

积雪草苷类化合物对神经系统药理作用研究进展

王 毅

中国人民武装警察部队后勤学院附属医院 神经内科, 天津 300122

摘要: 积雪草总苷是积雪草的主要活性成分, 其中的单体成分包括积雪草苷、羟基积雪草苷和积雪草酸等, 在临床上主要用于治疗皮肤损伤, 促进创面愈合以及瘢痕修复等。近年来发现积雪草苷类化学成分对神经系统也存在着多种药理活性, 如抗抑郁、抗痴呆、对脊髓损伤以及脊髓神经细胞变性的保护、对抗脑缺血损伤以及镇痛、抗惊厥等。综述积雪草苷类化学成分对神经系统的药理作用研究进展, 希望为该类药物治疗神经系统疾病的研究与应用及新药开发提供理论依据。

关键词: 积雪草; 积雪草总苷; 神经系统; 药理作用

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2016) 01-0136-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.01.026

Research progress on pharmacological effects of *Centella asiatica* compound on nervous system

WANG Yi

Department of internal neurology, The Affiliated Hospital of Logistics Institute of Chinese people's Armed Police Forces, Tianjin 300122, China

Abstract: Total triterpenes are the main active ingredients in *Centella asiatica*, in which the main monomer components are asiaticoside, madecassoside, asiatic acid, etc. The clinical treatment is mainly used in the treatment of skin injury, wound healing, scar repair, etc. In recent years, it has been found that total triterpenes of *C. asiatica* and its main monomer components have many pharmacological activities on the nervous system, such as anti-depression, anti-dementia, protection of spinal cord injury and spinal cord nerve cell degeneration, anti-brain ischemia injury, analgesia, anti-seizure, etc. This paper gives an overview of research progress of the pharmacological effects of the *C. asiatica* compound on the nervous system, hoping to provide a theoretical basis for the research and application of this compound in the treatment of nervous system diseases and new drug development.

Key words: *Centella asiatica* (L.) Urban; total triterpenes of *Centella asiatica*; nervous system; pharmacological activities

积雪草 *Centella asiatica* (L.) Urban 又名雷公根, 为伞形科植物, 以干燥全草入药, 在我国已经有两千多年的应用历史, 中医认为其性寒、味苦、辛, 归肝、脾、肾经, 具有清热、解毒、利湿、消肿等功效, 并被《中国药典》所收载^[1]。

积雪草总苷 (TTCA) 是积雪草的主要活性成分, 在临床上常被制成乳膏 (肤康霜)、片剂 (肤康片) 等, 用于治疗多种皮肤损伤^[2], 促进创面愈合和瘢痕修复^[3-4]等。积雪草总苷主要含有积雪草苷 (asiaticoside)、羟基积雪草苷 (madecassoside)、积雪草酸 (asiatic acid) 以及一些微量的三萜皂苷等成分^[5]。近年来, 随着研究的不断深入, 陆续有证

据表明积雪草苷类化合物对神经系统也存在着多种药理活性, 包括抗抑郁、抗痴呆、对脊髓损伤以及脊髓神经细胞变性的保护、对抗脑缺血损伤以及镇痛、抗惊厥等。

本文对积雪草苷类化合物对神经系统的药理作用进行综述, 期望能归纳出这些作用的一些特点, 为将来其在神经系统疾病治疗中进一步的研究和应用提供理论依据和建议。

1 抗抑郁

目前研究认为, 抑郁症的发病机制主要涉及单胺能神经功能的减弱, 下丘脑-腺垂体系统的调节紊乱, 以及氨基酸类神经递质的失调等^[6-7]。有关

收稿日期: 2015-07-26

作者简介: 王 毅, 副主任医师, 硕士生导师, 研究方向为神经病学、脑血管病。Tel: 13820915801 E-mail: wangyils2005@126.com

积雪草苷类化合物抗抑郁作用的研究目前也主要集中于上述几个领域。

1.1 增强单胺能神经功能

在强迫游泳致大鼠抑郁模型中,曹尉尉等^[8]发现 ig 积雪草总苷元 (CTG) 60、30、15 mg/kg 能明显缩短大鼠不动时间 ($P < 0.05$),表现出抗抑郁活性。随后在 5-羟色胺 (5-HT) 致小鼠甩头实验中,与空白对照组相比, ig 阳性药组 (盐酸氟西汀胶囊 20 mg/kg) 和 CTG 各剂量组 (120、60、30 mg/kg) 小鼠的甩头次数均明显增加 ($P < 0.05$)。而在对去甲肾上腺素 (NE) 和多巴胺 (DA) 重摄取的抑制实验中, CTG 各剂量组小鼠的死亡率与空白对照组相比没有明显增加。结果提示,积雪草总苷元的抗抑郁活性可能与增强脑内 5-HT 能神经的功能有关。

