

速效救心丸的药动-药效学及临床研究进展

孙世仁, 黄 熙, 张 莉

(第四军医大学西京医院, 陕西 西安 710032)

摘 要: 综述了速效救心丸近 10 年来的药动-药效及临床研究概况, 提出进行药动-药效学深入研究的新思路。

关键词: 速效救心丸; 药动学; 药效学; 临床

中图分类号: R286.2 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2002)01-0089-03

Advances in studies on pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical research of SUXIAO JIUXIN WAN*

SUN Shi-ren, HUANG Xi, ZHANG Li

(Xijing Hospital of Fourth Military Medical University, Xi'an Shanxi 710032, China)

Key words SUXIAO JIUXIN WAN; pharmacokinetics; pharmacodynamics; clinical research

* SUXIAO JIUXIN WAN is a Chinese herbal preparation with *Rhizoma Chuanxiong*, *Bornaeolum Syntheticum*, etc., it has the function of promoting flow of qi and blood circulation, and alleviating pain.

速效救心丸是由川芎、冰片等药物组成, 具有行气活血, 通窍止痛之功效。临床主要用于治疗冠心病、心绞痛、高血压等心脑血管疾病及急性腹痛等各种痛证, 疗效较好。黄熙等又以其为工具药, 首先进行了方剂治疗药物监测, 并获得国家自然科学基金的资助。现就速效救心丸近 10 年来的药动-药效学及临床研究进展作一综述。

1 药动学研究

杨丽莉^[1]等用气相色谱-质谱法研究健康人舌下含服速效救心丸后冰片的药代动力学。其方法较为可靠、灵敏, 冰片的平均回收率为 97.32%; 最低检测限为 2 ng/mL; 日内及日间的相对标准偏差小于 4%; 其药动学过程符合开放二房室模型。冰片吸收迅速, 10 min 左右达到最高血药浓度; 体内消除亦迅速, 其消除半衰期为 (58.23 ± 15.90) min。在服药 90 min 后, 冰片浓度降至 20 ng/mL 以下。关于速效救心丸中其他成分的药动学研究未见详细报道。

2 动物药效学研究

2.1 心血管作用: 陈卫平^[2]等人探讨了速效救心丸的心血管药理作用。观察该药对垂体后叶素所致大鼠心肌缺血性心电图 (ECG) 的影响和对心肌缺血猫心外膜心电图及血流动力学的影响。结果表明速效救心丸对大鼠心肌缺血有明显的拮抗作用; 速效救心丸剂量为 0.18 和 0.36 g/kg 时均能显著抑制缺血心肌心外膜 ECG 的 ST 段抬高, 提示有明显的抗心肌缺血的作用, 且可降低血压 (BP), 减慢心率 (HR), 减少心输出量 (CO), 降低心脏指数 (CI), 左心室做功指数 (LVW I) 和全身血管阻力 (SVR), 并认为这种负性频率和负性肌力作用可有效地减少心肌对氧的需求。SVR 和 BP 的降

低又进一步减少了心脏的后负荷, 速效救心丸可能正是通过这种改善心肌氧代谢而发挥抗心肌缺血作用。周连发^[3]等用离体主动脉条探讨了速效救心丸扩张血管的机制。速效救心丸 2 mg/mL 对去甲肾上腺素 (NA)、氯化钾 (KCl)、组织胺 (His)、乙酰胆碱 (ACh)、5-羟色胺 (5-HT) 所致血管条收缩反应具有不同程度的拮抗作用。对由去甲肾上腺素引起收缩的主动脉条, 加速效救心丸后 NA 的 EC₅₀ 无明显改变, 最大效应降低, NA 量效曲线非平行右移, 表明速效救心丸对 NA 具有非常竞争性拮抗作用, 但对由 KCl-CaCl₂ 引起收缩的主动脉条, 速效救心丸能使其量效曲线平行右移, 最大效应降低, 呈非竞争性拮抗。其特点与戊胺类类似, 提示速效救心丸具有钙拮抗作用。

2.2 镇痛解热作用: 曾万玲^[4]等对小鼠及家兔所作的实验表明, 速效救心丸对电化学物质致痛的小鼠表现明显镇痛作用; 对家兔离体十二指肠和子宫的自发活动以及对氯化钡和乙酰胆碱导致的肠肌痉挛性收缩均呈非常显著的抑制作用; 对缩宫素所致的子宫痉挛性收缩, 亦能完全拮抗。证实该药确实具有较好的镇痛及解痉作用。

3 临床研究

速效救心丸的临床研究主要可归结为两大类: 一是心血管疾病, 二是各种痛症。

3.1 心血管疾病

3.1.1 冠心病: 该方治疗冠心病的研究最多^[5-12]。高玉初^[10]观察了速效救心丸对 105 例冠心病心绞痛患者速效止痛的疗效, 以硝酸甘油为对照, 结果提示速效救心丸在缓解心绞痛疗效上和硝酸甘油基本一致, 两组均对轻中度心绞痛

