

中药有机酸类成分的药理作用及在心血管疾病的应用

汤喜兰^{1,2}, 刘建勋^{1*}, 李磊¹

(1. 中国中医科学院西苑医院实验研究中心, 北京 100091; 2. 北京中医药大学, 北京 100029)

[摘要] 对中药有机酸类成分的药理作用及在心血管疾病的应用进行综述。查阅国内外相关文献并对其进行分析。中药有机酸类成分药理作用广泛, 如抗炎反应, 抑制血小板聚集、抗血栓、抗氧化, 诱导肿瘤细胞凋亡等, 其中抗炎反应, 抑制血小板聚集、抗血栓、抗氧化的药理作用可能对心血管系统疾病具有潜在的临床应用价值。重视中药有机酸类成分在心血管系统疾病中的科学研究, 对于中药作用药效物质基础的阐明有重要意义, 同时也为心血管疾病的防治提供了新的思路。

[关键词] 中药有机酸类成分; 药理作用; 心血管疾病

[中图分类号] R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)05-0243-04

Pharmacological Effects of Organic Acids in Chinese Herbs and its Application in Cardiovascular Diseases

TANG Xi-lan^{1,2}, LIU Jian-xun^{1*}, LI Lei¹

(1. Experimental Research Center, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China; 2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

[Abstract] To review the research about the pharmacological effects of organic acids in chinese herbs and its application in cardiovascular diseases. To summarize and analyze related literature about the pharmacological effects of organic acids in chinese herbs and its application in cardiovascular diseases in recent years in China and abroad. Organic Acids in Chinese Herbs has a wide range of pharmacological effects, such as anti-inflammatory response, anti-platelet aggregation, antioxidant and inducing tumor cell apoptosis and so on. The effects of anti-inflammatory response, anti-platelet aggregation and antioxidant may have potential clinical application value for cardiovascular system diseases. We should attach importance to organic acids in chinese herbs and its application in cardiovascular diseases. It is important to clarify the material basis for efficacy of Chinese drugs and provide a new method for preventing and treatment of cardiovascular diseases.

[Key words] organic acids in chinese herbs; pharmacological effects; cardiovascular diseases

中药药效物质基础研究是中药研究的重大课题之一。过去人们对中药有效成分的研究主要集中在黄酮、皂苷、生物碱等领域, 有机酸则被认为生理活性很弱, 一直不被重视。随着天然产物化学和药理学研究的不断发展以及分析技术的不断提高, 越来越多的国内外学者将目光转向中药有机酸类成分, 且已经从一些中药中发现了一些生理活性较强的有

机酸成分, 如绿原酸、熊果酸、没食子酸等。当前, 有关中药有机酸类成分的研究以其化学工艺、分析测定方法方面的报道多见, 而药理活性的筛选及其作用机制研究尚不够广泛和深入。从中药中寻找药理活性强, 疗效好的有机酸类成分, 对于阐明中药作用的药效物质基础具有重要意义。本文就中药有机酸类成分的药理作用及其在心血管疾病的应用综述如下。

1 中药有机酸类成分

有机酸是指含羧基(-COOH)的酸性化合物, 大多数具有酸味的中药都含有有机酸类成分, 常见的主要是柠檬酸、苹果酸、琥珀酸、酒石酸、草酸等。我国天然有机酸资源丰富, 当前已经从中药中发现了较多种类和数量的有机酸类成分, 如熊果酸、齐墩果酸、咖啡酸、阿魏酸、绿原酸、原儿茶酸、当归酸、丁香酸、桂皮酸、甘草酸、没食子酸、丹酚酸等^[1]。

[收稿日期] 20111010(018)

[基金项目] 国家科技重大新药创制专项(2009zx09301-005); 国家自然科学基金项目(81001662)

[通讯作者] * 刘建勋, 研究员, 博士生导师, 从事心脑血管药理学研究, Tel: 010-62874049, E-mail: liujx0324@sina.com

