

黃楊寧

與心腦血管疾病

梁秉文 張朝位 主編



藍天出版社

R243

3320

湖北医学院图书馆
图书

黄杨宁与心脑血管疾病

梁秉文 张朝位 主编

蓝天出版社

反书
(公)



A0391087

300867

内容提要

黄杨木是载入“本草纲目”中的单味中药,本书是对从黄杨木中提取分离出来的黄杨宁有效单体,进行药学、药理、临床三十年的研究总结,是一部研究论文汇编,内容十分丰富。它为研究开发单味中药提供了一套完整系统的思路,可作为中医药科技人员研究开发祖国中医药宝库中单味中药的借鉴,也可供广大医药工作者、心脑血管疾病患者及教学人员阅读与参考。

黄杨宁与心脑血管疾病

梁秉文 张朝位 主编

*

蓝天出版社出版发行

(北京复兴路14号)

(邮政编码:100843)

电话:66984244

南京珠江彩色电脑印刷厂印刷

* 开本 850mm×1168mm 1/32 印张

字数 283千字 印数 1-3500

2000年5月第1版 2000年5月第1次印刷

统一书号:1480081-28

定价:45.00元

1480081

序 言

自 20 世纪 80 年代初,卫生部审定和颁布首批部属临床药理基地以来,我国规范化的新药研制和审评工作已开展近 20 年。在这段不算长也不算短的时间里,通过几代人的艰辛努力,我国研制和上市了大批新品种,其中黄杨宁片占有一个独特的地位,它是中药西制的典范,为应用现代医药新技术和方法,挖掘祖国传统医药宝库创出了一条成功的道路。

随着生活水平的不断提高,心脑血管疾病已逐渐成为我国人民健康的重要威胁,在一些城市中已超过肿瘤,跃居死亡原因的首位。防治心血管疾病也是新世纪里卫生工作面临的主要挑战之一。黄杨宁片投产后主要用于心脑血管疾病的防治,为保障人民健康作出了不凡的贡献,赢得了一系列的荣誉;国家科委颁发的重大科技发明奖、国家经委颁发的国家优秀新产品奖,以及卫生部授予的“医药精品”荣誉证书等。

本书中收集和汇编了黄杨宁片上市以来各医疗单位临床应用后发表的大量论文,包括了 10 万余例的实践经验。

从这些资料可归纳黄杨宁片的主要疗效为:(1) 显著改善心肌缺血作用,表现为心绞痛发作次数明显减少,心电图恢复正常,胸闷和胸痛等症状得到缓解。(2) 广谱抗心律失常作用,可使房性早搏、房室交界性早搏和室性早搏减少甚至消失。长期应用者未见负性肌力作用和致心律失常效应。从这些资料还可归纳出黄杨宁片的主要特点为:(1) 具有血压双向调节作用,可有效降低血压,且在降压同时不会引起反射性心动过速,亦不增加心肌耗氧;血压偏低患者应用本药后,可改善低血压及其症状。(2) 具有心率双向调节作用,对慢—快综合症有一定疗效。(3) 具有一定的抗心力衰竭作用,可扩张血管,降低心脏前后负荷,改善心功能,还

有正性肌力作用,与洋地黄类药物有协同作用。(4)可改善脑循环,适用于动脉硬化、脑血管意外的后遗症等。(5)改善生活质量,提高运动耐力,不会造成性功能障碍。当然,这些作用及其疗效还有待更多研究的证实和确认。

近十多年,治疗冠心病和心肌缺血的新药不断问世,国外生产或者中外合资的同类药品,源源不断地来中国抢占滩头,在这种情况下黄杨宁依然受到许多医师和病人的欢迎,证明它具有旺盛的生命力。

