

中药对血管平滑肌细胞增殖的抑制作用

青岛大学医学院附属心血管病医院(266071) 李秀才*

摘要 近年来,寻找抑制血管平滑肌细胞增殖的各种新药已成为预防经皮腔冠状动脉成形术后再狭窄及防治动脉粥样硬化的关键问题。中药显示了广阔的开发应用前景。

关键词 中药 血管平滑肌 抑制 细胞增殖

血管平滑肌细胞(Smooth Muscle Cell, SMC)增殖是经皮腔冠状动脉成形术(PTCA)后再狭窄(RS)及动脉粥样硬化(AS)的重要病理改变,研究抑制 SMC 增殖的药物成为近年来心血管疾病研究的热点之一。笔者就中草药对血管 SMC 增殖的抑制作用研究概述如下。

1 中药单体有效成分

1.1 大黄素:为大黄中的蒽醌类衍生物,其结构为 1,6,8-三羟基-3-甲基蒽醌。应用体外 SMC 培养及氚标记胸苷($^3\text{H-TdR}$)掺入技术观察了大黄素对兔髂动脉 SMC 增殖的影响。结果表明,大黄素可抑制 SMC 增殖,其主要抑制细胞由 G_0 期向 S 期转化,且抑制作用为剂量依赖性,对动脉硬化并球囊损伤组抑制作用大于对正常细胞作用^[1]。此药物抑制细胞增殖或许是通过抑制 SMC 癌基因表达而发挥作用。已有报道,SMC 受到有丝分裂因子刺激或在表型转换过程中,C-fas,C-myb,C-myc 癌基因表达增高,C-fos 癌基因可使细胞由 G_0 到 G_1 期,而 C-myc 在细胞由 G_1 期向 S 期转化时表达增高^[2]。

1.2 川芎嗪:是川芎具有活血化瘀作用的有效成分,能明显抑制血小板的聚集和激活,加速血氧自由基的清除,抑制体内 TXA_2 的合成,促进前列腺环素(PGI_2)的合成。研究证实川芎嗪具有直接抑制血管 SMC 生长分裂的作用^[3]。用 $40\text{ }\mu\text{g}$ 川芎嗪处理培养血管 SMC,应用 Northern 杂交的方法观察了川

芎嗪对培养血管 SMC 前胶原 $\alpha_1(\text{I})$ 、 $\alpha_2(\text{II})$ 基因转录的影响,发现川芎嗪能明显抑制上述基因的转录^[4]。

1.3 API_{0134} :是中药穿心莲的有效成分。采用体外培养的猪主动脉 SMC 为模型,在高脂血清(HLS)造成 SMC 增殖条件下,观察 API_{0134} 对 SMC 增殖的作用及其机制,并以 Iloprost 作为阳性对照药进行比较。结果发现,HLS 培养促进 SMC 增殖。加用 API_{0134} 后,可以使 $^3\text{H-TdR}$ 掺入量减少,拮抗 SMC 的 DNA 合成、增殖及 HLS 造成的形态学改变。这些作用可能与降低脂质过氧化物(LPO),使前列环素(PGI_2)、cAMP 含量增多,纤溶酶原激活物抑制剂(PAI)活性降低有关。 Iloprost 抗 SMC 增殖作用及作用环节与 API_{0134} 相似,但有差别。提示: API_{0134} 是穿心莲中有前途的抑制血管 SMC 增殖的活性成分^[5]。

1.4 三七总皂甙:在抑制 SMC 增殖方面也有一定作用^[6]。

2 中药复方

2.1 血府逐瘀汤:由桃仁、红花、当归、生地、川芎、赤芍、柴胡、枳壳、牛膝等中药组成,是经典的活血化瘀名方。实验证明,血府逐瘀汤有抑制 AS 家兔 SMC 增殖的作用。其机理可能与抑制 SMC 从收缩表型向合成表型转变和/或促进 SMC 由合成表型向收缩表型转换,影响血管壁血小板衍生生长因子(PDGF)-A,PDGF-B 的 mRNA 表达有

* Address: Li Xiucui, The Affiliated Hospital of Cardiovascular Diseases, Qingdao Medical College, Qingdao

关^[6]。血府逐瘀煎剂浓缩液和含血府逐瘀浓缩丸血清均对 SMC DNA 合成有显著的抑制作用,而且均表现出剂量依赖性,表明血府逐瘀浓缩丸在体内外均有抑制 SMC 增殖的作用,它含有抗 SMC 增殖的有效成分,此成分口服有效^[7]。

