

- 噬细胞释放 IL-6和 TNF的影响 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 1997, 3(6): 396-398.
- [13] 李 靖,程桂芳,王文杰. 5种炎性刺激对小鼠腹腔巨噬细胞生成 TNF的影响 [J]. 药理学学报, 2000, 35(1): 60-62.
- [14] 张 曼,金丽娟,金春华. 白藜芦醇对内毒素休克的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 1997, 13(3): 245-248.
- [15] 翁福海,焦建杰,胡 萍. 承气合剂抗炎作用与小鼠腹腔巨噬细胞产生白三烯 B₄的影响 [J]. 中国中西医结合杂志(英文版) CJJM, 1995, 1(3): 219-221.
- [16] James S S, Hana Haleem-Smith, Jorge Gomer. Tyrosine phosphorylation of vavo stimulates IL-6 production in mast cell by a Rac/c-jun N-termina kinase-dependent pathway [J]. J Immunology, 1999, 16: 1767-1772.
- [17] 钟 淼,程桂芳,王文杰,等. 4种刺激剂对小鼠腹腔巨噬细胞生成白介素 6的研究 [J]. 药理学学报, 1997, 32(12): 893-897.
- [18] 金丽娟,乐 毅,张 薇. 虎杖对内毒素刺激的单个巨噬细胞内游离钙动态变化的影响 [J]. 第一军医大学学报, 1997, 17(2): 103-105.
- [19] 范文斌,沈 坚,沈子威. rhIL-6影响巨噬细胞内钙离子浓度和空间分布 [J]. 生物物理学报, 1998, 14(4): 617-620.
- [20] 赵 琪,崔乃强,张立冬. 大黄酸对内毒素诱导小鼠腹腔巨噬细胞产生 IL-12 mRNA的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 1998, 4(1): 1-4.
- [21] 金春华,赵春森,刘 杰. 虎杖对正常大鼠血管平滑肌细胞内游离钙浓度的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 1998, 14(2): 195-199.
- [22] 赵 昕,李 智,曹运鹏,等. 人参皂甙 Rg₁、维拉帕米对缺氧条件下豚鼠心肌细胞内游离钙浓度的影响 [J]. 中国药理学通讯, 1999, 16(3): 41-46.
- [23] Victor S, Robert F, Stachle W. Taurine blunts LPS-induced increased in intracellular calcium and TNF production by Kuffer cells [J]. J Leukocyte Biol, 1998, 64: 615-620.

红花抗心肌缺血研究进展

朴永哲,金 鸣*

(北京市心肺血管疾病研究所 生化研究室,北京 100029)

摘要: 综述了红花抗心肌缺血的研究进展。红花制剂对治疗冠心病具明显疗效,动物整体及离体实验研究表明,红花制剂可明显改善多种动物的心肌缺血,它可减慢心率,适度降低心肌收缩力而有利于降低心肌耗氧量,改善心肌营养性供血而增加冠脉流量,抑制血小板聚集,促进血小板解聚,抑制凝血而抗血栓形成,这些作用机制可能与红花抗心肌缺血作用有关。研究红花抗心肌缺血作用机制具有重要的理论意义与应用前景。

关键词: 红花;心肌缺血;作用机制

中图分类号: R282.71; R 285.5 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2001)05-0473-03

Progress of studies on myocardial ischemia inhibition effect of *Carthamus tinctorius*

PIAO Yong-zhe, JIN Ming

(Department of Biochemistry, Beijing Institute for Angiopathy of Cardiopulmonary, Beijing 100029, China)

Key words *Carthamus tinctorius* L.; myocardial ischemia; mechanism of action

红花为菊科植物 *Carthamus tinctorius* L. 的干燥花,性温味辛,入心、肝经,临床上以水煎液入药。该药活血通经,化瘀止痛,主要用于治疗冠心病、脉管炎、脑梗死等多种血液循环障碍性疾病^[1-3]。据报道^[4],从红花中已分离出 200多种化学成分,其中主要为黄酮类、木脂素类、多萜类等化合物。文献报道红花水溶性组分中红花黄色素为多种查耳酮类化合物的混合物。红花提取物具缓解心肌缺血等多种药理学功效,系统研究红花抗心肌缺血作用机制具有重要的理论及应用价值。

