

· 综述 ·

抗氧化中药的研究现状

王拥军 何士大

由于对氧化损害认识的不断深入, 抗氧化药物成了近年来研究的热点, 目前出现了三类具有抗氧化作用的西药^①, (1) 阻断氧自由基产生的药物, 如过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)等; (2) 链式反应阻断剂, 如维生素 C、维生素 E 和还原型谷胱甘肽等; (3) 兼有两方面作用的药物, 如超氧化物歧化酶(SOD)等。在中国医学宝库中, 也有许多药物具有抗氧化作用, 随着研究方法的增多, 对抗氧化中药的研究也越来越多。本文就近年来的有关研究做一综述。

1 研究方法

1.1 体外试管法

1.1.1 对 O_2^- 的清除作用 黄嘌呤在黄嘌呤氧化酶的作用下, 产生 O_2^- , 后者是鲁米诺产生发光反应, 加入药物后可以计算出其发光抑制率, 以反映药物对 O_2^- 的清除能力^②。

1.1.2 对 1O_2 的清除作用 HpD(Hemato porphyrin derivative)在光的作用下产生 1O_2 , 后者使红细胞溶解, 加入一定量药物后可以抑制这种红细胞的溶解, 以反映药物对 1O_2 的清除能力^③。

1.1.3 对抗过氧化氢的作用 过氧化氢与红细胞一起孵育可引起明显的溶血, 加入一定量药物后可以抑制这种溶血, 以反映药物对抗过氧化氢的能力^④。

1.1.4 对多形核白细胞(PMN)呼吸爆发的抑制作用 多形核白细胞在 PMA(Phorbol myristate acetate)的作用下可以呼吸爆发, 进而介导鲁米诺发光, 加入一定量药物后可以抑制呼吸爆发而导致的发光反应, 以反映药物对呼吸爆发的抑制作用^⑤。

1.1.5 对低密度脂蛋白(LDL)氧化修饰的抑制作用 LDL 在一定浓度铜离子及暴露空气的条件下可以发生氧化修饰而变成氧化修饰型 LDL(ox-LDL), 可以通过测定硫代巴比妥反应物(TBARS)、结合二烯键、维生素 E 含量等方法来反映 LDL 的氧化程度, 加入一定量药物后可以抑制这种反应, 以反映药物对 LDL 氧化修饰的抑制作用^⑥。

1.2 动物实验 在动物实验研究中, 已经研究了老化、脑再灌注损伤、挤压伤、肺纤维化、急性缺氧以及肝和肾的再灌注损伤等^{⑦~⑪}, 使用的动物主要是大鼠和家兔。测定的指标包括: (1) 血中脂质过氧化物(LPO)含量测定。(2) 血中 SOD 含量及活性测定。(3) 血中谷胱甘肽过氧化物酶活性测定^⑫。(4) 组织匀浆中 LPO 和 SOD 测定^⑬。(5) 红细胞内 O_2^- 测定。(6) 血浆内 O_2^- 测定^⑭。

1.3 人体研究 在人体研究中, 主要研究一些已经批准生产的中药制剂对氧化作用的影响, 已研究的疾病包括高脂血症、动脉粥样硬化、冠心病和慢性肺心病等^{⑮~⑰}。研究的药物包括川芎嗪、复方丹参、降脂中药片、绞股蓝以及何首乌片等。除必要的临床指标外, 测定的与氧化损害有关的生化指标包括: (1) 血中 LPO 和 SOD 活性及含量测定。(2) 红细胞 SOD 活性及含量测定。

2 单味药及其提取物的研究

2.1 银杏叶 业已证实银杏叶中的异银杏双黄酮(Isoginkgetin, IGK)具有清除氧自由基的作用。潘苏华等利用 SD 大鼠建立了缺氧模型, 每天给 IGK 3 mg/kg 体重, 连用 3 天, 测定了用药对血和红细胞内超氧阴离子以及血 SOD 活性, 结果提示 IGK 不仅可以使大鼠体内超氧阴离子的浓度减低, 而且可以使血中 SOD 的活性升高, 说明 IGK 具有清除自由基的作用, 这种作用明显优于阿司匹林^⑱。

2.2 淫羊藿 淫羊藿中含有 20 多种黄酮单体成分, 这些黄酮单体都具有不同程度的抗氧化作用, 李文魁等利用乙醇提取和多种柱层析技术从朝鲜淫羊藿中分离得到了这些黄酮单体, 观察了对小鼠肝脂质过氧化的抑制作用, 结果提示金丝桃甙的抗氧化作用最强。从其化学结构讲, 其 B 环的邻二酚羟基和 C 环羟基的甙化可能是强抗氧化作用的关键^⑲。

