

对血管内皮细胞有保护作用的中药筛选

□ 管昌益* (福建省厦门市中医院 福建 厦门 361001)
肖子杰 (福建省漳州市中医院 福建 漳州 363000)

关键词 血管内皮细胞 损伤 中药筛选 药理作用 综述

血管内皮细胞不再被认为仅是血液和血管平滑肌的屏障，而是一个高度活跃的代谢库，它能合成多种血管活性物质，对血管舒缩功能与血液流变性有不可替代的调节作用。同时对细胞生成、炎症、免疫等功能的影响都具有重要生理意义。多种因素损伤血管内皮细胞都可诱发动脉粥样硬化的形成和发展。筛选对内皮细胞保护作用的药物，对防治动脉粥样硬化具有积极意义。从上世纪 80 年代末开始，我国学者就某些中药对血管内皮细胞损伤的保护作用进行了研究，现综述如下。

1 单味药物及其单体成份

1.1 丹参 将丹参作用于体外培养的猪主动脉平滑肌细胞显示，能明显抑制平滑肌细胞的 PAI 活性，提示丹参能通过对平滑肌细胞影响

而抑制内皮细胞分泌的纤溶酶原激活物活性^[1]。从单纯提取物丹参酮ⅡA 对低密度脂蛋白引起牛血管内皮细胞损伤的保护作用表现出，高浓度丹参酮ⅡA 有刺激内皮细胞分泌 PGI₂ 作用，考虑这种作用可能与其抗氧化作用有关^[2]。另外一组牛内皮细胞实验却证明丹参酮和丹参素均可刺激内皮细胞分泌 PGI₂^[3]。此外，丹参还能减轻纤维蛋白对内皮细胞损伤^[8]。扫描电镜观察丹参对高脂兔血清培养的平滑细胞发现，丹参可以保护内皮细胞，阻止纤维素、血小板、脂质颗粒在动脉内膜表面沉着^[4]。

1.2 三七 PNS 是三七的主要药用成份，应用猪内皮细胞培养，将不同剂量的 PNS 加入培养液中，直接作用于内皮细胞，测试可见 PNS ≤ 0.2 g/L 作用 24h 小时后，

内皮细胞分泌的 t-PA 活性无明显改变，而 PNS 浓度达 0.5 g/L 后，内皮细胞分泌的 t-PA 活性显著提高，提示高浓度 PNS 具有促进内皮细胞分泌 t-PA 活性作用。同时测定细胞 DNA 含量显示，药物组细胞 DNA 含量无明显增加。根据同种细胞 DNA 量恒定的原理，说明 PNS 提高血浆 t-PA 活性的效应不是通过内皮细胞增殖，而可能是通过提高内皮细胞分泌 t-PA 能力起作用的^[5]。

1.3 蒲黄 实验表明蒲黄能促进内皮细胞释放 PGI₂，提高 PGI₂/TXA₂ 比值，改善血小板功能，刺激内皮细胞产生组织型血浆素原，增强纤维活性，防止附壁血栓形成。进一步用体外载片培养血管内皮细胞，观察纤维蛋白对内皮细胞损伤，并比较蒲黄各 S 单体对内皮细胞损伤的保护作用，可见蒲黄各单体组内皮细胞变形与脱落者均占

* 作者简介 管昌益，男，医学博士，主要从事心内科中西医结合临床工作。

少数,多数细胞形态完整,与正常对照组细胞相同,排列规则,说明蒲黄能减轻纤维蛋白对内皮细胞损伤,起到预防动脉粥样硬化作用^[6-9]。

1.4 川芎 川芎嗪是川芎的主要药用成分,实验观察川芎嗪对组织培养中内皮细胞生长的影响时发现,川芎嗪浓度为 16mg/ml 时对培养的内皮细胞生长无抑制现象,于 20mg/ml 浓度下,可刺激内皮细胞产生大量 PGI₂,提示人造血管内皮化时,选择上述浓度药物即可使内皮细胞产生 PGI₂ 等抗凝物质,并抑制血小板产生 TXA₂,以提高 PGI₂/TXA₂ 比值,同时不抑制内皮细胞生长,以助抗血栓的内皮细胞衬里形成,保证移植血管通畅率,但川芎嗪浓度为 1.6 μg/ml 时内皮细胞生长受抑制,这说明因药物浓度不同对内皮细胞的作用不同,为临床用药剂量选择提供一定的理论依据。于另外一组实验观察川芎嗪对缺氧培养牛主动脉和肺动脉内皮细胞的形态改变显示,川芎嗪能减轻缺氧造成的主动脉内皮细胞损伤,但对肺动脉内皮细胞的缺氧性改变却无明显保护作用^[10,11]。

