

## · 综述 ·

## 迷迭香酸治疗神经系统疾病及其作用机制的研究进展

林楠, 游小凤, 郑亦铮, 魏艺聪\*

福建中医药大学药学院, 福建福州 350122

**摘要:** 神经系统疾病是目前世界范围内的主流高发性疾病, 有较高的致残率和死亡率, 形成原因多样, 临床表型繁多, 发病机制复杂, 目前适用药物仍无法对疾病的发展起到完全治疗作用。迷迭香酸是一种多酚羟基化合物, 可通过发挥抗氧化活性、改善突触功能和缓解神经炎症防治脑缺血、抑郁症、阿尔茨海默病、帕金森病、脊髓损伤等神经系统疾病。综述了迷迭香酸治疗神经系统疾病及其作用机制的研究进展, 为防治神经系统疾病的药物研发和临床应用提供参考。

**关键词:** 迷迭香酸; 神经系统疾病; 抗氧化活性; 突触功能; 神经炎症; 脑缺血; 抑郁症; 阿尔茨海默病; 帕金森病; 脊髓损伤

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2025)03-0780-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.03.039

## Research progress of rosmarinic acid in treatment of nervous system diseases and their mechanism

LIN Nan, YOU Xiaofeng, ZHENG Yizheng, WEI Yicong

College of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China

**Abstract:** Nervous system diseases are currently the mainstream and highly prevalent diseases worldwide, with high disability and mortality rates, diverse causes, numerous clinical phenotypes, and complex pathogenesis. Currently, drugs still cannot fully treat the development of diseases. Rosmarinic acid is a polyphenolic hydroxy compound that can prevent and treat nervous system diseases such as cerebral ischemia, depression, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and spinal cord injury by exerting antioxidant activity, improving synaptic function, and alleviating neuroinflammation. This article reviews the research progress of rosmarinic acid in treatment of nervous system diseases and their mechanisms, providing reference for drug development and clinical application in prevention and treatment of nervous system diseases.

**Key words:** rosmarinic acid; nervous system disease; antioxidant activity; synaptic function; neuroinflammation; cerebral ischemia; depression; Alzheimer's disease; Parkinson's disease; spinal cord injury

神经系统疾病是目前世界范围内的主流高发性疾病, 有较高的致残率和死亡率, 近年来发病规律逐渐由中老年人群扩大至年轻人群, 严重危害人们的身体健康和正常生活。神经系统疾病包括脑缺血、脊髓损伤、抑郁症和神经退行性疾病等<sup>[1]</sup>。神经系统疾病的形成原因多样, 临床表型繁多, 发病机制复杂, 目前适用药物仍无法对疾病的发展起到完全治疗作用, 相关药物的研发依旧有巨大的发展

空间。迷迭香酸是一种由咖啡酸和 3,4-二羟基苯基乳酸缩合而成的多酚羟基化合物, 富含于唇形科、紫草科和伞形科植物, 如迷迭香、草珊瑚和丹参<sup>[2]</sup>。迷迭香酸具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗抑郁、抗凋亡和神经保护作用, 同时是复方丹参滴丸、天王补心丹等常用神经系统疾病治疗药物的主要有效成分<sup>[3]</sup>。迷迭香酸的多效性与神经系统疾病的发病因素复杂性遥相呼应, 可通过发挥抗氧化活性、改

收稿日期: 2024-11-27

基金项目: 福建省自然科学基金项目 (2024J01129); 福建中医药大学基础类学科科研提升计划项目 (XJC2022016)

作者简介: 林楠 (2000—), 女, 硕士研究生, 从事中药药理学研究。E-mail: linnan123@foxmail.com

\*通信作者: 魏艺聪 (1981—), 男, 副教授, 博士, 从事中药药理学和中药资源学研究。E-mail: 2007047@fjtc.edu.cn

善突触功能和缓解神经炎症防治脑缺血、抑郁症、阿尔茨海默病、帕金森病、脊髓损伤等神经系统疾病。本文综述了迷迭香酸治疗神经系统疾病及其作用机制的研究进展,为防治神经系统疾病的药物研发和临床应用提供参考。

### 1 脑缺血

脑缺血卒中是大脑局部区域血供应受阻而引发的脑缺氧性病变和坏死障碍,进一步导致对应的神经血管功能丧失<sup>[4]</sup>。刘书涵<sup>[5]</sup>通过构建小鼠大脑中动脉栓塞模型证明迷迭香酸能显著下调 B 淋巴细胞瘤相关 X 蛋白 (Bax)、cleaved Caspase-3 和 Caspase-9 蛋白表达显著下调,上调 B 细胞淋巴瘤-2 (Bcl-2) 表达,减少细胞凋亡,有效促进缺血性脑卒中小鼠神经功能恢复,改善脑水肿程度,并减少神经元坏死和脑梗死面积,而体外研究证明迷迭香酸通过增加去乙酰化酶 (SIRT3) 表达激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (PI3K/Akt/mTOR) 通路减轻缺血性脑卒中损伤。Wang 等<sup>[6]</sup>研究证明 32 mg/kg 迷迭香酸能显著缓解短暂性大脑中动脉闭塞模型大鼠的神经功能损伤,通过提高大脑缺血半影区中超氧化物歧化酶 (SOD)、过氧化氢酶 (CAT) 活性,改善抗氧化能力,减轻血脑屏障损伤和脑梗死体积。刘勇等<sup>[7]</sup>研究发现 40 mg/kg 迷迭香酸能够显著减轻脑缺血再灌注损伤,可能通过下调氧自由基/NOD 样受体蛋白 3 (ROS/NLRP3) 炎症小体信号通路,升高 SOD1、SOD2、血红素氧合酶-1 (HO-1)、核因子 E2 相关因子-2 (Nrf2) 水平,抑制炎症和氧化应激反应。Luan 等<sup>[8]</sup>研究发现 50 mg/kg 迷迭香酸在糖尿病脑缺血再灌注大鼠中产生显著的神经保护潜力,减轻组织病理学损伤,减少脑梗死体积和脑水肿,阻断中性粒细胞浸润,抑制 NF- $\kappa$ B 和 I $\kappa$ B- $\alpha$  的磷酸化,并降低高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 表达。上述结果证实迷迭香酸可能通过抑制细胞凋亡、改善氧化应激反应、调控小胶质细胞的激活发挥治疗脑缺血的作用。

