

中药对红细胞膜结构和功能影响的研究进展

王艳伟, 林娜*, 乔利

(中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 目的: 介绍中药对红细胞膜结构和功能的影响, 为中药改善红细胞膜的结构和功能而防治疾病提供理论依据。方法: 总结、分析近 10 多年来国内外相关研究文献。结果: 中药对红细胞膜的影响主要表现在改善膜磷脂、膜蛋白及抗氧化损伤。结论: 红细胞膜结构和功能异常与人类疾病关系密切, 中药可以防治红细胞膜异常相关疾病。

[关键词] 中药; 红细胞膜; 结构和功能

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2006)06-0064-04

Advance on Effect of Chinese Materia Medica on the Structure and Function of Erythrocytic Membrane

WANG Yan-wei, LIN Na*, QIAO Li

(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** To study the effect of Chinese materia medica on structure and function of erythrocytic membrane and provide theoretical basis for preventing and curing diseases with Chinese materia medica through improving the structure and function of erythrocytic membrane. **Method:** Relative references published in Chinese and international journals during the latest ten years are summarized and analyzes. **Result:** The influence of Chinese materia medica on structure and function of erythrocytic membrane includes improving membrane phospholipid and protein, and inhibiting oxidative damage. **Conclusion:** Abnormal structure and function of erythrocytic membrane is intimately correlated with human diseases. Chinese materia medica can prevent and cure the diseases of abnormal erythrocytic membrane.

[Key words] Chinese materia medica; Erythrocytic membrane; Structure and function

近年的研究发现, 许多疾病除实质性器官的细胞膜病变外, 常伴有红细胞膜的异常。红细胞是血液循环系统维持内环境稳定、运输、调节、防御等功能的重要体现者。红细胞膜正常的结构和功能是红细胞生命活动的基础, 也是其功能发挥的重要保障。随着血液流变学、分子生物学、自由基生物学等研究的进展, 中药对红细胞的各种代谢活动及功能的调控作用引起了相关研究领域的重视。越来越多的研究表明, 中药对红细胞的调控作用很可能是红细胞

膜结构改变的结果, 中药能够通过改善红细胞膜的结构和功能而达到防治疾病的目的。本文总结了近十多年来国内外的研究文献, 在分析红细胞膜结构、红细胞膜异常与疾病关系的基础上, 对中药及其复方对红细胞膜影响的研究进展进行了综述。

1 红细胞膜的基本结构

红细胞膜与其它生物膜一样, 其结构遵循 Singer 和 Nicolson^[1] 于 1972 年提出的生物膜的液晶镶嵌模型。红细胞膜由脂质、蛋白质和糖类组成, 其中脂质主要是磷脂和胆固醇, 磷脂排列成双分子层, 蛋白质通过非共价键与其结合, 构成红细胞膜的主体。红细胞膜上的磷脂以两种状态存在: 晶态(凝胶状态)和液态。正常体温下均处于液态相, 它和膜蛋白质共同构成动态的流体结构, 因此, 红细胞膜具有一定

[收稿日期] 2006-05-17

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(NO: 30371785)

[通讯作者] * 林娜, Tel: (010) 64014411-2869; E-mail: linna888@163.com

的流动性。膜蛋白骨架是红细胞膜最重要的功能组分,也是红细胞具有黏弹性和变形性的重要物质因素。除了膜的基本骨架外,细胞内外表面还有许多特化结构,特别是糖链末端富含带负电荷的唾液酸,是细胞外表面带有大量负电荷的主要原因,具有重要的生物学功能。

