

# 中药调控血脑屏障通透性的作用研究进展

高旅<sup>1,2</sup>, 吴丽萍<sup>3</sup>, 史正刚<sup>2\*</sup>, 刘丽娜<sup>2</sup>, 尚菁<sup>2</sup>

(1. 山西中医药大学, 太原 033619; 2. 甘肃中医药大学, 兰州 730000;  
3. 甘肃中医药大学附属医院, 兰州 730020)

**[摘要]** 血脑屏障介于血管与脑实质间,是由脑毛细血管内皮细胞、星形胶质细胞终足、周细胞、基底膜及其间的紧密连接组成的复合组织;其作为血-脑间的重要屏障系统严格限制血液与脑组织的物质交换,一方面允许脑组织所需的营养物质进入屏障,另一方面则限制有损脑组织的物质进入屏障,以维持神经元微环境的稳定;血脑屏障的屏障功能同时也限制了治疗某些疾病的药物进入脑内或使得药物进入脑内的浓度降低,影响了某些疾病的治疗。研究发现中药具有调控血脑屏障通透性的作用,如开窍类中药麝香、冰片、苏合香、安息香等可增加血脑屏障的通透性,且能协助其他药入脑,其作用主要与减少血脑屏障的紧密连接、抑制血脑屏障的转运蛋白、抑制离子通道的主动转运相关;开窍类中药如冰片、麝香尚可降低血脑屏障的通透性,某些补益药如人参、黄芪、白芍等亦可降低血脑屏障的通透性,以发挥保护血脑屏障及脑组织的作用,其作用主要与调控炎症反应、增加紧密连接相关蛋白表达、促进血管内皮增殖相关。中药双向调控血脑屏障通透性的作用可能是中药防治脑系疾病的作用基础,本文系统整理近年来中药干预血脑屏障通透性及其作用机制研究的相关文献,进行深入梳理总结,以期临床运用中药防治脑系疾病提供科学依据。

**[关键词]** 补益药; 开窍药; 脑系疾病; 调控作用; 血脑屏障

**[中图分类号]** G353.11;R2-0;R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)20-0200-08

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20192041

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20190704.1302.002.html>

**[网络出版时间]** 2019-07-05 13:47

## Research Progress on Effect of Traditional Chinese Medicine on Blood-brain Barrier Permeability

GAO Lyu<sup>1,2</sup>, WU Li-ping<sup>3</sup>, SHI Zheng-gang<sup>2\*</sup>, LIU Li-na<sup>2</sup>, SHANG Jing<sup>2</sup>

(1. Shanxi University of Chinese Medicine, Taiyuan 033619, China;

2. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;

3. Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730020, China)

**[Abstract]** The blood-brain barrier is located between blood vessels and brain parenchyma and is a composite tissue composed of brain capillary endothelial cell, astrocyte end foot, pericyte, basement membrane and their tight connections. The blood-brain barrier acts as an important barrier between the blood-brain. It strictly restricts the exchange of blood and brain tissue. On the one hand, it allows the nutrients required by the brain tissue to enter the barrier. On the other hand, the substance that damages the brain tissue is restricted from entering the barrier to maintain the stability of the neuron microenvironment. The barrier function of the blood-brain barrier also limits the concentration of drugs that treat certain diseases into the brain or reduces the concentration of drugs into the brain, affecting the treatment of certain diseases. Studies have found that Chinese medicine has the effect of regulating the permeability of the blood-brain barrier. For example, Chinese herbal medicines such as

**[收稿日期]** 20190514(005)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81460739);国家中医药管理局全国名中医工作室建设项目

**[第一作者]** 高旅,博士,主治医师,从事中医药防治小儿脾胃和心肝疾病研究,E-mail:drgaolv@163.com

**[通信作者]** \*史正刚,博士,博士生导师,教授,从事中医药防治小儿脾胃和心肝疾病研究,E-mail:szg@gszy.edu.cn

Moschus, borneol, Styorax, and Benzoinum can increase the permeability of the blood-brain barrier, and can help its medicine into the brain. Its role is mainly related to the reduction of the blood-brain barrier tight junction, the inhibition of the blood-brain barrier transporter, and the inhibition of the active transport of ion channels. Orifice-opening medicinal such as borneol and Moschus can reduce the permeability of the blood-brain barrier. Certain tonifying and replenishing medicinal such as Ginseng Radix et Rhizoma, Astragali Radix, and Paeoniae Radix Alba can also reduce the permeability of the blood-brain barrier to protect the blood-brain barrier and brain tissue. Its role is mainly related to the regulation of inflammatory reactions, increased expression of tight junction-associated proteins, and promotion of vascular endothelial proliferation. The two-way regulation of blood-brain barrier permeability by traditional Chinese medicine (TCM) may be the basis for the prevention and treatment of brain diseases by TCM. In this paper, we systematically sort out the relevant literatures on the study of the permeability of blood-brain barrier and its mechanism of action in Chinese medicine in recent years, and carry out in-depth combing and summary, in order to provide a scientific basis for the clinical application of TCM to prevent and treat brain diseases.

