

# 中药促缺血心肌血管新生机制研究进展\*

于俊民 鞠 礼 王慧冬 万晓京 杨敬生

(哈尔滨医科大学附属第四医院老年病1科 黑龙江 哈尔滨 150001)

**摘要** 中药在缺血性心脏病的治疗方面具有重要作用,能够缓解症状并改善预后,促血管新生可能是其发挥作用的机制之一。已证实通过促进血管新生,可使心肌梗死面积缩小,减少细胞坏死和凋亡,改善心功能等,但其机制尚需进一步明确。目前中医药在促进缺血心肌血管新生研究方面已经取得了一定的成果,研究发现,大量中药单体、方剂及中成药具有促进血管新生作用。随着对中药促血管新生研究的不断深入,其机制的研究亦愈趋广泛,已深入到细胞及分子水平,涉及骨髓干细胞,促进血管生长的因子及其受体(血管内皮细胞生长因子、碱性成纤维细胞生长因子、胰岛素样生长因子等),抑制血管生长的因子(血管抑素、内皮抑素)及 Akt/NOS/NO 等通路。本文就相关研究回顾中药对缺血心肌血管新生影响并对机制进行探讨。

**关键词** 中药;心肌梗死;血管新生

**中图分类号** R541.4 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273 (2012) 20-3978-03

## Progress of Mechanisms in Traditional Chinese Medicine on Angiogenesis of Ischemic Myocardium\*

YU Jun-min, JU Li, WANG Hui-dong, WAN Xiao-jing, YANG Jing-sheng

(Department of Geriatrics, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

**ABSTRACT:** Traditional Chinese Medicine (TCM) has important effect in the treatment of ischemic heart disease on the relief of symptoms and improvement of prognosis. One possible underlying mechanism is TCM can promote angiogenesis. It is clear that angiogenesis can reduce area of infarcted myocardium, decrease cytolysis and apoptosis, and improve heart function etc. But its mechanisms need further confirmed. Some achievements have been achieved about the TCM for promoting angiogenesis in infarcted myocardium. It was found that many Chinese herbal monomer, prescription and patent medicine can promote angiogenesis. With further researches, the mechanisms become more extensive and deeper into cellular and molecule levels: such as marrow stem cells, angiogenesis promotion factors and their receptors (vascular endothelial cell growth factor, basic fibroblast growth factor, insulin-like growth factor, etc), angiogenesis inhibition factors (angiostatin, endostatin) and pathways (Akt/NOS/NO, etc). This article is to review the mechanisms and effects of TCM on angiogenesis of ischemic myocardium based on available publications.

**Key words:** Chinese Medicine; Myocardium Infarction; Angiogenesis

**Chinese Library Classification (CLC):** R541.4 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273 (2012) 20-3978-03

血管新生是指在原有微血管基础上通过血管内皮细胞增殖、迁移、芽生,血管分裂、分支而形成新的毛细血管网的过程<sup>[1]</sup>。血管新生机制复杂,诸多因素参与调节过程,是多种细胞与细胞因子、细胞外基质及基质金属蛋白酶等共同作用的结果<sup>[2]</sup>。血管新生疗法是一种治疗缺血性心脏病的新方法,动物实验证实,促血管新生治疗后,缺血区新生血管密度增加,梗死面积减少,能够减少心肌细胞坏死和凋亡,改善心功能,增加射血分数<sup>[3-4]</sup>。

中医药在缺血性心脏病的治疗方面疗效肯定,可改善患者症状,大量动物实验证实中药单体、方剂及中成药具有促进血管新生作用,对中医药促进缺血心肌血管新生机制的研究目前成为关注的热点。随着研究进展发现,中药可能通过一种或多种机制促进血管新生,进而改善缺血心肌组织血供,明确中药促进血管新生的机制,能为中药应用奠定理论基础,并对传统

