

六类十八种中药对血栓素 A_2 和前列环素合成的影响

北京中医学院附属东直门医院气血研究室(北京 100700) 王硕仁 郭自强 廖家桢

内容提要 本实验应用猪肺微粒体为供酶体,与花生四烯酸为底物进行反应,生成血栓素 $A_2(TXA_2)$ 和前列环素(PGI_2)的方法,对 6 类 18 种中药进行实验研究。结果发现北沙参是一味对花生四烯酸代谢具有双向调节作用的药物;生大黄 300 mg 组和灯盏花仅对 TXA_2 合成有明显抑制作用,对前列环素合成无明显影响;党参、黄芪、当归、人参皂甙、黄芩素等在一定剂量范围内主要抑制 TXA_2 合成,而对前列环素合成影响很小。这表明传统中药中存在着多种具有抑制 TXA_2 生成的中药,这些药物丰富了活血化瘀药的内容;而传统活血化瘀药在显著抑制 TXA_2 生成中仍占有重要地位。某些具有补益作用的中药具有不同程度的既抑制 TXA_2 合成,又促进或不抑制 PGI_2 合成的特点。这种扶正祛邪或祛邪不伤正的作用特点明显优于已知对照药阿司匹林和一些活血化瘀药。

关键词 中药 血栓素 $A_2(TXA_2)$ 前列环素(PGI_2) 花生四烯酸(AA)

自从发现血栓素 $A_2(TXA_2)$ 和前列环素(PGI_2)这一对相互拮抗物质在动脉粥样硬化和冠心病的发生、发展及其防治中有着重要作用后,国内外对中药在这方面的作用的研究陆续有报道。但是这些报道多集中在活血化瘀类中药,仅有部分作者研究了其他类中药^(1~3)。在研究中对影响 TXA_2 的药物报道较多,对作用于 PGI_2 的报道较少。本研究应用猪肺微粒体为环氧化酶、 TXA_2 合成酶、 PGI_2 合成酶的供酶体,以花生四烯酸为反应底物,观察药物对 TXB_2 (TXA_2 的稳定代谢产物)和 6-酮- $PGF_{1\alpha}$ (PGI_2 的稳定代谢产物)合成影响的方法,对传统中药的补气、补阳、补阴、养血、清热燥湿及活血化瘀药 6 类和其他类中药共 18 种,进行了实验观察。旨在从各类常用中药中发现对花生四烯酸代谢具有双向调节作用,即既抑制 TXA_2 合成又促进或不抑制 PGI_2 合成的药物。

材料与方法

一、材料

1. 药物的选择及制备 根据中药学的分类⁽⁴⁾,选择每类最常用的中药:补气药中的人参、党参、黄芪;补阳药中的淫阳藿、巴戟天、仙茅;养阴药中的北沙参、麦冬;补血药中的何首乌、当归;清热燥湿药中的黄芩、黄柏;活血化瘀药中的川芎、赤芍、丹参;以及其他类中药大黄、五味子、灯盏花作为实验用药。其中川芎、赤芍、黄芩、人参分别选用了其有

效成分的制剂与其对比。

上述各药均以每药 60 g 粉碎,加水 1 L,煎煮 1 h,共 3 次。过滤后合并收集药液,经浓缩至每毫升含生药 1 g。再与 75%乙醇混合后沉淀 24 h,过滤,挥干乙醇。各药液 pH 值实验前调至 7.2~7.4。

