

血瘀证与 NF- κ B 信号通路的相关性探讨[※]

● 胡小勤* 周 蓓 王 强 吴燕春

摘 要 血瘀证见于多种疾病,是一种综合性的病理状态,形成机理非常复杂。研究证明,血瘀证形成与炎症反应、免疫失调关系密切。NF- κ B 通过调控众多靶基因的转录表达而在免疫应答、炎症反应等许多生理学过程中发挥重要作用。血瘀证与 NF- κ B 信号通路从理论和实验中的研究结果表明: NF- κ B 信号通路在血瘀证形成中扮演重要角色。血瘀证与 NF- κ B 信号通路的相关性探讨,将进一步揭示血瘀证炎症、免疫机制的分子生物学基础,深化血瘀证形成机理的研究。

关键词 血瘀证 NF- κ B 信号通路 理论探讨

证候本质的研究一直是中医基础理论研究的重要内容。血瘀证见于多种疾病,是一种综合性的病理状态,形成机理非常复杂。研究证明,血瘀证形成与炎症反应、免疫失调关系密切^[1]。现代医学认为,NF- κ B(核因子- κ B)信号通路在机体的免疫应答、炎症反应等方面发挥重要作用^[2,3]。信号通路的研究对象是机体的调控网络,是整体观指导下的生物分子间相互作用及其传递规律,符合中医学证候复杂性^[4]的特点。血瘀证与 NF- κ B 信号通路虽然分属中医学和分子生物学两个理论体系,但都与炎症、免疫密切相关。

1 血瘀证与炎症免疫

近年来,血瘀证一直是中医学和中西医结合研究中较为活跃的

领域。血瘀证与炎症反应及免疫失调密切相关,相关研究已有大量文献报道。

邵爱红等^[5]通过检测血清样本超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)与急性心肌梗死(AMI)患者血瘀证的相关性,结果发现 AMI 患者的血清 hs-CRP 表达较对照组显著升高,且血瘀证组高于非血瘀证组;血瘀证与 hs-CRP 水平呈正相关($r=0.239, P<0.05$),认为 AMI 患者具有一定程度炎症反应而在血瘀证中表达更为明显。

陈婵等^[6]探讨了气虚血瘀证与单核细胞(PBMC)的相关性及其可能的炎症机制,通过复制心肌梗死血瘀证动物模型,采用半定量 RT-PCR 技术检测模型组及假手术组动物术后第 7 天、14 天、28 天外周血单核细胞 TNF- α 、IL-1 β 、

IL-6、MCP-1 的表达情况。结果发现不同时间点模型组动物单核细胞 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、MCP-1 的表达均高于假手术组动物($P<0.05$)。认为气虚血瘀证(心肌缺血)与单核细胞活化密切相关,可能成为该证候重要的微观指标。包怡敏等^[7]通过皮下注射盐酸肾上腺素复合冰水浴造成大鼠血瘀证模型。发现模型组血清细胞因子 TNF- α 浓度与正常对照组比较显著升高,差异有统计学意义($P<0.001$)。江泳等^[8]将受试者分为阴虚热盛证、湿热困脾证、气阴两虚证、阴阳两虚证 4 组,每组之中再分成兼血瘀证和无血瘀证两个亚组,检测血浆可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)等细胞因子含量。结果兼血瘀证组 sICAM-1 浓度显著大于无血瘀证组($P<0.05$)。认为血瘀证贯穿于糖尿病始终,且与血管内皮细胞功能障碍具有相关性。

以上研究表明血瘀证与 CRP、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、MCP-1、

[※]基金项目 广西壮族自治区中医药管理局中医药科技专项课题(GZKZ10-039);广西中医药大学重点课题(ZD2010005)

* 作者简介 胡小勤,男,医学博士,教授。主要从事血瘀证临床和基础研究。

• 作者单位 广西中医药大学(530001)

sICAM-1 等炎症因子存在密切相关性。

血瘀证与免疫功能失调关系密切。刘雅等^[9]发现气虚血瘀证大鼠外周血 T 细胞亚型计数以 CD8⁺ T 的减少更为显著,3H-TdR 掺入量显著降低,肾上腺皮质功能先亢进而后又转入了抑制状态。认为气虚血瘀证动态演变过程中始终存在以 T 细胞数量、T 细胞转化能力以及 HPA 轴免疫调节功能异常为主的免疫功能失衡。张博生等^[10]对缺血性中风血瘀证患者的红细胞免疫功能进行了测定。结果表明,患者 RBC-C3bRR 明显低于正常,而 RBC-ICR 则明显高于正常,均有非常显著意义。认为缺血性中风血瘀证的发病与红细胞免疫功能减退有密切关系。

以上研究表明:血瘀证与外周血 T 细胞数量、T 细胞转化能力、HPA 轴免疫调节功能异常及红细胞免疫功能减退等相关。

马晓娟等^[11]利用表达谱芯片技术,按照单通道芯片差异基因的筛选原则,分别筛选与冠心病血瘀证和冠心病血瘀证相关的差异基因,两者共同的部分认为是血瘀证相关的差异基因。结果发现与炎症免疫相关的基因有 5 个,5 条通路涉及炎症免疫反应。认为炎症和免疫反应在一定程度上介导了血瘀证的发生发展。

