

杜仲防治神经退行性疾病的机制研究进展

张 数^{1,2}, 刘向哲^{1*}

1. 河南中医药大学第一附属医院 脑病中心, 河南 郑州 450000

2. 河南中医药大学第一临床医学院, 河南 郑州 450046

摘 要: 神经退行性疾病发病机制复杂, 且大多病程较长、缠绵难愈, 对患者身体及心理均可造成一定不良影响。杜仲 *Eucommiae Cortex* 是临床上常用的补益类中药材, 最早记载于《神农本草经》, 被列为上品, 具有悠久的药用历史, 具有补肝肾、强筋骨、安胎等功效。现代药理学研究发现杜仲及其有效成分具有增强免疫力、抗炎、抗氧化应激等多重作用, 对神经退行性疾病的治疗具有多靶点、多通路的优势。综合近 10 年杜仲防治神经退行性疾病如缺血性脑卒中、阿尔茨海默病、帕金森、癫痫及肌萎缩性侧索硬化的研究进展, 对其作用机制进行综述, 以期杜仲在神经系统疾病的临床应用提供参考。

关键词: 杜仲; 神经退行性疾病; 缺血性脑卒中; 阿尔茨海默病; 帕金森病; 癫痫; 肌萎缩性侧索硬化

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)12-4268-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.12.033

Research progress on mechanism of *Eucommiae Cortex* in prevention and treatment of neurodegenerative diseases

ZHANG Shu^{1,2}, LIU Xiangzhe¹

1. Encephalopathy Center, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

2. The First Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

Abstract: The pathogenesis of neurodegenerative diseases is complex, and most of them have a long course and are difficult to heal, which can cause certain adverse effects on the physical and psychological well-being of patients. Duzhong (*Eucommiae Cortex*) is a common tonic traditional Chinese medicine in clinical practice, which was first recorded in the *Shennong's Classic of Materia Medica*, which is listed as the top grade, and has a long history of medicinal use, and its function can nourish the liver and kidneys, strengthen the muscles and bones, and stabilize the fetus. Modern pharmacological studies have found that *Eucommiae Cortex* and its active ingredients have multiple effects such as enhancing immunity, antitumor, anti-inflammatory, anti-oxidative stress, etc, and have the advantages of multi-target and multi-pathway for the treatment of neurodegenerative diseases. This article summarizes the research reports on the prevention and treatment of neurodegenerative diseases such as ischemic stroke, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, epilepsy and amyotrophic lateral sclerosis in the past 10 years, and reviews its mechanism of action, in order to provide reference for the clinical application of *Eucommiae Cortex* in neurological diseases.

Key words: *Eucommiae Cortex*; neurodegenerative diseases; ischemic stroke; Alzheimer's disease; Parkinson's disease; epilepsy; amyotrophic lateral sclerosis

神经退行性疾病是由于神经元或其髓鞘丧失所致的一类慢性、进行性损害疾病, 按其病情缓急可分为急性神经退行性疾病和慢性神经退行性疾病, 前者包括脑缺血 (cerebral ischemia, CI)、脑损伤、癫痫 (epilepsy, EP); 后者包括阿尔茨海默病

(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病 (Parkinson's disease, PD)、亨廷顿病 (Huntington's disease, HD)、肌萎缩性侧索硬化 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 及不同类型脊髓小脑共济失调 (spinocerebellar ataxias, SCA) 等。随着我国人口老龄化现状的不断

收稿日期: 2023-12-06

基金项目: 河南省科技公关项目 (242102311277); 河南省中医药传承与创新人才工程 (仲景工程) 中医药学科领军人才 (豫卫中医函[2021]8号); 2023 年度河南省“双一流”创建学科中医学科专项课题 (HSRP-DFCTCM-2023-2-18)

作者简介: 张 数, 女, 硕士研究生, 研究方向为中医药防治脑血管病。E-mail: 524539045@qq.com

*通信作者: 刘向哲, 男, 医学博士, 博士生导师, 主任医师, 从事中医药防治脑血管病研究。E-mail: liuxiangzhe@163.com

加剧,神经退行性疾病发病率日益升高,有研究推测我国 2050 年 AD 的患病人数可高达 4 250 万^[1],已然成为危及老年人身体健康和生活质量的另一大类疾病。现代医学认为神经退行性疾病发病机制与氧化应激、线粒体功能障碍、兴奋性毒素、免疫炎症等相关。鉴于致病因素复杂性及病理变化不可逆性,故迄今为止针对神经退行性疾病还未能提出有效的治愈手段,临床上所使用的药物也大多只能改善症状,不能延缓疾病发展,从根本上逆转进行性神经变性^[2]。因此,开发防治神经退行性疾病的药物已成为一项重要的研究内容,也是亟待解决的一大难题。

杜仲为杜仲科植物杜仲 *Eucommia ulmoides* Oliv. 的干燥树皮,属于陕西地区的道地药材之一,有补肝肾、强筋骨、安胎之功,在临床上应用广泛,主治肝肾不足所致腰膝酸痛、筋骨无力、头晕目眩、妊娠漏血、胎动不安等。其始载于我国汉代著作《神农本草经》,谓其“杜仲,味辛,平。主腰脊痛;补中益精气,坚筋骨,强志;除阴下痒湿,小便余沥。久服轻身,耐老。”明朝李时珍在《本草纲目》中亦曾云:“昔有杜仲,服此得道,因名思仙”,《圣惠方》中称杜仲散“治中风筋脉挛急”,均体现了杜仲极高的药用价值^[3]。现代药理研究表明杜仲具有抗氧化、抗炎、神经保护等多重药理活性,现已被开发成多种药物制剂如全杜仲胶囊、参杞杜仲丸、健脑补肾丸、天智颗粒、怡心健脑颗粒等,临床上常用于改善认知障碍、健忘、睡眠障碍等神经系统疾病。近年来随着学者们对杜仲药理作用不断深入挖掘,发现其治疗神经退行性疾病方面也表现出较好的治疗潜力,本文将杜仲防治神经退行性疾病的作用机制进行归纳总结。