2. 药物制剂及来源 (1)人参皂甙:中国吉林省靖宇天池制药厂生产。批号:859803。内含 Na^+ 2.0 mmol/L, K^+ 5.5 mmol/L, Ca^{++} 0.7 mg%。(2)党参口服液:北京中医学院附属东直门医院制剂室制备。批号:871006。工艺条件为水煮醇沉。每毫升含生药 1 g。内含 Na^+ 125 mmol/L, K^+ 50 mmol/L, Ca^{++} 12.4 mg%。(3)黄芪口服液:生产单位、工艺条件、浓度均同党参口服液。批号:870923。内含 Na^+ 53.0 mmol/L, K^+ 28.2 mmol/L, Ca^{++} 6.8 mg%。(4)川芎嗪注射液:北京第四制药厂生产。批号 890909。内含 Na^+ 3.0 mmol/L, K^+ 0.05 mmol/L, Ca^{++} 0.2 mg%。(5)赤芍 801 注射液:中国中医研究院西苑医院提供。内含 Na^+ 0.04 mmol/L, K^+ 0 mmol/L, Ca^{++} 0.2 mg%。(6)黄芩素:生产单位同党参。(7)丹参注射液:上海第一制药厂生产。批号:880807。内含 Na^+ 57.0 mmol/L, K^+ 16.5 mmol/L, Ca^{++} 2.9 mg%。(8)灯盏花注射液:上海中药制药二厂生产。批号:890331。内含 Na^+ 157.0 mmol/L, K^+ 0.1 mmol/L, Ca^{++} 0.8 mg%。

3. 花生四烯酸、异丙基肾上腺素、人血红蛋白均

为 Sigma 公司产品。

4. ^3H -TXB₂、 ^3H -6-酮-PGF₁α 放免药盒均为中国人民解放军总医院基础所生化室制备。

5. 阿司匹林为中国华瑞制药有限公司生产, 批号: 88-11-80375 A。

二、方法

1. 分组设计 (1) 各种中药水煮醇沉制剂均以 300 mg 进行初筛实验。(2) 经初筛实验后, 将各种对 TXB₂ 有明显抑制作用, 并对 6-酮-PGF₁α 抑制作用小或有增加其合成的药物, 进行不同浓度的梯度实验。(3) 对各种已有有效成分的中药制剂进行不同浓度的梯度实验。(4) 以上各组实验分 6 批完成, 每批实验均设空白活酶对照组和死酶对照组。每组实验均做 5 个样本。(5) 设阿司匹林为已知阳性药物对照。

2. 猪肺微粒体制备^[5] 取液氮冷冻的新鲜正常猪肺, 切碎称重, 按 1:3 比例加入 Tris-HCl 缓冲液 (pH 7.5, 50 mmol/L) 于冰浴中, 用高速匀浆器匀浆。匀浆液先经离心 (4°C, 800 g, 10 min) 后, 再用多层纱布过滤, 滤液最后经 2 次同样条件的超速离心 (4°C, 105,000 × g, 60 min)。沉淀物用适量 Tris-HCl 缓冲液悬浮, 即为猪肺微粒体。置于 -20°C 保存备用。

3. 酶反应及 TXB₂、6-酮-PGF₁α 测定 在终体积 1 ml 的反应体系中先加入反应底物花生四烯酸 (AA, 1 mg/ml) 100 μl, 异丙基肾上腺素 (2.5 mg/ml) 100 μl, 血红蛋白 (3.2 mg/ml) 20 μl 和前述药物后, 用 Tris-HCl 缓冲液补足剩余体积, 该混合液在 37°C 水浴中孵育 3 min, 立即加入猪肺微粒体 100 μl 迅速混匀, 置于 37°C 水浴中反应 8 min。而后经 100°C 水煮终止反应。

所得反应液经离心后收集上清液, 再适当稀释后用放射免疫分析法测定 TXB₂ 和 6-酮-PGF₁α 含量。

4. 各药对活酶空白对照组的抑制率计算

TXB₂ 抑制率 (%) =

$$\frac{\text{活酶 TXB}_2 \text{ 生成量} - \text{药物 TXB}_2 \text{ 生成量}}{\text{活酶 TXB}_2 \text{ 生成量} - \text{死酶 TXB}_2 \text{ 生成量}} \times 100\%$$

式中各值单位均为 ng/ml。6-酮-PGF₁α 抑制率计算与 TXB₂ 抑制率公式相同。

结 果

一、各药对 TXB₂、6-酮-PGF₁α 生成影响的初筛实验结果 人参皂甙 3 mg 及各种水煮醇沉液 300 μl (含生药 300 mg) 除黄柏和仙灵脾外均对 TXB₂ 生成有很强抑制作用, 各药对 TXB₂ 生成的抑制作用按

