

苯丙素苷类化合物防治神经退行性疾病的研究进展

刘 婕¹, 许 浚², 张铁军^{2*}

1 天津中医药大学 中药学院, 天津 300193

2 天津药物研究院, 天津 300193

摘 要 苯丙素苷类化合物是一类分布较广的天然糖苷, 越来越多的资料表明, 苯丙素苷具有防治神经退行性疾病的作用, 该文就近年来此方面研究的进展情况进行综述。

关键词 苯丙素苷; 退行性疾病; 帕金森病; 老年痴呆症

中图分类号: R741.05 R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2009) 01-0062-05

Research progress of phenylpropanoid glycosides on prevention and control of neurodegenerative diseases

LIU Jie¹, XU Jun², ZHANG Tie-jun^{2*}

1 College of Chinese Materia Medica, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2 Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract Phenylpropanoid glycosides (PPGs) are natural glycosides and exist widely in folk herbal plants, which can prevent and improve the neurodegenerative diseases. The involved reaserch in recent years is reviewed.

Key words phenylpropanoid glycosides; neurodegenerative diseases; Parkinson's disease; Alzheimer disease

苯丙素苷化合物 (phenylpropanoid glycosides, PPGs) 广泛存在于双子叶植物中。通常是以苯丙酰基为苷元, 以 β -D-吡喃葡萄糖为中心糖核, 苯丙酰基常连在中心糖核的 C4 或 C6 位上, C1 位常连有苯乙基, C6 或 C3 位上还可以连接其他的糖。其基本结构类型见图 1, 部分常见 PPGs 类化合物见表 1。

自 1963 年第 1 个 PPGs 被分离以来, 该类化合物数目不断增加, 每年都有一些新的苯丙素苷化合物被分离、鉴定, 到 1993 年分离的总数目已达 109 个。在近 10 年中又从近 40 种植物中分离鉴定了近 80 种苯丙素苷类化合物。常见中药肉

苁蓉、连翘、独一味、车前草、玄参、白木通、防风、淫羊藿、石胆草、醉鱼草、马先蒿、臭牡丹等均含有该类成分。经研究表明苯丙素苷类化合物具有止痛抗菌消炎、抗肿瘤、抗病毒、抗氧化、保肝护肝和碱基修复作用, 对于糖尿病及相关疾病, 学习、记忆能力低下等都具有明显的改善作用。近年来, 随着国内外对其研究的深入, 越来越多的资料表明苯丙素苷类化合物具有防治神经退行性疾病的作用, 尤其是在改善老年痴呆症、帕金森病上效果明显。所谓神经退行性疾病, 是指以原发性神经元变性为基础的慢性进行性神经系统疾病。该类疾病主要包括老年痴呆症 (又称阿尔茨海默症,

