

基于神经血管单元的中医药抗抑郁靶向思考

黄世敬 张颖 王联生

(中国中医科学院广安门医院中药研发中心,北京,100053)

摘要 文章旨在探讨抑郁症神经血管单元稳态失衡的中医药干预思路。通过对抑郁症神经血管单元(NVU)稳态变化的发病机制分析,将中医理论和现代医学研究成果相结合,提出气血并治,神经与血管兼顾;培元开郁,靶向神经血管单元的总思路。重点论述了抑郁症神经血管单元稳态变化的关键环节,从而提出益气化痰解郁,调血脑屏障,维护NVU微环境;培元活血治郁,建神经血管耦联,复NVU基本结构;固本解毒开郁,抗神经炎症反应,保护NVU组成元件。总之,靶向神经血管单元,应充分体现中医整体观和辨证论治原则。

关键词 抑郁症;神经血管单元;中医治法

Discussion on the Anti-depression Target of TCM Herbs Based on Neurovascular Unit

Huang Shijing, Zhang Ying, Wang Liansheng

(Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China)

Abstract This paper aims to investigate the TCM intervention in the imbalance of neurovascular unit (NVU) homeostasis in depression patients. Through the analysis of the pathogenesis of homeostasis changes of the NVU in depression and combination of TCM theory and modern medical researches, this paper proposed the general intervention ideas: simultaneous treatment of qi and blood, simultaneous consideration of both nerves and blood vessels and benefiting the original qi and relieving stagnation then target to the NVU. Focused on the key links of the NVU homeostasis changes in depression, this paper suggested to tonify qi and reduce phlegm to treat depression, adjust the blood brain barrier to maintain the NVU micro-environment, reinforce the vital essence and activate blood to treat depression, build the neural vascular coupling to reconstruct NVU basic structure, consolidate the constitution and detoxicate to relieve depression, resist nerve inflammation to protect the NVU components. In conclusion, the target to the NVU should sufficiently manifest the principle of the holistic and differential treatment of TCM.

Key Words Depression; Neurovascular unit; TCM therapy

中图分类号:R2-03 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.06.043

抑郁症是导致全球残疾生活时间最长的第二大原因,大约1/3的抑郁症患者在第一年内尝试两个或两个以上的常规抗抑郁药物治疗失败。目前的证据表明,抑郁症的病理生理机制是多因素的,包括遗传、免疫、神经递质、氧化、炎症及其相互作用等机制^[1]。这些致病因素引起的情感神经网络结构与功能改变是其共同的病理环节。在这一病理环节中,神经血管单元(Neurovascular Unit, NVU)失稳态是其病理生理的关键^[2]。NVU由神经元、神经胶质细胞(星形胶质细胞、小胶质细胞、少突胶质细胞)、脑微血管(内皮细胞、周细胞^[3]等)及细胞外基质组成。NVU是神经胶质细胞和神经元之间严控的、动态的、复杂的相互作用,以及内皮依赖性脑血流量相

关的神经元活性耦合中心^[4]。

抑郁症在中医学中属情志疾病,相当于“郁证”“癫狂”“脏燥”“百合病”等病证。本病发病与体虚不足、气血亏耗,气机郁滞、痰瘀阻滞密切相关。病位在脑,分属五脏。中医药治疗抑郁症强调整体调节和辨证论治。因此中医药抗抑郁疗效机理亦多涉及多靶网络调控。随着抑郁症NVU失稳态发病机制研究的深入,为这种多靶网络调控机制的中医药干预研究提供了可借鉴的模式。

1 气血并治,神经与血管兼顾

大量流行病学数据表明,抑郁症和血管疾病相互影响,密切相关^[5]。如一项前瞻性队列研究表明,重度抑郁症或轻度抑郁障碍患者平均肱动脉血流量

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:81573790;81072801);北京市科技计划(编号:Z141100002214014、Z161100001816013);中央级公益性科研院所基本科研业务费专项(编号:ZZ0708076)

