

中西医结合干细胞移植治疗糖尿病足的临床研究进展

郭勇英^{1,2} 孙颖⁵ 位庚¹ 高怀林^{1,3,4*}

[1. 河北医科大学 河北 石家庄 050017;

2. 河北以岭医药研究院 国家中医药管理局重点研究室(心脑血管络病) 河北 石家庄 050035;

3. 河北医科大学附属以岭医院 河北省中医络病理论指导糖尿病足防治重点研究室 河北 石家庄 050091;

4. 河北省络病重点实验室 国家中医药管理局中医络病学重点学科 河北 石家庄 050035;

5. 南京中医药大学 江苏 南京 210000]

摘要: 糖尿病足属中医学“消渴病”继发的“血痹”“脱疽”“筋疽”等范畴,是指因糖尿病血管病变和(或)神经病变及感染等综合因素,导致慢性进行性波及肢体大、中、微血管,引起足部疼痛、皮肤深溃疡、肢体坏疽等病变,是糖尿病的严重并发症之一。临床治疗非常棘手,难以取得令人满意的疗效,最终导致截肢甚至危及生命。因此,临床上迫切需要找到创伤小、易接受、疗效好的方法。糖尿病足的治疗是个系统工程,单一的方法难以治愈,干细胞具有高度增殖和分化成为体内各种细胞的潜能,其可塑性强,为糖尿病足的治疗带来新前景,目前是国内外学者研究的热点之一。近年来中西医结合干细胞移植疗法逐渐应用于本病中,其疗效明显优于单纯中医、单纯西医或单纯干细胞移植治疗。文章就中西医结合干细胞移植治疗糖尿病足的临床研究进展进行概括。

关键词: 糖尿病足; 中西医结合干细胞移植治疗; 综述

DOI 标识: doi: 10.3969/j.issn.1008-0805.2015.06.073

中图分类号: R4/78 文献标识码: A 文章编号: 1008-0805(2015)06-1454-03

Clinical Progress of Treatment of Diabetic Foot by Stem Cell Transplantation Integrative Traditional Chinese and Western Medicine

GUO Yong-ying^{1,2}, SUN Ying⁵, WEI Geng¹, GAO Huai-lin^{1,3,4*}

[1. Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China; 2. Yiling Medical Research Institute of Hebei Province Key Laboratory of State Administration of Traditional Chinese Medicine (Cardio - Cerebral Vascular Network Disease), Shijiazhuang 050035, China; 3. Yiling Hospital of Hebei Medical University, Department of Guidance in Prevention and Treatment of Diabetic Foot on Hebei Province Chinese Medicine Theory of Collateral Disease, Shijiazhuang 050091; 4. Key Laboratory of Network Disease of Hebei Province, Shijiazhuang 050035, China; 5. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210000, China]

Abstract: Objective The diabetic foot (DF) belongs to the "blood arthralgia", "sphacelus", "tendon gangrene" and other disease of traditional Chinese medicine category, is secondary to diabetes. It is caused by diabetic vascular disease and (or) neuropathy and infections as well as other factors, resulting in chronic progressive affected limb, micro vessel, causing foot pain, skin ulcers or gangrene of limbs in deep. It is one of the serious complications of diabetes, occasionally causing amputation and even death. It is hard to obtain satisfactory effect, and clinical treatment is very difficult. Therefore, there is an urgent need to find a new treatment with fewer traumas, easier delivery, and good curative effect. Treatment of DF is a system engineering, and single method is difficult to cure. Stem cells are capable of proliferation and differentiation into various kinds of cells. Their stronger plasticity brings new prospect for the treatment of DF. Currently, the stem cells attract attention of researchers worldwide. Traditional Chinese medicine and Western medicine combined with stem cell transplantation therapy has been gradually applied to the disease in recent years, its efficacy is better than pure Chinese medicine, western medicine or simple stem cell transplantation therapy. Here we review the clinical progress on stem cell transplantation integrative traditional Chinese and Western medicine therapy for the treatment of DF.

