

DOI:10.13820/j.cnki.gdyx.2014.08.063

# 灯盏生脉胶囊对缺血性脑组织的保护作用机制

邢寅雪, 尹少华

河北省邢台市人民医院神经内三科(054001)

脑血管病具有高发病率、致残率、致死率的特点,已成为危害人类生命健康的首要病因,因此积极寻找有效的治疗方案,降低致残、致死率,成为目前的研究热点。灯盏生脉胶囊由灯盏细辛、人参、麦冬、五味子组成,其中灯盏细辛有效成分为黄酮,可以扩张微动脉、改善微循环,降低血小板聚集率和纤维蛋白原,抑制血栓形成<sup>[1]</sup>,并促进脑对葡萄糖的利用,增强脑组织抗缺血缺氧能力<sup>[2]</sup>。人参具有“适应原”样作用,对高级神经活动的兴奋和抑制均有增强作用,常因机体功能状态不同呈双向调节,能增强神经活动的灵活性,兴奋垂体肾上腺皮质系统,提高应激反应能力<sup>[3]</sup>。麦冬具有抗氧化、抑制钙离子跨膜流动的作用,对血管内皮细胞具有保护作用<sup>[4]</sup>。五味子对中枢神经系统有镇静、催眠、抗惊厥作用,可保护脑神经细胞,促进脑内蛋白的合成<sup>[3]</sup>。已有研究证明灯盏生脉胶囊对缺血性脑卒中具有明确的治疗作用,然而其对缺血脑组织的保护作用缘何机制,尚有待于进一步的探讨与总结。

## 1 灯盏生脉胶囊具有抗动脉硬化的潜能

三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、胆固醇(TC)升高是动脉粥样硬化形成的独立危险因素,灯盏生脉胶囊可有效调节血脂,TC的降低可反馈性刺激肝细胞表面LDL受体合成加速,增加细胞膜表面LDL受体数目,从而显著降低TC、TG、LDL水平,降低了动脉粥样硬化形成的风险<sup>[5]</sup>。此外,纤维蛋白原可在凝血酶的作用下变为纤维蛋白,并可与血小板膜表面糖蛋白Ⅱb/Ⅲa结合来介导血小板的黏附、聚集反应,参与动脉粥样硬化斑块的形成<sup>[6]</sup>。灯盏生脉胶囊不仅能有效调节血脂,还可使纤维蛋白原水平得到改善,从而阻碍了动脉粥样硬化的发生、发展,预防了脑血管不良事件的发生。

## 2 灯盏生脉胶囊能缓解血管痉挛、增加血流量

脑梗死发病1周内血浆内皮素(ET)水平明显升高<sup>[7]</sup>,ET是一种强烈而持久的血管收缩肽,有3种异构形式:ET-1、ET-2和ET-3,其中ET-1广泛分布于中枢神经系统和动、静脉血管壁内皮细胞中。ET-1可通过与其特异性受体结合,激活电压敏感的L型钙离子通道,引起钙内流增加,同时激活磷脂酶C、水解磷脂酰肌醇产生三磷酸肌醇,促使肌质网钙离子释放,最终导致细胞内钙离子浓度增加<sup>[8]</sup>;同时增加细胞内收缩装置对Ca<sup>2+</sup>的敏感性;还可以通过激活磷脂酶A2产生血栓素A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>),进一步加强血管收缩<sup>[9]</sup>,最终使缺血区域及侧枝循环血管持续痉挛性收缩,加重缺血中心区和缺血半暗带的缺血及组织损伤。另有报道ET还可刺激兴奋性氨基酸的释放,促进中性粒细胞黏附,活化释放蛋白酶产生氧自由基加重脑损伤<sup>[10]</sup>;可通过激惹一氧化氮(NO)的释放间接发挥神经毒性损害<sup>[8]</sup>;可激活细胞内Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup>交换机制,引起细胞内糖原减少,乳酸升高<sup>[11]</sup>。血

浆降钙素基因相关肽(CGRP)是内源性舒血管神经肽,对ET有拮抗作用,以分泌颗粒的形式广泛分布于神经组织与动静脉血管壁上,释放时再分解为CGRP与血管壁上特异性受体结合,发挥其强烈的舒血管效应<sup>[9]</sup>。其扩张脑血管作用可能与下列机制相关:(1)活化腺苷酸环化酶,增加血管平滑肌中环磷酸腺苷的含量,促进前列腺素的释放<sup>[12]</sup>;(2)稳定细胞膜Ca<sup>2+</sup>通道<sup>[9]</sup>;(3)开放ATP敏感性K<sup>+</sup>通道,使血管平滑肌细胞超极化,引起血管舒张<sup>[13]</sup>;(4)促进血管内皮释放NO,致血管松弛<sup>[14]</sup>。灯盏生脉胶囊可抑制ET过量释放,提高CGRP浓度,从而缓解血管痉挛,降低血管阻力,改善组织灌注<sup>[15]</sup>。

