

## 影响血管结构与功能的单味中药及其提取物的研究进展

郭敬<sup>1</sup>,陈红<sup>2</sup>,王烈<sup>3</sup> (1.福建中医学院,福建福州 350108; 2.上海交通大学医学院药理教研室,上海 200025; 3.福州总医院南京军区普通外科研究所,福建福州 350025)

**摘要** 本文对单味中药(包括部分中药提取物)在血管结构与功能方面的基础与临床研究的概况作一综述,为以后的实验研究及临床应用提供参考。

**关键词** 中药;血管;结构;功能

**中图分类号**: R931.7

**文献标识码**: A

**文章编号**: 1006-0111(2008)02-0087-04

血管的结构和功能在许多疾病的发生、发展及转归、预后中扮演着重要的角色。中药多为天然药物,已被反复应用于临床,但大多数以传统复方为主,而单味中药及其提取物的广泛应用尚待进一步开发。现将这方面的研究概况综述如下。

### 1 中药对血管内皮的保护作用

血管内皮细胞具有多种生理功能,它可分泌释放多种生物活性物质来调节血管张力和平滑肌生长,参与凝血及抗血栓形成,影响血管通透性和物质交换。

采取中药等手段保护内皮细胞,已成为血管疾病治疗领域一个新的研究方向。

**1.1 三七** 闫彦芳等<sup>[1]</sup>采用血管内皮细胞培养,MTT比色法,LDH漏出率等方法研究三七总皂苷活血化瘀作用的血管内皮保护机制,并确定其血管内皮保护作用的主要有效成分,结果发现,与模型组比较,三七总皂苷及其主要成分三七皂苷 R<sub>b1</sub>、R<sub>g</sub>、R<sub>e</sub>组的 LDH 漏出率、细胞死亡率显著下降 ( $P < 0.001$ ),细胞存活率显著提高 ( $P < 0.001$ )。最终得出结论:三七总皂苷的活血化瘀作用机制与其对血管内皮细胞缺氧损伤的保护作用有关,三七总皂苷 R<sub>b1</sub>、R<sub>g</sub>、R<sub>e</sub>是其血管内皮保护作用的有效成分。

**1.2 当归** 王保华等<sup>[2]</sup>研究发现,高脂血清能明显损伤内皮细胞的超微结构,高脂血清使细胞表面细胞间黏附分子-1(ICAM-1)的表达显著增强,细胞培养液中 NO 含量明显减少。当归可以逆转高脂血清的这种作用,使细胞表面 ICAM-1 的表达降低,细胞培养液中 NO 含量增高。从而证明当归可以拮抗由高脂血清导致的内皮细胞损伤。范柳等<sup>[3]</sup>证明在低应切力条件下,DNA 出现明显的梯状带,在高应切力环境时,内皮细胞凋亡被抑制,给予当归萃取

液后 DNA 梯状带消失。说明当归萃取液在低应切力环境下抑制内皮细胞的凋亡。当归具有抗氧化和清除自由基的作用,当归所含维生素 C、维生素 E 等也有抗氧化损伤、保护血管内皮细胞的作用。

**1.3 丹参** 许国根等<sup>[4]</sup>研究丹参注射液对不稳定型心绞痛病人血管内皮细胞的影响。结果发现,丹参注射液能够减轻不稳定型心绞痛病人血管内皮细胞的损伤。朱雄翔等<sup>[5]</sup>研究发现,早期烧伤血清中的中性粒细胞(PMN)能够产生大量氧自由基(OFR),致使血管内皮细胞(VEC)损伤。丹参能抑制中性粒细胞的氧化作用,抑制氧自由基产生而保护血管内皮细胞。冠心病中血管内皮细胞损伤大多是由于脂质过氧化引起的,丹参对过氧化氢-亚铁离子体系产生的羟自由基和黄嘌呤氧化酶体系产生的氧自由基有很好的清除作用;丹参酮 IA 磺酸钠可清除邻苯三酚体系在碱性条件下产生的氧自由基,从而减轻血管内皮细胞损伤。

