

· 综述 ·

中药提取成分对脑缺血再灌注损伤防治作用

湖南医科大学湘雅医院麻醉科(长沙 410008) 麻兴利 徐启明* 刘钟淑*

众所周知, 机体器官缺血一定时间后恢复血液灌注, 组织损伤反而进行性加重, 是谓器官“缺血再灌注损伤”。临床上脑缺血再灌注损伤可存在于多种能造成脑组织缺血缺氧的疾病之演化和治疗进程中, 也可见于某些需在停止循环或阻断颈部动脉血管下进行的心血管术中。脑缺血一般可分为全脑性和局灶性两大类型, 均可以是完全性或不完全性缺血⁽¹⁾。局灶性脑缺血多见于脑卒中, 全脑完全性缺血多是心跳骤停造成的。恢复缺血脑组织的血液灌注是救治脑缺血的前提, 但继后的脑再灌注损伤是不可避免的。缺血时间愈长, 再灌注损伤愈严重, 中枢神经机能愈难恢复。近些年来国内学者对中药提取成分防治脑缺血再灌注损伤的作用已作了不少研究, 本文就这方面的研究进展进行综述。

一、脑缺血再灌注损伤的机制

关于脑缺血再灌注损伤的机制, 目前认为主要与以下几个方面有关。

1. 细胞内钙超负荷 造成钙超负荷的主要原因是细胞外钙内流增加和胞浆钙外排及封存机制受阻。细胞外钙在缺血时可通过钠钙交换机制⁽²⁾和 N-甲基-D-门冬氨酸(NMDA)受体过度兴奋致与其耦连的钙通道开放⁽³⁾两条主要途径而大量内流。钙超负荷一方面可使线粒体发生钙盐沉积, 其结构和功能遭破坏, 造成细胞能量代谢障碍; 另一方面钙离子可触发一系列酶促反应⁽⁴⁾, 加速细胞损伤进程。钙超负荷还与其他损伤机制密切相关, 可以形成恶性循环, 最终造成细胞不可逆性损伤或死亡。因而有人认为细胞内钙超负荷是多种损伤机制的“最后共同通路”⁽⁵⁾。

2. 自由基的损伤 缺血再灌注时氧自由基产生的主要途径有^(6, 7): (1) Ca^{2+} 激活 Calpains 蛋白酶, 使黄嘌呤脱氢酶降解成黄嘌呤氧化酶, 转而在催化由 ATP 降解而来的次黄嘌呤生成黄嘌呤和尿酸的过程中, 产生大量的超氧阴离子(O_2^-)。 (2) Ca^{2+} 激活磷脂酶 A_2 , 使膜磷脂降解, 释放大量的花生四烯酸(AA), AA 在脂氧酶和环氧酶的作用下, 代谢生成前列腺素、血栓烷和白三烯的过程中, 产生大量 O_2^- 。 (3) 聚集于缺血区的多形核白细胞(PMN)激活时呼

吸爆发, 其胞浆膜上的 NADPH 氧化酶系统可将电子传递给 O_2 而生成大量 O_2^- 。 (4) 线粒体的还原型呼吸链成分可将单电子传递给 O_2 而生成 O_2^- 。 O_2^- 经歧化作用后可生成 H_2O_2 , 再在 Fe^{2+} 的介导下生成毒性更大的羟自由基。自由基损伤在于攻击膜性结构上的多价不饱和脂肪酸, 引起脂质过氧化反应, 可造成细胞成分间的交联, 使细胞丧失功能, 也使细胞膜结构遭破坏, 改变膜脂质微环境, 膜离子通透性增加, 外钙大量内流, 造成细胞内钙超负荷。

3. 花生四烯酸代谢 AA 的代谢产物白三烯 LTB_4 和 12-羟化花生四烯酸(12-HETE)对 PMN 的浸润和激活起着放大作用⁽⁷⁾, 同时 AA 的自身代谢中又有氧自由基的产生, 可见 AA 代谢在缺血再灌注损伤中起重要作用。另外, PGI_2 可因其合成酶受抑制或内皮细胞损伤而致合成或分泌减少, $\text{TXA}_2/\text{PGI}_2$ 比值失衡。白三烯可致血管痉挛和通透性增加⁽⁸⁾, TXA_2 可致血管收缩和血小板聚集, 结果造成脑的循环机能受损。

