

• 综述 •

细胞膜流动性与中医药研究

江西省中医药研究所(南昌 330006) 谭毓治

南昌市中西医结合医院 谢金生

大量的研究表明,细胞膜的各种重要功能(如能量转换、物质运送、信息传递等)都与膜的流动性密切相关。膜的合适程度的流动性是细胞维持正常生理功能的必要条件。因此,细胞膜的流动性受到医学领域的重视。如国外通过测定一些患者的细胞膜流动性,从膜分子生物学方面研究一些病变的发病原理,为临床诊断、治疗寻找新的依据。已有报道,进行性肌营养不良、 β -脂蛋白缺乏症、遗传性球形红细胞增多症、动脉粥样硬化、糖尿病患者的红细胞膜流动性下降;一些肿瘤(如白血病)细胞膜的流动性明显高于正常细胞;此外,还将细胞膜流动性应用于衰老方面的研究。近几年来,我国中医药工作者对此也作了多方面的探讨,兹综述如下。

一、细胞膜流动性及其测定

1972年Singer和Nicolson提出的关于细胞膜结构的液态镶嵌模型,已为各国学者所接受。该模型把细胞膜看成是球形蛋白和脂质的二维排列的流体。主要强调流动的脂双分子层构成膜的连续主体,蛋白分子则是无规则地任意地流动在脂质的“海洋”中。70年代以来,人们采用不少物理学技术如核磁共振、荧光偏振和电镜冰蚀刻法等对不同条件下膜结构的观察,都证明膜脂流动性是细胞膜结构的又一基本特征。

所谓膜的流动性,实际上既包括膜脂的运动,也包括膜中蛋白质的运动。由于膜脂是组成膜的基本骨架,故习惯上常常把流动性作为膜脂的一种性质,而把蛋白质在膜中的运动称为膜蛋白的活动性。本文所提到的膜流动性是指膜脂的流动性。

测定细胞膜流动性的方法较多,其中应用最广的是荧光偏振法。此法比较简单,易于应用。把细胞膜或完整细胞(或脂质体)和一些荧光物质温育,这些荧光物质很容易插入脂质双层中。目前应用最普遍的是DPH(1,6-diphenyl-1,3,5-hexatriene),它是一种扁平长形分子,在水中几乎不发荧光,而在疏水环境,如脂双层中,荧光可增加一千倍之多。它能嵌入到脂双层中,和磷分子平行排列。假如烃链不活动,则DPH排列整齐,用一种偏振光去激发后,它所发出

的荧光也是偏振的;假如烃链活动性很大,则DPH分子从吸收到发射这段时间内将随着磷脂分子的活动而有不同程度的倾斜(或转动),以致发射的荧光其偏振度减小。所以荧光偏振度越小,说明膜脂的流动性越大,即微粘度越低。

二、红细胞膜流动性与血瘀证的研究

活血化瘀研究是中医治则研究中最活跃的领域之一。已从生化、病理、生理、血流动力学、血液流变学、微循环等多方面对活血化瘀的原理作了较多的研究。近年来,对红细胞膜流动性与血瘀证的关系也作了一些探讨。聂松青等利用肾上腺素加冷刺激造成实验性大鼠血瘀模型,从细胞水平观察大鼠血瘀模型红细胞膜表面形态、渗透脆性及膜脂区微粘度的变化。结果表明,血瘀模型大鼠红细胞结构发生了异常,渗透脆性升高,膜脂区微粘度增大⁽¹⁾。胡庆福等采用荧光偏振技术对健康人、冠心病及恶性肿瘤(乳腺癌、胃癌、结肠癌等)的血瘀证患者红细胞膜流动性作了检测,结果冠心病和恶性肿瘤血瘀证患者的红细胞膜荧光偏振度数据和平均微粘度数据,均高于健康人($P<0.05$)。表明冠心病和恶性肿瘤患者红细胞膜的流动性降低,使红细胞的变形能力减弱,从而影响血液在血管网中的流动性,促使微循环障碍的发生⁽²⁾。李其松等应用荧光偏振技术对36例血瘀证缺血性脑血管病和21例无血瘀健康人的红细胞膜脂区微粘度进行比较,并用医学统计多因子逐步回归分析法对36例瘀证缺血性脑血管病患者的微粘度与血液系统中其他16项指标进行相关分析,结果:(1)瘀证缺血性脑血管病患者红细胞膜脂区微粘度(3.55 ± 0.21 泊)明显高于无瘀健康人(2.770 ± 0.12 泊), $P<0.001$;(2)瘀证缺血性脑血管病患者红细胞膜脂区微粘度与同时测定的红细胞电泳时间和高密度脂蛋白含量最为相关,前者呈正相关,而后者呈负相关。提示增加红细胞膜表面的流动性和增加高密度脂蛋白的浓度,对防治血瘀证缺血性脑血管病具有重要意义⁽³⁾。

