

模式生物果蝇在中药及天然化合物防治精神神经疾病的研究与应用进展

王瑞英^{1,2}, 艾志福^{1,2}, 李惠珍^{1,2}, 薛冰^{1,2}, 刘亚丽³, 杨明⁴, 朱根华^{1,2},
苏丹^{1,2*}, 宋永贵^{1,2*}

(1. 江西中医药大学 中医药防治认知障碍脑疾病江西省重点实验室, 江西 南昌 330004;
2. 江西中医药大学 抑郁症中医证候动物模型、中药药效(防治精神障碍脑疾病)评价江西省中医药管理局
重点实验室, 江西 南昌 330004; 3. 南昌医学院 药效与安全性评价江西省卫生健康委员会重点实验室,
江西 南昌 330004; 4. 江西古香今韵大健康产业有限公司, 江西 南昌 330029)

[摘要] 果蝇作为一种重要的模式生物,不仅具有突出的遗传学特征,相对完善的神经系统,而且还具有繁殖快、成本低等优势,成为了近年来研究精神神经疾病的重要工具,在生命科学领域彰显出巨大的潜力。精神神经疾病发病率逐渐增长,并具有致残率高、病死率低等特点。从全球医药市场规模看,该类疾病的用药需求仅次于心脑血管疾病,已成为全球第二大用药领域,目前其临床需求仍远未满足,亟待推进此类疾病的药物研发。由于此类药物的研发失败率高,研发周期较长,因此通过合理选用模式生物,能够实现该类药物的快速筛选,缩短新药开发周期,从而降低精神神经疾病的新药开发成本并提高其成功率。该文对果蝇在目前较为常见的几种精神神经疾病的应用及研究进展进行了综述,以期模式生物果蝇在中药研究和应用提供新思路。

[关键词] 果蝇; 模式生物; 中药; 天然化合物; 精神神经疾病

Research and application of model fruit fly in prevention and treatment of neuropsychiatric disorders by traditional Chinese medicine and natural compounds: a review

WANG Rui-ying^{1,2}, AI Zhi-fu^{1,2}, LI Hui-zhen^{1,2}, XUE Bing^{1,2}, LIU Ya-li³, YANG Ming⁴, ZHU Gen-hua^{1,2}, SU Dan^{1,2*},
SONG Yong-gui^{1,2*}

(1. Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine for Prevention and Treatment of Brain Diseases with Cognitive Impairment, Jiangxi Province, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China; 2. Key Research Room for Depression Syndrome Animal Models and Chinese Medicine Efficacy Evaluation (Prevention and Treatment of Mental Disorders Brain Disease) of Jiangxi Traditional Chinese Medicine Administration, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China; 3. Key Efficacy and Safety Evaluation Laboratory of Jiangxi Health Commission, Nanchang Medical College, Nanchang 330004, China; 4. Jiangxi Guxiang Jinyun Comprehensive Health Industry Co., Ltd., Nanchang 330029, China)

[Abstract] As an important model animal, fruit fly is characterized by outstanding genetic characteristics, relatively perfect nervous system, rapid reproduction, and low cost. Thus, it has been applied in the research on neuropsychiatric disorders in recent years,

[收稿日期] 2022-09-09

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82060808);江西省教育厅科技计划项目(GJJ201206, GJJ218915);江西省中医药科技计划重点项目(2021Z011, 2020Z003)

[通信作者] *苏丹,教授,博士生导师,主要从事中医药防治失眠、抑郁作用机制及中药药效物质基础研究, E-mail: sudan_nj@163.com;

*宋永贵,副教授,硕士生导师,主要从事中医药防治失眠、抑郁作用机制及中药药效物质基础研究, E-mail: songyonggui1999@163.com

[作者简介] 王瑞英,硕士研究生, E-mail: ruiying602@126.com

showing great potential in life science. The incidence of neuropsychiatric disorders has been on the rise, and the disorders have high disability rate and low case fatality rate. The global drug demand for such diseases is second only to cardiovascular and cerebrovascular diseases. At the moment, the demand of the drugs for the diseases have been rising, and it is an urgent task to develop related drugs. However, the research and development of the drugs are time-intensive and have a high failure rate. A suitable animal model can help shorten the time for drug screening and development, thereby reducing the cost and failure rate. This study reviews the application of fruit flies in several common neuropsychiatric disorders, which is expected to provide new ideas for the research and application of the model animals in traditional Chinese medicine.

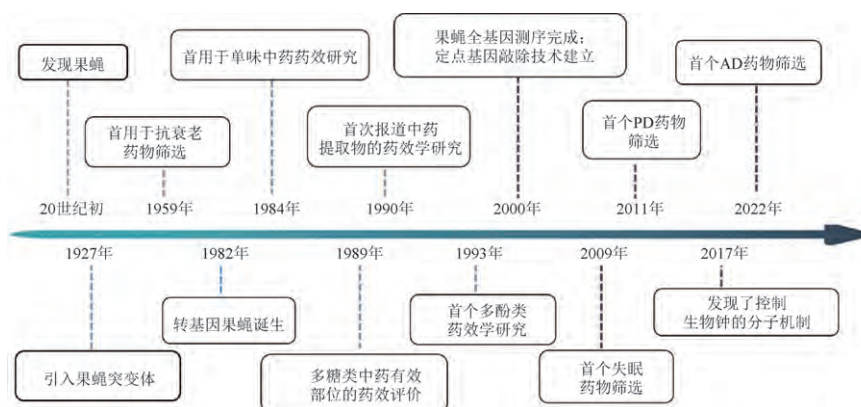
[Key words] fruit fly; model organism; traditional Chinese medicine; natural compounds; neuropsychiatric disorders

