

齐墩果酸和熊果酸的神经精神药理作用研究进展

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海 201422

摘要: 齐墩果酸和熊果酸同属五环三萜酸类化合物, 它们又是同分异构体。药理作用几乎相同, 都具有抗氧化、抗炎、免疫调节、抗肿瘤、抗微生物、保肝、抗糖尿病、调脂、减肥、抗动脉粥样硬化作用。综述齐墩果酸和熊果酸保护神经细胞、镇痛、抗焦虑、抗神经分裂症、抗抑郁、改善学习记忆等神经精神药理作用, 为齐墩果酸和熊果酸防治老年痴呆、帕金森病和抑郁症的研发提供依据。

关键词: 齐墩果酸; 熊果酸; 神经精神药理作用; 神经保护作用; 镇痛; 抗精神失常; 认知功能障碍

中图分类号: R961 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2015)05-0570-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2015.05.022

Research progress on neuropsychopharmacologic effects of oleanolic acid and ursolic acid

ZHANG Ming-fa, SHEN Ya-qin

Shanghai Meiyu Pharmaceutical Co., Ltd., Shanghai 201422, China

Abstract: Oleanolic acid and ursolic acid belong to pentacyclic triterpenoid carboxylic acid, and are isomers yet. Their pharmacologic effects are full alike. Oleanolic acid and ursolic acid have the effects of anti-oxidation, anti-inflammation, immune regulation, antitumor, antimicrobe, hepatoprotection, antidiabetes, lipidemic regulation, anti-obesity, and anti-atherosclerosis. In this paper, the literature data on neuropsychopharmacologic effects of oleanolic acid and ursolic acid in neuroprotection, antinociception, anti-anxiety, anti-schizophrenia, antidepressant, improvement of study and memory, etc. are reviewed, so as to provide the basis for the research and development of the prevention and treatment for Alzheimer's disease, Parkinson disease, and depression.

Key words: oleanolic acid; ursolic acid; neuropsychopharmacology; neuroprotection; analgesia; anti-psychotaxia; cognitive impairment

齐墩果酸(oleanolic acid)和熊果酸(ursolic acid)同属五环三萜酸类化合物, 它们又是同分异构体, 因此药理作用几乎相同。现已证实齐墩果酸和熊果酸都具有抗炎、降糖、调脂、抗肥胖、抗动脉粥样硬化药理作用^[1-4], 有望成为抗代谢综合征新药。代谢综合征可诱发神经系统方面的并发症, 如脑中风、疼痛、糖尿病脑病、痴呆等。我国正在步入老龄社会, 尤其是很多大城市已经进入老龄社会, 老年性神经精神疾病如老年痴呆、帕金森病等发病率快速增长, 而目前又缺乏安全有效、毒副作用低的防治老年性神经精神疾病药物。齐墩果酸和熊果酸除了通过抗代谢综合征阻滞神经系统并发症外, 已有大量实验研究发现齐墩果酸和熊果酸具有神经保护作用。本文综述齐墩果酸和熊果酸保护神经细

胞、镇痛、抗精神失常、改善学习记忆等神经精神药理方面的研究进展, 为齐墩果酸和熊果酸防治老年痴呆、帕金森病和抑郁症的研发提供依据。

1 对离体神经细胞的保护

β 淀粉样肽、过氧化氢、谷氨酸、6-羟基多巴胺等都具有神经毒性作用, 能直接损伤神经细胞引起的神经元凋亡和神经功能障碍。齐墩果酸和熊果酸对这些神经毒素引起的离体神经细胞损伤都有保护作用。

1.1 对抗 β 淀粉样肽的神经毒性

PC12 细胞源自大鼠髓质嗜铬细胞瘤, 为神经源性细胞, 具有多巴胺能神经特性, 被广泛用作神经细胞体外模型, 常被用来筛选神经保护药物。齐墩果酸(20、40、80 mg/L)预处理 PC12 细胞, 可浓

收稿日期: 2015-05-04

作者简介: 张明发(1946—), 研究员, 研究方向为中药药理。Tel: (021)68928846 E-mail: zhmf_my@126.com

度相关地对抗 β 淀粉样肽诱导乳酸脱氢酶渗漏,提高PC12细胞存活率,降低细胞凋亡率。这种神经保护作用可能与齐墩果酸促进抗凋亡基因 bcl-2 表达,抑制促凋亡基因 bax 表达有关^[5]。Hong 等^[6]报道熊果酸 0.5~125 $\mu\text{mol/L}$ 浓度相关的抑制 β 淀粉样肽诱导 PC12 细胞产生活性氧,从而减少 DNA 断裂和细胞凋亡。也可通过抑制上游激酶 ERK1/2、p38 和 JNK 磷酸化,阻滞核因子- κB (NF- κB) 的 p65 亚单位核易位,抑制 β 淀粉样肽诱导 PC12 细胞表达诱生型一氧化氮合酶和环氧化酶-2,阻止神经炎症反应发生^[7]。Wilkinson 等^[8]报道熊果酸阻滞 β 淀粉样肽与小神经胶质细胞结合并抑制活性氧生成。用表达人 CD36 的中国仓鼠卵巢细胞实验,发现熊果酸浓度相关地阻滞 β 淀粉样肽与其受体 CD36 结合,浓度增至 20 $\mu\text{mol/L}$ 时作用达到峰值,最大抑制率为 64%,认为熊果酸通过阻滞 β 淀粉样肽与 CD36 结合,抑制前炎性细胞因子和神经毒活性氧产生,从而阻断神经变性发生。

