

中药促血管新生的研究进展

韩琳¹, 姜鹏¹, 李敏², 畅婉琳², 黄慧梅², 柳润辉^{1,2} (1. 第二军医大学药学院天然药物化学教研室, 上海 200433; 2. 福建中医药大学药学院, 福建 福州 350108)

[摘要] 近年来, 缺血性疾病的发病率越来越高, 尤其是心肌梗死等血管系统疾病, 已成为人类死亡的重要原因之一。治疗性血管新生正逐渐成为该领域的研究热点, 大量研究表明, 某些中药提取物及其活性成分和中药的成方制剂在诱导血管新生方面具有很好的疗效。为进一步研究中中药在血管新生中的促进作用, 将近几年国内外的文献进行综述。

[关键词] 血管新生; 中药成方制剂; 中药提取物

[中图分类号] R285

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2013)05-0326-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2013.05.002

Traditional Chinese medicine in promoting angiogenesis

HAN Lin¹, JIANG Peng¹, LI Min², CHANG Wan-lin², HUANG Hui-mei², LIU Run-hui^{1,2} (1. School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. School of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350108, China)

[Abstract] In recent years, the increasing incidence of ischemic disease, especially for myocardial ischemia and other vascular diseases had become one of the most important causes of human death. Therapeutic angiogenesis attracted many scientists' attention, a large amount of studies showed that more and more traditional Chinese medicine extracts and natural products with bioactivities and prescriptions were effective in angiogenesis. the literatures at home and abroad of researching on angiogenesis were summarize and analyzed for further more studies.

[Key words] angiogenesis; prescriptions; traditional Chinese medicine extract

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]。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促进血管新生, 通常见于组织损伤的修复过程中, 如缺血性疾病、炎症反应、伤口愈合等^[2]。因此, 通过某种外源干预或药物等手段促进或抑制血管新生而开展的治疗性血管新生已经成为缺血性疾病和肿瘤等疾病的治疗新策略。目前, 治疗性血管新生对于缺血性疾病方面的研究备受关注, 其研究热点是如何促进缺血部位的新生血管形成, 以改善局部的血供情况。虽然很多生长因子, 如碱性成纤维细胞生成因子、血管内皮细胞生成因子在临床上用于治疗缺血性疾病, 但其疗效并没有达到预期目标, 因此寻找疗效可靠的治疗

性血管新生药物正在成为研究热点。

1 中药成方制剂的促血管新生研究

1.1 麝香保心丸 麝香保心丸是由人参、麝香、冰片等七味中药配伍组成, 具有芳香温通、益气通心之功效, 临床上用于治疗心肌缺血引起的心绞痛、胸闷及心肌梗塞等。王大英等^[3]通过建立心肌梗死大鼠模型证实麝香保心丸能促进心肌梗死大鼠冠状动脉侧支的血管生成, 建立侧支循环, 增加缺血心肌血管密度, 促进缺血心肌区域新生血管的形成。汪姗姗等^[4]对培养的人脐静脉内皮细胞(HUVEC)研究中发现, 麝香保心丸能明显促进内皮细胞生长因子(VEGF)和成纤维细胞生长因子(bFGF)的RNA表达, 增加在培养上清液中的含量, 同时还能促进内皮细胞增殖、迁移并形成管腔结构, 其促血管生成作用机制与使内皮细胞表达并释放促血管生长因子有关。麝香保心丸不仅能扩张冠状动脉, 保护内皮细胞, 还能促进心肌缺血区域的血管新生, 实现药物性心脏“自身搭桥”, 全面改善心脏功能, 从根本上治疗冠心病。

1.2 通心络胶囊 通心络是由人参、水蛭、全蝎、蜈

[作者简介] 韩琳(1988-), 女, 硕士研究生. Tel: 13817083348, E-mail: hanlinlin2008@yahoo.cn.

[通讯作者] 柳润辉. Tel: (021)81874145, E-mail: lyliurh@126.com.

