

中药复方对拟血管性痴呆模型损伤级联反应影响的研究进展

许成勇, 黄泉智, 王发渭*
(解放军总医院中医科, 北京 100853)

[摘要] 目的: 综述中药复方治疗拟血管性痴呆模型的实验研究近况。方法: 通过检索近几年相关文献, 结合脑损伤级联反应学说, 对中药复方治疗拟血管性痴呆的实验研究进行总结、归纳。结果: 中药复方对血管性痴呆模型的学习记忆能力具有改善作用。结论: 中药复方治疗血管性痴呆有较好的临床效果, 通过实验研究可以阐明其作用机理, 使之更好的服务于临床。

[关键词] 血管性痴呆; 中医疗法; 实验研究; 综述

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)07-0259-03

Experimental Research Progress on Vascular Dementia in Cascade of Damage by Chinese Medicine Treatment

XU Cheng-yong, HUAN Quan-zhi, WANG Fa-wei*

(Department of Tractional Medicine, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

[Abstract] **Objective:** To summarize the experimental research progress on therapy of vascular dementia by the Chinese medicine in recent years. **Method:** Literature about the experimental research from the cascade of damage on vascular dementia by Chinese medicine in recent years was reviewed. **Result:** Chinese medicine had good therapeutic effects in the aspects of improving the learning and memory ability with vascular dementia animal models. **Conclusion:** Chinese medicine has its advantage on therapy of vascular dementia.

[Key words] vascular dementia; Chinese medicine treatment; experimental research; summarization

血管性痴呆 (vascular dementia, VD) 是指由各种脑血管因素引起的, 在脑组织损伤基础上产生的, 以获得性智能损害和认知障碍为主要临床表现的综合征。VD 发生的重要机制之一是短暂性脑出血或缺血后再灌注引起的脑组织神经元损伤, 脑缺血损伤是 VD 发病过程中的必要阶段。慢性前脑低灌注、大脑中动脉 (MCA) 区血栓阻塞、短暂的全脑缺血再灌注等脑缺血模型常常作为 VD 的模型使用。脑缺血损伤是级联反应 (cascade of damage) 过程, 它至少涉及 4 个不同的阶段: 能量衰竭和兴奋性氨基酸毒性期、梗塞周围去极化期、炎症反应期、程序性细胞死亡期, 这 4 个阶段在缺血后

不同的时间窗分别出现, 各阶段的时间互有重叠并非孤立存在。对这 4 个阶段的干预是治疗 VD 的关键。中医药在内 VD 的防治研究方面取得了一定进展, 中药复方以其多靶点、多环节、多途径的作用方式, 对损伤级联反应过程的各个阶段都有影响。

1 减轻兴奋性毒性, 抑制兴奋性氨基酸释放

兴奋性毒性是指因兴奋性氨基酸 (EAA) 受体激活引起的神经元细胞凋亡, 是损伤级联反应的开始, 兴奋性毒性的发生时间极短, 但可能是所有下游事件的触发者^[1]。葡萄糖 (Glu) 是中枢神经系统内的主要兴奋性神经递质之一, 脑缺血后, 氧和血糖供应不足, 能量生成减少, 导致神经元和神经胶质细胞去极化和对 Glu 的重新摄取受到抑制, 使细胞外 Glu 堆积, 刺激 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体过度兴奋, 导致离子通道病理性开放, 钙离子大量内流, 细胞内钙超载, 引起细胞中毒死亡^[2]。戴恩来等^[3]观察到通脉益智散可以降低 VD 大鼠模型海马中 Glu 的含量, 增加 γ -氨基丁酸 (GABA) 的表达, 认为该方治疗 VD 的作用机制之一可能是抑制脑组织 EAA 的释放, 调节海马区 Glu/GABA 系统平衡,

[收稿日期] 20101027(008)

[基金项目] 北京市科技计划研发基金课题
(Z07050700690709)

[第一作者] 许成勇, 硕士研究生, 研究方向: 中西医结合老年病, Tel: 13126795362, E-mail: 79633378@qq.com

[通讯作者] *王发渭, 主任医师, 硕士生导师, Tel: 010-66939450, E-mail: Lipingchen@yahoo.com.cn

减轻其兴奋性毒性,对神经细胞起保护作用。季旭明等^[4]报道康脑灵胶囊(由川芎、当归、银杏叶、淫羊藿组成)能抑制 NMDA 及 NMDA mRNA 的表达,从而减轻 EAA 导致的神经毒性,起到神经保护作用。