4. 兴奋性氨基酸递质的神经毒性作用 主要是谷氨酸(Glu)的作用, 多认为主要与局灶性或不完全性脑缺血性损伤密切相关^(3, 9)。缺血时, Glu 大量释放, 且再摄取机制受阻, 造成神经突触中 Glu 的堆积, 使 NMDA 受体过度兴奋, 钙通道开放, 外钙大量内流, 由此引发神经细胞的损伤。钙离子被认为是介导兴奋性氨基酸递质神经毒性作用的主要物质。

另外, 也有人认为酸中毒也参与脑缺血再灌注损伤过程。缺血前血糖过高可加重脑损伤, 适当程度的低血糖可减轻脑损伤。前者可能是加重了缺血期的细胞内酸中毒; 后者则可能是缓解了酸中毒。

二、中药对脑缺血再灌注损伤的防治作用

中药在临床上应用广泛, 对脑缺血的治疗有一定的疗效。目前国内关于中药提取成分防治脑缺血再灌注损伤的研究, 尚处于动物实验阶段。

1. 人参皂甙 张玉敏等⁽¹⁰⁾的实验表明, 人参属药物对沙土鼠不完全性脑缺血再灌注损伤具有保护效应, 与人参皂甙或其组份的作用有关。陈嘉峰等⁽¹¹⁾用沙土鼠复制一侧脑缺血卒中模型, 发现人参皂甙能明显降低两侧脑内乳酸含量, 增加 ATP 和乙酰胆碱

(ACh)的含量,降低卒中发生率。缺血时 ACh 含量降低与脑糖代谢改变有关⁽¹²⁾,提示人参皂甙可影响缺血时脑内神经递质,改善能量代谢。储国祥等⁽¹³⁾用四支血管阻断法造成大鼠全脑缺血 45 min,再灌注时静脉注射人参皂甙 $Rb_1 + Ro$ 100 mg/kg,观察 60 min,结果表明该药能显著保护脑组织 SOD 活性,减少 MDA 含量,抑制脑水肿形成;还显著促进 PGI_2 的释放,抑制 TXA_2 的合成;且吲哚美辛能拮抗它的作用。提示人参皂甙的作用部分是通过 PGI_2 中介。 PGI_2 可以参与细胞的直接保护作用。另有体外实验表明,人参皂甙能抑制维生素 C-NADPH 和 Fe^{3+} -半胱氨酸体系诱发的脑微粒体脂质过氧化反应。

这些研究说明人参皂甙能减轻脑缺血再灌注损伤,作用在于改善脑能量代谢,减轻酸中毒,以及抗脂质过氧化和参与 AA 代谢,纠正 TXA_2/PGI_2 的平衡失调。它还能抑制血小板聚集,有利于改善脑微循环;还能兴奋下丘脑-垂体前叶-肾上腺皮质轴⁽¹⁴⁾,对脑缺血再灌注损伤致此轴神经内分泌功能的抑制⁽¹⁵⁾,可能有对抗作用。

2. 三七皂甙 李麟仙等⁽¹⁶⁾在国内首先对三七皂甙的作用进行研究。用夹闭双侧颈总动脉复合控制性降压法,造成兔全脑缺血及再灌注损伤。结果表明,预先腹腔注射三七根总皂甙 100 mg/kg,能明显减轻缺血 60 min 时脑组织形态学上的损伤,降低水钠含量,减轻脑水肿,减少 LDH 和 CPK 的释放,促进脑电图(EEG)的恢复。但对相等时间缺血后再灌注 2 h 的动物,仅表现促进 EEG 的恢复,而其他指标的改变与对照组比较,无显著差异。原因可能是血药浓度不够高及缺血时间过长致再灌注损伤过重。EEG 反映神经细胞依赖于 ATP 供能的生物电活动,因而也提示三七皂甙仍可改善再灌注后脑的能量代谢。简道林等⁽¹⁷⁾最近以四支血管阻断法造成兔全脑缺血 20 min,再灌注 5 min 后静脉注射三七总皂甙 150 mg/kg,观察 3 h。结果表明,该药能明显降低脑皮层水钠和钙的含量,减轻脑水肿和形态学上的损伤,减少 LDH、CPH 和游离脂肪酸的释放。药理学研究证明,三七皂甙具有钙拮抗剂样作用。简氏的研究则提示它减轻脑缺血再灌注损伤的作用之一可能是阻滞钙内流。另有研究表明,它对急性缺氧致兔脑损伤有保护作用,能改善软脑膜微循环障碍,降低循环中乳酸和过氧化脂质含量及 β -葡萄糖醛酸苷酶的活性⁽¹⁸⁾。

