

西洋参茎叶皂苷心血管药理研究概述

王承龙, 殷惠军, 史大卓, 刘剑刚 (中国中医科学院西苑医院心血管科, 北京 100091)

摘要: 西洋参茎叶皂苷 (PQS) 是从西洋参茎叶中提取分离的有效组分, 而且证实西洋参茎叶中总皂苷的含量高于其根部总皂苷含量。近 10 年来相关研究表明, PQS 具有抗心肌缺血、抗休克、抗心律失常、抗氧化、调脂、抗动脉粥样硬化、优化缺血心肌能量代谢、保护心肌等多方面心血管药理作用, 从而为西洋参茎叶的综合开发利用提供了科学依据。

关键词: 西洋参茎叶皂苷; 心血管药理; 综述

中图分类号: R285.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-9783 (2006) 01-0076-03

西洋参 (*Panax quinquefolius* L.) 原产于美国及加拿大, 我国于 20 世纪 70 年代末引种成功并大面积栽培, 从而解决了国内和东南亚地区西洋参供应不足的问题。以往西洋参多以根部入药, 其地上部分从未引起人们的重视。我国自上世纪九十年代以来进行了有关西洋参茎叶化学成分和药理学方面的大量研究, 从中分离鉴定出 12 种以上单体皂苷, 如人参皂苷 Rb₁、Rb₂、Rb₃、Rd、Re、Rg、Rh₁、Rh₂、F₂ 和拟人参皂苷 F₁、RTS 及西洋参皂苷 L₁ 等^[1], 并证实西洋参茎叶中总皂苷含量明显高于根中总皂苷含量^[2]。众多研究发现西洋参茎叶皂苷 (*Panax quinquefolius* saponin, PQS) 具有多方面药理学作用, 这为西洋参茎叶的综合开发利用提供了可靠的依据。笔者查阅了近 10 年来有关国产西洋参茎叶皂苷心血管药理研究方面的相关文献, 并概述如下。

1 抗心肌缺血作用

西洋参叶 20S-原人参二醇组皂苷 (PQDS) 12.5, 25, 50 mg/kg 静脉给药, 可明显缩小急性心肌梗死 (AMI) 大鼠的心肌梗死面积, 降低其血清肌酸磷酸激酶 (CK)、乳酸脱氢酶 (LDH)、血管紧张素转化酶 (ACE) 及血浆肾素 (R) 的活性; 降低血清过氧化脂质 (LPO)、去甲肾上腺素 (NE) 及肾上腺素 (E) 含量, 提高超氧化物歧化酶 (SOD)、过氧化氢酶 (CAT) 及谷胱甘肽过氧化酶 (GSH-Px) 活性; 并能使血浆 TXA₂ 水平明显下降, PGI₂/TXA₂ 比值显著增高; 亦可使心肌梗死及非梗死区游离脂肪酸 (FFA) 及乳酸 LA 含量明显降低。PQDS 对急性心肌缺血的保护作用可能与其增强抗氧化酶活性, 减少自由基对心肌的氧化损伤, 纠正心肌缺血时 FFA 代谢紊乱和 LA

堆积及 PGI₂/TXA₂ 失衡, 抑制交感-肾上腺髓质过度兴奋, 减少儿茶酚胺 (CA) 大量分泌及其抑制肾素-血管紧张素系统 (RAS) 激活, 减少血管紧张素 II 生成, 打破 CA 与 RAS 相互促进造成的恶性循环等机制有关^[3-4]。

PQDS 10, 20 mg/kg 静脉滴注, 能明显缩小 AMI 犬的心肌梗死面积, 降低血清 CK 及 LDH 活性, 并明显降低血清 FFA 及 LPO 含量, 提高 SOD 及 GSH-Px 活性; 能明显增加心肌血流量, 降低冠脉阻力; 亦可明显减慢心率, 降低血压, 降低心肌耗氧量、心肌氧摄取率及心肌耗氧指数。PQS 十二指肠给药能明显减小冠脉结扎犬心肌缺血程度和范围, 缩小心肌梗死面积, 降低血清 FFA 和丙二醛 (MDA) 的含量; 同时还可降低急性心肌缺血大鼠血清中 LDH、CK、谷草转氨酶 (AST), 保护 SOD 活性。PQDS 对缺血心肌的保护作用可能与其纠正心肌缺血时 FFA 代谢紊乱, 对抗氧自由基引发的脂质过氧化反应, 增强体内抗氧化酶活性以及增加心肌供血有关, 并通过减少左室做功, 降低心肌耗氧量, 增加缺血心肌供血等环节发挥抗心肌缺血作用^[5-8]。

