

杜仲在三高防治中的应用前景及基础研究

欧阳冬生

 中南大学临床药理学研究所

高血压病



最常见的心血管疾病，成人发病率18.8%。中国超过2亿。心脑血管疾病死亡约30~40%由高血压引起。

糖尿病

- 我国成为糖尿病第一大国，发病率为 9.7%，患者人数接近一亿；
- 糖尿病并发症是导致糖尿病患者痛苦、死亡以及巨额经济负担的主要因素；
- 防治糖尿病并发症成为治疗糖尿病的核心和重点。

高脂血症

- 我国高脂血症发病率为 10 %，患者人数超过一亿；
- 高脂血症是动脉粥样硬化与冠心病最重要的危险因素，是心脑血管病发生发展的独立危险因素。
- 高脂血症需要长期综合治疗，目前人群控制率低。

- 三高人群发病率逐年升高。
- 长期服多种药物，药物不良反应大，患者依从性差。
- 三高人群疾病控制率低，心脑血管并发症严重。

针对三高人群，寻找更安全有效的药物，
提高血压控制率，降低血脂，防治糖尿病
并发症，减少心脑血管危害——
人类的共同理想

针对三高人群的药物市场

- 全球销量前200位药品，抗高血压药物占20余种；2007年全球市场容量预计将超过520亿美元；
- 全球销量前200位药品，辉瑞公司的阿托伐他汀销量数年来维持第一。
- 降糖药物种类多，但针对糖尿病并发症的药物仅有醛糖还原酶抑制剂抑制类型，市场潜力巨大。

杜仲



杜仲

- 第四纪冰川“活化石”
- 99%的资源在中国，湖南75万亩
- 是疗效确切的传统中药

《神农本草经》：主治腰膝痛，补中，益精气，坚筋骨，除阴下痒湿，小便余沥。久服，轻身耐老。

现代研究：抗炎、抗病毒、抗菌、抗疲劳、抗衰老、抗肿瘤；降糖、降脂和降血压。

一、背景

- 1955年，在列宁格勒首次国际杜仲药理学研究学术讨论会上报道了杜仲提取物的降压作用；
- 1976年，美国科学家确证杜仲的降压作用可用于高血压治疗；
- 1950年---2000年,日本报道了杜仲提取物的降压作用

- 2009年，报道杜仲提取物绿原酸具有降低血脂的作用。
- 杜仲及其有效成分对糖尿病并发症的防治作用未见文献报道。

- 1、寻找杜仲降压的有效部位，阐明其作用作用机制？
- 2、利用杜仲资源，开发具有自主知识产权的抗高血压新药？
- 3、杜仲治疗三高人群的应用前景？



杜仲降压成分的分离及降压机制研究

(2003年)

国家自然科学基金委员会重大研究计划

杜仲降压成分的分离及降压机制研究

(90209047)



二、研究目标

- 从杜仲中提取分离抗高血压有效部位
- 评价其降压效果并阐明其降压机制

三、研究结果

I、有效部位的提取，分离和测定

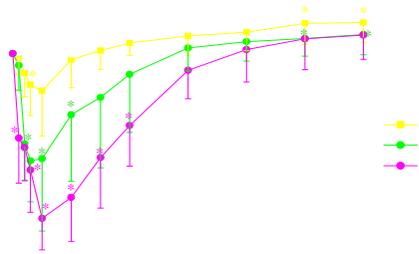
- 环烯醚萜类化合物的提取，分离和测定
(京尼平苷、京尼平苷酸、桃叶珊瑚苷)
- 木脂素类化合物的提取，分离和测定
(松脂醇二葡萄糖苷、丁香脂素二葡萄糖苷)

