

• 综述 •

中草药钙通道阻滞剂的研究与展望

四川省成都市中药材公司医务室(成都 610021) 高贤钧

神经内分泌-免疫网络的整合作用是维持人体内环境稳定的决定因素,是以整体观为主要方式和手段认识研究人体生理病理现象的中医药理论和临床本质的重要核心。目前中医药现代化的研究中(如阴阳学说、肾的研究、脾胃学说、肝本质研究等),从整体器官系统水平角度做了不少工作,取得了一些重要成果。现代生理学表明,各种神经-体液因素最终可影响细胞膜内离子浓度这一共同途径产生效应。因此,从细胞分子水平,特别是从目前引人注目的细胞膜离子通道的研究,作为与整体器官系统研究水平相辅相成的一个方面,是一项相当有意义的工作。本文仅就中草药钙通道阻滞剂(CCB)的一些研究进展和可能的发展前景略谈管见。

一、Ca²⁺与细胞功能和钙通道阻滞剂

现代生理学认为⁽¹⁾Ca²⁺生理作用非常广泛,它不仅在细胞中起兴奋-收缩偶联作用,而且在一切细胞(特别是兴奋性细胞如脑、平滑肌和分泌型细胞如腺体、肝、血小板)的运动、分泌、代谢、分化等基本过程中它都起着偶联和/或第二信使作用,Ca²⁺在激活细胞机能方面与各种环核苷酸具有同等的重要性,关系十分密切,甚至有学者建议将其与环核苷酸同列为第二信使⁽²⁾。

1969年 Fleckenstein将一组具有负性肌收缩作用和扩张冠状血管的药物,称之为钙拮抗剂(即 CCB)。CCB具有抑制细胞外Ca²⁺内流及细胞内贮Ca²⁺释放,使细胞内Ca²⁺浓度下降,从而产生抑制细胞兴奋-收缩偶联作用。近年来 CCB 的研究进展较快并广泛应用于临床⁽³⁾,其扩张冠状动脉、扩张周围血管,抑制房室传导和减弱心肌收缩力的作用,主要用于治疗心绞痛、高血压和某些心律失常。目前CCB不但在心血管系统内的应用范围有所扩大,而且试用于治疗神经(缺血性脑血管病)、精神(抗躁狂)、高凝状态及微循环障碍、消化道紊乱、防治支气管哮喘、抗癌、早产、痛经等,一些初步效果令人鼓舞。目前国外正大力发掘新型的第二代CCB,众多的新型CCB进入临床试用阶段,预示着CCB巨大的临床开发前景。

二、中草药的CCB作用

中草药CCB的发掘工作已开始引起国内外学者的

注意。国内有学者⁽⁴⁾采用11种受体和酶等现代化药物分析方法,对150种常用中药400多种提取物进行系统生物活性测定,获得5000余种生物活性测定结果,其中具有不同强度CCB作用67种,包括川芎、藜本、海金沙、当归、桃仁、红花、丹参、赤芍、丹皮、三棱、紫草、羌活、独活、千年健、白芷、柴胡、前胡、薤白、乌药、五味、苦参、大枣、灵芝、附片、菟丝子等。另一些实验研究结果提示^(5,6),粉防己碱、蝙蝠葛碱、丹参酮、前胡素E、三七叶总皂甙及正丁醇提取物、右旋紫堇定、八厘麻毒素、654-2、柯南次碱、钩藤、陈皮甙、小檗胺等,也具有CCB作用。还有学者经药理研究证实,川芎嗪对人类血小板的药理与抗凝作用与CCB有关⁽⁷⁾,采用心血管药理动力学和生理学方法,在活体和细胞水平所作的研究表明⁽⁸⁾,川芎嗪具有典型的CCB特征,认为对此可从分子药理水平,对川芎嗪临床多样化的疗效机制(扩冠、降压抗凝)可能提出“一元化”的解释。

日本学者⁽⁹⁾以CCB为指标,就154种生药的作用进行探讨,发现53种具有活性,其中活性较强的有20种,包括前胡、黄芩、黄柏、儿茶、茵陈、乌梅、蓼、芙木、藿香、菊花、大黄、泽泻、肉豆蔻、金钱草、大力、青皮、补骨脂等。

