

中风毒邪论与神经保护治疗的研究

蓝毓营, 韦必清

(广西中医学院, 广西南宁 530001)

摘要: 中风毒邪论是一种与传统中医中风病理有所不同的理论, 在中风为理想的神经保护剂, 可解决目前神经保护治疗的主要障碍, 有望成为提高中

关键词: 中风毒邪论; 解毒通络方; 神经保护治疗

中图分类号: R255.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1008-4231(2004)

尽管几十年来国内外对缺血性中风进行大量研究, 成果丰硕, 但对其治疗均无突破性进展, 急性缺血性中风发病率、死亡率及致残率高的状况仍未能得到根本改变, 成为当今世界医学一大难题。中医药治疗中风病有自己的特色, 传统治疗针对风、火、痰等, 虽然具有一定的疗效, 但疗效不甚满意且重复性差, 很不利于中医的现代化、国际化。针对这种情况, 有学者提出中风毒邪论^[1], 认为在这个理论指导下, 中医药治疗急性缺血性中风能使疗效得到大幅度提高。这个理论与现代医学神经保护治疗思想可谓不谋而合, 因此具有一定的实用价值。本文拟结合目前该领域的研究结果, 对今后的研究思路作一展望。

1 中风毒邪论的研究及其神经保护作用

中风毒邪论是中科院的王永炎院士等在传统的中风发病理论基础上, 针对临床治疗中的难点与疑惑, 提出的旨在指导临床, 提高中医中风病治疗与康复效果, 并结合现代医学对中风病缺血性损害过程研究的新观点, 是对中风病发病机制的深入认识^[1]。这个观点认为中风后产生瘀毒、热毒、痰毒等毒邪是破坏形体, 损伤脑络包括经络、孙络与络络的重要病理产物, 在辨证与方药应用方面需充分重视毒邪的作用, 这样才可使中医治疗中风急性期的疗效有望提高。

在中风毒邪论指导下形成了“毒损脑络”病机假说^[2], 认为在疾病状态下的脏腑功能和气血运行失常使体内的生理或病理产物不能及时排出, 蕴积体内过多而生成的诸如风火、痰瘀等均为毒邪, 而毒损脑络, 营卫失和, 火毒内生, 进而伤络, 脑神受损是中风脑病缠绵难复的生物学基础。在指导临床应用方面, 泄毒是提高中风疗效的关键, 解毒通络法是中风病治疗的核心环节; 在具体治疗方案中, 解毒通络法应是泄热解毒、养血和络、调和营卫方法的有机配合, 结合药性理论及临床实践经验, 形成以栀子、丹参、黄芪、天麻等配伍的解毒通络方剂。

现代研究认为, 解毒通络法治疗中风病既阻抑脑缺血级联反应的损伤, 又调动机体自身的修复能力, 作用于中风病的早期和恢复期的多个环节, 具有改善微灌流、减轻脑损害、保护神经元作用, 还能促进神经元机能联系的再建^[2]。因此认为解毒通络法具有良好的神经保护作用。