1 化学成分

杜仲化学成分复杂,至今从中共分离出 200 多种化合物,主要为木脂素类、环烯醚萜类、黄酮类、多糖类、甾体类、多糖类及酚酸类等。针对杜仲活性成分目前研究最多、组成成分最明确的就是木脂素类化合物,其中包括松脂醇二葡萄糖苷(pinoresinol diglucoside, PDG)、丁香脂二葡萄糖苷、丁香脂素单葡萄糖苷、松脂素、丁香脂素等 55 种^[4]。《中国药典》2020 年版已将 PDG 作为评判杜仲质量优劣的指标成分之一,其规定杜仲皮中 PDG 的质量分数不得少于 0.10%^[5]。此外,杜仲不同部位(皮、叶、枝)所富含的成分种类、含量在一定程度上均存在差异,如在杜仲皮中以木脂素类化合物为主,并且其数量

和含量均为最高;杜仲叶中活性最高的是黄酮类化合物,如槲皮素、山柰酚、芦丁等;雄花中富含环烯醚萜类化合物杜仲苷、京尼平苷、桃叶珊瑚苷等,而种子中则更多偏向于不饱和脂肪酸^[6]。王传森等^[7]归纳总结了近 10 种杜仲中具有神经保护作用的化学成分,其中包括木脂素类化合物 PDG、松脂醇,环烯醚萜类化合物桃叶珊瑚苷、京尼平苷、京尼平苷酸,黄酮类化合物槲皮素、黄芩素、千层纸素,以及苯丙素类化合物绿原酸、隐绿原酸、阿魏酸,上述活性成分可从抑制炎症反应、调控细胞凋亡、改善脑内神经递质水平等多重角度发挥神经保护作用,也为杜仲防治神经退行性疾病提供了较为充分的现代生物学证据。

2 防治神经退行性疾病的作用机制

2.1 抗氧化应激、抗炎

生理状态下,机体产生的活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)可被体内超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)等抗氧化系统清除,其生成和清除过程处于动态平衡,以维持内环境稳定,而病理情况下机体生成 ROS 的速度远远超过内源清除能力,以致 ROS 大量堆积,使胞内 DNA、蛋白质、脂质等大分子化合物处于过氧化状态,不能发挥其正常生理功能^[8]。杜仲发挥抗氧化应激主要是通过维持 SOD、GSH-Px、过氧化氢酶(catalase, CAT)活性,并降低丙二醛(malondialdehyde, MDA)的含量,以提高脑组织抗氧化能力及细胞活力、减轻氧化损伤^[9-10]。2019 年 Zaplatić 等^[11]研究发现黄酮类化合物槲皮素能清除体内所积聚的羟基自由基($\cdot\text{OH}$)和 ROS 以发挥神经保护作用,其机制可能与调控核因子-红细胞 2 相关因子 2(nuclear factor-erythroid 2 related factor 2, Nrf2)、C-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)等信号通路相关。

除了氧化应激,炎症反应也是神经退行性疾病发病机制中的关键因素,过度的神经炎症会加剧神经细胞的损伤,进一步推进神经系统疾病的发生发展^[12]。Kwon 等^[13]报道杜仲提取物能下调脂多糖诱导的环氧合酶-2(cyclooxygenase, COX-2)、一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)的表达。同时,杨志友等^[14]也发现杜仲叶有效成分京尼平苷酸可通过

调控 p38 MAPK、NF- κ B 通路抑制 TNF- α 、IL-1 β 、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 分泌。以上研究结果表明杜仲具有良好的抗氧化应激、抗炎功效。

2.2 抑制神经细胞凋亡

细胞凋亡是由凋亡基因所控制的细胞自主有序的死亡,目的是维持人体内环境稳定。凋亡生理过程涉及一系列基因的激活、表达及调控,如促凋亡基因 B 淋巴细胞瘤-2 相关 X 蛋白 (B-cell lymphoma-2 associated X protein, Bax)、胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (cysteine aspartate protease, Caspase), 抗凋亡基因 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2), 抑癌基因 p53 以及癌基因 C-myc 等^[15]。研究表明,神经退行性疾病发生时海马组织细胞存在不同程度的凋亡水平, Bcl-2/Bax 水平降低,神经元凋亡率也明显升高^[16]。杜仲中多种化学成分均可抑制细胞凋亡,其中极具代表性的是 PDG。PDG 可上调抗凋亡基因 Bcl-2 相关蛋白表达,具有良好的抑制神经细胞凋亡的作用^[17]。此外,桃叶珊瑚苷和绿原酸也具有类似功效,如在大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤细胞 (adrenai pheochromocytoma cells, PC12) 实验中,绿原酸可抑制乙醇诱导的细胞凋亡,降低血清中 Caspase-3 的表达水平;桃叶珊瑚苷则可通过抑制神经细胞凋亡,显著改善神经退行性疾病动物模型的运动及认知功能^[18]。

