

综 述

瓜蒌皮注射液临床应用研究进展

李飞高¹ 刘西哲²

(1 河北医科大学第二医院药学部, 石家庄, 050000; 2 河北医科大学第三医院药剂科, 石家庄, 050051)

摘要 瓜蒌皮注射液是较早上市的中成药之一, 具有使用历史悠久、临床疗效显著等特点。多年临床实践表明, 其在活血化瘀、抗血小板聚集、稳定血管内皮和抗自由基等方面效果显著。本文针对近 10 年来瓜蒌皮注射液在治疗稳定型心绞痛、心律失常、心力衰竭、脑梗死、肺源性心脏病等方面的临床应用进展进行了较系统的总结, 为其在临床中进一步的开发和利用提供参考。

关键词 瓜蒌皮注射液; 临床应用; 进展

Research Progresses of the Clinical Application of Gualoupi InjectionLi Feigao¹, Liu Xizhe²

(1 Department of Pharmacy, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China;

2 Department of Pharmacy, the Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China)

Abstract Gualoupi (Pericarpium trichosanthis) injection is one of the earliest Chinese patent medicine in market and has remarkable clinical curative effect. Clinical practice shows that it can achieve obvious effect by activating blood and removing blood stasis, anti-platelet aggregation, stabilizing vessel epithelia and anti-free radicals. This paper summarized the studies in Gualoupi (pericarpium trichosanthis) injection in treating stable angina, arrhythmia, cardiac failure, cerebral infarction, pulmonary heart disease in recent years, which can be provided as reference in clinical development and research.

Key Words Gualoupi injection; Clinical application; Progress

中图分类号: R286; R283. 6 文献标识码: A doi: 10. 3969/j. issn. 1673-7202. 2016. 08. 063

瓜蒌皮 (Trichosanthis Pericarpium) 为成熟栝楼 (*Trichosanthes kirilowii* Maxim.) 或双边栝楼 (*Trichosanthes rosthornii* Harms) 的干燥果皮, 据《神农本草经》记载瓜蒌皮具有清热涤痰、宽胸散结、润燥滑肠等功效, 用于治疗肺热咳嗽、痰浊黄稠、结胸痞满、胸痹心痛、肺癰、乳癰、肠癰肿痛、大便秘结等病证。瓜蒌皮注射液是瓜蒌皮经提取纯化制成的中药制剂, 具有活血化瘀、抗血小板聚集、稳定血管内皮和抗自由基等作用^[1]。中药注射液是新开发的中成药剂型之一, 具有见效快、用量小等特点。近年来, 瓜蒌皮注射液的临床应用范围日益扩大, 现结合有关文献将瓜蒌皮注射液在临床上的应用综述如下。

1 稳定型心绞痛

稳定型心绞痛 (Stable angina pectoris, SAP) 是冠状动脉供血不足, 心肌缺血、缺氧所致的一种临床综合征, 主要由冠状动脉粥样硬化引起。在中医学认为, SAP 属于“胸痹”“心痛”范畴, 其重要的中医病机为痰瘀互结。瓜蒌皮注射液是瓜蒌皮的水提取物

经纯化而得的注射制剂, 被广泛应用于治疗各种类型的冠心病。刘莉等^[2]将 115 例痰瘀互结证的 SAP 患者随机分组进行研究。对照组施以常规治疗, 观察组在常规治疗基础上加用瓜蒌皮注射液, 结果发现观察组的临床症状较对照组明显减轻, 心电图总有效率和中医证候有效率均优于对照组; 2 组均未发生严重不良反应。同时, 观察组改善一氧化氮及内皮素-1 水平明显优于对照组。桑俊等^[3]对 230 例稳定型心绞痛患者进行临床研究, 将患者随机分为瓜蒌皮组 (119 例) 和丹参组 (111 例), 分别静脉滴注瓜蒌皮注射液和丹参注射液, 1 次/d, 2 周为 1 个疗程。观察发现治疗后 2 组患者的心电图和心绞痛症状都得到缓解, 但瓜蒌皮组治疗效果明显优于丹参组, 差异有统计学意义。

2 不稳定型心绞痛 (Unstable Angina Pectoris, UAP)

不稳定型心绞痛 (Unstable Angina Pectoris, UAP) 是临床上较为常见且危急的病症, 其病理基础也较为复杂, 一般是在原有粥样硬化病变的基础上,

