

· 综 述 ·

中药钙拮抗剂的研究概况

黄晓瑾¹ 刘伟芳² 夏淋霞³ 何立群⁴ 杨雪军^{4*}

(1. 上海中医药大学 2006 级七年制研究生, 上海市浦东新区蔡伦路 1200 号, 201203; 2. 上海中医药大学 2010 级硕士研究生; 3. 上海市浦东新区中医院; 4. 上海中医药大学附属曙光医院肾内科)
基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30873262), 上海市教委创新团队资助项目

* 通讯作者: qqyang@hotmail.com, (021)20256185

[摘要] 按照中药功效, 总结论述具有钙拮抗剂作用的单味中药, 为临床辨证论治与辨病论治相结合用药提供参考和依据。

[关键词] 钙拮抗剂; 中药药理; 中医药治疗

钙拮抗剂(calcium antagonist, CA)又称钙通道阻滞剂(calcium channel blocker, CCB), 目前已广泛应用于各类心血管疾病的治疗。随着钙拮抗剂的广泛使用, 其副作用逐渐显现, 在一定程度上影响了其进一步推广和应用。20 世纪 80 年代, 陈可冀率先提出关于中药钙拮抗剂(Chinese Medicine Calcium Antagonist, CMCA)的概念。中药钙拮抗剂属于天然药物, 具有降压作用缓和、疗效巩固、改善各类症状, 并可以有效减轻西药的副作用等特点。兹对具有钙拮抗剂作用的中药按其功效进行分类综述。

1 钙拮抗剂之补益剂

人参: 人参皂苷是人参主要的活性成分。崔东哲等^[1]实验证明, 在抗心肌缺血再灌注损伤作用中, 作为心脏停搏液的添加剂, 亚型人参二醇组皂苷(PDS)在 40~160mg/L 的浓度范围, 有钙拮抗剂样作用, 且在一定范围内随着浓度递增, 该作用增强。但当 PDS 浓度增至 320mg/L 时, 钙拮抗剂样作用消失。张文杰等^[2]通过观察人参皂苷单体(Rb1)对豚鼠缺血心室肌细胞动作电位(AP)和 L-型钙离子通道的影响发现, Rb1 抑制缺血心室肌细胞钙离子通道的开放, 随浓度增加钙电流显著降低, 具有浓度依赖性。Rb1 缩短缺血心肌细胞 AP 时程和抑制钙通道的作用, 可能是其抗心肌缺血的机制之一。

黄芪: 化学成分包括黄芪多糖、黄芪皂苷、葡萄糖醛酸、多种氨基酸和叶酸等。江岩等^[3]认为, 大剂量的黄芪皂苷可抑制心肌细胞钠钾 ATP 酶活性, 从而间断抑制钠钙交换, 使 Ca^{2+} 浓度增高, 或者抑制磷酸二酯酶活性, 是心肌 cAMP 浓度增高, 而呈

正性肌力作用; 反之, 小剂量 AMS 兴奋钠钾 ATP 酶活性, 呈负性肌力作用。

当归: 黄从新^[4]应用膜片钳技术观察当归提取液(EAS)对豚鼠心室肌细胞钠、钙离子通道的影响, 结果发现, EAS 对钠通道电流(I_{Na})和 L 型钙通道电流(I_{Ca-L})均具一定程度的浓度临时性阻滞作用, 使其 I-V (电压-电流)曲线均上移, 但均不改变峰值、激活和反转电位, 提示 EAS 于不同膜电位水平对 I_{Na} 和 I_{Ca-L} 均具有均匀一致的阻滞作用。