Key words: Diabetic foot; Stem cell transplantation in the treatment of combination of Chinese traditional and Western medicine; Review

收稿日期: 2014-09-24; 修订日期: 2015-03-03

基金项目: 国家高技术研究发展计划“863”计划)项目(No. 2011AA020115); 国家重点基础研究发展计划“973”计划)项目(No. 2012CB518606); 河北省中医药管理局课题(No. 2012112)

作者简介: 郭勇英(1981-),女(汉族),河北石家庄人,河北医科大学在读博士研究生,硕士学位,主要从事糖尿病及络病的科研工作。

* 通讯作者简介: 高怀林(1965-),男(汉族),河南安阳人,河北医科大学附属以岭医院主任医师,博士学位,主要从事糖尿病及络病的临床与科研工作。

近几十年,伴随着社会进步和人们生活、饮食方式的转变,全球糖尿病患者人数以惊人的速度增长,世界卫生组织(World Health Organization,WHO)的数据显示,2010 年全球糖尿病患者达 3.47 亿^[1]。2012 年,国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)的最新数据表明,世界糖尿病人口已经达 3.71 亿,约占世界人口的 5.2%,到 2030 年,这个数字将达到 5.52 亿^[2]。其中 95% 以上的糖尿病总人群为 2 型糖尿病,WHO 预计,到 2030 年,糖尿病将成为世界第七大死亡原因。据报道,我国 50 岁以上糖尿病病人下肢动脉病变患病率高达 19.47%~23.80%^[3]。糖尿病病人下肢截肢的相对危险性是非糖尿病病人的 40 倍^[4]。由于糖尿病足(diabetic foot,DF)的预后较差,最终导致溃疡、截肢甚至死亡,正成为威胁人类健康的世界性公共卫生问题^[5]。因此,有效治疗 DF,降低截肢率成为国内外研究的重要内容之一。大量研究表明,中西医结合干细胞移植治疗本病可以有效控制血糖,改善微循环、改善缺血、改善神经功能,控制感染,防止坏疽扩大,降低患者截肢率,减少死亡率。本文就目前对 DF 患者的临床治疗进展进行简要的概括。

1 糖尿病足的治疗

目前,DF 患者的临床治疗有:①DF 的常规治疗:如基础治疗中的合理的膳食结构,适量运动,足部护理,戒烟戒酒;一般治疗:严格控制血糖、血脂、血压,抗凝,控制感染,改善循环,营养神经及其他对症治疗。②非手术治疗:应用生物敷料、修复溃疡,负压创面治疗、加快溃疡面愈合,高压氧、臭氧治疗,抗氧化治疗,细胞因子治疗,自体干细胞移植^[6-10],组织工程皮肤治疗^[11,13],中药治疗。③手术治疗:血管重建术治疗^[14,15],介入中的经皮腔内血管形成术(PTA)^[16,17]、动脉硬化块切除术^[18-21]、导管内溶栓术^[22,23]及血管内超声消融术^[24,25]等,足部局部创面清创处理^[26,27]和截肢术。

2 中西医结合干细胞移植治疗糖尿病足

临床上首先进行常规治疗,而后进行干细胞提取移植:①骨髓干细胞(bone marrow stem cell, BMSC):局部麻醉下从髂后上脊及附近髂骨处抽取骨髓血约 300ml,去除红细胞,密度梯度离心后,将分离出的单个核细胞(含可定向分化的干细胞),用生理盐水稀释后混悬液备用。②外周血干细胞(peripheral blood stem cell, PBSC):采用人粒细胞集落刺激因子皮下注射,连用 3~5 天,同时给予低分子肝素钙抗凝,第 4 或 6 天用细胞分离机单独采集 PBSC,配制单个核细胞悬液备用。

2.1 中医药联合干细胞移植治疗糖尿病足 胡全穗^[28]应用自体 BMSC 移植联合中药补阳还五汤口服治疗下肢缺血性疾病 13 例,其中 DF 10 例,20 条肢体,股骨头缺血性坏死 3 例,4 条肢体。治疗后 1 月,患者冷感、麻木治疗有效率 100%,静息痛治疗有效率 87.5%,而踝肱指数(ABI)部分逐渐升高,而下肢血管超声检查指标没有明显改善。本方法治疗下肢缺血性疾病可以改善患者临床症状和体征。甘宇等^[29]选择 80 例因慢性下肢缺血引起 DF 溃疡患者,分为常规治疗组、中药治疗组、自体 BMSC 移植治疗组和自体 BMSC 移植与中药合用治疗组,治疗 3 个月,观察各项指标结果提示,自体 BMSC 移植联合中药治疗可以提高 DF 的疗效,且优于单独应用中药或干细胞移植治疗的效果,不会导致由于血清血管内皮生长因子(VEGF)水平长期增高引起的副作用。牛艳等^[30]对 20 例自体 BMSC 移植的 DF 病人采用不同泡脚方法配合治疗,观察不同时间内疼痛感觉、患肢冷感、皮肤温度及皮肤颜色,结果显示采用中药泡脚相比温水泡脚法,避免或减少了病人截肢的痛苦,明显提高了病人的生存质量。

