

吴茱萸碱类化合物对阿尔茨海默病及 脑血管疾病的药理作用研究进展

抗晶晶, 崔 宁

(黄河科技学院医学院, 河南 郑州 450063)

[摘要] 吴茱萸碱和去氢吴茱萸碱是中药吴茱萸的主要活性成分, 临床研究发现, 这两种吴茱萸碱类化合物可通过多条途径减缓阿尔茨海默病的发展进程, 此外, 吴茱萸碱对脑血管疾病也具有显著疗效。本文综述近年来吴茱萸碱类化合物对阿尔茨海默病和脑血管疾病的药理作用, 为临床应用吴茱萸碱和去氢吴茱萸碱治疗阿尔茨海默病和脑血管疾病提供参考。

[关键词] 吴茱萸碱, 去氢吴茱萸碱, 阿尔茨海默病, 脑血管疾病

[中图分类号] R285.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-4616(2021)03-0137-05

Research Progress on the Pharmacological Effects of Evodiamine Compounds on Alzheimer's Disease and Cerebrovascular Disease

Kang Jingjing, Cui Ning

(School of Medicine, Huanghe College of Science and Technology, Zhengzhou 450063, China)

Abstract: Evodiamine and dehydroevodiamine are the essential components of chinese traditional medicine *Euodia rutaecarpa*. Studies have found that these two compounds can slow down the development of Alzheimer's disease in multiple ways, in addition to the effect of evodiamine on cerebrovascular diseases. This article reviews the pharmacological effects of evodiamine compounds on Alzheimer's disease and cerebrovascular disease in recent years, providing reference for clinical application of evodiamine and dehydroevodiamine in the treatment of Alzheimer's disease and cerebrovascular disease.

Key words: evodiamine, dehydroevodiamine, Alzheimer's disease, cerebrovascular disease

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种渐进性神经系统退行性疾病,是老年痴呆的主要类型^[1]。据世界卫生组织统计,截至 2018 年 9 月,全世界 AD 患者约 5 000 万,医疗消耗超过 10 000 亿美元。流行病学和病理学资料显示,老年人中 AD 和脑血管疾病共存现象十分常见^[2],两者已成为严重威胁老年人身体健康的疾病。目前多个假说试图阐明 AD 病因:如 β 淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)级联假说、Tau 蛋白过度磷酸化假说、神经炎症反应等,尽管 AD 的发病机制仍未完全清楚,但可以确定的是,有多种因素参与其中,传统的西药无法达到多方面、多角度作用的目的,因此,从传统中药中提取活性成分用于 AD 的治疗尤为必要。

吴茱萸为芸香科植物吴茱萸 *Euodia rutaecarpa* 的干燥近成熟果实,始载于《神农本草经》,具有温中养肝、祛痰消积的效果,现代研究表明,吴茱萸的主要药理成分为吴茱萸碱(Evodiamine, ED)、去氢吴茱萸碱(Dehydroevodiamine, DHED)、吴茱萸内酯等^[3],其中,ED 和 DHED 的药理活性相似,对中枢神经系统都具有较好的保护功能,可通过多条途径作用于 AD 的发生发展进程。本文对 ED 和 DHED 这两种吴茱萸碱类化合物对 AD 及脑血管疾病的药理作用新进展予以综述,为研究与开发以吴茱萸碱类化合物为原料的神经疾病保护新药提供参考。

收稿日期:2019-02-25.

基金项目:河南省科技厅科技攻关项目(172102310208)。

通讯作者:抗晶晶,硕士,研究方向:中草药抗炎抗肿瘤机制研究. E-mail:kangjingjingkuaile@163.com

1 吴茱萸碱类化合物对阿尔茨海默病的药理作用

AD 的主要临床表现为学习记忆功能下降和认知功能缺陷,主要病理学特征为 $A\beta$ 大量沉积导致的老年斑形成和细胞内 Tau 蛋白过度磷酸化导致的神经纤维大量缠结^[4]。目前大量研究通过多种方式构建 AD 模型小鼠,使模型小鼠表现出 AD 的主要临床表现和病理学特征,进而探究吴茱萸碱类化合物对 AD 的神经保护功能及作用机制。

