

瓜蒌皮治疗心血管疾病的作用机制及临床应用概况[△]

郭玉洪^{1*}, 赵洋洋¹, 刘原¹, 冯娇群¹, 唐耀平^{1,2,3#} (1.广西中医药大学研究生处, 南宁 530200; 2.广西中医药大学附属瑞康医院心血管内科, 南宁 530011; 3.广西中医药大学科学实验中心, 南宁 530200)

中图分类号 R541 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)21-3013-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.21.26

摘要 目的:总结瓜蒌皮治疗心血管疾病的作用机制及临床应用概况,为拓展瓜蒌皮的临床应用提供参考。方法:以“瓜蒌皮”“心血管”“药理作用”“机制”“临床应用”“Gualoupi”“Cardiovascular”“Pharmacology”“Mechanisms”“Clinical research”等为关键词,组合查询2007年1月—2019年5月中国知网、万方数据、维普网、PubMed、Google学术等数据库中的相关文献,对瓜蒌皮治疗心血管疾病的作用机制和临床应用进行归纳总结。结果与结论:共检索到相关文献189篇,其中有效文献63篇。瓜蒌皮可通过保护血管内皮细胞、抑制血栓形成、增强内皮祖细胞功能、抗肾素及血管紧张素、抗炎、抑制血管平滑肌增殖、稳定动脉粥样硬化等作用机制发挥治疗心血管疾病的作用。临床应用中发现,瓜蒌皮在治疗缺血性脑卒中、改善经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后患者生活质量和治疗心力衰竭、心肌梗死、心绞痛等方面疗效显著。瓜蒌皮成分复杂,其治疗心血管疾病的作用机制可能是多种活性成分共同作用的结果,建议开展更多的研究以进一步明确其活性成分在治疗心血管疾病方面的作用机制,拓展瓜蒌皮的临床应用,为其后续开发提供参考。

关键词 瓜蒌皮;心血管疾病;作用机制;临床应用

中医常在临床应用的瓜蒌皮是成熟的葫芦科植物栝楼或者双边栝楼的果皮经过烘干而制得的中药材。在中医古籍中,《神农本草经》最先阐述其药理作用和临床应用,其主要功效有清热化痰、利气宽胸等,临床上主要用以治疗因肺热引起的咳嗽、胸闷、胁痛等病^[1]。现代研究发现,瓜蒌皮的主要成分有皂苷、有机酸、糖类、树脂、氨基酸、维生素及微量元素等^[2]。瓜蒌皮的临床应用广泛,其中瓜蒌皮注射液在治疗突发性耳聋^[3],抑制肿瘤细胞的增殖^[4]等方面也有报道,尤其在治疗心血管疾病方面应用广泛^[5]。为了明确瓜蒌皮治疗心血管疾病的作用机制及临床应用概况,笔者以“瓜蒌皮”“心血管”“药理作用”“机制”“临床应用”“Gualoupi”“Cardiovascular”“Pharmacology”“Mechanisms”“Clinical application”等为关键词,组合查询2007年1月—2019年5月中国知网、万方数据、维普网、PubMed、Google学术等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献189篇,其中有效文献63篇。现对瓜蒌皮治疗心血管疾病的作用机制和临床应用进行归纳总结,以期拓展瓜蒌皮临床应用提供参考。

1 瓜蒌皮治疗心血管疾病的作用机制

1.1 保护血管内皮细胞

血管内皮细胞生长在血管的最内层,发挥着保持人

[△]基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81774115);广西中医药大学2018年研究生教育创新计划项目(No.YCSZ2018011)

*硕士研究生。研究方向:中西医结合防治心血管疾病。E-mail: yuhong2019@126.com

#通信作者:教授。研究方向:中西医结合防治心血管疾病。E-mail: typqc@126.com

体生理平衡和维持血管正常功能的作用^[6]。因此,一旦血管内皮细胞出现损伤,则可能导致心血管疾病的发生^[7]。临床研究显示,内源性非对称性二甲基精氨酸(AD-MA)水平在许多心血管疾病患者的血清中会显著升高,同时会伴随血管内皮依赖性舒张,这提示内源性AD-MA水平的升高可能是引发心血管疾病患者血管内皮功能不全的原因所在^[8]。谭斌等^[9]采用70%乙醇提取瓜蒌皮,再采用氯仿萃取,得到瓜蒌皮提取物,然后研究其对血管内皮损伤模型大鼠的保护作用机制,结果显示,瓜蒌皮提取物能明显降低大鼠血浆中AD-MA的水平,同时升高一氧化氮(NO)水平,从而发挥保护血管内皮的作用。文琳等^[10]研究瓜蒌皮总黄酮对低密度脂蛋白(LDL)诱导的血管内皮损伤模型大鼠的保护作用,发现其能显著改善大鼠胸主动脉环舒张反应,推测其作用机制可能通过抑制肿瘤坏死因子 α (TNF- α)表达,降低丙二醛(MDA)水平从而减少NO的灭活,进而防治血管内皮损伤。相关研究发现,糖尿病患者初期会出现内皮细胞损伤,推测其可能是疾病恶化及伴发心血管疾病的前期基础^[11]。由于糖尿病患者清除活性氧(ROS)的酶类功能降低,导致脂质氧化的最终产物MDA增加和ROS的清除障碍,损伤患者血管内皮的功能,从而导致心血管疾病^[12]。刘思好等^[13]研究发现,瓜蒌皮提取物能降低MDA的生成,增强超氧化物歧化酶(SOD)的活性,从而保护血管内皮功能。

