

中草药及其制剂治疗阿尔茨海默病的研究进展*

宗 凯¹, 金宇燕¹, 凌庆枝², 潘炜铃¹, 刘国庆¹,

(1. 合肥工业大学生物与食品工程学院, 230009; 2. 浙江医药高等专科学校, 浙江宁波 315100)

[摘要] 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种神经系统退行性疾病,主要的病理特征是在大脑控制情绪和记忆的海马区,以及控制语言的皮质部位出现大量的老年斑和神经纤维团(NFTs)。目前AD的发病机制及药物研究已引起人们的高度重视。随着对AD致病机制的深入研究,治疗AD的药物开发研究不断取得进展。该文针对目前中草药及相关制剂治疗AD的研究进展作了简要的概述。

[关键词] 银杏; 石杉碱甲; 人参; 阿尔茨海默病

[中图分类号] R282; R742

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2010)07-0866-04

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种持续性高级神经功能活动障碍,即在无意识障碍的状态下,记忆、思维、分析判断、视空间辨认等方面出现障碍。其临床表现可综合为三大症状:日常生活能力降低,精神行为异常,认识功能障碍。而对于大脑内部分析则显示明显的病理学组织改变:老年斑(SP)和神经纤维缠结(NFT)。患者出现这种症状后平均生存期为8~10 a。目前,AD的确切病因尚未明了,一般认为是由于胆碱能系统功能下降,尤其是基底前脑胆碱能神经元进行性退变而引起神经元投射异常所致。对于AD的药物治疗目前主要有西药和中药。西药主要是采用脑血管扩张药、脑代谢改善药及促智能药,但疗效并不让人满意;相比之下,中药不但可以改善症状,提高抗病能力,不良反应也较少。因此中药治疗AD正日益受到关注。

1 AD的致病机制

AD的发病机制被认为有以下几种:①胆碱能假说;②β-淀粉样蛋白(Aβ)沉积假说;③应激适应性衰竭假说;④自由基损害假说;⑤炎症机制假说。其中“胆碱能假说”被认为是比较重要的发病因素^[1]。

早在20世纪70年代初期,DEUTSCH等就通过动物实验发现了胆碱能与记忆的形成和储存有关。而1976~1977年的3个独立实验中,研究人员发现AD患者新皮质和海马中乙酰胆碱(Ach)合成酶即胆碱乙

酰转移酶(AchE)的活性降低。进一步的研究发现,AD患者中枢神经系统的乙酰胆碱酯酶(AchE)活性和Ach的合成与释放及胆碱的摄取等多种胆碱能系统的功能均有缺陷。在形态学方面,发现AD患者基底神经核(NBM)神经元有严重的缺失及变性改变(NBM正是胆碱能神经元的主要分布区域)。1988年WHITEHOUSE等采用放射自显影技术发现AD患者大脑皮质的烟碱型乙酰胆碱结合位点的数量显著减少。上述诸方面改变均证实AD患者脑内存在多方面的胆碱能功能障碍,从而形成AD病因中的胆碱能假说。

2 中草药在AD治疗中的研究进展

2.1 银杏叶(Ginkgo biloba) 银杏叶提取物(EGB76)的主要成分是黄酮类、萜内酯类、酚酸类化合物和微量元素等,其中黄酮类占22%~27%,银杏内酯占2.8%~3.4%,白果内酯占2.6%~3.2%,能够有效清除自由基,降低Aβ诱导NO的毒性,并具有抗炎、保护神经的作用。进而改善心脑血管循环,提高患者的注意力和短时记忆等认知功能。一些国外研究也通过多种途径证明了银杏提取物对AD的治疗作用。MAZZA等^[2]在一项随机、对照、双盲的6个月的临床研究发现,EGB与第2代胆碱酯酶抑制药多奈哌齐在治疗中度AD时疗效相当,差异无显著性。由于AD患者普遍存在神经细胞线粒体DNA突变和缺失,其神经细胞线粒体DNA易受到氧化应激的损伤^[3]。研究表明,EGB具有抗氧化作用,因而能有效抑制脂质过氧化物生成^[4],并能够防止活性氧聚集。其中EGB所含的黄酮类化合物可增强超氧化物歧化酶(SOD)和过氧化氢酶(CAT)活性,通过抗氧化、清除氧自由基,减轻对神经细胞线粒体的损害^[5],从而防止AD的发生和进展。

