

• 药物与临床 •

黄芪与心血管疾病

路绪文, 刘晋华, 陈静然(解放军第 251 医院, 张家口 075000)

摘要 目的: 介绍豆科植物黄芪在心血管系统的药理学研究进展。方法: 检索国内外文献资料并进行汇总、综述。结果: 黄芪具有抑制心肌磷酸二酯酶(PDE)及 $\text{Na}^+ - \text{K} - \text{ATPase}$ 活性、清除氧自由基提高 SOD 活力、保护线粒体改善能量代谢、减轻钙超负荷调节钙稳定、调节免疫功能抑制病毒复制、维持 NO 浓度降低 PLA_2 激活等药理学作用。结论: 黄芪在心血管疾病的治疗方面具有广阔的开发和应用前景。

关键词 黄芪; 强心作用; 心肌保护作用

中图分类号: R972

文献标识码: A

文章编号: 1006- 0111(2002)01- 0003- 04

黄芪为豆科植物, 含有黄酮、皂甙、多糖、生物碱、氨基酸及微量元素等多种活性成分。大量实验研究表明, 黄芪具有明显的强心作用和对心肌损伤的保护作用, 故可用于冠心病心绞痛、肺心病、充血性心力衰竭、心肌梗死、病毒性心肌炎等疾病的治疗。本文就黄芪在心血管系统的药理学研究进展综述如下。

1 强心作用

许多实验证明黄芪具有明显的正性肌力作用, 其主要活性成分为黄芪皂苷。关于黄芪的强心作用机制有下列几种解释:

1.1 抑制心肌磷酸二酯酶(PDE)活性

赵卫的研究显示, 黄芪能抑制实验鼠心肌细胞的 PDE 活性, 其作用强度呈明显的剂量依赖关系; 而对心肌 $\text{Na}^+ - \text{K} - \text{ATPase}$ 活性并无明显的抑制作用^[1]。雷正一等对心绞痛患者的临床观察也表明, 黄芪对红细胞膜 ATP 酶活性无抑制作用, 因此推测其强心作用与洋地黄类强心药不同, 可能是抑制 PDE 活性, 使心肌细胞内 cAMP 分解减少, 浓度升高, 从而可介导 Ca^{2+} 内流增加, 心肌细胞内 Ca^{2+} 利用提高, 心肌收缩力增强^[2]。

1.2 抑制 $\text{Na}^+ - \text{K} - \text{ATPase}$ 活性

黄芪皂苷在 $50 \sim 200 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 对离体鼠心脏有正性肌力作用, 并呈依赖性增高, $30 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 则呈负性肌力作用, 高浓度的黄芪皂苷 ($500 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$) 与毒毛旋花子苷 K 作用相似, 能使培养乳鼠心肌细胞动作电位的发放频率增高, 波幅、波宽、超射、阈电位、最大舒张电位及最大除极速度等参数减少, 还能使其静息电位减少 10mV, 洗脱后恢复^[3]; 另有报道, $200 \mu\text{g}/\text{ml}$ 的黄芪皂苷可使培养鼠心肌细胞静息电位减小 9.3mV, 这与心肌细胞静息电位中约有 10mV

来自有 $\text{Na}^+ - \text{K} - \text{ATPase}$ 的报道完全吻合^[4]。从而提示: 黄芪皂苷的强心作用可能是抑制 $\text{Na}^+ - \text{K} - \text{ATPase}$ 活性, 间接使 Ca^{2+} 浓度升高而实现的。周吉燕等的实验研究显示, 黄芪总皂苷、黄芪甲苷和黄芪总黄酮均能使大鼠缺血心肌组织中 $\text{Na}^+ - \text{K} - \text{ATPase}$ 活性降低, 前二者是通过增加心肌组织 cAMP 含量而后两者则通过降低心肌组织中丙二醛含量发挥其正性肌力作用的^[5]。由此可见, 黄芪产生正性肌力作用的途径可能与黄芪不同的提取成分有关。