2.3 改善血管内皮功能障碍,促进血管新生

血管内皮功能障碍和脑血管舒缩反应性受损是神经退行性疾病的神经学早期变化,有研究观察到神经退行性疾病更是多与脑小血管疾病合并出现,因此积极促进血管再生是克服持续微血管功能障碍的关键^[19]。杜仲提取液可调控大鼠内皮细胞基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase 2, MMP-2) 和组织金属蛋白酶抑制因子 (tissue inhibitor of metalloproteinase 2, TIMP-2) 的表达,参与血管内皮基质调节,促进血管新生、重构^[20]。全杜仲胶囊可升高血清中血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、成纤维细胞生成因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF) 表达水平,对治疗股骨头缺血性坏死起着协同作用^[21]。内皮祖细胞是血管内皮细胞的前体,在诱导血管生成和血管修复方面发挥重要作用。有研究表明杜仲中的槲皮素具有动员内皮祖细胞 (endothelial progenitor cell, EPCs) 归巢的功能,可通过激活磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (phosphatidylinositol-3-

hydroxykinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路,促进血清中 EPCs 增殖分化,穿过血脑屏障到达病灶区,以修复受损脑血管^[22]。同为黄酮类成分千层纸素能提高 EPCs 的迁徙能力,更好地促进血管新生^[23]。

2.4 提高神经突触可塑性

突触可塑性作为神经功能网络重建的基础,是大脑学习、记忆的基本神经生物机制,在神经退行性疾病的治疗中具有重要意义。杜仲水提物具有与神经生长因子相似的诱导功能,可促使 PC12 细胞胞体变大、逐渐伸出突触,分化为具有神经细胞形态特征的神经元样细胞^[24]。张秀峰等^[25]提出杜仲叶总黄酮可通过调控 Ras 同源基因家族蛋白 A/Rho 相关卷曲螺旋蛋白激酶 (Ras homolog gene family member A/Rho associated coiled coil forming protein kinase, RhoA/ROCK) 通路激活神经元骨架结构改变,促使神经元及突触生长相关蛋白表达,达到抑制脑出血后血肿周围组织神经元损伤、凋亡及修复神经功能的目的。同时, Kim 等^[26]通过体外实验发现桃叶珊瑚苷也可以促进神经干细胞的神经元标志物表达,并增加海马干细胞中神经元树突的延伸率。此外,该实验还探讨了桃叶珊瑚苷是否可以改善坐骨神经损伤大鼠的受伤轴突,结果显示其不仅可以促进轴突再生,还能增加生长轴突的厚度。

2.5 保护线粒体功能

线粒体稳态失衡已被确定为多种神经退行性疾病的中心机制,线粒体功能障碍不仅会影响细胞氧化磷酸化,还会造成 ROS、钙离子堆积,引起神经元损伤或凋亡^[27]。据报道,槲皮素可作为线粒体解偶联剂,通过降低线粒体膜电位水平来改善线粒体功能障碍,并恢复三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 合成,保证对细胞的能量供应^[28]。Wang 等^[29]则认为槲皮素对线粒体的保护作用可能是依赖于促进线粒体 Keima 荧光蛋白表达,以此来增强 SOD 活性、抑制 α -突触核蛋白 (α -synuclein, α -Syn) 积累、减少线粒体损伤,进而延缓疾病的进展。另外,线粒体蛋白、线粒体转录因子在维持线粒体功能和生物合成中也起到重要作用,在 1-甲基-4-苯基吡啶离子 (1-methyl-4-phenylpyridine, MPP⁺) 诱导多巴胺 (dopamine, DA) 能神经元线粒体损伤的实验中, Kang 等^[30]发现,槲皮素能升高 MPP⁺ 所抑制的线粒体蛋白、线粒体转录因子表达水平,且显著减轻线粒体破碎、维持线粒体长度,进

一步验证了杜仲的线粒体保护作用。

2.6 重塑肠道菌群作用

肠道微生物作为胃肠道与大脑之间的“桥梁”，其中菌群的代谢产物脂多糖、胆汁酸、短链脂肪酸及氧化三甲胺等都会通过多种分子机制干预疾病的发展^[31]。目前，国内外已有大量研究通过采用益生菌定殖和定向重塑肠道菌群来治疗神经退行性疾病，如 2022 年 Zhu 等^[32]给予 AD 小鼠 ig 2 种不同来源的短双歧杆菌，结果发现短双歧杆菌可有效提高肠道内短链脂肪酸的水平，修复受损的肠道上皮屏障，预防神经炎症的发生，改善 AD 小鼠认知障碍。Wang 等^[33]使用植物乳杆菌联合美金刚治疗 AD，发现植物乳杆菌可通过重塑肠道菌群以增强美金刚的疗效。杜仲提取物不仅可升高高脂血症大鼠模型肠道内厚壁菌门及疣微菌门丰度，降低拟杆菌门、变形菌门等有害菌丰度，较好地调控脂代谢紊乱，还可以通过影响肠道菌群调控机体多糖的分解和吸收能力，促进小鼠海马齿状回神经干细胞的分化存活，提高其学习记忆能力^[34-35]。

2.7 调节下丘脑-垂体-肾上腺轴（hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA）轴相关神经递质

HPA 是机体应对或调节压力及应激状态的主要神经内分泌系统，在应激应答及维持内环境稳态方面具有重要作用，其功能紊乱与抑郁症、失眠以及认知功能障碍的发生密切相关^[36]。Groth 等^[37]研