2 减轻炎症反应

缺血性脑损伤后的炎症反应可以加重神经系统的损伤。抑制缺血后的炎症反应,干扰炎症过程的某些环节,减低其对神经系统的损伤,是治疗缺血性脑损伤后的脑组织神经元损伤,改善 VD 患者学习记忆能力的机制之一。

2.1 影响缺血后细胞因子的表达 细胞因子是由免疫细胞和某些非免疫细胞经刺激而合成、分泌的一类具有广泛生物学活性的小分子蛋白质,其主要参与调节免疫应答、免疫细胞分化、介导炎症反应等^[5],调节缺血后细胞因子的表达,对脑组织神经元具有保护作用。王霞等^[6]报道通络中药(水蛭、地龙、僵蚕等)可有效降低 VD 大鼠血清中的血细胞介素(IL)-6, IL-8, 肿瘤坏死因子(TNF- α)的表达,从而起到脑保护作用。马云枝等^[7]实验证实复智胶囊(由制首乌、熟地黄、山茱萸、黄芪、葛根、川芎、桃仁等组成)可影响 TNF- α , IL-6 的过度表达,减轻细胞的炎症反应,改善 VD 大鼠的学习记忆能力。

2.2 清除自由基的作用 自由基可以在缺血损伤时大量产生,高浓度的自由基可使一氧化氮(NO)失活,抑制前列环素(PGI₂)产生,进而导致细胞黏附和血管收缩,加重脑损伤,清除自由基可减轻脑内神经元的损伤。汪远金等^[8]采证实黄蒲通窍胶囊(由人参、大黄、益智仁等组成)具有降低海马中丙二醛(MDA)含量,增加海马中超氧化物歧化酶(SOD)活性的作用,认为黄蒲通窍胶囊通过减少 VD 模型大鼠自由基的生成,改善其学习和记忆能力。李长生等^[9]观察到首乌益智灵(由制何首乌、黄芪、丹参、川芎、益智仁、天麻、水蛭等组成)能明显提高 VD 大鼠脑组织中 SOD 活性,显著减少脑组织中 MDA 含量,与模型组和脑康复组相比,有显著性差异($P < 0.05$, $P < 0.01$),认为该药抗脂质过氧化作用是其治疗 VD 机制之一。

2.3 对脑内 NO 的影响 脑内 NO 在缺血早期具有保护作用,晚期具有神经毒性作用。一氧化氮合酶(NOS)是 NO 合成的关键酶,其中对源于神经细胞的 NOS(nNOS)和诱导型 NOS(iNOS)的研究比较深入。对 NOS 的影响可以调节脑内 NO 的含量。王锦萍等^[10]观察到益智通脉颗粒(由血竭、红参、地龙、生地黄、大黄、益智仁、石斛、桃仁等组成)能够增强 VD 大鼠脑组织 nNOS 的表达,其脑保护作用可能与在缺血后期减少 nNOS 神经元的损伤有关。张涓等^[11]通过实验证实,脑栓通注射液降低脑组织 NO 含量,降低脑组织神经细胞 iNOS 蛋白的表达是其脑保护作用的机制之一。

3 抑制细胞凋亡

在脑缺血急性期,由于兴奋性氨基酸和氧自由基的细胞毒作用,可使神经元快速崩解形成坏死。通过 TUNEL, DNA 凝胶电泳及形态学观察发现,缺血数天后出现的迟发性神经

