

中药对血管内皮细胞的作用

魏长志◎陈翠美◎范平◎刘会芳◎刘忠 / 主编



ZHONGYAO DUI XUE GUAN
NEI PI XI BAO
DE ZUO YONG

■ 吉林人民出版社

中药对血管内皮细胞的作用

魏长志 陈翠美 范 平 刘会芳 刘 忠 / 主编

吉林人民出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

中药对血管内皮细胞的作用 / 魏长志等主编. —长春 :
吉林人民出版社, 2010. 10

ISBN 978 - 7 - 206 - 07237 - 6

I. ①中… II. ①魏… III. ①中药—作用—血管—
内皮细胞—研究 IV. ①R286

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2010) 第 206746 号

中药对血管内皮细胞的作用

著 者: 魏长志 陈翠美 范平 刘会芳 刘忠

责任编辑: 李艳萍 王凤丽 封面设计: 黄立乾 戴梅海

吉林人民出版社出版 发行 (长春市人民大街 7548 号 邮政编码: 130022)

印 刷: 山东临沂新华印刷集团有限公司

开 本: 787 毫米 × 1092 毫米 1/16

印 张: 12.5 字数: 304 千字

标准书号: ISBN 978 - 7 - 206 - 07237 - 6

版 次: 2010 年 10 月第 1 版 印次: 2010 年 10 月第 1 次印刷

定 价: 28.00 元

如发现印装质量问题, 影响阅读, 请与印刷厂联系调换

主 编 魏长志 陈翠美 范 平 刘会芳 刘 忠

副主编 (按姓氏拼音为序)

曹爱国	山东省济宁市中医院
蔡永君	山东省济宁市第四人民医院
陈继兰	山东省济宁市中医院
葛艳华	山东省金乡县卫生学校
贾良栋	山东省济宁市第一人民医院
姜翠英	山东省微山县人民医院
靳凤忠	山东省济宁市中医院
寇天芹	山东省济宁市中医院
李建华	山东省济宁市鲁抗医院
李雁南	山东省济宁市中医院
龙园园	山东省济宁市中医院
孙 江	山东省枣庄市台儿庄区邳庄镇卫生院
孙兆伟	山东省济宁市药品检验所
谢京蕊	山东省济宁市中医院
张 莉	山东省济宁市中医院
张雪菊	山东省济宁市中医院
张洪波	山东省汶上县第三人民医院
赵建伟	山东省嘉祥县中医院
郑文婧	山东省济宁市中医院

前 言

血管内皮细胞(VEC)是覆盖所有血管内腔表面的连续单层扁平细胞,总面积 $400 \sim 500\text{m}^2$ 正常人约有 10^{12} 个内皮细胞。近年来的研究发现,它就像一个高度活跃的代谢库能合成多种活性物质。主要有抗动脉硬化物质,如:前列环素、一氧化氮、组织型纤溶酶原激活物等,致动脉硬化物质,内皮素 I、血管紧张素 II、组织型纤溶酶原激活物抑制物等。

中风和心血管疾病是中老年人的常见病和多发病,有较高的死亡率和致残率。主要是心脑血管意外所造成的,心、脑血管意外与血管内皮细胞的功能失调关系非常密切,既然血管内皮细胞可分泌致动脉硬化物质和抗动脉硬化物质,那么许多抗动脉硬化药物或防治中风药物应该对血管内皮细胞有作用,比如活血化瘀药、平肝息风药、化痰开窍药、滋补肝肾药、通腑泻浊药等。冠心病是一种多因素疾病,其发生、发展及冠心病事件的出现与血管内皮细胞功能关系密切,保护血管内皮功能是近年来冠心病防治研究的热点。

在心脑血管系统疾病中,心肌炎、心肌梗死、充血性心力衰竭、心脑血管缺血再灌注损伤、帕金森综合征中普遍存在内皮细胞凋亡异常现象,因此,研究中药对于内皮细胞凋亡的影响具有重要意义。

研究药物对血管内皮细胞的作用能够更进一步了解治疗心脑血管病的作用机理,对于治疗心脑血管病的药物的筛选、新药的研制都具有重要的意义。

活血化瘀药一直以来就用于肿瘤的治疗,而现在有观点认为此类药物可以引起肿瘤转移。通过研究此类药物对血管内皮细胞的作用发现——部分中药可以促进肿瘤细胞与血管内皮细胞粘附,从而证实了活血化瘀药亦可引起肿瘤细胞转移的猜想,而有的活血化瘀药物则可抑制肿瘤转移。深入细致地研究活血化瘀药的这些作用对于提高疗效甚为重要。

肿瘤血管生成以及肿瘤细胞与血管内皮细胞的黏附是肿瘤病人恶化的先决条件,研究筛选抑制肿瘤血管生成和抑制肿瘤细胞与血管内皮细胞的黏附的药物则是治疗肿瘤病人的关键。

中药具有双重作用,传统的中药作用和现代药理作用,只有了解传统的中

药作用才能掌握用药的方向性,只有了解现代药理作用才能掌握中药作用的针对性。两者缺一不可。传统的中药作用是几千年来人们在临床实践中总结出来的宏观作用;现代药理作用是利用现代科技手段而证实的药物的微观作用,更具体更直观,并且能进一步验证传统中药的作用,有时还能发现药物新的作用。中药都具有药性,如果只注意药理作用,而忽视了药性临床用药有时可能会起相反的作用。西药也具有药性,如果只注意药理作用而忽视了药性临床治疗效果就不会太理想。阴阳表里,寒热虚实,是存于人体征候的客观实在,不是中医所特有,只是现代医学还没有认识到这一点。尽管如此,西医有时也在不知不觉中应用这一点。

