

细叶远志皂苷治疗痴呆的研究进展

冯菲, 李珩玉, 赵宏伟, 程肖蕊*, 商庆新*

(山东中医药大学, 济南 250355)

[摘要] 细叶远志皂苷是远志的主要成分之一,常作为远志及其炮制品质量控制的重要指标。痴呆是一种较严重的、持续性的认知障碍,患病人数在全球不断攀升,给家庭和社会带来了巨大的经济痛苦和精神压力。目前上市的胆碱酯酶抑制剂等药物仅能缓解痴呆的症状,且存在一定的不良反应。研究发现,细叶远志皂苷有显著地改善认知障碍和学习记忆的功效,有望成为治疗痴呆的潜在药物。细叶远志皂苷可以通过多种机制有效对抗神经退行性病变产生的淀粉样 β 蛋白沉积、乙酰胆碱减少、神经炎症、细胞氧化损伤、神经细胞凋亡,对多种类型痴呆均有作用。另外,细叶远志皂苷可以迅速吸收入血,主要分布于肝脏和肾脏,且可以透过血脑屏障吸收入脑。同时也会在体内迅速消除,由于其较大的相对分子质量和较差的脂溶性,存在口服吸收利用度和血脑屏障透过率低等问题。因此,笔者总结了细叶远志皂苷化学质量控制、药效机制、药代动力学、毒理4个方面的内容,以期对细叶远志皂苷的深入研究和应用提供参考和思路。

[关键词] 细叶远志皂苷; 痴呆; 阿尔茨海默病; 机制; 研究进展

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)09-0258-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220906

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220303.1602.003.html>

[网络出版日期] 2022-03-06 16:30

Tenuifolin in Treatment of Dementia: A Review

FENG Fei, LI Heng-yu, ZHAO Hong-wei, CHENG Xiao-rui*, SHANG Qing-xin*

(Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

[Abstract] Tenuifolin, a main component in Polygalae Radix, is frequently used as an important indicator for quality control of Polygalae Radix and its processed products. Dementia is a serious and persistent cognitive disorder, and the number of dementia patients is increasing worldwide, which brings great economic burden and mental pressure to families and society. At present, cholinesterase inhibitor and other drugs can only alleviate the symptoms of dementia, and there are some toxic and side effects. It has been found that tenuifolin can significantly improve cognitive disorder, learning and memory and is expected to be a potential drug for treating dementia. Tenuifolin exerts protective effects on amyloid- β ($A\beta$) deposition, acetylcholine reduction, neuroinflammation, cellular oxidative damage and nerve cell apoptosis caused by neurodegenerative diseases via multiple mechanisms, and can be applied to various types of dementia. In addition, it can be quickly absorbed into the blood, mainly distributed in liver and kidney, and can enter into the brain through the blood-brain barrier. However, because of its large molecular mass and poor fat solubility, tenuifolin can be rapidly eliminated, generating some problems such as low oral absorption and permeability of blood-brain barrier. Therefore, the information of chemistry, pharmacology, pharmacokinetics and toxicology of tenuifolin was summarized in this paper to provide reference and ideas for further research and application.

[收稿日期] 2021-12-01

[基金项目] 山东省自然科学基金重大基础研究项目(ZR2020ZD17);山东省自然科学基金项目(ZR2021QH271)

[第一作者] 冯菲,在读硕士,从事中医脑病研究、中医治未病研究,E-mail: ffei0633@163.com

[通信作者] *商庆新,博士,教授,从事中医脑病学、中医诊断学、亚健康、体质研究,E-mail: shangqx0531@163.com;

*程肖蕊,博士,研究员,从事药理学研究,E-mail: cxr916@163.com

[Keywords] tenuifolin; dementia; Alzheimer's disease; mechanism; research progress

痴呆是指较严重的、持续的认知障碍,有着不同的类型,如阿尔茨海默病(AD)、血管性痴呆(VaD)等。目前,全球约有4750万痴呆患者^[1]。缺乏有效药物成为治疗痴呆的主要困境,胆碱酯酶抑制剂是治疗痴呆的主要药物^[2],但仅能缓解痴呆症状,且存在恶心呕吐、肝损伤等不良反应^[3]。中药具有多组分、多靶点、低毒性的特性,且某些中药对神经系统疾病有治疗作用^[4]。远志又名细叶远志,是远志科植物远志或卵叶远志的干燥根,有安神益智,交通心肾,祛痰消肿的功效,对中枢神经系统有保护作用,经常用于治疗记忆障碍、失眠和神经衰弱^[5],是临床上治疗痴呆的常用药。细叶远志皂苷(TEN)是远志及其炮制品的主要成分之一,常用于远志等药材的质量控制^[6]。大量实验研究结果表明,TEN具有防治痴呆的潜力,本文从化学、药理、药代动力学和毒理方面对TEN的相关研究进展进行详细综述,为TEN的进一步研究开发提供借鉴。

