

基于代谢组学的中医药防治 缺血性脑卒中的研究概况

张冰川, 祝美珍, 颜灿灿, 彭俊亮

(广西中医药大学, 广西 南宁, 530001)

[关键词] 代谢组学; 缺血性卒中; 中医药疗法; 综述; 学术性

[中图分类号] R277. 733. 1 [文献标识码] A DOI:10. 16808/j. cnki. issn1003 - 7705. 2018. 09. 079

脑卒中在临床上具有起病急、发病率高、病死率高、致残率高四大特点, 其中缺血性脑卒在脑卒中发病率中的比例高达85%。缺血性脑卒中(Cerebral Ischemic, CIS)又称脑梗死(Cerebral Infarction, IC), 是指由于脑部血液供应障碍, 缺血、缺氧引起的局限性脑组织的缺血性坏死或脑软化^[1]。中医学将缺血性脑卒中归于“中风”的范畴, 运用中医辨证论治方法对缺血性脑卒中的防治有着毋庸置疑的优势。

代谢组学是一种通过定性和定量分析生物样本中小分子代谢物的组学方法来观察生物体受到刺激后内源性代谢物变化的一门新兴科学, 近年来在中医药防治疾病方面的运用取得了很大的进展。在代谢组学基础上来研究中医药对缺血性脑卒中的防治作用, 更加有利于实现中医药对缺血性脑卒中防治的药效物质基础上的研究。现将基于代谢组学的中医药防治缺血性脑卒中的研究作如下综述。

1 中医学对缺血性脑卒中的认识及治疗优势

在对中风的病因病机认识中, 世人广泛接受的“内风致中”说兴于金元, 盛于明清。刘河间创火热致中, 朱丹溪倡痰热致中, 李杲则以气虚立论, 王清任主气虚血瘀观, 叶天士持肝阳化风说。久经积淀, 痰、瘀、风、热、虚致中说深入人心, 形成了中医学对缺血性卒中的病机认识^[2]。中医学对疾病的治疗, 讲究理、法、方、药的治病模式, 在认清病因病机的基础上针法、方药并施治疗。运用中医药治疗缺血性卒取得了很大的成效。周瑜等^[3]对益气活血方治疗缺血性脑卒中的Meta分析中发现, 在治疗缺血性脑卒中NIHSS评分方面, 益气活血方药联合西药常规治疗与单纯西药治疗的效果比较, 差异有统计学意义。这说明益气活血方药联合西药常规治疗在改善缺血性脑卒中患者的日常生活能力方面优于单纯西药治疗, 并且安全性较好。潘艳等^[4]运用中成药脑脉泰胶囊治疗缺血性卒中40例, 结果显示, 运用脑脉泰胶囊的治疗组总有效率达85%, 优于运用洛欣通的对照组(65%), 差异有统计学意义($P > 0.05$)。植昌嘉

等^[5]在运用针灸配合中药熏药对80例缺血性脑卒中患者肌力改善的临床疗效观察中发现, 运用针灸配合中药熏药的方法较单纯运用康复治疗疗效好。2组治疗后4周与治疗前肌力总评分差值比较, 差异具有统计学意义, 这说明使用中医药疗法治疗对缺血性脑卒中患者肌力的改善具有明显的优势。

2 代谢组学及其对缺血性脑卒中的认识

代谢组学是继基因组学和蛋白质组学之后发展起来的一种研究生物系统的组学方法, 其借助现代分析技术、化学计量学和生物信息学技术, 研究对象是分子量小于1kD的机体内源性代谢物, 主要来源于物质、能量代谢的中间体或产物(即DNA(基因)、mRNA、蛋白质和代谢产物)^[6-8]。运用的分析手段包括核磁共振谱(NMR)、气相色谱-质谱(GC-MS)和液相色谱-质谱(LC-MS)等谱学技术。一般研究的流程为: 样本处理、样本分析、数据分析、代谢途径研究^[9]。近年来, 国内外学者对代谢组学与缺血性脑卒中进行了大量的实验及临床研究, 检测到与缺血性脑卒中有关的内源性代谢物大致分为氨基酸类: 兴奋性氨基酸(EAAs)、牛磺酸、同型半胱氨酸、N-乙酰天门冬氨酸(NAA)、谷氨酰胺、 γ -氨基丁酸(GABA)、丙氨酸等; 能量代谢物类: 葡萄糖、乳酸、 α -酮戊二酸、酮体等; 其他: 一氧化氮、脂蛋白A、花生四烯酸及其代谢产物、单胺类等三大类^[1]。这些内源性代谢物能帮助我们更清晰地认识缺血性中风这一疾病。(1)缺血性脑卒中预防和早期诊断。N-乙酰天门冬氨酸(NAA)是神经元密度和活性的标志物, 在脑梗死过程中神经元代谢受抑制可以导致NAA水平显著下降且当梗死不可逆时耗尽, 可作为反应梗死相关的神经元死亡以及功能受损的特异性标志物; F2-异前列腺素(F2IPs)是评估体内氧化应激状态和脂质过氧化反应可靠的生物标记物之一, 然而氧化应激的增加是导致缺血性脑损伤的主要作用因素, F2IPs可作为脑梗死早期诊断的生物标志物使用^[10]。吴青等^[11]研究证明急性缺血性脑卒中早期血浆D-二聚体水

