

抗心肌缺血再灌注损伤的中草药研究进展

李秀才(青岛 266071 青岛医学院附属心血管病医院)

摘要 目的:介绍中草药防治心肌缺血再灌注损伤方面的研究进展。方法:根据近几年的研究文献,总结中草药防治心肌缺血再灌注损伤方面的研究及作用机理。结果:三七皂甙、绞股蓝总甙、人参皂甙、槲皮素、丹参素、川芎嗪、茶多酚、银杏叶、水芹、丹参水提物;炙甘草汤、生脉散、四逆汤;丹参注射液、灯盏花注射液、当归注射液、654-2注射液、川芎嗪注射液有良好的抗心肌缺血再灌注损伤作用。作用机理包括:抗氧自由基损伤、抗脂质过氧化作用、钙通道阻滞作用,防止钙超载,抑制肾素活性,降低 TXA_2/PGI_2 比值,升高心肌 SOD 活性,增加心肌营养血流量等。结论:中草药抗心肌缺血再灌注损伤作用肯定,前景广阔,但应用于临床,仍需深入研究。

关键词 心肌缺血再灌注损伤;中草药

十余年来,缺血心肌再灌注治疗的技术,挽救了大量的缺血心肌患者的生命,但再灌注本身也可引起心肌损伤而影响其疗效。心律失常和心肌顿抑是再灌注损伤的表现,氧自由基产生及钙平衡失调之间复杂的相互作用可能是其发生之原因^[1]。探索防治心肌缺血再灌注损伤的药物是当今医学研究的热点之一。本文对我国近年来利用中草药防治心肌缺血再灌注损伤的研究进展简述如下。

1 中草药单体

1.1 三七皂甙:李杏^[2]等研究发现三七皂甙可显著地缩小在体大鼠冠状动脉结扎再通后的心肌梗塞面积,且该保护作用呈明显的剂量依赖关系,并减少心肌 CPK 的释放,三七皂甙的上述作用可能与其减少 MDA 生成,保护 SOD 活力,减轻钙积累有关。

1.2 绞股蓝总甙:李冬辉^[3]等用绞股蓝总甙对大鼠心肌缺血/再灌注损伤实验中,发现心肌内 GSH-Px 活性明显高于对照组,MDA 含量显著降低($P < 0.01$),并能维持正常的心肌线粒体膜流动性,心肌超微结构较对照组显著改善。

1.3 人参皂甙:江岩^[4]等用人参皂甙 Rb_1 、 Rb_2 、 Rb_3 能使在培养基中加入黄嘌呤和黄嘌呤氧化酶所诱发的培养心肌细胞自由基损伤的动作电位恢复正常,并能抑制正常培养心肌细胞的动作电位和自发性搏动,表明 Rb_1 、 Rb_2 、 Rb_3 即有抗氧化损伤作用又有钙通道阻滞作用,对心肌缺血再灌注损伤具有保护作用。

1.4 槲皮素:槲皮素^[5]在用垂体后叶素引起大鼠心肌缺血模型实验中,用药组可显著降低血清和心肌 MDA 含量以及血清乳酸脱氢酶, α -羟丁酸脱氢酶活性,与对照组相比, $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$,表明槲皮素对缺血

心肌有保护作用。

1.5 丹参素:张力、苏晓华^[6,7]等采用电子自旋共振技术(ESR)研究丹参素(DS-182)发现,丹参素具有清除 O_2^- 和 OH^- 的作用并对大鼠缺血/再灌注损伤的心肌线粒体有良好的保护效应。

1.6 川芎嗪:川芎嗪是从中草药川芎中提取的一种生物碱,可提高血小板内 cAMP 水平,抑制 Ca^{2+} 内流和 TXA_2 合成酶,并能促进 PGI_2 生成。傅春景^[8]等用改良的 Langendorff 模型灌流离体大鼠心脏,探讨心肌细胞本身或血管内皮细胞,是否在缺血再灌注时也参与了血栓素 $A_2(TXA_2)$ 的释放,并探讨川芎嗪对 TXA_2 的影响。结果显示心肌缺血后再灌注时冠脉回流量中 TXB_2 含量增多,6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}(6-keto-PGF_{1\alpha})$ 相对减少, $TXB_2/6-keto-PGF_{1\alpha}$ 比值增高,乳酸脱氢酶(LDH)释放增多。说明川芎嗪能促进 6-keto- $PGF_{1\alpha}$ 的产生,且能够抑制 TXB_2 和 LDH 的释放。川芎嗪具有抑制血小板聚集和扩张冠状血管作用。本实验证实了川芎嗪能够抑制心肌缺血再灌注时 TXA_2 的释放;能够促进心肌合成 PGI_2 ,使 TXA_2/PGI_2 的比值降低。以上因素可能是川芎嗪抗心肌缺血再灌注损伤的病理生理学基础。

