

芝麻木酚素对脑健康的保护作用研究进展

王欣宇¹, 王 萱¹, 张馨元¹, 张泽远¹, 郭彦希¹, 于修焯¹,
刘学波¹, 刘志刚^{1,2}, 原 田^{2,3*}

(¹西北农林科技大学食品科学与工程学院 陕西杨凌 712100

²西北农林科技大学深圳研究院 广东深圳 518000

³西北农林科技大学化学与药学院 陕西杨凌 712100)

摘要 近年来,全球性人口老龄化程度持续加深,脑健康问题越来越受到人们的关注。以阿尔兹海默症等神经退行性疾病为代表的衰老相关疾病,给我国乃至全球范围居民的脑健康造成极大的威胁。芝麻木酚素是我国重要油料作物芝麻中主要的活性物质,被证明具有多种生物活性和营养功效。这类物质对脑健康的保护作用在近年受到较多的关注。本文综述芝麻素、芝麻酚、芝麻林素、松脂醇和芝麻林素酚等芝麻木酚素干预并调控神经退行性疾病、中风、抑郁、焦虑和代谢相关脑健康问题及认知障碍的研究进展,旨在为芝麻木酚素饮食干预脑健康提供一定的理论依据。

关键词 芝麻木酚素; 脑健康; 神经退行性疾病; 中风; 抑郁症

文章编号 1009-7848(2023)10-0364-15 **DOI:** 10.16429/j.1009-7848.2023.10.036

近年来,由于全球性人口老龄化程度持续加深,人们生活水平的提高,以及科学技术的完善,脑健康越来越受到人们的关注^[1-2]。而包含一系列如痴呆和中风等临床结果的脑健康受损,极大地增加了公共卫生负担并影响到个体的正常生活^[3]。作为脑病患者最多的国家,中国目前约有五分之一的人口患有慢性神经退行性疾病或神经精神疾病^[4]。此外,中国每年有超过 200 万中风新增病例^[5]。在年轻人口中,有超过 20% 的中国大学生受到抑郁症的困扰,且这一比例在过去 10 年中一直在增长^[6]。另外,有调查发现,新冠肺炎的爆发和持续在客观上增加了中国人口的抑郁和焦虑率^[7]。除此之外,代谢紊乱相关疾病,如糖尿病和肥胖也可通过诱发胰岛素抵抗等方式引起认知缺陷,并且相关疾病的发病率预计将越来越高^[8-9]。这些不良的脑健康问题和大脑认知障碍造成了较大占比的疾病负担。寻求维持和改善脑健康的方式有其重要的现实意义。无论是特殊的膳食模式,还是特定营养物质的补充,都被证明与大脑结构和功能的

维护以及认知衰退的减缓有关^[10-12]。通过膳食干预维持和改善脑健康具有可行性。

芝麻(*Sesamum indicum* L.)被认为是一种具有促进健康作用的食材^[13]。作为一种古老而又被广泛种植的油料作物,芝麻富含油脂、蛋白质、不饱和脂肪酸、维生素、矿物质和叶酸^[14]。其中芝麻木酚素(Sesame lignan)作为芝麻中的主要活性物质,受到研究人员的关注。其主要包括芝麻素(Sesamin)、芝麻素酚(Sesaminol)、芝麻林素(Sesamolol)、芝麻林素酚(Sesamololol)、芝麻酚(Sesamol)、松脂醇(Pinoresinol)、落叶松脂醇(Lariciresinol)、罗汉松脂醇(Matairesinol)、胡椒醇(Piperitol)、细辛脂素(Episesamin)和沙明(Samin)。依据是否被糖基化,可将芝麻木酚素分为游离性苷元和木酚素糖苷两大部分^[15]。同时,依据其来源,可分为天然芝麻木酚素和加工转化芝麻木酚素^[16]。图 1 显示部分芝麻木酚素的化学结构。多项研究表明,芝麻木酚素具有抗氧化、抗炎、抗癌、神经保护、心血管保护、抗衰老等活性和作用^[17-19]。基于此,芝麻木酚素作为一类营养因子而受到广泛的关注,其对脑健康的维持和改善作用也在近年来取得许多重要进展和突破,然而相关综述性文献仍较缺乏。本文综述近年有关典型芝麻木酚素对脑健康的保护作用研究进展。

收稿日期: 2022-10-13

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(82103842);
广东省基础与应用基础研究基金(2021A1515110813)

第一作者: 王欣宇,男,本科生

通信作者: 原田 E-mail: tian.yuan@nwsuaf.edu.cn

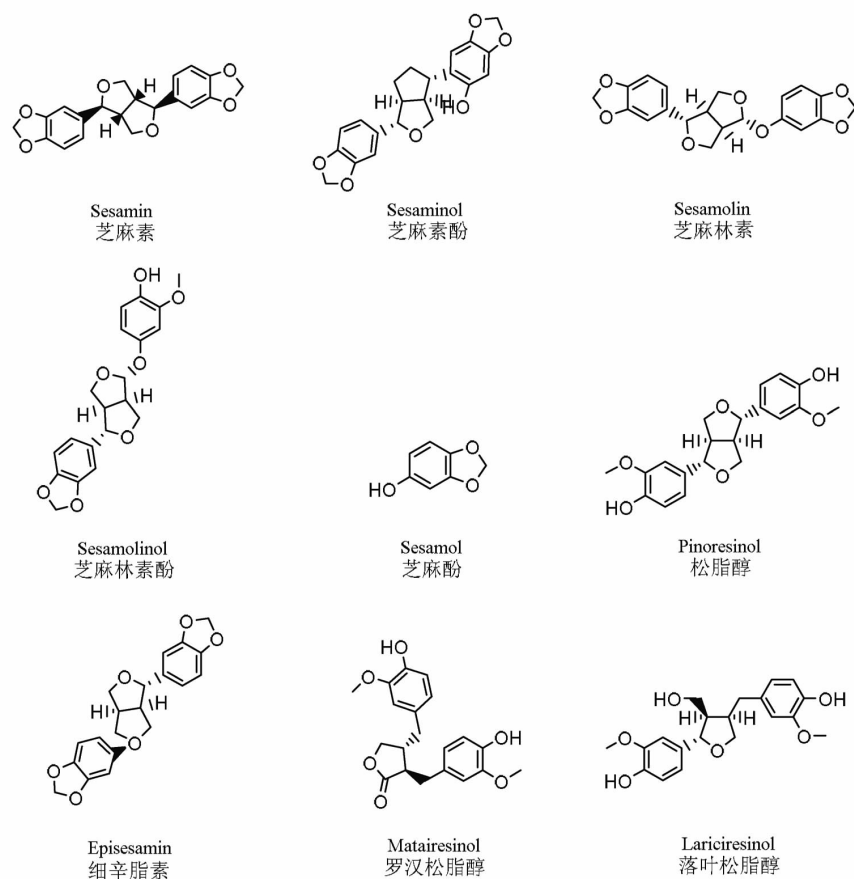


图 1 芝麻木酚素的化学结构

Fig.1 Chemical structures of sesame lignans

1 芝麻木酚素对神经退行性疾病预防和改善作用

神经退行性疾病,主要包括帕金森症(Parkinson's disease, PD)、阿尔兹海默症(Alzheimer's disease, AD)、肌萎缩性侧索硬化症(Amyotrophic lateralizing sclerosis, ALS)和亨廷顿症(Huntington's disease, HD),对患者的脑健康造成极大的危害,导致诸如神经系统紊乱和认知功能丧失等一系列症状。据世界卫生组织预测,目前有超过10亿的人口受到神经退行性疾病的影响,到2040年神经退行性疾病将会取代癌症,成为第二大致死疾病^[20]。近年来,膳食补充芝麻木酚素对神经退行性疾病的预防和改善作用受到学界的关注,其背后的分子营养学机理得到较为深入的阐述(表1)。

1.1 芝麻素

在多种神经退行性疾病的动物模型以及相关

细胞试验中,芝麻素表现出对这类疾病良好的预防、改善和保护作用。其中对大脑中氧化应激的缓解和对小神经胶质细胞反应的抑制是芝麻素发挥作用的主要机理。此外,芝麻素还可以通过抑制 $A\beta$ 的积累和促进神经发生等途径来缓解以PD和AD为代表的退行性疾病及其诱发的脑健康问题。

