

## 从神经血管单元浅释精气血稳态互作

黄世敬 张颖 陈宇霞 潘菊华

**【摘要】** 围绕脑科学研究热点,从神经血管单元(neurovascular unit, NVU)视角阐述中医学对精气血的认识,探索中西医理论之融合,开辟疾病现代医疗的新思路。精生髓、精成形在 NVU 体现为细胞等有形组分的生长发育及其生理功能;NVU 以血为养,体现为血供充足与脉络畅达;NVU 以气为用,通过神经血管耦联、血脑屏障功能及其细胞间相互作用,分别体现了气行血固精、防御固摄、转化调控等功能,精气血(津液)之相互作用以维持 NVU 稳态微环境。这些认识对保健、治未病、治疗康复均具有参考作用。

**【关键词】** 神经血管单元; 精气血; 稳态

**【中图分类号】** R22 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2016.11.011

**Simple explanation of Jing-Qi-Blood homeostatic based on the neurovascular unit** HUANG Shi-jing, ZHANG Ying, CHEN Yu-xia, et al. Traditional Chinese Medicine Research and Development Center, Guang'anmen Hospital, Beijing 100053, China  
Corresponding author: HUANG Shi-jing, E-mail: gamhsj@126.com

**【Abstract】** This paper focuses on a hot topic in the research of brain science, from the perspective of the neurovascular unit (NVU), to expound the understanding of Jing, Qi, blood in traditional Chinese medicine. To explore the integration of Chinese and Western medicine theory, and open up new ideas for modern medical treatment of diseases. Jing (Essence) growing marrow and Jing forming up reflect the growth and development of the visible components such as cells and their physiological functions in the form of NVU. Cultivating NVU with blood, reflects for sufficient blood supply and vein unobstructed. NVU function is used with Qi, the function of ventricular-arterial coupling, blood-brain barrier and the cell-cell interaction are reflected the action of Qi with neonatal blood and secure essence, defense and astringent, gasification regulation function. Jing, Qi and blood (include body fluid) interactions to maintain NVU homeostasis in micro environments. The knowledge has a useful reference for health care, disease prevention, rehabilitation treatment.

**【Key words】** Neurovascular unit; Jing-Qi-Blood; Homeostatic

精气学说是中医最重要的基础理论之一,认为精气血(津液)是构成人体的基本物质,在生命过程中精气血相互化生、相互影响,维持人体的生理稳态,调节人体病理变化。中医学作为传统医学的典范,迄今仍然是人们同疾病作斗争的有效武器,在

医药科学中占有举足轻重的地位。目前,随着生命科学特别是脑科学的发展,神经血管单元(neurovascular unit, NVU)成为研究的热点和前沿领域,探索 NVU 与中医精气血的理论联系,实现中西医学的有机融合,将促进中西医学的共同发展。NVU 指神经元、血脑屏障(blood brain barrier, BBB; 包括内皮细胞、基底膜、星形胶质细胞的足突和周细胞)、少突胶质细胞、小胶质细胞以及维持脑及神经组织完整性的细胞外基质共同构成的一个结构和功能单元<sup>[1-2]</sup>,它强调维护正常脑功能自稳状态的血管、细胞和基质之间信号传递的动态性<sup>[3-4]</sup>。NVU 调节血源性分子运输跨越 BBB 和偶联局部神

基金项目:国家自然科学基金(81072801, 81573790);北京市科技计划(Z141100002214014);中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金(ZZ0708076)

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

作者简介:黄世敬(1964-),博士,研究员,主任医师,博士生导师。研究方向:中医药防治心脑血管疾病、抑郁症及新药开发。  
E-mail: gamhsj@126.com

神经元功能与局部脑血流量<sup>[5]</sup>,各组分间的信号联系,如神经血管偶联、细胞间通讯、神经血管再生及相关营养因子的变化等,是保证神经元功能和正常脑血流的物质基础,其间有多种神经递质、蛋白分子、离子和介质等共同参与,这些信号失调和偶联障碍则发生功能失调和疾病<sup>[6]</sup>。

