

原儿茶醛的神经保护作用机制研究进展

杨世瑜¹, 肖雨¹, 安春娜¹, 邱昌龙², 李继安², 储金秀^{1*}

1. 华北理工大学基础医学院, 河北省慢性疾病基础医学重点实验室, 河北 唐山 063210

2. 华北理工大学中医学院, 河北省中西医结合防治糖尿病及其并发症重点实验室, 河北 唐山 063210

摘要: 原儿茶醛是一种存在于常用中药及一些草本植物中的酚酸类化合物, 已被证明具有多种药理活性, 如抗动脉粥样硬化、抗血栓形成、保护心肌细胞等。近年来的研究结果显示原儿茶醛对多种神经系统疾病具有改善作用, 表明其在神经病变方面具有潜在的开发应用前景。结合国内外最新报道, 综述了近 25 年原儿茶醛的神经保护作用及其机制的研究进展, 为原儿茶醛用于神经系统疾病的进一步研究提供依据和思路。

关键词: 原儿茶醛; 神经保护; 抗动脉粥样硬化; 抗血栓形成; 保护心肌细胞; 药动学; 帕金森病; 阿尔茨海默病; 缺血性脑卒中

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)07-2463-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.07.032

Research progress on neuroprotective mechanism of protocatechuic aldehyde

YANG Shiyu¹, XIAO Yu¹, AN Chunna¹, QIU Changlong², LI Ji'an², CHU Jinxiu¹

1. Hebei Key Laboratory for Chronic Diseases, School of Basic Medical Sciences, North China University of Science and Technology, Tangshan 063210, China

2. Hebei Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Treatment of Diabetes Mellitus and Its Complications, School of Traditional Chinese Medicine, North China University of Science and Technology, Tangshan 063210, China

Abstract: Protocatechuic aldehyde is a phenolic acid compound existing in common traditional Chinese medicine and some herbs. It has been proved to have a variety of pharmacological activities, such as anti-atherosclerosis, anti-thrombosis, and protection of myocardial cells. Recent research results showed that protocatechuic aldehyde could improve a variety of nervous system diseases, indicating that it has potential development and application prospects in neuropathy. Based on the latest reports at home and abroad, this paper reviews the research progress on the neuroprotective effect and mechanism of protocatechuic aldehyde in the past 25 years, providing the basis and ideas for further research on the application of protocatechuic aldehyde in nervous system diseases.

Key words: protocatechuic aldehyde; neuroprotection; anti-atherosclerosis; anti-thrombosis; protection of myocardial; pharmacokinetics; Parkinson's disease; Alzheimer's disease; ischemic stroke

原儿茶醛是丹参和天麻的主要活性成分, 因抗动脉粥样硬化、抗血栓形成、保护心肌细胞^[1-2]等作用显著而备受关注, 此外还具有抗炎、抗病毒、抗纤维化、抗突变等^[3-4]药理活性。最新研究发现其可通过抗氧化应激、减轻神经炎症损伤和抗细胞凋亡发挥脑保护作用^[5]。神经系统疾病是危害人类健康

的主要因素及医学难题, 因此亟需探寻有效的防治药物。通过查阅相关文献, 发现已有原儿茶醛对帕金森病 (Parkinson's disease, PD)、阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、缺血性脑卒中 (ischemic stroke, IS)、癫痫和焦虑症等多种神经系统疾病的影响及机制研究报道, 在此进行梳理和总结, 为深

收稿日期: 2023-11-12

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81801522); 河北省自然科学基金中医药联合基金重点项目 (H2023209038); 河北省高等学校科学技术研究项目 (ZD2022141)

作者简介: 杨世瑜, 硕士研究生, 研究方向为中药防治神经疾病作用及药理机制。E-mail: ayu9728@163.com

*通信作者: 储金秀, 副教授, 硕士生导师, 从事中药防治神经疾病作用及药理机制研究。E-mail: chujinxiu@126.com

入研究原儿茶醛的神经保护作用机制和开发应用提供参考。

1 原儿茶醛概述

1.1 分子结构

原儿茶醛学名为 3,4-二羟基苯甲醛，分子式为 $C_7H_6O_3$ ，相对分子质量为 57.53。原儿茶醛同其他酚酸类化合物一样，是由苯丙素类结构缩合而成，其化学结构中邻二酚的母核结构是其具有显著抗氧化活性的基础药效基团^[6]。

1.2 来源

原儿茶醛广泛存在于多种中草药及草本植物中，如唇形科植物丹参根、鳞始蕨科植物乌蕨的叶^[7]、冬青科植物四季青叶^[8]、姜科豆蔻属草果^[9]、蚌壳蕨科植物金毛狗脊^[10]、葡萄科蛇葡萄属植物白藜^[11]等。

1.3 药理作用

原儿茶醛具有广泛的药理活性，除了具有抗动脉粥样硬化、保护心肌、抗血栓形成等药理作用外，在抗脓血症、抗病毒^[12]、抗纤维化^[13]等方面也可以发挥较好的作用。近年来的研究结果显示，原儿茶醛对神经系统具有保护作用，可明显改善多种神经退行性疾病所导致的神经损伤和认知功能损伤^[5]。

1.4 药动学研究

有效的药物浓度和驻留时间是影响药物作用的决定性因素，而药物在作用部位的浓度不仅与给药剂量有关，还与药物的体内过程密切相关。大鼠分别肌肉注射丹参注射液和 ig 丹参提取物，使用高效液相色谱法测定血浆中原儿茶醛的含量，结果显示 2 种情况下原儿茶醛均可吸收入血^[14]。杨毓麟等^[15]发现进入体循环的原儿茶醛能够迅速分布于体内各脏器组织中，并且可以透过血脑屏障进入脑组织，在肾脏含量最高，脑、肝、心等次之。iv 0.5 h 后原儿茶醛在组织中含量达高峰，但组织中药物含量的下降速度较快，1 h 后含量减少一半左右，2 h 后含量已减至甚微。