### 2 抑郁症

抑郁症是生活中常见的精神疾病,集中表现为情绪和认知障碍,包括易怒易哭、失眠倦怠、反应迟钝和行为异常等临床症状,严重影响个人的生活和工作能力。抑郁症的影响因素多样,发病机制复杂,目前主流观点包括神经营养因子假说、单胺类神经递质假说、下丘脑-垂体-肾上腺轴 (HPA)

假说和神经炎症假说等<sup>[9]</sup>。Zeng 等<sup>[10]</sup>研究表明 10、20 mg/kg 迷迭香酸能够通过促进海马神经发生和调节脑源性神经营养因子/原肌球蛋白受体激酶 B/磷脂酰肌醇 3-激酶 (BDNF/TrkB/PI3K) 信号通路减轻皮质酮诱导的抑郁样行为,增强海马区的突触传导,恢复神经缺陷。Jin 等<sup>[11]</sup>证明 10 mg/kg 迷迭香酸能够改善慢性不可预测大鼠的抑郁样行为,恢复磷酸化细胞外调节蛋白激酶 1/2 (p-ERK1/2) 和 BDNF 的表达。研究表明迷迭香酸能够以浓度相关方式抑制 4-氨基吡啶诱导的谷氨酸释放<sup>[12]</sup>。赖根祥等<sup>[13]</sup>研究得出 10 mg/kg 迷迭香酸通过激活 Nrf2/HO-1 通路降低白细胞介素 (IL)-6、IL-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、ROS 和丙二醛 (MDA) 水平,上调 SOD、HO-1、BDNF、Nrf2 和 NAD (P) H 脱氢酶 1 (NQO1) 水平,减轻海马组织氧化应激,改善炎症损伤,缓解慢性不可预测模型大鼠的抑郁样行为。曹晓品等<sup>[14]</sup>发现 5、10 mg/kg 迷迭香酸可通过 Akt/mTOR 通路发挥抗抑郁作用,促进神经元再生,保护海马神经元,且 Akt/mTOR 通路已被证实参与了神经细胞的迁移和存活过程,能够调节神经元再生<sup>[15]</sup>。此外,迷迭香酸可能通过介导大麻素受体/PPAR- $\gamma$  信号通路发挥抗抑郁作用<sup>[16]</sup>。Yu 等<sup>[17]</sup>研究表明 80 mg/kg 迷迭香酸可以有效缓解神经炎症引起的脂多糖诱导小鼠的抑郁行为和神经损伤,其机制可能通过介导 Nrf2/BDNF 信号通路降低了细胞氧化应激损伤,改善炎症、线粒体呼吸功能损伤和自噬失衡。因此迷迭香酸可能通过增加树突棘数量和恢复突触可塑性发挥神经保护作用,并通过减轻炎症和氧化应激损伤改善抑郁症状。

### 3 阿尔茨海默病

阿尔茨海默病通常表现为渐进性功能障碍,其病理发生与  $\beta$ -淀粉样蛋白 ( $A\beta$ ) 沉淀、tau 蛋白过度磷酸化导致神经元内神经原纤维缠结密切相关,与神经元突触丢失和神经炎症等亦有关联<sup>[18-20]</sup>。张亚苹等<sup>[21]</sup>证明 20、50、100  $\mu$ mol/L 迷迭香酸可以不同程度抑制  $A\beta_{1-42}$  诱导星形胶质细胞的炎症反应,降低乳酸脱氢酶 (LDH) 释放率和细胞中 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和一氧化氮 (NO) 水平和胶质原纤维酸蛋白 (GFAP) 表达,提高 Nrf2 和 HO-1 蛋白表达,可能通过激活 Nrf2/HO-1 通路保护星形胶质细胞而发挥神经保护作用。Iuvone 等<sup>[22]</sup>发现迷迭香酸能够抑制用  $A\beta_{1-42}$  处理 PC12 细胞毒性偶联 ROS 形成、Caspase-3 活化和 tau 蛋白过度磷酸化。Lee 等<sup>[23]</sup>研

