

中药有效成分治疗阿耳茨海默病的机理研究

国家计划生育委员会科学技术研究所(北京 100081) 马 庆*
北京医科大学第一临床医学院 马 川

摘 要 分子药理学研究表明,人参皂甙、银杏叶提取物和石杉碱甲等中药有效成分对阿耳茨海默病的病理变化具有良好的逆转作用,因此将该病的分子医学研究成果与中药有效成分的机理描述进行总结分析,有益于两者的补充和完善。

关键词 中药 有效成分 阿耳茨海默病 病理学 分子药理学

阿耳茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是老年性痴呆的主要类型之一,也称老年性痴呆,是一种以记忆减退、认知障碍、人格改变为特征的脑退行性疾病。随着世界人口逐渐老化,AD的发病率也呈上升趋势。据估计美国65岁以上的人群中有3%~5%患有此病;我国曾于1989年和1990年进行了该病的流行病学调查,结果显示,60岁以上人群的患病率约为3.45%~3.9%。

AD的防治是当今精神疾患研究的难点,也是国内外研究的热点。近年来,中医药学基于长期的脑病临床治疗经验及其优势,依据传统理论,从有效成分、单味药、复方等方面进行了治疗AD的药理实验和临床研究,展示了良好的应用前景。现从分子药理学的角度出发,对中药有效成分治疗AD的机理研究情况做一综述。

1 阿耳茨海默病的病理学研究与药物治疗作用^[1]

80年代以来,随着分子生物学和神经生物学的发展,阿耳茨海默病的病理学研究有了重大的突破,主要包括两个方面:一是神经组织病理学,研究AD病人脑组织特征性的病变,如神经纤维缠结、老年斑和颗粒空泡样变性等,多用于AD的诊断;二是神经生化病

理学,以中枢神经递质变化、蛋白质代谢和基因表达等生化现象作为研究重点,为AD的药物治疗提供依据。

1.1 AD与中枢神经递质的失调:老年性痴呆病人的记忆功能失调的原因是胆碱能神经元退行性病变的结果^[2]。因此启发人们使用胆碱能激动剂,主要包括胆碱酯酶抑制剂(石杉碱甲)和胆碱能直接激动剂来提高中枢的乙酰胆碱(Ach)含量,从而产生治疗效果。

1.2 AD与蛋白质代谢的关系:随着神经元的丧失,许多大脑深层核团如蓝斑和黑质等明显退化,同时大脑皮层呈现萎缩。这些萎缩的皮层,其神经元的核仁小,RNA与mRNA的含量相应减少,mRNA的转录活性也降低,引起蛋白质合成不足,脑组织蛋白含量下降。尽管目前对于组织蛋白减少的病理机制尚无定论,但一般认为,人参皂甙等中药有效成分影响脑代谢过程,通过逆转此病理变化,产生治疗和缓解AD的作用。研究还发现,AD患者脑中神经节苷脂的水平较正常人明显降低,神经细胞摄取脱氧葡萄糖的数量也呈下降趋势。而中药鹿茸中富含神经节苷脂,可以起到“替代治疗”的效果。

1.3 AD与即刻早反应蛋白的关系:即刻早反应蛋白(immediate early response pro-

* Address: Ma Qing, National Institute of Planned Parenthood Committee, Beijing

tein, IERP)是即刻早反应基因的表达产物,包括 Fos、Jun 等;它们的出现对细胞生长及分裂都有促进作用,因此 IERP 的出现可以减缓神经细胞的衰老,使神经细胞保持活力。研究发现生长因子(NGF)和神经介质能促进 IERP 因子的生成;反之,IERP 因子也可以促进神经介质合成酶的形成。由于 AD 病人脑中大量神经介质丧失,使 IERP 的合成受到障碍,渐渐引起神经细胞的退化。研究表明,传统延缓衰老的中药淫羊藿、首乌、益智仁、锁阳、黄芪和茯苓等对 NGF 受体有明显的增强作用,这提示它们可能含有 NGF 受体的激动剂^[3]。

1.4 钙自体平衡失调学说:AD 的病因在于中枢系统的 Ca^{2+} 平衡失调,神经细胞内 Ca^{2+} 长期积累,导致细胞死亡并产生纤维缠结。在研究人参皂甙的健脑益智机理时发现,其 R_{b1} 单体对细胞内 Ca^{2+} 有明显的下调作用,降低了海马钙积累引起的神经毒性^[4]。