由于疾病引起的生理功能紊乱是影响药动学的重要因素，故研究病理状态下药物在机体的药动学则更有意义^[16]。杨琼英^[17]通过 ig 原儿茶醛于假手术和大脑中动脉阻塞/再灌注损伤模型大鼠，发现模型大鼠原儿茶醛吸收速度加快，脑内原儿茶醛分布浓度增加；原儿茶醛在正常大鼠脑内皮层区分布浓度最高，但模型大鼠的各个脑区原儿茶醛的分布梯度有所改变。综上，原儿茶醛在脑缺血再灌注损伤的情况下，更容易进入脑内发挥神经保护作用。

1.5 毒理学

实验研究证明，通过简化机率单位法测定小鼠 iv 和 im 原儿茶醛的半数致死量，结果分别为 (114.60 ± 2.92) 和 (507.70 ± 14.30) mg/kg，是成人的 57.3 和 126.9 倍，且原儿茶醛在体内消除速度快，在肝肾等主要脏器未出现蓄积作用，故其临床应用较为安全^[15]。

2 原儿茶醛对神经系统疾病的影响及机制

2.1 AD

AD 是一种以进行性认知功能障碍和记忆功能衰退为主要临床表现的原发性中枢神经系统退行性疾病，且随着病程的进展，患者会出现智力低下和社交能力持续减弱等症状^[18]。AD 发病机制十分复杂，其中比较公认的有 β -淀粉样蛋白 (β -amyloid peptide, $A\beta$) 级联学说和氧化应激学说^[19]。原儿茶醛能够抑制 $A\beta$ 沉积、抗氧化应激、抗细胞凋亡，故对 AD 的治疗具有良好的应用前景。

2.1.1 调控沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1)/叉头框蛋白 O3a (forkhead box O3a, FoxO3a) 信号通路，抑制氧化应激 氧化应激在 AD 发病早期即出现，其可促进 $A\beta$ 生成和聚集， $A\beta$ 又能够诱导氧化应激反应和神经元凋亡，二者相互关联、相互促进，加速 AD 的发生发展。研究表明，Fox 蛋白家族中的 FoxO 亚家族在氧化应激和细胞凋亡中具有重要作用。当机体发生氧化应激时，累积的活性氧可通过激活多种信号通路，使 FoxO3a 蛋白发生磷酸化/去磷酸化、乙酰化/去乙酰化等修饰，从而影响 FoxO3a 的活性与功能。SIRT1 可以使乙酰化 FoxO3a 脱去乙酰基从而增强其转录活性，导致超氧化物歧化酶等抗氧化蛋白表达增多而抑制氧化应激诱导的细胞凋亡^[20]。SIRT1/FoxO3a 信号通路的上调可以通过激活抗氧化防御系统减少 $A\beta$ 诱导的氧化应激^[21]。研究发现，原儿茶醛可以激活 SIRT1/FoxO3a 信号通路，改善 AD 中 $A\beta$ 诱导的氧化应激所致的神经损伤^[22-23]。

2.1.2 抑制半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (cysteine-aspartate protease, Caspase) 活性，抑制细胞凋亡 Caspase 参与调节细胞的生长和分化等多个环节，且活化的 Caspase 在各种途径中都是诱导细胞凋亡的关键酶^[24]。研究发现，AD 患者脑中细胞凋亡速率是健康者的 50 多倍。细胞凋亡可以导致 AD 患者神经元减少，认知功能降低^[25]。

Caspase 家族中 Caspase-3 在细胞凋亡中具有不

可替代的作用, 实验证明, 原儿茶醛对于调节凋亡蛋白 Caspase-3 的活性较为灵活^[26]。赵子豪^[27]研究发现原儿茶醛在脊髓损伤模型中能够下调 cleaved-Caspase-3 和促凋亡蛋白的表达, 从而显著降低神经元标志物神经元特异性核蛋白和细胞凋亡标志物末端脱氧核苷酸转移酶介导的脱氧尿三磷酸缺口末端标记的双阳性率, 表明原儿茶醛可通过抑制 Caspase-3 激活而保护神经元。

2.2 PD

PD 是继 AD 后第 2 大常见的神经退行性疾病, 其特征是黑质-纹状体通路的多巴胺神经元丢失, 导致患者出现运动迟缓、静息性震颤、强直等运动障碍症状^[28]。尽管 PD 确切的病因和发病机制仍不清楚, 但是氧化应激已被证实在 PD 病变中起关键作用^[29]。

2.2.1 调控 polo 样激酶 2 (polo-like kinase 2, PLK2) / 磷酸化糖原合成酶激酶-3 β (phosphorylated glycogen synthase kinase-3 β , p-GSK3 β) / 核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2) 信号通路, 抑制氧化应激 α -突触核蛋白 (α -synuclein, α -Syn) 是 PD 最具特征性的标志, 大量的 α -Syn 会抑制线粒体复合物 I 的活性, 造成线粒体呼吸功能受损, 导致活性氧的过量生成, 诱发脑神经元氧化应激损伤^[30]。PLK2 作为 polo 样激酶家族的一个亚型, 不仅可以促进 α -Syn 的选择性自噬清除, 还可以通过抑制 α -Syn mRNA 的产生, 降低细胞中 α -Syn 的表达水平^[31-32]。Nrf2 是抵抗氧化应激的关键因子之一。当氧化应激发生时, Nrf2 发生磷酸化并转移到细胞核中, 与抗氧化反应元件结合后诱导一系列抗氧化酶的合成^[33]。GSK-3 β 在神经元中含量丰富, 并且 GSK-3 β 的过度表达已被证实与 PD 的发病密切相关, 可能是因为 GSK-3 β 和 Nrf2 具有靶点竞争, 氧化应激可诱导 GSK-3 β 表达, 进而下调 Nrf2 及下游抗氧化因子的表达, 限制细胞抗氧化能力^[34-35]。