II、药效学研究

结论之一

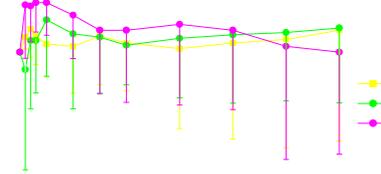
杜仲木脂素为杜仲降压的主要部位

A-1、杜仲木脂素的降压效应



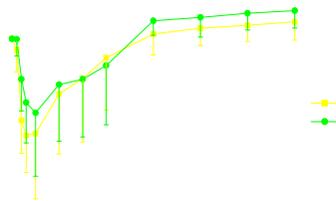
静脉给予不同剂量杜仲木脂素对SD大鼠平均动脉压的影响

A-2、杜仲环烯醚萜的降压效应



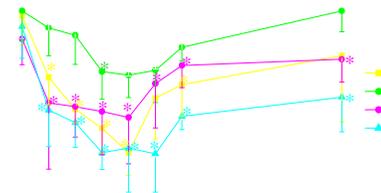
静脉给予不同剂量杜仲环烯醚萜对SD大鼠平均动脉压的影响

A-3、两个有效部位的单用及合用的降压效应的研究



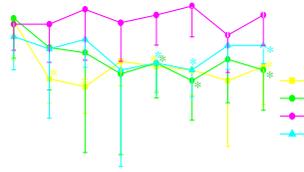
杜仲木脂素静脉单用和与杜仲环烯醚萜合用对SD大鼠平均动脉压的影响的比较

B-1 单次灌胃杜仲木脂素



阳性对照卡托普利组较阴性对照明显降低。300、600mg/kg的杜仲木脂素可使SHR大鼠血压剂量依赖性下降。

B-2 连续灌胃给予木脂素、环烯醚萜及其组合



结论之二

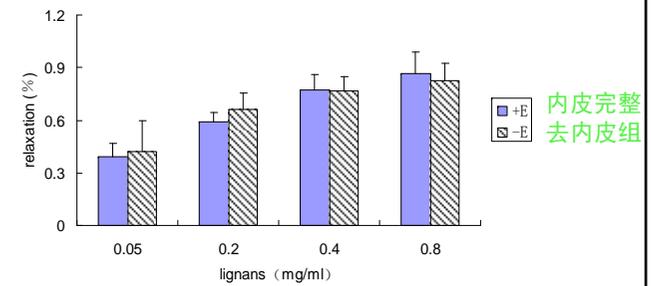
木脂素降压作用与肾素-血管紧张素系统有关；与内皮功能无关

A、降压机制研究

分组	NO		RA		Ang II		CGRP	
	N	μmol/ml	n	ng/ml/h	n	pg/ml	n	pg/ml
WKY	8	22.0 ± 5.1*	8	30.1 ± 18.3*	7	68.9 ± 18.9	8	9.8 ± 5.9
SHR	7	13.7 ± 6.6	6	57.5 ± 7.6	6	139.3 ± 25.9	6	7.7 ± 6.0
SHR+卡托普利	6	22.5 ± 9.4	6	77.3 ± 14.9*	6	72.4 ± 33.1*	5	12.2 ± 7.5
SHR+木脂素 150	6	20.0 ± 9.5	6	25.5 ± 21.0*	5	108.8 ± 35.9*	5	11.3 ± 6.7
SHR+木脂素 300	5	43.2 ± 17.4*	6	35.6 ± 18.3*	6	106.8 ± 27.3*	5	7.2 ± 4.7

*与阴性对照组 (SHR) 比较, P < 0.05

B、木脂素对肠系膜动脉的舒张作用的内皮依赖性



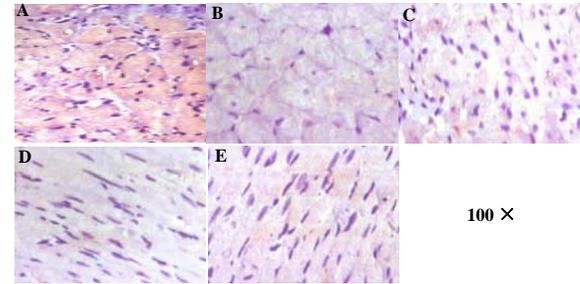
对于内皮完整组和去内皮组，木脂素均能呈剂量依赖性地舒张血管，且作用迅速。同一剂量木脂素对内皮完整组和去内皮组的舒张作用无差异。

结论之三

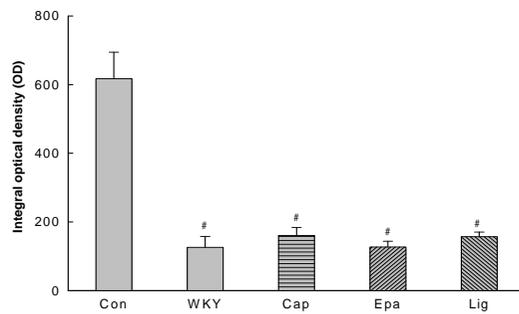
杜仲木脂素对醛糖还原酶 (AR) 具有抑制作用

A-1、心肌中AR表达

Expression of myocardium AR by immunohistochemistry

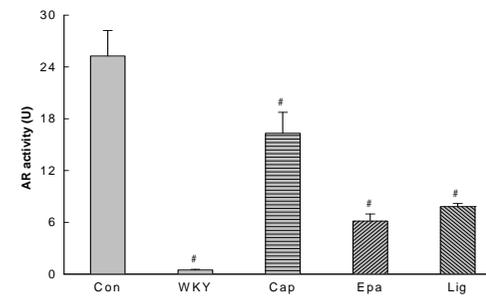


A-2、心肌中AR表达



Note: Con, SHR; Cap, captopril; Epa, eparastat; Lig, lignans.
#: $P < 0.05$ compared with SHR.

