

◇ 综 述 ◇

传统中药对阿尔茨海默病干预作用的研究进展

王涛涛 程 娟 综述 姚余有 审校

摘要 阿尔茨海默病(AD)是一种中枢神经系统退行性疾病,致残率、死亡率高。近年来,国内外学者着重研究了传统中药对AD的干预治疗作用,并取得一定成效。现将近5年传统中药及复方制剂干预AD的研究进展做一综述。

关键词 阿尔茨海默病;传统中药; β -淀粉样蛋白;单味中药;复方制剂

中图分类号 R 338.64

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2014)03-0416-04

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)主要表现为记忆、运动、语言功能等方面的进行性损伤,主要病理特征为海马、皮质等组织出现选择性神经元丢失和变性、大量淀粉样斑块(senile plaques, SP)和富含tau蛋白的神经纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)。随着我国人口老龄化进程加剧,AD患病率逐年上升。近年来,越来越多的学者致力于利用实验和临床手段研究传统中药对AD的防治作用,寻找防治AD的安全有效途径。现将近5年来传统中药及复方制剂对AD干预作用的研究进展做一综述。

1 AD的发病机制和 β -淀粉样蛋白(β -amyloid protein, A β)

AD发病机制十分复杂,其发病机制学说有多种,主要包括A β 级联学说、tau蛋白学说、遗传因素学说、神经细胞膜代谢功能异常学说、慢性炎症学说和氧自由基导致的神经退行性病变学说等。其中A β 毒性学说在目前AD致病机制中占主导地位^[1]。近年来,有研究^[2]表明,A β 沉积是AD发病的中心环节,A β 神经毒性作用是多种因素导致AD发病的共同通路。A β 是AD患者脑内淀粉样斑块(senile plaques, SP)的主要成分,是淀粉样前体蛋白(amy-

loid protein precursor, APP)的代谢产物^[3]。APP在体内存在两种水解途径,一是在 α 分泌酶作用下裂解生成无毒性、可溶的APP- α 蛋白,在正常机体中,起到保护神经元、抗氧化和参与损伤修复等作用;二是经 β 和 γ 分泌酶作用产生A β ,A β 聚集为淀粉样斑块后会引发神经毒性作用,诱导神经元细胞死亡,从而导致AD的发生。

2 中药对AD干预作用的实验研究

中药对AD的治疗研究主要从实验室和临床两个方面开展。AD动物模型和细胞模型是实验室研究中的主要手段。可模拟AD的模型有很多,近几年A β 和转基因模型成为重点研制方向,其基本模拟了AD学习记忆能力减退、胶质细胞炎症反应和SP等病理学特征,是公认的较好模型。

2.1 单味中药及其提取物对A β 和转基因动物模型影响的研究 雷公藤是卫矛科植物雷公藤的根,Dhanasekaran et al^[4]利用APP小鼠模型证实,雷公藤提取物可通过降低小鼠脑内A β 和SP水平来减缓神经退行性变化。雷公藤氯内酯醇是从雷公藤中分离出来的单体成分,陈龙飞等^[5]发现其可抑制AD大鼠脑内一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)的过度表达及一氧化氮的过度产生,减轻神经炎症,保护神经元。银杏叶提取物含有多种活性成分,研究^[6]证明银杏叶提取物可通过增强核转录因子c-Rel及抗凋亡蛋白Bcl-xL表达抑制海马神经元凋亡和改善AD大鼠学习记忆能力。研究^[7]表明银杏内酯B亦有拮抗A β 引起的海马神经元细胞凋亡的作用。人参皂苷Rg1是传统中药人参根茎的提取物,研究^[8-9]表明人参皂苷Rg1能显著改善转基因AD大鼠空间学习记忆力,通过调节APP代谢过程和降低AD大鼠脑内A β 沉积改善神经元细胞病理改变。人参皂苷Rg2与Rg1分子结构相似,武聪等^[10]研究证明Rg2对AD大鼠海马神经元结构和突触素表达均有保护作用。石杉碱甲是从中草药千层塔中分离得到的一种生物碱单体,Ratia et al^[11]利用AD小鼠模型证实石杉碱甲可通过激活蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)/促分裂原活化蛋白激酶

2013-05-20 接收

基金项目:安徽高校省级自然科学基金项目(编号:KJ2011Z161);安徽省自然科学基金(编号:1208085MH145)

作者单位:安徽医科大学公共卫生学院,合肥 230032

作者简介:王涛涛,女,硕士研究生;

