

中药对血管内皮功能的保护作用

王 静 综述, 吴时达 审校

(成都市第一人民医院心内科, 四川省成都市 610016)

[关键词] 中药学; 中药对血管内皮功能的保护作用; 综述; 中药; 血管内皮功能

[摘要] 近年对血管内皮的研究使人们重新认识血管内皮的功能和多种心血管疾病的发病机理, 积极寻找血管内皮功能障碍的早期诊断与治疗的方法具有重要意义。血管内皮为药物作用的新靶点, 使得血管内皮药理学应运而生, 成为心血管药理学的又一支。大量研究显示部分中药对血管内皮功能有保护作用。

[中图分类号] R28

[文献标识码] A

自 1980 年 Furchgott 和 Zawadzki^[1]报道兔主动脉内皮依赖性舒张以来, 内皮细胞已被认为不仅是一层衬贴于血管壁内面的屏障, 而是具有多种生理功能的组织或器官。它可分泌释放多种生物活性物质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^[2]。正是由于这些发现, 对于内皮细胞功能的研究越来越令人瞩目。用药物等手段对内皮细胞的内环境及其分泌物进行调整, 从而逆转内皮功能失调, 已成为心血管疾病治疗领域的一个新的研究方向。近年有关中医药与血管内皮的关系人们作了不少研究。

1 中药对血管内皮的保护作用

许多学者将单味中药或其提取成分作用于培养的内皮细胞证明中药对血管内皮细胞的保护作用。张志彬等^[3]研究发现缺氧环境下血管内皮细胞培养上清液中内皮素和一氧化氮(nitric oxide, NO)含量明显下降, 加入不同浓度川芎嗪可使内皮素和 NO 含量明显升高, 尤以 NO 明显。林蓉等^[4]也观察到川芎嗪对缺氧、H₂O₂所致血管内皮细胞损伤具有保护作用。红参可促进内皮细胞生理活性。当归、银杏叶提取物、丹参、紫草、黄芪多糖、槲皮素等对血管内皮细胞均有良好的保护作用。不同证型其血管内皮功能改变不同, 有关不同治法对血管内皮的影响也作了不少研究。

1.1 活血化瘀法

由于血管内皮细胞对血管的舒缩及血液的流动有不可替代的调节作用, 许多学者从内皮细胞功能方面重新进行血瘀证实质的研究。蔡钦华等^[5]认为血管内皮细胞内分泌功能异常可能是血瘀证发病的病理基础之一。血瘀证的形成也可能与血管内皮屏障功能下降、血管内皮细胞抗凝与纤溶功能障碍有关^[6,7]。总之血管内皮损伤与血瘀证发生发展

密切相关, 血管内皮损伤可能为血瘀证的实质。基于此认识, 有关活血化瘀法对血管内皮功能影响的研究很多, 活血化瘀单味药如丹参、当归、川芎、葛根、水蛭等及复方如血府逐瘀汤、麝香保心丸等对血管内皮细胞均有一定保护作用。

1.2 温阳法

四逆汤可明显缩小主动脉内膜脂质斑块面积, 降低血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、载脂蛋白 B 及血浆内皮素浓度, 提高血清 NO 及载脂蛋白 A 的含量, 具有良好的抗动脉粥样硬化、保护血管内皮作用^[8]。

1.3 清热解毒法

不同浓度的黄连解毒汤含药血清对体外培养的人脐静脉血管皮细胞(human umbilical vascular endothelial cell, hUVEC)均有不同程度的抑制增殖作用, 不仅能抑制非致炎状态下中性粒细胞与 hUVEC 的粘附, 而且能抑制致炎因子如脂多糖、INF- α 所诱导的中性粒细胞与 hUVEC 粘附作用增强, 这可能是黄连解毒汤抗炎作用的机制之一^[9,10]。而半边莲 B001 组分应用于高脂血症大鼠 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未用药组, 并可促进内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的合成, 缓解高脂血症对血管内皮的持续损伤^[11]。