1 TEN作为药材远志的质量控制指标之一

TEN是远志中提取的一种皂苷类成分,为白色针状结晶,分子式 $C_{36}H_{56}O_{12}$ (图1),相对分子质量680.82 Da,溶于水、甲醇,密度 $(1.4\pm 0.1) g\cdot cm^{-3}$,沸点 $(853.6\pm 65.0) ^\circ C$ (760 mmHg, 1 mmHg ≈ 0.133 kPa),熔点 $201\sim 204 ^\circ C$,常用于远志及其炮制品的质量控制指标之一。TEN目前多被作为远志的质量控制指标,用于判别道地产区、采收时间、采收部位和炮制与否,以防止品种的混用。

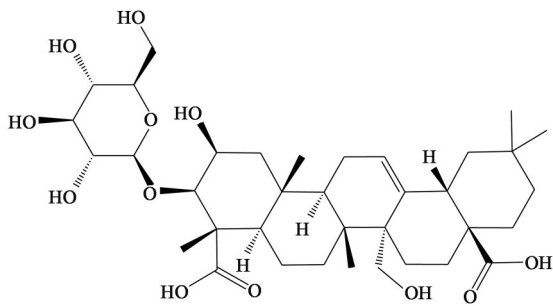


图1 TEN结构式

Fig. 1 Structure of TEN

1.1 作为药材基原产地标识 远志的产区广泛分布于全国大部分地区,其中山西、陕西产量大、质量优,TEN含量高^[7],被认为是道地产区。以包括TEN在内的5个主要成分为指标,张琳等^[8]分析甘肃、河北、河南、山东、陕西、山西6省20个产区的远志质量发现,TEN的质量分数在1.492%(河南洛阳)~

3.944%(陕西渭南),平均质量分数山西(3.170 0%)>陕西(2.956 3%)>甘肃(2.367 6%)>山东(2.113 0%)>河北(2.030 8%)>河南(1.868 0%)。

1.2 用于判别采收时间 《中华人民共和国药典》^[9]载远志“春、秋二季采挖”。《中华本草》^[10]载“栽种后第3、4年秋季反苗后或春季出苗前挖取根部”。研究表明,多年生的远志中TEN含量高于1年生,且春季TEN平均质量分数为3.87%,秋季3.65%次之,高于夏季3.34%和冬季3.25%,说明采收需要春秋两季采挖且以多年生为佳^[7,11]。

1.3 用于辨识采收部位 远志采挖取根后若去除木心晒干者称为“远志筒”,不去木心者称为“远志棍”或“远志根”。相同干燥方式下,TEN含量远志筒>根>木心^[12],且远志筒中TEN的含量是木心中的4~6倍^[13],另外,TEN在根中的含量明显高于茎和叶^[14]。

1.4 用于判定炮制方式 《得配本草》^[15]载生远志有“戟人咽喉”的不良反应,生品也会有胃肠刺激性,因此常用甘草(制远志)和蜂蜜(蜜远志)炮制后服用^[10]。炮制方式的不同,TEN的含量也有差别。制远志中TEN的含量最高,生品其次,略高于蜜远志^[16]。除TEN外,制远志中远志呋喃Ⅲ和3,6'-二芥子酰基蔗糖也高于生品^[17]。生品经炮制后服用毒性低的原因可能在于生品中的皂苷类成分水解生成了TEN、3,4,5三甲氧基肉桂酸和对甲氧基肉桂酸^[18]。

2 药理活性

目前尚未见TEN的临床研究报告,仅有基于AD与VaD动物和细胞模型的研究。TEN治疗痴呆的作用机制见图2。

2.1 TEN防治AD的研究 AD是一种神经退行性疾病,其特征是认知能力和日常功能的渐进性退化^[19]。其标志性的病理改变为 β 淀粉样蛋白($A\beta$)在大脑内神经元外沉积形成的老年斑和Tau蛋白异常磷酸化在神经元内形成的纤维缠结以及神经元的丢失导致的脑萎缩^[20]。早期症状包括近事遗忘、冷漠和抑郁;后期可发展为沟通、定向障碍,判断力、定向力下降,行为改变,最终出现语言、吞咽及行走困难。其发病机制尚未明确,主要有 $A\beta$ ^[21-22]、Tau蛋白^[23]、神经炎症^[24]、胆碱能^[25]、衰老和氧化应激^[26]等学说。

