

黄芩苷改善睡眠障碍引起的认知功能障碍机制的研究进展*

向桂珍¹ 苏晓静² 贾建新¹ 杨占君¹ 宋崑¹ 孙毅红¹ 闫旭升¹ **

¹内蒙古科技大学包头医学院, 包头 014040; ²内蒙古科技大学包头医学院医学技术与麻醉学院, 包头 014040

[摘要] 黄芩苷 (BA) 是从黄芩根部分离出来的黄酮类化合物, 具有抗炎、抗氧化、抗凋亡及显著的神经保护作用, 且安全性高、副作用小。BA 可用于防治中枢系统疾病所致的认知功能障碍、学习记忆缺陷等。睡眠障碍 (SD) 常伴随认知功能障碍, BA 可改善上述症状, 但机制尚不明确。本文就 BA 药理作用及其在 SD 导致的认知功能障碍中的研究进展进行综述, 以期对 BA 的开发和利用以及认知功能障碍的中药治疗提供新的思路。

[关键词] 黄芩苷; 睡眠障碍; 认知功能障碍

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2024.04.018

Advances in Understanding the Mechanism of Baicalin in Ameliorating Cognitive Dysfunction Associated with Sleep Disorders

Xiang Guizhen¹, Su Xiaojing², Jia Jianxin¹, Yang Zhanjun¹, Song Wei¹, Sun Yihong¹, Yan Xusheng¹ **

¹Inner Mongolia University of Science and Technology Baotou Medical College, Baotou 014040; ²Department of Human Anatomy, Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014040

** Corresponding author: Yan Xusheng, email: 1340491254@qq.com

[Abstract] Baicalin (BA), a flavonoid extracted from the roots of *Scutellaria baicalensis*, has significant neuroprotective, anti-inflammatory, antioxidant, and anti-apoptotic properties, with a notable safety profile and low negative effects. BA has been acknowledged for its capacity to prevent and cure cognitive deficits and learning impairments linked to illnesses of the central nervous system. Simultaneously, sleep disorders (SD), which often occur along with cognitive dysfunctions, have shown improvement with BA therapy, but the exact reasons behind this improvement are not yet completely understood. This study presents a comprehensive overview of the existing pharmacological knowledge on BA and examines its recent progress in treating cognitive deficits. The goal is to provide fresh insights on how to effectively use BA and traditional Chinese medicine for addressing cognitive dysfunctions.

[Key words] Baicalin; Sleep disorders; Cognitive dysfunction

睡眠障碍 (Sleep disorders, SD) 是诱发认知功能障碍的主要原因^[1]。随着社会的快速发展、生活节奏加快, 人们生活压力的增加, SD 逐步凸显。长期的 SD 对患者的生活质量和工作带来严重的负面影响, 常常导致临床意义上的痛苦或引起认知功能障碍, 因此, 寻找有效的防治措施成为亟待解决的问题^[2]。SD 对认知功能障碍最显著的影响是学习记忆受损, 可能与 SD 诱导的神经炎症与神经元细胞损伤有关, 并通过神经炎症广泛参与了多种与认知功能障碍相关的中枢神经系统疾病的发病过程。

黄芩性寒、味苦, 作为复方的成分或单方可用于治疗糖尿病和癌症, 还具有抗氧化、抗凋亡和抗炎的作用^[3]。黄芩苷 (Baicalin, BA) 是从黄芩根部提取分离的黄酮类化合物, 是黄芩产生药理效应的主要成分, 除具有抗炎、抗氧化、抗凋亡作用外, 还可以通过多种途径对中枢神经系统产生积极影响, 改善认知功能障碍。认知功能障碍

是指由各种疾病、损伤或其他因素导致的认知功能受损的情况, 常表现为记忆力减退、思维迟缓、注意力不集中、语言障碍、判断力下降等症状。SD 是诱发认知功能障碍的主要原因^[1]。已有研究表明, BA 在 SD 导致的认知功能障碍动物模型中具有神经保护的药理效应, 并抑制小胶质细胞和全身炎症因子的产生^[4]。因此, 本文拟对 BA 改善 SD 状态下的认知功能障碍的可能机制作一综述, 为中药 BA 的开发及其治疗认知功能障碍的临床治疗提供依据。