1.4 养阴生津法

麦冬、生地含药血清具有良好的促血管内皮细胞增殖作用, 减少氧自由基产生, 增加超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD), 保护血管内皮细胞, 减少内毒素诱导的凋亡作用^[12]。万海同等^[13]研究发现生地、石斛、麦冬等各等分组成之养阴方能显著降低培养的 hUVEC 内皮素含量, 提高前列腺素 F_{1 α} (prostaglandin F_{1 α} , PGF_{1 α})、NO 含量, 提高 SOD 活力, 调整血管内皮细胞所产生的 TXB₂ 及 6-keto-PGF_{1 α} 、组织型纤溶酶原激活物及其抑制剂, 认为养阴方有保护血管内皮细胞、调节血管舒缩、抗栓溶栓、抗自由基损伤等作用。

1.5 益气法

补气活血通络之补阳还五汤药物血清作用于正常及自由基损伤的血管内皮细胞, 能提高血管内皮细胞的增殖活力, 减少脂质过氧化物丙二醛的产生, 使细胞分泌前列腺素

[收稿日期] 2003-12-23 [修回日期] 2005-01-03

[作者简介] 王静, 硕士, 主治医师, E-mail 为 chenshch@mail.sc.cninfo.net。吴时达, 主任医师, 硕士研究生导师, 主要从事中西医结合心血管内科工作, E-mail 为 taoyuanzao@21cn.com。

I₂ (prostaglandin I₂, PGI₂)、内皮素 1 功能趋于正常^[14], 益气法代表药黄芪之提取物黄芪多糖能促进 hUVEC 细胞间粘附分子 1 (intercellular adhesion molecular-1, ICAM-1) 的表达, 促进淋巴细胞与内皮细胞粘附, 从而促进淋巴细胞再循环, 这可能是黄芪多糖发挥免疫增强作用的机制之一^[15]。黄芪注射液应用于冠心病患者, 血浆乳过氧化物酶及血管内皮细胞较治疗前显著降低, 红细胞 SOD 显著升高, 提示黄芪注射液有抗细胞膜脂质过氧化、保护血管内皮细胞的作用^[16]。

2 中药保护血管内皮细胞的机制

中医药对血管内皮细胞的保护和调节是多层次、多环节和多通道的。

2.1 调节内皮细胞的内分泌功能

血管内皮细胞是活跃的旁分泌器官。银杏叶提取物能减少牛脑微血管内皮细胞 E 选择素的表达, 抑制大鼠单核细胞、中性粒细胞与牛脑微血管内皮细胞的粘附^[17]。通心络胶囊通过降低血清内皮素、vWF 和部分细胞粘附分子水平, 提高 NO 水平, 改善血管内皮功能, 提高临床疗效^[18]。而川芎嗪可抑制内皮细胞表达组织因子和释放 vWF, 使培养基中 6-keto-PGF_{1α} 含量升高, 内皮素含量降低, 部分拮抗 H₂O₂ 损伤 hUVEC 所致乳酸脱氢酶、内皮素释放增加、前列腺素释放减少、丙二醛生成增加, 从而保护血管内皮细胞^[19]。故推测中药可能通过调节血管内皮细胞内分泌功能, 使各种血管内皮分泌的活性物质保持平衡, 从而恢复其正常功能。

2.2 抗氧化

氧自由基不仅通过使生物膜中不饱和脂肪酸过氧化引起细胞损伤, 而且还能通过脂质过氧化物的分解产物引起细胞损伤。高血压患者血管内皮依赖性舒张功能与舒张压呈负相关, 与血清 NO 和 SOD 呈正相关, 存在氧化反应增强及抗氧化能力降低^[20], 在常规降压治疗基础上加用活血化癥方治疗, 可在短期内减少氧自由基, 有效改善内皮功能^[21]。丘瑞香等^[22]予 30 例冠心病心肌缺血患者心脉通胶囊治疗, SOD 活性明显升高, 丙二醛浓度明显下降, 从而起到外源性抗氧化剂样作用, 显示心脉通胶囊能保护血管内皮, 对抗自由基损伤, 在心肌缺血损伤的保护过程中起重要作用。

