

网络出版时间:2021/12/3 8:11 网络出版地址:https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1086.r.20211201.1113.006.html

人参皂苷治疗阿尔茨海默病的药理作用研究进展

杨岩涛^{1,2,3}, 赵佳柱¹, 肖佳妹¹, 杨岩¹, 裴刚^{1,2}, 陈乃宏^{1,2,4}

(1. 湖南中医药大学药学院, 2. 湖南省中药饮片标准化及功能工程技术研究中心, 3. 中药成药性与制剂制备湖南省重点实验室, 湖南长沙 410208; 4. 中国医学科学院药物研究所, 北京协和医学院药物研究所, 北京 100050)

doi:10.3969/j.issn.1001-1978.2021.12.003

文献标志码: A 文章编号: 1001-1978(2021)12-1638-06

中国图书分类号: R-332; R284.1; R322.81; R338.64; R745.7

摘要: 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)已成为困扰人类健康的重要疾病之一,严重影响患者生活质量,迄今尚无特效治疗药物,亟待研发。人参是中医方剂中治疗老年痴呆的重要组成部分之一,其活性成分多样,其中皂苷类成分是其主要药效部位之一,人参皂苷治疗AD的作用机制得到了广泛研究,证实多种人参皂苷均具有良好的改善学习记忆和防治AD能力。人参皂苷类成分可通过多靶点、多通道作用治疗AD,多成分协同作用可能会提升其抗AD效应,多靶点多通道的网络药理学研究模式可能是阐明人参皂苷治疗AD作用机制的有效研究方法。

关键词: 阿尔茨海默病; 人参皂苷; 作用机制; 效应; 学习记忆; 通道

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



随着人口老龄化的进程不断发展,老年痴呆症对人类健康的影响日趋严重,其中阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)约占60%~80%,AD已成为继心血管病、脑血管病和

肿瘤之后,导致老年人死亡的第四大病因^[1]。据World Alzheimer Report 2019的数据表明,目前全球约有AD患者5 000万名,年相关医疗成本高达万亿美元,且患病人数及医疗消耗在迅速增高,AD发病率高、危害大,发病机制尚不明确,迄今尚无特效的治疗药物^[2],亟需研发。

1 AD的医学认识及其治疗

1.1 AD的现代医学认识 AD的临床表现虽然非常多样,但以进行性加重的善忘和一定程度的性情改变为主要表现。目前其发病机制仍未完全阐明,主要有 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)级联学说、tau蛋白过度磷酸化学说、早老素基因突变学说、氧化应激学说、钙超载学说、免疫与炎症学说、细胞凋亡学说、胆碱能神经元异常学说、兴奋性氨基酸(EAA)毒性学说、铝中毒学说等在内的多种假说^[3-5]。现有研究表明,A β 沉积在脑小动脉或毛细血管壁周围,导致由聚集的A β 肽和含有高磷酸化tau蛋白的神经原纤维缠结(NFTs)组成的细胞外斑块及脑淀粉样血管病的存在是AD的特有神经病理标志,因此,A β 级联学说及tau蛋白过度磷酸化学说是较为公认的AD发病机制假说。

1.2 AD的祖国医学认识 老年痴呆属中医“呆证”范畴,中医认为其是由于本身气血不足,或肾精亏虚,或痰瘀互阻,导致脑髓失养,以实为标,临床上虚实夹杂证较多^[6],是阴阳、气血、脏腑功能失调所引起的虚实夹杂疾病。《灵枢·脉篇》明确指出肾精源于先天,而脑髓赖于肾精的充养。《圣济总录》曰:“健忘之病,本于心虚,血气衰少,精神昏馈,故志动乱而多忘也。”《三因方》曰:“脾受病则意舍不清,心神不宁,使人健忘。”《灵枢·天年》曰:“八十岁,肺气衰,魄离,故言善误。”传统中医认为呆证病理定位在脑,但与心、肝、脾、肾、肺关系极为密切,且肺与大肠相表里,而呆证与脑、肺均关系密切,因此肠道微生物与大脑相互作用形成的“肠-脑轴”在AD进展过程中可能发挥了重要的调节作用^[7],一些肠道细菌可增加脑中A β 斑块的形成,进一步触发神经炎症反应从而加速AD进展。肠道微生物紊乱可能造成肠道及血脑屏障通透性增加,加重神经退行性病变的发生;肠道微生物的代谢产物及其对宿主脑内神经生化指标的影响,也会改变AD的发病风险。因此中医治疗AD多从其本展开,注重多器官调节。

1.3 已批准的AD治疗药物 目前已获批准的AD主要治疗药物有胆碱酯酶抑制剂(cholinesterase inhibitors, ChEIs)、N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂美金刚,但二者均无法延迟或阻断AD的病理进程。近日我国原创全球首个糖类多靶点抗AD创新药物甘露寡糖二酸(GV-971)有条件

收稿日期:2021-08-09,修回日期:2021-09-28

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No 81773924,81730096);湖南省重点研发计划项目(2018NK2041);湖南省自然科学基金项目(2021JJ30512);长沙市自然科学基金项目(kq2014091);湖南省教育厅一般项目(No 19JC1406);中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(No 2016-I2M-1-004);湖南中医药大学化学工程与技术一流学科建设项目;湖南省研究生教育创新工程和专业能力提升工程项目(No CX20210710, CX20200759)