收稿日期: 2009-02-18

作者简介: 刘 婕, 天津中医药大学中药学研究生。Tel: 13116108163 E-mail: liujietj@yahoo.cn

*通讯作者: 张铁军, 研究员, 研究方向为中药质量控制。E-mail: tiezheng4@sina.com

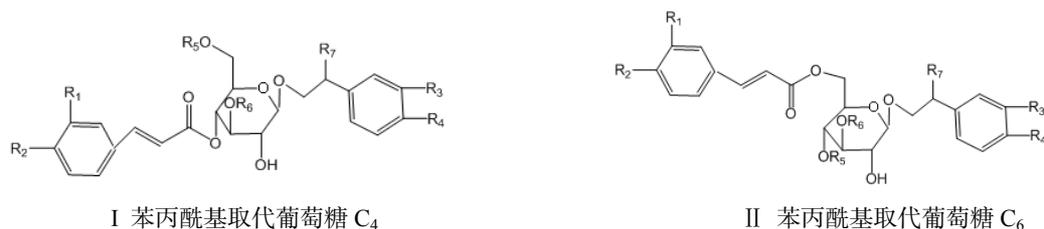


图 1 苯丙素苷基本结构类型
Fig. 1 Structure pattern of PPGs

表 1 部分常见 PPGs 类化合物
Table 1 Some compounds of PPGs

编号	名称	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	文献	所属常见植物药
I 苯丙酰基取代葡萄糖 C ₄										
1	Acteoside	OH	OH	OH	OH	H	Rha	H	1,2	肉苁蓉、臭牡丹
2	Echinacoside	OH	OH	OH	OH	Glc	Rha	H	1	肉苁蓉
3	Forsythoside A	OH	OH	OH	OH	Rha	H	H	3	连翘
4	Forsythoside B	OH	OH	OH	OH	Api	Rha	H	3,4	连翘、独一味
5	Betonyoside A	MeO	OH	OH	OH	H	Rha	OH	4	独一味
6	Calceolarioside A	OH	OH	OH	OH	H	H	H	5	石胆草
7	Plantamajoside	OH	OH	OH	OH	H	Glc	H	6	红药
8	Purpureaside B	OH	OH	OH	OH	Rha	Glc	H	7	洋地黄
9	Lugrandoside	OH	OH	OH	OH	Glc	H	H	5	石胆草
10	Poliumoside	OH	OH	OH	OH	Rha	Rha	H	8	来江藤
11	Arenarioside	OH	OH	OH	OH	Xyl	Rha	H	9	紫珠
12	Barlerinoside	OH	OH	OH	OH	Glc	Rha-Rha (3-1)	H	10	黄花假杜鹃
13	Leucosceproside B	OH	MeO	OH	MeO	H	Rha	H	11	筋骨草
14	Martynoside	OH	MeO	OH	MeO	H	Rha	H	12	马先蒿
15	Jionoside D	OH	MeO	OH	MeO	H	Rha	H	12	马先蒿
16	Serratumoside A	OH	MeO	OH	MeO	H	Rha-Api (3-1)	H	13	三对节
17	Scroside C	OH	MeO	OH	MeO	H	Glc-Glc	H	14	胡黄连
18	Hemiphroside A	OH	MeO	OH	MeO	H	Glc	H	15	鞭打绣球
II 苯丙酰基取代葡萄糖 C ₆										
20	Isoacteoside	OH	OH	OH	OH	H	Rha	H	1,2	肉苁蓉、臭牡丹
21	Plantainoside E	OH	MeO	OH	MeO	H	Glc	H	15	鞭打绣球
22	Isomartynoside	OH	MeO	OH	MeO	H	Rha	H	16	黄芩
23	Scroside A	OH	MeO	OH	MeO	H	Glc-Glc	H	14	胡黄连
24	Scroside B	OH	MeO	OH	MeO	H	Glc	H	14	胡黄连
25	Epimeridoside A	OH	MeO	OH	MeO	H	Rha	H	17	广防风

Alzheimer Disease, AD)、帕金森病 (Parkinson's Disease, PD)、亨廷顿舞蹈症 (Huntington) 等。年龄因素、环境因素、遗传因素都可导致此类疾病的发生, 其中老龄化是主要致病因素。以发病率居首

位的老年痴呆症为例, 65 岁以前人群的患病率是 5%, 85 岁以上者患老年痴呆症的比例是 20%^[18]。另一典型代表——帕金森病, 它起因于脑内多巴胺能神经元的退变。据统计, 中国 55 岁以上的人群

中约有 172 万人患有帕金森病^[19]。本文就苯丙素昔防治神经退行性疾病的研究进展情况进行综述,为相关临床和基础研究提供参考。

1 抑制异常沉积的蛋白质

Parkin 蛋白降解、 α -synuclein 基因突变和氧化应激损伤等因素都会导致 α -synuclein 蛋白的聚集。Lehmsiek 等^[20]发现, α -synuclein 的异常聚集可加速线粒体功能障碍、增强对氧化应激的敏感性以及 DAT 介导的毒性,从而促进神经细胞死亡。高燕等^[21]利用 0.5 μ mol/L 的鱼藤酮处理 SH-SY5Y 细胞,48 h 能引起 Parkin 蛋白明显降解及 α -synuclein 蛋白二聚体增加,预先用类叶升麻昔(10、20 或 40 mg/L)处理细胞,能够有效减少鱼藤酮诱导的 Parkin 蛋白的降解,呈浓度依赖性;并能抑制鱼藤酮诱导的 α -synuclein 蛋白二聚体增加及 α -synuclein 阳性细胞数增加。

赵磊等^[22]通过对 C57 小鼠腹腔注射 30 mg/L 的 MPTP,连续注射 4 d,观察到黑质和纹状体的 α -synuclein 水平明显降低。经类叶升麻昔(10、30 mg/kg)预处理后可以明显改善 MPTP 诱导的模型组小鼠的行为学表现,增加黑质纹状体 α -synuclein 蛋白水平。

刘凤霞等^[23]采用对小鼠注射凝聚态 β -淀粉样肽(β -AP)制备 AD 模型,观察肉苁蓉 PPGs 对其保护作用。结果显示,肉苁蓉 PPGs 能提高 β -AP 所致 AD 小鼠学习记忆水平,改善脑组织中病理改变,降低脑细胞凋亡率。推测其作用机制与抑制 β -AP 在脑内的沉积及抑制脑细胞凋亡有关。

