

中药单体对眼部新生血管性疾病治疗作用的研究现状

褚文丽, 陈水龄, 亢泽峰, 李维义, 刘 健

引用: 褚文丽, 陈水龄, 亢泽峰, 等. 中药单体对眼部新生血管性疾病治疗作用的研究现状. 国际眼科杂志 2019; 19(2): 236-239

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 81574032)

作者单位: (100040) 中国北京市, 中国中医科学院眼科医院

作者简介: 褚文丽, 在读博士研究生, 研究方向: 中西医结合防治眼底病。

通讯作者: 亢泽峰, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 中西医结合眼科. Zefeng2531@163.com

收稿日期: 2018-07-15 修回日期: 2018-12-25

摘要

概述中药单体在眼部新生血管性疾病中的应用现状。通过检索近十余年来国内外相关研究文献, 进行归纳和总结, 概述中药单体抑制眼内新生血管的研究进展, 阐述中医药在眼内新生血管研究领域具有的潜在优势, 为眼部新生血管性疾病的研究及治疗提供新的思路 and 参考。

关键词: 中药单体; 新生血管; 眼科; 治疗作用

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2019.2.11

Research progress on inhibition of ocular neovascularization by traditional Chinese medicine monomers

Wen-Li Chu, Shui-Ling Chen, Ze-Feng Kang, Wei-Yi Li, Jian Liu

Foundation item: Natural Science Foundation of China (No. 81574032)

Ophthalmic Hospital, China Academy of Chinese Medical Science, Beijing 100040, China

Correspondence to: Ze-Feng Kang. Ophthalmic Hospital, China Academy of Chinese Medical Science, Beijing 100040, China. Zefeng2531@163.com

Received: 2018-07-15 Accepted: 2018-12-25

Abstract

• Overview of the status application of traditional Chinese medicine monomers in ocular neovascular diseases. Through retrieving related domestic and overseas research state for more than ten years, summarizing, analyzing and summarizing, overviewing the research progress of traditional Chinese medicine monomer in inhibiting intraocular neovascularization, and expounding the potential advantages of traditional Chinese medicine in the field of intraocular angiogenesis research, providing information for treating and researching of neovascular diseases.

• KEYWORDS: Chinese traditional medicine monomer; neovascularization; ophthalmology; treatment

Citation: Chu WL, Chen SL, Kang ZF, et al. Research progress on inhibition of ocular neovascularization by traditional Chinese medicine monomers. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019; 19(2): 236-239

0 引言

眼部新生血管性疾病是导致患者视功能严重损害, 甚至致盲的主要原因之一, 其主要包括新生血管性视网膜疾病、脉络膜疾病、角膜疾病、虹膜疾病等, 眼内大量新生血管是其共同的病理生理基础。目前, 抗血管内皮生长因子 (VEGF) 药物治疗显示一定程度的有效性, 但抗 VEGF 药物半衰期短, 需频繁眼内玻璃体腔注射, 存在一定的风险^[1]。中医药治疗眼部疾病安全可靠、简便廉效、毒副作用少, 其中, 许多被萃取的中药单体一直作为探索潜在的抗血管生成药物。现将具有预防或治疗眼部新生血管疾病潜力的中药单体研究进展予以综述。

1 眼与新生血管

新生血管是由既存的成熟血管的内皮细胞发生增殖、迁移, 逐渐重构形成新的小血管的一个多步骤的复杂过程, 受一系列分子信号的调控^[2]。参与眼部新生血管形成的细胞因子主要有色素上皮源性因子 (PEDF)、VEGF、碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF)、转化生长因子 (TGF)、血小板衍生生长因子 (PDGF) 等。生理条件下促进血管生成和抑制血管生成的因子处于动态平衡, 病理条件下当促新生血管因子增加和/或抑新生血管因子减少时, 出现异常的新生血管^[3]。眼部新生血管性疾病的发生发展与异常新生血管相关, 抑制眼部新生血管是一种有效的治疗手段。

