

# 黄芩有效成分治疗心脑血管疾病药理作用的研究进展<sup>Δ</sup>

韩贞爱\*,汪娜,薛迪,苑艺蕾,王洪玉,刘树民<sup>#</sup>(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 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)21-3015-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.21.50

**摘要** 目的:为深入研究黄芩治疗心脑血管疾病的作用机制及促进其临床应用提供参考。方法:通过查阅近年来国内外黄芩药理作用方面的研究文献,对黄芩相关有效成分治疗心脑血管疾病的作用机制进行总结和归纳。结果与结论:黄芩的多种有效成分具有降血脂及抗动脉粥样硬化、抑制心脑血管缺血再灌注损伤及保护脑微血管内皮细胞、抗凝血和抗血栓形成及抑制血管平滑肌细胞增殖、扩张血管及降血压等方面的药理作用。对于黄芩有效成分药理作用及机制的深入研究,将为开发出具有国际水平和中药特色的现代化创新药物奠定基础。

**关键词** 黄芩;有效成分;心脑血管疾病;药理作用;研究进展

黄芩为唇形科草本植物黄芩(*Scutellaria baicalensis* Georgi.)的干燥根,味苦,性寒,归肺、胆、胃、大肠经,具有清热燥湿、凉血解毒、安胎的功效<sup>[1]</sup>。现代药理研究表明,黄芩中主要含黄酮类成分,包括黄芩素、汉黄芩素、黄芩苷、汉黄芩苷等。近年来,黄芩在治疗心脑血管疾病中取得了一定的成果,黄芩的多种有效成分对心脑血管系统所具有的保护作用逐渐被证

实。笔者对近年来国内外文献进行研究,就黄芩相关有效成分治疗心脑血管疾病的作用机制进行总结和归纳。

## 1 降血脂及抗动脉粥样硬化

研究发现,黄芩苷可能通过提高脂肪因子脂联素的表达,降低血脂、炎症因子、黏附分子等的水平,改善内皮功能,从而发挥抗动脉粥样硬化的作用<sup>[2]</sup>。周晓霞、周晓慧等<sup>[3-4]</sup>研究表

## 2.6 妊娠期妇女

患者怀孕6周,丈夫在其怀孕前1个月,每晚服用1片瑞舒伐他汀钙,患者咨询所服药物对胎儿是否有影响?药师分析:瑞舒伐他汀钙的妊娠分级为X级,在动物或人的研究表明可使胎儿异常<sup>[6]</sup>,孕妇绝对禁用;但其丈夫服用了此药,是否会对胎儿有影响,由于没有相关资料说明,作为药师不应轻易作出回答,建议患者结合自身情况谨慎考虑。

## 2.7 哺乳期妇女

患者处于哺乳期,上呼吸道感染伴发热,需要静脉滴注左氧氟沙星,咨询是否可继续哺乳?药师分析:用药期间应暂停哺乳<sup>[7]</sup>,停药后2 d可以继续哺乳。

## 2.8 不良反应识别

患者女性,患脑血管病并发头痛,口服卡马西平、氯美扎酮、双氢麦角碱、银杏叶片治疗,服药10 d后,面部出现红斑,摩擦后表皮脱落,形成破溃面,之后躯干、四肢出现红斑,双眼有脓性分泌物,口腔内散在溃疡。患者无法行走,立即就医。诊断为大疱性表皮松懈坏死型药疹,住院134 d,治疗花费大约7万元,患者要求医院给予经济赔偿。药师分析:卡马西平和氯美扎酮的不良反应均有罕见的Steven-Johnson综合征(重型大疱性多形红斑)或中毒性表皮坏死溶解症<sup>[8-9]</sup>。药师应首先向患者解释药品不良反应,并表示同情和理解。同时,向患者解释当前我国还没有“药害”补偿政策,无法给予“药害”当事人经济补偿。

