

裸燕麦麸皮对阿尔兹海默症的预防作用及其机制

邓欣¹ 陈书娴¹ 曾旭¹ 郭思妍¹ 唐顺胜²

(1.长沙医学院 湖南 长沙 410219)

(2.广东黄埔卫生职业技术学校 广东 广州 510720)

【摘要】目的：探讨裸燕麦麸皮对阿尔兹海默症的预防作用及其机制。方法：将建模后阿尔兹海默症小鼠分为试验组和对照组，检测两组小鼠 Morris 水迷宫实验、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、Tau、A β 1-42 蛋白的含量。结果：试验组小鼠逃避潜伏期显著长于对照组小鼠，总路程显著少于对照组小鼠，第一次穿越目标区域时间显著短于对照组小鼠，中心区域和中环区域显著高于对照组小鼠 ($P < 0.05$)；试验组小鼠 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、Tau Protein、A β 1-42 含量显著低于对照组小鼠 ($P < 0.05$)。结论：裸燕麦麸皮能一定程度缓解 AD 患者 A β 1-42 的沉积，增加 A β 1-42 的清除，抑制炎症细胞因子分泌，抑制炎症反应。可能减轻 Tau 蛋白磷酸化，从而缓解 AD 的病程进展，改善认知。

【关键词】阿尔兹海默症；裸燕麦麸皮；炎症因子

Preventive effect and mechanism of naked oat bran on Alzheimer's disease

Xin Deng¹ Shuxian Chen¹ Xu Zeng¹ Siyan Guo¹ Shunsheng Tang²

(1.Changsha Medical university, Changsha,Hunan,410219)

(2.Guangdong Huangpu Health Vocational and Technical School, Guangzhou,Guangdong,510720)

[Abstract]Objective: To investigate the preventive effect of naked oat bran on Alzheimer's disease and its mechanism.Methods: Alzheimer's disease mice were divided into experimental group and control group, and the Morris water maze test, IL-1 β , IL-6, TNF- α , Tau and A β 1-42 contents were compared between the two groups.Result: The escape latency of the experimental group was significantly longer than that of the control group, the total distance was significantly less than that of the control group, the first time to cross the target area was significantly shorter than that of the control group, and the central area and central area were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). The contents of IL-1 β , IL-6, TNF- α , Tau Protein and A β 1-42 in experimental group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$).Conclusions: Naked oat bran can alleviate the deposition of A β 1-42, increase the clearance of A β 1-42 and inhibit the inflammatory response. May reduce Tau phosphorylation.

[Keywords]Alzheimer's disease; Naked oat bran; Inflammatory cytokines

阿尔兹海默症 (Alzheimer's disease, AD), 是一种进行性发展的神经系统退行性疾病, 是老年痴呆最常见的一种类型。主要临床表现为记忆力减退、认知功能障碍、社交障碍等^[1]。据世界卫生组织报道, 全世界 5000 万人患有阿尔兹海默症或其他类型的痴呆症, 预计 2050 年将增加至 1 亿 5200 万人的痴呆症患者, 其中大约 60-70% 为阿尔茨海默病患者, 成为继心脑血管疾病和恶性肿瘤之后, 又一威胁人类健康的杀手, 对于阿尔兹海默症的预防显的尤为重要^[2-3]。裸燕麦是世界公认营养价值很高的粮种之一, 其富含不饱和脂肪酸、膳食纤维、维生素、抗氧化物等营养成分^[4]。燕麦麸皮中富含多酚类物质, 燕麦中的多酚类化合物主要包括简单的酚类 (如各种酚酸)、黄酮类和葱酰胺类化合物, 其中葱酰胺类化合物是燕麦中特有抗氧化成分^[5]。目前在燕麦中发现含量最高的葱酰胺是阿魏酸、P- 香豆酸和咖啡酚等简单的酚类与 5- 羟基邻氨基苯甲酸通过酰胺键连接而成的物质, 简称 2f、2p

