

· 综述 ·

## 中药复方促周围神经再生的研究进展

周岚, 梅晓云\*

(南京中医药大学中医基础理论教研室, 南京 210029)

[摘要] 回顾近 20 年来中药复方促周围神经再生的研究概况, 结果发现以补阳还五汤为代表的复方对促进周围神经生长确有一定疗效, 但仍有许多问题有待解决。今后应在复方活性成分及其机制的研究、剂型的改革等方面多开展一些工作。

[关键词] 中药复方; 周围神经再生; 综述

[中图分类号] R285.6 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2010)16-0209-04

### Review on Peripheral Nerve Regeneration Promoted by Chinese Traditional Medical Formulae

ZHOU Lan, MEI Xiao-yun\*

(Traditional Chinese Medicine Basic Theory Department in  
Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210046, China)

**[Abstract]** The traditional Chinese medical formulae which can promote the peripheral nerve regeneration were reviewed by the literatures in the latest twenty years from domestic and abroad. The result showed Buyang Huanwutang is the representative of these formulae with good therapeutic effect on the peripheral nerve regeneration. However, there are still many questions to be answered, such as the the active components and the related mechanism, innovation of dosage forms and so on. So we suggest that more work should be done in the future.

**[Key words]** traditional Chinese medical formulae; peripheral nerve regeneration; review

现代创伤外科中, 周围神经损伤因其致残率高, 损伤后修复及再生较为困难, 很早即引起重视。近年来临床以 NGF 为代表的神经营养因子类以及单胺抑制剂类虽然有一定效果, 但这些药物来源有限、价格昂贵、副作用大。中国具有丰富的中草药资源, 它具有来源方便, 疗效确切, 毒副作用小、多靶点等优点日益受到关注。现对近 20 年来中药复方促周围神经再生的研究成果作一简要回顾。

#### 1 中医对周围神经损伤的认识

中医没有单独对周围神经损伤进行描述, 但周围神经系

统属于中医“经络”范畴, 其损伤后的症状属于祖国医学中的“痿证”和“痹证”范畴。早期由于创伤使筋脉受损, 瘀血不散而致四肢瘫痪形成痹证; 晚期则由于气滞血瘀得不到改善使损伤部位以下气血两虚, 日久肢体麻木不仁, 痿软无力形成痿证。

#### 2 中药复方促周围神经再生作用

**2.1 补阳还五汤** 补阳还五汤出自清代名医王清任《医林改错》, 由黄芪、当归尾、赤芍、地龙、川芎、红花和桃仁等中药组成, 黄芪为君药。该方具有补气、活血、通络之功。现代药理研究认为其主要活性成分为多糖和皂苷, 在临床上用以治疗因气虚血瘀所致各种病证。赵翠萍等<sup>[1]</sup>以大鼠腓总神经压榨模型。灌胃加味补阳还五汤进行治疗。用药组再生神经细胞轴突数、类似正常结构髓鞘数目多于对照组, sc 细胞增殖活跃, 使神经肌肉萎缩均与对照组有显著性差异。石关桐等<sup>[2]</sup>观察了补阳还五汤对大鼠神经压榨损伤的作用, 测小腿三头肌湿重, 腓肠肌细胞直径的恢复率与对照组相比较有显著差异, 还对大鼠损伤后和用药后的血黏度进行了测量,

[收稿日期] 20100712

[基金项目] 国家自然科学基金资助(30873228)

[第一作者] 周岚, 博士生, 从事神经系统疾病康复研究, Tel: 13805189258, E-mail: zhoulan7805@163.com

[通讯作者] \* 梅晓云, 硕士, 教授, 从事神经系统疾病康复研究, Tel: 025-85811575, E-mail: xiaoyun663399@163.com