研究表明, 在 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶诱导的小鼠 PD 模型中, 原儿茶醛可以增加中脑组织中 PLK2 的表达, 增加的 PLK2 通过上调 p-GSK-3 β 水平来抑制 GSK-3 β 活性, 进而促进 Nrf2 入核, 增加其下游抗氧化因子的表达, 抑制氧化应激, 减轻 PD 导致的神经系统损伤^[36]。综上所述, 原儿茶醛可以通过调控 PLK2/p-GSK-3 β /Nrf2 通路, 下调 α -Syn 的表达从而发挥神经保护作用。

2.2.2 上调去糖酶-1 (deglycase-1, DJ-1) 蛋白表达, 抑制氧化应激 *DJ-1* 基因是家族型早发性帕金森

病的致病基因。*DJ-1* 蛋白参与转录调控和抗氧化应激反应^[37]。*DJ-1* 蛋白可以通过调控细胞内多种与抗氧化应激相关的信号通路, 增加细胞内抗氧化酶含量, 增强细胞对活性氧的清除能力, 从而恢复细胞内氧化还原状态的平衡^[38-40]。当 *DJ-1* 蛋白含量减少或结构发生突变时, 神经细胞氧化应激防御系统严重失衡, 是诱导 PD 发生的关键因素之一。因此, 上调 *DJ-1* 蛋白水平成为开发防治 PD 药物的关键靶点之一。

实验研究证明, 在过氧化氢诱导的人神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞中, 原儿茶醛预处理可以呈剂量相关性抑制过氧化氢诱导的细胞死亡, 其作用与上调 *DJ-1* 的表达及阻止 *DJ-1* 蛋白的功能氨基酸 Cys-106 过度氧化有关。然而, 在敲低 *DJ-1* 基因的 SH-SY5Y 细胞中无论原儿茶醛的剂量如何变化, 其对活性氧的抑制作用明显减弱^[41]。表明原儿茶醛是通过上调 *DJ-1* 蛋白的表达阻止氧化应激诱导的细胞死亡来保护神经细胞。

2.2.3 下调长链非编码 RNA 母系表达基因 3 (maternally expressed gene 3, MEG3) 的表达, 抑制氧化应激 *MEG3* 是一种肿瘤抑制因子, 研究证实其可能是大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤 PC12 细胞缺氧引发损伤的原因之一^[42]。过氧化氢是常见的用于诱导 PD 模型的神经毒素, 不仅可以诱导脑组织发生氧化应激损伤, 还可以通过上调凋亡蛋白的表达诱导神经细胞凋亡^[43]。PC12 细胞是一种来源于大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤的神经细胞株, 常用来建立多巴胺能神经细胞模型, 用于 PD 的研究^[44]。

实验证明, 原儿茶醛可提高 PC12 细胞在过氧化氢环境中的存活率, 降低了 PC12 细胞中 *MEG3* 基因的表达, 上调了 Wnt 家族成员 3a (Wnt family member 3a, Wnt3a)、 β -连环蛋白表达, 促进磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) 和蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 的磷酸化^[45]。综上所述, 原儿茶醛可以通过下调 *MEG3* 基因的表达, 加速 Wnt/ β -连环蛋白和 PI3K/Akt 信号通路的激活来减轻神经细胞氧化应激损伤。

2.2.4 增加树突数量和树突棘密度, 改善突触功能 研究发现, 通过阻止中型多棘神经元 (medium spiny neurons, MSN) 树突棘的丢失可以使移植的神经元更好地整合到宿主纹状体中, 从而提高 PD 模型大鼠的行为能力, 防止异常运动行为的发展。因此, 树突棘密度的恢复已被作为治疗以 PD 为代表的神经

经退行性疾病的潜在治疗方法^[46]。正常的 MSN 中具有丰富的树突棘，是纹状体多巴胺和谷氨酸突触整合的关键位点，在晚期 PD 中，这些神经元上的树突棘明显萎缩，推测可能是 PD 及其他神经系统疾病的致病因素之一^[47]。研究证明，树突区线粒体的含量和活性高低可以正向调节树突棘密度^[48]。因此，可以通过增加树突区线粒体的含量和活性增加树突棘的密度，改善突触功能。

Zhao 等^[49]研究发现，原儿茶醛可以抑制六羟基多巴诱导的 PC12 细胞内活性氧的过量生成、增强线粒体的氧化还原活性、提高线粒体膜电位来改善线粒体功能，并且原儿茶醛可以使正常大鼠海马 CA1 锥体神经元的树突棘密度增加 14%，预防纹状体 MSN 中树突丢失。由此推测，原儿茶醛可以通过抗氧化应激保护和改善线粒体功能，提高树突棘的密度，实现对突触功能的保护作用。

2.3 IS

IS 是所有类型的脑卒中里发病率最高的病种，脑缺血会导致神经元死亡，特别是纹状体尾状壳核神经和额感觉运动皮质，从而导致各种感觉和运动障碍，如偏身麻木、肢体无力等^[50]。