在慢性不可预见性应激 (chronic unpredictable stress, CUS) 的大鼠抑郁模型中,陈瑶等^[9]评价了 ig 积雪草总苷 120、60、30 mg/kg 对不同脑区 (皮质、海马和下丘脑) 的 5-HT、DA、NE 及其代谢产物的影响。结果显示,积雪草总苷能够增加上述单胺递质及其代谢产物的含量,其中主要的明显变化是积雪草总苷使抑郁大鼠皮质 5-HT ($P < 0.01, 0.05$), 海马 3-甲氧基-4-羟基苯乙二醇 (MHPG, NE 的代谢产物) 和下丘脑 NE ($P < 0.05$) 的含量显著增加,而对各受试脑区 DA 含量的总体影响较小。提示积雪草总苷的抗抑郁活性可能与 5-HT 能神经以及 NE 能神经的功能关系更为密切。

进一步研究发现,在盐酸色胺致癫痫样作用的大鼠模型中,阳性药吗氯贝胺 100 mg/kg 和 60 mg/kg 的 CTG 均能增加癫痫样作用评分。结果提示 CTG 对盐酸色胺致大鼠癫痫样发作的加重效果,可能与其抑制体内单胺氧化酶 (MAO) 的活性,造成盐酸色胺的累积有关^[10]。

刘沐荣等^[11]研究了羟基积雪草苷在急、慢性给药条件下对正常大鼠不同脑区单胺氧化酶 A (MAO-A) 和单胺氧化酶 B (MAO-B) 活性的影响。大鼠 ig 急性给药 3 d, 末次给药 2 h 后取脑组织; 或 ig 慢性给药 21 d, 末次给药 24 h 后取脑组织进行分析。结果发现,急性给予羟基积雪草苷 (40、20、10 mg/kg) 能更显著地抑制大鼠海马和下丘脑 MAO-A 的活性 ($P < 0.01, 0.05$), 而慢性给药对 MAO-A 的活性影响不明显,这与起效快、持续作用短的阳性药吗氯贝胺 12 mg/kg 对 MAO-A 的影响类似。此外,羟基积雪草苷仅在急性给药时明显降

低了大鼠皮质 MAO-B 的活性 ($P < 0.05$); 但在慢性给药条件下, MAO-B 的活性变化不明显。

以上研究表明,积雪草总苷具有抗抑郁作用,这可能与它能够抑制脑内 MAO 活性,增加单胺类神经递质有关。

1.2 改善下丘脑-腺垂体系统的功能

应激能导致下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴 (HPAA) 的功能亢进,从而增加糖皮质激素的分泌。而有研究表明,抑郁症等精神疾病与糖皮质激素分泌的异常密切相关^[12]。在啮齿类动物中,皮质醇和皮质酮的分泌水平,能够反映出抑郁的程度^[13-15]。

在慢性应激抑郁大鼠模型研究中, ig 积雪草总苷元 100、50 mg/kg 能够使抑郁大鼠的运动积分明显增加 ($P < 0.01$), 糖水偏爱百分比提高 ($P < 0.05$), 并且能够显著逆转由应激所致的血浆皮质醇和促肾上腺皮质激素的升高 ($P < 0.01$)^[16]。该结果提示积雪草总苷元的抗抑郁活性可能与改善 HPAA 的功能亢进有关。

在另一项研究中^[17],慢性应激抑郁大鼠还伴有下丘脑-垂体-甲状腺轴 (HPTA) 功能的异常,主要表现为血清促甲状腺激素 (TSH)、甲状腺素 (T_4) 和 3,3',5-三碘甲状腺原氨酸 (rT_3) 浓度的显著减少 ($P < 0.01, 0.05$), 以及三碘甲状腺原氨酸 (T_3) 的浓度升高 ($P < 0.05$)。而 ig 给予积雪草总苷 120、60、30 mg/kg 治疗能够显著提高 TSH、 T_4 和 rT_3 的水平 ($P < 0.01, 0.05$), 并使 T_3 浓度明显降低 ($P < 0.05$)。该研究提示,积雪草总苷的抗抑郁作用可能与促进垂体的合成分泌,改善甲状腺功能的异常有关,至于其是否影响下丘脑的促甲状腺激素释放激素,有待继续研究。

