

白藜芦醇在阿尔茨海默病防治中作用机制研究进展

董雯, 王守安, 陈秀娇, 张金添, 郑伟男, 林心怡, 黄荣鹏, 涂鸿旺(莆田学院基础医学部, 福建 莆田 351100)

摘要: 白藜芦醇是一种广泛存在于葡萄、虎杖、花生、桑葚、决明子等植物中的多酚类化合物, 具有广泛的生物学活性, 如抗衰老、抗炎、抗氧化、清除自由基、调节自噬、抗凋亡、雌激素样作用等。近几年的深入研究表明, 白藜芦醇可透过血脑屏障, 对神经系统具有保护作用, 可用于防治阿尔茨海默病。基于此, 本文以阿尔茨海默病相关发病机制(如 β -淀粉样蛋白聚集、tau 蛋白异常磷酸化、神经炎症、氧化应激)为出发点, 对白藜芦醇在阿尔茨海默病模型的相关研究进行归纳总结, 为深入开发白藜芦醇的药用潜能提供参考资料。

关键词: 阿尔茨海默病; 白藜芦醇; β -淀粉样蛋白; tau 蛋白; 神经炎症; 氧化应激

中图分类号: R964

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2018)11-1745-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.11.036

引用本文: 董雯, 王守安, 陈秀娇, 等. 白藜芦醇在阿尔茨海默病防治中作用机制研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(11): 1745-1748.

Research Progress on the Mechanism of Resveratrol in the Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease

DONG Wen, WANG Shouan, CHEN Xiujiao, ZHANG Jintian, ZHENG Weinan, LIN Xinyi, HUANG Rongpeng, TU Hongwang(Department of General Medicine, Putian University, Putian 351100, China)

ABSTRACT: Resveratrol is a polyphenol compound widely found in plants, such as grapes, polygonum cuspidatum, peanut, mulberry, cassia etc. Resveratrol exerts various biological activities including anti-aging, anti-inflammatory, antioxidant, scavenging free radicals, regulating autophagy, anti-apoptotic, estrogen-like effects, etc. In recent years, more and more researches show resveratrol can pass blood brain barrier to protect the nervous system, and can be applied to the prevention and treatment of Alzheimer's disease. In this paper, based on the pathogenesis of Alzheimer's disease, such as aggregation of amyloid β -peptide, hyperphosphorylation of tau protein, neuroinflammation and oxidative stress, the related research of resveratrol in Alzheimer's disease model are reviewed, which provide a reference for the further development of resveratrol.

KEYWORDS: Alzheimer's disease; resveratrol; amyloid β -peptide; tau protein; neuroinflammation; oxidative stress

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD), 又称老年痴呆, 是一种以进行性记忆障碍、认知功能障碍、人格改变及言语障碍等为特征的中枢神经系统退行性疾病。其发病机制复杂, β 淀粉样蛋白(amyloid β -peptide, A β)沉积、tau 蛋白异常磷酸化、神经炎症、氧化应激以及金属离子动态失衡等因素, 都发挥着重要作用^[1]。随着我国人均寿命的延长和人口老龄化的出现, 老年化人口逐年增加, AD 发病率逐年上升, 已成为继心脏病、癌症、中风后的第 4 位严重危害人类健康的疾病。寻找防治 AD 的有效方法是医学界亟待解决的重大问题之一。近年发现的白藜芦醇(resveratrol, Res)具有抗氧化及抗炎作用, 在防治 AD 方面具有一定优势。本文对 Res 的神经保护作用, 及其防治 AD 的作用机制进行综述, 希望能为防治 AD, 促进人

类健康提供一定的参考。

1 Res 的生物学特性

Res 又称芪三酚, 化学结构为 3,5,4'-三羟基二苯乙烯, 分子式为 $C_{14}H_{12}O_3$, 是一种天然的植物抗毒素, 广泛存在于葡萄、虎杖、花生、桑葚、决明子等植物中。其药用价值的发现, 源自所谓的“French Paradox”——法国悖论: 法国人的日常饮食中含有大量的高脂和高胆固醇食物, 但得心血管疾病的几率却较低, 这与法国人嗜好葡萄酒有关^[2]。葡萄酒中含有较多的 Res, 具有防止血液凝块、消炎和促进血管扩张的作用。

