

# 醒脑开窍方药的实验研究进展

王道刚 张钰琴 凌江红

开窍药具有辛香走窜之性,以开窍醒神为主要作用,适用于因邪气壅盛、痰浊蒙蔽清窍所致的窍闭神昏证,包括热陷心包、神昏谵语、惊风、癫痫、中风等,用于治疗抢救多种危重疾病往往获得良效。该类药对中枢神经系统(central nervous system, CNS)等方面有着确切的药理作用,能改善脑功能、减轻脑水肿和脑损害,是一类很有开发前景的治疗脑病的药物。现综述如下。

## 一、对血脑屏障的影响

1. 诱导血脑屏障(blood brain barrier, BBB)生理性开放:BBB由大脑毛细血管内皮细胞组成,是机体保持大脑内环境稳定的重要结构基础和生理机制,是CNS和血液的分界面。在作用于CNS的药物中,几乎所有大分子药物 and 绝大部分的小分子药物都不能通过BBB,只有那些脂溶性非常好、相对分子质量小的药物才能顺利通过,这给药物治疗中枢神经系统疾病带来很大困难<sup>[1]</sup>。目前有很多研究表明,醒脑开窍中药有开放BBB、促进药物通过BBB的作用,可能是这些药物促醒的机制之一。

这种开放作用首先表现在使BBB细胞间隙的增宽、断续、结构减少、细胞连接松散等,以便于物质穿过加速药物的转运和吸收<sup>[2-5]</sup>。冰片被证明能明显使BBB细胞吞饮小泡数量增多、体积增大,从而使经细胞吞饮的物质转运加速;可以加速天麻素在胃肠道的吸收,促进其透过BBB进入脑组织,提示其具有促进渗透及增加药物跨生理屏障传递的作用,并且这种作用是暂时的、可逆的<sup>[6]</sup>。诱导型一氧化氮合酶(iNOS)仅在某些病理状态下表达,且可导致BBB的病理性开放,赵保胜等研究结果显示冰片对外伤所致iNOS的高表达有一定抑制作用,并未引起正常动物脑内iNOS的异常表达,这也提示我们冰片诱导BBB开放为生理性开放,不同于病理性开放<sup>[7]</sup>。BBB通透

性增高在许多中枢神经系统疾病发生中起着相当大的作用,但石菖蒲作用后细胞结构基本完整,提示其诱导的BBB的开放不会引起脑的病理性损害<sup>[8]</sup>。

2. 抑制BBB的病理性开放:颅脑外伤、脑缺血等病理状态下,可致BBB的损害,使BBB通透性及脑含水量增加,即已引起BBB的病理性开放<sup>[9,10]</sup>,但有研究表明麝香配伍冰片可有效降低脑缺血再灌注后脑含水量及BBB的通透性,对BBB结构有一定的保护作用<sup>[11]</sup>。BBB的开放与脑水肿组织中水通道蛋白4(AQP-4)表达上调关系密切,在局灶性脑损伤中,AQP-4表达增加导致BBB损伤,形成血管源性脑水肿<sup>[12]</sup>。刘亚敏等<sup>[13]</sup>研究表明麝香配伍冰片、安宫牛黄丸、冰片通过抑制缺血再灌注后脑组织AQP-4 mRNA的表达而降低BBB通透性、减轻脑水肿,进而起到脑保护作用。

由此可见,醒脑开窍药对BBB有双向调节作用,不但可以诱导其生理性开放、促进药物进入脑组织内,还可以抑制其病理性开放,对其结构有一定的保护作用。

## 二、抗脑损伤作用

1. 对神经细胞超微结构的影响:脑缺血后常有微血管循环障碍和脑组织水肿发生,血管壁、管腔和管周都可能发生改变,可出现线粒体膨胀,内皮水肿和管腔狭窄,管腔的狭窄程度与内皮水肿和管腔外水肿呈正比关系。醒脑开窍药物可以通过保护急性脑缺血大鼠的脑毛细血管内皮细胞等,减轻脑细胞水肿,进而起到脑保护作用<sup>[14]</sup>。

2. 对细胞凋亡的影响:细胞凋亡是细胞接受某种信号或受到某些因素刺激后产生的一种主动的、由一些凋亡相关基因相互作用的细胞自然消亡过程。某些基因如Bcl、Bax等参与细胞凋亡的调控过程,Bax/Bcl比值可决定细胞是否凋亡:Bax高表达引起凋亡,Bcl高表达则抑制凋亡。石菖蒲挥发油和 $\beta$ -细辛醚能增强大鼠脑皮质神经细胞Bcl-X基因的表达,一定程度上起到了对脑皮质神经细胞的保护作用<sup>[15]</sup>。庞鹤<sup>[16]</sup>等实验结果提示清开灵注射液对缺血再灌注

