论 文

中国知名大学及研究院所专栏 北京中医药大学专辑

3,4-O-异亚丙基莽草酸对 SAMP-8 快速老化小鼠认知功能的影响

张胜威, 董世芬, 武汀, 张荣, 王赞, 孙建宁*

北京中医药大学中药学院, 北京 100102

* 联系人, E-mail: jn_sun@sina.com

收稿日期: 2016-03-18; 接受日期: 2016-05-16

北京市教育委员会北京优秀博士论文奖励基金(批准号: YB20101002601)资助

摘要 3,4-O-异亚丙基莽草酸(ISA)是从木兰科植物八角茴香(*Illicium verum* Hook. Fil.)中提取的有效成分莽草酸的衍生物, 具有抗炎、抗血栓和抗缺血性脑损伤等作用, 关于其对于阿尔茨海默病的作用尚不清楚. 本研究发现, ISA 可显著改善 SAMP-8 快速老化小鼠(*Mus musculus*)的空间学习记忆能力, 降低脑皮层 IL-1, IL-6, TNF- α 和 Caspase-3 水平, 降低海马区 p-Tau 蛋白表达, 升高海马区沉默信息调节因子 2 同源蛋白 1(SIRT1)蛋白表达. 研究表明, ISA 可通过抑制过度神经炎症反应、增加 SIRT1 表达, 降低 Tau 蛋白磷酸化, 改善阿尔茨海默病造成的认知功能损伤.

关键词 异亚丙基莽草酸, 阿尔茨海默病, SAMP-8 小鼠, 沉默信息调节因子 2 同源蛋白 1, 神经炎症反应, 神经元凋亡

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD), 也称老年性痴呆, 是一种与年龄高度相关的神经退行性疾病, 其主要病理特征包括 β 淀粉样蛋白(β -amyloid protein, A β)样蛋白聚集形成老年斑(senile plaque, SP)、细胞内过度磷酸化的 Tau 蛋白为主形成的神经纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFT)以及神经元丢失等^[1], 目前尚缺乏有效的治疗药物.

3,4-O-异亚丙基莽草酸(3,4-oxo-isopropylidene shikimic acid, ISA)是从中药木兰科植物八角茴香(*Illicium verum* Hook. Fil.)中提取的有效成分莽草酸

的衍生物^[2], 结构如图 1. 本课题组前期研究表明,

图 1 ISA 分子相对构型图

引用格式: 张胜威, 董世芬, 武汀, 等. 3,4-O-异亚丙基莽草酸对 SAMP-8 快速老化小鼠认知功能的影响. 中国科学: 生命科学, 2016, 46: 969-975
Zhang S W, Dong S F, Wu T, et al. Effect of 3,4-oxo-isopropylidene-shikimic acid on the cognitive function in the senescence-accelerated mouse prone-8. Sci Sin Vitae, 2016, 46: 969-975, doi: 10.1360/N052016-00023

ISA 具有抗血栓形成^[3,4], 抗炎^[5,6], 改善急性脑缺血损伤和血管性痴呆认知功能障碍等活性^[7-11]。基于此, 本研究探讨 ISA 对快速老化 (senescence-accelerated mouse prone-8, SAMP-8) 小鼠 (*Mus musculus*) 学习记忆能力的影响, 并拟从 Tau 蛋白磷酸化、神经系统炎症和神经元凋亡研究其可能作用机制。

1 实验材料

1.1 实验动物

SPF 级 SAMP-8 快速老化小鼠 32 只, 雄性, 5 月龄, 体重 22~25 g, 购自北京华阜康生物科技股份有限公司, 动物许可证编号: SCXK(京)2014-0004。正常对照组选用同月龄 SAMR1 正常老化小鼠 12 只, 雄性, 天津中医药大学附属第一医院赠予。饲养环境: 北京中医药大学屏障环境实验动物室, 许可证号: SYXK(京)2011-0024。

