

中药药对及其有效成分抗脑缺血损伤的研究进展

毛冬雪, 祝美珍*, 齐景馨, 曾宪晶, 俞睿

广西中医药大学, 广西 南宁 530001

摘要: 药对的配伍规律及其作用机制的深入研究对临床遣药组方及提高疗效具有重要的科学内涵。近年来, 许多脑缺血损伤的防治研究发现, 通过中药药对的合理运用, 实现中药复方的优化组合, 可多靶点、多层面作用于缺血脑组织的神经血管单元, 多途径调控相关信号通道, 明显减轻缺血半暗带脑组织的损伤及脑缺血损伤引起的炎症级联反应和再灌注损伤, 及时恢复脑部血流并有效保护神经元, 取得“复流”与“脑保护”相似的作用, 进一步促进了神经功能的修复。

关键词: 中药药对; 有效成分; 脑缺血损伤; 神经功能; 配伍规律

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)13-3162-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.13.031

Research progress on Chinese materia medica pairs and their active components against cerebral ischemia

MAO Dong-xue, ZHU Mei-zhen, QI Jing-xin, ZENG Xian-jing, YU Rui

Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China

Abstract: The in-depth study on the law of drug pair compatibility and its mechanism has important scientific connotation for the clinical prescriptions and the improvement of curative effect. In recent years, many prevention and treatment of cerebral ischemic injury found that the rational use of Chinese materia medica pairs by optimizing the combination of Chinese medicine compound played a multi-target, multi-level role in the ischemic brain tissue of the neurovascular units, multi-channel regulation of the relevant signal pathways, which can significantly reduce the damage of ischemic penumbra brain tissue, relieve the inflammatory cascade and reperfusion injury caused by cerebral ischemia injury, promptly restore the blood flow in the brain and effectively protect the neurons, achieve “re-flow” and “brain protect” similar effects, and further promote the repair of nerve function.

Key words: Chinese materia medica pairs; active ingredient; cerebral ischemic injury; nerve function; compatibility rule

药对作为中药配伍的基本形式, 是在中医药基本理论的指导下, 以药物功效和治法为依据用药的基本单元, 是沟通单味药与复方的重要桥梁。研究药对的配伍规律及其作用机制对临床遣药组方及提高疗效具有重要的科学内涵。目前, 不少研究者对中药药对及其有效成分抗脑缺血损伤进行了广泛深入的研究, 十分注重组方配伍时中药药对的应用及其作用规律, 通过药对配伍实现全方的优化组合, 进一步提高中药复方的治疗效果。许多研究表明合理的中药药对及其有效成分抗脑缺血损伤疗效显著, 可明显减轻缺血半暗带神经组织的损伤及脑缺

血损伤引起的炎症级联反应和再灌注损伤, 达到了恢复脑部血流并保护神经元的作用, 进一步促进了神经功能的修复。本文对中药药对及其有效成分抗脑缺血损伤的作用机制研究进展进行综述。

1 中药药对抗脑缺血损伤的靶点机制

1.1 中药药对靶向调节炎性因子以减轻脑缺血损伤

张楠等^[1]研究发现与人参和三七单味药相比, 人参和三七配伍可使脑缺血再灌注损伤小鼠脑含水量和脑梗死面积明显减轻, 其机制可能是二者在配伍后人参中的人参皂苷 Rb₁ 通过抑制炎症因子白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-4、 γ 干扰素 (IFN- γ) 表达

收稿日期: 2018-02-14

基金项目: 国家自然科学基金项目(81460725); 广西自然科学基金重点项目(2012GXNSFDA276031); 广西高校科学研究重点项目(ZD2014069)