2.3 调节内皮细胞的离子通道

内皮细胞多种功能的发挥与其胞内钙浓度直接相关。陈利国等^[6]予大鼠高脂饲料建立血瘀证动物模型, 造模组与对照组比较血清钙及胞内游离钙浓度均明显升高, 益气活血复方具有钙通道阻滞剂样作用, 能使造模动物血管内皮细胞内游离钙浓度降低, 认为血瘀证的形成可能与血管内皮细胞的屏障功能下降有关, 益气活血复方能降低胞内游离钙浓度, 具有血管内皮保护作用。刘永红等^[23]将大川芎丸作用于 hUVEC, 其 CD₁、T₃A、T₃B 及 T₄A4 成分对 Ca²⁺ 通道有明显阻滞作用, 为大川芎丸治疗偏头痛提供了理论基础。氯通道和钾通道也是构成内皮细胞膜电位的主要成分。用膜片嵌技术观察粉防己碱对培养的升主动脉内皮细胞的内向整流钾电位的影响, 发现粉防己碱以剂量依赖和可逆的方式抑制内向整流钾电位^[24]。氯通道对维持内皮细胞的酸碱平衡和渗透压、维持细胞膜电位及功能稳定起着重要作用, 但有关中药对血管内皮细胞 Cl⁻ 通道影响的研究尚未见报道。

2.4 调节基因表达

缺氧可使内皮细胞 eNOS 与内皮素 1 mRNA 的表达平衡失调, 温阳益肾健脾之补肾复脉液能抑制缺氧内皮细胞内皮素 1 mRNA 转录, 促进 eNOS mRNA 转录, 维持 eNOS mRNA 与内皮素 1 mRNA 之间的平衡, 从而对缺氧内皮细胞有一定的保护作用^[25]。脉复康能逆转内皮素 1 mRNA 的高表达, 调节紊乱的内皮功能, 阻止动脉粥样硬化病变进展^[26]。中药如何影响 NOS 基因表达从而保护血管内皮有待进一步研究。

2.5 调节凝血与纤溶

川芎嗪对凝血酶诱导的内皮细胞释放 vWF 组织因子有明显的抑制作用。丹参和丹参素促进培养的牛内皮细胞分泌纤溶酶原激活物, 降低纤溶酶原抑制剂活性, 提高 PGI₂ 含量, 丹参素还能增加牛内皮细胞膜表面血栓调理蛋白的活性^[27]。丹参决明颗粒能显著降低纤维蛋白原, 从而改善老年高脂血症患者血管内皮功能, 抗动脉粥样硬化^[28]。

高胆固醇、低密度脂蛋白可促进和参与血管内膜的斑块形成, 损伤内皮功能。许多中药在调节脂质代谢方面有确切的疗效, 通过调节脂质代谢从而保护血管内皮细胞。中药保护血管内皮也可能通过多种机制实现。中药红曲精炼而成的血脂康通过调整脂质代谢, 抑制内皮素分泌, 降低血栓素与 6-keto-PGF_{1α} 的比值, 抑制脂质过氧化的大量产生, 使血管壁 PGI₂ 生成增加而改善血管内皮功能^[29]。