1.2 药品与试剂

受试药: ISA(纯度>98%), 为无色细片状结晶。阳性对照药: 安理申(盐酸多奈哌齐片), 薄膜衣片, 卫材(中国)药业有限公司生产, 批号: 131145A, 成人用量是每天 1 片(5 mg/片), 实验用剂量是 1 mg/kg(临床等效量)。

主要试剂: 沉默信息调节因子 2 同源蛋白 1(silent mating-type information regulator 2 homolog 1, SIRT1)一抗购自 Abgent 公司(美国), 批号: SA140905AF; 磷酸化 Tau 蛋白(phosphorylated-Tau, p-Tau)和 Tau 蛋白一抗购自 Abcam 公司(英国), 批号分别是 GR128704-6 和 GR64732-8; 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-6 (interleukin-6, IL-6)、白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(caspase-3)的酶联免疫吸附测定(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测试剂盒均购自 Cusabio 公司(武汉), 批号分别是 121035355, H03035356, J04035357 和 H03030169。总蛋白定量试剂盒, 批号: 20150130, 购自南京建成生物工程研究所。

1.3 主要设备

Morris 水迷宫, 中国医学科学院药物研究所生

产; TS-1 型脱色摇床, 江苏海门市其林贝尔仪器制造有限公司; DIAX900 电动匀浆器(Heidolph, 德国); PC 200 稳压稳流电泳仪(Bio-Rad, 美国); 低温离心机(Beckman, 德国); 8453 型紫外分光光度计(Hewlett Packard, 美国); 成像系统, Bio-Rad ChemiDoc XRS⁺; 酶标仪, thermo, MK3(美国)。

2 实验方法

2.1 动物分组及给药

32 只 SAMP-8 小鼠按体重随机分成以下几组: SAMP-8 模型组、安理申 1 mg/kg 组、ISA 71 mg/kg 组、ISA 143 mg/kg 组, 每组 8 只, 单笼饲养。5 月龄时开始给药, 给药体积为 10 mL/kg 体重, 连续给药 4 个月, 模型组和正常对照组给予相应体积的生理盐水。

2.2 学习记忆能力检测方法(Morris 水迷宫法)

给药结束后, Morris 水迷宫检测动物的学习记忆能力。实验准备: 首先将平台放入第三象限, 平台离池壁大约 22 cm。向池中加入水, 水深大概淹没平台 1 cm。向池中加入适量墨汁, 使池中水的颜色呈黑色, 与白色的动物有一鲜明对比。水温(22 $\pm$ 2) $^{\circ}$ C, 实验室温度保持 25 $^{\circ}$ C。训练期间环境安静, 迷宫外参照物保持不变。实验包括: (i) 定位航行实验。实验历时 7 天。受试动物每天分别从除第三象限外的 3 个象限入水, 依次进行训练。将小鼠面向池壁放入水中, 记录找到平台的时间, 记为逃避潜伏期。测试时限定为 90 s, 超过 90 s 者, 逃避潜伏期以 90 s 计, 将动物引导至平台, 在台上停留 30 s。(ii) 空间探索实验。行为测试第 8 天撤除平台, 由第一象限入水点将小鼠面向池壁放入水中, 记录其穿越原平台相应位置的次数、在平台所在象限的游泳时间和距离。

2.3 相关指标的蛋白质免疫印迹(WB)检测和 ELISA 法检测

行为学检测结束后, 脱颈椎处死动物, 打开颅骨, 挑离硬脑膜, 分离海马皮层, 称重, 装入冻存管, 投入液氮待测。采用蛋白质免疫印迹(western blot, WB)方法检测海马中 Tau, p-Tau, SIRT1 水平, ELISA 法检测皮层中 IL-1, IL-6, TNF- α 和 caspase-3 水平。

2.4 统计方法

数据采用 SPSS 16.0 统计软件单因素方差分析 (one-way ANOVA) 统计, LSD 检验比较两组间差异, 结果均以 $\bar{x} \pm \text{SD}$ 表示. 以 $P < 0.05$ 为有统计学差异.