DOI:10.19540/j.cnki.cjmm.20221130.401

精神神经疾病主要是以神经系统病变,以及行为、心理活动紊乱为特征的一组疾病^[1]。其中,神经疾病是发生于中枢神经系统、周围神经系统,以感觉、运动、意识、植物神经功能障碍为主要表现的疾病^[2]。常见的神经系统疾病有阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)、癫痫等。精神疾病是指在各种生物学、心理学以及社会环境因素影响下导致大脑功能失调所引起的认知、情感、意志和行为等精神活动出现不同程度障碍为临床表现的疾病^[3]。常见的精神疾病有焦虑症、强迫症、抑郁症、精神分裂症及失眠症等。2组疾病相互交织,不可分割,既有区别又有联系。精神神经类疾病不仅损害了患者的健康,还会产生巨大的社会经济负担。目前,精神神经疾病的治疗方法有限,仍处于瓶颈阶段。近年虽有多种治疗精神神经疾病的常规药物,但是其作用机制与上市了十多年的经典老药相似,且存在吸收缓慢、价格昂贵等缺点^[4],因而在疗效上难有实质性改进,使得寻找全新候选药物的过程困难重重。经临床证实,中药对精神神经疾病具有良好的疗效,副作用较小也具有较好的认可度^[5],其不仅采用传统的药物活性评价模

式,同时引入新型模式生物对中医药防治精神神经疾病进行药效快速评价和活性成分的大规模筛选,并展开分子层面的探索,或许能够成为研究治疗精神神经疾病的新方向^[6]。

精神神经疾病靶点寻找、治疗药物的活性评价和候选药物筛选必然离不开实验动物模型。而果蝇具有成本低、操作简便、对实验场地要求较低、繁殖速度快等优势,更适宜做大规模筛选。所以利用果蝇模式生物来研究神经精神类疾病的发生、发展与药物作用,在实现快速筛选的同时,能够保证体内作用的整体效应,相比于体外细胞活性评价,显然更适于具有多器官、多靶点作用特点的中医药防治研究。从20世纪初摩尔根研究果蝇至今,一百多年来,果蝇广泛应用于精神神经疾病领域,见图1。1959年,抗衰老药物首次筛选并报道^[7],为开发果蝇其他神经精神疾病奠定基础,包括2009年失眠药物的筛选^[8]、2011年首个PD药物的筛选^[9]、2022年首个AD药物筛选^[10]。从果蝇中获取的大量信息极大地推动了生命科学各领域的快速发展。因此,果蝇是研究神经精神疾病的理想模式生物,在中药及天然药物的防治研究中更是具有巨大潜力。



AD. 阿尔茨海默病; PD. 帕金森病(图2同)。

图1 模式生物果蝇在中药防治精神神经疾病中的发展和应用历程

Fig. 1 Development and application history of model fruit fly in prevention and treatment of neuropsychiatric disorders by traditional Chinese medicine

1 果蝇在防治神经系统疾病的研究及应用

神经系统疾病的预防与治疗一直是相关领域研究者

所要突破的重点。目前,采用果蝇模型发掘的病理机制见图2。

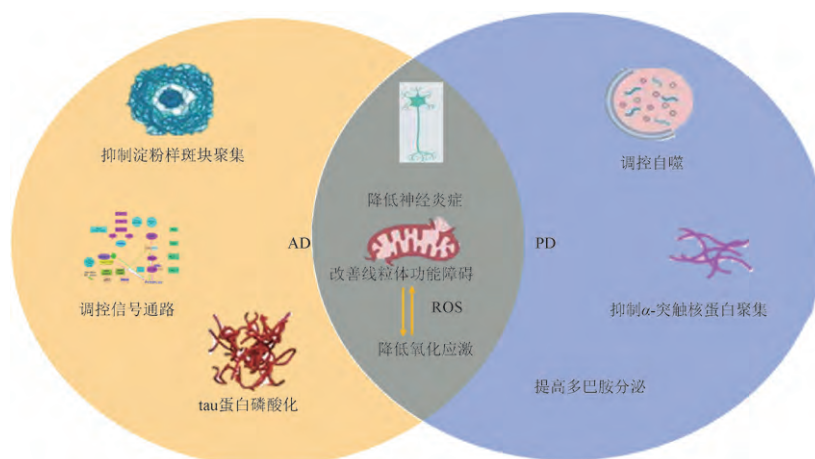


图 2 果蝇神经退行性疾病的病理机制

Fig. 2 Pathological mechanism of neurodegenerative diseases in fruit fly

1.1 果蝇在防治 AD 的研究及应用

AD 以 β 淀粉样蛋白 (amyloid β -peptide, $A\beta$) 聚集形成的老年斑、tau 蛋白过度磷酸化形成的神经元纤维缠结、神经元及突触的功能失调以及大脑中的长期慢性炎症为主要病理特征^[11]。果蝇在研究 AD 方面具有独到的优势。首先,人类已知的 714 个遗传性疾病的致病基因中果蝇具有 548 个同源基因。其次,果蝇的疾病模型与人类神经疾病模型具有相似的表型,如迟发性、进程性、神经系统的高毒性^[12]。果蝇的上述优势使其成为 AD 疾病研究、防治药物筛选的重要生物模型之一。大量的研究显示,中药复方及单味中药对于 AD 模型的果蝇具有改善学习记忆能力^[13-14]、运动能力,延长其寿命^[15-16]的作用。

1.1.1 抑制 $A\beta$ 生成及神经细胞毒性 LIU Q F 等^[17]利用果蝇 AD 模型建立了一个快速的体内筛选系统,在 23 种药用植物的测试中,何首乌表现出抑制 β 淀粉样蛋白多肽 42 (amyloid β -peptide 42, $A\beta_{42}$) 神经毒性的作用。SU M T 等^[18]研究发现益甘散通过减轻脑组织中的 $A\beta$ 神经毒性而发挥作用。研究人员发现,聪明汤对 AD 症状有一定的疗效,机制研究表明,聪明汤中的 3 味药可能通过不同的靶点对 AD 疾病起作用,其中远志可以减少 $A\beta$ 的生成,而石菖蒲和茯神具有针对 $A\beta$ 毒性的神经保护作用等^[19]。WANG X 等^[20]发现合金欢素可以降低 AD 果蝇 $A\beta$ 裂解酶活性,抑制淀粉样蛋白前体蛋白合成及蛋白表达,从而减少淀粉样斑块数量的产生。CAESAR I 等^[21]研究发现,姜黄素治疗可延长转基因果蝇的寿命 (高达 75%) 和攀爬活动,并且通过减少 $A\beta$ 的前体纤维原/寡聚体种类来促进淀粉样蛋白原纤维的转化,从而降低果蝇的神经毒性。