1.2 对抗过氧化氢的神经毒性

Yu 等^[9]报道熊果酸 0.05~2 mg/L 通过诱生抗氧化酶过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶和抑制脂质过氧化反应,对抗过氧化氢损伤 HEI-OC1 听觉细胞。Rong 等^[10]报道齐墩果酸 1、10 $\mu\text{mol/L}$ 可对抗过氧化氢损伤 PC12 细胞,表现为显著降低乳酸脱氢酶活性和丙二醛水平,逆转低下的线粒体膜电位、琥珀酸脱氢酶和超氧化物歧化酶活性、还原型谷胱甘肽水平,从而提高 PC12 细胞存活率。Cho 等^[11]报道齐墩果酸通过对抗过氧化氢升高细胞内钙离子浓度和活性氧生成,抑制过氧化氢诱导大鼠皮质神经元凋亡。

1.3 对抗谷氨酸、6-羟基多巴胺的神经毒性

当熊果酸在低浓度 (5~15 $\mu\text{mol/L}$) 时对抗谷氨酸受体激动剂红藻氨酸诱导大鼠海马神经元自由基形成、线粒体膜电位下降^[12]。熊果酸在 0.5、1 mmol/L 高浓度时还显著对抗去极化试剂 KCl 升高大鼠大脑皮质神经细胞内钙离子浓度,抑制谷氨酸大量释放,保护神经细胞免受兴奋性神经毒物的伤害^[13-14]。宋小丹等^[15]报道齐墩果酸 1、10、100 $\mu\text{mol/L}$ 都能对抗谷氨酸诱导大鼠海马神经元钙离子超载性损伤。

Ndlovu 等^[16]报道低浓度 6-羟基多巴胺预处理过的 PC12 细胞具有预适应的保护作用,能对抗高浓度 6-羟基多巴胺的神经毒性。齐墩果酸能增强这

种预适应保护作用,进一步提高 PC12 细胞的存活率、降低凋亡率。上述离体实验显示齐墩果酸和熊果酸是通过抗氧化、抗炎,阻滞 β 淀粉样肽、过氧化氢或谷氨酸等对神经细胞的伤害,产生神经保护作用的。

2 对整体动物脑损伤的保护

整体动物实验显示齐墩果酸和熊果酸对缺血性、出血性、化学性 (*D*-半乳糖、氟化钠、氯化钴等) 以及免疫性脑损伤具有保护作用。

2.1 对缺血性或出血性脑损伤的保护

预先 ig 齐墩果酸 25、50 mg/kg 可显著延长结扎双侧颈总动脉小鼠的存活时间。也能减轻大脑中动脉闭塞大鼠的神经症状、脑梗死面积、脑水肿,降低缺血脑组织的丙二醛水平和提高超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶活性^[10]。Li 等^[17]报道由于熊果酸能诱导大脑中动脉闭塞小鼠的神经症状、减少脑梗死体积、脂质过氧化反应,促进缺血性脑组织核因子红细胞系 2 相关因子 2 (Nrf2) 表达,抑制炎性细胞因子把关受体 4 (TLR4)、NF- κB 表达,而熊果酸对敲除基因的 Nrf2^{-/-}小鼠的大脑中动脉闭塞性脑缺血没有保护作用,认为熊果酸是通过激活 Nrf2 和抑制 TLR4 通路产生抗氧化和抗炎作用,保护脑神经免遭缺血性伤害。

Zhang 等^[18-19]也报道熊果酸通过抑制 TLR4 介导的炎症通路,即抑制 TLR4、细胞间黏附分子-1、NF- κB 、p65、白介素 (IL) -1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子、诱生型一氧化氮合酶和基质金属蛋白酶-9 表达,上调脑皮质抗氧化水平和抑制脂质过氧化反应,减轻实验性蛛网膜下出血大鼠的早期脑损伤(脑水肿、血脑屏障受损、神经细胞凋亡和神经症状)。提示齐墩果酸和熊果酸有防治缺血性和出血性脑中风的作用。

2.2 对化学性脑损伤的保护

D-半乳糖可诱生活性氧,产生氧化应激、糖基化和炎症反应,可导致神经变性。给小鼠喂 70 d 含 0.05%、0.1%、0.2% 齐墩果酸的饲料,能剂量相关地对抗 *D*-半乳糖抑制小鼠脑谷胱甘肽过氧化物酶、超氧化物歧化酶、过氧化氢酶表达及活性,对抗脑内活性氧和蛋白碳酰水平升高,也能对抗 *D*-半乳糖提高脑内醛糖还原酶表达及活性、以及丙酮醛、戊糖素 (pentosidine)、羧甲基赖氨酸水平,也能抑制 *D*-半乳糖上调 NF- κB p65、Bax、活化的半胱天冬酶 (caspase) -3 表达和活性,下调 Bcl-2 表达,产生抗神经细胞凋亡作用^[20]。Lu 等^[21]报道熊果酸也阻止

