



电子、语音版

·综述·

梓醇在神经退行性疾病中的神经保护作用研究进展

吕良晨, 程哲, 董秋艳, 程经纬, 郭新荣
陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712000

摘要: 神经退行性疾病(如阿尔茨海默病和帕金森病),其病理特征是神经元进行性丧失。神经退行性疾病常见于老年人,且发病率逐年上升,给社会及家庭带来沉重负担。梓醇是一种中草药内提取的活性成分,大量的体内外实验研究已证实,梓醇具有抗炎、抗氧化、抗细胞凋亡、促血管生成及神经保护等多种功能,对神经退行性疾病有显著的防治作用,梓醇可能成为一种较理想的神经退行性疾病治疗药物。因此,该文在此基础上就梓醇在神经退行性疾病的作用机制进行综述。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2024, 51(1): 95-100]

关键词: 神经退行性疾病;梓醇;神经保护

中图分类号:R742

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2024.01.017

Research advances in the neuroprotective effect of catalpol in neurodegenerative diseases

LV Liangchen, CHENG Zhe, DONG Qiuyan, CHENG Jingwei, GUO Xinrong
Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi 712000, China
Corresponding author: GUO Xinrong, Email: gxr329@126.com

Abstract: Neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease and Parkinson's disease, are characterized by the progressive loss of neurons and are mainly observed in the elderly. The incidence rate of neurodegenerative diseases is increasing year by year, which brings heavy burden to the society and families. Catalpol is an active ingredient extracted from Chinese herbal medicine, and a large number of experimental studies *in vivo* and *in vitro* have confirmed that catalpol has various functions such as anti-inflammatory, antioxidant, anti-apoptosis, angiogenesis-promoting, and neuroprotective functions and plays an important role in the prevention and treatment of neurodegenerative diseases. Therefore, catalpol may become an ideal therapeutic drug for neurodegenerative diseases. This article reviews the mechanism of action of catalpol in neurodegenerative diseases. [Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2024, 51(1): 95-100]

Keywords: neurodegenerative disease; catalpol; neuroprotection

随着全球卫生领域知识的不断积累,现代医疗科技的不断发展,人类的寿命也在不断延长,老年人在世界人口中所占比例越来越大。神经退行性疾病作为老年人中最常见的疾病,其特征是在大脑和脊髓的特定区域缓慢和进行性的神经元功能障碍和神经元死亡,并在晚期延

伸到其他器官。其代表性的疾病包括阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)和帕金森病(Parkinson's disease, PD)等^[1-4]。神经退行性疾病的发病机制尚不明确,目前普遍认为其发病与遗传因素及环境因素有关。研究表明,炎症、氧化应激、细胞凋亡、血管新生等因素可

基金项目: 陕西省中医药管理局学术流派传承项目(陕中医药发[2018]40号);2022年咸阳市“揭榜挂帅”科技项目(JBGS-002)。

收稿日期: 2023-08-23; **修回日期:** 2024-01-17

作者简介: 吕良晨(1996—),女,硕士研究生,研究方向:针灸治疗内分泌系统疾病的实验与临床研究。Email:961180163@qq.com。

通信作者: 郭新荣(1977—),男,教授,医学博士,博士后,硕士研究生导师,研究方向:针灸调节神经-内分泌-免疫网络的临床与实验研究。
Email: gxr329@126.com。

能是导致神经元损伤的始动因素^[5]。从治疗角度看,目前针对该类疾病的药物干预只能缓解其症状,却无法阻止或延缓其进行性退行性病变进程。

最近的研究表明,六味地黄汤是一种中药组合,可以改善老年痴呆大鼠和小鼠的学习记忆能力^[6]。其中,地黄是中国用于治疗神经衰老相关疾病的常见传统中草药,具有滋阴、补血、益精、补髓的作用。梓醇为其根中提取的主要活性成分,是一种环烯醚萜类化合物。前期研究发现,梓醇具有抗炎、抗氧化、护肝、抗凋亡、神经生成、血管生成、抗焦虑抑郁和抗衰老等多种药理作用^[7]。临床试验已验证,梓醇在神经退行性疾病中具有较好的疗效^[8]。大量的体外和体内模型研究表明,梓醇对神经退行性疾病具有神经保护作用。在此,我们将对其机制及神经保护作用进行综述,并为其作为新型药物开发提供理论依据。

