

知母宁在神经退行性疾病中作用机制的研究进展

冯思同, 张 毅*

北京中医药大学中医学院 解剖学教研室, 北京 102488

摘 要: 知母宁是一种具有 C-糖苷和氧杂蒽酮成分的天然化合物, 具有抗氧化、抗炎性损伤、提高线粒体生物能量和改善认知缺陷等多种生物活性, 可以通过血脑屏障在中枢神经系统中发挥神经保护作用。对知母宁在神经退行性疾病中的作用及机制研究进展进行综述, 以此探究其发挥神经保护作用的潜在分子机制, 为其进一步的研究和应用提供参考。

关键词: 知母宁; 神经退行性疾病; 神经保护作用; 阿尔茨海默病; 帕金森病

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)02-0542-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.02.034

Research progress on mechanism of chinonin in treatment of neurodegenerative diseases

FENG Si-tong, ZHANG Yi

Department of Anatomy, School of Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China

Abstract: Chinonin is a natural compound with C-glycoside and xanthenes, possessing several biological effects, such as anti-oxidation, anti-inflammation, improving mitochondrial bioenergy and ameliorating cognitive deficits. Moreover, chinonin can exert its neuroprotective effect on the central nervous system through the blood-brain barrier. This review discusses the pathophysiological mechanisms of Alzheimer's disease and Parkinson's disease in neurodegenerative diseases, for the purpose of investigating the underlying mechanisms of chinonin in neuroprotection and providing the reference for its further research and application.

Key words: chinonin; neurodegenerative diseases; neuroprotection; Alzheimer's disease; Parkinson's disease

知母宁(chinonin, 2-C- β -D-glucopyranosyl-1,3,6,7-tetrahydroxyxanthone), 又称芒果苷、芒果素, 是一种具有 C-糖苷和氧杂蒽酮成分的天然化合物^[1-2]。最早从漆树科植物芒果 *Mangifera indica* L. 中提取得到, 随后在百合科植物知母 *Anemarrhena asphodeloides* Bunge、鸢尾科植物射干 *Belamcanda chinensis* (L.) DC. 和龙胆科植物龙胆 *Gentiana scabra* Bge. 等多种植物中均发现并提取得到^[2]。知母宁因其结构特征具有抗氧化、抗炎性损伤、增加线粒体生物能量、改善认知缺陷和抗抑郁等多种生物活性^[3-4]。Campos-Esparza 等^[5]研究表明知母宁可以穿过血脑屏障, 对神经元及周围胶质细胞有神经保护作用。阿尔茨海默病和帕金森病是最常见的神经退行性疾病, 以进行性神经元变性和丢失为主要

病理特征。研究发现知母宁对阿尔茨海默病和帕金森病的病理生理学改变有一定的恢复作用^[6-7]。同时知母宁对神经退行性疾病发病过程中的氧化应激、神经炎性损伤和线粒体功能障碍等方面发挥了神经保护作用。本文综述了知母宁在阿尔茨海默病和帕金森病等神经退行性疾病中的相关研究进展, 以探究其发挥神经保护作用的潜在机制和作用靶点。

1 抗氧化作用

由于各种病理因素的作用, 大脑中过多的自由基及氧化产物产生, 而内源性抗氧化系统不能清除大量的氧化产物, 氧化应激随即发生, 损伤神经细胞的 DNA、RNA、蛋白质及脂质双分子层等^[8-10]。阿尔茨海默病和帕金森病的典型病理改变包括淀粉样- β 肽(A β)聚集、Tau 蛋白过度磷酸化和 α -突触

收稿日期: 2019-09-10

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81473376); 北京中医药大学科研纵向发展基金项目(2019-ZXFZJJ-074)

作者简介: 冯思同, 女, 硕士研究生, 研究方向为中医药治疗帕金森病的机制研究。Tel: 18811360195 E-mail: fengst1218@163.com

*通信作者 张 毅, 男, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为中医药治疗帕金森病的机制研究。Tel: (010)64286675 E-mail: yzhang@bucm.edu.cn

核蛋白积聚,致使神经元和突触损伤以及选择性变性^[11-12]。研究发现 A β 、Tau 和 α -突触核蛋白与神经元中发生的氧化应激密切相关,如 A β 可能作用于线粒体呼吸链,影响其复合物活性从而生成活性氧(ROS),ROS 的生成则加快 A β 的形成和积聚^[13-14]。

