

# 益智的神经保护作用研究进展

乌英嘎<sup>1</sup>, 李立<sup>2</sup>

<sup>1</sup>内蒙古民族大学临床(蒙)医学院, 内蒙古 通辽

<sup>2</sup>内蒙古民族大学附属医院脑病二科, 内蒙古 通辽

收稿日期: 2023年9月19日; 录用日期: 2023年10月13日; 发布日期: 2023年10月19日

## 摘要

近年来研究发现, 益智能够作用于神经系统, 对帕金森、阿尔茨海默等神经退行性疾病有一定的治疗作用, 益智显著优势在于其能够作用于多个靶点、影响多条信号通路, 并且具有低毒性。本文旨在对蒙药益智的神经保护作用进行综述, 以期为临床治疗提供参考。

## 关键词

益智, 神经保护, 研究进展

# Progress in the Study of Neuroprotective Effects of *Alpiniae oxyphyllae* Fructus

Yingga Wu<sup>1</sup>, Li Li<sup>2</sup>

<sup>1</sup>College of Clinical (Mongolian) Medical, Inner Mongolia Minzu University, Tongliao Inner Mongolia

<sup>2</sup>Department of Encephalopathy II, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Minzu University, Tongliao Inner Mongolia

Received: Sep. 19<sup>th</sup>, 2023; accepted: Oct. 13<sup>th</sup>, 2023; published: Oct. 19<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Recent studies have found that *Alpiniae oxyphyllae* Fructus, a traditional Mongolian medicine, can act on the nervous system and has potential therapeutic effects on neurodegenerative diseases such as Parkinson's and Alzheimer's. A notable advantage of *Alpiniae oxyphyllae* Fructus is its ability to target multiple points, affect multiple signaling pathways, and have low toxicity. This article aims to review the neuroprotective effects of *Alpiniae oxyphyllae* Fructus, in the hope of providing references for clinical treatment.

文章引用: 乌英嘎, 李立. 益智的神经保护作用研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(10): 16375-16379.

DOI: 10.12677/acm.2023.13102291

## Keywords

### *Alpiniae oxyphyllae* Fructus, Neuroprotection, Research Progress

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

益智(*Alpiniae oxyphyllae* Fructus, AoF)为姜科植物益智(*Alpinia oxyphylla* Miq.)干燥成熟的果实, 别名益智仁, 蒙医中叫苏格木勒, 主要分布在海南, 云南, 广东和广西[1]。具有祛肾寒、镇“赫依”、温中、消食、开欲、止吐等功效, 用于肾火不足、气郁宫中、膀胱“赫依”病、肾寒、游痛症、尿频等症。近代研究证明, 它的主要成分是倍半萜, 二苯庚烷, 黄酮, 挥发油, 甾体及苷。研究表明, 益智仁具有促进认知功能的功效, 可缓解腹泻、疼痛、镇静、增强心脏功能、对抗癌症、抗氧化、抗衰老和抗炎等[2]。Wang 等人[3]研究了益智仁的止泻作用及其作用机制, 发现益智仁在体内和体外实验中都有很强的止泻作用。Jiang B [4]等人通过分析脂多糖(LPS)诱导的小鼠 BV-2 微神经胶质细胞 NO 和 TNF- $\alpha$  的产生, 描述了益智仁中的坚果酮、氧苯二酚 A 和氧苯二酚 B 具有显著的抗炎作用。近年来随着益智仁研究的不断深入, 人们发现它通过抑制海马神经元细胞凋亡和缓解神经炎性反应机制在神经退行性疾病中发挥着重要的作用[5] [6]。本文概述了益智仁在保护神经方面的研究概况。

