

# 抑制面部毛细血管扩张的生物学机理及相关中草药

刘文婷, 何聪芬, 董银卯

(北京工商大学 北京市植物资源研究开发重点实验室 北京 100048)

**摘要:**概述了面部毛细血管扩张类型, 医学生物学机理及抑制途径, 包括抑制 VEGF(血管内皮生长因子)、血小板凝聚及炎症介质等关键步骤。分析了红血丝形成过程中的血流动力学变化, 为筛选祛除面部红血丝的中草药提供生物医学基础。

**关键词:**面部毛细血管扩张; 血管内皮生长因子; 血小板凝聚; 炎症介质; 中草药

**中图分类号:** R 732.2<sup>+</sup>3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-0009(2011)01-0196-04

面部毛细血管扩张, 俗称为面部红血丝, 是由于面部毛细血管壁的弹性降低, 脆性增强, 血管持续性、不均匀的扩张甚至破裂, 严重的还会导致血管增生, 从而出现面部皮肤泛红, 肉眼可见的扩张的毛细血管, 常伴有红色或紫红色斑状、点状、线状或星状等现象。中医学认为面部红血丝的出现是由于素体阴虚血热, 津血不足, 脉络瘀滞所致肌肤失养, 皮肤干枯, 从而角化加快, 皮肤变薄, 红脸出现。

## 1 面部毛细血管扩张的类型及原因

面部毛细血管主要存在于皮肤的真皮层, 管径极细, 平均为 6~9  $\mu\text{m}$ , 连接于动、静脉之间, 互相连接成网状, 且血管壁薄, 血流很慢, 通透性大<sup>[1]</sup>。其功能主要是利于血液与组织之间进行物质交换。毛细血管管壁主要由 1 层内皮细胞、基膜以及周细胞组成。细的毛细血管横切面由 1 个内皮细胞围成, 较粗的毛细血管由 2~3 个内皮细胞围成。内皮细胞基膜外有少许结缔组织<sup>[2]</sup>。

面部毛细血管扩张的形成原因复杂多样, 根据形成原因可分为原发性毛细血管扩张和继发性毛细血管扩张。原发性毛细血管扩张多并发于某些遗传病, 其基本病理为先天性毛细血管舒缩缺陷, 表现为血管壁薄, 有的毛细血管、小动脉及小静脉的壁仅由 1 层内皮细胞组成, 周围也仅由一层无肌肉、无弹性的结缔组织包围, 使血管不能收缩, 如毛细血管性母斑、血管瘤血管角皮炎、遗传性出血性毛细血管扩张、蜘蛛状毛细血管扩张等均属遗传所致。继发性毛细血管扩张通常由 5 种原因导致。

### 1.1 高原性气候引起的毛细血管扩张

西藏、青海高原等地的空气稀薄, 导致皮肤缺氧, 机体由于高原缺氧导致红细胞数量增多, 聚集增强, 硬度增大, 变形能力降低, 而血小板聚集和 pH 值变化使得血液粘度增加和临界毛细血管半径增大, 明显增加微血流阻力, 甚至造成微血管堵塞从而进一步增加红细胞数量, 血管代偿性扩张, 久而久之, 血管收缩功能障碍, 引起永久性毛细血管扩张。

### 1.2 激素依赖性毛细血管扩张

激素类药膏虽有抗过敏、消炎等作用, 但长期使用会影响局部的分解代谢, 导致胶原变性, 降低毛细血管的弹性, 增加毛细血管的脆性, 引起局部皮肤的毛细血管扩张, 出现皮肤萎缩和紫癜。

### 1.3 物理因素刺激所致毛细血管扩张

长期遭风吹、紫外线照射、高温、冻疮等物理因素的刺激使毛细血管的耐受性超过了正常范围, 引起毛细血管扩张甚至破裂, 造成面部泛红或紫红色。紫外线强烈照射活化自由基, 使更多的自由基攻击肌肤, 破坏毛细血管壁细胞, 导致细胞大量死亡和代谢紊乱, 导致毛细血管壁的弹性降低。由于毛细血管存在于真皮层, 可以通过收缩和扩张毛细血管控制血流量应对外界温度明显变化调节体温, 而当温度骤变, 超出它的耐受范围, 引起毛细血管扩张。