## 3 灯盏生脉胶囊对急性缺血性脑组织具有保护作用

在缺血6 min后,最敏感的神经细胞电生理活动即消失,随着缺血时间的延长,相继发生不同程度的形态学变化<sup>[16]</sup>。其中炎症免疫、细胞内钙超载、氧自由基等损伤在延长的缺血时间里参与了缺血损伤的扩大化。

3.1 通过抑制炎症免疫反应保护缺血脑组织 脑缺血的炎症免疫损伤是一个复杂的病理过程,首先诱导产生细胞因子,进一步诱导黏附分子和趋化因子的表达,促使炎症免疫细胞浸润到损伤组织,炎症免疫细胞及其产生的细胞因子相互诱导激活,加重组织损伤<sup>[17-18]</sup>。NISHI等<sup>[19]</sup>多数学者认为,缺血后脑组织局部生成的趋化因子及其受体,尤其是Fractalkine(FKN)/CX3CR1,引起过度炎症反应,在脑缺血损伤的发生发展中发挥了不容忽视的作用。FKN又称CX3CL1,是CX3C一类趋化因子的代表,以膜结合和可溶性形式存在,对单核细胞、自然杀伤细胞(NK细胞)和T细胞具有强趋化作用<sup>[20]</sup>。CX3CR1是不规则趋化因子FKN的高亲和力受体,在没有其他黏附分子的参与下,可直接介导炎症细胞的黏附和聚集<sup>[21]</sup>。因此FKN/CX3CR1系统可通过提高细胞黏附,促进CX3CR1阳性单核细胞和淋巴细胞的跨膜转移<sup>[22]</sup>,并趋化、激活NK细胞,产生不依赖组织相容性复合体-1类分子的溶解细胞作用<sup>[23]</sup>。灯盏生脉胶囊能显著下调CX3CR1的表达而干预急性进展性脑梗死,改善预后<sup>[24]</sup>。此外,它还能减少急性脑梗死患者脑组织中炎症因子IL-6、TNF-α的含量<sup>[25]</sup>。IL-6是一种具有广泛免疫调节作用的细胞因子,既有促炎效应,又有抗炎作用,在中枢神经系统中,主要由神经元、星形胶质细胞和小胶质细胞合成,对中枢神经系统发挥神经营养、神经保护及神经毒性双重作用<sup>[26]</sup>。脑卒中患者早期IL-6明显表达上调,刺激基因Loci的表达,促进血浆纤维蛋白原合成;促进血小板生成素的活性,增加C反应蛋白的含量;还可阻碍前列腺素I<sub>2</sub>产生,刺激内皮细胞合成ET,导致血管收缩<sup>[27]</sup>。TNF-α在脑组织损伤中的作用亦是双重的<sup>[28]</sup>,适当的TNF-α可调节机体的免疫功能,增强对入侵病原体的抵抗力,具有中枢保

护作用。而过量的 TNF- $\alpha$  可通过不同的机制诱导神经细胞损伤<sup>[29]</sup>: (1) 刺激急性期反应蛋白合成增多,引起黏附分子表达,诱导白细胞的黏附和浸润; (2) 经内皮细胞激活作用促成凝血状态和血管收缩; (3) 使兴奋性氨基酸、NO 释放增加,产生神经毒性。

