

## 原花青素防治中枢神经系统退行性疾病研究进展

姚子萌<sup>1</sup>, 陈蕾<sup>1</sup>, 孙小荣<sup>1</sup>, 黄杰<sup>1</sup>, 董淑英<sup>1,2</sup>

(蚌埠医学院 1 药学院药理学教研室, 2 心脑血管疾病基础与临床重点实验室, 蚌埠 233030)

**[摘要]** 近年来,随着人们生活水平的改变和老龄化现象日趋严重,中枢神经系统退行性疾病的发病率愈来愈高,其病因尚不明确,严重影响患者的生活质量,增加社会 and 患者家庭的经济负担。因此,寻找一种新药治疗该类疾病已成为研究热点。原花青素(procyanidins, PCs) 具有抗氧化、抗凋亡、抗炎、抗癌以及神经保护等作用,提示 PCs 具有多靶点的药理作用。正因如此,PCs 作为一种天然抗氧化剂引起了广泛的关注,并且已应用于神经系统疾病动物模型的治疗。现基于国内外学者对 PCs 药理作用的研究现状,本文综述了 PCs 在防治中枢神经系统退行性疾病中的作用及机制的研究进展,提出了 PCs 治疗中枢神经系统退行性疾病可能与抑制铁死亡有关的观点。

**[关键词]** 原花青素; 中枢神经系统退行性疾病; 药理作用; 多靶点作用

**[中图分类号]** R971 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)14-1432-06

## Research progress in procyanidins for the prevention and treatment of central nervous system degenerative diseases

YAO Zi-meng<sup>1</sup>, CHEN Lei<sup>1</sup>, SUN Xiao-rong<sup>1</sup>, HUANG Jie<sup>1</sup>, DONG Shu-ying<sup>1,2</sup>

(1 Department of Pharmacology, School of Pharmacy, 2 Basic and Clinical Key Laboratory of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases, Bengbu Medical College, Bengbu 233030, China)

**[Abstract]** In recent years, with the change of people's living standards and the increasingly serious aging phenomenon, the incidence of degenerative diseases of the central nervous system is increasing. Due to the unknown etiology, such diseases seriously affect the quality of life of patients and increase the economic burden of the society and patients' families. Therefore, finding a new drug to treat this kind of disease has become a research hotspot. Procyanidins (PCs) have antioxidant, anti-apoptotic, anti-inflammatory, anticancer and neuroprotective effects, suggesting that PCs have multi-target pharmacological effects. Because of this, PCs have attracted extensive attention as natural antioxidants and have been applied in the treatment of animal models of nervous system diseases. Based on the current status of research on the pharmacological effects of PCs by domestic and foreign scholars, this paper reviews the research progress in the role and mechanism of PCs in the prevention and treatment of degenerative diseases of central nervous system and puts forward the view that PCs may be related to the inhibition of iron death in the treatment of degenerative diseases of central nervous system.

**[Key words]** procyanidins; degenerative diseases of central nervous system; pharmacological actions; multi-target effect

原花青素(procyanidins, PCs, 化学结构式见图 1)是一类天然存在的多酚化合物,也是天然的强抗

氧化剂,可清除自由基,主要由不同数量的黄烷-3-醇单体聚合而成,广泛存在于多种植物的种子、谷

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(81402930);安徽高校自然科学基金资助项目(KJ2021A0688);蚌埠医学院“512 人才培养计划”资助项目(BY51201104)

