

白藜芦醇通过抗衰老防治阿尔茨海默病的作用与机制研究进展

赵珂璇 何玲*

中国药科大学, 江苏南京, 211198;

摘要: 白藜芦醇 (Resveratrol, RSV) 是一种天然多酚化合物, 近年来在抗衰老和神经退行性疾病研究中备受关注。衰老被认为是阿尔茨海默病 (AD) 的主要风险因素, 随着年龄的增长, 神经元损伤、炎症反应和氧化应激等生理变化可能促进 AD 的发生。研究表明, 白藜芦醇具有抗氧化、抗炎和神经保护特性, 能够通过减少活性氧的产生、清除自由基以及激活 SIRT1 等途径, 延缓衰老过程并改善 AD 病理。综上所述, 白藜芦醇在抗衰老和神经保护方面的研究为理解衰老与神经退行性疾病之间的关系提供了新的视角, 未来的研究有望进一步揭示其在 AD 治疗中的应用潜力。

关键词: 白藜芦醇; 衰老; 阿尔兹海默症

DOI: 10. 69979/3029-2808. 25. 04. 042

衰老通常被定义为一种自然的多因素现象, 其特征是退行性过程和随之而来的生理功能减少。在与年龄相关的过程中的改变和损伤最终损害细胞和组织功能^{[1][2]}。在神经退行性病变的众多风险因素中, 衰老过程本身的影响迄今为止最大。在老年人群中, 神经退行性疾病很常见, 而无病的大脑则很少见, 因此大脑衰老可能与神经退行性病变形成一个连续过程^[3]。

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种退行性脑部疾病^[4]。全世界有 4000 多万人受到痴呆症的影响, 由于这种疾病的破坏性社会影响和高额的医疗费用, 它已经成为一个日益严重的社会问题^[5]。目前阿尔茨海默病仍然没有治愈的方法, 因此, 寻找可能的天然成分来延缓或阻止疾病进程是非常有意义的。白藜芦醇 (Resveratrol, RSV) 是一种天然的多酚化合物, 主要存在于红酒、葡萄、浆果等食物中^[6]。研究表明, 白藜芦醇具有抗氧化、抗炎和神经保护的特性^[7], 这使得它在抗衰老和神经退行性疾病的研究中备受关注。本综述将讨论 RSV 的抗衰老作用及其对大脑的潜在益处, 重点介绍 RSV 据报道发挥神经保护作用的主要信号途径以及 RSV 在 AD 研究进展中发挥的重要作用。

1 衰老是 AD 的风险因素

衰老是阿尔茨海默症的一个重要风险因素, 随着年龄的增长, 患病风险显著增加。衰老过程中的生理变化, 如神经元的损伤、炎症反应、氧化应激等, 可能会

促进阿尔茨海默症的发生和发展。AD 的突出分子特征是大脑中的 A β 斑块和 p-tau 神经元缠结 (NFT)^[8]。A β 是 β -分泌酶和 γ -分泌酶顺序切割 APP 产生的一种短的异常蛋白酶解片段 (APP 的 36-43 个氨基酸)。导致 AD 的主要原因仍然是一个激烈争论的问题, 但可能包括胆碱能功能障碍、A β 斑块、tau 聚集、炎症、DNA 损伤和线粒体功能障碍。A β 形成低聚物和原纤维, 在大脑中积聚形成 A β 斑块, 导致神经元损失^[9]。

1.1 DNA 损伤与 AD 的关系

DNA 损伤促进细胞衰老和炎症, 共同加剧与衰老相关的神经退行性病变。几种类型的 DNA 损伤, 包括 DNA 单链断裂、DNA 双链断裂等, 与神经变性有关^[10]。研究表明, DNA 损伤的增加和 DNA 修复能力的下降会加剧 AD 的进展。AD 患者的脑组织中, 某些 DNA 修复相关蛋白 (如尿嘧啶 DNA 糖苷酶、 β -OGG1 糖苷酶和 Pol β) 的表达水平低于年龄匹配的对照组, 这可能与衰老相关的细胞功能下降有关^[11]。内源性活性氧 (Reactive Oxygen Species, ROS) 造成的氧化 DNA 损伤会增加炎症、加速衰老, 并增加癌症和神经退行性疾病的易感性^[12]。DNA 损伤程度高的细胞会衰老并停止繁殖。由于神经元中的高能量需求和活性氧含量增加, 脑组织可能会积累高水平 DNA 损伤, 这种损伤随着年龄和与年龄相关的 DNA 修复能力丧失而增加^{[13][14]}。

