

引用:曾丽红,李湘玉.探讨心宁汤主药对冠心病的影响[J].湖南中医杂志,2020,36(1):114-116.

# 探讨心宁汤主药对冠心病的影响

曾丽红,李湘玉

(湖南中医药大学,湖南长沙,410208)

**[摘要]** 在冠心病的发生发展过程中,心血瘀阻是主要表现之一。心宁汤主药为丹参、三七。丹参、三七组成活血化瘀、通络止痛的代表药对。雌激素有保护血管内皮、抑制血管平滑肌增殖、降低血脂、抗凝血作用。植物雌激素有类雌激素或抗雌激素作用的活性。因此,本文探讨名方心宁汤中主药是否具有类雌激素作用,以此为临床用药提供理论依据。

**[关键词]** 冠心病;心宁汤;雌激素

**[中图分类号]**R259.414 **[文献标识码]**A **DOI:**10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2020.01.050

由于雌激素的保护血管内皮、抑制血管平滑肌增殖、降低血脂、抗凝血作用突出,冠心病的雌激素替代治疗一度成为医学界关注的热点,但由于雌激素替代疗法具有引发静脉栓塞、脑卒中、乳腺癌等毒副作用,使得其临床使用受限<sup>[1]</sup>。植物雌激素在结构和功能上类似于雌激素,并且具有类雌激素或抗雌激素作用的活性,但其不良反应明显低于雌激素,且研究证明中药调节雌激素水平及类雌激素作用对心血管的保护有一定的优势。本文探讨名方心宁汤中主药是否具有类雌激素作用,以此为临床用药提供理论依据。

## 1 雌激素与冠心病

在对性激素与冠心病之间关系的研究报道中,最引人注目的是冠心病的发病率有着明显的性别差异。英国皇家 Edinburgh 医院曾总结分析了 1000 例心绞痛和心肌梗死(AMI)病例,40 岁时男女之比为 16:1,而 70 岁以上则变为 1:1。流行病学调查发现在女性患者中,绝经时间过早或者雌激素过少,均是冠心病发病的重要危险因素<sup>[2-3]</sup>。

尽管已经发现雌激素和雌激素受体(ER)的激活有助于女性保护,但其所涉及的复杂机制目前尚不清楚。除了改变基因转录外,雌激素主要是通过 ER 介导的非内源性信号

**基金项目:**湖南中医药大学校级青年课题

**第一作者:**曾丽红,女,2019 级硕士研究生,研究方向:心脑血管疾病的临床研究

**通讯作者:**李湘玉,女,助理教师,研究方向:心血管疾病的研究,E-mail:89521678@qq.com

## 4 小 结

五脏六腑各功能失常时可直接或间接导致皮肤功能异常,从而产生皮肤瘙痒。而濡养皮肤的气血津液离不开多脏腑的配合,如心的统筹、肺的宣发肃降、脾的运化、肝的疏泄及肾的气化等诸多环节。其中一个脏腑发生病变时,必然会引起其他脏腑的功能障碍,从而使气血津液的输布及代谢出现异常,进而导致一系列皮肤病的表现。笔者认为,痒不仅为一种皮肤症状,更是五脏六腑、气血津液异常的表现。其不能仅仅以“心”来阐述,也不应责之于单一脏腑,而须从“治外必本诸内”的整体观念出发,围绕以“痒”为表象,联系脏腑理论,求“致痒”之本。临床上对于瘙痒性皮肤病的治疗应该从见痒止痒,转变为辨证治痒,如此方可达到药到痒止的效果。

## 参考文献

[1] 谢志强. 瘙痒的发病机制与临床[J]. 皮肤病与性病,2017,39(4):250-252.

[2] 刘凯,李艳,唐定书. 从“诸痛痒疮,皆属于心”看瘙痒的暗示

疗法[J]. 云南中医中药杂志,2008(1):55-56.

[3] 王频,郑学军,李晓亮. 郑学军从心论治神经性皮炎[J]. 光明中医,2018,33(6):778-780.

[4] 徐玲霞,胡建东. 胡建东教授从肺论治临床无肌病性肌炎经验[J]. 光明中医,2018,33(6):780-782.

[5] 申定珠,崔瑾. 浅探“四季脾旺不受邪”与免疫的关系[J]. 国医论坛,2003(6):18-19.

[6] 欧阳晓勇. 基于《内经》理论的治痒验案[J]. 四川中医,2012,30(1):43-44.

[7] 吴焱,吴玲艳,姚少伟,等. 中医外治法治疗尿毒症皮肤瘙痒研究进展[J]. 新中医,2018,50(11):39-42.

[8] 禩国维. 当代中医皮肤科临床家丛书[M]. 北京:中国医药科技出版社,2014:20-22.

