

Research Progress of the Effects of Traditional Chinese Medicine and Its Active Ingredients on the Blood Brain Barrier*

Quanlin Gu^{1,2,3}, Weijian Bei^{1,2,3#}

¹Institute of Chinese Medicinal Sciences, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou

²Key Unit of Modulating Liver to Treat Hyperlipemia, State Administration of Traditional Chinese Medicine (SATCM), SATCM Level 3 Lab of Lipid Metabolism, Guangzhou;

³Guangdong TCM Key Laboratory against Metabolic Diseases, Guangzhou

Email: quanling621@126.com, #beiwj2000@yahoo.com.cn

Received: Mar. 19th, 2013; revised: Apr. 10th, 2013; accepted: Apr. 18th, 2013

Copyright © 2013 Quanlin Gu, Weijian Bei. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract: The blood brain barrier (BBB) is the important characteristic of the cerebral vasculature for maintaining the homeostasis of the brain environment and its function. The tight junctions (TJs) closely connecting the brain capillary endothelial cells (TJ) are the structural basis of BBB, which are composed of a transmembrane protein, intracellular adhesion protein and junctional adhesion molecules and cytoskeletal proteins, maintaining the brain capillary endothelial barrier and permeability. Traditional Chinese medicine (TCM) has excellent curative effect on various brain diseases, which might owe to the permeance of their active ingredients through the BBB and their effects of improving the morphological structure and function of the BBB.

Keywords: Blood-Brain Barrier; Traditional Chinese Medicine; Active Ingredients

中药及其有效成分对血脑屏障作用的研究进展*

顾泉琳^{1,2,3}, 贝伟剑^{1,2,3#}

¹广东药学院中医药研究院, 广州

²国家中医药管理局脂代谢三级实验室及高脂血症调肝降脂重点实验室, 广州

³广东省代谢性疾病中医药防治重点实验室, 广州

Email: quanling621@126.com, #beiwj2000@yahoo.com.cn

收稿日期: 2013年3月19日; 修回日期: 2013年4月10日; 录用日期: 2013年4月18日

摘要: 血脑屏障是大脑脉管系统维持脑组织环境和功能稳定的重要特性。脑毛细血管内皮细胞间的紧密连接(TJ)是血脑屏障的结构基础, 它由跨膜蛋白、胞浆粘附蛋白和连接黏附分子及细胞骨架蛋白等共同组成, 维持脑毛细血管内皮机械屏障和通透性。中药对多种脑源性疾病具有良好的疗效, 这与中药有效成分透过血脑屏障或改善血脑屏障的形态结构和功能有关。

关键词: 血脑屏障; 中药; 有效成分

1. 引言

大脑是生命中枢所在, 其复杂的神经系统结构和

*基金项目: 广东省教育部产学研结合项目 2012B091100193, 广州市科技计划资助项目 11C3213078。

#通讯作者。

功能已成为人类科学史上最有价值的研究课题, 越来越受到世界科学家的关注。随着人口老龄化的加速和神经、精神疾病发病率的不断升高, 如脑血管疾病多年来一直居于居死亡原因的前列, 精神疾病(又称精神

障碍 psychiatric disorders)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD; 老年性痴呆症)和癫痫(epilepsy)等诸多神经、精神疾病均给患者、家庭及社会造成沉重负担。但由于血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)的存在,限制了绝大多数药物入脑或在脑内达不到治疗所需的有效浓度,严重限制了脑部疾病的治疗^[1-4]。因此,解决药物透过 BBB 的问题,已成为脑部疾病治疗的关键和研究热点^[1,3,5]。中医药在防治心脑血管疾病方面历史悠久,疗效显著并有着安全、低毒、副作用小等优势^[6,7]。本文对近年来血脑屏障的研究作简要概括,并重点介绍中药及其有效成分对 BBB 的干预作用。