笔者认为,中草药CCB概念的引入,有可能对一些单味中草药出现的心血管、中枢神经系统、血液、呼吸、消化、抗肿瘤、治疗皮肤病等多器官系统药理和临床治疗效用找出“一元化”解释的新途径,有利于加深对中草药药理进一步的理解。例如黄芩,临床上它常用于呼吸道、胃肠道疾患的治疗以及保产安胎和高血压病,它“疗诸血”的机理及在临床上常与附子、肉桂(乌头碱、肉桂碱有CCB作用)、干姜合用,难以用“清热解毒、清热燥湿”解释⁽¹⁰⁾,而这些作用和事实,却可能都与黄芩具有的CCB活性有关。

三、中草药复方的CCB作用

某些中草药药理和临床研究显示了一定的CCB作用,由它们或以它们为骨干组成的一些复方,特别是在临床上广泛应用且疗效确切的中草药复方是否也具有CCB的药理和临床作用呢?这里,仅就柴胡剂和四物汤作一初步讨论。

以小柴胡汤为代表的柴胡剂群,仅以少数几味药

配伍或变化,看来平凡,疗效却很好。小柴胡汤有“枢机之剂”之称。据现代研究,它广泛应用于传染、呼吸、精神神经、心血管、消化、泌尿生殖等系统疾病以及妇儿、皮肤、五官科等,是一张简便廉效、用途广泛的理想之方。柴胡剂的这些临床特征是否与CCB有关?笔者认为有些证据颇可考虑。日本学者观察到柴胡桂枝汤对顽固癫痫的明显治疗效果后进行的药理研究表明^[11,12],柴胡桂枝汤的抗癫痫作用与钙相关性改变的步骤都受到抑制,最终体现为抑制 Na^+ 、 Ca^{2+} 内流,导致细胞膜稳定化或超极化,升高兴奋阈值,抑制神经元的除极化和冲动传导有关。另有报道^[13]指出,小柴胡汤本身对许多疑难癫痫病例也有效。药理研究结果认为,小柴胡汤能使大脑半球的多胺含量增加和脑力过氧化物减少,可能与其抗癫痫作用有关。大脑多巴胺含量的增加,也有可能和CCB有关。作为佐证,有报道^[14]芍药甘草汤对垂体多巴胺受体活性有明显影响,活性明显升高,而芍药甘草汤亦可能是一个有CCB活性的复方。分子药理表明^[15],芍药甙在细胞膜附近对 Ca^{2+} 产生抑制作用,甘草皂甙抑制膜的 K^+ 通透性,通过细胞膜的离子共轭作用使相乘的协同关系得以成立。此外,甘草次酸也有CCB作用。分析小柴胡汤的组成,柴胡、黄芩、半夏三药配伍,体现了小柴胡汤宣通上焦、下行津液、和顺胃气的基本作用,是小柴胡汤的主要骨干。柴胡、黄芩具有CCB活性已如上述,半夏的(CCB)活性也有一定证据。有报道^[16]半夏生物碱延长心肌动作电位时程及有效不应期,可抑制传导,抑制心肌兴奋性,消除折返,有类似奎尼丁作用。可扩张冠状动脉、抑制ADP和胶原引起的血小板聚集,延长血栓形成效应,不增加心肌氧耗量。由此似乎可以这样假定,小柴胡汤(或柴胡剂)最本质的特征是以柴胡、黄芩、半夏三药协同的CCB作用,由于肉桂嗪、芍药甙具有的CCB作用,使柴胡桂枝汤的协同CCB作用更为强烈,在抗炎、镇静、解痉(作用于平滑肌)、抗过敏、抗惊厥作用方面,疗效当更为突出。

四物汤是治疗血虚证的基础方和代表方,现代研究^[17]注意到血虚证反映有心脏储备功能及血液动力学方面的改变,有微循环、血液流变性和免疫功能改变,有报道^[18],四物汤对血管自发性收缩的抑制与CCB有关,四物汤还有明显抗血小板聚集作用,提示四物汤可能有CCB作用,而它的组成中,当归、川芎、芍药都有较强的CCB活性。桃仁、红花、柴胡、肉桂、丹皮、吴茱萸也具有CCB活性^[19],从复合的CCB作用考虑,似乎容易理解桃红四物汤、血府逐瘀汤、温经汤等活血