作者简介:杨岩涛(1981-),男,博士,副教授,硕士生导师,研究方向:中药药理学、中药药剂学、中药制药工程与工艺, E-mail: xdyt1@163.com;

赵佳柱(1999-),男,硕士生,研究方向:中药学,共同第一作者, E-mail: 503338719@qq.com;

陈乃宏(1961-),男,教授,博士生导师,研究方向:神经精神药理学,通信作者, E-mail: chennh@imm.ac.cn;

裴刚(1971-),男,教授,博士生导师,研究方向:中药药理学, E-mail: peigang@hotmail.com

获准上市以及与 A β 结合以清理沉积蛋白的人类单克隆抗体的抗 SP 药物 aducanumab 通过 FDA 批准均推动了 AD 的治疗。

ChEIs 主要包括多奈哌齐、卡巴拉汀和加兰他敏等,此类药物基于胆碱能假说,通过增加突触间隙乙酰胆碱(ACh)含量,用于轻、中度 AD 的治疗,其可在一定程度上改善认知功能、总体印象、日常生活能力和精神症状,但效果并不明显。美金刚是最早用于治疗晚期 AD 的非竞争性 NMDA 拮抗药,能阻止 NMDA 受体的持续激活,在生理信号的作用下,高浓度的谷氨酸可促使美金刚从 NMDA 受体上解离,神经传递得以正常进行^[8]。

GV-971 是从海藻中提取的海洋寡糖类分子,其作用主要是通过重塑肠道菌群平衡,降低相关代谢产物苯丙氨酸和异亮氨酸的积累,通过减轻脑内神经炎症以改善患者认知功能障碍治疗 AD。

然而,由于 AD 发病机制不够明确,且现有研究多是依据单个致病学说,采用的多为针对单个靶点的治疗模式,是否真正适合 AD 的诊治仍有待商榷,因此,目前抗 AD 药物的治疗效果多不甚理想。近二十年来,百余种治疗 AD 的药物被陆续推出,但却难有可靠效果,因此有必要采取新的抗 AD 药物研发策略,而结合中医对呆证的辩证,从多靶点、多层次、多机制作用的中药及其复方中研发抗 AD 创新型药物可能是突破口之一。

1.4 痴呆的中医治疗 《中医内科学》^[6]认为痴呆的治疗应虚者补之,实者泻之,将其分为髓海不足证、气血亏虚证、痰浊蒙窍证、瘀血内阻证、心肝火旺证等 5 个证型,认为解郁散结、补益虚损是该病的治疗大法,同时列举了七福饮、归脾汤、洗心汤等方药加减治疗。痴呆可辩证为肝肾阴虚证、髓海不足证、气滞血瘀证、肝郁血虚证及脾肾阳虚等多种类型。中医治疗痴呆的药物种类较多,但以补虚药用药频次为主,尤以人参为多。现代药理研究表明,人参具有兴奋和抑制中枢神经系统、提高脑力工作效率、益智、提高记忆力、减轻或消除失眠、健忘等症状的作用。

AD 发病机制复杂,相关指标之间存在交互影响,多成分联合用药调控多指标治疗 AD 可能是行之有效的方法。传统中药能利用多成分同时调节多靶点及疾病网络的多个环节,在获得较高疗效的同时可降低化学药作用于单靶点可能引起的毒副作用,其中人参是中医治疗痴呆的主要药物之一,其可能是抗 AD 新药的重要来源之一。

2 人参皂苷治疗 AD

人参 *Panax ginseng* C. A. Mey. 为五加科多年生草本植物,在我国的使用历史已达千年之久,主要分布于我国东北地区,朝鲜、韩国、日本等地亦有一定分布。人参是治疗痴呆的重要复方中重要的组成药物,其包含有多种成分,目前研究主要集中在皂苷类、多糖类及挥发性成分上,尤以皂苷类成分居多,如能厘清人参皂苷类成分治疗 AD 的作用机制,将为治疗 AD 的创新药物研发提供支撑。