## 1 精生髓成形

### 1.1 NVU 化生——精生髓

精是构成人体的原始物质。《素问·金匱真言论》曰:“夫精者,身之本也。”《灵枢·经脉》云:“人始生,先成精,精成而脑髓生。”说明生命始于精而成形。精不仅在人体生殖繁衍过程中起着重要作用,而且是形成胚胎和促进发育,生髓充脑、形成脑髓的物质基础。

现代研究表明<sup>[1]</sup>,NVU 是构成脑的基本结构和功能单元,包括多种细胞和细胞外基质成分。其来源虽为胚胎干细胞增殖分化而成,但成年脑内不仅具有生发中心区域,如侧脑室壁的脑室下区、海马齿状回的颗粒下层等,而且在整个脑内均存在散在的多能干细胞、祖细胞或前体细胞,在特定条件下,进行增殖和分化,调节脑髓生长发育及损伤后修复等。近年来的研究还发现<sup>[5]</sup>,位于脑内毛细血管网的内皮细胞层周围的周细胞,在初始胚胎中枢神经系统血管形成后有促进血管发育作用,同时也是多向分化潜能干细胞的来源。干细胞增殖分化的调控进一步证明精生髓,精是控制脑生长发育的本源物质。

### 1.2 NVU 构建——精成形

精是构成人体和维持生命活动的基本物质。肾藏精,精生髓,髓聚于脑,故《素问·五脏生成篇》说“诸髓者,皆属于脑”,《灵枢·海论》亦说“脑为髓之海”。在人体内,精为有形之精微物质,是生命的本源。精源于先天,后由水谷精微充养,藏于肾,生髓充于脑,化生脑内有形的神经细胞、胶质细胞、微血管内皮细胞及细胞外基质等,共同构成脑的基本结构和功能单元,即 NVU,组分包括如下。

(1)神经元:又称神经细胞,是构成 NVU 的基本组分。神经元在结构上大致可分成细胞体和突起两部分。突起中,树突一般短而粗,分支多;轴突往往很长,由细胞的轴丘分出,其直径均匀,开始一段称为始段,离开细胞体若干距离后始获得髓鞘,成为神经纤维。神经元功能复杂多样,归纳起来包

括感觉、效应、信息整合、信息储存等功能,是形成脑功能的基本元件。

(2)星形胶质细胞:构成 NVU 的重要组分。脑细胞中近一半为星形胶质细胞,其数目超过了神经元。星形胶质细胞众多的精细突起,包裹突触、微血管。星形胶质细胞对 NVU 调节有各种各样的功能,如调节神经元活性、控制血管张力及脑血流量、调节 BBB、滋养神经元;进行细胞间信息交换等。

(3)少突胶质细胞:主要位于脑白质,形成髓鞘包裹轴突,保证神经元电脉冲的有效传导;还可以通过髓鞘轴突相互作用向神经元传递信号,亦可响应于神经活动的变化,具有一定的可塑性;通过内皮—少突胶质细胞的相互作用还可促进血管重塑。

(4)小胶质细胞:中枢神经系统局部的免疫细胞,约占中枢神经系统神经胶质细胞的 10%。小胶质细胞不断地监测中枢神经系统环境,是中枢神经系统损伤的第一响应者。小胶质细胞没有与合胞体网络的电子耦合,较独立,并保持自己的监控范围。因此,这种细胞类型可能会以独特的方式支持 NVU 功能。

(5)脑内皮细胞:大脑的主要细胞成分。脑血管内皮细胞与星形胶质细胞、周细胞及这些细胞周围的基底膜,形成 BBB,即控制血液、脑和脑脊液之间物质交换的解剖、生理、生化屏障;脑血管内皮细胞滋养邻近的神经元;提供血管利基支持少突胶质细胞。因此,大脑内皮细胞可能在 NVU 的细胞间信号中发挥核心作用。

(6)周细胞:NVU 非常重要的组成部分,是 NVU 功能的整合子、协调员和效应器。周细胞作为参与控制血管张力的可收缩细胞,调节脑血管直径和血流;通过化学和生理学与相邻细胞的信息交流,具有免疫性能;在神经血管利基内,促进脑血管芽生、诱导和形成 BBB;还具有多能干细胞样作用,可对应激产生动态响应。

