

三七提取物在心血管疾病临床应用中的研究进展



扫描二维码查看
原文 + 培训视频

卢淑立^{1,2}, 冯妍^{1*}, 高杰¹, 靳相公¹, 王以新¹, 陈可冀^{3*}

【摘要】 三七作为我国传统中药,因其具有活血化瘀的功效,在治疗心血管疾病方面疗效显著,且随着现代中药提取技术的提高,三七提取物极大地提高了其作用功效。整理近几年国内外关于三七提取物(主要成分为三七总皂苷)在治疗心血管疾病(冠心病、高血压、心力衰竭、心律失常)时的作用机制、临床应用效果及可能的不良反应等文献,并对所查阅的相关文献进行相应的剖析、归纳及总结。本文结论为三七提取物三七总皂苷及其有效成分对治疗心血管疾病有明确疗效,尤其是在冠心病、高血压、心力衰竭、心律失常或多种疾病同时合并存在时,三七提取物三七总皂苷可起到使用单一药物而发挥多种药效的作用,同时减轻患者经济及精神压力,提高患者生活质量。

【关键词】 心血管疾病;三七;三七总皂苷;三七皂甙;心血管药物(中药)

【中图分类号】 R 54 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.623

卢淑立,冯妍,高杰,等.三七提取物在心血管疾病临床应用中的研究进展[J].Chinese General Practice, 2021, 24(5): 539-545. [www.chinagp.net]

LU S L, FENG Y, GAO J, et al. Recent advances in clinical application of Panax notoginseng saponins in cardiovascular diseases [J]. Chinese General Practice, 2021, 24(5): 539-545.

Recent Advances in Clinical Application of Panax Notoginseng Saponins in Cardiovascular Diseases LU Shuli^{1,2}, FENG Yan^{1*}, GAO Jie¹, JIN Xiangong¹, WANG Yixin¹, CHEN Keji^{3*}

1. Department of General Medicine, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China

2. Department of Community Health, Beijing University of Chinese Medicine Third Affiliated Hospital, Beijing 100029, China

3. Department of Cardiovascular Medicine, Xiyuan Hospital China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China

*Corresponding authors: FENG Yan, Associate chief physician; E-mail: fengyan_zidanna@163.com

CHEN Keji, Academician of Chinese Academy of Sciences; E-mail: kjchenvip@163.com

【Abstract】 Panax notoginseng is a traditional Chinese medicine that has a significant effect on cardiovascular diseases for its effect of promoting blood circulation and removing blood stasis. With the development of techniques for extracting herb drugs, improved purity of Panax notoginseng extract greatly improves its efficacy. In this paper, we reviewed recent literature concerning Panax notoginseng extract [with Panax notoginseng saponins (PNS) as the main component] in the treatment of cardiovascular diseases (coronary heart disease, hypertension, heart failure, arrhythmia), and analyzed and summarized the mechanism of action, clinical effect and possible adverse reactions of PNS, and concluded that PNS and its active ingredients have definite curative effects on cardiovascular diseases. Moreover, PNS may produce a variety of pharmacodynamic effects on coronary heart disease, hypertension, heart failure, arrhythmia or coexisting cardiovascular diseases, thereby reducing the economic and mental pressures and improving quality of life of the patients.

【Key words】 Cardiovascular diseases; Panax notoginseng; Panax notoginseng saponins; Sanchinoside; Cardiovascular agents (TCD)

随着居民生活质量逐渐提升和日渐不良生活习惯的形成,心血管疾病的患病率及死亡率呈现持续上升及年轻化的趋向。

目前,心血管疾病是我国死亡率排名第一的疾病类型,其造成的死亡人数已超过所有疾病死亡总人数的40%,高于肿瘤及其他疾病^[1],加重了社会经济负担,并已发展为我国比较严重的一个公共健康卫生问题,因而现阶段心血管疾病的有效治疗不容忽视。

传统中医药在改善心血管疾病患者病情、提高心功能、提升生活质量等方面所展现的优点,获得众多指南共识认可。三七是五加科植物三七〔Panax notoginseng (Burk.) F.H.Chen〕的干燥根及根茎,在我国应用广泛、历史悠久,早在明代《跌损妙方》(异远真人编著)中即有关于“三七”的记载,《本

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81703932);医管局青苗人才基金资助项目(QML20190605);北京市中医药管理局科技发展资金项目(JJ-2020-01)

1.100029 北京市,首都医科大学附属北京安贞医院全科医疗科

2.100029 北京市,北京中医药大学第三附属医院社区中心

3.100091 北京市,中国中医科学院西苑医院心血管科

*通信作者:冯妍,副主任医师;E-mail: fengyan_zidanna@163.com

陈可冀,中科院院士;E-mail: kjchenvip@163.com

本文数字出版日期:2020-09-18

草纲目》(明·李时珍)中首次详细记载了三七的形态、气味,指出其具有“止血、散血、定痛”的功效,具备止血与溶血双重调节功能,其活性提取物中皂苷类为活血化瘀成分,提取物中又以三七总皂苷(PNS)最为重要,其中人参皂苷(Rg1、Rb1、Rd、Re)及三七皂苷R1含量较高^[2-3],对治疗心血管疾病有较为明显的效果^[4]。临床上有多种以三七提取物PNS为主要成分的制剂,目前应用于心血管疾病治疗的药物包括注射用粉针剂血塞通、血栓通冻干粉、络泰粉针剂、血栓通注射液、路路通注射液、血塞通片、血塞通胶囊、血塞通颗粒、血塞通滴丸等^[5]。现就三七提取物PNS应用于各类心血管疾病的作用机制及临床应用进行分类归纳总结。

