

穿心莲内酯对神经退行性疾病的作用及其机制研究进展

许杜娟^{1,2}, 刘萌芽¹, 蔡邦荣^{1*}, 刘改枝^{1*} (1.河南中医药大学药学院, 郑州 450046; 2.偃师市中医院, 河南 洛阳 471900)

摘要: 氧化应激、线粒体功能障碍以及炎症反应是神经退行性疾病如阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)和帕金森病(Parkinson's disease, PD)等发生和发展的关键环节。因此, 保护线粒体、缓解氧化应激和抑制炎症对防治此类疾病具有重要意义。穿心莲内酯是穿心莲的主要有效成分, 具有较好的抗炎、抗肿瘤、抗病毒、抗 HIV 和保肝等生物活性。近年来, 越来越多研究证实穿心莲内酯在神经退行性疾病方面有着良好的应用前景, 主要通过诱导线粒体自噬而保护线粒体稳态、抑制炎症小体的活化; 清除活性氧, 保护线粒体, 或抑制小胶质细胞炎症反应保护神经元细胞。文章总结了近十年来穿心莲内酯在神经退行性疾病如 AD、PD 和脑缺血损伤等方面的药理活性及机制研究, 以期穿心莲内酯的研究开发和在神经退行性疾病中的临床应用提供参考。

关键词: 穿心莲内酯; 神经退行性疾病; 药理活性

中图分类号: R965.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2021)11-1383-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.11.019

引用本文: 许杜娟, 刘萌芽, 蔡邦荣, 等. 穿心莲内酯对神经退行性疾病的作用及其机制研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(11): 1383-1388.

Research Progress on Effect and Mechanism of Andrographolide on Neurodegenerative Disease

XU Dujuan^{1,2}, LIU Mengya¹, CAI Bangrong^{1*}, LIU Gaizhi^{1*} (1.College of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 2.Yanshi Traditional Chinese Medicine Hospital, Luoyang 471900, China)

ABSTRACT: Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and neuroinflammation have been considered as key link in the occurrence and development of the neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease(AD) and Parkinson's disease(PD). It is of great significance to protect mitochondria, relieve oxidative stress and inhibit neuroinflammation in the prevention and treatment of neurodegenerative diseases. Andrographolide is the main effective component of andrographolide, exhibiting anti-inflammatory, anti-tumor, antiviral, anti-HIV, liver protection and others. More and more studies have proved that andrographolide is a promising potential drug candidate against neurodegenerative disorders, and its mechanism of action involves in protection of mitochondrial homeostasis by mitophagy, inhibiting the inflammasome activation and microglia mediated neuroinflammation as well as elimination of reactive oxygen species(ROS). This paper systemically review the progress on the pharmacological activity and mechanism of andrographolide in AD, PD and cerebral ischemia in the last ten years, expecting to provide references on the biological studies and clinic translation of AG for neurodegenerative disorders.

KEYWORDS: andrographolide; neurodegenerative diseases; pharmacological activity

随着社会老龄化的加剧, 神经退行性疾病的发病率逐年上升, 常见的神经退行性疾病主要包括阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森综合征(Parkinson's disease, PD)、肌萎缩性脊髓侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)、亨廷顿舞蹈症(Huntington's disease, HD)等, 已成为继心血管、癌症、脑卒中之后的第四大危及老年人生命健康的疾病^[1]。目前, 此类疾病的具体致病机制尚不明确^[2-3], 临床上仍缺乏有效的治疗手

段, 因此研究开发一种有效治疗神经退行性疾病的药物显得尤为迫切。

穿心莲内酯(andrographolide, AG, 结构式见图 1)为二萜内酯类化合物^[4-5], 是爵床科穿心莲属植物穿心莲(*Andrographis paniculata*)的主要有效成分之一^[6]。具有广泛的药理活性, 如抗炎^[7-9]、抗肿瘤^[10-12]、抗病毒^[13-15]、免疫调节^[16]、抗 HIV^[17]和保肝^[18-19]等, 其主要作用机制包括抗炎、抗氧化、抗凋亡或促凋亡。临床上常用于癌症、风湿

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(81803740); 中国博士后科学基金(2020M682311); 河南省科技攻关项目(202102310514)

作者简介: 许杜娟, 女, 硕士生 Tel: 18637902285 E-mail: 1046479528@qq.com *通信作者: 蔡邦荣, 男, 博士, 讲师 Tel: 15138916716 E-mail: cbr2018@hactcm.edu.cn 刘改枝, 女, 博士, 副教授, 硕导 Tel: 13903842720 E-mail: liugaizhi@126.com

性关节炎、腹泻、上呼吸道感染和喉炎等疾病的治疗^[20]。近几年来,随着对其药理作用研究的不断深入,越来越多研究表明 AG 具有良好的神经保护作用^[21-23],且临床应用前景良好。本文就近十年来 AG 在神经退行性疾病(AD、PD、脑缺血和创伤性脑损伤)中的药理作用及研究进展进行综述,以期为 AG 在神经退行性疾病中的研究开发和临床应用提供参考。