表明补阳还五汤明显改善了血黏度。石氏等<sup>[3]</sup>还观察了坐骨神经损伤后补阳还五汤、维生素 B<sub>1</sub>、地巴唑生理盐水 3 种方法对小鼠神经损伤后髓鞘计数、动作电位、神经传导速度的影响,均表明中药组在各项指标上优于其他治疗组。王相利等<sup>[4]</sup>的研究显示补阳还五汤用于坐骨神经切断后硅胶管桥接的模型,4,6 周时实验组神经冲动传导潜速率比对照组快,神经内血管面积大于对照组,再生轴突内有较多的线粒体。说明补阳还五汤的促进周围神经生长作用可能与它增强细胞内的能量代谢有关。高飞等<sup>[5]</sup>用足迹测定法评价了补阳还五汤对坐骨神经切断后再予以缝合的模型治疗作用,表明中药组 SFI(坐骨神经功能指数)恢复率要明显大于对照组。韩卢丽<sup>[6]</sup>等采用该方对 56 例下肢神经损伤患者辨证施治,总有效率为 96.4%。夏萍等<sup>[7]</sup>用硅胶管桥接大鼠双侧坐骨神经中段两断端的方法制作坐骨神经损伤模型,发现该方能促进再生神经中血管的生成,改善血供。刘柏炎等<sup>[8]</sup>发现其能促进并维持神经干细胞(NSCs)的增殖。张慧法等<sup>[9]</sup>运用该方加党参、淫羊藿治疗胫腓骨中下骨折所致腓深神经拇长肌支损伤 4 例,于 1~3 个月内患者的神经功能完全恢复。修忠标等<sup>[10]</sup>对周围神经损伤患者在西医常规疗法基础上加用补阳还五汤 44 例,与单纯西医常规疗法治疗 34 例作对照,结果显示服用药物组疗效优于对照组。徐绍东等<sup>[11]</sup>对急性周围神经断裂伤患者于 12 h 内行手术缝合后,随机分为 2 组,治疗组予以补阳还五汤煎液口服,对照给予维生素 B<sub>1</sub>,经过 1 年以上的随访,治疗组神经恢复总优良率明显高于对照组。

补阳还五汤促周围神经再生的机制研究还很少,大多还属于探讨阶段。综合目前的研究,补阳还五汤的药理作用有:显著提高机体的免疫机能、抗病能力组织修复能力,使血浆环腺一磷(cAMP)含量增加,促进细胞核糖核体及蛋白质代谢合成增加。通过改善局部微循环,改善血黏度,促进局部炎性水肿消退,提了神经细胞的氧利用率。补阳还五汤能调节能量代谢,增加再生轴突内的线粒体数量。黄芪中含有微量元素硒,它能提高血中环磷腺苷浓度,利于神经细胞的增殖和雪万氏细胞生长。

**2.2 黄芪桂枝五物汤** 黄芪桂枝五物汤出自《金匱要略》,由黄芪、桂枝、白芍和大枣等组成。本方所用药物具有振奋阳气、温通血脉、调和营卫之功效。方中重用黄芪,以甘温大补元气;桂枝温阳通经、振阳化气;配白芍以养血和营而通血痹。桂枝与白芍、生姜与大枣,共济营卫调和、温通经脉之功。聂小圃<sup>[12]</sup>报告以该方加减治疗陈旧性左臂丛神经牵拉伤一例,有较好疗效。隋秀芝<sup>[13]</sup>选用该方治疗周围神经损伤五例,其中一例为左臂丛损伤,经治疗后得到明显改善。张天键<sup>[14]</sup>应用加味黄芪桂枝五物汤治疗桡神经损伤 98 例,69 例痊愈,认为该方可使血脉通、气血通、营卫通、活血强筋。

