

松果菊苷治疗神经系统疾病作用机制的研究进展

冯茜¹, 董波², 杨旭红^{3*}

1. 成都中医药大学, 四川 成都 611137

2. 成都市第七中学校, 四川 成都 610095

3. 成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610072

摘要: 松果菊苷是从肉苁蓉 *Cistanches Herba*、玄参 *Scrophulariae Radix*、地黄 *Rehmanniae Radix* 等中药中提取的一种苯乙醇苷类化合物, 也是肉苁蓉的关键质量指标成分, 具有显著的抗炎、抗氧化、神经保护等药理活性。松果菊苷对于神经系统疾病的治疗价值已得到众多基础研究的证实, 临床运用潜力巨大。通过对松果菊苷治疗帕金森病、阿尔茨海默病、认知障碍、血管性痴呆等神经系统疾病的药理作用进行归纳, 总结其治疗神经系统疾病的可能作用机制, 以期为进一步探索松果菊苷的后续研究提供参考, 为神经系统疾病治疗药物的开发提供理论依据。

关键词: 松果菊苷; 神经系统疾病; 神经退行性疾病; 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(2023)05-1654-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.05.031

Research progress on mechanisms of echinacoside in treatment of neurological diseases

FENG Qian¹, DONG Bo², YANG Xu-hong³

1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

2. Chengdu No.7 High School, Chengdu 610095, China

3. Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China

Abstract: Echinacoside is a phenylethanolic glycoside from *Cistanches Herba*, *Scrophulariae Radix*, and *Rehmanniae Radix*, which is also a key indicator component of *Cistanches Herba*. The therapeutic potential of echinacoside for neurological diseases has been confirmed by numerous studies due to its extensive anti-inflammatory, antioxidant, and neuroprotective activities. In this paper, the pharmacological effects of echinacoside in treatment of Parkinson's disease, Alzheimer's disease, cognitive impairment, vascular dementia, and other neurological diseases were systematically reviewed, and the mechanisms of echinacoside in treating neurological diseases were summarized as much as possible, which hoping to provide a reference for the in-depth exploration of echinacoside and a theoretical basis for the development of therapeutic drugs for neurological diseases.

Key words: echinacoside; neurological diseases; mechanism; Alzheimer's disease; Parkinson's disease

神经系统疾病如神经退行性疾病等已成为我国医疗卫生体系中的重要问题。神经退行性疾病包括阿尔茨海默病、帕金森病、血管性痴呆、认知障碍、肌萎缩侧索硬化症等病症, 是以神经元受损、变性, 异常蛋白质堆积为主要病理特征的年龄相关性疾病^[1]。随着老龄化进程的不断推进, 神经退行性疾病已成为我国乃至全世界死亡率增长的重要

原因^[2]。此外, 脑卒中、抑郁症、癫痫等神经系统疾病同样威胁着患者健康及生命安全。然而, 缺乏阻滞或逆转神经元损伤进展的治疗策略使得神经退行性疾病在内的诸多神经系统疾病临床治疗现状欠佳^[3]。因此, 迫切需要探索更为安全有效的新型神经保护药物。

松果菊苷是一种苯乙醇苷类化合物, 最早在紫

收稿日期: 2022-09-18

基金项目: 四川省中药管理局资助项目 (2012-E-048); 四川省教育厅资助项目自然科学重点 (14ZA0080)

作者简介: 冯茜 (1995—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中西医结合临床医学。Tel: 18408284156 E-mail: fengqian@stu.cdutcm.edu.cn

*通信作者: 杨旭红 (1973—), 男, 博士, 教授, 从事于神经内科研究。Tel: 13881827892 E-mail: xuhong7506@163.com

雏菊的根茎中发现。目前, 松果菊苷已在肉苁蓉 *Cistanches Herba*、玄参 *Scrophulariae Radix*、地黄 *Rehmanniae Radix* 等中药中得到表征,《中国药典》2020 年版也将其作为肉苁蓉的质量控制指标。在管花肉苁蓉中, 松果菊苷的含量高达 30%, 被证明是肉苁蓉的重要有效成分^[4-5]。研究表明, 松果菊苷具有神经保护、抗炎、抗氧化、抗病毒、心脏活性等广泛的药理活性^[6], 且松果菊苷可穿过血脑屏障, 提示其在神经系统疾病的治疗中具有临床运用潜力^[7]。迄今为止, 大量基础研究已证实松果菊苷在帕金森病、阿尔茨海默病、认知障碍等神经系统疾病中具有显著的治疗作用。因此, 本文对松果菊苷治疗神经系统疾病的作用及机制进行综述, 以期对松果菊苷的深入研究提供理论基础, 并为神经系统疾病治疗药物的开发提供一定依据。

1 帕金森病

帕金森病主要波及患者的运动系统, 临床表现为肢体震颤、僵硬、行走困难、自主神经功能障碍及晚期认知能力下降, 是继阿尔茨海默病的第 2 大神经退行性疾病^[8]。中脑黑质致密部多巴胺能神经元丢失和 α -突触核蛋白堆积是帕金森病的主要病理特征, 其发生可能与神经炎症、氧化应激、线粒体功能受损、神经营养因子丧失等因素有关^[9]。松果菊苷对帕金森病的治疗潜力尤其受到关注, 涉及多个病理机制。

1.1 调节神经炎症

促炎因子释放导致过度神经炎症, 小胶质细胞和星形胶质细胞被激活, 促炎因子再度释放, 损伤黑质致密部多巴胺能神经元, 导致多巴胺能神经元退化, 是帕金森病的重要病理特征。Liang 等^[10]利用 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP) 诱导的小鼠亚急性帕金森病模型, 发现松果菊苷通过激活细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 通路, 抑制小胶质细胞及星形胶质细胞活化, 降低肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、 γ 干扰素水平, 改善神经炎症, 减少多巴胺能神经元凋亡。同样, 在 MPTP 诱导的小鼠帕金森病模型中, Zhang 等^[11]发现松果菊苷可有效降低小鼠黑质中 TNF- α 、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) mRNA 表达, 并回调 IL-10 mRNA 表达, 抑制神经炎症, 减少 α -突触核蛋白的堆积。

