

高血压病方剂雌激素样活性补肾功效分析

孙 雷

山东中医药大学基础医学院, 山东省济南市长清区大学科技园 75 号信箱, 250355)

通讯方式: sunlei@sducm.edu.cn, (0531) 89628077

[摘 要] 高血压病的发病源于复杂的内因及外因。肾为先天之本, 肾气亏虚是各种证型高血压病的重要发病因素。雌激素与中医补肾理论有着内在联系。雌激素样活性物质广泛存在于中药中, 发挥补肾的作用。《中华人民共和国药典》中收录的高血压病中成药组方多含较高的雌激素样活性, 后者的功效随处方治则的变化而同中有异。从现代药理学的研究成果分析, 雌激素样活性物质的治疗机制包含了活血化瘀的功效。

[关键词] 高血压病; 雌激素样活性; 补肾

高血压病病因包含复杂的先天因素与后天因素, 两种因素的叠加导致高血压病的发生和发展。高血压病在传统中医理论体系中属于“头痛”、“眩晕”的范畴, 中医在现代临床实践中, 借鉴相关方剂对高血压病治疗进行了有成效的实践。中医多靶点的高血压病临床治疗特点体现了标本兼顾的思想。肾为先天之本, 高血压病根源在肾, 故高血压病的治疗体现了补肾的理念, 方剂中存在补肾的物质基础。

1 肾气亏虚是高血压病的重要病机

《素问·上古天真论》指出了肾气的物质基础, 云:“女子七岁肾气盛, 齿更发长; 二七而天癸至, 任脉通, 太冲脉盛, 月事以时下, 故有子; ……七七任脉虚, 太冲脉衰少, 天癸竭, 地道不通, 故形坏而无子也。丈夫八岁, 肾气实, 发长齿更, 二八肾气盛, 天癸至, 精气溢泻, 阴阳和, 故能有子; ……七八肝气衰, 筋不能动, 天癸竭, 精少, 肾脏衰, 形体皆极”。据此, 天癸的耗损是肾气亏虚的重要表现, 而此种称为天癸的物质与内分泌激素相关, 且与性激素关系更为密切。

《素问·阴阳应象大论》还指出:“年四十, 而阴气自半也, 起居衰矣; 年五十, 体重, 耳目不聪明矣; 年六十, 阴痿, 气大衰, 九窍不利, 下虚上实, 涕泣俱出矣。”根据以上两段经文的记述, 可以推知高血压病的病机为: 中老年人随着年龄的增长肾气亏衰, 因肝肾同源, 肾虚日久则肝肾阴液俱亏, 肝阳出现偏盛; 因情志而肝郁化火, 或劳欲无度、或热病伤阴等因素也会伤肝肾之阴, 内因与外因的叠加使肝阳浮越而上, 上盛下虚, 表现眩晕等高血压病症状; 病程迁延, 阳虚损阳, 阳虚症状出现, 相关器官功能受损,

出现高血压病的并发症。因此, 中医临床有肝阳上亢、肝肾阴虚、肾阳虚³型高血压病, 三者间的转化往往无明确的界限。另外, “元气既虚, 必不能达于血管, 血管无气, 必停留而瘀”(《医林改错》)。肾气亏虚, 气血紊乱, 脉络阻塞, 血行不畅, 可见瘀血阻络型的高血压病。以上⁴型高血压病均源于肾气亏虚, 本虚标实, 当属虚证。若因饮食肥厚, 脾胃气机阻滞, 脾失运化, 痰壅中阻, 清阳不得升, 头晕目眩, 此痰湿中阻型高血压病则属实证。而肾为藏精泌浊之脏, 若脾不能运化水谷精微, 日久则肾受累, 实证高血压病因亦向肾虚证方向演化。因此, 我们可以提出高血压病“根源在肾”的病机特点, 补肾是高血压病中医防治中的特色。

现代临床观察发现, 高血压病患者的性激素水平有紊乱的现象^[1], 雌激素替代疗法是高血压病防治的策略之一。雌激素样活性物质存在于许多中药中, 它们在高血压防治中有一定作用^[2-3]。雌激素样活性物质通过两方面机制调节体内雌激素活性水平, 一是作用于下丘脑—垂体—性腺系统而影响雌激素的浓度, 二是以天然雌激素结构类似物的形式调节雌激素受体的转录活性。中药雌激素样活性物质包含了异黄酮类物质、香豆素类、木脂素、二苯乙烯类等几大类。下面对雌激素样活性物质在多靶点治疗高血压病的中成药组方(《中华人民共和国药典》收录)中的功效进行探讨。