1 梓醇的合成和来源

梓醇类化合物属于14科50属,广泛分布于十字花科、紫草科、车前草科和玄参科等多种植物中,多数为传统药用植物,具有较高的药用价值。梓醇为环烯醚萜类化合物,是由吡喃环与戊烷环两个骨架相互结合而形成的一组代谢产物。梓醇是1888年从榕果中分离得到的一种环烯醚萜类化合物。截至2011年,已有约2 057个环烯醚萜类化合物被发现^[9]。由于结构的不稳定性,大多数环烯醚萜类化合物以糖苷形态存在,也有少部分以苷元形态存在。梓醇通常由甲氧戊酸和2-C-M-D-赤藓醇-4磷酸酯途径生成。第一步是将异戊烯基焦磷酸转化为二甲基烯丙基焦磷酸,获得香叶基二磷酸^[10]。香叶醇经细胞色素P450还原酶和香叶醇10-羟基酶催化,从叶绿体到胞浆,形成10-羟基香叶醇,再到10-氧合型香叶醇^[11]。环烯丙烷合酶催化10-氧基烯生成8-环烯丙烷,再氧化生成8-环烯丙烷。该中间体经过糖基化、氧化生成表氧基酸,然后经过碳8位羟基化、脱水,最后经过碳6位和碳10位的羟基化、脱羧基反应,最终得到金丝桃苷^[12]。最后,通过C-7、C-8环氧化生成梓醇,再经糖基转移酶、酰基转移酶分别进行糖基化、酰基化,得到一系列梓醇衍生物。此外,含有环烯醚萜类化合物的几种民间药用植物还被用作苦味补药、镇静剂、退烧药、咳嗽药、治疗创伤和皮肤病的药物及降压药^[13]。因此,环烯醚萜类化合物在医药领域备受关注。

2 梓醇对神经系统的作用

2.1 炎症反应

在正常生理条件下,炎症是一种涉及免疫细胞、血管和分子介质的防御性反应,由一系列极其复杂的控制网络组成,可帮助清除有害物质和控制炎症过程^[14]。目前,

炎症被认为是导致神经退行性变的关键因素。相关研究证实,神经胶质细胞对环境和内部应激的反应,导致炎症因子的产生,从而加重脑损伤^[15]。

梓醇具有较好的抗炎活性^[16]。近年来的研究显示,炎症反应的机制主要为花生四烯酸(arachidonic acid, AA)信号通路、一氧化氮(nitric oxide, NO)信号通路等^[17]。在AA信号通路中,环氧合酶(cyclooxygenase, COX)是一种负责血栓素和前列腺素形成的酶。以阿司匹林、布洛芬为代表的非甾体抗炎药可通过抑制COX的活性而缓解炎症及疼痛。有研究发现,梓醇对COX-2的抑制作用很弱^[18],剂量为50 μM 时对脂多糖诱导的COX-2活性抑制作用只有32.3%^[19]。因此,梓醇及其衍生物对COX可能没有显著的抗炎作用。但是在NO信号通路的研究中,梓醇能显著抑制脂多糖诱导的巨噬细胞中NO生成^[20],抑制炎症因子诱导的核因子- κB 的活化,同时还能抑制肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1和白细胞介素-6的表达^[21]。进一步研究发现,梓醇可能通过抑制核因子- κB 信号通路发挥抗炎作用。梓醇可通过阻断核因子- κB p65的核转位,抑制核因子- κB 信号通路,拮抗Toll样受体4,清除活性氧(reactive oxygen species, ROS),从而抑制炎症反应^[22]。

2.2 氧化应激

氧化应激在神经退行性疾病中起着重要作用^[23]。由于中枢神经系统比其他组织消耗更多的氧和脂类,而相对缺乏抗氧化系统,中枢神经系统对自由基的伤害尤为敏感。在生理条件下,基础水平的ROS是生物体内许多重要生理过程所必需的,可被体内抗氧化系统(如抗氧化酶、小分子抗氧化剂等)快速清除。在病理生理条件下,过量的ROS直接降解细胞内的大分子物质(例如脂质和核酸),引起细胞坏死,或者通过细胞信号级联、基因调控等途径破坏细胞防御系统^[24]。因此,任何以抑制ROS生成,消除ROS堆积,提高抗氧化酶活性为目标的药物,都会对神经退行性疾病有所帮助。