[ **Key words** ] tonifying and replenishing medicinal; orifice-opening medicinal; brain disease; regulation; blood brain barrier

存在于血-脑间的血脑屏障(blood brain barrier, BBB)是以脑毛细血管内皮细胞为核心形态基础,与内皮间的紧密连接、星形胶质细胞终足、周细胞、基底膜等共同构成的复合体,具有严格的通透功能以控制血-脑间的物质交换;其允许脑组织所需的营养物质通过,阻止对脑组织有害的物质进入,以维持稳定的脑内环境及正常的脑生理功能<sup>[1-2]</sup>。近来研究发现, BBB 的通透功能不仅在维持脑生理功能方面发挥重要作用,当 BBB 的通透性发生改变时,又会影响脑的正常生理功能而发生一系列病理生理改变,如某些脑系疾病(如癫痫、阿尔茨海默病等)发生后 BBB 的通透性即发生改变,而 BBB 的通透性发生改变则介导脑组织炎性浸润或蛋白渗漏、神经递质失衡等,又可致脑系疾病发生或反复;另外, BBB 严格的通透功能可主动外排多数治疗神经系统疾病的药物,这对疾病的治愈产生很大影响<sup>[3-5]</sup>。可知, BBB 在脑生理功能维持及脑系疾病发生中均具有重要作用。

中药在治疗脑系疾病方面两千年来积累了丰富的经验,疗效显著,尤其具有副作用少的独特优势<sup>[6-8]</sup>。现代研究发现,开窍药大多具有双向调节 BBB 通透性的作用,某些补益类中药具有降低 BBB 通透性的作用,且某些中药尚能引他药入脑;那么,中药是如何通过对 BBB 通透性的调控进而发挥治“脑”的作用,近年来中医药学者做了大量研究工作,本文就中药调控 BBB 通透性及其调控机制的实验研究进行梳理总结,以期为进一步进行相关的实验研究及临床广泛应用治“脑”中药提供借鉴<sup>[9]</sup>。

## 1 增加 BBB 通透性

能增加 BBB 通透性的中药主要为开窍类药物,开窍药多具辛香之味,辛则善行,香可走窜,尤擅入脑,有通关开窍之能,启闭醒神之力。常用治神昏窍闭、惊风、癫痫等脑病。另本类药物多具引药上行之性,每作为引经药以引它药上行入脑,直抵病所,使得效专力宏。药理研究发现,麝香、冰片、苏合香、安息香等开窍药能增加正常小鼠脑组织中伊文思蓝(EB)的含量,证实本类药物具有开放正常小鼠 BBB 的作用,这即可能是本类药物可以入脑治病的药理学基础,同时发现脂溶性提取物可能是通过 BBB 的物质基础<sup>[10-11]</sup>。

**1.1 冰片增加 BBB 通透性** 冰片为龙脑香树脂加工品,主含右旋龙脑,其味芳香而善走窜,有开窍醒神之功,常用于癫痫神昏等症。冰片(154.24 Da)小分子双环单萜的物质属性使得其能够很容易透过 BBB<sup>[12]</sup>。研究发现,通过穴位注射冰片液,SD 大鼠脑组织的 EB 含量明显增加,表明冰片具有促进 BBB 开放的作用<sup>[13]</sup>。后在电镜下观察到冰片促进 BBB 通透性增加的作用可能与减少 BBB 紧密连接结构、增加 BBB 吞饮囊泡的功能相关<sup>[14-15]</sup>。

冰片通过 BBB 的机制还可能与抑制转运蛋白功能、增加血管舒张性神经递质及抑制离子通道的主动转运密切相关<sup>[16-17]</sup>。如 P-糖蛋白(P-gp)是存在于 BBB 上的外排蛋白,易与多种底物结合而将其排出脑组织,影响药物治疗效果,可知 P-gp 的表达对药物能否通过 BBB 作用关键。研究发现冰片尚有抑制 BBB 上 P-gp 表达的作用,通过对 P-gp 表达

的抑制以使的治疗药物进入脑组织<sup>[18]</sup>。如丹参素为活血药丹参的主要成分,常用于治疗癫痫等脑部疾病,其亦可穿过 BBB,发挥保护神经细胞的作用,然而 P-gp 对丹参素进入脑组织有抑制作用,在短时间内丹参素即可被 P-gp 转出,将冰片分子的羟基引入丹参素羧基形成酯化复合物后,其脂溶性增强,易于穿过 BBB 到达脑部,而冰片对 P-gp 的抑制作用使得更高浓度的丹参素可以在脑组织发挥作用。这为靶向递药提供了一种新的思路<sup>[19]</sup>。

冰片作为“引经药”在治疗癫痫疾病中也具有重要作用,可以提高抗癫痫药物(AEDs)在脑组织中的浓度。在一项对 11 例难治性癫痫患儿临床观察中,发现合用冰片后惊厥发作次数明显减少,脑脊液检测丙戊酸钠浓度明显较前增加,说明冰片可有效增加丙戊酸钠的浓度,提高其抗痫效果<sup>[20]</sup>。另有研究发现,冰片且能促进卡马西平等抗痫药物通过 BBB,提高其在脑组织中的浓度,增强药效<sup>[21]</sup>。