医药的开发及临床应用具有一定的指导意义。本文就研究现状作一综述。

### 1 中药对骨髓干细胞的影响

骨髓干细胞具有多向分化潜能,在特定的条件下能分化为血管内皮细胞,故动员骨髓干细胞在血管新生中具有重要意义。

有研究证实人参皂苷 Rg1 可有效促进微血管形成,心肌梗死大鼠应用人参皂苷 Rg1 治疗 24 小时后,心肌梗死灶中可见 CD34 阳性细胞浸润,考虑为骨髓源干细胞(包括造血干细胞、内皮干细胞等),推测其促进侧支血管生成可能机制是骨髓中包括内皮干(祖)细胞在内的多种干细胞成分被动员、归巢到心肌梗死灶及边缘区,缺血环境使内皮干(祖)细胞分化为内皮细

\* 基金项目:黑龙江省中医药科研资助项目(ZHY10-Z94)

作者简介:于俊民(1963-),女,主任医师,主要研究方向:冠心病、高血压的药物治疗,

电话 1451-82576698, E-mail: yjmvp1@yahoo.com.cn

(收稿日期 2011-11-05 接受日期 2011-11-30)

胞,引起血管发生<sup>[5]</sup>。

## 2 中药对血管生成过程中相关因子及受体的影响

血管新生的发生取决于促进和抑制血管生成因子的调节的复杂过程,血管生长因子可以通过刺激内皮细胞生长和迁移,诱导、促进血管新生,生长因子上调或抑制生长的因子下调均能够促进血管的新生。

目前中药促进梗死心肌血管新生中涉及的主要因子及受体如下:

### 2.1 血管内皮细胞生长因子(VEGF)

VEGF可调节血管生成的因子,影响重要环节的发生并能诱导新生血管形成。张淑娟<sup>[6]</sup>等通过建造大鼠心肌梗死动物模型,应用葛根素注射液进行干预治疗6周发现,心肌梗死边缘区微血管数(MVC),微血管密度(MVD)均明显增多,且VEGFmRNA表达水平与促血管新生的水平大体上是一致的,推测葛根素注射液能够促进大鼠缺血心肌血管新生,其机制可能与促进VEGFmRNA表达相关。祝光礼<sup>[7]</sup>等观察了冠心合剂对急性心肌梗死(AMI)大鼠血管VEGF表达的影响,结果发现冠心合剂可能通过促进心肌梗死大鼠心肌VEGF蛋白表达、分泌,从而促进梗死心肌血管新生。

### 2.2 碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)

bFGF可促进毛细血管基底膜降解,参与血管新生的整个过程,在血管新生中起重要的作用。陆明峰等<sup>[8]</sup>发现药物红景天可使梗死心肌周边的MVC明显增多,bFGF的表达明显上调,说明红景天对AMI大鼠缺血心肌具有一定的促血管新生作用,其机制可能与上调bFGF的表达有关。侯仙明<sup>[9]</sup>等结扎大鼠左冠状动脉前降支,予以活血通络方干预3周,离心分离血清检测bFGF,同时检测缺血心肌组织中bFGFmRNA,结果显示该方能明显提高血清中bFGF的含量,增加缺血心肌中bFGFmRNA表达,说明活血通络方的确能促进bFGF的产生,由此促进内皮细胞的增殖与迁移,以利于缺血区血管的新生。

### 2.3 血小板衍生生长因子(PDGF-B)

PDGF是体内一种主要的促有丝分裂剂,是重要的促血管生成因子,在多种组织内均可诱导血管生成。有实验<sup>[10]</sup>测定了益气活血方干预后大鼠缺血心肌局部的PDGF-B蛋白表达的平均光密度(MOD),发现其表达增强,并与反映新生血管强度的MVC、MVD呈正相关,这提示诱导缺血心肌局部PDGF-B蛋白的表达可能是益气活血方促血管新生作用的机制之一。

### 2.4 胰岛素样生长因子-1(IGF-1)

IGF-1具有诱导生成血管能力,其升高对血管新生具有重要意义。韩丽华<sup>[11]</sup>等通过益气活血方干预心肌梗死大鼠6周,发现各药物干预组IGF-1的表达明显增强,并与反映新生血管强度的MVC、MVD显示了一定的相关性,提示益气活血方的促血管新生作用可能与其诱导缺血心肌局部IGF-1蛋白表达有关。

