

· 综述 ·

生育酚对认知功能的影响及其非抗氧化机制研究进展

赵茗姝 王海云

据统计,阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)患者将以每 20 年翻倍的速度增长,并已成为主要的公共健康问题。记忆及认知功能的衰退是其必然的发展。以往的研究显示,特殊的营养成分通过影响神经元结构的可塑性和功能,从而对认知的过程及情感产生调节作用。其中,维生素 E 对大脑生理和病理的可塑性相关过程的不同方面均产生影响,因此认为其在 AD 患者病情发展过程中发挥着重要作用。既往认为维生素 E 的抗氧化特性是其发挥生物活性和调节作用的基础,但并不是所有的维生素 E 对神经元结构和功能的影响都可以用抗氧化作用解释^[1],本文综述相关文献探讨维生素 E 非抗氧化机制对认知功能的影响。

维生素 E 的结构与生物活性

1922 年,Evans 等^[2]首先发现维生素 E,其作为营养因子在大鼠的生殖过程中发挥了重要的作用。E 族维生素是一组具有相关结构的脂溶性维生素,可分为生育酚(tocopherol, T)与生育三烯酚(tocotrienol, T3),T3 为生育酚的异构体,其侧链含有不饱和键,并形成异戊二烯链。根据苯环上甲基数量及位置,两种亚型均具有 α 、 β 、 γ 、 δ 四种异构体,其中 α -生育酚是维生素 E 在人体组织中存在的最主要的形式。

生育酚具有天然的抗氧化活性,在结构上主要依赖于苯环第 6 位置上的羟基团作为活性位点。其抗氧化活性的基础在于保护细胞膜多元不饱和脂质、脂质体以及脂蛋白免于自由基过氧化活性侵袭,这也是其在人类和动物组织中发挥多种生物活性和调节作用的原因。此外,生育酚还具有多种非抗氧化的活性,包括神经保护、抗炎及降低胆固醇的作用^[3],其机理主要通过影响一些信号通路进而调节基因的表达^[4]。

生育酚与认知功能

生育酚与成年海马神经形成 近十年来,成年神经形成作为终身的神经可塑性的显著形式,引起了越来越多的关注,它是一个多步骤的过程,最终可以产生新的神经元,有益于神经重塑,对有病变或老化的脑组织具有潜在的修复作用^[5, 6]。

Altman 等^[7]最早发现了这种现象,标志着在神经生物学中关于中枢神经系统神经元不变性理论的终结。最近研究显示,在哺乳动物脑部的离散区域内,新的神经细胞会由神经干细胞(neural stem cells, NSCs)或祖细胞持续形成^[8],但对于人类的研究尚有限。海马的齿状回存在贯穿整个生命过程的神经形成的脑组织区域,并对包括学习和记忆在内的脑部功能产生影响^[9]。

生育酚对于成年大鼠的中枢神经系统的神经形成具有调节作用。值得研究的是,当增加大鼠 α -生育酚的供给时,新生神经细胞的数量是减少的,说明在体内 α -生育酚可以抑制细胞的增殖,但在给予 α -生育酚的大鼠体内,新生神经细胞的存活数量增加,进一步支持了 α -生育酚的神经保护作用^[10]。

关于生育酚在成年大鼠海马中对新生细胞的作用机制尚不完全清楚。有研究强调,除已较熟知的抗氧化作用外,生育酚还存在着非抗氧化的作用以调节信号转导和基因表达,尤其是其可以直接或间接影响信号转导中的酶^[11]。 α -生育酚可以通过激活蛋白磷酸酶(protein phosphatase, PP)2A,使蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)- α 去磷酸化来抑制 PKC 的活性,进而引起激活蛋白 1(activator protein 1, AP1)转录因子的磷酸化,改变基因的表达,使神经元祖细胞的增殖减少^[12]。但另一方面, α -生育酚可以明显减少氧化低密度脂蛋白调节的细胞凋亡的相关分子事件,如 α -生育酚可以调节围绕磷脂酰肌醇-3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)的信号转导通路,并通过诱导抗凋亡 B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)和降低促凋亡 Bax 蛋白水平增加新生细胞的存活^[13]。

此外,研究显示与成年海马神经形成相关的一种微 RNA(microRNAs, miR)可在转录后调节基因表达,其中包括神经干细胞的增殖和神经元的分化^[14]。目前已有研究显示生育酚可以影响 miR 的表达并诱发表观遗传调控^[15]。