2.2 通脉降脂口服液:由黄芪、泽泻、何首乌、草决明、女贞子、丹参等中药组成。1.5%,2.0%浓度的通脉降脂口服液随着加药培养时间的延长,可使 G₀/G₁ 期 SMC 所占百分比逐渐减低,S 期 SMC 百分比逐渐升高,而且药物浓度较高时这种作用更为明显。提示通脉降脂口服液对体外培养兔主动脉壁中层 SMC 的增殖有明显的抑制作用。实验还显示,通脉降脂口服液可减慢 SMC 的物质代谢;对体外培养的兔主动脉壁平滑肌细胞的增殖有明显的抑制作用;而且这些作用主要发生在 S 期或前 G₂ 期,作用的强度随着药物浓度的适当增加和作用时间的适当延长而增强。通脉降脂口服液可能通过阻碍蛋白质或组蛋白的合成,甚至直接影响 DNA 复制,从而显现对 S 期或前 G₂ 期细胞的抑制作用^[8]。

2.3 血管通:由当归、红花、生地、川芎、赤芍、桃仁、牛膝、枳壳、桔梗、柴胡、甘草等 11 味中药组成。已证明它具有防治实验性家兔 AS 形成和抑制血管 SMC 增生的作用。采用体外动脉 SMC 培养,测定同步化 SMC 的 ³H-TdR 掺入量,结果显示:血管通可抑制 SMC 从收缩表型向合成表型转变,并可使 SMC 对 ³H-TdR 掺入量明显降低,抑制动脉 SMC 的 DNA 合成,以抑制 SMC 的增生^[9]。为阐明血管通抑制血管 SMC 增生的作用机制,采用斑点切迹杂交和原位杂交技术,进一步探讨血管通对与血管 SMC 增生相关基因表达的影响。结果表明:高脂组家兔血管壁 PDGF-A 的 mRNA 呈高表达,杂交阳性颗粒主要分布在 AS 斑块边缘区及新生斑块区

的 SMC 胞浆内,而血管通组家兔血管壁 PDGF-A mRNA 表达水平明显低于高脂组;高脂组血管斑块组织 C-myc 的 mRNA 表达水平亦比正常组高,血管通组血管壁 C-myc 的 mRNA 表达水平下降。上述结果初步说明血管通可能是通过影响血管壁 PDGF-A、C-myc 的 mRNA 表达水平,以抑制血管 SMC 增生,阻止 AS 形成^[10]。

2.4 四物汤:是由川芎、当归、芍药、地黄组成的活血化瘀药,4~500 μg/mL 对培养的血管 SMC 增殖在一定范围内呈剂量依赖性抑制,最大抑制率 46%;用川芎、当归提取物 50 μg/mL 抑制 SMC 增殖效果为 30%^[11]。

3 结语

综上所述,可以看出,许多中药对 SMC 增殖有抑制作用,但目前的研究仅限于动物实验阶段,尚未过渡到临床试验,而且许多抑制 SMC 增殖的中药有效成分尚未分离、鉴定,抗 SMC 增殖的作用机理有待于进一步阐明。今后应进一步加强中药抗 SMC 增殖有效成分的提取和鉴定,并大力开展临床试验研究。相信随着研究工作的深入进行,一定能研究开发出抑制 SMC 增殖的中药有效方剂,必将对解决 AS、PTCA 术后 RS 及冠心病等世界医学难题产生积极深远的影响。

参考文献

- 1 郭丹杰,等.中华内科杂志,1996,35(3):157
- 2 Bauter C, et al. Eur Heart J, 1992, 70: 835
- 3 唐利龙,等.中国中西医结合杂志,1995,15(1):38
- 4 唐利龙,等.中国中西医结合杂志,1995,15(11):666
- 5 熊一力,等.中华心血管病杂志,1995,23(3):214
- 6 李 静,等.北京医科大学学报,1994,26(增刊):243
- 7 张群豪,等.中国中西医结合杂志,1996,16(3):156
- 8 孙小宣,等.中国中西医结合杂志,1995,15(3):168
- 9 李 静,等.中国中医药科技,1994,1(6):25
- 10 李 静,等.中国中西医结合杂志,1995,15(1):33
- 11 木村正康,等.国外医学-中医中药分册,1988,10(1):41

(1996-06-10 收稿)