

# 熊果酸在神经精神系统疾病中的药理作用及机制研究进展

石亚静<sup>1</sup>, 冷玉芳<sup>1,2\*</sup>, 陈凤<sup>1</sup>, 张健民<sup>1</sup>, 任以行<sup>1</sup>, 刘馨<sup>1</sup>

1. 兰州大学第一临床医学院, 兰州 730000

2. 兰州大学第一医院麻醉科, 兰州 730000

**摘要** 熊果酸(ursolic acid, UA)是一种五环三萜类化合物,存在于熊果、女贞叶、枇杷叶等植物中。熊果酸不仅具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤、抗糖尿病、保肝等药理活性,还具有改善和治疗多种神经精神系统疾病的作用。通过文献分析,归纳总结了熊果酸在神经元损伤、脑血管疾病和精神障碍中的药理作用及其作用机制的研究进展。

**关键词** 熊果酸;神经精神系统疾病;神经保护

随着人口老龄化和人类生活、工作压力的日渐增大,神经精神系统疾病的发病率逐年上升,不仅增加了患者的伤残率,还加重了患者家庭乃至整个社会的经济负担<sup>[1]</sup>。据预测,精神神经疾病在全球疾病谱中将仅次于位列第1的缺血性心脏病,列第2位。研究显示,神经精神系统疾病患者存在脑细胞损伤和大脑萎缩的表现,但目前尚缺乏安全有效、副作用小的理想型神经精神保护性药物<sup>[2]</sup>。熊果酸(Ursolic acid, UA)是一种五环三萜类化合物,常以游离或与糖结合成苷的形式广泛存在于多种天然植物中,迄今已证实UA具有抗肥胖、抗癌、抗糖尿病、保护心脏、保护肝脏等多种生物学效应<sup>[3-4]</sup>,并且

毒副作用低,具有良好的临床应用潜力。近年来大量研究表明UA还具有治疗和改善神经精神系统疾病的作用,本文就近年来UA神经精神系统疾病中的药理作用及机制进行归纳和总结。

## 1 UA减轻神经元损伤及机制

创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)不仅造成原发性神经元损伤,还会继发氧化应激、炎症反应、神经兴奋性毒性、钙离子失稳态、线粒体功能失调和细胞凋亡导致的一系列代谢紊乱,最终造成炎症介导的“瀑布式”级联损害效应,加重神经损

收稿日期:2020-03-19;修回日期:2021-05-12

作者简介:石亚静,博士研究生,研究方向为麻醉与器官保护和镇痛机制,电子信箱:S1172951879@163.com;冷玉芳(通信作者),教授、主任医师,研究方向为麻醉与器官保护和镇痛机制,电子信箱:lengyf@lzu.edu.cn

引用格式:石亚静,冷玉芳,陈凤,等.熊果酸在神经精神系统疾病中的药理作用及机制研究进展[J].科技导报,2021,39(13):117-124;doi:10.3981/j.issn.1000-7857.2021.13.013

伤。继发性脑损伤是决定TBI患者预后的主要因素。根据《全球疾病负担》报告<sup>[5]</sup>,2016年全球TBI新增患病人数为2708万,总患病人数为5550万,是中枢神经系统损伤的常见原因之一。以往治疗措施只可对上述其中某一机制发挥作用,不能取得满意疗效,因此具有抗氧化、抗炎、抗凋亡作用的UA在TBI治疗方面受到广泛关注。Ding等<sup>[6]</sup>分别对核转录因子-E2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)基因敲除和未敲除的TBI小鼠给予UA,发现UA通过激活Nrf2并诱导其核转位,促进下游血红素氧合酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)等抗氧化反应原件(antioxidant reaction elements, ARE)表达和促进Nrf2上游因子蛋白激酶B(protein kinase B, PKB或AKT)的表达这2种机制减轻小鼠TBI。

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是中枢神经损伤的另一常见原因,主要表现为因脊髓组织水肿、变性、坏死引起的损伤水平及脊髓功能(运动、感觉、反射等)障碍。2016年全球SCI新增患病人数为93万,总患病人数为2704万,且随人口老龄化逐年增加<sup>[5]</sup>。有研究发现,成年人的海马区神经发生对学习、记忆有促进作用,并且一直持续到老年<sup>[7-8]</sup>。刺激新神经元生长或神经发生对减轻SCI、恢复正常脊髓功能起到关键作用。UA作为一种神经营养因子激动剂,在SCI方面的作用越来越引发关注<sup>[9]</sup>。Sahu等<sup>[10]</sup>通过UA灌胃后处理6周,发现UA通过抑制星形胶质细胞活化、激活激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/AKT/雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, MTOR)通路促进小鼠运动功能的恢复和神经元轴突的再生,减轻小鼠SCI。