**1.4 黄芪** 黄芪中有效成分黄芪多糖可增强血管内皮细胞与白细胞的黏附性,并对白介素-1(IL-1)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )促进内皮细胞与白细胞黏附有协同增强作用,从而提示黄芪多糖通过增强淋巴细胞与血管内皮细胞的黏附作用,促进淋巴细胞穿越内皮细胞进行再循环;黄芪多糖又可增强淋巴细胞和中性粒细胞与血管内皮细胞黏附,使白细胞渗出,促进局部炎症反应的发生<sup>[6]</sup>。吴大正<sup>[7]</sup>在实验中发现组胺可以引起血管内皮细胞单层通透性增高,而黄芪中另一种提取物黄芪甲苷能够减轻组胺造成的内皮单层通透性的增加。

### 2 中药促血管生成的作用

血管生成是一个长期复杂的过程,它是指从已存在的微血管床上芽生出新的以毛细血管为主的血管系统的过程,它存在于许多生理和病理过程中。动脉闭塞性疾病如冠心病、下肢动脉闭塞等是严重

作者简介:郭敬(1981-),女,硕士研究生。E-mail: guojing2008grad@163.com.

通讯作者:王烈, E-mail: fzptwk@21cn.com.

危害人类健康的疾病,药物治疗,传统的介入以及手术等是目前治疗的主要方法。但对于多次手术或缺乏动静脉移植术等的病人无法进行再血管化治疗。因此,出现了促血管新生治疗。研究表明,许多中药具有促进血管新生作用。现介绍几种具有血管新生作用的中药。

**2.1 丹参** 王鹂等<sup>[8]</sup>用鸡胚绒毛尿囊膜(CAM)实验模型筛选对CAM具有血管生成作用的中药,结果发现,丹参具有较强的促CAM血管生成作用。刘启功等<sup>[9]</sup>用犬心肌梗死模型,观察丹参注射液对冠脉侧支血管开放的影响。结果冠脉造影和心肌组织切片病理图像分析显示丹参组缺血区和梗死区的心肌毛细血管和供血血管面密度明显增加。丹参多酚盐是丹参心血管活性的水溶性有效部位。徐杰等<sup>[10]</sup>通过观察丹参多酚盐对单核细胞诱导的内皮细胞迁移的影响,探讨丹参多酚盐促血管生成的机制。结果表明丹参多酚盐能够合成和分泌血管内皮生长因子(VEGF),成纤维细胞生长因子(bFGF),这可能是其促内皮细胞迁移的作用机制。丹参多酚盐促进内皮细胞迁移可能是促血管生成的机制之一。

**2.2 三七** 急性心肌梗死发生的基本病理基础是冠状动脉血液供应急剧减少或中断而引起相应心肌缺血缺氧和不可逆性坏死。内皮细胞是血管新生过程的靶细胞,心梗后坏死区周围血管内皮细胞功能的完整性对血管新生过程有非常重要的影响。闫彦芳等<sup>[11]</sup>实验证实三七皂苷及其主要成分R<sub>b1</sub>、R<sub>g</sub>、R<sub>e</sub>对缺氧所致的血管内皮细胞损伤有明显的保护作用,间接表明三七可能有促进血管新生作用。冠脉造影显示三七能促进实验性心肌梗死区侧支循环形成,改善心肌微循环,增加冠脉流量<sup>[11]</sup>。

**2.3 柴胡** 柴胡皂苷是柴胡中的主要成分,现已分离和鉴定出柴胡皂苷A、B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、C、D等多种结构,有报道柴胡中有效成分柴胡皂苷C有潜在的促血管生成能力,100 μmol/L的柴胡皂苷C作用72 h能诱导人脐静脉内皮细胞(HUVECs)增殖增加1.75倍,4、8、12 h均能增加HUVECs迁移,2~8 h时均比对照组明显促进HUVECs形成类毛细血管,8 h后测量毛细血管的长度,10 μmol/L和100 μmol/L柴胡皂苷C组比正常组分别高2.68倍和1.88倍,其促血管形成的机制主要是通过诱导与内皮细胞增殖、迁移和血管生成密切相关的基质金属蛋白酶2(MMP-2),激活血管内皮生长因子(VEGF)和基因表达以及丝裂原活化蛋白酶(MAPK)的磷酸化<sup>[12]</sup>产生的。

