

芳香类中药吸嗅疗法改善认知功能障碍研究进展

林依人 张彪

(南京中医药大学附属医院, 江苏南京 210029)

摘要 认知功能障碍在中医学中属“健忘”“痴呆”等范畴,历代医家各有论述,中医学认为心脑相通,均为本病重要的病位,而鼻与心脑均息息相通,故鼻腔吸嗅给药可治疗心脑神机失用的健忘、痴呆。相关研究也证明芳香类中药可以通过嗅觉通路达到改善学习、记忆等认知功能的目的。嗅觉与认知的密切相关性为改善认知功能的研究提供新思路,同时也提示通过嗅觉通路给药,尤其是芳香类物质吸嗅或可成为早期预防或延迟认知功能障碍的新途径,在认知功能障碍的治疗领域必将具有广阔的前景。

关键词 芳香类中药 吸嗅投药 嗅觉通路 认知功能障碍 综述

中图分类号 R749.1

文献标志码 A

文章编号 1672-397X(2017)09-0078-04

嗅觉系统与认知功能相关的脑区之间存在着密切的联系,通过嗅觉通路给药可成为潜在的治疗认知功能障碍的有效途径。而芳香类中药的吸嗅疗法有望开辟认知功能障碍治疗的新领域。现将研究进展概述如下。

1 认知功能障碍的基本概念及中医学认识

认知功能涉及记忆、计算、定向、执行、语言等领域,当其中一个以上功能缺损,则称认知功能障碍。其中,轻度认知功能障碍(MCI)存在认知功能缺损但未达到痴呆程度,介于正常与痴呆之间;痴呆是一组后天获得、持续存在的严重智能缺损综合征,影响患者职业、社会功能和日常生活^[1],以阿尔茨海默病(AD)、血管性痴呆(VaD)和混合性痴呆最常见。

认知功能障碍在中医学中属“健忘”“痴呆”等范畴,历代医家各有论述。病因病机方面,健忘及痴呆病位均在脑,涉及心肝脾肾失调,均可由肾精不足、气血亏虚或痰瘀痹阻脑络致脑失充养、髓减脑消、神机失用;其中,痴呆尤以肾虚为主。故健忘、痴呆均多以肾虚为本,痰浊、瘀血为标。

2 认知功能障碍与嗅觉相关性研究

AD是一种缓慢进展的神经系统退行性疾病,其病理改变主要为脑区(以颞、顶和前额叶为主)神经元变性, β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)沉积形成细胞外老年斑(SP),同时出现细胞内神经元纤维缠结(NFT),海马锥体细胞空泡变性,神经元缺失,脑内乙酰胆碱(ACh)水平迅速下降。SP和NFT的出现和增高,是AD两大病理特征。在疾病进程中,大脑各部位受累顺序和程度不同,早期的SP和NFT主要位于嗅球、嗅束、前嗅核、梨状皮层以及邻

近的结构。DJORDJEVIC等^[2]的研究表明,在MCI患者进展为AD之前,嗅觉障碍已经存在。嗅觉障碍是AD早期症状,是认知障碍的简单反映,甚至可能比认知功能障碍出现得更早。

刘智斌等^[3]研究损毁嗅球对AD模型大鼠学习记忆功能的影响程度,结果发现单纯损毁嗅球能够降低正常大鼠的学习记忆功能,但尚不能达到痴呆程度,表明单纯损毁嗅球的方法可以低程度地影响大鼠的学习记忆能力。兰希福^[4]利用简易智能评估表(MMSE)、蒙特利尔认知评估表(MoCA)、社会功能调查表(FAQ)等神经心理学量表以及史尼芬嗅觉棒筛查测验(SSST)等嗅觉测试分别对MCI组和健康对照组患者进行评估,结果发现MCI组嗅觉与神经心理学评分密切相关,故嗅觉功能测试可能是MCI诊断的敏感指标。李晓菲等^[5]运用MoCA和该调查自行设计的简易嗅觉定量测试方法对观察对象进行认知功能及气味识别阈值检查,发现气味识别能力与执行、记忆功能相关;气味识别测试可用作临床认知功能损害的初筛方法。以上研究均说明认知功能障碍与嗅觉密切相关。