氧化应激和活性氧的累积被认为与几种慢性神经退行性疾病的发展有关^[21-22]。研究人员发现芝麻素预处理后的PD大鼠在窄束实验中的运动失衡状况得到明显改善。该组大鼠纹状体中氧化应激水平的标志物含量明显降低,黑质神经元凋亡以及多巴胺能神经元损伤都被抑制^[23]。此外,Le和Inoue^[24]通过在成年果蝇的饲料中补充芝麻素,确定芝麻素可以通过激活Nrf2/cnc依赖的转录来缓解大脑中几种类型神经元的活性氧积累。这些研究提示芝麻素可以作为一种潜在的膳食补充剂,通过缓解氧化应激积累来抑制相关神经退行性变

的发展,对脑健康起到保护作用。

小神经胶质细胞是中枢神经系统的常驻巨噬细胞,在调节记忆的强度和质量时发挥重要作用^[25]。当脑部受到损伤、感染或发生神经炎症时,小神经胶质细胞被激活,释放因子参与神经退行性变的过程,对学习和记忆缺陷类疾病的发展有重要影响^[26]。本研究团队证实,饮食中芝麻素的长期补充可以显著改善AD模型小鼠的认知障碍^[27]。在此过程中,小神经胶质标志物IBA-1表达明显减少,脑内神经炎症得到显著抑制。除此之外,芝麻素还通过激活AKT-PI3K信号通路,上调IDE基因和蛋白表达来降低A β 的积累,从而达到神经保护的作用。Udomruk团队^[28]的研究表明,芝麻素对小神经胶质细胞活化诱导的PC12细胞死亡有直接的改善作用。其中芝麻素通过抑制JNK和NF- κ B通路磷酸化,显著降低小神经胶质细胞激活和神经炎症有关的免疫受体TLR4表达,从而抑制BV2小神经胶质细胞的激活。这一通路也在最近的研究中得到证实和发展^[29]。有报道称在神经生长因子不足的情况下,芝麻素能有效促进PC12神经元样细胞分化和恢复神经功能,从而缓解神经退行性疾病^[30]。这些结果都表明芝麻素有望为炎症性神经退行性病治疗提供方案。

1.2 芝麻酚

芝麻酚的饮食干预在多种神经退行性疾病的动物模型,包括转基因模型、生化诱导模型、自然衰老模型中表现出值得关注的营养学功效。其中值得注意的是,芝麻酚被证实可通过调控“微生物-肠道-脑轴”以及恢复紊乱的胆碱系统来发挥其脑健康保护作用。

有研究提示饮食芝麻酚补充对HD和PD的预防和缓解作用。在硝基丙酸(3-NP)诱导的小鼠HD模型中,Kumar等^[31]证实在大鼠暴露于3-NP前1h对其进行芝麻酚预处理,可显著改善HD相关的体重下降和运动能力失调。其中芝麻酚预处理组模型鼠脑组织的氧化损伤得到缓解。口服芝麻酚还对PD样动物模型具有脑健康保护作用。经口服摄入的芝麻酚和橙皮素可通过调节PD保护蛋白表达,抑制神经元凋亡和恢复受损神经元以及肌肉细胞形态,从而发挥神经保护和改善肌肉损伤,进而缓解该模型大鼠的运动协调性

损伤^[32]。

近年来芝麻酚对AD的脑健康保护效果在多项工作中得到证明。本研究团队利用转基因AD小鼠证明膳食补充芝麻酚对AD小鼠的神经保护作用^[33]。一方面芝麻酚饮食改善了神经元及突触损伤,减少A β 积累,并抑制AD小鼠大脑中的神经炎症反应以及下调AD小鼠脑中小神经胶质细胞的过度活化和TNF- α 和IL-1 β 的过度表达;另一方面,芝麻酚通过调控“微生物-肠道-大脑轴”来发挥其相关作用,其中饮食中的芝麻酚补充重塑了肠道微生物群,保护了肠道屏障的完整性并防止LPS泄漏到血清中引发机体炎症反应,提高了AD小鼠中SCFAs的物质的量浓度,并且其水平表现出与小鼠认知功能改善的较强相关性。链脲佐菌素诱发的脑内脑室认知障碍已被广泛应用于AD的研究,该模型的特征是记忆减退,脑葡萄糖和能量代谢的进行性恶化,以及系统性氧化应激的发生^[34]。有研究表明,芝麻酚可通过调节氮信号和氧化炎症级联反应,有效预防脑室内链脲佐菌素诱导的认知缺陷^[35]。此外,固体脂质纳米粒装载的芝麻酚也被证实可以剂量依赖地改善该模型小鼠的认知障碍^[36]。有研究表明,芝麻酚可以通过改善神经功能损伤,降低炎症细胞因子,平衡细胞氧化还原状态和保护线粒体功能缓解全身氧化应激诱导的认知缺陷^[37]。因此,芝麻酚补充或可作为一种氧化应激的调控手段,对神经退行性疾病的预防和辅助治疗起到积极作用。铝是一种强神经毒性的金属,被认为与神经退行性疾病的发病机制有关^[38]。经铝处理的动物会出现类似AD的症状,如A β 水平升高,线粒体功能障碍和磷酸化Tau蛋白的产生^[39-40]。该模型常被用于AD和其他神经退行性疾病相关的研究。有研究提示芝麻酚对由AlCl₃诱导的海马和额叶皮质认知功能障碍具有神经保护作用,其中芝麻酚干预逆转了胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白含量的升高,提高了高密度脂蛋白水平,纠正了AlCl₃对乙酰胆碱酯酶活性的影响^[41]。此外,Abou-Zeid等^[42]分析了芝麻酚补充对铝神经毒性的缓解作用,他们发现芝麻酚通过发挥其抗氧化、抗凋亡以及抗炎的活性来达到其神经保护作用。在这些以AD为核心关注点的研究中,芝麻酚的饮食干预表现出良好的营

养学功效,为饮食干预辅助改善 AD 患者的脑健康提供了一定依据。

神经炎症和衰老被认为是神经退行性疾病发病的重要因素^[21,43]。脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)处理常被用来构建神经炎症动物模型。LPS 可通过作用于其受体,激活各种细胞内分子,从而改变过多炎症介质的表达,进而启动或促进神经退行性过程的发展^[44]。本研究团队开展了大量关于芝麻酚对于神经炎症改善作用的研究。前期研究分析了芝麻酚对 LPS 诱导的小鼠认知缺陷模型的神经保护作用。其研究表明,芝麻酚通过阻止大脑中淀粉状蛋白的形成,抑制神经胶质细胞过度激活,以缓解小鼠系统性炎症诱导的淀粉样病变和认知缺陷^[45]。此后的研究通过对老龄鼠进行长达 12 周的芝麻酚饮食干预发现,芝麻酚可通过多条通路显著改善衰老相关的认知障碍。这些通路包括:1)抑制丙二醛(MDA)的产生和增加抗氧化酶来降低衰老诱导的氧化应激;2)改善衰老所致海马神经元损伤和突触功能障碍;3)抑制小神经胶质细胞过度激活和炎症细胞因子的表达,以显著降低衰老诱导的神经炎症;4)降低 $A\beta_{1-42}$ 的积累;5)保护肠道屏障的完整性,减少 LPS 的释放^[46]。综上,通过膳食补充芝麻酚来应对衰老相关的疾病,如对多种神经退行性疾病具有可行性。