2 降低兴奋性氨基酸毒性

Kyung 等^[24]通过 L-谷氨酸诱导的神经兴奋性中毒,考察类叶升麻昔对大鼠原代培养的大脑皮层细胞的保护作用。研究发现,类叶升麻昔、3,4-二羟基苯乙醇(3,4-DHPE)均具有显著的神经保护作用,有效抑制由于 L-谷氨酸过多导致的细胞变性等一系列改变。结合硫代巴比妥酸反应物法

(Thiobarbituric Acid Reactive Substance Assay, TBARS)测定丙二醛(MDA)含量,显示类叶升麻昔、3,4-DHPE 能够降低 MDA 含量,并显著改善由于过量 Glu 造成体内有效的抗氧化剂和抗氧化酶的减少。

3 清除自由基作用

王新源等^[25]利用给健康小鼠注射 D-半乳糖(D-gal)制备脑老化模型,观察肉苁蓉 PPGs 的对海马超微结构的保护作用。试验结果显示,肉苁蓉 PPGs(62.5、125 mg/kg)ig 30、50 d 后,能显著提高脑组织 SOD 活性、明显降低 MDA 和脂褐素(LF)的含量。肉苁蓉 PPGs 对凝聚态 β -AP 制备小鼠 AD 模型的影响机制研究中,将 PPGs 组与模型组相比较,GPx 和 SOD 的活性显著增高,MDA 含量降低。Sheng 等^[26]探讨了肉苁蓉的提取物管花昔 B 对 MPP⁺引起的 PC12 神经元凋亡和氧化应激反应的影响,发现管花昔 B 能够抑制 MPP⁺引起的氧化应激反应和神经元凋亡。肉苁蓉 PPGs 同样也可以对抗喹啉酸、AlCl₃模拟 AD 动物模型,提高 SOD 及 GPx 活性,降低 MDA 含量,降低脑组织钙含量,增强自由基清除酶活性,减轻脂质过氧化反应^[27,28]。

4 对 Bcl-2 族蛋白质的影响

Bcl-2 家族是在细胞凋亡过程中发挥重要作用的一类蛋白质,是细胞凋亡信号传导途径中核心分子之一。根据其在细胞凋亡调控中的不同作用,Bcl-2 蛋白家族分为两大类:一类是抗凋亡蛋白,主要包括 Bcl-2, Bcl-xL 等,另一类是促凋亡蛋白,主要包括 Bax, Bcl-x(s)等。利用免疫组化 SABC 法考察肉苁蓉 PPGs 对 β -AP 所致 AD 小鼠模型学脑组织 Bcl-2/Bax 的表达,结果表明肉苁蓉 PPGs(125、250 mg/kg)可以使 Bcl-2 表达增强, Bax 表达减弱。随着 Bcl-2/Bax 比值的增加, Bcl-2 占主导作用,可以调节细胞氧化还原状态,阻断氧化作用对细胞的破坏,从而减弱凋亡趋势^[28]。

5 对半胱天冬蛋白酶类 (caspase) 的影响

在对类叶升麻苷的研究中^[29], Western Blot 方法证实了其抑制神经元凋亡的机制在于抑制 caspase-3 的活性。邓敏等^[30]用分子生物学技术发现预先给予 1、10、100 mg/L 的松果菊苷处理 2 h 的神经细胞, 其存活率提高, 凋亡发生率分别降低 29.5%、18.3% 和 8.2%, caspase-3 活性不断降低, 并表现出与松果菊苷的剂量依赖性关系。此外, 研究还表明, 肉苁蓉 PPGs 可通过抑制 caspase-3 和 caspase-8 而抑制大鼠小脑颗粒细胞的凋亡^[31]。最近的研究表明^[32], 从醉鱼草中分离出的 PPGs 成分 pedicularioside A, leucosceptoside A, isoacteoside, acteoside 和 arenariside 对 MPTP 处理的中脑神经元均有保护作用, MTT 法和 TH 免疫组化试验结果显示, Pedicularioside A 保护神经细胞的作用显著。RT-PCR 和 Western Blot 试验结果提示 Pedicularioside A 是通过抑制 MPPT 诱导下的神经元细胞的 caspase-3 基因表达, 使 caspase-3 活性降低, 它的切割底物 PARP 作用降低, 从而达到抗凋亡的作用。