序排列为: 黄柏 (51.26%)、仙灵脾 (68.22%)、大黄 (71.63%)、当归 (71.90%)、北沙参 (73.38%)、党参 (74.90%)、巴戟天 (75.19%)、麦冬 (78.00%)、川芎 (80.96%)、黄芪 (86.45%)、仙茅 (86.67%)、五味子 (87.26%)、何首乌 (89.19%)、人参皂甙 (92.66%)、丹参 (96.64%)、赤芍 (100%)、黄芩 (100%)。

各药对 6-酮-PGF₁α 的生成只有黄芪、当归表现出较弱的抑制作用, 沙参、大黄则完全没有抑制作用, 其余各药都有很强的抑制作用。各药对 6-酮-PGF₁α 生成抑制作用强弱按序排列为: 大黄 (-15.63%)、北沙参 (-19.42%)、当归 (25.47%)、黄芪 (29.22%)、党参 (44.59%)、川芎 (53.59%)、巴戟天 (65.94%)、麦冬 (75.66%)、丹参 (90.00%)、仙茅 (93.91%)、五味子 (96.25%)、人参皂甙 (96.28%)、赤芍 (96.81%)、何首乌 (100%)、仙灵脾 (100%)、黄芩 (100%)、黄柏 (100%)。

二、北沙参液、大黄液、黄芪口服液、当归液、党参口服液不同浓度对 TXB₂、6-酮-PGF₁α 生成的影响 北沙参液、大黄液是实验中仅有的二味在 300 mg 剂量明显抑制 TXB₂ 生成, 又促进 6-酮-PGF₁α 合成的中药, 但在 100 mg 和 30 mg 时仅存北沙参液能明显抑制 TXB₂ 生成并明显提高 6-酮-PGF₁α 合成, 大黄液则对 TXB₂ 和 6-酮-PGF₁α 均呈明显抑制作用。见附表。

附表 北沙参、大黄液不同浓度对 TXB₂、6-酮-PGF₁α 生成的影响 ($\bar{x} \pm S$)

药 物	浓度 (mg/ml)	TXB ₂ (pmol/mg/min)	6-酮-PGF ₁ α (pmol/mg/min)
活酶空白对照		2.61 ± 0.491	1.34 ± 0.02
北沙参液	30	1.09 ± 0.138*	1.60 ± 0.108 Δ
	100	0.73 ± 0.074*	1.61 ± 0.112 Δ
	300	0.89 ± 0.108*	1.65 ± 0.074*
大黄液	30	0.30 ± 0.019*	0.37 ± 0.018*
	100	0.43 ± 0.033*	0.30 ± 0.022*
	300	1.24 ± 0.158 Δ	1.52 ± 0.385

注: 与空白对照相比, Δ $P < 0.01$, * $P < 0.001$

在初筛实验中, 黄芪、当归是一组对 TXB₂ 有较强抑制作用而对 6-酮-PGF₁α 生成仅有较弱抑制作用的药物。以 30 mg、100 mg、300 mg 三种浓度实验对 TXB₂ 生成的影响, 二药均有明显抑制作用, 见图 1。而对 6-酮-PGF₁α 的生成, 30 mg 当归液有促进其合成的作用; 100 mg 当归液和 100 mg、30 mg 黄芪口服液对 6-酮-PGF₁α 合成无明显抑制作用, 抑制率仅分别为: 5.00%、17.65% 和 10.20%; 300

