

红花黄色素研究进展

肖文英

(太原市煤炭气化责任有限公司职工医院, 山西 太原 030024)

红花为双子叶植物纲菊科一年生草本植物红花 (*Carthamus tinctorius*, L) 的花, 又称: “草红花”、“红蓝花”等, 具有活血化瘀、通脉止痛的功效, 是传统的活血化瘀类中药。对红花生物活性成分的研究已成为当今植物药研究和应用的热点之一。红花黄色素 (safflow yellow, SY) 是从红花中提取的有效成分, 属水溶性黄酮中查尔酮类物质。近年来对红花黄色素的研究日益深入, 部分研究内容已达到分子水平, 现将其综述如下:

1 化学成分

红花中主要成分为查尔酮类色素和黄酮醇类化合物, 其中以查尔酮类色素化合物的含量最高。红花黄色素是红花中多种水溶性有效成分的混合物, 属查尔酮类有效部位群。进一步研究发现, SY 包括: 羟基红花黄色素 A (HSYA)、羟基红花黄色素 B (HSYB)、槲皮素 (quercetin)、山萘酚 (kaempferol)、山萘酚-3-葡萄糖苷、槲皮素-3-葡萄糖苷、槲皮素-7-葡萄糖苷、山萘酚-3-芸香糖苷等组分, 其中 HSYA 是主要有效组分, 分子式: $C_{27}H_{32}O_{16}$ 。

2 药代动力学研究

刘月庆等^[1]研究发现: 大鼠尾静脉注射 SY 后, 其血药浓度随时间变化符合一室开放模型, 主要药动学参数为: 表观分布容积 $V_d(0.30 \pm 0.04)$ L/kg, 血浆清除率 $CL(1.12 \pm 0.33)$ mL/min, 消除速率常数 $K_e(0.91 \pm 0.19)$ h^{-1} , 药物消除半衰期 $t_{1/2}(0.76 \pm 0.10)$ h, 曲线下面积 $AUC(24.97 \pm 4.83)$ ($\mu g \cdot h$)/mL。杨志福等^[2]研究发现小鼠静脉给药后, SY 在被测器官的分布量多少由大到小依次为肾、肝、肺、脾和心。而且各组织中的药量随着给药后的时间的延长而下降, 表明该药在生物体内不易聚集。他们还在实验中进行了口服灌胃试验, 当剂量加大到 2.0 g/kg 时, 小鼠血清中的 SY 浓度仍检测不到, 说明红花黄色素口服灌胃不易吸收, 这是因为水溶性较大的药物, 在体内不易吸收。提示红花黄色素采用静脉注射方式更为适宜。刘月庆等^[3]研究还发现: 药物在小鼠体内 AUC 的大小顺序为血、肾、肝、肺、心、脾, 说明该药物分布较广, 但主要在血液中, 这可能与该药物对血液循环系统作用有关。脑中药物未能在此检测限下测出, 提示该药物不易通过血脑屏障而进入中枢神经系统, 这与红花黄色素极性大、弱酸性, 极难进入脑脊液的特性相一致。而在急性

血瘀大鼠体内, 血瘀大鼠的血药浓度—时间曲线符合二室开放模型, 且 SY 在其体内代谢明显慢于正常大鼠体内的代谢^[4]。药物在体内的吸收、分布、代谢、排泄是一个非常复杂的过程, 影响的因素也很多, 只有了解药物的体内药动学, 才能合理设计给药方案, 保证其用药的安全性和有效性, 在取得最佳疗效的同时减轻药物的不良反应。