化瘀复方的多系统、多功能的临床效用。

就此指出,多数活血化瘀方药具有调节心血管功能、增加冠脉血流、改善心肌缺血、扩张血管,改善微循环和血液流变性,抑制血小板聚集、抑制血小板释放反应、对血小板前列腺素环核苷酸系统产生影响,抗感染、抗炎症、改善机体免疫功能,抑制异常组织增生(抗肿瘤),其作用都可能与CCB有关^[20~22]。活血化瘀方药,应当是中草药CCB一个主要的发掘和研究方向,活血化瘀方药CCB细胞分子药理水平的研究,将对揭示其临床的广泛应用原理有深远的影响。

总之,中草药(方)CCB的研究,不仅可能有临床应用的广阔潜力,对于中草药药理以及中医基础理论(气血理论、脏腑学说与气血理论的相互关系)、治则治法(活血化瘀、和法(柴胡证、桂枝汤证、泻心汤证)、补益法(补气、补血))从目前的系统器官水平深入到细胞分子水平的发展,可能有重要意义,是当前一个引人注目的研究方向。

(本文承蒙公司同仁大力支持,深表感谢)

参 考 文 献

1. 李俊成,等. 钙离子与细胞功能. 生理科学进展 1980; 11(1):55
2. 刘景生. 细胞的信息传递及第二信使. 生理科学进展 1987; 18(4):367.
3. 林玲,等. 钙阻滞剂在非心血管疾病临床应用上的进展. 新医学 1988; 19(2):90.
4. 王序,等. 现代生物分析法对常用中药的筛选研究. 北京医科大学学报 1986; 18(1):31.
5. 李连达. 抗心肌缺血中药研究进展. 中西医结合杂志 1987; 7(1):57.
6. 李映欧,等. 国际传统药物与现代药理学学术讨论会简介. 中西医结合杂志 1987; 7(2):126.
7. 周序斌. 川芎嗪对人类血小板的药理作用. 药学学报 1985; 20(5):334.
8. 王玉良,等. 川芎嗪对心血管组织的药理和电生理作用——一种新的“钙拮抗剂”? 中西医结合杂志 1985; 5(5):291.
9. 三川潮. 生药的生物活性成分. 国外医学·中医中药分册 1988; 10(3):26.
10. 董其圣. 夏仲方话黄芩疗诸失血. 中医杂志 1989; 30(2):57.
11. 菅谷英一. 柴胡桂枝汤的抗惊厥作用机制及今后的展望. 国外医学·中医中药分册 1988; 10(3):63.
12. 李殊响. 柴胡桂枝汤与癫痫. 健康报 1989年4月8日,二版.
13. 杜贵友,等. 日本对小柴胡汤的研究进展. 国外医学·中医中药分册 1988; 10(6):19.
14. 福岛峰子,等. 芍药甘草汤和当归芍药散的内分泌学作

(下转425页)

粗面内质网减少。细胞核不规则，染色质粗糙，核仁多个。

照片3可见，胞浆内可见许多角质颗粒，张力微丝清晰可见。粗面内质网和核糖体几乎消失。细胞为单核，核膜较光滑规则，染色质疏松，均匀分布。未见核仁。

讨 论

本实验选用4种不同的细胞系，对紫草素进行多项指标的检测。实验结果显示：在剂量 $5\mu\text{g}/\text{ml}$ 时对人胃癌来源的BGC823细胞和人食管癌来源的ECa109细胞的生长均有明显抑制作用。而在相同条件下，对人来源的正常羊膜细胞和小儿包皮成纤维细胞生长未见有影响。从而证明紫草素在一定剂量时对癌细胞生长具有一定选择性抑制效应。

