



·综述·

白藜芦醇及其代谢产物治疗阿尔茨海默病的研究进展

左灵燕, 朱冯婷, 帅红艳, YU Xin
大理大学基础医学院, 云南 大理 671000

摘要: 阿尔茨海默病(AD)是引起老年痴呆的主要原因,至今仍未开发出针对AD的有效治疗方案。由于天然化合物作用缓和且不良反应小,近年来利用天然化合物来治疗神经退行性疾病已成为热点。白藜芦醇对于AD具有潜在的治疗效果是一个不争的事实,但其缓解AD发生的机制尚不明确。研究发现,白藜芦醇在动物及植物体内经过吸收后进行代谢转化并通过其代谢产物发挥效用。为了深入探索白藜芦醇在体内发挥效用的机制,有必要对白藜芦醇在机体内形成的各种代谢产物及其对于AD产生影响的作用机制进行总结归纳,因此该文就这一问题希望通过总结和归纳白藜芦醇代谢产物治疗AD的潜在作用及临床意义,为更有效的利用白藜芦醇的代谢产物作为AD治疗的药物及开发关键化合物衍生物提供新的思路。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(4): 382-386.]

关键词: 阿尔茨海默病;白藜芦醇;代谢产物

中图分类号:R741

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2021.04.013

Research advances in resveratrol and its metabolites in treatment of Alzheimer's disease

ZUO Ling-Yan, ZHU Feng-Ting, SHUAI Hong-Yan, YU Xin
School of Basic Medicine, Dali University, Dali, Yunnan 671000, China
Corresponding author: YU Xin, Email: dalahu.cool@qq.com

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is the main cause of senile dementia, and at present, there are still no effective treatment regimens for AD. Since natural compounds have the advantages of moderate effect and few adverse effects, the use of natural compounds in the treatment of neurodegenerative diseases has become a research hotspot in recent years. It has been confirmed that resveratrol has a potential therapeutic effect on AD, but the mechanism of action of resveratrol in alleviating the onset of AD remains unknown. Studies have shown that resveratrol undergoes metabolic transformation after absorption in animals and plants and thus exerts a therapeutic effect through its metabolites. In order to explore the mechanism of action of resveratrol in exerting a therapeutic effect *in vivo*, it is necessary to summarize the metabolites generated from resveratrol and the mechanism of their effect on AD. This article reviews the potential effect and clinical significance of resveratrol metabolites in the treatment of AD, so as to provide new ideas for effective use of resveratrol metabolites as candidates for AD treatment and development of novel derivatives.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2021, 48(4): 382-386.]

Keywords: Alzheimer's disease; resveratrol; metabolit

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种神经退行性疾病,其特征是神经元进行性丧失,导致认知和运

动功能障碍^[1]。病理学变化主要表现为脑组织中 β -淀粉样蛋白(β -amyloid protein, A β)异常沉积导致的老年斑

收稿日期:2020-12-31;修回日期:2021-04-12

作者简介:左灵燕(1995—),女,硕士研究生在读,研究方向:神经退行性疾病发病机制及治疗。

通信作者:YU Xin(1979—),男,教授(特聘),大理大学代谢性疾病转化医学研究院院长、大理大学微生物生态修复技术研究院副院长、大理大学基础医学院转化医学实验室负责人、云南省干细胞学会理事。研究方向:①二型糖尿病及并发症机制研究;②二型糖尿病并发阿尔兹海默症机制研究;③二型糖尿病人源实验模型构建。Email:dalahu.cool@qq.com。

(senile plaque, SP)及微管结合蛋白tau蛋白过度磷酸化形成的神经纤维缠结(neurofibrillary tangle, NFT)。AD发病的同时出现大脑皮质不同程度萎缩,脑沟增宽,病变尤以额叶、颞叶和顶叶最为显著。

多年来,人们一直在努力研究防治AD的药物,但至今仍未取得实质性的进展。目前临床上广泛使用乙酰胆碱酯酶抑制剂(acetylcholinesterase inhibitors, AChEI)和N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA)受体拮抗剂作为AD的治疗药物,但是这些药物只能延缓AD进展且具有很强的不良反应^[2]。相比化学合成药物,天然产物作为多靶点先导化合物的来源,具有更好的生物有效性和安全性及开发前景。

