

· 综述 ·

尿石素干预神经退行性疾病的研究进展

张诗莹¹, 杨亚玲¹, 黎慧琳¹, 朴秀虹², 翟国栋³, 葛跃伟¹ (1. 广东药科大学中药学院, 广东 广州 510006; 2. 广东药科大学生命科学与生物制药学院, 广东 广州 510006; 3. 广州医科大学附属第一医院消化内科, 广东 广州 510120)

摘要: 鞣花单宁是一类中药有效成分。尿石素类化合物是鞣花单宁体内代谢产物及效应成分, 具有抗炎、抗氧化应激、抗凋亡等生物活性。尿石素可通过血脑屏障发挥神经保护活性作用, 是干预神经退行性疾病的潜在活性小分子。神经退行性疾病是一类由神经元结构或功能逐渐丧失而引发的不可逆性疾病。近年来其发病率不断上升且严重威胁着患者的健康和生活质量, 但有效药物始终匮乏。该文综述了尿石素对常见的神经退行性疾病如阿尔茨海默病、帕金森病等的神经保护作用机制的研究进展, 为其进一步的研究和应用提供参考。

关键词: 尿石素; 鞣花单宁; 神经退行性疾病; 阿尔茨海默病; 帕金森病

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2022)02-0273-08

doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2022.02.019

Advances of the Intervention Effect of Urolithins at the Neurodegenerative Diseases

ZHANG Shiyang¹, YANG Yaling¹, LI Huilin¹, PIAO Xiuhong², ZHAI Guodong³, GE Yuewei¹ (1. School of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006 Guangdong, China; 2. School of Life Sciences and Biopharmaceutics, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, Guangdong, China; 3. Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120 Guangdong, China)

Abstract: Ellagitannins are a kind of bioactive components of traditional Chinese medicine, and urolithins are their metabolites and effective components *in vivo* with anti-inflammation, anti-oxidative stress, anti-apoptotic and other biological activities. Urolithins can pass through the blood-brain barrier and exert neuroprotective activity, and are potent in the intervention of neurodegenerative diseases as small molecules. Neurodegenerative diseases are irreversible diseases triggered by the progressive loss of the structure or function of neurons. In the recent years, the incidence is increasing and seriously threatens the health and quality of life of patients, but effective drugs are still scarce. This review summarizes the research progress of the neuroprotective mechanism of urolithins in the pathogenesis of common neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease and Parkinson's disease, and provides reference for further research and application of urolithins.

Keywords: Urolithins; ellagitannins; neurodegenerative diseases; Alzheimer's disease; Parkinson's diseases

收稿日期: 2021-08-13

作者简介: 张诗莹, 女, 硕士研究生, 研究方向: 中药质量分析与评价。Email: 464794348@qq.com。通信作者: 葛跃伟, 男, 博士, 教授, 研究方向: 中药药效物质基础, Email: yueweige@aliyun.com; 翟国栋, 男, 博士, 研究方向: 消化道疾病防治。Email: zhaiguodong1108@yeah.net。

基金项目: 国家自然科学基金项目(82074117, 81872988); 广东省基础与应用基础研究基金(2020A1515010472); 广东省医学科研基金项目(B2019032)。

神经退行性疾病是指神经元及(或)神经鞘细胞逐渐丧失,导致中枢和外周神经系统发生功能障碍的慢性进行性疾病,其特征为神经元和轴突进行性的变性和丢失^[1]。迄今为止最受关注的神经退行性疾病为阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)和亨廷顿病(Huntington's disease, HD)等^[2]。神经退行性疾病的有效治疗药物极其匮乏,目前临床治疗还处于缓解症状阶段,在预防或治愈疾病方面无突破性进展,且上市药物的毒副作用明显^[3-6]。因此开发有效预防、治疗神经退行性疾病的药物尤为迫切。鞣花单宁(Ellagitannins, ETs)又称鞣花鞣质,是存在于植物体内的一类结构比较复杂的多元酚类化合物,在植物界分布广泛。我国许多中草药中均含有鞣花单宁类化合物,如五倍子、石榴皮、诃子、地稔、老鹳草、槟榔、沙棘叶、叶下珠、钩藤、地榆、余甘子、仙鹤草等^[7-8]。尿石素是鞣花单宁在胃肠道的代谢产物,在化学结构上是一类含有不同酚羟基的二苯并喃-6-酮衍生物,具有抗炎性损伤、抗氧化应激、抗凋亡等生物活性^[9-10]。Ryu 等^[11]发现尿石素 A 能通过激活线粒体自噬功能延长秀丽隐杆线虫(*Caenorhabditis elegans*)的生命周期,而线粒体自噬激活与维持是减缓神经退行性疾病发生发展的重要途径。此外,尿石素亦被证明为一类口服安全的小分子化合物。2019年,Andreux 等^[12]首次对尿石素 A 进行了基于人体的药物安全研究,受试者在每天单次口服最高 2 000 mg 的尿石素 A 或每日两次口服最高 1 000 mg 的尿石素 A (28 d)后均没有观察到毒性作用,具有良好的口服安全性。近年来,研究者对尿石素进行了一系列生物活性挖掘,在神经系统保护作用、干预神经退行性疾病及其作用机制方面取得了一定的研究进展,本文就此进行总结,以期对富含鞣花单宁类中药的药效物质基础研究及尿石素类化合物的药物研发提供参考。

