

· 综 述 ·

中药皂甙类成分抗血小板作用研究概况

徐先祥 刘青云 彭代银

血小板的主要功能是参与止血与血栓形成,并且在动脉粥样硬化、肿瘤转移、炎症反应和免疫反应等过程中起着重要作用。在血栓性疾病中,血小板活化与血栓形成存在密切关系,血小板通过粘附、聚集、释放发挥促栓作用,同时血小板本身也是血栓的主要组成部分,特别是动脉血栓和微小血栓。因此,抗血小板药如阿司匹林等在血栓性疾病的防治中占有重要地位。一般认为⁽¹⁾,血小板有三条活化途径,即花生四烯酸(AA)途径,二磷酸腺苷(ADP)途径和血小板活化因子(PAF)途径(或称凝血酶途径),此外,血小板受 Ca^{2+} 和 cAMP 等信号系统的调节,抗血小板药可以通过影响这些环节发挥抑制血小板功能的作用。近年来研究表明,中药中的皂甙类成分,往往可以表现出一定抗血小板作用,并有一些已被开发成新药上市,如人参总皂甙、地奥心血康、心脑舒通等,现将此类皂甙综述如下。

1 人参总皂甙 人参总皂甙(GS, ginsenosides)是从五加科植物人参 *Panax ginseng* C. A. Mey. 中提取的主要有效部位。莫志贤等⁽²⁾研究观察到 GS 体外对 AA、ADP 和胶原诱导的兔血小板聚集有明显的抑制作用,其效应呈剂量依赖性,50% 聚集抑制率 IC_{50} 依次为 0.92, 2.10, 2.70mg/ml; 以肝素凝血酶凝固时间(HTCT)表示血小板释放反应的程度,结果 GS 对血小板释放反应有明显的抑制作用;以 TXA_2 的稳定代谢产物 TXB_2 表示 TXA_2 含量,实验结果表明,GS 1mg/ml 对 AA 诱导的 TXA_2 合成有明显的抑制作用,2mg/ml 对 AA、ADP 和胶原诱导的 TXA_2 合成也有明显的抑制作用;测定游离脂肪酸(FFA)的含量来表示血小板磷脂酶 A_2 (PLA_2) 活性,系列浓度 (0.125, 0.25, 0.5, 1, 2mg/ml) 的 GS 可使释放的 FFA 量逐渐减少,说明 GS 对血小板活性有剂量依赖性抑制作用;按磷酸二酯酶(PDE)法提取和测定血小板钙调素(CaM)活性,在 Ca^{2+} 存在下,GS 对 CaM 依赖性 cAMP-PDE 活性有明显抑制作用, IC_{50} 为 0.039mg/ml,进一步实验表明,单纯增加 PDE 用量或提高 CaM 浓度,均只能部分逆转 GS (50 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 对 CaM 依赖性 cAMP-PDE 活性的抑制作

用,提示 GS 对 CaM 活性及依赖于 CaM 的 PDE 活性可能都有抑制作用。

申京建等⁽³⁾同时测定 GS 体外和体内对血小板聚集的影响,结果 GS 体外可明显抑制 AA、ADP 和凝血酶诱导的血小板聚集,抑制强度与剂量相关, IC_{50} 依次为 0.44, 1.20, 1.32mg/ml,GS 体内给药对 AA 和 ADP 诱导的血小板聚集也有明显的抑制作用,给药后 2min,对 AA 诱导的聚集几乎完全抑制,对 AA 和 ADP 诱导的聚集随着时间的延长而逐渐减弱,在 40min 时作用消失;按竞争蛋白结合法测定 cAMP,按放射免疫法测定 cGMP,不同浓度的 GS 分别与 PRP 温育后,血小板内 cAMP 含量有不同程度的增加,此外, PGE_1 为腺苷酸环化酶激动剂,茶碱为 PDE 抑制剂,两者均可使血小板内 cAMP 含量升高,并有协同作用,当 GS 与 PGE_1 合用时对 cAMP 的增加作用优于单独的 GS 或 PGE_1 ,表明二者具有协同作用,但 GS 与茶碱无协同作用,故推测 GS 增加 cAMP 作用机理可能与茶碱类似,即抑制了 PDE 活性;GS 对血小板内 cGMP 无影响。采用放射薄层扫描等同位素技术⁽⁴⁾,研究了 GS 对血小板 AA 代谢的影响,结果表明,GS 明显抑制兔血小板内合成 TXA_2 和 PGA_2 ,人参总皂甙 0.25, 0.5, 1.0, 2.0mg/ml 对 TXA_2 和 PGA_2 生成率与对照组比较差异均有显著性,1.0 和 2.0mg/ml 的 GS 可使¹⁴C-AA 的利用率减少。推测人参总皂甙抗血小板作用环节可能在环氧化酶,类似于阿司匹林,但也不排除抑制 TXA_2 合成酶的可能性。