进一步发生冠状动脉内膜下出血、或者斑块破裂、进而导致破损处血小板与纤维蛋白凝结形成血栓、冠状动脉痉挛等,引起冠状动脉阻塞所致,如治疗不及时可进展为急性心肌梗死或猝死,故需积极有效救治^[4]。付强^[5]将不稳定型心绞痛患者 94 例随机分为试验组和对照组。分别在常规治疗基础上静脉滴注瓜蒌皮注射液和丹红注射液,1 次/d,连用 2 周。观察 2 组治疗后疗效发现,瓜蒌皮注射液能明显缓解心绞痛患者临床症状,减少心绞痛的发作次数,缩短每次发作持续时间,改善心肌缺血,降低心肌耗氧指数,其治疗不稳定型心绞痛疗效优于传统丹红注射液。赵海燕等^[6]联合应用瓜蒌皮注射液和阿司匹林治疗不稳定型心绞痛,发现按照此方案治疗后能明显减轻患者的心绞痛症状,提高血小板最大聚集率,而不良反应却未见增加,其作用机制可能与瓜蒌皮注射液具有散结化痰的功效,从而达到清理、疏通血管的效果。赵先等^[7]人通过 Meta 分析方法进一步证实瓜蒌皮注射液对冠心病心绞痛有显著疗效,且无明显增加不良反应,此研究在一定程度上可更好的指导临床合理用药。

3 心律失常

心律失常(Cardiac Arrhythmia)即心脏搏动的频率或节律异常,是心血管病变中的一组重要疾病,其发病原因是心脏活动的起源或传导障碍,通常是由于激动产生异常或激动的传导异常所致。心律失常可突然发作导致猝死,亦可持续累及心脏衰竭,需要格外重视。吕建新^[8]对 AMI 溶栓后室性再灌注所致的心律失常患者 32 例采用瓜蒌皮注射液进行治疗发现有效率达 78.1%。说明瓜蒌皮注射液对 AMI 患者再灌注室性心律失常的治疗作用较为显著。

4 心力衰竭

心力衰竭又称心功能不全,是一种复杂的临床症状群,其发病原因是由于心脏的收缩或舒张功能发生障碍,在适量静脉回流的情况下,不能将静脉回心血充分排出心脏,导致静脉系统血液淤积,动脉系统及其周围组织血液灌注不足。心力衰竭最常见的病因有冠状动脉粥样硬化性心脏病、肺原性心脏病、高血压性心脏病、瓣膜病和心肌病。临床主要表现为肺瘀血和腔静脉瘀血。心力衰竭按其发病过程可分为急性心力衰竭和慢性心力衰竭。邹俊等^[9]将心功能分别为Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ级的患者 60 例随机分组研究瓜蒌皮注射液联合乌拉地尔治疗慢性心力衰竭的疗效,结果显示联合使用瓜蒌皮注射液和乌拉地尔能有效缓解患者心力衰竭症状,并能明显升高患者输

血分数,降低血浆 BNP 浓度,提示瓜蒌皮注射液联合乌拉地尔对心力衰竭疗效确切,不良反应少,值得临床推广。腾名子^[10]通过对 44 例冠心病心力衰竭患者随机分组研究发现实验组左心室功能、心功能恢复、中医症候疗效和临床综合疗效均优于对照组,进一步确证了瓜蒌皮注射液对冠心病心力衰竭疗效显著。