2 有机酸类成分的主要药理作用

2.1 抗炎反应 早在 20 世纪七八十年代,有关中药有机酸类成分抗炎作用的报道就已多见。金银花、蓍草、大青叶、肿节风等中药中的有机酸成分绿原酸、琥珀酸、延胡索酸、乌头酸等均有抗炎作用。Kattepura K^[2]报道中药有机酸类成分齐墩果酸与分泌型磷脂酶 A₂ 结合形成 sPLA₂-齐墩果酸复合物,不可逆性抑制磷脂酶 A₂ 活性,从而发挥抗炎作用。另外,齐墩果酸及其同分异构体熊果酸可通过抑制核因子- κ B (NF- κ B) 激活,降低 E-选择素的转录从而抑制人脐静脉内皮细胞中肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 诱导的 E-选择素的表达,具有较好的抗炎反应作用^[3]。

2.2 抑制血小板聚集、抗血栓作用 血小板激活和聚集是导致动脉粥样硬化、心肌梗死、脑卒中等多种心脑血管疾病的重要致病因素,因此,抑制血小板聚集对于防治血栓性心脑血管疾病具有重要的临床意义。临床上,西医治疗主要以血栓烷 A₂ (TXA₂) 抑制剂、磷酸二酯酶 (ADP) 抑制剂、糖蛋白 II b/III a (GP II b/III a) 受体拮抗剂等药物为主,中医则以活血化瘀类中药应用广泛。中药有机酸类、酚酸类成分在抑制血小板聚集作用方面日益受到关注。刘岱琳等^[4]考察了 19 种酚酸类、有机酸类化合物体外抗 ADP 诱导兔血小板聚集活性,发现没食子酸、阿魏酸、琥珀酸、酒石酸、壬二酸、对羟基桂皮酸、丹皮酚等具有明显抑制血小板聚集作用,并进一步认为该类化合物抗血小板聚集活性与其结构存在构效关系。王乃利等^[5]以抗 ADP 诱导血小板聚集为指标,跟踪分离广枣乙醇提取物中的部分活血成分并进行光谱分析,结果发现原儿茶酸、没食子酸、鞣花酸、3,3'-O-二甲基鞣花酸、柠檬酸均有抑制血小板聚集作用,以鞣花酸、3,3'-O-二甲基鞣花酸、柠檬酸作用显著。樊宏伟^[6]发现金银花有机酸类化合物有抗 ADP 诱导的血小板聚集作用,金银花水提物、绿原酸的同分异构体(2 个)、咖啡酸、异绿原酸(3 个)IC₅₀ 分别为 0.028, 0.028 6, 1.707, 2.411, 0.026, 0.328, 0.539 g·L⁻¹。其中,咖啡酸的活性比绿原酸强,金银花抑制血小板聚集的活性物质可能是绿原酸的代谢产物咖啡酸。作者进一步发现咖啡酸和异绿原酸类成分均有明显抗人脐静脉内皮细胞过氧化氢损伤作用,且呈剂量依赖性,而绿原酸未观察到直接抗损伤作用,仅具有预防性保护作用。可见,多种中药有机酸类成分具有显著的抑制血小板聚集作用。抗血小板聚集药物是一类新型药物,正不断地发展。从中药有机酸类成分中开发新型的抗血小板聚集药物,并深入研究其作用机制,可能对血栓性心脑血管病的防治具有潜在的应用价值。

2.3 抗氧化作用 氧化应激(oxidative stress, OS)是指机体内活性氧产生过多,机体抗氧化能力降低,氧化系统和抗氧化系统平衡紊乱,导致组织或细胞损伤的病理过程。抗氧化作用主要表现为直接清除活性氧自由基,增强抗氧化酶活性,抗脂质过氧化,维持细胞膜稳定性,减少 DNA 损伤以及对抗氧化酶系活力及表达的作用。中药有机酸类成分作为天然抗氧化剂已逐渐备受关注。Jun-lin WU^[7]报道了 L-苹果酸可减少老年大鼠组织(肝脏和心脏)的脂质过氧化,加速

