

中药调控组蛋白乙酰化防治阿尔茨海默病的研究进展

李雪, 周妍妍, 王琪*, 李全*

(黑龙江中医药大学基础医学院, 哈尔滨 150040)

[摘要] 阿尔茨海默病(AD)是一种以记忆与认知功能进行性丧失为主要临床表现的神经退行性疾病,其发病机制复杂,难以治愈。AD的发生与基因异常表达、转录密切相关,组蛋白乙酰化在不改变基因编码序列的条件下,影响基因转录活性进而调控基因表达与染色体结构重塑,在调控 β 淀粉样蛋白(A β)沉积与Tau蛋白磷酸化、神经元生长、突触可塑性等方面发挥重要作用,参与AD病理过程。中药防治AD具有多靶点、多环节、整体调节的特点,大量的动物与细胞实验验证中药可调控组蛋白乙酰化改善AD,该文聚焦组蛋白乙酰化在AD中的关键作用,从中药有效成分及中药复方两方面对近5年相关研究进行归纳分析,发现其主要作用机制涉及拮抗细胞凋亡、阻抑氧化应激、改善Tau蛋白与A β 沉积、维持突触功能、营养保护神经元、修复髓鞘等多方面,主要药理功效为益肾安神、补脾和中、开窍化痰,中药复方中常用中药包括茯苓、甘草、川芎、石菖蒲、白芍等,该发现进一步验证了中药防治AD的巨大潜力,为AD临床治疗与实验研究提供了科学的理论依据。

[关键词] 阿尔茨海默病; 组蛋白乙酰化; 中药; 机制; 研究进展

[中图分类号] R284; R285; R289; R287; R22; R2-031; R33; R24 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903 (2024)13-0271-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20240811 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20240508.1730.003>

[网络出版日期] 2024-05-09 10:53:11

Regulation of Histone Acetylation by Traditional Chinese Medicine in Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease: A Review

LI Xue, ZHOU Yanyan, WANG Qi*, LI Quan*

(Basic Medical School, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

[Abstract] Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease with progressive losses of memory and cognitive function as the main clinical manifestations. It is difficult to be cured because of the complex pathogenesis. Histone acetylation regulates gene transcription and chromosome structure remodeling without changing the coding sequences of genes, participating in the pathological process of AD via modulating the amyloid beta-protein (A β) deposition, Tau phosphorylation, neuron growth, and synaptic plasticity. Traditional Chinese medicine can prevent and control AS via multiple targets and pathways from a holistic view. Animal and cell experiments have proven that traditional Chinese medicine can attenuate AD by regulating histone acetylation. Focusing on the key role of histone acetylation in AD, this study reviews the relevant studies in the last five years from the aspects of active ingredients of traditional Chinese medicine and traditional Chinese medicine compound prescriptions. The available studies suggest that the main mechanisms involve antagonizing apoptosis, inhibiting oxidative stress, ameliorating Tau and A β deposition, maintaining synaptic function,

[收稿日期] 2024-02-29

[基金项目] 黑龙江省自然科学基金项目(LH2022H070);黑龙江省博士后科研启动金项目(LBH-Q21046);黑龙江省中医药科研项目(ZHY2022-108);黑龙江中医药大学科研基金面上项目(2019MS31)

[第一作者] 李雪,在读硕士,从事中医治则治法及中医药防治神经退行性疾病研究,E-mail:3240734051@qq.com

[通信作者] *王琪,博士,讲师,从事中医治则治法及中医药防治神经退行性疾病研究,E-mail:wzj8916@163.com;

*李全,博士,副教授,硕士生导师,从事中医治则治法及中医药防治神经退行性疾病研究,E-mail:liquan_hljucm@163.com

nourishing neurons, and repairing myelin sheath. The treatment methods include invigorating kidney and tranquilizing mind, tonifying spleen and harmonizing middle energizer, and opening orifices and resolving phlegm. The commonly used herbal medicines in compound prescriptions include Poria, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma, Chuanxiong Rhizoma, Acori Tatarinowii Rhizoma, and Paeoniae Radix Alba. The findings indicate that traditional Chinese medicine demonstrates great potential in the prevention and treatment of AD, providing a theoretical basis for the clinical treatment and research of AD.

[Keywords] Alzheimer's disease; histone acetylation; traditional Chinese medicine; mechanism; research progress

阿尔茨海默病(AD)是一种进行性神经退行性疾病,以记忆丧失,语言、视空间功能、执行功能缺陷,认知能力障碍^[1]等为主要临床表现。其关键病理改变为胞外由 β 淀粉样蛋白(A β)沉积而成的老年斑、胞内由过度磷酸化的Tau蛋白缠绕折叠形成的神经纤维丝、神经元与突触的渐行性丢失、基因异常表达与转录、线粒体结构与功能的改变等。AD作为世界十大致死疾病之一,具有发病因素多样、发病率高、死亡率高的特点,严重危害患者生命,给社会及家庭带来巨大经济负担。近年来,组蛋白乙酰化在退行性疾病中的重要调控作用进入各学者视野。研究发现,组蛋白乙酰化异常会导致记忆相关基因的异常表达与转录,诱发认知障碍,其通过发挥拮抗细胞凋亡、阻抑氧化应激、改善Tau蛋白与A β 沉积、改善髓鞘与神经元损伤、维持突触正常结构与功能等作用参与防治AD。临床上治疗AD常采用化学药物靶向治疗,如他克林、加兰他敏、盐酸多奈哌齐等,中药以中医传统理论为支撑,在整体观念、辨证论治思想的指导下,从多靶点、多环节整体调节、干预AD的发病,临床上安全有效且不良反应较小,在AD治疗中具有独特优势。目前鲜有学者对中药调控组蛋白乙酰化治疗AD的文献进行综述,本文梳理近5年中药调控乙酰化途径防治AD的相关研究,立足于组蛋白乙酰化途径,通过归纳总结中药有效成分及中药复方治疗AD的研究,阐释中药调控组蛋白乙酰化治疗AD的作用机制,以期AD临床诊断、治疗提供新的思路与方法。

