

- hibitor CGP57148B [J]. *Anticancer Res*, 2000, 20(2A):809.
- [12] Le Coutre P, Mologni L, Cleris L, *et al*. In vivo eradication of human BCR/ABL-positive leukemia cells with an ABL kinase inhibitor [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1999, 91(2):163.
- [13] Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, *et al*. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia [J]. *N Eng J Med*, 2001, 344(14): 1031.
- [14] Martinelli G, Soverini S, Rosti G, *et al*. New tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia [J]. *Haematologica*, 2005, 90: 534.

收稿日期:2005-09-17

中药保护血管内皮细胞功能研究进展

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

摘要 血管内皮功能失调与心血管系统等多种疾病的发生与发展有密切关系, 研究药物对内皮功能的保护作用受到广泛重视。本文综述了近年来部分中药保护血管内皮功能、防止或减轻内皮功能失调作用的研究概况。

关键词 中药; 血管; 内皮功能; 失调

中图分类号: R961; R972

文献标识码: A

文章编号: 1006-0111(2005)06-0356-03

血管内皮细胞具有机械屏障、物质转运、自分泌、旁分泌等多重功能, 在创伤修复、血管生成、止血、血栓形成、出血性疾病、动脉粥样硬化、糖尿病等一系列生理和病理过程中起着重要作用。血管内皮功能失调与多种心血管疾病的发生和发展关系密切。研究表明, 高血压、高血脂、高血糖、缺氧、衰老、吸烟等许多心血管疾病危险因素, 都会使血管内皮细胞受损, 引起内皮功能障碍。现代医学研究表明, 中药对保护血管内皮细胞、防止和减轻疾病发生发展过程中所存在的血管内皮功能失调有显著作用。现简介近年有关中药保护血管内皮功能作用的研究状况。

1 活血化瘀药

活血化瘀类中药在临床上很常用, 对许多心血管疾病均有明显的防治效果。活血化瘀药的作用机制与其抗氧化、抗黏附、调节血管内皮细胞功能等有密切关系。

1.1 丹参 朱雄翔等¹ 在实验中发现, 早期烧伤血清调理的中性粒细胞(PMN)可以产生大量的氧自由基(OFR)造成血管内皮细胞(VEC)损伤。而丹参能抑制 PMN 的氧化活性, 抑制 OFR 的产生而发挥保护 VEC 的作用。此外, 冠心病中 VEC 的损伤大部分是由于脂质过氧化反应引起的, 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 OFR 有明显的清除作用; 丹参酮 IIA 磺酸钠可清除邻苯三酚体系在碱性条件下产生

的 OFR, 从而减轻 VEC 的损伤。另外 Chen 等² 在研究中显示丹参中的丹参酸 B(SalB)和水-乙醇萃取液(SMZ)有显著的抗炎和抗动脉粥样硬化作用。以 SalB 或 SMZ 预处理的人主动脉 VEC 可以显著抑制由肿瘤坏死因子诱导产生的血管黏附分子-1(VCAM-1)的出现, 从而降低白细胞的黏附力。

1.2 川芎 川芎所含有效成分四甲基吡嗪可明显抑制 OFR 导致的肌细胞内脂质过氧化作用, 从而抵制缺氧时脂质过氧化对细胞膜及细胞器的损伤, 发挥保护 VEC 的作用³。王少媛等⁴ 在研究中发现川芎嗪可使急性肺心病病人的 Vwf(冯维勒布兰德因子, 第三因子)下降, 6-酮-前列腺素 Fla(6-keto-PGFla)明显升高, 表明川芎嗪有保护 VEC 的作用, 同时增加人血管内皮细胞 PGI₂ 的合成及分泌。此外, 川芎嗪还具有抗血小板聚集、降低血黏度、改善微循环作用, 对阻塞性动脉硬化症 VEC 损伤患者具有很好的治疗和保护作用。阮秋蓉⁵ 等观察到川芎嗪能通过抑制血管内纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)表达来阻滞血栓的形成。

1.3 红花 作为常用活血化瘀中药之一, 红花用于治疗心脑血管疾病已有数千年的历史。其主要成分红花苷、红花素、黄花素、总黄酮等可通过抑制 TXA₂ 合成酶的活性, 使 TXA₂ 的生成减少, 使 PG 内过氧化物较多地蓄积, 于是通过 PGI₂ 合成酶转变成 6-keto-PGFla 增多, 改善微循环^{6,7}。

