

中药三七止血活血作用的研究进展

孙凤志 孙明江 吕旭潇

三七是五加科多年生草本植物三七 [Panax notoginseng (Bulk.) F. H. Chen] 的干燥根和根茎。其味甘、微苦、性温,归肝、胃经,有散瘀止血、消肿定痛等功效^[1]。《本草纲目》记载三七可“止血、散血、定痛”。除止血、活血作用外,三七还具有抗心律失常、改善心肌耗氧、降血压、抗休克,抗炎、抗衰老、抗肿瘤、抗氧化、镇静、镇痛、调节免疫功能、益智等药理作用。现将近年来三七止血、活血成分及其作用机制的相关研究概述如下。

一、止血、活血成分研究

1. 止血成分研究:三七的止血有效成分三七素(dencichine),是从三七根中分离的一种特殊氨基酸,化学名称是 β -N-草酰-L- α , β -二氨基丙酸(I),止血效果优于止血芳酸。三七素的D-构型含量甚低,有相同的止血活性,但神经毒作用很低^[2]。三七的止血活性成分还包含槲皮苷和钙离子^[3]。三七素加热易分解,故三七止血一般生用。

2. 活血成分研究:三七的活血有效成分是三七总皂苷(PNS),其含有人参皂苷和三七皂苷等20多种皂苷成分。其中人参皂苷Rg1在PNS中含量较高,是三七活血的主要有效成分^[4]。人参三醇皂苷(PTS)活血作用显著^[5]。另外,三七中的黄酮类也有活血作用^[6]。

二、三七止血实验研究

1. 三七止血与剂量的关系:在一定剂量范围内,三七小剂量应用时主要表现为止血作用。洪海洲等^[7]认为止血是小剂量三七的主要功效之一。张海英等^[8]用毛细管法、剪尾法分别测定小鼠凝血时间、出血时间。结果表明,三七低剂量组具有止血作用。

2. 三七止血与血小板功能、凝血时间的关系:机体出血时,小剂量三七可通过缩短血浆复钙时间达到明显的止血效果。电镜观察,三七素(dencichine)主要使血小板产生伪足、聚集、变形等,并使其胞膜破

损、部分溶解及脱颗粒反应,从而释放血小板因子Ⅲ、二磷酸腺苷(ADP)和 Ca^{2+} 等加速凝血的因子,最终止血效果显著。三七素和三七温浸液均能显著缩短小鼠的凝血时间和增加血小板数量而发挥止血作用。郁相云等^[9]实验证实,三七可增加小鼠血小板数(PLT),缩短血浆凝血酶原时间(PT)、降低活化部分凝血酶时间(APTT)、降低小鼠凝血时间(CT),与对照组比较有差异显著性。张玉萍等^[10]采用三七素注射液对小鼠、大鼠进行腹腔注射实验,表明三七素可通过缩短凝血时间,提高血小板数和黏附率发挥止血作用。同时,三七素有神经毒作用,达到一定剂量时会引起严重的运动失调。

3. 三七止血与肝脏内代谢,血管收缩等其他因素的关系:三七可通过机体代谢,诱导血小板释放凝血物质而产生止血作用。麻醉犬口服三七粉后,颈动脉放血,凝血时间缩短,若先结扎门静脉,上述作用则消失,推测三七止血可能与肝脏内的代谢存在一定关系。此外,三七止血作用还与其增加血液中凝血酶含量、收缩局部血管有关。有实验证实三七素促进组织胺引起血管收缩。对于三七素收缩血管的作用机制,冯冰虹等^[11]研究复方三七浸膏对大鼠胸主动脉环和新西兰兔血小板黏附性作用,表明其增强收缩血管作用机制可能与降低血浆一氧化氮(NO)水平和主动脉一氧化氮合酶(NOS)、原生型一氧化氮合酶(cNOS)、诱生型一氧化氮合酶(iNOS)的合成有关。

总之,三七的止血机制可以认为是其以作用于内源性和外源性凝血系统的凝血因子、增加血小板数量和改善血小板功能为主,通过多环节共同作用实现的。

三、三七活血实验研究

1. 三七活血与剂量的关系:在一定剂量范围内,三七小剂量应用时主要表现为活血作用。口服三七对小鼠有抗凝血作用,可延长其出凝血时间,且随剂量的增大而作用增强,当用至成人等效剂量的4倍时,出凝血时间明显延长。喻林华等^[12]分别配制50%、75%、100%的三七伤药片溶液对小鼠连续灌胃3天,与对照组相比,低、中、高剂量组溶液分别延长

