

· 综述 ·

鞣花酸的神经保护作用及其治疗神经系统疾病的研究进展

王雨薇¹, 冯小丽¹, 王爽¹, 唐宏尧¹, 仲丽丽^{2*}

1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150001

2. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨 150001

摘要: 鞣花酸是一种天然多酚化合物, 广泛分布于水果和坚果中。鞣花酸可通过减轻神经炎症损伤、降低氧化应激、影响细胞凋亡、调控神经传导过程发挥神经保护作用机制, 并用于治疗阿尔茨海默病、帕金森病、缺血再灌注损伤等神经系统疾病。总结了鞣花酸的神经保护作用及其治疗神经系统疾病的研究进展, 以期为进一步的应用提供参考。

关键词: 鞣花酸; 神经保护; 氧化应激; 细胞凋亡; 神经传导; 阿尔茨海默病; 帕金森病

中图分类号: R965; R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)08-2097-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.08.036

Research progress on neuroprotective effects of ellagic acid and in treatment of nervous system diseases

WANG Yuwei¹, FENG Xiaoli¹, WANG Shuang¹, TANG Hongyao¹, ZHONG Lili²

1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150001, China

2. The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150001, China

Objective: Ellagic acid is a natural polyphenolic compound widely distributed in fruits and nuts. Ellagic acid can exert neuroprotective effects by reducing neuroinflammatory damage, lowering oxidative stress, affecting cell apoptosis, and regulating nerve conduction processes, and is used to treat neurological diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and ischemia-reperfusion injury. This article summarizes the neuroprotective effects of ellagic acid and its research progress in treating neurological diseases, in order to provide reference for further applications.

Key words: ellagic acid; neuroprotection; oxidative stress; cell apoptosis; nerve conduction; Alzheimer's disease; Parkinson's disease

鞣花酸也称为并没食子酸、胡颓子酸, 是一种天然多酚化合物, 广泛分布于水果、坚果、种子、中药中, 如石榴、黑树莓、核桃、杏仁、山楂种子、香椿种子以及五子燕宗丸等^[1-5]。研究人员不断挖掘鞣花酸的天然活性, 证实其对神经系统有显著的保护作用。长期以来, 随着人口老龄化越来越严重, 神经退行性疾病发病率越来越高, 使其被视为医学和生物学领域中最神秘且最具挑战性的难题^[6-7]。鞣花酸可通过减轻神经炎症损伤、降低氧化应激、影响细胞凋亡、调控神经传导过程发挥神经保护作

用机制, 并用于治疗阿尔茨海默病、帕金森病、缺血再灌注损伤等神经系统疾病。本文总结了鞣花酸的神经保护作用及其治疗神经系统疾病的研究进展, 以期为进一步的应用提供参考。

1 鞣花酸的神经保护作用机制

1.1 减轻神经炎症损伤

鞣花酸能够抑制小胶质细胞和星形胶质细胞的激活, 减少促炎因子和神经毒性细胞因子的释放, 发挥抗神经炎症作用。Taher 等^[8]通过 ig 给予 5、10 mg/kg 鞣花酸治疗 8 d, 对由 α -异硫氰酸萘酯

收稿日期: 2025-04-21

基金项目: 中国博士后科学基金资助课题 (2015M581496); 黑龙江省自然科学基金联合引导项目 (LH2022H068); 黑龙江省卫生健康委科研课题立项 (20220202080996); 黑龙江中医药大学研究生创新科研项目立项基金 (2022yjsx012;2019yjsx011)