[9] 李亚萍,杨颖,党双锁. 肝胆疾病引起瘙痒的机制、特点及治疗[J]. 中国医学文摘(皮肤科学),2015,32(6):593-597.

[10] 黄洁,孙荟荟. 妊娠瘙痒性皮肤病临床治疗研究近况[J]. 广西中医学院学报,2010,13(1):82-84.

[11] 蔡涛,李惠. 妊娠相关性瘙痒[J]. 皮肤病与性病,2017,39(5):325-326. (收稿日期:2019-03-12)

通路引发其心脏保护作用。除了 2 种典型的核 ER 同种型外,已经发现 ER $\alpha$  和 ER $\beta$ <sup>[4]</sup>、G-蛋白偶联的 ER(GPR30 或 GPER)在心肌细胞中表达,并在缺血再灌注损伤中发挥急性的心脏保护作用<sup>[5]</sup>。

实验研究已经确定了雌激素与血管 ER 的相互作用介导基因组和非基因组作用。在体内和体外研究中,Patten R 等<sup>[6]</sup>表明,急性 E<sub>2</sub> 处理减少心肌细胞凋亡,并通过激活 PI3K/Akt 信号引发心脏保护作用。Simoncini T 等<sup>[7]</sup>通过激活 PI3K/Akt 快速激活 eNOS 的非内源性机制,发现内皮细胞中配体激活的 ER $\alpha$  与 PI3K 的调节亚基 p85 之间存在直接的蛋白质-蛋白质相互作用。因此,他们推测 PI3K 的 ER $\alpha$  活化可能在心脏保护中起作用。GPR30 的急性心脏保护也是通过激活 PI3K 来实现的<sup>[8]</sup>。研究发现,激活 PI3K-Akt 信号转导途径可以有效降低病理性心肌重塑过程中氧化应激所诱发的心肌纤维化,抑制心肌细胞凋亡,保护受损心肌细胞<sup>[9]</sup>。此外,雌激素还能通过增加一氧化氮、前列环素和超极化因子包括 Ca<sup>2+</sup>、蛋白激酶 C 和 Rho 激酶来促进内皮依赖性松弛。除了在动物模型和血管细胞中的实验证据,对使用绝经激素治疗的妇女的初步观察性研究表明,雌激素可以保护其免于产生心血管疾病<sup>[10]</sup>。

## 2 心宁汤的主药与冠心病

在冠心病的发生发展过程中,心血瘀阻是主要表现之一。血为阴之液,若阴血生成不足,或情志内伤,或劳心过度,耗伤心血,损及心阴或气虚推动无力,或痰阻经脉,或寒凝血脉而形成心血瘀阻的病理状态使心肌缺乏濡养,从而影响心肌正常舒张功能。心脏络脉血凝而不流,以致血瘀痹阻不通,不通则痛。

心宁汤主药为丹参、三七。丹参味苦,性微温,专入血分,活血化瘀、祛瘀生新、通痹止痛。三七味苦而温,具有“止血不留瘀,化瘀不伤正”的特点。丹参、三七组成活血化瘀、通络止痛的代表药对。药理学研究报道证实,丹参主要成分——丹参酮 I、丹参酮 II A 单体能够显著抑制冠状动脉收缩、改善冠脉供血、抗动脉粥样硬化形成、抗血小板聚集、修复血管内皮损伤<sup>[12-13]</sup>。三七皂苷是传统中药三七的重要活性成分,它具有抗凋亡、抗感染、抗氧化、抗内质网应激等多种保护作用<sup>[14-16]</sup>,在疾病治疗中被普遍运用。

## 3 心宁汤主药的雌激素样作用

植物雌激素是一类天然存在于植物中的具有双酚环结构的生物活性物质,其结构与雌激素非常相似。植物雌激素的发现距今已有近 80 年,种类繁多,成分复杂<sup>[17]</sup>,可替代雌激素的作用并同时防止一些雌激素不良反应的发生。在含有植物雌激素成分的中药中,活血化瘀类和补益类中药占有的比例居各类中药的前二位<sup>[18]</sup>。

有研究发现丹参酮 II A 作为一种类雌激素能够与雌激素受体结合,通过结合雌激素受体,可增加一氧化氮的产

生,增加内皮细胞一氧化氮合酶基因的表达,并在降低 AS 的过程中与炎症及免疫相关的细胞因子进行释放,从而起到保护血管内皮的作用<sup>[19-20]</sup>。实验证明,丹参酮 I 也具有雌激素样作用,且不同浓度的丹参酮 I 均可通过 ER $\alpha$  和 ER $\beta$  报告基因转录,对 ER $\alpha$  的蛋白表达水平升高效应更为明显<sup>[21]</sup>。

