

• 综述 •

前列腺素与中医中药

北京协和医院(100730) 梁晓春 郭赛珊

前列腺素(PGs)存在于人体及其它哺乳动物的许多重要组织和体液之中,具有广泛的生物活性。它是由一系列不饱和二十碳脂肪酸组成的,以前列酸为基本骨架,根据环上取代基和双键的位置不同可分为九型——PGA、PGB、PGC、PGD、PGE、PGF、PGG、PGH、PGI,又根据所含双键数目不同分为三类——PG I、PG II、PG III。从1930年美国的两位医生(Kurzrok和Lieb)首次在人的新鲜精液中发现至1982年Bergstrom Samulsson和Vane获得诺贝尔医学奖金,有关前列腺素的研究工作不断深入。尤其是近年来,在中医中药领域中也空前活跃,取得了可喜的进展,现就有关资料综述如下。

单味药研究

有关研究发现血小板功能与血小板内和血管内皮中花生四烯酸(AA)代谢有密切关系。游离的AA在环加氧酶作用下,形成内过氧化物(PGG₂、PGH₂),然后在血小板内经血栓素A₂合成酶作用形成血栓素A₂(TXA₂,半衰期30秒左右,很快转变为TXB₂),它是强有力的血小板聚集剂和血管收缩剂。在血管内皮经前列环素合成酶作用形成前列环素(PGI₂,半衰期2分钟左右,很快转变为6-keto-PGF_{1α}),它是强有力的血小板抑制剂和血管舒张剂。这两种物质生物活性很强,作用相反,构成了TXA₂—PGI₂平衡调节系统,在调节血小板功能,维持血管张力及血管壁的完整性方面具有重要的作用^[1],对血瘀证的形成有重要影响。因此能够抑制TXA₂合成,促进PGI₂合成,维持两者平衡的药物,将会起到防治心脑血管疾病和中医血瘀证的作用。许多活血化瘀药已被临床和动物实验证实具有抑制血小板粘附、聚集、释放等作用,它们是否能够抑制TXA₂合成,促进PGI₂合成,国内不少学者在这方面进行了探讨,研究较多的有川芎、当归、赤芍等。

一、川芎的研究:川芎的有效成分川芎嗪具有抑制血小板聚集的作用。蔺桂芬等^[2]发现川芎嗪能够抑制TXA₂合成并能对抗TXA₂样物质的活性。吴余升等^[3]也观察到川芎嗪可以抑制兔的血小板内TXA₂的合成,进一步以内过氧化物PGH₂代替AA,观察PGH₂转化成TXA₂的过程,估计TXA₂合成酶的活性,结

果发现,川芎嗪与TXA₂合成酶抑制剂的作用相类似。徐理纳等^[4]报道大鼠口服或静脉注入川芎嗪后,在抑制血小板聚集和TXA₂生成的同时,对动脉壁PGI₂样物质生成没有显著影响,而用阿斯匹林后不仅抑制ADP诱导的血小板聚集,并且对动脉壁PGI₂样物质的生成也有很强的抑制作用。宋剑南等^[5]还观察到川芎嗪可明显促进大鼠动脉环PGI₂样物质的产生。上述报道都说明川芎嗪选择性作用于TXA₂合成酶,对环加氧酶没有影响,具有优于阿斯匹林的特点。

PGA₂、PGE₁具有增加心输出量,扩张外周血管,改善外周血液循环的作用。陈四传等^[6]探讨用川芎防治家兔急性脑、肾缺血与PGs的关系。发现用川芎治疗后家兔脑肾组织内PGs的含量与正常对照组相比有不同程度的增加,脑缺血组以PGA₂升高为著,肾缺血组以PGE₁升高明显。因而认为川芎防治脑、肾急性缺血与增加PGs的含量有关。川芎抑制TXA₂合成,促进PGI₂合成的作用也得到临床观察初步证实。余真等^[7]用川芎冲剂治疗冠心病38例,治疗后患者TXB₂浓度下降,6-Keto-PGF_{1α}浓度升高,说明川芎有抑制血小板聚集、释放,调节TXA₂—PGI₂平衡作用。