2 红细胞膜异常与疾病

红细胞膜异常可导致多种疾病的发生。膜脂质成分和膜蛋白含量改变、膜阴离子电荷减少、膜脂质过氧化损伤是产生疾病的重要因素。例如:(1)膜脂质成分异常。不稳定型心绞痛^[2]病人红细胞膜脂质成分异常,引起红细胞膜变形能力降低,导致血浆黏度和血流阻力增加及组织微循环障碍。(2)膜蛋白成分异常。常染色体显性多囊肾病人^[3],细胞膜骨架的巯基蛋白改变导致 Na⁺-Li⁺ 转运异常,红细胞膜脂流动性增加。此外,该病病人还同时存在胰岛素抵抗;冠心病^[4]伴有高脂血症患者红细胞膜 Na⁺-K⁺-ATP 酶活性和 Ca²⁺-ATP 酶活性明显降低,且红细胞膜胆固醇和胆固醇/磷脂比值增大,造成红细胞形态不规则,胞膜僵硬,变形性降低;糖尿病患者^[5]Na⁺-K⁺-ATP 酶活性、红细胞膜流动性降低,最终导致红细胞变形性下降;肝硬化患者^[6]肝组织大量的纤维化,导致正常肝细胞数量减少,肝功能下降,循环免疫复合物清除障碍,红细胞上 I 型补体受体分子(CR1)得不到重新激活,致使 CR1 活性低下。(3)膜阴离子电荷减少。肾病综合征患儿^[7]红细胞膜阴电荷减少,电荷屏障功能受损,膜胆固醇含量增加,流动性降低。(4)膜脂质过氧化。慢性肾衰竭贫血^[8]除肾脏分泌促红细胞生成素不足外,还与红细胞膜丙二醛(MDA)含量增加和超氧化物歧化酶(SOD)活性降低导致红细胞寿命缩短、破坏增强有关。脑梗塞患者^[9]红细胞膜微黏度明显升高,红细胞变形能力明显下降;脑梗塞时,脑的储氧量耗尽,不能提供神经递质、酶和细胞膜结构生物合成及阳离子在梗塞区内运转过程中所需要的能量,红细胞膜的刚性增加,膜流动性降低。另外,东南亚卵形红细胞症、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症^[10]、遗传性椭圆形红细胞贫血、遗传性热变异常形红细胞症、遗传性球形红细胞症均有膜特性的改变。

3 中药及其复方对红细胞膜的影响

3.1 对红细胞膜脂质的影响

红细胞膜磷脂分内外双层,外单层主要由含胆碱的磷脂酰胆碱(PC)和

神经鞘磷脂(SM)组成,内单层主要由含氨基的磷脂酰丝氨酸(PS)和磷脂酰乙醇胺(PE)组成。膜磷脂作为膜脂质的主要成分,与红细胞的物质转运、细胞形态、细胞识别和清除等有关,并影响膜内蛋白质的功能、血液黏滞性和血液凝固。胆固醇由于与 SM 和 PC 的亲和能力较大而主要分布在脂质外层,对膜的流动性有调节作用。

吴峰^[11]和徐承水^[12]等分别报道红参和灵芝水提取液能显著升高红细胞膜磷脂成分中的 PC 水平,降低 SM、PE 和 PS 含量,并使 SM/PC 及 PS/PC 比值显著减少,认为这两种强壮滋补中药对维持细胞膜稳态有重要作用。李小娟^[13]研究了山芪汤对四氧嘧啶致糖尿病大鼠共轭双烯含量及红细胞脂质成分的影响,发现经山芪汤作用后,脂质过氧化一级产物共轭双烯含量由增多降至正常,红细胞膜胆固醇含量由增多而下降,膜磷脂含量由降低而逐渐上升,胆固醇/磷脂比值由升高而下降,认为糖尿病时红细胞脂质过氧化亢进,膜的正常结构破坏,红细胞变形能力降低,故促发微血管病变,而山芪汤显示了抗氧化和调整膜脂质成分的作用。已知 2 型糖尿病人红细胞膜脂区流动性显著低于正常人,李惠林等^[14]证明活血降糖方治疗 2 型糖尿显效的机理可能与增加胰岛素分泌、降低红细胞膜微黏度、增加膜流动性有关。高秀梅等^[15]在高胆固醇血症家兔不同部位脂质变化及中药的拮抗作用研究中,观察到降脂活血方除能调整血脂外,还具有降低红细胞膜中胆固醇与磷脂比值的趋势,认为红细胞膜中胆固醇与磷脂比值可作为监测脂质变化的可靠指标。