基金项目:广西壮族自治区卫生厅资助项目(Z2009108)

作者单位:530021 南宁,广西医科大学第一附属医院中医科

通讯作者:凌江红,电子邮箱:ling\_jianghong@sina.com

后海马神经元的凋亡过程具有抑制作用,而对神经细胞具有保护作用,这种作用可能与其能抑制细胞内钙超载有关。

3. 抗氧化作用:一般情况下机体自身存在抗氧化系统,包括谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)等抗氧化酶,它们能及时清除自由基,维持体内的平衡状态。组织中 GSH-Px 和 CAT 等重要的抗氧化酶能协同防止氧自由基和过氧化脂质对机体的损伤。有研究表明冰片可显著降低全脑缺血损伤小鼠脑内脂质过氧化速率,同时升高谷胱甘肽酶活力,加快对组织超氧阴离子自由基的清除,改善能量代谢障碍<sup>[17]</sup>;另外,高浓度的 NO 对细胞有直接毒性作用,冰片与川芎配伍可通过减少缺血脑组织中一氧化氮的生成,减轻其介导的神经毒性作用,提高自由基清除酶的活性,抑制脂质过氧化反应,而对缺血性脑组织损伤起保护作用<sup>[18]</sup>。

4. 对细胞因子的影响:细胞黏附分子-1(ICAM-1)与核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)是参与细胞生长、分化、黏附、凋亡及炎症反应重要作用的蛋白质,在脑缺血损伤中起十分重要的作用。有研究表明芳香开窍药通抑制 ICAM-1 的表达及 NF- $\kappa$ B 的活化,从而抑制脑缺血再灌注时炎症因子、黏附分子等所致的损伤,而发挥脑保护作用<sup>[19,20]</sup>。

5. 对生长因子的影响:神经营养因子不仅可调节细胞的生长分化,促进和支持靶细胞的存活、生长及发育,调节神经系统的代谢和正常生理功能,而且在神经元的修复再生过程中发挥重要作用。胡利民等研究表明冰片可明显提高再灌注 48h 和 72h 时血管内皮生长因子 VEGF mRNA 的表达水平<sup>[21]</sup>;张硕等培养大鼠视网膜神经细胞时发现麝香是通过增强神经生长因子(NGF)的生物效应,间接起到促进视网膜神经细胞存活的作用,这也提示我们麝香可能通过 NGF 对中枢神经细胞发挥保护作用<sup>[22]</sup>。

### 三、调节神经递质的作用

中枢神经系统中大部分神经递质是氨基酸类,包括  $\gamma$  氨基丁酸(GABA)、谷氨酸(Glu)、天门冬氨酸(Asp)及甘氨酸(Gly)。生理情况下,Glu、Asp 对神经元有极强的兴奋作用,故称为兴奋性氨基酸,而 GABA、Gly 神经元行使抑制作用,为重要的抑制性氨基酸。氨基酸类及其他多种神经递质在昏迷与觉醒过程中发挥了重要的作用。

1. 兴奋作用:醒脑开窍药物的兴奋作用主要体现

在其提高 CNS 的兴奋性而发挥其醒脑作用<sup>[23]</sup>,樊双义等<sup>[24]</sup>发现冰片可增加大鼠长时连续作业后的自主活动量和觉醒时间,同时还可改善长时连续作业大鼠的认知功能,提示冰片可在一定程度上逆转长时连续作业对大鼠觉醒能力和认知功能的损害作用。这种作用与其增加下丘脑及前额叶皮质去甲肾上腺素和 5-HT 水平有关<sup>[25,26]</sup>。

2. 抑制作用:以麝香、冰片为代表的芳香开窍药同样可降低脑缺血时的兴奋性神经递质和升高抑制性神经递质,以对抗 EAA 的毒性,从而保护脑缺血后继发神经元的损伤<sup>[27]</sup>。万文成<sup>[28]</sup>等研究表明清开灵能够对抗谷氨酸介导的兴奋性毒性,对培养的大鼠皮质脑细胞具有保护作用。有实验显示<sup>[29]</sup>,大鼠脑出血 24h 后海马区单胺类神经递质(如 5-HT、去甲肾上腺素、多巴胺)含量已较正常显著升高,此时大鼠的脑水肿亦最为严重。早期给予安宫牛黄丸治疗,其海马区单胺类神经递质含量明显降低,提示安宫牛黄丸通过降低脑出血急性期脑组织中单胺类神经递质含量,保护脑细胞,进而促进脑出血后神经功能恢复。