3 吸嗅芳香类中药治疗神志病的历史概况及中医学机制

中医古籍医籍中不乏采用吸嗅等鼻腔内给药治疗神识不清病证的记载。如《华佗遗书》记载:“起卒死,以葱根二两,瓜蒂二分,丁香十四粒,为末,吹一字入鼻中,男左女右,须臾即活。”张仲景《金匱要略》杂疗方中载:“尸蹶,脉动而无力,气闭不通,故静而死也。治方:菖蒲屑纳鼻两孔中吹之。”葛洪在《肘后备急方》中载有用皂荚、葱白、薤汁、半夏、菖蒲等

基金项目:补肾益智方联合冰菖散吸嗅治疗老年轻度认知功能障碍随机对照研究(BJ16018)

药物或吹或塞或灌鼻以救“卒中恶死”“卒死尸厥”等急症。危亦林在《世医得效方》中用“通关散”(细辛、薄荷叶、牙皂去子、雄黄)吹鼻治疗“卒暴中风、昏塞不省、牙关紧闭”,用细辛末吹鼻治疗暗风卒倒、不省人事。朱丹溪在《丹溪心法》中载有“中风初卒倒昏仆,不知人事,急以皂角末或不倒散于鼻内吹之,就提顶发,立苏。”《万病回春》治疗“中风,痰厥,昏迷卒倒,不醒省人事欲绝者,以牙皂去皮弦一两,生半夏藜芦各五钱,细辛苦参各两钱,研细末,每用少许吹入鼻内,候有嚏可治,无嚏不治”。《医宗必读》中记载“凡中风昏倒……急用牙皂、生半夏、细辛为末,吹之鼻内。”《和济局方》中载有“通关散,治卒中,不省,吹鼻,即苏。”明代异远真人创制了“当门吹鼻丹”,以治疗跌损昏迷不醒者。清代吴师机在《理瀹骈文》中收集了历代鼻腔给药疗法:中风不省人事可用巴豆油、皂角末烧烟熏鼻;夏季辟暑除秽可用玉枢丹(山慈菇、五倍子、千金子霜、红芽大戟、麝香)涂鼻;中暑挟虚晕厥可用沉香、檀香烧熏开窍即醒;血闷晕死,用红花同醋煎熏鼻自醒。吹鼻法处方多用皂角、细辛,辅以踯躅花、藜芦,药料研末,口含水吹鼻中,急救多用;吸嗅法将药煎汤,令病人吸嗅蒸气,或烧烟熏鼻,虚症多用;塞鼻法用棉纸包裹药末塞入鼻腔,用于给药时间较长的疾病,达到长效作用。

中医基础理论认为人体在结构、功能、病机上相互影响、不可分割,故五官九窍与整体息息相通。《素问·五脏别论》曰:“五气入鼻,藏于心肺,心肺有病,而鼻为之不利也。”阐述了鼻与心肺的生理、病理关联。另一方面,鼻与脑密切相关,如陈士铎在《辨证录》中有“鼻窍通脑”之说,王清任在《医林改错》中亦有“鼻通于脑,所闻香臭归于脑”的记载。“心为神之主、脑为神之体”,心脑相通,均为本病重要的病位,而鼻与心脑均息息相通,故鼻腔吸嗅给药可治疗心脑神机失用的健忘、痴呆。

4 芳香类中药吸嗅给药的嗅觉通路传导机制

人体嗅觉的产生是通过嗅觉通路实现的,位于鼻黏膜中的嗅细胞接受、辨别不同的气味刺激,由此产生神经冲动经嗅神经传入嗅球,嗅球神经元发出的纤维再经嗅束将信号传至外侧嗅纹,终止于嗅中枢,位于海马旁回钩的内侧部及其附近即为人体产生嗅觉的主要区域。由于海马与学习记忆功能密切相关,故而传入海马的嗅觉冲动所产生的嗅觉相关记忆可引起神经突触重塑,直接参与学习记忆信息识别和储存,从而起到提高记忆的效果。

