·综述·

中药有效成分治疗血管性痴呆的研究进展

韩飞，荆志伟，于亚南，刘骏，王忠*
（中国中医科学院中医临床基础医学研究所，北京 100700）

［摘要］ 作为中药复方的效应单元，单味中药及其有效成分在防治血管性痴呆（VD）方面具有选择性高、针对性强等特点，故单味中药的研究越来越受到重视。涉及补虚类（人参、何首乌、刺五加、黄芪、红景天）、活血化瘀类（银杏、丹参、川芎、姜黄、灯盏花）、清热类（黄芩、知母、地黄、栀子）及其他类（千层塔、葛根、丁香）。其作用机制主要有：①增加 ATP 酶等活性物质含量，抑制氧化应激；②调节脑内胆碱能系统相关蛋白、基因、神经递质表达；③抑制肾素-血管紧张素系统、减少钙内流、防止自由基形成造成的神经元损伤等。补虚类和活血化瘀类中药治疗 VD 研究较多。中药有效成分作用多途径、多靶点，干预了 VD 病理生理过程的多个环节，为促进临床用药及中药新药研发提供方向，同时提出当前研究中存在的问题，期待深入研究。

［关键词］ 血管性痴呆；实验研究；中药有效成分；中医药疗法
［中图分类号］ R285.5 ［文献标识码］ A ［文章编号］ 1005-9903(2012)07-0273-04

Process on Experimental Studies of Active Ingredients of Traditional Chinese Medicine for Vascular Dementia

*HAN Fei, JING Zhi-wei, YU Ya-nan, LIU Jun, WANG Zhong**
(*Institute of Basic Research in Clinical Medicine in China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing* 100700, *China*)

［**Abstract**］ Single herb and its active ingredients have a high selectivity and specific characteristics in the prevention and treatment of vascular dementia (VD), so more and more attention have been paid to the studies on single herb and its active ingredients. These studies mainly focus on the following kinds of herbs, such as: herbs with tonic effects Ginseng Radix et Rhizoma, Polygoni Multiflori Radix, Acanthopanacis Senticosi Radix et Rhizoma Seu Caulis, Astragali Radix, Rhodiolae Crenulatae Radix et Rhizoma, herbs wtih blood circulation-activating and stasis-dissolving effect Ginkgo Folium, Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma, Chuanxiong Rhizoma, Curcumae Longae Rhizoma, Erigerontis Herba, herbs with Heat-clearing effect Astragali Radix, Anemarrhenae Rhizoma, Rehmanniae Radix, Gardeniae Fruetus, and other types *Lycopodium serratum* Thunb., Puerariae Lobatae Radix, Caryophylli Flos. Their efficacy mechanisms are mostly involved in: ①increasing the active material (for example ATP enzyme) to restrain from oxidative stress (OS). ②promoting the activity of the cerebral cholinergic system, such as protein, gene and so on. ③inhibiting the renin-angiotensin system, calcium influx and the metabolism of free radicals to prevent neurons from cerebral damage. It was concluded that most studies on the treatment of VD were related to herbs with tonic effects or with blood circulation-activating and stasis-dissolving effects, and these herbs and their active ingredients showed wider effect-profiles on VD through regulating diverse pathological or physiological pathways of VD. These findings may provide useful information for future research and development of new drugs and clinical application in the treatment for VD.

［收稿日期］ 20110824(005)
［基金项目］ 国家“十一五”科技重大专项项目(2009ZX09301-005)
［第一作者］ 韩飞，Tel：15011052841，E-mail：shijiazhuanghanfei@163.com
［通讯作者］ * 王忠，Tel：010-64014411-3308，E-mail：zhonw@vip.sina.com

[**Key words**] vascular dementia; experiment study; active ingredients of traditional Chinese medicine; Chinese medical treatment

血管性痴呆(VD)是由各种脑血管病引起的脑功能障碍而产生的获得性智能损害综合征。随着我国社会老龄化,VD 已超越 AD 成为最常见痴呆病类型[1]。中药治疗 VD 显示了较好疗效,其药理学机制有了深入研究,近年来单味中药及其有效成分在防治 VD 方面具有选择性高、针对性强等特点,故单味中药的研究越来越受到国内外中医药研究者的重视。现将近年来中药有效成分对 VD 防治的研究进展综述如下。