二、当归的研究:当归的有效成分阿魏酸钠能够抑制TXA₂的合成,但对PGI₂的生成与影响各家报道不尽一致。徐理纳等^[8]报道大鼠口服阿魏酸钠(600mg/kg)后2小时胶原诱导的血小板聚集和血小板TXA₂样物质受到明显抑制,对动脉壁PGI₂无影响。体外给药有增强PGI₂活性的作用。但徐理纳^[9]后来研究报道阿魏酸钠在体外可以抑制家兔TXA₂的合成,效量与效应相关,在明显抑制TXA₂合成的同时,血小板PGE₂、PGF_{2α}的生成也显著减少,类似阿斯匹林,说明阿魏酸钠是环氧酶抑制剂。同时汪钟等^[10]也报道了阿魏酸钠在以AA为底物时可以抑制TXB₂合成,对6-keto-PGF_{1α}生成无影响。以PGH₂为底物时,不仅可以抑制TXB₂的合成,还可使6-keto-PGF_{1α}生成增加,类似噻唑,说明阿魏酸钠是TXA₂合成酶抑制剂。此外还有实验表明,阿魏酸钠有膜稳定作用,可对抗过氧化物及丙二醛引起的红细胞溶血,故阿魏酸钠抗血小板作用可能部分与稳定细胞膜磷脂,减少AA释放有关^[11]。临床观察到阿魏酸钠在体外可显著抑制冠心病患者血小板聚集及血小板TXA₂生成,其作用

呈浓度依赖型。用阿魏酸钠 4 mg/kg 静脉注射, 对冠心病患者血小板功能无显著影响, 可能与剂量不足有关⁽¹²⁾。

三、其它单味药的研究: 赤芍 801 为抗血栓新药, 刘京等⁽¹³⁾动物实验表明, 赤芍 801 能防止 AA 静脉注射后兔的猝死, 用 ¹⁴C-AA 和血小板温育后, 反应产物经放射薄层层析及放射薄层层析扫描后证明有抑制 TXA₂ 合成的作用。徐理纳等⁽¹⁴⁾报道赤芍总甙可抑制大鼠血小板聚集和 TXA₂ 合成, 对 PGI₂ 无明显影响。

水蛭能够破瘀通经, 王达平等⁽¹⁵⁾用水蛭对实验性高脂血症家兔胆固醇、甘油三酯、TXB₂、6-keto-PGF_{1α} 进行了观察, 结果提示, 用水蛭治疗后不仅降低了胆固醇、甘油三酯, 使主动脉粥样硬化斑块明显消退, 还使 TXA₂ 显著下降, 6-keto-PGF_{1α} 显著升高。

宋剑南等⁽¹⁶⁾观察到丹参有效成分丹参素、原儿茶醛能促进大鼠动脉环 PGI₂ 样物质产生。

复方的研究

吴余升等⁽³⁾观察到活血化瘀复方(丹参、川芎、赤芍、红花等醇提物)能够抑制兔的血小板内 TXA₂ 合成酶的活性, 与单味药川芎嗪相比, 提示复方比单味药的抑制作用更强, 显示中药复方比单味药更具有优越性。王硕仁等⁽¹⁵⁾观察了不同剂量的气血注射液(含人参、黄芪、当归)对 29 例冠心病患者血小板粘附、聚集功能及 TXB₂、6-keto-PGF_{1α} 含量的作用。结果说明气血注射液对血小板粘附功能有明显抑制作用, 对中医辨证属气虚血瘀患者的血小板聚集有明显的抑制作用, 而对辨证属阴虚血瘀或挟有痰湿者则有可能促进血小板聚集的作用。初步说明了该药的证效关系。气血注射液注射后患者血浆 TXB₂ 明显下降, 6-keto-PGF_{1α} 含量明显增加。高德胜等⁽¹⁶⁾用清下中药茵陈蒿煎剂(茵陈、虎杖、大黄), 抗炎 6 号(双花、公英、大青叶、鱼腥草)治疗胆系感染家兔, 中药组治疗后家兔胆囊组织内 PGE、cAMP 水平显著低于单纯感染组, 与正常对照组接近。PGE 为促炎介质, 具有致热、增强血管通透性、加速溶酶体酶的释放、促进白细胞趋化等作用。因而推测中药控制胆系感染及退热镇痛作用与阻抑胆囊局部 PGE 的合成释放有关。汪承柏等⁽¹⁷⁾用凉血活血复方(生地 15g、丹参 15g、葛根 30g、赤芍 60g、丹皮 15g)治疗 6 例重度黄疸型肝炎, 发现在黄疸消退的同时, 血浆 TXB₂ 水平也显著下降, 作用机理可能为 TXB₂ 使肝内微循环障碍, 血流受阻, 损伤毛细胆管形态及功能, 特别是排泄功能, 造成黄疸

难以排泄。邹燕勤等⁽¹⁸⁾发现慢性肾炎患者血浆 TXB₂、6-keto-PGF_{1α} 水平均高于正常值, 用益气养阴胶囊(生黄芪 30g, 山药、旱莲草、薏苡仁各 15g, 枸杞子、紫河车各 12g, 车前子 10g, 益母草 30g)治疗后, 随着症状的改善, 血浆 TXB₂ 水平显著下降, TXB₂/6-keto-PGF_{1α} 比值下降, 与治疗前相比差别显著, 说明益气养阴胶囊具有调节 TXA₂-PGI₂ 平衡的作用。

