

中药抗动脉粥样硬化作用研究进展

张旭静, 孔建龙, 黄久仪, 王桂清(上海市脑血管病防治研究所, 上海 201318)

摘要 综述了近些年中药抗动脉粥样硬化作用方面的研究资料。通过总结得出, 中药在动脉粥样硬化的防治方面具有全面调节机能和多途径、多环节、多靶点干预的优势。同时, 也指出了有关实验研究方面的不足, 提出了作者的一些观点和建议。

关键词 中药; 动脉粥样硬化; 内皮细胞

中图分类号: R543.5

文献标识码: A

文章编号: 1006-0111(2004)06-0321-03

近年来, 心脑血管疾病成为我国发病率和死亡率高居第一的疾病, 其主要病理基础之一是动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)。中医理论认为, AS 属本虚标实、血瘀、痰浊之范畴, 病至后期出现相应器官的病变时, 则可属于“中风”、“胸痹”、“坏疽”等病变范畴。治从补益肝肾、健脾益气、滋阴养血、活血化瘀、祛痰降浊等法。而从中草药中寻找防治 AS 的有效药物一直是人们关注的课题。国内已开展了大量、多角度的研究, 现代药理学从调节血脂、抗氧化、血管内皮细胞功能及血液流变学等几方面入手研究, 本文就这一领域的研究概况作一综述。

1 调节血脂作用

血脂代谢紊乱, 造成血浆中极低密度脂蛋白(VLDL)、低密度脂蛋白(LDL)及载脂蛋白 B(apoB)浓度增高是发生 AS 的主要危险因素之一, 高密度脂蛋白(HDL)及载脂蛋白 A(apoA)浓度降低亦是发生 AS 的危险因子。国内外学者的研究结果均已表明, 调整血脂水平, 能改变 AS 的病变进程, 从而达到降低 AS 发病率及死亡率的目的。目前, 将血脂含量控制在合适的范围内, 仍然是防治 AS 形成的有效途径之一。现已发现的具有调脂作用的中药有 90 余种, 不少中药复方均有很好的调脂作用, 与西药相比毒副反应相对较小。

聂松柳等^[1]报道, 以党参总皂苷喂饲造模高脂日本大耳白兔及其对照组, 结果发现, 党参总皂苷可明显缩小主动脉内膜脂质斑块面积, 降低血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、apoB 的浓度, 提高血清一氧化氮(NO)水平、apoA 浓度, 以此调节血脂。

研究发现, 当归注射液能显著降低实验性高脂

血症家兔血清 TG 水平, 减小主动脉斑块面积, 并能降低血清丙二醛(MDA)含量, 其抗 AS 形成作用与降低 TG、抗脂质过氧化作用有关^[2]。降脂通脉方(红参、山楂、海藻、泽泻)能够缩小 AS 患者颈动脉斑块面积, 降低血清 TC、TG、LDL-C、apoB 及动脉粥样硬化指数, 通过调节多种脂质成分而抗 AS^[3]。化痰复元胶囊(水蛭、土元、三七等)能明显降低高脂血症动脉硬化模型家兔血清 TC、TG 及动脉粥样硬化指数, 显著升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C), 减轻主动脉内膜脂质沉着, 减少泡沫细胞, 缩小脂质斑块, 具有良好的调脂、抗 AS 作用^[4]。

其他具有调节血脂作用的中药组方有: 由益气活血中药组成的芪丹天胶囊^[5]; 由人参、三七、丹参组成的通脉活血胶囊^[6]; 具有益气养阴、活血化瘀、通络复脉之功效的心脉通胶囊^[7]; 由野生绞股蓝、银杏等六味中药组成的野生绞股蓝复方^[8]等。

2 抗脂质过氧化的损伤作用

脂质过氧化物(LPO)对血管内皮细胞的损伤, 动脉平滑肌细胞 LPO 含量增加, 超氧化物歧化酶(SOD)活性减弱, 与 AS 的发生有着重要关系。许多中药通过抗脂质过氧化而起到防治 AS 形成的作用。

