

中草药抗血小板作用及机理的研究进展

第一军医大学珠江医院(广州510515) 张 雷*

摘要 在对一些具有活血化瘀功效的中草药及其有效成分的抗血小板作用的研究中,发现这些中药对促进血小板聚集、释放的 TXA_2 、ADP、PAF有明显的抑制作用,对单核细胞-血小板聚集体也具有较强烈的抑制作用,可提高血小板内cAMP水平,从而起到抗血小板、抑制血栓形成的作用。

血栓形成引起心、脑血管栓塞是中老年人发病率和病死率较高的疾病。血栓形成一般认为与多种因素引起的血小板粘附、聚集及血液凝固有关。因此抗血小板聚集治疗将在防治心脑血管血栓形成中起积极作用。近来,国内在研究中草药抗血小板功能方面,以活血化瘀中药的研究最为活跃。其特点为:抗血小板功能作为探索中医“血瘀”理论和活血化瘀治法作用原理之一来进行研究。可以认为,中医的“血瘀”与血小板高聚集状态有关,活血化瘀与抑制血小板功能有密切关系。在研究中,国内外学者发现一些中草药或其提取物具有较显著的抗血小板作用并对其作用机理进行了探讨。

1 抑制血小板花生四烯酸代谢

已知血小板激活时,磷脂酶 A_2 激活,花生四烯酸(AA)通过环氧化酶、血栓烷 A_2 (TXA_2)合成酶代谢为 TXA_2 , TXA_2 可以引起血小板的聚集。王玲等的研究表明,从冬青科植物毛冬青中分离出的毛冬青甲素,不论以AA或前列腺素内过氧化物为底物时均能显著减少 TXB_2 和6-Keto-PGF $_{1\alpha}$ 的生成,提示毛冬青甲素对AA代谢的影响是对环氧化酶、 TXA_2 合成酶和PGI合成酶均有抑制作用。异搏定对AA代谢途径中上述几种酶的抑制作用大致与毛冬青甲素相似,但对 TXA_2 合成酶的抑制明显大于对PGI $_2$ 合成酶的抑制,这点可能是异搏定优于毛冬青甲素之处^[1]。谭建权等发现,从木防己中提取出的木防己碱无论体内、体外给药均能抑制ADP诱导的大鼠的血小板聚集。木防己碱抗炎作用与抑制环氧化酶有关,因而推测木防己碱抗血小板聚集作用也可能与抑制环氧化酶有关,从而使AA转化为环内过氧化物发生障碍,进而使 TXA_2 合成受阻^[2]。钩藤碱(简称Rhy)是从茜草科植物钩藤带勾茎枝分离出的一种生物碱,金若敏等实验表明,静脉注射Rhy对AA诱导的 TXA_2 合成无明显影响,而对胶原诱导的 TXA_2 合成有抑制作用,从而推测Rhy不影响环氧化酶活性,但能抑制胶原诱导的内源性AA释放,使 TXA_2 合成减少。体内外实验均显示,Rhy对PGI $_2$ 的生成无明显影响,进一步证明了其对血管壁环氧化酶无抑制作用^[3]。吴勇杰等对苦豆碱的研究表明,它对血小板PG代谢有抑制作用^[4]。顾振纶等研究表明,槲皮素(简称Que)有抑制AA代谢途径中 O_2^- 的产生或对 O_2^- 的直接清除作用,这可能是Que抑制血小板聚集的机制之一^[5]。

2 抑制血小板内ADP

凝血酶等因素引起的血小板内ADP的释放,抑制血小板表面ATP酶,暴露磷脂表面,通过 Ca^{++} “搭桥”而互相粘聚。陶军等实验表明,无论体内、体外给灵芝都能明显抑制ADP诱导的血小板聚集。给灵芝后,ADP诱导的血小板聚集的第一相波消失,第二相波明显降低,说明灵芝一方面能抑制血小板变形,使受体暴露减少,另一方面又能抑制血小板内源性

*Address: Zhang Lei, Zhujiann Hospital, First Military Medical University, Guangzhou