1 冠心病

冠心病是目前我国心血管疾病中发病率及死亡率较高的疾病,包括慢性心肌缺血综合征(稳定型心绞痛、缺血性心肌病、隐匿性冠心病等)及急性冠脉综合征〔ACS,不稳定型心绞痛(UAP)、非ST段抬高型心肌梗死(NSTEMI)及ST段抬高型心肌梗死(STEMI)〕。

1.1 保护心肌细胞,抑制炎症反应 ACS是以冠状动脉粥样硬化斑块破裂、堵塞冠状动脉引起心肌缺血为病理基础的一组临床综合征。LIU等^[6]将PNS分别作用于缺血H9c2细胞的体外模型及结扎左前降支SD大鼠的体内模型,实验证明PNS可以通过激活PI3K/Akt信号通路,对缺血诱导的心肌细胞凋亡具有抑制作用。另有研究发现单体三七皂苷R1可以通过抑制机体氧化应激和减少炎症细胞因子的产生,起到抑制炎症反应的作用^[7]。祁宏等^[8]研究在抗凝、降脂等基本治疗基础上应用血栓通粉剂治疗不稳定型心绞痛,有助于稳定冠状动脉粥样硬化斑块,改善心绞痛症状及心电图变化,提升血清一氧化氮(NO)水平,降低超敏C反应蛋白(hs-CRP)及纤维蛋白原(FIB)水平,进而提高临床疗效。

经皮冠状动脉介入(PCI)是通过手术快速恢复冠状动脉供血来治疗ACS,但ACS患者处于高凝状态,加之手术会诱发及加重冠状动脉炎症、破坏血管内膜,所以术后无复流、修复后再狭窄均有可能发生^[9]。丰冠鹏等^[10]研究显示,PCI术血栓抽吸联合术中冠状动脉内注射血栓通注射液治疗急性STEMI患者,可明显改善患者冠状动脉血流,加快PCI术后心脏微循环恢复。此外,罗建华等^[11]研究提示老年冠心病患者PCI术后口服曲美他嗪片联合应用血栓通注射液,可有效降低患者血清C反应蛋白(CRP)、白介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平,疗效显著。以上研究均表明血栓通注射液可提高PCI术血管再通率,及时挽救和减少心肌细胞坏死。

ACS患者在冠状动脉堵塞后20~30 min内,受此冠状动脉供血的心肌细胞就开始有一小部分发生变性坏死;1~2 h内就会出现绝大多数心肌细胞凝固性坏死、心肌间质充血和水肿,同时周围细胞组织会有炎症反应发生及炎症细胞浸润。PNS可以改善缺氧状态时心肌细胞坏死,减弱炎症反应,进而发挥缩小梗死面积及保护心肌细胞的作用。上述临床研究中,无论是将PNS应用在未行PCI术而仅行常规治疗的患者,或者是在行PCI术中及术后使用PNS,冠心病患者的临床表

现及相关炎症指标均明显改善,提示PNS临床治疗的有效性。

1.2 抗血小板聚集,增强阿司匹林抗血小板作用 动脉粥样硬化不稳定性斑块发生破裂或者糜烂时造成冠状动脉内血栓形成,被认为是大部分ACS发病的主要病理基础,而血小板聚集是病理性血栓的中心环节。一项采用PNS和阿司匹林进行双盲双模拟的随机对照临床研究证实,PNS能有效降低血小板聚集率和血小板体外黏附;PNS对血小板CD62p、血小板膜糖蛋白GP II b/III a的抑制作用均优于阿司匹林^[12]。另有相关研究发现,在观察PNS及阿司匹林作用于急性心肌梗死大鼠模型而引起血小板活性改变及胃黏膜损害情况的实验中,PNS能够增强阿司匹林抗血小板作用,降低血小板聚集率,其机制可能与PNS可调控血小板AA通路环氧合酶1(COX-1)和CYP途径代谢有关,结论中同时表明PNS通过调控胃黏膜前列腺素E2(PGE2)代谢途径,可以减轻阿司匹林对胃黏膜造成的损害,改善胃肠道症状,同时也可增加血清胃动素及胃泌素含量^[13]。刘长清^[14]研究发现,急性心肌梗死患者PCI术后给予血栓通注射液治疗,血小板主要活化标志物(CD62p、PAC-1)及血小板参数(平均血小板体积、大血小板比率)水平明显下降,表明PNS通过抑制血小板活化、缩小血小板体积及减弱血小板高反应性来发挥抗血小板聚集作用。阎小燕等^[15]研究显示PNS联合阿司匹林较单用阿司匹林或单用PNS治疗老年冠心病有更加显著的降低血小板聚集功能。

抗血小板治疗是治疗冠心病的基础,而阿司匹林是目前冠状动脉粥样硬化抗血小板治疗最常见的药物之一。然而,阿司匹林会导致胃肠道损伤并且会产生阿司匹林抵抗,会影响阿司匹林的临床疗效、安全性和患者的服药依从性。而PNS自身可抑制血小板聚集,当PNS联合阿司匹林应用时又能增强阿司匹林抗血小板作用,且能保护胃黏膜,因此,将PNS应用于冠心病等血栓性抗血小板治疗,可提高作用功效及安全性。