1.1.2 降低氧化应激水平 OYELEYE S I 等^[22]研究发现富含萜类成分的柑橘属精油可降低 AD 果蝇中胆碱酯酶和单胺氧化酶活性发挥神经保护功能,并预防氧化应激,对于开

发治疗 AD 药物发挥着极为重要的作用。OBOH G 等^[23]研究发现,南非叶生物碱喂食果蝇可以提高转基因果蝇成活率,改善 $A\beta$ 裂解酶、乙酰硫胆碱、谷胱甘肽-S-转移酶和过氧化氢酶活性,说明其具有保护神经的作用特性。

1.1.3 抑制 tau 蛋白聚集 肉桂醛是一种醛类有机化合物,大量存在于肉桂等植物中,研究发现,肉桂醛通过显著抑制 tau 蛋白过表达的 AD 果蝇模型的 tau 聚集,从而改善其短期记忆^[24]。

1.1.4 调节相关信号通路 关慧波等^[25]研究发现,地黄饮子可通过上调转 tau 基因果蝇磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)、丝氨酸-苏氨酸激酶 (serine-threonine kinase, Akt) 和果蝇雷帕霉素靶蛋白 (drosophila target of rapamycin, dTOR) mRNA 的表达,从而改善果蝇学习记忆能力。进一步实验表明^[26],地黄饮子调控的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路中,4E 结合蛋白和 p70 核糖体 S6 蛋白激酶的 mRNA 和蛋白表达下调,从而起到防治 AD 的作用。李全等^[27]发现五味子醇甲能够影响调节转 tau 基因果蝇 dTOR mRNA 表达,降低 dTOR 通路中 dS6K 和 d4E-BP 蛋白的表达,提高转 tau 基因果蝇嗅觉学习记忆能力,改善转 tau 基因果蝇 AD 样症状。

1.1.5 靶点协同增效 SHIN M 等^[28]通过 AD 果蝇模型筛选体系,评价了 16 种萜烯对 $A\beta_{42}$ 神经毒性的保护作用,进一步实验表明,柠檬烯 (+) 可以通过降低氧化应激和神经炎症来保护神经元免受 $A\beta_{42}$ 诱导的细胞毒性。YUAN C 等^[29]发现芳樟醇是一种针对 $A\beta$ 的神经保护萜烯,可以通过减少 $A\beta_{42}$ 诱导的氧化应激和炎症反应来对 AD 发挥作用。SIDDIQUE Y H^[30]研究发现木犀草素具有直接清除氧自由基的能力,可抑制 $A\beta_{42}$ 聚集体的形成和降低乙酰胆碱酯酶活性,从而减轻氧化应激,改善认知障碍,起到抗 AD 作用。淫羊藿素是淫羊藿的水解衍生物,研究发现,淫羊藿具有神经保

护作用,其可能的机制与淫羊藿素的抗氧化作用及改善线粒体功能、促进脑组织代谢有关^[31]。

1.1.6 其他 HONG Y K 等^[9]通过研究发现苏合香丸可能是通过抑制 JNK 的活性和凋亡而发挥其对 $A\beta$ 过表达果蝇的保护作用。赵关关^[32]通过玉郎伞黄酮对 AD 果蝇模型的研究发现,其能抑制 $A\beta_{42}$ 诱导的老年果蝇脑组织 ATP 水平的降低,可能对与线粒体功能障碍相关的 AD 起到治疗作用。ZHANG B 等^[33]研究发现红景天苷可以保护神经元免受 tau 诱导的毒性,作用机制与其通过上调磷酸化糖原合成酶激酶-3 和下调 p-tau 有关,这些发现表明红景天苷可以保护 AD 模型大脑中的神经元免于退化,并为 AD 模型的预防和治疗提供了一种潜在的方法。

1.2 果蝇在防治 PD 的研究及应用

PD 以黑质致密部多巴胺(dopamine, DA)能神经元的丢失和由 α -突触核蛋白构成的路易小体的出现为主要病理特征^[34]。由于人类很大部分的基因与果蝇有很高的相似度,因此果蝇在研究 PD 方面具有极大的优势。在已经鉴定的与 PD 发病相关的 18 个基因中,有 13 个基因与果蝇基因同源^[35];并且果蝇 DA 神经元的死亡导致运动功能障碍,这与 PD 发病的情况具有相似性。因此,果蝇作为 PD 疾病研究及药物筛选的模式生物,具有重要的意义。

1.2.1 抗氧化应激反应 RAO S V 等^[36]研究发现,藏红花和番红花苷在 PD 果蝇模型中的神经保护作用在很大程度上归因于其抗氧化作用。藏红花和番红花苷显著降低了鱼藤酮诱导的死亡率,挽救了运动表型,并降低了果蝇头部/身体区域的氧化应激标志物水平的升高。香叶醇是一种天然植物醇。有研究表明香叶醇可以通过抗氧化作用对 PD 模型起神经保护作用^[37]。SIDDIQUE Y H 等^[38]通过喂食 PD 果蝇辣椒素发现,辣椒素显著增加了谷胱甘肽和 DA 含量,而且还降低了脂质过氧化、谷胱甘肽-S-转移酶、单胺氧化酶活性和蛋白质羰基含量,表明辣椒素对 PD 症状的保护作用。

