

生脉类制剂调节血压作用的药理与临床研究概述

张燕欣^{1,2}, 万梅绪^{1,2}, 李智^{1,2}, 宋美珍^{1,2}, 吕欣^{1,2}, 王蕴华^{1,2}, 肖辉^{1,2}, 李德坤^{1,2*}

1. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300410

2. 天津市中药注射剂安全性评价企业重点实验室, 天津 300410

摘要: 生脉类制剂是在古方生脉散的基础上, 引入现代技术制成的成药制剂, 主要有生脉饮、生脉胶囊、生脉注射液、注射用益气复脉(冻干)等。生脉类制剂具有改善心脏功能、保护心肌细胞以及改善微循环等作用, 广泛应用于心脑血管类疾病, 近年来有关生脉类制剂对血压双向调节作用(升压和降压)的研究有大量报道。对生脉类制剂调节血压的相关药理及临床研究进行综述, 以期该类制剂调节血压的理论研究和临床应用提供参考。

关键词: 生脉饮; 生脉胶囊; 生脉注射液; 注射用益气复脉(冻干); 血压; 双向调节

中图分类号: R285.6, R286.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2020)08-1480-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.08.002

Research outlines on pharmacological and clinical studies in blood pressure regulation of Shengmai preparation

ZHANG Yanxin^{1,2}, WAN Meixu^{1,2}, LI Zhi^{1,2}, SONG Meizhen^{1,2}, LÜ Xin^{1,2}, WANG Yunhua^{1,2}, XIAO Hui^{1,2}, LI Dekun^{1,2}

1. Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300410, China

2. Tianjin Key Laboratory of Safety Evaluation Enterprise of Traditional Chinese Medicine Injections, Tianjin 300410, China

Abstract: Shengmai preparations are based on the ancient prescription Shengmai Powder which are made of various technologies made by introducing modern technology. At present, all kinds of Shengmai preparations based on Shengmai Prescription mainly include Shengmai Yin, Shengmai Capsule, Shengmai Injection, Yiqi Fumai Lyophilized Injection, etc. Shengmai preparations has the effect of improving cardiac function, protecting cardiomyocytes to improve microcirculation, widely used in cardiovascular and cerebrovascular diseases. In recent years, there have been a large number of studies on dual-directional regulation effect of Shengmai preparations on blood pressure. The related pharmacological and clinical studies of Shengmai preparations on regulating blood pressure are reviewed, in order to provide reference for the theoretical research and clinical application of Shengmai preparations on regulating blood pressure.

Key words: Shengmai Yin; Shengmai Capsule; Shengmai Injection; Yiqi Fumai Lyophilized Injection; blood pressure; dual-directional regulation

生脉散是中医传统名方, 来源于金代名医张元素所著的《医学启源》, 由人参、麦冬、五味子3味中药组成, 具有益气生津、敛阴止汗的功效, 主治气阴两虚证^[1]。生脉方中人参(红参)甘温, 具有益气生津之功效, 为君药; 麦冬甘寒, 具有养阴清热润肺生津之功效, 为臣药, 与君药合用益气养阴之功益彰; 五味子酸温, 具有敛阴止汗, 生津止渴之功效, 为佐

药, 三药合用, 一补一润一敛, 益气养阴, 生津止渴, 敛阴止汗, 使气复津生、汗止存阴、气充脉复, 故名“生脉”^[2]。

生脉类制剂以生脉散组方为基础, 引入现代制药技术, 制成各种制剂, 如生脉饮、生脉胶囊等口服剂, 生脉注射液、注射用益气复脉(冻干)注射剂等^[3]。现阶段各种生脉类制剂广泛应用于心脑血管

收稿日期: 2020-05-24

基金项目: 天津市科技计划项目(18YFCZCC00430)

第一作者: 张燕欣, 女, 工程师, 从事中药注射剂安全性评价、中药药理和药物警戒研究。E-mail: zhangyanxin2013@tasly.com

*通信作者: 李德坤, 男, 高级工程师, 主要从事中药工艺、质量控制、中药药理及药物警戒研究。E-mail: lidekun@tasly.com

疾病的治疗,其改善心脏功能、保护心肌细胞以及改善微循环等作用已得到公认^[4]。近年来,大量药理及临床研究均发现生脉类制剂具有双向调节血压的作用^[5-8],因此本文对生脉类制剂、生脉散加减方制剂升压、降压作用的相关研究进行总结,同时对其双向调节作用进行分析,以期为生脉类制剂血压调节作用的药理机制研究和临床应用提供指导。

1 生脉类制剂的升压作用

低血压或低血压状态是指体循环动脉压低于正常血压,一般认为成年人上肢动脉血压 $\leq 90 \sim 60$ mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)为低血压,临床症状主要包括头晕目眩、心悸疲乏、食欲不振、四肢倦怠、汗出肢冷、失眠健忘等,严重者可出现晕厥、休克^[9]。根据低血压产生的原因可分为原发性低血压、病理性低血压和生理性低血压^[10]。近年的临床研究表明生脉散及加减方、生脉类口服剂及注射类制剂在治疗原发性低血压、透析性低血压、冠心病低血压和休克低血压等病理性低血压,以及其他生理性低血压等方面均有较好的临床疗效。

1.1 原发性低血压

原发性低血压病通常指发病机理不明,动脉收缩压低于90 mmHg、舒张压低于60 mmHg且伴有疲劳乏力、精神萎靡、失眠健忘、头痛头晕或晕厥的一组临床综合征候群^[11-12]。根据低血压的临床症状可归属于中医学“眩晕”“心悸”等范畴,相关研究表明原发性低血压的病因主要为脾胃肝肾等脏腑虚弱、气血阴阳亏虚两方面^[13]。有关生脉类制剂在缓解原发性低血压患者的临床症状、改善其生活质量等方面的研究有一系列报道。

