

综 述

刺五加治疗血管性痴呆的机制和前景

周珂^{1,2} 谭勇² 刘忠第² 吕诚² 吕爱平²

(1 湖南中医药大学第二附属医院,长沙,410005; 2 中国中医科学院中医临床基础研究所,北京,100070)

摘要 刺五加是五加科五加属植物,含有多种活性成分,对中枢神经系统具有影响作用。文章从刺五加活性成分的药理作用以及血管性痴呆的中医病机探讨方面阐释了刺五加对血管性痴呆具有明确治疗作用。鉴于血管性痴呆发病率高,刺五加加工方便,文章展示了刺五加广泛的药用和食用前景,值得大力推广。

关键词 刺五加;血管性痴呆;机制;前景

Mechanism and Prospect of Acanthopanax on Vascular DementiaZhou Ke^{1,2}, Tan Yong², Liu Zhongdi², Lyu Cheng², Lyu Aiping²(1 *The second Affiliated Hospital of Hunan University of TCM, Changsha 410005, China*; 2 *Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medicine Sciences, Beijing 100070, China*)

Abstract Acanthopanax is the root of Acanthopanax senticosus plants, which contains lots of active ingredients and can affect the central nervous system. This paper is to explain that acanthopanax can treat vascular dementia efficiently by analyzing pharmacological action of active ingredients in acanthopanax and TCM pathogenesis for vascular dementia. In view of the high morbidity of vascular dementia and convenience in acanthopanax processing, acanthopanax has extensive medicinal and dietary prospect, which is worth promoting.

Key Words Acanthopanax; Vascular dementia; Mechanism; Prospect

中图分类号:R259;R285 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.03.055

血管性痴呆(Vascular Dementia, VD)是指由脑血管疾病导致脑供血障碍而出现的智能全面减退。也就是说,由于脑血管疾病引起的,以痴呆为主要临床表现的脑功能衰退性疾病。VD多见于反复小中风的患者,随着小中风一次次发作,病情会逐渐加重。智力减退不是进行性加重,而是呈阶梯式发展,在小中风康复后,智力有一定程度的恢复,病情稳定,但是,再次小中风后,发作又加重,呈间歇性发展,最后出现痴呆。临床主要以记忆力、计算力和定向力等认知功能的减退以及情感行为的异常为主要表现^[1-2]。VD常在50~60岁起病,约半数可并发原发性高血压,并且和糖尿病、高脂血症、吸烟等导致的脑动脉硬化因素也有密切关系,发病机制可能与自由基损伤、兴奋性氨基酸毒性、神经细胞凋亡、炎症反应等密切相关^[3]。调查发现,VD的发病率仅次于阿尔茨海默病,是一种非常常见的痴呆类型,严重地影响了患者的生存质量,并且给家庭与社会带来

了沉重的负担^[4]。VD虽然发病率高,危害严重,但现有的研究表明,VD是目前唯一可防治的痴呆性疾病,早期干预可望能够使病情逆转^[5]。因此,关于VD的防治一直是医学界的热点。刺五加作为一种无毒中药,是刺五加科植物刺五加 *Acanthopanax senticosus* (Rupr. et Maxim.) Harms 的干燥根及根茎、树皮,其叶、茎及果实均可药用。该药性温,味辛、微苦,入脾肾经。功能扶正固本、补肾健脾、益智安神、活血通络,主治腰膝酸软、神疲乏力、失眠健忘。现代研究也证实,刺五加具有促进性腺功能、抗疲劳和改善记忆力等功效,对神志异常疾病的治疗也多有记载。现将其在VD治疗中的作用和应用前景概述如下。

1 刺五加主要活性成分具有神经系统保护和修复作用

长期以来,广大国内外医药工作者通过大量的实验研究,证实了刺五加含有多种活性成分,其中主

作者简介:周珂(1972.09—),男,医学博士,副主任医师,湖南中医药大学第二附属医院,长期致力于中医药对常见病的防治机制研究, E-mail: doctor168899@163.com

通信作者:吕爱平(1963.07—),男,医学博士,研究员,香港浸会大学中医学院院长,长期致力于中医药防治自身免疫性疾病机制研究, E-mail: lap64067611@126.com

