

补益药治疗缺血性脑白质病的研究进展

杨凤梅 强 睿 徐曼曼 杨 露 翟吴剑文 黄世敬

摘 要 补益药在缺血性脑白质病中应用广泛,为深入了解应用补益药物的方法治疗缺血性脑白质病的研究现状,本文通过对近年来脑白质病的文献进行系统梳理,从五脏气血阴阳虚损来探讨缺血性脑白质病的发病机制,并着重探讨补益药在缺血性脑白质病中的治疗作用,发现气血阴阳亏虚贯穿缺血性脑白质病的发病过程,补益药治疗缺血性脑白质病具有显著疗效,可明显改善缺血性脑白质病患者的临床症状,具有极为重要的临床指导意义。

关键词 补益药 缺血性脑白质病 脑小血管病

中图分类号 R742

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.07.034

缺血性脑白质病(white matter lesions, WMLs)是老年常见病,是由于慢性脑缺血引起的神经轴突脱髓鞘疾病,可表现为执行或认知功能障碍、抑郁、失眠等症状,该病多属于“脑小血管病”“血管性抑郁”等范畴。从中医角度来看,WMLs的病机是以脏腑气血不足、肾精亏虚为本,血瘀痰阻为标,因气虚而致血虚或血瘀,进而痰湿阻滞,使经脉瘀塞不通,血不达于脑部,故以补益药(益气活血、滋阴助阳)来治疗缺血性脑白质病^[1]。补益药可培补元气,补益五脏之气血阴阳虚损,其有效成分及复方能有效改善脑缺血动物的神经功能障碍及病理状态,有明显的神经保护作用,通过调节细胞免疫、抑制炎症反应、减轻髓鞘和轴突损伤、促进神经修复和再生,从多靶点增强营养因子表达,不仅能从整体保护脑缺血损伤,提高患者的执行认知功能,还能延缓神经退行性病变,健脑益智^[2]。治病必求于本,通过分析缺血性脑白质虚损的发病机制,总结补益药治疗缺血性脑白质病变的重要性,为临床合理用药及创新药物研发提供参考。

一、缺血性脑白质病虚损的形成

WMLs的中医认识需结合年老这一不可抗拒的特点,且现代文献研究将老年人生理概括为“阴阳俱损、五脏俱虚、气血耗伤”,说明年老之人以虚为总体特点,又因生活习惯不良、情志过极导致气机郁滞、痰浊瘀血阻滞而耗伤气血,使虚者更虚。虚、郁、痰、瘀

四大病理因素互为因果是对老年病理的深刻总结,且以虚为主。

王永炎院士研究认为此病病机为元气亏虚(如精亏髓减、气虚失用、血虚失荣)导致气血留滞(气机郁滞、湿痰阻窍、瘀血阻络、邪毒积聚),总结为“虚气留滞”,五脏虚损为本,痰瘀为标,故提出培元通滞的治则,在补益的基础上兼顾理气、活血、化痰、清热、解毒、通腑等治法。王喜红等^[3]研究认为阴阳亏损,虚损不足是其引起脑小血管病的主要病理基础,尤以肾亏为主,五脏之伤,穷必及肾。如元阳不足,则情志抑郁,悲伤欲哭。肾气不足,膀胱失约,气化功能不利,失于固摄,则尿频、尿失禁,故主张以补肾为主治疗脑小血管病。李岩等^[4]也从肾亏-督虚-脑空角度探讨了其发病病机,治疗以温补肾阳和通调督脉为主。林智颖等^[5]研究认为轻度认知障碍是由于心肾亏虚,心血不足,心神失养则健忘,气血痰瘀互结阻滞心脉,日则郁而化火,则失眠多梦,宁心补肾可以改善轻度认知功能障碍患者的日常生活自理能力和痴呆程度。李王杏安等^[6]研究认为脑白质疏松症的病理基础为脾胃虚损,脾气亏虚,清阳不升导致脑络瘀阻,兼之肝阳浮越,神机失运,导致脑部气血凝滞,常见肝郁脾虚证,通过疏肝补脾升阳配伍重镇潜降类中药如方剂益气聪明汤可以提高脑内海马血流灌注,显著改善脑白质疏松症患者认知、学习记忆和行为能力,提高患者的生活质量。纪可等^[7]也认为脾虚是WMLs发病的内在基础,痰瘀是其重要病理因素。化生无源,气虚血亏致脑络失养,神机失用,故见眩晕、健忘甚至痴呆等症,且脾虚患者体内雌二醇的水平明显偏低,诱导一系列炎症反应。赵海滨等^[8]研究认为肺主气,助心行血,朝百脉,且脑肺相通,肺可保证脑的正

