

中药皂苷类成分治疗帕金森病药理机制研究进展

王楠¹ 马建福¹ 王豆² 闫咏梅²

(1. 陕西中医药大学第一临床医学院, 陕西咸阳 712000; 2. 陕西中医药大学附属医院, 陕西咸阳 712000)

摘要 帕金森病(PD)是一种多因素引起的神经变性疾病,严重降低人类生存质量,尚缺乏有效治疗药物。现代药理学研究表明,从中草药中提取的皂苷类成分对治疗PD作用显著,其机制包括抑制小胶质细胞过度活化、调节神经递质、抗细胞凋亡、抗氧化应激等。其中人参中的多种皂苷成分能介导调控多种受体及通路,多途径、多靶点发挥抗PD作用,具有较大研究前景。目前皂苷类成分抗PD作用机制研究主要集中于动物实验,尚缺乏有效的临床研究及相关药代动力学实验研究证据,且未对相关药理作用的高效化学成分、受体分子、信号通路等进行系统归纳总结,下一步可从上述方面着手进行研究,以期为后续临床研究和药物研发提供思路与参考。

关键词 中药皂苷;帕金森病;氧化应激;细胞凋亡;综述

基金项目 陕西省中医药管理局中西医结合临床协作创新项目(2020-ZXY-002);陕西省科技计划项目(2020ZDLSF05-14);陕西中医药大学附属医院科研课题(2020ZJ002)

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见于老年人的慢性进行性神经变性疾病,特征性表现为震颤、肌强直、运动功能减退和痴呆^[1]。PD影响全球610万人,超过1%的65岁以上老人患有本病,且患病率逐年增加^[2]。相关数据显示,至2030年PD患病率将翻一番^[2]。PD主要诊断指标为多巴胺能(DArgic)神经元的恶化和胞浆内蛋白 α -突触核蛋白(α -Syn)的积累,发病机制与细胞凋亡、氧化应激、神经炎症、线粒体功能障碍、神经递质分泌紊乱等因素有关^[3],目前临床治疗PD大多采用口服左旋多巴制剂和其他多巴胺受体激动剂。左旋多巴等药物对大多数早期PD患者有益,能达到改善日常活动的目的^[4]。然而,根据相关随访数据表明,长期使用左旋多巴等制剂会产生诸多不良反应^[4],包括运动波动、运动障碍及神经精神并发症等,且药效呈进行性下降。因此,寻找长期有效的PD药物已成为当务之急。

皂苷类成分长期以来被认为是中药的关键成分,存在于多种中药材中,如人参、黄芪、薯蓣、远志、知母等^[5]。皂苷是一类具有生物活性的重要天然植物产物,根据皂苷元结构的不同分为三萜皂苷和甾体皂苷。大量证据表明,皂苷类成分对PD、卒中、阿尔茨海默病和亨廷顿病等中枢神经系统(CNS)疾病具有显著的神经保护作用。现代植物学、药理学及网络药理学研究表明,中药皂苷类成分在PD病变过程中起到抑制小胶质细胞过度活化、调节神经递质、抗细胞凋亡、抗氧化应激、调节神经营养因子等作

用^[6-7]。本文将中药皂苷类成分治疗PD的药理机制研究综述如下。

1 抑制小胶质细胞过度活化

CNS中的神经胶质细胞主要分为小胶质细胞、星形胶质细胞和少突胶质细胞,在调节神经元的炎症、代谢、再生和髓鞘化方面发挥作用。小胶质细胞具有免疫功能并分泌促炎细胞因子,过度激活的小胶质细胞会增加白细胞介素(IL)-1 α 、IL-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 和活性氧(ROS)的分泌,增强小胶质细胞的吞噬能力和淋巴细胞的浸润能力,引起神经元炎症反应,进一步诱导DArgic神经元细胞凋亡,最终导致PD^[8,6]。因此,抑制小胶质细胞过度活化,减轻炎症反应是治疗PD的重要策略。脂多糖(LPS)是巨噬细胞的有效刺激因子之一,LPS通过激活小胶质细胞,诱导toll样受体4(TLR4)的信号传导引发炎症反应;亦能激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)和炎症相关转录因子,诱导炎症介质表达和释放,如一氧化氮(NO)、ROS和促炎细胞因子^[9]。研究证实,降低磷脂酰肌醇-3激酶-蛋白激酶B(PI3K/Akt)磷酸化可抑制核因子(NF)- κ B信号通路激活,减少ROS生成,从而减轻LPS诱导的BV₂细胞的炎症反应;ROS的产生与血红素加氧酶-1(HO-1)呈负相关,而HO-1是外周和中枢神经系统中调节氧化应激和炎症反应的关键因子^[10-11]。

