

中医药和血管的再生

常丽萍^{1,2} 梁俊清¹ 韩建科¹ 邹庆林³

(1. 河北以岭医药研究院 河北 石家庄 050035;

2. 河北医科大学附属以岭医院 河北 石家庄 050091; 3. 66071 部队后勤处 河北 石家庄 050000)

摘要:缺血性心脑血管病是指心脑血管血液供应障碍,缺血、缺氧所引起的一系列临床综合征,近年来促血管新生作为缺血性心脑血管病新的治疗策略而备受重视,该文主要对近几年来促血管新生的中医药研究概况进行总结,为临床实践提供指导依据。

关键词:血管新生; 中医药; 研究进展

中图分类号: R22 文献标识码: A 文章编号: 1000-1719(2010)09-1851-03

Chinese Medicine and Angiogenesis

CHANG Li-ping^{1,2} LIANG Jun-qing¹ HAN Jian-ke¹ ZOU Qing-lin³

(1. The Pharmaceutical Research Institute of Hebei Medicine University, Shijiazhuang 050035 Hebei, China; 2. Yiling Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050091 Hebei, China; 3. 66071 Force Logistics Department, Shijiazhuang 050000 Hebei, China)

Abstract: Ischemic cardiovascular and cerebrovascular diseases is the blood supply to heart and brain barrier ischemia and hypoxia caused by a series of clinical syndrome. And In recent years, promoting angiogenesis in ischemic cardio-cerebrovascular diseases as a new treatment strategy has attracted increasing attention. In this paper, from recent years to promote angiogenesis in Traditional Chinese Medicine Research will be summarized in order to provide guidance for clinical practice.

Key words: angiogenesis; chinese medicine; research progress

缺血性心脑血管病相当于中医学“胸痹”、“卒中”等范畴,是临床上严重危害人类健康的疾病。现代医

- [16] 郑敏,叶翔,江茹,等. 作用于 PTP-1B 的益气养阴方对 II 型糖尿病大鼠作用的初步评价 [J]. 浙江中医杂志, 1998, 43(9): 506-507.
- [17] 常风云, 张建新, 狄玉敏, 等. 消渴康对糖尿病胰岛素抵抗大鼠胰岛素敏感指数、血栓素及内皮素的影响 [J]. 北京中医药学报, 2003, 18(3): 1-4.
- [18] 程海波, 尚文斌, 司晓晨. 胰敏胶囊对 3 种胰岛素抵抗大鼠模型红细胞膜胰岛素受体的影响 [J]. 中国医药学报, 2004, 19(5): 282-285.
- [19] 齐迅, 沈欣, 陈马力. 降糖调脂丸对脾虚痰湿型 II 型糖尿病胰岛素抵抗的影响实验研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2004, 10(4): 28-29.
- [20] 姚定国, 魏佳平, 倪海祥, 等. 金芪降糖片改善 II 型糖尿病胰岛素抵抗的研究 [J]. 天津医药, 2005, 33(5): 296-298.
- [21] 谢梅林, 朱路佳, 陆群, 等. 消渴平降血糖作用研究 [J]. 中成药, 1996, 18(10): 28-32.
- [22] 苗明三, 任周新, 王凤杰, 等. 芪蓉降糖冲剂对小鼠降糖作用的研究 [J]. 河南中医药学刊, 1996, 11(3): 28-29.
- [23] 王国栋, 黄丹冲剂对肥胖糖尿病大鼠血管并发症的影响 [J]. 河南中医药学刊, 1997, 12(5): 13-14.
- [24] 石巧荣, 欧阳忠心. 天荔汤对实验性糖尿病大鼠早期肾脏病变的影响 [J]. 湖北中医杂志, 1999, 21(3): 139-144.
- [25] 李建生, 郝士荣. 糖肾安对糖尿病肾脏高滤过因素影响的实验研究 [J]. 辽宁中医杂志, 1998, 25(1): 43-45.
- [26] 胡觉民, 张仲一, 阎金海. 降糖颐寿饮降糖降脂及抗衰老实验研究 [J]. 天津中医, 1996, 13(6): 23-24.
- [27] 苏爱锋, 郭仲桓, 卢景芬. 降糖通脉宁对实验性糖尿病大鼠心室肌及肾组织 SOD 活性及 LPO 含量的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 1995, 18(2): 30-31.
- [28] 茅彩萍, 徐乃玉, 顾振纶. 百草降糖片降血糖作用机制研究 [J]. 中草药, 2002, 33(2): 1111-1113.
- [29] 王倩嵘, 孙彬, 王书. 红细胞 SOD 及血浆 MDA 的测定对降糖安胶囊治疗糖尿病大鼠的意义 [J]. 中国卫生检验杂志, 2005, 15(10): 1250-1251.
- [30] 宋红梅, 宋剑涛. 通络糖泰颗粒对糖尿病大鼠坐骨神经组织病理的影响 [J]. 福建中医药, 2002, 33(6): 38-40.
- [31] 黄景玉, 崔建敏, 王祥麒, 等. 血栓心脉宁胶囊治疗糖尿病周围神经病变临床观察 [J]. 中草药, 2001, 32(8): 附 6-7.
- [32] 夏涛, 王沁, 刘华奇. 一种具有降糖作用的含有桑白皮、苦荞麦的中药复方制剂及其制备方法: 中国, CN1453024A [P]. 2003-1-15.
- [33] 吴军杰. 一种治疗 2 性糖尿病的中药及其用途: 中国, CN1589822A [P]. 2003-3-9.
- [34] 张世均. 一种治疗糖尿病及防治并发症的中药降糖通脉灵及制备方法: 中国, CN1443544A [P]. 2003-9-24.
- [35] 刘全生, 裴喜萍. 降低糖尿病并发症的中医药研究思路 [J]. 中医药研究, 1995, 15(4): 8-9.