2 中药有效成分治疗阿耳茨海默病的研究

现行治疗 AD 最广泛使用的药物是 9-氨基四氢吡啶 (THA),它是一种胆碱酯酶抑制剂,主要作用于胆碱能系统。但 AD 病变不仅影响胆碱能系统,对其它递质系统以及代谢过程也有毁损,因此,如何实现一种“全面的治疗”,仍是研究人员所面临的艰巨任务。中药的作用比较广泛,可以对神经系统病变产生多方面的疗效。从这个意义上讲,利用中药及其有效成分治疗 AD 是非常理想的。

2.1 人参皂甙:人参皂甙(ginsenosides)可不同程度地促进小鼠脑内 DNA、RNA 和蛋白质的生物合成,对 mRNA 的表达起到调控作用;它还可以促进大鼠皮质神经元轴突的突触伸展,提高神经节苷脂含量和神经元的存活率^[5]。

人参皂甙单体 R_{b1} 和 R_{g1} 能使中枢 M 胆碱受体密度明显增加,并显著增加脑内蛋白质含量,其可能的作用机制是: R_{b1} 、 R_{g1} 选择性作用于纹状体多巴胺系统,降低多巴胺(DA)的代谢过程(表现为 DA 代谢产物高香

草酸及 3,4-双羟基苯乙酸水平的降低),而不影响 5-羟色胺(5-HT)系统^[6]。其中 R_{g1} 通过抑制老龄大鼠海马组织内 cAMP 依赖的磷酸二酯酶增加,降低海马突触体内 Ca^{2+} 浓度,抑制钙自体平衡失调,对抗谷氨酸的神经毒性,延长神经细胞的存活时间^[7,8]。

2.2 银杏叶提取物:研究银杏叶提取物(EGb₇₆₁)对中枢递质系统的作用,发现 EGb₇₆₁ 可保护突触小体 5-HT 吸收系统,显著增加 5-HT 的吸收,降低海马回 5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)的生成,提高纹状体 DA 含量,抑制纹状体和边缘系统的 DA 代谢^[9,10]。EGb₇₆₁ 的治疗作用具有高度选择性。表现为:对去甲肾上腺素(NE)、5-HT、5-HIAA 的影响大于对 DA 及其代谢产物二羟基苯乙酸(DOPAC)的影响;对海马回脂质代谢和脂质衍生化第二信使的释放和迁移过程的影响大于脑皮质^[11]。EGb₇₆₁ 的治疗作用也可通过拮抗血小板活化因子(PAF),增强神经元的抑制而实现。

EGb₇₆₁ 中的黄酮类物质——杨梅黄素(myricetin)和槲皮素(querctetin)明显减少睡眠与 Ca^{2+} 负荷状态下的脑神经细胞的氧化代谢作用,表明杨梅黄素与槲皮素是 EGb₇₆₁ 保护脑神经细胞的有效成分^[12]。此外,

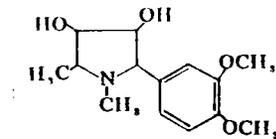


图 1 党参碱

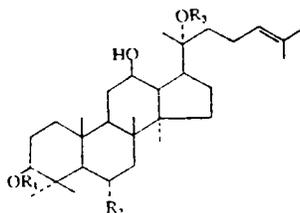
目前临床治疗 AD 的重要手段之一,是通过 EGb₇₆₁ 扩张脑血管,降低脑血管阻力,增加脑血流量,使 AD 症状

得到改善。

2.3 党参提取物:党参总碱(DSA)是党参的 20% 乙醇提取物(图 1 为 DSA 的成分之一),它和党参水提取物对多种记忆障碍动物模型具有良好的治疗作用。DSA 可拮抗东莨菪碱(scopolamine)引起的 Ach 下降及胆碱乙酰转移酶(ChAT)活性降低,并促进 ChAT 生成 Ach,但 DSA 在党参中含量极微,其促智作用尚难定论^[13]。党参的正丁醇提取物与

