

天然抗氧化剂治疗肌萎缩侧索硬化的研究进展

刘肖一 丰宏林

150000 哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科

通信作者: 丰宏林, Email: fenghonglin186@sina.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.10.012

【摘要】 肌萎缩侧索硬化是一种威胁生命的神经退行性疾病, 导致运动神经元进行性变性, 最终导致死亡。在各种细胞培养和动物模型中已经证明, 天然抗氧化剂能够通过减轻氧化应激和损伤来保护神经元细胞。现总结天然抗氧化剂作用机制及在肌萎缩侧索硬化治疗相关研究中的意义。

【关键词】 肌萎缩侧索硬化; 抗氧化剂; 氧化应激; 综述

Research progress of natural antioxidants in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis Liu Xiaoyi, Feng Honglin

Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China

Corresponding author: Feng Honglin, Email: fenghonglin186@sina.com

【Abstract】 Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a fatal neurodegenerative disease that causes progressive degeneration of motor neurons, eventually leading to death. Natural antioxidants have been shown to protect neurons by reducing oxidative stress and damage in various cell cultures and animal models. In this paper, the therapeutic benefits of natural antioxidants in ALS are reviewed.

【Key words】 Amyotrophic lateral sclerosis; Antioxidants; Oxidative stress; Review

肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)是一种神经退行性疾病, 涉及皮质、脑干和脊髓中神经元的选择性死亡, 从而导致进行性麻痹和肌肉萎缩^[1]。ALS在流行病学上分为散发性(90%~95%)和家族性(5%~10%)两种形式^[2]。病理学上, ALS的特征是线粒体功能障碍、氧化应激、轴突转运失调、谷氨酸兴奋性毒性、核内体和囊泡运输受损、异常蛋白质的积累和RNA代谢异常等^[3]。

一、ALS与氧化应激

氧化应激(oxidative stress)是由于活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生与消除之间的不平衡以及修复ROS介导的毒性的能力受损引起, 并且在ALS发病机制中特别引起关注, 因为在家族性ALS中发现了超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)1突变^[4]。在散发性和SOD1突变ALS病例的死后组织以及在散发性ALS患者的脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)、血清和尿液中都可以观察到蛋白、RNA、DNA和脂质的氧化水平升高^[5]。

SOD1是一种主要的抗氧化酶, 无处不在, 可将自由基超氧化物阴离子催化为分子氧和过氧化氢。ALS中报道的160种SOD1突变中, 约有80种

是错义突变, 不会导致SOD1活性丧失, 当突变的人类SOD1过度表达时, 许多SOD1小鼠模型显示出进行性、迟发性运动表型, 并伴有星形胶质细胞增生和运动神经元病变^[6]。人体样本的证据表明, 家族性SOD1突变患者的总SOD1活性降低了42%, 可能导致ROS产生和降解之间的不平衡^[7]。这种不平衡可能会由于在SOD1突变的ALS患者中观察到的核转录因子E2相关因子2-抗氧化反应元件(Nrf2-ARE)信号通路的破坏而加剧, 从而影响抗氧化蛋白的表达^[8]。支持这些假设的是, 在SOD1突变家族性ALS患者和SOD1突变[G93A]小鼠中, 在前角的运动神经元中观察到了氧化损伤, 例如蛋白质糖化和脂质过氧化^[3]。

ROS的产生可能是由于线粒体内膜中NADPH氧化酶催化生成。另外, 有一种由ATXN2基因编码的多聚谷氨酰胺(polyglutamine, PolyQ)蛋白, 中等长度的PolyQ扩增(27~33 Qs)已知是ALS的重大风险, 它可以与NADPH氧化酶相互作用并可能导致ROS产生增加、DNA损伤和线粒体损伤^[9]。

在细胞的整个生命周期中反复发生的氧化应激和(或)线粒体功能障碍会导致DNA损伤, 这种损

伤可以通过激活DNA损伤修复机制来修复。已知编码与DNA损伤修复有关的蛋白质的几种基因也与ALS相关,如NEK1, C21orf2和SETX^[10]。它们分别编码NIMA相关激酶1(NEK1)、纤毛和鞭毛相关蛋白410以及DNA/RNA解旋酶senataxin。因此,由于DNA损伤修复机制失调,这些基因中的突变可能会增加对ALS的敏感性,进而导致运动神经元应对氧化应激的能力受损,最后导致细胞死亡。例如,源自NEK1 [c.2434A>T]突变的ALS患者的诱导性多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSC)运动神经元表现出DNA损伤水平增加,并且无法修复DNA双链断裂^[11]。来自SETX[R2136H]和SETX[L389S]小鼠模型的原代运动神经元无法应付诱导的氧化应激,并显示出应激颗粒形成增加^[12]。