和 2c。同时裸燕麦中的麸皮可以选择性地刺激益生菌的生长和活力, 其可在肠道内被厌氧菌分解代谢, 产生短链脂肪酸 (SCFA) 和丁酸^[6]。

1 对象与方法

1.1 研究动物:

2022 年 3 月 - 6 月期间, 对 50 只昆明种小白鼠进行对照实验研究。雄性, 体重 30 ~ 35 g, 由湖南省动物实验中心提供 (SPF 级), 饲养在恒湿 (55 \pm 5%), 温度 (22 \pm 2 $^{\circ}$ C) 的环境中, 保持昼夜节律, 动物自由摄食和饮水。

1.2 主要仪器

DZF-6050 型真空干燥箱 (上海博迅实业有限公司); JYD-650L 超声波细胞粉碎机 (上海将来实验设备有限公司); UV-2000 紫外可见分光光度计 (上海元析仪器有限公司); N-1000S-WA 旋转蒸发仪 (日本 EYELA); 血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平测定试剂盒 (MBI 公司); Tau 蛋白水平测定试剂盒 (瑞士

Bachem 公司)。

1.3 造模方法

小鼠适应性饲养五天后, 进行给药, 给药第 11 天开始行为学检测。检测期间, 在实验前 60min 给药, 实验前 30min 腹腔注射东莨菪碱进行造模。造模效果评定综合参照 Morris 水迷宫实验、旷场实验、跳台实验、Y 迷宫实验进行评估。

1.4 试剂制作方法

参照《燕麦多酚纯化、发芽燕麦不同组分的多酚分布及抗氧化活性》方法制备裸燕麦麸皮。具体操作如下: 称取一定质量的燕麦麸皮粉, 加入 8 倍质量的浓度为 60% 的乙醇, 在 40 °C 下浸提 2h(期间多次搅拌), 过滤, 加入 7 倍质量的浓度为 60% 的乙醇重复提取 1 次, 合并 2 次滤液, 真空浓缩除去回收乙醇。浓缩液加 1/3 体积的石油醚萃取 3 次, 分离水相, 真空浓缩至一定浓度得多粗提液。粗提液上 AB-8 大孔树脂后先用纯净水洗至无糖, 再用浓度为 70% 的乙醇洗脱

至洗脱液无色, 收集洗脱液于 50 °C 下真空浓缩至一定体积, 用 2 mol/L 盐酸将浓缩液调 pH 至 2, 加入 1/3 体积的乙酸乙酯萃取 3 次, 收集乙酸乙酯层, 回收有机溶剂, 冷冻干燥获得。

1.5 小鼠分组与给药

将小鼠随机分成对照组和试验组, 其具体干预措施如下: 试验组小鼠每天灌胃量 80mg/kg 裸燕麦麸皮, 对照组小鼠每天灌胃等量的生理盐水, 频率均为 1 次/d。

1.6 调查内容

干预结束时记录小鼠体重, 同时对两组小鼠同时进行 Morris 水迷宫实验。抽取血液进行血清中 IL-

1 β 、IL-6、TNF- α 、Tau 蛋白、A β 1-42 蛋白的含量检测。

1.7 统计分析

所得数据利用 SPSS20.0 统计学软件处理, 对计量数据变量进行正态性和方差齐性检验, 数据采用均数 \pm 标准差 ($x \pm s$) 表示, 组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组小鼠定位航行实验及空间探索实验情况比较

对照组小鼠体重 (33.68 ± 0.98) g、试验组 (33.27 ± 0.87) g, 试验组小鼠逃避潜伏期显著长于对照组小鼠, 总路程显著少于对照组小鼠, 第一次穿越目标区域时间显著短于对照组小鼠, 中心区域和中环区域显著高于对照组小鼠 ($P < 0.05$)。具体见表 1。

2.2 两组小鼠相关特征生化指标含量的比较

两组小鼠相关特征生化指标含量的比较, 试验组小鼠 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、Tau Protein、A β 1-42 含量显著低于对照组小鼠 ($P < 0.05$)。具体见表 2。