(7)基底膜:是一层薄的(50 nm)、密集的高度特异性细胞外基质成分,支撑血管内皮细胞,在动脉和静脉围绕单个平滑肌细胞和包裹住周细胞。基底膜的主要成分为胶原、聚集蛋白,和层粘连蛋白、纤维连接蛋白等,是 NVU 的重根组成部分<sup>[5-7]</sup>。

## 2 NVU 以血为养

### 2.1 血充则养,供给 NVU

血在中医学,由精气受承水谷精微,充养化生

而成。《灵枢·决气》中说“中焦受气取汁,变化而赤是谓血”。血(包括津液)是液态流动之精微物质,与精气密切相关。精属阴,易凝成形,需液态之血(津液)充养,故有“精血同源”之说;气属阳,易动无形,需液态之血(津液)载之。正如唐容川《血证论》所说:“载气者血也,而运血者气也。”血受水谷之气以生,合自然之清气,布五脏六腑以养,并将代谢产物排出。因此精气血津液互生互用,均是构成人体与维持人体生命活动的物质基础。

血与中枢神经系统关系尤为密切。构成 NVU 的各组分及其生理功能的正常发挥,均离不开气血津液之濡养。人大脑占总体重的 2%,它接收高达 20% 的心输出量,分别承担身体氧气和葡萄糖的消耗量的 20% 和 25%<sup>[8]</sup>。只有血液充盈, NVU 才能通过神经血管偶联、BBB 及细胞间通讯,在时间和空间上适应神经元活动的能量和氧需求的血液供应<sup>[9-10]</sup>。

## 2.2 血行则健,畅达 NVU

血通过脉络至脑,在体内循环无端,进行广泛沟通。因此影响 NVU 之血供因素,不仅需要气血之充盈,更需要脉络之畅达。构成脑髓之脉络,即脑血管系统,维持脑内 NVU 的血供及其内稳态的平衡。只有脑血管系统的功能正常, NVU 才能发挥正常生理功能,脑髓才能发挥主神明作用,故《灵枢·平人绝谷》篇所谓:“血脉和利,精神乃居。”同时,微血管又是 NVU 的一部分,共同形成微血管至神经元的反馈回路。

中枢神经系统的微血管表现为服务神经元的多种网络,微血管内皮细胞与神经元、星形胶质细胞各自形成的网络并列,在形态和功能上紧密作用。根据脑微血管的位置,脑毛细血管由内皮细胞,血管壁的内基底层、周细胞和组织细胞,和星形胶质细胞组成,相互作用,发挥生理功能。小动脉、毛细血管后微静脉或毛细血管,这些血管亦可能是独特的脑实质的部分,直接与神经元和支持神经元的细胞进行信息交流。星形胶质细胞在自己的网络中或作为微血管部分支持神经元,同时支持毛细血管内皮细胞功能(如:渗透屏障)发挥核心作用。

在病理状态下,微血管反应和神经元的反应一样迅速,包括内皮细胞激活、微血管中基质结构的改变和内皮细胞的快速变化和星形胶质细胞的黏附受体的表达<sup>[11]</sup>。因此,血液充足,脉络畅达,才能保证 NVU 微环境的稳态平衡从而发挥正常生理

功能。

## 3 NVU 以气为用

气流动无形,充养全身,也是构成人体的基本物质。《庄子·知北游》曰:“人之生,气之聚也。聚则为生,散则为死。”精之生成源于气,精之生理功能赖于气之推动和激发,因此,气之于 NVU,既是物质基础,更是其发挥功能的原动力。

### 3.1 微络行血,细胞互作固精

气足则有利于 NVU 各组成细胞的生长发育,激发其生理功能活动,推动其血液循环,利于津液的生成、输布;温煦血液(津液),防止凝滞,以行则健。在 NVU 主要表现为神经血管偶联,或称功能性充血,即神经元、胶质细胞和血管之间复杂的通讯机制,整合形成 NVU,在时间和空间上适应神经元活动所需血液供应<sup>[9-10]</sup>。位于脑表面或脑内的脑血管被从外周神经节和脑内神经元发出的神经纤维环绕。这些“血管周围神经”尽管来源和血管床靶向不同,均执行与脑血管功能相关的协同作用,特别是调节血管的舒缩状态从而调节脑的灌注。因此,在血管系统、神经胶质细胞和神经元之间的联系成为理解在正常和病理条件下精气血相互作用的关键。这种神经元和神经胶质细胞的活性偶联,体现出气帅血、行血之功用。

