

山楂叶及其制剂对心血管作用的研究进展

宋玉超, 连超杰, 李 强*, 雷海民

北京中医药大学 中药学院, 北京 100102

摘 要: 随着提取分离手段、精制检测技术的进步, 对于山楂叶及其提取物的研究取得一定的成果, 尤其是其在心血管系统疾病方面的治疗与保健作用, 更加受到新药研发者的青睐。在临床上, 山楂叶及其制剂已广泛地应用于心血管疾病的预防和治理, 并且疗效较显著、不良反应发生率较低。对国内外关于山楂叶及其提取物制剂在抗动脉硬化、抗心肌缺血、降血压、调血脂等心血管方面的药理作用与临床应用进行综述, 以便为进一步开发和利用这一植物药资源提供有价值的参考。

关键词: 山楂叶提取物; 山楂叶制剂; 抗动脉硬化; 抗心肌缺血; 降压降脂; 降血糖

中图分类号: R282.71 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2011)01-0025-04

Advances in study on hawthorn leaves and its preparations in cardiovascular system

SONG Yu-chao, LIAN Chao-jie, LI Qiang, LEI Hai-min

Institute of Chinese Materia Medica, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100102, China

Abstract: As the development of extraction and separation methods as well as the advanced detective technologies, great progress in study on hawthorn leaves (*Crataegi Folium*) has been achieved, especially the effect on cardiovascular, makes people have great interest. Now, hawthorn leaves and its preparations are natural drugs used widely with less adverse reaction in clinical practice, which can prevent and treat cardiovascular disease. This article is a review of research progress in studying the effects of hawthorn leaves and its preparations on cardiovascular system, which provides a theoretical basis for further exploiting and utilizing hawthorn leaves.

Key words: hawthorn leaves (*Crataegi Folium*) extract; preparations of hawthorn leaves; anti-atherosclerosis; antimalaria; antihypertention and antilipid; hypoglycemic effect

山楂叶为蔷薇科山楂属植物山里红 *Crataegus pinnatifida* Bge. var. *major* N. E. Br. 或山楂 *C. pinnatifida* Bge. 的叶, 具有活血化瘀、理气通脉的功效^[1], 在我国东北、华北和广东、广西等地均有种植, 药用资源十分丰富。在我国, 早在东晋《肘后方》中就有山楂叶“茎叶煮汁, 洗漆疮”的记载, 历来为药食两用之佳品^[2]。《中国药典》2010年版也正式收载山楂叶。近年来, 很多研究发现山楂叶提取物——山楂总黄酮类可用于心血管疾病的治疗和预防, 具有抗动脉粥样硬化、降压降脂、增加冠脉血流量、降低血糖、抗心肌缺血、耐缺氧、强心、抗心律失常等作用^[3-4]。在国外, 第一次应用山楂叶是19世纪初的一位爱尔兰医生, 称其为治疗心血管疾病的“秘密”^[5]。之后在1896年, 芝加哥医生写

了第一部被世人所熟悉的关于山楂叶治疗心脏疾病的著作^[6]。直至现代, 对于山楂叶的研究也多集中在其对心血管疾病的疗效方面。如 Tauchert 等^[7-8]先后在1999年和2002年的研究表明, 山楂提取物 WS 1442 (主要成分为黄酮和聚合黄烷类) 对于心衰以及与心衰相关的一些临床症状均有较好的效果, 且呈剂量相关性。因此有必要对山楂叶及其制剂在心血管方面的药理作用及其临床应用进行综述, 为进一步开发利用该资源提供理论参考。

1 山楂叶在心血管方面的药理作用

1.1 抗动脉粥样硬化

山楂叶总黄酮可通过抑制血小板聚集、降低血脂、抗脂质过氧化损伤等作用而抗动脉粥样硬化。

1.1.1 抑制血小板聚集 杨宇杰等^[9]研究了山楂叶

收稿日期: 2010-10-21

作者简介: 宋玉超 (1986—), 女, 硕士, 研究方向为中药谱效学。E-mail: yuchaobzy@163.com

*通讯作者 李 强, 男, 副研究员, 硕士生导师。Tel: (010)84738640 E-mail: lq_cn@126.com

总黄酮(hawthorn flavonids, HLF)对由二磷酸腺苷(ADP)诱导的小鼠体外血小板聚集的影响。实验结果表明,HLF能抑制ADP诱导的血小板聚集,且与阳性对照组相比,用药剂量仅为对照药银可洛的1/4,即可达到较好的抑制血小板聚集的效果,抑制率达66.5%。焦利萍等^[10]观察了HLF对急性血瘀模型大鼠血液流变学指标的影响。研究表明,HLF能够明显抑制花生四烯酸和ADP诱导的血小板聚集,且呈剂量相关。