1.1 修复记忆和认知功能损伤

Morris 水迷宫实验是一种用于研究动物空间记忆认知功能,有效检验 AD 药物效果的实验方法。在以 ICV(侧脑室)显微注射 $A\beta_{1-40}$ 诱导构建的 AD 小鼠模型中,韩兆丰等^[5]发现,造模 7 d 后,灌胃给药 ED(50 mg/kg、100 mg/kg、200 mg/kg),1 次/d,连续给药 21 d 后,AD 模型小鼠海马组织中 p53 和 p-p53 蛋白表达下降,神经细胞凋亡率明显降低,同时水迷宫定位航行平均潜伏期缩短,表明吴茱萸碱通过抑制海马神经细胞凋亡的发生,保护小鼠脑组织,修复 AD 小鼠记忆和认知功能损伤。Yuan 等^[6]通过在小鼠体内表达突变的淀粉样前体蛋白和早老素蛋白 1 基因(APPswe/PS1 Δ E9)和老化促进小鼠基因(SAMP8)模拟 AD 的临床表现,水迷宫实验显示,口服 ED(100 mg/kg)28 d 后,转基因 AD 小鼠的学习记忆功能损伤显著减轻,此外,PET/CT 扫描图像分析结果表明,ED 还可增加小鼠脑部组织对葡萄糖的摄取代谢,提示 ED 可能通过改善小鼠脑部能量代谢障碍,进而缓解 APPswe/PS1 Δ E9 和 SAMP8 小鼠的学习记忆损伤,值得注意的是,ED(100 mg/kg)对 AD 模型小鼠的保护作用甚至优于阳性药物安理申(2 mg/kg)。王冬梅等^[7]同样观察到口服 ED(100 mg/kg)能改善 APPswe/PS1 Δ E9 转基因 AD 模型小鼠的学习记忆能力,进一步证实了此结果。此后,Wang 等^[8]又在经脑室注射链霉素(ICV-STZ)诱导的实验性 AD 模型小鼠中,观察 ED 的神经保护作用,研究数据表明,口服 ED(50 mg/kg、100 mg/kg),1 次/d,连续给药 21 d 后,AD 模型小鼠对新目标的识别能力和水迷宫实验评分均有所提高。在 D 半乳糖和三氯化铝诱导的 AD 小鼠模型中,ED(40 mg/kg)同样显示出类似效果^[9]。

除 ED 外,口服 DHED(10 mg/kg)在东莨菪碱诱导的记忆损伤模型中,也表现出其对模型小鼠记忆损伤症状的改善作用,作用效果接近 AD 常用药多奈哌齐(1 mg/kg)^[10]。如果经腹腔注射途径给药,0.5 mg/kg DHED 即可明显缓解 APP695 转基因 AD 小鼠的记忆损伤症状^[11]。综上,ED 和 DHED 均可改善 AD 小鼠的记忆认知功能损伤。

1.2 拮抗 $A\beta$ 沉积

$A\beta$ 级联假说被认为是 AD 发病机制假说之一,该机制认为 $A\beta$ 在脑组织内沉积会导致大脑皮质层神经细胞抗氧化功能减弱和神经元凋亡。大脑皮质中 $A\beta_{42}$ 水平上升,血清中 $A\beta_{42}$ 水平下降,是 AD 小鼠的典型症状。研究表明,口服 ED(40 mg/kg)42 d 能够有效减少 D 半乳糖和三氯化铝诱导的 AD 小鼠脑组织中 $A\beta_{42}$ 的沉积,提高血清中的 $A\beta_{42}$ 水平,增强血清和脑组织中超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSh-PX)等氧化相关酶的活性,缓解 AD 小鼠的氧化压力^[9]。Shin 等^[11]通过在 Tg2576 小鼠中表达突变的 APP 695 基因,构建转基因 AD 小鼠模型,经腹腔注射途径连续 4 个月给予小鼠 DHED(0.5 mg/kg),发现模型小鼠大脑皮质中可溶性的 $A\beta_{40}$ 、 $A\beta_{42}$ 水平下降,机制实验表明,DHED 可剂量依赖性地抑制 β 分泌酶的活性,而 β 分泌酶跟 $A\beta$ 的产生及神经炎斑块的形成有关,提示 DHED 可能作为一种 β 分泌酶的抑制剂,拮抗模型小鼠脑组织中 $A\beta$ 沉积,进而缓解 AD 小鼠的多种症状。此外,有学者向小鼠脑组织注入 $A\beta_{1-42}$,观察到小鼠出现空间记忆损伤等 AD 小鼠的典型症状,这从侧面证实了 $A\beta$ 沉积在 AD 发生发展过程中的作用,而 DHED(10 mg/kg)可显著改善 AD 小鼠的记忆损伤症状,减轻 $A\beta$ 诱导产生的神经毒性和氧化压力^[10]。以上实验表明,ED 和 DHED 对 AD 小鼠的保护作用,与其拮抗脑组织内 $A\beta$ 的沉积有关。

