

• 综述 •

天麻素治疗神经系统疾病机制研究进展

杨 汀, 樊光辉

【关键词】 天麻素; 神经系统疾病; 机制

【中图分类号】 R 971

【文献标识码】 A

doi: 10. 3969/j. issn. 1009-2595. 2013. 02. 020

天麻(*gastrodia elata blume*)属兰科植物,从天麻干燥块茎中提炼出的化学成份有天麻素、天麻苷元、香荚兰醇、香荚兰醛、天麻醚苷、对羟基苯甲醛、柠檬酸、琥珀酸等。其中活性成份含量最高的有效单体成份是天麻素,化学名为对羟甲基苯- β -D 吡喃葡萄糖苷,又称天麻苷。天麻素对调节血管的舒缩功能、改善神经系统血供,调节神经递质、改善神经功能,抗脑缺血、炎症及淀粉样蛋白损伤,保护神经细胞具有重要作用。其作用机制被越来越多的实验所证实。作者对天麻素治疗神经系统疾病机制的研究进展进行综述。

1 天麻素对神经系统血供的调节机制

1.1 对血管的作用

有实验研究表明,天麻素能够通过增加中央和外周血管顺应性、扩张血管、降低中央和外周血管阻力,改善神经系统血供^[1]。一氧化氮(nitric oxide, NO)作为信号分子,具有舒张脑血管和抑制血小板聚集的作用;血浆内皮素(endothelin, ET)可升高血压、促血管平滑肌细胞增殖,是已知最强的有缩血管作用的活性物质。对实施心肺转流术(cardiopulmonary bypass, CPB)的患者进行术后临床观察,发现血浆 ET-1 显著增高,NO 显著降低,证实天麻素治疗可减轻 CPB 导致的 ET/NO 平衡失调^[2]。临床观察天麻素注射液对老年难治性高血压患者血浆 ET 和 NO 含量的影响,发现天麻素能使患者血浆 NO 含量逐渐升高,ET 含量逐渐降低^[3]。说明天麻素能通过调节血管活性物质 NO、ET 改善血管顺应性,进而改善神经系统供血。

1.2 对血脂的调节作用

王君等^[4]建立高脂饮食性肥胖大鼠模型,观察不同浓度天麻素对其体质量与血清代谢物水平的影响,证实天麻素具有调节葡萄糖和游离脂肪酸代谢、改善胰岛素抵抗和提高抗氧化能力。Kim 等^[5]建立高脂饮食致 SD 大鼠动脉粥样硬化模型,证实与对照组相比,天麻素能显著降低实验组大鼠的甘油三酯、血清总胆固醇、低密度脂蛋白水平及大鼠体质量,减小动脉粥样硬化及心脑血管疾病的发生风险。

2 天麻素对神经递质的调节作用

2.1 γ -氨基丁酸及谷氨酸途径

γ -氨基丁酸(gamma aminobutyric acid, GABA)是抑制性神经递质,可以抑制动物活动,减少能量消耗。有动物实验证实,天麻素可以显著降低海马区的 γ -氨基丁酸转氨酶(GABA transaminase, GABA-T)、琥珀酸半醛脱氢酶(succinic semialdehyde dehydrogenase, SSADH)及琥珀酸半醛还原酶(succinic semialdehyde reductase, SSAR)的活性,通过抑制 GABA 代谢提高 GABA 浓度,具有镇静、催眠、抗惊厥的作用^[6]。有研究建立大鼠海马区的脑缺血再灌注模型,发现天麻素能显著抑制缺血期的谷氨酸(glutamic acid, Glu)水平升高,加速再灌注期的胞外 GABA 增加,降低缺血再灌注期间的 Glu/GABA 比值,从而证实天麻素可以显著减小短暂脑缺血引起的大鼠脑梗死体积、水肿体积,减少神经细胞死亡,改善神经系统功能^[7]。类似的研究建立氯化铝致大鼠学习和记忆障碍模型,发现铝暴露大鼠脑皮质区的神经递质氨基酸-Glu 水平降低和 GABA 的水平升高,与对照组相比,天麻素在不改变大脑皮层铝浓度的情况下抑制铝暴露大鼠脑新皮质区 Glu 水平降低及 GABA 水平升高,从而证实天麻素能延缓氯化铝致大鼠学习和

【基金项目】 2010 年度军队中医药科研专项课题(10ZY117)