2. 血脑屏障

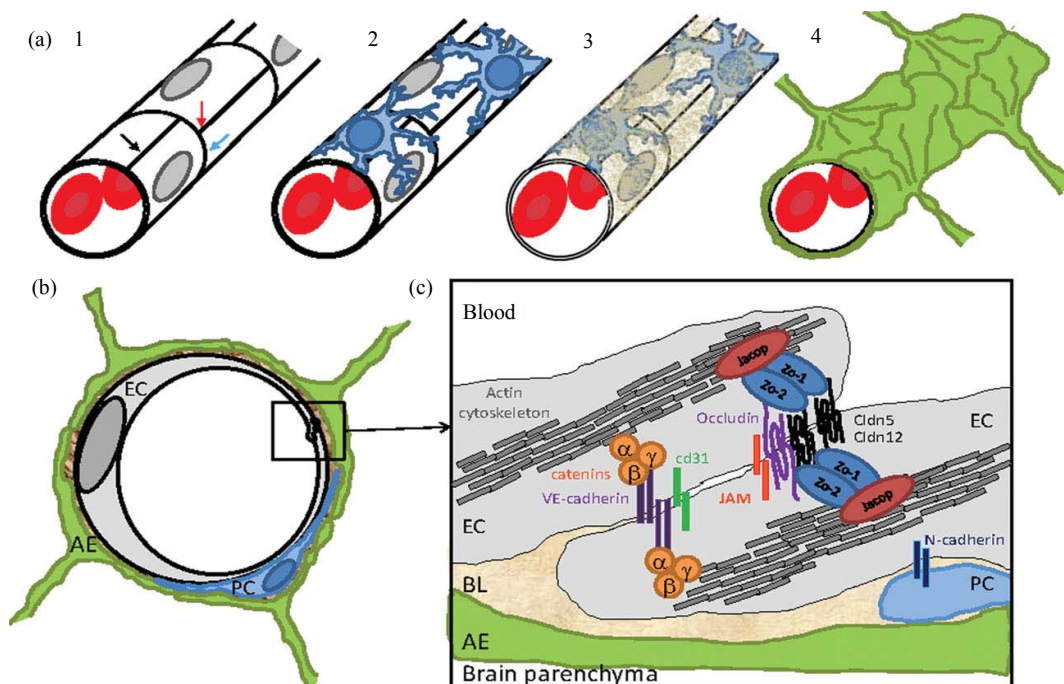
2.1. 血脑屏障的概念

脑血流速度最快,然而许多药物全身给药后进入脑组织的速度比进入其他组织慢得多,因此形成了血脑屏障的概念。血脑屏障是指血液-脑组织间液和血

液-脑脊液间的屏障,由血液-脑屏障(blood-brain barrier, BBB)、脑脊液-脑屏障(cerebro-spinal fluid-brain barrier, LBB)和血液-脑脊液屏障(blood-cerebro-spinal fluid barrier, BLB)三个屏障构成。血脑屏障的功能在于选择性地阻止某些物质进入脑组织。由于血液-脑组织屏障的表面积约为血液-脑脊液屏障表面积的 5000 倍,因此,血液-脑组织屏障是控制内、外源性物质进出脑实质的主要屏障,有助于维持脑组织环境的稳定。

2.2. 血脑屏障的结构

血脑屏障由脑毛细血管内皮细胞(brain microvessel capillary endothelial cells, BMECs)、基膜(basement membrane)和星形胶质细胞突起(astrocyte process)构成。脑的毛细血管属连续型,脑微毛细血管内皮细胞之间以紧密连接(tight junction, TJ)封闭,内皮外有基膜、周细胞(pericyte)及星形胶质细胞突起的足板(footend)围绕(图 1)。



(a)形成血脑屏障的几种主要细胞类型: 1) 内皮细胞形成管腔, 能够允许血液通过。单个内皮细胞折叠起来形成细胞内紧密连接(黑色箭头), 并与相邻的细胞彼此重叠覆盖形成细胞间的紧密连接(蓝色箭头), 同时在此细胞内、细胞间的紧密连接满足三细胞紧密连接(红色箭头); 2) 周细胞(蓝色)覆盖在内皮细胞组成的管腔外; 3) 内皮细胞和周细胞外是一层由血管和神经细胞分泌的细胞外基质蛋白组成的基底膜包围; 4) (绿色)再将血管包裹起来。(b)形成血脑屏障的几种主要细胞类型的横切面示意图: 包括内皮细胞(EC, 灰色)、周细胞(PC, 蓝色)、基底膜(BL, 棕色)、星形胶质细胞(AE, 绿色)。(c)由毛细血管内皮细胞构成的中枢神经细胞的紧密连接的示意图: 细胞间的紧密连接是由粘连的跨膜蛋白 claudin、occludin 和连接粘附分子(JAMs)组成的, 这是通过胞浆粘附蛋白 ZO-1、ZO-2 和 Jacop 连接到动蛋白细胞骨架和钙黏着蛋白上的。

Figure 1. Schematic diagram of blood brain barrier (Richard Daneman, ANN NEUROL 2012; 72: 648-672)

图 1. 血脑屏障的示意图(Richard Daneman, ANN NEUROL 2012; 72: 648-672)

星形胶质细胞突起包围了大约 95%的脑毛细血管的表面。BMEC 的 TJ 是血脑屏障的结构基础, 它由跨膜蛋白(occludin、claudin、tricellulin)、胞浆粘附蛋白(zonula occludens protein, ZO)连接黏附分子(junctional adhesion molecules, JAM)及细胞骨架蛋白共同组成。这些 TJ 蛋白是维持粘膜上皮机械屏障和通透性的重要结构^[5,8-17]。

跨膜蛋白包括 claudin、occludin、JAM 和一种较新的跨膜蛋白家族 tricellulin^[11-13]。跨膜蛋白的细胞内部分与 ZO 相连, 细胞外部分与相邻细胞的跨膜连接蛋白相互作用。