作者单位:250355 济南,山东中医药大学药学院

通讯作者:孙明江,副教授,电子邮箱:sunmingjiang@yahoo.com.cn

小鼠平均凝血时间 19.4%、38.3%、62.8%，呈现一定的量效关系。

2. 三七活血与舒张血管平滑肌的关系：PNS 可增加肠系膜前动脉和冠状动脉血流量，加快血流速度。静脉滴注 PNS 可使麻醉兔和大鼠股动脉血压和脑血管阻力下降，同时对抗基底动脉环收缩反应。陈健文等^[5]发现 PTS 注射液显著改善脑循环是通过扩张血管、降低脑血管阻力达到的。人参皂苷 Rg1 扩张兔脑基底动脉的机制较复杂：既与血管平滑肌细胞膜上受体操纵的 Ca^{2+} 通道 (ROC) 抑制内 Ca^{2+} 释放有关，又与电压依赖性 Ca^{2+} 通道 (PDC) 抑制外 Ca^{2+} 内流有关；该作用又可能通过内皮细胞产生舒张血管因子介导^[13]。

3. 三七活血与抗血小板聚集和抗血栓形成的关系：PNS 主要通过提高血小板内环磷酸腺苷 (cAMP) 含量、减少血栓素 A_2 的生成而产生明显的抗凝，抑制血小板聚集作用^[14]。三七总皂苷 PNS、三七皂苷 R1、人参皂苷 Rb1、人参皂苷 Rg1 均可延长血栓出现的时间，抑制光学反应后大鼠肠系膜细静脉血栓与细静脉血管面积比，其可能通过抑制过氧化物的产生、抑制白细胞黏附、抑制血小板聚集等途径抑制血栓生成^[15]。三七中人参皂苷 Rg1 可通过纤溶系统，促进血管内皮细胞释放 NO 而发生抗栓作用^[16]。组织型纤溶酶原激活物 (t-PA) 及纤溶酶原激活物抑制物 (PAI-1) 是纤溶系统的重要组成成分，詹合琴等^[17]探讨三七皂苷 Rg1 对 t-PA 和 PAI-1 水平的影响及机制，经发色底物法测定的结果证实，三七皂苷 Rg1 能有效对抗由于 PAI-1 活性增高和 t-PA 活性降低所引起的血栓，这可能是其抗血栓的有效机制之一。近年来的研究证实，三七皂苷 Rg1 可明显降低实验性血栓形成，并且以剂量依赖方式抑制凝血酶诱导的血小板聚集。此外，Rg1 还可抑制凝血酶诱导的正常血压及肾性高血压大鼠血小板内游离钙升高，据此推断，Rg1 的抗血栓形成和抗血小板聚集作用可能与抑制血小板内 $[Ca^{2+}]$ 升高有关。华声瑜等^[18]实验发现，人参皂苷 Rg1 可能通过降低血小板内 $[Ca^{2+}]$ 或提高腺苷酸环化酶 (AC) 活性来抑制 ADP 诱导的血小板聚集，并非以提高血小板内 cAMP 含量的方式。马珂等^[19]实验证明，三七中 PTS 可抑制 ADP 诱导的血小板聚集，且血小板内 $[Ca^{2+}]$ 随三七皂苷剂量增加而显著减少。PTS 注射液还能对抗大鼠动-静脉旁路血栓的形成。另外，人参皂苷-2A 对 ADP 诱导的人血小板聚集反应有明显抑制作用，推测其有直

接的抗血小板作用^[20]。

4. 三七活血与降低血液黏稠度的关系：PNS 可促进血液流动和血浆纤维蛋白原 (FIB) 溶解，显著降低高黏血症患者的血黏度，解除血液浓、黏、聚、凝状态。韩淑燕等^[21]实验证实，PNS 可明显降低急性血瘀模型大鼠的全血比黏度，降低其红细胞压积，延长凝血酶原时间，减少 FIB 含量从而防止血液黏度增加。刘丽萍^[22]报道，PNS 治疗高脂血症伴高血黏度疗效显著，且 PNS 降血脂的机制可能是通过影响脂质的吸收、脂蛋白的形成、脂质的降解或排泄等。