2 雌激素样活性物质的功效分析

2.1 理血剂

补肾活血化瘀法是用于血管性痴呆、冠心病等心脑血管疾病的传统中医治法。肾气亏虚不能推动

血液在脉道中正常运行出现血瘀。雌激素样活性有传统中医意义上的补肾作用,现代药理研究则显示其有扩张血管的功能。可见有补肾作用的雌激素样活性物质的功效之一是通过扩张血管而行活血化瘀之功效的。

由单味药葛根加工而成的愈风宁心片是应用于高血压病治疗历史较长的药物。药理研究发现,葛根能直接扩张血管,有明显降压功效。葛根的主要活性物质葛根总黄酮即表现降低血压的作用^[4],其成分包含了数种雌激素样活性显著的异黄酮类成分,如染料木素(genistein)^[5]、葛根素(puerarin)^[6]、刺芒柄花素(formononetin)^[7]、大豆苷元(daidzein)^[8]等,与雌激素作用相似,它们均可诱导人内皮细胞一氧化氮合成酶的表达。

益气活血的益脑宁片用于脾肾不足,血脉瘀阻证,黄芪的重要药理成分毛蕊异黄酮作用于雌激素受体(ER)而诱导血管生成^[9],以奏活血化瘀之功。方中何首乌含有高雌激素样活性物质2,3,5,4-四羟基二苯乙烯-2-O- β -D-葡萄糖苷、大黄素、大黄酚,后二者也见于其他中药,如大黄、决明子等。活血化痰熄风的养血清脑颗粒中即配伍了决明子。除大黄酚、大黄素外,决明子的芦荟大黄素、大黄素甲醚和大黄酸均具雌激素样活性。该方中当归的雌激素样活性也已有报道^[10]。行血活血的心脉通片、心可舒胶囊的组方中均有葛根、丹参、三七。活性物质丹参酮II_A的雌激素样活性可以改善血管功能^[11],这为丹参传统活血化瘀作用提供一种解释。三七含雌激素样活性成分人参皂苷Rb₁^[12],新近发现Rb₁能够恢复损伤后内皮细胞一氧化氮合酶水平^[13]。心脉通片的雌激素样活性还来源于当归、决明子、牛膝^[14]、夏枯草。

活血化瘀是雌激素样活性物质补肾作用的一个方面,在各类方剂中均起一定作用。当然雌激素样活性补肾作用不止于此,其在中医不同治法治则的方剂中的作用表现是多种多样的。

2.2 祛湿剂与祛痰剂

痰湿与风痰关系密切,而风痰上扰可致目眩头晕等高血压病的症状。以熄风化痰为主的眩晕宁片中菊花的药效成分包含了木犀草素(luteolin)^[15]。方中的甘草有典型的补肾作用,有多种激素样活性,但其肾上腺激素样活性有升高血压的倾向,少见用于治疗高血压病的方剂中。然而作为ER- β 的选择性激活剂,甘草苷元^[16](liquiritigenin)又为甘草降压

作用提供了物质基础。甘草对血压调节的此种“阴阳”共存的现象有相当的研究价值。化痰降脂的心安宁片有明显的雌激素样活性,方中四味药中除降脂的山楂及平肝、安神、定惊的珍珠粉外,其他两味药葛根、(制)何首乌均为雌激素样活性较高的中药。

2.3 祛风剂

在平肝熄风的高血压病方剂中,雌激素样活性物质也存在于清肝火、平抑肝阳的药物中。黄芩(见于清脑降压片、安宫降压丸、复方羚角降压片、心脑静片、牛黄降压丸、降压平片、醒脑降压丸)为泻肝经之火的要药,而黄芩提取物及黄芩苷均可通过雌激素相关受体诱导血管内皮生长因子表达而促进血管生成^[17]。决明子[见于清脑降压片、牛黄降压丸、山菊(楂)降压片]清泻肝热、镇潜肝阳,单味使用即有降压作用,其主要的成分大黄素、大黄素甲醚、大黄酚、芦荟大黄素、橙黄决明素(aurantio-obtusin)、大黄酸等都表现出雌激素样活性。复方罗布麻颗粒的组分罗布麻叶降压主要有效成分之一槲皮素是中药中常见的雌激素样活性物质。