1.2 蛋白质稳态与 AD 的关系

AD 患者中观察到的蛋白质聚集（如 A β 聚集体）与神经元活动的损害相关，这种聚集现象可能与衰老过程中的细胞功能下降有关^{[15][16]}。真核细胞中蛋白质稳态的维持取决于蛋白酶体的适当调节和自噬过程^[1]，以及遍在蛋白化机制和髓鞘系统。自噬是一种细胞内降解系统，促进错误折叠或未折叠蛋白质和受损细胞器的髓鞘降解，从而减少炎性细胞因子的分泌^[15]。在许多神经退行性疾病中观察到蛋白质错误折叠、聚集和沉积增加。有研究表明，AD 中线粒体自噬功能受损，导致功能失调的线粒体积累。线粒体自噬能够减轻炎症，从而降低 AD、帕金森病（Parkinson's disease, PD）及其他神经退行性疾病的风险。跨物种分析显示，刺激线粒体自噬可以逆转 AD 模型中的记忆丧失^{[17]-[19]}。

1.3 细胞衰老与 AD 的关系

细胞衰老是衰老的一个标志，增加了 AD、PD 及其他神经退行性疾病的易感性。AD 患者的脑组织中观察到 A β 纤维沉积与 p16INK4a 及衰老相关因子的表达增加相关。衰老的星形胶质细胞、小胶质细胞和神经元的增加，以及衰老相关 β -半乳糖苷酶（SA- β -gal）活性的表达，均在 AD 患者的脑组织中被发现。衰老细胞会产生氧化和炎症压力，负面影响邻近细胞^[20]。

1.4 线粒体功能障碍与 AD 的关系

神经元作为高度代谢活性的细胞，执行神经元活动需要高能量，并且对线粒体功能的变化特别敏感。尤其是活性氧的产生在受损的线粒体中被放大，并与正常的衰老过程和大多数已知的神经退行性疾病有关。营养和代谢因素可能是 AD 的风险因素。例如，热量限制具有神经保护作用，而胰岛素和胰岛素样生长因子（Insulin like Growth Factor 1, IGF1）在大脑中的抵抗是 AD 的早期特征。mTOR 信号通路在 AD 中上调，mTOR 抑制剂（如雷帕霉素）可以改善 AD 病理，包括认知缺陷。

2 白藜芦醇的抗衰老作用

2.1 抗氧化

大量研究表明，氧化应激在衰老过程中起着重要作用。在生命周期中，细胞和组织的氧化损伤积累会导致衰老。一些证据表明，包括白藜芦醇在内的抗氧化剂补充剂有助于延缓衰老过程。白藜芦醇具有减少 ROS 产生、清除自由基、刺激内源性抗氧化剂生物合成等抗氧化作用。体外、体内和临床研究均报道了白藜芦醇抗氧化能

力的增加和氧化应激的减少。

白藜芦醇在减少氧化应激方面表现出积极作用，能够抑制诱导型一氧化氮合酶（iNOS）的产生，并通过直接吸收组织中的自由基来降低氧化应激。白藜芦醇有效地抑制了 NOS 的产生。这包括抑制血红素氧合酶 1（HO-1），保护大鼠免受 A β 诱导的脂质过氧化和 A β 诱导的神经毒性。白藜芦醇能够抑制炎症因子（如 IL-6、TNF- α ）的产生，并在氧化应激中发挥重要作用。Ma 等人还在他们的 AD 模型中表明，白藜芦醇（25 mg/kg/d，持续 5 周）显著上调了海马区和前额叶皮质中抗氧化酶超氧化物歧化酶（SOD）和谷胱甘肽（GSH）的活性。这一证据表明，白藜芦醇具有调节 ROS 含量的能力，并表明其在改善 AD 病理方面的潜力。白藜芦醇促进淀粉样前体蛋白的抗淀粉样切割，能够克服氧化应激，并保护与大脑相关的细胞，显示出其在阿尔茨海默病治疗中的潜在价值。