王敏等^[6-7]发现芳香物质茉莉挥发油可经嗅觉通路,通过增加内嗅皮质区的5-羟色胺(5-HT)和多巴胺(DA)等单胺类神经递质的表达来加速内嗅皮质区神经元的再生;廖凯^[8]发现丰富嗅觉刺激能促进空间学习记忆和情感记忆能力,且短期和长期

的丰富嗅觉刺激可能分别通过激活PKA、CaMKII及CREB信号途径来提高学习或记忆能力。

杭天依等^[9]对比健康志愿者在静息状态下和吸嗅芳香物质如丁香酚和花梨木精油状态下的18F-氟代脱氧葡萄糖(18F-FDG)正电子发射计算机断层摄影(PET)扫描显像,分析数据发现吸嗅芳香精油后,额叶、眶额叶皮质、内侧颞叶、边缘系统扣带回等区域出现显著激活,表现为右侧大脑半球激活较为明显。这项研究除了反映PET-CT是研究人类嗅觉与脑功能联系的重要方法,更证实了芳香物质能够经嗅觉通路引起情绪、学习记忆相关脑区的激活。

5 芳香类中药吸嗅改善大脑功能的研究

5.1 改善大脑学习记忆能力的研究 嗅质或气味能通过嗅觉通路影响并改善脑功能,孙伟^[10]为了探讨嗅质改善嗅觉认知及其机制,通过神经行为学观察及相关动物基因表达检测确定嗅质丁香酚(EG)能够改善小鼠对EG的嗅觉认知能力;EG干预能够诱导小鼠嗅上皮和体外嗅觉感觉神经元(OSNs)的mOR-EG基因表达。牛文民等^[11]用EG嗅觉吸入的给药方法,并以损毁嗅球作对照,发现EG刺激嗅觉能够显著提高痴呆大鼠学习记忆功能^[12-13]。需要指出的是,嗅觉传导通路的完整性是这些疗效实现的前提。宋娟等^[14]对VD模型组、EG治疗组、假手术组和正常对照组大鼠分别行Morris水迷宫实验,测定空间学习记忆能力后对比发现EG吸嗅可改善VD模型大鼠的学习记忆障碍。杭天依^[15]应用EG和柠檬醛作为嗅觉刺激,通过PET-CT技术对其影响下的大脑活化水平进行比对和处理,并将结果与AD患者的脑葡萄糖代谢减低脑区进行比较。结果显示,气味物质在颞叶内侧边缘系统,眶额叶皮质等区域引起明显活化,证实气味物质的吸嗅引起了情绪相关脑区唤醒,并且这一作用是通过嗅觉通路实现。结合前期动物实验结果,说明气味物质的吸嗅可能起到改善人类记忆能力和调节情绪的效果。

操礼琼^[16]制作嗅上皮毁损模型C57BL/6鼠并观察芳香物质迷迭香精油吸嗅后对该鼠学习记忆能力的影响,检测吸嗅前后该鼠海马CA1区即早基因(c-fos)和胆碱酯酶(AchE)、谷氨酸受体(GluR1)的变化情况,发现迷迭香精油通过嗅觉途径改善C57BL/6鼠学习记忆能力;迷迭香精油吸嗅改善该鼠的学习记忆可能与海马CA1区相关;海马CA1区AchE和GluR1的变化可能介导了迷迭香精油改善该鼠的学习记忆能力。吴章福^[17]采用改良的双侧颈总动脉结扎法建立慢性大脑灌注不足引起的血管性痴呆大鼠模型,给予该大鼠吸嗅迷迭香复合精油后发现迷迭香复合精油通过嗅觉途径能够改善慢性长期脑缺血所致的血管性痴呆大鼠学习记忆功能,减轻海马区神经细胞损害,乙酰胆碱转移酶(ChAT)阳性细胞表达