中西医融合是医学的发展方向,中医在宏观辨证的基础上会向微观发展,而西医在向微观发展的同时也会向宏观发展,并逐渐相互融合成一种新的医学理论体系。只有这样才能使医学更加完善,才符合医学的发展规律,也才能更好地为人类造福。

基于以上观点,我们对作用于血管内皮细胞的中药的传统作用和现代药理作用集为一体编成了该书,希望读者对作用于血管内皮细胞的药物有一个更为全面的了解,从而对防治心脑血管、肿瘤等疾病起到更好的指导作用。

中药对血管内皮细胞作用的研究工作才刚刚开始,相信随着研究的不断深入,更多的内容会呈现在读者面前。所以,希望读者在了解本书内容的同时,不要局限于书中所选药物和药物项下的药理作用,因为辨证论治才是中医治病的精髓。

由于水平所限,错漏之处在所难免,恳请读者给予批评指正。

济宁市中医院 魏长志

2010年10月

目 录

前言	(1)
第一章 解表类药	(1)
桂枝	(1)
辛夷	(2)
香薷白	(3)
木贼	(4)
葛根	(5)
升麻	(16)
第二章 清热类药	(18)
金银花	(18)
连翘	(20)
贯叶连翘	(21)
穿心莲	(23)
黄连	(25)
黄芩	(27)
黄柏	(28)
苦参	(29)
夏枯草	(35)
栀子	(37)
重楼	(38)
土茯苓	(40)
半边莲	(42)
鸦胆子	(44)
熊胆	(45)
青蒿	(47)
赤芍	(52)
紫草	(54)
牡丹皮	(54)
玄参	(55)

黄药子	(56)
生地黄	(58)
第三章 驱虫类药	(59)
槟榔	(59)
第四章 利水渗湿类药	(66)
茯苓	(66)
第五章 祛风湿类药	(68)
独活	(68)
防己	(69)
第六章 泻下类药	(71)
大黄	(71)
第七章 温里类药	(75)
附子	(75)
肉桂	(76)
第八章 开窍类药	(78)
麝香	(78)
冰片	(81)
第九章 平肝熄风类药	(83)
天麻	(83)
蜈蚣	(86)
地龙	(88)
僵蚕	(89)
牡蛎	(90)
第十章 安神类药	(94)
绞股蓝	(94)
红景天	(95)
沙棘	(97)
灵芝	(98)
第十一章 止血类药	(101)
三七	(101)
蒲黄	(109)
第十二章 补益类药	(112)
人参	(112)
西洋参	(122)
党参	(123)

黄芪	(124)
杜仲	(137)
冬虫夏草	(139)
紫河车	(139)
淫羊藿	(140)
何首乌	(142)
天冬	(143)
麦冬	(144)
枸杞子	(145)
第十三章 活血化瘀类药	(147)
川芎	(147)
丹参	(156)
红花	(161)
番红花	(163)
益母草	(165)
牛膝	(166)
王不留行	(167)
莪术	(168)
三棱	(169)
水蛭	(170)
灯盏花	(172)
玫瑰花	(178)
夏天无	(178)
姜黄	(179)
银杏叶	(182)

第一章 解表类药

桂 枝

为樟科植物肉桂(*Cinnamomum cassia* Presl)的干燥嫩枝。主产于广东、广西及云南省。春、夏二季采收,除去叶,晒干或切片晒干。生用。

【药性】辛、甘,温。归心、肺、膀胱经。

【功效与主治】发汗解肌,温通经脉,助阳化气。主要用于风寒感冒;寒凝血滞诸痛证;痰饮、蓄水证;心悸。

【化学成分】本品含挥发油,其主要成分为桂皮醛等。另外尚含有酚类、有机酸、多糖、苷类、香豆精及鞣质等。

【作用机理】研究发现,桂枝汤解热有效部位 A(Fr. A)在很小剂量($3.8 \sim 7.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, po)即显示了明显的解热活性,并可降低发热动物下丘脑 PGE₂ 含量^[1],经 LC/MS, GC/MS 和化学分离确证,其含十余种苯丙烯类化合物,此类化合物为该部位的主要成分。由于 Fr. A 中除桂皮醛、桂皮醇、2-甲氧基桂皮醛、香豆素、桂皮酸的含量较高外,其他组分的含量均较低,难以通过化学分离得到足够量的样品以测试其相应活性。马悦颖^[2]等通过对 Fr. A 进行化学分离,得到桂皮醛、桂皮醇、桂皮酸和 4-羟基桂皮酸等,并通过化学合成或市售获取较多的其他苯丙烯类化合物,观察它们对白细胞介素- 1β (IL- 1β)刺激小鼠脑微血管内皮细胞(bEnd.3)释放前列腺素 E₂(PGE₂)的影响并分析其构效关系。以遗传算法一支持向量回归等方法构建数学模型,对桂枝汤 Fr. A 内含量低微、难以分离的同类化合物活性进行预测,为进一步综合研究桂枝汤对体温的整合调节作用奠定基础。