王志同等^[31]对 46 例 DF 患者采用自体 PBSC 循经穴位法移植同时结合辨证给予活血化瘀汤剂口服,治疗 3 月后检测结果提示,采用中医循经穴位法移植配合西医腓肠肌移植可显著提高临床治疗效果。高怀林等^[32]对入选 60 例 DF 患者,随机分为通心络结合自体 PBSC 移植组和干细胞移植组各 30 例。于移植前、移植后 12 周,观察临床疗效及血清 VEGF、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)水平的变化。结果表明:通络中药结合自体 PBSC 治疗 DF 临床疗效可靠,优于单纯干细胞治疗,且不会导致因血清 VEGF、bFGF 水平升高引起的病理性促血管生成,是一种安全、有效的中西医结合干细胞移植治疗 DF 的新方法。

2.2 介入联合干细胞移植治疗糖尿病足 于华锋^[33]、陆文彬^[34]等对 DF 患者干细胞移植采用 Seldinger 法经皮穿刺插管术,经导管将干细胞悬液灌注至动脉内,术毕退出导管,拔出鞘管,穿刺点加压包扎。采用 BOLUS 步进减影技术观察下肢动脉血管解剖和形态改变^[35]。术后定期观察,患者临床症状明显改善,且在随访期间未发现并发症和不良反应。临床研究发现^[33],根据下肢血管造影检测结果,视缺血范围来定移植方式,采用下肢缺血肌肉局部注射联合下肢动脉腔内移植,取得满意疗效,且动脉腔内干细胞移植更符合干细胞的归巢、趋化作用原理。本研究治疗糖尿病性下肢缺血性病变方法安全、有效,但它的远期疗效有待更多病例的积累和长时间的随访。

钱叶强^[36]对 18 名经内科药物保守治疗无效或疗效不佳的 DF 患者行 PTA 联合经导管自体 PBSC 移植治疗,移植后随访 3~6 个月,移植后小腿、足部疼痛,冷感,间歇性跛行及麻木感均有显著好转,其中以疼痛缓解最快。且在随访期间,未发现移植相关并发症或不良反应。黄永翠等^[37]对 11 例均有不同程度的胫前、胫后或腓动脉狭窄或闭塞,足背动脉全部闭塞的 DF 患者行 PTA 联合经导管自体 PBSC 移植治疗,治疗后 3~14d,ABI 增加总有效率 86.67%,溃疡面改善总有效率 77.78%,3 例坏疽 1 例愈合,1 例好转,1 例截肢术后伤口一期愈合。PTA 能开通狭窄或闭塞的血管使患肢血供恢复,移植植入的干细胞可分泌多种血管生成因子如 VEGF、bFGF 子及白细胞介素等,促进局部血液微循环的改善,进而起到治疗 DF 的目的。赵立峰^[38]、李春梅^[39]等临床研究显示 PTA 与 PBSC 都是治疗 DF 的安全有效的手段,PTA 术后行 PBSC 移植效果优于单纯应用一种方法。PTA 联合 PBSC 移植治疗 DF 是一种方便、安全、有效的治疗方法,其治疗的近期疗效令人满意。

王寅冬等^[40,41]对 DF 患者行经皮股动脉穿刺或显露切开插入超声消融导管,在动脉造影监视下进行血管内超声消融,后将干细胞悬液注射小腿缺血肌肉内局部。经治疗后患者趾端溃疡面积减小,冷、凉感觉得到改善。血管内超声消融联合自体 BMSC 移植治疗 DF,为血管阻塞性病变的治疗提供了一条新的治疗途径。本方法重建动脉流出道,改善了 DF 患者的血液供应,是有效的、微创且安全的,减少了创伤,降低了手术难度与复杂性。目前,应用时间尚不长,样本不多,近期疗效较好,远期疗效有待于进一步观察。