为了能使得药物通过 BBB,增加药物的靶向投递,近年来借助纳米药物包载系统(如纳米粒、胶束、脂质体),将中药有效成分制备成纳米制剂以进一步提高脑内浓度,发挥作用。纳米药物载体是目前研发的由高分子材料制成的新的药物载体,直径 10~1 000 nm,在提高药物稳定性、药物吸收能力方面具有优势,从而可提高药物的靶向性,延长药物的作用时间,最终达到有效提高药物的临床作用及最大程度减少药物毒副作用的目的。而中药纳米制剂的使用无疑使得通过 BBB 的中药量显著增加,更有利于发挥中药的优势,且可能在某种程度上降低药物的不良反应<sup>[22-23]</sup>。如研究发现,冰片对抑肽酶修饰的纳米粒子可显著增加阿尔茨海默病中脑毛细血管内皮细胞对纳米粒子的吸收,改善阿尔茨海默病大鼠的记忆能力<sup>[24]</sup>。在对制备的冰片鸡胆子油纳米乳透 BBB 的观察中发现,相对鸡胆子油注射乳及鸡胆子油纳米乳,冰片鸡胆子油纳米乳具有更好的作用,推测冰片可能增加了鸡胆子油的脑靶向投递量<sup>[25]</sup>。

**1.2 麝香增加 BBB 通透** 麝香为林麝、马麝或原麝成熟雄体香囊的干燥分泌物,主含大环类化合物如麝香酮等;本品极香,功擅走窜,能开窍醒神,常用治各种闭证神昏、急惊抽搐等病证,小剂量应用可兴奋中枢神经。研究发现,麝香主要成分麝香酮能通过正常大鼠 BBB 进入脑组织,且经色谱测定脑内含量较其他组织多,分析可能与其具脂溶性的物质属性相关<sup>[26]</sup>。

麝香引药上行入脑的特性还表现在其可能有助于其他药物通过 BBB 进入脑组织。如研究发现麝香酮能提高京尼平昔经 BBB 转运入脑的浓度,分析认为可能与麝香酮干扰 BBB 的结构完整性相关<sup>[27]</sup>。也有研究发现,麝香酮可以促进姜黄素在体内的吸收,然而对姜黄素的脑内转运并没有明显的促进作用,表明麝香酮并不能促进所有药物的 BBB 转运<sup>[28]</sup>。可知,对于麝香的 BBB 转运机制仍需进一步研究。

**1.3 石菖蒲增加 BBB 通透性** 石菖蒲味辛而气香,具走窜之性,开窍醒神为其所长,常用于癫痫抽搐、神昏谵语等病证。本品主含挥发油,如细辛脑、细辛醚等。研究认为本品能透过 BBB 的主要物质基础为  $\beta$ -细辛醚、榄香素及  $\alpha$ -细辛醚<sup>[29]</sup>。

在对石菖蒲透过 BBB 的机制研究中发现,本品能影响正常大鼠脑组织的紧密连接从而增加 BBB 通透性,另有研究发现在使用本品后小鼠脑内的 5-羟色胺(5-HT)含量明显增加,推测可能是脑内 5-HT 含量增加进而促使 BBB 开放。也有研究认为本品促 BBB 开放可能与下调紧密连接蛋白 ZO-1, Occludin, Claudin-5 及转运蛋白 P-gp 表达相关<sup>[30-31]</sup>。

石菖蒲作为“使药”且能协助他药进入脑内。如在合用石菖蒲后,活血药红花的主要成分羟基红花黄色素(HSYA)进入脑内的浓度明显增加,说明本品可提高 HSYA 的脑内转运率<sup>[32]</sup>。本品尚能提高常用的脑血管病用药葛根素及川芎嗪的脑组织浓度,研究认为可能与其降低 ZO-1 表达、上调腺苷 A<sub>1</sub> 受体(A<sub>1</sub>AR)及腺苷 A<sub>2A</sub> 受体(A<sub>2A</sub>AR)表达相关<sup>[33]</sup>。本品且能提高卡马西平在脑内的浓度,有助于其发挥抗癫痫作用<sup>[34]</sup>。

**1.4 复方增加 BBB 通透性** 近年来对复方用药,促进 BBB 的通透性研究取得一定成果。如临床观察发现复方丹参滴丸(丹参、三七粉、冰片)与 AEDs 联合使用治疗颅脑外伤伴间脑癫痫患者,疗效优于单纯使用 AEDs,且能调节患者血浆一氧化氮(NO)浓度<sup>[35]</sup>。在另外研究中,观察到复方丹参滴丸能有效提高卡马西平在难治性癫痫大鼠脑组织中的浓度,且与外排蛋白 P-gp 抑制剂维拉帕米对脑内卡马西平浓度影响的趋势一致,故认为复方丹参滴丸对卡马西平的促进作用可能与对 P-gp 的抑制相关<sup>[36]</sup>。

## 2 降低 BBB 通透性

能降低 BBB 通透性的中药主要有开窍药如冰片、麝香,补益药如人参、黄芪等。药理研究发现,在

对上述药物单用或配伍及有效成分对 BBB 通透性影响的研究中发现,其可能通过改善 BBB 超微结构、调控紧密连接蛋白表达及某些炎症因子的表达等而降低 BBB 通透性进而发挥保护脑组织的作用。

**2.1 冰片降低 BBB 通透性** 前述冰片可以增加 BBB 的通透性,并且可以协助他药通过 BBB 进入脑组织,以发挥协同增效的作用。然而,研究发现冰片在机体病理状态时尚可降低 BBB 通透性,以发挥保护 BBB 和保护脑组织的作用<sup>[37]</sup>。

