

中药有效成分抑制氧化应激诱导的神经细胞 凋亡机制研究进展

申 凯, 寇俊萍*, 余伯阳

(江苏省中药评价与转化重点实验室, 中国药科大学中药复方研究室, 南京 211198)

摘 要 氧化应激诱导的神经细胞凋亡, 在神经退行性疾病的发生及发展过程中发挥重要作用, 其调控途径主要包括 NF- κ B 通路、p53 通路、MAPK 通路、PI3K/Akt 通路、Nrf2 通路等信号通路。大量文献报道, 中药有效成分具有显著抑制氧化应激诱导的神经细胞凋亡的生物活性。本文综述近 5 年来中药有效成分抑制氧化应激诱导的神经细胞凋亡的相关机制研究进展, 以期阐明中药有效成分防治神经退行性疾病的作用机制, 更有效地防治神经退行性疾病提供参考依据和线索。

关键词 中药有效成分; 神经细胞; 氧化应激; 凋亡; 神经退行性疾病

中图分类号 R284; R965 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2015)05-0532-09

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.20150503

Research advances in the mechanisms of active components in Chinese materia medica against oxidative stress-induced neuronal apoptosis

SHEN Kai, KOU Junping*, YU Boyang

Jiangsu Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Evaluation and Translational Research, Department of Complex Prescription of Traditional Chinese Medicine, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Abstract Oxidative stress-induced neuronal apoptosis plays a vital role in the development of neurodegenerative disorders, while at present its regulation pathways mainly include the NF- κ B pathway, p53 pathway, MAPK pathway, PI3K/Akt pathway, Nrf2 pathway, as well as other signaling pathways. Research findings suggest that the active components in Chinese materia medica exert significant biological activities in the treatment of oxidative stress-induced neuronal apoptosis. In the present paper, we review the recent research advances on the relative mechanisms of active components in Chinese materia medica against oxidative stress-induced neuronal apoptosis, so as to provide some references or clues for the clarification of possible mechanisms of active components in Chinese materia medica and the treatment of related neurodegenerative diseases.

Key words active components in Chinese materia medica; neuron; oxidative stress; apoptosis; neurodegenerative disease

This study was supported by National Natural Science Foundation of China (No. 81274004)

在卒中(stroke)、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森氏病(Parkinson's disease, PD)等神经退行性疾病中, 氧化应激是导致神经细胞损伤的主要机制之一^[1]。大量文献报道表明, 氧化应激诱导的神经细胞凋亡在神经退行性疾病发生及发展过程中发挥着重要作用^[2]。正常情况下,

机体内活性氧族(reactive oxygen species, ROS)的产生与消除处于一个动态平衡状态。当机体受到某些因素的刺激, 将导致体内 ROS 产生过多或清除 ROS 的能力下降, 体内 ROS 的代谢发生失衡, 过多的 ROS 开始攻击机体, 激活一系列连锁反应, 最终导致神经细胞的凋亡^[3]。当前, 对于氧化应

激诱导神经细胞凋亡的机制还不是很清楚,主要包括 ROS 活化核转录因子- κ B (NF- κ B) 并诱导 NF- κ B 表达,促进细胞凋亡;ROS 导致 DNA 损伤,激活肿瘤抑制蛋白 p53 促进细胞凋亡;ROS 激活丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 通路促进细胞凋亡;ROS 激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 以及转录因子 NF-E2 相关因子 2 (Nrf2) 通路抑制细胞凋亡等。研究显示,中药有效成分可通过多途径多靶点发挥抑制氧化应激诱导的神经细胞凋亡的作用^[4]。本文从中药有效成分对 NF- κ B 通路、p53 通路、MAPK 通路、PI3K/Akt 通路、Nrf2 通路以及其他信号通路的调节作用方面,综述了近年来中药有效成分抑制氧化应激诱导的神经细胞凋亡的相关机制研究进展,为阐明中药有效成分抗氧化改善神经细胞凋亡从而治疗神经系统疾病的作用机制提供一定的参考依据。

1 对 NF- κ B 通路介导的神经细胞凋亡的调节作用

NF- κ B 是一种普遍存在于真核细胞中的具有多向转录调节作用的蛋白质,其激活后参与多种基因的转录与调控,在炎症反应、免疫应答、氧化应激、细胞增殖、细胞凋亡等生理病理过程中发挥重要作用^[5]。在正常情况下,NF- κ B 以 P65/P50/I κ B 三聚体复合物的形式存在于细胞质中。当细胞受到外界信号刺激时,I κ B 激酶 (IKK) 的 IKK β 亚单位被磷酸化激活,从而引起 I κ B α 的 Ser 32 和 Ser 36 位点被磷酸化。磷酸化的 I κ B α 在泛素连接酶的作用下进一步泛素化,最后被 26S 蛋白水解酶降解,同时由于 NF- κ B 三聚体复合物的分开,致使游离的 P65/P50 复合体迅速入核,与相应的靶基因发生特异性结合,促进基因的转录,调节细胞的功能^[6]。大量研究表明,在脑缺血过程中产生的 ROS 等能够激活 NF- κ B,而在 AD、PD 等神经退行性患者的脑组织中 NF- κ B 的活性明显增加,NF- κ B 信号通路能够诱导神经细胞的凋亡。NF- κ B 激活在体外氧化应激诱导的细胞凋亡过程中发挥着重要的作用^[5,7]。

据报道,从杜仲中提取的有效成分灰毡毛忍冬 G (macranthoin G, MCG) 对过氧化氢损伤的 PC12 细胞具有显著保护作用。PC12 细胞提前给予 25, 50 μ mol/L 的 MCG 30 min 能显著降低由过氧化氢造成的细胞活力下降且对线粒体膜电位具有一定

