

蛇、玉果、胡黄连、羚羊角,年使用量在  $\times 10^6$  kg 以下的有:玳瑁、蕲蛇、穿山甲、海狗肾、豹骨、象皮、象牙屑、麝香、冬虫夏草、地枫皮、榧子、芦荟、山慈菇、佛手参、白果仁、红大戟。

#### 4 存在问题

4.1 采挖过度,保护不利:20世纪80年代后期,中药材经营渠道放宽,经营企业增多,中成药生产企业也由1989年的684家,发展成现在的1025家,随着中药工商业的发展,对野生药材的需求急剧上升,尤其是对濒危野生药材,导致蕴藏量不断减少,资源受到破坏,有的物种已濒临灭绝。犀角、虎骨已被禁用,穿山甲、麝香正走向濒危,长此下去濒危野生药材的数量会不断增多,将对中药的发展产生不良后果。

4.2 生态环境恶化:野生药材是自然资源的重要组成部分,随着工农业生产和城市建设的发展,人们对土地、森林、草场的利用不尽合理,药用野生动植物的适生环境遭到破坏,导致生态平衡失调,从而危及了药用动植物的生存和繁衍。

4.3 野生药材资源的研究和规划不系统:造成野生药材资源,尤其是濒危野生药材资源的减少、灭绝,原因是多方面的,应综合、系统地研究,多角度审视问题,使资源得到合理开发利用和保护。

#### 5 几点建议

5.1 加强对濒危药用野生动植物的立法,颁布更为严格的保护濒危药用野生动植物的法律,加大对不法分子的震慑威力,切实有效地保护濒危药用野生动植物资源的可持续性。

5.2 加强药政管理,在新药申报资料中增加所用药材资源情况的说明材料,在申报资料中要说明资源的充分程度,特别要说明是种植、养殖还是野生。

5.3 国家应制定优惠政策,鼓励科研单位进行野生变家种以及濒危品种代用品的研究,鼓励企业建立药材生产基地。

5.4 濒危物种的保护是为了保持生态平衡和惠及人类,应坚持保护和资源开发管理并重。

## 川芎嗪在微血管运动中作用的研究进展

狄柯坪<sup>1</sup>,杜军英<sup>1</sup>,常立功<sup>2</sup>

(1. 解放军白求恩医学院 病理教研室,河北 石家庄 050081; 2. 中国医科大学 病理生理教研室,辽宁 沈阳 110001)

川芎嗪(tetramethylpyrazine, TMP)是中药伞形科植物川芎的有效成分,化学结构为四甲基吡嗪。北京制药工业研究所早在20世纪70年代就从川芎提取物中获得了川芎嗪单体。目前,TMP已能大量人工合成,并作为活血化瘀成分广泛应用于临床各科,如降低肺动脉压,抗慢性肝炎时肝纤维化<sup>[1]</sup>,治疗妊高症<sup>[2]</sup>、心绞痛和大脑局部缺血性疾病等方面均取得了很好的疗效。川芎嗪的临床应用有大量的报道,但在微循环血管运动中作用的研究还所见不多,现将川芎嗪在血管运动中作用的有关实验及最新进展综述如下。

### 1 血管运动

血管运动是指机体在生理情况下自然发生的微血管连续的周期性节律性的内径收缩与舒张,具有一定的频率和振幅。多年来,人们在许多动物模型上研究血管运动如蝙蝠翼、仓鼠颊囊、家兔肠系膜、金黄地鼠、大鼠背斜肌等,发现不同血管床之间血管运动的类型不同,即使同一动物同一支血管的不同部位之间血管运动的分布也是不均匀的。微血管运动具有重要的生理意义:它是引起毛细血管内红细胞间歇流的主要原因;能调节下游毛细血管的血流,改变血粘,维持局部的血管内压;还能影响血管内与组织间液体的交换、淋巴液的生成及氧气的运输。

血管运动产生的机制虽然研究了多年,但确切机制至今未清。目前人们认为,血管运动的产生是极其复杂的,单用频

率和振幅等动态指标还不足以解释血管运动,而在活体情况下由内皮细胞产生的各种血管活性物质与血管运动的关系、第二信使的参与,正成为本领域研究的热点。

### 2 川芎嗪对血液流变学的影响

TMP能改善红细胞的变形性,提高红细胞及血小板的表面电荷,加快其电泳,TMP能使血小板活化,抗血栓形成。TMP改善血液流变性的机制可能在于它能改变血小板内cAMP、cGMP的含量,减少 $PIP_2$ ,抑制蛋白磷酸化,抗血小板聚集,降低RBC的压积,以及改变 $TXA_2/PGI_2$ 的比例。