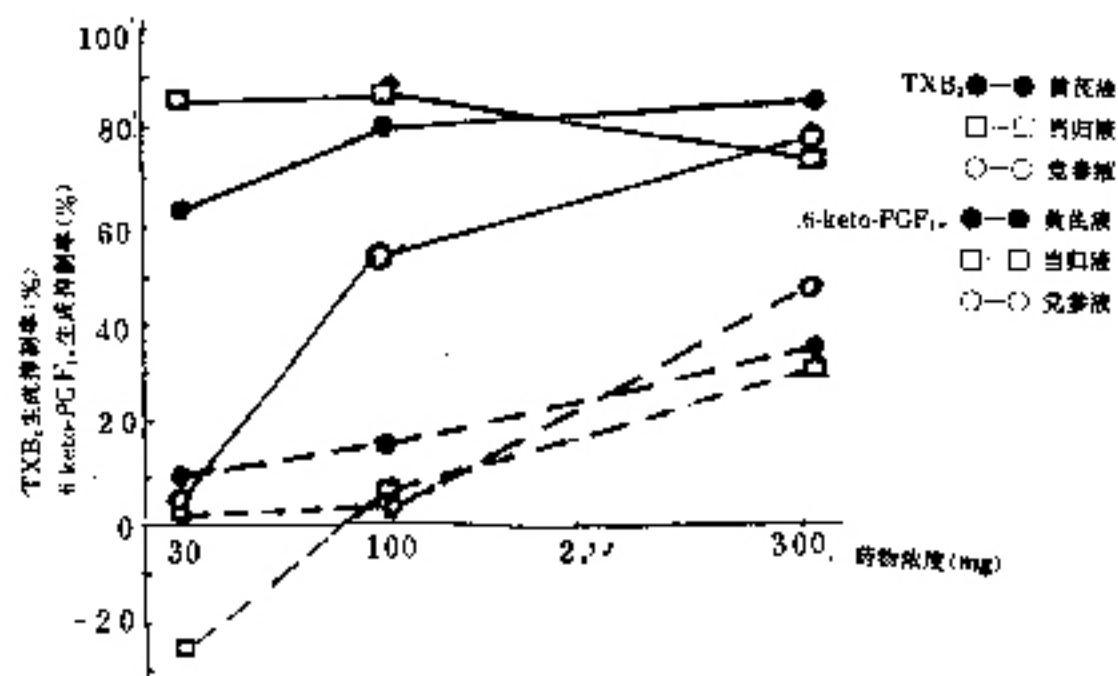


图1 黄芪口服液、当归液、党参口服液对 TXB₂、6-酮-PGF_{1α} 合成的影响

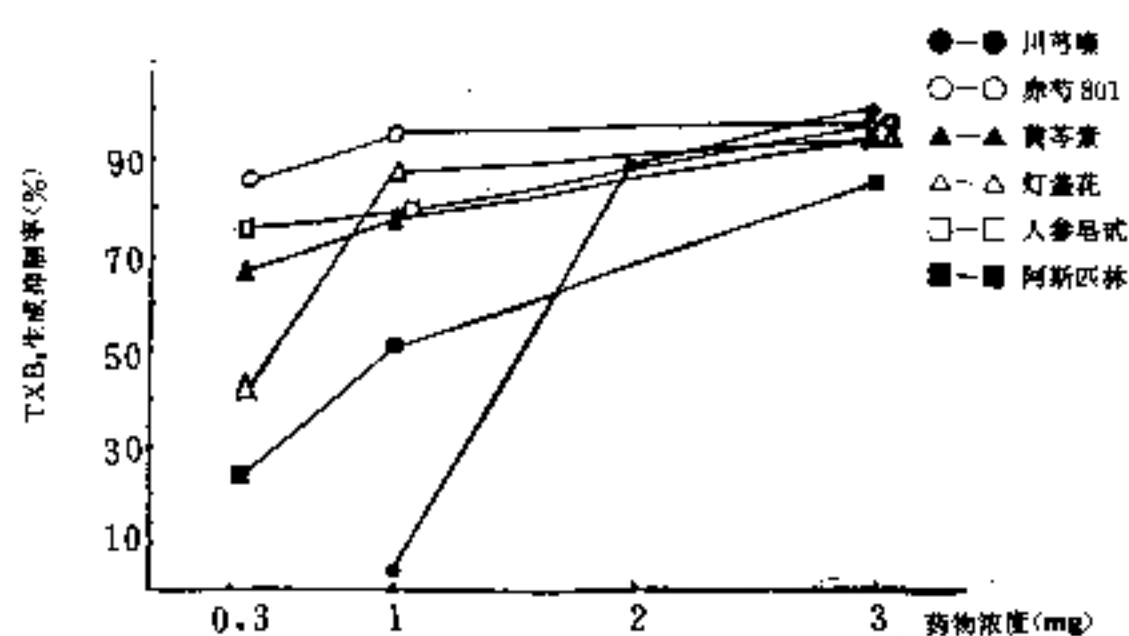


图2 川芎嗪、赤芍 801、灯盏花注射液、人参皂甙不同浓度对 TXB₂ 合成的抑制作用

mg 当归液和黄芪口服液则对 6-酮-PGF_{1α} 有较强的抑制作用, 其抑制率分别为 30.00% 和 29.22%。党参口服液 300 mg 亦对 TXB₂ 和 6-酮-PGF_{1α} 生成有明显抑制作用, 但在 100 mg 和 30 mg 时则对 6-酮-PGF_{1α} 生成无明显抑制作用, 抑制率分别为 3.85% 和 1.04%。见图 1。

三、川芎嗪、赤芍 801、黄芩素、灯盏花注射液、人参皂甙不同浓度对 TXB₂、6-酮-PGF_{1α} 合成的抑制作用 除川芎嗪在 1 mg 对 TXB₂ 生成无抑制作用外, 其余 4 个药在各种浓度下均对 TXB₂ 有很强的抑制作用, 其抑制率多在 70% 以上。见图 2。

对 6-酮-PGF_{1α} 合成的影响: 除灯盏花注射液 0.3 mg 时无明显抑制作用, 人参皂甙 0.3 mg 有较弱抑制作用(抑制率为 29.54%)外, 其余 3 个药均对 6-酮-PGF_{1α} 生成有很强的抑制作用。见图 3。