1 缓解心肌缺血的研究

1.1 临床及动物实验:白玉莲等^[1]报道,60例冠心病患者注射红花制剂后,76.7%病人心绞痛发作次数减少,65.0%患者心电图缺血性 ST-T改变有不同程度的改善,治疗后患者血沉、血沉方程 K 值、红细胞电泳时间、红细胞压积下降,

全血粘度、全血还原粘度、血浆粘度等均降低,体外血栓形成实验血栓长度及重量、血小板粘附率、纤维蛋白原水平均下降。王大骏等^[5]报道:100例冠心病病人肌注加静注红花注射液心电图改善总有效率为 66%;头痛、头晕、心悸、气短、心绞痛等临床症状改善的有效率为 84.72%。

据文献报道^[6-8],以心外膜心电图检测,静注红花制剂对于实验性犬心肌梗死和兔心肌缺血有不同程度的缓解作用^[8]。硝基四氮唑蓝染色法检测结果表明,静注红花制剂可使兔缺血心肌重量占全心室重量的百分比明显下降^[7]。静注红花制剂可降低大鼠静注垂体后叶素心电图缺血性改变阳性率及乌头碱所致多种心律失常的发生率^[9]。

1.2 缓解心肌供需矛盾及相关的机制研究:红花制剂静注可降低犬心肌缺血程度和范围,并可使犬心率由给药前的(164±11)降到(144±9)次/分,可使实验性心肌梗死犬的时

* 收稿日期: 2000-12-22

作者简介:朴永哲(1973-),男(朝鲜族),辽宁抚顺人,1997年毕业于大连医科大学临床医学系,现于北京市心肺血管疾病研究所攻读生化药理学硕士学位。Tel: (010) 64412431-2481 E-mail: piaoyz@yeah.cn

间张力指数(心率与腹主动脉收缩压乘积之平方根)从给药前的(120.04±6.3)降到(116.8±6.3),血压则无明显改变^[6,8]。但刘常五等报道,腹注红花液并未降低家兔心率^[10]。50、500 mg生药/kg体重红花可减缓大鼠心率且不影响心肌收缩功能,而2000 mg生药/kg的红花则降低心肌收缩功能及心率^[11];1.5 g生药/L红花注射液离体兔心灌流时,心率由给药前平均102次/分降至平均89次/分^[12];红花黄色素可对抗异丙肾上腺素对培养大鼠心肌细胞的正性频率作用,但不能对抗CaCl₂的正性频率作用,故推测红花黄色素减慢心肌细胞搏动的作用可能与阻滞β₁受体有关,而不是通过抑制钙通道^[13]。但另有报道^[14],红花提取物可影响Ca²⁺内流;单宏丽等^[15]报道,3.3 μg/L的红花黄色素可延长豚鼠单个心室肌细胞动作电位时程,这与L型Ca²⁺通道激活有关。

10 mg红花黄色素可使家兔心脏在氧饱和液离体灌流时心肌收缩幅度明显减小,心率变化不明显^[9]。2000 mg生药/kg iv具有降低心室内压最大变化速率(±dp/dt_{max})作用及对等容收缩和零负荷前提下心肌收缩成分缩短速度(dp/dt/CPIP)的抑制作用较强^[11]。10⁻⁷ mol/L红花胺(TIN)对单个犬心肌细胞收缩的抑制率为50%,而10⁻⁶ mol/L的TIN则使其完全抑制;TIN抑制Ca²⁺内流(I_{Ca})的作用与其浓度成正相关,故认为TIN的负性肌力作用的主要机制为阻碍肌浆网上Ca²⁺释放和Na⁺-Ca²⁺交换^[16]。Meselhy等^[14]报道从红花中分离得的tincturimine在5×10⁻⁵¹ mol/L时可明显抑制狗单个心室肌细胞的Ca²⁺慢内向电流,且其活性近似于diltiazem(DIL, IC₅₀: 5×10⁻⁶ mol/L),该作用呈剂量依赖性和可逆性,但不影响Ca²⁺内流的激活阈值和反向电动势。但单宏丽等^[15]报道,3.3 μg/L的红花黄色素不改变Ca²⁺通道的开放概率,而是通过促进Ca²⁺内流而增强心肌收缩力。