### 1.4 化学因素刺激引起毛细血管扩张

酸碱化学物质进行换肤或使用不恰当的祛斑霜都会破坏皮肤的天然屏障, 这些化学或过敏等病理因素损伤组织细胞时, 溶酶体膜易破裂, 释放出多种水解酶和致炎因子。水解酶的释放使细胞自溶, 并损伤其它组织细胞; 肽酶的释放促进缓激肽的生成, 使局部毛细血管扩张并引起疼痛; 通透因子的释放可直接、迅速增加毛细血管的通透性; 组织胺释放因子的释放促进肥大细胞释放组织胺并通过组织胺扩张毛细血管, 增加血管通透性。这些炎症介质在炎症过程中均能造成血管扩张、血

第一作者简介: 刘文婷(1986-), 女, 在读硕士, 研究方向为中药植物在化妆品中的应用。

通讯作者: 董银卯(1963-), 男, 教授, 现主要从事植物资源在化妆品中的开发与利用研究工作。E-mail: ymdong2008@163.com。

收稿日期: 2010-10-25

管壁通透性升高, 导致炎性充血和渗出等变化。

### 1.5 局部或全身疾病的并发症引起毛细血管扩张

酒渣鼻、癩痕疙瘩、放射性皮炎、肝硬化、二尖瓣狭窄及关闭不全、肺心病、甲亢、糖尿病、静脉曲张等均可引起毛细血管扩张。

## 2 面部毛细血管结构及相关酶系统

### 2.1 毛细血管结构

面部毛细血管主要存在于皮肤真皮层, 毛细血管管径极细, 一般为  $6\sim 9\ \mu\text{m}$ , 互相连接成网状, 且血管壁薄, 血流很慢, 通透性大, 其功能主要是利于血液与组织之间进行物质交换和气体交换。毛细血管管壁主要由一层内皮细胞和基膜组成, 在内皮细胞与基膜之间散在有一种扁而有突起的周细胞, 它突起紧贴在内皮细胞基底面<sup>[3]</sup>。细的毛细血管横切面由一个内皮细胞围成, 较粗的毛细血管由  $2\sim 3$  个内皮细胞围成。

### 2.2 内皮细胞的酶系统

血管内皮细胞具有复杂的酶系统, 能合成和分泌多种生物活性物质, 如与血管通透性有关的血管内皮细胞生长因子 (Vascular endothelial cell growth factor, VEGF), 与凝血有关的第 VII 因子相关抗原 (F VII), 组织纤维酶原活性物和前列环素、具有收缩血管作用的内皮素 (又称内皮细胞收缩因子)、具有舒张血管作用的内皮细胞舒张因子<sup>[4]</sup>。其中 VEGF (又称血管通透因子或促血管因子) 是一种特异性作用于血管内皮细胞表面受体的生长因子, VEGF 的生物学特性主要是表现在维持血管正常状态和完整性, 增加微血管的通透性<sup>[5]</sup>。VEGF 通过两个存在于各类内皮细胞表面的 VEGF 受体 (酪氨酸激酶 1 (Flt1) 和酪氨酸激酶 2 (KDR/Flt1)) 进行调解。VEGF 与受体 Flt-1 结合使其二聚体化, 从而促使相邻受体亚基自身磷酸化, 使激活的胞内域激酶引起信号转导的启动, 激活磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B (p13k/Akt) 信号通路。内皮细胞胞质内磷脂酰肌醇-3 激酶和磷脂酶 C1 等发生磷酸化, 促使磷脂酰肌醇磷酸化, 释放第二信使, 钙离子和激活蛋白酶 C, 造成内皮细胞分裂增生, 血管内皮通透性增加以及其它细胞外形发生皱折。正常情况下, VEGF 的表达水平较低, 但在一些病理情况下 VEGF 会过量表达。因此, 抑制血管内皮细胞生长因子酪氨酸激酶 Flt-1 的活性, 可以减缓毛细血管的扩张<sup>[6]</sup>。