Yang 等^[12]通过研究松果菊苷对小鼠帕金森病模

型的影响, 发现松果菊苷通过降低小鼠黑质中 IL-6 的表达, 抑制 IL-6/Janus 激酶 (Janus kinases, JAKs) / 信号转导和转录蛋白激活因子 signal transducer and activator of transcription proteins, STATs) 通路激活, 减轻黑质中小胶质细胞的活化, 有效对抗神经炎症, 降低 α -突触核蛋白表达, 保护多巴胺能神经元。此外, Zhang 等^[13]发现松果菊苷还能够抑制黑质中 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK) 和核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) p52 的磷酸化, 抑制 p38 MAPK 和 NF- κ B 信号通路激活, 从而减少小胶质细胞及星形胶质细胞活化, 改善神经炎症。张彦红等^[14]发现松果菊苷可通过抑制小胶质细胞 CX3C 趋化因子受体 1 (CX3C chemokine receptor 1, CX3CR1) 表达, 减少小胶质细胞的活化。由此可见, 松果菊苷通过不同抗炎途径改善神经炎症, 显著抑制小胶质细胞及星状细胞活化, 保护多巴胺能神经元, 减轻神经元损伤, 抑制 α -突触核蛋白的沉积, 进而改善帕金森病。

1.2 改善氧化应激

在帕金森病的发病过程中, 各种氧反应性物质的产生可通过脂质过氧化、蛋白质氧化和 DNA 氧化等途径破坏黑质, 损伤多巴胺能神经元, 使用抗氧化剂则有利于阻止疾病进展^[15]。Zhang 等^[11]发现松果菊苷作用于帕金森病小鼠, 可通过有效降低小鼠黑质内丙二醛水平, 恢复超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶 (catalase, CAT) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 含量, 以减轻氧化应激损伤, 保护多巴胺能神经元。Zhao 等^[16]通过 1-甲基-4-苯基吡啶离子 (1-methyl-4-phenylpyridinium ion, MPP⁺) 诱导人神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞模型, 证实了松果菊苷通过抑制活性氧的产生, 从而减少激活转录因子 3 (activating transcription factor 3, ATF3) 和 C/EBP 同源蛋白 (C/EBP-homologous protein, CHOP) 的表达, 减轻细胞凋亡, 维护神经元细胞存活, 揭示松果菊苷基于抗氧化活性的神经保护机制。此外, Zhang 等^[17]通过利用 6-羟基多巴胺诱导建立大鼠帕金森病模型或大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤 PC12 细胞模型, 发现松果菊苷通过干预 seipin 蛋白泛素化及其降解, 抑制内质网应激, 防止未折叠蛋白堆积, 抑制 α -突触核蛋白形成, 减轻活性氧水平, 以保护黑质纹状体中的多巴胺能神经元, 结合体内、外实验共同验证了松果菊苷的抗氧化应激活性。

1.3 恢复线粒体功能

线粒体是机体最为重要的能量中心,通过产生 ATP 保证细胞正常存活、维持细胞功能,尤其是神经元细胞。然而,在帕金森病中,线粒体功能障碍可能导致 ATP 生成障碍,诱发多巴胺能神经元死亡。由多个激酶复合物构成的线粒体电子传递链通过传递电子载体,逐步释放自由能以用于 ATP 的合成。黑质致密部中复合物 I 的缺失被认为是帕金森病中线粒体功能障碍出现的重要原因,而复合物 II 则是线粒体备用呼吸能力的重要来源。Ma 等^[18]通过建立线粒体生物电子传递链复合物抑制剂诱导的 SH-SY5Y 细胞模型发现,松果菊苷可恢复线粒体生物电子传递链中复合物 II 的活性,挽救复合物 I 抑制剂引起的线粒体呼吸链障碍,逆转线粒体去极化和生物能量衰竭,以减轻细胞损伤。然而,松果菊苷对于复合物 II~IV 抑制剂直接引发的细胞损伤无明显调节效应,提示松果菊苷可能仅在复合物 I 活性丧失时诱发的线粒体功能障碍中,通过恢复线粒体备用呼吸能力,以恢复细胞内的能量生成。Wang 等^[19]通过 6-羟基多巴胺诱导 PC12 细胞模型,发现松果菊苷通过恢复线粒体膜电位,减轻线粒体氧化还原活性损伤,恢复线粒体功能,以缓解线粒体功能障碍介导的细胞损伤及凋亡。此外,林瑶等^[20]通过 MPP⁺诱导 SH-SY5Y 细胞建立帕金森病模型,发现松果菊苷能够通过恢复细胞内抗增殖蛋白表达,促进蛋白激酶 B 磷酸化以发挥功能保护活性。

1.4 调控细胞自噬

细胞自噬调节障碍可导致帕金森病中错误折叠蛋白堆积及细胞器受损。Zhang 等^[21]发现,在 MPTP 诱导的小鼠帕金森病模型中,松果菊苷能够通过抑制小鼠黑质中哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)激酶表达,增加自噬体形成,有效清除 α -突触核蛋白并促进自噬底物降解,以改善小鼠相关症状。Chen 等^[22]发现松果菊苷还可能通过与烟酰胺腺苷二核苷酸依赖性脱乙酰酶 1 (NAD-dependent deacetylase sirtuin 1, SIRT1) 结合,诱导自噬基因转录翻译,通过自噬途径降解小鼠纹状体中的 α -突触核蛋白,发挥神经保护作用,逆转多巴胺能神经元损失。