1.2.2 调控 DA 能神经元 LY H T 等^[39]发现,羽叶南洋森叶提取物通过改善 PD 转基因果蝇模型的运动能力和减少 DA 能神经元变性,显示出其治疗 PD 的强大潜力。陈专等^[40]通过研究表明刺五加可明显提高鱼藤酮诱导的 PD 果蝇的攀爬能力,增加 PD 果蝇脑内 DA 含量,并呈剂量依赖性。研究发现,山柰酚和姜黄素可减轻氧化应激,对 DA 能神经元产生保护作用;并且大黄素能通过激活核转录因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid-2-related factor 2, Nrf2),引起 Nrf2 的核转移,继而提高谷氨酸半胱氨酸连接酶催化亚基基因表达,增加谷胱甘肽的表达,产生抗氧化作用,提高细胞抗氧化应激的能力,保护 DA 神经元功能,对 PD 起到一定的治疗作用^[41]。

1.2.3 抑制单胺氧化酶 B 活性 徐家佳等^[42]利用果蝇 PD 模型进行实验,结果发现在烟碱低浓度给药条件下,可有效缓解疾病组的肌肉状态,提高大脑 DA 含量,原因可能是烟

碱抑制单胺氧化酶 B 活性之后可以减少 DA 的降解,从而提高脑内 DA 含量。综上所述,烟碱具有通过抑制单胺氧化酶 B 活性来发挥抗 PD 的可能性。

1.2.4 调节相关信号通路 王晓博^[43]实验表明,大豆异黄酮可通过 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)、p38 和细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)通路来改善果蝇的 PD 症状;同时发现,白藜芦醇能显著改善果蝇的 PD 症状,其机制是通过 Nrf2/ARE 通路以及 JNK、ERK 通路发挥作用。

1.2.5 靶点协同增效 赵文学等^[44]利用富亮氨酸重复激酶 2(leucine-rich repeat kinase 2, LRRK2)突变转基因果蝇发现,人参皂苷 Rg₁ 可显著挽救 LRRK2 突变导致的果蝇存活率、爬行能力及 DA 含量的降低,其可能是通过作用于 p38 信号通路以保护 PD 中的 DA 能神经元。宋岩等^[45]研究发现,人参总蛋白可有效降低 PD 果蝇的病理症状,该作用可能是通过降低氧化应激能力实现。同时也有报道指出,人参总蛋白可以通过激活线粒体未折叠蛋白反应,促进线粒体功能的维持,保护线粒体免受 PD 相关的氧化应激,从而发挥对 PD 的神经保护作用^[46]。CHAOHAN H S 等^[10]采用杀虫剂百草枯诱导建立 PD 模型,喂食不同浓度的毛蕊异黄酮,结果发现,毛蕊异黄酮通过改善 PD 果蝇模型中的线粒体功能和调节自噬来减轻百草枯诱导的神经变性。李杰^[41]研究发现,槲皮素可抑制 PD 转基因果蝇体内 p38 促分裂原活化蛋白激酶的磷酸化,阻断 JNK 的活化,降低了 LRRK2 突变导致的激酶活性增高,保护 DA 神经元,对 PD 起到一定的治疗作用。同时,也有研究表明,槲皮素能通过活化抗氧化信号通路和抑制 LRRK2 激酶活性,进一步调节 MAPK 信号转导通路,起到降低 LRRK2 突变在 PD 转基因模型果蝇的神经毒性,保护脑内 DA 神经元的作用^[35]。

1.2.6 其他 谢蒙蒙^[47]发现表没食子儿茶素没食子酸酯可以通过降低果蝇肠道中植物乳杆菌的相对丰度改善 PD 症状,而肠道微生物-TotM 通路在表没食子儿茶素没食子酸酯的神经保护过程中起到关键的介导作用。ISHOLA I O 等^[48]研究发现橙皮苷可抑制 PD 果蝇中 α -突触核蛋白的形成,是淀粉样蛋白聚集和毒性的良好抑制剂,具有强大的神经保护作用。研究发现 α -熊果苷可能通过 p-AMPK 和 p62 作为氧化应激介质,参与其介导的神经保护作用,同时, α -熊果苷在体内外对 PD 相关线粒体功能障碍起到保护作用^[49]。

2 果蝇在防治精神疾病的研究及应用

2.1 果蝇在防治失眠的研究及应用

果蝇在研究失眠方面具有极大的优势,果蝇的睡眠机制与哺乳动物类似,与大脑相关基因的表达与神经元活动的改变相关^[50]。同时,雌、雄果蝇的睡眠节律不同,可从此差异来进行后续多种睡眠相关实验。药效学、药代动力学、药理学等方面的研究也都表明了果蝇和哺乳动物的睡眠有许多类似的标准性特征。可见,果蝇可作为睡眠疾病研究及药物