### 2.5 VEGF受体(Flt1)及促血管生成素受体(Tie2)

Flt1与VEGF结合引起内皮细胞的迁移和管状结构的形成,Tie2在血管发育过程中具有调节血管重塑和稳定的重要作用。有研究<sup>[12]</sup>观察到,应用红景天治疗心肌梗死大鼠后,缺血心肌有血管新生,且红景天组大鼠心肌的Flt1和Tie2表达明显

增加,与其他各组比较,差异有显著性( $P<0.05$ )。提示红景天促进血管新生与Flt1和Tie2的表达有关。

### 2.6 缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )

HIF-1是由 $\alpha$ 和 $\beta$ 两个亚基组成的异源二聚体转录激活因子,HIF-1 $\alpha$ 在血管新生中发挥重要作用。王孝东等<sup>[13]</sup>研究发现,人参皂苷Rg1能够促进缺血心肌组织表达HIF-1 $\alpha$ ,促进CD31的表达和新血管的形成。其机制可能为人参皂苷Rg1促进了HIF-1 $\alpha$ 的表达。

### 2.7 血管抑素(AS)和内皮抑素(ES)

AS与ES均是内源性抑制血管生成的物质,具有抑制内皮细胞增殖、迁移和血管形成的作用,ES还能够抑制VEGF和FGF等诱导的促血管新生的作用。张玉英<sup>[14]</sup>等研究发现,红景天、绛香能够明显增加梗死边缘区心肌MVC,同时轻度降低AS和ES的表达,提示红景天和绛香在一定程度上改变了缺血心肌中血管新生的平衡,使血管生长的各因子的平衡向促进血管新生的方向发展。

## 3 血管紧张素1(ANG-1)

ANG具有较强的促血管新生活性,在血管新生起到一定的作用。张秋雁等<sup>[15]</sup>建立大鼠急性心肌缺血模型,免疫组化结果显示血府逐瘀汤超微饮片两剂量组和传统饮片组内皮细胞数,微血管数及bFGF,ANG-1表达均明显增高,推测其促血管新生的作用机制可能与上调心肌局部bFGF,ANG-1蛋白表达有关。

## 4 调节Akt/NOS/NO通路

NO能够促进内皮细胞的增殖、迁移及其与细胞外基质之间的粘附,并能调节血管生成因子,是重要的血管生成介质。杨惊宇<sup>[16]</sup>等通过大鼠心肌梗死模型,运用Western-blot的方法检测心肌iNOS、eNOS,AKT,p-AKT的蛋白表达,得出结论,葛根素促血管形成作用的至少部分机制可能是激活AKT的磷酸化,从而激活eNOS促进NO分子的生成,NO和其他分子一起促进内皮细胞的增殖,迁移和血管形成。

## 5 PI3K、Akt、MAPK等信号转导通路

Akt对血管生成具有重要作用,PI3K/Akt通路在血管生成中占有重要地位。MAPK家族被认为是血管生成信号通路的重要成员,其家族包含ERK1/2、JNK以及p38MAPK三个亚类;PI3K活化后可以直接调节MAPK途径。王培利等<sup>[17]</sup>试验研究发现,益气活血中药当归补血汤能够不同程度促进VEGF、PI3K的表达;当归补血汤中剂量组较为明显促进Akt蛋白的表达,小剂量组却明显激活p38MAPK蛋白表达。当归补血汤可能通过激活PI3K,从而引起下游蛋白Akt的进一步表达,将信号传至核内,引起VEGFmRNA的表达,产生促血管生成效应。叶子<sup>[18]</sup>等应用红景天药物干预心肌梗死大鼠,结果显示,术后1-4天红景天具有增加梗死心肌边缘ERK1/2活性的作用,说明红景天有可能通过升高ERK1/2的活性促进心肌梗死后早期的细胞增殖分化,并在此后促进梗死心肌的血管再生。Huiqiu Yin<sup>[19]</sup>等研究了舒脉汤对梗死大鼠血管生成的影响,最终得出结论,其可能是通过PI3K/Akt信号通路促进VEGF和

