

## 原儿茶酸防治中枢神经系统疾病的研究进展

杨丕佳<sup>1</sup>, 刘洋<sup>1</sup>, 刘鑫<sup>1</sup>, 冯小丽<sup>1</sup>, 仲丽丽<sup>2\*</sup>

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:** 中枢神经系统疾病可能对中枢神经造成不可逆的损伤或引发慢性病变。原儿茶酸是一种天然酚酸类化合物, 可通过多种机制防治阿尔茨海默病、帕金森病、缺氧缺血性脑病、记忆和认知功能障碍、抑郁症等中枢神经系统疾病。综述了原儿茶酸防治中枢神经系统疾病的研究进展, 为中枢神经系统疾病的临床防治提供理论支撑。

**关键词:** 原儿茶酸; 中枢神经系统疾病; 阿尔茨海默病; 帕金森病; 缺血缺氧性脑损伤; 认知功能障碍; 抑郁症

**中图分类号:** R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2026)05-1481-08

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.05.043

## Research progress on protocatechuic acid in prevention and treatment of central nervous system diseases

YANG Pijia<sup>1</sup>, LIU Yang<sup>1</sup>, LIU Xin<sup>1</sup>, FENG Xiaoli<sup>1</sup>, ZHONG Lili<sup>2</sup>

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

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

**Abstract:** Central nervous system disorders may cause irreversible damage or trigger chronic lesions in the central nervous system. Protocatechuic acid, a natural phenolic acid compound, can prevent and treat various central nervous system diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, hypoxic-ischemic brain damage, memory and cognitive dysfunction, and depression through multiple mechanisms. This article reviews the research progress of protocatechuic acid in prevention and treatment of central nervous system diseases, providing theoretical support for their clinical management.

**Key words:** protocatechuic acid; central nervous system diseases; Alzheimer's disease; Parkinson's disease; ischemic-hypoxic brain damage; cognitive dysfunction; depression

中枢神经系统是脊椎动物神经系统中最重要的重要组成部分, 其核心功能是整合、处理体内外传入的各类信息, 并向周围神经系统传递信息, 调控机体的各类生理活动, 然而神经结构的精确性容易受到外界的损害和炎症感染的内部影响, 导致一系列中枢神经系统疾病, 如中枢神经退行性疾病、神经系统感染、脑肿瘤等各类疾病, 这些疾病可能对中枢神经造成不可逆的损伤或引发慢性病变, 并且已经影响了全球约 1/6 的人口<sup>[1-2]</sup>。原儿茶酸又称 3,4-二羟基苯甲酸, 是一种天然酚酸类化合物, 化学式

为  $C_7H_6O_4$ , 广泛存在于多种植物中, 如蒲公英、紫锥菊、芦苇、核桃、丹参、鸡血藤。原儿茶酸为花青素的重要代谢物, 具有神经保护、抗炎、抗氧化、抗癌、抗病毒、抗衰老、镇痛等多种药理活性<sup>[3-5]</sup>, 可通过抗炎、抗氧化、调控细胞凋亡和自噬等机制防治阿尔茨海默病、帕金森病、缺氧缺血性脑病、记忆和认知功能障碍、抑郁症等中枢神经系统疾病。本文综述了原儿茶酸防治中枢神经系统疾病的研究进展, 为中枢神经系统疾病的临床防治提供理论支撑。

收稿日期: 2025-12-25

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); 黑龙江省中医药科研课题 (ZHY2025-180); 黑龙江省卫生健康委科研课题 (20220202080996); 黑龙江中医药大学研究生创新科研项目 (2022yjsx012, 2019yjsx011, 2024yjsc027)

