

芝麻素神经保护作用及相关机制的研究进展

蒋德旗, 莫娟凤, 宾水连, 陀银婷, 李子强, 李欣怡, 梁瑞兰

Current Advances in Neuroprotective Effects and Relative Mechanisms of Sesamin

JIANG Deqi, MO Juanfeng, BIN Shuilian, TUO Yinting, LI Ziqiang, LI Xinyi, and LIANG Ruilan

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2021080048>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

龙须菜多糖对D-半乳糖及氯化铝致大鼠学习记忆障碍的影响

Effects of Polysaccharides from *Gracilaria lemaneiformis* on D-galactose and Aluminumchloride Induced Impairment of Learning and Memory in Rats

食品工业科技. 2020, 41(20): 290-294,302

人参多糖对氧化应激损伤肝细胞的保护作用机制研究

Mechanism of Protective Effect of Ginseng Polysaccharide on Hepatocytes Induced by Oxidative Stress

食品工业科技. 2020, 41(5): 280-285,292

发芽处理对青稞 β -葡聚糖抗氧化和抗炎作用的影响

Effect of Germination on the Anti-oxidation and Anti-inflammatory of Qingke β -glucan

食品工业科技. 2020, 41(17): 308-313

葛仙米对高脂血症小鼠氧化应激的保护作用

Protective Effect of *Nostoc sphaeroides* K ü tz on Oxidative Stress in Hyperlipidemic Mice

食品工业科技. 2021, 42(14): 320-327

植物黄酮调控JNK通路干预氧化应激相关疾病的研究进展

Research Progress of Plant Flavonoids Regulating JNK Signal Pathway to Intervene with Oxidative Stress-related Diseases

食品工业科技. 2021, 42(24): 454-460

鲍鱼水解肽的抗氧化、抗炎及免疫调节作用

Antioxidant, Anti-inflammatory and Immunomodulatory Effects of Abalone Hydrolytic Peptide

食品工业科技. 2021, 42(5): 282-288



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

蒋德旗, 莫娟凤, 宾水连, 等. 芝麻素神经保护作用及相关机制的研究进展 [J]. 食品工业科技, 2022, 43(16): 452–457. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2021080048

JIANG Deqi, MO Juanfeng, BIN Shuilian, et al. Current Advances in Neuroprotective Effects and Relative Mechanisms of Sesamin[J]. Science and Technology of Food Industry, 2022, 43(16): 452–457. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2021080048

· 专题综述 ·

芝麻素神经保护作用及相关机制的研究进展

蒋德旗^{1,2,3}, 莫娟凤¹, 宾水连¹, 陀银婷¹, 李子强¹, 李欣怡¹, 梁瑞兰^{1,*}

(1. 玉林师范学院生物与制药学院, 广西玉林 537000;

2. 玉林师范学院地产药用资源开发与生物工程技术中心, 广西玉林 537000;

3. 广西农产资源化学与生物技术重点实验室, 广西玉林 537000)

摘要: 芝麻素是重要的木脂素类化合物, 主要从芝麻籽中分离出来, 具有抗氧化应激、抗炎、抗凋亡、减少 A β 聚集、抗兴奋性毒性、促进多巴胺生成和神经营养因子表达等多种生物活性, 可在动物及细胞水平上有效预防和治疗阿尔茨海默病、帕金森病、创伤性脑损伤、抑郁焦虑、脑缺血损伤及其它神经精神疾病。本文对芝麻素体内外实验中的神经保护作用及相关机制进行综述, 以为芝麻素相关保健品、食品添加剂的开发应用提供科学依据。

关键词: 芝麻素, 氧化应激, 抗炎, 阿尔茨海默病, 神经保护

中图分类号: R285

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2022)16-0452-06

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2021080048



本文网刊:

Current Advances in Neuroprotective Effects and Relative Mechanisms of Sesamin

JIANG Deqi^{1,2,3}, MO Juanfeng¹, BIN Shuilian¹, TUO Yinting¹, LI Ziqiang¹, LI Xinyi¹, LIANG Ruilan^{1,*}

(1. College of Biology and Pharmacy, Yulin Normal University, Yulin 537000, China;

2. Bioengineering & Technology Center for Native Medicinal Resources Development,

Yulin Normal University, Yulin 537000, China;

3. Guangxi Key Laboratory of Agricultural Resources Chemistry and Biotechnology, Yulin 537000, China)

Abstract: Sesamin is an important lignan compound, which is mainly isolated from sesame seeds. Sesamin has a variety of biological activities such as anti-oxidative stress, anti-inflammatory, anti-apoptosis, reducing β -amyloid aggregation, anti-excitatory toxicity, promoting dopamine production and neurotrophic factor expression. Sesamin can effectively prevent and treat Alzheimer's disease, Parkinson's disease, traumatic brain injury, depression and anxiety, cerebral ischemia injury and other neuropsychiatric diseases at the animal and cellular levels. In this paper, the neuroprotective effects and related mechanisms of sesamin in *vivo* and in *vitro* experiments are reviewed in order to provide scientific basis for the development and application of sesamin-related health care products and food additives.