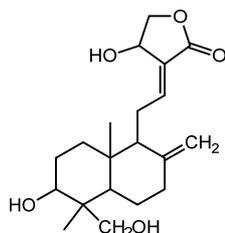


图 1 穿心莲内酯的结构

Fig. 1 Structure of andrographolide

1 AG 药理作用研究进展

1.1 AG 抗 AD 研究进展

AD 是一种以进行性记忆丧失和认知功能障碍为主要特征的神经退行性疾病。Seo 等^[24]用 A β ₄₂ 诱导小鼠海马神经元细胞(HT22)和神经小胶质细胞(BV-2),考察 AG 对 AD 的治疗作用及机制,研究发现 AG 能显著增加 Nrf2 在 HT22 细胞核的表达和转位,从而激活细胞内抗氧化反应元件的基因转录和血红素加氧酶(HO-1)的表达。此外,AG 能清除 BV-2 细胞中 A β ₄₂ 的含量,抑制 BV-2 细胞中白介素(IL-6、IL-1 β)、前列腺素(PGE₂)、一氧化氮(NO)等炎症因子的表达;其机制与抑制 BV-2 细胞质中磷酸化 NF- κ B p65 向细胞核转化以及诱生型一氧化氮合酶(iNOS)和环氧化物酶 2(COX-2)的表达有关。Yang 等^[25]利用 P-淀粉样蛋白₁₋₄₂(A β ₁₋₄₂)诱导 BV-2 和 Neuro-2A 细胞建立体外 AD 模型,研究 AG 的抗老年痴呆活性,用 5 μ mol·L⁻¹ AG 预处理 1 h,炎症介质 TNF- α 、IL-1 β 、PGE₂、iNOS、COX-2 和 NO 水平明显降低,神经细胞的存活率提高,且神经保护作用显著,其炎症反应的抑制可能与抑制 NF- κ B 和 MAPK/JNK 信号通路有关。Cisternas 等^[26]用轻度 AD 转基因小鼠(J20 Tg)考察 AG 对经典 Wnt 信号通路的影响,在 J20 Tg 小鼠认知障碍症状出现前腹腔注射 2 mg·kg⁻¹ AG,每周 3 次,16 周后葡萄糖代谢恢复正常,认知功能障碍明显改善。此外,与模型组相比,J20 Tg 小鼠突触前功能缺陷和突触表达量显著改善,恢复轴

突长度,可作为认知缺陷出现前的治疗药物来延缓 AD 发生。蒋黎^[27]为考察 AG 对大鼠血小板活化因子(platelet activating factor, PAF)及 β 淀粉样蛋白的影响,采用侧脑室注射链脲霉素建立 AD 大鼠模型,灌胃给药 20 mg·kg⁻¹ AG,显著改善了认知功能,其机制可能是 AG 下调 AD 大鼠血浆 PAF 及海马 β 淀粉样蛋白的表达从而改善认知功能。Serrano 等^[28]用 2 个不同年龄组(7, 12 月龄)APP/PS1 双转基因 AD 小鼠模型,腹腔注射 2 mg·kg⁻¹ AG,每周 3 次,连续 4 周,7 月龄小鼠海马和皮层 A β 水平显著降低,2 个年龄组的淀粉样斑块数量和 Tau 磷酸化水平均下降。同时突触可塑性以及与突触蛋白相关的空间记忆功能得到恢复和保护。

Lindsay 等^[29]评估了 AG 对智利八齿鼠(12, 56 月龄)神经炎症和氧化应激反应的影响,发现 AG 处理后,不仅能显著降低 A β 蛋白的沉积,还能降低老年动物海马区 and 大脑皮层的氧化应激以及神经炎症标志物的表达。Wong 等^[30]证实了 AG 能增强 Nrf2 的活性,并上调原代星形胶质细胞中 HO-1 的表达。AG 还可双相调控 Nrf2 活性,1 h 内 Nrf2 泛素化效率和周转率明显降低,随后在 8~24 h 内 Nrf2 mRNA 表达量显著增高。其中 AG 对 Nrf2 的急性调节部分是由 P38 MAPK 和 ERK/MAPK 信号通路介导。Das 等^[31]用脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导神经炎症小鼠模型,迷宫试验表明,给药 AG 后显著逆转了 LPS 诱导的行为和工作记忆障碍,并抑制了 PKC、P-CREB、淀粉样蛋白、App、p-Tau、突触蛋白和 PSD-95 等蛋白标志物的表达,显著降低小鼠前额叶皮层和海马区原代混合胶质细胞中高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、Toll 样受体 4(TLR4)、NF- κ B、COX-2 和 iNOS 的过表达。Rivera 等^[32]用 γ 智利八齿鼠(12, 56 月龄)考察 AG 对其认知功能的改善作用,腹腔注射 2.0 mg·kg⁻¹ 或 4.0 mg·kg⁻¹ AG,每周注射 3 次,连续 3 个月,与生理盐水组(12, 56 月龄)相比,AG 组明显增强了突触强度,恢复了突触功能,但对突触可塑性没有影响;显著抑制了 Tau 蛋白磷酸化水平以及 A β ₄₀ 和 A β ₄₂ 蛋白的表达,减少了 A β 蛋白在脑中的聚集;此外,旷场试验、新奇物识别试验、巴恩斯迷宫实验结果均表明 AG 能显著改善智利八齿鼠海马依赖的认知功能障碍。Thakur 等^[33]用链脲佐菌素诱导 Charles Foster 白化鼠建立糖尿病认知障碍模型,连