筛选的理想模式之一。目前在失眠上探索出来的机制已经很成熟且丰富,见图 3。

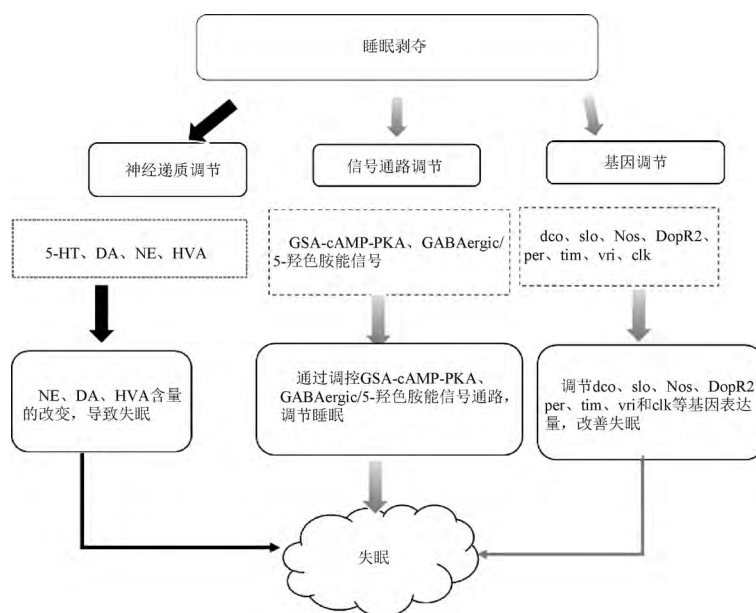


图 3 果蝇的失眠病理学机制

Fig. 3 Pathological mechanism of insomnia in fruit fly

2.1.1 调节神经递质 赵仁云^[51]通过实验研究发现, 栀子厚朴汤可降低睡眠剥夺果蝇脑内 DA 及其代谢产物高香草酸 (homovanillic acid, HVA) 的含量, 提高脑内 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 及其代谢产物 5-羟吲哚乙酸 (5-hydroxyindoleacetic acid, 5-HIAA) 的含量, 说明栀子厚朴汤可通过调节单胺类神经递质, 从而改善失眠症状。研究发现, 双夏汤^[52]和百合地黄汤^[53]可降低失眠果蝇中单胺类神经递质去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE)、DA、HVA 含量, 从而改善失眠症状。李玉萍等^[54]研究发现, 四逆散冻干粉改善果蝇睡眠的作用机制与增加果蝇头部 5-HT 含量和促进果蝇头部 5-HT_{1A} 受体表达有关。咖啡因是一种黄嘌呤生物碱化合物, 通过作用于 DA 信号通路来调节睡眠^[55]。莲子是最常使用的药食两用的食材之一, 研究发现莲子提取物可通过调节 GABA 能/5-HT 能神经调节剂有效地促进果蝇的睡眠, 并且可以成为促进睡眠的替代药物^[56]。

2.1.2 基因调节 研究发现, 刺五加可以改善果蝇的睡眠^[57], 其机制与以 dco, slo, Nos 和 DopR2 等多基因参与的过程和多基因共同调节的结果有关^[58]。同时, 刺五加喷干粉^[59]、刺五加总苷及刺五加苷 B^[60]也具有改善果蝇睡眠的作用。卞宏生^[61]研究发现, 五味子醇甲可调节不同日龄果蝇的睡眠, 且调节方式不同。对于 7 日龄组, 主要是以 tim、per、vri 等基因为主要参与者, 多基因参与共同调节的结果。而 30 日龄组则是以 Gr98d 和 Gr93b 等基因为主要参与者, 多基因共同调节的结果, 同时, 五味子冻干粉也具有治疗失眠的作用^[62]。kissoone B 为黑水缬草中主要的化学成分, 研究

发现, kissoone B 具有改善果蝇睡眠的作用, 其延长果蝇睡眠时间主要是通过维持 per、tim、slo 和 clk 等基因的相互调节作用^[63]。

2.1.3 靶点协同增效 杨波等^[64]采用光照剥夺所致的失眠果蝇模型发现, 酸枣仁皂苷 A、B 对睡眠剥夺果蝇的睡眠有一定改善作用。酸枣仁皂苷 A 改善果蝇睡眠的作用机制与果蝇头部的 5-HT 有关, 通过影响 5-HT 的含量及与其特异性结合的 G 蛋白偶联受体的活性, 从而引发突触后细胞发生反应并产生相关信号, 激活 GSA/cAMP/PKA 信号通路发挥调控作用; 另外, 与编码该通路的关键基因——GSA 基因表达量也参与睡眠的调控^[65]。同时, 酸枣仁冻干粉对光照睡眠剥夺造成的模型果蝇以及机械刺激造成的模型果蝇的睡眠均具有改善作用^[8]。

2.2 果蝇在防治抑郁症的研究及应用

果蝇作为抑郁症模型具有极大的优势, 果蝇的繁殖速度快及生命周期短的特点有利于观察抑郁行为在前后代之间延续性并研究其机制; 此外, 果蝇培养费用的低廉有利于进行大批量的抗抑郁药物的初步筛选。由此可见, 果蝇也可作为研究抑郁症及进行药物筛选的理想模式生物之一。

AHN Y 等^[66]研究发现, 大麻种子乙醇提取物通过增加大脑中血清素与 DA 受体和 DA 的水平来缓解抑郁症样症状。肌酸和牛磺酸混合物可通过调节 Akt 和 ERK/BDNF 通路减轻黑腹果蝇抑郁样行为^[67]。

目前, 果蝇在抑郁症方面的研究更偏向于机制研究, 药效研究相对较少。SCHOU M F 等^[68]使用黑腹果蝇来研究压

力与近亲繁殖抑郁症之间相互作用的机制。LAWAL H O 等^[69]利用果蝇修饰剂筛选以识别新型神经精神药物,包括用于可能治疗 PD 和抑郁症的胺能药物。MEICHTRY L B 等^[70]通过在饮食中添加饱和脂肪酸和反式脂肪酸来探讨是否会诱发黑腹果蝇的抑郁和焦虑样行为。ARAUJO S M 等^[71]研究发现, γ -谷维素可以有效防治抑郁果蝇 5-HT 和章鱼胺含量的降低,从而改善果蝇的抑郁症状。RIES A S 等^[72]发现氯化锂可以抑制果蝇的抑郁样状态,其机制与蘑菇体的血清素释放减少有关。果蝇在中药防治抑郁症的研究及应用目前较少,可能是由于中药成分复杂,作用于多靶点、多途径等特点,对于其有效成分和作用机制的研究带来了一定的难度。利用果蝇来研究中在抑郁症方面的治疗,必将推动抗抑郁药物的进一步发展。