Key words: sesamin; oxidative stress; anti-inflammatory; Alzheimer's disease; neuroprotective

芝麻素是我国重要油料作物芝麻中的一种木脂素类活性成分, 是芝麻中含量最多的脂溶性木脂素, 在芝麻籽中质量分数为 0.1%~0.5%。研究表明, 芝麻素具有抗氧化、抗衰老、抗炎、降血脂和抗高血压等生理功能, 可作为膳食补充剂或保健品添加剂应

用^[1-3]。阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)和脑血管病等神经系统疾病已成为影响人类健康的主要疾病之一。神经疾病病因复杂, 预后差, 缺乏有效的治疗措施, 开发天然产物活性成分对于神经系统疾病的治疗将具有重要的价值。现代药理学研究发现, 芝麻

收稿日期: 2021-08-05

基金项目: 广西自然科学基金(2021GXNSFAA220001, 2018GXNSFAA050002); 玉林市科学研究与技术开发计划项目(玉市科能 20194304); 广西大学生创新创业训练计划项目(202110606157)。

作者简介: 蒋德旗(1986-), 男, 博士, 副研究员, 研究方向: 天然产物活性成分开发, E-mail: jiangdq8@sina.com。

* 通信作者: 梁瑞兰(1993-), 女, 硕士, 研究方向: 天然产物活性成分开发, E-mail: 1090093489@qq.com。

素可通过抗氧化应激、抗炎症反应、抗兴奋性毒性和抑制细胞凋亡等多种机制对神经细胞发挥保护作用,芝麻素还具有抗焦虑和抗抑郁的特性,并可改善大脑认知功能和抵抗脑损伤^[4-6]。本文对国内外有关芝麻素神经保护作用的文献进行综述,以期为芝麻素相关食品保健品的进一步开发利用提供参考依据。

1 抑制神经退行性疾病的发生、发展

1.1 抗 AD 损伤作用

AD 是最常见的原发性神经退行性疾病。临床表现为不可逆的认知功能障碍、老年斑、渐进性记忆衰退等,其病因不明、发病机制复杂,一般包括氧化应激、 β -淀粉样蛋白(A β)沉积、炎症级联反应、兴奋性神经毒性和胆碱能神经损伤等因素^[7-8]。

1.1.1 抑制氧化应激损伤和凋亡发生 氧化应激被认为是多种神经退行性疾病中神经细胞死亡的介质。生理过程中自由基和抗氧化防御系统的不平衡会导致蛋白质/DNA 损伤、炎症和细胞凋亡,从而导致 AD、PD 发生。RUANKHAM 等^[5]研究指出,芝麻素可通过激活 SIRT1-SIRT3-FOXO3a 表达、上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 和抑制促凋亡蛋白 Bax 表达,抵抗外源性过氧化氢诱导的神经细胞凋亡和氧化应激损伤。李金花等^[6]研究指出,芝麻素可能通过提高神经元抗氧化能力、抑制神经元凋亡而提高 AD 模型小鼠的学习记忆能力,作用机制与超氧化物歧化酶(SOD)活性升高、活性氧(ROS)和丙二醛(MDA)水平降低、Bcl-2 蛋白表达增多、Bax 和 caspase-3 蛋白表达减少等相关。

1.1.2 减少 A β 聚集及其诱导的神经毒性 马少博等^[9]对 6 月龄 APP/PS1 转基因小鼠进行膳食补充芝麻素(质量分数 0.05%)干预 3 个月,可有效改善 AD 小鼠的认知功能,减少脑内 A β 聚集和淀粉样前体蛋白表达,增加突触相关蛋白表达。芝麻素也可通过减少 A β 寡聚体形成来防止 A β 转基因秀丽隐杆线虫模型的 A β 毒性,减轻 A β 诱导的麻痹和趋化行为缺陷^[10]。HOU 等^[11]研究发现,芝麻素衍生物 3-双(3-甲氧基苄基)丁烷-1,4-二醇(BBD)保护 PC12 神经细胞免受 A β ₁₋₄₂ 诱导的细胞毒性,增加细胞活力和乙酰胆碱释放,减少乳酸脱氢酶和钙释放;BBD 显著降低 A β 诱导的 JNK、ERK、p38 MAPK 通路和 Bax 表达,结果表明 BBD 对 A β 诱导的细胞毒性的神经保护作用与抗氧化和抗炎作用有关。另外,BBD 对脑缺血/缺氧模型也具有一定的神经保护作用^[12]。

1.1.3 抵抗神经炎症损害 神经炎症也为神经退行性疾病发生的重要因素,神经炎症会造成突触功能障碍及诱导脑内神经元凋亡,对学习认知功能也会造成损害,抑制神经炎症可达到缓解神经退行性疾病的目的。马少博等^[9]研究表明,芝麻素还可减少 AD 转基因小鼠脑内小胶质细胞标志物 IBA-1 表达,抑制神经炎症发生。