生脉散加味治疗原发性低血压的临床疗效显著。临床研究表明服药第1周收缩压即开始上升,平均升高14 mmHg,与服药前比较差异明显;且服药1个疗程后,平均升高6.7 mmHg,与服药前比较差异显著^[14]。黄维^[15]对加减生脉散治疗原发性低血压30例进行研究,结果表明治疗后症状消失,总有效率为96.66%,血压大部分恢复正常,与治疗前平均升高3.58~2.55 kPa,治疗前后差异显著。杨建方^[16]对生脉散丹参片并用治疗原发性低血压60例的临床效果进行分析,结果显示生脉散联合丹参片治疗低血压总有效率达95%,与对照组80%比较差异显著,说明补虚活血法可明显提高原发性低血压的临床疗效。

补中生脉汤由党参15 g,黄芪15 g,当归10 g,白芍10 g,麦冬10 g,五味子10 g,升麻6 g,柴胡6 g,

炙甘草6 g等组成。补中生脉汤治疗慢性原发性低血压38例的临床研究显示,临床总有效率达97.37%,全方合用,共奏益气养心,补脾升阳之功效^[17]。

生脉注射液通过强心、扩张冠脉血管、增加冠脉血流量、改善微循环等方面影响心血管系统,从而发挥升压效应。袁恒强等^[18]研究表明生脉注射液治疗后患者收缩压、舒张压、心脏指数、射血分数和心排血量等指标均明显增加,与治疗前比较有显著性差异($P < 0.01$);对照组各项指标治疗前后变化不大;2组治疗后各指标比较有显著性差异($P < 0.01$),因此说明生脉注射液是治疗原发性低血压的一种有效安全的药物。张美莲^[19]研究表明,生脉注射液治疗原发性低血压有效率达96.69%,明显优于能量合剂组。林玫等^[20]探讨生脉注射液治疗原发性低血压的疗效及其对血液动力学的影响,结果表明用药后治疗组收缩压与舒张压均明显升高,与治疗前比较差异非常显著,与对照组比较差异亦非常显著,提示生脉注射液对原发性低血压患者升压作用较好。

1.2 血液透析性低血压

关于透析性相关性低血压的判定标准,各国说法不一,目前比较公认的定义是血液透析过程中,收缩压下降大于20 mmHg或收缩压小于90 mmHg或平均动脉压降低大于10 mmHg,同时出现恶心、头晕、呕吐等低血压症状^[21-23]。血液透析低血压是心血管对透析过程中短时间内水移除导致血容量减少造成的,大量超滤、钠移除、血浆再填充速率与超滤速度失衡导致循环血容量减少,周围血管张力不足和血浆再灌注不足致血压下降^[24-25]。生脉散、生脉饮、生脉注射液和注射用益气复脉(冻干)等生脉类制剂通过提高血浆胶体渗透压,改善透析患者微炎症状态及营养状况,使透析低血压患者心脏功能得以改善,血压调节更平稳,是治疗血液透析低血压的有效方法。

穆迪等^[26]观察生脉散加味(红参、黄芪、麦冬、五味子、山萸肉组方)治疗血液透析相关性低血压的临床疗效,观察组治疗后透析中2 h及透析后的血压比治疗前高,观察组治疗后透析中2 h及透析后的血压比对照组高,治疗前后及两组间差异均显著;同时观察组总有效率为83.3%,明显高于对照组53.3%,因此生脉散加味可有效治疗血液透析相关性低血压,并使患者心脏功能得到改善,血压调节更平稳,改善微炎症状态,改善患者临床症状,临床

疗效安全。

在透析过程中采用生脉饮及生脉饮联合西医常规治疗,可显著提高低血压患者临床总有效率,降低低血压的发生率。张海峰^[27]探讨在血压透析中低血压患者采用生脉饮的临床治疗效果及预防情况,发现在血液透析中服用生脉饮之后血压提高,低血压症状减少,且治疗组的低血压发生率为26.3%,显著低于对照组57.0%。因此认为血液透析治疗中如患者发生低血压,采用生脉饮的治疗方式,临床疗效确切,可极大降低血压透析患者低血压症状的发生率。有关生脉饮联合盐酸米多君治疗血液透析低血压的临床研究表明,透析过程中低血压发生率明显降低,总有效率为86.1%,证明了生脉饮联合盐酸米多君能够预防透析中低血压的发生^[28]。段冬伟^[29]对39例盐酸米多君联合生脉饮治疗血液透析中低血压患者进行观察,结果显示慢性肾衰竭患者维持性血透中合并低血压的发生率明显降低,症状明显改善,盐酸米多君联合生脉饮治疗透析中低血压总有效率达88.2%,疗效明显。

有关生脉注射液治疗维持性血液透析低血压临床观察的研究结果显示,治疗总有效率为93.75%,生脉注射液治疗后透析中最低血压透析后血压及超滤量显著增加($P<0.01$),C反应蛋白(CRP)明显降低($P<0.01$),说明生脉注射液能有效治疗血液透析低血压^[30]。吕贵东、刘玉霞^[31]研究了生脉注射液减少血液透析中低血压的作用,结果证明生脉注射液能有效改善老年血液透析患者低血压,减少透析中低血压的发生频率及透析并发症,改善透析患者的生活质量。对60例维持性血液透析患者进行随机、对照临床研究,结果显示生脉注射液组透析患者中最低血压、透析后血压均高于对照组,且治疗组低血压的症状改善均优于对照组,因此认为生脉注射液治疗血液透析相关性低血压效果较好,适用于血液透析中的低血压患者^[32]。杨沛华等^[33]对15例生脉注射液治疗透析相关性低血压患者进行临床观察,结果显示生脉注射液治疗后,低血压的发生率明显小于对照组,治疗总有效率也明显高于对照组,两组患者比较差异有统计学意义。生脉注射液通过增强有效血容量,稳定血流动力学等方面对透析相关性低血压进行调节,从而发挥对慢性透析患者的心血管系统的保护作用。