1 补虚类中药有效成分

1.1 人参 人参皂苷是五加科植物人参的主要有效成分之一,有研究发现人参皂苷(GRb1)能通过上调大鼠脑内巢蛋白表达水平发挥对脑缺血再灌注损伤的神经保护作用[2]。李泰东发现人参皂苷 Rg_2 通过下调 β 淀粉样蛋白($A\beta_{1-40}$)、减弱前体蛋白(APP)和 NMDA 受体蛋白(NR_1)表达,发挥对认知功能的保护作用[3]。张荔等观察人参皂苷 Rg_2 能剂量依赖性增加大鼠自发性活动,逆转谷氨酸离子型受体亚基异常表达,改善大鼠的学习记忆障碍[4]。提示人参皂苷在干预蛋白基因表达方面对防治 VD 发挥显著作用。

1.2 何首乌 二苯乙烯苷为蓼科植物何首乌的主要有效成分之一。马海涵等发现乙烯苷能显著提高 VD 大鼠海马超氧化物歧化酶(SOD)活性,降低丙二醛(MDA)含量,促进自由基代谢,改善 VD 大鼠的学习记忆能力[5]。此外,二苯乙烯苷对 β-淀粉样蛋白和过氧化氢致神经细胞存活率下降及乳酸脱氢酶漏出增多有明显拮抗作用。并随剂量增加,其神经保护作用增强[6],提示二苯乙烯苷在抗氧化、清除自由基、保护神经元上对血管性痴呆有防治作用。

1.3 刺五加 刺五加皂苷为五加科植物刺五加的有效成分,曲绍春等研究表明,刺五加叶皂苷(ASS)能缩短大脑中动脉闭塞(MCAO)在 Morris 水迷宫实验中第 4、5 天的逃避潜伏期,降低脑乙酰胆碱酯酶(AchE)和胆碱乙酰转移酶(ChAT)活性,升高 ChAT 活性[7]。提示刺五加皂苷对 VD 的有效干预与其作用于这些神经递质有关。

1.4 黄芪 黄芪总苷(AST)可以提高 VD 小鼠 SOD 水平,降低 MDA,NO 及 NOS 含量,从而提高脑组织的抗氧化能力[8],由此可见,AST 可能具有提高 VD 小鼠的学习记忆功能的能力。

1.5 红景天 红景天素改善 VD 患者学习记忆能力可能与其影响海马及外周血乙酰胆碱(Ach,与记忆密切相关的精神递质)水平,改善脑缺血再灌注损伤有关[9]。

通过对补虚类中药的研究,发现此类药物或干预蛋白基因表达,或抗氧化、清除自由基、保护神经元,或调节某些神经递质达到提高 VD 大鼠学习记忆能力。

2 活血化瘀类中药有效成分

2.1 银杏 银杏叶提取物能明显促进 VD 大鼠海马组织 Bc_{1-2} 蛋白表达,抑制 Bax 蛋白表达,阻抑海马组织神经元凋亡,减轻脑缺血对海马神经元的损伤,从而可避免脑卒中发展成为血管性痴呆[10],其能显著增高血液和肝脏中 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活力,显著降低 MDA 含量,清除氧自由基,抑制神经细胞凋亡,从而改善老年大鼠学习记忆能力[11]。提示其对 VD 大鼠学习记忆能力改善与促进活性物质表达,抑制神经细胞凋亡有关。

2.2 丹参 丹酚酸和丹参酮为唇形科植物丹参的有效成分,丹酚酸 B 能增加 ATP 含量,提高线粒体电位、抑制细胞色素释放、降低钙浓度和氧自由基(ROS)生成,抑制凋亡过程上调的凋亡因子的表达,进而干扰 $A\beta$ 的形成和沉积,达到抗氧化,抑制神经细胞凋亡,发挥其抗痴呆的实用价值[12]。李林等研究表明,观察丹参酮能缩短 VD 大鼠定位续航和空间探索实验的逃避潜伏期,其安全逃避频率有明显提高[13]。提示丹酚酸和丹参酮对 VD 大鼠学习记忆功能的改善作用与参与能量代谢抑制氧化应激有关。