3 总结与展望

中药以其成分天然、副作用小、安全性高及防治效果好等特点被广泛用于治疗精神神经疾病。果蝇具有与哺乳动物高度保守且复杂的神经系统,尤其是人类,约有 60% 的果蝇基因在人类中有保守基因,约 75% 已知的人类疾病基因在果蝇中有同源物^[73];并且果蝇中也存在着神经元、神经胶质细胞和血脑屏障等^[74],结合精准的基因编辑技术,如 GAL4/UAS 系统、RNAi 技术、CRISPR/Cas9 等,可实现对基因功能的精准研究^[75],对神经科学的研究有较明显的优势,并且行为学检测方法简单。因此果蝇在发现疾病关键基因、解释疾病发生发展及药物筛选方面具有良好的应用前景。

虽然果蝇模型生物存在一些局限性,如果蝇的给药方式大多数是将药物添加到培养基里,这对其给药剂量难以进行有效控制,在一定程度上会影响中药药效物质筛选的结果。再者,与人类复杂的行为表现相比,果蝇的行为相对简单。但是综合考虑,果蝇模型在精神神经疾病的相关药物的研究中,仍然具有独特的优势,果蝇生命周期短、繁殖迅速,可加快药物筛选速度^[76];体型小易于在实验室培养;果蝇的遗传信息和背景清楚,各种基因操作方法成熟。在果蝇中,GAL4/UAS 等系统的使用使人类疾病的基因得以在果蝇不同组织、细胞中表达,从而在靶点发现和药物机制研究等方面显示出较高的应用价值^[74]。果蝇在中药防治抑郁症、自闭症、癫痫等精神神经疾病的研究还有待深入。未来,随着疾病精准治疗和遗传学的深入研究,以及果蝇在遗传学技术、基因编辑技术、基因敲除技术等方面的不断发展及创新,这一新兴的模式生物具有巨大潜力。

中药及天然化合物不仅具有高通量筛选的需求,而且近年来,中药及天然化合物的作用机制也越来越得到学者们的追求。果蝇由于自身特性使其更加适合用于中药这种复杂化学体系,利用这一模式生物来研究中中药复方功效、代谢、毒理等方面的研究,寻找中药的有效成分,规避有毒或无用的影响,有利于阐述中药的作用机制。今后,将其与哺乳动物实验、分子生物学实验紧密联系,从现代医学的分子、基因、

细胞等微观角度探索中医药防治疾病的具体机制,将为现代新药研发作出贡献。

【参考文献】

- [1] FARHAN R, LLOPIS P. Psychiatric and neuropsychiatric syndromes and COVID-19[J]. Lancet Psychiatry, 2020, 7(9): 736.
- [2] 郑娜,徐宏,卢昌均,等. 肉桂治疗神经系统疾病的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(1): 114.
- [3] 田其,李明昌. 外泌体微小 RNA 在中枢神经系统疾病诊断中作用的研究进展[J]. 中国临床神经外科杂志, 2019, 24(9): 570.
- [4] ROSES A D. Pharmacogenetics and drug development: the path to safer and more effective drugs[J]. Nat Rev Genet, 2004, 5(9): 645.
- [5] 高喜梅,贾萌,池玉梅,等. 温胆汤治疗神经系统疾病的物质基础及作用机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(10): 188.
- [6] 徐江,孙超,徐志超,等. 药用模式生物研究策略[J]. 科学通报, 2014, 59(9): 733.
- [7] 陆寿康,施小墨. 施今墨丸药组方特点及具体应用[J]. 中医杂志, 2019, 60(18): 1543.
- [8] 王广伟. 基于果蝇为模式生物的酸枣仁冻干粉改善睡眠作用的实验研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2009.
- [9] HONG Y K, PARK S H, LEE S, et al. Neuroprotective effect of Suhexiang Wan in *Drosophila* models of Alzheimer's disease[J]. J Ethnopharmacol, 2011, 134(3): 1028.
- [10] CHAOUHAN H S, LI X, SUN K T, et al. Calycosin alleviates paraquat-induced neurodegeneration by improving mitochondrial functions and regulating autophagy[J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(2): 222.
- [11] 林婷婷,詹亚熹,付书梅,等. 阿尔茨海默病相关药物靶点和临床治疗进展[J]. 中国科学技术大学学报, 2018, 48(10): 825.
- [12] FORTINI M E, BONINI N M. Modeling human neurodegenerative diseases in *Drosophila*: on a wing and a prayer[J]. Trends Genet, 2000, 16(4): 161.
- [13] 于洋. 梔子抗老年痴呆活性成分研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2010.
- [14] 杨巧巧,卿玉玲,桑勤,等. 桑杞脑康颗粒改善转基因果蝇阿尔茨海默病模型学习记忆的作用[J]. 海峡药学, 2015, 27(8): 220.
- [15] TAN F, TING A, BAN G L, et al. Alleviatory effects of danshen, salvianolic acid A and salvianolic acid B on PC12 neuronal cells and *Drosophila melanogaster* model of Alzheimer's disease[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 279: 114389.
- [16] 刘莹,刘莉,关慧波. 远志皂苷对转 tau 基因果蝇阿尔茨海默病模型行为学及寿命的影响[J]. 吉林中医药, 2021, 41(2): 234.
- [17] LIU Q F, LEE J H, KIM Y M, et al. In vivo screening of traditional medicinal plants for neuroprotective activity against $A\beta_{42}$ cytotoxicity by using *Drosophila* models of Alzheimer's disease[J]. Biol Pharm Bull, 2015, 38(12): 1891.