注射用益气复脉(冻干)可以增强心肌收缩力,增加心输出量,扩张冠状动脉,增加心肌供血,改善微循环,提高机体耐缺氧能力和抗应激能力,减轻

心肌细胞膜的脂质过氧化程度,因此达到改善患者心血管功能,稳定血压的功效。对维持性血液透析患者低血压影响的研究结果显示,注射用益气复脉(冻干)可显著升高透析后患者血压,降低透析中低血压发生率,提高低血压治疗率,且降低血透患者心率^[34]。沈元丽等^[35]研究显示注射用益气复脉(冻干)观察组患者治疗总有效率为86.7%,显著高于对照组的46.7%,且透析后观察组血压明显高于对照组,该结果说明该制剂能明显改善透析相关性低血压,升压效果显著。贺娟等^[36]探讨注射用益气复脉(冻干)联合左卡尼丁治疗血液透析相关性低血压的作用,结果显示36例患者治疗后透析中及透析后的动脉收缩压舒张压较治疗前显著提高($P<0.01$ 、 0.05),治疗总有效率达94%,说明注射用益气复脉(冻干)联合左卡尼丁对于血液透析相关性低血压疗效确切,因此,使用注射用益气复脉(冻干)联合左卡尼丁治疗透析时易发生低血压患者,具有进一步临床推广价值。

1.3 冠心病合并低血压

冠心病是一个全球问题,极大危害着人类的健康。冠心病患者经常会伴有低血压的发生,心力衰竭患者心脏射血分数能力受损,血流动力学不稳,常伴有低血压的发生,而低血压又会使心衰的症状加重^[37];急性心肌梗死后患者因疼痛、大汗等引起脱水、心律失常、胸痛缺氧和酸中毒从而导致低血压发生,而低血压状态又是诱发泵衰竭和心源性休克的原因之一^[38]。生脉方联合西药治疗冠心病合并低血压,可使患者血压快速回升,并改善患者心功能,因此学者们围绕生脉散及相关制剂对心衰/心梗合并低血压的疗效开展了大量的临床研究。

支应鹏等^[39]对生脉散加减治疗慢性心力衰竭合并低血压的30例患者进行临床观察,治疗组在对照组的基础上加用生脉散加减治疗,水煎服,每天1剂,根据症状适当加减。结果表明,治疗组总有效率为96.7%,对照组为83.3%,两组比较差异显著;治疗后两组血压、生活质量评分、脑钠肽(BNP)水平和射血分数(EF)值比较,差异均有统计学意义。说明生脉散加减结合西医常规治疗慢性心力衰竭合并低血压优于单用西医常规治疗,可有效改善患者的生活质量,提高心功能。

生脉注射液通过发挥复脉生津、强心益气、开窍理气与化瘀活血等作用改善心肌供血和血液瘀滞程度,从而改善患者血压水平。方军等^[40]观察生脉注射液治疗慢性心力衰竭合并低血压患者临床

疗效,结果显示生脉注射液观察组的血压与治疗前相比较明显升高且稳定,且观察组的血压升高幅度大于对照组,同时观察组的血浆B型氨基端利钠肽原(NT-proBNP)与治疗前相比较明显下降,且明显低于对照组。该研究表明生脉注射液对慢性心衰合并低血压患者的治疗效果显著,能明显升高血压,同时有效改善患者的心功能。杜国良^[41]研究生脉注射液对急性右壁合并下壁心肌梗死后低血压患者的影响,结果表明与常规治疗患者比较联合生脉注射液治疗的总有效率明显升高,两组比较差异具有统计学意义。有关生脉注射液联用多巴胺治疗急性心肌梗死性低血压的疗效观察显示,用药后治疗组患者血压回升(逐渐上升)及心功能改善情况均优于对照组,用药后治疗组患者平均多巴胺停药时间为51.34 h,明显短于对照组108.36 h,但用药后对患者心率无影响,因此说明生脉注射液联用多巴胺治疗急性心肌梗死性低血压疗效显著^[42]。姜高分等^[43]搜集生脉注射液应用于急性心肌梗死后低血压的临床研究资料,对生脉注射液治疗急性心肌梗死后低血压的疗效与安全性进行系统评价,结果提示生脉注射液与多巴胺联用升压效果明显优于单用多巴胺,尤以改善收缩压为主,因此提示生脉注射液对急性心肌梗死后低血压状态有改善作用。

1.4 休克所致低血压

休克是一种临床急症,是机体受到各种因素侵袭后迅速出现循环系统及其他系统机能活动急剧降低的一种病理状态^[44-45]。休克时出现顽固性低血压,即使在输血补液和给予抗休克治疗后,血压仍难以回升,导致心脑血管等器官灌注不足,是休克病人死亡的主要原因之一^[46]。生脉散、生脉饮以及生脉类注射剂可提高患者血管活性、心输出量及心肌收缩力,从而发挥其治疗休克所致低血压的药效。