1.3 其它

郑仕中等给实验小鼠腹腔连续注射黄芪注射液 $200\text{mg}/\text{kg}7\text{d}$ 后, 发现小鼠心肌 β 受体的 B_{max} 、 K_d 值显著增加^[6]; 石瑞如等连续 6mo 给老年大鼠喂服黄芪 (0.25g 生药/d), 亦发现降低的老年大鼠心肌 β 受体 B_{max} 显著增加^[7]。因而提示, 黄芪的强心作用可能是通过增加心肌细胞受体的外移或合成使心肌细胞膜上 β 受体的数目增加从而导致生理效应加强所致。还有人认为黄芪是通过增强钙调素—心肌收缩蛋白对钙的敏感性而产生正性肌力作用的。

2 心肌保护作用

黄芪对心肌缺血缺氧、缺血/再灌注损伤、缺氧缺糖/复氧复糖损伤、感染病毒以及药物中毒的心肌均有明显的保护作用。这种作用可能是通过以下途径实现的。

2.1 清除氧自由基, 提高 SOD 活力

氧自由基 (ORF) 具有强烈引发脂质过氧化作用, 在心肌缺血—再灌注条件下, ORF 大量形成, 引发细胞膜及亚细胞膜脂质过氧化, 进而破坏其结构和功能, 造成心肌缺血—再灌注损伤 (MIRI)。黄芪对二甲亚砷体系产生的氧自由基信号有强抑制作用, 3% 的生黄提取液对氧自由基的清除率为

40.6%, 随着药物浓度的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^[8]。近年来大量研究证实, 黄芪的有效成分—黄芪总黄酮和黄芪皂苷均有良好的抗氧自由基作用。在大鼠 langendorff 缺血 10min/再灌注 10min 模型上, 利用低温电子自旋共振波谱仪观察到黄芪总黄酮可使冠脉流出液中的自由基明显减少^[9]。在结扎大鼠冠脉前降支造成的 MIRI 模型上, 亦可观察到黄芪总黄酮能够降低缺血心肌组织中丙二醛(MDA)的含量, 从而进一步证实了黄芪总黄酮具有清除氧自由基和抑制脂质过氧化的作用^[5]。在黄嘌呤—黄嘌呤氧化酶(X—XOD)造成的自由基损伤模型上, 用观察心肌细胞动作电位和离体灌注的方法, 发现黄芪皂苷可使因自由基损伤造成的动作电位各参数减小、血流动力学及心功能各项指标得以改善并趋向正常化, 提示黄芪皂苷具有明显的抗自由基损伤作用^[10]。在大鼠离体工作心脏缺血 50min/再灌注 25min 模型上, 采用黄芪皂苷(50 μ g/ml)灌注, 结果显示黄芪皂苷可使 MIRI 的心肌组织超氧化物歧化酶(SOD)含量明显增高, 脂质过氧化物(LPO)和氧自由基波谱信号降低, 表明黄芪皂苷具有良好的清除氧自由基作用^[11]。

黄芪抗氧自由基的作用一方面可能是黄芪对氧自由基生成体系的直接抑制, 减少自由基的产生; 另一方面也可能是通过提高 SOD 含量并增强其活力, 加强对氧自由基的清除, 从而发挥抗脂质氧化使用, 减轻心肌缺血—再灌注损伤。

2.2 保护线粒体, 改善能量代谢

心肌细胞在缺糖缺氧条件下, ATP 减少, 代谢障碍, 代谢产物堆积, 使膜的稳定性降低, 溶酶体释放, 导致膜损伤变性。再给氧时, 由于氧自由基增加, 使细胞膜损伤进一步加重。线粒体是能量代谢和自由基产生的主要场所, 因而保护心肌细胞超微结构特别是线粒体结构, 对于改善心肌缺血—再灌注损伤尤为重要。利用大鼠乳鼠心肌缺氧缺糖/复氧复糖损伤模型, 通过对心肌超微结构观察发现, 黄芪能有效保护“再给氧”心肌细胞, 尤其对线粒体有明显的保护作用, 在缺氧前加药保护, 可使线粒体大小均匀, 线粒体嵴及内外膜清晰完整, 肌原纤维及横纹可见; 在复氧时同时加药, 对线粒体亦有较好的保护作用。研究还表明, 黄芪能明显减低乳酸脱氢酶 LDH 的释放量, 改善心肌细胞的能量代谢^[12]。在培养基中加入 X—XOD 和丝裂霉素 C(MMC)及用缺氧—复氧方法造成新生大鼠心肌损伤模型, 研究黄芪皂苷