1.3 松脂醇

松脂醇被证实具有改善神经退行性疾病相关病症的潜在营养学功效。松脂醇可通过缓解海马体损伤和脑内胆碱系统紊乱,改善痴呆模型小鼠认知障碍^[47]。海马体 LTP 已被证实与学习和记忆密切相关^[5]。松脂醇则可通过由苏氨酸激酶激活介导的钙透性 AMPA 受体来增强海马体长期电位,改善 LTP 缺陷。此外,乙酰胆碱作为一种主要的神经递质,在学习和记忆中发挥了重要作用^[48]。松脂醇可以通过抑制乙酰胆碱酯酶的活性,促进钙离子内流进入神经元 2a 细胞,提高乙酰胆碱在大脑中的水平,从而达到提高学习与记忆功能的作用^[47]。此外,还有体外研究证实富含松脂醇的橄榄油提取物具有抗氧化活性以及神经保护和营养作用^[49]。虽然这些证据提示松脂醇保护脑健康的潜力,但是相关研究仍比较缺乏,其营养学功效还需在更多的脑健康缺陷模型中进行验证和发掘。

1.4 芝麻素酚

芝麻素酚干预在神经退行性疾病典型模型中体现出良好的功效。其主要作用机制与缓解氧化应激,减少大脑 $A\beta$ 积累和抑制细胞凋亡有关。Katayama 等^[50]在体外研究中初步证实芝麻素酚对 $A\beta$ 齐聚和纤维形成有显著抑制作用。进一步对 AD 动物模型进行芝麻素酚饮食干预发现,干预组动物血清中 8-羟基脱氧鸟苷的水平下调,大脑中 $A\beta$ 积累减少、蛋白酶 ADAM10 的表达增加^[50]。此外,芝麻素酚补充对 PD 也有一定的缓解效果。研究发现添加芝麻素酚会抑制细胞内氧化应激标志物的增加,并增强 Nrf2 的表达和提高醌氧化还原酶活性;另一方面,PD 动物模型实验表明,在饮食中添加芝麻素酚可促使 PD 小鼠运动功能和肠道运动的恢复,减少结肠黏膜的缩短和损伤,增加黑质 α -synuclein 的表达^[51]。综上所述,芝麻素酚或可作为一种膳食补充剂,用于包括 AD、PD 在内的神经退行性疾病的预防和缓解。其营养学功效背后的分子机理仍需更深入的研究。

1.5 其它芝麻木酚素

一些研究也提示其它芝麻木酚素对神经退行性疾病的营养干预的潜力。有研究人员利用秀丽隐杆线虫模型,发现多种芝麻木脂素对 $A\beta$ 毒性具有抑制作用;其中芝麻林素可以通过抑制 $A\beta$ 聚集,显著降低 $A\beta$ 毒性^[52]。过去有研究发现,芝麻素和芝麻林素能够保护小鼠 BV-2 小神经胶质细胞免受缺氧诱导的细胞死亡,从而避免脑部神经细胞因缺氧而受到损伤^[53]。先前已提到小神经胶质细胞对神经退行性病变的作用,将芝麻素和芝麻林素联合使用,或可通过作用于该通路达到对大脑退行性病变的缓解效果。Shimoyoshi 等^[54]研究表明细辛脂素的初级代谢产物可减少大脑中因氧化应激而产生的活性碳基类物质。而这类物质被认为与衰老相关的认知衰退有关。因此细辛脂素的初级代谢物可通过缓解氧化应激以改善脑健康缺陷。已有多项研究表明,辐射是引发神经退行性疾病的重要因素^[55]。芝麻油已被证明可以减缓几种由辐射诱导的神经退行性疾病的行进过程^[56]。综上所述,其它芝麻木酚素,如细辛脂素和芝麻林素干预缓解神经退行性疾病相关病症的营养学功效也值得关注。然而,这些芝麻木酚素的干预效果还

表1 芝麻木酚素防治神经退行性疾病的动物实验证据

Table 1 Animal experimental evidence of sesame lignans against neurodegenerative diseases

芝麻木酚类型	动物模型	干预方式	行为学研究实验	生理功效	参考文献
芝麻素	PD 单侧纹状体 6-羟多巴胺模型	注射 10 或 20 mg/kg/d 1 周	高架窄梁测试	↓ α -synuclein 表达 ↓ MDA 和氧化应激水平 ↓ 黑质神经元凋亡和星形胶质变性 ↓ 胶质纤维酸性蛋白免疫反应 ↓ 氧化应激	[23]
芝麻素	羽化后 2 d 内收 集的 ARE-GFP 果蝇	饲料中添加 2 mg/mL 1 周	-	↓ 氧化应激	[24]
芝麻酚	3-NP (真菌毒 素) 处理大鼠模 型	口服 5, 10, 20 mg/kg 14 d	运动能力测试 握力测试	↓ MDA、亚硝酸盐水平 ↑ 运动能力和体重 ↑ SOD 水平, 过氧化氢酶活性 ↑ 线粒体酶复合物活性	[31]
芝麻酚	鱼藤酮诱导的 PD 样大鼠模型	口服 15 mg/kg 10 d	孔板测试 楼梯测试 旋转测试	↓ 纹状体和黑质泛激素水平 ↓ caspase9 和 caspase3 水平 ↓ 脑区的 Hsp60 和 TH 水平 ↓ 肌肉的细胞死亡和变性 ↓ 肌肉区泛激素和 caspase3 的表达 ↓ 神经元细胞死亡 ↓ 氧化和线粒体损伤	[32]
芝麻酚	APPswe / PS1dE9 转基因小鼠和野 生型小鼠	饲料中添加 0.075% (质量分 数) 8 周	莫里斯水迷宫 测试 旷场实验 新物体识别测 试	↑ 纹状体和黑质的帕氏免疫阳性染色数量 ↓ 大脑中 APP 和 β 分泌酶 (Bace1) 的 mRNA 表达 ↓ 大脑中 Iba-1 的过表达 ↓ TNF- α 和 IL-1 β 的表达 ↓ A β 积累 ↓ 皮质和海马 CA1 区域的斑块沉积 ↓ 小胶质细胞的过度活化 ↓ 肝螺杆菌、梭状芽孢杆菌和芽孢杆菌 科的相对丰度 ↓ 结肠组织损伤 ↓ LPS 的异常增加 ↑ 李克氏菌科和双歧杆菌的相对丰度 ↑ 突触超微结构 ↑ 肠道屏障的完整性 ↑ 醋酸盐、丙酸盐、异丁酸盐、丁酸盐和 戊酸盐	[33]
芝麻酚	链脲佐菌素诱发 的认知障碍大鼠 模型	灌胃 4, 8 mg/kg 21 d	莫里斯水迷宫 测试 记忆巩固测试 高架十字迷宫 测试 封闭场活动	↓ 脑内 MDA 水平 ↓ 大脑中亚硝酸盐水平和血清中 TNF- α 水平 ↓ 大脑乙酰胆碱酯酶活性 ↓ 大脑中过氧化氢酶、超氧化物歧化酶活性 ↓ 保留转移潜伏期 ↑ 学习表现 重塑肠道菌群	[35]

(续表 1)