TJ 跨膜蛋白 claudin 有 claudin-1 和 claudin-2, 3, 5, 12 等多个亚型, 其中在脑微血管循环内皮系统中, claudin-3 和 claudin-5 表达量较高^[11]。

三细胞紧密连接跨膜蛋白(tricellulin)丝条将两个邻近细胞之间空隙连接起来形成的 TJ 称为双细胞间的 TJ, 而在 3 个细胞连接处, 丝条形成了 3 个细胞的 TJ 称为三细胞 TJ^[11-13]。

胞浆黏附蛋白 ZO 是第一个被证实的 TJ 黏附蛋白, 包括 ZO-1、ZO-2 和 ZO-3 三个亚型, 三者协同为 TJ 大量跨膜蛋白搭建具连接作用的手脚手架样平台, 是构成 TJ 支持结构的基础^[14]。

连接黏附分子 JAM 是一个糖基化的跨膜蛋白 JAM, 属于免疫球蛋白家族成员, 包括胞外的两个免疫球蛋白样区域、一个跨膜区域、胞浆区的一个 C 端区域。JAM 家族被分为两个亚基, 一个亚基分为 JAM-A、JAM-B 和 JAM-C, 在 C 端尾部有一个二级 PDZ 区域直接与 ZO-1 和 PAR-3 相连^[13]。连接黏附分子 JAM 其功能主要是参与 TJ 渗透性的调节。它还与血小板内皮细胞黏附分子 I 有关, 参与淋巴细胞迁移的调节^[15]。

构成屏障作用的主要是微细管内皮细胞(BMECs), 与外周器官的内皮细胞相比, 在功能、形态上有许多差异: 1) BMECs 拥有狭窄的细胞紧密连接复合体, 限制了亲水性物质从细胞旁途径通过脑内皮细胞; 2) BCECs 在细胞质膜上无开窗空隙; 3) BMECs 胞浆中有高密度的线粒体, 可能是维持血管内外离子梯度所必需的; 4) BMECs 缺少胞饮小泡活性, 暗示液相摄入受限, 即内皮细胞不能以此方式将大分子物质从血液转运至脑组织; 5) BMECs 缺少收缩性蛋白, 大大

减低了对蛋白分子的通透性^[11-16]。正是这些特点使它可以阻止多种物质进入脑, 但营养物质和代谢物可顺利通过, 以维持神经系统内环境的相对稳定。TJ 是保持 BBB 完整性的重要因素, TJ 的结构和功能改变引起 BBB 的变化与中枢神经系统疾病的发生和治疗也密切相关^[8-10]。

2.3. 血脑屏障转运机制

血脑屏障的转运机制主要有三大类: 被动扩散、主动转运和外排转运系统。

2.3.1. 被动扩散(Passive Diffusion)

小分子(相对分子质量小于 400)、非极性、亲脂性物质可自由扩散通过孔穴包括细胞间隙的亲脂通路和细胞间隙的亲水通路跨血脑屏障, 有效通过血脑屏障^[2-4]。

2.3.2. 主动转运(Active Transport)

是一类需要能量(ATP 驱动)和载体蛋白参与的逆浓度差和/或逆电化学梯度的特殊转运方式。分为: 1) 载体介导的转运系统(CMT)转运蛋白包括位于血脑屏障内皮细胞的质膜上的载体和受体。载体是膜限制系统, 能转运大小比较固定的和分子质量小于 500~600 Da 的化合物。其活性受抑制剂影响。2) 吸附介导的胞吞转运作(AMT)。3) 特定受体介导的内吞作用(REM)^[2-4]。

2.3.3. 外排转运系统(Efflux Transport System)

可主动将毒性代谢物和异源性物质外排, 以维持大脑正常的生理功能。BBB 组织细胞中的主要外排转运系统分为: 1) P-糖蛋白(P-gp); 2) 多药耐药相关蛋白; 3) 有机阴离子转运多肽(OATP); 4) 有机阴离子转运蛋白(OAT)等四种。

P-糖蛋白主要分布在脑毛细血管膜的腔面上, 易于多种底物结合; 并且两种底物可以与 P-糖蛋白竞争性结合, 低亲和力者与 P-糖蛋白结合的少, 易在细胞内蓄积。P-糖蛋白与多药耐药(MDR)密切相关, 是 MDR 基因表达的产物, 具有 ATP 依赖性。P-糖蛋白的底物又称作 MDR 逆转剂。BBB 处的 P-糖蛋白具有多种生理功能, 包括外排、分泌、脂质转运和氯离子通道功能, 其中外排作用对药物通过 BBB 转运具有重要意义^[2-4,16]。

3. 中药及其有效成分对血脑屏障的影响

中医认为脑为髓海,由精气所化生,有九宫百节结构,为元神之府,通过经络、脊髓等与全身密切相联,具有主持思维、发生感情、产生智慧、控制行为、支配感觉、统帅全身的综合作用。明朝李时珍提出“脑为元神之府”。《灵枢·邪气脏腑病形篇》云:“十二经脉之三百六十五络,其血气皆上于面而走于空窍”。因而脑是人体生命活动的根本^[17]。中药是指在中医药理论指导下运用的药,讲求四气五味、归经理论。许多研究证明芳香开窍类药、活血化瘀类药以及祛风通络类药都对血脑屏障有一定的作用。