2.3 细胞因子联合干细胞移植治疗糖尿病足 鞠文东等^[42]对 1 例难治性糖尿病皮肤溃疡十余年患者采用自体富血小板凝胶(APG)配合自体 PBSC 移植治疗,4 周左右足部溃疡基本愈合,6 周左右溃疡完全愈合。比单用 APG 方法^[43]平均 12 周愈合时间明显缩短。治疗中无严重并发症和不良反应,是一种简单、价廉、安全、有效的方法,值得进一步推广应用。

吴石白等^[44]对 30 例糖尿病周围动脉硬化闭塞症(PAD)和

DF 患者随机分为 2 组,分别给予携带人 HGF 基因的质粒 DNA (HGF-PVAX1) 联合 BMSC 局部注射于患肢腓肠肌和单纯于患肢腓肠肌局部注射 BMSC。移植后肢体静息痛、冷感有明显好转,间歇性跛行有好转,移植后的下肢及足背皮温有明显改善,移植后足背动脉血流量改善,且注射 HGF-PVAX1 联合 BMSC 移植疗效优于单纯 BMSC 注射,可能成为治疗 PAD 和 DF 的一种新手段。但其远期疗效和安全性还有待观察。

3 结语

总之,DF 的发生是多因素和多机制,是跨学科的疑难病症,因此,综合治疗、多学科协作是治疗该病的发展趋势^[45]。要掌握 DF 的发展规律,早发现,早治疗,在不同发展阶段,控制血糖、控制感染、改善循环、营养神经,做好足部创面处理,尽最大可能促进 DF 溃疡愈合,防止进一步损伤,减少截肢率。虽然人们对 DF 的治疗不断取得进步,新治疗方法不断涌现,但目前仍没有一种方法可完全治愈,这就要求我们在临床上,具体问题具体分析,合理的使用新方法、新技术或新的敷料,并建立完善的防治体系,得当治疗,预防为主,教育优先。如果预防和治疗得当,大部分的 DF 可以通过保守治疗而愈合,降低截肢风险和死亡率,切实提高糖尿病患者的生活质量。

参考文献:

- [1] Danaei G, Finucane MM, Lu Y, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants [J]. *Lancet* 2011, 378(9785): 31.
- [2] International Diabetes Federation Diabetes atlas, 5th edn (2012 update). www.idf.org.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2010 年版) [J]. *中国糖尿病杂志* 2010, 20(1): S2.
- [4] Lazzarini PA, Q'Rourke SR, Russell AW, et al. What are the key conditions associated with lower limb amputations in a major Australian teaching hospital [J]. *J Foot Ankle Res* 2012, 5(1): 12.
- [5] Muhs BE, Gagan EP, Sheehan P. Peripheral arterial disease: Clinical assessment and indications for revascularization in the patient with diabetes [J]. *Curr Diab Rep* 2005, 5(1): 224.
- [6] 张瑞清, 郑宛玲, 崔凤勤, 等. 自体骨髓干细胞移植治疗糖尿病足 16 例疗效观 [J]. *临床荟萃* 2009, 24(16): 1432.
- [7] 王富军, 杜亚萍, 杨艳辉, 等. 自体外周血干细胞移植糖尿病足 36 例血管内皮功能检测 [J]. *中国组织工程研究与临床康复* 2009, 13(23): 4589.
- [8] 张雷, 楚同彬, 王新建. 自体外周血干细胞移植治疗糖尿病足 [J]. *中国组织工程与临床康复* 2010, 14(19): 3589.
- [9] 王广宇, 朱旅云, 马利成, 等. 干细胞移植治疗糖尿病足 [J]. *中国组织工程研究* 2013, 17(1): 173.
- [10] Herdrich BJ, Lind RC, Liechty KW. Multipotent adult progenitor cells: their role in wound healing and the treatment of dermal wounds [J]. *Cytototherapy* 2008, 10(6): 543.
- [11] Veves A, Falanga V, Armstrong DG, et al. Graftskin, a human skin equivalent is effective in the management of noninfected neuropathic diabetic foot ulcers: a prospective randomized multicenter clinical trial [J]. *Diabetes Care* 2001, 24(2): 290.
- [12] Niezgoda JA, Van Gils CC, Frykberg RG, et al. Randomized clinical trial comparing OASIS Wound Matrix to Regranex Gel for diabetic ulcers [J]. *Adv Skin Wound Care* 2005, 18(5 Pt 1): 258.
- [13] Brigido SA. The use of an acellular dermal regenerative tissue matrix in the treatment of lower extremity wounds: a prospective 16-week pilot study [J]. *Int Wound J* 2006, 3(3): 181.
- [14] Peters E J, Lavery L A. Effectiveness of the diabetic foot risk classification system of the International Working Group on the Diabetic Foot [J]. *Diabetes Care* 2001, 24(8): 1442.
- [15] 熊常美, 温桂芬, 曾宝仪, 等. 显微外科手术治疗糖尿病足的护理 [J]. *中华现代护理杂志* 2012, 18(17): 2013.
- [16] Aragón Sánchez J, Maynar Moliner M, Pulido Duque J M, et al. The role of a specialized approach for patients with diabetes, critical ischaemia and foot ulcers not previously considered for proactive management [J]. *Diabet Med* 2011, 28(10): 1249.
- [17] Scatena A, Petrucci P, Ferrari M, et al. Outcomes of three years of teamwork on critical limb ischemia in patients with diabetes and foot lesions [J]. *Int J Low Extrem Wounds* 2012, 11(2): 113.
- [18] Zeller T, Rastan A, Sixt S, et al. Long-term results after directional atherectomy of femoro-popliteal lesions [J]. *J Am Coll Cardiol* 2006, 48(8): 1573.
- [19] McKinsey J F, Goldstein L, Khan H U, et al. Novel treatment of patients with lower extremity ischemia: use of percutaneous atherectomy in 579 lesions [J]. *Ann Surg* 2008, 248(4): 519.
- [20] 谷涌泉, 张建, 汪忠镐. 糖尿病足外科治疗进展 [J]. *中华糖尿病杂志* 2011, 3(4): 286.
- [21] 谷涌泉, 郭连瑞, 佟铸, 等. SilverHawk 治疗长段股总动脉和股浅动脉支架内再狭窄一例 [J]. *中华普通外科杂志* 2011, 26(3): 265.
- [22] 孙慧伶, 孙淑华, 蒋文, 等. 微量泵持续经股动脉输注尿激酶治疗糖尿病足的护理 [J]. *护理学报* 2006, 13(8): 28.
- [23] 韩会民, 工树国, 蒋晓宇, 等. 股动脉介入置管保留尿激酶和丹参及山莨菪碱治疗糖尿病足的临床研究 [J]. *中国中西医结合急救杂志* 2006, 13(4): 234.
- [24] 刘丽, 靖冬梅, 王爱林. 血管内超声消融术治疗糖尿病足的疗效观察 [J]. *中华糖尿病杂志* 2004, 12(5): 332.
- [25] 刘丽, 宋阜鸿, 黄雪莹. 血管内超声消融治疗糖尿病足的体会 [J]. *中外医疗* 2011, 30(32): 170.
- [26] Steed DL. Debridement [J]. *Am J Surg* 2004, 187: 71s.
- [27] Falabella A F. Debridement and wound bed preparation [J]. *Dermatol Ther* 2006, 19(6): 317.
- [28] 胡全穗. 自体骨髓干细胞移植合补阳还五汤治疗下肢缺血性疾病 [J]. *陕西中医* 2007, 28(6): 683.
- [29] 甘宇, 李铁男, 于黎丽, 等. 自体骨髓干细胞移植配合中药治疗糖尿病足溃疡的疗效及其与血清 VEGF 水平关系的研究 [J]. *中国中西医结合皮肤性病学期刊* 2010, 9(4): 206.
- [30] 牛艳, 孙佑军, 杨秀平, 等. 糖尿病足病人自体骨髓干细胞移植术后应用中药泡足的临床效果观察 [J]. *护理研究* 2011, 25(4): 898.
- [31] 王志同, 乔玉秋, 李壮, 等. 干细胞循经穴位法移植治疗糖尿病足临床研究 [J]. *中国中医急症* 2011, 20(9): 1384.
- [32] 高怀林, 丁来标, 曹月香, 等. 通络中药结合自体外周血干细胞移植治疗糖尿病足的疗效及其对血清 VEGF、bFGF 的影响 [J]. *疑难病杂志* 2012, 11(1): 26.
- [33] 于华锋, 赵荣, 马云辉, 等. 自体外周血干细胞移植(介入)治疗糖尿病足临床观察 [J]. *中国冶金工业医学杂志* 2009, 26(4): 416.
- [34] 陆文彬, 刘霆, 傅聿明, 等. 自体外周血干细胞移植介入治疗糖尿病足疗效分析 [J]. *浙江临床医学* 2010, 12(9): 953.
- [35] 田荣华, 刘志刚, 肖刚, 等. BOLUS 步进减影技术结合干细胞治疗糖尿病足 [J]. *中华全科医学* 2012, 10(3): 461.
- [36] 钱叶强. PTA 联合自体外周血干细胞移植治疗糖尿病足的临床研