**2.4 黄芪** 黄芪能够不同程度地促进血管内皮细胞游走与增生,提高内皮细胞表面整合素活性,具有

较好地促进血管生成的作用<sup>[13]</sup>。王鹂等<sup>[8]</sup>用鸡胚绒毛尿囊膜(CAM)实验模型筛选对CAM具有血管生成作用的中药,结果发现,黄芪也具有较强的促CAM血管生成作用。邱克等研究发现黄芪注射液对痔瘁术后创面修复有促进作用,可加速毛细血管再生<sup>[14]</sup>。李绚等<sup>[15]</sup>用MTT及形态学法观察不同浓度的黄芪注射液对人脐静脉内皮细胞生长的影响,发现并证实黄芪注射液具有促进细胞增殖的作用,随着黄芪注射液药物剂量的增大,细胞数量增多、形态增大、细胞活性增高,细胞的增殖效应也越明显,具剂量依赖性,呈正相关关系。提示黄芪可用于心脑血管梗死患者,以促进新生血管的生成和缺血损伤组织的修复。

### 3 中药对血管舒张与收缩功能的作用

血管舒张与收缩功能失调与许多心血管疾病的发生发展有关,其中最重要的疾病是原发性高血压。在疾病状态下,血管舒张反应减弱,血管痉挛性收缩,从而加速高血压的发展,甚至造成心肌梗死、脑血管意外等严重并发症。研制可调控血管舒张及收缩功能的中药,是治疗血管疾病的一条新思路。

**3.1 川芎** 周大兴等<sup>[16]</sup>采用离体动脉条法、离体兔耳灌流法研究不同产地川芎水提液的药效学的差异。结果发现:川芎,特别是道地药材四川灌县产川芎水提液可显著地抑制去甲肾上腺素所致大鼠胸主动脉条收缩,显著地抑制兔耳灌流量。川芎嗪(Lig)为川芎提取物的主要有效成分之一,具有明显的扩血管作用,可对抗多种不同诱发因素引起的不同血管段收缩。动物实验表明川芎嗪可对抗高钾引起的兔基底动脉、CaCl<sub>2</sub>引起的豚鼠盲肠带、兔门静脉条的收缩<sup>[17]</sup>。川芎嗪80 mg/kg静注可拮抗内皮素-1(ET-1)收缩冠脉的效应<sup>[18]</sup>,对前列腺素F<sub>2a</sub>预收缩动脉条也具舒张作用,且作用强度大于高钾引起的收缩<sup>[19]</sup>。

**3.2 葛根** 刘强等<sup>[20]</sup>通过实验观察葛根提取物葛根素(Pur)对大鼠、豚鼠离体主动脉、肺动脉血管平滑肌的作用,发现葛根素对大鼠和豚鼠不同部位的血管无明显作用;而葛根素在去甲肾上腺素存在时对大鼠主动脉有促进和抑制收缩的双向作用,对肺动脉仅有抑制收缩作用,对豚鼠血管具有促进收缩作用,葛根素可抑制不同浓度KCl引起的主动脉、肺动脉的收缩;不同浓度葛根素对KCl的抑制作用存在明显剂量依赖性;最后得出结论:葛根素对大鼠、豚鼠的主动脉、肺动脉无直接作用,但可以明显影响去甲肾上腺素、KCl的量效曲线,推测葛根素具有和受体阻断作用。

**3.3 泽泻** 冯志杰等<sup>[21]</sup>采用离体动脉环法研究天然药物泽泻对离体血管的扩张效应,探索对肝硬化门脉高压的作用机制。将正常 SD大鼠分组(泽泻、硝酸甘油、维拉帕米、丹参 4组),结果发现:泽泻对正常及肝硬化大鼠的离体血管均有扩张作用,泽泻对肝硬化大鼠主动脉的扩张作用明显强于其他各组。泽泻的扩血管效应较为迟缓,达最大舒张反应时间(T)和达最大舒张反应的 50%所需时间( $T_{1/2}$ ),较硝酸甘油组延长( $P < 0.01$ )。得出结论:泽泻对肝硬化门脉高压大鼠的主动脉、肠系膜上动脉、肾动脉和门静脉均有扩张作用,其利尿和扩血管双重作用引起门脉压力降低,这为临床治疗肝硬化门脉高压提供了理论依据。

