

活血化瘀方药延缓衰老的研究进展

刘艳飞 程冰丽 刘 玥 陈可冀

摘 要 “血瘀”现象的出现是增龄带来的必然结果之一,衰老必瘀是衰老人群重要的中医病机特征之一。基于血瘀致衰理论探讨活血化瘀方药在延缓衰老中的作用具有重要意义。本文综述了常用活血化瘀中药(丹参、红花、三七、牛膝、姜黄、川芎、赤芍、银杏叶)及活血化瘀复方(血府逐瘀汤、当归补血汤、补阳还五汤、当归芍药散等)在延缓衰老方面基础研究的相关进展,为未来开展活血化瘀方药延缓衰老的临床应用研究提供参考。

关键词 衰老 活血化瘀 血瘀 中药 进展

中图分类号 R2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.05.045

随着社会经济水平的不断发展、医疗保障体系的逐渐完善,人口老龄化现象进一步加重,衰老和抗衰老成为各个领域关注的热点^[1-3]。衰老是一种自然的生理现象,组织器官的功能在进行性退化,随着年龄的增长,血液黏稠度增加,机体代谢减慢,体内代谢废物淤积且随年龄增加淤积逐渐增多,因此血瘀现象的出现是增龄带来的必然结果之一,意味着衰老必瘀。中医理论认为人类的生生不息,与气血的作用密切相关,人之气盛则流畅,少则壅滞。随着年龄的增长、内外因素的影响气滞血瘀是很常见的病理现象。血瘀阻碍气机的运行,气机运行不畅,血脉瘀阻,影响新血的生成,血瘀的存在使人体出现失养衰怠、脏腑机能下降等衰老表现^[4]。血瘀是衰老过程中的重要一环,既是衰老的必然结果,同时又加剧衰老的进程。基于血瘀致衰的理论探讨活血化瘀方药在延缓衰老中的作用具有重要意义。本文从活血化瘀单味中药及活血化瘀复方两方面阐述其在延缓衰老基础研究的进展。

一、活血化瘀中药与延缓衰老

1. 丹参:丹参功可活血调经,祛瘀止痛,凉血消痈,除烦安神。有研究分别给予D-半乳糖所致的衰老模型小鼠丹参药液30g/kg及60g/kg灌胃连续30天,发现丹参30g/kg、60g/kg的剂量组均能延长衰老

模型小鼠的游泳时间及耐缺氧时间,能增加衰老小鼠血浆中超氧化物歧化酶(SOD)及一氧化氮(NO)的含量^[5]。刘品月等^[6]以120mg/(kg·d)的剂量连续6周给小鼠注射D-半乳糖注射建立衰老小鼠模型,建模成功后,连续28天腹腔注射丹参注射液(0.1ml/d),对照组给予等量的生理盐水。结果提示丹参注射液可显著改善衰老模型小鼠的认知、学习记忆能力,其作用机制可能与增强血液和脑组织中SOD及GSH-Px的活力,降低海马中MAO活性、减少MDA含量有关。

2. 红花:红花具有活血通经、祛瘀止痛的传统功效。羟基红花黄色素(hydroxysafflor yellow A, HSYA)为红花的主要药效活性成分之一^[7]。徐慧等^[8]采用双侧颈总动脉结扎的方法建立血管性痴呆大鼠模型,术后1周按照10mg/kg的剂量给模型鼠灌胃红花黄色素,实验研究发现:空间探索实验中红花黄色素灌胃组痴呆大鼠穿越平台次数较对照组降低,同时发现红花黄色素组可以使痴呆大鼠体内谷胱甘肽过氧化物酶、超氧化物歧化酶含量的含量增加,结果说明红花黄色素可以改善痴呆大鼠的学习记忆能力,其作用机制可能与降低脑组织中氧化应激水平及增加胆碱能神经功能有关。马勤等^[9]利用头颅注射A β 1-42的方法建立痴呆大鼠模型,术后5天予不同剂量(10、30、100mg/kg)的红花黄色素灌胃,实验研究发现红花黄色素可以使大脑皮质中SOD、GSH-Px含量增加,MDA含量降低,结论表明红花黄色素改善大鼠痴呆的机制可能与提高脑组织抗氧化能力、改善胆碱能神经系统损伤有关。

