

# 麦角甾醇的神经元保护作用的研究进展

赵涛<sup>1,2</sup>, 董克军<sup>1</sup>, 隋世华<sup>3</sup>, 张玲<sup>1</sup>, 孙丽洁<sup>4</sup>, 许际平<sup>5\*</sup>

<sup>1</sup>日照市人民医院麻醉科, 山东 日照

<sup>2</sup>日照市麻醉与呼吸重症基础研究重点实验室, 山东 日照

<sup>3</sup>日照市人民医院神经内科, 山东 日照

<sup>4</sup>日照市人民医院手术室, 山东 日照

<sup>5</sup>日照市中心医院麻醉科, 山东 日照

收稿日期: 2024年4月29日; 录用日期: 2024年5月24日; 发布日期: 2024年5月31日

## 摘要

麦角甾醇是一种植物来源的维生素D, 主要是应用于治疗心血管疾病、抗肿瘤、神经保护等。麦角甾醇主要是通过舒张心脑血管, 同时降低血脂、血糖、血压等来预防并治疗心血管疾病; 在抗肿瘤方面, 主要是通过抗增殖、促凋亡和抑制肿瘤细胞活性来达到抗癌的效果; 在神经保护方面, 麦角甾醇能够保护神经细胞、减轻痛感和预防记忆力下降。麦角甾醇在脑保护作用方面起到关键作用, 本文拟从麦角甾醇的脑保护作用的研究进展进行综述。

## 关键词

麦角甾醇, 神经元, 脑保护

# Research Progress on the Neuron Protection of Ergosterol

Tao Zhao<sup>1,2</sup>, Kejun Dong<sup>1</sup>, Shihua Sui<sup>3</sup>, Ling Zhang<sup>1</sup>, Lijie Sun<sup>4</sup>, Jiping Xu<sup>5\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Anesthesiology, The People's Hospital of Rizhao, Rizhao Shandong

<sup>2</sup>Rizhao Key Laboratory of Basic Research on Anesthesia and Respiratory Intensive Care, Rizhao Shandong

<sup>3</sup>Department of Neurology, The People's Hospital of Rizhao, Rizhao Shandong

<sup>4</sup>Department of Surgery, The People's Hospital of Rizhao, Rizhao Shandong

<sup>5</sup>Department of Anesthesiology, Rizhao Central Hospital, Rizhao Shandong

Received: Apr. 29<sup>th</sup>, 2024; accepted: May 24<sup>th</sup>, 2024; published: May 31<sup>st</sup>, 2024

## Abstract

Ergosterol is a plant-derived vitamin D, which is mainly used in the treatment of cardiovascular

\*通讯作者。

文章引用: 赵涛, 董克军, 隋世华, 张玲, 孙丽洁, 许际平. 麦角甾醇的神经元保护作用的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 2278-2282. DOI: 10.12677/acm.2024.1451682

disease, anti-tumor, neuroprotection and so on. Ergosterol mainly prevents and treats cardiovascular diseases by relaxing cardiovascular and cerebrovascular diseases and reducing blood lipids, blood glucose, and blood pressure. The anti-cancer effect is mainly achieved by anti-proliferation, pro-apoptosis and inhibition of tumor cell activity in the aspect of anti-tumor. Ergosterol can protect nerve cells, reduce pain and prevent memory loss in terms of neuroprotection. Ergosterol plays a key role in brain protection. This paper reviews the research progress of brain protection of ergosterol.

## Keywords

Ergosterol, Neurons, Brain Protection

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

麦角甾醇是一种植物来源的维生素 D，当其受到紫外线照射时可转化为维生素 D<sub>2</sub>，是脂溶性维生素 D<sub>2</sub> 的前体，是一种具有多种生物活性的化合物[1]。麦角甾醇可以通过与磷脂的结合稳定膜结构，并且具有调控膜结构流动性、通透性、与膜结合酶的活性以及物质运输等方面的功能[2]。此外，麦角甾醇还参与了与细胞周期调控有关的蛋白激酶介导的信号转导过程，同时对 DNA 复制、线粒体内腺苷酸转运蛋白的功能和 ATP 的形成均有调控作用[3] [4]。近年来研究发现[5] [6] [7]，麦角甾醇还通过促进神经元的生长和分化、抗氧化应激反应、抗炎症反应等方式来发挥脑保护作用。本文将对麦角甾醇的脑保护作用的研究进展进行综述。