1.3 调节脑内氨基酸的含量

除参与蛋白质的合成外,有些氨基酸还具有神经递质和调质的功能,对细胞间突触传递和神经调节起重要作用^[18-19]。而氨基酸代谢异常与抑郁症等神经系统疾病的关系也越来越多地受到关注。

在强迫游泳致小鼠抑郁模型中,小鼠脑内兴奋性氨基酸天冬氨酸 (Asp) 显著升高 ($P < 0.01$)、丙氨酸 (Ala) 明显减少 ($P < 0.05$), 抑制性氨基酸甘氨酸 (Gly) 和牛磺酸 (Tau) 均显著增加 ($P < 0.01$), 而兴奋性氨基酸谷氨酸 (Glu) 和抑制性氨基酸 GABA 都没有明显变化,但兴奋性/抑制性氨基酸的比值明显降低 ($P < 0.01$)。结果表明,强迫游泳能够更明显地增加小鼠脑内抑制性氨基酸含

量。而 ig 积雪草总苷 240、120、60 mg/kg 能够改变这些氨基酸的含量变化,高剂量的积雪草总苷能显著提高兴奋性/抑制性氨基酸的比值 ($P < 0.01$),这一结果与其能明显缩短抑郁小鼠的游泳不动时间较为一致^[20]。结果表明,积雪草总苷的抗抑郁作用还可能与改善脑内氨基酸含量失调,提高兴奋性/抑制性氨基酸的比例有关。

2 抗痴呆

现代医学将老年痴呆分成阿尔茨海默病(AD)、血管性痴呆、混合性痴呆及其他痴呆^[21]。AD 发病的可能机制主要包括 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, $A\beta$) 毒性^[22]、氧化应激^[23]、细胞凋亡^[24]和炎症反应^[25-26]等。

2.1 减少 $A\beta$ 沉积

大量 $A\beta$ 的聚集构成了 AD 患者脑内老年斑的核心成分,是 AD 形成的关键因素。 $A\beta$ 是由淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP) 水解产生的多肽,最主要的两种亚型是 $A\beta_{1-40}$ 和 $A\beta_{1-42}$ ^[27]。其中, $A\beta_{1-42}$ 毒性更强,更容易聚集,将其注射到动物脑内会产生 $A\beta$ 的聚集,引发神经毒性作用。

章卓等^[28]在实验中将 $A\beta_{1-42}$ 注射到大鼠海马 CA1 区制作 AD 模型,然后 ig 积雪草苷 45、15、5 mg/kg, 1 次/d, 连续给药 14 d。与假手术组比较,积雪草苷能使 AD 大鼠在 Morris 水迷宫中的逃避潜伏期缩短,平台停留时间增加,且均有明显差异 ($P < 0.05$)。与模型组相比,积雪草苷能够减少 $A\beta$ 在海马的沉积,从而减少变性坏死神经细胞的数量,减轻线粒体的结构损伤和水肿。这个结果初步表明积雪草苷具有抗痴呆活性。

$A\beta$ 之所以会异常聚集,其中一个重要原因在于脑内 $A\beta$ 产生和清除的不平衡。梁春宏等^[29]研究发现, SAMP8 小鼠海马 $A\beta_{1-42}$ 蛋白的表达增高,同时促 $A\beta$ 生成的 BACE1 和 CatB 的基因表达增加,而抑制 $A\beta$ 生成的 NEP 和 IDE 的基因表达降低。给动物 ig 从天胡荽中提取的积雪草苷单体 80、40 mg/kg 和阳性药石杉碱甲 0.02 mg/kg 均能明显逆转上述改变 ($P < 0.05$),并且使 SAMP8 小鼠在 Morris 水迷宫中的逃避潜伏期缩短,平台跨越次数增加,与空白对照组比较均有明显差异 ($P < 0.05$)。结果提示积雪草苷改善 SAMP8 小鼠认知功能的机制与其调控 $A\beta$ 相关基因的表达,继而抑制 $A\beta$ 的生成有关。

在糖尿病致小鼠认知障碍的模型中,应娜等^[30]

