

益脑通络颗粒治疗缺血性中风的药理作用分析

陈阳燕 乌凯迪 蒋希成

(黑龙江中医药大学 哈尔滨 150040)

摘要: 益脑通络颗粒具有活血化瘀、祛风通络、益精填髓的功效。本文通过对益脑通络颗粒中单味药的药理作用进行整理分析,表明方中各药具有抗炎活血、降压降脂、保护神经以及抗氧化等作用,在防治缺血性中风方面具有较好的临床疗效。今做次综述,为后续研究提供理论基础。

关键词: 益脑通络颗粒;缺血性中风;抗血小板聚集;保护神经

中风是临床较为常见的、多发的重大疾病,西医称脑卒中、脑血管疾病,包括脑梗死及脑出血,具有高发病率、高死亡率、高致残率、并发症多等特点。缺血性中风是由于脑动脉长时间狭窄或堵塞造成部分脑组织出现脑细胞坏死或死亡的疾病^[1]。

目前,国内外临床预防和治疗中风病的常用方法有抗聚、调脂、清除自由基、营养脑神经等,能够缓解中风先兆症状或改善预后,但仍存在耐受性差及某些不良反应,例如,长期应用抗血小板聚集药阿司匹林,容易出现阿司匹林抵抗和消化道出血等。而中医学对于本病的治疗有独特认识并积累了丰富经验,中医认为中风先兆的发生多责于内虚邪中,临床医家依临床辨证而灵活运用滋阴潜阳、活血通络、益气养血等治则,均取得较好的临床疗效,因此,从中医学角度入手来研究中风发生的病因及采取积极有效的方法进行预防和治疗,对降低中风的发病率、死亡率和病残率具有重要意义。

中医历来强调“未病先防”的预防思想,中医药干预脑卒中的研究很多,但预防研究较少^[2]。中医药治疗中风病具有明显的优势,如治疗方法的综合性、安全性,而中药材大多是植物药、天然药,绝大多数毒副作用很小,甚至是无害的,可以长期服用而不会对人体造成伤害^[3],可以较好的促进患者神经功能的恢复,有效降低病残率与死亡率,减轻病残程度,改善患者的生活质量^[4]。

益脑通络颗粒为全国著名老中医陈景河先生所拟的中风防治片更换剂型等技术研制而来,该方由益母草、何首乌、葛根、川芎、杜仲、红花、泽泻七味药组成,用以预防和治疗缺血性中风、高血压、高血脂等疾病。本文对益脑通络颗粒功效、方解以及单味药药理作用进行归纳总结,该方进一步的药效学研究奠定基础。

1 益脑通络颗粒功效

1.1 活血化瘀

久病损伤,血运无力,停而为瘀,瘀血久停,壅遏于经脉之内,新血不生,筋脉失于濡润;瘀阻脑络,蒙蔽清窍,神机失用^[5]。现代医家认为血瘀是中风的重要因素和基本病机,贯穿中风病始终^[6]。活血化瘀之法,可去瘀血,生新血,通利气机,濡养筋脉,从而畅达血脉改善大脑供血。

1.2 祛风通络

气血亏虚,筋脉失养,脑络瘀阻,侵袭经络,以致经脉阻滞,气血运行不畅,导致口眼喎斜,半身不遂等症^[7]。对于中风,现代医家有提出“治血先治风,风去血自通”的观点,祛风通络,驱散风邪,开通经络,气血得畅,清窍得开,经络自通,诸症自除。

1.3 益精填髓

中风病理性质多属本虚标实,各种原因的本虚皆可导致髓海空虚。中风的临床表现存在肢体活动不利、头晕、耳鸣等多责之髓海不足。髓源于肾精,《灵枢·经络》曰:“人始生,先成精,精成而髓生。”缺血性中风多发于老年人,元气渐衰,肾气亏损,髓

海空虚,脑络失养,而致中风。所以治疗中风,可补肝肾、益精血,髓海充足,则中风可愈。

2 益脑通络颗粒方解

方中重用益母草行血养血,行血而能化淤血,养血而能生新血,故具化瘀生新之作用,为全方之君药;辅以何首乌,补益肝肾,养血祛风,填阴精,平肝气之妄动;其养血祛风,得益母草、红花助,行血而风自灭;用葛根清热生津,升发清阳之气,防药燥而伤阴,阴精足则随清阳之气而上奉,浊阴自可下降,故能清头明目;配川芎通达气血,散血中之气滞,对于肝气逆犯于头者尤宜;佐杜仲补肝肾、强筋骨,与首乌合用,有生髓健脑之用;以红花为使,通经活络,能补能泻,助益母草行血养血之力;以小量泽泻取其淡渗利水消除水浊之郁。诸药合用则能活血化瘀,疏解气机,补益肝肾,生髓益脑,使清阳上升,浊阴下降,保持机体功能平衡而精神治矣。