通信作者:黄世敬(1964.10—),男,博士,主任医师,研究员,博士研究生导师,中国中医科学院广安门医院中药研发中心,研究方向:中医脑病、心脑血管疾病及抑郁症的临床与基础研究,E-mail:gamhsj@126.com

的相对摄取率显著低于非抑郁组,该参数降低表示血管内皮功能较差。一项评估内皮凋亡的研究,发现抑郁症组比非抑郁组脐静脉内皮细胞的凋亡细胞核百分比显著增加。血管内皮功能障碍与抑郁症关联的流行病学研究显示,抑郁症和血管内皮细胞病理状态之间呈强双向关联。一个涉及 16 221 例抑郁症的最新荟萃分析发现,有血管疾病如伴糖尿病、心血管疾病和中风者,抑郁症风险显著高于没有心血管疾病者;存在两个或两个以上经典的血管疾病危险因素者中,比只有单个或没有危险因素者更易发生抑郁症。从相反方向评估这种相关性的荟萃分析结果表明,抑郁症不仅是心血管疾病的独立危险因素,而且引起心血管疾病的死亡率增加 3 倍^[4,6]。

中医认为,神以气御,脉以血充,神(神经所发挥的精神心理活动)与脉(脉管系统)、气与血在生理上依存互用,病理上相互影响,故云:“气为血帅,血为气母”。抑郁症的发病与气血神脉密切相关。因此,治疗抑郁症,用药当气血并治,神脉兼顾。1) 益气不忘养血,开郁宁神不忘活血通脉:因血液是维持正常情志疏泄功能的物质基础,血虚是导致气机郁滞的重要因素,气机郁滞形成后又可加重血虚,二者相互影响。因此,培元益气需助以补血调血,理气开郁需辅以行血通滞。如逍遥散中配伍当归、白芍。2) 活血通络当配益气解郁:活血通络是抑郁症(尤其是血管性抑郁)的重要治法。抑郁症患者多因血管疾病等病理而有血瘀阻滞,而长期的忧愁、郁闷,除了会引起气机不畅外,又会加重血瘀的形成。因此活血通络须配理气宁神之品,即所谓治血先治气。补阳还五汤、当归补血汤重用黄芪、血府逐瘀汤用柴胡、桔梗即是此意^[7]。

2 培元开郁,靶向神血管单元

2.1 益气化痰解郁,调血脑屏障,维护 NVU 微环境

血脑屏障是构成神经血管单元的关键结构,具有保护大脑,限制有害的外周炎症递质(例如细胞因子、抗体)等的进入^[8-9]。抑郁症患者由于氧化应激、内皮型一氧化氮合酶脱耦联、内皮细胞一氧化氮水平减少,出现血管内皮功能障碍。抑郁症患者血脑屏障通透性过高,表现为脑脊液血清白蛋白比值升高以及 P-糖蛋白改变,患者的血清、脑脊液与病理标本中,S100B 蛋白(胶质细胞活化的标志物)和中炎症性细胞因子水平升高。白蛋白和尿酸的脑脊液血清比值增加、脑电图放缓,与抑郁症自杀率呈正相关。抑郁症患者 P-糖蛋白(多药外排转运)功能或表达降低可增加血脑屏障对神经毒性物质的通透性。慢

性应激暴露和给予抗抑郁药,可分别抑制和增强 P-糖蛋白功能^[4]。

因此,血脑屏障高渗透性是抑郁症神经血管单元功能障碍的主要特征之一,中药靶向血脑屏障,应益气固涩防治其固摄无力,化痰开郁杜绝其渗漏产生的病理产物形成的二次至损。因此,益气固摄首选参芪之品,化痰可用远志、茯苓、菖蒲之属,成方如开心散、开心解郁方^[10]等治疗抑郁症益气化痰解郁均可参考。