**2.3 补气通络方** 补气通络方由黄芪、人参、当归、川芎和丹参等中药组成。何振辉等<sup>[15]</sup>研究该方促进大鼠损伤坐骨神经再生的效应,认为其促进大鼠受损坐骨神经功能恢复的

结构基础在于促进轴突的再生,也显示该方能从功能和结构两方面促进大鼠坐骨神经损伤后的修复。杨志东<sup>[16]</sup>采用清洁级 SD 大鼠制成精确的右坐骨神经急性挤压伤模型比较补气通络方和神经外膜切开对周围神经急性挤压伤的治疗效果,表明补气通络方对周围神经急性挤压伤后对神经恢复的促进作用优于单纯的神经外膜切开法。姚珍松等<sup>[17]</sup>观察不同制剂的补气通络方中药对周围神经损伤后神经功能恢复的作用,并与维生素 B<sub>1</sub>、B<sub>6</sub> 的效果进行比较,结果胶囊和针剂的补气通络方对周围神经损伤后神经功能恢复均促进作用,效果优于维生素组。

**2.4 活血康元汤** 活血康元汤由川芎、红花、丹参、当归、川乌、草乌、桂枝、地龙、白芍、羌活等 16 位中草药组成,具有通经活络、活血化瘀等功效。冯凯等<sup>[18]</sup>发现该汤能促进大鼠坐骨神经损伤后的有髓纤维再生和感觉、运动神经纤维的恢复,是一种有效的治疗周围神经损伤的药物。

**2.5 复方神肌再生冲剂** 复方神肌冲剂由党参、黄芪、丹参、当归、桃花和红花等组成。研究<sup>[19]</sup>发现该冲剂可促进大鼠坐骨神经损伤后神经生长因子高表达,还对相应的感觉神经元有一定的保护作用,其机制可能为该冲剂具有促进 DNA 和蛋白质合成、促进糖酵解、增加神经组织能量代谢的作用,有利于神经元的活性,从而促进神经损伤后的再生及修复<sup>[20]</sup>。

**2.6 神康灵** 神康灵由人参、黄芪、当归、丹参和生地黄等组成。季守贤等<sup>[21]</sup>以神经传导速度、再生的有髓神经纤维横截面积和数目等为指标,发现神康灵对坐骨神经损伤后的再生有明显的促进作用。分析其作用机制,认为人参可促进 DNA 的合成和降解,有提高能量代谢和蛋白质合成的作用;黄芪具有强化机体的作用;当归有提高全身代谢的作用;此外,丹参、当归、生地黄等还具有活血化瘀、凉血养血的作用,与人参、黄芪配伍作用于机体可扩张血管、改善微循环、调节周围神经再生的微环境,进而起到促进周围神经再生的作用。另外,季氏<sup>[22]</sup>还发现,坐骨神经损伤后神康灵对脊髓前角神经元的也有保护作用,胞体不断合成新的蛋白质及其他产物通过顺向轴浆运输,使近端轴突末端长出新生的轴芽,促进周围神经的再生。

**2.7 复方太子参颗粒** 复方太子参颗粒是由著名中医骨伤科专家林如高先生的损伤经验方(理气补血汤)化裁而来,由太子参、黄芪、川芎、党参、制首乌、当归、白芍、续断、骨碎补和炙甘草等组成。汪宝军等<sup>[23]</sup>考察了坐骨神经功能指数、电生理学、组织形态学等方面的指标,发现复方太子参颗粒可以促进周围神经损伤的早期修复再生和功能恢复。

**2.8 复方红芪** 复方红芪为北京大学人民医院创伤骨科自拟方剂,由红芪、赤芍、地龙、当归、川芎、淫羊藿、桃仁和红花等组成。该科室分别对全方及其减方进行了研究。认为:此复方具有益络补肾之功效,另外红芪含有的红芪多糖能显著促进巨噬细胞活性、提高免疫功能、显著降低血浆过氧化脂质的含量、提升血红蛋白比值、促进 RNA 合成。

