

Study on the effect and mechanism of theanine in alleviating Alzheimer's disease

Runfan Luo Yutong He Jiaxing Chen Chan Yang Yuwei Chen*

Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi, 712100, China

Abstract

This review summarizes the role of theanine in alleviating Alzheimer's disease. Alzheimer's disease is a common neurodegenerative disorder that severely affects the quality of life of patients. Theanine, as the main active ingredient in tea, has been found to be neuroprotective. This paper first describes the pathological features of Alzheimer disease and the chemical properties of theanine, and then details the multiple roles of theanine in alleviating Alzheimer disease, including antioxidative stress, inhibition of neuroinflammation, modulation of neurotransmitters, inhibition of A β deposition and tau hyperphosphorylation. Furthermore, the underlying mechanisms of theanine involved regulation of signaling pathways, improvement of mitochondrial function and regulation of autophagy. Finally, we summarize the current research and offers a research perspective based on citation indexing, which provides a theoretical basis for the application of theanine in the prevention and treatment of Alzheimer's disease.

Keywords

theanine; Alzheimer's disease; neuroprotection; oxidative stress; neuroinflammation; A β deposition; tau

茶氨酸缓解阿尔兹海默症的作用及机制研究

罗润钊 何雨桐 陈佳兴 杨婵 陈钰玮*

西安医学院, 中国·陕西 西安 712100

摘要

本文综述了茶氨酸在缓解阿尔兹海默症中的作用及其潜在机制。茶氨酸作为茶叶中的主要活性成分,近年来被发现具有神经保护作用。本文首先介绍了阿尔兹海默症的病理特征和茶氨酸的化学特性,随后详细阐述了茶氨酸在缓解阿尔兹海默症中的多种作用,包括抗氧化应激、抑制神经炎症、调节神经递质、抑制A β 沉积和tau蛋白过度磷酸化等。此外,本文还探讨了茶氨酸的潜在机制,涉及调节信号通路、改善线粒体功能和调节自噬等方面。本研究总结了当前关于阿尔兹海默症研究的局限性,并对食品天然成分茶氨酸干预阿尔兹海默症提供了新的研究思路。

关键词

茶氨酸; 阿尔兹海默症; 神经保护; 氧化应激; 神经炎症; A β 沉积; tau蛋白

1 引言

阿尔兹海默症全球患病人数已超 5000 万,预计 2050 年将增至 1.52 亿^[1]。目前临床使用的胆碱酯酶抑制剂(如多奈哌齐)和 NMDA 受体拮抗剂仅能缓解症状,无法阻止疾病进展。近年来,天然产物因其多靶点作用特性成为 AD

药物开发的新方向。茶氨酸作为绿茶主要活性成分之一,其穿越血脑屏障的能力及在改善认知功能、调节情绪等方面的作用备受关注。本文聚焦茶氨酸干预 AD 的核心机制,旨在为功能性食品开发及辅助治疗策略提供科学依据。

2 阿尔兹海默研究现状

阿尔兹海默症(AD)是一种以进行性认知功能障碍和行为损害为特征的神经退行性疾病,多发生于老年群体中。目前,AD 的病因研究尚未完全明确,但普遍认为其发病机制与 β -淀粉样蛋白(A β)聚集、Tau 蛋白异常磷酸化、神经炎症、氧化应激以及突触功能障碍等多因素密切相关^[2]。

在 AD 诊断方面,近几年对生物标记物的研究较为广泛。脑脊液中的 A β 42、Tau 蛋白以及正电子发射断层扫描(PET)成像技术的应用,为 AD 的早期诊断提供了重要依据。血液生物标志物的研究展现出潜在的应用前景,有利于尽早实现

【基金项目】教育部产学研协同育人项目(项目编号:2411295301);陕西省大学生创新创业项目(项目编号:S202211840066)的资助。

【作者简介】罗润钊(2001-),男,中国陕西西安人,在读本科生,从事神经系统疾病及其干预研究。

【通讯作者】陈钰玮(1991-),女,中国陕西西安人,硕士,讲师,从事食品营养因子研究。

无创、便捷的早期筛查。

总体而言, AD 的研究虽取得了一定进展, 但仍面临诸多挑战。未来研究需进一步揭示其复杂病因, 开发更精准的诊断工具, 并探索多靶点联合治疗策略, 以期为患者提供更有效的干预措施。在 Tg2576 (APPswe) 及 PS19 (Tau) 转基因 AD 小鼠模型中, 通过水迷宫及巴恩斯迷宫实验发现小鼠学习记忆能力下降, 海马区出现大量 A β 聚集斑块, 脑内与突触形成相关的蛋白 MAP2 表达下降^[3]。

3 阿尔茨海默症的发病机制研究进展

AD 的发病机制复杂, 涉及多种因素。目前普遍认为, A β 的异常沉积是 AD 发病的核心环节。A β 是由淀粉样前体蛋白 (APP) 经 β - 和 γ - 分泌酶依次切割产生的多肽。在 AD 的发病进程中, A β 生成和清除处于动态平衡中, 而这种平衡的破坏会造成 A β 在脑内过度聚集, 形成老年斑。A β 沉积可引发一系列病理过程, 包括氧化应激、神经炎症、突触功能障碍和神经元死亡^[4]。