总之,这些研究表明,散发性和家族性ALS患者的氧化应激可能会增加。氧化应激增加可能影响线粒体功能,加剧内质网应激,并影响蛋白质稳态机制,最终导致细胞损伤和神经元丢失^[13]。

二、天然抗氧化剂与ALS

天然抗氧化剂可以对抗ALS的多种致病因素,如氧化应激、过渡金属、神经炎症、细胞凋亡,以及神经营养因子(neurotrophic factors, NTFs)差异等。

首先,抗氧化应激能力受损被认为在运动神经元变性过程中发挥着主要作用。天然抗氧化剂的结构具有抗氧化特性,这与其羟基的数量及邻苯二酚的结构密切相关。可以使质子形成苯氧基,并通过释放另一个质子清除超氧化物、单线态氧、羟基以及过氧自由基。另外,由二醇基团与铜、三价铁和不同的过渡金属离子形成的复杂结构,在防止ROS生成方面起着至关重要的作用^[14]。

其次,天然抗氧化剂通过激活多种细胞信号通路促进神经元存活,并增加抗氧化剂的表达。众多研究表明,Nrf2-ARE信号通路在ALS中具有神经保护作用,多种促生存的丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路,例如磷脂酰肌醇-3-激酶/丝苏氨酸蛋白激酶(PI3K/Akt)和蛋白激酶C(PKC)被天然抗氧化剂激活,这些通路在细胞功能中起着至关重要的作用,它们通过改变特定分子的磷酸化条件并调节基因表达来实现记忆形成和突触可塑性^[15]。氧化应激刺激MAPK级联反应,从而激活细胞外信号调节激酶(ERK)、c-JunN端蛋白激酶(cJNK)和P38丝裂原活化蛋白激酶(P38-MAPK)。ERK的激活通过上调抗凋亡的Bcl-xl和Bcl-2以及抑制自杀相关因子(factors

associated suicide, Fas)介导的细胞凋亡,从而抑制诱导死亡的复合物并提高细胞存活率^[16]。此外,天然抗氧化剂通过激活Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1(Keap-1)-Nrf2-ARE信号通路来控制抗氧化酶的表达,Keap-1通过与Nrf2结合来抑制信号激活。它们还诱导磷酸化的Nrf2转移到细胞核中,并随后在目标基因的调控区域与ARE结合,这在增加第二阶段的酶(包括谷胱甘肽过氧化物酶、谷胱甘肽S-转移酶、超氧化物歧化酶、谷胱甘肽还原酶)和还原型辅酶/醌氧化还原酶1(NQO1)的表达中起着至关重要的作用^[17]。PKC和PI3K-Akt信号通路激活Keap1-Nrf2-ARE通路,从而起到天然抗氧化剂的抗氧化、神经保护以及抗感染作用。

最后,NTFs在神经元的存活和功能发育中起着至关重要的作用,并且由于基因变异和脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)和神经胶质细胞源性神经营养因子(glial-derived neurotrophic factor, GDNF)的缺乏,导致ALS的病理严重性增加。但是这些必需的NTFs不能穿过血脑屏障(blood-brain barrier)。天然抗氧化剂可以在大脑中表现出类似NTFs的功能,并且具有高亲脂性,能穿过血脑屏障^[18]。天然抗氧化剂通过与NTFs受体结合,激活下游信号传导和NTFs诱导而发挥其NTFs模拟作用。

天然抗氧化剂来源广泛、品种繁多,主要包括多酚类、多糖类、黄酮类、皂甙类、鞣质类及褪黑素类等^[19]。现重点介绍的天然植物抗氧化剂主要包括多酚类、黄酮类、皂甙类等。

