

# 中药促缺血心肌血管新生的研究进展

朱博杰<sup>1</sup> 杨清华<sup>2</sup> 卢健棋<sup>2</sup> 胡亮<sup>1</sup>

(1. 广西中医药大学, 广西 南宁 530001; 2. 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁 530023)

**摘要:** 近些年的实验研究发现, 中药在缺血性心脏病的治疗方面起到了重要作用, 主要是通过促进缺血心肌血管的新生来改善缺血心肌组织血供。中药对缺血心肌血管新生的促进作用已成为现代治疗缺血性心脏病的又一新方向, 为利于今后的学者进一步研究中药在促进缺血心肌血管新生中的作用, 作者将近 5 年国内外相关的文献进行综述。

**关键词:** 中药; 缺血心肌; 血管新生

中图分类号: R256.2 文献标志码: A 文章编号: 1000-4719(2016)03-0649-03

## Research Progress of Chinese Medicine in Promoting Neogenesis of Ischemic Myocardial Vascular

ZHU Bojie<sup>1</sup>, YANG Qinghua<sup>2</sup>, LU Jianqi<sup>2</sup>, HU Liang<sup>1</sup>

(1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi, China; 2. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, Guangxi, China)

**Abstract:** As the experiments of recent years, Chinese medicine has played an important role in the treatment of ischemic heart diseases. It can improve the blood - supply of ischemic myocardial tissue through promoting the neogenesis of ischemic myocardial vessels, which has become a new method of treating ischemic heart diseases. What's more, this paper reviewed the related papers of recent 5 years for the further study of Chinese medicine in promoting the neogenesis of ischemic vessels.

**Keywords:** Chinese medicine; ischemic myocardium; neogenesis of vessels

血管新生是指从已有的毛细血管或毛细血管后静脉发展而形成新的血管, 主要包括: 激活期血管基底膜降解; 血管内皮细胞的激活、增殖、迁移; 重建形成新的血管和血管网, 是一个涉及多种细胞的多种分子的复杂过程<sup>[1]</sup>。通过某种外源干预或药物等方法促进血管的再生, 已经成为治疗缺血性心脏病的新策略<sup>[2]</sup>。研究表明, 通过促血管新生治疗后, 能够使缺血区新生毛

细血管密度增加, 梗死区面积减少, 并能减少心肌细胞坏死和凋亡, 从而改善心功能, 增加射血分数<sup>[3]</sup>。人们采取了包括蛋白治疗、基因治疗、细胞治疗和联合治疗等方法以实现促进缺血心肌的血管再生, 但是疗效未能达到预期目标, 因此寻找出可靠的治疗血管新生的药物已经成为当前主流。近几年中药在促进缺血心肌血管再生方面的研究已经取得了许多巨大的成就, 并

[D]. 广州: 广州中医药大学, 2011.

[24] 刘新, 马鸿斌, 李朝平, 等. 敦煌医方——硝石雄黄散贴敷至阳穴防治冠心病心绞痛 61 例临床研究[J]. 中医杂志, 2001, 42(3): 153-155.

[25] 陈晨, 刘倩, 高华. 活血化瘀药药理作用研究进展[J]. 中国药事, 2011, 25(6): 603-605.

[26] 高春华, 王亚娟, 张亚秋, 等. 中药透皮吸收促进剂的研究概况[J]. 时珍国医国药, 2006, 17(5): 852-853.

[27] 修颖. 冠心病内服配合冠心病贴敷治疗冠心病稳定型劳累性心绞痛的临床观察[J]. 河北中医, 2010, 32(7): 981-983.

[28] 陶春祥, 何占德. 宁心膏外贴治疗心绞痛[N]. 中国医药报, 2005-03-10.

[29] 粟之敦, 粟华魁. 浅析辨证论治在中医药网络信息中的重要性[J]. 湖南中医杂志, 2006, 22(4): 71-72.

[30] 沈春妹, 张慧. 心痛贴穴位贴敷治疗不稳定心绞痛(气虚血瘀证)临床观察[J]. 实用中西医结合临床, 2015, 15(2): 10-11.

[31] 王作顺, 戴永娜, 刘明. “心痛膏”穴位敷贴治疗胸阳痹阻型冠心病心绞痛 120 例疗效观察[J]. 天津中医药, 2014, 31(4): 203-206.

[32] 蔡菁菁, 黄志军, 袁洪. 亚健康诊断、评估、防治进展[J]. 实用预防医学, 2007, 14(2): 590-593.