芝麻木酚类型	动物模型	干预方式	行为学研究实验	生理功效	参考文献
芝麻酚	链脲佐菌素诱发的认知障碍大鼠模型	口服 4,8,16 mg/kg 21 d	莫里斯水迷宫 记忆巩固测试 高架十字迷宫测试 封闭场活动	↓大鼠大脑中的 MDA 水平 ↓血清中的 TNF- α 水平 ↓大脑胆碱酯酶活性 ↓大脑中过氧化氢酶、超氧化物歧化酶和还原性谷胱甘肽的酶活性 ↓大脑中亚硝酸盐水平的升高 ↑学习能力	[36]
芝麻酚	D-半乳糖处理的小鼠	饮用水中添加 100 mg/kg/d	Y 迷宫测试	↓在水迷宫中的逃逸时间、距离 ↓GSH 的活性 ↓MDA 含量 ↓MPO、MDA、TNF- α 和 IL-1 β 浓度 ↓皮质和海马体神经元的退化 ↓丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST) 和 γ -谷氨酰转氨酶 (γ -GT) ↓由氧化应激诱导的小鼠的记忆损伤 ↑BDNF 水平 ↑NQO1 和 HO-1 的表达水平 ↑Nrf2 在细胞核中的表达 ↑HO-1 和 NQO1 抗氧化酶的表达 ↑CAT 活性和血清中的 GSH 水平	[37]
芝麻酚	氯化铝处理的大鼠	口服 10,20 mg/kg 60 d	莫里斯水迷宫测试	↓MDA 水平 ↓总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白水平 ↓额叶皮质和海马体中亚硝酸盐水平的升高 ↓海马体中肿瘤坏死因子 TNF- α 水平的升高 ↓乙酰胆碱酯酶活性的下降 ↑过氧化氢酶和 GSH 水平 ↑高密度脂蛋白水平的增加 ↑认知能力	[41]
芝麻酚	氧化铝纳米粒子处理的大鼠	灌胃 100 mg/kg/d 28 d	-	↓脑 GST 基因的表达 ↓脑 8-OHdG 浓度的升高 ↓血清中 IL-1 β 和 IL-6 水平的升高 ↓脑 AChE 的活性提高 ↓TNF- α 基因、caspase-3 基因的表达	[42]
芝麻酚	LPS 处理的小鼠	饮用水中添加 0.05% (质量分数) 7 周	Y 迷宫测试 莫里斯水迷宫测试	↓在水迷宫中的逃逸时间和距离 ↓A β 在小鼠大脑皮质和海马体中的积累 ↓AChE 活性 ↓IBA-1 和 GFAP 蛋白表达的升高 ↓MMP1、MMP3 和 MMP9 的 mRNA 的表达 ↓IL-1、TNF- α 和 IL-6 的 mRNA 表达增加 ↓小胶质细胞中的 iNOS 和 COX-2 的 mRNA 表达 ↓APP 和 BACE1 蛋白的表达 ↓JNK、p38 和 ERK 的激活 ↑NT3mRNA 表达 ↑Ach 水平和 ChAT 活性 ↑胆碱能系统正常化	[45]

(续表 1)

芝麻木酚类型	动物模型	干预方式	行为学研究实验	生理功效	参考文献
芝麻酚	CD-1 雄性小鼠 (2 月和 12 月龄)	膳食补充剂 0.1% (质量分数) 12 周	Y 迷宫测试 莫里斯水迷宫测试	↓ 在水迷宫中的逃逸时间 ↓ MDA 水平 ↓ κ B/NF- κ B 表达 ↓ 血清和海马中的 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 水平 ↓ APP 和 BACE1 的过表达 ↓ 血清中 LPS 含量的增加 ↓ 由衰老引起的记忆丧失,减轻认知功能障碍 ↓ 炎症反应 ↑ PSD-95 的表达水平 ↑ 海马体中的 BDNF 水平 ↑ 血清和海马体中的 SOD 抗氧化酶活性	[46]
松脂醇	记忆障碍痴呆模型	口服 5,10,25 mg/kg 行为学实验 前 1 h	被动回避实验	↓ AChE 活性 ↑ 海马长时程增强	[47]
芝麻素酚	衰老加速倾向小鼠 (SAMP8)	饮食中添加 0.05% (质量分数) 16 周	莫里斯水迷宫测试	↓ A β 齐聚和纤维形成 ↓ 血清 8-羟基脱氧鸟苷 ↑ ADAM10 基因蛋白表达	[50]
芝麻素酚	鱼藤酮诱导的体内 PD 模型	饮食中添加 0.0008% 或 0.008% (质量分数) 3 d	转杆主试验	↓ α -synuclein 表达 ↓ 结肠黏膜的缩短和损伤	[51]
芝麻素和细辛脂素	雄性加速衰老小鼠 (SAMP10)	饮食中添加 0.02% 或 0.05% (质量分数) 2 个月或 10 个月	被动回避任务 自动强迫游泳测试	↓ 与年龄相关的 RCs 增加	[54]

需在更多的动物模型乃至队列实验中进行验证。

2 芝麻木酚素对中风的保护和缓解效果

除了神经退行性疾病,中风引起的各种临床症状也给患者的脑健康带来巨大危害。中风是一种急性脑血管疾病,包括缺血性中风和出血性中风。其主要常见症状有头痛,意识障碍,偏瘫等神经功能障碍;严重卒中可造成永久性神经损伤,并引起严重的并发症,甚至导致死亡^[57]。调查显示,中风已成为全球第二大死亡原因和第三大残疾原因^[58]。许多临床报告表明,中风会导致神经元

细胞死亡,并引发以胶质细胞激活、外周免疫细胞募集等为特征的二次免疫反应^[59],从而在受伤的大脑区域引发局部脑炎症,进而加重继发性脑损伤^[60]。在中风研究中,啮齿类动物的大脑中动脉闭塞(MCAO)模型被广泛应用,为研究中风的病理生理学和实验环境中测试新的神经保护、神经再生或抗炎药物提供了良好的平台^[61]。另外,心肌缺血再灌注(I/R)模型也常用于中风研究。缺血再灌注的破坏性影响由急性复氧后的活性氧和氮物质所致,可直接导致组织损伤并引发炎症、细胞死亡等一系列不良反应,最终导致靶器官功能衰竭^[62]。

利用这些模型,许多研究人员评价了以芝麻素和芝麻酚为代表的芝麻木酚素对中风缓解与预防效果,探究其营养学功效背后的分子机理。这些研究为通过芝麻木酚素饮食干预改善由中风引起的脑健康缺陷提供了一定的理论依据。

2.1 芝麻素

芝麻素作为一种有效的抗炎症和抗氧化剂,可通过调节活性氧自由基的产生和抑制系统性炎症的恶化达到对局部缺血细胞的保护作用。Lindsey 等^[63]通过将成年雄性 Wistar 大鼠大脑中动脉闭塞 2 h,再灌注 22 h,构建 MCAO 模型,并在缺血开始前 30 min 和再灌注后 12 h 对模型大鼠给予 2 次口服芝麻素补充(30mg/kg),探究芝麻素补充对中风的预防和缓解作用。结果表明:补充芝麻素减少了 MCAO 大鼠行为方面的神经缺陷,并指出这与大脑不同区域的脂过氧化缓解,抗氧化酶水平的维持,和超氧自由基生成及其下游反应(MAPK/ERK 和 P38 激活)的抑制有关。值得一提的是,有研究人员利用小鼠的 MCAO 模型得到与 Lindsey 等^[63]相似的结论。更进一步地,他们指出芝麻素治疗可以激活包括炎症反应在内的多条通路来减少小鼠 MCAO 后的脑部梗死体积^[64]。此外,日本科学家对中风易感自发性高血压大鼠的研究发现,芝麻素和维生素 E 的长期摄入可以抑制血压升高、氧化应激和血栓形成倾向,或有助于预防高血压和中风^[65]。这些研究均提示芝麻素在中风预防和辅助治疗中的潜力。

2.2 芝麻酚

芝麻酚也显示出对中风缓解和预防作用。研究人员发现在大鼠 MCAO 后 5 d 内,及时补充芝麻素(8 mg/kg/d)可促进脑功能的改善,并指出补充芝麻酚可作为治疗缺血性中风治疗中的有效补充方案^[66]。Sharma 等^[67]利用 I/R 小鼠模型证实芝麻酚预处理可以显著缓解由 I/R 诱导的氧化应激,并且其效果与芝麻酚干预组模型鼠的脑梗面积减少成正相关。有研究表明,在 MCAO 发生 1 周前补充芝麻酚可以促进神经功能缺陷的改善,脑部抗氧化水平的升高,促炎性细胞因子水平的下调和细胞凋亡标志物水平的下降^[68]。此外 Hassanzadeh 等^[69]证实一种负载芝麻酚的纳米脂质载体具有抗缺血性中风的神经保护作用。这些研究

表明,饮食中芝麻酚的补充可作为一种潜在的中风治疗的辅助剂,改善患者的脑健康情况。

2.3 其它芝麻木酚素

除了芝麻素和芝麻酚,其它芝麻木酚素也被报道具有缓解中风相关脑健康危害的潜在效果。松脂醇可以显著降低 LPS 和三磷酸腺苷刺激的 BV2 小神经胶质细胞中 NO 和 TNF- α 的释放^[70],缓解氧化应激,从而防止微血管损伤^[71]。因此,该芝麻木酚素对中风的治疗也有潜在的效果,需要进一步的动物实验证据证明。此外,一种芝麻酚基酚酸衍生物可显著降低高血脂小鼠血浆中甘油三酯和总胆固醇水平,其主要机理与 PPAR- α 受体的激活相关。而高血脂被认为是引发中风和脑血管疾病的重要因素之一^[72],因此,该衍生物或可通过降低血脂来间接预防中风的发生。