的稳定作用。同时,MCG 提高了超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶 (catalase, CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 等抗氧化酶的活力及胞内谷胱甘肽的水平,并对脂质过氧化物 (malondialdehyde, MDA) 的含量、胞内 ROS、半胱氨酸蛋白酶-3 (caspase-3) 的活化和细胞凋亡均有一定的降低及改善作用;而 MCG 的这种改善作用主要是通过下调 NF- κ B 通路并抑制 I κ B、P38 的磷酸化,减少 NF- κ B 的核转位,进而减少一系列凋亡相关基因的表达,最终抑制神经细胞的凋亡^[8]。而 Shi 等^[9]研究证实,通过高糖处理大鼠背根神经节神经元细胞,可导致胞内 ROS 水平显著升高及 NF- κ B 信号通路的活化,增加细胞的凋亡率。而槐米及其他中草药中广泛存在的有效成分槲皮素 2.5, 5, 10 mmol/L 处理组能够浓度依赖性地抑制 NF- κ B 信号通路的活化同时降低由高糖诱导的细胞中 caspase-3 蛋白的活化及凋亡细胞的产生。

体内外实验结果显示,中药来源的天然多酚类有效成分,多具有自由基清除及脑缺血再灌注损伤保护作用。研究发现,何首乌中提取的二苯乙烯苷 25 μ mol/L 能减少氧糖剥夺及还原模型下原代皮层神经细胞内 ROS 的产生,线粒体膜电位的下降,通过激活组蛋白脱乙酰酶 (SIRT1) 蛋白及抑制 NF- κ B 的活化,下调诱导型一氧化氮合酶 mRNA 的表达,从而抑制一氧化氮的过度释放达到抑制凋亡的作用^[10]。而低剂量 0.003, 0.01, 0.03 μ mol/L 冰片亦能减少氧糖剥夺及还原模型 (OGD/R) 下原代皮层神经细胞的损伤,核染色质的凝集,胞内 ROS 的产生以及线粒体膜电位的下降。同样通过抑制 I κ B α 的降解和 NF- κ B 的核转移,阻止诱导型一氧化氮合酶基因的表达,减少一氧化氮的释放,最终抑制神经细胞的凋亡^[11]。在六羟基多巴胺诱导的人神经母细胞瘤细胞 (SH-SY5Y) 及大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤细胞 (PC12) 模型下,鼓槌石斛素^[12]和枸杞多糖^[13]都能降低细胞内 ROS 的水平,阻断 NF- κ B 的核转移及其下游诱导型一氧化氮合酶的合成,减少一氧化氮的释放,保护神经细胞。另外,在六羟基多巴胺诱导的 PC12 细胞模型下,3, 10, 30 μ mol/L 芍药苷能够通过调节 ROS/蛋白激酶 PKC δ /NF- κ B 信号通路,降低 caspase-9 及 caspase-3 蛋白的活性,抑制神经细胞的凋亡^[14]。

2 对 p53 通路介导的神经细胞凋亡的调节作用

p53 基因是一种存在于多种组织中调控多种基因(如 DNA 损伤修复、细胞周期、细胞增殖、凋亡及衰老相关基因)表达的抑癌基因。许多凋亡因子基因启动子都存在 p53 反应元件(p53 responsive element, PRE), 与 p53 结合后将使其激活并转录表达, 促使如凋亡相关因子 Fas、Fas 配体(FasL)、凋亡酶激活因子 Apaf-1、促凋亡受体 DR5 和促凋亡蛋白 Bax 等表达增高, 最终激活 caspase-3, 6, 7 导致细胞凋亡。研究显示, ROS 能够引起 DNA 损伤, 其直接作用于核酸, 引起碱基的修饰和 DNA 链的断裂, 导致聚 ADP 核酸转移酶的活化及 p53 的积累, 从而导致细胞凋亡^[15-16]。

Zhao 等^[17]研究发现, 多巴胺刺激的 SH-SY5Y 细胞中, 小蜡树皮中的有效成分秦皮甲素 0.1, 1, 10 $\mu\text{mol/L}$ 预处理可以抑制 ROS 的提高, 通过对 p53 基因、Bax/Bcl-2 基因表达的比值以及下游 caspase-3 蛋白表达活化的抑制, 减少细胞凋亡。同样, 在多巴胺刺激的 SH-SY5Y 细胞模型下, 姜黄中的有效成分姜黄素 5, 10, 20 $\mu\text{mol/L}$ 给药组通过降低 p53 的磷酸化及 Bax/Bcl-2 的比率实现对凋亡的抑制作用^[18]。而月桂中提取的有效成分 3 α -acetoxyeudesma-1, 4(15), 11(13)-trien-12, 6 α -olide 在 10 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下能够降低 caspase-3 的表达及 p53 的水平并提高 Bcl-2 的水平^[19]。在 PC12 细胞氧化应激凋亡模型下, Jiang 等^[20]发现天麻有效成分天麻素(10 $\mu\text{mol/L}$)阻断了 p53 的磷酸化, 抑制了 caspase-3 活化及细胞色素 C(Cyt c)的释放同时降低了 Bax/Bcl-2 的比值, 保护了谷氨酸损伤的细胞; Guo 等^[21]发现芫花中有效成分芫黄素 1、10、20 $\mu\text{mol/L}$ 处理组抑制了 ROS 的上升和 p53 及其相关基因的表达, 保护了氧糖剥夺/复氧(OGD/R)损伤的细胞。Hu 等^[22]人发现野菊花、金银花及紫苏中含量较高的有效成分木犀草素, 其 10、20 $\mu\text{mol/L}$ 给药组可以减轻 DNA 损伤阻止 p53 基因的转录以及其相关 p53 正向细胞凋亡调控因子 PUMA(p53-upregulated mediator of apoptosis)基因的表达, 保护了多巴胺损伤的细胞。另外, Hu 等^[23]发现在多巴胺损伤 PC12 细胞中, 从黄皮叶中提取的有效成分黄皮酰胺可有效抑制 p53 及 caspase-3 的表达, 而 Li 等^[24]发现在硝普钠损伤的

PC12 细胞中黄皮酰胺亦能通过 p53/Bcl-2 家族通路抑制细胞凋亡。

3 对 MAPK 通路介导的神经细胞凋亡的调节作用

MAPKs 是一种丝氨酸苏氨酸激酶, 能够介导多种细胞内的活动信号, 包括细胞的增殖、分化、生存、死亡及变形。存在于哺乳类细胞中的 MAPK 家族有 3 大类, 分别为细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)、p38、c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun NH₂-terminal kinase, JNK)。当氧化应激发生时, ROS 可以经活化 MAPK 及 JNK 通路, 激活下游如 NF- κ B 及 p53 等相关凋亡通路, 触发细胞死亡^[25-27]。