3 中药保护血管内皮功能在心血管疾病中的应用

3.1 经皮腔内冠状动脉成形术后再狭窄

经皮腔内冠状动脉成形术 (percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA) 为目前治疗冠心病常用的手段, 但再狭窄问题至今尚无彻底解决的办法。有关实验及临床观察显示中药防治 PTCA 后再狭窄具有一定疗效。侯灿等^[30]在动脉粥样硬化兔模型腹主动脉用球囊法模拟 PTCA, 结果发现加补阳还五汤组较对照组血管内膜增生发生率、内膜增生面积及内膜增生百分比显著降低, 管腔相对面积比提高, 认为补阳还五汤对 PTCA 后再狭窄有显著防止作用。谢全锦等^[31]应用补阳还五汤浓缩剂型一消栓口服液灌服行 PTCA 的家兔, 得出相同结果, 且术后兔胸主动脉内皮血小板源生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF) 受体 mRNA 呈明显的浓度梯度分布, 认为抑制 PDGF 受体 mRNA 表达而降低血管壁的病理性增殖是补阳还五汤防止再狭窄的重要分子机制。实验及临床观察也证实血府逐瘀浓缩丸对行 PTCA 成功的患者再狭窄有一定作用^[32]。其他如水蛭素、绞股蓝总甙、丹参等对防止血管再狭窄有一定作用。

3.2 动脉粥样硬化

予高脂饲料建立动脉粥样硬化动物模型, 再予中成药心复宁 (0) 号治疗, 结果发现血清 TC、TG、低密度脂蛋白、内皮素水平下降, 高密度脂蛋白、NO 升高, 动脉粥样斑块减少, 通过调节血管内皮功能抗动脉粥样硬化^[33]。降脂通脉方有调节血脂并抗动脉粥样硬化作用, 实验显示该方能增加 6-keto-PGF_{1α} 的合成, 减少血浆内皮素含量, 使内皮细胞的功能得以恢复, 认为保护内皮细胞可能是本方抗动脉粥样硬化的作用机理之一^[34]。

3.3 高血压

黄连解毒汤治疗高血压有效并能改善症状、血脂、血液流变学,下调血浆内皮素水平,其降压作用与其降低内皮素浓度、保护血管内皮细胞有关。活血潜镇胶囊对高血压病血瘀阳亢症患者降压有效,并可能有逆转左心室肥厚的作用,同时降低 AT₂ 受体、内皮素含量,升高 NO 含量,改善全血低切粘度,提示活血潜镇胶囊可通过改善血管内皮细胞功能而产生较好的降压疗效^[35]。钩藤为一常用平肝熄风治疗高血压药物,实验证明其对血管内皮细胞有明显保护作用。

3.4 冠心病

麝香保心丸为冠心病常用药物,其大鼠离体主动脉环的药理作用及血管内超声证实其对血管内皮功能有明显保护作用^[36,37]。葛根素可促进内皮细胞增殖且可抑制肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 1β 诱导的粘附分子表达,能减轻羟自由基对血管内皮细胞功能的影响,使血管内皮细胞产生 NO 增多和血管紧张素转换酶(angiotensin conversion enzyme, ACE)活性降低。用高分辨率血管超声检查发现 X 综合症患者肱动脉血流介导性舒张功能降低,而葛根素治疗后肱动脉血流介导性舒张功能明显增强,同时内皮素 1 水平下降, ST 段缺血下移之和明显减少,运动时间显著延长^[38]。

近年对血管内皮的研究使人们重新认识血管内皮的功能和多种心血管疾病的发病机理,血管内皮为药物作用的新靶点,由此使得血管内皮药理学应运而生,成为心血管药理学的又一支。而中药对血管内皮细胞这一靶点的作用有待进一步深入研究。