作者简介: 杨丕佳 (2001—), 男, 四川遂宁人, 硕士研究生。E-mail: 728060264@qq.com

\*通信作者: 仲丽丽 (1979—), 女, 黑龙江哈尔滨人, 教授, 博士。E-mail: zhll1979@126.com

## 1 阿尔茨海默病

阿尔茨海默病是一种进行性发展的神经退行性疾病，主要表现为淀粉样蛋白  $\beta$  ( $A\beta$ ) 沉积、tau 蛋白过度磷酸化，同时伴随神经炎症、氧化应激等病理改变。1990—2021 年，全球、中国的阿尔茨海默病发病率、患病率、伤残调整生命年均显著攀升，并且中国的增长速度明显高于全球平均水平<sup>[6]</sup>。Kim 等<sup>[7]</sup>采用 2 月龄携带 5 种家族性阿尔茨海默病 ( $5\times FAD$ ) 转基因小鼠模型随机分为原儿茶酸 1、10、100 mg/kg 组，每周 ig 给药 3 次，持续治疗 14 周，并以同龄 C57BL/6J 野生型同窝小鼠作为对照组，结果显示原儿茶酸可通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路降低小胶质细胞标志物 Iba1 和星形胶质细胞标志物 GFAP 的表达，减轻  $A\beta$  诱导的神经炎症；下调 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体亚基 Nmda2b 表达、抑制 tau 蛋白过度磷酸化、降低氧化应激标志物丙二醛 (MDA) 水平，保护神经元完整性；上调突触后密度蛋白 PSD-95 和脑源性神经营养因子 (BDNF)，改善突触可塑性与小鼠记忆；逆转转录组紊乱、下调先天免疫相关基因，恢复海马体基因表达；增强肠道屏障完整性、调控肠道炎症因子与菌群组成，通过肠-脑轴间接抗炎。Choi 等<sup>[8]</sup>在  $A\beta$  诱导阿尔茨海默病小鼠模型的研究中证实，原儿茶酸能有效抑制氧化应激反应，下调诱导型一氧化氮合酶、环氧合酶-2 等炎症介质的表达；且通过行为学实验进一步验证，原儿茶酸可减轻小鼠的认知障碍，显著改善其认知功能。而郑婷婷等<sup>[9]</sup>细胞实验则进一步佐证了这一结论，他们采用  $A\beta$  构建阿尔茨海默病细胞模型，通过 DCFH-DA 染色检测发现，原儿茶酸能够减少细胞内活性氧 (ROS) 的生成，改善细胞氧化应激状态，进而减轻  $A\beta$  对神经细胞的毒性损伤。Li 等<sup>[10]</sup>研究表明，原儿茶酸可显著改善  $A\beta$  诱导小鼠的空间记忆障碍、探索能力降低和学习记忆能力减退，并通过转录组学验证进一步证实，该成分可调控胆碱能信号通路中的关键蛋白 (包括囊泡乙酰胆碱转运体、胆碱能受体 M5、G 蛋白  $\alpha$  亚基 q)，从而改善阿尔茨海默病的相关症状。已有研究表明自噬在阿尔茨海默病中具有双重作用，调控自噬已成为可行的阿尔茨海默病治疗策略：正常生理水平的自噬参与  $A\beta$  和 tau 蛋白的降解，对阿尔茨海默病起保护作用，然而过度的自噬会导致含有  $A\beta$  和其他成分的自噬体在神经元中聚集，引发严重的细胞内毒性和细胞外  $A\beta$  释放，对

阿尔茨海默病产生有害影响<sup>[11]</sup>。Huang 等<sup>[12]</sup>研究表明，原儿茶酸可通过调控蛋白激酶 B/糖原合成酶激酶-3 $\beta$ /肌细胞增强因子 2D (Akt/GSK-3 $\beta$ /MEF2D) 信号通路增强 Akt 磷酸化、增加 MEF2D 水平，同时抑制 GSK-3 $\beta$  磷酸化，从而抑制过度自噬，实现对阿尔茨海默病的神经保护作用。Li 等<sup>[13]</sup>在探究原儿茶酸通过促进自噬发挥神经保护作用的核心机制时，通过联用自噬调节剂证实，原儿茶酸可上调自噬-溶酶体通路，促进生理性自噬过程，有效逆转  $A\beta_{25-35}$  诱导的毒性效应。 $A\beta$  异常聚集会形成不溶性聚集体，这与阿尔茨海默病的发病机制相关。Hornedo-Ortega 等<sup>[14]</sup>研究表明，原儿茶酸能有效抑制  $A\beta$  的聚集，并破坏其原纤维的稳定性，同时对  $A\beta$  诱导的毒性也具有抑制作用。