要化学成分为苷类化合物、黄酮和多糖,同时还含有脂肪酸、香豆素、微量元素、挥发油及氨基酸等多种物质。现已证实,这些活性成分在神经系统中的作用是明确的。王一涵等^[6]从刺五加中分离确定了7个化合物,分别为紫丁香苷,刺五加苷 E, cirtrusin A, cirtrusin B, 丁香树脂酚葡萄糖苷, (-)-guaiacylglycerol- β -O-4'-coniferyl ether, hedyolisol。其中,化合物紫丁香苷,刺五加苷 E, cirtrusin A, cirtrusin B, 丁香树脂酚葡萄糖苷均为苷类物质,并且发现这些化合物均具有较好的自由基清除活性,从而达到保护神经元的作用。Maolian Chen 等也通过试验发现刺五加叶中含有金丝桃苷、槲皮苷、槲皮素和芦丁4种黄酮类化合物^[7]。而张英华等^[8]采用乙醇回流法提取刺五加叶中的黄酮类化合物具有较明显的抗氧化作用,并随提取物添加量的增加而增强。同时发现,刺五加叶总黄酮提取物对大肠杆菌、沙门氏菌、金黄色葡萄球菌和荧光假单胞菌都有一定的抑菌效果,这作用应该对于炎性因子所致的VD有防治作用。而Ruizhan Chen 等^[9]从刺五加中提取出了刺五加多糖ASP-2-1,并测定出其中含有木糖、葡萄糖、鼠李糖、甘露糖、半乳糖、阿拉伯糖和葡萄糖醛酸等成分,刺五加多糖的抗氧化作用是神经元保护作用机制之一。谢红兵等^[10]通过实验发现刺五加根、茎、叶中含有铜、镁、钙、铁、锌、锰、钾、钠等8种矿物质元素,而同时研究也表明这些矿物质元素对神经递质的传递有明确作用。朱蕾等^[11]用睡眠剥夺大鼠作为研究对象,发现刺五加能改善睡眠剥夺大鼠的学习记忆能力,该作用可能是通过调节睡眠剥夺后所造成的单胺类神经递质紊乱,并且加速了5-HT的代谢转化,从而调节NE的异常,增高海马组织中的AChE活性来实现的。王倩倩等^[12]研究发现,刺五加叶中的主要成分1,5-二咖啡酰奎宁酸和金丝桃苷能够透顺利透过血脑屏障,从而有效缓解因缺血所引发的神经递质水平的紊乱,尤其是对氨基酸类神经递质的调节作用,揭示了刺五加叶对脑缺血的治疗作用是从调节神经递质角度完成的。另外,卢芳等研究发现,刺五加有效部位对MPP+损伤PC12细胞具有一定的保护作用,其作用机制可能是通过刺五加的有效部位能有效降低PC12细胞中NOS、NO和MDA的含量以及LDH的漏出量,导致细胞内SOD的活性增强,进而使细胞凋亡率下降,提高了细胞存活率来实现的。顾晓苏等^[13]通过实验证明,刺五加的主要成分之一刺五加皂苷可以通过降低脂质过氧化物的含量,增强氧自由基的清除力,增强细胞

膜的稳定性,从而提高皮质神经元的存活率,达到对神经元的保护作用,改善了神经元功能,延缓了神经细胞的衰老,进而对记忆力和认知力有所改善。白静等^[14]观察了刺五加注射液对脑血栓患者的治疗作用,发现临床疗效显著,且患者无不良反应,充分放映了刺五加对于脑血管疾病治疗的安全有效性。范惠霞等^[15]通过试验发现,与正常大鼠体内药动学相比较,脑缺血-再灌注损伤对刺五加注射液中紫丁香苷产生蓄积,对异嗪皮啶的消除发生改变,对刺五加苷E无影响。为刺五加注射液临床安全用药提供理论依据。总之,广大医药工作者通过大量的实验和临床观察发现、证实刺五加所含有的多种主要活性成分从抗氧化、清除炎性因子、调节神经递质、降低细胞凋亡率等方面对神经系统的保护和修复作用。