**[作者简介]** 姚子萌,女,硕士研究生,研究方向:心脑血管药理学。E-mail: yaozimeng1011@163.com。

**[通讯作者]** 董淑英,女,教授,研究生导师;研究方向:心脑血管药理学。E-mail: bbmcdsy@126.com。

物、树皮、花卉中,尤以葡萄籽中含量丰富<sup>[1-2]</sup>。按聚合度的大小,通常将二聚体到四聚体称为低聚原花青素(oligomeric procyanidins, OPCs),而五聚体以上的称为高聚原花青素(polymeric procyanidins, PPCs),其中常见的PCs二聚体由表儿茶素、儿茶素、半儿茶素或表儿茶素亚单位链通过C4-C6和C4-C8黄烷键双链连接而成<sup>[3-4]</sup>,此外二聚体又因为连接方式不同可分为A型和B型两大类<sup>[5]</sup>。葡萄籽原花青素(grape seed procyanidins, GSPs)是一类主要含有儿茶素和表儿茶素及其没食子酸酯的二聚体、三聚体和其他寡聚体的PCs,具有较强的抗氧化作用,能保护神经系统免受氧化应激损伤<sup>[6-7]</sup>。研究表明,PCs主要用于预防或治疗神经退行性疾病<sup>[8]</sup>、癌症<sup>[9]</sup>、心血管疾病<sup>[10]</sup>和炎症性疾病<sup>[11]</sup>等氧化应激相关疾病。Wang等<sup>[12]</sup>进行的实验研究表明,健康成年人在食用含有不同剂量PCs的巧克力后,血浆内表儿茶素水平明显升高,并且发现血浆表儿茶素的剂量依赖性增加及血浆抗氧化能力增加与血脂氧化降低有关。虽然PCs具有抗氧化作用,但其完整分子吸收比较差<sup>[13]</sup>。在结肠微生物中低聚体PCs便于被吸收<sup>[14]</sup>。小剂量的PCs首先在肠黏膜代谢,而大剂量的PCs主要在肝脏代谢<sup>[15]</sup>,也可部分进入人体组织代谢,代谢产物均经肾脏随尿液排出<sup>[16]</sup>。近年来,PCs在中枢神经系统退行性疾病研究中愈发广泛,包括阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)<sup>[17]</sup>、帕金森病(Parkinson's disease, PD)<sup>[18]</sup>、多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)<sup>[19]</sup>以及其他如脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)<sup>[20]</sup>、脑缺血/再灌注(cerebral ischemia/reperfusion, I/R)损伤<sup>[21]</sup>等类似疾病,PCs在中枢神经系统疾病中的作用见图2。本文就其在此方面最新研究进展做一综述,为进一步在临床上防治中枢神经系统退行性疾病提供理论依据。

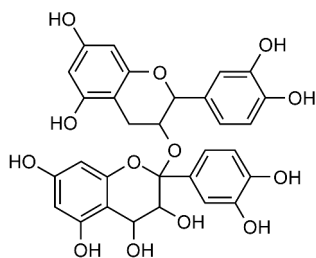


图1 PCs的化学结构式



图2 PCs在中枢神经系统疾病中的作用

## 1 PCs对神经退行性疾病的作用

### 1.1 PCs对AD的作用

AD是一种进行性中枢神经系统退行性疾病,以记忆力下降和认知障碍为特征,其病理特征表现为细胞外 $\beta$ -淀粉样蛋白( $\text{amyloid-}\beta$  protein,  $\text{A}\beta$ )的沉积和细胞内过度磷酸化tau蛋白积聚引起的神经原纤维缠结,导致脑内神经元功能障碍和丢失<sup>[22-23]</sup>。虽然AD的确切病因尚不清楚,但大量研究表明氧化应激、炎症和线粒体功能障碍是其发生和发展的重要原因<sup>[3,24]</sup>。

目前AD研究多采用脑室内注射链脲佐菌素(intracerebroventricular injections of streptozotocin, ICV-STZ)诱导的散发性大鼠AD模型,以PCs的强抗氧化性为切入点进行治疗。曾有文献报道,GSPs能有效对抗链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导的 $\text{A}\beta$ 积聚和tau磷酸化。在体内GSPs能够减轻散发性AD小鼠大脑的认知功能障碍和线粒体氧化应激;在体外GSPs还能明显减少经STZ预处理的小鼠皮质神经元的丢失和改善线粒体功能障碍<sup>[6]</sup>。此外,有研究表明GSPs可通过抑制大鼠脑组织NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎性小体通路表达,减少海马和皮质中炎性因子白介素(IL)-1 $\beta$ 和IL-6的产生,从而减轻 $\text{A}\beta_{1-42}$ 诱导的炎症反应而改善 $\text{A}\beta_{1-42}$ 诱导的AD大鼠学习记忆障碍<sup>[25]</sup>。Sun等<sup>[6]</sup>发现GSPs增加了磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)/糖原合成酶激酶3 $\beta$ (GSK-3 $\beta$ )在其第9位的磷酸化水平,通过增强磷酸化的GSK-3 $\beta$ 与腺嘌呤核苷酸转运体的结合,从而抑制STZ诱导的线粒体通透性转换孔道(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)的开放,改善散发性AD大鼠模型中的神经元氧化损伤和认知障碍。最新研究结果表明,GSPs治疗可减轻ICV-STZ诱导的散发性AD模型大鼠认知功能和海马突触可塑性的损害发生,研究发现GSPs是通过降低丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平,提高超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和谷胱甘肽(glutathione, GSH)水平进而发挥抗氧化活

性以及增强 Akt 和细胞外信号调节激酶(ERK)磷酸化水平来防止散发性 AD 大鼠认知功能和海马突触可塑性受损<sup>[26]</sup>。随着人口的老齡化,AD 患者发病率逐渐增加,严重影响患者生活质量,但由于 AD 发病机制复杂,具体机制尚未阐明,故当前临床上针对 AD 仅采用药物预防手段为主。GSPs 是天然的抗氧化剂,可明显改善 AD 大鼠认知功能障碍以及减轻神经损伤,因此筛选其有效单体对临床研究意义重大。

