

● 文献综述 ●

引用:杨立蓉,许勇. 丹参制剂治疗缺血性心脏病的实验与临床研究进展[J]. 湖南中医杂志,2023,39(11):211-214.

丹参制剂治疗缺血性心脏病的 实验与临床研究进展

杨立蓉,许 勇

(岳阳市人民医院,湖南 岳阳,414022)

[关键词] 缺血性心脏病;丹参制剂;临床研究;实验研究;综述;学术性

[中图分类号] R259.41 [文献标识码] A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2023.11.044

缺血性心脏病(ischemic heart disease, IHD)又称冠状动脉粥样硬化性心脏病,简称冠心病,是指由于冠状循环改变引起冠脉血流和心肌需求之间发生不平衡而导致的心肌损害^[1]。中国目前有 IHD 患者 1139 万,并呈现逐年增多的趋势^[2]。IHD 以心肌缺血为主要特征,临床表现为心绞痛、心肌梗死、心力衰竭等症候群。其发生与高血压病、糖尿病、高脂血症等风险因素紧密关联^[3],因此降压、控糖、调脂是 IHD 常规药物治疗的一部分。然而,西药治疗 IHD 仍然存在作用靶点有限等短板,导致整体治疗效果欠佳。即便采用冠脉内支架术或搭桥术重建血运,患者也仍会出现心绞痛或心力衰竭等症状^[4]。心脏移植则因技术难度大、术后并发症多、费用昂贵等原因难以在临床推广应用。

目前,中药在防治 IHD 方面效果逐渐凸显,其中丹参在 IHD 治疗中有了较为广泛的应用。丹参是唇形科植物丹参的干燥根及根茎,具有活血通络、祛瘀止痛、凉血消痈、清心除烦之功效^[5]。该功效与其扩张血管、增加冠脉血流、抑制血小板聚集、清除自由基、抗炎、抗氧化等作用有关^[6]。但是丹参制剂种类繁多、不同剂型配伍、不同厂家生产的制剂同时存在,如何比较评价不同制剂之间的差异,目前尚缺乏客观可依的标准,因而影响了丹参制剂的进一步优化和提升。随着对 IHD 研究的深入,对于本病的认识和治疗已逐渐从“以冠状动脉狭窄为中心”转变为“心肌细胞缺血为中心”^[7]。因此,从心肌细胞缺血损伤的角度出发建立对丹参制剂的评价机制是一种可取的

研究路径。临床用于监测心肌损伤的指标有血清心肌酶谱,包括肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、谷氨酸氨基转氨酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)、 α -羟丁酸脱氢酶(HBDH)等^[8],其他还有肌红蛋白(MYO)、心肌肌钙蛋白-I/T(cTn-I/T)等指标,也较为常用,特别是 cTn-I/T 对于心肌损伤有确诊意义。这些指标在心肌细胞损伤的不同阶段升高,而且客观可测,掌握其水平变化特征对于评估心肌损伤程度和判断疾病转归、预后均有重要价值。基于此,本文将近年丹参制剂干预心肌缺血模型或 IHD 患者的实验与临床研究综述如下。

1 动物模型

动物实验研究是丹参制剂进入临床前重要的筛选程序,选择不同的模型动物、采用不同的心肌损伤模型,对于准确评估丹参制剂的作用至关重要^[9-10]。目前,丹参制剂的心肌损伤研究使用最多的模型动物有 Wistar 大鼠^[11-13]、Sprague-Dawley (SD) 大鼠^[14-15],其他动物如豚鼠^[16]、昆明小鼠^[17]、家兔^[18]也有部分研究采用,但是相对较少。

1.1 心肌缺血模型 心肌缺血是心肌损伤的主要原因,构建合适的心肌缺血模型有助于理解 IHD 心肌损伤的病理规律。目前主流的模型是通过结扎冠状动脉左前降支的方式造成心肌缺血,在预防性或治疗性用药的情况下,在不同时间点采血监测心肌酶谱等指标的变化。李晓霞等^[14]使用 SD 大鼠进行实验,预防性给药 7 d 后结扎冠脉 24 h,发现复方丹参片(由丹参提取物、三七粉、冰片组成)可以显著降低 SD 大