2.2 培元活血治郁,抗氧化应激,保护神经血管耦联

神经血管耦联是神经血管单元的主要结构,神经血管功能障碍既可发生于原发性抑郁症,又是血管性抑郁的主要病理特征。氧化应激是抑郁症神经血管解耦联的主要原因,其形成机制主要与内皮型一氧化氮合酶(Endothelial Nitric Oxide Synthase, eNOS)耦联机制有关。一氧化氮(Nitric Oxide, NO)对血管内皮细胞功能的保护和损害双重作用,主要取决于是否内皮细胞来源和浓度高低。脑内 NO 合成由一氧化氮合酶亚型调节。在内皮细胞和星形胶质细胞内结构性表达的 eNOS 调节血管平滑肌张力,在神经元内表达的神经型一氧化氮合酶(Neural Nitric Oxide Synthase, nNOS)调节神经传递。发生在胶质细胞和炎症细胞的诱导型一氧化氮合酶(Inducible Nitric Oxide Synthase, iNOS)通过病理性炎症状态如创伤后诱导。当由非内皮细胞来源(如受 nNOS, iNOS 调节的)产生的 O_2^- 、NO,可损害血管内皮细胞和破坏血脑屏障完整性。由 eNOS 调节的内皮细胞 NO,增加环磷酸鸟苷的细胞水平,能与内皮依赖性血管扩张和抑制血小板聚集的机制,增加脑血流量。内皮源性 NO 还可通过清除自由基,限制内皮血管氧化应激损伤。内皮细胞 eNOS 通过 L-精氨酸氧化转化为 L-瓜氨酸,介导 NO 合成。eNOS 的活性受多种因素包括 Ca^{2+} 、精氨酸(eNOS 基板)以及四氢生物蝶呤(Tetrahydrobiopterin, BH_4) (eNOS 辅因子)的内皮水平调控。eNOS 活性的下调降低内皮细胞 NO 水平,潜在造成脑血流量的降低,血小板聚集增加,这可能导致抑郁症患者心血管疾病风险增加、氧化应激的增加和血管反应降低。在抑郁相关条件下,由于 BH_4 氧化转化成二氢生物蝶呤(Dihydrobiopterin, BH_2) 增加, BH_4 内皮水平下降,导致 eNOS 脱耦联,从而促进 O_2^- 合成而非 NO; O_2^- 与残余 NO 反应形成过氧亚硝酸盐阴离子(Peroxynitrite Anion, ONOO⁻); ONOO⁻ 又进而氧化 BH_4 , 从而进一步降低其在正反馈循环的水平。因此, nNOS

和 iNOS 表达上调和 eNOS 表达下调可加重神经元损伤^[4]。

神经血管解耦联是抑郁症神经血管单元失稳态的又一病机关键。中药靶向神经血管耦联,应培肾元、益精气以充脑复神,养血活血,通络复脉,一方面以提高抗氧化损伤能力,另一方面促进神经血管再生和修复;同时,还应当通滞治郁防其损,促进自由基及代谢性产物的及时清除。培肾元,益精气之品如黄精、生地、枸杞子、人参、黄芪等,养血通络常用当归、赤芍、丹参、地龙、葛根、川芎之品。成方可选地黄饮子、肾气丸等培元补肾之方^[8,11],合用当归补血汤、归脾丸等^[12]养血活血之剂治疗抑郁症,以期培元活血,通滞治郁。