对培养心肌细胞损伤的影响。观察到 1~25 μ g/ml 浓度的黄芪皂苷可减轻心肌细胞超微结构的损伤, 保护线粒体并能较大程度地恢复线粒体的活性值, 同时能明显抑制损伤心肌细胞乳酸脱氢酶(LDH)的漏出, 维护细胞膜的完整性, 故对缺氧—复氧、X—XOD、及 MMC 损伤的心肌具有直接的保护作用, 且此作用呈剂量依赖性增加^[13]。

2.3 减轻钙超负荷, 调节钙稳定

钙超载在心肌损伤的发展过程中起决定性作用, 是引起心肌细胞结构和功能损害, 导致细胞死亡的重要原因。用异丙肾上腺素造成大鼠心肌缺血模型, 观察黄芪对红细胞、心肌钙及脂质过氧化物的影响, 发现黄芪能减轻由于缺血引起的心肌细胞、心肌组织和红细胞内的钙积聚, 并能保护细胞膜钙泵功能^[14]。心肌 SERCA(肌浆网 Ca^{2+} -ATP 酶)是将胞质内游离钙主动转运至肌浆网内贮存的一种钙调节蛋白, 对调节游离钙浓度[Ca^{2+}]i 非常重要。利用小鼠柯萨奇 B₃ 病毒性心肌炎(VMC)心肌损伤模型观察到, 黄芪总皂苷和黄芪注射液均能增强心肌 SERCA 活力, 从而调节细胞内[Ca^{2+}]i, 使[Ca^{2+}]i 回降, 减轻细胞内钙超载, 并能降低血清心肌钙蛋白 I 含量, 减轻心肌坏死和炎症程度, 保护感染病毒小鼠心肌免受损害^[15]。

2.4 调节免疫功能, 抑制病毒复制

自然杀伤(NK)细胞是人和鼠淋巴细胞的一个亚群, 它既有淋巴细胞的特征, 又具有粘附能力和免疫监视、免疫调节功能, 在防御病毒感染、调节免疫功能方面具有重要作用。利用小鼠急性病毒性心肌炎模型, 发现 NK 细胞具有抑制病毒生长, 减轻炎症病灶的作用。NK 细胞活性下降可导致病毒在心肌内增殖并引起细胞免疫功能紊乱^[16]。采用黄芪注射液治疗柯萨奇 B₃ 病毒性心肌炎, 可使患者 NK 细胞活力显著升高, 同时使 T 细胞亚群 CD3 增高、CD4/CD8 比值趋于正常, 从而改善心功能, 减少病毒对心肌的损害^[17]。另有研究显示, 急性病毒性心肌炎患者血 NK 细胞活性明显低于健康人, 而 SIL-2R 水平明显高于健康人, 说明免疫功能紊乱确为心肌炎发病机制之一。黄芪不仅能使血 NK 细胞活性显著提高, 还能使 SIL-2R 水平明显下降, 调节患者细胞免疫功能, 提高机体抗病毒能力^[18]。在 CoxB₃ 感染的小鼠心肌炎模型中, 发现黄芪可明显减轻心肌细胞改变及炎症浸润等, 可抑制 CVB₃ RNA 的复制, 能增加巨噬细胞的吞噬功能和吞噬指数, 对 T 淋巴细胞免疫具有明显调节作用^[19]。对感染 CoxB₂