2.3.1 维持神经血管单元稳态，减轻神经元变性 神经血管单元是一种由神经元、星形胶质细胞、小胶质细胞、血管内皮细胞等支持细胞组成的功能性结构，在脑缺血早期的炎症反应及后期的血管再生过程中具有重要作用^[51]。研究证明，脑缺血再灌注损伤（cerebral ischemia reperfusion injury, CIRI）发生时，脑内部分神经元变性坏死、星形胶质细胞足突水肿、小胶质细胞被大量激活，这些变化使神经血管单元的完整性被破坏，脑组织内环境的稳态严重失调^[51-52]。微管相关蛋白 2（microtubule-associated protein 2, MAP2）是神经元的重要组成部分，其表达水平的变化可以反映神经元树突的破坏情况^[53]。胶质纤维酸性蛋白（glial fibrillary acidic protein, GFAP）是星形胶质细胞的骨架蛋白，其表达水平的变化可以反映星形胶质细胞的活化情况^[54]。水通道蛋白 4（aquaporin 4, AQP4）是脑内主要水通道蛋白的一种，其表达水平的变化可以反映脑内水平衡的稳态和血脑屏障功能结构的完整性^[55]。

冯晋等^[56]研究发现，原儿茶醛可以显著上调线栓法制备的 CIRI 模型大鼠大脑皮层中 MAP2 蛋白的表达水平，并降低 GFAP、AQP4 蛋白的表达水平，从而抑制星形胶质细胞的活化，减轻神经元结构损

伤，恢复神经血管单元稳态。综上所述，原儿茶醛可以通过调控神经血管单元相关结构蛋白的表达维持神经血管单元的稳态，实现对神经的保护作用。

2.3.2 抑制缺氧诱导因子-1 α （hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α ）/丙酮酸脱氢酶激酶同工酶 1（pyruvate dehydrogenase kinase isoenzyme 1, PDK1）信号通路的激活，改善内囊线粒体能量代谢 来自大脑运动皮质的运动神经纤维主要聚集在内囊上，后在脑干中交叉到对侧，控制对侧头部、四肢和躯干的运动^[57]。当细胞发生缺氧损伤时，HIF-1 α /PDK1 信号通路激活，进而抑制了丙酮酸脱氢酶活性，阻断了三羧酸循环，导致乙酰辅酶 A 产生不足，腺嘌呤核苷三磷酸的合成减少，线粒体能量代谢功能障碍^[58]。因此，细胞能量供应和消耗的不平衡是脑缺氧缺血损伤引起神经元死亡的原因之一。

实验证明，原儿茶醛可以抑制 CIRI 模型大鼠脑组织中 HIF-1 α 和 PDK1 蛋白的上调，并呈剂量相关性升高内囊中乙酰辅酶 A、腺嘌呤核苷三磷酸及其合成酶的活性，改善右侧内囊的神经功能紊乱，还可以减少脑梗死灶的面积，改善内囊线粒体的超微结构损伤^[59]。综上所述，原儿茶醛可以通过抑制 HIF-1 α /PDK1 信号通路的激活，改善内囊线粒体能量代谢，减轻神经损伤。

2.3.3 抑制小胶质细胞活化，抑制炎症反应 脑缺血后发生的神经炎症是造成神经不可逆损伤的重要原因之一^[60]。小胶质细胞是大脑免疫反应的关键调节剂，在神经元损伤和恢复中发挥关键作用。缺血性中风发生时，驻留的小胶质细胞过度激活，诱发失控的炎症反应，从而加剧神经元死亡^[61]。丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase, MAPK）和核因子- κ B（nuclear factor- κ B, NF- κ B）信号通路被认为是 IS 病理中最重要的信号通路，二者的激活会促进炎症介质分泌和促炎因子的表达^[62]。因此，减轻神经炎症被认为是治疗 IS 的有效方法之一。实验表明，原儿茶醛可以减少局灶性脑缺血再灌注模型大鼠脑梗死面积，抑制脑组织中小胶质细胞的活化和 MAPK 和 NF- κ B p65 信号通路的激活，减少炎症介质的分泌，下调促炎因子的表达^[63]。综上，原儿茶醛可以通过抑制小胶质细胞活化及与其有关的一系列的转化来治疗脑缺血损伤，实现神经保护作用。

2.3.4 激活蛋白激酶 C ϵ （protein kinase C ϵ , PKC ϵ ）/Nrf2/血红素氧合酶-1（heme oxygenase-1, HO-1）信

号通路,抑制氧化应激 在 CIRI 发生期间,活性氧的过度产生可导致脑脂质、蛋白质和 DNA 的氧化损伤,导致神经功能障碍^[64-65]。HO-1 是细胞的保护酶,在减少氧化研究损伤方面起关键作用,可以提高细胞在氧化应激下的存活率^[66]。PKC 是一种细胞激酶,PKC 激活时,使 Nrf2 与结合器解离发生磷酸化并转运到细胞核,在核内激活细胞保护基因启动子的抗氧化反应元件区域,发挥抗氧化作用^[67]。PKC ϵ 是 PKC 亚家族成员之一,可以激活并增加线粒体膜电位,减少海马突触体中过氧化氢的生成,达到神经保护作用^[68]。

Guo 等^[69]研究证明,原儿茶醛可以增强脑缺血损伤模型大鼠脑组织和 SH-SY5Y 细胞中 PKC ϵ 的活化,进而上调缺血的大脑皮质中核 Nrf2 和细胞质中 HO-1 的表达,从而减少缺血或缺氧损伤中的氧化产物,实现神经保护。综上所述,原儿茶醛可以通过激活 PKC ϵ ,上调 Nrf2 和 HO-1 的表达,从而减轻神经系统氧化应激损伤,防治 IS。