1 BA 通过抗炎改善认知功能障碍

SD 的发生常伴随神经元受损, 是由于小胶质细胞和星形胶质细胞诱发一系列炎症反应, 导致神经组织受损引起的, 是引起认知功能障碍的重要病理基础^[5]。反应性小胶质细胞可以诱导细胞因子释放和星形胶质细胞活化, 而异常的星形细胞信号可以导致或促成突触和网络失衡, 导致认知

* 国家自然科学基金项目 (81860215); 内蒙古自治区卫生健康委医疗卫生科技计划项目 (202201400)

** 通讯作者: 闫旭升, 电子邮箱 1340491254@qq.com

功能障碍^[6]。长期 SD 会导致炎症介质的释放增加, 从而引发炎症反应。炎症可以影响睡眠调控系统导致 SD; 而 SD 又可能加剧炎症反应。炎症介质如肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6) 等被认为是睡眠调控的重要因素, 它们的释放增加可能干扰正常的睡眠模式, 导致失眠或浅睡眠等问题。另外, SD 本身也会加剧炎症反应, 影响免疫系统的功能, 使炎症介质的释放增加, 从而进一步加重炎症反应。这种相互影响可能形成恶性循环, 对身体健康产生负面影响。

研究表明, 急性或慢性 SD 与血清 IL-1、TNF- α 、IL-6 和核因子 κ B (Nuclear factor kappa B, NF- κ B) 水平的升高有关^[7]。而 BA 具有良好的抗炎和免疫调节作用, 它可以抑制 NF- κ B 信号通路, 从而抑制促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的表达, 炎症因子的抑制可能改善了因 SD 而受损的认知处理速度和反应时间, 并有助于改善记忆的编码、存储和提取。

BA 通过激活核因子 E2 相关因子 2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 和过氧化物酶体增殖物激活受体 (Peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR) 信号通路, 抑制 NF- κ B 信号通路^[8]。NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 炎症小体是一种重要的炎症调节分子复合体, 在感应各种微生物产物、危险信号和损伤相关分子模式方面起着关键作用, 并通过激活半胱氨酸天冬氨酸酶-1 来促进炎症因子 IL-1 β 的成熟和释放。BA 通过激活 NLRP3 炎症小体, 促使其聚集和激活, 并抑制多种促炎因子的释放和分泌, 提高了注意力和集中力。以上研究表明, 中药 BA 可以通过抑制 NF- κ B 信号通路炎症因子的表达, 进而改善了认知功能障碍, 但其发生发展机制仍需进一步探索。

2 BA 通过抗氧化作用改善认知功能障碍

氧化应激是由反应活性氧 (Reactive oxygen species, ROS) 和反应活性氮 (Reactive nitrogen species, RNS) 的生成和清除之间的不平衡引起的, 对脑老化、神经退行性疾病以及其他相关的不良状况起着重要作用。长期 SD 显著降低超氧化物歧化酶的活性, ROS 的代谢发生改变, 导致了氧化应激^[9]。大脑中过量的 ROS 和 RNS 可能会改变不同大脑区域的结构和功能, 从而导致神经学和心理学状况的出现, 其中就包括认知功能障碍^[10]。BA 的抗氧化活性来自于其中和清除 ROS 的能力, 以此降低环氧合酶-2、脂氧合酶的表达, 进而改善认知功能障碍^[11]。小胶质细胞和星形胶质细胞的激活伴随着 α 7 烟碱乙酰胆碱受体 (Alpha 7 nicotinic acetylcholine receptors, α 7-nAChRs) 的下调和下游 PI3K/AKT/GSK-3 β 信号转导通路激活的降低, 通过 α 7-nAChRs 激动剂调节下游靶点活化,