白藜芦醇[(E)-5-[2-(4-羟苯基)-乙炔基]-1,3-苯二酚;C₁₄H₁₂O₃]是一种多酚类植物抗毒素,存在于虎杖、葡萄和浆果等天然植物中。白藜芦醇具有改善葡萄糖和脂质的体内稳态、减少脂肪含量、降血压、抗炎症、减轻氧化应激反应、促进自噬、防止细胞衰老、抗癌等多种药理作用^[3]。同时还能通过减少AD患者海马中A β 聚集产生的毒性,促进神经发生,保护海马体组织不受损伤^[4]。但由于其代谢速度快,生物利用度低,于是研究者开始探索白藜芦醇的衍生物及白藜芦醇的代谢产物的替代功能。本文总结了近年来白藜芦醇及其代谢产物对AD治疗效果的研究进展,并讨论了目前白藜芦醇及其代谢产物在AD治疗研究方面存在的问题,为进一步开发白藜芦醇作为AD的潜在药物提供参考。

1 白藜芦醇在人类与啮齿类动物体内的主要代谢产物及其对AD的作用

1.1 白藜芦醇葡萄糖醛酸苷

白藜芦醇葡萄糖醛酸苷是白藜芦醇在体内由II相代谢酶生成的,在肠道和肝脏中代谢,主要包括白藜芦醇-3-O- β -D葡萄糖醛酸和白藜芦醇-4'-O- β -D葡萄糖醛酸。葡萄糖醛酸苷与其前体一样具有抗炎、抗氧化等神经保护作用。葡萄糖醛酸苷在脑组织中的醛酸化使其极性增大,不易透过血脑屏障,长时间作用于受体使其发挥相较持久的生物活性作用^[5]。Eseberri等^[6]发现白藜芦醇-4'-O-D葡萄糖醛酸可以降低甘油三酯,甘油三酯会抑制瘦素转运及与受体结合,进而使瘦素通过血脑屏障的速率下降。Mcgregor等^[7]的研究认为,在海马组织中,瘦素可以增强认知,对瘦素不敏感或缺乏会导致记忆缺陷,而瘦素影响学习和记忆涉及到一些主要细胞变化。Ho等^[8]通过研究槲皮素-3-O-葡萄糖醛酸苷发现其能够干扰A β 寡聚体的形成,并且 β -葡萄糖醛酸可能通过涉及c-Jun N端激酶(c-JunN-terminal kinase, JNK)和丝裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路来改善AD导致的海马神经元突触传递和可塑性的缺陷。因此,推测白藜芦醇葡萄糖醛酸苷也有类似作用,但需进

一步研究证明。总之,以大脑为靶点的葡萄糖醛酸苷可能同时调节多种独立的机制来缓解AD,因此葡萄糖醛酸化物可以作为AD的潜在干预手段。

1.2 白藜芦醇硫酸盐

白藜芦醇-3-O-D-硫酸盐是白藜芦醇在人体内主要的代谢产物之一,其生物活性相比白藜芦醇葡萄糖醛酸化物受到更多的关注。白藜芦醇的硫酸盐代谢物可以在体内水解并以游离形式释放,这是体内游离白藜芦醇代谢的主要机制^[9]。虽然硫酸盐代谢物的活性较白藜芦醇低,但3-硫酸白藜芦醇(resveratrol 3-sulfate)在清除自由基活性,抑制环氧化物水化酶-1(cyclo-oxygenase 1, COX-1)和细胞毒性,以及核因子- κ B(Nuclear factor-kappa B, NF- κ B)诱导方面优于白藜芦醇本身^[10]。Schueller等^[11]发现硫酸化代谢产物可以减轻炎症反应。沉默信息调节因子相关酶1(sirtuin type 1, SIRT1)是调节自噬的重要途径,其在清除AD形成的淀粉样变过程中具有重要作用。Lee等^[12]曾报道被激活的SIRT1可以介导自噬从而减少AD中异常蛋白的累积;而Correia-da-Silva等^[13]发现硫酸化的白藜芦醇与SIRT1能够更加稳定的结合。总之,白藜芦醇硫酸盐在抗氧化及激活自噬方面对AD具有一定的治疗作用。

