

中药有效部位抗心肌缺血作用机制研究进展

★ 张涵¹ 吕圭源² 陈素红³ 周桂芬² (1 上海中医药大学 上海 201203; 2 浙江中医药大学 杭州 310053; 3 温州医学院 温州 325035)

摘要:目的:总结中药有效部位抗心肌缺血作用机制研究进展。方法:通过查阅近几年来有关中药有效部位抗实验性心肌缺血药理作用研究文献资料,并进行分析、综述。结果:中药有效部位可通过改善血流动力学、血液流变学、调节血管活性物质、钙平衡、保护线粒体、抑制细胞凋亡、清除自由基、促进血管新生等多方面发挥抗心肌缺血作用。结论:中药有效部位可在不同层次、多个靶点发挥抗心肌缺血作用。

关键词:中药;有效部位;心肌缺血;药理作用

中图分类号:R 259 **文献标识码:**A

Advances in Studying on Chinese Medicine Active Part of Anti-myocardial Ischemia Pharmacology

ZHANG Han¹, LV Gui-yuan², CHEN Su-hong³, ZHOU Gui-fen²

1. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 2012031

2. Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310053

3. Wenzhou Medical College, Wenzhou 325035

* 通讯作者:吕圭源,教授,博士生导师。主要研究方向:心血管中药药理及中药新产品开发

表 4 发表论文数量居前的核心刊物

刊名	论文篇数
中草药	13
中成药	8
中药材	4
上海中医药杂志	3
企业经济(江西)	3
中国中医基础医学杂志	3
时珍国医国药	3
中国药理学通报	2
求实	2
特区经济	2
药学报	2
新中医	2
中国中西医结合杂志	2
中国中药杂志	2

4 对论文作者的统计分析

4.1 参加论文撰写的作者人数 2005 年我院发表的 421 篇论文中,我院论文作者共计 646 人,其他单位作者 95 人。说明我院参与科研工作的人员数量较多,并与其他单位有着较广泛的合作研究活动。这些作者中,参与论文撰写篇数较多的共有 13 人

(最多为 13 篇,依次为 12 篇,11 篇,9 篇 * 2 人,8 篇 * 2 人,7 篇 * 6 人),共参与了 112 篇论文的写作,占论文总数的 26.6%,说明我院有一支科研工作的核心队伍。

4.2 以独撰或第一作者身份参与论文写作的作者情况 421 篇论文中,共有第一作者 307 人。其中,我院 231 人,论文篇数为 334 篇。我院以第一作者身份发表论文数量较多的作者中,发表论文最多的为 7 篇,其次为 6 篇,发表论文数量为 5 篇的作者 2 人,4 篇的 3 人,3 篇的 11 人,2 篇的 41 人,1 篇的 168 人。

5 我院论文被引用的情况

学术论文被引用次数越多,说明其价值越高,质量越好。学术论文被引用次数,已成为测评科研工作成绩的一种手段。我院 2005 年发表的 421 篇论文中,截止 2006 年 9 月,已经有 42 篇论文获得引用。引用次数居前的论文中,最多的被引用了 5 次,其次为 4 次,另有 8 篇论文被引用 2 次。

(收稿日期:2005-10-11)

Abstract: objective: To summary the progress on the anti-myocardial ischemia mechanism of Chinese medicine active part. Method: The literature about anti-experimental myocardial ischemia pharmacological effects of the Chinese medicine active part have been reviewed and analyzed by looking up the relevant articles in recent years. Result: Chinese medicine active part play the anti-myocardial ischemia effects by improving the hemodynamic, hemorrheology; modulating vasoactive substance and calcium balance; protecting chondrosome; inhibiting apoptosis; clearing free radicle; promoting blood vessel neogenesis etc. Conclusion: Chinese medicine active part play the anti-myocardial ischemia pharmacological effects in different levels and many targets.

Key words: Chinese medicine; Active part; Myocardial ischemia; Pharmacology action

冠心病是由于冠状动脉功能性或器质性病变导致冠状动脉供血和心肌需求之间不平衡所致的心肌损害,又称为缺血性心脏病。冠心病属于祖国医学胸痹心痛的范畴,本文就中药有效部位抗实验性心肌缺血药理作用研究进展做一综述。