(一)多酚类

1.表没食子儿茶素没食子酸酯:表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG)是绿茶中含量最高的多酚类化合物,约占绿茶总多酚含量的40%^[20]。越来越多的证据表明EGCG对氧化应激损伤的神经元细胞,特别是运动神经元有神经保护作用。Koh等^[21]证明了EGCG对氧化应激诱导的野生型和SOD1[G93A]运动神经元细胞的神经保护作用。Xu等^[22]报道口服10 mg/kg EGCG可以延缓疾病的进展,增加运动神经元的数量,并改善SOD1[G93A]小鼠的存活时间。Zhao等^[23]证明EGCG可以稳定SOD1构象,抑制SOD1蛋白的错误折叠和聚集。

2.姜黄素:姜黄素(curcumin)是一种已知的多酚类化合物,得自中草药姜黄。姜黄素在ALS小鼠模型中抑制蛋白质聚集,从而延缓疾病的进展^[24]。

Dong等^[25]表明,二甲氧基姜黄素改善了电压门控钠通道和动作电位的异常,从而降低了ALS中突变的TARDNA/RNA结合蛋白43基因(TDP-43)Q331K的运动神经元样细胞模型的兴奋性毒性,减轻氧化应激和线粒体功能障碍。Chico等^[26]在临床双盲对照试验中证明姜黄素可以缓解ALS患者的疾病进展,改善有氧代谢和氧化损伤。一项使用纳米姜黄素作为利鲁唑的附加疗法的临床试验发现,治疗12个月后的ALS患者生存率显著提高^[27]。

3.白藜芦醇:白藜芦醇(resveratrol)是一种多羟基二苯基乙烯,在诸如藜芦、桑葚、葡萄和花生等植物中很常见。它起着抗氧化、抗衰老、抗糖尿病、抗缺血和抗感染的作用^[28]。Wang等^[29]表明白藜芦醇增加Sirtuin 1(SIRT1)在人类SOD1 [G93A]运动神经元样细胞培养物中的表达。它改善细胞活力,增加ATP水平,并防止细胞凋亡。同样, Mancuso等^[30]也表明白藜芦醇可改善SOD1 [G93A]小鼠的存活时间并延缓疾病症状的发作。他们报道说,白藜芦醇激活调节自噬的细胞途径,如SIRT1和AMP激活的蛋白激酶(AMPK)途径,降低小胶质细胞反应性并改善线粒体的生物合成。Song等^[31]发现白藜芦醇治疗显著延迟了疾病的发作,并延长了ALS小鼠的寿命。此外,白藜芦醇治疗可减轻ALS小鼠的运动神经元丢失,缓解肌肉萎缩并改善肌肉纤维的线粒体功能。并且证明白藜芦醇主要通过增加SIRT1的表达,从而抑制氧化应激并下调p53及其相关的凋亡途径来发挥这些神经保护作用。

(二)黄酮类

1.花青素:花青素(anthocyanins)是浆果中发现的多酚类化合物,具有神经保护和抗感染的特性。草莓中的花青素提取物能够减少脊髓星形胶质细胞增生,保护神经肌肉接头的完整性和肌肉功能^[32]。原儿茶酸(proto catechuic acid, PCA)是一种花青素的酚酸代谢物,发现于黑莓和越橘。研究表明,PCA具有在体内外保护细胞免受线粒体功能障碍和细胞凋亡的能力^[33]。此外,PCA能够在体外增加谷胱甘肽和超氧化物歧化酶的活性并减少脂质过氧化作用^[34]。在表达SOD1突变的ALS转基因小鼠模型中,PCA可以减少脊髓的星形胶质细胞增生和小胶质细胞增生,保护脊髓运动神经元免于凋亡,并维持神经肌肉连接的完整性。在ALS的小鼠模型中,PCA延长了生存期,减轻了病理症状的严重程度,并减缓了疾病进展^[35]。

2.银杏:银杏(ginkgo biloba)是一种传统的药用植物,属于银杏科。银杏叶中含有黄酮苷类化合物、萜类内酯化合物及少量多酚类、酮类、生物碱等成分。研究表明,银杏叶提取物在ALS的转基因SOD1 [G93A]小鼠模型系统中具有性别特异性的神经保护作用。口服银杏叶提取物可减少雄性SOD1 [G93A]小鼠的运动神经元损失,并显著改善其存活时间。但是,在雌性SOD1 [G93A]小鼠中未观察到神经元功能的明显改善^[36]。