D-半乳糖诱导小鼠脑损伤,降低 *D*-半乳糖升高的小鼠前额皮质中的晚期糖基化终产物 (AGEs)、活性氧和蛋白碳酰水平及抑制 AGE 受体表达和 NF- κ B p65 核易位,对抗 *D*-半乳糖上调诱生型一氧化氮合酶、环氧化酶-2 表达,降低 IL-1 β 、IL-6 和肿瘤坏死因子水平,减少星形细胞和活化的小神经胶质细胞数,抑制神经胶质纤维酸性蛋白和 CD11b 表达,从而改善 *D*-半乳糖诱导的小鼠行为障碍。作者认为熊果酸是通过抑制 AGEs/AGE 受体/NF- κ B 通路激活,对抗 *D*-半乳糖引起的脑炎症反应,产生脑保护作用的。

Sarkar 等^[22]报道给大鼠连续 ig 齐墩果酸 5 mg/kg 可对抗氟化钠引起的氧化应激性脑损伤,改善氟化物引起的脑代谢功能改变,阻滞氟化物中毒引起的大脑、桥脑、小脑、延脑 4 个脑区的酸性、碱性、中性蛋白和 DNA、RNA 含量以及蛋白水解酶(内转酶、胰蛋白酶、组织蛋白酶)活性下降,阻滞脑组织中天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)活性升高以及丙二醛、游离氨基酸、一氧化氮水平升高和羟自由基产生,并提高脑组织中超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶、谷胱甘肽还原酶及还原型谷胱甘肽水平。齐墩果酸也能预防脑内直接注射氯化钴引起的大鼠局灶性脑缺氧,抑制神经胶质细胞活性,改善脑神经细胞形态学改变,提高神经细胞存活能力^[23]。

2.3 对免疫性脑损伤的保护

实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)是炎性去髓磷脂性疾病,系免疫反应失控引起的神经胶质细胞活化和中枢神经组织破坏的结果,可作为人类多发性硬化的动物模型。齐墩果酸和熊果酸具有抗炎和免疫调控作用^[1]。Martin 等^[24]报道齐墩果酸是通过防止血脑屏障被破坏,阻滞炎症细胞浸润至中枢神经系统,改善 EAE 病程。齐墩果酸可减少 EAE 小鼠的瘦蛋白分泌,上调血清和脊髓中 Th2 细胞因子表达,降低 Th1 和 Th17 细胞因子水平。齐墩果酸也抑制抗髓磷脂抗体生成而影响体液免疫。体外实验还发现齐墩果酸通过阻滞 ERK 和 rS6 磷酸化,抑制小胶质细胞增殖、吞噬能力和前炎症介质合成。Xu 等^[25]认为熊果酸是通过选择性抑制 ROR γ t 蛋白功能,极大减少发育中的和已分化的 Th17 细胞的 IL-17 表达,改善 EAE 病程。Liu 等^[26]报道给坐骨神经损伤小鼠模型 ip 熊果酸 2.5、5、10 mg/kg,可

剂量相关地促进受损坐骨神经的 S100 mRNA 和蛋白的表达,提高有髓神经纤维数和平均直径,促进神经再生。Li 等^[27]报道齐墩果酸和熊果酸增强神经生长因子刺激 PC12D 细胞的轴突快速生长。提示齐墩果酸和熊果酸有望成为防治氧化应激性、炎性和免疫性神经变性疾病。

3 镇痛和镇静

3.1 镇痛

Park 等^[28]、Vasconcelos 等^[29]证实齐墩果酸具有镇痛作用。给小鼠 ig 齐墩果酸 1、5、10 mg/kg 可剂量相关地抑制醋酸引起的扭体反应,镇痛时程至少 1 h。齐墩果酸也能缩短鞘内注射 P 物质、谷氨酸或足底注射甲醛的第 2 相疼痛反应时间。阿片受体拮抗剂纳洛酮、5-羟色胺受体拮抗剂美西麦角可削弱齐墩果酸的镇痛作用,但肾上腺素受体拮抗剂育亨宾不影响其镇痛作用,推测齐墩果酸的镇痛作用是通过阿片受体、5-羟色胺受体介导的。

Maia 等^[30]给小鼠 ig 齐墩果酸 10、30、100 mg/kg 显著抑制辣椒素引起的舔足反应,抑制率分别为 53%、68.5%、36.6%。该镇痛作用可被纳洛酮(阿片受体拮抗剂)、*L*-精氨酸(一氧化氮合酶底物)或格列本脲(K_{ATP} 通道阻滞剂)预处理所对抗,但不被育亨宾(α_2 -肾上腺素受体拮抗剂)对抗,提示齐墩果酸可能通过内源性阿片样物质抑制一氧化氮生物合成和开放 K_{ATP} 通道之机制产生镇痛作用。Nam 等^[31]还认为齐墩果酸是通过阻滞瞬时受体电位离子通道(TRPV1)而产生镇痛作用,因为其在 90 μ mol/L 时对此通道活性的抑制达到(61.4 $\pm$ 8.0)%。