究表明 0.25 mg/kg 迷迭香酸能够改善  $A\beta_{25-35}$  诱导阿尔茨海默病小鼠学习和记忆能力, 显著降低脑、肾和肝脏中 NO 和 MDA 的水平。刘娟等<sup>[24]</sup>以 75  $\mu\text{mol/L}$  迷迭香酸作用于缺氧复氧 HT-22 细胞, 发现迷迭香酸能够降低细胞 ROS、MDA 水平, 减少 IL-6、IL-1 $\beta$  和 IL-18 释放, 表明迷迭香酸可清除活性氧, 抑制炎症因子释放, 降低氧化应激水平, 可能涉及调控沉默信息调节因子 1 (SIRT1) /NF- $\kappa$ B 通路。迷迭香酸上调 SIRT1 能抑制 NF- $\kappa$ B 蛋白的核转移, 调控 NF- $\kappa$ B 信号介导的炎症反应和氧化应激, 减轻神经炎症, 发挥神经保护作用<sup>[25]</sup>。胡竟一等<sup>[26]</sup>对淀粉样前体蛋白/早老素 1 (App-/ps1-) 双转基因自发阿尔茨海默病小鼠 ig 100、200、400 mg/kg 迷迭香酸, 其中 400 mg/kg 迷迭香酸给药组在 Morris 水迷宫跨越平台潜伏期明显缩短, 动物记忆能力得到改善。100  $\mu\text{mol/L}$  迷迭香酸 - 人工脑脊液溶液灌注处理使阿尔茨海默病小鼠海马 mEPSC 峰电流幅值、响应斜率显著提高, 衰减时间延长, 突触传递效率显著改善。李坤<sup>[27]</sup>证明迷迭香酸治疗上调 Presenilin 1/2 条件性双基因敲除 (PS c DKO) 阿尔茨海默病模式小鼠 N-甲基-D-天冬氨酸受体、突触后密度蛋白、突触素、微管相关蛋白 2 的蛋白表达水平, 降低 COX-2、iNOS、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 mRNA 表达, 改善受损的突触功能障碍和神经元突触损伤, 下调海马和前额皮层小胶质细胞激活, 抑制促炎症因子释放, 改善 PS c DKO 小鼠神经炎症反应。因此迷迭香酸可能通过降低氧化应激水平抑制  $A\beta$  的过度聚集而减轻 tau 蛋白磷酸化, 调节星形胶质细胞的激活改善神经炎症, 改善神经元突触和促进兴奋性神经递质受体表达增加阿尔茨海默病患者的记忆功能等发挥对阿尔茨海默病的治疗作用。

#### 4 帕金森病

帕金森病患者通常有严重的运动障碍, 包括运动迟缓、肌肉震颤、步态失常和强直, 个别可能出现非运动障碍, 包括认知功能障碍、睡眠障碍和抑郁等。Flores 等<sup>[28]</sup>发现迷迭香酸能够抑制  $\alpha$ -突触核蛋白, 降低神经毒性。Takahashi 等<sup>[29]</sup>通过对小鼠海马切片中长期增强的电生理学测定得出迷迭香酸阻止  $\alpha$ -突触核蛋白聚集, 并减少寡聚体神经毒性。Qu 等<sup>[30]</sup>研究证明 20 mg/kg 迷迭香酸能有效缓解 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (MPTP) 诱导的帕金森病小鼠模型中黑质纹状体多巴胺能系统的退化, 提高 SOD 和酪氨酸羟化酶的含量, 降低黑铁

质含量。而体外实验验证了迷迭香酸可通过上调 HO-1 和抑制铁反应元件/铁调节蛋白 (IRE/IRP) 系统的  $\alpha$ -突触核蛋白表达抑制铁诱导的  $\alpha$ -突触核蛋白聚集, 改善铁诱导的神经毒性, 发挥神经保护作用。Presti-Silva 等<sup>[31]</sup>研究表明 20 mg/kg 迷迭香酸治疗促进帕金森病小鼠的多巴胺能信号传导。Lv 等<sup>[32]</sup>研究表明 4、16 mg/kg 迷迭香酸增加腹侧中脑酪氨酸羟化酶表达, 并通过抑制 HMGB1/Toll 样受体 4 (TLR4) /NF- $\kappa$ B 信号通路减少促炎细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 的产生降低, HMGB1、TLR4、Myd88 和 p-p65 的表达减少, 抑制小胶质细胞活化, 缓解帕金森病模型小鼠炎症, 其后续研究再次证明迷迭香酸能够通过调节 MicroRNA-155-5p 减少帕金森病小鼠的炎症水平、细胞凋亡和氧化应激, 发挥治疗帕金森病的作用<sup>[33]</sup>。氧化应激在帕金森病的发病机制中发挥重要作用, 因此对氧化应激的调节为其潜在治疗方式之一。钟雯雯等<sup>[34]</sup>发现 20、40  $\mu\text{mol/L}$  迷迭香酸预处理对 MPTP 诱导的多巴胺神经元损伤具有保护作用, 抑制 ROS 释放, 阻止 Caspase-3 异常激活的氧化应激调控可能是其机制。吕润潇等<sup>[35]</sup>证明迷迭香酸剂量相关调节 PI3K/Akt/mTOR 通路, 上调 Bcl-2、Beclin-1 和 LC3II/I 蛋白表达水平, 下调 p-PI3K、p-Akt 和 p-mTOR 蛋白水平, 促进帕金森病小鼠脑组织的细胞自噬和抑制细胞凋亡, 明显减缓帕金森小鼠运动能力障碍。Han 等<sup>[36]</sup>发现迷迭香酸呈剂量相关抑制鱼藤酮诱导的帕金森病 SH-SY5Y 细胞的神经毒性, 能够降低  $\alpha$ -突触核蛋白和 tau 磷酸化的水平, 提高 p-AMPK、p-Akt 和过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  共激活剂-1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ) 的含量, 并通过减少细胞凋亡, 调节氧化应激, 降低 ROS 的生成发挥神经保护作用。Cai 等<sup>[37]</sup>证明迷迭香酸预处理不仅减少 MPTP 模型小鼠黑质的运动障碍和多巴胺能神经元变性, 抑制热休克蛋白 HSPA9、HSPE1、线粒体 Lon 蛋白酶 (LONP1) 和沉默调节蛋白 4 (SIRT4) 等线粒体相关蛋白表达, 有效预防多巴胺能神经元的线粒体损伤进一步预防帕金森病。因此迷迭香酸可能通过抑制  $\alpha$ -突触核蛋白聚集、调节氧化应激和炎症反应减少黑质和纹状体多巴胺能神经元和线粒体对神经元损伤发挥保护作用。

