

# 清热解毒类中药抗动脉粥样硬化作用机制的研究进展

范秀珍<sup>1</sup> 综述, 胡维诚<sup>2</sup> 审校

(山东大学 1. 护理学院, 2. 医学院病理生理学教研室, 山东省济南市 250012)

[关键词] 病理学与病理生理学; 清热解毒类中药对抗动脉粥样硬化的作用机制; 综述; 血脂; 内皮素; 平滑肌细胞; 血小板

[摘要] 动脉粥样硬化是在高脂血症、高血压等危险因素作用下, 引起的以动脉内皮细胞功能障碍和平滑肌细胞迁移与增殖为主要病理改变的炎症性疾病, 清热解毒类中药通过降血脂、拮抗内皮素、抑制平滑肌细胞增殖和抑制血小板聚集达到“消炎”的目的, 因而具有防治动脉粥样硬化的功效。

[中图分类号] R36

[文献标识码] A

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是一种炎症性疾病。血浆中胆固醇浓度升高, 特别是低密度脂蛋白胆固醇浓度升高是As的主要危险因素之一。各种危险因素对动脉内皮细胞的损伤是病灶形成的始动环节, 中膜平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)向内膜迁移、增殖和合成基质增多是机体对内皮损伤反应的核心<sup>[1]</sup>。清热解毒类中药主要包括金银花、连翘、蒲公英、紫花地丁、野菊花、七叶一枝花(蚤休)、大青叶、板蓝根、马齿苋、穿心莲、半边莲等, 具有清泄热毒或火毒的作用, 主要适用于痈肿疔疮、斑疹丹毒、瘟毒发颐、咽喉肿痛、热毒下痢、蛇虫咬伤, 以及其他急性热病等<sup>[2]</sup>, 这些征候符合西医的炎症性疾病, 可以认为清热解毒类中药的作用为“消炎”。As的本质是炎症<sup>[3,4]</sup>, 具有“消炎”作用的清热解毒类中药也就具有了治疗As的药理作用基础。

## 1 降低血脂

根据As发病的脂质渗入假说, 血液中过多的脂质, 特别是胆固醇渗入动脉壁引起了炎症反应, 刺激结缔组织和细胞增生形成病灶。De Boer OJ等<sup>[5]</sup>提出氧化型低密度脂蛋白(oxidative low density lipoprotein, ox-LDL)对单核细胞具有趋化性, 能刺激内皮细胞产生巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor, MCSF)和单核细胞趋化因子(monocyte chemotactic protein, MCP-1)。使单核细胞募集并分化成为巨噬细胞, 巨噬细胞吞噬脂质进而形成泡沫细胞。此外ox-LDL还可使病灶细胞分泌细胞因子和致炎因子, 促进As的形成和发展。

马齿苋为马齿科植物马齿苋(*portulaca oleracea*. L)的全草。具有清热解毒、散血消肿<sup>[2]</sup>和降低血脂的药理学作用<sup>[6]</sup>。Simopoulos等<sup>[7]</sup>研究发现野生马齿苋含有一种 $\omega$ -3脂肪酸(现称为rr3脂肪酸), 是一种不饱和脂肪酸,  $\omega$ -3脂肪酸

在马齿苋中的含量是在菠菜中的10倍。因为不饱和脂肪酸具有降低血浆胆固醇的效果, 也就可能减少胆固醇在血管壁沉积, 防止巨噬细胞吞噬大量的脂质成为泡沫细胞。贺圣文等<sup>[8]</sup>研究发现, 马齿苋能降低高脂血症家兔血液粘度, 明显降低血清总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC), 亦能增加高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC), 使动脉硬化指数(LDLC/HDLC)下降。光镜及电镜观察显示, 马齿苋能显著减轻主动脉壁脂质沉积、主动脉内膜增生和减少泡沫细胞形成, 因而可有效对抗As的发生和发展。吴圣贤等<sup>[9]</sup>人给17例As患者口服解毒软脉方(玄参、连翘、生牡蛎等以一定比例, 研末、炼蜜为丸), 发现治疗后服药组血清总胆固醇、甘油三酯、LDLC和动脉硬化指数均显著降低。因此, 这些具有降低血脂功效的清热解毒类中药能够对抗As病灶的形成。

## 2 拮抗内皮素

1988年日本学者Yanagisawa等<sup>[10]</sup>从猪主动脉内皮细胞中提取出来的一种具有多种生物学效应的含有21个氨基酸残基的多肽, 命名为内皮素(endothelin, ET)。内皮素是迄今为止已知的最强的血管收缩肽, 此外内皮素还能激活有丝分裂原活化的蛋白激酶<sup>[11]</sup>, 具有促进细胞增殖的作用。内皮素生理状态下仅为pmol级水平, 以旁分泌和细胞内分泌方式调节循环系统功能。病理状态下机体内皮素表达调控稳态紊乱, 导致内皮素异常表达和释放。已知内皮素参与了动脉粥样硬化病灶形成的全过程<sup>[12]</sup>。