据报道, 在谷氨酸致小鼠海马神经元 HT22 细胞损伤模型中, 姜科植物山柰中有效成分山柰酚在 1, 10, 25 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下抑制 ROS 的产生, 下调 p38、ERK 及 JNK 的磷酸化, 提示山柰酚通过抑制 MAPK 通路阻断了谷氨酸诱导的神经细胞凋亡^[28]。而在 1-甲基-4-苯基-四氢吡啶(MPP⁺)致黑质多巴胺能神经元 MES 23.5 细胞损伤模型下, 杨梅中的有效成分杨梅素低剂量 0.01 $\mu\text{mol/L}$ 即可通过抑制丝裂活化蛋白激酶激酶 4(mitogen-activated protein kinase kinase 4, MKK4)、JNK 的活化及 caspase-3 的表达, 并提高 Bcl-2/Bax 的比值, 抑制了神经细胞凋亡^[29]。对 PC12 细胞氧化应激模型的处理中, 虎杖中提取的有效成分 2-甲氧基-6-乙酰基-7-甲基胡桃酮(MAM)在 1, 2.5, 5 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下, 可以显著地保护叔丁基过氧化物(*t*-BHP)诱导的神经细胞, 其机制可能与其抑制了 ERK1/2、JNK、p38MAPK 的磷酸化, 干扰 MAPK 凋亡级联反应有关^[30]; 10 $\mu\text{mol/L}$ 三七皂苷 R1 对 β 淀粉样蛋白(A β)诱导的神经细胞有显著的保护作用, 实验结果显示其通过 MAPK 通路抑制了细胞凋亡^[31]; 青兰属植物中提取的卡来可黄素(calycopterin)^[32]、淫羊藿中的淫羊藿苷^[33]也可通过降低 ERK、JNK、p38MAPK 的磷酸化表达抑制过氧化氢引起的 PC12 细胞凋亡。

4 对 PI3K/Akt 通路介导的神经细胞凋亡的调节作用

PI3K 是一种细胞内的蛋白激酶, 由催化亚基 p110 和调节亚基 p85 组成的异源性二聚体, 通过

磷酸化细胞膜上的肌醇,使其生成磷脂酰肌醇-3-磷酸、磷脂酰肌醇-3,4-二磷酸和磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸。后两者可与Akt结合,部分激活Akt,从而使Akt转位于细胞膜的内表面。磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸可激活位于细胞膜内表面的磷脂酰激酶1,2,使得Akt进一步活化。活化的Akt可以抑制下游的多种信号分子,如糖原合成酶激酶3(glycogen synthase kinase-3, GSK-3)、NF- κ B、Bad、caspase-9等,促进细胞的存活^[34]。文献报道PI3K/Akt通路通过抑制细胞的凋亡,增加细胞的存活率,在减轻氧化应激损伤中发挥着重要的作用^[35-36]。

有研究表明在六羟基多巴胺损伤的SN4741多巴胺能神经元细胞中,甘草中的有效成分异甘草素(1 μ mol/L)可以通过调节PI3K/Akt通路,促进抗凋亡Bcl-2蛋白表达并减少促凋亡Bax蛋白的含量,达到保护神经细胞抗凋亡的作用^[37]。丙烯醛作为香烟中的一种主要成分以及内源性脂质过氧化物酶的毒性产物,常作为制备氧化应激模型的刺激因子,在5 μ mol/L丙烯醛致SH-SY5Y细胞损伤模型下,厚朴中的有效成分厚朴酚16 μ mol/L对细胞受损具有一定的改善作用,其主要通过对JNK/线粒体 mitochondria/caspase, PI3K/MEK(MAPK/ERK激酶)/ERK以及PI3K/Akt/叉头蛋白O1(FoxO1)信号通路的调节延长细胞存活时间,从而抑制氧化应激减少细胞凋亡^[38]。而在OGD致原代大鼠皮层神经元损伤模型中,丹参酮II A可以升高Akt的磷酸化水平,采用PI3K的抑制剂LY294002能够阻断p-Akt的表达增加,表明PI3K/Akt通路可能是丹参酮II A保护神经细胞的作用机制^[39]。另外,在过氧化氢制备的氧化应激模型中,小檗碱通过激活PI3K/Akt通路保护了NSC34鼠神经元细胞^[40];海藻中有有效成分褐藻素激活了PI3K/Akt通路,而预给予PI3K抑制剂LY294002阻断了褐藻素对细胞活力、p-Akt、Bcl-2/Bax的比率的提高和caspase-3活性的抑制,通过降低ROS的水平以及激活PI3K/Akt通路,褐藻素抑制了氧化应激诱导的PC12细胞凋亡^[41]。

5 对Nrf2通路介导的神经细胞凋亡的调节作用

Nrf2是转录因子CNC(cap'n'collar)家族中的一员。在正常情况下,Nrf2存在于细胞质中,与胞质接

头蛋白Keap1结合并被泛素蛋白酶体迅速降解。当细胞受到活性氧的信号刺激时,Nrf2与Keap1解离,解离后的Nrf2迅速转移入核,与细胞核中的抗氧化反应元件(ARE)结合,启动下游的解毒、抗氧化、抗炎、抗凋亡基因的表达以保护神经细胞抑制细胞凋亡。目前认为多种途径如MAPKs、蛋白激酶C(PKC)和PI3K都参与了Nrf2信号通路的激活以及其下游靶基因表达的调控^[42-43]。

五味子中有效成分 α -iso-cubebene(20 μ mol/L)与SH-SY5Y细胞预孵能够显著地抑制多巴胺诱导的ROS和Ca²⁺的积聚,激活Nrf2及其下游相关多种抗氧化反应基因(醌氧化还原酶NQO-1,血红素加氧酶HO-1),抑制细胞凋亡^[44-45]。而在PC12氧化应激模型下,薄荷中的圣草酚对过氧化氢损伤和芫花中的芹黄素对OGD/R损伤都有一定的改善作用,其机制可能与增加Nrf2的表达,从而更多地表达下游抗氧化和抗凋亡蛋白有关^[46-47]。另外,在多巴胺及过氧化氢刺激下的PC12细胞损伤中,生姜中的有效成分去氢姜二酮同样可通过激活Nrf2通路减轻氧化损伤^[48]。

