

补阳还五汤治疗缺血性中风药理作用机制的研究进展

龙建飞 张秋霞 王 蕾 赵 晖 张 楠

(首都医科大学中医药学院,北京,100069)

摘要 近年来,国内学者对补阳还五汤抗脑缺血的药理作用进行了大量研究,结果表明:补阳还五汤可通过改善血液流变性、提高脑组织能量代谢、抗炎、抗自由基损伤、保护血脑屏障,促进神经发生、保护神经元等多种途径抗脑缺血损伤。文章就补阳还五汤治疗缺血性中风药理作用机制作一综述。

关键词 补阳还五汤;脑缺血;神经保护;凋亡

Research Progress of Pharmacological Mechanism of Buyang Huanwu Decoction in Ischemic Apoplexy

Long Jianfei, Zhang Qiuxia, Wang Lei, Zhao Hui, Zhang Nan

(School of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

Abstract In recent years, domestic scholars have conducted a lot of researches on the pharmacological effects of Buyang Huanwu Decoction (BYHWD) against the cerebral ischemia. The results showed that BYHWD could regulate cerebral hemodynamics factors, it was anti-inflammatory, against free radicals, and could protect the blood-brain barrier and neurons against the cerebral ischemic injury. This paper reviewed the pharmacological mechanism of BYHWD in treatment of ischemic stroke.

Key Words Buyang Huanwu decoction; Cerebral ischemia; Neuroprotection; Apoptosis

中图分类号:R285 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.05.043

补阳还五汤出自清代王清任《医林改错》,由黄芪、赤芍、川芎、当归、地龙、桃仁、红花七药组成,具有补气活血通络的功效,在临床上治疗缺血性中风疾病^[1-4]取得较好疗效。本文就其药理研究概述如下。

1 改善血液流变性

脑缺血损伤后红细胞聚集性增加,变形能力降低,血液流变学发生明显的异常。临床研究证实补阳还五汤能减少急性脑梗死患者粥样斑块的形成^[5];降低血液黏稠度,改善慢性脑缺血患者脑血流状况^[6],还可降低气虚血瘀型中风后遗症患者甘油三酯、胆固醇、纤维蛋白原、血浆黏度、全血黏度^[7],抑制血小板活化因子活性^[8]。实验研究表明补阳还五汤可增加局灶性脑缺血大鼠缺血周边区微血管密度和血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)蛋白^[9]、基因^[10]表达,促进血管新生,增加脑血流量,改善脑侧支循环。

2 提高脑组织能量代谢

能量代谢的改善有利于脑组织神经功能的恢复。研究表明补阳还五汤可提高中风后遗症“气虚血瘀”大鼠脑组织血糖^[11],降低乳酸及乳酸脱氢酶含量^[11],并通过提高 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$, $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} - \text{ATP}$

酶活性^[12],增加三磷酸腺苷(ATP)及二磷酸腺苷(ADP)含量^[13],使脑组织 K^+ 、 Mg^{2+} 含量增高, Na^+ 、 Ca^{2+} 含量降低^[13],从而有效改善中风后遗症“气虚血瘀”大鼠能量代谢障碍。此外补阳还五汤还能提高中风后遗症“气虚血瘀”大鼠脑组织单胺类神经递质儿茶酚胺类(去甲肾上腺素、多巴胺)以及 5-羟色胺的含量^[13]。

3 抗炎、抗自由基损伤、抗兴奋性氨基酸毒性

补阳还五汤可减少脑缺血后炎症因子释放,抗自由基损伤。研究表明补阳还五汤可降低沙土鼠脑缺血 2 h 再灌注 22 h 血清炎症因子白细胞介素-1 β (IL-1 β)^[14]、白细胞介素-6 (IL-6)、TNF- α 含量^[15],提高全脑缺血再灌注大鼠血清及脑组织 SOD 活性,降低 MDA 含量^[16]。

脑缺血早期,缺血激活 NOS 产生 NO, NO 继而激活鸟苷酸环化酶使环磷酸鸟苷(cGMP)含量升高,扩张脑血管,从而增加缺血区脑血流,保护脑组织。随着缺血时间延长,NO 大量产生,高浓度 NO 可介导兴奋性氨基酸释放,增强神经毒性^[17]。补阳还五汤可降低缺血损伤早期(1-4 h)皮层、纹状体和尾壳核 NOS 表达,且随时间延长而增强^[18-19];还可降低大鼠脑缺血再灌注 24 h 脑内 NO 和 NOS 的含量^[20]。