究发现 HPA 轴功能失调会使糖皮质激素水平升高，小胶质细胞异常，诱导大脑慢性炎症及神经毒性，且加速大脑衰老，最终可导致 AD 发生。HPA 轴受到多种神经递质的调控，如 5-羟色胺（hydroxytryptamine, 5-HT）、去甲肾上腺素（noradrenaline, NE）、5-羟吲哚乙酸（5-hydroxyindoleacetic acid, 5-HIAA）以及 DA 等。2016 年 Sun 等^[38]证实了杜仲提取物具有抑制 HPA 轴的过度激活、降低应激激素水平、抑制细胞凋亡、促进海马神经元可塑性和神经再生的作用。另有研究发现，杜仲总黄酮能显著升高垂体、下丘脑表面的雄激素受体（androgen receptor, AR）的表达，使认知障碍小鼠模型血清中 NA、5-HT 浓度恢复正常水平^[39]；李莉莉等^[40]应用超高效液相色谱分析杜仲治疗 PD 的谱效关系，发现杜仲中的杜仲醇苷、咖啡酸、鹅掌楸苷与纹状体 DA 含量呈正相关，推测其可能是杜仲治疗 PD 的主要有效成分。

综上所述，杜仲中的木脂素类、黄酮类、环烯醚萜类、苯丙素类化合物以及混合提取物等可从以上 7 个方面发挥防治神经退行性疾病的作用。因此，杜仲在防治神经退行性疾病方面具有多途径、多靶点、协同作用的特点，其作用机制见图 1。

3 在神经退行性疾病中的应用

3.1 缺血性脑卒中（ischemic stroke, IS）

IS 指由于脑部血液供应障碍造成缺血缺氧引起

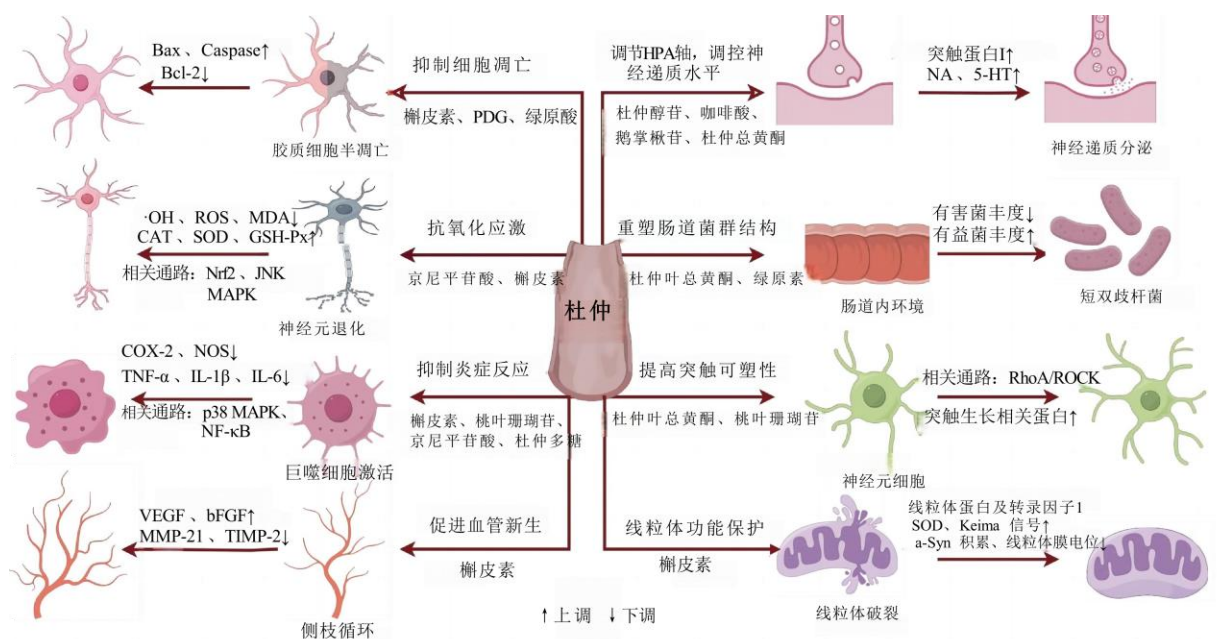


图 1 杜仲治疗神经退行性疾病相关作用机制（使用 Figdraw 绘制）

Fig. 1 Mechanism of *Eucommiae Cortex* in prevention and treatment of neurodegenerative diseases (drawn by Figdraw)

局限性脑组织缺血性坏死的疾病,是一个多种机制参与的极其复杂的病理生理过程,现代医学认为其发病主要与炎症反应、氧化应激、神经细胞凋亡以及能量衰竭、兴奋性毒性等一系列病理反应密切相关^[41]。关于杜仲治疗 IS 的机制,陈梦宇等^[42]研究认为与其上调 miR-140-5p 表达,抑制细胞凋亡、调节神经炎症和氧化应激相关。Zhang 等^[43]通过构建大鼠中动脉闭塞大鼠模型研究 PDG 对缺血后脑损伤的保护作用,结果显示 PDG 可降低小鼠脑组织中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、ROS 和 MDA 的水平,提高 SOD、GSH-Px 的活性,并能有效维持血脑屏障完整性。柏鲁宁等^[44]提出给予脑缺血模型大鼠杜仲干预治疗后,其神经功能评分、认知功能均显著高于模型组,机制则与下调苜氯素重组蛋白(benzyl chloride recombinant, BECN1)、微管相关蛋白轻链 3II(microtubule-associated protein light chain 3II, LC3II)蛋白抑制细胞自噬相关。