1 组蛋白乙酰化

组蛋白是染色质的组成部分之一^[2],其N端尾部存在多个翻译后修饰位点,具有高度可修饰性。组蛋白乙酰化可以促进染色体结构的重塑、激活基因的转录^[3],影响脑内体神经元分化及记忆相关基因的表达,其平衡由组蛋白乙酰化转移酶(HATs)与组蛋白去乙酰化酶(HDACs)共同调控。HATs对组蛋白N端尾部进行可逆性修饰,促进DNA解螺旋,

便于其与转录因子结合,促进转录。HDACs使组蛋白发生去乙酰化,增加其与DNA紧密结合程度,使染色质结构更致密,抑制转录。按照结构与性质的不同HATs大致可以分为P300/CBP、MYST家族(MOZ、Ybf2/Sas3、Sas2、Tip60)、GNAT家族(Gcn5-related N-acetyltransferase),HDACs分为HD2家族、RPD3/HDA1-like家族与SIR2-like家族。见增强出版附加材料。

2 组蛋白乙酰化在AD病理中的作用

2.1 影响A β 淀粉样斑块形成 淀粉样前体蛋白(APP)代谢相关基因与A β 降解相关酶的活性与表达均受到组蛋白乙酰化调控。HDAC6为HDACs家族的一员,其高表达与A β 沉积密切相关,MONDAL等^[4]实验表明,HDAC6抑制剂PB118可增强小胶质细胞吞噬作用,减少A β 沉积。此外,研究发现,HDACs抑制剂Apicidin通过促进解整合素金属蛋白酶10(ADAM10)表达,降低AD小鼠脑内A β 含量^[5]。

2.2 影响Tau蛋白磷酸化水平 磷酸化Tau蛋白的乙酰化水平异常贯穿于AD病理过程,CHEN等^[6]实验表明,抑制P300表达可使PS19小鼠脑内Tau蛋白乙酰化水平降低进而抑制Tau蛋白过度沉积。TRZECIAKIEWICZ等^[7]研究表明,AD患者脑内HDAC6表达水平下降,使Tau蛋白乙酰化水平升高进而促使其过度磷酸化,加重AD病理进程。

2.3 影响突触结构与功能 组蛋白乙酰化调控突触相关基因与蛋白表达进而影响突触结构与突触可塑性。HAN等^[8]研究表明,HDAC3抑制剂BG45能上调AD小鼠突触后致密物质-95(PSD-95)、亲棘蛋白(SPN)、突触素(SYP)等突触相关基因表达水平,调节 α -氨基-3-羧基-5-甲基异恶唑-4-丙酸受体转导,增强突触可塑性。BEAVER等^[9]研究发现,AD病程早期即存在Tip60 HAT/HDAC2稳态失衡,提高脑内Tip60水平可以通过恢复其平衡逆转神经表观遗传特征改变以激活突触基因。

2.4 影响细胞凋亡 组蛋白乙酰化调控细胞凋亡,参与AD病理过程。Tip60在多种凋亡途径相关基因的转录调控中起调节作用,ZHANG等^[10]实验表明,在过表达Tip60的AD果蝇模型脑内发现其神经元细胞凋亡数量显著减少,验证Tip60可拮抗由A β ₄₂沉积导致的基因异常转录、神经元异常变化、细胞凋亡等。

2.5 影响线粒体功能与氧化应激 组蛋白乙酰化能激活多种信号通路,通过调控相关因子转录与表达,进而影响线粒体功能与氧化应激反应。氧化应激诱导的线粒体功能失常是AD发病的关键因素之一,LI等^[11]实验表明,人工合成的鼠李糖苷衍生物可有效激活AD细胞模型内腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)/过氧化物酶增殖体激活受体 γ 辅助活化因子-1 α (PGC-1 α)信号通路,上调去乙酰化酶3(SIRT3)表达,进而减少活性氧(ROS)生成,上调线粒体膜电位、耗氧量与三磷酸腺苷(ATP)水平,缓解由氧化应激导致的线粒体功能异常。PAKU等^[12]实验表明,SIRT3可激活叉头框蛋白盒转录因子3a(FoxO3a)、超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)等多种抗氧化因子,缓解氧化应激损伤。此外,LU等^[13]研究表明,SIRT2可以使FoxO3靶点因子的表达上调,缓解ROS所致损伤以拮抗氧化应激。

3 中药有效成分调控组蛋白乙酰化途径改善AD

3.1 降低A β 生成与调控Tau蛋白磷酸化 金钗石斛生物碱、莲房原花青素、姜黄素等中药有效成分通过影响HATs或HDACs的活性与表达,调控乙酰化水平,进而减轻A β 沉积、降低Tau蛋白磷酸化水平,缓解AD。

3.1.1 金钗石斛生物碱(DNLA) DNLA是来自金钗石斛的一种倍半萜类生物碱,具有抗炎、抗衰老、神经保护、调节血脂的作用^[14]。实验表明,给予APP/PS1小鼠DNLA灌胃后,小鼠脑内HDAC2、HDAC3水平降低,HDACs水平下调进而降低A β ₁₋₄₂表达,缓解脑内A β 沉积,改善小鼠认知障碍^[15]。

