doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2019.03.017

参附注射液的药理研究及临床应用进展

曾德金

中山市中医院内二科, 广东中山 528400

参附注射液源自《校注妇人良方·卷九》之参附汤,由人参一两、附子五钱组成。后人临床应用证实汤中人参大补元气,能促使阳复血行;附子大辛大热,能通行阳气、温补元阳;二者联用,具有益气、温阳、固脱之功,主治厥脱及阳虚诸证^[1]。参附注射液在临床中应用广泛,现本文就其药理研究及临床应用进展作如下综述。

1 参附注射液药理研究

参附注射液是根据祖国医学著名验方“参附汤”通过剂型改良而成,成分为人参及黑附片提取物。人参主要有效成分是多种不同结构的人参皂苷和人参三醇类物质,而附片主要有效成分是乌头类生物碱,二者的主要药理研究如下。

1.1 人参的作用

人参的主要活性成分为人参皂苷,具有兴奋心肌、增加心肌收缩力、增加心排血量、改善心功能及升压等作用^[2];另外人参皂苷还具有明显扩张冠状动脉、扩张外周血管、降低心肌耗氧量、提高心泵功能等作用;其还可以阻滞心肌细胞膜钙通道,减轻细胞钙超载,抵抗自由基对心肌细胞的氧化作用,对抗缺血一再灌注损伤,减轻再灌注时线粒体肿胀,促进心肌细胞修复^[3];此外,人参皂苷还具有清除自由基,减轻心肌细胞膜脂质过氧化程度,升高前列环素/内皮细胞血栓素 A₂ (PGI₂/TXA₂) 比值等作用,有助于减轻缺氧对心肌的损伤程度;人参皂苷通过抑制 TXA₂ 的产生和增加 PGI₂ 的生成,降低小血管阻力,减轻后负荷。

1.2 附子的作用

附子的主要有效成分为去甲乌头碱,属于 β 受体兴奋剂,与异丙肾上腺素作用相似;其可改善心脏电生理传导阻滞,加快心率,起到抗缓慢性心律失常的作用;其对心肌 α、β 受体均有兴奋作用,能明显升高血压,同时还具有降低冠状动脉、脑血管和外周血管阻力,降低血黏度,减少血小板聚集的作用^[4]。实验研究^[5]表明,参附注射液中的去甲乌头碱能明显加大心

肌细胞的搏动频率和幅度,增强心肌收缩力;去甲乌头碱具有兴奋 β 受体的作用,它可增加心肌细胞内环磷酸腺苷(cAMP)水平,提高心肌收缩力^[6]。细胞内 cAMP 上升可促进膈肌(膈肌上有 β 受体)上慢钙通道的开放,促进钙内流,以增加膈肌收缩力,从而促进膈肌疲劳患者呼吸功能的恢复^[7]。

1.3 参附注射液的作用

参附注射液的主要药理作用表现为:强心、利尿以及对血压的双向调节作用,同时其还可以降低外周血管阻力,降低心脏负荷,减少心肌耗氧量以及改善心肌缺血时游离脂肪酸的代谢紊乱。另外,参附注射液可直接清除自由基和过氧化物,提高组织细胞的耐缺氧和抗应激能力,减轻脑缺血时的组织再灌注损伤,保证脑部血流灌注,促进神经功能恢复。此外,研究^[8]表明,参附注射液还可以明显升高 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞比值,且使辅助性 T 细胞在数量和功能上均得到恢复,进而增强机体免疫功能。此外,参附注射液对休克复苏期肠黏膜具有保护作用,其机制与增加肠黏膜灌注及氧合、抑制一氧化氮(NO)的产生、抗炎、清除氧自由基及减轻钙超载等有关^[9]。参附注射液通过激活和保护内源性氧自由基清除剂超氧化物歧化酶(SOD)的活性、灭活氧自由基、增加 NO 含量、抑制中性粒细胞黏附、抑制 Na⁺ 内流等机理,发挥预防肾缺血一再灌注损伤的作用^[10]。