2 VD的中医病机和病理基础以肾亏血瘀为主

据VD的临床表现,传统中医学认为,VD属于“善忘”“文痴”“呆病”“郁证”“颠病”等范畴。早在《灵枢经·海论》中就有对类似目前VD病因病机的认识:“脑为髓之海,髓海不足,则脑转耳鸣,胫酸眩冒,目无所见,懈怠安卧。”《灵枢·经脉篇》云:“人始生,先成精,精成而脑髓生……”以及“肾主骨,生髓通于脑。”说明脑髓的充盈与肾有着密切关系,《医学心悟》中也指出“肾精不足,则志气衰,不能上通于心,故迷惑善忘也。”以及“肾主智,肾虚则智不足。”《医方集解·补养之剂》中对健忘的分析是这样的:“人之精与志皆藏于肾,肾精不足则志气衰,不能上通于心,故迷惑善忘也。”肾中精气充盈,脑髓生化有源,髓海得养,则各种精神意识思维活动就能维持正常,这也说明了脑的生理功能与肾的关系极为密切。由此可见,肾虚髓亏,脑髓生成乏源,神机失用,运转失灵,自然就会出现神识痴呆,精力、智力、记忆力减退,感觉、运动等多种机体功能的低下的表现。正如陈士铎在《辨证录》中所指出的:“人有老年而健忘者,近事不记忆,虽人述其前事,犹若茫然,此真健忘之极也,人以为心血之涸,谁知肾水之竭乎?”故不难看出,肾精亏虚,直接影响到脑髓的充盈与否,智力、记忆力、精神、活动、感知能力都与其有着密不可分的关系。另外,《伤寒论》中有“其人喜忘者,必有蓄血。”之说,指出了说明大脑功能活动的物质基础是血。因脑为元神之府,故大脑必须在血的濡养下才能记忆力正常,如果健忘,必然是血瘀所致。在《灵枢·邪气藏府病形第四》中记载了“十二经脉,三百六十五络,其血气皆上于面而走空窍。”的

叙述。《医林改错》更直接指出：“灵性记忆在脑者，因饮食生气血，长肌肉，精汁之清者，化而为髓，由脊骨上行入脑，名曰脑髓。”阐明了脑髓由气血所化生。因此，我们不难看出，气血不通，血液瘀滞于脑脉，则气血不能濡养脑髓，故而可以出现神明失用，神思迟钝、思维混乱、遇事善忘等痴呆症状。马宏博等^[16]通过计算机检索和手工检索国内有关中医药治疗 VD 的文献，发现肾虚髓亏、肝肾阴虚、痰蒙清窍、瘀阻清窍、心肝火旺、心脾两虚、气虚血瘀等 7 种证型是 VD 最常见的基本证型，其中肾虚髓亏出现频率最高，贯穿整个 VD 病程，或者与其他证型兼并存在。病位因素中也是以肾为主，病性因素中则以髓亏、气虚、阴虚为主；病因证素中则以瘀血、痰浊多见。李琼等^[17]对符合要求的 VD 的文献所涉及的证候和证候要素进行了统计分析，发现其发病之源主要在肾，与脑、肝、脾、心密切相关，病机为本虚标实，以阴精亏虚为本，脑络受损，痰瘀内蕴为标。故治疗虽强调辨证施药，但均以益肾填髓、健脾化痰、活血通络贯穿始终。正如《景岳全书·血症》中所描述的“血液灌溉一身，为四肢之用，为筋骨质柔和，为肌肉之丰盛，以至滋藏腑，安神魂、润颜色、充营血，津液得以通行，二阴得以通畅，凡形质所在，无非血之用也。”血流运行不畅，则瘀血痹阻经络，脏腑得不到濡养，脏腑功能减退，自然也可加重肾脏亏虚。总之，VD 的中医病机既有肾虚髓亏，脑络失养；又有瘀血内生，停滞脑脉，脑髓失养。鉴于“久病及肾”“久病入络”之理论，而 VD 又多由脑血管疾病迁延所致，故肾亏血瘀是 VD 的主要中医病机。同时，由于肾虚可兼发血瘀，而血瘀又可致新的致病因素形成，加重了肾虚，如此形成一个恶性循环，使虚者更虚，瘀者更瘀，故治疗之时中医组方施药应当从益肾活血入手。

3 刺五加对 VD 的治疗作用

李富慧通过临床观察证实^[18]，刺五加注射液联合盐酸多奈哌齐在对 VD 的治疗过程中，除知觉障碍评分外，其治疗后的比较推理、类同比较、抽象思维、系列关系均优于胞二磷胆碱注射液治疗组 ($P < 0.05$)；同样，除了图像回忆外，其治疗后的图形再认、联想学习、人像特点回忆、指向记忆也都优于胞二磷胆碱注射液治疗组 ($P < 0.05$)。对改善 VD 患者的认知障碍具有显著疗效。谢湘林等也通过实验证明，刺五加注射液治疗脑血管疾病的作用机制是通过扩张脑血管，降低血液黏稠度，从而增加脑血流量，促进脑缺血坏死组织的修复，同时还抑制了血小