作者简介: 王雨薇 (2001—), 女, 硕士研究生, 从事中医药抗肿瘤抗衰老研究。E-mail: 2507526909@qq.com

*通信作者: 仲丽丽 (1979—), 女, 主任医师, 博士, 从事中医药抗肿瘤抗衰老研究。E-mail: zhll1979@126.com

诱导的肝炎症损伤雄性大鼠进行了生化和组织病理学分析,结果显示,5 mg/kg 鞣花酸能够轻微降低炎症标志物白细胞介素 (IL) -1 β 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的水平,而 10 mg/kg 鞣花酸在显著减轻炎症标志物的同时,还增强了法尼醇 X 受体 (FXR) 信号传导,并激活了胆盐输出泵 (BSEP)、Na⁺-牛磺胆酸共转运多肽 (NTCP) 的表达,进一步减轻了肝炎症,这些发现表明鞣花酸能够有效地减轻炎症性损伤。Chen 等^[9]在老年小鼠模型上 ig 给予鞣花酸 100 mg/kg 1 周,并通过迷宫测试观察到鞣花酸能够恢复胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 信号传导,降低海马体内的氧化应激标志物丙二醛 (MDA) 和羰基化蛋白,增强抗氧化酶超氧化物歧化酶 (SOD)、过氧化氢酶 (CAT) 的活性,并减少由小胶质细胞引起的神经炎症,这些结果表明了鞣花酸可以通过抑制氧化应激和激活 IGF-1 通路来对抗神经炎症,并强调了鞣花酸在神经保护作用中的地位。Liu 等^[10]使用 100 mg/kg 鞣花酸 ig 4 d 由脂多糖 (LPS) 诱导的神经炎症大鼠,通过计算机分析显示,鞣花酸可以通过阻断有丝分裂原激活蛋白激酶 1/细胞外信号调节激酶 (MEK1/ERK) 信号通路有效抑制 LPS 导致的 ERK 磷酸化,并且促进了向 M2 小胶质细胞的健康极化。鞣花酸与 MEK1 的结合说明了其神经保护作用与抗炎机制紧密相关。综上所述,鞣花酸通过抑制炎症介质的释放、降低氧化应激水平、阻断 ERK 磷酸化途径以及调节胶质细胞的活性,能够显著减轻神经系统中的炎症反应,这些机制对于保障神经细胞的正常功能至关重要,尤其在神经退行性疾病、脑损伤以及多种炎症性神经疾病中显得特别关键。

1.2 降低氧化应激

鞣花酸作为一种强效抗氧化剂,能够有效清除自由基、减少氧自由基 (ROS),从而保护神经系统。Beigi 等^[11]发现鞣花酸对由氟西汀诱导的肝炎起到保护作用,通过分析氧化应激指标和组织病理学改变,鞣花酸能够显著清除自由基和抑制 IL-1 β 、核因子- κ B (NF- κ B) 和 TNF- α 基因表达,揭示了鞣花酸能够提高抗氧化,能力减少肝毒性标志物和细胞炎症反应,对抗氟西汀引起的肝毒性具有显著的积极影响。在本实验组的前期研究中通过对 APP/PS1 双转基因小鼠 ig 给予 50 mg/kg 鞣花酸处理后进行 Morris 水迷宫测试、免疫组化、蛋白免疫印迹法、透射电镜观察等方法,结果显示经过鞣花酸处理的

小鼠在学习和记忆能力方面有所改善,海马神经元细胞的损伤和凋亡现象减少,其机制通过激活磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/糖原合成酶激酶-3 β (PI3K/Akt/GSK-3 β) 信号通路上调信号通路 PI3K、Akt 蛋白表达,下调 GSK-3 β 蛋白表达,进而降低氧化应激水平^[12]。de Oliveira 等^[13]通过胃内管饲法给予 LPS 诱导的雄性 Wistar 大鼠 100 mg/kg 鞣花酸和盐水溶液,结果表明 LPS 组鞣花酸治疗能够有效改善抗氧化系统,显著降低神经胶质细胞表达和减弱磷酸化 Tau,表明了鞣花酸可以通过抗氧化应激发挥神经保护作用。综上所述,鞣花酸能够通过清除自由基、调节过氧化物酶的活性、抑制特定蛋白的表达以及降低磷酸化 Tau 途径等,显著降低神经系统中的氧化应激水平。