元损伤具有细胞凋亡的特征,细胞凋亡是缺血缺氧过程中神经细胞损伤的一种形式。抑制细胞凋亡是治疗 VD 的重要环节之一。黄俊山等^[12]采用双侧颈动脉永久结扎法制备 VD 大鼠模型,报道软脉灵口服液可使海马区 VD 大鼠 TUNEL 阳性细胞明显减少,提示其具有抗凋亡作用。季旭明等^[13]报道孔圣枕中丹(由龟板、龙骨、菖蒲、远志组成)可增强 VD 大鼠模型 P53 基因表达,降低 Bcl-2 表达,抑制神经元细胞凋亡。杨牧祥等^[14]采用血清药理学方法,证实醒脑启智胶囊(由石菖蒲、川芎、橘络、枸杞子等组成)药物血清可使 Bcl-2 基因表达量增加, Bax 基因表达量降低,细胞凋亡率下降,证明该药可通过调节 Bcl-2, Bax 表达,抑制细胞凋亡,提高细胞抗损伤和修复能力。陈晓春^[15]观察到脑通灵(由黄芪、当归、地龙、川芎、桂枝、通草等组成)治疗组脑皮质阳性细胞平均数密度减小,平均灰度值增大,与模型对照组比较有明显差异($P < 0.05$),认为脑通灵对大鼠脑缺血再灌注造成的神经元损伤有一定的保护作用。

4 中药复方的调节作用

除了直接作用于以上几个环节之外,中药复方还通过对星型胶质细胞^[16]、神经肽^[17-18]、神经营养因子^[19-21]、血管内皮细胞生长因子^[22]等的调节,对脑缺血损伤级联反应的几个阶段进行干预,起到保护受损神经元、改善缺血状态的作用,进而改善模型的学习记忆能力。

5 与脑损伤级联反应相关的新的研究技术及理论

5.1 “毒损络脉”学说 近年来“毒邪”理论在阐释中医相关病机中越来越受到重视。王永炎院士结合现代医学研究进展,将“毒邪”和“络脉”做为深入研究的切入点,将络脉与现代生物学中的微循环调控、血管调节功能、血脑屏障等病理生理过程相联系,从现代医学中对细胞损伤的研究结果(诸如能量代谢障碍、细胞内钙超载、脑损伤级联反应的几个阶段等)中寻找“毒损络脉”的现代医学阐释^[23]。

5.2 基因芯片技术 中药复方作用方式具有多成分、多环节、多靶点的特点,而损伤级联反应各阶段出现的时间互有重叠并非孤立存在,结合利用基因芯片技术的高通量特点,可以进一步从基因水平阐释其相关作用机制,并找到其作用的内在关联性。邱彦等^[24]运用基因芯片技术分析溶栓胶囊作用机制,认为其可以调节局灶性脑缺血再灌注大鼠炎症细胞因子及其受体相关基因、钙超载相关基因、程序性死亡相关基因的表达,起到脑保护作用。

5.3 蛋白组学技术 蛋白质组学是从蛋白质整体水平认识生命活动规律的科学。蛋白组学技术以细胞内全部蛋白质及其活动方式为研究对象,以发现有差异的蛋白质种类为主要目标,随着脑蛋白质组学数据库的建立与完善,运用该技术结合脑损伤级联反应学说,研究中药复方对脑缺血模型蛋白质表达谱的影响,为中药复方作用机理的较全面阐述提供了可能^[25]。

6 问题与展望

近年来中药复方对拟血管性痴呆模型损伤级联反应影

响的研究已经取得了很大进展,但存在着一些问题尚待解决:目前 VD 的动物模型大多采用脑缺血诱导的学习记忆行为障碍模型,而部分造模方法导致的学习记忆障碍是可逆的,使得对模型的评价产生了一定的困难;中药复方有效成分复杂,其起作用的成分及作用的相关靶点均不明确,全面阐述其作用机制有一定困难;动物实验与中医理论结合不够紧密,缺乏适合中医辨证特点的动物模型,新的研究技术应用还不够广泛。结合损伤级联反应理论,在以后的研究方向中,应该关注以下几个方面:选择合适的动物模型制作方法,同时研究制备适合中医辨证特点的动物模型;针对中药复方成分复杂,作用位点多的特点,研究时应突出重点,结合应用新技术,沿着损伤级联反应理论的几个阶段寻找该方该药的主要作用机制,并寻找其作用的时间窗。总之,中医药治疗血管性痴呆具有较好的临床效果,通过实验研究不仅可以阐明其作用机理,也可以进一步发掘其功能,使之更好的服务于临床。

[参考文献]

[1] 廖维靖,范明,杨万同.天然药物对脑缺血损伤级联反应和再灌注的作用[J].中国中西医结合杂志,2002,22(11):876.

[2] 田金洲.血管性痴呆[M].北京:人民卫生出版社,2003:2.