3 芝麻木酚素对抑郁和焦虑的改善作用

抑郁症是一类重要的精神心理疾病,因高患病率、高致残性和高疾病负担等特征而成为困扰全球的严重脑健康问题。据世界卫生组织披露,全球有超过 3.5 亿人患有抑郁症^[73]。抑郁会加重海马、前额叶皮层等情绪调节关键脑区神经萎缩,导致突触功能下降,从而引发认知障碍^[74]。焦虑症,又称为焦虑性神经症,其全球患病率约为 2%~18%^[75]。焦虑症也对患者的脑健康造成一定危害。芝麻木酚素,主要是芝麻酚和芝麻素被证明对抑郁和焦虑具有营养学功效。多项研究表明,这些物质的膳食补充可以改善抑郁和焦虑带来的脑健康问题。慢性不可预测的轻度应激(Unpredictable chronic mild stress, UCMS)和足部电击(Electric foot shock, EF)常被用于抑郁和焦虑样的动物模型构建。其中前者可以引起类似于临床抑郁症的情况,并被广泛用于动物模型,用于模仿类似于抑郁的障碍^[76-77]。EF 会使受试动物的行为和神经化学发生变化,可反映人类的抑郁、焦虑和创伤后应激障碍^[78]。这两个模型在评价芝麻木酚素对于抑郁和焦虑的改善效果中被广泛应用。

3.1 芝麻素

芝麻素可通过多条通路,包括神经保护、“肠-脑轴”和神经信号传递调控来改善抑郁和焦虑样行为以及相关的脑健康问题。口服补充芝麻素已

被证明可以缓解由 UCMS 诱导的小鼠抑郁样行为、焦虑和记忆减退^[79]。本团队利用相似的模型和干预方式同样证实膳食芝麻素补充可以缓解 UCMS 引起的抑郁、厌恶、重复和焦虑样行为^[80]。值得一提的是,研究证明芝麻素一方面能够缓解压力引起的肠道屏障损伤,维持其完整性,从而降低循环 LPS 水平,并抑制神经炎症反应;另一方面,补充芝麻素还可以重构肠道微生物组成,提高拟杆菌目和 S24-7 的相对丰度。这些研究结果提示,芝麻素对压力引起的行为和心理障碍具有改善作用。此外,芝麻素对抑郁和焦虑的改善效果也在其它动物模型中得到证实。芝麻素可以通过调节多巴胺、去甲肾上腺素和 5-羟色胺水平、原癌基因表达和皮质酮水平来预防 EF 产生的应激性焦虑症^[74]。此外,这种芝麻木酚素还可通过干预天冬氨酸受体和多巴胺能神经元系统,改善慢性 EF 应激诱导的空间和习惯学习记忆缺陷^[81]。慢性炎症性疼痛小鼠具有持续性疼痛超敏反应和焦虑样行为;而 Guo 等^[82]证实芝麻素可通过干预小鼠杏仁核,在一定程度上降低由慢性疼痛引起的焦虑行为。以上研究表明芝麻素在改善焦虑相关的认知障碍上具有一定的潜力。

3.2 芝麻酚

芝麻酚的抗抑郁和焦虑效果也受到各地研究人员的密切关注。有研究发现长期服用芝麻酚可以:1)显著逆转 UCMS 诱导的小鼠不可预测行为,如不动期增加和蔗糖偏好降低;2)调节相关生化指标,如提高脂质过氧化和亚硝酸盐水平,提升谷胱甘肽水平和增强超氧化物歧化酶和过氧化氢酶活性;3)抵抗应激小鼠的炎症反应激增(表现为血清中的细胞炎症因子 TNF- α 水平下降)^[83]。本团队研究则证实口服补充芝麻酚(10 mg/kg/d)、芝麻粕提取物(600 mg/kg/d)对由 UCMS 诱导的小鼠抑郁样行为和记忆缺失的改善作用。前者被证实上述的膳食补充可以抑制氧化应激和改善抑郁小鼠大脑中的血清素水平;后者被确认与小鼠海马突触后密集区体积的增大以及突触后密度蛋白 95 表达的增强相关^[84]。印度研究人员先前也发现,芝麻酚和丁螺环酮(一种治疗焦虑症的药物)联合使用可增强小鼠对焦虑的抵抗作用^[85]。这些研究均提示芝麻酚作为一种膳食补剂对抑郁症和焦虑

症治疗的潜在活性。

4 芝麻木酚素对代谢紊乱相关脑健康问题的改善作用

除上文中提到的对 3 类典型的脑健康相关不良因素的作用外,芝麻木酚素在代谢紊乱相关的脑健康领域,包括糖尿病和肥胖,也表现出值得关注的效果。其中糖尿病及其并发症引起的血糖稳态的紊乱会导致暂时性或永久性认知异常,包括智力下降、语言障碍和记忆缺陷等^[86]。这些症状对患者的脑健康产生较大的危害。一些芝麻木酚素,主要是芝麻素,被证明对由糖尿病引起的认知障碍具有改善作用。其中,芝麻素能通过提高海马区超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶的活性,调节 MDA 的水平等途径,改善大鼠由糖尿病引起的空间认知能力的下降^[87]。行为测试结果显示,糖尿病被试动物出现焦虑和抑郁样行为,其运动和探索活动减少,被动回避学习和记忆受到损坏。同时组织学测试提示糖尿病大鼠具有神经炎症、神经营养支持的缺乏以及大脑皮层和海马神经元丢失的情况。而慢性芝麻素治疗(30 mg/kg/d,持续 8 周)改善了上述所有与糖尿病相关的行为、生化和组织学缺陷^[88]。这些结果提示芝麻素或可应用于糖尿病并发的脑健康问题的辅助治疗。

高糖高脂饮食(High fructose and fat diet, HFFD)可以诱发胰岛素抵抗和代谢综合症,导致一定的行为障碍和认知缺陷^[89-90]。团队研究发现,芝麻酚补充可以通过调剂线粒体的脂质代谢来缓解 HFFD 小鼠的肥胖和胰岛素抵抗^[91]。这暗示芝麻酚对 HFFD 诱导的认知障碍的潜在改善作用。进一步研究发现,芝麻酚可通过抑制胰岛素抵抗,稳定线粒体功能和细胞氧化还原状态,改善能量代谢调节信号,来缓解小鼠模型的认知缺陷^[92]。更进一步地,本团队研究表明芝麻酚可通过 ApoE 依赖的方式来改善高脂饮食小鼠的认知障碍,在此过程中,干预组动物大脑的突触超微结构得到改善,A β 积累受到抑制,肠道屏障损伤和全身炎症得到缓解。更进一步研究发现芝麻酚还重塑了肠道微生物组,提高了微生物代谢物短链脂肪酸的生成^[93]。这些证据表明,芝麻酚作为一种潜在的

营养补充剂,可缓解不健康饮食导致的脑健康受损。

5 总结和展望

综上所述,常见的芝麻木酚素在维持脑健康,改善认知缺陷,以及预防和缓解多种神经退行性疾病、中风、抑郁症、焦虑症和代谢紊乱相关疾病中均显示出良好的营养学功效。进一步地,其主要机制在于减少氧化损伤和应激,缓解局部和全身炎症,调控细胞凋亡,抑制神经小胶质细胞过度激活,调节神经信号传递,促进神经发生和功能恢复以及抑制脑中淀粉状蛋白产生等。间接来看,芝麻木酚素的膳食补充可通过肠道介导,包括“微生物-肠道-大脑轴”,改善肠道屏障的完整性和运动水平,减少结肠黏膜损伤,降低有害微生物代谢物进入血液和脑部等,以发挥其对脑健康的积极作用。

