

银耳多糖对阿尔兹海默症的作用及机制研究进展

周涵子¹ 夏广韬¹ 孙东旭² 张卓然³ 徐春苗³ 通讯作者

(1 齐齐哈尔医学院精神卫生学院 黑龙江 齐齐哈尔 161006)

(2 齐齐哈尔医学院医学技术学院 黑龙江 齐齐哈尔 161006)

(3 齐齐哈尔医学院护理学院 黑龙江 齐齐哈尔 161006)

【摘要】阿尔兹海默症是一种神经退行性疾病,近年来发病率呈逐年上涨趋势。随着对银耳多糖作用机制的深入研究以及提纯方法的改进,应用银耳多糖缓解甚至逆转阿尔兹海默症的发展有望成为治疗阿尔兹海默症的新方法,本文主要对银耳多糖对阿尔兹海默症的作用及机制研究进展进行阐述与分析。

【关键词】阿尔兹海默症;银耳多糖;学习记忆;新进展

Research progress on the effect and mechanism of Tremella polysaccharide on Alzheimer's disease

Hanzi Zhou¹ Guangtao Xia¹ Dongxu Sun² Zhuoran Zhang³ Chunmiao Xu³ Corresponding author

(1.School of Mental Health, Qiqihar Medical College ,Qiqihar, Heilongjiang,161006)

(2.School of Medical Technology, Qiqihar Medical University , Heilongjiang,161006)

(3.Qiqihar Medical College, School of Nursing, Qiqihar, Heilongjiang,161006)

[Abstract] Alzheimer's disease is a kind of neurodegenerative disease, in recent years, the incidence has been increasing. With the further study of the mechanism of Tremella polysaccharide and the improvement of purification methods, the application of tremella polysaccharide to alleviate or even reverse the development of Alzheimer's disease is expected to become a new method for the treatment of Alzheimer's disease. This paper mainly elaborated and analyzed the research progress of the effect and mechanism of tremella polysaccharide on Alzheimer's disease.

[Key words] Alzheimer's disease; Tremella polysaccharide; Learning and memory; New progress

阿尔兹海默症 (Alzheimer's disease, AD) 是一种由于中枢神经系统病变而引发的不可逆损伤的退行性疾病,具有发病早期较为隐匿的特点^[1-2]。其主要临床表现为认知能力和记忆功能的障碍,行为能力受损和视觉障碍等^[3]。目前,阿尔兹海默症的发病率正在逐年增长,据不完全统计目前全球有超过 5000 万名患者,并每隔 3 秒就会有一名新增的阿尔兹海默症患者。阿尔兹海默症的发病率不断升高与人口老龄化的加剧有着密不可分的关系,预计到 2050 年患病人数将达到 7470 万^[4]。2020 年,超过 1,600 万家庭成员和其他无偿护理人员为阿尔茨海默症或其他痴呆症患者提供了约 186 亿小时的护理,这项护理的价值将近 2440 亿美元,并且增加了家庭护理人员的情绪困扰和负面身心健康风险^[5]。由此可见,阿尔茨海默症在全球给个人和社会经济造成巨大的负担。但由于其起病缓慢和发病机制不明,目前尚不能及时发现和有效的根治^[6]。因此目前对阿尔兹海默症的治疗主要是使用药物来缓解病情的发展从而改善患者的生活,研发缓解阿尔兹海默症的药物成为了各国科学家的重点。

银耳 (Tremellafuciformis) 是一种担子菌门、银耳纲、银耳目、银耳科、银耳属真菌的子实体,其食用历史可追溯到清朝,其子实体胶质富有弹性;中医认为银耳具有强精、补肾、润肠、补气、和血、补脑、祛斑等功效,是传统扶正滋阴、美容养颜食材。银耳多糖 (Tremella polysaccharides, 11P) 是一类从银耳孢子和子实体中提取、纯化得到的杂多糖,是银耳中主要的活性物质^[7]。近年来研究发现,银耳多糖不仅有着极高的药用价值,而且价格低廉在口感上也赢得人们青睐。银耳多糖具有多种功效,如提高人体免疫力、延缓衰老保护胃黏膜、调节血糖等^[8]。银耳多糖可以减少 LD 的含量,降低 MDA 含量,提高 LDH 和脑内 SOD 活性,增强自由基清除能力,减轻脑微循环障碍,从而增强大脑的记忆能力。针对目前已发现的阿尔兹海默症发病机制,如氧化应激反应,神经元丢失,海马 GHSR1 α 介导的信号通路,脑血管功能障碍,线粒体损伤以及淀粉样斑块沉积,本文进行了深入研究,旨在研究银耳多糖对阿尔兹海默症的作用和机制,为临床使用银耳多糖提供可靠的参考依据。

