

# 杜仲的降压成分及降压机制

罗丽芳, 吴卫华, 欧阳冬生\*, 周宏灏\*

(中南大学临床药理研究所, 湖南 长沙 410078)

杜仲 *Eucommia ulmoides* Oliver 又名思仙、丝棉树, 属我国特有科杜仲科 (Eucommiaceae)。主要分布于陕西、河南、湖北、湖南、四川、云南、贵州、浙江、甘肃等省。其皮茎、叶均可入药, 具有补肝肾、强筋骨、降血压、安胎、轻身耐老等功效。现代研究表明杜仲含有多种活性成分, 具有降压、利尿、抗菌、抗炎、镇静、止血、镇痛等作用<sup>[1]</sup>。本文综述了杜仲的降压成分及降压作用机制。

## 1 降压成分

根据近年来的研究进展, 可将杜仲的皮、叶中含有的降压成分大致分 4 类: 木脂素类、苯丙素类、环烯醚萜类、黄酮类。其中木脂素类化合物是杜仲化学成分中研究最多、组成成分最明确的一类化合物。迄今为止, 从杜仲中分离出的木脂素类化合物已有 27 种, 多数为苷类化合物, 其中 4 种具有降压作用 (表 1)。

表 1 杜仲中已知的降压成分

Table 1 Identified antihypertensive constituents of *E. ulmoides*

分类	降压成分	参考文献
木脂素类	松脂素二糖苷	2
	脱氢二松柏醇二糖苷	3
木脂素类	松脂素单糖苷	3
	柑桔素 B	3
苯丙素类	咖啡酸	4, 5
	阿魏酸	4, 5
环烯醚萜类	京尼平	3
	京尼平苷酸	3
黄酮类	槲皮素	6
	芦丁	6

## 2 降压机制

2.1 水提物: 水提物是以水为溶剂从杜仲中提取的一种混合物。动物实验证明杜仲水提物有明显的降压作用, 而且不良反应小<sup>[7]</sup>。近年研究认为水提物可能通过舒张血管产生降压作用。水提物的舒张血管作用具有内皮依赖性, 当去除血管内皮细胞后, 水提物的舒张血管作用完全消失<sup>[8]</sup>。

水提物对弹性大动脉和肌型小动脉的舒张机制有所不同: 在大动脉中主要通过促进内皮细胞合成一氧化氮 (NO), 从而激活鸟苷酸环化酶 (GC) 使细胞中环磷酸鸟苷 (cGMP) 的浓度增高, cGMP 作为第二信使, 进而激活其他的酶来达到舒张血管的作用<sup>[8]</sup>; 而水提物在小动脉中除通过促进内皮细胞

合成 NO 来舒张血管外, 还通过促进内皮细胞释放内皮依赖性超极化因子 (EDHF) 来舒张血管, 并且这一途径为舒张小动脉的主要途径<sup>[9]</sup>。进一步研究发现, 水提物舒张血管的作用与 M 型受体无关而与 K<sup>+</sup> 通道激活有关。Kwan 等在实验中加入阿托品, 水提物的舒张血管作用无明显改变, 而 K<sup>+</sup> 通道抑制剂能够显著抑制其舒张作用<sup>[8]</sup>, 这可能是由于水提物作用于血管内皮所产生的 NO 和 EDHF 均可通过激活钾离子通道这一途径引起血管平滑肌细胞超极化和舒张<sup>[10-12]</sup>。

## 2.2 黄酮类

2.2.1 槲皮素: 近年研究发现槲皮素能通过多种途径降低血压。槲皮素具有舒张血管作用, 并且根据浓度的高低, 其舒张作用的具体机制也有所不同。低浓度时, 槲皮素的舒张血管作用具有内皮依赖性, 主要通过促进内皮细胞释放 NO 舒张血管; 而在高浓度时, 其主要通过抑制血管平滑肌细胞的 Ca<sup>2+</sup> 通道等途径舒张血管<sup>[13]</sup>。研究表明槲皮素 1~100 μmol/L 能呈剂量依赖性地抑制高钾去极化引起的血管平滑肌细胞内钙浓度升高, 与维拉帕米作用相似, 但弱于维拉帕米; 槲皮素 1~100 μmol/L 对去甲肾上腺素及血管紧张素 II 通过受体介导引起的钙浓度增高也具有明显的抑制作用, 但对静息状态的平滑肌钙浓度无明显影响。故槲皮素可能通过对血管平滑肌细胞电压依赖性钙通道和受体操纵性钙通道的双重抑制作用, 降低细胞内游离钙水平, 从而舒张血管, 降低血压<sup>[14]</sup>。