作者简介: 毛冬雪(1991—), 女, 河南南阳人, 广西中医药大学在读研究生, 主要从事中医药防治脑血管疾病的研究工作。

Tel: 18703899606 E-mail: 892207117@qq.com

*通信作者 祝美珍, 女, 广西梧州人, 博士, 教授, 主要从事中医诊断证的客观化及规范化的研究、中医药防治心脑血管疾病的研究工作。

E-mail: beauty0822@126.com

与三七总皂苷改善血脑屏障通透性、清除自由基、抗氧化等共同发挥协同作用,从而实现有效的脑保护作用。黄安安等^[2]将葛根与川芎配伍探究其抗脑缺血的作用,二者配伍能进一步有效降低肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-6 炎症指标的表达水平,改善神经功能缺损程度。而二者配伍增强抗炎作用的机制可能与葛根中所含葛根素在脑缺血再灌注状态下激活胆碱能抗炎通路,刺激机体免疫细胞,促进抗炎因子生成有关;另一方面川芎中的多糖类物质可抑制高迁移率族蛋白 (HMG) B1 表达及炎症交叉反应。以上研究表明中药药对能通过激活胆碱能抗炎通路等调节炎症因子如 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等的表达,以减轻脑缺血引起的炎症反应,改善脑组织炎症及水肿导致的神经功能损伤,其抗炎疗效要远优于单味中药。

1.2 中药药对多靶点调控神经相关因子以实现脑保护

陈路等^[3]在研究药对丹参-红花对脑缺血再灌注损伤大鼠的影响时发现,丹参-红花能使缺血损伤大鼠神经功能评分显著降低,脑组织结构得到改善,尼氏小体数量显著增多,其机制可能是二者配伍后能促进脑源性神经营养因子 (BDNF)、胶质细胞源性神经营养因子 (GDNF) 的表达升高,为脑组织修护提供稳定的环境。高红莉等^[4]通过黄芪与丹参配伍研究证明与单用黄芪或丹参相比较,二者配伍能更有效地降低脑缺血再灌注损伤大鼠神经功能评分,减少脑梗死范围,其可能的机制是二者配伍后能进一步协同激活并增强促进血管新生信号的表达,使脑缺血损伤后血管内皮生长因子 (VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) mRNA 的表达量升高,以使血管内皮细胞增生和新生血管的形成,改善受损脑组织局部血流,以发挥脑保护的作用。因此,在脑缺血损伤后合理地应用中药药对能通过激活内源性的神经修护相关因子信号通路,增强 BDNF、GDNF 及 VEGF 神经修护因子的表达水平,为神经元、血管内皮细胞等组织修护提供营养支持,进一步改善缺血脑组织的内环境。

1.3 中药药对多层面保护神经血管单元以抗脑缺血损伤

喻斌等^[5]发现川芎合用冰片可对缺血脑组织产生脑区特异性改善,即改善大鼠脑组织不同区域的微循环,使过氧化氢酶 (CAT)、超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 表达

明显上调,使环氧合酶 (ROS)、诱导型一氧化氮合酶 (iNOS)、NO、丙二醛 (MDA) 的毒性物质的含量明显降低,能够清除自由基,减轻细胞的氧化损伤,保护神经元,且呈一定的剂量关系。梁卓文等^[6]实验表明丹参与冰片配伍能够降低大鼠脑组织 MDA 含量,上调 SOD 及细胞核 Nrf2 蛋白表达水平,抑制氧化应激反应,改善脑组织损伤。徐文强等^[7]研究表明葛根与地龙配伍预防大鼠脑缺血再灌注损伤机制可能与降低 MDA、乳酸脱氢酶 (LDH) 含量,上调血清 SOD 活性有关。曹慧婷等^[8]基于代谢组学研究发现黄连-黄芩药对可调节脑缺血损伤大鼠脑的神经递质紊乱、氨基酸代谢及脂质代谢异常,主要通过减轻兴奋性氨基酸毒性、细胞信号转导 (包括 Ca^{2+} 超载和 NO 损伤)、改善线粒体损伤、抑制氧自由基大量生成等多方面保护神经元。黄萍等^[9]尾 iv 氯化镁致小鼠急性脑缺血,安息香与冰片 4:1 组能显著延长小鼠存活时间,小鼠脑组织中伊文思蓝 (EB) 含量显著升高,提示血脑屏障得到一定保护。姚洪武等^[10]实验表明麝香配伍冰片不同比例可减轻小鼠脑缺血后血脑屏障通透性,但二者不同比例对血脑屏障通透性的影响调节机制尚未明了。徐露等^[11]研究发现冰片 (28 mg/kg) 配伍灯盏花素 (50 mg/kg) 可使脑组织 EB 含量显著降低,且 ZO-1、Claudin-5 蛋白及 mRNA 表达量增加,降低血脑屏障通透性,减轻神经血管单元受损。上述研究显示药对配伍能作用于血管内皮细胞、星形胶质细胞、血脑屏障、神经元等,实现对构成神经血管单元的各部分的有效保护,从而实现整体上的调控。