3. 双向调节作用:醒脑开窍药与现代药理学中苏醒药作用不尽相同,其对 CNS 兴奋性具有双向调节作用,同时具有镇静、催眠、抗惊厥作用和兴奋、开窍醒神作用。冰片能缩短戊巴比妥钠持续睡眠时间,表现出醒脑和兴奋作用;而冰片可以对抗苦味毒兴奋中枢神经的作用,延长惊厥潜伏期,延长小鼠在常压缺氧状态下的存活时间等,还能延长苯巴比妥钠入睡时间,表现出镇静安神的作用<sup>[30]</sup>。此双向调节作用与剂量有密切关系,表现为小剂量时兴奋、大剂量时抑制 CNS。

综上所述,醒脑开窍方药可能通过调节 BBB 开放、抗凋亡、抗氧化、抑制炎症细胞因子、增强生长因子、调节神经递质等多靶点发挥脑保护作用,为临床治疗各种脑损伤提供依据。但对于本类药物最可能的核心作用即对昏迷的“催醒”作用及其机制的研究较少,制约了促醒中药新药的研究与应用,这应成为今后重点研究方向之一。

### 参考文献

- 1 William M. Pardridge. The blood-brain barrier: bottleneck in brain drug development. The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics, 2005, 2; 3-14
- 2 葛朝莉,韩漫夫,白润涛,等. 冰片促进血脑屏障开放的超微结构研究. 中西医结合心脑血管病杂志, 2008, 6(10): 1183-1185
- 3 陈艳明,王宁生. 冰片对血脑屏障体外模型细胞间紧密连接和细