除了以上机制外,杜仲治疗 IS 还可能与调节免疫系统相关。近年来随着对 IS 发病机制的不断深入探索,发现免疫系统可参与到 IS 的各个时期^[45]。当 IS 发作处于急性期时,初级、次级淋巴器官以及炎症级联反应均被激活,导致神经炎症状态迅速蔓延全身;然而随着时间推移,免疫细胞逐渐耗竭,以致于 IS 亚急性期机体触发免疫抑制状态,大大增加患者感染风险^[46]。因此纠正免疫抑制状态对治疗缺血性脑卒中、减少并发症发生具有绝对必要性。杜仲多糖可促进树突状细胞成熟及 T、B 淋巴细胞增殖,增加特异性抗体的分泌参与免疫反应^[47]。Liu 等^[48]采用网络药理学、分子对接、分子动力学模拟和动物实验等多种方法证实了杜仲可以从多靶点、多途径逆转环磷酸胺所致的免疫抑制,不仅为人类免疫抑制治疗提供新的见解,也为杜仲治疗 IS 提供了潜在思路。

3.2 AD

在神经退行性疾病中 AD 是最常见的一种,俗称“老年痴呆”,临床表现主要以记忆力减退为主,并伴有妄想现象、定向障碍、表述能力障碍等一些精神异常表现^[49]。针对 AD 的发病机制目前尚未完全明确,但也有多种学说被学者们所认可,如淀粉样(β -amyloid, A β)蛋白沉淀学说、Tau 蛋白学说、胆碱能学说、神经丢失学说等^[50]。杜仲提取物能增强机体总抗氧化能力(total antioxidant capacity, T-AOC)活力、降低总胆碱酯酶(total cholinesterase,

TChE)含量,对 AD 患者的空间记忆能力具有明显的改善作用^[51]。叶俊杰等^[52]证实怡心健脑颗粒(主要成分为杜仲、黄芪、川芎等)具有改善 AD 大鼠学习记忆能力以及脑组织海马神经细胞病变功效。王晶等^[53]也从网络药理学的角度揭示了杜仲中存在雌激素类成分(白桦脂醇、黄芩素、染料木黄酮)涉及 AD 相关的多个疾病靶标,为杜仲用作治疗 AD 提供了科学依据。

3.3 PD

PD 是中老年人群发病率第 2 的中枢神经退行性疾病,仅次于 AD,在临床上以静止性震颤、肌强直、运动迟缓、姿势平衡障碍为典型症状,其病理改变主要与黑质 DA 能神经元变形死亡有关^[54]。杜仲改善 PD 的作用机制目前研究较多的是抗氧化应激和神经元保护机制。崔爽等^[55]使用杜仲乙醇提取物联合左旋多巴处理 PD 大鼠模型,经过 7 d 治疗后发现加用杜仲乙醇提取物组的 PD 大鼠脑黑质中 DA 水平升高,且抗氧化类物质如 SOD、GSH-Px、NOS 活性也显著提高,证实了杜仲能发挥抗氧化作用保护 DA 能神经元。此外,有相关文献报道,桃叶珊瑚苷可通过恢复 PD 小鼠纹状体中 DA 和酪氨酸羟化酶水平以改善 PD 小鼠运动行为异常^[56]。胃肠道功能紊乱是 PD 患者较常见的非运动性症状之一,患者可出现便秘、腹胀、消化不良等症状,其主要与肠道菌群紊乱有关^[57]。王玉等^[58]基于肠-脑轴探讨《备急千金药方》中的杜仲方对 PD 小鼠肠道微环境的影响,结果发现杜仲方不仅可以改善 PD 小鼠运动障碍症状,还能降低肠道炎症反应,调节肠道菌群结构。

3.4 EP

EP 是多种原因导致的脑部神经元高度同步化异常放电所致的临床综合征,在众多病因中,神经炎症和神经递质失衡在 EP 的发作、发展中起到关键作用,有文献报道,在许多 EP 患者脑标本中均发现了慢性炎症的存在^[59]。与 EP 密切相关的神经递质主要包括谷氨酸(glutamate, GLU)、 γ -氨基丁酸(gama-aminobutyric acid, GABA)以及 DA、NE 等,其中 GLU 和 GABA 占主导地位,GLU 是神经系统中发挥兴奋作用的主要神经递质之一,而 GABA 则是一种抑制性神经递质,二者之间的平衡关系失调是影响 EP 发作的另一重要因素^[60]。2019 年 Chen 等^[61]提出从杜仲中提取的环烯醚萜苷桃叶珊瑚苷能显著降低星形胶质细胞和小胶质细胞的活

化,同时升高海马中的 GABA 含量,使 GLU 水平降低,从抗炎和调节神经递质平衡两方面降低癫痫发作强度,延长 EP 发作的潜伏期。此外 Wang 等^[62]也发现桃叶珊瑚苷还可以通过抑制细胞自噬和坏死凋亡,增加存活神经元数量,发挥预防 EP 发作的作用。

3.5 ALS

ALS 又称为“渐冻症”,是一种累及上下运动神经元及其所支配的躯干、四肢、肌肉的慢性、进行性变性疾病,常表现为肌无力、肌萎缩、肌束颤动、延髓麻痹、锥体束征等。少数 ALS 为遗传所致,但大多数患者病因尚不明确,较为集中认可的危险因素主要是代谢性疾病、自身免疫功能异常、病毒感染、神经炎症反应等^[63]。赵继荣等^[64]认为杜仲具有神经保护、抗炎、抗氧化应激等药理作用,与 ALS 发病机制相契合,故以 ALS 的发病机制为出发点分析了杜仲防治 ALS 的可行性。张帅男等^[65]通过生物信息学推测出杜仲叶可能对 3 种脊髓疾病:ALS、脊髓损伤及脊髓小脑共济失调具有一定的治疗潜力。临床上也有不少医家以杜仲入药治疗 ALS,确实取得不错疗效^[66]。然而目前使用杜仲治疗 ALS 的临床研究多为个案报道,缺乏大样本支撑。