生物活性物质(包括ADP)的释放。其有效成分尚待进一步研究^[6]。

3 抑制血小板激活因子作用

血小板激活因子(PAF)是迄今发现的活性最强的血小板聚集诱导剂。PAF引起的血小板聚集不依赖于ADP和TXA₂途径。人的血小板膜存在有PAF特异受体。PAF活性与Ca⁺有关,血小板受刺激后立刻摄取细胞外Ca⁺⁺,使Ca⁺⁺依赖性蛋白激酶C活化。活化的蛋白激酶C催化蛋白质磷酸化作用是血小板聚集、释放一系列调节机制的先决条件。PAF使细胞内Ca⁺⁺浓度升高,不仅因为PAF本身有Ca⁺⁺载体作用,它还刺激血小板膜磷脂酰肌醇PI特异的磷脂酶(PLC)。

韩桂夏等从海风藤、山茱萸、石南藤3种中草药中都分得kadsurenone,同时分得双环(3,2,1)辛烷木脂素类,8,3'新木脂素类及8,0,4'新木脂素类化合物,并证明它们有拮抗PAF的活性,同时说明,PAF拮抗剂结构中是否存在呋喃环部分与PAF拮抗活性无明显关系^[8]。ginkgolides是由银杏树叶提取分离的一类萜化合物,其中活性最强的为ginkgolides B(BN 52021)。BN 52021抑制³H-PAF与其特异受体结合的IC₅₀为:2.5×10⁻⁷ml/L,抑制人、兔血小板聚集的IC₅₀分别为7.5×10⁻⁹和2.5×10⁻⁹mol/L^[7]海风藤酮(kadsurenone)和银杏内酯B(ginkgolide B)是天然强活性PAF受体拮抗剂的2个代表化合物。骆苏芳等发现虎杖结晶4号(PD)有较强的抗血小板作用。PD由虎杖中提取出来,为3,4',5-三羟基芪-3-β-单-D-葡萄糖甙。实验显示:PD1.63mmol/L对血小板聚集抑制率为78%,对TXA₂释放并无影响,PD2.79mmol/L能抑制TXA₂释放,此时抑制血小板聚集作用达到高峰。这说明PD抑制血小板聚集除影响AA途径外,还可能抑制血小板释放PAF^[9]。

4 提高血小板内cAMP水平,降低血小板内Ca⁺⁺浓度

血小板变形反应和释放反应都与细胞内钙离子调控的细胞骨架蛋白的改组密切相关。钙离子作为活化信息的传递者通过活化磷脂酶C或磷脂酶A₂作用于磷脂产生TXA₂或PAF等cAMP主要通过兴奋钙泵来降低细胞内钙离子浓度,亦能抑制磷脂酶C及磷脂酶A₂的作用。Tawata从甘草中提取的一种3-芳基香豆素衍生物GU-7能抑制血小板内钙的增加,抑制血小板磷酸二酯酶活性并增加血小板内cAMP浓度^[10]。马丽娟等的实验表明,金丝马尾莲的有效成分海兰地嗪可能通过增加cAMP水平促进细胞浆内颗粒对游离Ca⁺⁺的摄取,或直接阻断钙通道防止细胞外钙内流而降低细胞浆内游离Ca⁺⁺浓度^[11]。朱亮等实验证明苏合香能提高血小板内cAMP含量,并明显延长血浆复钙时间^[12]。刘凤鸣等通过对蒲黄提取物总黄酮、多糖煎液、有机酸的作用进行比较,证明黄酮类化合物可能是蒲黄抗血小板聚集的主要有效成分。大多数黄酮类化合物对cAMP-磷酸二酯酶PDE具有明显抑制作用,可使细胞内cAMP含量上升,Ca⁺⁺浓度下降^[13]。

5 抗单核细胞-血小板聚集

白细胞在血栓形成中的作用逐渐受到重视。有人用电镜观察到血栓性疾病患者血液中存在白细胞-血小板聚集体。李安国等的实验表明,传统活血化瘀中药川芎的重要有效成分川芎嗪对凝血酶诱导的单核细胞-血小板聚集体具有较强的抑制作用。川芎嗪是否通过阻滞Ca⁺⁺向细胞内流而起作用需进一步研究证实^[14]。

6 其它

刘郁等实验表明,无论体内或体外给予大蒜制剂均能抑制血小板的粘附活性^[15]。日本

学者报道,常叶大黄、唐古特大黄、药用大黄等8种大黄的根茎热水提取物均呈现血小板凝集抑制作用^[16]。李玉玲等实验表明,活血化癥方(主要成分为丹参、川芎、当归)对体内外不同浓度ADP诱导的大鼠血小板聚集有显著抑制作用^[17]。