PDGF-BB 介导血管新生。

## 6 展望

在世界范围内,心肌梗死仍是威胁人类健康的主要疾病,且其发病率逐年上升,除药物治疗、介入治疗等方法外,促进缺血性心血管新生成为治疗缺血性心脏病具有前景的方法之一。新生血管能为缺血心肌提供氧及营养物质,改善心肌局部代谢,加速其对低灌注导致的缺氧损伤的修复,国外学者对促进血管新生的方法及途径进行了大量研究,在临床实验过程中发现,药物促血管新生方面的发展不能完全满足人们的需求,迄今为止,大部分临床实验显示,单一及联合应用生长因子等进行促血管新生治疗,未能达到满意的效果,且由于给药途径及安全性等原因未正式应用于临床。我国中药具有悠久的历史,许多中药具有活血化瘀及去腐生肌等功效,因此众多学者对中药做了大量筛选研究,发现某些中药具有促进血管新生的作用,促进血管新生可能是中药发挥功效的机制之一,故对其作用机制的研究不断深入并已达到分子水平。中药促进血管新生机制非常复杂,并非单独影响某一因素起作用,为多环节、多靶点、多种因素共同作用的结果,同一药物在不同疾病中可能发挥截然相反的作用,不同剂量也可能通过不同机制产生不同的效果,因此明确其作用机制尤为重要。刺激血管新生令我们对治疗缺血性心脏病充满了希望,目前对中药促进血管新生的机制研究范围日趋广泛,涉及多种生长因子及可能的通路机制,要进一步对其机制进行探讨,尚需大量实验论证和临床分析,为其提供科学依据。