续灌胃给药 10 d(15, 30, 60 mg·kg⁻¹ AG), 认知功能障碍、高血糖和胰岛素缺乏的症状显著改善, 同时乙酰胆碱酯酶活性降低, 氧化应激减弱。

由以上研究结果可知, AG 在改善老年痴呆症引起的认知功能障碍方面有着确切可靠的作用和效果, 说明 AG 在新适应证治疗老年痴呆方面有着良好的开发应用前景, 见表 1。

1.2 AG 在治疗 PD 方面的研究现状

PD 是一种慢性、进行性中枢神经系统退行性疾病, 临床症状表现为进行性运动迟缓、静止性震颤、肌强直等运动症状以及非运动症状, 严重者伴有记忆障碍等痴呆症状。

Wang 等^[34]在 LPS 诱导的 BV-2 细胞模型中, 用 0.5~5 μmol·L⁻¹ AG 处理 30 min, 再用 LPS 处理 7 d, 发现 AG 组能显著抑制小胶质细胞的活化, 降低了 TNF-α、COX-2 的表达, 抑制了 NO 和 PGE₂ 的生成。耿骥等^[35-36]研究发现, AG 可呈剂量依

赖性地保护鱼藤酮损伤的 SH-SY5Y 细胞, 通过抑制活性氧(reactive oxygen, ROS)和丙二酸(malondialdehyde, MDA)生成, 恢复线粒体膜电位, 增加线粒体中 ATP 的生成。在 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)诱导 C57B1/6 小鼠 PD 模型中, AG 能显著改善 PD 小鼠运动功能障碍, 并提高学习记忆能力, 减少了氧化应激和炎症反应。丁红群^[37]分别给予小鼠腹腔注射 2.5, 5 mg·kg⁻¹ AG, 给药后小鼠的行为学现象得到显著改善, PD 小鼠中脑黑质区氧化应激及炎症反应得到缓解, 同时用 AG 处理鱼藤酮诱导的 SH-SY5Y 细胞, 发现 AG 具有良好的神经保护作用, 主要与 AG 能恢复线粒体呼吸、增加线粒体膜电位、增加线粒体 DNA 拷贝数、减少 ROS 含量抑制 ATP 降低有关。

以上研究结果证实了 AG 在神经退行性疾病 PD 的治疗上同样有着良好的开发应用前景, 见表 2。

表 1 穿心莲内酯对阿尔兹海默病的药理活性及机制

Tab. 1 Pharmacological activity and mechanism of andrographolide on Alzheimer's disease

