

# 玄参保护心血管系统的药理作用研究进展<sup>Δ</sup>

卢芳<sup>1,2\*</sup>,于卉<sup>1</sup>,张宁<sup>2,3</sup>,高鑫<sup>3</sup>,李自辉<sup>3</sup>,董婉茹<sup>2,3</sup>,赵洪伟<sup>3</sup>,刘树民<sup>2,3#</sup>(1.黑龙江中医药大学中医药研究院,哈尔滨 150040;2.黑龙江省高等院校中药药性理论创新团队,哈尔滨 150040;3.黑龙江中医药大学药物安全性评价中心,哈尔滨 150040)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)22-3148-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.22.37

**摘要** 目的:为进一步研究和开发玄参提供参考。方法:以“玄参”“心血管系统”“药理作用”“*Scrophularia ningpoensis* Hemsl.”“*Radix Scrophulariae*”“Cadiovascular”“Myocardial”“Pharmacologic actions”等为关键词,组合查询2000—2015年在PubMed、中国知网、万方、维普等数据库中有关玄参保护心血管系统的文献,并加以整理和分析。结果与结论:共查阅到相关文献124篇,其中有效文献34篇。玄参的心血管药理作用主要有降血压、舒张血管、扩张冠状动脉、抗脑缺血损伤、增强纤维蛋白溶解与抗血小板聚集、抗动脉粥样硬化、抑制心室重构与心室肥厚、抑制炎症反应、抗氧化等作用。玄参对心血管系统的药理作用与玄参性“微寒”有一定的联系。玄参改善心室重构、抗炎作用更为显著,具有广阔的应用前景和开发潜力。

**关键词** 玄参;心血管系统;心室重构;药理作用

心血管系统疾病是病死率最高的非传染性疾病之一,也是我国乃至世界最为严重的公共卫生问题之一,故寻找更为有效的防治心血管疾病的药物至关重要。中药玄参为玄参科多年生草本植物的干燥根,其味甘、苦、咸,性微寒,具有较强的泻火之力,又因其滋阴清热、活血通络之功效,临床上常用玄参治疗阴虚血瘀型冠心病心绞痛<sup>[1]</sup>。现代研究主要集中在玄参的化学成分和药理作用等方面,其化学成分主要包括环烯醚萜类、苯丙素苷类、有机酸类、黄酮类等<sup>[2]</sup>。近年来国内外研究人员发表了众多关于玄参治疗心血管疾病的报道,为了深入探析玄参对心血管系统的药理作用及作用机制,笔者以“玄参”“心血管系统”“药理作用”“*Scrophularia ningpoensis* Hemsl.”“*Radix Scrophulariae*”“Cadiovascular”“Myocardial”“Pharmacologic actions”等为关键词,组合查询2000—2015年在PubMed、中国知网、万方、维普等数据库中有关玄参保护心血管系统的文献。结果,共查阅到相关文献124篇,其中有效文献34篇。现对玄参防治心血管疾病的药理作用及作用机制综述如下,以期为其进一步研究和开发提供参考。

## 1 降血压作用

高血压是常见的慢性疾病,容易引发动脉肥大、内皮功能障碍、高血脂、糖尿病、肥胖症等疾病<sup>[3]</sup>。高血压患者的交感神经系统活性长期处于亢奋状态,肾素-血管紧张素系统被激活,使血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)和内皮素(ET)-1分泌增加。玄参水浸液、醇提液和煎剂对麻醉的兔、犬、猫等多种动物均可引起血压下降,降压作用特点表现为对肾性高血压犬的降压作用较健康犬更为明显,剂量减少时降压作用延缓;无对抗 $\alpha_1$ -肾上腺素能受体作用,对阻断颈动脉血流所致的升压反射无明显影响<sup>[4]</sup>。谢小艳等<sup>[5]</sup>研究发现,总黄酮苷元具有降血压和改善

微循环及毛细血管通透性作用,说明玄参总黄酮苷元可能是玄参降血压作用的有效成分之一。在降压机制研究中发现,玄参可显著降低自发性高血压大鼠的血压,改善腹主动脉组织的病理形态学变化,抑制其血管壁的增厚,并推测其降压机制可能与其降低去甲肾上腺素(NA)、AngⅡ、血栓烷A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>)及血管ET-1的浓度有关<sup>[6]</sup>,初步确定了玄参降压的有效途径及机制。

