

- overactive bladder. J Urol, 2011, 186(3): 960-964.
- [13] Chou KL, Evatt M, Hinson V. Sialorrhea in Parkinson's disease: a review. Mov Disord, 2007, 22(16): 2306-2313.
- [14] Chinnapongse R, Gullo K, Nemeth P. Safety and efficacy of botulinum toxin type B for treatment of sialorrhea in Parkinson's disease: A prospective double-blind trial. Mov Disord, 2012, 27(2): 219-226.
- [15] Svetel M, Vasić M, Dragasević N. Botulinum toxin in the treatment of sialorrhea. Vojnosanit Pregl, 2009, 66(1): 9-12.
- [16] Goetze O, Nikodem AB, Wieczorek J, et al. Predictors of gastric emptying in Parkinson's disease. Neurogastroenterol Motil, 2006, 18(5): 369-375.
- [17] Krygowska-Wajs A, Lorens K, Thor P, et al. Gastric electromechanical dysfunction in Parkinson's disease. Funct Neurol, 2000, 15(1): 41-46.
- [18] Friedenber FK, Parkman HP. Delayed gastric emptying: whom to test, how to test, and what to do. Curr Treat Options Gastroenterol, 2006, 9(4): 295-304.
- [19] Cersosimo MG, Benarroch EE. Pathological correlates of gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. Neurobiol Dis, 2012, 46(3): 559-564.
- [20] Zangaglia R, Martignoni E, Glorioso M, et al. Macrogol for the treatment of constipation in Parkinson's disease. A randomized placebo-controlled study. Mov Disord, 2007, 22(9): 1239-1244.
- [21] Bassotti G, Maggio D, Battaglia E, et al. Manometric investigation of anorectal function in early and late stage Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2000, 68: 768-770.
- [22] Tateno F, Sakakibara R, Yokoi Y, et al. Levodopa ameliorated anorectal constipation in de novo Parkinson's disease: The QL-GAT study. Parkinsonism Relat Disord, 2011, 17(9): 662-666.
- [23] Hand A, Gray W, Chandler B, et al. Sexual and relationship dysfunction in people with Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord, 2010, 16(3): 172-176.
- [24] Safarinejad MR, Taghva A, Shekarchi B, et al. Safety and efficacy of sildenafil citrate in the treatment of Parkinson-emergent erectile dysfunction: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. Int J Impot Res, 2010, 22: 325-335.
- [25] Hirayama M. Sweating dysfunctions in Parkinson's disease. J Neurol, 2006, 253(7): 42-47.

蛇床子素在神经系统药理作用的研究进展

李志强¹ 综述 邹飒枫² 审校

1. 遵义医学院, 贵州省遵义市 563003

2. 大连大学附属新华医院, 辽宁省大连市 116021

摘要:蛇床子素是一种从蛇床子果实中提取的天然香豆素类单体, 研究显示其可以作用于全身多个系统发挥不同的药理作用, 近年来国内外学者的研究表明其在神经系统具有广泛的药理作用。本文就蛇床子素在抗脑缺血/再灌注损伤、抗中枢神经系统退行性变、镇静催眠、抗惊厥、神经阻滞等方面的一些研究成果作一综述。

关键词:蛇床子素; 药理作用; 神经系统; 缺血及再灌注; 退行性变; 镇静催眠; 镇痛; 抗惊厥; 神经阻滞

蛇床子素又名甲氧基欧芹酚或欧芹酚甲醚(osthole), 其化学名称为 7-甲氧基-8-异戊烯基香豆素, 是 1909 年首先从伞形科植物蛇床成熟果实蛇床子(*Fruerus Cnidii*) 中提取分离出的天然香豆素类单体(C₁₅H₁₆O₃), 分子量为 224. 29 Da。《本草纲目》中记载“蛇床子味辛苦, 性温功能入肾补命, 祛风燥湿”。现代药理研究发现, 蛇床子素

具有抗炎、抗氧化、调脂、抗肿瘤、清除自由基、骨质疏松症等药理特性^[1, 2]。

1 对脑缺血/再灌注损伤的保护作用

脑缺血是以脑循环血流量减少为特征的中枢神经系统疾病, 按发病部位不同可分为全脑缺血和局灶性脑缺血; 按发病的时间不同, 可以分为急性和慢性脑缺血。全脑缺血与局灶性脑缺血的差别