祛风剂中还包含其他常见的雌激素样活性中药,如清肝降压胶囊和镇脑宁胶囊中的丹参、葛根;清脑降压片中的丹参、夏枯草;清肝降压胶囊中的丹参、葛根、夏枯草及滋补肝肾的(制)何首乌。

2.4 补益剂

高血压病病机为本虚标实,根源在肾阴亏虚。六味地黄丸滋补肝肾,针对高血压病病本,临床多用。方中君药熟地黄^[18]、利水渗湿又泄肾经虚火的泽泻、清泻肝火兼活血化瘀的牡丹皮均有雌激素样活性^[19]。六味地黄丸加入枸杞子以添平补肾精肝血之力,加入菊花清肝热、平肝阳以治肝阳上亢,即得杞菊地黄丸;加入补血活血的当归,养血敛阴、平抑肝阳的白芍,乃得归芍地黄丸。此二药亦用于高血压病治疗,而菊花、枸杞子、当归、白芍^[18]则再添雌激素样活性。养阴降压胶囊的雌激素样活性与白芍、夏枯草、槐米、大黄、人参^[12,20]有关。

在滋阴方益龄精与首乌丸中,除何首乌、川牛膝具有雌激素样活性之外,补肾阳的菟丝子^[14]和补骨脂^[14,21]亦兼具雌激素样活性,益增组方滋阴之功。菟丝子和补骨脂此种阴阳互根、二元一体的性能,体现了中医“阳中求阴”的法则。

有雌激素样活性且补肾阳的中药也出现在助阳方龟鹿补肾丸中,如菟丝子和淫羊藿。淫羊藿补肾壮阳,有降压作用,化学成分主要为黄酮类,并含木

脂素,已证明了淫羊藿提取物的雌激素样活性^[22]。与在滋阴方中的作用相反相成,菟丝子与淫羊藿在助阳方龟鹿补肾丸中共求“阴中求阳”之功;同时龟鹿补肾丸全方表现出雌激素活性^[23],而淫羊藿、菟丝子、(制)何首乌、黄芪^[9]等几味药物共同给予该方雌激素样活性,由此可见,“善补阳者,阴中求阳”的思想通过雌激素样活性物质从两个层次在该方中得以实践。同样遵循此理论,在助阳方健脑补肾丸中,鹿茸、狗鞭的壮阳功效与当归、川牛膝、桂枝、白芍、人參的雌激素样活性形成阴阳互生的辩证统一。

阴阳双补治疗高血压病的中成药中配伍了数种滋养肾阴、温补肾阳的中药,旨在通过补肾平衡机体阴阳。在还精煎口服液、还少胶囊中何首乌、熟地黄、牛膝、菟丝子等药的雌激素样活性成分担当起滋阴的作用。

“血为气之母,气为血之帅”,气血同补方剂可更有效地增进血液循环,降低血压。可扩张血管的雌激素样物质在健延龄胶囊、生血宝颗粒中不仅见于补血药何首乌、熟地黄、白芍中,也存在于补气的黑豆、黄芪、西洋参^[24]中。此现象可能反映出气与血二者联系的一个方面。

肝肾阴虚是高血压病的基本病机,滋补肝肾是高血压病的重要治则,中药雌激素样活性的补肾功效是高血压病治疗方剂降压作用的有机组成部分。在各类治法、治则的方剂中,雌激素样活性补肾功效的治疗作用同中有异、主次有别。现代药理的研究进展已提示雌激素样活性与活血化瘀的联系。我们期待更多的研究成果不断揭示雌激素样活性在治疗高血压病方剂组方配伍中的奥妙,明确雌激素样活性物质与配伍药物的协同关系,从多层次解析雌激素样活性与补肾功效的关系,为提升高血压病中医临床治疗水平提供理论依据。