绞股蓝总皂苷对食饵性 AS 模型家兔能降低主动脉壁丙二醛(MDA)含量, 减轻脂质过氧化程度, 减少主动脉壁斑块形成, 还有保护血管壁合成或释放一氧化氮(NO)的能力, 并防止长期高胆固醇血症引起的 Ca^{2+} 超载, 其抗氧化作用与抗氧化剂维生素 E 相似^[9]。银杏叶制剂以灌胃方式给予高脂喂饲 Wistar 大白鼠, 测试发现, 血中 MDA 含量明显减少而血中 SOD 活力增强($P < 0.05$), 提示银杏叶有改善内皮细胞的氧化损伤作用^[10]。另有报道, 银杏叶片能降低冠心病患者血清 LPO、氧化低密度脂蛋白、MDA 水平, 降低血浆及红细胞膜 LPO 水平, 增加膜

作者简介: 张旭静(1975-), 女, 汉族, 助理研究员, 学士。

基金项目: 上海市科委科技发展基金资助项目(02JC14039)

的流动性^[11]。寿春胶囊(首乌、枸杞子、怀牛膝、当归等)对高脂血症大鼠能调脂、抑制血清和肝中 LPO 的生成、增加血液中 SOD 的活力,有较好的调脂、预防 AS 形成的作用^[12]。补阳还五汤对冠心病患者能缓解心绞痛,改善心电图,降低血清 LPO、SOD 及 apoB100/apoAI、LPO/SOD 比值,具有治疗冠心病的作用,抗脂质过氧化和调节载脂蛋白代谢可能是其重要的作用机制。

3 保护血管内皮细胞功能,抑制平滑肌细胞增殖

血管内皮细胞功能受损是导致 AS 形成的始动环节,保护血管内皮功能是防治 AS 的手段之一。内皮素(ET)是具有强烈、持久缩血管与升压作用的多肽类,EC 受损是增加 ET 释放的重要机制。NO 是一种重要的内皮源性血管舒张因子,具有扩张血管、降低血压、抑制血管平滑肌细胞增殖和血小板粘附等重要作用^[13]。

心脉通胶囊(人参、何首乌、水蛭、丹参等)能降低高脂血症大鼠的血脂,减少血管内皮细胞 ET 的合成,对整个血管系统产生良好的保护作用^[14]。研究显示,三七皂苷能增加离体猪主动脉内皮细胞条件培养液中 NO 含量,不同时间的 NO 含量检测表明三七皂苷能在短时间内刺激内皮细胞分泌 NO,对培养内皮细胞的生长有维持和保护作用。清热解毒液(半边莲、蚤休、赤芍、陈皮等)对高脂血症大鼠的血脂无明显影响,但能减少血管内皮细胞 ET 合成,在一定程度上起到保护内皮细胞的作用^[15]。张旭静等^[16]报道,脑安萃取液(川芎、当归、红花、人参等)可以上调低切应力下内皮细胞 eNOS 的表达,促进 NO 的合成。另有报道,阿魏酸钠是当归提取物中有效单体成分之一,有活血化瘀、抗脂质过氧化、抗氧自由基作用,能逆转高脂血清对培养的人脐静脉内皮细胞超微结构损害,明显降低组织生长因子 β_1 (TGF β_1) 的表达,增高碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)的表达,对内皮细胞 TGF β_1 、bFGF 表达的影响可能是当归及其有效成分阿魏酸钠抗 AS 的机制之一^[17]。

血管平滑肌细胞(VSMC)正常情况下位于动脉血管中膜,是血管中层的唯一细胞成分。生理条件下,血管平滑肌细胞通过收缩和舒张调节血管张力,维持血管正常功能。VSMC 由中膜迁移到内膜下间隙并异常增殖是 AS 发生的病理基础,与 AS 的发生和发展有密切关系。

张兴义等报道,雷公藤多苷能够抑制同种异体心脏移植模型家兔冠状动脉内膜层淋巴细胞、单核细胞及 SMC 的侵入及增殖,较有效地控制内膜的增

厚,具有抗移植心脏免疫损伤性冠状动脉硬化作用^[18]。大蒜素对培养兔主动脉 SMC 可通过升高前列环素(PGI₂)、cAMP 水平而抑制 SMC 增殖,还可能通过增加 SOD 活性,清除氧自由基,减少脂质过氧化反应,降低 LPO,从而抑制 SMC 增殖,其作用强度呈剂量依赖关系^[19];此外,还能促进内皮细胞 NO 的合成,增加 SOD 的活性,降低 MDA 水平,对改善内皮细胞的功能状态,防治 AS 的发生起积极的作用。丹皮酚为毛茛科植物牡丹根皮及萝藦科植物的干燥根和根茎中的活性成分之一,对实验性 AS 鹤鹑有调节血脂、改善血液流变学、抑制 SMC 增殖、减轻主动脉脂质斑块形成的作用^[20];对高脂血症大鼠有升高血清 NO、PGI₂ 及降低 ET 作用,有利于保护高脂血症大鼠动脉内皮细胞功能,从而减轻 AS 进程^[21]。