中医“证”与 PGs 关系的研究

为了探讨中医血瘀证与体内前列腺素变化的关系。陈四传等⁽¹⁹⁾测定了青紫舌血瘀证病人血浆 PGA₂、PGE₁ 及 PGF_{2α} 的含量, 发现血瘀证病人 PGA₂ 含量明显降低, 提示血瘀证病人 PGA₂ 降低可能是导致微循环障碍, 促使血瘀的原因之一。佟万仁等⁽²⁰⁾观察了 84 例冠心病患者, 分为有血瘀证组 64 例, 无血瘀证组 20 例, 血瘀证组 TXB₂ 水平比无血瘀证组明显升高, 6-keto-PGF_{1α} 水平两组无明显差别, 说明 TXB₂ 升高, TXA₂/PGI₂ 比值升高在血瘀证发病中起重要作用, 是血瘀证病理生理改变的生化基础。徐启营等⁽²¹⁾探讨了虚证实证与前列腺素的关系, 把 70 例缺血性心脏病病人分为虚证组 32 例(气虚、阳虚), 实证组 14 例(血瘀、气滞血瘀), 本虚标实证组 24 例(气虚血瘀), 观察三组病人血浆 TXB₂、6-keto-PGF_{1α} 水平, 结果虚证组 6-Keto-PGF_{1α} 水平显著低于实证组和对照组, TXB₂ 水平无明显变化, 提示 PGI₂ 降低是虚证的特征之一。PGI₂ 可以缩小梗塞面积, 对缺血性心肌细胞有保护作用⁽²²⁾。实证组 TXB₂ 水平显著升高, 提示 TXB₂ 升高是实证的特征之一。本虚标实证组 TXB₂ 升高, 6-Keto-PGF_{1α} 降低。提示 PGI₂ 可能属于气的范畴, TXB₂ 属于血的范畴, 二者动态平衡可能反应气血间的关系, TXA₂-PGI₂ 平衡失调可能是本虚标实病变基础和客观指标之一。也有人认为 TXB₂ 升高, TXA₂/PGI₂ 比值升高是阴阳双亏、湿瘀交阻的特征⁽¹⁸⁾。

综合上述资料可以看出前列腺素的研究为我们研究中医的“证”与中药的作用机理提供了一条新的途径。努力从中药中寻找抑制 TAT₂ 合成、促进 PGI₁ 合成药物, 对防治心脑血管疾病, 防治中医血瘀证具有重要的理论意义和实际意义, 值得进一步深入研究。

参考文献

1. Marx JL. Blood clotting the role of the PGs. Science 1977; 196:1072
2. 蔺桂芬, 等. 血小板 A₂ (TXA₂) 的药理学调节. 北京第二医学院学报 1980; 1:50
3. 吴余升, 等. 活血化瘀复方及川芎抗血栓素 A₂ 的研究. 中西医结合杂志 1985; 5(3):169 (下转第 188 页)

中药制剂(朱砂安神丸)在服用期间不能同时服用碘化钾或巴氏合剂(内含3~5%溴化钾),因朱砂内含有硫化汞,在肠道遇碘或溴化物,便生成有刺激性的碘化汞,或溴化汞引起赤痢样大便,导致药源性肠炎⁽⁹⁾。

含有鞣质的中成药与四季青片、虎杖浸膏片、感冒宁、七厘散等不宜与抗生素(四环素族、氯霉素、红霉素、利福平等),生物碱(土的宁、麻黄碱、奎宁)、甙类(洋地黄)、亚铁盐(硫酸亚铁、碳酸亚铁)、维生素B₁等同服,因鞣质可使抗生素失去活性,与生物碱、甙类、亚铁盐、维生素B₁结合产生沉淀,不易被吸收利用。含有鞣质中药如地榆、石榴皮、五倍子、老鹳草、虎杖等,也不宜与乳酶生、胰酶、淀粉酶、胃蛋白酶等同服,因其可使这些酶制剂疗效降低。含有碱性成分硼砂的中成药如痧气散、红灵散、通窍散等,不宜与四环素族抗生素、呋喃唑啉、阿司匹林、苯巴比妥等同服,因在碱性条件下,可减少这些西药的吸收。含有酸性成分的中成药如山楂丸、保和丸、五味子丸等,不宜与碱性西药如碳酸氢钠、胃舒平、氨茶碱等同服,因为酸碱中和,失去治疗作用。

