

综 述

治疗性血管新生的中医药研究概况

张娟子* 指导:杨博华*

主题词 新生血管化,生理性/药物作用

血管新生包括血管生成(angiogenesis)和血管发生(vasculogenesis)。前者是组织中既存的血管内皮细胞(vascular endothelial cell, VEC)移行并增生,形成新的血管网;后者是由血管内皮前体细胞(endothelial progenitor cell, EPC)分裂、增殖,产生大量成熟的内皮细胞,再经过有序排列形成新的血管^[1,2]。人为给予刺激以促进缺血周围组织的血管新生和侧支血管形成,使缺血得到改善的治疗方法称为治疗性血管新生。目前治疗性血管新生的西医治疗方式主要有直接应用生长因子、基因治疗、骨髓移植等方法^[3]。近年来,有关中医药促进血管新生的探讨也已进行,并取得成果。这些研究多集中在中医药促进血管内皮细胞生长因子(VEGF)和碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)方面,本文就近几年的研究情况概述如下。

1 治疗性血管新生的机理与生长因子

血管新生发生在血管周围的基质内,蛋白降解、VEC迁移和VEC生长是血管新生的三要素。只要能特异性刺激这三个要素,均可促进血管新生。生长因子能够促进血管新生已形成共识,目前研究及应用最多的是VEGF和bFGF。研究证实,它们可以通过促进VEC分裂、增殖,形成新的血管;抑制凋亡蛋白的表达,维持内皮细胞存活;降解基底膜,升高血管通透性以利于VEC迁移等途径促进血管新生^[3]。

2 中医药治疗性血管新生的进展

目前,中医药治疗心肌梗死、脑梗死、肢体缺血及骨折等基础及临床研究已经在探讨对血管新生的作用。这些研究表明,中医药可通过上调相关细胞因子如VEGF、bFGF等的表达,进而促进内皮细胞的增生,从而促进血管新生,这也是中医药促进血管新生的机制之一。

2.1 促进缺血心肌血管新生,减小梗死面积:心肌缺血的血管新生治疗是目前研究最多的领域。心肌梗死导致心肌缺血,属中医学“心痹”、“真心痛”范畴,治则以益气活血、祛瘀生新,临床应用被证实行之有效。治疗性血管新生概念的引入,有助于阐明中医理论祛瘀生“新”的物质基础。实验研究证实,一些临床改善心肌缺血行之有效的中药单味药、有效组分、复方均可促进冠状动脉侧支血管生长,保护缺血心肌,减小梗死范围。

杨祖福等^[4]以双龙丸治疗大鼠急性心肌梗死,研究显示,双龙丸组较心梗组对VEGF、bFGF的分泌及其基因转录水平均有一定的上调作用,且新生血管数显著增加,表明双龙丸具有促进血管新生的作用但双龙丸使VEGF和bFGF表达增加的机制,是促进了其合成的增加、还是引起了其代谢的延缓所

致,目前尚不清楚。张健元等^[5]发现,双龙丸能降低内皮素(ET)和血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)、提高一氧化氮(NO),显示其内皮保护和抗心肌缺血作用机理。李连达等^[6]以双龙方联合自体骨髓单个核细胞经心导管移植治疗中国型小猪心肌梗死,研究显示双龙汤可促进移植细胞在心肌的生存、分化、扩增,产生大量新生心肌细胞及心肌小血管,减小梗死面积,促进病变的修复,发挥协同增效、优势互补作用。但双龙汤产生作用的具体机制,尚未作进一步探讨。

研究发现,中药治疗冠心病的代表药物麝香保心丸具有较明显的促血管生成活性,除了能促进鸡胚绒毛尿囊膜(CAM)的血管生成,还能促进牛肾上腺微血管内皮细胞增殖并形成管腔结构。在体研究发现^[7],麝香保心丸可使实验性心肌梗死大鼠心肌梗死面积明显减小,同时可促进心脏的微血管内皮细胞增殖并形成管腔结构,增加心肌血管面密度,且其促血管新生作用和剂量间存在量效关系。研究还发现,麝香保心丸促进血管生成的机理可能与其能促使内皮细胞表达VEGF和bFGF的mRNA增高并释放VEGF和bFGF增多有关。

吴旭等^[7]利用大鼠冠状动脉结扎致心肌梗死模型发现,活血化瘀中药怀牛膝有效成分蜕皮甾酮(EDS)可减轻冠状动脉闭塞所致心肌缺血性损伤,减少心肌梗死的面积,减少心肌酶释放,增加冠状动脉血流量,并推测EDS对心肌梗死的有益作用可能是通过促进血管内皮细胞增殖,促进梗死心肌的再血管化而发挥作用。刘启功等^[8]在犬心肌梗死模型的研究中发现,丹参注射液能促进大冠脉侧支循环的开放和形成,使缺血心肌更新供血,对缺血心肌具有保护作用。在类似的模型中,运用中药葛根素得到类似结果^[9]。