## 2 舒张血管作用

机体内源性血管收缩物质的异常生成及血管对其敏感性的增高与心血管疾病的发生密切相关。玄参具有非内皮依赖性血管舒张作用。采用大鼠离体血管环功能实验装置,记录血管张力变化,结果表明玄参可抑制AngⅡ、前列腺素F<sub>2 $\alpha$</sub> 、多巴胺、血管加压素收缩血管的效应,其血管舒张作用机制可能与血管平滑肌上钾通道有关,部分与调节细胞内钙离子浓度相关<sup>[7]</sup>。然而,此研究仅局限于离体实验,玄参舒张血管作用有待于深入研究,以便更好地解释玄参舒张血管的作用及机制。

## 3 扩张冠状动脉作用

玄参能显著增加离体兔心冠脉流量,轻度抑制心率、心收缩力;小鼠尾静脉注射玄参可增加心肌的摄取量,对垂体后叶素所致的冠脉收缩有明显对抗作用;能增加离体兔耳灌流量,对氯化钾和肾上腺素所致兔主动脉血管痉挛有一定的缓解作用,表明玄参对动静脉吻合支的分流和营养性血流量均有较好的作用;且玄参能增强小鼠耐缺氧能力<sup>[4]</sup>,说明玄参似乎具有减少氧耗和增加氧供的双重作用。

此外有研究表明,玄参流浸膏微量对蟾蜍有轻微强心作用,剂量稍大则使心脏呈中毒现象。对蟾蜍下肢血管有扩张作用,且不受剂量大小的影响<sup>[5]</sup>。

## 4 抗脑缺血损伤作用

玄参对脑缺血损伤具有一定的保护作用。玄参提取物可以提高脑血流量,明显减少脑缺血24h后大鼠的脑梗死面积,改善神经功能<sup>[8]</sup>。玄参总苷可以改善中动脉阻断脑缺血中风模型大鼠的脑缺血状况,改善大鼠行为学障碍,缩小脑梗死面积、降低梗死率;可以调节由于缺血引起的脑组织水肿,降低

<sup>Δ</sup> 基金项目:国家重点基础研究发展计划“973计划”课题(No. 2013CB531804);黑龙江中医药大学优秀创新人才支持计划资助项目

\* 副研究员,博士。研究方向:中药药性理论及药效物质基础相关问题研究。电话:0451-87266814。E-mail: lufang\_19790501@163.com

# 通信作者:教授,博士生导师。研究方向:中药药性理论。电话:0451-82193278。E-mail: keji-liu@163.com

脑组织含水量,减轻脑组织损伤和组织坏死程度<sup>[9]</sup>,说明玄参总苷在改善大鼠缺血脑中风方面具有较好的效果。另有研究发现,红景天与玄参以1:1比例配比成组合物时对局灶性脑缺血再灌注大鼠具有保护作用,且作用明显优于单用红景天或玄参<sup>[10]</sup>,为玄参配伍治疗脑缺血疾病的应用提供了依据。

## 5 增强纤维蛋白溶解作用与抗血小板聚集作用

抗血小板聚集作用是防止其动脉粥样硬化的基础。玄参在抗血小板聚集、增强纤维蛋白溶解活性方面具有一定的作用,可显著抑制大鼠血小板聚集率、降低纤溶酶原激活物抑制因子1<sup>[11]</sup>。玄参苯丙素苷和环烯醚萜苷组分对二磷酸腺苷和花生四烯酸体外诱导的血小板聚集均有不同程度的作用,但苯丙素苷组分明显优于环烯醚萜苷组分<sup>[12]</sup>。进一步研究玄参苯丙素苷组分抗血小板聚集的作用机制,发现安格洛昔C能升高生理状态下大鼠血小板内环磷酸腺苷(cAMP)浓度,同时对血浆血栓素B<sub>2</sub>(TXB<sub>2</sub>)和6-酮前列腺素(6-keto-PGF<sub>10</sub>)均有降低作用,但其可升高6-keto-PGF<sub>10</sub>/TXB<sub>2</sub>的比值<sup>[13]</sup>,说明安格洛昔C对TXB<sub>2</sub>的降低作用更明显,可能是其抗血小板聚集的途径之一。

## 6 改善动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是动脉壁的一种慢性疾病,其病因包括血脂异常、高血压、糖尿病等因素。其发生的主要原因是动脉斑块的形成,此外炎症因子对动脉硬化的病理生理进程也起到重要的作用<sup>[14]</sup>。玄参提取物能降低动脉硬化模型大鼠胆固醇和低密度脂蛋白的水平,升高高密度脂蛋白与低密度脂蛋白的比值,抑制模型大鼠动脉壁中膜的增厚,降低炎症细胞因子的浓度,抑制人核转录因子κB(NF-κB)的过量表达<sup>[15]</sup>。这表明玄参可通过抗炎和降血脂而发挥一定的抗动脉硬化作用。