2 白藜芦醇在植物体内的常见代谢产物及对AD的作用

2.1 紫檀芪

紫檀芪(3,5-二甲氧基-4'-羟基二苯乙烯)是白藜芦醇的第3和第5位的两个酚羟基被甲氧基替代所衍生的非黄酮类多酚化合物。紫檀芪为白藜芦醇的甲基化衍生物,具有和白藜芦醇相似的抗氧化性和抗炎作用,因为其具有2个甲氧基,所以其亲脂性和口服吸收效果更佳,生物利用度也比白藜芦醇高^[14]。紫檀芪可以通过降低氧化应激和提高抗氧化水平起到抗氧化作用。紫檀芪通过减少神经细胞中活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)的产生和激活Nrf2(由NFE2L2基因编码)信号通路增加超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和谷胱甘肽(glutathione, GSH)的活性来减轻谷氨酸诱导的氧化应激损伤^[15]。Li等^[16]发现紫檀芪的化合物(pterostilbene-O-acetamidoalkylbenzylamines)还能够抑制乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE)和丁酰胆碱酯酶(butyrylcholinesterase, BuChE),并可以抑制由人乙酰胆碱酯酶(human acetylcholinesterase, HACHe)诱导的A β ₁₋₄₂和A β ₁₋₄₀聚集。Ren等^[17]将白藜芦醇与紫檀芪进行比较,发现紫檀芪能够通过上调过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor- α , PPAR- α)的表达来调节炎症反应及AD的病理标志物,由此可以看出紫檀芪比白藜芦醇具有更强的改善认知和调节细胞应激的能力。

2.2 反式 ϵ -viniferin

反式 ϵ -viniferin 是白藜芦醇的脱氢二聚体,是由葡萄 (*V. vinifera*) 应对各种不同的应激时所合成的二苯乙烯类化合物,具有与白藜芦醇类似的生物活性,并且与白藜芦醇相比,其化学性质更优越。Caillaud 等^[18]研究表明,两个 ϵ -viniferin 糖苷 (EVG) 分子和一个 $A\beta_{1-40}$ 肽的特征区域结合形成一个复合物,该复合物的形成与聚集抑制相一致,因此 EVG 可以抑制 $A\beta_{1-40}$ 和 $A\beta_{1-42}$ 的原纤维形成,同时还可以对这些肽所产生的神经毒性导致的神经细胞死亡产生保护作用。Vion 等^[19]也表明了,反式 ϵ -viniferin 可以诱导 $A\beta_{1-42}$ 肽分解,减少淀粉样蛋白沉积物,但不会降低淀粉样蛋白负荷,并且比白藜芦醇更有效地抑制鼠原代神经元培养物中的炎症反应。Zhang 等^[20]发现它还通过激活 SIRT3/LKB1/AMPK 信号通路对亨廷顿病具有神经保护作用。然而,该通路在 AD 中是否也具有神经保护作用尚不清楚。因此,反式 ϵ -viniferin 可以作为抗淀粉样蛋白的抑制剂来治疗 AD 中的 $A\beta$ 异常淀粉样蛋白沉积。

2.3 Gnetin C

Gnetin C 是反式-白藜芦醇的二聚体,为 Melinjo (*gnetum gnemonl*) 的种子提取物, Melinjo 是印度尼西亚人民长期食用的裸子植物^[21]。Gnetin C 具有出色的清除自由基的能力以及抗菌活性和免疫调节作用,其安全性、药代动力学和生物活性已在人体内进行了研究。Seino 等^[22]在人神经母细胞瘤 (SH-SY5Y) 细胞中研究发现, Gnetin C 可以通过抑制 β -分泌酶 1 (β -Secretase 1, BACE1) 和增强基质金属蛋白酶-14 (matrix metalloproteinase-14, MMP-14) 的表达来减少 $A\beta$ 毒性,并且与白藜芦醇相比其能够更大幅度地降低 $A\beta_{1-42}$ 单体水平。Zhang