1.3 影响细胞凋亡

鞣花酸可以通过外源性或内源性途径激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (Caspase),来触发细胞凋亡。Ebrahimi 等^[14]对甲氨蝶呤诱导的 Wistar 大鼠进行了为期 10 d 的鞣花酸 ig 实验,通过生化分析发现标志物 ROS 的过量产生、线粒体外膜电位的下降以及 Caspase-3/9 水平的升高,研究结果揭示了一种关键的神经保护机制:鞣花酸能够增强核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 和血红素加氧酶-1 (HO-1) 的表达,并抑制 NF- κ B 信号通路,有效防止了由甲氨蝶呤引起的细胞凋亡。AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 通路在神经细胞凋亡中同样扮演着至关重要的角色。Ni 等^[15]通过 Western blotting 和流式细胞术评估了鞣花酸对 AMPK/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 信号通路的影响,发现鞣花酸能够降低 mTOR 磷酸化水平,并促进 AMPK 的磷酸化,从而诱导 HCT116 细胞凋亡。Baluchnejadmojarad 等^[16]研究者在冈田酸处理的大鼠模型中,ig 给予 25、100 mg/kg 鞣花酸进行为期 3 周的治疗,通过海马组织化学分析、Y 迷宫和 Barnes 迷宫测试,发现鞣花酸可以减少 MDA、ROS、谷胱甘肽 (GSH)、SOD 和乙酰胆碱酯酶,逆转了 AMPK 和 p-Tau 的异常并减少了海马区域的细胞凋亡。此外,Aslan 等^[17]通过构建以四氯化碳为基础的动物模型,ig 给予 100 mg/kg 鞣花酸 1 周,并利用 Western blotting 和分光光度法对肌肉组织中的相关蛋白表达和酶活性进行了分析,结果表明,经鞣花酸和四氯化碳处理的大鼠在 Nrf-2 和 Caspase-3 蛋白表达、GSH 和过氧化氢酶活性有所增加,而 NF- κ B、B 淋巴细胞瘤 2

(Bcl-2)、TNF- α 和环氧化酶-2 (COX-2) 蛋白表达以及 MDA 水平则有所降低, 这说明鞣花酸能够调节蛋白表达水平, 进而对神经凋亡产生影响。综合分析表明, 鞣花酸能够通过抑制 NF- κ B 信号传导途径、降低 mTOR 的磷酸化水平以及调节相关蛋白表达等机制影响显著神经系统中的细胞凋亡过程。

1.4 调控神经传导过程

鞣花酸对神经递质的调控至关重要。Oh 等^[18]通过透析研究发现鞣花酸可以通过清除自由基减少氧化应激激活单胺氧化酶, 从而降低递质降解速度, 同时抑制乙酰胆碱酯酶, 延长乙酰胆碱在突触间隙的作用时间, 发挥其对乙酰胆碱系统的调控进而改善神经传导。Peng^[19]发现鞣花酸还可以激活沉默信息调节因子 (SIRT1) 6 通路改善线粒体呼吸链效率, 促进酪氨酸羟化酶和多巴脱羧酶的活性, 加速递质前体的合成, 进而有助于调节和优化神经系统的信号传递, 以对多种神经系统疾病产生积极影响。突触是神经末梢释放递质的关键部位, 也是调节神经活动的基础。Chen 等^[20-21]在动物 A β ₁₋₄₂ 诱导的早发性阿尔茨海默病模型中, 通过计算机研究和体内实验表明, 50 mg/kg 鞣花酸能够改善 cAMP 反应元件结合蛋白 (CREB) 水平、Dnm-1 表达和突触素水平。这一过程促进树突棘的稳定性, 增强突触传递效率, 改善长时程增强效应, 进而发挥了鞣花酸强大的神经调节作用。Wang 等^[22]应用原代神经元富集培养物和原代星形胶质细胞富集培养物来检测发现, 鞣花酸可以引发星形胶质细胞增殖、神经胶质细胞系衍生的神经营养因子释放和 Nrf2 激活, 还可以通过抗炎通路增强星形胶质细胞的自噬活性, 促进其释放神经营养因子 (如脑源性神经营养因子), 间接调节神经递质释放和突触囊泡循环以改善神经传导速度。Oliveira 等^[23]通过色谱与质谱联用和评估运动活动模型的小鼠, 发现鞣花酸还能通过激活 ATP 敏感性钾通道 (KATP) 导致神经元超极化, 减少动作电位频率, 从而调节递质释放的节律性。综上所述, 鞣花酸通过调节神经递质的合成、优化线粒体功能、提升突触素水平、激活 KATP 通道等方式, 实现了对神经传导过程的调控。