马悦颖^[2]等在对 IL- 1β 刺激 bEnd.3 细胞的培养液中发现 PGE 的含量显著升高,与对照组比较有显著差异($P < 0.01$),提示 bEnd.3 细胞释放 PGE₂ 增多。加入不同浓度的待测化合物后,培养液中的 PGE₂ 的含量有所改变,化合物抑制效果呈现一定的构效关系,在所实验的 33 个苯丙烯类化合物中,以桂皮醛、桂皮醇、桂皮酸为桂枝汤中活性较强成分,其抑制 bEnd.3 细胞释放 PGE₂ 的 IC₅₀ 分别为 0.38, 0.44 和 $2.03 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

马悦颖^[2]等通过对这些化合物抑制细胞 PGE₂ 释放的 IC₅₀ 如结果分析,发现桂皮醛类化合物呈现出较好的抑制作用,桂皮醇类化合物次之,桂皮酸类化合物作用较差。并且与其侧链取代基的位置和数目有一定关系。①化合物基本结构相同,其活性强弱顺序为:桂皮醛类化合物 > 桂皮醇类化合物 > 桂皮酸类化合物 > 桂皮酸酯类($\text{IC}_{50} 0.38 < 0.44 < 2.03 < 11.69 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)。②桂皮酸类化合物:对位单甲基取代,活性明显增强;对位单甲氧基取代,活性增强不明显;邻位、间位单甲氧基取代,活性降低或消失;邻位(稍降低)或间位(稍增强)单羟基取代对活性影响不明显;羟基及甲氧基的取代数目增加,活性增强。③桂皮醇类化合物:对位单甲基取代,活性明显降低;邻位、间位或对位单甲氧基取代,活性降低;其活

性强弱顺序为:对位>间位>邻位;甲氧基取代数目越多,活性越强,但其活性低于桂皮醇;羟基取代,活性降低;羟基取代数目增加,活性有所增强,但仍低于无羟基取代的桂皮醇。④桂皮醛类化合物:邻位或对位甲氧基单取代,对活性无明显影响;邻位羟基单取代,活性降低。

而桂皮醛、桂皮醇、桂皮酸等成分亦皆为桂枝的主要成分。

【使用注意】本品辛温助热,易伤阴动血,凡外感热病、阴虚火旺、血热妄行等证,均当忌用。孕妇及月经过多者慎用。

【用法用量】煎服,3~9g。

参考文献

[1] Tan YQ, Li XQ, Huo HR, et al. Effect and mechanism of active fraction A of Guizhi Decoction on Dualdirectional Thermoregulation - Effect on prostaglandin E2 in hypothalamus of rats [J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 1998, 4: 11~13.

辛 夷

为木兰科植物望春花(*Magnolia biondii* Pamp)、玉兰(*Magnolia denudata* Desr)或武当玉兰(*Magnolia sprengeri* Pamp)的干燥花蕾。主产于河南、安徽、湖北、四川、陕西等省。玉兰多为庭园栽培。冬末春初花未开放时采收,除去枝梗,阴干入药用。

【药性】辛,温。归肺、胃经。

【功效与主治】发散风寒,通鼻窍。主要治疗风寒感冒、鼻渊。

【化学成分】望春花花蕾含挥发油,油中含有望春花素、 α -蒎烯、桉叶素等,并含生物碱、木脂素;玉兰花蕾含挥发油,油中含柠檬醛、丁香油酚、桉叶素生物碱等。武当玉兰花蕾含挥发油、柳叶木兰碱、武当玉兰碱等成分。

【作用机理】陈志东^[1]等利用TNF- α 诱导活化的内皮细胞与人外周血中性粒细胞的体外黏附实验,观察辛夷挥发油对其黏附功能的影响。结果发现,体外培养的人脐静脉内皮细胞在TNF- α 刺激后,与人外周血中性粒细胞发生黏附,计数法计算的黏附量为 248.6 ± 13.8 ;而辛夷挥发油处理后,黏附量明显降低,在0.5、1.0、2.0 $\mu\text{L}/\text{mL}$ 浓度的黏附量分别为 191.6 ± 8.2 , 158.2 ± 9.0 , 155.2 ± 9.7 (均 $P < 0.05$)。因而得知,辛夷挥发油能抑制活化的内皮细胞与中性粒细胞黏附,具有抗炎与抗黏附效应。

【临床应用】取辛夷花500g提取挥发油500ml调节pH值至7加NaCl调成等渗溶液,用于感冒引起的急性鼻炎,3次/d,一般3~5d即可痊愈。对于慢性鼻炎、副鼻窦炎7d即见明显疗效,尤其是过敏性鼻炎,见效快^[2]。

辛夷花提取挥发油加0.9%NaCl配用。将棉花浸湿塞入鼻腔,保留15~30min,1次/d,1周为1疗程。结果过敏性鼻炎82例、慢性鼻炎18例、治愈率分别为82%和66%好转率为18%和28%。总有效率均超过90%^[3]。