的人胚心研究发现, 黄芪有增加心肌细胞抗病毒能力的作用, 这一作用与其诱导细胞产生干扰素有关。黄芪对干扰素系统有明显的刺激作用, 包括自身诱生、促进诱生和活性发挥等, 从一定程度上抑制病毒繁殖^[20]。

2.5 维持 NO 浓度, 降低 PLA₂ 激活

许多局限部位的缺血再灌注(I/R)可以诱导大量氧自由基释放和血浆磷脂酶 A₂(PLA₂)激活, 进而激发循环中的中性粒细胞(PMN)释放细胞因子、白三烯等细胞毒物质, 与内皮细胞(EC₃)相互作用发生粘附聚集, 形成血栓并引起缺血和炎症, 造成脏器功能的损伤^[21]。同时 I/R 时广泛存在的 O²⁻ 可以和一氧化氮(NO)迅速反应生成氧化亚硝酸离子(ONOO⁻), 促使细胞发生脂质过氧化, 加重 ONOO⁻ 的细胞毒作用^[22, 23]。许多研究证实, NO 与 I/R 损伤有密切关系, 其作用机制很可能是通过阻碍 PMN 的粘附而减轻缺血再灌注损伤程度^[24]。在家兔失血性休克/再灌注(S/R)模型上, 可观察到 S/R 后血 NO 逐渐下降, 并同血二氧化碳总量(TCO₂)及 pH 改变密切相关, 表明 NO 下降可能是 S/R 损伤的早期原因之一。将黄芪总黄酮与 PLA₂ 抑制剂比较, 二者均能明显提高由 S/R 所致的 NO 下降, 减轻酸中毒, 维持内环境的稳定, 提示 NO 可能具有对抗酸中毒的作用, 并与 S/R 损伤中氧自由基和 PLA₂ 的代谢产物有关^[25]。在探讨黄芪注射液防治体外循环内心直视手术中心肌缺血-再灌注损伤(MIRI)作用机制的研究中, 发现黄芪能够升高再灌注后 NO 和一氧化氮合酶(NOS)的活力, 并能降低 MDA 的含量, 提高 SOD 的活性, 减少心肌酶的释放, 具有保护 MIRI 的作用^[26]。还有研究显示, 含半胱氨酸的 NO 供体药 SPM-5186 在兔 I/R 模型中能减轻心肌坏死和心肌 PMN 的聚集^[27], NO 的抗心律失常及抗 PMN 作用有可能减少心肌 I/R 后的猝死率。在家兔 S/R 模型上, 可观察到其血浆中 PLA₂ 含量增高, 血栓素 B₂(TXB₂) 明显增加, 导致血栓素 A₂(TXA₂)/前列腺素 I₂(PGI₂) 平衡障碍。TXA₂/PGI₂ 是花生四烯酸在代谢过程中形成的调节生理功能最重要的一对产物, TXA₂/PGI₂ 比值改变可引起机体功能特别是循环障碍。黄芪总黄酮对 S/R 损伤后升高的 PLA₂ 有明显的降低作用, 同时可显著减少 TXB₂ 生成, 增加 PGI₂ 含量, 调节 TXA₂/PGI₂ 平衡, 从而减轻心肌组织的病理损害, 促进全身循环功能的恢复。黄芪总黄酮减少 PLA₂ 含量的作用可能与 PLA₂ 抑制后膜磷脂稳定性增加、膜 PLA₂ 脱落减少, 或与药物直接抑制

PLA₂ 的 mRNA 表达、影响蛋白质合成过程有关。而黄芪抑制 TXB₂ 合成的可能机制为: (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, 减少花生四烯酸向 TXB₂ 的转化^[28]。