随着对 Res 研究的深入, 发现其具有广泛的药理作用: 抗衰老、抗炎、抗氧化、清除自由基、调节自噬、抗凋亡、雌激素样作用等。Res 作用的广泛性在于其作用靶点的多样性, 包括细胞膜或

基金项目: 福建省教育厅中青年教师教育科研项目(JAT170514); 莆田学院校内国家基金预研项目(2017072)

作者简介: 董雯, 男, 博士, 讲师 Tel: 15160253181 E-mail: 76127564@qq.com

细胞内受体、信号分子、不同酶类、DNA 修复系统和转录因子^[3]。近年的研究报道, Res 可透过血脑屏障, 对神经系统具有保护作用, 可有效防治 AD^[4]。

2 Res 对 AD 的作用

AD 是有多种病因, 发病机制复杂的疾病。如果只针对某一病因或病理机制进行治疗, 很难得到良好的效果, 还伴有不同程度的不良反应。“一靶一药”的药物研发思路在临床应用中多以失败告终。多靶点治疗 AD 已成为趋势。Res 具有多种生物活性, 可通过多靶点协同作用达到有效防治 AD 的目的。

2.1 Res 与 A β

根据 A β 级联假说, 淀粉样前体蛋白经过 β 和 γ 分泌酶的水解产生具神经毒性的 A β 及其聚集体是 AD 发病的始发因素和关键环节, 继而启动病理级联反应, 导致神经元及突触的丢失, 损害脑组织的结构和功能, 最终引起痴呆^[5]。减少 A β 的过度形成、防止 A β 的沉积和清除已沉积的 A β , 使 A β 的产生和降解保持动态平衡是预防和治疗 AD 的关键。

Res 不仅可以有效抑制 A β 的形成也能有效防止其聚集沉淀。 γ 分泌酶参与 A β 的合成, 其活性与 AD 的发生发展具有重要关系。Res 能通过自噬-溶酶体系统对 GCN2(general control nonderepressible 2)调节来抑制 γ 分泌酶活性, 从而有效抑制 A β 的形成^[6]。此外, Res 作为沉默信息调控因子 1(SIRT1)的天然激活剂, 激活 SIRT1 依赖性的整合素金属蛋白酶 10(ADAM10)的转录表达, 增加 α -分泌酶生成并提高其活性, 降低 A β 产生^[7]。研究发现 Res 能有效防止 A β 聚集沉淀, A β 25-35 的聚集受 Res 抑制并呈剂量性依赖关系^[8-9]。在清除沉积的 A β 方面, Res 也具有良好效果, Res 通过激活腺苷酸依赖的蛋白激酶(AMPK), 启动 AMPK-SIRT1-自噬通路, 迅速清除沉淀的 A β ^[10-11]。白藜芦醇也可以直接上调自噬相关蛋白(Atg), 如 Atg6(Beclin1)和 Atg8(LC3-II)的表达, 增强自噬水平, 减轻 A β 引起的病理反应^[12]。

2.2 Res 与 tau 蛋白

tau 蛋白是一种微管相关蛋白, 参与微管的组成, 是细胞骨架的重要成分, 在神经系统的形成和轴突的传导中起重要作用。tau 蛋白异常磷酸化后聚集成神经元纤维缠结(neurofibrillary tangle,

NFT), 可抑制微管的装配和降低轴突的运输效率, 导致神经细胞死亡, 是 AD 发病的主要原因之一。

Res 对 tau 蛋白的磷酸化及其聚集沉积有调节作用。研究发现, tau 蛋白 Ser 396 位点异常磷酸化是 tau 蛋白病理学改变的关键步骤, 与 AD 大鼠认知功能下降有关^[13]。Res 可通过抑制 ERK1/2 和 GSK-3 β 信号通路, 降低 tau 蛋白 Ser 396 位点过度磷酸化, 防止 NFT 形成, 从而延缓 AD 的发生发展^[14]。体内有 2 种酶可有效降解聚集的 tau 蛋白, 即溶酶体相关蛋白(lysosomal-associated membrane protein 1, LAMP-1)和 BAG2(BAG family molecular chaperone regulator 2)。有研究发现, Res 可有效提高大鼠皮层 BAG2 的水平, 有利于 tau 蛋白降解^[15]。Res 作为 SIRT1 激活剂, 可使 tau 去乙酰化, 促进其进行泛素-蛋白酶体途径降解^[16]。Res 还可激活自噬途径有效清除异常磷酸化的 tau 蛋白及其聚集体^[12]。用 RNA 干扰敲除 SIRT1 则会阻断泛素-蛋白酶体以及自噬-溶酶体通路, 影响 Res 对磷酸化 tau 蛋白降解, 致使 tau 蛋白蓄积形成毒性 NFT^[16]。此外, 脑内存在一种“p25”的特殊蛋白质, 是周期素依赖性蛋白激酶 5(CDK5)的激活剂, 两者互作形成 p25-CDK5 复合物可使 tau 异常磷酸化并聚集成 NFT。Res 可通过去乙酰化过氧化物酶体增殖活化受体 γ 辅助活化因子 1 α (PGC-1 α)和 p53, 减少 p25-CDK5 复合物生成, 减少异常磷酸化 tau 蛋白生成, 保护神经系统^[17]。