辛夷花加味治疗过敏性鼻炎120例,风寒者加藿香,风热者加槐花。浸泡热饮,痊愈67例,显效29例,有效18例,无效6例,总有效率95%^[4]。

【使用注意】鼻病因于阴虚火旺者忌服。

【用法用量】煎服,3~9g;本品有毛,易刺激咽喉,入汤剂宜用纱布包煎。

参考文献

- [1] 陈志东,王锋,汪年松,等. 辛夷挥发油对内皮细胞与中性粒细胞黏附的抑制作用[J]. 陕西中医,2005,26(10):1119.
- [2] 汪宗文. 辛夷花塞鼻治疗鼻炎[J]. 中西医结合杂志,1989.9(8):501.
- [3] 齐俊友. 辛夷滴鼻剂的制备与应用[J]. 山东中医杂志,1993.12(6):39.
- [4] 任意,彭平健,张明升,等. 辛夷花加味治疗过敏性鼻炎 120 例疗效观察[J]. 中药通报,1985,10(5):237.

香 葱 白

为葱科植物葱(*Allium fistulosum*)近根部的鳞茎。我国各地均有种植,随时可采。采挖后,切去须根及叶,剥去外膜,鲜用。

【药性】辛,温。归肺、胃经。

【功效与主治】发汗解表,散寒通阳。主要用于风寒感冒;阴盛格阳。

【化学成分】本品含挥发油,油中主要成分为蒜素,还含有二烯丙基硫醚、苹果酸、维生素 B1、维生素 B2、维生素 C、维生素 A 类物质、烟酸、黏液质、草酸钙、铁盐等成分。

【作用机理】血管内皮细胞的完整性对于维持血管正常的舒缩功能至关重要,除作为生理屏障外,还通过分泌多种血管活性物质调节平滑肌细胞和多种循环中细胞的功能。其中内皮依赖性舒张因子(EDRF)和内皮依赖性收缩因子(EDCF)功能的动态平衡对维持正常血管内皮功能具有非常重要的作用。一氧化氮 NO 是 EDRF 的主要成分,在基础生理状态下,血管内皮细胞产生适量 NO,维持内皮依赖性舒张活性,降低内皮通透性,抑制细胞的迁移和增殖,抑制血小板聚集及白细胞、单核细胞的黏附。血管内皮功能障碍在血管结构损伤之前出现,可导致 NO 释放减少,出现内皮依赖性舒张功能受损,诱使血管平滑肌细胞(vSMC)增殖及合成分泌多种生物活性物质,促进动脉粥样硬化的产生和发展^[1]。

NO 主要由 NOS 催化 L-精氨酸产生。NOS 包括诱导型 NOS(iNOS)和构成型 NOS(cNOS),cNOS 又包括内皮型 NOS(eNOS)和神经型 NOS(nNOS)。研究表明,作为 EDRF 的 NO 是由血流剪切力、血管活性物质等刺激内皮细胞通过 eNOS 催化产生,缺乏 eNOS 可导致动脉粥样硬化的发生^[1]。

小葱葱白提取物是从葱科植物细香葱(*Allium fistulosum*)成熟茎的下端葱白中提取的一类活性成分,目前国内外对其生物学功能尚无研究。前期研究表明,小葱葱白提取物具有抗氧化损伤,减少炎症因子分泌,调节血脂,抗动脉粥样硬化(atherosclerosis, AC)的作用。为了进一步研究其对内皮细胞的保护作用,本实验用培养的人脐静脉血管内皮细胞,观察小葱葱白提取物对内皮细胞的形态、活性及其分泌 NO、eNOS 的表达的影响。发现小葱葱白提取物作用于内皮细胞后,未明显改变细胞形态,对细胞的活性亦无明显影响,说明其在体外未损伤内皮细胞结构。小葱葱白提取物能提高 HUVECs 分泌 NO 量,同时 eNOS 的活性增强,说明小葱葱白提取物可通过增强 eNOS 活性来增加 HUVECs 分泌 NO,从而发挥其可能的内皮保护功能^[1]。

【用法用量】煎服,3~9g。外用适量。

参考文献

[1]郭洁,张介眉,涂欣,等.小葱葱白提取物对人脐静脉内皮细胞一氧化氮及一氧化氮合酶的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2008,6(1):34~35.

木 贼

为木贼科植物木贼(*Equisetum hiemale* L.)的干燥地上部分。主产于黑龙江、吉林、辽宁、河北、内蒙古、新疆、青海、陕西、甘肃、安徽、湖北、四川、贵州、山西等省区。夏、秋二季采割,除去杂质,晒干或阴干。切段,生用。

