

# 治疗老年性痴呆的天然药物成分

上海医药工业研究院 (200437) 聂 纯\*

**摘 要** 随着社会人口的老龄化,老年性痴呆症发病率呈上升趋势,寻找治疗老年性痴呆病的有效药物已受到各国的高度重视,成为当务之急。近年来国内外学者在应用天然药物有效成分治疗老年性痴呆病方面做了大量的基础研究和临床研究,有希望从中开发出治疗老年性痴呆的新药。

**关键词** 老年痴呆症 阿耳茨海默病 天然药物成分

随着社会人口的老龄化,老年性痴呆症发病率相对上升,目前 65 岁以上的痴呆症患者率为 5%~10%,而且仍在增长之中。据统计,当今世界有 5 000 多万老年人患有不同程度的老年性痴呆症。我国 60 岁以上人口预计到 2000 年将占总人口的 10.7%,痴呆症问题同样是我们所面临的不可回避的问题。因此寻找治疗老年性痴呆病的有效药物已受到各国的高度重视,成为当务之急。

老年痴呆病中 50%~60% 为阿尔茨海默氏病 (Alzheimer's Disease, AD),它是一种以记忆力丧失和认知功能障碍为主要特点的原发性灰质脑病。临床表现为进行性痴呆,其病因尚不明确,假说有多种,如神经递质缺陷、炎症、自由基损伤、淀粉样蛋白、神经毒作用、激素缺乏、细胞凋亡等。治疗 AD 的目的是改善认知功能障碍,提高病人的生活能力。

70年代,研究主要集中在乙酰胆碱与 AD 的关系;80年代,主要是研究胆碱酯酶抑制剂对 AD 的影响;90年代,研究不仅有乙酰胆碱受体激动剂,还包括了雌激素、消炎药、影响自由基代谢的药物及抑制淀粉样蛋白沉积的药物。但由于种种原因,到目前为止,AD 的临床治疗仍然是一个有待攻破的世界性难题。近年来,国内外学者在应用天然药物有效成分治疗老年痴呆病方面做了大量的基础研究和临床应用研究,有希望从中开发出治疗 AD 的新药。笔者依据作用机制的不同,总结了治疗老年性痴呆的天然药物成分。

## 1 作用于胆碱能系统

脑中胆碱能系统与人的学习、记忆功能是密切相关的。早期的研究发现 AD 病人的脑胆碱能系统受到了损害,导致突触部位乙酰胆碱含量的下降,从而对病人的学习、记忆能力产生影响。因此,针对提高 AD 病人脑中的乙酰胆碱含量,促进胆碱能神经

功能的药物应运而生。现在这类药物的研究集中于胆碱酯酶抑制剂和毒蕈碱 M<sub>1</sub>受体激动剂。

1.1 石杉碱甲 (huperzine A)<sup>[1]</sup>: 为我国首创的可逆性强效乙酰胆碱酯酶 (AChE) 抑制剂,是近年来从石杉属植物千层塔 *Huperzia serrata* (Thunb.) Trev. 中分离到的一种新的生物碱。目前中国科学院上海药物研究所正在进行机制临床研究。它在胆碱能神经突触处对 AChE 的抑制作用强于他克林 (tacrine)。动物行为学研究显示石杉碱甲可提高动物的学习和记忆能力,治疗指数高于他克林。毒扁豆碱和加兰他敏。在临床为期 8 周的双盲试验中,口服 0.2 mg/d,每日 2 次,有 58% 的病人显著改善了所有被测记忆、认知和行为能力参数 ( $P < 0.05$ ),且未出现严重的反应。石杉碱甲是一种很有发展前途的治疗 AD 的药物,已在国内批准上市。

1.2 加兰他敏 (galantamine): 是从石蒜属植物中分得的一种生物碱,系可逆性 AChE 抑制剂,抑制强度稍弱于毒扁豆碱,但它易为病人耐受且不良反应少,用于治疗轻、中度 AD。初步研究显示疗效与 tacrine 相似,但没有肝毒性,现正在进行 III 期临床。薛寿儒<sup>[2]</sup>等报道,分别应用加兰他敏胶囊和吡拉西坦胶囊治疗 37 例老年痴呆和单纯性记忆障碍,加兰他敏组总有效率达 70%,而吡拉西坦胶囊组总有效率仅 40%。结果表明,加兰他敏有希望成为一种供临床使用的治疗老年痴呆的安全有效药物。