3 结果

3.1 ISA 对 SAMP-8 小鼠水迷宫定向航行能力的影响

Morris 水迷宫测试第 1 天开始, 第 2, 5, 6, 7 天, 模型组动物的逃避潜伏期明显高于正常对照组 ($P < 0.05$; $P < 0.01$), 说明空间记忆获得能力下降; 经过治疗, ISA 71 mg/kg 组第 7 天逃避潜伏期显著降低 ($P < 0.05$), 表现出改善学习记忆的能力(表 1).

3.2 ISA 对 SAMP-8 小鼠空间探索能力的影响

空间探索实验中, 模型组动物在目标象限停留时间、游泳路程显著低于正常对照组 ($P < 0.01$), 穿台次数显著减少 ($P < 0.01$); 经过治疗, ISA 各剂量组均能显著升高在目标象限的停留时间和游泳路程 ($P < 0.05$), 增多穿台次数 ($P < 0.05$)(表 2).

3.3 ISA 对 SAMP-8 小鼠皮层中 Caspase-3 水平的影响

ELISA 方法检测 SAMP-8 小鼠皮层中 Caspase-3 水平, 结果显示, 与正常对照组相比, SAMP-8 模型组小鼠皮层中 Caspase-3 水平显著升高 ($P < 0.05$), ISA 71 mg/kg 能显著降低 SAMP-8 小鼠皮层中 Caspase-3

水平 ($P < 0.05$)(表 3).

3.4 ISA 对 SAMP-8 小鼠皮层中炎性细胞因子水平的影响

采用 ELISA 方法检测 SAMP-8 快速老化小鼠皮层中细胞因子水平. 结果显示, 与正常对照组比较, 模型组小鼠皮层中 TNF- α , IL-1 β , IL-6 水平显著升高 ($P < 0.01$; $P < 0.001$), 炎性损伤增加; ISA 71 mg/kg 能够显著降低 TNF- α , IL-1 β , IL-6 水平 ($P < 0.05$; $P < 0.01$, $P < 0.001$); ISA 143 mg/kg 能够显著降低 IL-1 β 水平 ($P < 0.01$), 有降低 TNF- α , IL-6 的趋势但是没有显著差异 ($P > 0.05$), 说明 ISA 干预可抑制 SAMP-8 快速老化小鼠的脑组织炎性损伤(表 4).

3.5 ISA 对 SAMP-8 快速老化小鼠脑组织海马中 Tau, p-Tau 蛋白水平的影响

WB 方法检测海马区 Tau, p-Tau 蛋白水平, 结果显示, 与正常对照组动物相比, 模型组小鼠海马区 p-Tau 蛋白表达水平显著升高 ($P < 0.05$), Tau 表达量没有显著差异 ($P > 0.05$); ISA 71 mg/kg 能显著降低 p-Tau 蛋白表达 ($P < 0.05$), 对 Tau 表达量没有影响 ($P > 0.05$)(图 2).

3.6 ISA 对 SAMP-8 快速老化小鼠脑组织海马中 SIRT1 水平的影响

WB 法检测各组小鼠海马区 SIRT1 蛋白表达水平. 结果显示, 与正常对照组动物相比, 模型组小鼠海马区 SIRT1 蛋白表达水平显著降低 ($P < 0.05$); 与模