1 改善心脏血流动力学

血流动力学方法是研究药物对心血管机能影响较为常用的一种手段^[1]。通常以心肌耗氧量、冠脉流量、心脏泵功能、心脏收缩、舒张功能等指标来评价药物的药理作用。参附注射液是对“回阳救逆”古方-参附汤分离、提取而制成,其主要成分为人参皂苷及乌头中有效成分水溶性生物碱。参附注射液 5、10 mL·kg⁻¹ 对左冠状动脉前降支结扎致心肌缺血犬血流动力学有改善作用,表现为心输出量增加,每分做功能力提高,同时外周阻力也未见明显增加,10 mL·kg⁻¹ 剂量组效果强于 5 mL·kg⁻¹ 剂量组^[2]。人参 Rb 组皂苷经十二指肠给药可改善左冠状动脉前降支结扎致急性心肌梗死犬心脏血流动力学,人参-Rb 25、50 mg·kg⁻¹ 剂量组明显减慢心率、降低平均动脉压、总血管外周阻力、左心室做功指数、左心室内压上升最大速率及左心室舒张末期压力,明显增加左心室内压下降最大速率,较大幅度降低心输出量及心脏指数,明显增加每搏指数,与普萘洛尔组结果类似^[3]。

2 改善血液流变学

血液流变学是研究血液及其有形成分流动与变形规律的学科。心脑血管疾病出现临床症状前,会有明显的血液流变学指标异常^[4]。心肌梗死患者血液呈现高粘滞综合症,主要表现为全血粘度增高,尤其以切变率低下更明显。血液表现为高粘、高聚、高凝状态,是导致心脑血管疾病发生和发展的主要危险因素^[5]。赤芍总苷、川芎总酚^[6,7] 等对血液流变学有改善作用。徐红梅等用注射肾上腺素并附加冰浴的方法复制血瘀模型观察了芍药总苷对大鼠血液流变学的影响。结果表明赤芍总苷能降低血瘀大鼠的血液粘度、纤维蛋白原含量和红细胞聚集指数,减小红细胞压积^[6]。刘剑刚等取川芎、赤芍的有效部位提取物川芎总酚和赤芍总苷进行不同比例配

比,观察不同比例的川芎和赤芍有效部位提取物的配伍对肾上腺素致大鼠血瘀症血液流变学指标的影响。结果表明川芎和赤芍的有效部位提取物不同比例组成的药对都有一定程度降低大鼠血液黏度、改善红细胞变形能力、降低红细胞聚集指数和抑制血小板聚集性作用^[7]。

3 调节血管活性物质

血管内皮细胞分泌许多血管活性物质,如血管舒张因子一氧化氮(Nitric oxide, NO),缩血管物质内皮素(endothelin, ET)等,血管舒缩物质的动态平衡对维持心血管系统的正常生理功能有重要作用,两者的失衡可引起许多心血管病的发生。

3.1 NO/ET NO 是由一氧化氮合酶(NOS)催化左旋精氨酸(L-Arg)生成瓜氨酸的同时释放出来的,它来源于内皮细胞、脑神经细胞、非肾上腺胆碱能神经上皮细胞以及被毒素、细胞因子激活的巨噬细胞和平滑肌细胞,具有松弛血管平滑肌、舒张血管、抑制血小板聚集和抑制内皮细胞增殖的作用,并可稳定溶酶体细胞膜和抗氧自由基损伤^[8,9];ET 是一种由内皮细胞合成由 21 个氨基酸组成的具有强烈收缩血管作用的生物活性肽,ET-1 水平升高可使血管痉挛,促使血栓形成并诱发动脉粥样硬化,是心脑血管疾病发生发展的原因之一,ET 和 NO 之间的平衡是体循环调节和局部血流灌注的主要决定因素^[10,11]。石菖蒲为天南星科植物石菖蒲(*Acorns tataritmwii Schott.*)的干燥根茎,具有芳香化湿、开窍豁痰、醒神益智的功能。吴启瑞等通过皮下注射异丙肾肾上腺素复制大鼠心肌缺血模型,研究了石菖蒲挥发油、B-细辛醚对心肌缺血大鼠血清 ET 和 NO 含量的影响。结果表明,石菖蒲挥发油、B-细辛醚能降低心肌缺血大鼠血浆 ET 水平、提高血浆和心肌组织 NO 的含量^[12]。槲皮素(quercetin, Que)是广泛存在于野生植物和中草药罗布麻叶等中的黄酮类化合物。朱益等采用体外培养人脐静脉内皮细胞,缺氧造成内皮细胞损伤,研究了槲皮素在缺氧条件下对血管内皮细胞的保护作用。结果表明槲皮素能分别提高和降低血管内皮细胞在缺氧时 ET-1 和 NO 的水平,达到对血管内皮细胞的保护作用^[13]。