2.1 人参皂苷 Rg1 治疗 AD Rg1 可通过抗 A β 毒性、抗神经炎症、抗细胞凋亡、抗氧化应激和调节神经递质等作用机

制,调控 PI3K/Akt、ERK/MAPK、NF- κ B、GSK3 β /tau 等信号通路抗 AD^[9-12]。抑制 PI3K/Akt 和 ERK/MAPK 途径实现增加可溶的胞外分泌的淀粉样蛋白前体蛋白 α (sAPP α),增强 α 分泌酶活性和降低 A β 的细胞外释放;下调 NF- κ B 信号通路以及 Akt 和 ERK1/2 活化来保护 PC12 细胞中 H₂O₂ 诱导的细胞死亡;通过 GSK3 β /tau 信号通路降低磷酸化 tau 的水平并抑制大鼠脑内 A β 的形成来逆转冈田酸(OA)诱导的记忆障碍。Rg1 可通过增强海马的抗炎和抗氧化能力改善 AD 大鼠认知功能和学习记忆障碍;提高转录因子 SOX-2 的表达以保护神经干细胞及神经元前体细胞,并通过降低星形细胞上调基因 1(astrocyte elevated gene 1, Aeg-1)水平实现对星形胶质细胞激活的抑制,还可增强抗氧化酶的活性降低促炎细胞因子 IL-1、IL-6 和 TNF- α 的表达,增加端粒长度和端粒酶活性,促进海马神经发生,改善 AD 大鼠的学习记忆能力,其药理作用机制可能与降低神经系统炎症因子水平、抑制炎症反应发生有关。当给予 Rg1 后,APP/PS1 双转基因 AD 模型小鼠 Bcl-2/Bax、细胞色素 C(Cyt-C)、Caspase-3 和 Caspase-9 蛋白表达水平均显著回调,显示 Rg1 能够通过改善氧化应激、减轻炎症反应和神经保护作用、抑制凋亡相关蛋白表达而抑制神经元凋亡来发挥改善认知的作用,实现对 APP/PS1 双转基因 AD 模型小鼠的认知功能障碍的改善。Rg1 具有类似雌激素的作用,激活血小板中 MAPK/ERK 信号通路,对淀粉样前体蛋白的代谢进行调控,从而延缓 AD 发展进程。Rg1 能够明显改善 SAMP8 快速老化小鼠学习和记忆能力,延缓认知能力的下降,其机制与海马中可溶性 A β 1-40 和蛋白激酶 A R II α (PKA-RII α 水平)表达降低及磷酸化 AMP 周期反应原件结合蛋白(CREB)及脑源性神经营养因子(BDNF)表达升高有关。Rg1 可通过抑制细胞内的线粒体氧化应激发挥神经元保护作用,通过提高细胞色素 C(cyt C)氧化酶活性、减少 cyt C 释放、增强线粒体膜电位及 ATP 水平对 A β ₁₋₄₂ 低聚物诱导的皮层原代神经元线粒体功能损伤实现保护。Rg1 可通过上调海马组织中海马 p-Akt、BDNF、proBDNF 及谷氨酸受体 1(GluR1)的表达促进海马组织的长程增强效应,可能通过调节 PI3K / Akt 途径,提高记忆能力。

Rg1 作为人参中最主要的皂苷类活性成分,具有多种活性,多项研究已经证实其在 AD 的防治过程中发挥着重要作用,但其对神经系统的保护机制仍未完全阐明,是 Rg1 原形成分的作用还是经体内代谢后以代谢产物的形式发挥作用,抑或是原形与代谢成分共同发挥多成分多靶点的作用等尚未完全揭示,故有必要对 Rg1 治疗 AD 的作用机制深入探讨,为其开发成更有效治疗 AD 的药物奠定基础。

2.2 人参皂苷 Rg2 治疗 AD 体内外实验均证明了 Rg2 具有预防和治疗 AD 的作用,其可改善 AD 大鼠脑内 A β 的聚集,减少 SP 生成,提高脑内突触素的表达,可能通过调节单胺类神经递质的含量改善大鼠的学习记忆能力,对 A β ₂₅₋₃₅ 诱导 PC12 细胞凋亡的保护作用与 PI3K/Akt 信号通路的增强有关^[13-14]。Rg2 可能通过抑制小鼠海马和前脑皮层乙酰胆碱酯酶(AChE)活性,提高胆碱乙酰转移酶(ChAT)活性和

ACh 含量,从而显著改善东莨菪碱诱导的 AD 模型小鼠学习记忆功能。Rg2 可能通过调节凋亡相关基因 Bcl-2 升高、Bax 降低及增加脑内 C-fos 表达来抑制神经元凋亡,产生神经元保护作用,有效提高大鼠的学习和记忆能力。Rg2 可减少损伤海马神经元内淀粉样前体蛋白(APP)表达,下调海马内 $\text{A}\beta_{1-40}$ 、APP 和 NR1 的表达保护来缺血/再灌注大鼠的认知功能,改善大鼠认知功能和学习记忆功能,可改善 AD 小鼠的认识功能损伤和海马内 $\text{A}\beta$ 沉积,其机制与影响鞘脂、次黄嘌呤和卵磷脂的代谢途径有关,可通过 AMPK-ULK1 依赖途径和 MTOR 非依赖途径可以激活细胞自噬,提高细胞模型的 $\text{A}\beta_{42}$ 水平和细胞外斑块的清除,可以改善 $\text{A}\beta$ 聚集所致的小鼠学习和记忆功能。显然 Rg2 也可通过多种途径实现对 AD 的防治作用,尤其是基于其对心血管系统的良好作用而对血管性痴呆有较好治疗效果,其作用机制的阐明也将有力推动 AD 治疗药物的研发。

2.3 人参皂苷 Rg3 治疗 AD Rg3 的研究历史相对较短,主要集中在抗肿瘤及提高免疫力上,其具有良好的抗肿瘤血管生成作用。Rg3 可以保护细胞抵抗 $\text{A}\beta_{25-35}$ 导致的凋亡,抑制促凋亡蛋白 Bax 的基因表达^[15],明显上调神经母细胞瘤细胞 NEP 表达水平和酶活性,促进 $\text{A}\beta$ 降解,保护神经细胞。Rg3 作用于 AD 模型细胞 swe-APP-SK 的研究结果显示,Rg3 能明显提高神经细胞 NEP 的活性,同时有效降低细胞外 $\text{A}\beta_{40}$ 和 $\text{A}\beta_{42}$ 水平,从而改善细胞内 Ca^{2+} 浓度升高及增加活性氧的生成。

