

活血化瘀药及其有效成分对缺血性脑损伤的治疗作用

刘华 廖维靖 杨万同

[关键词] 中药;活血化瘀;脑缺血;综述

中图分类号:R743.3,R285.6 文献标识码:A 文章编号:1006-9771(2003)12-0726-02

缺血性脑血管疾病是临床常见危重病,占脑卒中总数的 75%—85%^[1]。由于缺血引起的脑损伤是导致中枢神经系统功能受损的重要原因,因此,防治脑缺血成为治疗缺血性脑损伤的关键之一。中医认为,缺血性脑卒中的发生主要与风、火、痰、瘀、虚等因素有关,尤其与瘀关系最为密切,故“活血化瘀”是主要治则。本文将近年来有关活血化瘀药及其有效成分对缺血性脑损伤治疗作用的研究进展作一介绍。

1 改善脑循环

1.1 增加脑血流量 脑血流灌注不足或外周血管阻力增加所致脑血流量减少可引起脑组织形态和功能的改变。王世军等采用多普勒微循环动态分析仪观察到,川芎嗪(川芎有效成分之一)可增加生理及高分子右旋糖苷所致微循环障碍小鼠脑区血流量^[2]。

1.2 改善血液流变学 血液黏稠度与缺血性脑血管病有关。殷凤等观察复方当归饮对大鼠及心脑血管缺血性疾病患者血液流变学的影响时发现,缺血大鼠全血黏度(高切、低切)、血浆黏度、血细胞比容、红细胞电泳时间等指标较用药前均有明显改善;20 例已确诊心脑血管缺血性疾病患者服药前后的血液流变学指标同样有显著改善^[3]。近年来,白细胞与心脑血管疾病的关系愈来愈受到关注,白细胞流变学异常可导致微循环障碍,造成组织缺血、坏死。刘元元等发现,黄芪苷 IV 在 25—250 μg/ml 剂量范围内能改善白细胞的变形能力,明显降低损伤白细胞阻塞率,电镜下观察到 50 μg/ml XGA 对损伤白细胞有修复作用^[4]。

1.3 抑制血小板聚集 血小板活化后黏附聚集成血栓,阻塞血管引起缺血。张胜等发现,灯盏花素(灯盏花有效成分)葡萄糖注射液可使大鼠血液中纤维蛋白降解酶活性明显增加,有显著的抗血栓形成作用,而且可显著延长小鼠血液凝血时间,降低家兔脑血管阻力,改善实验动物的脑血液循环^[5]。

2 减轻脑水肿,改善脑能量代谢

2.1 减轻脑水肿 脑缺血引起的脑水肿与脑疝形成有关,是脑卒中早期死亡的重要原因。曾祥发等发现,丹参可明显降低急性脑缺血再灌注大鼠脑组织含水量,脑组织钠含量也显著降低。另外,通过伊文思兰染色,发现丹参可使脑组织兰染出现率明显降低并且兰染程度也减轻,提示丹参对缺血性损伤所

致的血脑屏障完整性破坏具有一定的保护作用^[6]。

2.2 改善脑能量代谢 细胞能量代谢障碍是各种脑缺血性疾病共同的病理生理改变,是引起神经细胞损伤的主要原因。刘雯等采用 SK-N-SH 细胞无糖培养方法建立细胞能量代谢障碍模型。结果无糖培养细胞皱缩,形态不完整,加入三七总甙后细胞形态正常,神经细胞存活数增加,细胞凋亡率降低,表明三七总甙对能量代谢障碍引起的细胞损伤有保护作用^[7]。Kuang 等用微透析(microdialysis)和高效液相色谱法发现腺嘌呤核苷及其代谢物肌苷、次黄嘌呤、黄嘌呤在缺血后急剧上升,随后下降至近正常水平,代谢物在再灌注未保持在高水平;而用丹参治疗后,变化幅度在不同时间点显著降低,而且病理检查结果证实丹参预防给药可更好地保护缺血脑组织 CA1 区的锥体细胞^[8]。

3 保护神经细胞,改善脑功能

提高脑组织神经元对缺血、缺氧的耐受性可延长缺血性脑血管病的治疗时间窗。李源等发现,脑缺血诱导保护性 HSP70 表达,用川芎嗪干预可使缺血大鼠皮层 HSP70 表达明显增强,皮层神经细胞的缺血性损伤减轻^[9]。

4 减轻炎症反应及免疫损伤

4.1 减轻炎症反应 炎症反应在急性脑缺血后的神经元损伤中起重要作用。缺血和再灌注早期产生的细胞因子和黏附分子构成了缺血性损伤向炎性损伤转变的基础。李岚等研究发现,缺血及再灌注后模型动物纹状体内白介素-1(interleukine-1 β , IL-1 β)含量明显增多,川芎嗪治疗后 IL-1 β 显著降低^[10]。刘军等的研究显示,丹参具有抑制脑缺血再灌注区细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecular, ICAM-1)表达,从而减轻相应区域白细胞浸润^[11]。