表 1 ISA 对 SAMP-8 小鼠逃避潜伏期的影响 ($\bar{x} \pm \text{SD}$)^{a)}

组别	例数	逃避潜伏期(s)						
		第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天	第 6 天	第 7 天
正常对照	12	66.5 $\pm$ 18.1**	60.3 $\pm$ 20.3**	63.4 $\pm$ 22.5	63.2 $\pm$ 20.9	53.4 $\pm$ 20.6**	50.3 $\pm$ 22.4*	43.2 $\pm$ 23.7**
SAMP-8 模型	8	81.8 $\pm$ 12.9	83.1 $\pm$ 13.1	73.9 $\pm$ 18.2	80.0 $\pm$ 13.8	84.1 $\pm$ 8.5	75.1 $\pm$ 19.1	88.3 $\pm$ 5.2
ISA 71 mg/kg	8	81.4 $\pm$ 16.8	90.0 $\pm$ 0.0	83.7 $\pm$ 14.7	77.2 $\pm$ 23.5	70 $\pm$ 29.4	67.6 $\pm$ 24.5	68.6 $\pm$ 24.0*
ISA 143 mg/kg	8	81.8 $\pm$ 12.4	80.7 $\pm$ 17.3	85.5 $\pm$ 12.7	83.9 $\pm$ 12.9	74.1 $\pm$ 18	72.3 $\pm$ 25.2	73.3 $\pm$ 24.1
安理申 1 mg/kg	8	85.0 $\pm$ 9.3	68.3 $\pm$ 29.1	79.2 $\pm$ 14.9	68.6 $\pm$ 23.3	70.1 $\pm$ 22.6	63.4 $\pm$ 24.7	69.4 $\pm$ 21.8*

a) 与 SAMP-8 模型组相比, *: $P < 0.05$; **: $P < 0.01$

表 2 ISA 对 SAMP-8 小鼠空间探索能力的影响 ($\bar{x} \pm \text{SD}$)^{a)}

组别	例数	穿越平台次数	目标象限时间(s)	目标象限路程(cm)
正常对照	12	3.1 $\pm$ 2.8**	25.8 $\pm$ 13.2**	376.2 $\pm$ 183.4**
SAMP-8 模型	8	0.4 $\pm$ 0.5	5.6 $\pm$ 5.7	49.7 $\pm$ 54.0
ISA 71 mg/kg	8	0.8 $\pm$ 1.0	17.6 $\pm$ 7.0*	186.2 $\pm$ 90.5*
ISA 143 mg/kg	8	1.8 $\pm$ 2.4*	17.9 $\pm$ 16.5*	166.2 $\pm$ 177.5*
安理申 1 mg/kg	8	1.1 $\pm$ 0.7	18.9 $\pm$ 8.5*	184.9 $\pm$ 103.5*

a) 与 SAMP-8 模型组相比, *: $P < 0.05$; **: $P < 0.01$

表 3 ISA 对 SAMP-8 小鼠皮层中 Caspase-3 水平的影响 ($\bar{x} \pm SD$)(ng/mg 蛋白)^{a)}

组别	例数	Caspase-3
正常对照	12	1.04±0.23**
SAMP-8 模型	8	2.97±0.82
ISA 71 mg/kg	8	1.46±0.63*
ISA 143 mg/kg	8	2.09±0.74
安理申 1 mg/kg	8	1.99±0.68

a) 与 SAMP-8 模型组相比, *: $P<0.05$; **: $P<0.01$

型组比, ISA 71 mg/kg 能显著升高海马中 SIRT1 水平 ($P<0.05$)(图 3).

4 讨论

流行病学调查显示, 至 2040 年, 全球 AD 患者的数量将会达到 8100 万. AD 是一种多因素引起的病变, 其发病机制研究包括 A β 级联学说, Tau 蛋白过度磷酸

化、衰老与氧化应激、胆碱能损伤学说以及神经炎症学说等^[12]. 其中, A β 沉积引起的一系列的级联反应在 AD 的发病过程中有重要作用.

A β 沉积可以引起 Tau 蛋白的过度磷酸化, 磷酸化的 Tau 蛋白是神经纤维缠结的主要物质基础. Tau 蛋白在脑组织中的主要作用是维持微管结构的功能, 当 Tau 蛋白过度磷酸化之后, 可以通过以下方面损伤神经系统: (i) 降低微管蛋白的稳定性, 破坏正常的微管系统, 引起神经元退行性改变. (ii) 充当支架蛋白, 介导突触损伤通路^[13].

