

中药对血脑屏障干预作用的研究进展

丁 兴, 詹 臻*

(南京中医药大学, 江苏 南京 210029)

摘 要: 中药对多种脑源性疾病具有良好的疗效, 这与中药有效成分透过血脑屏障或改善血脑屏障的形态结构和功能有关。总结了近 10 年来单味或复方中药对血脑屏障干预作用的研究进展。研究从整体宏观逐步深入到微观形态学, 达到细胞分子水平, 研究表明中药对血脑屏障的作用机制主要包括提高血脑屏障通透性, 促进其他药物通过, 或降低血脑屏障通透性, 保护脑组织。但中药对血脑屏障的干预作用机制研究仍相当局限, 尚待进一步深入研究。

关键词: 中药; 血脑屏障; 干预

中图分类号: R285

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2006)10-附 1-03

Advances in studies on intervention effect of Chinese materia medica on blood-brain barrier

DING Xing, ZHAN Zhen

(Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

Key words: Chinese materia medica; blood-brain barrier; interventional effect

血脑屏障作为中枢神经系统和血液的分界面, 发挥着非常重要的生理功能, 一方面它允许血液循环中脑组织所需要的营养物质通过, 另一方面能阻挡有害物质的侵入, 将代谢产物排出, 从而维持脑环境稳定, 保证中枢神经系统的正常结构和功能^[1]。在病理情况下, 血脑屏障既是阻止药物通透入脑的障碍, 其破坏又是引发一系列脑组织损伤的中枢。血脑屏障受损则是脑源性疾病发生、发展的重要原因之一。中药治疗多种脑源性疾病具有较好的疗效, 其疗效的取得与中药有效成分透过血脑屏障或改善血脑屏障的形态结构和功能有关, 因而, 中医药对血脑屏障的干预作用也逐渐成为目前研究热点之一。中医对脑自古就有较为丰富而深入的认识, 但由于历史文化等原因, 中医传统理论一贯重心轻脑, 把脑归于奇恒之府, 而位列于五脏六腑之外。传统归经理论以脏腑学说为基础, 因此许多对脑有明显作用的中药, 却归经于心、肝、肾或其他脏腑经络, 这不仅是传统归经理论的局限, 也给中医脑科学的发展造成了很大的障碍。通过现代药理学研究和临床实验观察, 已经有很多中药被证明其有效成分可以作用于脑, 这为研究中药作用于血脑屏障提供了良好的前提和基础。随着电子显微镜和生物技术的发展应用, 发现有些中药或中药单体能迅速通过血脑屏障、促进其他药物通透以及在血脑屏障受到破坏时能降低血脑屏障的通透性, 保护血脑屏障。