2 神经保护剂研究面临的主要障碍与发展方向

局灶性缺血性脑损伤的发生和发展是一个多因

素过程, 表现为

理机制至少包括 4 个方面: ①能量代谢障碍: 脑缺血后, 氧和血糖供应不足, 能量生成减少, 导致神经元和神经胶质细胞去极化, 突触前膜电压依赖性钙离子通道开放, 兴奋性氨基酸释放到突触间隙。另外, 突触前膜由于能量缺乏, 对兴奋性氨基酸的重摄取受到抑制, 进一步增加细胞外兴奋性氨基酸的堆积。导致钙离子大量内流, 启动神经细胞损伤的一系列病理反应, 如激活蛋白溶解酶能降解细胞骨架, 激活磷脂酶 A₂ 和环氧化酶产生氧自由基, 引起炎症反应和细胞凋亡。大量的 Na⁺ 和 Cl⁻ 进入细胞内, 水被动进入胞内引起细胞肿胀, ATP 能量合成终止, 诱导细胞坏死和凋亡。②梗死周围去极化: 由于能量供应缺乏使神经元和神经胶质细胞发生去极化, 导致谷氨酸和钾离子释放出胞; 缺血中心区的细胞出现低氧性去极化并不能复极, 而在半暗带由于保留部分再灌注, 细胞可以复极但也消耗部分能量, 同样的细胞仍可对细胞外谷氨酸和钾离子水平增加产生去极化反应, 这种重复去极化称之为梗死周围去极化。③炎症: 脑缺血后, 缺氧刺激炎症因子的基因表达, 核因子 κB、干扰素调节因子-1、血小板活化因子、TNF-α、IL-1β、内皮细胞粘附分子大量表达, 中性粒细胞与粘附分子相互作用后进入脑实质, 脑部炎症反应十分明显。大量实验提示炎症反应对缺血脑组织有损害作用。④细胞凋亡: 现已证实脑缺血过程中神经元存在两种死亡形式: 坏死和凋亡。细胞的死亡形式取决于刺激的性质和强度及细胞类型。轻度、短时间的缺血刺激常表现为凋亡。凋亡是指细胞程序性死亡过程, 涉及一系列基因的激活和表达调控。

应用神经保护剂治疗的主要目的是干预上述脑缺血发生的病理生化级联反应过程, 防止或延迟细胞死亡。随着人们对脑缺血后损伤级联反应机制的不断深入了解, 神经保护剂的研究取得了长足进步。目前缺血性脑卒中的神经保护策略主要有: ①兴奋性氨基酸受体拮抗剂: 如 MK-801 作为甲基-D-天门冬氨酸拮抗剂, 可以抑制钙离子内流, 能缩小缺血性病灶, 明显减轻神经元的损伤^[4]。②钙离子通道阻滞剂: 如尼莫地平是临床应用最广泛的钙离子通道阻滞剂, 以往认为能减轻缺血性脑损伤, 对神经元有保护作用^[5]。③抗氧化剂及自由基清除剂, 例如维生素 C。④炎症反应抑制剂。其他, 如神经营养因子、益智剂等也曾进行研究作为神经保护治

收稿日期: 2003-10-09

作者简介: 蓝毓营(1968-), 男, 广西都安人, 讲师, 硕士研究生, 主要从事中医各家学说的教学与研究。

疗的方法。尽管神经保护剂种类繁多,发现的药物数以百计,但几乎所有的神经保护剂都是动物实验有效,临床无效或效果很差,而有些药物因严重副作用,限制了临床应用^[6]。例如钙离子拮抗剂尼莫地平被用于急性缺血性脑卒中研究的神经保护剂,早期报道认为尼莫地平可以降低死亡率和提高6个月后的神经功能评分,以后的多项研究却未能重复这一结果;有些研究还发现可能因尼莫地平引起低血压而导致治疗组病情恶化,因此认为尼莫地平引起的低血压弊端远大于其神经保护的益处而临床推荐不用^[7]。再如临床试验中发现兴奋性氨基酸受体拮抗剂治疗中常伴有多种严重的精神症状,病人无法耐受,有相当多兴奋性氨基酸受体拮抗剂停用作为临床治疗。单一神经保护剂治疗急性缺血性脑卒中的不良反应,治疗剂量和疗程,治疗时间窗等多种原因是造成临床无效的关键所在^[8]。