1.3 抑制 Tau 蛋白过度磷酸化

研究发现,Tau 蛋白在 AD 患者脑内出现过度磷酸化,失去其维持神经细胞稳定的作用,最终引起神经纤维缠结^[12]。磷酸酯酶 2A(PP-2A)可使 Tau 蛋白在 Ser199/202 位点发生去磷酸化,诱癌素 A 是一种 PP-2A 抑制剂,能导致小鼠脑组织 Tau 蛋白过度磷酸化。Fang 等^[13]以具有新陈代谢活性的鼠脑切片为研究对象,发现预敷 DHED(10~200 μ mol/L)1 h,可减弱诱癌素 A 诱导的 Tau 蛋白在 Ser199/202 等 AD 相关位点的过磷酸化,进一步研究发现,DHED 是通过拮抗诱癌素 A 对 PP-2A 活性的抑制作用,达到抑制 Tau

蛋白过度磷酸化效果的. Tau 蛋白在体外被磷酸酯酶去磷酸化的结果提示,AD 脑损伤可能是可逆的. 此外,已有研究表明,糖原合成酶激酶 3 (GSK-3) 的过度激活可导致 Tau 蛋白的过磷酸化,Peng 等^[14] 研究显示,提前一周经尾静脉给小鼠注射 DHED (6.25、12.5 mg/kg),可有效抑制小鼠海马区 GSK-3 的过度活化,对抗 Tau 蛋白在多个 AD 相关位点的过磷酸化,改善 AD 小鼠的空间记忆损伤. 以上研究显示,DHED 对 AD 的保护功能与其抑制 Tau 蛋白过度磷酸化存在紧密关联.

1.4 抑制胶质细胞的活化和炎症介质的释放

胶质细胞活化和神经炎症是神经病理学的主要特征,研究表明,小胶质细胞活化介导的慢性炎症参与 AD 的病理过程,如何减轻神经炎症损伤成为治疗 AD 的一条重要途径. 孙文蕾^[15] 通过向 SD 大鼠双侧海马区注射 A β ₁₋₄₂ 建立 AD 模型,一周后,模型组大鼠海马区小胶质细胞大量活化,且 HMGB1、TLR4 及 NF- κ B 蛋白表达水平上升,说明 HMGB1、TLR4 及 NF- κ B 蛋白参与 AD 中炎症反应过程,采用灌胃方式给予大鼠 ED (100 mg/kg),喂养 21 d,可改善 AD 大鼠的学习记忆能力,修复病理损伤,抑制 HMGB1/TLR4/NF- κ B 炎症相关信号通路. Wang 等^[8] 探索 ED 的神经保护机制,发现 ED 可抑制小鼠海马区小胶质细胞的活化,减少 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等炎症介质的释放,进一步实验结果提示,ED 是通过抑制 AKT/GSK-3 β /NF- κ B 信号通路,减轻小鼠神经炎症反应,起到对 AD 小鼠的保护作用的. 此外,ED 在 APP^{swe}/PS Δ E9 转基因小鼠中,同样可抑制 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、COX-2 等炎症因子的表达,进而缓解 APP^{swe}/PS Δ E9 小鼠的学习记忆损伤^[6]. 以上结果表明,抑制胶质细胞的活化和炎症介质的释放是 ED 保护 AD 小鼠的途径之一.