通过高脂高糖饲料喂养,联合腹腔注射链脲菌素建立糖尿病小鼠模型,模型组小鼠学习记忆能力显著降低,从而模拟糖尿病脑病所产生的认知行为缺陷。这些模型组小鼠还伴有海马 $A\beta$ 阳性细胞数的显著增加,以及突触素(SYN)蛋白表达的明显降低。而 ig 积雪草苷 45、30、15 mg/kg 的干预能够改善糖尿病小鼠的学习记忆能力,这种作用可能与其减少海马内 $A\beta$ 沉积 ($P < 0.01$),增加 SYN 蛋白的表达 ($P < 0.05$) 有关。

在以上几种不同类型认知障碍的动物模型上,积雪草苷均表现出较好的抗痴呆作用,并且这种作用与其减少 $A\beta$ 的聚集,抑制 $A\beta$ 的生成有关。

2.2 对抗氧化应激

白洁如等^[31]研究发现,慢性铝中毒小鼠在跳台训练中,潜伏期缩短,错误次数增加,同样在 Morris 水迷宫训练中,寻找平台的潜伏期亦延长。模型组小鼠脑内丙二醛(MDA)含量增高,并伴有海马神经元变性坏死。给模型小鼠 ig 羟基积雪草苷 60、30 mg/kg 干预后,能明显改善铝中毒小鼠的学习记忆能力,并降低脑内 MDA 含量 ($P < 0.05$),提高超氧化物歧化酶(SOD)活性 ($P < 0.05$),减轻海马神经元损伤。动物实验结果表明,羟基积雪草苷可能通过提高机体的抗氧化能力,对抗氧化应激损伤,发挥抗痴呆作用。

2.3 抑制细胞凋亡

在慢性铝中毒小鼠模型中,白洁如等^[31]进一步研究发现,模型组小鼠海马 CA1-CA3 区神经元 Caspase-3 蛋白阳性表达的细胞数明显增多,着色变深,而 ig 羟基积雪草苷 60、30 mg/kg 能明显抑制 Caspase-3 蛋白的表达,并减轻神经元的损伤。结果提示羟基积雪草苷可能通过抑制 Caspase-3 所介导的细胞凋亡,对慢性铝中毒小鼠的神经元产生保护作用。研究者认为,这可能与对抗氧化应激损伤有关,但具体的抗凋亡机制需待进一步阐明。

2.4 抑制炎症反应

莫菊彩等^[32]体外研究显示,星形胶质细胞经 5 $\mu\text{mol/L}$ 的 $A\beta$ 孵育 24 h,其培养基中一氧化氮(NO)的释放量显著增加,细胞内 iNOS mRNA 的表达亦明显增加,而给予积雪草苷 150、100 $\mu\text{mol/L}$ 干预后能有效降低 iNOS mRNA 的表达,并减少 NO 的释放 ($P < 0.01, 0.05$)。在另外的体内研究中也发现慢性铝中毒小鼠海马受损神经元 COX-2 蛋白阳性表达的细胞数增多,颜色较深,而 ig 羟基积雪草

昔 60、30 mg/kg 能够减少 COX-2 的表达,减轻炎症反应^[31]。这些结果提示积雪草昔和羟基积雪草昔的抗痴呆作用可能都与减轻神经细胞的炎症反应有关。

3 保护脊髓损伤

脊髓损伤是由交通、生产事故等造成的常见创伤,目前其治疗关键在于对可逆的继发性损伤进行干预。继发性损伤主要包括水肿、继发性缺血、氧化应激损伤、炎症反应等^[33]。

3.1 对抗氧化应激

韩珩等^[34]通过 Allen's 法制作大鼠脊髓损伤模型,观察了积雪草酸在损伤发病 72 h 内的作用。结果与模型组相比,iv 积雪草酸 75 mg/kg 使受损大鼠的双后肢运动功能 BBB 评分在 48 h 之后开始有明显提高 ($P<0.05$),而在 24 h 时脊髓组织即表现出 SOD 活性的升高和 MDA 含量的下降,均有明显差异 ($P<0.05$)。

陆伦等^[35]在研究中观察了积雪草昔对上述模型的作用,并把时间点扩大到了损伤后 28 d。结果与模型组相比,在损伤后 24 h,ig 积雪草昔 45、30、15 mg/kg 各组大鼠 BBB 评分,脊髓组织 SOD 活性,MDA 含量即出现了改善的情况,但在第 14 天后各指标的改善情况开始更为显著 ($P<0.05$)。

