

综 述

中药对血浆内皮素影响的研究进展

杨 祥 坤^{*}

主题词 中草药/药理学 内皮素类/血液

内皮素(ET)是近年来发现的血管活性肽和低分子具有细胞信使样作用的生物活性物质。有收缩血管、促进血管平滑肌增生与细胞粘连的作用^[1]。ET水平升高可使血管痉挛,血栓形成与动脉粥样硬化,是心脑血管疾病发生发展的原因之一。中药治疗心脑血管疾病有着良好的疗效,其机理是否与其影响血管内皮功能和ET的生成、释放有关,是近几年中医药界较为活跃的研究领域,本文拟就此作一综述。

研究表明,内皮细胞(EC)结构损伤和功能障碍,在动脉粥样硬化(AS)发生发展中起重要作用。故寻找保护内皮细胞,预防AS的药物,倍受重视。有学者用穿心莲成分API₀₁₃₄预防用药,观察对动脉粥样硬化家兔血浆内皮素(SET)、血清一氧化氮(NO)、环鸟苷酸(cGMP)、脂质过氧化物(LPO)和超氧化物歧化酶(SOD)的影响。与模型组比较,穿心莲成分API₀₁₃₄预防用药4周及8周,均能提高NO、cGMP含量和SOD活性($P<0.01$),降低SET和LPO含量($P<0.01$)。API₀₁₃₄预防用药能显著减少实验性家兔主动脉内膜的脂质斑块形成,具有显著抗AS作用^[2]。有人观察了血管通(血府逐瘀汤冲剂)对鹌鹑动脉粥样硬化模型的SET和降钙素基因相关肽(cGRP)的影响。实验显示,模型形成过程中其SET升高,降钙素基因相关肽降低。而血管通可降低模型血浆内皮素水平($P<0.05$),升高降钙素基因相关肽($P<0.05$)。降钙素基因相关肽有拮抗内皮素的作用。降钙素基因相关肽降低,可导致血管收缩,血压升高,血管内皮损伤,ET释放增加,血小板聚集,微血栓形成,平滑肌细胞增殖,促进动脉粥样硬化^[3]。有作者用心脉通(红人参4份、三七1份、大黄2份)治疗冠心病。38例病人在常规西药治疗的基础上,随机分为心脉通组20例(加用心脉通胶囊治疗),对照组18例,观察治疗前后血浆ET、cGRP含量,并与14名健康人对比,发现治疗前两组冠心病心肌缺血患者ET明显高于健康人($P<0.01$),cGRP变化不明显($P>0.05$)。治疗后两组患者ET及症状积分均明显降低($P<0.01$),但心脉通组ET含量降低明显大于对照组($P<0.05$)。研究表明,心脉通胶囊抑制血浆ET过量释放,有保护血管内皮细胞,改善心肌缺血的作用^[4]。当归是治疗血瘀证较常用的中药。用当归注射液治疗冠心病,随机分两组,即当归组和西药组各12例病人,当归组(即西药阿司匹林、消心痛、氨酰心安加当归注射液)静脉滴注。当归组

在当归注射液首次给药后30分钟,与治疗前比较,血浆ET-1含量下降 $35.4\pm11.24\%$ ($P<0.01$),而西药组则无此显著变化($P>0.05$);当归组用药10天血浆ET-1含量较治疗前下降 $45.63\pm13.29\%$ ($P<0.01$),而西药组仍无此变化。提示当归注射液能有效降低冠心病患者SET水平^[5]。有人观察复脉抗衰液(人参、麦冬、五味子、黄芪、附子)对急性心肌梗塞患者ET水平的影响。28例患者随机分为A、B两组,A组西药常规治疗,B组除西药常规治疗外,加复脉抗衰液20ml静脉点滴共7天。A组常规治疗7天后,血浆ET水平仍高于正常组($P<0.05$),加用复脉抗衰注射液的B组患者,血浆ET水平于治疗后7天恢复到正常水平^[6]。血管平滑肌细胞(VSMC)增生与内皮素基因(ET-mRNA)高表达有关。有作者用原位杂交与组化法观察了水蛭及其复方对实验性动脉粥样硬化家兔主动脉ET-mRNA表达的作用。喂水蛭及其复方,能改善喂高脂饲料家兔主动脉内皮功能,减轻内皮细胞损伤,拮抗ET-mRNA在主动脉内膜上的表达,ET合成释放减少,VSMC增生减轻,阻止动脉粥样硬化形成^[7]。

