

石菖蒲挥发油用于中枢神经系统 疾病防治研究进展^{*}

郝野陆¹ 牛文民^{2**}

(1. 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院神经外科, 甘肃 兰州 730000;

2. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712000)

摘 要:石菖蒲是广泛用于中枢神经系统疾病防治的传统经典中草药之一。现代药学研究证明,石菖蒲中含有挥发油类、黄酮类、生物碱类等多种成分,其中以挥发油类为主。石菖蒲挥发油是石菖蒲最主要的药理活性成分,其中 α -细辛醚和 β -细辛醚是石菖蒲挥发油主要药效物质基础。 α -细辛醚和 β -细辛醚不仅能够快速通过血脑屏障,更重要的是能通过鼻腔吸入经嗅神经传导通路对中枢神经系统产生广泛而持久的影响,从而防治中枢神经系统疾病。

关键词:石菖蒲挥发油; α -细辛醚; β -细辛醚;鼻腔吸嗅;嗅神经传导通路;中枢神经系统疾病

中图分类号:R285.6 **文献标识码:**A **文章编号:**2096-1340(2022)02-0141-05

DOI:10.13424/j.cnki.jsctcm.2022.02.031

自从 2004 年美国科学家 Richard Axel 和 Linda Buck 因嗅觉研究成就获诺贝尔生理学 and 医学奖之后^[1],嗅觉研究已成为国内外医学界关注的热点。其研究焦点之一便是通过嗅觉神经通路给药,以防治中枢神经系统疾病。挥发性药物刺激鼻腔嗅黏膜,在嗅神经细胞内将气味分子的物理、化学信号转化为神经冲动,再经嗅觉神经的外周和中枢传导通路,最终对整个中枢神经系统产生广泛而持久的影响。所以,具有芳香气味的挥发性药物经鼻腔吸嗅给药,俨然已成为防治中枢神经系统疾病的有效途径^[2-4]。石菖蒲挥发油是石菖蒲最主要的药理作用成分,在中枢神经系统疾病防治方面,展现出了确切的疗效和良好的应用前景。

本文就石菖蒲挥发油用于中枢神经系统疾病防治的相关研究进展做一综述。

1 中药石菖蒲概述

石菖蒲为天南星科植物石菖蒲(*Acori Tatarinowii* Schott)的干燥根茎,其性辛、温、味苦,归心、

胃经,具有开窍豁痰、醒神益智、化湿开胃的功效^[5-6]。始载于我国最早的药学专著《神农本草经》,并被列为上品^[7]。

现代药学研究表明,石菖蒲具有极其广泛的药理作用,对多种疾病,尤其是中枢神经系统疾病有很好的防治作用,如抗抑郁、抗阿尔兹海默病(alzheimer's disease, AD)、抗帕金森氏病(parkinson's disease, PD)、抗癫痫、抗脑缺血再灌注损伤等作用,已逐渐成为国内外医学领域研究的热点药物之一^[8-9]。

石菖蒲中含有多种化学成分,包括挥发油类、黄酮类、醌类、生物碱类、三萜皂苷类、苯丙素类、有机酸类、氨基酸类及糖类等多种化合物,其中挥发油类为石菖蒲的主要药理有效成分^[10]。

2 石菖蒲挥发油

石菖蒲挥发油是石菖蒲最主要的药理作用成分,目前针对石菖蒲的化学成分及药理学研究多集中在其挥发油成分上。研究者采用色谱法、GC-MS 等分析技术,共测得石菖蒲挥发油中 56 种

* 基金项目:中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院院内青年培育项目(2021yxky067)

** 通讯作者:牛文民,教授,主任医师。E-mail:niuwenmin6@sina.com

成分,包括水中特有成分 41 种、油中特有成分 4 种和油水共有成分 11 种^[11]。其中, α -细辛醚、 β -细辛醚、 γ -细辛醚、甲基丁香酚、顺式甲基异丁香酚、反式甲基异丁香酚等成分在石菖蒲挥发油中占比较大,属于鉴别石菖蒲的特征性成分^[12-13]。

研究表明,石菖蒲挥发油中 α -细辛醚、 β -细辛醚含量最高,是石菖蒲最主要的药物活性成分,发挥着广泛而重要的药理作用^[14]。由于 α -细辛醚和 β -细辛醚是石菖蒲的主要药效物质基础,并且为石菖蒲所特有,故可作为石菖蒲的中药质量标志物(Q-marker)^[15-17]。