收稿日期: 2012-04-16; 修回日期: 2012-09-11

作者简介: 李志强(1984-), 男, 在读研究生, 主要从事癫痫的基础和临床研究。

通讯作者: 邹飒枫(1962-), 男, 教授, 硕士, 主要从事癫痫的基础和临床研究。

主要存在于局灶性脑缺血的缺血半暗带上。脑缺血/再灌注损伤是一个多环节、多因素、多途径的酶促级联反应,蛇床子素可通过影响反应的不同环节防止或局限缺血/再灌注所引起的脑损害。

1.1 对全脑脑缺血/再灌注损伤的保护作用

刘文博等^[3]通过改进型四血管阻塞法建立急性全脑缺血模型,研究显示蛇床子素可以改善全脑缺血模型大鼠的行为学变化和缓解组织形态学损伤程度,在此过程中半胱氨酸依赖的天冬氨酸蛋白酶 3 (caspase-3) 表达水平显著降低,而 caspase-3 是细胞凋亡过程的重要下游分子。这表明蛇床子素通过抗凋亡作用对脑缺血再灌注脑损伤起到一定的脑保护作用。此外,刘文博^[4]研究显示蛇床子素可以提高代谢型谷氨酸受体调节蛋白 Homer1a 在缺血再灌注中的表达水平,发挥 Homer1a 蛋白所具有的神经保护作用。另外,毛雪璇^[5]建立急性全脑缺血模型,研究发现蛇床子素具有减少血脑屏障 (BBB) 的渗漏,升高超氧化物歧化酶 (SOD) 活性,以及降低丙二醛 (MDA) 含量的作用,并且蛇床子素还可以下调基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 的 mRNA 表达,从而说明蛇床子素可能是通过抗氧化作用减少 MMP-9 对细胞外基质和基底膜的降解,保护 BBB 完整性而发挥其神经保护作用。

有学者采用永久性闭塞双侧颈总动脉建立慢性全脑缺血模型,研究显示蛇床子素可以减少 MDA 的产生,显著增加谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 和过氧化氢酶 (CAT),还可以通过减少海马 Bcl-2 的下调和 Bax 的上调,延缓 Bax/Bcl-2 比率下降^[6]。研究还显示,蛇床子素可以明显的减少慢性全脑缺血模型所致 caspase-3 的产生,起到抗凋亡的作用。

1.2 对局灶性脑缺血/再灌注损伤的保护作用

何蔚等^[7]通过大脑中动脉阻断 (MCAO) 法建立急性大鼠局灶性脑缺血/再灌注损伤模型。研究显示 OST 可通过抑制 IL-1 β 和 IL-8 的产生,阻断中性粒细胞内髓过氧化物酶 (MPO) 活性,抑制炎症反应,减轻脑水肿。其研究还显示蛇床子素可抑制诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 活性升高而降低 iNOS 来源的 NO 含量,减轻 NO 对神经细胞的抑制和毒害作用,从而发挥抗凋亡作用。晁晓东^[8]研究发现这种抗凋亡作用也依赖于内皮型一氧化氮合成酶 (eNOS) 产生的 NO,蛇床子素增加 eNOS 的活性机制可能是通过激活 PPAR γ -TNF- α -arginase I 通路,

更重要的是通过 PI3K-Akt 增加 eNOS 的磷酸化实现。在 Chao 等^[9]建立的急性大鼠局灶性脑缺血/再灌注模型中,OST 可以通过增加 GSH 水平和减少 MDA 水平发挥抗氧化的作用。此外,毛雪璇^[5]通过短暂闭塞大鼠大脑中动脉制备局灶性脑缺血/再灌注模型,研究显示蛇床子素能够改善模型大鼠的神经功能学评分,减少局部脑缺血后脑梗死的体积,在宏观上证实蛇床子素具有的保护作用。其研究还显示蛇床子素能够明显降低 MMP-9 蛋白活性和含量的升高,在分子水平上说明这种保护作用可能也是通过下调 MMP-9 通路来实现的。董晓华等^[10]研究显示蛇床子素可减弱局灶性脑缺血/再灌注模型中谷氨酸 (Glu) 诱导的病理级联反应,并通过升高 GABA 含量对抗 Glu 引起的兴奋性毒性,发挥脑保护作用,蛇床子素还可以改善模型大鼠学习记忆障碍、增强脑缺血大鼠海马齿状回高频刺激 (HFS) 诱导的长时程增强 (LTP)。李建东等^[11]发现蛇床子素对海马齿状回突触传递及 LTP 增强作用可能是它促学习记忆功能的神经电生理学基础。