2.3 Res 与神经炎症

通过对 AD 患者的尸检发现在患者脑内有激活的小胶质细胞和星形胶质细胞, 及一系列免疫反应产物, 如 IL-1、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及补体 C3, 显示 AD 患者脑内存在神经炎症反应。局部的炎症反应或活化的小胶质细胞及星形胶质细胞, 将导致神经元变性, 出现包括认知功能障碍在内的 AD 症状^[18]。抑制脑内过度的炎症反应, 减少炎症因子的过表达, 将成为防治 AD 的有效手段之一。

Res 的抗炎效应在防治 AD 方面具有一定优势。目前 Res 减轻神经炎症反应的分子机制尚不清楚, 可能与核转录因子 κ B(NF- κ B)和 p38 细胞分裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)2 条炎症信号转导通路有关^[19]。NF- κ B 是介导神经炎症的重要转录因子, 可调节神经胶质细胞活化和炎症因子表达。I κ B- α 是 NF- κ B 的重要抑制因子, 通过穿梭于细胞

核和细胞质将 NF- κ B 带回细胞质, 避免其过度活化, 而 Res 通过激活 SIRT1 可有效抑制 I κ B- α 的降解, 达到抑制 NF- κ B 的活性, 从而抑制胶质细胞的过度增殖与活化, TNF- α , IL-1 等炎症因子的过度表达, 减少炎症反应在神经退行性疾病(包括 AD)中的发生^[20-21]。Res 也可通过抑制 p38 MAPK 炎症通路达到抗炎效果。p38 是 MAPK 家族控制炎症反应最重要的成员, 磷酸化的 p38 MAPK 会进入细胞核, 激活炎症因子的转录活性, Res 通过抑制 p38 MAPK 的磷酸化, 减少神经炎症因子的产生, 控制后续的炎症反应^[22-23]。

2.4 Res 与氧化应激

氧化应激是活性氧(reactive oxygen species, ROS)过量生成并累积, 进而使蛋白质、脂质和核酸等生物大分子发生氧化损伤, 对细胞产生各种毒性作用的病理状态。氧化应激在 AD 发病中起重要作用。研究表明, ROS 的产生早于神经元内 A β 沉积及 NFT 的形成, ROS 的累积可能是 AD 的原发病因^[24]。ROS 主要是在线粒体中产生。氧化应激时, 累积的 ROS 诱导线粒体损伤, 线粒体受损加重氧化应激反应, 促进 AD 发生发展^[25]。因此在防治 AD 时应考虑如何有效控制 ROS 生成及保护线粒体结构和功能。

Res 可有效清除受损线粒体并抑制线粒体 ROS 的产生, 维持线粒体的质量和数量平衡。研究发现, Res 可启动线粒体自噬降解受损线粒体, 减轻神经元氧化应激损伤, 对 AD 起保护性作用^[26]。Res 具有强抗氧化作用, 可通过 SIRT1 使叉头转录因子(FoxO)、p53 和过氧化物酶体增殖活化受体 γ 辅助活化因子 1 α (PGC1 α)去乙酰化, 使其诱导抗氧化酶表达, 提高组织抗氧化能力, 有效清除羟基、超氧化物、含氧自由基等 ROS, 其中 SIRT1-PGC1 α 信号通路的激活还能修复线粒体的氧化损伤, 增强线粒体功能^[27-28]。另外, Res 可有效增加细胞内自由基清除剂—谷胱甘肽的水平, 进一步降解过多的 ROS^[29]。