2.3 固本解毒开郁,抗炎反应,维护 NVU 组成元件 在抑郁症神经源性炎症反应会损伤神经血管功能,增加血脑屏障通透性。抑郁症患者的功能相关脑区(前额叶和扣带皮层、杏仁核、海马)星形胶质细胞减少,前额叶的灰质星形胶质细胞足突水通道蛋白 4(Aquaporin4, AQP4)的表达降低,持续性小胶质细胞激活和增殖(Microglial Activation and Proliferation, MAP)(有害的表型)。在最近的一项荟萃分析证实抑郁症患者血清促炎细胞因子如白细胞介素 6(Interleukin 6, IL-6)和肿瘤坏死因子 α 水平升高。MAP 可以激活 iNOS,增加活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)自由基的合成。MAP 和炎性细胞因子可释放和激活基质金属蛋白酶(Matrix Metalloproteinases, MMPs),破坏血脑屏障内皮紧密连接蛋白和增加血脑屏障开放^[13-14]。促炎性细胞因子如肿瘤坏死因子 α(Tumor Necrosis Factor, TNFα)、IL-1β、干扰素 γ(Interferon-gamma, IFNγ),可通过诱导血脑屏障内皮细胞管腔表面的细胞间黏附分子 1(Intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1)表达引起血脑屏障通透性增加。另外,在抑郁症患者缓激肽发生变化。LPS 诱导小鼠抑郁样行为与缓激肽活性、缓激肽 B1 受体表达上调相关;选择性缓激肽 B1 受体拮抗剂改善抑郁样行为。缓激肽及其可诱导性 B1 和结构表达性 B2 受体的激活诱导炎症反应,缓激肽激活可以增加星形胶质细胞核因子(Nuclear Factor, NF)-κB 通路介导的 IL-6 的产生,增加 ROS 的产生,增加血脑屏障通透性。抑郁患者大脑和脑脊液研究发现其谷氨酸能亢进。肥大细胞含有高浓度的组胺和肝素,在下丘脑区肥大细胞丰富,肥大细胞的激活与抑郁症相关。肥大细胞可引起炎症反应,释放炎性物质,增加血脑屏障的通透性,促进门冬氨酸(N

Methyl D Aspartate, NMDA)受体诱导的神经元兴奋性毒性^[4,15]。

神经炎症反应是抑郁症神经血管单元失稳态的重要病理环节。中药靶向神经炎症反应,应补脾肾以固其本,提高神经血管单元自稳调节能力,解毒以防炎症因子及代谢物之积聚,使毒化为形,通络解郁,使炎症因子及其代谢产物(痰、瘀、毒)去之有路。培补脾肾如黄芪、人参、浮小麦、大枣,解毒常用黄连、黄芩、栀子、牡丹皮、连翘、首乌藤等,配以理气开郁之品,如柴胡、香附、枳实、厚朴、苏叶、忍冬藤、合欢皮。成方如合甘麦大枣汤合黄连阿胶汤治疗抑郁症,其期固本解毒,活血通滞开郁^[16]。

3 结语

抑郁症神经血管单元失稳态主要以血脑屏障通透性增高、神经血管解耦联及神经炎症反应等为特征。中药治疗抑郁症强调辨证论治,以培元通滞为其基本治则。结合现代研究,针对抑郁症不同的病理环节,合理用药可提高疗效。但是,抑郁症中血脑屏障通透性过高和神经血管解耦联,引起的神经血管单元功能障碍不仅涉及神经元信号通路异常,更涉及神经血管功能网络的复杂调控^[17-18],因此中药针对神经血管单元的抗抑郁策略,不仅还需结合靶向经典抗抑郁机制如单胺递质、HPA 轴及神经免疫内分泌的研究成果,还应结合神经血管再生、自噬与凋亡调控、表观遗传干预等的最新研究进展,充分体现中医整体观与辨证论治特色。