虽然急性或慢性、局灶性或全脑缺血/缺血再灌注损伤的病因病理生理机制有所不同,蛇床子素都可以通过其抗炎、抗氧化、抗凋亡等作用对损伤大脑起到神经保护作用。

2 抗中枢神经系统退行性变作用

中枢神经系统退行性疾病以神经细胞发生退行性病理学改变为特征,主要包括帕金森病 (PD)、阿尔茨海默病 (AD)、亨廷顿病 (HD)、肌萎缩侧索硬化症 (ALS) 等,其共同的发病机制为兴奋毒性、细胞凋亡和氧化应激。

2.1 抗帕金森作用

经典的抗帕金森药主要为拟多巴胺类药和抗胆碱药,而“氧化应激学说”为帕金森的治疗带来了新的思路,即从治疗症候方向转向预防多巴胺神经元自身中毒问题。周军等^[12]研究发现蛇床子素对神经毒素——1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (MPTP) 诱导的帕金森模型小鼠协调运动能力有一定的改善作用,且可以减轻模型小鼠脑黑质细胞的受损程度,提升多巴胺 (DA),3,4-二羟基苯乙酸 (DOPAC),及 DA 代谢产物高香草酸 (HVA) 水平。细胞水平上研究显示蛇床子素对帕金森的保护作用与它所具有的调节线粒体的通透性以及抑制氧化应激有关,如蛇床子素可以阻止膜电位 (MMP) 的丧失,减少 GSH 的耗竭,促进 SOD 和

CAT 的激活,同时也可以降低 Bax/Bcl-2 的比率,减少细胞色素 C 的释放进而抑制 caspase-3 凋亡通路等^[13]。

2.2 抗阿尔茨海默病作用

阿尔茨海默病的发病与脑内 β 淀粉样蛋白 ($A\beta$) 异常沉积有关, $A\beta$ 对它周围的突触和神经元具有毒性作用,最终引起细胞死亡,学习记忆障碍是阿尔茨海默病普遍而严重的表现。程淑意等^[14]以原代培养的大鼠星形胶质细胞(AS)为靶标建立阿尔茨海默病细胞模型。研究显示蛇床子素在低浓度($0.01 \sim 1 \mu\text{mol/L}$)时可以通过上调细胞核内 I κ B α 表达,抑制 NF- κ B 过度活化以达到对抗 $A\beta$ 的神经毒性作用。所以从细胞水平上证实蛇床子素可以延缓阿尔茨海默病的发生发展。而在龚其海等^[15]采用侧脑室注射 $A\beta_{25-35}$ 建立大鼠阿尔茨海默病动物模型,发现蛇床子素能够减轻模型大鼠海马神经元超微结构损伤并能改善学习记忆障碍功能。沈丽霞等^[16]研究显示蛇床子素对 AlCl_3 致阿尔茨海默病模型小鼠记忆障碍有保护作用,保护的作用机制可能是通过增强抗氧化酶谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)和 SOD 活性来清除氧自由基对中枢神经系统神经细胞的损伤。

3 对自身免疫性脑脊髓炎的治疗作用

Chen 等^[17]利用髓鞘少突胶质糖蛋白(MOG35-55)免疫 C57BL/6 小鼠,复制自身免疫性脑脊髓炎(EAE)小鼠模型。研究显示蛇床子素可以减少临床及亚临床期 EAE 小鼠临床评分、颅内 MRI 病灶及改善其脊髓的炎症和脱髓鞘状况,尤以亚临床期更为明显。其机制可能为 OST 可通过调节 EAE 小鼠血清、脾细胞培养上清和脑内的 NGF 和 IFN- γ 的蛋白和 mRNA 的表达/分泌而改善 EAE 小鼠的病情,对免疫反应和神经系统具有调节作用。

4 镇静催眠作用

镇静催眠药物在小剂量时引起安静和嗜睡的镇静作用,而较大剂量时引起类似生理性睡眠的催眠作用。上官珠等^[18]研究发现蛇床子素可以显著增强阈下催眠剂量戊巴比妥钠对小鼠的催眠作用,考虑到只影响催眠药代谢的药物对注射阈下催眠剂量是无效的,所以其认为蛇床子素是通过直接抑制中枢神经系统而发挥镇静催眠作用的。连其深等^[19]研究发现蛇床子素能明显减少醋酸引起的小鼠扭体反应,而对热板法致痛小鼠痛阈却无明显的影响,所以认为蛇床子素有镇静而非镇痛作用。已知

