

• 综述 •

血管性痴呆的中药药理研究述评

胡连军¹, 于洪芳², 罗增刚³

(1 河北省香河县中医院, 香河 065400; 2 河北省承德县中医院, 承德 067400;

3 中国中医研究院研究生部, 北京 100700)

中图分类号: R285 文献标识码: B 文章编号: 1005-9903(2001)05-0057-03

随着老龄人口的增多, 老年期痴呆的发病率也在相应增加, 我国由于脑血管病的多发, 使得血管性痴呆 (vascular dementia, VD) 成为老年期痴呆的主要类型之一。现代医学对本病尚无肯定疗效, 随着近年来对中医药的研究深入, 许多学者对治疗 VD 的有效复方以及单味药物进行了药理学方面的探讨, 综观其研究概况, 主要从以下几个方面展开:

1 对模型动物行为学的影响

通过观察药物对模型动物行为学的影响, 作为评价药效的指标。研究发现, 归芍益脑合剂能明显改善急性脑缺血实验小鼠的学习记忆功能, 对小鼠记忆获得障碍、再现障碍和巩固障碍均有明显效果^[1]。抗呆合剂可明显改善痴呆小鼠被动回避反应成绩和空间辨别性学习记忆能力^[2]。石菖蒲水提醇沉液能够明显促进正常小鼠的记忆获得, 并能明显改善东莨菪碱、亚硝酸钠和乙醇引起的小鼠记忆获得障碍、巩固障碍和记忆再现缺失^[3]。此外, 白芍总甙、蛇床子素、刺五加、杜仲、远志等中药均能改善模型动物的记忆行为。

2 增强中枢胆碱能神经系统功能

现在研究证实, 中枢胆碱能神经系统是构成学习记忆的主要通路, 许多治疗 VD 的中药即是通过此途径而产生作用。单味人参、定智小丸、抗忘方能够降低小鼠脑内乙酰胆碱酯酶 (AChE) 活性, 间接提高乙酰胆碱含量, 进而发挥改善记忆障碍的作用, 以人参作用较为明显^[4]。复方智脑胶囊可以有效地增强老龄小鼠和东莨菪碱所致的痴呆模型小鼠脑内胆碱乙酰转移酶 (ChAT) 活性^[5]。刘祖貽等^[6]观察发现中药益气 (由党参、黄芪、茯苓、炙甘草)、温阳 (由锁阳、肉苁蓉、仙灵脾、菟丝子组成)、益气温阳 (由上述益气 and 温阳药物组成) 法均能显著对抗东莨菪碱所致小鼠记忆障碍, 抑制小鼠脑胆碱酯酶活性, 其中以益气温阳最好, 温阳次之, 最后为益气法。另外, 钩藤散、葛根醇提物等亦通过增强中枢胆碱能系统功能而改善学习记忆功能。

3 调节单胺类神经递质功能

研究证明, 单胺类神经递质包括肾上腺素 (AD)、去甲肾上腺素 (NE)、多巴胺 (DA)、5-羟色胺 (5-HT)、5-羟吲哚乙酸 (5-HIAA) 等与记忆形成和保持密切相关, 单胺氧化酶 MAO-B 活

性的增加亦是学习记忆减退的原因之一。研究发现, 乌龙丹可使多发梗塞性痴呆 (MID) 模型鼠脑皮质内 NE、5-HT 含量显著上升, 5-HIAA 含量下降, 从而改善模型大鼠的学习记忆能力^[7]。加味读书丸能促进小鼠条件反射学习记忆功能, 同时能够调节实验小鼠脑组织的儿茶酚胺类激素和环核苷酸水平^[8]。脑力康口服液可以明显改善老年痴呆大鼠学习、记忆能力, 提高鼠脑神经递质 NE、5-HT 的含量^[9]。人参皂甙 Rb₁ 和 Rg₁ 对 α_1 、 α_2 、 β 肾上腺能受体、5-HT、DA 受体有亲和力^[10]。鹿茸的水提物及其有效成分磷脂、总脂和所含的次黄嘌呤均对大鼠脑内 MAO-B 活性有明显的抑制作用, 对 MAO-A 也有一定的抑制作用, 但弱于 MAO-B, 并明显提高老年小鼠脑内 5-HT、NE 和 DA 含量^[11]。银杏叶提取物 (EGB761) 可保护突触小体 5-HT 吸收系统, 显著增加 5-HT 的吸收, 降低海马回 5-HIAA 的生成, 提高纹状体 DA 含量, 抑制纹状体和边缘系统的 DA 代谢, 使 DA/HVA 比值升高^[12]。