1.4 水蛭 李凤文⁸ 等从体内血管内皮细胞入手, 观察其与血液流变的关系, 并探讨了水蛭、丹参及其复方对活体血瘀大鼠 VEC 损伤的保护作用。结果表明: 水蛭、丹参及其复方具有稳定血管壁减轻

VEC 损伤,而达到保护 VEC 的作用。其疗效程度,单味水蛭和丹参优于复方,水蛭保护 VEC 的作用起效早于丹参。

1.5 姜黄 姜黄中的主要有效成分姜黄素(curcumin)对内皮细胞具有保护作用。其机制可能通过抑制细胞间黏附分子-1(ICAM-1),VCAM-1,P-选择素(P-selectin)的表达而降低 TNF- α 和凝血酶诱导的内皮细胞与淋巴细胞的黏附力。

2 补益药

补益药是补益人体气血阴阳之不足,增强机能,提高抗病能力、消除虚弱证候的药物,其主要作用为增强心肌收缩力、扩张血管、改善微循环、降压、抗心律失常、抗心肌缺血、抗动脉粥样硬化等。现代药理学研究表明,补益药对内皮功能也有多方面的作用。

2.1 当归 王保华等^[9]通过实验证实,高脂血清明显损伤内皮细胞的超微结构,细胞膜表面有孔隙,微绒毛僵直断裂,分布不规则。高脂血清使细胞表面 ICAM-1 的表达明显增高,细胞培养液中 NO 的分泌量明显降低。而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,而细胞培养液中一氧化氮(NO)的含量明显增高。因而证明当归具有对抗由高脂血清所致的内皮细胞损伤的作用。另外,当归具有抗氧化和自由基清除作用,对血管壁而言,具有保护其内膜不受损伤的功效。当归所含的维生素 C、维生素 E 等亦具有抗氧化、保护 VEC 的作用。

2.2 黄芪 黄芪是常用补气药之一,其所含成分黄芪多糖可增强 VEC 与白细胞的黏附,并对 IL-1、TNF- α 促进内皮细胞与白细胞黏附有协同增强作用,提示黄芪多糖通过增强淋巴细胞与血管内皮细胞黏附,促进淋巴细胞穿越内皮细胞进行细胞再循环,黄芪多糖又可增强淋巴细胞和 PMN 与 VEC 黏附,促使白细胞渗出,促进局部炎症反应。故黄芪多糖促进 VEC 与白细胞黏附,是其增强机能机制的另一方面作用^[10]。

2.3 淫羊藿 近年来,对淫羊藿中有效成分总黄酮(TFE)对心血管作用的研究报道较多。内皮素是一种对血管平滑肌有强烈收缩作用的多肽类物质,其缩血管作用较血管紧张素 II 强 10 倍,并且内皮素缩血管作用不被各种神经递质及激素受体拮抗剂所抑制^[11]。有实验说明 TFE 大剂量组对 ET 有明显的抑制作用,从而保护了 VEC^[12]。

另有研究表明人参皂苷 Rb + Ro 可通过降低 MDA 含量,提高 SOD 活性来保护 VECs^[13]作用;女贞子、肉苁蓉、何首乌等有显著的抗氧化作用,能消

除自由基及降血脂作用;党参、芍药、鹿茸、补骨脂、麦冬等能扩张冠状血管或外周血管,使血流量增加;灵芝、麦冬、冬虫夏草等具有抗心律失常作用,其作用机制与改善 VEC 功能有某种程度上的关系。

3 其它

3.1 茶叶 从绿茶叶中提取的多元酚类物质及其衍生物(茶多酚、儿茶素等)具有抗氧化、清除自由基、抑制脂质过氧化物等作用,保护细胞免受氧化损害。王云开^[14]等利用体外培养的猪主动脉 VEC 的实验模型研究茶色素(TP)、左旋精氨酸(L-Arg)、NO 合酶抑制剂 L-NAME 对 VEC 增殖及分泌 NO、内皮素(ET)的干预作用。制备 3~6 代猪主动脉 VEC 的单细胞悬液,茶色素分低、中、高剂量三组,培养 1、3、5d 后分别进行细胞计数,培养 48h 后测培养液中的 NO 及 ET 含量。结果,茶色素低、中、高剂量三个组分别与对照组相比,NO 升高,ET 降低,并与剂量相关。