3.2 TXA₂/PGI₂ 血栓素 A₂ (Thromboxan, TXA₂)和前列环素(Prostacyclin, PGI₂)为花生四烯酸的代谢物,PGI₂ 具有舒张血管及抗血小板聚集,防止血栓形成的作用;血栓素 A₂ 则可使血管痉挛,促进血小板聚集和血栓形成。在正常生理状态下,PGI₂ 与 TXA₂ 的产生和释放处于动态平衡,共同维持着血管的收缩和舒张,许多心血管疾病的发生与 TXA₂/PGI₂ 平衡失调有关。TXA₂ 和 PGI₂ 在体内代谢很快,很难测得,其降解产物血栓素 B₂ (TXB₂) 和 6-酮-前列腺素 F_{1α} (6-Keto-PGF_{1α}) 比较稳定,因此多采用测定 TXB₂ 和 6-Keto-PGF_{1α} 的水平来反映 TXA₂ 和 PGI₂ 在体内变化情况。牡荆素鼠李糖苷(Vitexia-rhamnoside)是从山楂叶中提取出来的一种新的黄酮类成分,朱晓新等采用脐静脉内皮细胞培养的方法,以缺氧再给氧造成内皮细胞损伤,观察牡荆素鼠李糖苷对缺氧再给氧损伤内皮细胞上清中 6-Keto-PGF_{1α}、TXB₂ 影响。结果表明不同浓度的牡荆素鼠李糖苷均可使血管舒张因子 6-Keto-PGF_{1α} 产量明显增加;缩血管因子 TXB₂ 明显减少,显示了牡荆素鼠李糖苷对缺氧再给氧损伤血管内皮细胞产生的血管活性物质的调节作用^[14]。

4 调节钙平衡

Ca²⁺ 作为偶联胞外刺激和胞内反应的第二信使在细胞生理调控和病理过程中具有重要作用,心肌缺血缺氧存在[Ca²⁺]_i 异常变化^[15]。西红花酸、葛根素等抗心肌缺血中药有效部位具有调节钙平衡的作用。西红花酸(crocetin)是鸢尾科番红花属植物西红花(*Crocus sativus* L.)提取物的有效成分^[16]。余卫平等应用 Fluo-3/AM 荧光标记技术和激光扫描共聚焦显微镜观察了西红花酸对 H₂O₂ 诱发心肌细胞[Ca²⁺]_i 改变的效应及其机制。结果表明终浓度分别为 5×10⁻⁷、5×10⁻⁶、5×10⁻⁵ mol/L 的西红花酸均能减低 H₂O₂ 引发的单个培养心肌细胞[Ca²⁺]_i 增高的幅度。葛根素(Puerarin)是从中药野葛中提取出来的中药单体成分,其化学名是 4',7-二羟基-8-β-D-葡萄糖异黄酮,它具有抗心肌缺血作用^[17]。杨远友等应用恒流 Langendorff 灌流,全细胞膜片钳技术记录离子电流,观察了葛根素对大鼠 L 型钙离子通道的作用。结果表明 2.4 mmol·L⁻¹ 葛根素可以时间依赖性的抑制单个大鼠心室肌细胞 L 型钙离子通道电流,并可以促进 L 型钙通道电流电压(I-V)曲线的上移,其抗心肌缺血作用可能与抑制 L 型钙离子通道电流有关^[18]。

5 保护线粒体

线粒体主要由蛋白和磷脂组成的一种膜性细胞器,是细胞重要的细胞器之一,它在能量代谢和自由基代谢中均占有十分重要的地位。心肌缺血时发生变化最早、最严重的部位就是线粒体。心肌缺血后线粒体膜磷脂含量下降,膜丙二醛(MDA)水平增高,同时胞液超氧化物歧化酶(SOD)活力有所下降,心肌线粒体膜脂质过氧化增强^[19,20]。油茶皂苷、川芎嗪等抗心肌缺血有效部位对心肌缺血造成的线粒体损伤有保护作用。黄起壬等分别采用皮下注射异丙肾上腺素复制大鼠心肌缺血模型,观察了油茶皂苷、对缺血心肌线粒体 MDA 含量、SOD、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性的影响,结果表明静脉注射油茶皂苷可对抗心肌缺血导致 MDA 含量的升高及 SOD、GSH-Px 活性的降低,表现了对线粒体膜的保护作用^[21]。黎玉等研究腹腔注射川芎嗪对心肌缺血大鼠心肌线粒体中 SOD、GSH-Px 活力及心肌线粒体 MDA 含量的影响,结果表明川芎嗪可明显减少心肌缺血造成的脂质过氧化物生成^[19,21]。