模型诱导剂	动物/细胞	给药方式/给药时长/给药剂量/浓度	药理作用及机制	文献
Aβ ₄₂	HT22, BV-2	离体给药, 1~10 μmol·L ⁻¹	IL-1β、IL-6、PGE ₂ 、NO、iNOS 和 COX-2 下降, HO-1 和 Nrf2 上升	[24]
Aβ ₁₋₄₂	BV-2, Neuro-2A	离体给药, 造模前 24 h, 造模后 8/24 h, 5 μmol·L ⁻¹	细胞存活率上升, iNOS、COX-2、TNF-α、PGE ₂ 、NO、IL-1β、NF-κB 和 MAPK 下降	[25]
	J20 Tg	腹腔注射, 1 周 3 次, 共 16 周, 2 mg·kg ⁻¹	学习记忆能力、认知功能、葡萄糖代谢、突触功能、磷酸果糖激酶、AMPK 和 ATP 水平上升	[26]
链脲佐菌素	SD 大鼠	灌胃给药, 每天 1 次, 连续 4 周, 200 mg·kg ⁻¹	认知功能上升, PAF 和 Aβ 下降	[27]
	APP/PS1 双转基因 ♂ 小鼠	腹腔注射, 1 周 3 次, 共 4 周, 2.0 mg·kg ⁻¹	突触功能、空间记忆能力和 β-catenin 上升, 糖原合成酶激酶-3 下降	[28]
	智利八齿鼠	腹腔注射, 1 周 3 次, 连续 3 个月, 2.0 mg·kg ⁻¹ 或 4.0 mg·kg ⁻¹	胶原纤维酸性蛋白、COX-2、Aβ、IL-6、钙调节素依赖性蛋白激酶 II、4-羟基壬烯酸和硝基酪氨酸下降	[29]
	星形胶质细胞	离体给药, 0~100 μmol·L ⁻¹	HO-1 和 Nrf2 上升	[30]
LPS	BALB/c 小鼠, 原代混合胶质细胞	腹腔注射, 1 周 3 次, 1 mg·kg ⁻¹ ; 离体给药, 24 或 48 h, 0.5~100 μg·mL ⁻¹	细胞存活率、细胞活性、IL-10、PSD95、Bcl-2 和 TGF-β 上升, HMGB1、TLR4-NF-κB、CD68、胶原纤维酶性蛋白、iNOS、COX-2、亚硝酸盐、精氨酸酶、P2X7 受体、NLRP3、caspase-1、TNF-α、IL-1β、巨噬细胞炎症蛋白、App、p-Tau、β 位淀粉样前体蛋白裂解酶-1、caspase-3、Bax、PKC 和 GREB 下降	[31]
	智利八齿鼠	腹腔注射, 1 周 3 次, 连续 3 个月, 2.0 mg·kg ⁻¹ 或 4.0 mg·kg ⁻¹	认知功能和突触强度上升, p-Tau、Aβ ₄₀ 和 Aβ ₄₂ 下降	[32]
链脲佐菌素	Charles Foster 白化鼠	口服给药, 行为测试前 1 h, 连续 10 d, 15, 30, 60 mg·kg ⁻¹	记忆能力、SOD 和抗氧化酶上升, 乙酰胆碱酯酶活性下降	[33]

表 2 穿心莲内酯对帕金森的药理活性及机制

Tab. 2 Pharmacological activity and mechanism of andrographolide on Parkinson's disease

模型诱导剂	动物/细胞	给药方式/给药时长/给药剂量/浓度	药理作用及机制	文献
LPS	BV-2	离体给药, 造模前 30 min, 0.5~5 μmol·L ⁻¹	TNF-α、NO、PGE ₂ 、COX-2、iNOS 和 ROS 下降	[34]
MPTP/鱼藤酮	C57B1/6 小鼠, SH-SY5Y 细胞	腹腔注射, 造模同时连续给药 10 d, 2.5 mg·kg ⁻¹ 或 5 mg·kg ⁻¹ ; 离体给药, 造模前 3 h, 0.1~10 μmol·L ⁻¹	学习记忆能力、SOD、HO-1、细胞存活率和 ATP 上升, ROS 和 MDA 下降	[35-36]
MPTP/鱼藤酮	C57B1/6 小鼠, SH-SY5Y 细胞	腹腔注射, 造模后连续给药 10 d, 2.5 mg·kg ⁻¹ 和 5 mg·kg ⁻¹ ; 离体给药, 0.1, 0.3, 1, 3, 10 μmol·L ⁻¹	行为学现象、线粒体膜电位、细胞存活率、mtDNA、SOD 和过氧化氢酶上升, PGE ₂ 、iNOS、IL-1β、IL-6、TNF-α、ATP、ROS 和 MDA 下降	[37]

1.3 AG 治疗脑缺血研究进展

脑缺血是指脑血液供应不足引起的神经系统功能障碍。

Chan 等^[38]用 ♂ Wistar 大鼠建立大脑中动脉栓塞(MCAO)模型,造模 1 h 后,腹腔注射 0.01~1 mg·kg⁻¹ AG,大鼠脑梗死面积显著减少,小胶质细胞的活化被抑制,可能与抑制 NF-κB 通路的激活和炎症因子 TNF-α、IL-1β 的表达有关。Chern 等^[39]用 ♂ ICR 小鼠建立脑缺血再灌注(CI/R)模型,造模 1 h 后,静脉注射给药 10~100 μg·kg⁻¹ AG,小鼠脑梗死面积减少,神经功能缺陷得到改善,存活率提高。体外试验结果显示,离体给药 AG 后降低 BV-2 细胞中 NOX2 和 iNOS 的表达,因此 AG 对 CI/R 小鼠具有保护作用。王琳^[40]使用 SD 大鼠建立 MCAO 模型,探究了 AG 对脑梗死后缺血组织的影响以及保护机制,腹腔注射 0.1, 0.2 mg·kg⁻¹ AG,显著减轻了神经细胞的损伤, NR2B、Ser1303 和 Tyr1472 的表达水平明显降低,且对大鼠脑梗死具有保护作用,其机制可能与拮抗 NMDA 受体及其下游位点磷酸化有关。夏颖等^[41]报道了 AG 对慢性脑缺血导致的大鼠认知功能障碍的影响,腹腔注射 10 mg·kg⁻¹ AG 可显著改善慢性脑缺血大鼠的认知功能,其机制可能与增加抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达、减少神经细胞凋亡有关。Yen 等^[42]用 ♂ Wistar 大鼠建立 MCAO 模型,考察 AG 对大鼠缺血性脑损伤的神经保护作用。给药 AG 后,脑组织中自由基的产生、脑水肿和梗死面积明显减少,提高了大鼠脑组织中 HO-1 的表达,减轻了 MCAO 模型中的缺血性脑损伤,其机制主要与 P38 MAPK-Nrf2 信号通路的调节有关。Yen 等^[43]以 ♂ Wistar 大鼠建立 MCAO 模型,造模前 10 min,腹腔注射 5 mg·kg⁻¹ AG,HO-1 的表达增加,自由基

