

· 综述 ·

黄芪对心血管系统作用的实验药理学研究进展

韩 玲 陈可冀

中药黄芪为豆科植物膜荚黄芪(*Astragalus membranaceus* Bge)和蒙古黄芪(*Astragalus membranaceus* Bge. Var. *monholicus* (Bge) Hsiao)的干燥根。黄芪始载于《神农本草经》。味甘、性温,有补气升阳,固表止汗,托毒排脓,利水消肿和生肌等功效。其化学成分包括甙类,多糖,氨基酸,微量元素等。多年来对单味黄芪、复方及黄芪的有效成分进行了大量的心血管药理方面的研究及探讨^[1,2],证实了黄芪对心肌具有明确的强心作用,对心肌缺血、缺血/再灌损伤以及感染病毒心肌均具有明显的保护作用,并已对上述作用的机理进行了较深入的研究。本文就黄芪的心血管药理作用及其有关机理进行综述。

1 对心肌缺血的保护作用

已有大量实验证明黄芪皂甙及多糖对在体犬冠脉结扎、在体大鼠垂体后叶素及异丙基肾上腺素所致急性心肌缺血,氯化钡诱导的心律失常、氯仿诱发的小鼠室颤等多种动物模型所致心肌缺血损伤均具有明显的保护作用^[3-9]。

在结扎犬冠脉急性心肌梗塞模型上,观察到黄芪多糖(APS)黄芪皂甙(AS)(5.6mg/kg,静脉注射),可使呈进行性下降的LVSP、dp/dtmax、AF、SV明显升高,同时明显降低LVEDP,使心肌顺应性增强,有利于缺血心肌的血流灌注。使结扎冠脉后的下降的pH值及PO₂明显回升,使CPK降低,使升高的LPO降低,并可缩小梗塞范围。石刚刚等^[6]报道黄芪可使离体豚鼠冠状动脉血流量增加,呈量效依赖关系,进一步研究发现,与黄芪可拮抗KCl和组织胺诱导的冠状动脉条的缩血管作用有关。

在结扎大鼠冠脉制成的急性心肌梗塞模型上观察到梗塞后大鼠左室非梗塞区心肌羟脯氨酸含量增高,I型/III型胶原蛋白比值显著增高。应用黄芪6周可抑制非梗塞区胶原纤维的增生或减少胶原蛋白的沉积,抑制I型胶原蛋白的合成,改变胶原蛋白的构成比,有益于改善急性心梗后的左室舒张功能,进一步研究发现黄芪可降低心梗后6周大鼠血浆及心肌血管紧

张素Ⅱ水平,这一作用可能与减少对胶原增生的刺激作用有关^[7]。

在异丙肾上腺素造成的大鼠心肌缺血模型上,应用钙荧光指示剂Fura-2/AM测定心肌细胞游离钙技术,观察到黄芪(4g/100g体重)^[8]能减轻由于缺血引起的心肌细胞和红细胞内的钙积聚,并保护红细胞膜钙泵功能,增加心肌组织SOD活性、减少氧自由基损伤,即黄芪可通过钙拮抗作用减轻缺血心肌细胞内的钙超载,达到保护心肌的作用。因此认为黄芪作用的机制与改善细胞膜钙泵功能及减轻氧自由基损伤等因素有关。

在培养新生大鼠心肌细胞缺糖缺氧损伤模型上,黄芪也具有肯定的保护作用^[9]。黄芪水煎剂(2mg/ml)可使缺糖缺氧的心肌细胞的线粒体得到保护,糖原消耗减少,即可改善心肌细胞的代谢。

2 对心肌缺血再灌损伤的保护作用

在不同缺血/再灌模型上,也同样显示出黄芪具有抗再灌损伤作用^[10,12]。其防护心肌缺血再灌注损伤作用与其提高心肌的抗氧化能力、清除氧自由基、减轻细胞膜的脂质过氧化状态和维持细胞膜的完整性有关。

在大鼠langendorff缺血10min/再灌10min模型上,将黄芪总黄酮(100mg/L)加入灌注液中,应用ESR技术测定冠脉流出液中的自由基,发现黄芪总黄酮可使自由基产生明显减少^[10]。

在大鼠冠脉结扎30min/再灌60min的模型上,于再灌同时静脉注射黄芪(830mg/kg)^[11]可明显降低再灌注性心律失常室速(NT)及室颤(VF)的发生率,延迟其出现时间并缩短其持续时间,促进缺血型ST段的恢复。减少心肌细胞内Ca²⁺的蓄积及细胞内CK-MB的漏出。明显降低心肌组织中MDA含量并显著提高SOD和GSH-Px活性。维持心肌细胞氧化和抗氧化平衡,阻断脂质过氧化的连锁反应,干预氧自由基的产生并增强清除氧自由基的能力。表明黄芪具有稳定缺血再灌注心肌细胞膜,保护线粒体及溶酶体,增加心肌抗缺氧及抗再灌注损伤的作用。