在阿尔茨海默病发病早期阶段发现患者脑脊液中蛋白质羰基化是氧化应激发生的主要标志之一,Alberdi 等^[15]研究发现知母宁可以降低蛋白质羰基化水平,增强神经元的抗氧化能力。抗氧化作用是知母宁最重要的药理作用之一,其具有的儿茶酚结构可以清除 ROS 产生的氧自由基,从而减少 ROS 的生成以及氧化应激的发生^[7,16]。细胞内的游离铁也参与了过氧化氢转化成氧自由基的过程,阿尔茨海默病和帕金森病患者大脑中铁离子水平升高,表明了氧化应激的发生^[17-18]。知母宁具有的铁螯合特性可以阻止过氧化氢生成、降低细胞内一氧化氮(NO)水平,从而减少神经细胞的氧化损伤^[16,19]。在人神经母细胞瘤 IMR-32 细胞中,知母宁通过清除自由基和形成铁螯合物来阻止脂质过氧化的发生,并降低胞质内钙离子水平^[20]。除了降低氧化产物外,知母宁还可以激活谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、谷胱甘肽-S-转移酶(GST)等内源性抗氧化酶,提升神经细胞的抗氧化能力^[21-23]。知母宁可以抑制由线粒体通透性转换孔道(MPTP)诱导的小鼠神经母细胞瘤 N2A 细胞和鼠嗜铬细胞瘤 PC12 细胞内 ROS 水平,并恢复还原型谷胱甘肽(GSH)、超氧化物歧化酶(SOD)和过氧化氢酶(CAT)等抗氧化物水平^[24]。

谷氨酸是主要的兴奋性神经递质之一,神经元间大量谷氨酸过度激活谷氨酸受体,导致细胞内钙超载、ROS 增多和氧化损伤,最后促进神经变性和细胞死亡^[25-26]。谷氨酸受体激活后可以产生 ROS,ROS 可以逆转线粒体膜上的钠-钙交换体功能,导致胞质内钙超载,而知母宁等酚类物质可以恢复钠-钙交换体功能,阻碍谷氨酸作用于线粒体后发生氧化应激、钙超载和自噬等病理生理过程^[27]。在体外实验中发现知母宁通过抑制谷氨酸受体,减少细胞钙离子(Ca²⁺)内流、抑制自由基产生,从而恢复蛋白激酶 B(Akt)磷酸化、维持胞质中 Bax 和细胞外信号调节蛋白激酶(ERK)水平,减少氧化应激的发生^[5]。此外,单胺氧化酶(MAO)可以促使多巴胺、5-羟色胺和去甲肾上腺素等单胺类神经递质分解产生过氧化氢,过氧化氢与 Fe²⁺相互作用生

成氧自由基导致脂质过氧化,促使磷脂酶 C 激活,调控钙离子依赖性通道和钙泵^[28]。研究发现知母宁可以抑制 MAO 活性,减少过氧化氢的生成以及氧化应激的发生^[29-30]。

2 抗炎作用

氧化应激在神经退行性疾病病理改变过程中具有重要作用,而神经炎症同样参与并促进了其病理生理改变,如 A β 和 α -突触核蛋白不仅可以刺激 ROS 和 NO 生成,而且能激活小胶质细胞和星形胶质细胞,进而分泌大量的炎性细胞因子,促进神经炎症反应的发生^[13,31]。虽然知母宁可以抑制小胶质细胞的激活,但是对星形胶质细胞的作用较小,并且未降低 APP/PS1 小鼠皮质及海马区域的 A β 水平^[32]。在阿尔茨海默病尸检病例中发现 A β 可以结合胶质细胞表面的免疫受体,激活后的胶质细胞积聚在 A β 形成的淀粉样斑块周围,表明 A β 可能是激活胶质细胞的重要因素之一^[33]。在阿尔茨海默病发病早期阶段激活的小胶质细胞发挥清除 A β 的免疫作用,而疾病后期抗炎因子无法防御大量分泌的炎性细胞因子,从而在神经系统中形成炎症环境,加剧神经元及周围细胞损伤和死亡^[34]。

ROS 同样参与了小胶质细胞和星形胶质细胞的激活,后者分泌的炎性细胞因子则促进 ROS 生成^[9]。白细胞介素-1 β (IL-1 β)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)是胶质细胞激活后分泌的常见细胞因子,在体外研究中发现 IL-1 β 和 TNF- α 可调控细胞内外的谷氨酸水平,而细胞内谷氨酸水平升高可以诱发神经细胞死亡^[35]。而谷氨酸可以诱发 Ca²⁺依赖性蛋白酶和细胞因子表达,例如诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和 IL-1 β ,同时激活 NF- κ B 转录,NF- κ B 激活后则增加 iNOS 和环氧合酶-2(COX-2)表达水平,导致炎性细胞因子水平进一步升高^[36]。研究发现低剂量的知母宁可以抑制关键因子 NF- κ B 基因表达,降低 IL-1、IL-1 β 和 TNF- α 等炎性细胞因子水平^[37-38]。在慢性应激模型中,知母宁可以降低 iNOS 和 COX-2 表达水平,减少 NO 以及前列腺素 E₂(PGE₂)的产生,这可能与降低 NF- κ B 活性有关^[39]。单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)可以诱导胶质细胞活化和促进炎症反应,这可能是激活小胶质细胞分泌 IL-1 β 和 TNF- α 等细胞因子的关键因子。在脑损伤大鼠模型中证明了知母宁可以降低 MCP-1 表达水平,阻止小胶质细胞的激活并分泌炎性细胞因子,达到抗炎目的^[40]。