第一作者:杨立蓉,女,主管技师,研究方向:心脏损伤标志物的临床应用

通信作者:许勇,男,医学博士,主管技师,硕士研究生导师,研究方向:肿瘤免疫调控研究,E-mail:simonology2011@163.com

鼠血清 AST、LDH、CK-MB 水平,其数值从(627.00±95.00)、(2361.00±317.00)、(692.00±100.00) U/L 分别降至(465.00±71.00)、(1344.00±307.00)、(444.00±50.00) U/L,而其单一拆分(丹参提取物、三七粉)降酶的作用则有所减弱。刘胤敏等^[15]结扎 SD 大鼠冠脉长达 28 d,构建了慢性缺血模型,发现在造模第 3 天,复方丹参滴丸将血清 CK 的水平从(1144.00±440.00) U/L 降至(851.00±350.00) U/L,差异有统计学意义,但在其他检测时间点降酶作用不明显。该模型采取先造模后给药的方式观察丹参的治疗作用,CK 的数值变异较大可能与之相关。在心肌损伤的最初几小时内,很多指标就已经发生变化并能够被检测。比如结扎 Wistar 大鼠冠脉 5 h,预防性给予复方丹参片同样可以降低血清 CK、LDH 水平,其值从(1459.00±280.00)、(5016.00±601.00) IU/L 分别降至(981.00±150.00)、(3995.00±390.00) IU/L^[12]。潘文军等^[18]对缺血模型进行改进,采用双重结扎冠脉的方式加强缺血的形成,结果发现仅有复方丹参滴丸高剂量组才能显著降低家兔血清 LDH、HBDH 水平,而血清 CK、CK-MB 水平无统计学差异。LDH、HBDH 水平从(2577.70±681.70)、(770.10±200.70) μg/L 分别降至(1753.60±404.10)、(519.00±134.80) μg/L,降低幅度在 20%~40%之间,与其他研究结果保持一致。该研究还说明在一定范围内丹参制剂的使用剂量与其心肌保护作用呈正相关,掌握准确的用药剂量至关重要。

1.2 缺血再灌注模型 缺血再灌注损伤主要发生于心脏。缺血的心肌组织血流再通后往往加重心肌的坏死,该现象已成为制约心外科手术开展的因素之一,例如进行心脏体外循环术、冠脉搭桥术、瓣膜置换术等容易发生再灌注损伤^[19]。缺血再灌注模型也主要通过结扎冠脉左前降支的方式构建,心电图Ⅱ导联出现 ST 段抬高及 T 波升高是其结扎成功的重要指标之一^[13]。任耀龙等^[20]结扎 SD 大鼠冠脉 45 min,再通 3 h 后取血,发现丹参饮各剂量组血清 CK-MB、LDH、N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)均较对照组显著降低,而且降低的程度与剂量呈正相关,提示丹参饮对缺血再灌注心肌具有保护作用。但是其指标水平与心肌缺血模型有较大差异,例如模型对照组 CK-MB、LDH 水平分别为(43.51±3.76)、(754.5±86.58) U/L,高剂量丹参饮干预后分别为(17.99±1.69)、(347.50±65.58) U/L,各值要显著低于李晓霞等^[14]的研究。经分析,该差异与心肌缺血时长有关,