4 调节氨基酸类神经递质功能

随着近年来的研究, 氨基酸类神经递质与 VD 的关系越来越受到重视, 特别是谷氨酸 (Glu) 和 γ -氨基丁酸 (GABA) 尤为重要。研究发现, 抗呆合剂可对抗脑缺血再灌模型小鼠内 Glu、Asp (天冬氨酸)、GABA 升高^[13]。聪圣胶囊可显著改变 VD 模型鼠脑海马 CA₁ 区 Glu、Asp、Gly (甘氨酸) 含量先增加后减少的病理变化^[14]。补肾中药亦可明显降低拟痴呆小鼠脑组织中 GABA 的含量, 升高 Glu 的含量, 从而增进拟痴呆小鼠大脑兴奋性, 促进记忆功能^[15]。

5 抗氧化自由基作用

自由基代谢失衡是血管性痴呆发生的基本病理特征。健脑通络方和抗呆合剂均可使 VD 模型动物脑内超氧化物歧化酶 (SOD) 活性增加, 过氧化脂质 (LPO) 含量下降, 从而增强动物的学习记忆能力^[16-17]。鹿茸的水提物及其有效成分磷脂、总脂和所含的次黄嘌呤可增强大鼠脑内 SOD 活性, 降低丙二醛 (MDA) 的水平^[18]。另外, 蛇床子素、三七总皂甙亦能通过改善氧自由基代谢而提高动物的学习记忆功能。

6 调节 NO 的功能

随着近年来对 NO 的研究深入, 其与痴呆的发生逐渐引起人们的关注, NO 与学习记忆的关系集中表现为 NO 在小脑、海马长时程突触放电增强 (LTP) 中的双向调节作用。研

究发现,银杏叶提取物(EGB)、金丝桃甙均可降低模型鼠脑组织NO的含量,表明抑制脑内NO的生成,可能是该药物改善模型动物学习记忆的机理之一^[19,20]。另外,黄芪总黄酮亦可在一定程度上减少NO的生成。

7 钙拮抗作用

近年研究认为,钙超载与VD的发生更加密切。脑缺血缺氧性损伤时,氧自由基的大量产生导致神经细胞内 Ca^{2+} 浓度异常升高,细胞出现钙超载而引起认知功能障碍。唐民科等^[21]通过结扎大鼠大脑中动脉突触体,使 Ca^{2+} 增加, $\text{Na}^{+}-\text{K}^{+}-\text{ATPase}$ 、 $\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}-\text{ATPase}$ 活性明显下降,益脑冲剂可使其活性增强,减轻 Ca^{2+} 超载。另外,人参皂甙、三七皂甙 Rb_1 能明显减轻大鼠脑缺血再灌注后皮层、海马部位的钙积累,缩小梗塞范围。

8 促进蛋白质和核酸的合成

学习记忆的形成和储存与脑内RNA、蛋白质的合成密切相关。项宝玉等^[22]观察了脑血疏通口服液对MID动物模型的影响,结果显示该方通过减弱抑癌基因P53 mRNA的表达、促进热休克蛋白基因HSP70 mRNA表达,起到加速修复、保持脑缺血神经元的作用。智脑胶囊能明显增加小鼠脑内蛋白质、RNA的含量,这是其改善学习记忆的主要机理之一^[23]。另据报道,鹿茸神经节甙酯、人参皂甙亦可不同程度地促进小鼠脑内DNA、RNA和蛋白质的生物合成。

9 改善脑部缺血缺氧

脑缺血缺氧可导致神经元变性、死亡以及脑梗塞灶的形成,当影响到皮层、海马、基底节等与智能相关结构时,可出现痴呆。国内学者^[24]发现健脑益智冲剂可明显改善MID模型大鼠的血液流变学状态,增加脑血流,改善脑缺血,从而提高大鼠的学习记忆能力。日本学者发现当归芍药散可使大鼠血液粘度显著降低,增加循环血流量,并使脑耗氧量和脑血流量得到改善。另外,醒脑胶囊、醒脑灵、丹参、广金钱草、赤芍水提物等等,均可改善MID大鼠脑血流量尤其是海马和皮质的脑血流量,从而提高小鼠的学习记忆能力。

10 促进神经肽类的调节功能

现在研究,肽类激素与VD患者学习记忆有关。赵伟康等^[25]研究发现痴呆模型大鼠的垂体和血浆生长抑素和 β -内啡肽均较正常组低下,而给予中药调心方干预后,可明显对抗这种下降趋势。补肾复方更年健对自然衰老大鼠下丘脑雌激素受体(ER)和ER的mRNA的下降具有上调作用,并可使P物质明显下降, β -EP显著升高。另外,川芎嗪亦可使急性脑缺血模型小鼠的脑区精氨酸加压素AVP、 β -EP含量升高,从而对大脑起到保护作用。