## 3 结语

综上所述,通过指导老师对住院药师进行药物咨询工作流程、沟通技巧和专业技能实践等方面的培训,可以使住院药师基本具备药物咨询的专业实践能力,实现药理学基础理论与临床实践相结合,完成新时期药师角色的转变,成为适应药学发展的合格药师。

## 参考文献

- [1] 王育琴,李玉珍,甄健存.医院药师基本技能与实践[M].北京:人民卫生出版社,2013:101-102.
- [2] 郭红,王淑洁,王海莲,等.我院门诊药房规范化培训医院药师的教学实践和体会[J].实用药物与临床,2014,17(6):806.
- [3] 都丽萍,梅丹,李大魁.医院药学信息服务及其在药学实践中的应用[J].中国医院药学杂志,2013,33(20):1711.
- [4] 周幸福,任国强,汤迎春.酚麻美敏致严重过敏反应1例[J].药物流行病学杂志,2001,10(4):216.
- [5] 赵零卿,刘端祺,战淑珺.中国癌痛治疗十年回顾[J].中国药物依赖性杂志,2008,17(4):252.
- [6] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].17版.北京:人民卫生出版社,2011:960.
- [7] 孙路路.妊娠哺乳期用药指南[M].2版.北京:人民军医出版社,2014:302.
- [8] 纪翠芳,肖轶雯,徐萍,等.卡马西平致中毒性表皮坏死溶解症[J].药物不良反应杂志,2012,14(6):398.
- [9] Mame Thierno D, On S, Thierno Ndiaye S, et al. Lyell syndrome in Senegal: responsibility of thiacetazone[J]. *Ann Dermatol Venereol*, 2001, 128(12):1305.

(收稿日期:2014-10-20 修回日期:2015-06-03)

(编辑:申琳琳)

<sup>Δ</sup> 基金资助:国家重点基础研究发展计划(973计划)课题(No.2013CB531804)

\* 硕士研究生。研究方向:中药药性理论。E-mail:1184517279@qq.com

<sup>#</sup> 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

明,黄芩茎叶总黄酮对实验性高血脂症大鼠脂质代谢紊乱和脂蛋白有一定的调节作用,且能够抑制高血脂症兔主动脉血管细胞黏附分子的表达,降低血脂水平,从而发挥抗动脉粥样硬化的作用。高血脂症能够加速心脑血管动脉的粥样硬化,而防止动脉粥样硬化的有效途径便是降低血脂。研究显示,黄芩中的黄芩素可以明显降低组织中丙二醛(MDA)的含量,提高超氧化物歧化酶(SOD)的活性,可以通过降低自由基引起的脂质过氧化作用并提高机体清除自由基的能力,从而降低高血脂症性脂肪肝大鼠血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)水平,升高血清高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平,从而起到防治高血脂症的作用<sup>[5-6]</sup>。蔺兆林<sup>[7]</sup>研究发现,黄芩茎叶总黄酮能显著降低大白鼠总胆固醇浓度,增加载脂蛋白A<sub>1</sub>(Apo-A<sub>1</sub>)表达,降低肝脏中MDA含量,提高血清SOD活性,还能纠正高血脂症大鼠脂质代谢紊乱,对脂蛋白有一定的调节作用。雷燕妮<sup>[8]</sup>也通过实验发现,黄芩茎叶总黄酮能显著降低高血脂大鼠血清中TC、TG、脂蛋白B的水平,显著升高HDL-C和Apo-A的水平,并且能够促进粪便中胆汁酸的排泄,表明黄芩茎叶总黄酮对于高血脂症大鼠的调脂作用非常明显。