收稿日期: 2010-01-11

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973 计划)资助项目(2005CB52330); “十一五”国家重大新药创制项目

作者简介: 常丽萍(1982-)女,河北阜城人,硕士研究生,研究方向: 络病与心脑血管疾病理论与临床研究工作。

学多采用溶栓、抗凝、扩容等手段治疗,但都无确切疗效。因此,从促血管新生角度治疗缺血性心脑血管病成为现代研究的热点之一。

血管新生是指在原有血管基础上通过血管内皮细胞增殖、游走、芽生、血管分裂及分支而形成新的毛细血管网,使其功能与局部的需要相适应的生物学过程^[1]。通常可以划分为生理性血管新生、病理性血管新生和人为性血管新生即治疗性血管新生。生理条件下除了胚胎时期,血管新生是很少见的。血管新生多见于病理状态下,如在肿瘤生长、糖尿病视网膜病变中,这种病理性血管新生就需要进行抑制。但是,如果由于某些原因而使器官、组织陷入缺血状态,那么在治疗上就需要我们促进血管新生,通常见于组织损伤的修复过程中,如创伤、缺血、炎性反应、伤口愈合等^[2]。治疗性血管新生就是人为地应用药物,给予外源性血管生长因子或其他治疗手段诱导缺血周围组织血管新生和侧支循环形成,以改善血液供应,缩小梗死灶为目的的一种新的治疗方法。当机体不足以代偿动脉狭窄或闭塞后所导致的血流大量减少时,治疗性血管新生便是一种新的治疗手段。

1 中医理论指导的血管新生

1.1 中医理论探讨

中医理论中虽然没有直接提出血管生成的概念,但血管概念包括在“脉、血脉、络脉”等含义中,其中“脉”包含解剖学较大“血管”;“络脉”则特指微血管,为“脉”细小分支与延续。早在《内经》中即有明确记载“夫脉者,血之府也。营在脉中,卫在脉外,营周不休,五十而复大会,阴阳相贯,如环无端”血液之能否在脉管中正常运行,取决于血与脉的状况。络脉是经脉支横别出的分支部分的统称,是经脉中气血营养脏腑组织枢纽。它从经脉别出后愈分愈多,越分越细,网络全身,无处不在。正如张介宾所说“凡人遍体细脉,即皆肌膜之孙络也”因此,络脉与经脉不同,它具有一定的可分性和较强的潜在再生性。