1 单味中药及其有效成分对血脑屏障的干预

血脑屏障使脑组织的内环境不受血液成分的改变而突变, 但也降低了治疗药物到达脑组织的能力, 使其达不到有

效的治疗浓度。现代医学研究发现不少中药或其有效成分自身能迅速通过血脑屏障发挥治疗脑内疾病的作用。

郭顺根等^[2]在实验中观察到, 在示踪 8 min 时³H-川芎嗪可较多透过血脑屏障, 并在大脑达到其高峰。示踪剂可较持久而稳定地存留于大脑内, 与血液中相应时相的示踪剂量比值为 1.99, 这表明大脑也是³H-川芎嗪重要的靶器官之一, 并提示川芎的行气活血作用机制可能与改善大脑皮质的血液循环, 促进对心血管活动中枢的调节有密切关系。李瑾碧等^[3]研究麝香酮药动学时, 定量测定 *po* 麝香酮后不同时间内大鼠血和脑组织中麝香酮浓度。结果发现麝香酮 *po* 给药后很快进入血液, 透过血脑屏障并迅速进入脑组织。沈强等^[4]用麝香酮给小鼠 *ig* 后动态观察, 发现麝香酮 5 min 即可透过血脑屏障, 30 min 达峰值; 而尾 *iv* 后 2 min 麝香酮即可达中枢神经系统的各部分。采用 Pulsinelli 的 4 血管闭塞法建立大鼠全脑缺血再灌注模型, 运用免疫组化染色技术观察脑血管内皮细胞 (EC) 间黏附分子 (ICAM-1) 表达, 发现麝香、冰片治疗组均能明显减少 ICAM-1 表达, 提示麝香能在脑缺血再灌注损伤的治疗中发挥一定作用^[5]。游金辉等^[6]通过静脉给药探测³H-天麻苷元和³H-天麻素在小鼠体内的分布, 结果显示天麻素可以透过血脑屏障进入脑内, 并在脑、血及肝中迅速分解为天麻苷元, 然后以天麻苷元的形式存留在脑组织内, 发挥中枢镇静作用。牛建昭等^[7]选用³H 标记白首乌总苷为示踪剂, 经尾 *iv* 小鼠体内, 动态定量研究³H-白首乌总苷在小鼠体内的分布、排泄情况。结果表明在示踪 7 min 时, ³H-白首乌总苷较多透过血脑屏障, 大脑内示踪剂量达到

收稿日期: 2006-03-08

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30070910, 30472123)

作者简介: 丁 兴 (1978—), 女, 江苏南京人, 博士在读, 研究方向为中西医结合基础。 E-mail: qima0025@sina.com

* 通讯作者 詹 臻 Tel: (025) 85811925

高峰,示踪 24 h 时,其量仍然占其高峰量的 52%,表明³H-白首乌总苷在大脑中能较长时间平稳地保持一定量,笔者认为白首乌的延缓脑组织细胞衰老,改善大脑记忆能力和中枢神经系统对机体各部的调节功能与白首乌总苷在大脑中持续而平稳地停留密切相关。唐洪梅等^[8]通过气相色谱-质谱联用的方法测定石菖蒲 ig 后大鼠脑组织的成分,发现通过大鼠血脑屏障进入脑组织的成分按量的多少依次为 β_2 细辛醚、槐香素、 α_2 细辛醚,从而揭示了石菖蒲通过血脑屏障在中枢神经系统发挥作用的物质基础。

2 中药复方对血脑屏障的干预

中药复方是中医药治疗的特色所在,发挥的功效往往远大于构成复方的单味中药的叠加。

童建国等^[9]研究发现活血化瘀方剂可改善脑挫裂伤后血脑屏障的通透性,减轻脑水肿,改善微血管形态及促进微血管生成,利于不可逆性血脑屏障损伤周围的微血管代偿。谭峰等^[10]观察了补阳还五汤对百日咳菌液致大鼠急性脑水肿时血脑屏障与细胞超微结构的影响。结果表明,补阳还五汤可明显地减少脑水肿时鼠脑组织蛋白、伊文思蓝(EB)量,显著减轻脑组织的蓝染范围与程度,轻度减轻左侧大脑皮质毛细血管周围星形胶质细胞突与神经元内线粒体水肿,显著减少脑毛细血管内皮细胞内吞饮小泡的转运,右侧脑组织含水量亦较对照组显著地减少,提示补阳还五汤有保护脑毛细血管内皮细胞与血脑屏障的功能。王桐生等^[11]研究脑创宁对闭合性脑外伤模型小鼠血脑屏障的保护作用,结果发现脑创宁能显著降低脑组织含水量和 EB 量,明显延长小鼠喘息时间,认为其对闭合性脑外伤小鼠血脑屏障有一定的保护作用。乔晋等^[12]以胶原酶诱导家兔脑出血模型,观察不同时间 ig 活血效灵丹对血肿周围脑组织 EB 量的影响。模型组脑组织 EB 量在第 4、7 天均较正常对照组明显增高,且血肿侧明显高于对侧;治疗组血肿周围脑组织 EB 量在造模后第 4、7 天均较模型组降低,认为脑出血后应用活血效灵丹具有保护血脑屏障的作用。李克玲等^[13]用清开灵注射液治疗家兔脑血肿的实验发现,脑血肿形成后脑组织水、 Na^{2+} 、 Ca^{2+} 、EB 水平明显增加, K^{+} 、 Mg^{2+} 降低,反映出血脑屏障受损,通透性增高。而清开灵注射液能降低血脑屏障通透性,促进脑组织内血肿的吸收,对脑水肿有明显的预防作用。