2.3 川芎 川芎嗪是从川芎的生物碱中分离的有效成分,秦大莲等观察缬沙坦联合川芎嗪对 VD 大鼠学习记忆力的影响及海马神经元的保护作用,发现其对 VD 大鼠海马神经元的损伤具有较好保护作用[14]。提示可能与其抑制脑缺血再灌注所致肾素-血管紧张素系统(RAS)激活及自由基形成增加有关。

2.4 姜黄 姜黄素为姜科植物姜黄的有效成分,孙臣友等观察发现姜黄素对 VD 大鼠学习记忆功能具有改善作用[15]。机制可能与其降低海马组织 Ca^{2+} 超载,增加海马组织钙调蛋白依赖性蛋白激酶表达和钙调蛋白 mRNA 水平有关。

2.5 灯盏花 灯盏花素是从彝药灯盏花的干燥全草中提取精制的黄酮类有效成分,其中灯盏乙素占 95% 以上,还含有少量灯盏甲素,药理研究显示其有改善心脑血管流量,抗氧自由基等作用[16],有研究报道灯盏花素能明显改善 VD 大鼠的空间记忆能力,其是通过抑制氧化应激而发挥作用的[17]。

这些研究表明,活血化瘀类中药能抑制氧化应激、肾素-血管紧张素系统,增加海马区钙调蛋白、Bc_{1-2} 蛋白等活性物质表达,助于 VD 症状的缓解。

3 清热类中药有效成分

3.1 黄芩 黄芩苷元是中药唇形科植物黄芩的有效成分,有实验表明黄芩苷元能明显改善跳台试验中 VD 大鼠的学习记忆能力,减少暗实验中小鼠发生错误次数,明显提高脑组织中 SOD 含量和降低 MDA,NO 及一氧化氮合成酶(NOS)含量[18],提示其对 VD 的有效干预与抗脑组织的氧化保护有关。

3.2 知母 知母皂苷元为百合科植物知母的有效成分,研究发现知母皂苷水溶物能提高 VD 大鼠的学习记忆能力[19],机制可能与保护缺血后的神经元损伤、炎性损伤

有关。

3.3 地黄 地黄寡糖为玄参科植物地黄的有效成分,石海燕等观察地黄寡糖对 VD 大鼠学习记忆能力及海马 Ach 的影响,发现其改善作用与提高海马 Ach 含量有关[20]。

3.4 栀子 有研究在观察栀子苷对 VD 大鼠行为学和组织学病理改变的影响时得出其对 VD 大鼠认知功能有防治作用,并且具有剂量依赖性[21]。

以上研究表明清热类中药多是通过影响 SOD 与 MDA 的含量,抗脑组织的氧化以及影响海马乙酰胆碱的含量来干预 VD 进程的。

4 其他类中药有效成分

4.1 千层塔 石杉碱甲是从民间草药千层塔中分离的有效成分。实验表明其通过恢复海马低水平的胆碱酯酶及其 mRNA 能改善 VD 小鼠学习记忆能力[22],研究证明石杉碱甲可降低 VD 小鼠海马神经细胞钙离子水平,提高细胞粘着分子(CAM)表达水平而改善 VD 症状[23]。

4.2 葛根 葛根异黄酮是豆科植物野葛或甘葛根的有效成分,朱慧渊等发现葛根素提高了血管性痴呆(VD)大鼠海马及大脑皮质 Na^+-K^+-ATP 酶含量,促进了神经元损伤与大脑梗死体积有所改善[24]。提示葛根素对血管性痴呆的防治作用与增加 ATP 酶含量有关。

4.3 丁香 有研究用嗅觉吸入法观察丁香酚对 VD 大鼠学习记忆功能的影响作用得出结论:丁香酚能依赖于嗅觉传导通路的完整性显著提高血管性痴呆大鼠的学习记忆能力[25]。