2 鞣花酸治疗神经系统疾病

2.1 阿尔茨海默病

阿尔茨海默病是最常见的神经退行性疾病, 长期以来一直受到科学家们的密切关注, 其病理特征是由 Tau 蛋白和 A β 肽沉积而形成的神经原纤维缠

结和老年斑^[24]。鞣花酸在阿尔茨海默病中发挥重要作用, 对构建的 5x3AD 模型小鼠进行为期 12 周的 50 mL/kg 鞣花酸治疗, 结果表明鞣花酸治疗能够显著降低 A β 水平, 提升 MDA 和 SOD 水平, 有效调节 Bcl2/Bax 比值, 并减少小鼠脑组织中神经炎症的产生, 从而改善阿尔茨海默病的症状^[25]。Du 等^[26]通过鞣花酸对 APP/PS1 转基因小鼠进行干预, 结果显示 A β 沉淀的面积显著减少。这表明鞣花酸对阿尔茨海默病小鼠脑组织中 A β 沉淀具有显著的抑制效果, 能够降低 GFAP 和 Iba-1 蛋白的表达水平, 并上调抗氧化指标谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4), 同时降低氧化指标 MDA 和 4-羟基壬烯醛。这些发现表明鞣花酸可能是治疗阿尔茨海默病的一个潜在治疗物质。Singh 等^[27]通过注射 STZ 提升了阿尔茨海默病生物标志物的表达, 成功构建了散发性阿尔茨海默病小鼠模型, 连续 28 d 对小鼠施以 75 mg/kg 鞣花酸, 经过神经行为学、生化、分子生物学以及神经元计数的综合分析, 发现鞣花酸显著逆转了阿尔茨海默病中的谷氨酸及其支架蛋白的 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体 (AMPA) 损害, 表明鞣花酸可能通过调节 AMPAR 信号传导改善了散发性阿尔茨海默病的异常状态, 展现了显著的抗阿尔茨海默病潜力。You 等^[28-29]通过构建 H₂O₂ 诱导的 HT22 细胞模型, 发现 700 μ mol/L H₂O₂ 诱导的氧化应激条件下, 鞣花酸在 20、50、80 μ g/mL 时分别提高了 35%、65%、96% 的细胞活力。同时检测 GSH、MDA、ROS 和组织铁生化试剂盒检测氧化应激和铁离子水平, 使用 Western blotting 和 qRT-PCR 分析铁死亡相关标志物的表达, 结果发现鞣花酸通过激活 Nrf2/Keap1 信号通路同时抑制 GSH、MDA、ROS、GPX4 蛋白表达下降, 改善 H₂O₂ 诱导的氧化应激反应, 有效改善认知障碍, 从而发挥神经保护作用。以上均表明鞣花酸通过抗氧化、抗炎、调控蛋白异常聚集等多通路发挥抗阿尔茨海默病作用。

2.2 帕金森病

帕金森病是最常见的运动障碍形式, 是仅次于阿尔茨海默病的第 2 大神经退行性疾病, 并伴有僵硬、震颤、运动迟缓、静态震颤、记忆力下降和痴呆等特征。鞣花酸可以改变 α -突触核蛋白 (α -syn) 的异常聚集和黑质致密部 (SNc) 中多巴胺能神经元的丢失^[30]。除此之外 Radwan 等^[31]发现了另一种潜在机制, 通过 10 mg/kg 鞣花酸在最新开发的雄性