三七皂苷 R1 是三七的主要有效成分,也是一种天然的雌激素受体激动剂,并能通过雌激素受体抑制细胞凋亡。实验证实三七皂苷 R1 在缺血缺氧情况下对神经元具有保护作用,该保护作用可能是其通过雌激素受体调控 ATF6/Akt 信号通路实现的<sup>[22]</sup>。近期研究发现,在细胞凋亡过程中活化转录因子 ATF6 也起着重要作用。ATF6 最初是作为血清反应因子的结合蛋白而被发现的,其在细胞的增殖调控中起着辅助激活因子的作用<sup>[23]</sup>。ATF6 定位于内质网膜,是未折叠蛋白反应过程中转导应激信号的关键性转录激活因子,它在内质网应激介导的细胞凋亡和生成的过程中占据着关键性地位<sup>[24-27]</sup>。在转基因小鼠模型中,过表达 ATF6 能够减轻缺血再灌注所造成的鼠心肌细胞损伤<sup>[28]</sup>。慢性间歇性缺氧能够促进 ATF6 的表达并进而增加心肌对急性缺血/再灌注损伤的耐受性<sup>[29]</sup>。ATF6 信号通路可以通过改变 Akt 的活化来干预细胞存活<sup>[29-31]</sup>。由此可见三七能通过雌激素受体调控有效信号通路减轻血管内皮细胞损伤,从而预防心脑血管缺血缺氧性疾病。

## 4 小 结

随着研究的不断深入及临床反馈的结果,医学界急需有效的类雌激素用于雌激素缺乏或适应不良的冠心病女性患者临床治疗。单味中药及组合药物的类雌激素作用,为有效中药复方的配伍提供了理论基础,对于经方、验方的经典药对提供了新的研究方向。

## 参考文献

- [1] SIMON JA. What's new in hormone replacement therapy: focus on transdermal estradiol and micronized progesterone [J]. *Climacteric*, 2012,15(1):3-10.
- [2] SHAW LJ, BUGIARDINIK, MERZ CN. Women and ischemic heart disease; evolving knowledge [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009 (54): 1561-1575.
- [3] ROLLINI FM, FEUKEU I, MODENA MG. Assessing coronary heart disease in women [J]. *Maturitas*, 2009 (62): 243-247.
- [4] ZHANG JB, GUO CL. Protective effect and mechanism of estrogen receptor  $\beta$  on myocardial infarction in mice [J]. *Exp Ther Med*, 2017,14(2):1315-1320.
- [5] ANNE M. DESCHAMPS, ELIZABETH MURPHY, JUNHUI SUN. Estrogen receptor activation and cardioprotection in ischemia reperfusion injury [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2010,20(3):73-78.
- [6] PATTEN R, POURATI I, ARONOVITZ M, et al. 17 $\beta$ -estradiol reduces cardiomyocyte apoptosis in vivo and in vitro via activation of phospho-inositide-3 kinase/Akt signaling [J]. *Circ Res*,