从以上几篇文献中不难看出,血瘀证其红细胞膜微粘度升高,流动性降低。无论是血瘀模型动物的红

细胞膜，还是临床血瘀证患者的红细胞膜，其变化非常一致。变形是红细胞膜的一种特殊功能，在血液循环过程中，特别是在微循环过程中，红细胞的形状经常发生改变，由双凹盘形变为折叠状，以便顺利通过口径小于其直径的毛细血管网。红细胞膜的流动性和红细胞的变形能力有关⁽⁴⁾，所以它也是影响血液流动性的重要因素。血瘀证患者红细胞膜的流动性减小，可使红细胞的变形性降低，从而导致微循环障碍，并容易形成微血栓。

三、针灸效应与红细胞膜流动性

李其松等通过对耳针（“口”、“肺”、“神门”三个穴位）戒烟者红细胞膜流动性的研究表明：长期吸烟者，吸烟前基础红细胞膜流动性与吸2支烟后的流动性之间，均数差异有显著意义，后者的流动性显著降低，表明吸烟能引起膜脂区流动性变化；针耳穴位后，流动性显著增加，与吸烟前基础红细胞膜流动性无显著差异。从分子水平揭示了吸烟的危害以及针刺穴位戒烟的新机制⁽⁵⁾。

四、细胞膜流动性与中医临床治疗

查良伦等采用自拟中药天寿液治疗非胰岛素依赖型（Ⅰ型）糖尿病患者65例，观察治疗前后红细胞膜活性和能量代谢变化，探讨糖尿病的发病机理及中药对本病的治疗效果。结果表明，Ⅰ型糖尿病患者治疗前红细胞膜荧光偏振度和微粘度明显大于对照组，天寿液治疗半年后，红细胞膜荧光偏振度和微粘度明显降低。提示天寿液可提高红细胞膜流动性，从而改善了患者的血液高粘滞性，有利于减少或预防心、脑血管系统和神经病变等并发症的发生⁽⁶⁾。

五、中药对细胞膜流动性的影响

研究中药对细胞膜流动性的影响，可以从分子生物学角度揭示中药作用原理。

蜂王精对大鼠红细胞膜流动性影响的研究表明⁽⁷⁾，喂以高胆固醇食物的大鼠，红细胞膜流动性降低，蜂王精治疗后，流动性升高。胆固醇在膜上的含量与其在血清脂蛋白中的含量存在一定的分配比例，在此比例下建立平衡，因而红细胞膜流动性能精确反映血清脂蛋白中胆固醇含量或游离胆固醇总量或胆固醇/磷脂比值，为其治疗高脂血症提供了实验依据。另外，在膜胆固醇含量增高或胆固醇/磷脂比值升高、流动性下降的情况下，往往使膜表面区域增加，出现皱折，以至成为棘细胞。这种细胞变形性降低、脆性变大，通过脾脏时速度减慢甚至遭到破坏，这在严重的肝脏患者，如酒精中毒的肝硬变患者中常可见到。这又为蜂王精对肝硬变、棘细胞贫血症等也有良好的治