熊果酸同样有镇痛作用^[29, 32-37]。Kosuge 等^[32]给小鼠 ig 熊果酸 100 mg/kg 或 sc 50 mg/kg 都能显著减少醋酸引起的扭体次数,抑制率分别为 31%、34%。熊果酸也能减少甲醛引起的第 2 相的舔足次数^[29]。Taviano 等^[34]报道 ig 熊果酸 2.3 mg/kg 可抑制醋酸引起的扭体反应,但热板试验无镇痛作用,剂量为 20 mg/kg 时显著延长热板试验的疼痛反应潜伏期,纳洛酮可逆转熊果酸的镇痛作用。熊果酸 ip 可减少小鼠扭体反应的 ED₅₀ 为 2 mg/kg,镇痛作用强于双氯芬酸(ED₅₀ 为 11.56 mg/kg)。熊果酸 2 mg/kg 时对小鼠结肠内注射 TRPV1 受体激动剂辣椒素引起的疼痛也有显著镇痛作用。在甲醛法引起的大鼠神经性和炎性疼痛试验中,熊果酸镇痛的 ED₅₀ 升高至 44 mg/kg,熊果酸的此种镇痛作用不受纳洛酮、氟马西尼、*L*-精氨酸影响,但可被可溶性鸟苷

酸环化酶抑制剂 ODQ 所逆转, 被一氧化氮合酶抑制剂 *L*-硝基精氨酸甲酯、磷酸二酯酶抑制剂茶碱、5-羟色胺-1A 受体拮抗剂 WAY100636 所增强, 提示熊果酸是通过拮抗 TRPV1 受体、提高环磷酸鸟苷 (cGMP) 水平而产生镇痛作用的^[35]。王翔等^[36]给小鼠 ip 熊果酸纳米脂质体 13.5、18 mg/kg 连续 3 d, 对乙酸引起的扭体反应次数的抑制率分别为 55.05%、63.44%, 延长热板法小鼠舔足潜伏期的时程在 1.5 h 以上; 可剂量 (9~18 mg/kg) 相关地减少甲醛法的小鼠抬腿抖足的疼痛反应次数, 由于对甲醛法的第 2 相炎性疼痛反应抑制显著, 对第 1 相的神经性疼痛反应抑制不够明显, 加之齐墩果酸和熊果酸的抗炎作用早已被证明^[1], 所以笔者认为齐墩果酸和熊果酸兼有神经性镇痛和抗炎性镇痛作用。Deciga-Campos 等^[37]采用等效剂量分析法发现熊果酸与双氯芬酸联用镇痛作用相加, 而双氯芬酸对胃的损伤作用并不增加。熊果酸与曲马多联用镇痛作用呈拮抗, 阿片受体拮抗剂纳曲酮并不能逆转熊果酸与曲马多之间的拮抗作用。

3.2 镇静

给小鼠 ig 熊果酸 2.3 mg/kg 可减少小鼠自发活动、戊四唑引起的惊厥数和死亡率^[34]。与曲马多联用, 镇静作用增强^[37]。有人认为熊果酸的镇静作用可能与其提高正常大鼠和睡眠剥夺大鼠脑内一氧化氮水平有关^[38]。给小鼠 ig 齐墩果酸 5~40 mg/kg 可增强巴比妥酸的催眠作用^[39]。

4 抗精神失常

4.1 抗焦虑

通过小鼠明暗穿箱试验和高架十字迷宫试验发现 ig 齐墩果酸 5~40 mg/kg 有抗焦虑作用, 戊四唑不能逆转其抗焦虑作用^[39]。由于齐墩果酸不抑制配体 ³H-Ro15-1788 与 γ -氨基丁酸-苯二氮卓受体复合物结合, 也不增强 ³H-氟硝西洋与 γ -氨基丁酸-苯二氮卓受体复合物结合, 因此齐墩果酸不是苯二氮卓受体激动剂^[40]。但齐墩果酸和熊果酸能抑制 γ -氨基丁酸转氨酶活性^[41], 而熊果酸也具有这样的抗焦虑作用^[42], 所以推测它们可能抑制了 γ -氨基丁酸的降解代谢, 产生 γ -氨基丁酸样抗焦虑作用的。

4.2 抗精神分裂症

MK-801 系 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸 (NMDA) 受体拮抗剂, 可引起小鼠精神分裂症样行为。Park 等^[43]报道齐墩果酸可阻止 MK-801 引起小鼠快速移动 (旷场试验), 在声惊吓反应试验中齐墩果酸本身虽

然不影响前脉冲抑制水平, 但能改善 MK-801 引起的前脉冲抑制的缺失。在新物体识别试验中齐墩果酸可逆转 MK-801 对注意和识别性记忆的伤害, 使额叶皮质中被 MK-801 改变的信号转导分子 (Akt 和 GSK-3 β) 的磷酸化水平正常化。提示齐墩果酸有望治疗精神分裂症中的阳性症状、认知障碍和感觉运动门控中断等症状和体征。

4.3 抗抑郁

Yi 等^[44]报道给小鼠 7 d 或 14 d 连续 ig 齐墩果酸 10、20、40 mg/kg 都能延长强迫游泳小鼠出现不动的潜伏期, 缩短小鼠不动时间。由于齐墩果酸提高小鼠额叶皮质和海马的脑源性神经营养因子和 5-羟色胺水平, 降低 5-羟吲哚乙酸/5-羟色胺比值, 提高海马的去甲肾上腺素水平, 不影响多巴胺水平, 认为齐墩果酸抗抑郁作用机理可能与脑源性神经营养因子、5-羟色胺、去甲肾上腺素的功能有关。Fajemiroye 等^[39]采用强迫游泳试验法和尾悬挂试验法也证实 ig 齐墩果酸 5~20 mg/kg 也有抗抑郁作用, 可提高海马脑区等脑源性神经营养因子水平, 并认为 5-羟色胺-1A 受体拮抗剂 NAN-190、WAY100635, α -甲基-*p*-酪氨酸, *p*-氯苯丙氨酸甲酯, 哌唑嗪可削弱齐墩果酸的抗抑郁作用。这些结果也支持了上述研究者的观点。