而且丹参饮治疗后各指标降低幅度达 50%~60%,明显优于前述模型,提示丹参制剂对于短时间的心肌缺血治疗效果更佳,或者说明缺血时间延长会降低丹参制剂的疗效。进一步缩短心肌损伤时间,发现心肌酶谱的水平也会随之下降。如潘蓉等^[5]结扎冠脉 30 min 再通 30 min,发现丹参水提物可显著降低 SD 大鼠血清 AST、LDH、CK 水平,其值分别降至(18.75±3.62)、(48.38±13.72)、(305.25±48.57) U/L,降幅接近 50%。与任耀龙等^[20]研究比较,其冠脉结扎缺血及再通的时间更短,因此相同检测项目(LDH)的结果更低,再次说明心肌酶谱的水平反映了心肌缺血损伤的程度。另有研究报道,利用 Wistar 大鼠构建缺血再灌注模型,比较组间血清 LDH、CK、CK-MB 的水平,丹参滴丸组 and 对照组并无显著差异,对比前述模型,推测该研究预防性给药 2 d 不足以减轻再灌注带来的心肌损伤,而用药剂量是否合理也有待探究^[13]。此外,离体心脏再次建立血液循环也是临床常见的情形,比如心脏移植。许平^[11]将游离的 Wistar 大鼠心脏浸泡于 0~4℃ 柯林斯(Collins)Ⅱ保存液,12 h 后进行主动脉插管,37℃ 环境下复温,采用朗根多夫(Langendorff)氏法进行主动脉灌注,45 min 后采血检测心肌酶谱的变化,结果发现丹参组血清 CK 显著低于对照组。该研究将丹参加入心脏灌洗液、保存液及灌注液,而且 CK 的唯一来源是心肌组织,此项特征与前述模型明显有异,进行数据对比分析时需谨慎。

1.3 其他心肌缺血模型 丹参在其他心肌缺血模型中也发挥了良好的心肌保护作用。王敏等^[16]选用豚鼠进行实验,通过一次性腹腔注射异丙肾上腺素(1 mg/kg)致使豚鼠心率加快、心肌收缩力增强及耗氧量增加,短时间内造成心肌缺血,发现连续 8 d 给药丹参粉剂(40 mg/kg),可以有效减轻心肌损伤程度,在 48 h 检测点,使血清 AST、LDH、HBDH 水平分别降至(86.43±20.93)、(98.43±15.52)、(103.86±18.94) IU/L,下降幅度在 20%~30%之间。加大异丙肾上腺素注射剂量至 85 mg/kg,构建药物诱导的 SD 大鼠心肌缺血模型,发现预防性给与丹参制剂(滴丸或配伍红花)7 d,不仅可以有效降低 SD 大鼠血清 CK、CK-MB、AST、LDH 的水平,还可以降低 cTn-I、cTn-T、MYO、NT-pro BNP、脑钠肽(BNP)的血清水平,提示丹参制剂具有确切的心肌保护作用^[6]。进一步研究发现,丹参制剂可以通过磷脂酰肌醇 3-激酶/磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1/蛋白激酶 B(PI3K/PDK1/Akt)信号通路,显著升高抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)

蛋白表达,降低促凋亡蛋白 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)、裂解的半胱氨酸蛋白酶-3/9(cleaved Caspase-3/9)的表达^[6],由于 Caspase 蛋白家族的活化和细胞凋亡密切相关^[21],因此丹参滴丸/丹参-红花能够依靠抑制细胞凋亡的机制保护心肌细胞。此外,丹参在昆明小鼠心肌缺氧模型中也可以发挥作用^[17]。在该模型中,心肌肌丝排列紊乱,肌浆网、核周系扩张,线粒体肿胀,部分线粒体嵴断裂、消失,闰盘连接不佳,使用丹参注射液则使该情况得到改善,血清 LDH 水平降低。但是低氧对机体各系统均有影响,检测非特异性 LDH 能否准确评价心肌损伤则有待探讨。

2 临床应用

2.1 心绞痛 心绞痛是 IHD 最常见的症状之一,其病因是动脉粥样硬化、变窄,导致心肌缺血、缺氧,进而出现的胸痛和其他不适^[22]。据报道,2020 年因冠心病住院的患者中有两百余万例(37.8%)主要诊断为心绞痛^[23]。一项国际多中心、随机、双盲对照Ⅲ期临床研究显示,复方丹参滴丸对于稳定型心绞痛患者的各种心电图异常均有显著的改善^[24],但对于不稳定型心绞痛研究则较少。仲艳华等^[25]纳入 120 例老年冠心病不稳定型心绞痛患者进行研究,随机均分为 2 组,对照组行常规治疗,口服阿司匹林肠溶胶囊,0.1 g/次,1 次/d,研究组在常规治疗基础上加用丹参多酚酸盐静脉滴注,200 mg/d,以 28 d 为 1 个疗程,共 2 个疗程。结果显示研究组治疗总有效率高于对照组,且血清 CK、CK-MB、AST、LDH 水平更低,其数值从治疗前的(264.82±30.26)、(38.42±4.51)、(168.15±20.23)、(299.54±26.03) U/L 分别降低至治疗后的(132.91±25.14)、(15.28±3.15)、(88.35±9.44)、(165.53±20.22) U/L,提示丹参可以显著减轻心绞痛患者的心肌损伤。降低血脂是治疗 IHD 的重要环节。马芳军等^[26]采用丹参川芎嗪注射液联合阿托伐他汀钙治疗不稳定型心绞痛,发现联合组不仅可以显著降低血清 CK、CK-MB、LDH 水平,还可以改善患者凝血功能。该研究所测心肌损伤各指标水平与仲艳华等^[25]研究比较接近,提示心肌酶谱水平可用于反映丹参治疗不稳定型心绞痛的效果。