**3.2 通过抗氧自由基作用保护缺血脑组织** 脑缺血时,细胞内 Ca<sup>2+</sup> 超载致胞浆内或溶酶体内 Ca<sup>2+</sup> 依赖性酶类和磷脂酶类大量激活(如磷脂酶 A2 和磷脂酶 C)<sup>[30]</sup>,进而使细胞膜磷脂降解,产生大量自由基<sup>[31]</sup>,当超过机体的清除能力时,过量的自由基可使细胞膜的不饱和脂肪酸发生脂质过氧化反应,破坏生物膜的结构和功能,生物膜中不饱和脂肪酸的氧化作用又反之促进自由基的形成和延伸反应<sup>[32]</sup>。如此这种互相促进的不饱和脂类双键的重排和膜质的降解,最终导致蛋白质降解、核酸断裂、线粒体变性崩解,加重细胞毒性水肿,并形成包括丙二醛(MDA)在内的降解产物。体内自由基的清除主要靠超氧化物歧化酶(SOD)等酶来完成。SOD 是一种金属蛋白酶,是主要的抗氧化酶之一,它能催化超氧阴离子自由基发生歧化反应,阻断自由基的毒性作用,保护细胞免受损伤<sup>[33]</sup>。灯盏生脉胶囊可以提高 SOD 的活性,降低 MDA 含量,抑制脂质过氧化反应,从而减轻氧自由基对组织的损害<sup>[34]</sup>。

#### 4 结语与展望

灯盏生脉胶囊无论对急性缺血脑损伤或是动脉粥样硬化的进展均具有保护作用,其潜在的分子保护机制授予其在脑卒中临床前预防阶段、急性发作期以及恢复期广泛的临床应用价值,更广泛的临床应用将对其药用价值的开发及作用机制探讨引领更充分的循证医学证据。

#### 参考文献

[1] 赵建国,赵红,靳宇,等. 灯盏生脉注射液对脑梗塞患者血流变改变的临床观察[J]. 中国中医急诊,1997,6(1): 3-4.

[2] 王有谦. 灯盏生脉胶囊治疗短暂性脑缺血临床观察[J]. 临床合理用药,2012,5(6B): 61-62.

[3] 雷载权. 中药学[M]. 6版. 上海: 上海科学技术出版社, 1995: 278.

[4] 张旭,龚婕宁,卞慧敏,等. 麦冬药物血清抗血管内皮细胞凋亡的分子机制[J]. 南京中医药大学学报,2001,17(5): 289-290.

[5] 史兰,张贵群. 灯盏生脉胶囊治疗老年椎-基底动脉供血不足 40 例疗效观察[J]. 贵阳医学院学报,2009,134(6): 675-676.

[6] 董旭辉,王新志. 灯盏生脉胶囊对脑梗死者 FIB 和 LDL-C 的影响[J]. 云南中医中药杂志,2009,30(5): 8-9.

[7] 滕清平,谢守婷,李琰,等. 纳洛酮对脑卒中血浆 ET、CGRP、NPY 变化的影响[J]. 甘肃医药,2009,28(1): 9-11.

[8] 徐东升,闵连秋. 局灶性脑缺血后大鼠的 ET 和 CGRP 含量的改变及原花青素的干预作用[J]. 锦州医学院学报,2006,27(6): 48-51.

[9] 刘树权,关欣,李檀,等. 开窍通腑汤对 MCAO 大鼠内皮素-1 和降钙素基因相关肽含量的影响[J]. 中华中医药学刊,2009,27(2): 339-341.

[10] LIN W W, LEE C Y, CHUANG D M. Endothelin-1 stimulates the release of preloaded (3H) D-aspartate from cultured cerebel-

lar granule cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1990, 167(2): 593-599.

[11] KHANDOUDI N, HO I, KARAMAXYN M. Role of Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> exchange in mediating effects of endothelin-1 on normal and ischemia/reperfused hearts[J]. *Circ Res*, 1994, 75(2): 369-378.

[12] EDWARDS R M, STACK E J, TRIZNA W. Calcitonin gene-related peptide stimulates adenylate cyclase and relaxes intracerebral arteries[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1991, 257(3): 1020-1024.

[13] NELSON M T, HUANG Y, BRAYDEN J E, et al. Arterial dilations in response to calcitonin gene-related peptide involve activation of K<sup>+</sup> channel[J]. *Nature*, 1990, 344(6268): 770-773.

[14] GRAY D W, MARSHALL I. Human alpha-calcitonin gene-related peptide stimulates adenylate cyclase and guanylate cyclase and relaxes rat thoracic aorta by releasing nitric oxide[J]. *Br J Pharmacol*, 1992, 107(3): 691-696.

[15] 许兴全,张建,简国香. 灯盏生脉胶囊对冠心病心绞痛患者血浆内皮素和降钙素基因相关肽的影响[J]. 现代医药卫生, 2009, 25(24): 3764.

[16] 王菲,张建中. 脑缺血性损伤分子机制的研究进展[J]. 宁夏医学院学报, 2004, 26(1): 71-74.