黄杨宁的生命力源于它的特性,它是一种纯自然的产物,从中国天然植物黄杨木提取的生物碱单体——环维黄杨星D精制而成,一些化学合成药品产生的不良反应,令人望而生畏。药物的不良反应已演变成严重的医学问题和社会问题,于是,“回归自然”成为风尚,成为一种世界性的趋势。那些高傲的西方学者也开始把头转向东方,转向亚洲、非洲和南美洲,转向古老的中国、印度和埃及,寻找传统药物和治疗方法。西方人逐渐认识了历史悠久传统药物的价值,逐渐接受了这些药物,并承认传统药物的科学性的实用性。在我国开发和研制这些传统药物的长期努力中,黄杨宁的功不可没。黄杨宁片的问世虽不能说开了传统药物研究的先河,但至少可以列入较为成功的传统药物名单之中,并居于受到重视的地位。它的成功为尔后许多传统药物的开发、研制和投入临床应用提供了宝贵的经验。

黄杨宁的生命力源于它的实在的疗效,这在本书提供的研究资料和临床观察中得到证实。它能缓解心绞痛,改善心肌缺血,不仅可用于有症状患者的治疗,以控制症状,还可用于无症状患者,作为长期的基础治疗举措之一。它能够单独应用,发挥作用;也能和许多常用的其他心血管药物合并应用,产生协同效果;还可能具有多方面的其他心血管效应,有待探索和发掘。国内学者对黄杨宁的评价虽不尽一致,不过,多数学者认为其治疗慢性冠心病的效

果和同类传统药物相比,或稍占优,或相仿,或略逊。这种较为明确肯定的疗效,正是黄杨宁历久不衰的基石。

黄杨宁的生命力还源于其进一步开发研究的潜在价值。现有的还只有黄杨宁片剂一种,今后有可能研制出针剂或其他剂型。即使口服制剂也可形成多种剂型,以方便使用,提高疗效,满足不同情况下的需要。也可以和其他药物制成复方制剂,互相取长补短,减少不良反应。利用现代生物医学技术更深入地研究和开发黄杨宁的工作还刚刚开始,来日方长,前景光明。

黄杨宁的历史还很短暂,还有许多工作要做。临床应用中也提出了一些新的问题,有待研究和解决。比如黄杨宁的适宜剂量问题,现推荐的剂量似偏大,每天服用的药片数量偏多,既不方便,又增加了病人的经济负担。需要深入探索黄杨宁的量效关系,可否应用小一些的剂量?要否改变每片药的含量?

黄杨宁的研究资料虽然数量不少,美中不足的是质量还有待提高。综观全书,感到研究工作还需要在深度、广度和高度上下功夫。需要一些大型随机对照的临床试验;需要一些从分子细胞水上阐述其作用机制的基础研究;需要一些以预后指标为主要观察终点的长期随访研究;还需要更为客观公允地评价其在冠心病各种类型的治疗中,在各种新的治疗方法(药药的、介入的以及外科手术的方法)中作用的研究资料。亦即需要从循证医学(Evidence-based medicine)的角度,确定黄杨宁在心脑血管病防治中的地位和价值。

我们希望黄杨宁片的生产厂家——南京小营制药厂加大科研投入力度;我们希望同道们努力在黄杨宁的研究中做更多切实和具体的工作;我们希望不久的将来会有许多内容丰富、资料翔实的高质量、高水平研究报告陆续问世,展示我们传统医药现代化工作的成就。到那时候我们才可以更有把握、更有信心地对黄杨宁明确的建议;也只有到那个时候,黄杨才有可能更好地服务于中国人