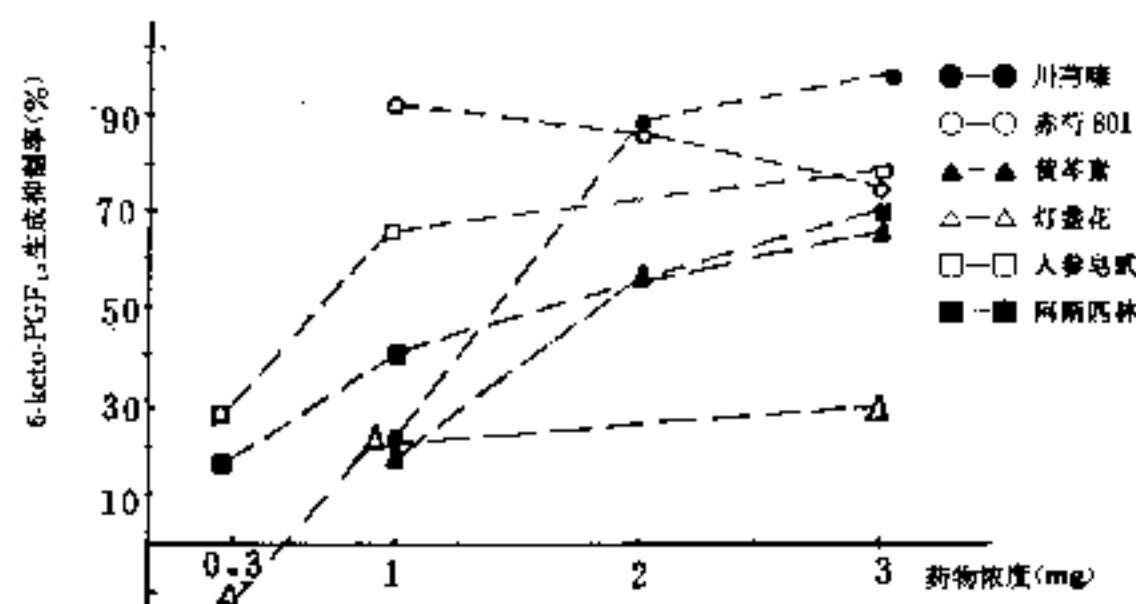


图3 川芎嗪、赤芍 801、黄芩素、灯盏花注射液、人参皂甙不同浓度对 6-酮-PGF_{1α} 合成的抑制作用

讨 论

一、本实验以猪肺微粒体为供酶系统, 该微粒体富含环氧化酶、TXA₂合成酶和 PGI₂合成酶⁽⁶⁾, 在实验中又以花生四烯酸为底物, 从而使整个实验系统具备了人体内花生四烯酸代谢生成 TXA₂和 PGI₂的条件。而 TXA₂和 PGI₂的稳定代谢产物 TXB₂和 6-酮-PGF_{1α} 是通过特异性强、灵敏度高的放射免疫分析法测定的, 这使得反映酶活性终产物的定量更为精确。因此本实验方法较之以前的颈动脉条法和动物造模等方法更具简便、全面和准确的特点。

二、血栓素 A₂是作用很强的促血小板聚集和收缩血管的物质, 对冠心病等动脉硬化性疾病的发生、发展起着重要作用。通过本实验研究可以看到中药中存在着多种中药具有抑制 TXA₂生成的作用。这种多样化的存在丰富了活血化瘀药的内容, 为临床治疗血瘀证的辨证和辨病用药提供了新的药物, 也为研究抑制 TXA₂生成的化学结构提供了新的线索。

通过本研究还可以看到在显著抑制 TXA₂的中药中, 活血化瘀药占有重要的地位。如赤芍 300 mg 组抑制 TXB₂合成达 100%, 丹参 300 mg 组达 96.64%。这种有效抑制 TXA₂生成的作用除黄芩外, 在本实验观察的其他十余种中药中是没有的。是否可以这样认为, 能有效抑制 TXA₂生成是本研究观察的活血化瘀药的药理特点之一。

三、经实验观察发现在天然药物中, 自身固有既能抑制 TXA₂生成又可以促进 PGI₂合成的药物是很少的。本实验仅发现北沙参在各种剂量下均可抑制 TXB₂生成, 又可促进 6-酮-PGF_{1α} 合成。而在诸种天然药物中能明显抑制 TXA₂生成, 又较少抑制 PGI₂合成的药物也是很少的。实验中发现黄芪口服

液、当归液以及党参中等剂量、人参皂甙小剂量组具有该特点。 PGI_2 是与 TXA_2 相拮抗的物质,既能抑制血小板聚集,又可扩张动脉。这种作用有利于冠心病的治疗。而上述5种药正是中药补益药中的补阴药、补气药和养血药。这种抑制 TXA_2 合成,又促进或不抑制 PGI_2 合成的特点,可以认为是中药中某些补益药物在活血化瘀治疗中扶正祛邪或祛邪不伤正的表现。

四、川芎、赤芍、黄芩等有效成分制剂对 TXA_2 和 PGI_2 合成影响的实验说明,这些有效成分制剂均保留或加强了原来药的粗提物对 TXA_2 生成的抑制作用。如川芎嗪3mg对 TXB_2 生成的抑制率达99.34%,比川芎液300mg时的80.96%提高了约18%;赤芍801 3mg对 TXB_2 生成的抑制率达97.91%,与赤芍液300mg的100%相差无几。这些有效成分制剂有着用药量小,但药效不变甚至更为提高的优点,这有利于使中药向着高效的方向发展。同时赤芍801、黄芩素等有效成分制剂减弱了原药粗提物对 PGI_2 合成的抑制作用:赤芍801对6-酮- $\text{PGF}_{1\alpha}$ 的抑制率是74.83%,比赤芍液的96.81%减少了近22%;黄芩素3mg比黄芩液

300mg组减少了约33%。但是川芎嗪3mg却比川芎液300mg组增加了对6-酮- $\text{PGF}_{1\alpha}$ 生成的抑制。这是在防治动脉硬化和心脑血管性疾病中所不希望的。因此对中药有效成分的评价和研制要从对人体正气和对疾病邪气两个方面的作用综合分析。