1.2 抑制血栓形成

血栓的形成与血液中血小板浓度的高低有着密切的相关性,血小板在血栓形成和止血过程中发挥着重要

作用,同时凝血酶和纤维蛋白也在血栓形成过程中产生^[14-15]。杨征等^[16]研究瓜蒌皮提取物对动-静脉旁路血栓模型大鼠血液中血小板活性的影响,结果发现,给药后大鼠血液中血小板聚集率降低,凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)显著延长,推测瓜蒌皮提取物可能通过抑制血小板聚集,从而抑制血栓形成。肇启春等^[17]研究瓜蒌皮注射液对血瘀模型大鼠血流动力学的影响,结果发现,瓜蒌皮注射液可以降低血流动力学相关指标(全血比黏度、血浆黏度、相对黏度、红细胞聚积指数)和内皮素水平,从而发挥抑制血栓形成的作用。

1.3 增强内皮祖细胞功能

来源于人体骨髓的内皮祖细胞,其血管再生功能在维持血管内皮功能和保护缺血和缺氧心肌细胞的过程中起着关键的作用,具有修复心血管系统损伤的功能^[18]。李鑫飞等^[19]研究发现,瓜蒌皮水煎液可通过上调心肌梗死模型大鼠心肌组织及血浆中血管内皮生长因子(VEGF)的表达,增强内皮祖细胞功能,保护大鼠心血管系统。赵启韬等^[20]发现,瓜蒌皮注射液可以通过增强VEGF的表达,提高内皮祖细胞在缺血缺氧的病理环境下的生存率,从而保护心血管系统。

1.4 抗肾素及血管紧张素

肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)主要参与调节动脉压力、水电解质平衡、血管的舒张和收缩功能等,在维持正常的心血管及肾系统功能中起着重要的作用,是维持血浆钠离子浓度、动脉血压和细胞外体积的重要系统^[21-22]。血管紧张素Ⅱ是由肾独立分泌的一种具有多种效应的肽激素,人体中每个器官均可受到RAAS活化作用的影响,血管紧张素转换酶(ACE)可促进血管紧张素Ⅰ转化为血管紧张素Ⅱ,而血管紧张素Ⅱ水平的升高可以使外周血容量和血压升高,同时肾素在体内聚集也能加重心脏的损伤,一旦肾素和血管紧张素Ⅱ失衡,将会导致高血压、心肌炎和心肌纤维化等^[23]。相关研究发现^[24-25],瓜蒌皮经水提醇沉后,分离的物质具有抑制ACE活性和抗肾素的作用,推测其具有保护心血管系统的作用。

1.5 抗炎、抗氧化作用

氧化应激是细胞损伤和衰老的重要机制,是血管老化的重要影响因素^[26]。随着年龄的增长,人的脐静脉内皮细胞(HUVECs)上的单核细胞黏附也会增强,研究表明,单核细胞黏附是动脉粥样硬化形成初期的重要因素,单核细胞黏附的增加将会加重动脉粥样硬化^[27]。刘思好等^[28]研究发现,经70%乙醇提取的瓜蒌皮提取物能显著减少HUVECs中ROS的含量,降低TNF- α 和白细胞介素6(IL-6)等促炎细胞因子表达水平,从而发挥抗炎和抗氧化的作用。杨震等^[29]研究发现,瓜蒌皮水煎液可改善高血脂合并急性心肌缺血(HL-AMI)模型大鼠的

氧化应激状态,提示其可通过抗氧化作用发挥保护心血管系统的作用。楚冬海等^[30]研究瓜蒌皮水提取物对Na₂S₂O₄诱导的大鼠H9c2心肌细胞缺氧/复氧损伤模型保护作用机制时发现,其可以通过降低脂质过氧化物的含量、增加ROS自由基的清除能力、上调B淋巴细胞瘤2基因(Bcl-2)表达及下调Bax相关蛋白的水平,保护心肌细胞。张国良等^[31]研究发现,瓜蒌皮注射液可以提高脑缺血再灌注损伤模型大鼠脑组织中SOD的活性,降低MDA、NO的水平,发挥保护大鼠脑缺血再灌注氧化损伤的作用。