1.5 恢复神经营养因子

胶质细胞源性神经营养因子 (glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF) 对多巴胺能神经

元具有显著的营养作用。Yang 等^[12]基于 MPTP 诱导的小鼠模型及脂多糖诱导的小鼠小胶质 BV2 细胞模型,发现松果菊苷可显著增加帕金森病模型中 GDNF 的表达。Zhao 等^[16]在 MPP⁺诱导的 SH-SY5Y 细胞模型中亦发现松果菊苷可在体外有效改善细胞内 GDNF 的表达,以改善帕金森病中多巴胺能神经元损伤。

综上,松果菊苷通过多种作用机制,有效减轻 α -突触核蛋白的产生与堆积,并保护多巴胺能神经元,缓解其损伤及凋亡,以此干预帕金森病中的关键病理环节,是治疗帕金森病的重要潜在药物。松果菊苷改善帕金森病作用机制见图 1 和表 1。

2 阿尔茨海默病

阿尔茨海默病以患者进行性认知障碍和记忆减退为主要特征,是最为常见的神经退行性疾病,占据全球痴呆患者的 50%~70%^[23]。阿尔茨海默病与多个病理环节有关,包括 β 淀粉样蛋白 (amyloid β protein, A β) 沉积、tau 蛋白异常磷酸化、胆碱能神经元损伤、神经炎症反应、氧化应激等^[24]。松果菊苷可通过干预多个关键病理环节改善阿尔茨海默病。

2.1 抑制 A β 产生

具有神经毒性的 A β 和不溶性淀粉样斑块在中枢神经系统中的沉积被认为是阿尔茨海默病发生的关键机制^[25]。A β 由 [β -位点淀粉样蛋白前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 裂解酶 (β -site APP cleaving enzyme 1, BACE1)] 和 γ -分泌酶从较大的 APP 中水解而来。Qiu 等^[26]发现在 APP/早老素基因 1 (presenilin 1, PS1) 小鼠模型中,松果菊苷通过下调小鼠皮质中 BACE1 蛋白的表达以抑制 A β 的产生。Dai 等^[27]在自发性阿尔茨海默病 APP^{swE}/PS1^{dE9} 转基因小鼠模型中发现松果菊苷通过抑制小鼠内质网应激,调控 PKR 样内质网激酶 (PKR-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)/真核起始因子 2 α (eukaryotic initiation factor 2 α , eIF2 α) 通路的激活,以抑制 BACE1 基因的翻译和 APP 生成,减少小鼠海马体和皮质中大量的 A β 斑块形成与堆积,最终显著改善阿尔茨海默病小鼠的空间学习和记忆功能。Shiao 等^[28]在 A β ₁₋₄₂ 诱导的 SH-SY5Y 细胞模型中,发现松果菊苷可显著改善 A β ₁₋₄₂ 导致的细胞神经元损伤,其机制在于松果菊苷可通过抑制 A β 的寡聚化,以此减少 A β 在细胞内的沉积。由此可见,松果菊苷通过干预 A β 在脑内的形成和堆积,以有效改善 A β 寡聚化带来的神经毒性。