2.3.5 调控长链非编码 RNA Xist (long non-coding RNAs-inactive specific transcript, lncRNA Xist)/NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 轴,抑制细胞焦亡 细胞焦亡是一种炎症性的细胞死亡过程,其特征有 NLRP3 的形成、Caspase-1 的激活等,在脑缺血时的炎症损伤中发挥重要作用^[70]。NLRP3 炎症小体是机体中固有免疫的重要组分,在免疫反应和疾病发生过程中具有重要作用,活性氧的过度积累导致会诱发炎症反应,增强 NLRP3 炎症小体的形成,NLRP3 进一步激活 Caspase-1,诱发细胞焦亡^[71]。永离有丝分裂基因 a 相关激酶 7 (NIMA-related kinase 7, NEK7) 是 NLRP3 炎症小体的重要调节因子,NEK7 的上调会促进 NLRP3 复合物的形成和激活^[72]。lncRNA Xist 与脑缺血损伤时产生的异常炎症调节因子有关,当敲低 lncRNA Xist 时,NLRP3、Caspase-1 的表达均有所增加,进而导致神经损伤。

实验证明,原儿茶醛可以降低脑缺血损伤模型大鼠脑内活性氧的生成,下调脑组织中 NEK7 的表达,从而抑制 NLRP3、Caspase-1 的表达,抑制细胞焦亡。此外,原儿茶醛还可以促进 lncRNA Xist 的表达增加,并且当 lncRNA Xist 被抑制时原儿茶醛对于细胞焦亡相关蛋白的调控作用显著减弱^[73]。综上,原儿茶醛可以通过调控 lncRNA Xist/NLRP3 轴来减轻细胞焦亡,减轻脑缺血损伤。

2.4 癫痫

癫痫,俗称羊癫疯,是一种由于大脑神经元突发性异常放电造成大脑功能短暂性障碍的神经系统疾病^[74]。世界卫生组织和国际抗癫痫联盟在提出癫痫的定义时,强调癫痫是一种由多种病因引起的慢性脑部疾病,发病率高、病程长且治疗难度大,严重影响患者的身心健康和生活质量^[75]。炎症因子的分泌和炎症信号通路激活是癫痫的发病机制中最关键的因素之一。

网络药理分析发现柴贝止痫汤中的有效成分之一原儿茶醛可以通过作用于炎症过程中的多个靶点实现抗癫痫作用^[76]。原儿茶醛可以通过调节体内和体外多种炎症因子的表达,抑制炎症反应的发生,还可以呈剂量相关性减少血管细胞黏附分子和细胞间黏附分子-1 的释放,从而抑制肿瘤坏死因子- α 的分泌^[63,77]。由此推测,原儿茶醛可能通过抑制炎症反应,实现治疗癫痫的作用。

2.5 焦虑症

焦虑症是一种以广泛、持续性焦虑或反复发作的惊恐不安为主要特征的神经疾病。现今,我国约 4.1% 的人罹患焦虑症,若长期不进行治疗,40%~50% 的患者可能会进一步演变成抑郁症^[78]。焦虑症的发病机制涉及突触间隙单胺类神经递质浓度的改变和内分泌系统紊乱及免疫功能损伤等^[79]。高架迷宫测试是一种检测动物焦虑样行为的经典方法,常以开臂时间和次数 2 个指标来评估抗焦虑指数^[80]。

Wang 等^[81]实验证明,经过原儿茶醛干预后的小鼠在高架迷宫测试中,开臂时间和开臂次数均显著增加,表明原儿茶醛具有明显的抗焦虑作用。目前推测调控 γ -氨基丁酸 A 型受体可能是原儿茶醛抗焦虑的主要靶点,但具体机制仍有待进一步研究。

3 结语与展望

原儿茶醛作为水溶性中药单体,温和且不良反应少,药理作用广泛,其发挥神经保护作用的机制涉及多因素、多通路、多因子,可以充当抗氧化剂,减轻氧化应激损伤;可以调节各类蛋白、酶的活性;可以参与调节多种信号通路;可以抑制炎症因子释放,调控炎症通路,抑制细胞焦亡;调控凋亡蛋白,抑制细胞凋亡;可以改善线粒体功能,恢复树突棘密度,保护突触的功能;可以恢复神经血管单元稳态,减轻神经元变性等一系列药理作用来保护神经系统。充分说明原儿茶醛在神经保护上具有巨大的潜能,对其相关治疗药物的开发具有可观的应用前

景。此外,通过对原儿茶醛的化学结构、来源、药动学和毒理学等的分析,为原儿茶醛相关药物的研制和开发提供了一定的参考。

仍需要注意的是,目前对原儿茶醛的神经保护作用机制研究仍不够深入,存在以下问题:(1)原儿茶醛作用机制间存在交集,发挥的作用属于直接或间接作用,需要进一步研究;(2)原儿茶醛在不同类型的神经退行性疾病间,尽管致病机制存在相似之处,但是发挥作用的具体过程存在一定差异。(3)作为医药中间体,其他化学成分对于原儿茶醛的作用效果可能产生一定的影响,如果能排除这部分干扰,便可以更好地发挥原儿茶醛的药理作用。