肺血管收缩和管壁重建,为缺氧性肺动脉高压的特征。而内皮素在肺动脉高压发病机制中亦起重要作用。有研究表明,慢性常压低氧肺动脉高压大鼠血浆和肺组织匀浆中ET-1水平明显增高,用组织原位杂交技术,证实低氧性肺动脉高压大鼠肺内表达和产生ET-1增加,与肺组织匀浆中ET-1浓度的增加一致。大鼠肺内ETA-RmRNA的表达主要位于血管内皮和支气管上皮细胞。而在正常组大鼠肺内很少有ETA-RmRNA表达^[8]。有作者研究了川芎嗪防治慢性缺氧性肺动脉高压的可能机理,采用放射免疫技术测定SET含量,用免疫组化染色观测肺内ET-1表达水平,用组织切片原位杂交法检测ET-mRNA在肺血管平滑肌细胞内的表达。结果显示,川芎嗪能抑制ET-1表达与释放,降低SET水平,并在一定程度上抑制ET-mRNA表达。这可能是川芎嗪能有效防治缺氧性肺动脉高压的机理之一^[9]。亦有人观察了丹参对低氧性猪肺动脉内皮细胞内皮素的影响,将猪肺动脉内皮细胞分正常对照组,低氧组和丹参组。低氧组ET含量($20.3\pm3.2\text{pg/L}$)显著高于正常对照组($7.8\pm1.8\text{pg/L}$, $P<0.01$);丹参组含量($10.6\pm2.4\text{pg/L}$),较正常对照组升高35.9%,但显著低于缺氧组。表明缺氧能使ET基因表达增加,丹参有可能抑制缺氧肺动脉内皮细胞分泌ET,从而减轻缺氧性肺血管收缩^[10]。

ET对人体和动物支气管有强烈的收缩作用,以ET-1作用最强,并能增加肺血管通透性,调节炎性细胞的激活,诱导血小板活化因子(PAF)、白三烯类(LTs)、组胺、O₂等炎性介质产生,进一步增强ET的收缩支气管作用,加重气道炎症反应^[11]。

* 武汉市中医医院,湖北省武汉市汉口黎黄陂路49号

(430011)

收稿日期:2000-01-31

母宁(知母提取物)有抗炎作用,能防治支气管哮喘,这种作用是否与降低 ET 有关。有作者观察到哮喘豚鼠血清 ET-1 无明显变化,而肺泡灌洗液(BALF)中的 ET-1 却明显高于正常组。肾上腺糖皮质激素可降低 BALF 中 ET-1 水平,而对血中 ET-1 无影响;知母宁与地塞米松作用相似,可通过降低 BALF 中 ET-1,对哮喘起一定防治作用^[11]。

为探讨 ET-1 与脑血管痉挛缺血性脑损害的关系,以及银杏叶制剂的保护作用。应用非开颅大鼠模型,对 SAH(蛛网膜下腔出血)组和 GBE 组(银杏叶制剂 ginkgs biloba extract),观察 24 小时内微区脑血流量(rCBF)和颅内血浆 ET-1 水平的动态改变,3 天后对海马 CA1 区行病理检查。发现 SAH 组 rCBF 迅速而持续降低,血浆 ET-1 浓度显著增高,基底动脉痉挛,海马 CA1 区神经元明显受损,GBE 使上述改变均减轻^[12]。补阳还五汤为治疗中风的名方,有作者亦从对 ET 的影响,探讨其治疗早期脑梗塞的机理。70 例患者随机分为中药组与西药组,中药组 35 例用补阳还五汤治疗,西药组 35 例用 706 代血浆注射液和肠溶阿司匹林治疗。治疗前两组患者 ET 水平均高于健康对照组($P < 0.01$),治疗后 ET 水平下降与治疗前比较差异显著(中药组 $P < 0.001$,西药组 $P < 0.01$),中药组下降幅度显著高于西药组($P < 0.01$)。补阳还五汤治疗脑梗塞的机理似与降低血浆 ET 有关^[13]。在原发性肾病综合征患者中,有作者亦观察到补阳还五汤加西药治疗能降低血浆 ET-1 水平^[14]。

高血压时肾素-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,内皮素基因表达增强,ET 大量合成,释放入血,可加重高血压程度,形成恶性循环。有作者观察到,高血压患者 SET 明显高于正常组($P < 0.001$),用复方丹参注射液加西药(心痛定加开搏通)治疗后,其 ET 显著下降,且中西药结合组下降明显高于西药组($P < 0.01$)。复方丹参注射液配合西药降压,对高血压患者调节血管内皮功能、维持血管正常舒缩状态、有良好作用^[15]。

从对血管内皮功能的影响,探讨中药防治心脑血管等疾病的药理作用机理,是目前较为关注的领域。从众多学者的研究看,中药对保护血管内皮功能受损,有着良好的作用。具体表现在能降低内皮素病理性升高,维持正常血管张力,调整血管舒缩紊乱,抑制血小板聚集,抗动脉粥样硬化等药理作用。尽管有学者从分子基因水平探讨了中药对 ET 影响,但还不能表明,中药对 ET 影响的机理已完全阐明。故应从多途径、多层次的角度去进一步认识、阐明中药对血管内皮功能的影响,以期在新药开发,防治疾病上有所突破。

参考文献

- 1 陈修,陈维洲,曾贵云主编. 心血管药理学. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社,1997:123.
- 2 王宏伟,赵华月,向世勤. 穿心莲成分 API₀₁₃₄对动脉粥样硬化家兔血清一氧化氮、血浆内皮素和脂质过氧化物的影响. 中国中西医结合杂志,1997,17(9):547-549.
- 3 周亚伟,王敏,葛争艳,等. 血管通对鹤鹑动脉粥样硬化模型的血浆内皮素和降钙素基因相关肽的影响. 中国中西医结合杂志,1996,16(8):483-485.