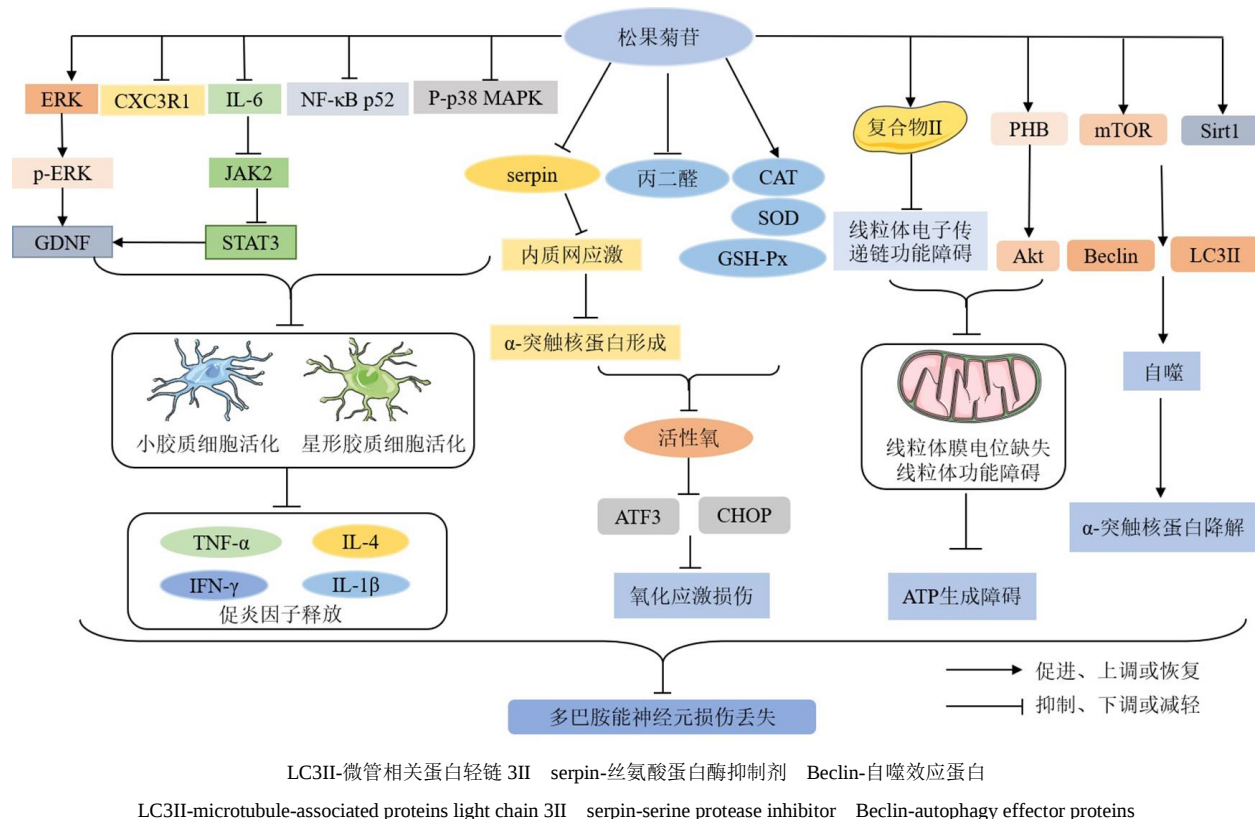


图 1 松果菊苷改善帕金森病的作用机制

Fig. 1 Mechanisms of echinoside in improving Parkinson's disease

表 1 松果菊苷改善帕金森病的作用机制

Table 1 Mechanisms of echinoside in improving Parkinson's disease

研究模型	主要机制	具体机制	文献
MPTP 诱导的小鼠模型	改善神经炎症	激活 ERK 通路, 抑制小胶质细胞、星形胶质细胞活化, 改善神经炎症	10
MPTP 诱导的小鼠模型	改善神经炎症, 抑制氧化应激	改善神经炎症; 降低丙二醛水平, 恢复抗氧化酶活性; 恢复神经营养因子表达	11
MPTP 诱导的小鼠模型、脂多糖诱导的 BV2 细胞模型	改善神经炎症, 恢复神经营养因子	抑制 IL-6/JAKs/STATs 通路, 抑制小胶质细胞活化, 改善神经炎症, 降低 α-突触核蛋白表达, 恢复 GDNF 表达	12
MPTP 诱导的小鼠模型	改善神经炎症	抑制 p38 MAPK、NF-κB 信号通路, 减少小胶质细胞、星形胶质细胞活化, 改善神经炎症	13
MPTP 诱导的小鼠模型	改善神经炎症	抑制 CX3CR1 表达, 抑制小胶质细胞活化	14
MPP ⁺ 诱导的 SH-SY5Y 细胞模型	减少氧化应激, 恢复神经营养因子	减少活性氧生成, 降低凋亡基因表达, 减少细胞凋亡, 维护细胞存活; 恢复 GDNF 水平	16
6-羟基多巴胺诱导的大鼠模型和 PC12 细胞模型	减少氧化应激	干预 scipin 蛋白泛素化及降解, 抑制内质网应激, 防止未折叠蛋白堆积, 降低活性氧水平	17
线粒体生物电子传递链复合物抑制剂诱导的 SH-SY5Y 细胞模型	恢复线粒体功能	恢复线粒体生物电子传递链复合物 II 的活性, 挽救线粒体呼吸障碍, 逆转线粒体去极化和生物能量衰竭	18
6-羟基多巴胺诱导的 PC12 细胞模型	恢复线粒体功能	恢复线粒体膜电位, 减轻线粒体氧化还原活性损伤, 恢复线粒体功能, 缓解细胞损伤及凋亡	19
MPP ⁺ 诱导的 SH-SY5Y 细胞模型	恢复线粒体功能	促进抗增殖蛋白表达, 促进蛋白酶 B 磷酸化, 恢复细胞线粒体功能	20
MPTP 诱导的小鼠模型	调控细胞自噬	抑制 mTOR 激酶表达, 增加自噬体形成, 清除 α-突触核蛋白, 促进自噬底物降解	21
MPTP 诱导的小鼠模型	调控细胞自噬	结合 SIRT1 蛋白, 诱导自噬基因转录翻译, 促进自噬	22

2.2 改善氧化应激

活性氧的大量产生和抗氧化剂生成减少导致的氧化应激损伤是阿尔茨海默病发生的另一重要原因^[29]。核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2) 可通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 升高抗氧化酶活性, 抑制 BACE1 的转录, 减轻阿尔茨海默病的神经损伤。Qiu 等^[26]发现松果菊苷可通过激活小鼠皮质中磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 通路, 促进 Nrf2 表达, 增加 PPAR γ 启动子活性, 增加抗氧化酶活性, 减少活性氧含量, 改善 APP/PS1 小鼠皮质内的氧化应激损伤。Zhang 等^[30]在 A β ₂₅₋₃₅ 诱导的 PC12 细胞毒性模型中, 发现松果菊苷通过降低细胞内活性氧水平, 发挥细胞保护作用; 并且, 松果菊苷可有效清除 DPPH 自由基及羟基自由基。Chen 等^[31]在秀丽隐杆线虫模型中, 发现松果菊苷通过调控抗氧化酶基因表达, 减少活性氧生成, 增加氧化应激抗性, 减轻 A β 在秀丽隐杆线虫模型中诱导的神经毒性, 并可有效延长秀丽隐杆线虫寿命, 提示松果菊苷显著的抗氧化应激活性。

2.3 抑制神经炎症

过度的慢性神经炎症同样可导致阿尔茨海默病患者大脑中神经元的损伤^[32]。除了调节氧化应激, Nrf2 的表达还与硫氧还蛋白相互作用蛋白 (thioredoxin interacting protein, TXNIP) 和 NOD 样蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体通路密切相关。Qiu 等^[26]发现松果菊苷在 APP/PS1 小鼠中的神经保护功能还可通过促进小鼠皮质内激活 Nrf2 蛋白表达, 抑制 TXNIP-NLRP3 相互作用, 减少皮质及海马体中 TNF- α 、IL-1 β 等炎症

因子分泌, 改善神经炎症而发挥。

2.4 恢复胆碱能神经元活性

中枢胆碱能神经元系统在机体记忆中发挥着重要作用。然而, 在阿尔茨海默病中, A β 斑块形成导致大脑中乙酰胆碱水平降低, 由此诱发记忆障碍^[33]。Shiao 等^[28]发现 A β ₁₋₄₂ 可导致大鼠皮质和海马中乙酰胆碱水平降低及乙酰胆碱酯酶升高, 松果菊苷能够通过降低乙酰胆碱酯酶水平, 减少乙酰胆碱降解, 恢复乙酰胆碱活性, 改善大鼠胆碱能功能障碍。