## 2 UA治疗神经系统疾病及机制

### 2.1 脑血管疾病

#### 2.1.1 脑缺血再灌注损伤

脑缺血可导致脑组织缺血、缺氧后急性局灶性脑梗死。其病理生理机制是一种较复杂的损伤级

联反应,主要包括炎症反应、细胞凋亡、兴奋性神经毒性、酸中毒、氧化和硝化应激等这几种因素相互作用、相互影响,形成恶性循环,最终导致神经细胞凋亡或坏死。临床上脑缺血性疾病的常用治疗手段为及时溶栓,该手段虽可使血流再通,但会引起主要由氧化应激介导的再灌注损伤。目前虽有许多合成或天然物质的神经保护剂进入实验研究,但由于动物与人类生理机制及耐受性等方面的差异,以及单一使用阻断某一病理环节的药物疗效较差,在临床治疗中并未取得预期效果,出现临床和理论的严重脱节。因此,理想的神经保护剂应具备针对脑缺血再灌注损伤(ischemia reperfusion injury, IRI)多个损伤环节发挥“一个靶点,多重保护”作用的特性。陈鹏等<sup>[11]</sup>在研究UA对脑IRI大鼠的影响时发现,UA对脑IRI中氧化应激损伤有保护作用,且保护效应呈剂量依赖性。Li等<sup>[12-14]</sup>进一步在局灶性脑IRI小鼠模型上发现UA保护脑IRI的机制与激活Nrf2/ARE通路减轻氧化损伤和炎症反应,促进神经分化有关。

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)是一组能降解细胞外基质的半胱氨酸蛋白酶,参与体内多种生理和病理过程。多种细胞分泌以酶原方式存在的MMP-2和具有酶活性的MMP-9, MMP-2被蛋白酶和有机汞制剂激活发挥作用, MMP-9直接降解细胞外基质的主要组成成分IV、V型胶原和明胶。当发生TBI时, MMP-9可攻击基底固有层蛋白,降解紧密连接复合物,加剧破坏血脑屏障,引起血管源性脑水肿等一系列脑损伤<sup>[15]</sup>。Wang等<sup>[16-17]</sup>在实验中对脑IRI大鼠模型给予UA,发现UA通过激动过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$ (peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ , PPAR- $\gamma$ )抑制MMPs活性,增加抗MMPs活性来维持金属蛋白酶/抗金属蛋白酶之间的平衡,并抑制高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1, HMGB1)/Toll样受体4(toll-like receptor 4, TLR4)/NF $\kappa$ B信号通路,进而抑制下游促炎因子的产生保护脑组织形态与功能。

UA保护脑IRI的作用机制与抗炎、抗氧化、促进神经分化、调节金属蛋白酶活性等密切相关。尽

管脑 IRI 是多通路、多层次的复杂病理过程,但上述研究表明 UA 可针对性地抑制多条相关损伤途径治疗脑 IRI,展现出良好的临床应用潜力。

### 2.1.2 蛛网膜下腔出血

蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)主要发生于相对年轻的人群,占有脑卒中的 5%~10%,其导致的高死残率对社会和家庭造成了巨大的损失,因此寻找安全、有效的治疗手段很有必要。目前已在动物及临床实验中证明,炎症反应是导致 SAH 后早期脑损伤的关键因素,抑制炎症反应是 SAH 患者潜在的治疗靶点。Zhang 等<sup>[18-20]</sup>研究了具有抗炎特性的 UA 对 SAH 脑损伤大鼠模型的影响,发现 UA 除抑制脑组织炎症因子的产生外,还通过其抗氧化、抗凋亡以及抑制 MMP-9 活性改善 SAH 后脑内神经元减少的状况,且呈剂量依赖性,但其具体保护机制及信号通路还需进一步深入研究。