民,服务于中国的社会主义建设和改革开放大业,才有可能走出国门,走向世界,我们期待着这一天将会更快地来到。

南京医科大学心内科主任医师、教授、博士生导师 黄 峻
第 一 附 属 医 院 副 院 长

于 2000 年 3 月 15 日

序 言

“黄杨宁与心脑血管疾病”一书在世纪之交出版问世具有时代意义,对中医药发展将起到积极作用。对天然药物的研究与应用是近几年来国际医药界关注的热点。面对蓬勃发展的国际天然药物市场,作为拥有几千年应用天然药物历史的中医药大国,我们的中药及其制剂在国际市场中所占的份额却很少,研制中药新药,抢占国际市场是每个中医药科研人员的共同愿望。黄杨宁是从中药黄杨木中提取获得的有效单体成分,历经三十年的研究与应用,证明黄杨宁及其片剂是治疗心脑血管疾病的有效、低毒良药,已列入中药保护产品,进入了国家基本用药目录,载入国家卫生部颁标准及 2000 年国家药典之中。该药曾获得国家发明三等奖,提取分离黄杨宁单体有效成分工艺方法获国家发明专利。黄杨宁及其片剂是继两个举世公认具有划时代意义的药物——麻黄素和青蒿素之后,又一个从我国中药宝库中发掘出来的同样具有划时代意义的药物,在研究思路与研究方法上对中药现代化起到抛砖引玉的作用。

黄杨宁新药一定会走向世界。中药的发展前景十分广阔,已受到世界瞩目。中国已向美国 FDA 首次提出复方中药注册申请,并分别于 1997 年 12 月和 1998 年 3 月通过了“复方丹参滴丸”和“银杏灵”进入新药临床研究(IND)的预审,实现了中药的历史性突破,随之而来将会有更多成熟的中药品种进入世界。黄杨宁是从中药黄杨木中提取分离的有效单体成分,比复方中药质量控制更易标准化、规范化,应争取冲出国门,走向世界,为人类健康事业做出应用的贡献。

黄杨宁及其片剂是具有发展潜力的新药。随着世界性人口谱、健康谱、疾病谱的变化,医药模式发生了变化,对新药的开发、

研究也提出新的要求。根据世界卫生组织及国内外有关疾病谱的报告,经过分析认为今后 10 年世界性新药的研究动态,名列前茅的将是下列 10 类药物:① 脑功能改善药;② 心脑血管病药(包括降血压、降血脂药);③ 抗肿瘤药;④ 肝炎防治药;⑤ 抗病毒药(包括抗艾滋病毒药);⑥ 抗风湿药(包括类风湿药);⑦ 免疫功能调节药;⑧ 功能紊乱调节药(包括抑郁、内分泌、性功能障碍药等);⑨ 非甾类强心药;⑩ 抗衰老药。黄杨宁及其片剂在疾病谱中 10 类药物有 2 类(心脑血管疾病与非甾类强心药),在化学结构上有特点,治疗应用中有特色,由它可能引发出一系列治疗心脑血管疾病的新药,其意义深远。如预防心血管疾病的毛冬青甲素、阿魏酸,治疗冠心病的川芎嗪,据 1998 年新药发布会获悉抗心律失常等作用的莲心碱。生物碱类新药黄杨宁具有抗心律失常作用,它比同类抗心律失常药毒副作用小,因用药安全,被广大医生及患者所接受。

黄杨宁及其片剂进入 21 世纪之后,前途更加光明。1998 年全球传统药物贸易额达到 164 亿美元,并正以每年两位数的速度增长,中药已逐步受到世界的认同和人们的青睐,中医药已越来越受到世界卫生组织和各国专家的重视。世界卫生组织评价“中医药是世界传统医药的榜样”,并向各国郑重推荐。美国、日本、韩国、德国、新加坡等国家还相继建立了专门的中医药研究机构,并在有关大学设立了中医药课程。天然药物开发是近几年国际医药界的热门课题,国际市场每年药用植物及制品(包括保健药品等)的交易额超过 300 亿美元,日本是较重视中药研究开发的国家,年销售额达 1500 亿日元,并占领国际中成药市场的 70%~80%。美国国会继 1994 年批准了把中草药列为《食品补充剂》的法案之后,1997 年又通过了“植物药在美批准法”,不再要求中草药产品是已知结构的单体纯品,而可以是成分固定,疗效稳定,安全可靠的复方混合制剂。德国在欧洲是传统药年销售额最大的国家,达 22 亿美元。德国 Dr Schwahe 生产的银杏叶提取物制剂 Tebonine 年销售额

超过1亿美元,银杏叶及其制剂仅在欧洲市场年销售额就达几亿美元,这一切都说明了天然药物在国际上日益受到重视。在国内中药新药研究开发已走上科学化、规范化、标准化和法制化的轨道,像黄杨宁及其片剂这么高水平的好药,加大宣传力度,被众人所知,将会产生可观的经济效益和广泛的社会效益。