1.1.4 减轻兴奋性神经毒性损伤 谷氨酸聚集以及

谷氨酸受体的过度持续活化可导致潜在的兴奋性神经毒性。选择性激活含有 NR2B 亚型的 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体介导钙离子大量内流,进而诱发神经毒性导致神经元凋亡。研究发现,芝麻素对 NMDA 所致原代培养小鼠皮层神经元凋亡具有一定的抵抗作用,机制可能与芝麻素抑制钙超载、下调 NMDA 受体亚型 NR2B 蛋白表达和 Bax/Bcl-2 比率有关^[13]。芝麻素还可能通过拮抗谷氨酸受体,有效减少谷氨酸释放和钙离子内流,减轻兴奋性神经毒性损伤,从而改善 AD 大鼠的学习记忆能力,使其逃避潜伏期明显缩短,穿越平台次数显著增加^[14]。

以上研究结果表明,芝麻素能通过减少 A β 聚集与形成,抑制氧化应激和神经炎症损伤,减少神经细胞凋亡,减轻兴奋性神经毒性,从而改善 AD 动物模型的学习记忆能力,对 AD 具有一定的治疗作用。

1.2 延缓 PD 发生

PD 是全球流行的第二大老年神经退行性疾病,其发生、发展与多巴胺水平降低、氧化应激、胶质细胞异常活化、 α -突触核蛋白表达增加等导致的多巴胺能神经元数量减少有关^[15]。

1.2.1 促进多巴胺生成和酪氨酸羟化酶基因表达

研究发现,芝麻素可改善 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)所致 PD 小鼠模型的行为学功能,通过激活多巴胺神经元系统来防止习惯性学习记忆缺陷,提示芝麻素未来可作为辅助植物营养素用于治疗 PD 患者的运动和记忆障碍^[16-17]。芝麻素可提高 PC12 细胞中酪氨酸羟化酶(TH)活性和上调 TH 基因表达,促进多巴胺生物合成,此作用由 cAMP-PKA-CREB 信号通路介导^[18]。芝麻素可减少 6-羟基多巴胺(6-OHDA)诱导的 PC12 细胞死亡,促进神经细胞生存,机制与其促进 ERK1/2-BadSer112 磷酸化及抑制 p38MAPK-JNK1/2-caspase-3 信号系统相关;芝麻素还显著增加 6-OHDA 所致 PD 大鼠模型 TH 免疫阳性神经元的数量和黑质纹状体中多巴胺、去甲肾上腺素、3,4-二羟基苯乙酸的水平^[19]。

1.2.2 抑制胶质细胞活化和氧化应激损伤 大多数 PD 患者与胶质细胞异常激活诱导的神经炎症有关,BOURNIVAL 等研究发现,芝麻素通过减少诱导型一氧化氮合酶(iNOS)蛋白表达以及线粒体超氧化物自由基来减少 MPTP 诱导的小胶质细胞氧化应激,及抑制 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 三种促炎因子的基因表达,最终减少胶质细胞活化诱导的神经元凋亡^[20-21]。另有研究表明,芝麻素可减少细胞凋亡和星形胶质细胞增生、减弱氧化应激和下调 α -突触核蛋白表达,在 PD 单侧纹状体 6-OHDA 动物模型中发挥一定的保护作用,机制与其降低纹状体 MDA 和 ROS 水平,提高 SOD 活性,降低纹状体 caspase-3 活性相关^[22]。此外,芝麻素灌胃给药治疗 7 周对鱼藤酮诱发的 PD 大鼠模型运动迟缓和僵住症状具有预防作用,并抑制 TH 或神经胶质细胞源性神经营养因子阳性神经

元的丢失,提示芝麻素可用来预防 PD 伴抑郁等黑质退化性神经疾病^[23]。

以上研究结果表明,芝麻素在体内外模型中具有抑制 PD 样病理改变的发生,改善运动障碍,减少神经元凋亡,其神经保护作用机制与其促进多巴胺合成、抗氧化应激、抑制神经炎症、减少 α -突触核蛋白表达及调控线粒体凋亡通路等有关。

2 在精神疾病中的改善作用

2.1 改善焦虑症状

2.1.1 增加多巴胺和去甲肾上腺素水平、减少谷氨酸受体表达 芝麻素预处理对小鼠慢性电休克应激引起的焦虑症也具有一定的缓解作用,给药组小鼠大脑中多巴胺、去甲肾上腺素和血清素水平的下降幅度相比对照组明显较小^[24]。另外,小鼠足底皮下注射完全弗氏佐剂致炎性疼痛,注射 21 d 后产生焦虑样行为并伴有杏仁核脑区 γ -氨基丁酸受体表达的降低和谷氨酸受体表达的增加,芝麻素能够减少小鼠慢性炎性痛诱发的焦虑样行为可能是通过逆转两种受体表达异常,恢复兴奋性和抑制性神经网络平衡而发挥作用^[25]。

2.1.2 调节肠道微生物菌群 肠道微生物菌群通过调节肠道屏障完整性和全身炎症反应,在介导心理行为中发挥关键作用。WANG 等^[26]研究发现,芝麻素可显著减轻长期多重非社会应激处理小鼠模型中的抑郁和焦虑样行为,芝麻素对压力引起的行为和心理障碍具有预防作用,这可能与其重塑微生物菌群高度相关。以上结果提示,芝麻素可通过上调脑组织多巴胺和去甲肾上腺素水平,恢复兴奋性和抑制性神经网络平衡,重塑肠道微生物菌群发挥抗焦虑作用。