3 单味药药理作用分析

3.1 益母草

益母草又称茺蔚、坤草等。益母草入药首见于《神农本草经》“茺蔚子”条目。《本草纲目》记载:此草及子皆茺密盛蔚,故名茺蔚,其功宜于妇人及明目之精,故有益母之称”。该药的功效有活血调经,利水消肿,清热解毒。益母草中有效成分有盐酸益母草碱、二萜类化合物等。现代药理学研究表明益母草碱具有保护神经,预防中风发生的作用,Loh^[8]等为探究益母草碱治疗缺血性中风的作用机制,用益母草碱对MCAO大鼠进行实验,结果发现益母草预处理组脑梗死体积减小,改善了脑卒中组的神经功能缺损,还降低了脂质过氧化标志物丙二醛的水平。

3.2 何首乌

何首乌入药最早记载于《何首乌传》。临床上分为生首乌和制首乌,制首乌能补肝肾,益精血,乌须发,强筋骨,化浊降脂;生首乌能解毒,消痈,截疟,润肠通便。何首乌中有效成分包括蒽醌类化合物、二苯乙烯苷类化合物等^[9]。Ahn S M等通过实验研究发现在光致血栓性缺血小鼠模型中,应用蒽醌类化合物大黄素治疗,可以显著减少脑梗死体积,改善运动功能,起到保护神经的作用。有实验研究表明,2,3,5,4-四羟基二苯乙烯-2-O-β-D-葡萄糖苷通过激活PI3K的信号通路,防止细胞的损伤和凋亡,从而发挥对大脑神经系统的保护作用。

3.3 葛根

葛根首见于《神农本草经》,具有解肌退热、生津止渴以及解酒毒的功效。葛根主要含黄酮类成分如葛根素、黄豆苷元、大豆素-4,7-二葡萄糖苷、异黄酮苷和淀粉等。研究表明,葛根素或葛根异黄酮类在心脑血管及其并发症的治疗方面发挥了积极作用。梅志刚等通过观察脑缺血再灌注大鼠脑梗死面积和NF-κB p65的表达,研究葛根素对脑缺血再灌注损伤的影响。实验结果表明,葛根

素组脑梗死面积显著减小, NF- κ B p65 mRNA 的表达显著下降。由此可知, 葛根素对脑缺血再灌注损伤具有保护作用, 还可以起到抗炎作用, 预防缺血性脑卒中的发生。此外, 王萌萌等通过对高血脂血症模型大鼠进行研究发现, 葛根提取物可以显著降低血清总胆固醇、甘油三酯、丙二醛以及动脉粥样硬化指数, 对降血脂、抗氧化等产生了积极的影响, 为防治缺血性中风提供了可能。

3.4 川芎

川芎始载于《神农本草经》, 其功效为活血行气、祛风止痛^[10]。川芎的主要化学成分有生物碱类、挥发油类、内酯类等。现代医学证实川芎提取物具有保护缺氧神经小胶质细胞的作用, 也具有非常强的抗氧化活性, 因此作为临床常用于心脑血管疾病的一味中药。俞茹云等研究川芎提取物拮抗脑缺血的作用及 NF- κ B 机制, 以脑缺血再灌注模型大鼠脑梗死面积、脑组织损伤程度、亚基是否入核为指标, 结果表明川芎提取物组脑梗死面积显著小于模型, 脑缺血再灌注后 NF- κ B 信号通路被激活, 川芎提取物显著降低 NF- κ B p65 进入细胞核内的数量, 因此川芎提取物具有显著拮抗脑缺血再灌注损伤的作用。Cai 等经过实验研究证实川芎嗪可显著降低大鼠全血粘度和血小板聚集性; 李力通过不同浓度的盐酸川芎嗪对血小板进行体外实验, 实验结果表明川芎嗪的体外干预显著抑制例如 ADP 诱导的血小板聚集。这两个实验均表明, 川芎具有抗血小板聚集作用, 降低血栓发生几率。

3.5 杜仲

杜仲《神农本草经》中列为上品, 具有补肝肾、强筋骨、安胎的功效。其有效成分有木脂素类、黄酮类、糖类、甾萜类以及杜仲胶等。杜仲木脂素类化合物具有舒张血管的作用, 其机制可能与内皮依赖性有关。LUO 等通过对自发性高血压大鼠进行实验研究, 发现杜仲木脂素可显著降低高血压大鼠的血压, 降压作用与调节血浆中一氧化氮、肾素血管紧张素系统及直接舒张动脉有关。Shingo Hosoo 等通过研究杜仲叶提取物对自发性高血压大鼠动脉功能和形态的影响, 发现杜仲叶提取物对乙酰胆碱诱导的模型大鼠主动脉内皮依赖性舒张有显著改善, 血浆 NO 水平显著增加, 介质厚度分别减少, 因此应用杜仲叶提取物可有效地改善血管功能。此外杜仲皮水提物还具有抗炎作用, 研究人员对骨关节炎大鼠灌服杜仲皮水提物, 与模型组相比杜仲皮水提物组大鼠血清中的白细胞介素 1 β 、白细胞介素 6 显著降低, 磷酸化 Akt 表达显著下调, 因此杜仲皮水提物可能通过抑制 PI3K/Akt 途径来减少炎症细胞因子, 达到抗炎作用。有关研究表明, 杜仲还通过激活 PI3K/Akt 以及 NF- κ B 等途径来减轻氧化应激, 从而起到保护神经的作用^[27]。