明显增加,对VD有治疗作用。窦云龙等^[18-19]也采用同样方法制备大鼠血管性痴呆模型,给予该鼠迷迭香吸嗅后发现迷迭香吸嗅对VD大鼠的学习记忆障碍有明显的改善作用;迷迭香改善VD大鼠的学习记忆能力可能与增加海马内5-HT和GABA的含量有关。

贺利敏等^[20-21]结合随机对照实验、Morris水迷宫观察及免疫组化检测发现吸嗅辛夷挥发油亦可通过维持海马、杏仁核和下丘脑的5-HT和DA含量稳定来增强自闭症模型昆明鼠的学习记忆能力,从而进一步提示了芳香类中药经嗅觉通路预防和治疗AD的可能性和价值。刘莉茵等^[22-23]则通过实验发现,另一种芳香物质薄荷醇也可以通过嗅觉通路降低大鼠海马区AChE和GluR1的表达量,从而明显提高大鼠的学习记忆能力,此项研究也开辟了治疗AD的新领域。

5.2 改善大脑其他相关功能的研究 未维等^[24]的实验证明厚朴、白芷、石菖蒲这三味中药分别制成的鼻吸嗅剂均可以不同程度地降低中暑大鼠的血压。张晓霞等^[25]发现吸入麝香开窍剂(人工麝香、檀香、冰片、青木香、沉香、苏合香油、川芎、红花、牛膝等)可通过提高抗氧化酶蛋白活性和改善椎-基底动脉的供血来减轻缺血性卒中患者的意识障碍。芳香开窍中药(白芷、细辛、辛夷、川芎、苍术、菖蒲、没药、麝香、薄荷脑、冰片)组成的吸嗅剂可改善创伤性脑损伤患者的脑组织血供情况及预后,促进神经恢复,其机制可能也是芳香类中药对脑缺血、缺氧有保护作用^[26-29]。方文恒等^[30]的实验亦证明大鼠吸嗅薄荷醇精油、迷迭香精油、薰衣草精油后可明显缩短麻醉觉醒时间。徐金勇等^[31]通过实验发现,ZnSO₄损毁小鼠的嗅上皮后可以导致抑郁样行为,丁香酚、OAD-01吸入可以缓解小鼠的抑郁样行为,其机制可能是通过调节5-HT等神经递质以及神经环路的可塑性而实现的;刘扬等^[32]经实验证明香兰素吸嗅4周可以改善CUMS导致的大鼠抑郁样行为,其机制可能是经嗅觉通路提高脑内5-HT、DA水平所实现。王冬^[33]发现常规康复治疗结合迷迭香吸嗅具有改善脑梗死后认知障碍患者的认知功能及日常生活活动能力的近期疗效,可提高康复治疗效果。

综上所述,吸嗅芳香类中药具有开窍醒神、改善学习记忆功能、抗抑郁等作用,其机制可能与芳香类中药通过嗅觉通路刺激相关脑区,改善脑缺血、抗氧化、调节相关神经递质的水平有关。

6 结语

从古至今,芳香类中药吸嗅治疗神志病或认知功能障碍均有迹可循。相关研究也证明芳香类中药可以通过嗅觉通路达到改善学习、记忆等认知功能的目的。嗅觉与认知的密切相关性为改善认知功能的研究提供新思路,同时也提示通过嗅觉通路给药,尤其是芳香类物质吸嗅或可成为早期预防或延迟认

