

中药制成。实验表现,其抗病毒作用以相当剂量应用,比单味药效果好,此不能用简单的相加作用解释,实验结果分析认为,该组方药物有明显的协同作用。有文献记载,板兰根为广谱抗菌药,有抗病毒作用,注射液单味应用对流感病毒京科 68-1 株,有明显的抑制作用。鸡胚实验表明,无论是预防或治疗性给药,对流感病毒均有抑制作用。其煎剂还能延缓病毒所致细胞病变作用。栀子具有解热、镇静、抗菌等作用。虽未见报道栀子有抗病毒作用,但在治疗相当于病毒感染性疾病时,常与板兰根等中药伍用,提示二者具有协同作用,与本研究结果相吻合。实验中发现病毒清注射液对小鼠有镇静作用,结果分析认为,此作用主要来自栀子。临床上由病毒感染引起的肺炎、脑炎等疾病,常有高热神昏,谵语躁动,抽搐等中枢兴奋症状。病毒清注射液具有的中

枢神经镇静作用,对于临床用于肺炎、脑炎等病毒感染性疾病,具有重要的辅助治疗作用。综上所述研究分析表明,病毒清注射液的组方是科学合理的,抗病毒作用是明显的。

本实验以全国唯一报批生产的中药抗病毒制剂——抗病毒口服液,为阳性对照药。实验结果表明,等容量而不同给药途径情况下,病毒清 60g/kg 剂量时,抗病毒作用优于抗病毒口服液( $P < 0.05$ )。该制剂属国内首创,国外也未见报道,且药源丰富,疗效好,毒性低,价格低,临床用于治疗病毒感染性疾病。有良好的发展前景。

#### 参考文献

- [1]王筠默主编. 中药药理学. 第一版. 上海科学技术出版社, 1984: 34~40  
 [2]山东医学院编. 中药药剂学. 第一版. 济南: 山东医学院出版, 1973: 55, 84

## 多不饱和脂肪酸的药理研究进展

邱 磊 姜远英\*

(第三军医大学新桥医院临床药理室 重庆 630037)

多不饱和脂肪酸(PUFA)对人体具有重要的平衡调节作用,在降血脂、抗肿瘤、营养和免疫调节等方面已进行了广泛深入的研究。尤其是在分子的甲基末端的第 3 位上有第一个双键的 n-3 脂肪酸,如  $\alpha$ -亚油酸、二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA),  $\alpha$ -亚油酸主要存在于植物油中,而 EPA 和 DHA 则主要存在于鱼油中,它们对心血管疾病,肿瘤等都有积极的治疗作用。现综述如下:

### 一、对心血管系统的作用

对格陵兰岛爱斯基摩人的流行病学调查表明,与西欧人相比,他们急性心肌梗塞,糖

尿病,甲状腺毒症,支气管哮喘、多发性硬化症和牛皮癣的发病率很低或根本无这些病症,患癌症的种类亦与丹麦人有很大差异。这些差异,尤其是心血管系统疾病的差异与爱斯基摩人饮食中脂肪成分有关。他们摄取 5~10g/d 的 EPA 和 DHA,而摄入饱和脂肪酸量仅为麦丹人的 50%。

#### (一)对血小板聚集的影响

EPA 及其 12-脂加氧酶(LO)代谢产物抑制  $TXA_2$  的生成;而 DHA 能竞争性抑制血小板环氧化酶使  $TXA_2$  生成减少,其羟化产物羧化廿二碳六烯酸(HDHE)也有抗血小板聚集作用,与 DHA 产生协同效应<sup>[1]</sup>。服用大剂量鱼油,血小板的聚集和粘附功能明显

\* 第二军医大学药学院

降低,同时促进血小板聚集的  $\text{TXA}_2$  的生成量也下降<sup>[2]</sup>。

$\text{PGI}_2$  由血管内皮细胞合成,具强烈扩血管和抑制血小板凝集作用。EPA 在抑制  $\text{PGI}_2$  生成的同时自身可代谢生成具  $\text{PGI}_2$  同样活性的  $\text{PGI}_3$ ,而起到抗血栓形成作用<sup>[3]</sup>。