除了 A β 和 tau 蛋白异常外, 氧化应激和神经炎症也在 AD 的发病过程中扮演重要角色。氧化应激可导致脂质、蛋白质和 DNA 的氧化损伤, 影响细胞正常功能。神经炎症则是由小胶质细胞和星形胶质细胞激活引起的慢性炎症反应^[5], 虽然最初是作为保护机制出现, 但长期的炎症反应会加剧神经元损伤。这些病理过程相互影响, 共同导致 AD 的进行性发展。

4 茶氨酸研究进展

4.1 茶氨酸概况及分布代谢

早在 1949 年, L- 茶氨酸就作为绿茶中的一种独特成分而被首次报道, 并于 1964 年在日本被批准为食品添加剂^[6], 但由于茶氨酸在茶叶中含量较低, 不易提纯, 所以多年来人们对它的研究甚少, 直至 20 世纪末, 随着茶氨酸人工合成技术的日益成熟, 茶氨酸的多种生理功能及药理活性才逐渐引起学者们的重视。

茶氨酸 (L-Theanine) 是一种天然存在的氨基酸, 主要存在于茶叶, 尤其是绿茶中, 也存在于某些蘑菇中。它是茶叶中重要的风味成分之一, 具有多种生理和药理性质, 属于酰胺类化合物, 化学结构式如图 1 所示与谷氨酸相似。茶氨酸作为茶叶中的特殊营养成分, 在茶叶中干重比例为 1%~2%, 泡出率达 80%, 白色晶体, 易溶于水, 水溶液微酸性, 性质稳定^[7]。茶氨酸是茶叶所含有重要化学成分, 具有多种生物活性功能, 比如抗炎、抗氧化、抗辐射、缓解抑郁等。但对茶氨酸的神经保护作用却研究报道较少, 本研究就茶氨酸的脑神经保护作用展开综述。

茶氨酸在肠道的吸收需要 Na⁺ 依存的载体辅助, 这一点与谷氨酸类似。茶氨酸可以透过血脑屏障进入脑组织, Terashima 等对茶氨酸在体内的代谢动力学变化进行了实验, 给鼠经口灌胃茶氨酸后 1 h, 血清、肝、脑中茶氨酸的浓度

显著增加, 此后随着时间延长, 血清和肝中的茶氨酸浓度逐渐减少, 而脑中茶氨酸浓度则在给药 5 h 后达到最高峰^[8]。

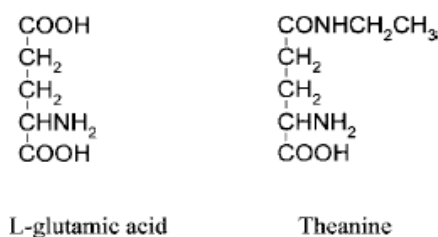


图 1 L-theanine 分子结构

4.2 茶氨酸的生理功能

先前的研究表明茶氨酸有一定抗抑郁, 抗氧化的作用。其神经保护作用最早是由 Nozawa 发现的: 将体外培养的鼠中枢神经细胞暴露于一定浓度的谷氨酸中出现 50% 的神经细胞死亡, 但是若加入茶氨酸则神经细胞死亡明显被抑制^[9]。

研究发现, 茶氨酸能够通过调节相关凋亡蛋白 Bcl-2 和 Bax 的表达, 抑制神经细胞的凋亡, 同时, 茶氨酸能够激活 PI3K/Akt 信号通路, 促进细胞存活, 减少神经细胞的凋亡。因此, 茶氨酸的神经保护作用引起了人们的关注^[10]。

4.2.1 茶氨酸通过提高脑组织的抗氧化能力减缓认知障碍

研究表明, L- 茶氨酸能显著提高大鼠血清、脑组织 SOD 活性, 降低 MDA 含量, 从而减少了大鼠脑缺血氧化损伤。小鼠饮用茶氨酸水溶液后能够促进神经脑源细胞内抗氧化酶表达, 提高了过氧化氢酶 (CAT)、超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 的表达。多种抗氧化酶能够通过协同作用, 清除体内过量的自由基, 维持细胞内氧化还原平衡, 从而减少神经元凋亡^[11]。有研究数据显示, 对 AD 小鼠模型给予 4 mg / kg 的 L- 茶氨酸水喂处理, 能够降低小鼠脑部的炎症因子表达, 并提高大脑以及血清中抗氧化酶 HO-1、NQ-O1 的表达, 促进抗氧化酶 SOD、GSH、CAT 恢复正常水平, 并且在行为学实验中改善了小鼠的学习记忆能力^[12]。除此之外, 通过抑制脂质过氧化反应, 茶氨酸可以减少细胞膜和细胞器的损伤, 进而保护神经细胞的结构和功能完整性。