1.5 对离体神经元细胞的保护作用

除大量动物在体实验模型外,还有学者通过构建体外细胞模型,观察 ED 对 AD 相关细胞的影响,以明确 ED 对 AD 的保护作用. 在 L 型谷氨酸诱导的小鼠海马神经元细胞系 HT22 细胞中,提前 3 h 加入 ED (20 μ mol/L) 进行预处理,能使 HT22 细胞的凋亡率从 23.3%降至 12.2%,细胞的生存能力明显提升^[9]. ED 对离体神经元细胞的保护作用从另一方面验证了 ED 对 AD 的保护作用.

以上在体离体实验均表明吴茱萸碱类化合物对 AD 具有保护功能,总结见表 1.

表 1 吴茱萸碱类化合物对多种阿尔茨海默病模型的药理作用

Table 1 Pharmacological effects of evodiamine on several Alzheimer's disease models

活性成分	给药途径	实验模型	靶点	药理作用结果
ED	灌胃	A β ₁₋₄₀ 诱导的小鼠模型 ^[5]	p53、p-p53	恢复记忆和认知功能损伤
ED	口服	App ^{swe} /PS1 Δ E9 转基因小鼠 ^[6]	TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 COX-2, 脑部能量代谢	恢复记忆和认知功能损伤
ED	口服	ICV-STZ 诱导的小鼠模型 ^[8]	TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6, AKT/GSK-3 β /NF- κ B 信号通路	恢复记忆和认知功能损伤
ED	口服	D 半乳糖和三氯化铝诱导的小鼠模型 ^[9]	SOD 和 GSh-PX, A β ₄₂	恢复记忆和认知功能损伤 拮抗 A β 沉积
ED	灌胃	A β ₁₋₄₂ 诱导的小鼠模型 ^[15]	小胶质细胞, HMGB1/TLR4/NF κ B 信号通路	抑制胶质细胞的活化和炎症介质的释放
DHED	口服	东莨菪碱诱导的小鼠模型 ^[10]	ROS	恢复记忆和认知功能损伤
DHED	腹腔注射	APP695 转基因小鼠 ^[11]	A β ₄₀ 和 A β ₄₂ , β 分泌酶	恢复记忆和认知功能损伤 拮抗 A β 沉积
DHED	33 $^{\circ}$ C 预敷	诱癌素 A 诱导小鼠脑切片 ^[13]	PP-2A, Tau 蛋白	抑制 Tau 蛋白过度磷酸化
DHED	尾静脉	WT/GFX 诱导的小鼠模型 ^[14]	GSK-3, Tau 蛋白	抑制 Tau 蛋白过度磷酸化
ED	预敷	L 型谷氨酸诱导的 HT22 细胞 ^[9]	Bax、Bad、cleaved-caspase-3 和 8	保护离体神经元细胞

2 吴茱萸碱类化合物对脑血管疾病的药理作用

2.1 对缺血性脑损伤的保护作用

炎症损伤是缺血性脑血管病的重要病理机制,抑制过度炎症反应是减轻缺血性脑损伤的新途径. Zhao 等^[16] 采用改良 Longa 线栓法成功建立小鼠大脑中动脉闭塞 (pMCAO) 模型,探索 ED 对缺血性脑损伤的保护作用,结果显示,术前 3 d 给予 ED (50 mg/kg、100 mg/kg) 灌胃干预后,pMCAO 小鼠的神经功能行为学评分得到改善,脑组织含水量降低,脑梗死体积减少,探索机制发现,ED 可上调 p-Akt、p-GSK3 的表达

