

· 综述 ·

中药对血管生成影响的研究进展

丁志山 沃兴德

血管生成(angiogenesis)是指从已存在的血管床中以出芽方式生长、形成新血管系统,是近年来生命科学领域的研究热点。近年的研究发现,血管生成在生理与病理过程中起了重要作用,受到正向和负向调节信号之间平衡的严密调控,平衡失控,可产生血管生成性疾病^[1],例如肿瘤、糖尿病性视网膜病变、风湿性关节炎、银屑病、血管瘤、动脉粥样硬化等疾病都有血管的持续生长,这些基本上都是危害人民身体健康的重大疾病,而血管生成不良,也不能产生很好的应答,如创伤愈合、溃疡愈合、骨伤愈合、微循环障碍等,直接影响病症的治疗。以新生血管为靶点治疗疾病有以下优点:针对已经启动的新生血管,故具有特异性;血管内皮细胞暴露于血流中,药物能直接发挥作用,故剂量小、疗效高、副作用小;内皮细胞基因表达相对稳定,不易产生耐药性。中医药治疗与血管生成相关的病症有着悠久的历史,具有不同于西医的特殊性,并在这些病症的治疗上有着极大的优势。因此开发与血管生成相关的中药新药,在阐明中医基础理论、临床治疗及中药研究中具有十分重要的意义。

血管生成与疾病

人类任何组织细胞的生存与增殖均需要血管供应充足的营养物质和排除代谢产物。血管生成是在原来存在的血管结构中长出新血管的生物学过程,是由于细胞、基质、细胞因子之间作用的结果,成熟器官已经形成的血管中,内皮细胞保持静止、非增殖状态。正常新血管网的形成发生于生殖周期的女性生殖周期器官和胚胎发育中,受到了严格的控制。但在创伤、肿瘤、风湿性关节炎、银屑病、动脉粥样硬化等病理条件下也可发生新的血管生成。1987年,Folkman将这类毛细血管异常增殖的疾病称为“血管生成性疾病”。针对血管生成的不同作用,形成了两种治疗方法,一种称为血管生成治疗法(therapeutic angiogenesis),用以增加毛细血管,增大血流量,例如通过药物或转基因方法促进心脏毛细血管生成,缓解心肌缺血症状^[2];另一种称为抗血管生成治疗法(antiangiogenesis),即通过抑制毛细血管的异常增殖达到治疗疾病的目的,如用药物抗肿瘤毛细血管生成达到治疗肿瘤的目的^[3]。目前这两种方

法都已经用于临床治疗,并已经取得了较为理想的结果。

1 血管生成与肿瘤^[1] 原发肿瘤的生长和转移都依赖于既存血管的新生血管生成,从宿主基质中建立自身的血液供应系统。越来越多的研究证明血管生成对实体瘤的生长和转移至关重要,肿瘤转移前血管生成明显增强,其血管生成的增强程度和肿瘤转移能力呈正相关,这表明肿瘤组织必须从宿主中获取营养才能在局部生长。因此阻断肿瘤血管生成、切断肿瘤组织获得营养途径已经成为新的抗肿瘤治疗靶点。目前人们正致力于开发和研究能破坏或抑制血管生成、有效地阻止肿瘤的生长和转移的药物,这类药物称为肿瘤血管生成抑制剂,可分为两大类:第一类是特异性抑制剂,能特异性地抑制血管内皮细胞增殖,而对肿瘤细胞没有抑制作用,如血管抑制素、烟曲霉素醇(TNP-470)等;第二类是非特异性抑制剂,即对血管内皮细胞及肿瘤细胞都有抑制作用,如苏拉明、白细胞介素等。早在20世纪70年代初,Folkman就提出了抗血管生成治疗肿瘤。探讨血管生成的机理及寻找血管生成抑制剂已经成为当前肿瘤防治的重要课题。

2 血管生成与动脉粥样硬化^[1] 引发各种急性心脑血管疾病最常见的病因是动脉粥样硬化,动脉粥样硬化形成斑块导致动脉管腔狭窄,甚至被脱落的斑块堵塞,动脉痉挛导致组织缺血缺氧,使细胞受到损伤。因此阻止动脉粥样硬化发展甚至消退动脉粥样硬化是治疗各种心脑血管急症的根本途径。