2 中药药对的有效成分抗脑缺血损伤的作用机制

2.1 调控相关信号通路抗脑缺血损伤

范娅丹等^[12]采用 Longa 线栓法制作大鼠脑缺血模型,通过 RT-PCR、Western blotting 检测缺血区脑皮质 Hedgehog 信号通路基因 (Shh、Ptch1)、神经胶质瘤相关癌基因同源蛋白 1 (Gli-1) mRNA 及蛋白的含量,实验结果显示细辛与赤芍配伍能上调 Sonic Hedgehog 信号通路蛋白表达水平,抑制神经细胞凋亡,改善局部脑血管微循环,促进脑组织血管再生,从而修复神经功能。黄小平等^[13]通过将黄芪和三七 4 种有效成分黄芪甲苷 (AST-IV)、人参皂苷 Rg₁ (Rg₁)、人参皂苷 Rb₁ (Rb₁)、三七皂苷 R₁ (R₁) 配伍,发现 4 种有效成分配伍组大鼠脑组织炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、细胞间黏附分子-1

(ICAM-1)mRNA 表达均明显降低($P<0.01$ 、 0.05),且优于单用组及 AST-IV+Rg₁、AST-IV+Rb₁ 组。王加良等^[14]研究表明黄芪与三七成分伍伍能降低炎症细胞因子的表达水平,可抑制 NF- κ B 抑制因子(I κ B)磷酸化,抑制 NF- κ B 信号通路的激活,降低炎症细胞因子表达,减轻脑组织炎症损伤,从而对脑缺血再灌注起到明显的抑制作用。黄小平等^[15]发现黄芪甲苷与三七有效成分伍伍可激活 Nrf2/HO-1 信号通路,增加 Nrf2 核转位,提高抗氧化基因 HO-1 的表达,进一步减轻脑缺血再灌注后的氧化损伤。脑缺血损伤机制十分复杂,其中介导脑缺血损伤的相关信号通路在脑缺血损伤发生、发展及转归发挥着重要作用,因此药物通过干预相关信号通路如 Sonic Hedgehog、NF- κ B、Nrf2/HO-1 等调节蛋白表达水平,从而发挥神经保护作用。

2.2 拮抗内质网应激及氧化应激抗脑缺血损伤

内质网应激和氧化应激是脑缺血后导致脑组织进一步凋亡的重要因素,因而调控两者应激反应对于实现脑保护具有重要的意义。邱咏园等^[16]研究表明黄芪和三七有效成分伍伍可提高脑组织总超氧化物歧化酶(T-SOD)活性及谷胱甘肽(GSH)及总抗氧化能力(T-AOC)含量,有效清除自由基,减轻脑组织脂质过氧化,保护脑缺血损伤。郭晓谨等^[17]发现三七与栀子有效成分伍伍能明显下调 MDA 水平,降低缺血后脑组织氧化应激反应,减轻血管内皮细胞损伤。崔玉环等^[18]采用线栓法制备脑缺血模型,柴胡皂苷 d 联合黄芩苷配伍后能显著增加血清中 SOD、CAT、GSH-Px 的表达水平,减少脑组织中 MDA 含量,清除体内自由基,减轻脑组织氧化应激损伤。许航等^[19]研究显示 AST-IV 和羟基红花黄色素 A(HSYA)配伍能显著升高 SOD 和 GSH-Px 活性,降低 TNF- α 、IL-1 β 表达水平($P<0.05$),表明二者配伍应用后能抑制脑组织炎症因子表达、抗氧化损伤并促进血管新生。杨珍等^[20]研究发现黄芪与川芎有效成分伍伍能够通过增强 SOD 活性,降低 caspase-3、caspase-8 基因表达,抑制神经细胞凋亡,有效保护脑微血管内皮细胞(rBMVECs)的缺氧损伤。董永喜等^[21]研究发现辛芍组方(由灯盏细辛和赤芍组成)能够上调 PC12 细胞内 SOD 表达水平、降低 MDA 含量,抑制 iNOS、COX-2 蛋白表达,从而增加细胞抗氧化能力,减轻缺血再灌注损伤后的炎症损伤。黄小平等^[22]研究发现 AST-IV 和三七有效成分伍伍,能够显著增加缺