姜保国等<sup>[24]</sup>以动物实验证实了该复方制剂全身给药后对神经损伤大鼠脊髓神经元和脊髓前角运动神经元有较好的保护作用,局部应用可有效促进周围神经损伤后的再生。雪旺细胞在神经损伤修复中起着重要作用,在自然条件下,雪旺细胞自身的再生能力很弱,但研究证实复方红芪提取液在促进雪旺细胞增生的同时,尚有促进其分化的作用。其机制为:全方提取液能通过 G 蛋白、环磷酸腺苷和蛋白激酶 A 途径促进雪旺细胞增生分化,从而促进神经功能的恢复。魏光如等<sup>[25]</sup>将复方红芪进行减方研究,观察其对周围神经修复的作用。此复方中红芪为主要成分,赤芍、川芎、当归、红花、桃仁及淫羊藿均有活血化瘀通经的功效,而其中淫羊藿用量最大,地龙通经活络为佐,因此在减方后仅保留红芪、淫羊藿和地龙。以一般状态、坐骨神经功能指数、运动神经传导速度及腓总神经有髓纤维计数为观察指标,发现减方药效与原方相比无明显差异,说明红芪在该方中起重要作用。杨德梅等<sup>[26]</sup>研究发现,复方红芪减方提取液促进周围神经再生,与其促进神经营养因子(bFGF 和 NGF)及其受体 Trk 的表达或运输有关。

**2.9 理气补血汤** 理气补血汤为治疗损伤经验方,由黄芪、党参、续断、川芎等药物组成,具有理气、补血、补益肝肾、接骨续筋之功,在临床应用中有修复周围神经损伤的效果。王和鸣等<sup>[27]</sup>探讨理气补血汤促进周围神经损伤修复的作用。结果理气补血汤促进了 SC 活跃增殖、髓鞘形成及结构完整,减缓了失神经肌萎缩和肌肉变性、抑制胶原纤维的形成。说明理气补血汤可以促进周围神经损伤的修复再生,明显提高神经功能的恢复。

### 3 展望

中药复方促进周围神经生长确有一定疗效,研究也取得很多成果,但仍有许多问题有待解决。有效成分的研究:中药复方是混合剂,对于其参与体内代谢后的作用机制尚缺乏研究。日本学者田代真一提出血清药理学方法,认为可以通过从血清中研究活性成分来评估药效。用此方法,可以根据药物应用前后血清中成分的变化深入研究促周围神经生长的中药方剂中哪些化学成分有效。作用机制的探讨:如何深入揭示中药作用的物质基础与作用机制是极需解决的一项任务,它可以为临床用药提供实验依据,从而更好的指导临床用药。复方剂型的改革:在以后的研究中应当充分利用酶反应技术、超临界流体萃取技术等常用的提纯技术对现有药方精简,研制出适宜口服或静脉的用药,方便患者接受。

另外,现有的实验研究大多是在体实验,离体实验做的很少,但离体实验具有周期短、量少,可以进行大量的药物活性实验的优点,所以今后应将二者结合起来:将离体实验筛选出来的有苗头的中药组成方剂,再进行在体实验或将应用于临床行之有效的经方或其他复方,通过离体实验进行拆方研究,将整个复方的研究与部分的研究结合起来,分析其有效成分,开发更加简便效高、毒副作用小的中药,无疑应是今