## 2. 麦角甾醇的性质

麦角甾醇是微生物细胞膜的重要组成部分，对细胞的生理功能起到重要的作用，麦角甾醇不仅可以增强抵抗力，还具有抗氧化、抗肿瘤、脑保护等功效[8] [9]。香菇、灵芝、平菇、杏鲍菇、金针菇、猴头菇、银耳、黑木耳、姬松茸、虫草等多种食药食用菌都含有丰富的麦角甾醇。

麦角甾醇可以通过与磷脂的结合稳定膜结构，并且具有调控膜结构流动性、通透性、与膜结合酶的活性，以及物质运输等方面的功能；还以酯类的形式存在于细胞质的脂肪滴中，作为细胞甾醇的备用库，维持细胞内甾醇的平衡。麦角甾醇可以通过影响与膜结合的 ATP 酶的活性，进而影响细胞对营养物质的吸收与利用，通过调节细胞膜的流动性影响到磷脂转移酶的转移效率。研究表明[10]，细胞膜上麦角甾醇含量的高低与细胞对外界不良环境的抵抗力有重要关系。麦角甾醇可以提高磷脂酰肌醇磷酸的合成，并提高细胞增殖速率，而甾醇缺失细胞停止生长，当补充麦角甾醇后，细胞恢复发芽和增殖，表明麦角甾醇参与了与细胞周期调控有关的蛋白激酶介导的信号转导过程[11]。麦角甾醇对 DNA 复制、线粒体内腺苷酸转运蛋白的功能和 ATP 的形成均有调控作用[11]。因此麦角甾醇是酵母细胞生命活动所必需的代谢产物。

## 3. 麦角甾醇的合成和制备

目前，麦角甾醇及其生物合成途径中的一些中间体是具有重要经济价值的代谢产物在医药领域中起到重要作用。麦角甾醇的合成途径主要分为 4 个关键步骤，首先是甲羟戊酸的生物合成。甲羟戊酸是胆甾醇、萜烯类等类戊二烯生物合成的重要中间体，由乙酰辅酶 A 缩合成 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 后，

经还原并脱去辅酶 A 而产生；其次是甲羟戊酸转化为角鲨烯，接着角鲨烯环化形成羊毛甾醇；最后羊毛甾醇转化为麦角甾醇[12]。

麦角甾醇的制备方法主要有两种：一种是利用化学方法，即采用溶剂缩聚法、逆流滴定法以及毛细管电极酸化的定向组装等；另一种则是利用生物合成，即利用发酵剂作用产生麦角甾醇。基于化学方法，根据麦角甾醇分子结构，它可以由两个类似碳链共环构成，而溶剂缩合法可以将麦角甾醇的双碳链合成到一个碳环上，从而实现麦角甾醇的制备。在逆流滴定法中，可以利用溶剂环开始进行化学功能基团反应，产生麦角甾醇，并且，在毛细管电极酸化的定向组装中，可以将传统的金属电极替换为碳化硅毛细管电极，以迅速反应，有效地实现合成。另一种产生麦角甾醇的方法是利用生物合成，即利用发酵剂作用来实现。最常用的发酵剂是乙酰乙酸乙酯酶和乙醛脱氢酶，使用这种生物合成方法，就可以生成麦角甾醇，从而为麦角甾醇的可靠性及高效提供新的制备方式。

## 4. 麦角甾醇的生物学作用

### 4.1. 抗炎作用

当机体受到损伤或感染时，免疫系统会释放炎症因子，引起炎症反应，以清除损伤或感染的组织，促进组织修复，包括损伤或感染导致细胞释放炎症介质、血管反应、炎症细胞聚集等[13]。麦角甾醇具有抗炎作用，在脓毒症的心肌保护机制研究中，麦角甾醇可能通过 Nrf2 信号通路来调节抗氧化剂活性和抗凋亡作用[14]。体外实验发现[15]，麦角甾醇通过 NF- $\kappa$ B 信号通路来抑制 LPS 诱导的 RAW264.7 巨噬细胞的炎症反应。左园园等研究发现[16]，从菌菇中提取的麦角甾醇具有抗炎作用，主要通过抑制体内一氧化氮的生成，减少特定细胞因子的释放，抑制一氧化氮合酶、选择性环氧合酶 2 的表达，抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路的活性以及减轻炎症引发的水肿。

### 4.2. 降脂作用

血脂含量的调节是通过人体自身进行控制，但当血脂过高时便会影响人体健康，因此维持血脂含量的动态平衡对预防相关疾病具有重要的意义。对高胆固醇饮食大鼠进行不同剂量的麦角甾醇预处理后对大鼠中血脂、肝脂及粪脂等含量进行检测，结果显示不同剂量的麦角甾醇均可有效降低大鼠体内的胆固醇水平，主要机理是通过减少胆汁酸的合成、竞争性抑制胆固醇吸收，同时改变了相关基因的表达[17]。