3 药理作用

SY 作为天然染料和食用色素已广为应用。多年来, 研究发现其具有扩张冠状动脉、抗血栓、抗动脉粥样硬化、降血脂、耐缺氧等药理作用。

3.1 SY 对缺血心肌组织和细胞的保护作用

SY 有明显增加冠脉血流量, 改善心肌供血作用。SY 对垂体后叶素所致的大鼠急性心肌缺血有非常明显的保护作用^[5]。陈铎葆等^[6]报道用结扎犬冠状动脉前降支制备心肌缺血模型, 结果可以看到红花黄色素可明显减慢结扎冠脉引起的心率加快, 缺血心肌梗死区域和坏死区域占全心重的比例也比对照组减少, 并呈剂量相关性变化。黄正良等^[7]报道红花水提取物可抑制异丙肾上腺素 (ISOP) 所致乳鼠心肌细胞搏动频率的增加, 提示红花水提取物可能具有拮抗 β -肾上腺素受体作用, 增加冠状动脉供血等机制有关。刘发等^[8]报道 SY 可降低血浆中作为肾素-血管紧张素系统主要活性肽且可收缩全身血管的血管紧张素 ($Ang-$) 活性, 从而不同程度扩张冠状动脉, 使冠脉血流量升高。朴永哲等^[9, 10]也研究发现腹腔注射 SY 可显著改善 ISOP 所致的心电图缺血性改变; 同时, SY 还可缓解大鼠低灌注离体心脏的心率及冠脉流量下降, 使低氧灌注心室肌 ATP 含量呈升高趋势, 低氧灌注心肌线粒体损伤减轻, 可使线粒体肿胀及膜流动性下降得到缓解, 这些可能为其减轻心肌缺血的重要机制。陈铎葆等^[11]又从缺血预处理的角度应用细胞缺氧/再给氧模型, 发现 SY 可以诱导与心肌缺血预适应 (IP) 一致的心肌保护作用, 而 α -受体阻断剂可使 IP 的这种保护作用消失, 表明 SY 预处理的作用机制可能与 α -受体阻断介导有关。郑为超等^[12, 13]研究发现, SY 能有效降低心肌缺血—再灌注模型血浆中乳酸脱氢酶 (LDH), 丙二醛 (MDA) 含量下降, 过氧化物歧化酶 (SOD) 活性升高, 加速自由基的消除, 具有较强抗氧化作用来保护心肌组织, 同时还发现, 小剂量的 SY 能明显提高血清和心肌

中的一氧化氮(NO)含量,表明红花总黄素具有促进NO释放,舒张冠脉,增加冠脉血流量的作用。金鸣等^[14]研究表明SY可缓解心肌缺血大鼠心功能的下降。

众所周知, Ca^{2+} 是心肌兴奋收缩耦联因子, 心衰时心肌收缩力降低的一个主要原因是 Ca^{2+} 的转运失常。单宏丽等^[15, 16] 研究发现: SY能使动作电位时程(ADP)延长, 并相应增加L型内向 Ca^{2+} 电流, 进而增加心肌收缩力, 提示红花黄色素可用于心力衰竭的治疗。同时, 他们还观察到: SY能明显减轻 H_2O_2 所致的豚鼠心室肌细胞的跨膜电位和离子电流的改变, 这也是SY心肌保护的机制之一, 也为临床应用红花黄色素治疗快速心率失常提供理论依据。李芳等^[17] 研究发现: SY具有膜保护作用, 它使细胞膜在缺氧、复氧时保持完整, 从而抵御 Ca^{2+} 的侵入, 减轻心肌缺血再灌注损伤的发生, 使细胞免于受损。

张琼等^[18] 临床研究报道, SY能明显减少心绞痛患者疼痛发作次数、缩短疼痛持续时间、减轻疼痛程度, 对胸闷、心悸症状有明显改善作用, 能有效改善心电图心肌缺血状况。

3.2 SY对血脂的影响

SY具有良好的降脂作用, 齐文萱等^[19] 报道, 红花黄色素可明显降低实验性高脂动物模型的血清总胆固醇水平, 明显提高血清高密度脂蛋白, 在降脂的同时不影响肝脏功能。张琼等^[18] 也报道红花黄色素可以明显降低冠心病心绞痛患者的胆固醇和甘油三酯。