### 2.3 血小板结构及功能

血小板无细胞核, 静息态的血小板在循环血液中呈双凸圆盘状, 直径约为  $2\sim 3\ \mu\text{m}$ , 体积约  $8\ \mu\text{m}^3$ 。正常情况下, 血小板可参与维持血管内皮的完整性, 这可能与血小板可沉着于血管壁以填充内皮细胞脱落留下的空隙、并能融入内皮细胞对其进行修复有关, 因此, 血小板数过少患者的毛细血管脆性增高, 皮肤黏膜下易出现出

血点。

循环血液中的血小板一般处于静止状态, 但当血管受损时, 通过表面接触和某些凝血因子的作用下, 血小板转为激活态, 激活了血小板参与生理止血过程, 引起并加速血液凝固; 此外, 血小板还可释放血小板源性生长因子, 促进血管内皮细胞、平滑肌细胞和成纤维细胞的增殖, 有利于受损血管的修复。用放射性核素标记血小板失踪和电子显微镜观察, 发现血小板可以融合入血管内皮细胞, 表明血小板对血管内皮细胞修复具有重要作用, 血小板也能随时沉着于血管壁以填补内皮细胞脱落留下的空隙。

血小板膜内侧的溶胶-凝胶区, 由微管、微丝和膜下细丝等构成了血小板的骨架与收缩系统。临床上, 当血小板的数量和质量发生变化时, 可导致皮肤经常出现出血性瘀点, 成为紫癜。紫癜是由于血小板减少而引起毛细血管脆性增加, 以及血管的微小破损所致。

血小板膜上含有的胶原受体、凝血酶原受体、纤维蛋白原受体、血小板内皮细胞黏附分子等在血小板的激活过程中发挥重要作用。血小板黏着在非血小板表面, 称为血小板黏附。血小板膜上的凝血酶受体 GPIIb/IX 和 GPIIb/IIIa 等糖蛋白、胶原纤维等血管内皮下成分和血浆中的血管性血友病因子 (vWF) 等成分均参与血小板黏附。当血管受损时, 血管内皮的完整性被破坏, vWF 首先与暴露出的内皮下的胶原纤维结合, 导致 vWF 构形改变, 然后血小板膜上的糖蛋白 GPIIb 通过其氨基端的结合位点与变构的 vWF 结合, 使血小板黏附于内皮下组织而被活化进而通过暴露出的 GPIIb/IIIa 的 vWF 结合位点与 vWF 结合, 黏附在胶原纤维上, 促进生理止血。血流缓慢时, 血小板不需 vWF 参与直接黏附于胶原纤维。静息态的血小板膜上的 GPIIb/IIIa 不能与纤维蛋白原结合, 故不会发生凝集; 当血小板被活化后, 由圆盘形变成球形, 并伸出伪足, 同时, 血小板将释放出颗粒内的活性物质, 促进血小板凝集, 具体来说, 当致凝剂激活血小板, 使 GPIIb/IIIa 分子上的纤维蛋白原受体暴露, 在  $\text{Ca}^{2+}$  的作用下, 血小板通过各自表面的 GPIIb/IIIa 分子与纤维蛋白原结合, 相邻的血小板相互连接, 逐渐聚集成团, 此时血液流速减慢。凝血酶 (Thrombin) 是一种多功能的凝血因子, 在凝血过程中发挥如下作用: 一是主要使纤维蛋白原分解为纤维蛋白单体, 并激活 FXII 以促进纤维蛋白的交联。二是可激活凝血因子包括前加速素 (FV)、前转变素 (FVII)、抗血友病因子 (FVIII)、血浆凝血激酶前质 (FXI) 等和使血小板活化而提供凝血因子相互作用的有效膜表面, 产生更多的凝血酶, 使凝血过程不断加速。三是可直接或间接激活蛋白质 C 系统, 灭活 FVa 和 FVIIIa (被激活的凝血因子在右下角标“a”activated), 从而制约凝血过程的继续, 这也是使凝血过

程局限于损伤部位的机制之一<sup>[2]</sup>。

### 3 毛细血管扩张抑制途径及相关中草药

毛细血管扩张过程从血流变化共包括 2 个过程: 前期是在炎症介质的刺激下发生的一系列内皮细胞级联反应, 使其收缩, 血管通透性增大, 血浆中高分子物质外渗, 血流速度增大, 此时, 毛细血管为暂时性扩张; 后期为血小板被激活, 在凝血酶作用下血小板发生凝聚, 同