梓醇(20~80 μM)能显著提高氨基葡萄糖处理的HepG2细胞内超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)活性,降低丙二醛含量和NADPH氧化酶4蛋白表达,表明梓醇能够抑制氨基葡萄糖诱导的HepG2细胞的氧化应激^[25]。此外,核转录因子红系2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)介导的抗氧化途径是维持细胞氧化还原平衡的关键防御机制^[26]。通过过氧化氢(hydrogen peroxide, H_2O_2)诱导视网膜色素上皮细胞损伤,梓醇预处理后显著激活Nrf2因子及其下游抗氧化酶过氧化氢酶、血红素加氧酶1(heme oxygenase

-1, HO-1)和NADPH脱氢酶的表达,上调B淋巴细胞瘤2(B-cell lymphoblastoma-2, Bcl-2)和周期蛋白依赖性激酶2的表达,下调Bax、Fas和胱天蛋白酶(caspase)3、8和9的表达。这些结果表明,梓醇可能通过激活Nrf2信号通路及抑制细胞凋亡信号通路来保护视网膜色素上皮细胞免受氧化应激的影响^[27]。

2.3 凋亡

细胞凋亡在神经退行性疾病的发生发展中起着重要作用^[28]。Zhang等^[29]的研究发现,梓醇可上调抗凋亡蛋白Bcl-2的蛋白水平,下调凋亡蛋白Caspase-3和Caspase-9的水平,提示梓醇具有抗凋亡作用。有研究显示,梓醇可显著降低心肌损伤细胞中TUNEL及Bax⁺神经元数目,并显著增加Bcl-2⁺神经元数目,显示了梓醇的抗凋亡作用^[30]。蛋白激酶B(protein kinase B, Akt/PKB)是调控细胞生存与凋亡的重要信号通路,其活化可激活B淋巴细胞瘤-2基因相关启动子(B-lymphoblastoma-2 gene related promoter, Bad),抑制细胞凋亡。Hu等^[31]用100 μM的H₂O₂处理人脐静脉内皮细胞24 h后,凋亡蛋白Bax表达上调,Bad磷酸化失活,抗凋亡蛋白Bcl-2表达下调,从而导致细胞凋亡率增加,梓醇可通过激活Akt逆转以上作用,从而发挥抗细胞凋亡作用。这些保护作用可被磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)拮抗剂部分抑制,梓醇可能通过调控PI3K/Akt信号通路,发挥对H₂O₂致人脐静脉内皮细胞损伤的保护作用。

2.4 神经保护

神经营养因子是一类具有促进细胞存活与发育作用的生长因子,可抑制相关神经元发生程序性死亡,提高神经元存活能力^[32]。但因其自身的结构特点,不能通过血脑屏障递送至靶区。因此,寻找一种有效的中药活性分子跨血脑屏障进入神经细胞,激发内源性神经保护作用的策略至关重要。有研究发现,梓醇对神经认知障碍小鼠模型的认知功能损害有明显改善作用。进一步研究发现,梓醇可通过上调前脑神经元中脑源性神经生长因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)的表达,发挥改善神经退行性病变和学习记忆等作用^[33]。此外,梓醇可促进神经生长因子诱导的PC12D细胞神经突触生长,其机制可能与神经生长因子受体介导的胞内促分裂原活化的蛋白激酶依赖信号通路有关^[34]。

Liu等^[35]报道,梓醇可提高老年大鼠脑内神经可塑性标志物:突触前蛋白、突触素和生长相关蛋白的表达。而预先给予梓醇可降低海马区神经元数量及突触损失,提示神经可塑性恢复^[36]。