2 抗心律失常作用

PQS 50~800 mg/L 能使离体豚鼠心室乳头状肌快反应动作电位的 APA 和 V_{max} 降低, 动作电位时程缩短而有效不应期延长, 心肌收缩力降低。PQS 200~800 μg/mL 能抑制由 BaCl₂、高钾诱发的心室乳头状肌慢反应动作电位。表明 PQS 抗心律失常作用与抑制心肌细胞膜 Na⁺、Ca²⁺、K⁺ 离子流有关^[9]。从西洋参茎叶皂苷中分离提取的 Pseudoginsenoside-F₁₁ (P-F₁₁) 3, 10, 30 mg·L⁻¹, 可使培养的大鼠心肌细胞动作

收稿日期: 2005-08-09

作者简介: 王承龙 (1964-), 男, 教授, 博士后, 主要从事中西医结合心血管疾病的临床与基础研究。Email: wangchenglong207@sohu.com。

通讯作者: 刘剑刚 (1963-), 男, 副研究员, 主要从事中药药理和临床研究。

电位的幅值、动作电位时程、阈电位、最大舒张电位、0 期最大除极速率和复极 10%、50% 水平的动作电位时程剂量依赖性增大。这种作用可被维拉帕米 ($2 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 所对抗, 表明 P-F₁₁ 可能具有钙通道激活作用^[10]。PQS (100, 300, 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 可剂量依赖性使培养大鼠心肌细胞动作电位的波幅、波宽、阈电位、最大舒张电位, 最大除极速度及复极 50% 水平的动作电位波宽一致性减小。PQS 200, 800 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 能减慢离体家兔窦房结优势起搏细胞 4 相自动去极化速率, 动作电位 0 相自动除极速率, 降低窦房结动作电位幅度。表明该药可能具有钙通道阻断作用^[11-12]。应用钙离子荧光指示剂 Fura-2/AM 检测方法观察 PQS 对大鼠心肌细胞 Ca^{2+} 内流的影响。发现 PQS (1.5 mg/mL) 对静息状态下心肌细胞内 Ca^{2+} 浓度均无明显影响, 但 PQS 使心肌细胞内 Ca^{2+} 浓度有下降趋势; 并可明显抑制高钾 (50 mmol/L) 引起的心肌细胞内 Ca^{2+} 浓度的升高。提示 PQS 对心肌细胞电压依赖性钙通道有阻断作用^[13]。PQS (0.3~0.6 mg/mL) 在 1 Hz 电刺激条件下可使豚鼠左心房收缩力明显下降, 在 1/8~1/4 Hz 电刺激时可使左心房收缩力增加, 表明 PQS 可能对心肌具有双相作用。PQS (0.1 mg/mL) 可抑制离体豚鼠右心起搏点搏动频率, 阿托品 ($5 \times 10^7 \text{ mol}/\text{L}$) 不影响 PQS 的作用, 提高营养液中钙的浓度可对抗 PQS 的作用, 揭示 PQS 可能具有阻断钙通道作用^[14]。

3 心肌保护作用

西洋参茎叶三醇组皂苷 (PQTS) (30, 100, 300 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 可以不同程度地降低缺血再灌注损伤心肌冠脉流出液中的 AST、CPK、LDH 的释放, 并提高再灌注期间的冠脉流量。降低缺血再灌注损伤心肌组织中 LPO 含量、提高 SOD 活性水平, 并抑制再灌注性心律失常的发生。提示 PQTS 对缺血再灌注损伤心肌具有保护作用, 这种作用与抑制心肌脂质过氧化反应有关^[15-16]。应用原代心肌细胞体外培养, 分离心肌线粒体, 在培养的第 5 天加入不同浓度的中分子物质组 III (MMS III), 以不同剂量的 PQS 作为心肌保护剂, 与中浓度 MMS III 共培养, 观察心肌细胞 LDH 漏出量、细胞内 MDA 含量、细胞内总钙量及线粒体钙泵活性。结果发现, MMS III 浓度依赖性地使心肌细胞内 MDA、总 Ca^{2+} 含量、LDH 漏出量升高, 使线粒体 Ca^{2+} 泵活性降低; PQS 能抑制 MMS III 的上述生物学活性。从而起到对心肌细胞的保护作用^[17]。PQS (13.5, 27, 54 mg/kg , ig) 可显著升高 AMI 大鼠缺血心肌组织三磷酸腺苷 (ATP) 含量及能荷 (EC) 的