1.2 中医论治与血管新生

中医“气血相生”、“脉者血之府也”等理论认为活血化瘀、益气活血、行气通络等作用的中医药可能具有促血管生成作用,这为中药促血管生成作用奠定了基础。

1.2.1 活血化瘀法 《金匱要略》云“干血不去则足以留新血而灌溉不周。”因此,“凡血证总以去瘀为要”(《血证论》)。罗海明等^[15]研究了不同浓度的丹红注射液在血管密度上的促血管生成作用。结果表明了丹红注射液具有明确的促血管新生作用,而且随着红花浓度的增加,此作用在一定的剂量范围内具有量效关系,量效关系存在也进一步证实活血化瘀法具有促血管新生作用。

1.2.2 益气活血法 源于《素问·阴阳应象大论》“定其血气,各守其乡,血实者宜决之,气虚者宜掣引之”的论述。清·王清任在《医林改错》中指出“半身不遂,元气亏损”是其本源。提出“元气既虚,必不能达于血管,血管无气,必停留而为瘀”“气能生血,瘀血祛则络脉通”。段惠军等^[16]用芪丹液干预心肌梗死模

型,结果发现 7 天、14 天芪丹大、中剂量毛细血管密度、血管生长因子(VEGF)及成纤维细胞生长因子(bFGF)mRNA 表达均高于模型组,且 bFGFmRNA 条带随时间的延长表达不变,表明了芪丹液能够持续上调促血管新生因子 VEGF、bFGF 基因与蛋白的表达,提高缺血心肌毛细血管密度,促进心肌侧支循环的建立。刘克强等^[17]也证明益气活血中药可明显改善心肌梗死大鼠心功能、缩小梗死面积、促进梗死周边区血管新生。

1.2.3 温阳益心法 温阳益心方由生晒参、桂枝、薤白、清夏、赤芍、川芎等组成,具有大补心阳、活血化瘀等功效。《东垣十书》曰“凡人年逾四旬,气衰之际……多有此疾壮年之时无有也。”《内经》有述“正气存内,邪不可干”,因此治疗中宜“以补为通”,“扶养心气,和通血脉”。冯玲等^[18]使用温阳益心方显著减少大鼠心肌梗死面积,梗死边缘区血管面密度显著增加,其作用随药物剂量增加而有加强趋势。因此,温阳益心方具有促进心肌缺血区血管生成的作用,并通过此作用保护缺血心肌,从而减少心肌梗死面积。

1.2.4 通络生络法 络病理论认为“中风病”病变部位在脑之络脉。由于络体较细、分支众多、分布广泛,决定了络脉中气血运行缓慢、面状弥散。各种内外病因导致络脉易滞易瘀、易入难出、易积成形,出现络气郁滞(或虚滞)、络脉瘀阻等病机变化。杨业新等^[20]研究显示通心络能够通过促进 VEGF 大量表达而保护脑毛细血管内皮细胞,防止毛细血管消失,促毛细血管新生,从而具有脑保护功能。

2 促血管新生的中药研究

2.1 葛根素

葛根素是豆科植物野葛或干葛藤根中提取的一种黄酮苷。张三印^[3]等通过体外培养大鼠动脉环血管生成模型和大鼠心肌梗死动物模型,观察葛根素对心肌微血管密度的影响,结果发现浓度为 12.5 ~ 100 μg/mL 葛根素均能明显促进体外培养的血管环新生血管生成,并且有一定的剂量依赖性。同时动物实验也表明,葛根素能促进缺血区域心肌血管生成,具有保护缺血心肌,减少梗死范围的作用。

