

胡萝卜素片段则没有这种活性。

3 结语

综上所述,目前对该植物的研究已取得很大进展,但仍存在一些问题。1)应继续深入地研究柱头的化学成分及其药理活性,以期能有更大的进展;2)对该植物除柱头以外的其它部位进行研究,以进一步开发利用这一药用植物,提高资源的利用率。

参考文献

- 1 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志. 第十六卷. 第一分册. 北京:科学出版社,1985:122
- 2 江苏新医学院. 中药大辞典. 上海:上海科技出版社,1985:2761
- 3 Rios J L, *et al.* Phytother Res, 1996, 10: 189
- 4 Tarantilis P A, *et al.* J Agric Food Chem, 1997, 45: 459
- 5 Pfister S, *et al.* J Agric Food Chem, 1996, 44: 2612
- 6 Marie-Rose V. Calsteren *et al.* J Agric Food Chem, 1997, 45: 1055
- 7 Ghosal S, *et al.* J Chem Res (S), 1989, 70
- 8 Garrido J L, *et al.* Anal Bromatol, 1987, 39: 69
- 9 宋纯清, 等. 化学学报, 1991, 49: 917
- 10 宋纯清. 中草药, 1990, 21(10): 7
- 11 Strauminger M, *et al.* J Agric Food Chem, 1997, 45: 1678
- 12 Hartwell J L. Plants Used Against Cancer. A Survey, Quaterman Publications, Lawrence, 1982: 284
- 13 Nair S C, *et al.* Cancer Lett, 1991, 57: 109
- 14 Nair S C, *et al.* J Ethnopharmacol, 1991, 31: 75
- 15 Gainer J V, *et al.* J Neurosurg, 1976, 45: 535
- 16 Mathews Roth M M. Oncology, 1982, 39: 32
- 17 Abdullaev F I. Toxicol Lett, 1994, 70: 243
- 18 Bors W, *et al.* Bull Eur Physiopathol Respir, 1981, 17 (suppl): 13
- 19 Erben-Russ M, *et al.* Free Radic Res Commun, 1987, 26: 289
- 20 Paramonova L I, *et al.* Dolk Vses Akad S-Kh. Naukim V I Lenina, 1989, 11: 30(CA, 112: 52954q)
- 21 Lin J K, *et al.* Carcinogenesis, 1986, 7: 595
- 22 Wang C J, *et al.* Cancer Lett, 1991, 56: 1

(1999-01-14 收稿)

中药抗氧化剂丹参的研究和应用前景

浙江绍兴县卫生防疫站(312000) 马兰英*
浙江绍兴第二医院 陈伟

摘要 丹参及其有效单体对动物与人的心、脑、肝、肺等组织的保护作用与抗氧化应激密切相关,并探讨扩大中药抗氧化剂丹参的临床应用。

关键词 丹参 丹酚酸类 抗氧化作用 氧化应激

70年代初,活血化瘀中药丹参(复方丹参和丹参注射液)已用于临床治疗心、脑血管疾病。由于疗效确切、价廉、安全,至今仍为临床医生所用,且扩大其适应症范围。它的药理和临床应用已有综述^[1]和专著^[2]。近年来,随着生物科学的发展,氧自由基产生的氧化应激学说已用于一些疾病的病因学,尤其是心脑血管疾病。笔者重点介绍丹参的抗氧化作用,对应用前景有所启示。

1 实验研究

1.1 体外试验:丹参注射液对 Fe^{2+} - H_2O_2 系统产生的羟自由基($\cdot\text{OH}$)的清除率为 65%,对黄嘌呤-黄嘌呤氧化酶系统产生 O_2^- 的清除率为 100%^[3]。丹参的水溶性单体之一丹参素,清除 O_2^- 的作用优于 SOD ^[4],还可防止 $\text{FeSO}_4/\text{Vit C}$ 产生 $\cdot\text{OH}$ 而致大鼠心肌线粒体 H^+ -ATP 酶的水解活性下降^[5]和线粒体的氧化磷酸化功能损伤^[6]。丹参提取物可显著抑制 Fe^{2+} -半胱氨酸引起大鼠心、脑、肝等组织中线粒体的脂质过氧化,也可抑制由