槲皮素对动脉平滑肌细胞 (ASMC) 血管紧张素转换酶 (ACE) 活性及血管紧张素 (Ang II) 生成有持久的抑制作用<sup>[15]</sup>。众所周知, 血管局部组织肾素-血管紧张素系统 (RAS) 在高血压发生发展中起着重要作用, ACE 在血管收缩和血管舒张之间的平衡中起关键作用, 槲皮素的这一作用也可引起血管舒张, 产生降低血压的作用。

槲皮素还可通过抑制血管平滑肌细胞 (VSMC) 的增生途径来降低血压。高血压病属于细胞增殖性疾病, 其细胞学本质为 VSMC 增殖和迁移, 引起管腔狭窄, 导致血压升高。原癌基因 c-myc 的表达增高与 VSMC 增殖和迁移密切相关。槲皮素能够抑制平滑肌细胞中 c-myc DNA 的转录, 从而可抑制其翻译蛋白促进的 VSMC 增生<sup>[16]</sup>。同时, 因槲皮素对 ASMC 的 Ang II 生成有抑制作用, 而 Ang II 可促进心肌及平滑细胞的增殖重构, 故槲皮素的这一作用也可抑制 VSMC 增生。

\* 收稿日期: 2005-04-20

基金项目: 国家自然科学基金重大研究资助项目 (C03050205); 湖南省科技计划项目; 长沙市科技计划项目 (K041116-32)

作者简介: 罗丽芳 (1981—), 女, 中南大学临床药理研究所硕士研究生, 从事中药现代化研究工作。E-mail: harvestseason@21cn.com

\* 通讯作者 欧阳冬生 Tel: (0731)4805380 E-mail: ouyangyj@163.com

高血压的发生除与心血管系统有关外,还与其他多种因素有关,如 $\text{Na}^+$ 吸收与重吸收。正常的 $\text{Na}^+$ 吸收与重吸收是维持正常体液量和血压的必要条件,肾远曲小管上皮钠通道(ENaC)在 $\text{Na}^+$ 的重吸收中起着关键的作用。近来发现,槲皮素能够降低高盐饮食所诱导的 ENaC 表达增高,从而降低高盐饮食所引起的血压升高<sup>[17]</sup>。

2.2.2 芦丁:是槲皮素的糖苷,其在体内可转化为槲皮素相关的代谢物,但其降压作用较槲皮素弱。当芦丁浓度为 1~30  $\mu\text{mol/L}$  时无明显的舒张作用,而为 100  $\mu\text{mol/L}$  时能使血管舒张(13.7±3.2)%。芦丁的舒血管作用主要是通过促进血管内皮细胞释放 NO 来实现<sup>[6]</sup>。

### 2.3 苯丙素类

2.3.1 咖啡酸:具有舒张血管、降低血压的功能。其舒张血管作用具有内皮细胞依赖性。咖啡酸能通过诱导内皮细胞中一氧化氮合酶,促使 NO 的合成增加,从而达到舒张血管的作用<sup>[18]</sup>。

咖啡酸可抑制内皮素(ET-1)的生成并可拮抗其生物效应。内皮素具有强大的缩血管和致细胞有丝分裂效应,实验也已证实内皮素参与了高血压的病理生理过程。咖啡酸的降压作用可能与其影响内皮素基因的转录后修饰或释放,降低血浆中 ET-1 的浓度,及对 ET-1 的直接拮抗有关<sup>[4,5,19]</sup>。研究还发现咖啡酸对热休克蛋白 70(HSP70)的基因表达具有抑制作用。HSP70 是近年发现的参与高血压发病的因素之一,咖啡酸对其基因表达的抑制,也可能是其抑制高血压病的发生与发展又一作用机制<sup>[4,5]</sup>。