2 党参总皂甙 王硕仁等⁽⁵⁾研究了用不同极性溶剂提取的党参提取物的活血作用,并首次报道了党参总皂甙可改善 6-keto-PGF_{1 α} / TXB_2 比值的作用,未观察到党参总皂甙对大鼠血小板聚集的影响,用放射免疫法测定 TXB_2 和 6-keto-PGF_{1 α} 的含量,结果党参总皂甙对 TXB_2 的抑制率为 25.13%,但对 6-keto-PGF_{1 α} 含量无明显作用。

3 绞股蓝总皂甙 绞股蓝总皂甙(gypenosides, GP)为葫芦科植物绞股蓝 *Gynostemma pentaphyllum* (Thunb.) Mak. 的主要活性部位,所含皂甙与人参皂甙结构相似。齐刚等⁽⁶⁾研究表明,GP 50、100mg/kg 体内给药对 AA、ADP 及胶原诱导的血小板聚集,均有明

显的抑制作用,其中对 AA 诱导的血小板聚集抑制作用最强;GP 体外给药在终浓度为 50 ~ 200 μ g/ml 时,对 PAF 诱导的家兔血小板聚集有不同程度的抑制作用,以 100、200 μ g/ml 作用显著,并呈剂量依赖关系。马幸福等⁽⁷⁾应用电镜观察到 GP 本身对血小板的超微结构无影响,但可抑制 AA、ADP 及胶原诱导的血小板外形的改变、伪足的形成和颗粒的释放。吴基良等⁽⁸⁾测定了兔血小板内 5-羟色胺(5-HT)和 cAMP 含量,结果在体外抑制血小板聚集的浓度下,GP 明显抑制胶原诱导的血小板 5-HT 的释放,升高血小板悬液中 cAMP 水平,剂量与效应相关。放免测定⁽⁹⁾结果显示,GP 0.25 ~ 1.00mg/ml (终末浓度)对 6-keto-PGF_{1 α} 和 TXB₂ 均有明显抑制作用,IC₅₀ 为 1.03 和 1.15mg/ml,表明 GP 同阿司匹林一样抑制了血小板环氧化酶,认为 GP 是一种血小板功能抑制剂,其抑制机理与以上作用有关。

4 西洋参总皂甙 潘鑫鑫等⁽¹⁰⁾研究表明,不同剂量的西洋参总皂甙,在体外均能明显抑制胶原诱导的大鼠血小板聚集,并有剂量依赖关系,IC₅₀ 为 1.012g/L 在抑制血小板聚集的同时,西洋参总皂甙也抑制胶原诱导的血小板 5-HT 的释放,两者密切相关,西洋参总皂甙减轻血小板释放的 IC₅₀ 为 1.239g/L 35mg/kg 可使大鼠血小板 cAMP 含量明显增加。

5 三七皂甙 三七总皂甙(PNS)系五加科植物三七 *Panax notoginseng* (Burkl.) F. H. Chen 根的有效部位。石琳等⁽¹¹⁾研究了三七总皂甙对 TXA₂/PGI₂ 系统的影响,三七总皂甙(PNS)100mg/kg,腹腔注射 8 周可抑制兔实验性动脉粥样硬化病变形成。放免测定结果,PNS 25、50、100mg/kg 给予大鼠腹腔注射 10 天,大鼠动脉壁 6-keto-PGF_{1 α} 含量均比对照组升高(P 均 < 0.05),而血小板内 TXB₂ 含量均下降(P 均 < 0.01)。认为三七总皂甙抑制实验性动脉粥样硬化斑块形成的机理,可能与其升高动脉壁 PGI₂ 含量,降低血小板内 TXA₂ 含量,从而纠正 TXA₂/PGI₂ 之间失衡,稳定血管内环境有关。

徐皓亮等⁽¹²⁾研究了三七皂甙 Rg₁ 对血小板聚集和 Ca²⁺ 的影响,在终浓度为 150u/L 的凝血酶诱导下,给予不同浓度 Rg₁ (0.01、0.03、0.1、1.0 μ mol/L)后,可见血小板聚集率下降,且呈良好的量效关系。Rg₁ 还可使凝血酶诱导的正常血压及肾性高血压大鼠血小板内游离 Ca²⁺ 升高,表明 Rg₁ 的抗血小板聚集作用可能与抑制血小板 Ca²⁺ 升高有关。