血再灌注后脑组织 GRP78 蛋白表达,下调 p-JNK1/2、Caspase-12 蛋白效应,有效减轻内质网应激损伤,抑制神经细胞凋亡。上述研究通过药对有效成分伍伍能够有效地拮抗内质网应激及氧化应激 2 条途径的应激反应,抑制脑组织受损区域细胞突变,减少神经元的凋亡,达到有效减轻脑缺血损伤,从而保护脑组织。

2.3 改善脑组织能量代谢以实现脑保护

大脑是一个能量代谢异常活跃的组织,当脑缺血后能量供给链受损,会进一步加重脑组织损伤,特别是缺血半暗带区域的脑组织修护会受到重大影响。因此,改善缺血后脑组织能量代谢对于脑组织修护十分有利。黄小平等^[23]通过实验研究发现,AST-IV 和三七有效成分伍伍可明显增加脑组织中三磷酸腺苷(ATP)、二磷酸腺苷(ADP)、一磷酸腺苷(AMP)的表达水平,从而改善缺血后脑组织能量代谢,减轻脑缺血再灌注的损伤。李敏等^[24]将黄芩苷与栀子苷配伍(7:3),探究其对缺血脑组织的影响,二者配伍可以降低 P-糖蛋白(P-gp)含量和水通道蛋白-4(AQP-4)蛋白表达,提高 Na⁺, K⁺-ATP 酶和 Ca²⁺, Mg²⁺-ATP 酶活性,改善血脑屏障通透性,减轻脑缺血再灌注损伤脑水肿,保护神经功能。黄小平等^[25]研究表明 AST-IV 与人参皂苷 Rg₁、Rb₁ 及三七皂苷 R₁ 配伍可以提高小鼠脑组织中 ATP、GSH 表达和 SOD 含量,降低 MDA 活性,改善能量代谢和抑制氧化应激反应以保护脑缺血再灌注损伤。脑缺血再灌注损伤后,脑组织主要化学能量减少,高能磷酸化合物过多消耗,通过药对配伍应用可调节脑组织能量代谢途径,发挥药对多成分、多靶点综合作用以改善脑组织能量代谢,减轻脑缺血损伤并实现脑保护。

