

三七总皂甙干预血管性痴呆危险因素的研究进展

黄芳

(广西中医学院 2004 级硕士研究生 南宁 530011)

关键词:三七总皂甙;血管性痴呆;脑血管病;危险因素;综述

中图分类号:R 749.13

文献标识码:A

文献编号: 1671-4040(2006)05-0088-03

血管性痴呆 (vascular dementia, VD) 是指脑血管病变引起的脑损害所致的痴呆。VD 是继 Alzheimer 病 (AD) 之后第二常见的痴呆。VD 的病因涉及两个方面,即脑血管病和危险因素。其危险因素包括脑血管病的危险因素 (如高血压、高血脂、心脏病、糖尿病、普遍性动脉硬化及吸烟等)、卒中、缺血性脑白质病变、高龄及受教育程度低等。

三七为五加科植物三七 *panax notoginseng*(BURK.)F.U. Chen 的干燥根。主产于云南、广西等地,野生或人工栽培。其性甘、微苦、温,主入肝、胃、大肠经,具有化瘀止血、活血定痛的功能。其中三七总皂甙 (PNS) 是其主要有效成分,近年来,随着三七在临床的广泛运用,其可治疗血管性痴呆的效用引起了研究者的关注,研究发现 PNS 能有效改善 VD 病人脑供血、减轻缺血所致的病理损害,因而能使 VD 病人的认知功能迅速改善^[1]。本文就近年来三七总皂甙对 VD 危险因素干预的临床应用研究概述如下:

1 临床应用研究

1.1 对高血压和动脉粥样硬化的影响 高血压和动脉粥样硬化的病理生理过程与血管性痴呆的病因密切相关。高血压可导致各种血管损伤与病变,而动脉粥样硬化形成的危险因素如高血脂症、吸烟和糖尿病均有增加个人发生血管性痴呆的机率^[2-3]。由于高血压和动脉粥样硬化是导致脑血管损伤和病变的主要因素,因而这些痴呆病人有很高的心血管疾病死亡的危险性。曾福仁^[4]等观察三七皂甙单体 2A-1-1 对高血压患者血小板钙内流的影响,并探讨其对血小板受体操纵性钙通道 (ROC) 的作用,发现三七皂甙单体 2A-1-1 可通过抑制高血压患者血小板 ROC,减少钙内流,从而降低其血小板活性。血管平滑肌细胞 (VSMC) 异常增殖在动脉粥样硬化、血管成型术后再狭窄、冠状动脉搭桥术后静脉桥闭塞的发生发展过程中起重要作用,如何防止 VSMC 异常增殖是治疗上述病变的关键问题^[5]。李朝红^[6]等通过用分子生物学、生物化学方法观察体外培养的血管平滑肌细胞在一定的三七总皂甙浓度作用下,血管平滑肌细胞的细胞外信号调节激酶磷酸化及细胞增殖的变化得出结论:三七总皂甙通过细胞外信号调节激酶磷酸化途径是引起细胞增殖的机制之一。提示三七总皂

甙可以有效地防治高血压和动脉粥样硬化。

1.2 对栓塞性疾病的影响 来自身体各部位的栓子 (血管中异常的固体、液体、气体),随血流经颈内动脉或椎动脉进入颅内,阻塞脑部血管,引起相应供血区脑组织缺血坏死,出现脑功能障碍等各种栓塞性疾病。如此导致的脑栓塞约占脑卒中的 15%~20%。史以菊^[7]等观察三七皂甙及三七皂甙单体 (Rb1、Rg1) 对大脑中动脉栓塞 (MCAO) 后脑血流量 (CBF) 及脑组织超微结构的影响发现:Rb1 和 PNS 400mg/kg 能明显增加 MCAO 区 CBF,其机理可能与扩张血管有关;Rb1、Rg1、PNS 有减轻脑缺血坏死作用,其机理可能与提高脑细胞内超氧化物歧化酶 (SOD) 活力、降低细胞内 Ca^{2+} 及 NO 含量有关。黄海虹^[8]研究发现:使用三七总皂甙治疗视网膜中央静脉栓塞可使血栓溶解,改善闭塞血管的循环和灌注,加快凝血吸收和有利于视功能的恢复,疗效较满意。这表明三七总皂甙可以对栓塞性疾病有一定的疗效。