1.3 降血脂,抑制血管内皮细胞凋亡 近年来多数专家将“内皮损伤反应学说”认为是冠心病的发病机制,判断冠心病的各种主要危险因素最后均会损坏动脉内膜。WANG等^[16]研究发现,PNS经蒸馏改善后的N-PNS在改善肥胖小鼠高脂血症、减重和抑制脂肪生成方面均显示出良好的活性。N-PNS可抑制分化早期脂肪的形成,这种活性可能通过促进AMPK172的磷酸化和下调其下游因子(固醇调节元件结合蛋白1c、硬脂酰辅酶A去饱和酶1和脂肪酸合成酶),还涉及腺苷磷酸活化蛋白激酶(AMPK)信号途径。此外,DONG等^[17]通过药理学预测和实验验证的方法得出以下结论,PNS可通过上调血管内皮生长因子A-mRNA的表达抑制血管内皮细胞早期凋亡,从而降低过氧化氢诱导的人脐静脉内皮细胞氧化应激作用,证实了PNS直接通过作用于冠心病靶点基因达到治疗冠心病的作用。王妮^[18]报道ACS患者PCI术后给予血栓通注射液治疗,可明显改善患者总胆固醇(TG)、三酰甘油(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、内皮素(ET)、一氧化氮(NO)及血浆血管性血友病因子(vWF)水平,表明血栓通在控制血脂水平、

改善内皮功能方面效果显著。

高血脂症会导致血管内皮损坏、脱落,继而产生血栓并堵塞动脉血管,造成动脉栓塞。冠状动脉粥样硬化为冠心病最主要病因,故降脂治疗在冠心病的急性期和二级预防治疗中占据重要地位。PNS通过降低血脂和血液黏稠度,抑制血管内皮细胞凋亡,从而减少冠状动脉粥样硬化,PNS在改善冠心病患者血脂指标方面,临床效果显著,且其安全性及适应证皆优于传统降脂西药,为冠心病降脂治疗提供了更多选择。

2 高血压

2017年发表在 *Lancet* 上的“中国百万人群计划研究项目”结果显示,我国高血压患病率为37.2%,然而控制率仅为5.7%^[19]。其可诱发各种其他类型心血管疾病及造成心、脑、肾、视网膜等多种靶器官损害,在心血管疾病死亡病因中占重要位置。因此,在推进我国心血管疾病防治进程中,以高血压防治为依托,是极为有效的。

2.1 舒张血管,降低血压 在高血压相关发病机制中,无论是大动脉还是相关小动脉,其结构改变及功能异常均起着不可忽视的作用。多种血管活性物质,如NO、前列环素(PGI₂)等均由大小血管壁内部表面的内皮细胞产生、激活和释放,进而起到调节心血管功能的作用。LOH等^[20]发现三七活性提取物PN95(主要为25.9%Rg1和13.6%Rb1)的血管舒张作用是通过一氧化氮-可溶性鸟苷酸环化酶-环磷酸鸟苷(NO-sGC-cGMP)和β₂-肾上腺素受体途径引起的,PN95还可以通过钾离子及电压依赖性钙通道(VOC)和三磷酸肌醇受体(IP₃R)两种途径调节动作电位来调节血管张力。此外,YANG等^[21]实验结果证明,PNS可以通过长链非编码RNA AK094457来诱导一氧化氮合酶(iNOS)的表达,增加NO的生成,从而促进内皮依赖性血管舒张,抑制血管收缩,最终实现血压下降的作用。袁伟^[22]研究显示复方血栓通胶囊治疗原发性高血压病的临床疗效显著,可有效降低NO、ET水平。治疗心血管疾病时控制血压为重要环节,PNS可通过影响多种血管收缩物质的表达,以及调节血管动作电位、抑制大小动脉结构和功能变化,从而舒张血管,降低血压,临床上长期应用,对原发性高血压病有显著的降压效果。

2.2 改善小动脉血流微循环 机体长期受高压刺激导致全身小动脉壁/腔比值上升、管腔内径变窄,其结果会出现对应的靶器官缺血,促进动脉硬化形成并进一步发展,最终造成各种并发症。冷雪等^[23]在研究基于异丙肾上腺素诱发急性心肌梗死大鼠心脏表面微循环血流灌注值的影响中发现,人参皂苷Rb1可明显增强心脏表面血流微循环。陈业等^[24]研究结果显示,针对高血压性视网膜病变患者给予血栓通胶囊联合阿司匹林治疗,能够显著改善患者眼动脉压、视网膜中央动脉的血流动力学指标,提高临床疗效。李钢铁^[25]研究发现针对高血压肾损害患者采取血栓通注射液联合盐酸贝那普利治疗有更好的临床疗效,可显著降低患者尿微量清蛋白水平。

高血压相关并发症涉及心、脑、肾、视网膜等器官,多种靶器官的可能性损害提示防治高血压并发症的重要性。而

PNS不仅能通过降低血压从根本上改善对大小血管的刺激,又可通过改善小动脉血流微循环起到防止并发症的作用。因此,PNS在高血压治疗中是值得推广应用的。

3 心力衰竭

心力衰竭被视为多种心血管疾病的终末阶段,随着我国人口老龄化不断加剧,心力衰竭患病率目前呈现增加趋势。因其高发病率、高死亡率和高治疗费用逐渐成为全球主要的公共卫生问题。PNS主要临床价值表现在维持心肌细胞结构及功能、改善心肌重塑、保护心肌细胞等方面。