[33] 牛亚南, 陈玉龙, 吕翠田. 中医“治未病”思想探讨[J]. 中医学报, 2013, 28(9): 1313-1315.

[34] 曹飞, 蒋梅先. 冠心病的中医时间医学研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7(3): 330-333.

[35] 李淑艳, 马丽霞. 急性心肌梗死发病时间与预防对策[J]. 护理学杂志, 2000, 15(10): 579-580.

[36] 张孝忠, 彭整军, 肖莎, 等. 625 例急性心肌梗死发病时间规律的探讨[J]. 中国危重病急救医学, 1999, 11(7): 24-26.

[37] 胡家庭. 急性心肌梗死发病时间与季节的关系[J]. 安徽医药, 2003, 7(4): 281-282.

[38] 高飞. 全国多地区 7823 例急性心肌梗死发病和死亡时间的调查分析[J]. 中国医药学报, 2003, 18(11): 672-676.

收稿日期: 2015-09-01

基金项目: 国家自然科学基金项目资助(81260522)

作者简介: 朱博杰(1989-), 男, 广西玉林人, 硕士研究生, 研究方向: 中医药防治心血管疾病。

通讯作者: 杨清华(1962-), 女, 主任医师、副教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 中医药防治心血管病研究, E-mail: qinghuayy@126.com。

且有些学者通过实验研究发现,许多中药单体、方剂以及中成药都具有促进血管再生的作用,中药促进缺血性心血管再生的研究已成为社会关注的热点<sup>[4]</sup>。中医药工作者在缺血性心血管新生方面作了大量的研究,为进一步发挥我国中医药在血管新生领域的作用,现将近 5 年国内外的相关研究文献进行综述。

1 中药提取物及有效成分

1.1 川芎嗪 川芎嗪是从川芎的生物碱中分离得到的一种有效成分,具有扩张冠状动脉、抗心肌缺血及再灌注损伤、改善微循环、保护血管内皮细胞、抗血小板聚集、加速红细胞的流速、降低血黏度、抗血栓形成等作用<sup>[5]</sup>。张淑娟等<sup>[6]</sup>通过研究川芎嗪注射液对心肌梗死后大鼠缺血性心血管再生和缺血性心血管内皮生长因子 mRNA(VEGF mRNA)表达的影响,检测结果得出:模型组、麝香保心丸组及川芎嗪注射液组大鼠心肌梗死边缘区血管新生密度与假手术组相比显著增多( $P < 0.05$ ),其中川芎嗪注射液组较模型组具有显著增加( $P < 0.05$ ),麝香保心丸组作用相似;川芎嗪注射液组、模型组以及麝香保心丸组 VEGF mRNA 表达以及灰度值均明显高于假手术组( $P < 0.05$ ),川芎嗪注射液组明显高于模型组( $P < 0.05$ ),低于麝香保心丸组,但无统计学意义,研究证实:川芎嗪注射液可以促进心肌梗死后大鼠缺血性心血管再生,其作用机制可能与川芎嗪能够促进 VEGF mRNA 的表达有关。

1.2 丹参 叶松山等<sup>[7]</sup>通过研究丹参提取物对大鼠心肌梗死后缺血性心肌组织血管内皮生长因子(VEGF)表达的影响,通过 RT-PCR 检测结果显示,和模型组进行对比,丹参提取物各剂量组 VEGF mRNA 的表达均显著升高( $P < 0.01$ );免疫组化和免疫印迹分析结果得出,和模型组进行对比,丹参提取物各剂量组心肌组织胞浆中 VEGF 蛋白的表达均明显升高( $P < 0.01$ ),证明丹参提取物可以通过上调 VEGF 的表达来促进大鼠心肌梗死后缺血性心肌组织的血管新生。张淑娟等<sup>[10]</sup>通过实验研究显示,丹参注射液能够使心肌梗死后大鼠心肌梗死边缘区微血管数(MVC)、微血管密度(MVD)明显增加,证明丹参注射液具有能够促进或诱导心肌梗死后大鼠缺血性心血管再生的作用。

1.3 红景天 陆明峰等<sup>[8]</sup>通过对心肌梗死模型的大鼠血运用中药红景天进行干预四周后处死,检测结果显示给药组缺血性心肌 bFGF 蛋白表达高于单纯手术组,认为红景天拥有促进心肌梗死后大鼠缺血性心血管再生的作用,其作用机制与上调局部心肌 bFGF 蛋白表达有关。还有研究证实红景天苷可通过上调 VEGF 的表达来促进大鼠心肌梗死后梗死心肌组织的血管新生<sup>[9-10]</sup>。