3. 三七:三七具有化瘀止痛、活血定痛的功效,三七总皂苷是三七的主要活性成分之一。谢甦等^[10]以

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(81403266);北京市科技新星人才项目(Z171100001117027);北京市优秀博士学位论文指导教师科技项目(20138450201)

作者单位:100029 北京中医药大学研究生院(刘艳飞);100091 北京,中国中医科学院西苑医院心血管病中心(刘玥、陈可冀);四川大学华西药学院(程冰丽)

通讯作者:刘玥,电子信箱:liuyue@188.com

125mg/(kg·d)的剂量连续 40 天给大鼠皮下注射 D-半乳糖溶液造成衰老模型,用三七总皂苷混悬液(每只大鼠的剂量为成年人每日剂量的 20 倍)给大鼠连续灌胃 40 天,研究发现三七总皂苷混悬液可降低肝细胞 mtDNA 及血清 MDA 的含量,增强血清 SOD 活性,说明三七总皂苷通过清除氧自由基,防止脂质过氧化达到维持细胞代谢及功能的效果,维持机体平衡从而预防衰老。研究通过分别以不同剂量(100、200、600mg/kg)的三七多糖给 ConA 诱导的小鼠脾淋巴细胞转化实验和二硝基氟苯诱导的小鼠迟发性变态反应模型的小鼠连续灌胃 30 天,研究发现三七多糖能增进脾淋巴细胞的增殖转化,加速迟发性变态反应,提高细胞生成抗体的能力,使自然杀伤细胞活性作用增强,从而增强小鼠的免疫功能^[11]。

4. 姜黄:姜黄具有活血行气、通经止痛之效。姜黄素是其主要活性成分。卢婉怡^[12]用含有不同剂量(200、500、800mg/kg)姜黄素的饲料喂养健康雄性罗非鱼,研究发现添加不同剂量的姜黄素与对照组相比均能使罗非鱼 GSH-Px 和 SOD 的活性提高,有利于清除 H₂O₂、活性氧和脂质氢过氧化物,从而间接降低脂质过氧化物损伤。Moodithaya 等^[13]将白化病致衰小鼠分别给予 100、200、400mg/kg 的姜黄素灌胃,连续灌胃 6 个月后研究发现给予 200、400mg/kg 的剂量时,CRP 水平显著下降,400mg/kg 剂量时 MDA 水平显著增加,其余的观察指标没有显著的变化,上述研究表明姜黄素在某种程度上可通过抑制炎症因子的变化达到抗衰老的目的。

5. 牛膝:牛膝具有活血通经、补肝肾、强筋骨等传统功效。李俊丽等^[14]采用给小鼠皮下注射 D-半乳糖的方法诱导衰老模型,注射 D-半乳糖的同时给予川牛膝多糖或维生素 C 进行干预,连续 42 天后检测小鼠肝脏、心脏、脑组织抗氧化指标,研究发现给予川牛膝多糖干预时可使小鼠脾脏和肝脏指数明显增加;肝、心、脑总抗氧化能力(T-AOC)、超氧阴离子及羟自由基清除能力显著增强;肝脏总超氧化物歧化酶(T-SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)和过氧化氢酶(CAT)活性明显提高,结果提示川牛膝多糖具备体内抗氧化活性的作用,在一定程度上可预防衰老。

6. 川芎:川芎具有活血祛瘀、行气开郁等功效。邓彩霞等^[15]用 D-半乳糖注射的方法建立衰老小鼠模型,造模成功后灌服川芎提取液 12g/kg,连续灌胃 21 天,研究发现与衰老模型组相比,川芎提取液可明