4 对血液流变学指标的影响

AS 患者血液多呈高粘血状态,动物实验也发现高脂血症模型家兔血液多呈高凝和低纤溶状态,表现为血小板活化因子诱导的血小板聚集显著增强,部分凝血活酶时间明显缩短,优球蛋白溶解时间显著延长。

高秀梅等人报道^[22],由首乌等组成的降粘祛脂方可降低喂饲高脂饲料形成的高胆固醇血症家兔的全血粘度、还原粘度,并有改善红细胞变形性作用。临床发现穿心莲黄酮片具有良好的抗血栓、促进纤溶作用,并有一定的舒张血管作用,对脑动脉硬化有良好的治疗作用^[23]。从旱柳叶中分离的三个单体化合物,即芹黄素-7-O- β -D-吡喃葡萄糖醛酸苷、木樨草素-7-O- β -D-吡喃葡萄糖醛酸苷及化合物 III,均可选择性抑制花生四烯酸代谢产物 12-HETE 的生成量,芹黄素-7-O- β -D-吡喃葡萄糖醛酸苷水解后的苷元芹黄素可抑制血栓素 2(TXB₂) 的生成量,有防止血栓形成、抗 AS 的作用^[24]。类似的报道还有:复方丹参滴丸可明显降低高脂血症大鼠血小板粘附率和血栓指数,提示其具有预防和治疗 AS 的功能^[25],脑安萃取液具有抑制大鼠血小板聚集、抑制血栓形成^[26,27]的作用。

5 展望

综上所述,中药治疗动脉粥样硬化具有较好的疗效和较高的应用前景。但中药要发展,要走向世界,就一定要拿出证据来让国外学者信服。可以从以下几方面入手。

加强中药的药效物质基础和作用机制研究。现在对中药抗动脉粥样硬化的研究,大多局限在对调

脂疗效、主动脉粥样斑块厚度、面积及某些生化指标的观察上,较少有涉及到酶、受体、离子通道、DNA调节等有关细胞、分子等活性物质的影响。同时,也较少研究有哪些主要成分在起作用,从而给药理学研究和制剂研究带来一定的局限,造成现在这些药物仍旧以粗制剂为主,而不能对成药进行有效的提取、精制,造成中药生产工艺的落后。

加强中医药理论的指导。由于动脉粥样硬化是一个西医名字,中西医两种医学起源和发展的不同,很难在中医中找到一个恰当的病名与之等同,而纵观当前中药治疗动脉粥样硬化症状,大都直接按照西医的研究方法进行,缺乏中医的辨证论治,从而影响临床治疗效果,因而在研究过程中,我们要进一步完善动脉粥样硬化的中医理论体系,建立完整中医辨证论治体系,统一诊疗标准。对常见证候进行规范、标准化、结合西医学所长,从而准确评价临床疗效,提高临床科研水平,发挥中医药优势。

充分利用我国的中草药资源,运用祖国传统医学丰富的经验和理论,依靠现代医学的技术和方法,尽早从一些中药中筛选出针对AS发病机制更有效的药物,并进行系统、深入的研究,开发新一代抗AS中成药,是今后工作的重点。随着化学分离、中药指纹图谱的应用、仪器分析功能技术的提高、分子生物学技术的发展,抗动脉粥样硬化中药的研究和开发工作必将有新的突破。

参考文献:

[1] 聂松柳,徐先祥,夏伦祝,等.党参总皂苷对实验性高脂血症大鼠血脂和NO含量的影响[J].安徽中医学院学报,2002,21(4):40.

[2] 余 追,欧阳静萍,刘永明,等.当归抗家兔主动脉粥样硬化形成的作用[J].中国动脉硬化杂志,2000,8(1):46.

[3] 王亚红,姜洪茹,郭维琴,等.降脂通脉方抗动脉粥样硬化临床研究[J].北京中医药大学学报,2000,23(3):52.

[4] 姚祖培,陈建新,丁 斐,等.化癥复元胶囊抗家兔实验性动脉粥样硬化的研究[J].中医药研究,2000,16(5):40.