## 2.2 神经系统变性疾病

### 2.2.1 阿尔茨海默病

无论是新增患病人数还是总患病人数,与年龄呈正相关的阿尔茨海默病(alzheimer disease, AD)是引起认知缺陷最常见的原因。AD 的特征表现为神经元间隙  $\beta$  淀粉样蛋白( $\beta$ -amyloid peptide, A $\beta$ )斑块的形成,斑块通过促进炎症、凋亡的发生和活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生诱导神经毒性<sup>[21]</sup>。Liang 等<sup>[22]</sup>对 A $\beta$  诱导的 AD 小鼠模型给予 UA,发现 UA 能提高小鼠认知功能评分,其治疗 AD 的机制与其在大脑,尤其海马组织发挥的抗氧化与抗炎特性紧密相关。PC12 细胞是大鼠肾上腺髓质嗜铬细胞瘤分化细胞株,具有分泌神经递质等神经内分泌细胞的一般特征,并且具有可传代特点,广泛用于神经生理和神经药理学研究。研究表明,UA 能够抑制 PC12 细胞 I $\kappa$ B- $\alpha$  磷酸化、NF- $\kappa$ Bp65 核转位和 ERK1/2、p38 和 JNK 磷酸化降低下游 iNOS 和环氧化酶 2(cyclooxygenase-2, COX-2)水平,同时降低 caspase-3 表达和氧化应激水平从而起到神经保护作用,展现了 UA 对 AD 的治疗潜力<sup>[23-24]</sup>。CD36 是一种 B 类清道夫受体,在单核-巨噬细胞、微血管内皮细胞、小胶质细胞等多种细胞

表面高度表达。A $\beta$  与 CD36 结合可致由 CD36、TLR4 和 TLR6 组成的受体复合物形成,引起 ROS 的产生和促炎因子的释放<sup>[25]</sup>。Wilkinson 等<sup>[26]</sup>在小鼠小胶质细胞和 N9 小胶质细胞系原代培养过程中加入 UA,发现 UA 通过与 A $\beta$ 1-42 竞争结合 CD36 防止了 A $\beta$  诱导的神经毒性,从而发挥治疗 AD 的作用。

AD 发病机制除上述 A $\beta$  学说外,还包括胆碱能学说。胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE)活性增加会促进乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)的降解,减少 ACh 在突触间隙的积聚,从而导致新皮质和海马区胆碱能神经元的丢失,最终诱发 AD 发生<sup>[27]</sup>。目前,治疗轻或中度 AD 最有效的方式之一是胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE)抑制剂。研究表明 UA 对 AChE 活性有抑制作用<sup>[28-29]</sup>。尽管目前 UA 尚未应用于神经退行性疾病的临床治疗,但上述研究已显示其具有相应的治疗潜力,有望开发成新的 AChE 抑制剂,有必要进行更深入的研究和开发。

### 2.2.2 帕金森病

帕金森病(Parkinson's disease, PD)又称运动障碍性疾病,属一种锥体外系神经元变性疾病,特征表现为大脑黑质区域的多巴胺能神经元进行性变性坏死,并在存活神经元内形成路易小体。其发病机制尚不明确,但现有文献表明,NF- $\kappa$ B 和 p38MAPK 信号通路介导的氧化应激和炎症反应、线粒体功能障碍参与 PD 的发生<sup>[30-31]</sup>。Rai 等<sup>[32]</sup>对 PD 小鼠模型持续 21 d 给予 UA,改善了 PD 小鼠的神经行为学评分,下调了大脑黑质纹状体 MDA 和亚硝酸盐水平,上调了大脑黑质纹状体多巴胺及其代谢物 3,4-二羟基苯乙酸(3,4-dihydroxyphenylacetic acid, DOPAC)和高香草酸水平,表明 UA 通过抑制大脑黑质纹状体内氧化应激反应,恢复多巴胺水平和保护多巴胺能神经元治疗 PD。

### 2.2.3 多发性硬化

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是中枢神经系统的一种慢性脱髓鞘性神经变性疾病,其发病机制尚不明确,但由 CD4<sup>+</sup>T 细胞介导的自身免疫被认为与该病的发生息息相关。现有的 MS 治疗药物主要是调节免疫系统,对已经受损的中枢神经系统(central nervous system, CNS)组织的再生几乎没有

作用,因此,这些药物只能用于疾病的急性期,在慢性期几乎没有效果。治疗MS的理想手段为同时促进免疫调节和神经再生。Honarvar等<sup>[33]</sup>对急性MS小鼠给予UA饮用水( $1\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ ),发现胼胝体中髓鞘含量和细胞数增加,表明UA可抑制神经系统脱髓鞘,减轻少突胶质细胞损伤。Zhang等<sup>[34]</sup>通过体内和体外实验研究,发现即使在动物完全出现髓鞘脱离和轴突损伤后再开始UA治疗,仍可观察到CNS的再髓鞘化和神经修复,说明UA可直接促进CNS髓鞘形成,机制与通过PPAR $\gamma$ /环磷腺苷效应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)信号诱导星形胶质细胞产生促髓鞘形成的神经营养因子和激活PPAR $\gamma$ 上调少突胶质细胞成熟过程中髓鞘相关基因表达有关。