3.2 银杏叶 银杏叶提取物(Egb)对轻度修饰低密度脂蛋白(MM-LDL)诱导的人脐静脉内皮细胞(HUVEC)与人类单核细胞系 U937 黏附功能有抑制作用,刘春华^[15]等以计数法观察 HUVEC 与 U937 细胞的黏附力,并检测 MM-LDL 作用后 HUVEC 血管细胞黏附分子-1、细胞间黏附分子-1 及 P 选择素的表达。结果证实 MM-LDL(75 μ g/mL)作用 HUVEC 4h 后,其对 U937 细胞黏附减弱,从而保护了 HUVEC,减少 MM-LDL 对其活化,有利于延缓动脉粥样硬化(AS)早期进展。

3.3 葛根 肖礼祖等^[16]采用不同压力条件体外培养人脐静脉血管内皮细胞,观察葛根中有效成分葛根素(puerarin)对内皮细胞产生 NO 和血管紧张素转换酶(ACE)活性的影响。与大气压对照组相比,中压力对照组的 NO 和 ACE 均增加,而高压对照组中 NO 含量显著减少,ACE 活性则明显增加;加葛根素干预后,中压力组中葛根素 II 与对照组比较,NO 明显增加,ACE 活性明显下降,差异均有显著性意义($P < 0.05$);高压组中葛根素 I 和 II 与对照组比较,NO 明显增加,ACE 则显著下降。结论表明,中压力促使 VEC 产生 NO 和 ACE 增加,高压使 VEC 产生 NO 减少,ACE 活性增加;葛根素能对抗高压引起 VEC 的不良作用。

3.4 大黄 大黄是常用的消导药之一,除有很强的峻下作用外,亦能显著降低血中 LDL-C、TG,同时升高 HDL-C,调节血脂代谢,减轻 VEC 的损伤;同时,大黄也可通过抑制血浆纤维结合蛋白、纤溶酶原活性抑制因子的产生及减少抗凝血酶 III 的消耗来

调节凝血与纤溶间的平衡,达到保护 VEC 的功能^[17]。

3.5 绞股兰 黄红林等^[18]研究发现,内毒素可促进牛主动脉内皮细胞 c-sis 基因表达,明显降低内皮细胞培养液中 NO 含量,刺激平滑肌细胞增殖。绞股兰总皂苷对内毒素 LPS 诱导的内皮细胞 c-sis 基因表达具有明显抑制作用,并能对抗 OFR 诱导的 VEC 损伤,保护内皮细胞释放 NO 的能力,抑制 LPS 和 OFR 通过 VEC 介导的平滑肌细胞增殖。

3.6 厚朴 Chen 等^[19]在早期研究中显示厚朴酚是从一种中药中分离的一种强抗氧化剂。以预处理的人主动脉 VEC 可以显著抑制由 TNF 产生的 ICAM-1 的出现,从而降低白细胞的黏附。这些结果显示厚朴酚有抗炎作用并且在预防动脉硬化和血管内炎性反应中起重要作用。

3.7 山楂 山楂中的有效成分山楂总黄酮(槲皮素、芦丁、芹菜苷等)通过其抗氧化作用,减弱氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)对内皮细胞的毒性;通过直接作用于内皮细胞,调节内皮功能,增强内皮细胞对有害因素的抵抗力和耐受性,有效地保护内皮细胞免受 ox-LDL 的损伤,从而降低动脉粥样硬化发生的危险性,起到预防 AS 发生发展的作用^[20]。

3.8 穿心莲 甲基莲心碱(Nef)为睡莲科植物穿心莲的有效成分,近年研究证明 Nef 在体内外明显抑制多种诱聚剂诱导的血小板聚集,其机理与抑制 TXA₂ 生成,促使血管内皮细胞合成和分泌 PGI₂ 及增加血小板 cAMP 含量有关^[21]。

3.9 三七 汪坚敏等^[22]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,结果显示血塞通能通过改善血管内皮功能、扩张血管从而有效缓解冠心病不稳定性心绞痛临床症状。

除了上述常用单味中药受到医学界关注外,一些复方中药也引起了人们的注意,如:血府逐瘀汤、首乌延寿丹、心脉神口服液、复圣散、肤泰宝、通脉化栓胶囊、降脂通脉方等中药复方已经过实验研究,并证实其作用机制与改善血管内皮功能也有密切关系。由于中药对血管内皮功能影响的研究起步比较迟,有些研究方法和手段还不是很成熟,作为新的医学研究领域之一,中药防治血管内皮功能失调的研究将任重而道远。

参考文献:

[1] 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.