11 对脑组织形态学的影响

VD的发生是由于梗塞及皮质下白质的变化而致脑组织损害、体积减少,神经元变性死亡而致。实验表明,脑血疏通口服液亦可缩小VD模型大鼠脑梗塞的面积,以中、大剂量组更为明显,并能改善实验大鼠血液流变学指标,对大鼠海马CA1区神经元有保护作用。日本对黄连解毒汤进行了实验研究,结果显示大鼠整个脑部尤其与记忆有关的海马部位血

流改善尤为明显,脑梗塞、缺血部位血流增加,梗塞部位范围缩小。调心方对拟痴呆大鼠大脑基底核大细胞性神经团面积变小,细胞数量减少,突起数量减少等有不同程度的改善作用。人参皂甙亦可促进大鼠皮质神经元轴突的突触伸展,提高神经节甙含量和神经元的存活率。

12 神经生长因子(NGF)样作用

神经元的退行性病变是导致记忆下降的重要原因之一,防止和逆转神经元的退行性病变是改善记忆的一条重要途径。江黎明等^[26]发现牛膝中含有一种特异性抑制神经生长因子与其受体结合的活性物质,淫羊藿、首乌、益智仁、锁阳、白术、女贞子、菟丝子、黄芪的粗提物对 ^{125}I -NGF受体特异结合有不同程度的增强作用,其中锁阳的作用最强,提示上述药物中可能含有NGF的激动剂。

13 对其它方面的影响

中药的作用特点表现在对机体的整体调节作用,所以其治疗VD的作用机制亦表现在多方面。人参茎叶皂甙(PDS)可使实验小鼠全血Cu含量增高,Mn含量随给药剂量增加而增高,但对Zn含量无变化,提示PDS提高小鼠学习记忆作用与此有关^[27]。学习记忆与原癌基因c-fos的表达有关,人参皂甙 Rg_1 亦可明显增加大鼠海马内cAMP的含量和c-fos的表达。热休克蛋白32(HSP32)与动物应激性损害有关,而丹参可通过减少单侧颞叶缺血性损害大鼠HSP32的表达,而改善大鼠的空间认知能力障碍。

综上所述,随着近年来对老年期痴呆的研究深入,治疗VD的中药药理研究工作亦从各个方面展开。以现代医学对本病的病理认识为基础,结合实验室的检测手段,从分子生物学水平上探讨中药治疗VD的多途径作用机制,使得对中药的评价更加客观化。但是我们亦应看到:

1. 老年性痴呆和血管性痴呆是老年期痴呆最常见的两种类型,但就目前的研究现状,对于VD的研究较AD不够系统深入。鉴于VD临床上的“可逆性”和“可防治性”,以后亦应加大力度开展对本病的研究,以探索治疗本病行之有效的中药制剂。

2. 借助于科学的动物模型可以更加客观地评价中药药效。但综观现在对治疗血管性痴呆的中药药理研究方面,偏于观察对自然衰老大鼠行为学的研究占多数,并且在模型方面,尚没有一个公认的、比较理想的VD造模方法,许多研究AD的模型被用到研究VD的领域,这对于探求中药的作用机制会产生一定的影响。

3. 综合各学者对于治疗VD的中药药理的研究,仅从行为学、胆碱能系统、氧自由基方面研究较多,而对兴奋性氨基酸毒性、钙超载报道较少,对NO的研究更是极少,而从现在医学角度看来,上述几个方面是VD发生的主要病理机制。从VD的特异性发病机制出发,选择相应的实验指标观察,对阐述中药的作用机理、评价药效更有实际意义。

4. 目前临床上已经运用单味药物的有效成分来治疗AD,如哈伯因(主要成分为石杉碱甲)、银杏叶片等,但用单味药物或其有效成分治疗VD还仅局限于实验药理阶段,临

床极少报道。如何利用中药多途径、多靶点、多层次的整合效应,发挥现代药理学的优势,从多方面去探讨中药作用的机制,寻求其作用的有效途径和有效部位(成分),以便能够筛选出治疗本病的Ⅱ类,甚至Ⅰ类新药,是众多学者所要亟待努力的目标。

参考文献:

- [1] 曹正凯,张华芳,李铮,等.归芍益脑合剂治疗脑血管性痴呆的实验研究[J].潍坊医学院学报,1998,20(1):23-25.
- [2] 赵树民,唐一鹏,洪庆涛,等.抗呆合剂对小鼠脑血管性学习记忆障碍的保护作用[J].北京中医药大学学报,1998,21(2):41-42.
- [3] 周大兴,李吕煜,林乾良.石菖蒲对小鼠学习记忆的促进作用[J].中草药,1992,23(8):417-419.
- [4] 王健,郑军,徐治国.单味人参、定智小丸等对小鼠脑组织内胆碱酯酶活力的影响[J].陕西中医学院学报,1994,17(4):37-39.
- [5] 杨文明,韩明向,周宜轩,等.智脑胶囊对小鼠脑功能和胆碱酯酶活性的影响[J].中国中医药信息杂志,1999,5(2):21-23.
- [6] 刘祖贻,杨运高,郑兵,等.益气温阳法对小鼠记忆行为和脑胆碱酯酶活性的影响[J].中国中西医结合杂志,1993,13(11):675-676.
- [7] 彭康,郑文权,臧坤堂,等.乌龙丹对多发性梗塞性痴呆大鼠学习记忆功能的影响及其机理[J].中医杂志,1999,40(12):746-748.
- [8] 李涌健,蒋金元,江国荣,等.古方读书丸加味促进学习记忆功能的实验观察[J].江苏中医,1992,5:42-44.
- [9] 陈建宗,马静,黄青松,等.脑力康口服液对老年痴呆动物模型学习、记忆及某些中枢神经递质影响[J].陕西中医学院学报,1998,21(3):38-39.
- [10] 张均田,刘云,屈志炜,等.人参皂甙Rb₁和Rg₁对小鼠中枢神经递质受体和脑内蛋白质合成的影响[J].药理学学报,1983,28(1):12-16.
- [11] 陈晓光,贾越光,王本祥.鹿茸提取物对老年小鼠单胺氧化酶抑制作用的研究[J].中国中药杂志,1992,17(2):107-110.
- [12] Ramassamy C, Clostre F, Christen Y, et al. Prevention by a Ginkgo biloba extract (EGB 761) of the dopaminergic neurotoxicity of MPTP[J]. J Pharm Pharmacol, 1993, 44: 785-789.
- [13] 唐一鹏,赵树民,孙丽萍.抗呆合剂对小鼠缺血再灌注脑内氨基酸、乙酰胆碱酯酶活力的影响[J].北京中医药大学学报,1999,22(4):16-18.
- [14] 唐启盛,黄启福,杨秀芬.“聪圣胶囊”对智力低下大鼠海马CA₁氨基酸含量的影响[J].中风与神经疾病杂志,1999,16(5):282-284.
- [15] 秦红友,蒋竹男,荣菊敏,等.补肾中药对拟痴呆小鼠大脑组织中 γ -氨基丁酸和谷氨酸含量的影响[J].中医杂志,1998,39(8):490-492.
- [16] 孙兆泉,张崇泉,首弟武,等.健脑通络方对脑梗塞大鼠脑内氧自由基代谢的影响[J].中医药研究,1999,15(3):35-37.
- [17] 唐一鹏,赵树民,孙承琳,等.抗呆合剂对小鼠脑缺血再灌注模型脑内LPO、SOD及海马CA₁区细胞的影响[J].北京中医药大学学报,1998,21(6):23-26.
- [18] 陈晓光,常一丁,崔志勇,等.鹿茸提取物对老年小鼠衰老指标的影响[J].中药药理与临床,1992,8(2):17-20.
- [19] 明亮,张艳,李卫平,等.银杏叶提取物对小鼠缺氧及缺氧性记忆障碍的影响[J].安徽医科大学学报,1998,33(5):351-353.
- [20] 陈志武,马传庚,赵维忠.金丝桃甙对脑缺血再灌注损伤保护作用的实验研究[J].药理学学报,1998,33(1):14-17.
- [21] 唐民科,徐秋萍.益脑冲剂抗实验性脑缺血损伤的机制研究[J].中药药理与临床,1996,12(2):29-31.
- [22] 项宝玉,谢道珍,史大卓,等.脑血疏通过对实验性血管性痴呆大鼠脑内P53 mRNA、JSP70 mRNA表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,1998,4(4):33-36.
- [23] 杨文明,韩明向,周宜轩,等.智脑胶囊改善小鼠学习记忆功能的实验研究[J].中国中医药信息杂志,1998,5(8):52-54.
- [24] 梅建勋,张云岭,张伯礼.健脑益智冲剂对多发梗塞性痴呆大鼠模型血液流变学的影响[J].天津中医,1998,15(6):269-271.
- [25] 赵伟康,戴向东.调心方对痴呆大鼠模型N受体和神经肽的作用研究[J].中国中西医结合杂志,1995,基础理论研究特集,194-195.
- [26] 江黎明,李志明,韩宝铭.神经生长因子受体活性中草药及其成分的筛选[J].中草药,1994,25(2):79-81.
- [27] 都培双,任旷,沈楠,等.人参茎叶中二醇组皂甙对小鼠学习记忆及铜、锌、锰含量的影响[J].空军医高专学报,1999,21(1):11-13.