

## . 综 述 .

## 颅脑损伤动物研究中天然化合物的应用现状

曾子桓 张 灏 魏梁锋 王守森

【关键词】 颅脑损伤; 药物治疗; 天然化合物; 研究现状

【文章编号】 1009-153X(2019)11-0710-03

【文献标志码】 A

【中国图书资料分类号】 R 651.1+5

颅脑损伤(trumatic brain injury, TBI)分为原发性脑损伤和继发性脑损伤,其中继发性脑损伤是救治的重点。基于TBI复杂的病理生理过程,优质的脑保护剂应具有多方面作用,因而,多效的神经保护药物一直是TBI治疗研究的主流。近年来,一些天然化合物的神经保护作用被大量研究证实。植物和动物均可作为天然化合物的来源,植物来源的称为植物素。目前,已有4 000多种有活性的植物素被报道,主要包括酚酸类、黄酮类、芪类/木脂类等,其中黄酮类最具多样性,被认为对多种疾病有治疗效果。本文就TBI动物研究中天然化合物的应用现状进行综述。

## 1 TBI动物研究中常用的天然化合物

1.1 白藜芦醇 一种天然的多酚化合物,富含于葡萄、坚果和红酒,具有强大的抗氧化、消炎和抗凋亡的作用。在各种大鼠TBI模型中,腹腔注射白藜芦醇(100 mg/kg),可显著降低脑组织氧化应激水平,抑制脑组织炎症反应,减少神经元凋亡,明显减轻脑水肿,显著减少损伤灶范围,显著改善大鼠平衡功能和行走能力,改善认知功能障碍<sup>[1-7]</sup>。

1.2 鞣花酸 一种存在于各种水果和坚果的天然多酚抗氧化剂,具有抗炎、抗氧化和免疫调节等作用。在成年大鼠Marmarou模型中,伤前7 d内腹腔注射鞣花酸(100 mg/kg),能显著降低伤后血脑屏障通透性,减少促炎细胞因子,改善海马长时程增强作用<sup>[8-9]</sup>。但是,其作用机制尚不清楚。

1.3 咖啡酸苯乙酯 从蜂胶中提取出来的酚类化合物,具有抗氧化、消炎和免疫调节作用。研究发现,大鼠TBI后,腹腔注射咖啡酸苯乙酯(10 mol/kg),可明显降低脑组织脂质过氧化水平并增加抗氧化水

平,显著降低血脑屏障通透性,减少额叶皮质细胞凋亡;然而,对改善空间记忆或减少海马细胞凋亡等效果不明显<sup>[10,11]</sup>。

1.4 7,8-二羟基黄酮 主要存在于龙须草或长柄菊及报春花叶,可以防止氧化应激和兴奋性中毒引起的神经退化。在不同的TBI动物模型中,腹腔注射低剂量7,8-二羟基黄酮的作用也不同:成年小鼠中型控制性皮质撞击损伤前1 h腹腔注射低剂量7,8-二羟基黄酮(5 mg/kg),明显减少海马颗粒细胞层中细胞凋亡<sup>[12]</sup>;而伤后1 h应用7,8-二羟基黄酮(腹腔注射,5 mg/kg,1次/d,持续2周),明显增加海马神经细胞的存活率,改善神经元树突的功能<sup>[13]</sup>;伤后3 d应用7,8-二羟基黄酮,残存受损皮质树突的形态得到增强,改善认知功能,但没有显著减少神经元的死亡<sup>[14]</sup>;而在成年小鼠侧方液压打击模型,伤后2 h应用7,8-二羟基黄酮(腹腔注射,5 mg/kg),明显抑制大脑皮质凋亡蛋白酶的表达,但在海马体中却没有发现,小鼠认知功能也没有改善<sup>[15]</sup>;而在中/重型成年大鼠侧方液压打击模型,腹腔注射7,8-二羟基黄酮(5 mg/kg,1次/d,持续7 d),显著改善大鼠认知水平<sup>[16]</sup>。