逆转 Nrf2 和血红素氧合酶-1 (Heme oxygenase-1, HO-1) 的变化, 而 Nrf2 和 HO-1 是主要的抗氧化酶, 在抗氧化应激中发挥重要作用^[12]。因此刺激 α 7-nAChRs 可改善 SD 诱导的神经炎症和氧化应激。选择性 α 7-nAChRs 刺激胆碱能抗炎信号通路, 通过调节 NF- κ B 和单核细胞氧化应激活性减轻神经炎症, 缓解了记忆力减退的症状^[13]。

在一项 BA 通过 Nrf2 信号通路缓解糖尿病肾病的氧化应激的实验中, BA 显著抑制 Nrf2 信号通路, 并抑制了其下游蛋白 HO-1 的表达^[14]。SD 引起的氧化应激还能通过激活 NF- κ B 信号通路导致大脑神经炎症, 导致神经细胞过度自噬和凋亡, 致使神经元丢失和认知功能障碍。虽然睡眠对突触可塑性和蛋白质合成有调节作用, 但 SD 可能通过氧化-炎症机制改变蛋白质合成和突触可塑性。这可以作为未来探索 BA 通过抑制氧化应激改善认知功能障碍的切入点。

3 BA 通过抗血栓作用改善认知功能障碍

血栓形成是机体正常的生理反应, 可以帮助止血和修复受损的血管。然而, 当血栓形成过多或在不应该形成的地方时, 就可能导致血管阻塞, 引起严重的健康问题。长期睡眠不足、睡眠质量差、睡眠呼吸暂停综合征等 SD 可能导致体内炎症反应增加、内皮功能障碍、血液黏稠度增加等, 从而增加血栓形成的风险。然而血栓的形成又影响睡眠质量, 如深静脉血栓形成可能导致疼痛、不适、焦虑等症状影响睡眠, 进一步可能导致记忆缺陷、注意力不集中等。长期 SD 会导致血液中血小板和凝血因子的水平升高, 增加血液凝固的风险, 从而可能导致血栓形成。而血栓形成可能导致血管内皮损伤和微循环障碍, 影响脑部血液流动和氧合, 从而导致认知功能障碍。

BA 具有抗血小板、抗血栓的作用^[15]。血小板活化及聚集可能导致微血栓形成, 影响脑部的微循环和神经元功能, 可能干扰神经元之间的正常信号传导, 影响神经网络功能, 从而影响认知功能的执行和调节。BA 可通过阻断血小板源性生长因子受体 β 抑制细胞周期蛋白依赖性激酶 2 的激活, 增加细胞周期蛋白 27 的积累, 从而抑制血小板衍生, 进而改善认知功能障碍^[16]。NF- κ B 信号通路在凝血酶刺激下被激活, 并导致细胞损伤, 而较高的凝血酶浓度改变了血脑屏障 (Blood-brain barrier, BBB) 的通透性, 导致 BBB 被破坏^[17]。体内微生物群的破坏或缺失会损害 BBB 的功能, 改变皮层髓鞘形成和海马神经发生, 导致认知功能障碍和学习记忆缺陷^[18]。BA 通过减轻氧化应激反应有助于维持 BBB 的稳定性, 保护神经元免受氧化损伤, 从而改善了认知功能障碍。BA 还抑制凝血酶诱导的人脐静脉内皮细胞凋亡上调, 其主要机制包括抑制蛋白酶活化受体-1 的表达, 抑制 NF- κ B 和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 的激活, 还可通

过抑制蛋白酶活化受体-1 和 NF- κ B 的表达来抑制凝血酶诱导的细胞损伤, 改善了思维迟缓等。

对于 BA 通过抗血栓进一步改善认知功能障碍, 其发生发展机制尚不明确, 目前仍有很多问题亟待解决。

4 BA 通过调节肠道菌群平衡改善认知功能障碍

肠道菌群(肠道微生物)与睡眠质量和睡眠模式之间通过肠-脑轴具有双向关联。通过免疫介导、神经内分泌、迷走神经 3 种途径发挥肠道菌群与 SD 之间的桥梁作用^[19]。肠道微生物群通过复杂的双向信号系统, 内脏-大脑轴, 与大脑进行交流, 通过神经免疫-内分泌介质, 内脏-大脑轴整合了四周的内脏功能与情绪和认知大脑中心^[20]。