1.1.2 降低血脂 动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是心脑血管疾病患者致死、致残的重要原因,通常血脂升高,特别是胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)及三酰甘油(TG)水平升高是发生AS的重要因素^[11]。近年来山楂叶中所含的黄酮类成分具有降低血脂的作用多有报道^[12]。梁伟伟等^[13]通过给大鼠ig脂肪乳剂10 μL/g建立大鼠高脂血症模型,山楂叶总黄酮高、中、低3个剂量给药后,与模型对照组相比,一定剂量的HLF能降低高脂血症大鼠血清以及肝脏TG、TC的量,并能有效地改善脂肪的积累,同时可增加肌肉组织中脂蛋白脂肪酶(ipoprotein lipase, LPL)的量,减少脂肪组织中LPL的量。由此可见,HLF对高脂饮食引起的高脂血症和脂肪肝具有防治作用。叶希韵等^[14]研究了山楂叶总黄酮在抗鸢尾动脉粥样硬化方面的作用。实验结果表明,山楂叶总黄酮对鸢尾血液中血清总胆固醇、血清TG、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、谷丙转氨酶(ALT)、丙二醛(MDA)、果糖胺水平的上升均有较强的抑制作用,同时与AS模型组相比,其HDL-C、SOD、NO的量有明显的提高。HLF在降血脂方面与脂必妥对照组的效果相近,但在抗脂质过氧化方面优于脂必妥。由此可见,山楂叶总黄酮可通过降低血脂,抗脂质过氧化损伤,达到防治AS形成的作用。

1.1.3 抗心肌缺血缺氧 现有研究表明山楂叶总黄酮抗心肌缺血的作用可能是通过改善血液流变学、提高组织抗氧化和抗氧自由基能力、减少钙超载、下调血管内皮细胞Ca²⁺和提高NO水平等作用来实现的^[15-16]。喻斌等^[17]通过结扎麻醉犬冠状动脉建立犬心肌缺血模型,观察了山楂叶总黄酮对冠状动脉结扎所致的心肌缺血的保护作用。研究结果表明,山楂叶总黄酮冻干粉可显著对抗冠脉结扎所致心肌梗死麻醉犬Σ-ST、N-ST的上升,减少心肌梗死后血清中乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)的

释放,缩小心肌梗死面积,并且与模型组比较具有显著差异,这表明山楂叶总黄酮能明显缓解心肌缺血症状。闵清等^[18]利用结扎大鼠冠状动脉左前降支,心肌缺血30 min后再灌注60 min制备急性心肌缺血再灌注损伤模型。缺血前10 min给大鼠ip 12.5、25.0、50.0 mg/kg的HLF后通过观察动态心电图,监测心电图ST段的变化,同时采用硝酸还原酶法测定血清中NO浓度,硫代巴比妥钠(TAB)比色法测定组织内MDA水平,观察了山楂叶总黄酮对大鼠心肌缺血再灌注损伤的心电图、NO及MDA变化的影响。实验结果表明,HLF高、中、低3个剂量组均能减轻缺血再灌注损伤心电图ST段变化,提高血清NO的浓度,降低心肌缺血再灌注时心肌组织MDA水平,对缺血性再灌注心肌损伤有保护作用,并且推测其机制与增加NO浓度、抗脂质过氧化的作用有关。李澎等^[19]观察了山楂叶原花青素对体外培养乳鼠心肌细胞缺血再灌注损伤的影响,结果表明山楂原花青素对乳鼠心肌细胞缺血性再灌注损伤具有显著的治疗效果,并且该作用可能与其提高细胞抗氧化能力、抑制脂质过氧化损伤等有关。