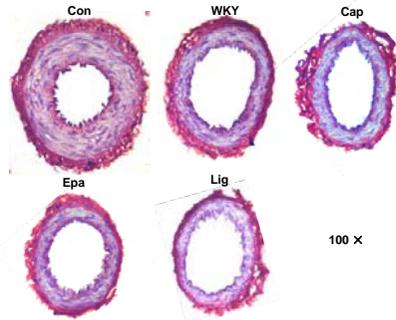
A-3、心肌中AR活性



Note: Con, SHR; Cap, captopril; Epa, eparastat; Lig, lignans.
#: $P < 0.05$ compared with SHR.

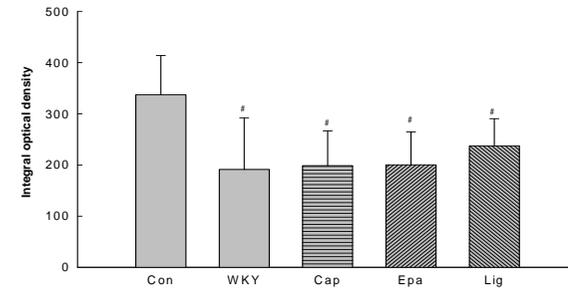
B-1、肠系膜小动脉中AR表达

Representitive images of mesenteric artery by picosirius red staining



Note: Con: SHR; Cap: captopril; Epa: eparastat; Lig: lignans

B-2、肠系膜小动脉中AR表达



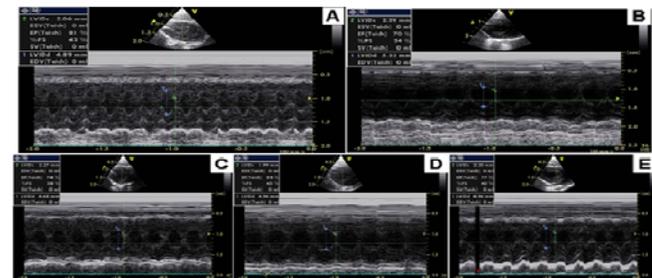
Note: Con, SHR; Cap, captopril; Epa, eparastat; Lig, lignans.
#: $P < 0.05$ compared with SHR.