3.蜂胶:蜂胶(propolis)是一种复杂的树脂混合物,由蜜蜂生产,用于防御入侵者和重建蜂巢。在蜂胶中发现的有机化合物包括酚类化合物、类黄酮、萜烯、芳香醛和醇^[37]。蜂胶具有许多生物和药理特性,如抗真菌、抗癌、抗糖尿病、抗菌、抗感染和抗氧化活性^[38]。Ueda等^[39]的研究报道巴西绿蜂胶乙醇提取物及其活性成分山奈素、山奈酚可以抑制ALS相关突变体SOD1G85R介导的神经毒性,抑制突变体SOD1G85R诱导的线粒体超氧化物。其有效成分对香豆酸(p-CA)可以减弱SOD1突变诱导的氧化应激和内质网应激^[40]。

(三)皂甙类

1.人参:人参(panax ginseng)属于五加科,是人参属的普通草药,在中医中已有两千年的历史。人参的主要活性成分是人参皂甙、原人参二醇和原人参三醇。人参具有多种药理活性,例如抗氧化、抗癌、抗感染、神经保护和抗凋亡^[41]。人参皂甙Re(G-Re)在ALS小鼠模型中对神经炎症表现出有效的神经保护作用,减少了有症状SOD1 [G93A]转基因小鼠脊髓中运动神经元的丢失和Iba-1的活性小胶质细胞相关表达。此外,与年龄匹配的SOD1 [G93A]小鼠相比,经G-Re处理的SOD1 [G93A]小鼠显示促炎性蛋白(例如CD14和TNF- α)的表达显著降低。G-Re给药还导致细胞死亡相关的磷酸化p38蛋白水平降低,并通过降低血红素加氧酶-1(HO-1)表达而具有抗氧化作用。Cai等^[42]的数据表明G-Re可能通过抑制TLR4途径对ALS起抗神经炎症作用。

2.雷公藤红素:雷公藤红素(celastrol)是从传统中草药雷公藤(triptygium wilfordii Hook F)中提取的三萜类化合物。最初被用作抗感染化合物,后来证明其具有强大的抗氧化作用^[43]。2 mg/(kg·d)的雷公藤红素可以延迟SOD1 [G93A]小鼠的疾病发作,改善运动功能并延长SOD1 [G93A]小鼠的存活时间。与对照组的SOD1 [G93A]小鼠相比,雷公藤红素处理的SOD1 [G93A]小鼠脊髓中TNF- α 和诱

生型一氧化氮合酶(iNOS)的表达下调,并降低了胶质纤维酸性蛋白和CD-40的免疫反应性^[44]。李映慧等^[45]发现雷公藤红素在SOD1 [G93A] NSC34细胞中发挥有益的抗氧化作用,这可能与MEK/ERK和PI3K/Akt信号通路的激活有关。

(四)其他

1. 二烯丙基三硫化物: 二烯丙基三硫化物(diallyl trisulfide, DATS)是由百合科大蒜鳞茎中存在的大蒜素分解而形成的最有效的有机硫化物。它可以穿过血脑屏障,并具有抗动脉粥样硬化、抗癌、抗氧化、抗凋亡和神经保护的特性。Sun等^[46]已经证明DATS可以防止运动神经元对抗兴奋性中毒,并在ALS中起神经保护作用。口服DATS [80 mg/(kg·d)]可延迟SOD1 [G93A]小鼠的疾病发作时间,并将其寿命延长约1周^[47]。

2. 丁苯酞: 在芹菜种子中发现的丁苯酞(dl-3-n-butylphthalide)具有抗氧化、抗凋亡和抗感染活性^[48]。2002年,在国内被推荐用于治疗缺血性卒中。它也可以改善AD大鼠模型的认知障碍和 β -淀粉样蛋白介导的神经变性^[49]。有研究表明雌性SOD1 [G93A]小鼠中口服60 mg/(kg·d)的丁苯酞治疗后显示体重减轻缓解,运动神经元死亡减少且寿命延长。这种神经保护作用是由于Nrf2和HO1的上调,NF- κ B和TNF- α 的下调以及胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)和CD11b免疫反应性的降低,以及最终对星形胶质细胞增生的抑制^[50]。