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81573790);北京市科技计划项目(Z161100001816013)

作者单位:712046 咸阳,陕西中医药大学(杨凤梅);100053 北京,中国中医科学院广安门医院中药研发中心(杨凤梅、强睿、徐曼曼、杨露、翟吴剑文、黄世敬)

通讯作者:黄世敬,电子信箱:gamhsj@126.com

常血运,调节大脑的生理功能。肺主气失司易致气虚,而气虚是脑白质病患者发生的病理基础,气虚推动无力,日久又会形成瘀血、痰湿等病理产物,痰浊最易内停于肺,另一方面肺调节着全身的气机,易致全身气机失调,且影响肝的疏泄功能,肝肺升降失衡,从而出现气血逆乱于上的病候,WMLs可发展为脑卒中或痴呆。

综上所述,缺血性脑白质病一般以年老为特点,缓慢发病,脏腑有不同程度的虚损,气血亏虚导致脑络失养,“虚损”是缺血性脑白质病的发病之本,在此“正虚”基础上化生的“痰瘀毒”等病理产物损伤脑络发为此病。

高亚军等^[9]从西医角度认为WMLs的发病机制与慢性缺血或低灌注、血-脑脊液屏障(blood-brain barrier, BBB)的渗透性、免疫炎症等密切相关。WMLs患者体内存在血管内皮细胞活化、淀粉样物质清除障碍及A β 沉积、BBB破坏、胶质细胞活化、NF- κ B信号转导通路激活、促炎性因子增加等改变,其血清标志物C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1(interleukin-1)和白细胞介素-6(interleukin-6)等炎性因子水平均升高。

二、补益药物

脑与先天之精、后天之精均有密切关系。若先天虚损或后天化源不足致脑神失养而为病,出现反应迟钝、记忆力下降等症。补益药物就是直接针对脑白质病元气亏虚的病机,通过调补先天肾之精气及后天脾胃气血来益气养血,滋阴助阳,达到填精充髓、养血益智的目的,且补益药物大都具有抗抑郁疗效^[10]。现代药理研究表明,补益药物不是单一地作用于某一靶点或起到单一作用,补益药可抗氧化应激,清除自由基,延缓大脑衰退萎缩;抗DNA损伤和细胞衰老,增强脑组织端粒酶活性;对人体内分泌系统有调节作用,且能增强神经中枢系统对兴奋和抑制过程的双向调节作用,保持其平衡能力;减轻免疫炎症反应,抑制细胞Toll样受体(TLRs)的表达活化,清除各类有害病理学应激产物,增强细胞能量代谢,保护正常组织细胞;降血糖、降血脂。另外,补益药还具有增强机体非特异性免疫力、抗肿瘤、调节胃肠功能、促进或改善造血等作用^[11]。以上均为补益类治疗缺血性脑白质病奠定了基础。具体应用时,应先辨气血阴阳之亏,如髓海不足、气虚血瘀者运用补气养血药如黄芪、白术、山药、当归等;肝肾阴虚者运用补阴药如北沙参、

玉竹、黄精等补益肝肾,滋阴养血;脾肾阳虚者运用补阳药如巴戟天、淫羊藿、杜仲等补肾助阳。现以中药黄芪、当归、黄精、巴戟天和方剂补阳还五汤等为代表分补脏腑气血阴阳治疗缺血性脑白质病进行阐述。