2 钙拮抗剂之活血祛瘀剂

川芎: 川芎嗪是川芎的有效成分之一, 属酰胺类生物碱, 化学结构为四甲基吡嗪(TMP), 目前川芎嗪的钙拮抗作用已被认可^[5]。川芎嗪对于心血管系统、平滑肌及神经细胞均具有钙拮抗作用。如川芎嗪通过拮抗由钙调素激活的核苷酸磷酸二酯酶的活性, 不仅能阻滞细胞外钙离子经钙离子通道进入细胞, 也能阻滞血管平滑肌细胞内储存钙离子的释放, 从而减轻缺血心肌钙超载损害。TMP 不仅能抑制神经细胞膜 L 型钙通道^[6], 并且能减少细胞内钙库释放, 两条作用途径均使细胞内钙 $[Ca^{2+}]_i$ 降低, 抑制钙超载, 这可能是 TMP 治疗早老性痴呆(AD)的神经保护机制之一。

丹参: 张洁等^[7]的研究证实, 丹参素可能通过阻滞钙内流和激活 Kcn, 明显舒张冠脉。Paradis^[8]的研究证明, 丹参酮 II A 可以阻断心肌细胞 L-型 Ca^{2+} 通道, 阻止 Ca^{2+} 内流, 具有 Ca^{2+} 阻滞剂的特点, 可通过阻止心肌细胞内钙离子超载而抑制心肌肥厚信号的传导。李永胜等^[9]推测, 在丹参酮 II A 作用的早期以抗氧化损伤为主, 通过抑制 Ang II 激活细胞

膜上的 NADH/NADPH 氧化酶,清除 O_2^- 、提高 SOD 的活性发挥作用;通过其 Ca^{2+} 阻滞药的特点,削弱 Ang II 所诱导的钙内流、防止细胞内钙离子超载,部分阻断 Ang II 引起的原癌基因 C-fos、蛋白激酶 c(PKC)的激活等对 endothelial 细胞损伤信号的转导,从而阻止内皮细胞的凋亡、上调 eNOS 的基因表达;起到对血管内皮细胞及其功能的保护作用。

三七:其活性成分主要是三七总皂苷(PNS),其中以 Rb1 和 Rg1 为主。郭雷等^[10]认为,PNS 能改善左心室舒张功能,这与其提高肌浆膜上钙泵活性,纠正心肌细胞内钙离子(Ca^{2+})超负荷及提高左心室心肌能量有关。张若松等^[11]认为,Rb1 和 Rg1 对钙离子转运都有抑制作用,Rb1 的作用在于阻止外源性钙离子流入,而 Rg1 的作用则为抑制胞内钙离子的释放,由于 Rb1 和 Rg1 分别作用于钙转运的不同环节,故二者在作用上表现协同。

3 钙拮抗剂之清热剂

黄芩:黄芩苷是黄芩的主要成分。黑爱莲等^[12-13]发现,黄芩苷和维拉帕米均可使去甲肾上腺素、KCl 及 CaCl 所致的大鼠离体主动脉条收缩张力下降,量效反应曲线右移,最大效应降低,提示黄芩苷具有类似维拉帕米的阻滞钙离子通道的作用,并随黄芩苷浓度的增加,可剂量依赖性地显著降低平滑肌细胞静息 $[Ca^{2+}]_i$,同时显著抑制去甲肾上腺素(NE)和高 K^+ 引起的细胞。

黄连:小檗碱(Ber)即黄连素,是其主要成分,具有抗心律失常、降压、松弛动脉平滑肌的作用。膜片钳实验研究表明^[14],Ber 对心室 L 和 T 型肌细胞钙通道均有抑制作用。对犬心有较强的正性肌力作用,使心率减慢,舒张压下降,脉压增加,总外阻力下降,每搏输出量增加^[15]。小檗碱还能松弛去甲肾上腺素、高钾和钙剂引起的兔主动脉、肠系膜动脉和肾动脉收缩,其作用原理同维拉帕米相似,为非竞争性钙拮抗剂^[16]。

牡丹皮:丹皮酚(Pae)系从牡丹皮中提取的活性成分之一。唐景荣等^[17]报道,丹皮酚有抗心律失常作用,其机理可能与拮抗再灌注引起的细胞钙超载有关,对乳鼠心肌细胞的 Ca^{2+} 摄取有显著抑制作用,且能明显减慢心肌细胞的搏动性,其作用类似于慢通道阻断剂,对正常及钙反常产生的氧化作用均有拮抗作用。张艳等^[18]认为,丹皮酚降压作用与其结构中酮基、羟基有关,当改变结构中的酮基,降压作用消除,而去羟基则作用减弱。用去牡丹酚的煎