【药性】甘、苦,平。归肺、肝经。

【功效与主治】疏散风热,明目退翳。主要用于治疗风热目赤,迎风流泪,目生翳障;出血证。

【化学成分】本品含挥发油、黄酮及犬问荆碱、二甲砒、果糖等成分。

【作用机理】

1. 保护血管内皮细胞

细胞凋亡是一系列基因活动引起的级联反应的结果,由诱导基因和抑制基因共同调控。*bcl-2* 具有抗细胞凋亡的功能,它通过抵抗多种形式的细胞凋亡延长细胞寿命,促进细胞生存。而 *bax* 是 *bcl-2* 的同源基因,它的过表达可拮抗 *bcl-2* 的保护效应使细胞趋于凋亡。*bcl-2* 家族蛋白质的活性形式一般是二聚体,*bax* 不仅能和 *bcl-2* 形成异源二聚体抑制凋亡,而且其自身还能形成同源二聚体诱导凋亡。有研究表明,与 *bax* 分离的 *bcl-2* 就失去了抗凋亡能力,说明 *bcl-2* 与 *bax* 的结合是 *bcl-2* 发挥作用的前提。而当 *bax* 在细胞内超表达,并形成同源二聚体时,细胞对死亡信号的反应增强。所以 *bcl-2* 与 *bax* 的比例,即 *bax-bcl-2* 异源二聚体与 *bax-bax* 同源二聚体的比例,是决定细胞接受致病信号刺激后成活与否的关键因素,较绝对量对于细胞的影响更为重要。

甄艳军等^[1]在复制大鼠高脂血症(另文报道)基础上,观察到大鼠主动脉内皮细胞凋亡率明显高于对照组,木贼组内皮细胞凋亡率显著低于模型组。同时发现木贼组动物血清内皮细胞一氧化氮及一氧化氮合酶分泌与内皮细胞凋亡有明显相关性,提示木贼对高脂血症大鼠主动脉内皮细胞损伤具有保护作用。

甄艳军^[1]等发现木贼组 *bax* 蛋白表达显著低于模型组,*bcl-2* 表达量与模型组相比虽无统计学意义,但各组 *bax/bcl-2* 值与内皮细胞凋亡率呈现明显的正相关性。模型组凋亡率及 *bax/bcl-2* 值与木贼组相比均有显著性差异。故推测木贼的作用机制可能是通过 *bax-bcl-2* 异源二聚体与 *bax-bax* 同源二聚体竞争 *bax*,减少诱导凋亡的同源二聚体的形成,这两种基因的相互作用降低内皮细胞对促 AS 因素的敏感性,影响内皮细胞的凋亡率。表明木贼可以从基因水平调节血管内皮细胞凋亡,抑制 AS 早期病变的形成,但药物的量效关系有待进一步探讨。

脂质代谢紊乱发生高脂血症是导致动脉粥样硬化(AS)发生发展的主要危险因素,而血管内皮正是其作用的靶细胞。血管内皮是血液与血管平滑肌细胞之间的屏障,内皮层的功能及形态完整对防止 AS 的形成和血管渗出有重要意义,现在已确认血管内皮细胞损伤和功能障碍是 AS 发生的启动因素。本研究^[2]扫描电镜显示模型组比正常组内皮细胞形态明

显异常,排列紊乱,细胞间隙增大,细胞表面微绒毛减少甚至消失,胞膜表面部分脱落呈大小不等的虫蚀状、火山口状缺损,严重者大片内皮细胞崩解,甚至脱落仅余残基。形态学变化表明食饵性高脂血症诱发的内皮损伤已经发生,模型动物动脉内膜出现了典型的 AS 早期病变,即 AS 的发生已经启动。

现代药物分析发现,木贼中具有生物活性的物质甚多,如黄酮类化合物、酚酸类化合物,还含有很多常量及微量元素的无机化合物,尤其有大量的 SiO_2 。本实验^[2]采用正丁醇萃取方法,初步将木贼所含物质分离为脂溶性(黄酮类化合物是其主要成分)提取物和水溶性(主要为无机物)剩余物两部分,并分别作用于高脂血症大鼠,用扫描电子显微镜观察两种提取物对主动脉内皮细胞损伤的干预效果。扫描电镜结果表明,木贼正丁醇提取物对血管内皮细胞损伤的修复和保护作用明显,电镜下内皮细胞呈长梭形,规则带状排列,连接尚紧密,很少见到肿胀、融合的内皮细胞,偶见散在的小颗粒黏附,但无大量沉积物,也未见松网状或虫蚀样改变,无单核巨噬细胞附着。而提取剩余物对内皮细胞病变修复保护略次于木贼正丁醇提取物,可见内皮细胞表面局部脱落出现的虫蚀状缺损,其表面可见细胞碎片、纤维素等附着,其变化显著轻于模型组。而且本研究结果与实验大鼠的各项血清学指标检测及内皮细胞的分泌功能指标检测的结果呈显著正相关。扫描电镜所见木贼提取物组内皮表面超微结构的变化,提示木贼保护内皮、抗 AS 作用的有效部位可能主要是脂溶性化合物,这为木贼的开发和临床应用防治 AS 及相关疾病提供了实验依据

【临床应用】用香附与木贼配伍治疗扁平疣及扁平丘疹 18 例,取得了较好的效果。具体方法为:香附、木贼各 30g,加水 600ml,浸泡 30min,煎煮。待药液稍凉后趁热拍洗患处 20min,洗后自行晾干。每剂药液可连用 5 天,为一个疗程,次日再用时须将药液煮开。治疗期间面部停用一切化妆品,早晨用清水洗脸,冬季可用温水,禁止使用香皂及其他肝缺血 - 再灌注洗脸用品(中国民间疗法,2001,(3):39)。

【用法用量】煎服,3~9g。

参考文献

[1]甄艳军,安杰,侯建明,等.木贼对动脉粥样硬化早期大鼠内皮细胞凋亡及 Bax、Bcl-2 表达的影响[J].中国老年学杂志,2003,23(5):304~305.

