

中药对血管内皮细胞保护作用的研究进展

宋立群,周延萌,马小茜,高允生

(泰山医学院药学院,山东泰安 271016)

[摘要] 血管内皮细胞的损伤与几种严重危害人类健康的心血管疾病有密切的关系。对血管内皮细胞的研究成为心血管类疾病研究的热点。近年研究表明,多种中药对血管内皮细胞有保护作用,如中药可降低血管内皮细胞脂质过氧化,抗氧化损伤,可调节血管内皮细胞活性物质释放,可抑制内皮细胞凋亡,提高内皮细胞的存活率,促进内皮细胞的生长。

[关键词] 中药;血管内皮细胞;抗氧化

[中图分类号] R285

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2009)06-0735-02

血管内皮细胞(vascular endothelial cells, VECs)为衬贴于心血管内腔面的单层扁平细胞。血管内皮细胞不仅具有选择性通透、抗血栓、调节血管紧张度、促进毛细血管形成以及产生血细胞粘因子等功能,而且还是多种血管活性物质、细胞因子以及生长因子的来源和靶器官。血管内皮细胞的损伤与多种心血管疾病(如动脉粥样硬化、高血压、血栓形成等)有密切的关系。从整体、细胞、分子水平研究对血管内皮细胞具有保护作用的药物对心血管疾病的防治研究具有重要意义。研究发现多种中药对血管内皮细胞都具有保护作用。

造成血管内皮细胞损伤的因素有很多:氧自由基、氧化型低密度脂蛋白、细菌内毒素、高同型半胱氨酸、血管紧张素 II(angiotensin II, AT II)等物质均可造成血管内皮细胞的损伤,糖尿病、高血脂、高血压等疾病,低氧、炎症反应等过程也是导致血管内皮细胞损伤的重要参与因素^[1]。从中药中提取出的单体、有效成分以及一些中药的复方制剂则通过其抗氧化损伤、调节血管内皮细胞活性物质的释放、提高血管内皮细胞的存活率等作用发挥了对血管内皮细胞的保护功能。

1 中药降低血管内皮细胞脂质过氧化、抗氧化损伤

导致内皮细胞损伤的氧化性物质主要是氧自由基(OFR)。OFR是一种具有很强破坏力的炎性递质,几乎对所有体内大分子都可造成氧化损伤,破坏间隙基质或使炎性递质释放,从而损伤内皮细胞,引起屏障受损、血管通透性增加。

部分中药可通过减轻血管内皮细胞的脂质过氧化,减少氧化产物丙二醛(MDA)、乳酸脱氢酶(LDH)等物质的产生,增加超氧化物歧化酶(SOD)的含量,抑制氧自由基的生成等作用来提高细胞的抗氧化能力。丹参酮 II A 能抑制由过氧化氢(H₂O₂)损伤引起的人脐静脉血管内皮细胞(CRL-1730)减少,抑制损伤的 CRL-1730 释放 LDH 和 MDA,保护血管内皮细胞^[2]。复方丹参注射液共培养能提高过氧化氢氧化损伤的血管内皮细胞的存活率,降低细胞培养上清液中 MDA 的含量,通过抗脂

质过氧化作用保护血管内皮细胞^[3]。川芎嗪共培养可抑制由低氧缺糖引起的血管内皮细胞(EVC-340)释放 LDH 增多、MDA 生成增多和膜流动性增强,可提高一氧化氮(NO)的水平^[4]。羟乙基葛根素对过氧化氢损伤的牛脑微血管内皮细胞(BCMEC)的坏死和凋亡有保护作用,其作用机制与其提高过氧化氢损伤的 BCMEC 存活率、降低 LDH 的释放量、抗氧化作用有关^[5]。吴勇等^[6]发现黄芪多糖可明显降低兔动脉粥样硬化内皮细胞损伤模型的血清中总胆固醇、三酰甘油、MDA 和内皮缩血管肽的含量,升高一氧化氮、SOD 及总抗氧化活力,提示黄芪多糖可能通过抗氧化损伤作用及减轻内皮细胞缩血管肽对血管的损伤作用来发挥其保护血管内皮细胞的功能。麦冬含药物血清共培养可降低内毒素损伤的人脐静脉内皮细胞(HUVEC)中 MDA 水平,增加 SOD 含量,增加细胞数目,降低细胞凋亡率,对 HUVEC 有保护作用,减少内毒素对其诱导的凋亡作用^[7]。氧化低密度脂蛋白(Ox-LDL)可导致血管内皮细胞内 MDA 含量增多、细胞培养液内 LDH 活力增强、细胞增殖能力及生命活力下降,而补肾益气方对 Ox-LDL 导致的上述变化均有明显的改善作用,可通过抗氧化损伤等机制来保护血管内皮细胞^[8]。六味地黄方大鼠含药物血清共培养能促进 Ox-LDL 损伤的血管内皮细胞增殖,抑制 Ox-LDL 造成的内皮细胞凋亡,降低细胞内 MDA 含量,减少细胞 LDH 释放,提高 SOD 活力及一氧化氮含量,对血管内皮细胞有保护作用^[9]。