给冠脉血栓模型犬饲以鱼油,能加快由组织结合型纤溶蛋白酶原(rt-PA)诱导产生的血栓溶解速度,EPA 经环氧酶途径代谢主要转化成无促进血小板聚集活性的  $\text{TXA}_3$ <sup>[4]</sup>。

EPA 等多不饱和脂肪酸对血液流变学的影响主要是使全血粘度下降。这是因为摄取 EPA 后,不仅血浆及血小板中的 EPA 含量增加,红细胞膜磷脂中的 EPA 含量也增加。EPA 含量增加的红细胞其变形能力增强程度与 EPA 含量呈正相关。多种血栓性疾病均可看到血液流变学的异常,所以 EPA 改善血液流变学的作用也值得重视。

可见,鱼油中抗血小板凝集作用对心绞痛及某些偏头痛病人可能有一定的治疗意义<sup>[5]</sup>。

#### (二)降血脂和抗动脉粥样硬化

动脉粥样硬化的发生与脂质代谢紊乱和血脂过高关系甚为密切。对包括灵长类的多种动物的研究表明,在膳食中补充浓缩鱼油可抵消由高胆固醇和饱和脂肪酸饮食引起的动脉硬化。n-3 脂肪酸的主要作用是在正常的和高血脂的人中降低血清甘油三酯以及极低密度脂蛋白(VLDL)结合的胆固醇水平。

给 64 名男性志愿者分别服以鱼油胶囊和橄榄油,6 周后服用鱼油的一组血浆纤维蛋白原减少 13%,血清中甘油三酯减少 22%,而血浆中廿碳五烯酸(EPA)和花生四烯酸(AA)的比值增加,高密度脂蛋白(HDL)和其组分  $\text{HDL}_2$  活性增高<sup>[6]</sup>。 $\text{HDL}_2$  是摄取外周胆固醇,并将其运至肝脏代谢的主要载体,因此  $\text{HDL}_2$  水平与冠心病发病及病情发展的负相关程度更加明显。

鱼油可抑制因食用胆固醇引起的小鼠体内花生四烯酸和胆固醇含量变化。给小鼠喂以大量牛脂加  $\alpha$ -亚麻酸或鱼油,结果表明:连续给以 28 天亚麻酸和鱼油可以降低血浆、心脏和心脏磷脂中 AA 的含量。胆固醇与鱼油合用降低体内胆固醇含量,并能防止肝脏中胆固醇堆集<sup>[7]</sup>。也有实验发现鱼油能提高小鼠心脏和骨骼肌组织脂蛋白酯酶(LPL)活性<sup>[8]</sup>。对 12 名患者的血脂含量在用鱼油治疗前和治疗后 4 周,13 周进行比较,发现 EPA:AA 增加,而甘油三酯,T-胆固醇和磷脂含量均有所下降<sup>[9]</sup>。食用鱼油还可以使高血脂患者逐渐正常化、连续 8 周食用鱼油(20ml/天)可增加红细胞和血小板中谷胱甘肽过氧化酶活性,使细胞膜上多不饱和脂肪酸含量增加<sup>[10]</sup>。

肌浆网脂质中含有较多的 n-3 多不饱和脂肪酸会使  $\text{Ca}^{++}$  摄入减少,减弱对血管平滑肌的刺激,这可能是亚细胞水平上鱼油对动脉粥样硬化和高血压治疗作用的机制<sup>[11]</sup>。

$\alpha$  受体激动能对心脏产生一种较为缓慢持久的正性肌力作用,而鱼油主要对心脏病患者的  $\alpha$  受体起激动作用,从而加强心脏病患者的心肌收缩力<sup>[12]</sup>。