【参考文献】

- [1] Furchgott, Zawadzki. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 1980, **288**: 373-376
- [2] 吴其夏. 体液因素和血液循环病理生理. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1994, 189-195
- [3] 张志琳, 包仕尧, 邵国富, 霍红梅. 川芎嗪对缺氧后血管内皮细胞功能保护作用的实验研究. *江苏医药*, 2001, **27** (5): 346-348
- [4] 林蓉, 刘俊田, 李旭. 川芎嗪对血管内皮细胞损伤的保护作用. *中国药理学与毒理学杂志*, 2000, **14** (6): 425-429
- [5] 蔡钦朝, 汪琼华, 吴云智. 血瘀证患者血管内皮分泌功能的观察. *安徽中医学院学报*, 1998, **17** (2): 61-63
- [6] 陈利国, 孙兆贵, 王蕾, 毛淳, 贾振华, 陈贵海, 等. 血瘀证与血管内皮细胞内游离钙浓度关系的实验研究. *山东中医药大学学报*, 2001, **25** (1): 55-57
- [7] 王奇, 陈云波, 赖世隆, 程淑意, 梁伟雄, 温泽淮, 等. 血瘀证血管内皮细胞损伤的抗凝与纤溶障碍的实验研究. *广州中医药大学学报*, 2001, **18** (2): 97-99
- [8] 吴伟康, 黄河清, 谭红梅, 罗汉川, 梁天文. 四逆汤对动脉粥样硬化家兔脂代谢及血管内皮功能的影响. *第一军医大学学报*, 2000, **20** (2): 141-143
- [9] 方素萍, 邱全瑛, 郝钰. 黄连解毒汤含药血清对诱导的人中性粒细胞与血管内皮细胞间粘附的影响. *中国实验方剂学杂志*, 2001, **7** (2): 31-33
- [10] 方素萍, 邱全瑛, 郝钰. 黄连解毒汤含药血清对血管内皮细胞增殖及粘附中性粒细胞能力的影响. *中国实验方剂学杂志*, 2001, **7** (3): 31-34
- [11] 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
- [12] 张旭, 龚婕宁, 卞慧敏, 王灿晖, 杨进, 许冬青, 等. 麦冬药物血清抗血管内皮细胞凋亡的分子机制. *南京中医药大学学报·自然科学版*, 2001, **17** (5): 289-290

