

· 综述 ·

中医药研究中有关自由基研究近况

许沛虎¹ 赵敬华² 李世旭³

自由基是体内正常代谢的中间产物,体内既有生成自由基的体系,也有清除自由基的体系;自由基对机体既有有利的一面,也有不利的一面。在病理情况下,由于自由基生成过多或清除体系发生故障,则可对机体造成损害。本文仅就从自由基角度探讨中医药理论的近况作一综述。

1 自由基与中医证型的研究

1.1 自由基与肾虚证 中医理论认为:肾主人体生长发育,肾虚是衰老的重要原因。而现代研究表明,自由基损伤是衰老的重要原因之一,故对肾虚证与自由基损伤的关系研究较多。陈曼珍等检测了 66 例肾虚患者的超氧化物歧化酶(SOD)活性,结果表明,肾虚患者的 SOD 活性明显低于健康人($P < 0.01$),而且肾阴阳两虚或病情危重者与肾阴虚、肾阳虚比较, SOD 值更低($P < 0.01$)。说明病情越重,病程越长, SOD 活性越低;并提示 SOD 活性降低,自由基含量升高可作为肾虚证的辨证指标之一⁽¹⁾。李承军等将 126 例老人分为肾阴虚、肾阳虚两组检测指甲中自由基含量,并与健康人对照。通过检测发现:肾阴虚、肾阳虚两组指甲中自由基含量均高于健康组,其中肾阴虚组与健康组比较 $P < 0.05$;两组患者的 SOD 活性均显著降低($P < 0.05$),而且血清过氧化脂质(LPO)含量亦高于正常值,其中肾阴虚组与健康组比较有明显差异($P < 0.01$)⁽²⁾。张文彭等检测了 98 例老年人,发现肾虚组 LPO 水平明显高于非肾虚组($P < 0.05$),也高于健康中老年人(107 名),并认为测定 LPO 可了解体内自由基代谢水平,而且 LPO 水平变化可能是肾气充盈与否的重要内在物质基础之一⁽³⁾。

1.2 自由基与气虚证 陈文为认为:从能量代谢方面而论,细胞内 ATP 合成不足是产生气虚证的内在物质基础,而 ATP 合成率降低又与自由基代谢有密切联系,主要是由于致病因素引起机体清除自由基的能力下降,积累过剩的自由基首先与线粒体内、外膜脂肪酸发生脂质过氧化,破坏膜脂层结构,导致膜脂层排列松散,内膜嵴减少,其合成 ATP 的效率

降低,形成由自由基反应诱发的细胞结构与功能交替损伤的恶性循环,以致维持正常生命活动的能源(气力)不足,产生各种气虚证候。故自由基代谢失衡可能是气虚证产生的机制之一⁽⁴⁾。罗陆一等研究表明:肾气虚患者(31 例)SOD 活性明显低于健康人($P < 0.01$)⁽⁵⁾;脾气虚证患者(38 例)SOD 活性明显高于健康人($P < 0.001$),并认为由于 SOD 活性升高,影响超氧自由基的生理浓度及机体的免疫、能量代谢而致脾气虚⁽⁶⁾;心气虚证患者(47 例)SOD 活性明显低于健康人($P < 0.001$),血清内 LPO 含量显著升高($P < 0.01$),提示 SOD 活性降低,自由基对心肌造成损伤与心气虚证有密切关系⁽⁷⁾。由于 SOD 活性在不同脏腑气虚证中的水平不同,提示 SOD 活性有可能作为气虚证鉴别诊断的客观指标之一。

1.3 自由基与血虚证 中医血虚证包括西医的各种原因导致的贫血等多种疾病,多表现为组织、器官的急、慢性缺血、缺氧所致的损伤症状。近年来,通过动物实验表明:缺血组织中氧自由基增多,脂质过氧化反应增强,如使用产生超氧阴离子自由基(O_2^-)的物质,能使组织和器官产生与缺血相似的结局,而应用 SOD 清除 O_2^- 后则缺血损伤可明显改善,证实了自由基损伤可能是血虚证形成的原因之一⁽⁸⁾。另外还通过有关补血方药的研究证实了血虚证与自由基损伤的关系,如林安平等在研究四物汤对血虚证大鼠治疗作用的基础上,还观察了本方对臭氧(O_3)造成自由基损伤的血虚大鼠模型的影响,并设立模型和空白对照组,发现本方可减弱体内脂质过氧化作用,测得 LPO 含量下降,脑 B 型单胺氧化酶(MAO-B)活力降低及 SOD 活力升高($P < 0.05$)⁽⁹⁾。