## 7 抑制心室重构与心肌肥厚

心室重构是导致充血性心力衰竭发生、发展的基本机制<sup>[16]</sup>。心室重构主要病因是神经内分泌液体因子如Ang II、醛固酮(ALD)、ET、肿瘤坏死因子(TNF)等,被长期激活而导致的。将寒性药玄参和热性药附子进行对比研究发现,寒性药玄参可抑制交感神经系统活性,降低cAMP、Ang II水平而抑制心肌肥厚,而热性药附子的作用则不显著<sup>[17]</sup>,这表明寒性药在抑制心肌肥厚方面具有较好的表现。进一步研究采用腹主动脉不完全结扎法制备大鼠心室重构模型,结果表明玄参对心室重构具有明显的改善作用,可减少模型大鼠的心质量指数,降低心率、血压。其作用机制可能与其抑制Ang II、ALD、TNF-α生成和Ang II 1型受体mRNA表达,抗氧化应激,下调ET-1表达有关<sup>[18]</sup>,阐释了玄参改善心室重构的主要作用机制。

心肌纤维化是心室重构的主要表现之一,是导致心力衰竭发生、发展的决定性因素。玄参对心室重构大鼠的心肌细胞和间质胶原沉积两方面都有显著的抑制作用,能降低羟脯氨酸含量,减少I、III胶原沉积,降低I型和III型胶原比值,抑制转化生成因子β1基因、III型胶原mRNA基因表达<sup>[19-20]</sup>,说明玄参可通过抑制心肌间质纤维化而改善心室重构,对于改善衰竭心脏的心功能具有积极意义。在评估了玄参中的成分对氯化钾(KCl)诱导的鼠心肌细胞钙离子(Ca<sup>2+</sup>)浓度的影响中发现,玄参能显著抑制KCl诱导的Ca<sup>2+</sup>浓度增加<sup>[21]</sup>,从而减轻心肌损伤。玄参改善心室重构的作用近年来成为研究热点,其作用价值值得人们关注,有望开发成用于治疗早期心力衰竭患者心室重构的新药。

## 8 抑制炎症反应

炎症因子的发展与急性心肌梗死、心力衰竭的发生发展有着高度的相关性。伴随着心功能障碍的发生,血清中介导炎症反应的细胞因子如TNF-α、白细胞介素(IL)-6的含量明显增高,而降低TNF-α和IL-6的水平可以减缓心肌重构、改善心脏功能<sup>[22-23]</sup>。玄参提取物对二甲苯致小鼠耳廓肿胀、冰醋酸致腹腔毛细血管通透性增高均有明显的抑制作用<sup>[24]</sup>,说明其对急性炎症有一定的对抗作用。心室重构模型大鼠血清中TNF-α的含量明显升高,玄参可降低心室重构血清TNF-α的含量,从而改善心脏功能、逆转心室重构<sup>[18]</sup>。玄参可降低动脉硬化大鼠TNF-α、IL-1β、IL-6的浓度,升高IL-10的浓度,抑制动脉NF-κB的过量表达<sup>[15]</sup>,呈现一定的抗动脉硬化的作用。这说明玄参可以通过抗炎作用降低炎症因子的水平,从而改善心血管功能。

对于玄参不同化学成分抗炎作用的研究中发现*S. auriculata*中的Scropolioside A和Scrovalentinoside能抑制前列腺素E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)、白三烯B<sub>4</sub>(LTB<sub>4</sub>)、一氧化氮(NO)、IL-1β、IL-2、IL-4、TNF-α和干扰素γ活性,还可以调节NO合成酶2和NF-κB的表达<sup>[25-26]</sup>。*S. scorodonia*中的苯丙素类成分多数可抑制环氧合酶(COX)-1通路PGE<sub>2</sub>、TXB<sub>2</sub>的释放;显著抑制COX-2通路中PGE<sub>2</sub>、NO和TNF-α的释放,并呈浓度依赖关系<sup>[27]</sup>。抗炎作用是清热药的主要药理作用之一,玄参的抗炎作用研究广泛而深入,贯穿于玄参用于心血管疾病的各个环节,是玄参防治心血管疾病的重要途径,应用前景广阔。