后研究的重要研究方向之一。总之,用中医中药治疗周围神经损伤虽取得一定成果,但在有效成分、作用机制、剂型改革等各方面仍需要进一步的深入研究。

### [参考文献]

- [1] 赵翠萍. 加味补阳还五汤对周围神经再生的形态学实验研究[J]. 中医正骨, 1993(2): 6.
- [2] 石关桐, 李义凯, 石印玉, 等. 补阳还五汤对周围神经损伤后腓肠肌及血黏度的影响实验研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 1996, 4(2): 4.
- [3] 石关桐, 石印玉, 李义凯, 等. 补阳还五汤对周围神经损伤修复的实验研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 1997(5): 1.
- [4] 王相利, 杨琳, 李振华, 等. “补阳还五汤”对周围神经再生影响的实验研究[J]. 山东医科大学学报, 1999, 37(1): 41.
- [5] 高飞, 王明喜, 李新沁, 等. 足迹测量法评价补阳还五汤对周围神经再生的作用[J]. 中医正骨, 1997, 9(2): 20.
- [6] 韩卢丽, 张江涛. 补阳还五汤治疗下肢神经损伤 56 例[J]. 四川中医, 2003, 21(7): 79.
- [7] 夏萍, 王相利, 程爱国. 补阳还五汤对周围神经再生影响的实验研究[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 1998, 1(3): 261.
- [8] 刘柏炎, 蔡光先, 林琳, 等. 补阳还五汤对大鼠局造性脑缺血后神经干细胞影响的初步研究[J]. 中国临床康复, 2004, 8(22): 4532.
- [9] 张惠法, 杜斌, 蔡文辉. 补阳还五汤治疗腓深神经拇长肌腱损伤 4 例报告[J]. 中医正骨, 2000, 12(10): 22.
- [10] 修忠标, 盖秀丽, 潘铁军. 补阳还五汤治疗周围神经损伤临床观察[J]. 辽宁中医杂志, 2001, 28(5): 286.
- [11] 徐绍东, 黄东明, 陆松青. 补阳还五汤对周围神经断裂吻合术舌功能恢复疗效观察[J]. 新中医, 1998, 30(6): 20.
- [12] 聂小圃. 周围神经损伤从血痹论治[J]. 江西中医药, 1998, 29(5): 11.
- [13] 隋秀芝. 中药治愈周围神经损伤五例[J]. 山东医药, 2001, 21(16): 72.
- [14] 张天健. 加味黄芪桂枝五物汤治疗桡神经损伤 98 例报告[J]. 中医正骨, 1994, 6(2): 18.
- [15] 何振辉, 姚珍松, 劳镇国, 等. 补气通络方对大鼠坐骨神经轴突再生的影响[J]. 中国骨伤, 2002, 15(8): 468.
- [16] 杨志东, 韩清明, 梁笃, 等. 补气通络方对大鼠坐骨神经急性挤压伤功能恢复的影响[J]. 中医正骨, 2003, 15(6): 3.

(下转第 215 页)

# 新型脂质体作为中药靶向载体在肿瘤治疗中的作用

王燕

(江苏无锡市人民医院, 江苏 无锡 214023)

[摘要] 脂质体作为一种中药靶向载体, 经过多年的更新和改良, 各类新型脂质体具有了更高的靶向性, 可大大提高药物的治疗指数和疗效、降低药物的毒性、提高药物包封率等。采用新型脂质体作为中药载体治疗肿瘤是目前国际研究的热点。该文就中药靶向治疗原理及近年来各类新型脂质体技术在中药制剂治疗肿瘤的应用作一综述。

[关键词] 新型脂质体; 中药; 靶向; 肿瘤

[中图分类号] R285.6 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2010)16-0212-04

我国已上市或处于研制阶段的抗肿瘤药物, 其成分多从天然草药中提取, 少数几种化学合成药有米托蒽醌、羟基脲和顺铂。由于中草药种类繁多, 成分复杂, 单味中草药便可能同时含鞣质、有机酸、苷及生物碱等成分, 对于复方有效成分就更为复杂了, 所以在中药靶向药物制备过程中对载体材料的选择受到重视, 同时载体材料本身的性质对于靶向药物的药效也是一个重要的影响因素。要避免载体与药物本身的药理、化学作用而改变或降解药物的有效成分, 同时也要确保载体的生物相容性、靶向性、缓释功能、无毒和包封率等。

