

[30] LYNDIA M, LUDWIG B S, DOROTHEE W, *et al.* Protein kinase c translocation and src protein tyrosine activation mediate isoflurane-induced preconditioning: potential downstream targets of

mitochondrial adenosine triphosphate-sensitive potassium channels and reactive oxygen species[J]. *Anesthesiology*, 2004, 100: 532-539.

## 中药视神经保护作用的研究进展

盛艳梅<sup>1</sup>, 孟宪丽<sup>2</sup>

(1. 成都医学院药理教研室, 610083; 2. 成都中医药大学药学院, 610075)

**[摘要]** 采用中药治疗视神经损伤较西药存在综合优势, 灯盏细辛、川芎、葛根、银杏叶、丹参、刺蒺藜及不少中药复方均有视神经保护作用, 研究它们的作用机制, 开发具有临床使用价值的中药视神经保护药具有重要意义。

**[关键词]** 中药; 视神经; 保护作用

**[中图分类号]** R774.6

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1004-0781(2007)10-1191-03

青光眼是全世界主要的致盲眼病之一, 视神经损伤是其最重要的病理改变。视神经是由视网膜神经节细胞(RGCs)的轴突和胶质等组成, 它的损伤可以发生在视神经的任何部位, 引起视功能部分或全部丧失。因此, 视神经保护成了现代视觉科学领域研究的热点及难点。目前, 药物早期应用仍是视神经损伤的主要治疗手段之一。一些西药如神经营养药、谷氨酸拮抗药、钙通道阻滞药、一氧化氮(NO)合成酶抑制药等已用于外伤性视神经损伤的实验和临床研究, 但毒副作用较明显<sup>[1]</sup>。单味中药或其提取物或其复方具有清除自由基, 扩张微血管, 改善微循环等作用, 从治疗效果和不良反应等考虑中药治疗视神经损伤较西药更具综合优势。笔者就近年来在临床及实验研究中报道具有视功能改善作用的中药作一综述, 为开发研制理想的视神经保护药提供思路。

### 1 灯盏细辛

灯盏细辛俗名为灯盏花[*Erigeron breviscapus*(Vant.) Hand. - Mazz.], 为菊科飞蓬属植物短葶飞蓬的干燥全草, 主要含以野黄芩苷为主的黄酮类及咖啡酰、香豆素、酚酸类等化合物。具有扩张血管, 减少血管外阻力, 抗血小板聚集及抗心肌缺血等作用。

近年来许多研究证明, 灯盏细辛具有视神经保护作用<sup>[2]</sup>。朱益华等<sup>[3]</sup>采用前房灌注乳酸钠液制成大鼠高血压模型, 从而造成视神经轴浆运输阻滞, 并导致视网膜出血。用灯盏细辛腹腔注射后具有改善实验性高血压后视神经轴浆运输的作用, 对大鼠高血压状态下造成的视网膜神经节细胞细胞色素氧化酶活性的改变有恢复作用。表明灯盏细辛治疗眼压已控制的青光眼患者可通过保存或扩大视野而表现出改善视功能的作用。钟一声等<sup>[4]</sup>发现吡喃葡萄糖苷不是其保护视网膜细胞的唯一有效单体成分, 其具体机制尚待进一步研究。

灯盏花素是从灯盏细辛中提取出来的黄酮类物质, 具有降低脑血管阻力, 改善脑循环及抗血小板聚集作用。曾洁萍等<sup>[5]</sup>

通过实验发现灯盏花素能促进体外培养的小梁细胞增殖, 降低小梁细胞分泌细胞外基质, 从而对原发性开角型青光眼(POAG)的防治有一定作用。杨锦南等<sup>[6]</sup>发现灯盏花素对 N-甲基-N 亚硝脲引起的周边视网膜损伤有一定的保护作用, 呈剂量依赖性, 其作用机制是通过抑制光感受器细胞发生凋亡, 但对中心视网膜无保护作用。