李银平等<sup>[13]</sup>研究发现, 在不同病因引起的全身炎症反应综合征病人血浆中肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)和内皮素等均有不同程度增高。黄海长等<sup>[14]</sup>研究发现内皮素1是系膜增殖性肾小球肾炎的一种重要炎症介质。

Landan等<sup>[15]</sup>报道内皮素基因家族起源于一个祖基因, 该祖基因首先进行了一次外显子复制, 产生内皮素序列, 又经历了两次基因复制, 分别产生内皮素3和内皮素1、内皮素2。研究发现蛇毒(sarafotoxin, SRTX)基因起源于与内皮素

[收稿日期] 2003-08-10 [修回日期] 2004-02-23

[基金项目] 教育部高等学校博士学科点专项科研基金资助课题

[作者简介] 范秀珍, 副教授, 现为病理生理专业博士研究生。胡维诚, 教授, 博士研究生导师, 课题负责人。

相同祖基因的外显子复制之后,第一次基因复制之前。所以蛇毒基因和内皮素基因具有共同的祖基因。SRTX 也是一组由 21 个氨基酸组成的多肽,有 SRTX-a, SRTX-b, SRTX-c 和 SRTX-d 四种异构体。SRTX 和内皮素的氨基酸序列高度相似(52%~67%),特别是它们都有四个半胱氨酸(cysteine, Cys)残基 Cys-1, Cys-3, Cys-11 和 Cys-15,形成两个双二硫键,在所有 SRTX 和内皮素及内皮素样序列中高度保守<sup>[15]</sup>。

Han 等<sup>[16]</sup> 研究结果也显示,蛇毒(sarafotoxin S6b)和猪血管内皮起源的内皮素 1 结构极为相似,且具有相似的生物学效应:内皮素 1(0.67 nmol/kg)在引起短暂的心动过速和动脉血压下降后,即产生持续的动脉血压升高、心动过缓、心输出量降低和明显的总外周阻力升高;蛇毒(0.67 nmol/kg)虽不引起短暂的心动过速、血压下降现象,但可出现持续的血压升高、心动过缓、心输出量降低和外周阻力增高等心血管效应;且二者引起的持续心血管反应均可被硝苯地平(nifedipine)所抑制。④蛇毒和内皮素(30 nmol/L)均能促使离体灌注肠系膜血管床在无初始的血管舒张的情况下收缩。⑤蛇毒和内皮素 1 均可显著增强离体灌注心脏的收缩力,并减慢其收缩频率。蛇毒和内皮素 1 亦均可引起冠状动脉痉挛、心律失常、房室传导阻滞和心室颤动等心血管毒性反应。相异之处:除蛇毒在生物体内不引起初始的降压反应外,在活性方面,内皮素与蛇毒相比,产生的升压效果和血管收缩反应以及心脏毒性效应更强更持久。Doi 等<sup>[17]</sup> 采用离体蟾蜍主动脉内皮保留血管环和内皮剥除血管环,研究蛇毒 S6b 和内皮素 1、内皮素 2 和内皮素 3 的缩血管作用,发现蛇毒 S6b 和内皮素 1 在浓度为  $10^{-3}$  mol/L 时使血管环产生最大收缩压,且这种缩血管反应在内皮保留血管环比在内皮剥除血管环更强烈,而内皮素 2 和内皮素 3 引起的缩血管反应弱,且在两种血管环无显著性差异。他们还采用蛇毒和内皮素 1、内皮素 2 和内皮素 3 孵育主动脉血管环,观察收缩血管的超微结构变化,结果发现,用蛇毒和内皮素 1 后 2 min 内血管内皮细胞内韦伯-潘拉迪小体(Weibel-Palade body, WPB)电子密度降低,肿胀,在嗜银致密核和膜之间出现一宽的外周晕轮,其内容物以出胞方式突出,此处血管内弹力膜连同内皮明显内折。提示蛇毒和内皮素 1 均可促使 WPB 中的缩血管物质向细胞外释放。鉴于以上原因,人们开始研究从抗蛇毒类清热解毒中药探寻内皮素拮抗剂。