1 尿石素的产生

鞣花单宁结构上含有糖基单元,其极性较大,不利于肠壁吸收^[9],体内的生物利用度不高,其体内效应成分为其主要代谢产物——尿石素^[13-16]。尿石素是由鞣花单宁的代谢产物鞣花酸在肠道菌群内酯酶作

用下失去一个内酯结构,然后从不同位置连续失去多个酚羟基之后所形成的,至今已发现尿石素 A、B、C、D 等数 10 种代谢产物^[13,17],其化学结构如图 1 所示。

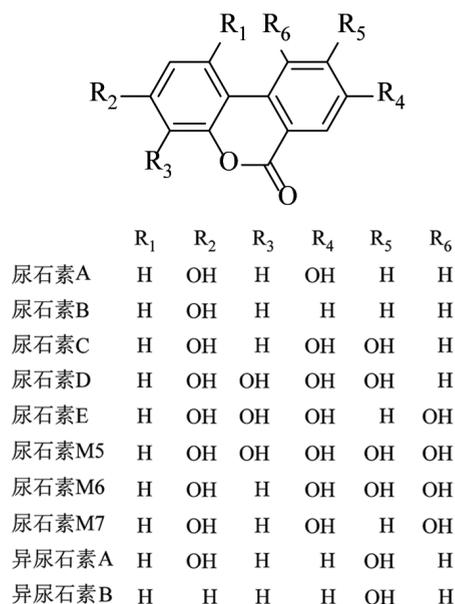


图 1 尿石素类化合物的化学结构

Figure 1 Chemical structures of urolithin

2005年, Begona 等^[14]从服用富含鞣花单宁的核桃(*Juglans regia* L.)提取物的人体粪便提取出了尿石素 A,首次证明了鞣花单宁在人体胃肠道微生物群的作用下会代谢产生尿石素。Espín 等^[18]以伊比利亚猪为模型,饲料中添加富含鞣花单宁的橡树(*Quercus palustris* M.)果实提取物,以研究鞣花单宁产生尿石素的途径及其代谢物的组织分布。结果表明,在血浆、尿粪、胃及肠腔和肠组织(空肠和结肠)等生物样品中检测到 31 种鞣花单宁代谢产物,包括 25 种尿石素及其衍生物和 6 种鞣花酸衍生物,且阐明橡子鞣花单宁首先在空肠中代谢为鞣花酸,进而在肠道菌群作用下依次代谢产生尿石素 D、尿石素 C、尿石素 A 和尿石素 B 的过程,亲脂性相对较强的尿石素结构如尿石素 A、尿石素 B 被优先吸收进入血液循环,发挥药效作用,其他则排泄出体外^[13]。因此,尿石素被认为是鞣花单宁的体内效应成分,是富含鞣花单宁类中药药效物质基础研究的重要研究对象。

2 尿石素干预神经退行性疾病的生物活性

2011年, Verzelloni^[19]发现经尿石素 A、尿石素 B

孵育的人神经母细胞瘤细胞(SH-SY5Y)可抵抗由 2, 3-二甲氧基-1,4-萘醌诱导的轻度氧化应激损伤, 首次报道尿石素具有神经保护活性, 由此揭开了尿石素神经保护研究的序幕。后续 10 年中, 尿石素干预神经退行性疾病的研究不断涌现, 目前已成为该领域的明星小分子^[20]。

2.1 抗氧化应激 氧化应激是生物体内氧化与抗氧化作用失衡的一种状态, 这种状态会导致中性粒细胞炎性损伤、蛋白酶分泌增加, 产生大量活性氧(Reactive oxygen species, ROS)和活性氮(Reactive nitrogen species, RNS)^[21]。在正常生理条件下, RNS 在细胞防御中起重要作用, 而过量的 RNS 会造成氧化应激, 使神经元中的 ROS 水平急剧升高^[22], 诱发神经元变性死亡^[23], 引起认知能力下降。氧化应激已被确认是导致 AD 和 PD 中神经元死亡的关键因素之一^[21,24], 因此保护神经元免受氧化应激损伤是治疗神经退行性疾病的一种有效手段。

Cáseda 等^[25]研究发现尿石素 A 能提高氧化应激下小鼠脑神经瘤(Neuro-2a)细胞的过氧化氢酶、超氧化物歧化酶、谷胱甘肽还原酶、谷胱甘肽过氧化物酶活性, 进一步诱导过氧化物氧还蛋白 1 和 3 的表达, 清除脑神经瘤细胞中产生的过量 ROS, 从而抑制小鼠脑神经瘤细胞的死亡。可见尿石素具有抗氧化应激活性, 有助于减少神经元的变性及死亡。

丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)是真核生物信号传导网络的重要传递者之一, p38 通路丝裂原活化蛋白激酶(p38/MAPK)途径在神经细胞增殖、分化和凋亡调控中起着重要作用, 并可被各种细胞应激(例如氧化应激和内质网应激)激活^[26]。Kim 等^[27]发现尿石素 A 能显著提高经 H₂O₂ 诱导产生氧化损伤的人神经上皮瘤(SK-N-MC)细胞活力并抑制胞内 ROS 产生, 其作用途径可能是抑制 p38/MAPK 的磷酸化。González-Sarrías 等^[28]也发现尿石素 A 可显著抑制 SH-SY5Y 细胞中线粒体凋亡途径中半胱氨酸蛋白酶-3(caspase-3)的活化, 从而降低 ROS 的水平, 减少氧化应激诱导的神经元变性, 进而发挥神经保护活性。

尿石素在神经退行性疾病模型大鼠中也显示出抗氧化应激活性。Kujawska 等^[29]对鱼藤酮诱导的 PD 模型大鼠连续灌胃石榴(*Punica granatum* L.)水提取物 7 周后, 发现模型大鼠的姿势不稳定性有所改善, 大

脑内的黑质神经元凋亡减少且降低了乙醛脱氢酶 2 的活性, 使大鼠的氧化应激反应减轻。同时, 研究还显示入脑活性成分为尿石素 A, 其抗氧化的机理主要包括提高内源性抗氧化酶活性, 降低丙二醛含量以及抑制自由基生成。

2.2 抗神经炎症 神经炎症通常是指中枢神经系统(Central Nervous System, CNS)内的炎症反应, 可由各种病理损伤引起, 如感染、创伤、缺血和毒素等, 特别是当血脑屏障受到损伤或物理破坏时, 会导致神经炎症的持续性发生^[30-31]。小胶质细胞是中枢神经系统对抗损伤和病原体的第一道防线, 对维持组织内稳态起重要作用, 在正常生理条件下可促进脑发育。活化后小胶质细胞可以分为 M1 型和 M2 型, 分泌不同的细胞因子并发挥不同的作用。M1 型小胶质细胞被过度激活, 会促进促炎细胞因子和神经毒性因子的过量释放, 进而导致突触功能障碍、神经元死亡和神经病变, 引发神经炎症^[32]。相反, M2 型小胶质细胞可以分泌包括 IL-4、IL-10、转化生长因子 β (TGF- β)等抑炎因子以及神经营养因子, 抑制神经炎症, 促进神经元损伤修复, 起到神经保护作用^[33-34]。因此, 抑制小胶质细胞的过度激活或者使小胶质细胞由 M1 型转变为 M2 型可作为治疗神经退行性疾病的一种途径。

Xu 等^[35]研究发现尿石素 A 和尿石素 B 可降低 LPS 诱导后小胶质细胞的 NO 水平, 并抑制促炎因子 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、iNOS 和 COX-2 的 mRNA 表达, 其作用机制为通过抑制 NF- κ B、MAPK(p38 和 ERK1/2)以及 PI3K/AKT 信号通路的激活来发挥抗神经炎症作用。许多研究发现尿石素在 AD 淀粉样前体蛋白/早老素 1(APP/PS1)转基因小鼠上也具有抗炎活性作用, 可缓解神经炎症。Zhou 等^[36]研究发现尿石素 A 能显著降低 APP/PS1 转基因小鼠大脑皮层和海马中炎症介质 IL-1 β 和 TNF- α 的水平, 同时抑制 p-p65、p-p38、 β 位淀粉样前体裂解酶 1(β -site APP cleaving enzyme 1, BACE1)和 APP 的表达, 从而抑制 APP/PS1 转基因小鼠中小胶质细胞和星形胶质细胞的过度激活, 改善小鼠的认知障碍。Dasilva 等^[37]对 APP/SP1 转基因小鼠灌胃给予石榴水提取物后, 发现小鼠海马区中 TNF- α 、IL-6、COX-2 和 IL-1 的基因表达水平显著下降, 而石榴水提取物的体内代谢

产物尿石素 A、尿石素 B 及其甲基化衍生物可通过血脑屏障, 并显著抑制 LPS 诱导小胶质细胞中炎症因子 NO 和 IL-6 的释放, 同时尿石素 A 可显著抑制 TNF- α 释放, 甲基化尿石素 B 可显著抑制前列腺素 E2 的表达, 减少 APP/SP1 转基因小鼠的炎症损伤。同时, Fang 等^[38]研究也发现给予尿石素 A 治疗后 APP/PS1 小鼠模型大脑中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的表达显著降低, 且发现当降低小胶质细胞中的蛋白激酶 1(PINK1) 的表达后, 尿石素 A 对 TNF- α 的抑制作用以及对 IL-10 分泌的促进作用均有所降低, 表明 PINK1 可能为尿石素 A 抗炎的作用靶点。另外, 研究还发现在尿石素 A 给药干预后的 APP/PS1 小鼠中, NLRP3 炎症小体的表达显著降低, 其下游蛋白 Caspase-1 及其 Cleaved-caspase-1 表达水平也有所下降。这些研究表明, 尿石素 A 在抑制小胶质细胞过度活化的同时减轻了 NLRP3/Caspase-1 炎症小体通路诱导的神经炎症。