生成减少,脑水肿减轻,梗死面积显著变小。用 20~100 μmol·L⁻¹ AG 处理原代脑血管内皮细胞(CECs)后,诱导了 CECs 的凋亡和 caspase-3 的活化。

由此可见,AG 对脑缺血引起的脑梗死及脑缺血引起的认知功能障碍等有显著的保护作用,有望应用于脑缺血引起的神经系统疾病的治疗,具体见表 3。

1.4 创伤性脑损伤

创伤性脑损伤是指由于外伤导致的脑部的各种创伤,包括由外伤引起的神经功能缺陷、神经细胞及胶质细胞死亡,进而导致的一系列严重后果,特别是脑损伤引起的认知、学习、记忆能力障碍,创伤性脑损伤是目前世界范围内各年龄段人群致残、致死的主要原因之一,成为威胁人类健康和生命的巨大公共问题。

Li 等^[44]以脑出血诱导 SD 大鼠脑损伤模型,腹腔注射 0.5, 1, 2 mg·kg⁻¹ AG,显著减少了大鼠神经元细胞的死亡和退化,神经行为障碍和脑水肿也得到缓解,TNF-α、IL-6、IL-1β 和 LDH 水平显著降低。Tao 等^[45]采用改良 Feeney's 法建立创伤性脑损伤大鼠模型,腹腔注射 1 mg·kg⁻¹ AG,脑水肿和神经功能缺陷显著减轻,神经元凋亡减少,其机制可能与抑制 NF-κB 和 MAPK 信号通路,抑制小胶质细胞的激活和促炎因子的表达有关。Wang 等^[46]以 ♂ SD 大鼠为研究对象,采用双侧颈总动脉结扎法建立慢性脑低灌注(CCH)模型,每天腹腔注射 2 mg·kg⁻¹ AG,连续给药 4 周,大鼠的学习记忆功能显著改善,海马区神经元数量明显增加;且胶质纤维酸性蛋白(GFAP)表达减少;caspase-3 活性减弱,其机制是通过激活 BDNF-TrkB 信号通路来抑制星形胶质细胞的过度活化从而抑制炎症因子 TNF-α 和 IL-1β 的表达。丁永波

表 3 穿心莲内酯对脑缺血的药理活性及机制

Tab. 3 Pharmacological activity and mechanism of andrographolide on Cerebral ischemia

模型	动物/细胞	给药方式/给药时长/给药剂量/浓度	药理作用及机制	文献
大脑中动脉栓塞	♂ Wistar 大鼠	腹腔注射,造模后 1 h, 0.01~1 mg·kg ⁻¹	梗死面积、IL-1β、TNF-α、PGE ₂ 和 NF-κB 下降	[38]
缺氧缺糖/缺血再灌注	BV2, ♂ ICR 小鼠	离体给药, 5~10 μmol·L ⁻¹ ; 静脉给药, 造模后 1 h, 10~100 μg·kg ⁻¹	梗死面积、ROS、NO、NOX2、iNOS、NF-κB 和缺氧诱导因子 1α 下降, 神经功能上升	[39]
大脑中动脉栓塞	SD 大鼠	造模后, 腹腔注射, 0.1, 0.2 mg·kg ⁻¹	NR2B、Ser1303 和 Tyr1472 下降	[40]
慢性脑缺血	SD 大鼠	腹腔注射, 10 mg·kg ⁻¹	学习记忆能力和 Bcl-2 上升, 神经细胞的凋亡下降	[41]
大脑中动脉栓塞	♂ Wistar 大鼠, ♂ C57/BL6 小鼠, 原代脑血管内皮细胞(CECs)	离体给药 5 或 10 μmol·L ⁻¹ ; 0.1 mg·kg ⁻¹	HO-1、ERK1/2、JNK1/2、P38 MAPK 和 Nrf2 上升, 自由基、脑水肿、和梗死面积下降	[42]
脑缺血再灌注	♂ Wistar 大鼠, ♂ C57/BL6 小鼠, 原代脑血管内皮细胞(CECs)	腹腔注射, 造模前 10 min, 5 mg·kg ⁻¹ ; 离体给药, 10 mmol·L ⁻¹	HO-1、MAPKs 磷酸化、P38 MAPK 和 Nrf2 上升, 梗死面积、脑水肿和自由基下降	[43]