3 中药改变血脑屏障通透性的作用机制研究

中药对于血脑屏障的作用有其独特的双重性。一方面中药自身促进其他药物透过血脑屏障,对治疗起到促进作用;另一方面在血脑屏障受到损伤时,中药能降低其通透性,尽可能的维持、稳定及修复其损伤,保护脑组织。

3.1 提高血脑屏障通透性,促进其他药物通过:薛洪利等^[14]通过实验研究发现,罂粟碱 iv 后注射侧鼠大脑半球 EB 染色有时可波及对侧大脑半球及小脑,认为罂粟碱入血后可迅速扩张小动静脉,使管腔扩大,血流加快、充盈,同时使毛细血管腔扩大,内皮细胞间隙扩大,使血脑屏障开放。董先智等^[15]用电感耦合等离子光谱仪测量给药后昆明小鼠和 Wistar 大鼠脑中顺铂的浓度。实验结果表明实验组脑组织

中顺铂的浓度明显高于对照组及底物组,量效实验表明:经过冰片的促透作用,使顺铂能够以较高浓度在小鼠脑中维持较长时间,证明了冰片对顺铂透过血脑屏障具有促进作用。王宁生等^[16]以 CT 动态扫描为检测手段,比较免 ig 冰片后对血脑屏障的影响,其结果显示免 ig 冰片后,增强扫描时脑组织的 CT 值和密度,与未 ig 冰片兔比较有明显提高,说明冰片可增强血脑屏障的通透性,促进水溶性造影剂泛影葡胺进入大脑实质。刘启德等^[17]给大鼠 ig 10% 的冰片石蜡油后立即尾 iv 庆大霉素,结果发现脑组织中的庆大霉素的浓度明显高于对照组,可见冰片能显著增加血脑屏障的通透性,提高脑组织中的药物浓度。这些都与中药学中所说冰片具有“独行则势弱,佐使则有功”和“芳香走窜,引药上行”之功不谋而合。

这些实验研究证明了某些中药能开放血脑屏障,起到促进其他药物通过血脑屏障的作用。

3.2 降低血脑屏障通透性,保护脑组织:当中枢神经系统(CNS)受到多种因素如脑缺血、缺氧、炎症、外伤等的侵害时,血脑屏障就会遭到破坏,引起局部或广泛的血脑屏障通透性的改变,进而引起脑组织的病理性改变。血脑屏障的结构与功能损害是血管源性脑水肿的病理基础^[18]。药物治疗就是要保护血脑屏障,减少血脑屏障的损伤,稳定脑内环境。在实验中发现有些中药的有效成分可以减少血脑屏障的损伤,保护脑组织。

郭瑞友等^[19]探讨海风藤提取物在老龄大鼠局灶性脑缺血后可能的脑保护作用,结果认为海风藤提取物可减少缺血灶周围神经细胞坏死及迟发性神经元死亡,显著减轻并能抵御局灶性脑缺血后血脑屏障的破坏,从而发挥缺血性脑保护作用。罗玉敏等^[20]观察黄芪甲苷对局灶性脑缺血后血脑屏障破坏的影响时发现,黄芪甲苷组血脑屏障的通透性比单纯的缺血组明显降低,认为黄芪甲苷可以降低血脑屏障的通透性,保护脑组织,是一种脑组织保护剂。王根发等^[21]采用线栓法建立鼠大脑中动脉局灶缺血再灌注模型,发现三七皂苷治疗组可有效降低脑梗死体积,明显减轻脑缺血区血脑屏障的破坏程度,认为三七皂苷能减轻脑缺血再灌注对血脑屏障破坏的程度,对脑缺血再灌注有确切的脑保护作用。