6 抑制细胞凋亡

细胞凋亡(Apoptosis)又称细胞程序性死亡(Programmed Cell Death, PCD),是有一系列基因调控[藜皂苷(*Gross Saponin of Tribulus Terrestris*)是从蒺藜科植物蒺藜地上全草中提取的有效组分之一,是以甾体皂苷为主的十多种皂苷的混合物,主要包括呋甾醇和螺甾醇两类皂苷。王秀华等^[25]采用氰化钠(NaCN)建立心肌细胞内缺氧模型,探讨了蒺藜皂苷对 NaCN 诱导大鼠乳鼠心肌细胞凋亡的影响。实验结果表明,蒺藜皂苷可明显降低心肌细胞凋亡率,其抑制心肌细胞凋亡作用与其调节 Bcl-2/Bax 蛋白表达、稳定线粒体膜电位以及改善细胞内钙超载有关。细胞凋亡的发生是一个复杂的由蛋白酶介导的级联反应过程,其中天冬氨酸特异的半胱氨酸蛋白酶-3(caspase-3)是参与和执行细胞凋亡的重要蛋白酶之一,在细胞凋亡中处于重要地位^[26]。槲皮素是广泛存在植物中的黄酮类化合物,季风清等^[27]采用冠状动脉结扎方法复制大鼠急性心肌缺血模型,应用免疫组化 PAP 法观察了槲皮素对心肌细胞 caspase-3 基因表达的影响,实验结果表明槲皮素可通过下调心肌细胞 caspase-3 基因蛋白的表达而达到抗心肌缺血的作用。

7 改善氧自由基代谢

氧自由基是机体内氧化代谢的不全产物,主要包括超氧阴离子($\cdot\text{O}_2^-$)、 $\cdot\text{OH}^-$ 、过氧化氢(H₂O₂)等。许多心、脑血管疾病的发生、发展与氧自由基损伤密切相关。红花 *Carthamus tinctorius* L. 为活血

化瘀药,具有活血通经、化瘀止痛的作用,红花黄色素为红花主要水溶性活血化瘀有效部位,金鸣等以邻二氮菲 Fe^{2+} 氧化法检测了红花黄色素清除 $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}^{2+}$ 体系产生的羟自由基;用硫代巴比妥酸比色法观察了红花黄色素对小鼠肝匀浆脂质过氧化的影响;用比色法观察了红花黄色素对 $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}^{2+}$ 体系产生羟自由基的抗氧化作用。结果表明红花黄色素可清除羟自由基、缓解小鼠肝匀浆脂质过氧化并可抑制羟自由基引发的红细胞破裂,均呈明显的量效关系^[28]。

8 促进血管新生

血管新生是指在原有血管的基础上生长形成新生血管的过程,生理状态下,机体的促血管生成因子和抗血管生成因子之间处于平衡状态,缺血性心血管疾病可导致两者平衡的改变^[29]。王振涛等通过结扎左冠状动脉复制了大鼠急性心肌梗死模型,通过免疫组化方法观察了丹参注射液、三七总皂苷、川芎注射液、葛根素注射液对缺血心肌中微血管数、微血管密度及对相关生长因子表达的影响。结果表明,上述各组对血管内皮生长因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、血小板衍生生长因子 β (PDGF- β)、胰岛素样生长因子(IGF-1)的蛋白表达灰度明显高于模型组,表现了黄酮、皂苷促进急性心肌梗死后大鼠缺血心肌血管新生的作用^[30]。

综上所述,中药有效部位可从改善心脏血流动力学、血液流变学、调节血管活性物质及钙平衡、保护线粒体、清除自由基、促进血管新生等多方面产生抗心肌缺血的作用,显示了中药在不同层次、多靶点发挥抗心肌缺血的作用特点,为进一步开发出具有抗心肌缺血作用的中药新药提供了新的思路。但是从文献上看,目前中药有效成分抗实验性心肌缺血药理作用研究多采用单味中药有效部位,很少进行中药复方有效部位的研究,但临床上中药多以复方入药,开发出复方中药抗心肌缺血有效部位,并进行作用机制的研究,是今后中药新药研究的方向。

