

· 学术探讨 ·

血脑屏障在中医药研究中的地位及意义

李建生 王明航

血脑屏障(blood brain barrier, BBB)是存在于血液和脑组织之间的一层屏障系统。1885 年 Ehrlich 首次描述了血脑屏障现象,但血脑屏障的概念一般认为是 1913 年 Goldman 报告的两个经典实验结果确立的,此后随着血脑屏障研究的不断深入,逐渐明确了血脑屏障的部位及结构基础,是中枢神经系统重要的生理屏障。在中医药研究使用血脑屏障作为介入点的研究较少,但为中医药研究的现代化提供了一定的科学依据。

血脑屏障的概念

血脑屏障的含义有广义、狭义之分,广义的血脑屏障是指血液-脑组织和血液-脑脊液间的屏障功能,包括血-脑脊液屏障、脑脊液-脑屏障、血-脑屏障、脑脊液-脑肿瘤屏障和脑脊液-淋巴屏障等;狭义的血脑屏障即是其中的一项。我们一般所指的就是狭义的血脑屏障。血脑屏障是一复杂的细胞系统,从解剖学角度来看,血脑屏障包括脑毛细血管内皮细胞及其细胞间的紧密连接、基膜、包绕在毛细血管外周的神经胶质突、狭窄的细胞外间隙及其间的基质等,其主要物质结构基础在于毛细血管内皮细胞及其紧密连接。有人把紧密连接与内皮细胞、基底膜、星形胶质细胞分别视为维持血脑屏障完整性的第一道屏障、第二道屏障和第三道屏障^[1]。

血脑屏障的结构决定了其能够限制血液中的成分自由出入脑血管,延缓和调节血液与脑细胞外液之间的物质交换,减少脑细胞外液成分的改变,保持脑内环境的相对稳定。

血脑屏障易受年龄、温度、饥饿、疲劳、内分泌系统、植物神经系统、血液酸碱度、颅脑创伤等多种因素影响。高温条件下,体外血脑屏障模型中的紧密连接结构蛋白 ZO-1 大量减少,使得内皮细胞间不能形成紧密连接复合体,血脑屏障紧密连接性受到破坏^[2]。颅脑创伤后伤侧脑组织毛细血管内皮细胞间的连续性中断,内皮细胞内的胞饮小泡转运增加,细胞间的紧密连接并未开放,血脑屏障通透性明显增加^[3]。

血脑屏障在中医药研究中的地位及意义

1 确定作用于中枢神经系统疾病中药的物质基础 唐洪梅等利用气相色谱-质谱联用(GC-MS)方法,测定用石菖蒲灌胃大鼠不同部位脑组织中的成分,并分析透过大鼠血脑屏障的石菖蒲成分,结果发现榄香素、 β -细辛醚、 α -细辛醚均能透过 BBB 进入脑组织发挥作用,进入脑组织量的多少依次为 β -细辛醚、榄香素、 α -细辛醚,基本按照各自在挥发油中含量多少排列,说明进入脑组织的成分与药材的体外含量呈正相关,揭示了石菖蒲治疗中枢神经系统脑病的物质基础^[4]。方永奇等同样采用 GC-MS 法对石菖蒲挥发油灌胃给药后进入大鼠脑组织中的挥发油成分进行分析,结果发现顺式甲基异丁香酚、榄香素、 β -细辛醚、 α -细辛醚 4 个主要成分能进入脑组织,提示石菖蒲挥发油开窍醒神的作用可能是多个成分综合作用的结果,与唐洪梅等的研究结果比较吻合^[5]。