动脉粥样硬化是一个漫长的过程,一般认为血浆低密度脂蛋白升高、单核/巨噬细胞迁移、平滑肌细胞增殖等是促进动脉粥样硬化斑块形成的重要因素。从动脉粥样硬化的发生发展来看,在有效控制血栓形成的情况下,动脉粥样硬化相对来说是一个良性的慢性疾病,类似于良性肿瘤,只有当动脉粥样硬化斑块发展到阻塞动脉或斑块破裂形成血栓时才有致命威胁。正常冠状动脉壁实际上没有小血管,然而在动脉粥样硬化斑块的发展过程中,斑块内也相应增生出毛细血管,供给斑块内平滑肌细胞、巨噬细胞等需要的营养,形成了致密的小血管网,即血管滋养管(vasa vasorum),血管滋养管中的脆性血管容易受到斑块内的过氧化脂质损伤而出血,从而通过触发血栓形成,导致组织缺血缺氧。因此血管生成在动脉粥样硬化斑块形成发展过程

中起到了重要作用。1999 年 Folkman 等用抗血管生成药 TNP-40 治疗载脂蛋白 E (ApoE) 缺失小鼠导致的动脉粥样硬化, 确证抗血管生成可以消退动脉粥样硬化, 也验证了血管生成可促进斑块的发展, 动脉粥样硬化和肿瘤一样都是细胞异常增殖引起的, 都伴随着异常的血管增生⁽⁴⁾。

3 血管生成与类风湿性关节炎⁽¹⁾ 类风湿性关节炎初期病理变化为持续性滑膜炎及血管翳形成, 尤其依赖于广泛的新生血管网的形成。血管翳具有类似于肿瘤组织的特性, 它可侵蚀关节软骨和骨组织, 最终导致关节功能丧失。临床研究证实类风湿性关节炎关节内新生血管增生的程度与患者的病情及滑膜增生的程度呈正比。类风湿性关节炎新生血管形成成分 3 个步骤: 炎性介质激活内皮细胞; 蛋白酶降解血管内皮基质; 内皮细胞迁移及新生血管生成。动物实验证明如果有效地抑制血管翳新生血管生成, 则可缓解实验性关节炎, 这为临床防治类风湿性关节炎提供了新思路。

影响血管生成的相关因子

血管生成涉及细胞、可溶性因子、细胞外成分之间广泛的相互作用, 内皮细胞通过 4 个不同的步骤表达构建血管网所需的所有信息: (1) 蛋白酶使基质膜溶解; (2) 内皮细胞迁移; (3) 内皮细胞增生; (4) 形成毛细血管。血管生成受多种细胞产生的相关细胞生成因子的调控与影响, 涉及到包括单核巨噬细胞、淋巴细胞、肥大细胞、肿瘤细胞、内皮细胞等多种细胞。目前发现与血管生成促进因子有关的细胞活性因子很多, 至少有 20 多种, 如血管内皮生长因子 (VEGF), 酸性与碱性成纤维细胞生长因子 (aFGF, bFGF) 等。体外实验和动物实验证明有效的血管生成抑制剂目前已经发现十多种, 如血管生成抑制素 (angiostatin) 和内皮抑素 (endostatin) 及 TNP-470 等。

中药与血管生成

中药防治血管生成性疾病有显著疗效, 通过抗血管生成治疗此类疾病可能是这些中药异病同治的细胞和分子机理之一。有关中药促血管生成和抗血管生成的研究已成为当前中药研究的热点, 特别是通过抗血管生成治疗肿瘤的研究尤为突出, 一些抗血管生成有效成分已分离出, 如人参皂甙 Rg3, 雷公藤中的红素等。

1 中药抗血管生成 雷公藤对血管新生性疾病, 如类风湿性关节炎、肿瘤、银屑病、动脉粥样硬化等有肯定疗效, 这提示雷公藤可能具有抗血管生成作用。朱瑾波等用 0.5g/ml 的雷公藤作用于小鼠血管内皮细胞, 结果表明雷公藤能抑制血管内皮细胞的游走和增

殖, 又可促进细胞外基质合成, 抑制整合素活性, 因此雷公藤能通过多种机制调控血管新生过程⁽⁵⁾。朱瑾波等观察了肤泰宝 (雷公藤等中药复合制剂) 对血管内皮细胞生物学活性的影响, 探讨了肤泰宝治疗银屑病的机理, 结果发现肤泰宝可抑制血管内皮细胞游走、增殖, 并诱导其分化形成管腔, 促进血管内皮细胞合成细胞外基质成分 IV 型胶原蛋白、纤维连接蛋白及基膜连接蛋白, 调节整合素表达, 明显提高钙依赖粘连分子活性, 提示肤泰宝能通过多种机理调控血管生成过程⁽⁶⁾。高勇等用从雷公藤中提取的单体成分红素研究了其抗血管生成活性, 结果发现 0.1μg/ml 的红素能完全抑制由肿瘤细胞培养液刺激的人静脉内皮细胞的小管形成能力, 0.01μg/ml 的红素可显著抑制内皮细胞生长⁽⁷⁾。陈世壮等分别用血管内皮细胞株进行了类似实验, 同样得到了红素有抗血管生成作用结论⁽⁸⁾。