心肌重塑是慢性心力衰竭不断进展的病理生理学基础,而心肌重塑指的是机体在神经-体液代偿机制中,心肌细胞发生相应的分子生物学改变及基因突变所共同导致的细胞结构变化和细胞功能障碍,表现为心肌数量减少和心肌纤维增多^[26]。相关研究将不同剂量的PNS作用于心力衰竭大鼠模型中,实验结果显示PNS不仅可以增强心室收缩肌的舒张功能,同时又可以减少血清脑钠肽、血管紧张素II的含量,从而维持心肌细胞结构及功能,能够有效防止心肌重塑^[27]。另外,SHAO等^[28]在对心力衰竭模型小鼠的研究中发现,人参皂苷Rb3对OGD/R诱导的活性氧(ROS)产生有保护作用,可以改善ROS诱导的能量代谢障碍,促进了RXRα和SIRT3的表达,从而提高了细胞内三磷酸腺苷(ATP)水平,维持线粒体功能及促进能量代谢,对丧失活性的心肌细胞有很好的保护作用。有研究显示血栓通针剂联合西药常规治疗心力衰竭效果显著,可有效降低左心室射血分数(LVEF)及氨基末端脑钠肽前体(NT-ProBNP)水平^[29],LVEF的降低提示左心室结构重塑的改善,而NT-ProBNP的降低可反应心肌细胞的损伤得以修复。

心力衰竭作为一种进展性疾病,其需要进行长期且有效地管理治疗。PNS治疗心力衰竭的机制可能是通过维持心肌细胞结构及功能、改善心肌重塑、保护心肌细胞的功能来发挥作用。而冠心病、高血压又均是心力衰竭的病因及诱因,因此在常规抗心力衰竭治疗基础上使用PNS可起到协同作用,既可有效控制心力衰竭症状,又可延缓病程进展,逆转心肌重塑,进而提高患者生活质量。

4 心律失常

心律失常是指心脏冲动的频率、节律、起源部位、传导速度或激动次序异常,临床常表现为心悸症状。目前心律失常疾病类型中,心房颤动所占比例较高,而且预计会进一步加速增长。

心房电重构和结构重构是目前心房颤动已知的主要发病机制,而纤维化形式的心房结构重构又是房室颤动产生和发展的重要病理生理基础,所以抑制心房纤维化、干预心房重构进程可以作为治疗心房颤动的切入点^[30]。康玲等^[31]发现三七皂苷R1可能通过抑制心肌炎性相关因子细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、TNF-α表达,下调基质金属蛋白酶2(MMP-2)表达及上调基质金属蛋白酶抑制因子-2(TIMP-2)表达,从而抑制心肌纤维化进程,对心房颤动发挥重要防治作用。另有针对ACS大鼠发生室性心律失常评估的研究发现,丹芪软胶囊(包含丹参、三七)可通过转化生长因子-β1

(TGF- β 1)/Smad3 途径调节梗死周边区 (IBZ) 间质纤维化、连接蛋白 43 (Cx43) 表达和心肌细胞肥大, 抑制左心室重构, 降低心肌梗死后快速心律失常的易感性, 从而显著降低心律失常的诱发率及评分^[32]。多项研究显示 PNS 联合胺碘酮较单用胺碘酮治疗阵发性心房颤动可明显减少复发, 有效降低患者 P 波离散度 (Pd)、hs-CRP、左心房内径 (LAD) 和心锚重复蛋白 (CARP) 水平^[33-34]。

心律绝对不齐为心房颤动的典型表现, 上述临床研究可证明 PNS 应用于阵发性心房颤动可有效控制患者异常心律, 炎症指标及心房内径降低可能与 PNS 抑制心肌炎症及纤维化的机制有关。目前将 PNS 应用在心律失常的临床研究除了心房颤动, 尚缺乏对其他疾病类型的研究。各种心律失常发病机制虽不完全相同, 但均会引起相应的炎症反应, 不知 PNS 的应用是否有同样效果, 需要开展进一步研究。

5 三七提取物可能的不良反应

随着三七提取物制剂在临床中应用范围越来越广, 关于其不良反应报道逐渐增多, 其安全性备受关注。目前认为, 三七提取物产生不良反应的原因包括: (1) 三七提取物成分复杂, 内含有多糖皂苷类活性物质、微量元素和多糖; (2) 三七提取物药物种类繁多, 不同种类组成比例具有差异性, 有效成分物质的提取工艺和制剂工艺存在不同; (3) 三七提取物直接含有多种活性物质, 当联合其他药物时, 可与相同药理作用成分叠加使用后剂量过大对机体产生直接损害; (4) 三七提取物中未知成分及杂质可能在人体内直接引起过敏反应, 或其在联合其他种类药物应用时出现拮抗作用; (5) 患者自身体质差异及用药状态, 以及给药途径不同。

一般认为, 类过敏反应不经 IgE 介导, 其发生可能与致敏物质直接刺激肥大细胞释放组胺等递质有关^[35]。李黎明等^[36]用血栓通注射液直接刺激 RBL-2H3 细胞, 发现其可引起不同程度的细胞脱颗粒释放组胺和 β -氨基己糖苷酶, 甲苯胺蓝及透射电镜下亦能观察到细胞脱颗粒变化, 且存在剂量相关性, 提示血栓通注射液具有潜在的类过敏反应。

黄爱群^[37]通过分析 80 例患者应用 PNS 出现不良反应的临床资料, 发现 60 岁以上的女性患者不良反应发生率高于男性; 第 1 次用药 30 min 内出现不良反应的患者多于用药 30 min 以上的患者, 且反复多次用药会引起较为严重的不良反应; 不良反应可累及皮肤 (药物疹)、消化系统 (恶心、呕吐)、呼吸系统 (胸闷、咽喉异物感、鼻塞、咳嗽)、神经系统 (头晕、乏力、舌麻痹), 严重可引起过敏性休克, 其中以皮肤黏膜损伤最为多见, 其次是消化系统表现。