1.2 降血压、调血脂

有研究报道称,山楂总黄酮、山楂水解物、山楂三萜酸分别通过iv、ip和十二指肠给猫用药后均显示不同程度的降血压作用,其中山楂总黄酮降压效果最好,而iv相同剂量时,则以山楂三萜酸降压效应最佳^[20]。钱伟平^[21]研究表明山楂叶提取物是通过调节心脏的收缩力和心率来实现降血压和维持血压稳定的。刘新迎等^[22]研究表明山楂叶总黄酮提取物50 μg/mL能促进前脂肪细胞3T3-L1的增殖,但却抑制其向成熟脂肪细胞分化,并对成熟脂肪细胞分泌的瘦蛋白(lapatin)、纤溶酶原抑制物-1(PAI-1)有明显抑制作用,且呈剂量相关。由此推断,山楂叶总黄酮可能是通过抑制前脂肪细胞的分化和影响其分泌因子而达到调血脂作用的。而杨桦等^[23]对于山楂叶制剂益心酮的研究也表明其能够降低肥胖大鼠的体质量,改善Lee's指数,且与对照组具有显著性差异。

1.3 降血糖

目前的研究认为果糖胺和山梨醇是检测糖尿病并发症的重要指标之一。叶希韵等^[24]采用四氧嘧啶建立小鼠糖尿病模型后,喂饲不同剂量的山楂叶总黄酮,检测结果显示,血清中果糖胺和山梨醇水平

明显降低,血糖水平也随着降低,且呈一定的量效关系。这证明了山楂叶总黄酮具有降血糖的功效,为将来用山楂叶总黄酮防治糖尿病及其并发症的研究提供了实验依据。

2 山楂叶制剂的临床应用

早在20世纪70年代,山楂叶制剂就广泛地应用于心绞痛和血脂异常的临床治疗,现已有很多山楂叶提取物及山楂叶复方制剂用于治疗高脂血症、冠心病、心绞痛、心律失常等心血管疾病。

2.1 治疗高脂血症

降脂益康胶囊是由纳豆粉和山楂叶总黄酮制成的天然保健食品,适合于患有高脂血症、动脉硬化和冠心病人群服用。宋吉钟^[25]对降脂益康胶囊进行了降血脂的实验研究。结果表明,各实验剂量组动物的血清胆固醇以及高剂量组的TG水平与高血脂对照组相比明显降低,各剂量组动物的血清高密度脂蛋白水平与高血脂对照组比较均无明显升高。结果表明,降脂益康胶囊具有很好的降血脂作用。

2.2 治疗冠心病、心绞痛

益心酮即山楂叶总黄酮制剂,已经批准上市的益心酮制剂有益心酮糖衣片、分散片、口服液、软胶囊等剂型。李廷凯^[26]运用金甲益心酮片治疗冠心病心绞痛100例,并以地奥心血康为对照的临床研究表明,尽管益心酮在治疗总有效率、心电图有效率和硝酸甘油停减率与对照组无显著性差异,但治疗组心悸、眩晕、耳鸣、健忘等症状的改善均有显著性差异,说明金甲益心酮片不仅具有改善心血管的供血作用,同时还具有改善脑血管的供血作用,是临床上较为理想的治疗冠心病心绞痛药物。郑前娟等^[27]通过临床观察益心酮软胶囊对冠心病患者的治疗作用,发现益心酮软胶囊具有很好的缓解心绞痛的作用,并且推测可能的机制为扩张冠状动脉,降低血液黏度及血脂,降低纤维蛋白原浓度,抑制血小板聚集等。

心安胶囊是从山楂叶中提取的黄酮类物质制成的胶囊,具有扩张血管、抗心肌缺血性损伤、抗心率失常及降血脂的作用,临床常用于治疗冠心病、心绞痛、胸闷心悸、高血压等。吴晓青等^[28]通过观察心安胶囊对冠心病心绞痛的临床疗效情况表明,心安胶囊可明显改善心绞痛发作的频度和程度,减少硝酸甘油耗量,治疗心绞痛总有效率达76.7%,心电图总有效率达68.1%,血压、血脂、血糖水平明显下降,且治疗中无明显不良反应发生。

复心片也是临床常用的治疗心绞痛的山楂叶制剂。邹立乾等^[29]将复心片与复方丹参滴丸在抗心绞痛的临床应用上进行比较研究。选120例冠心病稳定型心绞痛患者,其中复心片组60例,平均病程为(7.2±3.1)年,复方丹参滴丸组60例,平均病程为(6.3±3.5)年。治疗6周以后的结果显示,复心片的症状缓解率95%,复方丹参滴丸93%;心电图总有效率复心片组46.6%,复方丹参滴丸组的为50%,经统计学处理无显著性差异。这说明复心片治疗冠心病心绞痛与复方丹参滴丸相似,疗效确切,无不良反应。