显升高脑组织中 SOD 活力、增强抑制羟自由基的能力,降低丙二醛的含量,结果提示川芎具有降低氧自由基,提高机体抗氧化能力的作用,因此具有抗衰老的功效。

7. 银杏叶:银杏叶可活血止痛、敛肺平喘的传统功效。银杏酮酯是其有效成分。贺改英等^[16]用 D-半乳糖以 100mg/kg 的剂量给大鼠进行腹腔注射,连续腹腔注射 42 天,建立衰老大鼠模型,将模型大鼠随机分为不同的 4 组(正常组、模型组、GBE50 组和 EGB761 组),在腹腔注射 D-半乳糖的第 21 天时,GBE50 组和 EGB761 组给予银杏叶提取物,按照 60mg/kg 的剂量进行灌胃,连续灌胃 21 天。研究发现衰老模型大鼠的海马组织中的促炎症细胞因子和抗炎细胞因子出现失调,而银杏叶提取物 GBE50 和 EGB761 能够使模型大鼠海马的 IL-1 β mRNA、TNF- α 、IL-1 β 的表达水平降低,上调 IL-10 蛋白含量。郝莉等^[17]通过抗过氧化氢(H₂O₂)的方法诱导衰老大鼠的海马神经元氧化 DNA 损伤,予 200 μ g/ml 的银杏酮酯和银杏叶提取物预处理 6h 后再加入 H₂O₂ 进行诱导 18h,观察各组神经元中 8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)和 SIRT1 的表达强度,检测 SIRT1、P53 和 P21 的蛋白水平,研究发现予以银杏酮酯和银杏叶提取物进行干预后,可减少 8-OHdG 及 P21 蛋白的表达,使 SIRT1 的表达增加,有研究证实 SIRT1 表达减少时通过 P53/P21 途径诱导细胞老化,所以银杏内酯可以上调 SIRT1 的表达、下调 P21 蛋白的表达,从而缓解衰老大鼠海马神经元氧化 DNA 的损伤,达到改善脑衰老的作用。

8. 赤芍:赤芍具有散瘀止痛、清热凉血的传统功效。赤芍总苷是其主要活性成分之一。张海燕等^[18]连续 8 周皮下注射 D-半乳糖的方法建立衰老模型大鼠,连续 4 周按照 300、150 和 75mg/kg 的剂量给予赤芍总苷进行灌胃,实验发现赤芍总苷可以使衰老模型大鼠迷宫实验中错误次数减少,到岸时间缩短,可增加模型鼠体内 TLR4 mRNA 和 IL-33 mRNA 含量,且存在剂量依赖性,300mg/kg 时效果更为显著,赤芍总苷改善衰老大鼠学习记忆能力可能是通过调节 TLR4 mRNA 和 IL-33 mRNA 含量的变化。

二、活血化瘀复方与延缓衰老

1. 人参三七川芎提取物:人参三七川芎是行气活血化瘀的常用配伍。景晓杨等^[19]研究发现,将自然衰老模型大鼠分为低、中、高剂量组(2305.64mg/kg, 1152.82mg/kg, 576.41mg/kg),并按照上述剂量喂以

人参三七川芎提取物 3 个月,研究发现人参三七川芎提取物可以改善衰老大鼠精神动作迟缓的状态,增强衰老大鼠的空间探索性,使血清活性氧的含量降低,并能够增强其免疫功能。人参三七川芎提取物高、中、低剂量[剂量分别为 1.42、1.07、0.71g/(kg·d)]喂养自然衰老模型小鼠 3 个月,观察发现人参三七川芎提取物能够明显减少血管组织中活性氧的生成,减少晚期糖基化终末产物,降低基质金属蛋白酶的活性,从而最终改善衰老小鼠血管的僵硬性,减少血管重构,延缓小鼠血管老化的发生^[20]。人参三七川芎提取物还能够保持复制性衰老心脏微血管内皮细胞(HCMEC)微丝的正常形态、促进衰老内皮细胞自噬体的产生及自噬蛋白的表达、抑制 P53 基因表达促进衰老内皮细胞增殖、激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 延缓血管内皮细胞衰老、对外膜局部 Ang II、AT1R 等多靶位的干预、改善外膜重构,从而延缓衰老^[21~25]。