1.5 葛根 现代研究显示其有较强的扩张血管作用。葛根素是葛根的活性成份。通过用葛根素对牛内皮细胞培养实验显示,实验组的牛内皮细胞内液和外液羟脯氨酸含量均明显下降,细胞内液糖胺多糖明显降低,而细胞外液则轻度上升。羟脯氨酸对维持胶原纤维三股螺旋体的结构稳定具有重要作用,其含

量变化能反映胶原纤维代谢的变化,葛根素能使内皮细胞羟脯氨酸代谢减慢,使内壁的胶原或胶原纤维含量相对减少,有利于防止血小板粘附、聚集以及血栓形成。葛根素可使内皮细胞中糖胺多糖代谢明显减慢,动脉内壁表面糖胺多糖相对减少,这对防治动脉粥样硬化是有益的^[12]。

1.6 蛻皮甾酮 蛻皮甾酮是存在于活血化瘀中药中的单体成份,为具有最强生理活性的蛻皮激素,能促进创伤愈合。有研究表明,蛻皮甾酮能作用于血管内皮细胞,因此推测其可能对内皮损伤有保护作用。本研究采用缺血缺氧的血管内皮细胞模型,观察培养的人脐静脉内皮细胞上清液的 LDH、ACE 变化。结果表明,缺血缺氧时,内皮细胞上清液的 LDH、ACE 明显增多,但应用蛻皮甾酮则上清液的 LDH、ACE 较单纯缺血缺氧时明显减少。认为蛻皮甾酮可能对缺血缺氧致血管内皮细胞损伤有一定的保护作用^[13]。

1.7 黄芩 细菌内毒素所致的内皮细胞损伤是多种感染性疾病共同发病因素之一,而多种西药制剂尝试保护内皮细胞受内毒素毒性作用的效果并不理想。从形态学和生物学角度探索黄芩对内毒素损伤内皮细胞的保护作用时发现,黄芩甙能减轻细菌内毒素所致内皮细胞膜结构的损伤作用,尤其对细胞连接的保护作用较为明显,同时发现黄芩甙能抑制内毒素所致的细胞蛋白分泌功能增强、蛋白水解酶释放以及氧自由基产生。认为黄芩甙在一定

程度上对内毒素引起的内皮细胞损伤有保护作用^[14]。

1.8 人参 采用三种产生外源性 OFR 方法,从血管内皮细胞形态、PGI₂ 释放量及 MDA 生成,观察人参皂甙对 OFR 引起的内皮损伤保护作用表明,人参皂甙在 40μg/ml 可明显减轻 X - XO、Cu²⁺ - Asc 系统引起的膜脂质过氧化及减轻内皮细胞形态学变化。提示人参在一定剂量时对 OFR 所致的内皮细胞损伤具有保护作用^[15]。

1.9 黄芪 实验观察黄芪对缺氧培养的牛主动脉和肺动脉内皮细胞形态改变时显示,黄芪能减轻缺氧造成的主动脉内皮细胞损伤,但对肺动脉内皮细胞的缺氧性损伤无明显作用^[11]。

2 复方制剂

2.1 活血化瘀制剂 本研究将不同浓度的血府逐瘀汤与血小板和体外培养人脐带内皮细胞共同作用,以放射免疫法测定血小板膜表面 GP II_b/III a 复合物和人脐静脉内皮细胞表面血栓调节蛋白(TM)分子数。可见于 40mg/ml 和 80mg/ml 时明显抑制二磷酸腺苷诱导的 GP II_b/III a 复合物分子表达,对 TM 无明显影响,提示血府逐瘀汤是通过阻断 GP II_b/III a 复合物暴露来抑制 ADP 对血小板激活^[16]。观察还表明血府逐瘀汤能调节用牛血清白蛋白和去甲肾上腺素损伤血管内皮细胞而造成的内皮细胞内分泌功能紊乱,降低造型兔血浆内皮素含量,升高 PGI₂ 含量,并且能明显增强内皮细胞释放 t - PA 活