### 参考文献 (References)

- [1] Ghajar CM, Blevins KS, Hughes CC, et al. Mesenchymal Stem Cells Enhance Angiogenesis in Mechanically Viable Prevascularized Tissues via Early Matrix Metalloproteinase Upregulation [J]. Tissue Engineering, 2006, 12(10): 2875-2888
- [2] Anna Ahn, William H, Frishman, et al. Therapeutic Angiogenesis A New Treatment Approach for Ischemic Heart Disease [J]. Cardiology in Review, 2008, 16(4):163-171
- [3] Li Dan-yang, Zhao Kui, Zhou Jun-fu, et al. Changes of Expressions of VEGF, bFGF, and Angiogenesis, and Effect of Benazepril, bFGF on Angiogenesis in Acute Myocardial Infarction Model of the Rabbits [J]. Biomedical and Environmental Sciences, 2004, 17(4):442-451
- [4] Tang Jun-ming, Wang Jia-ning, Zheng Fei, et al. Combination of chemokine and angiogenic factor genes and mesenchymal stem cells could enhance angiogenesis and improve cardiac function after acute myocardial infarction in rats [J]. Mol Cell Biochem, 2010, 339:107-118
- [5] 杨敏,陈广玲,陈畅.人参皂苷 Rg1 对心肌梗死大鼠心脏的促血管生成作用研究 [J].中国中医急症,2009,18(3):403-405  
Yang Min, Chen Guang-ling, Chen Chang, et al. The Stimulate angiogenesis effect of ginsenoside Rg1 on the heart of myocardial infarction rats [J]. JETCM, 2009, 18(3):403-405
- [6] 张淑娟,王振涛,韩丽华.葛根素注射液对心肌梗塞后大鼠缺血性心血管新生及 VEGF mRNA 表达的影响研究 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(2):391-392  
Zhang Shu-juan, Wang Zhen-tao, Han Li-hua. Effect of puerarin injection on expression of angiogenesis and VEGF mRNA [J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 2011, 22(2): 391-392
- [7] 祝光礼,钱宝庆,周凡,等.冠心合剂对心梗后大鼠 VEGF 表达的影响 [J].中华中医学刊, 2011, 29(2):247-249  
Zhu Guang-li, Qian Bao-qing, Zhou Fan, et al. Effects of Guanxin Decoction on the Expression of VEGF in Rat of Acute Myocardial Infarction [J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2011, 29(2):247-249
- [8] 陆明峰,黄荫浩,陆齐,等.红景天对心肌梗死大鼠缺血性心血管新生作用及对碱性成纤维细胞生长因子的影响 [J].山西医药杂志, 2009, 38(5):396-397  
Lu Ming-feng, Huang Yin-hao, Lu Qi, et al. Effects of Rhodiola on bFGF and angiogenesis in Rat of Acute Myocardial Infarction [J]. Shanxi Med J, 2009, 38(5):396-397
- [9] 侯仙明,王亚利,方敬.和血生络方对心肌梗死大鼠碱性成纤维生长因子的影响 [J].中国老年学杂志, 2011, 31(1):84-86  
Hou Xian-min, Wang Ya-li, Fang Jing, et al. Effects of Hexue Sheng Luo recipe on bFGF of myocardium of infarcted rats [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2011, 31(1):84-86
- [10] 韩丽华,岳晗,史小青,等.益气活血方对心梗后大鼠缺血性心血管新生及 PDGF-B 蛋白表达的影响 [J].河南中医,2007,27(7):17-19  
Han Li-hua, Yue Han, Shi Xiao-qing, et al. Effects of angiogenesis and PDGF-B protein expressions in myocardium of infarcted rats promoted by Yiqi Huoxue prescription [J]. Journal of Henan of Traditional Chinese Medicine, 2007, 27(7):17-19
- [11] 韩丽华,王振涛,索洪亮.益气活血方对大鼠缺血性心血管新生及缺血性心肌局部胰岛素样生长因子-1 表达的影响 [J]. 中医杂志, 2007, 48(3):262-264  
Han Li-hua, Wang Zhen-tao, Suo Hong-liang, et al. Effect of Yiqi Huoxue Formula on Angiogenesis and Expression of IGF-1 in Ischemic Myocardium of Rats after Myocardial Infarction [J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2007, 48(3):262-264
- [12] 李剑,范维琥,敖红,等.中药红景天对大鼠缺血性心肌 Flt-1、KDR 及 Tie-2 表达的影响 [J].中国中西医结合杂志, 2005, 25(5):445-448  
Li Jian, Fan Wei-hu, Ao Hong, et al. Effect of Rhodiola on Expressions of Flt-1, KDR and Tie-2 in Rats with Ischemic Myocardium [J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2005, 25(5):445-448
- [13] Wang Xiao-dong, Gu Tian-xiang, Shi En-yi, et al. Effect and Mechanism of Panaxoside Rg1 on Neovascularization in Myocardial Infarction Rats [J]. Chin J Integr Med, 2010, 16(2):162-166
- [14] 张玉英,李剑,范维琥,等.红景天与绞香对心肌梗死大鼠血管抑素和内皮抑素表达的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2005, 3(12):1071-1073  
Zhang Yu-ying, Li Jian, Fan Wei-hu, et al. Effects of Rhodiola Rosae and Dalbergia Odorifera on the Expression of Angiotensin and Endothelin in the Experimental Myocardial Infarction Rats [J]. Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio-Cerebrovascular Disease, 2005, 3(12):1071-1073
- [15] 张秋雁,苏剑锋,王权礼,等.血府逐瘀汤超微饮片和传统饮片对急性心肌梗死大鼠缺血性心血管新生及 Bfgf、ANG-1 表达影响的比较研究 [J].中医研究, 2010, 23(11):21-24  
Zhang Qiu-yan, Su Jian-feng, Wang Quan-li, et al. Effects of Angiogenesis and expression of bFGF/ANG-1 on different forms of medication of Xuefu Zhuyu Decoction in Rats with Acute Myocardial Ischemia [J]. TCM Res, 2010, 23(1):21-24

(下转第 3977 页)