5 缺血性脑病

缺血性脑病是指由各种原因导致的大脑或脑干血液供应阻断引起的大脑缺血、缺氧,使大脑功能不能正常运行的病症。其中由于血液循环障碍导致局部脑组织缺血、缺氧而发生软化坏死的脑梗死的发生率在缺血性脑病中占有很大比例。脑梗死的发病主要是由于供应脑部血液的动脉出现粥样硬化或形成血栓,从而使管腔狭窄甚至闭塞,导致局灶性急性脑供血不足。脑梗死一般发病较急,是中老年人的常见病、多发病之一,其病死率、致残率、复发率均较高,因此对于该病的治疗一直是国内外研究的热点。研究发现,有相当多的脑梗死患者合并有心肌缺血,约有 6% 的无症状性心肌缺血患者发生猝死^[11],因此临床医师应持高度重视、积极防治的态度对待合并有心肌缺血的脑梗死患者。刘艳艳等^[12]将急性脑梗死合并有高脂血症患者 170 例随机分组分别给予瓜蒌皮注射液和舒血宁注射液静脉滴注,结果显示瓜蒌皮注射液能够显著降低急性脑梗死合并有高脂血症患者的血清低密度脂蛋白水平,同时也明显改善了患者的神经功能和心电图,从而大大降低了急性脑梗死患者的死亡率。周广怡等^[13]对 650 例脑梗死患者的血流动力学进行研究,发现瓜蒌皮注射液能够安全有效地降低脑梗死患者的血液黏稠度,促进其神经功能的恢复,有利于改善卒中的预后。近年来,杨发满等^[14]对 690 例老年急性缺血性脑病患者随机分组,分别给予瓜蒌皮注射液和舒血宁注射液,发现瓜蒌皮注射液用于治疗老年患者缺血性脑病,在心电图改善和血液流变学方面均明显优于舒血宁注射液,提示,瓜蒌皮注射液用于治疗老年急性缺血性脑病效果确切而且安全,是一种理想的治疗药物。张翠平^[15]也通过对 84 例患者进行研究,进一步证实瓜蒌皮注射液对急性缺血性脑血管病患者疗效显著,此方法值得在临床上推广。

6 肺源性心脏病

肺源性心脏病(简称肺心病)是肺动脉高压引起的心脏病,其发病原因主要是由于支气管-肺组织或肺动脉血管病变。老年人是肺心病的高发人群。

根据起病缓急和病程长短,肺心病可分为急性肺心病和慢性肺心病。很多慢性呼吸系统疾病最终将发展为临床治疗复杂的肺心病。李新等^[16]对肺心病患者 60 例随机分组进行研究,对照组给予常规治疗,治疗组在常规治疗基础上给予瓜蒌皮注射液合并单硝酸异山梨酯静脉滴注,1 个疗程后发现治疗组的有效率较对照组提高了 20%,且可以显著改善患者的肺循环、保护心肌、纠正心力衰竭,提示瓜蒌皮注射液联合单硝酸异山梨酯能有效治疗肺心病心力衰竭。同时胡敏^[17]发现瓜蒌皮注射液还能使患者的血液黏稠度显著降低,从而降低肺循环阻力,改善肺动脉高压,对慢性肺心病急性加重期有确切疗效。

7 动脉硬化闭塞症

动脉硬化闭塞症是全身性的动脉粥样硬化在患者肢体的局部表现,主要是由于动脉内膜内发生病变,继而导致血栓形成,引起动脉管腔血流不畅,使肢体局部产生相应的缺血症状。对于此类患者,球囊扩张加支架植入是目前已被证明的治疗外周动脉硬化闭塞症的有效方法,同时根据 AHA/ACC 公布的 PCI 指南^[18],术后应用抗血小板及抗凝药物可显著降低急性和亚急性冠脉支架内血栓形成和再狭窄的发生率。罗保平等^[19]研究发现下肢动脉硬化闭塞症患者在球囊扩张 + 支架植入术后,静脉滴注瓜蒌皮注射液可使患者术后 12 个月的血管通畅率显著提高,同时提高患者踝肱指数,增加下肢血流量,有效改善患者术后症状。

8 心肌梗死

心肌梗死 (Acute Myocardial Infarction, AMI) 是由于冠状动脉持久性的缺血缺氧而引起的心肌局部坏死。AMI 是目前导致人类死亡的主要疾病之一,近年来,我国的心肌梗死发病率也呈现逐年上升趋势。黄荫浩等^[20]通过研究瓜蒌皮注射液对急性心肌梗死大鼠缺血心肌的保护作用,探讨瓜蒌皮注射液对血管内皮生长因子 (VEGF) 表达的影响,发现瓜蒌皮注射液具有较强的体内抗氧化活性,可减少体内 NO 的灭活,保护血管内皮,改善患者血管内皮依赖性舒张功能,同时瓜蒌皮注射液能扩张冠脉血管,降低心肌耗氧量和血液黏滞度,从而改善微循环,增强心肌功能,减轻心肌梗死大鼠缺血心肌的损伤,保护心肌。另外,瓜蒌皮注射液还可以使梗死周围缺血心肌 VEGF 的表达上调,促进血管内皮细胞分裂^[21]。张琳琳等^[22]通过瓜蒌皮注射液保护大鼠心肌缺血再灌注的研究进一步证实了这一结论,为