6 对其他通路介导的神经细胞凋亡的调节作用

氧化应激诱导的细胞凋亡尚存在其他相关机制,亦有不同的细胞器参与细胞凋亡的环节。线粒体是细胞内提供能量及产生ROS的主要场所。ROS可导致线粒体膜电位的下降及线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mtPTP)的开放,使Cyt C从转换孔中释放,与凋亡激活因子-1(apoptosis activating factor-1, Apaf-1)结合,活化caspase-9,激活下游的效应caspase启动细胞凋亡。研究表明,Bcl-2蛋白家族中促凋亡蛋白如Bcl-2, Bcl-XL能够促进mtPTP的开放,激活该级联反应,而Bcl-2蛋白家族中抗凋亡蛋白如Bax可抑制mtPTP的开放,阻止细胞凋亡^[49-51]。在MPP⁺诱导的PC12细胞凋亡中,蛇床子有效成分蛇床子素预先给予0.01, 0.05, 0.1 mmol/L能够增强细胞活力,抑制ROS的产生及caspase-3的表达,调节Bcl-2及Bax的表达,从而抑制线粒体介导的细胞凋亡^[52]。在另一神经类细胞SH-SY5Y细胞模型中,马钱子有效成分马钱子苷2.5, 12.5 μ mol/L浓度与细胞共孵育可通过上调Bcl-2/Bax的比值,维持正常线粒体膜电位,抑制

Cyt c 释放减轻过氧化氢损伤^[53]。另外,在氧化应激状态下,内质网也受到了 ROS 的攻击,内质网应激同样引起了细胞的凋亡。冬虫夏草中的虫草素 40 μmol/L 浓度下能够通过抑制 C/EBP 同源蛋白(CHOP)、caspase-12 的蛋白表达改善内质网应激抑制谷氨酸诱导的海马 HT22 神经细胞凋亡^[54];而木豆中的木豆素在皮质酮损伤的 PC12 细胞中同样改善了内质网应激发挥了神经保护作用^[55]。

7 总结与展望

上述研究表明,中药有效成分通过多信号途径发挥调节氧化应激引起的神经细胞凋亡,对其相关途径及机制归纳总结,如表 1 和图 1 所示,目前主要以黄酮类、萜类、苯丙素类、多酚类、生物碱类、多糖类中药有效成分抑制氧化应激诱导的神经细胞凋亡居多,多巴胺、H₂O₂、OGD/R、谷氨酸等常用做体外氧化应激模型的刺激剂。不同结构类型的中药有效成分对于各信号通路都有一定的调节作用,然而各类型对不同通路的调控的侧重点有些许不同。对于黄酮类成分来说,其可通过 NF-κB 通路、p53 通路、MAPK 通路、PI3K/Akt 通路、Nrf2 通路改善氧化应激致神经细胞凋亡,但多种黄酮类成分都可抑制 MAPK 通路,表明现阶段对于黄酮类成分抑制氧化损伤凋亡主要集中在调控 MAPK 通路方面。多种类型的中药有效成分除了调控各自信号通路,还能够上调 Bax/Bcl-2 的比值,表明在氧化应激造成的神经细胞凋亡中,线粒体是一个重要的参与调控的细胞器,在各通路的信号转导过程中均有线粒体的参与。另外,当前文献报道的中药有效成分对氧化损伤的改善作用,主要以体外实验为主,多采

用 SH-SY5Y 细胞、PC12 细胞、大鼠原代皮层神经细胞及大鼠海马 HT22 细胞作为研究对象,而机体是一个复杂的系统,中药有效成分体内给药改善氧化应激致神经凋亡的有效性值得进一步证实。

目前,神经退行性疾病严重危害人类健康和生存质量,其机制复杂尚未完全阐明,而氧化应激诱导的神经细胞凋亡,日益受到关注。目前已初步阐明了 ROS 引起细胞凋亡的具体机制,然而仍有一些生物大分子在 ROS 的异常积聚情况下发生结构及功能的改变,调控细胞的信号转导,导致细胞凋亡。例如,研究发现脊髓损伤、脑卒中、阿尔兹海默病、多发性硬化症等神经性疾病的病情发展与异常 Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶(ROCK)激活有关^[56],活化的 ROCK 使 MLC 磷酸化导致了细胞凋亡^[57],而 ROCK 的抑制剂 Fasudil 及其衍生物在临床上已被证实对缺血性脑血管病有着显著的神经保护和治疗作用,ROCK 的另一抑制剂 Y27632 亦具有抑制细胞凋亡的特性^[58-60]。目前中药有效成分如三七皂苷 NR1^[61]能够抑制 ROCK 减少心肌缺血再灌注损伤而丹参酮 II A^[62]能够通过抑制 ROCK 减少内皮细胞的凋亡,但是中药有效成分在调节 ROCK 的活化抑制神经细胞凋亡方面尚未见报道,因此其在调节 ROCK 活化减少氧化损伤导致的神经凋亡方面值得进一步深入研究。

综上所述,中药有效成分凭借其结构的多样性,较高的多靶点活性和较小的不良反应等优势,在抑制氧化应激诱导的神经细胞凋亡中表现出多环节多途径的特点,提示其是防治神经退行性疾病等复杂疾病的理想药物,随着对中药有效成分神经保护作用研究的不断深入,其在治疗神经退行性疾病方面将有着广阔的应用前景。

