

· 综述 ·

黄芪对心血管系统的作用

北京中医学院东直门医院(100070) 雷正一* 王硕仁

药用黄芪为豆科紫云英膜荚黄芪 (*Astragalus membranaceus* (Fisch) Bge.) 及内蒙黄芪 (*Astragalus membranaceus* (Bge.) (*A. mongolicus* Bge.) Hsian) 的根, 是临床上最常用的补气药之一。李时珍认为“耆, 长也。黄耆色黄, 为补药之长, 故名。”因此, 近年来有关黄芪的研究很多, 本文主要就黄芪在心血管方面的研究工作综述如下。

一、黄芪对血压的影响

人们早已认识到黄芪具有降压作用, 近年来的研究工作不仅进一步证实了黄芪的这一作用, 并对其降压机理及降压的有效成份进行了较为深入的研究。如郭兆贵⁽¹⁾应用恒流灌注法测定实验狗后肢血管阻力及体动脉压, 证实黄芪的乙醇提取物使实验动物体动脉压下降差值平均为 54.9 ± 3.2 mmHg, 后肢血管阻力指数降低值平均为 46.9 ± 4.80 。证实黄芪有降压作用, 其降压作用的机理是扩张血管。

红芪产于甘肃, 是药用黄芪的一个品种, 可作为黄芪入药。有实验证实红芪亦具有降压作用, 如一次静脉给红芪水提物 0.75 g/kg 后可使家兔动脉血压下降 34.6% 。推测其降压作用的机理是抑制钙的内流。

曾有报道认为黄芪中含有的 α -氨基酪酸为其降压活性成份, 并将其含量作为黄芪的质控指标。郭兆贵证实 α -氨基酪酸确有降压及扩张血管作用。但是, 在对不同产地及不同等级黄芪的对比研究中, 发现黄芪的降压及降低外周血管阻力作用强度与其 α -氨基酪酸含量无明显平行关系, 如山西甲级黄芪 α -氨基酪酸含量为甘肃黄芪的 3 倍多, 但其降压及降低外周阻力的强度却明显低于后者。由此看来在血管效应方面, α -氨基酪酸并不完全代表黄芪。黄芪扩张血管的作用与胆碱能系统和组胺的释放或肾上腺素能 α 、 β 受体无关⁽¹⁾。

在对麻醉猫的实验中发现黄芪皂甙甲可使其血压下降, 并能直接扩张血管, 其降压效果不为苯海拉明或阿托品所阻断。因此认为黄芪皂甙甲亦是黄芪降压的有效成份之一⁽²⁾。

给自发性高血压大鼠服用黄芪水煎剂后, 可使其血压上升幅度得到控制, 与对照组相比, 差别具有非常显著性意义。还观察到服用黄芪后可使自发性高血

压大鼠尿量增多, 尿醛固酮排出增高, 尿中缓激肽排泄增多(与对照组相比, $P < 0.05 \sim 0.01$); 血浆中肾素活性降低, 纹状体中脑啡肽含量明显升高, 心肌羟脯氨酸含量降低的情况在服用黄芪后有所好转。认为黄芪的降压作用不但是由于扩张血管, 而且与中枢脑神经, 肾素-血管紧张素-醛固酮系统, 激肽释放及羟脯氨酸等方面有关⁽³⁾。

临床应用黄芪治疗高血压病的辨证研究发现, 黄芪适用于高血压病以气虚或气虚痰浊见证者, 不宜用于肝风、肝阳见证者。黄芪的用量比较灵活, 如用以降压则宜重用, 用量多在 30 g 以上; 如用以升压则宜轻用, 多不超过 15 g。另外, 还总结出黄芪与其他药物的配伍规律, 如黄芪与葛根同用, 常用于高血压兼见颈项强痛者; 与防己同用, 常用于高血压兼见下肢水肿者⁽⁴⁾。