疗作用提供了实验依据和分子基础。

丹参素为传统活血化瘀药丹参根中的水溶性活性成分。丹参素具有抑制血小板聚集作用，其机制与升高血小板内cAMP和抑制磷酸二酯酶活性有关，并与PGE升高血小板cAMP有协同作用。提示丹参素系通过影响血小板环核苷酸代谢而实现它抑制血小板聚集的作用。根据近年的“移动受体”假说认为，cAMP行使第二信使的信息传递作用，与细胞膜的流动性有关。丹参素在抑制血小板聚集的同时，使血小板膜流动性明显增大。提示丹参素升高血小板cAMP，抑制血小板聚集，治疗冠心病有效。可能与重新调整血小板膜的流动性有关⁽⁸⁾。

血小板的粘附、聚集和释放反应，与血小板膜流动性密切相关，膜流动性的改变又可明显影响血小板对致聚物质的反应性。石琳等在研究秃毛冬青的活性成分之一青心酮（3，4-二羟基苯乙酮）时发现，抑制血小板聚集剂量的青心酮能显著增大血小板膜的荧光偏振度和微粘度值，使膜流动性降低，提示青心酮抑制血小板的聚集作用可能与其降低血小板膜的流动性有关⁽⁹⁾。

川芎嗪系川芎有效成分之一。以川芎嗪治疗急性缺血性脑血管疾病和冠心病心绞痛均有较好疗效。它具有抑制血管平滑肌痉挛，改善急性心肌缺血等作用，并能抑制血小板聚集，降低血小板活性。聂松青等的研究表明⁽¹⁰⁾，血小板聚集和川芎嗪抗聚集作用，与血小板膜的生物物理性质及表面状况有关。他们首先用比浊法证实了川芎嗪对血小板聚集的抑制作用，而这种作用和膜流动性升高、电泳迁移率增大有一定相关性。药物浓度增大，则抑制聚集作用加强，血小板膜流动性升高，电泳迁移率加快。作者进一步分析认为，川芎嗪抑制血小板聚集的原因可能是它置换了膜上的 Ca^{2+} ，从而使膜流动性升高，电泳迁移率加快。由于 Ca^{2+} 被置换，血小板聚集受抑制。另有研究表明，川芎嗪对兔红细胞膜流动性无明显影响⁽¹¹⁾。

以上几篇文献均是研究中药对血小板聚集与血小板膜流动性影响的。抑制血小板聚集剂量的川芎嗪、丹参素能使血小板膜流动性升高，而青心酮则使血小板膜流动性减小，也能抑制血小板聚集。乍看难以理解，由于影响膜流动性的因素较多，在研究中要具体情况具体分析。膜流动性的改变，在不同情况下，可能是因，也可能是果。另外，膜流动性过分增加或减少都将影响其正常生理功能，因此在研究中药对膜流动性影响时，要分清药物的影响是使膜流动性向正常方面转化，还是相反。这样才能合理分析其结果。笔

者认为,在研究中药对细胞膜流动性影响时,要加强在体实验,结合体外实验,综合分析才较为可靠。

中国中医研究院广安门医院根据中医扶正培本法则拟定的脾肾方(由党参、枸杞子、女贞子、白术、菟丝子、补骨脂等药物组成)可减轻肿瘤患者化疗副反应,延长晚期胃癌患者生存时间,防止 lewis 肺癌转移。实验研究发现:该方对 L_{1210} 腹水癌小鼠具有免疫调节作用。DBA 纯系健康对照小鼠脾淋巴细胞正常增殖,荧光偏振度较大,脂质流动性小; L_{1210} 腹水癌小鼠脾淋巴细胞增殖大大减少,荧光偏振度减小,膜流动性增大。以 $0.4g/kg$ 脾肾方分别给健康和 L_{1210} 小鼠灌胃 9 d 后,脾肾方可使脾淋巴细胞增殖升高,并能调节膜流动性接近于健康小鼠。对骨髓细胞膜流动性也有相同作用。初步揭示了脾肾方对免疫不平衡动物 T 细胞功能的调节作用和骨髓细胞、脾淋巴细胞膜流动性相关的机制^[12]。

陈泽涛等采用荧光偏振技术测定了应用中药治疗前后,淋巴白血病小鼠(L_{7212})淋巴细胞膜及红细胞膜流动性的变化。结果提示:补益中药可以通过降低白血淋淋巴细胞膜的流动性,改善膜结构及功能,调节膜胆固醇/磷脂克分子比值发挥治疗作用^[13]。