- [21] 张明, 陈德富, 王永芹等. FAE1 启动子的克隆和转  $\gamma$ -TMT 基因大豆的获得[J]. 南开大学学报, 2010, 43(6):35-41  
Zhang Ming, Chen De-fu, Wang Yong-qin, et al. Cloning of fatty acid elongase1 promoter and obtainment of  $\gamma$ -tocopherol methyltransferase transgenic soybean [J]. Acta Scientiarum Naturalium Universitatis Nankaiensis, 2010, 43(6):35-41
- [22] Maren R, Mark S, Ljerka K. Expression of the FAE1 gene and FAE1 promoter activity in developing seeds of Arabidopsis thaliana[J]. Plant Molecular Biology, 2001, 46:717-725
- [23] Mu JY, Tan HL, Zheng Q, et al. Leafy Cotyledon1 is a key regulator of fatty acid biosynthesis in Arabidopsis [J]. Plant Physiol, 2008, 148 (10):1042-1054
- [24] Cernac A, Benning C. Wrinkled1 encodes an AP2/EREB domain protein involved in the control of storage compound biosynthesis in Arabidopsis[J]. Plant J, 2004, 40(4): 575-585
- [25] Baud S, Mendoza MS, To A, et al. Wrinkled1 specifies the regulatory action of Leafy Cotyledon2 towards fatty acid metabolism during seed maturation in Arabidopsis [J]. Plant J, 2007, 50 (5): 825-838
- [26] Baud S, Wuillème S, Dubreucq B, et al. Function of plastidial pyruvate kinases in seeds of Arabidopsis thaliana[J]. Plant J, 2007, 52(3): 405-419
- [27] 柴国华, 白泽涛, 蔡丽等. 油菜基因 BnWRI1 的克隆及 RNAi 对种子含油量的影响[J]. 中国农业科学, 2009, 42(5):1512-1518  
Chai Guo-hua, Bai Ze-tao, Cai Li, et al. Cloning of BnWRI1 gene and the effect of RNA Interference on seed oil content in oilseed rape [J]. Scientia Agricultura Sinica, 2009, 42(5):1512-1518
- [28] Shen B, William BA, Zheng PZ, et al. Expression of ZmLEC1 and ZmWRI1 increase seed oil production in Maize[J]. Plant Physiology, 2010, 153: 980-987
- 
- (上接第 3980 页)
- [16] 杨惊宇, 杨鹏, 张三印. 葛根素对心肌梗死大鼠心肌 iNOS, eNOS 蛋白表达及 AKT 磷酸化水平的影响[J]. 世界科学技术 - 中医药现代化, 2008, 10(3):43-51  
Yang Jing-yu, Yang Peng, Zhang San-yin. Effect of puerarin on expression of iNOS, eNOS and AKT phosphorylation level in Rats with Acute Myocardial infarction [J]. World Science and Technology-Modernization of Traditional Chinese Medicine, 2008, 10(3):43-51
- [17] 王培利, 雷燕, 王承龙. 益气活血中药对血管生成 PI3K 和 MAPK 信号途径的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8 (9): 1083-1085  
Wang Pei-li, Lei Yan, Wang Cheng-long. Effect of traditional Chinese Medicine with supplementing Qi and activating blood on the signal way of PI3K and MAPK in angiogenesis [J]. Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio-/Cerebrovascular Disease, 2010, 8(9):1083-1085
- [18] 叶子, 李勇, 施明海. 等. 红景天对梗死大鼠心肌细胞外调节激酶 (ERK1/2) 活性的研究 [J]. 中成药, 2007, 29(10):1424-1427  
Ye Zi, Li Yong, Shi Hai-ming, et al. Effect of Rhodiola rosea on extracellular regulated kinases and angiogenesis in postmyocardial infarction [J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2007, 29(10): 1424-1427
- [19] Yin Hui-qiu, Zhang Ji-dong, Lin Hai-qing, et al. Effect of traditional Chinese medicine Shu-mai-tang on angiogenesis, arteriogenesis and cardiac function in rats with myocardial ischemia [J]. Phytother Res, 2009, 23(1):92-98