赵刚等^[36]对羟基积雪草昔进行了研究,结果发现 ig 羟基积雪草昔 60、20 mg/kg,在各观察点同样能够使急性脊髓损伤大鼠 BBB 评分升高,脊髓组织中 SOD 活性提升,MDA 含量降低,并使神经元特异性烯醇化酶(NSE)的蛋白表达增加,与模型组相比均有显著差异 ($P<0.05$),且作用呈现剂量相关。

以上研究结果表明积雪草酸、积雪草昔以及羟基积雪草昔都显示出了对脊髓损伤的保护作用,并且至少都与对抗氧化应激密切相关。

3.2 抑制炎症反应

在大鼠脊髓损伤模型中,韩珩等^[34]进一步研究发现,模型组大鼠脊髓组织的髓过氧化物酶(MPO)活性和白介素-6(IL-6)的含量均明显升高,HE 染色可见神经元大量坏死及炎性细胞的浸润。而 iv 积雪草酸 75 mg/kg 能使 MPO 活性和 IL-6 含量均显著降低 ($P<0.05$),并减少炎性细胞的浸润。

在同样模型下,陆伦等^[35]还发现模型组脊髓灰质尼氏体的平均光密度值下降,而 iNOS 的活力升高,均有显著差异 ($P<0.05$)。而 ig 积雪草昔 45、

30、15 mg/kg 各组能够明显改善上述变化 ($P<0.05$),并且随剂量的增加,对 iNOS 的作用能更早地显现。

以上研究结果提示积雪草酸和积雪草昔可能通过抑制炎症反应,发挥对大鼠急性脊髓损伤的保护作用。

3.3 其他

刘雨等^[37]观察了积雪草昔对大鼠脊髓组织神经元和 D-丝氨酸的作用,以及对星形胶质细胞和胶质源性神经营养因子(GDNF)的影响。与模型组相比,ig 积雪草昔 45、30、15 mg/kg 各剂量组在 1~28 d 的各观察点内,脊髓中 NSE 表达升高,D-丝氨酸含量下降,胶质纤维酸性蛋白(GFAP)和 GDNF 的表达均显著升高,且均有显著差异 ($P<0.05$)。该结果表明积雪草昔可能通过抑制 D-丝氨酸释放,增加 GDNF 表达,从而对神经元及星形胶质细胞产生保护作用,进而保护受损的脊髓神经组织。

4 对脊髓神经细胞变性的保护作用

除因外伤导致的脊髓损伤外,关于积雪草昔类化合物对其他原因致脊髓神经细胞病变的作用报道较少,但在刘颖菊等^[38]的研究中,初步探讨了羟基积雪草昔对转基因肌萎缩侧索硬化小鼠的治疗作用。肌萎缩侧索硬化症(ALS)是一种以大脑和脊髓中运动神经元的慢性变性为特征的神经系统疾病,其病因和发病机制不明,分为散发性和家族性,已经确定在 20%的家族性和 4%的散发性 ALS 患者中有 SOD1 基因突变^[39]。

有研究发现^[38],与 SOD1-G93A 突变转基因 ALS 模型组小鼠相比,ig 给予羟基积雪草昔 (61.1 ± 11.0) 和 (185.6 ± 18.7) mg/(kg·d) 组动物的 L₂~L₅ 脊髓前角切片中的运动神经元数量明显增加。虽然受试剂量的羟基积雪草昔不能延迟小鼠发病,但能延长小鼠生存期约 10 d。这已经与 FDA 目前批准并推荐的谷氨酸拮抗剂 Riluzole 延长小鼠生存时间 10~15 d 的效果较为接近。羟基积雪草昔对 SOD1-G93A 突变转基因小鼠运动神经元变性有保护作用,能延长小鼠的生存时间,有必要进一步研究并将其开发为治疗 ALS 和其他神经元变性疾病的药物。

5 对脑缺血损伤的保护作用

脑缺血损伤是脑血流量短暂或永久性下降的结果,主要是由栓子或局部血栓堵塞脑动脉所致,其中大脑中动脉栓塞造成的脑梗死最为多见。

石爱华等^[40]预先给予实验动物用积雪草昔进

行干预,能够使单侧大脑中动脉缺血6 h的小鼠神经功能缺损评分减少,脑指数、梗死灶体积、脑组织含水量均下降,与模型组比较结果有显著性差异($P < 0.01, 0.05$)。提示积雪草苷对小鼠急性局灶性脑缺血损伤具有一定的神经保护作用。