肠道菌群可以影响人体的生物钟和睡眠模式。而人体生物钟主要由大脑的下丘脑区域控制, 通过分泌激素和觉醒状态等与外界环境同步。肠道菌群的存在和活动也受到生物钟的影响, 它们有自己的生物节律, 能够根据人体的昼夜节律进行代谢活动的调整。当人的生物钟被打乱, 如熬夜、倒班工作时, 肠道菌群的平衡也可能被破坏。这种菌群失衡可能会影响它们的正常功能, 如营养吸收和能量代谢, 进而影响宿主的生物钟。长期 SD 会导致身体的应激反应增加, 激活下丘脑-垂体肾上腺轴, 改变肠道环境, 影响菌群结构。肠道菌群能够通过神经途径影响大脑, 包括调节血清素水平, 而血清素是褪黑素的前体, 对睡眠起着至关重要的作用。肠上皮是由一层肠上皮细胞组成, 其频繁的凋亡和更新周期可维持细胞适应性并协调肠道免疫稳态^[21]。睡眠时间减少, SD 的发生率就增加^[22]。褪黑素除了由松果体分泌之外, 还可由肠道、皮肤等器官分泌。用餐后, 肠道产生的褪黑素可能比松果体分泌的褪黑素高出 400 倍^[23]。SD 会破坏微生物群的组成, 降低血浆中褪黑素的水平。而在 SD 的小鼠中补充褪黑素可改善空肠微生物群的生态失调^[24]。益生菌(如双歧杆菌)可通过患者和实验动物模型的肠脑轴改善认知障碍^[25]。影响肠道微生物动力学和稳态, 并影响肠道和远端器官(包括大脑)的生理机能^[26]。肠道微生物的失衡可能导致肠道上皮细胞受损, 从而引发炎症反应, 这些炎症因子影响大脑的神经元和胶质细胞, 导致神经炎症, 从而影响认知功能障碍。BA 通过促进短链脂肪酸的产生来调节肠道菌群使得注意力不集中得以缓解^[27]。

目前, BA 通过肠-脑轴这一通路改善认知功能障碍的作用机制仍不明确, 但可以作为一个新的切入点深入探究。

5 BA 通过抑制自噬改善认知功能障碍

自噬是指在溶酶体内聚集的蛋白质、病原体或受损的细胞器等细胞质物质的生理分解代谢过程, 在维持细胞内稳态中发挥重要作用^[28]。在哺乳动物神经系统中, 基础自噬对于维持正常功能

和抗神经退行性变的稳态至关重要^[29]。过度自噬破坏神经细胞内稳态, 使个体易发生神经退行性或神经精神疾病^[30]。学习和记忆缺陷与异常的自噬密切相关, 抑制过度自噬可能有益于啮齿动物受损记忆的恢复。海马体是负责情绪整合、认知和记忆等高级神经活动的大脑区域之一^[31]。长期 SD 可累积影响海马细胞增殖、细胞存活和神经发生的下降, 可导致海马等神经行为的情绪、认知和记忆的恶化^[31]。SD 通过生理、分子和突触水平上的神经元网络改变而损害学习和记忆, 导致认知功能障碍^[32]。

微管相关蛋白 1 轻链 3 (Microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3) 是细胞自噬过程中的一个关键蛋白, LC3-II 是 LC3 的一种形式, 是自噬活性增强的标志。在对小鼠学习记忆影响的研究中, 小鼠海马区的自噬表达物 LC3-II 蛋白升高, 经 BA 处理后 LC3-II 显著下调, 从而改善小鼠的认知能力及抑郁样行为^[33]。BA 预防大鼠认知障碍和情绪障碍, 可能与通过调节星形胶质细胞表型抑制海马神经元过度自噬和凋亡相关。BA 对自噬相关基因和线粒体动力学蛋白 mRNA 和蛋白表达水平的改变有明显的缓解作用^[34]。