有关生脉散对休克患者的稳压作用研究结果显示,对于感染性休克经抢救后升压药物不易撤去的患者,应用生脉散具有稳压作用,与抗感染、抗休克药物同时使用疗效显著^[47-48]。有关生脉饮加附子在流行性出血热低血压休克期的疗效观察结果显示,单用阿拉明、多巴胺及部分胶体液,血压有升高现象但不稳定,在此基础上加用生脉饮加附子,则血压升高且稳定,因此对于低血压休克的患者给予中药生脉饮加附子,对稳定血压,提高血管活性及心肌收缩力具有良好的疗效^[49]。生脉注射液对感染性休克患者血压影响的研究结果显示,用生脉注

射液治疗感染性休克,明显优于单纯的西医治疗,能缩短血压回升的时间和增加回升血压的稳定性,减少并发症的发生,对于合并出现的心衰和心律失常有较好的治疗作用,可有效提高感染性休克的综合疗效^[50]。王静恩等^[51]分别对肺心病、风湿性心脏病和冠心病等由于感染致心力衰竭而发生休克的患者,应用生脉注射液替代血管活性药物进行抢救治疗,结果表明生脉注射液具有提高心输出量,降低冠状动脉阻力和心肌耗氧量,改善微循环障碍等功能,从而促进血压回升及稳定,对改善全身机能状态有较好临床疗效。

1.5 其他原因所致低血压

除上述有关低血压的相关研究外,有关生脉类制剂对其他原因所致低血压症状也有报道,生脉类制剂对高原性低血压、阶段综合征所致低血压、慢性病伴低血压以及老年体位性低血压等均有良好的改善作用,回升血压的同时,可有效提高患者的整体疗效,充分发挥其多组分、多靶点的整体治疗优势。

利用生脉散对高原性低血压患者进行临床观察,研究结果显示生脉散近期治愈率高于麻黄素和升压丸,最大疗效出现在治疗3周,血压回升幅度收缩压平均值为28.8 mmHg,舒张压平均值为14.4 mmHg,且远期随访患者血压稳定性较高^[52]。郑伟林等^[53]采用升压生脉汤对44例低血压综合征患者进行治疗,结果显示32例患者血压回升到正常状态,症状消失,随访3个月未见复发,12例患者血压回升1.5 kPa以上,症状减轻,升压总有效率100%。谢任谦^[54]以多巴胺作为阳性对照药进行随机对照临床研究,观察生脉注射液对戒断综合征重症的温阳升压作用,结果证实生脉注射液的升压作用优于多巴胺,且在静脉滴注1~2次后使血压恢复到安全水平,血压回升快,且在升压的同时,表现出对戒断综合征重症患者的治疗的综合疗效,体现了中药多成分、多靶点的整体治疗优势。郑向等^[55]对慢性病伴发低血压症患者进行临床研究,结果表明生脉注射液对多种慢性疾病伴发的低血压症均有不同程度的改善,临床总有效率为92.7%。对注射用益气复脉(冻干)和米多君联合用药治疗体位性低血压的临床病例进行研究,结果发现注射用益气复脉(冻干)和米多君联合用药能有效改善患者头晕、低血压等临床症状,减少晕厥的发作次数,总有效率81%,疗效显著优于单用米多君组,因此认为注射用益气复脉(冻干)和米多君联合治疗老年体位性低

血压有较好的疗效^[56]。

2 生脉类制剂的降压作用

高血压是目前临床常见的心血管疾病,如果得不到有效治疗及控制,可引起冠心病、心肌梗死等并发症,严重威胁人类健康^[57-58]。高血压的发生主要由于冠状动脉硬化、血液黏稠,血流减慢,导致血管压力增高,生脉类制剂能够显著增加血流量和减少外周阻力的作用,大量的动物实验及临床实验均表明生脉类制剂具有显著的降血压作用。

2.1 降压作用的药理研究

生脉类口服制剂、生脉类注射剂单用或与其他药物联合用药在以犬、大鼠、家兔和猫制造的高血压模型的药理研究中,均显示有良好的降压作用。

邓元江等^[59]研究生脉胶囊对压力超负荷致慢性心力衰竭大鼠血压与心功能的影响,结果表明造模后7、14周模型组的血压均明显升高,生脉胶囊治疗后血压降低,说明生脉胶囊可降低压力超负荷所致慢性心力衰竭模型大鼠的血压、减缓心率,提高一氧化碳(CO)、左心射血分数(LVEF),从而改善心脏射血功能。

生脉注射液iv对麻醉犬血流动力学影响的实验研究结果显示,iv生脉注射液5 min后血压开始下降,20 min时主动脉平均动脉压降至 (9.5 ± 2.2) kPa,与用药前 (14.9 ± 7.0) kPa相比有显著性差异,同时不同注射剂量的生脉注射液产生的降压作用差异明显,说明生脉注射液存在一定的量效关系,结果表明生脉注射液iv对麻醉犬正常血压有明显的降压作用,对心率和心输出量无明显影响^[60-61]。采用内毒素合并D-氨基半乳糖造成大鼠感染性休克模型,探讨生脉注射液对感染性休克大鼠血压的影响,结果显示生脉注射液可以使血压维持在一定水平或血压下降速度变缓,从而发挥对感染性休克动物的保护作用^[62]。比较不同来源生脉注射液对新西兰兔和猫的降压作用显示,不同来源生脉注射液对猫降压作用无明显差异,但不同给药顺序对猫降压反应的影响很大,随着给药次数的增加,降压作用急剧降低,动物的整体血压也下降;新西兰兔对1.0 mL/kg的不同厂家生脉注射液均具有很好的降压反应,且不同来源产品对新西兰兔的降压作用存在一定的差异性^[63]。

通过观察生脉液、脉络宁及两药合并静脉滴注对麻醉犬脑循环的影响,结果表明生脉液(0.4 g/kg)、脉络宁(5.5 g/kg)分别使用及两药合用均能增加麻醉犬脑血流量,降低脑血管阻力,合并用药组效果