3.6 红花

《新修本草》中记载“红花治口噤不能语, 血结及产后诸病”, 其功效为活血通经、散瘀止痛。红花中有效成分有红花苷、红花黄色素、多酚以及多种氨基酸等。其中红花黄色素可以显著延长血液凝固时间, 抑制血小板聚集, 降低血栓形成风险, 具有保护血管的作用。朴永哲等研究红花黄色素对大鼠心肌缺血性损伤的作用, 结果发现红花黄色素可以缓解心肌组织 ATP 含量下降并且减弱心尖部超微结构损伤。由此得出结论: 红花黄色素可以改善大鼠心肌能量代谢, 进一步缓解心肌缺血性损伤。范金英等通过实验研究羟基红花黄色素 A 对大鼠局灶性脑缺血的保护作用及其机制, 结果发现与 MCAO 模型组相比, 治疗组显著减轻了大鼠脑部缺血性损伤, 使神经细胞变性和坏死减轻, 并有助于神经功能的代偿和恢复。王万铁等研究发现, 红花注射液对脑缺血再灌注损伤家兔起到积极

影响。与脑缺血再灌注组相比, 红花注射液组不同时间点血清中的白细胞介素 8 浓度显著降低, 提示了红花注射液具有抗炎作用, 可以减轻脑缺血再灌注损伤。

3.7 泽泻

泽泻始载于《神农本草经》, 其功效为利水渗湿、泄热、化浊降脂^[10]。泽泻中的化学成分主要为三萜、倍半萜、苯丙素、黄酮和二萜等。HAN^[33]等通过实验研究证实泽泻醇提取物可以显著减轻脂多糖诱导急性肺损伤小鼠肺部的炎症反应, 降低相关炎症因子的表达, 为治疗炎症性疾病提供了可能性。李开军等对高同型半胱氨酸血症家兔进行实验, 与模型组相比, 泽泻组血清丙二醛水平显著降低; 泽泻组超氧化物歧化酶活性水平显著高于模型组, 有较强的清除氧自由基能力。因此泽泻具有抑制过氧化的作用, 预防动脉粥样硬化。泽泻在现代临床常用于高血脂症, 相关研究表明, 泽泻醇提取物以及水提物具有显著降血脂的作用, 可以使高脂模型大鼠血清总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇显著降低, 并且可以显著提高低密度脂蛋白胆固醇浓度, 改善肝脏对于脂肪的代谢功能, 防止脂肪堆积, 预防血脂过高, 降低血栓形成几率。

4 讨论

现代医学对脑卒中中的一级预防主要是控制脑卒中危险因素, 药物预防没有突破进展, 脑卒中的二级预防主要是控制危险因素、抗栓(抗聚或抗凝)和他汀治疗, 尽管二级预防在一定程度上减少了脑卒中复发风险, 但脑卒中复发率依然高, 我国最新数据显示缺血性脑卒中的年复发率高达 17.7%。本文所研究的益脑通络颗粒对于防治缺血性中风有着积极的影响, 方中君药益母草可以保护脑神经, 防止血小板过度聚集; 何首乌作为臣药起到减小梗死面积、保护神经的作用; 葛根也可以减小梗死面积, 还具有降血脂、抗血小板聚集的功能; 川芎、红花同样也可以抗血小板聚集, 此外红花可以减少脑部损伤, 并且起到抗炎作用; 杜仲和泽泻对于控制卒中发生的危险因素凸显了价值, 杜仲具有降压作用, 而泽泻有降血脂的功效, 七味药相辅相成, 为防治缺血性中风提供了理论依据。本方为自拟方, 虽然有大量临床案例, 但完整的、系统的实验研究还在进行当中, 益脑通络颗粒的药理作用分析也为后续研究的深入奠定基础, 为新药的批量生产提供了依据。

参考文献:

- [1] 乌凯迪, 宋莹, 王振, 等. 侯氏黑散治疗缺血性脑卒中现代药理研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(11): 162-165.
 - [2] 朱安琪, 刘春莹. 中医药治疗慢性病的优势[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(83): 189-190.
 - [3] 李涛. 中药用于治疗缺血性脑卒中的几个问题[J]. 中国新药杂志, 2012, 21(11): 1247-1249.
 - [4] 王家艳, 康宁, 黄宏敏. 中医药治疗出血性中风急性期研究现状[J]. 海南医学, 2015, 26(04): 550-554.
 - [5] 包可. 中风病因病机理论研究探讨[J]. 中国中医药现代远程教育, 2015, 13(20): 1-3.
 - [6] 付长庚. 试论血瘀在中风发病中的作用[J]. 山东中医药大学学报, 2006(01): 32-33.
 - [7] 曾学波, 徐秀梅. 祛风化痰通络法配合穴位敷贴治疗中风后面瘫临床观察[J]. 江西中医药, 2017, 48(12): 30-32.
- 第一作者: 陈阳燕, 研究生, 通讯作者: 蒋希成, 研究员, 博士研究生导师, 博士.