

心脉隆注射液对动脉粥样硬化干预机制的研究

吴金鉴¹, 罗周¹, 蔡猛¹, 王发文¹, 况春燕² (贵州中医药大学, 贵州贵阳 550001; 2. 贵州省人民医院, 贵州贵阳 550001)

摘要: 心脉隆注射液 (Xinmailong Injection, XML) 是从动物药材美洲大蠊中提取的, XML 的主要适应症是慢性心功能不全。XML 对血管作用广泛, 对动脉粥样硬化的干预机制主要包括: 抗炎抗氧化、降脂、保护内皮细胞、抗血小板、调节神经内分泌紊乱、抗衰老等。通过对 XML 的文献回顾, 总结 XML 在治疗动脉粥样硬化中的作用机理, 为今后在临床上的应用提供借鉴。

关键词: 动脉粥样硬化; 心脉隆注射液; 血管功能和结构; 药理作用

美洲大蠊 (*Periplaneta*) 为昆虫纲有翅亚目蜚蠊科的一种昆虫, 通常被称为“蟑螂”, 而美洲大蠊则是一种传统的中药^[1], 中医认为, “虫类药物攻窜行走, 用以通经达络, 搜邪剔络, 动物之功利, 尤甚于植物”。由于美洲大蠊提取物具有很强的生物活性, 研究人员以人工养殖美洲大蠊为原料开发了 XML, XML 对气阳两虚、瘀血内阻、胸闷、气短、浮肿、面色晦暗、口唇发绀等症状效果好, 是 NYHA 心功能分级 II ~ IV 级的患者的辅助药物。

XML 还可应用于其他心血管疾病的治疗, AS 的主要病理特征包括动脉表面脂肪沉积、脂肪条纹和纤维斑块或动脉粥样硬化。脂肪条纹的特征是巨噬细胞来源的泡沫细胞积聚, 并伴随着内膜中平滑肌细胞的增殖, 称为从童年开始的早期病变, 随后形成被纤维帽覆盖的脂核或坏死核 (见典型的纤维斑块或动脉粥样硬化, 这种纤维斑块会发展成为一种包括狭窄、钙化、出血, 甚至破裂或侵蚀的疾病, 会直接造成局部缺血或者引起血栓, 从而阻碍器官的血液循环。XML 可发挥多效性, 通过多个途径干预 AS 形成的各个阶段, 起到改善动脉粥样硬化、减轻组织缺血缺氧性损伤和再灌注损伤。本研究系统整理了 XML 对心血管疾病干预机制的基础研究, 并为其在临床上的应用提供了强有力的科学基础。

1 化学成分

XML 液组分复杂, 其活性物质种类繁多。XML 的化学组成由焦春香等^[2]通过 HPLC 和 GC-MS 进行报道。包括 3 种 (38.5%) 多元醇、4 种 (18.8%) 有机酸、多种生物碱 (吡咯类、哌啶类、哌嗪类, 6.55%)、6 种脂肪酸及其酯类 (5.88%); 2 种不饱和内酯、2 种胺类、2 种酚类化合物, 以及一些微量成分 (如去甲肾上腺素、酮类化合物和乙烯基硫醚)。

2 XML 对 AS 的干预机制

2.1 抗炎抗氧化

慢性炎症目前被认为是 AS 发展的关键因素之一, 并且从病理开始的最早阶段就开始存在氧化应激后, 脂质过氧化物及活性氧含量明显升高。ROS 水平的升高可通过激活核因子 KB (NF-KB) 系统进一步增加促炎因子的表达, 从而促进炎症反应, 加重内皮功能障碍, 使脂肪更容易积聚在这种状态下。曹洪晓等^[3]观察 XML 对幼兔心肌缺血-再灌注损伤的影响。发现 XML 能显著抑制再灌注后内皮组成型一氧化氮合酶 (ecNOS)、MDA、肌酸激酶 (CK) 的水平和炎症细胞的浸润。张丽娟等^[4]研究发现, 血清 CK-MB、心肌

通信作者: 况春燕, 381256980@qq.com。

NF- κ B、TNF- α 在窒息 6 h 后新生大鼠中达到峰值。此外，NF- κ B 与 TNF- α 的表达呈正相关 ($r=0.979$, $P < 0.01$)。结果显示，XML 能降低氧自由基的生成，并能抑制 NF- κ B 系统的活化，降低炎症反应。