LEE Y Y等^[12]研究发现,人参皂苷Rg5不仅能抑制LPS诱导的NO产生和促炎因子TNF- α 的分泌,还可抑制PI3K/Akt和MAPKs磷酸化,阻止NF- κ B信号通

路的激活,减少小胶质细胞过度活化;同时,人参皂苷Rg5通过上调LPS刺激的BV₂细胞中的HO-1表达抑制ROS的产生,从而抑制小胶质细胞活化,减轻炎症反应,保护DArgic神经元。LI D W等^[13]发现,人参皂苷Rb1可能通过抑制NF- κ B信号通路的激活,减少TNF- α 、IL- β 等炎症介质的分泌,抑制LPS诱导的小胶质细胞过度活化。双皂苷是甾体皂苷的苷元,主要从迪斯科植物和葫芦巴种子中提取。LEE S L等^[14]实验发现,双皂苷预处理可防止LPS诱导的中脑神经元-胶质细胞中酪氨酸羟化酶(TH)阳性神经元的神经突缩短,从而降低小胶质细胞中TNF- α 和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达,抑制LPS诱导的细胞外信号调节激酶(ERK)的激活,减轻炎症反应。远志皂苷是从远志中提取的活性成分,袁惠莉等^[15]进行动物研究表明,远志皂苷可明显抑制LPS诱导的黑质(SN)小胶质细胞产生炎症因子,减少SN中DArgic神经元的丢失,从而改善炎症性PD模型大鼠的行为学损伤。

2 调节神经递质

神经递质是细胞间信号传导的媒介,包括氨基酸类如谷氨酸、氨基丁酸(GABA),单胺类如多巴胺(DA)、5-羟色胺等神经递质,神经递质分泌紊乱会使CNS发生障碍,诱发PD等神经系统疾病^[16]。研究证实,增加GABA递质的表达可以减少神经细胞凋亡、降低兴奋性毒性、抑制免疫炎症等,起到神经保护作用^[17]。

刘妍^[18]研究发现,人参皂苷Rb1通过调节谷氨酸转运体GLT-1以阻断SN纹状体和皮质锥体系统中的谷氨酸兴奋性毒性,改善1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)诱导的PD小鼠的运动缺陷,防止DArgic神经元死亡,抑制 α -突触核素的表达和星形胶质细胞增生。LIU Y等^[19]亦证实,人参皂苷Rb1可增加和促进小鼠的前额叶皮质GABA的含量及传递,以缓解MPTP诱导的小鼠步态障碍和认知障碍。PD的典型特征是SN中DArgic神经元的丧失和纹状体中DA水平的降低。DA在SN内合成,是一种抑制性神经递质。1-甲基-4-苯基吡啶离子(MPP⁺)通过DA转运蛋白进入DArgic神经元细胞内,通过抑制细胞内酪氨酸羟化酶(TH)活性,减少DA的合成^[20]。TH是DA合成中的限速酶和DArgic神经元存活标志物,TH受到抑制则DA水平显著降低,临床上就会出现PD症状。WANG J Y等^[21]发现,西洋参皂苷-F11可显著增加MPP⁺诱导的PD大鼠纹状体细胞外DA水平和SN中TH的表达,改善SN中DArgic神经元的变性和纹状体中的DA消耗,从而保护PD患者的神经功能。