2.2 石杉碱甲(huperzine A, Hup A) Hup A是从石杉科石杉属蛇足杉(huperzia serrata)(俗称千层塔)中

[收稿日期] 2009-07-28 **[修回日期]** 2009-09-03

[基金项目] * 合肥市科技攻关项目(基金编号:2007-10-19)

[作者简介] 宗 凯(1985-),男,安徽安庆人,硕士,研究方向:分子药理。电话:0551-2924485, E-mail: zongkai2002@126.com。

[通讯作者] 刘国庆(1963-),男,安徽芜湖人,副教授,研究方向为微生物转化与发酵。电话:0551-5785485, E-mail: liugq_168@163.com。

分离得到的一种天然新型石松类生物碱有效单体。与其他用于治疗 AD 的药物比较,由于其独特的化学结构,Hup A 具有脂溶性高,分子小,易透过血-脑屏障的特点,从而更容易发挥药效。AD 病理过程中 SP 起重要作用,其主要组成成分之一的 A β 具有明显的神经毒性,可通过氧化应激、兴奋毒性、能量耗竭、炎症反应及神经细胞凋亡等过程导致神经细胞死亡。A β 前体蛋白 APP 有 2 种代谢途径,即 α 分泌酶介导产生的非 A β 途径和 β 分泌酶介导产生的 A β 途径。前者最终产生 C 末端 APP(CTF α)和可溶性 APP(sAPP α)^[6]。其中 sAPP α 具有营养神经和保护神经的作用,可以促进神经突触生长,调控突触形成,稳定神经元中钙离子(Ca²⁺)的动态平衡等^[7]。研究发现,在灌注 A β 1~40 后形成的 AD 鼠模型中,腹腔注射 HupA 可以明显改善 A β 导致的 sAPP- α 水平下降,细胞模型实验也证实 HupA 可以提高 sAPP α 和 CTF α 的水平,降低 A β 水平^[8-9]。HupA 调节 APP 蛋白的代谢很可能是通过活化蛋白激酶 C(PKC),促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)和毒蕈碱样乙酰胆碱(mACh)受体来实现^[10]。因为在成神经细胞瘤细胞中,HupA 所介导的 sAPP α 的释放可以被上述 3 者的阻断药所阻断。而乙酰胆碱(ACh)水平的提高也可以促进 mACh 受体 m1、m3 介导的 PKC 途径,所以 HupA 可以提高 ACh 水平的作用,也有助于增加 sAPP α 的水平,进而使 AD 症状得到缓解。

2.3 六味地黄 六味地黄以熟地为君,滋肾阴以填精;山茱萸、山药为臣,以补肝脾,三补以培其本;泽泻、丹皮、茯苓三泻以治其标共为佐。主要功用是滋补肾阴。临床研究证明六味地黄能明显提高记忆力、增加反应速度,改善认知能力,这一点在 AD 的治疗上得到了应用。而降低血浆和海马中皮质酮水平,减轻皮质酮水平过高对中枢学习记忆功能多环节的损害就是六味地黄改善学习记忆功能的主要机制之一。另外,六味地黄丸还能够调节海马中与学习记忆有关基因的表达,通过作用于海马的突触传递过程,促进长时程增强(LTP)的诱生,进而发挥益智作用^[11-12]。近代药理学表明,在中医临床中被广泛应用的六味地黄汤(LW)具有抗衰老、抗氧化和清除自由基活性的作用,同时可以抗记忆缺失,改善啮齿类动物的学习能力^[13]。另外,LW 还可以增强大鼠的认知功能,促进大鼠海马齿状回神经再生^[14]。笔者以前的研究也表明,LW 具有增强中枢认知功能的作用,其作用可能是通过加强突触可塑性和海马齿状回神经递质传递而实现的。但是,对于 LW 延缓衰老、改善学习记忆的具体机制并不

十分清楚。

2.4 人参(ginseng) 中枢学习和记忆及认知功能的正常发挥与中枢胆碱能神经元有密切关系。人参的有效成分人参皂苷具有中枢拟胆碱活性和拟儿茶酚胺活性,不仅能增加乙酰胆碱的合成和释放,还能显著提高动物脑干、纹状体、海马等部位 5-羟色胺(5-HT)含量^[15]。用人参皂苷 Rg1 对 β -AP(25~35)所致小鼠拟 AD 学习记忆功能障碍的作用研究发现,Rg1 可明显改善 β -AP 所致小鼠被动回避、空间学习记忆能力及皮质海马组织活性的下降。其机制之一可能是 Rg1 提高小鼠皮质和海马组织乙酰胆碱转移酶活性,且对乙酰胆碱酯酶具明显抑制作用,使脑内乙酰胆碱含量升高,并可提高中枢 M 胆碱受体密度,从而改善小鼠学习记忆能力^[16]。人参皂苷的另一个效用就是可剂量依赖性增强海马齿状回突触传递活动和高频刺激所诱导的长时程增强,增加海马突触数等。而学习记忆的能力与海马齿状回分子层突触的数量和大小密切相关,因此通过这一途径也可使 AD 患者的记忆能力得到改善。