在家兔失血性休克/再灌注(S/R)模型上,观察到黄芪酮(10mg/kg)^[12,13]对S/R损伤后升高的磷脂酶

A_2 (PLA₂) 有明显的降低作用,使水解产物血栓素(TXB₂) /前列环素(PGI₂) 比值显著降低。S/R 过程中 TXB₂ 的增高导致的 TXB₂/PGI₂ 比值改变,可能对循环有重要影响,黄芪酮可通过抑制 PLA₂ 活性及降低 TXB₂/PGI₂ 比值,促进全身循环功能的恢复。黄芪酮抑制 TXB₂ 合成的可能机理为(1)抑制氧自由基形成,间接减少 PLA₂ 的激活(2)直接抑制环氧化物酶,减少花生四烯酸到 TXB₂ 的转化。此外,S/R 后 NO 逐渐下降,并同血 TCO₂ 和 pH 的改变密切相关,黄芪酮可明显提高 S/R 所致的 NO 下降,减轻酸中毒,维持内环境的稳定。

3 抗自由基损伤作用

在自由基损伤过程中,细胞膜上的不饱和脂肪酸首先破坏,形成氢过氧化物,使膜对二价阳离子特别是 Ca²⁺ 的通透性增加,导致细胞膜两侧[Ca²⁺]差减小,表现为膜除极化,使心肌细胞动作电位各参数均减小。

在黄嘌呤—黄嘌呤氧化酶(X-XOD)造成的自由基损伤模型上,用观察培养心肌细胞动作电位和离体灌流的方法,发现黄芪皂甙可使因自由基损伤造成的动作电位各参数的减小,血流动力学及心功能各项指标的改变得到改善,并向正常转化,具有明显的抗自由基损伤作用^[14]。利用培养基中加入 X-XOD 产生大量的超氧阴离子和过氧化氢,形成直接的自由在损伤模型,观察到黄芪总皂甙^[15](1~25μg/ml)可保护心肌细胞,减轻 X-XOD 所致的损伤,使 LDH 释放减少,线粒体活性值也有较大的恢复。在 1~25μg/ml 剂量范围内黄芪总皂甙的抗损伤作用表现为剂量依赖性增加。

利用电子自旋共振技术直接观察二甲基砷体系产生氧自由基的反应过程以及黄芪的清除作用。在 DMSO-NaOH 体系中加入黄芪,对氧自由基信号有强抑制作用。药物浓度为 3% 的生黄芪提取液对氧自由基的清除率可达 40.6%,随着药物浓度增加对氧自由基的清除率可达 90% 以上。说明黄芪是氧自由基的良好清除剂^[16]。

缺氧复氧损伤可使培养心肌细胞产生较多的氧自由基,最近报道缺氧复氧又可诱导心肌细胞 NO 合成酶,使 NO 产生增加。氧自由基使细胞膜、线粒体膜脂质过氧化,NO 的大量增加又可与复氧时大量的氧分子结合,生成过氧亚硝酸盐阴离子(ONOO⁻),进而生成羟自由基(OH·),促使细胞膜结构进一步发生脂质过氧化,破坏膜结构的完整性。黄芪皂甙(25mg/L)^[17,18]对缺氧复氧的培养新生大鼠心肌细胞超微结

构损伤具有保护作用,使因缺氧复氧造成的心肌细胞的形态、细胞膜、细胞核、线粒体等结构的改变减轻。黄芪皂甙还能明显降低缺氧复氧所致的 NO 产生及细胞内 LDH 的释放增加,用 MTT 法测定心肌细胞的线粒体活性也明显得到保护,这些与心肌细胞超微结构的保护作用结果相吻合,进一步证明了黄芪皂甙能减轻缺氧复氧时心肌细胞的损伤。

4 对血液流变学及血小板的作用

黄芪具有抑制血栓形成及降低血小板粘附率的作用。小鼠灌胃给予黄芪,可使体外血栓长度减小,血栓干、湿重量减轻,并可使血小板粘附率降低。血小板内 cAMP 对血小板具有稳定作用。黄芪可使冰水应激刺激所造成的 cAMP 的降低得到提高。进一步研究发现黄芪对钙调蛋白有抑制作用。钙调蛋白是磷酸二酯酶的活化蛋白,磷酸二酯酶的活性依靠钙调蛋白的调节。黄芪通过抑制磷酸二酯酶的活性,从而使血小板内 cAMP 水解减少,含量升高^[19]。