2.3 海风藤 海风藤酮(Kadsurenone)属于木脂素类化合物, 已经证实它有较强的抗血小板活化因子(PAF)的作用。沈传勇等利用自旋捕获与自旋标记电子顺磁共振法研究发现海风藤酮及其类似物 359-11 具有一定的抗氧化能力, 对人红细胞膜的氧化损伤有相当程度的保护作用, 海风藤酮的作用强于

359-11⁽¹⁷⁾。

2.4 甘草 甘草含有多种三萜类和黄酮类化合物,傅乃武等从甘草中分离得到了 14 种黄酮类化合物和 3 种三萜类化合物,通过对这些化合物在体外对 4 种活性氧的清除作用,结果发现胀果香豆素 A 对超氧阴离子自由基的清除效应最显著,光甘草酮和甘草查尔酮 A 对过氧化氢溶血的抑制效应最明显,有 10 个黄酮类化合物明显对抗血卟啉衍生物 HpD 的光溶血,甘草查尔酮 A 和 4'-甲氧基-4-羟基查尔酮对羟自由基的清除作用最为明显,甘草酸和甘草次酸没有对抗超氧阴离子和 HpD 的光溶血效应,但明显抑制过氧化氢的溶血作用⁽¹⁸⁾。

2.5 红景天 红景天是近来研究较多的抗衰老药物,姜文华等从红景天中提取红景天素,观察了在中枢神经系统衰老过程中红景天素对组织自由基代谢的影响,研究表明红景天素可以提高脑组织 SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活性,抑制过氧化脂质的形成,是一种较强的抗氧化物质⁽⁵⁾。

2.6 黄芪 汪德清等从黄芪中分离出黄芪总黄酮(Total flavonoids of astragalus, TFA)、黄芪总皂甙(Total saponins of astragalus, TSA)和黄芪总多糖(Total polysaccharide of astragalus, TPA),利用黄嘌呤/黄嘌呤氧化酶、多形核白细胞呼吸爆发介导鲁米诺化学发光以及过氧化氢-铁诱导鼠肝匀浆脂质过氧化三个体系,研究了黄芪不同提取物的抗氧化作用。结果表明, TFA 和 TSA 有良好的清除自由基作用,其中 TFA 的作用最强,提示黄芪抗氧化作用的主要成分可能是 TFA 和 TSA⁽²⁾。

2.7 芸香甙 芸香甙(Rutoside, Ru)是一种中药提取的黄酮类化合物,陈志武等在家兔红细胞体外温育自氧化试验中发现, 0.032 mmol/L 的 Ru 可显著抑制红细胞的自氧化,并可减少红细胞自氧化过程中脂质过氧化产物 MDA 的含量,说明 Ru 对红细胞自氧化溶血损伤有一定的保护作用,并可能与抑制脂质过氧化反应有一定关系。灌胃 20~80 mg/kg 的 Ru 不仅可以显著减少小鼠血中 MDA 含量,也可以提高大鼠血中 SOD 含量,并有一定的量效关系,结果进一步证实 Ru 的抗氧化作用可能与提高 SOD 的活性有关⁽¹⁹⁾。

2.8 虎杖 王立金等从虎杖的根茎中提取了有效成分白黎芦醇甙(Polydatin, PD),观察了大鼠挤压伤后多器官衰竭的防治作用,提示 PD 有抗氧化作用。PD 的结构为 3, 4', 5-三羟基芪-3-单葡萄糖甙,鉴于其分子上含有 3 个酚羟基,推测抗氧化作用

与这一结构有关⁽⁷⁾。

2.9 三七 三七属五加科,其根部富含皂甙,朱绍兴等在家兔肾缺血再灌注损伤中使用了三七皂甙(PNS),研究了对氧化损害的保护作用,结果表明 PNS 组血清及肾组织中 MDA 含量明显低于正常,而 SOD 活性则高于对照组,提示 PNS 具有保护组织的抗氧化能力⁽¹¹⁾。

2.10 川芎 川芎的有效成分是川芎嗪,这一药物作为一种活血药已广泛应用于临床,对其抗氧化能力的研究是近几年的事。朱上林等在肝缺血再灌注损伤的大鼠模型中观察了川芎嗪的抗氧化作用,结果发现川芎嗪能明显减低肝组织中的 LPO,维持缺血及再灌注时期的 SOD 活性,可以提高组织的抗氧化能力⁽¹⁰⁾。梁绪国等在用川芎嗪治疗冠心病时观察了血中 MDA、SOD 和过氧化氢酶(CAT)的变化,发现用药后 MDA 水平显著降低,而 SOD 和 CAT 活性明显升高,进一步证实了这一药物的抗氧化作用⁽¹⁴⁾。