A β 沉积还可以引起神经系统炎症反应^[14]和大量神经元凋亡^[15,16], 进一步损伤动物的学习记忆能力. 哺乳动物细胞凋亡的途径主要分为两种: 一种是细胞膜表面凋亡受体介导的外源性细胞凋亡^[17], 另外一种是与线粒体有关的内源性凋亡途径^[18], 两种途径均通过激活 caspase-3 启动细胞凋亡^[19]. AD 患者脑

表 4 ISA 对 SAMP-8 小鼠皮层中炎细胞因子水平的影响 ($\bar{x} \pm SD$)^{a)}

组别	例数	TNF- α (pg/mg 蛋白)	IL-1 β (pg/mg 蛋白)	IL-6(pg/mg 蛋白)
正常对照	12	111.7±25.5***	206.0±56.9**	7.28±1.85**
SAMP-8 模型	8	169.0±23.5	329.4±96.3	9.75±1.56
ISA 71mg/kg	8	126.2±15.3***	161.6±36.8**	6.82±1.08**
ISA 143mg/kg	8	164.6±46.4	186.9±59.5**	8.07±1.89
安理申 1 mg/kg	8	149.7±26.0	296.4±97.8	9.68±1.80

a) 与 SAMP-8 模型组相比, **: $P<0.01$; ***: $P<0.001$

图 2 ISA 对 SAMP-8 快速老化小鼠脑组织海马中 Tau, p-Tau 水平的影响

A~E 分别代表正常对照组、SAMP-8 模型组、ISA 71 mg/kg、ISA 143 mg/kg、安理申 1 mg/kg 组; 与 SAMP-8 模型组相比, *: $P<0.05$ (下同)

图3 ISA对SAMP-8快速老化小鼠脑组织海马中SIRT1水平的影响

中存在着明显的非特异性免疫炎症反应,主要表现为白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症因子在脑组织表达增加。长期的炎症反应,可以大量地激活小胶质细胞和分泌大量的炎症细胞因子,通过启动炎症级联反应、A β 清除障碍、兴奋性毒性物质产生以及氧化应激损伤等途径使胆碱能神经元变性、死亡^[20],也可进一步促进淀粉样前体蛋白的表达、刺激 β -分泌酶导致A β 沉积加重以及细胞凋亡等^[21,22]。

沉默信息调节因子2(silent information regulator 2, Sir 2)蛋白是一种烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)依赖的组蛋白去乙酰化酶类,普遍存在于人类和其他哺乳动物体内。SIRT1是哺乳动物中与Sir 2最为相似的同系物,其激活与包括AD在内的多种神经退行性疾病的改善有关^[23]。SIRT1的激动剂可减轻A β 和有氧化作用脂蛋白介导的细胞死亡^[24]、可通过酶解的方式清除掉已经形成的A β ^[25]、通过抑制核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路减少小胶质细胞活化^[25]、

能够诱导Notch通路的激活,通过降低Rho相关蛋白激酶1(Rho-associated coiled-coil containing protein kinase, ROCK1)、活化 α 分泌酶家族成员的ADAM10以及抑制BACE1减少A β 生成^[26-28]。SIRT1还可以通过抑制脑组织中Tau蛋白磷酸化^[29],提高神经突触可塑性^[30]、抑制神经免疫炎症反应等提高认知功能障碍^[31]。

SAMP-8快速老化型小鼠,在度过生长期后,即出现快速老化迹象,该动物不仅有自然衰老动物的一般特征,同时又伴有学习记忆能力减退,有明显的增龄性改变^[32],是一种比较理想的研究AD发病机制和AD治疗药效评价的模型动物。

本研究结果显示,SAMP-8小鼠灌胃给ISA后可见显著的学习记忆能力的改善作用,体现在水迷宫各项指标的改善;进一步挖掘其作用机制,发现ISA改善快速老化小鼠的学习记忆能力与抑制Tau蛋白磷酸化,抑制神经炎症反应和神经细胞凋亡,以及提高SIRT1水平有关。研究结果可为阿尔茨海默病新药的研究提供科学依据。