黄杨宁及其片剂用于治疗心脑血管疾病这项新发现,与紫杉醇的发现具有同等重要意义,使人们对天然药物再次刮目相看,天然药物(包括中药和其他传统药物),数千年来为人类的身体健康做出了巨大的贡献。近年来,随着人类生存环境的不断恶化,合成药物产生越来越明显的副作用,使人类疾病谱发生了很大的变化,一些疑难病和药源性疾病大量出现。“崇尚自然,反璞归真”已成为全球的强烈呼声。因此,天然药物在今后的药物研究、新药开发和疾病治疗中将占越来越重要的地位。黄杨木属于天然药物,对其所含有效成分研究虽然做了一些工作,但仍有大量工作可做,对黄杨木及其有效成分黄杨宁研究开发有待做更深入的工作,不但了解它治疗什么病,还要研究它为什么能治疗这些病;将黄杨宁制备成高效、速效、长效,低毒新剂型产品,使黄杨宁及其片剂真正成为战胜疾病的有力武器,迎得人民群众的欢迎,成为中药现代化的范例之一。

“黄杨宁与心脑血管疾病”一书,是对黄杨木研究三十年来的总结,它不是意味着研究的终止,而是唤起广大中医药研究者,对其进行更深入、更全面的基础理论与临床应用研究,真正的科研成果,要经得起实践的考验,在实践中得到发展。

愿该书能起到承前启后的作用,为中药现代化服务,为后人所借鉴。我愿为此书做序并予以推荐。

中国药科大学原常务副校长

严永清教授

二〇〇〇年三月10日于南京

编辑说明

本书为新药黄杨宁的系统研究总结和论文汇编。为了真实反映全部研究工作的历史全貌,基本采用直接汇编形式,与一般学术专著有所不同。

1. 所有研究论文和总结资料,基本按原样排印。文后还刊出原文出处,以备查考。凡文后没有注明出处的则为内部资料。

2. 黄杨宁的研究历时 30 余载,内容涉及生药学、植物化学、药物分析学、制剂学、药理学、毒理学、药代动力学、临床医学等诸多学科,研究单位和研究人员众多,研究成果发表于不同时期的不同期刊。鉴于这样的时间跨度和复杂情况,本书虽有编写体例,但所刊载的论文、资料在形式和体例上则难一统一。

3. 该药系统研究的大量文献资料很难按学科严格分类,于是在汇编时出现部分内容重复的现象,则不可避免。例如,在一篇药效学论文中,同时也有毒性试验的成果,此文只能列于药理学部分,同时,我们又摘录毒性试验的主要结果,列于毒理学部分,以上便于读者了解全面情况。

4. 由于不同时期不同期刊的稿约要求不同,编排体例各异,以致本书中有些名词术语、量和单位、数字使用、参考文献著录等与科技书刊编辑出版要求不相符合,原文中的一些差错也未能逐一核实更正,谨请读者原谅。

戴立春
2000.3.22

前 言

黄杨是黄杨科植物小叶黄杨。 *Buxus microphylla* sibe. et Lucc. Var. *Sinica* Rehd. et Wils., 别名瓜子黄杨, 我国产于江南。早在明代《本草纲目》中就有记载, 主要用于行气活血, 祛湿通络等。1969年中国人民解放军 86489 部队卫生队温朝旭同志在安徽民间发掘到郭氏验方后, 用黄杨木等治疗冠心病 186 例和风心病 175 例。总有效率分别为 96.4% 和 88.6%。此后由南空后勤部卫生处负责, 组织了军内外大批专家对黄杨木进行了系统研究, 在黄杨研究的过程中, 值得一提的是, 南空后勤部卫生处从人力、物力、财力进行了强有力的支持与参与, 以张纪祥副处长为代表的组织领导, 特别在任黄杨宁研究组组长期间, 付出了艰辛的劳动与智慧。应该公道的说, 没有这样出色的组织领导和财力物力的支持, 黄杨的研究工作, 也不会获得今天的成功! 南空后勤部卫生处在牵头组织工作中, 成功地组织了军内外大批专家对黄杨进行了系统的研究, 提取得到有效成份环维黄杨星 D。参加研究的单位有: 南空后勤部卫生处、中国科学院上海生理研究所、南京医科大学、南京中医学院、上海医药工业公司药理研究室、江苏省植物研究所、皖南医学院、上海化学工业专科学校、南京小营制药厂、上海华东医院、上海第二医科大学附属仁济医院和第九人民医院、江苏省原子能医学研究所、上海海员医院、长宁区中心医院、上海纺织局第三医院、空军上海第一医院、上海邮电医院、空军杭州医院、空军南京医院、安徽第一人民医院、嘉兴第二人民医院、中国人民解放军南京军区总医院、解放军第八十六医院等。