1.7 茶多酚:茶多酚(tea polyphenol, TP)系从茶叶中提取的一类多酚类化合物,其主要成分为儿茶素(catechin),具有抗凝、降脂和抗动脉粥样硬化等作用。汤圣兴^[9]等用异丙肾上腺素(isoproterenol, ISO)诱致大鼠心肌损伤,观察 TP 对其保护作用。结果给大鼠腹腔注射茶多酚(10mg/kg)5d 后,皮下注射异丙肾上腺素(1mg/kg)连续 2d。结果发现茶多酚和普萘洛尔(propranolol, Pro)均使大鼠血清丙二醛、磷酸肌酸激酶、

乳酸脱氢酶(LDH)及 LDH₁ 较生理盐水组下降,LDH₂/LDH₁ 比值增加。同时,茶多酚使大鼠血浆肾素活性降低。HE 染色亦显示病理损伤减轻。提示茶多酚对异丙肾上腺素诱发大鼠的心肌损伤有保护作用,机理与其抗氧自由基和抑制肾素活性有关。

2 单味中草药

2.1 银杏叶的提取物 EGb761: Haramaki^[10]等利用银杏叶的提取物 EGb761 具有显著的抗氧化活性,研究了 EGb761 防治心肌缺血/再灌注损伤的作用。结果表明,EGb761 显著改善了再灌注期间心脏的机械收缩功能并抑制了 LDH 的释放。而且 EGb761 还可阻止缺血/再灌注心肌坏血酸含量的减少。表明 EGb761 对心肌缺血/再灌注损伤有防护作用。

2.2 水芹甲醇提取物:水芹(*Oenanthe stolonifera*)为伞形植物,全草性味甘辛、凉、功能清热利水,主治黄疸性肝炎、水肿。张红英^[11]等研究表明,水芹甲醇提取物(水芹 M)对大鼠心肌缺血再灌注损伤具有保护作用,其作用可能与抗氧自由基生成及脂质过氧化物有关。实验证明,水芹甲醇提取物 iv 可显著对抗心肌缺血引起的心律失常,缩小心肌梗塞面积,同时可明显地对抗心肌缺血再灌注引起的心律失常。水芹 M(100mg/kg)可明显降低血浆中脂质过氧化产物丙二醛(MDA)的含量,保护超氧化物歧化酶(SOD)的活性。

2.3 丹参水提物:郑若玄^[12]等实验研究丹参(*Salvia miltiorrhiza* Bge)水提取物(SM-H)对动物实验性心肌缺血的保护作用。结果表明,SM-H 预防异丙肾上腺素(ISO)或氯化钡引起大白鼠急性心肌缺血和心律失常有如下的显著效应:①腹腔注射 SM-H,连续 3~5d,或 1 次静脉注射,均能显著地减少动物的死亡率;②静脉注射 SM-H 进行氯化钡恒速灌注,显著提高导致动物心律失常而致死的氯化钡剂量;③腹腔注射 SM-H,显著防止或减少氯化钡静脉注射引起大白鼠的室性过早搏动,心室纤颤,心搏过缓以及死亡率;④腹腔注射 SM-H,能显著缩小 ISO 引起大白鼠心电图的 J 点位移。

3 中药复方汤剂

3.1 炙甘草汤:连晓媛^[13]等研究表明,炙甘草汤对心肌缺血/再灌注损伤有保护作用,炙甘草汤能降低大鼠心肌缺血/再灌注诱发的心律失常的发生率,缩小再灌注后心肌梗塞范围,减少再灌注后心肌肌酸激酶和乳酸脱氢酶的释放并抑制 MDA 的生成。

3.2 生脉散:生脉散^[14]可使缺血/再灌注心肌内的琥珀酸脱氢酶, GSH-PX 和 SOD 的活性显著升高,MDA 含量显著下降,并保持心肌细胞结构基本正常。