姚余有,男,副教授,硕士生导师,责任作者,E-mail: yaoyanqi71@aliyun.com

(mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路和增加糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK3 β) 磷酸化水平,来改善小鼠的认知能力。利用 APP/ γ -分泌酶转基因小鼠模型发现,石杉碱甲也可通过抑制由 A β 引起的小鼠大脑中 ATP 下降和线粒体肿胀来起到保护神经的作用^[12]。此外, Ishrat et al^[13] 发现姜黄素可明显改善 AD 大鼠的认知能力缺陷。红景天提取物可促进 AD 大鼠受损神经修复和降低海马组织内氧化逆境程度^[14]。芍药醇能减轻 A β 引起的海马病理损伤和脑皮质细胞凋亡,改善 AD 大鼠学习记忆能力^[15]。三七提取物黄酮苷通过抑制半胱天冬氨酸蛋白酶-3 (Caspase-3) 激活和 A β 聚集,抑制细胞凋亡^[16]。总之,单味中药在动物模型上对 AD 的干预作用机制主要涉及降低 A β 和 SP 水平、抑制 Caspase-3 激活和氧化应激程度、增强 Bcl-2 表达及激活 PKC/MAPK 信号通路。

2.2 单味中药及其提取物对细胞模型影响的研究

单味中药及其提取物对细胞模型影响的研究报道很多,现将效应显著或机制确切的代表性研究报道做一总结。Wang et al^[17] 研究发现,姜黄素通过抑制环氧化酶-2 (cyclooxygenase, COX-2) 和胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 表达、增强过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor γ , PPAR γ) 表达和抑制核转录因子 NF- κ B 移位减轻 A β 引起的星形胶质细胞炎症反应。Lv et al^[18] 利用 COS-7 细胞模型证实,志远可显著降低 A β 分泌和抑制 APP 分裂酶活性。红景天苷对 A β 作用于人神经母细胞瘤细胞 (SH-SY5Y) 引起的氧化应激有保护效应,其机制涉及诱导多种抗氧化酶,下调促凋亡蛋白 Bax 和抑制 MAPK 磷酸化^[19]。黄连素可保护双氧水诱导的 PC12 细胞凋亡^[20]。总之,单味中药在细胞模型上对 AD 的干预作用机制主要涉及抑制 COX-2 和 GFAP 表达及 A β 分泌和 APP 分裂酶活性、增强 PPAR γ 表达和下调 Bax 表达。

3 复方制剂对 AD 干预作用的实验研究

3.1 脑益康 主要由何首乌、知母和石菖蒲等组成,可通过增强 AD 大鼠额叶皮质中胆碱乙酰基转移酶 (choline acetyltransferase, ChAT) 和蛋白磷酸酯酶 2A (protein phosphatase 2A, PP2A) 的表达及抑制 Caspase-3 和 GSK3 β 的表达,减轻 AD 大鼠 tau 蛋白的过度磷酸化^[21]。

3.2 复方参归汤 主要由枸杞、巴戟天、丹参、天竹

黄和冰片等组成。实验证实复方参归汤可显著改善 AD 小鼠学习记忆能力,明显降低血清中乙酰胆碱酯酶 (acetylcholin esterase, AchE) 活性^[22]。

3.3 清心开窍方 由生地、麦冬、白芍、石斛、丹皮、茯神、苦参、陈皮、知母和石菖蒲组成。研究^[23] 显示清心开窍方能显著改善 AD 大鼠学习记忆和空间探索能力,降低大脑皮层和海马中 A β 及 APP 水平和下调 Bax 及上调 Bcl-2 表达。

3.4 益气聪明汤 主要由黄耆、人参、葛根、蔓荆子、白芍、黄柏、升麻和炙甘草组成。Yeh et al^[24] 利用被动回避和水迷宫测试证实,益气聪明汤可通过增加乙酰胆碱和降低 A β 水平改善 A β 诱导的大鼠学习记忆缺陷。

3.5 GEPT GEPT 为人参、淫羊藿、志远和郁金组成的复合中药提取物,可抑制 γ 分泌酶活性、提高胰岛素降解酶和脑啡肽酶活力,降低 APP 转基因小鼠海马中 A β 水平^[25]。综上所述,复方制剂为治疗 AD 提供了可能的探索方向。

