

· 综述 ·

三七总皂甙对缺血性脑损伤
保护作用的研究进展

韩金安 胡威夷

三七总皂甙(panax notoginseng. PNS)是从中药三七的干燥根茎中提取的主要有效成分之一。它作用广泛,对栓塞性疾病具有较好的治疗作用^①。近年来发现它对缺血、缺氧性脑损伤具有一定的保护作用,引起了国内外同行的关注。为此,本文复习并分析了 PNS 对缺血性脑损伤的保护作用及其作用机制。

1 三七总皂甙对缺血性脑损伤的保护作用

目前,研究 PNS 对缺血性脑损伤的保护作用,大多仍处在基础实验阶段,所用的动物模型一般采用股动脉放血,双侧颈总动脉及椎动脉夹闭的方法造成动物脑缺血及缺血再灌注损伤。李麟仙等^②在实验研究中发现,PNS 能明显减少沙土鼠脑缺血 45 min 再灌注 6 h 的卒中指数,降低再灌注 24 h 的死亡率,与 SOD 的作用相似;应用 PNS 及尼莫地平(Nimodipine)均能减少树鼠大脑中动脉闭塞造成的脑组织损伤,局部脑梗塞范围缩小,缺血 12 h 脑含水量及钙含量减少。与此同时,李麟仙^③应用健康家兔进行研究也得出了同样的结论,发现 PNS 明显改善前脑缺血再灌注损伤大鼠皮质脑电图的幅度,降低脑静脉血乳酸脱氢酶(LDH)及磷酸肌酸激酶(CPK)活性升高幅度,缺血脑组织的钙、水、钠含量减少。表明 PNS 抗缺血性脑损伤的作用机制可能与抗自由基损害及钙通道阻断有关。潘鑫鑫等^④观察了 PNS 对大鼠急性脑缺血的血浆脂质代谢产物丙二醛(MDA)含量的影响,结果表明,PNS 显著降低血浆 MDA 的含量,直接反映了 PNS 清除自由基的作用。Zhang^⑤发现 PNS 减轻大鼠脑缺血 30 min 再灌注 60 min 的前脑皮质、海马、胼质体等处的脑损伤程度,脑血流量增加,脑组织钙含量下降,提示 PNS 具有钙通道阻断作用。简道林等^⑥应用放射免疫测定了家兔全脑缺血再灌注损伤脑静脉池中血栓素 B₂(TXB₂)及 6-酮-前列腺素 F_{1α}(6-Keto-PGA_{1α})的含量,结果表明,PNS 降低家兔脑缺血 20 min 再灌注 3 h 脑静脉血中 TXB₂含量及 TXB₂/6-Keto-

PGF_{1α} 的比例,脑组织总钙含量下降,提示 PNS 通过抑制钙内流,进而抑制花生四烯酸降解生成 TXB₂,有利于 TXB₂/6-Keto-PGF_{1α} 的动态平衡。

PNS 对缺血、缺氧造成的脑血管调节功能障碍也具有较好的改善作用。陈其奎等^⑦应用家兔急性脑缺氧动物模型,采用固定物镜及 WXS-8 型光电同步测速仪通过颅骨开窗直接观察 PNS 治疗组与生理盐水对照组在缺氧前、后软脑膜同一根微血管口径微血流加速期及微血流停止时间的动态变化。结果发现 PNS 能降低缺氧 20 min 微血管的扩张程度,延长微血流加速期时程 33.6%。推迟微血流停止时间 34.5%,与对照组相差显著,提示 PNS 能抑制缺氧对微血管的高度扩张,推迟脑循环衰竭的发生时间,增强脑血管缩舒的调节能力。伍杰雄等^⑧比较了 PNS,维拉帕米(Vera pamil),去甲肾上腺素对大鼠和家兔脑循环的影响,电凝双侧椎动脉、结扎双侧颈外动脉,用电磁流量计测双侧颈内动脉的血流量,它们之和代表全脑血流量,以股动脉平均压/脑血流量代表脑血管阻力,结果表明,PNS 与维拉帕米一样显著降低大鼠及家兔脑血管阻力(CVR),脑血流量增加,提示 PNS 为脑血管扩张剂,对脑循环有益,PNS 对脑血管的调节作用可能是它保护脑缺血性损伤的机制之一。

2 三七总皂甙的作用机制

2.1 钙通道阻断作用 正常神经组织细胞外钙是内钙的 10³~10⁴倍,脑缺血后组织总钙含量增高 2~4 倍,而细胞外钙却下降 10 倍以上,表明有大量的钙离子移入细胞内,脑组织总钙的变化很大程度上反映细胞内钙的变化。PNS 显著减少脑缺血后组织总钙含量,脑损伤程度减轻,说明 PNS 具有阻滞细胞内钙超载的作用,有学者^⑨应用离体血管条进一步研究了 PNS 的钙通道阻断作用的部位,发现 PNS 对血管收缩反应的抑制并不是通过抑制胞内钙释放而实现的,主要是通过阻断受体依赖的钙通道(ROC)开放导致胞外钙内流而实现的,依据如下:(1)PNS 不影响高钾引起的血管条收缩反应,这反映高钾引起的