2. 当归补血汤:当归补血汤源自李东垣的《内外伤辨惑论》,是益气补血活血的代表方剂,此方由黄芪、当归两味药以 5:1 的比例组成,具有益气、生血的传统功效。王培利等采用 H_2O_2 诱导的方法建立内皮细胞缺氧模型,利用 48 培养孔,根据黄芪、当归配伍的大、中及小剂量,将内皮细胞分为不同的组别,进行细胞培养,结果显示含有当归补血汤培养药物的各组血管内皮生长因子(VEGF)受体均有不同程度的表达,提示当归补血汤具有体外抗缺氧的作用,可以上调 VEGF 受体、VEGF mRNA 的表达,促进血管新生,一定程度上具有抗衰老的作用。

3. 补阳还五汤:补阳还五汤出自王清任的《医林改错》,方由黄芪、当归、芍药、川芎、桃仁、红花、地龙等药物组成,具有补气活血通络的传统功效。李伟等分别用生理盐水、补阳还五汤低剂量(含生药 7.2g/kg)、中剂量(含生药 21.6g/kg)、高剂量(含生药 36.0g/kg)、通心络胶囊组(1.0g/kg)灌胃健康小鼠 7 天,分别观察末次给药后 30min,采用小鼠耳后 2mm 处断头的方法造成小鼠脑死亡,观察小鼠脑死亡前张口喘气持续时间,末次给药后 30min,将小鼠放入装有 20g 钠石灰的 250ml 广口瓶中,观察小鼠从进入到死亡的时间。结果显示补阳还五汤能明显延长小鼠断头后喘气时间及耐缺氧时间,高剂量组延长时间更加显著,说明补阳还五汤具有明显的抗脑缺血及耐缺氧作用而表现出一定的延缓衰老的作用。

4. 当归芍药散:当归芍药散是《金匱要略》所载

著名活血化瘀方剂,其主要由当归、白芍、川芎、茯苓、白术、泽泻 6 味药组成,具有养血、活血、止痛等传统功效。马世平等将 D-半乳糖所致衰老小鼠以不同剂量的当归芍药散(0.75、1.5、3.0g/kg)进行灌胃,每日给药 1 次,连续给药 52 天,观察触电潜伏期(即为错误潜伏期)和 5min 内错误次数,测定 SOD、MDA 值,结果显示 D-半乳糖模型组脑 SOD 活性显著降低,MDA 含量显著升高。当归芍药散 1.5g/kg 及 3.0g/kg 组显著升高 D-半乳糖诱导的亚急性衰老小鼠脑、血清中 SOD 的活力,3.0g/kg 组显著降低小鼠脑、血清中 MDA 的含量,该方益智延缓衰老的作用机制可能与其抑制氧自由基的形成有关。

5. 血府逐瘀汤:血府逐瘀汤出自《医林改错》,由桃仁、红花、当归、生地黄、牛膝、川芎、桔梗、赤芍、枳壳、甘草、柴胡等药物组成。唐汉庆等将 27 月龄老年大鼠每日灌胃 1 次血府逐瘀汤 5ml,连续 20 天。研究结果显示血府逐瘀汤能够降低全血黏度低切、全血还原黏度、血小板凝聚率,延长体内外血栓形成时间,提示血府逐瘀汤能显著改善衰老大鼠的血液流变性,使血液恢复正常的流动性,达到延缓衰老的目的。

中医理论认为,血是人体进行生命活动的基本物质,血液运行于脉中,周流全身,为全身各脏腑组织的功能活动提供营养,血液运行不畅,不仅不能营养全身脏腑组织,使组织器官功能受损,而且会导致机体发生新的病理变化,从而加速机体的老化。随着年龄的增加,气血流通受阻,瘀血进一步加重,加重衰老的征象,如老年人常见的皮肤色素沉着、舌下脉络粗长、舌质紫暗有瘀斑、脉涩均为血瘀的表现。现代研究也从多个方面证明血瘀对衰老有着重要的影响,随着年龄的增长,体内血栓素合成释放增加,血管扩张功能降低,体内血栓形成风险增加。在外周循环方面,老年人血管内血液黏稠度增高明显,老人血管弹性差,血管内阻力大,易产生动脉硬化,红细胞流动性变低,易聚集。这些都与中医血瘀理论极为相似。血瘀对机体的衰老有着重要的影响,根据方证对应的原则,应用活血化瘀方药开展延缓衰老研究具有重要意义。