2.1.1 基于 $A\beta$ 学说 $A\beta$ 是 β 淀粉样前体蛋白

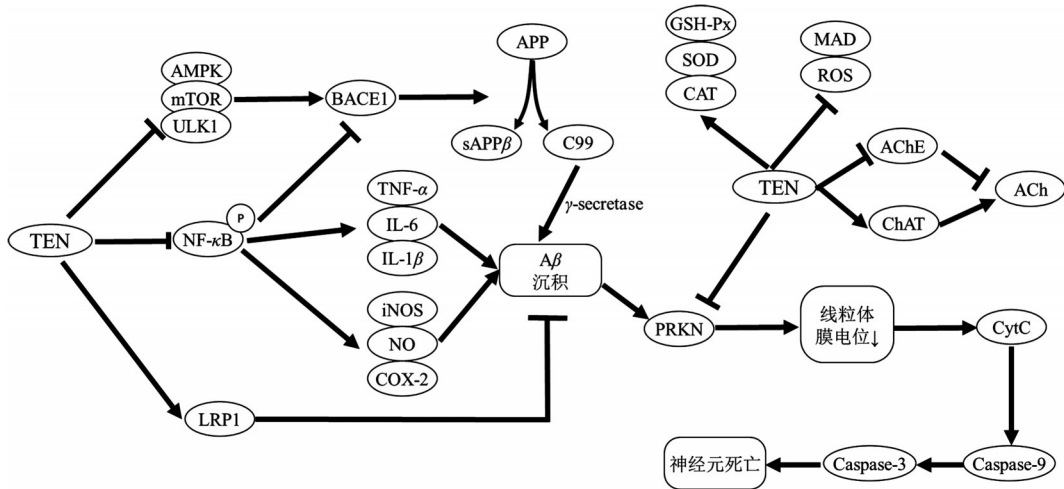


图2 TEN治疗痴呆的作用机制

Fig. 2 Anti-dementia mechanism of TEN

(APP)的水解产物。APP存在2种代谢途径,一种由 α -分泌酶切割产生可溶性sAPP α 和C83片段,后者进一步被 γ -分泌酶水解,不形成A β ;另一种由 β -分泌酶切割产生可溶性sAPP β 和C99片段,后者经 γ -分泌酶水解生成A β_{40} 和A β_{42} 2种异构体,两者迅速积聚在神经元周围,引发一系列的神经毒性反应。因而降低 β -、 γ -分泌酶活性有利于减少A β 的产生,减缓AD进展。

研究表明,TEN可以显著改善淀粉样前体蛋白/早老素1(APP/PS1)转基因小鼠^[27]、A β_{25-35} 侧脑室注射C57小鼠^[28]、海马注射A β_{40} 的SD大鼠^[29]的空间学习记忆能力,其对抗A β 损害学习记忆功能的机制一方面在于TEN可抑制 β -分泌酶1(BACE1)活性、降低A β_{40} 和A β_{42} 水平^[30],另一方面在于TEN通过提高脑、肝内低密度脂蛋白受体相关蛋白1(LRP1)含量,从而减少A β 的积累^[31]。另外,TEN还可抑制A β 引起的神经元凋亡、氧化应激和神经炎症。

神经元凋亡会导致大脑皮层和海马区神经元丢失从而引发痴呆,可分为外部死亡受体途径和内在线粒体途径。研究表明,50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 和100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的TEN可以逆转A β_{25-35} 诱导的SH-SY5Y细胞的活力下降^[27,30]。50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的TEN可以抑制胱天蛋白酶(Caspase)-3、Caspase-9的激活和parkin RBR E₃泛素蛋白连接酶基因(PRKN)的表达来保护SH-SY5Y细胞免受A β_{25-35} 诱导的凋亡和线粒体膜电位的丧失^[27]。

在机体正常代谢过程中,氧自由基的产生与清除处于动态平衡。活性氧(ROS)的过度产生和积累会导致生物功能的氧化损伤。研究表明

50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的TEN减少ROS、丙二醛(MDA)的产生,增加超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)和过氧化氢酶(CAT)的活性,提高A β_{25-35} 诱导的SH-SY5Y细胞抗氧化应激能力,发挥神经保护作用^[32]。

研究表明神经炎症参与了AD的发病机制^[24]。5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 和10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的TEN可以逆转暴露于A β_{42} 的BV2细胞培养基诱导的SH-SY5Y细胞活力下降^[33]。研究表明TEN可通过下调核转录因子- κB (NF- κB)信号通路,降低肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)等炎症因子和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、一氧化氮(NO)、环氧合酶-2(COX-2)等氧化应激产物,从而保护SH-SY5Y细胞免受A β_{42} 寡聚体诱导的BV2细胞介导的炎症和氧化应激的影响^[33]。另外,TEN还可通过调节腺苷酸激活蛋白激酶(AMPK)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)/UNC-51样蛋白激酶(ULK1)途径介导的自噬来降低A β_{25-35} 诱导的细胞炎症^[30]。

2.1.2 基于衰老学说 衰老是伴随增龄而缓慢出现、以生理功能的衰退为特征的生物学过程,是痴呆患者神经退化的主要危险因素^[34]。基因组不稳定、端粒磨损、表观遗传改变、蛋白稳态丧失、营养传感失调、线粒体功能障碍、细胞衰老、干细胞耗竭和细胞间通讯改变被认为是衰老的标志,这些过程也可能在多种神经退行性疾病中起关键作用^[35-37]。

TEN可增强自然衰老的老鼠小鼠^[38]、腹腔注射东莨菪碱致衰老小鼠^[38]、腹腔注射30%乙醇致衰老模型小鼠^[38]的被动回避反应能力,改善腹腔注射亚硝酸钠致衰老模型小鼠^[38]、AlCl₃联合D-半乳糖致