野黄芩苷是从灯盏细辛黄酮类组分中分离得到的主要成分, 实验研究发现其具有抗氧化, 清除自由基等功能, 可通过抑制 NO 途径对过氧化氢(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)诱导的神经损伤起到保护作用<sup>[7]</sup>。张 艺等<sup>[8]</sup>研究发现野黄芩苷能促进体外视网膜神经细胞的存活。这些研究表明野黄芩苷可能是灯盏细辛视神经保护作用的有效成分之一, 且可通过多途径发挥神经保护作用。

### 2 川芎

川芎为伞形科植物川芎的干燥根茎, 主要含有川芎嗪、阿魏酸、藜本内酯等化学成分, 具有活血行气等功效。其中川芎嗪不仅具有扩张小动脉、抗血小板聚集、降低血浆凝血因子 I、改善血液黏稠度的作用, 对氧自由基、过氧化物歧化酶及钙离子通道也有明显的抑制作用。宋宗明等<sup>[9]</sup>用 20 g·L<sup>-1</sup> 甲基纤维素前房注射法建立兔慢性眼高血压模型, 发现川芎嗪对视网膜有良好的保护作用, 可能是通过其扩张视网膜及视神经的供血血管, 改善眼部的血液供应实现的。李兴英等<sup>[10]</sup>采用兔持续高血压模型, 发现川芎嗪通过改善兔眼微循环状况, 使濒临变性、死亡的轴突得到最大限度的恢复, 从而起到保护视神经的作用。

阿魏酸是源于当归和川芎等中药的一种水溶性单体成分, 可抑制氧化诱导的细胞 NO 释放, 促进细胞增殖。李根林等<sup>[11]</sup>发现阿魏酸对体外培养 24 h 的新生小牛视网膜神经细胞具有一定的增殖作用。并进一步发现阿魏酸对体外培养 72 h 的 7 个月人胚胎视网膜神经细胞、新生小牛视网膜神经细胞和生后 4 个月小鼠视网膜神经细胞, 均具有明显的促增殖作用, 有望成为一种新的防治退行性视网膜病变的有效成分。

### 3 葛根

葛根为豆科植物野葛或干葛藤的干燥根, 主要含黄酮类物

**[收稿日期]** 2006-11-24

**[作者简介]** 盛艳梅(1979-), 女, 湖南益阳人, 助教, 硕士, 主要从事中药药效学与毒理学研究。电话: 028-88191580, E-mail: shengyanmei@163.com。

质:大豆素、葛根素、葛根醇等,具有增加冠脉、脑血流量以及明显的降压作用等。其中葛根素可改善眼底微循环,对于视网膜动、静脉阻塞,前部缺血性视神经病变,高度近视,有较好的疗效。吴正红等<sup>[12]</sup>首次报道葛根素滴眼液对家兔眼高压实验模型,有降低眼内压的作用,并可减少因青光眼导致的视神经传导丧失所致的失明。这都表明葛根素滴眼液可能成为一种比较理想的抗青光眼药物。

#### 4 银杏叶

银杏叶提取液含 17 种氨基酸,谷氨酸含量最高,能够减少谷氨酸诱导的细胞内钙离子超载,表现出对青光眼性视网膜神经节细胞损害有保护作用<sup>[13]</sup>。金纳多为银杏叶提取物,含银杏黄酮和内酯成分,能够到达视网膜发挥作用;具有抗脂质过氧化作用,对缺血、低氧损伤,机械损伤的神经元有保护作用;还能减轻谷氨酸的神经毒性,抑制血小板聚集,对抗视神经细胞凋亡等<sup>[14]</sup>。马科等<sup>[15]</sup>采用大鼠视神经夹伤模型,观察到金纳多对视神经节细胞具有明显保护作用;还发现金纳多对 N-甲基-N 亚硝脲引起的周边视网膜损伤有一定的保护作用,呈剂量依赖性,其作用机制是通过抑制光感受器细胞发生凋亡。李养军等<sup>[16]</sup>采用前房注射 0.9% 氯化钠溶液造成急性高血压模型,用银杏叶黄酮治疗后,发现能有效对抗高血压状态下视网膜组织中产生的自由基的损害,对高血压引起的视网膜损害具有重要的保护作用,为其在青光眼治疗中的应用提供了有利的实验依据。