**3.4 灯盏花** 雷开键等<sup>[22]</sup>采用兔胸主动脉条和培养的兔胸主动脉平滑肌细胞,研究灯盏花对血管收缩的效应与细胞内游离钙的关系。结果表明:灯盏花能抑制去甲肾上腺素和咖啡因所诱发的血管条收缩,但却能加强高钾所诱发的血管条收缩。灯盏花能抑制去甲肾上腺素所引起的  $[Ca^{2+}]_i$  升高,却加强高钾所引起的  $[Ca^{2+}]_i$  升高。由此,可以推测出灯盏花抑制或增强血管收缩的原理,灯盏花可抑制去甲肾上腺素作用下细胞外钙内流或内钙释放,从而抑制血管收缩,而高钾条件下,灯盏花却能促进细胞外钙内流或内钙释放,从而加强高钾所诱发的血管条收缩。

#### 4 中药预防动脉粥样硬化及再狭窄的作用

血管平滑肌细胞(VSMC)增殖是引起动脉粥样硬化(AS)和经皮冠状动脉腔内血管成形术(PTCA)后再狭窄病变的主要原因。故寻找有效抑制血管平滑肌细胞增殖的药物,已成为目前研究 AS和 PTCA后再狭窄领域的重要方面。

**4.1 川芎** 川芎提取物川芎嗪(Lig)对培养血管内皮细胞有抑制作用<sup>[23]</sup>,有报道川芎嗪对培养的血管平滑肌细胞具有明显的抑制其分裂生长的作用,且发现大剂量(1.0 mg/mL)对细胞具杀伤作用,并增加前列环素( $PGI_2$ )水解产物 6-Ke $\tau$ - $PGF_1$ 的释放,因  $PGI_2$ 在血管平滑肌细胞增殖中起重要作用,并明显抑制血管平滑肌细胞增殖,推测川芎嗪的作用与增加  $PGI_2$ 产物含量有关<sup>[23]</sup>。肖静<sup>[24]</sup>等用计算机图像分析法进一步证实川芎嗪能明显缩小血管平滑肌细胞面积,核面积和核周长,从而有效抑制血管平滑肌细胞增殖。提示川芎有防止血管再狭窄形成的作用。

**4.2 雷公藤** 陆东风等<sup>[25]</sup>采用体外培养大鼠胸主动脉平滑肌细胞的方法,观察中药制剂雷公藤内酯对血管平滑肌细胞(VSMC)增殖及 DNA合成的影

响,结果发现,雷公藤内酯醇以剂量依赖性方式抑制血管平滑肌细胞的 DNA合成,阻断细胞周期中的  $G_0/G_1$ 期向 DNA合成的 S期转化。得出结论:雷公藤内酯能够有效抑制血管平滑肌细胞增殖,具有潜在的预防再狭窄价值。

**4.3 水蛭** 张涛等<sup>[26]</sup>采用球囊剥脱术加高脂饮食造成家兔实验性再狭窄模型,观察水蛭对血管成形术后血管再狭窄的影响,结果表明造模组的血管内膜严重增生,中膜肥厚,管腔狭窄,内膜下大量血管平滑肌细胞增生及肌原性泡沫细胞聚集,而给药组血管内膜和中膜增生程度较轻,狭窄程度较小,仅有少量泡沫细胞聚集,提示水蛭有抑制血管平滑肌细胞增生,减轻内膜肥厚,防止血管再狭窄形成的作用。

**4.4 三七** 三七有效成分三七总皂苷能抑制血管平滑肌细胞增殖;夏豪<sup>[27]</sup>应用血管内皮剥脱术造成家兔颈动脉血管损伤增生,观察三七总皂苷对损伤血管局部 c-myc基因的表达,及血管平滑肌增殖的影响,发现三七总皂苷能抑制损伤血管局部平滑肌增殖,并使损伤血管的 c-myc基因表达水平下降。周小霞等<sup>[28]</sup>研究发现人的高脂血清能明显刺激人胎儿血管平滑肌细胞增殖,并引起其表型变化,三七总皂苷剂量依赖性地抑制细胞增殖,并明显抑制高脂血清对血管平滑肌细胞的促增殖作用,呈剂量依赖性效应。