C57BL/6 小鼠体内模型发现, α -syn 的清除主要通过鞣花酸自噬的分解代谢级联反应进行, 表明鞣花酸还可以改变自噬通量来改善帕金森病的发生。在动物模型研究中, 通过持续且系统地暴露于鱼藤酮 (ROT), 成功诱导出帕金森病模型。Wei 等^[32]构建了 ROT 诱导的帕金森病小鼠模型研究多巴胺神经元的损伤。通过一系列实验, 包括行为测试、实时定量 PCR (RT-PCR)、Western blotting 分析以及免疫荧光染色技术, 发现鞣花酸能够激活 Nrf2 信号传导途径, 有效阻止多巴胺神经元的丢失, 从而改善帕金森病。在此之后 Wang 等^[33]分析总结了鞣花酸的结构和生理作用, 以及 Keap1/Nrf2/抗氧化反应元件 (ARE) 信号通路的结构、组成和功能, 表明鞣花酸可以抑制 Keap1 在细胞核中积累 Nrf2, 并作用于 ARE 产生靶蛋白, 进而减轻氧化应激对帕金森病神经元细胞的影响, 说明鞣花酸具有通过激活 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路和清除自由基来改善帕金森病功能。Ardah 等^[34]在帕金森病动物模型中, 通过给予 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (MPTP) 诱导氧化应激, 导致纹状体中促炎细胞因子和炎症介质如 COX-2、诱导型 NO 合成酶 (iNOS) 的增加。然而, 在 MPTP 给药前应用鞣花酸治疗, 结果显示能够有效预防多巴胺神经元和多巴胺转运蛋白的减少。这表明鞣花酸能够减轻由神经毒素 (如 MPTP) 引起的氧化损伤和炎症导致的多巴胺神经元变性。此外 Li 等^[35]通过分析基因表达综合数据集等方法确定了帕金森病样本中 CRGs 的一致下调, 包括 DLD、FDX1, 并且功能测定证实 DLD 和 FDX1 与帕金森病紧密联系, 通路富集分析将 CRG 与基本的线粒体和代谢过程联系起来, 结果表明线粒体功能障碍 (尤其是复合物 I 活性下降) 是帕金森病神经元死亡的关键因素。Adedara 等^[36]研究了鞣花酸在 ROT 诱导的黑腹果蝇模型中通过饮食用鱼藤酮和 80 mg/kg 鞣花酸处理成年果蝇 7 d, 评估神经毒性标志物和线粒体呼吸功能, 发现 ROT 与鞣花酸共同作用下的果蝇的生存率显著高于仅用鱼藤酮处理的组别。结果表明, 鞣花酸能够调节由 ROT 引起的运动功能障碍和线粒体功能障碍, 降低氧化能力和提高有丝分裂保护特性, 从而发挥抗帕金森病的神经保护作用。这些新出现的证据不仅进一步证实了鞣花酸对帕金森病的保护作用, 也表明未来的研究可以聚焦于鞣花酸对帕金森病相关的分子调控机制, 为开发以鞣花酸为基础的治疗策略

提供了有力支持。

2.3 缺血再灌注损伤

鞣花酸在大脑缺血性和出血性中风的细胞和体内模型中具有神经保护作用。Liu 等^[37]通过构建大鼠脑损伤的体外模型, 经连续 2 d 给予 100 mg/kg 鞣花酸治疗, 发现鞣花酸可以通过调节信号 Wnt/ β -catenin 通路促进了神经干细胞的增殖以及 β -catenin 和 *Cyclin D1* 基因表达的提升。这不仅增强了大鼠的神经相关能力, 还修复了大脑中的梗死体积和形态变化, 并提升了大脑半暗区巢蛋白的含量, 从而改善了神经功能障碍、神经退行性疾病和衰老状况。脑缺血再灌注损伤已成为世界范围内导致失能和死亡的主要原因, Costet-Mejía 等^[38]在动物实验中, 连续 15 d 给予含有鞣花酸等酚类物质的愈合剂 EAOr, 随后进行了颈总动脉结扎手术以引发缺血再灌注损伤, 通过采用 Bederson 量表和化学分析等手段发现 EAOr 能够促进 *AIF*、*GFAP* 基因的表达, 并减少 *Nfkb1*、*IL-1 β* 、*IL-6* 和 *Caspase-3* 基因的活性, 有效抑制了缺血模型中的神经炎症反应和神经元凋亡基因的表达, 以改善缺血再灌注损伤。Hu 等^[39]构建了雄性 SD 大鼠模型, 发现鞣花酸可以降低大脑皮层 *NLRP6*、*ASC*、*Caspase-1*、*GSDMD* 等蛋白质水平, 同时减轻缺血再灌注后 *NLRP6/Caspase-1/GSDMD* 介导的炎症和焦亡, 说明鞣花酸可能通过抑制炎性小体的激活来发挥抗炎作用, 以期未来能作为治疗缺血再灌注的潜力药物。Zhou 等^[40]将深度学习方法与实验验证相结合计算得出鞣花酸在脑梗死中明显调节氧化应激、炎症和神经营养信号传导, 经过验证发现鞣花酸有望用于缺血再灌注治疗的开发。虽然缺血性再灌注损伤的有效治疗方法尚未建立, 但以上均说明鞣花酸作为一种拥有强大生物活性的物质可能通过多通路对于脑卒中发挥强大保护作用。目前关于鞣花酸对脑卒中的研究还在起步阶段, 未来还需不断深入研究脑卒中病理机制, 寻求可能和鞣花酸直接或间接发挥影响的通路, 以期为缺血再灌注的治疗提供新的潜在策略。