2.2 调节血脂紊乱和保护内皮细胞

AS 的发生与血管内皮细胞损伤、高脂血症等因素密切相关。LDL 能诱导内皮细胞凋亡，这是由于 LDL 在巨噬细胞中被氧化成 OX-LDL，从而导致内皮屏障的通透性发生变化。孙琳等^[5] 也发现，XML 对动脉粥样硬化 (AS) 大鼠的血清胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDLC) 的含量均明显下降。肖芬等^[6] 发现，XML 对高脂大鼠的血脂有一定的调节作用，并可使 ET-1、血栓素 B2 (TXB2) 的含量下降，使 NO、前列环素、SOD 的水平增加，从而提高内皮细胞的功能。结果提示，XML 具有抗血脂、保护 AS 大鼠血管内皮细胞等作用。

2.3 调节血小板功能抑制血栓形成

AS 斑块扩大导致的狭窄是一种晚期事件，甚至可能永远不会发生，或者如果血流没有明显受阻，它可能在临床上无症状。梗塞等严重且危及生命的并发症与斑块侵蚀或破裂有关，有时没有先前的症状性狭窄。这会引起损伤的内皮细胞分泌过多的血栓因子 (如 VWF) 和血栓蛋白 A2 (TXA2)，且降低肝素之类的抗凝血因子的数量，由此引起凝块的生成和扩张。可能会在短时间内发生完全的血管阻塞，导致组织缺血和坏死。估 XML 对激动剂诱导的血小板聚集、黏附和扩散、颗粒分泌、整合素 α II b β 3 血管内皮细胞不仅起到屏障保护的作用，还可以合成、分泌各种具有生物活性的内皮因子，而内皮素 (ET)、NO (NO) 和前列环蛋白 (PGI2) 是维持血管正常收缩与舒张的重要因素。PLC γ 2-MAPK 和 PI3K-Akt-GSK3 β 通路) 来抑制血小板活化，然后抑制整合素 α II b β 3 介导的信号传导。XML 抑制血小板功能并具有抗血栓形成活性，可成为预防或治疗与血小板相关的 AS 的潜在治疗候选者。

2.4 调节神经内分泌紊乱

血管内皮细胞在血管中除了发挥屏障保护作用，还能合成和分泌多种具有生物活性物质的内皮因子，其中内皮素 (ET)、一氧化氮 (NO)、前列环素 (PGI2) 是主要的内皮依赖性舒张和收缩血管物质维持血管的正常收缩和舒张。AS 的早期和斑块形成过程也伴随着 NO 的产生减少或其利用率降低，表现为血管舒张性降低。

肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统 (RAAS) 是炎症反应调节的重要组成部分，血管紧张素 -II 在早期阶段诱导斑块形成，在刺激 ROS 产生的同时，刺激血管内皮细胞分泌 ET，血管紧张素 -II 也减少了 NO 的产生，这是 RAAS 导致动脉粥样硬化形成的最重要的影响因素之一，临床研究发现 XML 可以抑制大鼠脑内 (RAAS) 系统的兴奋性。

前列环素 (PGI2) 是血管内皮细胞分泌的重要血管扩张剂，其稳定代谢产物为 6-酮 - 前列腺素 F1a (6-Keto-PGF1a)。张文静等^[7] 通过观察 XML 对动脉硬化大鼠血管内皮细胞的干预作用，发现 XML 能显著降低血浆 ET 水平，提高血清 NO 水平和血浆 6-Keto-PGF1a 水平。内皮素 -1 (ET-1) 和心肌缺氧诱导因子 -1 α (HIF-1 α) 的表达可以反映机体的缺氧状态，黄锂新^[8] 等发现，XML 能有效抑制窒息新生大鼠 HIF-1 α 的表达在心肌中并降低血浆中 ET-1 和 CK 的水平。

2.5 抗衰老

AS 是一种与年龄相关的疾病，衰老是心脏代谢疾病的一个关键风险因素，与功能失调的过氧化物酶体的积累密切相关，并已被证明在动脉粥样硬化发展的各个阶段中发挥作用。吴建新^[9] 等观察纯中药制剂心脉龙 (XML) 注射液的抗衰老作用，给老年小鼠连续腹腔注射 30 d 后，测定血清过氧化氢酶 (CAT)、超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱过氧化物酶 (GSH-Per) 活性，测定脑组织丙二醛 (MDA)、脑组织和肝脏脂褐质 (Lf) 的含量。结果：XML 两剂量组均能显著提高老年小鼠血清 CAT、SOD、GSH-Per 活性，降低老年小鼠脑组织 MDA 含量、降低脑和肝组织 Lf 含量。

3 XML 对 AS 相关疾病治疗的临床运用

3.1 治疗冠心病心绞痛

冠心病心绞痛是一种常见的循环系统疾病,它的病理基础是斑块的形成和发展,容易导致冠脉狭窄,心肌细胞缺氧缺血。屈长宏^[11]将 XML 技术用于冠心病心绞痛的临床研究,发现 XML 能显著提高患者左室射血分数,降低患者血浆 NT-proBNP 水平,改善心绞痛症状、心电图、血液黏度,从而改善和治疗冠心病心绞痛。