2.5 血管生成

血管损伤会造成氧和营养物质向脑组织转运障碍,

降低脑组织对毒性物质的清除能力,并使有害分子、免疫细胞穿越血脑屏障,最终导致神经血管功能障碍及神经退行性病变。血管系统在AD和PD等神经退行性疾病中的重要作用日益受到重视^[37-38]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)作为一种促血管通透性因子,与内皮细胞的分化、增殖和迁移有关,在促血管新生中发挥重要作用。缺氧诱导因子1α(hypoxia-inducible factor-1α, HIF-1α)是感知细胞缺氧的关键因子,急性脑缺血后可活化并介导VEGF的表达^[39]。体外实验结果显示,梓醇能明显改善缺血缺氧诱导的脑微血管内皮细胞损伤,促进其增殖、迁移及成管作用;并发现梓醇能激活HIF-1α/VEGF通路,而VEGF选择性抑制剂SU1498可拮抗以上激活作用,以上证明梓醇具有保护血管结构和促进血管生成的作用,其机制可能与HIF-1α/VEGF信号通路有关^[40]。

3 梓醇与神经退行性疾病

3.1 AD

AD是老年人(60岁及以上)中最常见的神经退行性疾病,其特征是认知功能和记忆力进行性下降。AD患者的主要症状包括进行性记忆丧失和认知能力受损。其主要病理变化是细胞外出现老年斑、细胞内神经原纤维缠结和广泛的神经元丢失。进行性认知缺陷主要是由大脑中的β淀粉样蛋白(amyloid β-protein, Aβ)斑块在脑内聚集,引起炎症反应、神经元及突触损伤、神经纤维缠结、神经递质丢失,最终导致神经元死亡。

目前,抗AD药物大多是通过抑制乙酰胆碱酯酶来增强脑内胆碱能途径。有研究发现,梓醇可上调乙酰胆碱转移酶的活性,且可抑制乙酰胆碱转移酶缺失导致的轴突生长变短、神经元间连接变少,从而提高神经元存活率及轴突长度。此外,梓醇可显著提高Aβ诱导的神经退行性病变小鼠的前脑神经元BDNF表达,改善其学习记忆能力,提示其可能对AD有保护作用^[41]。

细胞凋亡是AD发生发展的重要病理生理机制之一^[2]。有研究采用Aβ₁₋₄₂作用于原代培养的大脑皮质神经元,以诱导神经元损伤,并在此基础上建立AD的体外模型发现,梓醇可通过降低细胞内ROS、Bax水平,降低线粒体膜电位,抑制Caspase-3/9活性,减轻神经细胞凋亡^[42]。另一项研究发现,给予梓醇(20 mg/kg)30 d后,小鼠大脑皮质神经元内Aβ₄₀和Aβ₄₂含量显著降低,认知功能显著改善。该研究表明,梓醇可能通过降低ROS水平和上调脑内胰岛素降解酶的表达来清除Aβ毒性,从而改善AD小鼠的神经功能^[43]。

3.2 PD

与AD类似,PD是一种慢性神经退行性疾病。其主

要临床表现为4种:震颤(休息时手臂抖动)、行动迟缓(运动迟缓)、肌肉僵硬(肌肉活动和面部表情的僵硬和紧张)和姿势不稳(站立和行走时失去平衡)。PD的病理特征是大脑黑质致密部多巴胺能神经元的丢失,以及由 α 突触核蛋白为主的胞浆蛋白聚集体在神经元内沉积,也就是俗称的“路易体”^[44]。大量研究表明,慢性应激在PD发生发展中起着重要作用,而且慢性应激产生的ROS及升高的肾上腺皮质激素可加重PD黑质神经元的丢失及运动症状^[45]。

现有治疗PD的药物多为姑息性药物,疗效随用药时间的延长而逐渐衰减,且易引起运动障碍等不良反应^[46],故亟需研发新型抗PD药物。近年来研究发现,梓醇具有抗PD的作用。在体外模型中,梓醇可抑制小胶质细胞活化,降低炎性介质诱导型一氧化氮合酶、ROS、肿瘤坏死因子 α 、NO表达水平,抑制小胶质细胞活化,减轻神经元损伤^[46]。在体内模型中,通过对鱼藤酮中毒的PD小鼠腹腔注射梓醇(10 mg/kg) 10 d,可观察到梓醇发挥抗氧化状态和降低ROS水平,并显著改善了小鼠脑神经元变性。相关分子机制证实,梓醇提高了脑内SOD和GSH-Px活性,降低ROS水平,增强线粒体复合体-I活性,从而提高纹状体内GSH水平^[47]。在另一项体内研究中,给予梓醇(50 mg/kg/d) 8周后,小鼠纹状体GDNF表达、多巴胺转运体浓度及酪氨酸羟化酶阳性神经元含量均明显升高,从而改善了小鼠的运动功能。同时,在注射GDNF受体抑制剂后,其对神经突起生长及酪氨酸羟化酶阳性神经元的保护作用减弱,由此推测,梓醇至少可以通过上调GDNF的表达而发挥神经保护作用^[48]。此外,有研究显示,梓醇还可通过改善黑质神经通路,从而改善运动功能^[49]。鉴于梓醇是一种具有极低毒性的天然植物源酚类物质,提示其有可能作为一种潜在的PD治疗药物。