**1.2 PCs 对 PD 的作用** PD 是中枢神经系统一种常见的慢性、进行性运动障碍性疾病,全球 65 岁及以上人口约有 15% 的人患有该病,其临床症状主要表现为震颤、姿势不稳和自主活动缓慢<sup>[27-28]</sup>。PD 的主要病理生理特征为黑质致密部多巴胺能神经元缺失、残存神经元胞质内路易小体的出现及纹状体内神经末梢的退行性变性<sup>[29-30]</sup>。神经病理学证据表明,PD 的多巴胺能神经细胞死亡涉及线粒体复合体 I 损伤、氧化应激、小胶质细胞活化和路易小体的形成等方面<sup>[31]</sup>。

肉桂中存在 A 和 B 类型的 PCs 低聚物,由于 PCs 低聚物的聚合程度和连接性不同,其具有不同的保护机制。A 型肉桂 PCs 低聚物通过下调 p38 有丝分裂原激活蛋白激酶(p38MAPK)/P53/Bax 信号通路,从而减轻氧化应激、线粒体功能障碍和神经元凋亡在体内外发挥对 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)及其离子 1-甲基-4-苯基吡啶(MPP+)诱导的神经变性的保护作用<sup>[30]</sup>;B 型肉桂 PCs 低聚物通过激活细胞外信号调节激酶 1 和 2(the dephosphorylation of extracellular, signal-regulated kinase 1 and 2, ERK1/2)磷酸化,提高 Bcl-2/Bax 表达比值,进而抑制半胱天冬氨酸蛋白酶-3(caspase-3)活性来发挥对 MPP+诱导的 PD 细胞模型人神经母细胞瘤细胞(SH-SY5Y 细胞)毒性的神经保护作用<sup>[27]</sup>。早期研究表明,PCs(60 mg·kg<sup>-1</sup>)治疗 SAMP8 小鼠可调节感染依赖性炎症的严重程度、延长寿命并显著改善运动能力。预处理 PCs 能阻止纹状体和嗅球中线粒体复合物 I 的抑制作用,并减少单次鼻腔注射 MPTP 的大鼠嗅球和黑质中酪氨酸氢化酶(tyrosine hydroxylase, TH)的表达<sup>[32]</sup>。富含花青素和 PCs 的植物提取物可以通过增强线粒体功能来减轻 PD 原代细胞培养模型中的神经变性<sup>[31]</sup>。此外,PCs 通过抑制 P38, JNK 和 ERK 信号通路减轻鱼藤酮诱导的 SH-SY5Y 细胞活性氧(reactive oxygen species,

ROS)的产生并拮抗细胞凋亡<sup>[33]</sup>。Zhang 等<sup>[34]</sup>研究发现 PCs 通过激活 PI3K/Akt 信号通路,保护 DA 神经元免受 6-羟基多巴(6-hydroxydopamine, 6-OH-DA)诱导的氧化应激损伤和线粒体功能障碍,最终延缓 PD 的进程。最近又有研究结果表明,PCs 可激活核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)/抗氧化反应元件(ARE)通路,上调中谷氨酸-半胱氨酸连接酶催化亚基(GCLC)、谷氨酸-半胱氨酸连接酶调节亚基(GCLM)、醌氧化还原酶 1(NQO1)和氢醌 1(HQ-1)的表达,增强 MPTP/MPP+诱导的 PC12 细胞抗氧化应激能力,从而减轻 PD 的神经损伤作用<sup>[35]</sup>。

**1.3 PCs 对 MS 的作用** MS 是一种自身免疫介导的中枢神经系统退行性疾病,以炎性脱髓鞘和轴突横断为特征,典型表现为单侧视神经炎、部分脊髓炎、局灶性感觉障碍或脑干综合征。它被认为是世界上最常见的非创伤性致残原因之一,可能会导致身体残疾、认知障碍和生活质量下降,较常见于年轻人(平均发病年龄为 20~30 岁)<sup>[36]</sup>。

用蔓越莓提取物(36 mg·d<sup>-1</sup> PCs)治疗 12 个月,结果显示治疗组与安慰剂组在首次出现尿路感染的时间上无显著差异,提示蔓越莓不能预防 MS 患者尿路感染的发生<sup>[37]</sup>。Wang 等<sup>[19]</sup>研究了葡萄籽提取物中最有效的成分 OPCs 减轻了 C57BL/6 小鼠(一种经典的脱髓鞘/再髓鞘模型)的异常行为,减少了脱髓鞘,增加了胼胝体中髓鞘碱性蛋白的表达和 O4+少突胶质细胞的表达,还减少了 B 细胞和 T 细胞的数量,并激活胼胝体内的小胶质细胞,抑制炎症因子的分泌<sup>[38]</sup>,从而表现为 OPCs 对铜试剂诱导的脱髓鞘有很强的治疗作用。此外,OPCs 治疗后血清和脑组织匀浆中髓鞘少突胶质细胞糖蛋白特异性抗体的浓度显著降低。上述研究表明,PCs 具有减弱脱髓鞘的作用而间接改善 MS,但在防治 MS 并发症如尿路感染等方面并未表现出治疗作用,现有研究不足以支持 PCs 明确防治 MS 的积极作用,而当前植物药在神经退行性疾病治疗中研究占比较大,PCs 对 MS 治疗作用及其具体生物学机制的研究仍存在一定的前景。