3. 醉茄素A: 醉茄素A(withaferin A)是从植物南非醉茄中提取分离的甾体内酯类化合物。研究表明,在ALS相关突变SOD1 [G93A]诱导的小鼠中,醉茄根提取物可改善运动功能并延缓疾病进展。此外,提取物减少了SOD1 [G93A]小鼠脊髓中错误折叠SOD1水平并上调了热激蛋白。醉茄根提取物可以通过分子伴侣诱导和减少氧化应激来抑制SOD1错误折叠。这种提取物还减弱了SOD1 [G93A]小鼠脊髓中神经胶质的活化和NF- κ B磷酸化并促进自噬。提示该提取物可通过抑制NF- κ B活化来调节炎症,从而最大限度地减少神经元损伤,诱导自噬活性^[51]。

4. 大麻: 大麻(cannabis)是传统中药的基本草药之一,长期以来一直用于治疗多种疾病,例如胃肠道疾病、脑瘤、乳腺癌、艾滋病、阿尔茨海默病和ALS^[52]。临床前数据表明,大麻具有很强的抗氧化、抗感染和神经保护作用。在最具特征性的ALS动物模型SOD1 [G93A]突变小鼠中,有症状的小鼠脊

髓内源性大麻素升高。此外,在症状出现之前或之后使用非选择性大麻素部分激动剂的治疗最小限度地延迟了疾病的发生,并通过未明确的机制延长了生存期。每天注射选择性大麻素受体2(CB2)激动剂AM-1241可以延缓运动神经元的变性,保护运动功能,为ALS的治疗提供了一种新的治疗模式^[53]。

三、小结与展望

综上所述,这些研究表明,天然抗氧化剂可能是治疗ALS的一类有前途的候选药物。由于多因素参与ALS的病理过程,因此涉及的多种作用机制对于预防和治疗ALS的神经保护策略很重要。具有天然保护作用的多种作用机制的天然抗氧化剂是优选的。天然抗氧化剂种类较多、安全高效,抗氧化特性已得到了研究者的认可,在ALS的防治中具有广阔的发展前景。但是其成分往往复杂,如何高效提取分离天然抗氧化剂的有效成分及各成分间协同增效或减弱作用等有待进一步深入研究,例如在天然抗氧化剂的递送中应用纳米技术,以帮增强天然抗氧化剂的神经保护作用。另外,利用天然抗氧化剂的临床试验研究仍然很少。关于天然抗氧化剂的生物利用度,例如摄取后的吸收、肝脏中的代谢以及组织摄取等,目前还不清楚。而且,已经研究和鉴定了的天然抗氧化剂代谢物很少。使该问题更加复杂的是天然抗氧化剂吸收差且快速从血浆中消除。考虑到血浆中天然抗氧化剂的快速消除,新型静脉内剂型将引起极大兴趣。需要进一步的研究来进一步阐明天然抗氧化剂的神经保护机制,并确定天然抗氧化剂的哪些种类和组合最有效。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 文章的构思与设计、文献收集、文献整理、撰写论文、文章的修订为刘肖一,文章的质量控制及审校为刘肖一、丰宏林

参 考 文 献

- [1] Ragagnin AMG, Shadfar S, Vidal M, et al. Motor Neuron Susceptibility in ALS/FTD[J]. Front Neurosci, 2019, 13: 532. DOI: 10.3389/fnins.2019.00532.
- [2] Turner MR, Al-Chalabi A, Chio A, et al. Genetic screening in sporadic ALS and FTD[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2017, 88(12): 1042-1044. DOI: 10.1136/jnmp-2017-315995.
- [3] Le Gall L, Anakor E, Connolly O, et al. Molecular and Cellular Mechanisms Affected in ALS[J]. J Pers Med, 2020, 10(3): 101. DOI: 10.3390/jpm10030101.
- [4] Kandlur A, Satyamoorthy K, Gangadharan G. Oxidative Stress in Cognitive and Epigenetic Aging: A Retrospective Glance[J]. Front Mol Neurosci, 2020, 13: 41. DOI: 10.3389/fnmol.2020.00041.
- [5] Zarei S, Carr K, Reiley L, et al. A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis[J]. Surg Neurol Int, 2015, 6: 171. DOI: 10.4103/2152-7806.169561.