1.5 香荚兰乙酮 从印地安麻根部提取分离出来的天然化合物。成年小鼠中型TBI模型中,伤前腹腔注射(4 mg/kg)、伤后腹腔注射(5 mg/kg)或静脉注射(0.05~5 mg/kg)香荚兰乙酮,明显降低脑组织氧化应激水平,明显减少神经细胞凋亡及病变体积<sup>[17,18]</sup>;但是,没有发现脑水肿和运动功能的改善<sup>[19]</sup>。目前认为其主要作用机制是对氮氧化物的抑制。

1.6 咖啡因 一种精神兴奋剂,主要存在于咖啡豆、可可等植物中,是世界上大量人口消耗的最容易上瘾的天然化合物之一。成年大鼠闭合性头部重物撞击模型中,伤前腹腔注射咖啡因50、100、150 mg/kg,使用高剂量咖啡因处理后动物死亡率更高,神经评分、脑水肿和组织病理学都明显恶化<sup>[20]</sup>。但是,在侧方流体冲击诱导重型TBI大鼠模型中,伤后腹腔注射咖啡因25 mg/kg,死亡率显著减少,神经功能评分

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2019.11.026

作者单位:350025 福州,中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院神经外科(曾子桓、张 灏、魏梁锋、王守森)

通讯作者:王守森,E-mail:wshsen@126.com

也有所改善<sup>[21]</sup>。

1.7 藏红花素 藏红花的一种药理活性成分。在大鼠 TBI 模型中,伤前 30 min 腹腔注射藏红花素 20 mg/kg,显著降低 24 h 后神经系统的受损程度和脑水肿,并且减少大脑皮质细胞凋亡,神经炎症标记物也有所下降,其机制可能是激活 notch 信号通路<sup>[22]</sup>。

1.8 人参皂苷 从高丽参/人参的根部提取的化合物,具有多种独特的化学结构,可以改善认知功能。在大鼠 TBI 模型中,伤后立即腹腔注射人参皂苷,能轻度提高神经系统评分,显著减少损伤区的体积,并保护同侧海马区神经元<sup>[23]</sup>;也显著降低氧化应激和神经炎症标志物<sup>[24-26]</sup>。

2 天然化合物的安全性

大多数植物素来自植物的花、叶或树皮,并不一定安全。与任何类型的药物一样,如果使用不当的剂量和配方,或缺乏药物相互作用的认识,这些化合物可能会引起不良反应。例如,高剂量白藜芦醇可导致大鼠呼吸困难、肝肾功能异常等药物毒性反应<sup>[27]</sup>。

3 TBI 的干预效果

大多数研究都认为天然化合物对 TBI 后继发性损伤有显著的改善作用,主要表现在抑制氧化应激和神经炎症、改善脑水肿等。不少天然化合物都被认为对脑水肿是有益的。但是咖啡因、香荚兰乙酮和 7,8-二羟基黄酮没有改善脑水肿作用。部分化合物干预后损伤的脑组织体积有显著缩小,然而香荚兰乙酮、咖啡因、藏红花素和 7,8-二羟基黄酮都没有明显减少损伤的脑组织体积。咖啡因和 7,8-二羟基黄酮不能明显改善认知功能,而其他多数天然化合物都有较好的效果。

综上所述,在 TBI 动物模型中,天然化合物可以保护或改善 TBI,但是也有阴性结果。目前认为,白藜芦醇是改善 TBI 后继发性损伤最全面的天然化合物。总的来说,天然化合物是很有临床应用前景的,希望能在 TBI 临床治疗中起重要作用。

【参考文献】

[1] Lopez MS, Dempsey RJ, Vemuganti R. Resveratrol neuroprotection in stroke and traumatic CNS injury [J]. *Neurochem Int*, 2015, 89: 75-82.

[2] Gatson JW, Liu MM, Abdelfattah K, *et al.* Resveratrol

decreases inflammation in the brain of mice with mild traumatic brain injury [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2013, 74(2): 470-475.

