

• 综述 •

中药防治动脉粥样硬化研究现状述评

姬媛媛¹, 刘俊田^{1*}, 王志东²

(1. 西安交通大学医学院, 陕西 西安 710061; 2. 西安交通大学第一医院, 陕西 西安 710061)

[摘要] 简要评述中药防治动脉粥样硬化的研究现状, 研究证实多种中药通过调节脂质代谢、保护血管内皮细胞、抑制脂质过氧化、抑制血管平滑肌增殖、调节增殖与凋亡之间的平衡、抗炎反应等一系列途径和环节, 干预和治疗由As病变所引起的心脑血管疾病。

[关键词] 中药; 动脉粥样硬化; 研究进展

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2006)04-0058-03

Advance on Prevention and Treatment of Atherosclerosis by Chinese Herbal Medicine

Ji Yuan-yuan¹, Liu Jun-tian^{1*}, Wang Zhi-dong²

(1. Department of Pharmacology, Medical School of Xian Jiao Tong University, Xian 710061, China;

2. Department of General Surgery, The First Hospital of Xian Jiao Tong University, Xian 710061, China)

[Abstract] The radical reviews the current station on prevention and treatment of atherosclerosis by chinese herbal medicine. Many studies indicated that the intervention and treatment of atherosclerosis by chinese herbal medicine mainly are characterized by the following actions and mechanisms: the regulation of lipid metabolism and balance between proliferation and apoptosis, protection of the endothelium cells, the inhibition of lipid peroxidation and inflammation.

[Key words] Chinese Herbal Medicines; Atherosclerosis; Advances of research

近年来, 心脑血管疾病已超过肿瘤, 成为我国发病率和死亡率第一位的疾病, 而动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)正是其病理基础。由于As所引起的心脑血管疾病是一种严重危害人类健康的常见病和多发病, 并且其发病机制尚未完全清楚, 临床也无有效的药物根治, 因此研究抗As的药物具有特别重要的意义。

目前抗As药物以化学药物为主, 但其作用单一, 副作用较大, 且不能完全逆转或使As病变消退。中药预防和治疗As方面的研究表明, 多种中药在降

血脂、抗氧化损伤、保护内皮功能、抑制血管平滑肌细胞异常增殖、降低As早期事件发生率、减轻As病变程度等方面, 有着明显的疗效, 进一步研究、开发抗As的中药, 具有广阔的前景。

1 中药防治动脉粥样硬化的研究现状

目前, 研究证实多种中药通过调节脂质代谢、保护血管内皮细胞、抑制脂质过氧化、抑制血管平滑肌增殖、调节增殖与凋亡之间的平衡、抗炎反应等一系列途径和环节, 干预和治疗由As病变所引起的心脑血管疾病。

1.1 调节脂质代谢 血脂过高、脂质代谢失调与As的发生密切相关, 血浆中胆固醇浓度升高, 特别是低密度脂蛋白胆固醇浓度升高是As的主要危险因素之一。低密度脂蛋白(LDL)被氧化修饰后可变成氧

[收稿日期] 2005-09-15

[通讯作者] 刘俊田, Tel: (029) 82655188; E-mail: ljt@mail.xjtu.edu.cn

化型低密度脂蛋白(ox-LDL),其对单核细胞具有趋化性,使单核细胞聚集并分化成为巨噬细胞,巨噬细胞吞噬脂质进而形成泡沫细胞。此外,ox-LDL 还可使病灶细胞分泌细胞因子和致炎因子,促进 As 的形成和发展。杨俊卿等^[1]研究发现大鼠预防性给予不同剂量的姜黄提取物后,血脂呈剂量依赖性下降,总胆固醇(TC)、LDL 降低,高密度脂蛋白(HDL)升高,LDL/HDL 值明显降低,从而说明姜黄提取物具有降血脂的作用。近年来有研究表明,葛根素具有降血脂、降血压、保护心脑血管及抗动脉硬化、抗氧化、抗血栓形成、增加冠脉血流量等药理作用,临床广泛用于冠心病、心绞痛、心肌梗死、脑梗死等心脑血管疾病的治疗,疗效显著,用药安全^[2]。另外,冯磊等^[3]发现茶叶多糖(TPS)能降低高脂模型大鼠 TC,升高 HDL-C,降低 LDL-C,提高 LCAT 活力,说明 TPS 对于 As 能起到一定的预防作用。