剂 10g/kg 对肾型高血压犬灌胃,连续 10d,血压也有所下降。说明牡丹皮中降压成分不仅仅是牡丹酚,其他成分也有降压作用。

赤芍:赤芍总苷(TPG)为赤芍药的主要活性部位,化学本质为单萜苷类化合物。何丽娜等^[19]发现,赤芍总苷对胞内钙超载所致神经细胞损伤具有显著的拮抗作用,活细胞 MTT 测定和上清液中 LDH 检测提示,赤芍总苷 12.5~200 μ g/ml 均有显著拮抗 KCl 型及 NM-DA 型钙超载损伤,并显著降低细胞内钙离子浓度。

莲心子:莲心子中所含有的生物碱类物质主要有:莲心碱(Lie)、异莲心碱、甲基莲心碱、荷叶碱、前荷叶碱、牛角花素、甲基紫堇杷灵、去甲乌药碱、莲心季铵碱。赵颖等^[20]用膜片钳全记录方法研究发现,Lie 具有浓度依赖性阻滞豚鼠心室肌细胞 L 型钙通道电流的作用,此作用可能是 Lie 抗多种实验性心律失常的重要机理之一。

4 钙拮抗剂之祛风湿药

防己:有汉防己(粉防己)和木防己之分,目前一般使用汉防己。粉防己碱 Tet,又名汉防己甲素,是从汉防己中提取的主要生物碱。粉防己碱其降压、舒血管、降低心肌收缩力等心血管作用已被广泛研究。夏国珑等^[21]研究表明,粉防己碱是天然的非选择的钙通道阻滞剂,又是钙调蛋白的拮抗剂。Tet 对钙通道及钙激活钾通道均有阻滞作用,从而引起胞内钙浓度降低,减轻再灌注损伤时细胞内钙超负荷,进而抑制黄嘌呤脱氢酶向氧化酶转化,减少氧自由基的形成,同时抑制膜的脂质过氧化,使膜的通透性及完整性不受损害。

北豆根:其提取的北豆根总碱可同时阻滞 Na^+ 及 Ca^{2+} ,北豆根总碱对多种心律失常模型均有效,是一种广谱抗心律失常药物^[22]。蝙蝠葛碱(Dau)也是粉防己的一种主要成分,Dau 对心血管系统及神经系统均能起到钙拮抗剂的作用。心血管系统方面,Dau 的降压作用与其拮抗钙通道有关,而其抑制钠、钾、钙通道则是其抗心律失常的作用机制^[23]。Dau 可明显抑制由 MM-LDL,MM-VLDL 诱导的体外培养单核细胞 PDGF-B 蛋白量的增高以产生抗动脉粥样硬化(AS)作用,机理可能与其钙拮抗作用有关^[24]。在神经系统方面,Dau 和蝙蝠葛苏林碱均是一种神经元钙通道阻滞剂。

青风藤:青藤碱(Sin)是从青风藤中分离出的异喹啉类生物碱,具有抗炎、免疫抑制、镇痛、扩血管降

压、抗心律失常等药理作用,用于治疗类风湿关节炎及心律失常。李乐等^[25]的研究显示, Sin 具有剂量依赖性抑制血管平滑肌细胞(VSMC)增殖作用。从正常条件下 VSMC 和缺血缺氧条件下 VSMC 研究 Sin 作用,提示 Sin 可能通过对 VSMC 膜上电压依赖性钙通道(VDC)和受体操纵性钙通道(ROC)的双重抑制作用,降 VSMC $[Ca^{2+}]_i$,继而使蛋白激酶 C(PKC)活性降低,使 VSMC 内磷酸化的细肌丝等脱磷酸,舒张血管,改善组织血液灌流,这可能是 Sin 对抗缺血缺氧性疾病的药理学基础。