基金项目:北京市属高等学校人才强教深化计划“中青年骨干人才培养计划”项目(编号:PXM2011014226)

作者简介:龙建飞,女,首都医科大学 2012 级在读硕士研究生,E-mail:ljf@bjmu.edu.cn

通信作者:赵晖,女,博士研究生,副教授,E-mail:zhaohui8957@sina.com

脑缺血时细胞外液兴奋性氨基酸(Exeitaory Amino Acid,EAA)增高,Glu大量堆积将激活谷氨酸受体(Glu-R)引起神经元持续性去极化, Na^+ 、 Cl^- 以及水分向细胞内流,导致细胞毒性水肿^[21],引起神经元急性损伤和迟发性坏死。补阳还五汤可降低脑缺血15 min再灌注30 min,45 min,60 min,75 min,90 min,105 min及120 min各时间点纹状体Glu含量^[22],减少缺血15 min再灌注4 h、8 h^[23]、48 h^[24]皮质和海马Glu含量。此外,补阳还五汤有效部位(总生物碱,总多糖,总苷元)还可降低Asp的含量^[23]。

4 保护血脑屏障

金属基质蛋白酶参与缺血性脑卒中炎症过程,可通过降解血管基底膜成分而导致血脑屏障(Blood Brain Barrier, BBB)的破坏^[25]。补阳还五汤可降低气虚血瘀型缺血性脑卒中患者血浆MMP-3和MMP-9^[26]的表达,改善脑缺血症状。

补阳还五汤可降低脑缺血再灌注48 h大鼠缺血侧伊文思蓝含量,下调大鼠脑组织MMP-9蛋白和基因表达^[27]。还可降低小鼠缺血14 d脑组织中MMP-2的活性,增加血管内皮细胞标志蛋白(vWF)阳性表达,促进血管新生^[28]。

5 促进神经发生

脑缺血损伤可诱导神经再生,有助于神经功能的恢复^[29]。生理状态下,神经干细胞(Neurol Stem Cell, NSC)主要存在海马齿状回颗粒细胞下区和室管膜下区,多处于静息状态。补阳还五汤可增加局灶性脑缺血大鼠海马齿状回^[30]、室管膜下区以及纹状体^[31]新生细胞数,促进脑缺血再灌注老龄大鼠海马齿状回神经前体细胞的增殖,增加新生细胞向神经元分化的比例,减少新生细胞向星形胶质细胞的分化^[32]。

有研究表明缺血性脑损伤可引起细胞基质衍生因子(Stromal Cell Derived Factor-1, SDF-1)蛋白表达上调,主要通过与其受体CXCR4结合,调节内源性NSC的迁移^[33]。补阳还五汤治疗3周可明显上调中动脉阻塞大鼠侧脑室SDF-1蛋白表达^[31],并通过增加脑源性神经营养因子(Brain Derived Neurophic Factor, BDNF)和VEGF蛋白的表达,促进局灶性脑缺血90min大鼠神经发生^[34]。

6 抗神经细胞凋亡

研究表明补阳还五汤可降低中动脉阻塞24 h大鼠缺血半暗区Caspase-3mRNA表达^[35];抑制全脑缺血72 h海马神经细胞凋亡,减轻神经功能损

伤^[36];还可明显下调大鼠脑缺血1 h再灌注30 d后额叶皮层凋亡基因Bax表达^[37]。

补阳还五汤中有效部位生物碱、苷、多糖和苷元可抑制大鼠脑缺血2 h再灌注46 h后脉络膜Caspase-1的表达,生物碱、苷和苷元可抑制海马、皮质和髓质区Caspase-3的表达^[38]。

进一步研究证明^[39]补阳还五汤对PI3K/AKT信号通路具有调节作用,可增加大鼠脑缺血1 d、7 d脑组织神经生长因子(NGF),磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)及蛋白激酶B(AKT)免疫反应阳性细胞数^[40],抑制神经元迟发性死亡^[41]。

7 调控热休克蛋白

热休克蛋白(Heat Shock Proteins, HSP)是机体在遭受各种应激刺激后诱导产生的一种应激蛋白^[42],局灶性或全脑缺血均可诱导HSP70mRNA的表达^[43],补阳还五汤可抑制脑缺血再灌注48 h大鼠HSP70mRNA及蛋白表达^[44]。