苏雅等⁽¹³⁾研究了三七三醇皂甙 PTS 对血小板聚集和释放的影响,PTS (75 ~ 300mg/kg)体内十二指肠给药明显抑制由 AA、ADP 和胶原诱导的大鼠血小板

聚集,并随剂量增加作用增强;PTS (1 ~ 4mg/ml)体外也有明显抑制 AA、ADP 和胶原诱导的血小板聚集,该作用与剂量呈相关性。放免测定结果,PTS (75 ~ 300mg/kg)十二指肠给药明显抑制由胶原诱导大鼠血小板 TXA₂ 的释放,而对大鼠胸主动脉壁 PGI₂ 生成虽有增加趋势,但无显著影响。

6 黄山药总皂甙 商品名地奥心血康。赵丹等⁽¹⁴⁾用犬复制了缺血再灌注模型,测定了造模前后血清中 5-HT 及血浆 TXB₂ 中含量的动态变化,以扫描电镜观察了血小板形态变化。结果表明,随着缺血再灌注时间延长,模型组血清中 5-HT 及血浆中 TXB₂ 含量逐渐增高,血小板呈聚集状态,地奥心血康(5mg/kg 静脉滴注)组 5-HT 与 TXB₂ 含量接近实验前水平,血小板变化小于模型组。

7 蒺藜总皂甙 商品名心脑舒通。动物实验和临床研究⁽¹⁵⁾表明,心脑舒通 100mg/kg 给兔灌胃 1h 后,cAMP 和 cGMP 含量均明显增加(P < 0.01, P < 0.05),而对照组变化不明显;血浆中 TXB₂ 明显降低(P < 0.01),而 PGF_{2 α} 下降不明显;15 例冠心病心绞痛患者服用心脑舒通 45mg 1h 后,血浆血小板聚集显著下降。40 例高血压伴动脉硬化及脑血栓形成患者经心脑舒通治疗,TXB₂ 和 PGF_{2 α} 均明显降低(P < 0.01, P < 0.05)。

8 知母皂甙 丹羽章等⁽¹⁶⁾发现知母的甲醇提取物对血小板聚集有很强的抑制作用,并从中分离出皂甙成分 An-I 和 An-II,试验表明 An-I 和 An-II 对 AA、ADP 及 5-HT 诱导的家兔和人血小板聚集均有很强的抑制作用,对于终浓度为 0.4mg/ml 的 5-HT,An-I 和 An-II 抑制活性的半数有效量 IC₅₀ 分别为 5.4×10^{-4} mol/L 和 5.3×10^{-4} mol/L。知母皂甙 B 为新发现的甾体皂甙⁽¹⁷⁾。其甙元也是首次在自然界中发现,初步体外药理试验表明,知母皂甙 B 有抑制 PAF 诱导的兔血小板聚集作用。

9 刺五加总皂甙 刺五加总皂甙(ASS)是从五加科植物刺五加 *Acanthopanax senticosus* Harms. 叶中提取的有效部位。刘宏雁等⁽¹⁸⁾复制了高脂血症大鼠模型,与对照组比较,可见模型组的动物血液流变学特性异常,ASS 100mg/kg, 200mg/kg 均能明显改善高脂血症大鼠的血流状态,同时高脂血症模型组血小板聚集成团,膜结构破坏,呈崩解状态,ASS 可抑制高脂血症大鼠血小板形态改变,抑制血小板聚集。

10 大豆皂甙 多见于豆科一些植物中,如黄芪、葛根等,王银萍等⁽¹⁹⁾首次报道了大豆皂甙对糖尿病(DM)大鼠血小板聚集率和 TXA₂/PGI₂ 系统的影响,大豆皂甙按每天 10mg/kg 给药 20 周,可显著降低

DM 大鼠的血小板聚集率 ($P < 0.001$), 同时显著降低 TXA_2/PGI_2 值 ($P < 0.001$)。

11 短毛五加总皂甙及齐墩果酸 短毛五加总皂甙是五加科植物短毛五加 *Acanthopanax gracilistylus* var. *pubescens* 的有效部位。齐墩果酸 (Olenolic acid) 是一种有抗血小板聚集作用的皂甙元, 多结合糖成甙存在于人参、刺五加等多种植物中。二者均对血小板聚集率有抑制作用^[20,21]。