2 验证中药归经、配伍理论 中药四气五味、归经理论、君臣佐使是中医学之精华,运用现代医学研究手段加以验证,促进中医药的现代化研究。牛建昭等选用氙标记白首乌总甙作为示踪剂,尾静脉注入小白鼠体内,在 1min-24h 内 10 个时相点测定动物的 15 种器官组织 450 份样品中的示踪剂含量,动态定量研究显示³H-白首乌总甙在小白鼠的肝、脾、肾上腺、肺和胆汁中含量较高,尤以肝脏为著;对淋巴器官较敏感,并可透过血脑屏障和血睾屏障;绝大部分经肾脏从尿液中排出体外,从而为白首乌归经于肝、肾及其补肝肾、益精血的药理功效提供了现代科学依据^[6]。郭顺根等采用光、电镜放射自显影方法进行观察³H-川芎嗪在小鼠体内的分布,结果发现³H-川芎嗪的敏感靶器官是肝脏,肝脏中的部分示踪剂可经胆汁排泄途径进入消化道,被小肠上皮重吸收,³H-川芎嗪亦能通过血脑屏障进入大脑,最终主要经肾脏从尿液中排出体外;各器官组织中的示踪剂含量以肝、小肠、肾内分布为最多,维持含量相对稳定的时间以大脑为最长。首次证明了中药川芎归经肝、胆理论的科学性,为进一步开展中药药性研究及临床应用提供了实验依据^[7]。王宁生等使用 CT 进行动态扫描,比较兔是否灌服冰片对造影剂泛葡胺在脑内的 CT 值的影响,结果显示兔灌服冰片后,脑组织增强扫描时得到的 CT 值比对照兔有较大的增加,组织影像密度有明显增强,且这种增强

作者单位 河南中医学院老年医学研究所(郑州 450008)

通讯作者 李建生, Tel: 0371-5676568, E-mail: ljs8@371.net

作用的持续时间也较长,可能是由于冰片改善了血脑屏障的通透性,使其他药物能更快更多地进入中枢神经系统的缘故,为冰片“独行则势弱,佐使则有功”及“芳香走窜,引药上行”提供了实验依据^[8]。

3 分析中药的作用机理 刘建辉等建立大鼠局灶性、全脑性缺血再灌注损伤两种动物模型进行试验研究,发现与对照组比较,应用三七总皂甙的动物脑水肿明显减轻,血脑屏障通透性改善,大脑局部血流量显著增加,提示三七总皂甙对脑缺血后脑水肿、血脑屏障、大脑局部血流量具有保护作用,其脑保护作用机制可能与钙通道阻断作用、抗自由基作用、抑制血小板聚集、直接扩张脑血管等作用有关^[9]。王存选等采用大鼠急性脑缺血模型,分别设立中药组(复方白术颗粒)、模型组和空白对照组,通过电镜观察脑组织血脑屏障的超微结构的变化,结果显示复方白术颗粒(由白术、防己、丹参、地龙等组成)组大鼠脑缺血区神经元、神经突触、神经髓鞘、神经轴索及血脑屏障的损伤程度,血脑屏障周边星形细胞足突、神经元胞浆及神经轴突、树突水肿程度均轻于模型组,说明复方白术颗粒能减轻急性缺血后 BBB 的破坏和脑组织水肿,为治疗中风后脑水肿提供了依据^[10]。乔晋等以胶原酶诱导家兔脑出血模型,观察不同时间(6h、24h)活血效灵丹(由丹参、当归、乳香、没药组成)灌胃对兔血肿周围脑组织伊文斯蓝(EB)含量及超微结构的影响,结果发现活血效灵丹能明显降低血肿周围脑组织的 EB 含量($P < 0.05 \sim 0.01$),但 6h 治疗组和 24h 治疗组并无明显差异($P > 0.05$);能减轻神经元、胶质细胞及其亚细胞结构和毛细血管的损害,且 6h 治疗组的效果优于 24h 治疗组。提示脑出血后应用活血效灵丹能够保护血脑屏障,超早期用药对 BBB 的保护优势虽不明显,但有利于减轻脑组织超微结构的损害,其治疗作用可能与改善血肿周围脑组织微循环,减轻血管内皮细胞受损等有关^[11]。

4 研究针刺的作用机理 刘晓霓等建立家兔实验性脑缺血模型,采用“醒脑开窍”针法进行治疗,定性观测了兔大脑皮质血脑屏障超微结构的改变,定量观测了毛细血管的基膜厚度,结果显示针刺能明显改善脑缺血家兔 BBB 的破坏程度,胶质细胞肿胀减轻,毛细血管基膜连续,内皮细胞吞饮小泡减少,定量分析显示针刺组毛细血管基膜厚度比模型组有所增加($P < 0.05$),说明针刺在一定程度上能减轻脑缺血所致的血脑屏障的损害^[12]。纪晓军等采用脑内注血法制备急性脑出血大鼠模型,采用舌下静脉注射伊文斯蓝,检测脑组织内 EB 含量来评价头穴针刺对急性脑出血