2.3.2 阿魏酸:与咖啡酸相似,能通过降低血浆中内皮素的浓度,直接拮抗其生物作用和抑制 HSP70 的基因表达来降低血压<sup>[4,5,19]</sup>,并且阿魏酸还能够清除与 NO 反应的超氧阴离子,增加 NO 浓度进而引起血管舒张<sup>[20]</sup>。已有实验证明阿托品能降低阿魏酸的舒张血管作用,故考虑其舒张血管作用也可能通过 M 受体介导<sup>[20]</sup>。

2.4 木脂素类:木脂素类的降压作用虽早有报道,但对其机制研究尚少。Deyam 等研究了杜仲中木脂素类物质对环磷酸腺苷(cAMP)磷酸二酯酶的抑制作用,结果发现其有较强的酶抑制活性<sup>[21]</sup>。木质素类可能通过对磷酸二酯酶的抑制作用,使血管平滑肌中 cAMP 的浓度升高,从而激活蛋白激酶 A,抑制钙离子的内流,舒张血管,降低血压。

2.5 环烯醚萜类:环烯醚萜类中的京尼平苷酸、京尼平具有降压作用,30 mg/kg 的京尼平苷酸、京尼平可使高血压大鼠血压分别降低 20~40 mmHg 和 5~10 mmHg<sup>[3]</sup>。关于京尼平苷酸、京尼平的降压机制目前还没有明确的报道。Marcello 等用京尼平苷酸灌注离体的大鼠心脏时,发现大鼠的心率可明显降低,但具体机制不详。Marcello 等还考虑京尼平苷可能通过对细胞内 cAMP 浓度的影响来产生心血管效应<sup>[22]</sup>。

### 3 结语

杜仲是中国特有的药材,我国的杜仲资源在世界上占绝对优势,为杜仲的开发利用提供了资源保证。目前对其降压机制的研究已经取得了重要的进展。杜仲不同于已有的化学

药物,可通过促进 NO 释放,抑制  $\text{Ca}^{2+}$  内流,磷酸二酯酶及 Ang II 的活性,原癌基因 cmyc 的表达,拮抗 ET-1 等多种途径产生降压作用。其降压作用平稳,不良反应小,因此对杜仲的开发和利用具有广阔的前景。