3.1.2 莲房原花青素(LSPC) LSPC是莲房的主要活性成分,具有抗氧化、清除自由基、抗肿瘤等药理作用^[16],研究发现,给予AD模型小鼠LSPC灌胃后,小鼠脑内SIRT1表达水平受到上调,A β 的生成减少,进而缓解A β 对神经元与突触产生的损伤^[17]。

3.1.3 二烯丙基二硫化物(DADS) DADS是存在于大蒜中的天然有机硫化物,具有抗氧化、抗肿瘤、消炎、降血压等功能。梁璐^[18]研究表明给予DADS

治疗后小鼠脑内HDAC1表达降低,乙酰化组蛋白H3(H3AC)、H4(H4AC)的表达受到上调,促进水道蛋白4(AQP4)及其亚型表达,缓解AQP4极性分布受损状态,上调 α -互养蛋白(SNTA1)表达水平。表明DADS可以调控乙酰化水平,恢复受干扰的AQP4极性分布进而对AD起到治疗作用。

3.1.4 姜黄素 姜黄素来源于姜黄,是一种具有抗炎、抗氧化、营养神经元作用的多酚类物质,其可发挥降解A β 斑块、阻抑Tau蛋白聚集、减少活性氧的产生、调控小胶质细胞活性等作用治疗AD。耿帆^[19]研究表明,姜黄素可以抑制AD细胞模型HDAC2的表达,进而使APP、BACE1、A β 、A β ₁₋₄₂、p-Tau、T-Tau表达下降,验证姜黄素可通过调控乙酰化水平减少A β 与Tau蛋白沉积。

3.1.5 白藜芦醇 白藜芦醇是一种天然多酚类化合物,可在桑葚、虎杖等中提取。具有抗肿瘤、抗氧化、保护神经的作用。实验证明,给予AD细胞模型白藜芦醇后,SIRT1蛋白表达上调进而增加ADAM10转录,促进APP代谢方式向非淀粉样蛋白代谢转变,减少A β 生成^[20]。康小红等^[21]实验表明,给予APP/早老蛋白-1(PS1)小鼠白藜芦醇后,SIRT1蛋白表达水平提高,进而通过维甲维酸受体 β (RAR β)间接上调ADAM10表达,下调Tau蛋白磷酸化水平。

3.1.6 莱菔硫烷 莱菔硫烷是来源于十字花科植物的一种天然植物化合物,具有抗癌、抗炎、预防多种慢性病等作用。赵建伟等^[22]实验表明莱菔硫烷通过上调AD动物与细胞模型中的H3K9、H4K12乙酰化水平,下调组蛋白脱乙酰基酶1(HDAC1)、HDAC3蛋白表达进而拮抗神经营养因子受体p75(P75NTR)表达的降低,缓解A β 过度聚集状态,改善AD认知障碍。

3.2 保护神经元 脑源性神经生长因子(BDNF)是神经营养因子家族成员之一,在神经元生长、神经递质释放、突触可塑性等中发挥重要作用。异菝菹皂苷元与肉苁蓉多糖可通过上调HATs表达,促进表达与转录,进而对神经元起到保护作用。

3.2.1 异菝菹皂苷元(SMI) 异菝菹皂苷元是从知母中提取出的一种脂溶性小分子甾体皂苷元,可以有效缓解AD细胞模型的神经退行性改变,降低APP/PS1小鼠胆碱能损伤,减轻脑内A β 沉积^[23]。实验证明,SMI可以通过抑制HDACs活性,促进H3AC、H4AC及H3K14表达,上调P300蛋白表达,促使BDNF启动子的乙酰化水平提高,调控其基因

表达、促进转录,发挥神经保护作用^[24]。

3.2.2 肉苁蓉多糖(CDPS) 肉苁蓉多糖是肉苁蓉中的有效成分之一,实验证明,在给予AD细胞损伤模型肉苁蓉多糖后发现其可以通过抑制HDAC2活性,促进P300/CBP表达,提高组蛋白H3乙酰化水平,诱导BDNF基因转录,进而起到神经保护作用^[25]。此外,邢海燕等^[26]实验表明,肉苁蓉提取物Crenatoside(OC4)可以阻抑细胞模型中乙酰化诱导的细胞凋亡,调控HATs和HDACs的酶活性,阻抑HDAC2活化,提高H3乙酰化水平,诱导BDNF基因转录与激活。

3.3 拮抗细胞凋亡与调控自噬 黄酮类化合物野黄芩苷、川陈皮素可通过影响乙酰化相关通路,调控乙酰化水平,进而拮抗细胞凋亡、调控自噬,改善AD。

3.3.1 野黄芩苷 野黄芩苷是灯盏细辛等的活性成分,是一种黄酮类化合物,其具有调节胆碱能神经系统^[27]、抑制A β 沉积与Tau蛋白过度磷酸化、减轻神经毒性、抑制神经凋亡、促进细胞增殖^[28]、保护心脑血管、抗肿瘤等作用^[29],孙延鹏等^[30]研究表明,野黄芩苷可以通过调控沉默调节蛋白1(Sirtuin1)/核因子E₂相关因子(Nrf2)/血红素氧合酶-1(HO-1)信号通路,增加Sirt1、HO-1、Nrf2表达水平,上调AD大鼠脑内SOD、谷胱甘肽(GSH)水平、下调丙二醛(MDA)水平,进而抑制神经元细胞凋亡,恢复海马神经元结构,缓解神经元损伤。敖俊文等^[31]研究表明,野黄芩苷对A β 诱导的细胞模型中组蛋白表达异常起到明确的调节作用,可降低H2A、H2B、H3表达,减轻细胞凋亡,防治AD。