孙海鹰等^[41]在另一项研究中给单侧大脑中动脉缺血2 h再灌注24 h的大鼠预先ig积雪草酸200、100、50 mg/kg,与模型组相比能够使其神经功能缺损评分降低,脑梗死面积比例明显减少,梗死侧脑组织含水量下降($P < 0.01, 0.05$)。进一步研究发现,受损脑组织中IL-1 β 、TNF- α 的含量显著增加($P < 0.01$),而积雪草酸能明显逆转上述变化。结果提示,积雪草酸可能通过降低受损脑组织IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子的含量,对局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠产生保护作用。

以上研究表明积雪草苷和积雪草酸初步显示对脑缺血损伤的保护作用,但有关机制有待进一步阐明,并且现有研究采用的是预防性给药,随着研究的不断进展,采取治疗性的给药方式对效果做进一步的评价。

6 对神经系统的其他作用

除上述几个研究相对集中的领域,一些研究还发现积雪草苷类化合物对神经系统还具有镇痛、抗惊厥等药理活性。

6.1 镇痛

明志君等^[42]发现ig积雪草总苷12、6、3 mg/kg能够使小鼠对热刺激的痛阈反应时间延长,对冰醋酸致扭体反应的次数减少。说明积雪草总苷具有镇痛作用,但属于外周性还是中枢性镇痛作用,还有待于深入探讨。

章卓等^[43]观察了积雪草苷对小鼠ip脂多糖(LPS)诱导痛觉增敏的影响。与模型组相比,ig积雪草苷45、15、5 mg/kg能明显减少小鼠扭体反应次数,提高痛阈值,并使脑组织MPO活性、NO含量及血浆TNF- α 含量均明显降低($P < 0.01, 0.05$)。

唐大春等^[44]对羟基积雪草苷也做了类似的研究,结果发现ig羟基积雪草苷40、20、10 mg/kg同样能明显减少小鼠扭体反应次数,提高痛阈值。在显著降低脑组织MPO的同时,也使血浆中TNF- α 和IL-6的含量明显下降($P < 0.01, 0.05$)。

以上研究提示,积雪草总苷、积雪草苷和羟基积雪草苷均具有镇痛作用,并且后两种单体成分的作用机制可能与抑制炎症反应有关。

6.2 抗惊厥

梁鑫等^[45]研究发现,ig积雪草苷40、20、10 mg/kg能够延长硝酸土的宁致小鼠出现惊厥的时间及死亡时间($P < 0.01, 0.05$),而对戊巴比妥钠诱导的睡眠时间和睡眠潜伏期均无延长作用。提示积雪草苷有一定的抗土的宁引起的惊厥作用,而无明显的催眠副作用。

在目前关于镇痛、抗惊厥作用的研究中,仅初步表明积雪草苷或羟基积雪草苷有相关的活性,具体机制有待进一步阐明。

7 结语

综述了积雪草苷类化合物在神经系统中的药理作用,发现此类化合物已经在抑郁、痴呆、脊髓损伤、脑缺血损伤等多种动物模型中表现出了良好的药理活性。通过对现有研究的归纳,这些化合物的给药方式以ig为主,剂量多集中于15~60 mg/kg,个别高剂量可以给到120 mg/kg;关于作用机制的探讨更多集中在改善单胺能神经功能、抑制炎症反应、对抗氧化应激和调节氨基酸的含量等;目前的研究以动物模型为主,细胞模型的研究资料较少;单体成分的研究以积雪草苷、羟基积雪草苷和积雪草酸为主;研究的程度多为药理作用的发现,尚缺乏对相关机制更为深入系统的探讨。

鉴于目前的研究现状,今后如果开展积雪草苷类化合物的神经系统药理作用研究,建议在以下4个方面多加注意:(1)由于神经系统疾病的患者有不少存在不便口服的情况,在剂型上可以尝试研发注射剂等非口服给药;(2)在已经发现具有良好活性的治疗领域中,加强对作用机制进行更深入系统和深入的探讨,特别是在细胞模型以及分子水平上的研究;(3)对积雪草中更多的单体成分提取分离,并在更广泛的领域进行活性筛选;(4)对于活性相对突出的成分,应加强构效关系的研究,为寻找先导化合物打下基础,为积雪草苷类化合物在治疗神经系统疾病方面的应用以及新药开发提供更多的理论依据。

参考文献

- [1] 中国药典[S].一部.2010:267.
- [2] 毛维翰,方丽,吴伊旋.积雪苷治疗皮肤病的临床多中心试验[J].新药与临床,1997,16(3):133-136.
- [3] 赵亮,方方,王炎,等.手术后放疗加口服积雪苷治疗瘢痕疙瘩的临床研究[J].中华皮肤科杂志,2003,36(6):342-344.