## 2 PCs 对其他疾病的作用

**2.1 PCs 对脑 I/R 的作用** 中风是世界范围内导致人类残疾和死亡的主要疾病之一<sup>[39]</sup>。大多数卒中是由于脑血栓或者中枢神经系统血液供应受阻而导致脑缺血引起大脑功能丧失,只有少数的卒中是由原发性脑出血引起<sup>[40]</sup>。临床上急性缺血性卒中的

主要治疗方法是通过静脉溶栓或机械取栓迅速重建血流,然而这一过程又会造成 I/R 损伤<sup>[41]</sup>。而脑 I/R 发生机制十分复杂,包括炎症<sup>[42]</sup>、氧化应激<sup>[43]</sup>、凋亡<sup>[44]</sup>、铁死亡<sup>[45]</sup>、线粒体损伤<sup>[46]</sup>等,但其具体病理机制目前尚不完全清楚。

PCs 是天然的抗氧化剂,能够有效地清除自由基,提高 SOD 活性,降低 MDA 和一氧化氮(nitric oxide, NO)含量,从而减轻脑 I/R 氧化损伤<sup>[43]</sup>。GSPs 能有效减轻小鼠脑 I/R 损伤模型的神经功能障碍,缩小梗死体积,减轻脑水肿、组织病理损伤和细胞凋亡、保护血脑屏障的通透性<sup>[47]</sup>。不同来源的 PCs 对缺血神经元具有相似的保护作用,主要表现在减轻氧化应激损伤、脑 I/R 损伤后的炎症反应以及激活神经元存活通路等方面<sup>[42]</sup>。Yang 等<sup>[42]</sup>发现 PCs 能明显抑制大脑中动脉栓塞(middle cerebral artery occlusion-reperfusion, MCAO/R)大鼠体内外 TLR4/p38/NF- $\kappa$ B/NLRP3 信号通路的激活及 MCAO/R 和糖氧剥夺/复糖复氧(oxygen-glucose deprivation/reoxygenation, OGD/R)诱导的 IL-1 受体等炎性细胞因子的产生而发挥神经保护作用。而 GSPs 和亚低温联合作用,通过激活 ERK/Nrf2/HO-1 通路,上调 p-ERK1/2, 胞核 Nrf2 和 HO-1 蛋白表达,减轻氧化应激,从而发挥对脑 I/R 损伤大鼠的脑保护作用<sup>[48]</sup>。Fu 等<sup>[44]</sup>研究发现 GSPs 以剂量依赖方式增加 OGD/R 损伤后的细胞活力,此外, GSPs 还能降低内质网应激相关因子增强子结合蛋白同源蛋白(CHOP)、葡萄糖调节蛋白 78(GRP78)和 caspase-12 的 mRNA 水平,恢复线粒体膜电位和 ATP 的产生,提高内源性抗氧化活性,降低 ROS 水平,从而保护 N2a 细胞免受缺血性损伤。GSPs 通过上调 Bcl-2 和下调 Bax 从而减少细胞凋亡;激活谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidation, GSH-Px)等在内的抗氧化伴酶活性并减少自由基的产生进而发挥抗氧化损伤的作用;促血管生成,抑制促炎因子产生,从而减轻脑 I/R 损伤<sup>[47]</sup>。PCs 通过多环节、多靶点发挥了脑 I/R 损伤后的脑保护作用,大多集中在减弱凋亡、抑制炎症反应及抗氧化应激损伤等,由此可知 PCs 对脑 I/R 损伤的脑保护作用具有重要临床意义。脑 I/R 损伤的病理生理机制复杂,因此探索更有效的治疗药物至关重要。

**2.2 PCs 对严重抑郁障碍(major depressive disorder, MDD)的作用** MDD 是一种高度流行的精神障碍,也是世界范围内致残的主要原因之一<sup>[49]</sup>。虽

然 MDD 与神经退行性疾病呈现出不同的特征,但导致 MDD 的神经生物学改变与 AD, PD 和 HD 的神经退行性病变之间存在相似之处,如这些疾病中单胺能传递和下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴紊乱、氧化和神经炎症的增加以及营养支持受损均被认为是导致神经元萎缩和死亡的原因, MDD 是 AD, PD 和 HD 的常见共病<sup>[50]</sup>。认知缺陷以及精神和情绪障碍是 AD, PD 和 HD 等神经退行性疾病临床表现的一部分,而 MDD 的典型表现包括情绪低落、对愉快活动的兴趣降低、认知障碍、内疚的感觉以及自杀念头<sup>[51]</sup>。当前抑郁症发病机制的主流学说是激活小胶质细胞以及神经炎症与脑 5-羟色胺耗竭, HPA 调节失调, 海马齿状回中神经元持续产生的改变<sup>[52]</sup>。