在观察冰片对脑缺血损伤的作用中发现,左旋冰片、右旋冰片及合成冰片均有保护脑缺血损伤的作用,其中以左旋冰片作用最为显著;3 组 B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2) 相关 X 蛋白 (Bax)/Bcl-2 降低,血清肿瘤坏死因子 (TNF)- $\alpha$  水平降低、血清血管内皮生长因子 (VEGF) 水平及 Claudin-5 表达上调,表明冰片可能通过改善 BBB 的超微结构、维持 BBB 紧密连接稳定、抗凋亡及抗炎而发挥对神经血管单元的保护作用<sup>[38]</sup>。冰片对脑缺血再灌注损伤的保护作用,还可能与其上调超氧化物歧化酶 (SOD) 活性、下调髓过氧化物酶 (MPO) 活性及 TNF- $\alpha$  表达相关,另外 EB 结果显示冰片可降低脑组织中 EB 含量,推测其可能通过保护 BBB 以防炎症因子通过 BBB 进入脑组织发生炎症反应进而导致神经损伤的发生<sup>[39-40]</sup>。灯盏花素作为常用的脑保护剂,却因其水溶性特性难以通过 BBB,观察发现,与冰片联合使用后脑缺血再灌注损伤脑组织内的 EB 含量显著降低,且 ZO-1, Claudin-5 表达上调;另外在体外脑微血管内皮细胞模型中,发现冰片联合灯盏花素可明显增加跨内皮细胞的电阻值,上调内皮细胞上的 ZO-1, Claudin-5 表达上调从而使的 HRP 的通透率减少,说明冰片可能促进灯盏花素入脑的浓度进而上调 ZO-1, Claudin-5 表达以发挥对 BBB 的保护作用<sup>[41-42]</sup>。另有研究发现,冰片促进脑保护的作用也可能与增加药物脑组织浓度后,对基质金属蛋白酶 (MMP)-2, MMP-9 表达的下调进而逆转 ZO-1, Claudin-5 的表达以调节 BBB 的组织形态有关<sup>[43]</sup>。

**2.2 麝香降低 BBB 通透性** 麝香大剂量应用即有抑制中枢神经兴奋的作用,尤其对麝香主要活性成分麝香酮 (3-甲基环十五烷酮) 的研究中发现其能改善微循环障碍造成的 BBB 通透性改变,以发挥保护脑组织的作用<sup>[44-45]</sup>。

据研究,麝香酮能减轻局灶性脑缺血模型大鼠缺血、缺氧造成的 BBB 通透性增加,进而减少白蛋白渗出,以发挥对脑组织的保护作用<sup>[46]</sup>。MMP-9 过

量表可损伤细胞外基质进而影响 BBB 结构完整,在脑缺血大鼠模型中发现 MMP-9 表达明显增加而继发脑水肿及脑损伤,经人工麝香酮干预后 MMP-9 表达下降,脑组织中 EB 含量减少,脑水肿减轻,故而认为人工麝香酮可能通过抑制 MMP-9 表达而维持 BBB 结构完整,保护脑组织<sup>[47]</sup>。麝香酮尚可联合使用以增加它药进入脑组织的浓度,从而发挥脑组织的保护作用,在麝香酮联合灯盏花素后,发现脑缺血再灌注损伤模型大鼠脑组织中 EB 含量明显减低,蛋白免疫印迹法 (Western blot) 结果显示 MMP-2, MMP-9 蛋白的表达下降,表明联合用药可改善 BBB 通透性、保护受损脑组织<sup>[48]</sup>。

**2.3 人参降低 BBB 通透性** 人参为益气安神要药,常用于小儿风痰惊痫等病证。药理研究发现其主要成分人参皂苷用于中枢神经系统疾病,具有保护神经元及缺血再灌注损伤的作用<sup>[49-50]</sup>。

如在予以人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 的缺血/再灌注模型大鼠中,发现 EB 渗透率及 MMPs 表达明显下降,表明其可能通过保护 BBB 结构完整以发挥保护中枢神经系统的作用<sup>[51]</sup>。张楠等<sup>[52]</sup>还发现脑缺血再灌注早期发生炎症反应可导致 BBB 损伤,人参配伍三七粉可下调促炎因子白细胞介素 (IL)-1, TNF- $\alpha$  的表达,提高抗炎因子 IL-10 的表达,从而降低该损伤组织内 EB 的含量,使得 BBB 通透性改善,进而发挥保护脑组织作用。

**2.4 黄芪降低 BBB 通透性** 黄芪为补气要药,并可助气以通调血脉,其主要成分为多糖、黄酮及三萜黄芪苷等化合物,近年研究发现黄芪在中枢神经系统疾病方面作用显著,具有抗神经炎症、抗细胞凋亡、抗氧化应激、重建微循环及促神经修复等作用<sup>[53]</sup>。

前期研究发现,黄芪主要活性成分黄芪甲苷可显著减少脑缺血再灌注模型大鼠脑组织的 EB 含量,并上调紧密连接相关蛋白 Occludin, ZO-1 的表达,下调 IL-1 $\beta$  含量及 MMP-9 的表达,从而改善 BBB 通透性以发挥脑保护作用<sup>[54-56]</sup>。在黄芪甲苷对  $\beta$  淀粉样蛋白 1-42 (A $\beta$ <sub>1-42</sub>) 诱导 BBB 损伤的研究中发现,黄芪甲苷可显著提高 bEnd. 3 细胞活性,下调活化的半胱氨酸蛋白酶-3 (cleaved Caspase-3)/Caspase-3 表达,上调 ZO-1, Claudin-5, Occludin 表达,进而降低 BBB 的荧光素钠通过率,表明黄芪甲苷保护 BBB 的作用可能与提高 bEnd. 3 细胞活性及增加 BBB 的紧密连接蛋白表达有关<sup>[57]</sup>。黄芪的另一主要活性成分黄芪多糖,在研究中发现其能改善阿尔茨海默病模型小鼠 BBB 通透性,进而减轻脑组