## 2 抑制心脑血管缺血再灌注损伤及保护脑微血管内皮细胞

靳楠楠等<sup>[9]</sup>采用ZeaLonga改良线栓法制作大鼠脑缺血再灌注模型,应用不同剂量的黄芩苷腹腔注射进行干预治疗,可使其诱导的肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素1(IL-1)产生受到抑制,使得脑组织含水量降低、脑水肿症状减轻、颅内压下降,达到抑制脑缺血再灌注损伤的目的。研究表明,黄芩苷还可以通过抑制兴奋性氨基酸毒性作用、干预细胞内钙超载、抑制凋亡调控基因的激活等方式保护缺血性脑损伤,拮抗H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>所致的神经元和星形胶质细胞氧化损伤;而黄芩苷在抗氧化的同时,还能增加脑源性神经生长因子的分泌,保护大脑的微血管结构及功能完整,并促进损伤脑组织的修复,对脑缺血的预后具有重要意义<sup>[10]</sup>。相关研究先后采用大鼠MCAO模型,用放射免疫分析法检测脑缺血12h及24h后血浆血栓素B<sub>2</sub>(TXB<sub>2</sub>)的含量,结果显示黄芩苷能抑制缺血12h和24h后血浆TXB<sub>2</sub>的表达<sup>[11-13]</sup>。刘萍等<sup>[14-17]</sup>研究发现,黄芩苷可明显改善缺血再灌注所致的大鼠脑组织病理形态学改变,降低神经细胞凋亡率,而且黄芩苷治疗组Caspase-3 mRNA及其蛋白表达、热休克蛋白(HSP70)表达较脑损伤模型组均明显降低<sup>[18]</sup>。

黄芩素对心肌细胞缺血再灌注损伤也具有保护作用,且这种作用强于黄芩苷<sup>[19]</sup>。研究发现,黄芩素可直接清除活性氧,减轻缺血再灌注心肌细胞氧化应激反应,提高心肌细胞的生物功能和存活率,有效避免了致死量氧化剂对细胞的损伤<sup>[20]</sup>。进一步研究发现,心肌细胞缺氧时,黄芩素在低氧状态下与O<sub>2</sub><sup>-</sup>作用生成半醌自由基和H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>,少量H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>通过可诱导的抗氧化防御机制引发细胞适应性反应对抗氧化应激作用;再灌注时,黄芩素可清除H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>及其他氧自由基,还能恢复心肌细胞的收缩能力<sup>[21]</sup>。最新研究表明,静脉注射黄芩素可以改善内毒素

休克大鼠心肌的收缩能力,这与降低氧化应激、心肌的炎症反应有关,其机制是通过诱导血红素氧合酶1蛋白的表达、抑制诱导型一氧化氮合酶和单核细胞趋化蛋白1的表达,抑制实验动物核转录因子(NF- $\kappa$ B)的磷酸化而实现的<sup>[22]</sup>。

黄芩茎叶总黄酮对大鼠心肌缺血再灌注细胞凋亡具有保护作用。于晓敏等<sup>[23]</sup>通过采用结扎大鼠左冠状动脉前降支的方法制备心肌缺血再灌注模型,发现黄芩茎叶总黄酮可减轻缺血再灌注诱导大鼠的心肌细胞凋亡,是通过活化转录激活因子(JAK/STAT)信号通路实现对心肌的保护作用。于晓敏等<sup>[24]</sup>进一步研究证实,黄芩茎叶总黄酮可能通过下调转录激活因子1(STAT1)蛋白和上调转录激活因子3(STAT3)蛋白表达,对心肌缺血再灌注伤时细胞凋亡产生一定的保护作用。

## 3 抗凝血和抗血栓形成及抑制血管平滑肌细胞增殖

黄芩的多种黄酮类成分均能抑制血栓形成。黄芩中的木蝴蝶素可竞争性地抑制凝血过程中维生素K<sub>3</sub>而发挥抗凝血作用,其抗凝血机制还与其抑制花生四烯酸的代谢有关<sup>[5]</sup>。冠心病患者体内的凝血活性明显增强,且血液黏稠度与冠心病的严重程度呈正相关,改善高凝状态能减少动脉粥样硬化血栓事件的发生,通过实验发现黄芩苷治疗组纤溶抑制物活性明显降低,具有抗凝血和抗血栓形成的作用<sup>[5]</sup>。血管平滑肌细胞(VSMC)增殖是动脉粥样硬化、冠状动脉血管成形术后再狭窄等心脑血管疾病共同的病理基础,抑制VSMC异常增殖是逆转血管病变及防治心脑血管疾病的根本措施之一。而黄芩茎叶总黄酮就具有抑制VSMC增殖的作用,其可能是通过抑制醛糖还原酶(AR)表达而降低血糖水平,从而发挥上述作用<sup>[25]</sup>。