生育酚与端粒 老化是细胞水平和分子水平随着时间推移而出现的不良影响的累积,最终导致组织和器官的功能损害。老化本身并不是一种疾病,但随着时间推移,结构完整性的缺失和功能减弱将导致老化的疾病,如 AD、动脉粥样硬化和癌症^[16]。老化的病因尚未完全清楚,涉及到很多细胞和分子标志,但其中,端粒的消耗是一种主要的潜在机制。

端粒是核蛋白结构封闭的线性染色体的末端,由与专用蛋白质组结合的六聚体序列的串联重复序列组成。除蛋白质外,长的非编码区的端粒重复序列 RNA(telomere re-

DOI:10.12089/jca.2018.03.021

作者单位:300170 天津医科大学三中心临床学院 天津市第三中心医院麻醉科

通信作者:王海云, Email: why819@126.com

peat-containing RNA, TERRA)也是端粒染色质的结构部分, TERRA对端粒稳态的重要调节作用包括对端粒酶活性、异染色质的形成及DNA损伤应答的调节^[17]。TERRA的表达具有细胞周期依赖性并与细胞老化密切相关,在机体老化以及年龄相关性疾病中起到重要的作用^[18]。

端粒长度(telomere length, TL)是衡量老化疾病新的标志物,是包括端粒酶在内的端粒延长机制的动态作用结果,其功能状态依赖于端粒核蛋白结构和长度的稳定性。Jurk等^[19]研究指出,在老年大鼠出现了以端粒相关DNA损伤为特点的端粒功能失调,提示了端粒功能失调可能导致由于正常组织老化出现的再生能力降低和功能减弱。除了端粒的缩短和功能异常外,细胞老化与NF- κ B转录因子的极度活跃及炎症细胞因子的过度表达有关。

端粒酶是一种核糖核蛋白的复合体,包括端粒逆转录酶和端粒酶RNA组分(telomerase RNA component, TERC)。TERC是端粒重复序列重新合成的模板,在高度增殖的细胞中,如生殖细胞、胚胎干细胞和肿瘤细胞,端粒酶对维持端粒的稳定性起到了关键作用^[20]。在成年体细胞中,端粒酶数量不足将导致与年龄增长相关的端粒的消耗。端粒酶还可以调节NF- κ B的活性,可以延缓细胞的老化,对神经退行性疾病出现的认知功能障碍具有调节作用。

已有一些研究显示生育酚可以影响TL和端粒酶的活性。Nomura等^[21]以与镉接触的美国成年人作为研究对象,测量其血清中 α -生育酚、 γ -生育酚的含量和白细胞TL,提示了 α -生育酚含量与白细胞TL具有正向关系。Makpol等^[22]的研究发现预先给予 α -生育酚后,在人皮肤成纤维细胞中,由H₂O₂诱发的DNA损伤和端粒缩短均可以得到缓解。Balcerczyk等^[23]观察了66例35~55岁的女性志愿者,给予 α -生育酚45 mg/d,经12周后脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)较基础水平提高了(26 $\pm$ 9)%,端粒酶增加约25%,但淋巴细胞TL并没有改变。

生育酚与认知功能关系的临床研究

近年来,在临床中已经开展了较多关于习惯性的膳食摄取与抗氧化和认知功能关系的流行病学研究和纵向观察研究。以人群为基础的群组研究提示了包括生育酚在内的抗氧化的营养物质对老年人群的认知功能减退具有保护作用,当人群对最普遍的三种抗氧化物质,维生素E、C和胡萝卜素达到最高四分位数的摄入量时,认知功能减退的速率可以超过3年^[24]。也有研究显示相同的营养物质可以降低AD和轻度认知功能损害(mild cognitive impairment, MCI)的风险^[25]。

在AD和MCI患者的血浆中,可以发现生育酚水平明显降低^[26],因此,血浆生育酚浓度升高及摄取的生育酚或 α -生育酚增加可以降低AD的风险^[25]。并且近来有研究显示, γ -生育酚水平与降低AD患者的神经病理学进程有关,在对AD患者死后的脑组织检验后发现,当 γ -生育酚处于

低水平时, α -生育酚可引起A β 沉积增加^[27]。

关于生育酚对认知功能的影响,目前也存在争议。有研究显示给予AD患者2 000 IU/d的生育酚可以减缓疾病的进展^[28],也有研究显示生育酚并不能延缓认知功能的减退,甚至可以加速MCI和AD患者疾病的进程^[29]。关于这点应注意到大剂量的生育酚可以增加全因死亡率,Miller等^[30]指出生育酚的给予量不应超过400 IU/d。