#### 5 脊髓损伤

脊髓损伤会导致严重的运动、感觉和自主神经功能障碍<sup>[38]</sup>。Tas 等<sup>[39]</sup>研究发现 50 mg/kg 迷迭香酸

改善脊髓损伤大鼠氧化应激水平,降低 Caspase-12 和 C/EBP 同源蛋白 (CHOP) 的表达水平,抑制细胞凋亡,改善轴突结构。李丰等<sup>[40]</sup>研究表明 5、20、40 mg/kg 迷迭香酸可能通过 NF- $\kappa$ B/MAPK 信号通路激活缓解大鼠急性脊髓损伤组织氧化应激反应和炎症反应,升高 SOD、GSH-PX,降低 MDA、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 NO 含量,减少 p-p38、p-NF- $\kappa$ B、iNOS、BDNF 蛋白表达。马占军<sup>[41]</sup>证明迷迭香酸能改善脊髓损伤大鼠脊髓组织结构损害,减少神经元凋亡,抑制损伤后小胶质细胞和星形胶质细胞的活化,激活 Nrf2/HO-1,减轻脊髓组织继发性氧化应激损伤和炎症反应。体外实验证明迷迭香酸可通过抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路减轻脂多糖诱导的 PC12 细胞毒性,改善 PC-12 细胞凋亡和炎症损伤,通过激活 Nrf2/HO-1 通路缓解 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导 PC12 细胞氧化损伤和细胞凋亡<sup>[42]</sup>。Shang 等<sup>[43]</sup>发现迷迭香酸治疗可显著增强损伤后 Wistar 大鼠的抗氧化状态,下调氧化应激水平,抑制炎症因子的释放。因此,迷迭香酸对脊髓损伤的保护作用可能与氧化应激和炎症的调节相关。

## 6 其他神经系统疾病

神经性疼痛是神经系统的原发性损伤或功能障碍初始症状或所引起的疼痛,Rahbardar 等<sup>[44]</sup>研究显示 40 mg/kg 迷迭香酸可显著改善慢性缩窄损伤大鼠的神经性疼痛,抑制星形胶质细胞活化,降低 GFAP、Iba-1 蛋白表达水平,并通过抗凋亡和抗炎发挥神经保护作用。研究表明迷迭香酸对戊烯四唑或毛果芸香碱诱导的小鼠癫痫发作具有急性抗惊厥样活性,对毛果芸香碱诱导的癫痫模型发挥保护作用,减轻模型小鼠的运动障碍和大脑皮层中蛋白质羰基化合物的水平<sup>[45-46]</sup>。Khamse 等<sup>[47]</sup>发现 10 mg/kg 迷迭香酸能够减轻红藻氨酸诱导的颞叶癫痫大鼠癫痫发作,降低海马中 MDA、GSH 含量,减轻氧化应激和神经细胞凋亡,减少海马神经元的丢失。此外,Nie 等<sup>[48]</sup>研究表明 10 mg/kg 迷迭香酸可减轻高强度单次长期应激创伤后应激障碍症状,上调 p-ERK1/2 表达水平,恢复海马的增殖。Shimojo 等<sup>[49]</sup>通过对肌萎缩性脊髓侧索硬化症模型小鼠 ip 0.13 mg/kg 迷迭香酸,发现迷迭香酸减少了运动神经元的缺失和退化,缓解运动功能障碍,抑制体质量下降,延缓小鼠寿命。Seo 等<sup>[50]</sup>研究表明 400 mg/kg 迷迭香酸可显著提高 G93A-SOD1 转基因小鼠存活率,并改善运动功能缺陷,减少氧化应激水

平和神经元缺失,发挥神经保护作用。有研究者使用固体脂质纳米颗粒载运迷迭香酸可显著改善模型大鼠行为异常,并减轻氧化应激水平,可能作为治疗亨廷顿病的有效方法之一<sup>[51]</sup>。Li 等<sup>[52]</sup>研究表明 20 mg/kg 迷迭香酸可能通过降低少突胶质细胞标志物少突胶质细胞系转录因子 2 表达,上调髓磷脂碱性蛋白表达,改善白质结构胼胝体髓鞘再生,从而改善围产期缺氧/缺血损伤后的认知功能障碍。

## 7 作用机制

神经系统疾病的发病往往伴随复杂的病理机制,迷迭香酸在相关神经系统疾病的细胞模型或动物模型中发挥治疗作用,涉及氧化应激、自噬凋亡、炎症、神经元结构等机制,体现出多靶点、多通路的作用特点。因此,改善氧化应激、抑制神经炎症、减少神经元损伤和促进神经突触可塑性等可能是迷迭香酸缓解神经系统疾病发生进程、改善疾病症状的潜在作用机制。