2.2 红景天

《神农本草经》记载“味苦酸、平、无毒,主大热火疮,身烦热邪恶气……景天有轻身、明目之功效”。明·李时珍在《本草纲目》中称其为“本草上品”,据报道^[4]红景天可使脑缺血大鼠损伤程度减轻,缺氧缺血后脑组织 HIF - a 在蛋白和 mRNA 水平表达明显增加。红景天能够促进血管舒张的基因表达,影响促红细胞生成素、转铁蛋白及其受体基因的表达,影响血管内皮生长因子、内皮素 - 1 等基因的表达。蒋霞等^[5]在心肌梗死模型中发现红景天能够明显增加梗死边缘区心肌内血管密度增加,同时可降低血管抑素和内皮抑素的表达。

2.3 人参皂苷

人参是重要的补气中药,《本草经疏》记载“人参能回阳气于垂绝,却虚邪于俄顷。其主治也,则补五脏,……益真气(此即元气)则五脏皆补矣。”《本草汇

言》则称人参为“助精养神之药”。金岩等^[6]通过建立大鼠急性心肌梗死模型,发现人参皂苷 Rg1 能够增加血管生长因子(VEGF)表达,并可刺激心肌梗死区的血管生成,呈不断增加的趋势。另外,人参对脑血流量和脑能量代谢亦有明显的影响,对脑缺血/再灌注损伤均有保护作用。刘咏芳等发现人参皂苷 Rb1 有促进缺血心肌血管生成、保护缺血心肌、缩小梗死面积、改善心功能的作用^[7]。

2.4 当归多糖

当归是补血活血要药,有显著改善血液循环及抗血栓形成作用,在大鼠短暂脑缺血损伤后,当归多糖能显著促进血管生成素-2(Ang-2)的表达,拮抗 Ang-1 的生物活性,增加血管可塑性,促进新血管生成。在鸡胚绒毛尿囊膜(CAM)模型中,当归补血汤能明显促进血管新生。当归与黄芪含药血清或注射液按 1:5 配伍具有较好的促进鸡胚尿囊膜新生血管生成作用^[8]。

2.5 丹参

丹参具有活血化瘀、清热凉血等功效,具有扩张小血管、改善微循环及改善心肌缺血等作用。陈岩等^[9]成功复制了心肌梗死模型,并在术后给予丹参静脉注入发现,丹参可以促进梗死区及其周围区新生毛细血管的生成,改善微循环,增加梗死区及其周围区的血液供应,从而减少心肌梗死的面积,改善预后,同时使 VEGF 表达增强。

另外,鸡血藤、三七、王不留行、淫羊藿、莪术、赤芍、柴胡、瓜蒌、白果、党参等中药也具有促血管生成作用,同时鹿茸、降香、肉桂、川芎、红花等中药也具有促血管生成作用,亦有相反的报道。^[10-11]

3 促血管新生的复方研究

3.1 舒脉胶囊

舒脉胶囊由黄芪、丹参、三七、水蛭、麝香等组成,据研究^[12]舒脉胶囊能够促进大鼠缺血区微血管生成,能够促进 VEGF 的表达,同时能够扩冠、抗栓、抗氧化、抑制心肌和血管内皮细胞凋亡,对缺血心肌具有保护作用,有利于新生血管的构建和存活。

3.2 和血生络方

和血生络方是由人参养荣汤化裁,由当归、川芎、黄芪、党参、红景天等活血化瘀补虚类中药组成,魏运湘等^[13]制作大鼠缺血再灌注损伤模型,发现和血生络方治疗组 VEGF 在 7 天达到高峰,Ang-1 表达 14 天达到高峰,在 21 天时 Ang-1 表达仍未恢复到初期水平,这表明和血生络方可促进 VEGF 的高表达,在血管形成后期,对促成血管的成熟、稳定性及重建方面具有非常重要的作用。

3.3 麝香保心丸

麝香保心丸由麝香、苏合香脂、肉桂、人参、冰片、蟾酥、牛黄等 7 味中药组合而成。最近研究^[14]发现麝香保心丸能促进缺血心肌血管的新生,改善心肌缺血,动物实验研究也显示:麝香保心丸具有较明显的促血管生成活性,能促进血管内皮细胞增殖并形成管腔结构,增加缺血心肌血管密度。