1. 单味中药及其成分的研究

(1) 黄芪:黄芪是补气之大药,内含山奈酚、皂苷、甲苷、多糖、黄酮等多种有效成分,可抗氧化,调节免疫,保护血-脑脊液屏障,改善脑供血不足,治疗中枢神经系统疾病疗效显著,且生黄芪补而少腻。周文静等^[12]认为黄芪甲苷可通过减少血清中炎症因子TNF- α 、IL-1 β 、IL-17的含量,降低脑缺血再灌注后髓过氧化物酶(MPO)活性,抑制肾素-血管紧张素系统过度激活。梁玉雕等^[13]研究认为,山奈酚能有效降低髓鞘脂质蛋白诱导的小鼠淋巴细胞表达,减轻炎症反应,显著改善大鼠的神经功能缺损状况,延迟其发病时间。Huang等^[14]提出黄芪多糖可阻断TLR4受体的表达,抑制NF- κ B活化,减少神经胶质细胞损伤和炎症因子的释放,保护脑缺血和中枢神经系统。钟菊迎等^[15]通过实验证明其配伍水蛭可明显减少脑缺血大鼠的脑缺血、梗死面积。

(2) 当归:当归有效成分包括香豆素类、黄酮类等,可抑制NO等毒性物质生成,减轻氧化应激,抗炎、抗细胞凋亡,提高造血功能。此外,当归还可抗惊厥、镇痛、降血压,提高大脑认知功能,对中枢神经系统有良好的调节作用^[16]。魏燕飞^[17]认为其有机酸类化合物阿魏酸钠可抗血小板凝聚,减少脑缺血损伤后缺血区细胞凋亡;抑制胆固醇合成,降低血脂;抗动脉粥样硬化;调节免疫等。Choi等^[18]研究认为,当归水提取物可通过激活磷脂酰肌醇3激酶(PI $_3$ K)/AKT的磷酸化,显著增加血管生成-1(Ang-1)、紧密连接蛋白(ZO-1 and Occludin)和血管内皮生长因子(VEGF)的表达,降低BBB通透性,减少神经元死亡,抑制缺血性脑组织中星形胶质细胞和小胶质细胞的活化,减少大鼠的水肿和脑梗死体积。

(3) 黄精:黄精药食同源,气阴双补,不仅健脾益肾、养血补心、滋阴养肝、润肺生津,还能宁神解郁,充髓益脑,久服效果更佳。近年来用于抑郁症、失眠等神经疾病的治疗具有较好效果。黄精主要含有多糖、甾体皂苷、萜醌类化合物和多种氨基酸等化合物,除改善贫血、骨质疏松等补益作用外,还有明确的抗抑郁、抗炎、降糖、降脂作用。其机制涉及调节脑内单胺类神经递质水平及其受体表达,抑制神经细胞和多巴胺神经元凋亡;调节突触可塑性,促进神经再生;调节

机体中的微量元素水平^[19]。其有效成分如黄精多糖可提高抑郁小鼠脑内 NE、DA、5-HT 浓度,其水提液(10g/kg)可明显升高老年大鼠脑内 NE 含量,降低 MAO 活性,明显缓解脑缺血再灌注损伤,改善神经血管单元^[20]。韦妮娜等^[21]研究认为,黄精复方制剂如甜梦胶囊、预知子汤等可改善认知障碍,缓解失眠、健忘等症状,增强学习与记忆能力,在治疗失眠、脑白质病、脑卒中、老年痴呆等疾病疗效显著。