2.2 抗抑郁作用

抑郁症是一种与神经炎症和认知丧失有关的情绪障碍,芝麻素作为食物成分也可能是一种潜在的抑郁症治疗候选药物。ZHAO 等^[27]研究指出,50 mg/kg/d 芝麻素灌胃给药 6 周可抑制慢性不可预测轻度应激(CUMS)诱导的小鼠抑郁样行为,防止应激引起的纹状体和血清中 5-羟色胺和去甲肾上腺素水平降低,防止压力引起的记忆障碍和神经元损伤,并改善海马突触结构及上调神经营养因子的表达;此外,芝麻素还抑制应激小鼠海马和皮层中小胶质细胞过度激活和 iNOS/TNF- α /IL-1 β 等炎症介质的表达,这些结果提示芝麻素可通过抑制神经炎症明显改善 CUMS 引起的抑郁和记忆力减退,确定芝麻素在轻度应激诱导的抑郁小鼠模型中的潜在抗抑郁作用。结果证实,芝麻素主要通过上调 5-羟色胺和去甲肾上腺素水平、抑制神经炎症,产生抗抑郁效应。

3 抵抗多种脑损伤作用

3.1 减轻创伤性脑损伤

多项实验研究结果已证实芝麻素对创伤性脑损伤的预防治疗作用。芝麻素可减轻受控皮质撞击损

伤诱导的脑组织中紧密连接蛋白 ZO-1 和 occludin 的丢失,还通过降低 ERK、p-38 和 caspase-3 的激活明显减弱脑微血管内皮细胞中双轴拉伸损伤诱导的氧化应激和早期细胞凋亡,芝麻素对创伤性脑损伤小鼠模型的血脑屏障完整性破坏具有一定的预防作用^[28]。芝麻素保护神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞免受机械牵拉损伤引起的活性氧增加、膜电位下降和细胞凋亡,机制与减少 MMP-9 基因表达、降低 Akt、p38 和 JNK 的磷酸化水平有关,提示芝麻素是治疗外伤性脑损伤的潜在治疗剂^[29]。

3.2 缓解实验性脑出血损伤

Toll 样受体 2 在实验性脑出血模型中被证明是炎症性脑损伤的重要启动因子。芝麻素可通过逆转实验性颅脑损伤引起的炎症反应增强及 Toll 样受体 2 表达增多,发挥创伤性脑炎症损伤的抵抗作用^[30]。OHNISHI 等^[31]研究指出,脑出血损伤诱导小胶质细胞活化和 MAPK 通路激活,导致神经元丢失,而芝麻素则可选择性抑制脑出血大鼠模型中小胶质细胞 iNOS 的蛋白表达、及 p44/42 MAPK 磷酸化。芝麻素还可通过抑制脑出血后脑组织炎症因子表达,减少紧密连接蛋白降解保护血脑屏障完整性,减轻脑水肿,进而缓解实验性脑出血后继发脑损伤^[32]。

3.3 抵抗脑缺血损伤

脑缺血后,会生成大量自由基,使脑内脂质过氧化等作用增强,导致细胞膜及血脑屏障损害,引起和加重缺血脑组织水肿及梗死,因此自由基的毒性作用已成为脑缺血损害的关键病理环节之一。研究证实,芝麻素对局灶性脑缺血小鼠模型具有显著的神经保护作用,机制包括抑制脑部炎症、脂质过氧化和氧化应激损伤,减少自由基生成^[33]。芝麻素可显著减少局灶性脑缺血动物模型的脑梗死面积,使脂多糖刺激的大鼠原代小胶质细胞中一氧化氮的过量产生明显减少,对脑缺血发挥有效的神经保护作用^[34]。

4 抑制糖尿病相关神经损伤

研究发现,链脲霉素诱导的糖尿病大鼠模型焦虑/抑郁样行为增加,运动/探索活动减少,学习记忆能力减弱,这些糖尿病相关行为缺陷并伴随大脑皮层和海马的神经炎症、神经营养缺乏和神经元丢失,用芝麻素干预 8 周可改善上述行为、生化和组织学缺陷,芝麻素能改善糖尿病相关行为缺陷,可能至少部分归因于其降低血糖水平、抑制神经炎症和促进神经营养因子表达^[35]。高糖经二脂酸甘油进而生成蛋白激酶 C 途径使 ROS 增多,或者经氧化磷酸化作用导致过氧化氢、超氧阴离子增多,体内抗氧化作用减弱,诱发神经组织毒性反应。芝麻素可以保护神经元 PC12 细胞免受高糖诱导的凋亡、降低 ROS 水平,作用机制与其降低 Bax/Bcl-2 比率、减少 DNA 片段化及凋亡诱导因子核易位等相关^[36]。芝麻素对高糖诱导 SY5Y 细胞损伤具有保护作用,机制可能与其抗氧化及抑制烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸

(NADPH)氧化酶活性有关^[37]。朱俊艳等研究指出, 25 mmol/L 高糖诱导 PC12 细胞中 A β 和 β 位淀粉样前体蛋白裂解酶-1(BACE-1)表达增多, 芝麻素则呈浓度依赖性降低高糖条件下升高的 A β 水平和 BACE-1 表达, 从而减少 β 淀粉样物质生成^[38]。