2.3 调节线粒体功能 线粒体是细胞的代谢和能量中心, 在真核细胞中分布广泛, 通过调节细胞呼吸, 能量代谢和 Ca²⁺平衡以维持细胞功能^[39]。大脑中的神经元及神经胶质细胞所需要的能量, 大多也源于线粒体, 它可为神经元的生存和生理功能的维持提供必需的三磷酸腺苷。

线粒体和内质网在调节胞内外钙离子动态平衡发挥着重要作用, 突触后 Ca²⁺瞬时释放是神经冲动产生的前提。因此, 钙离子失调时线粒体的正常功能会受限制以及神经元对于 Ca²⁺稳态调节能力减退^[40]。Zhang 等^[41]研究表明, 尿石素 A 通过激活 microRNA-10a-5p 和降低钙离子通道上 Orail 蛋白的 mRNA 表达, 抑制小鼠 CD4⁺细胞内持续性的钙内流, 从而减缓线粒体中 Ca²⁺平衡失调带来的超氧化物积累、代谢功能障碍和神经元退化。另有研究^[42]发现, 尿石素 C 也可通过激活 L 型钙通道开放来调节线粒体中的 Ca²⁺平衡, 进而维持线粒体的正常生理功能。同时, 尿石素 A 可抑制白色脂肪组织的过度扩张引发的慢性炎症和氧化应激, 改善脂质过氧化和线粒体脂肪酸氧化^[45], 从而改善线粒体的功能^[43]。Lee 等^[44]报道尿石素 A 通过抑制线粒体钙内流, 显著减轻高糖诱导的小鼠模型中线粒体 ROS 积聚和 APP、BACE1 的表达, 减少了 β -淀粉酶(A β)的产生和积累, 从而改善

神经变性和认知障碍, 发挥神经保护作用。

去乙酰化酶 Sirtuin-1(SIRT-1)是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)依赖性酶, 在细胞新陈代谢以及生物寿命方面发挥着重要作用, 已有研究证明 SIRT1 与 FoxO3、p53 信号的相互作用可以调节自噬, 起到延长寿命和抗脑衰老的作用^[45]。Velagapudi 等^[46]在瑞典突变型人淀粉样蛋白(APP^{Swe})处理后的人神经干细胞(ReNcell VM)中发现尿石素 A 可以通过抑制 SIRT-1 的活性和蛋白表达水平调节自噬, 还能在神经干细胞上降低淀粉样蛋白诱导产生的毒性, 发挥神经保护作用。Chen 等^[47]证明尿石素 A 在 D-氨基半乳糖(D-gal)诱导的脑衰老小鼠模型上通过激活 microRNA-34a 介导的 SIRT-1/雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路, 显著降低 p-p53 和 p53 表达, 调节新陈代谢和自噬, 改善脑衰老小鼠的神经元变性和认知障碍。

线粒体自噬是线粒体在受损或应激后通过靶向自噬降解功能障碍的线粒体来维持动态平衡^[48]。有丝分裂吞噬属于线粒体选择性的自噬降解, 当激活有丝分裂的蛋白(如 p-TBK1, p-ULK1)水平降低时, 线粒体选择性自噬的启动受到损害, 导致功能障碍的线粒体聚集^[49]。在中枢神经系统中, 线粒体功能障碍或相关蛋白缺失后会影响到线粒体转运, 诱导神经元轴突、树突和突触小体内应有的线粒体缺失, 导致树突棘和突触形成障碍^[50-51]。因此线粒体的衰老或功能障碍会涉及许多神经退行性疾病的发生^[52]。已有研究表明, 在 AD 早期就有线粒体功能障碍的表现, 即 AD 病理机制中的“线粒体级联假说”。此假说认为, 线粒体功能障碍先于突触功能障碍、蛋白质聚集、脑萎缩和脑相关功能丧失发生, 代表了 AD 中最上游的缺陷, 是 AD 早期的标志性病理特征^[53]。由此可知, 改善线粒体功能障碍可作为前期干预神经退行性疾病的重要突破点。

Ryu 等^[11]前期对秀丽隐杆线虫虫卵分别给予 50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的尿石素 A、尿石素 B、尿石素 C、尿石素 D 直至其死亡, 与空白组相比, 给药组线虫寿命均有延长, 其中尿石素 A 组的活性最佳, 线虫的寿命延长了 45.5%。对尿石素 A 延长线虫寿命的作用机制研究发现, 尿石素 A 通过激活自噬基因 BEC-1、SQST-1 和 VPS-34 以维持线虫线粒体的正常功能,