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 81460725)

第一作者: 张冰川, 女, 2015级硕士研究生, 研究方向: 脑血管疾病证治的客观化与规范化研究

通讯作者: 祝美珍, 女, 医学博士, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 中医药防治脑血管疾病, E-mail: 251366207@qq.com

平明显升高且可能比CT扫描更早发现缺血性脑梗死,这对急性缺血性脑卒中的早期诊断有一定临床意义。(2)缺血性脑卒中的发病及受损机制。谷氨酸(Glu)在脑缺血再灌注后无法从细胞外转运至细胞内,使得细胞间隙内的谷氨酸维持在较高水平,持续兴奋神经元,从而变性坏死^[12];血清内皮素-1(ET-1)是机体内最为强烈而作用时间持久的缩血管活性物质,其血浆水平升高可加重脑卒中患者的脑部缺氧。可促进颅内兴奋性氨基酸的释放而增加对缺血脑细胞的损伤^[13]。在缺血期间,组织内以无氧代谢为主,乳酸作为无氧代谢的产物,其堆积使细胞内PH下降,导致腺苷三磷酸酶依赖的离子转运机制失调,使细胞内钙离子超载,细胞肿胀破裂,最后通过坏死、凋亡及自噬等途径介导细胞死亡^[14]。(3)缺血性脑卒中的脑保护机制。NO在缺血性脑损伤中具有损伤及保护双重作用。由eNOS产生的NO对脑缺血所造成的损伤具有保护作用;由nNOS和iNOS合成的NO则可加重损伤^[1]。牛磺酸(Tau)可以抑制中枢神经内乙酰胆碱和 γ -氨基丁酸等神经递质的释放来维持脑正常生理功能,是脑组织损伤后的一种保护机制。

3 基于代谢组学对中医药治疗缺血性脑卒中的研究

代谢组学运用于中医药治疗疾病的意义在于:对辨证论治的理论体系通过定量分析特定组分来分析、判断病理过程及机体代谢状况,帮助发现生物标记物从而达到诊断的目的,将方剂在有效状态下体内成分的动态变化与证候生物标记物在方剂作用下的动态变化规律相关联,从而确定表达临床疗效的体内药效物质基础^[15-16]。(1)代谢组学基础上的缺血性卒中证候研究。刘进财^[17]在研究中发现缺血性脑卒中证型组血清同型半胱氨酸(Hcy)水平分析结果显示:Hcy水平由高到低依次为痰湿蒙神证,风火上扰证,痰热腑实证,气虚血瘀证,风痰瘀阻证,阴虚风动证,风痰火亢证。缺血性脑卒中各中医证型组中异常Hcy水平的发生率偏高者以痰热腑实证及风火上扰证为主。李晓军等^[18]指出高Hcy血症导致动脉粥样硬化与导致脂质过氧化及血管平滑肌细胞增生有关的致病机制与痰浊、瘀血相似。血浆Hcy水平的升高可能与痰浊、瘀血、气虚有一定关系。(2)代谢组学基础上对中医药治疗缺血性脑卒中疗效的研究。周定军^[19]在益气化痰口服液对缺血性脑卒中患者血清Hcy水平影响的研究中发现益气化痰口服液在降低中风恢复期气虚血瘀证患者血清Hcy水平中的疗效确切。马玉兰等^[20]在研究益气活血方联合西药对缺血性脑卒中恢复期患者血清相关因子(hs-CRP、D-D、Hcy)影响的研究中也发现益气活血方联合西医疗法可有效降低患者血清hs-CRP、D-D和Hcy水平。亦有研究^[21]表明益气活血法可对抗再灌注后自由基对脑组织的损伤,还可抑制 Ca^{2+} 含量升高,类似钙拮抗剂而保护缺血脑组织。此外益气化痰口服液对缺血性脑卒中患者血清Hcy水平的影响,通塞脉微丸干预缺血性脑中风的脑组织代谢组学研究也都对基于代谢组学的中医药治疗缺血性中风的疗效给予了肯定^[22-23]。