糖基化代谢终产物通过活化信号传导通路使内皮细胞产生肿瘤坏死因子、转移生长因子, 导致血管基底膜变厚、神经内膜血流减少, 造成神经细胞缺血、缺氧性改变, 最终导致神经细胞凋亡^[39]。晚期糖基化终末产物还可诱导神经炎症导致糖尿病脑损伤。UDOMRUK 等^[40]研究指出, 芝麻素通过抑制 NF- κ B、p38 和 JNK 通路的磷酸化, 在晚期糖基化终末产物诱导的小胶质细胞过度活化反应中发挥抗炎作用, 芝麻素可能是 2 型糖尿病相关进展性神经损伤中基于神经炎症机制的潜在候选药物。以上研究结果表明, 芝麻素可降低血糖水平、减轻神经炎症和活性氧损伤、及促进神经营养因子表达, 进而抵抗糖尿病诱导的相关行为缺陷与神经损伤。

5 在神经系统其它损伤中的保护作用

长期高血压可导致脑部出现氧化应激, 造成脑血管、海马、纹状体等部位发生损伤。卢毅宁等^[41]研究表明, 芝麻素具有改善自发性高血压大鼠海马损伤的作用, 其机制与抑制海马神经元 iNOS 及 NADPH 氧化酶亚单位 p22phox、p47phox 所介导的氧化应激损伤有关。红藻氨酸诱导的癫痫持续状态与自由基释放有关。HSIEH 等^[42]证实, 芝麻素可以剂量依赖性方式通过抗炎和部分抗氧化机制保护红藻氨酸诱导的脑损伤, 对癫痫发作具有一定的治疗效果。芝麻素可激活成年果蝇脑内包括谷氨酸能、胆碱能及多巴胺能等多种神经元的转录因子 Nrf2, 从而缓解衰老氧化应激反应, 预防氧化应激积累相关的神经变性^[43]。芝麻素通过清除缺氧应激 BV-2 细胞中的 ROS 抑制 MAPK/caspase-3 通路, 保护小胶质细胞免受缺氧诱导的细胞死亡^[44]。芝麻素还以剂量依赖性方式减少缺氧或过氧化氢应激下 PC12 细胞的乳酸脱氢酶释放和 ROS 生成, 减少神经细胞凋亡, 作用机制也与 MAPK/caspase-3 通路抑制有关^[45]。

研究表明, 芝麻素主要代谢物 SC-1 通过激活 Nrf2/ARE 抗氧化信号通路诱导血红素加氧酶-1 表达来防止氧化应激诱导的神经元死亡, 这表明其具有减弱氧化应激和改善氧化应激相关神经退行性疾病的潜力^[46]。SC-1 还可能通过激活 PC12 细胞中神经生长因子高亲和力受体 TrkA 下游的 ERK1/2-MAPK 信号通路促进神经元分化和突触连接形成^[47]。芝麻素可改善脊髓损伤大鼠下肢运动功能和脊髓组织水肿、抑制氧化应激和细胞凋亡, 从而对脊髓神经损伤发挥保护作用, 分子机制与其抑制 Bax、caspase-3 表达, 提高 Bcl-2 蛋白表达有关^[48]。另外, 临床研究发现, 对 21 名轻度认知障碍患者联合给予芝麻素/虾青素干预 12 周, 发现患者快速准确理解并完成复杂任

务的能力, 相比安慰剂组获得明显提升^[49]。

6 结论与展望

综上所述, 芝麻素已在 AD、PD、抑郁、焦虑和多种脑损伤中显示出一定的预防或治疗前景。现有细胞实验与动物实验结果均表明, 芝麻素可以阻断或干扰神经系统疾病发生发展中的多个过程, 通过减轻炎症、抑制氧化应激和细胞凋亡等途径表现出神经保护效应, 其作用分子机制主要概括为以下几个方面: 芝麻素可拮抗 ROS 介导的细胞毒性、抑制 JNK 和 p38 MAPK 磷酸化、调控线粒体凋亡通路降低 Bax/Bcl-2 比率和下调 caspase-3 表达, 抑制神经元凋亡; 芝麻素通过抑制 iNOS 表达和 ROS 生成、增强 SOD 活性, 减轻氧化应激损伤; 芝麻素通过 NF- κ B 信号转导调节免疫功能、抑制胶质细胞过度活化、减少多种炎症因子表达, 抵抗神经炎症损伤; 芝麻素可拮抗谷氨酸受体、减少谷氨酸释放和钙离子内流, 缓解兴奋性神经毒性伤害。五、芝麻素可减少 A β 聚集与寡聚体形成, 拮抗其神经毒性; 还可抑制紧密连接蛋白丢失, 保持血脑屏障完整性。