1.6 抑制血管平滑肌增殖

血管重构是高血压等疾病的发生原因,而人血管平滑肌的增殖是血管重构的主要因素^[32]。原癌基因c-fos是调控细胞生长、分化和损伤的重要基因,c-fos高表达将促进细胞的增殖,其中c-fos的激活被认为是血管平滑肌细胞增殖的启动环节之一^[33]。杨征等^[34]采用血管紧张素Ⅱ诱导血管平滑肌细胞增殖模型,探究瓜蒌皮提取物对血管平滑肌细胞增殖抑制的机制,发现其能明显抑制细胞中c-fos mRNA的高表达能力,发挥抑制血管平滑肌细胞增殖的作用。另外,在探究瓜蒌皮提取物抑制经血小板源生长因子BB诱导的血管平滑肌细胞增殖效应试验中发现,瓜蒌皮提取物能阻止血管平滑肌细胞从G₀/G₁期进入S期,同时c-fos mRNA基因的表达能力也显著下降,从而发挥抑制血管平滑肌细胞增殖的效应^[35]。

1.7 稳定动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是各类心血管疾病发生的关键因素,相关研究发现,动脉粥样硬化患者常常表现出血浆中同型半胱氨酸、总胆固醇、三酰甘油、LDL含量的增加和高密度脂蛋白的降低^[36]。甄庆强等^[37]采用同型半胱氨酸成功复制了动脉粥样硬化模型大鼠,并证实瓜蒌皮水提取物具有改善动脉粥样硬化模型大鼠血浆中血脂含量及降低同型半胱氨酸含量的作用,从而稳定大鼠动脉粥样硬化。王冬梅等^[38]研究发现,瓜蒌皮水提取液可下调动脉粥样硬化模型大鼠胸主动脉细胞间黏附分子1(ICAM-1)的表达,降低大鼠血清总胆固醇、LDL和动脉粥样硬化指数,从而发挥改善大鼠动脉粥样硬化的作用。

2 瓜蒌皮的临床应用概况

2.1 治疗脑卒中

脑卒中严重威胁着人类的生活质量水平,而缺血性脑卒中发病人数远大于其他类型的脑卒中,属于最常见类型,其是由于脑组织及脑细胞部分供血不足而发生的脑血管病变,缺血组织会影响相应损伤区域的神经功能,引发一系列复杂反应,如能量代谢紊乱、兴奋性毒性、谷氨酸信号通路激活、自由基反应等^[39];这些改变又会引发一系列与凋亡、坏死有关的炎症反应,从而导致细胞完整性的破坏,最终表现为受损神经元功能障碍^[40]。

黄智伟等^[41]将70例脑卒中患者作为研究对象,发现经瓜蒌皮注射液治疗后,脑卒中患者血浆中内皮素1(ET-1)水平降低,同时可改善患者日常生活活动能力及神经功能缺损程度。杨晶等^[42]将90例急性缺血性脑卒中患者分为观察组及对照组进行研究。观察组在口服阿司匹林肠溶片+口服阿托伐他定钙片+静脉滴注依达拉奉注射液的西医基础治疗(对照组)上,同时应用瓜蒌皮注射液联合通络熄风汤加减治疗。结果显示,与对照组比较,观察组患者血清中脂肪酸结合蛋白(H-FABP)和血清缺血修饰蛋白(IMA)含量降低,且患者精神及日常生活活动功能等方面显著优于对照组。王爱岳等^[43]将134例急性缺血性脑卒中患者分成对照组和试验组进行研究。对照组采用依达拉奉注射液进行治疗,试验组在对照组基础上加用瓜蒌皮注射液进行治疗。结果显示,试验组治疗后的总有效率显著高于对照组,且C反应蛋白、IL-6和TNF- α 水平降低,表明通过依达拉奉注射液+瓜蒌皮注射液治疗急性缺血性脑卒中时疗效较好。杨发满等^[44]比较了瓜蒌皮注射液(345例)与舒血宁注射液(345例)改善急性缺血性脑卒中患者血液黏度的差异,结果发现,经瓜蒌皮注射液治疗后,其全血表观黏度和还原黏度均明显低于舒血宁注射液治疗的患者。张翠平等^[45]将84例脑卒中患者分成研究组和对照组。研究组采用瓜蒌皮注射液进行治疗,对照组采用舒血宁注射液进行治疗。结果显示,瓜蒌皮注射液的治疗效果高于舒血宁注射液。