- 胞吞饮囊泡的影响. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(7): 632 - 634
- 4 方永奇, 魏刚, 柯雪红. GC - MS 分析石菖蒲挥发油透大鼠血脑屏障的成分研究. 中药新药与临床药理, 2002, 13(3): 181 - 182
- 5 李瑾翡, 王宁生, 陆惠文. 麝香酮药代动力学研究. 中药新药与临床药理, 2000, 11(4): 208 - 210
- 6 Cai Z, Hou S, Li Y, *et al.* Effect of borneol on the distribution of gastrodin to the brain in mice via oral administration. *Journal of Drug Targeting*, 2008, 16(2): 178 - 184
- 7 赵保胜, 董淑云, 宓穗卿, 等. 冰片对脑外伤脑血管内皮细胞 iNOS 表达的影响. 中国药理学通报, 2002, 18(5): 590 - 591
- 8 胡园, 袁默, 刘屏, 等. 石菖蒲对血脑屏障超微结构及通透性的影响. 中国中药杂志, 2009, 34(3): 349 - 351
- 9 王兴盛, 苗莉, 姚小梅, 等. 大鼠脑缺血再灌注后血脑屏障超微结构的改变. 天津医药, 2006, 34(3): 188 - 189
- 10 徐凯, 黄海东, 沈天真, 等. 大鼠急性脑缺血再灌注后血脑屏障的变化. 中国医学影像技术, 2005, 21(4): 519 - 522
- 11 刘亚敏, 夏鑫华, 赵光峰, 等. 麝香配伍冰片对局灶性脑缺血再灌注大鼠脑含水量及血脑屏障通透性的影响. 广州中医药大学学报, 2007, 24(6): 498 - 501
- 12 Ke C, Poon WS, Ng HK, *et al.* Heterogeneous responses of aquaporin - 4 in edema formation in a replicated severe traumatic brain injury model in rats. *Neurosci Lett*, 2001, 301(1): 21 - 24
- 13 刘亚敏, 赵光峰, 夏鑫华, 等. 麝香配伍冰片对缺血再灌注损伤后血脑屏障的影响. 北京中医药, 2009, 28(6): 456 - 462
- 14 罗海燕, 万文成, 陈洁文. 醒脑静对脑缺血大鼠大脑皮质超微结构的保护作用. 中医药研究, 2000, 16(4): 37 - 38, 51
- 15 方永奇, 匡忠生, 谢宇辉, 等. 石菖蒲对缺血再灌注脑损伤大鼠神经细胞凋亡的影响. 现代中西医结合杂志, 2002, 11(17): 1647 - 1649
- 16 庞鹤, 朱陵群. 清开灵注射液对大鼠胎鼠海马神经细胞凋亡的影响. 中国医药学报, 2003, 18(12): 749 - 751
- 17 何晓静, 秦献辉, 刘玉兰. 冰片注射液的抗脑缺血作用. 山西医药杂志, 2007, 36(9): 794 - 795
- 18 黄萍, 吴清和, 荣向路, 等. 冰片与川芎配伍抗脑缺血再灌注损伤作用机理的研究. 广州中医药大学学报, 2001, 18(4): 332 - 334
- 19 沈强, 刘亚敏, 张赐安. 麝香、冰片对全脑缺血再灌注大鼠脑微血管内皮细胞 ICAM - 1 表达的影响. 中西医结合心脑血管病杂志, 2003, 1(3): 136 - 138
- 20 高永红, 邢雁伟, 袁拯忠, 等. 清开灵有效组分对大鼠脑微血管内皮细胞体外缺血再灌注损伤模型核转录因子 -  $\kappa$ B 的影响. 中西医结合学报, 2009, 7(2): 135 - 139
- 21 胡利民, 张艳军, 王威, 等. 冰片与丹酚酸 B 和三七总皂苷配伍对局灶性脑缺血再灌注大鼠脑 VEGF mRNA 表达的影响. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 12(5): 263 - 266
- 22 张硕, 周华祥, 谢学军, 等. 天然麝香对体外培养大鼠视网膜神经细胞的影响. 中药药理与临床, 2005, 21(3): 30 - 32
- 23 程新萍, 孙灏, 余晓华. 合成冰片对大鼠海马神经元 GABAA 受体介导电流的作用. 中药药理与临床, 2006, 22(5): 14 - 16
- 24 樊双义, 谌小维, 樊宏孝, 等. 冰片对长时连续作业大鼠觉醒能力及认知功能的影响. 药物不良反应杂志, 2006, 8(2): 101 - 104
- 25 薛丽, 谌小维, 樊宏孝, 等. 冰片对长时连续作业大鼠前额叶皮层单胺类递质水平的影响. 第三军医大学学报, 2006, 28(18): 1867 - 1869
- 26 李伟荣, 姚丽梅, 宓穗卿, 等. 冰片对大鼠下丘脑组胺、5 - 羟色胺含量的影响. 中药材, 2004, 27(12): 937 - 939
- 27 刘亚敏, 张赐安, 徐秋英, 等. 麝香、冰片对全脑缺血再灌注大鼠脑组织氨基酸类神经递质的影响. 中药新药与临床药理, 2002, 13(4): 231 - 233, 270
- 28 万文成, 李杰芬, 罗海燕, 等. 清开灵对大鼠皮层神经细胞保护作用实验研究. 中医药研究, 2002, 18(4): 45 - 46
- 29 杨文清, 任玉录, 郭克锋, 等. 安宫牛黄丸对急性脑出血大鼠脑组织中一氧化氮酶及单胺类神经递质的影响. 中国中医急症, 2009, 18(1): 83 - 84
- 30 方永奇, 邹衍衍, 李翎, 等. 芳香开窍药和祛痰药对中枢神经系统兴奋性的影响. 中医药研究, 2002, 18(3): 40 - 42

(收稿: 2010 - 01 - 04)

## 白藜芦醇在纤维增生性疾病中的作用机制研究进展

王在岩 张 平

纤维增生性疾病如肝纤维化、心肌纤维化、肾纤维化、肺纤维化、神经系统纤维化病变、增生性瘢痕等在临床上比较常见, 其发病因素和临床表现各不相同, 但它们最终的病理特征是细胞外基质在组织器官内过度沉积所致的纤维化, 是许多疾病致残、致死的

主要原因。令人遗憾的是, 目前广泛用于治疗各种纤维化疾病的药物都不能有效地阻止纤维化的发展, 更不能降低纤维化疾病病死率。

白藜芦醇 (resveratrol, Res), 属于非黄酮类多酚化合物, 化学名为 3, 4', 5 - 三羟基 - 反 - 均二苯代乙烯, 其分子式为  $C_{14}H_{12}O_3$ , 相对分子质量 228. 25。于 1940 年首次从毛叶藜芦的根部分离得到。其主要有 4 种存在形式: 顺式 Res、反式 Res、顺式 Res 糖苷和反

作者单位: 421001 衡阳, 南华大学附属第一医院呼吸内科

通讯作者: 张平, 电子信箱: zp9707@sohu.com