既然脑缺血后损伤机制复杂,单一神经保护剂应用的疗效受到限制,那么联合应用作用于缺血后级联反应不同环节的神经保护剂,共同阻断脑缺血的发病机制,达到脑保护的目的,成为神经保护剂研究的新方向。在有效的治疗用药时间内联合应用不同作用机制的药物可取得协同作用,同时降低副作用,早期应用神经保护剂也可为溶栓治疗赢得治疗时间,亦能减少再灌注引起的并发症。因此,神经保护治疗和溶栓治疗联合应用以及不同作用机制的神经保护剂联合应用,是今后治疗急性缺血性脑血管疾病的方向。如Hickks等^[9]研究表明,联合应用谷氨酸受体拮抗剂与NOS抑制剂阻断脑缺血的不同途径,保护作用强于单独用药,因此认为联合用药将为脑缺血的治疗提供新途径。Liniger等^[10]应用大鼠海马切片培养的缺氧、无糖模型,缺氧30min后,分别或联合应用促进ATP生成的无氧糖酵解的高能代谢产物FBP,钙离子拮抗剂2-chloroadenosine, NMDA受体拮抗剂MK-801,兴奋性神经传递抑制剂isoflurane,自由基清除剂ascorbate,而后在有氧环境中恢复5h,对切片进行形态学分析,根据神经元存活、缺失和损伤情况进行疗效评价,证实无论是低浓度还是高浓度的MK-801与其他类型的神经保护剂联合应用,保护作用均增强,具有协同作用。而小剂量应用可有效减轻毒副作用,避免因副作用而限制药物应用。

3 中风毒邪论的研究展望

3.1 解毒通络方药的联合应用是较为理想的神经保护剂 解毒通络方中单味药研究具有神经保护作用,如黄芪、丹参的现代药理研究证实其具有抗自由基作用,降低血液粘度、抗血小板聚集、扩张血管、降低血脂和改善微循环,抑制凋亡等作用^[11,12]。黄芩、栀子配伍对大鼠局灶性脑缺血再灌注模型缺血级联反应的影响为协同增效、或减毒等复杂的现象。能改善大鼠神经功能缺损症状^[13]。当以栀子、丹参、黄芪、天麻等配伍应用的解毒通络方剂,在一些研究中发现,这些方药表现为在有效地阻抑脑缺血导致的神经元溃变、死亡,减轻缺血脑区的功能联系损害,具有良好的神经保护作用,有些甚至可诱导神经元生长相关蛋白(GAP-43)合成而促进神经突起再生,促进突触结构重建和突触素P₃₈等功能蛋白的调节,实现了损伤脑区及关联脑区良好的神经元可塑性变化^[14]。这样联合应用解毒通络的中药表现

了较为良好的神经保护作用,在急性中风治疗过程中起着协同作用。

3.2 解毒通络方作为神经保护治疗的展望 一种理想的神经保护剂应具备或尽可能具备以下特点^[15]:①降低各类缺血性卒中病人的死亡率,改善病人的功能和神经病学预后。②具有良好的利/弊比,尤其应避免心血管系统、血液系统和中枢神经系统方面副作用。③代
谢和对脑功能
使用方面、口
数上述特点,
心血管、血液、
方面,有报道
善病人的功能

当然,以 药
物完全具备理想的神经保护剂的作用,或多或少都有缺陷。解毒通络方作为中药制剂在剂型及服用生物利用度方面,临床或基础的研究仍然是空白,解毒通络方作用时间窗如何以及提高中医药方剂有效成分的利用度将是今后研究的一个课题。目前对解毒通络方的神经保护作用研究多数仍然停留在动物实验阶段,因此建立多中心、大样本、随机双盲的临床研究是很有必要的,这样才有利于提高中医中风病治疗与康复效果。

参考文献:

- [1] 王永炎.关于提高脑血管疾病疗效难点的思考[J].中国中西医结合杂志,1997,17(4):195.
- [2] 李澎涛,王永炎,黄启福.“毒损脑络”病机假说的形成及其理论与实践意义[J].北京中医药大学学报,2001,24(1):1.
- [3] 李军.脑缺血性损伤级联反应的研究进展[J].国外医学麻醉学与复苏分册,2001,22(6):364.
- [4] 冯震,张光毅.MK-801拮抗脑缺血导致的Ca²⁺/Ca MPK II活性抑制[J].徐州医学院学报,1997,17(6):554.
- [5] 张敏,王爱武,王秀云.尼莫地平对大鼠急性脑缺血再灌注损伤的保护作用[J].中国药师,2003,6(4):201.
- [6] DeGraba TJ, Pettigrew LC. Why do neuroprotective drugs work in animals but not humans[J]? Neurol Clin, 2000, 18(2):475.
- [7] Lyden P, Wahlgren NG. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2000, 9(suppl 2):9.
- [8] 李焰生.从循证医学观点评估神经保护剂在急性缺血性脑卒中治疗中的作用[J].临床神经病学杂志,2002,15(5):257.
- [9] Hickks CA, Ward MA, Swettenham JB, et al. Synergistic neuroprotective effects by combining an NMDA or AMPA receptor antagonist with nitric oxide synthase inhibitors in global cerebral ischemia[J]. Eur J Pharmacol, 1999, 381(2-3):113.
- [10] Liniger R, Popovic R, Sullivan B, et al. Effect of neuroprotective cocktails on hippocampal neuron death in vitro model of cerebral ischemia[J]. J Neurosurg Anesthesiol, 2001, 13(1):19.
- [11] 陈春富,郭述苏,冯林,等.黄芪对大鼠脑缺血血脑屏障及脑血流的影响[J].卒中与神经疾病杂志,1998,5(3):132.
- [12] 崔桂云,沈霞,张璐,等.丹参神经保护作用机制的研究[J].徐州医学院学报,2002,22(6):492.
- [13] 李传云,潘彦舒,贾旭,等.黄芩栀子配伍对大鼠局灶性脑缺血再灌注模型缺血级联反应的影响[J].北京中医药大学学报,2002,25(6):31.
- [14] 李澎涛,冀宏,黄启福,等.解毒通络方促进脑缺血损伤后神经元突起再生的研究[J].神经解剖学杂志,2002,18(4):337.
- [15] 李作汉,陈道文,赵薛旭.急性缺血性卒中的神经保护剂治疗[J].医师进修杂志,1999,22(7):15.

编辑:李兴宜

略论医籍词义的确定方法

傅海燕, 尚冰

(辽宁中医学院, 辽宁 沈阳 110032)

关键词: 中医古籍; 词义

中图分类号: H13; R2 文献标识码: A 文章编号: 1008-4231(2004)

古代汉语的一个词, 在不同的句子中有多种不同的意义。词语虽有多义性, 但是在具体的语言环境中, 词的意义却是确定的, 它只能有一种意义或用法。因此, 阅读古书时, 必须掌握一个原则, 就是根据上下文意确定词义。这个问题, 可以从四个方面来考虑。

1 参照词的上下文意和逻辑关系确定词义

①(翁)遂治装出游, 求他师而叩之(《丹溪翁传》)。②却恶卫身, 常如人君之治国(《抱朴子》)。③世有愚者, 读方三年, 便谓天下无病可治; 及治病三年, 乃如天下无方可用(《大医精诚》)。

“治”在《汉语大词典》中有“治理”、“统治”、“管理”、“整治”、“整理”、“备办”、“医治”、“平顺”等25个义项。在具体的句子中, 选择哪一个义项, 必须依据上下文意。例①“治装”与出外求学联系起来, “治”应选择“整理”的义项, 意为整理行装。例②“人君之治国”是指君王统治国家, “治”选择“统治”这一义项。例③“治”与病相关, 选取“医治、治疗”的义项。另外文中的两个“可”字, 如何选择义项是个难点。“可”在《汉语大词典》中有“许可”、“应当”、“可以”、“值得”、“符合”、“大约”等22个义项, 全句的意思是说患者读方三年后, 自认为学得很好, 什么病都不屑去治, 等到看了三年病, 才知道没有好方可以用。因此“无病可治”是没有病“值得”治, 下一句的“无方可用”才是“可以”的意思。

2 参照词在句中的语法地位确定词义

①小臣有晨梦负公以登天(《秦医缓和》)。②嘉庆十有七年壮月既望(《温病条辨》叙)。③举世昏迷, 莫能觉悟(《伤寒论》序)。④砥玉莫剖, 朱紫相倾(《本草纲目》原序)。