PCs 防治抑郁障碍的文献报道中, Jiang 等<sup>[53]</sup>的研究发现 PCs 可显著逆转脂多糖诱导的小鼠抑郁样行为,其抗抑郁作用可能部分是通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路,抑制促炎症细胞因子(IL-1 $\beta$  和 IL-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ )、诱导型一氧化氮合酶和环氧化酶-2 在海马、前额叶和杏仁核中的表达而起作用。最新研究表明,给予 GSPs 可以对抗幼年孕期应激子代大鼠的神经元丢失和抑郁行为。此外, GSPs 还可以抑制海马内过量 ROS 的产生和 NLRP3-caspase-1 的激活,从而阻断随后的海马区神经炎症,改善抑郁样行为<sup>[54]</sup>。不仅如此, PCs 还可以联合胡椒碱在抑郁和焦虑障碍中发挥更好的疗效<sup>[55]</sup>。在临床上服用抗抑郁药物可能会带来许多不良反应,如失眠、恶心、头疼、反应迟钝、一停药就复发等,而使用 PCs 联合用药可能会减轻这些不良反应,为患者带来更好的治疗。

**2.3 PCs 对 SCI 的作用** SCI 是一种严重的神经系统疾病,可导致损伤平面以下的感觉和运动功能受损以及自主神经功能障碍。而氧化应激和神经细胞凋亡是导致 SCI 的主要原因。He 等<sup>[56]</sup>的研究表明, GSPs 可通过 PI3K/Akt 信号通路保护 PC12 细胞免受 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 氧化损伤。从巴豆树皮中提取的富含 PCs 的组分(procyanidins-rich fraction, PRF)不仅能显著提高背根节细胞的运动恢复力和握力,还显著减少了 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 或谷氨酸诱导的细胞死亡和谷氨酸诱导的背根神经节细胞中活性氧物质生成。此研究证明了 PRF 治疗可减轻脊髓损伤和谷氨酸能兴奋毒性,具有潜在的治疗价值<sup>[57]</sup>。PCs 作为一种有效的铁离子螯合剂和抗氧化剂,可通过抑制损伤部位微

环境中的铁死亡来促进脊髓损伤的修复,还可通过抑制成年大鼠脑内氧化应激和炎症进而抑制乙醇诱导的认知损害<sup>[58-59]</sup>。PCs除了能够挽救神经元的存活率之外,对于损伤后星形胶质细胞的增生也有缓解作用,其次通过促进小胶质细胞M1型向M2型转化来治疗SCI<sup>[60]</sup>。

### 3 总结与展望

由于人口老龄化加剧,AD、PD、MS、脑I/R损伤、MDD等中枢神经系统退行性疾病的全球发病率正在迅速增长<sup>[61-63]</sup>。虽然这些疾病有不同的病因,涉及不同的大脑区域,并有独特的临床表现,但在这些疾病中被认为是神经退化基础的神经生物学机制存在显著重叠,包括非典型蛋白组装和寡聚化、兴奋毒性、线粒体功能障碍和氧化应激、神经炎症、营养支持和神经可塑性降低,最终导致神经细胞死亡。因此,研发新的治疗药物和方法来治疗AD、PD、MS、脑I/R损伤、MDD对提高患者的生活质量至关重要,而研究PCs对防治该类疾病的作用及机制也显得意义重大。

国内外学者主要针对PCs的抗氧化活性、抗炎、抗凋亡等作用及机制来展开其对防治中枢神经系统退行性疾病的研究,但近年来,研究人员对铁死亡这一新型细胞程序性死亡形式研究较热,其主要特征是铁依赖的脂质过氧化物和GPX4失活导致脂质ROS过度累积。已有研究表明,PCs作为一种有效的铁离子螯合剂和抗氧化剂,可通过抑制损伤部位微环境中的铁死亡来促进脊髓损伤的修复,而铁死亡又作为脑I/R损伤的发生机制之一,具抗氧化活性的PCs是否可通过抑制铁死亡来减轻脑I/R损伤进而发挥类似的保护作用尚未有研究表明,从铁死亡的角度入手探究PCs的抗氧化作用机制对防治中枢神经退行性疾病提供了重要参考依据。

### [ 参 考 文 献 ]

[1] YANG LY, XIAN DH, XIONG X, *et al.* Proanthocyanidins against oxidative stress: from molecular mechanisms to clinical applications[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 8584136.