等^[47-48]建立老年大鼠术后认知障碍(POCD)模型,造模 24 h 后胃内给药 10 mg·kg⁻¹ AG, 每天 1 次,连续给药 7 d, POCD 大鼠神经系统炎症反应减弱,术后认知功能障碍显著改善;其机制可能与调控 NF-κB 和 ERK/MAPK 信号通路,降低 POCD 大鼠中枢神经系统炎症反应有关。同时进行临床试验证明,患者静脉滴注给药 AG 后,血清中 NSE 和

S100β 蛋白水平均降低,说明 AG 可降低体外循环心脏手术患者围术期脑损伤;对心肺转流术患者进行术后神经心理测试评分,发现 AG 可显著改善患者的术后认知能力。

以上研究结果充分证明了 AG 对创伤性脑损伤引起的神经功能缺陷或功能障碍有明显的改善作用,具体见表 4。

表 4 穿心莲内酯对创伤性脑损伤的药理活性及机制

Tab. 4 Pharmacological activity and mechanism of andrographolide on traumatic brain injury

模型建立方法	动物/细胞	给药方式/给药时长/给药剂量/浓度	药理作用及机制	文献
脑缺血/OxyHb	SD 大鼠, 原代小胶质细胞, 神经元细胞	腹腔注射, 造模后 10 min 给药(0.5, 1 和 2 mg·kg ⁻¹) 1 天 1 次; 离体给药, 1, 3 和 10 μmol·L ⁻¹	NF-κB p65、IL-6、TNF-α、NLRP3、IL-1β、CASP-1、OxyHb 和 NF-κB p65 核易位下降	[44]
改良 Feeney's 法	♂ SD 大鼠	腹腔注射, 1 mg·kg ⁻¹	脑水肿、细胞凋亡、TNF-α、IL-1β、IL-6、NF-κB、MAPK、P-ERK 和 P-P38 MAPK 下降	[45]
慢性脑低灌注	SD 大鼠	腹腔注射, 四周, 2 mg·kg ⁻¹	学习记忆能力、神经元数量、BDNF 和 TrkB 上升, TNF-α、IL-1β、caspase-3 和 GFAP 下降	[46]
手术切除脾脏/心肺转流术	SD 大鼠/心肺转流术患者	胃内给药, 造模后 24 h, 连续 7 d, 10 mg·kg ⁻¹ ; 静脉滴注	NSE、S100β、IL-1β、IL-6、TNF-α、NF-κB 及 ERK/MAPK 通路相关蛋白表达水平、NSE、S100β、脑损伤、Aβ 和 p-Tau 下降, 术后认知能力上升	[47-48]

2 总结与展望

AG 作为穿心莲的主要有效成分, 被誉为天然的抗菌药物, 在临床上有着广泛的应用前景, 其药理活性及新适应证的研究也引起了国内外学者的广泛关注。近年来, 随着研究的不断深入, 其药理活性也不断被拓展, AG 对老年痴呆、帕金森、脑缺血及脑损伤等神经退行性疾病均有较好的治疗效果, 而且对疾病发生过程中的多个关键环节都具有调控作用, 其作用机制涉及小胶质细胞的活化, 炎症因子的表达, NF-κB、MAPK 信号通路和 Tau 蛋白的磷酸化等, 这为 AG 在神经退行性疾病中的开发应用奠定了良好的理论基础。本文的总结也为 AG 在神经退行性疾病方面的研究提供参考。

REFERENCES

[1] 孙磊, 杨莹, 窦彩艳. 阿尔兹海默病治疗的研究进展[J]. 医学信息: 中旬刊, 2010, 5(7): 1969-1970.

[2] SERÝ O, POVOVÁ J, MÍSEK I, et al. Molecular mechanisms of neuropathological changes in Alzheimer's disease: A review[J]. Folia Neuropathol, 2013, 51(1): 1-9.

[3] SONG Z Y, WANG S S, HE X, et al. Study the mechanism of *Acorus tatarinowii* on neurodegenerative diseases by network pharmacology[J]. J Hunan Univ Chin Med(湖南中医药大学学报), 2017, 37(8): 848-855.

[4] LIU L, YAN Y, ZHENG L H, et al. Synthesis and structure anti-inflammatory activity relationships studies of andrographolide derivatives[J]. Nat Prod Res, 2020, 34(6): 782-789.

[5] YANG X S, GAO H Y, ZHANG Y X, et al. Research progress in pharmacological action of andrographolide[J]. J Trop Med(热带医学杂志), 2019, 19(4): 518-522.

[6] 吕巧莉, 涂国刚, 王嘉琦, 等. 穿心莲内酯的研究进展及临

床应用[J]. 南昌大学学报: 医学版, 2013, 53(1): 83-86.

