

三七总皂苷的作用机制研究进展

彭书玲, 郭兆安

(山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250014)

【关键词】 三七总皂苷; 心肌保护; 抗肝纤维化; 肝损伤; 止血; 活血

中图分类号: R285 **文献标识码:** B **文章编号:** 1008-9691(2008)01-0063-02

三七为五加科植物人参三七的干燥根,主产于云南、广西等地,野生或栽培;其性甘、微苦、温;入肝、胃、大肠经。三七主要成分有三七总皂苷(PNS)、三七素、黄酮、挥发油、氨基酸、糖类及各种微量元素等。近年来,国内外学者对三七进行了广泛的药理研究和临床试验,使三七的应用领域得到了拓展。现将 PNS 的药理研究综述如下。

1 心血管系统

1.1 保护心肌:中性粒细胞(PMN)是参与心肌缺血/再灌注(I/R)损伤过程的重要细胞成分之一,它在缺血心肌中的浸润可引起并加剧心肌细胞的再灌注损伤。细胞间黏附分子-1(ICAM-1)是介导 PMN 与内皮细胞黏附的主要黏附分子,其在此心肌 I/R 损伤中起重要作用。核转录因子- κ B(NF- κ B)是一个普遍存在于机体内的核转录因子,其活化后能调控包括 ICAM-1 在内的一系列基因表达,并影响多种病理生理过程^[1]。动物实验发现,PNS 通过抑制 NF- κ B 的活化,减少 PMN 黏附分子表达、PMN 与内皮细胞黏附,以及 PMN 的心肌黏附程度,从而改善心肌微循环,起到对心肌的保护作用^[1]。目前认为,钙超载和氧自由基增多是心肌 I/R 损伤的两个主要机制,其中丙二醛(MDA)是氧自由基过氧化的最终产物,超氧化物歧化酶(SOD)是体内清除氧自由基抗氧化系统的成员之一。心肌 I/R 损伤后产生大量的氧自由基,并介导了细胞膜中多种不饱和脂肪酸的过氧化反应^[2]。李亚萍^[2]研究表明,PNS 能够清除氧自由基,抑制过氧化产物,拮抗钙离子,从而对心肌 I/R 损伤起保护作用。

1.2 抗动脉粥样硬化(AS):AS 的显著特点是脂质的浸润和沉积;同时有脂质

过氧化物生成增多;血小板黏附、聚集性增强在 AS 的发病中也起重要作用。PNS 通过调节脂质代谢,抑制血管平滑肌细胞的增殖,抗氧自由基,抗凝血、促纤溶、抑制血小板聚集、改善高凝状态而起到抗 AS 的作用^[3]。另有研究显示,PNS 能明显改善血液黏稠度,改变高黏血症患者的浓、黏、稠、聚状态,通过多途径抑制血小板聚集,与阿司匹林相比具有的明显优势^[4]。

2 脑血管系统

2.1 对脑血流的影响:原春山等^[5]研究表明,PNS 可直接扩张脑血管,改善微循环,对抗血小板聚集,改善红细胞变形能力,从而增加缺血区血液循环,减轻血管源性水肿;同时抑制细胞外钙内流和胞内释放来防止细胞内钙超载;还可抗自由基损伤,保护神经元,减轻脑水肿,最终对自发性脑出血神经功能的恢复有良好作用。刘建辉等^[6]研究显示,PNS 可使脑缺血大鼠脑水肿减轻,血脑屏障通透性改善,大脑局部血流量增加。简道林等^[7]研究结果表明,PNS 的脑保护作用是通过保护内源性 SOD 活性和抑制脂质过氧化的抗氧自由基机制,从而减轻脑 I/R 损伤。有研究表明,急性脑梗死患者血浆内皮素(ET)水平增高,使用 PNS 制剂脑明注射液可显著降低血浆 ET 水平,抑制脑梗死后再灌注时自由基的反应^[8]。

2.2 对脑神经的影响:老年性痴呆(AD)患者大脑中胆碱能活性降低对记忆及认知障碍的发生起着重要作用,AD 患者的基底前脑胆碱能神经元大量丧失,乙酰胆碱(Ach)合成减少,胆碱乙酰转移酶(ChAT)活性降低,与痴呆的严重程度密切相关,因此,ChAT 常作为胆碱能神经元的标志或估计 Ach 含量(释放量)的间接指标^[9]。改善大脑胆碱能系统可能是治疗 AD 的有效方法。研究表明,

PNS 具有抗衰老、抗痴呆的作用,其作用机制是通过改善和修复受损神经元,提高细胞存活的数量和质量以及 ChAT 和突触素的含量和活性,从而保护和改善中枢胆碱能系统的功能^[12]。