板凝聚，也进一步降低了血液黏稠度，从而能有效预防血栓形成，增加脑组织对缺氧的耐受性，对脑血管疾病起到保护作用^[19]。曲绍春等^[20]观察发现，刺五加叶皂苷能增强 VD 大鼠的学习、记忆能力，改善脑组织病理变化，可能与其降低乙酰胆碱酯酶 (Acetylcholine Esterase, AchE) 活性、增加胆碱乙酰转移酶 (Choline Acetyl Transferase, ChAT) 活性及促进乙酰胆碱合成有关。另有动物实验^[21-22]也证实了刺五加提取液对老年性痴呆模型小鼠的保护作用，其中抗氧化机制也是刺五加对老年性痴呆保护作用的重要机制之一。金露等通过实验也证实了刺五加皂苷可以明显改善 VD 大鼠模型的学习记忆和空间能力，促进血管新生，明显刺激血管内皮生长因子 (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) 表达。张涛等研究发现^[23]，从刺五加中分离出来的落叶松脂醇、tripterygiol、异嗪皮啶、丁香脂素具有良好的自由基清除作用，对二苯代苦味酰基自由基 (2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl, DPPH) 清除作用的 50% 抑制浓度 (IC₅₀) 值分别为 0.01、0.01、0.01 和 0.66 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，自由基清除能力优于维生素 C，也就证实了其有较好的抗氧化和抗衰老能力。总之，刺五加自古即被视为具有填精补髓、强意志、抗衰老和活血祛瘀作用的良药，几乎没有毒性，现代临床和药理研究也证实了其对于 VD 明确的治疗作用。

4 刺五加对于 VD 的治疗具有广泛应用前景

前面已讲过了，在我国 VD 的患病率在老年痴呆中排第 2 位，仅次于阿尔茨海默病，是一种患病率高，对患者本人及其家庭和社会都有严重影响的脑血管疾病。随着步入老龄化社会，我国成为了脑血管病的高发区，VD 发病率相对更高，有一份 Meta 分析是从 1980—2011 年进行了连续 31 年的社区流行病学调查，结果显示，我国 55 岁以上人口中 VD 占痴呆比例达到了令人惊讶的 30.6%^[24]。因此，积极防治 VD 具有重大的社会意义，鉴于有研究表明，VD 在早期也是可以预防的^[25-26]，针对 VD 发生的病因病机，早期给予安全有效的药物干预具有积极的现实意义。刺五加具有补中、益精、强意志、祛风湿、壮筋骨、活血祛瘀等功效，既能针对 VD 的中医病机起作用，通过补肾填精祛瘀达到补髓清窍益智之功效；又能针对 VD 的现代医学病机，通过清除自由基，降低 AchE 活性、增加 ChAT 活性及促进乙酰胆碱合成而增强学习、记忆功能。因此，刺五加是一种安全无毒，疗效确切的治疗 VD 的天然植物药。另外，由于其源于天然植物，除药用外，市面上已研制开发了五

加红营养酒、五加干红、五加果汁饮料、五加果袋泡茶、五加苦茶、五加醇酒等多种食用产品^[27-30]。可以说,刺五加既能保健养生,又能防病治病,加工方便,配方多样,对于广大 VD 患者不失为一难得的药食通用的天然植物,值得大力推广和开发。