* Address: Ma Lanying, Shaoxing County Anti-epidemic Station, Shaoxing

马兰英 女,1957年7月出生,浙江医科大学成教部药剂专业毕业,现为药剂师。1976年12月进入医院药房,近年调入防疫站。从事药剂工作22年。

Fe^{2+} -Vit C 和 Triton X-100 引起大鼠心、脑、肝、肾的线粒体肿胀,提示其保护作用与抗氧化有关^[7]。丹酚酸 A、B、丹参素,迷迭香宁酸等对生物膜过氧化损伤均有明显的保护作用,尤以丹酚酸 A 的抗氧化活性为最强^[8],在 Vit C-NADPH 和 Fe^{2+} -半胱氨酸诱发脑、肝、肾微粒体脂质过氧化反应生成 MDA 的试验中,同等浓度下,丹酚酸 A 的抗脂质过氧化均较丹酚酸 B、丹罗酚酸强;比 Vit E 强百倍至千倍^[9]。在离体兔心灌流液中加入 SOD 或丹参注射液,可有效地清除心肌缺血再灌注产生的 O_2^- ,两者效果相近;若只加入过氧化氢酶,不能完全消除心肌再灌注产生的 O_2^- 。以上结果表明:丹参具有清除氧自由基,防止脂质过氧化,保护心肌再灌注损伤的作用^[10]。

1.2 体内实验:大鼠预先给丹参素再进行缺血/再灌注,心肌 SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活性明显升高,且其抗氧化作用的强度胜过已知的抗氧化剂亚硒酸钠^[11]。采用 ESR 自旋标记法及测定脂质过氧化物的含量,发现丹参素对外源性 O_2^- 有清除作用,减轻自由基对线粒体膜流动的影响,起到保护线粒体的功能^[12]。

在缺血/再灌注过程中加入丹酚酸 A,细胞内漏出乳酸脱氢酶和 MDA 的量减少,心律失常发生率降低,细胞结构损伤也明显减轻^[13]。电生理实验证明丹酚酸 A 促进 K^+ 通道开放,可导致细胞膜超极化,降低心肌细胞的兴奋性,减少心律失常的发生,提示丹酚酸 A 的抗缺血/再灌注引起心律失常与清除氧自由基的作用有关^[14]。

丹酚酸 A 还可改善脑缺血/再灌注引起的小鼠学习记忆功能障碍,小鼠脑组织内脂质过氧化反应和羟自由基的生成明显减少,其作用强度较甘露醇强 1 000 倍。提示丹酚酸 A 改善脑功能与清除自由基密切相关^[15]。大鼠半乳糖性白内障模型证明,局部应用丹酚酸 A 对白内障形成有一定抑制作用,可延缓发生, H_2O_2 和 MDA 含量减少,蛋白巯基和

总巯基量增加,对醛糖还原酶也有一定抑制,表明丹酚酸 A 通过抗氧化而起到抑制白内障的形成^[16]。

丹参通过保护 SOD 活性和清除氧自由基使内皮细胞不受脂质过氧化损伤,推测抗氧化作用可能是丹参防止 AS 发生的主要机制^[17]。丹参也可抑制大鼠颈动脉去除内皮后内膜增厚和抑制培养的动脉平滑肌细胞增殖,提示丹参有望成为预防血管再狭窄的有效药物^[18]。

实验证明丹参可抑制 ox-LDL 的形成及减少氧化脂蛋白中的 MDA 和 ox-LDL 对细胞的损伤^[19]。在牛主动脉平滑肌细胞模型上证实丹参素同样具有抑制氧化修饰 LDL 并减少 LDL 中 MDA 含量,与 Vit E 的作用相近,进一步提供丹参防治 AS 的实验依据^[20]。

2 临床研究

近年应用丹参治疗冠心病患者血清中 LPO 明显降低及 SOD 明显增高,可能是治疗冠心病的机制之一^[21]。冠心病患者机体存在氧化与抗氧化平衡失调,脂质过氧化反应增强,抗氧化酶系功能不足,经丹参治疗后这一状况明显改变,进一步支持丹参的预防和治疗冠心病与抗氧化作用有密切关系^[22]。

已有研究结果表明复方丹参能提高胰腺组织对缺氧的耐受性,减少氧自由基的产生,对实验性糖尿病胰岛 β 细胞有保护作用。应用复方丹参注射液治疗 1 型糖尿病患者 20 例,结果患者的 SOD 明显升高,MDA 明显下降。提示丹参能有效地对抗脂质过氧化损伤,因而对糖尿病并发症的防治有重要的意义^[23]。

慢性肺心病患者血浆 LPO 和 SOD 明显高于对照组,GSH-Px、 H_2O_2 酶明显低于健康人对照组。经丹参治疗后 GSH-Px 和 H_2O_2 酶增加,LPO 降低。说明丹参清除氧自由基,使失衡的抗氧化物酶恢复到正常^[24]。也有报道^[25]丹参应用于体外循环,对肺内 O_2^- 的产生与其抑制白细胞肺内聚集有关。因此丹参应用于体外循环具有重要的临床意义。

急、慢性肝炎,重症肝炎及肝硬化患者中的肝组织和血清 LPO 均高于正常人,应用丹参注射液后,慢性肝炎、肝硬化患者血清 LPO 明显下降,症状和细胞损伤减轻,总有效率达 89.5%,提示丹参可有效地控制脂质过氧化,减轻肝细胞损伤^[26~28]。