3 肝脏

3.1 抗肝纤维化:Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、层粘连蛋白(LN)、透明质酸(HA)是肝纤维化的血清学指标,随着慢性肝病的进展,其水平也随之上升,至肝硬化阶段达到最高水平^[10]。石小枫等^[10]通过建立大鼠肝纤维化模型发现,PNS 能明显改善大鼠的肝功能,降低血清 PCⅢ、HA 含量,使羟脯氨酸明显下降,减轻脂质细胞增生及胶原的沉积,起到抗肝纤维化的作用。慢性肝病时肝细胞破坏增多等促使巨噬细胞和肝细胞产生大量的一氧化氮(NO),超过机体应激反应的量,大量的 NO 通过抑制肝细胞蛋白合成和线粒体呼吸链,以及免疫机制介导肝损伤,加速疾病进程^[11]。其水平与肝纤维化程度呈正相关,故 NO 可作为反映肝纤维化的敏感指标^[12]。有研究表明 PNS 可明显降低肝纤维化小鼠血清中丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)和 NO 水平,减轻肝纤维化程度^[13]。

3.2 对肝脏 I/R 损伤的保护作用:李远明等^[14]建立大鼠原位肝移植模型,用免疫组化方法检测天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-3(caspase-3)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的表达时发现,经 PNS 预处理的肝移植大鼠肝细胞 caspase-3 和 TNF- α 水平及肝细胞凋亡较对照组明显减少,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),说明 PNS 对肝脏 I/R 损伤具有保护作用。元文勇等^[15]研究表明,PNS 具有减轻和预防大鼠 I/R 肝细胞核、线粒体等超微结构损伤的作用。

3.3 抗肝癌:有研究发现,PNS 能抑制人肝癌细胞 SMMC-7721 的生长,诱导

作者简介:彭书玲(1980-),女(汉族),河南省人,硕士研究生。

细胞凋亡或坏死,且能恢复或上调细胞缝隙连接间的通讯功能,从而具有抗肿瘤作用^[15]。

4 肾脏

4.1 抗肾间质纤维化:肾间质纤维化是各种原因造成的肾小管及间质病变的最终结果,也是导致终末期肾功能衰竭的主要原因之一。大量研究表明,肾间质纤维化较肾小球硬化更能反映各种原因引起的慢性肾功能损伤的严重程度^[16]。苏白海等^[17]研究表明,PNS 对单侧输尿管梗阻后的大鼠肾间质纤维化具有防治作用,PNS 可促进小管细胞增生修复,减少间质细胞增殖,从而降低细胞外基质(ECM)的合成,延缓肾间质纤维化。在肾间质纤维化发生过程中,肾成纤维细胞(KFB)可出现增殖、凋亡、向肌成纤维细胞分化、改变 ECM 的代谢等变化,而这些变化在肺纤维化时的肺成纤维细胞及肝纤维化时的库普弗细胞中均已被证实是由整合素所介导的^[18-19]。韦颖等^[20]研究表明,整合素参与并介导了细胞与细胞以及细胞与基质间的相互作用,在肾间质纤维化过程中起重要作用,如能抑制整合素的表达,即能预防和阻止肾间质纤维化的发生;PNS 在其最佳浓度和时间范围内可抑制 KFB 增殖,以及分泌 I 型胶原和整合素 β1 的表达水平,可见 PNS 确实具有体外抗肾间质纤维化的作用,其作用机制可能是通过下调整合素 β1 的表达水平来抑制 KFB 增殖及分泌 I 型胶原,从而阻断了肾间质纤维化的发生。

4.2 调节免疫和影响炎症因子表达:现代医学认为免疫功能紊乱是引起肾小球疾病的关键。三七具有免疫调节作用,能使紊乱的免疫反应恢复正常,从而有利于对肾小球疾病的治疗。杨霓芝等^[21]发现通脉口服液(由黄芪、三七组成)对慢性肾炎气虚血瘀证模型大鼠的一般状态、生化指标及组织病变均有明显的改善作用,突出表现为调节细胞免疫,抑制已发生的免疫反应,增强免疫稳定性;同时抑制免疫球蛋白在肾小球系膜区的沉积,减轻肾脏的病理损害。

4.3 抗急性肾损伤:有人观察 PNS 和多巴胺对新生儿重度窒息后肾功能的影响,发现 PNS 通过抗自由基作用,不但能清除 I/R 后过量的自由基,还有保护内源性抗氧化酶活性的作用,使肾功能得到恢复^[12]。

5 血液系统

5.1 止血和活血作用:三七的水溶性成分三七素能缩短小鼠的凝血时间,并使血小板计数显著增加,它主要通过机体代谢诱导血小板释放凝血物质而产生止血作用,故认为三七的凝血作用与药物在肝脏内的代谢有关^[23]。三七中原人参的三醇型皂苷可以使血小板内环磷酸腺苷(cAMP)含量增加,减少血栓素 A₂(TXA₂)的生成,因此,PNS 具有明显的抗凝、抑制血小板聚集作用,表明三七能够影响止血和活血过程,具有双向作用。

5.2 对造血细胞的作用:采用骨髓粒系、红系祖细胞半固体培养集落形成法观察不同浓度的 PNS 及其单体(Rg1、Rb1、Re+R1)对人造血祖细胞的刺激增殖作用,发现 PNS 能够促进人骨髓粒系、红系造血祖细胞的增殖,说明三七 Rg1 和 Rb1 是促进造血的有效单体^[27]。

参考文献

[1] 唐旭东,姜建青,侯常文.三七总皂对心肌缺血-再灌注损伤的影响[J]. 中医杂志,2003,44(1):60-63.

