

2008,28(1):15.

[17] 屈焕芹,何建龙. 桃核承气汤联合微波理疗治疗前列腺肥大症 35 例[J]. 现代中医药,2012,32(4):19-20.

[18] 詹院生. 桃核承气汤合桂枝茯苓丸治疗前列腺增生 42 例[J]. 安徽中医学院学报,2006,25(5):20.

[19] 黄娟,张庆莲,皮凤娟,等. 大黄的药理作用研究进展[J]. 中国医院用药评价与分析,2014,17(3):282-284.

[20] 王晓峰. 2013 版中国男科疾病诊断治疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社,2013:331-340.

[21] 张遵俊,王世先,林子滨,等. 龙胆泻肝汤辅助治疗急性附睾炎疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2008,7(31):4862.

[22] 王先进,姜洁. 桃核承气汤加加减治疗辜丸附睾炎 36 例[J]. 山东中医杂志,2001,20(7):407.

[23] 陆保磊. 桃核承气汤治疗急性附睾炎 32 例[J]. 河南中医,2003,23(7):38.

[24] 关庆增. 精囊炎临证诊治琐谈(血精证)[J]. 中医函授通讯,1989,(6):45.

[25] 陶平. 血精治验二例[J]. 北京中医,1986,11(1):45-46.

[26] 赵强,李莹,孔令升,等. 桃仁化学成分及药理作用研究进展[J]. 天水师范学院学报. 2008,28(2):56-59.

[27] 赵建一. 桂枝的药理研究及临床新用[J]. 光明中医,2010,25(8):1546.

[28] 王晓峰. 2013 版中国男科疾病诊断治疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社,2013:57-87.

[29] 秦国政. 勃起功能障碍(阳痿)中医发病学规律研究[J]. 云南中医学院学报,2003,26(4):9-13.

[30] 袁晓明. 桃核承气汤加加减治疗慢性前列腺炎 85 例临床观察. 上海中医药杂志. 2000,(5):30-31.

[31] 袁海鑫,辛士永,史海军. 八正散合桃核承气汤治疗Ⅲ型慢性前列腺炎的临床研究[J]. 光明中医,2014. 29(4):727-728.

[32] ForestaC, CarettaN, LanaA, et al. Circulating endothelial progenitor cells in subjects with erectile dysfunction[J]. Int J Impot Res,2005,17(3):288-90.

[33] 王晓峰. 2013 版中国男科疾病诊断治疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社,2013:2-35.

[34] 戴继灿. 男性不育证候、用药规律及其肾阳虚型的代谢组学特征研究[D]. 北京:北京中医药大学,2014:4.

[35] 刘兴文. 日本汉方治疗男性病的研究概况[J]. 河北中医,1999,21(6):387-389.

[36] 高兆旺,张丽. 精索静脉曲张从蓄血证论治探析[J]. 中国医学创新,2010,10(25):191-192.

[37] 蒋正文,杜胜利,周新华. 辨治精少不育证 166 例疗效观察[J]. 中医临床与保健,1990,2(4):39-40.

[38] 贾玉森. 浅论男性中医生殖轴与生殖环节[J]. 中医杂志,2008,49(2):187-188.

(收稿日期:2014-12-24)
(本文编辑:董历华)

川芎对血管性抑郁症的脑保护作用

谭赛 黄世敬

【摘要】 本文旨在探讨川芎对血管性抑郁症(vascular depression, VD)脑保护作用的可能机制。通过对近十几年来相关文献的检索研究发现,脑白质损伤是 VD 的主要病理学改变。川芎具有活血护脑抗抑郁的作用,其作用机制主要包括改善脑血流、调控凋亡基因的表达、抗自由基损伤、降低免疫炎症反应、降低氨基酸兴奋性毒性、调控核录因子 κB (nuclear factor-kappa B, NF- κB) 表达以及促进神经细胞修复等。目前川芎及其复方制剂在改善脑缺血引起的脑损伤方面疗效虽比较显著,但对于 VD 脑保护作用仍有待进一步探索研究。

【关键词】 川芎; 血管性抑郁; 脑保护

【中图分类号】 R285. 5 【文献标识码】 A doi:10. 3969/j. issn. 1674-1749. 2015. 04. 035

The cerebral protection of Rhizoma Chuanxiong for vascular depression TAN Sai, HUANG Shi-jing.
Traditional Chinese Drug R&D Center, Guang'anmen Hospital, Academy of Chinese Medical Sciences, Bei-jing 100053, China
Corresponding author:HUANG Shi-jing, E-mail:gamhsj@126. com