衰老模型小鼠^[39]的空间学习记忆能力,机制可能与TEN抑制乙酰胆碱酯酶(AChE)、增强胆碱乙酰转移酶(ChAT)活性、提高突触内乙酰胆碱(ACh)浓度、提高海马胆碱能系统功能,增强GSH-Px、SOD酶活力、降低MDA含量,明显减轻氧化应激,减少脑组织A β_{42} 表达及上调sAPP α 浓度有关^[39]。

2.2 TEN防治VaD的研究 VaD是一种表型异质性的脑疾病,是AD之后第二常见亚型^[40]。其血

管病变影响了脑循环和灌注,发生缺血、水肿、出血等状况,进而造成脑部神经元损伤,认知功能障碍^[41]。其机制的认知尚不完全清楚,主要与氧化应激^[42-43]、炎症反应^[43]、胆碱能系统障碍^[44]等因素有关。研究发现,TEN可改善双侧颈总动脉反复缺血再灌注VaD模型小鼠的空间学习记忆能力,提高ChAT蛋白表达水平。TEN防治痴呆的药效学研究总结见表1。

表1 TEN防治痴呆的药效学研究

Table 1 Study on pharmacodynamics of TEN in prevention and treatment of dementia

模型	学习记忆能力 评价方法	剂量 /mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	阳性药	给药时长	行为学指标变化			参考文献	
					时期	指标	有效剂量 /mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹		
海马注射A β_{25-35} 的雄性C57小鼠	Morris水迷宫	3、9	加兰他敏	9 d	学习期	逃避潜伏期	3、9	↓	[28]
					测试期	逃避潜伏期	3、9	↓	
						游泳总距离	3、9	↓	
						目标象限停留时间	3、9	↑	
	穿梭箱实验	测试期	进入暗室的潜伏期	9	↑				
			错误次数	3、9	↓				
海马注射A β_{1-40} 诱导的SD大鼠	Morris水迷宫	16、32、64	无	28 d	测试期	逃避潜伏期	32、64	↓	[29]
4月龄雌性APP/PS1转基因小鼠	Morris水迷宫	20、40、80	无	3个月	学习期	逃避潜伏期	40、80	↓	[27]
					测试期	逃避潜伏期	40、80	↓	
						穿环次数	40、80	↑	
						目标象限停留时间	40	↑	
雄性22~24月龄昆明种小鼠	Y迷宫	20、40、80	无	15 d	测试期	潜伏期	40、80	↓	[38]
						错误次数	40、80	↓	
	跳台实验				测试期	潜伏期	80	↑	
						错误次数	40、80	↓	
腹腔注射东莨菪碱的昆明种小鼠	跳台实验				测试期	潜伏期	40	↑	[38]
						错误次数	40、80	↓	
					测试期	潜伏期	20、40、80	↑	[38]
						错误次数	20、40、80	↓	
					测试期	潜伏期	80	↑	[38]
						错误次数	80	↓	
					测试期	潜伏期	80	↑	[38]
灌胃AlCl ₃ 并伴随皮下注射D-半乳糖的10月龄昆明种小鼠	Morris水迷宫	15	盐酸多奈派齐	3个月	学习期	逃避潜伏期	15	↓	[39]
					测试期	逃避潜伏期	15	↓	
						目标象限停留时间	15	↑	
双侧颈总动脉反复缺血再灌注B6雄性小鼠	Morris水迷宫	10	无	28 d	测试期	逃避潜伏期	10	↓	[45]
						穿环次数	10	↑	

注: ↓,减少; ↑,增加

3 药代动力学

TEN具有防治痴呆的潜在作用,其在体内的吸收^[46-49]、分布^[46,50]、代谢、排泄特性,尤其是其能否透

过血脑屏障对于其成药性至关重要,其药代动力学研究。

3.1 吸收 基于正常SD大鼠,采用色谱-质谱联用

技术检测 TEN 的含量,灌胃 $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的 TEN 的结果发现,口服约 28 min 时 TEN 出现浓度峰值,为 $(12.55\pm 3.43) \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 、半衰期为 $(1.80\pm 0.39) \text{ h}$,平均滞留时间为 $(2.19\pm 0.49) \text{ h}$,绝对生物利用度为 $(0.83\pm 0.28)\%$,这可能与其相对分子质量较大、氢键能力强、脂溶性较差有关^[46]。给予 SD 大鼠腹腔注射 $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的 TEN,半衰期为 $(1.41\pm 0.54) \text{ h}$,平均滞留时间为 $(0.57\pm 0.12) \text{ h}$,在血浆和所有组织中会迅速消除且在血浆中超过 12 h 后无法检测到^[46]。