2.2 防治PCI术后再狭窄

支架经皮冠状动脉介入治疗(PCI)是当前保障冠心病患者血管再通的最有效的手术方法^[46];因此,优化PCI术后治疗效果对冠心病患者十分重要。临床采用双重抗血小板治疗方案可明显降低PCI术后支架血栓的形成和心血管事件的发生率,是当前的治疗标准和基础^[47]。李理等^[48]将82例PCI术后的患者分为试验组与对照组进行研究。试验组采用常规西药加瓜蒌皮颗粒剂,对照组采用常规西药治疗。结果显示,常规西药加瓜蒌皮颗粒剂治疗PCI术后再狭窄较仅用西药治疗明显降低。且试验组患者血清中血清总胆固醇、三酰甘油、LDL水平显著低于对照组($P<0.05$);高密度脂蛋白胆固醇水平显著高于对照组($P<0.05$)。表明瓜蒌皮颗粒剂能明显改善PCI术后再狭窄。宋宇亭等^[49]将56例经过PCI治疗的患者分为对照组和治疗组进行研究。对照组给予常规药物治疗,治疗组在对照组基础上加用瓜蒌皮注射液进行治疗。结果显示,对照组患者血浆中ET-1、血栓烷B₂(TXB₂)、6-酮-前列腺素的表达量在治疗前后无明显变化,治疗组患者血浆中ET-1、TXB₂的表达量相比治疗前明显降低,6-酮-前列腺素的表达量较治疗前明显升高,提示通过瓜蒌皮注射液的治疗可以改善PCI术后患者血清中的血小板的活性,降低PCI术后再狭窄的发生

概率。

2.3 治疗心力衰竭

心力衰竭是一种易发在中老年人群中的疾病。由于人口老龄化和急性心血管事件发生率的增加,其发病率和病死率正在逐年增长。其治疗的宗旨就是及时地纠正患者血流动力学异常,恢复血流灌注^[50]。腾名子^[51]对44例痰浊饮停型心力衰竭患者采用瓜蒌皮注射液进行治疗。结果发现患者心功能得以恢复,治疗效果确切。周笑漪等^[52]对40例心衰患者采用瓜蒌皮注射液进行治疗,结果发现,瓜蒌皮注射液能减少心力衰竭患者血清中的高敏C反应蛋白和N端脑钠肽前体含量,同时可降低血清中血脂水平,表明瓜蒌皮注射液对心血管疾病具有积极的治疗效果。

2.4 治疗心肌梗死

心肌梗死是由于冠状动脉发生了持久性的缺血缺氧而导致相应供血部位局部出现坏死,丧失其基本的生理功能;梗死后的心肌细胞和组织的恢复需要体内多种细胞和途径来参与,这些细胞活性和途径失衡可严重影响心脏预后^[53]。夏瑾燕^[54]将128例心肌梗死老年患者分为对照组和观察组,对照组给予瑞舒伐他汀治疗,观察组给予瑞舒伐他汀联合瓜蒌皮注射液治疗。结果发现,与对照组比较,观察组患者的内皮舒张、心脏功能和调节血脂的能力均得到了明显改善。付强等^[55]对60例心肌梗死再灌注心律失常患者进行瓜蒌皮注射液治疗后发现,心肌梗死再灌注患者心率失常的发生率降低,生活质量水平得以改善。

2.5 治疗慢性稳定型心绞痛

慢性稳定型心绞痛是指由心肌缺血引起的可预测的、可重复发生的心血管疾病,伴有胸部或其邻近区域的压力或窒息感,与身体或情绪压力有关,停止运动可缓解不适^[56]。姜利群等^[57]将60例稳定型心绞痛患者分为对照组和试验组,对照组给予灯盏花注射液治疗,试验组给予瓜蒌皮注射液治疗,结果显示,采用瓜蒌皮注射液治疗的患者血浆中血脂水平明显低于灯盏花注射液治疗的患者,提示瓜蒌皮注射液对心绞痛患者治疗效果明显。刘莉等^[58]将115例稳定型心绞痛患者分为对照组和观察组,对照组给予阿司匹林肠溶片、 β 受体阻滞剂、他汀类药物等常规治疗,观察组在常规治疗基础上给予瓜蒌皮注射液治疗,结果显示,观察组的治疗有效率显著高于对照组,并且瓜蒌皮注射液能显著升高患者血清中NO水平,降低ET-1的含量。

2.6 治疗不稳定型心绞痛

不稳定型心绞痛的临床病理基础非常复杂,其发生的主要原因与不稳定的粥样斑块并发破裂出血密切相关^[59]。在治疗老年不稳定型心绞痛患者时,瓜蒌皮注射液结合阿司匹林治疗能降低患者血小板最大聚集率,并使心电图指标恢复正常,临床疗效较单用阿司匹林效果