- [4] 李学良, 吕洪德, 刘 忻. 积雪苷片和积雪苷霜软膏防治烧伤增生性瘢痕的疗效比较 [J]. 天津药学, 2006, 18(4): 43-44.
- [5] 欧阳丹薇, 肖 峰, 秦 燕, 等. 大鼠血浆中积雪草总苷多成分的 LC-MS 法测定及其药理学 [J]. 中国医药工业杂志, 2014, 45(5): 460-466.
- [6] 王真真, 张有志, 宫泽辉, 等. 抑郁症治疗的新靶点和策略 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2010, 24(5): 364-370.
- [7] 刘春林, 阮克锋, 高君伟, 等. 抑郁症的多机制发病 [J]. 生理科学进展, 2013, 44(4): 253-258.
- [8] 曹尉尉, 李 晏, 伊 佳. 积雪草总苷元抗抑郁作用的研究 [J]. 中国现代应用药学杂志, 2009, 26(2): 92-95.
- [9] 陈 瑶, 韩 婷, 芮耀诚, 等. 积雪草总苷对实验性抑郁症大鼠血清皮质酮和单胺类神经递质的影响 [J]. 中药材, 2005, 28(6): 492-496.
- [10] 曹尉尉, 李 晏, 伊 佳. 积雪草总苷元抗抑郁作用机制的初步研究 [J]. 解放军药理学学报, 2009, 25(1): 40-43.
- [11] 刘沐荣, 韩 婷, 陈 瑶, 等. 羟基积雪草苷对小鼠抑郁行为和不同脑区单胺氧化酶活性的影响 [J]. 中西医结合学报, 2004, 2(6): 440-444.
- [12] Mizoguchi K, Yuzurihara M, Ishige A, et al. Chronic stress differentially regulates glucocorticoid negative feedback response in rats [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2001, 26(5): 443-459.
- [13] Wijeweera P, Arnason J T, Koszycki D, et al. Evaluation of anxiolytic properties of Gotukola-(*Centella asiatica*) extracts and asiaticoside in rat behavioral models [J]. *Phytomedicine*, 2006, 13(9/10): 668-676.
- [14] Connor T J, Kelly J P, Leonard B E. Forced swim-test-induced endocrine and immune change in the rat: effect of subacute desipramine treatment [J]. *J Pharmacol Biochem Behav*, 1998, 59(1): 171-177.
- [15] Reus V I, Wolkowitz O M, Frederick S. Antiglucocorticoid treatment in psychiatry [J]. *J Psychoneuroendocrinology*, 1997, 22(suppl 1): 121-124.
- [16] 曹尉尉, 徐江平, 赵娜萍, 等. 积雪草总苷元对慢性应激抑郁大鼠的影响 [J]. 药学实践杂志, 2012, 30(2): 121-124.
- [17] 陈 瑶, 秦路平, 郑汉臣, 等. 积雪草总苷对抑郁症大鼠神经内分泌功能的影响 [J]. 第二军医大学学报, 2002, 23(11): 1224-1226.
- [18] 景洪文, 程义勇. 氨基酸与神经递质和心理行为的关系 [J]. 国外医学: 卫生学分册, 1999, 26(3): 169-172.
- [19] 哈里逊著, 赵华月主译. 哈里逊内科学(下册): 神经系统疾病 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1994: 2306.
- [20] 陈 瑶, 韩 婷, 秦路平, 等. 积雪草总苷对小鼠抑郁行为和脑内氨基酸含量的影响 [J]. 中药材, 2003, 26(12): 870-873.
- [21] 程青格, 徐 平, 龚其海. 阿尔茨海默病的发病机制及治疗研究进展 [J]. 遵义医学院学报, 2013, 36(6): 586-589.
- [22] Zhao H, Li Q, Zhang Z, et al. Long-term ginsenoside consumption prevents memory loss in aged SAMP8 mice by decreasing oxidative stress and up-regulating the plasticity-related proteins in hippocampus [J]. *Brain Res*, 2009, 1256: 111-122.
- [23] Butterfield D A, Reed T, Newman S F, et al. Roles of amyloid beta-peptide-associated oxidative stress and brain protein modifications in the pathogenesis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment [J]. *Free Radic Biol Med*, 2007, 43(5): 658-677.
- [24] Zhang Y H, Li J, Zhou Z L. Caspase-3: a new target for neurodegenerative diseases treatment [J]. *Prog Biochem Biophys*, 2003, 20(2): 175-179.
- [25] Yang J Q, Liu B Z, He B C, et al. Protective effects of meloxicam on aluminum overload-induced cerebral damage in mice [J]. *Euro J Pharmacol*, 2006, 547(1/3): 52-58.
- [26] Eikelenboom P, Veerhuis R, Scheper W, et al. The significance of neuroinflammation in understanding Alzheimers discase [J]. *J Neural Transm*, 2006, 113(11): 1685-1695.
- [27] 王 芳, 周爱民. β 淀粉样蛋白的研究进展 [J]. 医学综述, 2012, 18(20): 3377-3379.
- [28] 章 卓, 张 红, 姜 鲜, 等. 积雪草苷改善阿尔茨海默病大鼠记忆能力 [J]. 泸州医学院学报, 2012, 35(6): 564-567.
- [29] 梁春宏, 黄权芳, 林 兴, 等. 天胡荽积雪草苷对 SAMP8 小鼠学习记忆功能的改善作用 [J]. 中国药理学通报, 2014, 30(3): 392-396.
- [30] 应 娜, 尹竹君, 于海洋, 等. 积雪草苷对糖尿病模型小鼠认知功能的干预作用 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2014, 24(3): 203-206.
- [31] 白洁如, 刘颖菊, 宋 昀, 等. 羟基积雪草苷干预神经元退变的机制研究 [J]. 中国老年学杂志, 2008, 28(23): 2297-2300.
- [32] 莫菊彩, 应 娜, 徐长亮, 等. 积雪草苷对 AB 诱导星形胶质细胞炎性介质释放的影响 [J]. 浙江中医杂志, 2012, 47(11): 835-837.
- [33] 吴嘉燕, 洪正华, 张晓明. 机械性脊髓损伤病理机制研究进展 [J]. 国际骨科学杂志, 2008, 29(2): 113-114.
- [34] 韩 珩, 熊 敏, 余化龙, 等. 积雪草酸抗氧化应激效应对大鼠急性脊髓损伤的保护作用 [J]. 中华实验外科杂志, 2014, 31(4): 818-820.
- [35] 陆 伦, 蒋远明, 刘 雨, 等. 积雪草苷对脊髓损伤大鼠神经元的保护作用的研究 [J]. 实用医院临床杂志,