### 7.1 抗氧化活性

迷迭香酸作为天然抗氧化剂,抗氧化活性已被多数研究证实<sup>[53]</sup>。有学者认为其抗氧化机制可能分为减轻氧化应激、减少活性氧、调节氧化相关酶。抑制氧化损伤是治疗神经系统疾病的关键之一<sup>[54]</sup>。线粒体自噬能够选择性清除受损或多余线粒体,抑制过度氧化应激。张力蛋白同源物 (PTEN) 诱导激酶 1 (PINK1) 和 Parkin 为介导线粒体自噬的经典通路,而迷迭香酸可显著上调 PINK1 表达水平,促进 Parkin 由胞质向线粒体募集和磷酸化水平,增强巨噬细胞 RAW264.7 的线粒体自噬<sup>[55-56]</sup>。在迷迭香酸对多数神经系统疾病的研究中,通过显著上调 Nrf2、HO-1 和 SOD 表达水平,降低 SOD、MDA、LDH 和 COX2 含量。这些研究表明,迷迭香酸可能涉及通过影响 HO-1/Nrf2 信号通路触发相应抗氧化酶的分泌,增强细胞对活性氧的清除能力,发挥抗氧化活性,抑制线粒体介导的神经元凋亡,增强线粒体自噬,发挥神经保护作用。

### 7.2 改善突触功能

BDNF 为大脑中分布最广泛的神经营养因子之一,作为中枢神经系统功能和结构可塑性的指导性介质,在突触的生长、发育和可塑性中起重要作用,影响树突棘等结构影响神经发生<sup>[57]</sup>。有研究表明迷迭香酸能够增加暴露在东莨菪碱的器官型海马切片培养物中 BDNF 的表达,增强神经可塑性,提供神经保护作用<sup>[58]</sup>。迷迭香酸和熊果酸处理能逆转阿

尔茨海默病模型小鼠海马神经元密度和突触相关蛋白表达水平的减少,起到突触调节作用<sup>[59]</sup>。晋翔等<sup>[60]</sup>研究表明迷迭香酸可能通过上调新生大鼠海马星形胶质细胞的 ERK1/2 磷酸化,促进其释放 BDNF。因此,迷迭香酸可能通过调节神经突触可塑性等改善神经突触结构,恢复神经结构基础,从而缓解神经系统疾病伴随的认知和记忆功能障碍。

### 7.3 缓解神经炎症

神经炎症反应可导致神经元损伤,并加速神经退行性等神经系统疾病病变<sup>[61]</sup>。M1 型小胶质细胞释放自由基和多种促炎介质诱导有害的神经毒性作用,而 M2 表型小胶质细胞通过减少神经炎症、释放营养因子和增强吞噬作用来改善大脑再生和修复<sup>[62]</sup>。Wei 等<sup>[63]</sup>研究发现迷迭香酸在体外和体内以剂量相关方式降低巨噬细胞和小胶质细胞标志物 CD11b 的表达,并显著抑制炎症细胞因子的释放,缓解脂多糖诱导的神经炎症,同时迷迭香酸能逆转脂多糖诱导神经炎症小鼠 CD14、CD44、NO、iNOS 的表达提高<sup>[64]</sup>。研究表明迷迭香酸可通过调节 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 (PDK1) /Akt/低氧诱导因子 (HIF) 通路,抑制 M1 小胶质细胞极化并向 M2 表型极化<sup>[65]</sup>。另有研究证明迷迭香酸能通过抑制小胶质细胞 M1 极化调节盲肠结扎穿孔术诱导的海马神经元丢失和小胶质细胞活化,改善模型小鼠的认知障碍;降低 HIF-1 $\alpha$  的表达,抑制脂多糖诱导的小胶质细胞极化<sup>[66]</sup>。迷迭香酸可抑制 NLRP3 炎性小体的活化,降低 NLRP3、ASC 表达水平,缓解神经炎症,减少海马区神经元凋亡,并减轻脑组织损伤<sup>[67]</sup>。因此迷迭香酸可能通过抑制系列炎症因子的表达,调节小胶质细胞的活化,缓解神经炎症的发生,减少神经元的炎性损伤,在神经系统疾病中发挥抗炎作用。

## 8 结语和展望

神经系统疾病的发病往往伴随复杂的病理机制,而迷迭香酸作用于多靶点、多通路,产生不同的影响机制,从多角度发挥在上述的神经系统疾病治疗中的保护作用,因此迷迭香酸显著的药理活性表明其可能作为一个潜在的治疗神经系统疾病的化合物,具有一定的研发价值。迷迭香酸可通过调控 Nrf2/HO-1 信号通路和相关靶点激活抗氧化酶进一步清除自由基,并减少氧化应激损伤;上调 p-ERK1/2 和 CREB 等靶点表达水平,影响下游 BDNF 释放,改善神经突触可塑性;抑制 M1 型小胶质细

胞极化和炎症小体 NLRP3 的释放,减轻神经元炎症。迷迭香酸丰富的生物活性已在动物体内实验和体外细胞实验得到了充分的证明和拓展,本文梳理了迷迭香酸治疗神经系统疾病的作用靶点和作用机制,以迷迭香酸调节氧化应激、改善突触功能和缓解神经炎症为主要切入点,从不同角度探索归纳迷迭香酸在神经系统疾病多种病理变化中发挥的作用,旨在多方面发掘迷迭香酸的应用潜力,丰富迷迭香酸治疗神经系统疾病作用机制的综合解析。

目前神经系统疾病的难治性和复杂性仍是其治疗难题,而迷迭香酸相关的研究依旧存在一定不足:(1)目前多组学、单细胞测序等新兴技术被广泛应用于药物治疗疾病潜在机制的探索,迷迭香酸在上述技术的细胞、组织等层次的研究较少,在潜在分子作用靶点、对代谢水平等影响鲜有报道,相关研究仍待补充;(2)细胞或动物模型的药效探索具有种属差异性,无法准确预测在人体的作用方式,且由于缺乏毒理学作用研究和药用剂量、给药频率研究,迷迭香酸实现由实验病理模型到临床应用的变化仍具有一定挑战。(3)迷迭香酸尚未开发为新药,对其剂型的生产、安全性评价仍需投入精力,目前类器官在新药评价发展势头良好,作为从实验模型到临床应用跨越的桥梁之一,补充迷迭香酸的类器官研究在加速应用开发具有意义和效率;(4)神经系统疾病治疗需对应症状协同用药,迷迭香酸作为具有强抗氧化活性化合物是否会与其他药物相互影响,仍应继续完善有关研究和考察。