1.3 蛇床子素 (osthol, Ost): 它是从伞形科植物蛇床成熟果实蛇床子中提取的香豆素,化学名为 7-甲氧基-8-异戊烯基香豆素。沈丽霞<sup>[3]</sup>等报道,采用避暗实验、跳台实验、Y 型水迷路实验观察了蛇床子素对小鼠记忆功能影响,发现蛇床子素可显著改善小鼠记忆获得、巩固及方向辨别障碍,并能显著延长小鼠断头耐缺氧时间,抑制大鼠肝脑组织中脂质过氧

\* Address: Nie Chun, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai

化物的生成,降低小鼠全血、脑内胆碱酯酶活性,证明蛇床子素有促进小鼠学习记忆的作用,其机制可能与抑制脑内胆碱酯酶活性及延缓细胞老化等因素有关。

1.4 酒石酸氨基毒扁豆碱 (eptastigmine): 该药是毒扁豆碱亲脂性衍生物,目前美国正在进行Ⅲ期临床<sup>[4]</sup>。毒扁豆碱是较早应用的 AchE,在短时期内可显著改善 AD 病人的认知能力,但对胆碱系统的副作用大,给药次数多且血药浓度变化大。eptastigmine 的毒性仅为毒扁豆碱的 1/60,口服后能迅速分布到体内各组织,半衰期长,对血浆及红细胞内 AchE 的活性有持久、适度的抑制作用,可使患者认知能力和行为能力达到最大程度的改善。

## 2 影响自由基代谢

大量实验在多方面直接证实了 AD 病人脑中氧化强度的提高。自由基对膜脂质的过氧化作用以及对蛋白质、DNA 的氧化作用使细胞膜、细胞内微环境、能量代谢和遗传等方面均发生了破坏性的变化,导致了神经细胞的死亡。因此抗氧化剂可能有治疗 AD 的作用,通过消除活性氧或阻止其形成,以延缓、阻止神经细胞的退行性变化。

2.1 银杏叶提取物 (EGb): EGb 在德国已被批准用于痴呆的治疗。EGb 的作用机制可能与多种药理作用有关。其所含的黄酮类成分具有协同抗氧化,清除自由基,增强中枢胆碱能功能,增加脑血流量以及改善脑正常功能代谢等作用。在长达 52 周的双盲试验中,对于患有轻、中度痴呆病人以 120 mg/d 给予治疗,结果在认知量表及用于日常生活和社会行为的评价量表中,EGb 对病人有显著的效果,其药物不良反应与对照组相比未显示有差别<sup>[5]</sup>。

2.2 褪黑激素 (melatonin)<sup>[6]</sup>: 是一种由松果体合成的激素。褪黑激素与人的多种生理功能有关,具有清除活性氧和抗兴奋性神经毒作用。在体外试验中证实褪黑激素可阻止  $\beta$ -淀粉样蛋白 ( $\beta$ -amyloid) 诱导的细胞氧化性损害和细胞内钙离子的增高及经培养的成神经细胞瘤的死亡。随着年龄的增长,体内褪黑激素的含量下降,在 AD 病人中尤为显著。因此应用褪黑激素及其类似物对 AD 的补偿治疗是有根据的,但其疗效尚有待临床的进一步验证。

2.3 金丝桃苷 (hyperin, Hyp): Hyp 系黄酮类化合物,毒性较低,其 ip LD<sub>50</sub> 为 967.3 mg/kg,有多种生物学活性。陈志武<sup>[7]</sup>等用脑缺血再灌模型和跳台试验,研究了 Hyp 对脑缺血再灌损伤的保护作用,结果表明,在小鼠脑缺血再灌模型上, Hyp (50~100

mg/kg, ip) 可显著地抑制脑组织乳酸脱氢酶 (LDH) 活性的下降; Hyp 在跳台试验中对脑缺血再灌所致小鼠学习记忆功能障碍有明显的改善作用; 在大鼠四血管结扎模型上, Hyp 可显著抑制脑组织中 LDH 超氧化物歧化酶 (SOD) 及谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 活性的降低,减少脑组织脂质过氧化产物——丙二醛 (MDA) 和 NO 的含量增高,并明显促进脑电恢复作用 (EEG), 上述结果提示 Hyp 对脑缺血再灌损伤有显著的保护作用,其机制可能与其抗自由基、抑制 NO 的生成有关。