#### 二、抗肿瘤作用

食物脂肪的摄取与乳腺和结肠癌患者的死亡率呈高度正相关,相似结果在动物模型上亦有体现。动物实验表明,饱和脂肪酸可刺激癌症发生的起始阶段,而多不饱和脂肪酸以剂量相关的方式作用于促癌生成期。流行病学研究表明,爱斯基摩人和丹麦人的乳腺和肠癌死亡率下降与 n-3 与 n-6 多不饱和脂肪酸比例为 0.5 的低脂饮食有关。

鱼油(max EPA)对乳腺癌的转移有抑制作用<sup>[13]</sup>。4 组小鼠在肿瘤移植 8 周前和 3~5 周后分别喂以 5%或 23%的玉米油,及 15%或 20%的鱼油。结果表明,食用 15%鱼油的一组小鼠肿瘤向肺的转移率与高脂肪组相比明显下降。食用 20%鱼油的一组转移发

生率和肿瘤体积均明显减少。

血浆中甘碳烯酸含量和血小板聚集可作为肿瘤患者的监护参数。通过对 12 例健康者的研究得到了这一参数的基本水平值<sup>[14]</sup>。在 19 例恶性乳腺癌患者的瘤组织及血液中均发现甘碳烯酸含量及血小板聚集性增加,而良性肿瘤和经过乳房手术的患者却无此现象,这是两者最主要区别<sup>[15]</sup>。

实验表明,DHA 和 EPA 对前列腺癌细胞(PC-3)生长抑制成剂量依赖关系。在浓度为 2.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$  时,EPA 和 DHA 都能使 PC-3 细胞的生长减少 65%<sup>[16]</sup>。

### 三、营养作用

研究报道多不饱和脂肪酸可以抑制血小板和内皮细胞中 AA 的生物合成,调节人体免疫功能、对炎症亦有一定疗效。

#### (一)免疫抑制和抗衰老

AA 的代谢产物如 PGE、LTS 等可通过影响免疫细胞的活性或各种白介素(IL)的产生而表现出对免疫系统的作用。

EPA 转化的甘碳烯酸类和 AA 可以抑制 T 细胞的增殖<sup>[17]</sup>。n-3 系及 n-6 系多不饱和脂肪酸及其代谢产物(如 PGE<sub>2</sub>、LTB<sub>4</sub>、PGE<sub>3</sub> 及 LTB<sub>5</sub> 等)都不同程度地对小鼠脾细胞及人淋巴细胞有抑制作用。其中 PGE<sub>3</sub> 和 LTB<sub>5</sub> 作用比 PGE<sub>2</sub> 和 LTB<sub>4</sub> 更强。(10<sup>-9</sup> M PGE<sub>3</sub> 和 10<sup>-9</sup> M PGE<sub>2</sub> 的有效率分别为 28.7% 和 9.4%,10<sup>-11</sup> M LTB<sub>5</sub> 和 LTB<sub>4</sub> 的有效率分别为 95.5% 和 49.2%)。因此 EPA 等在临床上有可能部分代替副作用很强的甾体激素或免疫抑制剂治疗某些免疫异常性疾病。

以前曾研究了 EPA 和 DHA 等多不饱和脂肪酸的治疗糖尿病作用,现发现其进入肾细胞磷脂中可以改善衰老器官并发症,如动脉粥样硬化和肾小管硬化症<sup>[18]</sup>。由此,多不饱和脂肪酸制成的各种保健食品因可防治心血管疾病,抗衰老、抗炎而愈受重视。

#### (二)抑制前列腺素的合成

前列腺素物质(PG、TX、LT)对维持机体正常的生理平衡起重要调节作用。一旦代谢失调,就会发生多种疾病、如血栓症、动脉硬化、支气管哮喘、过敏反应、高血压、心绞痛、缺血性心脏病、糖尿病、癌症等。有研究发现 PG 对肾素——血管紧张素系统也有调节作用。其对 Bartter's 综合征,充血性心力衰竭,先兆子痫,肾功能都有影响<sup>[19]</sup>。