织水肿的程度<sup>[58]</sup>。

**2.5 芍药降低 BBB 通透性** 芍药苷为毛茛科植物芍药的主要活性成分,在中枢神经系统疾病中作用广泛,具有改善受损 BBB 通透性、减少蛋白渗漏及保护神经元与抗细胞凋亡等作用<sup>[59]</sup>。研究发现芍药苷可改善局灶性脑缺血大鼠模型中 BBB 的通透性,并可减少蛋白的渗出及脑水肿的程度,从而发挥脑保护作用<sup>[60]</sup>。对于  $A\beta_{1-42}$  介导的 BBB 体外损伤模型,芍药苷也表现出显著的 BBB 保护作用<sup>[61]</sup>。

**2.6 中药复方降低 BBB 通透性** 研究证实中药通过配伍协同增效,在改善 BBB 病理结构,降低 BBB 通透性,保护神经元方面具有重要作用。如对于脑缺血再灌注引起的 BBB 受损,以调气开通玄府法组方的三化汤(大黄、枳实、厚朴、羌活)可明显降低 BBB 对 EB 的通透率,降低血清 S100B 的含量,表明本方有一定的保护受损 BBB 的作用<sup>[62]</sup>。补阳还五汤(黄芪、当归尾、赤芍、川芎、地龙、桃仁、西红花)在脑部疾病中运用广泛,近年学者在神经元,胶质细

胞, BBB, 单胺类神经递质,炎症反应等多个方面就其对脑作用的机制作了研究<sup>[63]</sup>。尤其对于 BBB,研究认为其通过激活磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)通路,下调 MMP-9, MMP-2, IL-6, Bax, VEGF, 血管性血友病因子(vWF), 水通道蛋白 4(AQP-4) 的表达,上调 Bcl-2, Occludin, ZO-1, JAM-A, Claudin-5 的表达,进而发挥保护 BBB 的作用<sup>[64-66]</sup>。桃红四物汤(桃仁、西红花、当归、地黄、川芎、白芍)是补血活血代表方,研究发现其有促进血管内皮增殖、促进血液循环及保护神经的作用,临床常用治癫痫疾患,取得良好抗痫效果<sup>[67]</sup>;在对其机制研究中发现,本方可上调 BBB 紧密连接蛋白 ZO-1, Occludin 蛋白表达,进而改善 BBB 通透性,表明这可能是其发挥抗痫作用的机制<sup>[68]</sup>。尚有对加味四君子汤、丹溪痛风方等改善 BBB 通透性的研究,验证均可明显改善 BBB 的通透性,进而发挥对脑组织的保护作用<sup>[69-70]</sup>。中药调控 BBB 通透性的作用及机制总结见表 1。

表 1 中药调控 BBB 通透性的作用及机制总结

Table 1 Summary of function and mechanism of traditional Chinese medicine in regulating BBB permeability

调控作用	中药	可能的作用机制	参考文献	
增加 BBB 通透性	冰片	小分子双环单萜的物质属性	[12]	
		减少 BBB 紧密连接结构、增加 BBB 吞饮囊泡功能	[14-15]	
		抑制 P-gp 表达	[18-19]	
		增加 AEDs 在脑组织中的浓度	[21]	
		纳米药物包载增加药物靶向投递	[24-25]	
	麝香	具有脂溶性的物质属性	[26]	
		干扰 BBB 的结构完整性	[27]	
	石菖蒲	影响正常大鼠脑组织的紧密连接	[30]	
		与增加脑内 5-HT, 下调紧密连接蛋白 ZO-1, Occludin, Claudin-5, P-gp, 上调 A1AR, A2AAR 相关	[31,33]	
		增加 AEDs 在脑组织中的浓度	[34]	
	复方	如复方丹参滴丸,可抑制 P-gp 表达	[36]	
降低 BBB 通透性	冰片	改善 BBB 超微结构,维持 BBB 紧密连接稳定,抗凋亡,抗炎	[38]	
		上调 SOD 活性,下调 MPO 活性剂 TNF- $\alpha$ 表达	[39-40]	
		上调 ZO-1 及 Claudin-5 表达,下调 MMP-2 及 MMP-9 水平	[41-43]	
	麝香	改善微循环障碍	[44-45]	
		减少白蛋白渗出	[46]	
			降低 MMP-2, MMP-9 表达	[47-48]
	人参片	下调 MMPs 表达	[51]	
		下调 IL-1, TNF- $\alpha$ , 上调 IL-10 表达	[52]	
	黄芪片	上调 Occludin, ZO-1, 下调 IL-1 $\beta$ , MMP-9 表达	[54-56]	
		提高 bEnd. 3 细胞活性,增加紧密连接蛋白表达	[57]	
白芍	减少蛋白渗漏、抗细胞凋亡	[59]		
复方	三化汤,可降低 S100B 表达	[62]		
	补阳还五汤,可激活 PI3K/Akt 通路,下调 MMP-9, MMP-2, IL-6, Bax, VEGF, vWF, AQP-4 表达,上调 Bcl-2, Occludin, ZO-1, JAM-A, Claudin-5 表达	[64-66]		
	桃红四物汤,可促进血管内皮增生,促进血液循环及保护神经,可上调 ZO-1, Occludin 表达	[68]		