综上所述，原儿茶酸能通过抑制  $A\beta$  聚集和 tau 蛋白过度磷酸化、缓解氧化应激、抑制神经炎症、改善突触可塑性和神经信号传导以及调控自噬活性等机制对阿尔茨海默病发挥神经保护和改善症状作用，可见原儿茶酸是一种有前景的阿尔茨海默病治疗药物。

## 2 帕金森病

帕金森病在神经退行性疾病中发病率位居第 2 位，仅次于阿尔茨海默病，典型症状包括震颤、肌强直、运动迟缓和姿势平衡障碍，由于该病的发病机制尚未被完全揭示，且普遍认为与线粒体功能障碍、氧化应激、细胞凋亡、炎症反应等因素相关，目前尚无根治该疾病的方法<sup>[15]</sup>。 $\alpha$ -突触核蛋白 ( $\alpha$ S) 的异常病理性组装是大脑中路易小体形成的潜在机制，导致帕金森病的神经病理学症状。Hornedo-Ortega 等<sup>[14]</sup>研究表明，原儿茶酸能有效抑制  $\alpha$ S 的聚集，并破坏其原纤维的稳定性，同时抑制  $\alpha$ S 诱导的毒性。Rui 等<sup>[16]</sup>研究表明，原儿茶酸可通过增强自噬促进受损 DNA 的清除，进而抑制环磷酸鸟苷-腺苷酸合成酶/干扰素基因刺激因子 (cGAS/STING) 信号通路激活，减轻帕金森病模型小鼠的运动功能障碍，减少多巴胺能神经元丢失，并抑制神经炎症，具体表现为 TBK1、IRF3 和核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 的磷酸化水平降低；在 A30P 转基因小鼠中，原儿茶酸还减轻了  $\alpha$ S 聚集，改善运动功能，可见该研究为原儿茶酸治疗帕金森病提供了新的机制靶点。此外，原儿茶酸还可联合其他药物治疗帕金森病。Wu 等<sup>[17]</sup>选取原儿茶酸与银杏内酯 B 联合治疗帕金森病的研究显示，原儿茶酸与银杏内酯 B

联合处理可通过降低氧化应激水平,改善线粒体功能障碍,抑制鱼藤酮诱导的 PC12 细胞死亡,同时可显著恢复帕金森病小鼠的运动能力,减少神经细胞损伤,提高脑组织中抗氧化酶活性,增加中脑黑质中酪氨酸羟化酶的表达,表明原儿茶酸可增强银杏内酯 B 治疗帕金森病的疗效。Zhang 等<sup>[18]</sup>采用原儿茶酸联合白杨素治疗帕金森病,结果显示二者联用可通过介导激活核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶-1 (Nrf2/HO-1) 信号通路和抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路,发挥抗氧化、抑制炎症等作用,显著减轻 6-羟基多巴胺 (6-OHDA)、1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (MPTP) 分别诱导的斑马鱼、小鼠多巴胺能神经元丢失;在体外实验中原儿茶酸还增强了白杨素对 6-OHDA 诱导的 PC12 细胞的神经保护作用。

上述研究表明,原儿茶酸可通过抑制  $\alpha$ S 的聚集、增强自噬活性、降低神经炎症、改善神经递质平衡、抗氧化能力以及协同银杏内酯 B 和白杨素增效发挥对帕金森病的神经保护作用,证明原儿茶酸可作为治疗帕金森病的候选药物。