[3] Singleton RH, Yan HQ, Fellows-Mayle W, *et al.* Resveratrol attenuates behavioral impairments and reduces cortical and hippocampal loss in a rat controlled cortical impact model of traumatic brain injury [J]. *J Neurotrauma*, 2010, 27(6): 1091-1099.

[4] Feng Y, Cui Y, Gao JL, *et al.* Resveratrol attenuates neuronal autophagy and inflammatory injury by inhibiting the TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway in experimental traumatic brain injury [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37(4): 921-930.

[5] Feng Y, Cui Y, Gao JL, *et al.* Neuroprotective effects of resveratrol against traumatic brain injury in rats: involvement of synaptic proteins and neuronal autophagy [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(6): 5248-5254.

[6] Shi Z, Qiu W, Xiao G, *et al.* Resveratrol attenuates cognitive deficits of traumatic brain injury by activating p38 signaling in the brain [J]. *Med Sci Monitor*, 2018, 24: 1097-1103.

[7] 雷军荣,涂献坤,张华斌,等. 白藜芦醇通过激活 PI3K/Akt 信号通路减轻大鼠脑缺血再灌注损伤[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2016, 21(7): 425-428.

[8] Farbood Y, Sarkaki A, Dianat M, *et al.* Ellagic acid prevents cognitive and hippocampal long-term potentiation deficits and brain inflammation in rat with traumatic brain injury [J]. *Life Sci*, 2015, 124: 120-127.

[9] Mashhadizadeh S, Farbood Y, Dianat M, *et al.* Therapeutic effects of ellagic acid on memory, hippocampus electrophysiology deficits, and elevated TNF- $\alpha$  level in brain due to experimental traumatic brain injury [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2017, 20(4): 399-407.

[10] Kerman M, Kanter M, Coskun KK, *et al.* Neuroprotective effects of caffeic acid phenethyl ester on experimental traumatic brain injury in rats [J]. *J Mol Histol*, 2012, 43(1): 49-57.

[11] Zhao J, Pati S, Redell JB, *et al.* Caffeic Acid phenethyl ester protects blood-brain barrier integrity and reduces contusion volume in rodent models of traumatic brain injury [J]. *J Neurotrauma*, 2012, 29(6): 1209-1218.

[12] Chen L, Gao X, Zhao S, *et al.* The Small-Molecule TrkB agonist 7, 8- Dihydroxyflavone decreases hippocampal newborn neuron death after traumatic brain injury [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2015, 74(6): 557-567.