2 中药单体的抗眼内新生血管的作用及其机制

中药单体是从中药中分离提取的有效成份, 多为单体化合物, 具有明确的结构和理化性质, 因其较复方中药成分单一、有效成分富集, 从而更利于进行研究。目前, 已有许多中药单体被证实具有抑制眼部新生血管性疾病的作用, 如姜黄素、人参皂苷 Rg3、葛根素、柚皮素、雷公藤红素等, 其抗眼内新生血管的作用机制多样。

2.1 姜黄素 姜黄素^[4] (curcumin) 是从姜科草本植物姜黄的根茎中提取的一种黄色酚类物质, 是姜黄发挥药理作用最重要的化学成分, 其分子式为 $C_{21}H_{20}O_6$, 分子量 368.38, 具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗新生血管生成等药理作用。其安全毒性低, 不良反应少^[5], 易溶于二甲基亚砜、乙醇, 微溶于水。

姜黄素常见于抑制角膜、视网膜、脉络膜新生血管性眼病的研究。

姜黄素在抑制角膜新生血管生长方面,其作用机制主要有三个方面:(1)可能是源于姜黄素的抗氧化特性,减少活性氧物质,减少了角膜炎损伤导致的新生血管^[6]。(2)可能和通过显著降低房水中 VEGF 蛋白表达^[7-9]、或下调角膜中 VEGF 表达^[10-11]、或抑制小鼠角膜促血管生成因子 bFGF 的表达^[12]有关。(3)可能和抑制碱烧伤大鼠角膜 NOX4 表达、下调 CD11b 抗炎和下调角膜上皮凋亡^[13-14]有关。

在抑制视网膜新生血管方面,有报道称姜黄素在体外能够直接抑制人视网膜内皮细胞(HREC_s)增殖^[15],对缺氧诱导的糖尿病大鼠、高氧诱导的幼鼠的视网膜 VEGF 的表达均有抑制作用^[16-17],李婧等^[18]研究显示姜黄素能够抑制高氧诱导视网膜病变动物模型新生血管 VEGF 的表达,增强内皮抑素(ES)表达,下调 p38MAPK 蛋白活化,从而抑制视网膜新生血管(RNV)形成。

姜黄素还可能通过下调 VEGF 的表达抑制激光诱导的小鼠脉络膜新生血管的形成^[19],通过直接抑制人脐静脉内皮细胞(HUVEC)增殖,并诱导其凋亡,用于治疗以新生的纤维血管组织为特征的翼状胬肉。

2.2 人参皂苷 Rg3 人参皂苷 Rg3 是从红参中微量提取的一种四环三萜皂甙,分子式为 C₄₂H₇₂O₁₃,分子量为 784.30,存在 20(R)-和 20(S)-人参皂苷 Rg3 两种同型异构体,是我国自行开发的第一个在临床应用的抗癌新药参一胶囊的主要活性成分^[20]。研究证明人参皂苷 Rg3 具有良好的抗肿瘤新生血管作用,此外还有抗氧化、抗缺血再灌注、清除氧自由基等多种生物学效应。

研究证实人参皂苷 Rg3 对脉络膜新生血管的形成具有抑制作用,能够抑制 HUVEC 小管成形,减少激光诱导小鼠 CNV 的渗漏面积^[21]。在防治糖尿病视网膜新生血管病变方面,能抑制高糖下视网膜血管内皮细胞(HRCEC)增殖和细胞间粘附分子-1(ICAM-1)表达,从而达到防治效果^[22]。钟文等^[23]观察显示人参皂苷 Rg3 眼液对碱烧伤后角膜新生血管的生长有抑制作用,其机制可能与抑制 VEGF 的表达,促进 PEDF 的表达有关。

2.3 葛根素 葛根素(puerarin)是由豆科植物野葛干燥根中提取的一种异黄酮化合物,分子式是 C₂₁H₂₀O₉,分子量为 416.38,系血管扩张药,具有扩血管、抑制血小板聚集、降血脂、促进侧支循环、抗氧化、清除体内氧自由基、抑制缺血再灌注损伤的作用^[24],并有活血化瘀、增强毛细血管通透性,改善微循环的功效^[25]。