[2] 李亚萍.三七总皂对心肌缺血再灌注的保护效应[J]. 药物研究,2005,10(17):72-73.

[3] 周晓慧,周晓霞,杨鹤梅.三七总皂甙防治动脉粥样硬化的研究进展[J]. 承德医学院学报,2003,20(4):350-352.

[4] 王介,许军,衷敏柏,等.三七总皂(血塞通软胶囊)治疗高黏血症临床研究[G]//. 海峡两岸中西医结合学术研讨会论文集,厦门,2003:28-29.

[5] 原春山,申品德,李庭喜,等.血栓通治疗自发性脑出血急性期临床观察[J]. 医药论坛杂志,2003,24(23):44-45.

[6] 刘建辉,冀风云,王婷,等.三七总皂甙对实验性脑缺血脑血流及血脑屏障的影响作用[J]. 中风与神经病杂志,2002,19(3):164.

[7] 简道林,余金甫,黄海波,等.三七总皂甙对缺血/再灌注免脑保护作用机制的研究[J]. 中国危重病急救医学,1999,11(3):145-147.

[8] 李桂金,董玮,冯小平.脑明注射液对急性脑梗死患者血浆内皮素的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志,2000,7(3):179.

[9] 钟振国,刘泰,陆晖,三七总皂甙对老年性痴呆模型作用的研究[G]. 第五次全国中西医结合养生学与康复医学学术研讨会论文集,厦门,2006:349-355.

[10] 石小枫,刘纪,刘林,等.三七总皂甙抗实验性肝纤维化的研究[J]. 中药药理与临床,2004,20(1):12-14.

[11] Kuo P C, Schroede R A. The emerging multifaceted roles of nitric oxide[J]. Ann surg, 1995, 221(3):220-235.

[12] 方建珍,高洁生,吴轰,等.试验性大鼠肝纤维化一氧化氮动态变化及意义[J]. 免疫学杂志,1997,13(10):26-28.

[13] 余万桂,张恒文,宴年春,等.三七总皂甙对肝纤维化小鼠血清酶学及 NO 的影响[J]. 中药药理与临床,2005,21(5):22-24.

[14] 李远明,叶启发,张毅,等.三七总皂甙对大鼠移植肝缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中国普通外科杂志,2006,15(7):508-511.

[15] 元文勇,姜文泉,姜惟龙,等.三七总皂甙在大鼠肝缺血再灌注损伤中肝细胞超微结构的保护作用[J]. 中国误诊学杂志,2003,3(11):1618-1620.

[16] Clayton A, Steadman R. ICAM-1 interactions in the renal interstitium: a novel activator of fibroblasts during nephritis [J]. Histol Histopathol, 1999,14(3):861-870.

[17] 苏白海,李孜,樊均明,等.三七总皂甙对单侧输尿管梗阻后大鼠肾间质纤维化的防治作用[J]. 四川大学学报(医学版),2005,36(3):368-371.

[18] Fukuda Y, Basset F, Ferrans V J, et al. Significance of early intralveolar fibrotic lesions and integrin expression in lung biopsy specimens from patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Hum Pathol, 1995,26(1):53-61.

[19] Bissell D M. Hepatic fibrosis as wound repair: a progress report [J]. J Gastroenterol, 1998,33(2):295-302.

[20] 韦颖,樊均明,潘丽萍.三七总皂甙对肾成纤维细胞的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2002,22(1):47-49.

[21] 杨霓芝,包昆,王立新,等.通脉口服液对慢性肾炎气虚血瘀证大鼠模型的药效学研究[J]. 广州中医药大学学报,2000,17(4):332-336.

[22] 何廷佐.三七总皂甙和多巴胺对新生儿重度窒息后肾功能的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志,2000,7(4):211.

[23] 蔡燕玲,黎罕文,杨晓明.三七的药理研究进展[J]. 陕西中医学院学报,2001,24(5):57.

[24] 郑茵红,高瑞兰,朱大元,等.三七总皂甙及其单体对人骨髓造血祖细胞增殖作用的研究[J]. 中国中西医结合急救杂志,2003,10(3):135-137.

(收稿日期:2007-05-09)

修回日期:2007-11-16)

(本文编辑:李银平)