## 2. 益智仁神经保护作用

益智仁的多种活性成分经实验证实都具有明确的神经保护作用, 研究[7] [8] [9] [10]揭示, 益智仁所含的原儿茶酸(PCA)能够显著提升老年大鼠的认知能力, 同时经过生化试验测定, 该物质能够有效地抑制细胞凋亡蛋白酶及联反应, 抑制体内自由基的生成, 减少神经干细胞凋亡, 从而展现出对神经系统的高度保护作用。石峥[11]探究了白杨素在大鼠脑缺血-再灌注(CIRI)过程中对神经损伤的保护作用, 并探讨了其潜在的作用机制, 结果表明白杨素药物浓度为 10  $\mu$ M 时, 对在谷氨酸(10 mM)损伤模型中的损伤细胞具有保护作用。在 MSC 诱导后, 神经标志蛋白 NGF、GalC 和 NSE 在不同时间点均呈现不同程度的表达上调, 这可能是由于它们上调了大鼠脑组织中 BDNF 和 NGF 蛋白的表达。通过采用正相硅胶、MCI、RP-18、Sephadex LH-20、制备薄层色谱及半制备 HPLC 等多种结构鉴定手段, 邱成省[12]等成功地从益智干燥果实 90%乙醇提取物的乙酸乙酯部位中分离出 14 个化合物, 其中 1~6 为倍半萜类化合物, 7 为单萜类化合物, 8~13 为二苯基庚烷类化合物, 而化合物 2~6、14 则是首次从益智中分离得到的。结果表明, 不同极性组分对中枢神经系统有一定的调节作用。根据 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 氧化损伤 SH-SY5Y 细胞实验结果, 化合物 2、6、7、12 和 13 在低、中浓度下表现出良好的神经保护效果, 特别是化合物 6 在低、中、高浓度下的细胞存活率显著高于阳性药表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG), 这表明它们具有显著的神经保护作用。Li GH [13]等人研究发现 oxyphylla A, 一种新型先导化合物, 可以作为神经保护剂对抗帕金森氏病。Oxyphylla A 发挥神经保护作用主要通过: 1) 减轻体外化学诱导的原代神经元细胞损伤; 2) 减轻斑马鱼和小鼠体内化学诱导的多巴胺能神经元损失和行为障碍。Oxyphylla A 激活 NRF2 通路的主氧化还原开关并触发级联抗氧化反应, 且这些结果都在蛋白质印迹分析中得到证实。

### 3. 益智仁与神经系统疾病

#### 3.1. 益智仁与帕金森

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是中枢神经系统疾病, 主要以老年人为主, 其主要病理改变是黑质-纹状体多巴胺能神通路变性[14], 是第二大常见的神经退行性疾病[15]。

在帕金森病的治疗中, 益智仁能够发挥其功效, 通过对抗氧化应激反应和谷氨酸毒性, 保护神经细胞。目前研究表明, 益智仁油具有抗炎作用, 但其对神经退行性疾病如脑缺血再灌注损伤及阿尔茨海默病的影响还未见报道。黄凌等[5]运用 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)构建 PD 小鼠模型, 发现 VOA (Volatile oil extracted from *Alpinia oxyphylla* Miq. fruit, VOA)可显著增加 PD 小鼠黑质神经元中尼氏小体的数量和 TH 表达阳性细胞数, 同时显著降低凋亡细胞数, 这表明 VOA 具有对抗 PD 模型黑质神经元细胞凋亡的能力。在治疗帕金森痴呆方面, 杨利杰[16]等人采用盐酸美金刚联合益智醒脑汤, 连续口服 2 周, 两组患者的中医证候积分和血清中的 IL-1 $\beta$ 、IL-17、Hcy、TNF- $\alpha$ 、MDA 水平均有所下降, 同时 MoCA、MMSE 评分和 SOD、GSH-Px 水平均升高, 联合组表现优于单药组, 且差异具有显著统计学意义( $P < 0.05$ )。联合使用盐酸美金刚和益智醒脑汤治疗帕金森痴呆时, 不良反应发生率显著降低, 同时还能有效抑制炎症、减轻氧化应激反应, 并改善患者的认知功能, 具有安全可靠的优势。

#### 3.2. 益智仁与阿尔茨海默病

阿尔茨海默病(AD)又称原发性阿尔茨海默病, 是老年人最常见的进行性神经退行性疾病, 主要表现为进行性记忆障碍、认知功能障碍、人格改变和语言障碍, 严重影响老年人的社交、工作和生活, 给家庭和社会带来沉重负担。2019 年, 全国 ADRD 患者及其他痴呆患者人数约有 1300 万例, 约占全球 ADRD 患者总数的 25.5%。

Qi 等人[17]研究发现, 在注射 A $\beta$  的小鼠侧脑中给予 1200 mg/kg ASHP 30 天, 可增强 N2a-SwedAPP 细胞中 PI3K/ACT/GSK-3 $\beta$ /CREB 信号通路, 减少 A $\beta$  沉积, 降低 tau 蛋白磷酸化, 并改变认知障碍。