综上所述,可以看出随着中西医药的结合,中药与西药联合应用也将增多,不合理的中西药配伍也不

断出现,甚至造成配伍禁忌。故在联合用药时,一定要慎重,在不了解药物之间相互作用的情况下,不宜滥用,以使中西药的伍用更加合理、安全、有效。但是中药的成分较复杂,相互作用也表现在多方面。本文论述的有关内容,仅供临床用药时参考。

参 考 文 献

(上接第186页)

4. 徐理纳,等.几种活血化瘀药和乙酰水杨酸对大鼠动脉壁前列环素样物质生成和血小板聚集性的影响.中西医结合杂志 1981; 1(1):36.
5. 宋剑南,等.几种中药对大鼠动脉环 PGI₂ 样物质产生的影响.活血化瘀专业论文汇编集.1982:78.
6. 陈四传,等.川芎防治脑肾缺血与前列腺素关系探讨.中西医结合杂志 1986; 6(12):748.
7. 余真,等.川芎冲剂对冠心病患者血小板功能及前列腺素代谢的影响.中西医结合杂志 1987; 7(1):8.
8. 徐理纳,等.阿魏酸钠抗血小板聚集作用机理研究一—对 TXA₂/PGI₂ 平衡影响.中国医学科学院学报 1984; 6(6):414.
9. 徐理纳,等.阿魏酸钠对¹⁴C—花生四烯酸在家兔血小板代谢中的影响.中西医结合杂志 1988; 8(10):614.
10. 汪钟,等.6—酮前列腺素 F_{1α}(¹²⁵I)放射免疫分析及初步应用.中西医结合杂志 1988; 8(10):627.
11. 潘华珍,等.阿魏酸钠抗红细胞膜脂质过氧化的作用.中西医结合杂志.1985; 5(11):678.
12. 高树伟,等.阿魏酸钠对冠心病患者血小板聚集及血小板 TXA₂ 的影响.中西医结合杂志.1988; 8(5):263.
13. 刘京,等.赤芍 801 对冠心病、脑血栓形成病人 TXB₂、花生四烯酸代谢及血小板聚集的影响.中华医学杂志

1. 曹春林,等.中药药剂学.第1版.上海:上海科学技术出版社,1986:362—363.
2. 李淑平.要重视中西药配伍禁忌.中国医院药学杂志 1988; 8(1):21.
3. 陈新谦,等.新编药理学.第12版.北京:人民卫生出版社,1985:357.
4. 冯春雷.浅析不合理的中西药配伍.中国医院药学杂志 1985; 5(12):26.
5. 钱耀贤,等.大黄对胃蛋白质消化作用的影响.中草药 1982; 13(4):24.
6. 冯春雷.浅析不合理的中西药配伍.中国医院药学杂志 1985; 5(12):25.
7. 曹春林,等.中药药剂学.第1版.上海:上海科学技术出版社,1986:365.
8. 黄振东.异烟肼配伍用药的商讨.药学通报 1982; 17(4):39.
9. 曹春林,等.中药药剂学.第1版.上海:上海科学技术出版社,1986:563.
- 1983; 63(8):477.
14. 王达平,等.水蛭对实验性高脂血症家兔胆固醇、甘油三酯、6-keto-PGF_{1α}及TXB₂的影响.中西医结合杂志 1988; 8(10):636.
15. 王硕仁,等.气血注射液对冠心病患者血小板功能的影响.中西医结合杂志 1987; 7(1):12.
16. 高德胜,等.清下中药对胆系感染家兔胆囊组织内 PGE 和 cAMP 的影响.上海中医药杂志 1989; (1):47.
17. 汪承柏,等.活血活血重用赤芍治疗重度黄疸肝炎血浆 TXB₂ 变化研究——附 6 例报告.中西医结合杂志 1985; 5(6):326.
18. 邹燕勤,等.益气养阴胶囊对慢性肾炎患者血浆 TXB₂ 及 6-keto-PGF_{1α} 的影响.中医杂志 1988; 29(7):38.
19. 陈四传,等.青紫舌与前列腺素关系的探讨.中西医结合杂志 1984; 4(4):216.
20. 佟万仁,等.冠心病血瘀证发病机理初探——与 A 型行为类型及血浆 TXB₂、6-keto-PGF_{1α} 的关系.中西医结合杂志 1988; 8(10):608.
21. 徐启营,等.缺血性心脏病患者血浆 TXB₂、6-keto-PGF_{1α} 水平与中医证型关系的研究.中西医结合杂志 1987; 7(1):15.
22. 李子行.前列腺素与冠心病.南京医学院学报 1983; 专刊:32.