2 增加冠脉供血的作用

有报道红花黄色素可解除大鼠脑垂体后叶素引起的冠状动脉痛痉挛,明显改善急性心肌缺血性S-T段改变;静推红花黄色素虽可使狗在位心脏的冠脉流量即刻增加^[9],50、250 mg生药/L红花大鼠离体灌流使冠脉灌流量增加,但500 mg生药/L红花则无此作用^[11]。王勤兴等^[12]报道,红花注射液离体兔心灌流使冠脉流量增加,但500 mg生药/L红花则无此作用^[11]。红花注射液离体兔心灌流未见冠脉灌流量增加^[12]。文献报道红花制剂可使高分子右旋糖苷所致的家兔球结膜微循环流速加快,毛细血管网开放数目增加,血液流态呈不同程序改善^[9],还可明显增加心肌对⁸⁶Rb的摄取率^[10]。有人认为冠心病是涉及微循环的全身性疾病,外周循环大体上反映了心肌微循环的状况,红花组分改善微循环的药效对冠心病的治疗具积极作用。

3 抑制血栓形成

红花黄色素III_D(红III_D)在体外或静脉注射后均可抑制由花生四烯酸(AA)诱导的兔血小板聚集;离体兔胸主动脉条超灌流法示红III_D不影响离体兔胸主动脉生成TXA₂样

物质,但可直接对抗其收缩动脉的作用^[17]。陈希元等^[18]报道,红花黄色素可明显提高大鼠动脉血浆6-酮-前列环素F_{2α}(6-Keto-PGF_{2α})和血栓素B₂(TXB₂)的比值,从而使其增强前列环素E(PGE)的优势,抑制血小板聚集倾向。红花制剂在体内或体外可使ADP诱导的人、家兔、大鼠等体外血小板聚集率明显降低^[18,9,19,20]。杨树东^[21]等报道红花提取物可抑制由PAF介导的家兔血小板聚集。红花黄色素可使ADP诱导聚集的家兔血小板解聚^[20]。金鸣等^[22]报道,红花黄色素可缓解羟自由基对AT-III的损伤,且随红花黄色素浓度增大抑制AT-III解聚的作用增强。红花黄色素可明显延长大鼠、家兔血浆的复钙时间^[10,20],红花的抗凝作用有助于抑制血栓形成。红花水煎液或SY可使人或大鼠纤溶蛋白溶解活性增强^[19,9]。红花水浸液在含和不含纤溶蛋白酶原的纤维蛋白板上都出现同样程序的纤溶活性,提示该药含有直接纤溶的成分^[23]。

4 其它作用

文献报道,红花制剂可对抗α受体^[24,25],直接扩张外周血管,抑制血管运动^[26],抑制家兔胸主动脉平滑肌增殖,使血管紧张素II水平下降,这些可能为其降压作用的重要机制。红花黄色素可调节血脂^[27]。红花提取物可抑制大鼠甲醛致足趾肿胀,缓解组胺致腹部皮肤毛细血管通透性增加及棉球肉芽肿的形成^[28]。邻二氮菲-Fe³⁺氧化法及硫代巴比妥酸比色法检测结果表明,红花黄色素清除羟自由基,抑制小鼠肝匀浆脂质过氧化^[22,29]。红花的上述药效对其缓解心肌缺血可能具一定作用。红花制剂抗心肌缺血有效成分的研究尚未见报道。目前应充分利用生命科学的新技术与新理论进行多学科综合研究,进一步较系统地阐明该药物的作用机制,并以此进行更深入开发研究,可为患者提供一新型心血管用药,具显著的社会、经济效益。

