

· 综 述 ·

中药在器官保存液中的应用

吴渊文 朱有华

随着器官移植工作的逐步开展,器官的保存技术越发受到重视,因为它直接影响着器官移植后的成活率。器官保存中缺血和再灌注损伤是导致保存器官组织损伤的重要原因,目前已得到公认。但因其机理十分复杂,现在尚未完全清楚,普遍认可的是氧自由基毒性学说和钙离子超负荷学说,二者相互关联,其共同结果是导致细胞膜性结构破坏以及线粒体功能障碍,ATP生成和储备减少,从而不能修复受损的组织细胞^[1]。针对上述发病机理,为减轻缺血再灌注损伤,国内外学者都进行了大量研究,目前较多采用抗氧化剂治疗,但由于其制剂多为生物制剂或化学制剂,存在着不同程度的免疫反应或毒性作用。近年来研究发现许多种中药对器官保存中组织缺血再灌注损伤有较好的保护作用,我国学者在从中药中筛选高效低毒的药物减轻缺血再灌注损伤方面已经取得可喜成绩,现针对中药在器官保存液中的应用作一综述。

丹参

唇形科植物丹参味苦,性微寒。丹参系活血化瘀之要药,具有抑制血小板黏附、聚集和释放,扩张血管和改善微循环之功效。丹参中含有丹参酮及其衍生物、丹参素、丹参酚等多种成分。药理实验证实丹参酮Ⅰ、丹参酮Ⅱ、双氢丹参酮Ⅰ等能抑制胶原诱导的血小板聚集。丹参的酚类成分如丹酚酸A、丹酚酸B等能有效地清除超氧阴离子,抑制缺血脏器微粒体的脂质过氧化,而氧自由基引起组织损伤主要是通过生物膜中各种脂质过氧化作用来完成,因此丹参中的酚类成分对氧自由基引起的移植器官缺血-再灌注损伤有保护作用^[2]。丹参酮Ⅱ_A磺酸钠是一种钙离子拮抗剂,钙离子引起的细胞损伤的主要机制为细胞内钙超载,激活磷脂酶,直接或间接影响质膜通透性,并导致线粒体的功能损伤。钙离子拮抗剂能减少钙离子进入细胞内,避免了细胞内钙超载对移植脏器的损伤。

孙备等^[2]采用大鼠肝脏离体非循环灌注模型,观察乳酸林格液中加入不同剂量丹参后保存大鼠肝脏12h的效果,结果表明丹参组中肝组织ATP含量及分

泌胆汁量明显高于对照组,且与丹参剂量呈正相关。丹参组中肝组织2,3-二羟苯甲酸(2,3-DHBA)、2,5-DHBA及流出液天门冬氨酸转氨酶明显低于对照组,DHBA含量可反映·OH水平,流出液天门冬氨酸转氨酶(AST)不仅可以反映肝细胞损伤程度,而且可以间接反映肝脏再灌注微循环状况,因此实验结果表明丹参在肝脏的保存中具有抗氧自由基的作用,可减轻大鼠肝细胞损伤程度,并能改善肝脏微循环。因此乳酸林格液中加入丹参可以明显提高供体肝脏的保存效果,其作用机理可能主要与改善低温保存肝脏的能量代谢及抗氧自由基的作用有关。

许平^[3]将中药丹参应用在心脏保存中,在心脏灌洗液、保存液、灌注液中加入丹参(9g/L),采用单纯浸泡保存法,保存鼠心12h,Langendorff灌注模型使心脏复苏,通过检测血流动力学变化、心肌酶的释放量、冠脉流量、心肌含水量、心肌组织脂质过氧化产物的含量,证实丹参使低温保存12h的供心恢复良好的收缩、舒张功能,增加冠脉流量,减轻心肌组织水肿,减少心肌细胞酶的释放,表明丹参对供心缺血再灌注损伤具有保护作用。

李幼生等^[4]采用猪自体节段性小肠移植模型,在欧洲Collins(EC)液中加入丹参注射液(20ml/L)保存供肠,从组织学、肠黏膜能量物质代谢及钠-钾-ATP酶和肠黏膜双糖酶活性等方面均证实在保存液中加入丹参能有效保护低温保存小肠。