以上研究揭示,三七皂甙对一定时间的缺血脑再

灌注损伤有一定的保护作用,可能与其改善能量代谢,减轻酸中毒,稳定膜性结构和钙拮抗作用有关。最近有人报道三七皂甙对氧自由基有清除作用,还可促进内皮细胞合成或分泌 PGI_2 ,抑制血小板 TXA_2 的合成。可以推测这两方面的药理活性也可能是它减轻脑缺血再灌注损伤的机理之一。

3. 川芎嗪 上海刘众等人在实验中发现,川芎注射液对兔不完全性脑缺血性损伤有保护作用。嗣后,李成辉等⁽¹⁹⁾对川芎有效成分川芎嗪的作用进行研究,并成功地应用控制性降压复合颅内注射增压法复制犬全脑完全性缺血模型。缺血 15 min 后恢复灌注,在再灌注期分别给予川芎嗪和钙阻滞剂氟苯桂嗪治疗,作对比研究。结果表明,两药均具有相似的脑复苏效应,表现在均能明显升高再灌注 3 h 脑组织琥珀酸脱氢酶和 ATP 酶的活性,保护神经细胞的超微结构,促进再灌注 9 h 动物自主呼吸、瞳孔对光反射和眼睑角膜反射等生命指征的恢复。同时还发现川芎嗪还可消除缺血后继发性高血压。高血压可加重脑再灌注损伤⁽²⁰⁾,故川芎嗪的外周降压效应对脑复苏十分有利。李氏的研究说明,川芎嗪的脑复苏作用在于改善脑能量代谢,稳定细胞的膜性结构,消除继发性高血压带来的额外损伤,从而促进中枢神经机能的恢复。药理学研究证明川芎嗪是一种钙拮抗剂,这可能是它脑复苏作用的药理学基础。

另外,张亚卓等⁽²¹⁾将川芎嗪与当归提取物制成合剂,作预防性治疗,结果表明能明显降低 KCN 诱发的脑缺氧或缺血后再灌注小鼠脑组织 MDA 含量,减轻脑损伤。提示川芎嗪、当归可能通过抗脂质过氧化而发挥作用。

既往曾有研究表明,川芎嗪可以参与 AA 代谢,促进内皮细胞分泌和合成 PGI_2 ,抑制血小板 TXA_2 的合成。最近有人用 ESR 自旋捕集技术检测,发现它具有清除多种自由基的作用。因此,阻断自由基反应、抗脂质过氧化和改善 TXA_2/PGI_2 比值失调、改善脑微循环障碍等作用,在研究川芎嗪的脑复苏或脑保护效应时,是不可忽视的。

4. 山莨菪碱(654-2) 赵卫东等⁽²²⁾用四支血管阻断法造成大鼠全脑缺血 30 min,缺血开始即腹腔注射 654-2 进行治疗,结果表明它能降低再灌注 4 h 动物死亡率,降低脑组织水钠含量,减轻脑水肿和微循环障碍,保护神经细胞的超微结构,促进 EEG 的恢复。

药理学上一般认为,654-2 具有钙拮抗剂样作用,可解除微血管痉挛,改善微循环障碍,这可能是它减轻脑缺血再灌注损伤的重要机理。而它消除自由

基, 抗脂质过氧化, 可能也起到部分作用。是否还与它的其他药理活性有关系, 有待于进一步研究。

5. 其他 李麟仙等⁽²³⁾的实验表明, 荞麦花粉黄酮能降低不完全性脑缺血 45 min 再灌注 6 h 沙土鼠卒中指数, 以及 24 h 的动物死亡率, 且效果优于 SOD。