1956 年,Harman 发表的“衰老的自由基理论”提出,引起衰老的重要病理因素为体内的自由基产生过多,体内的自由基和氧化剂保持平衡可以达到抗衰老的目的。现代衰老学说认为,机体的衰老机制与自由基及其所诱导的脂质过氧化对细胞和机体的损伤有关。通过观察常用活血化瘀方药对 D-半乳糖所致衰

老小鼠、H₂O₂ 诱导衰老鼠及自然衰老小鼠等各种衰老模型体内各指标的变化,发现活血化癥方药可抑制体内脂质过氧化反应、清除氧自由基,提高抗氧化酶活性、提高机体抗氧化能力达到延缓衰老的目的,表明活血化癥方药在延缓衰老中具有极大的应用价值。

值得注意的是,本文阐述的活血化癥方药延缓衰老的研究主要集中于基础研究,临床研究方面,笔者以“衰老”为筛选条件在中国临床试验中心(<http://www.chictr.org.cn/>)平台检索未发现活血化癥方药延缓衰老的注册临床试验方案。衰老是一个极为复杂的过程,延缓衰老也应针对导致自然衰老的各个环节和因素,未来期待开展高质量的临床研究,为活血化癥方药延缓衰老的临床应用提供较为可靠的循证医学依据。

参考文献

- Li J, Bonkowski MS, Moniot S, *et al.* A conserved NAD⁺ binding pocket that regulates protein-protein interactions during aging [J]. *Science*, 2017, 355(6331):1312-1317
- Baar MP, Brandt RM, Putavet DA, *et al.* Targeted apoptosis of senescent cells restores tissue homeostasis in response to chemotoxicity and aging [J]. *Cell*, 2017,169(1):132-147
- Olshansky SJ. Ageing: measuring our narrow strip of life[J]. *Nature*, 2016, 538(7624):175-176
- 宋昊辨,孙冉冉,张惠敏,等.衰老的中医理论研究[J]. *中华中医药杂志*,2015,30(6):1889-1893
- 姜国贤,杨银盛,陈霞云,等.丹参抗衰老作用的实验研究[J]. *中国实验方剂学杂志*,2008,14(12):82
- 刘品月,晋贞超,邓小兰,等.丹参注射液对 D-半乳糖致衰老小鼠学习记忆能力的影响[J]. *中国老年学杂志*,2015,35(10):2610-2612
- 陈梦,赵王文,孙艳玲,等.红花及其主要成分的药理作用研究进展[J]. *环球中医药*,2012,5(7):556-560
- 徐慧,马勤,王志祥,等.红花黄色素对血管性痴呆大鼠学习记忆的影响[J]. *中国药学杂志*,2014,49(12):1032-1035
- 马勤,徐慧,阮影影,等.红花黄色素对 Aβ1-42 诱导的痴呆大鼠学习记忆能力的影响[J]. *中药药理与临床*,2014,30(5):64-66
- 谢甦,李丽红,李丽.三七总皂苷抗衰老的实验研究[J]. *世界中*