2 中药调节血管内皮细胞活性物质的释放

正常血管内皮通过内皮细胞分泌一系列血管活性物质来调节血管张力,参与管腔内止血和调控血管平滑肌的增殖。血管内皮细胞分泌的活性物质有舒血管活性物质[内皮依赖性舒张因子一氧化氮、前列环素(PGI₂)等]和缩血管活性物质[内皮素(ET-1)、血栓素(TXA₂)、血管紧张素 II(AT-II)等]。这两类活性物质相互对立又联系,调节血管及内环境的平衡。在病理条件下内皮细胞分泌的一氧化氮、PGI₂等物质会减少,而 ET-1、TXA₂等物质的分泌则会增加,从而导致内皮细胞分泌这两类活性物质的比例失去平衡及内皮细胞损伤。

一些中药的单体、有效成分及其复方制剂通过增强细胞培养液中的一氧化氮和一氧化氮合酶(NOs)的活性,抑制 ET 含量的增多,提高 PGI₂的合成,抑制炎症因子白细胞介素(IL)等物质的分泌等作用来对抗病理条件下舒/缩血管活性物质的比

[收稿日期] 2008-06-02 **[修回日期]** 2008-09-17

[作者简介] 宋立群(1983-),女,山东泰安人,在读硕士,专业:药理学。电话:(0)13954852767, E-mail: xiaobudianbing_student@sina.com。

[通讯作者] 高允生(1955-),男,山东泰安人,教授,硕士生导师。E-mail: xyx@tsmc.edu.cn。

例失衡,发挥保护血管内皮细胞的作用。

丹皮酚(Pae)灌胃给药 6 周能明显升高高脂血症大鼠血清一氧化氮水平,显著降低血浆 ET 含量,使血浆 PGI₂ 水平明显上升,对血管内皮细胞具有保护作用^[10]。川芎内酯 A 预处理能提高低氧/复氧损伤大鼠乳鼠心脏微血管内皮细胞的存活数,增强细胞培养液中的一氧化氮和一氧化氮合酶的活性,并降低 ET 的活性^[11]。川芎嗪可显著促进低氧人脐静脉内皮细胞合成和分泌 PGI₂,能促进一氧化氮的分泌并减少 ET 的合成与分泌,对低氧条件下培养的内皮细胞分泌血管活性物质有整体调节作用^[12]。高剂量葛根素(100 mg · L⁻¹)可减少由同型半胱氨酸(HCY)诱导人脐静脉血管内皮细胞(VEC-340)损伤导致的趋化因子 IL-8 的分泌,通过抑制损伤的 VEC-340 细胞分泌 IL-8 来保护损伤的血管内皮细胞^[13]。应用麦冬正丁醇提取部位作用过氧化氢损伤的 HUVEC 24 h 后,发现麦冬正丁醇提取部位可拮抗由过氧化氢所致的血管内皮细胞一氧化氮水平的升高和 PGI₂ 水平的降低,证实麦冬正丁醇提取部位对过氧化氢所致内皮细胞损伤有保护作用^[14]。通络宁心方(由麻黄、附子、细辛、麦冬、玉竹等中药组成)煎剂共培养可抑制由过氧化氢诱导的 HUVEC 分泌一氧化氮减少、ET-1 分泌增多和 P-选择素(Ps)分泌增多,对抗过氧化氢对血管内皮细胞的损伤,对内皮细胞有保护作用^[15]。

3 中药抑制内皮细胞凋亡,提高血管内皮细胞的存活率,促进内皮细胞的生长

部分中药可通过抑制内皮细胞的凋亡,提高血管内皮细胞的存活率,促进血管内皮细胞生长因子(VEGF)的分泌等作用来发挥其保护血管内皮细胞的作用。

甘肃黄芪异黄酮化合物(毛蕊异黄酮和 2-OH'-3',4'-二甲氧基异黄酮-7-O-β-D-吡喃葡萄糖)可抑制由 AT-II 所致的 HUVECs 凋亡,并降低凋亡相关蛋白 Fas 蛋白的表达率^[16]。黄芪注射液共培养对 EVC-340 有显著的剂量依赖性增殖作用^[17]。银杏叶提取物(EGB)(主要药理成分为银杏黄酮)预处理可对抗由过氧化氢导致的 HUVEC 的 DNA 合成减少、细胞增殖活性下降,且该作用具有剂量依赖性^[18]。人参皂苷 Rg1 处理可使 Ox-LDL 损伤的牛主动脉内皮细胞皱缩、脱落的细胞量减少,使细胞凋亡率下降,逆转 Ox-LDL 诱导的内皮细胞凋亡,对内皮细胞有保护作用^[19]。张志坚等^[20]在大鼠大脑中动脉缺血(MCAO)模型手术后应用大川芎丸提取物治疗,发现大川芎丸治疗组脑组织中 VEGF 表达高于对照组,证实大川芎丸可上调大鼠缺血脑组织中 VEGF 表达,起到保护内皮细胞的作用。