1.4 自由基与血瘀证 血液流变学检测曾证实血瘀证患者的血液具有粘、浓、凝、集的特性。李顺成等认为这种病理改变与自由基增多及其引起的损伤有关⁽¹⁰⁾。金鸣报道:血瘀证的主要表现血液循环障碍与自由基损伤关系密切;体外实验证明,人血小板与黄嘌呤-黄嘌呤氧化酶温育,能促进血小板集聚与 5-羟色胺释放,其集聚程度和 5-羟色胺释放量与温育时间及酶浓度有依赖关系,且这些改变可被 SOD

1. 湖北中医学院(武汉 430061); 2. 恩施医学专科学校;
3. 巴东县中医院

抑制,提示 O_2^- 可能通过血小板途径促进血栓形成。自由基损伤血管内皮细胞,血管壁胶原裸露可激活凝血系统,激活血小板聚集及其释放反应;脂质过氧化物可抑制内皮细胞的前列腺素 I_2 (PGI_2)合成酶,破坏 PGI_2 /TXA $_2$ (血栓烷 A_2)平衡,促进血栓形成⁽¹¹⁾。陈晏珍等发现肾虚夹瘀证患者(10例)的SOD活性较单纯肾虚患者低($P < 0.05$)⁽¹⁾,从临床角度进一步证实了血瘀证与自由基损伤的关系。

1.5 自由基与痰证 痰既是病理产物,又是致病因素,通过对典型痰浊证研究表明,痰证的产生与自由基损伤有关。如张永洁等通过检测57例冠心病患者SOD总量、SOD活性及LPO发现:本病痰浊证患者(14例)LPO值升高,SOD总量、SOD活性及SOD/LPO值降低,且与32名健康人及本病血瘀证患者(17例)比较,均有显著差异($P < 0.05 \sim 0.01$),并指出痰证患者的LPO和SOD变化特征可能是其病理变化基础之一;LPO含量和SOD活性水平的变化在冠心病中医辨证中可作为不同证型的客观指标⁽¹²⁾。罗陆一等研究表明,心气虚兼痰证患者(21例)LPO含量明显升高,与健康人(50名)及单纯心气虚证患者(26例)比较均有显著差异($P < 0.01$),并认为LPO可看作是痰的病理产物,又可成为新的致病因子,引起自由基连锁反应,造成新的损伤⁽⁷⁾。

2 自由基与中药的研究

2.1 自由基与复方中药 清宫寿桃丸由清代宫廷成方蟠桃丸研制而成。陈可冀等将73例具有衰老证的老年人随机分为治疗组和维生素E组(分别为37例和36例),经治疗8周后,两组衰老症积分平均值显著下降($P < 0.001$),治疗组较维生素E组下降更显著,血浆LPO水平也显著下降($P < 0.01$)⁽¹³⁾。另有人将本方粉剂在体外用于大鼠肝匀浆,观察对LPO生成的影响,证实该方具有抑制大鼠肝匀浆LPO生成的作用,并有一定的清除 O_2^- 和羟自由基($OH^\cdot$)的作用,且有量效关系⁽¹⁴⁾。为阐明该方延年益寿机理提供了依据。清宫长春丹由清代宫廷成方长春益寿丹改制而成。张文彭等将122例老年肾虚证患者随机分为清宫长春丹组和维生素E组,采用单盲法,给药3个月后,两组血浆LPO均显著下降($P < 0.001$),但两组之间无差别,提示本方有与维生素E相似的清除自由基、降低LPO之作用⁽¹⁵⁾。金匱肾气丸是常用的温补肾阳方。姚晓渝等采用化学扩增法测定小鼠血液及脑组织匀浆中SOD的含量。用药组的

小鼠血液及脑组织中SOD活性显著提高,且小鼠脑、肾上腺等组织中丙二醛含量也显著降低,血液及脑组织中过氧化氢酶(CAT)含量升高,提示该方可抑制体内过氧化物生成,并能提高SOD水平,控制自由基损伤反应⁽¹⁶⁾。六味地黄汤是滋阴补肾的代表方。动物实验表明:低龄鼠LPO与脏器脂褐素含量低于高龄鼠($P < 0.01$),六味地黄汤全方对高龄鼠血清LPO含量及肝脏脂褐素含量有降低作用⁽¹⁷⁾。寿星补汁由山药、熟地、首乌等中药组成。陈珏等用此药喂养不同月龄的小鼠3个月后处死检测发现:幼年和中老年小鼠肝、脑组织中脂褐质、过氧化脂质含量明显减少($P < 0.05 \sim 0.01$),大鼠肝组织体外LPO生成也受到明显抑制($P < 0.05$)⁽¹⁸⁾。北京蜂王精由鲜皇浆、党参、枸杞、五味子等组成。研究发现,该药可显著抑制小鼠肝内LPO和心肌细胞脂褐素的形成,与对照组比较有非常显著的差异($P < 0.01$),说明该药具有抗氧化作用⁽¹⁹⁾。茅惠明等应用补阳还五汤治疗缺血性中风,服药2个月后检测其血浆脂酰基过氧化物水平显著下降,表明体内自由基连锁反应得到有效阻止,说明本方有抗氧化作用⁽²⁰⁾。