近几年对不良反应小的药用植物天然活性成分药物开发趋于火热,迷迭香酸的递送系统研发也趋于成熟,脂质纳米粒、脂质纳米粒等载药方式一定程度上能克服迷迭香酸口服利用程度低的不足,提升药物对疾病部位的递送进度,更符合临床用药的需求,有益于促进临床疗效和药物安全性验证。总之,迷迭香酸的天然来源广泛、提取和制备方式成熟、药理活性丰富和易透过血脑屏障等特点将成为其在神经系统疾病治疗药物开发中的优势,具有一定的开发前景,而对于迷迭香酸神经保护作用机制的研究将进一步推动,为其后续的应用开发奠定坚实的基础。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] 曹硕,宋运佳,钟晴,等. H<sub>2</sub>S-miRNA 串扰在神经系统疾病中的研究现状 [J]. 中国临床药理学杂志, 2024,

- 40(11): 1684-1688.
- [2] Petersen M, Simmonds M S. Rosmarinic acid [J]. *Phytochemistry*, 2003, 62(2): 121-125.
- [3] 龙苗苗, 程贤, 赵振东, 等. 迷迭香酸药理作用及其递送系统的研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(11): 3715-3724.
- [4] 王晓娅, 刘昊飞, 刘向哲. 基于 PI3K/Akt 信号通路探讨中药促进缺血性脑卒中后血管新生的作用机制研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(7): 265-274.
- [5] 刘书涵. 迷迭香酸通过调节小胶质细胞极化表型减轻缺血性脑卒中损伤的机制研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2022.
- [6] Wang J, Wang S, Guo H, *et al.* Rosmarinic acid protects rats against post-stroke depression after transient focal cerebral ischemic injury through enhancing antioxidant response [J]. *Brain Res*, 2021, 1757: 147336.
- [7] 刘勇, 杨涛, 梁艳山, 等. 迷迭香酸通过抑制 ROS/NLRP-3 炎症小体信号通路对脑缺血再灌注小鼠的保护作用 [J]. *重庆医学*, 2023, 52(19): 2905-2911.
- [8] Luan H, Kan Z, Xu Y, *et al.* Rosmarinic acid protects against experimental diabetes with cerebral ischemia: Relation to inflammation response [J]. *J Neuroinflammation*, 2013, 10: 28.
- [9] 祁克明, 李叶, 林可欣, 等. 从网络药理学角度比较草珊瑚指标成分迷迭香酸和氟西汀抗抑郁作用机制 [J]. *福建中医药*, 2022, 53(3): 58-63.
- [10] Zeng J, Xie Z, Chen L, *et al.* Rosmarinic acid alleviate CORT-induced depressive-like behavior by promoting neurogenesis and regulating BDNF/TrkB/PI3K signaling axis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 170: 115994.
- [11] Jin X, Liu P, Yang F, *et al.* Rosmarinic acid ameliorates depressive-like behaviors in a rat model of CUS and up-regulates BDNF levels in the hippocampus and hippocampal-derived astrocytes [J]. *Neurochem Res*, 2013, 38(9): 1828-1837.
- [12] Wang C C, Hsieh P W, Kuo J R, *et al.* Rosmarinic acid, a bioactive phenolic compound, inhibits glutamate release from rat cerebrocortical synaptosomes through GABA(A) receptor activation [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(7): 1029.
- [13] 赖根祥, 朱桂东, 何慧明. 基于 Nrf2/HO-1 信号通路研究迷迭香酸对抑郁模型大鼠的保护作用 [J]. *中国病理生理杂志*, 2021, 37(7): 1195-1201.
- [14] 曹晓品, 赵美霞, 梁承磊. 迷迭香酸基于 AKT/mTOR 通路促进抑郁模型大鼠海马神经元再生 [J]. *海峡药学*, 2022, 34(3): 39-45.
- [15] Yao Y, Ju P, Liu H, *et al.* Ifenprodil rapidly ameliorates depressive-like behaviors, activates mTOR signaling and modulates proinflammatory cytokines in the hippocampus of CUMS rats [J]. *Psychopharmacology* (Berl), 2020, 237(5): 1421-1433.
- [16] Lataliza A, de Assis P M, Da R L L, *et al.* Antidepressant-like effect of rosmarinic acid during LPS-induced neuroinflammatory model: The potential role of cannabinoid receptors/PPAR-gamma signaling pathway [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(12): 6974-6989.
- [17] Yu Y, Li Y, Qi K, *et al.* Rosmarinic acid relieves LPS-induced sickness and depressive-like behaviors in mice by activating the BDNF/Nrf2 signaling and autophagy pathway [J]. *Behav Brain Res*, 2022, 433: 114006.
- [18] Guo T, Zhang D, Zeng Y, *et al.* Molecular and cellular mechanisms underlying the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurodegener*, 2020, 15(1): 40.
- [19] Zhang H, Wei W, Zhao M, *et al.* Interaction between Abeta and Tau in the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(9): 2181-2192.
- [20] 杨小曼, 徐岩, 曹学兵. 神经退行性疾病中轴突运输障碍的机制 [J]. *华中科技大学学报: 医学版*, 2024, 53(4): 558-562.
- [21] 张亚苹, 隋海娟, 闫恩志. 迷迭香酸通过激活 Nrf2/HO-1 通路对 A $\beta$ 1-42 所致星形胶质细胞损伤的保护作用 [J]. *吉林大学学报: 医学版*, 2023, 49(1): 22-30.
- [22] Iuvone T, De Filippis D, Esposito G, *et al.* The spice sage and its active ingredient rosmarinic acid protect PC12 cells from amyloid-beta peptide-induced neurotoxicity [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 317(3): 1143-1149.
- [23] Lee A Y, Hwang B R, Lee M H, *et al.* *Perilla frutescens* var. *japonica* and rosmarinic acid improve amyloid-beta<sub>25-35</sub> induced impairment of cognition and memory function [J]. *Nutr Res Pract*, 2016, 10(3): 274-281.
- [24] 刘娟, 钟子安, 杨柳, 等. 迷迭香酸调控 SIRT1/NF- $\kappa$ B 通路对缺氧复氧神经元炎症及氧化应激损伤的影响 [J]. *中国药师*, 2022, 25(2): 227-231.
- [25] Deng H J, Zhou C H, Huang L T, *et al.* Activation of silent information regulator 1 exerts a neuroprotective effect after intracerebral hemorrhage by deacetylating NF- $\kappa$ B/p65 [J]. *J Neurochem*, 2021, 157(3): 574-585.
- [26] 胡竟一, 白筱璐, 雷玲, 等. 迷迭香酸对自发 AD 小鼠学习记忆的影响及基于海马神经元突触功能的机理研究 [J]. *中药药理与临床*, 2022, 38(1): 62-65.
- [27] 李坤. 迷迭香酸通过调节补体 C3/C3aR 抑制小胶质细胞激活和神经炎症改善阿尔茨海默病的机制研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2020.
- [28] Flores N, Rivillas-Acevedo L, Caballero J, *et al.* Rosmarinic acid turned alpha-syn oligomers into non-toxic species preserving microtubules in Raw 264.7 cells [J]. *Bioorg Chem*, 2024, 151: 107669.