Machado 等^[45]、Colla 等^[46]给小鼠 ig 熊果酸 10 mg/kg 能缩短强迫游泳试验时的不动时间, 作用与 ig 氟西汀 10 mg/kg 组、丙咪嗪 1 mg/kg 组、安非他酮 10 mg/kg 组相当。小鼠尾悬挂试验的抗抑郁作用涉及多巴胺能神经系统。熊果酸更为敏感, 在 ig 0.01、0.1 mg/kg 剂量时就能缩短尾悬挂试验时的不动时间。多巴胺 D1 受体拮抗剂 SCH23390、多巴胺 D2 受体拮抗剂舒必利、*p*-氯苯丙氨酸或 α -甲基-*p*-酪氨酸都能对抗熊果酸缩短尾悬挂小鼠的不动时间, 而不被纳洛酮或 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸所对抗。灌胃次有效剂量 (0.001 mg/kg) 熊果酸的缩短不动时间作用可被次有效剂量的多巴胺 D1 受体激动剂 SKF38393、多巴胺 D2 受体激动剂阿扑吗啡、多巴胺/去甲肾上腺素双重摄取抑制剂安非他酮、氟西汀或瑞波西汀所增强, 但不被氯胺酮或 MK-801 所增强。提示熊果酸的抗抑郁作用可能是通过激动多巴胺能神经系统介导的, 其抗抑郁作用可能还涉及 5-羟色胺能、去甲肾上腺素能神经系统, 但与谷氨酸能和阿片能神经系统无关。熊果酸的抗抑郁作用机制与上述齐墩果酸的基本相同。齐墩果酸和熊果酸

在抗抑郁剂量时都不影响小鼠的移动和探究活动^[39,45],提示齐墩果酸和熊果酸的抗抑郁作用具有相当的选择性。

5 改善学习记忆

已公认 β 淀粉样肽是引起老年痴呆(即阿尔茨海默病)的内源性致病因子。张琳琳等^[47]报道给9月龄快速老化小鼠(SAMP8)28 d连续ig齐墩果酸50 mg/kg,有保护海马神经元变性、显著降低海马组织淀粉样前体蛋白基因和早老素-1基因表达,从而抑制 β 淀粉样肽形成,产生防治老年痴呆作用。在对离体神经细胞保护的章节中可以得知齐墩果酸和熊果酸浓度在 $\mu\text{mol/L}$ 级就能保护神经细胞免遭 β 淀粉样肽伤害。Youn等^[48]报道熊果酸还可以通过选择性抑制 β -分泌酶(不抑制 α -分泌酶和其他丝氨酸蛋白酶如胰蛋白酶、糜蛋白酶),阻滞淀粉样前体蛋白降解成 β 淀粉样肽,产生防治老年痴呆作用。

D-半乳糖是一种可以引起衰老的神经毒性物质。齐墩果酸和熊果酸能对抗D-半乳糖引起小鼠脑损伤(见本文2.2部分)。Lu等^[49]报道熊果酸是通过提高小鼠脑中生长相关蛋白GAP43水平、抗氧化酶(超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶、谷胱甘肽还原酶)活性,抑制半胱天冬酶-3活化,显著逆转D-半乳糖引起的小鼠学习记忆障碍。软骨藻酸是通过伤害线粒体功能引起小鼠认知缺失。熊果酸通过促进软骨藻酸处理过的小鼠海马中的蛋白激酶B(Akt)磷酸化和叉头蛋白-O1与核分离,改善线粒体功能和认知功能^[50]。

肥胖引起的认知障碍是由脑炎症反应和炎症介导的脑胰岛素抵抗诱导产生。齐墩果酸和熊果酸具有抗炎、降糖、调控血脂和抗肥胖作用^[1-3]。Lu等^[51]采用Morris迷宫法和避暗试验法发现熊果酸显著改善喂高脂饲料肥胖小鼠的学习记忆障碍,认为熊果酸是通过抑制内质网应激、NF- κ B抑制因子激酶- β /NF- κ B介导的炎症信号转导、恢复胰岛素信号转导和磷脂酰肌醇-3激酶/蛋白激酶B/雷帕霉素哺乳动物靶点(PI3K/Akt/mTOR)通路以及促进海马的记忆相关蛋白表达,改善2型糖尿病肥胖小鼠的认知缺失并发症。

I型11 β -羟基甾体脱氢酶(11 β -HSD1)可将机体内无活性的糖皮质激素可的松转化成有活性的氢化可的松。2型糖尿病肥胖患者中全身11 β -HSD1活性异常升高^[52]。敲除11 β -HSD1基因或抑制11 β -HSD1活性可产生降糖、调脂、减肥的抗代谢

综合征作用^[53-54]。Yau等^[55]通过实验发现老年小鼠之所以会出现记忆缺失,是因为11 β -HSD1增加了脑细胞有活性的糖皮质激素,使脑内具有高亲和力的盐皮质激素受体得到饱和,并使脑内糖皮质激素受体被大量激活,造成记忆受损。齐墩果酸和熊果酸及其衍生物在 $\mu\text{mol/L}$ 级水平就能抑制11 β -HSD1活性^[56-57],因此抑制11 β -HSD1活性也是它们改善学习记忆、抗老年痴呆的机制之一。