今后的临床工作带来新的曙光。

9 痰浊内阻证冠心病

中医中的痰浊内阻证冠心病在西医理论中可理解为伴有高血脂或高血糖的冠心病。近年来,痰浊内阻证冠心病的发病率呈现逐年升高趋势,目前已居于各种高发病之首。朱玉霞等^[23]研究发现瓜蒌皮提取物能使痰浊内阻证冠心病患者的血清胆固醇、三酰甘油和低密度脂蛋白明显降低,同时可不同程度地抑制葡萄糖苷酶活性,从而达到降血脂降血糖的目的。提示瓜蒌皮注射液对于痰浊内阻证冠心病有较好的疗效,这与瓜蒌皮注射液痰瘀同治的理论基础相关。

10 喘息型气管炎

喘息型气管炎是一种临床综合征,主要表现为咳嗽、哮喘、咯痰等症状。黄献章等^[24]用瓜蒌皮注射液对 35 例该病患者进行治疗,对其中 5 例患者加大剂量重复治疗,发现瓜蒌皮注射液对喘息型气管炎治疗有效率高,40 例患者病情均得到有效控制,提示瓜蒌皮注射液具有较好的镇咳、平喘、祛痰作用,且未发现不良反应,停药后仍有后续效应。

11 慢性阻塞性肺病

慢性阻塞性肺病 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) 是一种破坏性的肺部疾病,其病理特征是不完全可逆的气流受限,通常呈现进行性发展并与肺的异常炎性反应有关,慢性阻塞性肺疾病对全身系统的影响不容忽视。目前,COPD 与艾滋病是并列第 4 大致死性疾病,是备受全球关注的公共卫生问题,尤其在我国的慢性阻塞性肺病严重影响人们的健康。潘飞等^[25]对 64 例慢性阻塞性肺病患者随机分组,治疗组联合给予瓜蒌皮注射液和地红霉素,对照组单用地红霉素进行治疗,发现联合给予瓜蒌皮注射液和地红霉素疗效明显优于单用地红霉素,提示瓜蒌皮注射液有良好的祛痰、抗菌作用,大环内酯类抗生素与瓜蒌皮注射液联用治疗慢性阻塞性肺病效果显著。

12 糖尿病血管并发症

糖尿病是目前困扰中老年人的常见病之一,其主要的并发症包括糖尿病血管病变,其发病原因为高血糖通过诱导血管内皮细胞功能障碍,从而加快细胞凋亡的速度,进而导致血管内皮受损,引起动脉粥样硬化^[26]。前期研究显示,瓜蒌皮能通过清除自由基,减少一氧化氮 (NO) 的灭活,对糖尿病大鼠血管内皮有保护作用,近期刘思好等^[27]研究瓜蒌皮对体外高糖诱导人脐静脉内皮细胞凋亡的抑制作用,

并对其作用机制进行阐述,发现瓜蒌皮提取物能降低因高糖诱导所致的 caspase-3 活性升高,同时降低 NF- κ B p65 的蛋白表达,并减小 NF- κ B p65 的核移位,减少体外培养人脐静脉内皮细胞株的凋亡,从而减轻高糖诱导所致的血管内皮损伤,发挥对血管内皮的保护作用,有效控制糖尿病患者血管并发症的发生。

综上所述,瓜蒌皮的临床应用日益广泛,涵盖了心、脑、肺等多脏器的多种疾病^[28],其中尤以治疗因动脉阻塞引起的心肌缺血缺氧性疾病的文献居多,疗效最为显著,近年来,用瓜蒌皮治疗肺部疾病和糖尿病并发症的报道也不断涌现,为临床用药提供了新的思路,也为广大患者带来了新的希望。一直以来,瓜蒌皮在临床应用中安全性较高,不良反应事件未有报道,但是近年来张燕^[29]发现在瓜蒌皮注射液用于治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病、心律失常时致 1 例 83 岁患者出现全身皮疹不良反应,提示临床医护人员对老年患者使用中药制剂要慎重,减少药物不良反应发生,保证患者用药安全。

参考文献

[1] 王姗姗. 瓜蒌皮的药理作用及其临床应用[J]. 山西医药杂志, 2009, 38(1): 67.

[2] 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.

[3] 桑俊, 雍秀华. 瓜蒌皮注射液辅助治疗冠心病稳定型心绞痛的临床观察[J]. 中国卫生产业, 2013, 10(7): 63.

[4] 刘硕, 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.