2.2 心肌梗死 急性心梗是严重的急性缺血性心肌坏死的疾病,以持续性胸痛及大汗为主要临床表现。其发生可能与冠脉严重狭窄和心肌供血急剧减少,而侧支循环又尚未充分建立有关^[27]。丹参具有扩张冠状动脉、增加冠脉血流、抗炎、抗氧化等作用,因此可以改善梗死区血供、缩小梗死面积。王少锋等^[28]纳

入 100 例急性心梗患者进行溶栓治疗,溶栓后予氯吡格雷,口服,75 mg/次,1 次/d,服用 1 年,同时予阿司匹林肠溶片,口服,75~160 mg/次,1 次/d,终生服用。其中 50 例加用丹参酮ⅡA 磺酸钠,40~80 mg/d,发现丹参酮治疗可以在对照组处理的基础上进一步减轻心肌损伤。CK-MB 水平在 2、6 h 检测点分别为(23.17±3.45)、(33.27±4.58) U/L,显著低于对照组的(28.50±3.17)、(63.45±8.09) U/L。另有研究发现,急性 ST 段抬高型心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术后血清 CK-MB、NT-proBNP 水平显著降低,但 cTn-T 水平反而升高^[29]。该研究中 CK-MB 水平在丹参治疗前后分别为(31.21±3.42)、(12.31±2.76) ng/ml,其值超过参考范围(0~5 ng/ml)上限 2~6 倍,与前述结果比较时需注意单位不一致的情况。此外,丹参联合麝香保心丸、阿托伐他汀治疗急性心梗,可显著降低血清 cTn-T、CK-MB、MYO 水平,但仅就 CK-MB 水平而言,并未得到更多获益^[30]。CK-MB 是心肌损伤特异性较高的酶类,对于有用药史的患者是否仍可准确评估心肌的损伤程度值得探讨。

2.3 冠心病 冠心病有心绞痛、心肌梗死、心力衰竭等类型,但仍有大量研究不对其进行区分而统一纳入观察。针对此种情况,丹参制剂联合其他西药治疗就显得尤为必要。据报道,替格瑞洛是一种新型强效嘌呤能受体(P2Y₁₂)拮抗剂,抗血小板作用强大,丹参与之联合在临床实践中已经取得不错疗效^[31-34]。刘凤珍^[31]纳入 62 例冠心病患者,将其随机双盲分为 2 组进行研究。对照组在卧床休息、吸氧、口服降脂药等常规治疗基础上服用替格瑞洛片,第一周药物用量为 2 片/次,2 次/d,之后改为 1 片/次,2 次/d。观察组在对照组基础上加用复方丹参滴丸,10 丸/次,3 次/d。2 组均连续治疗 45 d。结果发现,观察组除血脂改善以外,血清 CK-MB(256.66±20.28) U/L 和 cTn-I(3.01±0.32) ng/mL 也显著低于对照组,提示丹参滴丸可进一步加强降脂、抗血小板聚集药物的作用。鲁玉明等^[35]的研究进一步表明,复方丹参滴丸在保护心肌的同时还可以抑制炎症反应,降低血清 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平,减轻冠状动脉内皮的损伤。但也有报道指出,丹参多酚酸盐治疗冠心病可能升高血清 CK-MB(27.78±1.02) U/L、cTn-I(0.07±0.02) ng/mL 水平^[35],与丹参的心肌保护作用不相符合。不同临床研究之间的差异需考虑入列患者的标准、治疗周期、药物使用的一致性问题。