1.4 不良反应

传统中医认为附子中含有的多种乌头碱类化合物具有心脏毒性作用,中毒时可表现为心律失常、血压下降、呼吸抑制、肌肉麻痹等,但参附注射液中乌头碱含量远低于未经炮制的附子,因而目前临床应用发现参附注射液不良反应较少。

2 参附注射液临床应用进展

2.1 对循环系统的影响

参附注射液在休克早、中期应用有效且较为安全。吴帆^[11]通过观察参附注射液对休克早、中期患者的疗效认为参附注射液在稳定血压方面有明显作用,

且能显著减少血管活性药物对肾功能的影响。林新锋^[12]采用参附注射液治疗重症厥脱患者,结果发现,参附注射液联合多巴胺等血管活性药能提高重症厥脱的抢救成功率,且辨证用药能达到最好效果。由于参附注射液中的去甲乌头碱具有较强的强心作用,目前发现,在常规抗心力衰竭治疗的基础上加用参附注射液可起到明显降低心率、增强心脏收缩力的作用^[13]。周天恩^[14]将参附注射液与酚妥拉明合用治疗肺源性心脏病引起的难治性心力衰竭,取得了良好疗效。在扩张性心肌病常规治疗的同时加用参附注射液,可明显提高心脏射血分数、改善心脏收缩功能,且不良反应较少^[15]。徐菲飞等^[16]实验研究表明,参附注射液可以抑制平滑肌细胞 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶的活性,影响 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 和 $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ 的交换,使钙内流增多,从而增强心肌收缩力。另有研究^[17]显示,参附注射液可以改善体外循环围手术期血流动力学,提高心脏自动复跳率,而且明显改善心脏直视术后患者精神状态。吴永涛等^[18]发现参附注射液主要通过保护线粒体,减轻脂质过氧化程度以及上调 SOD1 及谷胱苷肽 S 转移酶等抗氧化基因的表达改善心肌缺血一再灌注损伤。此外,有研究^[19]表明参附注射液对肾上腺素、内毒素所致外周循环障碍作用尤为显著,其作用较参麦注射液明显,与地塞米松相似;其对内毒素攻击所致小鼠体表温度降低亦有明显对抗作用。

2.2 对呼吸系统的影响

罗巍等^[20]动物实验研究表明参附注射液对肺损伤具有明显的保护作用。蒋雄斌等^[21]观察地塞米松、雷公藤多苷、参附注射液对急性肺损伤的影响,结果发现雷公藤多苷、地塞米松和参附注射液对急性肺损伤均有防治作用。关宿东等^[7]进行了参附注射液抗膈肌疲劳的实验研究,发现参附注射液可从不同环节影响膈肌功能,对于慢性阻塞性肺疾病及其他伴有膈肌疲劳的疾病有一定疗效。其机制主要为乌头碱可使 β 受体上调而影响细胞内 cAMP 含量,细胞内 cAMP 上升促进膈肌上慢钙通道开放,钙内流增加,从而增加膈肌收缩力,减轻膈肌疲劳。

2.3 对消化系统的影响

研究^[22]表明,参附注射液对肾上腺素所致的大鼠肠系膜微循环障碍有显著改善作用,其通过改善模型大鼠肠系膜微循环血管痉挛,保护血管内皮细胞,升高血压。夏中元等^[9]经动物实验研究发现,参附注射液通过增加肠黏膜灌注及氧合,抑制 NO 的产生及减轻钙超载对休克复苏期肠黏膜损伤发挥保护作用。