3 提高线粒体生物能量

在大脑中需要消耗大量的氧和葡萄糖为神经元及其支持细胞提供能量,而提供的能量大多来源于线粒体,线粒体是 ROS 生成的主要场所,在神经退行性疾病中,线粒体呼吸链复合物损伤以及参与三羧酸循环的关键酶活性降低可能继发于氧化应激的发生,ROS 及氧化产物可以使线粒体呼吸链以及线粒体 DNA 发生结构和功能改变,ATP 生成减少,使神经细胞进一步功能紊乱并诱导自噬途径^[41-42]。此外,ROS 可以诱发线粒体内钙离子水平升高,造成线粒体膜电位紊乱,激活神经元凋亡途径^[43]。而 A β 、Tau 和 α -突触核蛋白可以损伤线粒体呼吸链上的复合物活性和氧化磷酸化系统,造成细胞内蛋白酶活性降低,无法清除 A β 、Tau 和 α -突触核蛋白,形成病理性沉积^[44]。由于 A β 和 α -突触核蛋白等沉积与线粒体膜蛋白相互作用,影响钙依赖性通道,导致线粒体膜电位紊乱,进一步发生细胞凋亡^[45]。知母宁作为天然的多酚化合物,不仅可以清除由线粒体产生的 ROS,而且可以阻止 Ca²⁺内流,减少氧化应激的发生,恢复线粒体生物能量来保护神经细胞^[15]。知母宁可以激活三羧酸循环中的关键限速酶丙酮酸脱氢酶,改善氧化损伤、提高生物能量合成和维持线粒体膜电位^[46]。

研究发现 A β 可能通过激活谷氨酸受体使钙离子内流,造成线粒体膜电位紊乱以及钙稳态破坏,从而发生线粒体功能损伤^[47]。谷氨酸受体激活后诱发神经兴奋性毒性作用,其引起的 Ca²⁺大量内流可以激活 NF- κ B 信号通路并活化神经元内的钙蛋白酶,后者调控细胞死亡以及凋亡,知母宁可能通过抑制谷氨酸受体,减少钙内流,来维持线粒体膜电位和线粒体形态,并且下调钙蛋白酶活性,降低胞质内 Bax 水平和抑制 NF- κ B 转录,发挥其神经保护作用^[5]。尽管知母宁对神经细胞内线粒体功能的保护作用尚未阐明,但是在体外研究中发现知母宁可能激活 AMP-活化蛋白激酶 (AMPK),调控过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子-1 α (PGC-1 α) 转录,提高细胞中 NAD⁺水平和 AMP/ATP,从而恢复线粒体生物能量^[48]。

4 提高认知和记忆能力

阿尔茨海默病患者通常表现为认知和记忆功能降低,涉及到的病理生理机制十分复杂。大脑纹状体中多巴胺能、胆碱能、5-羟色胺能、 γ -氨基丁酸能系统与学习、记忆功能相关^[45]。多巴胺、去甲肾

上腺素、乙酰胆碱和 5-羟色胺是中枢神经系统中重要的神经递质,作用于相应的神经元发挥效应,参与短期及长期记忆的形成^[49]。此外,氧化应激、神经炎症、神经元损伤和突触功能降低等一系列病理生理改变均影响认知和记忆功能。研究表明知母宁可能通过抑制乙酰胆碱酯酶活性或激活胆碱能受体来提高海马胆碱能,同时减少 TNF- α 、NF- κ B 等细胞因子的激活抑制神经炎症,以及清除 ROS 物质,降低氧化应激的发生,从而改善海马中胆碱能降低造成的长期记忆缺失^[50-51]。实验发现长期暴露在含铝的环境中可以对大脑产生神经毒性,并且铝离子 (Al³⁺) 在大脑海马中积聚造成人类和动物的记忆和认知功能障碍,这与阿尔茨海默病中痴呆症状的表现类似,知母宁通过抑制乙酰胆碱酯酶活性和减少炎性细胞因子来增强认知和空间记忆能力^[52-53]。