结论之四

杜仲木脂素具有抗心血管重塑作用研究

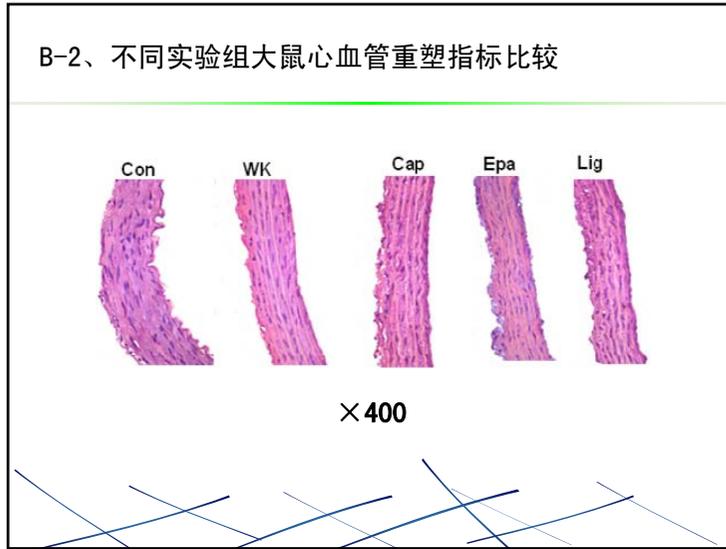
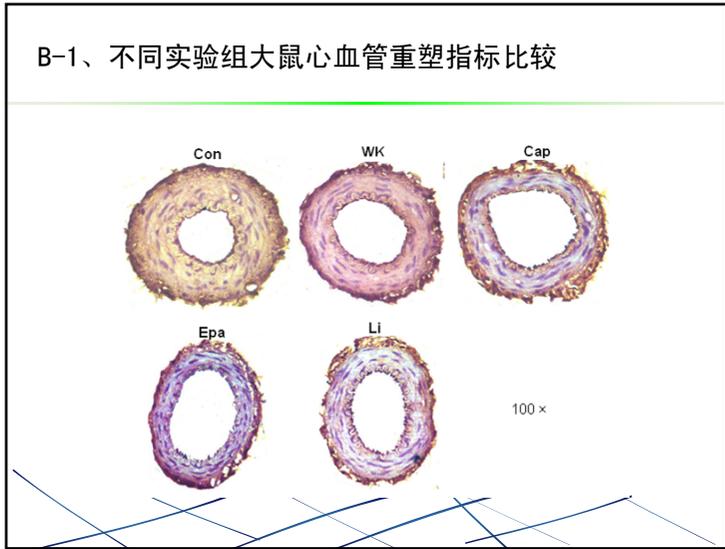
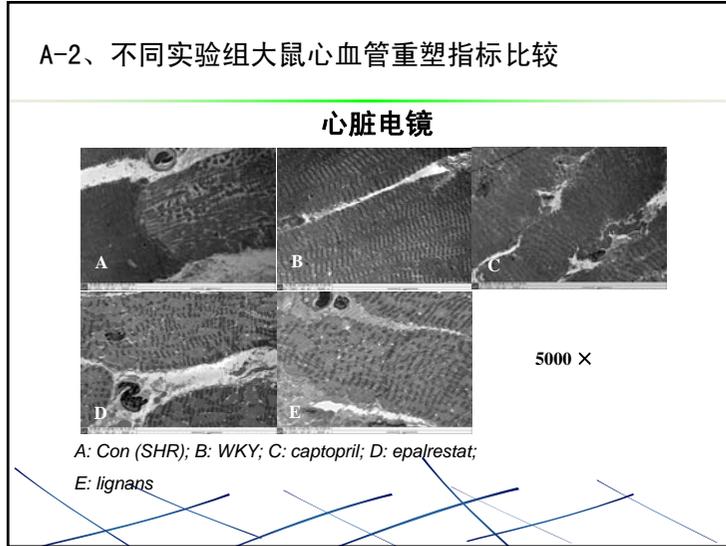
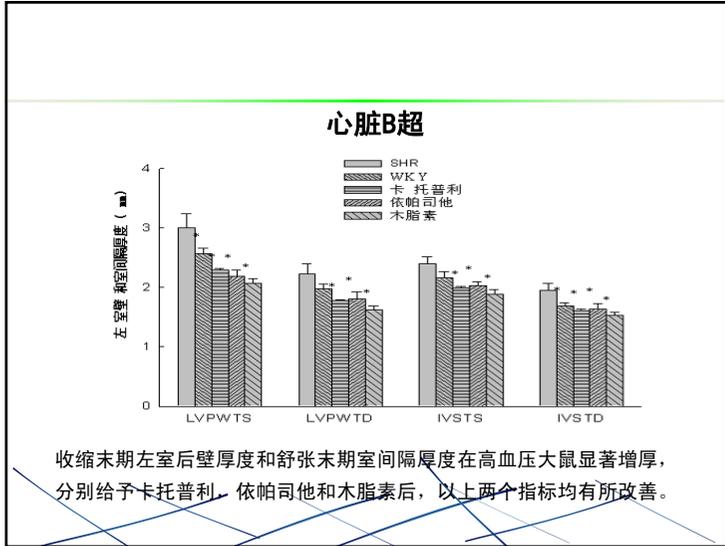
A-1、不同实验组大鼠心血管重塑指标比较

心脏B超



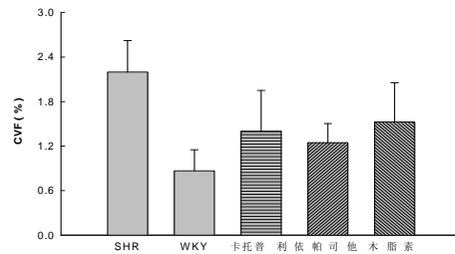
A: WKY; B: SHR; C: SHR+卡托普利

D: SHR+依帕司他; E: SHR+木脂素



B-3、不同实验组大鼠心血管重塑指标比较

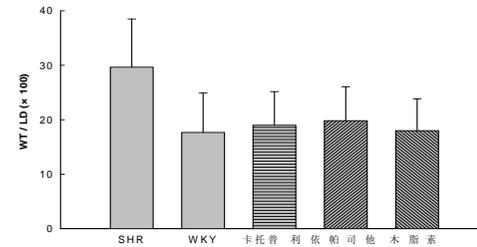
动脉胶原容积分数



肠系膜上动脉胶原容积分数在自发性高血压大鼠显著升高，分别给予卡托普利、依帕司他、杜仲木脂素后，胶原容积分数均改善。

B-4、不同实验组大鼠心血管重塑指标比较

肠系膜上动脉管壁厚度/管腔直径



肠系膜上动脉壁腔比值在自发性高血压大鼠显著升高，分别给予卡托普利、依帕司他、杜仲木脂素后，脉胶原容积分数均改善。

三、重要发现

- 杜仲木脂素为杜仲降压的主要部位；
- 杜仲木脂素降压作用与肾素-血管紧张素系统有关；
- 木脂对醛糖还原酶（AR）具有抑制作用；
- 杜仲抗心血管重塑作用研究

四、阶段成果

- 获得4个重要发现
- 申请国家发明专利3项，获得授权2项
- 发表相关论文9篇，其中SCI论文3篇
- 湖南省大学生创业计划竞赛金奖，国家大学生创业计划竞赛铜奖