表 1 中药有效成分抑制氧化应激诱导神经细胞凋亡的作用机制

类别	成分	刺激因子	靶细胞	药理作用	参考文献
黄酮类	槲皮素	高糖	大鼠背根神经元	抑制 NF-κB 活化;抑制 caspase-3 活化	[9]
	芹黄素	OGD/R	PC12 细胞	抑制 p53 的 mRNA 表达	[21]
		OGD/R	PC12 细胞	增加 Nrf2 的表达,调控下游抗氧化、抗凋亡基因	[47]
	木犀草素	多巴胺	PC12 细胞	抑制 p53 的 mRNA 表达;抑制 PUMA 的 mRNA 表达	[22]
	山奈酚	谷氨酸	海马 HT22 细胞	抑制 p38、ERK、JNK 磷酸化	[28]
	杨梅素	MPP ⁺	MES 23.5 细胞	抑制 MKK4、JNK、caspase-3 表达;上调 Bax/Bcl-2 的比值	[29]
	2-甲氧基-6-乙氧基-7-甲基胡桃酮(虎杖)	t-BHP	PC12 细胞	抑制 ERK1/2、JNK、p38MAPK 磷酸化表达	[30]
	卡来可黄素(青兰属)	H ₂ O ₂	PC12 细胞	抑制 ERK、JNK、p38MAPK 磷酸化	[32]
	淫羊藿苷	H ₂ O ₂	PC12 细胞	抑制 ERK、JNK、p38MAPK 磷酸化	[33]
	异甘草素	多巴胺	SN4741 细胞	激活 PI3K/Akt 通路;上调 Bcl-2,下调 Bax 表达	[37]

(续表)					
类别	成分	刺激因子	靶细胞	药理作用	参考文献
萜类	圣草酚	H ₂ O ₂	PC12 细胞	增加 Nrf2 的表达,调控下游抗氧化、抗凋亡基因	[46]
	去氢姜二酮	多巴胺 H ₂ O ₂	PC12 细胞	增加 Nrf2 的表达,调控下游抗氧化、抗凋亡基因	[48]
	冰片	OGD/R	大鼠原代皮层神经元	抑制 IκBα 的降解和 NF-κB 的核转移;抑制 iNOS 的增加	[11]
	芍药苷	多巴胺	PC12 细胞	抑制 ROS/PKC δ/NF-κB 信号通路;降低 caspase-9 及 caspase-3 表达	[14]
	3α-Acetoxyeudesma-1, 4 (15), 11 (13)-trien-12, 6α-olide(月桂)	多巴胺	SH-SY5Y 细胞	抑制 caspase-3 活化及 Bcl-2 的表达;抑制 p53 的磷酸化	[19]
苯丙素类	三七皂苷 R1	Aβ	PC12 细胞	抑制 MAPK 通路	[31]
	α-Iso-cubebene(五味子)	多巴胺	SH-SY5Y 细胞	抑制 Ca ²⁺ 的积聚;激活 Nrf2、NQO-1、HO-1 的表达	[44-45]
	马钱子苷	H ₂ O ₂	SH-SY5Y 细胞	抑制 Cyt c 释放;上调 Bcl-2/Bax 的比值	[53]
	秦皮甲素	多巴胺	SH-SY5Y 细胞	抑制 p53 磷酸化;下调 caspase-3 表达及 Bax/Bcl-2 的比值	[17]
	姜黄素	多巴胺	SH-SY5Y 细胞	下调 p53 的磷酸化水平;下调 Bax/Bcl-2 的比值	[18]
多酚类	厚朴酚	丙烯醛	SH-SY5Y 细胞	抑制 JNK/mitochondria/caspase 通路;激活 PI3K/MEK/ERK 以及 PI3K/Akt/FoxO1 信号通路	[38]
	蛇床子素	MPP ⁺	PC12 细胞	抑制 caspase-3 活化;调节 Bcl-2 及 Bax 的表达	[52]
	木豆素	皮质酮	PC12 细胞	抑制内质网应激	[55]
	灰毡毛忍冬 G	H ₂ O ₂	PC12 细胞	抑制 NF-κB 活化;抑制 IκB、p38 的磷酸化	[8]
	二苯乙烯苷(何首乌)	OGD/R	大鼠原代皮层神经元	抑制 NF-κB 的活化;抑制 iNOSd 的 mRNA 表达	[10]
生物碱类	天麻素	谷氨酸	PC12 细胞	抑制 p53 磷酸化;抑制 caspase-3 活化、Cyt c 释放 3) 下调 Bax/Bcl-2 的比值	[20]
	黄皮酰胺	多巴胺	PC12 细胞	抑制 p53 及 caspase-3 的表达	[23]
	硝普钠		PC12 细胞	抑制 p53/Bcl-2 家族通路	[24]
	小檗碱	H ₂ O ₂	NSC34 鼠神经元	激活 PI3K/Akt 通路	[40]
	枸杞多糖	多巴胺	PC12 细胞	阻断 NF-κB 的核转移;抑制 iNOS 的合成	[13]
多糖类	褐藻素	H ₂ O ₂	PC12 细胞	促进 Akt 的磷酸化,上调 Bcl-2/Bax 的比值;抑制 caspase-3 活化	[41]
醌类	丹参酮 II A	OGD	大鼠原代皮层神经元	激活 PI3K/Akt 通路	[39]
联苄类	鼓槌石斛素	多巴胺	SH-SY5Y 细胞	抑制 NF-κB 的核转移;抑制 iNOS 的增加	[12]
核苷类	虫草素	谷氨酸	海马 HT22 细胞	抑制 CHOP 及 caspase-12 的表达	[54]