### 3 川芎嗪对血液动力学的影响

3.1 川芎嗪对血液灌注量的影响:常立功等<sup>[3]</sup>用显微录像静画步进法结合两点光电法测量了TMP对家兔实验性腹腔瘀血前后肠系膜 $10\mu m$ 以下毛细血管的变化后,发现TMP能使瘀血后的毛细血管内血流速度加快,血流量增多,能改善血瘀状态。即使保持动脉压不变,细动脉血流也随着血管运动周期性变化,细动脉扩张血流增加。这也从另一个侧面证实了海啸式微循环灌注理论。而后常立功等又发现TMP能增加休克家兔肠系膜毛细血管的血液灌注量<sup>[4]</sup>。杨光田等<sup>[5]</sup>报道TMP能使麻醉犬脑血流量显著增加,血管阻力下降,对改善脑部微循环有明显作用。北京医科大学利用激光多普勒血流计也观测到TMP能增加豚鼠耳蜗血流量的现象<sup>[6]</sup>。

\* 收稿日期:2001-06-27

作者简介:狄柯坪(1970-),男,辽宁沈阳人,2000年毕业于中国医科大学,获病理学与病理生理学硕士学位,现为中国人民解放军白求恩医学院基础部病理教研室讲师,从事微循环及血管运动研究,已在核心期刊发表文章3篇。

Tel (0311) 7977350 E-mail guperkj@163.net

3.2 川芎嗪对血流速度的影响: 山东医科大学采用闭和式颅骨开窗法用微循环观察仪发现, TMP能加快家兔微动脉的血流速度<sup>[7]</sup>。常立功<sup>[4]</sup>也发现 TMP能加快休克、炎症时家兔肠系膜毛细血管中红细胞通过毛细血管前括约肌的速度。

3.3 川芎嗪对微血管管径的影响: 王玉良等<sup>[8]</sup>用电生理的方法观测大鼠血管平滑肌条时发现, TMP能阻滞血管平滑肌上电压依赖性  $Ca^{2+}$  通道, 抑制  $Ca^{2+}$  内流, 舒张血管平滑肌, 因此推断 TMP可能起到一种钙离子拮抗剂的作用。

Kwan等<sup>[9]</sup>通过对去内皮的狗肠系膜上动脉环的研究发现, 无论有无细胞外  $Ca^{2+}$  存在, TMP不仅能抑制由 KCl诱导的血管收缩, 还能抑制因使用了新福林而刺激了肾上腺素  $\alpha$  受体而造成的血管收缩。因此, TMP不仅仅是通过电压依赖性  $Ca^{2+}$  通道来介导舒张血管, 而且是一种非特异性的血管平滑肌松弛剂。Oddoy等<sup>[10]</sup>通过对缺氧及正常鼠离体灌注肺的研究发现, TMP能剂量依赖性地降低肺动脉压, 减少肺血管收缩, 即使使用了 NO合酶抑制剂 L-NAME以后, TMP的这种作用仍然存在。所以 TMP舒张肺血管的作用是不依赖于内皮细胞的。以上实验虽部分阐明了 TMP扩张血管的机制, 但由于是在离体情况下进行的, 忽略了体内因素存在的影响, 因而还不够完善。

薛全福等发现 TMP可使因使用了 NA而收缩的金黄地鼠颊囊微血管口径增加。常立功等在活体家兔身上观测到, TMP能使由 NA诱导的与心肌搏动无关的血管运动的频率逐渐减少以至消失, 血管最后处于持续舒张状态, 并且处于舒张状态的血管口径与应用 NA前的血管口径相等。因此她首次提出一个倍受重视的全新理论: TMP抑制了 NA诱导的血管运动, 而不是以往认为的扩张血管<sup>[4]</sup>。

3.4 川芎嗪对血压的影响: 常立功发现<sup>[11]</sup>给家兔 iv 4, 8, 16 mg/kg TMP后能引起剂量依赖性的降压作用。第四军医大学通过对麻醉狗的实验观察, iv TMP后能降狗的平均动脉压<sup>[12]</sup>。白琴等用 7F-San-Ganz导管法发现, TMP能降低充血性心衰病人的平均肺动脉压和平均右心房压<sup>[13]</sup>。

3.5 川芎嗪对血管运动频率和振幅的影响: 目前, 国内外对血管机能的研究主要集中于两个方面, 即通过对离体的平滑肌条的收缩、舒张来研究血管张力调节; 以及通过对活体血管机能的研究来探讨血管运动的产生机制及其影响因素。在活体的血管机能的研究方面又经历了两个时期, 即单纯以血管内径的收缩、舒张来描述血管运动静态的变化, 和通过频率、振幅等指标来描述血管运动动态的变化。目前较为一致的看法认为, 微血管的自动节律性运动具有与心脏搏动节律无关的固有的频率, 它以海啸般的方式驱动微动脉内的血液灌注末梢组织细胞。因此只有通过自律性血管运动的研究才能真正揭示出机体微循环调节的本质。而频率和振幅是自律性血管运动的特点, 所以研究血管运动的频率和振幅在微循环研究领域就显得十分重要。

常立功等在家兔肠系膜微动脉水平证实 TMP能使由 NA诱导出的血管运动的频率逐渐减少以至消失。也有实验发现当给家兔 iv 一定剂量的  $\alpha$  受体阻断剂普萘洛尔后, 血