### 4.3. 免疫调节

机体的免疫系统在受到细菌、病毒等侵袭时，会做出免疫反应来维持机体内环境的稳定。研究发现，在对小鼠进行脾淋巴细胞转化实验时，麦角甾醇不仅可以抑制小鼠离体 T 淋巴细胞，同时还可以增强小鼠整体免疫力[18]。

## 5. 麦角甾醇的脑保护作用

近年来，在麦角甾醇的众多生物学作用的研究证明，麦角甾醇通过不同的生物学作用在脑保护方面发挥着重要的作用。

### 5.1. 促神经元的生长和分化作用

神经元是神经系统最基本的结构和功能单位，具有联络和整合输入信息并传出信息的作用，在维持大脑的正常功能中起到关键作用[19]。神经元的生长和分化对大脑的发育均起到重要作用。神经元的发育质量与脑功能的发展密切相关。麦角甾醇在促进脑神经元的生长和分化方面具有重要作用，主要是通过参与神经元内的信号传导过程来促进脑神经元的生长和分化，从而增强脑组织的结构和功能[20]。

## 5.2. 抗氧化和抗炎作用

脑组织是一个氧耗较强的器官，在受到氧化应激反应和炎症反应时易出现脑损伤情况，尤其是在缺血性脑卒中、阿尔茨海默症、认知功能障碍等疾病方面。麦角甾醇在减轻氧化应激反应和炎症反应方面起到关键作用，可以通过清除氧自由基，减少氧化应激反应对脑组织的损伤，它还可以抑制炎症反应，减轻炎症对脑组织的损害[21]。

## 5.3. 促进血管内皮细胞的生长和修复作用

脑血管内皮细胞在创伤性脑损伤、缺血性脑卒中等疾病中起到关键作用，其损伤可能引起脑水肿、血-脑屏障破坏，促进神经元损伤和死亡，严重时甚至会导致脑梗死[22]。高血糖症、高血压、高脂血症、缺血再灌注损伤、炎症反应均可导致脑血管内皮细胞损伤。保护脑血管内皮细胞健康是预防相关疾病的重要措施。麦角甾醇还可以促进脑血管内皮细胞的生长和修复，减轻血-脑屏障损伤，减轻脑水肿，同时可以维持脑组织的血液供应，改善脑组织的血液循环，为脑组织提供充足的氧气和营养物质。

## 6. 结论

综上所述，麦角甾醇在脑保护方面发挥着重要的作用。通过促进神经元的生长和分化、抗氧化和抗炎作用以及促进血管内皮细胞的生长和修复，麦角甾醇有助于维护大脑的健康和稳定。因此，合理摄入麦角甾醇或其富含的食物，如酵母、蘑菇等，对于维护大脑功能和预防神经系统疾病具有一定的意义。

## 参考文献

- [1] 金凌云, 陈言枫, 洪丽玲, 等. 灵芝提取物 3 种中性三萜及麦角甾醇的定量分析[J]. 药物评价研究, 2023, 46(11): 2380-2386.
- [2] Merdivan, S. and Lindequist, U. (2017) Ergosterol Peroxide: A Mushroom-Derived Compound with Promising Biological Activities—A Review. *International Journal of Medicinal Mushrooms*, **19**, 93-105. <https://doi.org/10.1615/IntJMedMushrooms.v19.i2.10>
- [3] Solanko, L.M., Sullivan, D.P., Sere, Y.Y., et al. (2018) Ergosterol Is Mainly Located in the Cytoplasmic Leaflet of the Yeast Plasma Membrane. *Traffic*, **19**, 198-214. <https://doi.org/10.1111/tra.12545>
- [4] Kishimoto, T., Mioka, T., Itoh, E., et al. (2021) Phospholipid Flippases and Sfk1 Are Essential for the Retention of Ergosterol in the Plasma Membrane. *Molecular Biology of the Cell*, **32**, 1374-1392. <https://doi.org/10.1091/mbc.E20-11-0699>
- [5] Shafī, MT., Bamra, T., Das, S., et al. (2021) Mevalonate Kinase of Leishmania Donovanii Protects Parasite AGAINST Oxidative Stress by Modulating Ergosterol Biosynthesis. *Microbiological Research*, **251**, Article ID: 126837. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2021.126837>
- [6] Sun, P., Li, W., Guo, J., et al. (2023) Ergosterol Isolated from Antrodia Camphorata Suppresses LPS-Induced Neuroinflammatory Responses in Microglia Cells and ICR Mice. *Molecules*, **28**, Article 2406. <https://doi.org/10.3390/molecules28052406>
- [7] Zhao, M., Wang, B., Zhang, C., et al. (2021) the DJ1-Nrf2-STING Axis Mediates the Neuroprotective Effects of Withaferin a in Parkinson's Disease. *Cell Death & Differentiation*, **28**, 2517-2535. <https://doi.org/10.1038/s41418-021-00767-2>
- [8] Sillapachaiyaporn, C., Mongkolpobsin, K., Chuchawankul, S., et al. (2022) Neuroprotective Effects of Ergosterol against TNF- $\alpha$ -Induced HT-22 Hippocampal Cell Injury. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **154**, Article ID: 113596. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113596>
- [9] Sillapachaiyaporn, C., Wongwan, C., Mongkolpobsin, K., et al. (2024) Ergosterol Promotes Neurite Outgrowth, Inhibits Amyloid-Beta Synthesis, and Extends Longevity: *In Vitro* Neuroblastoma and *In Vivo* Caenorhabditis Elegans Evidence. *Life Sciences*, **345**, Article ID: 122606. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.122606>
- [10] Tong, S., Yuan, M., Liu, Y., et al. (2021) Ergosterol-Targeting Fusion Antifungal Peptide Significantly Increases the Verticillium Wilt Resistance of Cotton. *Plant Biotechnology Journal*, **19**, 926-936. <https://doi.org/10.1111/pbi.13517>
- [11] Siapkarakas, P.D. and Solum, E.J. (2022) Ergosterol Analogs as Inhibitors of Cyclin Dependent Kinase 8. *Steroids*, **178**,