例①句中的“有”意义是什么, 是否是动词, 需要从语法关系上探讨。本句谓语是“梦”, 其宾语是“负公以登天”, “晨”是名词活用作状语, 介绍“梦”的时间, “有”处在主语的位置上, 应是虚指代词, 有个人, “小臣”是其范围, 即小臣中有个人。例②古代汉语中, 十以上的数被认为是整数, 十以下的数被认为是零数。在整数和零数之间要加“又”或“有”(“有”通“又”)。“十有七年”即十七年。例如: 例③“莫”既可以作否定副词, 译作不、没有, 又可以作无指代词, 译作没有人、没有谁, 需要根据上下文确定其义项。例④“能”是能愿动词, 修饰谓语“觉悟”, “莫”处在主语

的位置上, 应

“莫”用在谓语

是否定副词, 译

3 利用对文

古人行文,

用一些字数相等、结构相同的句子来体现句子的工整, 各句在相对应位置上, 使用同义、反义或意义相关的词语来避免重复。当我们对其中某个多义词的具体意义弄不清楚时, 就可利用上下句中与之相对应的词的意义来帮助判断。例如: ①寒而冷之, 热而温之, 是重加其疾。而望其生, 吾见其死矣(《大医精诚》)。②是以君子知形恃神以立, 形须神以存(《养生论》)。③鼓事外之口吻, 发言非难; 挠反掌之安危, 惑乱最易(《病家两要说》)。

例①的“而”是转折连词还是第二人称代词, 要从上下文入手, 考察它和其它词语的关系。可以看出, “而”与下文“吾”字对举, 在句中同处主语的位置, 因此“而”作代词, 你。例②“恃”与下文“须”对举, “恃”为依靠之义, 可知“须”也为依靠之义。“立”与“存”也为对举关系, 作存在解。例③“非难”是动词责难, 还是词组不难, 从上下文可以得到答案。下文“最易”是偏正词组, 所以“非难”也应是偏正词组。

4 根据具体语言环境适当引申确定词义

有些词在句中的具体意义, 在字典词典中找不到, 我们必须结合上下文, 根据这个词的本义或常用义适当灵活地加以引申。例如: ①国中治穰过于众事(《扁鹊传》)。②血脉治也, 而何怪? ③藏府治内, 经络治外(《类经》序)。④即命治人参膏, 而且促灸其气海(《丹溪翁传》)。

“治”的义项, 在《汉语大词典》中二十五项之多, 可是并不能包括所有“治”的意义。例①“穰”通“攘”, 是一种祛除邪恶的祭祀活动, 与此相应的动词应是举办、举行, 这个义项在词典中没有列出, 我们就可以根据“治”有处理其它活动的总体精神, 结合上下文意, 确定“治”为举行。例②“血脉治”是血脉正常的意思, 依据字典中“平顺”的义项, 引申为正常。“治”的宾语是“人参膏”, 因此确定“治”的意义是熬制。例③脏腑主宰体内, 经络主宰体表, “治”的意义确定为主宰。

编辑: 刘 劲

Research on the idea of toxin evil causing stroke and neuro-protective therapy

LAN Yu-ying, WEI Bi-qing

(Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi, China)

Abstract: The idea of toxin evil causing stroke is one kind of theory, which is different from the pathogenesis theory of stroke of traditional Chinese medicine. Base on this theory, the therapeutic prescription of dispelling toxin and activating meridians and collaterals is an effective neuro-protective method so as to be the key of TCM treating acute period of stroke.

Key words: the idea of toxin evil causing stroke; prescription of dispelling toxin and activating meridians and collaterals; neuro-protective therapy

收稿日期: 2003-09-22

作者简介: 傅海燕(1963-), 女, 辽宁沈阳人, 副教授, 博士, 从事医古文教学与中医文献研究整理工作。