2.4 人参皂苷 Rg5 治疗 AD Rg5 能诱导多种肿瘤细胞凋亡和 DNA 损伤,可抑制癌细胞浸润、抗肿瘤细胞转移、促进肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞生长。也有研究表明 Rg5 可抑制 PI3K/Akt 和 MAPKs 的磷酸化以及抑制控制炎症反应的上游分子 NF- κ B 和 AP-1 的 DNA 结合活性^[16],其可通过抗炎作用明显改善链脲霉素(STZ)诱导的 AD 大鼠学习记忆及认知障碍,减少 $\text{A}\beta$ 沉积,降低脑组织中炎症性细胞因子 TNF- α 和白细胞介素 IL-1 β 水平,抑制皮层及海马中 AChE 活性,提高 ChAT 活性,增强海马和大脑皮层中胰岛素样生长激素-1 和 BDNF 的表达水平^[17]。Rg5 和 Rb3 均能明显改善东莨菪碱诱导的记忆缺失小鼠的学习和记忆能力,推测其药理作用与抑制 AChE 活性以及增强 CREB、BDNF 的表达密切相关^[18]。

2.5 人参皂苷 Rb1 治疗 AD Rb1 可增强胆碱系统的功能,增加 ACh 的合成和释放,改善记忆力,是人参增强学习能力的另外一个主要的有效成分,对多种原因引起的认知功能障碍均有改善作用。人们对 Rb1 在动物体内的代谢过程及其改善认知功能障碍机制的研究越来越重视。Rb1 可提高神经细胞 NEP 的活性、降低细胞外 $\text{A}\beta_{40}$ 及 $\text{A}\beta_{42}$ 水平。口服 Rb1 可从神经系统发育和促有丝分裂原激活的蛋白激酶(MAPK)信号通路等多个方面改善 SAMP8 小鼠模型的学习性能^[19];Rb1 能明显降低 $\text{A}\beta_{1-42}$ 诱导的 AD 大鼠海马组织中 $\text{A}\beta_{1-42}$ 、环氧化酶 2、NF- κ B 抑制蛋白 α 等的表达水平,明显增强神经元氮氧化物合成酶表达水平,通过激活神经炎症通路改善学习和记忆能力^[20]。每天腹腔注射 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的

Rb1 4 周或口服 $10 \mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ Rb1 2 周可明显改善由注射 $\text{A}\beta_{1-42}$ 所致的大鼠学习及记忆能力下降,Rb1 可明显改善由改善三氯化铝及 D-乳糖联合三氯化铝造成的大鼠认知功能障碍。Rb1 可以减轻神经毒性损害,同时表示出抗炎和抗氧化化的效果,还能选择性的抑制大脑皮层中 cNOS 活性,减少过量 NO 的释放,减少细胞毒作用。人参皂苷 Rb1 可逆转铝暴露引起的皮质和海马区 p-GSK3 和 PP2A 水平降低和 tau 过度磷酸化^[21],还可通过提高蛋白磷酸酯酶 2A 活性减轻 $\text{A}\beta_{25-35}$ 诱导的 tau 蛋白过度磷酸化。Rb1 以剂量依赖的方式显著降低 $\text{A}\beta_{1-42}$ 导致的神经毒性和 tau 蛋白的高度磷酸化,增加 CREB 的磷酸化,同时通过激活 PI3K 增加 Akt 的磷酸化,降低 GSK3 β 的活性^[22],抑制 tau 蛋白的过度磷酸化以延缓 AD 进程。因此 Rb1 是人参皂苷中治疗 AD 的重要候选药物之一,有待于进一步挖掘其提高学习记忆能力及延缓 AD 进程的作用机制,如能深入阐明,也有望成为抗 AD 创新药物来源之一。

2.6 人参皂苷 Rd 治疗 AD Rd 可上调 sAPP α 水平和降低细胞外 $\text{A}\beta$,以减轻卵巢切除组(OVX)大鼠的认知和记忆障碍,而这一过程可被 PI3K 通路抑制剂抑制,同时雌激素受体抑制剂可阻止 Rd 触发 sAPP α 的释放及 MAPK 和 PI3K 途径的激活,表明 Rd 通过激活类似雌激素的活性来增强 OVX 大鼠的学习和记忆功能^[23]。人参皂苷 Rd、Re 可以使小鼠神经母细胞瘤 N2aAD 模型细胞中 ChAT 和囊泡乙酰胆碱转运蛋白(VACHT)mRNA 水平及 ACh 的含量明显增强,还显著表达了微管相关蛋白 2(MAP-2)、神经生长因子受体(p75)、p21 和 TrkA 基因及蛋白,表明其在神经元分化和 NGF-TrkA 信号通路中起着重要作用,可能通过该作用增强神经传递功能。Rd 还可能通过抑制氧化应激、降低 caspase-3 蛋白表达、减少神经细胞凋亡和降低 IL-1 β 、IL-6、TNF- α mRNA 表达水平明显缓解 $\text{A}\beta_{1-40}$ 诱导的 AD 大鼠模型炎症和认知功能损伤,并改善其记忆功能^[24]。Rd 可减少模型鼠海马 CA1 区神经元的丢失,明显增强实验性 AD 模型动物的学习记忆能力,能提高体外培养皮层神经元的活性,提高 AD 细胞模型的存活率,抑制 GSK-3 β 的表达与活性,提高 PP-2A 的活性,减少 tau 蛋白的过度磷酸化及由其构成的胞内神经原纤维缠结,发挥其对神经保护作用。显然,Rd 抗 AD 作用也与 AD 主流发病学说吻合,也可能是抗 AD 新药研发的来源之一。