(4)巴戟天:巴戟天补肾阳,益肾填精,常配伍淫羊藿。现代药理学研究表明巴戟天具有抗抑郁、调节免疫、抗炎镇痛、抗骨质疏松、抗氧化、抗老年痴呆等多种生物学功能。其有效成分 β -谷甾醇、萜醌类成分可显著增强小鼠脑组织中的 5-羟色胺(5-HT)等神经递质的表达,清除有害自由基,发挥抗炎和抗抑郁作用,保护神经细胞损伤^[22]。邓强^[23]提出其醇提物可通过减轻脑组织水肿,减少 TNF- α 、IL-6 表达,减轻大鼠脑缺血再灌注损伤。运锋^[24]提出巴戟天寡糖能起到明显的抗抑郁和抗衰老作用,改善患者胶质源性神经营养因子(GDNF)、血管内皮生长因子(VEGF)、脑源性神经营养因子(BDNF)的异常水平,不仅缓解抑郁模型大鼠的行为认知障碍,还能减少海马区神经元损伤,通过有效调控神经营养信号转导通路和海马神经的可塑性,保护神经细胞,预防脑部白质病变。

2. 验方

(1)补阳还五汤:对于脑白质患者气短乏力明显,肢体运动障碍或脑梗死后半身不遂等患者,以补气活血通络为原则。补阳还五汤以大量黄芪大补元气为主,伍以少量活血化瘀药,充分体现气行则血行,气足则瘀除,是补益气血的名方,治疗气虚血瘀型缺血性脑血管病疗效显著。其生物碱、苷和多糖等有效组分可抑制缺血后炎症反应,降低 IL-8、TNF- α 、超敏 C 反应蛋白(Hs-CRP)和基质金属蛋白酶 9(MMP-9)水平,从而发挥抗凝作用阻止血栓形成,改善脑循环和脑缺血后神经行为^[25]。

(2)归脾汤:归脾汤可补心益脾,安神养血,针对缺血性脑白质病气血亏虚引起的失眠、抑郁等有明显的缓解作用。陆金凤等^[26]采用氟西汀和归脾汤各 50 例治疗老年抑郁障碍,结果发现归脾汤组在汉密尔顿抑郁-17、汉密尔顿焦虑量表分值和 PSQI 指数优于氟西汀治疗组,效果确切,且安全性高。现代医学药理研究,归脾汤可保护海马神经元,提高脑源性神经营养因子(BDNF)及其受体水平,减少神经胶质细胞

丢失;保护血管内皮功能;增强免疫力,降低 Hs-CRP、TNF- α 等炎症因子水平,临床治疗抑郁症、失眠等具有明显优势^[27]。

(3)肾气丸和右归丸:脑白质病患者症见健忘、腰膝酸软、耳鸣等肾虚症状明显者,且肾虚又可加重缺血性脑损伤,许多医家主张从肾论治脑病,以补肾生髓、益肾健脑为治则。肾气丸可用于肾气不足兼有肾阴阳不足之证,可平补阴阳,调理水液代谢。现代药理研究证实,肾气丸有抗衰老、降压、增强免疫、改善血流灌注等功效^[28]。右归丸可温阳补肾,补肾之中兼顾养肝益脾,抗衰延年。通过减少炎症因子的释放,抑制缺血半暗带区神经细胞的凋亡过程,发挥脑保护作用。

(4)左归丸和六味地黄丸:基于“补肾生髓”的肾脏相关理论,二方可补肾阴,减轻炎症和缺氧反应、轴突损伤及髓鞘脱失,促进轴突再生,对大鼠缺血后脑损伤的神经元起到保护作用。左归丸可改善 HPA 轴功能,缓解抑郁症状;通过增加雌激素分泌和雌激素受体表达,改善脑缺血大鼠的学习记忆能力和神经功能。六味地黄丸可滋阴降火、补益肝肾,不仅降低血清 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平,清除自由基,抑制机体炎症反应,还能降血糖、降血脂,提高机体免疫功能,对治疗失眠、缺血性脑卒中、血管性痴呆等疾病疗效颇佳。