1.2 保护血管内皮细胞及抑制脂质过氧化 As 与血管内皮细胞(VEC)之间关系密切,内皮细胞功能性的损伤是动脉粥样硬化形成早期的始动环节。As 的发生是由于 VEC 和平滑肌细胞(VSMC)受各种危险因子如病毒、机械损伤、免疫复合物,特别是 ox-LDL 的损伤,而使血管局部产生的一种过度的慢性炎性增生反应。ox-LDL 对内皮细胞有毒性作用,可使内皮细胞皱缩,细胞形态和结构改变,破坏内皮细胞完整性,内皮保护屏障破坏,血中单核细胞和 LDL 等成分易进入内皮下层,促进 As 形成。亦有研究表明,自由基和脂质过氧化反应为 VEC 受损的主要危险因素,有促进动脉粥样硬化形成的作用^[4]。丙二醛(MDA)作为氧自由基引发的生物膜不饱和脂肪酸过氧化反应的代谢产物,其含量的变化可间接地反映组织中氧自由基含量的变化,超氧化物歧化酶(SOD)作为一种抗氧化酶,有助于清除氧自由基,具有清除、防治活性氧合成和蓄积,阻断脂质过氧化连续反应,保护细胞膜免受损害。因此,抗氧化疗法能够明显地抑制 As 的形成。王绿娅^[5]等研究发现,余甘子通过调整家兔脂质代谢,提高抗氧化能力,减少脂质过氧化,降低 MDA 含量,升高 SOD 活力,保护内皮功能,而起到防治家兔实验性 As 斑块的形成。王强等^[6]复制实验性家兔 As 模型,测定 SOD 活性和 MDA 含量,发现通脉胶囊可使 MDA 降低,而血清 SOD 升高,说明通脉胶囊抗 As 作用的机制可能与其抗氧化、抗血栓等保护 VEC 功能密切相关。

1.3 抑制 VSMC 增殖及调节增殖与凋亡之间的平衡 VSMC 的增殖是一复杂的生物学过程,血管壁受损是导致 VSMC 增殖的起始原因。各种损伤因素导致血管壁受损、细胞浸润,继而释放多种生长因子和细胞因子,激活 VSMC 相应受体,通过细胞内的信号转导引起许多原癌基因表达,使静止状态下收缩表型的 VSMC 向合成表型转化,从而打破 VSMC 增殖和凋亡的平衡,导致 VSMC 过度增殖。近年来,研究者发现 ox-LDL、acetyl LDL 也可以引起血管平滑肌的增殖,导致 As 的发生^[7]。另外,在 As 病变初期,血管壁细胞数量增多、内膜增厚、管腔变窄,除了与 VSMC 过度增殖有关,还与其凋亡率下降导致细胞累积、数量增多密切相关。所以,VSMC 的过度增殖与凋亡率下降构成 As 斑块形成的主要病理基础。亦有学者认为,As 斑块发生发展取决于细胞凋亡和细胞增殖的相对平衡,细胞凋亡和细胞增殖随时间和空间而改变,As 损伤早期和损伤中某一时期,细胞增殖占优势,细胞凋亡相对迟于细胞增殖,到一定程度,细胞凋亡和细胞增殖并行^[8]。因此,减少 VSMC 的过度增殖,调控增殖与凋亡之间的平衡才是抗 As 的关键。甄彦君等^[9]从分子水平探讨玉米苞叶防治 As 的作用机制,结果发现玉米苞叶对 As 家兔 VSMC 的增殖与凋亡有明显的调节作用,同时显著减轻 As 斑块面积,减轻动脉管腔的狭窄程度,对于防止 As 的进一步发展具有重要作用。檀战山等^[10]检测 VSMC 凋亡和增殖的表达变化,发现主动脉平滑肌增殖核抗原(PCNA)表达减少,VSMC 凋亡增加,从而说明心脉神口服液除能降血脂、抗氧化、抑制 PCNA 表达来减轻 As 外,也可以对 VSMC 凋亡有诱导作用从而逆转 As 的形成。

1.4 抗炎反应及其它 近年来,许多研究表明,炎症在 As 的发生发展中同样起着不可忽视的作用^[11]。许多研究探讨了炎症产物与心脑血管疾病的关系,特别是 C 反应蛋白(CRP)成为研究焦点。CRP 不仅是 As 的标记而且是一个炎症介质^[12],主要是由于它刺激 VEC 表达黏连分子,因此可使白细胞黏连并释放炎症介质。而且,通过临床实验发现,CRP 的基础水平与心脑血管疾病的发病率呈正相关,它反映了 As 和动脉血栓形成的严重程度,是目前所发现的建立在病理基础上的预测心脑血管疾病发作、复发和预后的敏感指标^[13]。杨五彪等^[14]研究发现,黄芪多糖可以使 As 家兔的 CRP 明显降低,说