小剂量的安钠咖主要是兴奋大脑皮质,蛇床子素呈剂量相关性对抗小剂量安钠咖所致小鼠自主活动次数的增加,这提示蛇床子素可能通过抑制大脑皮质发挥镇静作用。宋美卿等^[20]研究显示蛇床子素的镇静催眠具有快速诱导睡眠,显著延长持续睡眠时间的特点,且耐受性和宿醉反应等不良反应较小。

5 镇痛作用

胡杰等^[21]研究则显示 OST 能够显著减少醋酸致痛小鼠的扭体次数和升高热致痛小鼠的痛阈,物理和化学引起的疼痛和炎症均有明显的对抗作用,能够显著抑制二甲苯所致小鼠耳廓肿胀和降低小鼠腹腔对伊文思蓝的通透性。贺秋兰等^[22]研究显示蛇床子素对腰椎间盘突出致坐骨神经痛有镇痛作用,作用机制可能为 OST 抑制背根神经节(DRG)中 COX-2 和 NOS 的表达有关。

6 抗惊厥作用

癫痫以脑部神经元同步放电为特征,神经递质异常是其重要的发病机制之一, γ -氨基丁酸(GABA)是抑制性神经递质的一种,对癫痫的发作起到一定的抑制和神经保护作用。Singhuber 等^[23]研究发现蛇床子素可以通过作用于 GABA 受体增强 GABA 诱导的氯电流导致神经元膜电位超极化,而这种作用不能被氟马西尼阻断,表明蛇床子素和苯二氮卓类在同 GABA 受体结合时的位点不同。Luszczki 等^[24]在建立最大电休克痫性发作大鼠模型之前,采用蛇床子素于不同时间点(15、30、60 和 120 min)和不同剂量预处理模型大鼠,发现蛇床子素可以显著改善模型大鼠痫性发作症状,药物的半数有效量为 $259 \sim 631 \text{ mg/kg}$ 。Luszczki 等^[25]进一步的研究采用蛇床子素与经典抗癫痫药物丙戊酸钠作比较,发现蛇床子素和丙戊酸钠的半数有效量分别为 $253 \sim 639 \text{ mg/kg}$ 和 $189 \sim 255 \text{ mg/kg}$,而半数中毒量分别为 $531 \sim 648 \text{ mg/kg}$ 和 $363 \sim 512 \text{ mg/kg}$,所以它们的保护指数(半数中毒量与半数有效量的比值)分别为 $0.83 \sim 2.44$ 和 $1.72 \sim 2.00$ 。因此认为蛇床子素的抗惊厥效应与丙戊酸钠相似。

7 神经阻滞作用

李乐等^[26]通过脊蟾蜍法、兔角膜法证实蛇床子素无表面麻醉作用;豚鼠皮丘法证实蛇床子素有较强的浸润麻醉作用且盐酸肾上腺素可增强其作用;蟾蜍离体坐骨神经实验证实蛇床子素可以降低坐骨神经动作电位的振幅起到神经阻滞作用;椎管注射蛇床子素后,引起蟾蜍脊髓麻醉,出现先兴奋后

抑制现象。考虑到蛇床子素有与经典局麻药相似的芳香环但不同的侧链,这个可能是蛇床子素有浸润麻醉和椎管内麻醉作用而无表面麻醉作用的原因。综上所述,大量的动物实验证实蛇床子素对神经系统多种疾病起保护或治疗等作用,但现阶段对蛇床子素神经系统药理作用的研究都是基于动物实验,缺乏更系统更深入的研究和认识。所以我们认为在充分了解蛇床子素在神经系统方面药理作用的前提下,可以适时进行临床实验研究。通过国内外学者对蛇床子素的不断探索和认识,为临床新药的开发提供可靠的理论依据,为神经系统疾病治疗提供一种新的思路。