2.11 枸杞 已经发现宁夏枸杞内含有丰富的 β -胡萝卜素、维生素 E、硒和黄酮类等抗氧化活性物质。任彬彬等观察了宁夏枸杞对过氧化氢诱导大鼠红细胞溶血的保护作用,结果发现枸杞具有明显的抗氧化作用⁽²⁰⁾。

2.12 五味子 五味子是木兰科五味子的果实,其中五味子乙素对四氯化碳和硫酸铁/半胱氨酸两种自由基产生系统所引起的肝细胞 MDA 生成有明显的抑制作用。五味子乙素、五味子酚、五味子酮、五味子二醇等可以对抗肝脑肾微粒体的脂质过氧化。五味子水提液可以增加老龄小鼠肝脑 SOD 的活性,并且对脑的作用较对肝的作用更明显。五味子的抗氧化作用强于维生素 E⁽²¹⁾。

2.13 小蘗胺 小蘗胺是存在于小蘗属植物中一种双苄基异喹啉类生物碱,罗崇念等给小鼠连续腹腔注射 2 周小蘗胺后,发现肝脏的过氧化脂质含量明显降低,心肌及血液 SOD 活性明显增强,这一结果表明小蘗胺具有抗氧化作用⁽²²⁾。

2.14 芦丁和槲皮素 芦丁和槲皮素都是黄酮类化合物,阎道广等以 LDL 氧化修饰为模型,以 TBARS 生成量、LDL 的维生素 E 以及荧光物质含量为指标,以时间效应和浓度效应说明槲皮素和芦丁可以明显抑制铜离子诱导的 LDL 的氧化修饰,这两种物质对 LDL 氧化修饰抑制的程度无明显区别,但它们对已经受到铜离子氧化修饰的 LDL 的过氧化无明显终止作用⁽²³⁾。

3 方剂及复方制剂的研究

3.1 左归饮 已有报道提示左归饮有抗衰老作用,王洪海等以左归饮为主,用熟地、山萸肉、何首乌、杜仲、黄芪等 14 味药物观察了用药后小鼠肝内 SOD 的含量,结果证实肝内 SOD 含量明显升高,提示有抗氧化作用⁽²⁴⁾。

3.2 四君子汤 叶林等给小鼠灌注四君子汤,结果发现小鼠红细胞膜荧光偏振度、血清 LPO、肝组织中脂褐素明显降低,提示四君子汤有一定的抗氧化作用⁽²⁵⁾。

3.3 逍遥散 吕志平等给肝郁大鼠灌注逍遥散,测定了肝组织及血浆中 MDA、肝及红细胞内 SOD 的含量,结果发现肝郁时血及肝组织中 MDA 含量明显升高,肝及红细胞内 SOD 下降,给逍遥散后这些指标恢复正常,结果提示抗氧化反应可能是逍遥散的主要药效作用之一⁽²⁶⁾。

3.4 降脂中药片 降脂中药片是协和医院的组方,主要由太子参、首乌、姜黄、生蒲黄、生荷叶、泽泻等组成,梁晓春等用此方观察了对血氧化及抗氧化指标的影响,结果发现用药后血中 SOD 含量无明显变化,但其活性增强,同时血 MDA 的含量下降,提示亦有清除自由基的作用⁽¹²⁾。

3.5 复方丹参注射液 张葡萄等观察了复方丹参液对 30 例肺心病患者血脂 LPO、红细胞 SOD、全血 GSH-Px 和 CAT 的变化,结果发现治疗前 30 例患者 LPO 和 SOD 高于对照组,而 GSH-Px 和 CAT 低于对照组,用复方丹参治疗后这 4 项指标恢复正常,说明复方丹参明显降低肺心病患者增强的脂质过氧化,纠正失衡的抗氧化物酶⁽¹⁵⁾。

3.6 复方何首乌片 复方何首乌片是南京中医学院药厂生产的以何首乌为主的复方片剂,以绞股蓝作为对照,结果发现何首乌片使颈动脉斑块的消退率达 73%,通过研究证实此药并不降低血中脂质物质,而增加血中 SOD、降低 LPO 的水平,提示通过抗氧化途径可以防治动脉粥样硬化⁽¹³⁾。