- 1 丘瑞香,贺敬波,蓝军. 心脉通胶囊保护血管内皮细胞损伤的临床研究. 中国中西医结合杂志,1998,18(2):74-76.
- 5 唐其柱. 当归对冠心病患者血浆内皮素含量的影响. 中国中西医结合杂志,1995,15(9):549-540.
- 6 刘芳,王上昌,肖文良. 复脉抗衰液对 AMI 血中内皮素、肌红蛋白及血小板颗粒膜蛋白 140 的影响. 河北中西医结合杂志,1999,8(1):9-11.
- 7 李凤文,刘晓颖,张立石,等. 水蛭及其复方对实验性动脉粥样硬化家兔主动脉内皮素基因表达的影响. 中医杂志,1999,40(1):50-51.
- 8 杨小东,陈文彬,陈俊杰. 内皮素在低氧性肺动脉高压大鼠肺内表达和水平变化的研究. 中华内科杂志,1996,35(11):734-737.
- 9 汤泰秦,黄纳斯,陈淑芬,等. 川芎嗪对缺氧大鼠血浆 ET 肺内 ET-1 和肺血管平滑肌细胞 ETA-RmRNA 表达的影响. 中国药理学杂志,1999,34(1):17-20.
- 10 姜智,刘焕星,卞久生,等. 低氧及丹参对肺动脉内皮细胞内皮素和一氧化氮的影响. 中华内科杂志,1997,36(11):778-779.
- 11 李惠萍,丁劲松,李明,等. 知母宁对豚鼠哮喘的预防作用及对体内一氧化氮和内皮素的影响. 中国药理学杂志,1999,34(1):14-16.
- 12 孙保亮,夏作理,郑澄碧,等. 内皮素-1 与脑血管痉挛缺血性脑损害的关系及银杏叶制剂的保护作用. 中国中西医结合杂志,1998,18(11):677-679.
- 13 吴玉生,姜立萍. 补阳还五汤对早期脑梗塞患者血浆内皮素,降钙素基因相关肽代谢失衡的临床研究. 中国中西医结合杂志,1998,18(7):396-398.
- 14 吴玉生,杨剑辉,姜立萍,等. 补阳还五汤对原发性肾病综合征患者血栓素 B₂、6-酮-前列腺素 F_{1α}、内皮素及降钙素基因相关肽水平的影响. 中西医结合实用临床急救,1999,6(4):170-172.
- 15 吴玉生,高秀云,杨剑辉,等. 复方丹参注射液对原发性高血压患者血浆内皮素和降钙素基因相关肽的影响. 中西医结合实用临床急救,1998,5(2):69-71.

学术会议征文

中国农村中医药学术研究中心、《医药科技信息报》等单位联合举办下列学术会议,特征文如下。

新世纪中国中医药创新学术研讨会征集在中医药各科临床、中药制剂技术、中医护理、中医院管理、中医药人才培养等方面的创新研究思路及成果介绍等方面的文稿。题材不限,会议拟于 8 月中旬在江西省井冈山召开,须在 6 月 20 日前寄交论文。

新世纪中国农村医药学术成果推广交流会征集地市级以下各级医疗卫生单位的中医药卫生人员、乡村医生、民间医生的各科临床经验、理论研究等方面的学术介绍论文交流推广。会议拟于 9 月在广西南宁市召开,须在 7 月 15 日前寄交论文。

首次华夏医药学术交流会征稿对象为各级各类中医药护技人员的理论研究、临床经验方面的论文均可,论文题材不限。会议将于 9 月在湖北省随州市召开。会期将参观炎帝神农出生地和举世闻名的曾侯乙编钟出土地及欣赏编钟古乐表演。请在 7 月 30 日前寄交论文。

第五次新世纪优秀特色专科名医学术交流会医德医风良好、具有一技之长和特色专科技术的中医、西医工作者的各科学术论文均可投稿。会议拟于 10 月在广西桂林市召开。请在 7 月 30 日前寄交论文。

上述会议论文均须打印,并附 600 字以内论文摘要,信封上请注明会议名称。凡入选并参加会议者均发给优秀论文证书、继续教育学分证明等。会后论文均入编《中国医药科技优秀论文荟萃》一书。来稿请寄:北京市安定门外安贞邮局 9 号信箱,邮编:100029。