此外生姜水提取物,天麻素也有提高痴呆大鼠学习记忆的能力[26-27],研究其作用机制可能与提高脑内胆碱酯酶能系统,改善细胞能量代谢,清除脑内自由基相关。

汇总对其他类中药的研究,发现这些成分多表现在提高脑内胆碱酯酶能系统,增加 ATP 酶含量,或依赖于嗅觉传导通路的完整性来达到显著治疗血管性痴呆的。

5 当前研究中存在的问题

尽管单味药物中药有效成分防治 VD 的成药研发符合现代药物研发的基本条件,许多单味药物具有较好的成药性或者已经被开发为候选药或成药,为防治疗 VD 做出了贡献。但是研究中尚存在一些亟待解决的问题,主要包括:①从中药分离、提纯的方法各不相同存在差异,单体或有效成分含量不一,实验结果难以比较,也难以重复验证。②药理研究中现在无理想 VD 动物模型多采用脑缺血模型,模式动物的标准尚未统一,药物治疗干预 VD 的效果缺乏统一的尺度,难以评估。③单味药物在治疗 VD 的研究方面起步晚,加之 VD 发病机制的复杂性和进行临床研究的难度,研究相对较少,多是停留在低级重复和动物实验阶段,尤其对中药单体或有效成分的治疗机制缺乏深入研究。

6 结语

综上研究表明,中药复方是中医药治疗 VD 的有效途径。本着复杂问题由简单着手的研究思路,针对以上存在的问题,实验研究应当遵循 VD 疾病规律,引进中药基因组学、代谢组学等新的研究方法,探索其效应单元——单味中药及其有效成分,明确其干预 VD 的成分确定、模型动物、药效指标等关键技术问题。

总之,单味中药及其有效成分治疗 VD 显示相对广谱的作用途径,干预了 VD 病理生理过程的多个环节,这些作用机制的阐明为临床用药、创新中药研发提供了有益的线索。同时针对当前研究中的问题,提出了一些关键技术问题期望能加以深入研究。

[参考文献]

[1] 欧世宁. 血管性痴呆的治疗进展[J]. 中国现代医生, 2008, 46(29): 43.

[2] 高小青,杜杰,邓莉,等. 人参皂甙 Rb_1 对大鼠脑缺血再灌注后巢蛋白表达的影响[J]. 现代医药卫生, 2011, 27(2):161.

[3] 李泰东,陆国辉,崔云燕,等. 缺血再灌注对大鼠海马神经元淀粉样蛋白及其蛋白前体表达的影响及人参皂甙 Rg_2 的干预[J]. 中风与神经疾病杂志, 2008,25(4):417.

[4] 张荔,潘志远,金毅,等. 人参皂苷 Rg_2 对拟血管性痴呆大鼠学习记忆的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学,2008, 13(3):276.

[5] 马海涵,邵阳,陈力学,等. 二苯乙烯苷对血管性痴呆大鼠行为学及脑海马自由及代谢的影响[J]. 中国老年学杂志,2011,31(3):438.

[6] 张兰,李林,李雅莉. 何首乌有效成分二苯乙烯苷对神经细胞脑保护作用的机制[J]. 中国临床康复, 2004,(18):118.

[7] 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):81.

[8] 尹艳艳. 黄芪总苷对血管性痴呆小鼠学习记忆功能的影响[J]. 安徽医药,2009,13(9):1018.

[9] 刘冰冰. 高山红景天对 VD 大鼠学习记忆及外周血 Ach 含量的影响[D]. 大连:大连医科大学,2009.

[10] 蔺心敬,张丽香,李吕力,等. 银杏叶提取物对血管性痴呆大鼠海马神经元凋亡和蛋白表达影响[J]. 陕西医学杂志, 2009,38(12):1584.

[11] 吴禹,胡长林. 银杏叶提取物对大鼠学习记忆能力的影响[J]. 现代预防医学,2008(13),2585.

[12] 张均田. 丹酚酸 B 防治神经退行性疾病的研究进展[J]. 医药导报,2007,26(2):107.

[13] 李林. 丹参酮对血管性痴呆模型大鼠学习记忆障碍的改善作用[J]. 东南大学学报,2009,28(5):388.

[14] 秦大莲,邓莎,章卓,等. 缬沙坦联合川芎嗪对血管性痴呆大鼠海马神经元损伤的保护作用[J]. 四川大学学报:医学版, 2011,42(1):56.