[2]丁涛,刘志敏,甄艳军,等.两种木贼提取物对高血脂大鼠血管内皮保护作用的扫描电镜观察[J].中国老年学杂志,2008,28(8):1463~1464.

葛 根

为豆科植物野葛 *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi 或甘葛藤 (*Pueraria thomsonii* Benth) 的干燥根。野葛主产于湖南、河南、广东、浙江、四川等省;甘葛藤多为栽培,主产于广西、广东等省,四川、云南地区亦产。秋、冬二季采挖,野葛多趁鲜切成厚片或小块,干燥;甘葛藤习称“粉葛”,多除去外皮,用硫黄熏后,稍干,截段或再纵切两半,干燥。生用,或煨用。

【药性】甘、辛,凉。归脾、胃经。

【功效与主治】解肌退热,透疹,生津止渴,升阳止泻。表证发热,项背强痛;麻疹不透;热病口渴,消渴证;泄泄热痢,脾虚泄泻。

【化学成分】本品主要含黄酮类物质如大豆苷、大豆苷元、葛根素等,还有大豆素 -4,7

-二葡萄糖苷、葛根素-7-木糖苷、葛根醇、葛根藤素及异黄酮。

【作用机理】

1. 抑制内皮细胞凋亡

细胞凋亡的现象广泛存在于心脑血管疾病的发生发展过程中,是细胞损伤的特征性病理生理变化,因此,干预细胞凋亡保护心脑血管已成为当今心脑血管药理的一个新的发展方向。内皮细胞是影响血管壁通透性的主要屏障,其在调节心血管功能。维持心血管稳态中发挥重要作用。研究表明,氧化低密度脂蛋白诱导内皮细胞凋亡的毒性作用在动脉粥样硬化形成中占有重要的地位。在心脑血管系统疾病中,心肌炎、心肌梗死、充血性心力衰竭、心脑血管缺血再灌注损伤、帕金森综合征中普遍存在细胞凋亡异常现象,因此,研究中药对于细胞凋亡影响的研究有重要意义。CaSpases 蛋白酶级联切割反应在细胞凋亡过程中发挥重要的作用,而 Caspase-3 又处于级联反应的核心位置,是哺乳动物细胞凋亡的关键蛋白酶。高爱社^[1]等研究发现葛根素可以明显抑制氧化损伤条件下内皮细胞 Caspase-3 的表达,此作用可能是其抗凋亡分子机制中的一个重要环节。细胞凋亡的调控是十分复杂的,葛根素的影响位点及作用途径可能还涉及许多其他的基因和调控因子,这些问题的揭示将会对相关疾病的预防及治疗有积极意义。本研究结果显示,LDL 可能通过激活 caspase-3 这一凋亡效应酶诱导大鼠血管内皮细胞凋亡,为葛根素治疗新的适应症提供了理论线索,为心血管系统疾病特别是动脉粥样硬化的防治提供了科学的理论依据。

张洁^[37]等通过免疫组化的方法,检测凋亡细胞数,结果显示,在凋亡率最高的模型组中,Caspase3 阳性细胞数最高,正常组 Caspase3 最低,说明 Caspase3 能够直接反映细胞凋亡情况,跟凋亡密切相关。经过用药干预,各治疗组 Caspase3 阳性细胞数均明显下降,细胞凋亡趋势减弱,葛根素与阳性对照组 Caspase3 阳性细胞数比较,没有统计学差异 $p > 0.05$ 。说明葛根素可通过抑制 Caspase3 的表达,减少内皮细胞的凋亡。

石瑞丽^[2]等用 NaCN 合并无糖培养基造成培养的牛主动脉内皮细胞(BAECs)缺血性损伤;应用台盼蓝染色、TUNEL 染色、流式细胞仪计数等方法研究了葛根素对缺血缺氧性血管内皮细胞凋亡的作用,并应用免疫细胞化学染色法观察了 Caspase-3 的变化。实验结果显示:10mMNaCN 合并无糖 DMEM 培养基可造成近 60% 的血管内皮细胞损伤,经 Hoechst33342 荧光染色、DNA 琼脂糖凝胶电泳、TUNEL 和流式细胞仪分析检测证实有大量细胞发生了凋亡,同时缺血内皮细胞中 Caspase-3 呈高表达。在 0.5~3mM 浓度范围内,葛根素使化学性缺血导致的内皮细胞死亡数目显著减少,TUNEL 阳性细胞百分率分别减少 56.2%、85.2% 和 88.3%,表现为浓度依赖性效应;3mM 葛根素使凋亡峰面积减小 80.5%,同时缺血性内皮细胞中 Caspase-3 的表达被明显抑制。提示葛根素对缺血条件下的血管内皮细胞具有显著保护作用。