2.7 人参皂苷 Re 治疗 AD Re 可激活 Nrf2 抗氧化信号通路从而降低 $\text{A}\beta_{25-35}$ 诱导的氧化应激压力,通过 ROS 依赖方式抑制细胞凋亡信号调节激酶 1(ASK1)/JNK 信号通路发挥神经保护作用,抑制 $\text{A}\beta$ 触发的线粒体凋亡途径,显著地缓解 $\text{A}\beta_{25-35}$ 诱导的 SH-SY5Y 细胞线粒体功能障碍,维持线粒体功能、提高 Bcl-2/Bax 比率、减少 cyt C 释放和 caspase-3/9 失活,减弱 $\text{A}\beta$ 诱发的活性氧(ROS)的产生,抑制 ASK1 磷酸化和 JNK 激活而发挥神经保护作用。Re 可以通过干预 AD 小鼠体内氨基酸、卵磷脂和鞘脂等代谢途径,明显降低次黄嘌呤、次黄嘌呤核苷和苯丙氨酸的含量,明显升高 16 碳鞘氨醇、植物鞘氨醇、LPC (C16:0、C18:1、C18:0)的含量,

改善 AD 小鼠的学习记忆能力,减少小鼠大脑中的 A β 沉积,从而发挥其对 AD 的治疗作用。Re 及人参皂苷体内代谢产物 Rh1 与 Rg1、Rg2 一样可拮抗钙离子通道,降低细胞内的钙离子浓度实现对神经细胞的保护作用^[25]。

2.8 人参皂苷代谢产物治疗 AD 如前所述,多种人参皂苷成分均可通过多种途径显著改善 AD,但多数人参皂苷口服生物利用度较低,多数通过在胃肠道内被代谢成次级糖苷来发挥药效作用,因此,人参皂苷抗 AD 作用可能是由其代谢产物发挥的。人参皂苷的几种主要类型在一系列肠道菌群的共同作用下会发生相互转化,符合中药代谢的“网通虹势”规律,其药效的产生由原成分和/或其在体内的代谢产物决定。原人参二醇型皂苷在肠道中会发生阶梯式脱糖反应,最终产物均为 Compound K 及 20(S)原人参二醇(PPD)。原人参三醇人参皂苷在体内的最终代谢产物为 Rh1、F1 及 20(S)原人参三醇(PPT)。

Rh1 是原人参三醇型皂苷经肠道菌群转化后分离得到的主要代谢物,具有抗自由基作用,可显著减少老年豚鼠不同脑区 MDA 的含量,避免神经细胞受到自由基的损伤,Rg1 与 Rh1 对 TNF- α 、IL-1 α 、IL-8 有不同影响。Rh1 可显著提高小鼠东莨菪碱诱导的记忆障碍或盐水处理的小鼠的学习和记忆,10 mg \cdot kg⁻¹ 的 Rh1 可显著减少逃逸潜伏期,增加了穿越次数和在平台上花费的时间,提高了空间学习能力,在甩尾试验中疼痛阈值不受影响也证实了 Rh1 的促智作用,Rh1 上调了 BDNF 的表达,为 Rh1 作为记忆丧失和神经退行性疾病的营养补充剂提供了潜在治疗思路与意义^[26]。Rg2、Re 及 Rh1 均可保护小鼠神经元缺氧损伤,可以减轻细胞的形态学损伤,降低缺氧神经元细胞的死亡率。

Rh2 是原人参二醇型皂苷经肠道菌群转化后分离得到的主要代谢物,属于小分子物质且为脂溶性故容易通过血脑屏障,Rh2 可抑制大鼠海马神经元 NMDA 受体,能明显改善模型小鼠的学习记忆能力,减少脑组织中老年斑的数量,体外实验表明,Rh2 能增加 SAPP α 含量,减少 A β ₄₀ 及 A β ₄₂ 含量,抑制 APP 胞吞过程^[27],也是防治神经变性疾病潜在候选药物之一。

人参皂苷的体内代谢产物 compound K 可抑制 mTOR 信号通路增强原代星形胶质细胞的自噬,提高星形胶质细胞清除 A β 的能力,减慢 AD 的病理进程^[28];CK 可能通过抑制 BACE1 和 PS1 表达,促进 IDE 的表达,靶向调控 A β 寡聚体的解聚,激活 Nrf2/Keap1 信号通路的传导,降低神经元 ROS 的释放,减轻 A β 诱导的神经元氧化损伤和神经毒性,还可通过 PPAR γ 通路调节能量代谢以治疗 AD。