二、黄芪对心功能的影响

热稀释法是一种直接而准确的有创性心功能检测方法, 目前国内用之不多, 用作观察中药疗效亦少有报道。朱伯卿等⁽⁵⁾运用气囊漂浮导管, 观察 14 例气虚型心衰患者, 在静脉推注黄芪注射液后 15 min 及 60 min 测定心排出量、每搏量、心脏指数, 测 2~3 次后取平均值。结果在推注黄芪 15 min 后各指标已明显改善, 60 min 时心脏指数由原来的 3.11 ± 0.98 升至 3.65 ± 0.99 L/min $\cdot$ m² ($P < 0.001$); 心排出量由原来的 5.24 ± 1.72 增至 6.14 ± 1.75 L/min ($P < 0.001$); 每搏输出量由原来的 5.57 ± 22.98 增至 77.36 ± 23.8 ml/次 ($P < 0.01$); 每搏指数由原来的 39.64 ± 22.98 增至 46.43 ± 14.52 ml/次 $\cdot$ m² ($P < 0.001$)。而丹参注射液无改善心功能的作用。推注黄芪后肺动脉收缩压、肺动脉舒张压、肺楔压及心率均无显著性改变。在其一系列临床报道中均重复了这些观点^(6, 7)。

秦腊梅等⁽⁸⁾给 14 例冠心病患者静脉注射参芪注射液 20 ml, 1 h 后患者心功能明显改善, PEP/LVET 由 0.53 降至 0.49 , $P < 0.05$ 。并发现黄芪对实验鼠心肌 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性无明显抑制作用, 但却可抑制磷酸二酯酶(PDE)活性, 其作用强度呈明显的剂量依赖关系。PDE 是 cAMP 的分解酶, PDE 被抑制后, cAMP 的分解减少, 浓度升高(实

* 现在北京针灸骨伤学院(北京 100015)

验组为 6.58 ± 0.58 pmol/mg 湿组织, 生理盐水对照组 0.28 ± 0.24 pmol/mg 湿组织, $P < 0.01$)。心肌中 cAMP 浓度升高, 激活了依赖 cAMP 的蛋白激酶, 使钙通道膜蛋白磷酸化, 钙内流增加, 同时细胞内 cAMP 增加, 促进了肌浆网钙的释差, 从而使心肌细胞兴奋-收缩耦联加强, 此即黄芪的强心机理。雷正一等通过服用黄芪口服液前后冠心病患者心功能及红细胞 ATP 酶活性的测定, 从临床上验证了上述观点。

三、黄芪保护心肌的作用

保护心肌, 减轻缺血氧时的损伤是临床治疗冠心病时所急需解决的问题。有不少实验证实黄芪确有保护心肌、减轻缺血氧时心肌损伤程度的作用, 并对其机理进行了探讨。但尚未见到有关临床报道。现简述如下。

采用二次冠脉结扎法造成麻醉犬急性心肌缺血模型, 用心电图标测法观察心肌缺血情况。结果在静脉注射芪附注射液后, ST 段抬高 ≥ 2 mV 的各点的平均值及 ST 段抬高的点数占全部标测点的百分数均较用药前降低, 用药后犬心率减慢, 血压下降, 心脏指数提高, 左室压力上升最大速率、左室做功指数、张力-时间指数和心肌耗氧量指数均降低, 室壁厚度变薄程度减轻, 证实芪附注射液有保护心肌作用。黄芪多糖亦可对抗垂体后叶素引起的大鼠急性心肌缺血, 且大剂量 (500 mg/kg) 较小剂量 (250 mg/kg) 作用明显, 并有对抗心律失常的作用^[9]。

以黄芪为主要成份的党参黄芪注射液可扩张实验小鼠冠状动脉, 改善心肌微循环, 增加冠脉血流量及心肌营养血流量, 并可对抗因垂体后叶素引起的心肌缺血。黄芪可扩张因去甲肾上腺素所致金黄地鼠颊囊微血管的收缩, 增加血管口径^[10]。