### 2.3 癫痫

癫痫是一组由大脑神经元反复异常同步化放电所引起的短暂中枢神经系统功能失常为特征的慢性中枢神经系统疾病,是临床上最常见的神经系统疾病之一。癫痫可发生在任何年龄,儿童、老年是2个发病的高峰时期。全球有5000多万癫痫患者,由于癫痫猝死的存在,癫痫也是一种潜在的致死性疾病。其发病机制包括离子通道异常、神经递质异常、神经网络重组、信号转导、线粒体功能异常、自身抗体等。近年来,大量文献表明炎症是癫痫产生和发作的关键因素之一。炎症因子通过参与神经递质的失衡、突触传递的异常、神经网络的重构、血脑屏障的破坏等过程导致神经元兴奋性增高、癫痫发作阈值降低。

Nieoczym等<sup>[35]</sup>研究了具有抗炎特性的UA与癫痫小鼠模型的关系,发现UA在不影响小鼠的运动协调性和肌力的情况下,能提高小鼠6 Hz诱发精神运动性惊厥阈值和最大电休克阈值。同样,Taviano等<sup>[36]</sup>发现灌胃UA  $2.3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 抑制癫痫小鼠的中枢神经系统,减少小鼠自动症和癫痫的发作次数。

## 3 UA治疗精神障碍及机制

### 3.1 抑郁症

随着社会的快速发展,人们的学习、工作和生

活的压力日益增加,抑郁症的发病率也逐年增加,但迄今该病的治愈率却很低。其发病机制较复杂,主要包括去甲肾上腺素、多巴胺、5-羟色胺等神经递质的合成和分布异常,下丘脑-垂体-肾上腺轴失调和海马神经元损伤等。虽然现有抗抑郁药有一定临床疗效,但存在谱窄、副作用大和易复发等缺点,近年来抗抑郁药的研究与开发逐渐聚焦到毒副作用小的中药或中药单体上。多项研究表明<sup>[37-39]</sup>,UA能显著改善小鼠在尾悬吊试验(tail suspension test, TST)和强迫游泳试验(forced swim test, FST)的行为学表现,机制为:(1) 激活脑组织多巴胺D1和D2受体,保护多巴胺能神经系统;(2) 激活去甲肾上腺素能系统和5-羟色胺能系统;(3) 激活蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)、PKC、Ca<sup>2+</sup>/钙调蛋白依赖性蛋白激酶II(Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase II, CAMK-II)和丝裂原活化蛋白激酶1/2(MEK1/2)。

### 3.2 焦虑症

与作为心境障碍的抑郁症不同,焦虑症是一种神经症,主要源于患者对现实过度的担心和忧虑。现代社会生活节奏紧张,工作、人际关系、经济压力加剧,焦虑成为最常见的情感反应,也是各类神经症的中心症状。近年来,焦虑症逐渐受医学界重视,并对其广泛及深入研究,但迄今仍未完全了解其发病机制。而焦虑症有复发率高、迁延难愈的特点,需长期治疗。目前尚未有疗效明确、副作用小的药物。越来越多的研究集中在中药和中药单体上。Colla等<sup>[40]</sup>对焦虑症小鼠给予UA能改善小鼠神经症状,抗焦虑效果与口服 $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 地西洋相当。焦虑症的发生与脑组织GABA转氨酶(GABA transaminase, GABA-T)活性升高紧密相关。Awad等<sup>[41]</sup>通过UA处理离体大鼠脑组织,降低了脑组织中GABA转氨酶(GABA transaminase, GABA-T)水平。Khan等<sup>[42-43]</sup>发现腹腔注射戊巴比妥 $50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 前1 h给予UA能够延长小鼠镇静时间,并进一步证明UA的抗焦虑作用是通过结合了GABA-A受体上苯二氮卓结合位点激动GABA-A受体产生的。

### 3.3 认知功能障碍

认知功能障碍(cognitive dysfunction, CD)多由

CNS 器质性疾病和精神疾病引起。其发病机制尚不明确,主要包括胆碱能神经元损伤、自由基、兴奋性氨基酸、慢性炎症等假说。CD 的表现形式多种多样,这些表现可单独存在,但多相伴出现,轻者有记忆力下降、注意力不集中、警觉性减弱、视觉空间功能与执行能力受限、计算能力、语言运用能力、推理及抽象思维能力减退的现象,严重者出现失语、失认、失用等,使患者生活质量严重下降。现有 CD 治疗药物虽有一定疗效,但主要为对症治疗,不能延缓疾病进程。UA 不但具有抗动脉硬化,扩张血管,改善脑循环的作用,且其明显的毒副作用较为少见,成为治疗 CD 方面的研究热点。