3.3 四逆汤:吴伟康^[15]等通过电镜对心肌超微结构的观察发现,四逆汤可显著减少因缺血而引起的心肌糖原消耗并可减轻缺血心肌的线粒体肿胀。吴伟康^[16]等又探讨了四逆汤(简称 SD)对缺血(氧)心电图影响及其可能的作用机制。结果表明:SD 对垂体后叶素引起的家兔缺血性心电图有显著的改善作用,S-T 段的下移显著减轻,T 波的增高明显受到抑制,SD 也显著延长了缺氧小鼠的心电活动时间,SD 对缺血(氧)心肌的这种保护作用可能与其显著增加心肌营养血流量有关。为进一步探讨 SD 缺血心肌保护作用的作用机理,吴伟康^[17]对 SD 及其单味药的抗自由基作用进行了体外试验。结果表明 SD 及其单味药附子、甘草有显著的抗脂质过氧化作用,而干姜无此作用。SD 可有效地清除氧自由基,其各单味药在某种程度上有类似作用,但不及全方。为给临床用药提供参考,就 SD 及其单味药对缺血心肌 LPO 的影响以及 SD 抗 LPO 作用的量效和时效关系进行了研究^[18],结果表明,SD 全方可显著降低缺血心肌 MDA 含量,组成 SD 的各单味药除干姜外,附子、甘草也有一定的抗脂质过氧化作用,但不及全方。吴伟康^[19]等又采用 ESR 法测定心肌氧自由基浓度发现:SD 可显著降低缺血心肌氧自由基浓度,与此同时,心肌 SOD 活性显著上升,MDA 含量显著下降。此外,SD 尚可增加心肌的营养血流量。综上所述,SD 对缺血心肌的保护作用是通过显著增加心肌营养血流量,抗自由基损伤,抗脂质过氧化作用,显著降低缺血心肌氧自由基浓度,升高心肌 SOD 活性等多种作用机制来实现的。

4 中草药制剂

4.1 丹参注射液:涂淑珍^[20]等以脂质过氧化物含量和超氧化物歧化酶活性为指标,观察丹参注射液对缺血再灌注心肌的保护作用,结果显示丹参可以使缺血局部心肌脂质过氧化物含量降低,超氧化物歧化酶活性增高。提示丹参具有抗心肌缺血再灌注损伤作用。韩畅^[21]等用丹参注射液研究白兔左室支结扎缺血实验中,给药组缺血区 MDA 含量较对照组下降 56% ($P < 0.005$),再灌注后给药组缺血区局部血流量比对照组提高 32% ($P < 0.001$)。作者认为上述结果是丹参抑制脂质过氧化和钙内流的结果。陶月玉^[22]等人首次报道了复方丹参对急性缺血心肌磷脂肌醇代谢的影响,其实验结果表明:丹参对缺血心肌磷脂肌醇代谢的功能亢进具有明显的抑制作用,且丹参这种抑制缺血心肌磷脂肌醇代谢作用随丹参剂量在一定范围内的增加而相应增强。虽然,丹参对缺血心肌磷脂肌醇代谢的确切抑制部位尚不清楚,但其结果显示了丹参对

心肌缺血性损伤的保护作用可能与其抑制缺血心肌磷脂肌醇信息系统的功能亢进有关。王晓蕾^[23]等临床研究表明复方丹参对窒息新生儿的心肌损害起到有效的保护作用。

4.2 灯盏花注射液:解玉冰^[24]等的研究表明,灯盏花注射液对实验性缺血心脏有保护作用,可减少磷酸肌酸激酶(CPK)的释放,灯盏花注射液对缺血后再灌注的心脏也有保护作用,用药组 SOD、GSH-PX 活性高于对照组而 MDA 样物质水平显著下降。临床研究也进一步证实,灯盏花胶囊治疗冠心病心绞痛的作用优于丹参胶囊^[25]。