[5] 付强. 瓜蒌皮注射液治疗不稳定型心绞痛的临床疗效观察[J]. 中国医学创新, 2011, 8(31): 140-141.

[6] 赵海燕, 张秉戟. 瓜蒌皮注射液联用阿司匹林对不稳定型心绞痛患者血小板聚集功能的影响[J]. 中国社区医师: 医学专业, 2010, 12(27): 140-141.

[7] 赵先, 宁泽琼, 王婧雯, 等. 瓜蒌皮注射液治疗心绞痛安全性和有效性的 Meta 分析[J]. 西北药学杂志, 2016, 31(1): 86-90, 91.

[8] 吕建新. 瓜蒌皮注射液治疗急性心肌梗死室性再灌注心律失常 32 例[J]. 浙江中医杂志, 2011, 46(6): 467.

[9] 邹俊, 高丙天. 瓜蒌皮注射液联合乌拉地尔治疗慢性心力衰竭疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病电子杂志, 2014, 2(9): 45-46.

[10] 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饮伏停型疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(8): 858-860.

[11] Shepe DS. Sudden death and silent myocardial ischemia[J]. Am Heart J, 1989, 117(1): 1771.

[12] 刘艳艳, 聂本津, 张志明. 瓜蒌皮注射液治疗急性脑梗死的临床疗效[J]. 中国医药指南, 2010, 8(30): 286-288.

[13] 周广怡, 聂岁锋, 戴良, 等. 瓜蒌皮注射液对脑梗死患者血流动力学的影响[J]. 现代预防医学, 2012, 39(9): 2307-2309.

[14] 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, 6(26): 1415-1417.

[15] 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.

[16] 李新, 买热木古丽, 周建民, 等. 瓜蒌皮注射液联合单硝酸异山梨酯治疗肺心病心力衰竭疗效观察[J]. 中国伤残医学, 2012, 20(12): 94-95.

[17] 胡敏. 瓜蒌皮注射液治疗慢性肺原性心脏病急性加重期 32 例疗效观察[J]. 海南医学, 2012, 23(12): 79-80.

[18] Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention)[J]. Circulation, 2006, 113(7): 166.

[19] 罗保平, 尹红, 王朝生, 等. 瓜蒌皮注射液对动脉硬化闭塞症术后疗效观察[J]. 国际医药卫生导报, 2013, 19(12): 1825-1827.

[20] 黄荫浩, 吴翔, 陆齐, 等. 瓜蒌皮注射液对急性心肌梗死大鼠缺血心肌损伤的保护作用[J]. 海南医学, 2013, 24(24): 3589-3592.

[21] Ng YS, Krilleke D, Shima DT. VEGF function in vascular pathogenesis[J]. Exp Cell Res, 2006, 312(5): 527-537.

[22] 张琳琳, 巴晓红. 前列地尔和瓜蒌皮对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用研究[J]. 临床心血管病杂志, 2016, 32(2): 123-126.

[23] 朱玉霞, 陈锡阳, 陈秋. 瓜蒌皮在痰浊内阻证冠心病治疗中的应用[J]. 上海医药, 2013, 34(17): 25-28.

[24] 黄献章, 姚德佳. 瓜蒌注射液为主治疗喘息型气管炎肺心病哮喘 40 例次疗效小结[J]. 北京中医, 1984, 25(1): 22.

[25] 潘飞, 程中笑. 地红霉素联合瓜蒌皮注射液治疗慢性阻塞性肺病疗效观察[J]. 中国社区医师: 医学专业, 2010, 12(25): 134.

[26] 乔进, 窦志华, 吴锋, 等. 灵芝多糖联合二甲双胍预防糖尿病大鼠主动脉病变及对 VEGF 表达的影响[J]. 中国药理学通报, 2014, 30(8): 1079-1084.

[27] 刘思好, 谷彬, 卢新华, 等. 瓜蒌皮提取物对高糖诱导人脐静脉内皮细胞凋亡的影响及机制研究[J]. 中国药理学通报, 2015, 31(7): 988-993.

[28] 卢鹏飞, 施伟丽, 王志国, 等. 瓜蒌皮的临床应用及作用机制[J]. 中医杂志, 2013, 54(16): 1428-1431.

[29] 张燕. 瓜蒌皮注射液致皮疹 1 例[J]. 内蒙古中医药, 2014, 33(29): 32.

(2015-10-03 收稿 责任编辑: 王明)