4 结束语

由于血管内皮细胞损伤在心血管疾病的发病机制方面有重要作用,中药对血管内皮细胞的保护作用日益受到重视。研究证实,多种中药的单体、有效成分或其复方制剂可通过降低脂质过氧化,抗氧化损伤,整体水平上调节血管内皮细胞活性物质抑制内皮细胞凋亡等作用来发挥保护血管内皮细胞的功能。中药具有药物资源的广泛性、药物作用的多重性等特点,因此研究中药对血管内皮细胞的保护作用并开发出具有临床实用价值的药物具有重要意义。

[参考文献]

- [1] 杜冠华. 血管内皮细胞损伤机制及保护药物的研究[J]. 基础医学与临床, 2004, 24(3): 258-263.
- [2] 王维蓉, 林蓉, 彭宁, 等. 丹参酮 II A 对过氧化氢损伤人血管内皮细胞的保护作用[J]. 中药材, 2006, 29(1): 49-51.
- [3] 任香善, 宋京郁, 林贞花, 等. 复方丹参注射液对氧化损伤血管内皮细胞的保护作用[J]. 延边大学医学院学报, 2006, 29(1): 30-34.
- [4] 林蓉, 刘俊田, 甘伟杰, 等. 川芎嗪对低氧缺糖状态下培养的血管内皮细胞 ECV-340 的影响[J]. 中国中药杂志, 2004, 29(5): 462-465.
- [5] GUANG H M, ZHANG X M, LI Y Q, et al. Protective effects of hydroxyethylpuerarin on cultured bovine cerebral microvascular endothelial cells damaged by hydrogen peroxide [J]. Acta Pharm Sin, 2005, 40(3): 220-224.
- [6] 吴勇, 石显水, 王石顺, 等. 黄芪多糖对动脉粥样硬化内皮细胞的保护作用[J]. 中国临床康复, 2005, 9(23): 238-240.
- [7] 张旭, 龚婕宁, 卞慧敏, 等. 麦冬药物血清抗血管内皮细胞凋亡的分子机制[J]. 南京中医药大学学报, 2001, 17(5): 298-299.
- [8] 徐品初, 林水森, 陈方敏, 等. 补肾益气方对氧化低密度脂蛋白损伤血管内皮细胞的保护作用[J]. 中药药理与临床, 2004, 20(3): 25-26.
- [9] 张启春, 卞慧敏, 喻丽珍, 等. 六味地黄方含药血清对氧化低密度脂蛋白损伤血管内皮细胞的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(7): 31-34.
- [10] 戴敏, 刘青云, 瞿晓梅. 丹皮酚对高脂血症大鼠动脉内皮细胞的保护作用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2001, 7(2): 38-40.
- [11] 高伟, 梁日欣, 肖永庆, 等. 川芎内酯 A 预处理对心肌微血管内皮细胞低氧/复氧损伤保护作用及机制研究[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(2): 133-137.
- [12] 蒋德菊. 川芎嗪对低氧内皮细胞分泌前列环素内皮素一氧化氮的影响[J]. 中国妇幼保健, 2007, 22(14): 1993-1994.
- [13] 孙连胜, 李妍, 马佐英, 等. 葛根素对损伤内皮细胞白细胞介素-8 释放的影响[J]. 天津医药, 2006, 23(2): 147-148.
- [14] 范俊, 张小燕, 龚婕宁, 等. 麦冬正丁醇提取部位对血管内皮细胞损伤的影响[J]. 中医医学刊, 2006, 24(5): 816-817.
- [15] 马莉, 姚映芒, 张晓东. 通络宁心方对人脐静脉内皮细胞保护作用的实验研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2007, 14(4): 31-33.
- [16] 宋瑞霞, 余静, 梁连生, 等. 甘肃黄芪异黄酮化合物对血管内皮细胞凋亡的影响[J]. 兰州大学学报, 2007, 33(1): 43-47.
- [17] 李绚, 阎蓉华, 罗照田, 等. 黄芪注射液对人脐静脉血管内皮细胞的增殖作用[J]. 华西药学杂志, 2005, 20(9): 1048-1049.
- [18] 胡涛, 李兰荪, 曹艳杰, 等. 银杏叶提取物对培养的人脐静脉内皮细胞脂质过氧化的保护作用[J]. 临床心血管病杂志, 2001, 17(12): 570-571.
- [19] 李志刚, 蓝荣芳, 关丽, 等. 人参皂苷 Rg1 抗 O-LDL 诱导内皮细胞凋亡及分子机制[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2002, 11(3): 248-253.
- [20] 张志坚, 孔双艳, 周东, 等. 大川芎丸对大鼠缺血脑组织中血管内皮细胞生长因子的影响[J]. 四川大学学报, 2006, 37(2): 246-249.