有人认为黄芪改善血流变学的异常,抑制亢进的血小板功能的机理与黄芪能改变膜表面电荷,增加红细胞膜流动性,增加膜蛋白中 α 螺旋的含量^[20],增强红细胞变形能力,增加血流速度,以及增加红细胞内 Mg²⁺ 含量,提高红细胞及血小板内的酶活性有关。

5 对感染病毒心肌的保护作用

随着病毒性心肌炎发病率的不断增高,对该病的治疗越来越受到重视,但目前对病毒性心肌炎尚缺乏有效的抗病毒西药。近年来,国内有报道提出中药黄芪等治疗该病取得了较好的疗效。

研究表明^[21],黄芪在细胞外对大鼠心肌细胞柯萨奇病毒无直接杀灭作用,但药物预先作用于心肌细胞 48h 后,均可降低感染病毒的心肌细胞对病毒的敏感性。认为黄芪增强心肌细胞抗病毒能力的作用,除与药物诱导心肌细胞产生干扰素及促诱生干扰素的作用外,也与药物能促进细胞的代谢有关。

另有研究使用微电极技术观察了不同时间使用黄芪对急性实验性小鼠柯萨奇 B3 病毒(CB3V)性心肌炎模型心肌细胞异常电活动的影响^[22]。发现在感染病毒同时和感染病毒后 3 天开始每日给小鼠腹腔注射黄芪(0.8g/只)1 周,能使心肌炎小鼠心肌细胞异常活动得到部分改善,而感染病毒前 1 天一次性腹腔注射黄芪对心肌炎小鼠心肌细胞异常电活动则无影响。说明早期使用黄芪对急性 CB3V 性心肌炎有一定防治作用,而单剂量黄芪则无预防作用。

应用放射性同位素 ⁴⁵Ca²⁺ 示踪技术及光敏生物

素标记 cDNA 探针杂交方法,证实病毒感染可导致心肌的 Ca^{2+} 内流增加,而使心肌细胞出现钙超负荷,这种继发性的钙损伤可加重心肌病变,并产生多种异常的心肌动作电位,这表明在感染细胞病变过程中钙起一定作用。应用黄芪可显著减少感染 CVB3 病毒细胞的 Ca^{2+} 内流;若在病毒感染后即加入药物,经 48h 培养后,黄芪组细胞中的 CVB3-RNA 含量也显著少于病毒对照组。提示黄芪对感染病毒心肌的保护作用与其具有钙拮抗作用有关。早期使用药物既可改善感染细胞的 Ca^{2+} 平衡,从而减轻钙的继发性损伤;又可抑制感染细胞中的病毒核酸复制,从而减轻病毒对心肌的直接损伤⁽²³⁾。

6 强心作用

黄芪具有明确的强心作用。其强心作用机制有如下几种解释:

6.1 抑制 $Na^+-K^+-ATPase$ 活性 江岩等⁽²⁴⁾报道,黄芪皂甙(AMS) 50~200 $\mu g/ml$ 对离体工作鼠心脏有正性肌力作用,并呈浓度依赖性增强,30 $\mu g/ml$ 则呈负性肌力作用。高浓度的 AMS 与毒毛旋花子甙 K 作用相似,AMS 500 $\mu g/ml$ 可使培养大鼠乳鼠搏动的心肌细胞群落数目增多,心肌细胞动作电位的发放频率增高,波幅、波宽、超射、最大舒张电图、阈电位、最大除极速度等各项参数减小。可使培养鼠心肌细胞静息电位减少 9.3mV,与心肌细胞静息电位中约有 10mV 来自 $Na^+-K^+-ATPase$ 的报道完全吻合,据此指出 AMS 有强心甙样作用,可能是通过作用于 $Na^+-K^+-ATPase$ 而实现其改变心肌收缩力的效果的。大剂量的 AMS 抑制 $Na^+-K^+-ATPase$,因而间接抑制 $Na-Ca$ 交换,使 Ca^{2+} 浓度增高,呈正性肌力作用;反之,小剂量 AMS 兴奋 $Na^+-K^+-ATPase$,呈负性肌力作用。