Jia L [18]及其团队对益智仁提取物在治疗阿尔兹海默症(AD)方面的相关活性成分和作用机制进行了全面综述。该研究中发现益智仁具有显著的改善认知功能及神经保护作用, 并提示其主要活性成分为黄酮苷类。该物质的作用机制涉及多种信号途径, 其中包括抑制 A $\beta$  的生成、减少 tau 蛋白的磷酸化、提高其抗氧化能力、发挥抗炎作用、促进神经细胞增殖以及抑制乙酰胆碱酯酶等多种途径。这些研究结果提示益智仁具有良好的神经保护功能及抗抑郁功效。此外, 研究表明, 肠道微生物群落的紊乱以及 Pgp 的表达和活性下降, 可能是益智仁活性成分发挥药效的重要途径。根据于秀华[19]等人的研究表明, 胡萝卜苷棕榈酸酯可以显著减轻 A $\beta$  诱导的大鼠学习记忆障碍。该化合物通过充分控制 A $\beta$  诱导的海马组织 ROS 含量, 对神经元的损伤产生一定的修复作用, 从而显著提高了海马突出素的表达水平。这些结果表明, 胡萝卜苷棕榈酸酯可能具有潜在的神经保护作用, 可以作为一种潜在的治疗手段来治疗 A $\beta$  诱导的神经系统疾病。需要进一步开展相关研究, 以探究其作用机制和临床应用前景。

嵇志红[20]等人的研究表明, 益智仁水提取物呈现出显著的神经保护效应, 可有效改善东莨菪碱所导致的大鼠记忆获取障碍。为了进一步探讨其神经保护机理, 我们将此结果应用于临床治疗抑郁症患者。在此项研究中, 采用中高低剂量的益智仁水提取物进行了为期 21 天的口服给药, 随后进行了水迷宫和跳台实验等相关行为学指标以及大鼠海马生化指标的测定。同时对小鼠脑皮层组织结构及神经元超微结构也做了相应检测分析。实验结果表明, 当益智仁水提取物的剂量分别为 120 mg/(Kg·d)、240 mg/(Kg·d) 和 480 mg/(Kg·d)时, 能够显著提高大鼠的记忆能力, 同时增加海马蛋白的含量, 并抑制大鼠乙酰胆碱酯酶的活性。益智仁水提取物通过调节神经递质功能和神经网络中的大脑可塑性, 发挥神经保护作用。

此外, 研究人员选择了与 AD 密切相关的蛋白, 包括淀粉样  $\beta$  前体蛋白、雌激素受体 1、乙酰胆碱酯酶和一氧化氮合酶 2, 作为网络的瓶颈节点, 通过分子对接进行进一步验证。分析结果表明, 益智草提取物中的萜类成分具有神经保护作用, 为开发天然疗法防治阿尔茨海默病提供了新的思路。这些发现为进一步研究益智仁的作用机制和开发治疗 AD 的天然疗法提供了重要的参考。

#### 4. 结语与展望

随着现代科技的不断发展, 对于益智仁的神经保护作用的研究也将不断深入。未来, 可以通过分子生物学、遗传学等现代科技手段, 深入研究益智仁的神经保护作用的具体机制, 为临床治疗提供更加精准的指导。

然而, 由于蒙药益智的成分复杂、作用机制多样, 其神经保护作用的具体机制仍需进一步深入研究。近年来, 越来越多的研究表明, 蒙药益智的神经保护作用可能与其对神经元的保护、神经递质的调节、神经炎症反应的抑制等多种机制有关。因此, 未来需要进一步深入研究蒙药益智的作用机制, 以更好地发挥其神经保护作用。此外, 在临床应用中, 蒙药益智也需要根据不同病情和患者的个体差异进行合理的使用。例如, 对于老年人、脑血管疾病患者、神经系统疾病患者等特定人群, 应根据病情和身体状况进行合理地用药和剂量调整。此外, 蒙药益智也应与其他药物相互配合, 以达到更好的治疗效果。因此, 在临床应用中, 需要综合考虑多种因素, 制定个性化的治疗方案, 以更好地发挥蒙药益智的神经保护作用。