- 究[D]. 徐州医学院硕士学位论文, 2009.
- [37] 黄永翠, 高斌, 秦汉林, 等. PTA 联合自体外周血干细胞治疗糖尿病足的初步探讨[J]. 中华全科医学, 2010, 8(8): 947-969.
- [38] 赵立峰, 时利平, 黄志勇, 等. 血管腔内成形术联合干细胞移植治疗糖尿病足的临床观察[J]. 当代医学, 2011, 17(26): 86.
- [39] 李春梅, 徐向进, 林晨, 等. 血管腔内成形术后行自体外周血干细胞移植治疗糖尿病足的临床研究[J]. 临床内科杂志, 2009, 26(5): 327.
- [40] 王寅冬, 王爱林. 超声消融联合自体干细胞移植治疗糖尿病足的临床研究[J]. 中国医师进修杂志, 2009, 32(19): 60.
- [41] 王寅冬, 王爱林. 超声消融联合自体干细胞移植治疗糖尿病足临床分析[J]. 黑龙江医学, 2009, 33(2): 135.
- [42] 鞠文东, 吴晓燕, 李怡琴, 等. 自体富血小板凝胶配合自体外周血干细胞移植治疗糖尿病足一例报告并文献复习[J]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2010, 5(2): 53.
- [43] 袁南兵, 龙洋, 张祥迅, 等. 自体富血小板凝胶治疗糖尿病难治性皮肤溃疡作用机制的初步探讨[J]. 四川大学学报(医学版), 2009, 40(2): 292.
- [44] 吴石白, 关小宏, 王恒湘, 等. 肝细胞生长因子基因联合骨髓间充质干细胞治疗糖尿病周围动脉硬化闭塞症及糖尿病足近期观察[J]. 中国医药, 2011, 6(11): 1354.
- [45] 许樟荣. 糖尿病足病防治与多学科协作[J]. 实用糖尿病杂志, 2008, 4(2): 3.

三七在血栓性疾病中的应用概述

袁蓉^{1,2} 郭丽丽^{1*}

(1. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053; 2. 北京中医药大学, 北京 100029)

摘要: 目前血栓性疾病呈现高发病率和高死亡率的现象, 血小板聚集和血栓形成是导致其发生发展的核心环节, 抗血小板聚集和抗血栓疗法起着关键作用。阿司匹林作为抗血小板聚集的有效药物, 在临床上广泛使用, 但作用靶点单一, 常出现胃黏膜损伤等副作用和阿司匹林抵抗现象, 近期还发现有促血栓形成的风险, 而三七通过抗血小板聚集、减少凝血因子含量、改善纤溶活性、降低血液黏度等多靶点、多途径干预血栓形成, 成为有效而安全的抗血栓药物, 临床应用广泛。

关键词: 三七; 血栓性疾病; 血小板聚集; 阿司匹林抵抗; 三七总皂苷

DOI 标识: doi: 10.3969/j.issn.1008-0805.2015.06.074

中图分类号: R259 文献标识码: A 文章编号: 1008-0805(2015)06-1457-02

血栓性疾病是包括动脉粥样硬化、冠心病、脑梗塞、肺栓塞等在内的具有高风险、高发病率、高死亡率的一类疾病, 抗血小板聚集和抗血栓的药物为目前常规用药^[1], 在心脑血管疾病的一级和二级预防中应用广泛。近年来中医药事业的迅速发展, 中药的临床运用逐渐受到重视, 其中活血化瘀中药显著的抗血小板聚集和抗血栓作用得到广泛认可^[2], 三七以活血化瘀定痛的功效在血栓性疾病的防治中疗效显著, 动物实验和临床运用都为此提供了理论依据。