性,对 PAI 活性有抑制作用。说明血府逐瘀汤不仅能抑制损伤的内皮细胞分泌内皮素和具有一定的纤溶功能,而且能促进正常动物内皮细胞分泌 PGI_2 ^[17]。其他实验亦表明血府逐瘀汤有保护血管内皮细胞,改善纤溶系统和前列环素系统紊乱^[18],而利用高脂兔血清培养人脐静脉内皮细胞,造成细胞损伤模型,研究心脑血管新抗动脉粥样硬化作用的实验显示,心脑血管在一定浓度时,有阻止高脂兔血清引起的内皮细胞中 LPO 含量升高和 PGI_2 合成减少^[19]。实验还显示丹参铬合剂能明显降低实验性高脂鸡血清 TC 含量和 LDL - C 含量,而减轻其对血管内皮细胞损伤,保护内皮超微结构,维护内膜通透性,防止血浆脂蛋白侵入,减少动脉粥样硬化病变^[20]。血脉舒亦有清除血清过氧化脂质,稳定超氧化物歧化酶活性,减少 TXB_2 分泌,保持 6 - Keto - $\text{PGF}_{1\alpha}$ / TXB_2 平衡,保护血管内皮细胞^[21]。通过采用新西兰大白兔建立动脉粥样硬化模型,观测脑康对主动脉病理形态改变表明,脑康大、小剂量组主动脉同膜病变较高脂模型组明显减轻,仅见局灶型泡沫细胞,内膜下平滑肌细胞只少量灶样增生,其中大剂量组 2 只动物未见病理改变。提示脑康对高脂血清作用下内皮细胞损伤有较明显的保护作用^[22]。进行大黄蛰虫丸抗动脉粥样硬化研究发现给药组动脉内膜病变轻微,动脉内膜增生不显著,内膜下仅见少许泡沫细胞,胶原纤维排列正常,中膜

平滑肌细胞增生不显著,冠脉内膜轻微增厚,说明大黄蛰虫丸可明显减轻实验性动物高脂血清引起的内皮损伤,保护内皮细胞功能^[23]。临床上将 70 例稳定型心绞痛患者随机分为复方丹参滴丸治疗组和消心痛对照组,采用逆转泵——聚合酶链反应方法,于治疗前后测定外周血循环内皮细胞 ET - 1 基因表达,以探讨复方丹参滴丸对外周血循环内皮细胞 ET - 1 基因表达的影响。70 例心绞痛患者中 69 例检出 546bp 阳性条带,经复方丹参滴丸治疗后的 29 例中 6 例未检出阳性条带,并且 ET - 1PCR 产物的相对量、吸收光密度明显减少,与对照组比较有显著性差异。说明复方丹参滴丸能直接抑制外周血内皮细胞 ET - 1 基因表达,通过调节血管内皮细胞 ET - 1mRNA 的表达水平来缓解心绞痛的发作^[24]。有研究表明复方丹参片有明显的抗主动脉平滑肌细胞脂质过氧化损伤,可以保护血管内皮细胞的完整性^[25]。

2.2 益气活血制剂 体外实验表明益气活血方可使人脐静脉内皮细胞 6 - Keto - $\text{PGF}_{1\alpha}$ 升高,对 TXB_2 及 T/K 比值下降具有拮抗作用,24h 后对 6 - Keto - $\text{PGF}_{1\alpha}$ 升高仍具有协同作用,但对 TXB_2 及 T/K 比值下降无明显影响。提示益气活血方在一定时间内对 TNF 作为炎症介质导致的血管扩张、管壁通透性增大具有对抗作用。同时显示益气活血方 20 mg/ml 时能抑制 TNF 引起的 SOD 活性下降和 LPO 含量升高,并保护内皮细胞形态的过渡改变,提示抗脂质过氧化可能是益气

活血方抗 TNF 损伤血管内皮细胞的重要机制^[26,27]。补阳还五汤亦可促进凝血酶诱导内皮细胞释放纤溶酶激活物,同时抑制其释放纤溶酶激活物抑制剂及 Von Willebrand^[28]。采用放射免疫分析法检测 40 例急性脑梗塞患者服用龙寿丹前后血清 TNF - α 和循环内皮细胞含量显示,龙寿丹可降低急性脑梗塞患者血清中增高的 TNF - α 及循环内皮细胞,减轻了对脑血管内皮细胞损害,对脑血管内皮细胞及缺血神经元均有保护作用^[29]。从内皮细胞形态学观察冠脉康方在动脉粥样硬化形成过程中对动脉内皮的保护作用。结果显示,冠脉康组大鼠动脉内膜内皮细胞仅部分脱落,内膜轻度增厚,泡沫细胞较少,中膜平滑肌细胞数目略增加,少见肥大的平滑肌细胞,说明冠脉康对高脂血清作用下的动脉内皮细胞有保护作用^[30]。