3.7 益气活血方 益气活血方是以补阳还五汤的基础上发展而来的,含有黄芪、赤芍、川芎、桃仁、红花、丹参、地龙等。邓常青利用这一方剂观察了对家兔脑再灌注损伤自由基的影响,结果发现此方可抑制再灌注损伤后脑组织 MDA 含量的升高,提高脑组织 GSH-Px 活性,对血 MDA 无明显影响,提示其抗脑再灌注损伤的机制与抑制局部脂质过氧化反应,提高抗氧化酶活性有关⁽⁶⁾。

3.8 肺纤康 肺纤康由桃仁、红花、人参、麦冬、当归、生地、赤芍、川芎、牛膝、柴胡、枳壳、

桔梗、五味子、甘草等 14 味药物组成,刘晓滨等利用此药治疗了肺纤维化的小鼠,结果发现用药后肺组织 LPO 降低、SOD 升高,肺纤康降低 LPO 的作用优于维生素 E⁽⁸⁾。

抗氧化中药为阐明传统药物的作用提供了工具,但更大的意义在于可以由此开发出更多新的抗氧化药物。抗氧化中药的研究已经起步,并且以方兴未艾的趋势向前发展,但其中也存在着一些问题,一个最大的问题是研究方法有欠标准化。有一些研究有待进一步深入。相信随着更多的有识之士投入这一研究,这一领域会有一个光明的未来。

参 考 文 献

1. 陈建斌,饶邦复. 抗氧化剂的研究进展. 中国药理学通报 1995; 11(3): 185-187.
2. 汪德清,沈文梅,田亚军,等. 黄芪的三种提取成份对氧自由基作用的影响. 中国药理学通报 1994; 10(2): 129-132.
3. 傅乃武,全兰平,燕利学,等. 芦根和芦丁的抗氧化和致突变作用. 中国中药杂志 1995; 20(1): 32.
4. 阎道义,周 玫,陈 媛,等. 槲皮素、芦丁和 BHT 对低密度脂蛋白氧化修饰的抑制效应. 第一军医大学学报 1995; 15(1): 24-26.
5. 姜文华,王淑兰,关桂梅. 红景天素对大鼠中枢神经系统的抗衰老作用实验研究. 白求恩医科大学学报 1995; 21(1): 8-10.
6. 邓常青,柯 庆,彭延古,等. 比较黄芪和活血方对兔脑再灌注损伤自由基和钙的影响. 中药药理与临床 1994; (5): 29-32.
7. 王立金,金丽娟,王静珍,等. 白黎芦醇对大鼠挤压伤后多器官衰竭的实验性防治. 中国病理生理杂志 1995; 11(1): 70-73.
8. 刘晓滨,姜晓姝,周亚滨,等. 活血化瘀、益气养肺法对实验性肺纤维化 LPO 和 SOD 的影响. 中国中西医结合杂志 1994; 14(12): 733-735.
9. 潘苏华,沈 源,王丽珠,等. 异银杏双黄酮对缺氧大鼠的氧自由基清除作用. 中药新药与临床药理 1993; 4(2): 12-14.
10. 朱上林,张汝鹏,林 言. 川芎嗪对肝缺血再灌注损伤防护作用的实验研究. 中华消化杂志 1995; 15(3): 139-141.
11. 朱绍兴,曹宁生,王家翠,等. 三七皂甙对肾缺血再灌注损伤保护作用的实验研究. 中华泌尿外科杂志 1995; 16(6): 273-276.
12. 梁晓春,郭赛珊,王香定,等. 降脂中药片降脂及抗脂质过氧化损伤的临床研究及机制探讨. 中国中西医结合杂志 1994; 14(3): 139-141.
13. 张九方,程学萱,仲肇书,等. 动脉粥样硬化防治新途径的初步探讨. 南京医科大学学报 1995; 15(2): 333-335.