参考文献:

- [1] 白玉莲,可美玲,刘景德,等.红花对冠心病患者血液流变学和临床的影响[J].中医药研究,1991,(5):33-34.
- [2] 沈阳珑塔医院外科.红花注射液治疗血管性疾病[J].医学研究,1974,(1):32.
- [3] 匡培根,周新富,张凤英,等.红花治疗脑梗塞[J].中国人民解放军军医进修学院学报老年医学专辑,1984,5(1):35-39.
- [4] 王会玲.红花黄色素的现代研究概述[J].中国中医药科技,1998,5(5):333-334.
- [5] 王大骏,张培云,张普群.红花液治疗冠心病临床报告——附100例疗效分析[J].山西医药杂志,1977,(1):34-36.
- [6] 周远鹏,刘文化,黄能慧,等.红花和当归对实验性心肌缺血的影响[J].中国医学科学院学报,1981,3(增刊1):36-39.
- [7] 魏道武,郑云霞,齐文萱,等.红花黄色素对实验性家兔心肌梗塞的影响[J].甘肃中医学院学报,1991,8(1):47-49.
- [8] 王炳章,杨鸣岗,庞雷,等.红花液对实验性心肌梗塞犬不同梗塞区心肌缺血程度的影响观察[J].河北省医学科学院学报,1977,(6):10-13.
- [9] 天津市医药工业所,河北省医科院基础部药理研究室.红花的研究(二)[J].山西医药杂志,1980,9(1):2-8.
- [10] 刘常五,张白喜,黄良月.川红I号与简阳红花药理作用比较[J].中药材,1989,12(7):35-37.
- [11] 董华进,马秀英.红花对大鼠心脏功能的影响[J].中药药理与临床,1997,13(4):31-33.
- [12] 王勤兴,庞敬萍,于占久.红花对离体兔心的作用[J].河北

- 省医学科学院学报, 1979, (3): 18-21.
- [13] 黄正良, 郑云霞, 刘钟铮, 等. 红花黄色素对体外培养乳鼠心肌细胞的影响 [J]. 甘肃中医学院学报, 1988, (3): 41-42.
- [14] Meselhy R M, Shigetoshi K, Yasunori M. Two new quinochalcone yellow pigments from *Carthamus tinctorius* and Ca^{2+} antagonistic activity of thinctoine [J]. Chem Pharm Bull, 1993, 41(10): 1796-1802.
- [15] 单宏丽, 徐长庆, 刘凤芝, 等. 红花黄色素对豚鼠单个心肌细胞动作电位和钙电流的影响 [J]. 中国药理学通报, 1999, 15(4): 351-353.
- [16] 刘俭, 郭宝林. 红花胺对狗单个心肌细胞收缩和灌流的影响 [J]. 中草药, 1996, 27(3): 189.
- [17] 黄爱玲, 蔺桂芬, 金有豫. 红花黄色素 III D 阿魏酸钠对血小板 A_2 生物合成及其生物活性的影响 [J]. 北京第二医学院学报, 1983, (2): 203-210.
- [18] 陈希元, 马军, 阿不力克木, 等. 红花黄色素对大鼠动脉血浆中 6-Keto-PGF_1 和 TXB_2 含量的影响 [J]. 中国药理学通报, 1996, 12(6): 483.
- [19] 沈翠娟. 红花的研究 [J]. 山西医药杂志, 1979, (1): 46-50.
- [20] 欧兴长, 丁家欣, 张玲. 126种中药抗凝血酶作用的实验观察 [J]. 中草药, 1987, 18(4): 22.
- [21] 杨树东, 李金荣, 蔡亚欣, 等. 红花水溶性组分的分离及其对血小板激活因子的拮抗作用 [J]. 心脑血管病杂志, 1996, 15(4): 198.
- [22] 陈文梅, 金鸣, 李金荣, 等. 红花黄色素对羟自由基损伤抗凝血酶 III 的保护作用 [J]. 心脑血管病杂志, 1998, 17(3): 215-217.
- [23] 谢文光, 魏钰书, 王会信, 等. 活血化瘀中药的纤溶和纤溶抑制作用 [J]. 中国医药学报, 1996, 11(6): 18-21.
- [24] 李世英, 时德, 吴凯南, 等. 红花对周围血管作用的初步研究 [J]. 中华医学杂志, 1979, 59(9): 550-552.
- [25] 黄正良, 高其铭, 崔祝梅, 等. 红花黄色素降压作用及机制的初步分析 [J]. 中国药理学通讯, 1984, 1(3/4): 109-110.
- [26] 常立功, 戴芸, 南山求. 定量分析红花对家兔平均动脉肠系膜血液动力学的影响 [J]. 微循环学, 1996, 6(3): 4-7.
- [27] 齐文萱, 郑云霞, 魏道武, 等. 红花黄色素对家兔血脂及肝功能的影响 [J]. 兰州医学院学报, 1987, (3): 57-60.
- [28] 黄正良, 高其铭, 崔祝梅. 红花黄色素的药理研究 [J]. 中草药, 1984, 15(8): 12-14.
- [29] 金鸣, 李金荣, 蔡亚欣, 等. 红花水溶性成分抗氧化作用的研究 [J]. 心脑血管病杂志, 1998, 17(4): 277-279.