α -细辛醚和 β -细辛醚二者互为同分异构体,因其挥发油特性, α -细辛醚和 β -细辛醚能够快速通过血脑屏障,从而易于发挥对中枢神经系统的药理作用^[18-19]。

3 石菖蒲挥发油的给药途径

3.1 经口腔给药 石菖蒲挥发油经口腔给药后,必须要经历口腔、食道、胃、肠道内消化液的消化作用,并透过消化道组织进入血液循环,透过血脑屏障,进入脑组织对中枢神经系统发挥作用^[20]。

3.2 经腹腔注射给药 石菖蒲挥发油经腹腔注射给药后,须经腹膜组织吸收后,进入血液循环,透过血脑屏障,进入脑组织对中枢神经系统发挥作用^[21]。

石菖蒲挥发油经上述两种途径在透过血脑屏障进入脑组织发挥作用前,均有一定的损耗,使有效药量难以达到,故最终所发挥的药效将大打折扣。若不加大剂量,将难以实现预期的疗效。而加大药量,不仅增加了药物成本,同时也会出现或加重药物的胃肠道毒副作用等。

3.3 经鼻腔吸嗅给药 石菖蒲挥发油经鼻腔给药,药物经嗅黏膜吸收后,在嗅神经细胞内将药物气味分子的物理、化学信号转化为神经冲动,再经嗅神经外周和中枢传导通路直接传入中枢神经系统^[22]。石菖蒲挥发油通过鼻腔吸入,利用鼻脑连接,是一种最快捷的传送系统。由此可见,通过鼻腔吸嗅给药使得药物更容易透过血脑屏障,从而实现了药物脑靶向性^[23-24]。“吸嗅入脑”是一种无损性给药方式,因此嗅觉神经通路有可能成为有

效防治中枢神经系统类疾病的给药途径^[25-27]。

总之,石菖蒲挥发油经鼻腔吸嗅给药,不仅消除了药物的胃肠道毒副作用,更避免了经口腔或腹腔注射给药所造成的药物损耗,从而提高了药物的生物利用度,最终增强了药物疗效。所以,石菖蒲挥发油吸嗅是一条高效、低毒、安全、简易的给药途径。

4 石菖蒲挥发油对中枢神经系统疾病的防治作用

4.1 抗抑郁 研究发现, α -细辛醚能够通过调节抑郁小鼠海马 p-CREB 水平而减轻抑郁样行为,并显示 α -细辛醚的抗抑郁作用可能是通过调节去甲肾上腺素能和 5-羟色胺能系统而介导的,而调节 5-羟色胺能系统正是现今治疗抑郁症药物的主要作用机理^[28-29]。

研究发现, β -细辛醚对抑郁模型大鼠海马神经元发挥保护作用,其机制与增加大鼠海马 Erk1/2 和 CREB 磷酸化水平,促进大鼠脑源性神经营养因子 BDNF 的表达有关^[30]。

研究证实, β -细辛醚可改善小鼠抑郁样行为障碍表现,这与 β -细辛醚能够增加抑郁模型小鼠大脑皮质、纹状体、中脑以及血清中 5-羟色胺和多巴胺的含量相关^[31]。

4.2 抗阿尔兹海默病(alzheimer's disease, AD)

研究证明, β -细辛醚能改善 AD 模型小鼠的学习、记忆和行为能力,其机制与上调自噬基因 Beclin-1 表达,从而改善了 APP/PS1 双转基因小鼠的学习记忆能力,并降低了乙酰胆碱酯酶和 β -淀粉样蛋白的水平^[32]。

研究证实, α -细辛醚能够降低 AD 模型小鼠海马神经元钙超载,因此通过调节谷氨酸相关受体蛋白如 AMPA 受体、GLT-1 受体以及 NMDA 受体的异常表达,从而降低由于谷氨酸蓄积过多所引发的兴奋性神经毒性损伤,最终改善了 AD 模型小鼠的学习记忆能力^[33]。

研究发现, β -细辛醚可呈剂量依赖性地下调 AD 模型大鼠大脑皮质神经元 GAP-43、PSD-95mRNA 表达水平、降低神经元线粒体膜电位水平、并上调 SYP 表达、增加海马 CA1 区突触数量,