同时,在脑内不同的神经元、神经胶质细胞和血管内皮细胞,具有独特的性质和处于精确的位置。根据其位置,血管细胞可能受邻近的神经元释放的不同的神经递质调节。NVU 的多样性可以完成组织内血流量的严格控制<sup>[12]</sup>。因此, NVU 的结构和功能特性,可在不同区域之间发生变化,这种神经血管细胞的位置稳固特性体现气之回精作用。

### 3.2 血脑屏障以固摄防御

NVU 的核心结构 BBB 是控制血液与中枢神经系统之间交换的高度特异性系统,是选择性介导营养和基本物质从血液向脑实质进行跨细胞转运的调节界面。该屏障保护中枢神经系统以屏蔽血液中的毒性物质,并提供中枢系统的营养,因此,对维持内稳态具有重要作用。BBB 的解剖学基础是由脑微血管内皮细胞所形成的,具有复杂的紧密和黏附连接,它与周细胞、基膜和星形胶质细胞,以及神经元、小胶质细胞和少突胶质细胞形成 NVU。所有这些成分之间的交互作用,保证神经元功能的适当环境和渗透性及转运受到控制。许多神经退行性



疾病包括中风、多发性硬化、风湿性关节炎、艾滋病和痴呆表现出 BBB 完整性受损<sup>[13-14]</sup>。因此, BBB 可防止邪毒等有害物质入侵, 利于其代谢废物或毒物的外排; 维持 NVU 有形成分的结构和位置稳定, 防止血液(或津液)渗漏, 充分体现了气之固摄防御作用。

### 3.3 通道连接以转化调控

气具有气化调节作用。NVU 间的细胞通讯主要包括离子电势通道和蛋白门控通道。NVU 的功能取决于 BBB 和紧密联结的完整性, 胞间信号对紧密连接(tight junctions, TJ)的调控极为重要<sup>[12]</sup>。离子信号调控中, 钙离子( $\text{Ca}^{2+}$ )作用于脑动脉平滑肌细胞进行血管舒缩的调节。 $\text{Ca}^{2+}$ 和磷酸化修饰是信号联系的关键步骤。 $\text{Ca}^{2+}$ 是 TJ 的重要调节分子,  $\text{Ca}^{2+}$ 环境可影响 TJ 渗透性和屏障功能。此外, 前列腺素、花生四烯酸和钾离子是星形胶质细胞终足与血管平滑肌之间的备用信号调节物。

在通道调控方面, 神经元、星形胶质细胞和血管内皮细胞均表达泛连接蛋白和连接素, 内源性泛连接蛋白只形成半通道, 连接素则可形成缝隙连接通道和半通道。缝隙连接通道连接细胞质和调节电化学活性, 而半通道传递细胞内外成分, 对离子和小分子起扩散通路作用。此外, 磷酸化过程参与调节 TJ 的跨膜蛋白和附属蛋白的结构进而影响其功能, 还参与了很多信号分子的结构改变, 是 NVU 网络信号联系的关键环节<sup>[15-16]</sup>。

总之, NVU 内各组分之间及其与邻近细胞之间存在广泛的信息传递以维持 NVU 微环境的稳定, 这体现了精气学说的气化调节作用。

## 4 结语

综上所述, NVU 是构成脑组织的基本结构和功能单元, 受先天之精化生、后天之精充养。精生髓, 受生物—心理—社会等因素综合影响, 通过干细胞增殖分化、神经血管再生、可塑性变化, 可有效调节 NVU 的生长发育及损伤修复; 精成形, 通过神经元、胶质细胞、微血管细胞及细胞外基质构成脑组织的基本结构和功能单元。它需后天水谷精微化生气血充养, 以血脉畅达为保障。NVU 组分之间相互作用、相互依存。其中细胞间神经血管耦合、BBB、信号通讯等是 NVU 内稳态调控的基本方式, 充分体现了气之推动、防御固摄、转化调节的作用。