等^[23]发现 Gnetin C 还具有抑制 AKT/mTOR 途径的作用,其中 mTOR 参与调控自噬的激活及抑制,自噬作用通常在神经退行性疾病中减弱,而该药物能够抑制 mTOR 功能以增加自噬以及抑制细胞凋亡,表现出了对 AD 的治疗作用。因此, Gnetin C 可以作为通过自噬调节减少 $A\beta$ 毒性来治疗 AD 的潜在药物。

2.4 白藜芦醇在植物体内的其他代谢产物对 AD 的影响

白藜芦醇的代谢产物种类繁多,到目前为止还处于探索阶段,除了前文提到的白藜芦醇主要的代谢产物外,还有其他的代谢产物可以成为治疗 AD 的潜在药物,包括云杉苷 (piceid, resveratrol-O-glucoside)、宫本醇 C (Miyabenol C) 等。Hu 等^[24]研究发现,在 AD 中白藜芦醇三聚体 Miyabenol C 能够抑制 β -分泌酶活性及 β -淀粉样蛋白生成,同时相较于白藜芦醇其他的代谢产物在抗增殖和凋亡方面作用更强,但是该化合物在高剂量时会产生毒性。Piceatannol 是一种多酚二苯乙烯植物化学物质,是白藜芦醇的羟基类似物。Fu 等^[25]发现其可以通过 PI3K/Akt/Bad 信号通路以及下游线粒体介导的和 caspase 依赖性信号通路对 PC12 细胞中 $A\beta$ 诱导的细胞凋亡起到保护作用。在神经退行性疾病中 piceid 可以抑制小胶质细胞的过度激活和淀粉样蛋白的产生^[26]。 α -Viniferin 不仅具有抗炎作用,还可以通过 AMPK 介导的自噬来诱导癌细胞凋亡^[27]。但 Kim 等^[28]研究表明 α -Viniferin 和 Miyabenol C 都对 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 受体产生抑制作用,影响神经递质的传递。这些代谢产物都具有类似白藜芦醇的作用,但是在 AD 的病理状态下进行的研究还相对较少,且具有一定的临床使用局限性,有必要进行更加深入的研究。