## 9 抗氧化作用

玄参具有一定的抗氧化作用,服用玄参多糖可使力竭运动后小鼠组织中谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、过氧化氢酶(CAT)活性显著升高<sup>[28]</sup>,说明玄参多糖对疲劳运动小鼠组织的抗氧化酶活性有增强作用。体外抗氧化活性研究表明,玄参中多酚类化合物具有较好的体外抗氧化活性,且20%乙醇提取物具有较好的清除1,1-二苯基-2-三硝基苯肼(DPPH)自由基的能力<sup>[29]</sup>。玄参环烯醚萜类成分能有效地清除DPPH自由基、羟自由基及超氧阴离子,抑制过氧化氢诱导的小鼠红细胞氧化溶血,是良好的天然抗氧化剂,将可能在抗衰老、抗肿瘤等方面发挥巨大的作用<sup>[30]</sup>。黄才国等<sup>[31]</sup>研究表明,玄参中环烯醚萜Epibuerypyridinium A可竞争性抑制醛糖还原酶,有望开发成为治疗糖尿病白内障的新药物。另有研究表明,玄参中两大类成分即苯丙素苷类和环烯醚萜苷类具有不同的抗炎、抗氧化活性,可以抑制Fe<sup>2+</sup>/半胱氨酸诱导的肝微粒体脂质过氧化和红细胞氧化性溶血,且苯丙素苷类的作用优于环烯醚萜苷类<sup>[32]</sup>。抗氧化作用正成为非类固醇类抗炎药发挥抗炎作用的又一重要的作用途径,推测玄参的抗炎活性可能与其苯丙素苷类成分的抗氧化作用有密切关系。

## 10 结语

《本草正义》载有玄参“疗胸膈心肺热邪,清膀胱肝肾热结……味又辛而微咸,故直走血分而通血瘀。”现代研究认为,玄参在防治心血管疾病方面发挥着重要的作用,与中药玄参滋阴清热泻火、活血通络之功效密不可分,同时也与中药药理学所认同的“寒凉药一般表现为对交感神经系统产生抑制作用”的理论思想相吻合<sup>[33]</sup>。其中降血压、改善心室重构的药理作用主要表现为抑制交感神经兴奋。研究发现,以玄参为君药的寒性方增液汤较热性方四逆汤具有更为明显的抑制心室重构的作用<sup>[34]</sup>,进一步说明了寒性药保护心血管系统的突出表

现。纵观玄参心血管系统药理作用,玄参改善心室重构、抗炎作用更为显著,具有广阔的应用前景和开发潜力。然而关于玄参心血管系统药理作用的研究仍存在问题亟待突破,如多以实验性研究为主,部分药理作用机制零散单一难以成为临床用药依据。若能完善作用机制、明确临床用药安全性和有效性、开发相应制剂应用于心血管疾病的治疗,将具有重要意义。