给无葡萄糖的 Eagle 培养基充氮, 造成培养心肌细胞的缺糖模型, 结果无氧无糖加黄芪培养心肌细胞的超微结构与有氧有糖组基本相同, 大部份细胞核正常, 线粒体结构基本正常, 偶见线粒体嵴减少, 肌浆内可见微肌丝组成的肌原纤维排列整齐。心肌细胞释放出的乳酸脱氢酶 (LDH) 比无氧无糖组明显减少 (9.04 ± 7.12 、 147.3 ± 8.3 u%), 心肌细胞仍具有搏动功能。推测其机理是黄芪可改善心肌营养, 降低心肌耗氧量, 使氧的供需维持平衡, 并可稳定细胞膜, 从而减轻心肌细胞的损伤^[11]。

心肌内含 cAMP 含量的升高及 cAMP/cGMP 比值的失调, 可加重心肌细胞的损伤, 并可致严重心律失常, 冰水应激大鼠心肌 cAMP 及 cGMP 明显高

于正常大鼠, 益气温阳药黄芪及附子可使应激大鼠心肌 cAMP 含量明显降低, cAMP/cGMP 比值降低, 从而对心肌产生保护作用^[12]。

以黄芪为主要药物的气血注射液可降低心肌耗氧量, 减少大鼠线粒体内氧化磷酸化效率, 并有解耦联作用。黄芪还可提高红细胞中 2, 3-二磷酸甘油酸的含量, 稳定脱氧血红蛋白的结构, 降低血红蛋白对氧的亲合力, 使氧离曲线右移, 提高其输氧能力。因此可缓解由于缺氧引起的不良反应, 达到保护心功能的作用^[13]。

自由基是造成心肌再灌注损伤的较主要因素之一^[14]。近年来的研究证实黄芪可使氧自由基的清除酶超氧化物歧化酶 (SOD) 活力提高, 过氧化脂质 (LPO) 含量降低, 从而减轻自由基造成的损伤。如应用嘌呤-黄嘌呤氧化酶-鲁米诺化学发光法实验, 证实了黄芪水提物及其化学成份槲皮素具有抗自由基作用, 其抑制发光强度 50% 的浓度 (LC_{50}) 为 $130.0 \mu\text{g/ml}$ ^[15]。用等量五味子、党参及黄芪三药制成 10% 的水煎剂给小鼠灌胃, 每天 1 次, 0.5 ml/只 , 对照组灌等量水, 20 天后测得实验组小鼠红细胞 SOD 活力为 $420 \pm 4.53 \text{ u/ml}$, 对照组为 $330 \pm 3.85 \text{ u/ml}$, 两组相比 $P < 0.01$ ^[16]。用挟止法造成大鼠肾缺血再灌注模型, 观察到缺血再灌注组与正常肾相比, 缺血再灌注侧肾 LPO、BUN 及血 LPO 明显升高 ($P < 0.05 \sim 0.01$)。应用黄芪后, 缺血再灌注侧肾 LPO 含量明显低于缺血再灌注而未用黄芪 ($P < 0.01$) 与正常肾 LPO 含量相似 ($P > 0.05$)。结果证实黄芪对缺血再灌注肾脏具有保护作用^[17]。

黄芪通过调节心肌细胞内 cAMP/cGMP, 稳定生物膜及亚细胞器, 减少线粒体氧化磷酸化效率, 降低心肌耗氧量, 以提高心肌耐缺氧能力。黄芪还可改善微循环, 使血管扩张, 增加心肌营养血流量, 从而起到保护心肌的作用。尽管黄芪具有保护心肌, 减轻缺血缺氧时心肌的损伤作用, 也有不少以黄芪为主药组成的复方治疗冠心病的临床报道, 但是尚未见到有关黄芪治疗缺血性心脏病的临床报道。

四、黄芪对血流变学指标及血小板的影响

在血瘀证的微观研究中, 血液流变及血小板功能的研究是其重要内容。根据中医气血理论, 气为血帅, 气行则血行, 气虚则行血无力而致血瘀。因此, 通过补气可使血瘀得到改善。如用黄芪口服液给小鼠灌胃, 并用相同体积的生理盐水为对照, 结果黄芪口服液可使体外血栓长度减少, 血栓干、湿重减轻 (与生理盐水对照组相比, $P < 0.05$), 并可使血小板粘