茅彩萍^[3]等采用 MTT 法观察葛根总黄酮对高糖致人脐静脉内皮细胞(HUVEC)增殖和细胞周期的影响,并观察不同浓度葛根总黄酮对高糖环境下 HUVEC 增殖及用流式细胞仪检测细胞周期的变化,并测定细胞上清液中 SOD 活性、NO 和 ICAM-1 的含量结果 $30\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。葡萄糖可明显抑制 HUVEC 的增殖反应;降低 S 期细胞的百分率,增加 G_0/G_1 期细胞百分率;并降低 HUVEC 上清液中 SOD 活性和 NO 的含量、升高 ICAM-1 的含量。葛根总黄酮干预后,随着药物浓度的增加, G_0/G_1 期细胞百分率递减,而 S 期细胞百分率递增;并可提高细胞上清液中 NO 水平和 SOD 活性,降低 ICAM-1 水平,与 $30\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 葡萄糖比较

($P < 0.05$) 结论: 葛根总黄酮对高糖致 HUVEC 损伤具有一定的保护作用, 该作用的产生可能与其抑制高浓度葡萄糖作用下 HUVEC 的增殖, 促使细胞由 G_0/G_1 进入 S 期, 使 DNA 合成增加, 使细胞上清液中 SOD 活性和 NO 含量增加, 而 ICAM-1 的含量降低等有关。

光红梅^[4]等为了研究牛脑微血管内皮细胞 (BCMEC) 过氧化损伤机制并探讨羟乙基葛根素对牛脑微血管内皮细胞损伤的保护作用, 采用 MTr 法和 LDH 活性检测测定 BCMEC 的损伤; 倒置相差显微镜下一般形态学观察、透射电子显微镜超微结构观察及流式细胞术测定 BCMEC 凋亡变化。发现 H_2O_2 ($200\mu\text{mol} \cdot \text{L}$) 损伤 BCMEC 后, 细胞存活率下降, LDH 释放增加, 羟乙基葛根素和 edaravone 可减轻此损伤。 H_2O_2 ($100\mu\text{mol} \cdot \text{L}$) 可诱导 BCMEC 凋亡, 羟乙基葛根素和 edaravone 对此有保护作用。由此得出羟乙基葛根素和 edaravone 对 H_2O_2 导致的 BCMEC 坏死和凋亡有保护作用, 该作用与其抗氧化作用有关。

冯月秋^[5]等: 探讨血管紧张素 II 在不同浓度和不同作用时间下对血管内皮细胞凋亡及凋亡调控基因的作用及乙酰葛根素对血管内皮细胞凋亡的抑制作用。采用了流式细胞学技术, 观察乙酰葛根素对血管紧张素 II 致血管内皮细胞凋亡、Fas 和 Bcl-2 表达的影响。发现血管紧张素 II 可明显促进血管内皮细胞凋亡及 Fas 和 Bcl-2 的表达, 且其作用呈剂量依赖性和时间依赖性; 乙酰葛根素抑制 AngII 引起的血管内皮细胞凋亡及 Fas 和 Bcl-2 的表达。从而得出了血管紧张素 II 促进血管内皮细胞凋亡和凋亡调控基因的表达; 乙酰葛根素明显抑制内皮细胞凋亡和凋亡调控基因表达的结论。

范英昌^[6]等为了探讨葛根素在动脉粥样硬化 (AS) 防治中发挥的作用及其作用机制, 针对 As 发病过程中高同型半胱氨酸血症 (Hyperhomocysteine, HHCY) 具有损伤血管内皮, 促进平滑肌细胞增殖等多种作用, 建立了人脐静脉内皮细胞株 (ECV304 细胞) 损伤模型, 探讨葛根素对血管内皮细胞的影响, 研究葛根素在 As 发生发展中的多靶点调控作用。动物实验中, 葛根素 0.5mg/kg 还能抑制 5-羟色胺从血小板中释放, 这对于防治心绞痛、心肌梗死均有利。

本实验结果显示, 当葛根素浓度为 $10 \sim 500\text{mg/ml}$ 时, 细胞活力较模型组有明显的改善; 其中当葛根素浓度为 100mg/ml 时细胞活力最好 ($P < 0.001$); 但与正常组比较仍有显著性差异。当葛根素浓度为 20mg/ml 时, 细胞活力较模型组低。此时考虑出现毒性。本实验结果显示, 葛根素对内皮细胞有保护作用, 并与浓度有关。

2. 减轻内皮细胞的损害

内皮细胞损伤的原因很多, 脂质过氧化为一重要机制。丁继军^[7]等的实验结果表明, 联胺作用于培养的人主动脉内皮细胞, 可使细胞摄取 MTT 减少, LDH 释放增加, 说明内皮细胞膜受到损伤。而 MDA 和 TXA2 含量增加说明致损伤原因是脂质过氧化。葛根素具有扩张冠状动脉和抗炎等作用实验中两种浓度的联胺作用于培养人主动脉内皮细胞, 即刻或 30min 后加入葛根素, 均可增加细胞对 MTT 的摄取和减少 LDH 的释放, 保护内皮细胞膜结构稳定, 而 MDA 和 TXA2 含量减少, 说明葛根素具有抗氧化作用, 减轻脂质过氧化对内皮细胞的损害, 因而对冠心病的治疗和预防具有一定意义, 值得临床应用。