生育酚与麻醉药物的关系

在临床麻醉方面,有些麻醉药物具有与生育酚相似的作用,目前研究较多的仍是丙泊酚。丙泊酚的结构中含有与 α -T相似的酚羟基基团,因此,与生育酚类似,其对神经保护作用抗氧化机制及抗炎机制已被熟知。近来,已有研究关注丙泊酚神经保护的非抗氧化机制。Wang等^[31]研究表明在啮齿类动物脑部的缺血-再灌注损伤模型中,丙泊酚后处理可以促进海马齿状回的神经形成,从而形成长程的神经保护。也有研究提示应用丙泊酚可以引起miRNA表达的变化,Fan等^[32]研究在大鼠胚胎NSCs中,给予丙泊酚7 d后,丙泊酚对miR-19a、miR-137、miR-19b和miR214以及他们的目标基因早期生长反应蛋白(early response protein, EGR)2和凋亡抑制蛋白(apoptosis repressor caspase, ARC)的表达产生调控作用。除上述机制外,丙泊酚可以引起体内生育酚水平的变化,Braz等^[33]在日间手术患者中应用了异氟醚和丙泊酚,发现丙泊酚可以提高患者体内 γ -生育酚的水平,但异氟醚并没有该作用。可能是由于 γ -生育酚是生育酚在植物的种子和植物油中存在的主要形式,而丙泊酚通常是在脂肪乳剂中被洗脱的,该脂肪乳剂含有包括饱和和不饱和脂肪酸的大豆油,其中富含 γ -生育酚。

小 结

在流行病学方面,很多与年龄增长相关的疾病的发病率均与生育酚的摄入不足以及体内水平低下有关,最常见的病理状态即为认知功能的损伤。生育酚对认知功能的损伤起到了抑制作用,除抗氧化应激作用外,生育酚还通过影响海马神经形成,减少端粒消耗,激活端粒酶活性等机制发挥神经保护作用。在临床麻醉方面,全身麻醉药与生育酚作用机理也存在着一定的联系,因此为麻醉药物的研究提供了新的关注点。

参 考 文 献

- [1] Zingg JM. Vitamin E: a role in signal transduction. Annu Rev Nutr, 2015, 35(2): 135-173.
- [2] Evans HM, Bishop KS. On the existence of a hitherto unrecognized dietary factor essential for reproduction. Science, 1922, 56(1458): 650-651.
- [3] Jiang Q. Natural forms of vitamin E: metabolism, antioxidant, and anti-inflammatory activities and their role in disease prevention and therapy. Free Radic Biol Med, 2014,