目前国内外脑复苏的研究尚未获突破性进展⁽²⁴⁾, 开发利用中药无疑为脑复苏或缺血性脑病的治疗开辟了一条新的途径, 是很有发展前景的。但应用于这方面研究的中药尚不多, 更多的中药有待于今后的开发和利用。随着对脑缺血再灌注损伤机制的深入研究, 中药的作用机理更亟需全面研究和阐明。

参 考 文 献

1. BK 齐兹耶(陈丽筠等译). 脑的能量代谢. 第一版. 北京: 科学出版社, 1983: 563-649.
2. Stephen G, et al. Non-synaptic mechanisms of Ca^{2+} -mediated injury in CNS white matter. TINS 1991; 14: 461.
3. Steven MR, et al. Excitotoxicity and the NMDA receptor. TINS 1987; 10: 299.
4. Brian M, et al. Excitatory amino-acid neurotoxicity and neurodegenerative disease. TINS 1990; 11: 379.
5. Dennis WC. Calcium-mediated neurotoxicity: relationship to specific channel types and role in ischemic damage. TINS 1988; 11: 465.
6. Braugher JM, et al. Central nervous system trauma and stroke: I. Biochemical considerations for oxygen radical formation and lipid peroxidation. Free Radical Biology & Medicine 1989; 6: 289.
7. 周 玫, 等. 活性氧与组织缺血再灌注. 生理科学进展 1990; 12(1): 22.
8. 程 立. 病理生理学进展(四). 第一版. 北京: 人民卫生出版社, 1989: 170-190.
9. Nedergaard, M. Mechanisms of brain damage in focal cerebral ischemia. Acta Neurol Scand 1988; 77: 81.
10. 张玉敏, 等. 人参属药物对沙土鼠脑缺血重灌注损伤的保护效应. 昆明医学院学报 1989; 10(2): 47.
11. 陈嘉峰, 等. 人参皂甙对急性脑缺血的影响. 中华医学杂志 1990; (10): 583.
12. BK 齐兹耶(陈丽筠等译). 脑的能量代谢. 第一版. 北京: 科学出版社, 1983: 55-59.
13. 储国祥, 等. 人参皂甙抗脂质过氧化作用及对大鼠脑再灌注损伤的保护作用(英文). 中国药理学报 1990; 11(2): 119.
14. 袁文学, 等. 人参根总皂甙对热应激鼠脑单胺递质和血清皮质酮的影响. 中国药理学报 1989; (6): 492.
15. 俞卫锋, 等. 家兔脑缺血与再灌注损害中内分泌激素及垂体前叶的病理变化. 中华麻醉学杂志 1991; 11(2): 70.
16. 李麟仙, 等. 三七根总皂甙对家兔急性脑缺血的保护作用. 昆明医学院学报 1985; 6(2): 23.
17. 简道林, 等. 三七总皂甙对完全性脑缺血复苏效应的实验研究. 安徽医学 1992; 13(增刊): 35.
18. 陈其奎, 等. 三七总皂甙对急性缺氧时脑损伤及血中有关生化指标影响的探讨. 中国病理生理学杂志 1990; 6(6): 472.
19. 李成辉, 等. 川芎嗪对缺血性脑损害的复苏效应——与氟苯桂嗪的比较性研究. 中华麻醉学杂志 1991; 11(6): 337.
20. Patal PM, et al. Delayed institution of hypertension during focal cerebral ischemia: effect on brain edema. Acta Neuropathol (Berl) 1991; 81: 339.
21. 张亚卓, 等. 当归、川芎嗪对小鼠脑缺氧、缺血后再灌注损伤的影响. 佳木斯医学院学报 1990; (3): 210.
22. 赵卫东, 等. 山莨菪碱对大鼠急性脑缺血再灌注的保护效应. 昆明医学院学报 1987; 8(3): 1.
23. 李麟仙, 等. 荞麦花粉水溶性黄酮部分、异紫堇碱对沙土鼠脑缺血再灌注损伤的影响. 中国药理学通报 1990; 6(1): 43.
24. 李德馨. 对脑复苏研究近况的评介. 国外医学. 麻醉学与复苏分册 1991; 12(2): 67.

· 启事 ·

本刊 1993 年第 13 卷第 5 期 266 页的“腹内感染时内毒素介导的免疫细胞学反应与通里攻下法的影响”一文, 作者在修改稿件时对论文的署名有遗漏, 天津医学院的作者中应增加王鹏志、胡家石。