2.2 自由基与单味中药 人参大补元气。王本祥报道红参中含有抗氧化作用的麦芽醇,其可与体内自由基结合,动物实验证明它可以强烈抑制乙醇引起的小鼠肝内脂质过氧化反应,抑制脂褐素的形成和堆积,从而延缓了细胞整合性的降低及减轻脂质过氧化物灭活酶的作用,也起到延寿的作用⁽²¹⁾。首乌补肾养血。实验证明何首乌可增加抗氧化剂含量并提高活性;用首乌治疗后,吸 O_3 后形成的自由基损伤模型小鼠的脏器内LPO含量减低,血浆SOD活性接近正常组水平^(22,23)。三七活血止血。董而博等用三七粉浆给大鼠灌胃,每日1次(200 mg/kg),4周后发现大鼠血液、脑组织中LPO含量显著减少,SOD活性显著提高⁽²⁴⁾。范盘生等用三七总皂甙连续喂饲老年大鼠3个月,发现其血清LPO含量比老年对照组下降34.5%($P < 0.01$)⁽²⁵⁾。丹参是常用的活血化瘀药。金鸣报道:丹参可抑制家兔心肌缺血再灌注时缺血区的脂质过氧化反应;丹参注射液对过氧化氢/亚铁离子(H_2O_2/Fe^{2+})体系产生的 $OH^\cdot$ 和黄嘌呤氧化酶体系产生的 O_2^- 有明显的清除作用;丹参酮II $_A$ 磺酸钠可清除邻苯三酚体系在碱性条件下产生的 O_2^- ;丹参素可缓解整体大鼠心肌缺血再灌注后SOD、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性下降⁽¹¹⁾。牛膝、山药、地黄、菊花均有不同的补肾功效。李献平等观察

了4味单药及4药合剂(等比例剂量)对小鼠血SOD、CAT、GSH-P_x活性和LPO的影响,表明4药合剂可明显增强鼠血中SOD和GSH-P_x活性($P < 0.01$),使LPO显著降低($P < 0.05$)⁽²⁶⁾。郭月英等研究表明,黄芪、白术、茯苓、黄精、麦冬、补骨脂、菟丝子、枸杞、五加皮、女贞子、仙灵脾等都能显著抑制脂质过氧化反应⁽²⁷⁾。另有报道,红参、生地有清除O₂⁻、OH⁻作用⁽¹⁴⁾;熟地、丹皮、枣皮、肉桂有较强的抑制丙二醛生成的作用⁽¹⁶⁾;泽泻、山药有不同程度的清除自由基、降低体内LPO的作用⁽¹⁵⁾;珍珠提取物具有抑制自由基反应、清除O₂⁻的作用⁽²⁸⁾;绞股蓝总甙可显著提高心肌GSH-P_x活性,使心肌丙二醛含量降低,发挥其抗氧化效应,保护心肌缺血/再灌注损伤的作用⁽²⁹⁾;当归对人血(体外)SOD活性有十分显著的激活作用⁽³⁰⁾。

3 展望

有关中医证型与自由基的相关性及中药对自由基影响的研究,有助于从分子水平揭示有关证型的微观变化及中药治疗疾病的机理,为进一步研究中医药理论提供了一个新线索。但由于我国从事这方面研究时间较短,仅初具端倪,故存在诸多问题,具体表现在:(1)研究范围较窄。由于受自由基衰老学说的影响,研究肾虚证及抗衰老药较多,而对其他证型(尤其是实证)和药物研究较少。(2)缺乏定量结果。由于多种原因,研究结果多以定性分析为主,缺乏定量分析,故缺乏特异性的、有鉴别诊断价值的客观指标作为辨证分型的客观依据。(3)缺乏共识。由于诸多因素的影响,使结论不尽相同,未形成统一认识,也影响了结论的可信性。(4)缺乏大样本研究,从而影响了结论的可信性及可重复性。尽管如此,中医证型与自由基的联系及中药对自由基的影响是客观存在的,而且不同证型中自由基及其代谢产物的改变各有偏重及程度上存在差异。因此,若能采用大样本各种不同证型的患者或利用较好的动物模型深入地研究体内自由基及其有关代谢产物,自由基清除剂的定量改变,并达成共识,将有助于进一步认识中医证型的微观物质基础,为辨证分型提供更客观的指标。