[7] DAI G F, ZHAO J, JIANG Z W, et al. Anti-inflammatory effect of novel andrographolide derivatives through inhibition of NO and PGE2 production[J]. Int Immunopharmacol, 2011, 11(12): 2144-2149.

[8] GUAN S P, TEE W, NG D S, et al. Andrographolide protects against cigarette smoke-induced oxidative lung injury via augmentation of Nrf2 activity[J]. Br J Pharmacol, 2013, 168(7): 1707-1718.

[9] NIE X, CHEN S R, WANG K, et al. Attenuation of innate immunity by andrographolide derivatives through NF-κB signaling pathway[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 4738.

[10] EKALAKSANANAN T, SOOKMAI W, FANGKHAM S, et al. Activity of andrographolide and its derivatives on HPV16 *Pseudovirus* infection and viral oncogene expression in cervical carcinoma cells[J]. Nutr Cancer, 2015, 67(4): 687-696.

[11] PREET R, CHAKRABORTY B, SIDDHARTH S, et al. Synthesis and biological evaluation of andrographolide analogues as anti-cancer agents[J]. Eur J Med Chem, 2014(85): 95-106.

[12] NANDURI S, NYAVANANDI V K, THUNUGUNTLA S S, et al. Synthesis and structure-activity relationships of andrographolide analogues as novel cytotoxic agents[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2004, 14(18): 4711-4717.

[13] CHEN J X, XUE H J, YE W C, et al. Activity of andrographolide and its derivatives against influenza virus *in vivo* and *in vitro*[J]. Biol Pharm Bull, 2009, 32(8): 1385-1391.

[14] KISHORE V, YARLA N S, BISHAYEE A, et al. Multi-targeting andrographolide and its natural analogs as potential therapeutic agents[J]. Curr Top Med Chem, 2017, 17(8): 845-857.

[15] PANRAKSA P, RAMPHAN S, KHONGWICHIT S, et al. Activity of andrographolide against dengue virus[J]. Antiviral Res, 2017(139): 69-78.

[16] 吕世明, 韩俊伟, 谭艾娟, 等. 穿心莲内酯对小鼠呼吸道非特异性免疫的影响[J]. 中国兽医杂志, 2009, 45(3): 61-62.

[17] KANDANUR S G S, TAMANG N, GOLAKOTI N R, et al. Andrographolide: A natural product template for the