- [29] Takahashi R, Ono K, Takamura Y, *et al.* Phenolic compounds prevent the oligomerization of alpha-synuclein and reduce synaptic toxicity [J]. *J Neurochem*, 2015, 134(5): 943-955.
- [30] Qu L, Xu H, Jia W, *et al.* Rosmarinic acid protects against MPTP-induced toxicity and inhibits iron-induced alpha-synuclein aggregation [J]. *Neuropharmacology*, 2019, 144: 291-300.
- [31] Presti-Silva S M, Herlinger A L, Martins-Silva C, *et al.* Biochemical and behavioral effects of rosmarinic acid treatment in an animal model of Parkinson's disease induced by MPTP [J]. *Behav Brain Res*, 2023, 440: 114257.
- [32] Lv R, Du L, Liu X, *et al.* Rosmarinic acid attenuates inflammatory responses through inhibiting HMGB1/TLR4/NF-kappaB signaling pathway in a mouse model of Parkinson's disease [J]. *Life Sci*, 2019, 223: 158-165.
- [33] Lv R, Du L, Zhou F, *et al.* Rosmarinic acid alleviates inflammation, apoptosis, and oxidative stress through regulating miR-155-5p in a mice model of Parkinson's disease [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2020, 11(20): 3259-3266.
- [34] 钟雯雯, 张志毕, 张兰春, 等. 迷迭香酸对 MPTP 诱导的多巴胺神经元损伤的保护作用 [J]. *天然产物研究与开发*, 2017, 29(10): 1723-1727.
- [35] 吕润潇, 杜莉莉, 周凤华, 等. 迷迭香酸抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路促进细胞自噬缓解帕金森的机制研究 [J]. *宁夏医科大学学报*, 2019, 41(12): 1189-1194.
- [36] Han X, Han B, Zhao Y, *et al.* Rosmarinic acid attenuates rotenone-induced neurotoxicity in SH-SY5Y Parkinson's disease cell model through Abl inhibition [J]. *Nutrients*, 2022, 14(17): 3508.
- [37] Cai G, Lin F, Wu D, *et al.* Rosmarinic acid inhibits mitochondrial damage by alleviating unfolded protein response [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 859978.
- [38] Anjum A, Yazid M D, Fauzi D M, *et al.* Spinal cord injury: Pathophysiology, multimolecular interactions, and underlying recovery mechanisms [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7533.
- [39] Tas A, Yukselmis O, Devceci E. Proflact effects of rosmarinic acid on spinal cord injury in rats [J]. *Arch Ital Biol*, 2022, 160(3-4): 95-105.
- [40] 李丰, 周文华, 陈大勇, 等. 迷迭香酸对大鼠急性脊髓损伤的神经保护作用及其机制 [J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2023, 31(2): 1-5.
- [41] 马占军. 迷迭香酸对大鼠脊髓损伤的神经保护作用及机制研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2021.
- [42] Ma Z, Lu Y, Yang F, *et al.* Rosmarinic acid exerts a neuroprotective effect on spinal cord injury by suppressing oxidative stress and inflammation via modulating the Nrf2/HO-1 and TLR4/NF-kappaB pathways [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2020, 397: 115014.
- [43] Shang A J, Yang Y, Wang H Y, *et al.* Spinal cord injury effectively ameliorated by neuroprotective effects of rosmarinic acid [J]. *Nutr Neurosci*, 2017, 20(3): 172-179.
- [44] Rahbardar M G, Amin B, Mehri S, *et al.* Rosmarinic acid attenuates development and existing pain in a rat model of neuropathic pain: An evidence of anti-oxidative and anti-inflammatory effects [J]. *Phytomedicine*, 2018, 40: 59-67.
- [45] Grigoletto J, Oliveira C V, Grauncke A C, *et al.* Rosmarinic acid is anticonvulsant against seizures induced by pentylentetrazol and pilocarpine in mice [J]. *Epilepsy Behav*, 2016, 62: 27-34.
- [46] Neuberger B, Mello F K, Mallmann M P, *et al.* Beneficial effects of rosmarinic acid *in vitro* and *in vivo* models of epileptiform activity induced by pilocarpine [J]. *Brain Sci*, 2023, 13(2): 289.
- [47] Khamse S, Sadr S S, Roghani M, *et al.* Rosmarinic acid exerts a neuroprotective effect in the kainate rat model of temporal lobe epilepsy: Underlying mechanisms [J]. *Pharm Biol*, 2015, 53(12): 1818-1825.
- [48] Nie H, Peng Z, Lao N, *et al.* Rosmarinic acid ameliorates PTSD-like symptoms in a rat model and promotes cell proliferation in the hippocampus [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2014, 51: 16-22.
- [49] Shimojo Y, Kosaka K, Noda Y, *et al.* Effect of rosmarinic acid in motor dysfunction and life span in a mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis [J]. *J Neurosci Res*, 2010, 88(4): 896-904.
- [50] Seo J S, Choi J, Leem Y H, *et al.* Rosmarinic acid alleviates neurological symptoms in the G93A-SOD1 transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Exp Neurobiol*, 2015, 24(4): 341-350.
- [51] Bhatt R, Singh D, Prakash A, *et al.* Development, characterization and nasal delivery of rosmarinic acid-loaded solid lipid nanoparticles for the effective management of Huntington's disease [J]. *Drug Deliv*, 2015, 22(7): 931-939.
- [52] Li M, Cui M M, Kenechukwu N A, *et al.* Rosmarinic acid ameliorates hypoxia/ischemia induced cognitive deficits and promotes remyelination [J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(5): 894-902.
- [53] Aldoghachi F, Noor A U, Shari F H. Antioxidant activity of rosmarinic acid extracted and purified from *Mentha piperita* [J]. *Arch Razi Inst*, 2021, 76(5): 1279-1287.
- [54] 陈艳, 蒋星月, 杨琼, 等. 迷迭香酸的生物活性及其在食品领域的应用研究进展 [J]. *食品与发酵工业*, 2023, 49(22): 318-325.