微管相关蛋白 Tau 持续性磷酸化可以损伤神经细胞,造成认知和记忆功能下降,并且与 A β 沉积有关,研究表明由 A β 寡聚体引起的钙超载以及活化的钙蛋白酶参与 Tau 磷酸化的过程,同时糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β) 和细胞周期依赖性蛋白激酶-5 (CDK-5) 等磷酸化激酶也使 Tau 蛋白磷酸化^[54]。然而,在新事物辨别测试和 Morris 水迷宫实验中发现知母宁显著提高了 APP/PS1 小鼠的空间记忆和认知能力,虽然对大脑海马中淀粉样斑块没有影响,但大脑 Tau 蛋白磷酸化水平降低,抑制了由 Tau 蛋白组成的神经纤维缠结的形成过程,从而保护了神经突触结构和功能,表明阿尔茨海默病患者认知和记忆能力下降可能与 Tau 蛋白磷酸化沉积有关^[32]。

神经生长因子 (NGF) 是神经细胞的重要保护性因子之一,在阿尔茨海默病病例中发现大脑胆碱能神经细胞中 NGF 水平降低,伴随着乙酰胆碱含量减少,皮质及海马区域神经元功能减退甚至变性,导致认知和记忆功能下降,可能是阿尔茨海默病发病的重要原因之一^[55]。给予 AD11 小鼠一定剂量的 NGF,可以提高小鼠的记忆能力。研究表明尽管知母宁可以促进人类胶质瘤细胞分泌 NGF,但是没有观察到 NGF 水平升高从而使细胞增殖,此外,TNF- α 可能促进人类胶质瘤细胞合成和分泌 NGF,保护神经突触来维持学习和记忆功能,然而低剂量的知母宁可以通过 NF- κ B 信号通路来降低 TNF- α 水平,知母宁对 NGF 及 TNF- α 的作用可能与实验中知母宁的不同剂量有关^[29]。因此,知母宁提高认知和记忆能力的具体机制仍需进一步的实验研究。

5 抗焦虑、抗抑郁

焦虑和抑郁是阿尔茨海默病和帕金森病的神经精神症状之一，在抑郁或焦虑患者脑脊液中发现 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等炎性细胞因子水平升高，表明焦虑和抑郁可能与神经炎症的发生有关^[56-57]。并且持续给动物模型大脑中注射 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等促炎性细胞因子会产生类似抑郁症状的行为和表现^[58]。研究表明知母宁可能通过抑制 NF- κ B 的激活来降低 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等炎性细胞因子水平，从而改善焦虑抑郁行为^[37]。此外，Nod 样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎性体激活后可以活化 Caspase-1 和调控 IL-1 β 释放，与焦虑和抑郁症状的出现密切相关^[59]。

氧化应激和线粒体功能障碍可能也参与了 NLRP3 炎性体的激活，研究发现当线粒体呼吸链上复合物的活性被抑制时，线粒体产生了大量的 ROS，从而增加了线粒体外膜的通透性，释放 ROS，进一步激活 NLRP3 炎性体，并且观察到激活的 NLRP3 炎性体可以定位在线粒体生物膜上，诱发与线粒体功能障碍有关的细胞凋亡途径^[60]。虽然 ROS 是作用于 NLRP3 炎性体的上游关键因子，但是吞噬小体和酸性环境也参与了 NLRP3 炎性体的激活，研究发现使用 ROS 抑制剂通过阻断炎性细胞因子信号通路可以抑制 NLRP3 炎性体的活性，然而结果表示抑制 ROS 的生成可以阻止 NLRP3 炎性体表达，但不能阻断 NLRP3 炎性体的活化^[61]。这些研

究结果说明了细胞内多种因素参与了 NLRP3 炎性体激活的过程，NLRP3 炎性体/Caspase-1/IL-1 β 通路可能是氧化应激、神经炎症反应、线粒体功能障碍等多种病理生理机制共同通路上的关键通路之一，并且与神经退行性疾病的相关病理改变密切相关，如参与淀粉样斑块和路易小体的形成。注射了脂多糖的小鼠在旷场实验、悬尾实验和强迫游泳实验中表现出了明显的焦虑和抑郁行为，并且在大脑海马区域中 IL-1 β 、TNF- α 等炎性细胞因子水平明显升高，NLRP3 炎性体活性增加且 Caspase-1 激活，而知母宁能够剂量依赖性地抑制 NLRP3 炎性体的表达，抑制 Caspase-1 活化以及降低 IL-1 β 、TNF- α 等炎性细胞因子水平，发挥其抗焦虑和抑郁作用^[62]。