储备水平。说明 PQS 具有抑制缺血心肌细胞 ATP 降解或增加 ATP 合成的作用, 进而增加心肌细胞的能量储备, 对缺血心肌细胞高能磷酸化合物具有明显的保护作用^[18]。

4 抗休克作用

PQS (50 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, sc, 14 d) 可明显提高失血性休克大鼠各时程的 LVSP 及 $+dp/dt_{\text{max}}$, 增强失血后心肌的收缩性, 增加循环血量, 延长动物死亡时间, 降低心肌组织 LPO 含量。PQS (27 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 放血前 20 min iv) 能明显降低失血后 4 h 大鼠肝、肺、脾、心及肾组织中 LPO 含量。其抗休克作用可能是与抑制交感-肾上腺髓质系统兴奋性, 减少去甲肾上腺素合成及释放, 从而改善微循环的灌注状态; 抑制心肌膜结构的脂质过氧化, 保护细胞膜及亚微结构的功能与结构的相对完整, 从而改善心肌收缩性能等机制有关^[19-20]。

5 调血脂及抗动脉粥样硬化作用

PQS (13.5, 27, 54 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, ig) 能明显降低高血糖大鼠血清总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG) 水平, 提高高密度脂蛋白 (HDL-C) 含量^[21]。PQS (50, 100, 200 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, ig) 能明显降低高脂血症大鼠血清低密度脂蛋白 (LDL-C) 含量, 显著升高 HDL-C 及亚组分 HDL₂-C 含量, 并降低 TC/HDL-C 和 LDL-C/HDL-C 比值, 同时降低肝组织和血清 LPO 含量, 提高 GSH-Px 活性; 降低高脂血症大鼠血小板聚集率, 升高血清 SOD 的活性。表明 PQS 不仅能纠正高脂血症大鼠脂蛋白-胆固醇代谢紊乱, 且能增强机体抗脂质过氧化作用, 对动脉粥样硬化具有防治作用^[22-23]。

6 讨论

综上所述, PQS 具有抗心肌缺血、抗心律失常、抗休克、抗氧化、调血脂、防动脉粥样硬化及保护心肌等多方面的心血管药理作用, 而且作用的发挥是多途径和多环节的。本实验室在前期刚刚完成的 PQS 对 AMI 大鼠缺血心肌血管新生影响的实验研究中, 亦进一步发现 PQS 能使 AMI 后缺血心肌细胞血管内皮生长因子 (VEGF) 和碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 蛋白和基因的表达增强, 促进梗死及缺血区血管新生, 发挥保护心肌缺血性损伤作用, 相关文献将在近期国内刊物上发表。我们相信随着研究工作的不断深入, 将会逐渐发现 PQS 及其单体皂苷治疗心血管病更确切的作用途径和作用靶点, 从而为其在临床上的推广应用提供可靠的依据。

参考文献:

- [1]魏春雁, 牟金明. 西洋参化学成分研究现状[J]. 特产研究, 1997, (4): 39-41.
- [2]高南南, 于澍仁, 吕瑞绵. 西洋参茎叶皂甙对小鼠学习记忆的易化作用[J]. 中药药理与临床, 1995, (5): 12-14.
- [3]陆丰, 睢大员, 于晓风, 等. 西洋参叶 20S-原人参二醇组皂苷对急性心肌梗死大鼠交感神经递质及肾素-血管紧张素系统的影响[J]. 中草药, 2001, 32(7): 619-621.
- [4]武淑芳, 睢大员, 于晓风, 等. 西洋参叶 20S-原人参二醇组皂苷抗实验性心肌缺血作用及其机制[J]. 中国药理学杂志, 2002, 37(2): 100-103.
- [5]睢大员, 于晓风, 曲绍春, 等. 西洋参叶 20S-原人参二醇组皂苷对犬急性心肌梗死的保护作用[J]. 中国中药杂志, 26(6): 416-419.
- [6]刘尚裕, 睢大员, 于小风, 等. 西洋参叶 20S-原人参二醇组皂苷对急性心肌梗死犬血流动力学和氧代谢的影响[J]. 中国药理学杂志, 2001, 36(1): 25-29.
- [7]边城, 吕忠智. 西洋参茎叶皂苷对实验性心肌坏死的保护作用[J]. 中国药理学通报, 1994, 10(6): 442-444.
- [8]丁涛, 徐惠波, 孙晓波, 等. 西洋参茎叶总皂苷对心肌缺血的保护作用[J]. 中药药理与临床, 2002, 18(4): 14-16.
- [9]王尚农, 马欣, 赵东科. 西洋参茎叶皂苷对豚鼠心室乳头状肌动作电位和收缩力的影响[J]. 西安医科大学学报, 1994, 15(2): 122-124.
- [10]杨世杰, 陈霞, 张文杰, 等. 西洋参茎叶皂苷单体 P-F₁₁ 对培养大鼠心肌细胞动作电位的作用[J]. 中国药理学通报, 1994, 10(4): 284-287.
- [11]杨世杰, 李红, 张文杰, 等. 西洋参茎叶皂苷对培养大鼠心肌细胞钙通道阻断作用的初步观察[J]. 中国药理学杂志, 1994, 29(9): 525-527.
- [12]马欣, 赵松珍, 王尚农. 西洋参茎叶皂苷对家兔窦房结电活动和豚鼠心肌收缩性的影响[J]. 西安医科大学学报, 1998, 19(1): 47-48.
- [13]关利新, 衣欣, 杨世杰, 等. 西洋参茎叶皂苷对大鼠心肌细胞 Ca²⁺内流的影响[J]. 中药药理与临床, 2004, 20(6): 8-9.
- [14]杨世杰, 陈立, 赵华, 等. 西洋参茎叶皂苷对豚鼠左心房收缩力及右心房起搏点的作用[J]. 白求恩医科大学学报, 1994, 20(2): 122-124.
- [15]曹霞, 谷欣权, 陈燕平, 等. 西洋参茎叶三醇组皂苷对离体缺血再灌注损伤心肌的影响[J]. 中国老年学杂志, 2003, 23(11): 771-772.
- [16]曹霞, 谷欣权, 陈燕平, 等. 西洋参茎叶三醇组皂苷对缺血再灌注损伤心肌的保护作用[J]. 中国老年学杂志, 2004, 24(7): 654-655.
- [17]马琼英, 周文祥, 高鸣, 等. 西洋参茎叶皂苷对中分子物质损伤心肌的保护作用的实验研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2000, 1(2): 79-81.
- [18]王承龙, 缪宇, 殷惠军, 等. 西洋参茎叶总皂苷对急性心肌梗死大鼠心肌能量代谢的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2005, 7(5): 341-343.
- [19]李松云, 郭力达, 王健春, 等. 西洋参茎叶皂苷对失血性休克及对心脏的保护作用[J]. 中华医学杂志, 1990, 70: 411-412.
- [20]郭力达, 李松云, 王健春, 等. 西洋参茎叶总皂苷对失血性休克鼠组织过氧化脂质含量的影响[J]. 白求恩医科大学学报, 1990, 16: 556-558.
- [21]殷惠军, 张颖, 蒋跃斌, 等. 西洋参叶总皂苷对四氧嘧啶性高血糖大鼠血脂代谢的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2004, 2(11): 647-648.
- [22]李吉平, 吕忠智, 吕怡芳. 西洋参茎叶皂苷对高脂血症大鼠脂蛋白-胆固醇代谢的影响及其抗氧化作用[J]. 中国药理学杂志, 1993, 28: 355-357.
- [23]李吉平, 杨世杰, 刘芬. 西洋参茎叶皂苷对高脂大鼠血小板聚集率及 SOD 活性的作用[J]. 白求恩医科大学学报, 1996, 22(4): 342-344.

(编辑: 梁进权)

岩黄连研究进展

孙宁玲¹, 陆国才², 袁伯俊², 袁本利¹(1. 北京军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850; 2. 第二军医大学新药评价中心, 上海 200433)

摘要: 岩黄连具有抗肝炎病毒、抗菌、止痛镇静、提高免疫功能、抗肿瘤等作用, 临床上用于治疗急慢性肝炎、肝硬化、肝腹水、肝癌及其他肿瘤的辅助治疗。临床使用岩黄连注射剂时应加强对患者肝功能监测, 同时预防过敏反应发生。

关键词: 岩黄连; 药理学; 毒性

中图分类号: R285.5; R285.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-9783(2006)01-0078-03

岩黄连(*Corydalis thalictrifolia* Franch)为罂粟科多年生草本植物, 性凉, 味苦, 具有清热解暑、利湿、

止痛止血之功效, 适用于治疗肝胆湿热证的急慢性肝炎、疥疮肿毒和急性腹痛, 是民间治疗肝炎、肝硬

收稿日期: 2005-08-18

作者简介: 孙宁玲(1976-), 女, 硕士研究生, 研究方向为新药评价。