时由于血浆中高分子物质外渗, 导致红细胞浓集及粘稠度增加, 血流速度减慢, 此时, 毛细血管为持续性扩张, 也就是常说的经络淤滞, 导致血脉运行不畅。中医学中认为面部红血丝的出现是由于素体阴虚血热, 津血不足, 脉络瘀滞所致肌肤失养, 皮肤干枯, 从而角化加快, 皮肤变薄, 红脸出现。而脉络瘀滞即为血小板凝聚所致血流减慢, 运行不畅。

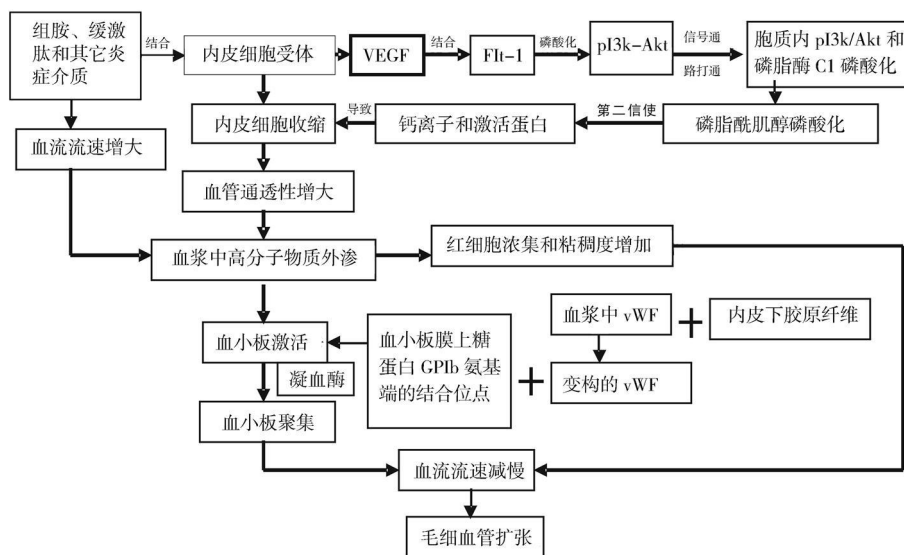


图 1 毛细血管扩张反应机理

由图 1 可知, 毛细血管扩张的途径可从抑制炎症介质, 抑制 VEGF 与 Flt-1 反应发生磷酸化及抑制血小板凝聚等关键步骤进行。

#### 3.1 抑制炎症因子

在抑制炎症因子过程中, 据文献报道黄酮类化合物能抑制多种炎症介质, 如肥大细胞和嗜碱性粒细胞对多种刺激一起的组胺、慢反应物的释放, 抑制 PGE<sub>2</sub>、白三烯的合成和释放, 抑制透明质酸的活性, 抑制大鼠中性粒细胞溶酶体酶的释放及其脱颗粒<sup>[7]</sup>。中药黄芪含有多种黄酮类化合物, 可抑制多种炎症因子。黄芪 (*Astragalus membranaceus*), 使用部位为根, 有效成分为氨基酸类、山奈酚、槲皮素、熊竹素、槲皮素-3-葡萄糖苷, 异鼠李素、芒柄花素等黄酮及黄酮类似物, 大量的黄芪皂苷类和三萜类化合物及多糖类物质。中医药理论认为, 黄芪是临床常用补气药, 具有益气升阳, 固表止汗, 利水消肿, 托毒生肌之功效。另外据洪蕾报告, 黄芪还可以提升阳气作用振奋脾气, 推动, 激活作用促使血液循环增加, 消散静脉的瘀阻现象, 同时黄芪能阻止自由基引起的过氧化反应, 提高皮肤细胞新陈代谢的速度, 从而使皮肤的弹性和光泽增加<sup>[8]</sup>。