清除 ROS,显著提高了超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)、谷胱甘肽(GSH)等抗氧化酶的活性,进一步研究^[8]发现 L-苹果酸主要是提高老年大鼠肝组织中的铜锌-超氧化物歧化酶(CuZnSOD)及 GPx 等抗氧化酶活力而实现抗氧化作用,原因可能是 L-苹果酸给机体提供了还原物质烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH),改变机体的氧化还原状态并且促进了血清总超氧化物歧化酶(TSOD), CuZnSOD, GPx 蛋白的合成。齐墩果酸不仅可以清除氧自由基(ROS),抑制脂质过氧化,而且可以增强抗氧化防御系统,可通过增加相关因子 2(Nrf2)介导的谷胱甘肽和抗氧化酶的表达来减轻叔丁基过氧化氢(tBHP)诱导的氧化损伤,这一过程与氧自由基末端激酶(JNK)和细胞外信号调节激酶(ERK)信号通路的激活有关^[9]。原儿茶酸可以通过 JNK 的磷酸化,激活 Nrf2,使得小鼠巨噬细胞的 GPx 和谷胱甘肽还原酶(GR)表达增强,提高了巨噬细胞的内源性抗氧化能力^[10]。没食子酸对链脲菌素诱导的糖尿病大鼠具有降糖、抗脂质过氧化及抗氧化的作用^[11]。同时,没食子酸有较强的体外抗氧化能力,在对 DPPH、羟自由基清除能力和对脂质过氧化反应的抑制作用上比维生素 C 还要强^[12]。另外,阿魏酸、绿原酸和咖啡酸等都有抗氧化的作用。氧化应激与动脉粥样硬化、缺血性心脏病等多种心血管疾病的发生发展有密切关系^[13],因此,中药有机酸类成分的抗氧化作用可能对心血管疾病的防治将有较大的应用前景。

2.4 其他作用 中药有机酸类成分除了具有抗炎反应、抑制血小板聚集、抗氧化等药理作用外,尚可诱导肿瘤细胞凋亡。比如,熊果酸可通过影响 MAPK 信号通路^[14]、PI3K-Akt 信号通路^[14-15]等介导肿瘤细胞凋亡。苏合香中的桂皮酸,当归中的阿魏酸,余甘子叶中的没食子酸对肿瘤细胞凋亡的诱导作用也得以证实。另外,中药有机酸类成分具有镇痛^[16]、调理肠胃、抗疲劳^[17]、抑菌^[18]、抗病毒、抗结核^[19]等药理作用。

3 有机酸类成分在心血管疾病的应用

3.1 心肌缺血再灌注 心肌缺血再灌注损伤包括一系列复杂的生理病理变化过程,目前认为主要与炎症反应、氧自由基的产生、钙超载、线粒体能量代谢障碍、心肌细胞凋亡等有关。有机酸可参与生物体能量代谢,抗氧化,对心肌细胞具有保护作用。临床上已将苹果酸作为心脏基础液的成分之一,加上 K⁺, Mg²⁺, L-天门冬氨酸和山梨醇以保护心脏的能量代谢^[20]。离体大鼠心肌细胞缺氧孵育 60 min,苹果酸可直接作为前体经延胡索酸还原产生琥珀酸,同时生成三磷酸腺苷(ATP),可保护心肌细胞膜完整性。没食子酸具有较强的抗氧化作用,对异丙肾上腺素诱导的大鼠心肌梗死以及大鼠缺血再灌注损伤模型均有较好的心脏保护作用^[21-22]。咖啡酸、阿魏酸、抗坏血酸等有机酸类成分对心脏的氧化应激损伤也有较好的保护作用。线粒体结构受损、功能障碍是缺血再灌注心肌不可逆损伤的重要原因。线粒体已成为抗心肌缺血损伤潜在的治疗新靶点。研究表明熊果酸可以抑制离体大鼠心脏线粒体 H₂O₂ 的生成,并且可以诱导心肌粒粒