3 抗细胞凋亡

细胞凋亡即各种刺激因素通过激活细胞死亡程序导致细胞死亡的病理过程,中脑SN和纹状体中DA

神经细胞凋亡是PD发病的主要原因之一。PD发病过程中,由于DArgic神经元细胞内外环境发生变化,部分凋亡相关基因如半胱氨酸蛋白酶-3(caspase-3)、B淋巴细胞瘤-2蛋白(Bcl-2)和Bcl-2相关X蛋白(Bax)等通过调控细胞死亡信号通路诱导DArgic神经元死亡^[22]。其中Bcl-2/Bax的改变和caspase的表达是PD神经元细胞凋亡的关键标志物,Bcl-2是一种抗凋亡蛋白,直接或间接地保护线粒体外膜的完整性,阻止细胞c释放和线粒体介导的细胞损伤,促凋亡蛋白Bax则促进线粒体细胞c释放^[23]。研究表明,MPTP诱导的PD小鼠体内Bax蛋白表达增高、Bcl-2表达降低,导致Bcl-2/Bax失衡,Bax易位到线粒体,引起线粒体胶体渗透压增加,继而发生肿胀、外膜破裂、细胞c释放,激活caspase表达,诱导神经元细胞凋亡^[24]。

薯蓣皂苷是一种甾体皂苷,其通过下调活化的caspase-3和Bax的表达、增加Bcl-2的表达以减轻MPP⁺诱导的神经元细胞凋亡^[25]。人参皂苷Rg1不仅具有营养神经的作用^[26],CHEN X C等^[27]实验研究发现,人参皂苷Rg1还可显著减少PC12细胞中DA诱导的ROS生成和线粒体细胞c释放,并降低iNOS水平和NO产生,从而减轻神经细胞凋亡。另有研究表明,人参皂苷Rg1可通过抑制caspase-3的激活,减轻细胞凋亡,保护DArgic神经元细胞^[28]。积雪草苷是一种从中草药积雪草中分离的三萜类皂苷,可显著减缓MPTP诱导的纹状体中DA水平的下降速度,增加Bcl-2/Bax比例,阻止DA神经细胞凋亡,有效逆转PD进程^[29]。七叶皂苷是一种来自七叶树种子的三萜皂苷,研究证实七叶皂苷可通过抑制caspase生成,维持Bax/Bcl-2平衡,阻止线粒体功能障碍和神经细胞凋亡,以发挥保护神经元细胞的作用^[30]。caspase在正常状态下不具有活性,其作为效应器被激活时产生级联反应,参与细胞凋亡过程^[31]。柴胡皂苷D是中药柴胡提取物中的主要活性成分,实验表明柴胡皂苷D可通过抑制caspase-3活性以减轻MPP⁺诱导的神经元细胞凋亡^[32]。

4 抗氧化应激

氧化应激出现在多种疾病的发生发展过程中,如肿瘤、痴呆、PD等。其原因是大量产生或清除不及时自由基和ROS导致体内氧化物/抗氧化物水平失衡,从而引起组织细胞间损伤。因此,减轻氧化应激是PD治疗中减少神经细胞损伤的重要措施。研究表明,抗氧化物及相关调控通路,如硫氧还蛋白-1(Trx-1)、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)、谷胱甘肽-S-转移酶(GST)、Janus激酶2(JAK2)、转录激活因子3(STAT3)、核因子E2相关因子2(Nrf2)、HO-1均可减轻氧化应激过程及损伤,从而起到保护PD患者神经细胞的作用^[33]。