葛根素能有效治疗糖尿病视网膜病变(DR),可能通过抗氧化和降脂作用减少糖基化终末产物(AGEs)的产生和减轻 AGEs 造成的组织损伤,使缺氧诱导因子(HIF-1 α)的表达和 VEGF 的产生减少,从而抑制缺血组织新生血管的形成^[26-27],达到防治糖尿病血管并发症的目的。

2.4 柚皮素 柚皮素(naringenin)广泛存在于芸香科植物中,是中药枳实、枳壳、化橘红等的主要有效成分,属天然二氢黄酮类化合物,分子式为 C₁₅H₁₂O₅,分子量为 272.25,具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗纤维化和改善组织血流等多种药理活性,药效广泛,副作用小。但因其脂溶

性和水溶性均不好,口服生物利用度低等缺点,临床应用受限^[28]。

吉洁等研究显示,柚皮素能抑制激光诱发大鼠 CNV 形成,增加缺血大鼠眼视网膜功能恢复,增加高眼压兔眼脉络膜血流。柚皮素抑制脉络膜新生血管的生成,机制可能是抑制环氧化酶-2(COX-2)、iNOS 表达,从而下调 VEGF 的表达^[29-30],从而抑制 CNV 形成。柚皮素具有抗氧化、抗炎的作用,有研究显示,柚皮素可保护视网膜色素上皮和抑制新生血管的形成^[31]。

2.5 雷公藤红素 雷公藤红素(tripterine),又名南蛇藤素,是从卫矛科雷公藤属植物雷公藤中提取的一种三萜类单体,分子式为 C₂₉H₃₈O₄,分子量为 450.61,具有抗炎、抗肿瘤免疫抑制等活性^[32]。

杨杰等^[33-34]研究显示雷公藤红素能够直接抑制体外培养的大鼠视网膜血管内皮细胞的增殖,诱导细胞的凋亡,且能减少高糖环境下大鼠视网膜血管内皮细胞中 VEGF 表达,对 PEDF 表达的影响不明显,从而抑制视网膜新生血管生成。

2.6 银莲花素 银莲花素 A^[35](raddeanin A)又名竹节香附素 A,是从为毛茛科银莲花属的植物多被银莲花的干燥根茎即两头尖中萃取的一种三萜皂苷类化合物,分子式为 C₄₇H₇₆O₁₆。两头尖具有祛风除湿,消痈肿的功效,我国中药药典早有记载其入药治疗痈肿、风湿、肿瘤等疾病。研究证明,银莲花素 A 是两头尖中的最主要的活性成分之一,具有抗肿瘤活性。

研究证实^[36]银莲花素 A 在体外能够直接抑制 HUVEC 和猴视网膜-脉络膜内皮细胞(RF/6A)的增殖、迁移、成管,诱导内皮细胞凋亡,且能够降低 SD 大鼠胸主动脉环微管结构的形成。银莲花素 A 能抑制氧诱导视网膜新生血管,其机制可能与抑制 VEGFR2 介导的 AKT 和 ERK1/2 信号通路有关。

2.7 川芎嗪 川芎嗪(ligustrazine)是从伞形科藁本属植物川芎的根中提取的生物碱,是川芎的主要活性物质,分子式为 C₈H₁₂N₂,分子量是 136.19,具有扩张血管、保护血管内皮细胞、改善微循环等方面的药理作用,临床被广泛用于治疗心脑血管、消化系统、呼吸系统等疾病。此外,川芎嗪还具有抗肿瘤、解毒、镇痛等生物活性^[37]。

研究显示,川芎嗪可抑制血管内皮细胞增殖和逆转人视网膜色素上皮细胞(ARPE-19)缺氧损伤,增加脉络膜血流量,抑制脉络膜新生血管的发展^[38-39]。陈忠平等^[40]研究表明,川芎嗪通过抑制 AGEs 诱导下的 RPE 细胞中 HIF-1 α 的表达,从而抑制新生血管的产生,有效治疗糖尿病视网膜病变。