蚣、赤芍等组成的治疗冠心病的复方制剂。王文建等^[5]通过鸡胚尿囊膜模型发现通心络可剂量依赖性的促血管新生。杨业新等^[6]通过实验证实,通心络能够促进局灶性脑缺血大鼠梗死灶边缘 VEGF 表达增高从而保护脑血管内皮细胞,促毛细血管生成,最终达到保护脑功能的作用。通心络可明显抑制老年性痴呆(AD)模型脑皮层微血管周围 IL-6、IL-113、TNF- α 等炎症因子的表达,增加脑皮层微血管数目,增加血浆一氧化氮(NO)含量,减少脑皮层 ET-1 蛋白表达,保护脑皮层微血管结构与功能完整。高怀林等^[7]研究发现,通心络结合干细胞移植具有协同促进作用,能促进新生血管、改善下肢供血和加快伤口愈合,是一种安全、有效的中西医结合治疗糖尿病足的新方法。

1.3 天香丹 在通补开泄理论指导下所研制的天香丹方治疗胸痹取得了较好疗效,其机制可能是通过升高一氧化氮合酶(NOS)催化生成 NO,通过 NO 的作用舒张血管,增加血流,保护血管内皮功能,促进内皮细胞分泌血管活性物质,参与体内的正常生理活动,诸如维持血管的舒张功能、参与血管新生等过程,并可能通过 NO 上调 VEGF 的表达,升高 VEGF 促使内皮细胞迁移、增生,增加血管的通透性,加速血流,防治血栓形成;同时在生物因子的相互作用下,使内皮细胞增殖、迁移、分化以及毛细血管化,发生血管新生,而且可以重塑受损的血管,使其扩展、延长,恢复血供^[8]。安冬青等^[9]通过观察 70 例冠心病稳定型心绞痛患者治疗前、后血清 VEGF、NO、NOS 含量的变化发现,治疗后天香丹组血清 NO、NOS 和 VEGF 含量较治疗前均有显著升高($P < 0.01$),这表明天香丹可以促进缺血心肌组织分泌与释放血管新生相关因子,保护血管内皮细胞功能,舒张血管,增加冠脉血流,可能参与和调节血管新生,一起形成冠脉侧枝循环,以满足机体对氧的需求,改善心肌缺氧状态,这一作用可能是其治疗稳定性心绞痛的机理之一。

1.4 复方芪丹注射液 复方芪丹注射液主要由黄芪、丹参等六味益气活血中药组成,用于治疗心肌梗死所引起的心肌缺血。殷惠军等^[10]利用大鼠冠状动脉结扎造急性心肌梗死(AMI)模型,通过评价缺血心肌微血管密度(MVD)、促血管新生相关因子的表达等指标来探讨芪丹液保护心肌和心脏功能的机制。实验结果显示,模型组 MVD 较对照组显著增加($P < 0.01$),芪丹液大剂量组无论 7 d、14 d,其 MVD 均高于模型组($P < 0.01$);AMI 7 d 和 14 d 后,模型组 VEGF、bFGF 蛋白表达均上

调,且与正常组及假手术组比较有显著性差异($P < 0.01$),芪丹液大剂量组 VEGF、bFGF 蛋白表达在 7 d 和 14 d 均高于模型组($P < 0.05$)。得出结论: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,提高缺血心肌的毛细血管密度,促进心肌侧枝循环的形成,从而保护受损的心肌和心脏功能。

1.5 温阳益心方 冯玲等^[11]利用鸡胚尿囊膜模型(CAM),以 bFGF 作为阳性对照药,研究温阳益心方(生晒参 10 g,桂枝 10 g,薤白 15 g,清夏 10 g,赤芍 15 g 等)的促血管新生作用,结果表明大、小剂量的温阳益心方均能使 CAM 的血管数目显著增多,且与对照组相比有显著性差异($P < 0.01$),由此证明其改善心肌缺血的作用机制之一可能为促进缺血周围的血管生成,发展新的侧枝循环。同时,他们又采用大鼠心肌梗死模型证实温阳益心方能剂量依赖性地减少心肌梗死面积,且能显著增加梗死边缘区 CD34 细胞的数量、梗死边缘区的血管面密度,与模型组相比有统计学意义($P < 0.01$)。因此,温阳益心方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^[12]。

1.6 养心通脉方 养心通脉方(YTI)是根据秦伯未先生“扶养心气,和通血脉”之法制定的治疗胸痹心痛的有效名方,由人参、丹参、枳实、泽泻、桂枝等组成^[13],对缺血性心脏病、高脂血症、动脉粥样硬化等均具有显著的临床疗效^[14,15]。养心通脉有效部位方(YTII)是从 YTI 原方综合提取出的人参皂苷等 10 个成分,通过前期系列实验所确定的“最佳有效成分部位方”。通过观察药物作用 72 h 后,鸡胚绒毛尿囊膜模型(CAM)的血管形态学和新生血管计数的变化,以探讨 YTII 促进血管新生、治疗心肌缺血的作用机制。实验结果表明,YTII 组和 bFGF 组与 YTI 组比较有统计学差异(均 $P < 0.01$),表明 YTII 与 YTI 和 bFGF 一样有促血管新生作用,且 YTII 作用与 bFGF 作用相当,优于 YTI。因此,YTII 和 YTII 都具有明显的促血管生成作用,提示益气活血法有促血管新生作用^[16]。