参考文献

- [1] Mäe M, Armulik A, Betsholtz C. Getting to know the cast-cellular interactions and signaling at the neurovascular unit [J]. *Curr Pharm Des*, 2011, 17(26): 2750-2754.
- [2] Del ZGJ. Toward the neurovascular unit. A journey in clinical translation; 2012 Thomas Willis Lecture [J]. *Stroke*, 2013, 44(1): 263-269.
- [3] Sá-Pereira I, Brites D, Brito MA. Neurovascular unit: a focus on pericytes [J]. *Mol Neurobiol*, 2012, 45(2): 327-347.
- [4] Najjar S, Pearlman D M, Devinsky O, et al. Neurovascular unit dysfunction with blood-brain barrier hyperpermeability contributes to major depressive disorder: a review of clinical and experimental evidence [J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2013(10): 142.
- [5] 黄世敬, 张颖, 陈宇霞. 老年抑郁症的干预方法进展 [J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(14): 4071-4072.
- [6] 谭赛, 雷小明, 王彦云, 等. 基于慢性缺血应激建立血管性抑郁动物模型 [J]. *首都医科大学学报*, 2016, 37(2): 196-202.
- [7] 黄世敬, 王永炎. 培元开郁法治疗血管性抑郁症用药规律探讨 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(10): 313-315.
- [8] Vandehaute E, Dehouck L, Boucau MC, et al. Modelling the neurovascular unit and the blood-brain barrier with the unique function of pericytes [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2011, 8(4): 258-269.
- [9] Willis CL. Glia-induced reversible disruption of blood-brain barrier in-

- tegrity and neuropathological response of the neurovascular unit[J]. Toxicol Pathol, 2011, 39(1):172-185.
- [10] Huang SJ, Zhang XH, Wang YY, et al. Effect of Kaixin Jieyu Decoction on the Behavior and Monoamines Neurotransmitter and 5-HT Receptor subtypes expression in the Brain of Rats with Depression[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2014, 20(4):280-285.
- [11] 黄宏敏. 地黄饮子合四逆散治疗中风后抑郁症 38 例[J]. 辽宁中医杂志, 2008, 35(6):890-891.
- [12] 胡杰一, 胡艺杨. 归脾丸对抑郁症的辅助治疗作用临床研究[J]. 中国民康医学, 2010, 22(2):142.
- [13] Drewes LR. Making connexons in the neurovascular unit[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2012, 32(8):1455-1456.
- [14] Vivien D, Gauberti M, Montagne A, et al. Impact of tissue plasminogen activator on the neurovascular unit; from clinical data to experimental evidence[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2011, 31(11):2119-2134.
- [15] Xing C, Hayakawa K, Lok J, et al. Injury and repair in the neurovascular unit[J]. Neurol Res, 2012, 34(4):325-330.
- [16] 徐国祥. 黄连阿胶汤加减治疗抑郁症 38 例小结[J]. 时珍国医国药, 2000, 11(1):74.
- [17] Murugesan N, Demarest TG, Madri JA, et al. Brain regional angiogenic potential at the neurovascular unit during normal aging[J]. Neurobiol Aging, 2012, 33(5):1004.e1-16.
- [18] Sestini S, Castagnoli A, Mansi L. The new FDG brain revolution: the neurovascular unit and the default network[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010, 37(5):913-916.

(2015-11-13 收稿 责任编辑:张文婷)

第五届传统医学与现代医学比较国际学术大会 暨第十四次全国中西医结合防治呼吸系统疾病学术研讨会 第二轮会议通知

为促进各民族传统医学相互之间及与现代医学的比较、继承、发展与融合,进一步弘扬民族传统医学文化,发扬传统医学与现代医学整合在诊治疾病方面的优势,扩大中国传统医学在国内外的影响力,加强国际间的学术交流与合作,促进传统医学融入现代医学,由复旦大学、复旦大学附属华山医院、中国中西医结合学会呼吸病专业委员会、贵州省卫生和计划生育委员会、贵州省中医药管理局、贵州省黔东南州人民政府、贵阳中医学院、新疆医科大学、新疆维吾尔医学专科学校、世界中医药学会联合会维吾尔医药专业委员会、内蒙古自治区蒙中医药管理局、内蒙古自治区蒙医药协同创新中心、甘肃省中医药管理局、世界中医药学会联合会伊斯兰医学与回医药相关研究专业委员会、世界中医药学会联合会藏医药专业委员会、青海省果洛藏族自治州卫生和计划生育委员会、青海省果洛藏族自治州喜马拉雅藏医药学会、青海省回医药研究会、青海新思路回医药研究院、云南滇西应用技术大学、云南滇西应用技术大学傣医药学院主办,复旦大学附属华山医院、贵州省黔东南布依族苗族自治州卫生和计划生育委员会、云南滇西应用技术大学承办的“第五届传统医学与现代医学比较国际学术大会暨第十四次全国中西医结合防治呼吸系统疾病学术研讨会”将于2016年8月25日-28日在贵州省黔东南布依族苗族自治州兴义市召开。