基于正常 SD 大鼠,采用色谱-质谱联用技术检测 TEN 的含量,灌胃 $100 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的远志皂苷水解物(相当于 $15 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的 TEN)的结果发现^[47],口服后约 24 min 时 TEN 出现浓度峰值,为 $(0.4\pm 0.1) \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 、半衰期为 $(4.8\pm 1.6) \text{ h}$,口服利用度约 2.0%,静脉给药 $20 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的远志皂苷水解物(相当于 $3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的 TEN)的结果发现, TEN 的半衰期分别为 $(2.0\pm 0.3) \text{ h}$,其结果与 MA 等^[46]研究相差较大,可能是由于大多数皂苷分子中含有 TEN 母核,在体内代谢过程中,部分皂苷分子中的酯键水解,生成次级苷 TEN^[48],因此减缓了 TEN 的半衰期。

基于正常 SD 大鼠和 AD 模型大鼠(腹腔注射 D-半乳糖联合海马注射 $\text{A}\beta_{25-35}$),采用色谱-质谱联用技术检测 TEN 的含量,灌胃开心散(人参 30 g、茯苓 30 g、远志 20 g、石菖蒲 20 g)的结果发现,正常 SD 大鼠口服后约 23 min 时 TEN 出现浓度峰值,为 $133.9 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,血药浓度时间下的总面积($\text{AUC}_{0-\infty}$)为 $365.7 \text{ ng}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$,AD 模型组大鼠口服后约 13 min 时 TEN 出现浓度峰值,为 $144.0 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ 为 $692.2 \text{ ng}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。AD 模型组的达峰时间(T_{max})显著低于正常组, $\text{AUC}_{0-\infty}$ 显著高于正常组,更短的 T_{max} 和更高的 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 值可能意味着 TEN 对于治疗 AD 是重要的^[49]。另外, TEN 在血浆浓度-时间曲线中存在双峰现象,且在 48 h 内都能检测到,而在 MA 等^[46]研究中却没有这种现象,这提示代谢过程中可能存在其他皂苷类成分转化为 TEN 的过程。

3.2 分布 采用反相色谱-质谱联用技术检测腹腔注射 TEN 的 SD 大鼠心、肝、脾、肺、肾和大脑中 TEN 的含量,发现 TEN 主要分布于肝脏和肾脏,在心、脾、肺也有分布^[46]。在单次静脉给药后的 5 min,检测到脑组织匀浆中 TEN 的浓度为 $59 \text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$ 左右,表明少量药物可渗透到脑组织,提示 TEN 可能透过血脑屏障^[46]。但是由于其研究选取的脑组织匀浆而非脑脊液,结果可能存在假阳性,它可能只存在于构成血脑屏障的星形胶质细胞或血管内皮细

胞中^[51]。

给予 SD 大鼠腹腔注射远志皂苷水解物,采用脑微透析探针技术收集含药脑脊液,采用色谱-质谱联用技术检测 TEN 的含量发现,约 42 min 时出现浓度峰值,为 $0.25 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 左右,半衰期为 2.4 h,可以透过血脑屏障,透过率为 4.99%^[50]。

综上, TEN 可以迅速吸收入血,主要分布于肝脏和肾脏且可以透过血脑屏障。但是也会在体内迅速消除,由于其较大的分子量和较差的脂溶性,存在口服吸收利用度和血脑屏障透过率低等问题。目前尚未有关于 TEN 的代谢与排泄等方面的研究,也缺乏提高生物利用度的新剂型研究。TEN 的药代动力学研究总结见表 2。

4 毒理

目前没有动物口服或注射 TEN 的急性、亚慢性和长期毒性的报道,仅有 TEN 的细胞增殖抑制和远志单味药的毒性报道。

研究表明, $0.5\sim 2.0 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 TEN 对 COS 细胞系无乳酸脱氢酶抑制作用^[52], $0\sim 10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 TEN 不会影响 BV2 细胞系的细胞存活率^[33]。

自古以来就有远志“伤中”的记载,有研究表明远志对胃肠功能有明显的抑制作用^[53],给予 SD 大鼠 $4.16 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的远志醇提液灌胃 15 d 后,可使其胃泌素、胃动素、P 物质水平降低、血管活性肠肽和生长抑素水平升高,且总皂苷含量越高,半数致死浓度(LD_{50})越低,毒性越大^[54]。

但也有研究表明远志根乙醇提取物对大鼠和狗都没有急性或亚慢性毒性^[55],给予 SD 大鼠灌胃 $2 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的远志根乙醇提取物,15 d 的急性毒性实验结果显示,雄鼠在给药 1 d 和 7 d 后、雌鼠在给药 1 d 后,体质量显著低于未服用远志根乙醇提取物的对照组。仅 1 只雌性大鼠在灌胃后 1 d 出现毛发生长和活动减少,并在当天死亡,但没有显示与实验物质相关的特定毒性的证据^[55]。

SHIN 等^[55]分别给予宾利犬 $1 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 和 $2 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的远志根乙醇提取物,15 d 的急性毒性实验结果显示,绝大多数宾利犬(7/8)在 15 d 内都出现了不同程度的呕吐现象,体质量与对照组相比没有明显的差异。在一名雄性犬中观察到十二指肠黏膜出血和右肺小叶暗红色变色,其他无异常。