EPA 的生理功能之一是参与 PG 代谢并维持生物膜的液态性<sup>[20]</sup>。DHA 是 PG 环氧酶的一个竞争性抑制剂,影响了 PG 的代谢<sup>[21]</sup>。实验表明各种浓度的 DHA 均能减少 PG 代谢产物 TXB<sub>2</sub> 的生成<sup>[22]</sup>。TXB<sub>2</sub> 是 TXA<sub>2</sub> 的稳定代谢产物,TXA<sub>2</sub> 具有强烈的收缩血管和促进血小板聚集的作用。在 PG 合成过程中,多不饱和脂肪酸的抑制强度分别为 EPA+DHA>DHA>EPA>ALAC 丙氨酸>亚麻酸> $\alpha$  高—— $\gamma$ -亚麻酸> $\gamma$ -亚麻酸<sup>[23]</sup>。

#### (三)抗炎作用

多不饱和脂肪酸通过影响 AA 的代谢,能抑制炎症介质的产生。AA 的白三烯代谢产物 LTC<sub>4</sub>、LTD<sub>4</sub> 有较组胺强 1000 倍的使膜通透性增大的能力,而 EPA 能抑制 AA 的代谢,同时生成低活性的 LTC<sub>5</sub>、LTD<sub>5</sub>,降低了膜的通透性。这是 EPA 抗炎症的机制之一<sup>[24]</sup>。研究表明 AA 的代谢产物(LTB<sub>4</sub>、LTC<sub>4</sub> 和 PGE<sub>2</sub>)及 IL-8 与炎症的生成剂量依赖关系<sup>[25]</sup>。LTC<sub>4</sub> 可诱发哮喘,同时是心肌损害最主要的介质之一。LTB<sub>4</sub> 使单核巨噬细胞趋活,招引白细胞向炎症部位游走聚集,产生炎症介质,释放溶酶体酶,引起炎症灶化脓。LTs 同时是炎性肾脏疾病的病理生理介质。服用 EPA 可使正常人的白细胞 LTB<sub>4</sub> 和 PGE<sub>2</sub> 生成量下降,趋化性及粘附功能降低<sup>[26]</sup>。

DHA 能抑制大鼠巨噬细胞中甘碳烯酸的合成<sup>[27]</sup>。给小鼠喂以含 EPA、DHA 各 0.5% 及脂肪 2% 的食物,持续 10 天、与食用

橄榄油和红花油(Safflower oil)的对照组比较,其巨噬细胞中的LTC<sub>4</sub>、LTB<sub>4</sub>、PGE<sub>2</sub>和6-OXO-PGF<sub>1α</sub>等强烈致炎物质明显减少。

富含γ-亚麻酸的食物对皮肤炎症有治疗作用<sup>[28]</sup>,而食用亚油酸、α-亚麻酸、EPA和其他脂肪酸对过敏性疾病和炎症均有好的疗效<sup>[29]</sup>。利用高纯度EPA治疗牛皮癣、溃疡性大肠炎在临床上也取得了可观的效果<sup>[30,31]</sup>。

鱼油中n-3系多不饱和脂肪酸的抗炎作用受食物中n-6多不饱和脂肪酸和总脂肪含量的影响。将小鼠分组以不同浓度亚油酸和剂量加倍的油鲱油喂养比较得出:LTE<sub>4</sub>和PGE<sub>2</sub>的生成随食用n-6系的脂肪酸的增加而增多,大量的脂肪能抑制LT合成,同时减轻炎症<sup>[32]</sup>。

动物实验表明,膳食中鱼油的补给可减轻胶原所致的关节炎的严重性,减少巨噬细胞中PGI<sub>2</sub>和脂氧化酶产物的合成,调节急性期蛋白的代谢<sup>[33]</sup>。类风湿性关节炎病人给予鱼油可使活动性关节炎的主观症状减轻,并使LTB<sub>4</sub>生成减少。