[2] OTTAVIANI JI, HEISS C, SPENCER JPE, *et al.* Recommending flavanols and procyanidins for cardiovascular health: revisited[J]. *Mol Aspects Med*, 2018, 61: 63-75.

[3] 贾哲琳, 谷青芳, 于婧文, 等. 原花青素对神经系统疾病保护作用的研究进展[J]. 山西大同大学学报(自然科学版), 2018, 34(2): 41-44, 50.

[4] 黄攀, 徐敏, 何晓英. 原花青素抗动脉粥样硬化的机制[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(19): 4425-4428.

[5] 赵思琪. 蓬房原花青素对阿尔茨海默病小鼠认知功能的改善作用及其机制研究[D]. 武汉: 武汉科技大学, 2019.

[6] SUN QR, JIA N, LI X, *et al.* Grape seed proanthocyanidins a-

meliorate neuronal oxidative damage by inhibiting GSK-3 $\beta$ -dependent mitochondrial permeability transition pore opening in an experimental model of sporadic Alzheimer's disease[J]. *Aging*, 2019, 11(12): 4107-4124.

[7] 张姝萍. EGCG、葡萄籽原花青素与二氢杨梅素协同抗氧化及对小鼠乳腺癌4T1细胞的协同抑制作用研究[D]. 浙江: 浙江大学, 2019.

[8] LOKMAN MS, ZAAFAR D, ALTHAGAFI HA, *et al.* Antitumor activity of proanthocyanidins is mediated via suppression of oxidative, inflammatory, and apoptotic machineries[J]. *J Food Biochem*, 2022, 46(2): e14070.

[9] WU Y, LIU C, NIU YX, *et al.* Procyanidins mediates antineoplastic effects against non-small cell lung cancer via the JAK2/STAT3 pathway[J]. *Transl Cancer Res*, 2021, 10(5): 2023-2035.

[10] OTTAVIANI JI, HEISS C, SPENCER JPE, *et al.* Recommending flavanols and procyanidins for cardiovascular health: revisited[J]. *Mol Aspects Med*, 2018, 61: 63-75.

[11] WANG K, CHEN XB, CHEN Y, *et al.* Grape seed procyanidins suppress the apoptosis and senescence of chondrocytes and ameliorates osteoarthritis via the DPP4-Sirt1 pathway[J]. *Food Funct*, 2020, 11(12): 10493-10505.

[12] WANG JF, SCHRAMM DD, HOLT RR, *et al.* A dose-response effect from chocolate consumption on plasma epicatechin and oxidative damage[J]. *J Nutr*, 2000, 130(8S Suppl): S2115-S2119.

[13] HEPTINSTALL S, MAY J, FOX S, *et al.* Cocoa flavanols and platelet and leukocyte function: recent *in vitro* and *ex vivo* studies in healthy adults[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2006, 47(Suppl 2): S197-S205.

[14] FORESTER SC, WATERHOUSE AL. Metabolites are key to understanding health effects of wine polyphenolics[J]. *J Nutr*, 2009, 139(9): 1824S-1831S.

[15] TSUDA T, HORIO F, OSAWA T. Absorption and metabolism of cyanidin 3-O-beta-D-glucoside in rats[J]. *FEBS Lett*, 1999, 449(2-3): 179-182.

[16] GONTHIER MP, DONOVAN JL, TEXIER O, *et al.* Metabolism of dietary procyanidins in rats[J]. *Free Radic Biol Med*, 2003, 35(8): 837-844.

[17] HUANG H, YAN PP, SUN TP, *et al.* Procyanidins extracted from lotus seedpod ameliorate amyloid- $\beta$ -induced toxicity in rat pheochromocytoma cells[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 4572893.

[18] 许逸岚, 徐炆, 李鸿飞, 等. 原花青素提高鱼藤酮诱导的帕金森模型细胞活力的研究[J]. 中国应用生理学杂志, 2020, 36(5): 424-427.

[19] WANG Q, WANG J, YANG ZC, *et al.* Therapeutic effect of oligomeric proanthocyanidin in cuprizone-induced demyelination[J]. *Exp Physiol*, 2019, 104(6): 876-886.

[20] 张秀真, 程田, 尚国伟, 等. 原花青素对脊髓损伤小鼠的神经保护作用[J]. 中华实验外科杂志, 2018, 35(11): 2026-2028.

[21] 张文艳, 孙宝飞, 余资江, 等. 原花青素对小鼠脑缺血再灌注损伤的神经保护机制[J]. 贵阳医学院学报, 2015, 40(4): 352-355.

[22] ZHAO SQ, ZHANG L, YANG CL, *et al.* Procyanidins and alzheimer's disease[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(8): 5556-5567.