### 3 缺血缺氧性脑损伤

#### 3.1 脑卒中

脑卒中常被称为中风,特指大脑血液供应突然中断或不足,致使脑细胞因缺氧发生损伤的急性神经系统病症,根据病因不同划分为缺血性脑卒中和出血性脑卒中两类。缺血性脑卒中即脑梗死,由脑血管阻塞引起,导致脑部血流不足,脑细胞受损或死亡;出血性脑卒中是脑部血管突然破裂导致血液流入脑组织或蛛网膜下腔,引起损伤<sup>[19]</sup>。Yin 等<sup>[20]</sup>研究显示,原儿茶酸与 Akt1、TNF、CASP3、MMP9 等参与缺血性脑卒中后炎症激活、细胞凋亡和血管重塑过程的核心蛋白靶点结合,通过调控靶点活性阻断病理连锁反应,还通过抑制 Toll 样受体 4/核因子- $\kappa$ B (TLR4/NF- $\kappa$ B) 信号通路减少炎症细胞浸润,减轻脑缺血后的神经炎症损伤,调控丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶 (MAPK/ERK) 信号通路降低氧化应激和细胞凋亡,保护神经细胞免受缺血缺氧损伤;参与磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路促进血管新生、抑制细胞凋亡,改善脑部供血和神经细胞存活。Xi 等<sup>[21-22]</sup>在观察原儿茶酸对小胶质细胞活化影响并探讨其潜在作用机制的研究中表明,在颅内出血后,原儿茶酸通过抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 及其下游分子的磷酸化,阻断该信号通路激活,进而调控小

胶质细胞活化,显著抑制 M1 型小胶质细胞活化(下调 CD32、iNOS 等 M1 标志物的 mRNA 和蛋白表达),同时促进 M2 型小胶质活化(上调 CD206、Arg1 等 M2 标志物的 mRNA 和蛋白表达),推动小胶质细胞从促炎表型向抗炎表型转换,减轻神经炎症;此外,原儿茶酸在脑出血后脑水肿中的作用和潜在机制的研究表明,原儿茶酸可通过降低脑出血小鼠中水通道蛋白 4 (AQP4) 的表达和促进 Nrf2/HO-1 通路促进 HO-1、紧密连接蛋白 (ZO-1)、闭合蛋白 (occludin) 的表达,减轻脑出血后的脑水肿和血脑屏障破坏。

#### 3.2 缺氧缺血性脑病

缺氧缺血性脑病是每 1 000 名足月新生儿中 1~5 例发病的一种脑部疾病,特征是大脑的血流和氧气不足,可能导致终生脑功能障碍<sup>[23]</sup>。Zhang 等<sup>[24]</sup>研究表明,原儿茶酸可通过增强血管内皮生长因子 A (VEGFA) 核转位并激活脑血管内皮细胞中的低氧诱导因子-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) /VEGFA 信号通路抑制铁死亡,改善神经结局,减少梗死体积,并减轻缺氧缺血性脑病相关的病理变化。

#### 3.3 脑缺血再灌注损伤

脑缺血再灌注损伤指短暂性脑缺血发生后,经溶栓或血管内介入治疗恢复脑部血流,反而导致脑组织损伤矛盾性加重的病理过程,脑缺血再灌注损伤可导致一系列严重的脑部疾病和不同程度的残疾,甚至导致死亡,这种继发性损伤级联反应会引发出血性转化、神经功能恶化、脑水肿和进行性梗死,严重影响临床预后,目前的治疗策略在缓解脑缺血再灌注损伤进展方面的疗效有限<sup>[25]</sup>。Kale 等<sup>[26]</sup>研究表明,原儿茶酸可显著改善局灶性脑缺血大鼠的行为表现,并减少梗死面积,其机制是原儿茶酸通过恢复存活蛋白与死亡蛋白的平衡发挥预防早期再灌注损伤的潜力。Khan 等<sup>[27]</sup>研究显示,原儿茶酸可通过提高小鼠大脑中的抗氧化剂水平和 Nrf2 表达对抗脑缺血再灌注损伤,其减轻了脂质过氧化、炎症细胞因子 (TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6) 水平以及抑制髓过氧化物酶活性,缓解了缺血再灌注手术导致的总梗死面积扩大和皮质神经元密度降低,其中通过 Nrf2 信号通路机制呈剂量相关改善全脑缺血再灌注损伤后的神经行为功能。

综上所述,针对脑卒中、缺氧缺血性脑病、脑缺血再灌注损伤 3 类缺血缺氧性脑损伤典型病症,原儿茶酸均展现出显著的神经保护作用,其核心机

制围绕调节 Nrf2/HO-1、mTOR、HIF-1 $\alpha$ /VEGFA 等关键通路展开, 通过结合 Akt1、TNF 等蛋白靶点、增强 VEGFA 核转位、恢复细胞存活与死亡蛋白平衡等方式, 多靶点减轻脑水肿、血脑屏障破坏、铁死亡、神经炎症相关损伤, 且能根据不同病症的病理特点发挥特异性保护效果, 为缺血缺氧性脑损伤的多靶点防治提供了天然候选方向。