3.1. 芳香开窍类中药对血脑屏障的影响

凡具辛香走窜之性,以开窍醒神为主要作用,治疗闭证神昏的药物,称为开窍药,又名芳香开窍药。本类药味辛、其气芳香、善于走窜,皆入心经,具有通关开窍、启闭回苏、醒脑复神的作用^[18]。《生草药性备要》言冰片:香窜善走能散,通诸窍。《本草纲目》:“盖麝香走窜,能通诸窍之不利。”“石菖蒲辛苦而温,芳香而散,开心孔,利九窍,明耳目。”近年来的研究,显示某些开窍药的有效成分能透过或开放 BBB,促使其他药物通过 BBB,有“引药”之意。更有研究者指出,开窍药对 BBB 的影响有可能是其开窍醒神的机制之一,也许是该类药“归心经”(心主神明)的理论依据之一。

倪彩霞^[19]等观察冰片、麝香、苏合香、安息香及其不同提取部位对正常小鼠血脑屏障通透性的影响,发现冰片、麝香、苏合香、安息香四味药物对小鼠生理状态下的血脑屏障具有一定的开放效应,可能是该类药物芳香善于走窜而发挥开窍醒神功效的药理基础之一。

冰片亦称龙脑、龙脑香、梅花脑、梅花冰片等;来源不同、所含成分有所差异。从龙脑香的树脂和挥发油中提取的冰片是近乎纯粹的右旋龙脑;从樟科植物樟中提取的天然冰片主成分为右旋龙脑(81.78%),另外还含有异松油精(2.95%)、 α -蒎烯(2.01%)、1,8-桉油素(1.63%)、柠檬烯(1.62%)、苾烯(1.51%)等;从菊科植物艾纳香叶中提取的冰片主要含左旋龙脑,并含少量桉油精、左旋樟脑、倍半萜醇等;合成冰片是以松节油或樟脑等物质经过化学方法合成而得,除含有

龙脑外,还含有大量异龙脑(为龙脑的差向异构体),其整体构成冰片的外消旋体^[20,21]。现代研究表明冰片对 BBB 的作用主要包括以下几个方面:1)冰片分子量为 154,属小分子脂溶性单萜类物质,极易透过 BBB 进入脑组织,小鼠口服 5 min 之后,冰片即可透过 BBB,约 30 min 在血液与中枢神经系统(CNS)中即达最高浓度;体外 BBB 模型研究显示,冰片能明显使 BBB 细胞间紧密连接松散,使物质经细胞间通道转运加速,使 BBB 细胞吞饮小泡数量增多、体积增大,从而使经细胞吞饮的物质转运加速。冰片的开窍作用机制可能与其迅速透入 BBB、蓄积量相对高有关^[22]。2)冰片对顺式二氯二氨合铂(顺铂,DDP)透过 BBB 具有促进作用,冰片也能促进砷剂(三氧化二砷)、丙戊酸钠、卡马西平等多种药物通过 BBB,从而提高该药物的疗效。3)冰片可减少脑微血管内皮细胞中抗诱导型一氧化氮合成酶(iNOS)的病理性表达,减少内皮细胞在病理情况细胞间粘附分子的表达量,有利于脑水肿的恢复,对病理状态的脑组织有保护作用。4)冰片能明显抑制细胞膜上 P-gp(P-糖蛋白)的活性,从而使进入 BBB 的药物被排除的几率减小,提高药物对 BBB 的通透性^[23]。5)冰片可以通过影响大脑神经递质含量,特别是降低下丘脑单胺类神经递质组胺^[24],升高 5-羟色胺(5-HT)含量^[25],促进血脑屏障开放。研究还表明冰片可使大鼠血脑屏障的超微结构发生可逆性改变,使大鼠脑毛细血管内皮细胞之间的紧密连接缝隙变宽、断续、结构减少^[25-28]。6)冰片还可影响血管内皮细胞吞饮囊泡,增加血脑屏障的通透性,诱导某些水溶性较强的有机物透过血脑屏障而进入脑组织^[25-30]。

麝香化学成分复杂,主要包括大环酮类、含氮杂环类和甾体类化合物。目前研究证实大环酮类主要是麝香酮(2.5%~5.4%)、麝香醇、3-甲基环十三酮、环十四烷酮、降麝香酮、5-顺式环十四烯酮、麝香吡喃等^[31];吡啶类化合物主要是麝香吡啶、羟基麝香吡啶 A 和 B 等^[31];甾体类化合物主要是胆甾醇、雄性酮、表雄酮等^[32];此外,还含有蛋白质和多肽、多种氨基酸、脂肪酸、酯类化合物、无机成分、纤维素、尿囊素、尿素等化合物,其中麝香酮是麝香的重要生理活性成分之一。麝香能透过 BBB 进入脑组织,吸收快,发挥药效迅速,可延长小鼠在常压缺血环境中的存活