2 NF- κ B 信号通路炎症免疫

NF- κ B 是一类能特异性地识别结合 DNA 的 Rel 类蛋白质二聚体转录因子。NF- κ B 家族有 5 个成员,最常见的形式是由 p65 和 p50 组成的异源二聚体。在静息细胞中,NF- κ B 与抑制性蛋白

I κ Bs 结合形成复合物,并被滞留于细胞质中而处于非活化状态;当细胞受到各种胞内外刺激时,I κ Bs 被迅速地降解,NF- κ B 得以释放并进入细胞核,从而发挥其转录调节功能。NF- κ B 通过调控众多靶基因的转录表达而在免疫应答、炎症反应等许多生理学过程中发挥重要作用^[12]。

3 血瘀证与 NF- κ B 信号通路

信号转导是当前生命科学研究的热点^[13]。目前,已有学者开始通过分析证候与信号转导通路之间的相关性来研究证候实质。如李炜弘等^[14]利用第一代功能分类基因芯片技术分析了老龄肾阳虚证与 Wnt/ β -catenin 信号通路的相关性。

关于血瘀证与 NF- κ B 信号通路的相关性,尚未见详细报道。目前有少量文献报道了血瘀证与 NF- κ B 蛋白表达之间的关系。如黄政德等^[15]发现血瘀证心肌缺血再灌注损伤(IRI)兔心肌细胞 NF- κ B 蛋白表达显著增高。本课题组在以往的研究中发现,血瘀证大鼠血管内皮细胞黏附分子 ICAM-1、VCAM-1 及炎症酶 iNOS 表达增高^[16],而这些炎症细胞因子和炎症酶的基因均为 NF- κ B 的靶基因^[17]。

血瘀证与 NF- κ B 信号通路从理论和实验中的研究结果表明:NF- κ B 信号通路在血瘀证形成中扮演重要角色。血瘀证与 NF- κ B 信号通路的相关性探讨,将进一步揭示血瘀证炎症、免疫机制的分子生物学基础,深化血瘀证形成机理的研究,也为寻找新型活血化瘀药

物作用靶点提供实验依据,同时,将为中医学证候实质研究提供方法学上的借鉴,具有重要的理论意义和应用价值。

参考文献

- [1] 李林森,田金洲,蔡艺灵,等.血瘀证生物学基础研究进展[J].山东中医杂志,2010,29(12):863-865.
- [2] ZHANG YiAn, WEI Zheng, LI Jing, et al. Molecular pathogenesis of lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue-from (auto) antigen driven selection to the activation of NF- κ B signaling[J]. Life Sciences, 2015, 58(12): 1246-1255.
- [3] Li Huang, Changjiang Weng. Encephalomyocarditis Virus 3C Protease Attenuates Type I Interferon Production and Disrupts TANK Inhibition Effect on TRAF6-mediated NF- κ B Signaling through Cleavage of TANK [J]. Scientific Program.
- [4] 郭蕾,王学伟,王永炎,等.论高维高阶与证候的复杂性[J].中华中医药杂志,2006,21(2):76-78.
- [5] 邵爱红,齐新,贾文军,等.急性心肌梗死血瘀证患者纤维蛋白原、超敏 C 反应蛋白与补体系统表达变化[J].天津中医药大学学报,2016,35(4):234-237.
- [6] 陈婵,郭淑贞,王伟,等.气虚血瘀证(心肌缺血)大鼠模型单核细胞炎症因子表达的相关性探讨[J].中医药学报,2010,38(4):16-19.
- [7] 包怡敏,赵妍,李梅,等.银杏酮酯对急性血瘀证大鼠血液流变学和免疫功能调控[J].中国中医基础医学杂志,2013,19(8):904-906.
- [8] 江泳,徐蓉娟,李红,等.血瘀证与血管内皮功能障碍的关系[J].辽宁中医药大学学报,2013,15(6):57-59.
- [9] 刘雅,李晓辉.气虚血瘀证大鼠现代医学表征及免疫功能初探[J].中医药导报,2009,15(1):4-7.
- [10] 张博生,徐运.缺血性中风血瘀证红细胞免疫功能研究[J].辽宁中医杂志,1995,22(12):529-530.
- [11] 马晓娟,殷惠军,陈可冀.血瘀证患者差异基因表达谱研究[J].中西医结合学报,2008,6(4):355-340. (下转第 45 页)

3 现代药理研究

现代药理研究表明,细辛含挥发油,其主要化学成分为甲基丁香油酚、细辛醚、黄樟醚等多种成分。细辛是一种神经阻滞麻醉剂和局部浸润麻醉剂^[9]。其药理作用具有解热抗炎、镇静、抗惊厥、免疫抑制、抗变态反应、能够强心、扩张血管、松弛平滑肌、抗病毒、平喘祛痰、局部麻醉等作用。黄樟醚是细辛的主要毒性成分,占其挥发油的8%,服用4~5g细辛粉末就会出现胸闷、恶心、呕吐等毒副反应。现代药理研究已证明^[9]:大剂量细辛挥发油对蛙鼠脑等具有先兴奋,后抑制,终因呼吸麻痹而死亡。从而证明了古人“细辛不过钱”是有一定道理的。