目前临床及实验研究表明补阳还五汤对脑缺血损伤具有较好的防治作用。进一步从基因、蛋白质水平深入探讨补阳还五汤抗脑缺血损伤的作用机制,对脑缺血治疗将更具有针对性。

参考文献

- [1]石西康.补阳还五汤加减治疗缺血性脑中风临床体会[J].临床合理用药杂志,2011,4(35)12B:76-7.
- [2]刘靖轩.补阳还五汤治疗气虚血瘀型缺血性脑中风疗效观察[J].内蒙古中医药,2010,29(12):11.
- [3]易新有.补阳还五汤治疗缺血性脑中风30例疗效观察[J].江西中医药,1996,(S2):39-40.
- [4]王明琨,赵瑞芳.补阳还五汤治疗进展型中风病的临床观察[J].中医临床研究,2014,6(1):113-4.
- [5]吴东华.补阳还五汤对急性脑梗死患者的疗效及血液流变学指标的影响[J].中国医药导报,2012,9(22):114-5+8.
- [6]林森.补阳还五汤对慢性脑缺血患者脑血流及血液流变学的影响[J].实用中医内科杂志,2012,26(7):38-9.
- [7]冯玉华.补阳还五汤治疗气虚血瘀型中风后遗症的临床分析[J].中国保健营养,2013,23(3):1496-7.
- [8]杨桦,刁志光,冯鑫.补阳还五汤对脑梗塞恢复期血液流变学及血脂的影响[J].中医临床研究,2011,3(7):12-3.
- [9]储利胜,姜艳艳,柯庆,等.补阳还五汤促进大鼠局灶性脑缺血后血管生成和功能恢复[J].中华中医药学刊,2011,29(2):335-8.
- [10]Cai, G. X., Liu B. Y. Buyang Huanwu decoction increases vascular endothelial growth factor expression and promotes angiogenesis in a rat model of local cerebral ischemia[J]. Neural Regeneration Research, 2010, 5(22): 1733-1738.
- [11]卢永康,彭康,朱传武,等.补阳还五汤对中风后遗症“气虚血瘀”大鼠模型能量代谢的影响[J].中华中医药学刊,2007,25(11):2280-3.