此外,芝麻木酚素还可以通过维持线粒体正常功能以及缓解胰岛素抵抗,从而调节能量代谢来发挥作用。然而,仅有少数研究注意到芝麻木酚素发挥作用的间接机制,如“微生物-肠-脑轴”;与此同时,肠道稳态的改变已被多次证明可通过“微生物-肠-脑轴”作用于情感、动机等认知功能,该通路被认为可为预防和治疗多种精神和认知相关疾病提供新的方法^[94-95]。基于此,发掘由芝麻木酚素引起并通过“微生物-肠-脑轴”介导的认知改善背后更多的分子机制或可成为未来该方向的研究着眼点。

此外,虽然已有大量的细胞试验和动物实验证明部分芝麻木酚素的各类活性,但是相关的临床研究以及人群中的前瞻性队列试验仍较缺乏。值得注意的是,大多数研究或缺乏对芝麻木酚素吸收的评估,或没有将对认知的影响与其代谢物的循环水平的变化联系起来,研究结果存在一定的局限性,同时这也限制了膳食补充芝麻木酚素的实际应用。由此,未来的研究一方面或可集中于芝麻木酚素的临床应用,在真实的病例中评估其具体治疗效果;另一方面,或应深挖这类物质在分子层面的作用机理,包括其药代动力学和其体内活性发挥的关系,系统地探索其神经保护作用的潜在机制和生物学效应。本文通过综述近年来常

见芝麻木酚素对脑健康的积极效应相关的研究报告,为今后此类物质的相关营养学研究提供一定的参考。同时为基于芝麻木酚素的保健功能性食品的开发提供一定的理论依据。

参 考 文 献

- [1] CHEN Y, DEMNITZ N, YAMAMOTO S, et al. Defining brain health: A concept analysis[J]. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 2022, 37(1): 1-13.
- [2] POO M M, DU J L, IP NANCY Y, et al. China brain project: Basic neuroscience, brain diseases, and brain-inspired computing[J]. *Neuron*, 2016, 92(3): 591-596.
- [3] GARDENER H, WRIGHT C B, RUNDEK T, et al. Brain health and shared risk factors for dementia and stroke[J]. *Nature Reviews Neurology*, 2015, 11(11): 651-657.
- [4] CHAN K Y, WANG W, WU J J, et al. Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990 - 2010: A systematic review and analysis [J]. *The Lancet*, 2013, 381(9882): 2016-2023.
- [5] WU S, WU B, LIU M, et al. Stroke in China: Advances and challenges in epidemiology, prevention, and management [J]. *The Lancet Neurology*, 2019, 18(4): 394-405.
- [6] GAO W J, PING S Q, LIU X Q. Gender differences in depression, anxiety, and stress among college students: A longitudinal study from China [J]. *Journal of Affective Disorders*, 2020, 263: 292-300.
- [7] HOU F S, BI F Y, JIAO R, et al. Gender differences of depression and anxiety among social media users during the COVID-19 outbreak in China: A cross-sectional study [J]. *BMC Public Health*, 2020, 20(1): 1-11.
- [8] KODL C T, SEAQUIST E R. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus [J]. *Endocrine Reviews*, 2008, 29(4): 494-511.
- [9] SAEEDI P, PETERSOHN I, SALPEA P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the international diabetes federation diabetes

- Atlas, 9th Edition[J]. Diabetes Research and Clinical Practice, 2019, 157: 107843.
- [10] GARDENER S L, RAINEY-SMITH S R. The role of nutrition in cognitive function and brain ageing in the elderly[J]. Current Nutrition Reports, 2018, 7(3): 139-149.
- [11] LEFEVRE-ARBOGAST S, THOMAS A, SAMIERI C. Dietary factors and brain health[J]. Current Opinion in Lipidology, 2022, 33(1): 25-30.
- [12] JENNINGS A, CUNNANE S C, MINIHAINE A M. Can nutrition support healthy cognitive ageing and reduce dementia risk? [J]. British Medical Journal, 2020, 369: m2269.
- [13] HWANG L S. Sesame oil[J]. Bailey's Industrial Oil and Fat Products, 2005, 2: 547-552.
- [14] KAPOOR S, PARMAR S S, YADAV M, et al. Sesame (*Sesamum indicum* L.) [M]/Agrobacterium Protocols. New York: Springer, 2015: 37-45.
- [15] ANDARGIE M, VINAS M, RATHGEB A, et al. Lignans of sesame (*Sesamum indicum* L.): A comprehensive review[J]. Molecules, 2021, 26(4): 883.
- [16] FUKUDA Y, OSAWA T, KAWAGISHI S, et al. Comparison of contents of sesamol and lignan antioxidants in sesame seeds cultivated in Japan[J]. Nippon Shokuhin Kogyo Gakkaishi, 1988, 35(7): 483-486.
- [17] WAN Y, LI H X, FU G M, et al. The relationship of antioxidant components and antioxidant activity of sesame seed oil [J]. J Sci Food Agric, 2015, 95(13): 2571-2578.
- [18] WU D, WANG X P, ZHANG W. Sesamol exerts anti-proliferative and apoptotic effect on human colorectal cancer cells via inhibition of Jak2/Stat3 signaling pathway[J]. Cellular and Molecular Biology, 2019, 65(6): 96-100.
- [19] JAYARAJ P, NARASIMHULU C A, RAJAGOPALAN S, et al. Sesamol: A powerful functional food ingredient from sesame oil for cardioprotection[J]. Food & Function, 2020, 11(2): 1198-1210.
- [20] PERRY V H, NICOLL J, HOLMES C. Microglia in neurodegenerative disease[J]. Nature Reviews Neurology, 2010, 6(4): 193-201.
- [21] BARNHAM K J, MASTERS C L, BUSH A I. Neurodegenerative diseases and oxidative stress [J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2004, 3(3): 205-214.
- [22] DESHMUKH P, UNNI S, KRISHNAPPA G, et al. The Keap1 - Nrf2 pathway: Promising therapeutic target to counteract Ros-Mediated damage in cancers and neurodegenerative diseases[J]. Biophysical Reviews, 2017, 9(1): 41-56.
- [23] BALUCHNEJADMOJARAD T, MANSOURI M, GHALAMI J, et al. Sesamin imparts neuroprotection against intrastriatal 6-hydroxydopamine toxicity by inhibition of astroglial activation, apoptosis, and oxidative stress [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2017, 88: 754-761.
- [24] LE T D, INOUE Y H. Sesamin activates Nrf2/Cnc-Dependent transcription in the absence of oxidative stress in drosophila adult brains[J]. Antioxidants, 2021, 10(6): 924.
- [25] JESSICA C, SHELBI S, YUAN H H, et al. Microglia regulation of synaptic plasticity and learning and memory [J]. Neural Regeneration Research, 2022, 17(4): 705.
- [26] KASSANDRA K, MARIA N A, ZLOKOVIC B V. Microglia have a grip on brain microvasculature[J]. Nature Communications, 2021, 12(1): 1-3.
- [27] 马少博, 李铃, 刘志刚, 等. 膳食补充芝麻素对APP/PS1转基因小鼠认知障碍的改善作用及机制[J]. 中国食品学报, 2020, 20(6): 1-10.
- MA S B, LI L, LIU Z G, et al. The preventive effects and mechanism of supplementation of sesamin on cognitive deficits in APP/PS1 transgenic mice [J]. Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology, 2020, 20(6): 1-10.
- [28] UDOMRUK S, KAEWMOOL C, POTHACHAROEN P, et al. Sesamin suppresses LPS-induced microglial activation via regulation of TLR4 expression[J]. Journal of Functional Foods, 2018, 49: 32-43.
- [29] SASIMOL U, BENJAWAN W, THUZAR H S, et al. Sesamin suppresses advanced glycation end products induced microglial reactivity using Bv2 microglial cell line as a model[J]. Brain Research Bulletin, 2021, 172: 190-202.
- [30] UDOMRUK S, KAEWMOOL C, PHITAK T, et al. Sesamin promotes neurite outgrowth under insufficient nerve growth factor condition in Pc12 cells through Erk1/2 pathway and Sirt1 modulation[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2020, 2020: e9145458.