3 人参皂苷治疗 AD 的研究思路

传统中药具有来源广泛、不良反应较小等特点,在治疗神经退行性疾病方面积累了丰富的临床经验,如能利用现代科学知识对传统中药的作用机制展开深入研究,用现代科学语言阐述其作用机理,将有力推动具有中国特色的创新型中药的开发。如前所述,中药人参的主要有效部位人参皂苷可通过多种途径有效抑制神经细胞损伤,增强学习和记忆能力,改善 AD 症状。但从近年来国内外研发 AD 治疗药物的

实践看,作为单体成分的各人参皂苷,要实现取得良好的治疗 AD 的效果仍是非常困难的,但其经体内代谢后,原形成分与代谢成分可能共同起效,发挥其多成分多靶点的作用以协同增效减毒,可能是人参皂苷治疗 AD 的作用所在,其作用机制的探讨可依靠网络药理学展开,网络药理学^[29]从相互联系的角度研究药物与机体的作用,这与中医药基本理论的核心思想异曲同工,其基于多数药物通过间接调节而非直接作用于疾病相关蛋白,多靶点整体调控的效果远优于单靶点治疗,根据相关化学成分和靶点信息,构建成成分-靶点网络,分析预测中药活性成分群,进一步构建成成分-靶点-信号通路-疾病多层次网络以考察多成分作用于多靶点对多通路的调节,有效调动了生物学数据库、既有知识以及各类组学实验及其数据分析技术,发展出一系列创新性强的中药作用机理解析方法和技术平台,是具有发展潜力的研究方向。但是,目前网络药理学侧重于从整体性或关联性角度对生物复杂网络进行刻画与研究,对中药作用的体内生物途径、因果关系缺乏足够细致的说明,尚未能就组学发现的差异基因、效应蛋白、生物标记物等生物分子之间的生物信号上下游关系、生化反应因果关系给出快速有效的说明,更难以说明多成分药物作用效应在不同类型细胞之间的传递。现有的网络药理学研究建立的主要是多成分多靶点之间相互联系的无尺度网络关系,而未阐明各网络节点之间的作用强度关系,对阐明人参皂苷类成分抗 AD 作用机制研究的指导有限。

综上所述,利用现有网络药理学技术手段,先筛选出人参皂苷类成分治疗 AD 的主要成分及相关作用通路,进而利用多学科交叉以建立人参皂苷类成分治疗 AD 的量-时-效动态网络作用规律表征,明确其多成分配伍协同作用机制,指导临床合理用药。一个可行的方案是在现有网络药理学研究基础上,对多成分效应研究纳入方向性及动力学参数,以实现拓扑网络的动态分析,同时克服现有网络药理学多为无尺度研究的局限。受限于中药作用是一个相对复杂的体系,其效应中大多数动力学参数未知,可引入应用工程学研究中的黑箱理论,将机体看作是一个黑箱,通过给予黑箱输入(不同的药物组合)并记录输出(测定相关指标的变化)的实验采集数据,根据实验结果拟合得到参量数学模型,获得相关参数的可能分布。进一步利用数学手段处理分析获得网络的动态特征,获得可阐释成分靶点间作用的量-时-效关系,这样可以大幅缩减实验次数和样本量,是一个可行的研究方法。通过对网络的进一步分析,寻找该网络中最具代表性的节点,简化网络,可以建立适合多成分作用效应研究的新方法和新模式。将该研究思路应用于人参皂苷及其体内代谢产物治疗 AD 研究中,有望阐明人参皂苷治疗 AD 的作用机制,发挥多成分协同作用的优势,为开发抗 AD 创新型中药的开发奠定基础。

参考文献:

- [1] Lendon C L, Ashall F, Goate A M. Exploring the etiology of Alzheimer disease using molecular genetics[J]. JAMA, 1997, 277