1.7 芎芎胶囊 现代药理研究表明^[17-20],芎芎胶囊具有扩张冠状动脉、促血管新生、改善心肌缺血缺氧、抑制血小板聚集及平滑肌细胞增殖、防治血管闭塞或狭窄、降血脂、抗脂质过氧化及保护血管内皮细胞功能等作用。张洪为等^[21]通过以人脐静脉内皮细胞为研究对象,以 NO、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、内皮型一氧化氮合酶(eNOS)为靶点探讨芎芎胶囊促血管新生的机制。实验结果表明,芎芎胶囊

低剂量组可显著提高细胞培养上清液中的 NO 含量 ($P < 0.01$), 提示该药物通过 NO 途径在促血管新生中发挥着作用。

2 中药提取物和活性成分的促血管新生研究

2.1 红景天 红景天是景天科红景天属的多年生草本植物或亚灌木野生植物, 其有效成分为多元酚和黄酮类化合物, 具有抗氧化作用, 对心脑血管系统的保护具有良好的效果。张玉英等^[22]通过建立 CAM 已经证实红景天水煎物具有促进血管新生的作用。研究表明, 红景天促血管新生的作用与 Flt-1 和 Tie-2 的表达有关。Flt-1 和 Tie-2 分别为 VEGF 和血管生成素-2 (Ang-2) 的受体, 冠状血管生成是 VEGF 和 Ang-2 共表达的协同过程, 在 VEGF 存在的条件下, Ang-2 作为激动剂诱导新血管生成^[23]。李剑等^[24]对心肌梗死大鼠心肌梗死区边缘的 Flt-1 和 Tie-2 的表达情况进行免疫组化检测, 结果表明红景天组较其余组的 Flt-1 和 Tie-2 的表达面积有所增加, 具有显著性差异 ($P < 0.01$)。VEGF 的受体调控是红景天作用的重要靶点, 起到促血管新生、保护心功能的作用。

2.2 三七 三七为活血化瘀药的代表, 在心脑血管系统、血液系统、神经系统方面都有显著的疗效。三七总皂苷 (PNS) 为其主要的药理活性成分, 含量可达 12%。洪佳思等^[25]研究证实 PNS 可剂量依赖性的增强 HUVEC 增殖、迁移及管腔形成; PNS 作用于体外斑马鱼胚胎使其节间血管数显著增多, 通过激活 VEGF-KDR 和 PI3K-Akt-eNOS 两条通路达到促血管新生作用。张金生等^[26]实验研究表明, PNS 可显著提高心肌梗死大鼠心肌细胞 VEGF、bFGF 蛋白表达, 促进缺血心肌的血管新生, 从而达到保护心肌缺血性损伤的作用。

2.3 丹参 丹参是传统的活血散瘀类中草药, 临床上广泛用于治疗心肌梗死、痛风等疾病。Benny^[27]研究证实丹参可提高急性心肌梗死大鼠非缺血部位的 VEGF mRNA 的表达量, 促进非缺血部位心肌血管生成, 从而来调节由于心肌梗死造成的受损的心肌功能。丹参通过提高心肌梗死大鼠心肌抗氧化酶和抑制脂基过氧化来有效减少多种抗氧化自由基, 从而达到保护心脏的作用。丹参酮 II A 为丹参的脂溶性单体成分, 现有研究证实其 ($0.01 \mu\text{mol/L}$) 可有效促进鸡胚尿囊膜的血管新生^[28]。

2.4 人参皂苷 人参已被广泛使用上千余年, 是著名的传统中药, 其在心脑血管、内分泌及免疫系统疾病的治疗中具有显著效果, 现已被收录于多个国外药典, 例如欧洲、美国^[29]。人参皂苷是人参主要的