4 复方制剂对 AD 治疗作用的临床研究

4.1 补肾填髓汤 吴之煌等^[26] 运用自拟补肾填髓汤 (基本组成为山萸肉、首乌、枸杞子、巴戟肉、肉苁蓉、天麻、生龙牡、钩藤、白芍、龟板、酸枣仁、远志、百合、菖蒲和郁金) 治疗 AD 患者 30 例,对照组 30 例给予口服尼麦角林治疗,疗程结束后评价长谷川氏痴呆修改量表 (HDS)、简易精神状态量表 (MMSE)、日常生活功能量表 (ADL) 评分和临床疗效,结果显示治疗组 HDS、MMSE 及 ADL 的量表积分均优于对照组,说明中医补肾益髓法治疗可能优于西药。

4.2 人参养荣汤 曹利民等^[27] 运用人参养荣汤 (基本组成为黄芪、当归、桂心、炙甘草、橘皮、白术、红参、白芍、熟地黄、五味子、茯苓和远志) 治疗 AD 45 例,对照组 40 例应用石杉碱甲,结果显示人参养荣汤能使认知功能 MMSE 评分明显提高,痴呆程度评分 (CDR)、ADL 评分比对照组显著降低。

4.3 补肝肾活血通窍汤 徐光华^[28] 采用补肝肾活血通窍汤 (基本组成:何首乌、女贞、子墨旱莲、桑叶、桑椹、杜仲、菟丝子、怀牛膝、金樱子、黑芝麻、豨莶草、忍冬藤和生黄) 观察治疗 AD 的疗效,对照组服用脑复康片 (吡拉西坦),结果发现治疗组疗效明显优于对照组。

4.4 复方何首乌浸膏 陈烈等^[29] 应用复方何首乌浸膏 (由何首乌、黄精、巴戟天、当归、益智仁、银

杏叶和石菖蒲等制成) 治疗 AD 120 例, 中药对照组 69 例采用单药何首乌浸膏治疗, 西药对照组 29 例应用脑复康片治疗, 比较 MMSE、ADL 评分及临床疗效。结果发现复方何首乌治疗组 MMSE、ADL 评分和总有效率均明显优于中药与西药对照组。说明复方何首乌浸膏治疗 AD 的疗效优于单味中药何首乌和西药脑复康。

4.5 抵当汤加减方 王康锋等^[30]利用抵当汤加减方治疗 AD 30 例, 对照组 30 例予使用多奈哌齐, 分析 MMSE 积分和 AD 评定量表 - 认知项目 (ADAS-cog) 评分。结果显示抵当汤加减方治疗组总有效率达 80%, 明显优于对照组, 且治疗组 ADAS-cog 评分较治疗前有很大程度升高, 而对照组较治疗前下降。从本节所述得出, 复方中药治疗 AD 较西药治疗可能有一定优势。

5 结语与展望

AD 病因复杂, 发病过程涉及多个环节, 目前国内尚无根治的药物。现国内外学者已研制出多种西药应用于临床, 主要用于延缓 AD 病程的发展, 但效果欠佳。由于西药治疗 AD 靶点单一, 可能难以取得理想的治疗效果, 且长期使用西药不良反应明显, 这些因素都制约了西药在 AD 治疗上的突破。传统中药从整体出发, 在多个发病机制中都显示出干预作用, 在防治 AD 的实验室研究和临床应用上均已取得一定进展。因此, 有待于进一步研究 AD 的发病机制和传统中药的药理作用, 从而有针对性的发挥传统中药的防治优势。