时间,明显减轻脑缺血缺氧和脑水肿,显著减轻以毛细血管和星形胶质细胞及其轴突引起的脑水肿。其主要成分麝香酮对脑缺血后脑水肿、BBB 通透性加大、脑体比值和脑组织含水量增加、病理组织改变等病理性损伤具有保护作用。

石菖蒲由挥发油和非挥发性成分组成。在挥发油(0.11%~0.42%)中已经发现 34 种成分,其主要成分为 β -细辛醚(63.2%~81.2%)、 α -细辛醚(3.4%~13.7%),其次为石竹烯、欧细辛醚、石菖醚、细辛醛等;非挥发性组分有黄酮、醌、生物碱、胆碱、有机酸、氨基酸、糖类等^[33]。胡园等^[34]用电镜观察发现石菖蒲可以影响大鼠 BBB 的超微结构,使内皮细胞之间的紧密连接松弛;同时,能增加伊文思蓝透过 BBB 的含量,促进中枢神经系统药苯妥英钠在脑内的蓄积,即增加 BBB 通透性。挥发油是石菖蒲的重要有效成分。有报道^[35]表明,石菖蒲中榄香素、 β -细辛醚、 α -细辛醚等能透过大鼠 BBB 发挥直接作用,揭示了石菖蒲对中枢神经作用的物质基础。

3.2. 活血化瘀类中药对血脑屏障的影响

凡以通利血脉、促进血行、消散瘀血为主要功效,主要用于治疗瘀血证的药物,称为活血化瘀药,或活血祛瘀药,简称活血药,或化瘀药。本类药性味多辛、苦、温或寒,部分动物药类味咸,主入心、肝二经。现代药理研究发现,该类药具有改善血流动力学、血液流变学、抑制血栓形成、改善微循环、降低血压、调节免疫功能、抑制肿瘤等药理学作用^[36,37]。

中药三七具有益气活血化瘀通络之功效,被广泛应用于脑血管疾病的临床治疗中,其主要药效成分是三七总皂苷。朱海燕等^[38]采用细胞插入器培养单层脑微血管内皮细胞 Balb/c,建立体外血脑屏障模型。铝暴露 24 h 后,通过跨内皮细胞电阻(TEER)和辣根过氧化物酶(HRP)透过率的变化,观察三七总皂苷对铝暴露血脑屏障通透性的影响。结果表明三七总皂苷能够提高 TEER 并降低 HRP 透过率,改善 BBB 的渗透性,通过活性祛瘀,扶正抑邪,抵抗外毒,恢复铝暴露下 BBB 之屏障功能,保持脑内环境的稳定。

丹参为唇形科多年生草本植物,以根入药,是一味传统中药,具有活血化瘀、宁心安神等功效。丹参酮(Tanshinone)是丹参的有效活性组分,共含有 50 余

种成分,包括丹参酮 I、丹参酮 II A、丹参酮 II B 等脂溶性成分和丹酚酸甲、丹酚酸乙,丹参素等水溶性成分,其中丹参酮 II A 为丹参酮中含量最高的活性成分。叶龙彬等^[39]利用颈内动脉线栓法(MCAO),复制局灶性缺血再灌注模型,观察了丹参酮 II A 对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的保护作用。结果表明,丹参酮 II A 可改善大脑中动脉闭塞所致局灶性脑缺血再灌注大鼠的神经功能,明显缩小脑梗塞范围,减轻脑水肿程度;还可以显著降低缺血再灌注大鼠脑组织中 MDA 和 NO 的含量,增加 SOD 的活性,并具有剂量依赖性趋势。丹参酮 II A 通过抗氧自由基而保护血脑屏障的损伤。

唐宇平等研究发现大黄可通过改善血脑屏障损伤减轻脑水肿^[40]。

3.3. 祛风通络类中药对血脑屏障的影响

祛风通络类中药性轻,味多辛,能散能行,具升浮之性。

天麻为兰科植物天麻的干燥块茎,具有祛风定惊、平肝息风功能,有镇静、镇痛、抗惊厥、降压、抗炎、抗氧化、延缓衰老等作用。其有效成分为天麻素、香兰素、香草醛、对羟基苯甲醛、多糖等多种成分^[41]。卢薇等研究发现天麻有效成分香兰素静脉给药后能迅速通过血脑屏障进入脑组织,并很快达到峰值,且在脑组织中较为稳定,蓄积时间长,衰减慢^[42]。

薄荷油系薄荷的挥发油,主要含有薄荷醇、薄荷酯、薄荷酮等,陈光亮等通过给小鼠灌胃或腹腔注射薄荷油发现薄荷油吸收迅速,易通过血脑屏障,对中枢神经系统有抑制作用,但作用维持时间短^[43]。