综上, 松果菊苷通过增加氧化应激抗性, 抑制 A β 在脑内的形成和堆积, 恢复乙酰胆碱活性, 改善胆碱能功能障碍, 以此减轻阿尔茨海默病的神经损伤。松果菊苷抗阿尔茨海默病作用机制见图 2 和表 2。

3 血管性痴呆

血管性痴呆的主要病理特征是大脑内细胞凋亡, 神经元受损, 神经功能受损, 认知功能严重下

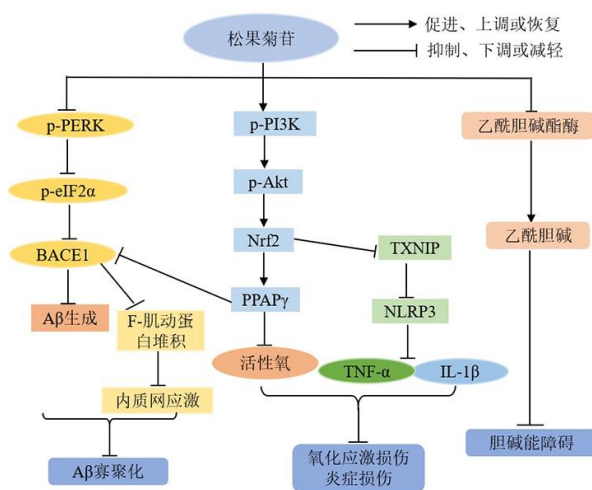


图 2 松果菊苷改善阿尔茨海默病的作用机制

Fig. 2 Mechanisms of echinoside in improving Alzheimer's disease

表 2 松果菊苷改善阿尔茨海默病的作用机制

Table 2 Mechanisms of echinoside in improving Alzheimer's disease

研究模型	主要机制	具体机制	文献
APP/PS1 小鼠	抑制 A β 产生, 改善氧化应激, 抑制神经炎症	下调 BACE1 蛋白表达, 调控 PI3K/Akt/Nrf2 级联改善氧化应激, 调控 TXNIP-NLRP3 炎症小体作用, 改善神经炎症	26
APPswe/PS1dE9 小鼠	抑制 A β 产生	抑制小鼠内质网应激, 调控 PERK/eIF2 α 通路, 抑制 A β 形成堆积	27
SH-SY5Y 细胞模型、东莨菪碱或 A β ₁₋₄₂ 诱导的小鼠模型	抑制 A β 产生, 恢复胆碱能神经元活性	抑制 A β 寡聚化, 减少细胞内沉积, 降低乙酰胆碱酯酶水平, 抑制乙酰胆碱降解, 恢复乙酰胆碱活性	28
PC12 细胞模型	改善氧化应激	清除自由基, 降低活性氧水平, 改善氧化应激	30
秀丽隐杆线虫模型	改善氧化应激	调控抗氧化酶基因表达, 减少活性氧生成	31

降,其发生与各种原因导致的流向脑组织血流量减少、缺氧、炎症、氧化应激等病理损伤出现有关^[34]。相较于认知障碍,其疾病严重程度往往更高。杨倩等^[35]采用永久性结扎双侧颈总动脉的方法构建了血管性痴呆大鼠模型,发现松果菊苷通过提高大鼠海马体中脑源性神经营养因子水平,介导 PI3K/Akt 信号通路,促进神经元修复,阻止神经元损伤,以保护大鼠神经认知功能。在由低压缺氧环境诱导的小鼠认知障碍模型中,Zheng 等^[36]发现松果菊苷能够显著缓解小鼠海马体损伤,改善记忆功能,其机制与松果菊苷通过调控 Nrf2 相关通路,降低氧化应激,防止海马体线粒体损伤有关。此外,刘春丽等^[37]发现松果菊苷对血管性痴呆大鼠的神经保护作用还与减少皮层、海马体中氧自由基水平,改善氧化应激,并改善胆碱能神经递质代谢有关。

4 缺血性脑损伤

脑卒中发病迅速、致残率、死亡率高,是威胁患者生命安全的严重神经系统疾病。由于大脑中血流灌注受损,供氧缺失,缺血性脑卒中患者可出现严重脑损伤,导致功能障碍甚至残疾^[38]。因此,除了及时恢复血液灌注,减少神经凋亡、避免脑损伤的相关治疗对于缺血性脑损伤同样至关重要。Wei 等^[39]通过手术结扎左侧颈总动脉诱导的大鼠缺血性脑损伤模型探讨松果菊苷的治疗潜力,发现松果菊苷能够显著减少大鼠脑梗死体积,并减轻脑组织中神经元损伤及凋亡,其机制与改善氧化应激、调节凋亡蛋白有关。Wei 等^[40]在大脑中动脉闭塞手术诱导的大鼠模型中发现松果菊苷能够保护大鼠纹状体中多巴胺能神经元免受血流灌注缺失引起的损伤。Ding 等^[41]通过建立短暂性大脑中动脉闭塞法制作卒中后认知障碍大鼠模型,验证了松果菊苷在该模型中减轻大鼠脑梗死程度、改善认知能力的机制可能是通过增加大鼠海马体中 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体表达,促进细胞内自噬,以减少活性氧水平、改善氧化应激损伤。由此可见,松果菊苷不仅能够缓解缺血性脑损伤中神经元的受损,还能够显著调节脑梗死面积,提示其治疗卒中中的潜在益处,其对于血流灌注的调控效应也值得进一步探索。

5 其他

松果菊苷显著的神经保护活性还能够用于其它神经系统病症的治疗。麻醉药物的吸入,尤其是七氟醚的使用对于儿童手术较为常见。然而,七氟醚已被证明可能诱发神经毒性及认知功能障碍。Yang