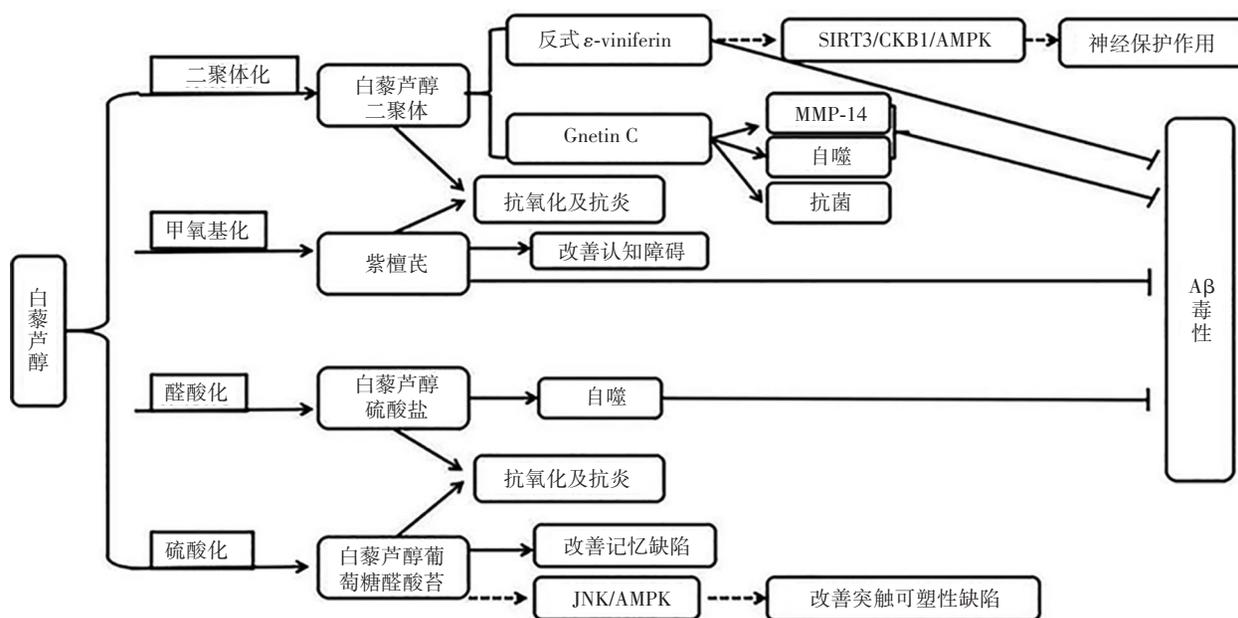


图1 白藜芦醇主要代谢物对AD发生机制的影响

3 总结与展望

近年来,白藜芦醇的多种生物学特性引起了人们对其进行科学研究和应用于临床治疗的兴趣,但其代谢产物作为白藜芦醇作用后发挥生物学效用的关键分子,对AD的抑制作用有待深入研究。与白藜芦醇相比,其代谢产物具有更高的稳定性和药理活性,并表现出白藜芦醇使用后的多种生物学活性,包括抗氧化、抗炎、抗菌、影响自噬作用、减少A β 毒性以及神经保护作用等(如图1所示)。综上所述,白藜芦醇的代谢产物在AD治疗方面表现出优秀的生物学作用,具有深入探讨与开发的價值。

针对白藜芦醇的代谢产物是否可以通过自噬途径来改善A β 毒性,以及是否可以利用其抗菌作用通过脑-肠轴发挥其对神经的保护作用等方面进行深入的研究,都是未来白藜芦醇作为抗AD药物研发领域的重要方向。目前各代谢产物缓解AD的治疗效果尚不明确,相关研究相对滞后,故对这些代谢产物在药代动力学、治疗用药的最佳剂量、组织分布及其产生作用的分子机制等领域都需要进行深入的研究与探索,从而提高有效药物成分的稳定性及作用效果,减少用药后不良反应,最终将白藜芦醇的代谢产物开发为AD临床治疗的一类新型药物。总之,研究探讨白藜芦醇及其代谢产物在AD治疗方面的进展,对于进一步推动白藜芦醇及其代谢产物在AD治疗中的应用,以及开发白藜芦醇及其代谢物作为治疗AD的药物有着十分重要的意义。