雷春利等⁽²⁵⁾又采用细胞膜钳方法在培养的大鼠单个心肌细胞上记录 L, T, B 三型钙通道的单通道活动,向浸浴液中加入黄芪皂甙(200 $\mu g/ml$)后,开放时间、关闭时间、开放概率、电流幅值四项钙通道指标无明显改变,说明 AMS 对钙通道无影响。AMS 对 L, T, B 三型钙通道的活动也无影响,故作者也进一步认为 ASM 的强心作用是通过抑制 $Na^+-K^+-ATPase$ 实现的。

6.2 抑制磷酸二酯酶活性 另有报道,黄芪对实验鼠心肌 $Na^+-K^+-ATPase$ 活性并无明显抑制作用,但能抑制磷酸二酯酶(PDE)活性,其作用强度呈明显的剂量依赖性关系,PDE 是 cAMP 的水解酶,PDE 被抑制后, cAMP 分解减少,浓度升高,心肌中 cAMP 浓

度升高,可介导 Ca^{2+} 内流增加,认为此即黄芪的强心机制⁽²⁶⁾。出现上述两种结果的原因可能是由于作用的黄芪制剂不同所致,但也说明黄芪至少存在着两种作用途径而产生正性肌力作用。

6.3 增加心肌 β 受体数目 有实验证明⁽²⁷⁾腹腔注射黄芪注射液 200mg/kg,连续 7 天,可使小鼠心肌 β 受体的 B_{max} 、Kd 值显著增加;给老年大鼠喂服黄芪(0.25g 生药/天),连续 6 个月,也可使降低的老年大鼠心肌 β 受体 B_{max} 显著提高⁽²⁸⁾。心肌细胞膜上存在 β 肾上腺素能受体,儿茶酚胺类物质作用于心肌 β 受体,引起心肌收缩,心率加快,心输出量增加,因此,心肌细胞膜上 β 受体数目的多少、受体结合的亲和力(Kd)值大小就决定了递质或药物引起生理效应的强弱。实验表明,黄芪能增加小鼠及老年大鼠心肌细胞膜上 β 受体的数目(B_{max}),其可能机理为黄芪增加了心肌细胞受体的外移或增加受体的合成,这可能是黄芪具有强心作用的另一依据。

6.4 其他 有人认为黄芪的正性肌力和改善心肌缺血功效的有效成分为黄芪皂甙 IV,它通过增强钙调素—心肌收缩蛋白对钙的敏感性产生正性肌力作用⁽²⁹⁾。

综上所述,无论单味黄芪或黄芪的有效成分黄芪多糖、黄芪皂甙等均具有肯定的心血管药理作用。能对抗多种动物、多种心肌缺血及缺血/再灌模型所致损伤。分析作用机制与下列因素有关:(1)改善心肌代谢,降低能量消耗,维持氧的供求平衡,提高心肌耐缺氧能力;保护心肌细胞超微结构,稳定线粒体等膜结构。(2)抗自由基损伤,直接抑制或清除自由基的产生,保护心肌 SOD 及 GSH-Px 等酶的活性,提高心肌抗氧化能力,减轻细胞膜的脂质过氧化状态。(3)通过抑制 $Na^+-K^+-ATPase$ 或抑制磷酸二酯酶活性,使 cAMP 浓度升高,介导 Ca^{2+} 内流而产生正性肌力作用,也可能是通过增加细胞受体的外移或增加受体的合成而增加心肌细胞膜上 β 受体的数目。(4)通过诱导心肌细胞产生干扰素及促诱生干扰素或通过促进细胞的代谢而增强心肌细胞抗病毒能力,并可抑制感染细胞中的病毒核酸的复制,而减轻病毒对心肌的直接损伤,还可通过其钙拮抗作用改善细胞的钙平衡,而减轻钙的继发性损伤。

参 考 文 献

1. 雷正一,王硕仁.黄芪对心血管系统的作用.中国中西医结合杂志 1993;13(7):443—446.
2. 陆曙,张寄南.黄芪的心血管药理作用研究进展.中草药