基金项目:国家自然科学基金(81072801);中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金(ZZ0708076);北京市中医药科技发展基金(JJ2011-84)

作者单位:100053 北京,中国中医科学院广安门医院中药研发中心[谭赛(硕士研究生)、黄世敬]

作者简介:谭赛(1988 -),女,2013 级在读硕士研究生。研究方向:中医内科学。E-mail: zytansai@163. com

通讯作者:黄世敬(1964 -),博士,研究员。研究方向:中医脑病临床与基础。E-mail: gamhsj@126. com

【Abstract】 This paper aims to explore possible mechanisms of the cerebral protection of Rhizoma Chuanxiong for Vascular Depression (VD). By searching and researching literatures in recent ten years, the authors found that white matter damage is the main pathological change. Rhizoma Chuanxiong can activate blood circulation and protect the brain in anti-depression. The possible mechanisms include several aspects such as improving cerebral blood flow, regulating the expression of apoptosis gene, fighting against free radical damage, reducing the immune inflammatory response and the toxicity of excitatory amino acids, regulating the expression of NF- κ B and promoting restoration of the nerve cells and so on. Although Rhizoma Chuanxiong and the compound preparations has significant effect on improving cerebral damage caused by brain ischemia, the mechanisms of protective effect on VD still need further exploration.

【Key words】 Rhizoma Chuanxiong; Vascular depression; The cerebral protection

川芎,原名“芎藭”,为伞形科藁本属多年生草本植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort. 的干燥根茎,始载于《神农本草经》,也有文献记载出自《汤液本草》。性温,味辛,归肝、胆、心包经,能温通血脉,辛散气滞,具有活血行气、祛风止痛之功效。现代研究表明,其主要成分包括生物碱、挥发油和有机酸等,广泛应用于心脑血管、神经系统等疾病的治疗,作用机理有抗血小板聚集、抗血栓、抗氧化、改善血液流变学等^[1]。血管性抑郁症 (vascular depression, VD) 为老年期血管相关性情感障碍性疾病,随着人口老龄化和心脑血管疾病发病率增加,本病发病率明显升高。川芎为治疗 VD 的常用中药,本文对川芎在本病的防治研究中的脑保护作用及其相关机制综述如下。

1 川芎活血护脑抗抑郁

VD 与脑血管病或血管危险因素紧密相关,其概念由 Alexopoulos 等^[2]在 1997 年首次提出,认为脑血管障碍及其危险因素会引起脑代谢及微小解剖学的变化,从而导致抑郁症的发生。近年研究进一步证实抑郁症与脑血管疾病存在紧密的联系,严重影响其治疗和预后。脑白质损伤是 VD 的主要病理学改变,目前研究认为脑白质损伤大多是由于慢性缺血引起^[3]。通过核磁共振、脑组织病理学检测等手段证实,血管性抑郁症患者深部白质区域多伴有缺血灶,纹状体—苍白球—丘脑—皮质通路有脑血管损伤的迹象^[4]。大脑长期的慢性缺血缺氧,使炎性介质、氧自由基及兴奋性氨基酸等物质蓄积体内产生毒性作用,诱导激活凋亡基因,脑白质少突胶质细胞变性坏死,最终导致脑白质病变。川芎具有活血化瘀、行气解郁作用,应用于血管性抑郁症,具有改善脑血流、保护脑组织抗缺血损伤,从而发挥抗抑郁作用^[5-6]。

2 护脑抗抑郁作用机理

2.1 改善脑血流

脑白质病变是血管性抑郁症的主要病理改变,与脑缺血关系密切,脑缺血导致的组织慢性低灌注是脑白质损伤的重要危险因素。改善脑部微循环、增加脑血流量是减轻脑白质损伤的首要手段。川芎嗪是川芎的主要有效成分之一,其化学结构为四甲基吡嗪,它可以通过血脑屏障,改善脑循环障碍^[6]。杨光田等^[7]报道川芎嗪能使脑血流量显著增加,对改善脑部微循环有明显作用。其可能机制为阻止脑血管平滑肌内钙离子堆积,防止血管痉挛;抗血小板聚集,改善血液循环;减轻脑毛细血管内皮细胞损伤,降低血管通透性。