### References

- [1] Song L R, Hong X, Ding G L, et al. Dictionary of Modern Chinese Medicinal (现代中药学大辞典) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2001.
- [2] Sih C J, Ravikumt P R, Huang F C, et al. Isolation and synthesis of pinorensinol diglucoside, a major antihypertensive principle of Tu-Chung [J]. J Am Chem Soc, 1976, 98(17): 5412-5413.
- [3] Takeshi D, Sanei N, Yoshihisa N. Constituents and pharmacological effects of Eucommia and Siberian ginseng [J]. Acta Pharmacol Sin (中国药理学报), 2001, 22(12): 1057-1070.
- [4] Wang F, Wang J Y, Cai Q, et al. The effects of caffeic acid and ferulic acid on ET-1 of DOCA-salt hypertensive rats [J]. J Gen Hosp Air PLA (空军总医院学报), 1999, 15(1): 1-5.
- [5] Wang F, Liu M, Yang L C, et al. Hypotensive effects of caffeic acid and ferulic acid in DOCA-salt hypertensive rats [J]. Pharm J Chin PLA (解放军药科学学报), 1999, 15(5): 1-4.
- [6] Nishida S, Satoh H. Comparative vasodilating actions among terpenoids and flavonoids contained in Ginkgo biloba extract [J]. Clin Chim Acta, 2004, 339(1-2): 129-133.
- [7] Huang Z X, Yue J L, Zhao F S, et al. Experimental studies on effects of lowering blood pressure and acute toxicity of viscum coloratum and Eucommia ulmoides [J]. Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发), 2003, 15(3): 245-248.
- [8] Kwan C Y, Chen C X, Ddyama T, et al. Endothelium-dependent vasorelaxant effects of the aqueous extracts of the Eucommia ulmoides Oliv. leaf and bark: implications on their antihypertensive action [J]. Vascu Pharm, 2003, 40(5): 229-235.
- [9] Kwan C Y, Zhang W B, Deyam A T, et al. Endothelium-dependent vascular relaxation induced by Eucommia ulmoides Oliv. bark extract is mediated by NO and EDHF in small vessels [J]. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2004, 369(2): 206-211.
- [10] Bolotina V M, Najibi S, Palacino J J, et al. Nitric oxide directly activates calcium-dependent potassium channels in vascular smooth muscle [J]. Nature, 1994, 368(64): 850-853.
- [11] Cetiner M, Bennett M R. Nitric oxide modulation of calcium-activated potassium channels in postganglionic neurones of avian cultured ciliary ganglia [J]. Br J Pharmacol, 1993, 10(3): 995-1002.
- [12] Zhao H Y, Chen M Q, Wang X Y. Role of endothelium-derived hyperpolarizing factor in the vasorelaxation of rats [J]. Acta Pharm Sin (药科学报), 2003, 38(1): 19-22.
- [13] Chan E C, Pannangpetch P, Woodman O L. Relaxation to flavones and flavonols in rat isolated thoracic aorta: mechanism of action and structure-activity relationships [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2000, 35(2): 326-333.
- [14] Li J F, Zhang J F, Wang J L, et al. Effects of quercetin on intracellular free calcium concentration in cultured rabbit aortic smooth muscle cells [J]. Chin J Hypert (高血压杂志), 2000, 8(1): 55-57.
- [15] Zhu F, Zhang M S, Wang J L, et al. Inhibitory effect of total flavones of Hippophae rhamnoides L. on angiotensin converting enzyme from rabbit [J]. Chin J Clin Pharm (中国临床药理学杂志), 2000, 9(2): 95-99.
- [16] Wu J H, Zhang M S, Wang J L, et al. Effects of total flavones of Hippophae rhamnoides L. and its constituents on expression of cmyc in cultured SHR hypertensive rabbit vascular smooth muscle [J]. West China J Pharm Sci (华西药科学杂志), 2001, 16(1): 72-73.
- [17] Aoi W, Niisato N, Miyazaki H, et al. Flavonoid-induced reduction of ENaC expression in the kidney of Dahl salt-sensitive hypertensive rat [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 315(4): 892-896.
- [18] Taubert D, Berkels R, Klaus W, et al. Nitric oxide formation and corresponding relaxation of porcine coronary arteries induced by plant phenols: essential structural features [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2002, 40(5): 701-713.
- [19] Wang F, Wang J Y, Li F, et al. Antagonism effects of

- caffeic acid, ferulic acid and CA-1201 on ET-1 biological responses [J]. *J Gen Hosp Air Force PLA* (空军总医院学报), 1998, 14(2): 63-66.
- [20] Suzuki A, Kagawa D, Ochiai R, et al. Green coffee bean extract and its metabolites have a hypotensive effect in spontaneously hypertensive rats [J]. *J Hypertens Res*, 2002, 25(1): 99-107.
- [21] Deyama T, Nishibe S, Kitagawa S, et al. Inhibition of adenosine 3',5'-cyclic monophosphate phosphodiesterase by lignan glucosides of *Eucommia* bark [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 1988, 36(1): 435-439.
- [22] Pennacchio M, Syah, Y M, Ghisalberti E, et al. Cardioactive compounds from *Eranophia* species [J]. *J Ethnopharmacol*, 1996, 53(1): 21-27.

## 建设现代化的人才队伍——中药现代化的核心战略

王耀刚<sup>1,2</sup>, 段宏泉<sup>2\*</sup>

(1. 天津大学管理学院, 天津 300072; 2. 天津医科大学, 天津 300070)

当今世界, 科学技术日新月异, 知识经济已见端倪, 科技创新已经成为经济增长和社会发展的不竭动力。人才作为知识的拥有者、传播者和创造者, 凭借其他资源无法替代, 无法超越的独特属性, 已经成为科技进步和社会发展的核心要素。中药科技领域的进步和发展也是一样, 在实现中药现代化的进程之中, 建设现代化的人才队伍, 应成为中药现代化的核心战略。