三七, 又名参三七、田七, 是中国传统的名贵中药材, 为五加科多年生草本植物三七 [*Panax notoginseng* (Bulk) F. H. Chen] 的干燥根和根茎, 其味甘微苦性温, 归肝胃经, 有散瘀止血、消肿定痛等功效, 目前主产区位于中国云南东南部和广西西南部。三七起源于 2500 万年前第三纪古热带的残遗植物^[3], 最早文字记载见于中国元代杨清叟的《仙传外科秘方集》, 迄今已六百多年, 明代李时珍《本草纲目》记载三七“止血、散血、定痛”, 1912 年《中国医药大辞典》中确定了三七止血生肌、活血化瘀、消肿定痛、补血健体的功效, 在民间也被列为“参茸桂七”并列名药之首。现代研究证明三七总皂苷 (PNS)、三七三醇皂苷 (PTS)、人参皂苷

Rh1 和 F1 等多种三七有效成分可通过多途径、多靶点抑制血小板活化和聚集、抗血栓形成^[4-6], 药理和临床疗效显著。

1 三七抗血栓的多途径

1.1 抗血小板聚集 三七主要成分 PNS 可降低血小板活性、抗血小板聚集^[7]。动物实验及临床试验均证明 PNS 可显著提高血小板内的 cAMP 含量, 抑制花生四烯酸 (AA) 代谢中的环氧化酶的活性, 使血栓素 A₂ (TXA₂) 生成减少, 从而降低血小板活性, 抑制血小板聚集。一项临床实验中^[8] PNS 组血小板聚集率在服用 1 个月后下降, 组内治疗前后比较有统计学差异 ($P < 0.05$); 多项研究显示 PNS、PTS 治疗后血浆血栓素 B₂ (TXB₂)、血小板凝集和血小板粘附度较治疗前显著下降 ($P < 0.01$), δ -酮-前列腺素 F1 α (6-keto-PGF1 α) 较治疗前显著升高 ($P < 0.01$)^[9,10], 证实了三七的抗血小板聚集的作用。

1.2 减少凝血因子含量 三七可减少血中的 Ca²⁺ 和纤维蛋白原等凝血因子, 改善凝血功能。三七皂苷 Rg1 通过阻断血小板膜上受体调控的钙通道而减少凝血酶引起的细胞外 Ca²⁺ 内流作用, 或直接抑制胞内储存 Ca²⁺ 的释放, 降低血小板内 Ca²⁺ 浓度^[11], 从而共同抑制凝血过程的发生。实验结果显示三七皂苷 Rb 预处理组显著减低了心肌细胞钙超载^[11], 在脑梗死患者的临床应用中, 三七通舒胶囊组用药后纤维蛋白原水平较用药前降低, 用药前后比较差异有非常显著的意义 ($P < 0.01$)^[12]。证实了三七可通过减少凝血因子而预防凝血。

1.3 改善纤溶活性 三七有效成分 PTS 可增强纤溶系统活性, 预防凝血发生。PTS 可降低胶原、AA、ADP、凝血酶诱导的大鼠血小板聚集率^[5,6], 血小板红细胞膜微黏度减少, 红细胞变形性和流动性增强, 从而降低毛细血管通透性, 增强吞噬细胞功能, 加速纤维蛋白溶解^[13], 成剂量依赖性抑制大鼠实验性血栓形成^[7]。另外, PNS 还可抑制 Ca²⁺ 通过心肌和血管平滑肌细胞膜, 使平滑肌

收稿日期: 2014-10-27; 修订日期: 2015-01-22

基金项目: 科技部重大新药创制科技重大专项 (No. 2012ZX09102-201-006);

国家自然科学基金 (No. 81274129)

作者简介: 袁蓉 (1991-), 女 (汉族), 云南楚雄人, 北京中医药大学中医学七年制学生, 硕士学位, 主要从事心血管病研究工作。

* 通讯作者简介: 郭丽丽 (1965-), 女 (汉族), 河北高邑人, 中国中医科学院广安门医院心血管病证结合实验室研究员, 博士学位, 主要从事中药药理研究工作。