2.8 冬凌草甲素 冬凌草甲素(oridonin)是从唇形科香茶菜属植物冬凌草等植物中提取的一种贝壳杉烯二萜类化合物,分子式为 C₂₀H₂₈O₆,相对分子质量为 364.423,不溶于水,可溶于有机溶剂,具有抗肿瘤、抗炎、抑菌等药理活性,对多种肿瘤有治疗作用^[41]。

董艳敏^[42]研究表明,冬凌草甲素能够有效抑制猴视网膜内皮细胞的增殖、迁移和成管。通过阻断黏着斑激酶 FAK/Paxillin 信号通路抑制缺氧诱导的小鼠视网膜新生血管。

2.9 羟基红花黄色素 羟基红花黄色素 A (hydroxysafflor yellow A) 是从红花中分离得到查尔酮类化合物, 分子式是 $C_{27}H_{32}O_{16}$, 分子量为 612.537, 具有抑制血小板聚集、抗炎、抗氧化等药理学活性, 是红花药理功效中最有效的水溶性成分, 其活血化瘀作用显著, 药理作用广泛^[43]。

张前等^[44]研究证实, 羟基红花黄色素 A 能明显抑制鸡胚尿囊膜毛细血管的生成, 其机制之一可能是通过抑制 bFGF、VEGF 及 VEGF-R 的 mRNA 表达来实现的。黄沁园等^[45]研究表明羟基红花黄色素 A 能够抑制高糖诱导的恒河猴脉络膜血管内皮细胞的增殖, 其可能机制是通过下调高糖所致的 VEGF mRNA 的表达来实现的。

2.10 苦参碱 苦参碱 (matrine) 是广泛存在于豆科植物苦参、广豆根、苦豆子等中草药中的四环喹啉啉类生物碱, 分子式为 $C_{15}H_{24}N_{2}O$, 分子量为 248.37。具有抗炎、抗肿瘤、抗肝损伤和抗心律失常等药理作用, 毒副作用较低^[46]。蒋瑶祁等^[47]证实苦参碱能有效地抑制大鼠视网膜微血管内皮细胞 (RRMECs) 的增殖, 诱导 RRMECs 凋亡, 其机制主要是通过下调 VEGF 表达而作用的, 对视网膜新生血管的药物防治具有一定的应用前景。

3 小结

眼内新生血管多见于角膜、脉络膜及视网膜病变, 是导致非肿瘤性眼部疾病失明的主要原因。由于新生血管内皮细胞形态异常、间隙增大, 易引起出血、渗出和增殖等一系列病理性改变, 最终导致视力严重下降, 甚至失明, 是眼科领域的研究重点和难点。随着中药化学和中医药现代化研究的不断深入, 越来越多具有抑制眼部新生血管潜力的中药单体被发现, 为眼部新生血管性疾病的研究及治疗提供了新的方向。

综上具有抗眼内新生血管作用的中药单体, 其作用机制大致分为两类: (1) 直接作用于内皮细胞, 抑制内皮细胞增殖、迁移及小管形成而发挥抑制新生血管作用; (2) 抑制血管生成因子的信号转导通路, 如下调 VEGF 系统, 促进血管生成抑制因子的表达, 或直接诱导内皮细胞凋亡; 虽然实验研究证实多种中药单体具有治疗眼部新生血管性疾病的潜力, 但目前临床实验资料不足, 深入研究中药单体抗眼新生血管的作用机制仍需大量的实践探索。