6 结语

神经退行性疾病中的多种发病机制相互影响，知母宁具有的抗氧化、抗炎以及增加线粒体生物能量等生物活性可能影响发病过程的中心环节来保护神经细胞（图 1 和表 1）。虽然神经退行性疾病的病因及发病机制尚未阐明，但是氧化应激、线粒体功能障碍、神经炎症、细胞凋亡等病理生理改变被发现存在于多种神经退行性疾病中，这些病理生理机制共同参与并且促进了神经细胞退行性改变。多条信号通路参与了氧化应激、神经炎症和线粒体功能障碍等病理生理改变，并且这些信号通路之间互相影响。如 ROS 不仅参与氧化应激的发生，而且激活 NLRP3 炎性体/Caspase-1/IL-1 β 通路，促进神经炎

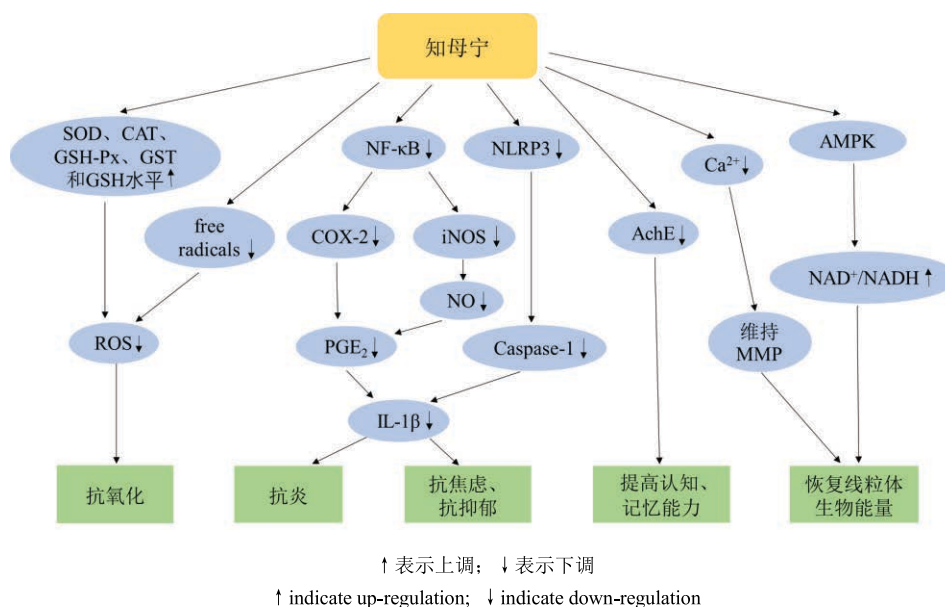


图 1 知母宁在神经退行性疾病中的作用机制

Fig. 1 Mechanisms of chinonin in neurodegenerative diseases

表 1 知母宁在神经退行性疾病相关研究中的药理作用

Table 1 Pharmacological effects of chinonin in neurodegenerative diseases

药理作用	体内/体外	实验对象	知母宁剂量	实验结果	参考文献
抗氧化	体外	皮层神经元	100 nmol·L ⁻¹	ROS 水平下降, SOD、CAT 水平升高	5
		皮层神经元	1 μmol·L ⁻¹	ROS 水平下降, SOD、CAT 水平升高	15
		皮层神经元	25 mg·mL ⁻¹	ROS 水平下降	16
		皮层神经元	100 nmol·L ⁻¹	ROS 水平下降	27
		中脑神经元	30、100 μmol·L ⁻¹	NO ₂ ⁻ 水平下降	19
		IMR-32 细胞	10 μmol·L ⁻¹	ROS、Nrf-2 水平下降	20
		N2A 细胞	20 μg·mL ⁻¹	ROS 水平下降	24
		OF1 小鼠	50 mg·kg ⁻¹	蛋白巯基氧化水平降低	21
抗炎	体内	SD 大鼠	15、30、60 mg·kg ⁻¹	SOD、GSH 水平下降, MDA 水平升高	22
		Wistar 大鼠	30、60 mg·kg ⁻¹	IL-1β、TNF-α 和 iNOS 水平下降, IκBα 表达水平升高	39
		SHR 大鼠	10、20、40 mg·kg ⁻¹	IL-6 和 TNF-α 水平下降	40
提高线粒体生物能量	体外	皮层原代神经元	1 μmol·L ⁻¹	恢复线粒体膜电位	15
提高认知、记忆能力	体内	ICR 小鼠	10、20、40 mg·kg ⁻¹	胆碱酯酶活性降低, 乙酰胆碱含量升高	51
		Swiss Albino 小鼠	10、20、40 mg·kg ⁻¹	胆碱酯酶活性降低	50
		Swiss Albino 小鼠	40 mg·kg ⁻¹	BDNF 水平升高	52
		Wistar 大鼠	10、50、100 mg·kg ⁻¹	认知记忆能力提高	29
抗焦虑/抗抑郁	体内	ICR 小鼠	20、40 mg·kg ⁻¹	皮质酮、NLRP3 水平降低	62