6 调节乙酰胆碱

AD 的核心临床表现是记忆、学习等认知功能障碍, 而乙酰胆碱 (Ach) 是公认的促进学习记忆相关递质, 调控乙酰胆碱的含量对于老年性痴呆等疾病的防治具有重要意义。朴景华^[31]用 M 受体阻断剂——东莨菪碱致小鼠记忆获得性障碍模型, 以行

为学实验 (跳台法、水迷路法)、大脑皮层和纹状体乙酰胆碱酯酶活性和 M 受体的最大结合力为指标观察类叶升麻苷的作用。结果发现 5 和 10 mg/kg 两个剂量组的类叶升麻苷均有改善东莨菪碱所致小鼠学习记忆障碍的作用, 效果与哈伯因 (石杉碱甲) 相似; 同时类叶升麻苷能拮抗小鼠大脑皮层胆碱酯酶 (AChE) 活性的升高和 M 胆碱受体最大结合力的降低。由于 AChE 是 Ach 的降解酶, 降低 AChE 的活性并同时提高 M 胆碱受体最大结合力有利于 Ach 含量的增加。2005 年澳大利亚研究人员发现所有痴呆病人的大脑中都表现出了喹啉酸 (quinolinic acid, QA) 神经毒性。这种酸能够杀死大脑中的神经细胞, 从而导致大脑功能障碍并最终导致病人的死亡。我国研究人员发现肉苁蓉 PPGs 能有效改善 QA 造成的脑损伤, 被动回避跳台实验和 Y 型电迷宫空间分辨能力测试显示小鼠学习记忆能力对比模型组有了明显改善, AChE 活性降低^[33]。

7 展望

就目前的研究成果而言, 国内有关苯丙素苷类成分改善神经退行性疾病的实验多数局限在几种代表性的单体或某味中药上, 而此类成分在天然药物中分布较多, 我国拥有丰富的中药资源, 相信随着研究的层层深入, 会有更多未知或忽略的具有改善神经退行性疾病作用的中药苯丙素类成分逐渐被发现和开发。

参考文献:

- [1] 堵年生, 王泓. 肉苁蓉中苯乙醇苷类成分的分离和鉴定[J]. 天然产物研究与开发, 1993, 5(4): 5-8
- [2] 李友宾, 李军, 李萍, 等. 臭牡丹苯乙醇苷类化合物的分离鉴定[J]. 药学学报, 2005, 40(8): 722-727.
- [3] 梁文藻, 董慧, 涂国土. 连翘成分分析 I, 连翘甙和连翘脂素的分离、鉴定和测定[J]. 药物分析杂志, 1985, 12(1): 1
- [4] 王瑞冬, 孙连娜, 陶朝阳, 等. 独一味化学成分的研究[J]. 第二军医大学学报, 2005, 26(10): 1171-1173.
- [5] 郑晓珂, 李军, 冯卫生, 等. 石胆草的苯乙醇苷类成分研究[J]. 中草药, 2002, 33(10): 881-883
- [6] 王满元, 杨岚, 屠呦呦. 红药苯乙醇苷类化学成分的研究[J]. 中国中药杂志, 2005, 30(24): 1921-1923
- [7] Rilka M T, Charlotte H G, Søren R J. Chemotaxonomic markers in Digitalideae (Plantaginaceae) [J]. *Phytochemistry*, 2005, 66(10): 1440-1447
- [8] 周凌云, 华燕, 倪伟, 等. 来江藤的苯丙素类配糖体成分[J]. 云南植物研究, 2004, 26(3): 349-354
- [9] Lu C H, SHEN Y M. Water-soluble constituents from *Callicarpa pedunculata*[J]. 中国天然药物, 2008, 6(3):