[23] SORIA LOPEZ JA, GONZÁLEZ HM, LÉGER GC. Alzheimer's disease[J]. *Handb Clin Neurol*, 2019, 167: 231-255.

[24] MANTZAVINOS V, ALEXIOU A. Biomarkers for alzheimer's disease diagnosis[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2017, 14(11): 1149-1154.

[25] 罗远超, 郑敏, 刘剑桥, 等. 基于NLRP3炎性小体通路研究葡萄籽原花青素对AD大鼠的保护作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2017, 31(5): 465.

[26] GAO WL, LI XH, DUN XP, *et al.* Grape seed proanthocyanidin extract ameliorates streptozotocin-induced cognitive and synaptic plasticity deficits by inhibiting oxidative stress and preserving

- AKT and ERK activities [J]. *Curr Med Sci*, 2020, 40 (3): 434 – 443.
- [27] XU Q, CHEN ZY, ZHU BR, *et al.* Neuroprotective effects of B-type cinnamoyl procyanidin oligomers on MPP<sup>+</sup>-induced apoptosis in a cell culture model of parkinson's disease [J]. *Molecules*, 2021, 26 (21): 6422.
- [28] TYSNES OB, STORSTEIN A. Epidemiology of parkinson's disease [J]. *J Neural Transm*, 2017, 124 (8): 901 – 905.
- [29] BEITZ JM. Parkinson's disease: a review [J]. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2014, 6 (1): 65 – 74.
- [30] XU Q, CHEN ZY, ZHU BR, *et al.* A-type cinnamoyl procyanidin oligomers protect against 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-induced neurotoxicity in mice through inhibiting the P38 mitogen-activated protein kinase/P53/BCL-2 associated X protein signaling pathway [J]. *J Nutr*, 2020, 150 (7): 1731 – 1737.
- [31] STRATHEARN KE, YOUSEF GG, GRACE MH, *et al.* Neuroprotective effects of anthocyanin- and proanthocyanidin-rich extracts in cellular models of Parkinson's disease [J]. *Brain Res*, 2014, 1555: 60 – 77.
- [32] MOREIRA ELG, RIAL D, AGUIAR AS Jr, *et al.* Proanthocyanidin-rich fraction from *Croton celtidifolius* Baill confers neuroprotection in the intranasal 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine rat model of Parkinson's disease [J]. *J Neural Transm*, 2010, 117 (12): 1337 – 1351.
- [33] MA J, GAO SS, YANG HJ, *et al.* Neuroprotective effects of proanthocyanidins, natural flavonoids derived from plants, on rotenone-induced oxidative stress and apoptotic cell death in human neuroblastoma SH-SY5Y cells [J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 369.
- [34] ZHANG Y, HUANG NQ, CHEN MJ, *et al.* Procyanidin protects against 6-hydroxydopamine-induced dopaminergic neuron damage via the regulation of the PI3K/Akt signalling pathway [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2019, 114: 108789.
- [35] CHEN J, CHEN YX, ZHENG YF, *et al.* Protective effects and mechanisms of procyanidins on parkinson's disease *in vivo* and *in vitro* [J]. *Molecules*, 2021, 26 (18): 5558.
- [36] MCGINLEY MP, GOLDSCHMIDT CH, RAE-GRANT AD. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis: a review [J]. *JAMA*, 2021, 325 (8): 765 – 779.
- [37] FARZAEI MH, SHAHPIRI Z, BAHRAMSOLTANI R, *et al.* Efficacy and tolerability of phytochemicals in multiple sclerosis patients: a review [J]. *CNS Drugs*, 2017, 31 (10): 867 – 889.
- [38] BERGHOF SA, DÜKING T, SPIETH L, *et al.* Blood-brain barrier hyperpermeability precedes demyelination in the cuprizone model [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2017, 5 (1): 94.
- [39] WU SC, YUE Y, LI J, *et al.* Procyanidin B2 attenuates neurological deficits and blood-brain barrier disruption in a rat model of cerebral ischemia [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2015, 59 (10): 1930 – 1941.
- [40] STEGNER D, KLAUS V, NIESWANDT B. Platelets as modulators of cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2505.
- [41] YUE YH, ZHAO HW, YUE YY, *et al.* Downregulation of microRNA-421 relieves cerebral ischemia/reperfusion injuries; involvement of anti-apoptotic and antioxidant activities [J]. *Neuromol Med*, 2020, 22 (3): 411 – 419.
- [42] YANG B, SUN YX, LV CC, *et al.* Procyanidins exhibits neuroprotective activities against cerebral ischemia reperfusion injury by inhibiting TLR4-NLRP3 inflammasome signal pathway [J]. *Psychopharmacology*, 2020, 237 (11): 3283 – 3293.