优于单用组。同时各给药组均有明显的降低血压、减慢心率的作用,随着血压降低,脑血流量亦很快下降,但降低脑血管阻力的作用维持较久^[64]。

2.2 降压作用的临床研究

生脉类制剂快速滴注、生脉类制剂与其他降压药或降压疗法联用,降低患者血压的效果显著,在临床观察中得到证实。

有关加味生脉饮联合中药足浴治疗老年原发性高血压进行了一系列研究。杨璐等^[65]研究表明加味生脉饮联合中药足浴治疗老年原发性高血压能够有效降低患者的血压和心率,且无任何不良反应,具有非常明确的有效性和较高的安全性。韦刚等^[66]对加味生脉饮联合中药足浴治疗气阴两虚型老年原发性高血压的效果进行分析,结果显示中西医结合组治疗后收缩压为 (118.97 ± 8.96) mmHg,舒张压为 (74.68 ± 3.97) mmHg;对照组治疗后收缩压为 (141.65 ± 13.32) mmHg,舒张压为 (86.79 ± 6.85) mmHg,组间对比差异有统计学意义($P < 0.05$),说明加味生脉饮联合中药足浴治疗气阴两虚型老年原发性高血压,降低患者血压效果显著,值得在临床推广应用。李彦等^[67]研究加味生脉饮配合贝那普利(观察组)治疗老年原发性高血压的临床效果,以单独应用贝那普利为对照组,结果表明两组患者治疗后收缩压和舒张压水平均低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$),且观察组患者治疗后收缩压和舒张压均低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

有关补阳还五汤联合生脉散颗粒对高血压颈动脉粥样硬化患者临床疗效观察研究表明,在西药基础上补阳还五汤联合生脉散颗粒可以显著提高高血压颈动脉粥样硬化患者的整体疗效,治疗后患者血压、血脂及动脉粥样硬化情况均得到明显改善^[68]。有关瑞舒伐他汀联合灯盏生脉胶囊对高血压合并高脂血症的临床研究表明,观察组(瑞舒伐他汀联合灯盏生脉胶囊治疗组)患者舒张压、收缩压、总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇均明显低于对照组,而高密度脂蛋白胆固醇、血压治疗总有效率、血脂治疗总有效率均明显高于对照组($P < 0.05$),因此瑞舒伐他汀联合灯盏生脉胶囊治疗高血压合并高脂血症疗效确切,可明显改善患者的血压水平和血脂状况^[69]。

孟庆义等^[70]对快速iv生脉注射液治疗高血压急症的初步研究表明采取生脉注射液20 mL于5 min内iv降压效果确切,且不增加心率,无明显的副作用。陈威^[71]研究生脉注射液对血流动力学及血管

因子的影响,结果表明高血压患者快速用药后 15 min 也可明显降低动脉血压($P<0.05$),60 min 时收缩压(SBP)降低幅度达给药前的 129%,且在降压中存在一定的量效和时效关系。刘艳茹^[72]探讨中药生脉注射液联合硝苯地平片缓释片在高血压治疗中的临床效果,研究结果显示治疗前后收缩压分别为 (155.000 ± 7.663) 、 (128.333 ± 3.904) mmHg ($P<0.01$),治疗前后舒张压分别为 (99.700 ± 7.040) mmHg 和 (85.900 ± 7.824) mmHg ($P<0.01$),说明生脉注射液联合硝苯地平片缓释片治疗高血压疗效确切,作用持久缓和,降低收缩压和舒张压的作用显著。

王树录^[73]探讨注射用益气复脉(冻干)联合琥珀酸美托洛尔缓释片治疗冠心病并发心力衰竭的效果显示,两组患者治疗两周后的 LVEF 均显著升高,左心室舒张末期内径(LVEDD)、心率、收缩压和舒张压均显著降低,且注射用益气复脉(冻干)辅助琥珀酸美托洛尔缓释片组均优于常规治疗组,说明注射用益气复脉(冻干)辅助琥珀酸美托洛尔缓释片治疗冠心病合并心力衰竭患者效果显著,可有效降低心率及血压,从而达到改善患者的心功能的功效。李博等^[74]观察注射用益气复脉(冻干)联合美托洛尔治疗原发性高血压伴心力衰竭的疗效及对心脏重构的影响,结果表明两组治疗前舒张压、收缩压水平比较差异无统计学意义;治疗后两组舒张压收缩压水平均明显下降,且观察组舒张压收缩压水平均低于对照组($P<0.05$),说明采用注射用益气复脉(冻干)联合美托洛尔治疗原发性高血压伴心力衰竭病人,临床效果显著,可明显改善病人心脏重构及心功能。

3 双向调节血压与剂量的关系

双向调节是中药治病的特点之一,指通过调节机体的阴阳,调和气血,调和脏腑等使机体保持相对平衡,从而纠正异常的病理状态^[75]。上述药理及临床研究均表明,生脉类制剂有双向调节血压的作用,分析其原因可能与药物活性成分、注射速度及给药剂量相关。

生脉散方中人参、麦冬、五味子三药,一补一清一敛,益气复脉养阴生津,生脉散方中人参和五味子的双向调节血压作用均有报道。有关人参及所含人参皂苷对血压双向调节作用研究表明,人参小剂量使用血压升高,大剂量使用使血压降低,同时人参所含多种皂苷成分均能使血压先升高后降低。五味子在小剂量时有烟碱样作用,大剂量时有胆碱样作用,可能是其发挥对血压双向调节作用的机