参 考 文 献

- [1] PEÑALVER P, BELMONTE-RECHE E, ADÁN N, et al. Alkylated resveratrol prodrugs and metabolites as potential therapeutics for neurodegenerative diseases[J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 146: 123-138.
- [2] 孙蓉,宋绍霏,张通. 阿尔茨海默病药物治疗的现状与展望[J]. *中国临床保健杂志*, 2020, 23(2): 153-156.
- [3] CHAPLIN A, CARPÉNÉ C, MERCADER J. Resveratrol, metabolic syndrome, and gut microbiota[J]. *Nutrients*, 2018, 10(11): 1651.
- [4] GOMES BAQ, SILVA JPB, ROMEIRO CFR, et al. Neuroprotective mechanisms of resveratrol in Alzheimer's disease: role of SIRT1[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 8152373.
- [5] 张梓倩,盛莉,李燕. 药物的葡萄糖醛酸化与脑内过程[J]. *药学学报*, 2016, 51(11): 1674-1680.
- [6] ESEBERRI I, LAURENS C, MIRANDA J, et al. Effects of physiological doses of resveratrol and quercetin on glucose metabolism in primary myotubes[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3): 1384.
- [7] MCGREGOR G, HARVEY J. Regulation of hippocampal synaptic function by the metabolic hormone, leptin: implications for health and neurodegenerative disease[J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 340.
- [8] CICHON N, SALUK-BIJAK J, GORNIK L, et al. Flavonoids as a natural enhancer of neuroplasticity-an overview of the mechanism of neurorestorative action[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(11): 1035.
- [9] PATEL KR, ANDREADI C, BRITTON RG, et al. Sulfate metabolites provide an intracellular pool for resveratrol generation and induce autophagy with senescence[J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(205): 205ra133.
- [10] RENAUD J, MARTINOLI MG. Considerations for the use of polyphenols as therapies in neurodegenerative diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(8): 1883.
- [11] SCHUELLER K, PIGNITTER M, SOMOZA V. Sulfated and glucuronated trans-resveratrol metabolites regulate chemokines and sirtuin-1 expression in U-937 macrophages[J]. *J Agric Food Chem*, 2015, 63(29): 6535-6545.
- [12] LEE HR, SHIN HK, PARK SY, et al. Cilostazol upregulates autophagy via SIRT1 activation: reducing amyloid- β peptide and APP-CTF β levels in neuronal cells[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0134486.
- [13] CORREIA-DA-SILVA M, ROCHA V, MARQUES C, et al. Sulfation pathways: potential benefits of a sulfated resveratrol derivative for topical application[J]. *J Mol Endocrinol*, 2018, 61(2): M27-M39.
- [14] 张中民. 白藜芦醇和紫檀芪抗 α -葡萄糖苷酶活性及成药性研究[D]. 大连:大连理工大学, 2019.
- [15] LI YR, LI SM, LIN CC. Effect of resveratrol and pterostilbene on aging and longevity[J]. *Biofactors*, 2018, 44(1): 69-82.
- [16] LI YX, QIANG XM, LI Y, et al. Pterostilbene-O-acetamidoalkylbenzylamines derivatives as novel dual inhibitors of cholinesterase with anti- β -amyloid aggregation and antioxidant properties for the treatment of Alzheimer's disease[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(8): 2035-2039.
- [17] REN G, RIMANDO AM, MATHEWS ST. AMPK activation by pterostilbene contributes to suppression of hepatic gluconeogenic gene expression and glucose production in H4IIE cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 498(3): 640-645.
- [18] CAILLAUD M, GUILLARD J, RICHARD D, et al. Trans ϵ viniferin decreases amyloid deposits and inflammation in a mouse transgenic Alzheimer model[J]. *PLoS One*, 2019, 14(2): e0212663.
- [19] VION E, PAGE G, BOURDEAUD E, et al. Trans ϵ -viniferin is an amyloid- β disaggregating and anti-inflammatory drug in a mouse primary cellular model of Alzheimer's disease[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2018, 88: 1-6.
- [20] ZHANG S, MA Y, FENG J. Neuroprotective mechanisms of ϵ -viniferin in a rotenone-induced cell model of Parkinson's disease: significance of SIRT3-mediated FOXO3 deacetylation[J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(11): 2143-2153.
- [21] ONIKI K, KAWAKAMI T, NAKASHIMA A, et al. Melinjo seed extract increases adiponectin multimerization in physiological and pathological conditions[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 4313.
- [22] SEINO S, KIMOTO T, YOSHIDA H, et al. Gnetin C, a resveratrol dimer, reduces amyloid- β 1-42 (A β 42) production and ame-

- liorates A β 42-lowered cell viability in cultured SH-SY5Y human neuroblastoma cells[J]. *Biomed Res*, 2018, 39(3): 105-115.
- [23] ZHANG ZH, WANG XJ, ZHANG D, et al. Geniposide-mediated protection against amyloid deposition and behavioral impairment correlates with downregulation of mTOR signaling and enhanced autophagy in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(2): 536-548.
- [24] HU J, LIN T, GAO YH, et al. The resveratrol trimer miyabenol C inhibits β -secretase activity and β -amyloid generation[J]. *PLoS One*, 2015, 10(1): e0115973.
- [25] FU Z, YANG JF, WEI YJ, et al. Effects of piceatannol and pterostilbene against β -amyloid-induced apoptosis on the PI3K/Akt/Bad signaling pathway in PC12 cells[J]. *Food Funct*, 2016, 7(2): 1014-1023.
- [26] HUANG BX, LIU JX, MENG TY, et al. Polydatin prevents lipopolysaccharide (LPS)-induced Parkinson's disease via regulation of the AKT/GSK3 β -Nrf2/NF- κ B signaling axis[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2527.
- [27] CHENG KJ, LIU X, CHEN L, et al. α -Viniferin activates autophagic apoptosis and cell death by reducing glucocorticoid receptor expression in castration-resistant prostate cancer cells[J]. *Med Oncol*, 2018, 35(7): 105.
- [28] OZOG S, TIMBERLAKE ND, HERMANN K, et al. Resveratrol trimer enhances gene delivery to hematopoietic stem cells by reducing antiviral restriction at endosomes[J]. *Blood*, 2019, 134(16): 1298-1311.

责任编辑: 龚学民