“第三届中药新药研究与开发信息交流会暨 《中草药》杂志第七届编委会”征文通知

为了促进中药现代化的进程, 加强中药新药研究与开发信息交流, 商讨我国入关后中药产业的发展新对策, 推动我国西部药用植物资源的保护、开发和利用, 《中草药》杂志编辑部拟于 2001年 10月上旬在成都市召开“第三届中药新药研究与开发信息交流会暨《中草药》杂志第七届编委会”。现将有关事项通知如下:

1 会议内容

1.1 学术交流: 本次会议主要邀请和征集以下几方面的研究报告和综述文章: ① 加入 WTO 以后, 中药行业的应对策略和出路; ② GAP 与中药标准化和国际化; ③ 中药现代化的基础——有效成分研究; ④ 现代化中药质量标准的研究; ⑤ 我国西部药用植物资源的保护、开发与利用; ⑥ 中药新药审批管理中有关法规; FDA 欧共体、日本、韩国等有关植物药管理法规; ⑦ 中药化学、药理、分析、制剂、资源和临床等方面的新理论、新方法和新成果。

1.2 组织科研、医疗、教学机构进行中药新药研究成果发布, 并与生产企业进行科技合作洽谈。

1.3 召开《中草药》杂志第七届编委会, 进行编委会的换届

改造, 颁发编委证书。

2 论文征集

凡未公开发表和未在国内外会议上报告过的研究论文和综述文章均属征集范围。征稿具体要求详见《中草药》杂志 2001年第 1期“投稿须知”。截稿日期为 2001年 7月底。论文寄至: 天津市南开区鞍山西道 308号《中草药》杂志编辑部, 邮编 300193, 并在信封上注明“征文”字样。论文经专家评审录用后将发给第一作者论文录用通知, 并将编入《中草药》杂志 2001年增刊号。

3 信息发布

会议期间将为药厂、保健品厂、分析仪器厂及制药机械设备厂提供产品展示、技术咨询等有偿服务活动, 欢迎有关厂家到会参展、咨询。

欢迎踊跃参会, 即日起可填写回执报名。大会组委会收到回执后, 即寄上详细通知。回执收件人: 天津市鞍山西道 308号《中草药》杂志编辑部陈常青同志 (邮编 300193, 联系电话: (022) 27474913, 传真: 022-23006821)。

《中草药》杂志编辑部

参加《第三届中药新药研究与开发信息交流会》报名回执表

姓名	性别	民族
职务	职称	联系电话
工作单位及详细通讯地址		邮政编码
论文题目		

参加技术转让

中药产品项目名称

注: 1. 没有论文的代表也可参加学术会议。 2. 此表请于 2001年 5月底前寄至《中草药》杂志编辑部。 3. 此回执表复印有效。