参考文献

- [1] Green K N, Billings L M, Roozendaal B, et al. Glucocorticoids increase amyloid- β and tau pathology in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *J Neurosci*, 2006, 26(35): 9047-56.
- [2] Selkoe D J. Deciphering the genesis and fate of amyloid beta-protein yields novel therapies for Alzheimer disease [J]. *J Clin*, 2002, 110(10): 1375-81.
- [3] 陈华跃, 朱芬芳, 吴庆四, 等. 糖皮质激素促 β -淀粉样蛋白致海马神经元损伤的机制 [J]. *安徽医科大学学报*, 2008, 43(5): 488-93.
- [4] Dhanasekaran M, Holcomb L A, Hitt A R, et al. Centella asiatica extract selectively decreases amyloid beta levels in hippocampus of Alzheimer's disease animal model [J]. *Phytother Res*, 2009, 23(1): 14-9.
- [5] 陈龙飞, 许国英, 吴钢. 雷公藤氯内酯醇对大鼠海马注射淀粉样蛋白后诱导型一氧化氮合酶的影响 [J]. *中国临床神经科学*, 2009, 17(3): 231-4.
- [6] 刘平, 王小林, 王淳, 等. 银杏叶提取物对阿尔茨海默病大鼠学习记忆能力及海马神经元凋亡的影响 [J]. *四川医学*, 2009, 30(12): 1861-5.
- [7] Xiao Q, Wang C, Hou Q, et al. Ginkgolide B protects hippocampal neurons from apoptosis induced by beta-amyloid 25-35 partly via up-regulation of brain-derived neurotrophic factor [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 647(1-3): 48-54.
- [8] Fang F, Chen X, Huang T, et al. Multi-faced neuroprotective effects of Ginsenoside Rg1 in an Alzheimer mouse model [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1822(2): 286-92.
- [9] Zhang X, Wang J, Xing Y, et al. Effects of ginsenoside Rg1 or 17 β -estradiol on a cognitively impaired, ovariectomized rat model of Alzheimer's disease [J]. *Neuroscience*, 2012, 220: 191-200.
- [10] 武聪, 庄莹, 李艳茹, 等. 人参皂苷 Rg2 对阿尔茨海默病模型大鼠海马神经元结构及突触素表达的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(5): 989-92.
- [11] Ratia M, Giménez-Llort L, Camps P, et al. Huperzine A and huperzine X improve cognition and regulate some neurochemical processes related with Alzheimer's disease in triple transgenic mice (3xTg-AD) [J]. *Neurodegener Dis*, 2013, 11(3): 129-40.
- [12] Yang L, Ye C Y, Huang X T, et al. Accumulation of subcellular amyloid- β with improved mitochondrial function mediates the neuroprotective effect of huperzine A [J]. *J Alzheimers Dis*, 2012, 31(1): 131-42.
- [13] Ishrat T, Hoda M N, Khan M B, et al. Amelioration of cognitive deficits and neurodegeneration by curcumin in rat model of sporadic dementia of Alzheimer's type (SDAT) [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2009, 19(9): 636-47.
- [14] Qu Z Q, Zhou Y, Zeng Y S, et al. Protective effects of a *Rhodiola crenulata* extract and salidroside on hippocampal neurogenesis against streptozotocin-induced neural injury in the rat [J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e29641.
- [15] Zhou J, Zhou L, Hou D, et al. Paeonol increases levels of cortical cytochrome oxidase and vascular actin and improves behavior in a rat model of Alzheimer's disease [J]. *Brain Res*, 2011, 1388: 141-7.
- [16] Choi R C, Zhu J T, Leung K W, et al. A flavonol glycoside, isolated from roots of *Panax notoginseng*, reduces amyloid-beta-induced neurotoxicity in cultured neurons: signaling transduction and drug development for Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 19(3): 795-811.
- [17] Wang H M, Zhao Y X, Zhang S, et al. PPAR γ agonist curcumin reduces the amyloid-beta-stimulated inflammatory responses in primary astrocytes [J]. *J Alzheimers Dis* 2010, 20(4): 1189-99.
- [18] Lv J, Jia H, Jiang Y, et al. Tenuifolin, an extract derived from tenuigenin, inhibits amyloid-beta secretion *in vitro* [J]. *Acta Physiol (Oxf)* 2009, 196(4): 419-25.
- [19] Zhang L, Yu H, Zhao X, et al. Neuroprotective effects of salidroside against beta-amyloid-induced oxidative stress in SH-SY5Y human neuroblastoma cells [J]. *Neurochem Int*, 2010, 57(5): 547-55.

血小板黏附受体 GPIb-IX-V 介导的信号通路研究进展

胡萍^{1,2} 综述 谢如锋² 王志成³ 审校

摘要 血小板在生理性止血和病理性血栓形成中起关键作用。血小板黏附受体 GPIb-IX-V 复合物能与血管性血友病因子(VWF)、P-选择素、凝血酶等结合,在血小板血栓形成的起始阶段和凝血过程中起重要作用。磷脂酶 C(PLC)、磷脂酶 A2(PLA2)、14-3-3 ζ 蛋白、细胞骨架等参与 GPIb-IX-V 介导的信号通路,现就 GPIb-IX-V 复合物介导的信号通路作一综述。