BA 可以抑制神经元过度自噬, 但其作用机制仍不明确, 需要进一步探索。

6 小结与展望

SD 会导致认知功能障碍, 学习障碍和记忆力减退是最常见的临床表现。而认知功能障碍又可以加重 SD。BA 可以通过抗炎、抗氧化、抗血栓、调节肠道菌群平衡、抑制自噬改善认知功能障碍, 但其更详细的机制, 以及 BA 单方给药或者复方给药的方式等仍需要进一步探究。

参考文献

- [1] Honn K A, Hinson J M, Whitney P, et al. Cognitive flexibility: a distinct element of performance impairment due to sleep deprivation [J]. *Accid Anal Prev*, 2019, 126: 191–197.
- [2] Kansagra S. Sleep disorders in adolescents [J]. *Pediatrics*, 2020, 145 (Suppl 2): S204–S209.
- [3] Liu X, Liu C. Baicalin ameliorates chronic unpredictable mild stress-induced depressive behavior: involving the inhibition of NLRP3 inflammasome activation in rat prefrontal cortex [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 48: 30–34.
- [4] Lanza F L, Chan F K, Quigley E M. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications [J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104 (3): 728–738.
- [5] Feng X J. The role and mechanism of NLRP3-mediated neuroinflammation in cognitive dysfunction: a study [D]. Nanchang: Nanchang University, 2022.
- [6] Liddelow S A, Guttenplan K A, Clarke L E, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia [J]. *Nature*, 2017, 541 (7638): 481–487.