3.3.2 川陈皮素 川陈皮素来源于陈皮,具有抗癌、抗炎、抗氧化、提高记忆能力、治疗糖尿病与动脉粥样硬化的作用。El-MARAGHY等^[32]研究表明给予AD模型小鼠川陈皮素后,小鼠脑内SIRT1/FoxO3a通路被激活,SIRT1、FoxO3a、微管相关蛋白1轻链3B II(LC3B II)、自噬相关蛋白7(ATG7)表达上调,自噬活性提高,缓解AD症状。

3.4 改善突触功能与缓解氧化应激 雷公藤内酯醇、麝香酮、欧前胡素等通过调控组蛋白去乙酰化酶表达,介导突触与氧化应激相关通路,与蛋白表达,改善AD。

3.4.1 雷公藤内酯醇(T10)、雷公藤氯内酯醇(T4) T10是从雷公藤中提取出的环氧二萜内酯化合物,具有神经保护作用。T4是以T10为先导化合物经反应修饰后得到的减毒单体,具有拮抗神经毒性物

质造成的神经元损伤的作用。实验表明,T10和T4可以降低AD小鼠脑内甲基化-CpG结合蛋白2(MeCP2)、HDAC2表达,阻遏HDAC2与MeCP2、神经连接蛋白1(NLGN1)启动子结合,增加NLGN1启动子处组蛋白H3的乙酰化水平^[33]。表明T10和T4可通过调控组蛋白乙酰化提高NLGN1表达,从而发挥突触保护作用。

3.4.2 麝香酮 麝香酮是麝香主要有效成分之一,具有保护心血管与中枢神经系统,抗炎、抗肿瘤的作用。刘伟^[34]验证麝香酮可通过促使HDAC2过泛素化下调其表达,增加N-甲基D-天冬氨酸受体2B(NR2B)启动子区域的H3K9乙酰化,促进NR2B的转录与表达,修复APP/PS1小鼠受损的神经元与突触。

3.4.3 五味子醇甲(SCH) SCH来源于五味子,具有保护神经系统、抗抑郁、抗炎、抗氧化等作用。SONG等^[35]研究表明SCH可以抑制AD模型大鼠脑内肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6、IL-1 β 表达及上调结合蛋白同源蛋白(CHOP)、葡萄糖调节蛋白78(GRP78)、胱天蛋白酶-12(Caspase-12)等蛋白表达,增加SIRT1表达,逆转核因子 κ B抑制因子 α (I κ B α)的降解与I κ B激酶 α/β (IKK α /I κ B β)的磷酸化、抑制核转录因子- κ B(NF- κ B)信号传导,改善大鼠认知障碍。以上结果阐明五味子醇甲可以使SIRT1表达上调进而拮抗脑内神经炎症与内质网应激。

3.4.4 欧前胡素 欧前胡素是当归、白芷、独活、蛇床子、防风等各类药物中的有效成分,属天然呋喃香豆素类化合物。研究表明,给予AD小鼠给药后,小鼠脑内SIRT1表达明显升高,通过去乙酰化作用抑制PERK/eIF2 α 通路,降低CHOP表达,缓解A β 诱导的内质网应激造成的神经损伤^[36]。

以上表明,中药有效成分能够调控组蛋白乙酰化水平,参与AD发生发展。其主要通过发挥降低A β 生成、保护神经元、拮抗细胞凋亡、改善突触功能、缓解氧化应激等作用防治AD,见增强出版附加材料。

4 中药复方调控乙酰化途径改善AD

4.1 降低A β 生成与拮抗缓解氧化应激 洗心汤、酸枣仁汤、加减薯蓣丸等中药复方具有补肾化痰生髓的功效,可通过介导乙酰化信号通路,调控乙酰化水平,降低A β 生成、拮抗缓解氧化应激进而缓解AD病理状态。

4.1.1 洗心汤 洗心汤源自《辨证录》,由人参、半

夏、茯神、陈皮、神曲等9味中药组成,具有补益脾胃、开窍化痰、养髓生精等功效,为治呆名方。洗心汤可以减轻 $A\beta$ 沉积^[37],影响突触超微结构,缓解神经元受损状况,提高小鼠空间学习记忆能力^[38]。研究表明,给予SAMP8小鼠洗心汤治疗后,小鼠脑内SIRT1信号通路受到调控,SIRT1表达显著提高,直接抑制 $A\beta$ 的生成降低海马内 $A\beta_{1-42}$ 含量,减少 $A\beta$ 沉积,改善小鼠认知障碍^[39]。

4.1.2 解毒益智方 解毒益智方是国医大师任继学教授以古今医家“脑髓”理论结合其临床诊治经验提出的防治AD经验方剂,该方由黄连、大黄、山茱萸、益智仁、龟板、川芎、地龙组成,具有补肾益髓、化痰活血、解毒的功效,方中多个成分均具有上调SIRT1表达,激活SIRT1相关信号通路的作用。研究表明,给予APP/PS1小鼠用药干预后,小鼠脑内AMPK/SIRT1/PPAR γ /PGC-1 α /BACE1信号通路受到调控,SIRT1活性及表达明显升高,进而抑制NF- κ B活性,阻抑BACE1表达,减少 $A\beta$ 生成,发挥神经保护作用^[40]。此外,王田野等^[41]实验表明,给予AD模型小鼠解毒益智方灌胃后,小鼠海马内SIRT1/Nrf2/HO-1信号通路被激活,SIRT1、Nrf2、HO-1表达升高,SOD及谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)表达增加,氧化应激水平受到调控,神经元损伤状态得到改善。