参 考 文 献

1. 陈可冀,等. 血瘀证与活血化瘀研究,第1版,上海:上海科学技术出版社,1990:499—609.
2. 关吉敬三,等. 各种和汉药成分对花生四烯酸代谢系的影响. 国外医学·中医中药分册1984; 6(1):18.
3. 宋剑南,等. 几种中药(野菊花、丹参、党参、川芎嗪、原儿茶醛、丹参素)对大鼠动脉环 PGI_2 样物质产生的影响. 中国中西医结合研究会活血化瘀专业委员会成立大会暨全国第一次学术会议论文汇集,1982:78.
4. 凌一揆,中药学(高等医学院校教材),第1版,上海:上海科学技术出版社,1984:78.
5. 江 钟,等. 前列腺素内过氧化物生物合成及其应用. 中国医学科学院学报1988; 10(4):266.
6. A. I. Ally, et al. Metabolism of prostaglandin endoperoxide by microsomes from human lung parenchyma and comparison with metabolites produced by pig, bovine, rat, mouse and Guinea-pig. prostaglandins 1982; 24 (4): 575.

654-2 贴脐促使小儿肺炎肺部罗音吸收 32 例疗效观察

河南省宝丰县人民医院儿科(河南 467400) 孙秀华

笔者于1990年1月~1991年12月对住院32例小儿肺炎肺部罗音密集的患儿,在常规治疗基础上,同时加用654-2贴脐,肺部罗音消失快,且病程缩短。效果良好。

临床资料 治疗组年龄最小12天,最大7岁;新生儿1例,1~6个月14例,6个月以上至1岁13例,1岁以上~7岁4例;男20例,女12例。对照组新生儿1例,1~6个月18例,6个月以上至1岁7个月13例。男22例,女10例。入院时治疗组平均病程4.91天,对照组4.15天。治疗前两组主要症状与体征基本相似,咳嗽两组均为32例(100%),气喘治疗组23例(72%)、对照组30例(94%),发热治疗组13例(41%)、对照组8例(25%),精神萎靡治疗组25例(78%)、对照组26例(81%),腹泻治疗组6例(19%)、对照组6例(19%),肺密集干湿罗音两组各32例(100%)。

治疗方法 两组病例均以常规抗感染治疗,维生素 K_3 针加滴管及对症治疗。治疗组加用654-2贴脐,用量为1~1.5mg/kg·次。将654-2片研成粉末,用水调成稠糊状,先用75%酒精棉球消毒脐部,然后将药糊涂于脐孔内,外以消毒棉球覆盖,胶布固定。1日1次,至罗音消失为止。

结 果 治疗组肺部罗音4天内全部消失,其中1天内消失者1例,2天消失者5例,3天消失者14

例,4天消失者12例;而对照组罗音均在6天以上消失,其中6天消失者4例,7天消失者10例,8天消失者6例,9天消失者8例,10天消失者2例,12、13天消失者各1例。两组相比,差别有非常显著性意义($P < 0.01$)。治疗组平均住院时间7.19天,对照组为9.22天。

讨 论 654-2促使肺炎患儿肺部罗音吸收的作用机理为:(1)654-2能解除肺炎时肺部缺氧、细菌毒素等所致的肺小血管痉挛,从而改善微循环,增加肺血流量和气体交换,可降低毛细血管壁的通透性,因此能促进肺罗音的吸收。(2)654-2能解除支气管平滑肌痉挛,从而改善通气功能。(3)654-2能减少呼吸道分泌物,加速肺部罗音的吸收。此外还具有调节免疫功能等作用。本文治疗组病情虽较重,病程长,由于及时外贴654-2,病情得到迅速缓解,无一例病情加重及出现并发症。用药1天,罗音均明显减少,1~4天全部消失,而且临床症状也随之减轻。住院时间也较对照组明显缩短。用药期间未发现副作用。中医学认为,脐与人体诸经百脉相通,通过经脉的循行,交通于五脏六腑。一般认为,药物贴脐是既能通过肚脐皮肤吸收药物,又能通过末梢神经接受各种刺激的一种综合性的治疗方法。且为缓释药,作用时间长,疗效显著。本疗法获效机理尚待探讨。