制^[76]。因此推测,生脉类制剂的血压双向调节作用可能与给药剂量相关^[77],可能与人参和五味子给药剂量对血压影响的量效关系一致。

生脉类制剂相关研究表明血压双向调节作用与注射速度和给药剂量直接相关。赵菁华等^[77]对生脉注射液对血压双向调节进行临床研究,结果表明生脉注射液对血压有双向调节作用,即小剂量缓慢静滴血压升高,大剂量快速 iv 则血压降低。陈威等^[78]研究表明生脉注射液的双向调节作用可能是通过增加心肌收缩力,减少外周阻力和增加血容量 3 方面共同发挥作用。当缓慢给药时,增加心肌收缩力占主导地位,扩血管占次要地位,可能导致血压升高;快速给药时,扩血管占主导地位,增加心肌收缩力占次要地位,可导致血压下降。当缓慢大剂量给药时,扩容和增加心肌收缩力占主导地位,扩血管占次要地位,可使血压升高;快速大剂量给药时,扩血管占主导地位,使血压下降明显;缓慢小剂量给药时,扩容、增加心肌收缩力和扩血管作用相互影响,可能对血压无明显影响。

4 结语

生脉散是治疗气阴两虚的代表方,作为中医名方已在心脑血管领域得到广泛应用^[8]。张仲景在《金匱要略》留下:“阳微阴弦,即胸痹而痛,所以然者,责其虚也”的理论。心主血脉,以推动血液运行,心气虚是导致冠心病的主要病因,益气养心是冠心病的中药治疗方法^[79]。生脉类制剂均具有扩张冠状动脉、减少心肌耗氧量、改善心肌缺血的功效,基于辨证施治、药症相符的治疗理念,在治疗冠心病方面主要适用于冠心病气阴两虚患者,在临床治疗心血管类疾病中发挥重要作用^[80-81]。本文对近年来有关生脉类制剂的血压调节方面的相关研究进行归纳总结,发现生脉类制剂在升压及降压方面均有显著疗效,但在其具体作用机制及发挥药效的化学成分研究方面仍需进行深入探索:(1)生脉类制剂升压作用的研究主要集中于临床应用,动物实验等相关药理作用机制的研究鲜见报道,下一步应深入开展动物实验方面的药理作用及机制研究,从临床和药理作用机制两个方面深入探索生脉类制剂的升压作用;(2)有关生脉类制剂降压作用的临床应用,主要见于快速滴注生脉类制剂和生脉类制剂与其他降压药物或降压疗法联用两方面,但其与注射速度相关性的根本原因及与其他药物联合用药的发挥降压作用的药理机制仍需进一步探究;(3)生脉类制剂的血压调节作用与药理活性成

