

摘要

血管新生 (angiogenesis)，是指形成新血管的過程，具有維持人體正常的生長和平衡的功能。在許多疾病的發生、發展及轉歸、預後中扮演著重要的角色。近年來，調節血管新生的研究已成為臨床治療中的熱點。研究主要集中在兩個方面：1. 許多疾病的發生、發展與血管生成有著密切的關係，如惡性腫瘤在其生長過程中，腫瘤組織中不斷有新生血管生成，這些新生血管為腫瘤的生長提供了豐富的供血和營養。同時，由於新生血管管壁較薄，腫瘤細胞易於穿過，從而進入血循環並發生遠處轉移。因此，如能抑制新生血管的生成，也就可以阻斷腫瘤供血，達到“餓死”癌細胞的目的。其他一些良性疾病，如類風濕關節炎、眼底病、銀屑病等也與局部血管過度增生有關。2. 促進血管生成對許多疾病的治療是有益的，對於骨折、創傷患者，如能促進創傷局部的血管生成，就可以改善局部供血，加快癒合。又如心肌梗塞患者，梗塞部位新生血管的生成對恢復受損心肌組織供血有重要意義。

黃芪作為一種常用中藥，主要有補氣固表的功效。用於氣虛乏力，自汗，慢性腎炎蛋白尿等。近來，黃芪及其有效成分黃芪甲苷已被證明具有治療由不規則血管新生所引起的病症的能力，我們之前的研究也在多種模型上證明黃芪促進血管新生功能並對其機理進行了闡明。從膜莢黃芪中分離到的毛蕊異黃酮是黃芪中一種重要的異黃酮類活性化合物，而它也被證實有許多和血管相關的藥理作用。但是黃芪中的毛蕊異黃酮是否具有血管新生作用及其作用機制卻沒有報導。因此，

本文將以人臍靜脈內皮細胞(HUVEC)作主要體外模型描述毛蕊異黃酮是如何影響血管新生。毛瑞異黃酮能特異性引起內皮細胞增殖，在管形成實驗中能增加管型交叉點數量，同時它又能抑制乳腺癌細胞的增殖。此外，免疫印記雜交的結果指示毛蕊異黃酮能夠快速啟動 ERK1/2, p38 MAPK 和 Akt 三個與血管新生關係密切的蛋白激酶。ERK1/2, p38 MAPK 和 Akt 的特異性抑制劑能分別抑制毛瑞異黃酮介導的內皮細胞增殖。這些都說明毛瑞異黃酮引起的血管新生與 ERK1/2, p38 MAPK 和 Akt 有關。同時，螢光偏振的雌激素受體(ER)競爭性結合實驗顯示毛蕊異黃酮能夠競爭性的與 ER α 和 ER β 結合。而採用 GeneBLAzer beta 報告基因系統進行的雌激素受體轉錄活性測試也表明，毛蕊異黃酮能較弱的啟動 ER α 和 ER β ，並明顯拮抗雌二醇對 ER α 和 ER β 和啟動。由於毛瑞異黃酮對 ER 的這種選擇性調控，我們考察了 ER 抑制劑對毛瑞異黃酮引起的 HUVEC 增殖以及 ERK1/2 活化的影響。發現 ER 抑制劑能完全阻斷毛瑞異黃酮產生的這些效應。所有檢測結果都表明毛蕊異黃酮能夠做為一種選擇性雌激素調節劑發揮作用 (SERM)，能通過 ER 和 MAPK 細胞信號通路促進血管新生。