4 总结和展望

神经退行性疾病是一种多因素共同作用的疾病,其病理生理学基础是神经元、神经细胞继发性损伤,并导致的细胞、分子改变。任何一种方法,只要能保护神经元,使其免受这类伤害,就能使大脑受益,包括改善认知能力和提高生活质量等。梓醇是近年来从中药中分离出来的有效成分,具有较好的神经保护作用,在神经退行性疾病中显示出良好的应用前景。梓醇的神经保护机制是多样和复杂的,在多种神经退行性疾病细胞和动物模型上的结果表明,梓醇具有抗氧化应激、抗炎、抗凋亡、促血管生成和神经保护作用,对治疗神经退行性变具有重要意义。大量数据表明,梓醇通过抑制NO途径和核因子- κ B信号通路的激活来减弱炎症反应,增强抗氧化酶的活性来提高抗氧化能力,抑制线粒体依赖的Caspase级联反应,并

上调神经营养因子和激活神经可塑性,从而发挥保护神经元的作用。有证据表明,HIF-1 α 和VEGF及其他细胞、分子成分参与了梓醇的神经保护作用。

虽然梓醇的神经保护作用机制尚不明确,但对其作用机制的深入研究将为临床治疗提供新思路。同时,对梓醇的深入研究可能会促进其他各种环烯醚萜类化合物在治疗神经退行性疾病方面的潜在应用。

参 考 文 献

- [1] BORRONI B, PREMI E, BOZZALI M, et al. Reserve mechanisms in neurodegenerative diseases: from bench to bedside and back again[J]. *Curr Med Chem*, 2012, 19(36): 6112-6118.
- [2] HARDY J, SELKOE DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics[J]. *Science*, 2002, 297(5580): 353-356.
- [3] SELKOE DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy [J]. *Physiol Rev*, 2001, 81(2): 741-766.
- [4] ULUSOY A, DI MONTE DA. α -Synuclein elevation in human neurodegenerative diseases: experimental, pathogenetic, and therapeutic implications[J]. *Mol Neurobiol*, 2013, 47(2): 484-494.
- [5] ABOU-SLEIMAN PM, MUQIT MM, WOOD NW. Expanding insights of mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2006, 7(3): 207-219.
- [6] 崔瑛,颜正华,侯士良,等. 熟地黄对损毁下丘脑弓状核大鼠学习记忆及下丘脑-垂体-肾上腺-海马轴的影响[J]. *中草药*, 2004, 27(8): 589-592.
- [7] VILLASENOR IM. Bioactivities of iridoids[J]. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*, 2007, 6(4): 307-314.
- [8] DINDA B, DINDA M, KULSI G, et al. Therapeutic potentials of plant iridoids in Alzheimer's and Parkinson's diseases: a review [J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 169: 185-199.
- [9] ZHANG LQ, CHEN KX, LI YM. Bioactivities of natural catalpol derivatives[J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(33): 6149-6173.
- [10] LI H, YANG SQ, WANG H, et al. Biosynthesis of the iridoid glucoside, lamalbid, in *Lamium barbatum*[J]. *Phytochemistry*, 2010, 71(14-15): 1690-1694.
- [11] SUN P, SONG SH, ZHOU LL, et al. Transcriptome analysis reveals putative genes involved in iridoid biosynthesis in *Rehmannia glutinosa*[J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(10): 13748-13763.
- [12] DAMTOFT S, JENSEN SR, JESSEN CU, et al. Late stages in the biosynthesis of aucubin in *Scrophularia*[J]. *Phytochemistry*, 1993, 33(5): 1089-1093.
- [13] 董天骄,崔元璐,田俊生,等. 天然环烯醚萜类化合物研究进展[J]. *中草药*, 2011, 42(1): 185-194.
- [14] RADU BM, EPUREANU FB, RADU M, et al. Nonsteroidal anti-