#### 3.2 抑制 VEGF 与 Flt-1 反应发生磷酸化

抑制 VEGF 与 Flt-1 反应发生磷酸化, VEGF 作为生长因子结合到它的受体 Flt-1 的细胞表面部分, 促使

受体从休眠态转到活化态, 发生自磷酸化, 从而使激活的胞内域激酶引起信号转导的启动, 最终导致内皮细胞收缩, 血管通透性增大。据文献报道, 大黄具有抑制 VEGF 磷酸化的级联反应<sup>[9]</sup>。大黄 (*rhubarb*), 使用部位为茎叶, 有效成分为蒽类衍生物、苷类化合物、鞣质类、有机酸类、挥发油类等。中医理论认为, 大黄有泻热通肠, 凉血解毒, 逐瘀通经之功效。大黄素还可通过抑制巨噬细胞炎症因子的分泌而起抗炎作用, 能明显抑制肝细胞胶原的合成来抗肝纤维化, 大黄素和大黄酚能明显抑制肾上腺素、组胺等激动剂诱导的豚鼠胸主动脉血管收缩反应<sup>[10]</sup>。

另外中药黄芪也可以明显抑制由 AngII 所引起的内皮细胞分泌 VEGF 的增加。

据 ARIAS Á 等报道, 枳实具有降低毛细血管的通透性, 其主要作用机理为抑制 VEGF 与受体 Flt-1 结合导致相邻受体亚基自身磷酸化。枳实 (*Immature Bitter Orange*), 使用部位为其幼果, 有效成分为橙皮甙、新橙皮甙、辛弗林、柠檬苦素等<sup>[11]</sup>。中医药理论认为, 枳实有破气消积、化痰散痞、理气宽中、行滞消胀之功等。枳实对血管内血细胞凝结及毛细血管抵抗力降低有改善作用。枳实水煎剂有收缩血管作用, 使血压上升<sup>[12-13]</sup>。据焦士蓉报道, 柚皮苷具有抗氧化作用, 橙皮苷能降低毛细血管的通透性, 即有维生素 P 的作用, 柚皮素和柚皮

苷有抗炎作用<sup>[14]</sup>。

### 3.3 抑制血小板凝聚

抑制血小板凝聚,在毛细血管扩张的后期,由于内皮细胞收缩通透性增大<sup>[15]</sup>,血小板对内皮细胞具有保护作用,在一定条件下被激活发生凝聚,使血细胞增多,导致血流减慢并淤积在毛细血管中<sup>[16-17]</sup>。据万晓青报道<sup>[8]</sup>,当归可以抑制高分子右旋糖酐引起的红细胞聚集性增强。当归(*Angelica sinensis*)使用部位为干燥根,有效成分为基本内酯、正丁烯酰内酯、阿魏酸、烟酸、蔗糖和多种氨基酸,以及倍半萜类化合物等。中医理论认为,当归具有补血活血、调经止痛等。当归多糖及其硫酸酯可显著延长凝血时间、缩短出血时间;显著延长凝血酶时间和活化部分凝血活酶时间,其抗凝血作用主要是影响内源性凝血系统<sup>[19-20]</sup>。李敏等研究认为当归多糖在凝血方面表现出双向调节作用,既有显著的抗凝血活性,又有明显的止血作用。

另外黄芪也可使减少的血细胞数量恢复正常,黄芪中的黄芪皂苷类和异黄酮类化合物对孵化红细胞的变形能力有明显的改善作用;黄芪制剂对造血系统有促进作用<sup>[8]</sup>。研究表明,枳实体外有明显的抗血栓、抗血小板聚集(超过阿托品的抑制效应),降低红细胞聚集作用。

我国具有丰富的中草药资源和完整的中药理论体系。以中药理论为指导,运用现代生物技术提取出具疗效的中草药成分,应用于化妆品,达到预防或根治的效果,对推动我国化妆品行业和中药美容行业均具有很好的现实意义。综合上述毛细血管的扩张过程,根据血流动力学变化,筛选具有祛除面部红血丝的中草药,利用科学配伍,达到良好的治愈效果,可以预见,凭借几千年中医药成熟的思想体系和在百姓中根深蒂固的影响,中药类化妆品具有广阔的市场前景。

### 参考文献

- [1] 王庭槐. 生理学[M]. 北京: 高等教育出版社, 2003: 46-69.
- [2] 张学军, 刘维达. 现代皮肤病学基础[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002.
- [3] 竺红远, 江振洲, 王翠芬. 大黄酸和大黄素在体外对人肾小管上皮细

胞的毒性作用研究[J]. 中草药, 2009, 40(1): 102-105.