改善呼吸能力、活动能力和吞咽功能,上调有丝分裂吞噬基因 PINK-1、DCT-1 和 SKN-1 转录因子的表达,进而诱导线虫的有丝分裂。其中,SKN-1 转录因子为调节线粒体功能和有丝分裂吞噬基因表达的关键介质^[54]。此外,Fang 等^[38]基于 A β ₁₋₄₂ 转基因秀丽隐杆线虫模型对尿石素 A 诱导有丝分裂的活性进行了研究,采用厌恶性嗅觉学习趋化性实验来评估转基因线虫的认知和记忆能力,发现尿石素 A 能显著改善其认知障碍和记忆能力,且能降低 A β 水平。接着在 APP/PS1 小鼠模型上的研究发现,尿石素 A 能刺激 AD 小鼠海马中额叶皮质(PFC)神经细胞的有丝分裂,并促进缺陷线粒体的消除,改善 AD 小鼠的认知障碍和脑内 A β 堆积。为了进一步阐明有丝分裂改善认知障碍的直接作用靶点,该作者通过在 A β ₁₋₄₂ 转基因秀丽隐杆线虫上分别敲除了 DCT-1、PDR-1 和 PINK-1 3 种基因,再给予尿石素 A 时发现,PDR-1 和 PINK-1 敲除线虫的 A β 毒性并无明显改善,而在敲除 DCT-1 线虫上仍有改善作用,揭示尿石素 A 改善认知障碍和记忆能力的作用靶点为 PDR-1、PINK-1。基于此研究,著名药理学评论家 Katie Kingwell 在 Nature 发表评论性文章,认为尿石素类小分子成分的线粒体自噬调节活性有望成为治疗 AD 的重要潜在药物^[20]。

2.4 改善糖尿病神经系统并发症 2 型糖尿病(T2DM)除了引起一些微血管和大血管并发症,还可以影响中枢神经系统,其诱导的血管变性会扰乱流向大脑的血流,导致神经元炎症和神经退化^[55],进一步引起认知功能障碍。有调查显示,29%的 T2DM 患者最终会出现严重的认知能力下降和神经退行性病变,引起 AD^[56]。有研究证明胰岛素抵抗会显著影响海马可塑性,改变 APP 代谢,导致 A β 在脑中的沉积增加,加速 AD 的进程^[57]。因此,这也提示了抗胰岛素抵抗药物以及抗糖药物治疗 AD 的可能。

杨柳等^[58]采用高脂饲料联合腹腔注射链脲佐菌素方法建立 2 型糖尿病小鼠模型,灌胃给予尿石素 A,连续给药 8 周后,发现尿石素 A 可调节糖尿病小鼠血脂代谢,激活脂肪组织中 IRS1/p-AKT/Glut4 胰岛素信号通路,从而减轻糖尿病小鼠胰岛素抵抗。也有研究^[59]表明尿石素 A、尿石素 B 对蛋白糖基化具有一定的抑制作用,通过抑制晚期糖基化终末产物

的形成,预防和改善包括 AD 在内的慢性神经退行性疾病。

3 其他生物活性作用

除了神经系统相关活性作用之外,近年来,尿石素的其他生物活性作用也多有报道,包括对癌症、肥胖症、心血管疾病等慢性疾病的活性作用^[37,60-61]。Lyu 等^[62]采用裸鼠背侧皮下注射人肝癌细胞(HepG2)构建异种移植肝癌小鼠模型,腹腔注射尿石素 B 治疗 4 周后,研究发现尿石素 B 通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号的激活显著降低了肿瘤的体积和质量,抑制了肝癌肿瘤的增值。Abdulrahman 等^[63]在高脂饲料诱导的肥胖大鼠模型腹腔注射尿石素 A、尿石素 B 治疗 1 个月,发现尿石素 A、尿石素 B 能显著降低模型大鼠的体质量和肝脏脂质积累以及增加脂质排泄,其作用机制是通过调节模型大鼠脂肪生成和脂肪酸氧化相关基因(LXR α 、SREBP1c)的表达,以改善肝脏的脂质代谢;上调过氧化物酶体增殖物激活受体 α 蛋白的表达,促进脂肪酸氧化和减少脂质吸收。这表明尿石素具有良好的抗肥胖症作用,以及在肝脂肪变性和非酒精性脂肪性肝病治疗中具有潜在的作用。Zhao 等^[64]用尿石素 B 对动脉粥样硬化(apoE^{-/-})模型小鼠灌胃 2 周后,发现其脂质斑块沉积减少,低密度脂蛋白被氧化程度和血脂水平得到了有效改善,揭示了尿石素 B 对动脉粥样硬化小鼠可发挥心血管的保护作用。

4 展望

鞣花单宁是一类中药有效成分,在石榴皮、柯子、五倍子等中药中均有分布,由于其分子量较大,溶解性较差,生物利用度不高,但其体内代谢物——尿石素是一类活性明确的小分子化合物,具有多种活性,尤其在神经保护方面具有明确的生物活性。国内外研究表明尿石素类化合物可通过调节氧化应激、抑制神经炎症反应以及调节线粒体自噬功能而发挥神经保护活性,改善神经元损伤和认知障碍。其中,线粒体自噬激活已成为干预神经退行性疾病的一个重要突破口,其对毒性蛋白的清除作用有望成为 AD 的治疗手段,而尿石素在该方面的作用明显,值得深入研究。