### 3 结语

在生理状态下, BBB 严格限制血液与脑组织间的物质交换以对脑组织发挥保护作用;而在病理状态下,一方面脑病的发生使得 BBB 通透性发生改变,另一方面, BBB 通透性发生改变,使得大脑易于受到如血液毒素、蛋白或细胞的侵袭,致使脑病发生或反复;另外,在病理状态下的 BBB 阻挡大多数治“脑”药物进入脑组织,则严重影响了疾病的治疗。可知, BBB 对于脑功能的维持及脑病的发生、发展、治疗作用关键。

综合上文, 中药可通过调控 BBB 的通透功能进而起到保护脑组织及治疗脑病的作用。针对 BBB 的通透功能变化, 中药可通过多种途径双向调节 BBB 通透性, 既可开放 BBB, 助它药从血入脑; 又能降低病理状态下 BBB 的通透性, 以保护脑组织。中药调控 BBB 的通透功能, 主要与改善 BBB 的超微结构、调节紧密连接相关的蛋白表达、调节炎性介质或促炎因子的表达等机制相关, 而其又可借助载体或通过调节 BBB 转运蛋白的表达进而提高脑组织中的药物浓度。

目前对于运用中药调控 BBB 通透功能仍有诸多问题有待探究。首先, 虽然已发现 BBB 通透功能发生病理改变在脑病中具有重要作用, 然而临床尚缺乏诊断方法以客观评价 BBB 的通透功能, 因此运用中药调控 BBB 通透功能的时机仍有待进一步研究。其次, 可调控 BBB 通透功能的中药众多, 如何在临床中辨证使用还需不断实践总结。第三, 近年来对中药调控 BBB 通透功能的作用机制已有一定认识, 然具体类属中药在病理状态下对 BBB 的保护机制与对 BBB 的通透性调控机制尚有待研究。进一步明确中药调控 BBB 通透性的作用机制将可能增加药物的脑靶向递送, 从而提高脑系疾病的疗效。

#### [参考文献]

[1] Keaney J, Campbell M. The dynamic blood-brain barrier [J]. FEBS J, 2015, 282(21): 4067-4079.  
[2] Ballabh P, Braun A, Nedergaard M. The blood-brain barrier: an overview: structure, regulation, and clinical implications [J]. Neurobiol Dis, 2004, 16(1): 1-13.  
[3] Almutairi M M, Gong C, XU Y G, et al. Factors controlling permeability of the blood-brain barrier [J]. Cell Mol Life Sci, 2015, 73(1): 57-77.  
[4] LI Y J, WANG Z H, ZHANG B, et al. Disruption of the blood-brain barrier after generalized tonic-clonic seizures correlates with cerebrospinal fluid MMP-9 levels [J]. J

Neuroinflammation, 2013, 10: 80.  
[5] 张晓杰, 费洪新, 刘得水, 等. 丹溪痛风方对阿尔茨海默病小鼠血脑屏障通透性和海马  $\beta$  淀粉样蛋白<sub>1-40</sub> 的影响及机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(22): 118-123.  
[6] 袁旭, 李政, 王晓天, 等. 中药及其有效成分在抗癫痫中的作用与机制 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(1): 9-18.  
[7] 韩冉, 马涛, 张志辰, 等. 地黄饮子治疗阿尔茨海默病的实验研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(21): 124-130.  
[8] 骆志昭, 李博, 雷颖. 数据挖掘三位中医儿科专家对小儿脑系疾病的用药规律 [J]. 现代中药研究与实践, 2017, 31(5): 68-70, 86.  
[9] 李煌, 张玉琴, 阙金花, 等. 中药有效成分对血脑屏障的影响研究概况 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(11): 4733-4736.  
[10] 张庆美, 刘美斯, 王永丽, 等. 头痛引经药源流探析 [J]. 世界中西医结合杂志, 2018, 13(8): 1054-1057.  
[11] 倪彩霞, 曾南, 汤奇, 等. 芳香开窍药对正常小鼠血脑屏障通透性的影响 [J]. 江苏中医药, 2011, 43(2): 88-89.  
[12] Tambe R, Jain P, Patil S, et al. Antiepileptogenic effects of borneol in pentylenetetrazole-induced kindling in mice [J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2016, 389(5): 467-475.  
[13] 林咸明, 陈华德, 严建伟, 等. 穴位注射“冰片液”对血脑屏障通透性的影响 [J]. 针刺研究, 2003, 28(2): 99-101.  
[14] 陈艳明, 王宁生. 冰片对血脑屏障体外模型细胞间紧密连接和细胞吞饮囊泡的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(7): 632-634.  
[15] 葛朝莉, 韩漫夫, 白润涛, 等. 冰片促进血脑屏障开放的超微结构研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2008, 6(10): 1183-1185.  
[16] ZHENG Q, CHEN Z X, XU M B, et al. Borneol, a messenger agent, improves central nervous system drug delivery through enhancing blood-brain barrier permeability: a preclinical systematic review and Meta-analysis [J]. Drug Deliv, 2018, 25(1): 1617-1633.  
[17] ZHANG Q L, FU B M, ZHANG Z J. Borneol, a novel agent that improves central nervous system drug delivery by enhancing blood-brain barrier permeability [J]. Drug Deliv, 2017, 24(1): 1037-1044.  
[18] 袁卓, 张军平, 刘养凤, 等. P-糖蛋白与冰片促血脑屏障生理性开放的关系探讨 [J]. 天津中医药, 2006, 23(3): 261-262.  
[19] 张郑, 杨黎, 朱凯莉, 等. 丹参素冰片酯影响大鼠脑组