#### 5 丹参

丹参为唇形科植物丹参的根及根茎,主要含有丹参酮、原儿茶醛、丹参素等,具有扩张外周血管,改善微循环及抗血小板聚集等作用。彭清华等<sup>[17]</sup>采用兔眼前房反复多次注射 1% 甲基纤维素,制成兔眼慢性高血压模型,造模后的家兔灌服丹参水煎液,发现丹参对高血压状态下视网膜组织的损伤具有较好的保护作用。湖南医学院附属第二医院对 99 例、116 只中晚期青光眼的治疗证明丹参制剂能保持和改善原已受损的视力和视野,促进受损视神经纤维在一定程度上恢复。这些也都表明丹参具有活血化瘀作用,对青光眼视神经保护方面的影响已经具备了一定的实验及临床基础。

#### 6 刺蒺藜

刺蒺藜又名白蒺藜,为蒺藜科蒺藜属植物的果实,具有祛风、明目、下气行血之功效。主要活性成分为甾体皂苷、黄酮醇以及水溶性多糖等,对动脉硬化、心绞痛、缺血性脑血管等疾病有明显疗效。从刺蒺藜提取的粗甾体皂苷制成的制剂心脑血管,经临床观察具有抗心绞痛及降低全血黏度的作用。刺蒺藜多糖可通过清除自由基和抗脂质氧化,对鼠脾细胞 DNA 损伤具有保护作用。叶长华等<sup>[18]</sup>实验发现白蒺藜醇苷具有类似神经营养因子的作用,能促进视网膜神经细胞存活,是刺蒺藜主要有效成分之一。这一发现为拓展青光眼视神经保护治疗的新途径提供了理论依据。

#### 7 复方中药

以女贞子、车前子、丹参等药组成的三子加明汤对急性高血压兔视网膜内核层 NO 功能具有保护作用,提高了视网膜耐

缺血、低氧能力<sup>[19]</sup>。张宗端等<sup>[20]</sup>报道以通瘀开窍类中药制成的优视胶囊,具有保护或改善急性高血压后兔视网膜神经节细胞的作用。谢学军等<sup>[21]</sup>实验发现以地黄、丹参、葛根等组成的补肾活血复方制剂能够减轻或防止糖尿病大鼠视网膜神经节细胞尼氏小体溶解或减少,具有保护视网膜神经节细胞的作用。王毅等<sup>[22]</sup>进一步发现补肾活血复方制剂有抑制视网膜神经节细胞凋亡作用。复方丹参注射液为丹参、降香经提取制成的灭菌水溶液,丹参活血化瘀,降香行气,气行则血行,两者配伍相得益彰,能改善慢性高血压后兔视神经轴浆流的运输。寇宁等<sup>[23]</sup>观察了丹芪煎液(丹参、黄芪、人参)治疗眼压已控制的晚期青光眼的疗效,发现其具有改善原发性青光眼视功能损害的作用。

#### 8 其他药物

苦参碱在体外可通过抑制白细胞介素(IL)-1、IL-6 的作用,促进视神经细胞增殖<sup>[24]</sup>。李根林等<sup>[25]</sup>研究发现苦参碱具有轻度促进视网膜细胞增殖作用,从低浓度到高浓度作用相似,有望成为治疗某些眼底病的药物;还发现紫草素对视网膜细胞增殖的影响具有双相调节作用,高浓度促进,而低浓度抑制。这些都将成为有效促神经生长的中药成分提供依据。

#### 9 结束语

综上所述,以上中药无论是单味药还是复方制剂都显示出了较好的视神经保护作用,而且这些药物中大多具有活血化瘀、滋补肝肾之功效。因此将具有这类功效的中药,开发为视神经保护药是极有可能的。不过这些中药制剂当中有的还仅限于动物实验阶段,有的仅限于临床实验,因此,中药在视神经保护方面还有很大开发潜力。这就需要去寻找更多对视神经损伤有保护作用的中药,并进一步探讨其主要有效成分,将其制成较纯的中药制剂以方便临床使用;或发挥中药配伍的优势,将有效的单味中药制成复方制剂以达到更好的治疗效果。同时通过探讨中药视神经保护作用的物质基础和作用机制,充分挖掘中药潜力,发挥中药优势,以得到给药方便,吸收好,疗效好,毒副作用少的中药视神经保护新制剂,为视神经损伤的中药现代化治疗开辟新的领域。