目前三七提取物制剂多数为中成药, 根据三七提取物可能出现的不良反应, 提示在临床应用中需要合理选择药物种类, 联合其他药物使用时对种类及数量要谨慎选择。要明确中成药不是无不良反应、可以随意服用的, 且其用量多少要根据病情而定。临床应用前需咨询中医师或药师, 详细采集患者病史及药物过敏史, 根据中医辨证理论掌握使用适应证及药物用量, 嘱患者服药期间严格遵守禁忌事项, 恰当存放中成药以及注意药物有效期限, 进而确保患者用药合理、安全、有效。

6 小结

根据《中国心血管病报告 2018》相关数据可知, 我国心血管疾病患病总人数已经超过 2.9 亿, 其中冠心病患者 1 100 万, 高血压患者 2.45 亿, 心力衰竭患者 450 万^[1]; 我国心房颤动总患病率达 0.77%^[38]。以上数据可见我国心血管疾病患病情况不容乐观。在心血管疾病治疗方面, 西药和手术可以起到较佳的临床疗效, 但其可产生相对较为严重的不良反应和术后并发症, 对临床治疗和患者造成很大困扰。相对而言, 中医治疗作为我国传统医治方法是安全且稳妥的, 并且有很好的发展趋势。三七提取物目前已被视为治疗心血管疾病的常用药物, 而其最重要的提取物 PNS 虽具备多种途径、多个靶点及不良反应相对较少等多重优点, 但因其作用效果相对温和, 起效时间相对西药较慢, 临床多不单独应用, 常与西药配合治疗以增加治疗效果。

综上所述可知, 三七为中西医结合防治心血管疾病的一个重要且有效的经典中药。冠心病、高血压、心力衰竭的每个阶段发病虽不完全相同, 但多有相关性及继发性, 而三七提取物 PNS 的基础研究对应了上述疾病中的发病机制, 多项临床研究明确了其临床疗效, 且药物安全性及适用范围较西药更有优势, 在冠心病、高血压、心力衰竭治疗中三七提取物 PNS 的临床价值值得推荐。三七提取物 PNS 在治疗心律失常方面, 目前的临床研究多集中在心房颤动, 虽有一定疗效, 但具体是在控制心房颤动发作继而造成不良反应方面, 还是仅在心房颤动发作时给予相关特效治疗可使患者更加受益方面, 均尚未有较高质量的临床研究证明。三七提取物可能出现的不良反应以药疹多见, 在临床应用中需多加观察。

目前医疗环境重视患者躯体、心理及社会三方面的多重感受, 减少药物种类及服药次数不仅可降低患者经济压力, 亦可降低服药及疾病方面带来的精神压力, 从而提高患者生活质量。心血管疾病多为多疾病合并存在, 而三七提取物 PNS 的应用可起到单一用药而产生多重药效的结果, 从而使患者受益更大。但目前三七提取物在心血管疾病中的高质量研究数量有限且外文献较少, 其在改善心血管疾病临床症状、减少心血管不良事件、临床应用安全性等方面尚需多中心、大样本、更高质量的研究进一步证实, 其对心血管疾病的其他作用机制仍需进一步深入探索。

作者贡献: 卢淑立负责文献收集、整理, 撰写论文; 冯妍负责文章的设计、构思; 王以新、陈可冀负责文章的修改、指导; 高杰、靳相公负责文章的质量控制及审校; 冯妍、陈可冀对文章整体负责, 监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等.《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志, 2019, 34 (3): 209-220.DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2019.03.001.
- HU S S, GAO R L, LIU L S, et al.Summary of the 2018 report on cardiovascular diseases in China [J]. Chinese Circulation Journal, 2019, 34 (3): 209-220.DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2019.03.001.