参考文献

- 1 Ferreira S T, Klein W L. The A β oligomer hypothesis for synapse failure and memory loss in Alzheimer's disease. *Neurobiol Learn Mem*, 2011, 96: 529-543
- 2 张桂燕, 马红飞, 李淑芝, 等. 异亚丙基莽草酸原料及其制剂抗栓素片的含量及稳定性研究. *中国药学杂志*, 2005, 40: 1020-1022
- 3 王宏涛, 靳洪涛, 孙建宁, 等. 异亚丙基莽草酸抗血栓作用的实验研究. *药学报*, 2002, 37: 245-248
- 4 靳洪涛, 孙建宁, 王宏涛. 异亚丙基莽草酸对球囊导管损伤大鼠主动脉内皮所致血小板活化的影响. 第五次全国中西医结合血栓证及活血化瘀研究学术大会, 2001
- 5 邢建峰, 孙建宁, 侯家玉, 等. 异亚丙基莽草酸抗炎作用的研究. *中国药学杂志*, 2006, 41: 1861-1863
- 6 陈小军, 顾立刚, 石太平, 等. 异亚丙基莽草酸抗炎作用机制研究. *中国中医药信息杂志*, 2008, 8: 28-30
- 7 孙文燕, 孙建宁, 刘振权, 等. 异亚丙基莽草酸对大鼠中动脉缺血再灌注大鼠的保护作用. *北京中医药大学学报*, 2005, 28: 34-37
- 8 王宏涛, 孙建宁, 徐秋萍, 等. 异亚丙基莽草酸对大鼠中动脉栓塞大鼠脑组织自由基代谢的影响. *中国药理学通报*, 2002, 18:

569–571

- 9 王晶, 张硕峰, 周宁家, 等. 异亚丙基莽草酸对光化学损伤诱导的脑缺血模型大鼠学习记忆能力的影响. 北京中医药大学学报, 2007, 30: 169–172
- 10 王晶, 周宁家, 张硕峰, 等. 异亚丙基莽草酸对慢性低灌注大鼠海马 CA1 区胆碱乙酰转移酶表达水平的影响. 北京中医药大学学报, 2008, 31: 529–533
- 11 夏春波, 郑楚, 刘漫君, 等. 八角莽草酸对动脉粥样硬化大鼠下丘脑神经肽 Y 的影响. 时珍国医国药, 2012, 23: 2991–2992
- 12 赵鹏, 孙亚平, 陈红, 等. 阿尔兹海默病发病机制探究. 中风与神经疾病杂志, 2016, 33: 86–89
- 13 Bazer F, Ying W, Wang X, et al. The many faces of interferon Tau. *Amino Acids*, 2015, 47: 449–460
- 14 Zhang H, Cao Y, Chen L, et al. A polysaccharide from *Polygonatum sibiricum* attenuates amyloid- β -induced neurotoxicity in PC12 cells. *Carbohydr Polym*, 2015, 117: 879–886
- 15 Combs C K, Johnson D E, Karlo J C, et al. Inflammatory mechanisms in Alzheimer's disease: inhibition of beta-amyloid-stimulated proinflammatory responses and neurotoxicity by PPARGgamma agonists. *J Neurosci*, 2000, 20: 558–567
- 16 Mattson M P, Magnus T. Ageing and neuronal vulnerability. *Nat Rev Neurosci*, 2006, 7: 278–294
- 17 Schulze-Osthoff K, Ferrari D, Los M, et al. Apoptosis signaling by death receptors. *Eur J Biochem*, 1998, 254: 439–459
- 18 Green D R, Kroemer G. The pathophysiology of mitochondrial cell death. *Science*, 2004, 305: 626–629
- 19 Cain K, Bratton S B, Langlais C, et al. Apaf-1 oligomerizes into biologically active 700-kDa and inactive 1.4-MDa apoptosome complexes. *J Biol Chem*, 2000, 275: 6067–6070
- 20 Wyss-Coray T. Inflammation in Alzheimer disease: driving force, bystander or beneficial response. *Nat Med*, 2006, 12: 1005–1015
- 21 Androsova L V, Mikhaïlova N M, Zozulia S A, et al. Inflammatory markers in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2013, 113: 49–53
- 22 左丽君, 张巍. 神经免疫炎症与阿尔茨海默病. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7: 6547–6550
- 23 Jiang M, Wang J, Fu J, et al. Neuroprotective role of Sirt1 in mammalian models of Huntington's disease through activation of multiple Sirt1 targets. *Nat Med*, 2011, 18: 153–158
- 24 Marambaud P, Zhao H, Davies P. Resveratrol promotes clearance of Alzheimer's disease amyloid-beta peptides. *J Biol Chem*, 2005, 280: 37377–37382
- 25 Chen J, Zhou Y, Mueller-Steiner S, et al. SIRT1 protects against microglia-dependent amyloid-beta toxicity through inhibiting NF-kappaB signaling. *J Biol Chem*, 2005, 280: 40364–40374
- 26 Zhou Y, Su Y, Li B, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs can lower amyloidogenic Abeta42 by inhibiting Rho. *Science*, 2003, 302: 1215–1217
- 27 Postina R, Schroeder A, Dewachter I, et al. A disintegrin-metalloproteinase prevents amyloid plaque formation and hippocampal defects in an Alzheimer disease mouse model. *J Clin Invest*, 2004, 113: 1456–1464
- 28 Marwarha G, Raza S, Meiers C, et al. Leptin attenuates BACE1 expression and amyloid-beta genesis via the activation of SIRT1 signaling pathway. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842: 1587–1595
- 29 Kim D, Nguyen M D, Dobbin M M, et al. SIRT1 deacetylase protects against neurodegeneration in models for Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis. *EMBO J*, 2007, 26: 3169–3179
- 30 Schratt G M, Tuebing F, Nigh E A, et al. A brain-specific microRNA regulates dendritic spine development. *Nature*, 2006, 439: 283–289
- 31 Watanabe T, Yamagata N, Takasaki K, et al. Decreased acetylcholine release is correlated to memory impairment in the Tg2576 transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Brain Res*, 2009, 1249: 222–228
- 32 Nomura Y. Age-related defects in lifespan and learning ability in SAMP8 mice. *Neurobiol Aging*, 1999, 20: 111–115

Effect of 3,4-oxo-isopropylidene-shikimic acid on the cognitive function in the senescence-accelerated mouse prone-8

ZHANG ShengWei, DONG ShiFen, WU Ting, ZHANG Rong, WANG Zan & SUN JianNing

School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China

3,4-oxo-isopropylidene-shikimic acid (ISA), a derivative of shikimic acid, shows anti-inflammation effects, suppresses various experimental thrombosis *in vivo* and *in vitro*, and exhibits potential therapeutic effects of ISA on focal cerebral ischemic rats. However, the effects of ISA on Alzheimer's disease are unknown. This research manifested that ISA could improve the cognitive function in the senescence-accelerated mouse prone-8 (SAMP-8) remarkably, and decrease levels of phosphorylated Tau in the hippocampus, as well as IL-1, IL-6, TNF- α , Caspase-3 in the cortex. Furthermore, ISA could increase silent mating-type information regulator 2 homolog 1 (SIRT1) protein expression in the hippocampus of SAMP-8 mice. Our results indicated that ISA can improve the cognitive function of AD via anti-inflammation, anti-apoptosis, and inhibiting the phosphorylation of Tau, all of which may correlate with activating SIRT1.

3,4-oxo-isopropylidene-shikimic acid, Alzheimer's disease, senescence-accelerated mouse prone-8 (SAMP-8), silent mating-type information regulator 2 homolog 1, neuro-inflammation, neuro-apoptosis

doi: 10.1360/N052016-00023