1.4 人参皂苷 人参皂苷 Rg1 作为人参提取物中的一种重要皂苷成分,在体内能够诱导缺血性心血管新生。尹慧秋等<sup>[11]</sup>通过建立大鼠心肌梗死模型及模拟人脐静脉内皮细胞低氧状态的方法,予人参皂苷 Rg1 进行用药干预,结果证明人参皂苷 Rg1 通过提高 VEGF 的表达水平来诱导梗死性心血管新生,并且是通过激活 PI3K/AKT 和抑制 p38MAP 途径发挥作用的。

1.5 三七 三七总皂苷是从三七根中提取的有效活

性物质,主要含有人参皂 Rg1、Rb1 及三七皂苷 R1<sup>[12]</sup>。陈社带等<sup>[13]</sup>通过将急性心肌梗死模型大鼠随机分为模型组和三七总皂苷低、高剂量组以及另设假手术组,通过对比各组大鼠心肌微血管密度(MVD)和血管内皮生长因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)蛋白表达,结果显示三七总皂苷组大鼠 MI 边缘区 MVD 及 VEGF、bFGF 蛋白表达灰度值均明显高于假手术组以及模型组( $P < 0.01$ ),指出三七总皂苷可促进心肌梗死(MI)后大鼠缺血性心血管新生,从而达到对缺血性心肌的保护作用,但其作用机制可能通过增强心肌 VEGF、bFGF 蛋白表达来实现。樊清波等<sup>[14]</sup>通过运用三七总皂苷干预急性心肌梗死模型大鼠,认为三七总皂苷有促进心肌梗死后 VEGF 和 miRNA-21 表达、促进血管新生和缩小梗死面积的作用。于俊民等<sup>[15]</sup>通过研究证实三七皂苷 Rg1 通过上调 VEGF 和 VEGF 受体 Flk-1 的表达,促进血管新生及缺血心脏功能的恢复。

2 方剂及中成药

2.1 血府逐瘀汤 苏剑峰等<sup>[16]</sup>通过建立 SD 大鼠急性心肌梗死模型,通过检测发现血府逐瘀汤组与模型组相比,心肌梗死范围明显减少,新生内皮细胞的数量及微血管密度有着显著的升高,结果证明血府逐瘀汤能够促进心肌缺血大鼠缺血性心肌的血管再生,对心肌缺血损伤具有很好地保护作用。张秋雁等<sup>[17-18]</sup>研究发现血府逐瘀汤通过上调心肌局部 VEGF、bFGF、ANG-1 蛋白的表达来促进心肌缺血大鼠缺血性心血管新生,保护缺血性心肌。

2.2 芎芍胶囊 陈宇宁等<sup>[19]</sup>将 32 只 SD 大鼠选用结扎冠状动脉左前降支的方法建立急性心肌梗死模型,并随机分为空白组、模型组、芎芍组、丹参组,每组各 8 只,分别给予生理盐水、芎芍胶囊、丹参粉末进行灌胃用药干预,持续给药 6 周后,通过检测各项指标,实验结论指出:芎芍胶囊促进心肌梗死大鼠缺血性心血管新生、提高心肌梗死大鼠心功能、保护心肌缺血性损伤的作用比丹参更强。严萍等<sup>[20-21]</sup>选用结扎冠状动脉左前降支的方法来建立心肌梗死大鼠模型,分别予生理盐水、芎芍胶囊高、中、低剂量进行灌胃用药干预,持续给药 6 周后采集血液,后用 RT-PCR 法、免疫组化评分法、血管新生相关因子检测法进行检测,发现芎芍胶囊组对 VEGF、FGF、bFGF 有较好的促进作用,能够很好的提高心肌梗死大鼠缺血性心血管新生的活性。

2.3 通脉地仙丸 栾杰男等<sup>[22]</sup>将 100 只雄性大鼠慢性心肌缺血造模成功后除假手术组外随机分为模型组、通脉地仙丸(由黄芪、杜仲、何首乌、牛膝、川芎、丹参、地龙等组成)高、中、低以及阳性药麝香保心丸组,灌胃 6 周后通过免疫组织化学检测观察心肌梗死边缘区微血管新生情况,结果显示通脉地仙丸高、中剂量组和阳性对照组与模型组比较有明显微血管密度增加的趋势( $P < 0.01$ ),通脉地仙丸低剂量组 MVD 也有不同程度的增加微血管的作用,但与模型组比较没有统计学差异,指出通脉地仙丸可以通过促进梗死边缘区微血管的生成从而达到保护心肌组织和细胞的目的。