#### 4 记忆和认知功能障碍

轻度认知障碍是介于生理性衰老和显性痴呆之间的一种过渡性状态, 该概念在近些年得到了越来越多的重视; 其特征是存在轻微但可检测的认知缺陷, 通常不伴随严重的功能损伤; 不过, 随着时间推移, 相当一部分轻度认知障碍患者会进展为可确诊的痴呆综合征<sup>[28]</sup>。Kim 等<sup>[29]</sup>研究表明, 原儿茶酸可改善东莨菪碱处理小鼠的海马损伤、降低氧化应激水平、上调海马区的抗氧化酶表达、保护海马神经元免受氧化应激诱导的死亡, 其可通过激活 Nrf2 通路上调抗氧化系统功能, 改善认知障碍。Chen 等<sup>[30]</sup>对铅暴露大鼠分别 ig 原儿茶酸 20、40、80 mg/kg, 饲养 3 周, 结果使铅暴露大鼠在 Morris 水迷宫测试中的逃避潜伏期和空间探索时间恢复至正常水平 ( $P < 0.05$ ), 并显著减少大鼠在主动回避实验中主动回避的总持续时间, 增加了逃避频率 ( $P < 0.05$ ), 证明原儿茶酸改善了铅暴露大鼠的学习记忆能力, 有效逆转铅诱导的学习记忆缺陷, 其机制是原儿茶酸通过螯合作用降低组织中的铅浓度, 并通过提高大脑、肝脏和肾脏中超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 等抗氧化酶的活性减轻氧化损伤; 此外, 还可通过上调神经递质水平、维持 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体 (NMDAR) 的正常功能、促进  $Ca^{2+}$  内流, 进而调节在学习和认知功能中发挥重要作用的环磷酸腺苷/蛋白激酶 A/cAMP 应答元件结合蛋白 (cAMP/PKA/CREB) 信号通路, 从而改善铅暴露大鼠的学习记忆能力。Krzysztoforska 等<sup>[31-32]</sup>采用吡硫胺诱导的硫胺素缺乏大鼠 Wernicke-Korsakoff 综合征模型, 从首次对大鼠腹腔注射吡哆醇建立模型开始, 通过饮水给予大鼠 50、100 mg/kg 原儿茶酸持续至大鼠断头处死, 结果显示两种剂量的原儿茶酸均能改善模型大鼠的记忆巩固能力和对已获取信息的提取能力, 并且两种剂量的原儿茶酸对纠正硫胺素缺乏导致的延髓丙氨酸和谷氨酸浓度紊乱均有积极作用; 此外, 在采用 ig *D*-半乳糖诱导的大鼠记忆障碍模型的研究中,

通过饮水给予模型大鼠 50、100 mg/kg 原儿茶酸, 持续 38 d 后进行 Morris 水迷宫测试以评估学习和空间记忆, 发现原儿茶酸可改善 *D*-半乳糖诱导大鼠在 Morris 水迷宫测试中对已获取信息的提取能力, 并恢复由 *D*-半乳糖紊乱的大脑 5-羟色胺 (5-HT) 和多巴胺 (DA) 的周转, 这些发现表明长期给予原儿茶酸有助于逆转与认知缺陷相关的有害变化。综上, 原儿茶酸能通过激活抗氧化信号通路、维持神经递质平衡、恢复 5-HT 和 DA 周转逆转多种因素诱导的学习记忆缺陷, 由此可见, 原儿茶酸是治疗记忆和认知功能障碍的潜在药物。