* 收稿日期: 2001-04-27

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 39870932)

作者简介: 孙世仁 (1971-) 男, 甘肃人, 现于第四军医大学攻读中西医结合临床硕士研究生, 研究方向为中药复方药动学。Tel: (029) 3373914

速效止痛疗效高,对重度心绞痛疗效差。魏江磊^[11]等观察了34例缺血性心脏病患者速效救心丸治疗前后红细胞变形能力、红细胞SOD、血浆LPO、血浆TXB₂、6-Keto-PGF₁以及心脏多普勒二维超声相关参数的变化,并与消心痛对照组作临床疗效的比较分析。治疗前,全部患者都有红细胞变形能力、红细胞SOD活性的降低、血浆LPO含量升高、TXB₂、6-Keto-PGF₁比例失衡以及心脏多普勒二维超声相关参数(舒张早期二尖瓣室间隔间距(EPSS)、左室后壁收缩运动幅度(CDM)、舒张早期左室后壁厚度、短轴缩短率以及射血分数(EF))异常等。经速效救心丸治疗后,上述实验参数均有不同程度改善($P < 0.05$),与对照组相比,不论是在CHD血液理化性质或心脏多普勒超声参数改善方面均有明显优势。祝厚刚^[12]等采用随机分期自身对照法观察了速效救心丸治疗冠心病无临床症状心肌缺血的疗效。结果表明,治疗期使用速效救心丸及对照期使用硝苯吡啶加阿斯匹林,两组药物均能减少ST段压低次数及压低的持续总时间,两组药物疗效对比以速效救心丸显著($P < 0.05$),认为速效救心丸是一种完全而有效的治疗无症状心肌缺血的药物。

3.1.2 心肌炎:侯秉南^[13]用速效救心丸治疗病毒性心肌炎30例取得良好疗效。治疗组30例,口服肌苷、静滴能量合剂,同时含服速效救心丸;对照组仅服肌苷、静滴能量合剂。结果:两组在心电图恢复正常的时间和治疗天数上存在显著差异,治疗组优于对照组。

3.1.3 心律失常:张鸿升^[14]等用速效救心丸治疗心律失常38例。以硝基甘油为对照,结果显效25例,有效10例,总有效率为92.1%。其中室上性心律失常总有效率为90.9%,室性心律失常总有效率为93.8%。

3.2 痛经

3.2.1 急性腹痛:马洪清^[15]用速效救心丸治疗急性痉挛性腹痛20例,并对比了不同证的疗效差别。获得显效12例(60%),有效8例(40%)。其中气滞型止痛效果较湿热型和寒湿型略好。张晓春^[16]对46例胃肠道痉挛所致腹痛患者,舌下含服速效救心丸,每次10粒,结果:用药10min内腹痛消失的14例,腹痛明显减轻的23例,总有效率81%。

3.2.2 肾绞痛:章正福^[17]采用速效救心丸舌下含服治疗肾绞痛52例。疼痛发作时,治疗组舌下含化速效救心丸10粒,必要时重复10粒,2次给药间歇10min;对照组选用传统的治疗方法,肌肉注射杜冷丁50~100mg、阿托品0.5mg。结果:2次用药后,治疗组的缓解率为96.2%,对照组的缓解率为61.8%,二者存在显著差异($P < 0.05$)。

3.2.3 癌痛:李建新^[18]应用速效救心丸三七粉治疗食管癌、胃癌、肝癌伴有疼痛的患者35例,其中中度痛20例,重度疼痛15例,随机分为2组。治疗组:中度痛含服速效救心丸10粒,重度痛含服速效救心丸15粒,均冲服三七粉1g,每日3次;对照组:中度痛口服曲马多胶囊50mg,重度痛口服曲马多胶囊50~100mg,每日3次。治疗结果:两组止痛的总有效率相近,无明显差异。显效率治疗组高于对照组,有显著差异($P < 0.05$),治疗组对胃癌镇痛效果较好,对照组

对肝癌及食管癌镇痛效果较好,两组均对中度镇痛效果显著。

3.2.4 头痛:张洪俊^[19]用速效救心丸舌下含化治疗血管性头痛38例,获总有效率86.84%,显效率55.26%的较好疗效。李兆秋^[20]对42例符合Rose氏诊断标准的偏头痛患者,每次含服10粒,每日3次,30d为一疗程。所有患者治疗前均采血检查血小板聚集性(PAP)和脑血流图。结果:偏头痛症状消失治愈的28例(66.7%),疼痛减轻好转的12例(28.6%),总有效率95.2%。同时治疗后脑血流图异常率降低,对聚集的血小板有解聚作用。