- [6] Crosby K, Crown AM, Roberts BL, et al. Loss of charge mutations in solvent exposed Lys residues of superoxide dismutase 1 do not induce inclusion formation in cultured cell models [J]. *PLoS One*, 2018, 13(11): e0206751. DOI: 10.1371/journal.pone.0206751.
- [7] Saccon RA, Bunton-Stasyshyn RKA, Fisher EMC, et al. Is SOD1 loss of function involved in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Brain*, 2013, 136(Pt 8): 2342-2358. DOI: 10.1093/brain/awt097.
- [8] Sivandzade F, Prasad S, Bhalerao A, et al. NRF2 and NF- κ B interplay in cerebrovascular and neurodegenerative disorders: Molecular mechanisms and possible therapeutic approaches [J]. *Redox Biol*, 2019, 21: 101059. DOI: 10.1016/j.redox.2018.11.017.
- [9] Chiò A, Calvo A, Moglia C, et al. ATXN2 polyQ intermediate repeats are a modifier of ALS survival [J]. *Neurology*, 2015, 84(3): 251-258. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001159.
- [10] van Rheenen W, Shatunov A, Dekker AM, et al. Genome-wide association analyses identify new risk variants and the genetic architecture of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Nat Genet*, 2016, 48(9): 1043-1048. DOI: 10.1038/ng.3622.
- [11] Higelin J, Catanese A, Semelink-Sedlacek LL, et al. NEK1 loss-of-function mutation induces DNA damage accumulation in ALS patient-derived motoneurons [J]. *Stem Cell Res*, 2018, 30: 150-162. DOI: 10.1016/j.scr.2018.06.005.
- [12] Bennett CL, Dastidar SG, Ling SC, et al. Senataxin mutations elicit motor neuron degeneration phenotypes and yield TDP-43 mislocalization in ALS4 mice and human patients [J]. *Acta Neuropathol*, 2018, 136(3): 425-443. DOI: 10.1007/s00401-018-1852-9.
- [13] Reichmann D, Voth W, Jakob U. Maintaining a Healthy Proteome during Oxidative Stress [J]. *Mol Cell*, 2018, 69(2): 203-213. DOI: 10.1016/j.molcel.2017.12.021.
- [14] Olszowy M. What is responsible for antioxidant properties of polyphenolic compounds from plants [J]. *Plant Physiol Biochem*, 2019, 144: 135-143. DOI: 10.1016/j.plaphy.2019.09.039.
- [15] Das J, Ramani R, Suraju MO. Polyphenol compounds and PKC signaling [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1860(10): 2107-2121. DOI: 10.1016/j.bbagen.2016.06.022.
- [16] Uddin MS, Hossain MF, Mamun AA, et al. Exploring the multimodal role of phytochemicals in the modulation of cellular signaling pathways to combat age-related neurodegeneration [J]. *Sci Total Environ*, 2020, 725: 138313. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2020.138313.
- [17] Qin S, Deng FM, Wu WG, et al. Baicalein modulates Nrf2/Keap1 system in both Keap1-dependent and Keap1-independent mechanisms [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2014, 559: 53-61. DOI: 10.1016/j.abb.2014.03.011.
- [18] Liu CY, Chan CB, Ye KQ. 7, 8-dihydroxyflavone, a small molecular TrkB agonist, is useful for treating various BDNF-implicated human disorders [J]. *Transl Neurodegener*, 2016, 5:2. DOI: 10.1186/s40035-015-0048-7.
- [19] 金善花, 全光石. 中药材抗氧化剂的研究概况和发展趋势 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2011, 9(12): 157-160. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2779.2011.12.103.
- [20] Eng QY, Thanikachalam PV, Ramamurthy S. Molecular understanding of Epigallocatechin gallate (EGCG) in cardiovascular and metabolic diseases [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 210: 296-310. DOI: 10.1016/j.jep.2017.08.035.