更好,可改善患者的临床症状^[60]。冯云红等^[61]将30例痰瘀互结型的不稳定型心绞痛患者分为对照组和观察组,对照组采用丹红注射液进行治疗,观察组采用丹红注射液联合瓜蒌皮注射液进行治疗,结果发现,观察组动态心电图的24 h心肌缺血时间较对照组显著缩短,表明丹红注射液联合瓜蒌皮注射液对痰瘀互结型的不稳定型心绞痛患者治疗效果较好。王群群等^[62]对105例不稳定型心绞痛患者分别采用常规治疗和瓜蒌皮注射液治疗后发现,与常规治疗组比较,瓜蒌皮注射液治疗组患者血清中血脂水平降低,心绞痛发作次数减少。杨丽君等^[63]对58例不稳定型心绞痛患者分别采用西药(阿司匹林肠溶片+阿托伐他汀片)治疗和瓜蒌皮注射液+西药进行治疗后发现,瓜蒌皮注射液+西药组患者心电图指标改善,且血浆中同型半胱氨酸含量降低。

3 结语

瓜蒌皮用药历史悠久,在心血管疾病中的应用广泛,可通过保护血管内皮细胞、抑制血栓形成、增强内皮祖细胞功能、抗肾素及血管紧张素、抗炎、抑制血管平滑肌增殖、稳定动脉粥样硬化等作用机制发挥治疗心血管疾病的作用。临床应用中发现,瓜蒌皮在治疗缺血性脑卒中、改善PCI术后患者生活质量和治疗心力衰竭、心肌梗死、心绞痛等方面疗效显著,证实了瓜蒌皮在临床应用中的地位。但是,由于瓜蒌皮成分复杂,其治疗心血管疾病的作用机制可能是多种活性成分共同作用的结果,建议能开展更多的研究以进一步明确其活性成分对心血管疾病的保护作用机制,拓展瓜蒌皮的临床应用,为其后续开发提供参考。

参考文献

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:114.

[2] 王辉俊,柯樱,叶冠.瓜蒌皮注射液中化学成分的UPLC/ESI-QT-OF-MS分析[J].上海医药,2017,38(5):60-65.

[3] 张钊,刘琴,杨长亮,等.瓜蒌皮注射液治疗突发性耳聋疗效观察[J].数理医药学杂志,2017,30(11):1683-1685.

[4] 程倩,嵇乐乐,韩雪娇,等.瓜蒌皮抗肿瘤活性成分的初步研究[J].淮阴工学院学报,2017,26(5):36-40.

[5] 徐何方,杨颂,李向日,等.瓜蒌(瓜蒌皮、瓜蒌子)炮制、化学成分和药理作用的研究进展[C].2014年全国中药炮制学术年会暨中药饮片创新发展论坛及协同创新联盟会议会议讲义.南京:中华中医药学会,2014:52.

[6] KOYAMA T, SAKURAI T, KAMIYOSHI A, et al. Adrenomedullin-RAMP2 system in vascular endothelial cells [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2015, 22(7):647-653.

[7] 卿即娜,陈红阳,尹琳洁,等.血管内皮细胞衰老与心血管疾病的相关性[J].中国动脉硬化杂志,2019,27(2):161-168.

[8] 陈昌喆,段磊,王贤,等.瓜蒌皮提取液对大鼠缺血心肌的保护作用[J].中国老年学杂志,2014,34(23):6723-6725.

[9] 谭斌,刘思好,王桂霞,等.瓜蒌皮提取物对大鼠血管内皮

功能的影响[J].中南医学科学杂志,2015,43(5):506-509.

[10] 文琳,谷彬,曹喻灵,等.瓜蒌皮总黄酮对LDL诱导的大鼠血管内皮损伤的保护作用[J].湘南学院学报(医学版),2016,18(2):13-16.

[11] FIORENTINO TV, PRIOLETTA A, ZUO P, et al. Hyperglycemia-induced oxidative stress and its role in diabetes mellitus related cardiovascular diseases[J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19(32):5695-5703.

[12] WANG J, YIN H, HUANG Y, et al. Panaxquinquefolius saponin of stem and leaf attenuates intermittent high glucose-induced oxidative stress injury in cultured human umbilical vein endothelial cells via PI3K/Akt/GSK-3 β pathway[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013. DOI:10.1155/2013/196283.

[13] 刘思好,谭斌,卢新华,等.瓜蒌皮提取物对高糖诱导人脐静脉内皮细胞损伤的保护作用[J].中药材,2015,38(3):592-594.

[14] SHARDA A, KIM S H, JASUJA R, et al. Defective PDI release from platelets and endothelial cells impairs thrombus formation in hermansky-pudlak syndrome[J]. *Blood*, 2015, 125(10):1633-1642.