[17] YANG G Y, SCHIELKE G P, GONG C, et al. Expression of TNF- $\alpha$  and ICAM-1 after focal cerebral ischemia in IL- $\beta$  converting enzyme deficient mice[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1999, 19(10): 1109-1117.

[18] SROEMER R P, ROTHWELL N J. Cortical protection by localized striatal injection of IL-1 following cerebral ischemia in the rat[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1997, 17(6): 597-604.

[19] NISHI T, MAIER C M, HAYASHI T. Superoxide dismutase 1 over expression reduces MCP-1 and MIP-1 alpha expression after transient focal cerebral ischemia[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2005, 25(10): 1312-1324.

[20] YONEDA O, IMAI T, GODA S, et al. Fractalkine-mediated endothelial cell injury by NK cells[J]. *Immunol*, 2000, 164(8): 4055-4062.

[21] 贾璐,吴丽娥,乌兰. 缺血性脑血管病趋化因子 Fractalkine 受体 CX3CR1 基因 V249I 多态性研究[J]. 包头医学院学报, 2012, 28(1): 75-77.

[22] UMEHARA H, BOLLM E, OKAZAKI T, et al. Fractalkine and vascular injury[J]. *Trends Immunol*, 2001, 22(11): 602-607.

[23] YONEDA O, IMAI T, NISHIMURA M, et al. Membrane-bound form of fractalkine induces IFN- $\gamma$  production by NK cells[J]. *Eur J Immunol*, 2003, 33(1): 53-58.

[24] 毛德军,宫相聪,唐咏春,等. 灯盏生脉胶囊干预急性进展性脑梗死的前瞻性研究[J]. 中国新药杂志, 2010, 19(11): 959-962.

[25] 王金良,顾卫,谭峰. 灯盏细辛注射液对急性脑梗塞患者血小板 CD62p 及 TNF- $\alpha$ , IL-6 的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(4): 324-326.

[26] 周平,李卫东,李英秋,等. 脑梗死患者血清高迁移率族蛋白 B1、白介素-6 水平的变化及其与危险因素的相关性[J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(19): 1953-1956.

[27] VILA N, CASTILLO J, DAVALOS A, et al. Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2000, 31(10): 2325-2329.

[28] 董梅,宋学琴,刘秀玲,等. TNF- $\alpha$  在脑血管病不同时期的

- 作用研究[J]. 脑与神经疾病杂志, 2003, 11(1): 14-16.
- [29] 叶建新, 林航, 穆军山. 依达拉奉对急性脑梗死患者血清 IL-8、TNF- $\alpha$ 、hs-CRP 的影响[J]. 神经疾病与精神卫生, 2007, 7(4): 277-278.
- [30] LEWEN A, MATZ P, CHAN P H. Free radical pathways in CNS injury[J]. J Neurotrauma, 2000, 17(10): 871-890.
- [31] WEI J, QUAST M J. Effect of nitric oxide synthesis inhibitor on a hyperglycemia rat model of reversible focal ischemia: detection of excitatory amino acids release and hydroxy 1 radical formation[J]. Brain Res, 791(1/2): 146-156.
- [32] 包桂兰, 陈勇, 于玲, 等. 氧化苦参碱对局灶性脑缺血大鼠氧化应激反应的干预作用[J]. 吉林大学学报: 医学版, 2012, 38(2): 245-248.
- [33] 张敬伟. NO, SOD 与缺血性脑血管病的关系[J]. 中国误诊学杂志, 2005, 5(5): 900.
- [34] 吴忱, 贾建平. 灯盏生脉胶囊对大鼠脑缺血及再灌注损伤的影响[J]. 药物不良反应杂志, 2006, 8(6): 417-422.

(收稿日期: 2013-11-25 编辑: 庄晓文)

DOI:10.13820/j.cnki.gdyx.2014.08.064

## 生长因子/信号转导通路与后发性白内障\*

宋庆磊<sup>▲</sup>, 张海江, 霍鸣<sup>△</sup>

三峡大学第一临床医学院眼科(湖北宜昌 443003)

以现代白内障囊外摘除或超声乳化联合人工晶体植入为主流的手术方式,在手术过程中保留了一个囊袋,即部分前囊与一个完整的后囊,为术后常见并发症——后发性白内障(posterior capsular opacification, PCO)的发生提供了病理基础<sup>[1]</sup>。PCO是残留晶状体上皮细胞(lens epithelial cells, LECs)增殖、迁移,转分化为纤维细胞后,在后囊膜视轴区域形成半透明或不透明的膜,造成术后远期视力下降,甚至失明。近年来,各种生长因子/信号转导通路在PCO发生、发展过程中的作用越来越受到人们的重视。细胞培养、体内试验、人/动物晶状体囊袋模型以及尸检等方法,对PCO形成的机制进行了深入的研究<sup>[2]</sup>。本文对近年来生长因子/信号转导通路对PCO的作用机制所进行的研究作一综述。