分、给药剂量有关,但血压调节作用的有效成分尚不清楚,升压以及降压的量效关系也不明确,因此

本文通过对生脉类制剂的血压调节方面的相关研究进行综述,以为生脉类制剂血压调节作用的深入研究提供指导,同时为生脉类制剂在升压和降压方面的临床应用提供参考。

参考文献

- [1] 张群智. 古方生脉散现代应用探讨 [J]. 中成药, 2001, 23(4): 54-56.
- [2] 王厚恩, 白文字, 刘 唤, 等. 生脉方的研究进展 [J]. 中成药, 2019, 41(01): 151-159.
- [3] 张 晨, 王 哲, 徐 强, 等. 生脉方及其主要药物治疗心血管病药理作用研究概况 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(14): 1999-2001.
- [4] 谷凌云, 王发渭, 杨明会. 生脉散类方治疗心血管疾病研究近况 [J]. 军医进修学院学报, 1997, 18(2): 72-74.
- [5] 曹占鸿, 潘建衡, 李 娜, 等. 生脉散现代药理作用及作用机制的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(22): 212-218.
- [6] 张进珍. 生脉散加减治疗心血管疾病临床研究进展 [J]. 河南中医, 2007, 27(12): 80-82.
- [7] 吴红彦. 生脉散防治心血管疾病的药理研究与临床应用 [J]. 中成药, 1997, 19(3): 39-40.
- [8] 张采琼, 黄美艳, 蔡秀江. 生脉散临床应用研究进展 [J]. 实用中医药杂志, 2020, 36(3): 409-411.
- [9] 谢桂楠, 高 晟, 赵 凯, 等. 中医治疗低血压的研究进展 [J]. 江苏中医药, 2018, 50(9): 79-81.
- [10] 廖名龙, 白永峰, 黄 莉. 中成药注射制剂治疗低血压 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2004, 3(6): 1365.
- [11] 海兴华. 原发性低血压病病因病机研究 [J]. 河南中医, 2013, 33(12): 2063-2064.
- [12] 刘 娜, 李彦生. 原发性低血压中医药治疗进展 [J]. 实用中医药杂志, 2008, 24(12): 822-823.
- [13] 毛静远, 王恒和. 原发性低血压病的病因病机及其辨证分型 [J]. 中医药学刊, 2003, 2(2): 173-175, 180.
- [14] 宋中林. 生脉散加味治疗原发性低血压 [J]. 四川医学, 1981, 2(2): 100-101.
- [15] 黄 维. 加减生脉散治疗原发性低血压 30 例 [J]. 人民军医, 1994(12): 25-26.
- [16] 杨建方. 生脉散丹参片并用治疗原发性低血压 60 例 [J]. 实用中医内科杂志, 2007, 21(4): 58.
- [17] 陈 敏. 补中生脉汤治疗慢性原发性低血压 38 例 [J]. 福建中医药, 2006, 37(5): 54-55.
- [18] 袁恒强, 杨 彬. 生脉注射液治疗原发性低血压临床观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2005(13): 1702-1703.
- [19] 张美莲. 生脉注射液治疗原发性低血压临床疗效观察 [J]. 青海医药杂志, 1998, 28(3): 36.
- [20] 林 玫. 生脉注射液治疗原发性低血压临床观察 [J]. 辽宁中医学院学报, 2006, 8(1): 58-59.
- [21] Weiss M. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients [J]. Am J Kid Dis, 2005, 45(4): S7-S153.
- [22] Rostoker G, Griuncelli M, Loridon C, et al. Modulation of oxidative stress and microinflammatory status by colloids in refractory dialytic hypotension [J]. BMC Nephrol, 2011, 12: 58.
- [23] 杨 佳, 胡 毅. 血液透析中低血压的研究进展 [J]. 现代医药卫生, 2018, 34(18): 2855-2857.
- [24] 胡 丹, 吴险峰, 涂卫平. 血液透析相关性低血压的临床研究进展 [J]. 中国全科医学, 2017, 20(6): 759-762.
- [25] Benedict S, van der Frank S M, Jeroen K P. Intradialytic hypotension: mechanisms and outcome [J]. Am J Kid Dis, 2014, 63(5): B107.
- [26] 穆 迪, 刘宝利. 生脉散加味治疗血液透析相关性低血压的临床疗效观察 [A]//中国中西医结合学会肾脏疾病专业委员会 2018 年学术年会论文摘要汇编 [C]. 重庆: 2018.
- [27] 张海峰. 血液透析低血压辅用生脉饮的治疗与预防 [J]. 系统医学, 2017, 2(19): 16-17, 21.
- [28] 李素梅. 生脉饮联合盐酸米多君治疗血液透析低血压 13 例 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2013, 11(10): 40-41.
- [29] 段冬伟, 梁 娜, 赵 乐. 盐酸米多君联合生脉饮治疗血液透析中低血压 39 例分析 [J]. 中国误诊学杂志, 2010, 10(27): 6738.
- [30] 石春珍, 徐 青, 周其珍, 等. 生脉注射液治疗维持性血液透析低血压临床观察 [J]. 上海中医药杂志, 2012, 46(12): 43-45.
- [31] 吕贵东, 刘玉霞. 生脉注射液治疗老年维持性血液透析患者低血压的临床研究 [J]. 长春中医药大学学报, 2009, 25(4): 490-491.
- [32] 赵虎康. 生脉注射液防治血液透析相关性低血压的疗效观察 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2007.
- [33] 杨沛华, 赖小航, 杨若愚. 生脉注射液治疗透析相关性低血压 15 例 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2015, 13(20): 52-53.
- [34] 刘志勇, 张慧玲. 注射用益气复脉对维持性血液透析患者低血压的影响 [J]. 中医临床研究, 2013, 5(22): 56-57.
- [35] 沈元丽, 陈 凯, 钱莉莉. 益气复脉注射液治疗血液透析相关性低血压的效果观察 [J]. 中国当代医药, 2016, 23(19): 147-149.
- [36] 贺 娟, 高继宁, 邓妍莉, 等. 注射用益气复脉联合左卡尼丁治疗血液透析相关低血压的疗效观察 [J]. 山西中医学院学报, 2019, 20(1): 38-39.