从823细胞来看，加药组细胞生长曲线明显降低，细胞生长抑制率达64%；药物剂量为 $5\mu\text{g}/\text{ml}$ 时，能显著抑制细胞集落形成率($P<0.05$)，其抑制率为38~95%。细胞分裂指数也明显降低。1975年鄂征等报道紫草能抑制Hela细胞分裂指数，但用同位素检测未见细胞DNA合成受影响^[6]。本实验与该报道相符，荧光染色未见胞核DNA含量变化，但胞质内RNA含量减少。另，实验证实微核无变化，电镜也未见细胞核明显改变，而胞质内粗面内质网减少，分泌小泡、溶酶体增多。分析这几项指标可以认为，紫草素对823细胞产生抑制效应主要在于对细胞质的作用。

与823细胞相比，109细胞对药物更敏感。加药组细胞生长抑制率高达67%。此外，紫草素在 $1\mu\text{g}/\text{ml}$ 的较低浓度，就能显著地抑制细胞集落形成率($P<0.01$)。电镜不仅显示109细胞胞浆内粗面内质网和核糖体减少，角质颗粒和张力微丝增多，而且显示核染色质变疏松、核膜较规则，这些超微结构的变化使细胞更接

近正常鳞状上皮的细胞特点^[7]，说明紫草素对109细胞胞质和胞核均有作用。然而对109细胞DNA和RNA合成是否有直接抑制作用，还有待于用核酸的定量分析来确定。

紫草素属于清热解毒药，这一类的药具有广谱抗菌和抗癌解毒功能。目前认为紫草对上皮来源的多种恶性肿瘤具有抑制作用，如对绒毛膜上皮癌、自发性乳癌等的抑制^[4]。本实验结果除了再次证明了紫草的抗癌作用，还注意到，对食管鳞癌的109细胞的抑制作用比对人胃腺癌823细胞作用更强，提示鳞癌细胞比腺癌细胞对紫草更敏感的可能性。其原因可能在于两种癌的细胞来源不同，细胞的结构和功能有区别，因而导致对紫草有效成份的吸收、代谢和效应等方面的差异，对这些差异的进一步研究也许有助于揭示紫草的作用机制。

参 考 文 献

1. Daniel, et al. New anticancer drugs, In: Cancer Chemotherapy. The Netherlands, HM Pinedo, 1980: 118—127.
2. 千原吴郎. 从生药药理角度试谈抗癌的现状与发展. 国外医学(中医中药分册) 1989; 2:57.
3. Yoshimichi Sakai, et al. 中草药中一些药用植物提取物对苯并芘的致突变作用的影响. 国外医学(中医中药分册) 1989; 4:22.
4. 蔡和生,等. 常用抗肿瘤中草药. 第1版. 广东: 广东科技出版社, 1981:74—76.
5. 吉林医科大学组胚室. 中药紫草—II抗癌作用的细胞学研究. 吉林医科大学学报 1975; 2:53.
6. 鄂 征, 等. 组织培养技术. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 1988:248.
7. 宁爱兰. 人食管癌细胞株与正常食管上皮细胞电镜观察的比较. 解剖学报 1980; 11(1):70.
8. 李景德. 日本研究活血化瘀的动态(之四). 国外医学·中医中药分册 1989; 11(1):4.
9. 用的比较. 国外医学·中医中药分册1988; 10(4):44.
10. 王惠康. 日本近年来中药研究中的一些动向. 国外医学·中医中药分册 1986; 8(4):10.
11. 唐荣华. 生半夏、生南星治疗冠心病50例临床观察. 中草药 1989; 4:10.
12. 陈如泉, 等. 血虚证及养血补血方剂的实验研究进展. 中国医药学报 1989; 4(1):57.
13. 小林悟朗. 吴茱萸中细胞外钙流入阻碍作用的成分研究. 国外医学·中医中药分册 1989; 11(1):64.
14. 刘俊田, 等. 钙拮抗剂对血小板功能的影响. 生理科学进展 1988年; 19(3):273.
15. 史以庆. 花生四烯酸及其代谢物的生理与药理. 生理科学进展 1985; 16(4):362.
16. 凌义和, 等. 膜的研究与新型抗肿瘤药物. 生理科学进展 1982; 13(4):345.

(上接448页)