### 参考文献

- [1] 臧海洋.重用玄参治疗阴虚血瘀型冠心病心绞痛[J].中医杂志,2011,52(11):974.
- [2] 杜晓煌,方勇飞,李莉,等.玄参主要成分生物活性研究进展[J].中国药房,2015,26(15):2158.
- [3] Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, *et al.* Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(16):1685.
- [4] 龚维桂,钱伯初,许衡钧,等.玄参对心血管系统药理作用的研究[J].浙江医学,1981,3(1):11.
- [5] 谢小艳,夏春森.中药玄参的化学成分及药理研究进展[J].亚太传统医药,2010,6(5):121.
- [6] 陈婵,陈长勋,吴喜民,等.玄参提取物降低自发性高血压大鼠血压的作用机制[J].中西医结合学报,2012,10(9):1009.
- [7] 李亚娟,刘云,华晓东,等.玄参提取物舒张血管作用及机制研究[J].上海中医药杂志,2014,48(1):68.
- [8] Huang Q, Gong QY, Yao MH, *et al.* Protective effect of *Scrophularia ningpoensis* extracts on cerebral ischemia injury in rats[J]. *Chin J New Drugs Clin Rem*, 2004, 23(6):323.
- [9] 陈磊,郜明,陆茵.玄参总苷对电凝法致实验性大鼠局灶性脑缺血模型的实验研究[J].南京中医药大学学报,2009,25(3):230.
- [10] 伍小艳,周军,石伟,等.红景天玄参组合物对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤保护作用的研究[J].现代药物与临床,2014,29(4):353.
- [11] 倪正,蔡雪珠,黄一平,等.玄参提取物对大鼠血液流变性、凝固性和纤溶活性的影响[J].中国微循环,2004,8(3):152.
- [12] 李医明,曾华武,贺祥,等.玄参中环烯醚萜苷和苯丙素苷对LTB<sub>4</sub>产生及血小板聚集的影响[J].第二军医大学学报,1999,20(5):301.
- [13] 黄才国,李医明,贺祥,等.玄参中苯丙素苷XS-8对兔血小板cAMP和兔血浆中PGI<sub>2</sub>/TXA<sub>2</sub>的影响[J].第二军医大学学报,2004,25(8):920.
- [14] Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis[J]. *Nature*, 2011, doi: 10.1038/nature10146.
- [15] 李静,陈长勋,高阳,等.玄参提取物抗炎与抗动脉硬化作用的探索[J].时珍国医国药,2010,21(3):532.
- [16] Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ, *et al.* Controversies in ventricular remodeling[J]. *Lancet*, 2006, doi: 10.1016/s0140-6736(06)68074-4.
- [17] 顾伟梁,陈长勋,王樱.玄参和附子抗鼠心肌肥厚作用的对比实验研究[J].中西医结合学报,2008,6(4):376.
- [18] Gu WL, Chen CX, Wu Q, *et al.* Effects of Chinese herb medicine *Radix Scrophulariae* on ventricular remodeling [J]. *Pharmazie*, 2010, 65(10):770.
- [19] 顾伟梁,陈长勋,王樱,等.玄参水提物对心室重构大鼠心肌纤维化的影响[J].中草药,2008,39(9):1371.
- [20] 黄小燕,王坤,陈长勋.玄参活性部位对冠状动脉结扎致心室重构大鼠心肌纤维化的影响[J].中医学报,2012,27(10):1292.
- [21] Chen B, Liu Y, Liu HW, *et al.* Iridoid and aromatic glycosides from *Scrophularia ningpoensis* Hemsl. and their inhibition of [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> increase induced by KCl[J]. *Chem Biodivers*, 2008, 5(9):1723.
- [22] Zhang YZ, Xing XW, He B, *et al.* Effects of testosterone on cytokines and left ventricular remodeling following heart failure[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2007, 20(6):847.
- [23] von Haehling S, Schefold JC, Lainscak M, *et al.* Inflammatory biomarkers in heart failure revisited: much more than innocent bystanders[J]. *Heart Fail Clin*, 2009, 5(4):549.
- [24] 吴建璋,文永新,黄永林,等.苦玄参提取物对小鼠的抗炎及镇痛作用[J].中国医院药学杂志,2012,32(16):1303.
- [25] Bas E, Recio MC, Máñez S, *et al.* New insight into the inhibition of the inflammatory response to experimental delayed-type hypersensitivity reactions in mice by scopolioside A[J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 555(2/3):199.
- [26] Bas E, Recio MC, Abdallah M, *et al.* Inhibition of the pro-inflammatory mediators' production and anti-inflammatory effect of the iridoid scrovalentinoside[J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 110(3):419.
- [27] Díaz AM, Abad MJ, Fernández L, *et al.* Phenylpropanoid glycosides from *Scrophularia scorodonia*: in vitro anti-inflammatory activity[J]. *Life Sci*, 2004, 74(20):2515.
- [28] 王震,宋健.玄参多糖对运动小鼠组织抗氧化能力的影响[J].食品科学,2010,31(17):385.
- [29] 刘质净,李丽,王晶,等.玄参中多酚类化合物的抗氧化活性研究[J].时珍国医国药,2010,21(4):796.
- [30] 乐文君.玄参环烯醚萜类成分的体外抗氧化活性研究[J].浙江中医药大学学报,2011,35(3):412.
- [31] 黄才国,魏善建,刘军华.玄参中环烯醚萜Epibueroypyridinium A对醛糖还原酶的抑制作用[J].第二军医大学学报,2006,27(7):760.
- [32] 曾华武,李医明,贺祥,等.玄参提取物的抗炎和抗氧化活性[J].第二军医大学学报,1999,20(9):614.
- [33] 黄丽萍,余日跃,王条敏,等.中药四性理论的研究现状与展望[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(9):270.
- [34] 王樱,陈长勋,杜军,等.增液汤和四逆汤抗心室重构的比较研究[J].中国实验方剂学杂志,2008,14(5):58.

(收稿日期:2015-11-23 修回日期:2016-04-11)

(编辑:余庆华)