- 176-178
- [10] Athar A, Kosmulalage S K, Radhika S. Chemical constituents of *Barleria prionitis* and their enzyme inhibitory and free radical scavenging activities[J]. *Phytochem Letters*, 2008, 11(9): 5-10
- [11] 李帮经, 陈昌祥, 窦辉, 等. 四齿四棱草水提取物的化学成分研究[J]. *天然产物研究与开发*, 2006, 18(1): 61-64
- [12] 褚洪标, 谭宁华, 熊江, 等. 长舟马先蒿化学成分研究[J]. *天然产物研究与开发*, 2007, 19(4): 584-587
- [13] Yang H, Hou A J, Mei S X, *et al.* A new phenylpropanoid glycoside: Serratumoside A from *Clerodendrum serratum*[J]. *Chinese Chemical Letters*, 2000, 11(4): 323-326
- [14] Li J X, Li P, Tezuka Y., *et al.* Three phenylethanoid glycosides and an iridoid glycoside from *Picrorhiza Scrophulariiflora*[J]. *Phytochemistry*, 1998, 48(3): 537-542
- [15] 田亮, 周金云. 鞭打绣球的化学成分研究[J]. *中国中药杂志*, 2004, 29(6): 528-531
- [16] Miyaichi Y, Tomimori T. Studies on the constituents of scutellaria species X VI. Phenol glycosides of the root of scutellaria baicalensis georgi[J]. *Nat Med*, 1994, 48(3): 215
- [17] 王玉兰, 栾欣. 广防风中的苯乙醇苷类化合物[J]. *中草药*, 2004, 35(12): 1325-1327
- [18] 张君邦. *神经科学教程*[M]. 北京: 科学出版社, 2005
- [19] Zhang Z X, Ronmn G C, Hang Z, *et al.* Parkinson's disease in China prevalence in Beijing, Xian, and Shanghai[J]. *Lancet*, 2005, 36(5): 595-597.
- [20] Lehmensiek V, Tan E M, Schwarz J, *et al.* Expression of mutant alpha-synucleins enhances dopamine transporter-mediated MPP⁺ toxicity *in vitro*[J]. *Neuroreport*, 2002, 13(8): 1279-1283
- [21] 高燕, 蒲小平. 类叶升麻苷抗鱼藤酮致 SH-SY5Y 细胞损伤机制的研究[J]. *中国药理学通报*, 2007, 23(2): 161-165
- [22] 赵磊, 蒲小平. 类叶升麻苷对 MPTP 所致帕金森病小鼠模型的神经保护作用[J]. *中国药理学通报*, 2007, 23(1): 42-46
- [23] 刘凤霞, 王晓雯, 罗兰, 等. 肉苁蓉总苷对 β -淀粉样肽所致阿尔采末病小鼠模型学习记忆的影响及其机制[J]. *中国药理学通报*, 2006, 22(5): 595-599
- [24] Kyung Ah Koo, Seung Hyun Kim, Tae Hwan Oh, *et al.* Acteoside and its aglycones protect primary cultures of rat cortical cells from glutamate-induced excitotoxicity[J]. *Life Sciences*, 2006, 7(9): 709-716
- [25] 王新源, 王晓雯, 王雪飞, 等. 肉苁蓉总苷对 D-半乳糖脑老化模型小鼠的保护作用[J]. *中国行为医学科学*, 2004, 13(6): 613-615
- [26] Sheng G, Pu X, Lei L, *et al.* Tubuloside B from *Cistanche salsa* rescues the PC12 neuronal cells from 1-methyl-4-phenylpyridinium ion induced apoptosis and oxidative stress[J]. *Planta Med*, 2002, 68(11): 966
- [27] 刘凤霞, 王晓雯, 王雪飞. 肉苁蓉总苷对喹啉酸所致 Alzheimer 病小鼠学习记忆的影响及其作用机制[J]. *新疆医科大学学报*, 2005, 28(12): 1131-1137.
- [28] 罗兰, 王晓雯, 刘凤霞, 等. 肉苁蓉总苷对三氯化铝致小鼠学习记忆障碍的保护作用[J]. *中国新药与临床杂志*, 2007, 26(1): 33-36
- [29] Pu X, Song Z, Li Y, *et al.* Acteoside from *Cistanche salsa* inhibits apoptosis by 1-methyl-4-phenylpyridinium ion in cerebellar granule neurons[J]. *Planta Med*, 2003, 69(1): 65
- [30] 邓敏, 赵金恒, 屠鹏飞, 等. 松果菊苷对 TNF α 诱导的 SH-SY5Y 细胞凋亡的保护作用[J]. *中国药理学通报*, 2005, 21(2): 169
- [31] Tian X F, Pu X P. Phenylethanoid glycosides from *Cistanche salsa* inhibit apoptosis induced by 1-methyl-4-phenylpyridinium ion in neurons [J]. *Ethnopharmacol*, 2005, 97(1): 59-63
- [32] Li Y Y, Lu J H, Li Q, *et al.* Pedicularioside A from *Buddleia lindleyana* inhibits cell death induced by 1-methyl-4-phenylpyridinium ions (MPP⁺) in primary cultures of rat mesencephalic neurons[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2008, 57(9): 134-140
- [33] 朴景华, 蒲小平, 马建, 等. 类叶升麻苷对东莨菪碱所致记忆获得性障碍的改善作用[J]. *中国药理学通报*, 2001, 17(6): 62