3.2 对红细胞膜蛋白的影响

膜蛋白的 60% 形成连续网状结构,在膜浆面形成起支撑作用的骨架结构,是控制细胞形状的重要因素之一。组成膜骨架的蛋白质主要包括膜收缩蛋白、锚蛋白、肌动蛋白、区带 4.1、4.9 蛋白等。此外,带 3 蛋白是骨架网络在膜上的主要附着点,占膜蛋白的 25%,其构成和含量上的变化影响着红细胞膜结构的完整性和整个红细胞的应答变形能力。徐珉等^[16]报道由黄芪、当归、川芎等补肾活血药组成的中药健胎液能增高孕鼠红细胞膜骨架带 3 蛋白含量,改善胎盘微循环,从而防治胎儿宫内发育迟缓。季宇彬等^[17]发现芦荟多糖可通过降低荷瘤小鼠红细胞膜蛋白聚集性而提高带 3 蛋白的含量,使膜脂流动性升高,认为对膜结构和功能的改善可能是芦荟多糖促进红细胞免疫功

能发挥抗肿瘤作用的主要机制之一。

ATP 酶是红细胞膜上重要的酶蛋白,参与细胞内外阳离子的转运。黄献平等^[18]报道养心通脉片能显著提高胰岛素抵抗综合征患者红细胞膜 ATP 酶活性。杨岚等^[19]发现四物汤能增高血虚时红细胞膜上 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶的活性,使红细胞恢复正常形态和功能,但对骨髓抑制性血虚的疗效不明显。羊栖菜多糖具有促进红细胞免疫功能的作用,季宇彬等^[20]认为其机理可能与抑制荷瘤小鼠红细胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性、增强红细胞膜表面 C_{3b} 受体免疫黏附活性有关。在探索补肾中药对肾虚大鼠红细胞膜影响的研究中,部分学者发现肾虚时大鼠细胞膜结构和功能发生改变,可能影响膜的不对称性和流动性及跨膜信息传递,而补肾中药具有增强细胞膜 $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$ 酶 $\text{Mg}^{2+} - \text{ATP}$ 酶和膜蛋白激酶 C (PKC) 活性、纠正部分膜磷脂(如 SM、PC、PI 和 PS 等)组成成分的作用,对肾虚相关疾病具有防治作用^[21]。

唾液酸是细胞膜上糖蛋白和糖脂末端的残基,也是细胞负电荷的主要来源,参与细胞分化、识别,细胞黏附和接触抑制以及癌细胞的转移等生理病理过程。近期研究^[17,22]显示,抗肿瘤制剂芦荟多糖和海嘧啶均能降低荷瘤小鼠红细胞膜的流动性和膜交联蛋白的含量,改善富含唾液酸的血型糖蛋白 A 构象,增强膜活性,提高红细胞膜重新封闭的能力;灵芝水提取液^[12]除能影响红细胞膜磷脂成分外,还有维持红细胞表面适量的负电荷、防止血小板或红细胞之间的凝聚以及与血管内皮的粘附作用。

CR1 是一种多态性跨膜蛋白,其数量和活性已成为研究红细胞免疫的一项重要指标。韩景银等^[23]观察到慢性肾炎患者红细胞 CR1 分子活性继发性降低,导致了机体的免疫功能不足,三七皂甙片治疗后能提高红细胞 CR1 分子的活性,改善红细胞免疫黏附功能及整个免疫系统功能状态。

α 螺旋度是膜蛋白的序参量,研究学者发现黄芪和巴豆碱均能增加膜蛋白中 α 螺旋的含量,使膜蛋白二级结构变化,从而改变膜流动性。但不同的是,黄芪能增加健康人红细胞膜脂流动性,而巴豆碱则使恶性肿瘤病人红细胞膜流动性降低^[24,25]。

3.3 抗过氧化损伤 由于红细胞特别易受脂质过氧化损伤,目前已成为研究细胞、组织衰老和氧化损伤的最好材料之一。SOD 是体内重要的清除氧自由基的酶,MDA 则是细胞膜脂质过氧化的产物,两者