3 讨论

3.1 体内氧化应激和抗氧化机制的平衡失调可致急、慢性疾病,这一氧化应激病因学说已逐渐被学者们所接受。如动脉粥样硬化的发生,由血中 LDL 被氧化修饰成氧化 LDL,移至血管内皮下被巨噬细胞大量摄取而转变为泡沫细胞,积聚在内膜下形成脂肪条纹。泡沫细胞释放细胞刺激因子而增殖平滑肌细胞,逐渐形成动脉粥样硬化^[29]。心、脑血管疾病,巴金森氏疾病,老年性痴呆症,糖尿病性微血管疾病等与氧化应激密切相关,因此,扩大丹参应用于氧化应激所致的疾病,如对糖尿病并发症视网膜病变等症有潜在治疗价值,今后开发抗氧化剂亦是中药研究的发展方向。

3.2 从丹参的粗制剂进行药理研究至临床应用,疗效肯定,作用机制也初步肯定。再从有效水溶性部位分离出有效单体进行作用机制研究,两者的作用机制是相吻合的,可以认为是中药研究的成功典例之一。

3.3 今后对丹参的研究应提高药效,提取过程以丹酚酸为监测指标,浓集酚性酸化合物,将会提高有效成分的含量。制药厂与植物化学工作者密切配合,改变现有工艺,可以取得

新的高效制剂为临床应用。

致谢:本文承蒙中国科学院上海药物研究所陈维洲研究员热忱指导和帮助,特此致谢。

参考文献

- 1 陈维洲. 药学报,1984,19(11):876
- 2 徐任生主编. 丹参——生物学及其应用. 北京:科学出版社,1990:158
- 3 杨卫东,等. 中国药理学通报,1990,6(2):118
- 3 杨卫东,等. 中国药理学通报,1990,6(2):118
- 4 张 力,等. 哈尔滨医科大学学报,1992,26(4):255
- 5 常英姿,等. 中国病理生理杂志,1991,7(5):449
- 6 苏晓华,等. 中国病理生理杂志,1992,8(2):122
- 7 危一松,等. 赣南医学院学报,1992,12(1):20
- 8 刘耕陶,等. 中国药理学与毒理学杂志,1992,6(1):77
- 9 黄诒森,等. 药学报,1992,27(2):96
- 10 杨卫东,等. 中华心血管杂志,1989,17(3):178
- 11 唐立辉,等. 中国病理生理杂志,1989,5(2):65
- 12 张 力,等. 中国病理生理杂志,1990,6(6):426
- 13 杜冠华,等. 药学报,1995,30(10):731
- 14 鲍光宏,等. 中国医学科学院学报,1993,15:320
- 15 杜冠华,等. 药学报,1995,30(3):184
- 16 杜冠华,等. 药学报,1995,30(3):561
- 17 孟振行,等. 心肺血管病杂志,1995,14(2):101
- 18 周小明,等. 中国中西医结合杂志,1996,16(8):480
- 19 孙汤铭,等. 中草药,1991,22(1):20
- 20 王 南,等. 南京医科大学学报,1994,14(4):529
- 21 章志强,等. 中国中西医结合杂志,1996,16(5):287
- 22 魏晓东,等. 中国中西医结合杂志,1997,17(6):336
- 23 姜兆顺,等. 中国中西医结合杂志,1997,17(1):32
- 24 张葡萄,等. 中国中西医结合杂志,1994,14(8):474
- 25 黄忠耀,等. 中国中西医结合杂志,1996,16(8):451
- 26 Maxwell S R J. Exp Opin Invest Drugs,1997,6(3):211
- 27 叶红军,等. 中华消化杂志,1991,11(2):87
- 28 赵和平,等. 中国中西医结合杂志,1995,15(10):624
- 29 Berliner J A. *et al.* Free Radic Biol Med,1996,20(5):707

(1998-10-20 收稿)

1999 年度“中国药学发展奖”将在人民大会堂颁奖

由中国科学技术发展基金会药学发展基金委员会和中国药学会联合主办的“中国药学发展奖”设中药、生物技术药、药物化学、药理学、药剂学、药物分析、医院药学管理、药学企业管理等 8 个奖项,每个奖项评出一人,请国家有关领导和院士、专家等向获奖者颁发证书、奖牌和奖金 1 万元。本奖在全国范围内提名推荐候选人,并填写推荐书和提供获奖证书复印件,推荐截止日期 1999 年 7 月 31 日。推荐书寄北京丰台西路 17 号,中国科学技术发展基金会药学发展基金委员会,吕国持、马剑文收,邮编:100071,电话:010-63841201,63845419。(马剑文)