给予 SD 大鼠灌胃 360、600、1 000 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的远志根乙醇提取物,90 d 的亚慢性毒性实验结果显示,在第 50 天和第 67 天分别有 1 只大鼠死亡,除了轻微的抓伤、结痂、结疤和牙齿脱落外,死亡大鼠的临床

表2 TEN的药代动力学研究

Table 2 Study on pharmacokinetics of TEN

药物	动物	方式	剂量 /g·kg ⁻¹	T _{max} /min	C _{max} /μg·L ⁻¹	t _{1/2} /h	AUC _{0-∞}	CL /L·(h·kg) ⁻¹	MRT /h	透过率 /%	参考 文献
TEN	SD大鼠	ig	0.002	27.6±24.0	12.55±3.43	1.4±0.5 (22.1±7.3)	ng·h·mL ⁻¹	101.2±43.3	2.19±0.49	0.83±0.28	[46]
TEN	SD大鼠	ip	0.002			1.8±0.4 (2 487.5±652.9)	ng·h·mL ⁻¹	0.9±0.2	0.57±0.12		[46]
远志皂苷水解物	SD大鼠	ig	0.015*	24.0±21.6	400.0±100.0	4.8±1.6 (66.8±14.1)	μg·min·mL ⁻¹	13.9±3.0			[47]
远志皂苷水解物	SD大鼠	ip	0.003*			2.0±0.3 (662.0±214.5)	μg·min·mL ⁻¹	0.3±0.1		2	[47]
开心散	SD大鼠	ig	10	23.4±5.4	133.9±25.3	10.1±7.1 (365.7±125.4)	ng·h·mL ⁻¹				[49]
开心散	D-半乳糖联合海马注射 Aβ ₂₅₋₃₅ 模型大鼠	ip	10	13.2±4.8	144.0±56.0	4.0±2.9 (692.2±322.7)	ng·h·mL ⁻¹				[49]
远志皂苷水解物	SD大鼠	ip	0.003*	42.0±26.8	250±50	2.4±1.0 (0.53±0.32)	ng·h·mL ⁻¹	0.34±0.18		4.99	[50]

注: ig. 灌胃; ip. 腹腔注射; *. 根据得率计算的TEN的剂量; C_{max}. 达峰浓度; t_{1/2}. 半衰期; CL. 清除率; MRT. 平均驻留时间

症状、体质量变化、食物和水消耗量、尸检结果和组织病理学结果并未表明试验物质有任何毒性^[55]。

TEN作为远志中一个重要的潜在活性成分,其不良反应有待进一步深入研究。

5 结语

TEN是开窍益智的中药远志的主要活性成分,具有降低Aβ的产生、增强胆碱能系统功能、抗炎、抗氧化、抗凋亡等活性,可以被迅速吸收入血和透过血脑屏障,具有良好的应用前景和临床治疗潜力。但是目前TEN的研究存在一些问题和局限,比如对TEN治疗痴呆的机制不深入,尚未发现TEN治疗痴呆的潜在靶点。关于其体内代谢研究相对较少,其体内的代谢途径和产物尚未明确,且存在口服吸收利用度和血脑屏障透过率低等问题。因此,提高其生物利用度及在靶器官的积累显得尤为重要。近年来纳米靶向技术的出现,既解决了传统制剂不能靶向给药、疗效差等问题,也提高了患者用药的安全性^[56]。所以积极开发合适的纳米给药系统,一方面增加血管和血脑屏障的通透性,另一方面使药物在脑区富集,以实现针对痴呆的靶向给药系统,从而达到更高的载药量和受控的药物递送。另外,由于纳米给药对药物的富集,可能使TEN毒性增强,因此动物或人口服或注射TEN后急性、亚慢性和长期毒性研究至关重要,以评估TEN在高浓度下的安全性。本文在化学、药理、药代动力和毒理对TEN的进行总结,以期为基础研究和临床提供有益参考。

[参考文献]

- [1] TSANG G, XIE X, ZHOU S M. Harnessing the power of machine learning in dementia informatics research: issues, opportunities, and challenges [J]. IEEE Rev Biomed Eng, 2020, 13: 113-129.
- [2] NAKAGAWA R, OHNISHI T, KOBAYASHI H, et al. Long-term effect of galantamine on cognitive function in patients with Alzheimer's disease versus a simulated disease trajectory: An observational study in the clinical setting [J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2017, 13: 1115-1124.
- [3] SHARMA K. Cholinesterase inhibitors as Alzheimer's therapeutics (Review) [J]. Mol Med Rep, 2019, 20 (2): 1479-1487.
- [4] WANG X, LI M, CAO Y, et al. Tenuigenin inhibits LPS-induced inflammatory responses in microglia via activating the Nrf2-mediated HO-1 signaling pathway [J]. Eur J Pharmacol, 2017, 809: 196-202.
- [5] DENG X, ZHAO S, LIU X, et al. Polygala tenuifolia: A source for anti-Alzheimer's disease drugs [J]. Pharm Biol, 2020, 58(1): 410-416.
- [6] 李珩玉, 王晓龙, 齐冬梅, 等. 七福饮化学成分研究进展 [J]. 国际药学研究杂志, 2019, 46(12): 885-898.
- [7] 刘艳芳, 姜勇, 屠鹏飞. 不同来源远志药材有效成分的定量分析 [J]. 中国药学杂志, 2011, 46(24): 1879-1883.
- [8] 张琳, 杨冰月, 王晶, 等. 不同产地野生远志中5种主要成分的含量测定及质量分析 [J]. 中草药, 2020, 51 (6): 1609-1616.
- [9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 163-165.