1993 年张继峰等<sup>[18]</sup> 发现季德胜蛇药水提剂能使因内皮素 1 和 NE 收缩的内皮完整血管环舒张,并随剂量增大作用增强;七叶一枝花在低剂量时对内皮素 1 引起的内皮完整血管环有显著舒张作用,增加剂量时出现缓慢收缩反应。对 NE 引起的血管亦有类似作用,去内皮后上述作用消失。半边莲对内皮素 1 和 NE 引起的内皮完整血管环和去内皮血管环收缩均有剂量依赖的舒张作用。七叶一枝花和半边莲均可部分拮抗内皮素 1 致小鼠死亡的作用,明显延长小鼠的存活时间;并显著降低因内皮素 1 升高的血压;但半边莲和白叶藤有效成份组成的复方三号对内皮素 1 生物学效应无明显拮抗作用。1995 年,他们对内皮素抗血清、内皮素转换酶抑制剂、内皮素 A 受体拮抗剂、抗蛇毒中草药七叶一枝花和

半边莲的拮抗内皮素生物学效应进行了更深入的研究,发现七叶一枝花和半边莲的水提物均可明显对抗内皮素的缩血管作用,抑制内皮素所引起的整体动物平均动脉压增高,减少注射内皮素小鼠的死亡率并延长其存活时间<sup>[19]</sup>。

1997 年王峰等<sup>[20]</sup> 对抗蛇毒中草药兰花紫胡、石柑子、小叶三点金、通城虎、半边莲、东风菜、红背丝绸、徐长卿、八角莲和雄黄莲拮抗内皮素 1 和蛇毒 S6b 的作用进行了研究,发现通城虎、红背丝绸的水提物和醇提物,小叶三点金、东风菜、徐长卿、雄黄莲的水或醇提物小鼠灌胃后再静脉注射内皮素 1,小鼠的死亡时间明显地较对照组延长( $P < 0.05$ ),表明这些中草药的成份对内皮素 1 具有一定的拮抗作用,并且所有醇提物的作用大于水提物,其它药物在动物死亡时间与对照组无显著性差异( $P > 0.05$ );对内皮素 1 有拮抗作用的红背丝绸、通城虎和徐长卿等醇提物同样对蛇毒 S6b 有明显的拮抗作用;红背丝绸、通城虎和徐长卿的醇提物尚能对抗内皮素 1 对大鼠主动脉肌条的缩血管作用,该作用呈剂量依赖性。胡政力等<sup>[21]</sup> 给原发性高血压患者口服自制“必通汤”(由七叶一枝花、川芎、半边莲、汉防己组成),发现“必通汤”具有显著降低血浆内皮素的作用。

1999 年我室杜艳芝和胡维诚等<sup>[22]</sup> 报告应用内皮细胞铺片和免疫组织化学技术相结合的方法,在高脂血症大鼠主动脉内皮细胞铺片上,定量分析内皮素 1 的合成和释放与动脉内皮损伤的关系,观察含抗蛇毒中药的清热解毒液(主要含半边莲、七叶一枝花等)对血管内皮是否有保护作用。结果发现,清热解毒液在不降低血脂的情况下,可能通过减少内皮素的合成与释放,起到保护内皮细胞的作用。2002 年李瑞峰和胡维诚等<sup>[23]</sup> 为了探讨半边莲对动脉内皮有保护作用的有效成分,提取半边莲两种不同组分用于高脂血症大鼠,利用动脉内皮细胞铺片和免疫组织化学技术,观察其对内皮细胞内皮素和内皮源一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)代谢以及对内皮功能和形态的影响。发现应用半边莲 B001 组分 60 天后,血浆内皮素浓度和动脉内皮细胞内皮素阳性细胞率明显低于高脂对照组( $P < 0.05$ ),血浆 eNOS 浓度显著高于高脂对照组( $P < 0.05$ ),且动脉内皮损伤减轻,但血脂无明显变化。应用半边莲组分 A001 组分的高脂血症大鼠血脂浓度、内皮素和 eNOS 无明显变化。提示半边莲 B001 使高脂血症内皮细胞的内皮素合成及释放减少,并可促进 eNOS 的合成,缓解高脂血症对血管内皮的持续损伤。同年,温海涛和胡维诚等<sup>[24]</sup> 为了探讨蚤休总皂甙对大鼠动脉内皮的保护作用,用蚤休总皂甙治疗高脂血症大鼠,并测定血脂、主动脉内皮细胞铺片内皮素 1 和 eNOS 阳性细胞率、血浆内皮素 1 和 eNOS 浓度、主动脉中膜 SMC 层厚度和内皮素 1 阳性细胞率。结果表明,蚤休总皂甙不降血脂,但使动脉内皮细胞合成和释放内皮素 1 显著减少( $P < 0.05$ );血浆 eNOS 活性有降低的趋势,但与模型组比较差异无显著性;用药后中膜 SMC 层厚度以及平滑肌内皮素 1 阳性细胞率与模型组比较差异亦无显著性。说明蚤休总皂甙可通过使动脉内皮细胞合成及释放内皮素 1 减少,而起到保护动脉内皮细胞的作用。