- 2014, 11(1): 49-52.
- [36] 赵刚, 刘颖菊, 白洁如, 等. 羟基积雪草苷对急性脊髓损伤大鼠的保护作用 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(9): 2129-2131.
- [37] 刘雨, 刘颖菊, 赵刚. 积雪草苷对脊髓损伤大鼠的保护作用及机制的研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2011, 22(5): 484-488.
- [38] 刘颖菊, 小林裕太, 李颂华, 等. 羟基积雪草苷对转基因肌萎缩侧索硬化小鼠的治疗作用 [J]. 中草药, 2006, 37(5): 718-721.
- [39] 黄慧, 张成. 家族性 ALS 的 SOD1 基因突变及发病机制研究进展 [J]. 国外医学: 神经病学神经外科分册, 2004, 31(6): 511-514.
- [40] 石爱华, 黄真. 积雪草苷对急性脑缺血模型的保护作用研究 [J]. 湖北中医药大学学报, 2012, 14(6): 12-14.
- [41] 孙海鹰, 沈颖, 朱同海, 等. 积雪草酸对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的保护作用研究 [J]. 解放军药理学学报, 2009, 25(4): 294-296.
- [42] 明志君, 孙萌. 积雪草总苷对小鼠镇痛作用的实验研究 [J]. 中医药学报, 2001, 29(6): 53-54.
- [43] 章卓, 万敬员, 罗福玲, 等. 积雪草苷对小鼠脂多糖致痛觉增敏及对 MPO、NO 和 TNF- α 影响研究 [J]. 中国药学杂志, 2008, 43(10): 751-753.
- [44] 唐大春, 章卓, 李万平, 等. 羟基积雪草苷对 LPS 致小鼠痛觉增敏影响研究 [J]. 泸州医学院学报, 2008, 31(1): 25-28.
- [45] 梁鑫, 李刚, 袁橙, 等. 积雪草苷的抗惊厥作用研究 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2010, 31(1): 10-10.