附率降低(与对照组相比, $P < 0.05$)。说明黄芪口服液能抑制血栓形成及血小板粘附率⁽¹⁸⁾。以黄芪为主药的气血注射液及补阳还五汤对家兔血小板聚集率亦有明显抑制作用(抑制率为 42.3~77%)⁽¹⁹⁾。顾丽珍等⁽²⁰⁾观察了益气药黄芪、理气药木香及养血活血药当归三味药单用和两两配伍使用时,对 ADP 诱导家兔血小板聚集性及解聚性的影响。结果观察到三味药物一定浓度范围内均可明显抑制家兔血小板聚集性。由 50% 聚集抑制率看出,木香作用最强,黄芪最差,木香的作用强度为黄芪的 2.12 倍。两两配伍时作用均比在各自相应剂量单用时强,但只有将较小浓度的两个单味药合并使用时才能看到明显的增强效应。反之则有一定的拮抗作用。由此看来,补气药并非活血药,其改善血瘀证的作用强度弱,与活血药及行气药同用时具有协同作用。

红细胞的变形能力对血液流变学指标有直接影响,黄芪在体外实验中能明显改善系统性红斑狼疮患者的红细胞变形能力⁽²¹⁾。

朱伯卿等^(6,7)在对慢性心力衰竭患者的研究中观察到,应用黄芪后可使患者血液流变学指标,尤其是全血比粘度降低,红细胞电泳时间缩短,血小板聚集功能亦有下降趋势。认为补气药黄芪在改善心功能的同时,也改善了“血瘀”。在其以后的一系列临床报道中除了证实上述结果外,还报道了补气药黄芪与活血药丹参有协同作用,两药合用可明显降低全血比粘度及纤维蛋白原,并使血小板聚集功能得到明显抑制(由 $75.17 \pm 21.15\%$ 降至 $58.78 \pm 24.71\%$, $P < 0.01$)。我们实验观察到以含有黄芪的气血注射液可明显抑制冠心病患者血小板粘附功能,使其由药前的 $27.07 \pm 2.27\%$ 下降至 $14.46 \pm 5.83\%$,药前与药后相比, $P < 0.05$ 。进一步分析发现,以益气养血活血为法组成的气血注射液(人参、黄芪及当归)对以气虚见证的冠心病患者的血小板聚集功能有明显抑制作用,而对阳虚血瘀或挟有痰湿见证者则有可能促进其血小板聚集。说明药证相符,则可达到较好疗效;药证不符,则不仅不能达到预期的疗效,反而可能出现相反的结果。证明了中医辨证论治的正确性⁽²²⁾。

血小板内 cAMP 对血小板具有稳定作用。以冰水作为刺激,观察到黄芪可提高应激小鼠血小板 cAMP 含量(服用黄芪应激组 $2.71 \pm 1.17 \text{ pm}/10^8$ 血小板)明显高于生理盐水应激对照组($1.55 \pm 0.89 \text{ pm}/10^8$ 血小板); $P < 0.05$ 。如将黄芪与丹参配伍使用,则可使应激小鼠血小板内 cAMP 含量提高更明显($3.22 \pm 0.82 \text{ pm}/10^8$ 血小板),与生理盐水应激对

照组相比差别具有非常显著性意义, $P < 0.01$ 。即益气药黄芪与活血药丹参在提高血小板内 cAMP 含量方面有协同作用⁽²³⁾。进一步研究发现黄芪对钙调蛋白(CaM)具有抑制作用,其作用较党参及参芪液强,并呈明显的量效关系。CaM 是磷二酯酶的活化蛋白,磷酸二酯酶的活性依靠 CaM 的调节。黄芪通过抑制磷酸二酯酶的活性,从而使血小板内 cAMP 水解减少,含量升高⁽²³⁾。另外,在临床观察中发现黄芪可使冠心病患者血浆 TXB₂ 含量明显降低,6-keto-PGF_{1 α} 含量明显升高,6-keto-PGF_{1 α} /TXB₂ 升高⁽¹⁹⁾。