总之，三七的活血机制可以认为是多环节作用实现的，它通过改善内皮功能而舒张血管平滑肌，抑制血小板聚集和抗血栓形成，降低血液黏稠度产生活血的作用。

四、展 望

三七既能止血又能活血，两个相互矛盾的作用在三七上却是统一的。目前，三七的临床价值越来越为广大医务人员所熟知，其在血液系统疾病的预防和治疗中，具有巨大的开发利用价值。随着研究的深入，问题也同时出现。例如，在止血方面国内对其止血作用的微观分子水平研究不足。三七素有神经毒作用，有必要研究其毒性的强弱及出现神经毒性的剂量，为制备新药奠定基础。三七中含有止血成分三七素与活血成分 PNS，因其所含活性成分比例的不同而对其止血活血作用有所影响，可能还与机体所处的病理状态有关，这些均有待于进一步研究。因此，加强三七止血活血的基础药理研究，从分子水平、细胞水平等多方面揭示其作用机制，将为新药开发和临床推广提供有力支持。

参 考 文 献

- 1 国家药典委员会. 中国药典[S]. 一部. 北京: 化学工业出版社, 2010
- 2 李冠烈. 三七的现代研究与进展(二)[J]. 世界中西医结合杂志, 2008, 3(11): 688
- 3 山丽梅, 赵艳玲, 洪玮, 等. 三七止血活性与商品规格划分的相关分析[J]. 中草药, 2011, 42(9): 1779-1782
- 4 吕佳, 程岚, 袁子民, 等. 伤科喷雾剂中人参皂苷 Rg1 体外透皮吸收研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(18): 18-20
- 5 陈健文, 谭敏谊, 向秋玲, 等. 三七中人参三醇皂苷活血化瘀作用研究[J]. 中药药理与临床, 2008, 24(3): 38-40
- 6 杨志刚, 郑剑伟, 折晨. 中药三七对血液系统和心脑血管系统的影响[J]. 中国兽药杂志, 2008, 42(3): 46-50
- 7 洪海洲, 梁梅. 冯延智运用三七经验[J]. 陕西中医, 2011, 32(1): 66
- 8 张海英, 盛树东, 薛洁, 等. 三七止血与抗血栓作用的实验研究

- [J]. 新疆医科大学学报, 2012, 35(4): 487-490
- 9 郁相云, 钟建华, 张旭, 等. 中药三七对血液系统的药理活性研究[J]. 中国中医药现代远程教育, 2010, 8(12): 249
 - 10 张玉萍, 余琼. 三七素的止血活性及其神经毒作用实验研究[J]. 山东中医杂志, 2009, 29(1): 44
 - 11 冯冰虹, 徐位良, 李娟好, 等. 复方三七浸膏对增强肾上腺素收缩大鼠的主动脉环和降低兔的血小板黏附性的作用机理[J]. 广东药学, 2005, 15, (4): 59-62
 - 12 喻林华, 王元清, 曾献. 三七伤药片的抗凝血药理作用研究[J]. 中医药导报, 2007, 13(9): 19-20
 - 13 张志军, 江文, 万群. 人参皂苷 Rg1 扩张兔基底动脉作用及其机制[J]. 心脏杂志, 2003; 15(4): 313
 - 14 冯陆冰, 潘西芬, 孙泽玲, 等. 三七的药理作用研究进展[J]. 中国药师, 2008, 11(10): 1185-1187
 - 15 王芳, 刘育英, 刘涟伟, 等. 三七总皂苷、三七皂苷 R1、人参皂苷 Rb1、人参皂苷 Rg1 对光学反应诱导的大鼠肠系膜静脉血栓的抑制作用[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2008, 10(3): 106-110
 - 16 张壮, 闫彦芳, 韦颖, 等. 参麦注射液及人参皂苷 Rb1、Rg1 抗神经、血管内皮、星形胶质细胞缺氧、缺糖损伤的研究[J]. 北京中医药大学学报, 2005, 28(3): 27-30
 - 17 詹合琴, 李平法, 杨锦南, 等. 三七皂苷 Rg1 对 t-PA 和 PAI-1 水平的影响[J]. 中国药理学通报, 2006, 22(7): 869-872
 - 18 华声瑜, 曲凤, 陈丽平, 等. 人参皂苷 Rg1 对血小板聚集及环磷腺苷的影响[J]. 天津中医药大学学报, 2012, 31(1): 31-33
 - 19 马珂, 汤金土. 三七总皂苷的实验研究进展[J]. 浙江中西医结合杂志, 2002, 12(3): 197-199
 - 20 项耀祖, 商洪才, 张伯礼. 抗血小板中药研究进展[J]. 中草药, 2008, 39(2): 290-294
 - 21 韩淑燕, 李海霞, 文宗耀, 等. 三七总皂苷对急性血瘀大鼠血液流变学的改善作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2009, 23(3): 183-187
 - 22 刘丽萍. 三七总皂苷治疗高血脂症伴高血黏度临床观察[J]. 药物与临床, 2006, 14(1): 66-67