目前对于原儿茶醛的研究主要专注于治疗作用和疗效上,对于其作用机制、药动学及代谢组学方面的研究尚少。但是原儿茶醛通过多通路治疗神经系统疾病并保护神经系统的潜力已经不断显现,未来还需要更进一步的实验研究和临床应用,以便为临床治疗神经系统疾病提供良好的策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Moon C Y, Ku C R, Cho Y H, *et al.* Protocatechuic aldehyde inhibits migration and proliferation of vascular smooth muscle cells and intravascular thrombosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 423(1): 116-121.
- [2] 李尚珠,周宇,黄平平,等.动脉硬化性闭塞症血瘀型白细胞游走能力的变化和原儿茶醛对其影响[J].中国中西医结合外科杂志,2001,7(3): 169-172.
- [3] 丁燕,张立鹏,王婧,等.基于微核试验及彗星试验评价丹酚酸 A、丹酚酸 B 及原儿茶醛的抗突变活性[J].中国食品学报,2018,18(9): 311-316.
- [4] 纪必磊,刘小丽,张晶.原儿茶醛对大鼠慢性非细菌性前列腺炎的治疗作用[J].中国医药科学,2015,5(3): 26-28.
- [5] Krzysztoforska K, Mirowska-Guzel D, Widy-Tyszkiewicz E. Pharmacological effects of protocatechuic acid and its therapeutic potential in neurodegenerative diseases: Review on the basis of *in vitro* and *in vivo* studies in rodents and humans [J]. *Nutr Neurosci*, 2019, 22(2): 72-82.
- [6] 刘梅,夏鑫华,张志敏,等.丹参素、原儿茶醛、咖啡酸和丹酚酸 B 体外抗氧化活性比较研究[J].中药材,2009,32(2): 3.
- [7] 李小芳,罗国安,朱婉婷. HPLC 法测定乌蕨中酚酸类成分含量研究[J].亚太传统医药,2016,12(8): 36-39.
- [8] 张志斌,吴佩颖,祁庆,等. HPLC 测定复方四季青片中原儿茶酸、原儿茶醛的含量[J].中成药,2004,26(9): 719-721.
- [9] 任洪涛,谭年文,周恒苍,等.高效液相色谱法测定苹果中 4 种酚酸含量[J].食品安全质量检测学报,2021,12(9): 3694-3699.
- [10] 程启厚,杨中林,胡永美.狗脊化学成分的研究[J].药学进展,2003,27(5): 298-299.
- [11] 张小燕,杭佳,叶晓川,等. HPLC 切换波长法同时测定白藜中没食子酸、原儿茶醛、儿茶素和白藜芦醇的含量[J].药物分析杂志,2014,34(3): 428-431.
- [12] 张翠英,郭丽丽,王阶.原儿茶醛的药理研究进展[A]//2013 年中国药学会大会暨第十三届中国药师周论文集[C].南宁:中国药学会,2013: 6.
- [13] Li C M, Jiang W L, Zhu H B, *et al.* Antifibrotic effects of protocatechuic aldehyde on experimental liver fibrosis [J]. *Pharm Biol*, 2012, 50(4): 413-419.
- [14] Wang X Y, Yan K J, Ma X H, *et al.* Simultaneous determination and pharmacokinetic study of protocatechuic aldehyde and its major active metabolite protocatechuic acid in rat plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *J Chromatogr Sci*, 2016, 54(5): 697-705.
- [15] 杨毓麟,曹济远,徐秀琴,等.原儿茶醛在动物体内的分布、排泄及毒性研究[J].江苏医药,1979(10): 16-17.
- [16] 王韵,柴逸峰,朱臻宇.基于疾病动物模型的中草药药动学研究进展[J].药学实践杂志,2017,35(2): 108-111.
- [17] 杨琼英.原儿茶醛在脑缺血再灌注损伤模型大鼠血浆及脑组织中的药代动力学特征研究[D].昆明:云南中医药大学,2021.
- [18] 索宗武,魏凯欣,徐依,等.天然产物通过调控神经炎症改善阿尔茨海默病的研究进展[J].中草药,2023,54(7): 2284-2300.
- [19] Harada R, Okamura N, Furumoto S, *et al.* Comparison of the binding characteristics of [18F]THK-523 and other amyloid imaging tracers to Alzheimer's disease pathology [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 40(1): 125-132.
- [20] Brunet A, Sweeney L B, Sturgill J F, *et al.* Stress-dependent regulation of FoxO transcription factors by the SIRT1 deacetylase [J]. *Science*, 2004, 303(5666): 2011-2015.
- [21] Lin C L, Huang W N, Li H H, *et al.* Hydrogen-rich water attenuates amyloid β -induced cytotoxicity through upregulation of Sirt1-FoxO3a by stimulation of AMP-activated protein kinase in SK-N-MC cells [J]. *Chem Biol Interact*, 2015, 240: 12-21.
- [22] Gay N H, Phopin K, Suwanjang W, *et al.* Neuroprotective effects of phenolic and carboxylic acids on oxidative