颜大海等用鸡胚法对 43 个抗癌方剂中出现频率最高的 13 味中药进行抗血管生成初筛, 结果发现莪术、郁金有抗血管生成作用⁽⁹⁾。姜晓玲等实验结果证明薏苡仁注射液能抗血管生成⁽¹⁰⁾。徐中平等研究发现昆布多糖硫酸酯能够抑制内皮细胞形成管状结构, 抑制鸡胚绒毛尿囊膜的血管形成, 并具有抗鼠 RIF-1 肿瘤生长活性, 是碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 附着和 bFGF 依赖性细胞增殖的抑制剂⁽¹¹⁾。孟忻采用兔角膜碱烧伤的模型, 研究结果显示复方丹参注射液能够抑制角膜碱烧伤后新生血管形成, 表明复方丹参注射液能够抗血管生成⁽¹²⁾。大量流行病学研究表明饮茶能降低患胃肠肿瘤、食管癌、肺癌等肿瘤的危险性, 发现饮茶抑制血管生成⁽¹³⁾。Bufalin 是蟾酥成分中的蟾毒配基之一, Bufalin 不但能诱导肿瘤细胞凋亡, 对血管生成也具有抑制作用⁽¹⁴⁾。

2 中药促血管生成 通过转基因方式促进血管生成已经在临床进行了实验, 特别是对冠心病心肌缺血的治疗业已引起广泛注意。中医学认为“气血相关”、“行气通脉”、“补气活血”、“脉者血之府也”, 因此具有行气活血作用的中药可能具有促血管生成作用, 这为中药促血管生成作用奠定了理论基础, 并已经得到了应用^(15, 16)。

张树成等利用鸡胚绒毛尿囊膜血管生成模型, 检测补肾生血和补肾调经方药的动物血清促血管生成作用, 结果显示, 两种中药均可产生特异性的血管生成作用, 明显促进血管生长, 明显增加血管数目 ($P < 0.01$), 促进血管生成作用增加 55% ~ 124%⁽¹⁷⁾。张树成等以老年雌性金黄地鼠 (符合老年生理性肾虚症状) 为实验动物进行两种中药的形态药理学研究, 发现子

宫组织血管生成作用明显增强,认为中药具有的促进血管生成作用有重要意义⁽¹⁸⁾。黄芪常用于治疗慢性皮肤溃疡及创口久不愈合;朱瑾波等用内皮细胞株研究发现黄芪可能具有较好地促进血管生成作用,这可能是黄芪治疗慢性皮肤溃疡的重要机理⁽¹⁹⁾。

王维佳等用家兔骨折模型发现补肾活血中药可缩短血肿机化时间,促进局部血管内皮细胞、成纤维细胞增生及毛细血管再生,从而使骨折愈合过程缩短⁽²⁰⁾。张建国等用家兔双侧胫骨制作骨折模型,外敷中药(乳香、没药、红花、血竭、三七等)结果发现中药可促进血管扩张、血管再生,增加骨折区的血供,实验组血管重建快于对照组,结果推测中药可加快骨折部位血管演化过程,并保证骨折愈合过程中的血液供应,以促进骨折愈合⁽²¹⁾。

评价与展望

从血管生成角度来探讨中药的作用工作起步较晚,这可能是中医界对血管生成的认识尚不足引起的。如果能用中医理论深入阐述疾患与血管生成的关系,这将会进一步促进中医药防治血管生成性疾病的研究。随着血管生成研究方法的不断改进和理论的完善,对促进中药对血管生成的影响研究,促进中医现代化,揭示中药的作用机制,开发中药新药都具有十分重要的意义。