进而改善了由 A β 1-42 导致的 AD 模型大鼠的认知功能障碍^[34]。

4.3 抗帕金森氏病 (parkinson's disease, PD) 研究发现,在 6-羟基多巴胺诱导的 PD 模型大鼠实验中, β -细辛醚可改善 PD 模型大鼠的行为学缺陷,并且可减少黑质神经元凋亡,其具体机制是降低 c-Jun 氨基末端激酶表达以及上调 BCL-2 基因表达^[35]。

研究证实, α -细辛醚作用于 MPTP 诱导的 PD 小鼠模型以及脂多糖刺激的 BV-2 小胶质细胞模型,发现 α -细辛醚能显著减轻 PD 模型小鼠的行为缺陷,其可能的机制是通过抑制 NF- κ B 而减轻由小胶质细胞介导的神经炎症实现的^[36]。

研究发现, β -细辛醚与左旋多巴联合用药后, β -细辛醚能够通过调节多巴胺降解酶而影响多巴胺代谢,从而促进左旋多巴向多巴胺的转化。同时, β -细辛醚还能够通过下调自噬相关蛋白 Beclin-1 和 LC3B 的表达,上调 P62 蛋白表达从而改善 PD 模型动物的行为缺陷^[37]。

4.4 抗癫痫 研究显示, β -细辛醚作用于青霉素点燃致癫痫模型大鼠,发现 β -细辛醚能够激活模型大鼠额叶皮质中 c-fos 基因,从而明显提高了 FOS 的表达,同时还降低了谷氨酸脱羧酶 GAP65 的表达,并且呈明显的剂量效应关系^[38]。

研究发现, β -细辛醚可通过降低青霉素点燃癫痫模型大鼠大脑皮质内神经递质谷氨酸受体、GABA 的转运体、c-Jun、c-Myc 的水平,同时升高 GABA 的受体水平,从而发挥抗癫痫作用^[39]。

研究发现,在化学作用(天门冬氨酸、毛果芸香碱)和电刺激(电休克)诱导的癫痫实验中, α -细辛醚能延缓阵挛和强直性发作,减轻癫痫持续状态,降低实验动物的死亡率。其作用机制为 α -细辛醚能有效调节模型动物大脑皮质内兴奋性神经递质与抑制性神经递质的含量,使二者维持相对平衡状态,从而发挥抗癫痫作用^[40]。

4.5 抗脑缺血再灌注损伤 脑缺血再灌注可导致大脑神经元钙超载,由此刺激突触素蛋白释放过多的谷氨酸,使神经元过度兴奋,最终溃变、死亡。研究发现, α -细辛醚能够一直神经元钙超载,

从而调节突触素蛋白 (SYN1)、谷氨酸受体 (AMPA、NMDA) 和转运体 (GLT-1),以维持谷氨酸适宜浓度,最终消除谷氨酸的兴奋性神经毒性作用^[33]。

研究证实,在缺血再灌注损伤发生时,大脑神经元线粒体能量代谢异常。 β -细辛醚能够通过降低 JNK 磷酸化水平,维持线粒体内 Cyt C 的正常浓度,从而减少 Caspase 级联反应诱导的细胞凋亡。由此提高了模型动物的耐缺氧能力,也延长了耐缺氧的时间^[41]。

研究证实,脑缺血再灌注可引发大脑皮质神经元剧烈的氧应激反应。 β -细辛醚能够有效地恢复 SOD、GSH-Px、LDH、GR、CAT 等诸多抗氧化酶以及 Na-K-ATP 酶的活性,以清除活性氧自由基蓄积,减轻大脑神经元的过氧化损伤^[42]。

5 结语与展望

国内外诸多研究成果显示,以 α -细辛醚、 β -细辛醚为主要成分的石菖蒲挥发油,对于中枢神经系统疾病的防治具有确切疗效。尤其在抗抑郁、抗 AD、抗 PD、抗癫痫等中枢神经系统疾病防治方面,展现了极具希望的应用前景。但目前关于石菖蒲挥发油的研究大部分采用的是经腹腔注射或经口腔给药,经鼻腔吸嗅给药的研究较少。

基于 α -细辛醚、 β -细辛醚的芳香气味和极易透过血脑屏障的特性,经鼻腔吸嗅给药为石菖蒲挥发油防治中枢神经系统疾病,尤其是精神类疾病开辟了一条高效、低毒、安全、简易的给药途径,值得深入研究探索。

参考文献

- [1] 吴才宏. 2004 年度诺贝尔生理学 and 医学奖简介[J]. 生物化学与生物物理进展, 2004, 31(11): 979-981.
- [2] 林依人, 张彪. 芳香类中药吸嗅疗法改善认知功能障碍研究进展[J]. 江苏中医药, 2017, 49(9): 78-81.
- [3] 李慧婷, 李远辉, 任桂林, 等. 中药挥发油防治情志疾病的研究现状及前景展望[J]. 中草药, 2019, 50(17): 4031-4040.
- [4] Zhang YL, Long Y, Yu S, et al. Natural volatile oils derived from herbal medicines: a promising therapy way for treating depressive disorder[J]. Pharmacological Research, 2021, 164: 105376.