脂质体(Liposomes)作为药物靶向治疗载体近年受到广

泛关注, 它将药物包封于类脂质双分子层内而形成微型泡囊进行运载。脂质体可包封脂溶性和水溶性药物, 进入体内可被巨噬细胞作为外界异物而吞噬摄取, 在肝、脾和骨髓等单核-巨噬细胞等较丰富的器官中聚集浓度, 可用于治疗肿瘤和防止肿瘤的扩散转移, 也可用于治疗肝寄生虫病、利什曼病等单核-巨噬细胞系统疾病。脂质体可明显降低药物的毒性, 如锑酸葡胺(抗肝利什曼原虫药)被脂质体包封后, 药物在肝中的浓度比未包封提高 200~700 倍。脂质体属于胶体系统, 其组成结构与细胞膜非常相似(图 1), 有显著增强细胞摄取率和延缓克服耐药性作用。本文将对作为中药靶向治疗载体的各类新型脂质体特点进行分述<sup>[1]</sup>。

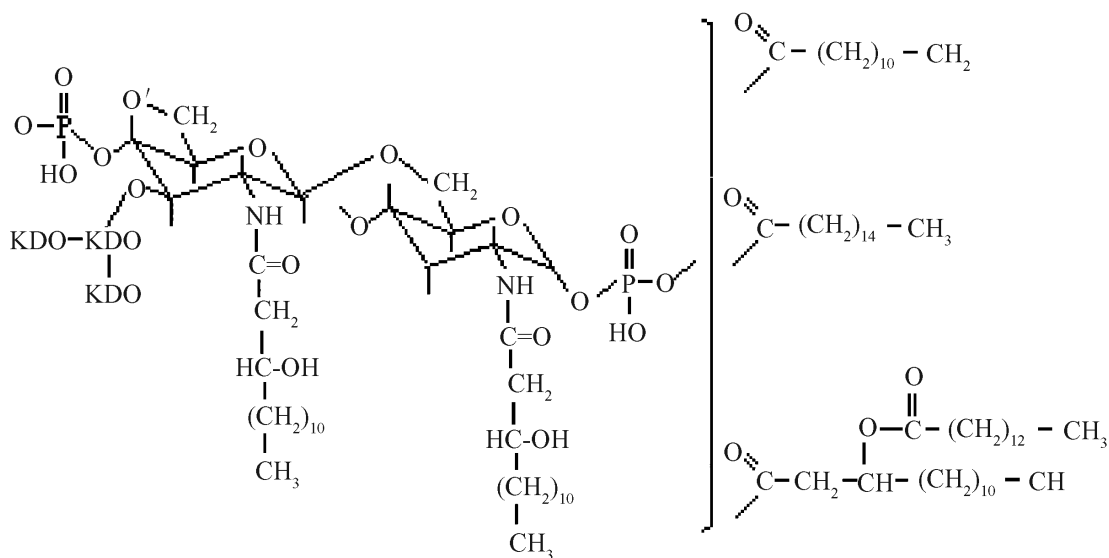


图 1 脂质体化学结构图

## 1 中药靶向治疗原理及信息传导通路

分子靶向治疗(Molecular targeted therapy)系指在肿瘤分子生物学的基础上, 将各种肿瘤相关特异分子作为药物靶点, 利用靶分子特异药物或制剂作为治疗的手段。药物靶向性是指药物能选择性地分布于作用对象, 从而增强疗效, 减

少用药量。目前以肿瘤的分子遗传学改变及其在肿瘤细胞水平的特殊表达为靶点的新开发抗肿瘤药物已经走向临床, 这相对于传统的手术、放疗及化疗, 具有了更可观的临床应用前景。药物靶向性和控释性长期以来一直是药学研究领域的热门课题。药物控释系统的出现使药物靶向性得以实现。罗琥捷等<sup>[2]</sup>以逆相蒸发-搅拌超声法制备鱼腥草挥发油纳米酰化磷脂脂质体, 用鱼腥草挥发油脂质体肺靶向给药后肺脏提取液抑菌圈直径可达 1.2 mm, 证明肺靶向效果优于乳剂。

在研究战略角度上看, 分子靶向治疗并非将杀伤肿瘤细

[收稿日期] 20100727(002)

[第一作者] 王燕, 主管药师, 主要从事医院药学研究, Tel: 0510-85350011, 13033507607, E-mail: bblvivian@sina.com