BBB 损伤的影响,动物分为 4 组:针刺组、模型组、生理盐水组及对照组,结果发现针刺组在 6h、4d 点与对照组比较差异有显著性($P < 0.01$),在 7d、14d 点与模型组比较差异有显著性($P < 0.01$),在 7d 点与对照组比较差异有显著性($P < 0.05$),提示针刺治疗脑出血可能是通过修复 BBB,降低 BBB 损伤后的神经元损害而起作用的^[13]。

5 探索中西医药物的联合应用 生理状态下血脑屏障能够防止血液中有毒物质进入脑组织,然而病理情况下血脑屏障却是影响治疗性药物进入脑组织的主要障碍,如脑肿瘤的化学药物治疗,中枢神经系统感染的抗生素治疗等,常因为不能达到有效的药物治疗浓度而影响疗效,长期以来中药增加血脑屏障对药物的通透性的研究一直受到重视。董先智等利用 ICP-AES 测量给药后 KM 小鼠和 Wistar 大鼠脑中 Pt^{2+} 的浓度,结果发现冰片能明显促进顺铂(DDP)对 BBB 的透过作用,量效实验显示冰片对于雄性 KM 小鼠的最佳剂量为 $0.25g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$,时效实验显示经过冰片的促透作用,DDP 能够以较高浓度在小鼠脑中维持较长时间,给药方式试验显示通过灌胃和静脉给药均能增加 DDP 在小鼠脑中的含量,说明冰片有可能是一种有开发前景的、能有效促进 DDP 透过 BBB 的抗脑癌助剂^[14]。刘启德等给药物组动物灌服 10% 的冰片石蜡油液,对照组灌服等体积的生理盐水后即刻尾静脉注射庆大霉素,结果发现冰片组大鼠血清及脑组织中庆大霉素的浓度均明显高于对照组大鼠(分别为 $P < 0.01$ 、 $P < 0.001$),且脑组织中庆大霉素浓度的差异更为明显,提示冰片在改善血脑屏障通透性,增加庆大霉素进入脑内药量的同时,还能提高血清中庆大霉素浓度,这为减少庆大霉素用药剂量,保证药效,降低庆大霉素的毒副反应,对庆大霉素治疗细菌性脑膜炎和其他颅内炎症具有重要的临床意义^[15]。

血脑屏障是保护中枢神经系统的天然屏障,同时也是中枢神经系统疾病中重要的病理损伤。通过测定血脑屏障损伤程度、进入脑内的药物程度、药物在体内的分布情况等方法来测定中药治疗神经系统疾病的有效成分、研究药物治疗神经系统疾病的作用机制、分析中药的归经、佐使理论等,是目前血脑屏障在中医药研究中的主要应用情况,为中医药的现代化研究奠定基础,同时冰片等芳香开窍中药协同西药通过血脑屏障治疗中枢神经系统疾病具有十分广阔的开发前景。但目前的研究多集中于芳香开窍类的单味中药,其他药物较少涉及,应进一步扩大中药研究的类别以及一些中成药、汤药的研究;血脑屏障研究机制不甚深入,多

侧重于对脑水肿的改善情况,而甚少涉及血脑屏障结构成分的影响,在以后的研究中有必要进一步加大研究力度。

参 考 文 献

1 赵志刚,龚凌志.血脑屏障及药物通过血脑屏障方法研究进展.中国药学杂志 2000 ;35(4):227—231.
Zhao ZG, Gong LZ. Research progress in blood brain barrier and transportable method. Chin Pharm J 2000 ;35(4):227—231.

2 陈祎招,徐如祥,黄柒金,等.高温对血脑屏障内皮细胞的影响.第一军医大学学报 2003 ;23(1):21—24.
Chen YZ, Xu RX, Huang QJ, et al. Effect of hyperthermia on tight junctions between endothelial cells of the blood-brain barrier model. J First Mil Med Univ 2003 ;23(1):21—24.

3 陈火明,邹咏文.颅脑创伤后血脑屏障的改变.中华创伤杂志 2003 ;19(2):91—93.
Chen HM, Zou YW. Changes of blood brain barrier after severe craniocerebral trauma. Chin J Trauma 2003 ;19(2):91—93.

4 唐洪梅,李锐.石菖蒲透过大鼠血脑屏障的化学成分分析.中医药研究 2002 ;18(1):40—41.
Tang HG, Li R. Chemical component analysis of Acorus tatarinowii Schott in rat blood brain barrier. Study of Tradit Chin Med 2002 ;18(1):40—41.