3 讨论

阿尔兹海默症是全球痴呆最常见的类型, 约占痴呆症主要原因的 70%, 全球约有 4000 万人患有 AD, 并且 AD 的患病率逐年上涨。AD 患者自身承受着巨大的痛苦, 此外, 对于家庭和社会都造成了巨大的经济负担^[7]。燕麦麸皮是燕麦加工与食用中的副产品, 其产量大, 但目前绝大部分仅用于饲料。燕麦中的 β -葡聚糖主要分布于亚糊粉层中, 经过碾磨加工在富集于麸皮。燕麦麸皮中的 β -葡聚糖含量是谷物中最丰富的, 因而燕麦纤维被誉为“贵族膳食纤维”^[8]。燕麦脂肪酸含量高且质量优, 主要分布在燕麦麸皮和胚

表 1 两组小鼠体重、定位航行实验及空间探索实验情况比较

组别	逃避潜伏期(s)	总路程(cm)	第一次穿越目标区域时间(s)	中心区域(%)	中环区域(%)
对照组(n=25)	10.24 \pm 2.08	1582.54 \pm 241.05	68.62 \pm 10.41	2.04 \pm 0.24	19.52 \pm 2.35
试验组(n=25)	17.52 \pm 3.27	521.69 \pm 76.37	23.52 \pm 6.38	3.35 \pm 0.52	22.85 \pm 3.67
t	9.392	20.977	18.469	11.436	3.826
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 两组小鼠相关特征生化指标含量的比较

组别	IL-1 β (ng/L)	IL-6(ng/L)	TNF- α (mg/mL)	Tau Protein(ng/L)	A β 1-42(ng/L)
对照组(n=25)	33.80 \pm 3.96	128.52 \pm 7.42	5.24 \pm 0.60	220.58 \pm 7.36	215.63 \pm 10.14
试验组(n=25)	29.52 \pm 3.24	106.33 \pm 5.29	4.71 \pm 0.39	203.19 \pm 6.41	195.02 \pm 7.41
t	4.182	12.175	3.703	8.908	8.205
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

乳中, 含量高达 90%, 不饱和脂肪酸含量超过 80%。其中亚油酸是人体的必需脂肪酸, 它具有维持人体正常新陈代谢活动, 降低胆固醇的重要作用, 同时燕麦麸皮中的多种酶类物质, 具有抗衰老, 抗疲劳的功效^[9]。燕麦麸皮除抗菌、抗炎、降糖、降脂、抗氧化、抗抑郁等作用之外, 研究发现对治疗阿尔兹海默症有重要作用, 能显著的改善大/小鼠记忆力。本研究中通过 Morris 水迷宫实验发现, 燕麦麸皮能一定程度的改善阿尔兹海默症小鼠逃避潜伏期、中环区域比例、游泳距离等指标。目前认为 β -淀粉样蛋白 (A β) 沉积是 AD 患者最典型的病理生理改变, 其诱导的炎症反应 (主要为 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 炎症因子分泌增多) 也可能是 AD 发病及发展的重要机制之一, A β 1-42 在 AD 的发生发展中起主要作用^[10]。