2.3 益气化痰和清热解毒制剂 临床上应用降脂通脉方治疗 31 例动脉粥样硬化患者取得较好效果,为探讨其机理用胎儿脐带培养内皮细胞,以倒置显微镜观察降脂通脉方对高脂血清作用下内皮细胞的保护作用。于加入降脂通脉口服液孵育 24h 后显示,内皮细胞仅少数脱落,细胞形态大致正常。检测 LDH 释放量明显减少,6 - Keto - $\text{PGF}_{1\alpha}$ 含量增加,细胞培养液中内皮素含量明显下降。上述表明降脂通脉方保护高脂血清作用下的内皮细胞损伤^[31]。根据内皮素与蛇毒有共同的祖基因及同源染色体结构和相似的生物学效应,组制清热解毒液用内皮细胞铺片和

免疫组化技术相结合的方法,观察具有抗蛇毒作用的清热解毒液对高脂血清作用下血管内皮的保护作用,结果显示清热解毒液组大鼠血浆内皮素水平、内皮细胞铺片 IgG 和内皮素阳性率均明显低于高脂对照组,但对血脂无降低作用。说明清热解毒液能阻止高脂对血管内皮的损伤,减少内皮细胞合成和释放内皮素,在一定程度上起到保护内皮细胞的作用^[32]。

3 结 语

血管内皮细胞损伤为多因素影响,如交感神经兴奋、高血压、糖尿病、吸烟、自由基、脂质过氧化物、内毒素、同型半胱氨酸等等,或是单一因素、或是多种因素综合作用所致^[33]。如何从中药中筛选强有效的保护内皮细胞药物,对防治动脉粥样硬化有重要意义。

参考文献

- [1] 毛申兰,张彩英,黄桂秋,等. 丹参对血管平滑肌细胞抑制内皮细胞分泌纤溶酶原激活物活性的影响. 中国病理生理杂志, 1991, 7 (2): 134.
- [2] 王新星,游杰美,靳芳,等. 丹参酮ⅡA对低密度脂蛋白引起牛血管内皮细胞损伤的影响. 中国药理学与毒理学杂志, 1993, 7 (2): 157.
- [3] 顾杨洪,张彩英,黄桂秋,等. 丹参酮和丹参素对牛内皮细胞抗凝和纤溶功能的影响. 上海第二医科大学学报, 1996, 10 (3): 208.
- [4] 孟振行,朱甫祥,韩彩丽,等. 丹参对家兔实验性动脉粥样硬化预防作用的研究. 心肺血管病杂志, 1995, 14 (2): 101.
- [5] 刘青,邓平. 三七总皂甙对血管内皮产生组织型纤溶酶原激活物的影响. 中华血液学杂志, 1994, 15 (8): 433.
- [6] 金永娟. 蒲黄对家兔实验性高胆固醇血症血液流变性的影响. 中国病理生理杂志, 1990, 6 (3): 172.