知功能障碍的新途径,在认知功能障碍的治疗领域必将具有广阔的前景。

参考文献

- [1] 中国防治认知功能障碍专家共识专家组.中国防治认知功能障碍专家共识[J].中华内科杂志,2006,45(2):171.
- [2] DJORDJEVIC J, JONES-GOTMAN M, DE SOUSA K, et al. Olfaction in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J].Neurobiology of Aging, 2008, 29(5):693.
- [3] 刘智斌,牛文民,杨晓航,等.损毁嗅球对痴呆大鼠学习记忆功能影响作用的实验研究[J].陕西医学杂志,2009,38(1):17.
- [4] 兰希福.轻度认知功能障碍病人嗅觉功能减退的临床研究[D].青岛:青岛大学,2010.
- [5] 李晓菲,徐心.气味识别能力与认知功能关系的临床观察[J].中华临床医师杂志(电子版),2013,7(10):4319.
- [6] 王敏,卞林翠,贺利敏,等.嗅球摘除后大鼠内嗅皮质区神经元变化的实验研究[J].神经解剖学杂志,2016,32(2):211.
- [7] 王敏.嗅球摘除后大鼠内嗅皮质区神经元的形态学观察及茉莉挥发油干预后的变化[D].合肥:安徽医科大学,2016.
- [8] 廖凯.嗅觉刺激对学习和记忆的影响及其机制的研究[D].武汉:华中科技大学,2011.
- [9] 杭天依,徐金勇,汪世存,等.PET-CT成像在吸入芳香剂对嗅觉脑功能影响中的作用[J].安徽医科大学学报,2013,48(4):423.
- [10] 孙伟.嗅质丁香酚改善嗅觉认知及其机制的探讨[D].合肥:安徽医科大学,2008.
- [11] 牛文民,刘智斌,杨晓航,等.丁香酚刺激嗅觉对痴呆大鼠学习记忆功能影响的实验研究[J].陕西医学杂志,2008,37(12):1585.
- [12] 牛文民,刘智斌,杨晓航,等.针药合用刺激嗅觉系统对血管性痴呆模型大鼠学习记忆及大脑边缘叶CCK-8含量的影响[J].山东中医药大学学报,2009,33(5):425.
- [13] 牛文民,刘智斌,杨晓航,等.针药合用刺激嗅觉系统对血管性痴呆大鼠学习记忆功能及海马自由基系统的影响[J].浙江中医药大学学报,2010,34(5):740.
- [14] 宋娟,高晓平,李光武,等.丁香酚吸嗅对血管性痴呆模型大鼠学习记忆障碍改善的实验研究[J].安徽医药,2012,16(3):299.
- [15] 杭天依.芳香物质经嗅觉通路激活人脑区的影像学观察[D].合肥:安徽医科大学,2013.
- [16] 操礼琼.迷迭香精油通过嗅觉通路改善C57BL/6鼠的学习记忆的实验研究[D].合肥:安徽医科大学,2013.
- [17] 吴章福.改良2-V0法制备的大鼠VD模型及迷迭香复合精油改善其学习记忆的实验研究[D].合肥:安徽医科大学,2012.
- [18] 窦云龙,高晓平,李光武.迷迭香吸嗅对血管性痴呆大鼠学习记忆及海马内5-羟色胺含量的影响[J].中国康复医学杂志,2013,28(7):657.
- [19] 窦云龙.迷迭香吸嗅对血管性痴呆大鼠学习记忆及海马内5-HT和GABA含量的影响[D].合肥:安徽医科大学,2013.

丹参多酚酸盐的临床及实验研究进展

陈素枝¹ 陈文军² 檀金川²

(1.天津中医药大学研究生院,天津050011;2.河北省中医院,河北石家庄300193)

摘 要 丹参多酚酸盐是从丹参中提取的有效水溶性成分,广泛用于心脑血管疾病的治疗,随着对其研究的增多,发现丹参多酚酸盐还具有保护肝、肾、肺的作用,且可以治疗肿瘤、胰腺炎、结肠炎、糖尿病及其并发症、突发性耳聋、眩晕、强直性脊柱炎、帕金森综合征、银屑病关节炎、腰椎间盘突出症等疾病。对于丹参多酚酸盐的研究有望打破传统治疗心脑血管疾病及肝肾保护作用,探求一切可能的治疗领域及作用机制,使丹参多酚酸盐可以得到进一步的开发与利用。

关键词 丹参多酚酸盐 治疗应用 药理学 综述

中图分类号 R282.710.5

文献标志码 A

文章编号 1672-397X(2017)09-0081-05

丹参始载于《神农本草经》,列为上品,有“一味丹参,功同四物”的美誉,具有活血调经、祛瘀止痛、凉血消痈、清心除烦、养血安神的功效。丹参多酚酸盐是从丹参中提取的以丹参乙酸镁为主的丹参多酚酸盐类化合物,可通过抗氧化损伤、抗血小板聚集、抗血栓形成、改善循环、促进内皮细胞迁移、促进血管生成等多种途径发挥作用。根据现有的文献可知,丹参多酚酸盐不仅能够治疗心脏、脑血管疾病,还广泛地应用于治疗肾脏疾病、肺系疾病、肝脏疾病,且能有效治疗突发性耳聋、眩晕、强