4.2.2 茶氨酸抑制神经细胞凋亡的分子机制

近些年关于茶氨酸的抗神经元凋亡存在多种研究方向, 茶氨酸与神经凋亡的研究机制主要包括: 抗氧化应激、缓解线粒体功能障碍, 缓解谷氨酸过度兴奋, 抑制神经炎症。研究发现, 茶氨酸能够抑制核因 (NF-kB) 信号通路的激活, 从而减少炎症介质的产生^[13]。据报道, L- 茶氨酸阻止细胞外信号调节激酶 1 / 2 (ERK1 / 2) 的磷酸化, 同时抑制神经营养因子 (BDNF) 的下调, 减轻帕金森综合征 (Parkinson's disease, PD) 所致的神经损害^[14]。NFkB 与人类疾病的产生密切相关, 当机体受到外界刺激激活 NFkB 时, 如果其激活状态不能及时得到抑制, 将会导致慢性炎症的产生从而导致

一些疾病的发生。NF κ B 是机体免疫炎症反应的重要参与者。NF κ B 由于会造成神经炎症, 因此与神经退行性疾病的发生同样关系密切。研究发现 NF κ B 能够通过激活 BACE1 促进 APP 水解, 且 BACE1 启动子活性及转录活性随着 NF κ B 激活而增加, 可见 BACE1 启动子具有 NF κ B 结合位点^[15]。

5 结语

茶氨酸作为一种天然活性物质, 在缓解阿尔兹海默症方面展现出多方面的潜力。其作用机制涉及抗氧化、抗炎、调节神经递质、抑制 A β 沉积和 tau 蛋白过度磷酸化、保护突触可塑性和神经元存活等多个方面。这些特性使得茶氨酸成为预防和治疗 AD 的潜在候选物质。然而, 目前大多数研究仍局限于细胞和动物模型, 茶氨酸在 AD 患者中的临床疗效和安全性仍需进一步验证。未来的研究应着重探讨茶氨酸的最佳剂量、给药方式以及与其他治疗方法的联合应用, 以期 AD 的预防和治疗提供更为有效的策略。

参考文献

- [1] WHO. (2022).全球阿尔兹海默症患病人数统计数据.
- [2] Jeffrey,L,Cummings,et al.Alzheimer's disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures[J].Alzheimers Research & Therapy, 2014.
- [3] 李成舰,罗乐,黄春花.L-茶氨酸抗氧化作用的研究进展[J].食品科学技术学报, 2018, 36(4):7.
- [4] Terashima T, Takido J, Yokogoshi H .Time-dependent Changes of Amino Acids in the Serum, Liver, Brain and Urine of Rats Administered with Theanine[J].Biosci Biotechnol Biochem, 1999, 63(4):615-618.
- [5] 陈钰玮.芝麻酚改善系统性炎症诱导的认知功能紊乱与分子机制研究[D].西北农林科技大学,2017.
- [6] 陈文超,薛荣亮.茶氨酸脑保护作用研究现状[J].国际麻醉学与复苏杂志, 2009(3):5.
- [7] Hidese S , Ogawa S , Ota M ,et al.Effects of L-Theanine Administration on Stress-Related Symptoms and Cognitive Functions in Healthy Adults: A Randomized Controlled Trial[J]. Nutrients, 2019, 11(10).
- [8] David W , Suzanne D K , William W ,et al.Anti-Stress, Behavioural and Magnetoencephalography Effects of an l-Theanine-Based Nutrient Drink: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Trial[J].Nutrients, 2016, 8(1):53.
- [9] 王玉芬.茶氨酸对脑缺血再灌注损伤保护作用的研究[D].山西医科大学,2005.DOI:10.7666/d.y748251.
- [10] 张莹,杜晓,王孝仕.茶叶中茶氨酸研究进展及利用前景[J].食品研究与开发, 2007, 28(11):170-174.
- [11] Trashima T, Takido J, Yokogoshi H. Time-depend—ent changes of amino acids in the serum. liver. brain and urine of rats administered with theanine[J]. Biosci Biotech Biochem, 1999. 63(4): 615-618.
- [12] Nozawa A, Umezawa K, Kobayashi M, et al. Theanine, a glutamate analog, atimulates NMDA-receptors but suppresses excitatory effect of caffeine neurons. Society for Neuroscience's 25th Annual Meetig. San Dieno, 1995,331: 9.
- [13] Di, X., et al. (2010). "L-Theanine protects the APP (Swedish mutation) transgenic SH-SY5Y cell against glutamate-induced excitotoxicity via inhibition of the NMDA receptor pathway." Neuroscience Letters, 468(3), 173-177
- [14] LI G L, KANG J J, YAO X, et al. The component of green tea, L-theanine protects human hepatic L02 cells from hydrogen peroxide-induced apoptosis[J]. European Food Research and Technology, 2011, 233 (3): 427-435.
- [15] LI G L, KANG J J, YAO X, et al. The component of green tea, L-theanine protects human hepatic L02 cells from hydrogen peroxide-induced apoptosis [J]. European Food Research and Technology, 2011, 233 (3): 427-435.
- [16] Buggiaprevot V, Sevalle J, Rossner S, Checler F.2008.NF κ B-dependent control of BACE1 promoter transactivation by Abeta42. Journal of Biological Chemistry, 283:10037-10047