中药是神经保护药物及其先导化合物的来源, 寻找小分子化合物能够模拟神经保护因子的作用, 从而激活机体内源性保护机制, 促进神经元生存, 对 AD、PD 等神经退行性疾病的治疗有重要意义^[50]。我国是世界上生产芝麻最多的国家之一, 芝麻素是一种主要存在于芝麻籽中的木脂素, 现已被证明主要通过其抗氧化应激和抗炎特性对多种神经退行性疾病和脑损伤模型具有保护作用, 是一种优良的神经保护剂。但是, 芝麻素作用于神经系统发挥其保护作用是否有专一靶点, 目前尚不完全清楚; 关于人体芝麻素的生物利用度和药代动力学资料尚缺乏, 值得深入探讨。芝麻素本身在植物中含量较低, 其生物合成途径也有待深入研究。目前芝麻素对神经系统疾病保护作用的研究证据更多在于动物实验和基础研究阶段, 芝麻素单体应用于临床神经疾病治疗尚需要大量的临床试验数据支持。考虑到芝麻素强大的抗氧化、抗炎、抑制细胞凋亡等生物活性和我国具有丰富的芝麻资源。因此, 将芝麻素作为新颖的神经保护剂研发为药品, 或将其开发为保健品食品添加剂具有十分重要的意义。

参考文献

- [1] DALIBALTA S, MAJDALAWIEH A F, MANJIKIAN H. Health benefits of sesamin on cardiovascular disease and its associated risk factors[J]. *Saudi Pharm J*, 2020, 28(10): 1276–1289.
- [2] ALI BH, AL SALAM S, AL SULEIMANI Y, et al. Ameliorative effect of sesamin in cisplatin-induced nephrotoxicity in rats by suppressing inflammation, oxidative/nitrosative stress, and cellular damage[J]. *Physiol Res*, 2020, 69(1): 61–72.
- [3] MAJDALAWIEH A F, YOUSEF S M, ABU-YOUSEF I A, et al. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of sesamin: Mechanisms of action and future directions[J]. *Crit Rev Food Sci*