### 1 细胞信号转导通路

细胞信号转导是高等生物对环境变化引起生物学行为的重要过程,基本路线和方式表示为:细胞外信号→细胞内多种分子浓度、活性、位置的变化→细胞应答。

信号转导是一个复杂的过程,涉及受体配体的结合、酶的活化、底物的催化、效应细胞的应答等。残留晶状体上皮细胞的增殖、迁移是PCO形成的主要病理基础,在这一过程中,主要涉及PI3k/Akt、Smad、MAPKS等多条信号转导通路<sup>[3]</sup>。

**1.1 PI3k/Akt 信号通路** PI3k/Akt信号通路,即磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B通路是经典的细胞信号转导通路,调节细胞周期、基因表达和细胞的凋亡。PI3k催化磷脂酰肌醇D3羟基的磷酸化,把底物PIP2转化为PIP3,后者作为第二信使发挥生物学作用。PI3k家族,按其结构分三型,即I型、II型与III型,其中I型最为重要,又分IA、IB两个亚型。IA型PI3k是P110催化亚基和P85调节亚基构成的二聚体蛋白,有类脂激酶与蛋白激酶的双重活性。

PI3k含有PH、SH2、C2、磷酸酪氨酸结合结构域等结构域,其中前三者与PTyr结合,C2结构域存在于PKC等信号

分子内。PI3k有两种激活途径,一种与生长因子类受体结合,经P85亚基SH2结构域活化PI3k;另一种经Ras和P110亚基直接激活。激活后的PI3k在胞膜上产生PIP3,作为第二信使与细胞内Akt信号蛋白PH结构域和磷酸肌醇依赖蛋白激酶(PDK1)结合,磷酸化T308,激活Akt。Akt是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,为PI3k下游的信号调节蛋白,是生长因子、细胞因子及其他细胞刺激激素下游细胞信号的中心交叉点,分Akt1/PKB $\alpha$ 、Akt2/PKB $\beta$ 、Akt3/PKB $\gamma$ 3种亚型。Akt与SI36、FOXO、mTOR复合物、P27、SI177等结合,磷酸化多种转录因子,抑制凋亡基因表达,调节细胞的存活、生长、增殖、迁移和血管的发生<sup>[4-5]</sup>。

**1.2 Smad 信号通路** Smad蛋白的名称来自于果蝇Mother against dpp(mad)基因和线虫的sma基因,是转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor, TGF- $\beta$ )受体激酶的直接底物。Smad超家族共发现有9种,分三类:受体型Smad(R-Smad),包括Smad1、2、3、5、8、9;共同调节型Smad(Co-Smad),即Smad4;抑制型Smad(I-Smad),如Smad6、Smad7。R-Smad,主要是Smad2、Smad3,其结构的N端MH1区有核酸稳定序列,是Smad向细胞核转移,与相应的靶基因结合的位点;C端MH2区有丝氨酸残基序列,被受体磷酸化而激活。Co-Smad,即Smad4,由于C端缺乏丝氨酸残基序列,不能被磷酸化,稳定Smad结构,协助活化的R-Smad转移到细胞核,保持Smad复合物有效的转录活性。I-Smad,主要是Smad7,阻碍受体对R-Smad的磷酸化,阻断TGF- $\beta$ 信号转导<sup>[6]</sup>。

Smad信号通路主要参与细胞增殖、分化、迁移与凋亡,调节细胞外基质的合成、损伤的修复。

**1.3 MAPKS 信号通路** 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)属丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶类,是将外源信号从细胞膜传递至细胞核的重要分子,它的级联激活是多种信号通路的中心,经MAPKKK、MAPKK次第磷酸化而激活进入细胞核。

MAPK家族有3个主要亚型,ErK、JNK和P38,组成3条MAPK信号通路,即MAPK/ErK、MAPK/JNK和MAPK/P38。ErK是脯氨酸导向的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,参与细胞增殖、分化的调控,多种生长因子受体需经ErK的活化完成信

▲在读硕士研究生

△通信作者。主任医师,教授,硕士研究生导师; E-mail: ychuoming@163.com