戴瑞鸿等^[10]曾提出某些具有益气活血作用的中药可能具有促进血管生成的作用。高燕等^[11]的研究结果提示,黄芪当归组方具有促进人脐静脉内皮细胞增殖的作用,其机理可能是通过促进VEGF表达、增强人脐静脉内皮细胞周期中的S期而发挥作用,初步证实本方参与了血管生成的作用,推测这可能是益气活血中药防治冠心病的重要机制,这一结果也为研究益气活血中药对新生血管的作用提供了参考。王宗仁等^[12]在大鼠急性缺血模型的研究中发现,芪丹通脉片可使大鼠心肌梗死面积缩小,VEGF、bFGF表达增加,且二者的表达与剂量成正相关。由此推测,芪丹通脉片能够预防急性心肌缺血,刺激心肌分泌VEGF、bFGF可能是其重要的作用机制之一。

另外,刘小雨等^[13]初步证实,从肝治心组方可明显增加急性心肌梗死大鼠缺血区毛细血管密度,为其治疗心肌缺血机制提供了新的实验依据。王文健等^[14]发现,通心络可以不同程度促进缺血心肌的血管新生,且能明显改善心肌缺血状态。

保护利改善梗死区大脑皮层状态,许旭伟等^[15]以临床应用有效的“化痰”、“泄浊”、“利湿”相结合的祛瘀生新中药干预急性脑梗死小鼠模型。结果显示,祛瘀生新中药对梗死区

* 北京中医药大学东方医院血管外科北京市东城区海运仓胡同5号(100700)

收稿日期:2005-02-06;修回日期:2005-05-13

VEGF 的 RNA 及蛋白确有上调的作用。但一段时间后,祛瘀生新中药对 VEGFRNA 表达的促进作用虽然在数值上较同时时间段对照组高,但不具有统计学意义,这说明中药有可能不改变这种内在的抑制机制,但能将这种的促进机制上调至较高水平,以保护和改善梗死区大脑皮层病理状态。

2.3 促进缺血区血管新生,改善肢体供血:杨博华等^[16]在自体骨髓干细胞移植联合益气活血中药治疗重症下肢缺血 23 例,术后 1 月患者肢体疼痛明显缓解,冷感明显减轻,23 例患者 ABI 均有不同程度的提高,平均为 0.15,与治疗前比较差异有显著性,而 ABI 是反映缺血肢体血供情况较为敏感的客观指标之一。在此基础上,认为益气活血中药对移植后的骨髓干细胞有着多方面的作用,既可调节血管再生因子的生物学活性,又可促进单个核细胞的增生和转化,还可以通过免疫调节减少单个核细胞对局部组织的刺激,使疗效更为稳定、可靠。

邱幸凡等^[17]建立大鼠下肢缺血模型,并选用祛瘀生新法的经典代表方——生化汤(SHT),研究了祛瘀生新法对肢体血管新生的影响。实验结果表明,SHT 能促进大鼠下肢缺血模型 VEGF 及其受体 VEGFR₂ 基因表达的上调及 CD34 抗原蛋白的表达,增加缺血区骨骼肌的微血管密度,从而证实了祛瘀生新法可以促进缺血区的血管新生。认为祛瘀生新法用于治疗性血管新生是可行的,这一作用可能是通过对 VEGF 及其受体表达的上调来实现的。

2.4 加速微血管生成,促进骨折愈合:中医学认为,创伤骨折的病机核心是气滞血瘀,治疗骨折通过“祛瘀、生新、合骨”达到促进愈合。熊辉等^[18]利用活血祛瘀生新法的基本方——桃红四物汤治疗兔桡骨骨折模型。结果提示,桃红四物汤可以通过提高骨折断端骨痂组织内 VEGF 表达,并在其达到表达峰值后减缓下降趋势,使断端局部始终维持高表达环境,从而刺激骨折早期骨痂新生微血管的增生形成,加速骨折后期骨痂内微血管改建完善,从而促进骨折愈合过程。许树柴等^[19]报道,在家兔双桡骨中段缺损模型中皮下注射中药复方金葡液,可观察到患处的骨膜增厚,血管数目增加,有促进骨缺损的修复效果。

2.5 针刺治疗的促血管新生作用:肖延龄等^[20]建立心肌梗死大鼠模型,并以针刺双侧内关穴。结果表明,针刺内关对心肌缺血区 VEGF 合成及 VEGFmRNA 的表达具有促进作用,且使 VEGF 较快地向血管内皮趋化。因此,针刺内关对 VEGF 的调节,可能是其促进血管新生的途径之一,在另一个实验中,还观察到,针刺内关可促进促血管生成细胞生长因子 bFGF 的生成,抑制对血管生成具有抑制作用的细胞生长因子 TGF- β 的增加^[21]。通过对血管生长因子的调节,促进侧支血管的生成,从而在心肌缺血区建立起有效的侧支循环,这可能是针刺内关穴促进冠脉侧支循环建立的另一途径。关于针刺内关穴通过何种途径调节细胞生长因子,目前尚不清楚。可能的机制是,针刺内关在心梗早期促进侧支血管开放,改善梗死动脉灌流区血供,改变了缺血心肌细胞与坏死心肌细胞的比例,缺血心肌细胞相对增多,从而刺激或抑制细胞因子的生长。