体氧化磷酸化解偶联,产生类似心肌缺血预处理的心脏保护作用^[23]。因此,从线粒体能量代谢、线粒体蛋白激酶信号通路的角度来探讨中药有机酸类成分对心肌缺血再灌注心肌细胞的保护作用具有重要意义^[24-25]。

3.2 动脉粥样硬化 动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是血管内皮细胞受损,脂质沉积,单核吞噬细胞黏附,血小板聚集,血管平滑肌细胞异常增殖以及炎症反应因子的释放,最终导致血管功能异常变化的疾病。PI3K, ERK/Nrf2, JNK, NF- κ B, PKC等信号通路在血管内皮细胞及血管平滑肌细胞损伤中起着重要作用。研究显示有机酸对上述信号通路均有影响。Zeng-Chun MA^[26]报道阿魏酸可通过调节PI3K和ERK信号通路,诱导Nrf2由胞浆向胞核移位,增加细胞内GSH和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)含量,从而保护人脐静脉血管内皮细胞免受辐射诱导的氧化应激损伤。另外,阿魏酸尚可阻断JNK信号通路减少黏附分子VCAM-1和ICAM-1的表达来保护血管内皮功能^[27]。熊果酸能显著增加人脐静脉细胞EA.hy926的eNOS的表达,降低NADPH氧化酶Nox4亚基的活性,抑制活性氧的产生(活性氧可灭活NO),提高了NO的生物利用度,保护了血管内皮功能^[28]。Jian Feng^[29]报道表明齐墩果酸可通过激活PI3K和ERK/Nrf2通路上调大鼠血管平滑肌细胞血红素氧合酶-1(HO-1)的表达,可能具有潜在的抗动脉粥样硬化作用。另外,Mayte Pozo等^[30]复制了兔颈动脉囊球导管血管损伤模型,并发现熊果酸能显著抑制损伤血管内膜增生和中膜中血管平滑肌的迁移和增殖,降低增殖细胞核抗原的表达,破坏血管 β -微管蛋白和弹性蛋白细胞骨架蛋白的结构,但具体作用何种信号通路尚不明确。可见,有机酸可以保护血管内皮,抑制炎症反应,抑制血管平滑肌细胞的异常增殖和迁移,具有重要的抗动脉粥样硬化作用。

3.3 高血压 实验研究表明,绿原酸可抑制活性氧的过量产生,提高NO生物利用度,降低氧化应激,改善自发性高血压大鼠的血管内皮功能障碍,降低血压^[31]。临床报道也证实绿原酸对中轻度高血压患者确有降压作用^[32]。另外,咖啡酸和阿魏酸可明显拮抗内皮素-1(ET-1),对醋酸去氧皮质酮-盐性(DOCA-Salt)高血压大鼠有降压作用。

3.4 心律失常 研究发现,山茱萸总有机酸有明显的抗心律失常作用,可能与延长心肌动作电位、增大静息电位绝对值和降低窦房结自律性有关,但具体有效成分和作用机制尚不明确^[33]。

4 结语

有机酸类成分具有多方面的药理作用,其中抗炎症反应,抗氧化、抑制血小板聚集的药理作用对心血管疾病的防治具有重要的临床应用价值。很多中药含有丰富的有机酸类成分,比如广枣含有以柠檬酸、苹果酸、酒石酸、熊果酸、没食子酸及葡萄糖酸为主的多种有机酸,且含量极高,极为罕见^[34]。另外,肿节风也含有延胡索酸、琥珀酸、咖啡酸、棕榈酸等多种有机酸^[35]。广枣和肿节风药材在我国分布广泛,临床疗效可靠且不良反应小,有广阔的开发应用前景。然而