- [18] SU M T, JHENG Y S, LU C W, et al. Neurotherapy of Yi-Gan-San, a traditional herbal medicine, in an Alzheimer's disease model of *Drosophila melanogaster* by alleviating $A\beta_{42}$ expression [J]. *Plants (Basel)*, 2022, 11(4):572.
- [19] HOU Y, WANG Y, ZHAO J, et al. Smart soup, a traditional Chinese medicine formula, ameliorates amyloid pathology and related cognitive deficits[J]. *PLoS ONE*, 2014, 9(11):e111215.
- [20] WANG X, PERUMALSAMY H, KWON H W, et al. Effects and possible mechanisms of action of acacetin on the behavior and eye morphology of *Drosophila* models of Alzheimer's disease[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:16127.
- [21] CAESAR I, JONSON M, NILSSON K P R, et al. Hammarström promotes A-beta fibrillation and reduces neurotoxicity in transgenic *Drosophila* [J]. *PLoS ONE*, 2012, 7(2):e31424.
- [22] OYELEYE S I, OGUNSUYI O B, ADEDEJI V, et al. *Citrus* spp. essential oils improve behavioral pattern, repressed cholinesterases and monoamine oxidase activities, and production of reactive species in fruit fly (*Drosophila melanogaster*) model of Alzheimer's disease[J]. *J Food Biochem*, 2021, 45(3):e13558.
- [23] OBOH G, ADEDAYO B C, ADETOLA M B, et al. Characterization and neuroprotective properties of alkaloid extract of *Vernonia amygdalina* Delile in experimental models of Alzheimer's disease [J]. *Drug Chem Toxicol*, 2022, 45(2):731.
- [24] PHAM H M, XU A, SCHRINER S E, et al. Cinnamaldehyde improves lifespan and healthspan in *Drosophila melanogaster* models for Alzheimer's disease[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018:1.
- [25] 关慧波,刘莹,徐丽,等.地黄饮子对转 tau 基因果蝇 AD 模型 PI3K/AKT/dTOR 信号通路基因表达的影响[J]. *上海中医药杂志*, 2014, 48(10):85.
- [26] 关慧波,周妍妍,徐丽,等.地黄饮子对转基因果蝇 AD 模型 mTOR 信号通路中 4E 结合蛋白和 p70 核糖体 S6 蛋白磷酸化表达的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(2):531.
- [27] 李全,关慧波,胡红,等.五味子醇甲对转 tau 基因果蝇阿尔兹海默病模型 dTOR mRNA 表达的影响[J]. *现代中药研究与实践*, 2020, 34(6):25.
- [28] SHIN M, LIU Q F, CHOI B, et al. Neuroprotective effects of limonene (+) against $A\beta_{42}$ -induced neurotoxicity in a *Drosophila* model of Alzheimer's disease[J]. *Biol Pharm Bull*, 2020, 43(3):409.
- [29] YUAN C, SHIN M, PARK Y, et al. Linalool alleviates $A\beta_{42}$ -induced neurodegeneration via suppressing ROS production and inflammation in fly and rat models of Alzheimer's disease[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, doi: 10.1155/2021/8887716.
- [30] SIDDIQUE Y H. Role of luteolin in overcoming Parkinson's disease[J]. *Biofactors*, 2021, 47(2):198.
- [31] 杜敏. 淫羊藿素(ICT)对 $A\beta_{42}$ 转基因果蝇的神经保护作用及机制研究[D]. 桂林: 桂林医学院, 2014.
- [32] 赵关关. 玉郎黄芩酮对 $A\beta_{42}$ 阿尔兹海默病细胞模型和果蝇模型的保护作用研究[D]. 桂林: 桂林医学院, 2013.
- [33] ZHANG B, LI Q, CHU X, et al. Salidroside reduces tau hyperphosphorylation via up-regulating GSK-3 β phosphorylation in a tau transgenic *Drosophila* model of Alzheimer's disease[J]. *Transl Neurodegener*, 2016, 5:21.
- [34] KALIA L V, LANG A E. Parkinson's disease [J]. *Lancet*, 2015, 386(9996):896.
- [35] 李杰,郭青,马超,等.槲皮素对 LRRK2 突变转基因 PD 模型果蝇的治疗作用[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2020, 41(5):683.
- [36] RAO S V, MURALIDHARA, YENISETTI S C, et al. Evidence of neuroprotective effects of saffron and crocin in a *Drosophila* model of Parkinsonism[J]. *Neurotoxicology*, 2016, 52:230.
- [37] SIDDIQUE Y H, NAZ F, JYOTI S, et al. Protective effect of geraniol on the transgenic *Drosophila* model of Parkinson's disease [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2016, 43:225.
- [38] SIDDIQUE Y H, NAZ F, JYOTI S, et al. Effect of genistein on the transgenic *Drosophila* model of Parkinson's disease[J]. *J Diet Suppl*, 2019, 16(5):550.
- [39] LY H T, NGUYEN T T H, LE V M, et al. Therapeutic potential of *Polyscias fruticosa* (L.) Harms leaf extract for Parkinson's disease treatment by *Drosophila melanogaster* model[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022:5262677.
- [40] 陈专,李廷利.刺五加对鱼藤酮诱导的帕金森病果蝇模型作用的研究[J]. *中国中医药科技*, 2011, 18(5):410.
- [41] 李杰. 大黄素和槲皮素对 LRRK2 突变致 PD 果蝇的治疗作用探讨[D]. 苏州: 苏州大学, 2016.
- [42] 徐家佳,李菁菁,李延岩,等.烟碱抑制单胺氧化酶 B 活性及其对抗帕金森病作用研究[J]. *中国烟草学报*, 2021, 27(3):88.
- [43] 王晓博. 白藜芦醇和大豆异黄酮对 PD 相关模型神经保护作用机制的研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2017.
- [44] 赵文学,赵雨,王伟楠,等.人参皂苷 Rg₁ 对 LRRK2 突变致帕金森病果蝇的治疗作用探讨[J]. *食品研究与开发*, 2019, 40(13):33.
- [45] 宋岩,刘美辰,赵雨,等.人参总蛋白对帕金森病转基因果蝇模型的脑神经保护作用研究[J]. *中草药*, 2018, 49(19):4602.
- [46] LIU M C, YU S T, WANG J W, et al. Ginseng protein protects against mitochondrial dysfunction and neurodegeneration by inducing mitochondrial unfolded protein response in *Drosophila melanogaster* PINK1 model of Parkinson's disease[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 247:112213.
- [47] 谢蒙蒙. EGCG 对帕金森模型果蝇的性状干预及机理研究[D]. 合肥: 合肥工业大学, 2020.
- [48] ISHOLA I O, AFOLAYAN O, ODUTOLA I, et al. Therapeutic potential of hesperidin in Parkinson's disease with dementia: inhibition of alpha synuclein and amyloid beta in *Drosophila melanogaster* [J]. *Niger J Physiol Sci*, 2021, 36(1):43.
- [49] DING Y, KONG D, ZHOU T, et al. α -Arbutin protects against Parkinson's disease-associated mitochondrial dysfunction *in vitro* and *in vivo* [J]. *Neuromol Med*, 2020, 22(1):56.
- [50] 魏砚君,卞宏生,叶晓楠,等.睡眠剥夺动物模型及其在中医药