#### 参考文献

- [1] Li, T.T. (2021) Study on the Chemical Constituents and Related Activities of *Alpinia oxyphylla* Miq. Zhengzhou University, Zhengzhou.
- [2] Zhang, Q., Zheng, Y., Hu, X., et al. (2018) Ethnopharmacological Uses, Phytochemistry, Biological Activities, and Therapeutic Applications of *Alpinia oxyphylla*, Miquel: A Review. *Journal of Ethnopharmacology*, **224**, 149-168. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.05.002>
- [3] Wang, S., Zhao, Y., Zhang, J., et al. (2015) Antidiarrheal Effect of *Alpinia oxyphylla* Miq. (Zingiberaceae) in Experimental Mice and Its Possible Mechanism of Action. *Journal of Ethnopharmacology*, **168**, 182-190. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.03.066>
- [4] Jiang, B., Wang, W.J., Li, M.P., et al. (2013) New Eudesmane Sesquiterpenes from *Alpinia oxyphylla* and Determination of Their Inhibitory Effects on Microglia. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, **23**, 3879-3883. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.04.072>
- [5] 黄凌, 朱毅, 邝少秩. 益智仁挥发油抗帕金森模型小鼠黑质神经元凋亡的作用研究[J]. 中国药房, 2011, 22(47): 4430-4433.
- [6] Wang, Y., Wang, M., Xu, M., et al. (2018) Nootkatone, a Neuroprotective Agent from *Alpiniae oxyphyllae* Fructus, Improves Cognitive Impairment in Lipopolysaccharide-Induced Mouse Model of Alzheimer's Disease. *International Immunopharmacology*, **62**, 77-85. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.06.042>
- [7] 张佩玲. 原儿茶酸抑制  $A\beta$  诱导的 PC12 细胞的毒性作用及机制研究[D]: [博士学位论文]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [8] Guan, S., Bao, Y.M., Jiang, B., et al. (2006) Protective Effect of Protocatechuic Acid from *Alpinia oxyphylla* on Hydrogen Peroxide-Induced Oxidative PC12 Cell Death. *European Journal of Pharmacology*, **538**, 73-79. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.03.065>
- [9] An, L.J., Guan, S., Shi, G.F., et al. (2006) Protocatechuic Acid from *Alpinia oxyphylla* against MPP+-Induced Neurotoxicity in PC12 Cells. *Food and Chemical Toxicology*, **44**, 436-443. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2005.08.017>
- [10] Guan, S., Ge, D., Liu, T.Q., et al. (2009) Protocatechuic Acid Promotes Cell Proliferation and Reduces Basal Apoptosis in Cultured Neural Stem Cells. *Toxicology in Vitro*, **23**, 207-208. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2008.11.008>
- [11] 石峥. 益智仁乙酸乙酯部位的化学成分及白杨素的活性研究[D]: [硕士学位论文]. 成都: 西南交通大学, 2019.
- [12] 邱成省, 王吉, 穆利萍, 等. 益智的化学成分及其神经保护作用[J/OL]. 药学报, 2023: 1-17. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2163.R.20230330.0935.004.html>, 2023-10-11.
- [13] Li, G.H., Zhang, Z.J., Quan, Q., et al. (2016) Discovery, Synthesis, and Functional Characterization of a Novel Neuro-

- protective Natural Product from the Fruit of *Alpinia oxyphylla* for Use in Parkinson's Disease through LC/MS-Based Multivariate Data Analysis-Guided Fractionation. *Journal of Proteome Research*, **15**, 2595-2606. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.6b00152>
- [14] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病治疗指南(第四版)[J]. 中华神经科杂志, 2020, 53(12): 973-986.
- [15] Hirsch, L., Jette, N., Frolkis, A., *et al.* (2016) The Incidence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*, **46**, 292-300. <https://doi.org/10.1159/000445751>
- [16] 杨利杰, 袁晓光, 王林, 等. 盐酸美金刚联合益智醒脑汤治疗帕金森痴呆的临床疗效[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(8): 1516-1519.
- [17] Qi, Y., Jing, H., Cheng, X., *et al.* (2020) *Alpinia oxyphylla*-Schisandra Chinensis Herb Pair Alleviates Amyloid- $\beta$  Induced Cognitive Deficits via pi3k/akt/gsk-3 $\beta$ /creb Pathway. *NeuroMolecular Medicine*, **22**, 370-383. <https://doi.org/10.1007/s12017-020-08595-2>
- [18] Jia, L., Du, Q.Z., Li, N., *et al.* (2021) *Alpiniae oxyphyllae* Fructus and Alzheimer's Disease: An Update and Current Perspective on This Traditional Chinese Medicine. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, **135**, Article ID: 111167. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111167>
- [19] 于秀华. 胡萝卜苷棕榈酸酯改善阿尔茨海默病大鼠学习记忆障碍的神经保护作用[J]. 基因组学与应用生物学, 2020, 39(2): 800-805.
- [20] 嵇志红, 于新宇, 张晓利, 等. 益智仁水提取物对东莨菪碱所致记忆获得障碍大鼠的干预效应[J]. 中国临床康复, 2005, 9(28): 120-122.