等^[42]通过七氟醚诱导的小鼠认知障碍模型,揭示松果菊苷通过激活小鼠海马体中插入盒蛋白 1,诱导海马体细胞中的自噬活动,以减轻七氟醚造成的神经毒性,表明松果菊苷通过不同机制保护海马体、改善认知障碍的作用。Lu 等^[43]发现,松果菊苷通过抑制大鼠大脑皮质内源性谷氨酸释放,减少细胞质内游离钙离子浓度,以降低谷氨酸兴奋性毒性,提示松果菊苷具有神经保护作用。基于此发现,进一步通过 4-氨基吡啶刺激大鼠海马体切片诱导的体外癫痫模型,证实松果菊苷通过减少谷氨酸释放和阻断异常放电而发挥抗癫痫活性,这表明松果菊苷在癫痫的治疗中同样具有潜力^[44]。

抑郁症虽然被作为精神疾病进行认识及诊疗,但抑郁症患者往往伴随有明显的神经递质分泌失常,恢复神经递质分泌可有助于缓解症状、降低复发。Chuang 等^[45]评估了松果菊苷的抗抑郁活性,在强迫游泳诱导的小鼠抑郁症模型中,小鼠的不动性被显著缓解,提示松果菊苷可在体内产生抗抑郁作用;进一步探索其机制发现松果菊苷可能通过激活海马体中 α -氨基 3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体 (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, AMPAR) /Akt/ERK-mTOR 通路,以刺激脑源性神经营养因子分泌,这与常用的抗抑郁药氯胺酮作用机制相似。卢仁睿等^[46]则在体外实验中发现松果菊苷的抗抑郁活性还可能与调控谷氨酸循环障碍、减少谷氨酸神经毒性有关。

脊髓型颈椎病是一种由于颈椎变形、椎间盘突出等病因诱导下脊髓屏障被破坏,从而导致神经炎症形成、神经元凋亡的进行性颈椎疾病。线粒体异常裂变导致的功能障碍及其随后诱导的氧化应激和炎症被认为是脊髓型颈椎病的重要发病机制^[47]。Zhou 等^[48]通过慢性颈椎压迫诱导的大鼠脊髓型颈椎病模型,发现松果菊苷可通过调控大鼠脊髓病变区域动力相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, DRP1),逆转异常线粒体断裂,降低活性氧水平,抑制 NLRP3 炎症小体和 NF- κ B 信号通路激活,抑制小胶质细胞活化,以降低病变区域炎症反应,改善大鼠的运动功能。

松果菊苷改善其他神经系统疾病的作用机制见表 3。

6 结语与展望

众多基于体内、外的基础研究表明,松果菊苷能够保护机体神经元,缓解甚至逆转由各种病因导

表 3 松果菊苷改善其他神经系统疾病作用机制

Table 3 Mechanism of action of echinoside in improving other nervous system diseases

疾病	研究模型	作用机制	文献
血管性痴呆	永久性结扎双侧颈总动脉诱导的大鼠模型	恢复脑源性神经营养因子水平, 介导 PI3K/Akt 信号通路, 促进神经元修复, 阻止神经元损伤	35
	低压缺氧环境诱导的小鼠模型	调控 Nrf2 相关通路, 减轻氧化应激, 保护线粒体功能, 缓解海马体损伤	36
	永久性结扎双侧颈总动脉诱导的大鼠模型	减少氧自由基, 缓解氧化应激, 恢复胆碱能神经递质代谢	37
缺血性脑损伤	左侧颈总动脉结扎诱导的大鼠模型	改善氧化应激, 调节凋亡蛋白, 抑制神经元损伤及凋亡	39
	大脑中动脉闭塞手术诱导的大鼠模型	改善纹状体内多巴胺能神经元损伤	40
	大脑中动脉闭塞手术诱导的大鼠模型	增加 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体表达, 促进细胞内自噬, 改善氧化应激	41
癫痫	4-氨基吡啶刺激大鼠海马体切片诱导的体外模型	减少谷氨酸释放, 阻断异常放电	44
抑郁症	被迫游泳试验诱导的小鼠模型	激活 AMPAR-Akt/ERK-mTOR 通路, 促进脑源性神经营养因子释放	45
	PC12 细胞模型	调控谷氨酸循环障碍、减少谷氨酸神经毒性	46
脊髓型颈椎病	慢性颈椎压迫诱导的大鼠模型	调控 DRP1 蛋白, 逆转异常线粒体断裂, 改善氧化应激, 缓解神经炎症	47

致的神经损伤, 其具体作用机制与通过多通路调控以发挥抗炎、抗氧化应激、细胞自噬调节、线粒体功能恢复等密切相关。此外, 炎症反应、氧化应激损伤、线粒体功能障碍、细胞自噬失调等病理机制是导致帕金森病、阿尔茨海默病、认知障碍等神经退行性疾病在内的多种神经系统疾病发生发展的重要因素。由此可见, 松果菊苷作为“广谱”神经系统保护剂, 对于治疗神经系统疾病, 尤其是帕金森病及阿尔茨海默病的临床价值巨大。然而, 基于松果菊苷的研究仍有待进一步深入。首先, 目前仍未有探索松果菊苷治疗相关神经系统疾病的临床研究, 鉴于实验动物与人体生理性的差异, 进一步在临床层面评估松果菊苷的神经保护作用具有重要意义。因此, 未来应积极开展相关临床研究, 为松果菊苷的抗神经系统疾病潜力提供有力的循证医学证据。其次, 虽然已有研究证实松果菊苷可自由通过机体血脑屏障, 以在大脑中发挥药理活性。然而, 也有研究表明松果菊苷的生物利用度仅有 0.83%, 机体吸收不良且消除速率极快, 这可能不利于松果菊苷在机体内长时间发挥药效^[49-50]。值得注意的是, 当肉苁蓉多糖与松果菊苷联合使用时, 大鼠对松果菊苷的吸收能得到显著提升^[51]。此外, 将松果菊苷配制成磷脂复合物时, 松果菊苷的生物利用度也可得到显著增加^[50]。因此, 未来研究中, 还应积极探索提高松果菊苷生物利用度的有效方法, 如化合物结构修饰、化合物联合运用、给药载体优化以及药物配伍使用等, 改善其药动学参数, 积极发挥其神