[3] 戴恩来,欧秀梅,任小巧,等.通脉益智散对拟血管性痴呆大鼠脑组织中Glu,GABA含量影响的实验研究[J].甘肃中医学院学报,2006,23(3):5.

[4] 季旭明,杜芳.康脑灵胶囊对VD大鼠神经元NMDA受体表达及钙超载的影响[J].山东中医药大学学报,2006,30(4):332.

[5] 龚非力.医学免疫学[M].3版.北京:科学出版社,2009:46.

[6] 王霞,刘素梅,韩红伟,等.络通中药对血管性痴呆大鼠细胞因子表达的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2009,7(11):1312.

[7] 马云枝,庄志江,张铭,等.复智胶囊对血管性痴呆大鼠血清TNF- α ,IL-6影响的研究[J].中医研究,2006,19(12):15.

[8] 汪远金,马克龙,那莎.黄蒲通窍胶囊对血管性痴呆大鼠SOD,MDA,AchE的影响[J].中国中医药科技,2005,12(5):301.

[9] 李长生,王荣霞,李军,等.首乌益智灵对血管性痴呆模型大鼠脑组织SOD活性,MDA含量的影响[J].中国老年学杂志,2007,27(9):1763.

[10] 王锦萍,司国民,马宏博.益智通脉颗粒对血管性痴呆大鼠脑组织nNOS表达的影响[J].山东中医药大学学报,2008,32(6):510.

[11] 张涓,刘邦民,黄国钧,等.脑腔通注射液对局灶性脑

缺血再灌注大鼠NO,iNOS的影响[J].陕西中医,2008,29(8):1090.

[12] 黄俊山,张维波,林求诚,等.软脉灵口服液对拟血管性痴呆大鼠学习记忆和海马CA1区神经元凋亡的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2009,7(11):1321.

[13] 季旭明,王芳,江涛.孔圣枕中丹对痴呆动物模型抗凋亡作用及机制的研究[J].山西中医学院学报,2007,8(1):19.

[14] 杨牧祥,田元祥,于文涛,等.醒脑启智胶囊药物血清对缺氧诱导的PC12细胞凋亡及凋亡基因的影响[J].中国老年学杂志,2005,25(11):1385.

[15] 陈晓春.脑通灵对大鼠脑缺血再灌注神经元形态和Caspase-9mRNA表达变化的影响[J].陕西医学杂志,2009,38(12):1587.

[16] 张祖志,申国明,胡建鹏,等.补肾化痰祛瘀方对血管性痴呆大鼠脑组织星形胶质细胞影响的实验研究[J].中国中医急症,2008,17(1):69.

[17] 李世英,蔺忠梅.当归芍药散对拟血管性痴呆小鼠脑海马CGRP和SS含量的影响[J].中外健康文摘,2007,4(4):82.

[18] 施有奎.脑心通对血管性痴呆大鼠血浆、脑组织精氨酸加压素含量的影响[J].浙江中医杂志,2009,44(12):882.

[19] 郑里翔,崔志远,郭慧君,等.补骨脂汤对痴呆大鼠海马NR2B,BDNF/TrkB表达的影响[J].时珍国医国药,2009,20(12):封2-02.

[20] 李子清,喻凯,赵焕英.四物汤对血管性痴呆大鼠脑组织中BDNF和EGF的影响[J].中药药理与临床,2008,24(6):10.

[21] 蔡晶,杜建,葛振华,等.康欣胶囊对血管性痴呆模型大鼠皮质顶叶、海马CA1区神经生长因子表达的影响[J].中国老年学杂志,2005,25(2):157.

[22] 马宏博,司国民,孙培军.益智通脉颗粒对血管性痴呆大鼠脑组织VEGF表达的影响[J].中国中医急症,2009,18(1):80.

[23] 刘亚琼,朱陵群,王硕仁,等.中风病“毒损脑络”病机假说研究进展[J].北京中医药大学学报,2009,32(2):98.

[24] 邱彦,李铁军,芮耀斌,等.基因芯片分析溶栓胶囊对局灶性脑缺血再灌注大鼠的保护作用及其机制[J].第二军医大学学报,2005,26(6):709.

[25] 朱立华,蔡光先.蛋白质组学在缺血性脑卒中的研究进展[J].湖南中医杂志,2008,24(2):110.

[责任编辑 邹晓翠]