3.2 治疗冠心病心力衰竭

随着动脉粥样硬化的持续发展,心肌细胞会出现不同程度的缺血、缺氧,从而影响到心脏的结构和功能,进而影响心室的充盈和射血功能,当心排血量不足以满足机体组织代谢需要时,就会出现心力衰竭。宋先贤等^[11]评价了比索洛尔与 XML 联合使用对冠心病心衰的临床效果,XML 与比索洛尔结合,不但能提高心功能、血流变性,而且能明显降低血浆 BNP、hsCRP、VEGF 含量,从而抑制血管粥样硬化的炎症反应。

3.3 治疗急性心肌梗死 PCI 术后

AMI 患者在冠状动脉造影后,虽有冠脉通畅,但其生存率并未明显改善,而梗塞相关的血管通畅与生存率并不相符,这是因为心外膜冠状动脉供血不能完全恢复。郑丽梅等^[12]对 XML 在急性 ST 段抬高心肌梗死患者进行 PCI 后心肌再灌注的影响进行了评价,XML 可以促进钙离子的内流、扩张血管、增加冠状动脉血流,降低心脏前、后负荷,降低微循环,抑制氧自由基介导的心肌损伤,抑制神经激素的刺激,改善 AMI 术后微循环灌注,缺血心肌再灌注,缩小梗塞面积,提高心肌收缩能力,增强心功能,降低无返流,减少术后并发症,提高生存率。

4 XML 的安全

XML 的不良反应主要有皮肤瘙痒、心悸、头晕、

头痛、低钾、肝功能异常,以及主要的心脏不良事件。但 XML 的 IV 期临床研究也提示,其不良事件发生率为 0.29%,因此,在临床上应重视预防不良反应的发生,重视初次皮肤试验等预防措施。

5 讨论

目前,已有多种药物可用于治疗动脉硬化性疾病,根据现有的证据,在常规基础治疗上加用 XML 的临床,研究表明,通过不同途径、作用不同靶点来发挥保护血管结构和功能,对 AS 治疗起到预防、延缓、改善晚期动脉粥样硬化缺氧缺血及再灌注损伤的作用。XML 可作为 AS 性疾病的补充或替代治疗。临床不仅要研究 XML 治疗 AS 的启动过程中有效成分的调控因素和靶点,而且要构建一个完整的干预机制体系。

参考文献

- [1] 李奇娟,王战国,刘巧,等.美洲大蠊研究现状及其研究中关键问题分析与展望[J].中国中药杂志,2018,43(7):1507-1516.
- [2] 焦春香,张成桂,刘光明.美洲大蠊醇提水溶性成分中挥发性成分的气相色谱-质谱分析[J].时珍国医国药,2012,23(11):2797-2798.
- [3] 曹洪晓,钟荣梅,吴星恒.心脉龙对幼兔心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J].南昌大学学报:医学版,2009,49(10):15-18.
- [4] 张丽娟.心脉隆对窒息新生鼠心肌 HSP70 和 NF- κ B 的影响[D].南昌:南昌大学,2011.
- [5] 孙琳,张文静.心脉隆注射液对动脉粥样硬化大鼠血脂水平的影响[J].河北北方学院学报(自然科学版),2012,28(1):67-69.
- [6] 肖芬,吴建新,任海花.心脉隆胶囊对高脂血症大鼠的调脂作用及对肝脂的影响[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(12):225-228.
- [7] 张文静,王琳琳,宋树英.心脉隆注射液对动脉粥样硬化大鼠血管内皮细胞的保护作用[J].河北北方学院学报(自然科学版),2012,28(2):3.
- [8] 黄锂新.心脉隆对窒息新生鼠心肌缺氧诱导因子-1 α 的影响[D].南昌:南昌大学,2010.
- [9] 吴建新,钮荣祥,黄秀群,等.心脉龙注射液抗衰老作用的实验研究[J].贵阳医学院学报,2002(2):125-127.
- [10] 屈长宏,蒋红心,王小斌,等.心脉隆注射液治疗冠心病心绞痛的疗效观察[J].内蒙古中医药,2018,37(7):6-7.
- [11] 宋先贤,颜昌浩,张旭涛,等.心脉隆注射液联合比索洛尔治疗冠心病心力衰竭的临床研究[J].现代药物与临床,2016,31(5):623-627.
- [12] 郑丽梅,张桂霞,张明亮.心脉隆注射液对急性 ST 段抬高心肌梗死病人急诊 PCI 术后心肌再灌注的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(24):3663-3666.