总之,黄芪可改善血流变学的异常,抑制亢进的血小板功能。其机理与黄芪增强红细胞变形能力及调节花生四烯酸代谢,使 TXB₂ 降低,6-keto-PGF_{1 α} 升高,以及使血小板内 cAMP 含量升高有关。

五、黄芪对病毒性心肌炎的作用

杨英珍⁽²⁴⁾对 35 例病毒性心肌炎经核素心血管造影,观察到黄芪口服液及静脉注射黄芪后可使患者左室射血分数、相对搏出量及相对舒张末期容量明显提高,室壁活动异常情况改善。任伟⁽²⁵⁾用黄芪注射液治疗病毒性心肌炎心功能不全 36 例。结果左室舒张末期容量、收缩末期容量显著减少,心排出量、射血分数等指标明显升高,同时患者临床症状明显缓解,免疫功能得到了恢复,患者血清 α -干扰素效价明显提高(由 3.0 ± 1.5 升至 4.7 ± 1.1 , $P < 0.01$),自然杀伤细胞活性显著增高(48 ± 18 升至 $64 \pm 14\%$, $P < 0.01$)。

通过对培养大鼠心肌细胞感染 coxsackie B-2 病毒后早期加入黄芪注射液的观察,发现与对照组相比,加入黄芪组的心肌细胞形态保持完整,并具有搏动功能,其搏动频率和节律稳定,电位幅度和形态正常,各项电参数不因感染病毒时间的不同而有任何差异,证明黄芪对感染 coxsackie B-2 病毒的心肌细胞有保护作用。使培养心肌细胞的形态完整及有正常的搏动功能⁽²⁶⁾。

黄芪治疗病毒性心肌炎的机理可能是通过提高患者的免疫功能以及直接保护因病毒感染的心肌细胞而达到的。另外,黄芪还可提高病毒性心肌炎患者的心功能,并使临床症状得到改善。

六、黄芪对心肌电活动的影响

在对心脏病患者信号平均心电图的观察中发现,黄芪可显著缩短心室晚电位的时限,由 $44.5 \pm 5.9 \text{ s}$ 缩至 $39.88 \pm 3.3 \text{ s}$, $P < 0.01$ 。但不能使其消失⁽²⁷⁾。以黄芪液为主的参芪对离体兔心窦房结自律细胞具有

负性变时效应,使自律细胞动作电位4相时程延长,自律性降低,心率减慢。参芪的这一作用并非是抑制 β 受体而达到的。参芪液还可使兔心室肌动作电位复极化幅度下降30%的时程(APD_{30})由 137.9 ± 2.97 s延长至 159.56 ± 8.98 s, $P < 0.01$ 。而 APD_{30} 相当于心肌动作电位的2相时程。推测参芪的这一作用是通过使钾通道激活速度减慢而造成的^[28]。