2.2 激活 SIRT1

衰老相关 β -半乳糖苷酶（SA- β -gal）活性和脂褐素积累随着年龄的增长而增加卵巢中的腺素，而白藜芦醇逆转了这种现象。随着年龄的增长，6 月龄和 9 月龄鱼卵巢中 SIRT1 和 NRF2 表达降低，NF- κ B、促炎细胞因子（IL-1 β 、TNF- α 、IL-8）和内质网（ER）应激标志物 GRP78 和 CHOP 水平升高，白藜芦醇上调 SIRT1 和 NRF2 表达，下调 NF- κ B、IL-1 β 、TNF- α 、IL-8、GRP78 和 CHOP 水平。在 HEK293T 细胞中，敲低 SIRT1 显著降低 NRF2，增加 NF- κ B p65、促炎细胞因子（IL-1 β 和 TNF- α ）和内质网应激标志物 GRP78 表达。沉默 SIRT1，然后用白藜芦醇处理细胞，显著逆转了这一现象。总的来说，白藜芦醇可能会激活 SIRT1/NRF2 以减少炎症和内质网应激，并最终延缓短命鱼的卵巢衰老。

白藜芦醇（RSV）在阿尔茨海默病（AD）和健康对照（HC）淋巴细胞系中促进了多种抗氧化和抗衰老基因（SIRT1、SIRT3、SOD2 等）的上调。研究结果显示，白藜芦醇的最高浓度（50 μ M）显著增加了这些基因的表达，尤其是在 AD 和 HC 细胞系中。白藜芦醇对抗衰老的作用主要体现在其对抗氧化应激的影响，增强了细胞的抗氧化能力，从而可能对延缓衰老过程起到积极作用。

3 白藜芦醇的神经保护作用

白藜芦醇能够有效防止海马体的神经退行性变和认知缺陷,进而对阿尔茨海默病产生保护作用。有研究表明,白藜芦醇及其从白芍(*Paeonia lactiflora*)种子提取的寡聚物有效抑制 β -分泌酶(BACE-1),从而减少有毒的A β 的产生。这表明白藜芦醇能够通过抑制A β 的前体蛋白切割来发挥其作用。白藜芦醇能够提高负责降解A β 的内肽酶活性,促进AMPK和PGC-1 α 的表达,显示出其神经保护特性。通过增强这些关键因子的活性,白藜芦醇可能有助于减少A β 的积累和毒性。一些研究指出,白藜芦醇可能通过影响A β 聚集和减少其细胞毒性来改善神经元的存活。在白藜芦醇的作用下,SY5Y神经母细胞瘤细胞暴露于A β 42寡聚体的生存率显著提高,表明其对细胞的保护作用。越来越多的文献表明,SIRT1在RSV的抗炎和抗氧化活性中起着重要作用^[20]。RSV通过SIRT1降低超磷酸化的tau水平,从而提供对神经退行性变的保护。研究表明,Tau蛋白的去乙酰化对于防止其聚集和形成神经纤维缠结至关重要。

4 总结

白藜芦醇是一种天然多酚化合物,主要存在于红酒和某些水果中,近年来在抗衰老和神经退行性疾病研究中备受关注。衰老被认为是阿尔茨海默病(AD)的主要风险因素,随着年龄的增长,神经元损伤、炎症反应和氧化应激等生理变化可能促进AD的发生。白藜芦醇通过其抗氧化、抗炎和神经保护特性,可能在延缓衰老和改善AD病理方面发挥重要作用。总之,白藜芦醇在抗衰老和神经保护方面的研究为理解衰老与神经退行性疾病之间的关系提供了新的视角,未来的研究有望进一步揭示其在AD治疗中的应用潜力。