[2] Chen YH, Lin SJ, Ku HH, et al. Salvianolic acid B attenuates

VCAM-1 and ICAM-1 expression in TNF-alpha-treated human aortic endothelial cells[J]. Cell Biochem,2001,82(3):512.

- [3] 张志琳,包仕尧,吴鸿飞,等. 血管内皮细胞缺氧性损伤及药物干预作用的实验观察[J]. 江苏医药,1998,24(11):805.
- [4] 十少媛,辛凯旋,马端,等. 川芎嗪对肺心病急性加重期患者血浆血小板聚集率、血栓素 B₂,6-酮-前列腺素 F-1 α ,血管性假血友病因子及血气的影响[J]. 中国中西医结合杂志,1999,19(10):602.
- [5] 阮秋蓉,宋建新,邓仲端. 川芎嗪抗血栓形成的机制研究[J]. 中国动脉硬化杂志,1998,6(4):297.
- [6] 彭章龙. PGI₂ 临床治疗研究进展. 国外医学·麻醉学与复苏分册,2000,21(1):43.
- [7] E晓君,黄文增,张步延. 老年原发性高血压当归应用前后血浆 ET 与 PGI₂ 的变化. 实用老年医学,2000,14(3):147.
- [8] 李凤文,张立石,刘红,等. 水蛭、丹参及其复方对血瘀大鼠血管内皮细胞保护作用的研究[J]. 中国中药杂志,2001,26(10):703.
- [9] 王保华,欧阳静萍,涂淑珍,等. 当归抗高脂血清致内皮细胞损伤的保护作用[J]. 中病理生理杂志,2000,16(10):982.
- [10] 郝钰,邱全璞,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.
- [11] 许兰芝,陈维宁. 淫羊藿总黄酮对肾上腺素能受体阻断作用的研究[J]. 中国药理学通报,1994,10(4):311.
- [12] 许兰芝,耿秀芳,冯秀香,等. 淫羊藿总黄酮降压作用机理的研究. 中医药学报,2002,30(4):57.
- [13] 廖端芳,李元建,陈修,等. 人参皂苷 Rb + Ro 对自由基损伤主动脉的保护作用[J]. 湖南医科大学学报,1992,17(1):13.
- [14] 王云开,苏海,程晓曦. 茶色素对培养猪离体主动脉内皮细胞功能影响的实验研究[J]. 高血压杂志,1999,7(1):89.
- [15] 刘春华,钱冠清,刘会齐,等. 银杏叶提取物抑制轻度修饰低密度脂蛋白诱导的血管内皮细胞与单核细胞粘附的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志,2000,20(12):917.
- [16] 肖礼祖,罗伟,苏海,等. 葛根素对高压培养血管内皮细胞分泌 NO 和 ACE 活性的影响[J]. 新中医,2000,32(12):31.
- [17] 王子芬,宋海翔. 大黄治疗妊娠高血压综合征的临床观察. 中国中西医结合杂志,1999,19(12):725.
- [18] 黄红林,陈临溪,朱炳阳,等. 绞股蓝总皂苷对内毒素、氧自由基介导血管内皮细胞表达 c-sis 基因和调节平滑肌细胞增殖的影响. 中国药理学通报,1999,15(4):325.
- [19] Chen YH, Lin SJ, Chen JW, et al. Magnolol attenuates VCAM-1 expression *in vitro* in TNF-alpha-treated human aortic endothelial cells and *in vivo* in the aorta of cholesterol-fed rabbits[J]. Br J Pharmacol, 2002,135(1):37.
- [20] 常翠青,陈吉棣,山楂总黄酮对人血管内皮细胞的作用[J]. 中国公共卫生,2002,18(4):390.
- [21] 喻晶,胡文淑. 甲基莲心碱对兔血小板聚集功能的影响. 药理学学报,1997,32(1):1.
- [22] 汪坚敏,十俏,朱健. 三七总皂苷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.

收稿日期:2005-06-06