皂甙类物质广泛存在于自然界中, 也是多种中药的有效成分, 因此研究皂甙的性质对于中药学的发展有着重要意义。由本文可见, 具有抗血小板活性的皂甙类物质, 不仅存在于中医学传统认为的活血化瘀药中, 也多见于一些非活血化瘀药中, 特别是参芪类的“益气药”, 中医临床治疗血栓性疾病常以益气药配伍活血药使用, 称作益气活血法, 疗效往往优于单用活血药。皂甙类成分作为一些益气药的主要活性成分, 其抗血小板作用是否对于血栓性疾病具有治疗价值, 有待今后进一步的深入研究。

参 考 文 献

1. 杨 涛. 血小板活化途径的研究进展. 首都医学院学报 1989 ;10(2):150—154.
2. 莫志贤, 黄 华, 李新芳. 人参总皂甙对兔血小板的作用. 中国药理学杂志 1989 ;24(8):463—465.
3. 申京建, 金有豫. 人参皂甙对血小板聚集性、cAMP 和 cGMP 含量的影响. 中国药理学通报 1987 ;3(2):104—107.
4. 申京建, 金有豫, 吴余升, 等. 人参总皂甙对¹⁴C-花生四烯酸在兔血小板代谢的影响. 药理学学报 1987 ;22(3):166—169.
5. 王硕仁, 徐 西, 吕希滢. 党参不同提取物的活血作用研究. 北京中医学院学报 1993 ;16(5):60—62.
6. 齐 刚, 张 莉, 李长龄, 等. 绞股蓝总皂甙对血小板聚集和血栓形成的影响. 中草药 1997 ;28(3):163—165.
7. 马幸福, 吴基良, 邱培伦. 绞股蓝总皂甙对家兔血小板聚集性影响的电镜观察. 西安医科大学学报 1988 ;9(4):330—332.
8. 吴基良, 邱培伦, 刘俊田, 等. 绞股蓝总皂甙对家兔血小板

聚集释放及 cAMP 水平的影响. 中国药理学和毒理学杂志 1990 ;4(1):54—56.

9. 吴基良, 邱培伦, 刘俊田, 等. 绞股蓝总皂甙对血栓形成血栓素 A_2 和前列环素生成的影响. 中国药理学和毒理学杂志 1991 ;5(2):84.
10. 潘鑫鑫, 严晴山, 刘天培. 人参、西洋参及三七总皂甙对大鼠血小板功能及血栓形成的抑制作用. 中国药理学和毒理学杂志 1993 ;7(2):141—144.
11. 石 琳, 范益生, 吴 琳, 等. 三七总皂甙升高颈动脉前列腺素 I_2 及降低血小板内血栓素 A_2 的作用. 中国药理学报 1990 ;11(1):29—32.
12. 徐皓亮, 季 勇, 饶曼人. 三七皂甙对大鼠实验性血栓形成, 血小板聚集率及血小板内游离钙水平的影响. 中国药理学和毒理学杂志 1998 ;12(1):40—42.
13. 苏 雅, 赵益桂, 张宗鹏, 等. 三七三醇皂甙对动物血小板功能及血栓形成的影响. 中草药 1996 ;27(11):666—668.
14. 赵 丹, 刘子红, 李 杨, 等. 地奥心血康对犬心肌缺血再灌注血中 5-HT 及 TXB_2 含量的影响. 新药与临床 1994 ;13(3):134—136.
15. 杨学义, 韩宝福, 崔世员, 等. 心脑舒通的药理与临床应用. 新药与临床 1992 ;11(6):342—345.
16. 丹羽章, 武田理, 石丸雅子, 等. 血小板聚集阻害作用を有する天然物の Screening 试验. 知母の活性成分. 药理学杂志 1988 ;108(6):555—561.
17. 董俊兴, 韩公羽. 中药知母有效成分研究. 药理学学报 1992 ;27(1):26—32.
18. 刘宏雁, 李吉平, 王秋静. 刺五加皂甙对高脂血症大鼠模型血液流变性影响. 白求恩医科大学学报 1995 ;22(4):339—340.
19. 王银萍, 吴家祥, 王心蕊, 等. 人参茎叶皂甙和大豆皂甙对糖尿病大鼠血小板聚集率和 TXA_2/PGI_2 系统的影响. 白求恩医科大学学报 1994 ;20(2):118—119.
20. 李小芳, 严幼芳. 短毛五加总皂甙对血小板聚集率和 TXA_2/PGI_2 平衡的影响. 中国药理学和毒理学杂志 1991 ;5(2):125—129.
21. 刘玉兰, 王慧姝. 齐墩果酸对血小板功能的影响. 沈阳药学院学报 1993 ;17(4):275—278.

(收稿 2000-08-01 修回 2000-11-15)