药理活性成分, 至今已经有 30 多种成分被鉴定, 包括人参皂苷 Rg3、Rd、Rc、Rb1、Rb2、Rb3、Rh2、Rg1、Re、Rg2、Rh1 等, 其中 Rg1 是含量最大且活性最强的成分^[30]。早期研究表明, 人参皂苷 Rg1 是稳定的促血管生成的活性成分, 可促进人脐静脉内皮细胞增殖、迁移及管腔形成^[31]。另有实验证明^[32], 用 Rg1 作用后的 HUVEC 的 VEGF 蛋白表达量与对照组相比有显著升高 ($P < 0.01$), 通过检测在 p38MAPK 抑制剂 SB203580 (SB)、PI3K 抑制剂 LY294002 (LY) 作用后的 HUVEC 的 PI3K/Akt 和 p38MAPK 的表达量, 来进一步研究 PI3K/Akt 和 p38MAPK 在 Rg1 诱导 VEGF 表达中的作用, 与对照组相比 LY 处理组作用 12 h 后 VEGF 表达量下调 50.08%, 完全阻碍了 PI3K 的活化与 Akt 的磷酸化; 与人参皂苷 Rg1 处理组相比, 人参皂苷 Rg1 + LY 处理组 p38MAPK 显著磷酸化 ($P < 0.01$), 而 SB 处理组 p38MAPK 却没有变化, 因此, 人参皂苷 Rg1 通过活化 PI3K/Akt 信号通路和抑制 p38MAPK 信号通路来诱导心血管生成。黄春亚等^[33]通过胞外基质植人大鼠体内实验证实人参皂苷 Re 具有促血管新生和组织再生的作用。人参皂苷 Re 还可显著提高 NOS 的活性从而扩张血管、降低心电图 P 波的波动频率^[34]。

2.5 柴胡皂苷 柴胡在药典和传统中药理论中用于治疗发热、头痛以及炎症引起的感冒, 其提取物主要用于肝癌、闭经等症。柴胡皂苷 C (saikosaponin C) 是从柴胡根中提取出来的活性成分, 在创伤愈合和局部缺血疾病方面具有良好的治疗效果。其促血管新生可能与诱导内皮细胞增殖、迁移以及体外管腔形成有关。细胞迁移的机制可能是通过诱导 MMP-2 酶的活性和基因的表达, 而激活 VEGF 信号通路可诱导 p44/p42MAPK 蛋白表达从而促进血管生成^[35]。

3 总结和展望

中药治疗心血管疾病与西药不同, 其能够同时作用于疾病发生的不同环节, 通过多途径、多环节、多靶点直接或间接地影响疾病的进程。中药在促血管新生的研究方面已开始起步, 其中对心脑血管疾病的研究较多。伴随血管新生分子生物机制研究的深入, 为缺血性疾病治疗带来了新的希望。

中药复方本身有着无可替代的优势, 组方配伍的理论是中医学的精髓, 如何整合中药复方优势, 通过简单、操作性强、易于重复、普遍公认的方法, 在已知疗效确凿的有效方剂间筛选并优化组合, 研究出整体疗效突出、血管新生效果明显的中药复方是可

行的,这也将成为临床用药在治疗性血管新生领域的希望。

血管新生已向人们展示出无限的应用潜能,虽然有许多问题尚待解决,但与传统的治疗方法相比,该手段有着无法比拟的优越性。今后,采用更为优化的基因转染、基因修饰、蛋白质重组以及细胞因子的联合运用等治疗手段,将会为血管新生带来更加广阔的发展空间。

综上所述,中药在促进血管新生方面的研究已略见成效,对于中药与治疗性血管新生的研究也日趋细致深入。单味药物虽可起到一定作用,但复方中药通常效果更佳,其机制研究尚待深入。