DSA 的作用相似,可使中枢 M 胆碱受体密度显著增加。临床验证结果表明,它可以提高不同年龄组的学习记忆能力,作用同时发生于左右两侧脑半球^[14]。

2.4 绞股蓝皂甙:绞股蓝皂甙(gypenosides, GP)对 D-半乳糖和樟柳碱造成的大鼠学习记忆功能衰退有明显的改进作用。其单体 3、4、8 和 12 的结构与人参皂甙 R_{b1}、R_{b3}、R_d 和 R_f 的结构分别相同(图 2);GP₃ 可对抗 30%乙醇及戊巴比妥所致记忆获得障碍,降低脑内单胺氧化酶 B(MAO-B)活性和脂褐素的堆积^[15]。GP 的治疗作用主要表现为增强记忆,能对抗利血平对单胺递质的耗竭,使小鼠脑干、海马、纹状体的 NE、5-HT 和 DA 不同程度提高。在不同脑区,不同单胺递质中,有效剂量的 GP 对海马 5-HT 系统作用最明显^[16]。



绞股蓝皂甙	R ₁	R ₂	R ₃	人参皂甙
3	glu- ² glu-	H	glu-6glu-	R _{b1}
4	glu- ² glu-	H	xyl-6glu-	R _{b3}
8	glu- ² glu-	H	glu-	R _d
12	H	glu- ² glu-O-	H	R _f

图 2 绞股蓝皂甙与人参皂甙结构比较

2.5 丁基苯肽:丁基苯肽(3-n-butylphthalide, NBP)也称芹菜甲素,是从芹菜籽挥发油中分离出的有效成分之一(图 3),dl-丁基苯肽为人工合成的消旋体。NBP 可拮抗马桑内酯损害引起的大鼠学习记忆丧失,保护海马神经元、大脑顶叶皮层细胞和胶质细胞,增强其记忆功能,对迟发性脑神经元损伤具有保护作用^[17]。

NBP 能改善缺血后脑组织能量代谢,逆转缺血性脑神经元损伤,减少自由基过量生成,抑制脑组织细胞外液嘌呤类代谢物的堆积,并降低纹状体内甘氨酸、DA 及其代谢产

物 DOPAC 的含量^[18]。NBP 对 NE 的内源性钙收缩有抑制作用,而对外源性钙收缩无影响,表明其作用机制可能是抑制内钙释放^[19]。此外,NBP 的其它中枢作用也很广泛,如抗惊厥、抗癫痫等。

2.6 石杉碱甲:石杉碱甲(huperzine A, Hup A),又名福定碱,是从石杉科石杉属蛇足石杉

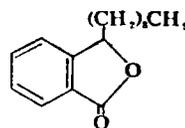


图 3 丁基苯肽

(千层塔) *Huperzia serrata* (Thunb.) Trev. 中分离的一种生物碱(图 4),是强效的可逆性乙酰胆碱酯酶(AChE)抑制剂。由于它的治疗指数高且作用时间长,在国际上已被列为第二代胆碱酯酶抑制剂之一^[20]。

药理研究表明,Hup A 对大鼠及小鼠的学习、记忆巩固与记忆再现过程均有促进作用,可明显激活清醒兔的脑电波(EEG)。其作用机制在于:Hup A 为真性酶专一性抑制剂,能够抑制中枢神经系统 AChE 活性,使脑内 Ach 的含量增加,从而影响 M 受体系统,它对 AChE 的抑制强度约为毒扁豆碱的 3 倍^[21]。临床试验

证实,Hup A 对 AD 有显著的疗效,可有效增强记忆和改善患者的认

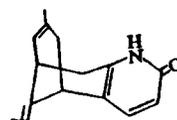


图 4 石杉碱甲

知行为能力,且药效持续时间较长,无严重的不良反应^[22];此外,Hup A 对重症肌无力症也有良好的治疗作用。

鉴于 Hup A 的天然资源有限,为进一步研究发掘替代品,国内外药物工作者对它的全合成、衍生物和类似物做了许多工作。现已发现石杉碱乙(Hup B)、异香兰石杉碱甲(IVHA)等化合物(图 5)的药理作用与 Hup A 相似或强于 Hup A^[23,24]。

2.7 鹿茸:鹿茸中有效成分磷脂、总脂及次黄嘌呤均为神经细胞修复所必需的原料^[25]。药理研究表明,鹿茸有效成分可减轻与年龄有关的生物化学毒性,延缓脑衰老过程。其中