6 结语

齐墩果酸和熊果酸是通过抗氧化、抗炎而产生神经保护作用,其中包括缺血性和出血性脑中风甚至学习记忆障碍;它们改善学习记忆机制还包括抑制脑内11 β -HSD1活性和 β 淀粉样肽形成。齐墩果酸和熊果酸的镇痛机制是:阻滞TRPV1受体和提高cGMP水平,并涉及阿片能和5-羟色胺能神经系统。齐墩果酸和熊果酸具有抑制 γ -氨基丁酸转氨酶活性作用,通过抑制 γ -氨基丁酸的降解代谢,产生抗焦虑作用。齐墩果酸和熊果酸提高脑内内源性神经营养因子、5-羟色胺、去甲肾上腺素水平以及多巴胺能神经功能,产生抗抑郁作用。

前述齐墩果酸和熊果酸对具有多巴胺能神经特性的PC12细胞有保护作用,又能增强多巴胺能神经功能。张振涛等^[58]报道齐墩果酸能对抗1-甲基-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶引起的小鼠帕金森病,机制是抑制半胱天冬酶-3活化,减轻小鼠中脑黑质多巴胺能神经损伤,增加黑质多巴胺能神经元数量和纹状体多巴胺及其代谢产物3,4-二羟基苯乙酸水平,使帕金森病样行为异常得到显著改善。

老年痴呆和帕金森病是常见的老年病,在我国发病率持续升高。流行病学调查显示我国老年人口的老年痴呆发病率为4.8%,且患病率随年龄增长而升高。到2020年老年痴呆将成为我国疾病负担排名第4位的疾病。高血压、糖尿病、中年期血脂异常是诱发老年痴呆的主要的非遗传性危险因素^[59],而齐墩果酸和熊果酸对这些危险因素都有防治作用^[2-4],因此可以将齐墩果酸和熊果酸抗代谢综合征与抗痴呆发生作用一并进行深入研究,考察它们的早期干预能否防止老年痴呆的发生,希望被开发成防治老年痴呆等老年病新药。

参考文献

- [1] 张明发,沈雅琴.齐墩果酸和熊果酸的抗炎及其抗变态反应[J].抗感染药学,2011,8(4):235-240.
- [2] 张明发,沈雅琴.齐墩果酸和熊果酸的抗糖尿病药理