参考文献

- [1] Lewis PR. MERRITT'S 神经病学[M]. 10 版. 沈阳:辽宁科学技术出版社,2002:6.
- [2] 王一洲,刘宇,赵强. 中医药治疗血管性痴呆的研究进展[J]. 四川中医,2013,31(1):144-146.
- [3] 黄玮. 血管性痴呆的发病机制研究进展[J]. 中国医药指南,2012,10(5):62-64.
- [4] 刘惠萍. 针药并用治疗血管性痴呆临床研究进展[J]. 广州医药,2013,44(1):54-56.
- [5] Dietmar Rudolf Thal, Lea Tenenholz Grinberg, Johannes Attems. Vascular dementia; different forms of vessel disorders contribute to the development of dementia in the elderly brain[J]. Exp Gerontol, 2012, 47(11):816-824.
- [6] 王一涵,金英今,徐博,等. 刺五加化学成分研究[J]. 中国药学杂志,2014,49(19):1701-1703.
- [7] Maolian Chen, Fengrui Song, Mingquan Guo. Identification of the Flavonoid Constituents from Leaves of Acanthopanax Senticosus Harms [J]. Chemical Research in Chinese University, 2002, 23(5):805-808.
- [8] 张英华,关雪. 刺五加叶中黄酮类提取物的抗氧化性及抑菌作用研究[J]. 东北农业大学学报,2012,43(3):85-90.
- [9] Ruizhan Chen, Zhiqiang Liu, Jimin Zhao. Antioxidant and immunobiological activity of water-soluble polysaccharide fractions purified from Acanthopanax senticosu [J]. Food Chemistry, 2011, 127(2):434-440.
- [10] 谢红兵,常新耀,魏刚才. 刺五加不同部位微量元素含量的分析测定[J]. 广东微量元素科学,2008,15(12):26-29.
- [11] 朱蕾,张茹,李廷利. 刺五加对睡眠剥夺大鼠学习记忆及海马单胺类神经递质的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(4):219-223.
- [12] 王倩倩,张艳,孟璐璐,等. 刺五加叶药物成分脑内代谢动力学及治疗脑缺血作用的在线微透析-质谱分析[J]. 分析化学(FENXI HUAXUE) 研究报告,2015,43(11):1754-1760.
- [13] 顾晓苏,顾永健,姜正林. 刺五加皂甙对自由基作用和无血清培养条件下两种神经元衰老模型细胞的保护作用[J]. 中国临床康复,2005,9(25):123-124.
- [14] 白静,额尔敦朝鲁. 刺五加治疗脑血栓形成疗效探讨[J]. 亚太传统医药,2015,11(21):116-117.
- [15] 范惠霞,邓志鹏,王福文,等. 刺五加注射液在正常大鼠与脑缺血-再灌注损伤疾病大鼠体内药理学比较[J]. 中成药,2015,37(6):1215-1221.
- [16] 马宏博,司国民,彭敏. 血管性痴呆中医证候分布规律文献分析[J]. 世界中西医结合杂志,2012,7(3):185-186,221.
- [17] 李琼,腾龙,何建成. 血管性痴呆中医常见证候和证候要素现代文献研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2015,13(11):1291-1293.
- [18] 李富慧. 刺五加联合盐酸多奈哌齐治疗血管性痴呆认知功能障碍的疗效[J]. 中国老年学杂志,2011,31(14):2668-2669.
- [19] 谢湘林,邹洪斌,李晔,等. 刺五加注射液对血管性痴呆大鼠的治疗作用[J]. 中国老年学杂志,2010,30(9):1245-1271.
- [20] 曲绍春,于晓风,梁启明,等. 刺五加叶皂苷对实验性血管性痴呆大鼠学习、记忆及病理损伤的保护作用[J]. 吉林大学学报:医学版,2011,37(3):465-469.
- [21] Yanji XU. Effects of acanthopanax senticosus on learning and memory in a mouse model of Alzheimer's disease and protection against free radical injury to brain tissue[J]. Neural Regeneration Research, 2008, 3(2):192-195.
- [22] 许妍姬. 刺五加对痴呆模型小鼠记忆障碍及 MDA 含量、SOD 和乙酰胆碱酯酶活性的影响[J]. 中国老年学杂志,2010,9(30):1238-1240.
- [23] 张涛,朴俊虹,袁蕾,等. 刺五加化学成分及自由基清除活性研究[J]. 中草药,2012,43(6):1057-1060.
- [24] 田艳吉,卓琳,王华丽,等. 1980-2011 年中国社区 55 岁及以上人群中血管性痴呆流行病学的 Meta 分析[J]. 中国卒中杂志,2013,8(7):553-543.
- [25] Bruce DG, Casey GP, Grange V, et al. Cognitive impairment, physical disability and depressive symptoms in older diabetic patients: the fremantle cognition in diabetes study [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2003, 61(1):59-67.
- [26] Hassing LB, Johansson B, Nilsson SE, et al. Diabetes mellitus is a risk factor for vascular dementia. but not for Alzheimer, s disease; a population-based study of the oldest [J]. Int Psychogeriatr, 2002, 14(3):239.
- [27] 郭军,孙宝俊,郑金萍. 食品新资源短梗五加的研究开发[J]. 中国食物与营养,2008,19(12):26-27.
- [28] 赵旭,王月仙,裴颖. 刺五加桂圆复合饮料的研制[J]. 饮料工业,2012,15(7):28-30.
- [29] 李建,刘丹,张若男. 碎米刺五加养生酒的工艺研究[J]. 中国酿造,2010,28(11):183-186.
- [30] 何文兵,徐晶,邵信儒. 长白山区刺五加糕的配方及工艺研究[J]. 食品工业科技,2012,33(5):289-343.

(2016-04-20 收稿 责任编辑:白桦)