3 问题与展望

治疗性血管新生是当今医学研究的热点课题之一。中医药对此的治疗具有独特的疗效,有着广泛的临床基础和理论依据。目前,已有工作将血管生成模型和相应技术引入中医药研究中,探讨补益中药的促进血管新生作用,这些工作以崭新的角度和思维认识中医药的治疗效果和理论基础,对中医经典理

论的深化和发展具有重要意义。但应当认识到,总体看来,中医药领域关于治疗性血管新生的研究尚处于起步阶段,所做工作大多为基础研究,少见有临床疗效的观察报道。且目前所作研究只是初步证明中医药能够促进血管新生并初步探讨其机制(上调 VEGF、bFGF 的表达),但并未深入研究这种促进作用的具体途径(例如中医药究竟是如何上调 VEGF、bFGF 的表达)。这也是今后研究的方向和亟待解决的问题。

参考文献

- 1 陈以宽,朱仕钦.缺血性血管新生与干细胞移植.中华普通外科杂志,2004,19(5):317~319.
- 2 王冬,叶星沉.缺血性疾病与治疗性血管再生.血栓研究信息交流,2004,8(10):283~286.
- 3 雷莉,郭静莹.血管内皮生长因子与治疗性血管新生.中国心血管杂志,2001,6(5):307~310.
- 4 杨祖福,胡婉英,秦志强,等.双龙丸对大鼠实验性心肌梗死血管新生的影响与分子学机制.中国康复理论与实践,2003,9(5):293~295.
- 5 张健元,王会玲,董耀荣.双龙丸抗动脉粥样硬化及血管内皮保护作用的临床研究.上海中医药杂志,2001(7):14~15.
- 6 李连达,张荣利,刘成源,等.双龙方与自体骨髓单个核细胞经心导管移植对中国型小豬心肌梗死的影响.中国新药杂志,2003,12(12):999~1004.
- 7 吴旭,晋军,梁自文,等.蜕皮甾酮对冠状动脉闭塞致大鼠心肌梗死的有益作用及机制.中草药,2001,32(8):721~723.
- 8 刘启功,王琳,陆再英,等.丹参注射液对犬缺血心肌更新供血的影响.中国医药学杂志,1999,19(11):653~655.
- 9 刘启功,王琳,陆再英,等.葛根素对心肌梗塞犬冠脉侧支循环的影响.中国中药杂志,1999,24(5):304~306.
- 10 戴瑞鸿,李勇.冠心病心肌缺血的治疗性血管生成与中医药.中国中西医结合杂志,2002,20(3):163~164.
- 11 高燕,高倩,李悦山,等.黄芪、当归及其组方促血管内皮细胞增殖作用的研究.中国中西医结合杂志,2003,23(10):753~756.
- 12 王宗仁,李晶华,肖铁卉,等.芪丹通脉片对于预防大鼠急性心肌梗死及对 VEGF、bFGF 表达的影响.第四军医大学学报,2003,24(7):628~630.
- 13 刘小雨,王行宽,杨孝芳.从肝治心组方对急性心肌梗死大鼠心肌毛细血管密度的影响.中国中西医结合急救杂志,2004,11(1):17~20.
- 14 王文健,傅晓东,陈伟华,等.通心络促血管生成作用的实验研究.疑难病杂志,2003,2(1):24.
- 15 许旭伟,何立人,张秋娟,等.祛瘀生新中药对高龄急性脑梗死小鼠大脑皮层内 VEGF 表达的影响.上海中医药杂志,2004,30(2):56~58.
- 16 杨博华,秦建辉,朱陵群,等.自体骨髓干细胞移植合中药治疗下肢动脉缺血.浙江中西医结合杂志,2004,14(11):683~684.
- 17 邱幸凡,张六通,张均克,等.祛瘀生新法对大鼠治疗性血管新生影响的实验研究.湖北中医杂志,2004,26(2):6~8.
- 18 熊辉,左亚杰,丁志高,等.桃红四物汤干预骨痂微血管新生及 VEGF 表达的实验研究.中国医师杂志,2004,6(2):195~197.
- 19 许树柴,石灵春.金葡液注射骨折愈合的实验研究.中医正骨,1997,9(2):22.
- 20 肖延龄,杜元灏,李谈,等.针刺内关穴对心肌梗塞模型大鼠缺血 VEGF 及 VEGFmRNA 的影响.中国中医基础学杂志,2003,9(2):51~54.
- 21 肖延龄,杜元灏,李谈,等.针刺内关穴对急性心肌梗塞模型大鼠缺血心肌 bFGF 和 TGF- β 表达的影响.针刺研究,2002,27(2):130~135.