

灯盏乙素缓解神经退行性疾病的研究进展

崔恩宁¹⁾, 唐一平²⁾, 邹智荣¹⁾

(1) 昆明医科大学基础医学院人体解剖与组织胚胎学系, 云南 昆明 650500; 2) 昆明医科大学第二附属医院神经外科, 云南 昆明 650101)

[摘要] 神经退行性疾病是一种缓慢发生、影响中枢神经组织的疾病, 以特异性的神经元细胞变性、凋亡和坏死为特征, 包括帕金森病、阿尔茨海默病、亨廷顿病、肌萎缩侧索硬化症、多发性硬化症等。尽管它们的发病机制尚不清楚, 但兴奋毒性、炎症反应、氧化应激和细胞凋亡等因素都与这类疾病的发生密切相关。以往的研究表明, 灯盏乙素是中药灯盏花中的一种黄酮类化合物, 它具有扩张微血管、增加动脉血流量、减少外周血管阻力、缓解兴奋性神经毒性、促进神经新生和抑制小胶质细胞激活等作用, 因此, 灯盏乙素能够改善中枢神经系统的损伤。就灯盏乙素对神经退行性疾病治疗作用的研究进行综述, 以促进灯盏花的开发和利用。

[关键词] 灯盏乙素; 神经退行性疾病; 中枢神经系统

[中图分类号] R338 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2021) 1B-0098-04

Scutellarin's Effect on Neurodegenerative Diseases: A Review

CUI En-ning¹⁾, TANG Yi-ping²⁾, ZOU Zhi-rong¹⁾

(1) *Dept. of Human Anatomy, Histology and Embryology, School of Basic Medicine, Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500;* 2) *Dept. of Neurosurgery, The 2nd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650101, China)*

[Abstract] Neurodegenerative diseases are a group of slow-onset diseases that affect central nervous tissue and are characterized by specific neuronal degeneration, apoptosis, and necrosis. They include Parkinson's disease, Alzheimer's disease, Huntington's disease, amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis, etc. Although their pathogenesis remains unclear, excitatory toxicity, inflammation, oxidative stress, apoptosis and other factors are closely related to the occurrence of these diseases. Previous studies have determined that scutellarin is a kind of flavonoids in traditional Chinese medicine erigeron breriscapus, which can dilate microvessels, increase arterial blood flow, reduce peripheral vascular resistance, alleviate excitatory neurotoxicity, promote neurogenesis, inhibit microglial cell activation and improve the central nervous system damage. This paper reviewed the therapeutic effects of scutellarin on neurodegenerative diseases in order to promote the development and utilization of scutellarin.

[Key words] Scutellarin; Neurodegenerative disease; Central nervous system

神经退行性疾病是临床上危险中老年人群的一类重要疾病, 包括阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩侧索硬化症、多发性硬化症等^[1]。目前, 该类疾病的发生和发展的机制不完全清楚。研究表明, 神经元细胞和髓鞘的损伤是导致该病发生的主要原因, 炎症、氧化应激、细胞线粒体功

能障碍和免疫系统的改变等是其重要的机制^[2]。由于该类疾病的治疗在临床上仍然是一个难题, 因此, 从传统中草药寻找有效的成分治疗该类疾病成为研究的热门话题。

灯盏乙素 (Scutellarin) 是从云南地区的道地药材灯盏花中提取的主要活性成分, 具有抑制炎

[收稿日期] 2020-01-21

[基金项目] 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项基金资助项目 (2018FZ001-225)

[作者简介] 崔恩宁 (1993~), 男, 山东烟台人, 在读硕士研究生, 主要从事代谢性疾病的研究工作。

[通信作者] 邹智荣, E-mail: zouzhirong2005@126.com

症^[3]、改善血流动力学^[4]等作用, 灯盏乙素在临床上通常用于治疗糖尿病并发症^[5]、腰椎间盘突出^[6]、脑缺血损伤^[7]、心绞痛^[8]和冠心病^[9]等, 灯盏乙素可潜在地应用于 AD^[10]、幽门螺杆菌感染^[11]以及作为某些癌症的抑制剂^[12]。同时, 灯盏乙素在神经退行性疾病中也发挥了广泛的作用。本文将针对灯盏乙素对神经退行性疾病的研究进展进行如下综述。