2.5 远志(polygala) 由于中枢胆碱能系统与学习记忆关系密切,乙酰胆碱为促进学习记忆的神经递质,胆碱能神经元的退化被认为是造成痴呆的重要病理因素,因此药物实现促智作用的途径主要是抑制乙酰胆碱酯酶的活性,减少乙酰胆碱的分解、激活突触后胆碱受体等。中药远志为远志科植物细叶远志(*Polygonatum tenuifolia* wild.)或卵叶远志(*Polygonatum sibiricum* L.)的干燥根,具有安神益智、祛痰开窍、消肿散痛之功效,常用于治疗心神不安、失眠、健忘、神经衰弱等。药理研究表明,远志总苷在抗衰老、保护脑等方面具有广泛的生理活性^[17],如远志根的水提液对肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素(IL)-1 有明显的抑制作用,进而产生对中枢神经系统的抗炎活性^[18-19],提示远志可通过改善其免疫状态而提高学习记忆能力。实验表明,远志能够明显提高模型大鼠学习记忆能力,降低模型大鼠脑组织中升高的 AChE 活性,说明远志对 AD 模型大鼠胆碱能系统功能减退有一定的治疗作用^[20]。

2.6 三七 三七是五加科人参属植物,以根部入药,具有活血止血功效。含有皂苷、黄酮、多糖、三七素和氨基酸等物质,其中三七总苷是三七主要活性成分。一般认为三七改善记忆力的原因是减少了胆碱能神经元的损失,即改善学习认知和记忆能力的机制主要与调节脑内神经递质的含量或者增加脑内神经递质受体有关。另一方面,近年来对三七的研究发现,三七具有抑制 A β 对神经细胞的毒性伤害作用,还可阻止 A β 的

产生。临床上,AD 患者服用抗氧化药(如维生素 C 等)能明显改善 AD 的症状,而三七具有抗氧化作用。研究表明,三七总苷能提高老年痴呆模型大鼠血清 SOD、CAT 和谷胱甘肽(GSH)的含量,这些抗氧化剂的增多反映三七总苷具有保护模型大鼠免受自由基氧化破坏的作用。即三七可通过抑制脑内氧化反应,减少神经细胞损伤,防止脑的老化和 AD 的进一步发展。

3 常见制剂在 AD 治疗中的应用进展

3.1 当归芍药散(DSS) DSS 源于汉代张仲景《金匮要略》,由当归、白芍、川芎、茯苓、白术、泽泻等 6 味药组成,具有泄肝补血、健脾利湿功效。以往其主要用于治疗妇科疾病,目前已用于 AD。现代药理研究显示, DSS 可促进中枢胆碱能、儿茶酚胺能系统的功能,使 Aβ 诱导的动物海马 N 型受体数目增加,提高胆碱乙酰化酶 ChAT 的活性,促进受体的合成,进而提高海马、齿状回胆碱能阳性神经纤维的数量,抑制 Aβ 聚集和纤维形成。有报道 AD 患者服用 DSS 6 个月后,智力和日常生活能力均有明显改善。总之, DSS 有上百年的临床实践及多靶点的作用优势,在 AD 的治疗中越来越受到人们的关注。

3.2 补阳还五汤 补阳还五汤由黄芪、党参、茯苓、远志、川芎等中药组成。其中黄芪、党参功擅补元气,安神增智;桂枝温通心脉、活血利水;茯苓为“治痰主药”,兼具安神;远志宁心安神,化痰通窍;赤芍、川芎不仅活血行气且有升散之性,能上行头目。全方具有益心气、通心阳、化痰通窍活血之功效,实为标本兼顾之方。中医中并无 AD 的名称,根据其主要临床表现,应归属于“神志病”的范畴。本病主要与脏腑功能失调、气血运行失常有关,特别是心气血不中、神失所养为其发生发展之本,而痰滞淤阻、机窍不利为其标。实验表明,补阳还五汤可能通过抑制 AD 脑中核转录因子抑制蛋白 α(IκB-α)的表达,使核转录因子 NF-κB 活性下降,从而调控脑组织免疫炎症细胞因子、环氧化酶 2(COX-2)和一氧化氮合酶(nNOS)等基因表达;减少中性粒细胞浸润,有效减少神经元及星形胶质细胞退行性改变,通过合理控制免疫炎症级联反应减轻脑组织神经元损伤,从而达到治疗 AD 的目的。