参考文献

- 黎晓新. 眼内抗血管生成药物临床应用的利与弊. 中华眼科杂志 2012;48(10):870-873
- 苏东风. EphB4 单克隆抗体抑制实验性眼部血管新生的实验研究. 中国医科大学 2010
- 陈荣荣, 郭浩, 徐砚通, 等. 中药复方和有效成分对血管新生促进或抑制作用的研究进展. 中草药 2013;44(23):3413-3421
- 安建斌, 马景学. 姜黄素的药理作用及其在眼科的应用研究进展. 中国中医眼科杂志 2008;18(6):360-362
- Li M, Zhang Z, Hill DL, et al. Curcumin, a dietary component, has anticancer, chemosensitization, and radiosensitization effects by down-regulating the MDM2 oncogene through the PI3K/mTOR/ETS2 pathway. *Cancer Res* 2007;67(5):1988-1996
- 胡静, 李立. 姜黄素对大鼠角膜碱烧伤的作用. 激光杂志 2008;29(3):97
- 王朋. 姜黄素对碱烧伤诱导的兔角膜新生血管的抑制作用及其机制的探讨. 安徽医科大学 2017
- 武海军, 马俊起. 兔角膜碱烧伤模型房水中肿瘤坏死因子 α 及血管

- 内皮生长因子表达与姜黄素的抑制. 中国组织工程研究 2012;16(33):6143-6146
- 9 Kim JS, Choi JS, Chung SK. The effect of curcumin on corneal neovascularization in rabbit eyes. *Curr Eye Res* 2010;35(4):274-280
- 10 吴艺, 廖文雄, 陆守权, 等. 姜黄素及 Avastin 抑制鼠角膜碱烧伤新生血管对比. 国际眼科杂志 2013;13(6):1087-1089
- 11 Bian F, Zhang MC, Zhu Y. Inhibitory effect of curcumin on corneal neovascularization *in vitro* and *in vivo*. *Ophthalmologica* 2008;222(3):178-186
- 12 Arbiser JL, Klauber N, Rohan R, et al. Curcumin is an *in vivo* inhibitor of angiogenesis. *Mol Med* 1998;4(6):376-383
- 13 李妍, 秦莉, 李晶明. 姜黄素对大鼠角膜碱烧伤新生血管和 NADPH 氧化酶 4 表达的影响. 临床眼科杂志 2015;23(3):267-270
- 14 李妍, 秦莉, 李晶明. 姜黄素治疗大鼠角膜碱烧伤的实验研究. 湖南中医药大学学报 2015;35(8):17-21
- 15 Premanand C, Rema M, Sameer MZ, et al. Effect of curcumin on proliferation of human retinal endothelial cells under *in vitro* conditions. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(5):2179-2184
- 16 Mrudula T, Suryanarayana P, Srinivas PN, et al. Effect of curcumin on hyperglycemia-induced vascular endothelial growth factor expression in streptozotocin-induced diabetic rat retina. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;361(2):528-532
- 17 尚虎虎. 姜黄素抑制视网膜新生血管的实验研究. 大家健康(下旬版) 2017;11(4):157
- 18 李婧, 邢怡桥, 贺涛, 等. 姜黄素对氧诱导的视网膜新生血管形成的影响. 中华眼底病杂志 2010;46(3):227-230
- 19 林小俊, 谢平, 袁冬青, 等. 姜黄素抑制小鼠脉络膜新生血管的实验研究. 现代生物医学进展 2014;14(1):52-56, 12
- 20 安宁, 朱文. 人参皂苷 Rg3 抗肿瘤作用机制研究进展. 现代肿瘤医学 2008;16(4):648-652
- 21 卢悦, 蔡玲, 朱晨, 等. 人参皂苷 RG3 对脉络膜新生血管的抑制作用. 眼科新进展 2017;37(10):922-925
- 22 罗贤令, 彭辉灿, 刘翀. 人参皂苷 Rg3 对高糖下视网膜血管内皮细胞增殖及 ICAM-1 表达的影响. 国际眼科杂志 2009;9(10):1865-1867
- 23 钟文, 戴功, 李国锋, 等. 人参皂苷 Rg3 抑制角膜新生血管生长的实验研究. 眼外伤职业眼病杂志(附眼科手术) 2010;32(4):261-264
- 24 潘洪平. 葛根总黄酮和葛根素的药理作用和临床应用研究进展. 广西医学 2003;25(10):1941-1944
- 25 杜红艳. 葛根素治疗缺血性视神经病变的疗效观察. 临床眼科杂志 2003;11(1):77-78
- 26 李雯霖, 姜德咏, 郭丽花, 等. 葛根素抑制糖基化终产物诱导的人视网膜色素上皮细胞增殖及低氧诱导因子-1 α 的表达. 国际眼科杂志 2006;6(3):580-583
- 27 逢曙光, 刘艳, 孙咏梅, 等. 葛根素对糖尿病视网膜病变治疗作用的临床研究. 山东医药 2007;47(10):5-6
- 28 季鹏, 赵文明, 于桐. 柚皮素的最新研究进展. 中国新药杂志 2015;24(12):1382-1386
- 29 Ji J, Xu XR, Chiou GCY. Effects of naringenin on ocular blood flow and choroidal neovascularization in experimental animals. *Int J Ophthalmol* 2009;2(4):320-323
- 30 吉洁, 徐新荣. 柚皮素对激光诱导的大鼠脉络膜新生血管的抑制作用. 中华眼底病杂志 2010;26(1):79-81
- 31 Shen Y, Zhang WY, Chiou GC. Effect of naringenin on NaIO₃-induced retinal pigment epithelium degeneration and laser-induced choroidal neovascularization in rats. *Int J Ophthalmol* 2010;3(1):5-8
- 32 陈铭祥, 冯玉静, 王定勇, 等. 雷公藤红素的研究进展. 中成药 2010;32(3):473-476