膜电压依赖的钙通道(VOC)开放不为 PNS 所阻断; (2)去甲肾上腺素、苯肾上腺素等 α 受体激动剂引起的收缩反应能明显的被 PNS 所抑制, PNS 不影响无钙溶液下 α 受体激动剂引起的收缩反应(由胞内钙释放引起的), 但能抑制随后加入钙引起的收缩反应; (3)PNS 不影响胞浆膜钙泵活性和 α 受体对配基的亲合力, 因而可排除这两个环节的影响而造成的假象。但汉雄等⁽¹⁰⁾研究 PNS 对血管平滑肌细胞外钙内流与内钙释放影响的关系时发现, PNS 能够非选择性的抑制各种来源激动钙离子所致的平滑肌收缩, 通过抑制外钙内流和内钙释放来防止细胞内钙离子超载, 是一种非特异性钙通道阻断剂。

目前, 有关 PNS 的钙通道阻断作用有如下几种观点: (1)PNS 主要影响 ROC 的变化, 阻断 ROC 的开放, 而不影响 VOC 的开放, (2)PNS 对 ROC 的阻断作用为非争性的。(3)PNS 对钙通道阻断作用的特异性有两种不同的观点: 一是只影响外钙内流, 不影响内钙释放; 二是具有广泛的作用, 既影响外钙内流, 又影响内钙释放, 从而缓解胞浆的钙离子超载。

2.2 抗自由基损害作用

PNS 是否具有清除自由基的作用, 有学者⁽¹¹⁾在体外进行了研究证实 PNS 对黄嘌呤氧化酶(XOD)氧化黄嘌呤产生的氧自由基具有清除作用, 但其作用是直接清除自由基还是通过抑制 XOD 活性而起作用未能明确。龚国清等⁽¹²⁾利用二甲基亚砷在有氧条件下产生氧自由基与冷光剂鲁米诺反应释放光子, 用生物发光测定仪计数来测定 PNS 对自由基的清除作用, 结果表明 PNS 具有较强的清除自由基的能力。在体内自由基活性很高, 通常采用检测脂质过氧化反应的终产物丙二醛(MDA)用于反映自由基水平。缺血性脑损伤时, 血浆及脑组织中 MDA 显著增高, 应用 PNS 具有较好的清除作用。正常大鼠持续喂养 PNS 3 个月, 脑组织及血浆中 MDA 显著减少, 超氧化物歧化酶(SOD)活性升高, 表明 PNS 可能通过提高 SOD 的活性而加强自由基的清除⁽¹³⁾。除此之外, PNS 能够提高机体的耐缺氧能力, 保护线粒体的功能, 减少自由基产生。

2.3 改善脑循环 PNS 用于心、脑栓塞性疾病

由来以久, 从近年来的实验研究发现, PNS 具有直接扩张脑血管的作用, 对缺血、缺氧引起的脑血管收缩功能障碍具有良好的改善作用。

3 展望

缺血性脑损伤是脑水肿、颅脑创伤、脑出血等许多颅脑疾病共有的病理机制。深入研究 PNS 对缺血性脑损伤的防治作用具有广阔的应用前景。

参 考 文 献

1. 吴葆杰. 中草药药理学. 第 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 1984: 104—107.
2. 李麟仙, 王子灿, 黄志宏, 等. 三七皂甙对急性脑缺血的保护作用. 中国药理学通报 1991; 7(1): 56—58.
3. 李麟仙, 王子灿, 李盈盈, 等. PNSD1 对家兔急性脑缺血的保护作用. 中国药理学通报 1991; 7(5): 350—353.
4. 潘鑫鑫, 张明霞. 人参总皂甙对急性脑缺血的保护作用. 南京医学院学报 1992; 3: 237—239.
5. Zhang YG, Liu TP. Protective effects of total Saponins of Panax ginseng on ischemia reperfusion injury in rat brains. Chinese of Pharmacology and Toxicology 1994; 11: 7—9.
6. 简道林, 余金甫, 熊桂山. PNS 对完全性脑缺血损伤复苏效应的实验研究. 中华麻醉学杂志 1993; 4: 261—265.
7. 陈其奎, 李立. PNS 对急性缺氧性脑损伤及血液中有关生化指标影响的探讨. 中国病理生理杂志 1990; 6: 472—475.
8. 伍杰雄, 孙家钧. PNS、维拉帕米、去甲肾上腺素对大鼠和家兔脑循环的作用比较. 中国药理学报 1992; 6: 520—525.
9. Guan YY, Kuan CY, Edwan E, et al. Effect of Panax Notoginseng Saponins on receptor-operated Ca^{2+} channels in vascular smooth muscle. Acta Pharmacologica Sinica 1994; 5: 392—395.
10. 但汉雄, 张宝恒, 谢世荣, 等. 三七中人参二醇甙对细胞内钙和外钙的影响. 中国药理学报 1993; 14: 22—26.
11. 徐献本, 沈于龙, 孙晓明. 化学发光法测定抗衰老药物清除自由基的抗氧化研究. 中国药理通讯 1988; 3: 46—49.
12. 龚国清, 张纯, 周曙, 等. 人参皂甙等清除超氧阴离子自由基的研究. 中国药科大学学报 1991; 1: 41—45.
13. 董而博, 冯三飞, 高国丽, 等. 三七对大鼠 LPO 及 SOD 的影响. 中草药 1990; 4: 26—28.

(收稿: 1996—01—11 修回: 1996—05—17)