4.2 减轻免疫损伤 脑缺血一再灌注后启动补体系统,产生免疫损伤。刘玉华等证实,脑缺血一再灌注后脑组织 C3、C4 沉积增多并出现明显的病理改变,提示补体的损伤作用。用复方水蛭合剂治疗后, C3、C4 含量较模型组明显减少,病理损害较模型组轻^[12]。近年来一些研究显示,急性缺血性脑血管疾病的发生、发展与红细胞免疫功能变化有密切关系。徐瑶等研究发现,补阳还五汤能增加红细胞 C3b 受体花环率,降低红细胞免疫复合物受体花环率,改善脑缺血引起的继发性红细胞免疫黏附,对大鼠脑缺血损伤有保护作用^[13]。

5 抗氧化作用

大量研究表明,氧自由基介导的自由基连锁反应是急性脑梗死神经元损伤的重要原因。组织损伤诱发自由基产生的同时,机体需氧细胞也开始调动其自身抗氧化防御机制,如产生超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化物酶(peroxidase, POD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)、谷胱甘肽过氧化物

基金项目:国家自然科学基金项目(No.39970935 和 No.30271671);湖北省自然科学基金项目(No.98J099);湖北省科技厅攻关项目(No.992P1210)。

作者单位:430071 湖北武汉市,武汉大学中南医院康复科。作者简介:刘华(1978-),女,湖北武穴市人,硕士,医师,主要研究方向:脑血管疾病康复。

酶(glutathione peroxidase, GSH-PX)等,以防止或修复自由基损伤。Kondo 等研究发现,黄连解毒汤可使治疗组 Cu/Zn SOD 高表达,缺血性神经元死亡率显著降低,对脑缺血诱导的神经元死亡有保护作用^[14]。

6 调节神经递质或介质紊乱

研究表明,脑缺血后多巴胺(dopamine, DA)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、肾上腺素(epinephrine, E)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)含量下降,并与脑卒中症状呈负相关。Cheng 等利用微透析法研究丹参对脑缺血的保护作用,发现缺血沙土鼠纹状体细胞外液中 DA、NE、5-HT 及其代谢物高香草酸和 5-羟基吲哚乙酸含量增加,而用丹参治疗后显著下降^[15]。

7 拮抗神经毒性作用

7.1 降低兴奋性氨基酸(excitatory amino acids, EAAs)含量 脑缺血后 EAAs(如谷氨酸、甘氨酸、天门冬氨酸等)的释放与神经损伤密切相关。邓志宽等观察到,随着缺血时间的延长,脑干组织 EAAs 含量不断升高,神经元损伤也越趋严重,而用海风藤治疗后能有效降低脑干缺血区 EAAs 含量^[16]。

7.2 减轻 Ca^{2+} 超载 神经元 Ca^{2+} 超载是缺血脑组织神经元死亡的主要原因。李建生等研究发现,川芎嗪和参脉针剂能明显降低老龄大鼠脑缺血再灌注脑组织 Ca^{2+} 含量,参脉注射液能降低 Ca^{2+} -ATP 酶活性^[17]。胡书群等指出, Ca^{2+} /CaM 依赖性蛋白激酶 II 对缺血敏感,红花黄色素能拮抗脑缺血诱导的该酶活性抑制^[18]。

8 调节内皮素对脑缺血影响

研究表明,内皮素与脑血管痉挛及缺血性脑损伤关系密切。莫孙炼等利用补阳还五汤拆方治疗实验性脑缺血大鼠,观察到总方组及活血组脑皮层梗死面积显著减小,血浆内皮素(endothelin-1, ET-1)浓度显著降低^[19]。Wu 等采用原位杂交发现,ET-1 基因在缺血再灌注后表达显著增加,丹参治疗后显著降低^[20]。

9 抑制神经细胞凋亡

近年来的研究显示,缺血后神经元的死亡有坏死和凋亡两种形式。Wu 等研究发现,缺血侧脑皮质和尾状核凋亡细胞显著增多,用丹参治疗后凋亡细胞数目明显减少^[21]。

综上所述,活血化瘀药能通过多种机制对缺血性脑损伤产生保护作用,为临床治疗提供了依据。丹参注射液、灯盏花注射液等在治疗缺血性脑血管疾病中疗效确定。近年来,随着生化技术、药物提纯技术及高精度测量仪器的应用,研究人员可提取活血化瘀药中发挥特定作用的有效成分,并将有效成分如阿魏酸钠、灯盏花素等单独应用,解决了以前对中药作用机制不清楚,剂量控制及代谢难以监测的问题。但其中也存在一些让我们感到困惑的问题。例如:当归和其有效成分阿魏酸钠发挥作用有区别,是否因当归中还存在其他有效成分,还是存在促进阿魏酸钠发挥作用(结合配体、改变构型等)的成分。磁共振技术(magnetic resonance imaging, MRI)作为一种非损伤性检测手段,极有可能在今后的中药研究中发挥作用。如用传统中药有效成份不同配伍对脑缺血模型进行的研究中,可用 MRI 实时跟踪观察脑缺血区在药物影响下的变化,评估中药的组成成份及其配方对脑梗死造成的脑缺血的治疗作用。因此,对活血化瘀药的研究,以后应围绕活性成分及其相互作用来开展,为