在红细胞膜上的含量可直接反映机体氧化损伤的程度。

章梅等^[26]发现由丹参、黄芪、姜黄、川芎等组成的复方制剂降黏抗栓片能降低糖尿病患者的荧光偏振度,减少 MDA 产生,提高 SOD 活性,从而抑制糖尿病发病过程中脂质过氧化对膜结构和功能的影响。黄献平等^[18]报道养心益气、通脉和血新药养心通脉片具有较强的抗过氧化反应和细胞保护作用,认为其治疗心血管疾病的作用机制可能是通过清除自由基,降低 MDA 水平,保持细胞膜完整性,维持 ATP 酶活性等途径而实现的。除了中药复方外,单味中药及其提取物如天麻、葛根素、槲皮素、灯盏花素、银杏叶提取物、马齿苋总黄酮等,对红细胞膜脂质过氧化损伤防护作用的相关研究近年来也陆续见报道^[27-32]。

综上所述,中药及复方对红细胞膜的影响是广泛的:不但可以改善膜脂质成分,保护红细胞膜骨架,维持红细胞圆盘状的网架结构;还可以调节红细胞膜表面各种特化结构,提高体内对抗氧自由基的能力,增强免疫功能;而且能影响细胞内环境理化性质的变化、与其它细胞的相互作用以及激素的调节,恢复红细胞正常的流动性和变形能力等,从而达到防治疾病的目的。随着红细胞膜结构和功能与人类疾病关系的进一步阐明,中医药在防治红细胞膜异常相关疾病中的研究和应用前景必将越来越广阔。

[参考文献]

- [1] Singer SJ, Nicolson GL. The Fluid Mosaic Model of the Structure of Cell Membranes[J]. Science, 1972, 175: 720.
- [2] 姜荣钦,于佐文,栾翠玲. 不稳定型心绞痛病人红细胞变形能力变化与红细胞膜脂质成分的关系[J]. 齐鲁医学杂志, 1998, 13(2): 88-89.
- [3] Gonzalez D, Gonzalez E, Sanchez C, et al. Effect of exercise on erythrocyte beta2 adrenergic receptors and plasma concentrations of catecholamines and thyroid hormones in thoroughbred horses[J]. Equine Vet J, 1998, 30(1): 72.
- [4] 卢桂静,欧阳淑其,裴志芳. 冠心病患者红细胞膜 ATP 酶活性及血脂水平的变化[J]. 湖南医科大学学报, 1999, 24(1): 68-70.
- [5] 高昕媛,匡洪宇,邹伟,等. 糖网明对糖尿病大鼠视网膜神经细胞保护作用的实验研究[J]. 中国中医药科技, 2005, 12(4): 214-215.
- [6] 刘民,杨文东,张建华. 肝病患者外周血红细胞表面 CR1 的表达水平及其意义[J]. 细胞与分子免疫学杂志