人参中的主要成分三醇皂苷(PTS)已被证实可通过增加Trx-1表达,抑制氧化应激因子环氧合酶(COX)-2过度表达,以减轻线粒体介导的细胞凋亡和MPTP诱导的黑质致密部(SNc)神经元细胞凋亡^[34]。鱼藤酮是一种富集于植物中的农药成分,可透过血脑屏障扩散至脑中,破坏神经细胞。在体外和体内实验模型中鱼藤酮可诱导神经元细胞凋亡和PD特征(即左-多巴反应性运动缺陷、SN铁积累和 α -Syn积累),其机制与其抑制线粒体复合体I,增加ROS,并诱导泛素-蛋白酶体系统失效,引发神经元凋亡变性有关^[35]。研究证实,人参皂苷Rd和皂苷Re均能显著抑制鱼藤酮引起的细胞内ROS增加和副产物脂质过氧化积累,增强谷胱甘肽系统作用,其作用机制可能与Nrf2信号通路激活有关,Nrf2作为调控抗氧化应激的一种关键转录因子,在诱导机体的抗氧化中起着重要作用^[36]。韩英杰^[37]研究证明,人参皂苷Rg3灌胃干预鱼藤酮诱导的PD小鼠后,小鼠黑质中TH阳性神经元数量、TH阳性神经纤维平均密度和纹状体中DA含量均显著增加,且SN中的ROS水平显著降低;同时,人参皂苷Rg3可通过增加具有抗氧化作用的谷胱甘肽半胱氨酸连接酶亚基活性,改善鱼藤酮诱导PD小鼠的运动功能。黄芩皂苷IV又被称为黄芩甲苷,黄晓静等^[38]报道,黄芩皂苷IV通过调控JAK2-STAT3信号通路发挥抗氧化应激作用,减轻MPP⁺诱导的神经细胞损伤。pink-1是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,可减少线粒体中的氧化应激,pdr-1是一种参与泛素介导的蛋白酶体途径E3酶;pdr-1的突变导致内质网应激过敏,泛素化总体减少,致使蛋白过度聚集;ubc-12(泛素偶联酶)作为E2酶,通过硫酯键与泛素分子结合,激活E3酶进行蛋白酶体降解^[39-40]。天门冬皂苷是一种甾体皂苷,SMITA S S等^[41]发现天门冬皂苷可能通过利用泛素介导的蛋白酶体系统,上调PD相关基因pdr-1、ubc-12和pink-1以减轻氧化应激,并发现天门冬皂苷能减轻细胞内ROS、蛋白质碳基化相关氧化损伤。人参中分离出的衍生物——糖脂蛋白人参皂苷已被证实对多种神经系统疾病具有神经保护作用,其作用机制与Nrf2/HO-1通路有关,该途径可调节小鼠SN和纹状体中促炎细胞因子、iNOS和凋亡标志物的表达以减轻氧化应激,还可减少SN和纹状体中 α -Syn积聚^[42]。

5 结语

由于患病人群众多,临床治疗难度较大,PD已成为国际研究的热点。通过归纳梳理中药皂苷类成分治疗PD药理机制发现,人参中的多种皂苷成分能介导调控多种受体及通路,多途径、多靶点发挥抗PD作用,具有较大研究前景。本文总结发现,较多皂苷类

成分治疗PD的机制尚未开展有效临床研究,仅停留在动物及体外细胞实验层面,而人体在病理状态下对药物的吸收及代谢不同于动物及体外细胞实验,部分药代动力学尚不明晰,缺少科学证据。此外,皂苷类属中药单体成分,提取方式多样,存在标准不一、药物疗效差异等问题,提取技术与标准有待进一步完善。未来可根据以上不足进行临床和药理学研究,以期为后续临床应用、新药研发提供理论支持。