参考文献

- [1] 赵卫. 正性肌力作用的单味中药实验研究近况[J]. 中国中西医结合杂志, 1995, 15(7): 443.
- [2] 雷正一, 王硕仁, 鲁伟星, 等. 黄芪对心绞痛患者心功能的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 1994, 14(4): 199.
- [3] 江岩, 齐晖, 钟国赣, 等. 黄芪皂甙对培养鼠心肌细胞跨膜电活动与自发性搏动的影响[J]. 白求恩医科大学学报, 1994, 20(6): 538.
- [4] 王奇玲, 黄芪皂甙对离体工作心脏的肌力作用及其可能机制[J]. 中国中药杂志, 1992, 17(9): 557.
- [5] 周吉燕, 樊懿, 孔建龙, 等. 黄芪中不同提取成分对在体大鼠心肌缺血-再灌注损伤的心功能影响[J]. 中国中药杂志, 2000, 25(5): 300.
- [6] 郑仕中, 邹洪波, 王天宇, 等. 黄芪对小鼠心肌β受体影响初探[J]. 南京医科大学学报, 1997, 17(1): 78.
- [7] 石瑞如, 刘艳红, 何路明, 等. 黄芪对老年大鼠心肌M受体、心肌β受体等的调节作用[J]. 中国中医药科技, 1998, 5(1): 27.
- [8] 万影, 陈玉石. 黄芪对超氧阴离子自由基的清除作用[J]. 数理医学杂志, 1998, 11(1): 61.
- [9] 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[J]. 中国中药杂志, 1996, 21(5): 304.
- [10] 孙成文, 周国赣, 江岩, 等. 黄芪多糖抗氧化损伤作用的研究[J]. 中国药理学通报, 1996, 12(2): 161.
- [11] 张灼, 陈立新, 秦腊梅, 等. 黄芪皂甙对大鼠心肌缺血-再灌注损伤血流动力学和氧自由基的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2000, 7(3): 7.
- [12] 卢志成, 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[J]. 实用中西医结合杂志, 1998, 11(1): 10.
- [13] 李靖, 朱建华, 黄崇勤, 等. 黄芪皂甙对培养心肌细胞损伤的影响[J]. 中国现代医学杂志, 1998, 8(8): 7.
- [14] 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[J]. 上海医科大学学报, 1997, 24(4): 270.
- [15] 陆曙, 张奇南, 杨笛, 等. 黄芪总皂甙对病毒性心肌炎小鼠心肌损伤及肌浆网钙泵的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 1999, 19(11): 672.
- [16] Codeny N E, Gauntt C J. Interferon and natural killer cell activity in coxsackie-virus B₃-induced murine myocarditis [J]. Eur Hearts. 1987, 8(suppl J), 443.
- [17] 王云飞, 陈婕, 张晓雪. 黄芪注射液治疗 Coxsackie B₃ 病毒性心肌炎的临床疗效[J]. 中国心血管杂志, 1998, 3(4): 279.
- [18] 苏群, 方强. 黄芪注射液联用西药治疗急性病毒性心肌炎对血自然杀伤细胞活性及可溶性白介素-2受体水平的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2000, 7(2): 75.
- [19] 舒砚文, 张金枝. 黄芪对病毒性心脏病的作用[J]. 临床心血管病杂志, 2000, 16(7): 330.
- [20] 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[J]. 中国中药杂志, 1992, 17(3): 173.
- [21] Otamini T, Tagesson C. Role of phospholipase A₂ and oxygenated free radicals in mucosal damage after small intestinal ischemia and reperfusion[J]. *Am J Surg*, 1989, 157: 562.
- [22] Radi R, Beckman JS, Bush KM, *et al.* Peroxynitrite oxidation of sulfhydryls. The cytotoxic potential of superoxid. and nitric oxide [J]. *Biol Chem*, 1991, 266: 4244.
- [23] Lopez BL, Liu GL, Christopher TA, *et al.* Peroxynitrite, the product of nitric oxide and superoxide, causes myocardial injury in the isolated perfused rat heart[J]. *Coron Artery Dis*, 1997, 8: 149.
- [24] Hazen A, Lros PI, Cahal JK. Nitric oxide(endothelium derived relaxing factor) attenuates revascularization-induced lung injury[J]. *Surg Res*, 1994, 57: 39.
- [25] 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[J]. 中国中西医结合杂志, 1999, 19(4): 221.
- [26] 周苏宁, 邵伟, 张文高, 等. 黄芪注射液抗心肌缺血-再灌注损伤的临床研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2000, 7(3): 168.
- [27] Liu GL, Christopher TA, Lopez BL, *et al.* SPW-5186, a cysteine nitric oxide donor, attenuates post-ischemic myocardial injury [J]. *Pharmacol Exp Ther*, 1998, 287(2): 527.
- [28] 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[J]. 中国病理生理杂志, 1998, 14(4): 414.