- 72(3): 76-90.
- [4] Szymanska R, Nowicka B, Kruk J. Vitamin E-occurrence, biosynthesis by plants and functions in human nutrition. *Mini Rev Med Chem*, 2016, 24(4): 15-21.
 - [5] Herrera-Arozamena C, Marti-Mari O, Estrada M, et al. Recent advances in neurogenic small molecules as innovative treatments for neurodegenerative diseases. *Molecules*, 2016, 21(9): E1165.
 - [6] Rusznak Z, Henskens W, Schofield E, et al. Adult neurogenesis and gliogenesis: possible mechanisms for neurorestoration. *Exp Neurobiol*, 2016, 25 (3): 103-112.
 - [7] Altman J, Das GD. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J Comp Neurol*, 1965, 124(3): 319-335.
 - [8] Bond AM, Ming GL, Song H. Adult mammalian neural stem cells and neurogenesis: five decades later. *Cell Stem Cell*, 2015, 17(4): 385-395.
 - [9] Toni N, Schinder AF. Maturation and functional integration of new granule cells into the adult hippocampus. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, 8(1): a018903.
 - [10] Ferri P, Cecchini T, Ciaroni S, et al. Vitamin E affects cell death in adult rat dentate gyrus. *J Neurocytol*, 2003, 32(9): 1155-1164.
 - [11] Zingg JM, Azzi A. Non-antioxidant activities of vitamin E. *Curr Med Chem*, 2004, 11(9): 1113-1133.
 - [12] Rimbach G, Moehring J, Huebbe P, et al. Gene-regulatory activity of α -tocopherol. *Molecules*, 2010, 15(3): 1746-1761.
 - [13] Numakawa Y, Numakawa T, Matsumoto T, et al. Vitamin E protected cultured cortical neurons from oxidative stress-induced cell death through the activation of mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase. *J Neurochem*, 2006, 97(4): 1191-1202.
 - [14] Wakabayashi T, Hidaka R, Fujimaki S, et al. MicroRNAs and epigenetics in adult neurogenesis. *Adv Genet*, 2014, 86: 27-44.
 - [15] Fiorino S, Bacchi-Reggiani L, Sabbatani S, et al. Possible role of tocopherols in the modulation of host microRNA with potential antiviral activity in patients with hepatitis B virus-related persistent infection: a systematic review. *Br J Nutr*, 2014, 112(11): 1751-1768.
 - [16] Singh T, Newman AB. Inflammatory markers in population studies of aging. *Aging Res Rev*, 2011, 10(3): 319-329.
 - [17] Azzalin CM, Lingner J. Telomere functions grounding on TERRA firma. *Trends Cell Biol*, 2015, 25(1): 29-36.
 - [18] Maicher A, Lockhart A, Luke B. Breaking new ground: digging into TERRA function. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1839(5): 387-394.
 - [19] Jurk D, Wilson C, Passos JF, et al. Chronic inflammation induces telomere dysfunction and accelerates ageing in mice. *Nat Commun*, 2014, 2: 4172.
 - [20] Aubert G, Hills M, Lansdorp PM. Telomere length measurement-caveats and a critical assessment of the available technologies and tools. *Mutat Res*, 2012, 730 (1-2): 59-67.
 - [21] Nomura SJ, Robien K, Zota AR. Serum folate, vitamin B-12, vitamin A, γ -tocopherol, α -tocopherol, and carotenoids do not modify associations between cadmium exposure and leukocyte telomere length in the general US adult population. *J Nutr*, 2017, 147(4): 538-548.
 - [22] Makpol S, Zainuddin A, Rahim NA, et al. Alpha-tocopherol modulates hydrogen peroxide-induced DNA damage and telomere shortening of human skin fibroblasts derived from differently aged individuals. *Planta Med*, 2010, 76(9): 869-875.
 - [23] Balcerzyk A, Gajewska A, Macierzynska-Piotrowska E, et al. Enhanced antioxidant capacity and anti-ageing biomarkers after diet micronutrient supplementation. *Molecules*, 2014, 19(9): 14794-14808.
 - [24] Rafnsson SB, Dilis V, Trichopoulou A. Antioxidant nutrients and age-related cognitive decline: a systematic review of population-based cohort studies. *Eur J Nutr*, 2013, 52 (6): 1553-1567.
 - [25] Li FJ, Shen L, Ji HF. Dietary intakes of vitamin E, vitamin C and β -carotene and risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis. *J Alzheimers Dis*, 2012, 31(2): 253-258.
 - [26] Lopes da Silva S, Vellas B, Elemans S, et al. Plasma nutrient status of patients with Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's Dement*, 2014, 10(4): 485-502.
 - [27] Morris MC, Schneider JA, Li H, et al. Brain tocopherols related to Alzheimer's disease neuropathology in humans. *Alzheimers Dement*, 2015, 11(2): 32-39.
 - [28] Dysken MW, Sano M, Asthana S, et al. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the TEAM-AD VA cooperative randomized trial. *JAMA*, 2014, 311(1): 33-44.
 - [29] Galasko DR, Peskind E, Clark CM, et al. Antioxidants for Alzheimer disease: a randomized clinical trial with cerebrospinal fluid biomarker measures. *Arch Neurol*, 2012, 69(7): 836-841.
 - [30] Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, et al. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med*, 2005, 142(1): 37-46.
 - [31] Wang H, Luo M, Li C, et al. Propofol post-conditioning induced long-term neuroprotection and reduced internalization of AMPAR GluR2 subunit in a rat model of focal cerebral ischemia/reperfusion. *J Neurochem*, 2011, 119(1): 210-219.
 - [32] Fan J, Zhou Q, Qin Z, et al. Effect of propofol on microRNA expression in rat primary embryonic neural stem cells. *BMC Anesthesiol*, 2016, 16(1): 95.
 - [33] Braz MG, Braz LG, Freire CM, et al. Isoflurane and propofol contribute to increasing the antioxidant status of patients during minor elective surgery: a randomized clinical study. *Medicine*, 2015, 94(31): e1266.

(收稿日期: 2017-06-29)