- [5] Fan WT, Wang Q. Mechanism of Acori Tatarinowii Rhizoma-Curcumae Radix treating depression based on network pharmacology[J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2018, 43(12): 2607-2611.
- [6] 李冀, 李想, 高彦宇, 等. 中药石菖蒲研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(10): 13-17.
- [7] 高学敏. 中药学[M]. 2版. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 420-421.
- [8] Chellian R, Pandey V, Mohamed Z. Pharmacology and toxicology of α - and β -Asarone: a review of preclinical evidence[J]. Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology, 2017, 32: 41-58.
- [9] 王联生, 潘菊华. 石菖蒲治疗抑郁症的研究进展[J]. 环球中医药, 2017, 10(4): 509-512.
- [10] 郭美彤, 赵佳奇, 韩诚, 等. 石菖蒲药效物质基础和作用机制研究进展[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(2): 179-184.
- [11] 邹佳, 邹俊波, 史亚军, 等. GC-MS 分析水蒸气蒸馏法提取石菖蒲挥发油过程中油水分分配规律[J]. 中草药, 2020, 51(1): 59-66.
- [12] 魏刚, 林双峰, 方永奇, 等. GC-MS 建立石菖蒲挥发油质量标准研究[J]. 中国中药杂志, 2005, 30(10): 794-796.
- [13] 章晓娟, 石书婷, 易伦朝. 四川产石菖蒲的挥发性成分色谱指纹图谱研究[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(2): 459-462.
- [14] Han P, Han T, Peng W, et al. Antidepressant-like effects of essential oil and asarone, a major essential oil component from the rhizome of Acorus tatarinowii[J]. Pharmaceutical Biology, 2013, 51(5): 589-594.
- [15] 唐怡, 任刚, 黄群, 等. 石菖蒲挥发油化学成分的 GC-MS 分析[J]. 江西中医药, 2014, 45(12): 60-62.
- [16] 杨鹤年, 吴宿慧, 李寒冰, 等. 石菖蒲的研究进展及质量标志物预测分析[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(13): 1213-1219.
- [17] 张铁军, 白钢, 刘昌孝. 中药质量标志物的概念、核心理论与研究方法[J]. 药学报, 2019, 54(2): 187-196.
- [18] 徐飞飞, 李钦青, 楚世峰, 等. 石菖蒲挥发油中主要成分 α -和 β -细辛醚的神经药理学作用及机制研究进展[J]. 天然产物研究与开发, 2020, 32(11): 1969-1979.
- [19] Lam KYC, Wu QY, Hu WH, et al. Asarones from Acori Tatarinowii Rhizoma stimulate expression and secretion of neurotrophic factors in cultured astrocytes[J]. Neuroscience Letters, 2019, 707: 134308.
- [20] 王婉卿, 王雷, 王伟. 石菖蒲挥发油对小鼠记忆障碍的作用及急性毒理研究[J]. 药学研究, 2019, 38(2): 76-79, 124.
- [21] 李芝明, 付胜奇, 刘变化, 等. 石菖蒲通过 CXCR4-PI3K 信号通路对脑出血大鼠小胶质细胞自噬的影响[J]. 中医学报, 2021, 36(8): 1711-1717.
- [22] 林慧光, 杜建, 张亮亮, 等. 石菖蒲挥发油香熏辅助治疗老年性痴呆大鼠的实验研究[J]. 福建中医学院学报, 2007, 17(4): 25-27.
- [23] 吴慧, 吴闻哲. 经鼻给药增加药物脑靶向的制剂方法[J]. 世界临床药物, 2015, 36(1): 50-55.
- [24] 刘建春, 杨婉芳, 季新燕, 等. 中药鼻腔给药的脑靶向性探讨[J]. 中医杂志, 2014, 55(15): 1284-1287.
- [25] 胡泓博, 夏传余, 李光武. 丁香酚吸嗅对 MCAO 模型大鼠脑源性神经营养因子的影响[J]. 中风与神经疾病杂志, 2015, 32(1): 28-32.
- [26] 杨天鹏, 唐敏, 刘巧琼, 等. 丁香酚通过嗅觉通路改善昆明鼠学习记忆的机制[J]. 中国康复医学杂志, 2007, 22(6): 487-489, 508, 478.
- [27] 陆燕, 刘华, 王东兴. 中药鼻腔给药的临床前研究进展[J]. 中国药房, 2011, 22(47): 4500-4502.
- [28] Chellian R, Pandey V, Mohamed Z. Alpha-asarone attenuates depression-like behavior in nicotine-withdrawn mice: Evidence for the modulation of hippocampal pCREB levels during nicotine-withdrawal[J]. European Journal of Pharmacology, 2018, 818: 10-16.
- [29] Chellian R, Pandey V, Mohamed Z. Biphasic effects of α -asarone on immobility in the tail suspension test: evidence for the involvement of the noradrenergic and serotonergic systems in its antidepressant-like activity[J]. Frontiers in Pharmacology, 2016, 7: 72.
- [30] Dong HY, Gao ZY, Rong H, et al. B-asarone reverses chronic unpredictable mild stress-induced depression-like behavior and promotes hippocampal neurogenesis in rats[J]. Molecules (Basel, Switzerland), 2014, 19(5): 5634-5649.
- [31] 朱彩霞, 黄丽, 方永奇, 等. β -细辛醚对慢性不可预见性轻度刺激小鼠模型的行为学和单胺类神经递质的影响[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(4): 833-836.
- [32] Xue ZF, Guo YL, Zhang S, et al. Beta-asarone attenuates amyloid beta-induced autophagy via Akt/mTOR pathway