4.3 当归注射液:研究表明,心肌缺血再灌注损伤与再灌注时心肌细胞内钙超负荷(calcium overload)有关,而当归(*angelica sinensis*)具有钙通道阻滞作用,且能缓解冠脉痉挛,增加冠脉流量,对各种心肌缺血模型有保护作用^[26]。庄学焯^[27]等以大鼠心肌缺血再灌注为模型,研究当归注射液对再灌性心律失常的保护作用。结果表明,当归注射液腹腔注射(0.6g 生药/kg)能使室性早搏发生率和心律失常总发生率明显减少,与生理盐水对照组比较,差异显著($P < 0.05$),而与异搏定组比较则差异不显著。提示当归注射液对大鼠心肌缺血再灌注的心律失常具有保护作用。陈少刚^[28]等采用家兔心肌缺血再灌注损伤实验模型,观察到家兔在结扎冠状动脉左室支前 10min,经耳缘静脉恒速(0.4 ml/min)输注当归注射液(50mg/kg)可使心肌缺血再灌注后的左室内压(LVP)、左室压最大上升及下降速率(dp/dt_{max})均显著高于盐水对照组($P < 0.05 \sim 0.01$),降低再灌注后血浆磷酸肌酸激酶(CPK)活性及丙二醛(MDA)含量的升幅($P < 0.05 \sim 0.01$)。上述结果表明,当归注射液对家兔心肌缺血再灌注时心功能降低及心肌细胞损伤具有明显的保护作用。其作用机制可能与该药抗心肌缺血及钙拮抗作用有关。此外,血浆 MDA 浓度升幅的减少尚提示该药可能具有减少自由基的产生或加速氧自由基清除的作用。

4.4 654-2 注射液:654-2 即山莨菪碱是我国茄科植物唐古特山莨菪中提取的一种生物碱。唐朝枢^[29]等研究发现 654-2 注射液可提高离体大鼠心肌对缺氧的耐受和减轻双氧所引起的损伤,明显抑制心肌组织钙含量的增加,且作用明显优于异搏定。

4.5 川芎嗪注射液:夏正远^[30]等的研究表明,休克期机体即遭受了氧自由基损伤,而再灌注加重了氧自由基损伤程度。川芎嗪注射液与外源性 SOD 均能有效防治休克再灌注时的氧自由基损伤,有效恢复组织灌注。其作用与其能升高内源性 SOD 活性,清除氧自由基,进

而降低组织脂质过氧化程度等作用有关。

综上所述,抗心肌缺血再灌注损伤作用的中草药研究已取得了相当可观的成绩,阐述了中药单体三七皂甙、绞股蓝总甙、人参皂甙、槲皮素、丹参素、川芎嗪、茶多酚及单味中草药银杏叶、水芹、丹参的水提物具有抗心肌缺血再灌注损伤作用;研究了炙甘草汤、生脉散、四逆汤及丹参注射液、灯盏花注射液、当归注射液、654-2 注射液、川芎嗪注射液的抗心肌缺血再灌注损伤作用。同时也阐述了中草药抗心肌缺血再灌注损伤作用的机理有:抗氧自由基损伤,抗脂质过氧化作用,钙通道阻滞作用,防止钙超载,抑制肾素活性;降低 TXA_2/PGI_2 比值,升高心肌 SOD 活性,增加心肌营养血流量等。但也存在不少问题,表现在动物实验较多,临床研究较少;单味中药研究较多,复方方剂研究较少;单一的抗心肌缺血再灌注损伤机制研究较多,多种机制共同起作用的综合研究较少。今后应加强临床研究和复方制剂综合研究。可以相信,随着研究工作的深入开展,一定能发现、开发出一批高效、安全、廉价的抗心肌缺血再灌注损伤中药,为人类战胜缺血性心脏病再创新篇章。

参考文献

- 1 程友琴节译.氧自由基在心肌再灌注损伤中的作用与抗氧化剂治疗.心血管病学进展,1994,15(6):375.
- 2 李杏,陈俊秀,孙家钧.三七皂甙对大鼠实验性心肌缺血再灌注损伤的保护作用.中国药理学报,1990,11(1):26.
- 3 李冬辉,邱培论,李广元,等.绞股蓝皂甙对大鼠心肌缺血/再灌注损伤的保护作用.基础医学与临床,1990,10(1):29.
- 4 Jiang Y, Zhong GG, Cheng L, et al. Influences of ginsenosides Rb_1 , Rb_2 and Rb_3 on electric and contractile activities of normal and damaged cultured myocardiocytes. Acta Pharmacologica Sinica, 1992, 13(5):403.
- 5 舒恩洁,罗德生,吴基良,等.槲皮素对心肌缺血大鼠过氧化脂质和血清酶活性的影响.心肺血管学报,1992,11(2):42.
- 6 张力,王孝铭,梁殿权,等.丹参素对大鼠心肌缺血/再灌注致线粒体变化的影响及其作用机理的探讨.中国病理生理杂志,1990,6(6):420.
- 7 苏晓华,梁殿权,王孝铭.丹参素(DS-182)对大鼠心肌线粒体氧自由基损伤的保护作用.中国病理生理杂志,1992,8(2):122.
- 8 傅春景,赵根尚,张建芳,等.川芎嗪对离体大鼠心肌缺血再灌注损伤的影响.中国中西医结合杂志,1993,13(4):228.
- 9 汤圣兴,叶艇,赵振东.茶多酚对大鼠异丙肾上腺素诱发