王万铁^[22]等为了探讨内皮细胞功能紊乱在肝缺血-再灌注损伤中的作用及葛根素对其的影响。采用实验兔和肝癌手术患者均随机分为肝缺血-再灌注组 ($n = 10$ 和 $n = 12$) 和肝缺血-再灌注 + 葛根素治疗组 ($n = 10$ 和 $n = 12$); 分别取缺血前、缺血 45min (兔) 或 25min (患者) 和再灌注 45min (兔) 或 25min (患者) 共 3 个时相点, 用放射免疫法测定血浆透

明质酸,赖氏法检测谷丙转氨酶。结果发现,肝缺血-再灌注期间,实验兔和肝癌手术患者血浆透明质酸、谷丙转氨酶明显升高,尤以再灌注 45min(兔)或 25min(患者)为著($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。葛根素可逆转上述指标,缺血时兔透明质酸和谷丙转氨酶虽降低,但差异均无统计学上的显著性($P > 0.05$);患者透明质酸虽降低,但差异均无统计学上的显著性($P > 0.05$),而谷丙转氨酶两者的差异有非常显著性统计学意义($P < 0.01$)。再灌注时兔透明质酸和谷丙转氨酶明显降低,差异有非常显著性统计学意义($P < 0.01$);患者透明质酸和谷丙转氨酶也显著下降,差异有非常显著性统计学意义($P < 0.01$)。由此得出,内皮细胞功能紊乱在肝缺血-再灌注损伤发生、发展中起重要的作用,葛根素通过保护内皮细胞而减轻肝缺血-再灌注损伤。

内皮素是体内最强的缩血管多肽,主要在内皮细胞中表达,内皮细胞损伤时释放,其广泛分布于全身各组织,它不仅能强烈收缩血管导致微循环障碍,而且还与神经元膜上的受体结合刺激磷脂酶 A,加速花生四烯酸代谢引起自由基大量产生,增加细胞内 Ca 超载和兴奋性氨基酸过量释放等。研究证明,血浆及脑脊液中内皮素在急性缺血后明显升高的患者,神经元损害加剧。因此内皮素水平可反映内皮细胞受损及脑缺血再灌注损伤的程度。降钙素基因相关肽是体内最强的舒血管多肽,具有扩张脑血管、改善脑血流、抗自由基损伤、保护缺血再灌注脑组织 ATP 酶活性、保护缺氧神经元等作用。有研究证明降钙素基因相关肽能通过降低细胞内 Ca 浓度,减弱 Ca 的收缩性来拮抗内皮素的缩血管作用。正常情况下,内皮素、降钙素基因相关肽处于相对平衡状态,维持着正常的脑血管的舒缩。脑缺血时内皮细胞降钙素基因相关肽释放减少或活性降低,其舒血管作用减弱,加重了微循环障碍促使微血栓形成,大量血栓形成又加重了脑的缺血及内皮细胞的损害,从而形成恶性循环。毛庆军^[26]等实验研究发现脑缺血再灌注 4h,缺血再灌注组与假手术组比较内皮素显著升高,降钙素基因相关肽显著降低($P < 0.01$),应用葛根素后内皮素降低而降钙素基因相关肽有所回升($P < 0.01$)。表明葛根素能通过抑制内皮素的过量产生,提高降钙素基因相关肽的生成来改善脑血流动力学,纠正神经内分泌系统失衡及对内皮细胞的保护作用。综上,葛根素可减少脑缺血再灌注损伤后血浆丙二醛含量,提高超氧化物歧化酶活性,降低内皮素的产生,促进降钙素基因相关肽的生成,从而起到减轻脑缺血再灌注损伤的作用。

高血压(EH)时存在血液流变学异常,血管壁变性,肾素-血管紧张素水平升高和脂质过氧化反应增强,造成内皮细胞缺血、缺氧和损伤。VEC 可合成、释放多种舒、缩血管因子,共同调节血管张力,维持稳定的血压。NO 和 ET 就是其中一对最重要的舒、缩血管因子。汪进益^[36]等研究结果表明:EH 患者的血管 NO 浓度下降,ET 水平增高,上述异常改变表明 EH 患者存在着 VEC 损伤所致的 VEC 功能障碍,由此可引发微动脉痉挛、狭窄,导致外用阻力增高,血压上升又加重 VEC 损伤,形成恶性循环,故改善 VEC 功能是治疗 EH 的重要环节。汪进益^[36]研究亦表明,葛根素对血管内皮功能受损有着良好的调节作用。具体表现在能降低内皮素病理性升高,调节 NO 的水平,因而有维持正常血管张力,调整血管舒缩紊乱等药理作用。

徐敏华^[27]等研究了糖基化终产物(AGEs)对血管内皮细胞(VEC)的作用,以及葛根黄酮对 AGEs 致 VEC 损伤的修复。以体外培养的新生小牛胸主动脉 VEC 为材料,检测了 AGEs(4g/L)作用于 VEC 24h 后,细胞内一氧化氮($\text{NO}^-_2/\text{NO}^-_3$)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽(GSH)和脂褐素(LPF)含量的变化;细胞乳酸脱氢酶(LDH)的泄漏量;AGEs 对细胞生长