### 3 抑制平滑肌细胞增殖

平滑肌细胞增殖是 As 炎症反应的重要病理过程。刘彦珠等<sup>[25]</sup>采用细胞计数 MTT 法和流式细胞技术,观察清热解毒类中药金银花、蒲公英、虎杖和连翘对血管 SMC 生长、贴壁和增殖的作用。结果发现,金银花、蒲公英、虎杖和连翘对 hPDGF B/B(human platelet-derived growth factor B/B)刺激下的 SMC 生长和贴壁均有抑制作用,对 SMC 增殖抑制率分别达 9.26%~77.35%、7.78%~62.65%、5.88%~47.81% 和 3.98%~33.35%。其增殖抑制作用呈量效时效关系。通过细胞周期分析显示,金银花、蒲公英和虎杖均可缩短 S 期,增加 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期细胞数目。其作用机制可能是通过抑制 DNA 合成,减少进入 S 期细胞数目,使细胞增殖停留在 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期来实现的。2003 年我室李瑞峰和胡维诚等<sup>[26]</sup>报道对半边莲不同组分对动脉中膜 SMC 增殖的影响进行了研究,结果发现,高脂大鼠应用半边莲 B001 组分 60 天后,动脉壁中层平滑肌细胞内皮素 1 阳性率和中膜厚度显著低于高脂对照组( $P < 0.05$ ),说明动脉中膜 SMC 合成及释放内皮素 1 减少,半边莲 B001 组分有抑制动脉 SMC 增殖的作用。

### 4 抑制血小板聚集

血小板能够在功能异常的动脉内皮、胶原和巨噬细胞上粘附、活化,释放内含细胞因子、生长因子的颗粒,与凝血酶共同促进 SMC 和巨噬细胞的增殖和迁移,活化的血小板还能促进游离花生四烯酸的生成,后者可转化为血栓素 A<sub>2</sub> 或白三烯,血栓素 A<sub>2</sub> 能促使血小板聚集,白三烯能扩大 As 的炎症反应<sup>[11]</sup>。因此抑制血小板聚集即可“消炎”。1995 年付良武等<sup>[27]</sup>研究证明穿心莲提取物 APN 和穿心莲成分 API0134 可抑制血小板聚集、促进纤溶和预防冠状动脉血栓形成<sup>[25]</sup>。1998 年王宏伟等<sup>[28]</sup>进一步研究表明,中药穿心莲成分 AP I0134 能够抑制血小板活化因子诱导的血小板聚集,改变高脂血症所致的血栓弹力图高凝图像,对实验性 As 家兔血液的高凝低纤溶状态具有显著逆转作用。

综上所述,清热解毒类中药可以通过降低血脂、拮抗内皮素、抑制平滑肌细胞增殖和抑制血小板聚集来对抗 As,表明清热解毒类中药可用于临床防治 As 和高血压等心脑血管疾病。

#### [参考文献]

- [1] Ross R. 1999. Atherosclerosis-An inflammatory disease. *N Engl J Med*, 1999, **340** (2): 115-125.
- [2] 高学敏主编. 中药学. 北京: 人民卫生出版社, 2000. 455-576
- [3] 徐也鲁. 动脉粥样硬化——一种慢性炎症过程. *中国动脉硬化杂志*, 2001, **9** (2): 93-95
- [4] 陈学军, 李建军. C 反应蛋白与动脉粥样硬化. *中国动脉硬化杂志*, 2002, **10** (4): 355-357
- [5] de Boer OJ, ven der Wal AC. Atherosclerosis, inflammation, and infection. *J Pathol*, 2000, **190** (3): 237-243

