

中药有效成分对血管内皮细胞的保护作用

施利兴¹, 闫政²(1. 广东省潮州市中心医院药剂科, 广东 潮州 521000; 2. 苏州长征-欣凯制药有限公司, 江苏 苏州 215007)

摘要 某些中草药对血管内皮功能具有显著的保护作用,但组成中草药的成分较多,它对内皮功能的保护作用十分复杂,许多机制仍有待研究。应用中草药有效成分治疗疾病已成为现代中医药发展的趋向,对中草药有效成分及其药理作用的研究有重要意义。本文综述了近年对中药有效成分主要包括生物碱类、黄酮类、皂苷类保护内皮功能及其作用机制的研究概况。

关键词 血管内皮细胞,功能障碍;中草药;有效成分;作用机制

中图分类号:R285.5 **文献标识码:**B **文章编号:**1006-0111(2005)05-0263-03

血管内皮细胞(VECs)遍布人体全身血管,据估计成人全身血管约有 1.2×10^{18} 个内皮细胞,其表面积可能超过 400m^2 。自从生理学家His于1865年首次提出内皮这一概念后,越来越多的研究发现血管内皮不仅是血液与组织之间物质交换选择性通透屏障,而且还具有自分泌和旁分泌功能,能调节血管的舒缩、调控血管平滑肌的生长和增殖、调控凝血和纤溶之间的平衡、防止有害脂蛋白浸润及氧化自由基损伤。内皮功能障碍是多种心血管疾病的发病基础,也和呼吸、生殖、神经内分泌、肿瘤、风湿性疾病等有密切的关系。许多中草药对内皮功能具有显著的保护作用,但组成中药的成分较多,它对内皮功能的保护作用十分的复杂,许多机制仍有待研究。现将几种常用中药有效成分保护内皮功能及其作用机制的研究概况简介如下。

1 生物碱类

1.1 甲基莲心碱 甲基莲心碱是从睡莲科植物成熟种子的绿色胚芽中提取出的一种双苄基异喹啉类生物碱,近年研究证明甲基莲心碱在体内外明显抑制多种诱聚剂诱导的血小板聚集,其机制与抑制 TXA_2 生成、促进血管内皮细胞合成和分泌 PGI_2 及增加血小板环磷酸腺苷(cAMP)含量有关^[1]。

1.2 苦参碱 苦参碱是豆科植物苦参的主要有效成分,林供生等^[2]通过研究川芎嗪、苦参碱对肿瘤细胞与内皮细胞黏附及黏附因子表达和内皮细胞通透性的影响发现川芎嗪、苦参碱对肿瘤细胞与内皮细胞的黏附具有显著抑制作用并可明显抑制CD44、CD49黏附因子的表达,还能降低内皮细胞通透性,

保护内皮细胞的完整性。

1.3 乌头类生物碱 文献报道^[3,4]附子中的乌头类生物碱具有扩张血管的作用。NO为内皮衍生的主要血管舒张因子,它能激活腺苷酸环化酶升高cAMP而介导平滑肌舒张、抑制血小板聚集,有明显的扩张血管作用。最新研究结果^[5]表明新乌头碱增加内皮细胞 Ca^{2+} 内流、活化大鼠主动脉内皮细胞一氧化氮合成酶(NOS),从而起到松弛血管的作用。

1.4 川芎嗪 川芎嗪是从中药川芎总生物碱中分离得到的一种有效成分,以往的实验证明川芎嗪能明显降低体外培养的VECs在缺氧后上清液中MDA含量,其通过间接抗氧化作用,减轻氧自由基对VECs的损伤。张志琳等^[6]采用新生儿脐静脉VECs体外原代培养方法,用放免法和化学法检测培养液中的内皮素(ET)和NO的含量,结果在缺氧环境中VECs培养上清液中ET和NO含量明显下降($P < 0.001$),加入不同浓度川芎嗪后可使ET和NO含量升高,尤以NO明显。结果表明川芎嗪能减轻缺氧所产生的氧自由基对细胞的损伤,保护血管内皮细胞正常的自分泌功能。