3.3 SY对血压的影响

刘发等^[8] 研究发现, SY对自发性高血压大鼠有明显的降压作用, 且降压的同时对心率无明显影响, 同时使血浆肾素和血管紧张素活性均有明显下降。黄正良等^[20] 也观察到: 犬静脉注射SY后, 血压可明显降低, 认为SY的降压作用与直接扩张外周血管有关。

3.4 SY抑制血管平滑肌细胞增殖的作用

血管平滑肌细胞(VSMC)的增殖是各种心血管疾病的病变基础, 陆梁等^[21] 研究发现: SY在抑制血管平滑肌细胞增殖和DNA合成的同时, 不仅降低了VSMC中酪氨酸蛋白激酶(TPK)和蛋白激酶C(PKC)的活性, 而且降低了丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)的活性, 提示SY抑制VSMC增殖可能是通过MAPK介导的信号传导途径而实现的。谷淑玲等^[22] 用细胞培养的方法观察到: SY可以抑制主动脉平滑肌细胞的增殖, 这种作用可能与其降低及抑制血管紧张素形成有关。

3.5 抗凝血、抑制血栓形成

抗血小板聚集是中医活血化瘀疗法的原理之一, 是中草药研究最为活跃的领域。

JIN等^[23] 研究发现硅胶吸附法制备的SY可竞争抑制氟标记的血小板活化因子(PAF)与其受体的结合作用。PAF为迄今所知最强的血小板激活剂, 可由血小板、白细胞、内皮细胞等多种细胞合成并有广泛的生物活性, 在许多疾病过程中起重要的介导作用, 与组织缺血再灌注损伤、冠心病、动脉粥样硬化、脑血管疾病等诸多心脑血管疾病密切相关。因此, 拮抗PAF的作用, 为目前阻断上述病理生理反应, 缓解缺血性心脑血管疾病的重要途径。臧宝霞等^[24-26] 后来又发现, SY抑制PAF诱发的血小板黏附及释放的作用较弱, 而抑制PAF诱发的血小板内游离钙浓度升高的作用较强, 认为前两个作用的机制可能为单纯的PAF受体拮抗作用, 后一个作用可能为SY的PAF受体拮抗作用与其可能的钙拮抗作用相协同, 故作用较强。这样, SY通过抑PAF所致血小板黏附、释放及血小板内游离钙离子浓度升高而使血小板活化受到抑制, 缓解了血栓形成、炎症反应等病理变化, 减轻了血液循环障碍。

陈希元等^[27] 在给大鼠红花黄色素后, 用放免的方法测定血浆中前列腺素 I_2 (PG I_2) 和血栓素 A_2 (TX A_2) 的稳定代谢产物 6-酮前列腺素 F_{1a} (6-Keto-PG F_{1a}) 和血栓素 B_2 (TX B_2) 的含量, 观察到SY可以降低TX B_2 含量, 从而显著改变血浆中 6-Keto-PG F_{1a} 和TX B_2 之间的平衡, 起抑制血小板聚集和扩张血管的药理作用。李江伟^[28] 发现家兔耳缘静脉给予SY后, 血浆中组织型纤溶酶原激活剂(tPA)活性明显增加并与纤溶面积呈正相关, 同时其抑制剂(PAI)活性明显降低, 其抗血栓可能机制与其促进血管内皮细胞释放tPA有关。

3.6 抗氧化作用

许多循环障碍疾病缺血再灌注及炎症反应等过程中, 可产生大量自由基, 它们损伤内皮细胞, 抑制抗凝血反应引发血小板活化因子的释放进而促进血栓形成, 加剧损伤的恶性循环, 因此抑制自由基反应是缓解许多心血管疾病的重要途径。而红花的有效成分SY的抗氧化效应对其活血化瘀作用具有一定的贡献。金鸣等^[29] 研究表明SY可清除自由基, 抑制脂质过氧化反应, 保护细胞膜。SY为查尔酮类结构, 其分子中含多个酚羟基, 其抗氧化药效可能与这些酚羟基的作用有关。欧芹等^[30] 研究表明: 老龄小鼠的肝脏线粒体膜磷脂组分改变是由于自由基引起的。两膜磷脂的改变可造成膜上酶系统及其他膜蛋白、膜受体功能失调, 使能量降低, 而SY可通过改善线粒体膜磷脂的组成, 降低磷脂酶 A_2 (PLA A_2) 的活性, 保护线粒体。陈文梅等^[31] 研究SY对羟自由基损伤抗凝血酶的作用表明, 随SY剂量加大对羟自由基的消除逐步增强。