活血化瘀理论的发展提供更充分的证据。

[参考文献]

- [1] 蒲传强,郎森阳,吴卫平主编.脑血管病学[M].北京:人民军医出版社,1999.175.
- [2] 王世军,李定格,史仁华,等.川芎嗪、丹参注射液对正常状态及实验性微循环障碍小鼠脑微循环的影响[J].中国微循环,2000,4(4):213—215.
- [3] 殷凤,郭玲琳,赖善庭,等.复方当归饮对大鼠及心脑血管缺血性疾病患者血液流变学的影响[J].山西医科大学学报,2001,32(2):149.
- [4] 刘元元,戴稼禾,陈良钊,等.黄芪苷 IV 对损伤的人血白细胞变形能力的影响[J].上海医科大学学报,1998,25(5):361—364.
- [5] 张胜,程茂波,戴肪,等.灯盏花素葡萄糖注射液的药理学研究[J].哈尔滨商业大学学报(自然科学版),2002,18(2):137—141.
- [6] 曾祥发,任丁,陈耀华,等.丹参对大鼠急性脑缺血再灌注后脑水肿的作用观察[J].临床实用神经疾病杂志,1994,1(2):78—80.
- [7] 刘雯,吴青锋,李华,等.三七皂甙对无糖培养引起 SK-N-SH 细胞损伤的保护作用[J].上海中医药杂志,2002,36(2):46—48.
- [8] Kuang P, Tao Y, Shi J. Effect of radix Salviae miltiorrhizae on extracellular adenosine and evaluation of its protective efficacy in ischemia reperfusion rat microdialysis, HPLC and histopathologic studies[J]. J Tradit Chin Med,1997,17(2):140—147.
- [9] 李源,陈振需,谢安,等.川芎嗪对脑缺血一再灌注损伤热休克蛋白 70 表达的影响[J].中华内科杂志,1998,37(5):333—335.
- [10] 李岚,赵光东,张健.川芎嗪对局部脑缺血再灌注模型纹状体内 IL-1 β 的影响[J].中国临床神经科学,2001,9(1):36—37.
- [11] 刘军,匡培根,吴卫平,等.大鼠脑缺血一再灌注区 ICAM-1 表达与白细胞浸润的观察及丹参影响[J].中国神经精神疾病杂志,1999,25(4):198—200.
- [12] 刘玉华,凌卓莹,张素平,等.大鼠脑缺血一再灌注的 C3、C4 和 NO 变化及复方水蛭合剂对其影响[J].上海免疫学杂志,2001,21(3):177—179.
- [13] 徐瑶,卞国武,杨解人.补阳还五汤对大鼠脑缺血损伤的保护作用[J].现代中西医结合杂志,2000,9(11):983—985.
- [14] Kondo Y, Kondo F, Asanuma M, et al. Protective effect of orenge-dokur to against induction of neuronal death by transient cerebral ischemia in the C57BL/6 mouse[J]. Neurochem Res,2000,25(2):205—209.
- [15] Cheng J, Kuang P, Wu W, et al. Effects of transient forebrain ischemia and radix Salviae miltiorrhizae (RS M) on extracellular levels of monoamine neurotransmitters and metabolites in the gerbil striatum - an in vivo microdialysis study[J]. J Tradit Chin Med,1999,19(2):135—140.
- [16] 邓志宽,王东武,何英,等.海风藤对犬脑干缺血兴奋性氨基酸含量的影响及对其缺血损伤的保护作用[J].中国药理学杂志,1997,32(5):276—278.
- [17] 李建生,赵君玖,郭盛典,等.川芎嗪和参麦针剂对老龄大鼠脑缺血再灌注 ATP 酶和自由基代谢变化的影响[J].河南医学研究,2000,9(3):203—207.
- [18] 胡书群,张光毅.红花黄色素对脑缺血 Ca^{2+} /CaMPK II 活性抑制作用的影响[J].徐州医学院学报,1999,19(5):348—351.
- [19] 莫孙炼,郑有顺.补阳还五汤拆方对实验性脑缺血性损伤大鼠脑组织皮层梗塞面积及血浆内皮素的影响[J].中药药理与临床,1997,13(1):1—3.
- [20] Wu W, Kuang P, Li Z. ET-1 gene expression of rat brain during ischemia and reperfusion and the protective effect of radix Salviae miltiorrhizae[J]. J Tradit Chin Med,1997,17(1):59—64.
- [21] Wu W, Kuang P, Li P. Protective effect of radix Salviae miltiorrhizae on apoptosis of neurons during focal cerebral ischemia and reperfusion injury[J]. J Tradit Chin Med,1997,17(3):220—225.

(收稿日期:2003-09-04)