4 结语与展望

本文主要针对杜仲及其活性成分治疗神经退行性疾病的药理作用机制进行了总结。杜仲作为常用的补肾类中药材,具有两千多年的药食同源历史,在中医药领域应用广泛,常与巴戟天、补骨脂等药物配伍使用,组成诸多经典名方如右归丸、青娥丸等,用于肾虚证治疗,效果显著,至今被现代医家所沿用。临床疗效观察研究及现代药理学机制研究均表明杜仲用于神经退行性疾病的治疗具有显著优势。首先,传统医学认为神经退行性疾病的病机大多为肾精亏虚、髓海不足,杜仲恰可通过补肾益精之法达到治病求本的目的;上述杜仲的现代药理学机制也表明其可通过抗炎、抗氧化、线粒体保护、促进血管新生、重塑肠道菌群结构等多重途径发挥治疗神经退行性疾病的作用;其次,有大量研究表明杜仲中的京尼平苷、槲皮素、绿原酸均能透过血脑屏障到达脑部组织从而最大限度地发挥其生理功能,具有较好的生物利用度^[67-69];最后,杜仲作为药食同源代表之一的中药,对机体各个系统均未见明显不良反应,其叶、皮、花、种子等部位已被开发成多种功能性保健产品,受到大众及市场极高

的认可度,因此,杜仲具备开发为防治中枢神经系统疾病药物的潜力。

但目前杜仲治疗神经退行性疾病的研究大多还停留在较浅层次,需进一步深入研究其基因及蛋白质机制,进而为杜仲防治神经退行性疾病提供有力的科学证据。同时,目前针对神经退行性疾病的发病机制还在不断探索,故及时跟进杜仲治疗神经退行性疾病的基础研究仍具有一定的必要性。随着现代科学技术的发展,也希望有更多交叉学科的前沿技术应用于杜仲的研究当中,使其更广泛应用于临床。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Clay E, Zhou J W, Yi Z M, *et al.* Economic burden for Alzheimer's disease in China from 2010 to 2050: A modelling study [J]. *J Mark Access Health Policy*, 2019, 7(1): 1667195.
- [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] 赵博,上官晨虹,杨慧,等.杜仲保健食品开发现状分析 [J]. *中草药*, 2023, 54(15): 5033-5043.
- [4] 盛益华,王洪,李思迪,等.基于 HPLC-Q-TOF-MS 鉴定杜仲不同部位中化学成分及其降血糖活性研究 [J]. *中草药*, 2023, 54(19): 6228-6240.
- [5] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 172.
- [6] 张敏,梁凤妮,孙延文,等.杜仲化学成分、药理作用和临床应用研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(14): 4740-4761.
- [7] 王传森,张鹏宇,高代丽,等.杜仲神经保护活性成分及其作用机制研究进展 [J]. *中国食品添加剂*, 2023, 34(11): 261-270.
- [8] 王璐,张士滨,华志鹏,等.脑缺血再灌注损伤发病机制研究进展 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2023, 40(2): 168-170.
- [9] Gong M, Li Q, Guo H, *et al.* Protective effect of active components of *Eucommia ulmoides* leaves on gastric ulcers in rats: Involvement of the PI3K/Akt/NF- κ B pathway [J]. *J Food Sci*, 2022, 87(7): 3207-3222.
- [10] 范玉洁,王江英,唐蕾,等.杜仲叶提取物对乙醇导致的小鼠小脑和大脑皮层 DNA 损伤的保护作用 [J]. *河南大学学报: 自然科学版*, 2019, 49(6): 675-680.
- [11] Zaplatić E, Bule M, Shah S Z A, *et al.* Molecular mechanisms underlying protective role of quercetin in attenuating Alzheimer's disease [J]. *Life Sci*, 2019, 224: 109-119.
- [12] Lu Y N, Zhou M M, Li Y, *et al.* Minocycline promotes