参 考 文 献

1. 郭兆贵,等. 黄芪的外周扩张血管作用及与 α -氨基酸的比较. 中医杂志 1980; 21(5): 73.
2. 张银娣,等. 黄芪皂苷甲的抗炎和压低作用. 药学学报 1984; 19(5): 333.
3. 宋代军,等. 黄芪对高血压大鼠血压和羟脯氨酸的影响. 上海第二医科大学学报 1989; 9(2): 183.
4. 杨立祥. 黄芪降压妙在巧. 中医杂志 1990; 31(2): 60.
5. 朱伯卿,等. 黄芪注射液对心脏正性肌力作用的研究. 上海中医杂志 1987; (1): 47.
6. 朱伯卿,等. 气血相关理论的研究补气药治疗气虚血瘀型心力衰竭. 中西医结合杂志 1986; 6(2): 75.
7. 朱伯卿,等. 补气活血药治疗气虚血瘀型心力衰竭的临床观察. 中西医结合杂志 1987; 7(10): 591.
8. 秦腊梅,等. 党参、黄芪补益心气作用的研究. 中药药理与临床 1987; 3(3): 31.
9. 李增曦,等. 芪附注射液对麻醉犬急性心肌缺血,左室功能和血流动力学的影响. 中西医结合杂志 1982; 2(1): 39.
10. 薛全福,等. 川芎、黄芪对金黄地鼠颊囊微循环的作用. 中华医学杂志 1986; 66(7): 409.
11. 陈家畅,等. 黄芪对体外培养心肌细胞缺血缺氧缺糖性损伤保护作用的超微结构研究. 新中医 1990; 22(3): 52.
12. 韩新民,等. 温阳益气中药对应激大鼠心肌环核苷酸含量的影响. 中成药研究 1987; (11): 27.
13. 张晓容,等. 气血注射液对心肌耗氧量和红细胞中2,3-DPG含量的影响. 中西医结合杂志 1987; 7(10): 606.
14. 温 勇,等. 血脂代谢和脂质过氧化在冠心病中的作用初探. 陕西医学杂志 1991; 20(6): 333.
15. 谢海林,等. 槲皮素及一些中草药提取物抗自由基作用的初探. 苏州医学院学报 1989; 9(4): 278.
16. 张启凤,等. 五味子、党参、黄芪复方液对大鼠红细胞超氧化物歧化酶活性的影响. 陕西中医学院学报 1990; 13(3): 45.
17. 陈鸿琳,等. 黄芪对大鼠缺血再灌注时过氧化脂质含量的影响. 徐州医学院学报 1989; 9(3): 186.
18. 赵洪武,等. 党参黄芪注射液对冠状动脉作用的研究. 中国医院药学杂志 1989; 9(6): 162.
19. 王硕仁,等. 气血注射液对冠心病心绞痛患者血小板功能的影响. 中西医结合杂志 1987; 7(1): 12.
20. 顾丽珍,等. 气血药配伍应用协同效应的实验观察. 中西医结合杂志 1987; 7(1): 63.
21. 戴稼禾,等. 黄芪药物对人体红细胞变形能力作用的实验研究. 贵州医药 1987; 11(1): 23.
22. 韩新民,等. 中药附子、黄芪及丹参对应激大鼠心肌核苷酸的影响. 全国第二届活血化瘀研究学术会论文摘要汇编 1986: 51.
23. 秦腊梅,等. 补气药党参、黄芪对血小板钙调蛋白活性的影响. 中药药理与临床 1988; 4(3): 25.
24. 杨英珍,等. 黄芪对病毒性心肌炎患者左室功能的影响. 上海医科大学学报 1989; 16(2): 87.
25. 任 伟,等. 黄芪治疗病毒性心肌炎心功能减退临床疗效观察. 中国急救医学 1991; 11(3): 38.
26. 袁卫龙,等. 黄芪对培养大鼠心肌细胞感染Coxsackie B-2病毒的电生理研究. 中西医结合杂志 1989; 9(6): 355.
27. 施海明,等. 心室晚电位的临床意义及中西药物干预作用的初步探讨. 中西医结合杂志 1991; 11(5): 265.
28. 房良敏,等. 参芪注射液兔窦房结自律细胞电活动的效应. 北京中医学院学报 1986; 9(4): 31.

· 书 讯 ·

大型实用工具书《中药现代研究与临床应用》1993年8月即将出版

汇集中药最新研究成果,为新药研制开发提供最详实基础资料的大型实用工具书《中药现代研究与临床应用》即将出版。该书全面反映了常用中药各领域的研究成果,对常用中药的化学成分、分析方法、药理作用、制剂学研究及炮制学研究、组织培养及现代临床应用逐项进行全面的论述,并与美国权威文献检索机构进行计算机联网,获得了大量国外研究中药的资料。全书共引用国内外论文超过1万篇,仅人参就有540余篇,书末附有化学成分名和化学结构检索,有很大的实用参考价值,对广大的中医药工作者具有很大的参考意义。该书由中国中医研究院中药研究所、图书情报研究所等单位的数十名药学工作者协作编写。全书200万字,定价78元,邮购另加10%邮费。来信请寄中国中医研究院中药研究所阴健收,邮政编码:北京100700。