以上实验研究为某些具有活血化癥功效的传统中药找到了现代医学理论依据,即不同机制的抗血小板作用,显示了中草药在抗血小板作用这一领域具有广阔的研究和应用前景。

致谢:本文承南方医院心内科朱智明、刘伊丽审校

参 考 文 献

- 1 王 玲,等.中国医学科学院学报,1991,15(2):148
- 2 谭建权,等.中国药理学报,1991,12(4):375
- 3 金若敏,等.药学报 1991,26(4):246
- 4 吴勇杰,等.中国药理学通报,1993,9(2):138
- 5 顾振纶,等.中国药理学报,1993,14(3):263
- 6 陶 军,等.同济医科大学学报,1991,20(3):186
- 7 李长龄,等.中国药理学通报,1993,9(4):243
- 8 韩桂秋,等.北京医科大学学报,1992,24(4):347
- 9 骆苏芳,等.中国药理学与毒理学杂志,1993,7(2):130
- 10 Tawata M. 国外医学—中医中药分册,1991,13(2):61
- 11 马丽娟,等.中国药理学与毒理学杂志,1991,5(1):41
- 12 朱 毫,等.中成药,1990,12(9):31
- 13 刘凤鸣,等.中国药理学通报,1990,6(5):328
- 14 李安国,等.中国药理学通报,1990,6(5):311
- 15 刘 郁,等.中国医科大学学报,1990,19(6):467
- 16 王 璇译.国外医学—中医中药分册,1990,12(6):51
- 17 李玉玲,等.同济医科大学学报1991,20(1):53

(1994-01-17收稿)

《中国医药学报》是中国中医学会主办的国家级综合性中医药学术期刊,是中国科协所属的我国自然科技期刊。本刊为双月刊,国内外公开发刊,国内订阅代号:18—19,每期定价4.8元,全年28.8元。

《湖北中医杂志》是湖北中医学院主办的综合性中医药学术期刊,国内外公开发刊。本刊为双月刊,每册定价1.50元。统一刊号:CN42-1189/R,国内代号:38—52,国外代号:BM753。

编辑部地址:武汉市武昌区云架桥;湖北中医学院内。邮政编码:430061。

《辽宁中医杂志》是国内外公开发行的中医药学术月刊。本刊代号:国内8—87,国外M530,月定价1.50元,请速到当地邮局(所)办理订阅手续。本刊地址:沈阳崇山东路79号邮政编码:110032。

《山西中医》是山西省卫生厅主办的中医、中药、中西医结合综合性学术期刊,国内外公开发刊。每册定价1.50元,全年9.00元。统一刊号:CN14-1110/R,国内代号:22-30,国外代号:BM977,编辑部地址:太原市东华门23号。邮政编码:030013

《实用中医药杂志》是面向国内外公开发行的综合性中医药学术期刊,为双月刊,逢双月25日出版,单价每期2.00元,国内邮发代号78—100,国外代号BM4506。

联系地址:四川省重庆市市中区山城巷82号,本社读者服务部。邮编:630010。

《中国药理学通报》为中国药理学学会主办的中央一级学术性双月刊。该刊16开80页,国内外公开发刊,国内邮发代号26—52,全年订价¥:27.00元,国外订价\$:36。

编辑部地址:230032合肥梅山路,安徽医科大学内

《中国医院药学杂志》系中国药学会主办的国内外公开发行的专业性学术期刊。本刊为月刊,每月13日出版。1995年本刊改为彩色封面彩色广告,每期定价3.5元。

本刊邮发代号38-50,国内统一刊号CN42-1204/R,ISSN1001-5213。请到当地邮局订购。国外订阅请同中国图书贸易总公司(中国国际书店)北京399信箱联系。编辑部地址:武汉市胜利街177号,邮政编码:430014。

《中医外治杂志》是国内仅有的一份专门研究、探讨中医外治学术的综合性刊物。经国家科委批准,公开发刊。1995年改为双月刊,逢双月15日出版,每册定价2元,国内统一刊号:CN14-1195/R,邮发代号:22—126,全国各地邮电局订阅。

《中国中西医结合杂志》是由中国中西医结合学会和中国中医研究院主办的中央级全国性中西医结合综合性学术期刊(月刊)。本刊在国内外公开发刊。国内代号2—52,国外代号M640,统一刊号CN11-2782/R,ISSN1003-5370欢迎广大读者向全国各地邮局及中国国际图书贸易总公司(北京399信箱)订阅。地址:北京西苑中国中西医结合杂志社。邮编:100091。