- [7] Atrooz F, Liu H, Kochi C, et al. Early life sleep deprivation; role of oxido-inflammatory processes [J]. *Neuroscience*, 2019, 406: 22–37.
- [8] Liao H, Ye J, Gao L, et al. The main bioactive compounds of *Scutellaria baicalensis* Georgi. for alleviation of inflammatory cytokines: a comprehensive review [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133: 110917.
- [9] Ramanathan L, Gulyani S, Nienhuis R, et al. Sleep deprivation decreases superoxide dismutase activity in rat hippocampus and brainstem [J]. *Neuroreport*, 2002, 13 (11): 1387–1390.
- [10] Haces M L, Montiel T, Massieu L. Selective vulnerability of brain regions to oxidative stress in a non-coma model of insulin-induced hypoglycemia [J]. *Neuroscience*, 2010, 165 (1): 28–38.
- [11] Paudel K R, Kim D W. Microparticles-mediated vascular inflammation and its amelioration by antioxidant activity of baicalin [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9 (9): 890.
- [12] Xue R, Wan Y, Sun X, et al. Nicotinic mitigation of neuroinflammation and oxidative stress after chronic sleep deprivation [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2546.
- [13] Terrando N, Yang T, Ryu J K, et al. Stimulation of the $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor protects against neuroinflammation after tibia fracture and endotoxemia in mice [J]. *Mol Med*, 2015, 20 (1): 667–675.
- [14] Ma L, Wu F, Shao Q, et al. Baicalin alleviates oxidative stress and inflammation in diabetic nephropathy via Nrf2 and MAPK signaling pathway [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 3207–3221.
- [15] Bing L Y, Wang Y, Yu Z, et al. The detection value of platelet-related indices and peripheral blood inflammatory markers in elderly patients with retinal vein occlusion [J]. *Int J Geriatr*, 2023, 44 (5): 601–604.
- [16] Dong L H, Wen J K, Miao S B, et al. Baicalin inhibits PDGF-BB-stimulated vascular smooth muscle cell proliferation through suppressing PDGFR β -ERK signaling and increase in p27 accumulation and prevents injury-induced neointimal hyperplasia [J]. *Cell Res*, 2010, 20 (11): 1252–1262.
- [17] Zolotoff C, Puech C, Roche F, et al. Effects of intermittent hypoxia with thrombin in an in vitro model of human brain endothelial cells and their impact on PAR-1/PAR-3 cleavage [J]. *Sci Rep*, 2022, 12 (1): 12305.
- [18] Winek K, Dirnagl U, Meisel A. The gut microbiome as therapeutic target in central nervous system diseases: implications for stroke [J]. *Neurotherapeutics*, 2016, 13 (4): 762–774.
- [19] Peirce J M, Alviña K. The role of inflammation and the gut microbiome in depression and anxiety [J]. *J Neurosci Res*, 2019, 97 (10): 1223–1241.
- [20] Kesika P, Suganthi N, Sivamaruthi B S, et al. Role of gut-brain axis, gut microbial composition, and probiotic intervention in Alzheimer's disease [J]. *Life Sci*, 2021, 264: 118627.
- [21] Cummings R J, Barbet G, Bongers G, et al. Different tissue phagocytes sample apoptotic cells to direct distinct homeostasis programs [J]. *Nature*, 2016, 539 (7630): 565–569.
- [22] Ford E S, Cunningham T J, Giles W H, et al. Trends in insomnia and excessive daytime sleepiness among U. S. adults from 2002 to 2012 [J]. *Sleep Med*, 2015, 16 (3): 372–378.
- [23] Gao T, Wang Z, Cao J, et al. Melatonin attenuates microbiota dysbiosis of jejunum in short-term sleep deprived mice [J]. *J Microbiol*, 2020, 58 (7): 588–597.
- [24] Gao T, Wang Z, Dong Y, et al. Role of melatonin in sleep deprivation-induced intestinal barrier dysfunction in mice [J]. *J Pineal Res*, 2019, 67 (1): e12574.
- [25] Kim C S, Cha L, Sim M, et al. Probiotic supplementation improves cognitive function and mood with changes in gut microbiota in community-dwelling older adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2021, 76 (1): 32–40.
- [26] Blander J M, Longman R S, Iliev I D, et al. Regulation of inflammation by microbiota interactions with the host [J]. *Nat Immunol*, 2017, 18 (8): 851–860.
- [27] Hu Q, Zhang W, Wu Z, et al. Baicalin and the liver-gut system: pharmacological bases explaining its therapeutic effects [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 165: 105444.
- [28] Rizzo V, Ferlazzo N, Currò M, et al. Baicalin-induced autophagy preserved LPS-stimulated intestinal cells from inflammation and alterations of paracellular permeability [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (5): 2315.
- [29] Menzies F M, Fleming A, Caricasole A, et al. Autophagy and neurodegeneration: pathogenic mechanisms and therapeutic opportunities [J]. *Neuron*, 2017, 93 (5): 1015–1034.
- [30] Polajnar M, Zerovnik E. Impaired autophagy: a link between neurodegenerative and neuropsychiatric diseases [J]. *J Cell Mol Med*, 2014, 18 (9): 1705–1711.
- [31] McCoy J G, Strecker R E. The cognitive cost of sleep lost [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2011, 96 (4): 564–582.
- [32] Acosta-Peña E, Camacho-Abrego I, Melgarejo-Gutiérrez M, et al. Sleep deprivation induces differential morphological changes in the hippocampus and prefrontal cortex in young and old rats [J]. *Synapse*, 2015, 69 (1): 15–25.
- [33] Jin X, Zhu L, Lu S, et al. Baicalin ameliorates CUMS-induced depression-like behaviors through activating AMPK/PGC-1 α pathway and enhancing NIX-mediated mitophagy in mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 938: 175435.
- [34] Ishfaq M, Zhang W, Liu Y, et al. Baicalin attenuated mycoplasma gallisepticum-induced immune impairment in chicken bursa of fabricius through modulation of autophagy and inhibited inflammation and apoptosis [J]. *J Sci Food Agric*, 2021, 101 (3): 880–890.