4 存在问题与展望

中医药对脑部疾患的治疗作用有目共睹,研究中药对血脑屏障的干预作用及其作用机制可以为中医药治疗脑病提供理论基础和微观形态学上的依据,同时对于完善中医经理理论乃至完善传统中医理论也颇有益处。但是必须看到,目前无论是研究选择药物的范围,还是研究的手段、方法、使用的模型、研究的力度和广度都有一定的局限性,未能形成系统性研究,这方面也将是今后研究的方向和重点。

References:

- [1] Liu J H, Chen H D. Blood-brain barrier and research of Chinese traditional medicine [J]. *J Zhejiang Coll Tradit Chin Med* (浙江中医学院学报), 1999, 23(2): 59-60.
- [2] Guo S G, Ben C E, Niu J Z, et al. Quantitative study on the distribution and excretion of ³H-tetramethyl-pyrazine in mice [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm* (中国医药学报), 1989, 4(4): 22-23.

- [3] Li J F, Wang N S, Lu H W, et al. Pharmacokinetic study of muscone in rats [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol* (中药新药与临床药理), 2000, 11(4): 208-210.
- [4] Shen Q, Liu Y M. The clinical application and pharmacological effects of musk on nervous system diseases [J]. *Chin J Integr Med Cardio/Cereb Dis* (中西医结合心脑血管病杂志), 2003, 1(4): 217-219.
- [5] Shen Q, Liu Y M, Zhang X A. Effects of musk and borneol on ICAM-1 gene expression of brain microvascular endothelial cells of rat after repetitive ischemia-refusion [J]. *Chin J Integr Med Cardio/Cereb Dis* (中西医结合心脑血管病杂志), 2003, 1(3): 136-138.
- [6] You J H, Tan T Y, Kuang A R, et al. Biodistribution and metabolism of ³H-gastrodin in mice [J]. *J West China Univ Med Sci* (华西医科大学学报), 1994, 25(3): 325-328.
- [7] Niu J Z, Guo S G, Ben C E, et al. Quantitative study on the distribution and excretion of ³H-baishouw total glucoside in mice [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm* (中国医药学报), 1989, 4(6): 30-32.
- [8] Tang H M, Li R. Analysis on chemical composition of acorus tatarinowii schott going through the blood-brain barrier of rat [J]. *Res Tradit Chin Med* (中医药研究), 2002, 18(1): 40-41.
- [9] Tong J G, Wang X R, Zhu G, et al. Experimental study on the therapeutic effect and mechanism of huoxuehuayu-mixture in contusion and laceration of the brain [J]. *Acta Acad Med Mil Tert* (第三军医大学学报), 2001, 23(7): 821-823.
- [10] Tan F, He S L, Yu P L, et al. Influence of Decoction Invigorating Yang for recuperation on blood-brain barrier [J]. *J Emerg Tradit Chin Med* (中国中医急症), 1993, 2(5): 223-225.
- [11] Wang T S, Long Z J, Chen W J. Protective effects of Naochuangning on blood-brain barrier in closed cerebral trauma mice [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med* (中药药理与临床), 2002, 18(6): 41-42.
- [12] Qiao J, Yang Y X, Chen M X, et al. Effects of Huoxue-xiaolingdan on blood-brain barrier and brain ultrastructure after experimental cerebral hemorrhage in rabbits [J]. *J Xi'an Med Univ* (西安医科大学学报), 2002, 23(3): 302-305.
- [13] Li K L, Huang Q F, Jiang Y F, et al. Effects of "Qing Kai Ling" Injection of experimental cerebral hematoma in rabbits [J]. *Chin J Integr Tradit West Med* (中国中西医结合杂志), 1997, 17(2): 91-93.
- [14] Xue H L, Kong L Q, Dong B Y. Experiment and clinical application of papaverine on reversible opening of the blood-brain barrier [J]. *Natl Med J China* (中华医学杂志), 1995, 75(1): 42-43.
- [15] Dong X Z, Tang X A, Gao Q H, et al. Study on the auxo-action of borneol assisting the penetration of DDB across BBB [J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 2002, 37(4): 275-277.
- [16] Wang N S, Liang M R, Liu Q D, et al. Experiment research on "Will have effect when used as an assistant" of borneol [J]. *J Tradit Chin Med* (中医杂志), 1994, 35(1): 461-463.
- [17] Liu Q D, Liang M R, Chen Z X. The influence of borneol on the passing of gentamycin through blood brain barrier [J]. *J Guangzhou Univ Tradit Chin Med* (广州中医学院学报), 1994, 11(4): 37-40.
- [18] Jiang J R, Zhu C. *Modern Theory of Brain Damage* (现代颅脑损伤学) [M]. Shanghai: Second Military Medical University Press, 1999.
- [19] Guo R Y, Zhang S M, Fang S Y, et al. Study on the protective effect of *Piper kadsura* Ohwi on the focal cerebral ischemia in aged rats [J]. *Cent China Med J* (华中医杂志), 2000, 24(4): 177-182.
- [20] Luo Y M, Qin Z. Effects of astragaloside IV, on the damage of blood-brain barrier of rat with focal brain ischemia [J]. *Chin J Clin Neurosci* (中国临床神经科学), 2000, 8(4): 280-281.
- [21] Wang G F, Wang W A, Zhou Y W, et al. Study on protective effect of *Panax notoginseng* saponins on brain ischemic reperfusion damage in rats [J]. *Chin J Clin Rehabil* (中国临床康复), 2002, 6(9): 1268-1269.