参考文献

- [1]LOPEZ-OTIN C, BLASCO M A, PARTRIDGE L, et al. The hallmarks of aging [J]. Cell, 2013, 153(6): 1194-217.
- [2]SMITA S, LANGE F, WOLKENHAUER O, et al. Deciphering hallmark processes of aging from interaction networks [J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1860(11 Pt B): 2706-15.
- [3]WYSS-CORAY T. Ageing, neurodegeneration and brain rejuvenation [J]. Nature, 2016, 539(7628): 180-6.
- [4]SCHELTENS P, DE STROOPER B, KIVIPELTO M, et al. Alzheimer's disease [J]. Lancet, 2021, 397(10284): 1577-90.
- [5]ALZHEIMER'S A. 2016 Alzheimer's disease facts and figures [J]. Alzheimers Dement, 2016, 12(4): 459-509.
- [6]SHRESTHA A, PANDEY R P, SOHNG J K. Biosynthesis of resveratrol and piceatannol in engineered microbial strains: achievements and perspectives [J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2019, 103(7): 2959-72.
- [7]ALVAREZ M V, MOREIRA M R, PONCE A. Antiquorum Sensing and Antimicrobial Activity of Natural Agents with Potential Use in Food [J]. Journal of Food Safety, 2012, 32(3): 379-87.
- [8]BLOOM G S. Amyloid-beta and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis [J]. JAMA Neurol, 2014, 71(4): 505-8.
- [9]SELKOE D J, HARDY J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years [J]. EMBO Mol Med, 2016, 8(6): 595-608.
- [10]JEPPESEN D K, BOHR V A, STEVNSNER T. DNA repair deficiency in neurodegeneration [J]. Prog Neurobiol, 2011, 94(2): 166-200.
- [11]WEISSMAN L, JO D G, SORENSEN M M, et al. Defective DNA base excision repair in brain from individuals with Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment [J]. Nucleic Acids Res, 2007, 35(16): 5545-55.
- [12]THANAN R, OIKAWA S, HIRAKU Y, et al. Oxidative stress and its significant roles in neurodegenerative diseases and cancer [J]. Int J Mol Sci, 2014, 16(1): 193-217.
- [13]MADABHUSHI R, PAN L, TSAI L H. DNA damage and its links to neurodegeneration [J]. Neuron, 2014, 83(2): 266-82.
- [14]MAYNARD S, FANG E F, SCHEIBYE-KNUDSEN M, et al. DNA Damage, DNA Repair, Aging, and Neurodegeneration [J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2015, 5(10).
- [15]TANAKA K, MATSUDA N. Proteostasis and neur

odegeneration: the roles of proteasomal degradation and autophagy [J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1843(1): 197-204.

[16]姜星. 白藜芦醇补充剂对慢性牙周炎患者牙周健康指标及炎症标志物的影响 [J]. 转化医学杂志, 2024, 13 (03): 474-476+486.

[17]孙高,何静,赵琪,等. 白藜芦醇对颞下颌关节骨关节炎的治疗作用及其机制 [J]. 吉林大学学报(医学版), 2024, 50 (06): 1547-1556.

[18]黄丽,陈玉芳,黄燕飞,等. 白藜芦醇调节 HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号通路对急性脑梗死大鼠神经元损伤的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2024, 35 (11): 1705-1712.

[19]修银玲,于月新,孙凯旋,等. 白藜芦醇通过 miR-23a 靶向 XIAP-caspase-3 信号通路影响小鼠卵巢功能 [J]. 中国医科大学学报, 2024, 53 (11): 1031-1035.

[20]王勇,吴运桥,邓任强,等. 白藜芦醇通过 JAK2/STAT3 信号通路对脑胶质瘤细胞增殖、黏附、迁移、侵袭及上皮间质转化的影响 [J]. 中国生物制品学杂志, 2024, 37 (11): 1327-1333.

作者简介: 赵珂璇 (2000.08.10-), 女, 汉族, 河南三门峡人, 硕士, 研究方向: 神经药理。

通讯作者: 何玲, 女, 教授, 主要从事神经药理方面研究。