参 考 文 献

- [1] You L, Feng S, An R, et al. Osthole: a promising lead compound for drug discovery from a traditional Chinese medicine (TCM). *Nat Prod Commun*, 2009, 4(2): 297-302.
- [2] 林爱花,李勇. 蛇床子素药理作用及相关研究进展. *医学信息*, 2010, 2(12): 3868.
- [3] 刘文博,霍军丽,费舟,等. 蛇床子素在缺血再灌注脑损伤模型中的脑保护作用. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2009, 8(2): 118-121.
- [4] 刘文博. 缺血再灌注脑损伤后蛇床子素的脑保护作用研究. 西安:第四军医大学, 2009.
- [5] 毛雪璇. 蛇床子素对实验性脑缺血的神经保护作用及其机制的初步探讨. 广州:中山大学, 2010.
- [6] Ji H, Hu J, Wang Y, et al. Osthole improves chronic cerebral hypoperfusion induced cognitive deficits and neuronal damage in hippocampus. *Eur J Pharmacol*, 2010, 636(1-3): 96-101.
- [7] 何蔚,刘建新,周钰梅,等. 蛇床子素对大鼠脑缺血/再灌注损伤的保护作用及其机制. *中国药理学通报*, 2008, 24(11): 1528-1530.
- [8] 晁晓东. 缺血再灌注脑损伤后蛇床子素的作用及机制研究. 西安:第四军医大学, 2011.
- [9] Chao X, Zhou J, Chen T, et al. Neuroprotective effect of osthole against acute ischemic stroke on middle cerebral ischemia occlusion in rats. *Brian Res*, 2010, 1363: 206-211.
- [10] 董晓华,张丹参,张力. 蛇床子素对脑缺血/再灌注大鼠海马 LTP 及氨基酸含量的影响. *中国药理学通报*, 2011, 27(9): 1267-1271.
- [11] 李建东,尹京湘,张丹参. 蛇床子素对大鼠海马齿状回突触传递活动的影响. 石家庄:河北医科大学, 2007.
- [12] 周军,孙晓莉,王四旺. 蛇床子素对帕金森病防治作用的基础研究. 西安:第四军医大学, 2009.
- [13] Liu W, Zhou J, Qu Y, et al. Neuroprotective effect of osthole on MPP⁺-induced cytotoxicity in PC12 cells via inhibition of mitochondrial dysfunction and ROS production. *Neurochem Int*, 2010, 57(3): 206-215.
- [14] 程淑意,陈云波,王奇,等. 蛇床子素对 A β 诱导的星形胶质细胞 NF- κ B 活化机制的影响. *广州中医药大学学报*, 2010, 27(1): 36-39.
- [15] 龚其海,石京山,杨丹莉. 蛇床子素减轻 A β 25-35 诱导的大鼠学习记忆减退及海马神经元结构损伤. *遵义医学院学报*, 2011, 34(4): 335-340.
- [16] 沈丽霞,金乐群. 蛇床子素对 A1C13 致急性衰老模型小鼠记忆障碍的保护作用. *药科学报*, 2002, 37(3): 178-180.
- [17] Chen X, Pi R, Zou Y, et al. Attenuation of experimental autoimmune encephalomyelitis in C57 BL/6 mice by osthole, a natural coumarin. *Eur J Pharmacol*, 2010, 629(1-3): 40-46.
- [18] 上官珠,连其深. 蛇床子总香豆素对中枢神经系统的抑制作用. *赣南医学院学报*, 1992, 12(1): 10-13.
- [19] 连其深,胡晓. 蛇床子素镇静作用的研究. *中药新药与临床药理*, 2000, 11(4): 244-245.
- [20] 宋美卿,冯玛莉,贾力莉,等. 蛇床子的镇静催眠作用、宿醉反应和耐受性. *现代药物和临床*, 2010, 25(1): 41-44.
- [21] 胡杰,陈刚. 蛇床子素抗炎镇痛作用的实验研究. *湖南中医杂志*, 2007, 23(1): 82-83.
- [22] 贺秋兰,魏明,张劲军. 硬膜外腔注射蛇床子素对髓核致痛大鼠 DRG 环氧合酶 2 表达的影响. *中国疼痛医学杂志*, 2010, 16(4): 224-227.
- [23] Singhuber J, Baburin I, Ecker GF, et al. Insights into structure-activity relationship of GABAA receptor modulating coumarins and furanocoumarins. *Eur J Pharmacol*, 2011, 668(1-2): 57-64.
- [24] Luszczki JJ, Andres-Mach M, Cisowski W, et al. Osthole suppresses seizures in the mouse maximal electroshock seizure model. *Eur J Pharmacol*, 2009, 607(1-3): 107-109.
- [25] Luszczki JJ, Wojda E, Andres-Mach M, et al. Anticonvulsant and acute neurotoxic effects of imperatorin, osthole and valproate in the maximal electroshock seizure and chimney tests in mice: A comparative study. *Epilepsy Res*, 2009, 85(2-3): 293-299.
- [26] 李乐,邱瑜. 蛇床子素的局部麻醉作用. *上海实验动物科学*, 1997, 17(3): 133-136.