- 1998 ;2(1):59—61.
3. 雷春利, 吕文伟, 陈羽, 等. 黄芪皂甙对在体犬心功能的影响. 白求恩医科大学学报 1994 ;2(4):326—327.
 4. 陈羽, 吕文伟, 雷春利, 等. 黄芪皂甙与黄芪多糖对急性犬心的保护作用及其机制分析. 中药药理与临床 1994 ;3:12—16.
 5. 雷春利, 陈羽, 吕文伟, 等. 黄芪总皂甙对犬急性心肌梗塞缺血面积、心外膜心电图、心肌酶的影响. 白求恩医科大学学报 1995 ;2(2):111—113.
 6. 石刚刚, 陈锦香, 李长朝, 等. 黄芪注射液对冠状动脉直接作用的研究. 中药新药与临床药理 1999 ;1(1):38—39.
 7. 曾治宇, 罗心平, 施海明, 等. 黄芪对大鼠心肌梗塞后左室胶原的影响. 中国急救医学 1999 ;1(2):86—87.
 8. 顾娟红, 沈惟堂, 李自普, 等. 黄芪对缺血大鼠心肌钙及脂质过氧化物的影响. 上海医科大学学报 1997 ;24(4):270—271.
 9. 陈家畅, 李树英, 苗利军, 等. 黄芪对体外培养心肌细胞缺糖缺氧性损伤保护作用的超微结构研究. 新中医 1990 ;3:52—53.
 10. 英明中, 李小鹰, 孙存普, 等. 黄芪总黄酮对大鼠心肌缺血/再灌注自由基的影响. 中国中药杂志 1996 ;21(5):304—305.
 11. 冯国清, 秦晓晨, 刘洁, 等. 黄芪对大鼠心肌缺血再灌注损伤的防护作用. 中药药理与临床 1997 ;1(3):27—28.
 12. 颜光涛, 郝秀华, 王录焕, 等. 失血性休克再灌注损伤时血浆磷脂酶 A₂ 及其水解产物的变化. 中国病理生理杂志 1998 ;14(4):414—417.
 13. 汪德清, 王成彬, 田亚平, 等. 黄芪总黄酮对缺血再灌注损伤模型中一氧化氮的作用及其影响. 中国中西医结合杂志 1999 ;19(4):221—223.
 14. 孙成文, 钟国赣, 江岩, 等. 黄芪多糖抗氧化损伤作用的研究. 中国药理学通报 1996 ;1(2):161—163.
 15. 李靖, 朱健华, 黄崇勤, 等. 黄芪皂甙对培养心肌细胞损伤的影响. 中国现代医学杂志 1998 ;8(8):7—9.
 16. 万影, 陈玉石. 黄芪对超氧阴离子自由基的清除作用. 数理医药学杂志 1998 ;11(1):61—62.
 17. 张天一, 李靖, 顾君一, 等. 黄芪皂甙对培养心肌细胞缺氧复氧损伤保护作用的电镜观察. 临床与实验病理学杂志 1997 ;13(4):355—357.
 18. 卢成志, 李玉光. 黄芪注射液对心肌细胞缺氧缺糖/复氧复糖损伤保护作用的实验研究. 实用中西医结合杂志 1998 ;11(1):10—11.
 19. 秦腊酶. 补气药黄芪、党参对血小板钙调蛋白活性的影响. 中药药理与临床 1988 ;(3):25.
 20. 张光平, 张学贤, 沈子威. 黄芪对人红细胞膜脂流动性及蛋白构象的影响. 中国药科大学学报 1994 ;25(4):238—241.
 21. 魏然, 陈晨华, 董杰德, 等. 黄芪、人参增强人心肌细胞代谢的实验研究. 中国中药杂志 1992 ;17(3):173—175.
 22. 芮涛, 杨英珍, 杨学义, 等. 黄芪对小鼠急性病毒性心肌炎作用的心肌细胞电生理研究. 中国中西医结合杂志 1994 ;14:292—294.
 23. 郭棋, 彭天庆, 杨家珍, 等. 药物对病毒感染培养心肌细胞 Ca²⁺ 内流及 CVB3-RNA 复制的影响. 中国病毒学 1996 ;11(1):40—43.
 24. 江岩, 齐晖, 钟国赣, 等. 黄芪皂甙对培养心肌细胞跨膜电活动与自发性搏动的影响. 白求恩医科大学学报 1994 ;20(6):538—539.
 25. 雷春利, 王晓明, 江岩, 等. 黄芪皂甙对单个钙离子通道活动的影响. 白求恩医科大学学报 1994 ;20(6):535—536.
 26. 赵卫. 正性肌力作用的单味中药实验研究近况. 中国中西医结合杂志 1995 ;1(7):443—445.
 27. 郑仕中, 邹洪波, 王天宇, 等. 黄芪对小鼠心肌 β 受体影响初探. 南京医科大学学报 1997 ;17(1):78.
 28. 石瑞如, 刘艳红, 何路明, 等. 黄芪对老年大鼠脑 M 受体、心肌 β 受体等的调节作用. 中国中医药科技 1998 ;5(1):27—30.
 29. 李玲玲, 张水龙. 黄芪中有效成分环黄芪醇皂甙和黄芪甲甙含量测定. 中国现代应用药学杂志 1998 ;15(3):13—15.

(收稿:1999-06-01 修回:1999-11-05)