此外, NVU 还受到神经、物理、化学等信号刺

激, 进而引发 NVU 的稳态变化, 一方面可以抑制炎症等病理反应; 另一方面可以促进组织细胞损伤修复, 只有协调气血之运行, 才能达到机体脏腑功能的阴阳平衡。因此, 精气血的稳态调控是保健康、治未病的基础。人类健康的维护、疾病的防治, 不管是基于生物模式下的物理手段及药物方法, 亦或是基于心理模式下的行为干预、心理疏导, 亦或是基于社会模式下的家庭关爱、社区支持、社会保障等, 均应以维护患者自身精气血为本, 实现其内在的稳态平衡, 才能真正行之有效。对 NVU 的稳态的认识与中医精气学说有机融合, 丰富了现代医学理论, 可为脑病的防治提供新的思路, 并为今后的研究提供参考。

## 参 考 文 献

- [1] Mobley AK, Tchaicha JH, Shin J, et al.  $\beta 8$  integrin regulates neurogenesis and neurovascular homeostasis in the adult brain [J]. *J. Cell Sci*, 2009, 122: 1842-1851.
- [2] Zoppo GJ del. The neurovascular unit, matrix proteases, and innate inflammation [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2010, 1207(1): 46-49.
- [3] Gregory J, del Zoppo. Relationship of Neurovascular Elements to Neuron Injury during Ischemia [J]. *J. Cerebrovasc Dis*, 2009, 27(suppl 1): 65-76.
- [4] Guo S, Lo EH. Dysfunctional Cell-Cell Signaling in the Neurovascular Unit as a Paradigm for Central Nervous System Disease [J]. *Stroke*, 2009, 40: S4-S7.
- [5] Elali A, Thériault P, Rivest S. The Role of Pericytes in Neurovascular Unit Remodeling in Brain Disorders [J]. *Int. J. Mol. Sci*, 2014, 15(8): 6453-6474.
- [6] Amtul Z, Hepburn JD. Protein markers of cerebrovascular disruption of neurovascular unit: immunohistochemical and imaging approaches [J]. *Rev Neurosci*, 2014, 25(4): 481-507.
- [7] Maki T, Hayakawa K, Pham L D, et al. Biphasic Mechanisms of Neurovascular Unit Injury and Protection In CNS Diseases [J]. *CNSNeurol Disord Drug Targets*, 2013, 12(3): 302-315.
- [8] Jullienne A, Badaut J. Molecular contributions to neurovascular unit dysfunctions after brain injuries: lessons for target-specific drug development [J]. *Future Neurol*, 2013, 8(6): 677-689.
- [9] Lecrux C, Hamel E. The neurovascular unit in brain function and disease [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2011, 203(1): 47-59.
- [10] Xing C, Hayakawa K, Lok J, et al. Injury and repair in the neurovascular unit [J]. *Neurol Res*, 2012, 34(4): 325-330.
- [11] del Zoppo GJ. Toward the Neurovascular Unit A Journey in Clinical Translation: 2012 Thomas Willis [J]. *Stroke*, 2013, 44(2): 263-269.
- [12] Ivanova Elena, Toychiev Abduquodir H, Yee Christopher W, et al. Intersublamina Vascular Plexus: The Correlation of Retinal Blood Vessels With Functional Sublaminae of the Inner Plexiform

- Layer. Invest[J]. Ophthalmol. Vis. Sci, 2014,55: 78-86.
- [13] Zehendner CM, Luhmann HJ, Kuhlmann CR. Studying the neurovascular unit: an improved blood-brain barrier model[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2009,29(12): 1879-1884.
- [14] Willis CL. Glia-Induced Reversible Disruption of Blood - Brain Barrier Integrity and Neuropathological Response of the Neurovascular Unit[J]. Toxicol Pathol, 2011,39: 172-185.
- [15] Orellana JA, Figueroa XF, Sanchez HA, et al. Hemichannels in the neurovascular unit and white matter under normal and inflamed conditions[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2011, 10(3): 404-414.
- [16] Ran YH, Wang H. Iptakalim, an ATP-sensitive potassium channel opener, confers neuroprotection against cerebral ischemia/reperfusion injury in rats by protecting neurovascular unit cells[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2011,12(10): 835-845.

(收稿日期: 2016-01-11)

(本文编辑: 韩虹娟)