- [31] KUMAR P, KALONIA H, KUMAR A. Sesamol Attenuate 3-nitropropionic acid-induced huntington-like behavioral, biochemical, and cellular alterations in rats[J]. *Journal of Asian Natural Products Research*, 2009, 11(5): 439-450.
- [32] SONIA ANGELINE M, SARKAR A, ANAND K, et al. Sesamol and naringenin reverse the effect of rotenone-induced PD rat model[J]. *Neuroscience*, 2013, 254: 379-394.
- [33] LIU Q, XIE T Z, XI Y J, et al. Sesamol attenuates amyloid peptide accumulation and cognitive deficits in APP/PS1 mice: The mediating role of the gut-brain axis[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2021, 69(43): 12717-12729.
- [34] LANNERT H, HOYER S. Intracerebroventricular administration of streptozotocin causes long-term diminutions in learning and memory abilities and in cerebral energy metabolism in adult rats[J]. *Behavioral Neuroscience*, 1998, 112(5): 1199-1208.
- [35] MISRA S, TIWARI V, KUHAD A, et al. Modulation of nitregeric pathway by sesamol prevents cognitive deficits and associated biochemical alterations in intracerebroventricular streptozotocin administered rats[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2011, 659(2/3): 177-186.
- [36] SACHDEVA A K, MISRA S, KAUR I P, et al. Neuroprotective potential of sesamol and its loaded solid lipid nanoparticles in ICV-STZ-induced cognitive deficits: Behavioral and biochemical evidence[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2015, 747: 132-140.
- [37] REN B, YUAN T, DIAO Z J, et al. Protective effects of sesamol on systemic oxidative stress-induced cognitive impairments via regulation of Nrf2/Keap1 pathway[J]. *Food & Function*, 2018, 9(11): 5912-5924.
- [38] CAMPBELL A. The potential role of aluminium in Alzheimer's disease[J]. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2002, 17(suppl_2): 17-20.
- [39] MCLACHLAN D, BERGERON C, SMITH J, et al. Risk for neuropathologically confirmed Alzheimer's disease and residual aluminum in municipal drinking water employing weighted residential histories[J]. *Neurology*, 1996, 46(2): 401-405.
- [40] KUMAR V, BAL A, GILL K D. Impairment of mitochondrial energy metabolism in different regions of rat brain following chronic exposure to aluminium[J]. *Brain Research*, 2008, 1232: 94-103.
- [41] JOHN J, NAMPOOTHIRI M, KUMAR N, et al. Sesamol, a lipid lowering agent, ameliorates aluminium chloride induced behavioral and biochemical alterations in rats[J]. *Pharmacognosy Magazine*, 2015, 11(42): 327-336.
- [42] ABOU-ZEID S M, ELKHADRAWAY B A, ANIS A, et al. Neuroprotective effect of sesamol against aluminum nanoparticle-induced toxicity in rats[J]. *Environmental Science and Pollution Research*, 2021, 28(38): 53767-53780.
- [43] FAROOQUI T, FAROOQUI A A. Aging: An important factor for the pathogenesis of neurodegenerative diseases[J]. *Mechanisms of Ageing and Development*, 2009, 130(4): 203-215.
- [44] BATISTA C R A, GOMES G F, CANDELARIO-JALIL E, et al. Lipopolysaccharide-induced neuroinflammation as a bridge to understand neurodegeneration[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(9): 2293.
- [45] LIU Z G, CHEN Y W, QIAO Q L, et al. Sesamol supplementation prevents systemic inflammation-induced memory impairment and amyloidogenesis via inhibition of nuclear factor kappaB[J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2017, 61(5): 1600734.
- [46] REN B, YUAN T, ZHANG X, et al. Protective effects of sesamol on systemic inflammation and cognitive impairment in aging mice[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2020, 68(10): 3099-3111.
- [47] YU J, KWON H, CHO E, et al. The effects of pinoresinol on cholinergic dysfunction-induced memory impairments and synaptic plasticity in mice[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2019, 125: 376-382.
- [48] GROSSBERG S. Acetylcholine neuromodulation in normal and abnormal learning and memory: Vigilance control in waking, sleep, autism, amnesia and Alzheimer's disease[J]. *Frontiers in Neural Circuits*, 2017, 11: 82.
- [49] BARBALACE M C, ZALLOCCO L, BEGHELLI D, et al. Antioxidant and neuroprotective activity of extra virgin olive oil extracts obtained from quercetano cultivar trees grown in different areas of the tuscany region (Italy)[J]. *Antioxidants*, 2021, 10(3): 421.

- [50] KATAYAMA S, SUGIYAMA H, KUSHIMOTO S, et al. Effects of sesaminol feeding on brain A β accumulation in a senescence-accelerated mouse-prone 8[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2016, 64(24): 4908–4913.
- [51] KAJI H, MATSUI-YUASA I, MATSUMOTO K, et al. Sesaminol prevents Parkinson's disease by activating the Nrf2-Are signaling pathway[J]. *Heliyon*, 2020, 6(11): e05342.
- [52] ROONGPETCH K, NATTHAWUT S, WORAWEE B, et al. Sesamin and sesamol reduce amyloid- β toxicity in a transgenic *caenorhabditis elegans* [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018, 107: 656–664.
- [53] HOU R C W, WU C C, YANG C H, et al. Protective effects of sesamin and sesamol on murine BV-2 microglia cell line under hypoxia[J]. *Neuroscience Letters*, 2004, 367(1): 10–13.
- [54] SHIMOYOSHI S, TAKEMOTO D, ONO Y, et al. Sesame lignans suppress age-related cognitive decline in senescence-accelerated mice[J]. *Nutrients*, 2019, 11(7): 14.
- [55] SHARMA N K, SHARMA R, MATHUR D, et al. Role of ionizing radiation in neurodegenerative diseases[J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2018, 10: 134.
- [56] OMRAN M. Assessment of sesame oil as a radioprotector against some biochemical alterations induced by argon laser on albino rat head[J]. *Egyptian Journal of Radiation Sciences and Applications*, 2007, 20(2): 557–568.
- [57] STEIN L K, MAYMAN N A, DHAMOON M S, et al. The emerging association between COVID-19 and acute stroke[J]. *Trends in Neurosciences*, 2021, 44(7): 527–537.
- [58] PMOOD A, PAGT C, PAM F, et al. Primary stroke prevention worldwide: Translating evidence into action[J]. *The Lancet Public Health* 2021, 7(1): e74–e85.
- [59] JUNG H W, MAHESH R, LEE J G, et al. Pinoreosinol from the fruits of *forsythia koreana* inhibits inflammatory responses in Lps-activated microglia [J]. *Neuroscience Letters*, 2010, 480(3): 215–220.
- [60] DE MEYER S F, DENORME F, LANGHAUSER F, et al. Thromboinflammation in stroke brain damage[J]. *Stroke*, 2016, 47(4): 1165–1172.
- [61] CUI L L, ZHANG X J, RUI Y, et al. Baicalein is neuroprotective in rat MCAO model: Role of 12/15-lipoxygenase, mitogen-activated protein kinase and cytosolic phospholipase A2 [J]. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 2010, 96(4): 469–475.
- [62] GAO F, SONG P. Effect of ischemic preconditioning in rats hepatic I/R model on the NO/ET-1 system in plasma and the expression of iNOS mRNA [J]. *Railway Medical Journal*, 2002, 23(19): 11916.
- [63] LINDSEY M L, BOLLI R, CANTY J M, et al. Guidelines for experimental models of myocardial ischemia and infarction[J]. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 2018, 314(4): H812–H838.
- [64] AHMAD S, ELSHERBINY N M, HAQUE R, et al. Sesamin attenuates neurotoxicity in mouse model of ischemic brain stroke[J]. *Neurotoxicology*, 2014, 45: 100–110.
- [65] NOGUCHI T, IKEDA K, SASAKI Y, et al. Effects of vitamin E and sesamin on hypertension and cerebral thrombogenesis in stroke-prone spontaneously hypertensive rats[J]. *Hypertension Research*, 2001, 24(6): 735–742.
- [66] HONG B Y, KIM J S, LEE K B, et al. The effect of sesamol on rats with ischemic stroke[J]. *Journal of Physical Therapy Science*, 2015, 27(6): 1771–1773.
- [67] SHARMA T, AIRAO V, BUCH P, et al. Sesamol protects hippocampal CA1 neurons and reduces neuronal infarction in global model of cerebral ischemia in rats[J]. *Pharma Nutrition*, 2020, 14: 100217.
- [68] GAO X J, XIE G N, LIU L, et al. Sesamol attenuates oxidative stress, apoptosis and inflammation in focal cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2017, 14(1): 841–847.
- [69] HASSANZADEH P, ATYABI F, DINARVAND R, et al. Application of nanostructured lipid carriers: The prolonged protective effects for sesamol in *in vitro* and *in vivo* models of ischemic stroke via activation of PI3K signalling pathway[J]. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2017, 25(1): 1–16.
- [70] HE Y, WANG Y M, ZHANG X, et al. Chemical characterization of small-molecule inhibitors of monoamine oxidase B synthesized from the *Acanthopanax senticosus* root with affinity ultrafiltration