2.4 五味子酚 (schisanhenol, Sal): Sal 是从中药红花五味子中提取的一种活性成分,其抗氧化作用已被许多实验证明,李莉<sup>[8]</sup>等以 Fe<sup>2+</sup>-半胱氨酸 (Cys) 为氧自由基生成系统,在体外模仿脑出血或脑外伤引起的氧自由基损伤的模型,观察五味子酚对 Fe<sup>2+</sup>-Cys 引起的大鼠脑突触体和线粒体损伤的保护作用。结果显示:与 Fe<sup>2+</sup>-Cys 共温孵可使脑突触体和线粒体 MDA 生成量显著增加,线粒体 ATP-ase 活性下降,而预先加入 Sal (10<sup>-6</sup> mol/L) 可抑制 MDA 生成,防止线粒体 ATP-ase 活性下降。Sal 对 Fe<sup>2+</sup>-Cys 引起的线粒体肿胀和膜流动性降低也有明显的保护作用,并能防止 Fe<sup>2+</sup>-Cys 所致线粒体和突触体形态的病理性损伤,以上结果表明 Sal 对氧自由基引起的大鼠脑突触体和线粒体损伤有明显保护作用,可用于延缓衰老,防治老年痴呆症。

## 3 作用于 -N-甲基-D-门冬氨酸 (NMDA) 受体

兴奋性氨基酸 (excitatory amino acid, EAA) 是中枢主要的兴奋性神经递质,通过与相应的受体结合参与中枢神经系统的信息传递。EAA 及其受体主要是 NMDA 受体,在学习记忆、突触可塑性和神经发育中起重要作用。文献<sup>[9]</sup>报道,在老龄小鼠中枢神经系统中,谷氨酸含量降低,同时 NMDA 受体数量也显著减少,且这些变化与突触传递的长时程增加 (LTP) 的减弱呈正相关。

黄皮酰胺 (clausenamamide) 是从黄皮 *Clausena lansium* (Lour.) Skells 叶中提取的有效成分,中国医学科学院药物研究所已经完成它的全合成并用拆分技术分离出了它的对映异构体,已有多种行为学实验证明<sup>[10]</sup>, (-) 黄皮酰胺有明显的促智作用。(-) 黄皮酰胺在体给药后能明显增加 NMDA 受体的密度,促进突触体谷氨酸释放,加强海马脑片上 LTP 的幅度,脑皮层厚度及海马 CA1 区突触数增加,对学习记忆过程有促进作用,其促智作用强于已

在临床广泛应用的脑复康(吡拉西坦)。

#### 4 钙离子拮抗剂

在正常情况下,细胞膜具有将细胞内钙离子泵出细胞外的功能,维持内环境的稳定。当患 AD 时,这一功能受损,使细胞内钙离子超载,造成神经细胞的损伤和凋亡。钙离子拮抗剂可以抑制钙离子的超载,减轻血管的张力,预防血管痉挛,保持组织的活力。有不少研究报道钙离子拮抗剂可以改善学习和记忆功能,延缓认知功能的下降过程,改善 AD 模型动物的行为障碍。