3.2.5 脑痛:丁宏村^[21]用速效救心丸治疗血液透析中胸痛40例。治疗组:速效救心丸10粒舌下含化;对照组:消心痛10mg舌下含化。结果:治疗组胸痛缓解情况明显优于对照组,且从血压下降情况观察,速效救心丸用于血透患者的安全性明显优于对照组。

3.2.6 其他:速效救心丸除对上述二类疾病有较好疗效外,对缓解支气管哮喘^[22]、降低门静脉压^[23]等亦有一定疗效。

4 展望

综上所述,速效救心丸起效快、疗效高,广泛用于心脑血管疾病的治疗,临床报道较多,但其药动、药效学研究尚不够深入,药效物质及其作用机理不够清楚。首先,仅冰片一味的药动学研究^[1]尚不足以代表母方在体内的命运;其次,虽有学者^[2~4]进行了药效学实验,但一是体外实验^[3]无法避免未吸收成分对实验结果的干扰,二是缺乏药动与药效学结合研究,难以阐明该药(中药复方)的药效物质、浓度-效应(毒性)关系及其作用规律。在方剂药动学与药效学研究方面,黄照教授曾先后提出了“证治药动学”^[24,25]假说和“方剂体内血清成分谱”^[26]的概念并作出了有效的探索。我们认为,对于中药方剂(如速效救心丸)的药动、药效学研究,应强调从体内进行,通过各种现代分析仪器确定该方血清成分谱^[26];以母方的某一(些)效应如血流动力学改变、冠脉血流量增加等为指标,研究进入血中的成分(如川芎嗪)与母方效应的关系^[27],确定相关的靶成分(如川芎嗪、龙脑、异龙脑或其他新的衍生物);通过研究靶成分的药动与药效的关系,特别是靶成分多靶点效应及其与多环节病因病理的相关性来揭示母方的药动、药效学特征,并进行靶成分的治疗药物监测^[28~30],为阐明方剂药效物质基础及作用原理开辟新途径。

参考文献:

- [1] 杨丽莉,袁倚盛,岷永岭.冰片和川芎嗪药浓度的GC-MSD测定法[J].药学学报,1994,29(9):697-701.
- [2] 陈卫平,赵树仪,祝君梅.速效救心丸药理作用[J].中成药,1994,16(1):31-33.
- [3] 周连发,赵树仪,蒋莹荣.速效救心丸对离体主动脉条的作用[J].中草药,1994,25(2):84-86.
- [4] 曾万玲,宋杰云,曲莉莎.速效救心丸镇静解痉的药理作用[J].贵阳中医学院学报,1995,17(2):58.
- [5] 刘菊英.速效救心丸治疗冠心病疗效观察[J].实用中西医结合杂志,1996,9(8):476.
- [6] 李峰,李秀云,王长海,等.速效救心丸治疗冠心病临床研究[J].中国中医急症,1996,5(3):113-114.
- [7] 刘振义,刘勇,郝大银.速效救心丸治疗冠心病心绞痛385