(下转第 320 页)

透液检测可替代或减少采集血标本。很多单位报告了采用“O”型管组进行腹膜透析的优越性,认为其操作简便,能有效地控制腹腔感染。

2.2 血液透析(HD) 在HD的研究中,目前新的趋势为透析液的改良和新型透析膜的开发应用。对HD患者应用中医中药来增强疗效,各地也作了一些探索。杭州市中医院报告了应用自己研制的含中药清气、行瘀、泄浊、解毒作用的透析液进行血液净化临床研究,显示其清除代谢废物及尿毒素的作用疗效与标准透析近似,但其不用机器,节时省力,不失为一种有前途的新的治疗手段。分析此疗效可能与中药内所含的一些小分子物质弥散入血发生药效作用以及中药的吸附、滤过等综合因素有关。广州南方医院对此也做了大量的研究。但尚有许多未解决的问题,值得深入研究,以期在中医药参与现代化治疗中有所突破。

此外,台湾学者采用浓缩透析液及透析用水内毒素含量的检测方法,保证了透析用水和透析液无污染的水质监测。上海长征医院摸索了透析器冲洗一循环一超滤法,基本消除了首次使用综合征,方法简易实用。新疆人民医院应用Fisher判别法,以SCr、BUN、Na作为基础综合指标,求出判别函数能较好地反映HD的效能,为制定透析方案提供了理论依据。

2.3 肾脏移植 免疫抑制治疗、并发症防治等

是提高移植存活率的几个重要环节。中山医科大学对中西医结合治疗肾移植后急性排异反应作了尝试,应用祖传保胎方(桑寄生、川断、杜仲、丹参、当归、赤芍、党参)联合西药治疗,对改善症状、减少西药治疗并发症疗效明显,值得进一步研究。太原中西医结合医院针对术后免疫抑制剂治疗所出现的毒副作用及排斥反应,采用中药清热利湿、活血安胎的抗排汤治疗。移植肾区疼痛采用神功元气袋敷脐,针灸足三里、中脘等穴,通腑泻浊中药降氮灵灌肠等治疗,结果1年的人、肾存活率分别为91.1%和91.2%。另有报道,雷公藤多甙作为辅助性免疫抑制剂与三联方案(强的松+CsA+硫唑嘌呤)同时应用优于常规三联治疗,排异发生率低,同时可减少三联药物的剂量,从而减轻三联药物的毒副作用,认为该药的辅助及替代作用效果良好。

总之,本次会议论文题材广泛,内容十分丰富,充分展示了近年来在肾脏疾病、透析及移植领域中的中西医结合研究新动态,绝大多数论文都有横向、纵向的对比,以科学方法来研究阐述,反映了我国中西医结合防治肾脏病整体水平有了大幅度提高。我们相信在今后的中西医结合肾脏病学术会议上,一定会有更多、更令人瞩目的新成果展现在我们面前。

(刘作海 张史昭 叶任高整理)

(收稿:1995-11-15)

(上接第314页)

14. 梁绪国,刘桂云,王树春.川芎嗪对冠心病患者脂质过氧化作用及血液流变学的影响.山东医药 1995;35(1):5-6.
15. 张葡萄,陈真如.复方丹参注射液对慢性肺心病患者血中脂质过氧化物及抗氧化酶活性的影响.中国中西医结合杂志 1994;14(8):474-477.
16. 李文魁,罗崇念,林新,等.朝鲜淫羊藿黄酮成份的抗氧化作用.中药药理与临床 1995;(3):24-25.
17. 沈传勇,鲁纯素,卢景芬,等.海风藤酮及其类似物抗氧化活性研究.北京医科大学学报 1995;27(1):62-64.
18. 傅乃武,刘朝阳,张如意,等.甘草黄酮类和三萜类化合物抗氧化作用的研究.中药药理与临床 1994;(5):26-29.
19. 陈志武,宋必卫,方明,等.芸香甙抗氧化作用的初步研究.中国药理学通报 1995;11(1):75-76.
20. 任彬彬,马永萍,沈泳,等.宁夏枸杞及甜菜碱对HO

诱发RBC膜脂质过氧化的影响.中国中药杂志 1995;20(5):303-304.

21. 李巧如,王志义.五味子药理作用的研究进展.西北药学杂志 1995;10(1):46-48.
22. 罗崇念,林新,刘俭,等.小蘖胺抗氧化作用的实验研究.中药药理与临床 1994;(6):22-23.
23. 阎道广,周玫,陈媛.芦丁和槲皮素对低密度脂蛋白氧化修饰的抑制作用.生物物理学报 1995;11(1):105-108.
24. 王洪海,马培珍,高慧英,等.左归饮加减对小鼠肝细胞内SOD的影响.泰山医学院学报 1995;16(2):86-87.
25. 叶林,毛海燕.人参、黄芪及四君子汤抗脂质过氧化作用的观察.山东中医学院学报 1995;19(3):195.
26. 吕志平,刘承才.“肝郁”大鼠的脂质过氧化反应及逍遥散的保护作用.山东中医学院学报 1995;19(3):199-200.

(收稿:1995-12-25 修回:1996-01-26)