蝙蝠葛苏林碱(daurisoline, Dau)是从中药蝙蝠葛 *Menispermum dauricum* 根中提取的双苄基异喹啉类化合物。药理实验表明,Dau 对小鼠整体缺氧、急性脑缺血和大鼠局灶型脑缺血均有较好的保护作用。其作用机制和其钙拮抗作用和抗 NO 作用有关<sup>[11]</sup>。在 O,O 位引入 2 个乙酰基后,得到乙酰基蝙蝠葛苏林碱(O,O-acetyldaurisoline, Adau),其水溶性增加,同时 Adau 也保留了 Dau 的特征,能抑制突触体 Ca<sup>2+</sup> 的内流。王霆<sup>[12]</sup>等用细胞培养方法和大鼠脑缺血损伤模型,研究了 Adau 对缺血性脑损伤的保护作用。结果表明,Adau 对低钾、高钾 Bay K 8644 及去甲肾上腺素所引起 P<sub>G</sub> 细胞内游离钙浓度增加有抑制作用,其 IC<sub>50</sub> 分别为 (4.63±0.72), (0.15±0.02), (93.7±17.6) 和 (10.0±1.4)

μmol/L。Adau 在整体大鼠双动脉结扎(2.5, 5.0, 10.0 mg/kg, iv)和四动脉结扎(5, 10 mg/kg, iv)模型上,均能降低缺血脑组织脂质过氧化物含量,增加 SOD 活性。

因 AD 的病程是渐进和非可逆的,且病因不明确,因此到目前为止,尚无针对其病因的特效药,绝大部分药物尚处于基础研究及临床试验阶段。已上市的药物也只是对症治疗,还不能对其病程产生影响。中药经过长期的应用实践,证实对 AD 的治疗有一定的优势,采用中西医结合的方法也许会对 AD 的治疗产生重大突破。

#### 参 考 文 献

- 唐希灿. 中国药理学报, 1996, 17: 481
- 薛寿儒, 张正春, 吴爱勤, 等. 中国新药与临床杂志, 1999, 18(4): 198
- 沈丽霞, 张丹参, 张力, 等. 药学报, 1999, 34(6): 405
- 程勇, 宋友华, 傅得兴. 中国临床药理学杂志, 1999, 15(4): 295
- Bars P L, Katz M M, Berman N, et al. JAMA, 1997, 278: 1327
- Pappolla M A, Sos M, Omar R A, et al. JNeurosci, 1997, 17: 1683
- 陈志武, 马传庚, 赵维忠. 药学报, 1998, 33(1): 14
- 李莉, 刘耕陶. 药学报, 1998, 33(2): 81
- 梁发权, 吕宝璋. 中华医学杂志, 1992, 72: 33
- 段文贞, 张均田. 药学报, 1997, 32(4): 259
- 刘景根, 李瑞, 刘国卿, 等. 药学报, 1998, 33(3): 165
- 王霆, 慕海鹰, 刘国卿. 药学报, 1998, 33(4): 241

(1999-11-29收稿)

## 木贼科植物研究概况 I. 化学成分研究

长春医学高等专科学校药系(130031)

白求恩医科大学药学院

李淑惠\* 靳丹虹

李德坤 李平亚 李静

摘要 综述了木贼科植物的化学成分,重点报道近 10 年来国内外学者在本科植物中发现的新化合物。

关键词 木贼科 黄酮 酚酸 硅化物 化学成分

木贼科(*Equisetaceae*)植物仅一属,即木贼属 *Equisetum* L. 约 30 种,除大洋洲外,世界各地均有分布。我国产 9 种,其中长白山地区有 6 种,即问荆 *Equisetum arvense* 木贼 *E. hiemale* 草问荆 *E. pratense* 犬问荆 *E. palustre* 节节草 *E. ramosissimum* 及林问荆 *E. sylvaticum*<sup>[1]</sup>。木贼科为蕨类植物,是古老的一大类群,具有较强的环境适应

能力。我国古代本草中曾记载:“问荆苦平无毒,主治结气瘤痛,上气气急”;“木贼有疏风散热、解肌退翳之功”。近年来,国内外学者对该科多种植物的化学成分和药理活性进行了研究。化学方面研究较多的有问荆、木贼、犬问荆和墨西哥植物 *Equisetum myriochaetum* 等。药理研究显示本科植物具有抗心肌缺血、降血压、降血脂、降血糖、镇痛、保肝及抗肿

\* Address: Li Shuhui, Changchun Junior College of Medicine, Changchun

李淑惠,女,42岁,长春医学高等专科学校药系副主任、副教授,现在白求恩医科大学攻读硕士研究生,主要从事天然药物化学教学及天然药物的研究,发表科研及教学论文 20 余篇。