- stress-induced toxicity in human neuroblastoma SH-SY5Y cells [J]. *Neurochem Res*, 2018, 43(3): 619-636.
- [23] Bánréti A, Sass M, Graba Y. The emerging role of acetylation in the regulation of autophagy [J]. *Autophagy*, 2013, 9(6): 819-829.
- [24] 苏胜有. Caspase 家族与神经细胞凋亡的研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(80): 76-77.
- [25] Mangalmurti A, Lukens J R. How neurons die in Alzheimer's disease: Implications for neuroinflammation [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2022, 75: 102575.
- [26] Xing Y L, Zhou Z, Agula, *et al.* Protocatechuic aldehyde inhibits lipopolysaccharide-induced human umbilical vein endothelial cell apoptosis via regulation of Caspase-3 [J]. *Phytother Res*, 2012, 26(9): 1334-1341.
- [27] 赵子豪. 原儿茶醛通过 Wnt/ β -catenin 信号通路对脊髓损伤后炎症与凋亡的调控作用及机制研究 [D]. 济宁: 济宁医学院, 2023.
- [28] 冯茜, 董波, 杨旭红. 松果菊苷治疗神经系统疾病作用机制的研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(5): 1654-1662.
- [29] Qin L Y, Liu Y X, Hong J S, *et al.* NADPH oxidase and aging drive microglial activation, oxidative stress, and dopaminergic neurodegeneration following systemic LPS administration [J]. *Glia*, 2013, 61(6): 855-868.
- [30] di Maio R, Barrett P J, Hoffman E K, *et al.* α -Synuclein binds to TOM20 and inhibits mitochondrial protein import in Parkinson's disease [J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(342): 342ra78.
- [31] Oueslati A, Schneider B L, Aebischer P, *et al.* Polo-like kinase 2 regulates selective autophagic α -synuclein clearance and suppresses its toxicity *in vivo* [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(41): E3945-E3954.
- [32] Kofoed R H, Zheng J, Ferreira N, *et al.* Polo-like kinase 2 modulates α -synuclein protein levels by regulating its mRNA production [J]. *Neurobiol Dis*, 2017, 106: 49-62.
- [33] Yoo M S, Chun H S, Son J J, *et al.* Oxidative stress regulated genes in nigral dopaminergic neuronal cells: Correlation with the known pathology in Parkinson's disease [J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 2003, 110(1): 76-84.
- [34] Luo J. The role of GSK3 β in the development of the central nervous system [J]. *Front Biol*, 2012, 7(3): 212-220.
- [35] Golpich M, Amini E, Hemmati F, *et al.* Glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β) signaling: Implications for Parkinson's disease [J]. *Pharmacol Res*, 2015, 97: 16-26.
- [36] Guo C, Zhu J R, Wang J W, *et al.* Neuroprotective effects of protocatechuic aldehyde through PLK2/p-GSK3 β /Nrf2 signaling pathway in both *in vivo* and *in vitro* models of Parkinson's disease [J]. *Aging*, 2019, 11(21): 9424-9441.
- [37] Bonifati V, Rizzu P, Squitieri F, *et al.* DJ-1(PARK7), a novel gene for autosomalrecessive, early onset Parkinsonism [J]. *Neurol Sci*, 2003, 24(3): 159-160.
- [38] Taira T, Saito Y, Niki T, *et al.* DJ-1 has a role in antioxidative stress to prevent cell death [J]. *EMBO Rep*, 2004, 5(2): 213-218.
- [39] Canet-Avilés R M, Wilson M A, Miller D W, *et al.* The Parkinson's disease protein DJ-1 is neuroprotective due to cysteine-sulfinic acid-driven mitochondrial localization [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(24): 9103-9108.
- [40] Zhou W B, Bercury K, Cumiskey J, *et al.* Phenylbutyrate up-regulates the DJ-1 protein and protects neurons in cell culture and in animal models of Parkinson disease [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(17): 14941-14951.
- [41] Gao J W, Yamane T, Maita H, *et al.* DJ-1-Mediated protective effect of protocatechuic aldehyde against oxidative stress in SH-SY5Y cells [J]. *J Pharmacol Sci*, 2011, 115(1): 36-44.
- [42] Han L L, Dong Z L, Liu N N, *et al.* Maternally expressed gene 3 (MEG3) enhances PC12 cell hypoxia injury by targeting miR-147 [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(6): 2457-2469.
- [43] Ma L, Liu J, Liu A J, *et al.* Cytoprotective effect of selenium polysaccharide from *Pleurotus ostreatus* against H₂O₂-induced oxidative stress and apoptosis in PC12 cells [J]. *Arab J Chem*, 2022, 15(4): 103686.
- [44] Zhang Y, Xu S Q, Qian Y W, *et al.* Sodium butyrate attenuates rotenone-induced toxicity by activation of autophagy through epigenetically regulating PGC-1 α expression in PC12 cells [J]. *Brain Res*, 2022, 1776: 147749.
- [45] Zhong Z W, Yao X Y, Luo M, *et al.* Protocatechuic aldehyde mitigates hydrogen peroxide-triggered PC12 cell damage by down-regulating MEG3 [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2020, 48(1): 602-609.
- [46] Soderstrom K E, O'Malley J A, Levine N D, *et al.* Impact of dendritic spine preservation in medium spiny neurons on dopamine graft efficacy and the expression of dyskinesias in parkinsonian rats [J]. *Eur J Neurosci*, 2010, 31(3): 478-490.
- [47] Zaja-Milatovic S, Milatovic D, Schantz A M, *et al.* Dendritic degeneration in neostriatal medium spiny neurons in Parkinson disease [J]. *Neurology*, 2005, 64(3): 545-547.