复杂网络在中医药方面的研究和应用

严蓓华[1],杨铭[1],陈佳蕾[1],黄景山[1],许丽雯[1*],汪文娟[2]
(1. 上海中医药大学附属龙华医院药剂科,上海 200032;
2. 上海中医药大学中药学院中药教研室,上海 200032)

[摘要] 对近些年来国内外文献进行查阅,整理分析了复杂网络在中医药方面的研究和应用情况。利用复杂网络技术研究以生命系统为对象的中医药知识和其中规律已处于起步阶段,是具有开创性的尝试和探索。通过复杂网络在中医学基本规律构建生物-中药-方剂-疾病多靶点效应网络、针灸和穴位敷贴、具体临床治疗等方面的研究应用,可以预见这种基于复杂网络的分析理念,将对创新中医药理论,指导临床组方用药及中药新药研发等方面发挥重要作用。

[关键词] 复杂网络; 中医药; 研究应用
[中图分类号] R287 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2012)07-0276-05

Research and Application of Complex Network in Traditional Chinese Medicine

YAN Bei-hua[1], *YANG Ming*[1], *CHEN Jia-lei*[1], *HUANG Jing-shan*[1], *XU Li-wen*[1*], *WANG Wen-juan*[2]
(1. *Pharmacy Department of Longhua Hospital Affiliated to Shanghai Univesity of Traditional Chinese Medicine (TCM), Shanghai* 200032, *China*;
2. *Department of Chinese Materia Medica of Shanghai University of TCM, Shanghai* 201203, *China*)

[收稿日期] 20111115(014)
[基金项目] 上海市卫生局科研基金项目(2010Y121);上海市医院药学科研基金项目(2010-YY-04)
[第一作者] 严蓓华,药师,理学学士,从事医院药学研究,Tel:13564333136,E-mail:duck_yan@sohu.com
[通讯作者] *许丽雯,副主任药师,医学学士,从事医院药学研究,Tel:021-64385700-7303,E-mail: xuliwen2001@yahoo.com.cn

[15] 孙臣友,戚双双,孙淑红,等.姜黄素对快速老化小鼠学习与记忆功能及海马 Ca^{2+}/CaMK Ⅱ 水平的影响[J].中国中西医结合杂志,2011,31(3):376.
[16] 方睿,杜树山.灯盏花素制剂研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(4):233.
[17] 谢雄根,吴群,孙学雄.灯盏花素对血管性痴呆大鼠学习与记忆能力的干预作用[J].中国老年学杂志,2011,31(13):2498.
[18] Xiong Z, Liu C, Wang F, et al. Protective effects of breviscapine on ischemic vascular dementia in rats[J]. Biol Pharm Bull,2006,29(9):1880.
[19] 张治强,李霞,孙连娜.知母皂苷及其苷元在中枢神经系统的药理作用[J].医药导报,2009,28(10):1318.
[20] 石海燕,李莹,史佳琳,等.地黄寡糖对血管性痴呆大鼠学习记忆能力及海马乙酰胆碱的影响[J].中药药理与临床,2008,24(2):27.
[21] 李丽娟,李宏霞,吴欣桐,等.栀子苷对血管性痴呆大鼠行为学和组织学病理改变的影响[J].四川大学学报,2009,40(4):604.
[22] 吕佩源.石杉碱甲对血管性痴呆小鼠记忆学习能力及海马胆碱酯酶的影响[J].中国行为医学科学,2005,14(12):1068.
[23] 吕佩源.石杉碱甲对 VD 小鼠海马神经细胞钙离子及调钙蛋白、蛋白激酶信使核糖核酸表达的影响[J].中国新药与临床杂志,2004,23(2):73.
[24] 朱慧渊.葛根素对血管性痴呆大鼠脑组织 Na^+-K^+-ATP 酶含量、梗死体积及病理学改变的影响[J].中国中医急症,2010,19(3):483.
[25] 牛文民.丁香酚刺激嗅觉对血管性痴呆大鼠学习记忆功能的影响[J].现代中医药,2009,29(2):55.
[26] 王军,黄启福,贾士奇,等.生姜水提取物对血管性痴呆模型大鼠的影响[J].医学研究杂志,2008,37(8):33.
[27] 张乐多,龚晓健,胡苗苗,等.天麻素抗血管性痴呆作用及其机理[J].中国天然药物,2008,6(2):130.

[责任编辑 聂淑琴]