黄杨宁片研制始于 70 年代初期, 80 年代中期进入第二期临床观察(主要在上海和北京 64 家大、中型医院), 黄杨宁片于 1983 年由南京小营药厂报批投产(批准文号: 苏卫药准字(83)3077-1

号),并进入临床推广应用,南京小营制药厂是黄杨宁诞生的摇篮,经过 10 多年 10 多万例的临床观察证明:黄杨宁片在抗心肌缺血、降低心肌氧耗量,提高心肌耐缺氧能力,改善冠脉循环,缩小心肌梗塞范围,增强心肌收缩力,防止心律失常等方面疗效显著。此外,黄杨宁能够通过血脑屏障,改善脑的微循环和氧的供应。南京中医药大学方泰惠教授在动物实验室中证明黄杨宁对急性脑缺血有保护作用。上海华东医院抗衰老研究室等在临床应用中证明本药对脑血管硬化、梗塞、脑血管意外后遗症等造成的供血不足均有明显的改善作用。总之,黄杨宁片治疗冠心病、心绞痛、心力衰竭、心律失常、脑血管供血不全等患者疗效显著。总有效率达到 86.9% 以上。与其它同类药品比较,具有疗效显著、用药安全、副作用极微小等特点。黄杨宁片也受到我国著名心血管专家陈灏珠、胡锡衷教授等的高度赞誉:“黄杨宁片,疗效确切,安全可靠”。

原卫生部部长崔月犁高度评价并挥笔题词:黄杨宁片是国粹国宝。中华人民共和国国家中医药管理局发言人王凤歧教授称赞:“黄杨牌黄杨宁片是我国中药西制的典范,是祖国医药学宝库中的精品”。

南京医科大学第二附属医院陈尔昌、叶馥孚教授在其撰著的《心力衰竭的理论与实践》一书中,专列一节介绍黄杨宁片的临床应用。黄杨宁亦编入陈国伟、王鸿利教授编著的《急诊内科学》中。

黄杨宁片在南京小营制药厂问世,是我国治疗心脑血管疾病药物的重大突破与创新,是对人类治疗心脑血管疾病的重要贡献。已荣获国家科委重大科技发明奖,国家专利局颁发的国家发明专利证书,国家经委颁发的国家优秀新产品奖和荣获中国人民解放军重大科技成果奖,1993 年卫生部授予《医药精品证书》。黄杨宁片由南京小营制药厂(原中国人民解放军 9542 工厂)独家研制生产。

黄杨宁片 0.5mg/片,口服,每次 1—2mg,一日 2—3 次,2—3

个月为一疗程,亦可长期服用,服药6个月后,可停药一个月。将药片含于舌下或嚼碎后咽下,其疗效比直接吞服好。本药疗效确切,作用快而持久。服用方便,安全可靠,是心脑血管疾病患者的最佳选择。

首都经济信息报曾载文称:“南京小营制药厂顺应了改革的潮流这个‘天时’,应用了南京这块热土的‘地利’,更得力于全厂上下的‘人和’,这是企业腾飞的保证”,“小营制药厂的拳头产品‘黄杨宁片’的问世,给千百万心脑血管病患者带来了福音”。