- 织 P-糖蛋白表达研究[J]. 中国药理学通报, 2017, 33(8): 1114-1119.
- [20] 徐娟玉, 朱乐婷, 俞雅珍, 等. 冰片对小儿难治性癫痫血清和脑脊液丙戊酸钠浓度的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(9): 1138-1140.
- [21] 任赵燕, 张卫国, 杨莹, 等. 冰片对苯妥英钠血药及脑浓度影响的实验研究[J]. 山东中医杂志, 2015, 34(8): 605-606, 617.
- [22] 高彩芳, 朱颖, 夏加璇, 等. 冰片和薄荷醇在促进纳米制剂跨越生理屏障中的应用[J]. 中草药, 2018, 49(12): 2763-2768.
- [23] 王璐婷, 奉建芳, 胡凯莉. 中药纳米制剂在脑部疾病治疗中的应用[J]. 中成药, 2015, 37(9): 2011-2018.
- [24] ZHANG L, HAN L, QIN J, et al. The use of borneol as an enhancer for targeting aprotinin-conjugated PEG-PLGA nanoparticles to the brain[J]. Pharm Res, 2013, 30(10): 2560-2572.
- [25] 吕长江, 张蓉蓉, 周军, 等. 冰片鸦胆子油纳米乳的制备及对大鼠脑胶质瘤的抑瘤作用研究[J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(7): 780-786.
- [26] 张普照, 黄美华, 罗云, 等. 林麝麝香化学成分研究[J]. 中药材, 2019, 42(2): 331-333.
- [27] CHEN Z Z, LU Y, DU S Y, et al. Influence of borneol and muscone on geniposide transport through MDCK and MDCK-MDR1 cells as blood-brain barrier *in vitro* model[J]. Int J Pharm, 2013, 456(1): 73-79.
- [28] 童俊, 王俊俊, 陈勇. 麝香酮对姜黄素在大鼠体内药动学及脑分布的影响[J]. 湖北大学学报: 自然科学版, 2018, 40(6): 609-614.
- [29] 唐洪梅. 石菖蒲治疗脑病的物质基础研究[J]. 时珍国医国药, 2002, 13(1): 1-2.
- [30] 姜春风, 刘鑫, 贡济宇, 等. 石菖蒲对血脑屏障通透性的调节作用及机制研究进展[J]. 人参研究, 2018, 30(1): 44-45.
- [31] 胡园, 袁默, 刘屏, 等. 石菖蒲对血脑屏障超微结构及通透性的影响[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(3): 349-351.
- [32] 吴雪, 欧阳丽娜, 向大位, 等. 冰片及石菖蒲促进羟基红花黄色素 A 透过血脑屏障的实验研究[J]. 中草药, 2011, 42(4): 734-737.
- [33] WU J Y, LI Y J, YANG L, et al. Borneol and A-asarone as adjuvant agents for improving blood-brain barrier permeability of puerarin and tetramethylpyrazine by activating adenosine receptors[J]. Drug Deliv, 2018, 25(1): 1858-1864.
- [34] 吴珊, 王凌. 石菖蒲促进卡马西平透过血脑屏障的实验研究[J]. 福建医药杂志, 2013, 35(5): 67-68, 84.
- [35] 蒋莉娅, 黄继人, 张卫东, 等. 复方丹参滴丸治疗颅脑外伤伴发间脑癫痫的临床研究[J]. 北京中医药大学学报, 2011, 34(9): 645-648.
- [36] 贾晨, 刘玉亭, 尹稳, 等. 复方丹参滴丸对卡马西平在正常大鼠及难治性癫痫大鼠脑内分布的影响[J]. 中草药, 2017, 48(18): 3768-3774.
- [37] 汪宏锦, 吴俊杰, 薛强, 等. 冰片对血脑屏障通透性的双向调节作用影响因素及机制探讨[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(11): 2200-2207.
- [38] DONG T, CHEN N, MA X, et al. The protective roles of *L-borneolum*, *D-borneolum* and synthetic borneol in cerebral ischaemia via modulation of the neurovascular unit[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 102: 874-883.
- [39] 邵新然, 蔡克瑞, 贾茹, 等. 冰片对脑缺血再灌注损伤模型大鼠炎症反应和血脑屏障通透性的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(13): 1558-1560.
- [40] 闫磊, 胡江平, 邵新然, 等. 淫羊藿苷联合冰片对脑缺血-再灌注损伤模型大鼠抗氧化活性、炎症反应和血脑屏障通透性影响[J]. 陕西中医, 2018, 39(12): 1659-1662.
- [41] 徐露, 张太君. 冰片配伍灯盏花素对大鼠脑缺血再灌注损伤血脑屏障通透性的影响[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(1): 74-76.
- [42] 徐露, 张太君. 冰片联合灯盏花素对缺氧/复氧损伤血脑屏障通透性的影响[J]. 中国中医药信杂志, 2016, 23(2): 76-78.
- [43] 王建, 曲晓兰, 范存东, 等. 冰片配伍红花对大鼠大脑中动脉脑缺血的影响及其机制研究[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(23): 2410-2415.
- [44] 冯巧巧, 刘军田. 麝香酮药理作用研究进展[J]. 食品与药品, 2015, 17(3): 212-214.
- [45] 刘源香, 李谨, 杨继国. 麝香的药理作用及临床应用研究概况[J]. 山东中医杂志, 2014, 33(8): 693-694.
- [46] 吕丽莉, 张作平, 黄伟, 等. 麝香酮对局灶性脑缺血大鼠模型的保护作用及对 BBB 转运功能的影响[J]. 中药药理与临床, 2009, 25(2): 31-35.
- [47] 徐秋英, 刘亚敏, 沈强, 等. 人工麝香对大鼠局灶性脑缺血再灌注后大脑 MMP-9 mRNA 及其蛋白表达的影响[J]. 热带医学杂志, 2011, 11(8): 875-878, 997.
- [48] 徐露, 苏祖禄. 麝香酮联合灯盏花素对大鼠脑缺血再灌注损伤后血脑屏障的保护作用[J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(13): 1390-1393.
- [49] 季宇彬. 中药有效成分药理与应用[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 662-673.
- [50] 杜依楚, 潘玉君. 人参皂苷 R<sub>g1</sub> 在神经系统疾病中的作用机制进展[J]. 医学研究杂志, 2016, 45(10): 178-182.
- [51] 王睿, 王广基, 吴晓兰, 等. 人参皂甙 R<sub>g1</sub> 减轻缺血/再灌注引起的血脑屏障结构破坏以保护中枢神经系