【参考文献】

- [1] Ghajar CM, Blevins KS, Hughes CCW, et al. Mesenchymal stem cells enhance angiogenesis in mechanically viable prevascularized tissues via early matrix metalloproteinase upregulation[J]. *Tissue Eng*, 2006, 12(10):2875.
- [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.
- [3] 王大英,李勇,范维琥. 麝香保心丸对心肌梗死大鼠梗死面积和血管新生的作用[J]. *中成药*, 2004, 26:912.
- [4] 汪姗姗,李勇,范维琥,等. 麝香保心丸对鸡胚绒毛尿囊膜及培养的血管内皮细胞的促血管生成作用[J]. *中国中西医结合杂志*, 2003, 23(2):128.
- [5] 王文健,傅晓东,陈伟华,等. 通心络促血管生成作用的实验研究[J]. *疑难病杂志*, 2003, 2(1):2.
- [6] 杨业新,叶连珍,何刚,等. 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.
- [7] 高怀林,张建军,王丽英,等. 通心络结合外周血干细胞移植治疗糖尿病足[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2009, 15:636.
- [8] 庞辉群,安冬青,胡金霞,等. 通补开泄法促进冠心病患者血管新生的研究[J]. *山东中医药大学学报*, 2008, 32(6):462.
- [9] 安冬青,胡金霞,郑静,等. 天香丹对冠心病患者血管新生相关因子的影响[J]. *新疆医科大学学报*, 2007, 30(5):437.
- [10] 殷惠军,刘颖,蒋跃斌,等. 芪丹液促进大鼠急性心肌梗死后心肌血管新生的机理研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2006, 26(9):807.
- [11] 冯玲,曹洪欣. 温阳益心活血化淤法对鸡胚尿囊膜血管生成的影响[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2008, 14(5):343.
- [12] 冯玲,曹洪欣,胡元会,等. 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.
- [13] 莫莉,袁肇凯,黄献平,等. 养心通脉有效部位方促血管生成作用的实验研究[J]. *中华中医药学刊*, 2010, 28(1):54.
- [14] 袁肇凯. 养心通脉方治疗冠心病心绞痛临床研究[J]. *中国新药与临床药理*, 1998, 9(1):19.
- [15] 史学军. 养心通脉方治疗冠心病51例疗效观察[J]. *中国医刊*, 1999, 34(7):50.
- [16] 莫莉,黄献平,袁肇凯,等. 养心通脉有效部位方对鸡胚绒毛尿囊膜血管新生的影响[J]. *中药新药与临床药理*, 2009, 20(4):315.
- [17] 尹卫东,杨保堂,张善春,等. 诱发糖尿病饲料致新西兰兔动脉粥样硬化作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2001, 9(2):100.
- [18] 施新猷. *现代医学实验动物学*[M]. 北京:人民军医出版社, 2000:470.
- [19] 李医明,蒋山好,朱大元,等. 玄参属植物化学成分与药理活性研究进展[J]. *中草药*, 1999, 30(4):307.
- [20] 马宏秀,张治祥. 黄芪的药理研究进展[J]. *陕西中医学院学报*, 2004, 27(5):73.
- [21] 张洪为,李代渝,古天明,等. 一氧化氮的生理学及对输血的影响[J]. *中国输血杂志*, 2008, 21(5):384.
- [22] 张玉英,李剑,范维琥,等. 红景天与缬香对心肌梗死大鼠血管抑素和内皮抑素表达的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2005, 3(12):1017.
- [23] Lee KW, Lip GYH, Blann AD, et al. Plasma angiotensin-1, angiotensin-2, angiotensin receptor tie-2, and vascular endothelial growth factor levels in acute coronary syndromes[J]. *Circulation*, 2004, 110(16):2355.
- [24] 李剑,范维琥,施海明,等. 红景天、降香对实验性心梗大鼠心肌 VEGF 受体和心功能的作用研究[J]. *中华实用中西医结合杂志*, 2005, 18(2):1752.
- [25] Hong SJ, Wan JB, Zhang Y, et al. Angiogenic effect of saponin extract from *Panax notoginseng* on HUVECs *in vitro* and zebrafish *in vivo*[J]. *Phytoth Res*, 2009, 23(5):677.
- [26] 张金生,何庆勇. 三七总皂苷对不同时点心梗大鼠心肌 VEGF, bFGF 蛋白表达的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2009, 24(11):1496.
- [27] Ji XY, Tan BKH, Zhu YC, et al. Comparison of cardioprotective effects using ramipril and Danshen for the treatment of acute myocardial infarction in rats[J]. *Life Sci*, 2003, 73(11):1413.
- [28] 叶勇,杨丹丹,涂乾. 丹参酮 II A 对 CAM 血管生成影响的实验研究[J]. *中西医结合研究* 2010, 2(2):61.
- [29] Fan TP, Yeh JC, Leung KW, et al. Angiogenesis: from plants to blood vessels[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2006, 27(6):297.
- [30] Chen C, Chiou W, Zhang J, et al. Comparison of the pharmacological effects of *Panax ginseng* and *Panax quinquefolium*[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2008, 29(9):1103.
- [31] Sengupta S, Toh SA, Sellers LA, et al. Modulating angiogenesis: the Yin and the Yang in ginseng[J]. *Circulation*, 2004, 110(10):1219.
- [32] Yin H, Liu Z, Li F, et al. Ginsenoside-Rg1 enhances angiogenesis and ameliorates ventricular remodeling in a rat model of myocardial infarction[J]. *J Mol Med*, 2011, 89(4):363.
- [33] Huang YC, Chen CT, Chen SC, et al. A natural compound (ginsenoside Re) isolated from *Panax ginseng* as a novel angiogenic agent for tissue regeneration[J]. *Pharmacol Res*, 2005, 22(4):636.
- [34] Jin ZQ. The action of ginsenoside Re on inotropy and chromotropy of isolated atria prepared from guinea pigs[J]. *Planta med*, 2007, 62(04):314.
- [35] Shyu KG, Tsai SC, Wang BW, et al. Saikosaponin C induces endothelial cells growth, migration and apillary tube formation[J]. *Life Sci*, 2004, 76(7):813.

[收稿日期]2012-10-15
[修回日期]2013-03-01