水平,同时降低 NF- κ B 的积累,提示 ED 对缺血性脑损伤小鼠的保护作用与其抑制 pMCAO 小鼠脑组织中炎症反应有关。此外,ED 也可上调缺血后脑组织内 claudin-5 的表达,改善 pMCAO 小鼠的血脑屏障,这可能也是 ED 脑保护作用的机制之一。越来越多的数据显示,自噬能够保护神经元免受缺血引起的细胞死亡,有学者以人类星形胶质细胞 U87-MG 为研究对象,发现 ED 可通过汇集细胞外钙离子,激活 JNK 通路诱导的细胞保护性自噬,这为缺血性脑卒中的治疗提供了新的选择^[17]。

2.2 拮抗动脉粥样硬化的发生

动脉粥样硬化(AS)是脑梗死等脑血管病发生的主要原因,血脂代谢异常为 AS 的病变基础。任妮娜等^[18]以高脂饲料喂养 SD 大鼠 4 周建立 AS 模型,造模成功后,给予 ED(10 mg/kg、25 mg/kg、40 mg/kg)灌胃治疗,3 周后,HE 染色见 ED 治疗组大鼠肝组织及主动脉弓组织炎症细胞浸润及脂肪变性较模型组明显减轻,与此同时,ED 可提高 AS 大鼠血清中 HDL 含量,降低 TC、TG、LDL 水平,以上指标均证实 ED 的抗 AS 作用。随后,学者从氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)及 NLRP3 炎性小体(caspase-1)方面观察其在加速 AS 形成中的作用和 ED 的干预效果,结果显示,ED 可降低血清中 ox-LDL、caspase-1 含量,提示 ED 通过抗炎抗氧化途径发挥抗 AS 作用。此外,Wei 等^[19]以载脂蛋白 E 缺陷(ApoE(-/-))鼠作为 AS 模型鼠,发现慢性给予 ED(10 mg/kg)治疗,能够减轻 AS 模型鼠的高脂血症状和肝脏脂肪变性,增强肝脏的胆固醇清除能力,减少模型鼠 AS 损伤。以上结果提示,ED 具有抗动脉粥样硬化的作用,可降低机体发生脑血管疾病的几率。

3 未来研究展望

目前,我国已进入老龄化社会,对于老年人来说,维持正常认知功能是高质量生活的保证。在老年人群中,损害认知功能最常见的疾病是 AD 和脑血管疾病。大量的实验证实,作为中药吴茱萸的主要药理活性成分,ED 和 DHED 能够通过修复记忆和认知功能损伤、拮抗 A β 沉积、抑制 Tau 蛋白过度磷酸化、抑制胶质细胞的活化和炎症介质的释放等神经保护功能来有效减缓 AD 的发生发展进程。此外,ED 还具有减轻缺血性脑损伤、拮抗动脉粥样硬化的发生等脑血管疾病保护作用。临床研究和实验研究结果显示^[20],AD 和脑血管疾病在病因学和病理学方面存在许多重叠,大部分散发性 AD 也是一种脑血管源性疾病,对脑血管疾病的治疗也可延缓 AD 的发生发展进程。ED 对 AD 和脑血管疾病的双重防治作用为此观点提供了一定的证据。尽管已有大量吴茱萸碱类化合物的基础研究,还需要在现有研究的基础上进行更多的临床应用实验,为其将来作为治疗 AD 和脑血管疾病的有效药物提供充足的科学依据。

[参考文献]