1 灯盏乙素对阿尔茨海默病的治疗作用

阿尔茨海默病 (alzheimer's disease, AD) 是一种多因素导致、与时间的延续密切相关的中枢神经系统退行性疾病^[13]。随着人口老年化不断的加剧, 该病已经成为影响老年人健康的主要问题。流行病学的调查表明, 在不同年龄的人群中, AD 的发病率不同, 年龄 65~74 岁的人群约为 10%, 75~84 岁的人群约为 17%, 85 岁及以上的人群高达 32% 以上^[14]。虽然 AD 确切致病机制迄今仍然不完全清楚, 但已经提出多种假说和推测。目前在学术界影响较大的是 β -淀粉样蛋白 (β -amyloid, A β) 瀑布学说^[15]和神经元内阻碍神经元内营养物质运输的 Tau 蛋白学说^[16]。此外, 胆碱能系统异常、炎症、氧化应激和细胞周期调节蛋白障碍等与 AD 的发生具有一定的关系^[17]。当前, 有关 AD 的研究进展较大, 但迄今无有效的方法治疗^[18]。根据所明确的 AD 发生和发展的分子机制, 临床上常用的药物包括胆碱酯酶抑制剂 (多奈哌齐、利凡斯的明、加兰他敏)、N-甲基-D-门冬氨酸受体拮抗剂 (美金刚和美金刚联合多奈哌齐)^[13]。这些药物的有效性存在个体的差异性且维持的时间有限, 其作用的原理是可以改善患者的认知功能但不能逆转病程。因此, 进一步寻找药物治疗 AD 成为研究的关键思路。研究已经发现, 灯盏乙素可通过多途径的协同作用抑制 AD 病情的进展, 但针对 AD 发生的不同机制, 灯盏乙素具有不同的治疗机理: (1) A β 学说: 灯盏乙素可抑制 A β 聚集和沉积, 改善神经母细胞瘤 (SH-SY5Y) 细胞内活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平和线粒体膜电位异常, 调节 ATP 代谢和钙离子超载, 通过介导线粒体膜通透性转换孔的开放, 改善细胞膜电位及线粒体膜电位, 抑制细胞凋亡的发生, 从而进一步减轻 A β 毒性所致的 SH-SY5Y 细胞损伤^[19-20]。灯盏乙素也可通过 IP3R-Ca²⁺ 信号通路, 下调 IP3、1, 4, 5-三磷酸肌醇受体 (inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptor, IP3R) 的含量, 抑制 A β 介导的 Ca²⁺ 内流所致的 SH-SY5Y 细胞凋亡^[21]。在 APP^{swe}

/PS1dE9 双转基因小鼠模型中, 灯盏乙素能够调控 APP、BACE1 蛋白表达, 降低 β 分泌酶活性, 减少 A β 生成^[22]。在 AD 小鼠模型中, 灯盏乙素降低淀粉样 A β 1-42 的沉积, 提高血清 A β 1-42 的水平, 减少脑组织中 A β 含量^[10]。灯盏乙素能够恢复兴奋性氨基酸与抑制性氨基酸的动态平衡, 减轻机体神经元细胞的损伤程度^[23], 也可降低谷氨酸 (glutamic acid, Glu) 结合的受体表达, 减轻 A β 所介导的 Glu 兴奋性导致的机体神经毒性^[24]; (2) Tau 蛋白学说: Tau 蛋白异常磷酸化被公认是 AD 的病理学特征之一^[25]。研究表明, 细胞周期素依赖性激酶 -5 (cyclin-dependent kinase, CDK5) 可通过与糖原合酶激酶 -3 (glycogen synthase kinase-3, GSK3) 和细胞外信号调节激酶 -2 (extracellular regulated kinase-2, ERK-2) 结合, 使 Tau 蛋白过度磷酸化而加速 AD 病程的进展。灯盏花提取物可通过升高 CDK5 对脑缺血再灌注损伤发挥神经保护作用, 与 AD 的治疗有关^[26]。灯盏乙素能抑制 Tau 蛋白过度磷酸化^[27], 在 AD 小鼠海马的组织中, p-Tau 蛋白表达水平显著升高, 给予灯盏乙素后体内的 p-Tau 蛋白明显降低^[10]; (3) 调节胆碱能神经系统: 胆碱能神经系统功能损害在 AD 的发生和发展中具有重要作用。通过对雄性 Wistar 大鼠侧脑室注射 A β , 灌胃给予灯盏乙素后发现, 乙酰胆碱对烟碱型胆碱受体 (nicotinic acetylcholine receptor, nAChR) 的 $\alpha 4$ 和 $\alpha 7$ nAChR 亚单位蛋白表达上调, 可刺激 nAChR 蛋白生成和调节胆碱酯酶 (cholinesterase, ChE) 活性^[28]。在东莨菪碱诱导胆碱能损伤动物模型中, 灯盏乙素能够抑制脑组织乙酰胆碱酯酶 (acetylcholinesterase, AChE) 作用, 提高超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活性、降低丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 含量^[29]。灯盏乙素能够降低 KM 老龄小鼠脑组织 AChE 的含量和活性, 从而改善老龄小鼠的学习记忆功能^[30]。(4) 其他学说: 在脑室注射 A β 25-35 + D-半乳糖的 Wistar 大鼠 AD 模型中, 灯盏乙素能增加 SOD, 降低单胺氧化酶 (monoamine oxidase, MAO) 活性, 减轻炎症反应导致的神经元细胞的损伤^[31]。灯盏乙素可能作为替代雌激素的候选药物之一, 通过增加突触素的表达改善 AD 的学习记忆能力^[32]。灯盏乙素可通过减少细胞内 Ca²⁺ 超载和线粒体膜电位等方式减轻 AD 的认知功能障碍^[33]。所以, 在 AD 的预防和治疗过程中, 灯盏乙素可能成为重要的候选药物。