一直以来,诸如此类中药的药理研究都集中在黄酮、皂苷等部位或者成分,而药材中含量较高的有机酸类成分却一直未被重视。通过本文可知,中药有机酸类成分药理作用广泛,在心血管疾病的应用非常有前景。因此,重视中药有机酸类成分在心血管系统疾病中的科学研究,对于中药作用药效物质基础的阐明有重要意义,同时也为心血管疾病的防治提供了新的思路。

[参考文献]

- [1] 江纪武. 植物药有效成分手册[M]. 北京:人民卫生出版社,1986:3.
- [2] Kattapura K, Dharmappa, Raju Venkatesh Kumar, et al. Anti-inflammatory activity of oleanolic acid by inhibition of secretory phospholipase A₂[J]. *Planta Med*, 2009, 75(3):211.
- [3] K Takada, T Nakane, K Masuda, et al. Ursolic acid and oleanolic acid, members of pentacyclic triterpenoid acids, suppress TNF- α -induced E-selectin expression by cultured umbilical vein endothelial cells [J]. *Phytomedicine*, 2010, 17:1114.
- [4] 刘岱琳,王欣,王乃利. 酚酸类化合物体外抗血小板聚集活性探讨[J]. *沈阳药科大学学报*, 1998, 15(1):25.
- [5] 王乃利,倪艳,陈英杰,等. 广枣活血有效成分的研究[J]. *沈阳药学院学报*, 1987, 4(3):203.
- [6] 樊宏伟,李英斌,孙敏,等. 金银花中有机酸类成分抗血栓作用研究[J]. *中药药理与临床*, 2007, 23(3):34.
- [7] Wu J L, Wu Q P, Yang X F, et al. L-malate reverses oxidative stress and antioxidative defenses in liver and heart of aged rats[J]. *Physiol Res*, 2008, 57:261.
- [8] 吴军林,吴清平,张菊梅. L-苹果酸抗氧化作用机理研究[J]. *食品科技*, 2010, 35(2):194.
- [9] Xin Wang, Xiao-long Ye, Rui Liu, et al. Antioxidant activities of oleanolic acid *in vitro*: Possible role of Nrf2 and MAP kinases[J]. *Chemico-Biological Interactions*, 2010, 184:328.
- [10] Rosaria Vari, Massimo D'Archivio, Carmelina Filesi, et al. Protocatechuic acid induces antioxidant/detoxifying enzyme expression through JNK-mediated Nrf2 activation in murine macrophages [J]. *J Nutr Biochem*, 2011, 22: 409.
- [11] Vilapakkam Ranganathan Punithavathi, Ponnian Stanely Mainzen Prince, Ramesh Kumar, et al. Antihyperglycaemic, antilipid peroxidative and antioxidant effects of gallic acid on streptozotocin induced diabetic Wistar rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 650:465.