尽管尿石素类化合物研究已取就了较大的进展,但是仍有以下几方面值得进一步研究:(1)尿石素通过肠道干预脑病的作用过程及机制研究有待深入;尿石素主要产生于肠道,是鞣花单宁经肠道生物酶代谢生成,其过程势必对肠道微生态或肠道功能产生影响,或可能通过肠道作用促发“脑肠轴”作用而发挥脑神经保护作用,有待实验证明;(2)尿石素作为鞣花单宁的体内代谢物,其与多种疾病相关,如止血、止泻、抗炎等,其多靶点作用明显,但目前对其靶点及作用途径的研究较少,尤其是在神经疾病方面,其脑内作用成分的靶点研究亟待开展;(3)尿石素是一类结构类似、异构化常见的体内代谢物,其神经相关活性与化学结构的关系尚无研究。目前对于尿石素 A 和尿石素 B 的研究较多,而是否有其他潜在活性更好的尿石素存在,有待发现。因此,基于尿石素在神经退行性疾病方面的活性潜力,以及其作为鞣花单宁体内效应成分的存在形式,有必要对其进行深入的药学研究,一方面有助于阐明富含鞣花单宁“收涩”传统功效的物质基础,另一方面对传统中药的研究开发也有积极意义。

参考文献:

- [1] DUGGER B N, DICKSON D W. Pathology of neurodegenerative diseases[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2017, 9(7): a028035.
- [2] SCHELTENS P, STROOPER B D, KIVIPELTO M, et al. Alzheimer's disease[J]. Lancet, 2021, 397: 1577-1590.
- [3] 吴卉, 靳翠红. 神经退行性疾病发病机制的研究进展[J]. 毒理学杂志, 2018, 32(6): 484-488.
- [4] KUMAR A, DHAWAN A, KADAM A, et al. Autophagy and mitochondria: Targets in neurodegenerative disorders[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2018, 17(9): 696-705.
- [5] HOWES L G. Cardiovascular effects of drugs used to treat Alzheimer's disease[J]. Drug Saf, 2014, 37(6): 391-395.
- [6] HATCHER-MARTIN J M, ARMSTRONG K A, SCORR L M, et al. Propranolol therapy for Tardive dyskinesia: A retrospective examination[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2016, 32: 124-126.
- [7] 朱萱萱, 白璐, 刘晓谦, 等. 近十年来中药鞣质的研究进展[J/OL]. 中国中药杂志: 1-15. [2021-07-01]. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?FileName=ZGZY20210630005&DbName=DKFX2021>.
- [8] 周本宏, 张红盼, 郭咸希, 等. 鞣花鞣质类成分研究进展[J]. 中国药师, 2017, 20(10): 1838-1841.
- [9] 周本宏, 邱振鹏, 易慧兰, 等. 鞣花鞣质肠道代谢产物 urolithins 研究进展[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(16): 2968-2974.
- [10] D'AMICO D, ANDREUX P A, VALDÉS P, et al. Impact of the natural compound urolithin a on health, disease, and aging[J]. Trends Mol Med, 2021, 27(7): 687-699.
- [11] RYU D, MOUCHIROUD L, ANDREUX P A, et al. Urolithin A induces mitophagy and prolongs lifespan in *C. elegans* and increases muscle function in rodents[J]. Nat Med, 2016, 22(8): 879-888.
- [12] ANDREUX P A, BLANCO-BOSE W, RYU D, et al. The mitophagy activator urolithin A is safe and induces a molecular signature of improved mitochondrial and cellular health in humans[J]. Nat Metab, 2019, 1(6): 595-603.
- [13] ESPÍN J C, LARROSA M, GARCÍA-CONSEA M T, et al. Biological significance of urolithins, the gut microbial ellagic acid-derived metabolites: the evidence so far[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013: 270418.
- [14] CERDÁ B, PERIAGO P, ESPÍN J C, et al. Identification of urolithin A as a metabolite produced by human colon microflora from ellagic acid and related compounds[J]. J Agric Food Chem, 2005, 53(14): 5571-5576.
- [15] KANG I, BUCKNER T, SHAY N F, et al. Improvements in metabolic health with consumption of ellagic acid and subsequent conversion into urolithins: evidence and mechanisms[J]. Adv Nutr, 2016, 7(5): 961-972.
- [16] GASPEROTTI M, PASSAMONTI S, TRAMER F, et al. Fate of microbial metabolites of dietary polyphenols in rats: is the brain their target destination?[J]. ACS Chem Neurosci, 2015, 6(8): 1341-1352.
- [17] 张建伟. 板栗壳斗鞣花单宁及其代谢产物鞣花酸和尿石素的生物活性研究[D]. 北京: 北京林业大学, 2015.
- [18] ESPÍN J C, GONZÁLEZ-BARRIO R, CERDÁ B, et al. Iberian pig as a model to clarify obscure points in the bioavailability and metabolism of ellagitannins in humans[J]. J Agric Food Chem, 2007, 55(25): 10476-10485.
- [19] VERZELLONI E, PELLACANI C, TAGLIAZUCCHI D, et al. Antigliative and neuroprotective activity of colon-derived polyphenol catabolites[J]. Mol Nutr Food Res, 2011, 55(1): 35-43.
- [20] KINGWELL K. Turning up mitophagy in Alzheimer disease[J]. Nat Rev Drug Discov, 2019, 252: 34-40.
- [21] ROSINI M, SIMONI E, MILELLI A, et al. Oxidative stress in Alzheimer's disease: are we connecting the dots?[J]. J Med Chem, 2014, 57(7): 2821-2831.
- [22] CHEN C, CAO J, MA X, et al. Neuroprotection by polynitrogen manganese complexes: regulation of reactive oxygen species-related pathways[J]. Sci Rep, 2016, 6: 20853.
- [23] LIGUORI I, RUSSO G, CURCIO F, et al. Oxidative stress, aging, and diseases[J]. Clin Interv Aging, 2018, 13: 757-772.
- [24] DEXTER D T, JENNER P. Parkinson disease: from pathology to