2.3 心血管疾病辅助治疗的保健饮料

荷橘茶是由荷叶、橘叶、山楂叶等制成的袋泡茶,具有活血化瘀、清热利尿之功效,临床上也用作心绞痛的辅助治疗^[30]。实验研究表明荷橘茶对多种原因所致的小鼠缺氧均有一定的拮抗作用,可提高小鼠对缺氧的耐受力,使其存活时间延长,这可能是荷橘茶作为心绞痛辅助用药的机制之一。太极龟龄茶是一种保健用药,由枸杞叶、刺五加叶、金银花、山楂叶、绿茶组成,可养阴潜阳、补肾运脾、和胃化滞、延缓衰老,用于肾虚脾弱、脾胃不和所致的体弱消瘦、食少纳呆、倦怠神疲、耳目失聪、早衰倦怠等症^[31]。以山楂叶、决明子为主要原料制成的市售饮料和保健软糖对高血压、高血脂、心绞痛等慢性病有较好的疗效。

3 山楂叶的应用前景

山楂叶作为卫生部批准的药食同源品种,既可以作为药品进行治疗和预防,又可以作为食品,起到保健作用。山楂叶及其提取物的药理作用广泛,特别是在治疗和预防心脑血管系统疾病方面具有很好的疗效^[32]。同时,利用山楂叶制成的具有保健功能的茶剂、饮料或口服液等,对老年人的心脏功能低下、血压偏高、血脂偏高等均有一定的保健和治疗作用^[21]。

时至今日,心血管疾病已成为威胁人类生命健康最主要的因素之一,开发能够用于临床治疗心血管疾病的安全、有效的新药是医药工作者的紧要任务。另外,随着化学合成药的不良反应日益显现,天然植物中的有效成分也正日益成为新药开发与利用的新资源。而山楂叶中含有的多种生物活性成分,特别是山楂叶总黄酮黄在治疗心血管疾病方面的突出疗效和较低的不良反应,使其成为医药工作者研究的热点。再加上我国盛产山楂,药用资源十分丰

富,若能充分利用山楂叶这一可再生资源去研发生产新药,经济效益和社会效益将无可估量,前景无限。

但是,也应该看到山楂叶作为临床用药的一些严重的不良反应。Horoz 等^[33]在研究中发现山楂制剂可以引起严重的超敏综合征,导致急性肾功能、肝功能衰竭。由此可见,在今后的研究中不仅要关注山楂叶的突出疗效,尤其要做好不良反应的研究,以保证其在临床上安全、有效地应用。