六、细胞膜流动性与方剂学研究

韩涛等应用荧光偏振技术对附子汤及拆方对正常小白鼠红细胞膜流动性的影响进行观察,结果表明:连续用药 8 d 后,与对照组相比,附子汤可以明显提高红细胞膜流动性,原方五味药的配伍后显著优于其他拆方组($P < 0.01$),方中附子、人参、白芍作用较突出。以党参加量取代人参后,与原方比较无明显差异($P > 0.05$),提示配伍后党参代替人参的可能性^[14]。

叶向荣等用荧光偏振技术分别观察了黄芪、赤芍及补阳还五汤对正常小鼠红细胞膜流动性的影响。结果表明黄芪给药 10 d 组与对照组比较,红细胞膜流动性无显著差别,连续给药 15 d 则膜流动性显著提高($P < 0.05$)。赤芍和补阳还五汤组与对照组比较,红细胞膜流动性均显著增大,复方效应大于单味。赤芍对黄芪呈现出显著的协同效应^[15]。

七、设想与展望

膜与疾病的研究表明:许多疾病除病变器官或组织的细胞膜异常外,常伴有红细胞膜的异常。虽然这些异常大多数不是特异的,但由于不同的疾病中有不同的改变,因此,有可能借以协助诊断、判断病情。还可作为研究药物作用的方法。血细胞取样方便,便

于检测,故常用之。前述研究表明,血瘀证能引起红细胞膜流动性改变,其他病、证对血细胞膜也可能产生某种影响。可以设想,在系统弄清中医病、证与细胞膜流动性的关系的基础上,弄清中药、针灸、气功对细胞膜流动性的影响,不仅为中医临床诊断寻找新依据,也为临床治疗(用药、针灸、气功)提供新依据。通过归纳总结、找出规律,将大大丰富中医药理论,提高中医临床疗效。

参 考 文 献

1. 聂松青,等。肾上腺素加冷刺激对大鼠红细胞膜的影响——“血瘀”模型红细胞特性初探。中西医结合杂志 1987; 7(6):360。
2. 胡庆福,等。血瘀证患者红细胞膜流动性的观察。中西医结合杂志 1989; 9(7):405。
3. 李其松,等。缺血性脑血管病患者红细胞膜脂区流动性的研究。中西医结合杂志 1989; 9(10):587。
4. Cooper RA. Abnormalities of cell membrane fluidity in the pathogenesis of disease. N Engl J Med 1977; 297:371。
5. 李其松,等。耳针戒烟者红细胞膜流动性变化。中国针灸 1986; (4):38。
6. 查良伦,等。天寿液对 II 型糖尿病患者红细胞膜活性和能量代谢的影响。中西医结合杂志 1990; 10(8):455。
7. 聂松青,等。蜂王精对大鼠红细胞膜流动性的影响。北京医学院学报 1983; 15(4):249。
8. 石琳,等。用荧光偏振法研究丹参素对血小板膜脂质流动性的影响。中药药理与临床 1985; 创刊号:101。
9. 石琳,等。用荧光偏振技术研究 3,4-二羟基苯乙酮对血小板膜流动性的影响。中国药理学报 1986; 7(2):11。
10. 聂松青,等。川芎嗪对兔血小板膜流动性、电泳迁移率的影响及其与抗凝作用的关系。药学学报 1985; 20(9):689。
11. 石琳,等。川芎嗪对实验性高脂血症家兔的抗脂质过氧化及升高动脉壁前列环素的作用。中药药理与临床 1986; 5(5):18。
12. 段绍瑾,等。脾肾方对 L_{1210} 腹水癌小鼠的免疫调节作用。中西医结合杂志 1990; 10(7):426。
13. 陈泽涛,等。中药对淋巴细胞型白血病小鼠细胞膜流动性的影响。中西医结合杂志 1991; 11(1):30。
14. 韩涛,等。《伤寒论》附子汤对小鼠红细胞膜流动性的影响。全国中药方剂研究学术讨论会论文汇编 1990:86。
15. 叶向荣,等。黄芪、赤芍及补阳还五汤对小白鼠红细胞膜流动性的影响。全国中药方剂研究学术讨论会论文汇编 1990:95。