参考文献

- [1]陈家欢,黄仁彬,何萍,等.银杏叶提取物对心脏血流动力学和冠脉流量的影响[J].广西中医学院学报,2002,5(1):35~37
- [2]杨芳炬,王正荣.参附注射液对心肌缺血犬血流动力学和对动物血压的影响[J].中国中药杂志,2003,28(3):259~262
- [3]孙乾,睢大员,于晓风,等.人参Rb组皂苷对实验性心肌梗死犬心脏血流动力学及氧代谢的影响[J].中草药,2002,33(8):718~722
- [4]熊符,骆芦娟,汪凡军,等.血液流变学在常见几种疾病检测中的临床意义[J].中国血液流变学杂志,2002,12(1):62~64
- [5]李庆友,杨春珍.心肌梗死血液流变学分析[J].实用心脑血管病杂志,2005,13(4):230
- [6]徐红梅,刘青云,戴敏.赤芍总苷对大鼠血液流变学的影响[J].中国中医药信息杂志,2002,9(11):17~18
- [7]刘剑刚,徐凤芹,史大卓,等.川芎赤芍提取物不同配比的活血化瘀作用研究[J].中药新药与临床药理,2005,16(5):315~317
- [8]Murad F[J].Braz J Med Biol Res,1999,32(11):1317
- [9]Busse R,Minisch A,Flaming F,et al.Mechanism of nitric oxide release from the vascular endothelial cells. Nature,1998,322(6163):411
- [10]Schiffman EL,Touyz RM. Vascular biology of endothelin[J].J Cardiovasc Pharmacol,1998,32(Suppl3):S2~13
- [11]Luscher TF,Wenzel RR. Endothelin and endothelin antagonists: pharmacology and clinical implications. Agents Actions Suppl, 2001;45:237~253
- [12]吴启瑞,方永奇,陈奕芝,等.石菖蒲挥发油及B-细辛醚对心血管的保护作用[J].中药药理与临床药理,2005,16(4):244~247
- [13]朱益,梁中琴,顾振纶.槲皮素对培养人脐静脉内皮细胞在缺氧条件下ET-1和NO水平的影响[J].苏州大学学报(医学版)2004;24(3):280~282
- [14]朱晓南,李连达,刘建勋,等.牡荆素鼠李糖苷对血管内皮细胞血管活性物质的影响[J].中国实验方剂学杂志,2006,12(1):26~25
- [15]Silverman HS,Stern MD. Ionic basis of ischemic cardiac injury: insights from cellular studies[J]. Cardiovasc Res,1994,28(5):581~597
- [16]余卫平,钱之玉,绪广林,等.西红花酸对过氧化氢诱发心肌细胞 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 改变的作用[J].中草药,2004,35(1):68~71
- [17]刘启功,王琳,陆再英,等.葛根素对心肌梗塞大鼠侧枝循环的影响[J].中国中药杂志,1999,24(5):304.
- [18]杨远友,刘宁,莫正纪,等.淫羊藿对大鼠内脏器官PDC钙通道及其心肌缺血性损伤的影响[J].四川大学学报(自然科学版),2005,42(1):122~127
- [19]黎玉,万福生,李少华.川芎嗪对大鼠缺血心肌线粒体NO及自由基的影响.中医药学报,2004,32(2):47~48
- [20]Jennings RB,Reimer KA. Lethal myocardial ischemic injury. Am J Pathol,1981,102:241
- [21]黄超任,何明,李萍,等.油茶皂苷抗心肌缺血大鼠氧自由基和脂质过氧化作用[J].中国药理学通报,2003,19(9):1034~1036
- [22]Kerr JF,Wyllie AH,Currie AR. Apoptosis:A basic biological phenomenon with wide ranging implication in tissue Kinetics[J]. Br J cancer,1972,26(4):239~257
- [23]Tanaka M,Ito H,Adachi S,et al. Cire Res,1994;75(3):426~431
- [24]Itoh G,Tamura J,Suzuki M,et al. Am J Pathol,1995;146(6):1325~1331
- [25]王秀华,李红,魏征人,等.蒺藜皂苷对NaCN诱导大鼠乳鼠心肌细胞凋亡的抑制作用及机制[J].吉林大学学报(医学版),2005,31(1):5~9
- [26]徐强,司良毅,赵小兰,等. Caspase-3活性对老年大鼠心肌缺血再灌注损伤的影响.实用老年医学,2004,18(2):71~74
- [27]季凤清,李宝红,孙海梅,等.槲皮素对急性心肌缺血大鼠心肌caspase3基因蛋白表达的影响[J].首都医科大学学报,2004,25(4):435~437
- [28]金鸣,李金荣,吴伟.红花黄色素抗氧化作用的研究[J].中国中药杂志,2004,29(5):447~449
- [29]张玉英,范维琥.血管新生的病理生理与缺血性心脏病[J].临床心血管病杂志,2006,22(5):318~320
- [30]王振涛,韩丽华,朱明军,等.黄酮、皂苷类中药对促心肌梗死后大鼠缺血心肌血管新生作用及相关生长因子表达的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2006,4(4):305~307

(收稿日期:2006-09-19)