- [21] Koh SH, Kwon H, Kim KS, et al. Epigallocatechin gallate prevents oxidative-stress-induced death of mutant Cu/Zn-superoxide dismutase (G93A) motoneuron cells by alteration of cell survival and death signals [J]. *Toxicology*, 202(3): 213-225. DOI: 10.1016/j.tox.2004.05.008.
- [22] Xu ZH, Chen S, Li XP, et al. Neuroprotective effects of (-)-epigallocatechin-3-gallate in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Neurochem Res*, 2006, 31(10): 1263-1269. DOI: 10.1007/s11064-006-9166-z.
- [23] Zhao B, Zhuang XY, Pi ZF, et al. Determining the Effect of Catechins on SOD1 Conformation and Aggregation by Ion Mobility Mass Spectrometry Combined with Optical Spectroscopy [J]. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2018, 29(4): 734-741. DOI: 10.1007/s13361-017-1864-z.
- [24] Parakh S, Atkin JD. Protein folding alterations in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Brain Res*, 2016, 1648(Pt B): 633-649. DOI: 10.1016/j.brainres.2016.04.010.
- [25] Dong H, Xu L, Wu L, et al. Curcumin abolishes mutant TDP-43 induced excitability in a motoneuron-like cellular model of ALS [J]. *Neuroscience*, 2014, 272: 141-153. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2014.04.032.
- [26] Chico L, Ienco EC, Bisordi C, et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Oxidative Stress: A Double-Blind Therapeutic Trial After Curcumin Supplementation [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2018, 17(10): 767-779. DOI: 10.2174/1871527317666180720162029.
- [27] Ahmadi M, Agah E, Nafissi S, et al. Safety and Efficacy of Nanocurcumin as Add-On Therapy to Riluzole in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Pilot Randomized Clinical Trial [J]. *Neurotherapeutics*, 2018, 15(2): 430-438. DOI: 10.1007/s13311-018-0606-7.
- [28] Farkhondeh T, Folgado SL, Pourbagher-Shahri AM, et al. The therapeutic effect of resveratrol: Focusing on the Nrf2 signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 127: 110234. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110234.
- [29] Wang J, Zhang Y, Tang L, et al. Protective effects of resveratrol through the up-regulation of SIRT1 expression in the mutant hSOD1-G93A-bearing motor neuron-like cell culture model of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Neurosci Lett*, 2011, 503(3): 250-255. DOI: 10.1016/j.neulet.2011.08.047.
- [30] Mancuso R, del Valle J, Modol L, et al. Resveratrol improves motoneuron function and extends survival in SOD1(G93A) ALS mice [J]. *Neurotherapeutics*, 2014, 11(2): 419-432. DOI: 10.1007/s13311-013-0253-y.
- [31] Song L, Chen L, Zhang XJ, et al. Resveratrol ameliorates motor neuron degeneration and improves survival in SOD1(G93A) mouse model of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 483501. DOI: 10.1155/2014/483501.
- [32] Winter AN, Ross EK, Wilkins HM, et al. An anthocyanin-enriched extract from strawberries delays disease onset and extends survival in the hSOD1 G93A mouse model of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Nutr Neurosci*, 2018, 21(6): 414-426. DOI: 10.1080/1028415X.2017.1297023.
- [33] Semaming Y, Sripecthwandee J, Sa-Nguanmoo P, et al. Protocatechuic acid protects brain mitochondrial function in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2015, 40(10): 1078-1081. DOI: 10.1139/apnm-2015-0158.