- generation of structurally and biologically diverse diterpenes[J]. *Eur J Med Chem*, 2019(176): 513-533.
- [18] TANG C L, GU G L, WANG B, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of andrographolide derivatives as potent hepatoprotective agents[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2014, 83(3): 324-333.
- [19] 杨新娟. 穿心莲内酯对脓毒血症大鼠肝损伤的保护作用[J]. *中成药*, 2015, 37(10): 2296-2298.
- [20] ZHANG X, TANG L Y, WU H W, et al. Development of modern research on *Andrographis paniculate*[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志)*, 2018, 24(18): 222-234.
- [21] LU J, MA Y, WU J, et al. A review for the neuroprotective effects of andrographolide in the central nervous system[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019(117): 109078.
- [22] YANG M Y, YU Q L, HUANG Y S, et al. Neuroprotective effects of andrographolide derivative CX-10 in transient focal ischemia in rat: Involvement of Nrf2/AE and TLR/NF- κ B signaling[J]. *Pharmacol Res*, 2019(144): 227-234.
- [23] WANG D P, CHEN S H, WANG D, et al. Neuroprotective effects of andrographolide on chronic cerebral hypoperfusion-induced hippocampal neuronal damage in rats possibly via PTEN/AKT signaling pathway[J]. *Acta Histochem*, 2020, 122(3): 151514.
- [24] SEO J Y, PYO E, AN J P, et al. Andrographolide activates Keap1/Nrf2/ARE/HO-1 pathway in HT22 cells and suppresses microglial activation by A β ₄₂ through Nrf2-related inflammatory response[J]. *Mediators Inflamm*, 2017(2017): 5906189.
- [25] YANG R, LIU S, ZHOU J, et al. Andrographolide attenuates microglia-mediated A β neurotoxicity partially through inhibiting NF- κ B and JNK MAPK signaling pathway[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2017, 39(5): 276-284.
- [26] CISTERNAS P, OLIVA C A, TORRES V I, et al. Presymptomatic treatment with andrographolide improves brain metabolic markers and cognitive behavior in a model of early-onset Alzheimer's disease[J]. *Front Cell Neurosci*, 2019(13): 295.
- [27] JIANG L. Effects of andrographolide on platelet - activating factor and amyloid - beta protein in rats with Alzheimer's disease[J]. *J Community Med(社区医学杂志)*, 2014, 12(4): 16-19.
- [28] SERRANO F G, TAPIA-ROJAS C, CARVAJAL F J, et al. Andrographolide reduces cognitive impairment in young and mature A β PP^{swe}/PS-1 mice[J]. *Mol Neurodegener*, 2014(9): 61.
- [29] LINDSAY C B, ZOLEZZI J M, RIVERA D S, et al. Andrographolide reduces neuroinflammation and oxidative stress in aged *Octodon degus*[J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(2): 1131-1145.
- [30] WONG S Y, TAN M G, WONG P T, et al. Andrographolide induces Nrf2 and heme oxygenase 1 in astrocytes by activating p38 MAPK and ERK[J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1): 251.
- [31] DAS S, MISHRA K P, GANJU L, et al. Andrographolide-A promising therapeutic agent, negatively regulates glial cell derived neurodegeneration of prefrontal cortex, hippocampus and working memory impairment[J]. *J Neuroimmunol*, 2017(313): 161-175.
- [32] RIVERA D S, LINDSAY C, CODOCEDO J F, et al. Andrographolide recovers cognitive impairment in a natural model of Alzheimer's disease (*Octodon degus*)[J]. *Neurobiol Aging*, 2016(46): 204-220.
- [33] THAKUR A K, RAI G, CHATTERJEE S S, et al. Beneficial effects of an *Andrographis paniculata* extract and andrographolide on cognitive functions in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Pharm Biol*, 2016, 54(9): 1528-1538.
- [34] WANG T, LIU B, ZHANG W, et al. Andrographolide reduces inflammation-mediated dopaminergic neurodegeneration in mesencephalic neuron-glia cultures by inhibiting microglial activation[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004, 308(3): 975-983.
- [35] GENG J, LIU W, GAO J, et al. Andrographolide alleviates Parkinsonism in MPTP-PD mice via targeting mitochondrial fission mediated by dynamin-related protein 1[J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(23): 4574-4591.
- [36] GENG J. Andrographolide improves MPTP-induced parkinson disease-like dyskinesia and protects rotenone-induced mitochondrial dysfunction[D]. Zhenjiang: Jiangsu University, 2016.
- [37] DING H Q. The role of acetic acid and andrographolide in targeting mitochondria against neurodegenerative diseases and related mechanisms[D]. Zhenjiang: Jiangsu University, 2019.
- [38] CHAN S J, WONG W S, WONG P T, et al. Neuroprotective effects of andrographolide in a rat model of permanent cerebral ischaemia[J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 161(3): 668-679.
- [39] CHERN C M, LIOU K T, WANG Y H, et al. Andrographolide inhibits PI3K/AKT-dependent NOX2 and iNOS expression protecting mice against hypoxia/ischemia-induced oxidative brain injury[J]. *Planta Med*, 2011, 77(15): 1669-1679.
- [40] WANG L. The effect of andrographolide on the phosphorylation of NMDA receptor after acute cerebral ischemia and its mechanism[D]. Chengde: Chengde Medical College, 2018.
- [41] XIA Y, WANG C Y, XIAN S Y, et al. Effects of andrographolide on cognitive function in rats with chronic cerebral ischemia[J]. *Med J Wuhan Univ(武汉大学学报: 医学版)*, 2014, 35(2): 174-177.
- [42] YEN T L, CHEN R J, JAYAKUMAR T, et al. Andrographolide stimulates p38 mitogen-activated protein kinase-nuclear factor erythroid-2-related factor 2-heme oxygenase 1 signaling in primary cerebral endothelial cells for definite protection against ischemic stroke in rats[J]. *Transl Res*, 2016(170): 57-72.
- [43] YEN T L, HSU W H, HUANG S K, et al. A novel bioactivity of andrographolide from *Andrographis paniculata* on cerebral ischemia/reperfusion-induced brain injury through induction of cerebral endothelial cell apoptosis[J]. *Pharm Biol*, 2013, 51(9): 1150-1157.
- [44] LI X, WANG T, ZHANG D, et al. Andrographolide ameliorates intracerebral hemorrhage induced secondary brain injury by inhibiting neuroinflammation induction[J]. *Neuropharmacology*, 2018(141): 305-315.
- [45] TAO L, ZHANG L, GAO R, et al. Andrographolide alleviates acute brain injury in a rat model of traumatic brain injury: Possible involvement of inflammatory signaling[J]. *Front Neurosci*, 2018(12): 657.
- [46] WANG D P, YIN H, LIN Q, et al. Andrographolide enhances hippocampal BDNF signaling and suppresses neuronal apoptosis, astroglial activation, neuroinflammation, and spatial memory deficits in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion[J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2019, 392(10): 1277-1284.
- [47] DING Y B. The effects and mechanism of andrographolide on postoperative cognitive dysfunction[D]. Jinan: Shandong University, 2018.
- [48] DING Y B, SHI C X, CHEN L J, et al. Effects of andrographolide on postoperative cognitive dysfunction and the association with NF- κ B/MAPK pathway[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(6): 7367-7373.

收稿日期: 2020-05-08
 (本文责编: 李艳芳)