1 银耳多糖改善氧化应激反作用机制研究

阿尔兹海默症的氧化应激发病机制是氧化剂与抗氧化剂的不平衡作用导致过度的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成以及细胞代谢产物羟基的增多, 从而导致细胞凋亡。活性氧的增多不仅使体内的生物大分子如 DNA, 蛋白质等氧化损伤, 同时也阻碍线粒体电子传递使细胞形态受损进而影响突触传递导致阿尔兹海默症的发生^[9]。刘培勋^[10]对银耳孢子发酵物中提取的包括银耳多糖在内的 4 种多糖组分的抗氧化能力进行了研究。经清除羟自由基, 超氧阴离子自由基等试验, 发现银耳多糖具有抗氧化作用。在张磊^[11]的实验中, 以不同质量浓度的银耳多糖溶液的抗氧化试剂为底物, 加入过氧化氢, 测量吸光度。结果显示, 0.5mg/mL、1.5mg/mL、3.0mg/mL 的银耳多糖的羟基清除率分别 10.36%、18.04%、35.74%, 证明银耳多糖具有清除羟基自由基作用, 并且与浓度成正比。

此外, 张泽生^[12]通过 D-半乳糖建立亚急性衰老模型, 检测体内氧化指标, 证明了银耳多糖具有抗氧化作用。实验通过设置空白对照组、模型组、银耳多糖多剂量组, 连续 8 周定点注射, 每日一次灌胃相同溶液, 得出结果: 正常小鼠在连续注射 D-半乳糖后, 超氧化物歧化酶, 过氧化氢酶和总抗氧化能力下降, 而银耳多糖对小鼠体内 SOD、CAT、GSH-Px 活性均有提高, 有效降低 MDA 含量, 提高 T-AOC, 抗氧化指标与银耳多糖剂量成正比。

2 银耳多糖对改善脑缺血作用机制

阿尔兹海默症患者早期临床会发生 β -淀粉样蛋白沉积。 β -淀粉样蛋白主要通过 NOX4 产生活性氧, 触发内皮素-1 的释放, 作用于 ETA 受体引起周细胞收缩, 进而导致血管收缩, 脑血流量减少约 50% 产生脑缺血^[13]。马素好等^[14]以小鼠为研究对象, 探究银耳多糖对脑缺血小鼠的学习记忆能力的影响和其作用机制。通过跳台法, 避暗法, 病理组织切片染色, LD、LDH 含量的测定, 发现银耳多糖可以通过减少 LD 的含量和升高 LDH 的活力从而有效改善模型小鼠学习记忆力。因此可以使用银耳多糖来减少阿尔兹海默症患者因脑微循环障碍而引起的并发症, 从而治疗阿尔兹海默症, 减缓甚至逆转患者记忆能力的损伤提高患者日后的生活质量。

3 银耳多糖对神经炎症作用机制

大脑在正常生理情况下, 小胶质细胞引发的免疫反应可以清除坏损神经, 感染性物质和沉积斑块等。但一旦免疫稳态失调, 小胶质细胞过度长期的激活会释放各种炎症因子神经毒性物质, 导致神经细胞损伤进而引发一系列炎症反应。研究表明阿尔兹海默症患者脑内存在大量活化的小胶质细胞, 从而导致 IFN- γ 、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等炎症因子显著增多, 证明阿尔兹海默症发病机制与神经炎症密不可分^[16]。曹铭^[18]等发现银耳多糖可抑制 IL-1 β , IL-6, IL-10 和 TNF- α 的表达, 减少炎症因子。此外, 谢玲娜^[19]等通过建立了脂多糖致小胶质细胞炎症模型, 使用不同质量浓度的银耳多糖干预 LPS, 结果显示 LPS+ 银耳多糖组的 TRPV1 的表达量明显下降, 银耳多糖可以有效抑制 LPS 诱导的 BV2 细胞 TRPV1 的分泌。

4 银耳多糖抗衰作用机制

总结与展望

就目前研究显示, 阿尔兹海默症的发病机制尚未被完全阐明, 治疗策略也无法统一, 主要以胆碱酯酶抑制剂, 脑组织代谢调节药物为治疗首选。除此之外中医学发现天然药物—多糖类(灵芝, 当归)具有抗氧化, 抗凋亡能力; 苯丙素类(紫珠, 白背叶)可以改善海马区记忆力; 多酚类抑制神经炎症, 为发觉治疗 AD 提供了多方依据。银耳多糖作为多糖类代表, 可清除羟基自由基, 改善氧化应激反应, 减少脑微循环障碍, 改善记忆力, 同时抑制炎症因子和肿瘤因子表达, 减少细胞凋亡和神经损伤, 针对阿尔兹海默症发病机制有一定缓解治疗作用。虽然从理论上讲银耳多糖可以治疗阿尔兹海默症, 但目前没有进行动物实验和临床实验。因此应用银耳多糖治疗阿尔兹海默症仍需进一步通过实验分析进行证实。

参考文献:

- [1] 宋博雅. 阿尔兹海默症发病机制的研究进展 [J]. 西安文理学院学报(自然科学版), 2020, 23(4): 77-79, 92
- [2] 王威丽, 宋沧桑. 阿尔兹海默病发病机制的研究进展及临床用药 [J]. 中国药物评价, 2019, 36(3): 204-209
- [3] Silva MVF, Loures CMG, Alves LCV, de Souza LC, Borges KBG, Carvalho MDG. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. J Biomed Sci. 2019 May 9; 26(1): 33
- [4] 李梦婷, 曾朝阳, 黄文蓉, 等. 阿尔兹海默症

