66 例 HMP 组的患者心衰发生率 3%(5 例),而 80 例对照组 15%(12 例)。上述资料说明 HMP 可改善左室重构及心功能,在心力衰竭的辅助治疗中有一定作用。

5 麝香保心丸的其他应用 HMP 除了治疗冠心病

病以外,在其他疾病的治疗上也有一定效果。由于这些疾病观察的病例数较少,缺乏大样本的临床资料来说明临床疗效,所以它们还不能作为 HMP 的适应症来推广应用。首先,HMP 可用于高血压病的治疗中,发挥协同降压的作用⁽²⁹⁾。

其次,HMP 可改善慢性阻塞性肺部疾病患者的肺功能。16 例慢性阻塞性肺部疾病患者,在抗生素治疗的基础上加用 HMP 治疗。结果患者紫绀、下肢浮肿、肺部湿罗音等体征明显好转,肺通气量得到改善⁽³⁰⁾。

第三,HMP 还可以用于妇女绝经后综合征的治疗。26 例的更年期患者在维生素 B₁、安定、谷维素等常规治疗的基础上,加用 HMP 2 粒,每日 3 次,2 周后临床症状缓解率达 87%⁽³¹⁾。

第四,作为治疗偏头痛的一种选择药物。赵宝敏⁽³²⁾根据中医学理论,将 HMP 用于偏头痛的治疗。1008 例偏头痛患者,服用 HMP 2 粒,每日 3 次,疗程 1~2 个月。结果,治疗后偏头痛发作频率明显减少,未发生明显不良反应。

参 考 文 献

- 戴瑞鸿. 我与麝香保心丸. 中国中西医结合杂志 2000 ;20 (3):243—244.
- 江文德. 冠心苏合丸的药理研究及苏冰滴丸的理论基础. 药学学报 1979 ;14(11):611—613.
- 吕国庆,王受益,戴瑞鸿. 麝香保心丸临床药理学初步探讨. 临床心血管病杂志 1986 ;3(3):161—164.
- 张高峰,王受益,戴瑞鸿. 麝香保心丸对大鼠离体主动脉环的药理作用. 中国新药与临床杂志 1998 ;17(6):339—341.
- 罗心平,范维琥,李勇,等. 麝香保心丸减少高脂血症对动脉壁损害作用的实验研究. 中国中西医结合杂志 1998 ;18 (8):486—489.
- 罗心平,李勇,范维琥,等. 麝香保心丸对高脂血症兔动脉壁一氧化氮代谢影响的研究. 中国中西医结合杂志 1998 ;18(Suppl):36—38.
- 罗心平,施海明,朱军,等. 血管内超声评价麝香保心丸对血管内皮功能的保护作用. 中华物理医学与康复杂志 1999 ;21(2):119—120.
- 郝玉明,王凤飞,刘素云. 麝香保心丸的急性心肌梗塞患者的心肌保护作用. 上海医药 1996 ;17(12):21—22.
- 罗海明,戴瑞鸿,王受益,等. 麝香保心丸改善心肌缺血作用的核心脏影像学. 中国中西医结合杂志 1996 ;16(6):323—325.
- 齐阁华,刘建国,都军,等.^{99m}Tc-MIBI SPECT 心肌显像评价麝香保心丸治疗恶化型劳累性心绞痛的疗效. 上海医药杂志 1996 ;17(8):24—25.
- 王智慧,孙哲莹,李丽霞,等. 麝香保心丸治疗冠心病的疗效及对血栓素 A₂ 和前列环素的影响. 上海医药 1996 ;17(8):21—22.
- 上海市麝香保心丸协作组. 麝香保心丸治疗冠心病心绞痛的疗效观察. 中成药研究 1984 ;3(3):21—23.
- 吕国庆,戴瑞鸿,顾家韵,等. 麝香保心丸在不稳定性心绞痛治疗中的作用. 中西医结合杂志 1987 ;7(7):405—406.
- 沈玉芳,陈大年,王邦宁,等. 麝香保心丸与消心痛患者冠心病心绞痛的对比性研究. 上海医药 1996 ;17(12):22—24.
- 常以芳,韩瑞丰,韩海英,等. 麝香保心丸与消心痛治疗冠心病的临床疗效观察. 上海医药 1996 ;17(12):12—13.
- 严序炳,高敏,严小娟,等. 麝香保心丸与消心痛在防治冠心病中的对比研究. 上海医药 1997 ;18(5):23—26.
- 金椿,王受益,戴瑞鸿. 麝香保心丸对 16 例冠心病心绞痛患者运动耐量的影响. 上海医药 1995 ;16(11):42—43.
- 储敏,宋国秀. 麝香保心丸对狗及大鼠实验性心肌梗塞的保护作用. 中草药 1996 ;17(18):30—31.
- 罗心平,曾治宇,施海明,等. 麝香保心丸对心肌一氧化氮合酶及左室功能的影响. 中草药 1999 ;30(2):110—112.
- 杨国民,庞琴,彭元森,等. 麝香保心丸对急性心肌梗塞后患者成活率的影响. 上海医药 1997 ;18(8):21—22.
- 修治平,修成浩. 麝香保心丸治疗无症状性心肌缺血 52 例疗效观察. 上海医药 1996 ;17(8):12—13.
- 顾明辉,孙鲁中,陈凯. 用高频心电图观察麝香保心丸对家兔急性心肌缺血的影响. 心功能杂志 1997 ;9(3):152—153.
- 顾明辉,孙鲁中,宋艳丽. 麝香保心丸对家兔急性心肌缺血传导功能的影响. 心功能杂志 1997 ;9(1):35.
- 刘桂珍. 麝香保心丸耳穴敷贴治疗室性早搏 100 例. 上海医药 1996 ;17(8):8—9.
- 罗心平,曾治宇,施海明,等. 麝香保心丸对大鼠心肌梗塞后左室胶原改建的影响. 中国中医基础医学杂志 1998 ;4(7):20—22.
- 李强忠,黄成君,矫立华,等. 麝香保心丸对冠心病左室肥厚的逆转作用. 上海医药 1997 ;18(11):25—26.
- 戴瑞鸿,王受益,吕国庆,等. 麝香保心丸对冠心病患者心功能影响的初步研究. 中西医结合杂志 1986 ;6(6):329—331.
- 孙健,王智慧,孙哲莹,等. 麝香保心丸治疗充血性心力衰竭的临床观察. 上海医药 1996 ;17(8):9—10.
- 梁燕,季慕珍. 麝香保心丸在高血压病治疗中的应用. 上海医药 1996 ;17(8):23—24.
- 肖兰英,郭丽平,吴亚丽,等. 麝香保心丸对慢性阻塞性肺部疾病患者肺功能的改善作用. 上海医药 1996 ;17(12):20.
- 李乃达,张学坤,刘长虹,等. 麝香保心丸治疗妇女更年期综合症疗效观察. 上海医药 1996 ;17(8):7—8.
- 赵宝敏. 偏头痛的一种新疗法. 上海医药 1996 ;17(12):17—18.