升麻族植物药理活性研究进展

高璟春^{1,4}, 张金超^{2,3}, 朱国元⁴, 杨梦苏^{2*}, 肖培根^{1*}

(1. 中国医学科学院 中国协和医科大学药用植物研究所, 北京 100094; 2. 香港城市大学 生物及化学系, 香港; 3. 河北大学 化学与环境科学学院化学系, 河北 保定 071002; 4. 香港城市大学深圳研究院, 广东 深圳 518057)

摘要: 升麻族(tribe Cimicifugeae)隶属毛茛科, 包括铁破锣、黄三七、升麻、类叶升麻和垂果升麻5个属。升麻族植物的特征化学成分是环阿alten烷型三萜和肉桂酸衍生物。近年来由于其多样而显著的生物活性备受关注。我国升麻族植物资源丰富, 应结合现代药理研究成果, 加以开发利用, 发掘新药。综述了该族植物总提物及单体药理活性研究新进展。

关键词: 升麻族; 植物资源; 安全性

中图分类号: R282.71

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2006)10-附3-04

Advances in studies on pharmacological activity of tribe Cimicifugeae

GAO Jing-chun^{1,4}, ZHANG Jin-chao^{2,3}, ZHU Guo-yuan⁴, YANG Meng-su², XIAO Pei-gen¹

(1. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing 100094, China; 2. Department of Biology and Chemistry, City University of Hong Kong, Hong Kong,

收稿日期: 2006-01-19

基金项目: 国家863计划基金资助项目(2003AA222052)

作者简介: 高璟春(1980—), 女, 河北保定人, 博士研究生, 主要从事类叶升麻的化学成分分析及药理研究工作。

E-mail: gjingchun@hyahro.com

* 通讯作者 肖培根 E-mail: xiaopg@public.bta.net.cn; 杨梦苏 BHMAYANG@cityu.edu.hk