2 灯盏乙素对帕金森病的治疗作用

帕金森病 (parkinson's disease, PD) 是继 AD 之后第二常见的中枢神经退行性疾病^[34]。临床主要症状为静止性震颤、肌强直、运动迟缓和姿势平衡障碍。同时也包括精神障碍、幻觉、嗅觉减退和快速眼动期睡眠行为障碍等非运动症状^[35]。其病理学特征主要表现为黑质多巴胺能神经元变性死亡,临床上左旋多巴仍然是 PD 治疗的主要候选药物^[36]。在灯盏乙素对 PD 的治疗应用中,已经有部分文献报道。在 PD 的动物实验中,灯盏乙素能够降低 MAO 的活性、氧化应激和炎症反应,从而减少神经元细胞坏死和凋亡^[28]。在 MPP⁺ 诱导的 PC-12 细胞损伤模型,灯盏乙素可以抑制 MPP⁺ 诱导的 PC-12 细胞周期的 G2/M 阻滞,从而改善细胞的存活率^[37]。注射脂多糖到单侧纹状体诱导 PD 大鼠模型中,灯盏乙素抑制氧化应激,降低 PD 大鼠黑质神经元细胞的损伤^[38]。灯盏乙素也可通过与单体 α -突触核蛋白 (α -synuclein, α -Syn) 的 Nac 区、C-末端残基以及原纤 α -Syn 的 C-末端残基结合,抑制 α -Syn 的聚集,减轻黑质多巴胺能神经元细胞死亡^[39]。所以,灯盏乙素在 PD 的治疗中具有一定的疗效。

3 灯盏乙素对其它神经退行性疾病的治疗作用

灯盏乙素在其它的神经退行性疾病治疗的研究报道目前比较少。但针对以白质内多发性脱髓鞘斑块为病理学特征的多发性硬化症 (multiple sclerosis, MS),已经有研究发现,给予 50 mg/(kg·d)的灯盏乙素的 MS 成年 C57BL/6 小鼠,神经元脱髓鞘显著减少,运动缺陷获得进一步改善^[40]。因此,在其它的中枢神经退行性疾病,灯盏乙素可能也具有一定的疗效,但其机制有待进一步研究。

4 小结

灯盏乙素作为传统中草药中提取的有效成分,被认为是一种有开发潜力的新的天然药物,值得我们进一步研究和利用。结合灯盏乙素的生物学活性较多、生物利用度较低和消除半衰期短的等特点。因此,在将来的研究中,可以进一步探讨灯盏乙素的给药、分布和代谢,并结合新型给药系统对灯盏乙素进行药物和剂型修饰,以期能够改善药物代谢动力学,提高生物利用度,为灯盏

乙素发挥最佳疗效提供科学的理论依据。

[参考文献]