(5)其他:王喜红等^[3]认为脑小血管病以肾虚为本,常用左归丸为基础方实现宁心补肾,益精填髓;兼见中焦脾胃亏虚者,以健脾益气生精,方用四君子汤加减;肝血虚之症辅以四物汤,补肾的基础上养血柔肝,滋阴潜阳。陈刚等^[29]通过临床观察发现地黄饮子可减轻炎症反应及氧化应激,降低血清中 MMP-9、hs-CRP 等促炎症因子水平,补肾阳、滋肾阴,阴阳同调。张尚鑫等^[30]实验表明加味地黄饮可补肾益精填髓、化痰开窍,改善认知功能。郑浩涛等^[31]认为脑小血管病发生的基础是五脏虚损,痰瘀胶着是发生的重要因素,自拟方剂脑髓康方(黄芪、葛根、女贞子等)来补益五脏,扶正补虚,疗效显著。有研究提出脑小血管病以肾虚髓亏为本,痰瘀痹阻脑窍为标,通过滋肾填精、化痰通窍标本同治,总结出养阴和瘀通窍汤(黄精、熟地黄、枸杞子等)治疗脑小血管病。有研究认为年老之人元气亏虚,无力推动血液运行,瘀血阻滞于脑络,自拟益肾通络方治疗脑小血管病,临床疗效良好。有研究自拟益智健脑丸,其可抑制缺血脑组织中的白细胞的浸润,下调脑组织中细胞间黏附分子-1

的表达,阻断炎症级联反应来达到减轻脑缺血再灌注损伤,促进神经功能的修复。有研究认为开心解郁丸具有培元补虚、开郁通滞的作用,用于治疗元气亏虚、气血郁滞所致情绪抑郁、乏力困倦、失眠健忘等症,可增加脑血流,改善神经元可塑性等,在改善缺血性脑白质病症状方面具有独特优势,并减轻抑郁症状。

三、展 望

综上所述,缺血性脑白质病以脏腑亏虚为本,血瘀痰阻为标,本虚标实,补益脏腑虚损是治疗缺血性脑白质病的重要治则。补益药有效成分及复方通过抑制慢性炎性反应、增加脑组织微循环灌注、减少氧化应激产生的病理产物等途径有效改善脑缺血状态,有明显的神经保护和调节脑白质稳态的作用。但目前有关 WMLs 虚损病机的系统研究相对较少,在防治缺血性脑白质病的研究只停留在药效上,药理研究不深入、不系统,且西医缺乏特异性的治疗方式,单一靶点治疗脑白质病变力量薄弱,因此,深入明确脑白质病的发病机制和针对性治疗是今后努力的方向,且应加强中医理论的指导,病证结合,有针对性地运用补益药物兼顾活血、化痰、清热、解毒治疗,深入系统地开展各类中药防治缺血性脑白质病的作用机制研究,建立具有中医特色的诊疗标准,挖掘开发出新药治疗缺血性脑白质病,从而早日解除患者的痛苦。

参考文献

- 1 黄世敬,王永炎. 培元通滞治疗缺血性脑白质病思路探讨[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(2): 173-174, 182
- 2 顾志荣,许爱霞,李芳,等. 基于 PI₃K/Akt 信号通路研究中药及其活性成分的中枢神经保护作用最新进展[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(13): 1593-1599
- 3 王喜红,李喜情,何金明,等. 补肾为本治疗脑小血管病[J]. 中医学报, 2019, 47(6): 66-69
- 4 李岩,孙景波. 从“肾亏-督虚-脑空”探讨脑小血管病的病机[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2019, 21(1): 120-124
- 5 林智颖,黄天文,黄俊山,等. 调补心肾法改善皮质下小血管病性轻度认知功能障碍的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(1): 41-45
- 6 李王杏安,张献文,况时祥. 脑通胶囊治疗脑白质疏松症 40 例疗效观察[J]. 湖南中医杂志, 2014, 30(2): 27-28
- 7 纪可,刘玲,周爱玲,等. 从脾虚痰瘀论脑小血管病的发病机制[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(23): 3558-3559
- 8 赵海滨,沈承玲. 从肺主气失司论中风病机[J]. 北京中医, 2007, 8: 489-490
- 9 高亚军,屈永才. 缺血性脑白质病的临床研究[J]. 延安大学学报: 医学科学版, 2018, 16(2): 90-93
- 10 牛彦霞,谢沁芳,马莉花,等. 免疫炎性反应在脑小血管病发病机制中的研究进展[J]. 卒中与神经疾病, 2020, 27(2): 264-266