参 考 文 献

1. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 2000;407(6801):249—257.
2. Durairaj A, Mehra A, Singh RP, et al. Therapeutic angiogenesis. *Cardiol Rev* 2000;8(5):279—287.
3. Ryan CJ, Wilding G. Angiogenesis inhibitors. New agents in cancer therapy. *Drugs Aging* 2000;17(4):249—255.
4. 朱建健,高 炜,陈光慧.内抑素在肿瘤生长和动脉粥样硬化斑块形成中的作用. *生理科学进展* 2000;31(3):243—245.
5. 朱瑾波,户田宪一,今村贞夫,等.雷公藤对培养血管内皮细

- 胞生物学活性的影响. *中国中医药科技* 1996;3(1):16—18.
6. 朱瑾波,户田宪一,今村贞夫,等.丹参和紫草等复合中药制剂对小鼠血管内皮细胞株生物活性的影响. *中华皮肤科杂志* 1996;29(4):249—251.
7. 高 勇,王杰军,梅长林,等.红素抑制血管生长的实验研究. *肿瘤* 1998;18(4):280—281.
8. 陈世壮,计 磊,王玉萍,等.红素对大鼠肝脏内皮细胞的体外杀伤作用. *前卫医药杂志* 1999;16(6):337—339.
9. 颜大海,朱树林,付宝忠.鸡胚法筛选具有血管生成抑制作用中药. *黑龙江医药* 1998;11(2):94.
10. 姜晓玲,张 良,徐卓玉,等.薏苡仁注射液对血管生成的影响. *肿瘤* 2000;20(4):313—314.
11. 徐中平,李福川,王海仁.昆布多糖硫酸酯的抑制血管生成和抗肿瘤作用. *中草药* 1999;30(7):551—553.
12. 孟 忻,王 京,齐立平.复方丹参注射液抑制角膜碱烧伤后新生血管形成的实验研究. *中国中医眼科杂志* 1995;3(4):195—197.
13. 王志玲.饮茶抑制血管生成. *国外医学卫生学分册* 2000;27(3):190.
14. 徐瑞成,陈小义,陈 莉. Bufalin 抗癌机制研究进展. *国外医学肿瘤学分册* 2000;27(4):202—204.
15. 王 蕾,吴志奎.促进血管生成活性研究在临床应用的新进展. *深圳中西医结合杂志* 2000;10(3):130—133.
16. 戴瑞鸿,李 勇.冠心病心肌缺血的治疗性血管生成与中医药. *中国中西医结合杂志* 2000;20(3):163—164.
17. 张树成,吴志奎,王 蕾,等.补肾生血和补肾调经方药促血管生成作用实验研究. *中医杂志* 2000;41(6):369—370.
18. 张树成,吴志奎,沈明秀.补肾调经和补肾生血中药促进子宫组织血管生成的形态学观察. *中国中医基础医学杂志* 1998;4(8):37—38.
19. 朱瑾波,李玉鼎,李玉书.黄芪治疗慢性皮肤溃疡对血管生成过程的机理探讨. *河北中医* 1996;18(4):21—22.
20. 王维佳,许林薇,俞杭平.补肾活血中药促进骨折愈合的实验研究. *中国中医基础医学杂志* 1998;4(9):35—38.
21. 张建国,陈良金,蒋文跃.外敷中药对骨折愈合微血管重建的影响. *中国骨伤* 2000;13(2):86—87.

(收稿 2001-06-25 修回 2001-11-28)

第三届全国常见病综合治疗及文献研究学术会议征文通知

第三届全国常见病综合治疗及文献研究学术会议拟于 2002 年 8 月在广西桂林举办。现将有关事项通知如下：

1 征文内容 (1)运用中医、中西医结合方法防治常见病的古今文献研究 (2)运用中医药防治常见病的临床报道、药物研究、实验研究 (3)中西医结合防治常见病的临床报道、药物研究、实验研究 (4)针灸、推拿、敷贴等非药物治疗法治疗常见病的临床报道、实验研究 (5)各老中医经验整理 (6)民间单方、验方及有效方药介绍 (7)常见病的临床护理经验总结 (8)相关新药及医疗器械介绍。

2 征稿要求 (1)资料翔实,数据准确,图表、计量单位和标点符合规范,用方格稿纸誊清(最好使用打印稿),字数在 3000 字左右。(2)临床报道类文章要求加盖单位公章。(3)寄稿时在信封上注明“会议征稿”字样(特别欢迎电子邮件方式投稿)。

截稿日期 2002 年 6 月 30 日(会议具体时间另行通知)。

邮寄地址:郑州市东明路 1 号,河南中医学院中医药文献研究所(邮编 450008);联系人:周厚启。联系电话 0371—5680166 传

真 0371—5962971 E-mail: hnzytsg@371.net