陈天垒等^[5]通过在HCA保存液中加入丹参低温保存狗肾脏,观察离体灌注肾模型的组织学和超微结构变化,显示加丹参组肾上皮细胞变性和坏死数,在12h后各时点均少于对照组,电镜超微结构变化显示加丹参组细胞损伤轻于对照组,说明丹参有较好的抗缺血性肾损伤的作用。

川芎

伞形科植物川芎味辛,性温,能活血行气,祛风止痛。川芎嗪是川芎的有效成分之一,化学结构为四甲基吡嗪(TMP),药理研究证明,其盐酸盐和碳酸盐均具有抗血小板聚集作用,并对已聚集的血小板有解聚作用,尚能扩张小动脉改善微循环和脑血流,产生抗血栓形式和溶血栓的作用。已有实验证明川芎嗪具有改善血液流变性的作用,能增进微循环,提高组织缺血缺

作者单位:第二军医大学长征医院肾脏移植中心(上海 200003)

通讯作者:吴渊文,现在解放军101医院泌尿外科(江苏无锡 214044),Tel:0510-833339, E-mail: yuanywenw@yahoo.com.cn

氧的耐受力,进一步的研究表明川芎嗪能调节类前列腺素代谢,其作用类似于血栓素 A_2 合成酶抑制剂,主要影响血栓素 A_2 合成,而对其他花生四烯酸代谢产物无明显影响。川芎嗪还具有钙拮抗效应,能抑制离体细胞对钙离子的摄入,避免了细胞内钙超载引起的细胞损伤^[6]。因此川芎嗪临床已广泛用于心血管疾病的治,研究表明川芎嗪有很好的抗心肌缺血再灌注损伤作用,低浓度川芎嗪($1.3 \times 10^{-6} \sim 1.3 \times 10^{-4}$ mol/L)有负性肌力作用,而较高浓度($0.03 \sim 3.0$ mol/L)川芎嗪对心脏表现为兴奋作用^[7]。

储利胜等^[8]在改良的 EC 心脏保存液(mEC 液)中添加川芎嗪,简单冷保存离体大鼠心脏 6h,观察川芎嗪对心脏的保存效果,发现川芎嗪能提高保存后心脏的心功能和冠脉流量,降低心肌含水量,减少心肌细胞乳酸脱氢酶和心肌激酶的漏出,提高心肌细胞超氧化物歧化酶活性并降低过氧化脂质的含量,说明川芎嗪能提高 mEC 液的心脏保存效果,作用机理可能与负性肌力及抗氧自由基损伤作用有关。

陈刚等^[9]将川芎嗪加入 WMO-1 号器官保存液对大鼠胰腺保存效果进行观察,结果表明 WMO-1 号器官保存液对大鼠确切保存时限为 12h,18h 保存存活率仅为 1/3,加入川芎嗪可使保存时限延长为 18h,24h 保存存活率为 1/3,提示川芎嗪可改善胰腺保存效果,其机理可能与它抑制血栓素 A_2 合成有关。

人参

五加科植物人参味甘微苦,性温,有大补元气、生津止渴、安神的效果。人参的主要药理成分是人参皂甙,人参皂甙在心肌缺血再灌注损伤的实验中已被证实既有抗氧化损伤作用,又有钙通道阻滞作用。

周洪澜等^[10]在 HC-A 肾保存液添加人参提取液对离体犬肾进行低温灌注保存,通过光镜、电镜观察肾组织结构变化,检测移植前后生化指标,并与 HC-A 液灌注组相对照,结果表明添加人参提取液组保存的犬肾组织超微结构损伤明显轻于对照组,血肌酐值明显低于对照组,提示人参提取液对缺血再灌注的肾脏有保护作用。

江沛等^[11]选择人参二醇和二醇组皂甙中含量最高的单体 Rb_1 和 Rg_1 作为研究对象,采用模拟移植肺缺血再灌注模型,观察到 Rb_1 具有明显抗肺缺血再灌注损伤作用,而 Rg_1 无此作用。 Rb_1 的作用表现在能使肺组织中的超氧化物歧化酶含量升高,丙二醛含量下降,肺动脉压下降,湿肺干肺比重下降,并使肺组织的病理改变有所改善,提示 Rb_1 抗肺缺血再灌注损伤与抗氧化有关。