- [13] Zhao S, Gao X, Dong W, *et al.* The role of 7,8-Dihydroxyflavone in preventing dendrite degeneration in cortex after moderate traumatic brain injury [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(3): 1884-1895.
- [14] Zhao S, Yu A, Wang X, *et al.* Post-injury treatment of 7,8-dihydroxyflavone promotes neurogenesis in the hippocampus of the adult mouse [J]. *J Neurotrauma*, 2016, 33(22): 2055-2064.
- [15] Alder J, Fujioka W, Giarratana A, *et al.* Genetic and pharmacological intervention of the p75NTR pathway alters morphological and behavioural recovery following traumatic brain injury in mice [J]. *Brain Inj*, 2016, 30(1): 48-65.
- [16] Agrawal R, Noble E, Tyagi E, *et al.* Flavonoid derivative 7, 8-DHF attenuates TBI pathology via TrkB activation [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(5): 862-872.
- [17] Lu XY, Wang HD, Xu JG, *et al.* NADPH oxidase inhibition improves neurological outcome in experimental traumatic brain injury [J]. *Neurochem Int*, 2014, 69: 14-19.
- [18] Song SX, Gao JL, Wang KJ, *et al.* Attenuation of brain edema and spatial learning deficits by the inhibition of NADPH oxidase activity using apocynin following diffuse traumatic brain injury in rats [J]. *Mol Med Rep*, 2013, 7(1): 327-331.
- [19] Ferreira AP, Rodrigues FS, Della-Pace ID, *et al.* The effect of NADPH-oxidase inhibitor apocynin on cognitive impairment induced by moderate lateral fluid percussion injury: role of inflammatory and oxidative brain damage [J]. *Neurochem Int*, 2013, 63(6): 583-593.
- [20] Al Moutaery K, Al Deeb S, Khan HA, *et al.* Caffeine impairs short-term neurological outcome after concussive head injury in rats [J]. *Neurosurgery*, 2003, 53(3): 704-712.
- [21] Lusardi TA, Lytle NK, Szybala C, *et al.* Caffeine prevents acute mortality after TBI in rats without increased morbidity [J]. *Exp Neurol*, 2012, 234(1): 161-168.
- [22] Wang K, Zhang L, Rao W, *et al.* Neuroprotective effects of crocin against traumatic brain injury in mice: involvement of notch signaling pathway [J]. *Neurosci Lett*, 2015, 591: 53-58.
- [23] Ji YC, Kim YB, Park SW, *et al.* Neuroprotective effect of ginseng total saponins in experimental traumatic brain injury [J]. *J Korean Med Sci*, 2005, 20(2): 291-296.
- [24] Xia L, Jiang ZL, Wang GH, *et al.* Treatment with ginseng total saponins reduces the secondary brain injury in rat after cortical impact [J]. *J Neurosci Res*, 2012, 90(7): 1424-1436.
- [25] Chen W, Guo Y, Yang W, *et al.* Involvement of connexin40 in the protective effects of Ginsenoside Rb1 against traumatic brain injury [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2016, 36(7): 1057-1065.
- [26] Kumar A, Rinwa P, Dhar H. Microglial inhibitory effect of ginseng ameliorates cognitive deficits and neuroinflammation following traumatic head injury in rats [J]. *Inflammopharmacology*, 2014, 22(3): 155-167.
- [27] Hebbar V, Shen GX, Hu R, *et al.* Toxicogenomics of resveratrol in rat liver [J]. *Life sciences*, 2005, 76: 2299-2314.

(2019-03-09 收稿, 2019-08-08 修回)

(上接第 650 页)

- [5] 张世民, 周卫, 李星, 等. 微型钛板固定颈椎单开门椎管扩大成形术的临床应用[J]. *中国骨伤*, 2012, 25: 4-8.
- [6] Yoshida G, Kanemura T, Ishikawa Y, *et al.* The effects of surgery on locomotion in elderly patients with cervical spondylotic myelopathy [J]. *Eur Spine J*, 2013, 23(11): 2545-2551.
- [7] Machino M, Yukawa Y, Hida T, *et al.* The prevalence of pre- and postoperative symptoms in patients with Cervical Spondylotic Myelopathy treated by cervical laminoplasty [J]. *Spine*, 2012, 37(22): E1383-E1388.
- [8] Chapman JR, Anderson PA, Pepin C, *et al.* Posterior instrumentation of the unstable cervicothoracic spine [J]. *J Neurosurg*, 1996, 84: 552-558.
- [9] Schroeder GD, Kepler CK, Kurd MF, *et al.* Is it necessary to extend a multilevel posterior cervical decompression and fusion to the upper thoracic spine [J]? *Spine*, 2016, 41(23): 1845-1849.
- [10] Wang VY, Chou D. The cervicothoracic junction [J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2007, 18(2): 365-371.
- [11] Lapsiwala S, Benzel E. Surgical management of cervical myelopathy dealing with the cervical-thoracic junction [J]. *Spine J*, 2006, 6(6 Suppl): 268S-273S.
- [12] Steinmetz MP, Miller J, Warbel A, *et al.* Regional instability following cervicothoracic junction surgery [J]. *J Neurosurg Spine*, 2006, 4(4): 278-284.
- [13] 曹俊明, 申勇, 杨大龙, 等. 颈椎椎板成形术后颈部轴性症状的影响因素及防治[J]. *中国矫形外科杂志*, 2008(21): 1629-1631.

(2019-01-02 收稿, 2019-09-04 修回)