[15] KIM YH, BAE JU, KIM IS, et al. SIRT1 prevents pulmonary thrombus formation induced by arachidonic acid via downregulation of PAF receptor expression in platelets[J]. *Platelets*, 2016, 27(8):735-742.

[16] 杨征,郭晓华,宋淼,等.瓜蒌皮提取物对大鼠血栓形成的影响[J].中国实用医药,2018,13(5):197-198.

[17] 肇启春.瓜蒌皮注射液对血瘀证模型大鼠血液流变学及血管内皮素的影响[D].大连:大连医科大学,2007.

[18] DJOHAN AH, SIA CH, LEE PS, et al. Endothelial progenitor cells in heart failure: an authentic expectation for potential future use and a lack of universal definition[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2018, 11(5):393-402.

[19] 李鑫飞,伏瑶,周继练,等.瓜蒌皮对急性心肌梗死大鼠内皮祖细胞的动员作用及机制研究[J].中华中医药杂志,2019,34(3):1210-1214.

[20] 赵启韬.瓜蒌皮注射液对缺血缺氧的内皮祖细胞保护作用[J].中成药,2015,37(2):247-251.

[21] PATEL SK, VELKOSKA E, BURRELL LM. Emerging markers in cardiovascular disease: where does angiotensin-converting enzyme 2 fit in?[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2013, 40(8):551-559.

[22] OLIVEIRA ANDRADE JM, DE FARIAS LELIS D, MAFRA V, et al. The angiotensin converting enzyme 2 (ACE2), gut microbiota, and cardiovascular health[J]. *Protein Pept Lett*, 2017, 24(9):827-832.

[23] PATEL S, RAUF A, KHAN H, et al. Renin-angiotensin-aldosterone(RAAS): the ubiquitous system for homeostasis and pathologies[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017. DOI:10.1016/j.biopha.2017.07.091.