- [1] BECKETT M W, ARDERN C I, ROTONDI M A. A meta-analysis of prospective studies on the role of physical activity and the prevention of Alzheimer's disease in older adults[J]. BMC geriatrics, 2015, 15(1): 109-116.
- [2] 王国佐, 龚盛强, 尹芳等. 脑血管疾病与阿尔茨海默病的联系及其机制[J]. 世界中医药, 2016, 11(9): 1897-1900.
- [3] JIAN L, YANG C, GANG R, et al. Screening hepatotoxic components in *Euodia rutaecarpa* by UHPLC-QTOF/MS based on the spectrum-toxicity relationship[J]. Molecules, 2017, 22(8): 1264-1278.
- [4] STRATMANN K, HEINSEN H, KORF H W, et al. Precortical phase of Alzheimer's disease (AD)-related tau cytoskeletal pathology[J]. Brain pathology, 2016, 26(3): 371-386.
- [5] 韩兆丰, 刘士敏, 刘晓倩, 等. 吴茱萸碱对 AD 模型小鼠的保护作用及学习记忆能力的调节作用[J]. 现代中药研究与实践, 2018, 165(6): 28-30.
- [6] YUAN S M, GAO K, WANG D M, et al. Evodiamine improves cognitive abilities in SAMP8 and APP^{swe}/PS1 Δ E9 transgenic mouse models of Alzheimer's disease[J]. Acta pharmacologica sinica, 2011, 32(3): 295-302.
- [7] 王冬梅, 马元武, 袁树民, 等. 柚皮苷及其与吴茱萸碱联合用药对 APP~(swe)/PS~(ΔE9)转基因痴呆模型小鼠学习记忆能力的影响[J]. 中国实验动物学报, 2012, 20(2): 59-63.
- [8] WANG D, WANG C, LIU L, et al. Protective effects of evodiamine in experimental paradigm of Alzheimer's disease[J]. Cognitive neurodynamics, 2018, 12(3): 303-313.
- [9] ZHANG Y F, WANG J Q, WANG C Y, et al. Pharmacological basis for the use of evodiamine in Alzheimer's disease;

- antioxidation and antiapoptosis[J]. International journal of molecular sciences,2018,19(5):1527–1541.
- [10] SHIN K Y,KIM K Y,SUH Y H. Dehydroevodiamine. HCl enhances cognitive function in memory-impaired rat models[J]. Korean journal of physiol pharmacol,2017,21(1):55–64.
- [11] SHIN K Y,NOH S J,PARK C H,et al. Dehydroevodiamine. HCl protects against memory impairment and cerebral amyloid- β production in Tg2576 mice by acting as a β -secretase inhibitor[J]. CNS & neurological disorders drug targets,2016,15(8):935–944.
- [12] LIU X,ZHOU J,ABID M D N,et al. Berberine attenuates axonal transport impairment and axonopathy induced by calyculin A in N2a cells[J]. Plos one,2016,11(3):e0152609.
- [13] FANG J,LIU R,TIAN Q,et al. Dehydroevodiamine attenuates calyculin A-induced tau hyperphosphorylation in rat brain slices[J]. Acta pharmacologica sinica,2010,28(11):1717–1723.
- [14] PENG J H,ZHANG C E,WEI W,et al. Dehydroevodiamine attenuates tau hyperphosphorylation and spatial memory deficit induced by activation of glycogen synthase kinase-3 in rats[J]. Neuropharmacology,2007,52(7):1521–1527.
- [15] 孙文蕾. 吴茱萸碱对阿尔茨海默病模型大鼠 HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号通路的研究[D]. 石家庄:河北医科大学,2015.
- [16] ZHAO T,ZHANG X,ZHAO Y,et al. Pretreatment by evodiamine is neuroprotective in cerebral ischemia; up-regulated pAkt, pGSK3 β , down-regulated NF- κ B expression, and ameliorated BBB permeability[J]. Neurochemical research,2014,39(8):1612–1620.
- [17] LIU A J,WANG S H,HOU S Y,et al. Evodiamine induces transient receptor potential vanilloid-1-mediated protective autophagy in U87-MG astrocytes[J]. Evidence-based complementray and alternative medicine,2013(2):354840.
- [18] 任妮娜,杨奕樱,潘春等. 吴茱萸碱对动脉粥样硬化大鼠抗炎抗氧化作用的研究[J]. 贵阳中医学院学报,2018,40(2):21–26.
- [19] WEI J,CHING L C,ZHAO J F,et al. Essential role of transient receptor potential vanilloid type 1 in evodiamine-mediated protection against atherosclerosis[J]. Acta physiologica,2013,207(2):299–307.
- [20] SANTOS,CLÁUDIA Y,SNYDER P J,et al. Pathophysiologic relationship between Alzheimer's disease,cerebrovascular disease, and cardiovascular risk;a review and synthesis[J]. Alzheimer's & dementia:diagnosis,assessment & disease monitoring,2017,7:69–87.

[责任编辑:黄 敏]