【作者单位】 430070 湖北武汉,广州军区武汉总医院神经内科(杨 汀),院长办公室(樊光辉)

【通讯作者】 樊光辉, E-mail: whghgmfan@163. com

记忆障碍进程^[8]。

2.2 乙酰胆碱途径

血管性痴呆 (vascular dementia, VD) 是基于血管疾病的认知功能缺损, 具有多种致病机制和损伤类型。越来越多的证据表明, 胆碱能系统功能失调参与了 VD 的发病^[9]。有研究建立左侧大脑中动脉阻塞致大鼠血管性痴呆模型, 发现天麻素能显著降低脑内乙酰胆碱酯酶 (acetylcholinesterase, AChE) 活性, 提高脑内乙酰胆碱转移酶 (choline acetyltransferase, ChAT) 活性, 增加脑内 ACh 含量, 提高脑内胆碱能系统功能, 进而提高学习记忆能力^[10]。

3 天麻素对神经细胞的保护作用

3.1 抑制小胶质细胞的炎症反应

小胶质细胞能够释放多种炎症介导因子, 在退行性神经疾病中扮演着重要角色^[11]。有研究发现, 天麻素能通过抑制脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的神经小胶质细胞 BV-2 中核因子- κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 信号通路和丝裂原活化的蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPKs) 的磷酸化, 进而使一氧化氮合酶 (nitric oxide synthesis, NOS)、环氧合酶 2 (cyclooxygenase 2, COX-2)、促炎性细胞因子 (proinflammatory cytokine)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、白细胞介素 1 β (interleukin 1 beta, IL-1 β) 等促炎症介质和细胞炎性因子的表达水平降低, 推测天麻素具有通过抗炎作用治疗神经退行性疾病的潜力^[12]。同样有研究证实, 一定质量浓度的天麻素能够抑制终末糖基化产物 (advanced glycation end products, AGEs) 或高糖刺激下小胶质细胞 BV-2 IL-1 β 、IL-6 的表达, 其中 50 mg/L 时作用最明显。从而减轻神经系统微炎症状态, 对神经细胞起到保护作用^[13-14]。

3.2 保护神经细胞膜

在神经细胞损伤过程中, 细胞膜流动性下降是其损伤从可逆向不可逆转变的重要环节。天麻素具有维持神经细胞膜流动性的作用, 效果优于阳性药尼莫地平, 其机制可能是抑制磷脂酶的激活而阻止磷脂的降解^[15]。细胞膜受损达一定程度, 膜的通透性增大, 使生理情况下很少漏出的乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 大量漏出, 细胞外 LDH 的浓度可以反映细胞膜损伤的程度。许多研究通过缺血再灌注损伤、Glu 的兴奋毒性、 β -淀粉样肽 25-35 片段 (beta-amyloid peptide 25-35, A β 25-35) 诱导等不同方法, 使培养神经细胞膜损伤, LDH 大量漏出, 并证实天麻素可以显著的减少上述损伤造成的 LDH 的漏出^[15-18]。

3.3 抑制淀粉样蛋白损伤

中枢神经炎症反应、缺血缺氧、应激反应等所致的脑损害都可引起淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 的表达增加, 进而导致淀粉样 β 蛋白 (amyloid beta protein, A β) 增多和积聚, A β 在细胞外积聚可破坏神经细胞骨架, 直接损伤细胞, 刺激周围小血管收缩, 加重神经损伤, 导致神经元死亡^[19-21]。临床观察脑梗死患者在常规治疗的基础上加用天麻素注射液, 发现天麻素治疗组的血清 APP 值较低, 临床效果更佳^[22]。类似的研究发现, 天麻素浓度在 50 mg/L 对 A β 25-35 诱导的神经损伤有较强的保护作用, 可显著降低神经细胞的死亡率^[18]。

4 结语

综上所述, 天麻素能通过调节血浆 ET、NO 水平来调节血管舒缩功能、增加血管的顺应性, 改善神经系统血供, 通过调节血脂延缓动脉粥样硬化进程而改善循环; 天麻素能通过调节大鼠脑 GABA-T、AChE、ChAT 的活性等途径调节脑 GABA、AChE 的含量, 具有镇静、催眠、抗惊厥、改善学习记忆障碍, 改善神经功能的作用; 天麻素通过调节小胶质细胞的炎症反应、稳定神经细胞膜、抑制 A β 损伤等途径, 对神经细胞有较强的保护作用。因此, 作者认为天麻素具有改善神经系统血供, 治疗神经系统缺血性疾病, 镇静、催眠、抗惊厥、改善学习记忆障碍, 保护神经细胞, 治疗部分神经系统变性疾病潜力。