- [2] 杨娟, 袁一征, 尉广飞, 等. 三七植物化学成分及药理作用研究进展 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2017, 19 (10): 1641-1647. DOI: 10.11842/wst.2017.10.009.
YANG J, YUAN Y Z, WEI G F, et al. Research progress in chemical constituents and pharmacological action of panax notoginseng [J]. World Science and Technology-Modernization of Traditional Chinese, 2017, 19 (10): 1641-1647. DOI: 10.11842/wst.2017.10.009.
- [3] 郑丽华, 卢昌均, 周志昆, 等. HPLC 测定三七总皂苷中 5 种皂苷的含量及稳定性考察 [J]. 中医药临床杂志, 2012, 24 (1): 73-75.
ZHENG L H, LU C J, ZHOU Z K, et al. Determination of five saponins in total saponins of notoginseng by HPLC and its stability [J]. Clinical Journal of Traditional Chinese Medicine, 2012, 24 (1): 73-75.
- [4] 宁冰冰, 陈瑜, 张腾. 三七及其主要皂苷组分在心血管疾病中的作用研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2017, 24 (10): 126-129. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.2017.10.034.
NING B B, CHEN Y, ZHANG T. Research progress in the effects of Notoginseng radix et rhizoma and its main saponins in cardiovascular diseases [J]. Chinese Journal of Information on Traditional Chinese Medicine, 2017, 24 (10): 126-129. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.2017.10.034.
- [5] 陈雅慧, 傅春升, 孙爱萍, 等. 三七总皂苷制剂研究进展 [J]. 中南药学, 2018, 16 (6): 812-816. DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2018.06.019.
CHEN Y H, FU C S, SUN A P, et al. Progress of preparations of total saponins in Panax notoginseng [J]. Central South Pharmacy, 2018, 16 (6): 812-816. DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2018.06.019.
- [6] LIU Y, HAO F, ZHANG H G, et al. Panax notoginseng saponins promote endothelial progenitor cell mobilization and attenuate atherosclerotic lesions in apolipoprotein E knockout mice [J]. Cell Physiol Biochem, 2013, 32 (4): 814-826. DOI: 10.1159/000354484.
- [7] FAN C M, CHEN Q N, REN J Y, et al. Notoginsenoside R1 suppresses inflammatory signaling and rescues renal ischemia-reperfusion injury in experimental rats [J]. Med Sci Monit, 2020, 26: e920442. DOI: 10.12659/MSM.920442.
- [8] 祁宏, 董彦文. 血栓通粉针治疗不稳定型心绞痛疗效观察 [J]. 中华临床医师杂志 (电子版), 2011, 5 (19): 5801-5803. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2011.19.055.
QI H, DONG Y W. Observation on therapeutic effect of Xueshuantong powder injection on unstable angina pectoris [J]. Chinese Journal of Clinicians (Electronic Edition), 2011, 5 (19): 5801-5803. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2011.19.055.
- [9] KAUL S. The "no reflow" phenomenon following acute myocardial infarction: mechanisms and treatment options [J]. Journal of Cardiology, 2014, 64 (2): 77-85. DOI: 10.1016/j.jjcc.2014.03.008.
- [10] 丰冠鹏, 魏运亮, 白雁, 等. STEMI 患者 PCI 术中冠状动脉注射三七总皂苷的临床效果 [J]. 实用医药杂志, 2017, 34 (2): 143-145. DOI: 10.14172/j.issn1671-4008.2017.02.016.
FENG G P, WEI Y L, BAI Y, et al. Clinical effect of total saponins of Panax notoginseng in PCI of STEMI patients [J]. Practical Journal of Medicine & Pharmacy, 2017, 34 (2): 143-145. DOI: 10.14172/j.issn1671-4008.2017.02.016.
- [11] 罗建华, 王超. 血栓通对老年冠心病介入术后患者血清炎症因子和血液流变学指标的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38 (14): 3358-3360. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2018.14.011.
LUO J H, WANG C. Effect of Xueshuantong on serum inflammatory factors and hemorheology in elderly patients with coronary heart disease after intervention [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2018, 38 (14): 3358-3360. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2018.14.011.
- [12] 王阶, 许军, 衷敬柏, 等. 三七总皂苷对高黏血症患者血小板活化分子表达和血小板聚集的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24 (4): 312-316. DOI: 10.3321/j.issn: 1003-5370.2004.04.007.
WANG J, XU J, ZHONG J B, et al. Effect of radix notoginseng saponins on platelet activating molecule expression and aggregation in patients with blood hyperviscosity syndrome [J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2004, 24 (4): 312-316. DOI: 10.3321/j.issn: 1003-5370.2004.04.007.
- [13] 王文婷, 薛梅, 杨琳, 等. 三七总皂苷基于花生四烯酸代谢通路保护胃黏膜和增强阿司匹林抗血小板作用的实验研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17 (9): 1315-1320. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2019.09.009.
WANG W T, XUE M, YANG L, et al. Experimental research on the protective effect of Panax notoginseng saponins on the gastric mucosa and the anti-platelet effect aspirin based on arachidonic acid metabolic pathway [J]. Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio-/Cerebrovascular Disease, 2019, 17 (9): 1315-1320. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2019.09.009.
- [14] 刘长清. 三七总皂苷对血瘀证 AMI 患者 PCI 术后抗栓及炎症反应的临床评价 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2019.
LIU C Q. The clinical evaluation of Panax notoginseng saponins on antithrombotic and inflammatory responses after PCI in patients with acute myocardial infarction [D]. Wuhan: Hubei University of traditional Chinese Medicine, 2019.
- [15] 阎小燕, 崔德芝, 杨清峰. 三七皂甙联合阿司匹林对老年冠心病患者血小板聚集功能的影响 [J]. 山东医药, 2015, 55 (41): 47-48. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2015.41.018.
YAN X Y, CUI D Z, YANG Q F. Effect of Panax notoginsenoside combined with aspirin on platelet aggregation in elderly patients with coronary heart disease [J]. Shandong Medical Journal, 2015, 55 (41): 47-48. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2015.41.018.
- [16] WANG Q, MU R F, LIU X, et al. Steaming changes the composition of saponins of Panax notoginseng (Burk.) F.H.Chen that function in treatment of hyperlipidemia and obesity [J]. J Agric Food Chem, 2020, 68 (17): 4865-4875. DOI: 10.1021/acs.jafc.0c00746.
- [17] DONG Y, DUAN L, CHEN H W, et al. Network pharmacology-based prediction and verification of the targets and mechanism for panax notoginseng saponins against coronary heart disease [J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2019,