2.4 对泌尿系统的影响

戴晓明等^[23]观察参附注射液对肾缺血再灌注损伤大鼠 SOD 活性及肾组织形态的影响,结果发现与缺血再灌注组相比,参附注射液组肾外髓水肿明显减轻, SOD 活性明显增高。杨树龙等^[10]研究结果表明:参附注射液可明显降低家兔肾缺血再灌注损伤时血和肾脏中肾上腺髓质素(AMD)含量及肾脏中白细胞滞留数、肾小管评分和 Na^+ 浓度,明显升高血和肾脏中 SOD 活性及 NO 含量,减轻肾组织损伤。

2.5 对免疫系统的影响

临床观察发现,参附注射液可提高普外患者术后免疫功能,减少组织损伤,促进于术后康复^[24]。其机制可能与改善免疫器官的局部微循环有关。

2.6 对神经系统的影响

文献^[25]研究显示,参附注射液可通过调节 Bcl-2、Bax 蛋白平衡,抑制细胞凋亡,发挥脑保护作用。参附注射液可抑制颅脑损伤后脑组织 Ca^{2+} 、兴奋性氨基酸(EAA)、内皮素(ET)的升高及 Mg^{2+} 的下降,进而保护脑组织^[26]。而参附注射液主要活性成分人参皂苷具有消除自由基、抗氧化损伤、抑制钙超载的作用,对脊髓神经的缺血性损伤有明显保护作用,可以降低脊髓 Ca^{2+} 及组织中血清丙二醛(MDA)的含量,减轻脊髓水肿,促进脊髓恢复,对早期脊髓损伤有治疗作用^[27]。

2.7 对血液系统的影响

研究^[28]表明,糖尿病患者积极控制血糖的基础上,应用参附注射液能有效改善微循环障碍及组织缺血缺氧,进一步防止糖尿病并发症的发生和发展。此外,参附注射液可能具有促进造血干细胞增殖、分化,改善骨髓造血微环境和调控机体免疫功能的作用。张纯等^[29]应用参附注射液治疗 15 例慢性再生障碍性贫血和 62 例恶性血液病化疗后骨髓抑制患者,结果发现,参附注射液可提高骨髓的造血功能,提高血红蛋白和血小板的含量;且与粒细胞集落刺激因子(G-CSF)联用能更好地恢复受抑制骨髓,以帮助患者安全渡过骨髓抑制期。

3 小结与展望

参附注射液系从古方“参附汤”而来,组方简练,具有回阳救逆、益气固脱之功效,临床应用较为广泛。总结近年来实验研究结果发现:参附注射液对循环系统、呼吸系统、消化系统、泌尿系统、免疫系统、神经系统和血液系统均有保护及改善作用,其注射针剂的推出,既保留了原有功效,又方便了临床使用,且可避免

因煎煮不当而发生附子中毒的可能,因而临床应用日益广泛。然而,目前关于参附注射液的临床药理研究大多停留在疗效层面;对参附注射液进行更加深入的机制研究,有助于其临床更加合理、有效、科学的应用,以便发挥中成药制剂的特有优势。

参 考 文 献

[1] 贾波,李冀.方剂学[M].9版.北京:中国中医药出版社,2018.

[2] 王巍,苏光悦,胡婉琦,等.近10年人参皂苷对心血管疾病的药理作用研究进展[J].中草药,2016,47(20):3736-3741.

[3] 郑振中,刘正湘,刘晓春.人参皂苷 Re 抑制心肌缺血再灌注损伤中性粒细胞浸润和髓过氧化物酶活性的研究[J].临床心血管病杂志,2004,20(12):736-738.

[4] 丁涛.附子的现代药理研究与临床新用[J].中医学报,2012,27(12):1630-1631.

[5] 韩慧婉,王家珍,孙福立,等.去甲乌药碱对培养心肌细胞β-肾上腺素受体的作用[J].中国药理学杂志,1980,15(10):41.

[6] 董妍,李娜,吴晓青.附子对缓慢性心律失常大鼠 cAMP-PKA 信号转导通路的影响[J].中药药理与临床,2013,29(4):90-92.

[7] 关宿东,葛敏.参附注射液抗膈肌疲劳的实验研究[J].中国中西医结合杂志,2000,20(5):359-361.

