

• 思路与方法 •

# 从药物转运体入手开展中药配伍治疗脑病的思路探索

王 冰, 潘彦舒\*, 李澎涛

(北京中医药大学基础医学院 北京 100029)

[摘要] 目前, 针对脑血管疾病的治疗措施仍显力不从心, 其主要原因是由于血脑屏障使得受损脑组织无法获得有效的药物浓度, 因此促进有效药物的脑部转运便成为一个亟待解决的关键问题。而已知开启血脑屏障增加药物脑内浓度的方法均存在一定局限性, 未能真正有效地应用于临床。由于中药配伍应用能发挥多环节、多靶点的作用, 使其在脑系疾病的治疗中显示出明显的优势。因此, 在中药复方配伍理论的指导下, 从脑部药物转运体入手, 开展中药有效组分配伍应用特异性的研究, 有效地开启血脑屏障转运功能以提高药物进入脑组织的能力, 可为突破脑病治疗药物开发的瓶颈提供新的思路。

[关键词] 药物转运体; 中药配伍; 血脑屏障; P-糖蛋白

[中图分类号] R339.34 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2007)04-0060-04

## Exploration of Thoughts on the Compatibility of Traditional Chinese Medicine Curing Encephalopathy by the Employment of Drug Transporters

WANG Bing, PAN Yan-shu\*, LI Peng-tao

(School of Preclinical Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

[Abstract] Now the therapeutic measures for cerebrovascular disease still remain unable to fulfil the goal. The main reason is that the damage of brain tissue can not obtain the effective drug level due to the prevention of blood-brain barrier (BBB). So it is an urgently key problem for us to promote active drug into brain. And because the current methods of opening BBB, even may increase drug level in the brain, invariably have limitations. They can not be really utilized in the clinic efficiently. However, the compatibility of traditional Chinese medicine has an advantage for the treatment of encephalopathy, since it possesses poly-link and multi-target protection. So with the guidance of the theory of compatibility of traditional Chinese medicine it is very significant for us to explore that the compatibility of active principles may effectively open BBB, with enhancing drug transport into brain. It is a new thought for the breakthrough of the bottleneck of curing encephalopathy.

[Key words] drug transport; compatibility of traditional chinese medicine; blood-brain barrier; P-glycoprotein

近年来, 脑血管疾病的发病率不断增加, 发病年龄也趋于年轻化。因此有人预测 21 世纪中枢神经系统治疗药物将在畅销药中占主导地位。但目前针

对像中风、老年性痴呆、癫痫、脑肿瘤及爱滋病相关性脑病等的治疗措施仍显力不从心, 主要是由于血脑屏障 (Blood-Brain Barrier, 简称 BBB) 的阻挡, 致使经胃肠道、肌肉或静脉注射的给药途径不足以使损伤脑区获得有效的药物浓度。脑系疾病治疗的瓶颈问题就在于如何使有效药物组分顺利透过 BBB 到达脑组织内而发挥治疗作用, 因此脑靶向性给药日益受到重视。而中药特别是中药复方在脑病治疗中

[收稿日期] 2006-11-14

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (No: 30300469); 国家“973”资助项目 (2005CB523311)

[通讯作者] \* 潘彦舒, Tel: (010) 64286964; E-mail: panyanshu@263.net

显示出明显的优势。所以,从中药有效组分配伍应用发挥多环节、多靶点的药理作用出发,建立新的治疗思维,促进有效药物的脑部转运便成为一个亟待解决的关键问题。本文在综合分析国内外本领域临床与基础研究中存在问题的基础上,提出了进一步的研究工作设想。

## 1 目前已知开启 BBB 增加药物脑内浓度的方法均有局限性,未能真正有效地应用于临床

BBB 是脑部限制药物转运最严密的屏障,许多体外实验证明有效的药物均因为不能通过 BBB 而发挥不了治疗作用。因此,国内外许多研究者都在努力寻找开启大脑之门的钥匙,所做的尝试主要集中在改变 BBB 结构的完整性、改变给药途径和改变药物理化性质上。

**1.1 改变 BBB 结构完整性** 该措施发挥了双刃剑作用,但弊大于利,在增加药物透过 BBB 的同时也使得体内有害因素大量进入脑内。其中最常用的方法就是渗透性开放 BBB,在颈动脉中逆行注射高渗性溶液如甘露醇、阿拉伯糖、果糖和甘油等,能使台盼蓝透过 BBB 致使脑组织染色。也可通过注射抗菌抗体和油酸来开放 BBB<sup>[1]</sup>。这些以改变 BBB 结构来增加药物入脑的方法都具有时间和剂量依赖性,而且发现 BBB 的开放和药物转运的增加主要取决于注射物质的浓度、注射时间和速度,把握起来有一定难度。并且如果这些开放药物浓度过高则会损伤大脑,甚至出现严重的副作用。