1.3 对脉管炎的影响 脑部多种脉管炎可能伴有一般性脑病、记忆丧失和行为学改变等症状,因而可以归入痴呆分类中。这类疾病在病理学上共同的特征是血管壁的炎症、坏死、纤维化、管腔狭窄与继发的血栓形成、闭塞及梗死。陶勇智^[9]等和黄克江^[10]等通过研究三七总皂甙对血栓闭塞性脉管炎得出:三七总皂甙在临床上治疗血栓闭塞性脉管炎较常规疗法而言,具有时间短、用量小、恢复快的特点。以上研究提示三七总皂甙具有治疗脉管炎的作用。

1.4 对胶原血管病的影响 系统性红斑狼疮 (SLE) 是最常见及中枢神经系统的胶原血管病,SLE 的中枢神经系统 (CNS) 损害症状可分为以下几类^[11]:弥漫性症状 (40.9%)、局灶性症状 (23.7%)、抽搐 (24.7%)、头痛 (10.8%)。SLE 对神经系统的损害如颅神经病、脑血管意外和舞蹈症,反映了局部疾病病变,而广泛的损害如意识混乱状态、急性谵妄、妄想和其他一般性脑功能障碍是很常见的,并且也常有痴呆。魏睦新^[12]等在西药治疗 SLE 的基础上,不分证型地加用三七,发现不论是临床症状还是免疫学指标和血液流变学指标,都明显优于单纯使用西药组。这表明了三七总皂甙可在一定程度上更好地治疗 SLE 患者。

[16]李柳宁,刘伟胜,徐凯,等.中医辨证施治结合化疗对中晚期非小细胞肺癌预后因子的影响[J].中国中西医结合杂志,2003,23(8): 575~579

[17]王毓敏,乔卉,谢广茹,等.岩舒注射液合并化疗治疗非小细胞肺癌的疗效观察[J].天津中医,2000,17(4):11~12

[18]王云杰,黄立军,张志培,等.康莱特注射液治疗原发肺癌的临床研究[J].现代肿瘤医学,2006,14(1):36~37

[19]刘鲁明,吴良村,林胜友,等.参麦注射液对非小细胞肺癌化疗减毒作用的观察[J].浙江中西医结合杂志,2000,10(6):322~324

[20]谭晓云,李金彩.平消胶囊联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌临床观察[J].湖北中医杂志,2005,27(4):29~30

[21]宫昭艳.抗瘤冲剂结合化疗治疗晚期非小细胞肺癌 48 例[J].中国民间疗法,2005,13(4):44~45

[22]邹浩生.仙露冲剂结合化疗治疗非小细胞肺癌 35 例[J].南京中医药大学学报(自然科学版),2000,16(2):124

[23]刘嘉湘.肺癌的中医药治疗进展[J].中国肿瘤,2002,11(6):327

(收稿日期:2006-01-06)

1.5 对脑卒中的影响 卒中一直是公认的 VD 的危险因素,特别是左半球卒中,流行病学研究发现,左侧大脑半球损伤的 VD 患者占 VD 发病率的 35.2%。脑卒中后痴呆的发生机制复杂,一般认为卒中后的病灶损害了脑组织的结构,而结构的变化进一步引发特定部位脑组织功能的下降,最终导致了痴呆。左半球卒中成为 VD 的原因,较为一致的观点是这些区域集中了与学习、记忆功能有关的大量神经核团及神经纤维,故此半球的病理损伤极易导致痴呆^[13]。文施坊^[14]等和原滨莉^[15]等发现三七总皂甙对治疗脑梗死具有较好的临床价值,其疗效明显优于传统治疗方法,且副作用小。而且 PNS 具有多项药理作用,既是治疗脑梗死较为理想的药物,又可用于预防脑梗死,值得临床推广。

1.6 对糖尿病的影响 目前,对糖尿病可能引发 VD 的机制普遍认为,一方面是糖尿病的高糖状态增加血液的黏稠度,影响了脑部的血液流变学;另一方面,糖尿病导致脑部物质代谢紊乱、微血管玻璃样变、大血管的动脉粥样硬化,使管腔变小影响了局部的脑组织血流供应,局部脑组织出现缺血或缺氧,发生神经细胞退行性变,从而引发痴呆。但糖尿病如何促使痴呆发生的具体机制现在还不十分清楚。罗鹏^[16]研究发现:三七总皂甙能有效改善微循环,营养末梢神经,对糖尿病周围神经病变的治疗有良好疗效,值得在临床实践中推广。张润香^[17]等研究发现红细胞及血小板聚集变化在 2 型糖尿病血管并发症的发生发展过程中有重要意义,而三七总皂甙具有抑制红细胞及血小板聚集,阻止并发症发生发展的作用。