综上所述,中药对血管结构与功能的作用已受到广泛重视,有关研究正在大量开展。中药治疗缺血性疾病有着悠久的历史,具有不同于西药的特殊性,并在这些疾病的治疗上有着极大的优势。中药关于血管结构与功能的基础研究还处于起步阶段,观察中药对血管的生物效应,充分利用我国中药资源,运用祖国传统医学丰富的经验、理论,与现代医学技术和方法相结合,探讨具有不同药性的中药治疗血管疾病的作用及机制,对开发新药及治疗疾病具有十分重要的意义和价值。

#### 参考文献:

- [1] 闫彦芳,张 壮,孙塑伦,等. 三七总皂苷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, 2002; 8(1): 34.
- [2] 王保华,欧阳静萍,徐淑珍,等. 当归抗高血脂致内皮细胞损伤的保护作用[J]. 中国病理生理杂志, 2000, 16(10): 982.
- [3] 范 柳,王素春,张旭静. 当归、川芎、人参、红花萃取液对低应力环境下内皮细胞凋亡的影响[J]. 解剖学杂志, 2003, 26(3): 239.
- [4] 许国根,缪 群. 丹参注射液减轻不稳定性心绞痛病人血管内皮细胞损伤的临床研究[J]. 浙江临床医学, 2001, 3(11): 798.

(下转第 109页)

表 4 不同方法中阿司匹林降解反应的活化能 ( $E_a$ )与频率因子 ( $A$ )

pH	等温加速法		变温加速法			
			5 /h		10 /h	
	$E_a$ (kJ/mol)	$\log A$ (1/h)	$E_a$ (kJ/mol)	$\log A$ (1/h)	$E_a$ (kJ/mol)	$\log A$ (1/h)
2.0	16.12	3.66	16.11	3.73	16.13	3.65
4.0	18.01	4.63	18.34	4.71	18.04	4.65
6.0	23.93	7.05	23.78	6.79	23.95	7.06

根据阿司匹林在不同 pH 值溶液中的反应均表现为准一级,将阿司匹林的剩余浓度  $C$  及对应的时间分别代入一级反应的动力学方程及式 (5),式 (5) 中的  $k_{exp}$  代入 40 的数据,将按非等温加速法计算结果与等温加速法测定的  $E_a$  及  $A$  一并列入表 4。

表 4 的数据表明,采用变温加速法测定的  $E_a$  及  $A$  与等温法测得的  $E_a$  及  $A$  基本一致。

#### 4 结论

本文以阿司匹林为模型药物,通过其在不同 pH 值溶液中的等温加速反应,确定了其降解为准一级反应。通过变温加速法求得的阿司匹林降解反应的  $E_a$  及  $A$  与等温加速实验测得的结果基本一致。所

以变温加速法同样可以应用于药物稳定性研究,并且,变温加速法解析阿司匹林降解反应的动力学参数与等温加速法相比具有迅速、可靠、简便、用样量少等特点。

#### 参考文献:

[1] 李凡,徐建军,倪海峰. 运用经典恒温加速实验推断维生素 C 注射液的贮存期 [J]. 宁夏石油化工, 2001, 增刊: 24.  
 [2] 吴春,聂芊,吴艳华. 紫甘蓝色素热稳定性的动力学研究 [J]. 应用科技, 2001, 28(8): 57.  
 [3] Matsunaga H, Miyake S, Nishijima K. Stability study of cefazopran monohydrochloride using non-isothermal method [J]. Yaku-gakuZasshi, 1998, 118(1): 19-26.