- 2019; 6503752.DOI: 10.1155/2019/6503752.
- [18] 王妮. 血栓通注射液对急性冠脉综合征患者介入术后血脂、炎症因子及内皮功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(7): 728-730.DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2017.07.015. WANG N.Effect of Xueshuantong Injection on blood lipid, inflammatory factors and endothelial function in patients with acute coronary syndrome after intervention [J]. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2017, 26(7): 728-730.DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2017.07.015.
- [19] LU J, LU Y, WANG X, et al.Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in China: data from 1.7 million adults in a population-based screening study (China PEACE Million Persons Project) [J]. Lancet, 2017, 390(10112): 2549-2558.
- [20] LOH Y C, TAN C S, CH' NG Y S, et al.Mechanisms of action of Panax notoginseng ethanolic extract for its vasodilatory effects and partial characterization of vasoactive compounds [J]. Hypertension Research, 2019, 42(2): 182-194.DOI: 10.1038/s41440-018-0139-9.
- [21] YANG Y, XI P, XIE Y, et al.Notoginsenoside R1 reduces blood pressure in spontaneously hypertensive rats through a long non-coding RNA AK094457 [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(3): 2700-2709.
- [22] 袁伟. 复方血栓通胶囊治疗原发性高血压的临床研究[J]. 中外医疗, 2015, (34): 132-133.DOI: 10.16662/j.cnki.1674-0742.2015.34.132. YUAN W.Clinical study on the treatment of essential hypertension with the compound of the compound capsule [J]. China Foreign Medical Treatment, 2015, (34): 132-133.DOI: 10.16662/j.cnki.1674-0742.2015.34.132.
- [23] 冷雪, 张立德, 贾连群, 等. 人参皂苷 Rb1 对异丙肾上腺素诱导大鼠急性心肌梗死血影响的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(24): 404-408.DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2015240104. LENG X, ZHANG L D, JIA L Q, et al.Effect of Ginsenoside Rb1 on isoproterenol-induced acute myocardial ischemia in rats and its mechanism of action [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2015, 21(24): 404-408.DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2015240104.
- [24] 陈业, 范育玲, 展磊. 复方血栓通胶囊联合阿司匹林治疗高血压性视网膜病变的临床研究[J]. 深圳中西医结合杂志, 2019, 29(20): 36-37.DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2019.20.016. CHEN Y, FAN Y L, ZHAN L.Clinical study on the treatment of hypertensive retinopathy with compound Xueshuantong capsule and aspirin [J]. Shenzhen Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2019, 29(20): 36-37.DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2019.20.016.
- [25] 李钢铁. 血栓通联合洛汀新治疗高血压病肾损害疗效观察[J]. 中国中医急症, 2006, 15(6): 604-605.DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2006.06.024. LI G T.Observation on the curative effect of Xueshuantong combined with Lotensin in the treatment of renal damage in hypertension [J]. Journal of Emergency in Traditional Chinese Medicine, 2006, 15(6): 604-605.DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2006.06.024.
- [26] 王淑香, 赵强. p38MAPK 在心力衰竭发病机制中的研究进展[J]. 医学综述, 2014, 20(19): 3486-3488.DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2014.19.012. WANG S X, ZHAO Q.Research progress of the role of p38MAPK in the pathogenesis of heart failure [J]. Medical Recapitulate, 2014, 20(19): 3486-3488.DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2014.19.012.
- [27] 李舒承, 王虹, 黄贤胜, 等. 三七总皂苷对慢性心力衰竭大鼠心脏功能、血浆利钠肽及血管紧张素 II 的影响[J]. 东南大学学报(医学版), 2019, 38(4): 638-642.DOI: 10.3969/j.issn.1671-6264.2019.04.014. LI S C, WANG H, HUANG X S, et al.Effects of Panax notoginseng saponins on cardiac function, plasma natriuretic peptide and angiotensin II in rats with chronic heart failure [J]. Journal of Southeast University (Medical Science Edition), 2019, 38(4): 638-642.DOI: 10.3969/j.issn.1671-6264.2019.04.014.
- [28] SHAO M Y, GUO D Q, LU W J, et al.Identification of the active compounds and drug targets of Chinese medicine in heart failure based on the PPARs-RXR α pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 257: 112859.DOI: 10.1016/j.jep.2020.112859.
- [29] 杨兰. 血栓通针剂联合西药常规治疗慢性心力衰竭随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2014, 28(2): 108-110.DOI: 10.13729/j.issn.1671-7813.2014.02.53. YANG L.Xueshuantong injection combined with western conventional random parallel control study of chronic heart failure [J]. Journal of Practical Traditional Chinese Internal Medicine, 2014, 28(2): 108-110.DOI: 10.13729/j.issn.1671-7813.2014.02.53.
- [30] SELVENDRAN S, AGGARWAL N, LI J, et al.The role of myocardial fibrosis in determining the success rate of ablation for the treatment of atrial fibrillation [J]. Minerva Cardioangiol, 2017, 65(4): 420-426.DOI: 10.23736/S0026-4725.17.04371-7.
- [31] 康玲玲, 高端敏. 三七皂苷 R1 对心房颤动大鼠心肌炎症相关因子和金属基质蛋白酶表达的影响[J]. 中山大学学报(医学版), 2019, 40(6): 921-929.DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ (med.sci). 2019.0127. KANG L L, GAO D M.Effects of notoginsenoside R1 on expression of myocardial inflammation-related factors and metalloproteinase in atrial fibrillation rats [J]. Journal of Sun Yat-sen University (Medical Sciences), 2019, 40(6): 921-929.DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ (med.sci). 2019.0127.
- [32] MA S Y, MA J, MAI X Y, et al.Danqi soft capsule prevents infarct border zone remodelling and reduces susceptibility to ventricular arrhythmias in post-myocardial infarction rats [J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2019, 23(8): 5454-5465. DOI: 10.1111/jcmm.14428.
- [33] 匡荣仁, 胡中华, 莫壁伶, 等. 三七总皂苷联合胺碘酮对阵发性房颤 P 波离散度和超敏 C-反应蛋白的影响[J]. 广西医学, 2014, 36(8): 1117-1119.DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2018.08.30. KUANG R R, HU Z H, MO B L, et al.Effect of Panax notoginsenosides combined with amiodarone on P wave dispersion

and high sensitivity C-reactive protein in patients with paroxysmal atrial fibrillation [J]. Guangxi Medical Journal, 2014, 36 (8): 1117-1119. DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2018.08.30.