参 考 文 献

- [1] 王正荣, 罗红琳, 肖 静, 等. 天麻素对动脉血管顺应性以及血流动力学的影响[J]. 生物医学工程杂志, 1994, 11(3): 197-201
- [2] 龚 园, 朱耀明, 陈 春, 等. 天麻素对心肺转流患者血管内皮细胞损伤的保护作用[J]. 山东医药, 2009, 49(36): 49-50
- [3] 张 勤, 杨云梅, 余国有. 天麻素注射液对老年难治性高血压患者血压和血管活性物质影响的随机对照研究[J]. 中西医结合学报, 2008, 6(7): 695-699
- [4] 王 君, 王 颖, 郭 真, 等. 构建高脂饮食肥胖大鼠模型体质量及代谢变化与天麻素的干预[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(20): 3993-3996
- [5] Kim KJ, Lee OH, Han CK, *et al.* Acidic polysaccharide extracts from gastrodia rhizomes suppress the atherosclerosis risk index through inhibition of the serum cholesterol composition in sprague dawley rats fed a high-fat diet[J]. Int J Mol Sci, 2012, 13(2): 1620-1631
- [6] An SJ, Park SK, Hwang IK, *et al.* Gastrodin decreases immunoreactivities of gamma-aminobutyric acid shunt enzymes in the hippocampus of seizure-sensitive gerbils[J]. J Neurosci Res, 2003, 71(4): 534-543

- nisms underlying dissociative amnesia[J]. J Cogn Neurosci, 2010, 22(3):602-613
- [21] Depue BE, Banich MT, Curran T. Suppression of emotional and nonemotional content in memory: effects of repetition on cognitive control[J]. Psychol Sci, 2006, 17(5):441-447
- [22] Elzinga BM, Ardon AM, Heijnis MK, *et al.* Neural correlates of enhanced working-memory performance in dissociative disorder: a functional MRI study[J]. Psychol Med, 2007, 37(2):235-245
- [23] Bell V, Oakley DA, Halligan PW, *et al.* Dissociation in hysteria and hypnosis: evidence from cognitive neuroscience[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2011, 82(3):332-339
- [24] McGeown WJ, Mazzoni G, Venneri A, *et al.* Hypnotic induction decreases anterior default mode activity [J]. Conscious Cogn, 2009, 18(4):848-855
- [25] Demertzi A, Soddu A, Faymonville ME, *et al.* Hypnotic modulation of resting state fMRI default mode and extrinsic network connectivity[J]. Prog Brain Res, 2011(193):309-322
- [26] Lipari S, Baglio F, Griffanti L, *et al.* Altered and asymmetric default mode network activity in a "hypnotic virtuoso": an fMRI and EEG study[J]. Conscious Cogn, 2012, 21(1):393-400
- [27] Burgmer M, Kugel H, Pfliegerer B, *et al.* The mirror neuron system under hypnosis-Brain substrates of voluntary and involuntary motor activation in hypnotic paralysis [J/OL]. Cortex, 2012-06-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/22795265>
- [28] Ludäscher P, Valerius G, Stiglmayr C, *et al.* Pain sensitivity and neural processing during dissociative states in patients with borderline personality disorder with and without comorbid posttraumatic stress disorder: a pilot study[J]. J Psychiatry Neurosci, 2010, 35(3):177-184
- [29] Nijenhuis ER, van der Hart O. Dissociation in trauma: a new definition and comparison with previous formulations[J]. J Trauma Dissociation, 2011, 12(4):416-445
- [30] Auxéméry Y, Hubsch C, Fidelle G. Psychogenic non epileptic seizures: a review[J]. Encephale, 2011, 37(2):153-158
- [31] van der Kruijs SJ, Bodde NM, Vaessen MJ, *et al.* Functional connectivity of dissociation in patients with psychogenic non-epileptic seizures[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2012, 83(3):239-247
- [32] Bakvis P, Spinhoven P, Roelofs K. Basal cortisol is positively correlated to threat vigilance in patients with psychogenic nonepileptic seizures[J]. Epilepsy Behav, 2009, 16(3):558-560
- [33] An DM, Ding JR, Chen SH, *et al.* fMRI study of psychogenic non-epileptic seizures using fALFF analysis[R/OL]. Chengdu: Department of Neurology, West China Hospital, 2012. [2012-06-12]. <http://ww4.aievolution.com/hbml201/index.cfm?do=abs.viewAbs&abs=5951>
- [34] Daniels JK, Coupland NJ, Hegadoren KM, *et al.* Neural and behavioral correlates of peritraumatic dissociation in an acutely traumatized sample[J]. J Clin Psychiatry, 2012, 73(4):420-426
- [35] Lanius RA, Vermetten E, Loewenstein RJ, *et al.* Emotion modulation in PTSD: clinical and neurobiological evidence for a dissociative subtype[J]. Am J Psychiatry, 2010, 167(6):640-647
- [36] Bob P, Mashour GA. Schizophrenia, dissociation, and consciousness[J]. Conscious Cogn, 2011, 20(4):1042-1049