- inflammatory drugs in clinical and experimental epilepsy[J]. *Epilepsy Res*, 2017, 131: 15-27.
- [15] WU XF, BLOCK ML, ZHANG W, et al. The role of microglia in paraquat - induced dopaminergic neurotoxicity[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2005, 7(5-6): 654-661.
- [16] XUE HB, CHEN KX, ZHANG LQ, et al. Review of the ethnopharmacology, phytochemistry, and pharmacology of the genus veronica[J]. *Am J Chin Med*, 2019, 47(6): 1193-1221.
- [17] LIU LZ, HUQ S, XU WM. Targeting cyclooxygenase and nitric oxide pathway cross-talk: a new signal transduction pathway for developing more effective anti - inflammatory drugs[J]. *Curr Signal Transduct Ther*, 2009, 4(1): 66-75.
- [18] MÁRAMÍREZ - CISNEROS, RIOS MY, AGUILAR - GUADARRAMA AB, et al. *In vitro* COX-1 and COX-2 enzyme inhibitory activities of iridoids from *Penstemon barbatus*, *Castilleja tenuiflora*, *Crescentia alata* and *Vitex mollis*[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25(20): 4505-4508.
- [19] ZHU TT, ZHANG LQ, LING S, et al. Anti-inflammatory activity comparison among scopoliosides-catalpol derivatives with 6-O-substituted cinnamyl moieties[J]. *Molecules*, 2015, 20(11): 19823-19836.
- [20] OH H, PAE HO, OH GS, et al. Inhibition of inducible nitric oxide synthesis by catalposide from *Catalpa ovata*[J]. *Planta Med*, 2002, 68(8): 685-689.
- [21] AN SJ, PAE HO, OH GS, et al. Inhibition of TNF- α , IL-1 β , and IL-6 productions and NF- κ B activation in lipopolysaccharide - activated RAW 264.7 macrophages by catalposide, an iridoid glycoside isolated from *Catalpa ovata* G. Don (Bignoniaceae)[J]. *Int Immunopharmacol*, 2002, 2(8): 1173-1181.
- [22] CHOI YH. Catalpol attenuates lipopolysaccharide - induced inflammatory responses in BV2 microglia through inhibiting the TLR4-mediated NF- κ B pathway[J]. *Gen Physiol Biophys*, 2019, 38(2): 111-122.
- [23] OPII WO, JOSHI G, HEAD E, et al. Proteomic identification of brain proteins in the canine model of human aging following a long - term treatment with antioxidants and a program of behavioral enrichment: relevance to Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2008, 29(1): 51-70.
- [24] COYLE JT, PUTTFARCKEN P. Oxidative stress, glutamate, and neurodegenerative disorders[J]. *Science*, 1993, 262(5134): 689-695.
- [25] YAN JT, WANG CY, JIN Y, et al. Catalpol ameliorates hepatic insulin resistance in type 2 diabetes through acting on AMPK/NOX4/PI3K/AKT pathway[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 130: 466-480.
- [26] MA Q. Role of nrf2 in oxidative stress and toxicity[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2013, 53: 401-426.
- [27] YOU LT, PENG HLY, LIU J, et al. Catalpol protects ARPE-19 cells against oxidative stress via activation of the Keap1/Nrf2/ARE pathway[J]. *Cells*, 2021, 10(10): 2635.
- [28] RIDDER DA, SCHWANINGER M. In search of the neuroprotective mechanism of thiazolidinediones in Parkinson's disease[J]. *Exp Neurol*, 2012, 238(2): 133-137.
- [29] ZHANG YK, WANG CY, JIN Y, et al. Activating the PGC-1 α /TERT pathway by catalpol ameliorates atherosclerosis via modulating ROS production, DNA damage, and telomere function: implications on mitochondria and telomere link[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 2876350.
- [30] ZOU GL, ZHONG WL, WU F, et al. Catalpol attenuates cardiomyocyte apoptosis in diabetic cardiomyopathy via Neat1/miR-140-5p/HDAC4 axis[J]. *Biochimie*, 2019, 165: 90-99.
- [31] HU LG, SUN YK, HU J. Catalpol inhibits apoptosis in hydrogen peroxide - induced endothelium by activating the PI3K/Akt signaling pathway and modulating expression of Bcl-2 and Bax [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 628(1/3): 155-163.
- [32] MURER MG, YAN Q, RAISMAN - VOZARI R. Brain - derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease[J]. *Prog Neurobiol*, 2001, 63(1): 71-124.
- [33] WAN D, XUE LJ, ZHU HF, et al. Catalpol induces neuroprotection and prevents memory dysfunction through the cholinergic system and BDNF[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 134852.
- [34] LI P, MATSUNAGA K, YAMAKUNI T, et al. Potentiation of nerve growth factor - action by picrosides I and II, natural iridoids, in PC12D cells[J]. *Eur J Pharmacol*, 2000, 406(2): 203-208.
- [35] LIU J, HE QJ, ZOU W, et al. Catalpol increases hippocampal neuroplasticity and up-regulates PKC and BDNF in the aged rats [J]. *Brain Res*, 2006, 1123(1): 68-79.
- [36] SHI WQ, ZHANG WB, WANG JP. Catalpol alleviates isoflurane - induced hippocampal learning and memory dysfunction and neuropathological changes in aged mice[J]. *Neuroimmunomodulation*, 2022, 29(4): 414-424.
- [37] EZZATI A, WANG CL, LIPTON RB, et al. Association between vascular pathology and rate of cognitive decline independent of Alzheimer's disease pathology[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2017, 65(8): 1836-1841.
- [38] IADECOLA C. The neurovascular unit coming of age: a journey through neurovascular coupling in health and disease[J]. *Neuron*, 2017, 96(1): 17-42.
- [39] LIU Y, RAN H, XIAO YP, et al. Knockdown of HIF-1 α impairs post-ischemic vascular reconstruction in the brain via deficient homing and sprouting hmEPCs[J]. *Brain Pathol*, 2018, 28(6): 860-874.