症和细胞凋亡的发生。同时 Aβ、Tau 和 α-突触核蛋白等特定病理蛋白的发现为研究神经退行性疾病的发病机制带来了新的方向。在体内实验中发现了知母宁可以提高 APP/PS1 小鼠的认知和记忆功能。目前研究表明知母宁具有抗神经退行性改变的潜力, 然而, 知母宁在神经退行性疾病动物模型中的效用需要大量的研究以明确其抗神经退行性病变的具体机制。知母宁的多重生物作用不仅在一定程度上防御了氧化损伤、炎症反应和线粒体功能障碍等病理生理改变, 而且可能对病理蛋白的积聚和沉积有一定的作用, 但是仍需进一步研究知母宁作用的具体分子机制, 以期为临床治疗提供参考。

参考文献

- [1] 姚风艳, 孙连娜. 芒果苷药理作用及其结构修饰的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(12): 248-252.
- [2] Matkowskia A, Kus P, Góralskaa E, *et al.* Mangiferin—A bioactive xanthonoid, not only from mango and not just antioxidant [J]. *Med Chem*, 2013, doi: 10.2174/138955713804999838.
- [3] Benard O, Chi Y. Medicinal properties of mangiferin, structural features, derivative synthesis, pharmacokinetics and biological activities [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2015, 15(7): 582-594.
- [4] 胡文姬, 李学坚, 刘布鸣, 等. 芒果苷元研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(11): 2759-2763.
- [5] Campos-Esparza M R, Sánchez-Gómez M V, Matute C. Molecular mechanisms of neuroprotection by two natural antioxidant polyphenols [J]. *Cell Calcium*, 2009, 45(4): 358-368.
- [6] Feng G, Zhang Z, Bao Q, *et al.* Protective effect of chinonin in MPTP-induced C57BL/6 mouse model of Parkinson's disease [J]. *Biol Pharm Bull*, 2014, 37(8): 1301-1307.
- [7] Darvesh A S, Carroll R T, Bishayee A, *et al.* Oxidative stress and Alzheimer's disease: Dietary polyphenols as potential therapeutic agents [J]. *Exp Rev Neurother*, 2014, 10(5): 729-745.
- [8] Halliwell B. Oxidative stress and neurodegeneration: Where are we now? [J]. *J Neurochem*, 2006, 97(6): 1634-1658.
- [9] Reynolds A, Laurie C, Mosley R L, *et al.* Oxidative stress and the pathogenesis of neurodegenerative disorders [J]. *Inter Rev Neurobiol*, 2007, doi: 10.1016/S0074-7742(07)82016-2.
- [10] Praticò D. Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's