- [1] Erkkinen M, Kim M, Geschwind M. Clinical neurology and epidemiology of the major neurodegenerative diseases [J]. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 2018, 10(4): a033118.
- [2] Cui X, Qian D, Jiang S, et al. Scutellariae Radix and Coptidis Rhizoma improve glucose and lipid metabolism in T2DM rats via regulation of the metabolic profiling and MAPK/PI3K/Akt signaling pathway [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2018, 19(11): 3634.
- [3] Luo P, Zhang Z, Yi T, et al. Anti-inflammatory activity of the extracts and fractions from erigeron multiradiatus through bioassay-guided procedures [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2008, 119(2): 232-237.
- [4] Pan Z, Feng T, Shan L, et al. Scutellarin-induced endothelium-independent relaxation in rat aorta [J]. Phytotherapy Research: PTR, 2008, 22(11): 1428-1433.
- [5] Wang J, Tan J, Luo J, et al. Enhancement of scutellarin oral delivery efficacy by vitamin B12-modified amphiphilic chitosan derivatives to treat type II diabetes induced-retinopathy [J]. Journal of Nanobiotechnology, 2017, 15(1): 18.
- [6] 钱永刚. 中药内服配合灯盏细辛注射液治疗腰椎间盘突出症临床观察 [J]. 大家健康(学术版), 2012, 6(15): 57-58.
- [7] Li Y, Lu Y, Hu J, et al. Pharmacokinetic comparison of scutellarin and paeoniflorin in sham-operated and middle cerebral artery occlusion ischemia and reperfusion injury rats after intravenous administration of xin-shao formula [J]. Molecules (Basel, Switzerland), 2016, 21(9): 1191.
- [8] Meng Z, Wu J, Zhu Y, et al. Revealing the common mechanisms of scutellarin in angina pectoris and ischemic stroke treatment via a network pharmacology approach [J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2021, 27(1): 62-69.
- [9] Zhang X, Guan J, Zhu H, et al. Simultaneous determination of scutellarin and tetrahydropalmatine of deng-yan granule in rat plasma by UFLC-MS/MS and its application to a pharmacokinetic study [J]. Journal of Chromatography B, Analytical Technologies in The Biomedical and Life Sciences, 2014, 971(15): 126-132.
- [10] Hu X, Teng S, He J, et al. Pharmacological basis for application of scutellarin in Alzheimer's disease: Antioxidation and antiapoptosis [J]. Molecular Medicine Reports, 2018, 18(5): 4289-4296.
- [11] Yu X, Zheng R, Xie J, et al. Biological evaluation and molecular docking of baicalin and scutellarin as helicobacter pylori urease inhibitors [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2015, 162(13): 69-78.