- 志, 2004, 20(2): 229.
- [7] 高晓洁, 王志刚, 付清川, 等. 小儿肾病综合征红细胞膜电荷变化[J]. 西安医科大学学报, 1996, 17(1): 66-68.
- [8] 李明奎, 李国铃, 周训蓉. 补肾健脾生血方配合促红素治疗 20 例慢性肾衰竭贫血临床观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2003, 4(8): 469-470.
- [9] 于金萍, 尚明谦, 冷贵生, 等. 脑梗塞患者局部脑血流与红细胞膜微粘度关系的研究[J]. 临床神经病学杂志, 1997, 10(1): 12-14.
- [10] Jones SC, Thomas TH, Marshall SM. Abnormal regulation of red membrane fluidity in diabetic nephropathy [J]. Diabetologia, 1998, 41(3): 337.
- [11] 吴峰. 红参提取物对红细胞膜磷脂成分的影响[J]. 临沂师范学院学报, 2001, 23(6): 63-64.
- [12] 徐承水, 王春梅, 张祥沛. 灵芝提取物对红细胞膜磷脂成分及电泳率的影响[J]. 曲阜师范大学学报, 2002, 28(2): 93-94.
- [13] 李小娟. 山芪汤对糖尿病大鼠共轭双烯含量及红细胞膜脂质成分的影响[J]. 辽宁医学杂志, 1999, 13(1): 26-28.
- [14] 李惠林, 张志玲, 李顺民, 等. 活血降糖方对 II 型糖尿病人红细胞膜脂区流动性的影响[J]. 陕西中医学院学报, 2000, 23(4): 44-45.
- [15] 高秀梅, 张伯礼, 史红, 等. 高胆固醇血症家兔不同部位脂质变化及中药拮抗作用[J]. 中国医药学报, 1999, 14(5): 20-22.
- [16] 徐珉, 黄光英, 叶望云. 中药健胎液对胎儿宫内发育迟缓孕鼠红细胞膜-骨架的作用[J]. 广州中医药大学学报, 1998, 15(2): 124-128.
- [17] 季宇彬, 邹翔, 汲晨锋, 等. 芦荟多糖对 S₁₈₀ 小鼠红细胞膜功能的影响[J]. 中草药, 2004, 35(8): 898-901.
- [18] 黄献平, 袁肇凯, 卢芳国, 等. 养心通脉片对胰岛素抵抗综合征患者红细胞膜的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2003, 10(12): 12-14.
- [19] 杨岚, 陈为. 四物汤对血虚小鼠红细胞膜 Na⁺-K⁺-ATP 酶的影响. 海南医学院学报, 2003, 9(1): 10-12.
- [20] 季宇彬, 孔琪, 高世勇, 等. 羊栖菜多糖对荷瘤小鼠红细胞膜 Na⁺-K⁺ ATPase 活性的影响[J]. 哈尔滨商业大学学报, 2001, 17(1): 1-4.
- [21] 崔家鹏, 郑洪新, 刘景峰, 等. 补肾中药对肾虚骨质疏松症大鼠红细胞膜 PKC、Ca²⁺-Mg²⁺-ATP 酶活性影响的实验研究[J]. 中医中药, 1997, 3(3): 66-69.
- [22] 季宇彬, 高世勇. 海噻啉对 FC₁₀₂ 荷瘤小鼠红细胞膜功能的影响[J]. 中国药学杂志, 2004, 39(12): 913-916.
- [23] 韩景银, 杨文东. 红细胞膜补体受体 I 型分子在慢性肾炎患者的表达及其价值[J]. 江西医学检验, 2005, 23(2): 117-118.
- [24] 张光平, 张学贤, 沈子威. 黄芪对人红细胞膜脂流动性及膜蛋白构象的影响[J]. 中国药科大学学报, 1994, 25(4): 238-241.
- [25] 徐立生, 曲长芝, 马志铨, 等. 抗癌药物巴豆生物碱-顺铂对红细胞膜的作用[J]. 中华肿瘤杂志, 1995, 17(2): 115-117.
- [26] 章梅, 王宗仁, 夏天, 等. 降粘抗栓片对 II 型糖尿病患者红细胞膜流动性改变的临床研究[J]. 安徽中医学院学报, 2000, 19(3): 8-9.
- [27] 周本宏, 李荣凌, 张春香, 等. 天麻对红细胞膜过氧化损伤的保护作用[J]. 中国医院药学杂志, 2003, 23(11): 655-657.
- [28] 周本宏, 刘刚, 罗顺德. 葛根素对红细胞膜脂质过氧化损伤的防护作用[J]. 中国医院药学杂志, 2004, 24(8): 470-472.
- [29] Kitagawa S, 等. Inhibitory effects of flavonoids on free radical induced hemolysis and their oxidative effects on hemoglobin [J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 2004, 52(8): 999-1001.
- [30] 陈小夏, 何冰. 灯盏花素对红细胞膜脂质过氧化损伤的保护作用[J]. 中药药理与临床, 2001, 17(2): 5-6.
- [31] 李静, 刘成玉. 银杏叶提取物(EGb761)对红细胞脂质过氧化损伤的影响[J]. 中国海洋大学学报, 2005, 35(3): 487-490.
- [32] 卢新华, 关章顺, 何军山. 马齿苋总黄酮对人红细胞膜的保护作用[J]. 上海中医药杂志, 2004, 38(5): 57-59.