**1.2 改变给药途径** 由于技术要求较高和有手术创伤性,所以对于广大脑病患者来说并不实用。其中包括脑室内穿刺直接给药和皮下植入贮器(贮器一侧与侧脑室相连)。该方法可直接将药物注入脑内,绕过 BBB 的障碍,效果是肯定的。但由于外科手术的技术要求较高,又容易引起感染,从而限制了此法的应用。而近来美国瑞金斯医院的研究人员发现,由于人体嗅觉系统中提供了大脑与外界的直接联系,因此利用鼻腔、采用滴鼻剂的方式可以有效地解决药物的输送问题<sup>[1]</sup>。但此种方法只是提高了少数几种神经营养因子的治疗效果,而且它们的临床试验结果不尽乐观。同时由于鼻黏膜中也有药物外排转运体的表达,所以通过此途径入脑的治疗药物一样会被泵出。

**1.3 改变药物理化性质** 对药物改进的理想化措施在实际应用中困难重重。通过改变药物的理化结

构、制成前药或使用药物载体系统,均能增加药物的 BBB 透过率,从一定程度上变向开启 BBB。由于药物 BBB 通透性的高低与其脂溶性高低、分子量大小特别是其氢键键能有关,因此通过增加药物脂溶性或降低其氢键键能便可增加它透过 BBB 的能力,但同时也增加了被其他组织摄取的可能,这种无选择性的运送会引起非靶向部位毒性的不利因素。由于脑微血管内壁带有负电荷,因此使药物带上正电荷也可以提高其透过率<sup>[2]</sup>。但我们要注意到在改变药物理化结构的同时应最大限度保持其药理活性,这一点在实际工作中是很难做到的,需要进行深入研究才可能付诸实施。而前药则是由一种途径转变为有作用的药物,同时亦可能有其他转化途径使其产生毒性物质,因此将活性药物制成前药也存在很多问题。在脑靶向性给药中,研究人员发现利用一种经生物转化在靶点位置释放活性药物从而载送药物通过生物屏障的转运载体也可以增加药物的 BBB 透过率。其中胶体载体越来越受到重视,包括微球体、脂质体和纳米颗粒等。但药物载体在应用时面临两大难题,一是药物与载体结合后其血浆清除率大大加快,二是网状内皮系统的摄取使药物在脑内无法达到有效浓度<sup>[2]</sup>。因此上述方法在进入临床应用后均不尽人意。

## 2 特异性有效启动 BBB 的转运功能以提高药物进入脑组织的能力是脑病治疗药物研究的切入点之一

国内外在克服脑屏障方面的研究日益活跃,尤其是对 BBB。BBB 是脑组织与血液之间由血管内皮细胞、基膜和星形胶质细胞足突构成的具有选择性透过功能的特殊结构,是维护脑微环境的重要功能单位。它已不再仅仅被看作是由单层脑微血管内皮细胞紧密连接而构成的静态脂质膜,而是具有生理功能和代谢作用的动态功能性界面。虽然已发现许多种方法可以可逆性地开启 BBB,使药物的通过率增加,但各自的不足也十分明显。近 10 年来,随着血管生物学自身的进展,使得人们日益认识到 BBB 内皮细胞上多元转运系统的重要性。BBB 中存在药物转运体的证据来自已经证实的研究中:(1)稳态时,脑细胞外液中游离型药物浓度远低于血浆中游离型药物浓度;(2)通过 BBB 的转运清除率在两个方向上都有饱和性;(3)同时服用转运体抑制剂或共同底物能影响转运过程<sup>[3]</sup>。于是把注意力集中到 BBB 内皮细胞的药物转运体上,通过安全有效开启

BBB 的特异性转运体来提高药物的脑内浓度。这些药物转运体大都是膜蛋白,是 BBB 中重要的组成部分。不仅参与电解质、核苷、氨基酸和葡萄糖等内源性底物的泵入和泵出,更重要地是参与了外源性物质如毒素或药物的脑部转运,其中也包括那些体外效应明显却无法透过 BBB 的药物。所以, BBB 上这些转运体不仅在保护脑组织免受有害物质侵害并维持脑内环境稳态中发挥了重要的作用,同时也为许多脑系疾病的治疗带来了困难。

实验研究发现 BBB 上存在多种药物转运体,其中以 ATP 结合盒(ATP-Binding Cassette,简称 ABC)基因家族中的成员最多,它们包括 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)、多药耐药性相关蛋白(multidrug resistance associated protein, MRP)和肺癌耐药性蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)等。在 ABC 药物转运体中由于 P-gp 的结构功能特性及其底物的多样性而成为研究的焦点。P-gp 首先是在研究肿瘤的多药耐药性时发现的,它是连续跨膜 12 次的 ATP 依赖性的药物外排泵,能将细胞内的药物泵出细胞膜外,使胞内药物浓度降低。在脑微血管内皮细胞的腔膜面上存在 P-gp 的大量表达,它主要与物质转运有关。P-gp 能主动排出许多化合物,如长春新碱、阿霉素、苯妥英、紫杉醇及那非那韦等,使它们的脑通透性降低,从而大大降低了药物脑内的生物利用度。因此,给予 P-gp 的逆转剂不仅可增加药物的脑内浓度,而且还可以改变药物在脑内的动力学参数,使其更好地发挥治疗作用<sup>[4]</sup>。所以在药物制剂和临床方面,可以通过采用复方制剂来提高药物透过 BBB 的转运,增加药物的脑内浓度,提高药物的生物利用度;同时也可以通过降低脑微血管内皮细胞膜上 P-gp 的活性,减少药物外排入血,从而增加药物的入脑转运。综上所述,以药物转运体在特定病理状态下的功能变化为指标,研究有效脑病治疗药物透过 BBB 的特征具有良好的科学基础和实际意义;同时也将会对治疗脑病的药物研究思路及药理学方法的研究开辟新的途径。