- mass spectrometry[J]. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 2020, 34(8): e8694.
- [71] SHI Y N, SHI Y M, YANG L, et al. Lignans and aromatic glycosides from piper wallichii and their antithrombotic activities[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2015, 162: 87–96.
- [72] ALLOUBANI A, NIMER R, SAMARA R. Relationship between hyperlipidemia, cardiovascular disease and stroke: A systematic review[J]. *Current Cardiology Reviews*, 2021, 17(6): e051121189015.
- [73] MUOZ R F, LE H N, BARRERA A Z, et al. Leading the charge toward a world without depression: Perinatal depression can be prevented [J]. *Archives of Women's Mental Health*, 2021, 24(5): 1–9.
- [74] ZHAO T T, SHIN K S, PARK H J, et al. Effects of (–)-sesamin on chronic stress-induced anxiety disorders in mice[J]. *Neurochemical Research*, 2017, 42(4): 1123–1129.
- [75] IWAMOTO K, MATSUMURA S, YOSHIOKA Y, et al. Using turmeric oil as a solvent improves the distribution of sesamin–sesamol in the serum and brain of mice[J]. *Lipids*, 2019, 54(5): 311–320.
- [76] HENN F A, VOLLMAYR B. Stress models of depression: Forming genetically vulnerable strains [J]. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2005, 29(4/5): 799–804.
- [77] FAROOQ R K, ISINGRINI E, TANTI A, et al. Is unpredictable chronic mild stress (UCMS) a reliable model to study depression-induced neuroinflammation?[J]. *Behavioural Brain Research*, 2012, 231(1): 130–137.
- [78] BALI A, JAGGI A S. Electric foot shock stress: A useful tool in neuropsychiatric studies[J]. *Reviews in the Neurosciences*, 2015, 26(6): 655–677.
- [79] ZHAO Y H, WANG Q X, JIA M Z, et al. (+)-Sesamin attenuates chronic unpredictable mild stress-induced depressive-like behaviors and memory deficits via suppression of neuroinflammation[J]. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2019, 64: 61–71.
- [80] WANG Q X, JIA M Z, ZHAO Y H, et al. Supplementation of sesamin alleviates stress-induced behavioral and psychological disorders via reshaping the gut microbiota structure[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2019, 67(45): 12441–12451.
- [81] ZHAO T T, SHIN K S, PARK H J, et al. Effects of (–)-sesamin on chronic stress-induced memory deficits in mice [J]. *Neuroscience Letters*, 2016, 634: 114–118.
- [82] GUO H L, XIAO Y, TIAN Z, et al. Anxiolytic effects of sesamin in mice with chronic inflammatory pain [J]. *Nutritional Neuroscience*, 2016, 19(6): 231–236.
- [83] KUMAR B, KUHAD A, CHOPRA K. Neuropsychopharmacological effect of sesamol in unpredictable chronic mild stress model of depression: Behavioral and biochemical evidences [J]. *Psychopharmacology*, 2011, 214(4): 819–828.
- [84] LIU Z G, LIU X N, LUO S Y, et al. Extract of sesame cake and sesamol alleviate chronic unpredictable mild stress-induced depressive-like behaviors and memory deficits [J]. *Journal of Functional Foods*, 2018, 42: 237–247.
- [85] KUMAR A, KAUR G, KALONIA H, et al. Evaluation of sesamol and buspirone in stress induced anxiety in mice [J]. *Indian Journal of Pharmacology*, 2013, 45(1): 49–53.
- [86] MCCRIMMON R J, RYAN C M, FRIER B M. Diabetes and cognitive dysfunction [J]. *The Lancet*, 2012, 379(9833): 2291–2299.
- [87] FARBOOD Y, GHADERI S, RASHNO M, et al. Sesamin: A promising protective agent against diabetes-associated cognitive decline in rats [J]. *Life Sciences*, 2019, 230: 169–177.
- [88] SHAHAB G, MASOME R, ALI N, et al. Sesamin alleviates diabetes-associated behavioral deficits in rats: The role of inflammatory and neurotrophic factors [J]. *International Immunopharmacology*, 2021, 92: 107356.
- [89] SULLIVAN E L, RIPER K M, LOCKARD R, et al. Maternal high-fat diet programming of the neuroendocrine system and behavior [J]. *Hormones and Behavior*, 2015, 76: 153–161.
- [90] 刘学波, 张文彤, 郭瑞, 等. 高脂高果糖膳食影响脑认知功能的分子机制与研究进展 [J]. *中国食品学报*, 2016, 16(10): 1–9.
- LIU X B, ZHANG W T, GUO R, et al. Recent advances in molecular mechanism research of high-fat and high-fructose diet induce cognitive loss [J]. *Journal of Chinese Institute of Food Science and*

- Technology, 2016, 16(10): 1-9.
- [91] LIU Z G, QIAO Q L, SUN Y L, et al. Sesamol ameliorates diet-induced obesity in C57BL/6J mice and suppresses adipogenesis in 3T3-L1 Cells via regulating mitochondria-lipid metabolism[J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2017, 61(8): 1600717.
- [92] LIU Z G, SUN Y L, QIAO Q L, et al. Sesamol ameliorates high-fat and high-fructose induced cognitive defects via improving insulin signaling disruption in the central nervous system[J]. *Food & Function*, 2017, 8(2): 710-719.
- [93] YUAN T, CHU C, SHI R, et al. Apoe-dependent protective effects of sesamol on high-fat diet-induced behavioral disorders: Regulation of the microbiome-gut-brain axis[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2019, 67(22): 6190-6201.
- [94] FOSTER J A, MCVEY NEUFELD K A. Gut-brain axis: How the microbiome influences anxiety and depression[J]. *Trends in Neurosciences*, 2013, 36(5): 305-312.
- [95] MAYER E A. Gut feelings: The emerging biology of gut-brain communication[J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2011, 12(8): 453-466.

Research Progress on the Protective Effects of Sesame Lignans on Brain Health

Wang Xinyu¹, Wang Xuan¹, Zhang Xinyuan¹, Zhang Zeyuan¹, Guo Yanxi¹, Yu Xiuzhu¹,
Liu Xuebo¹, Liu Zhigang^{1,2}, Yuan Tian^{2,3*}

¹College of Food Science and Engineering, Northwest A&F University, Yangling 712100, Shaanxi

²Shenzhen Research Institute, Northwest A&F University, Shenzhen 518000, Guangdong

³College of Chemistry & Pharmacy, Northwest A&F University, Yangling 712100, Shaanxi)

Abstract With the continuous advancement of global population aging in recent years, brain health has attracted increasing attention. Aging-related diseases represented by neurodegenerative diseases such as Alzheimer's affect the brain health of the population domestically and even globally. Sesame lignans are the major functional components in sesame, an ancient and widely cultivated crop. The protective effects of these components on the brain health have received much attention recently. To provide a theoretical basis for the dietary intervention of sesame lignans on brain health, this review summarizes the research progress of sesamin, sesamol, sesamolol, pinorelinol and sesamololol in the intervention and prevention of a variety of diseases affecting brain health and cognitive impairment, including neurodegenerative diseases, stroke, depression, anxiety and metabolic syndrome-related brain diseases.

Keywords sesame lignan; brain health; neurodegenerative diseases; stroke; depression