2.4 祛瘀化痰通脉颗粒 朱盛等<sup>[23]</sup>通过结扎左冠状动脉前降支建立大鼠急性心肌梗死模型,并在术后 1

~5 d 内给予祛痰化瘀通脉颗粒(主要成分含有丹参、人参、山楂、川芎等,提取浸膏干粉)大、中、小剂量进行灌胃,1次/d;5 d 后通过检测显示各剂量用药组术后心肌梗死及缺血面积明显比对照组缩小,新生血管密度显著增加,VEGF、VEGFR-2 表达均有明显提高,认为祛痰化瘀通脉颗粒具有促进心肌梗死后大鼠缺血心肌血管的新生,提高微血管密度的作用,但是其作用机制有可能与心肌局部 VEGF、VEGF-2 的上调有关。

2.5 安心颗粒 黄绍湘等<sup>[24]</sup>分别予生理盐水、麝香保心丸、安心颗粒(主要成分包括人参、桂枝、茯苓、水蛭、瓜蒌)等小、中、大剂量对心肌梗死模型的大鼠进行干预,结果显示:与生理盐水对照组比较,用药组心肌组织中 HIF-1、VEGF、eNOS mRNA 的表达显著升高( $P < 0.05$ );两个用药组相比,心肌组织中 HIF-1、VEGF、eNOS mRNA 的表达无明显差异( $P > 0.05$ ),指出安心颗粒能够通过诱导心肌组织中 HIF-1、VEGF、eNOS mRNA 的表达,促进梗死区心肌血管的再生,对缺血性心肌的血管再生有着重要作用。

2.6 芪参益气浸膏 周钧等<sup>[25]</sup>将成年大鼠左前降支结扎造模,并随机分为空白组(A)、假手术组(B)、心肌梗死组(C)、芪参益气浸膏(黄芪、丹参、三七、降香)治疗组(D)4周后通过检测显示D组外周血内皮祖细胞的数量和梗死及梗死周边区新生血管计数明显多于A、B、C组,结果证明该方能够通过动员急性心肌梗死大鼠内皮祖细胞进入外周血循环,增加梗死区内皮细胞数量并促进梗死周边区血管的再生。

### 3 展望

缺血性心脏病严重危害着人类健康,而且每年的疾病发病率都在持续增高,目前治疗缺血性心脏病的手段主要包括:扩冠、抗凝、抗聚等药物以手术及介入,但是已经不能满足现代医学的需要,而通过某种外源干预或药物等方法促进血管再生的治疗性血管新生疗法受到社会各界的广泛关注。我国中药具有悠久的历史,许多中药具有益气活血化瘀、生肌等功效,近几年,众多医学工作者对中药做了大量的实验研究,发现某些中药具有促进血管新生的作用,而且促进血管新生可能是中药发挥功效的机制之一。中药在血管再生的研究领域具有潜在的、独特的特色和优势,但是其促血管再生的作用机制比较复杂,尤其是方剂及复方,并不是单独影响某一要素来起作用,而是多环节、多靶点、多种因素共同作用的结果,因此要进一步对其机制进行深入探讨,为中医药防治冠心病提供更多的科学证据。

#### 参考文献

[1] Ghajar CM, Blevins KS, Hughes CC, et al. Mesenchymal Stem Cells Enhance Angiogenesis in Mechanically Viable Prevascularized Tissues via Early Matrix Metalloproteinase Upregulation[J]. Tissue Engineering 2006, 12(10): 2875-2888.  
 [2] 韩琳, 姜鹏, 李敏. 中药促血管新生的研究进展[J]. 药学实践杂志 2013, 31(5): 326-329.  
 [3] Tang Jun-ming, Wang Jia-ning, Zheng Fei, et al. Combination of chemokine and angiogenic factor genes and mesenchymal stem cells could enhance angiogenesis and improve cardiac function after acute myocardial infarction in rats[J]. Mol Cell Biochem 2010, 339(1-2): 107-118.