4.1.3 酸枣仁汤 酸枣仁汤出自《金匮要略》,其功效为养血安神,清热除烦。发挥改善记忆、镇静安眠、抗焦虑抑郁等药理作用^[42]。实验表明,给予APP/PS1小鼠复方酸枣仁汤后,脑内AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号通路被激活,腺苷酸活化蛋白激酶 α (AMPK α)在ThrK172位点进行磷酸化激活,促使SIRT1表达水平上调,高度活化的SIRT1激活PGC-1 α ,活化的PGC-1 α 进一步使其下游因子Nrf2、线粒体转录因子A(TFAM)、核因子E₂相关因子1(NRF1)活化,并上调其表达,使线粒体DNA转录与翻译水平提高,缓解线粒体功能障碍^[43]。

4.1.4 交泰丸 交泰丸是由肉桂和黄连组成的用以治疗心肾不交的著名方剂,具有降血糖、抗抑郁、改善睡眠、改善认知功能障碍的作用。研究证明,给予APP/PS1小鼠交泰丸中高、剂量灌胃4周后,小鼠神经元内SIRT1的表达显著提升,且高剂量组提升幅度更明显,与此同时,高剂量组小鼠免疫球蛋白结合蛋白(BIP)、磷酸化肌醇需求酶1/肌醇需求酶1(p-IRE1/IRE1)、剪接型X-盒结合蛋白1(XBP-1s)、CHOP表达明显下调,NOD样受体蛋白3(NLRP3)

炎症小体与硫氧还蛋白结合蛋白(TXNIP)表达受到抑制,阐明交泰丸可以作用于SIRT1/IRE1/NLRP3炎症小体通路,上调SIRT1蛋白表达,拮抗小鼠内质网应激与炎症反应^[44]。

4.1.5 加减薯蓣丸 加减薯蓣丸以经典方剂薯蓣丸为基础,进行化裁,具有补肾益髓、填精祛瘀的功效。周剑杰^[45]研究表明,给予APP/PS1小鼠药物煎剂灌胃后,小鼠海马内SIRT1水平明显上升,高表达的SIRT1激活PGC-1 α 并对其进行脱乙酰化反应,同时上调动力相关蛋白1(DRP-1)、视神经萎缩蛋白1(OPA-1)、分裂蛋白1(FIS-1)、线粒体融合蛋白1(MFN-1)、MFN-2等线粒体动力学基因表达,维持线粒体稳态使小鼠线粒体结构损伤与膜电位异常水平得到逆转,缓解AD。

4.1.6 当归芍药散 当归芍药散出自《金匮要略》,其主要功效为柔肝养血止痛、健脾利湿。研究表明,当归芍药散具有提高AD动物模型学习记忆能力^[46],促进线粒体自噬^[47],阻抑细胞凋亡^[48]的功能。实验表明^[49],给予AD动物模型SD大鼠浓缩液灌胃后,大鼠脑内AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号通路被激活,ROS含量下调,p-AMPK/AMPK、PGC-1 α 、SIRT1表达显著提高,MFN2、细胞色素C氧化酶亚基IV(COXIV)表达明显提高,DRP1表达降低,线粒体功能损伤及稳态得到明显改善。

4.2 营养神经元与保护髓鞘 七十味珍珠丸、参枝苓口服液、地黄益智方均具有补益的功效,可通过介导乙酰化途径发挥营养神经元与保护髓鞘的作用进而缓解AD。

4.2.1 七十味珍珠丸 七十味珍珠丸是一种传统药物,其主要功效为醒脑开窍、安神镇静、调和气血。因其含有多种金属与矿物类药材,不甚符合现代社会人体对药物的需求,临床大多选取减方。研究表明,该药具有改善脑内氧化应激、提高学习记忆能力^[50]、减小脑梗死面积^[51]、改善由高血压引起的脑卒中损伤^[52]等作用,此外,其可以通过调控AD小鼠能量代谢^[53],改善小鼠线粒体功能,干预小鼠海马酮体转运与代谢^[54]等方面对AD起到防治作用。赵健黎^[55]研究表明七十味珍珠丸原方与减方可降低APP/PS1小鼠脑内 $A\beta$ 沉积,拮抗促凋亡因子,上调HDAC5磷酸化提高其核输出以增加H3乙酰化水平、上调BDNF表达,激活H3/BDNF通路对小鼠神经元起到保护作用。

4.2.2 参枝苓口服液 参枝苓口服液是以传统古方开心散为基础进行药物化裁用以治疗AD的中成

药,具有温阳益气,安神化痰的功效。发挥调控脑内葡萄糖摄取与代谢,影响能量生成^[56];提高磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路活性,修复髓鞘损伤^[57]等作用改善AD病理状态。刘珍洪^[58]实验表明,参枝苓口服液通过负向调控髓鞘碱性蛋白启动子区域的组蛋白H3乙酰化水平,提高调控髓鞘碱性蛋白表达,进而对少突胶质细胞起到保护作用。玛娜璐璐^[59]研究表明,给予AD细胞模型参枝苓口服液含药血清后对细胞进行检测,发现参枝苓口服液可以逆转HDAC2去乙酰化水平升高状态,进而提高少突胶质细胞转录因子2(Olig2)的基因表达,发挥髓鞘保护功能。