《黄杨宁与心脑血管疾病》一书的编写指导思想是回顾历史、肯定前人的工作,以利后人对黄杨继续深入地开发与研究,为发掘祖国医药学宝库中的精品,实现中药现代化科学化创造祖国新药学做出新的贡献。

该书选编了1969年至1999年三十年来的研究成果,它包括黄杨有效成份研究,药效研究,毒理研究及临床应用研究等,同时提供了一条研究与开发单味中药的完整思路,是中药西制的有益实践。

在黄杨研究过程中,值得提出的是:南京军区空军后勤部卫生处原药材科邓书礼科长亲自参加并指导各项研究工作,花费了不少心血,功不可没。

黄杨宁研究的道路是曲折的,从单味中药到单体药物,是由于领导的决心,专家的拼搏,药厂广大职工的辛勤劳动得来的,是群体智慧与力量的结晶,靠哪一个人都是难以完成的,每个参加研究的人员必须在黄杨宁研究的群体中摆正自己的位置,正确估价自己。有的专家教授做了大量工作,既无得到名,也无得到利,都毫无怨言,受众人所敬佩,像方泰惠教授,崔明华教授及从事临床验证工作的人员就是其中的一部分,我们不会忘记他们,本书将他们的论文载入史册,是对他们的一点补偿。

该书编写的特点,类似论文丛书,但不是论文的简单的汇编。

在保持原始资料真实性的基础上,力求资料全,难免有些重复,宁可出现繁,也要全。作者进行了分类编写,力求使读者易读易懂,可供广大医药工作者及患者作为重要文献参考,指导临床合理用药。

黄杨宁研究历经三十年,各论文作者所用名称有黄杨木生物碱 I 号,黄杨碱,黄杨素,环维黄杨星 D,黄杨碱 D(黄杨碱 A 除外),环常绿黄杨星 D 等均为同一个单体物质,为保持原始论文真实性,作者不做统一更正,望读者阅读本书时注意。

在即将进入廿一世纪的新形势下,编写该书的现实意义尤为重要,在人类回归大自然的浪潮中,天然药物越来越被人们所青睐,目前中国加入“WTO”的日期越来越近,我们中国人有独特的资源优势,绝不甘于落后,是时代赋予我们的使命。黄杨的进一步研究存在很大的潜力,还有许多化学成分未被开发研究,黄杨总碱是否比单体效果更好,也有待进一步的探讨,临床应用范围不断拓宽,发现了不少新用途,都值得注意总结提高;黄杨宁新剂型研究与开发,也势在必行,黄杨宁作用机理研究有待深入到细胞分子水平,总之,黄杨宁的研究仍然是任重而道远,应唤起广大科技人员共同努力开发研究,南京小营药厂全体员工责无旁贷的应举起这面旗帜奋勇前进,去争取最好的经济效益和社会效益,为创造祖国的新医药学阔步前进,迎接更加灿烂的明天。

由于水平所限,错误缺点在所难免,望读者提出批评指正。

张朝位

1999 年 12 月 16 日

黄杨木开发及
研究, 丰富中医
药理论

解放军总医院
老年心血管病研究所
王士雯

二〇〇四年五月廿一日

简 介

王士雯,1933年1月生,1955年12月毕业于解放军第四军医大学(原中央大学医学院)。1984年7月至1986年1月去美国哈佛大学医学院和加州大学医学院深造心血管病理,获心血管病理博士后证书。现为中国工程院院士,解放军总医院老年心血管病研究所所长、教授。是我国著名的老年心脏病学与老年急救医学专家,我国目前唯一的老年医学博士生培养点和博士后流动站的学术带头人。长期致力于老年心脏病尤其是冠心病,心肌梗塞,以及老年急救医学的临床救治,教学和科研工作。著有《老年心脏病学》、《无症状心肌缺血》等专著多部,获国家科技进步奖及军队科技进步奖多项,被聘为美国心血管病理杂志、美国心血管病理生物学杂志、香港老年医学会杂志编委。

——摘自“老年心脏病学”1998年12月第二版,
人民卫生出版社出版