1.7 对心肌梗死的影响 心肌梗死通常是动脉硬化的最终结果。心肌梗死后充血性心力衰竭、心律失常等并发症才是决定其作为 VD 危险因素和导致痴呆更为直接的因素。充血性心力衰竭引起的心输出量下降,及心律失常引起的间断性低血压或血压下降,都能引发脑部低灌注,成为脑缺血的直接原因。脑部低灌注可使对缺血较为敏感部位的脑组织因脑缺血导致神经细胞死亡,特别是由终末动脉供应的深部脑组织的神经细胞更易发生这一变化^[18]。戎顺水^[19]等发现在老年急性心肌梗死患者中,无论溶栓与否,合并应用三七总皂甙可减少住院期心肌再梗死率和 AMI 后心绞痛伴 ST-T 缺血性改变发生率。沈央^[20]等通过对 PNS 脂质体的生理适应性及其对心脑血管的保护作用研究发现:PNS 脂质体具有良好的生理适应性,对实验性心肌梗死和脑缺血 - 再灌注均有较好的保护作用。

1.8 对脑白质疏松症的影响 脑白质疏松症(LA)是由多种原因引起的脑白质异常改变的一组临床综合征。俞鸣^[21]发现:LA 的损伤程度与 VD 发生率呈正相关,LA 分级愈高,痴呆的程度愈重。脑白质的主要供养动脉为终末动脉,其供血特点是垂直的短分支灌注,吻合支少,不能建立侧支循环。另外成人白质血流量较灰质血流量少,血管的调节能力也差,当各种原因造成灌注压下降时,首先殃及的是脑白质,当白质损伤后可引发同侧皮质总代谢率下降,造成皮质功能减退。另外脑室旁的白质纤维多由额叶投射纤维组成,因此白质病变可延伸至额叶,引发精神运动下降,逐渐形成痴呆。而三七总皂甙可扩血管,改善微循环,清除氧自由基和抑制炎症反应,从而对脑白质产生保护作用,减少损伤^[22]。

1.9 其他 血液高凝状态患者在体内容易聚合成血栓,然后随着血液流动堵塞大脑或者别的部位,是其后发展 VD 的危险因素。王阶^[23]等通过三七总皂甙对高黏血症患者血小板活化分子表达和血小板聚集的影响发现:PNS 具有显著降低血小板表面活性、抑制血小板黏附和聚集、抗血栓形成、改善微循环等作用,临床证候疗效亦优于阿斯匹林。另外,PNS 有显著镇静作用并能协同中枢抑制药的抑制作用,这种中枢抑制作用部分是通过减少突触体谷氨酸含量来实现^[24]。PNS 对化学性和热刺激性引起的疼痛均有明显镇痛作用,且 PNS 是一种阿片肽样受体激动剂,不具成瘾副作用^[25]。PNS 可以显著增强小鼠学习和记忆能力,对亚硝酸钠及 40%乙醇造成的小鼠记忆不良均有不同程度对抗作用^[26]。

2 展望

中医对 VD 病因病机的深入探索,认为其以精气亏虚为本,风火痰瘀为标,是本虚标实的病证,并提出“毒损脑络”是 VD 发病的主要环节。从现代医学关于脑缺血后 VD 发生的损伤级联反应的“神经毒”与“毒损脑络”为中西医结合的切入点,经过多学科联手进行深入科学地研究,从临床、实验均已证实了这一假说的科学性,为解毒扶正法治疗血管性痴呆提供了重要的科学依据。近年来,三七总皂甙在血液系统、心脑血管系统、神经系统、免疫系统、物质代谢系统以及抗炎、抗衰老、抗肿瘤等多方面均有较好的疗效,这对三七总皂甙多方面的临床应用奠定了基础。而三七作为广西、云南的地道药材,药用价值高,资源丰富,为临床提供了治疗的良药,并可促进当地的经济,其发展前景不容小觑。