明黄芪多糖具有抗炎症反应、免疫调节之功效,对 As 有明显的预防和治疗作用。

另外,近年研究发现,白细胞分化抗原 40 (CD40) 信号通路参与了动脉粥样硬化斑块内主要细胞成分(VEC、VSMC 以及巨噬细胞)炎症反应的调节,其在 As 进程中扮演着关键性的角色,参与了 As 的发生和发展^[15]。核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)在炎症反应的基因表达中也可能发挥着重要的作用,可影响 As 斑块的稳定性,因此,抑制 NF- κ B 在斑块内的活性有益于防治 As^[16]。

2 前景展望

As 的发生、发展是长期、复杂的过程,随着人们对其发病机制研究的深入,将为 As 的防治提供更先进、科学的理论依据。充分利用我国的中药资源,运用祖国传统医学丰富的经验和理论,依靠现代医学的技术和方法,开发一些针对发病环节的新的中药制剂,防治 As,消退 As 斑块,具有更广阔前景。

另外,中药对 As 的干预机制已从整体组织器官水平,深入到细胞、分子、基因表达与调控水平,并已有许多研究从分子生物学角度揭示了中药抗 As 的作用机理。面临基因组时代的到来,面临中药现代化,将进一步从分子生物学、基因角度深入揭示中药防治 As 的作用机理,从而使中药在治疗心脑血管疾病方面前景更加光明。

[参考文献]

[1] 杨俊卿,周岐新,李远宗.姜黄提取物对实验性动物高脂血症的防治作用研究[J].中国药房,2004,15(10):598-600.

[2] 廖名龙,郁杰,周敏.葛根素临床应用新进展[J].现代中西医结合杂志,2003,12(7):776-777.

[3] 冯磊,张春飞.茶叶多糖对实验性高脂血症大鼠脂质代谢的影响[J].浙江中医杂志,2003,5:221-222.

[4] Lankkanen MO, Lehtolainen P, Lummen P, et al. Rabbit extracellular superoxide dismutase: expression and effect on LDL oxidation[J]. Gene. 2000, 254(1-2): 173-179.

[5] Wang lrya, Wang Daquan, Qin yanwen, et al. Effect of emblic leafflower fruit on total antioxidation and levels of malondialdehyde as well as endothelin in plasma in rabbits with atherosclerosis[J]. Zhong Guo Lin Chuang Kang Fu, 2005, 9(7): 253-256.

[6] 王强,黄国钧.通脉胶囊抗动脉粥样硬化内皮细胞损伤的实验研究[J].中药药理与临床,2004,20(1):26-27.

[7] Chur-Mei Shen, Simon J. T, Mao, G, et al. Stimulation of smooth muscle cell proliferation by ox-LDL- and acetyl LDL-induced macrophage-derived foam cells[J]. Life Sciences, 2001, 70: 443-452.

[8] 沃兴德,丁志山.细胞凋亡与动脉粥样硬化[J].浙江中医学院学报.2001.25(2):76.

[9] 甄彦君,朱方,候健明,等.玉米苞叶对动脉粥样硬化家兔平滑肌细胞增殖及凋亡的影响[J].中国中医基础医学杂志,2003,9(3):191-193.

[10] 檀战山,刘军生,王艳玲,等.心脉神口服液对动脉粥样硬化预防作用的实验研究[J].中国中西医结合急救杂志,2001,8(6):355-359.

[11] Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis[J]. Circulation, 2002, 105(9): 1135-1143.

[12] Verma S, Yeh ETH. C reactive protein and atherothrombosis-beyond a biomarker: an actual partaker of lesion formation [J]. Am J Physiol Regul Integr Com Physiol, 2003, 285(5): R1253-1256.

[13] Chew, DP, Bhatt DL, Robbins MA, et al. Incremental prognostic value of elevated baseline C reactive protein among established markers of risk in percutaneous coronary intervention[J]. Circulation, 2001, 104: 992-997.

[14] 杨五彪,陈群力,马灵筠,等.黄芪多糖对兔动脉粥样硬化内皮素-1、C反应蛋白的影响[J].中华实用中西医杂志,2005,18(14):317-319.

[15] Mach F, Schonbeck U, Libby P. CD40 signaling in vascular cells: a key role in atherosclerosis[J]. Atherosclerosis, 1998, 137(suppl): S89-S95.

[16] 李曦铭.核因子- κ B 的活化机制及其与急性冠脉综合征的关系[J].天津医科大学学报,2004,10(1):151-154.