- Nutr, 2022, 62(18): 5081-5112.
- [4] HUNG C T, CHEN L D, HOU C W. Neuroprotection of a sesamin derivative, 1, 2-bis [(3-methoxyphenyl) methyl] ethane-1, 2-dicarboxylic acid (MMEDA) against ischemic and hypoxic neuronal injury[J]. Iran J Basic Med Sci, 2017, 20(12): 1324-1330.
- [5] RUANKHAM W, SUWANJANG W, WONGCHITRAT P, et al. Sesamin and sesamol attenuate H₂O₂-induced oxidative stress on human neuronal cells via the SIRT1-SIRT3-FOXO3a signaling pathway[J]. Nutr Neurosci, 2021, 24(2): 90-101.
- [6] 李金花, 金颖, 李俊峰, 等. 芝麻素对AD模型小鼠学习和记忆能力的影响及其机制[J]. 吉林大学学报(医学版), 2019, 45(6): 1275-1280, 1482. [LI J H, JIN Y, LI J F, et al. Effects of sesamin on abilities of learning and memory in AD model mice and their mechanisms[J]. J Jilin Univ (Med Edit), 2019, 45(6): 1275-1280, 1482.]
- [7] GANGULY U, KAUR U, CHAKRABARTI S S, et al. Oxidative stress, neuroinflammation, and NADPH oxidase: Implications in the pathogenesis and treatment of Alzheimer's disease[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 7086512.
- [8] KHAN S, BARVE K H, KUMAR M S. Recent advancements in pathogenesis, diagnostics and treatment of Alzheimer's disease[J]. Curr Neuroparmacol, 2020, 18(11): 1106-1125.
- [9] 马少博, 李铃, 刘志刚, 等. 膳食补充芝麻素对APP/PS1转基因小鼠认知障碍的改善作用及机制[J]. 中国食品学报, 2020, 20(6): 1-10. [MA S B, LI L, LIU Z G, et al. The preventive effects and mechanism of supplementation of sesamin on cognitive deficits in APP/PS1 transgenic mice[J]. J Chin Institute Food Sci Tech, 2020, 20(6): 1-10.]
- [10] KEOWKASE R, SHOOMAROM N, BUNARGIN W, et al. Sesamin and sesamol reduce amyloid- β toxicity in a transgenic *Caenorhabditis elegans*[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 107: 656-664.
- [11] HOU C W, CHANG S Y, JENG K C. Protective effect of a sesamin derivative, 3-bis (3-methoxybenzyl) butane-1, 4-diol on A β -stressed PC12 cells[J]. Arch Pharm Res, 2015, 38(4): 543-548.
- [12] HOU C W, CHEN Y L, CHUANG S H, et al. Protective effect of a sesamin derivative, 3-bis (3-methoxybenzyl) butane-1, 4-diol on ischemic and hypoxic neuronal injury[J]. J Biomed Sci, 2014, 21(1): 15.
- [13] 郭红亮, 杜芬, 潘智伟, 等. 芝麻素抑制NMDA诱导的小鼠皮层神经元损伤[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(26): 5019-5024. [GUO H L, DU F, PAN Z W, et al. Inhibitory effects of sesamin on NMDA-induced cortical neurons damage in mice[J]. Prog Mod Biomed, 2015, 15(26): 5019-5024.]
- [14] 王欢, 杨解人, 张俊秀, 等. 芝麻素对阿尔茨海默病大鼠学习记忆及海马谷氨酸表达的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2017, 22(5): 507-511. [WANG H, YANG J R, ZHANG J X, et al. Effect of sesamin on learning-memory ability and expression of glutamate in hippocampus of rats with Alzheimer's disease[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2017, 22(5): 507-511.]
- [15] JAYARAM S, KRISHNAMURTHY P T. Role of microglia, oxidative stress and associated neuroinflammation in the pathogenesis of Parkinson's disease: The therapeutic role of Nrf2 activators[J]. Neurochem Int, 2021, 145: 105014.
- [16] ZHAO T T, SHIN K S, KIM K S, et al. Effects of (-)-sesamin on motor and memory deficits in an MPTP-lesioned mouse model of Parkinson's disease treated with L-DOPA[J]. Neuroscience, 2016, 339: 644-654.
- [17] ZHAO T T, SHIN K S, PARK H J, et al. Effects of (-)-sesamin on chronic stress-induced memory deficits in mice[J]. Neurosci Lett, 2016, 634: 114-118.
- [18] ZHANG M, LEE H J, PARK K H, et al. Modulatory effects of sesamin on dopamine biosynthesis and L-DOPA-induced cytotoxicity in PC12 cells[J]. Neuropharmacology, 2012, 62(7): 2219-2226.
- [19] PARK H J, ZHAO T T, LEE K S, et al. Effects of (-)-sesamin on 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity in PC12 cells and dopaminergic neuronal cells of Parkinson's disease rat models[J]. Neurochem Int, 2015, 83-84: 19-27.
- [20] BOURNIVAL J, PLOUFFE M, RENAUD J, et al. Quercetin and sesamin protect dopaminergic cells from MPP⁺-induced neuroinflammation in a microglial (N9)-neuronal (PC12) coculture system[J]. Oxid Med Cell Longev, 2012, 2012: 921941.
- [21] LAHAIE-COLLINS V, BOURNIVAL J, PLOUFFE M, et al. Sesamin modulates tyrosine hydroxylase, superoxide dismutase, catalase, inducible NO synthase and interleukin-6 expression in dopaminergic cells under MPP⁺-induced oxidative stress[J]. Oxid Med Cell Longev, 2008, 1(1): 54-62.
- [22] BALUCHNEJADMOJARAD T, MANSOURI M, GHALAMI J, et al. Sesamin imparts neuroprotection against intrastriatal 6-hydroxydopamine toxicity by inhibition of astroglial activation, apoptosis, and oxidative stress[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 88: 754-761.
- [23] FUJIKAWA T, KANADA N, SHIMADA A, et al. Effect of sesamin in acanthopanax senticosus HARMS on behavioral dysfunction in rotenone-induced parkinsonian rats[J]. Biol Pharm Bull, 2005, 28(1): 169-172.
- [24] ZHAO T T, SHIN K S, PARK H J, et al. Effects of (-)-sesamin on chronic stress-induced anxiety disorders in mice[J]. Neurochem Res, 2017, 42(4): 1123-1129.
- [25] GUO H L, XIAO Y, TIAN Z, et al. Anxiolytic effects of sesamin in mice with chronic inflammatory pain[J]. Nutr Neurosci, 2016, 19(6): 231-236.
- [26] WANG Q, JIA M, ZHAO Y, et al. Supplementation of sesamin alleviates stress-induced behavioral and psychological disorders via reshaping the gut microbiota structure[J]. J Agric Food Chem, 2019, 67(45): 12441-12451.
- [27] ZHAO Y, WANG Q, JIA M, et al. (+)-Sesamin attenuates chronic unpredictable mild stress-induced depressive-like behaviors and memory deficits via suppression of neuroinflammation[J]. J Nutr Biochem, 2019, 64: 61-71.
- [28] LIU Y L, XU Z M, YANG G Y, et al. Sesamin alleviates blood-brain barrier disruption in mice with experimental traumatic brain injury[J]. Acta Pharmacol Sin, 2017, 38(11): 1445-1455.
- [29] XU Z, LIU Y, YANG D, et al. Sesamin protects SH-SY5Y cells against mechanical stretch injury and promoting cell survival