参考文献

- [1]于杰,李运伦,郭伟星.老年高血压病肾气亏虚证的重要病机——性激素代谢紊乱[J].中西医结合心脑血管病杂志,2010,8(3):336—337.
- [2]Martin D, Song J, Mark C, et al. Understanding the cardiovascular actions of soy isoflavones: potential novel targets for antihypertensive drug development[J]. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets, 2008, 8(4): 297—312.
- [3]Cassidy A, O'Reilly EJ, Kay C, et al. Habitual intake of flavonoid subclasses and incident hypertension in adults[J]. Am J Clin Nutr, 2011, 93(2): 338—347.
- [4]Cao RL, Bi M, Xie SH, et al. Antihypertensive effect of total flavone extracts from Puerariae Radix[J]. J Ethnopharmacol, 2011, 133(1): 177—183.
- [5]Lin AH, Leung GP, Leung SW, et al. Genistein enhances relaxation of the spontaneously hypertensive rat aorta by transactivation of epidermal growth factor receptor following binding to membrane estrogen receptors- α and activation of a G protein-coupled, endothelial nitric oxide synthase-dependent pathway[J]. Pharmacol Res, 2011, 63(3): 181—189.
- [6]Hwang YP, Kim HG, Hien TT, et al. Puerarin activates endothelial nitric oxide synthase through estrogen receptor-dependent PI3-kinase and calcium-dependent AMP-activated protein kinase[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2011, 257(1): 48—58.
- [7]Wu JH, Li Q, Wu MY, et al. Formononetin, an isoflavone, relaxes rat isolated aorta through endothelium-dependent and endothelium-independent pathways[J]. J Nutr Biochem, 2010, 21(7): 613—620.
- [8]Woodman OL, Missen MA, Boujaoude M, Daidzein and 17 beta-estradiol enhance nitric oxide synthase activity associated with an increase in calmodulin and a decrease in caveolin-1[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2004, 44(2): 155—163.
- [9]Tang JY, Li S, Li ZH, et al. Calycosin promotes angiogenesis involving estrogen receptor and mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway in zebrafish and HUVEC[J]. PLoS One, 2010, 5(7): e11822.
- [10]Circosta C, Pasquale RD, Palumbo DR, et al. Estrogenic activity of standardized extract of Angelica sinensis[J]. Phytother Res, 2006, 20(8): 665—669.
- [11]Fan G, Zhu Y, Guo H, et al. Direct vasorelaxation by a novel phytoestrogen tanshinone IIA is mediated by non-genomic action of estrogen receptor through endothelial nitric oxide synthase activation and calcium mobilization[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2011, 57(3): 340—347.
- [12]Hao K, Gong P, Sun SQ, et al. Beneficial estrogen-like effects of ginsenoside Rb₁, an active component of Panax ginseng, on neural 5-HT disposition and behavioral tasks in ovariectomized mice[J]. Eur J Pharmacol, 2011 Mar 22. [Epub ahead of print]
- [13]Liu DH, Chen YM, Liu Y, et al. Ginsenoside Rb₁ Reverses H₂O₂-Induced Senescence in Human Umbilical Endothelial Cells: Involvement of eNOS pathway[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2012, 59(3): 222—230.
- [14]赵丕文,王大伟,牛建昭,等.红花等 10 种中药的植物雌激素活性研究[J].中国中药杂志,2007,32(5):436—439.
- [15]Innocenti G, Vegeto E, Dall'Acqua S, et al. In vitro estrogenic activity of Achillea millefolium L[J]. Phytomedicine, 2007, 14(2—3): 147—152.