5 方永奇,魏刚,柯雪红,等.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—183.
Fang YQ, Wei G, Ke XH, et al. GC-MS determination of Naphtha from Acorus tatarinowii Schott in rat blood brain barrier. Tradit Chin Drug Research and Clin Pharmacol 2002 ;13(3):181—183.

6 牛建昭,郭顺根,贲长恩,等.³H-白首乌总甙在动物体内分布与排泄的定量研究.中国医药学报 1989 ;6(6):30—33.
Niu JZ, Guo SG, Ben CE, et al. Quantitative study on the distribution and excretion of ³H-Baishouwu total glucoside in mice. Acta Medica Sinica 1989 ;6(6):30—33.

7 郭顺根,贲长恩,牛建昭,等.³H-川芎嗪在动物体内分布的放射自显影研究.中国医药学报 1989 ;4(4):17—22.
Guo SG, Ben CE, Niu JZ, et al. Quantitative study on the distribution and excretion of ³H-tetramethyl-pyrazine in mice. Acta Medica Sinica 1989 ;4(4):17—22.

8 王宁生,梁芙蓉,刘启德,等.冰片“佐使则有功”之实验研究.中医杂志 1994 ;35(1):46—47.

Wang NS, Liang MR, Liu QD, et al. Experimental study on the notion of “Usefulness of Adjuvant Drug” by applying Borneol. J TCM 1994 ;35(1):46—47.

9 刘建辉,冀凤云,王婷,等.三七总皂甙对实验性脑缺血脑血流及血脑屏障的影响作用.河北医药 2002 ;24(4):249—250.
Liu JH, Ji FY, Wang T, et al. The effects of notoginsenoside on blood brain barrier and cerebral blood flow during reperfusion of cerebral ischemia in rats. Hebei Med J 2002 ;24(4):249—250.

10 王存选,王世忠,吉凤,等.复方白术颗粒对大鼠缺血脑组织超微结构的影响.天津医药 2003 ;31(1):32—35.
Wang CX, Wang SZ, Ji F, et al. Effect of Compound Baizhu Granule on ultrastructure of ischemic cerebral tissue in rats. Tianjin Med J 2003 ;31(1):32—35.

11 乔晋,杨养贤,陈明霞,等.活血效灵丹对脑出血兔血脑屏障及脑组织超微结构的影响.西安医科大学学报 2002 ;23(3):302—305.
Qiao J, Yang YX, Chen MX, et al. Effects of Huoxue Xiaoling Dan on blood brain barrier and brain ultrastructure after experimental cerebral hemorrhage in rabbits. J Xi'an Medical University 2002 ;23(3):302—305.

12 刘晓霓,李月珍,孙成,等.针刺对实验性脑缺血家兔血脑屏障超微结构及血液流变学的影响.牡丹江医学院学报 2002 ;23(2):1—4.
Liu XN, Li YZ, Sun C, et al. The effect of acupuncture on ultrastructure of BBB and rheology of ICVD in experimental rabbits. J Mudanjiang Med Coll 2002 ;23(2):1—4.

13 纪晓军,何宏,温兆霞,等.头穴针刺对大鼠急性脑出血血脑屏障影响的实验研究.中国急救医学 2001 ;21(11):624—625.
Ji XJ, He H, Wen ZX, et al. Experimental study of scalp-acupuncture on the effect of the acute cerebral hemorrhage rat BBB. Chin J Crit Care Med 2001 ;21(11):624—625.

14 董先智,汤小爱,高秋华,等.冰片对顺铂透血脑屏障促进作用的研究.中国药学杂志 2002 ;37(4):275—277.
Dong XZ, Tang XA, Gao QH, et al. Study on the promoting action of borneol assisting the penetration of DDB across BBB. Chin Pharm J 2002 ;37(4):275—277.

15 刘启德,梁芙蓉,陈芝喜,等.冰片对庆大霉素透血脑屏障的影响.广州中医学院学报 1994 ;11(1):37—41.
Liu QD, Liang MR, Chen ZX, et al. The influence of borneol on the passing of gentamycin through blood brain barrier. J Guangzhou Coll TCM 1994 ;11(1):37—41.

(收稿 2003-06-25)