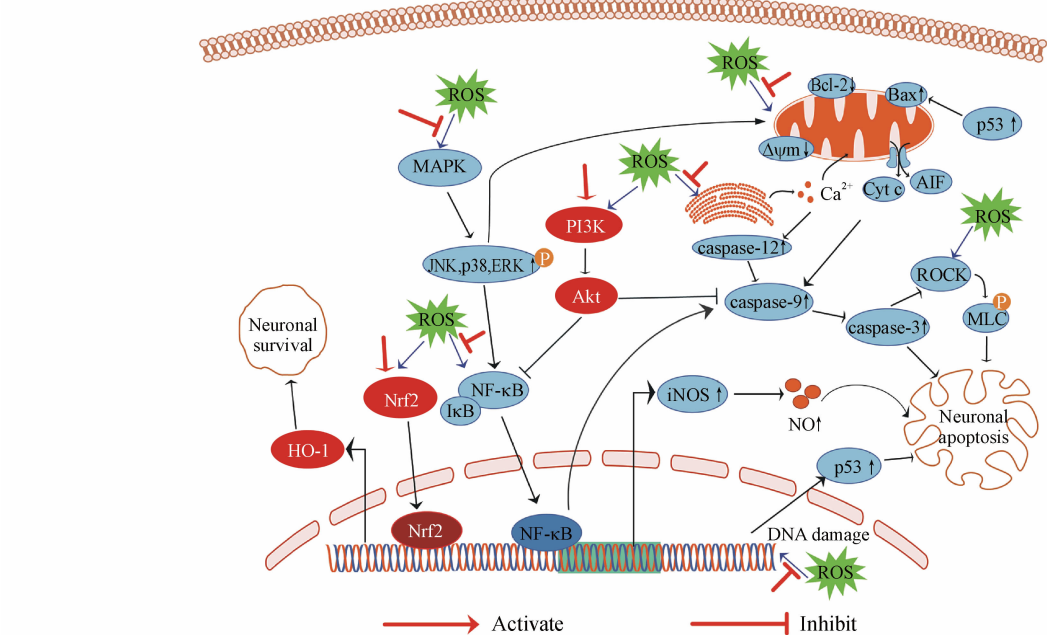


图 1 中药有效成分调节氧化应激引起的神经细胞凋亡途径示意图

参考文献

- [1] Radi E, Formichi P, Battisti C, *et al.* Apoptosis and oxidative stress in neurodegenerative diseases[J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, **42**(Suppl 3): S125-S152.
- [2] Ienco EC, LoGerfo A, Carlesi C, *et al.* Oxidative stress treatment for clinical trials in neurodegenerative diseases[J]. *J Alzheimers Dis*, 2011, **24**(Suppl 2): 111-126.
- [3] Shukla V, Mishra SK, Pant HC. Oxidative stress in neurodegeneration[J]. *Adv Pharmacol Sci*, 2011, **2011**: 572-634.
- [4] Ong WY, Farooqui T, Koh HL, *et al.* Protective effects of ginseng on neurological disorders[J]. *Front Aging Neurosci*, 2015, **7**: 129.
- [5] Mincheva-Tasheva S, Soler RM. NF- κ B signaling pathways: role in nervous system physiology and pathology[J]. *Neuroscientist*, 2013, **19**(2): 175-194.
- [6] Engelmann C, Weih F, Haenold R. Role of nuclear factor kappa B in central nervous system regeneration[J]. *Neural Regen Res*, 2014, **9**(7): 707-711.
- [7] Hu J, Luo CX, Chu WH, *et al.* 20-Hydroxyecdysone protects against oxidative stress-induced neuronal injury by scavenging free radicals and modulating NF- κ B and JNK pathways[J]. *PLoS One*, 2012, **7**(12): e50764.
- [8] Hu W, Wang G, Li P, *et al.* Neuroprotective effects of macranthoin G from *Eucommia ulmoides* against hydrogen peroxide-induced apoptosis in PC12 cells via inhibiting NF- κ B activation[J]. *Chem Biol Interact*, 2014, **224**: 108-116.
- [9] Shi Y, Liang XC, Zhang H, *et al.* Quercetin protects rat dorsal root ganglion neurons against high glucose-induced injury *in vitro* through Nrf-2/HO-1 activation and NF- κ B inhibition[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2013, **34**(9): 1140-1148.
- [10] Wang T, Gu J, Wu PF, *et al.* Protection by tetrahydroxystilbene glucoside against cerebral ischemia: involvement of JNK, SIRT1, and NF- κ B pathways and inhibition of intracellular ROS/RNS generation[J]. *Free Radic Biol Med*, 2009, **47**(3): 229-240.
- [11] Liu R, Zhang L, Lan X, *et al.* Protection by borneol on cortical neurons against oxygen-glucose deprivation/reperfusion: involvement of anti-oxidation and anti-inflammation through nuclear transcription factor κ B signaling pathway[J]. *Neuroscience*, 2011, **176**: 408-419.
- [12] Song JX, Shaw PC, Sze CW, *et al.* Chrysotoxine, a novel bibenzyl compound, inhibits 6-hydroxydopamine induced apoptosis in SH-SY5Y cells via mitochondria protection and NF- κ B modulation[J]. *Neurochem Int*, 2010, **57**(6): 676-689.
- [13] Gao K, Liu M, Cao J, *et al.* Protective effects of *Lycium barbarum* polysaccharide on 6-OHDA-induced apoptosis in PC12 cells through the ROS-NO pathway[J]. *Molecules*, 2014, **20**(1): 293-308.
- [14] Dong H, Li R, Yu C, *et al.* Paeoniflorin inhibition of 6-hydroxydopamine-induced apoptosis in PC12 cells via suppressing reactive oxygen species-mediated PKC δ /NF- κ B pathway[J]. *Neuroscience*, 2015, **285**: 70-80.
- [15] Maillet A, Pervaiz S. Redox regulation of p53, redox effectors regulated by p53: a subtle balance[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2012, **16**(11): 1285-1294.
- [16] Budanov AV. The role of tumor suppressor p53 in the antioxidant defense and metabolism[J]. *Subcell Biochem*, 2014, **85**: 337-358.
- [17] Zhao DL, Zou LB, Lin S, *et al.* Anti-apoptotic effect of esculin on dopamine-induced cytotoxicity in the human neuroblastoma SH-SY5Y cell line[J]. *Neuropharmacology*, 2007, **53**(6): 724-732.
- [18] Jaisin Y, Thampithak A, Meesarapee B, *et al.* Curcumin I protects the dopaminergic cell line SH-SY5Y from 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity through attenuation of p53-mediated apoptosis[J]. *Neurosci Lett*, 2011, **489**(3): 192-196.
- [19] Koo U, Nam KW, Ham A, *et al.* Neuroprotective effects of 3 α -acetoxyecdysone-1,4(15),11(13)-trien-12,6 α -olide against dopamine-induced apoptosis in the human neuroblastoma SH-SY5Y cell line[J]. *Neurochem Res*, 2011, **36**(11): 1991-2001.
- [20] Jiang G, Wu H, Hu Y, *et al.* Gastrodin inhibits glutamate-induced apoptosis of PC12 cells via inhibition of CaMKII/ASK-1/p38 MAPK/p53 signaling cascade[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2014, **34**(4): 591-602.
- [21] Guo H, Kong S, Chen W, *et al.* Apigenin mediated protection of OGD-evoked neuron-like injury in differentiated PC12 cells[J]. *Neurochem Res*, 2014, **39**(11): 2197-2210.
- [22] Hu LW, Yen JH, Shen YT, *et al.* Luteolin modulates 6-hydroxydopamine-induced transcriptional changes of stress response pathways in PC12 cells[J]. *PLoS One*, 2014, **9**(5): e97880.
- [23] Hu JF, Chu SF, Ning N, *et al.* Protective effect of (-)-clausenamide against A β -induced neurotoxicity in differentiated PC12 cells[J]. *Neurosci Lett*, 2010, **483**(1): 78-82.
- [24] Li JW, Ning N, Ma YZ, *et al.* Claulansine F suppresses apoptosis induced by sodium nitroprusside in PC12 cells[J]. *Free Radic Res*, 2013, **47**(6/7): 488-497.
- [25] Kim EK, Choi EJ. Pathological roles of MAPK signaling pathways in human diseases[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, **1802**(4): 396-405.
- [26] Shehzad A, Lee YS. Molecular mechanisms of curcumin action: signal transduction[J]. *Biofactors*, 2013, **39**(1): 27-36.
- [27] Vríz S, Reiter S, Galliot B. Cell death: a program to regenerate[J]. *Curr Top Dev Biol*, 2014, **108**: 121-151.
- [28] Yang EJ, Kim GS, Jun M, *et al.* Kaempferol attenuates the glutamate-induced oxidative stress in mouse-derived hippocampal neuronal HT22 cells[J]. *Food Funct*, 2014, **5**(7): 1395-1402.
- [29] Zhang K, Ma Z, Wang J, *et al.* Myricetin attenuated MPP(+) -