参考文献

- [1] 国家中医药管理局. 中华本草 [M]. 第 4 卷. 上海: 上海科学技术出版社, 1999: 126.
- [2] 宋立人, 洪 恂, 丁绪亮, 等. 现代中药学大辞典 [M]. 上册. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 165-168.
- [3] 刘荣华, 余伯阳. 山楂叶 HPLC 指纹图谱研究 [J]. 中成药, 2007, 29(1): 7-11.
- [4] 吴士杰, 李秋津, 肖学风, 等. 山楂化学成分及药理作用的研究 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(4): 316-319.
- [5] Hobbs C. Hawthorn for the heart [OL]. [2007-10-29]. <http://www.healthy.net/scr/Article.asp?Id=898>.
- [6] Hedley C. Humours, hearts and hawthorn [J]. *Eur J Herb Med*, 1996, 5(2): 27-31.
- [7] Tauchert M, Gilder A, Lipinski J. High-dose crataegus extract WS 1442 in the treatment of NYHA stage heart failure [J]. *Herz*, 1999, 24(6): 465-474.
- [8] Tauchert M. Efficacy and safety of crataegus extract WS 1442 in comparison with placebo in patients with chronic stable New York Heart Association class-III heart failure [J]. *Am Heart J*, 2002, 143(5): 910-915.
- [9] 杨宇杰, 董晓强, 郭金甲. 山楂叶总黄酮活血化瘀作用实验研究 [J]. 河北医药, 2009, 15(1): 22-23.
- [10] 焦利萍. 山楂叶总黄酮对急性血瘀模型大鼠血液流变学指标的影响 [J]. 中国医药与临床, 2008, 8(1): 49-50.
- [11] 秦 方, 阮 蕾, 张廷杰. 动脉粥样硬化危险因素的现代认识 [J]. 心血管病学杂志, 2000, 21 (1): 29-33.
- [12] 王 芳. 山楂叶总黄酮的药理作用 [J]. 浙江中医药大学学报, 2010, 34(2): 295-296.
- [13] 梁伟伟, 严 瑾, 吴利花, 等. 山楂叶总黄酮对高脂血症大鼠脂代谢的影响 [J]. 健康研究, 2010, 30(1): 8-11.
- [14] 叶希韵, 程容懿, 徐敏华, 等. 山楂叶总黄酮防治鹤鹑动脉粥样硬化 [J]. 华东师范大学学报: 自然科学版, 2003, (2): 106-109.
- [15] 叶希韵, 张 隆, 张 静, 等. 山楂叶总黄酮对乳鼠心肌细胞缺血缺氧损伤的实验研究 [J]. 中国现代应用药学杂志, 2005, 22(3): 202-204.
- [16] 闵 清, 白育庭, 舒思洁, 等. 山楂叶总黄酮对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中药药理与临床, 2005, 21(2): 19-21.
- [17] 喻 斌, 李宏轶, 张 良, 等. 山楂叶总黄酮对麻醉犬冠脉结扎所致心肌缺血的保护作用 [J]. 中药新药与临床药理, 2008, 19(6): 461-464.
- [18] 闵 清, 白育庭, 张 志, 等. 山楂叶总黄酮对大鼠心肌缺血再灌注损伤的心电图、一氧化氮及丙二醛变化的影响 [J]. 中药临床药理学与治疗学, 2007, 12(7): 800-802.
- [19] 李 澎, 王建农, 卢树杰, 等. 山楂叶原花青素对乳鼠心肌细胞缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(1): 96-99.
- [20] 薛庆玲, 牛绍忠, 田中云. 山楂及其叶对心血管系统的作用研究进展 [J]. 山东医药工业, 2000, 19(3): 21-22.
- [21] 钱伟平. 山楂叶制剂益心酮对血液循环系统药理作用的研究 [J]. 绍兴文理学院学报, 2001, 21(3): 61-63.
- [22] 刘新迎, 周 联, 梁瑞燕, 等. 通过对 3T3-L1 细胞的作用探讨山楂叶总黄酮调脂机制 [J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(5): 1066.
- [23] 杨 桦, 杨丽美, 俞 维, 等. 山楂叶益心酮穴位注射对肥胖大鼠的减肥作用 [J]. 宁夏医科大学学报, 2010, 32(2): 305-307.
- [24] 叶希韵, 张 隆, 沈 菊, 等. 山楂叶总黄酮对糖尿病小鼠糖脂代谢的影响 [J]. 中草药, 2005, 36(11): 1683-1687.
- [25] 宋吉钟. 降脂益康胶囊的研究 [D]. 延吉: 延边大学, 2005.
- [26] 李庭凯. 金甲益心酮片治疗冠心病心绞痛临床观察 [J]. 山西中医, 2002, 18(6): 11-12.
- [27] 郑前娟, 王丽媛, 郑立文. 益心酮软胶囊治疗冠心病 43 例疗效观察 [J]. 长春中医药大学学报, 2008, 24(3): 296.
- [28] 吴晓青, 吴宗贵, 黄高忠. 心安胶囊综合治疗冠心病心绞痛的疗效观察 [J]. 心血管康复医学杂志, 2002, 11(1): 69-70.
- [29] 邹立乾, 余 进. 复心片治疗冠心病心绞痛的临床分析 [J]. 时珍国医国药, 2003, 4(5): 281.
- [30] 苗明三. 荷橘茶药效学研究 [J]. 中医研究, 1997, 10(3): 22-24.
- [31] 储戟农, 于 萍, 张早华. 太极龟龄茶抗衰老作用的实验研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 1999, 5(2): 41-42.
- [32] 李 红, 张 爽, 纪影实, 等. 山楂叶总黄酮对大鼠局灶性缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中草药, 2010, 41(5): 794-798.
- [33] Horoz M, Ebru G E, Gultekin G, et al. Crataegus orientalis associated multiorgan hypersensitivity reaction and acute renal failure [J]. *Inter Med*, 2008, 47: 2039-2042.