[5] 赵 瑛,刘 莉,闻 杰,等.芪丹天胶囊对实验性高脂血症大鼠降血脂作用的研究[J].中医药学报,2000,(1):68.

[6] 李兰芳,张建新,兰漫野,等.通脉活血灵胶囊对实验性高脂血症家兔血脂及动脉粥样硬化的影响[J].中草药,2004,31(6):440.

[7] 管益昌,张文高,李瑞峰,等.心脉通胶囊对实验性大鼠高脂血症的影响[J].辽宁中医杂志,1998,25(11):540.

[8] 谭华炳,车 舟,刘肖峰,等.鄂西北野生绞股蓝组方预防高脂血症的实验研究[J].浙江中西医结合杂志,2002,12(8):

486.

[9] 黄红林,尹卫东,廖端芳,等.绞股蓝总皂苷对兔实验性动脉粥样硬化斑块形成的影响[J].中国动脉硬化杂志,1998,6(4):287.

[10] 郑勇英,杨 隽,潘喜华,等.银杏叶抗衰老和调节血脂的实验研究[J].上海预防医学杂志,2002,12(2):71.

[11] 马建林,毛焕元,周本财,等.银杏叶片防治冠心病患者体内红细胞膜脂质过氧化损伤的临床观察[J].同济医科大学学报,2000,29(1):71.

[12] 陈 勤,封银曼,武承英.寿春胶囊降脂及抗脂质过氧化反应的实验研究[J].江西中医学院学报,1997,9(2):31.

[13] 丛洪良,黄体钢,周丽娟,等.NO、Ang II对大鼠主动脉内皮细胞功能及形态学影响的实验研究[J].高血压杂志,1999,7(4):374.

[14] 管昌益,张文高,李瑞峰,等.心脉通对高脂血症大鼠血脂和血管内皮细胞内皮素合成的影响[J].山东中医药大学学报,1999,23(6):465.

[15] 杜艳芝,闫晓梅,胡维诚,等.清热解毒液对高脂血症大鼠内皮素影响的研究[J].中国病理生理杂志,1999,15(12):1134.

[16] 张旭静,王素春,范 柳,等.当归、川芎、红花、人参萃取液对离体培养牛血管内皮细胞一氧化氮合酶的影响[J].解剖学杂志,2004,27(1):36.

[17] 王保华,欧阳静萍,魏 蕾,等.当归及阿魏酸钠对内皮细胞中TGFβ-1及bFGF表达的影响[J].辽宁中医杂志,2001,28(1):45.

[18] 张兴义,孙 梅,王荣有,等.雷公藤多苷对家兔移植心脏免疫损伤性冠状动脉硬化的影响[J].白求恩医科大学学报,2000,26(1):13.

[19] 李自成,李庚山,黄从新,等.大蒜素对培养的兔主动脉平滑肌细胞增殖的影响[J].中国中药杂志,1998,23(2):109.

[20] 戴 敏,晷晓梅,彭代银,等.鹌鹑实验性动脉粥样硬化模型及药物作用观察[J].中国中药杂志,1999,24(8):488.

[21] 戴 敏,刘青云,晷晓梅.丹皮酚对高脂血症大鼠动脉内皮细胞的保护作用[J].中国中医基础医学杂志,2001,7(2):38.

[22] 高秀梅,张伯礼,史 红,等.降粘祛脂方对高胆固醇血症家兔模型红细胞变形性及血液粘度影响[J].天津中医,1999,16(5):32.

[23] 康丽华,贺卫平,曹军杰,等.穿心莲黄酮片治疗脑动脉粥样硬化的研究[J].镇江医学院学报,2000,10(2):236.

[24] 张 晶,郑毅男,韩立坤.旱柳叶中抗血栓、抗动脉硬化活性成分的研究[J].中药材,1999,22(3):131.

[25] 李 洁,林 杰,李 征,等.复方丹参滴丸对实验性高脂血症大鼠血液流变学影响的研究[J].中医药学刊,2002,20(4):496.

[26] 张旭静,范 柳,王素春,等.脑安胶囊的不同制剂对大鼠血小板聚集的影响[J].医药导报,2003,22(2):77.

[27] 张旭静,曹奕丰,冯春红,等.川芎、当归萃取液对大鼠血栓形成的影响[J].中国临床药理学杂志,2002(1):45.

收稿日期:2004-06-22