3 结语

近年来鞣花酸在神经系统疾病中的研究逐渐深入, 其作用机制涉及抗炎、抗氧化、调节自噬等多个方面, 从而在神经保护领域展现出广阔前景。结合国内外研究进展, 进一步探讨鞣花酸的神经保护作用机制, 对于开发安全有效的天然药物治疗策略具有重要价值。鞣花酸的多靶点特性使其能够激

活 Nrf2/ARE 通路, 促进抗氧化酶 (如 SOD、GSH) 的表达, 并抑制 NF- κ B 通路, 减少促炎因子 (如 IL-6、TNF- α) 的释放, 从而有效发挥神经保护作用。然而, 精确调控 NF- κ B 与 Nrf2 通路的相互作用机制尚不明确, 神经炎症中这些通路的动态交互作用机制尚未完全揭示。此外, 研究现状多基于动物模型 (如 5xFAD 小鼠) 验证, 对于鞣花酸临床研究非常局限, 导致其药理学特性的信息非常有限。值得注意的是, 在阿尔茨海默病、帕金森病以及肠道菌群中, 鞣花酸能够与现有药物协同作用, 显著增强神经保护疗效。尽管如此, 在鞣花酸领域, 仍需进一步深入研究机制, 并向临床应用转化, 以便更好地发挥其巨大潜力。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Shakeri A, Zirak M R, Sahebkar A. Ellagic acid: A logical lead for drug development? [J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(2): 106-122.
- [2] Wang J, Zhou L, Xing L, *et al.* Mechanism of *Toona sinensis* seed polyphenols inhibiting oxidation and modifying physicochemical and gel properties of pork myofibrillar protein under oxidation system [J]. *Food Chem*, 2025, 464: 141666.
- [3] Jiao P, He X, Zhou Z, *et al.* Enhanced deep eutectic solvent extraction of phenolic compounds from hawthorn seeds with ultrasonic and resin in-situ adsorption assistance: Process optimization, component analysis, and extraction mechanism [J]. *Food Chem*, 2025, 480: 143885.
- [4] Wang X, Yang C, Ru Y, *et al.* An optimal combination of five main monomer components in Wuzi Yanzong Pill that prevents neural tube defects and reduces apoptosis and oxidative stress [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 313: 116540.
- [5] Colantuono A, Ferracane R, Vitaglione P. *In vitro* bioaccessibility and functional properties of polyphenols from pomegranate peels and pomegranate peels-enriched cookies [J]. *Food Funct*, 2016, 7(10): 4247-4258.
- [6] Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, *et al.* Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis [J]. *Neurologia*, 2017, 32(8): 523-532.
- [7] Rapp T, Chauvin P, Costa N, *et al.* Health economic considerations in neurodegenerative disorders [J]. *Imaging Neurodegener Disord*, 2015, 42(10): 1093.
- [8] Taher H A, Zalzal M H. Ellagic acid mitigates alpha-naphthyl isothiocyanate-induced cholestasis in rats via FXR activation and inflammatory pathway modulation [J]. *J Complement Integr Med*, 2025, 22(2): 296-303.
- [9] Chen F, Lu K, Bai N, *et al.* Oral administration of ellagic acid mitigates perioperative neurocognitive disorders, hippocampal oxidative stress, and neuroinflammation in aged mice by restoring IGF-1 signaling [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 2509.