经保护活性。总之, 继续开展基于松果菊苷的相关基础及临床研究, 深入挖掘其临床运用的可行性, 对于神经系统疾病的治疗具有重要意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 符小梅, 宋雷, 方淑环, 等. 中药调节内质网应激治疗神经退行性疾病研究进展 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2022, 24(1): 149-157.
- [2] Erkinen M G, Kim M O, Geschwind M D. Clinical neurology and epidemiology of the major neurodegenerative diseases [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10(4): a033118.
- [3] Enogieru A B, Haylett W, Hiss D C, et al. Rutin as a potent antioxidant: Implications for neurodegenerative disorders [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 6241017.
- [4] 支雅婧, 甄亚钦, 田伟, 等. 肉苁蓉化学成分和药理作用研究进展及质量标志物 (Q-Marker) 的预测分析 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2758-2767.
- [5] 王雪媛, 肖波, 张治峰, 等. 不同采收期肉苁蓉中松果菊苷、毛蕊花糖苷、半乳糖醇、甜菜碱及可溶性多糖量的测定及其道地性研究 [J]. 中草药, 2017, 48(18): 3841-3846.
- [6] Liu J J, Yang L L, Dong Y H, et al. Echinacoside, an inestimable natural product in treatment of neurological and other disorders [J]. *Molecules*, 2018, 23(5): 1213.
- [7] Zhu M, Lu C Z, Li W W. Transient exposure to echinacoside is sufficient to activate Trk signaling and protect neuronal cells from rotenone [J]. *J Neurochem*, 2013, 124(4): 571-580.
- [8] Cabreira V, Massano J. Parkinson's disease: Clinical review and update [J]. *Acta Med Port*, 2019, 32(10): 661-670.

- [9] Ascherio A, Schwarzschild M A. The epidemiology of Parkinson's disease: Risk factors and prevention [J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(12): 1257-1272.
- [10] Liang Y, Chen C, Xia B M, *et al.* Neuroprotective effect of echinacoside in subacute mouse model of Parkinson's disease [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 4379639.
- [11] Zhang Z N, Hui Z, Chen C, *et al.* Neuroprotective effects and related mechanisms of echinacoside in MPTP-induced PD mice [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2021, 17: 1779-1792.
- [12] Yang X P, Yv Q, Ye F L, *et al.* Echinacoside protects dopaminergic neurons through regulating IL-6/JAK2/STAT3 pathway in Parkinson's disease model [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 848813.
- [13] Zhang J S, Zhang Z N, Xiang J, *et al.* Neuroprotective effects of echinacoside on regulating the stress-active p38MAPK and NF- κ B p52 signals in the mice model of Parkinson's disease [J]. *Neurochem Res*, 2017, 42(4): 975-985.
- [14] 张彦红, 刘美玲, 朱磊, 等. 松果菊苷抑制 MPTP 诱导的帕金森病模型小鼠神经胶质细胞激活及其机制研究 [J]. *中药新药与临床药理*, 2021, 32(1): 36-43.
- [15] Percário S, da Silva Barbosa A, Varela E L P, *et al.* Oxidative stress in Parkinson's disease: Potential benefits of antioxidant supplementation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 2360872.
- [16] Zhao Q, Yang X Y, Cai D F, *et al.* Echinacoside protects against MPP(+)-induced neuronal apoptosis via ROS/ATF3/CHOP pathway regulation [J]. *Neurosci Bull*, 2016, 32(4): 349-362.
- [17] Zhang Y J, Long H Y, Zhou F Q, *et al.* Echinacoside's nigrostriatal dopaminergic protection against 6-OHDA-induced endoplasmic reticulum stress through reducing the accumulation of Seipin [J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(12): 3761-3775.
- [18] Ma H H, Liu Y, Tang L, *et al.* Echinacoside selectively rescues complex I inhibition-induced mitochondrial respiratory impairment via enhancing complex II activity [J]. *Neurochem Int*, 2019, 125: 136-143.
- [19] Wang Y H, Xuan Z H, Tian S, *et al.* Echinacoside protects against 6-hydroxydopamine-induced mitochondrial dysfunction and inflammatory responses in PC12 cells via reducing ROS production [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 189239.
- [20] 林瑶, 陈旭征, 钱长晖, 等. 松果菊苷调控抗增殖蛋白表达抑制 MPP⁺诱导的 SH-SY5Y 细胞凋亡 [J]. *中国药理学通报*, 2022, 38(9): 1375-1381.
- [21] Zhang Z N, Hui Z, Chen C, *et al.* Mechanism of autophagy regulation in MPTP-induced PD mice via the mTOR signaling pathway by echinacoside [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2021, 17: 1397-1411.
- [22] Chen C, Xia B M, Tang L L, *et al.* Echinacoside protects against MPTP/MPP⁺-induced neurotoxicity via regulating autophagy pathway mediated by Sirt1 [J]. *Metab Brain Dis*, 2019, 34(1): 203-212.
- [23] Dong X Y, Qu S T. *Erigeron breviscapus* (Vant.) Hand-Mazz.: A promising natural neuroprotective agent for Alzheimer's disease [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 877872.
- [24] Howard R, Zubko O, Bradley R, *et al.* Minocycline at 2 different dosages vs placebo for patients with mild alzheimer disease: A randomized clinical trial [J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77(2): 164-174.
- [25] Panza F, Lozupone M, Logroscino G, *et al.* A critical appraisal of amyloid- β -targeting therapies for alzheimer disease [J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(2): 73-88.
- [26] Qiu H, Liu X M. Echinacoside improves cognitive impairment by inhibiting A β deposition through the PI3K/Akt/Nrf2/PPAR γ signaling pathways in APP/PS1 mice [J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(8): 4987-4999.
- [27] Dai Y, Han G H, Xu S J, *et al.* Echinacoside suppresses amyloidogenesis and modulates F-actin remodeling by targeting the ER stress sensor PERK in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 593659.
- [28] Shiao Y J, Su M H, Lin H C, *et al.* Echinacoside ameliorates the memory impairment and cholinergic deficit induced by amyloid beta peptides via the inhibition of amyloid deposition and toxicology [J]. *Food Funct*, 2017, 8(6): 2283-2294.
- [29] Ren P, Chen J W, Li B X, *et al.* Nrf2 ablation promotes Alzheimer's disease-like pathology in APP/PS1 transgenic mice: The role of neuroinflammation and oxidative stress [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 3050971.
- [30] Zhang D, Li H, Wang J B. Echinacoside inhibits amyloid fibrillization of HEWL and protects against A β -induced neurotoxicity [J]. *Int J Biol Macromol*, 2015, 72: 243-253.
- [31] Chen W, Lin H R, Wei C M, *et al.* Echinacoside, a phenylethanoid glycoside from *Cistanche deserticola*, extends lifespan of *Caenorhabditis elegans* and protects from A β -induced toxicity [J]. *Biogerontology*, 2018, 19(1): 47-65.
- [32] Newcombe E A, Camats-Perna J, Silva M L, *et al.* Inflammation: The link between comorbidities, genetics,