Article ID: 108965. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2022.108965>

- [12] Liu, J.F., Xia, J.J., Nie, K.L., *et al.* (2019) Outline of the Biosynthesis and Regulation of Ergosterol in Yeast. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, **35**, Article No. 98. <https://doi.org/10.1007/s11274-019-2673-2>
- [13] Fioranelli, M., Roccia, M.G., Flavin, D., *et al.* (2021) Regulation of Inflammatory Reaction in Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 5277. <https://doi.org/10.3390/ijms22105277>
- [14] Xu, J., Lin, C., Wang, T., *et al.* (2018) Ergosterol Attenuates LPS-Induced Myocardial Injury by Modulating Oxidative Stress and Apoptosis in Rats. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **48**, 583-592. <https://doi.org/10.1159/000491887>
- [15] Kobori, M., Yoshida, M., Ohnishi-Kameyama, M., *et al.* (2007) Ergosterol Peroxide from an Edible Mushroom Suppresses Inflammatory Responses in RAW264.7 Macrophages and Growth of HT29 Colon Adenocarcinoma Cells. *British Journal of Pharmacology*, **150**, 209-219. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706972>
- [16] 左园园, 任佳丽, 李忠海. 食用菌中甾醇物质抗炎活性研究概述[J]. 食品与机械, 2018, 34(1): 167-172.
- [17] Kuwabara, N., Sato, S. and Nakagawa, S. (2023) Effects of Long-Term High-Ergosterol Intake on the Cholesterol and Vitamin D Biosynthetic Pathways of Rats Fed a High-Fat and High-Sucrose Diet. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **46**, 1683-1691. <https://doi.org/10.1248/bpb.b23-00348>
- [18] Kuo, Y.C., Weng, S.C., Chou, C.J., *et al.* (2003) Activation and Proliferation Signals in Primary Human T Lymphocytes Inhibited by Ergosterol Peroxide Isolated from *Cordyceps Cicadae*. *British Journal of Pharmacology*, **140**, 895-906. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705500>
- [19] Lovinger, D.M. (2008) Communication Networks in the Brain: Neurons, Receptors, Neurotransmitters, and Alcohol. *Alcohol Research & Health*, **31**, 196-214.
- [20] Wu, H.C., Chen, Y.F., Cheng, M.J., *et al.* (2021) Different Types of Components Obtained from *Monascus Purpureus* with Neuroprotective and Anti-Inflammatory Potentials. *Food & Function*, **12**, 8694-8703. <https://doi.org/10.1039/D1FO01711J>
- [21] Tang, J.Y., Cheng, Y.B., Chuang, Y.T., *et al.* (2022) Oxidative Stress and AKT-Associated Angiogenesis in a Zebrafish Model and Its Potential Application for Withanolides. *Cells*, **11**, Article 961 <https://doi.org/10.3390/cells11060961>
- [22] Winkler, E.A., Kim, C.N., Ross, J.M., *et al.* (2022) A Single-Cell Atlas of the Normal and Malformed Human Brain Vasculature. *Science*, **375**, eabi7377. <https://doi.org/10.1126/science.abi7377>