- (10):825–31.
- [2] 徐丹,蔡铮,贾彩,等. 2009–2018 年国家自然科学基金在防治阿尔茨海默病药物药理学研究领域资助项目分析[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2019,33(5):327–33.
- [2] Xu D, Cai Z, Jia C, et al. Funding of National Natural Science Foundation of China to pharmacological research on Alzheimer disease drugs from 2009 to 2018 [J]. *Chin J Pharmacol Toxicol*, 2019,33 (5):327–33.
- [3] Henriques A G,Oliveira J M,Gomes B,et al. Complexing A β prevents the cellular anomalies induced by the Peptide alone[J]. *J Mol Neurosci*,2014,53(4):661–8.
- [4] 谢林江,邓婷,徐颖,等. 阿尔茨海默病信号通路研究进展及对策研究[J]. 中国药理学通报,2021,37(2):165–70.
- [4] Xie L J, Deng T, Xu Y, et al. Research progress and countermeasures of Alzheimer's disease signaling pathways [J]. *Chin Pharmacol Bull*,2021,37(2):165–70.
- [5] Humpel C. Identifying and validating biomarkers for Alzheimer's disease[J]. *Trends Biotechnol*, 2011, 29(1):26–32.
- [6] 王永炎,李明富,戴锡盟. 中医内科学[M]. 上海:上海科学技术出版社,2000.
- [6] Wang Y Y, Li M F, Dai X M. Chinese Internal Medicine[M]. Shanghai:Shanghai Sci Tech Press,2000.
- [7] Harach T, Marungruang N, Duthilleul N, et al. Reduction of A β amyloid pathology in APPPS1 transgenic mice in the absence of gut microbiota[J]. *Sci Rep*, 2017,7:41802.
- [8] Parsons C G, Danysz W, Dekundy A, et al. Memantine and cholinesterase inhibitors: Complementary mechanisms in the treatment of Alzheimer's disease[J]. *Neurotox Res*, 2013,24(3):358–69.
- [9] Shi C, Zheng D D, Fang L, et al. Ginsenoside Rg1 promotes nonamyloidogenic cleavage of APP via estrogen receptor signaling to MAPK/ERK and PI3K/Akt[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1820(4):453–60.
- [10] 王莹莹,宋修云,王奇,等. 人参皂苷 Rg1 通过抗氧化应激保护冈田酸诱导的 PC12 细胞损伤[J]. 中国药理学通报,2016, 32(10):1364–70.
- [10] Wang Y Y, Song X Y, Wang Q, et al. The protective effects of Ginsenosides Rg1 in AD-like pathological model induced by okadaic acid[J]. *Chin Pharmacol Bull*,2016,32(10):1364–70.
- [11] Wang Y, Kan H, Yin Y, et al. Protective effects of ginsenoside Rg1 on chronic restraint stress induced learning and memory impairments in male mice [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2014, 120:73–81.
- [12] Zhu G, Wang Y, Li J, et al. Chronic treatment with ginsenoside Rg1 promotes memory and hippocampal long-term potentiation in middle-aged mice[J]. *Neuroscience*,2015,292:81–9.
- [13] Cui J, Wang J, Zheng M, et al. Ginsenoside Rg2 protects PC12 cells against β -amyloid25–35-induced apoptosis via the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway[J]. *Chem Biol Interact*, 2017, 275:152–61.
- [14] Fan Y, Wang N, Altea R, et al. Identification of natural products with neuronal and metabolic benefits through autophagy induction[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 13(1):14–56.
- [15] 杨玲玲. 人参皂苷 Rb1 及 Rg3 上调神经内肽酶表达抑制 β -淀粉样肽神经毒性作用的研究[D]. 济南:山东大学,2009.
- [15] Yang L L. Ginsenoside Rb1 and ginsenoside Rg3 inhibit the neurotoxicity of β -amyloid peptide by up-regulating neprilysin gene expression[D]. Jinan:Shandong Univ,2009.
- [16] Lee Y Y, Park J S, Jung J S, et al. Anti-inflammatory effect of Ginsenoside Rg5 in lipopolysaccharide-stimulated BV2 microglial cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2013,14(5):9820–33.
- [17] Chu S, Gu J, Feng L, et al. Ginsenoside Rg5 improves cognitive dysfunction and beta-amyloid deposition in STZ-induced memory impaired rats via attenuating neuroinflammatory responses[J]. *Int Immunopharmacol*, 2014,19(2):317–26.
- [18] Kim E J, Jung I H, Vanle T K, et al. Ginsenosides Rg5 and Rh3 protect scopolamine-induced memory deficits in mice[J]. *J Ethnopharmacol*,2013,146(1):294–9.
- [19] Zhang S, Zhu D, Li H, et al. Analyses of mRNA profiling through RNA sequencing on a SAMP8 mouse model in response to ginsenoside Rg1 and Rb1 treatment[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8:88.
- [20] Wang Y, Liu J, Zhang Z, et al. Anti-neuroinflammation effect of ginsenoside Rb1 in a rat model of Alzheimer disease[J]. *Neurosci Lett*, 2011,487(1):70–2.
- [21] Zhao H H, Di J, Liu W S, et al. Involvement of GSK3 and PP2A in ginsenoside Rb1's attenuation of aluminum-induced tau hyperphosphorylation[J]. *Behav Brain Res*, 2013, 241:228–34.
- [22] Zhao R, Zhang Z, Song Y, et al. Implication of phosphatidylinositol-3 kinase/Akt/glycogen synthase kinase-3 β pathway in ginsenoside Rb1's attenuation of beta-amyloid-induced neurotoxicity and tau phosphorylation[J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 133(3):1109–16.
- [23] Yan X, Hu G, Yan W, et al. Ginsenoside Rd promotes non-amyloidogenic pathway of amyloid precursor protein processing by regulating phosphorylation of estrogen receptor α [J]. *Life Sciences*,2017,168:16–23.
- [24] Liu J F, Yas X D, Qi L S, et al. Ginsenoside Rd attenuates A β 25–35 induced oxidative stress and apoptosis in primary cultured-hippocampal neurons[J]. *Chem Biol Interact*, 2015,239:12–8.
- [25] Liu M C, Bai X Y, Yu S T, et al. Ginsenoside Re inhibits ROS/ASK-1 dependent mitochondrial apoptosis pathway and activation of Nrf2-Antioxidant response in beta-amyloid-challenged SH-SY5Y cells[J]. *Molecules*, 2019, 24(15):2687.
- [26] Hou J, Xue J, Lee M, et al. Long-term administration of ginsenoside Rh1 enhances learning and memory by promoting cell survival in the mouse hippocampus[J]. *Int J Mol Med*, 2014, 33:234–40.
- [27] Qiu J, Li W, Feng SH, et al. Ginsenoside Rh2 promotes nonamyloidogenic cleavage of amyloid precursor protein via a cholesterol-dependent pathway[J]. *Genet Mol Res*, 2014,13(2):3586–98.
- [28] Guo J H, Chang L I, Zhang X, et al. Ginsenoside compound K promotes β -amyloid peptide clearance in primary astrocytes via autophagy enhancement[J]. *Exp Ther Med*, 2014,8(4):1271–4.
- [29] Hopkins AL. Network pharmacology[J]. *Nat Biotechnol*, 2007, 25(10):1110–1.