### 1 我国中药业基本现状的 SWOT

SWOT 是英文 Strength (优势)、Weakness (劣势)、Opportunity (机会)、Threat (威胁) 的缩略语。SWOT 分析就是指企业在选择发展战略时, 对其内部的优势、劣势和外部的机会、威胁进行综合分析, 据此对备选的战略方案做出系统的评价, 最终遴选出适宜的战略。

总结我国中药现代化的进程, 可以将其基本现状 SWOT 归纳如下。

1.1 优势: 1) 中药在我国历史悠久、民众信任度高; 2) 中药作为纯天然药物不良反应很小; 3) 中药市场潜力巨大; 4) 中药标本兼治的整体理念符合当前医学发展方向; 5) 我国中草药资源丰富。

1.2 劣势: 1) 中药质量控制标准水平低, 与国际差距大; 2) 我国所占世界中药和天然药物市场份额很少 (约 7%); 3) 中药产品科技含量与附加值偏低; 4) 中药制药技术水平低, 生产设备落后; 5) 中药研发力量薄弱, 生产、营销等管理水平低。

1.3 机会: 1) 我国加入 WTO; 2) “回归自然”的兴起; 3) 国家政策的倾斜和政府的鼎力支持; 4) 全球人均用于保健类药物支出大幅增长; 5) 国内已经形成经验丰富、创新力强的相关学科的科技人才队伍。

1.4 威胁: 1) 药物市场竞争日趋国际化; 2) “洋中药”开始涌入中国市场; 3) 我国中药研发水平低, 重复现象严重; 4) 我国中药企业竞争力较差; 5) 我国国内医药市场秩序混乱; 6) 高水平中药研发人才不足, 队伍结构不合理且人才流失严重。

### 2 我国中药现代化的核心战略——人才强药战略

从我国中药业基本现状的 SWOT 分析可以看到, 我国中药现代化进程本身存在着优势, 面临着机遇, 但面临的劣势、威胁则极大地阻碍中药的现代化进程, 而其中最核心的问题是人才问题, 因为人才是实现中药现代化的主体。首先是对人才队伍的认识, 构成等战略层面的问题, 其次是对人才队伍自身的理念、意识、素质、水平等实践层面的问题。因此, 要实现中药现代化, 必须首先实现人才队伍的现代化, 人才队伍现代化不仅是实现中药现代化的前提, 也是实现中药现代化的保证。

2.1 认识层面——必须从战略高度构建“人才强药”战略: 首先, 人才资源是其他一切资源的决定因素。人类生存发展所凭借的资源主要包括 4 类: 人力、财力、物力和信息。在这 4 类资源中, 人类自身的开发程度支配和决定了其他资源的开发和利用程度。只有人类能够进行有意识、有目的的高级思维活动, 具有主观能动性, 而工具、设备、原材料等各种生产资料, 只有通过在生产过程中被动地适应于人类, 才能转化为生产力, 才能创造价值。

其次, 人才资源是经济和社会发展的动力源泉。创造性是人才的基本特征。人才的创造性表现在 3 个方面: 一是发明创造, 二是管理创新, 三是文化创新。通过人才的创造性思维活动, 人类推动了精神文明与物质文明的协调发展。

第三, 人才资源具有自我增值的巨大潜力。随着科学技术的发展, 人的知识正在取代土地、资本和原材料而成为直接的生产要素, 并直接产生价值。工业社会时代的石油大王、钢铁大王, 无一不是依靠庞大的物力资源的积累而发展起来, 大多需要耗费其半生的精力。而作为新经济时代代表的比尔·盖茨, 仅以数百美元起家, 短短数年就一跃而成为世界首富, 他们主要依靠的是知识创新。人才资源不仅可以直接促进社会生产力的进步, 而且有助于从根本上提高其他生产要素的利用与配置效率, 带动整个社会的文明进步。

第四, 人才资源是经济社会可持续发展的最终基础。人才资源具有其他资源和生产要素所不具有的可无限开发性。

\* 收稿日期: 2005-05-23

作者简介: 王耀刚(1965—), 男, 副研究员, 硕士, 天津大学管理学院博士研究生, 天津医科大学人事处处长。

Tel: (022) 23542518 E-mail: wangygyt@hotmail.com