- [J]. 上海医药, 2010, 31(8): 347-350.
- [3] 张明发, 沈雅琴. 齐墩果酸和熊果酸调血脂抗肥胖药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(1): 90-97.
- [4] 张明发, 沈雅琴. 齐墩果酸和熊果酸抗动脉粥样硬化作用 [J]. 上海医药, 2014, 35(23): 73-80.
- [5] 袁芳, 周勇, 盛磊. 齐墩果酸对 A β 25-35 诱导 PC12 细胞凋亡的影响及机制研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2013, 23(8): 33-37.
- [6] Hong S Y, Jeong W S, Jun M, *et al.* Protective effects of the key compounds isolated from *Corui Fructus* against β -amyloid-induced neurotoxicity in PC12 cells [J]. *Molecules*, 2012, 17(9): 10831-10845.
- [7] Yoon J H, Youn K, Ho C T, *et al.* *p*-Coumaric acid and ursolic acid from *Corni Fructus* attenuated β -amyloid 25-35-induced toxicity through regulation of the NF- κ B signaling pathway in PC12 cells [J]. *J Agric Chem*, 2014, 62(21): 4911-4916.
- [8] Wilkinson K, Boyd J D, Glicksman M, *et al.* A high content drug screen identifies ursolic acid as an inhibitor of amyloid beta protein interactions with its receptor CD36 [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(40): 34914-34922.
- [9] Yu H H, Hur J M, Seo S J, *et al.* Protective effect of ursolic acid from *Cornus officinalis* on the hydrogen peroxide-induced damage of HEI-OC1 auditory cells [J]. *Am J Chin Med*, 2009, 37(4): 735-746.
- [10] Rong Z T, Gong X J, Sun H B, *et al.* Protective effects of oleanolic acid on cerebral ischemic damage *in vivo* and H₂O₂-induced injury *in vitro* [J]. *Pharm Biol*, 2011, 49(1): 78-85.
- [11] Cho S O, Ban J Y, Kim J Y, *et al.* Anti-ischemic activities of *Aralia cordata* and its active component oleanolic acid [J]. *Arch Pharm Res*, 2009, 32(6): 923-932.
- [12] Shih Y H, Chein Y C, Wang J Y, *et al.* Ursolic acid protects hippocampal neurons against kainate-induced excitotoxicity in rats [J]. *Neurosci Lett*, 2004, 362(2): 136-140.
- [13] 韩喻美, 谢华云. 中药对兴奋性神经递质谷氨酸的影响 [J]. 江西医学院学报, 1996, 36(1): 13-15.
- [14] 韩喻美. Fura-2 荧光测定中药有效成分对神经细胞内 Ca²⁺浓度的变化 [J]. 江西医学院学报, 1996, 36(4): 1-3.
- [15] 宋小丹, 马海明, 韩思莹, 等. 齐墩果酸对谷氨酸诱导神经细胞损伤的影响 [J]. 哈尔滨医科大学学报, 2007, 41(1): 13-15.
- [16] Ndlovu B C, Daniels W M, Mabandla M V. Oleanolic acid enhances the beneficial effects of preconditioning on PC12 cells [J]. *Parkinsons Dis*, 2014, 2014: 929854. Doi: 10.1155/2014/929854. 2014-11-13.
- [17] Li L, Zhang X, Cui L, *et al.* Ursolic acid promotes the neuroprotection by activating Nrf2 pathway after cerebral ischemia in mice [J]. *Brain Res*, 2013, 1497: 32-39.
- [18] Zhang T, Su J, Guo B, *et al.* Ursolic acid alleviates early brain injury after experimental subarachnoid hemorrhage by suppressing TLR4-mediated inflammatory pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 23(2): 585-591.
- [19] Zhang T, Su J, Wang K, *et al.* Ursolic acid reduces oxidative stress to alleviate early brain injury following experimental subarachnoid hemorrhage [J]. *Neurosci Lett*, 2014, 579: 12-17.
- [20] Tsai S J, Yin M C. Anti-oxidative, anti-glycative and anti-apoptotic effects of oleanolic acid in brain of mice treated by *D*-galactose [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 689(1/3): 81-88.
- [21] Lu J, Wu D M, Zhang Y L, *et al.* Ursolic acid attenuates *D*-galactose-induced inflammatory response in mouse prefrontal cortex through inhibiting AGEs/RAGE/NF-KappaB pathway activation [J]. *Cereb Cortex*, 2010, 20(11): 2540-2548.
- [22] Sarkar C, Pal S, Das N, *et al.* Ameliorative effects of oleanolic acid on fluoride induced metabolic and oxidative dysfunctions in rat brain: Experimental and biochemical studies [J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 66: 224-236.
- [23] Caltana L, Rutolo D, Nieto M L, *et al.* Further evidence for the neuroprotective role of oleanolic acid in a model of focal brain hypoxia in rats [J]. *Neurochem Int*, 2014, 79: 79-87.
- [24] Martin R, Hernandez M, Cordova C, *et al.* Natural triterpenes modulate immune-inflammatory hallmarks to protect against experimental autoimmune encephalomyelitis. Therapeutic implications for multiple sclerosis [J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 166(5): 1708-1723.
- [25] Xu T, Wang X, Zhong B, *et al.* Ursolic acid suppresses interleukin-17 (IL-17) production by selectively antagonizing the function of RORgamma t protein [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(26): 22707-22710.
- [26] Liu B, Liu Y, Yang G, *et al.* Ursolic acid induces neural regeneration after sciatic nerve injury [J]. *Neural Regen Res*, 2013, 8(27): 2510-2519.
- [27] Li Y, Ishibashi M, Satake M, *et al.* Sterol and triterpenoid constituents of *Verbena littoralis* with NGF-potentiating activity [J]. *J Nat Prod*, 2003, 66(5): 696-698.
- [28] Park S H, Sim Y B, Kang Y J, *et al.* Mechanisms involved in the antinociceptive effects of orally administered oleanolic acid in the mouse [J]. *Arch Pharm Res*, 2013, 36(7): 905-911.
- [29] Vasconcelos M A, Royo V A, Ferreira D S, *et al.* *In vivo* analgesic and anti-inflammatory activities of ursolic acid and oleanolic acid from *Miconia albicans* (Melastomataceae) [J]. *Z Naturforsch*, 2006, 61(7/8): 477-482.
- [30] Maia J L, Lima-Junior R C, Melo C M, *et al.* Oleanolic acid, a pentacyclic triterpene attenuates capsaicin-induced nociception in mice: possible mechanisms [J]. *Pharmacol Res*, 2006, 54(4): 282-286.
- [31] Nam J H, Lee D U. Inhibitory effect of oleanolic acid from the rhizomes of *Cyperus rotundus* on transient receptor potential vanilloid 1 channel [J]. *Planta Med*, 2015, 81(1): 20-25.
- [32] Kosuge T, Yokota M, Sugiyama K, *et al.* Studies on bioactive substances in crude drugs used for arthritic diseases in traditional Chinese medicine.III. Isolation and