收稿日期: 2007-03-19

(上接第 89 页)

[5] 朱雄翔,汤朝武,陈璧. 烧伤早期及丹参对中性粒细胞化学发光的影响. 第四军医大学学报, 1999, 20(10): S60.  
 [6] 郝玉,邱全瑛,吴君,等. 黄芪多糖对血管内皮细胞与白细胞黏附的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 1999, 15(5): 766.  
 [7] 吴大正. 黄芪甲甙对组胺引起血管内皮细胞单层通透性增高的作用 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2001, 7(2): 36.  
 [8] 王鹂,刘学法,王佑华,等. 鸡胚法筛选促血管生成中药的研究. 中国中医药科技, 2005, 12(4): 225.  
 [9] 刘启功,王琳,陆再英,等. 丹参注射液对犬缺血区心肌梗死区供血的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 1999, 9(11): 653.  
 [10] 徐杰,范维琥. 丹参多酚盐对人血管内皮细胞迁移的影响 [J]. 中西医结合学报. 2003, 1(3): 211.  
 [11] 沈映君. 中药药理学 [M]. 北京,人民卫生出版社, 2000: 861.  
 [12] Shyu KG, Tsai SC, Wang BW, et al. Saikosaponin C induces endothelial cells growth, migration and capillary tube formation [J]. Life Sci, 2004, 76(7): 813.  
 [13] 朱瑾波,李玉鼎,李玉书,等. 黄芪治疗慢性皮肤溃疡对血管生成过程的机制研究 [J]. 河北中医, 1996, 18(4): 21.  
 [14] 邱克,杨继洲,李玉平,等. 黄芪注射液促进痔瘘创面修复的临床研究 [J]. 湖北中医学院学报, 2000, 2(4): 24.  
 [15] 李绚,阎蓉华,罗照田,等. 黄芪注射液对人脐静脉血管内皮细胞的增殖作用 [J]. 华西药学杂志, 2005, 20(1): 048.  
 [16] 周大兴,陆红,赵育芳,等. 不同川芎对血管平滑肌收缩影响的对比研究 [J]. 浙江中医学院学报, 2002, 26(2): 46.  
 [17] 范立,吕爱刚,可君. 川芎嗪对离体兔血管平滑肌和豚鼠盲肠带的作用 [J]. 新药与临床, 1997, 16(4): 211.  
 [18] 濮哲铭,朱文玲,金征宇,等. 中药川芎嗪拮抗内皮素 - 1 致

冠脉收缩效应的初步观察 [J]. 中国医学科学院学报, 1996, 18(2): 133.  
 [19] 黄俊南. 川芎嗪对舒血管作用的部位差异性及其对钙释放的抑制 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 1997, 11(3): 199.  
 [20] 刘强,李智,詹丽芳,等. 葛根素对大鼠、豚鼠主动脉、肺动脉血管平滑肌和作用 [J]. 中国药理学会通讯, 2000, 17(2): 65.  
 [21] 冯志杰,姚希贤. 泽泻对肝硬化门脉高压大鼠离体血管的扩张效应 [J]. 中华实用医学, 2000, 2(6): 7.  
 [22] 雷开键,吴芹,石京山,等. 灯盏花素对血管收缩的效应与细胞内游离钙的关系 [J]. 中国药理通讯, 2003, 20(1): 29.  
 [23] 周伟东,潘明新,何红兵,等. 川芎嗪和阿司匹林对组织培养中内皮细胞生长的影响 [J]. 第一军医大学学报, 1992, 19: 52.  
 [24] 肖静. 计算机图像处理系统用于 VSMC 形态定量分析 [J]. 生物医学工程学, 1997, 14(4): 346.  
 [25] 陆东风,刘威,李昭骥. 雷公藤内酯醇对大鼠血管平滑肌细胞的增殖及 DNA 合成的影响 [J]. 岭南心血管病杂志, 2002, 8(6): 418.  
 [26] 张涛,杜兰萍,崔萍,等. 水蛭和丹参对血管平滑肌细胞增殖的抑制作用及其机理 [J]. 中西医结合杂志, 1999, 18(3): 159.  
 [27] 夏豪. 三七总皂甙对兔颈动脉内皮剥脱术后 c-myc 基因表达及血管平滑肌增殖的影响 [J]. 中国介入心脏病学杂志, 1997, (1): 45.  
 [28] 周小霞,苏佩清,杨鹤梅,等. 三七总皂甙对大鼠高脂血清诱发的胎儿血管平滑肌增殖的抑制作用 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2000, 8(1): 43.

收稿日期: 2007-01-18