[4] 于俊民, 鞠礼, 王慧冬, 等. 中药促缺血心肌血管新生机制研究进展[J]. 现代生物医学进展 2012, 12(20): 3978-3980.  
 [5] 武相. 中医药促冠心病缺血心肌血管新生的最新研究进展[J]. 现代中西医结合杂志 2011, 20(13): 1689-1690.  
 [6] 张淑娟, 王振涛. 川芎嗪注射液对心梗后大鼠缺血心肌血管新生及 VEGF-mRNA 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志 2011, 17(7): 170-173.  
 [7] 叶松山, 杨雷, 毛秉豫. 丹参提取物对大鼠心肌梗塞后心肌组织 VEGF 表达的影响[J]. 时珍国医国药 2014, 25(5): 1046-1048.  
 [8] 张淑娟, 王振涛. 丹参注射液对心肌梗死后大鼠缺血心肌血管新生的影响[J]. 中医杂志 2011, 52(18): 1590-1592.  
 [9] 陆明峰, 黄荫浩. 红景天对心肌梗死大鼠缺血心肌血管新生作用及对碱性成纤维细胞生长因子的影响[J]. 山西医药杂志: 下半月 2009, 38(5): 396-397.  
 [10] 杨雷, 刘暖, 毛秉豫. 红景天苷上调大鼠心肌梗死后心肌组织 VEGF 的表达[J]. 南阳理工学院学报 2013, 5(6): 120-124.  
 [11] 吴翔. 红景天对心肌梗死大鼠缺血心肌血管新生作用及对 VEGF 的影响[J]. 现代生物医学进展 2009, 9(2): 280-283.  
 [12] Yin Huiqiu, Zhaoqiang Liu, Fuhai Li, et al. Ginsenoside-Rg1 enhances angiogenesis and ameliorates ventricular remodeling in a rat model of myocardial infarction[J]. J Mol Med 2011, 89(4): 363-375.  
 [13] 余丽梅, 邓永坤. 三七总皂苷抗心肌缺血的研究概述[J]. 中国药师 2011, 14(11): 1685-1688.  
 [14] 陈社带, 邹燕, 赵伟国, 等. 三七总皂苷对大鼠缺血心肌血管新生及相关生长因子的影响[J]. 辽宁医学院学报 2015, 36(1): 7-9.  
 [15] 樊清波, 李小威. 三七总皂苷对大鼠心肌梗死后血管新生及微小 RNA-21 表达的影响[J]. 郑州大学学报: 医学版 2014, 49(1): 48-52.  
 [16] 苏剑峰, 张秋雁, 王权礼. 血府逐瘀汤对心肌缺血大鼠心肌梗死面积及缺血心肌血管新生影响的研究[J]. 中医研究 2011, 24(1): 15-17.  
 [17] 张秋雁, 王权礼, 苏剑峰. 血府逐瘀汤促急性心肌缺血大鼠心肌血管新生及对血管内皮细胞生长因子的影响[J]. 中国中医药信息杂志 2011, 18(2): 53-54.  
 [18] 张秋雁, 苏剑峰, 邓冰湘. 超微血府逐瘀汤对急性心肌缺血大鼠心肌梗死面积及血清 NO、ET 的影响[J]. 中医药导报 2010, 16(5): 111-112.  
 [19] 陈宇宁, 严萍, 林久茂, 等. 超声下观察芎芎胶囊对心肌梗死大鼠缺血心肌血管新生的作用[J]. 中西医结合心脑血管病杂志 2012, 10(2): 191-192.  
 [20] 严萍, 林久茂, 陈宇宁, 等. 芎芎胶囊对心肌梗死大鼠缺血心肌 mRNA 表达水平的影响[J]. 中国中医急症 2011, 20(9): 1426-1427.  
 [21] 严萍, 林久茂, 陈宇宁, 等. 芎芎胶囊对心肌梗死大鼠缺血心肌血管新生的影响[J]. 中国中医急症 2011, 20(3): 410-412.  
 [22] 栾杰男, 张大维, 焦燕, 等. 通脉地仙丸对大鼠缺血心肌血管新生的作用[J]. 中国实验方剂学杂志 2014, 20(11): 170-174.  
 [23] 朱盛, 杨斌, 刘建勋. 祛痰化瘀通脉颗粒对急性心肌缺血大鼠血管新生的影响及机制研究[J]. 中华中医药杂志 2013, 28(8): 2290-2293.  
 [24] 黄绍湘, 周尔能, 徐源晨. 安心颗粒诱导血管新生 VEGF、HIF-1、eNOS mRNA 表达途径的研究[J]. 湖南中医杂志 2014, 30(8): 155-157.  
 [25] 周钧, 刘克强, 齐新, 等. 芪参益气浸膏动员内皮祖细胞促进大鼠梗死心肌血管新生[J]. 山西中医 2014, 30(6): 51-54.