2.2 调控凋亡基因的表达

脑缺血后,机体内出现的凋亡诱导因素激活相关凋亡调控基因并启动细胞凋亡过程。凋亡调控基因的表达是脑白质病变的直接原因。其中 Bcl-2 基因家族中 Bcl-2、Bcl-x1 等抑制凋亡,Bax、Bcl-xs 等促进凋亡;Caspase 半胱氨酸蛋白酶家族的表达是凋亡的标志和凋亡过程的最终阶段。朱晓琴等^[8]采用川芎嗪注射液干预实验性脑缺血/再灌注模型,发现川芎嗪能上调 Bcl-2 蛋白表达,下调 Caspase-3 蛋白表达,说明川芎嗪可能通过抑制脑缺血/再灌注损伤后细胞凋亡的机制,发挥对脑组织的保护作用。

2.3 抗自由基损伤

自由基损伤在血管性抑郁脑损伤中是一个重要的发病机制,也是导致细胞凋亡的原因之一。正常情况下,细胞内超氧化物歧化酶,谷胱甘肽过氧化物酶等可迅速清除自由基,使其处于平衡状态。脑缺血缺氧使机体生成与清除自由基平衡失控,氧自由基及其相关代谢产物过量聚集,对细胞产生多

种毒性作用,并能激活 caspase 基因,促进 Bax 表达,进而启动细胞凋亡^[9-10]。李朝辉等^[11]采用双侧颈总动脉结扎的方法建立慢性大鼠脑缺血模型,研究川芎提取物对慢性脑缺血大鼠认知功能的影响,结果表明川芎提取物治疗组大鼠 Y 迷宫错误反应次数减少,丙二醛含量显著下降,超氧化物歧化酶活性显著升高,说明川芎提取物可能通过清除氧自由基,缓解脑缺血引起的脑白质损伤,进而改善认知功能障碍。

2.4 降低免疫炎症反应

慢性缺血及应激均可引起中枢神经系统免疫炎症反应。炎症是脑缺血级联反应导致细胞损伤的重要病理环节,同时也是导致细胞凋亡的诱发因素。小胶质细胞是脑白质区的免疫活性细胞,完全活化的小胶质细胞的效应是双向的^[12],既具有神经营养作用,又具有神经毒性作用。脑缺血缺氧后,小胶质细胞通过分泌大量的细胞活性因子,如肿瘤坏死因子、白细胞介素-3、白细胞介素-6 等引起免疫炎症反应,加重细胞损伤,促进凋亡的发生,并可导致认知功能障碍^[13]。凌婧等^[14]采用线栓法建立大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤模型,研究结果发现川芎油能够降低脑缺血再灌注损伤大鼠血浆中肿瘤坏死因子含量,提示川芎油可能通过降低免疫炎症反应以发挥脑组织保护作用。

2.5 降低氨基酸兴奋性毒性

脑白质氨基酸兴奋性毒性是诱导细胞凋亡的另一因素,另外可导致轴突损害,影响轴突的传输功能。杨永飞等^[15]研究结果表明,丹参素、川芎嗪、丹参川芎嗪注射液均能不同程度降低永久性大脑中动脉阻塞大鼠的神经行为学评分,降低兴奋性氨基酸谷氨酸含量,降低脑含水量,减小脑梗死体积,并且能改善脑组织病理变化,但以丹参川芎嗪注射液组的效果最优。此外,邓常青等^[16]研究发现补阳还五汤及其有效部位方均具有抗缺血性脑损伤的作用,可能机制为对抗 EAA 的兴奋毒性,改善神经元的超微病理结构,防止神经元凋亡。由于以上研究为含有川芎的复方研究,化学反应复杂,具体机制尚未明确,川芎在反应中是否发挥主要作用不易确定。

2.6 调控核转录因子 κ B 表达

核转录因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 是一种具有多向转录调节作用的蛋白质,参与免疫刺激、炎症反应、细胞凋亡等,被认为是炎症反应和氧化应激的共同枢纽。姜炎等^[17]实验研究川芎嗪对

脑缺血再灌注后 NF- κ B 的影响,其结果显示 NF- κ B 蛋白再灌注 6 小时后开始升高,1 天达到高峰,7 天恢复至基础水平,证明川芎嗪可能通过抑制 NF- κ B 激活,从而减轻脑损伤,起到保护作用。另有研究表明,脑缺血后 NF- κ B 的激活能够发挥抗凋亡作用。Lee 和 Seegers 等^[18-19]研究则认为 NF- κ B 具有双向调节作用,既有抗凋亡作用又具有促凋亡作用。对于 NF- κ B 参与细胞凋亡的作用机制目前尚有争议,在脑缺血时是起保护作用还是促进损伤仍不能确定。