参考文献

- [1]王霞,黎晓斌.血栓通注射剂治疗血管性痴呆临床观察[J].井冈山医学学报,2003,10(8):46-47
- [2]Del Ser T,Bermejo F,Portera A, et al. Vascular dementia. A clinicopathological study [J]. J Neural Sci, 1990, 96: 1-17
- [3]Gorelick PB, Brody J, Cohen D, et al. Risk factors for dementia associated with multiple cerebral infarcts. A case control analysis in predominantly African-American hospital-based patients [J]. Arch Neurol, 1993, 50: 714-720
- [4]曾福仁,尹松梅,周文胜,等.三七皂甙单体 2A-1-1 对高血压患者血小板钙内流的影响[J].南华大学学报·医学版,2005,33(2):203-206
- [5]Li C, Xu Q. Mechanical stress-initiated signal transductions in vascular smooth muscle cells[J]. Cells Signal, 2000, 12(7):435-445
- [6]李朝红,徐清波,谢富康,等.三七总皂甙经细胞外信号调节激酶信号通路诱导血管平滑肌细胞增殖 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2005, 13(S): 1-4
- [7]史以菊,聂恒环,邢国庆,等.三七皂甙对大脑中动脉栓塞性脑缺血的影响[J].中国临床药理学与治疗学,2000,5(2):150-153
- [8]黄海虹.血塞通治疗视网膜中央静脉阻塞[J].中西医结合眼科杂志,1998,16(3):174
- [9]陶勇智,林启星,王亚光.血塞通与血容量补充药治疗血栓闭塞性脉管炎的临床观察[J].人参研究,1998,10(3):36-37
- [10]黄克江,刘乃英.血塞通注射液股动脉注射治疗脉管炎 36 例[J].中医药信息,2001,18(3):40
- [11]朱以诚,崔丽英.系统性红斑狼疮累及中枢神经系统的临床分析(附 93 例报告)[J].中国神经精神疾病杂志,2001,27(6):427-429
- [12]魏睦新,沈友轩.活血化瘀疗法在系统性红斑狼疮治疗中的运用[J].中医研究,2001,14(4):35-36
- [13]郭国际.血管性痴呆与脑梗塞部位及触发因素相关探讨[J].脑与神经病杂志,1998,6(2):88-89

脂肪肝的影像学研究现状及进展

徐小平¹ 龙建新¹ 陶学伟² 熊江琴¹ 刘雄飞¹ 魏竣¹

(1 江西省南昌市第二医院 南昌 330003; 2 江西省肿瘤医院 南昌 330029)

关键词: 脂肪肝; 影像学; 研究进展

中图分类号: R 816

文献标识码: A

文献编号: 1671-4040(2006)05-0090-03

随着人民生活水平的提高,脂肪肝的发病率显著上升,已成为仅次于病毒性肝炎的第二大肝病,引起了医学专家的高度关注。脂肪肝不是一个独立的疾病,它是由多种疾病和原因引起的肝脂肪性变、脂肪浸润,在此基础上可发生脂肪性肝炎、肝纤维化,甚至肝硬化、肝癌,因此对脂肪肝早发现、早诊断及早治疗显得尤为重要。脂肪肝的定性、定量诊断及疗效评价依赖于影像学检查,包括 BUS、彩超、CT、MRI、SPECT、DSA 以及经皮肝穿刺活检等。现就脂肪肝的影像学研究现状及进展情况做一综述。

1 病理学特征

当肝细胞内脂肪蓄积超过肝湿重的 5%,或组织学上每单位面积发现 1/3 以上肝细胞脂肪变性时,称为脂肪肝。根据肝脏脂质含量占肝湿重的比率或肝活检组织病理切片脂肪染色镜检,可将脂肪肝分为轻度(含脂肪 5%~10%或每单位面积见 1/3~2/3 的肝细胞脂变)、中度(含脂肪 10%~25%或 2/3 以上肝细胞脂变)和重度(含脂肪 25%~50%或以上,或几乎所有肝细胞均发生脂肪变)三型。根据肝组织病理学变化,可将脂肪肝分为三个时期,Ⅰ期为不伴炎症反应的单纯性脂肪肝,Ⅱ期为伴有汇管区炎症和纤维化的脂肪性肝炎,Ⅲ期为脂肪肝伴肝小叶内纤维组织增生乃至完全纤维化假小叶形成即脂肪性肝硬化。

2 影像学研究

2.1 BUS BUS 对脂肪肝非常敏感,当肝脂肪变性累及 10%,BUS 即能检测到异常,累及到 30%时能检测出脂肪肝,累及 50%时则检测敏感性达 90%。亦有报道认为,在非纤维化的肝脏中,超声诊断脂肪肝的敏感性达 100%^[1]。声像图一般将脂肪肝分为均匀(弥漫)型、非均匀型、局限型三型。