- [7] 黄桂秋,张彩英,徐德敏,等. 蒲黄、丹参对纤维蛋白损伤内皮细胞的保护作用. 上海第二医科大学学报, 1987, 7 (2): 128.
- [8] 赵基,张彩英,徐德敏,等. 蒲黄对猪动脉内皮细胞产生 PGI₂ 和 t-PA 的影响. 上海第二医科大学学报, 1988, 8 (3): 213.
- [9] 强卫国,张彩英,徐德敏,等. 蒲黄、维生素 E 和 C 对大鼠动脉内皮细胞合成前列腺素与产生脂质过氧化物的影响. 上海第二医科大学学报, 1987, 7 (4): 296.
- [10] 周伟东,潘明兴,何红兵,等. 川芎嗪和阿司匹林对组织培养中内皮细胞生长的影响. 第一军医大学学报, 1992, 12 (1): 52.
- [11] 蔡晓莉,周传农,王秀琴,等. 缺氧培养主动脉和肺动脉内皮细胞的形态改变及川芎嗪、黄芪的影响. 中华病理学杂志, 1995; 24 (1): 50.
- [12] 黄兆宏,何耕兴,张子文,等. 葛根素对牛动脉内皮细胞的作用. 老年医学杂志, 1992, 12 (6): 350.
- [13] 吴旭,蒋耀光,范士志,等. 蜕皮甾酮对缺血缺氧致血管内皮细胞损伤的影响. 第三军医大学学报, 1998, 20 (4): 358.
- [14] 王毅,朱佩芳,王正国,等. 黄芩甙对内皮细胞保护作用及其生化机理. 中国中医急症, 1994, 3 (6): 260.
- [15] 梅兵,王耀发,吴骏峰,等. 氧自由基的体外培养血管内皮细胞的损伤及人参皂甙的保护作用. 药学报, 1994, 29 (11): 801.
- [16] 李艳梅,汪钟,翁进,等. 血府逐瘀汤对血小板与内皮细胞功能的影响. 中国中西医结合杂志, 1999, 19 (5): 289.
- [17] 王奇,陈云波,梁伟雄,等. 血瘀证兔模型血管内皮细胞内分泌功能变化及血府逐瘀汤作用的影响. 中国中医基础医学杂志, 1998, 4 (6): 31.
- [18] 林松波,连祺周,梁辉,等. 急性脑梗塞患者血管内皮细胞活性因子的变化和活血化瘀对其影响的临床观察. 中国中西医结合杂志, 1998, 18 (7): 392.
- [19] 傅蕾,等. 心脑血管对入血管内皮细胞的保护作用. 中国中西医结合杂志, 1993, 13 (基础理论研究特集): 49.
- [20] 白娟,孙成全,李应东. 丹参络合剂对

- 实验性动脉粥样硬化内皮细胞变化的影响. 甘肃中医学院学报, 1995, 12 (1): 11.
- [21] 黄河清,李明富. 血脉舒抗家兔实验性动脉粥样硬化的研究. 中医杂志, 1998, 39 (2): 113.
- [22] 褚田明,李明,陈国平,等. 脑康防治动脉粥样硬化的实验研究. 上海中医杂志, 1999, (6): 44.
- [23] 张殿增,王姜纳,邱培伦,等. 大黄蛰虫丸抗动脉粥样硬化的实验研究. 实用中西医结合杂志, 1992, 5 (3): 135.
- [24] 冯培芳,秦南屏,覃宇果,等. 复方丹参滴丸对冠心病患者循环内皮细胞的内皮素基因表达的影响. 中国中西医结合杂志, 1999, 10 (5): 286.
- [25] 孙雅,等. 复方丹参对主动脉平滑肌细胞过氧化脂质的影响. 中国中西医结合杂志, 1993, 13 (基础理论研究特集): 59.
- [26] 葛金文,朱惠斌,彭延古,等. 益气活血方对肿瘤坏死因子诱导血管内皮细胞释放反应的影响. 湖南中医学院学报, 1998, 18 (4): 7.
- [27] 陈喜容,朱惠斌. 益气活血方对自由基介导肿瘤坏死因子损伤血管内皮细胞的影响. 湖南中医学院学报, 1998, 18 (3): 13.
- [28] 姚龙彪,李安国,贺石林,等. 补阳还五汤对凝血酶诱导血管内皮细胞释放反应的影响. 中国中西医结合杂志, 1993, 13 (基础理论研究特集): 70.
- [29] 吴苏宁,刘顺兴,超瑞平,等. 龙寿丹对急性脑梗塞患者血清肿瘤坏死因子及循环内皮细胞含量的影响. 中国中西医结合杂志, 2000, 20 (2): 91.
- [30] 隋立里,王浩,郑广娟,等. 冠脉康对大鼠实验性动脉粥样硬化的抑制作用. 山东中医学院学报, 1995, 19 (4): 256.
- [31] 王亚红,牛福玲,赵明镜,等. 降脂通脉法保护血管内皮细胞的临床与实验研究. 中医杂志, 2000, 41 (5): 287.
- [32] 杜艳芝,闫晓梅,胡维斌,等. 清热解毒液对高脂血症大鼠内皮素影响的研究. 中国病理生理杂志, 1999, 15 (12): 1134.
- [33] 张爱娟,周序斌. 血管内皮细胞的损伤机理的研究进展. 中国药理学通报, 1993, 9 (5): 326.