5 钙拮抗剂之化痰药

白附子:从关白附中分离的关白附甲素(GA)等生物碱具有抗心律失常活性。裴德安等^[26]认为, GA 对 I_{Ca-L} 有阻滞作用。不同浓度 GA 使 I_{Ca-L} I-V 曲线上移,但不改变其激活电位、峰值电位和反转电位,提示 GA 在不同膜电位水平对 I_{Ca-L} 呈均匀一致的同等程度阻滞。GA 对 I_{Ca-L} 的阻滞作用为 GA 的抗心律失常作用机制之一,也可解释 GA 在多细胞标本上使动作电位缩短的原因。

前胡:Kozawa 等^[27]的研究显示,前胡提取物(Pd-E)具有钙拮抗剂作用,可以扩张冠状动脉。刘小叶^[28]认为,白花前胡丙素 Pra-C 是白花前胡的主要有效成分,它阻滞钙通道,解除冠状动脉痉挛,降低后负荷而降低心肌耗氧;同时限制了胞内及线粒体内钙聚集,保护线粒体功能。

银杏叶:金钠多是目前世界上公认的标准化银杏叶提取物,其主要的生物活性成分是银杏内酯和黄酮苷,具有多种复杂的生物学效应。刘玉等^[29]的研究结果显示,各金钠多保护组 $[Ca^{2+}]_i$ 较相应的损伤组明显下降、MMP 明显升高,提示金钠多有抑制细胞内 Ca^{2+} 超载、提高 MMP 的作用。利用细胞膜片钳术,在分子水平研究银杏叶提取物对 Ca^{2+} 通道的影响,张绪国等^[30]的实验结果表明,银杏叶提取物对 Ca^{2+} 通道有抑制作用。在分离的单个心室肌细胞上所记录到的 Ca^{2+} 电流其特性,具有电压依赖性,在去极化时被激活,因此,推测银杏叶提取物可能是通过抑制慢钙通道来缩短 APD₅₀、APD₉₀,从而缩短有效不应期,发挥其抗心律失常的作用。

6 钙拮抗剂之其他中药

厚朴:厚朴酚(Magnolol)和厚朴酮(Honokiol)等是从中药厚朴(Magnolia)中分离的主要有效成分,它有松弛骨骼肌、杀虫、杀菌、中枢抑制和抗溃疡作用。刘飞等^[31]采用钙调素(CaM)依赖性环核苷

酸磷酸二酯酶(PDE)及丹磺酰标记 CaM,研究和厚朴酚对 CaM 的作用时发现,和厚朴酚在 Ca^{2+} 存在下,能与 CaM 结合,从而拮抗其对靶酶——磷酸二酯酶的激活。和厚朴酚对 CaM 依赖性磷酸二酯酶基础活性具有刺激作用。表现为三相:①较低浓度对 CaM 的拮抗作用占主导作用。导致对 PDE 活性的较强抑制。②中等浓度两者的作用抵消, PDE 活性维持均值。③较大浓度再度出现较强的抑制,此时药物直接作用于 PDE,与 CaM 无关。

钩藤:有效成分主要为钩藤碱(Rhy)、异钩藤碱(Isorhy)等,二者均能降低外周阻力,降低动脉血压。研究显示,其降压效果可能与钙离子拮抗作用有关。王群等^[32]以去膜和不去膜的动脉条进行对比实验,证明钩藤碱能有效地抑制去甲肾上腺素促细胞内贮存 Ca^{2+} 释放所致的快速收缩反应,而对 NE 促细胞外 Ca^{2+} 内流作用则不明显,这说明钩藤碱松弛血管的作用主要与抑制细胞内 Ca^{2+} 释放有关,并且无内膜依赖性。

五味子:五味子乙素(SchB)是从五味子中分离出来的主要活性成分之一。付敏等^[33]认为,在一些病理条件下(如脑缺血),兴奋性氨基酸谷氨酸会产生很强的兴奋性毒性作用,钙超载是谷氨酸神经毒性的重要机理之一。SchB 对胞内钙离子浓度的变化有很强的抑制作用,提示其很可能对兴奋毒性具有保护作用。