(收稿日期: 2012-03-30)

(修回日期: 2013-04-07)

藻蓝蛋白抗肿瘤及其作用机制研究进展

张晓平 李慧芬 黄润芸 田景振

藻蓝蛋白(phycoerythrin, PE)从藻类中提取,是来自真核藻类的一种捕光色素蛋白,捕光效率高,属于藻胆蛋白的一种,在螺旋藻中含量较高,主要由 α 和 β 两种亚基组成,天然状态下多以杂聚体形式存在。研究表明,藻蓝蛋白在抗肿瘤、抗氧化、提高机体免疫力等方面有着很高的活性,有极大开发成为药物的潜力^[1,2]。近年来在海洋生物中寻找高效、低毒、不良反应小的抗肿瘤药物已引起了国内外研究者的重视。现对藻蓝蛋白的抗肿瘤作用及其相关机制做一综述,为天然药物新领域研发和新药开发提供相关依据。

一、诱导肿瘤细胞凋亡

研究表明肿瘤的发生更多是细胞凋亡受到抑制的结果,细胞凋亡是细胞受基因调控的程序性死亡,已报道^[3,4]有大量基因可促进或者抑制细胞凋亡发生,一类为促凋亡基因,如 p53 抑癌基因、促凋亡基因 Fas、核转录因子 NF- κ B 和 c-myc 癌基因等基因,另一类为抑制凋亡基因,如 Bcl-2 基因家族。

1. 通过活性氧自由基促凋亡: Bobbili 等^[5]研究

发现藻蓝蛋白介导的细胞凋亡是通过活性氧自由基的产生进行的,自由基消除剂能够抑制藻蓝蛋白介导的 AK-5 肿瘤细胞的凋亡。Bcl-2 转录的 AK-5 肿瘤细胞对于藻蓝蛋白介导的细胞凋亡有抑制作用, Bcl-2 过度表达能抑制藻蓝蛋白处理过的 AK-5 肿瘤细胞活性氧簇产量,这证明藻蓝蛋白参与介导 AK-5 细胞的细胞凋亡,它通过调节自由基表达进行抑制。因而天然藻蓝蛋白有可能通过对肿瘤细胞凋亡发挥作用成为抗肿瘤的一种手段。

2. 通过促进 CD59 基因表达促凋亡: CD59 为补体调节蛋白,与创伤、免疫和肿瘤的发生关系密切,能很好地保护血液细胞。李冰等^[6,7]发现不同剂量的藻蓝蛋白对含有 CD59 基因的 HeLa 细胞具有抗肿瘤作用,藻蓝蛋白能够促进 CD59 蛋白的表达并减慢 HeLa 癌细胞的再生,且作用效果与藻蓝蛋白的含量有关,二者呈正相关,这种作用对正常细胞几乎没有伤害,对肿瘤细胞抑制作用较好,可促进 HeLa 细胞表面 CD59 分子高效表达,抑制 HeLa 细胞增殖,藻蓝蛋白可能做为一种有丝分裂源,与肿瘤表面有丝分裂的受体相结合,经过受体的交联与蛋白激酶的活化促进细胞内的 CD59 基因转录表达,诱发死亡结构域活

作者单位: 250355 济南, 山东中医药大学药学院

通讯作者: 田景振, 教授, 博士生导师, 电子邮箱: tianjingzhen@

163.com