4 小结与展望

目前,诸多临床研究证实中医药对缺血性脑卒中的防治不仅疗效好且毒副作用小。大脑有着复杂的功能,缺血时,其原本的代谢环境被打破,导致代谢产物紊乱,并产生脑损伤。同样,中药的有效应用对原本紊乱的代谢产物有着怎样的影响,这一研究需要依附于代谢组学。代谢组学对缺血性脑卒中的研究是通过代谢产物的定量分析,为其病因病机和中药疗效提供物质解释。代谢组学起步较晚,其运用于中医药治疗缺血性脑卒中,除了为发扬中医药治疗优势做贡献外,还为中医治病提供了一套综合分析的集成技术,其发展对设备和技术的要求有着较高的要求。想要在代谢组基础上对缺血性卒中甚至于整个脑病系统的研究有更好的发展,除了代谢组学本身的进步外,还要求研究者运用这一技术对缺血性脑卒中中进行全方位的研究,充分发挥代谢组学的优势,使中医药更好地服务于人类健康事业。

参考文献

- [1] 刘贝,梁生旺. 代谢组学在缺血性脑卒中研究中的进展[J]. 中国临床药理学与治疗学,2014(7):828-834.
- [2] 李可建,孟令军,马丽虹. 缺血性卒中“病机-证候-治法-方药”体系构建[J]. 山东中医药大学学报,2008(6):449-451.
- [3] 周瑜,方锐,王国佐,等. 益气活血方治疗缺血性脑卒中的Meta分析[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2015(7):1537-1545.
- [4] 潘艳,解永星. 脑脉泰胶囊治疗缺血性卒中40例体会[J]. 中国医药指南,2010(12):75-76.
- [5] 植昌嘉,黄大红,陈浦,等. 针灸配合中药熏药对80例缺血性脑卒中患者肌力改善的临床疗效观察[J]. 四川中医,2014(4):155-157.
- [6] 黄晓晨,宿树兰,郭建明,等. 代谢组学在中医药若干科学问题研究中的应用与思考[J]. 中草药,2014(2):147-153.
- [7] 蒋振,张欣,王含彦,等. 代谢组学技术在食管癌标志物研究中的应用[J]. 中国细胞生物学报,2017(2):238-243.
- [8] 袁芳芳,王永兴,杨琳. 代谢组学及相关技术的应用研究进展[J]. 浙江畜牧兽医,2016(6):15-17.
- [9] 赵珊,王鹏程,冯健,等. 代谢组学技术及其在中医药研究中的应用[J]. 中草药,2015(5):756-765.
- [10] 蓝晓艳,王苏平,孙正武,等. 脑卒中的代谢类生物标志物研究进展[J]. 脑与神经疾病杂志,2016(8):525-529.
- [11] 吴青,吕永楠,徐万洲. 血浆D-二聚体检测对急性缺血性脑卒中的临床意义[J]. 微循环杂志,2014(4):73-74.
- [12] 孟胜喜,霍清萍,王兵,等. 代谢组学技术在中医药防治缺血性脑血管病研究中的应用[J]. 中医杂志,2016(17):1515-1518,1521.
- [13] 马梅,徐艳. 益气健脑方联合针刺治疗恢复期缺血性脑卒中疗效及对患者ET-1与CGRP水平的影响[J]. 中国现代医学杂志,2015(30):57-61.
- [14] 刘利娟,周德生,童东昌,等. 脑梗死缺血再灌注损伤机制与内质网应激[J]. 中华中医药学刊,2016(9):2217-2221.
- [15] 郭峻杰,张敬,刘宁. 代谢组学在中医药复杂理论体系研究中的应用[J]. 世界最新医学信息文摘,2015(81):20-21.

中医药治疗中风先兆的研究进展

黄洁¹, 姚宝农²

(1. 广西中医药大学, 广西 南宁, 530001;

2. 广西壮族自治区钦州市中医院, 广西 钦州, 535000)

[关键词] 中风先兆; 中医药疗法; 综述; 学术性

[中图分类号] R277.733 [文献标识码] A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2018.09.080

中风先兆是中风出现的早期征兆, 其临床表现为一过性的眩晕、肢体麻木、语言蹇涩、视物模糊、口眼歪斜、吞咽困难、嗅觉异常等。西医学认为本病是由于局部脑或视网膜病缺血引起的短暂性神经功能缺损, 其致病机制有微栓子学说、脑血管痉挛学说、血液成分、血流动力学改变等。研究表明本病发病后2~7d内为中风的高危期, 若能在此期遏制其进一步发展, 就能有效预防中风病的发生。现将近10年来中医药治疗中风先兆的研究进展综述如下。