- 2004(95):692-699.
- [7] SIMONCINI T, HAFEZI - MOGHADAM A, BRAZIL DP, et al. Interaction of oestrogen receptor with the regulatory subunit of phosphatidylinositol - 3 - OH kinase[J]. Nature, 2000(407):538-541.
- [8] PROSSNITZ ER, ARTERBURN JB, SMITH HO, et al. Estrogen signaling through the transmembrane G protein - coupled receptor GPR30[J]. Annu Rev Physiol, 2008(70):165-190.
- [9] WOROU ME, BELMOHTAR K, BONNET P, et al. Hemin decreases cardiac oxidative stress and fibrosis in a rat model of systemic hypertension via PI3K - Akt signalling[J]. Cardiovasc Res, 2011(91):320-329.
- [10] OSSAMA M. RESLAN, RAOUF A. KHALIL. Vascular Effects of Estrogenic Menopausal Hormone Therapy [J]. Rev Recent Clin Trials, 2012, 17(1):47-70.
- [11] 王纯. 探讨心宁汤配合黄芪注射液治疗病毒性心肌炎的临床疗效[J]. 中西医结合心血管病杂志, 2016, 4(32):145-146.
- [12] XU S, LITTLE PJ, LAN T, et al. Tanshinone II - A attenuates and stabilizes atherosclerotic plaques in apolipoprotein - E knockout mice fed a high cholesterol diet[J]. Arch Biochem Biophys, 2011, 515(1-2):72-79.
- [13] CHEN W, TANG F, XIE B, et al. Melioration of atherosclerosis by tanshinone IIA in hyperlipidemic rabbits through attenuation of oxidative stress[J]. Eur J Pharmacol, 2012, 674(2-3):359-364.
- [14] DENG WH. Phytoestrogen and breast cancer [J]. Foreign Med Sci(Obstet Gynecol Fascicle), 2001, 28(5):290-292.
- [15] ZHANG HS, WANG SQ. Notoginsenoside R1 inhibits TNF -  $\alpha$  induced fibronectin production in smooth muscle cells via the ROS/ERK pathway [J]. Free Radic Biol Med, 2006, 40(9):1664.
- [16] ZHANG HS, WANG SQ. Notoginsenoside R1 from Panax notoginseng inhibits TNF -  $\alpha$  induced PAI - 1 production in human aortic smooth muscle cells[J]. Vascul Pharmacol, 2006, 44(4):224.
- [17] GU B, NAKAMICHI N, ZHANG WS, et al. Possible protection by notoginsenoside R1 against glutamate neurotoxicity mediated by N - methyl - D - aspartate receptors composed of an NR1/NR2B subunit assembly[J]. J Neurosci Res, 2009, 87(9):2145.
- [18] ZHANG W. Phytoestrogenic effect of Chinese medicine [J]. China J Current Practical Med, 2005, 4(7):50-51.
- [19] FAN Q, ZHU Y, GUO H, et al. Direct vasorelaxation by a novel phytoestrogen tanshinone II A is mediated by nongenomic action of estrogen receptor through endothelial nitric oxide synthase activation and calcium mobilization [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2011, 57(3):340-347.
- [20] WANG X, WANG Y, JIANG M, et al. Differential cardioprotective effects of salvianolic acid and tanshinone on acute myocardial infarction are mediated by unique signaling pathways [J]. J Ethnopharmacol, 2011, 135(3):662-671.
- [21] 孙艳玲. 丹参酮 I 植物雌激素样作用及其机制的研究 [D]. 北京:北京中医药大学, 2012:30-62.
- [22] 侯倩伶, 王岩, 李英博. 三七皂苷 R1 通过雌激素受体调节 ATF6/Akt 信号通路减轻 OGD/R 所导致的神经元损伤 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(6):1176.
- [23] ZHU C, JOHANSEN FE, PRYWES R. Interaction of ATF6 and serum response factor [J]. Mol Cell Biol, 1997, 17(9):4957.
- [24] CHEN X, SHEN J, PRYWES R. The luminal domain of ATF6 senses endoplasmic reticulum(ER) stress and causes translocation of ATF6 from the ER to the Golgi [J]. J Biol Chem, 2002, 277(15):13045.
- [25] HAN X, ZHANG P, JIANG R, et al. Explore on the effect of ATF6 on cell growth and apoptosis in cartilage development [J]. Histo - chem Cell Biol, 2014, 142(5):497.
- [26] GUO FJ, XIONG Z, LU X, et al. ATF6 upregulates XBP1S and inhibits ER stress - mediated apoptosis in osteoarthritis cartilage [J]. Cell Signal, 2011, 26(2):332.
- [27] NAKANISHI K, SUDO T, MORISHIMA N. Endoplasmic reticulum stress signaling transmitted by ATF6 mediates apoptosis during muscle development [J]. J Cell Biol, 2005, 169(4):555.
- [28] MARTINDALE JJ, FERNANDEZ R, THUERAUF D, et al. Endoplasmic reticulum stress gene induction and protection from ischemia/reperfusion injury in the hearts of transgenic mice with a tamoxifen - regulated form of ATF6 [J]. Circ Res, 2006, 98(9):1186.
- [29] JIA W, JIAN Z, LI J, et al. Upregulated ATF6 contributes to chronic intermittent hypoxia - afforded protection against myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. Int J Mol Med, 2016, 37(5):1199.
- [30] JIANG CC, YANG F, THORNE RF, et al. Human melanoma cells under endoplasmic reticulum stress acquire resistance to microtubule - targeting drugs through XBP - 1 - mediated activation of Akt [J]. Neoplasia, 2009, 11(5):436.
- [31] YAMAZAKI H, HIRAMATSU N, HAYAKAWA K, et al. Activation of the Akt - NF -  $\kappa$ B pathway by subtilase cytotoxin through the ATF6 branch of the unfolded protein response [J]. J Immunol, 2009, 183(2):1480.

(收稿日期:2019-03-29)

## 口气特殊也是疾病信号(二)

**酸腐臭** 口腔有特殊的酸腐臭味,多由幽门螺旋杆菌感染所引起,并伴有胃酸过多、烧心、食后腹胀满、嗝气、疼痛、舌苔浊腻、食欲减退等消化道症状。口酸腐臭的产生,是幽门螺旋杆菌在牙菌斑中生存、腐蚀而产生。此种臭味特殊,令人厌恶,无论采取什么清洁方法也无法祛除。只有用灭菌、制酸药治其本,才能控制症状或治愈。(http://www.entcm.com.cn/2019-12/10/content\_69114.htm)