2.5 其他

Res 被誉为“植物雌激素”, 通过雌激素样效应降低 AD 发生风险或延缓 AD 病程, 并能防止雌激素替代疗法出现的严重不良反应。Res 还具有钙通道拮抗剂作用, 可有效降低细胞内的钙离子浓度, 缓解由于钙平衡失调而引起的 AD 症状^[30]。AD 患者认知功能的障碍与胆碱能损伤密切相关,

Res 能抑制脑组织乙酰胆碱酯酶活性, 维持乙酰胆碱水平, 保护胆碱能神经元功能, 改善学习记忆能力。研究还发现, 脑内胰岛素信号转导通路障碍, 即胰岛素抵抗与 AD 发病有一定关系, AD 被称为“3 型糖尿病”^[31]。Res 能增加脑内胰岛素敏感性, 减少胰岛素抵抗作用, 维持正常糖代谢和能量平衡, 改善 AD 认知水平。近年发现, Res 与 AD 的表观遗传学发病机制有关系, 可通过表观遗传学修饰延缓 AD 的病程^[32]。

3 展望

综上所述, Res 作为一种天然产物, 具有多靶点、多途径和多方式的神经保护作用, 作用机制复杂, 且存在交叉作用, 对 AD 防治可能起重要作用。目前对 Res 防治 AD 的作用机制研究主要立足于细胞和动物水平。临床研究只是将 Res 作为饮食添加剂来延缓 AD 的发生, 其在人体内的代谢过程研究还不是很深入。Res 在 AD 防治中具有较好临床应用前景。未来的研究应该进一步评估 Res 的神经保护作用机制, 综合其影响靶点及交叉关系, 开发和研制更多具 Res 生物活性的抗 AD 药品及保健品。

REFERENCES

- [1] LI C S, WEI W H, SHEN Z R, et al. Role of metal ions in the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2017, 34(3): 470-474.
- [2] RENAUD S, DE L M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease [J]. *Lancet*, 1992, 339(8808): 1523-1526.
- [3] PERVAIZ S, HOLME A L. Resveratrol: its biologic targets and functional activity [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2009, 11(11): 2851-2897.
- [4] VENIGALLA M, SONEGO S, GYENGESI E, et al. Novel promising therapeutics against chronic neuroinflammation and neurodegeneration in Alzheimer's disease [J]. *Neurochem Int*, 2016(95): 63-74.
- [5] 董雯, 王蓉. β 淀粉样肽与阿尔茨海默病的研究进展[J]. *神经损伤与功能重建*, 2014, 9(5): 418-420.
- [6] OHTA K, MIZUNO A, UEDA M, et al. Autophagy impairment stimulates PS1 expression and gamma-secretase activity [J]. *Autophagy*, 2010, 6(3): 345-352.
- [7] SATHYA M, MOORTHY P, PREMKUMAR P, et al. Resveratrol intervenes cholesterol- and isoprenoid-mediated amyloidogenic processing of abeta in familial Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 60(s1): S3-S23.
- [8] DENG H, MI M T. Resveratrol attenuates A β 25-35 caused neurotoxicity by inducing autophagy through the TyrRS-PARP1-SIRT1 signaling pathway [J]. *Neurochem Res*, 2016, 41(9): 2367-2379.
- [9] WANG G, CHEN L, WU F, et al. Effect of trans-resveratrol on learning and memory abilities in Alzheimer's disease mice induced by A β 25-35 [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应