- [12] 孙忠, 彭康. 补阳还五汤对中风后遗症“气虚血瘀”大鼠脑组织 Na^+ , K^+ , Ca^{2+} 和 Mg^{2+} 的影响[J]. 中国临床康复, 2004, 8(7): 1296-8.
- [13] 彭康, 孙忠. 补阳还五汤对中风后遗症“气虚血瘀”大鼠脑组织三磷酸腺苷及二磷酸腺苷和单胺类神经递质的影响[J]. 中国临床康复, 2004, 8(10): 1908-11.
- [14] 张淑萍, 梁燕, 邓常青. 补阳还五汤和其有效部位对大鼠脑缺血再灌注后 IL-1 β 及相关因子表达的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2007, 27(2): 24-7.
- [15] 韩绍娟, 刘志龙. 补阳还五汤对沙土鼠脑缺血再灌注损伤后血清炎症细胞因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的影响[J]. 实用中西医结合临床, 2004, 4(4): 1-3.
- [16] 谭文聪, 张少欢, 彭丹婷, 等. 补阳还五汤对大鼠全脑缺血再灌注的药效研究[J]. 广州中医药大学学报, 2012, 29(3): 279-82+338.
- [17] 刘梅, 李小刚, 谭华. 大鼠脑缺血时脑组 NO 含量的变化[J]. 现代临床医学, 2012, 38(1): 28-30.
- [18] 廖春来, 佟丽, 陈育尧. 补阳还五汤对脑缺血大鼠 nNOS 免疫阳性神经元的影响[J]. 第一军医大学学报, 2004, 24(8): 864-8+91.
- [19] 廖春来, 佟丽, 沈剑刚. 补阳还五汤对小鼠脑缺血后 NOS 活性的影响[J]. 中药药理与临床, 2003, 19(4): 5-7.
- [20] 杨春根. 补阳还五汤对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 现代中药研究与实践, 2010, 24(1): 36-9.
- [21] 赵刚, 李树清. 兴奋性氨基酸毒性与缺血性脑损伤[J]. 国外医学(脑血管疾病分册), 2004, 12(6): 426-9.
- [22] 邱吕军, 杨洁红, 张宇燕, 等. 补阳还五汤对大鼠脑缺血再灌注损伤的脑脊液中兴奋性氨基酸的影响[J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(10): 2063-5.
- [23] 邓常青, 唐映红, 邓奕辉, 等. 补阳还五汤及其有效部位组方对沙鼠脑缺血再灌注后兴奋性氨基酸和超微结构的影响[J]. 湖南中医学院学报, 2000, 20(4): 11-4.
- [24] 耿小茵, 赖真, 邓常青, 等. 补阳还五汤对鼠脑缺血再灌注后脑组织兴奋性氨基酸的作用[J]. 广州中医药大学学报, 2004, 21(2): 125-7.
- [25] Valable S, Montaner J, Bellail A, et al. VEGF-induced BBB permeability is associated with an MMP-9 activity increase in cerebral ischemia; both effects decreased by Ang-I [J]. Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 2005, 25(11): 1491-504.
- [26] 蓝艳. 补阳还五汤对气虚血瘀型缺血性脑卒中患者血浆基质金属蛋白酶影响[J]. 福建中医药, 2013, 44(1): 21-2.
- [27] 王新高, 童萼塘, 孙圣刚. 补阳还五汤对大鼠脑缺血再灌注损伤后血脑屏障的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2005, 13(5): 579-82.
- [28] 刘启庭, 崔寒尽, 周华军, 等. 补阳还五汤对小鼠实验性脑出血后金属基质蛋白酶活性的影响[J]. 中国中医急症, 2011, 20(11): 1770-1+95.
- [29] Jin K, Wang X, Xie L, et al. Evidence for stroke-induced neurogenesis in the human brain[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2006, 103(35): 13198-202.
- [30] 储利胜, 俞天虹, 刘志婷, 等. 补阳还五汤对大鼠局灶性脑缺血后海马齿状回神经干细胞增殖和存活的影响[J]. 浙江中医药大学学报, 2011, 35(3): 375-7.
- [31] 苏晓慧, 孔祥英, 庞宗然, 等. 补阳还五汤对大鼠局灶性脑缺血后神经干细胞迁移的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(6): 159-62.
- [32] Gao J, Lü F, Zhu C. Effects of Buyang Huanwu decoction on cell proliferation and differentiation in the hippocampal dentate gyrus of aged rats following cerebral ischemia/reperfusion[J]. 中国神经再生研究(英文版), 2009, 4(5): 390-5.
- [33] Lanfranchi S, Locatelli F, Corti S, et al. Growth factors in ischemic stroke[J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2011, 15(8): 1645-87.
- [34] Shen J, Zhu Y, Yu H, et al. Buyang Huanwu decoction increases angiopoietin-1 expression and promotes angiogenesis and functional outcome after focal cerebral ischemia[J]. J. Zhejiang Univ. Sci. B, 2014, 15(3): 272-80.
- [35] 廖春来, 佟丽, 陈育尧. 补阳还五汤对大鼠脑缺血半暗区 Caspase-3 mRNA 表达的影响[J]. 中国临床康复, 2004, 8(19): 3821-3.
- [36] 刘海娟, 赵雅宁, 马素慧, 等. 补阳还五汤对脑缺血再灌注损伤沙鼠神经功能及神经细胞凋亡的影响[J]. 现代预防医学, 2012, 39(4): 936-7+40.
- [37] 张琪, 张秋霞, 王蕾, 等. 补阳还五汤联合丰富环境对血管痴呆大鼠凋亡相关蛋白 Fas, Bax, Caspase-3 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(15): 149-54.
- [38] 陈瑞芬, 邓常青, 陈北阳, 等. 补阳还五汤四类有效部位对大鼠脑缺血再灌注后 Caspase 表达的作用[J]. 中医药导报, 2009, 15(6): 4-8.
- [39] 赵雅宁, 李建民, 安朝旺, 等. 补阳还五汤对前脑缺血再灌注损伤沙鼠 p38MAPK/神经细胞凋亡通路的影响[J]. 中药药理与临床, 2010, 26(2): 6-9.
- [40] 尹天雷, 蔡光先, 李勇敏, 等. 补阳还五汤对脑缺血模型大鼠脑组织 NGF 及 PI3K/AKT 信号转导途径的影响[J]. 中国中医药科技, 2008, 15(1): 24-5.
- [41] Li X M, Bai Xc, Qin LN, et al. Neuroprotective effects of Buyang Huanwu Decoction on neuronal injury in hippocampus after transient forebrain ischemia in rats[J]. Neuroscience Letters, 2003, 346(1-2): 29-32.
- [42] 王运满, 李长生, 杨晓妮. 热休克蛋白 70 与脑缺血的中医药干预研究现状[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2008, 6(1): 67-8.
- [43] Kogure K, Kato H. Altered gene expression in cerebral ischemia[J]. Stroke, 1993, 24(12): 2121-7.
- [44] 谢建军, 赖真, 耿小茵, 等. 补阳还五汤对脑缺血再灌注后星形胶质细胞及热休克蛋白的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2005, 3(3): 225-6.