- [24] 王辉俊,柯樱,叶冠,等.活性导向分离瓜蒌皮中具有抗毒素作用的成分[J].中草药,2017,48(19):3935-3940.
- [25] WANG HJ, KE Y, YE G. Bioactivity-guided isolation of anti-angiotensin converting enzyme constituents from *trichosanthis pericarpium*[J]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 2017, 42(16):3131-3135.
- [26] SUN S, CHENG B, SUN PG, et al. RTEF-1 protects against oxidative damage induced by H₂O₂ in human umbilical vein endothelial cells through Klotho activation[J]. *Exp Biol Med(Maywood)*, 2015, 240(12):1606-1613.
- [27] YANAKA M, HONMA T, SATO K, et al. Increased monocytic adhesion by senescence in human umbilical vein endothelial cells[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2011, 75(6):1098-1103.
- [28] 刘思好,卢新华,谭斌,等.瓜蒌皮提取物抑制高糖诱导人脐静脉内皮细胞衰老的机制研究[J].中成药,2015,37(9):2057-2060.
- [29] 杨震,傅旋旋,薛慧文,等.瓜蒌皮对高血脂合并心肌缺血大鼠氧化应激状态动态调节作用研究[J].辽宁中医药大学学报,2018,20(1):39-43.
- [30] 楚冬海,张振秋.瓜蒌皮提取物对缺氧/复氧损伤H9c2心肌细胞的保护作用及其机制研究[J].中国药房,2019,30(8):1072-1078.
- [31] 张国良,曲震理,丁可.瓜蒌皮注射液对大鼠脑缺血再灌注氧化损伤的保护作用[J].中国实用医药,2011,6(32):248-249.
- [32] WEN J, WANG J, GUO L, et al. Chemerin stimulates aortic smooth muscle cell proliferation and migration via activation of autophagy in VSMCs of metabolic hypertension rats[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(3):1327-1342.
- [33] 刘向祎,刘小超,杨凌.川芎嗪对兔血管平滑肌细胞增殖及 c-fos 和 c-myc 基因表达的影响[J].实用医学杂志,2009,25(9):1382-1383.
- [34] 杨征,宋森,陈强,等.瓜蒌皮提取物对 Ang II 诱导血管平滑肌细胞增殖的影响[J].临床合理用药杂志,2018,11(1):44-46.
- [35] 杨征,邱敏,郭晓华,等.瓜蒌皮提取物对 PDGF-BB 所致血管平滑肌细胞增殖周期的影响[J].中国动脉硬化杂志,2012,20(10):899-902.
- [36] 宋兆炎,李京秀,郭龙哲,等.同型半胱氨酸与冠状动脉粥样硬化性心脏病相关性研究进展[J].新乡医学院学报,2018,35(4):347-351.
- [37] 甄庆强,张洁,雷震,等.瓜蒌皮提取物对同型半胱氨酸诱导动脉粥样硬化的保护作用[J].东南大学学报(医学版),2018,37(2):239-243.
- [38] 王冬梅,代世元,芦丽莉,等.瓜蒌皮提取物对大鼠动脉粥样硬化保护作用的实验研究[J].北华大学学报(自然科学版),2008,9(2):128-131.
- [39] SOMMER CJ. Ischemic stroke: experimental models and reality[J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 133(2):245-261.
- [40] CHEN L, ZHANG G, GU Y, et al. Meta-analysis and systematic review of neural stem cells therapy for experimental ischemia stroke in preclinical studies[J]. *Sci Rep*, 2016. DOI:10.1038/srep32291.
- [41] 黄智伟,黄建申,黄金武.瓜蒌皮注射液对风痰阻络型脑卒中的临床疗效研究[J].世界中医药,2016,11(12):2661-2664.
- [42] 杨晶.通络熄风汤加减联合瓜蒌皮注射液对急性缺血性脑卒中患者神经功能及血清H-FABP、IMA水平的影响[J].陕西中医,2018,39(7):863-865.
- [43] 王爱岳,李强,余丹,等.依达拉奉注射液联合瓜蒌皮注射液治疗急性缺血性脑卒中的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2017,33(15):1394-1396.
- [44] 杨发满,黄新,敬泽慧.瓜蒌皮注射液治疗老年急性缺血性脑病患者应用分析[J].时珍国医国药,2015,26(6):1415-1417.
- [45] 张翠平.用瓜蒌皮注射液对老年急性缺血性脑血管病患者进行治疗的效果分析[J].当代医药论丛,2016,14(7):129-130.
- [46] BANNING AP, BAUMBACH A, BLACKMAN D, et al. Percutaneous coronary intervention in the UK: recommendations for good practice 2015[J]. *Heart*, 2015, 101(13):1-13.
- [47] BRILAKIS ES, PATEL VG, BANERJEE S. Medical management after coronary stent implantation: a review[J]. *JAMA*, 2013, 310(2):189-198.
- [48] 李理,国联军,楚妍峰,等.瓜蒌皮颗粒剂治疗PCI术后再狭窄软斑块的疗效观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(2):169-172.
- [49] 宋宇亭,杨征,李俊萍,等.瓜蒌皮提取物对急性冠脉综合征病人PCI术后血管内皮及血小板功能的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(18):2237-2238.
- [50] 魏安华,李娟.《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》药物更新透视[J].医药导报,2019,38(5):539-543.
- [51] 腾名子.瓜蒌皮注射液联合常规西药治疗冠心病慢性心力衰竭痰浊饮停型疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2016,25(8):858-860.
- [52] 周笑漪.瓜蒌皮注射液治疗2型糖尿病合并冠心病慢性心力衰竭40例[J].河南中医,2017,37(12):2114-2117.
- [53] CURLEY D, LAVIN PLAZA B, SHAH AM, et al. Molecular imaging of cardiac remodelling after myocardial infarction[J]. *Basic Res Cardiol*, 2018. DOI: 10.1007/s00395-018-0668-z.
- [54] 夏瑾燕,瑞舒伐他汀联合瓜蒌皮注射液对老年急性心肌梗死患者内皮舒张功能、心脏功能及血脂水平的影响[J].中国老年学杂志,2018,38(22):5384-5386.
- [55] 付强.急性心肌梗死室性再灌注心律失常应用瓜蒌皮注射液治疗的临床观察[J].中国医药指南,2016,14(20):99-100.
- [56] ROUSAN TA, MATHEW ST, THADANI U. Drug therapy for stable angina pectoris[J]. *Drugs*, 2017, 77(3):265-284.

新型P2Y₁₂受体拮抗剂抗血小板活性的影响因素研究进展^Δ

王添艳^{1*}, 柳亚敏², 王玉敏², 孙增先^{1#}(1.徐州医科大学附属连云港医院/连云港市第一人民医院药学部, 江苏连云港 222002; 2.东南大学附属医院药学部, 南京 210009)

中图分类号 R973 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)21-3018-07
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.21.27