4 细辛过钱的用法

细辛虽然有毒,但可以通过一定的方法来降低其毒性,以确保临床用药安全。其一,可以通过延长煎煮时间来降低。有研究表明^[10]:细辛煎煮5、10、20、30、60分钟,其挥发油损失率分别为30%、38%、55%、66%、74%。煎煮时间延长,挥发油损失增加,中毒率降低。其二,药用部位可以影

响细辛的毒性。2000年版《中华人民共和国药典》明确规定:细辛药用部位为干燥全草。2005年版规定其药用部位为:干燥根及根茎。研究表明^[11]:细辛各部位均含有挥发油,其含量是:根>全草>叶,黄樟醚含量也是根>全草>叶。全草和叶作为细辛的药用部位可适当加大其用量。其三,细辛配伍使用可能会缓解其不良反应。细辛与其他药配伍使用,不仅能降低其毒性,还能增强其药效。明代倪朱谟言:“细辛,佐姜、桂能驱脏腑之寒,佐附子能散诸疾之冷,佐独活能除少阴头痛……细辛若用于热证,则必须伍寒凉药,且用量宜轻”。有报告说细辛与白芍、甘草伍用能减低其毒性。此外,细辛的毒性还可能与品种来源,采摘季节、地道药材等有关,但还未有确切证据,需更多的研究来证明。

如果不慎,出现细辛中毒,则应早期催吐、洗胃;有痉挛、狂躁等症时,可用安定或巴比妥钠;尿闭时导尿或口服双氢克尿噻。

综上,细辛单用根研末用散剂、丸剂而言,细辛不可过钱。而通过延长煎煮时间、全草入药、合理配伍等方法,细辛是可以过钱的,并可以大剂量使用。在临床

中,笔者认为,应少量递增,中病则止,胆大心细。结合患者的年龄、体质、症状、体征等辨证论治,扬长避短,择其善者而用之,充分发挥细辛高效功用,以更好地服务临床,达到防病治病的目的。

参考文献

- [1]李时珍.本草纲目(上册)[M].北京:人民卫生出版社,1985:817.
- [2]徐树楠,牛占兵.神农本草经[M].石家庄:河北科技出版社,1994(3):20.
- [3]姬春好.细辛用法用量古今考辨[J].辽宁中医药大学学报,2008,10(2):140-141.
- [4]党铎.心动过缓唯重细辛[J].中医杂志,1993,34(7):390.
- [5]江花,潘华,王明杰.王明杰治疗重症肌无力经验[J].中医杂志,2014,55(6):464-466.
- [6]石恩骏.细辛止咳平喘行水止痛通窍宣络[N].中国中医药报,2015-6-17(5).
- [7]张玉连.“细辛不过钱”是一种误解[J].中医药学报,1986,12(6):27.
- [8]高家骏.类风湿关节炎治疗概况[J].中国中西医结合风湿病杂志,1997,6(1):17.
- [9]夏丽英主编.现代中药毒理学[M].天津:天津科技出版社,2005:69.
- [10]北方.常用中药材品种整理和质量研究5册[M].北京:北京医科大学出版社,2001:91.
- [11]王智华,洪筱坤.从细辛根末与全草煎剂所含挥发油及黄樟醚的测定分析论细辛用量与剂型的关系[J].上海中医药杂志,1987,21(9):2.

(上接第62页)

- [12]Cheng Weiyang, Yuezhi Lee, Ya-Qi Qiu, et al. Study on the upstream Effectors of NF- κ B/PKC/JNK and PI3K/PDK1/PP2A/eEF2 Pathways for Tylophorine Elevated c-Jun Protein Level in Carcinoma Cells [J]. National Health Research Institutes, Miaoli.
- [13]Bang Jiangfang, Jun Yishen, Hua Zhang; et al. Effect of emodin on mobility signal transduction system of gallbladder smooth muscle in

- Guinea pig with cholelithiasis [J]. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine 2016, 9(10):991-996.
- [14]姜晓琳,张立德.脾气虚证模型大鼠中BNP介导的cAMP-PKA信号通路对bFGF表达的影响[J].中国病理生理杂志,2016,32(2):251-255.
- [15]张竞之,刘吉昌,范志勇,等.从丹皮酚对TLR-NF-KB信号通路的影响探讨高血压

- 病血瘀证的形成机制[J].广州中医药大学学报,2014,31(3):330-334.
- [16]胡小勤,陈利国,屈援.生化汤对血瘀证大鼠血管内皮细胞黏附分子表达的影响[J].中成药,2006,28(9):1330-1333.
- [17]林滢,林青.NF- κ B信号通路在肾移植排斥中作用的研究进展[J].细胞与分子免疫学杂志,2014,30(12):1341-1343.