- [34] 匡荣仁, 原丽萍, 贺献芝, 等. 三七总皂苷联合胺碘酮对阵发性房颤左心房内径和心锚重复蛋白的影响 [J]. 天津中医药, 2018, 35 (8): 573-575. DOI: 10.11656/j.issn.1672-1519.2018.08.04.

KUANG R R, YUAN L P, HE X Z, et al. Effects of Panax notoginsenosides combined with amiodarone on left atrial diameter and anchor repeat protein in patients with paroxysmal atrial fibrillation [J]. Tianjin Journal of Traditional Chinese Medicine, 2018, 35 (8): 573-575. DOI: 10.11656/j.issn.1672-1519.2018.08.04.

- [35] HEPNER D L, CASTELLS M C. Anaphylaxis during the perioperative period [J]. Anesth Analg, 2003, 97 (5): 1381-1395. DOI: 10.1213/01.ane.0000082993.84883.7d.

- [36] 李黎明, 金若敏, 符胜光, 等. 清开灵、血塞通注射液类过敏反应研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21 (9): 53-57. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.2014.09.016.

LI L M, JIN R M, FU S G, et al. Studies on anaphylactoid

reactions induced by traditional Chinese medicine injections of Qingkailing and Xuesaitong [J]. Chinese Journal of Information on Traditional Chinese Medicine, 2014, 21 (9): 53-57. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.2014.09.016.

- [37] 黄爱群. 三七总皂苷注射剂致药物不良反应分析 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2018, 28 (6): 72-73. DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2018.06.035.

HUANG A Q. Analysis of adverse drug reactions caused by Panax Notoginsenoside injection [J]. Shenzhen Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine March, 2018, 28 (6): 72-73. DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2018.06.035.

- [38] 周自强, 胡大一, 陈捷, 等. 中国心房颤动现状的流行病学研究 [J]. 中华内科杂志, 2004, 43 (7): 491-494. DOI: 10.3760/j.issn: 0578-1426.2004.07.005.

ZHOU Z Q, HU D Y, CHEN J, et al. An epidemiological survey of atrial fibrillation in China [J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2004, 43 (7): 491-494. DOI: 10.3760/j.issn: 0578-1426.2004.07.005.

(收稿日期: 2020-03-22; 修回日期: 2020-08-27)

(本文编辑: 张小龙)

(上接第 538 页)

- [46] LINDBERG S, PEDERSEN S H, MOGELVANG R, et al. Prognostic utility of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in predicting mortality and cardiovascular events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention [J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60 (4): 339-345. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.04.017.

- [47] YNDESTAD A, LANDRØ L, UELAND T, et al. Increased systemic and myocardial expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in clinical and experimental heart failure [J]. Eur Heart J, 2009, 30 (10): 1229-1236. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp088.

- [48] BOLIGNANO D, BASILE G, PARISI P, et al. Increased plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels predict mortality in elderly patients with chronic heart failure [J]. Rejuvenation Res, 2009, 12 (1): 7-14. DOI: 10.1089/rej.2008.0803.

- [49] KIRBIŠ S, GORENJAČ M, SINKOVIĆ A. The role of urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in acute heart failure in patients with ST-elevation myocardial infarction [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2015, 15: 49. DOI: 10.1186/s12872-015-0054-9.

- [50] SHAPIRO N I, TRZECIAK S, HOLLANDER J E, et al. A prospective, multicenter derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis [J]. Crit Care Med, 2009, 37 (1): 96-104. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318192fd9d.

- [51] WANG B, CHEN G, ZHANG J, et al. Increased neutrophil gelatinase-associated lipocalin is associated with mortality and multiple organ dysfunction syndrome in severe sepsis and septic shock [J]. Shock, 2015, 44 (3): 234-238. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000408.

- [52] WANG B, CHEN G, LI J, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts myocardial dysfunction and mortality in severe Sepsis and septic shock [J]. Int J Cardiol, 2017, 227: 589-594. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.10.096.

- [53] American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis [J]. Crit Care Med, 1992, 20 (6): 864-874.

- [54] MARTIN L, DERWALL M, AL ZOUBI S, et al. The septic heart: current understanding of molecular mechanisms and clinical implications [J]. Chest, 2019, 155 (2): 427-437. DOI: 10.1016/j.chest.2018.08.1037.

- [55] PEPE M S, JANES H, LONGTON G, et al. Limitations of the odds ratio in gauging the performance of a diagnostic, prognostic, or screening marker [J]. Am J Epidemiol, 2004, 159 (9): 882-890. DOI: 10.1093/aje/kwh101.

- [56] JANES H, PEPE M S, GU W. Assessing the value of risk predictions by using risk stratification tables [J]. Ann Intern Med, 2008, 149 (10): 751-760. DOI: 10.7326/0003-4819-149-10-200811180-00009.

- [57] PENCINA M J, D'AGOSTINO R B Sr, D'AGOSTINO R B Jr, et al. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond [J]. Stat Med, 2008, 27 (2): 157-172; discussion 207-12. DOI: 10.1002/sim.2929.

- [58] WANG F L, PAN W Z, PAN S M, et al. Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and C-reactive protein to predict ICU mortality in unselected medical ICU patients: a prospective, observational study [J]. Crit Care, 2011, 15 (1): R42. DOI: 10.1186/cc10004.

(收稿日期: 2020-04-02; 修回日期: 2020-07-20)

(本文编辑: 杨允利)