- [34] Lende AB, Kshirsagar AD, Deshpande AD, et al. Anti-inflammatory and analgesic activity of protocatechuic acid in rats and mice[J]. *Inflammopharmacology*, 2011, 19(5): 255-263. DOI: 10.1007/s10787-011-0086-4.
- [35] Koza LA, Winter AN, Holsopple J, et al. Protocatechuic Acid Extends Survival, Improves Motor Function, Diminishes Gliosis, and Sustains Neuromuscular Junctions in the hSOD1 G93A Mouse Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis[J]. *Nutrients*, 2020, 12(6): 1824. DOI: 10.3390/nu12061824.
- [36] Patel BP, Hamadeh MJ. Nutritional and exercise-based interventions in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Clin Nutr*, 2009, 28(6): 604-617. DOI: 10.1016/j.clnu.2009.06.002.
- [37] Huang S, Zhang CP, Wang K, et al. Recent advances in the chemical composition of propolis[J]. *Molecules*, 2014, 19(12): 19610-19632. DOI: 10.3390/molecules191219610.
- [38] Anjum SI, Ullah A, Khan KA, et al. Composition and functional properties of propolis (bee glue): A review[J]. *Saudi J Biol Sci*, 2019, 26(7): 1695-1703. DOI: 10.1016/j.sjbs.2018.08.013.
- [39] Ueda T, Inden M, Shirai K, et al. The effects of Brazilian green propolis that contains flavonols against mutant copper-zinc superoxide dismutase-mediated toxicity[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 2882. DOI: 10.1038/s41598-017-03115-y.
- [40] Ueda T, Ito T, Kurita H, et al. p-Coumaric Acid Has Protective Effects against Mutant Copper-Zinc Superoxide Dismutase 1 via the Activation of Autophagy in N2a Cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(12): 2942. DOI: 10.3390/ijms20122942.
- [41] Liu L, Xu FR, Wang YZ. Traditional uses, chemical diversity and biological activities of *Panax L.* (Araliaceae): A review[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 263: 112792. DOI: 10.1016/j.jep.2020.112792.
- [42] Cai MD, Yang EJ. Ginsenoside Re Attenuates Neuroinflammation in a Symptomatic ALS Animal Model[J]. *Am J Chin Med*, 2016, 44(2): 401-413. DOI: 10.1142/S0192415X16500233.
- [43] Li M, Liu X, He YP, et al. Celastrol attenuates angiotensin II mediated human umbilical vein endothelial cells damage through activation of Nrf2/ERK1/2/Nox2 signal pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 797: 124-133. DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.01.027.
- [44] Kiaei M, Kipiani K, Petri S, et al. Celastrol blocks neuronal cell death and extends life in transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Neurodegener Dis*, 2005, 2(5): 246-254. DOI: 10.1159/000090364.
- [45] 李映慧, 刘少波, 张皓云, 等. 雷公藤红素对抗过氧化氢诱导肌萎缩性侧索硬化症细胞模型氧化损伤的保护作用[J]. *生理学报*, 2017, 69(6): 751-758. DOI: 10.13294/j.aps.2017.0080.
- Li YH, Liu SB, Zhang HY, et al. Antioxidant effects of celastrol against hydrogen peroxide-induced oxidative stress in the cell model of amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Acta Physiologica Sinica*, 2017, 69(6): 751-758.
- [46] Sun MM, Bu H, Li B, et al. Neuroprotective potential of phase II enzyme inducer diallyl trisulfide[J]. *Neurol Res*, 2009, 31(1): 23-27. DOI: 10.1179/174313208X332959.
- [47] Guo YS, Zhang KX, Wang Q, et al. Neuroprotective effects of diallyl trisulfide in SOD1-G93A transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Brain Res*, 2011, 1374: 110-115. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.12.014.
- [48] Luo RX, Wangqin RQ, Zhu LH, et al. Neuroprotective mechanisms of 3-n-butylphthalide in neurodegenerative diseases [J]. *Biomed Rep*, 2019, 11(6): 235-240. DOI: 10.3892/br.2019.1246.
- [49] Huang LJ, Wang S, Ma F, et al. From stroke to neurodegenerative diseases: The multi-target neuroprotective effects of 3-n-butylphthalide and its derivatives [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 135: 201-211. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.08.007.
- [50] Feng XH, Peng Y, Liu MS, et al. DL-3-n-butylphthalide extends survival by attenuating glial activation in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Neuropharmacology*, 2012, 62(2): 1004-1010. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2011.10.009.
- [51] Dutta K, Patel P, Julien JP. Protective effects of *Withania somnifera* extract in SOD1 G93A mouse model of amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Exp Neurol*, 2018, 309: 193-204. DOI: 10.1016/j.expneurol.2018.08.008.
- [52] Montero-Oleas N, Arevalo-Rodriguez I, Nuñez-González S, et al. Therapeutic use of cannabis and cannabinoids: an evidence mapping and appraisal of systematic reviews[J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20(1): 12. DOI: 10.1186/s12906-019-2803-2.
- [53] Shoemaker JL, Seely KA, Reed RL, et al. The CB2 cannabinoid agonist AM-1241 prolongs survival in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis when initiated at symptom onset[J]. *J Neurochem*, 2007, 101(1): 87-98. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2006.04346.x.

(收稿日期: 2020-08-21)

(本文编辑: 戚红丹)