- [10] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草[M]. 上海:上海科学技术出版社,2011:63.
- [11] 李军,董晓兵,姜勇,等. HPLC法测定远志中总皂苷的含量[J]. 药物分析杂志,2007,27(9):1329-1332.
- [12] 彭亮,杨冰月,程虎印,等. 不同干燥方法对远志筒及根中主要化学成分的影响[J]. 中草药,2018,49(21):5010-5017.
- [13] 刘艳芳,彭东艳,杨晓娟,等. 去心与不去心远志药材的化学成分和药效学比较研究[J]. 中国药学杂志,2012,47(24):1975-1979.
- [14] 马晓芳. 远志 HMGR、CHS 基因的克隆与表达研究[D]. 宁夏:宁夏医科大学,2019.
- [15] 严西亭,施澹宁,洪缉庵同纂. 得配本草[M]. 上海:上海科学技术出版社,1958:36.
- [16] 王雪洁,李震宇,薛水玉,等. 基于植物代谢组学技术的远志不同炮制品质量控制研究[J]. 中草药,2012,43(9):1727-1736.
- [17] 李鸿飞,刘飞,刘兆龙. 2种炮制工艺对远志化学成分的影响[J]. 新疆医科大学学报,2019,42(8):1068-1072.
- [18] 孟艳,吴鹏,张学兰,等. 高效液相色谱-飞行时间质谱法快速鉴定远志生、制饮片的化学成分[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(20):17-20.
- [19] XIANG J, YANG F, ZHU W, et al. Bilobalide inhibits inflammation and promotes the expression of A β degrading enzymes in astrocytes to rescue neuronal deficiency in AD models[J]. Transl Psychiatry, 2021, 11(1):542.
- [20] KOZLOV S, AFONIN A, EVSYUKOV I, et al. Alzheimer's disease: As it was in the beginning [J]. Rev Neurosci, 2017,28(8):825-843.
- [21] TIWARI S, ATLURI V, KAUSHIK A, et al. Alzheimer's disease: Pathogenesis, diagnostics, and therapeutics [J]. Int J Nanomedicine, 2019, 14: 5541-5554.
- [22] WANG J, GU B J, MASTERS C L, et al. A systemic view of Alzheimer disease - insights from amyloid-beta metabolism beyond the brain [J]. Nat Rev Neurol, 2017,13(10):612-623.
- [23] QI Y, GUO L, JIANG Y, et al. Brain delivery of quercetin-loaded exosomes improved cognitive function in AD mice by inhibiting phosphorylated tau-mediated neurofibrillary tangles[J]. Drug Deliv, 2020, 27(1):745-755.
- [24] OZBEN T, OZBEN S. Neuro-inflammation and anti-inflammatory treatment options for Alzheimer's disease [J]. Clin Biochem, 2019, 72: 87-89.
- [25] HAMPEL H, MESULAM M M, CUELLO A C, et al. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease [J]. Brain, 2018, 141(7):1917-1933.
- [26] NUNOMURA A, PERRY G. RNA and oxidative stress in Alzheimer's disease: Focus on microRNAs [J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020:2638130.
- [27] WANG L, JIN G F, YU H H, et al. Protective effects of tenuifolin isolated from *Polygala tenuifolia* Willd roots on neuronal apoptosis and learning and memory deficits in mice with Alzheimer's disease [J]. Food Funct, 2019, 10(11):7453-7460.
- [28] LIU Y M, LI Z Y, HU H, et al. Tenuifolin, a secondary saponin from hydrolysates of polygalasaponins, counteracts the neurotoxicity induced by Abeta25-35 peptides *in vitro* and *in vivo* [J]. Pharmacol Biochem Behav, 2015, 128: 14-22.
- [29] 倪杰,房宇,胡燕,等. 细叶远志皂苷对阿尔茨海默病大鼠海马低度脂蛋白受体相关蛋白1水平的影响[J]. 解剖学报,2016,47(6):744-749.
- [30] WANG L, JIN G, YU H, et al. Protective effect of tenuifolin against Alzheimer's disease [J]. Neurosci Lett, 2019, 705: 195-201.
- [31] HE Y, RUGANZU J B, JIN H, et al. LRP1 knockdown aggravates Abeta1-42-stimulated microglial and astrocytic neuroinflammatory responses by modulating TLR4/NF-kappaB/MAPKs signaling pathways [J]. Exp Cell Res, 2020, 394(2):112166.
- [32] 王琳,金桂芳,余河汉,等. 细叶远志皂苷在 A β_{23-35} 诱导 SH-SY5Y 细胞氧化损伤中的作用及机制研究[J]. 天然产物研究与开发,2019,31(9):1537-1542.
- [33] CHEN S, JIA J. Tenuifolin attenuates amyloid-beta42-induced neuroinflammation in microglia through the NF-kappaB signaling pathway [J]. J Alzheimers Dis, 2020, 76(1):195-205.
- [34] SENGOKU R. Aging and Alzheimer's disease pathology [J]. Neuropathology, 2020, 40(1):22-29.
- [35] SAEZ-ATIENZAR S, MASLIAH E. Cellular senescence and Alzheimer disease: The egg and the chicken scenario [J]. Nat Rev Neurosci, 2020, 21(8):433-444.
- [36] GABANDE-RODRIGUEZ E, KEANE L, CAPASSO M. Microglial phagocytosis in aging and Alzheimer's disease [J]. J Neurosci Res, 2020, 98(2):284-298.
- [37] MECOCCHI P, BOCCARDI V, CECCHETTI R, et al. A long journey into aging, brain aging, and Alzheimer's disease following the oxidative stress tracks [J]. J Alzheimers Dis, 2018, 62(3):1319-1335.
- [38] ZHANG H, HAN T, ZHANG L, et al. Effects of