网络出版时间:2021/12/2 20:51 网络出版地址:https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1086.R.20211201.1113.008.html

内质网应激在抗肿瘤治疗中的作用及研究进展

王安琪,孙国平

(安徽医科大学第一附属医院肿瘤科,安徽 合肥 230022)

doi:10.3969/j.issn.1001-1978.2021.12.004

文献标志码:A 文章编号:1001-1978(2021)12-1643-05

中国图书分类号:R329.24;R341;R730.2;R730.5

摘要:在肿瘤的发生、发展及转移过程中,肿瘤细胞经历的缺氧、低糖、酸中毒等应激环境,使肿瘤细胞发生内质网应激,内质网应激启动未折叠蛋白反应使细胞恢复稳态;但当内质网应激超过细胞的存活能力时,则会介导细胞凋亡。该文主要从抑制未折叠蛋白反应介导的促生存通路和诱导持续的内质网应激介导的促死亡通路两个方面,阐述了内质网应激在抗肿瘤治疗中的作用及研究进展,以深入了解内质网应激相关途径与抗肿瘤治疗的关系,希望能为肿瘤治疗提供新思路。

关键词:内质网应激;未折叠蛋白反应;肿瘤;治疗;通路;自噬

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



收稿日期:2021-08-08,修回日期:2021-10-10

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No 82072751,81872047,81572430,81272739,81071986)

作者简介:王安琪(1996-),女,硕士生,研究方向:肿瘤个体化治疗, E-mail:492467539@qq.com;
孙国平(1961-),男,博士,教授,博士生导师,研究方向:肿瘤个体化治疗,通信作者, E-mail: sunguoping@ahmu.edu.cn

内质网是蛋白质合成、折叠、加工、运输及参与脂质代谢的重要场所,也是细胞内储存 Ca^{2+} 的主要场所。蛋白质折叠和分泌受损导致的未折叠或错误折叠蛋白在内质网腔内积累,这种现象称为内质网应激(endoplasmic reticulum stress,ERS),并引发一系列的保护性级联信号反应,称为未折叠蛋白反应(unfolded protein response,UPR)。内质网跨膜蛋白肌醇需求酶1(inositol requiring enzyme 1,IRE1)、蛋白激酶R样内质网激酶(protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase,PERK)和活化转录因子6(activating transcription factor 6,ATF6)介导3条经典的UPR通路,在缓解ERS、维持细胞内环境稳态中发挥重要作用。通常情况下,这3个传感器都通过与葡萄糖调节蛋白78(glucose regulated protein 78,GRP78)结合保持非激活状态,但肿瘤细胞往往处于缺血、缺氧、营养物质缺乏的肿瘤微环境中,大量的未折叠蛋白或错误折叠蛋白在内质网腔内积累,GRP78与未折叠蛋白结合,并与PERK、IRE1和ATF6解离,三条信号通路激活。ERS与肿瘤的发生发展、迁移侵袭、自噬耐药、免疫逃逸^[1]等密切相关。

未折叠蛋白反应是一种适应性反应,通过减少蛋白质的来源和增加蛋白质的去路减轻内质网负荷,恢复了细胞的稳态,这促进了肿瘤细胞的生存,使肿瘤恶性进展;但当过度激活的ERS超过癌细胞所能承受的阈值时,则会激活促凋亡途径诱导癌细胞死亡。故ERS相关抗肿瘤治疗可以通过两种途径:一是通过抑制UPR介导的促生存通路,二是通过诱导持续的ERS介导的促死亡通路。

Advances in pharmacological effects of ginsenoside on Alzheimer's disease

YANG Yan-tao^{1,2,3}, ZHAO Jia-zhu¹, XIAO Jia-mei¹, YANG Yan¹, PEI Gang^{1,2}, CHEN Nai-hong^{1,2,4}

(1. Pharmacy School, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China; 2. Center for Standardization and Functional Engineering of Traditional Chinese Medicine in Hunan Province, Changsha 410208, China; 3. Druggability and Preparation of Chinese Medicine Key Laboratory of Hunan Province, Changsha 410208, China; 4. Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100050, China)

Abstract: Alzheimer's disease (AD) has become one of the major diseases that plague human health and seriously affect the quality of life of patients. Up to present there is no specific treatment drug for Alzheimer's disease, which still needs research and development. Ginseng is an important traditional Chinese medicine in the prescription for treating of Alzheimer's disease, which contains saponins, polysaccharides, volatile components, vitamins, amino acids and other com-

pounds. Saponins are the main active components, which have a good effect on improving learning and memory ability and preventing AD. In this paper, the effect and the mechanism of ginsenosides for treating AD are reviewed in order to provide ideas for developing ginsenosides into drugs with better clinical compliance and more effective treatment of AD.

Key words: Alzheimer's disease; ginsenoside; mechanism of action; effect; learning and memorizing; pathway