## 4 扩张血管及降血压

黄芩苷静脉注射具有降压作用,多数学者认为其机制可能与阻滞钙通道有关<sup>[26]</sup>,认为黄芩苷可通过阻滞平滑肌细胞膜上的电压依赖型钙通道和受体操纵型钙通道抑制细胞内Ca<sup>2+</sup>浓度的增高,从而扩张血管、降低血压,其舒血管作用与维拉帕米类似。另有研究显示,黄芩苷具有明显的排钠利尿作用,从而可减少外周血容量及心输出量,导致血管阻力降低、血压下降<sup>[27]</sup>。黄芩素对离体大鼠肠系膜动脉平滑肌在低浓度时表现为收缩作用,而在高浓度时则表现为松弛作用,其机制是抑制了蛋白激酶对平滑肌的收缩作用。同时,黄芩素不会影响血压正常大鼠的血压,但能降低高血压大鼠的血压<sup>[28]</sup>。研究显示,黄芩素通过扩张高血压大鼠血管、降低血压等途径发挥保护心脑血管的作用<sup>[29]</sup>。益文杰等<sup>[30]</sup>通过研究黄芩茎叶总黄酮对正常及肾动脉狭窄模型大鼠血压的影响,发现黄芩茎叶总黄酮对肾动脉狭窄高血压模型大鼠有显著的降压作用,而对正常大鼠血压无明显影响。

黄芩是我国常用的中药材,其根的药用价值已得到肯定,其茎叶的药用价值亦引起国内众多研究者的普遍关注。以往对黄芩有效成分还缺少作用环节或机制方面的深入探讨,其在治疗心脑血管疾病方面的作用尚需要更深入的基础研究和大规模的临床试验来进一步证实。对于黄芩有效成分药理作用及机制的深入研究,将为开发出具有国际水平和中药特色