管运动的频率增加、振幅减少; 而应用  $\beta$  受体阻断剂酚妥拉明后, 血管运动的频率和振幅均下降<sup>[14]</sup>。

3.6 内皮细胞与血管运动的关系: 内皮细胞不仅是一层屏障, 而且在血管运动中具有重要的作用, 能产生一系列血管活性物质以维持血液流动性、调节血管张力, 现已证实许多血管活性物质的活性是内皮细胞依赖性的。狄柯坪等报道<sup>[15]</sup>选取 NO合酶抑制剂 L-NMMA, 观察在抑制了内源性 NO合成的情况下, TMP对家兔肠系膜微动脉血管运动的影响。通过不同的给药顺序、不同的观察部位, 均发现内源性 NO没有参与到 TMP抑制的由 NA诱导的家兔肠系膜微动脉血管运动中。认为 TMP可能起到外源性 NO的作用。

已知粘附分子是与机体免疫和炎症反应关系密切的大分子糖蛋白, 它的高表达与脑血管病的发生有着重要的关系。西安医科大学采用细胞培养技术发现, TMP可以抑制由 TNF- $\alpha$  和 LPS引起的细胞间粘附分子 ICAM-1的表达<sup>[16]</sup>, 从而起到保护作用。

#### 4 川芎嗪研究的方向

因 TMP结构简单, 当四个甲基被不同功能基团取代后, 就会产生新的效应, 所以为进一步改造其结构提供了可能性。而如何利用 TMP的作用机制, 研制更好的活血化瘀新药, 将是基础研究与临床应用共同面临的课题。怎样利用分子生物学手段把尖端科技与中国传统医药相结合, 走有中国特色的微循环研究之路, 将是 TMP研究应努力的方向。

#### 参考文献:

- [1] 李亚平, 邱根全. 川芎嗪对慢性肝炎肝纤维化的作用 [J]. 现代中医, 1998, 11(4): 12-14.
- [2] 汤淑英, 刘振义, 刘勇, 等. 川芎嗪治疗妊娠高血压综合征 38例临床观察 [J]. 时珍国医国药, 1998, 9(5): 393-394.
- [3] 常立功, 岳屹立, 周宏伟, 等. 川芎嗪活血化瘀与微血管血液动力学变化 [J]. 中国医科大学学报, 1992, 21(2): 117-119.
- [4] 常立功, 王亚杰, 周宏伟, 等. 川芎嗪对家兔肠系膜微血管作用机理的研究 [J]. 中国微循环杂志, 1998, 2(1): 17-20.
- [5] 杨光田, 李树生, 邓普珍, 等. 实验动物复苏及缺氧时川芎嗪对心脑的作用 [J]. 中国急救医学, 1997, 17(1): 1-3.
- [6] 郑鸿祥, 大崎胜一郎. 药物作用下豚鼠耳蜗血流动力学的研究 [J]. 中国耳鼻喉颅底外科杂志, 1999, 5(3): 142-145.
- [7] 王世军, 史任华, 姬广臣, 等. 葛根素、川芎嗪、丹参注射液对家兔软脑膜微循环的影响 [J]. 微循环学杂志, 1999, 9(4): 19-21.
- [8] 王玉良, 巴彦坤. 川芎嗪对心血管组织的药理和电生理作用: 一种新的“钙拮抗剂” [J]. 中西医结合杂志, 1985(5): 291-294.
- [9] Kwan C Y, Daniel E E, Chen M C. Inhibition of vasomotion by tetramethylpyrazine does it act by blocking the voltage dependent Ca channel [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 1990, 15: 157-162.
- [10] Oddoy A, Bee D, Emery C, et al. Effects of ligustrazine on the pressure/flow relationship in isolated perfused rat lungs [J]. Eur Respir J, 1991, 4: 1223-1227.
- [11] 常立功, 南山求. 川芎嗪对家兔肠系膜微动脉血管运动的抑制作用 [J]. 微循环学杂志, 1994, 4(3): 11-15.
- [12] 任平, 焦凯, 李月彩. 川芎嗪和威阿魏酸对麻醉狗血流动力学的不同效应 [J]. 第四军医大学学报, 1999, 20(9): 797-799.
- [13] 白琴, 洪岩, 徐吉祥. 川芎嗪对充血性心力衰竭病人的急性血液动力学效应 [J]. 西北药学杂志, 1999, 14(3): 106-107.
- [14] 戴芸, 常立功. 普萘洛尔、酚妥拉明对去甲肾上腺素诱导的家兔肠系膜微血管运动的影响 [J]. 微循环学杂志, 1998, 8(4): 4-6.
- [15] Dekeping, Chang L G, Zhou H W. Relationship between TMP and NO on vasomotion of an arteriole in the rabbit mesentery [R]. Beijing: International center for academic exchange of China-Japan Friendship Hospital, 1999.
- [16] 刘勇, 许彦钢, 林奇. 川芎嗪对脑血管内皮细胞表达的影响 [J]. 西安医科大学学报, 1998, 19(2): 148-150.