关键词 血小板;糖蛋白;信号通路;血栓;止血

中图分类号 R 558; R 331.1 + 43; R 34

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2014)03-0419-05

当血管内皮细胞受到损伤(如:动脉粥样硬化斑块破裂)或在病理性血流高剪切力作用下,血小板通过其表面糖蛋白(glycoprotein, GP) Ib-IX-V 复

合物中的 GPIb α 的膜外功能区,与血管内皮表面或血管性血友病因子(von Willebrand factor, VWF)结合,这种结合使得血小板以滚动方式黏附在损伤血管表面^[1];同时, GPIb α 与 VWF 结合启动血小板信号转导途径,血小板内发生 Ca²⁺ 浓度升高、蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC) 等蛋白激酶活化、二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP) 释放等一系列反应,导致血小板表面另一受体整合素 α IIb/ β 3 的活化,活化的 α IIb/ β 3 与血浆中纤维蛋白原和 VWF 结合,最终导致血小板相互聚集成团,形成血小板血栓^[1-2]。因此, GPIb-IX-V 介导的信号通路在血小板血栓形成过程中起关键作用。

1 GPIb-IX-V 结构

GPIb-IX-V 复合物由 4 个跨膜亚单位组成: GPIb α 通过二硫键与 GPIb β 按 1:1 比例形成 GPIb, GPIb 与 GPIX 以 1:1 的比例通过非共价键组成 GPIb-IX 复合物。GPIb-IX 复合物对于配体结合和信号转导是有效的。糖蛋白 V(glycoprotein V, GPV) 以 1:2 的比例与 GPIb-IX 通过松散的方式构成 GPIb-IX-V 复合物^[3], 见图 1。

1.1 GPIb α GPIb α 是 GPIb-IX-V 复合物中最大、也是最重要的 1 个亚基,由 610 个氨基酸残基组成,

2013-07-08 接收

基金项目:上海市教委科技创新项目(编号:12YZ068);上海市自然科学基金(编号:12ZR1429900)

作者单位:¹华东师范大学生命科学学院,上海 200241

²上海市血液中心血液工程研究室,上海 200051

³上海市中医医院实验中心,上海 200071

作者简介:胡萍,女,硕士研究生;

谢如锋,女,主任技师,责任作者, E-mail: rufeng33@hotmail.com;

王志成,男,助理研究员,责任作者, E-mail: ahwzc@126.com

- [20] Xu D H, Zhou C H. Antioxidative effects of berberine pretreatment on hydrogen peroxide-induced PC12 cell toxicity [J]. NNR, 2010, 5(18): 1391-5.
- [21] Ceng J S, Ni H J, Dong J C, et al. Effect of Nao Yi kang on choline acetyltransferase and caspase-3 brain expression in a rat model of Alzheimer's disease [J]. NRR, 2009, 4(12): 1073-7.
- [22] 曾雪爱, 黄俊山, 陈道亮. 复方参归汤对拟阿尔茨海默病小鼠学习记忆的改善作用 [J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(4): 626-7.
- [23] 谭展望, 胡海燕, 陈翔等. 清心开窍方皂苷对 AD 大鼠大脑皮层及海马区 Bax、Bcl-2、A β 、 β APP 表达的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(9): 1258-63.
- [24] Yeh C H, Hsieh M T, Hsueh C M, et al. Therapeutic Effect of Yi-Chi-Tsung-Ming-Tang on Amyloid β -Induced Alzheimer's Disease-Like Phenotype via an Increase of Acetylcholine and Decrease of Amyloid β [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012,

2012: 414536.

- [25] Tian J, Shi J, Zhang L, et al. GEPT extract reduces Abeta deposition by regulating the balance between production and degradation of Abeta in APPV7171 transgenic mice [J]. Curr Alzheimer Res, 2009, 6(2): 118-31.
- [26] 吴之煌, 张晓霞, 寇焰. 补肾填髓汤治疗老年性痴呆 30 例临床观察 [J]. 北京中医药, 2008, 27(9): 715-7.
- [27] 曹利民, 胡志诚. 人参养荣汤治疗老年性痴呆临床分析 [J]. 实用中医药杂志, 2008, 24(4): 207.
- [28] 徐光华. 补肝肾活血通窍中药治疗老年性痴呆 40 例疗效观察 [J]. 医学信息, 2010, 23(5): 1387-8.
- [29] 陈烈, 黄君英, 薛俐. 复方何首乌浸膏治疗阿尔茨海默病的疗效研究 [J]. 中南大学学报, 2010, 35(6): 612-5.
- [30] 王康锋, 张立娟. 抵当汤加减治疗老年性痴呆疗效观察 [J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19(10): 74-5.