- 用药学), 2015, 32(7): 785-790.
- [10] WANG Z G, YANG C, ZHU B, et al. AMPK-dependent autophagic activation is probably involved in the mechanism of resveratrol exerting therapeutic effects for Alzheimer's disease [J]. *Rejuvenation Res*, 2015, 18(1): 101-102.
 - [11] KOU X, CHEN N. Resveratrol as a natural autophagy regulator for prevention and treatment of Alzheimer's disease [J]. *Nutrients*, 2017, 9(9): E927.
 - [12] DONG W, WANG R. Effects of resveratrol-induced cellular autophagy in control of neurodegenerative diseases [J]. *Acta Pharm Sin(药学报)*, 2016, 51(1): 18-22.
 - [13] MAGISTRI M, VELMESHEV D, MAKHMUTOVA M, et al. The BET-Bromodomain inhibitor JQ1 reduces inflammation and tau phosphorylation at Ser396 in the brain of the 3xTg model of Alzheimer's disease [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2016, 13(9): 985-995.
 - [14] JHANG K A, PARK J S, KIM H S, et al. Resveratrol ameliorates tau hyperphosphorylation at Ser396 site and oxidative damage in rat hippocampal slices exposed to vanadate: implication of ERK1/2 and GSK-3 β signaling cascades [J]. *J Agric Food Chem*, 2017, 65(44): 9626-9634.
 - [15] PATIL S P, TRAN N, GEEKIYANAGE H, et al. Curcumin-induced upregulation of the anti-tau cochaperone BAG2 in primary rat cortical neurons [J]. *Neurosci Lett*, 2013(554): 121-125.
 - [16] MIN S W, CHO S H, ZHOU Y, et al. Acetylation of tau inhibits its degradation and contributes to tauopathy [J]. *Neuron*, 2010, 67(6): 953-966.
 - [17] KIM D, NGUYEN M D, DOBBIN M M, et al. SIRT1 deacetylase protects against neurodegeneration in models for Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis [J]. *EMBO J*, 2014, 26(13): 3169-3179.
 - [18] BAGYINSZKY E, GIAU V V, SHIM K, et al. Role of inflammatory molecules in the Alzheimer's disease progression and diagnosis [J]. *J Neurol Sci*, 2017(376): 242-254.
 - [19] RENAUD J, MARTINOLI M G. Resveratrol as a protective molecule for neuroinflammation: a review of mechanisms [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2014, 15(4): 318-329.
 - [20] MOUSSA C, HEBRON M, HUANG X, et al. Resveratrol regulates neuro-inflammation and induces adaptive immunity in Alzheimer's disease [J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 1.
 - [21] LI X M, ZHOU M T, WANG X M, et al. Resveratrol pretreatment attenuates the isoflurane-induced cognitive impairment through its anti-inflammation and -apoptosis actions in aged mice [J]. *J Mol Neurosci*, 2014, 52(2): 286-293.
 - [22] HU W, YANG E, YE J, et al. Resveratrol protects neuronal cells from isoflurane-induced inflammation and oxidative stress-associated death by attenuating apoptosis via Akt/p38 MAPK signaling [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(2): 1568-1573.
 - [23] GU X, CAI Z, CAI M, et al. AMPK/SIRT1/p38 MAPK signaling pathway regulates alcohol-induced neurodegeneration by resveratrol [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(4): 5402-5408.
 - [24] CHEIGNON C, TOMAS M, BONNEFONT-ROUSSELOT D, et al. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease [J]. *Redox Biol*, 2018(14): 450-464.
 - [25] NESI G, SESTITO S, DIGIACOMO M, et al. oxidative stress, mitochondrial abnormalities and proteins deposition: multitarget approaches in Alzheimer's disease [J]. *Curr Top Med Chem*, 2017, 17(27): 3062-3079.
 - [26] WANG H, JIANG T, LI W, et al. Resveratrol attenuates oxidative damage through activating mitophagy in an in vitro model of Alzheimer's disease [J]. *Toxicol Lett*, 2018(282): 100-108.
 - [27] KHAN R S, FONSECA-KELLY Z, CALLINAN C, et al. SIRT1 activating compounds reduce oxidative stress and prevent cell death in neuronal cells [J]. *Front Cell Neurosci*, 2012(6): 63.
 - [28] JARDIM F R, DE ROSSI F T, NASCIMENTO M X, et al. Resveratrol and brain mitochondria: a review [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(3): 2085-2101.
 - [29] SAVASKAN E, OLIVIERI G, MEIER F, et al. Red wine ingredient resveratrol protects from beta-amyloid neurotoxicity [J]. *Gerontology*, 2003, 49(6): 380-383.
 - [30] LI F, GONG Q, DONG H, et al. Resveratrol, a neuroprotective supplement for Alzheimer's disease [J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18(1): 27-33.
 - [31] LESZEK J, TRYPKA E, TARASOV V V, et al. Type 3 diabetes mellitus: a novel implication of Alzheimer's disease [J]. *Curr Top Med Chem*, 2017, 17(12): 1331-1335.
 - [32] SEZGIN Z, DINCER Y. Alzheimer's disease and epigenetic diet [J]. *Neurochem Int*, 2014(78): 105-116.

收稿日期: 2018-01-22

(本文责编: 曹粤锋)