参 考 文 献

1. 陈晏珍,江家贵,杨宏德.肾虚与超氧化物歧化酶关系初探.中医杂志 1989; 30(4): 42.
2. 李承军,廖文君,陈玉英,等.老年虚证自由基代谢机理的研究.中医杂志 1988; 29(12): 56.
3. 张文彭,王巍,石体仁,等.老年肾虚证血浆过氧化脂质高密度脂蛋白胆固醇及其亚组分水平变化.中医杂志 1989; 30(2): 43.
4. 陈文为.老年性气虚证与自由基反应.中西医结合杂志 1987; 7(5): 302.
5. 罗陆一,刘增印.肾气虚患者红细胞超氧化物歧化酶的测定.辽宁中医杂志 1987; 11(10): 37.
6. 罗陆一.脾气虚证铜-锌超氧化物歧化酶活性变化及其意义.辽宁中医杂志 1986; 10(10): 10.
7. 罗陆一,刘增印.心气虚患者红细胞超氧化物歧化酶及血清过氧化脂质含量变化.中医研究 1993; 6(1): 26.
8. 莫简.医用自由基生物学导论.第1版.北京:人民卫生出版社.1989: 94-100.
9. 林安平,龚跃新,孙云,等.四物汤抗自由基损伤的研究.辽宁中医杂志 1992; 16(8): 45.
10. 李顺成,蒋文跃,王传社,等.正虚扶瘀是衰老的主要机制.中国医药学报 1992; 7(6): 324.
11. 金鸣.活血化瘀与抗自由基损伤.中草药 1993; 24(5): 269.
12. 张永洁,曹延柏,刘维军,等.冠心病患者血中过氧化脂质超氧化物歧化酶变化及与中医证型关系的探讨.中医研究 1992; 5(1): 22.
13. 陈可冀,周文泉,李春生,等.清宫寿桃丸延缓衰老的临床研究——临床效应及其对血浆过氧化脂质水平影响的观察.中西医结合杂志 1984; 4(11): 658.
14. 陈文为,路雪雅,刘春梅,等.清宫寿桃粉剂对大鼠肝匀浆(体外)生成脂质过氧化物的影响.中西医结合杂志 1984; 4(11): 686.
15. 张文彭,石体仁,王巍,等.清宫长春丹对老年肾虚证血浆过氧化脂质、高密度脂蛋白、胆固醇水平影响的研究.中医杂志 1989; 30(3): 34.
16. 姚晓渝,周恩平,孙经纬,等.金匱肾气丸对“阳虚”模型动物血液和脑组织中超氧化物歧化酶活力的影响.中国药理学杂志 1989; 24(5): 283.
17. 蒋莹,赵陆华,严永清,等.六味地黄汤及其配伍对氧化脂质及脂褐素含量的影响.中国中药杂志 1991; 16(3): 175.
18. 陈珏,许衡钧,钱伯初,等.寿星补汁抗衰老作用的研究.中西医结合杂志 1989; 9(4): 226.
19. 余敏,吴兰如.北京蜂王精抗衰老药理研究.中成药 1989; 11(4): 28.
20. 茅惠明,韩新民,陈贤真,等.补阳还五汤对缺血性中风不同病期血浆脂质过氧化物的影响.中国中西医结合杂志 1993; 13(9): 539.
21. 王本祥.人参抗衰老作用的探讨.中华老年医学杂志 1983; 2(1): 57.
22. 姚春鸣,罗碧如,蓝开蔚,等.中药何首乌抗衰老作用的研究.药学通报 1984; 19(11): 668.
23. 郭肇铮,卢泳才,刘小青,等.白首乌抗自由基损伤的研

究. 中西医结合杂志 1988; 8(5): 282.
 24. 董而博, 冯兰飞, 高国丽, 等. 三七对大鼠 LPO 及 SOD 的影响. 中草药 1990; 21(4): 26.
 25. 范盘生, 石 林. 三七总皂甙、人参总皂甙对老年大鼠心脑组织脂褐素及血清过氧化脂质含量的影响. 中国药理学与毒理学杂志 1988; 2(4): 257.
 26. 李献平, 刘 敏, 刘世昌, 等. 四大怀药延缓衰老作用的研究. 中西医结合杂志 1991; 11(8): 486.
 27. 郭月英, 邹莉波, 于庆海. 补益强壮药抗衰老作用的研究. 中成药研究 1987; 9(6): 21.