随着核能开发、核素放射治疗的普遍应用,人们在享受其便利的同时,也越来越关注电离辐射对机体的影响。当机体受到长期或大剂量电离辐射后造成组织或器官不同程度的损伤,甚至死亡,其中电离辐射引起的 CNS 损伤主要表现为放射性 CD。放射性 CD 严重影响人们的生活质量,但其发生机制尚不明确,且临床缺乏安全有效的防护措施。Tang 等<sup>[44]</sup>在实验中对  $\gamma$  射线 5 Gy 剂量诱导的 CD 小鼠模型持续 30 d 给予 UA,改善了小鼠情境学习、记忆障碍,提高了对新事物的识别与记忆能力。

UA 除可改善放射性 CD 外,对神经退化性 CD 也有良好的疗效。Wu 等<sup>[45-47]</sup>在实验中对 CD 小鼠模型给予 UA,发现 UA 通过激活海马神经元 PI3K/Akt 信号通路、抑制海马神经元 c-jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)活化和叉头转录因子 O1(Forkhead box-O1, FoxO1, 一种调节线粒体功能的关键因子)核转位改善海马神经元线粒体功能障碍,减轻神经兴奋性毒性,保护大鼠海马神经元,从而减轻了小鼠认知缺陷。Lu 等<sup>[48-49]</sup>研究发现 UA 改善小鼠 CD 的机制还包括:(1) 抑制脑组织 I $\kappa$ B- $\alpha$  磷酸化、降解和 NF- $\kappa$ B p65 核转位;(2) 抑制 p38MAPK 的激活;(3) 抑制大脑额叶皮层内晚期糖基化终产物(advanced glycation end products, AGEs)/RAGE (AGEs 受体)/NF- $\kappa$ B 信号通路;(4) 抑制小胶质细胞和星形胶质细胞活化;(5) 降低脑组织 ROS 和蛋白质羰基水平;(6) 抑制粘附分子 CD11b 和胶质纤维酸性蛋白的表达;(7) 上调神

经生长相关蛋白 43 的水平。

机体对应激的反应主要是通过调节下丘脑-垂体-肾上腺轴实现,具体表现为下丘脑室旁核释放的促肾上腺皮质激素释放激素与垂体中的受体结合,刺激垂体促肾上腺皮质激素合成并释放,最终促进肾上腺皮质激素释放入循环,引起机体血糖升高<sup>[50]</sup>。慢性束缚应激导致 HPA 轴持续兴奋,使海马神经元氧化应激水平增加,损伤海马形态和功能,促进海马神经元丢失和增加凋亡细胞数量,导致认知功能受损<sup>[51]</sup>。Mourya 等<sup>[52]</sup>对慢性束缚应激诱导的 CD 小鼠模型持续 30 d 给予不同剂量 UA 联合不同种类降糖药物,发现 UA 通过治疗胰岛素抵抗和抑制氧化应激改善小鼠认知功能,其中最佳用药方案为 UA 10 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 联合二甲双胍 150 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>。

另外,血脂代谢紊乱也与 CD 的发生、发展紧密联系,其机制是通过增加血液粘稠度,导致脂质沉积,从而引起脑动脉硬化性 CD<sup>[53]</sup>。Lu 等<sup>[54]</sup>对高脂饮食诱导的 CD 小鼠持续 20 周给予 UA,发现 UA 通过抑制海马神经元内质网应激和 I $\kappa$ B 激酶  $\beta$ /NF- $\kappa$ B 介导的炎症信号通路,同时激活 PI3K/AKT/MTOR 通路和激活胰岛素相关信号通路提高了小鼠认知功能评分。

## 4 结论

UA 通过多靶点、多途径的作用机制有效治疗和改善多种神经精神相关病症,其神经保护机制涉及减轻炎症和氧化损伤、抑制神经元凋亡、促进神经再生等方面。由于 UA 在神经精神方面展现显著的保护作用,且尚未有明显毒副作用的报道,充分表明 UA 在医药和保健品领域蕴含着巨大的开发潜力。但目前,对 UA 的整体药理作用机制深入研究仍显不足,例如在治疗癫痫的作用机制还未见报道,关于 UA 与导致神经精神系统疾病密切相关的细胞自噬、细胞焦亡和铁死亡等新型细胞死亡形式的关系研究更少。因此,UA 值得更深入研究,进一步推动该药物的探究与开发。