3 小 结

丹参作为传统中药材,因其同时具有扩张冠脉、增加脉管血流、改善微循环、抗炎、抗氧化等功能而在缺血性心脏病的治疗中表现出独特的优势,。但是目前丹参制剂的种类繁多,在不同的研究中使用方法、剂量不一,而且用于评价其疗效的指标检测仍不规范,因而给丹参的标准化应用带来了困难。为解决该困境,未来需要有大规模、多中心、前瞻性的队列研究对丹参治疗 IHD 的规律进行探索。在固定检查检验方法的前提下对关键指标进行定量分析,确定参考范围,如心肌酶谱等指标,明确其变化规律,理清各指标与心肌损伤或病情进展之间的关系,从而为丹参制剂在临床的规范应用奠定基础。

参考文献

- [1] 张佩,王承龙,刘剑刚,等. 缺血性心脏病心肌能量代谢障碍的研究进展[J]. 心脏杂志,2018,30(2):6.
- [2] 马丽媛,王增武,樊静,等.《中国心血管健康与疾病报告 2022》要点解读[J]. 中国全科医学,2023,26(32):3975-3994.
- [3] AHMADI A,STONE GW,LEIPSIJ J,et al. Prognostic determinants of coronary atherosclerosis in stable ischemic heart disease[J]. Circ Res,2016,119(2):317-329.
- [4] CAPODANNO D,ALFONSO F,LEVINE GN,et al. ACC/AHA versus ESC guidelines on dual antiplatelet therapy:JACC guideline comparison[J]. J Am Coll Cardiol,2018,72(23):2915-2931.
- [5] 潘蓉,李玲. 丹参水提物对心肌缺血/再灌注损伤大鼠心率及心肌酶谱的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(4):232-234.
- [6] 王小平,薛志鹏,杜少兵,等. 基于 PI3K/PDK1/Akt 信号通路研究丹参-红花药对对寒凝血瘀型心肌缺血大鼠的保护作用及机制[J]. 中草药,2022,53(16):5085-5092.
- [7] 张运,陈文强. 缺血性心脏病发病机制的新观点[J]. 中华心血管病杂志,2014,42(2):94-97.
- [8] 沈旭芬,沈战强,沈丽霞. 冠心病患者血清 IcTnI、心肌酶谱水平变化及其临床意义[J]. 现代实用医学,2022,34(5):678-680.
- [9] 王珊珊,范乃兵,鞠晓云,等. 动物模型在中医药领域的研究[J]. 今日畜牧兽医,2019,35(12):57-58.
- [10] 冯雨菲,何贵新,申永艳,等. 心肌缺血中医动物模型制备及中医药防治新进展[J]. 海南医学院学报,2022,28(7):555-560.
- [11] 许平. 丹参在心脏保存中应用的研究[J]. 广东医学,1999,15(4):2015-2016.
- [12] 张昱,王绵之. 保心丸对实验性心肌缺血的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志,1998,4(6):23-25.
- [13] 王怡,王少峡,任明,等. 首乌丹参预处理对缺血再灌注损伤大鼠心肌保护作用研究[J]. 天津中医药,2006,23(5):413-416.
- [14] 李晓霞,李新,林娟,等. 复方丹参片及其拆方对心肌缺血大鼠模型的影响[J]. 药物评价研究,2020,43(6):1026-1032.
- [15] 刘胤敏,吴红兵,周银,等. 复方丹参滴丸对心肌缺血大鼠心肌酶学及心肌组织学的影响[J]. 时珍国医国药,2011,22(12):2878-2880.
- [16] 王敏,吴惠民,李哲泓,等. 丹参在预防心肌损伤中对血清心肌酶水平的影响[J]. 黑龙江医学,1996,1(1):2.
- [17] 王亚利,张式暖,刘克花,等. 复方丹参注射液对心肌缺氧的保护性观察[J]. 潍坊医学院学报,2000,22(1):43-44.
- [18] 潘文军,曾江沈,牟孝硕,等. 复方丹参片对家兔实验性心肌梗塞和心肌酶谱的影响[J]. 沈阳药科大学学报,2005,22(1):53-55.