参考文献

- [1] ZHANG J, WANG X Y, LI J, et al. The preclinical research progress of stem cells therapy in Parkinson's disease[J]. Biomed Res Int, 2016, 2016: 5683097.
- [2] ARMSTRONG M J, OKUN M S. Diagnosis and treatment of parkinson disease: a review[J]. JAMA, 2020, 323(6): 548.
- [3] ZHANG Y Y, LI J, ZHANG X, et al. Advances of mechanisms-related metabolomics in Parkinson's disease[J]. Front Neurosci, 2021, 15: 614251.
- [4] WANG Z M, WANG T S, SHENG B Y, et al. The effect of the integrated Chinese and western medicine for the treatment of Parkinson's disease: a meta-analysis[J]. Comput Math Methods Med, 2022, 2022: 4134931.
- [5] 周中流, 李春燕, 陈林浩, 等. 天然产物皂苷类化合物生物转化的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(16): 173.
- [6] CHEN J X, XU J K, HUANG P, et al. The potential applications of traditional Chinese medicine in Parkinson's disease: a new opportunity[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 149: 112866.
- [7] JANKOVIC J, TAN E K. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2020, 91(8): 795.
- [8] ZHANG X G, ZHANG R Q, NISA AWAN M U, et al. The mechanism and function of Glia in Parkinson's disease[J]. Front Cell Neurosci, 2022, 16: 903469.
- [9] 王文云, 李杰, 马铁梁, 等. 薯蓣皂苷元对脂多糖诱导的BV2小胶质细胞极化状态的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2018, 13(1): 39.
- [10] DONG L, LI Y Z, AN H T, et al. The E3 ubiquitin ligase c-cbl inhibits microglia-mediated CNS inflammation by regulating PI3K/Akt/NF- κ B pathway[J]. CNS Neurosci Ther, 2016, 22(8): 661.
- [11] 白美杰, 王萍. 血红素加氧酶-1与帕金森病的研究[J]. 脑与神经疾病杂志, 2018, 26(5): 328.
- [12] LEE Y Y, PARK J S, JUNG J S, et al. Anti-inflammatory effect of ginsenoside Rg5 in lipopolysaccharide-stimulated BV2 microglial cells[J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(5): 9820.
- [13] LI D W, ZHOU F Z, SUN X C, et al. Ginsenoside Rb1 protects dopaminergic neurons from inflammatory injury induced by intranigral lipopolysaccharide injection[J]. Neural Regen Res, 2019, 14(10): 1814.