3.7 SY 抑制血管内皮细胞的增殖

血管生成被认为是肿瘤生长、转移的一个主要步骤。而在新血管的发生中,血管内皮细胞增殖是最基本和最重要的环节。张前等^[32]研究发现:SY 能抑制体外培养的脐静脉内皮细胞,在正常及肿瘤条件下刺激内皮细胞的生长,且与浓度成反比。张前等^[33]还研究发现SY 能明显抑制鸡胚囊膜毛细血管的生成,是很强的血管生成抑制剂,其抑制新生血管生成的作用机制之一是通过抑制碱性成纤维生长因子(bFGF)、血管内皮生长因子(VEGF)等的 mRNA 表达来实现的。迄今为止对SY 的研究一直集中在多方面的心血管药理作用,对于他们在抑制新生血管生成方面的作用报道尚少,这些结果对于开发SY 的新的药理作用具有重要的意义。

综上所述,SY 具有广泛的药理作用,其作用机制主要通过增加冠脉血流量,抑制 ADP 诱导的血小板聚集,拮抗 Ca²⁺,清除氧自由基等途径来达到活血化瘀的目的。近年来对SY 在心血管方面的报道较多,并且趋于从分子角度阐明其作用机制,同时还对其在体内的代谢状况进行研究,为临床治疗缺血性心脏病、高血压等心血管疾病提供了充足的理论依据。红花黄色素作为传统的活血化瘀类中药,应用广泛,具有良好的社会、经济效益。

参考文献:

[1] 刘月庆,李康,毕开顺.红花黄色素A在大鼠体内的药动学研究[J].中草药,2003,34(8):725-727.

[2] 杨志福,文爱东,蒋永培,等.红花黄色素在小鼠组织中的分布特征[J].第四军医大学学报,2001,22(14):1301-1303.

[3] 刘月庆,周海涛,毕开顺.红花黄色素A在小鼠体内的分布[J].药学学报,2004,39(3):217-219.

[4] 杨志福,文爱东,梅其炳,等.红花黄色素在急性血瘀大鼠体内的药代动力学研究[J].中药材,2001,24(10):730-732.

[5] 郑为超,陈铎葆,张雷,等.红花总黄素对垂体后叶素致大鼠急性心肌缺血保护作用的实验研究[J].中国中医药科技,2005,12(1):36-37.

[6] 陈铎葆,刘建国,管云凤,等.红花黄素III对犬缺血心肌的影响[J].中国药理学通报,2000,16(5):590-591.

[7] 黄正良,郑云霞,刘钟铮,等.红花黄色素对外培养乳鼠心肌细胞的影响[J].甘肃中医学院学报,1988(3):41-42.

[8] 刘发,魏苑,杨新中,等.红花黄素对高血压大鼠的降压作用及对肾素-血管紧张素的影响[J].药学学报,1992,27(10):785-786.

[9] 朴永哲,金铭,臧宝霞,等.红花黄色素缓解大鼠心肌缺血作用的研究[J].心肺血管病杂志,2002,21(4):225-228.

[10] 朴永哲,金铭,臧宝霞,等.红花总黄色素缓解心肌缺血作用机制的研究[J].中华老年心脑血管病杂志,2002,4(1):67.

[11] 陈铎葆,张雷,赵辉,等.红花黄素预处理对大鼠心肌缺血/再给氧损伤的影响[J].中国中医急症,2005,14(1):59-61.