西结合杂志 2008,3(2):86-88

- 陈新霞,顾呈华,杨明晶,等.三七多糖对小鼠免疫功能调节的研究[J]. *江苏预防医学*,2007,18(3):10-12
- 卢婉怡.姜黄素的抗氧化研究[J]. *中国实用医药*,2014,9(2):34-35
- Moodithaya S, Gowda KM, Suchetha Kumari N. Anti-aging role of curcumin by modulating the inflammatory markers in albino wistar rats. [J]. *J Natl Med Assoc*, 2017,109(1):9-13
- 李俊丽,韩兴发,刘铁秋,等.川牛膝多糖对衰老小鼠模型的体内抗氧化作用[J]. *中国抗生素杂志*,2014,39(7):553-559
- 邓彩霞,蓝贤俊,农文田,等.川芎对衰老小鼠脑组织 SOD 和 MDA 及羟自由基的影响[J]. *医学理论与实践*,2012,25(5):499-500
- 贺改英,徐颖,吴丽莉,等.银杏酮酯对衰老大鼠海马炎症相关细胞因子的调节作用[J]. *中国中药杂志*,2012,37(14):2130-2133
- 郝莉,徐玉英,郭春霞,等.银杏酮酯抗 H₂O₂ 诱导衰老海马神经元氧化 DNA 损伤的作用研究[J]. *中药药理与临床*,2015,31(3):83-88
- 张海燕,刘忠锦,陈志伟.赤芍总苷对 D-半乳糖诱导衰老大鼠脑组织 TOLL 受体和 IL-33 的实验研究[J]. *中国中西医结合杂志*,2013,33(6):830-833
- 景晓杨,雷燕,修成奎.人参三七川芎提取物对衰老大鼠免疫器官及行为学的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*,2012,21(22):184-187
- 雷燕,杨静,赵浩,等.人参三七川芎提取物延缓衰老小鼠血管老化的实验研究[J]. *中国中西医结合杂志*,2010,30(9):946-951
- 王强,雷燕,欧阳竞锋,等.人参三七川芎提取物对复制性衰老内皮细胞微丝形态学的影响[J]. *中医杂志*,2015,56(8):699-708
- 王强,修成奎,杨静,等.人参三七川芎醇提物对衰老人心脏微血管内皮细胞自噬的影响[J]. *中医杂志*,2017,58(6):516-519
- 王铭,雷燕,陈连凤,等.人参三七川芎提取物抑制 p53 基因表达促进衰老内皮细胞增殖的研究[J]. *中华中医药杂志*, 2015,30(2):519-523
- 王铭,雷燕,陈连凤,等.人参三七川芎提取物激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 延缓血管内皮细胞衰老的研究[J]. *中华中医药杂志*,2015,30(6):2085-2088
- 王洋,雷燕,杨静,等.人参三七川芎提取物对自然衰老大鼠血管外膜重构的干预机制[J]. *中国中西医结合杂志*, 2015,35(12):1474-1480

(收稿日期:2017-08-14)

(修回日期:2017-09-14)

(上接第 194 页)

- Lee H, Choi DW, Park JY, *et al.* Surgical strategy for T2 gallbladder cancer according to tumor location [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(8):2779-2786
- Caldow PC, Groeschl RT, Quebbeman EJ, *et al.* Recent advances in systemic therapies and radiotherapy for gallbladder cancer[J]. *Surg Oncol*, 2013,22(1):61-67
- Tan Z, Zhang S, Li M, *et al.* Regulation of cell proliferation and migration in gallbladder cancer by zinc finger X-chromosomal protein [J]. *Gene*, 2013,528(2):261-266
- 王许安,刘颖斌.肝胰十二指肠切除术治疗胆囊癌的指征和技术要点[J]. *中国实用外科杂志*, 2016,10:1129-1131

- Suzuki S, Yokoi Y, Kurachi K, *et al.* Appraisal of surgical treatment for pT2 gallbladder carcinomas [J]. *World J Surg*, 2004, 28(2):160-165
- Kalra N, Suri S, Gupta R, *et al.* MDCT in the staging of gallbladder carcinoma[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2006,186(3):758-762
- Joo I, Lee J Y, Baek J H, *et al.* Preoperative differentiation between T_{1a} and T_{1b} gallbladder cancer: combined interpretation of high-resolution ultrasound and multidetector-row computed tomography [J]. *Eur Radiol*, 2014,24(8):1828-1834

(收稿日期:2017-07-16)

(修回日期:2017-07-17)