- disease: A reappraisal [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2008, 29(12): 609-615.
- [11] Serrano-Pozo A, Frosch M P, Masliah E, *et al.* Neuropathological alterations in Alzheimer disease [J]. *CSH Perspect Med*, 2011, 1(1): a6189.
- [12] 沈 杨, 张 琦, 赵佳奇, 等. 阿尔兹海默病与帕金森病共性病理机制研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(2): 319-322.
- [13] Wojsiat J, Zoltowska K M, Laskowska-Kaszub K, *et al.* Oxidant/antioxidant imbalance in Alzheimer's disease: Therapeutic and diagnostic prospects [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, doi: 10.1155/2018/6435861.
- [14] Danielson S R, Andersen J K. Oxidative and nitrative protein modifications in Parkinson's disease [J]. *Free Rad Biol Med*, 2008, 44(10): 1787-1794.
- [15] Alberdi E, Sánchez-Gómez M V, Ruiz A, *et al.* Mangiferin and morin attenuate oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and neurocytotoxicity, induced by amyloid beta oligomers [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, doi: 10.1155/2018/2856063.
- [16] Lemus-Molina Y, Sánchez-Gómez M V, Delgado-Hernández R, *et al.* *Mangifera indica* L. extract attenuates glutamate-induced neurotoxicity on rat cortical neurons [J]. *Neuro Toxicol*, 2009, 30(6): 1053-1058.
- [17] 李燕新, 郝延磊, 杨 燕, 等. 铁死亡在神经系统疾病中的研究进展 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2018, 35(8): 762-765.
- [18] Hare D J, Double K L. Iron and dopamine: A toxic couple [J]. *Brain*, 2016, 139(4): 1026-1035.
- [19] Rao V S, Carvalho A C, Trevisan M T, *et al.* Mangiferin ameliorates 6-hydroxydopamine-induced cytotoxicity and oxidative stress in ketamine model of schizophrenia [J]. *Pharmacol Rep*, 2012, 64(4): 848-856.
- [20] Das S, Nageshwar Rao B, Satish Rao B S. Mangiferin attenuates methylmercury induced cytotoxicity against IMR-32, human neuroblastoma cells by the inhibition of oxidative stress and free radical scavenging potential [J]. *Chem-Biol Interact*, 2011, 193(2): 129-140.
- [21] Sánchez G M, Re L, Giuliani A, *et al.* Protective effects of *Mangifera indica* L. extract, mangiferin and selected antioxidants against TPA-induced biomolecules oxidation and peritoneal macrophage activation in mice [J]. *Pharmacol Res*, 2000, 42(6): 565-573.
- [22] Liu Y, Zhu X, Yang Q, *et al.* Suppression of methylglyoxal hyperactivity by mangiferin can prevent diabetes-associated cognitive decline in rats [J]. *Psychopharmacology*, 2013, 228(4): 585-594.
- [23] 黄 云, 胡文姬, 李学坚, 等. 芒果苷近 10 年研究进展 [J]. *中药药理与临床*, 2015, 31(1): 269-274.
- [24] Amazzal L, Lapôtre A, Quignon F, *et al.* Mangiferin protects against 1-methyl-4-phenylpyridinium toxicity mediated by oxidative stress in N2A cells [J]. *Neurosci Lett*, 2007, 418(2): 159-164.
- [25] Prentice H, Modi J P, Wu J. Mechanisms of neuronal protection against excitotoxicity, endoplasmic reticulum stress, and mitochondrial dysfunction in stroke and neurodegenerative diseases [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, doi: 10.1155/2015/964518.
- [26] 薛小燕, 郭小华, 李 敏, 等. 神经退行性疾病发病机制研究进展 [J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(11): 3149-3152.
- [27] Gottlieb M, Leal-Campanario R, Campos-Esparza M R, *et al.* Neuroprotection by two polyphenols following excitotoxicity and experimental ischemia [J]. *Neurobiol Dis*, 2006, 23(2): 374-386.
- [28] Vaarmann A, Gandhi S, Abramov A Y. Dopamine induces Ca^{2+} signaling in astrocytes through reactive oxygen species generated by monoamine oxidase [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(32): 25018-25023.
- [29] Pardo A G L, Maurmann N, Reolon G K, *et al.* Mangiferin, a naturally occurring glucosylxanthone improves long-term object recognition memory in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 635(1/3): 124-128.
- [30] Tomic M, Tovilovic G, Butorovic B, *et al.* Neuropharmacological evaluation of diethylether extract and xanthenes of [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2005, 81(3): 535-542.
- [31] Baufeld C, O Loughlin E, Calcagno N, *et al.* Differential contribution of microglia and monocytes in neurodegenerative diseases [J]. *J Neural Transm*, 2018, 125(5): 809-826.
- [32] Infante-Garcia C, Ramos-Rodriguez J J, Delgado-Olmos I, *et al.* Long-term mangiferin extract treatment improves central pathology and cognitive deficits in APP/PS1 mice [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(6): 4696-4704.
- [33] Heneka M T, Carson M J, Khoury J E, *et al.* Neuroinflammation in Alzheimer's disease [J]. *Lancet Neurol*, 2015, 4(14): 388-405.
- [34] 王 丁, 张海波, 宫 平, 等. 小胶质细胞在阿尔茨海默病中的作用及机制 [J]. *中国新药杂志*, 2018, 27(10): 1144-1148.
- [35] Ye L, Huang Y, Zhao L, *et al.* IL-1 β and TNF- α induce neurotoxicity through glutamate production: A potential role for neuronal glutaminase [J]. *J Neurochem*, 2013, 125(6): 897-908.
- [36] García-Bueno B, Caso J R, Leza J C. Stress as a neuroinflammatory condition in brain: Damaging and