- 统(英文)[J]. 中国天然药物, 2013, 11(1): 30-37.
- [52] 张楠, 黄鑫, 戴雨霖, 等. 人参三七配伍对脑缺血再灌注损伤小鼠血脑屏障通透性及脑组织炎症反应的影响[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(7): 1580-1583.
- [53] 周龙云, 田子睿, 刘书芬, 等. 黄芪对中枢神经系统的药理作用及毒理研究现状[J]. 中草药, 2018, 49(20): 4935-4944.
- [54] 曲友直, 赵燕玲, 李敏, 等. 黄芪甲苷对脑缺血再灌注后血脑屏障的保护作用及 occludin 蛋白表达的影响[J]. 卒中与神经疾病, 2010, 17(2): 92-93, 96.
- [55] 曲友直, 李敏, 赵燕玲, 等. 黄芪甲苷对大鼠脑缺血再灌注后血-脑屏障的保护作用及 ZO-1 蛋白表达的影响[J]. 临床神经病学杂志, 2009, 22(4): 278-280.
- [56] 曲友直, 杨震, 李敏, 等. 黄芪甲苷对脑缺血再灌注后血脑屏障的保护作用及 IL-1 $\beta$  含量、MMP-9 蛋白表达的影响[J]. 卒中与神经疾病, 2016, 23(6): 389-391.
- [57] 张乐裕, 刘晨阳, 于顾然. 黄芪甲苷对 A $\beta$ <sub>1-42</sub> 诱导的体外血脑屏障模型损伤的影响及机制探究[J]. 中草药, 2018, 49(17): 4099-4105.
- [58] 费洪新, 高音, 孙丽慧, 等. 黄芪多糖对阿尔茨海默病小鼠海马组织的影响[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(16): 4426-4429.
- [59] 杨丽梅, 岳广欣. 白芍总苷及其神经精神药理作用研究概况[J]. 河北中医, 2017, 39(4): 614-618.
- [60] 孙蓉, 吕丽莉, 郭守东, 等. 芍药苷对局灶性脑缺血模型及血脑屏障的影响[J]. 哈尔滨商业大学学报: 自然科学版, 2005(4): 405-410.
- [61] 刘晨阳, 于顾然. 芍药苷对纤维状 A $\beta$ <sub>1-42</sub> 介导的血脑屏障体外模型损伤的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(1): 163-166, 226.
- [62] 樊凯芳, 李晓亮, 梁晓东, 等. 三化汤对大鼠脑缺血再灌注后血脑屏障损伤的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(7): 181-184.
- [63] 费洪新, 姜波, 张英博, 等. 补阳还五汤对脑组织作用机制的研究进展[J]. 中医药信息, 2015, 32(1): 125-127.
- [64] 张运克, 车志英, 李可. 补阳还五汤联合骨髓间充质干细胞移植脑缺血再灌注大鼠脑组织紧密连接蛋白的表达[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(1): 55-60.
- [65] 仇志富, 吴晓光. 补阳还五汤对脑损伤大鼠脑组织凋亡信号通路的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(16): 3979-3982.
- [66] 吴晓光, 仇志富, 孟杰, 等. 补阳还五汤对脑出血模型大鼠脑组织 PI3K、Akt、Bcl-2、BAX 蛋白表达的影响[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(40): 5933-5938.
- [67] 李双双, 郭春燕. 桃红四物汤化学成分及药理作用研究进展[J]. 神经药理学报, 2016, 6(4): 42-49.
- [68] 徐龙进, 唐吉友, 周晓娟, 等. 桃红四物汤抗癫痫作用机制研究[J]. 中草药, 2017, 48(15): 3117-3121, 3126.
- [69] 唐冰镕, 李花, 刘旺华, 等. 加味四君子汤对脑缺血大鼠脑组织 Occludin, ZO-1, Claudin-1 蛋白及其 mRNA 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(15): 57-63.
- [70] 张晓杰, 费洪新, 刘得水, 等. 丹溪痛风方对阿尔茨海默病小鼠血脑屏障通透性和海马  $\beta$  淀粉样蛋白<sub>1-40</sub> 的影响及机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(22): 118-123.

[责任编辑 孙丛丛]