[12] 郑为超,陈铎葆,李兵,等.红花黄素对大鼠心肌缺血一再灌注模型的作用及机制研究[J].中国药理学通报,2003,19(9):1032-1034.

[13] 郑为超,陈铎葆,张雷,等.红花总黄素对异丙肾上腺素所致心肌缺血大鼠的保护及机制研究[J].中国实验方剂学杂志,2003,9(6):36-37.

[14] 金鸣,朴永哲,吴伟,等.红花黄色素缓解心肌缺血大鼠心功能下降作用的研究[J].北京中医药大学学报,2005,28(2):43-47.

[15] 单宏丽,徐长庆,刘凤芝,等.红花黄素对豚鼠单个心室肌细胞动作电位和钙电流的影响[J].中国药理学通报,1999,15(4):351-354.

[16] 单宏丽,徐晨光,杨宝峰,等.红花黄素对氧自由基所致的心肌细胞电生理异常的保护作用[J].哈尔滨医科大学学报,2002,36(4):259-262.

[17] 李芳,娄延平,王孝铭,等.红花黄素对豚鼠心乳头室肌缺氧和复氧损伤的保护作用[J].哈尔滨医科大学学报,1999,33(1):6-8.

[18] 张琼,陈志扬,吴林彬,等.红花黄色素冻干粉针剂与红花黄色素滴注液治疗冠心病心绞痛(心血瘀阻症)的临床非劣性实验[J].中国循证医学杂志,2005,5(4):276-285.

[19] 齐文莹,郑云霞,魏道武,等.红花黄色素对家兔血脂及肝功能的影响[J].兰州医学院学报,1987(3):57-59.

[20] 黄正良,崔祝梅,高其铭.红花黄色素降压作用及机理的初步分析[J].中成药研究,1986(7):27-29.

[21] 陆梁,胡书群,张光毅.黄色素抑制血管平滑肌细胞增殖与3种蛋白激酶的关系[J].药学学报,2000,35(3):169-172.

[22] 谷淑玲,胡书群,赵文君,等.红花黄色素对兔主动脉平滑肌细胞增殖的抑制作用[J].徐州医学院学报,1996,16(4):350-352.

[23] JIN M, WU W, CHEN W M, et al. Inhibition of safflower yellow against platelet activating factor binding to its receptor[J]. Chin Pharm J, 2001, 36(3): 167-169.

[24] 臧宝霞,金鸣,司南,等.羟基红花黄色素A对血小板活化因子的拮抗作用[J].药学学报,2002,37(9):696-699.

[25] 金鸣,高子淳,王继峰.羟基红花黄色素A抑制PAF诱发的家兔血小板活化的研究[J].北京中医药大学学报,2004,27(5):32-35.

[26] 陈文梅,金鸣,吴伟,等.红花黄色素抑制血小板激活因子介导的血小板活化作用的研究[J].中国药理学杂志,2000,35(11):741-744.

[27] 陈希元,马军,阿不力克木.红花黄素对大鼠动脉血浆中6-Keto-PGF_{1α}和TXB₂含量的影响[J].中国药理

学通报, 1996, 12(6): 483.

- [28] 李江伟. 红花黄色素对家兔血浆纤溶酶原激活剂及抑制剂水平的影响[J]. 中草药, 1999, 30(2): 128-129.
- [29] 金鸣, 李金荣, 吴伟. 红花黄色素抗氧化作用的研究[J]. 中国中药杂志, 2004, 29(5): 447-449.
- [30] 欧芹, 朴金花, 张鹏霞, 等. 红花黄色素对衰老模型小鼠肝线粒体膜磷脂影响的实验研究[J]. 中医药学报, 2004, 32(1): 48-50.
- [31] 陈文梅, 金鸣, 李金荣, 等. 红花黄色素对羟自由基

伤抗凝血酶 III 的保护作用[J]. 心肺血管病杂志, 1998, 17(3): 215-217.