## 参考文献(References)

- [1] Whiteford H A, Ferrari A J, Degenhardt L, et al. The global burden of mental, neurological and substance use disorders: An analysis from the global burden of disease study 2010[J]. *PLoS One*, 2015, 10(2): e0116820.
- [2] Tang S W, Helmeste D M, Leonard B E. Neurodegeneration, neuroregeneration, and neuroprotection in psychiatric disorders[J]. *Mod Trends Pharmacopsychiatry*, 2017, 31: 107-123.
- [3] Seo D Y, Lee S R, Heo J W, et al. Ursolic acid in health and disease[J]. *Korean Journal of Physiology and Pharmacology*, 2018, 22(3): 235-248.
- [4] Shi Y J, Chen X P, Li Y C, et al. Ursolic acid: Is a better hope against liver injury caused by diabetes mellitus[J]. *Latin American Journal of Pharmacy*, 2017, 36: 723-729.
- [5] James S L, Theadom A, Ellenbogen R G, et al. Global, regional, and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990-2016: A systematic analysis for the global burden of disease study 2016[J]. *The Lancet Neurology*, 2019, 18(1): 56-87.
- [6] Ding H, Wang H, Zhu L, et al. Ursolic acid ameliorates early brain injury after experimental traumatic brain injury in mice by activating the Nrf2 pathway[J]. *Neurochemical Research*, 2017, 42(2): 337-346.
- [7] Boldrini M, Fulmore C A, Tartt A N, et al. Human hippocampal neurogenesis persists throughout aging[J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 22(4): 589-599.
- [8] Spalding K, Bergmann O, Alkass K, et al. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans[J]. *Cell*, 2013, 153(6): 1219-1227.
- [9] Solomon H. Molecular pharmacology of rosmarinic and salvianolic acids: Potential seeds for Alzheimer's and vascular dementia drugs[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, 19(2): 458-482.
- [10] Sahu S, Li R, Kadeyala P K, et al. The human natural killer-1 (HNK-1) glycan mimetic ursolic acid promotes functional recovery after spinal cord injury in mouse[J]. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2018, 55: 219-228.
- [11] 陈鹏, 丁志杰. 熊果酸对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(12): 129-133.
- [12] Li L, Zhang X, Cui L, et al. Ursolic acid promotes the neuroprotection by activating Nrf2 pathway after cerebral ischemia in mice[J]. *Brain Research*, 2013, 1497: 32-39.
- [13] 李俐涛. 熊果酸对局灶性脑缺血再灌注损伤小鼠的脑保护作用及其信号转导机制研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2011.
- [14] 李俐涛, 张祥建, 崔丽丽, 等. 熊果酸在缺血性脑血管病中发挥神经保护作用的机制: 激活 Nrf2 信号通路[C]//中华医学会第十七次全国神经病学学术会议论文汇编(下). 厦门: 中华医学会, 2014: 115.
- [15] Fan F, Yang J, Xu Y, et al. MiR-539 targets MMP-9 to regulate the permeability of blood-brain barrier in ischemia/reperfusion injury of brain[J]. *Neurochem Res*, 2018, 43(12): 2260-2267.
- [16] Wang Y, He Z, Deng S. Ursolic acid reduces the metalloprotease/anti-metalloprotease imbalance in cerebral ischemia and reperfusion injury[J]. *Drug Design, Development and Therapy*, 2016, 10: 1663-1674.
- [17] Wang L, Lei L, Deng S, et al. Ursolic acid ameliorates inflammation in cerebral ischemia and reperfusion injury possibly via high mobility group box 1/toll-like receptor 4/NFκB pathway[J]. *Frontiers in Neurology*, 2018, 9(253): 1-12.
- [18] Zhang T, Su J, Guo B, et al. Ursolic acid alleviates early brain injury after experimental subarachnoid hemorrhage by suppressing TLR4-mediated inflammatory pathway[J]. *International Immunopharmacology*, 2014, 23(2): 585-591.
- [19] Zhang T, Su J, Wang K, et al. Ursolic acid reduces oxidative stress to alleviate early brain injury following experimental subarachnoid hemorrhage[J]. *Neuroscience Letters*, 2014, 579: 12-17.
- [20] 张婷婷, 梁国标, 苏静缘, 等. 熊果酸对大鼠蛛网膜下腔出血早期脑损伤和基质金属蛋白酶-9的影响[J]. *中国现代应用药学*, 2015, 32(8): 911-914.
- [21] Takahashi R H, Nagao T, Gouras G K. Plaque formation and the intraneuronal accumulation of  $\beta$ -amyloid in Alzheimer's disease[J]. *Pathology International*, 2017, 67(4): 185-193.
- [22] Liang W, Zhao X, Feng J, et al. Ursolic acid attenuates beta-amyloid-induced memory impairment in mice[J]. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, 2016, 74(6): 482-488.
- [23] Yoon J, Youn K, Ho C, et al. *p*-Coumaric acid and ursolic acid from corni fructus attenuated  $\beta$  amyloid(25-35)-induced toxicity through regulation of the NF- $\kappa$ B signaling pathway in PC12 cells[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2014, 62: 4911-4916.
- [24] Hong S Y, Jeong W S, Jun M. Protective effects of the