雷公藤味苦、辛,性凉,大毒。主要用于祛风除湿、通络止痛。其主要活性成分之一雷公藤内酯醇(又称雷公藤甲素)可穿过血脑屏障分布到脑中,这与雷公藤的毒性有关^[44-46]。

郭瑞友等研究发现海风藤提取物能使缺血大鼠血脑屏障破坏减轻,病灶周围坏死细胞及凋亡细胞数量明显减少^[47]。

3.4. 黄酮类化合物对血脑屏障的影响

黄酮类化合物是植物的次级代谢产物,广泛存在于植物的花、叶、果实中。不仅数量种类繁多,而且

结构类型复杂多样,表现出多种多样的药理活性:具有降低血糖、降血脂、抗心脑血管疾病、抗氧化、抗衰老、抗辐射、抑菌抗病毒、抗炎镇痛、免疫调节等药理作用。其中对心脑血管系统的保护作用,是由于像芦丁、儿茶酚、香叶苷等黄酮类物质有维生素 P 样作用,能降低血管脆性及异常的通透性。也有研究发现一些黄酮类物质(桔皮晶、儿茶酸)能通过血脑屏障^[48]。

何丹等采用乙醇回流法从洋葱中提取的黄酮类物质能透过血脑屏障,并对 H₂O₂ 诱导的鼠神经元的凋亡和 DNA 损伤有明显抑制作用^[49]。

银杏叶提取物主要含有内酯及黄酮有效成分,其通过调节紧密连接蛋白、基质金属蛋白酶(MMPs)、水通道蛋白 4(AQP4)的表达,减少氧自由基生成和促进氧自己基清除,阻断凝血因子的激活和减少炎症介质产生等五个作用机制来降低 BBB 的通透性,从而起到对 BBB 的保护作用^[50,51]。

黄芪性微温,味甘,归肺、脾、肝、肾经。有益气固表、敛汗固脱、托疮生肌、利水消肿之功效。其主要化学成分是黄酮及皂苷类成分。现代药理研究证实其具有抗自由基作用。经陈春富等研究发现黄芪对脑缺血后再灌注期间血脑屏障具有保护作用,并可促进再灌注早期脑血流的恢复^[52]。

4. 讨论与展望

中药对于血脑屏障(BBB)的作用有其独特的双重性。一方面中药自身促进其他药物透过 BBB,对治疗起到促进作用;另一方面在 BBB 受到损伤时,中药能降低其通透性,尽可能维持、稳定及修复其损伤,保护脑组织。

对提高 BBB 的通透性,如上文提到的冰片就有此作用。如董先智等采用 ICP-AES 研究冰片对顺铂(DDP)透过 BBB 的促进作用,证实了冰片能促进 DDP 透过 BBB^[53-56]。而薛洪利等研究发现罂粟碱可迅速扩张小动静脉,使管腔扩大,血流加快、充盈,同时使毛细管腔扩大,内皮细胞间隙扩大,使 BBB 开放^[57]。

当中枢神经系统处于病理状态时, BBB 会遭到破坏,引起局部或广泛的 BBB 通透性的改变,进而引起脑组织的病理性改变。因此要通过降低 BBB 的通透性,减少 BBB 的损伤,以保护脑组织。如上所述

三七皂苷、川芎嗪、黄芪甲苷、银杏叶提取物等能降低血脑屏障的通透性,以起到对脑的保护作用。

中药对 BBB 的作用,主要是表现为一是在生理条件下促进 BBB 开放,药物透过 BBB,而达到治疗效果;二是在病理状态下降低 BBB 的通透性,而起到保护作用。目前很多研究都是集中在某一单味中药对 BBB 的作用,而较少涉及到复方的研究。中药本就讲求组方使用,因此可以将一些能促进 BBB 通透性增加的药与另一些对脑组织功能有强活性的中药配伍来治疗脑血管疾病和神经精神疾病。这一方面现冰片的研究较为成功。同时也可将能保护 BBB 的中药与一些中药配伍以防治脑水肿并对 BBB 进行保护。当然,现在的研究大多都还停留在整体动物水平组织分布方面的研究,还未深入到细胞分子水平,更少涉及中药及其活性成分对 BBB 的影响深入机制研究,特别是对构成 BBB 物质基础的 TJ 结构相关蛋白调控的影响。因此,中药如何影响 BBB 的深入机制还很不明确。开展中药和复方中药对 BBB 影响的深入研究,充分利用中药配伍改善活性成分对 BBB 的透过,对提高中药对脑血管疾病和神经及精神疾病的疗效有重要意义,亦是我们需要继续努力研究的内容。

参考文献 (References)