3 结语

中药药对及其有效成分通过多种作用途径实现防治脑缺血损伤的良好疗效,药对及其有效成分协同作用可通过靶向调节脑缺血损伤炎症因子,调控脑缺血损伤的相关信号通路,拮抗内质网应激及氧化应激,减轻炎症级联反应,改善脑组织能量代谢以保护脑缺血损伤的神经血管单元,从而实现抗脑缺血损伤的作用。中药药对及其有效成分的多靶点、多层次、多途径、多环节抗脑缺血损伤的作用机制,为脑缺血损伤防治的深入研究提供了新的思路与方法。但药对发挥协同作用的机制尚未能完全明了,有待于进一步研究探索。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 黄安安, 高丽. 葛根及川芎合用对缺血再灌注大鼠保护作用的研究 [J]. 重庆医学, 2012, 41(34): 3621-3622.
- [3] 陈路, 李玮玮, 刘春慧. 药对丹参-红花对脑缺血再灌注损伤大鼠脑保护作用的研究 [J]. 中药药理与临床, 2017, 33(1): 161-166.
- [4] 高红莉, 王德才, 曲晓兰, 等. 黄芪丹参配伍对局灶性脑缺血再灌注大鼠脑组织 VEGF 和 bFGF mRNA 表达的影响 [J]. 中药药理与临床, 2013, 29(5): 95-98.
- [5] 喻斌, 梁涛, 黄仕文, 等. 基于不同脑区的川芎-冰片配伍对脑缺血大鼠的保护作用及其与冰片剂量的相关性 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(10): 2352-2355.
- [6] 梁卓文, 董秋峰, 王明明, 等. 冰片"引经"丹参对脑缺血/再灌注损伤的保护作用研究 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(13): 2430-2433.
- [7] 徐文强, 杨莹, 彭井华, 等. 葛根与地龙联合应用对大鼠脑缺血再灌注损伤的预防作用及其机制探讨 [J]. 山东医药, 2016, 56(15): 41-43.
- [8] 曹慧婷, 朱华旭, 张启春, 等. 基于代谢组学研究黄连-黄芩药对治疗脑缺血大鼠的作用机制 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(11): 2159-2167.
- [9] 黄萍, 夏厚林, 贾芳, 等. 安息香配伍合成冰片对小鼠脑缺血缺氧及血脑屏障通透性的影响 [J]. 中药药理与临床, 2013, 29(5): 75-78.
- [10] 姚洪武, 王建, 刘岩, 等. 麝香与冰片不同配比对急性脑缺血模型小鼠血脑屏障通透性的影响 [J]. 成都中医药大学学报, 2011, 34(4): 62-64.
- [11] 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.
- [12] 范娅丹, 韩江全, 邓才洪. 灯盏细辛与赤芍配伍对永久性脑缺血损伤大鼠的保护作用 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2016, 33(10): 894-896.
- [13] 黄小平, 卢金冬, 丁煌, 等. 黄芪和三七的主要有效成分配伍对脑缺血/再灌注小鼠 NF- κ B 信号通路及炎症因子表达的影响 [J]. 中国药理学通报, 2015, 31(1): 141-146.
- [14] 王加良, 丁禄荣, 丛军兹, 等. 黄芪和三七成分结合对脑缺血/再灌注小鼠 NF- κ B 信号通路及炎症因子的影响作用 [J]. 中外医疗, 2017, 36(3): 28-31.
- [15] 黄小平, 邓常清, 邱咏园, 等. 黄芪甲苷和三七的三种有效成分配伍对小鼠脑缺血/再灌注后氧化应激和 Nrf2/HO-1 途径的影响 [J]. 中国药理学通报, 2013, 29(11): 1596-1601.
- [16] 邱咏园, 唐映红, 王蓓, 等. 黄芪和三七 4 种有效成分配伍对小鼠脑缺血再灌注早期抗氧化应激物质活性的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(6): 1940-1943.
- [17] 郭晓谨, 李兴广, 李卫红, 等. 三七、栀子组分配伍对拟缺血损伤脑微血管内皮细胞氧化应激反应的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(2): 215-216.
- [18] 崔玉环, 董利平, 赵宝民, 等. 柴胡皂苷 d 联合黄芩苷对脑缺血再灌注损伤大鼠抗氧化酶的影响 [J]. 河北北方学院学报: 自然科学版, 2017, 33(2): 11-14.
- [19] 许航, 丁一, 刘文星, 等. 黄芪甲苷和羟基红花黄色素 A 配伍抗脑缺血再灌注损伤的协同作用及机制研究 [J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2017, 16(5): 427-431.
- [20] 杨珍, 周惠芬, 周鹏, 等. 川芎、黄芪有效成分配伍对缺氧脑微血管内皮细胞的影响 [J]. 中草药, 2015, 46(9): 1326-1332.
- [21] 董永喜, 王霞, 董莉, 等. 辛芍组方对缺血再灌注损伤后神经细胞氧化应激及 NF- κ B 信号通路的影响 [J]. 山东医药, 2016, 56(42): 5-8.
- [22] 黄小平, 欧阳国, 丁煌, 等. 黄芪甲苷与三七有效成分配伍对小鼠脑缺血再灌注后神经细胞凋亡和内质网应激的影响 [J]. 中草药, 2015, 46(15): 2257-2264.
- [23] 黄小平, 王蓓, 邱咏园, 等. 黄芪甲苷和三七的主要有效成分配伍对小鼠脑缺血再灌注后脑组织能量代谢的影响 [J]. 中草药, 2014, 45(2): 220-226.
- [24] 李敏, 王斌, 曹慧, 等. 基于 AQP-4、P-gp 黄芩苷、栀子苷配伍对缺血/再灌注损伤大鼠血脑屏障保护机制研究 [J]. 中国药理学通报, 2017, 33(3): 443-444.
- [25] 黄小平, 王蓓, 邱咏园, 等. 黄芪甲苷、人参皂苷 Rg₁、Rb₁ 和三七皂苷 R₁ 抗小鼠脑缺血再灌注氧化应激损伤和促进能量代谢的配伍研究 [J]. 湖南中医药大学学报, 2014, 34(7): 5-11.