摘要 目的:综述新型P2Y₁₂受体拮抗剂抗血小板活性的影响因素,为其临床合理用药提供参考。方法:以“P2Y₁₂受体拮抗剂”“氯吡格雷”“普拉格雷”“替格瑞洛”“坎格瑞洛”“抗血小板”“抵抗”“血小板反应性”“影响因素”“P2Y₁₂-receptor inhibitor”“Clopidogrel”“Prasugrel”“Ticagrelor”“Cangrelor”“Antiplatelet”“Resistance”“Platelet reactivity”“Influence factor”等为关键词,组合查询2000年1月—2019年6月在中国知网、万方数据、PubMed、Elsevier、SpringerLink等数据库中的相关文献,总结新型P2Y₁₂受体拮抗剂抗血小板活性的影响因素。结果与结论:共检索到相关文献943篇,其中有效文献62篇。影响新型P2Y₁₂受体拮抗剂抗血小板活性的因素有基因多态性、网织血小板水平、药物相互作用、合并症及服药方式等。CYP2C19、CYP4F2代谢型基因可能通过改变P2Y₁₂受体拮抗剂的有效暴露量而影响其抗血小板活性;腺苷A_{2a}受体基因型可通过影响腺苷与受体的结合效率影响其抗血小板活性。网织血小板水平对普拉格雷或替格瑞洛的抗血小板活性可能存在影响,而对坎格瑞洛的抗血小板活性没有影响。P2Y₁₂受体拮抗剂间的相互转换、与阿片受体激动剂的联用可能影响P2Y₁₂受体拮抗剂疗效;他汀类药物会影响P2Y₁₂受体拮抗剂(如普拉格雷、替格瑞洛)的药理学,但并不影响其抗血小板活性。合并症如糖尿病、维生素D缺乏会削弱P2Y₁₂受体拮抗剂的抗血小板活性;服药方式和服药时间等也会影响新型P2Y₁₂受体拮抗剂的抗血小板活性。新型P2Y₁₂受体拮抗剂疗效确切、不良反应小、临床使用广泛,但影响其活性的因素较多,且具体机制暂不明确,因此,后续可对其影响机制进行深入研究,以期新型P2Y₁₂受体拮抗剂的临床合理用药提供参考。

关键词 新型P2Y₁₂受体拮抗剂;血小板反应性;基因多态性;网织血小板;药物相互作用

2018年版《中国血栓性疾病防治指南》指出,栓塞性疾病是全球人口死亡的首要原因,该病已成为全球的重大健康问题^[1]。P2Y₁₂受体拮抗剂联合阿司匹林的双联抗血小板治疗(DAPT)目前为急性冠状动脉综合征(ACS)^[2]和经皮冠状动脉介入(PCI)^[3]患者的首选方案。P2Y₁₂受体拮抗剂根据化学结构不同主要分为两类,即噻吩并吡啶类(如噻氯匹定、氯吡格雷和普拉格雷)和非噻吩并吡啶类(如替格瑞洛和坎格瑞洛),其中除了噻氯匹定和氯吡格雷外,其他3种均属于新型P2Y₁₂受体拮

抗剂;新型P2Y₁₂受体拮抗剂具有疗效确切、不良反应小、临床使用广泛的特点^[4-6]。但是,并不是所有服用新型P2Y₁₂受体拮抗剂的患者均能达到预期理想的抑制血小板作用,部分患者经过标准抗血小板治疗后,仍然可能发生临床缺血事件,如支架内血栓、心肌梗死和缺血性脑卒中等,这称为血小板高反应性(High platelet reactivity, HPR)^[7];也有可能发生出血事件^[8],如胃肠道出血和出血性脑卒中等,称为血小板低反应性。2010年美国心脏病学会(JACC)在“关于治疗时血小板对二磷酸

[57] 姜利琼,陈兵,张春海,等.瓜蒌皮注射液对老年冠心病心绞痛治疗的临床观察[C]//2017国际数字医学会数字中医药分会论文集.广州:国际数字医学会数字中医药分会、湖南中医药大学期刊杂志社,2017.

[58] 刘莉,牛新萍.瓜蒌皮注射液对稳定型心绞痛痰瘀互结证血管内皮功能的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2014,12(1):3-5.

[59] 吴开春,金美玲.内科学[M].北京:中国医药科技出版社,

Δ 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(No.81700322)

* 硕士研究生。研究方向:药物分析。电话:0518-85767492。E-mail:tianyanwang@163.com

通信作者:主任药师,博士。研究方向:临床药学。电话:0518-85767492。E-mail:sunzx715@163.com

2017:212.

[60] 刘颂,石振东.瓜蒌皮注射液联合阿司匹林治疗高龄不稳定型心绞痛的临床效果及对血小板聚集率的影响[J].中国疗养医学,2016,25(2):188-190.

[61] 冯云红.丹红注射液联合瓜蒌皮注射液治疗不稳定型心绞痛痰瘀互结证的疗效分析[J].中国中医药科技,2016,23(3):344-346.

[62] 王群群,张忠辉.瓜蒌皮注射液治疗冠心病的临床观察[J].心血管病防治知识(学术版),2016(5):60-62.

[63] 杨丽君.瓜蒌皮注射液联合西药治疗痰瘀互结冠心病心绞痛随机平行对照研究[J].实用中医内科杂志,2016,30(12):61-63.

(收稿日期:2019-05-09 修回日期:2019-07-11)

(编辑:唐晓莲)