- [40] WANG HJ, XU XG, YIN Y, et al. Catalpol protects vascular structure and promotes angiogenesis in cerebral ischemic rats by targeting HIF-1 α /VEGF[J]. *Phytomedicine*, 2020, 78: 153300.
- [41] WANG Z, LIU Q, ZHANG R, et al. Catalpol ameliorates beta amyloid - induced degeneration of cholinergic neurons by elevating brain - derived neurotrophic factors[J]. *Neuroscience*, 2009, 163(4): 1363-1372.
- [42] LIANG JH, DU J, XU LD, et al. Catalpol protects primary cultured cortical neurons induced by A β (1 - 42) through a mitochondrial - dependent caspase pathway[J]. *Neurochem Int*, 2009, 55(8): 741-746.
- [43] BI J, JIANG B, LIU JH, et al. Protective effects of catalpol against H₂O₂ - induced oxidative stress in astrocytes primary cultures[J]. *Neurosci Lett*, 2008, 442(3): 224-227.
- [44] DAUER W, PRZEDBORSKI S. Parkinson's disease: mechanisms and models[J]. *Neuron*, 2003, 39(6): 889-909.
- [45] METZ GA, JADAVJI NM, SMITH LK. Modulation of motor function by stress: a novel concept of the effects of stress and corticosterone on behavior[J]. *Eur J Neurosci*, 2005, 22(5): 1190-1200.
- [46] SAVITT JM, DAWSON VL, DAWSON TM. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: molecules to medicine[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(7): 1744-1754.
- [47] MAO YR, JIANG L, DUAN YL, et al. Efficacy of catalpol as protectant against oxidative stress and mitochondrial dysfunction on rotenone - induced toxicity in mice brain[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2007, 23(3): 314-318.
- [48] XU G, XIONG Z, YONG Y, et al. Catalpol attenuates MPTP induced neuronal degeneration of nigral - striatal dopaminergic pathway in mice through elevating glial cell derived neurotrophic factor in striatum[J]. *Neuroscience*, 2010, 167(1): 174-184.
- [49] JIANG B, ZHANG H, BI J, et al. Neuroprotective activities of catalpol on MPP⁺/MPTP - induced neurotoxicity[J]. *Neurol Res*, 2008, 30(6): 639-644.

责任编辑:龚学民