- 例临床研究 [J]. 中国中医急症, 1996, 5(3): 116.
- [8] 李绍敏, 刘灿群. 中西医结合治疗冠心病心绞痛 37例临床分析 [J]. 四川医学, 1999, 20(2): 134-135.
- [9] 郭蕴元, 高举真. 速效救心丸治疗冠心病心绞痛临床观察 [J]. 中国中医急症, 1996, 5(3): 115-116.
- [10] 高玉初, 郝淑珍, 刘爱霞, 等. 速效救心丸治疗冠心病心绞痛 105例速效止痛疗效观察 [J]. 中国中医急症, 1996, 5(2): 74-75.
- [11] 魏江磊, 唐幼纯. 速效救心丸治疗缺血性心脏病临床效应的比较研究 [J]. 中国中医急症, 1995, 4(4): 159-160.
- [12] 祝厚刚, 张晓红, 祝星. 速效救心丸治疗冠心病无症状心肌缺血疗效观察 [J]. 实用中西医结合杂志, 1995, 8(7): 388-389.
- [13] 侯秉南, 丁正琪. 速效救心丸治疗病毒性心肌炎 30例 [J]. 浙江中医杂志, 1993, 5(3): 198.
- [14] 张鸿升, 万晓莹, 宋丽艳. 速效救心丸治疗心律失常的临床应用 [J]. 中西医结合实用临床急救, 1997, 5(4): 232-233.
- [15] 马洪清. 速效救心丸治疗急性腹痛 [J]. 新药与临床, 1994, 13(6): 382.
- [16] 张晓春. 速效救心丸治疗急性胃肠痉挛性疼痛临床观察 [J]. 中国中医急症, 1996, 5(6): 168.
- [17] 章正福, 周庆富. 速效救心丸舌下含化治疗肾绞痛 52例 [J]. 安徽中医临床杂志, 1999, 11(4): 254-255.
- [18] 李建新. 速效救心丸含三七粉治疗癌痛 [J]. 中国中医急症, 1997, 6(4): 156.
- [19] 张洪俊. 速效救心丸治疗血管性头痛 38例 [J]. 中成药, 1995, 17(7): 49.
- [20] 李兆秋. 速效救心丸治疗偏头痛 42例 [J]. 中国中西医结合杂志, 1996, 16(7): 416.
- [21] 丁宏村, 张晓春. 速效救心丸治疗血透中胸痛 40例临床观察 [J]. 中国中医急症, 1994, 3(5): 232.
- [22] 王兴权. 速效救心丸缓解支气管哮喘急性发作 60例 [J]. 中国中医急症, 1997, 6(5): 213.
- [23] 许建华, 丁全林, 陆敏. 速效救心丸含服对肝硬化门脉血流动力学的影响 [J]. 实用中西医结合杂志, 1997, 10(19): 1918.
- [24] 黄熙, 陈可冀. “证治药动学”新假说的理论与实践 [J]. 中医杂志, 1997, 38(12): 745-747.
- [25] Huang X, Ren P, Wen A D. Pharmacokinetics of traditional Chinese syndrome and recipe: A hypothesis and test [J]. W JG, 2000, 6(3): 384-391.
- [26] 黄熙. 方剂体内血清成分谱与靶成分概念的提出及意义 [J]. 第四军医大学学报, 1999, 20(4): 277-279.
- [27] Huang X, Zang Y, Wang Y. Effects of tetramethylpyrazine phosphate and sodium ferulate alone or in combination on hemodynamics in anesthetized dog [J]. Am J Chinese Med, 24(2): 169-176.
- [28] 黄熙, 任平. 防治高血压、冠心病难点与突破口: 方剂的药物监测 [J]. 中国中西医结合杂志, 1997, 17(9): 515-518.
- [29] Fushimi R, Koh T, Iyama S, *et al.* Digoxin-like immunoreactivity in Chinese medicine [J]. Ther Drug Monit, 1990, 12(3): 242-245.
- [30] Gurley B. Extract versus herb: effect of formulation on the absorption rate of botanical ephedrine from dietary supplements containing Ephedra (ma huang) [J]. Ther Drug Monit, 2000, 22(4): 497.

保护开发中药材资源是中药现代化的重要课题

郭长源

(天津市第六中药厂, 天津 300401)

中图分类号: R28 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2002)01-0091-02

中药现代化关联着方方面面, 其中重要方面之一就是中药材资源问题, 没有中药材资源, 就没有中药现代化的研究、生产, 中药现代化就是纸上谈兵。同样, 没有中药材资源的保护、开发, 中药现代化进程就不可能得到持续性发展。因此, 保护、开发及合理利用中药材资源是中药现代化的重要课题之一。

1 确立中药现代化项目, 不能缺少中药材生态资源分析

随着中药现代化的进展, 国家与地方的企业、科研单位纷纷建立以“中药现代化”为中心的科研、开发、产业化课题及项目。对于这些课题、项目, 都要在分析、审查其课题、项目的“现代化”水平的同时, 分析、考察其对中药材资源的需求情况、所需中药材资源的现状及该课题项目可能对中药材生态资源影响等方面的问题。不但要坚持涉及濒危物种或资源不足的不能上以外; 对那些大量消耗中药材资源且其资源不

易恢复的课题、工程要慎重立项; 对那些浪费中药材资源或可能破坏生态资源的不能立项。

同样, 就是好的中药现代化课题项目也要搞好调控, 不能一哄而上, 最终导致互相疯狂竞争中药材资源, 以至于破坏中药材资源及生态环境。如几年前的银杏叶热。

2 合理使用中药材资源

合理使用中药材资源, 主要是中药处方的合理配伍。目前中药处方多源于古方和经验方, 随着中医药科学的发展, 由古方、验方筛选而成的新配方在中成药新药中的比例正在不断增加, 这也是中药走向“现代化”的一个表现。

随着科学的进步, 中药开发手段不断提高, 目前我们已具备精筛细选中药处方的能力。因此科研发展部门应充分使用现代化技术、方法、手段, 依中医药理论, 对一些传统的、正在开发的及准备开发的中药处方进行合理使用中药材资源

* 收稿日期: 2001-08-20

作者简介: 郭长源 (1955-), 男, 辽宁省义县人, 高级工程师, 执业药师, 天津市第六中药厂总工程师, 享受国务院政府特殊津贴。政协天津市北辰区第四届、第五届常务委员, 政协天津市第十届委员。Tel 022-26952654 E-mail www.gcy.com.cn