2 黄酮类

2.1 银杏总黄酮 银杏总黄酮为银杏叶提取物(EGb)的主要成分,广泛应用于缺血性心脑血管疾病的治疗。杨志玲、伍建红^[7]将76例心绞痛患者分为两组:EGb治疗组(A组,41例)和对照组(B组,35例)。用彩色多普勒超声检测各组患者治疗前和治疗1年后肱动脉反应性及充血时颈总动脉内径,结果A组颈总动脉舒张程度(4.72 ± 1.27)%与B组(3.71 ± 1.08)%之间比较有显著性差异。结论表明EGb对肱动脉反应性充血所致的血管舒张功能具有保护作用,有保护VECs的功能。银杏总黄

酮苷则能通过对抗氧自由基(OFR)及阻抑过氧化脂质的产生而发挥其保护内皮细胞的作用^[8]。耿秀芳等^[9]用银杏叶的乙醇(75%)提取液(总黄酮含量0.5g/mL)给大鼠腹腔注射(每日1mL/kg体重)40d,取颈静脉血,测试血管紧张素转化酶、ET活性及NO含量变化,结果银杏叶总黄酮体内实验对血管紧张素转化酶无抑制作用($P>0.05$);对ET有明显抑制作用($P<0.02$);表明银杏叶总黄酮对缩血管物质ET有明显的抑制作用。

2.2 山楂叶总黄酮 氧化低密度脂蛋白(OX-LDL)在VECs的损伤中是一个关键的成分,溶血磷脂酰胆碱(LPC)是OX-LDL致动脉粥样硬化(AS)的重要脂质成分。AS发生过程中血浆LPC水平显著上升,研究认为OX-LDL对VECs的损伤归因于LPC的增加,LPC这一重要脂质在AS发展中起着重要的作用^[10,11]。叶希韵,王耀发^[12]通过对山楂叶总黄酮的研究,表明其能通过抗氧化途径对LPC与黄嘌呤和黄嘌呤氧化酶所致VECs的氧化损伤起保护作用。

2.3 黄芪黄酮 吴大正等^[13]将新生牛主动脉分离获得单个内皮细胞培养于微孔滤膜上直至形成致密单层。通过灌流含5g/L白蛋白的Hanks液后,测定经低渗溶液处理(将M-199溶液中含的20%血清改成2%血清)或经低渗溶液加 10^{-4} g/mL黄芪总黄酮或 10^{-4} g/mL黄芪毛蕊异黄酮处理的液体滤过系数(Kf)、液体滤过流量(Jv)和蛋白质渗透压反射系数(σ)。内皮单层经低渗溶液处理后,Kf和Jv降低, σ 升高;而总黄酮和毛蕊异黄酮能抑制因低渗造成的Kf和Jv的降低及 σ 升高。形态学分析表明总黄酮、毛蕊异黄酮能够抑制因低渗造成细胞肿胀和细胞间距离的增宽。结果表明低渗能够引起血管内皮单层通透性的增加,而黄芪黄酮能够减轻低渗造成的内皮单层通透性的增加。

2.4 葛根素 是葛根的主要有效成分之一,石瑞丽等^[14]通过实验研究葛根素表明其至少部分通过抑制Caspase-3的表达而实现缺血条件下对VECs的显著保护作用,该研究进一步阐明了葛根素对内皮细胞保护作用的机制。

3 皂苷类

3.1 三七总皂苷 尹小川等^[15]观察了中药田七的主要药用成分三七总皂苷对培养的猪主动脉内皮细胞分泌一氧化氮以及形态学的影响。猪主动脉在三七总皂苷的条件培养液中培养24h后,条件液中的一氧化氮含量由对照组55nmol/L上升到390nmol/L($P<0.001$)。表明了三七总皂苷能明显增加培

养中的猪主动脉内皮细胞分泌一氧化氮,结果表明其对内皮细胞的生长有维持和保护作用。汪坚敏等^[16]观察三七总皂苷(血塞通)对冠心病不稳定性心绞痛患者血管内皮功能的影响,结果显示血塞通通过改善血管内皮功能、扩张血管从而有效缓解不稳定性心绞痛临床症状。另有文献报道^[17]三七皂苷的活血化瘀作用的机制与其对VECs缺氧损伤的保护作用有关,三七皂苷Rb₁、Rg₁、Re是其血管内皮保护作用的主要效应成分。