2.7 促神经细胞修复

血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是一种高度特异性的促血管新生因子,在改善脑慢性缺血方面起到重要的神经保护作用。何俐等^[20]研究发现大川芎丸可上调大鼠缺血脑组织中 VEGF 表达,并能明显改善缺血再灌注脑组织的损伤程度,推断可能通过此机制起到脑保护作用。由于大川芎丸是一种以川芎和天麻为主要组成的中药复方制剂,故川芎单味药对神经细胞的修复作用以及作用效果仍有待进一步研究。此外,脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 也可促进神经细胞修复,并与学习记忆能力有关。蒋麟^[21]采用孤养与慢性应激大鼠抑郁模型观察越鞠丸对动物模型 BDNF 的影响,实验结果显示越鞠丸的抗抑郁作用可能与增加 BDNF 的表达有关。有实验报道,其主要抗抑郁活性成分可能主要存在与川芎、苍术两味药中^[22],但由于中药复方作用机制复杂,可能是多靶点作用的综合效应,故川芎对 BDNF 的作用需要进一步研究证实。

3 总结与展望

VD 作为一种特定疾病概念,是危害严重的晚发性血管障碍性抑郁症。中风后抑郁症以及伴有血管危险因素者(如糖尿病、高血压、高血脂症、高皮质醇血症等)均属于 VD^[23]。脑缺血及再灌注损伤是 VD 脑损害的主要机制,脑白质损伤是 VD 的主要病理改变。本文从 VD 缺血脑损伤角度归纳总结川芎的脑保护作用,主要包括改善脑血流、抗神经细胞凋亡、促进神经细胞修复三方面。其中,抗神经细胞凋亡包含调控凋亡基因的表达、抗自由基损伤、抗炎症损伤和抑制免疫激活、降低氨基酸兴奋性毒性、以及调控 NF- κ B 表达。

中药川芎中发挥脑保护作用的成分主要以川

芎嗪、川芎嗪挥发油等为主。但川芎嗪成分在川芎中含量极少,虽集中于这一成分的研究,但其在中药中发挥的作用有待进一步考证。除了单味川芎及其有效成分的研究外,还有川芎药对在改善脑缺血方面的报道,如川芎与冰片^[24-25]、川芎与丹参^[26-27]、川芎与当归^[28]、川芎与葛根^[29]等,以及川芎复方如补阳还五汤、血府逐瘀汤、柴胡疏肝散、越鞠丸等对血管性抑郁症防治的相关研究,其对脑组织的保护作用均优于川芎单味药的使用,但其具体作用机制仍有待进一步实验研究。在促进神经细胞修复方面还可从促进神经突触重塑、保护神经元的存活等角度进行实验研究。此外,大部分实验研究模型多以缺血为主,而对于抑郁症的动物模型还很少,不能确定川芎在改善抑郁行为及认知功能障碍的起效途径。从 VD 发病机理的角度考虑,如一下丘脑—垂体—肾上腺轴的调节,脑内 5-羟色胺、去甲肾上腺素等单胺类神经递质的调节以及对神经再生修复的调控等方面,将更有利于全面认识传统中药川芎在血管性抑郁症中的防治作用,川芎对 VD 脑保护作用方面仍有潜在的探索研究空间。

参 考 文 献

- [1] 周江. 川芎有效成分及其药理作用研究概况[J]. 浙江中医杂志, 2007, 42(10): 615-616.
- [2] Alexopoulos G S, Meyers B S, Young R C, et al. "vascular Depression" Hypothesis[J]. Archives of General Psychiatry, 1997, 54(10): 915-922.
- [3] Wakita HIDEAKI, Tomimoto HIDEKAZU, Akiguchi ICHIRO, et al. Axonal Damage and Demyelination in the White Matter After Chronic Cerebral Hypoperfusion in the Rat[J]. Brain Research, 2001, 924(1): 63-70.
- [4] Alexopoulos G S, Meyers B S, Young R C, et al. Clinically Defined Vascular Depression[J]. The American Journal of Psychiatry, 1997, 154(4): 562-565.
- [5] 李焰生, 汤剑萍. 血管性抑郁[J]. 继续医学教育, 2007, 21(16): 13-16.
- [6] 王永忠, 童树洪. 川芎的传统用法与现代药理研究[J]. 中国药业, 2012, 21(7): 95-96.
- [7] 杨光田, 李树生, 邓普珍, 等. 实验动物复苏及缺氧时川芎嗪对心脑的作用[J]. 中国急救医学, 1998, 18(3): 1-2.
- [8] 朱晓琴, 雷水生. 川芎嗪对大鼠脑缺血/再灌注凋亡相关蛋白的影响[J]. 江汉大学学报(自然科学版), 2007, 35(3): 77-79.
- [9] Niizuma KUNIYASU, Endo HIDENORI, Chan Pak H. Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction as Determinants of Ischemic Neuronal Death and Survival[J]. Journal of Neurochemistry, 2009, 109(1): 133-138.
- [10] Kirkland Rebecca A, Windelborn James A, Kasprzak Julia M, et al. A Bax-induced Pro-oxidant State Is Critical for Cytochrome C