- 心肌损伤的保护作用. 中草药, 1995, 26(4): 197.
- 10 Haraaki N, Aggarwal S, Kawabata T, et al. Effects of natural antioxidant ginkgo biloba extract (EGB761) on myocardial ischemia - reperfusion injury. Free Radical Biology & Medicine, 1994, 16(6): 789.
- 11 张红英, 朴惠善, 李牧子, 等. 水芹甲醇提取物对大鼠心肌缺血/再灌注损伤的保护作用. 中国中药杂志, 1995, 20(1): 44.
- 12 郑若玄, 方三曼, 韩宝铭, 等. 丹参水提物对化学引起大白鼠心肌缺血的保护作用. 中西医结合杂志, 1990, 10(10): 609.
- 13 连晓媛, 陈奇, 毕明. 炙甘草汤对心肌缺血/再灌注损伤的保护作用. 中药药理与临床, 1994, (5): 6.
- 14 姚睦, 荣焯之, 温文虎, 等. 心肌细胞再给氧损伤机制及生脉散防治作用的实验研究. 中华医学杂志, 1988, 68(6): 313.
- 15 吴伟康, 杨昆, 吴金浪, 等. 四逆汤保护缺血心肌的电镜形态学观察. 广东解剖学通报, 1994, 16(1): 20.
- 16 吴伟康, 金文涛, 罗灿华, 等. 四逆汤对缺血(氧)心电图的影响. 中草药, 1995, 26(3): 141.
- 17 吴伟康, 罗汉川, 侯灿. 四逆汤清除氧自由基及抑制心肌脂质过氧化反应的体外试验. 中国中药杂志, 1995, 20(11): 590.
- 18 吴伟康, 侯灿, 罗汉川, 等. 四逆汤方药抗缺血心肌脂质过氧化作用及其量效时效的研究. 中国中药杂志, 1995, 20(4): 235.
- 19 吴伟康, 侯灿, 罗汉川, 等. 四逆汤保护缺血心肌的实验研究. 中国中西医结合杂志, 1994, 14(9): 549.
- 20 涂淑珍, 欧阳静萍, 凌宏. 丹参对家兔心肌缺血再灌注损伤的保护作用. 湖北医学院学报, 1990, 11(2): 115.
- 21 韩畅, 王孝铭, 张国义. 丹参对心肌缺血和再灌注损伤的保护作用. 中国病理生理杂志, 1991, 7(4): 337.
- 22 陶月玉, 郭松峰, 陈惠珍, 等. 复方丹参对缺血心肌磷脂肌醇代谢的影响. 中国中西医结合杂志, 1993, 13(6): 354.
- 23 王晓蕾, 何平, 张黎蓉, 等. 复方丹参对窒息新生儿的心肌保护作用. 实用儿科临床杂志, 1995, 10(1): 22.
- 24 解玉冰, 徐济民, 朱菊红. 灯盏花注射液抗心肌再给氧性损伤的实验研究. 中华心血管病杂志, 1990, 18(6): 374.
- 25 徐济民, 郑慧君, 黄震华, 等. 灯盏花胶囊治疗冠心病心绞痛的临床观察. 上海中医药杂志, 1991, (10): 7.
- 26 李连达. 抗心肌缺血中药研究进展. 中西医结合杂志, 1987, 7(1): 57.
- 27 庄学焯, 李长潮, 陈少如. 当归注射液对大鼠心肌缺血再灌注时心律失常的保护作用. 中西医结合杂志, 1991, 11(6): 360.
- 28 陈少刚, 李长潮, 庄学焯, 等. 当归注射液对家兔心肌缺血再灌注损伤的保护作用. 中国中西医结合杂志, 1995, 15(8): 486.
- 29 唐朝枢, 苏静怡. 山莨菪碱和异搏定对离体大鼠心脏“缺氧-复氧”损伤的防治作用比较. 中国病理生理杂志, 1989, 5(5): 270.
- 30 夏正远, 余金甫, 熊桂仙. 川芎嗪注射液对家兔失血性休克再灌注损伤的防治作用(摘要). 中国中西医结合杂志, 1992, 12(9): 543.