位逐渐提高,治疗性血管新生也正成为缺血性心脑血管病新的治疗手段逐渐被认识到。中医学伟大宝库中有不少关于“生脉”、“生肌”、“脉为血之府”、“行气通脉”、“活血化瘀”、“补气活血”的理论,这就为应用中医学辨证论治通过促血管生成作用来治疗缺血性心脑血管病奠定了理论基础,同时又会带动中药学及方剂学两门学科的发展。但是中医药进行血管新生的研究正处于起步阶段,有许多中药尤其是复方制剂的作用机理不甚明确,还有待于进一步的挖掘与研究。

参考文献

- [1] Ghajar CM, Blevins KS, Hughes CC, et al. Mesenchymal stem cells enhance angiogenesis in mechanically viable prevascularized tissues via early matrix metalloproteinase upregulation[J]. Tissue Eng 2006, 12, 2875-2888.
- [2] 田兆华, 刘柏炎. 血管新生与脑缺血损伤[J]. 中国脑血管病杂志, 2008, 5(3): 132-134.
- [3] 罗海明, 陆华栋, 余尚才. 丹红注射液促血管新生作用及其量效关系的实验研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2007, 5(6): 504-506.
- [4] 段惠军, 刘颖, 蒋跃斌. 复方芪丹液促进大鼠心肌梗死后心肌血管新生的机理研究[J]. 中华心血管病杂志, 2006, 34(增刊): 233-234.
- [5] 刘克强, 刘彩霞, 齐新. 芪参益气浸膏促心肌梗死大鼠心肌血管新生实验研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2009, 1(2): 91-95.
- [6] 冯玲, 曹洪欣, 胡元会. 温阳益心方对大鼠心肌梗死模型心肌梗死面积及梗死边缘区血管密度的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7(2): 165-166.
- [7] 杨业新, 叶连珍, 何刚. 通心络胶囊对大鼠局灶性脑梗死后微血管新生的影响[J]. 医药导报, 2009, 28(2): 182-184.
- [8] 张三印, 沈映君, 陈士林, 等. 葛根素诱导血管新生作用的实验研究[J]. 陕西中医, 2007, 28(10): 1416-1417.
- [9] 杨爱君, 崔红, 崔雁, 等. 红景天对新生大鼠缺血缺血性脑病的干预[J]. 中国中医急症, 2008, 17(1): 79-81.
- [10] 蒋霞, 张玉英, 范维琥, 等. 红景天的促血管生成活性及其对内皮抑素表达的影响[J]. 上海医学, 2006, 29(5): 320-321.
- [11] 金岩, 刘闰男. 人参皂苷 Rg1 对急性心肌梗死大鼠血管新生的作用[J]. 中国医科大学学报, 2007, 36(5): 517-519.
- [12] 刘咏芳, 刘少文, 刘正湘. 人参皂苷 Rb1 对大鼠心肌缺血再灌注后血管再生的影响[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2008, 17(1): 39-44.
- [13] 杨丽霞, 卢雯玲, 王志, 等. 当归、黄芪注射液对鸡胚绒毛尿囊膜血管生成的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2007, 30(12): 839-893.
- [14] 陈岩, 杨关林, 张哲. 参注射液对心肌梗死后梗死区及周围区血管再生的影响[J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(5): 975-977.
- [15] 肖渊, 李娜, 李海芳, 等. 观察 12 种活血祛瘀类中药对鸡胚绒毛尿囊膜新生血管生成的影响[J]. 药物分析杂志, 2009, 29(7): 1079-1082.
- [16] 胡兵, 安红梅, 沈克平. 促新生血管生成的抗肿瘤中药[J]. 中药材, 2009, 32(1): 153-156.
- [17] 尹慧秋, 张继东, 林海青, 等. 舒脉胶囊对大鼠缺血心肌促血管新生的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(11): 1020-1022.
- [18] 魏运湘, 王亚利, 王要刚, 等. 和血生络方对大鼠脑缺血再灌注损伤后血管内皮生长因子和血管生成素的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2008, 14(11): 840-842.
- [19] 范维琥. 麝香保心丸促进治疗性血管新生的研究[J]. 中国社区医师, 2006, 5(22): 19.