- [48] Li Z, Okamoto K, Hayashi Y, *et al.* The importance of dendritic mitochondria in the morphogenesis and plasticity of spines and synapses [J]. *Cell*, 2004, 119(6): 873-887.
- [49] Zhao X, Zhai S Y, An M S, *et al.* Neuroprotective effects of protocatechuic aldehyde against neurotoxin-induced cellular and animal models of Parkinson's disease [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e78220.
- [50] Verma S K, Arora I, Javed K, *et al.* Enhancement in the neuroprotective power of riluzole against cerebral ischemia using a brain targeted drug delivery vehicle [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8(30): 19716-19723.
- [51] Zonta M, Angulo M C, Gobbo S, *et al.* Neuron-to-astrocyte signaling is central to the dynamic control of brain microcirculation [J]. *Nat Neurosci*, 2003, 6(1): 43-50.
- [52] Savchenko E S, Pevzner I B, Zorova L D, *et al.* Changes in the number of neurons, astrocytes and microglia in the brain after ischemic stroke assessed by immunohistochemistry and immunoblotting [J]. *Tsitologiya*, 2016, 58(7): 534-542.
- [53] Zhang R X, Tang S, Huang W W, *et al.* Protection of the brain following cerebral ischemia through the attenuation of PARP-1-induced neurovascular unit damage in rats [J]. *Brain Res*, 2015, 1624: 9-18.
- [54] Ma Y L, Guo H, Zhang L X, *et al.* Estrogen replacement therapy-induced neuroprotection against brain ischemia-reperfusion injury involves the activation of astrocytes via estrogen receptor B [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 21467.
- [55] Wang Y, Huang C, Guo Q, *et al.* Aquaporin-4 and cognitive disorders [J]. *Aging Dis*, 2022, 13(1): 61.
- [56] 冯晋, 徐娅玲, 孟庆婷, 等. 原儿茶醛对大鼠脑缺血再灌注损伤后神经血管单元稳态破坏的保护作用 [J]. *中国药房*, 2021, 32(15): 1811-1817.
- [57] Burger K M, Tuhim S, Naidich T P. Brainstem vascular stroke anatomy [J]. *Neuroimaging Clin N Am*, 2005, 15(2): 297-324.
- [58] Kim J W, Tchernyshyov I, Semenza G L, *et al.* HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: A metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia [J]. *Cell Metab*, 2006, 3(3): 177-185.
- [59] Zeng M L, Shao C Y, Zhou H F, *et al.* Protocatechualdehyde improves mitochondrial energy metabolism through the HIF1 α /PDK1 signaling pathway to mitigate ischemic stroke-elicited internal capsule injury [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 277: 114232.
- [60] Lakhan S E, Kirchgessner A, Hofer M. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: Therapeutic approaches [J]. *J Transl Med*, 2009, 7: 97.
- [61] Graeber M B, Streit W J. Microglia: Biology and pathology [J]. *Acta Neuropathol*, 2010, 119(1): 89-105.
- [62] Wang J, Hou J C, Zhang P, *et al.* Geniposide reduces inflammatory responses of oxygen-glucose deprived rat microglial cells via inhibition of the TLR4 signaling pathway [J]. *Neurochem Res*, 2012, 37(10): 2235-2248.
- [63] Li X F, Xiang B, Shen T, *et al.* Anti-neuroinflammatory effect of 3,4-dihydroxybenzaldehyde in ischemic stroke [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 82: 106353.
- [64] Candelario-Jalil E. Injury and repair mechanisms in ischemic stroke: Considerations for the development of novel neurotherapeutics [J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2009, 10(7): 644-654.
- [65] Crack P J, Taylor J M. Reactive oxygen species and the modulation of stroke [J]. *Free Radic Biol Med*, 2005, 38(11): 1433-1444.
- [66] Li X Y, Ye F, Li L L, *et al.* The role of HO-1 in protection against lead-induced neurotoxicity [J]. *Neurotoxicology*, 2016, 52: 1-11.
- [67] Numazawa S, Ishikawa M, Yoshida A, *et al.* Atypical protein kinase C mediates activation of NF-E2-related factor 2 in response to oxidative stress [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2003, 285(2): C334-C342.
- [68] Bar-Am O, Amit T, Youdim M B H. Aminoindan and hydroxyaminoindan, metabolites of rasagiline and ladostigil, respectively, exert neuroprotective properties *in vitro* [J]. *J Neurochem*, 2007, 103(2): 500-508.
- [69] Guo C, Wang S Q, Duan J L, *et al.* Protocatechualdehyde protects against cerebral ischemia-reperfusion-induced oxidative injury via protein kinase C ϵ /Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(2): 833-845.
- [70] Jia Y F, Cui R X, Wang C, *et al.* Metformin protects against intestinal ischemia-reperfusion injury and cell pyroptosis via TXNIP-NLRP3-GSDMD pathway [J]. *Redox Biol*, 2020, 32: 101534.
- [71] Ye X C, Shen T, Hu J X, *et al.* Purinergic 2X7 receptor/NLRP3 pathway triggers neuronal apoptosis after ischemic stroke in the mouse [J]. *Exp Neurol*, 2017, 292: 46-55.
- [72] Chen X L, Liu G L, Yuan Y Y, *et al.* NEK7 interacts with NLRP3 to modulate the pyroptosis in inflammatory bowel disease via NF- κ B signaling [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(12): 906.
- [73] Guo Y, Yang J H, He Y, *et al.* Protocatechuic aldehyde prevents ischemic injury by attenuating brain microvascular endothelial cell pyroptosis via lncRNA Xist

- [J]. *Phytomedicine*, 2022, 94: 153849.
- [74] 王鹏, 高晓霞, 高耀, 等. 基于整合药理学的柴胡不同部位抗癫痫作用研究 [J]. *中草药*, 2021, 52(7): 2024-2038.
- [75] 王艳云. 癫痫患者的相关心理认知问题 [J]. *中国临床康复*, 2005, 9(16): 138-140.
- [76] 李中浩, 董笑克, 吴婧, 等. 基于网络药理学发掘柴贝止痢汤入血成分治疗癫痫的潜在机制 [J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(12): 3047-3050.
- [77] Zhou Z, Liu Y, Miao A D, *et al.* Protocatechuic aldehyde suppresses TNF-alpha-induced ICAM-1 and VCAM-1 expression in human umbilical vein endothelial cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2005, 513(1/2): 1-8.
- [78] 冯超英. 焦虑症的药物治疗研究进展 [J]. *医药导报*, 2006, 25(5): 447-450.
- [79] 陈兆斌, 张博, 刘秀敏, 等. 焦虑症发病机制的研究进展 [J]. *天津中医药*, 2018, 35(4): 316-320.
- [80] Hogg S. A review of the validity and variability of the elevated plus-maze as an animal model of anxiety [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 1996, 54(1): 21-30.
- [81] Wang X, Chen Y, Qiang W, *et al.* Support for natural small-molecule phenols as anxiolytics [J]. *Molecules*, 2017, 22(12): 2138.

[责任编辑 赵慧亮]