葛根:葛根素是野葛或甘葛藤根中提取的黄酮苷,化学名为 8-beta-D-葡萄糖吡喃糖-4,7-二羟基异黄酮。郭晓纲等^[34]的研究结果表明,葛根素对于心肌细胞的 I_{Ca-L} 具有一定程度的时间依赖性阻断作用,最大抑制程度接近 20%,同时葛根素可以上移 I_{Ca-L} 、I-V 曲线而不改变其激活、峰值、反转电位,提示葛根素于不同电位时对于 I_{Ca-L} 具有均匀一致的阻断作用。葛根素对心肌 I_{Ca-L} 的抑制是其抗缺血、缺氧和抗心律失常的可能离子机制之一。

综上所述,钙拮抗剂中药主要有以下几个特点。①功效分布:主要在补益药、活血化瘀药、清热药、祛风湿药、化痰止咳平喘药中,其他如解表药、化湿药、止血药、平肝熄风药、收敛药等亦有个别分布。②药性:寒性药有 12 味,热性药有 8 味,平性药有 2 味。因此按目前研究来看,本类中药没有明显的寒热属性趋势。③归经:归足厥阴肝经的中药钙拮抗剂为黄连、牡丹皮、赤芍、青风藤、三七、川芎、丹参、白附子、钩藤、当归,归足少阳胆经的为黄芩、川芎。其他没有明显规律。根据钙阻滞剂治疗高血压及心律失