- induced cytotoxicity by anti-oxidation and inhibition of MKK4 and JNK activation in MES23.5 cells[J]. *Neuropharmacology*, 2011, **61**(1/2):329–335.
- [30] Li YB, Lin ZQ, Zhang ZJ, et al. Protective, antioxidative and anti-apoptotic effects of 2-methoxy-6-acetyl-7-methyljuglone from *Polygonum cuspidatum* in PC12 cells[J]. *Planta Med*, 2011, **77**(4):354–361.
- [31] Ma B, Meng X, Wang J, et al. Notoginsenoside R1 attenuates amyloid- β -induced damage in neurons by inhibiting reactive oxygen species and modulating MAPK activation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, **22**(1):151–159.
- [32] Farimani MM, Sarvestani NN, Ansari N, et al. Calycopterin promotes survival and outgrowth of neuron-like PC12 cells by attenuation of oxidative- and ER-stress-induced apoptosis along with inflammatory response[J]. *Chem Res Toxicol*, 2011, **24**(12):2280–2292.
- [33] Li WW, Gao XM, Wang XM, et al. Icaritin inhibits hydrogen peroxide-induced toxicity through inhibition of phosphorylation of JNK/p38 MAPK and p53 activity[J]. *Mutat Res*, 2011, **708**(1/2):1–10.
- [34] Kitagishi Y, Nakanishi A, Ogura Y, et al. Dietary regulation of PI3K/AKT/GSK-3 β pathway in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2014, **6**(3):35.
- [35] Nakanishi A, Wada Y, Kitagishi Y, et al. Link between PI3K/AKT/PTEN pathway and NOX protein in diseases[J]. *Aging Dis*, 2014, **5**(3):203–211.
- [36] Kitagishi Y, Matsuda S. Diets involved in PPAR and PI3K/AKT/PTEN pathway may contribute to neuroprotection in a traumatic brain injury[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2013, **5**(5):42.
- [37] Hwang CK, Chun HS. Isoliquiritigenin isolated from licorice *Glycyrrhiza uralensis* prevents 6-hydroxydopamine-induced apoptosis in dopaminergic neurons[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2012, **76**(3):536–543.
- [38] Dong L, Zhou S, Yang X, et al. Magnolol protects against oxidative stress-mediated neural cell damage by modulating mitochondrial dysfunction and PI3K/Akt signaling[J]. *J Mol Neurosci*, 2013, **50**(3):469–481.
- [39] Tang Q, Han R, Xiao H, et al. Neuroprotective effects of tanshinone IIA and/or tetramethylpyrazine in cerebral ischemic injury *in vivo* and *in vitro*[J]. *Brain Res*, 2012, **1488**:81–91.
- [40] Hsu YY, Chen CS, Wu SN, et al. Berberine activates Nrf2 nuclear translocation and protects against oxidative damage via a phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent mechanism in NSC34 motor neuron-like cells[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2012, **46**(5):415–425.
- [41] Gao Y, Dong C, Yin J, et al. Neuroprotective effect of fucoidan on H₂O₂-induced apoptosis in PC12 cells via activation of PI3K/Akt pathway[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2012, **32**(4):523–529.
- [42] Baird L, Dinkova-Kostova AT. The cytoprotective role of the Keap1-Nrf2 pathway[J]. *Arch Toxicol*, 2011, **85**(4):241–272.
- [43] Niture SK, Khatri R, Jaiswal AK. Regulation of Nrf2—an update[J]. *Free Radic Biol Med*, 2014, **66**:36–44.
- [44] Park SY, Kim do Y, Kang JK, et al. Involvement of activation of the Nrf2/ARE pathway in protection against 6-OHDA-induced SH-SY5Y cell death by α -iso-cubebenol[J]. *Neurotoxicology*, 2014, **44**:160–168.
- [45] Park SY, Son BG, Park YH, et al. The neuroprotective effects of α -iso-cubebene on dopaminergic cell death: involvement of CREB/Nrf2 signaling[J]. *Neurochem Res*, 2014, **39**(9):1759–1766.
- [46] Lou H, Jing X, Ren D, et al. Eriodictyol protects against H₂O₂-induced neuron-like PC12 cell death through activation of Nrf2/ARE signaling pathway[J]. *Neurochem Int*, 2012, **61**(2):251–257.
- [47] Guo H, Kong S, Chen W, et al. Apigenin mediated protection of OGD-evoked neuron-like injury in differentiated PC12 cells[J]. *Neurochem Res*, 2014, **39**(11):2197–2210.
- [48] Yao J, Ge C, Duan D, et al. Activation of the phase II enzymes for neuroprotection by ginger active constituent 6-dehydrogingerdione in PC12 cells[J]. *J Agric Food Chem*, 2014, **62**(24):5507–5518.
- [49] Hroudová J, Singh N, Fišar Z. Mitochondrial dysfunctions in neurodegenerative diseases; relevance to Alzheimer's disease[J]. *Biomed Res Int*, 2014, **2014**:175062.
- [50] Sekine S, Ichijo H. Mitochondrial proteolysis: its emerging roles in stress responses[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, **1850**(2):274–280.
- [51] Cheng G, Kong RH, Zhang LM, et al. Mitochondria in traumatic brain injury and mitochondrial-targeted multipotential therapeutic strategies[J]. *Br J Pharmacol*, 2012, **167**(4):699–719.
- [52] Liu WB, 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[J]. *Neurochem Int*, 2010, **57**(3):206–215.
- [53] Kwon SH, Kim JA, Hong SI, et al. Loganin protects against hydrogen peroxide-induced apoptosis by inhibiting phosphorylation of JNK, p38, and ERK 1/2 MAPKs in SH-SY5Y cells[J]. *Neurochem Int*, 2011, **58**(4):533–541.
- [54] Jin ML, Park SY, Kim YH, et al. The neuroprotective effects of cordycepin inhibit glutamate-induced oxidative and ER stress-associated apoptosis in hippocampal HT22 cells[J]. *Neurotoxicology*, 2014, **41**:102–111.
- [55] Liu Y, Shen S, Li Z, et al. Cajanin stilbene acid protects corticosterone-induced injury in PC12 cells by inhibiting oxidative and endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis[J]. *Neurochem Int*, 2014, **78**:43–52.
- [56] Fujita Y, Yamashita T. Axon growth inhibition by RhoA/ROCK in the central nervous system[J]. *Front Neurosci*, 2014, **8**:338.
- [57] Street CA, Bryan BA. Rho kinase proteins—pleiotropic modulators of cell survival and apoptosis[J]. *Anticancer Res*, 2011, **31**