[8] 王晓冬,张晋林,王春森,等.参附注射液对化疗患者的骨髓造血功能和免疫功能的作用[J].四川医学,2001,22(8):716-717.

[9] 夏中元,王龙,陈雪君,等.参附注射液对休克复苏时肠黏膜保护作用机制的实验研究[J].中国急救医学,2001,21(8):447-448.

[10] 杨树龙,冯志强,邬丽莎,等.参附注射液对家兔急性肾缺血再灌注损伤的预防作用及机理研究[J].中国病理生理杂志,2003,19(3):353-356.

[11] 吴帆.参附注射液对休克早、中期治疗作用的临床观察[J].中国中医急症,2006,15(1):44-45.

[12] 林新锋.参附注射液治疗重症厥脱临床疗效观察[J].江西中医药,2007,38(3):43-44.

[13] 贺泽龙,袁卫红,邹晓玲.参附注射液对充血性心力衰竭患者血流动力学的影响及机理探讨[J].中国中西医结合杂志,2001,21(5):386-387.

[14] 周天恩.参附注射液和生脉注射液配伍酚妥拉明治疗慢性肺原性心脏病难治性心力衰竭的疗效观察[J].中西医结合实用临床急救,1998,5(1):28-29.

[15] 金华锋,刘芹.参附注射液治疗扩张型心肌病失代偿期22例[J].中国中西医结合杂志,2000,20(9):701-702.

[16] 徐菲飞,彭成,王苗伉,等.参附注射液对戊巴比妥钠致心衰模型心肌细胞膜 ATP 酶和相关离子的影响[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(7):196-199.

[17] 郑传东,闵苏.参附注射液在体外循环的临床应用[J].重庆医学,2004,33(6):908-909.

[18] 吴永涛,罗毅,顾云,等.参附注射液对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J].中国比较医学杂志,2007,17(1):26-29,64.

[19] 杨芳炬,郑有顺,李东晓,等.参附注射液的微循环作用研究[J].生物医学工程学杂志,2003,20(1):91-94,100.

[20] 罗巍,万兰青,马超英,等.参附注射液对兔内毒素休克肺损伤的保护作用[J].中国危重病急救医学,1995,7(2):68-70,127.

[21] 蒋雄斌,郑杰,邱海波.雷公藤多甙、参附注射液对急性肺损伤的防治作用及机理探讨[J].江苏大学学报(医学版),2002,12(1):10-12.

[22] 王正荣,杨芳炬,徐彬,等.参附注射液对大鼠肠系膜微循环的作用[J].中药药理与临床,2001,17(4):8-9.

[23] 戴晓明,冯振卿,吴慧平,等.参附注射液对大鼠肾缺血再灌注损伤作用的影响[J].南京中医药大学学报,1998,14(2):84-85.

[24] 周奇,梁力建,张亮,等.参附注射液对普外患者术后康复的影响[J].中华普通外科杂志,2007,22(2):152-153.

[25] 于腊梅,杨丽娟,蒋淑君.参附注射液对大鼠脑缺血再灌注后 Bcl-2 和 Bax 蛋白表达的影响[J].滨州医学院学报,2010,33(2):93-94,108.

[26] 李锋,钟宏,陈喜志,等.参附注射液对颅脑损伤的脑保护作用实验研究[J].医学理论与实践,2006,19(8):877-879.

[27] 刘景臣,尹飞,赵刚,等.人参皂甙治疗脊髓损伤的实验研究[J].中国老年学杂志,2000,20(5):303-305,323.

[28] 陈慧萍,周旦阳.参附注射液对 II 型糖尿病病人血液流变学的影响[J].中草药,2006,37(4):582-583.

[29] 张纯,陈燕,胡豫,等.参附注射液治疗血液病的临床观察[J].华西药学杂志,2002,17(1):70-72.

(收稿日期:2019-03-14)