- [J]. *BMC Neurosci*, 2017, 18(1): 57.
- [30] 吴少帅, 徐福林, 苏作鹏, 等. 芝麻素对 Toll 样受体 2 在实验性颅脑损伤中表达的影响[J]. 蚌埠医学院学报, 2020, 45(1): 23–25. [WU S S, XU F L, SU Z P, et al. Effect of sesamin on expression of toll-like receptor 2 in experimental brain injury[J]. *J Bengbu Med Coll*, 2020, 45(1): 23–25.]
- [31] OHNISHI M, MONDA A, TAKEMOTO R, et al. Sesamin suppresses activation of microglia and p44/42 MAPK pathway, which confers neuroprotection in rat intracerebral hemorrhage[J]. *Neuroscience*, 2013, 232: 45–52.
- [32] 苏作鹏, 沈刚, 徐福林, 等. 芝麻素对实验性脑出血后脑损伤的保护作用[J]. *临床神经外科杂志*, 2018, 15(1): 34–37. [SU Z P, SHEN G, XU F L, et al. Protection effect of sesamin on brain damage after experimental intracerebral hemorrhage[J]. *J Clin Neurosurg*, 2018, 15(1): 34–37.]
- [33] AHMAD S, ELSHERBINY N M, HAQUE R, et al. Sesamin attenuates neurotoxicity in mouse model of ischemic brain stroke[J]. *Neurotoxicology*, 2014, 45: 100–110.
- [34] CHENG F C, JINN T R, HOU R C, et al. Neuroprotective effects of sesamin and sesamol on gerbil brain in cerebral ischemia[J]. *Int J Biomed Sci*, 2006, 2(3): 284–288.
- [35] GHADERI S, RASHNO M, NESARI A, et al. Sesamin alleviates diabetes-associated behavioral deficits in rats: The role of inflammatory and neurotrophic factors[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 92: 107356.
- [36] BOURNIVAL J, FRANCOEUR M A, RENAUD J, et al. Quercetin and sesamin protect neuronal PC12 cells from high-glucose-induced oxidation, nitrosative stress, and apoptosis[J]. *Rejuvenation Res*, 2012, 15(3): 322–333.
- [37] 张慧, 宋宇, 栗志勇, 等. 芝麻素对高糖损伤 SH-SY5Y 细胞的保护效果及机制[J]. *中成药*, 2016, 38(8): 1678–1683. [ZHANG H, SONG Y, LI Z Y, et al. Protective effect of sesamin on high glucose-induced neurotoxicity in SHSY5Y cells[J]. *Chin Trad Patent Med*, 2016, 38(8): 1678–1683.]
- [38] 朱俊艳, 陈筱山, 王新来, 等. 芝麻素对高糖条件下 PC12 细胞 A β 和 BACE-1 表达的影响[J]. *世界科技研究与发展*, 2016, 38(1): 127–130. [ZHU J Y, CHEN X S, WANG X L, et al. Effects of sesamin on A β and BACE-1 expression in PC12 cells in high glucose culture conditions[J]. *World Sci-Tech R & D*, 2016, 38(1): 127–130.]
- [39] AMORNIT W, SANTIYANONT R. Effect of amaranthus on advanced glycation end-products induced cytotoxicity and proinflammatory cytokine gene expression in SH-SY5Y cells[J]. *Molecules*, 2015, 20(9): 17288–17308.
- [40] UDOMRUK S, WUDTIWAI B, HLA SHWE T, et al. Sesamin suppresses advanced glycation end products induced microglial reactivity using BV2 microglial cell line as a model[J]. *Brain Res Bull*, 2021, 172: 190–202.
- [41] 卢毅宁, 沈媛媛, 杨解人. 芝麻素对自发性高血压大鼠海马 nNOS 和 NADPH 氧化酶亚单位 p22phox、p47phox 蛋白表达的调节作用[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2016, 21(9): 989–994. [LU Y N, SHEN Y Y, YANG J R. Sesamin's regulatory effect on expression of oxidase subunits p22phox and p47phox of nNOS and NADPH at hippocampus in spontaneously hypertensive rats[J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther*, 2016, 21(9): 989–994.]
- [42] HSIEH P F, HOU C W, YAO P W, et al. Sesamin ameliorates oxidative stress and mortality in kainic acid-induced status epilepticus by inhibition of MAPK and COX-2 activation[J]. *J Neuroinflammation*, 2011, 8: 57.
- [43] LE T D, INOUE Y H. Sesamin activates Nrf2/Cnc-dependent transcription in the absence of oxidative stress in drosophila adult brains[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(6): 924.
- [44] HOU R C, WU C C, YANG C H, et al. Protective effects of sesamin and sesamol on murine BV-2 microglia cell line under hypoxia[J]. *Neurosci Lett*, 2004, 367(1): 10–13.
- [45] HOU R C, HUANG H M, TZEN J T, et al. Protective effects of sesamin and sesamol on hypoxic neuronal and PC12 cells[J]. *J Neurosci Res*, 2003, 74(1): 123–133.
- [46] HAMADA N, TANAKA A, FUJITA Y, et al. Involvement of heme oxygenase-1 induction via Nrf2/ARE activation in protection against H₂O₂-induced PC12 cell death by a metabolite of sesamin contained in sesame seeds[J]. *Bioorg Med Chem*, 2011, 19(6): 1959–1965.
- [47] HAMADA N, FUJITA Y, TANAKA A, et al. Metabolites of sesamin, a major lignan in sesame seeds, induce neuronal differentiation in PC12 cells through activation of ERK1/2 signaling pathway[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2009, 116(7): 841–852.
- [48] 饶海军, 唐向阳, 周远辉, 等. 芝麻素通过抑制氧化应激以及抗凋亡作用保护大鼠脊髓损伤[J]. *神经损伤与功能重建*, 2018, 13(5): 244–246. [RAO H J, TANG X Y, ZHOU Y H, et al. Sesamin protects spinal cord injury in rats by inhibiting oxidative stress and anti-apoptosis[J]. *Neural Injury Funct Reconstruct*, 2018, 13(5): 244–246.]
- [49] ITO N, SAITO H, SEKI S, et al. Effects of composite cupplement containing astaxanthin and sesamin on cognitive functions in people with mild cognitive impairment: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 62(4): 1767–1775.
- [50] XIE Q, LI H, LU D, et al. Neuroprotective effect for cerebral ischemia by natural products: A review[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 607412.