- in PC12 cells [J]. *European Journal of Pharmacology*, 2014, 741:195-204.
- [33] Li QQ, Xu FF, Zhang Q, et al. Effect of α -asarone on ethanol-induced learning and memory impairment in mice and its underlying mechanism [J]. *Life Sciences*, 2019, 238:116898.
- [34] 马宇昕, 李国营, 刘靖, 等. β -细辛醚对阿尔茨海默病大鼠海马神经元突触可塑性的影响 [J]. *广东医学*, 2017, 38(10):1489-1492.
- [35] Zhang S, Gui XH, Huang LP, et al. Neuroprotective Effects of β -Asarone Against 6-Hydroxy Dopamine-Induced Parkinsonism via JNK/Bcl-2/Beclin-1 Pathway [J]. *Molecular neurobiology*, United States: 2016, 53(1):83-94.
- [36] Kim BW, Koppula S, Kumar H, et al. A-Asarone attenuates microglia-mediated neuroinflammation by inhibiting NF kappa B activation and mitigates MPTP-induced behavioral deficits in a mouse model of Parkinson's disease [J]. *Neuropharmacology*, 2015, 97:46-57.
- [37] Huang LP, Deng MZ, Zhang S, et al. Coadministration of β -asarone and levodopa increases dopamine in rat brain by accelerating transformation of levodopa: a different mechanism from Madopar [J]. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, 2014, 41(9):685-690.
- [38] 傅思莹, 方若鸣, 方更利, 等. β -细辛醚对青霉素点燃癫痫大鼠额叶皮质 FOS、GAD65 表达的影响 [J]. *中药材*, 2008, 31(1):79-81.
- [39] 傅思莹, 杨国柱, 李翎, 等. β -细辛醚对癫痫大鼠氨基酸递质受体表达的影响 [J]. *中药材*, 2014, 37(10):1837-1840.
- [40] Huang C, Li WG, Zhang XB, et al. A-asarone from *Acorus gramineus* alleviates epilepsy by modulating A-type GABA receptors [J]. *Neuropharmacology*, 2013, 65:1-11.
- [41] 方永奇, 李翎, 吴启端, 等. β -细辛醚和冰片对大鼠缺血再灌注脑损伤的保护作用 [J]. *中国中医药科技*, 2004, 11(6):353-354.
- [42] Yang YX, Chen YT, Zhou XJ, et al. Beta-asarone, a major component of *Acorus tatarinowii* Schott, attenuates focal cerebral ischemia induced by middle cerebral artery occlusion in rats [J]. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2013, 13:236.
- (收稿日期:2021-08-30 编辑:崔春利)