- [19] LUISA F GONZÁLEZ ARBELAÉZ,ALEJANDRO CIOCCI PARDO,JULIANA C FANTINELLI,et al. Isoespinanol, a monoterpene isolated from oxandra cf xylopioides,ameliorates the myocardial ischemia-reperfusion injury by AKT/PKCε/eNOS-dependent pathways[J]. Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol,2020,393(4):629-638.
- [20] 任耀龙,杨磊,赵明君,等. 丹参饮预处理保护缺血/再灌注损伤模型大鼠心肌细胞实验研究[J]. 陕西中医,2021,42(6):692-695.
- [21] OBENG E. Apoptosis (programmed cell death) and its signals—a review[J]. Braz J Biol,2021,81(4):1133-1143.
- [22] SHI L,JIARUI W,DAN Z,et al. What are the best salvia miltiorrhiza injection classes for treatment of unstable angina pectoris? A systematic review and network Meta-analysis[J]. J Tradit Chin Med,2018,38(3):321-325.
- [23] 马文君,马涵萍,王运红,等.《2021 年中国心血管病医疗质量报告》概要[J]. 中国循环杂志,2021,36(11):1041-1064.
- [24] 徐一兰. 天士力复方丹参滴丸完成美国食品药品监督管理局三期临床试验[J]. 天津中医药,2017,34(2):74-75.
- [25] 仲艳华,丁宏胜. 丹参多酚酸盐辅助治疗对老年冠心病心绞痛患者心肌酶谱、血脂水平的影响分析[J]. 实用中西医结合临床,2020,20(18):8-9.
- [26] 马芳军,杨喜艳. 丹参川芎嗪注射液联合阿托伐他汀钙治疗不稳定型心绞痛的临床效果及对凝血功能、心肌酶谱指标的影响[J]. 临床医学研究与实践,2021,6(32):87-89.
- [27] JANNIS K,APOSTOLIS P,MICHAEL D,et al. Impact of helicobacter pylori-related metabolic syndrome and gastroesophageal reflux disease on the risk of acute myocardial infarction[J]. Journal of Neurogastroenterology and Motility,2021,27(1):147-148.
- [28] 王少锋,王浩好,李五记. 丹参酮ⅡA 磺酸钠辅助治疗急性心肌梗死(AMI)对患者心肌酶学及心脏泵功能的影响[J]. 首都食品与医药,2020,27(12):74.
- [29] 刘宇,曹清心,高玲. 丹参川芎嗪注射液对急性 ST 段抬高型心肌梗死经皮冠状动脉介入术后患者的心肌保护作用机制[J]. 东南国防医药,2020,22(5):468-472.
- [30] 胡俊杰,朱卿,汪伟哲,等. 麝香保心丸、丹参酮ⅡA 磺酸钠联合阿托伐他汀治疗急性心肌梗死临床研究[J]. 新中医,2022,54(20):32-38.
- [31] 刘凤珍. 替格瑞洛联合复方丹参滴丸对冠心病患者血脂及心肌酶水平的影响[J]. 实用中西医结合临床,2021,21(15):127-128.
- [32] 张彩红,廖建平,潘彩英,等. 冠心病应用替格瑞洛联合复方丹参滴丸对患者血脂及心肌酶的效果影响分析[J]. 北方药学,2017,14(3):108-109.
- [33] 房文辉. 冠心病患者应用替格瑞洛联合复方丹参滴丸对血脂及心肌酶的效果影响分析[J]. 中医临床研究,2019,11(21):40-41.
- [34] 鲁玉明,金燕,唐艳,等. 替格瑞洛联合复方丹参滴丸对冠心病患者血清 C 反应蛋白、血脂及心肌酶的影响[J]. 中国老年学杂志,2016(16):3953-3955.
- [35] 张志亮. 丹参多酚酸盐治疗冠心病的疗效观察[J]. 中国合理用药探索,2019,16(2):105-108. (收稿日期:2023-09-12)

[编辑:刘珍]