- [4] 孙素姣, 何黎. 与美容相关的皮肤结构特点[J]. 中国美容医学, 2008(2): 305-307.
- [5] 刘新云, 涂自良, 朱景申. VEGF受体酪氨酸激酶抑制剂的研究进展[J]. 中国药师, 2005, 8(5): 369-371.
- [6] El-Domyati M, Attia S, Saleh F, et al. Intrinsic aging vs. photoaging a comparative istopathological and ultra-structural study of skin[J]. Exp Dermatol, 2002, 11(5): 398-405.
- [7] 严凤娣, 何胜虎, 张晶. 人血管内皮细胞的氧化损伤及药物保护作用的研究[J]. 实用医学杂志, 2008, 24(15): 2587-2589.
- [8] ZHUANG S F, ZHOU C H, QIAN Z, et al. A new model for random screening inhibitors of vascular endothelial growth factor receptor 1 kinase[J]. Acta Pharmacol Sin, 2002, 23(2): 117-123.
- [9] Kanno S, Shou J, Asou K, et al. Effects of naringin on hydrogen peroxide-induced cytotoxicity and apoptosis in p388 cells[J]. Journal of hamacol Sci, 2003, 92: 166-170.
- [10] Arias A, Ram C, N-LACA P L. Pharmacological properties of citrus and their ancient and medieval uses in the Mediterranean region[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2005, 97(1): 89-95.
- [11] 焦士蓉, 马力, 黄承钰, 等. 枳实提取物的体外抗氧化作用研究[J]. 中药材, 2008, 31(1): 113-116.
- [12] Singh D, Chander V, Chopra K. Protective effect of naringin, a bioflavonoid on glycerol induced acute renal failure in rat kidney[J]. Toxicology, 2004, 201: 143-151.
- [13] Nilsson H, Nilsson G, Monte Carlo simulations of the light interaction with blood vessels in human skin in the red wavelength region, Proceedings of Optical Diagnostics of Biological Fluids III[M]. SPIE series, 1998: 3252.
- [14] 吉中强, 宋鲁卿, 高晓昕, 等. 11种中药对大鼠血小板聚集和红细胞流变性的影响[J]. 山东中医杂志, 2000, 19(2): 107.
- [15] 杨铁虹, 商彦, 梅其炳. 当归多糖硫酸酯对凝血和血小板凝聚的作用[J]. 中草药, 2002, 33(11): 1010-1013.
- [16] 万晓青, 张伟. 当归对血液系统的药理作用研究进展[J]. 中草药, 2009, 40(12): 176-178.
- [17] 姜春华, 曹郁生. 组织激肽释放酶的研究进展[J]. 中国生物制品学杂志, 2006(3): 326-327.
- [18] 洪蕾. 黄芪在中医美容中的应用[J]. 新中医, 2008, 40(9): 92.
- [19] 陈利国, 胡小勤. 论病证结合血瘀证血管内皮细胞损伤模型的建立[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(3): 267-269.
- [20] 刘莉, 黄国伟, 常红, 等. 体外血管内皮细胞氧化损伤模型建立[J]. 天津医科大学学报, 2003, 1(9): 16-18.
- [21] 李晓, 姜萍. 血管内皮细胞损伤与血癖证[J]. 中国中西医结合杂志, 2000, 20(2): 154-156.

## Research Advances on Biological Mechanism of Facial Telangiectasia

LIU Wen-ting, HE Cong-fen, DONG Yin-mao

(Beijing Technology and Business University, Beijing Key Lab of Plant Resources Research and Development, Beijing 100048)

**Abstract:** This article outlines the type of facial telangiectasia, medical and biological mechanism and inhibition of telangiectasia, including the key steps of inhibition of VEGF (vascular endothelial growth factor), platelet aggregation and inflammatory mediators, and analyses the hemodynamic changes in the formation of anti-redness (red blood streak albertdeng). It is expected to provide the biological and medical basis for screening the traditional Chinese medicinals and herbal medicines with the efficacy of eliminating facial redness.

**Key words:** facial telangiectasia; vascular endothelial growth factor; platelet aggregation; inflammatory mediators; herb medicine