- [12] Xiong L, Du R, Xue L, et al. Anti-colorectal cancer effects of scutellarin revealed by genomic and proteomic analysis [J]. Chinese Medicine, 2020, 15(26):28.
- [13] Zhang H, Zheng Y. β Amyloid Hypothesis in Alzheimer's Disease: Pathogenesis, Prevention, and Management. [J]. Article in Chinese, 2019, 41(5):702-708.
- [14] Hebert L, Weuve J, Scherr P, et al. Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census [J]. Neurology, 2013, 80(19): 1778-1783.
- [15] Wang H, Xu X, Pan Y, et al. Recognition and removal of amyloid- β by a heteromultivalent macrocyclic coassembly: A potential strategy for the treatment of Alzheimer's Disease [J]. Advanced Materials (Deerfield Beach, Fla), 2020, 33(4):e2006483.
- [16] Mullard A. Failure of first anti-tau antibody in Alzheimer disease highlights risks of history repeating [J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2021, 20(1): 3-5.
- [17] Simunkova M, Alwasel S, Alhazza I, et al. Management of oxidative stress and other pathologies in Alzheimer's disease [J]. Archives of Toxicology, 2019, 93(9): 2491-2513.
- [18] Cummings J, Feldman H, Scheltens P. The "rights" of precision drug development for Alzheimer's disease [J]. Alzheimer's Research & Therapy, 2019, 11(1): 76.
- [19] Zhu J, Choi R, Li J, et al. Estrogenic and neuroprotective properties of scutellarin from Erigeron breviscapus: A drug against postmenopausal symptoms and Alzheimer's disease [J]. Planta Medica, 2009, 75(14): 1489-1493.
- [20] 伍棋, 王宁慧, 于燕妮, 等. 灯盏乙素参与线粒体膜通透性转换对抗 β 淀粉样蛋白毒性的体外实验 [J]. 中华病理学杂志, 2019, 48(05): 394-396.
- [21] 王豫君, 敖俊文, 于燕妮, 等. 灯盏乙素介入 IP₃R-Ca²⁺ 途径抑制 β 淀粉样蛋白诱导的神经细胞凋亡 [J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(06): 561-576.
- [22] 王豫君, 敖俊文, 郭莉莉, 等. 灯盏乙素对阿尔茨海默病小鼠脑组织 β 分泌酶途径相关蛋白表达的影响 [J]. 山东医药, 2018, 58(26): 5-8.
- [23] Tang H, Tang Y, Li N, et al. Neuroprotective effects of scutellarin and scutellarein on repeatedly cerebral ischemia-reperfusion in rats [J]. Pharmacology, Biochemistry, and Behavior, 2014, 118:51-59.
- [24] 李晓宇, 于燕妮, 郭莉莉. 灯盏乙素对 β 淀粉样蛋白诱导的神经母细胞瘤细胞谷氨酸/ γ 氨基丁酸通路的影响 [J]. 山东医药, 2020, 60(26): 1-5.
- [25] Ashton N, Hye A, Rajkumar A, et al. An update on blood-based biomarkers for non-Alzheimer neurodegenerative disorders [J]. Nature Reviews Neurology, 2020, 16(5): 265-284.
- [26] 周小爽. 灯盏花和三七提取物对脑缺血再灌注损伤的保护机制 [D]. 昆明: 昆明理工大学硕士论文, 2013.
- [27] Gray N, Morr é J, Kelley J, et al. Caffeoylquinic acids in centella asiatica protect against amyloid- β toxicity [J]. Journal of Alzheimer's Disease : JAD, 2014, 40(2): 359-373.
- [28] Guo L, Guan Z, Wang Y. Scutellarin protects against A β - induced learning and memory deficits in rats: Involvement of nicotinic acetylcholine receptors and cholinesterase [J]. Acta pharmacologica Sinica, 2011, 32(12): 1446-1453.
- [29] Savolainen-peltonen H, Rahkola-soisalo P, Hoti F, et al. Use of postmenopausal hormone therapy and risk of Alzheimer's disease in finland: Nationwide case-control study [J]. BMJ (Clinical Research ed), 2019, 364(6):665.
- [30] 魏芳, 王永丽, 韩璇. 灯盏花素对老龄小鼠学习记忆及脑组织 β -淀粉样蛋白水平的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2012, 32(07): 519-521.
- [31] Guo L, Guan Z, Huang Y, et al. The neurotoxicity of β - amyloid peptide toward rat brain is associated with enhanced oxidative stress, inflammation and apoptosis, all of which can be attenuated by scutellarin [J]. Experimental and Toxicologic Pathology : Official Journal of The Gesellschaft für Toxikologische Pathologie, 2013, 65(5): 579-584.
- [32] Shen Y, Zhang B, Pang X, et al. Network pharmacology-based analysis of xiao-xu-ming decoction on the treatment of alzheimer's disease [J]. Frontiers in Pharmacology, 2020, 11(4):595254.
- [33] Hong H, Liu G. Protection against hydrogen peroxide-induced cytotoxicity in PC12 cells by scutellarin [J]. Life Sciences, 2004, 74(24): 2959-2973.
- [34] Tysnes O, Storstein A. Epidemiology of parkinson's disease [J]. Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria : 1996), 2017, 124(8): 901-905.
- [35] Bloem B, Henderson E, Dorsey E, et al. Patient-centred management of parkinson's disease - authors' reply [J]. The Lancet Neurology, 2020, 19(11): 889-890.
- [36] Volc D, Poewe W, Kutzelnigg A, et al. Safety and immunogenicity of the α -synuclein active immunotherapeutic PD01A in patients with parkinson's disease: A randomised, single-blinded, phase 1 trial [J]. The Lancet Neurology, 2020, 19(7): 591-600.
- [37] 肖吉元, 刘海鹏, 白银亮, 等. 灯盏花素对 1-甲基-4-苯基吡啶诱导的 PC-12 细胞周期阻滞的影响 [J]. 中成药, 2015, 37(07): 1407-1410.
- [38] 郭晓红, 刘颖, 刘辉. 灯盏乙素衍元对帕金森病模型大鼠多巴胺能神经元的保护作用研究 [J]. 中国药房, 2013, 24(15): 1360-1362.
- [39] Zaidi F, Deep S. Scutellarin inhibits the uninduced and metal-induced aggregation of α -Synuclein and disaggregates preformed fibrils: implications for parkinson's disease [J]. The Biochemical Journal, 2020, 477(3): 645-670.
- [40] Wang W, Lu L, Bao T, Zhang H, et al. Scutellarin alleviates behavioral deficits in a mouse model of multiple sclerosis, possibly through protecting neural stem cells [J]. Journal of Molecular Neuroscience, 2016, 58:210-220.