Screening of Anti-SIV Drugs from Chinese Medicinal Herbs

Guan Chong-fen (关崇芬), Wang Yi-zhe (王忆浙), Wu Xiao-xian (吴小闲) *

Institute of Basic Theory, China Academy of TCM, Beijing (100700)

* *Institute of Lab. Animal Science, Chinese Academy of Med. Sciences (100021)*

The inhibitory activities of more than 40 species of Chinese medicinal herbs or their single chemical components against simian immunodeficiency virus(SIV) have been studied. The study revealed that four species of the medicinal herbs and a single chemical component had more than 50% inhibition of SIV antigen expression and five other herbs' inhibitory rate of SIV antigen expression was between 30—50%. The results showed that Chinese medicinal herbs could inhibit the SIV activity.

Key words Acquired immunodeficiency syndrome, Chinese medicinal herbs, simian immunodeficiency virus

(Original article on page 162)

Morphological Changes of Pituitary Gland and Ovary in Testosterone-induced Anovulatory Rat Treated with Chinese Medicinal Herbs of Replenishing Kidney

Wei Mei-juan (魏美娟), Yu Jin (俞瑾)

Obstetrics and Gynecology Hospital, Shanghai Medical University, Shanghai (200011)

Injection of testosterone propionate 1.25mg were given to SD rats on 9 days of age, and fed with replenishing Kidney herbal decoction as well as with distilled water as control from 80 to 94 days of age. On 100 days of age, all the rats were sacrificed and the pituitary glands and ovaries were excised for examination. In the ovaries, increase in interstitial glands' count and lowering of lipid drop's quantity in cytoplasm of interstitial glandular cells were observed after the treatment, and intracellular "crinophagy" and "autophagy" disappeared in the pituitary gland. After treatment with replenishing Kidney drugs, ovarian estrogen receptors increased whereas the ovarian progesterone receptors raised even higher. It suggests that both ovaries and pituitary gland in testosterone induced anovulatory rats were affected by herbs of replenishing Kidney.

Key words: testosterone-induced anovulation, medicinal herb of replenishing Kidney, interstitial gland

(Original article on page 164)

Experimental Study on Effects of 18 Kinds of Chinese Herbal Medicine for Synthesis of TXA₂ and PGI₂

Wang Shuo-ren (王硕仁), Guo Zi-qiang (郭自强), Liao Jia-zhen (廖家桢)

Affiliated Dongzhimen Hospital, Beijing College of TCM, Beijing (100700)

The effect of 18 kinds of Chinese herbal medicine for the synthesis of TXA₂ and PGI₂ was studied. The porcine lung microsoma was used as donor of enzymes such as cyclo-oxygenase, thromboxane A₂ synthetase and prostacyclin synthetase, etc. It was found that *Glehnia littoralis* could inhibit the synthesis of TXA₂ and increase the formation of PGI₂. *Rheum palmatum* (300mg group) and *Erigeron breviscapus* significantly inhibited the synthesis of TXA₂, but no apparent effect on the synthesis of PGI₂. When *Codonopsis pilosulae*, *Astragalus membranaceus*, *Angelica sinensis*, Ginsenosides and Baicalin, etc. markedly inhibited the formation of TXA₂ and mildly affected the formation of PGI₂. Some Chinese herbs for promoting blood circulation play an important role on the inhibition of TXA₂ synthesis. Some tonic herbs could either inhibit the synthesis of TXA₂ and increase the synthesis of PGI₂ or inhibit the formation of PGI₂. Therefore these tonic herbs had the characteristics of both strengthening the body resistance and eliminating pathogenic factors. In this aspect they are better than the control drug (Aspirin) and other herbs of promoting blood circulation.

Key words thromboxane A₂ (TXA₂), prostacyclin (PGI₂), Arachidonic acid

(Original article on page 167)