- [1] D. Shlosberg, M. Benifla, D. Kaufer, et al. Blood-brain barrier breakdown as a therapeutic target in traumatic brain injury. *Nature Reviews Neurology*, 2010, 6(7): 393-403.
- [2] W. M. Pardridge. Drug transport across the blood-brain barrier. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2012, 32(11): 1959-1972.
- [3] K. Malpass. New methods to permeabilize the blood-brain barrier. *Nature Reviews Neurology*, 2011, 7(11): 597.
- [4] R. Daneman. The blood-brain barrier in health and disease. *Annals of Neurology*, 2012, 72(5): 648-672.
- [5] S. J. Tam, R. J. Watts. Connecting vascular and nervous system development: Angiogenesis and the blood-brain barrier. *Annual Review of Neuroscience*, 2010, 33: 379-408.
- [6] 罗瑞静, 何建成. 中药对血脑屏障的影响及其展望[J]. *中华中医药学刊*, 2011, 29(5): 1021-1023.
- [7] 黄少然. 中医药治疗心脑血管病社会优势渐凸显[J]. *中国处方药*, 2009, 92(11): 54-55.
- [8] M. Takeichi. Shoichiro Tsukita: A life exploring the molecular architecture of the tight junction. *The Journal of Cell Biology*, 2006, 172(3): 321-323.
- [9] M. Fromm, S. M. Krug, S. Zeissig, et al. High-resolution analysis of barrier function. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2009, 1165: 74-81.
- [10] H. Chiba, M. Osanai, M. Murata, et al. Transmembrane proteins of tight junctions. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2008, 1778(3): 588-600.
- [11] J. Ikenouchi, H. Sasaki, S. Tsukita, et al. Loss of occludin affects tricellular localization of tricellulin. *Molecular Biology of the*