- [32] 张前, 牛欣, 闫妍, 等. 羟基红花黄色素 A 对体外培养人脐静脉内皮细胞增殖的抑制作用[J]. 中国医药学报, 2004, 19(6): 379-381.
- [33] 张前, 牛欣, 闫妍, 等. 羟基红花黄色素 A 抑制新生血管形成的机制研究[J]. 北京中医药大学学报, 2004, 27(3): 25-29.

收稿日期: 2005-12-13

作者简介: 肖文英(1967-), 男, 河北省赞皇县人, 学士学位, 主管药师, 主要从事药剂科工作。

空气压缩雾化吸入在儿科应用的体会

张 静, 赵 娟

(山西省儿童医院, 山西 太原 030013)

雾化吸入疗法作为治疗小儿呼吸道感染疾病最常用最有效的方法之一, 受到儿科临床的重视和普遍应用, 但是对于儿童在吸入疗法中如何将药物传输到患者的呼吸道和肺部, 设备起着关键作用。我科于2005年8月引进PAR1、BOY、NO38系列压缩雾化吸入机并应用临床。对2005年8月-2006年2月住院的200例婴幼儿进行压缩雾化吸入治疗。报告如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

本组200例, 男122例, 女78例, 年龄20d~8岁, 雾化吸入384人次, 最少雾化4次, 最多雾化10次。

1.2 方法

用2mL生理盐水作溶媒, 根据病情有选择地加入沐舒坦、万托林、庆大霉素、糜蛋白酶、地塞米松等药物, 注入药量须在2~8mL范围之内, 使用前应检查机器各部分有无振动等异常情况, 然后将按医嘱稀释后的药液注入喷雾器, 安装上口含器和进气活瓣, 如使用面罩就不用安装进气活瓣, 连接空气导管, 接通电源, 此时药液呈雾状喷出, 根据患儿年龄及病情选择口含嘴或面罩吸入, 时间5~10min。

2 结 果

200例患儿在使用针对性药物雾化吸入后160例症状完全消失, 32例减轻, 8例效果不明显。

3 讨 论

3.1 空气压缩雾化吸入法的优越性

简易、时尚、体积小, 迎合了现代便携的理念, 且使用寿命长; 能雾化所有的药物溶液, 药物在口腔和咽喉部位沉积少, 能充分沉积在肺部, 药物副作用发生率低; 雾粒直径3.9~4.2 μm , 雾粒大小分布良好; 哮喘发作时非常有效; 呼吸时没有环境污染。

药物作用直接对缓解支气管哮喘效果显著且迅速, 优于其他治疗方式, 甚至可在危急时刻挽救患儿的生命; 用药量少减少了药物的毒副作用, 可避免打针、吃药的痛苦, 对儿童尤为适合。

3.2 防止院内感染

雾化器为防止相互交叉感染, 口含嘴或面罩为个人专用或使用一次性用品, 喷雾器必须定期进行消毒和灭菌, 每次治疗结束后喷雾器所有配件都要清洁。彻底清除残余残留的药品和污垢, 喷雾器只有通过有效的消毒和灭菌后, 才能给下一位患儿使用。

对于较大患儿应充分讲解雾化吸入的目的和作用, 以取得患儿信任, 减轻恐惧心理, 使其能够积极地配合。新生儿及婴幼儿应对家长做好解释工作, 以取得合作。

总之, 对于小儿来说, 目前最好的方法是使用空气压缩吸入雾化法, 它的雾粒大小分布良好, 尤其适用于儿童哮喘发作时, 而且呼吸时没有环境污染, 这样能把足够的药物送到患儿的呼吸道, 直接发挥药效, 增强局部抗炎、抗病毒作用, 使患儿喘憋减轻, 痰液稀释易于排出, 是小儿呼吸道疾病的辅助疗法。

收稿日期: 2006-05-24

作者简介: 张 静(1969-), 女, 山西省永济市人, 主管护师, 主要从事护理管理工作。