- and Alzheimer's disease [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 276.
- [33] Feng L D, Tian Y, Wang X, *et al.* Therapy of dredging the bowels enhanced the neuroprotective effect of nourishing kidney herbs on hippocampal cholinergic system in Alzheimer's disease model rat induced by A β ₁₋₄₂ [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 3282385.
- [34] Mossanen Parsi M, Duval C, Ariens R A S. Vascular dementia and crosstalk between the complement and coagulation systems [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 803169.
- [35] 杨倩, 孙蓉. 松果菊苷对血管性痴呆大鼠学习记忆及海马组织 BDNF、TrkB 表达的影响 [J]. *中药新药与临床药理*, 2017, 28(3): 304-309.
- [36] Zheng H N, Su Y T, Sun Y, *et al.* Echinacoside alleviates hypobaric hypoxia-induced memory impairment in C57 mice [J]. *Phytother Res*, 2019, 33(4): 1150-1160.
- [37] 刘春丽, 陈虹, 姜勇, 等. 松果菊苷对血管性痴呆大鼠行为学、氧自由基以及胆碱能神经递质代谢速率的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2013, 29(7): 1035-1036.
- [38] Hasan T F, Hasan H, Kelley R E. Overview of acute ischemic stroke evaluation and management [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(10): 1486.
- [39] Wei W, Lan X B, Liu N, *et al.* Echinacoside alleviates hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rat by enhancing antioxidant capacity and inhibiting apoptosis [J]. *Neurochem Res*, 2019, 44(7): 1582-1592.
- [40] Wei L L, Chen H, Jiang Y, *et al.* Effects of echinacoside on histio-central levels of active mass in middle cerebral artery occlusion rats [J]. *Biomed Environ Sci*, 2012, 25(2): 238-244.
- [41] Ding L, Ye H, Gu L D, *et al.* Echinacoside alleviates cognitive impairment in cerebral ischemia rats through α 7nAChR-induced autophagy [J]. *Chin J Integr Med*, 2022, 28(9): 809-816.
- [42] Yang H F, Zhao L, Li Q. Echinacoside alleviates sevoflurane-induced cognitive dysfunction by activating FOXO1-mediated autophagy [J]. *Int J Dev Neurosci*, 2022, 82(4): 339-348.
- [43] Lu C W, Lin T Y, Huang S K, *et al.* Echinacoside inhibits glutamate release by suppressing voltage-dependent Ca(2+) entry and protein kinase C in rat cerebrocortical nerve terminals [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(7): 1006.
- [44] Lu C W, Huang S K, Lin T Y, *et al.* Echinacoside, an active constituent of *Herba Cistanche*, suppresses epileptiform activity in hippocampal CA3 pyramidal neurons [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2018, 22(3): 249-255.
- [45] Chuang H W, Wang T Y, Huang C C, *et al.* Echinacoside exhibits antidepressant-like effects through AMPAR-Akt/ERK-mTOR pathway stimulation and BDNF expression in mice [J]. *Chin Med*, 2022, 17(1): 9.
- [46] 卢仁睿, 王慧慧, 张莉, 等. 地黄中松果菊苷对谷氨酸诱导的 PC-12 细胞神经损伤模型的氧化应激和 NMDAR1 表达的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2021, 37(5): 45-48.
- [47] Katoh M, Wu B, Nguyen H B, *et al.* Polymorphic regulation of mitochondrial fission and fusion modifies phenotypes of microglia in neuroinflammation [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 4942.
- [48] Zhou L Y, Yao M, Tian Z R, *et al.* Echinacoside attenuates inflammatory response in a rat model of cervical spondylotic myelopathy via inhibition of excessive mitochondrial fission [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 152: 697-714.
- [49] Jia C Q, Shi H M, Wu X M, *et al.* Determination of echinacoside in rat serum by reversed-phase high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection and its application to pharmacokinetics and bioavailability [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2006, 844(2): 308-313.
- [50] Li F, Yang X L, Yang Y N, *et al.* Phospholipid complex as an approach for bioavailability enhancement of echinacoside [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2015, 41(11): 1777-1784.
- [51] Fu Z F, Han L F, Zhang P, *et al.* *Cistanche* polysaccharides enhance echinacoside absorption *in vivo* and affect the gut microbiota [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 149: 732-740.

[责任编辑 赵慧亮]