鹿茸磷脂对老年小鼠脑内 MAO-B 活性有显著的竞争性抑制作用,对 MAO-A 的影响较弱;明显增加脑内 5-HT、NE 和 DA 含量,提高 SOD 和 RNA 聚合酶的活性,降低丙二醛水平,增加脑组织 RNA 及蛋白质含量,使小鼠的记忆获得障碍得到改善^[26]。近年来发现的鹿茸神经节苷脂对老年小鼠记忆获得、再现和巩固三个阶段均有明显的促进作用,其促智功能也与小鼠脑内的 RNA 及蛋白质合成增加有关^[27]。

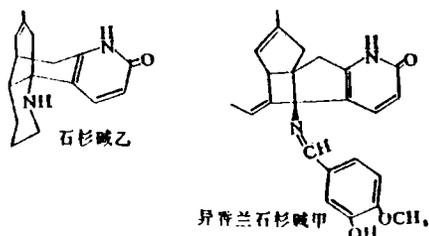


图 5 石杉碱乙与异香兰石杉碱甲的结构

3 前景与展望

目前临床应用中药有效成分治疗 AD 仍然处于探索阶段,但是随着中医学与现代分子医学的不断融合,中药有效成分的研究已逐渐成为国内外的一个热点。这是因为:首先,它可以把中西医对 AD 的药物治统一起来;其次,中药有效成分的作用机理可以利用分子生物学等现代技术手段定量地进行评估,反过来,也可对生理学、病理学理论研究提供有益的补充;第三,它为新药的筛选和构效关系的确认提供了良好的“先导化合物”。例如,近年来石杉碱甲的合成研究,已取得了一定的成果^[28]。

不可否认,中药及其有效成分的研究也存在一些问题,一方面中西医对 AD 的临床治疗标准并不统一,因此中药的疗效无法作出确切的评估;另一方面,基础药理研究的范围窄,实验手段陈旧,难以筛选出新的有效成

分和阐明药物的作用机制。这些问题仍需要在未来的临床与科研中逐步加以解决。

致谢:作者在成文过程中受到重庆医科大学杨德兰教授的热心指导和帮助,特此表示感谢。

参考文献

- 1 姚大卫. 神经科学纲要. 北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1994. 771
- 2 Oversteet DH. Psychology, issues and application. Amsterdam; Elsevier Science Publisher, 1989. 23
- 3 江黎明,等. 中草药,1994,25(2):79
- 4 蒋学英,等. 药学学报. 1996,31(5):321
- 5 张均田. 药学学报,1995,30(5):321
- 6 杨迎,等. 药学学报,1994,29(4):241
- 7 Liu Min, et al. Acta Pharmacol Sinica, 1996, 17(2):171
- 8 Liu Min. Progress in Physiol Sci, 1996, 27(2):139
- 9 Ramassamy C, et al. J Pharm Pharmacol, 1992, 44(11): 9143
- 10 吴春福,等. 中国中药杂志, 1991, 16(11):681
- 11 Rodrigues DT, et al. J Neurochem, 1993, 16(4):1438
- 12 Oyama Y, et al. Brain Res, 1994, 635(1-2):125
- 13 潘思源,等. 中药药理与临床, 1992, 8(5):22
- 14 王红,等. 中药药理与临床, 1993, 9(1):34
- 15 陈再智,等. 中药材. 1989, 12(6):42
- 16 程彤,等. 中国药理学与毒理学杂志, 1994, 8(1):34
- 17 冯亦璞,等. 药学学报, 1995, 30(10):741
- 18 黄新祥,等. 药学学报, 1996, 31(4):246
- 19 林建峰,等. 药学学报, 1996, 31(3):166
- 20 Hanin I, et al. Cholinergic Basis of Alzheimer Therapy. Boston: Birkhauser, 1991. 305
- 21 张锐武,等. 中国药理学报, 1991, 12(3):250
- 22 徐嗣荪,等. 中国药理学报, 1995, 16(5):391
- 23 严孝方,等. 中国药理学报, 1987, 8(2):117
- 24 Xiong Zhiqi, et al. Acta Pharmacol Sinica, 1995, 16(1):21
- 25 杨秀伟. 中草药, 1995, 26(1):17
- 26 陈晓光,等. 中国中药杂志, 1992, 17(2):107
- 27 徐惠波,等. 中国药理学通报, 1991, 7(5):385
- 28 徐振荣,等. 药学学报, 1996, 31(5):364

(1996-08-16 收稿)

1996-11-29 修回)

我部尚有合订本 1985、1986、1988~1994, 每本订价 50 元; 1995、1996 每本定价 102 元。欲订者请汇款《中草药》杂志编辑部收。