- [6] 屠连珍. 马齿苋的药理作用. *中成药*, 2001, **23** (7): 519-520
- [7] Simopoulos AP, Salem N Jr. Purslane: a terrestrial source of Omega3 fatty acids. *N Engl J Med*, 1986, **315** (13): 833
- [8] 贺圣文, 范志涛, 李佩贤, 吕士军, 韩连堂, 洪舜华. 野生马齿苋抗动脉粥样硬化形成的实验研究. *营养学报*, 1997, **19** (1): 59-63
- [9] 吴圣贤, 吴雪莲, 黄政鑫, 孙学武, 林求诚, 林炳辉, 等. 解聚软脉方抗动脉粥样硬化 17 例初步临床观察. *福建中医药*, 2000, **31** (5): 8-10
- [10] Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al. A novel potent vasoconstrictor produced by vascular endothelial cells. *Nature*, 1988, **332** (6163): 411-415
- [11] Jones LG, Gause KC, Meier KE. Effects of endothelin on mitogen activated protein kinase activity and protein synthesis in isolated adult feline cardiac myocytes. *Life Sciences*, 1996, **58** (7): 617-630
- [12] Zamora MA, Dempsey EC, Walchak SJ, Stelzner TJ. BQ123, an ETA receptor antagonist, inhibits endothelin I-mediated proliferation of human pulmonary artery smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1993, **9** (4): 329-433
- [13] 李银平, 沈洪, 黎檀实, 吴旭辉. 全身炎症反应综合征患者血浆血管活性因子变化及临床意义. *中国急救医学*, 2000, **20** (7): 398-399
- [14] 黄海长, 王海燕, 吕有勇. 炎症因子内皮素 1 对肾小球系膜细胞周期 G<sub>1</sub> 期调控蛋白表达的影响. *北京医科大学学报*, 1997, **29** (5): 406-408
- [15] Landan G, Bdolah A, Wollberg Z, Kochva E, Graur D. Evolution of the sarafotoxin/endothelin superfamily of proteins. *Toxicon*, 1991, **29** (2): 237-244
- [16] Han SP, Knuepfer MM, Trapani AJ, Fok KF, Westfall TC. Cardiac and vascular actions of sarafotoxin S6b and endothelin I. *Life Sci*, 1990, **46** (11): 767-775
- [17] Doi Y, Fujimoto S. Vasocontractions of the in vitro toad aortas induced by endothelin I and sarafotoxin S6b. *The Anatomical Record*, 1993, **235** (2): 253-260
- [18] 张继峰, 田青, 汤健, 苏静怡, 唐朝枢, 杨连春, 等. 从抗蛇毒药探寻内皮素拮抗剂的初步报告. *南京医学院学报*, 1993, **13** (4): 365-368
- [19] 田青, 赵东, 张继峰, 高连茹, 刘胜昔, 杨军, 等. 对内皮素生物学效应拮抗作用的研究. *中国科学(B辑)*, 1995, **25** (2): 173-178
- [20] 王峰, 杨连春, 刘敏, 吉小莉, 吕敏, 程言亮, 等. 抗蛇毒中草药拮抗内皮素 1 和 S6b 作用的初步研究. *中国中药杂志*, 1997, **22** (10): 620-622
- [21] 胡政力, 吴尧忠, 陈彦, 邢海燕, 贾晓斌. “必通汤”降低原发性高血压患者血浆内皮素的初步报告. *江苏中医*, 2000, **21** (2): 10-11
- [22] 杜艳芝, 闫晓梅, 胡维诚, 刘玉梅, 张宝华, 李莉, 等. 清热解毒液对高脂血症大鼠内皮素影响的研究. *中国病理生理杂志*, 1999, **15** (12): 1134-1137
- [23] 李瑞峰, 温海涛, 李莉, 陈融, 任冬梅, 郭成浩, 等. 半边莲不同组分对内皮细胞内皮素及内皮源一氧化氮合酶代谢的影响. *中国动脉硬化杂志*, 2002, **10** (1): 19-22
- [24] 温海涛, 李莉, 陈融, 任冬梅, 李瑞峰, 闫晓梅, 等. 蚤休总皂甙对大鼠动脉内皮细胞保护作用的实验研究. *中国中西医结合杂志*, 2002, **22** (6): 7-9
- [25] 刘彦珠, 罗国安, 龙致贤, 沈子成. 清热解毒药对血管平滑肌细胞增殖、细胞周期的影响. *清华大学学报(自然科学版)*, 2000, **40** (6): 13-16
- [26] 李瑞峰, 陈融, 李莉, 任冬梅, 郭成浩, 闫晓梅, 等. 半边莲不同组分对动脉内皮细胞内皮素合成及中膜平滑肌细胞增殖的影响. *中国中西医结合杂志*, 2003, **23** (6): 12-15
- [27] 付良武, 赵月华, 熊一力, 马宝瑕. API0134 对四种诱聚剂致血小板聚集的影响. *中国药理学通报*, 1995, **11**: 209-212
- [28] 王宏伟, 赵月华, 熊一力, 向世勤. API0134 对实验性动脉粥样硬化家兔血液凝固性和血栓弹力图的影响. *中国动脉硬化杂志*, 1998, **6** (2): 109-111

(此文编辑 胡必利)