- protective mechanisms [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2008, 32(6): 1136-1151.
- [37] Leiro J, Arranz J A, Yáñez M, *et al*. Expression profiles of genes involved in the mouse nuclear factor-kappa B signal transduction pathway are modulated by mangiferin [J]. *Inter Immunopharmacol*, 2004, 4(6): 763-778.
- [38] 刘颖, 候小涛, 姜民, 等. 复方芒果叶抗炎物质筛选和作用机制研究 [J]. 中草药, 2017, 48(18): 3760-3768.
- [39] Márquez L, García-Bueno B, Madrigal J L M, *et al*. Mangiferin decreases inflammation and oxidative damage in rat brain after stress [J]. *Eur J Nutr*, 2012, 51(6): 729-739.
- [40] 胡小勤, 邓家刚, 杜正彩, 等. 芒果苷对自发性高血压大鼠脑组织炎症损伤的保护作用 [J]. 中成药, 2017, 39(6): 1126-1133.
- [41] Yankner B A, Lu T, Loerch P. The Aging Brain [J]. *Annu Rev Pathol*, 2008, 3(1): 41-66.
- [42] 彭琼, 赵思旭, 邓雯娟, 等. 线粒体未折叠蛋白反应对 A β 蛋白聚集毒性的影响 [J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2017, 38(4): 481-488.
- [43] 龚晴丽, 李雪, 鲁严. 氧化应激相关性疾病中线粒体机制的研究进展 [J]. 中国细胞生物学学报, 2013, 35(10): 1540-1545.
- [44] Golpich M, Amini E, Mohamed Z, *et al*. Mitochondrial dysfunction and biogenesis in neurodegenerative diseases: Pathogenesis and treatment [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2017, 23(1): 5-22.
- [45] Prado-Alcalá R A, Ruiloba M I, Rubio L, *et al*. Regional infusions of serotonin into the striatum and memory consolidation [J]. *Synapse*, 2003, 47(3): 169-175.
- [46] Apontes P, Liu Z, Su K, *et al*. Mangiferin stimulates carbohydrate oxidation and protects against metabolic disorders induced by high-fat diets [J]. *Diabetes*, 2014, 11(63): 3626-3636.
- [47] Alberdi E, Sánchez-Gómez M V, Cavaliere F, *et al*. Amyloid- β oligomers induce Ca²⁺ dysregulation and neuronal death through activation of ionotropic glutamate receptors [J]. *Cell Calcium*, 2010, 3(47): 264-272.
- [48] Niu Y, Li S, Na L, *et al*. Mangiferin decreases plasma free fatty acids through promoting its catabolism in liver by activation of AMPK [J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e30782.
- [49] Canal C E, Chang Q, Gold P E. Amnesia produced by altered release of neurotransmitters after intraamygdala injections of a protein synthesis inhibitor [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(30): 12500-12505.
- [50] Biradar S M, Joshi H, Chheda T K. Neuropharmacological effect of mangiferin on brain cholinesterase and brain biogenic amines in the management of Alzheimer's disease [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 683(1/3): 140-147.
- [51] Jung K, Lee B, Han S J, *et al*. Mangiferin ameliorates scopolamine-induced learning deficits in mice [J]. *Biol Pharm Bull*, 2009, 32(2): 242-246.
- [52] Kasbe P, Jangra A, Lahkar M. Mangiferin ameliorates aluminium chloride-induced cognitive dysfunction via alleviation of hippocampal oxido-nitrosative stress, proinflammatory cytokines and acetylcholinesterase [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2015, doi: 10.1016/j.jtemb.2015.04.002.
- [53] Abdel-Aal R A, Assi A A, Kostandy B B. Rivastigmine reverses aluminum-induced behavioral changes in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 659(2/3): 169-176.
- [54] 郭小岚, 孙悦, 时政. 阿尔茨海默病中靶向 β -淀粉样蛋白药物的研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27(12): 1364-1371.
- [55] 范鹏涛, 周柏玉, 张龙梅, 等. 神经营养因子及其在神经退行性疾病中的作用 [J]. 神经解剖学杂志, 2018, 34(2): 278-282.
- [56] Schrag A, Taddei R N. Depression and anxiety in Parkinson's disease [J]. *Int Rev Neurobiol*, 2017, doi: 10.1016/bs.im.2017.05.024.
- [57] Novais F, Starkstein S. Phenomenology of depression in Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 47(4): 845-855.
- [58] Sukoff Rizzo S J, Neal S J, Hughes Z A, *et al*. Evidence for sustained elevation of IL-6 in the CNS as a key contributor of depressive-like phenotypes [J]. *Transl Psychiat*, 2012, 2(12): e199.
- [59] Iwata M, Ota K T, Duman R S. The inflammasome: Pathways linking psychological stress, depression, and systemic illnesses [J]. *Brain Behav Immun*, 2013, doi: 10.1016/j.bbi.2012.12.008.
- [60] Zhou R, Yazdi A S, Menu P, *et al*. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation [J]. *Nature*, 2010, 469(7329): 221-225.
- [61] Bauernfeind F, Bartok E, Rieger A, *et al*. Cutting edge: Reactive oxygen species inhibitors block priming, but not activation, of the NLRP3 inflammasome [J]. *J Immunol*, 2011, 187(2): 613-617.
- [62] Cao C, Su M, Zhou F. Mangiferin inhibits hippocampal NLRP3 inflammasome and exerts antidepressant effects in a chronic mild stress mice model [J]. *Behav Pharmacol*, 2017, 28(5): 356-364.