#### [参考文献]

- [1] 赵长龙. 视神经损伤药物治疗的新进展[J]. 临床眼科杂志, 2000,8(5):387-389.
- [2] LIU H, YANG X L, XU H B. Progress in *Erigeron breviscapus* research[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2002, 33:566-568.
- [3] 朱益华, 蒋幼芹, 刘忠浩, 等. 灯盏细辛注射液对鼠实验性高血压视神经轴浆运输的影响[J]. 中华眼科杂志, 2000, 36(4): 289-291.
- [4] 钟一声, 蒋幼芹. 吡喃葡萄糖对培养大鼠视网膜神经细胞的影响[J]. 眼科新进展, 1999, 19(1): 5-8.
- [5] 曾洁萍, 段俊国. 灯盏花素对体外培养牛小梁细胞及细胞外基质的影响[J]. 眼视光学杂志, 2003, 5(1): 33-34.
- [6] 杨锦南, 胡世兴, 陈 慷, 等. 灯盏花素、金纳多对 N-甲基-N 亚硝脲诱导 SD 大鼠视网膜变性的保护作用[J]. 眼科研究, 2003, 21(6): 605-608.
- [7] LIU H, YANG X L, TANG R. Effect of scutellarin on nitric oxide production in early stages of neuron damage induced by hydrogen

- peroxide[J]. *Pharmacol Res*, 2005, 51:205-210.
- [8] 张艺, 盛艳梅, 孟宪丽, 等. 灯盏花单体成分对体外培养大鼠视网膜神经细胞的影响[J]. *中国中药杂志*, 2005, 30(11):11-13.
- [9] 宋宗明, 崔守信, 张德秀. 川芎嗪对兔眼高眼压视网膜神经节细胞和双极细胞损伤的保护作用[J]. *第四军医大学学报*, 2001, 22(6):514-517.
- [10] 李兴英, 杨连州, 康凤英, 等. 川芎嗪对兔眼高眼压微循环影响的研究[J]. *中国微循环*, 2001, 5(2):119-120.
- [11] 李根林, 王津津, 王景昭, 等. 阿魏酸对培养视网膜神经细胞增殖活性的影响[J]. *中华眼科杂志*, 2003, 39(11):650-654.
- [12] 吴正红, 刘有潜, 朱延勤. 葛根素滴眼液对家兔眼内压的作用[J]. *中国医科大学学报*, 1998, 29(5):387-389.
- [13] 范光忠, 贺翔鸽. 银杏叶制剂对视网膜损伤的保护作用[J]. *眼科新进展*, 2000, 20(3):238-239.
- [14] CHANG H S, HARRIS A, KRISTINSSON J K, et al. Ginkgo biloba extract increased ocular blood flow velocity[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 1999, 15:233-240.
- [15] 马科, 徐亮, 刘玉军, 等. 金纳多对大鼠视神经节细胞保护作用的研究[J]. *中华眼科杂志*, 2003, 39(12):757-758.
- [16] 李养军, 杨新光, 高攻芯. 银杏叶黄酮对兔实验性高血压后视网膜组织氢氧根自由基的影响[J]. *眼科研究*, 2003, 21(1):29-31.
- [17] 彭清华, 罗萍, 李波. 青光安颗粒剂对慢性高眼压兔眼视网膜超微组织结构的影响[J]. *湖南中医学院学报*, 1998, 18(4):9-10.
- [18] 叶长华, 蒋幼芹, 江冰. 白藜藜醇甙对混合培养鼠视网膜神经节细胞的作用[J]. *眼视光学杂志*, 2001, 3(3):148-151.
- [19] 谭浅, 王平宝. 三子加明汤对急性高血压兔视网膜保护作用的实验研究[J]. *湖南中医学院学报*, 1999, 19(2):15-17.
- [20] 张宗端, 段俊国. 优视胶囊对急性高血压及神经节细胞的影响[J]. *眼视光学杂志*, 2000, 3(2):99-102.
- [21] 谢学军, 李翔, 肖丹, 等. 补肾活血中药对糖尿病大鼠视网膜神经节细胞的影响[J]. *中国中医眼科杂志*, 2000, 10(4):195-198.
- [22] 王毅, 谢学军, 全崇毅. 糖尿病大鼠视网膜神经节细胞凋亡及补肾活血中药抑制其凋亡的机制[J]. *中国中医眼科杂志*, 2003, 13(2):67-71.
- [23] 寇宁, 陈改娥, 朱晓莉. 丹芪煎液治疗眼压已控制的晚期青光眼疗效观察[J]. *现代中医药*, 2003, 2(2):49-50.
- [24] LIU S X, CHOU G C. Effects of Chinese herbal products on mammalian retinal functions[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 1996, 12:377-386.
- [25] 李根林, 王津津, 王景昭. 中药单提成分对视网膜组织细胞药物干预作用研究[J]. *眼科*, 2001, 10(2):105-107.