收稿日期: 2001-07-09

药师参与临床用药的一些体会

翟晓波, 晏马成(上海市东方医院药剂科, 上海 200120)

摘要 目的: 尝试从输液配置中心审核处方过度到参与临床用药的可能性。方法: 在输液配置中心找出不合理处方, 有针对性地查病房查询病史, 发现用药方面存在的问题, 进行综合分析。结果: 提出的意见或建议基本被临床医生接受。结论: 这种参与临床用药的方式切实可行。

关键词 临床用药; 输液配置; 处方分析

中图分类号: R96 文献标识码: B 文章编号: 1006-0111(2002)01-0006-02

目前国内对药剂科参与临床用药还处在探索阶段, 尚未形成统一的模式。我院建立了输液配置中心以后, 审核住院病人处方为药剂科提供了一个很好的契机。笔者从一个处方实例谈谈如何从审核处方着手, 过度到下病房参与临床用药的体会。

1 处方实例

10% 氯化钾注射液 15ml+ 乳酸钠林格注射液 (平衡液) 500ml iv gtt, qd。

2 处方分析

500ml 乳酸钠林格注射液含氯化钾 0.15g^[1], 处方中原有 1.5g, 两者相加氯化钾总量 1.65g, 浓度为 0.33%, 超过了允许的 0.3% 的最大浓度^[2]。

3 下病房查询病史

此患者 8 月 3 日血钾仅 2.89mmol/L (正常值 3.5~5.3mmol/L), 为低钾血症, 上述处方是给患者静脉补钾, 虽浓度有些偏高, 临床还是基本可以接受的。但考虑到患者为 73a 女性, 全身状况差, 处置、调节钾离子的能力低, 故建议在心电监护的条件下使用上述处方药物。

寻找发生低血钾症的原因, 查到患者从 7 月 20

日起腹泻、水样便, 直到 8 月 1 日才开始好转, 而后又发生进食后呕吐, 胃内容物伴少量胆汁样黄色液体, 暂被禁食。另外, 还发现患者此前身体条件差, 进食少等原因。

笔者在病历记录中看到, 患者发生腹泻是因为不洁饮食引起的。但 7 月 24 日大便培养报告未检出沙门氏菌和志贺氏菌属, 报告不支持此推测。

患者因脑梗塞、糖尿病 II 型、冠心病、下壁心肌梗塞入院。入院时询问病史, 有咳嗽、咳痰十余天, 但查体患者两肺呼吸音清, 未闻及干、湿罗音, 血常规基本正常。临床医生给患者使用了头孢他啶 (1g, bid, iv, 6 月 25 日~6 月 27 日), 病史记载是为了预防感染。6 月 29 日闻及肺底少许湿罗音, 血常规基本正常, 但考虑到糖尿病患者的感染不易控制, 以及患者的其他疾病, 推断肺部感染存在, 应加强抗炎, 于是改用头孢曲松钠 (罗氏芬) (1g, bid, iv, 6 月 28 日~7 月 5 日)。7 月 5 日, 患者双肺底罗音较前明显减少, 肺部感染好转, 但又出现排尿困难、尿常规有少量白细胞, 潜血阳性, 考虑有尿路感染, 停罗氏芬, 改用头孢克洛 (0.25g, tid, po, 7 月 5 日~7 月 16 日) 和诺氟沙星 (0.2g, tid,