- identification of anti-inflammatory and analgesic principles from the whole herb of *Pyrola rotundifolia* L. [J]. *Chem Pharm Bull*, 1985, 33(12): 5355-5357.
- [33] Gonzalez-Trujano M E, Ventura-Martinez R, Chavez M, *et al*. Spasmolytic and antinociceptive activities of ursolic acid and acacetin identified in *Agastache mexicana* [J]. *Planta Med*, 2012, 78(8): 793-796.
- [34] Taviano N F, Miceli N, Monforte M T, *et al*. Ursolic acid plays a role in *Nepeta sibthorpii* Benthams CNS depressing effects [J]. *Phytother Res*, 2007, 21(4): 382-385.
- [35] Verano J, Gonzalez-Trujano M E, Deciga-Campos M, *et al*. Ursolic acid from *Agastache mexicana* aerial parts produces antinociceptive activity involving TRPV1 receptors, cGMP and a serotonergic synergism [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2013, 110: 255-264.
- [36] 王翔, 颜昭, 王旭, 等. 熊果酸纳米脂质体的镇痛作用和抗炎活性 [J]. *山东医药*, 2013, 53(29): 31-32, 35.
- [37] Deciga-Campos M, Cortes A, Pellicer F, *et al*. Isobolographic analysis of the antinociceptive interaction between ursolic acid and diclofenac or tramadol in mice [J]. *Planta Med*, 2014, 80(2/3): 139-145.
- [38] 王莹, 黄莉莉, 李廷利. 熊果酸与槲皮苷镇静催眠作用对 NO, IL-1 β 和 TNF- α 水平的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(9): 162-165.
- [39] Fajemiroye J O, Galdino P M, Florentino I F, *et al*. Plurality of anxiety and depression alteration mechanism by oleanolic acid [J]. *J Psychopharmacol*, 2014, 28(10): 923-934.
- [40] Ha J H, Lee K Y, Choi H C, *et al*. Modulation of radioligand binding to the GABA_A-benzodiazepine receptor complex by a new component from *Cyperus rotundus* [J]. *Biol Pharm Bull*, 2002, 25(1): 128-130.
- [41] Awad R, Muhammad A, Durst T, *et al*. Bioassay-guided fractionation of lemon balm (*Melissa officinalis* L.) using an *in vitro* measure of GABA transaminase activity [J]. *Phytother Res*, 2009, 23(8): 1075-1081.
- [42] Colla A R, Rosa J M, Cunha M P, *et al*. Anxiolytic-like effects of ursolic acid in mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 758: 171-176.
- [43] Park S J, Less Y, Oh H K, *et al*. Oleanolic acid attenuates MK-801-induced schizophrenia-like behaviors in mice [J]. *Neuropharmacology*, 2014, 86: 49-56.
- [44] Yi L T, Li J, Liu Q, *et al*. Antidepressant-like effect of oleanolic acid in mice exposed to the repeated forced swimming test [J]. *J Psychopharmacol*, 2013, 27(5): 459-468.
- [45] Machado D G, Neis V B, Balen G O, *et al*. Antidepressant-like effect of ursolic acid isolated from *Rosmarinus officinalis* L. in mice: evidence for the involvement of the dopaminergic system [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2012, 103(2): 204-211.
- [46] Colla A R, Oliveria A, Pazini F L, *et al*. serotonergic and noradrenergic systems are implicated in the antidepressant-like effect of ursolic acid in mice [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2014, 124: 108-116.
- [47] 张琳琳, 张素玲, 张玉莲, 等. 齐墩果酸对快速老化小鼠海马神经元及 APP/AS1 基因表达的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(21): 6089-6091.
- [48] Youn K, Jun M. Inhibitory effects of key compounds isolated from *Corni Fructus* on BACE1 activity [J]. *Phytother Res*, 2012, 26(11): 1714-1718.
- [49] Lu J, Zheng Y L, Wu D M, *et al*. Ursolic acid ameliorates cognition deficits and attenuates oxidative damage in the brain of senescent mice induced by D-galactose [J]. *Biochem Pharmacol*, 2007, 74(7): 1078-1090.
- [50] Wu D M, Lu J, Zhang Y Q, *et al*. Ursolic acid improves domoic acid-induced cognitive deficits in mice [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, 271(2): 127-136.
- [51] Lu J, Wu D M, Zheng Y L, *et al*. Ursolic acid improves high fat diet-induced cognitive impairments by blocking endoplasmic reticulum stress and I κ B kinase β /nuclear factor- κ B-mediated inflammatory pathways in mice [J]. *Brain Behav Immun*, 2011, 25(8): 1658-1667.
- [52] Stimson R H, Andrew R, McAvoy N C, *et al*. Increased whole-body and sustained liver cortisol regeneration by 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in obese men with type 2 diabetes provides a target for enzyme inhibition [J]. *Diabetes*, 2011, 60(3): 720-725.
- [53] Wamil M, Battle J H, Turban S, *et al*. Novel fat depot-specific mechanism underlie resistance to visceral obesity and inflammation in 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1-deficient mice [J]. *Diabetes*, 2011, 60(4): 1158-1167.
- [54] Li G, Hernandez-Ono A, Crooke R M, *et al*. Effects of antisense-mediated inhibition of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 on hepatic lipid metabolism [J]. *J Lipid Res*, 2011, 52(5): 971-981.
- [55] Yau J L, Noble J, Seckl J R. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 deficiency prevents memory deficits with aging by switching from glucocorticoid receptor to mineralocorticoid receptor-mediated cognitive control [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(11): 4188-4193.
- [56] Rollinger J M, Kratschmar D V, Schuster D, *et al*. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibiting constituents from *Eriobotrya japonica* revealed by bioactivity-guided isolation and computational approaches [J]. *Bioorg Med Chem*, 2010, 18(4): 1507-1515.
- [57] Ramirez-Espinosa J J, Garcia-Jimenez S, *et al*. Antihyperglycemic and sub-chronic antidiabetic actions of morolic and moronic acids, *in vitro* and *in silico* inhibition of 11 β -HSD 1 [J]. *Phytomedicine*, 2013, 20(7): 571-576.
- [58] 张振涛, 王洪财, 张国新, 等. DNA 聚合酶 β 抑制剂齐墩果酸对帕金森病小鼠模型的保护作用 [J]. *卒中与神经疾病*, 2014, 20(4): 215-218.
- [59] 胡军, 汪昕. 阿尔茨海默病与血管性和代谢性危险因素的相关性 [J]. *上海医药*, 2014, 35(17): 5-8.