- (11): 3645–3657.
- [58] Li Q, Liu D, Huang X, *et al.* Fasudil mesylate protects PC12 cells from oxidative stress injury via the Bax-mediated pathway [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2011, **31**(2): 243–250.
- [59] Wu J, Li J, Hu H, *et al.* Rho-kinase inhibitor, fasudil, prevents neuronal apoptosis via the Akt activation and PTEN inactivation in the ischemic penumbra of rat brain [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2012, **32**(7): 1187–1197.
- [60] Jeon BT, Jeong EA, Park SY, *et al.* The Rho-kinase (ROCK) inhibitor Y-27632 protects against excitotoxicity-induced neuronal death *in vivo* and *in vitro* [J]. *Neurotox Res*, 2013, **23**(3): 238–248.
- [61] He K, Yan L, Pan CS, *et al.* ROCK-dependent ATP5D modulation contributes to the protection of notoginsenoside NR1 against ischemia-reperfusion-induced myocardial injury [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, **307**(12): H1764–1776.
- [62] Li W, Sun W, Yang CH, *et al.* Tanshinone II a protects against lipopolysaccharides-induced endothelial cell injury via Rho/Rho kinase pathway [J]. *Chin J Integr Med*, 2014, **20**(3): 216–223.

· 校园信息 ·

中国药科大学召开药物一致性评价重点实验室建设论证会

9月19日,中国药科大学药物一致性评价重点实验室建设论证暨2015年度学术委员会会议在玄武门校区学术交流中心举行。副校长孔令义,科技处、药物科学研究院、药学院、研究生院等依托院部和相关职能部门领导,相关制药企业的特邀专家及实验室全体成员参加会议。会议由科技处处长张陆勇教授主持。

孔令义副校长首先代表学校对与会专家表示欢迎与感谢,希望与会专家为实验室的建设和发展提出宝贵建议。随后,会议举行了学术委员会聘任仪式,聘请国家药典委员会药剂专业委员会主任委员、中国药科大学周建平教授为学术委员会主任委员;江苏省食品药品监督检验研究院院长樊夏雷主任药师和浙江省食品药品检验研究院院长洪利娅主任药师为副主任委员;江苏省食品药品监督管理局食品药品安全总监王越主任药师、中国食品药品检定研究院化药所副所长、仿制药质量一致性评价工作办公室主任许鸣镝副主任药师、上海市食品药品检验所化药室主任杨永健主任药师、常州四药制药有限公司副总经理范新华总工程师、中国药科大学药理学张陆勇教授、中国药科大学药物分析学杭太俊教授为学术委员会委员。

药物一致性评价重点实验室建设论证暨学术委员会2015年度第一次会议由学术委员会主任委员周建平教授主持。药物一致性评价重点实验室主任、药物科学研究院院长张尊建教授汇报了筹建情况、工作进展,并着重介绍了实验室的发展规划。中国食品药品检定研究院许鸣镝副所长、我校药物一致性评价重点实验室副主任尹莉芳教授分别作了精彩的特邀报告和学术报告。与会委员和行业特邀专家认真听取了工作报告和研究报告并进行了充分讨论,对重点实验室今后的研究方向和建设进行了热烈的讨论,在肯定实验室所取得成绩的同时也对实验室今后的建设与发展提出了宝贵的意见和建议。

最后,副校长孔令义诚挚感谢与会专家为重点实验室提出的宝贵意见和建议,对重点实验室已取得的工作成绩给予了充分肯定,同时也对实验室今后的建设提出了要求,希望实验室能进一步瞄准研究目标,凝练研究方向,通过典型品种的探索研究,聚焦解决关键技术问题,为我国仿制药质量一致性评价提供技术支撑,并力争申报省部级重点实验室或工程技术中心。

(科技处、药物科学研究院)