- tenuifolin extracted from radix polygalae on learning and memory: a behavioral and biochemical study on aged and amnesic mice[J]. *Phytomedicine*, 2008, 15(8):587-594.
- [39] 王立琴,朱树贞,李德梅. 细叶远志皂苷对痴呆小鼠认知功能的影响及其机制研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(23):3710-3713.
- [40] WOLTERS F J, IKRAM M A. Epidemiology of vascular dementia[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(8):1542-1549.
- [41] KALARIA R N. The pathology and pathophysiology of vascular dementia[J]. *Neuropharmacology*, 2018, 134(Pt B):226-239.
- [42] VENKAT P, CHOPP M, CHEN J. Models and mechanisms of vascular dementia[J]. *Exp Neurol*, 2015, 272:97-108.
- [43] DU S Q, WANG X R, ZHU W, et al. Acupuncture inhibits TXNIP-associated oxidative stress and inflammation to attenuate cognitive impairment in vascular dementia rats[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2018, 24(1):39-46.
- [44] SOHN E, KIM Y J, LIM H S, et al. Hwangryunhaedok-Tang exerts neuropreventive effect on memory impairment by reducing cholinergic system dysfunction and inflammatory response in a vascular dementia rat model[J]. *Molecules*, 2019, 24(2):343.
- [45] 吴桓宇,蒋辉,姜亚军. 细叶远志皂苷调控胆碱能神经环路改善血管性痴呆小鼠认知功能障碍的研究[J]. *临床和实验医学杂志* 2018, 17(16):1695-1699.
- [46] MA B, LI X, LI J, et al. Quantitative analysis of tenuifolin concentrations in rat plasma and tissue using LCMS/MS: application to pharmacokinetic and tissue distribution study[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2014, 88:191-200.
- [47] WANG Q, XIAO B X, PAN R L, et al. An LC-MS/MS method for simultaneous determination of three *Polygala* saponin hydrolysates in rat plasma and its application to a pharmacokinetic study [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 169:401-406.
- [48] 梁晓,张学兰,李慧芬,等. 甘草汁蒸制远志对远志皂苷B和细叶远志皂苷含有量的影响[J]. *中成药*, 2015, 37(4):824-827.
- [49] WANG X, ZHANG Y, NIU H, et al. Ultra-fast liquid chromatography with tandem mass spectrometry determination of eight bioactive components of Kai-Xin-San in rat plasma and its application to a comparative pharmacokinetic study in normal and Alzheimer's disease rats[J]. *J Sep Sci*, 2017, 40(10):2131-2140.
- [50] 王倩. 远志皂苷水解物的药代动力学研究[D]. 北京:北京协和医学院, 2012.
- [51] YAMAZAKI Y, KANEKIYO T. Blood-brain barrier dysfunction and the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(9):1965.
- [52] LV J, JIA H, JIANG Y, et al. Tenuifolin, an extract derived from tenuigenin, inhibits amyloid-beta secretion *in vitro* [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2009, 196(4):419-425.
- [53] CUI Y, ZHAO X, TANG Y, et al. Comparative study on the chemical components and gastrointestinal function on rats of the raw product and licorice-simmered product of *Polygala tenuifolia* [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021:8855536.
- [54] 官仕杰,闫小平,林敬开,等. 远志不同炮制品的急性毒性比较研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2012, 32(3):398-401.
- [55] SHIN K Y, WON B Y, HA H J, et al. Preclinical safety of the root extract of *Polygala tenuifolia* willdenow in sprague-dawley rats and beagle dogs [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014:570134.
- [56] FUKUTA T, ISHII T, ASAI T, et al. Applications of liposomal drug delivery systems to develop neuroprotective agents for the treatment of ischemic stroke[J]. *Biol Pharm Bull*, 2019, 42(3):319-326.

[责任编辑 周冰冰]