黄芪

豆科植物黄芪味甘,性微温,有补气固表、托毒生肌功效。黄芪中主要含有黄芪皂甙、黄酮类化合物、黄芪多糖等多种成分,药理研究证明黄芪多糖、黄芪皂甙具有免疫调节作用,黄芪皂甙还有抗自由基损伤及抗脂过氧化作用,对缺血再灌注的心肌和肾脏细胞均有保护作用。

储利胜等^[12]分别用 mEC 液和含黄芪皂甙的 mEC 液简单冷保存离体大鼠心脏 6h 后,用 langendorff 离体鼠心脏模型再灌注 30min,研究保存后的心功能及抗氧自由基损伤作用。结果表明含黄芪皂甙的 mEC 液组保存后心脏的心功能和冠脉流量明显好于 mEC 液组,心肌含水量显著降低,心肌细胞乳酸脱氢酶和肌酸激酶的漏出量显著减少,心肌细胞超氧化物歧化酶活性显著增高,而过氧化脂质含量明显降低。提示黄芪皂甙能提高 mEC 液的心脏保存效果,可能与负性肌力和抗氧自由基损伤作用有关。

菟丝子

菟丝子为旋复花科寄生植物菟丝子的干燥成熟种子,味甘,性温。能滋补肝肾、固精缩尿、安胎、明目、止泻。菟丝子有效成分(EOA-1)具有广泛的生物活性,有报道其有同化作用。樊永平等^[13]采用小鼠耳后心脏移植模型,研究经 EOA-1 低温保存一定时间后乳鼠心脏移植后的存活情况,结果表明浓度为 0.024 mmol/L EOA-1 体外保存后,乳鼠心脏同系移植和异系移植的存活率提高,平均存活天数延长,EOA-1 这种作用可能与延长心脏低温保存的时间、提高低温保存的质量及抗排异反应有着一定关系,其机理有待进一步研究。

防己

防己为防己科植物粉防己的干燥块根,味苦、辛,性寒。粉防己碱为防己中提取的生物碱,现代药理研究表明,粉防己碱具有抗心律失常、降低血压以及抗心肌缺血等作用。罗剑珠等^[14]将粉防己碱加入到 mEC 液中,用小鼠 langendorff 心脏灌注法,测定保存前后的心功能及心肌含水量,观察其对心脏保存的作用,结果表明使用含粉防己碱 0.03 mmol/L 的 mEC 液保存后再灌注 30min、60min 时左心室最大收缩压、室内压最大变化率、心率与左心室收缩压峰值乘积均优于 mEC 组,提示粉防己碱可以显著提高保存后心脏的收缩和舒张功能,提高保存效果。机理可能与粉防己碱抑制心肌收缩、减少能量消耗、抗心肌缺血及钙离子拮抗剂作用有关。

另外有研究证实五仁醇、氧化苦参碱及小檗碱均

具有减轻器官缺血再灌注损伤作用。随着器官移植的广泛开展及中药的进一步开发,在现有保存液中添加适量中药成分必将成为我国医学移植领域中的一大特色和优势。

参 考 文 献

- Koo DDH, Fuggle SV. Chemokines in ischemia/reperfusion injury. *Curr Opin Org Transplant* 2002;7:100—106.
- 孙 备,姜洪池,赵金鹏.丹参对大鼠肝脏低温保存损伤的保护作用. *中华实验外科杂志* 2000;17(2):233—236.
Sun B, Jiang HC, Zhao JP. The effect of Radix salvia miltiorrhizae in preservation of rat livers with cold prolonged storage. *Chin J Exp Surg* 2000;17(2):233—236.
- 许 平.丹参在心脏保存中应用的研究. *广东医学* 1999;20(2):247—250.
Xu P. An experimental study on the effect of Radix salvia miltiorrhizae in preservation of rat hearts. *Guangdong Med* 1999;20(2):247—250.
- 李幼生,黎介寿,李 宁.丹参对低温保存小肠的保护作用. *中华实验外科杂志* 1997;14(4):177—179.
Li YS, Li JS, Li N. The effect of Radix salvia miltiorrhizae in preservation of small intestine with cold prolonged storage. *Chin J Exp Surg* 1997;14(4):177—179.
- 陈天垒,赵幼眉,陈正斌.丹参对狗肾脏低温保存时组织及超微结构的影响. *福建医药杂志* 1996;18(3):97—99.
Chen TL, Zhao YM, Chen ZB. The effect of Radix salvia miltiorrhizae on canine kidney with cold prolonged storage. *Fujian Med J* 1996;18(3):97—99.
- 孙经建,吴孟超,陈 汉.川芎嗪对缺血再灌注肝钙含量和线粒体功能的影响. *解放军医学杂志* 1998;23(1):133—134.
Sun JJ, Wu MC, Chen H. The effect of ligustrazine on rat livers preservation. *Med J Chin PLA* 1998;23(1):133—134.
- 徐 浩,史大卓,管昌益.川芎嗪的临床应用和药理作用. *中国中西医结合杂志* 2003;23(5):376—379.
Xu H, Shi DZ, Guan CY. The clinical application and pharmacological effect of ligustrazine. *Chin J Integr Tradit West Med* 2003;23(5):376—379.