28. 陈依军, 彭天喜, 陈秀武. 化学发光分析法研究珍珠卟啉类化合物抗自由基的作用. 老年学杂志 1988; 8(5): 298.
 29. 李冬辉, 邱培伦, 季广元, 等. 绞股蓝总皂甙对大鼠心肌缺血/再灌注损伤的保护. 基础医学与临床 1990; 10(1): 29.
 30. 陶学勤. 当归对超氧歧化物酶的作用. 南京中医学院学报 1992; 8(2): 103.

(收稿: 1994-06-15 修回: 1994-11-11)

冠心病气虚型与血瘀型部分实验指标分析

易宇明

自 1992 年 5 月~1993 年 12 月, 笔者对 74 例冠心病患者作了血液流变学、24 h 动态心电图及血脂分析观察, 结果如下。

临床资料 冠心病患者 74 例, 男 54 例, 女 20 例。年龄 48~82 岁, 平均年龄 63.54 ± 10.43 岁 ($\bar{x} \pm S$, 下同)。病程 2~19 年, 平均 5.74 ± 3.44 年, 均系我院住院患者。所有病例均按世界卫生组织 1979 年诊断标准〔中华内科杂志 1981; 20(4): 254〕。中医辨证分型根据 1980 年全国冠心病辨证论治研究座谈会制订的“冠心病中医辨证试行标准”〔中医杂志 1980; 21(8): 47〕。气虚型组 40 例, 男 27 例, 女 13 例; 平均年龄 64.22 ± 9.72 岁, 平均病程 5.67 ± 3.39 年; 合并高血压病 5 例, 合并肺心病 2 例。血瘀型组 34 例, 男 27 例, 女 7 例; 平均年龄 62.65 ± 12.13 岁, 平均病程 5.82 ± 3.54 年; 合并高血压病 4 例, 合并肺心病 2 例。均在入院后即作 24 h 动态心电图、血脂分析、血液流变学指标检测。

观察方法 24 h 动态心电图采用安徽合肥三字电器研究所生产的 DC G-III 型 Holter 仪。由受试者携带 24 h, 记录活动、休息情况下的心电活动。血液流变学检测采用上海市医用仪器厂生产的 JF-8988 型微机血液流变检测仪检测, 作红细胞压积、全血高切粘度、全血低切粘度、红细胞电泳时间、纤维蛋白原、血沉等项检查。血脂分析采用长沙市医用仪器厂生产的 721 型分光光度计作血清甘油三酯和胆固醇测定。

结 果

1 冠心病气虚型与血瘀型血液流变学指标比较见附表。血瘀型患者的红细胞压积、全血高切粘度、

血浆粘度均明显高于气虚型。

附表 两组血液流变学指标比较 ($\bar{x} \pm S$)

组别	例数	红细胞压积 (%)	全血高切粘度 (比)	血浆粘度 (比)
气虚	40	41.00 ± 6.22	4.37 ± 0.07	1.71 ± 0.17
血瘀	34	$51.27 \pm 7.80^{**}$	$5.95 \pm 1.13^{**}$	$1.79 \pm 0.16^{*}$

注: 与气虚组比较, $*P < 0.05$, $**P < 0.001$

2 冠心病气虚型与血瘀型 24 h 动态心电图结果比较 快速型心律失常, 气虚型 24 例(占 60.00%), 血瘀型 8 例(占 23.53%); ST 段下移, 气虚型 8 例(占 20%), 血瘀型 16 例(占 37.06%)。

3 冠心病气虚型和血瘀型患者血脂分析比较 甘油三酯: 气虚型 1.14 ± 0.49 mmol/L ($\bar{x} \pm S$, 下同), 血瘀型 0.9 ± 0.42 mmol/L, 气虚型患者明显高于血瘀型患者, $P < 0.01$; 总胆固醇: 气虚型 4.84 ± 1.04 mmol/L, 血瘀型 4.70 ± 0.97 mmol/L, $P > 0.05$ 。

讨 论 气虚组在血液流变学指标基本上正常, 血瘀组的均较气虚组明显增高 ($P < 0.05$)。说明血瘀组的红细胞的聚集能力强, 红细胞的可变性差, 血流缓慢, 血行瘀滞。24 h 动态心电图, 气虚型以快速型心律失常多见, 血瘀型以缺血型 ST 段下移较为明显; 气虚型甘油三酯增高 ($P < 0.01$), 而总胆固醇水平无明显变化, 说明甘油三酯增高与气虚的形成有关, 其原因有待进一步探讨。

(收稿: 1994-01-24 修回: 1994-12-11)