- 11 张翕婷,王怡,李霖,等. 影响神经递质的补益中药药理学研究进展[J]. 环球中医药, 2018, 11(7): 1164-1169
- 12 周文静,闫宇晨,张萌,等. 黄芪防治缺血性脑卒中的网络药理学研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(8): 1473-1479
- 13 梁玉雕,谭友果,张莎,等. 山奈酚对慢性应激抑郁模型老年大鼠抑郁样行为的影响及机制研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(24): 4028-4030
- 14 Huang YC, Tsay HJ, Lu MK, *et al.* Astragalus membranaceus - Polysaccharides Ameliorates Obesity, Hepatic Steatosis, Neuroinflammation and Cognition Impairment without Affecting Amyloid Deposition in Metabolically Stressed APPswe/PS1dE9 Mice[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(12): 2746
- 15 钟菊迎,刘钊,李晶哲,等. 黄芪水蛭对实验性脑缺血大鼠的改善作用研究[J]. 山西医药杂志, 2015, 44(4): 380-382
- 16 刘如秀,刘宇,汪艳丽,等. 当归的药理作用[J]. 西部中医药, 2014, 27(11): 153-156
- 17 魏燕飞. 基于网络药理学探讨黄芪-当归药对治疗老年中风机制[J]. 光明中医, 2020, 35(17): 2630-2633
- 18 Choi M, Lee Y, Cho SH. Angelica tenuissima nakai ameliorates cognitive impairment and promotes neurogenesis in mouse model of Alzheimer's disease[J]. Chin J Integr Med, 2018, 24(5): 378-384
- 19 赵文莉,赵晔, Yiider Tseng. 黄精药理作用研究进展[J]. 中草药, 2018, 49(18): 4439-4445
- 20 艾启迪,楚世峰,陈乃宏. 黄精抗缺血性脑卒中的药理研究进展[J]. 神经药理学报, 2018, 8(6): 29-30
- 21 韦妮娜,徐曼曼,高少才,等. 黄精治疗认知障碍的研究进展[J]. 中国医药导报, 2019, 16(30): 42-45
- 22 宋开蓉,高建德,刘雄,等. 巴戟天现代研究进展[J]. 中兽医医药杂志, 2018, 37(3): 79-82
- 23 邓强. 巴戟天醇提物对大鼠脑缺血再灌注损伤组织 TNF- α 、IL-6 表达水平的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 18(13): 73-74
- 24 运锋. 巴戟天抗抑郁作用现代药理研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(10): 126-128
- 25 董晓红,贾佩华,张正一,等. 补阳还五汤对 AD 模型小鼠血脑屏障及 MMP-2、MMP-9 的影响[J]. 中医学报, 2020, 48(12): 12-16
- 26 陆金凤. 老年抑郁障碍采用归脾汤治疗的效果探究[J]. 临床医药文献杂志: 电子版, 2020, 7(27): 162-164
- 27 张楚洁,刘慧萍,杨璐瑜,等. 归脾汤有效成分与现代药理学的关联性[J]. 中成药, 2020, 42(6): 1553-1558
- 28 高飞,姚鹏宇,吕翠霞. 陶汉华教授运用金匮肾气丸经验探析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(1): 213-216
- 29 陈刚,周海娟,符文雄,等. 加味地黄饮子治疗脑小血管病所致认知障碍患者的临床疗效及其对神经功能、炎性反应、氧化应激的影响[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(6): 78-81
- 30 张尚鑫,毕家香,周利民. 加味地黄饮对脑小血管病认知障碍患者血清 MMP-9、hs-CRP、SOD 的影响[J]. 中医导报, 2020, 26(14): 40-43
- 31 郑浩涛,王建军,赖雯雯,等. 脑小血管病致认知障碍的中医辨析及脑髓康治疗作用探讨[J]. 新中医, 2018, 50(7): 220-222

(收稿日期: 2021-01-06)

(修回日期: 2021-02-26)