石、全蝎、蜈蚣、牡蛎、赭石、白芍、甘草。课题组认为分析结果切合实际,值得临床及实验研究明确验证并深入探讨。

参考文献

- [1]赵炳南,张志礼.简明中医皮肤病学[M].北京:中国展望出版社,1983:200—203.
- [2]刘娟,蒋永光,胡波,等.白术类方的药证关联分析[J].成都中医药大学学报,2004,27(4):55—56.
- [3]丛华,张启明.肺病辨证用药的 Logistic 回归分析[J].山东中医药大学学报,2002,26(5):322—327.
- [4]周冬梅,王萍,姜春燕,等.从血论治寻常型银屑病的临床疗效观察[J].北京中医药,2009,28(6):435—438.
- [5]马爱红,吴红彦.加减凉血活血汤对寻常性银屑病患者血清白介素、泌乳素和雌二醇含量的影响[J].中国实验方剂学杂志,2007,13(11):62—63.
- [6]孙丽蕴,陈凯,邓丙戌,等.凉血活血胶囊治疗血热型银屑病的临床研究[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2002,1(1):16—18.
- [7]白彦平,张立新.凉血解毒法治疗银屑病血热型 67 例临床分析[J].岭南皮肤性病科杂志,1995,(4):35—36.
- [8]张武,王萍.凉血解毒汤治疗进行期寻常型银屑病的疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2007,16(6):764.
- [9]李东海,查旭山,刘靖,等.凉血疏肝方治疗血热型银屑病 38 例疗效观察[J].新中医,2006,38(5):40—41.
- [10]白英华,田静.凉血四根汤治疗血热型银屑病疗效观察[J].辽宁中医杂志,2006,33(11):1433—1434.
- [11]胡爱玲.凉血汤治疗寻常型银屑病血热证 30 例临床观察[J].中医药导报,2009,15(2):41—42.
- [12]李福伦,李斌,徐蓉,等.芩珠凉血合剂治疗血热证银屑病的随机对照临床研究[J].中西医结合学报,2008,6(6):586—590.
- [13]于群策,叶子.清热凉血汤对寻常性银屑病患者 Th1/Th2 型细胞因子的影响[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2008,7(3):155—157.
- [14]张志明.清热凉血汤治疗银屑病进行期临床及实验室观察[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2005,4(1):12—13.
- [15]崔秀梅,庞晓文,黄尧洲,等.清热消银颗粒剂治疗银屑病血热证 56 例临床研究[J].中国中医药信息杂志,2003,10(6):66—67.
- [16]孙国强,朱凤梅.润燥凉血汤治疗银屑病进行期的临床研究[J].四川中医,2007,25(2):92—93.
- [17]瞿幸,牛福玲,赵丽平,等.消银解毒饮治疗银屑病血热证 85 例临床研究[J].中医杂志,2001,42(2):103—104.
- [18]侯素春,刘晓明,宋智琦,等.中药凉血活血复方治疗银屑病 133 例临床疗效观察[J].临床皮肤科杂志,2006,35(11):741—742.
- [19]赵辨.临床皮肤病学[M].3 版.南京:江苏科学技术出版社,2001:759—772.
- [20]郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:229—302.
- [21]上海市卫生局.上海市中医病证诊疗常规[M].2 版.上海:上海中医药大学出版社,2003:349—350.
- [22]魏华凤,季光,郑培永.证候诊断规范化研究的现状分析[J].中西医结合学报,2007,5(2):115—121.
- [23]赵克勤.集对分析及其初步应用[M].杭州:浙江科技出版社,2000:4—8.
- [24]孙占全,刘艳骄,西广成.证候与方剂相关性的研究[J].中国中医基础医学杂志,2006,12(2):150—152.

(收稿日期:2011-07-22;修回日期:2011-08-19)

[编辑:崔京艳]

(上接第 838 页)

- [16]Mersereau JE, Levy N, Staub RE, et al. Liquiritigenin is a plant-derived highly selective estrogen receptor beta agonist [J]. Mol Cell Endocrinol, 2008, 283(1—2):49—57.
- [17]Zhang K, Lu J, Mori T, et al. Baicalin increases VEGF expression and angiogenesis by activating the ERR{alpha}/PGC-1{alpha} pathway[J]. Cardiovasc Res, 2011, 89(2):426—435.
- [18]郝庆秀,王继峰,牛建昭,等.熟地等 4 味中药的植物雌激素作用的实验研究[J].中国中药杂志,2009,34(5):620—623.
- [19]帕丽达·阿不力孜,热娜·卡斯木,盛萍,等.茯苓等 9 种中药植物雌激素活性筛选的实验研究[J].时珍国医国药,2008,19(9):2237—2238.
- [20]Hien TT, Kim ND, Pokharel YR, et al. Ginsenoside Rg3 increases nitric oxide production via increases in phosphorylation and expression of endothelial nitric oxide synthase. Essential roles of estrogen receptor-dependent [J]. 1994, 202, China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net
- PI3-kinase and AMP-activated protein kinase. Toxicol Appl Pharmacol[J]. Toxicol Appl Pharmacol 2010 May 27. [Epub ahead of print]
- [21]Xin D, Wang H, Yang J, et al. Phytoestrogens from Psoralea corylifolia reveal estrogen receptor-subtype selectivity[J]. Phytomedicine, 2010, 17(2):126—131.
- [22]Wong SP, Shen P, Lee L, et al. Pharmacokinetics of prenylflavonoids and correlations with the dynamics of estrogen action in sera following ingestion of a standardized Epimedium extract [J]. J Pharm Biomed Anal, 2009, 50(2):216—223.
- [23]李卓杰,吴启端,邹衍衍,等.龟鹿补肾丸的主要药效学研究[J].中国实验方剂学杂志,2003,9(6):41—43.
- [24]Liu J, Burdette JE, Xu H, et al. Evaluation of estrogenic activity of plant extracts for the potential treatment of menopausal symptoms[J]. J Agric Food Chem, 2001, 49(5):2472—2479.

(收稿日期:2011-12-29;修回日期:2012-01-06)

[编辑:董健]