常的作用,依据辨证论治的原则,其应用范围应该在中风、眩晕、心悸、不寐等,因此,中药钙拮抗剂研究领域的发展还有很广阔的空间。

参考文献

- [1]崔东哲,陈立波,张连仲,等.人参二醇组皂甙在抗心肌缺血再灌注损伤作用中的钙拮抗剂效应[J].中国心血管杂志,2006,11(1):1—2,31.
- [2]张文杰,李丽,赵春燕,等.人参皂苷单体 Rb₁ 对缺血心肌细胞动作电位及 L-型钙离子通道的影响[J].吉林大学学报,2007,33(6):978—981.
- [3]江岩,齐晖,钟国赣,等.黄芪皂苷对培养心肌细胞跨膜电活动与自发性搏动的影响[J].白求恩医科大学学报,1994,20(6):538—539.
- [4]黄从新.当归提取液对豚鼠心室肌细胞钠、钙离子通道的影响[J].中国心脏起搏与心电生理杂志,1997,11(2):96—98.
- [5]徐浩.川芎嗪的临床应用和药理作用[J].中国中西医结合杂志,2003,23(5):376—377.
- [6]杜怡峰,孙兆林,李洪,等.川芎嗪对神经母细胞株 SH-SY5Y 细胞 L 型钙通道电流的影响[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2004,11(1):43—45.
- [7]张洁,曾晓荣,杨艳,等.丹参素对猪冠脉平滑肌细胞钙激活钾通道的作用[J].基础医学与临床,2005,25(11):1104—1107.
- [8]Paradis P, Dali-Youcef N, Paradis FW, et al. Overexpression of angiotensin II type I receptors in cardiomyocytes induces cardiac hypertrophy mid remodeling [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97(2):931—936.
- [9]李永胜,王进,王照华,等.丹参酮 II A 对主动脉内皮细胞功能损伤的保护机制[J].中国急救医学,2007,27(8):720—723.
- [10]郭雷,石磊.三七总皂苷治疗冠心病心绞痛的研究进展[J].现代中西医结合杂志,2010,19(10):1290—1292.
- [11]张若松.三七总皂苷、川芎嗪抑制病毒性心肌炎小鼠钙超载的机制研究[D].浙江大学,2003:42—45.
- [12]黑爱莲,孙颂三.黄芩苷对大鼠主动脉条收缩的影响[J].首都医科大学学报,1997,18(2):114.
- [13]黑爱莲,孙颂三,王泽生,等.黄芩苷对培养的大鼠主动脉平滑肌细胞内游离钙浓度的影响[J].中药药理与临床,1998,14(4):6—8.
- [14]Xu SZ, Zhang Y, Ren JY, et al. Effects of berberine on L- and T-type calcium channels in guinea pig ventricular myocytes [J]. Acta Pharmacologica Sinica, 1997, 18(6):515—518.
- [15]郑虎占,董泽宏.中药现代研究与应用(第五卷)[M].北京:学苑出版社,1997:4005—4006.
- [16]李倜,迟晓玲.黄连素治疗高血压临床及机理研究概述[J].中医药信息,2004,20(4):12—13.
- [17]唐景荣,石琳.丹皮酚对体外培养乳鼠心肌细胞 Ca 摄取的影响[J].中国药理学与毒理学杂志,1991,5(2):108.
- [18]张艳,范俊安.中药材牡丹皮研究概况 IV 丹皮药理作用研究概况[J].重庆中草药研究,2009,(1):26—37.
- [19]何丽娜,杨军,何素冰.赤芍总苷对氯化钾及 N-甲基-D-门冬氨酸诱导的 PC12 细胞钙超载损伤的保护作用[J].中国临床药理学与治疗学,2005,5(2):120—123.
- [20]赵颖,李庚山,张永珍,等.莲心碱对豚鼠心室肌细胞钙离子通道的阻滞作用[J].中国心脏起搏与心电生理杂志,1997,11(4):171.
- [21]夏国珑,姚伟星,刘燕,等.粉防己碱对离体大鼠心脏缺血——再灌注损伤心肌的保护作用[J].同济医科大学学报,1994,23(6):446.
- [22]刘秀华,韩福林.北豆根总碱注射液抗实验性心律失常作用[J].黑龙江医药,2000,13(3):160—162.
- [23]张彦周,冯义柏,黄恺,等.蝙蝠葛碱对心肌去甲肾上腺素出胞释放的影响[J].中国药理学通报,1998,14(1):45—47.
- [24]罗湘,曾繁典,胡崇家.蝙蝠葛碱在体外对轻度修饰的脂蛋白诱导人单核细胞血小板源生长因子 B 蛋白量的影响[J].中国药理学与毒理学杂志,1996,10(2):123—126.
- [25]李乐,宋必卫.青藤碱对家兔主动脉血管平滑肌细胞内游离钙浓度及蛋白激酶 C 的影响[J].中国应用生理学杂志,2007,23(2):129—132.
- [26]裴德安,李庚山,蒋锡嘉,等.关附甲素对单个心肌细胞钙通道和内向整流钾通道的阻断作用[J].中国心脏起搏与心电生理杂志,1999,13(2):108—110.
- [27]Kozawa T, Sakai K, Uchida M, et al. Calcium antagonistic action of a coumarin isolated from “Qian-Hu”, a Chinese traditional medicine [J]. J Pharm Pharmacol, 1981, 33(5):317—320.
- [28]刘小叶.白花前胡丙素的心血管药理作用研究进展[J].辽宁医学院学报,2008,29(6):555—556.
- [29]刘玉,李鸣皋,胡建林,等.缺氧及血管紧张素 II 体外诱导人大动脉内皮细胞损伤与银杏叶提取物的保护效应[J].中国工业医学杂志,2008,21(5):298—300.
- [30]张绪国,王家宁,李建军,等.银杏叶提取物对豚鼠心室肌细胞动作电位及 L 型钙离子通道的影响[J].中国临床药理学与治疗学,2004,9(3):345—349.
- [31]刘飞,黄树模.和厚朴酚对钙调素拮抗作用的研究[J].中国药理学通报,1993,9(1):48—51.
- [32]王群,李江疆.钩藤碱对心血管系统部分药理作用研究[J].宁夏医学杂志,1998,20(5):289—291.
- [33]付敏,孙朝晖,左焕琮,等.五味子乙素抑制海马神经元网络自发同步钙振荡[J].西华大学学报(自然科学版),2009,28(2):60—62.
- [34]郭晓纲,陈君柱,张雄,等.葛根素对大鼠心肌细胞 L 型钙离子通道的影响[J].中国中药杂志,2004,29(3):790—792.