### 3 中药配伍可开启 BBB 而发挥治疗作用

中国传统医学在脑病的预防和治疗效果上优于西方医学之处是:可以依靠药引子使良药直接透过 BBB 进入脑组织,改善脑的代谢障碍和微循环障碍,并使其对神经元直接发挥药效。中药中的芳香类物质如薄荷、冰片及麝香等都具有“芳香开窍,引药上

行”的功效,被看作是经典的药引子。而且动物实验也已经证明它们可以透过 BBB 进入脑内,并提高其它药物的脑内浓度,对中枢神经系统疾病的治疗具有一定的研究开发价值<sup>[5]</sup>。因此,从药物转运体出发,采用传统的中医引药入脑的理论,以增强药物的 BBB 透过为导向,可增加有效药物的脑内浓度并改善脑神经的功能。那么,在治疗脑病的中药复方中,是否某些药物成分可以通过抑制脑内药物外排转运体而促进其他成分透过 BBB,或通过竞争性抑制使与转运蛋白亲和力小的有效组分大量入脑发挥疗效,这些都是我们将在深层次研究的问题,也将丰富中药复方配伍理论的科学内涵。虽然药物(转运体底物)与转运体逆转剂(化学药物)合用有助于促进药物透过 BBB 进入中枢神经系统而改善某些脑部疾病,但由于化学药物常出现严重的不良反应,很少能真正安全、有效地用于临床,而且价格昂贵。从中药中寻找出高效低毒的外排转运体抑制剂,并与中药有效组分配伍应用,有望跨越外排转运体这一障碍,为脑病治疗药物的研发开辟出一条更有效的途径。

### 4 中药配伍应用增加有效组分透过 BBB 的可能机制

中医药治疗脑源性疾病具有良好的疗效,其效果的取得与中药有效组分透过 BBB 及改善 BBB 的形态结构和功能有关。中药配伍应用发挥多环节、多靶点的保护作用,既对损伤 BBB 结构有改善和重建作用,又可通过影响转运体而特异性地开启 BBB,从而增加有效药物的脑内浓度并改善脑神经的功能。这可能就是阐明中药治疗脑源性疾病作用机理和作用途径的关键环节。因此,对配伍而成的中药复方有效组分在透过脑损伤 BBB 时的协同配伍作用进行研究具有重要的价值。但就目前的研究状况而言,大多数仅为单纯证实全方药效或只涉及对 BBB 通透性变化引起的脑含水量改变等少数指标的研究,缺乏研究的广度和深度。对中药复方有效组分在透过脑损伤 BBB 时的协同配伍作用的研究尚属空白。

综合分析可见,在中药复方配伍理论的指导下,以 BBB 内皮细胞药物转运体为切入点,研究在生理、病理损伤以及药物作用下有效组分的脑部转运与脑微血管内皮细胞上药物转运体的相互关系;揭示有效组分透过 BBB 以保护受损脑组织的转运机

制和转运途径; 通过比较单一有效组分及其配伍应用的脑部转运特征, 探讨中药复方有效组分在透过损伤性 BBB 时的协同配伍作用, 将丰富中药复方配伍理论的科学内涵, 也为扩大以往的研究思路和突破脑病治疗药物开发的瓶颈提供新的思维。

#### [ 参考文献 ]

- [ 1 ] 赵志刚, 龚凌志. 血脑屏障及药物通过血脑屏障方法研究进展[ J ]. 中国药学杂志, 2000, 35( 4 ): 227-230.
- [ 2 ] 许金明, 郑惠民. 血脑屏障对大分子肽类药物的通透性

[ J ]. 国外医学脑血管疾病分册, 1998, 6( 1 ): 24-27.

- [ 3 ] Golden PL, Pollack GM. Blood-brain barrier efflux transport [ J ]. J Pharm Sci, 2003, 92: 1739-1753.
- [ 4 ] Lee G, Dallas S, Hong M, et al. Drug transporters in the central nervous system: brain barriers and brain parenchyma considerations[ J ]. Pharmacol Rev, 2001, 53: 569-596.
- [ 5 ] 徐伟, 王宗锐. 薄荷醇及冰片对磺胺嘧啶和伊文思蓝在脑中分布的影响[ J ]. 中药药理与临床, 1995, 11( 6 ): 31-33.