3.2 绞股蓝总皂苷 绞股蓝总皂苷是葫芦科植物绞股蓝的有效成分。何耕兴等^[18]通过将绞股蓝总皂苷加入到M-199培养液中,培养牛血管内皮细胞,测定细胞外、内液中羟脯氨酸的含量。观察表明绞股蓝总皂苷能提高牛血管内皮细胞内外液中的羟脯氨酸的含量。因为血管壁损伤,暴露的胶原纤维与血浆物质接触,会引起血小板、凝血因子等一系列生化反应,羟脯氨酸对维持胶原或胶原纤维的结构起着重要的作用,其含量的增加反应了绞股蓝总皂苷有保护血管内皮的完整性,阻止血管内壁凝血与血栓的形成,对防治VECs的衰老是有利的。

3.3 人参皂苷 据报道^[19]人参皂苷可保护电解法引起的兔主动脉血管内皮细胞损伤,对培养的内皮细胞有防止脂质过氧化损伤的作用^[20]。李志刚等^[21]通过以体外培养牛主动脉内皮细胞为模型,结果表明人参皂苷Rg₁能抑制OX-LDL诱导的VECs凋亡,其作用机制可能与上调内皮细胞的eNOS水平,减轻细胞的脂质过氧化损伤有关。

3.4 黄芪皂苷 石富胜等^[22]将80例烧伤患者随机分成烧伤对照组、黄芪皂苷治疗组,并以10名健康志愿者作为健康对照组,分别于治疗前(入院后立即采血)、伤后1、5、10、21d取静脉血测定循环内皮细胞、ET、NO、乳酸脱氢酶、谷丙转氨酶。结果显示,两组患者所测指标皆明显高于健康人组($P<0.05$),治疗组用药期间各指标值明显低于烧伤对照组($P<0.05$)。临床研究表明黄芪皂苷对烧伤患者VECs具有一定的保护作用。

3.5 苜蓿皂苷 刘凯和余书勤^[23]研究了苜蓿皂苷对培养的内皮细胞释放NO的影响。实验分为正常对照组和苜蓿皂苷处理1h、2h、4h组。测定各组内皮细胞释放NO的水平。结果与正常对照组比较,苜蓿皂苷处理1h、2h、4h各组NO的释放均显著增加,表明苜蓿皂苷能促使内皮细胞释放NO,保护内皮细胞的正常功能。

4 其它类

4.1 香豆素类 韩兴梅^[24]的研究证明6,7二甲

氧基香豆素有抗内毒素诱导的急性肾功能衰竭的作用,作用机制主要通过防止氧自由基的生成和清除氧自由基,促使 VECs 释放 NO 和 PGI₂。

4.2 木质素类 五味子素是传统中药五味子的有效成分,包括 8 种联苯环辛烯类木质素,药理实验表明五味子素有很强的抗氧化作用,不但可高效清除羟自由基和超氧阴离子自由基,还可有效保护内皮细胞膜免受自由基损伤。

历史悠久、光辉灿烂的中国医药学发展到 20 世纪末,在继承传统、推陈出新的原则下已经形成了一套现代化的诊疗和研究体系。这些从中草药中分离出的对内皮功能有显著保护作用的有效成分,必将成为治疗内皮功能障碍的重要工具。探索中药有效成分对内皮功能的干预作用也成为急待解决的重要课题,将为中医药的发展开拓出新的应用前景。

参考文献:

- [1] 喻晶,胡文淑. 甲基莲心碱对兔血小板聚集功能的影响[J]. 药学报,1997,32(1):1.
- [2] 林供生,李树奇,朴炳奎,等. 三参冲剂对肺癌转移中内皮细胞及粘附因子的影响[J]. 中国肿瘤,1999,8(12):574.
- [3] 石军. 附子的化学成分生理活性的研究[J]. 国外医学中医中药分册,1982,(4):27.
- [4] 综合汉法研究会编. 附子的研究文献篇[M]. (株)出版科学综合研究所,1979:168.
- [5] Mitamura M, Horie S, Sakaguchi M, et al. Mesaconitine-induced relaxation in rat aorta; involvement of Ca²⁺ influx and nitric-oxide synthase in the endothelium[J]. European Journal of Pharmacology, 436(3):217.
- [6] 张志琳,包仕尧,邵国富,等. 川芎嗪对缺氧后血管内皮细胞功能保护作用的实验研究[J]. 江苏医药杂志,2001,27(5):346.
- [7] 杨志玲,伍建红. 银杏叶提取物对心绞痛患者血管内皮功能的影响[J]. 湖南医学高等专科学校学报,2003,(5)1:6.
- [8] 李玉明,刘治金,杨鼎颐,等. 天保宁(银杏总黄酮甙)抗氧化作用对冠心病患者血管内皮损害与脂质过氧化反应的影响[J]. 武警医学院学报,1998,7(2):74.
- [9] 耿秋芳,李桂芝,康白,等. 银杏叶总黄酮对缩血管物质活性的影响[J]. 潍坊医学院学报,2000,22(3):192.
- [10] Kugiyama K, Kerns SA, Morrisett JD, et al. Impairment of endothelium-depend arterial relaxation by lysolecithin in modified low-density lipoprotein[J]. Nature,1990,344:160.
- [11] Richard VJ, Murry CE, Jennings RB. Oxygen-derived free radical and postischemic myocardial reperfusion; therapeutic implications[J]. Fundam clin Pharmacol,1990,4(1):85.
- [12] 叶希韵,王耀发. 山楂叶总黄酮对血管内皮细胞氧化损伤的保护作用[J]. 中国现代应用药学杂志,2002,(19)4:265.
- [13] 吴大正,樊懿,韩志芳,等. 黄芪黄酮对低渗造成血管内皮细胞单层通透性增高的改善作用[J]. 中药药理与临床,2000,16(4):16.
- [14] 尹小川,刘建康,周序琬,等. 三七总皂甙对培养的猪主动脉内皮细胞释放一氧化氮的影响[J]. 中国动脉硬化杂志,1996,4(1):20.
- [15] 石瑞丽,张建军. 葛根素对缺血性血管内皮细胞凋亡的保护作用[J]. 中国药理学会通讯 2002,19(1):44.
- [16] 汪坚敏,王俏,朱健. 三七总皂甙对冠心病不稳定性心绞痛内皮功能的影响[J]. 临床中老年保健,2002,5(3):183.
- [17] 彦芳,张壮,孙塑伦,等. 三七总皂甙及其主要成分对血管内皮细胞缺氧损伤的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志,8(1):34.
- [18] 何耕兴,黄兆宏,张孜,等. 绞股蓝总皂甙对牛内皮细胞作用的观察[J]. 浙江中西医结合杂志 1995,5(1):24.
- [19] Liao DF. Protective effect of ginsenosides Rb + Ro on damages of rabbit aortic endothelium induced by electrolytic free radicals[J]. Bull Human Med Univ 1992;17:13.
- [20] Tang ZH. protective effect of selenium, vitamin E and ginsenosides on lipid peroxidative injuries of endothelial cells in organ culture[J]. Chin J Pathophysiol 1992;8:467.
- [21] 李志刚,蓝荣芳,美丽,等. 人参皂甙 Rg₁ 抗 OXLDL 诱导内皮细胞凋亡及分子机制[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志,2002,11(3)248.
- [22] 石富胜,杨正国,狄桂萍,等. 黄芪皂甙对烧伤患者及血管内皮细胞其功能的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2001,21(10):750.
- [23] 刘凯,余书勤. 苜蓿皂甙对胆固醇排泄和内皮细胞释放一氧化氮的影响[J]. 徐州医学院学报,1999,19(6):442.
- [24] 韩光梅,洪敏,朱荃. 6,7-二甲基香豆素抗急性肾功能衰竭的作用机制研究[J]. 中国药理学通报 1999,15(4):332.

收稿日期:2005-06-05

欢迎订阅 2006 年《中国药物应用与监测》杂志

《中国药物应用与监测》杂志是由中国人民解放军总医院主管、药材处主办的国内外公开发行的医、药学术性期刊。2004 年 6 月创刊,国内统一刊号为 CN11-5227/R,国际标准刊号为 ISSN 1672-8157。本刊旨在促进临床药物治疗经验与药品发展信息的交流,推动有关治疗药物评价的科学研究,致力于合理用药水平的提高。主要内容包括:药物的临床研究、临床应用、相互作用、不良反应报道及分析、药理毒理学研究、药物代谢动力学及生物利用度研究、药品质量评价、药学信息技术方法等。

本刊为双月刊,大 16 开本,正文 64 页,印刷装帧精美,每期定价 9 元,全年 54 元。如需订阅,请直接汇款至本刊编辑部!

地址:北京市复兴路 28 号《中国药物应用与监测》杂志编辑部 邮政编码:100853

E-mail:zhgywyyjc@263.net 联系电话:010-66937146