- functional recovery in ischemic stroke by modulating microglia polarization through STAT1/STAT6 pathways [J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 186: 114464.
- [13] Kwon S H, Ma S X, Hwang J Y, *et al.* The anti-inflammatory activity of *Eucommia ulmoides* oliv. bark. involves NF- κ B suppression and Nrf2-dependent HO-1 induction in BV-2 microglial cells [J]. *Biomol Ther*, 2016, 24(3): 268-282.
- [14] 杨志友, 马智慧, 邓嘉航, 等. 药食同源植物杜仲叶中有效成分京尼平苷酸的抗炎作用研究 [J]. 广东化工, 2020, 47(22): 47-48.
- [15] Mahmoudi E, Abolfathi M, Hassanzadeh N, *et al.* *Prunus armeniaca* effects on expression of genes related to apoptosis in human breast cancer cells [J]. *Transl Med Commun*, 2019, 4(1): 5.
- [16] Lei S Y, Wu S L, Wang G Z, *et al.* Pinorensinol diglucoside attenuates neuroinflammation, apoptosis and oxidative stress in a mice model with Alzheimer's disease [J]. *Neuroreport*, 2021, 32(3): 259-267.
- [17] Fang S Q, Wang Y T, Wei J X, *et al.* Beneficial effects of chlorogenic acid on alcohol-induced damage in PC12 cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 79: 254-262.
- [18] Duan J Y, Zhang F, Lu M Y, *et al.* Swietenine and swietenolide from *Swietenia macrophylla* king improve insulin secretion and attenuate apoptosis in H₂ O₂ induced INS-1 cells [J]. *Environ Toxicol*, 2022, 37(11): 2780-2792.
- [19] Dettette S, Schilling S, Duperron M G, *et al.* Clinical significance of magnetic resonance imaging markers of vascular brain injury: A systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Neurol*, 2019, 76(1): 81-94.
- [20] 陈海斌, 陈金春, 李刚, 等. 杜仲提取液对大鼠血管内皮细胞 MMP-2、TIMP-2 表达的影响 [J]. 现代实用医学, 2018, 30(3): 311-313.
- [21] 孙瑞妍, 尹鹏开, 魏巍, 等. 全杜仲胶囊在犬股骨头坏死修复过程中对 VEGF/bFGF 的调控作用和对 Bcl-2/Bax 及 Caspase-3 蛋白表达的影响 [J]. 海南医学院学报, 2023, 29(13): 988-996.
- [22] 孙军, 温昌明, 张保朝, 等. 槲皮素通过调控 PI3K/Akt 信号通路对血管内皮祖细胞发挥保护作用 [J]. 中国药理学通报, 2019, 35(1): 85-90.
- [23] 冷雨泽, 张璐莎, 孙伟, 等. 千层纸素 A 动员内皮祖细胞促进血管新生作用机制研究 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2022, 14(11): 1329-1333.
- [24] 朱晓岩, 李辞霞, 周文泰, 等. 杜仲水提物诱导大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤细胞向神经元样细胞分化 [J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(05): 259-260.
- [25] 张秀峰, 李小菲, 刘明, 等. 杜仲叶总黄酮通过 RhoA/ROCK 信号通路参与脑出血大鼠神经功能修复 [J]. 天津医药, 2023, 51(3): 252-258.
- [26] Kim Y M, Sim U C, Shin Y, *et al.* Aucubin promotes neurite outgrowth in neural stem cells and axonal regeneration in sciatic nerves [J]. *Exp Neurobiol*, 2014, 23(3): 238-245.
- [27] Johri A, Beal M F. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012, 342(3): 619-630.
- [28] Zhang X W, Chen J Y, Ouyang D F, *et al.* Quercetin in animal models of Alzheimer's disease: A systematic review of preclinical studies [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(2): 493.
- [29] Wang W W, Han R Y, He H J, *et al.* Administration of quercetin improves mitochondria quality control and protects the neurons in 6-OHDA-lesioned Parkinson's disease models [J]. *Aging*, 2021, 13(8): 11738-11751.
- [30] Kang S, Piao Y, Kang Y C, *et al.* Qi-activating quercetin alleviates mitochondrial dysfunction and neuroinflammation *in vivo* and *in vitro* [J]. *Arch Pharm Res*, 2020, 43(5): 553-566.
- [31] Brunt V E, LaRocca T J, Bazzoni A E, *et al.* The gut microbiome-derived metabolite trimethylamine N-oxide modulates neuroinflammation and cognitive function with aging [J]. *GeroScience*, 2021, 43(1): 377-394.
- [32] Zhu G S, Hao J X, Zhang H, *et al.* Effects of bifidobacterium breve on the intestinal flora and metabolites in mice with Alzheimer's disease induced by A β_{1-42} [J]. *Food Ferment Ind*, 2022, 3: 70-77.
- [33] Wang Q J, Shen Y E, Wang X, *et al.* Concomitant memantine and *Lactobacillus plantarum* treatment attenuates cognitive impairments in APP/PS1 mice [J]. *Aging*, 2020, 12(1): 628-649.
- [34] 余成馨, 王海帆, 王鹏, 等. 杜仲叶提取物对高脂血症模型大鼠降脂作用及肠道菌群影响研究 [J]. 中药药理与临床, 2023, 39(9): 55-61.
- [35] 柴学军, 吴永继, 孙鹏浩, 等. 杜仲通过肠道菌群促进小鼠海马成体神经发生和学习记忆能力 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(9): 705.
- [36] Leschik J, Lutz B, Gentile A. Stress-related dysfunction of adult hippocampal neurogenesis-an attempt for understanding resilience? [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14): 7339.
- [37] Groth D, Armstrong A M. Chronic stress and Alzheimer's disease: The interplay between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, genetics and microglia [J]. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 2021, 96(5): 2209-2228.
- [38] Sun G G, Shih J H, Chiou S H, *et al.* Chinese herbal medicines promote hippocampal neuroproliferation, reduce stress hormone levels, inhibit apoptosis, and improve behavior in chronically stressed mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 193: 159-168.
- [39] 辛卫云. 杜仲总黄酮对大、小鼠 PMS 模型的影响 [D]. 郑州: 河南中医药大学, 2017.
- [40] 李莉莉, 马宁宁, 范姗姗, 等. 杜仲不同提取物对帕金