- [10] Liu Y L, Huang H J, Sheu S Y, *et al.* Oral ellagic acid attenuated LPS-induced neuroinflammation in rat brain: MEK1 interaction and M2 microglial polarization [J]. *Exp Biol Med* (Maywood), 2023, 248(7): 656-664.
- [11] Beigi T, Safi A, Satvati M, *et al.* Protective role of ellagic acid and taurine against fluoxetine induced hepatotoxic effects on biochemical and oxidative stress parameters, histopathological changes, and gene expressions of IL-1 β , NF- κ B, and TNF- α in male Wistar rats [J]. *Life Sci*, 2022, 304: 120679.
- [12] 仲丽丽, 路鑫, 于颖, 等. 基于 PI3K/AKT/GSK-3 β 信号通路探讨 EA 改善 APP/PS1 双转基因小鼠认知功能障碍的内在机制 [J]. *中国药理学通报*, 2024, 40(1): 90-98.
- [13] de Oliveira J S, Abdalla F H, Dornelles G L, *et al.* Berberine protects against memory impairment and anxiogenic-like behavior in rats submitted to sporadic Alzheimer's-like dementia: Involvement of acetylcholinesterase and cell death [J]. *Neurotoxicology*, 2016, 57: 241-250.
- [14] Ebrahimi R, Sepand M R, Seyednejad S A, *et al.* Ellagic acid reduces methotrexate-induced apoptosis and mitochondrial dysfunction via up-regulating Nrf2 expression and inhibiting the I κ B α /NF κ B in rats [J]. *Daru*, 2019, 27: 721-733.
- [15] Ni X, Shang F S, Wang T F, *et al.* Ellagic acid induces apoptosis and autophagy in colon cancer through the AMPK/mTOR pathway [J]. *Tissue Cell*, 2023, 81: 102032.
- [16] Baluchnejadmojarad T, Roghani M. Exploring the molecular mechanisms underlying neuroprotective effect of ellagic acid in okadaic acid-induced Alzheimer's phenotype [J]. *Metab Brain Dis*, 2024, 39(7): 1417-1432.
- [17] Aslan A, Gok O, Beyaz S, *et al.* The preventive effect of ellagic acid on brain damage in rats via regulating of Nrf-2, NF- κ B and apoptotic pathway [J]. *J Food Biochem*, 2020, 44(6): e13217.
- [18] Oh J M, Jang H J, Kang M G, *et al.* Acetylcholinesterase and monoamine oxidase-B inhibitory activities by ellagic acid derivatives isolated from *Castanopsis cuspidata* var. *sieboldii* [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 13953.
- [19] Peng K, Zeng C, Gao Y, *et al.* Overexpressed SIRT6 ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity and potentiates the therapeutic efficacy through metabolic remodeling [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(6): 2680-2700.