- key compounds isolated from corni fructus against  $\beta$ -amyloid-induced neurotoxicity in PC12 Cells[J]. *Molecules*, 2012, 17(9): 10831–10845.
- [25] Stewart C R, Stuart L M, Wilkinson K, et al. CD36 ligands promote sterile inflammation through assembly of a toll-like receptor 4 and 6 heterodimer[J]. *Nature Immunology*, 2010, 11(2): 155–161.
- [26] Wilkinson K, Boyd J D, Glicksman M, et al. A high content drug screen identifies ursolic acid as an inhibitor of amyloid protein interactions with its receptor CD36[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2011, 286(40): 34914–34922.
- [27] Ferreira-Vieira T H, Guimaraes I M, Silva F R, et al. Alzheimer's disease: Targeting the cholinergic system[J]. *Current Neuropharmacology*, 2016, 14(1): 101–115.
- [28] Hitzeman N. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease[J]. *American Family Physician*, 2006, 74(5): 747–749.
- [29] Bahadori M B, Dinparast L, Valizadeh H, et al. Bioactive constituents from roots of *Salvia syriaca* L: Acetylcholinesterase inhibitory activity and molecular docking studies[J]. *South African Journal of Botany*, 2016, 106: 1–4.
- [30] Qian W, Hui Z, Ming L, et al. P38 MAPK signaling pathway regulates nuclear factor- $\kappa$ B and inducible nitric oxide synthase expressions in the substantia nigra in a mouse model of Parkinson's disease[J]. *Journal of Southern Medical University*, 2014, 34(8): 1176–1180.
- [31] Mortiboys H, Thomas K J, Koopman W J H, et al. Mitochondrial function and morphology are impaired in parkin-mutant fibroblasts[J]. *Annals of Neurology*, 2008, 64(5): 555–565.
- [32] Rai S N, Yadav S K, Singh D, et al. Ursolic acid attenuates oxidative stress in nigrostriatal tissue and improves neurobehavioral activity in MPTP-induced Parkinsonian mouse model[J]. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 2016, 71: 41–49.
- [33] Honarvar F, Hojati V, Bakhtiari N, et al. Myelin protection by ursolic acid in cuprizone-induced demyelination in mice[J]. *Iran J Pharm Res*, 2019, 18(4): 1978–1988.
- [34] Zhang Y, Li X, Ciric B, et al. A dual effect of ursolic acid to the treatment of multiple sclerosis through both immunomodulation and direct remyelination[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2020, 117(16): 9082–9093.
- [35] Nieoczym D, Socala K, Wlaz P. Assessment of the anticonvulsant potency of ursolic acid in seizure threshold tests in mice[J]. *Neurochemical Research*, 2018, 43: 995–1002.
- [36] Taviano M F, Miceli N, Monforte M T, et al. Ursolic acid plays a role in *Nepeta sibthorpii* Benthams CNS depressing effects[J]. *Phytotherapy Research*, 2007, 21(4): 382–385.
- [37] Colla A R S, Oliveira Á, Pazini F L, et al. Serotonergic and noradrenergic systems are implicated in the antidepressant-like effect of ursolic acid in mice[J]. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 2014, 124: 108–116.
- [38] Ramos-Hryb A, Cunha M, Pazini F, et al. Ursolic acid affords antidepressant-like effects in mice through the activation of PKA, PKC, CAMK-II and MEK1/2[J]. *Pharmacological Reports*, 2017, 69(6): 1240–1246.
- [39] Machado D G, Neis V B, Balen G O, et al. Antidepressant-like effect of ursolic acid isolated from *Rosmarinus officinalis* L in mice: Evidence for the involvement of the dopaminergic system[J]. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2012, 103(2): 204–211.
- [40] Colla A R S, Rosa J M, Cunha M P, et al. Anxiolytic-like effects of ursolic acid in mice[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2015, 758: 171–176.
- [41] Awad R, Muhammad A, Durst T, et al. Bioassay-guided fractionation of lemon balm (*Melissa officinalis* L.) using an in vitro measure of GABA transaminase activity[J]. *Phytotherapy Research*, 2009, 23: 1075–1081.
- [42] Khan I, Karim N, Ahmad W, et al. GABA-A receptor modulation and anticonvulsant, anxiolytic and antidepressant activities of constituents from *artemisia indica* linn[J]. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2016, 2016: 1–12.
- [43] Jeon S J, Park H J, Park S J, et al. Ursolic acid enhances pentobarbital-induced sleeping behaviors via GABAergic neurotransmission in mice[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2015, 762: 443–448.
- [44] Tang F R, Loke W K, Yan W P, et al. Radioprotective effect of ursolic acid in radiation-induced impairment of neurogenesis, learning and memory in adolescent BALB/c mouse[J]. *Physiology & Behavior*, 2017, 175: 37–46.
- [45] Wu D M, Lu J, Zhang Y Q, et al. Ursolic acid improves domoic acid-induced cognitive deficits in mice[J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2013, 271(2): 127–136.
- [46] Lu J, Wu D M, Zheng Y L, et al. Purple sweet potato color attenuates domoic acid-induced cognitive deficits