- Release During Programmed Neuronal Death[J]. The Journal of Neuroscience, 2002, 22(15): 6480-6490.
- [11] 李朝晖, 江东坡, 吴万征. 川芎对慢性脑缺血大鼠认知功能的影响[J]. 中药材, 2011, 34(7): 1116-1117.
- [12] Farkas ESZTER, Institóris ADÁM, Domoki FERENC, et al. Diazoxide and Dimethyl Sulphoxide Prevent Cerebral Hypoperfusion-related Learning Dysfunction and Brain Damage After Carotid Artery Occlusion[J]. Brain Research, 2004, 1008(2): 252-260.
- [13] 金涛, 吴江, 邹昕颖, 等. 慢性前脑缺血致痴呆大鼠 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 的研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2010, 27(8): 676-678.
- [14] 凌婧, 邓文龙, 张杰, 等. 川芎油对大鼠脑缺血再灌注后脑组织 ICAM-1、血浆 TNF- α 及 ET 的影响[J]. 中药药理与临床, 2008, 24(4): 32-34.
- [15] 杨永飞, 黄文东, 朱邦豪. 丹参素配伍川芎嗪对大鼠局灶性脑缺血的保护作用[J]. 中南药学, 2013, 11(7): 488-491.
- [16] 邓常青, 唐映红, 邓奕辉, 等. 补阳还五汤及其有效部位组方对沙鼠脑缺血再灌注后兴奋性氨基酸和超微结构的影响[J]. 湖南中医学院学报, 2000, 20(4): 11-14.
- [17] 姜炎, 牛延良, 晁志文. 川芎嗪对脑缺血再灌注后 NF- κ B 的影响[J]. 中国误诊学杂志, 2006, 6(3): 501-502.
- [18] Lee H J, Kim S H, Kim K W, et al. Antiapoptotic Role of Nf-kap-pab in the Auto-oxidized Dopamine-induced Apoptosis of Pc12 Cells[J]. Journal of Neurochemistry, 2001, 76(2): 602-609.
- [19] Seegers H, Grillon E, Trioullier Y, et al. Nuclear Factor-kappa B Activation in Permanent Intraluminal Focal Cerebral Ischemia in the Rat[J]. Neuroscience Letters, 2000, 288(3): 241-245.
- [20] 何俐, 张志坚. 大川芎丸对大鼠脑缺血的保护作用[J]. 四川大学学报(医学版), 2004, 35(6): 821-823.
- [21] 蒋麟. 越鞠丸对慢性应激大鼠海马脑源性神经营养因子的影响[J]. 中国临床康复, 2005, 9(28): 138-140.
- [22] 尉小慧, 徐向东, 沈敬山, 等. 越鞠丸及各单味药醇提物对小鼠的抗抑郁作用研究[J]. 中国药房, 2009, 20(3): 166-168.
- [23] 张先慧, 黄世敬. 血管性抑郁症中医药研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(5): 1012-1014.
- [24] 黄萍, 吴清和, 荣向路. 冰片与川芎配伍对大鼠血浆及脑组织 cAMP/cGMP 的影响[J]. 中药药理与临床, 2004, 20(2): 8-9.
- [25] 黄萍, 吴清和, 荣向路, 等. 冰片与川芎配伍对脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 广州中医药大学学报, 2000, 17(4): 323-326, 369.
- [26] 刘保芹. 丹参川芎注射液对大鼠脑缺血再灌注后自由基损伤的保护作用[J]. 大家健康(学术版), 2013, 7(15): 42-43.
- [27] 张莉, 高志军, 赵静. 丹参和川芎嗪联合应用对大鼠脑缺血再灌注氧化损伤的保护作用研究[J]. 中国药房, 2011, 22(39): 3664-3666.
- [28] 张焕, 王一涛, 严灿, 等. 当归与川芎药理作用研究进展与比较[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(2): 293-295.
- [29] 黄安安, 高丽. 葛根及川芎合用对缺血再灌注大鼠保护作用的研究[J]. 重庆医学, 2012, 41(34): 3621-3622, 3631.

(收稿日期: 2014-05-07)

(本文编辑: 秦楠)