- molecular disease mechanisms[J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 62: 132–144.
- [25] CÁSEIDAS G, LES F, CHOYA–FOCES C, et al. The metabolite urolithin A ameliorates oxidative stress in neuro-2a cells, becoming a potential neuroprotective agent[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9 (2): 177.
- [26] LI J, O W, Li W, et al. Oxidative stress and neurodegenerative disorders[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(12): 2438–2475.
- [27] KIM K B, LEE S, KIM J H. Neuroprotective effects of urolithin A on H₂O₂-induced oxidative stress-mediated apoptosis in SK–N–MC cells[J]. *Nutr Res Pract*, 2020, 14(1): 3–11.
- [28] GONZÁLEZ–SARRÍAS A, NÚÑEZ–SÁNCHEZ M, TOMÁS–BARBERÁN F A, et al. Neuroprotective effects of bioavailable polyphenol-derived metabolites against oxidative stress-induced cytotoxicity in human neuroblastoma SH–SY5Y cells[J]. *J Agric Food Chem*, 2017, 65(4): 752–758.
- [29] KUJAWSKA M, JOURDES M, Kurpik M, et al. Neuroprotective effects of pomegranate juice against Parkinson's disease and presence of ellagitannins-derived metabolite–urolithin A–in the brain [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 21(1): 202.
- [30] HENEKA M T, KUMMER M P, Latz E. Innate immune activation in neurodegenerative disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(7): 463–477.
- [31] LENG F, EDISON P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here?[J]. *Nat Rev Neurol*, 2021, 17(3): 157–172.
- [32] KWON H S, KOH S H. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes[J]. *Transl Neurodegener*, 2020, 9(1): 42.
- [33] WANG Q, LIU Y, ZHOU J. Neuroinflammation in Parkinson's disease and its potential as therapeutic target[J]. *Transl Neurodegener*, 2015, 4: 19.
- [34] YUAN L, LIU S, BAI X, et al. Oxytocin inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation in microglial cells and attenuates microglial activation in lipopolysaccharide-treated mice[J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1): 77.
- [35] XU J, YUAN C, WANG G, et al. Urolithins attenuate LPS-induced neuroinflammation in BV2 microglia via MAPK, Akt, and NF- κ B signaling pathways[J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(3): 571–580.
- [36] GONG Z, HUANG J, XU B, et al. Urolithin A attenuates memory impairment and neuroinflammation in APP/PS1 mice[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 62.
- [37] DASILVA N A, NAHAR P P, Ma H, et al. Pomegranate ellagitannin-gut microbial-derived metabolites, urolithins, inhibit neuroinflammation in vitro[J]. *Nutr Neurosci*, 2019, 22(3): 185–195.
- [38] FANG E F, HOU Y, PALIKARAS K, et al. Mitophagy inhibits amyloid- β and tau pathology and reverses cognitive deficits in models of Alzheimer's disease[J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22(3): 401–412.
- [39] SCHEIBYE–KNUDSEN M, FANG E F, CROTEAU D L, et al. Protecting the mitochondrial powerhouse[J]. *Trends Cell Biol*, 2015, 25(3): 158–170.
- [40] CHOUDHARY B, MANDELKOW E, MANDELKOW E M, et al. Glutamatergic nervous system degeneration in a *C. elegans* Tau^{A152T} tauopathy model involves pathways of excitotoxicity and Ca²⁺ dysregulation[J]. *Neurobiol Dis*, 2018, 117: 189–202.
- [41] ZHANG S, Al–MAGHOUT T, CAO H, et al. Gut bacterial metabolite urolithin A(UA) mitigates Ca²⁺ entry in T cells by regulating miR–10a–5p[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1737.
- [42] BAYLE M, NEASTA J, DALL'ASTA M, et al. The ellagitannin metabolite urolithin C is a glucose-dependent regulator of insulin secretion through activation of L-type calcium channels[J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(20): 4065–4078.
- [43] FIVENSON E M, LAUTRUP S, SUN N, et al. Mitophagy in neurodegeneration and aging[J]. *Neurochem Int*, 2017, 109: 202–209.
- [44] LEE H J, JUNG Y H, CHOI G E, et al. Urolithin A suppresses high glucose-induced neuronal amyloidogenesis by modulating TGM2-dependent ER-mitochondria contacts and calcium homeostasis [J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(1): 184–202.
- [45] SALMINEN A, KAARNIRANTA K. SIRT1: regulation of longevity via autophagy[J]. *Cell Signal*, 2009, 21(9): 1356–1360.
- [46] VELAGAPUDI R, LEPIARZ I, EL–BAKOUSH A, et al. Induction of autophagy and activation of SIRT–1 deacetylation mechanisms mediate neuroprotection by the pomegranate metabolite urolithin A in BV2 microglia and differentiated 3D human neural progenitor cells [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2019, 63(10): e1801237.
- [47] CHEN P, CHEN F, LEI J, et al. Activation of the miR–34a–Mediated SIRT1/mTOR signaling pathway by urolithin A attenuates D-galactose-induced brain aging in mice[J]. *Neurotherapeutics*, 2019, 16(4): 1269–1282.
- [48] VILLANUEVA P M, COTÁN D, GARRIDO–MARAVER J, et al. Targeting autophagy and mitophagy for mitochondrial diseases treatment[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2016, 20(4): 487–500.
- [49] ONISHI M, YAMANO K, SATO M, et al. Molecular mechanisms and physiological functions of mitophagy[J]. *Embo j*, 2021, 40 (3): e104705.
- [50] GHAVAMI S, SHOJAEI S, YEGANEH B, et al. Autophagy and apoptosis dysfunction in neurodegenerative disorders[J]. *Prog Neurobiol*, 2014, 112: 24–49.