- Cell, 2008, 19(11): 4687-4693.
- [12] J. Ikenouchi, M. Furuse, K. Furuse, et al. Tricellulin constitutes a novel barrier at tricellular contacts of epithelial cells. *The Journal of Cell Biology*, 2005, 171(6): 939-945.
- [13] S. M. Krug, S. Amasheh, J. F. Richter, et al. Tricellulin forms a barrier to macromolecules in tricellular tight junctions without affecting ion permeability. *Molecular Biology of the Cell*, 2009, 20(16): 3713-3724.
- [14] K. Umeda, J. Ikenouchi, S. Katahira-Tayama, et al. ZO-1 and ZO-2 independently determine where claudins are polymerized in tight-junction strand formation. *Cell*, 2006, 126(4): 741-754.
- [15] K. Ebnet, M. Aurrand-Lions, A. Kuhn, et al. The junctional adhesion molecule (JAM) family members JAM-2 and JAM-3 associate with the cell polarity protein PAR-3: A possible role for JAMs in endothelial cell polarity. *Journal of Cell Science*, 2003, 116: 3879-3891.
- [16] N. J. Abbott. Dynamics of CNS barriers: Evolution, differentiation, and modulation. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 2005, 25(1): 5-23.
- [17] 李国菁, 王行宽. 中医对脑的认识[J]. *吉林中医药*, 2010, 30(8): 647-648.
- [18] 贾晓旭, 康立源. 开窍药研究概况[J]. *中国中医药信息杂志*, 2010, 17(4): 108-112.
- [19] 倪彩霞, 曾南, 汤奇等. 芳香开窍药对正常小鼠血脑屏障通透性的影响[J]. *江苏中医药*, 2011(3), 43(2): 88-89.
- [20] 李毓敬, 朱亮锋, 麦浪天等. 中药冰片及其来源[J]. *植物杂志*, 1988, 9: 17.
- [21] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京: 化学出版社, 2005.
- [22] 万德光, 彭成, 卫莹芳等编写, 赵军宁主编. 四川道地中药材志[M]. 成都: 四川科学技术出版社, 2005: 564.
- [23] 黄康泰. 天然常用中药成分与药理手册[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1999.
- [24] 俞波. 麝香雄甾烷类化合物的分离与鉴定[J]. *药物分析杂志*, 1989, 9(5): 263-265.
- [25] 陈艳明, 王宁生. 冰片对血脑屏障体外模型细胞间紧密连接和细胞吞饮囊泡的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2004, 24(7): 632-634.
- [26] 刘养凤, 张军平, 张伯礼等. 冰片对大鼠下丘脑单胺类神经递质的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2004, 11(2): 122-124.
- [27] 李伟荣, 姚丽梅, 宓穗卿等. 冰片对大鼠下丘脑组胺、5-羟色胺含量的影响[J]. *中药材*, 2004, 27(12): 937-939.
- [28] 陈艳明, 王宁生. 冰片对 P-糖蛋白的影响[J]. *中药新药与临床药理*, 2003, 14(2): 96-98.
- [29] 赵保胜, 徐勤, 宓穗卿. 冰片促血脑屏障开放与一氧化氮含量改变的关系初探[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2001, 9(4): 207-209.
- [30] 葛朝莉, 韩漫夫, 白润涛等. 冰片促进血脑屏障开放的超微结构研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2008, 10: 1183-1185.
- [31] 陈文垲, 黄玉芳, 王海东. 麝香“归经入脑”的实验研究[J]. *中西医结合学报*, 2004, 2(4): 288-291.
- [32] 李瑾翡, 王宁生, 陆惠文等. 麝香酮药代动力学研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2000, 11(4): 208-210.
- [33] 唐洪梅, 李锐. 石菖蒲透过大鼠血脑屏障的化学成分分析[J]. *中医药研究*, 2002, 18(1):40.
- [34] 胡园, 袁默, 刘屏等. 石菖蒲对血脑屏障超微结构及通透性的影响[J]. *中国中药杂志*, 2009, 34(3): 349.
- [35] 高玉琼, 刘建华, 霍昕. 石菖蒲挥发油成分的研究[J]. *贵阳医学院学报*, 2003, 28(1): 31.
- [36] 陈晨, 刘倩, 高华. 活血化瘀药药理作用研究进展[J]. *中国药事*, 2011, 25(6): 603-605.
- [37] 张素平, 何锐, 王慕真等. 活血化瘀药对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用时效量效关系对照验证(英文)[J]. *中国临床康复*, 2005, 9(25): 226-229.
- [38] 朱海燕, 高永红, 马涛等. 三七总皂苷对铝暴露体外血脑屏障通透性的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2011, 9(11): 1359-1361.
- [39] 叶龙彬, 奚涛, 陈峰等. 丹参酮 II A 对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *中国药科大学学报*, 2004, 35(3): 267-270.
- [40] 唐宇平, 蔡定芳, 刘军等. 大黄改善急性脑出血大鼠血脑屏障损伤的水通道蛋白-4 机理研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2006, 26(2): 152-156.
- [41] 胡金林. 天麻的药理作用与临床应用[J]. *中国乡村医药*, 2009, 16(3): 76-81.
- [42] 卢薇, 黄玉芳, 丁兴. 天麻有效成分香兰素入脑途径的研究[J]. *江苏中医药*, 2006, 27(2): 55-56.
- [43] 陈光亮, 姚道云, 汪远金等. 薄荷油药理作用和急性毒性的研究[J]. *中药药理与临床*, 2001, 17(1): 10-12.
- [44] 黄秀旺, 许建华, 陈元仲. 雷公藤内酯醇在大鼠体内的组织分布[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2008, 13(7): 764-767.
- [45] F. Shao, G. Wang, H. Xie, et al. Pharmacokinetic study of triptolide, a constituent of immunosuppressive chinese herb medicine, in rats. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 2007, 30(4): 702-707.
- [46] G. T. Manley, M. Fujimura, T. Ma, et al. Aquaporin-4 deletion in mice reduces brain edema after acute water intoxication and ischemic stroke. *Nature Medicine*, 2000, 6(2): 159-163.
- [47] 郭瑞友, 于义英, 方思羽等. 海风藤对局灶性脑缺血治疗作用的实验研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2003, 1(8): 461-462.
- [48] 陈峰, 袁媛, 李泽友等. 黄酮类化合物组织分布研究进展[J]. *中国药房*, 2007, 18(30): 2379-2382.
- [49] C. Rice-Evans. Flavonoid antioxidants. *Current Medicinal Chemistry*, 2001, 8(7): 797-807.
- [50] H. Cai, D. J. Boocock, W. P. Steward, et al. Tissue distribution in mice and metabolism in murine and human liver of apigenin and tricrin, flavones with putative cancer chemopreventive properties. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2007, 60(2): 257-266.
- [51] 巩沅鑫, 周其全. 银杏叶提取物对血脑屏障通透性保护作用的分子机制[J]. *中国新药杂志*, 2008, 17(17): 1474-1481.
- [52] 陈春富, 郭述芬, 冯林等. 黄芪对大鼠脑缺血血脑屏障及脑血流的影响[J]. *卒中与神经疾病杂志*, 1989, 5(3): 132-134.
- [53] 孙蓉, 吕丽莉, 郭守东等. 芍药苷对局灶性脑缺血模型及血脑屏障的影响[J]. *哈尔滨商业大学学报(自然科学版)*, 2005, 21(4): 405-410.
- [54] M. L. Wang, X. J. Huang, S. H. Fang, et al. Leukotriene D4 induces brain edema and enhances CysLT2 receptor-mediated aquaporin 4 expression. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2006, 350(2): 399-404.
- [55] 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[J]. *中国药理学杂志*, 2002, 37(4): 275-277.
- [56] H. Onishi, M. Yamaguchi, K. Kuriyama, et al. Effect of concurrent intra-arterial infusion of platinum drugs for patients with stage III or IV uterine cervical cancer treated with radical radiation therapy. *Cancer Journal From Scientific American*, 2000, 6(1): 40-45.
- [57] 薛洪利, 孔令权, 董宝印. 罂粟碱可逆性开放血脑屏障的实验及临床应用[J]. *中华医学杂志*, 1995, 75(1): 42.