直性脊柱炎、帕金森综合征、银屑病关节炎、腰椎间盘突出症等疾病。其应用广泛,疗效显著,越来越成为研究的热点,现将丹参多酚酸盐的临床应用及实验研究进展概述如下。

1 心脏疾病

1.1 心绞痛 一项丹参多酚酸盐治疗不稳定型心绞痛的Meta分析,结果显示丹参多酚酸盐联合常规治疗在整体临床症状、心电图的改善方面,以及血清NO、ET血管舒缩因子水平改善方面均优于单纯使用常规治疗^[1]。刘玥等^[2]对注射用丹参

- [20] 贺利敏.自闭症小鼠神经行为学观察及辛夷挥发油对其学习记忆行为影响研究[D].合肥:安徽医科大学,2016.
- [21] 贺利敏,李光武,王敏,等.辛夷挥发油经嗅觉通路改善自闭症模型昆明鼠学习记忆能力及其神经递质含量[J].神经解剖学杂志,2016,32(4):507.
- [22] 刘莉茵,方文恒,陈君,等.薄荷醇吸嗅对大鼠学习记忆及海马区乙酰胆碱酯酶及谷氨酸受体1表达的影响[J].国际药理学研究杂志,2012,39(3):238.
- [23] 刘莉茵.薄荷醇吸嗅改善大鼠空间记忆能力及海马区AChE与GluR1表达的研究[D].合肥:安徽医科大学,2011.
- [24] 朱维,李飞,杨中林,等.7种中药鼻吸嗅给药后对中暑大鼠血压的影响[J].亚太传统医药,2013,9(5):13.
- [25] 张晓霞,冯毅,于凤华,等.嗅法治疗缺血性脑血管病伴意识障碍的临床研究[J].北京中医,2002,21(4):199.
- [26] 姜涛,蒋剑平,周水晶,等.芳香开窍药嗅吸剂对急性颅脑创伤患者脑组织血供情况的影响及预后[J].浙江中医药大学学报,2013,37(12):1400.
- [27] 姜涛,周水晶,蒋剑平,等.芳香开窍药嗅吸剂对颅脑创伤患者血液黏度的影响[J].浙江中西医结合杂志,2013,23(10):814.
- [28] 姜涛,黄李法,周水晶,等.创伤性蛛网膜下腔出血应用芳香开窍药嗅吸剂对患者血流变学的影响[J].浙江创伤

外科,2014,19(2):164.

- [29] 姜涛,周水晶,蒋建平,等.质子磁共振波谱分析创伤性蛛网膜下腔出血患者应用芳香开窍药嗅吸剂后脑代谢的变化[J].浙江中医杂志,2014,49(1):15.
- [30] 方文恒,徐金勇,任振华,等.精油对全麻大鼠促醒效应的实验研究[J].安徽医药,2011,15(11):1338.
- [31] 徐金勇,蔡荣凤,李光武,等.嗅质通过嗅觉通路改善小鼠抑郁样行为的实验研究[C].中国解剖学会2011年年会论文集,2011:73.
- [32] 刘扬,许慧,徐金勇,等.香兰素吸嗅对大鼠抑郁样行为及脑单胺类神经递质的影响[J].中风与神经疾病杂志,2014,31(7):606.
- [33] 王冬.迷迭香吸嗅在脑梗死后认知障碍中的临床观察[D].合肥:安徽医科大学,2014.

第一作者:林依人(1992—),女,硕士研究生,研究方向为老年认知障碍。

通讯作者:张彪,医学博士,主任中医师,硕士研究生导师。zhangbiao1969@163.com

收稿日期:2017-03-25

编辑:傅如海