- [51] SUN N, YOULE R J, FINKEL T. The mitochondrial basis of aging [J]. *Mol Cell*, 2016, 61(5): 654-666.
- [52] KERR J S, ADRIAANSE B A, GREIG N H, et al. Mitophagy and Alzheimer's disease: cellular and molecular mechanisms[J]. *Trends Neurosci*, 2017, 40(3): 151-166.
- [53] SWERDLOW R H, BURNS J M, KHAN S M. The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis: progress and perspectives [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842(8): 1219-1231.
- [54] PALIKARAS K, LIONAKI E, TAVERNARAKIS N. Coordination of mitophagy and mitochondrial biogenesis during ageing in *C. elegans*[J]. *Nature*, 2015, 521(7553): 525-528.
- [55] SALAS I H, STROOPER B D. Diabetes and Alzheimer's disease: a link not as simple as it seems[J]. *Neurochem Res*, 2019, 44(6): 1271-1278.
- [56] KLIMOVA B, KUCA K, MARESOVA P. Global view on Alzheimer's disease and diabetes mellitus: threats, risks and treatment Alzheimer's disease and diabetes mellitus[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2018, 15(14): 1277-1282.
- [57] SCHRIJVERS E M, WITTEMAN J C, SIJBRANDS E J, et al. Insulin metabolism and the risk of Alzheimer disease: the rotterdam study[J]. *Neurology*, 2010, 75(22): 1982-1987.
- [58] 杨柳, 田亚丽, 古丽海夏·哈勒玛合拜, 等. 尿素素A对2型糖尿病小鼠脂肪组织胰岛素抵抗的影响[J]. *中成药*, 2020, 42(7): 1894-1898.
- [59] LIU W, MA H, FROST L, et al. Pomegranate phenolics inhibit formation of advanced glycation endproducts by scavenging reactive carbonyl species[J]. *Food Funct*, 2014, 5(11): 2996-3004.
- [60] VUČIĆ V, GRABEŽ M, TRCHOUNIAN A, et al. Composition and potential health benefits of pomegranate: a review[J]. *Curr Pharm Des*, 2019, 25(16): 1817-1827.
- [61] 陈鹏, 周本宏. 石榴皮鞣质的化学成分及生物活性研究进展[J]. *中国药师*, 2019, 22(7): 1329-1333.
- [62] LV M Y, SHI C J, PAN F F, et al. Urolithin B suppresses tumor growth in hepatocellular carcinoma through inducing the inactivation of Wnt/ β -catenin signaling[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(10): 17273-17282.
- [63] ABDULRAHMAN A O, KUERBAN A, ALSHEHRI Z A, et al. Urolithins attenuate multiple symptoms of obesity in rats fed on a high-fat diet[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13: 3337-3348.
- [64] ZHAO W, WANG L, HALLER V, et al. A novel candidate for prevention and treatment of atherosclerosis: Urolithin B Decreases Lipid Plaque Deposition in apoE^(-/-) mice and increases early stages of reverse cholesterol transport in ox-LDL treated macrophages cells [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2019, 63(10): e1800887.

(编辑: 梁进权)