- [43] CAO WL, HUANG HB, FANG L, *et al.* Protective effect of ginkgo proanthocyanidins against cerebral ischemia/reperfusion injury associated with its antioxidant effects [J]. *Neural Regen Res*, 2016, 11 (11): 1779 – 1783.
- [44] FU K, CHEN LQ, MIAO LF, *et al.* Grape seed proanthocyanidins protect N2a cells against ischemic injury via endoplasmic reticulum stress and mitochondrial-associated pathways [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2019, 18 (4): 334 – 341.
- [45] GUO HH, ZHU LL, TANG PP, *et al.* Carthamin yellow improves cerebral ischemia-reperfusion injury by attenuating inflammation and ferroptosis in rats [J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47 (4): 52.
- [46] WANG WW, XU JP. Curcumin attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury through regulating mitophagy and preserving mitochondrial function [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2020, 17 (2): 113 – 122.
- [47] KONG XY, GUAN J, GONG S, *et al.* Neuroprotective effects of grape seed procyanidin extract on ischemia-reperfusion brain injury [J]. *Chin Med Sci J*, 2017, 32 (2): 92 – 99.
- [48] 苏凡, 申俊, 刘娜娜, 等. 葡萄籽原花青素联合亚低温通过 ERK/Nrf2/HO-1 通路对脑缺血再灌注损伤大鼠的保护作用 [J]. *现代药物与临床*, 2020, 35 (3): 426 – 432.
- [49] RAHMAN S, ALZAREA S. Glial mechanisms underlying major depressive disorder: potential therapeutic opportunities [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2019, 167: 159 – 178.
- [50] GALTS CPC, BETTIO LEB, JEWETT DC, *et al.* Depression in neurodegenerative diseases: common mechanisms and current treatment options [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019, 102: 56 – 84.
- [51] MCINTYRE RS, CHA DS, SOCZYNSKA JK, *et al.* Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions [J]. *Depress Anxiety*, 2013, 30 (6): 515 – 527.
- [52] PAN ZH, PARK C, BRIETZKE E, *et al.* Cognitive impairment in major depressive disorder [J]. *CNS Spectr*, 2019, 24 (1): 22 – 29.
- [53] JIANG X, LIU J, LIN Q, *et al.* Proanthocyanidin prevents lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior in mice via neuroinflammatory pathway [J]. *Brain Res Bull*, 2017, 135: 40 – 46.
- [54] SUN QR, JIA N, REN F, *et al.* Grape seed proanthocyanidins improves depression-like behavior by alleviating oxidative stress and NLRP3 activation in the hippocampus of prenatally-stressed female offspring rats [J]. *J Histotechnology*, 2021, 44 (2): 90 – 98.
- [55] 李茹, 于雯飘, 郭卫, 等. 原花青素联合胡椒碱通过五羟色胺受体途径改善慢性应激小鼠抑郁焦虑样行为 [J]. *温州医科大学学报*, 2022, 52 (7): 517 – 523.
- [56] HE XG, GUO XD, MA ZJ, *et al.* Grape seed proanthocyanidins protect PC12 cells from hydrogen peroxide-induced damage via the PI3K/AKT signaling pathway [J]. *Neurosci Lett*, 2021, 750: 135793.
- [57] ASSIS LC, HORT MA, DE SOUZA GV, *et al.* Neuroprotective effect of the proanthocyanidin-rich fraction in experimental model of spinal cord injury [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2014, 66 (5): 694 – 704.
- [58] ZHOU HG, YIN CY, ZHANG ZM, *et al.* Proanthocyanidin promotes functional recovery of spinal cord injury via inhibiting ferroptosis [J]. *J Chem Neuroanat*, 2020, 107: 101807.
- [59] GONG XD, XU LZ, FANG X, *et al.* Protective effects of grape seed procyanidin on isoflurane-induced cognitive impairment in mice [J]. *Pharm Biol*, 2020, 58 (1): 200 – 207.
- [60] LIU WZ, MA ZJ, KANG JH, *et al.* Grape seed proanthocyanidins exert a neuroprotective effect by regulating microglial M1/M2 polarisation in rats with spinal cord injury [J]. *Mediators Inflamm*, 2022: 2579003.
- [61] 鞠程, 臧彩霞, 鲍秀琦, 等. 酪氨酸磷酸化调节激酶 1A 在阿尔茨海默病中的作用和机制 [J]. *中国新药杂志*, 2023, 32 (10): 1013 – 1020.
- [62] 林瑶, 赵百孝. 基于突触可塑性的针灸防治阿尔茨海默病的研究进展 [J]. *世界中医药*, 2023, 18 (6): 877 – 881.
- [63] 王同丽, 丁纯洁, 孙银玲, 等. 基于网络药理学结合大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤细胞探讨地黄抗阿尔茨海默病的作用机制 [J]. *中国现代应用药学*, 2023, 40 (3): 295 – 301.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2022-08-11