- 储利胜,施雪筠,席时芳.川芎嗪提高心脏保存效果的实验研究. *中药新药与临床药理* 2000;11(5):80—81.
Chu LS, Shi XJ, Xi SF. Experimental studies on improving heart preservation effect of ligustrazine. *HCP* 2000;11(5):80—81.
- 陈 刚,张肖红,陈 实.血栓素 A₂ 合成抑制剂—川芎嗪改善大鼠胰腺保存效果的实验研究. *中华器官移植杂志* 1996;17(4):172—173.
Chen G, Zhang XH, Chen S. Experimental research on the effect of thromboxane synthase inhibitor ligustrazine on rat pancreas preservation. *Chin J Organ Transplant* 1996;17(4):172—173.
- 周洪澜,那万里,王伟华.人参提取液在离体肾脏低温灌注保存中的作用. *白求恩医科大学学报* 2001;27(5):175—177.
Zhou HL, Na WL, Wang WH. The effect of ginsenosides on canine kidney with cold prolonged storage. *JN Bethune Univ Med Sci* 2001;27(5):175—177.
- 江 沛,孙培吾,麦惠成.人参皂甙 Rb₂ 和 Rg₁ 对肺缺血再灌注损伤的影响. *中华器官移植杂志* 1997;18(1):57—58.
Jiang P, Sun PW, Mai HC. The effect of ginsenosides Rb₂ and Rg₁ on rat lung preservation. *J Organ Transplant* 1997;18(1):57—58.
- 储利胜,施雪筠,席时芳.黄芪皂甙提高心脏保存效果的实验研究. *中国中西医结合杂志* 1999;19(7):481—482.
Chu LS, Shi XJ, Xi SF, et al. Experimental studies on improving heart preservation effect of Astragalus saponins. *Chin J Integr Tradit West Med* 1999;19(7):481—482.
- 樊永平,施雪筠,黄承荣.菟丝子有效成分 EOA-1 对鼠心脏体外移植及耳后移植存活情况的影响. *北京中医药大学学报* 1996;19(1):65—67.
Fan YP, Shi XJ, Huang CR. The effect of Cuscuta chinensis Lam EOA-1 on rat heart transplantation. *J Beijing Univ CM* 1996;19(1):65—67.
- 罗剑珠,施雪筠,席时芳.粉防己碱提高心脏保存效果的实验研究. *北京中医药大学学报* 2000;23(1):27—28.
Luo JZ, Shi XJ, Xi SF. Experimental studies on improving heart preservation effect of tetrandrine. *J Beijing Univ CM* 2000;23(1):27—28.

(收稿 2003-01-11 修回 2004-02-05)

中国中医研究院第 12 期西医学习中医班招生

受国家中医药管理局委托,中国中医研究院第 12 期西医学习中医班(西苑医院班)近日开始招生(2004 年 9 月开学,学制两年)。该院系国家科研、医疗、教学基地,每年招收研究生、进修生、本科实习生等国内外各类学员几百名。该班系统讲授 15 门中医课程,在本院进行临床实习,培养从事中医、中西医结合工作骨干人才。课程考试和毕业实习合格者颁发中国中医研究院西医学习中医班毕业证书。凡西医院校毕业的医务人员均可报名参加。欲报名者请向西苑医院教育处函索招生简章。通讯处:北京海淀区中国中医研究院西苑医院教育处,邮政编码:100091。电话:(010)62887973 或 62875599-6008,联系人:薛庆山。网址:www.xy-hospital.com