- 森病小鼠的治疗作用及谱效关系研究 [J]. 中草药, 2019, 50(6): 1400-1406.
- [41] 张艾嘉, 王爽, 王萍, 等. 缺血性脑卒中的病理机制研究进展及中医药防治 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(5): 227-240.
- [42] 陈梦宇, 杜杰, 肖骋. 杜仲叶提取物通过上调 miR-140-5p 减轻缺血/再灌注引起的神经细胞损伤 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(7): 1735-1739.
- [43] Zhang Y, Lei Y B, Yao X X, *et al.* Pinoresinol diglucoside alleviates ischemia/reperfusion-induced brain injury by modulating neuroinflammation and oxidative stress [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2021, 98(6): 986-996.
- [44] 柏鲁宁, 裴园利, 杜芬. 杜仲对脑缺血大鼠神经功能保护作用及机制研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(4): 444-448.
- [45] Meng J Y, Zhang J Y, Fang J Y, *et al.* Dynamic inflammatory changes of the neurovascular units after ischemic stroke [J]. *Brain Res Bull*, 2022, 190: 140-151.
- [46] Zagrean A M, Hermann D M, Opris I, *et al.* Multicellular crosstalk between exosomes and the neurovascular unit after cerebral ischemia. therapeutic implications [J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 811.
- [47] Feng H B, Fan J, Song Z H, *et al.* Characterization and immunoenhancement activities of *Eucommia ulmoides* polysaccharides [J]. *Carbohydr Polym*, 2016, 136: 803-811.
- [48] Liu J D, Rong Q, Zhang C X, *et al.* The mechanism of Mori folium and eucommiae cortex against cyclophosphamide-induced immunosuppression integrating network pharmacology, molecular docking, molecular dynamics simulations, and experimental validation [J]. *Metabolites*, 2023, 13(11): 1151.
- [49] 姚舒蔓, 吴云希, 孙永安. 阿尔茨海默病靶向 tau 蛋白治疗研究进展 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2023, 25(9): 1006-1008.
- [50] 蔡雅文, 柴玉慧, 缪明星, 等. 细胞焦亡介导的阿尔兹海默症发病机制研究进展 [J]. 中国药理学杂志, 2021, 56(21): 1701-1705.
- [51] 左月明, 刘电航, 张忠立. 杜仲提取物对异质性及多因性阿尔茨海默病模型大鼠空间学习记忆的影响 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(6): 1296-1298.
- [52] 叶俊杰, 杨明华, 陈六一, 等. 怡心健脑颗粒对 AD 大鼠学习记忆能力与脑组织 AchE、LPO 的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2013, 24(2): 118-121.
- [53] 王晶, 刘斌, 薛慧, 等. 基于整合药理学平台的杜仲植物雌激素类成分治疗 AD 的作用机制研究 [J]. 现代中药研究与实践, 2019, 33(1): 30-34.
- [54] 黄镜璇, 商慧芳. 帕金森病的病因和发病机制研究进展 [J]. 中国实用内科杂志, 2023, 43(10): 797-801.
- [55] 崔爽, 陈岩岩, 周淑娟, 等. 杜仲乙醇提取物联合左旋多巴对 6-OHDA 诱导帕金森模型大鼠的抗氧化作用 [J]. 中医学报, 2020, 35(12): 2636-2641.
- [56] Zhu Y L, Sun M F, Jia X B, *et al.* Aucubin alleviates glial cell activation and preserves dopaminergic neurons in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced parkinsonian mice [J]. *Neuroreport*, 2018, 29(13): 1075-1083.
- [57] Tan A H, Lim S Y, Lang A E. The microbiome-gut-brain axis in Parkinson disease—From basic research to the clinic [J]. *Nat Rev Neurol*, 2022, 18: 476-495.
- [58] 王玉, 李莉莉, 申茜, 等. 杜仲方改善帕金森小鼠的肠道微环境 [J]. 天津中医药大学学报, 2023, 42(4): 463-469.
- [59] Thomas D L, Pierson C R. Neuropathology of surgically managed epilepsy specimens [J]. *Neurosurgery*, 2020, 88(1): 1-14.
- [60] Masi G, O'Connor K C. GABA-cadabra: Autoantibodies trick neurotransmitter receptors and induce seizures [J]. *Sci Immunol*, 2021, 6(66): eabn3790.
- [61] Chen S Y, Zeng X C, Zong W J, *et al.* Aucubin alleviates seizures activity in Li-pilocarpine-induced epileptic mice: Involvement of inhibition of neuroinflammation and regulation of neurotransmission [J]. *Neurochem Res*, 2019, 44(2): 472-484.
- [62] Wang J, Li Y, Huang W H, *et al.* The protective effect of aucubin from *Eucommia ulmoides* against status epilepticus by inducing autophagy and inhibiting necroptosis [J]. *Am J Chin Med*, 2017, 45(3): 557-573.
- [63] Xu L, Chen L, Wang S F, *et al.* Incidence and prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in urban China: A national population-based study [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91(5): 520-525.
- [64] 赵继荣, 张立存, 赵宁, 等. 杜仲提取物及有效成分防治肌萎缩性侧索硬化症的可行性分析 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(3): 667-671.
- [65] 张帅男, 李煦照. 基于生物标签研究模式运用组学和生物信息学定位杜仲叶治疗脊髓疾病的潜能、作用机制及物质基础 [J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(4): 157-161.
- [66] Lan R, Ma Y Z. Ma Yunzhi's experience in treating amyotrophic lateral sclerosis [J]. *J Tradit Chin Med*, 2011, 52(2): 165-166.
- [67] Heitman E, Ingram D K. Cognitive and neuroprotective effects of chlorogenic acid [J]. *Nutr Neurosci*, 2017, 20(1): 32-39.
- [68] 杨冉, 申艳佳, 李莉, 等. 槲皮素对缺血性脑卒中大鼠血脑屏障的保护作用 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(9): 726.
- [69] 郝月, 郎晋荣, 王俊怡, 等. 基于网络药理学与分子对接技术探讨京尼平苷治疗脑缺血的作用机制 [J]. 现代药物与临床, 2022, 37(12): 2724-2728.

[责任编辑 潘明佳]