大会将分别以特邀报告、专题讲座、院士论坛、少数民族医学论坛、壁报交流等多种形式就会议主题进行学术交流,并积极介绍目前民族传统医学与现代医学诊治常见疾病中的新方法、新药物等最新研究成果。作为本次大会的组织者,我们诚挚地邀请国内外从事民族传统医学和现代医学相关历史研究、人类学研究、哲学研究、临床研究、基础研究和药物研究等方面的专家及学者参加本次大会,共同为促进各民族传统医学事业的发展,促进跨民族中国传统医学体系的构建,加强国际间的学术交流,进而促进现代医学文明的发展而努力。

征文内容:1)本届传统医学与现代医学比较国际学术大会的征文内容是:围绕本次大会的主题,征求有关各民族传统医学(包括汉医、藏医、维医、蒙医、傣医、回医、苗医、壮医等)构成要素(包括临床实践、文化特征、古典哲学、宗教特征和历史背景的演变)方面的文章;征求各民族传统医学与现代医学认识和干预优势病种进展及比较方面的文章;征求涉及传统药物及天然药物(包括汉药、藏药、维

药、蒙药、傣药、回药、苗药、壮药等)研究与开发进展的文章。敬请认真准备,使文章富有见解、富有思想、富有学术,以此奠定高质量学术会议的基础。2)本届全国中西医结合防治呼吸系统疾病学术研讨会的征文内容是:各民族传统医学和现代医学认识和干预常见呼吸系统疾病的特点和新进展;中西医结合认识和干预呼吸系统常见疾病的特点和新进展;呼吸系统疾病相关的诊断和治疗经验以及综合防治策略;呼吸系统少见病与疑难病中西医结合诊治方案;各民族传统医学和现代医学结合防治呼吸系统疾病的基础研究、临床研究及新药研发。

征文要求:1)凡未在国内外刊物上公开发表过的论文均可投稿。2)所提交的论文原则上为英文全文(附中英文摘要),在特殊情况下可使用中文、维语、藏文或其他语言文字,但需附300字左右英文摘要(非中文书写还需附中文摘要),并注明论文题目、作者、工作单位、通讯地址、邮政编码。3)论文需用word格式排版,小四号字,1.5倍行距,标准字间距。4)参会论文以附件形式发送电子邮件至 jcdong2004@126.com。5)若无条件上网提交论文者,请将论文用软盘邮寄至大会组委会秘书处。

截稿时间:2016年8月1日(以邮戳或电子邮件寄出时间为准,逾期恕不受理)。

住宿、会议地点:会议地点:贵州省黔东南布依族苗族自治州兴义市富康国际会议中心;地址:贵州省黔东南布依族苗族自治州兴义市桔山新区碧云路(桔山广场旁)。住宿地点:贵州省黔东南布依族苗族自治州兴义市富康国际酒店;地址:贵州省黔东南布依族苗族自治州兴义市桔山新区瑞金路19号

会务费用:本届大会的会务费用为200美元或人民币1200元,会务费用包括资料费、餐费等,住宿费用自理。

学分授予:参加本届传统医学与现代医学比较国际学术大会授予I类学分10分。

联系人:董竞成;联系地址:上海市乌鲁木齐中路12号复旦大学附属华山医院(邮编200040);联系电话:021-52888301;手机:13601761761;传真:021-52888265;电子邮件:jcdong2004@126.com。孙婧;联系地址:上海市乌鲁木齐中路12号复旦大学附属华山医院(邮编200040);联系电话:021-52888301;手机:15900802156;传真:021-52888265;电子邮件:sjing0610@163.com。