的现代化创新药物奠定基础。

## 参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:282-283.
- [2] 王敏. 黄芩苷对小鼠动脉粥样硬化及脂联素表达水平的影响[D]. 济南:山东大学,2012.
- [3] 周晓霞, 尤翠兰, 苏佩清, 等. 黄芩茎叶总黄酮对高脂血症大鼠脂代谢的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2009, 20(2):99.
- [4] 周晓慧, 任立群, 高玄, 等. 黄芩茎叶总黄酮对高脂血症兔主动脉VCAM-1、ICAM-1表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(11):3 124.
- [5] 马屏南, 于水永. 简述黄芩的药理作用与临床应用[J]. 中国药物经济学, 2013(8):282.
- [6] 彭蕾, 顾振纶, 薛仁宇, 等. 黄芩素对大鼠高脂血症性脂肪肝的防治作用研究[J]. 中成药, 2011, 33(3):414.
- [7] 蔺兆林. 黄芩茎叶总黄酮调血脂作用研究[J]. 内蒙古中医药, 2014, 33(8):45.
- [8] 雷燕妮. 黄芩总黄酮对高脂血症大鼠的降血脂作用研究[J]. 动物医学进展, 2014, 35(7):64.
- [9] 靳楠楠, 王桂芳. 黄芩苷对大鼠脑缺血再灌注损伤后Bcl-2、Caspase-3表达的影响[J]. 中医临床研究, 2013, 5(8):12.
- [10] 史亚军, 施俊辉, 陈世彬, 等. 黄芩苷治疗缺血性脑损伤研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(7):218.
- [11] 宋元宗, 杨于嘉, 贾延劼. 黄芩苷拮抗大鼠神经元和星形胶质细胞氧应激损伤[J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(4):339.
- [12] 杨养贤, 延卫东, 乔晋, 等. 黄芩苷对大鼠脑缺血再灌注脑组织超氧化物歧化酶和丙二醛的影响[J]. 中国临床康复, 2004, 8(28):2 146.
- [13] Cao Y, Mao X, Sun C, *et al.* Baicalin attenuates global cerebral ischemia/reperfusion injury in gerbils via anti-oxidative and anti-apoptotic pathways[J]. *Brain Res Bull*, 2011, 85(6):396.
- [14] 刘萍, 李倩, 刘菊英, 等. 黄芩苷对局灶性脑缺血再灌注大鼠行为学和梗死体积的影响[J]. 山东医药, 2004, 44(29):38.
- [15] 刘萍, 王菊英, 王姿颖, 等. 黄芩苷对局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠海马神经细胞凋亡的影响[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2005, 19(6):412.
- [16] 刘萍, 张岫美, 王菊英, 等. 黄芩苷对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中国药学杂志, 2007, 42(10):743.
- [17] 刘萍, 王菊英, 李倩, 等. 黄芩苷对脑缺血-再灌注损伤大鼠神经细胞凋亡及相关基因表达的影响[J]. 中国新药与临床杂志, 2007, 27(2):109.
- [18] Buzzard KA, Giaccia AJ, Killender M, *et al.* Heat shock prote in 72 modulates pathways of stress-induced apoptosis[J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(27):17 147.
- [19] Woo AY, Cheng CH, Waye MM. Baicalein protects rat cardiomyocytes from hypoxia/reoxygenation damage via a prooxidant mechanism[J]. *Cardiovasc Res*, 2005, 65(1):244.
- [20] Shao ZH, Li CQ, Vanden Hoek TL, *et al.* Extract from *Scutellaria baicalensis* Georgi attenuates oxidant stress in cardiomyocytes [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1999, 31(10):1 885.
- [21] 于晓敏. 黄芩茎叶总黄酮对大鼠心肌缺血再灌注 JAK/STAT 通路的干预作用[D]. 承德:承德医学院, 2012.
- [22] Lee YM, Cheng PY, Chim LS, *et al.* Baicalein, an active component of *Scutellaria baicalensis* Georgi, improves cardiac contractile function in endotoxaemic rats via induction of heme oxygenase-1 and suppression of inflammatory responses[J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 135(1):179.
- [23] 于晓敏, 郝祥俊, 龚明玉. 黄芩茎叶总黄酮对缺血再灌注大鼠心肌细胞凋亡及双面神激酶2蛋白表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(16):116.
- [24] 于晓敏, 郝祥俊, 龚明玉. 黄芩茎叶总黄酮对大鼠心肌缺血再灌注细胞凋亡的保护作用及机制[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(13):3 132.
- [25] 曲珍. 黄芩茎叶总黄酮对高糖致血管平滑肌细胞增殖的抑制作用及其机制研究[D]. 扬州:扬州大学, 2014.
- [26] 黑爱连, 孙倾三. 黄芩苷对大鼠主动脉条收缩的影响[J]. 首都医科大学学报, 1997, 18(2):114.
- [27] 杨学青, 黄力. 中药治疗高血压研究进展[J]. 中日友好医院学报, 2002, 16(5):328.
- [28] Chen ZY, Su YL, Lau CW, *et al.* Endothelium-dependent contraction and direct relaxation induced by baicalin in rat mesenteric artery[J]. *Eur J Pharmacol*, 1999, 374(1):41.
- [29] 辛文好, 宋俊科, 何国荣, 等. 黄芩素和黄芩苷的药理作用及机制研究进展[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(6):647.
- [30] 益文杰, 张丽敏, 佟继铭. 黄芩茎叶总黄酮对正常及肾动脉狭窄模型大鼠血压的影响[J]. 中国临床康复, 2006, 10(31):179.

(收稿日期:2014-12-09 修回日期:2015-06-24)

(编辑:周 箐)

《中国药房》杂志——《国际药学文摘》(IPA)收录期刊, 欢迎投稿、订阅