## 青蒿素类药物药理作用研究进展

温悦, 孟德胜

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所药剂科, 重庆 400042)

**[摘要]** 青蒿素及其衍生物具有多方面的药理作用, 除有抗疟作用外, 亦证明有抗肿瘤、抗血吸虫、调节免疫系统功能、抗心律失常、抗纤维化等作用。对其药动学、毒性和其独特的药理作用机制进行更深入的研究, 将有利于青蒿素类药物更广泛地用于临床。

**[关键词]** 青蒿素; 药理研究; 药动学; 毒性

**[中图分类号]** R286

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1004-0781(2007)10-1193-03

青蒿属菊科植物, 具有抗疟作用者为黄花蒿 *Artemisia annua* L.。我国的药学工作者首先从黄花蒿叶中提取分离出有效单体青蒿素, 其特点是来源广泛、价格低廉、不良反应轻。在青蒿素的基础上又开发出了多种衍生物, 如二氢青蒿素、青蒿琥酯、青蒿酯钠、蒿甲醚等。青蒿素类药物作用广泛, 近年的研究表明此类药物除有抗疟活性外, 尚有多方面的药理作用。现将近年来对其药理作用及可能机制的研究综述如下。

### 1 药理作用及其作用机制

**1.1 抗疟作用** 青蒿素类药物均具抗疟作用, 与其他抗疟药物比较, 具有更低的毒性, 因此成为新一代的抗疟药。青蒿素及其同系物已被用于治疗疟疾患者 > 100 万人, 并因为没有明

显的不良反应而被视为安全药物<sup>[1]</sup>, 更特别的是青蒿素衍生物对于耐药的疟原虫也有显著的活性<sup>[2,3]</sup>。临床上青蒿素对间日疟、一般恶性疟及抗氯喹地区恶性疟均有效, 具有退热快、原虫转阴时间短的特点, 尤其适于抢救凶险型疟疾。

青蒿素类药物的抗疟作用具有复杂的作用机制, 早期的研究表明, 青蒿素选择性杀灭红内期疟原虫, 机制主要是作用于疟原虫的膜系结构, 使食物泡膜、核膜、质膜破坏, 线粒体肿胀皱缩, 内、外膜剥离, 对核内染色物质也有一定影响<sup>[4]</sup>。青蒿素及其衍生物通过影响表膜——线粒体的功能, 阻断疟原虫营养的供应, 从而达到抗疟目的<sup>[5]</sup>。后又发现血色素中含有的二价铁能催化青蒿素类药物结构中的过氧桥, 产生自由基, 与疟原虫蛋白发生络合, 形成共价键, 使疟原虫蛋白失去功能从而导致原虫死亡<sup>[6,7]</sup>。从目前的认识上来讲, 虫体的致死效应可能是一系列生化反应和生理功能改变的结果。近年虽然对有关青蒿素类药物铁介导的自由基生成, 以及烷化蛋白质作用、自

**[收稿日期]** 2007-01-31

**[作者简介]** 温悦 (1976-), 女, 山东招远人, 主管药师, 硕士, 从事临床药学工作。电话: 023-68757842-8014, E-mail: wmonica@163.com。