4.2.3 地黄益智方 地黄益智方立足于AD“肾虚”的病机,具有补肾生髓、滋阴补血的功效。研究表明其具有保护神经损伤、拮抗细胞凋亡、平衡线粒体稳态的功能^[60]。甄蓉蓉等^[61]实验表明,给予APP/PS1小鼠地黄益智方灌胃后,小鼠脑内组蛋白H3、H4表达升高,HATs活性升高,HDACs活性降低,进而促使Nrf2启动子乙酰化水平升高,上调Nrf2的转录表达,激活Nrf2/ARE信号通路并启动其下游相关抗氧化蛋白类基因转录,拮抗氧化应激致使的神经凋亡与神经元损伤,发挥神经保护作用。

以上表明,中药复方可有效调控组蛋白乙酰化水平进而防治AD,其主要机制涉及降低A β 生成、拮抗缓解氧化应激,营养神经元、保护髓鞘,见增强出版附加材料。

5 总结与展望

AD是一种发病隐匿的神经退行性疾病,对患者及社会造成负担较重,难以完全治愈。近年来随着研究不断深入,大量实验证明组蛋白乙酰化异常参与AD病理进程,总结发现其主要从影响A β 淀粉样斑块形成与Tau蛋白磷酸化,调控细胞凋亡,改变突触结构与功能,调节线粒体功能与氧化应激等方面参与AD的发生发展,证实组蛋白乙酰化作为治疗AD的潜在靶点,具有良好前景。

中医在整体观念、辨证论治思想的指导下,将AD根本病机归为肾脾亏虚,痰浊蒙窍。近5年的文献研究进行梳理分析,发现金钗石斛生物碱、姜黄素、白藜芦醇等多种中药有效成分及洗心汤、酸枣仁汤、交泰丸等中药复方均具有益肾安神、补脾和中、开窍化痰的功效;复方中药中涉及的常用单味药物主要有茯苓、甘草、川芎、石菖蒲、白芍等,表明中药调控组蛋白乙酰化防治AD以补肾化痰为基本

治则,佐以和中安神,符合AD肾虚痰瘀的基本病机。这些发现为中药防治AD提供了新思路。

目前研究仍存在一些問題:①AD的发病机制复杂,目前中药调控组蛋白乙酰化的研究立足于AD常见的几个发病机制,对于如自噬、肠道菌群、细胞焦亡等其他机制治疗AD的研究较少,仍需进一步探索;②影响组蛋白乙酰化水平的酶众多,当前研究多从HDAC2、SIRT1及其相关通路入手,中药能否调节如Tip60、SIRT2、HDAC6等其他相关酶的仍需进一步探索验证。③现有研究大多从动物与细胞模型入手,临床数据缺乏,对AD患者实际治疗效果与临床安全性仍需验证。

近年来各学者积极寻找有效的AD治疗方案,中医药在AD治疗中具有较好前景,但也具有一定局限性,在未来研究中,运用新技术从整体上动态把握中药调控组蛋白乙酰化对AD不同时期的防治作用;着重临床研究工作,获取临床治疗数据以深化验证基础实验研究所得结论,验证中医药临床有效性与安全性;扩大研究范围,着眼于其他相关机制与蛋白,探求更为深入的潜在靶点,有助于对AD的各个病理阶段进行纵向深入研究,以期AD带来更好的治疗方法与前景。

[参考文献]

- [1] LI P, MARSHALL L, OH G, et al. Epigenetic dysregulation of enhancers in neurons is associated with Alzheimer's disease pathology and cognitive symptoms[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 2246.
- [2] 韩韦钰,陈远兴,黄悠阳,等. 组蛋白去乙酰化修饰调控心血管疾病的发生与发展[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(35): 5707-5713.
- [3] MADKOUR M M, RAMADAN W S, SALEH E, et al. Epigenetic modulations in cancer: Predictive biomarkers and potential targets for overcoming the resistance to topoisomerase I inhibitors[J]. Ann Med, 2023, 55(1): 2203946.
- [4] MONDAL P, BAI P, GOMM A, et al. Structure-based discovery of a small molecule inhibitor of histone deacetylase 6 (HDAC6) that significantly reduces Alzheimer's disease neuropathology [J]. Adv Sci (Weinh), 2024, 11(1): e2304545.
- [5] LUO B, CHEN J, ZHOU G F, et al. Apicidin attenuates memory deficits by reducing the A β load in APP/PS1 mice[J]. CNS Neurosci Ther, 2023, 29(5): 1300-1311.
- [6] CHEN X, LI Y, WANG C, et al. Promoting tau