- [12] 谢晓艳,刘洪涛,张吉,等. 没食子酸体外抗氧化作用研究[J]. 重庆医科大学学报,2011,36(3):319.
- [13] 叶锦霞,梁日欣,王岚. 氧化应激与心血管疾病的关系研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2008,14(10):68.
- [14] Achiwa Y, Hasegawa K, Udagawa Y. Regulation of the phosphatidylinositol 3-kinase-Akt and the mitogen-activated protein kinase pathways by ursolic acid in human endometrial cancer cells [J]. Biosci Biotech Bioch,2007,71(1):31.
- [15] TANG C, LU Y H, XIE J H, et al, Downregulation of survivin and activation of caspase-3 through the PI3K/Akt pathway in ursolic acid-induced HepG₂ cell apoptosis [J]. Anticancer Drugs,2009,20(4):249.
- [16] 李娜,金敬红,姜洪芳,等. 宣木瓜总有机酸的纯化及镇痛抗炎作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(1):113.
- [17] Tomohiro Sugino, Sayaka Aoyagi, Tomoko Shirai, et al. Effects of citric acid and L-carnitine on physical fatigue [J]. J Clin Biochem Nutr,2007,41:224.
- [18] 赵保胜,桂海水,朱寅荻,等. 阿魏化学成分、药理作用及毒性研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(17):279.
- [19] Fa Ge, Fanli Zeng, Siguo Liu, et al. *In vitro* synergistic interactions of oleanolic acid in combination with isoniazid, rifampicin or ethambutol against *Mycobacterium tuberculosis* [J]. J Med Microbiol,2010,59:567.
- [20] 郑企琨,谭光强,谭丽娟,等. 心脏基础液的药效学实验学研究[J]. 中国医院药学杂志,1995,15(3):101.
- [21] D Hansi Priscilla, P Stanely Mainzen Prince. Cardioprotective effect of gallic acid on cardiac troponin-T, cardiac marker enzymes, lipid peroxidation products and antioxidants in experimentally induced myocardial infarction in Wistar rats [J]. Chem-Biol Interac,2009,179:118.
- [22] 于艳华,卜丽梅,赵丽红,等. 没食子酸对缺血再灌注损伤大鼠的保护作用[J]. 中国老年学杂志,2010,30(20):2935.
- [23] Julius Liobikas, Daiva Majiene, Sonata Trumbeckaite, et al. Uncoupling and antioxidant effects of ursolic acid in isolated rat heart mitochondria [J]. J Nat Prod,2011,74:1640.
- [24] Alejandra Gonza'lez-Loyola, Ignasi Barba. Mitochondrial metabolism revisited: a route to Cardioprotection [J]. Cardiovasc Res,2010,88:209.
- [25] Tetsuji Miura, Masaya Tanno, Tatsuya Sato. Mitochondrial kinase signalling pathways in myocardial protection from ischemia/reperfusion-induced necrosis [J]. Cardiovasc Res,2010,88:7.
- [26] MA Zeng-Chun, HONG Qian, WANG Yu-Guang, et al. Ferulic acid protects human umbilical vein endothelial cells from radiation induced oxidative stress by phosphatidylinositol 3-Kinase and extracellular signal-regulated kinase pathways [J]. Biol Pharm Bull,2010,33(1):29.
- [27] M A Zeng-Chun, HONG Qian, WANG Yu-Guang, et al. Ferulic acid attenuates adhesion molecule expression in gamma-radiated human umbilical vascular endothelial cells [J]. Biol Pharm Bull,2010,33(5):752.
- [28] Katja Steinkamp-Fenske, Larissa Bollinger, Natalie Völler, et al. Ursolic acid from the Chinese herb Danshen (*Salvia miltiorrhiza* L.) upregulates eNOS and downregulates Nox4 expression in human endothelial cells [J]. Atherosclerosis,2007,195:104.
- [29] Jian Feng, Ping Zhang, Xuxin Chen, et al. PI3K and ERK/Nrf2 pathways are involved in oleanolic acid-induced heme oxygenase-1 expression in rat vascular smooth muscle cells [J]. J Cell Biochem,2011,112:1524.
- [30] Mayte Pozo, Virginia Castilla, Cristina Gutierrez, et al. Ursolic acid inhibits neointima formation in the rat carotid artery injury model [J]. Atherosclerosis,2006,184:53.
- [31] Atsushi Suzuki, Naoki Yamamoto, Hiroko Jokura, et al. Chlorogenic acid attenuates hypertension and improves endothelial function in spontaneously hypertensive rats [J]. J Hyperten,2006,24(6):1065.
- [32] Watanabe T, Arai Y, Mitsui Y, et al. The blood pressure-lowering effect and safety of chlorogenic acid from green coffee bean extract in essential hypertension [J]. Clin Exp Hypertens,2006,28(5):439.
- [33] 张兰桐,任雷鸣,温进坤. 山茱萸提取液抗心律失常有效部位的研究[J]. 中草药,2001,32(11):1004.
- [34] 刘晓庚,陈优生. 南酸枣果实的成分分析[J]. 中国野生植物资源,2000,19(3):35.
- [35] 周斌,刘可越,常军,等. 中药肿节风的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中国现代应用药学杂志,2009,26(12):982.

[责任编辑 邹晓翠]