- 改善睡眠研究中的应用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(10): 227.
- [51] 赵仁云. 栀子厚朴汤治疗失眠的作用及机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [52] 张志千, 汪文琪, 汤化琪, 等. 不同配比双夏汤对果蝇头部 NE, DA, HVA 含量影响[C]. 广州: 中华中医药学会第七次中药分析学术交流会, 2014.
- [53] 郑竹宏. 百合地黄汤治疗失眠的作用机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [54] 李玉萍, 徐瑞鑫, 李廷利. 四逆散冻干粉对睡眠剥夺果蝇头部 5-HT 含量和 5-HT_{1A} 受体表达的影响[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(20): 2749.
- [55] NALL A H, SHAKHMANTSIR I, CICHEWICZ K, et al. Caffeine promotes wakefulness via dopamine signaling in *Drosophila* [J]. Sci Rep, 2016, 6: 20938.
- [56] JO K, CHOI H S, JEON S, et al. Nelumbo nucifera seed extract promotes sleep in *Drosophila melanogaster* [J]. Biol Pharm Bull, 2018, 41(3): 399.
- [57] 卞宏生, 金阳, 黄莉莉, 等. 刺五加对 24 h 持续黑暗环境所致果蝇睡眠节律改变的干预作用[J]. 中国药物依赖性杂志, 2014, 23(2): 103.
- [58] 许光辉, 李廷利. 基于果蝇基因芯片技术研究刺五加改善睡眠作用的分子机制[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2012, 14(6): 2170.
- [59] 许光辉, 李廷利. 刺五加喷干粉改善果蝇睡眠作用的量-效和时-效关系研究[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(10): 2396.
- [60] 卞宏生, 蔡江莹, 杨凡静喧. 刺五加总苷及刺五加苷 B 对持续黑暗条件下果蝇睡眠-觉醒节律的量效关系研究[J]. 中国药物依赖性杂志, 2020, 29(3): 231.
- [61] 卞宏生. 基于果蝇模式生物的五味子醇甲改善睡眠作用及作用机制的研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2011.
- [62] 李飞, 李廷利. 五味子冻干粉改善果蝇睡眠作用的量效与时效关系研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(1): 102.
- [63] 刘玲. 黑水缬草中 Kisoone B 单体化合物改善果蝇睡眠作用及相关基因表达量变化的研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2014.
- [64] 杨波, 张爱华, 王萍, 等. 基于果蝇模型的酸枣仁皂苷 A、B 治疗失眠症的实验研究[J]. 中医药信息, 2013, 30(5): 55.
- [65] 刘晓岩. 基于果蝇模式生物的五味子醇甲改善睡眠作用的机制研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2016.
- [66] AHN Y, HAN S H, KIM M G, et al. Anti-depressant effects of ethanol extract from *Cannabis sativa* (Hemp) seed in chlorpromazine induced *Drosophila melanogaster* depression model [J]. Pharm Biol, 2021, 59(1): 998.
- [67] KIM S, HONG K B, KIM S, et al. Creatine and taurine mixtures alleviate depressive-like behaviour in *Drosophila melanogaster* and mice via regulating Akt and ERK/BDNF pathways [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 11370.
- [68] SCHOU M F, BECHSGAARD J, MUÑOZ J, et al. Genome-wide regulatory deterioration impedes adaptive responses to stress in inbred populations of *Drosophila melanogaster* [J]. Evolution, 2018, 72(8): 1614.
- [69] LAWAL H O, TERRELL A, LAM H A, et al. *Drosophila* modifier screens to identify novel neuropsychiatric drugs including aminergic agents for the possible treatment of Parkinson's disease and depression [J]. Mol Psychiatry, 2014, 19(2): 235.
- [70] MEICHTRY L B, POETINI M R, DAHLEH M M M, et al. Addition of saturated and trans-fatty acids to the diet induces depressive and anxiety-like behaviors in *Drosophila melanogaster* [J]. Neuroscience, 2020, 443: 164.
- [71] ARAUJO S M, BORTOLOTO V C, POETINI M R, et al. γ -Oryzanol produces an antidepressant-like effect in a chronic unpredictable mild stress model of depression in *Drosophila melanogaster* [J]. Stress, 2021, 24(3): 282.
- [72] RIES A S, HERMANN S, POECK B, et al. Serotonin modulates a depression-like state in *Drosophila* responsive to lithium treatment [J]. Nat Commun, 2017, 8: 15738.
- [73] REITER L T, POTOCKI L, CHIEN S, et al. A systematic analysis of human disease-associated gene sequences in *Drosophila melanogaster* [J]. Genome Res, 2001, 11(6): 1114.
- [74] 袁亦娇, 陈实. 动物模型在神经退行性疾病中的应用[J]. 中国细胞生物学学报, 2018, 40(9): 1612.
- [75] 杨世培, 韩淑贞, 修明慧, 等. 果蝇模型在酒精使用障碍研究中的优势与应用前景[J]. 中国药物依赖性杂志, 2022, 31(5): 321.
- [76] 华永庆, 朱悦, 江帆, 等. 模式生物果蝇在中药活性评价及其治疗功效表征中的应用与展望[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(18): 3307.

[责任编辑 马超一]