- [37] 杨兰英. 参芪升脉饮联合西药治疗慢性心衰急性加重合并低血压(阴竭阳脱证)的临床观察 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2019.
- [38] 买买提艾力·吐尔逊, 吾麦尔江·克力木, 阿孜姑·毛拉克. 急性心肌梗死后低血压患者的临床治疗 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(8): 813-815.
- [39] 支应鹏, 张艳红. 生脉散加减治疗慢性心力衰竭合并低血压30例临床观察 [J]. 湖南中医杂志, 2017, 33(4): 40-41.
- [40] 方军, 李玉兰, 富双玲. 生脉注射液佐治慢性心力衰竭合并低血压的临床观察 [J]. 实用中西医结合临床, 2019, 19(5): 64-65.
- [41] 杜国良. 生脉注射液对急性右壁合并下壁心肌梗死后低血压患者的影响 [J]. 中国民间疗法, 2017, 25(6): 53-54.
- [42] 赵贵锋, 葛德元. 生脉注射液联用多巴胺治疗急性心肌梗死性低血压的疗效观察 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 15(2): 105-107.
- [43] 姜高分, 江远东, 湛韬. 生脉注射液治疗急性心肌梗死后低血压的系统评价 [J]. 中国全科医学, 2011, 14(23): 2644-2647.
- [44] 郭庆菊. 低血压与休克 [J]. 社区医学杂志, 2007(18): 17-18.
- [45] White N J, Wang X, Liles C, et al. Fibrinogen concentrate improves survival during limited resuscitation of uncontrolled hemorrhagic shock in a swine model [J]. Shock August, 2014, 42(5): 456-463.
- [46] 赵克森. 重症休克时顽固性低血压的机制和治疗 [A]//中国病理生理学会危重病医学专业委员会第八届全国大会暨中华呼吸病学会呼吸生理和重症监护学组年会论文集 [C]. 广州: 2008.
- [47] 劳建和. 生脉散对休克患者的稳压作用 [J]. 上海中医药杂志, 1987, 19(12): 24.
- [48] 张祥官. 生脉散治疗低血压30例疗效观察 [J]. 苏州医学院学报, 1997, 17(6): 1138.
- [49] 李增光, 于长江. 生脉饮加附子在48例流行性出血热低血压休克期的疗效观察 [J]. 青岛医药卫生, 1997, 29(2): 40.
- [50] 周鸿图, 李孟贤, 余小平, 等. 生脉注射液对感染性休克患者血压影响的研究(附68例病例分析) [J]. 中国中医急症, 1997, 6(1): 25-26.
- [51] 王静恩, 蔡振荣, 沈德方. 生脉注射液强心升压作用探讨(附4例抢救过程) [J]. 华西医科大学学报, 1996, 27(S1): 64-65.
- [52] 邹恂达, 乔发强. 生脉散治疗高原低血压30例临床观察 [J]. 人民军医, 1984(6): 34-35.
- [53] 郑伟林, 吴昌堂. 升压生脉汤治疗低血压综合征44例 [J]. 中国乡村医药, 2002, 9(1): 34.
- [54] 谢仁谦. 生脉注射液治疗戒断综合征重症的温阳升压作用研究 [J]. 新中医, 2009, 41(9): 59-60, 8.
- [55] 郑向, 李选挺. 生脉注射液治疗低血压28例临床观察 [J]. 医药论坛杂志, 2005, 26(18): 71.
- [56] 王玉玲, 刘军玺, 张伟. 中西医结合治疗多系统萎缩体位性低血压32例分析 [J]. 中国药物与临床, 2011, 11(3): 339-340.
- [57] 刘丽. 中医辨证施治提高高血压患者治疗效果及生存质量评价 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2019, 7(33): 1-2, 9.
- [58] Wang Z, Chen Z, Zhang L, et al. Status of hypertension in China: results from the China hypertension survey, 2012—2015 [J]. Circulation, 2018, 137(22):2344-2356.
- [59] 邓元江, 梁伟雄, 程淑意, 等. 生脉胶囊对压力超负荷致慢性心力衰竭大鼠血压与心功能的影响 [J]. 国际中医中药杂志, 2007, 29(6): 326-328.
- [60] 陈威, 孟庆义, 沈洪, 等. 生脉注射液静注对麻醉犬血流动力学影响的实验研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2001, 8(3): 163-165.
- [61] 陈威, 孟庆义, 沈洪, 等. 生脉注射液静注对麻醉犬血压影响的实验研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2000, 7(4): 229-231.
- [62] 丁永芳, 沈明勤, 王志刚. 生脉注射液对感染性休克大鼠血压的影响 [J]. 时珍国医国药, 2008, 19(11): 2764-2766.
- [63] 黎家敏, 马佳丽, 杨春, 等. 不同来源生脉注射液对兔和猫降压作用的比较研究 [J]. 四川生理科学杂志, 2020, 42(1): 1-5, 10.
- [64] 陈宁红, 季慧芳, 张陆勇, 等. 生脉液、脉络宁及两药合并静脉滴注对麻醉犬脑循环的影响 [J]. 中国药科大学学报, 1997, 28(4): 43-46.
- [65] 杨璐. 加味生脉饮联合中药足浴治疗老年原发性高血压的疗效分析 [J]. 中国老年保健医学, 2017, 15(2): 35-36.
- [66] 韦刚. 加味生脉饮联合中药足浴治疗气阴两虚型老年原发性高血压的效果分析 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(27): 166-167.
- [67] 李彦. 加味生脉饮配合贝那普利治疗老年原发性高血压的效果 [J]. 甘肃科技, 2017, 33(10): 98-99.
- [68] 李猛, 李芳. 补阳还五汤联合生脉散颗粒对高血压颈动脉粥样硬化患者临床疗效观察 [J]. 山西医药杂志, 2019, 48(1): 36-38.
- [69] 李树恒. 瑞舒伐他汀联合灯盏生脉胶囊对高血压合并高脂血症的临床研究 [J]. 中国医药指南, 2015, 13(11): 88-89.
- [70] 孟庆义, 苏绍萍, 沈洪, 等. 快速静注生脉注射液治疗高血压急症的初步研究 [J]. 河北医学, 2000, 6(2): 40-41.
- [71] 陈威. 生脉注射液对血流动力学及血管因子影响作用的研究 [D]. 北京: 军医进修学院, 2001.
- [72] 刘艳茹. 生脉注射液联合硝苯地平缓释片在高血压病治疗中的临床效果评价 [J]. 中医临床研究, 2014, 6(29): 72-73.
- [73] 王树录. 益气复脉注射液辅助琥珀酸美托洛尔缓释片治疗冠心病并发心力衰竭的效果 [J]. 临床医学研究与实

- 践, 2019, 4(18): 22-23.
- [74] 李 博, 聂晓冬, 陈 鑫. 益气复脉注射液联合美托洛尔治疗原发性高血压伴心力衰竭临床疗效及对心脏重构的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(3): 385-388.
- [75] 夏俊龙, 王育勤. 中药的双向调节与临床应用 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2015, 13(06): 6-7.
- [76] 方文贤, 宋崇顺, 周立孝. 医用中药药理学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 250, 354.
- [77] 赵菁华, 钱小平, 胡 琦, 等. 生脉注射液对血压双向调节的临床观察 [J]. 中国中医急症, 2004, 13(6): 367-368.
- [78] 陈 威, 杨晓方, 孟庆义. 生脉注射液对血压影响机理的研究及三元学说的建立 [J]. 河北医学, 2002, 8(11): 1032-1035.
- [79] 李 焕, 贾 妮. 浅析生脉散研究进展 [J/OL]. 辽宁中医药大学学报, 1-7. (2020-05-18)[2020-05-20]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1543.R.20200518.1329.018.html>.
- [80] 崔 洁, 于远望. 生脉散防治心血管疾病的研究进展 [J]. 现代中医药, 2018, 38(3): 78-81.
- [81] 卢芬萍, 苏 宁, 征宗梅, 等. 生脉注射液联合常规治疗方案治疗急性心肌梗死的 Meta 分析及系统评价 [J]. 中草药, 2018, 49(5): 1201-1210.