综上所述,多不饱和脂肪酸的研究已经取得了很大发展。国外在临床上已开始了应用。大多数报告表明,服用鱼油等多不饱和脂肪酸后,血清脂质、脂蛋白和脱辅基蛋白有下降趋势,它对心血管疾病患者是有利的。相信不久的将来,多不饱和脂肪酸在治疗心血管疾病,抗肿瘤和抗炎症、防衰老领域有更广泛的应用。

#### 参考文献

- [1]Srivastava KC et al. Prostaglandins Leukotrienes and medicine 1985. 17:319
- [2]Kim, D. N. et al. Exp. mol. Pathol. 1991. 55(1)1~12
- [3]Frisher S. Weber PC Nature 1984. 301:165
- [4]Bang Ho, Dyerberg J. Nielsen AB. Lancet 1971. 1: 1143
- [5]Schmidt, Erik Berg, et al. Artery 1988. 15(6)316~29
- [6]Flaten, Hugo, et al. Am. J. din Nutr. 1990. 52(2) 300~6
- [7]Garg, M. L. et al. Lipido 1989. 24(4) 266~70
- [8]Herzberg, Gene R. et al. Lipids 1989. 24(4) 351~3
- [9]Tomohoto Hamazaki et al. Perpedives in Prostaglandins Research 1983. P. 178
- [10]Croset. M. et al. Lipids 1989.24(4):278~85
- [11]Qlivieric O. et al. Scand. J. din. Lab. invest 1988. 48(7) 659~65
- [12]Reibel. Dianek, Am. J. physrd 1988, 254(3pt 2) H494~9
- [13]Adams, L. M.; Br. J. Cancer 1990. 61(2) 290~1
- [14]Bunce. O. R. et al. Prostaglandins Leukotrienes Essent Fatty Acids 1990. 39(2)135~9
- [15]Petic. A. J. chantal. et al. Prostaglandins Leukotrienes Essent Fatty Acids. 1988. 34(2)113~8
- [16]Kort. W. Ji et al Prostaglandins Leukotrienes Essent. Fatty Acids 1992.45(4)319~27
- [17]Rose. David P. et al. Prostate (N. Y.) 1991. 18(3) 243~54
- [18]Shapiro A. C et al. Prostaglandins. 1993. 45(3) 229~40
- [19]Barcelli Uno. et al. U. S. A. Lipids. 1988. 23(4) 309~12
- [20]Corey EJ et al. Proc. Natl Acad Sci. U. S. A. 1983. 80:3581
- [21]Schroer K. et al. Aryneim -Forsch 1993. 43(2a)369~71
- [22]刘兆平《中国海洋药物》1984. 4(195)
- [23]Srivastava K. C. et al. Prastaglandins Leukotrienes and medicine 1985. 17. 319~27
- [24]Elattar T. M. A. ; Prostaglandins Leukotrienes Essent Fatty Acids. 1990. 39(2)135~9
- [25]王建中,朱瑞龙《中国油脂》. 1988. 4(56)
- [26]Hotyfeld B. et al. J Aerosol. Sci. 1992. 23 S 531~4
- [27]Lee TH. et al. New Eng. Jmed. 1984. 4(25)
- [28]Lokesh. Belur R. Lipids. 1988. 23(10)968~72
- [29]Miller Craigic. Ziboh, Vincont A. Brochem Biophys, Res. Commum 1988. 154(3) 967~74
- [30]Kearney Raymond. Food Technd N. 2 1988 23(2) 44~7
- [31]Kojimay. Tarano T. Tanabe E. et al. J. Am Acad Dermatol 1989. 21:150
- [32]O'Morainc Mol Aspects med. 1987. 9:113
- [33]German. J. B. Prostaglandins. Leukotrienes Essent. Fatty Atid 1988. 34(1)37~45