- by promoting estrogen receptor- $\alpha$ -mediated mitochondrial biogenesis signaling in mice[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2012, 52(3): 646-659.
- [47] Shih Y H, Chein Y C, Wang J Y, et al. Ursolic acid protects hippocampal neurons against kainate-induced excitotoxicity in rats[J]. *Neuroscience Letters*, 2004, 362(2): 136-140.
- [48] Wang Y J, Lu J, Wu D M, et al. Ursolic acid attenuates lipopolysaccharide-induced cognitive deficits in mouse brain through suppressing p38/NF- $\kappa$ B mediated inflammatory pathways[J]. *Neurobiology of Learning and Memory*, 2011, 96(2): 156-165.
- [49] Lu J, Wu D M, Zheng Y L, et al. Ursolic acid attenuates D-galactose-induced inflammatory response in mouse prefrontal cortex through inhibiting AGEs/RAGE/NF- $\kappa$ B pathway activation[J]. *Cerebral Cortex*, 2010, 20(11): 2540-2548.
- [50] Smith S M, Vale W W. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress[J]. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 2006, 8(4): 383-395.
- [51] 陈磊. 脂联素介导硫化氢拮抗慢性束缚应激大鼠海马损伤及认知功能障碍[D]. 衡阳: 南华大学, 2016.
- [52] Mourya A, Akhtar A, Ahuja S, et al. Synergistic action of ursolic acid and metformin in experimental model of insulin resistance and related behavioral alterations[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2018, 835: 31-40.
- [53] 朴志洙. 中药复方对D-半乳糖结合高脂饲料致认知障碍大鼠氧化应激的作用[D]. 北京: 北京中医药大学, 2012.
- [54] Lu J, Wu D M, Zheng Y L, et al. Ursolic acid improves high fat diet-induced cognitive impairments by blocking endoplasmic reticulum stress and I $\kappa$ B kinase  $\beta$ /nuclear factor- $\kappa$ B-mediated inflammatory pathways in mice[J]. *Brain Behavior & Immunity*, 2011, 25(8): 1658-1667.

## Research progress on pharmacological role and mechanism of ursolic acid in nervous-mental system diseases

SHI Yajing<sup>1</sup>, LENG Yufang<sup>1,2\*</sup>, CHEN Feng<sup>1</sup>, ZHANG Jianmin<sup>1</sup>, REN Yixing<sup>1</sup>, LIU Xin<sup>1</sup>

1. The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

2. Department of Anesthesiology, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

**Abstract** Ursolic acid (UA) is a kind of pentacyclic triterpene acid compound found in a variety of plants, such as bearberries, privet leaves, and loquat leaves. In addition to the pharmacological effects of anti-oxidative, anti-inflammatory, anti-cancer, anti-diabetic, and hepatoprotective, UA also has the function of improving and treating many kinds of diseases in nervous-mental system. In this paper, the role of UA in neuronal injury, cerebrovascular diseases as well as mental disorders and its research mechanisms are summarized by literature analysis so as to provide reference for subsequent research and clinical application of UA in nervous-mental system diseases.

**Keywords** ursolic acid; nervous-mental system diseases; neuroprotection ●



(责任编辑 徐丽娇)