- secretion and propagation by hyperactive p300/CBP via autophagy-lysosomal pathway in tauopathy [J]. *Mol Neurodegener*, 2020, 15(1):2.
- [7] TRZECIAKIEWICZ H, AJIT D, TSENG J H, et al. An HDAC6-dependent surveillance mechanism suppresses tau-mediated neurodegeneration and cognitive decline [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):5522.
- [8] HAN Y, CHEN L, LIU J, et al. A class I HDAC inhibitor rescues synaptic damage and neuron loss in APP-transfected cells and APP/PS1 mice through the GRIP1/AMPA pathway [J]. *Molecules*, 2022, 27(13):4160.
- [9] BEAVER M, BHATNAGAR A, PANIKKER P, et al. Disruption of Tip60 HAT mediated neural histone acetylation homeostasis is an early common event in neurodegenerative diseases [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):18265.
- [10] ZHANG H, KARISSETTY B C, BHATNAGAR A, et al. Tip60 protects against amyloid- β -induced transcriptomic alterations via different modes of action in early versus late stages of neurodegeneration [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2020, 109:103570.
- [11] LI Y, LU J, CAO X, et al. A newly synthesized rhamnoside derivative alleviates Alzheimer's amyloid- β -induced oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and cell senescence through upregulating SIRT3 [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020:7698560.
- [12] PAKU M, HARAGUCHI N, TAKEDA M, et al. SIRT3-mediated SOD2 and PGC-1 α contribute to chemoresistance in colorectal cancer cells [J]. *Ann Surg Oncol*, 2021, 28(8):4720-4732.
- [13] LU W, WANG Q, XU C, et al. SUMOylation is essential for Sirt2 tumor-suppressor function in neuroblastoma [J]. *Neoplasia*, 2021, 23(1):129-139.
- [14] 张玮. 金钗石斛生物碱与石斛碱抗阿尔茨海默病作用及机制研究[D]. 贵阳:贵州大学, 2023.
- [15] 贺希. 金钗石斛生物碱对APP/PS1小鼠大脑皮层内表观修饰的影响[D]. 遵义:遵义医科大学, 2020.
- [16] 高传源, 刘洋, 商焯, 等. 莲房提取物及活性成分的药理作用研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2023, 46(11):2474-2481.
- [17] 赵思琪. 莲房原花青素对阿尔茨海默病小鼠认知功能的改善作用及其机制研究[D]. 武汉:武汉科技大学, 2019.
- [18] 梁璐. DADS对AD模型小鼠脑组织AQP4极性分布的影响及机制探讨[D]. 沈阳:中国医科大学, 2019.
- [19] 耿帆. 靶向组蛋白去乙酰化酶对阿尔兹海默病模型作用的研究[D]. 成都:电子科技大学, 2022.
- [20] 黄巍, 周曦, 周丽荣, 等. 白藜芦醇通过SIRT1激活ADAM10促进APP α 代谢 [J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(6):622-626.
- [21] 康小红, 王艺明. 白藜芦醇对阿尔茨海默病小鼠前额叶皮质SIRT1、RAR β 、ADAM10蛋白表达及Tau蛋白磷酸化水平的影响 [J]. *贵州医科大学学报*, 2022, 47(6):640-645.
- [22] 赵建伟, 张静竹, 安丽. 莱菔硫烷对阿尔茨海默病的拮抗作用及其机制研究 [C]//中国环境科学学会环境医学与健康分会, 中国毒理学会工业毒理专业委员会, 中国毒理学会生化与分子毒理专业委员会, 辽宁省环境科学学会, 辽宁省预防医学会. 2018环境与健康学术会议-精准环境健康:跨学科合作的挑战论文集汇编. 2018:2.
- [23] 杨双双. 异菝萸皂苷元治疗阿尔茨海默病的乙酰化机制研究[D]. 上海:上海交通大学, 2023.
- [24] YANG S, FAN L, ZHANG R, et al. Smilagenin induces expression and epigenetic remodeling of BDNF in Alzheimer's disease [J]. *Phytomedicine*, 2023, 118:154956.
- [25] 武燕, 刘丹丹, 马子兴, 等. 肉苁蓉多糖对A β ₂₅₋₃₅所致PC12细胞损伤BDNF基因表观遗传的调控作用 [J]. *中国新药杂志*, 2018, 27(12):1393-1400.
- [26] 邢海燕, 苗鑫, 张晓菲, 等. Crenatoside的脑源性神经营养因子乙酰化修饰对阿尔茨海默病损伤模型的保护作用研究 [J]. *中国新药杂志*, 2019, 28(15):1852-1857.
- [27] 普元柱, 苏灿. 灯盏细辛及其活性成分防治阿尔茨海默病的药理作用研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(23):5650-5657.
- [28] 刘美琪, 卫东锋, 刘振权, 等. 灯盏花乙素改善认知功能障碍的作用及机制研究进展 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2019, 25(1):139-140.
- [29] 连艳红, 晁旭, 杨小顾. 野黄芩苷抗肿瘤作用机制研究进展 [J]. *新乡医学院学报*, 2023, 40(4):386-391.
- [30] 孙延鹏, 丁力, 刘璐, 等. 野黄芩苷通过刺激Sirtuin1/Nrf2/HO-1信号通路改善阿尔茨海默症大鼠学习记忆能力 [J]. *徐州医科大学学报*, 2023, 43(1):20-26.
- [31] 敖俊文, 王豫君, 于燕妮, 等. 灯盏乙素对 β -淀粉样蛋白诱导的SH-SY5Y细胞中组蛋白H2A、H2B、H3表达的影响 [J]. *中药材*, 2018, 41(7):1717-1721.
- [32] EL-MARAGHY S A, REDA A, ESSAM R M, et al. The citrus flavonoid "Nobiletin" impedes STZ-induced Alzheimer's disease in a mouse model through regulating autophagy mastered by SIRT1/FoxO3a mechanism [J]. *Inflammopharmacology*, 2023, 31(5):2701-2717.