- [14] LEE S L, TU S C, HSU M Y, et al. Diosgenin prevents microglial activation and protects dopaminergic neurons from lipopolysaccharide-induced neural damage in vitro and in vivo[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (19): 10361.
- [15] 袁惠莉, 宫晓丽, 范征, 等. 远志皂苷对脂多糖诱导的帕金森病模型大鼠的作用及机制研究[J]. *首都医科大学学报*, 2020, 41 (6): 914.
- [16] 陈茜, 任晓曦, 邓邗云, 等. GABA_A受体激动剂通过NF- κ B信号通路抑制炎症因子的释放[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2022, 38 (5): 630.
- [17] 刘杰. γ -氨基丁酸(GABA)递质系统相关药物在帕金森病中的作用研究[D]. 上海: 复旦大学, 2014.
- [18] 刘妍. 人参皂苷Rb1在帕金森病中的神经保护效应及其机制研究[D]. 厦门: 厦门大学, 2020.
- [19] LIU Y, ZONG X D, HUANG J, et al. Ginsenoside Rb1 regulates prefrontal cortical GABAergic transmission in MPTP-treated mice[J]. *Aging*, 2019, 11 (14): 5008.
- [20] 徐瑞, 刘贤, 牛梦月, 等. miR-133b对MPP⁺诱导的帕金森病多巴胺能神经元模型中酪氨酸羟化酶表达的影响[J]. *中国临床神经科学*, 2016, 24 (2): 133.
- [21] WANG J Y, YANG J Y, WANG F, et al. Neuroprotective effect of pseudoginsenoside-f11 on a rat model of Parkinson's disease induced by 6-hydroxydopamine[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 152798.
- [22] BEKKER M, ABRAHAMS S, LOOS B, et al. Can the interplay between autophagy and apoptosis be targeted as a novel therapy for Parkinson's disease? [J]. *Neurobiol Aging*, 2021, 100: 91.
- [23] 郑凯, 杨梅桂, 闫朝君, 等. 线粒体动力学与细胞凋亡[J]. *中国细胞生物学报*, 2019, 41 (8): 1467.
- [24] 王松海. 红景天苷通过调节ROS-NO相关线粒体通路对MPTP/MPP⁺诱导的帕金森病模型的神经保护作用[D]. 西安: 第四军医大学, 2014.
- [25] XU Z, LI X M, LI X W, et al. Dioscin attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory myocardial injury through oxidative stress-related pathway[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10 (8): 8827.
- [26] 宋佳, 何俊桓, 王仙婷, 等. 人参皂苷神经药理作用研究进展[J]. *人参研究*, 2021, 33 (6): 52.
- [27] CHEN X C, ZHU Y G, ZHU L, et al. Ginsenoside Rg1 attenuates dopamine-induced apoptosis in PC12 cells by suppressing oxidative stress[J]. *Eur J Pharmacol*, 2003, 473 (1): 1.
- [28] HE B, CHEN D Y, ZHANG X C, et al. Oxidative stress and ginsenosides: an update on the molecular mechanisms[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 9299574.
- [29] XU C L, WANG Q Z, SUN L M, et al. Asiaticoside: attenuation of neurotoxicity induced by MPTP in a rat model of Parkinsonism via maintaining redox balance and up-regulating the ratio of Bcl-2/Bax[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2012, 100 (3): 413.
- [30] SELVAKUMAR G P, MANIVASAGAM T, REKHA K R, et al. Escin, a novel triterpene, mitigates chronic MPTP/p-induced dopaminergic toxicity by attenuating mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and apoptosis[J]. *J Mol Neurosci*, 2015, 55 (1): 184.
- [31] 周雪. 基于Bcl-2/Bax/Caspase-3信号通路探讨三七总皂苷对自身免疫性心肌炎模型大鼠心肌凋亡影响的研究[J]. *陕西中医*, 2021, 42 (11): 1504.
- [32] 杨军. 柴胡皂甙d通过调节SIRT3对MPP⁺诱导的SH-SY₅Y细胞模型的神经保护作用[D]. 武汉: 武汉大学, 2016.
- [33] 刘自华. 硫氧还蛋白还原酶1对帕金森病保护效应的研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2020.
- [34] LUO F C, WANG S D, QI L, et al. Protective effect of panaxatriol saponins extracted from *Panax notoginseng* against MPTP-induced neurotoxicity in vivo[J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 133 (2): 448.
- [35] 李亚楠, 马骏, 余沛豪, 等. 鱼藤酮帕金森病模型的建立与评价[J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38 (3): 175.
- [36] GONZÁLEZ-BURGOS E, FERNÁNDEZ-MORIANO C, LOZANO R, et al. Ginsenosides Rd and Re co-treatments improve rotenone-induced oxidative stress and mitochondrial impairment in SH-SY₅Y neuroblastoma cells[J]. *Food Chem Toxicol*, 2017, 109 (Pt 1): 38.
- [37] 韩英杰. 人参皂苷Rg3对鱼藤酮诱导帕金森病小鼠的神经功能保护作用[D]. 烟台: 烟台大学, 2021.
- [38] 黄晓静, 黄淮, 徐正虎, 等. 黄芪甲苷改善1-甲基-4-苯基吡啶离子诱导的帕金森病SK-N-SH细胞损伤疗效初探[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2022, 22 (3): 155.
- [39] 张明军, 罗俊一, 杨毅宁. PINK1、Parkin与泛素协同调控线粒体自噬的研究进展[J]. *医学综述*, 2020, 26 (10): 1887.
- [40] 钟燕敏. Parkin的亚硝基化修饰对DMT1的调控及其在帕金森病中的作用[D]. 青岛: 青岛大学, 2019.
- [41] SMITA S S, RAJ SAMMI S, LAXMAN T S, et al. Shatavarin IV elicits lifespan extension and alleviates Parkinsonism in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Free Radic Res*, 2017, 51 (11/12): 954.
- [42] JO M G, IKRAM M, JO M H, et al. Gintonin mitigates MPTP-induced loss of nigrostriatal dopaminergic neurons and accumulation of α -synuclein via the Nrf2/HO-1 pathway[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56 (1): 39.

第一作者: 王楠(1998—), 女, 硕士研究生在读, 研究方向: 中西医结合脑血管疾病的基础与临床研究。

通讯作者: 闫咏梅, 医学硕士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师。13609216551@163.com

修回日期: 2022-08-08

编辑: 傅如海 蔡强