- [20] Chen X, Xiao J W, Cao P, *et al.* Brain-derived neurotrophic factor protects against acrylamide-induced neuronal and synaptic injury via the TrkB-MAPK-Erk1/2 pathway [J]. *Neural Regen Res*, 2021, 16(1): 150-157.
- [21] Jha A B, Chaube U J, Jha A B. Ellagic acid improves the symptoms of early-onset Alzheimer's disease: Behavioral and physiological correlates [J]. *Heliyon*, 2024, 10(18): e37372.
- [22] Wang G Q, He X M, Zhu G F, *et al.* Ellagic acid supports neuron by regulating astroglia Nrf2 [J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2019, 66(5): 738-743.
- [23] Oliveira A S, Bianco L S, Palmeira D N, *et al.* Antinociceptive effect of *Nephelium lappaceum* L. fruit peel and the participation of nitric oxide, opioid receptors, and ATP-sensitive potassium channels [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1287580.
- [24] Nadais A, Martins I, Henriques A G, *et al.* Comparing in vitro protein aggregation modelling using strategies relevant to neuropathologies [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2025, 45(1): 24.
- [25] Li Y, Zhang J, Zhang L, *et al.* Ellagic acid (EA) ameliorates Alzheimer's disease by reducing A β levels, oxidative stress and attenuating inflammation [J]. *Eur J Pharmacol*, 2025, 986: 177099.
- [26] Du J, Han Z, Ran L, *et al.* Extraction condition optimization, quantitative analysis, and anti-AD bioactivity evaluation of acorn polyphenols from *Quercus variabilis*, *Quercus aliena*, and *Quercus dentate* [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(19): 10536.
- [27] Singh N A K, Prasad S. Ellagic acid reverses alterations in the expression of AMPA receptor and its scaffolding proteins in the cerebral cortex and memory decline in STZ-sporadic Alzheimer's disease mouse model [J]. *Psychopharmacology*, 2024, 241(10): 2117-2131.
- [28] You Y L, Byun H J, Lee J S, *et al.* *Euonymus alatus* and its compounds suppress hydrogen peroxide-induced oxidative stress in HT22 cells [J]. *Food Sci Biotechnol*, 2024, 33(15): 3567-3577.
- [29] Liu Y, Chen C, Hao Z, *et al.* Ellagic acid reduces Cadmium exposure-induced apoptosis in HT22 cells via inhibiting oxidative stress and mitochondrial dysfunction and activating Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Antioxidants* (Basel), 2024, 13(11): 1296.
- [30] Burré J, Sharma M, Südhof T C. Cell biology and pathophysiology of α -synuclein [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2018, 8(3): a024091.
- [31] Radwan N, Khan E, Ardah M T, *et al.* Ellagic acid prevents α -synuclein spread and mitigates toxicity by enhancing autophagic flux in an animal model of Parkinson's disease [J]. *Nutrients*, 2023, 16(1): 85.
- [32] Wei Y, Zhu G, Zheng C, *et al.* Ellagic acid protects dopamine neurons from rotenone-induced neurotoxicity via activation of Nrf2 signalling [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(16): 9446-9456.
- [33] Wang Q, Botchway BOA, Zhang Y, *et al.* Ellagic acid activates the Keap1-Nrf2-ARE signaling pathway in improving Parkinson's disease: A review [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 156: 113848.
- [34] Ardah M T, Bharathan G, Kitada T, *et al.* Ellagic acid prevents dopamine neuron degeneration from oxidative stress and neuroinflammation in MPTP model of Parkinson's disease [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(11): 1519.
- [35] Li Q, Li D, Li Y, *et al.* Investigating cuproptosis and mitochondrial dysfunction in brain cells: Uncovering novel mechanisms and biomarkers for Parkinson's disease [J]. *Metab Brain Dis*, 2025, 40(3): 144.
- [36] Adedara A O, Otenaika T A, Farodoye O M, *et al.* Ellagic acid mitigates rotenone-induced damage via modulating mitochondria function in *Drosophila melanogaster* [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2023, 37(6): e23332.
- [37] Liu Q S, Li S R, Li K, *et al.* Ellagic acid improves endogenous neural stem cells proliferation and neurorestoration through Wnt/ β -catenin signaling *in vivo* and *in vitro* [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2017, 61(3): 1600587.
- [38] Costet-Mejía A, Trejo-Tapia G, Baca-Ibarra I I, *et al.* An organic fraction of *Oenothera rosea* L' Hér. ex Aiton prevents neuroinflammation in a rat ischemic model [J]. *Pharmaceuticals*, 2024, 17(9): 1184.
- [39] Hu L, Wei X, Shen G, *et al.* Ellagic acid alleviates NLRP6/caspase-1/GSDMD-mediated inflammation and pyroptosis in rats post cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2025, 28(1): 105.
- [40] Zhou J, Li C, Yue Y, *et al.* Multitarget natural compounds for ischemic stroke treatment: Integration of deep learning prediction and experimental validation [J]. *J Chem Inf Model*, 2025.