- 33 杨杰,彭辉灿,陈倩,等. 雷公藤红素对高糖环境下大鼠视网膜血管内皮细胞 VEGF 和 PEDF 表达的影响. 眼科新进展 2011;31(4):321-323
- 34 杨杰,彭辉灿,陈倩,等. 雷公藤红素对大鼠视网膜血管内皮细胞增生和凋亡的影响. 眼科新进展 2009;29(2):98-101
- 35 刘丹,张蕾,张彦飞,等. 竹节香附素 A 的体外抗肿瘤活性研究. 中药药理与临床 2014;30(2):49-53
- 36 黄鹂. 中草药单体银莲花素 A 抑制新生血管性眼病的功能和机理研究. 华东师范大学 2013
- 37 姜宇懋,王丹巧. 川芎嗪药理作用研究进展. 中国现代中药 2016;18(10):1364-1370
- 38 Shen Y, Zhuang P, Lin BQ, *et al.* Effect of Tetramethylpyrazine on RPE degeneration, choroidal blood flow and oxidative stress of RPE cells. *Int J Ophthalmol* 2010;3(3):205-210
- 39 Zou Y, Jiang W, Chiou GC. Effect of tetramethylpyrazine on rat experimental choroidal neovascularization *in vivo* and endothelial cell cultures *in vitro*. *Curr Eye Res* 2007;32(1):71-75
- 40 陈忠平,姜德咏,唐罗生,等. 川芎嗪对糖基化终末产物诱导人视网膜色素上皮细胞表达低氧诱导因子-1 α 的影响. 中华眼底病杂志 2006;42(1):55-56
- 41 刘家云,魏敏,顾琴龙. 冬凌草甲素抗肿瘤的研究进展. 中国新药与临床杂志 2010;29(2):81-84
- 42 董艳敏. 几种小分子化合物通过抗血管新生抑制肿瘤生长和转移的性质与机理研究. 华东师范大学 2011
- 43 高海珣,杨秀芬. 羟基红花黄色素 A 药理作用研究进展. 亚太传统医药 2015;11(19):41-44
- 44 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. 北京中医药大学学报 2004;27(3):25-29
- 45 黄沁园,黄敏丽,何纯刚. 羟基红花黄色素 A 对高糖作用下视网膜微血管内皮细胞增殖的影响. 国际眼科杂志 2011;11(8):1324-1326
- 46 郭林丰,童姗姗,余江南,等. 苦参碱抗肿瘤作用机制研究进展. 中国中药杂志 2013;38(20):3409-3412
- 47 蒋瑶祁,彭辉灿,肖启国,等. 苦参碱对大鼠视网膜微血管内皮细胞的增生及 VEGF 表达的影响. 眼科研究 2008;26(1):48-52