BUS 缺乏定量指标,各医师操作技术及判定标准不一,

[14]文施访,王士列,李年春. 血塞通治疗脑梗塞 42 例疗效观察[J]. 实用临床医学,2005,6(2): 22
[15]原滨莉,雒晓玲. 血塞通注射液治疗脑梗塞 36 例疗效观察[J]. 现代中医药,2005,15(3): 31~32
[16]罗鹏. 血塞通治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 中国误诊学杂志,2005,5(1): 84~85
[17]张润香,胡春松,陈五一. 2 型糖尿病患者红细胞和血小板聚集变化及络泰对其的影响[J]. 江西医学院学报,2005,45(2): 64~65
[18]David L, Nyenhuis PHD, Philip B, et al. Vascular Dementia: A contemporary review of epidemiology, diagnosis, prevention, and treatment [J]. Journal of the American Geriatrics Society, 1998, 46(11): 1 437~1 448
[19]戎顺水,朱志远,张东庆,等. 溶栓疗法结合血塞通治疗老年急性心肌梗死临床观察[J]. 上海中医药杂志,2002,36(7): 11~12
[20]沈央,方晓玲. 三七总皂苷脂质体的生理适应性及其对心脑血管的保护作用[J]. 中国临床药理学杂志,2004,13(5): 269~273
[21]俞鸣. 脑白质疏松症病情分级与血管性痴呆发生率的关系[J]. 现

代实用医学,2005,17(6): 367~368
又受超声仪质量和患者皮下脂肪厚度影响,使诊断可靠性受限制。在上世纪 90 年代初,曾用衰减系数高低反映肝脂肪含量,若其均值超过 0.65dB/(cm•MHz)即可诊断脂肪肝^[2]。声学密度定量技术为近年来出现的一项新技术,利用其射频信号中的背向散射积分值可以诊断脂肪肝^[3~4]。正常肝近场声学密度值小于 18DB,轻度均匀性脂肪肝 18~22DB;中度为 22.1~26DB;重度则大于 26.1DB。声学密度测定是常规超声技术的发展与延伸,将其用于均匀性脂肪肝的诊断,能为临床提供一项数字量化、标准化的新指标。

2.2 彩色多普勒超声 有学者用彩色多普勒超声通过肝脏动力学研究来探讨脂肪肝的诊断。宋维等^[5]用彩超评价脂肪肝的肝脏灌注状况,以求定量评价脂肪肝。结果表明:肝脏 CT 值与肝动脉流量和多普勒灌注指数呈非常显著负相关,与门静脉流量、总肝流量和肝动脉阻力指数呈非常显著正相关,其中以多普勒灌注指数相关性最好。多普勒灌注指数 = 肝动脉流量 / 总肝流量,肝动脉阻力指数 = (收缩期最大血流速度 - 舒张期最低血流速度) / 收缩期最大血流速度。史丽雅等^[6]研究表明:肝静脉血流频谱形态改变,流速减低,肝固有动脉阻力指数增加,血流频谱加速度时间延长,门静脉血流速度减低,可作为无创性早期诊断脂肪肝的观察指标。

2.3 CT CT 是评价脂肪肝的重要检查手段,与 BUS 比较,CT 敏感性较低但特异性高,且对局灶性脂肪肝判断的准确性远高于 B 超。研究表明,CT 不仅能对脂肪肝的程度、范围和脂肪含量作出估计,而且可以替代肝活检定量法^[7]。

脂肪肝的 CT 表现为肝密度(CT 值)降低,低于脾脏,即肝 / 脾 CT 值的比值小于 1^[8],由于 CT 值的高低与肝脂肪沉积量呈明显负相关^[9~10],故可以根据肝、CT 值降低的程度来评估脂肪肝的严重程度,从而进行定量分析。Pamilo 等^[11]对

代实用医学,2005,17(6): 367~368
[22]刘继明,郭桂云,朱海献. 脑白质疏松症全脑保护治疗临床症状及 CT 改变相关研究[J]. 菏泽医学专科学校学报,2005,17(1): 6~7
[23]王阶,许军,衷敬柏,等. 三七总苷对高黏血症患者血小板活化分子表达和血小板聚集的影响 [J]. 中国中西医结合杂志,2004,24(4): 312~316
[24]Benishin CG, Lee R, Wang LCH, et al. Effects of ginsenoside Rb1 on central cholinergic metabolism [J]. Pharmacology, 1991, 42: 223~229
[25]Cicero AF, Vitale G, Savion G, et al. Panax notoginseng (Burk) effects fibrinogen and lipid plasma level in rats fed on a high-fat diet [J]. Phytother Res, 2003, 17: 174~178
[26]Jin SH, Park JK, Nam KY, et al. Korean red ginseng saponins with ratios of protopanaxadiol and protopanaxatriol saponin improve scopolamine-induced learning disability and spatial working memory in mice [J]. Ethnopharmacol, 1999, 66: 123~129