(2012-11-12 收稿)

(上接第 132 页)

- [7] Zeng X, Zhang Y, Zhang S, *et al.* A microdialysis study of effects of gastrodin on neurochemical changes in the ischemic/reperfused rat cerebral hippocampus[J]. Biol Pharm Bull, 2007, 30(4):801-804
- [8] Shuchang H, Qiao N, Piye N, *et al.* Protective effects of gastrodia elata on aluminium-chloride-induced learning impairments and alterations of amino acid neurotransmitter release in adult rats[J]. Restor Neurol Neurosci, 2008, 26(6):467-473
- [9] Grantham C, Geerts H. The rationale behind cholinergic drug treatment for dementia related to cerebrovascular disease[J]. J Neurol Sci, 2002, 202-204:131-136
- [10] 张乐多, 龚晓键, 胡苗苗, 等. 天麻素抗血管性痴呆作用及其机理[J]. 中国天然药物, 2008, 6(2):130-134
- [11] Walker DG, Lue LF, Beach TG. Gene expression profiling of amyloid beta peptide-stimulated human post-mortem brain microglia[J]. Neurobiol Aging, 2001, 22(6):957-966
- [12] Dai JN, Zong Y, Zhong LM, *et al.* Gastrodin inhibits expression of inducible NO synthase, cyclooxygenase-2 and proinflammatory cytokines in cultured LPS-stimulated microglia via MAPK pathways[J]. PLoS One, 2011, 6(7):e21891
- [13] 张媛元, 毛瑞阳, 杜晓红, 等. 天麻素对终末糖基化产物诱导神经小胶质细胞炎症因子表达的影响[J]. 中草药, 2011, 42(2):330-334
- [14] 杜晓红, 毛瑞阳, 刘毅, 等. 天麻素对高糖诱导的神经小胶质细胞 IL-1 β , IL-6 表达的影响[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(12):1535-1539
- [15] 薛柳华, 唐一鹏, 孙承琳, 等. 天麻素对缺血再灌注神经细胞膜的保护作用[J]. 北京中医药大学学报, 1998, 21(3):18-21
- [16] 胡建军, 洪庆涛, 唐一鹏, 等. 天麻素对缺血再灌注损伤星形胶质细胞的保护作用及其对一氧化氮合成酶活性的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2001, 24(5):11-15
- [17] 李运曼, 陈芳萍, 刘国卿. 天麻素抗谷氨酸和氧自由基诱导的 PC12 细胞损伤的研究[J]. 中国药科大学学报, 2003, 34(5):456-460
- [18] 刘中华, 胡海涛, 冯改丰, 等. 天麻素对 A β 25-35 诱导的 Alzheimer 病细胞模型的保护作用[J]. 四川大学学报:医学版, 2005, 36(4):537-540
- [19] 邢安凤, 任乐荣, 王钰, 等. 慢性脑血流低灌注对大鼠脑内 β -淀粉样肽的影响[J]. 解剖学报, 2009, 40(2):193-198
- [20] Koistinaho M, Kettunen MI, Holtzman DM, *et al.* Expression of human apolipoprotein E downregulates amyloid precursor protein-induced ischemic susceptibility[J]. Stroke, 2002, 33(7):1905-1910
- [21] 肖飞, 罗煊敏. 淀粉样前蛋白结构和功能的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(23):3144-3147
- [22] 管姝轶, 唐维国, 竺王玉. 天麻素对脑梗死患者淀粉样前体蛋白的影响[J]. 中国现代医生, 2011, 49(3):142-143

(2012-12-20 收稿)