3.3 强脾益智胶囊 AD 属于中医学“呆症”。强脾益智胶囊并未从以往的肾治疗入手,而是立意从脾调和气血来治疗痴呆。脾本质的大量研究发现,外界食物中营养的摄取和全身输送均靠胃肠道的功能,这与中医所指胃的受纳和脾的运化,胃气衰则会影响它们的质和量从而影响气血运行原理相同。而对于中老年的临床研究发现,在总抗氧化能力下降者中,脾虚者明

显多于肾虚者,说明脾虚与总抗氧化能力之间关系十分密切。根据现代药理研究结合实验结果^[21],强脾益智方中何首乌能增加 GSH 水平从而保护脑神经元,大大增强了黄芪、人参抗氧化延缓衰老的作用,三者协同活血药物强强联手增强机体免疫力,改善记忆,治疗 AD 效果显著。

4 结束语

由于 AD 的病因学和发病机制尚未研究清楚,现有的治疗或研究方向绝大多数从某一环节或病理现象着手,无特效治疗手段或逆转疾病的药物。而就 AD 的发病机制而言,可能是多途径、多病因所致。因此,虽然目前 AD 的治疗在临床上取得了一定进展,但效果仍不令人满意。找出新的更为有效的治疗方法与药物势在必行。而中药的前景非常广阔,有待人们进一步探索研究。

[DOI] 10.3870/yydb.2010.07.011

[参考文献]

[1] KASA P,PAKONCZAY Z,GULYA K. The cholinergic system in Alzheimer's disease[J]. *Prog Neurobiol*,1997,52(6):511-535.

[2] MAZZA M,CAPUANO A. Ginkgo biloba and donepezil: a comparison in the treatment of Alzheimer's dementia in a randomized placebo-controlled double-blind study[J]. *J Neurology*,2006,13(9):981-985.

[3] AHLEMEYER B, KRIEGLSTEIN J. Pharmacological studies supporting the therapeutic use of Ginkgo biloba extract for Alzheimer's disease[J]. *Pharmaco-psychiatry*,2003,36(Suppl): 8-14.

[4] DELAGARZA V W. Pharmacologic treatment of Alzheimer's disease: an update [J]. *Am Fam Physician*,2003,68(7):1365-1372.

[5] KIM M S,LEE J I,LEE W Y, et al. Neuroprotective effect of Ginkgo biloba L, extract in a rat model of Parkinson's disease[J]. *Phytother Res*,2002,18(8):663-666.

[6] PARISIADOU L,BETHANI I,MICHAKI V, et al. Homer2 and Homer 3 interact with amyloid precursor protein and inhibit Abeta production[J]. *Neurobiol Dis*,2008,30(3):353-364.

[7] STEIN T D, ANDERS N J,DECARLI C, et al. Neutralization of transthyretin reverses the neuroprotective effects of secreted amyloid precursor protein (APP) in APPSW mice resulting in tau phosphorylation and loss of hippocampal neurons; support for the amyloid hypothesis[J]. *J Neurosci*,2004,24(35):7707-7717.

[8] ZHANG H Y,YAN H,TANG X C. Huperzine A enhances the level of secretory amyloid precursor protein and protein kinase C-alpha in intracerebroventricular beta-amyloid-(1-