1 病因病机

中风先兆与中风病病因病机大体相通, 只是致病程度及阶段的差异。其病因病机经历了从内虚邪中为主的外风学说至内风学说, 再到内外风并重的这一不断认识的发展过程, 总以气、虚为本, 风、火、痰、瘀为标, 此6项因素相互夹杂, 内外因合而致病。现代医家对中风先兆也有了进一步的阐述。张树泉^[1]认为气机失调是中风先兆发病的关键环节, 痰瘀阻窍是基本病机, 气阴两虚是重要病机, 在情志、饮食、气候等因素的作用下而诱发。赖祥林教授认为忧思劳累, 元气受损, 或年迈力衰、正气虚弱, 或嗜酒喜甘、房劳不节, 脏腑气血亏虚而致阴阳失调, 气血逆乱, 或夹风, 或夹痰, 或夹火, 或夹瘀, 遂发病^[2]。王荣等^[3]以为人逾四十, 气血不足, 脾运失司, 聚湿生痰, 又因气不行血致瘀, 痰瘀互结, 郁而发热, 引动风阳而发为中风先兆。又可因气血亏虚致脾胃升降之枢失常, 肝失疏泄导致气机升降逆乱而发病。邱保国教授论治本病从肝入手, 肝郁日久化火, 肝火旺盛伤

阴耗血, 肝阴阳失调, 肝阳化风, 气血逆乱上犯于脑, 其病理基础为血瘀^[4]。郝姗姗等^[5]认为脑血管狭窄、高龄、高血压均是导致中风先兆最终发展为中风的危险因素。

2 临床治疗

2.1 中药汤剂治疗 中风先兆证型主要以风痰阻络、肝风内动、气虚血瘀为主, 各医家在此基础上不断延伸, 治以经验方或自拟方均取得了较好的疗效。焦富英等^[6]选取风痰阻络型中风先兆患者, 治疗组予以赤芍、川芎、地龙、三七为主的息风通络汤, 对照组给予小剂量肠溶阿司匹林(0.1g/次, 每晚睡前), 实验结果显示治疗组总有效率、基本痊愈率、显效率均显著高于对照组。息风通络汤通过抗凝、降纤、溶栓、缓解血管痉挛等作用而适用于中风先兆各个致病环节。张统帅等^[7]观察肝风内动型中风先兆患者48例, 自拟潜阳息风汤加减治疗, 总有效率达86.6%, 认为该方具有息肝风、调畅气血的作用。国素梅^[8]自拟补气行血汤治疗气虚血瘀型中风先兆患者, 连续治疗14d后, 治疗组脑血管血流动力学水平改善幅度较阿司匹林组明显, 认为该方通过改善血液黏稠度, 增加脑供血, 加强机体抗氧化能力而发挥作用。徐谦等^[9]通过Meta分析表明补阳还五汤干预气虚血瘀型中风先兆的有效率高于对照组, 其具有抗血小板聚集, 扩张微血管的作用。彭星铭^[10]采用清热解毒化痰之加味黄连解毒汤治疗热毒炽盛、痰热互结型高血压病中风先兆患者, 治疗组总有效率明显优于对照组, 该方还具有降低血压的作用。

[16] 中医方证代谢组学学术思想概述——黑龙江中医药大学王喜军教授团队介绍[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2016(5):707-713.

[17] 刘进财. 缺血性脑卒中中医辨证分型与血清同型半胱氨酸(Hcy)水平相关性分析[D]. 济南: 山东中医药大学, 2015.

[18] 李晓军, 刘兢, 郑永强, 等. 缺血性脑卒中中医证型与血浆同型半胱氨酸水平的相关性研究[J]. 中医药学报, 2016(4): 124-126.

[19] 周定军. 益气化痰口服液对缺血性脑卒中患者血清Hcy水平的影响[J]. 湖北中医杂志, 2016(7):36-37.

[20] 马玉兰, 张凤青, 郭丽霞, 等. 自拟益气活血方联合西药治疗

缺血性脑卒中恢复期对患者血清相关因子水平的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2015(7):99-100.

[21] 雷亚玲, 刘擎, 罗翌. 中医药靶向神经血管单元治疗急性缺血性脑卒中的临床思考[J]. 中国中西医结合杂志, 2013(9):1276-1280.

[22] 涂佳玉, 阿基业, 文红梅, 等. 通塞脉微丸干预缺血性脑中风大鼠的脑组织代谢组学研究[J]. 中国药理学通报, 2011(10):1467-1471.

[23] 郭琳, 周才秀, 刘骏. 中医药治疗缺血性脑卒中研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2009(12):307-308.

(收稿日期:2017-12-26)

第一作者:黄洁,女,2015级硕士研究生,研究方向:中风病的中医治疗、康复与预防

通讯作者:姚宝农,男,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:中风病的中医治疗、康复与预防