研究数据显示, 试验组小鼠 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、Tau Protein、A β 1-42 含量显著低于对照组小鼠, 该结果与小鼠病灶局部炎症状态的差别有明显关联。具体分析, 细胞外 A β 的沉积与神经炎症反应有关, 累积的 A β 所产生的慢性炎症有助于 AD 的病理改变。大脑中的星形胶质细胞具有多种功能, 包括调节胞外能量支持, 清除并代谢神经传导因子, 支持和营养中枢神经系统神经元相关细胞等。活化型星形胶质细胞与静息型星形胶质细胞不同, 它能产生诸多细胞因子, 例如 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等, 这些促炎症细胞因子对于中枢神经系统具有严重的损伤作用^[10]。炎症因子能够诱导原代星形胶质细胞产生 A β , 同时星形胶质细胞合成分泌的 IL-1 β 具有加强神经元合成 APP 和 A β 。这种星形胶质细胞活化后分泌的促炎症细胞因子也能够加重神经元 A β 加工合成, 或是活化小胶质细胞进一步产生炎症因子。这些发现说明星形胶质细胞活化后对于进一步扩大炎症反应, 加重恶化 AD 病理学发展至关重要。Tau 蛋白属于微管相关蛋白, 正常脑中 Tau 蛋白为含磷酸基蛋白, 具有维持微管装配过程稳定、连接轴突微管的作用^[12]。AD 患者的大脑中 Tau 蛋白则异常过度磷酸化, 丧失正常维持微管运输的功能功能, 并形成 NFTs 沉积在脑血管中, 导致患者出现行为认知功能障碍^[11]。综上, 裸燕麦麸皮能一定程度缓解 AD 患者 A β 1-42 的沉积, 增加 A β 1-42 的清除, 抑制炎症细胞因子分泌, 抑制炎症反应。可能减轻 Tau 蛋白磷酸化, 从而缓解 AD 的病程进展, 改善认知。

参考文献:

[1] Wang Jiao, Kong Liang, Guo RuiBo, et. Multifunctional icariin and tanshinone IIA co-delivery liposomes with potential application for Alzheimer's disease. [J]. Drug delivery, 2022, 29(1)

[2] 都梦帆, 胥冰, 郭东艳等. 基于 A β 蛋白的阿尔兹海默症的中医药治疗研究进展 [J]. 陕西中医药大学学报, 2022, 45(2): 146-150

[3] 胡慧艳, 任婧楠, 李晓等. 嗅闻佛手柑精油对阿尔兹海默症小鼠的神经保护作用研究 [J]. 华中农业大学学报, 2022, 41(1): 229-237

[4] 朱广素, 赵建新, 张灏等. 短双歧杆菌对 A β (1-42) 导致的阿尔兹海默症小鼠肠道菌群及代谢物的影响 [J]. 食品与发酵工业, 2022, 48(3): 70-77

[5] 张维捷, 谢兴非, 闫鹤. 一种复方中草药对阿尔兹海默症模型小鼠认知功能障碍及肠道菌群的影响 [J]. 食品工业科技, 2021, 42(13): 345-350

[6] 周晶, 董笑克, 马青科等. 黄连素对阿尔兹海默症大鼠 Th17、Treg 亚群比例及脑组织炎症细胞因子的影响 [J]. 环球中医药, 2020, 13(8): 1304-1308

[7] Fu Pengfei, Zhao Yufei, Dong Chuan, et. An integrative analysis of miRNA and mRNA expression in the brains of Alzheimer's disease transgenic mice after real-world PM2.5 exposure [J]. Journal of Environmental Sciences, 2022, 122

[8] 王欣卉, 季瑞雪, 宋雪健等. 麸皮多糖提取及生物活性研究综述 [J]. 粮食加工, 2020, 45(4): 33-36

[9] 孔繁格. 连翘酯苷 B 对阿尔兹海默症的保护作用及其相关机制研究 [D]. 吉林大学, 2020

[10] 周晶, 董笑克, 马青科等. 黄连素对阿尔兹海默症大鼠学习记忆功能及海马组织 GSK3 β 、p-Tau 蛋白表达的影响 [J]. 环球中医药, 2020, 13(1): 8-12

[11] 陈紫晗, 孙琳琳, 张艺璇等. β -淀粉样蛋白清除障碍在阿尔兹海默症发病中的作用 [J]. 生理科学进展, 2019, 50(2): 149-152

项目编号: 长沙医学院大学生创新创业训练计划项目, 长医教 (2020) 26 号 -078, 裸燕麦麸皮对阿尔兹海默症的预防作用及机制研究。

作者简介:

邓欣 (2000, 12-), 女, 籍贯湖南湘潭, 长沙医学院在校生, 研究方向: 裸燕麦麸皮对阿尔兹海默症的机制研究。