- [33] LU X, YANG B, YU H, et al. Epigenetic mechanisms underlying the effects of triptolide and triphlorolide on the expression of neuroligin-1 in the hippocampus of APP/PS1 transgenic mice[J]. *Pharm Biol*, 2019, 57(1):453-459.
- [34] 刘祎. 醒脑静注射液及麝香酮改善阿尔茨海默病突触受损的机制研究[D]. 南京:南京大学, 2020.
- [35] SONG L, PIAO Z, YAO L, et al. Schisandrin ameliorates cognitive deficits, endoplasmic reticulum stress and neuroinflammation in streptozotocin (STZ)-induced Alzheimer's disease rats [J]. *Exp Anim*, 2020, 69(3):363-373.
- [36] 万航娟, 罗丽, 何蔚. 欧前胡素对阿尔茨海默病模型小鼠 SIRT1 和磷酸化 PERK/eIF2 α 及 CHOP 蛋白表达的影响[J]. *赣南医学院学报*, 2022, 42(5):443-449.
- [37] 段力琦, 第五永长, 韩欣悦, 等. 洗心汤对快速老化模型小鼠肠道菌群多样性及脑肠组织 A β_{1-42} 、LPS、SAA、ACH 水平的影响[J]. *中医杂志*, 2023, 64(24):2561-2569.
- [38] 屈夏夏, 第五永长, 雷筱菁, 等. 补益脾胃元气方药对 SAMP8 小鼠学习记忆及海马区 PKA/ERK/p-CREB 信号通路的影响[J]. *中草药*, 2019, 50(14):3389-3395.
- [39] 赵恩龙, 第五永长, 张虎, 等. 洗心汤通过增强神经保护作用 and 抑制神经炎症改善 SAMP8 学习记忆能力[J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(18):5032-5040.
- [40] 朱晓婷. 解毒益智方对阿尔茨海默病双转基因小鼠行为学及大脑皮层内 β -淀粉样蛋白沉积及 BACE1 表达影响的研究[D]. 长春:长春中医药大学, 2022.
- [41] 王田野, 张鹏起, 朱晓婷, 等. 基于降低氧化应激损伤探究解毒益智方改善 APP/PS1 阿尔茨海默病小鼠神经毒性作用机制[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(6):1440-1445.
- [42] 崔希鹏, 董宏利. 酸枣仁汤研究进展[J]. *中国医学创新*, 2022, 19(36):179-182.
- [43] 龙清华, 朱麒行, 麦合丽娅·艾斯卡尔, 等. 酸枣仁汤通过激活 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号通路改善阿尔茨海默病模型小鼠线粒体功能障碍[J]. *中国药理学通报*, 2023, 39(7):1256-1262.
- [44] 蔡伟武. 交泰丸改善 APP/PS1 小鼠的认知功能障碍及其机制研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2022.
- [45] 周剑杰. 基于线粒体质量调控探讨加减薯蓣丸减轻 APP/PS1 小鼠神经元氧化应激损伤的作用及机制[D]. 武汉:湖北中医药大学, 2023.
- [46] 郝徐艺, 罗思, 程淑意, 等. 当归芍药散对 AD 细胞模型铜离子介导的 A β 聚集的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(6):45-51.
- [47] SONG Z, LUO D, WANG Y, et al. Neuroprotective effect of Danggui Shaoyao San via the mitophagyapoptosis pathway in a rat model of Alzheimer's disease [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021:3995958.
- [48] 贺春香, 宋祯彦, 李泽, 等. 基于环状 RNA 测序探讨当归芍药散对 APPswe/PS1 Δ E9 转基因小鼠的神经保护作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(5):16-24.
- [49] 杨苗, 于文静, 贺春香, 等. 当归芍药散对 AD 大鼠线粒体稳态及 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号通路的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(3):9-16.
- [50] 马永祥. 分析藏药七十味珍珠丸(RNSP)对阿尔茨海默病(AD)的治疗价值[J]. *人人健康*, 2019(11):96.
- [51] 梁源, 孙位军, 王张, 等. 七十味珍珠丸对脑缺血再灌注损伤大鼠血脑屏障的保护作用[J]. *中成药*, 2019, 41(4):767-773.
- [52] 高萌. 藏药七十味珍珠丸联合银杏叶注射液治疗腔隙性脑梗死的临床疗效[J]. *中国民族医药杂志*, 2020, 26(11):2-4.
- [53] 闫清伟, 色里玛, 巴桑次仁, 等. RNSP 改善 APP/PS1 小鼠海马线粒体质量与学习记忆能力的研究[J]. *陕西师范大学学报:自然科学版*, 2019, 47(3):57-63.
- [54] 闫清伟, 色里玛, 田青, 等. RNSP 抑制 APP/PS1 小鼠海马白质降解改善学习记忆能力[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2020, 36(5):573-582.
- [55] 赵健黎. 七十味珍珠丸减方药和有氧运动对 APP/PS1 小鼠认知功能影响及作用机制研究[D]. 咸阳:西藏民族大学, 2023.
- [56] 秦高凤. 参枝苓口服液调控脑葡萄糖代谢对 AD 神经保护作用机制研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2022.
- [57] 王亚晗. 参枝苓口服液对拟 SAD 小鼠的髓鞘保护作用机制研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2021.
- [58] 刘珍洪. 基于髓鞘及少突胶质细胞损伤探讨参枝苓口服液对 AD 的保护作用[D]. 北京:北京中医药大学, 2021.
- [59] 玛娜璐璐. 利用 STZ 损伤 OLN93 细胞拟 AD 模型从 PI3K/Akt-mTOR 通路探讨参枝苓髓鞘保护机制[D]. 北京:北京中医药大学, 2019.
- [60] 甄蓉蓉, 曲彦洁, 顾超, 等. 地黄益智方对 APP/PS1 双转基因小鼠海马神经元凋亡和 Nrf2 通路蛋白的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2022, 49(1):177-180, 后插 1.
- [61] 甄蓉蓉. 地黄益智方通过组蛋白乙酰化调控 Nrf2 及其靶基因保护 APP/PS1 转基因小鼠神经功能的研究[D]. 上海:上海中医药大学, 2021.

[责任编辑 顾雪竹]