- 40) infused rats and human embryonic kidney 293 Swedish mutant cells[J]. *J Neurosci Lett*, 2002, 360(1-2): 21-24.
- [9] PENG Y, JIANG L, LEE D Y, *et al.* Effects of huperzine A on amyloid precursor protein processing and beta-amyloid generation in human embryonic kidney 293 APP Swedish mutant cells[J]. *J Neurosci Res*, 2006, 84(4): 903-911.
- [10] PENG Y, LEE D Y, JIANG L, *et al.* Huperzine A regulates amyloid precursor protein processing via protein kinase C and mitogenactivated protein kinase pathways in neuroblastoma SK-N-SH cells over-expressing wild type human amyloid precursor protein 695 [J]. *Neuroscience*, 2007, 150(2): 386-395.
- [11] 周建政, 张永祥, 周金黄. 六味地黄汤对快速老化模型小鼠 (SAM) 学习记忆能力的改善作用[J]. *中国实验方剂杂志*, 1999, 5(4): 29-33.
- [12] 张永祥. 六味地黄汤现代药理学及化学的初步研究[J]. *基础医学与临床*, 2000, 20(5): 15-19.
- [13] HSICH M T, CHENG S J, LIN L W, *et al.* The ameliorating effects of acute and chronic administration of liuweidihuang pill on learning performance in rodents [J]. *Biol Pharmacol Bull*, 2003, 26: 156-161.
- [14] LEE K S, LIM B V, CHANG H K, *et al.* *Liuwei-dihuang-tang* improves spatial memory function and increases neurogenesis in the dentate gyrus in rats [J]. *Fitoterapia*, 2005, 76: 514-519.
- [15] 王晓英, 陈 霁, 张均田. 人参皂苷 Rg1 对 β -淀粉样肽 (25-35) 侧脑室注射所致小鼠学习记忆障碍的改善作用及其机制[J]. *药学报*, 2001, 36(1): 1-4.
- [16] 李泰平. 人参皂苷药理活性的研究进展[J]. *生物学教学*, 2003, 28(4): 2-3.
- [17] 陈 勤, 高晨曦, 葛礼浩. 远志皂苷对脑定位注射 A β 1-40 拟 AD 大鼠脑内神经形态病理学变化的影响[J]. *激光生物学报*, 2006, 15(3): 294-298.
- [18] 陈 勤, 曹炎贵, 张传惠. 远志皂苷对 β -淀粉样肽和鹅膏氨酸引起胆碱能系统功能降低的影响[J]. *药学报*, 2002, 37(12): 913-917.
- [19] KIM H M, LEE E H, NA H J, *et al.* Effect of polygalatenuifolia root extract on the tumor necrosis factor- α secretion from mouse astrocytes [J]. *J Ethnopharmacol*, 1998, 61: 201-208.
- [20] 穆俊霞, 李新毅. 中药远志对阿尔茨海默病大鼠模型学习记忆和胆碱酯酶活性的影响[J]. *世界中西医结合杂志*, 2007, 2(1): 18-20.
- [21] 王春英, 张兰桐. 何首乌中有效成分二苯乙烯苷的研究进展[J]. *河北医科大学学报*, 2008, 29(1): 157-160.

开口箭属植物化学成分与药理作用研究进展

申玲玲, 杜 光

(华中科技大学同济医学院附属同济医院药学部, 武汉 430030)

[摘 要] 该文主要对开口箭属植物的化学成分及其抗炎、抗菌、抗肿瘤等药理作用进行综述, 论述开口箭属植物的民间应用情况, 并展望发展前景。

[关键词] 开口箭; 化学成分; 药理作用

[中图分类号] R282.71

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2010)07-0869-03

开口箭 (*Tupistra chinensis* Bak) 原植物又名开喉箭、万年青, 多年生草本, 系百合科 (*Liliaceae*) 铃兰族开口箭属植物。药用又名岩七、竹根七、竹节参、竹根七、竹节七、牛尾七等, 约 20 种, 分布于印度及我国部分地区。我国约有 12 种, 主产于湖北三峡库区及神农架林区。医学古籍记载, 开口箭味甘微苦, 性寒; 主治

白喉、咽喉肿痛、风湿痹痛、跌打损伤、胃痛、痈肿疮毒、毒蛇咬伤、月经不调等症。

1 化学成分

对于开口箭的开发研究, 都处于起步阶段, 国内外相关报道不多, 目前国内仅对开口箭同属的其他植物, 如弯蕊开口箭、蝶花开口箭的化学成分、药理活性进行初步研究。最先是百合科植物弯蕊开口箭 (*Tupistra wattii* Hook . f.) 的根茎中分离得到 4 个新的甾体配糖体, 分别命名为弯蕊苷 (wattoside) B-E (1-4), 其中 3 个为多羟基呋甾烷型配糖体, 另 1 个为强心苷。经化学降解和光谱分析, 其化学结构分别鉴定为: 22-O-甲基-25 (*R,S*)-呋甾烷-1 β , 3 β , 4 β , 5 β , 22 ξ , 26 β -六醇- 26-O- β -D-

[收稿日期] 2009-08-16 [修回日期] 2009-10-05

[作者简介] 申玲玲 (1984-), 女, 湖北鄂州人, 在读硕士, 研究方向: 药剂学。电话: (0) 13163221228, E-mail: woodshen2000@yahoo.com.cn.

[通讯作者] 杜 光, 男, 教授, 博士生导师。电话: 027-83663641, E-mail: tjyxb@sina.com。