的发病机制研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘 (连续型电子期刊), 2020,20(76):39-41,44

[5] M. Kosaner Kließ, R. Martins, Mark P. Connolly. Major Cost Drivers in Assessing the Economic Burden of Alzheimer's Disease: A Structured, Rapid Review [J]. The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease, 2021, 8(3)

[6] 邓青芳, 马凤伟. 阿尔兹海默病的发病机制及药物治疗研究进展 [J]. 贵州师范大学学报 (自然科学版), 2020, 38(1): 104-111

[7] Food Quality; Chengdu University Researchers Broaden Understanding of Food Quality (Co-Supplementation of Flos Sophorae Extract with Tremella fuciformis Polysaccharides Improves Physicochemical, Textural, Rheological, and Antioxidant Properties of Low-Fat ...) [J]. Food Weekly News, 2020

[8] Wu YJ, Wei ZX, Zhang FM, Linhardt RJ, Sun PL, Zhang AQ. Structure, bioactivities and applications of the polysaccharides from Tremella fuciformis mushroom: A review. Int J Biol Macromol. 2019 Jan; 121:1005-1010

[9] Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, Petersen RC, Trojanowski JQ. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. Lancet Neurol. 2010 Jan; 9(1):119-28

[10] 杨永生, 邓惠中, 罗佳捷, 等. 银耳多糖的生理功效及其在畜牧生产中的应用 [J]. 中国饲料, 2011 (21):9-11

[11] 张磊, 徐皓, 孟超, 殷晓蕾, 黄超, 李明明, 宫晓婷. 银耳、木耳多糖清除羟自由基的比较实验 [J]. 泰山医学院学报, 2019, 40(07):493-496

[12] 张泽生, 孙东, 徐梦莹, 等. 银耳多糖抗氧化作用的研究 [J]. 食品研究与开发, 2014(18):10-15

[13] 苏霄, 赵世刚, 赵婷婷, 等. 阿尔兹海默病发病机制的新进展 [J]. 中华临床医师杂志 (电子版), 2021(3)

[14] 马素好. 银耳多糖对反复脑缺血再灌注小鼠学习记忆的影响 [D]. 新乡医学院, 2016

[15] 张雷, 范占芳, 张作鹏, 程卯生, 刘洋. 阿尔兹海默症发病机制及相关治疗药物的研究进展 [J]. 中国药物化学杂志, 2021, 31(06):438-446+469

[16] 王嘉凡, 陈松, 高向东. 阿尔兹海默症靶点及相关药物研究进展 [J]. 药物生物技术, 2021, 28(03):323-330

[17] 曹铭, 费维成, 杨升平. 银耳多糖 WSK 在强化皮肤屏障中的应用研究 [J]. 当代化工研究, 2020(14): 106-108

[18] 胡馨予, 刘洋, 吴江. 银耳多糖对 MPP+ 所致分化 PC12 细胞凋亡保护作用研究 [A]. 中华医学会 (Chinese Medical Association)、中华医学会神经病学分会 (Chinese Society of Neurology). 中华医学会第十八次全国神经病学学术会议论文汇编 (下) [C]. 中华医学会 (Chinese Medical Association)、中华医学会神经病学分会 (Chinese Society of Neurology): 中华医学会, 2015:1

[19] 谢玲娜, 韩萍, 杜志云. 银耳多糖超声波提取工艺优化及抗 BV2 细胞炎症的作用研究 [J]. 广东工业大学学报, 2021, 38(02):94-98

[20] 周春雪, 王艺全, 于璐溪, 等. 姜黄素及其修饰物对阿尔兹海默病作用机制的研究进展 [J]. 广东化工, 2019, 46(23):2.

[21] 刘珏, 冯莎, 王奕. 匹伐他汀对阿尔兹海默症作用机制的研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(15):5.

[22] 吴伦, 杜亚祺, 高悦, 等. 五味子抗阿尔兹海默症的有效成分及其作用机制研究进展 [J]. 现代中药研究与实践, 2022, 36(5):6.

[23] 刘丹, 赵雨佳, 张慧峰, 等. 苯并 [a] 芘促进阿尔兹海默症形成的作用与机制研究 [C]// 2017 环境与公共健康学术会议暨中国环境科学学会环境医学与健康分会、中国毒理学会生化与分子毒理专业委员会 2017 年年会论文集. 2017.

[24] 朱杰君. 丹参酮 IIA 对阿尔兹海默病作用机制的研究进展 [J]. 四川生理科学杂志, 2015, 37(4):4.

[25] 徐文清, 杨福军, 沈秀, 等. 银耳多糖抑制肿瘤作用及其机制的研究 [C]// 中国药学会应用药理专业委员会学术会议, 中国药理学会制药工业专业委员会学术会议暨生物医药学术论坛. 2008.

【基金项目】黑龙江省大学生创新创业项目 (202111230018)