- [55] Li J, Yang D, Li Z, *et al.* PINK1/Parkin-mediated mitophagy in neurodegenerative diseases [J]. *Ageing Res Rev*, 2023, 84: 101817.
- [56] 朱爱玲, 陈恳, 秦耐宇, 等. 基于 Nrf2/HO-1 信号通路探讨迷迭香酸对急性胰腺炎大鼠氧化损伤的影响 [J]. *广西医科大学学报*, 2023, 40(9): 1494-1500.
- [57] Colucci-D'Amato L, Speranza L, Volpicelli F. Neurotrophic factor BDNF, physiological functions and therapeutic potential in depression, neurodegeneration and brain cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7777.
- [58] Hwang E S, Kim H B, Choi G Y, *et al.* Acute rosmarinic acid treatment enhances long-term potentiation, BDNF and GluR-2 protein expression, and cell survival rate against scopolamine challenge in rat organotypic hippocampal slice cultures [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 475(1): 44-50.
- [59] Mirza F J, Amber S, Sumera, *et al.* Rosmarinic acid and ursolic acid alleviate deficits in cognition, synaptic regulation and adult hippocampal neurogenesis in an A $\beta$ (1-42)-induced mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Phytomedicine*, 2021, 83: 153490.
- [60] 晋翔, 张雅红, 刘鹏. 迷迭香酸对新生大鼠海马星形胶质细胞 BDNF 表达的影响及其机制探讨 [J]. *山东医药*, 2014, 54(12): 26-28.
- [61] 赵梓淇, 何慧哈, 王博, 等. 神经炎症介导的帕金森病作用机制及其中医药治疗手段的研究进展 [J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(19): 4854-4857.
- [62] Orihuela R, McPherson C A, Harry G J. Microglial M1/M2 polarization and metabolic states [J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(4): 649-665.
- [63] Wei Y, Chen J, Hu Y, *et al.* Rosmarinic acid mitigates lipopolysaccharide-induced neuroinflammatory responses through the inhibition of TLR4 and CD14 expression and NF-kappaB and NLRP3 inflammasome activation [J]. *Inflammation*, 2018, 41(2): 732-740.
- [64] 余意, 陈建雄, 管江丽, 等. 迷迭香酸对脂多糖诱导小鼠神经炎症的影响 [J]. *福建中医药*, 2021, 52(5): 25-28.
- [65] Wei Y, Chen J, Cai G E, *et al.* Rosmarinic acid regulates microglial M1/M2 polarization via the PDPK1/Akt/HIF pathway under conditions of neuroinflammation [J]. *Inflammation*, 2021, 44(1): 129-147.
- [66] Liu D Y, Wu Y, Feng Z Q, *et al.* Rosmarinic acid against cognitive impairment via RACK1/HIF-1 $\alpha$  regulated microglial polarization in sepsis-surviving mice [J]. *Chem Biol Interact*, 2024, 388: 110830.
- [67] 罗飞, 张明辉, 陈立珂, 等. 迷迭香酸抑制 NLRP3 炎性小体的活化对创伤性颅脑损伤大鼠脑组织损伤和海马区神经元凋亡的影响 [J]. *免疫学杂志*, 2021, 37(7): 568-574.

[责任编辑 解学星]