- [13] 万海同, 白海波, 杨洁红, 万晨旭, 杨进. 养阴方对培养人脐静脉内皮细胞 ET 和 NO 含量的影响. *中国中医学杂志*, 2002, **11** (1): 43-44
- [14] 吴健宇, 李仪奎, 符胜光, 周芝兰. 补阳还五汤药物血清对自由基损伤的血管内皮细胞的保护作用. *中药药理与临床*, 1999, **15** (2): 3-6
- [15] 郝钰, 邱全瑛, 吴君. 黄芪多糖对淋巴细胞与血管内皮细胞粘附的影响及其分子机制. *免疫学杂志*, 2000, **16** (3): 206-209
- [16] 李树岩, 郭维义, 赵英志. 黄芪注射液对冠心病患者血浆 LPO、红细胞 SOD 及血管内皮细胞数影响的研究. *上海医药*, 1996, **12**: 18-19
- [17] 徐江平, 芮耀诚, 李铁军. 银杏提取物对培养的脑微血管内皮细胞与单核细胞和中性粒细胞粘附的拮抗作用. *中国药理学学报*, 1999, **20** (5): 423-425
- [18] 王洪巨, 黄元伟, 孙坚, 朱朝晖, 张磊. 通心络胶囊对不稳定型心绞痛患者血管内皮功能的影响. *中国中西医结合杂志*, 2003, **23** (8): 587-589
- [19] 林蓉, 刘俊田, 李旭, 陈薇. 川芎嗪对血管内皮细胞损伤的保护作用. *中国药理学与毒理学杂志*, 2000, **14** (6): 425-429
- [20] 李卫萍, 孙明, 周宏研. 高血压患者血管内皮依赖性舒张功能与血清一氧化氮和超氧化物歧化酶的关系. *中国动脉硬化杂志*, 2003, **11** (2): 155-158
- [21] 庄小梅. 活血化癥方治疗原发性高血压及对血管内皮功能的影响. *湖北中医杂志*, 2003, **25** (7): 10-12
- [22] 丘瑞香, 贺敬波, 蓝军, 邝翠仪, 刘红健, 冯君. 心脉通胶囊对冠心病患者心肌缺血总负荷影响及其作用机制探讨. *中国中西医结合杂志*, 2000, **20** (1): 19-21
- [23] 刘永红, 周东, 陈友琴, 张敏, 钟春华, 李强, 等. 大川芎丸各成分对血管内皮细胞钙通道的阻滞作用. *华西药理学杂志*, 2002, **17** (1): 19-20
- [24] 刘宛斌, 刘国卿, 肖杭, 毛霞, 吴建平, 石云. 粉防己碱抑制培养的牛主动脉内皮细胞内向整流钾电位. *中国药理学学报*, 2000, **21** (12): 1115-1118
- [25] 李艳梅, 张慧祺, 温廷益, 鲁彬, 郭利平, 杨洪涛. 补肾复脉液对缺氧内皮细胞 eNOS mRNA 和 ET-1 mRNA 影响的研究. *中国中西医结合杂志*, 2002, **22** (9): 680-683
- [26] 李凤文, 刘晓颖, 张立石, 刘红, 潘静华, 贾晓元, 等. 脉复康对高脂血症家兔血管内皮功能的影响. 2003, **9** (1): 33-36
- [27] 顾杨洪, 张彩英, 黄桂秋, 王振义. 丹参和丹参素对牛内皮细胞抗凝和纤溶功能的影响. *上海第二医科大学*, 1990, **10** (3): 208-210
- [28] 韩丽蓓, 杨惠民, 田金洲, 盛彤, 朱爱华, 钟剑, 等. 丹参决明颗粒对老年高脂血症血管内皮功能及凝血系统的影响. *北京中医药大学学报(中医临床版)*, 2003, **10** (4): 5-6
- [29] 吴伟, 郑晓伟, 陈燕, 邢福琴, 曾定尹. 血脂康对血脂和血管内皮细胞活性物质的影响. *中国动脉硬化杂志*, 2003, **11** (5): 419-422
- [30] 侯灿, 何勤, 李松, 谢全锦, 杜志民, 吴伟康. 补阳还五汤防止兔模拟经皮冠状动脉腔内血管成形术后再狭窄的实验研究. *中国中西医结合杂志*, 2001, **21** (5): 359-363
- [31] 谢全锦, 吴伟康, 何勤, 侯灿. 补阳还五汤对受创血管内皮 PDGF 受体基因表达的调节作用. *中医药信息*, 1997, **1**: 40-41
- [32] 史大卓, 李静, 马晓昌, 张群豪, 毛节明, 陈明哲, 等. 血府逐瘀浓缩丸预防冠心病病人经皮冠状动脉腔内血管成形术后再狭窄的临床观察. *中医杂志*, 1997, **38** (1): 27-29
- [33] 刘亚男, 胡涛, 曹贵民, 等. 心复宁 (D) 号对家兔实验性动脉粥样硬化血脂、内皮素、一氧化氮的影响. *中医药研究*, 2000, **16** (2): 36-38
- [34] 王亚红, 牛福玲, 赵明镜, 王军昌, 李联社, 王朝宏, 等. 降脂通脉方保护血管内皮细胞的临床与实验研究. *中医杂志*, 2000, **41** (5): 287-289
- [35] 周端, 符德玉, 顾仁樾. 活血潜镇胶囊治疗高血压病的临床与实验研究. *上海中医药杂志*, 2000, **34** (4): 22-25
- [36] 张高峰, 王受益, 戴瑞鸿, 史念慈, 姚明辉. 麝香保心丸对大鼠离体主动脉环的药理作用. *中国新药与临床杂志*, 1998, **17** (6): 339-341
- [37] 罗心平, 朱军, 施海明, 曾治宇, 范维琥, 戴瑞鸿, 等. 血管内超声评价麝香保心丸对血管内皮功能的保护作用. *中华物理医学与康复杂志*, 1999, **21** (2): 119-120
- [38] 郑卫星, 盖晓波, 罗助荣, 杜日映, 南柏松. 葛根素对 X 综合症患者血管内皮功能异常的保护作用. *中国循环杂志*, 2001, **16** (5): 363-365

(此文编辑 文玉珊)