#### 5 抑郁症

抑郁症是全球高发的复杂精神障碍, 其发病率、致残率、致死率均处于较高水平, 是导致全球疾病负担的主要因素, 越来越多的数据表明, 单胺类神经递质 (NE、5-HT、DA) 系统功能障碍、炎症反应、下丘脑 - 垂体 - 肾上腺 (HPA) 轴失调和神经发生受损是抑郁症的重要病理生理机制<sup>[33]</sup>。高振杰等<sup>[34]</sup>研究显示, 原儿茶酸能够调节 ALB、Akt1、HSP90AA1、MMP9、MAPK8 等核心靶基因以及代谢性疾病、脂质和动脉粥样硬化相关信号通路, 以实现对抗抑郁的改善效果。Orzelska-Górka 等<sup>[35]</sup>对成年雄性白化瑞士小鼠分别 ip 3.75、7.50 mg/kg 原儿茶酸, 连续 14 d, 结果显示与盐水组相比两种剂量的原儿茶酸显著增加了小鼠在高架十字迷宫试验中的开放臂停留时间和进入开放臂次数, 显著减少了小鼠在强迫游泳试验中的不动时间 ( $P < 0.01$ 、 $0.05$ ), 表明原儿茶酸具有抗焦虑样作用, 且长期给予 3.75 mg/kg 原儿茶酸后, 小鼠血清中 5-HT 水平显著升高。而提高 5-HT 水平仍是最可靠的抗抑郁机制<sup>[36]</sup>。Thakare 等<sup>[37-38]</sup>分别以慢性不可预测轻度应激小鼠和嗅球切除大鼠为模型的研究表明, 原儿茶酸具有显著抗抑郁作用, 其作用机制具有一致性: 通过防止 BDNF 水平降低、减少 TNF- $\alpha$  和 IL-6 等炎症细胞因子和血清皮质酮的生成, 同时抑制 MDA 生成以减轻氧化应激, 增强过氧化氢酶 (CAT) 活性、提高非蛋白巯基 (NPSH) 含量或恢复其他抗氧化剂水平, 并增加神经递质 (如 5-HT、DA、NE) 含量, 进而改善模型动物的抑郁样行为和神经生化的变化。

以上研究表明, 原儿茶酸能通过调控下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴、关键信号通路和分子靶点平衡 5-HT、DA、NE 等神经递质水平, 减少 TNF- $\alpha$ 、IL-6

等促炎细胞因子生成和降低氧化应激来改善抑郁症状，是一种很有前途的抗抑郁药物。

## 6 其他中枢神经系统疾病

Lee 等<sup>[39]</sup>研究表明，原儿茶酸处理可减少癫痫发作诱导的海马神经元氧化损伤、死亡和丢失，逆转癫痫发作诱导的海马神经元谷胱甘肽浓度降低以及显著减少了癫痫发作诱导的小胶质细胞活化。Park 等<sup>[40]</sup>研究表明，原儿茶酸的神经保护作用部分是通过抑制 SUR1、TrpM4 和 MMP-9 表达的上调，减轻血-脊髓屏障破坏和出血，以及随后的血细胞浸润，从而减轻脊髓损伤后的炎症反应。Sur 等<sup>[41]</sup>研究显示，原儿茶酸可通过直接或间接调节创伤后应激障碍患者的血清素能神经系统和改善单胺类物质的平衡，恢复与之相关的行为，发挥抗创伤后应激障碍样作用，如改善僵住行为、抗抑郁和抗焦虑作用。闵敬亮等<sup>[42]</sup>研究表明，原儿茶酸可通过抑制 IL-6/JAK1/STAT5 信号通路减少血管壁巨噬细胞聚集、降低颅内动脉瘤的血管直径，从而抑制颅内

动脉瘤的进展。原儿茶酸除神经保护作用外，还具有特异性细胞毒性作用。在 Zhang 等<sup>[43]</sup>研究中，原儿茶酸可通过激活 NOD 样受体蛋白 3/半胱天冬酶-1/Gasdermin D (NLRP3/Caspase-1/GSDMD) 信号通路提高神经胶质瘤细胞内 NLRP3、Caspase-1、GSDMD 的蛋白和 mRNA 的表达水平，发挥其特异性细胞毒性作用，从而诱导神经胶质瘤细胞焦亡，表明其具有治疗神经胶质瘤的潜力。

上述研究表明，原儿茶酸通过调控 IL-6/JAK1/STAT5 通路、抑制炎症反应、减少氧化损伤、调节血清素能神经系统和改善单胺类物质平衡等机制对癫痫、脊髓损伤、创伤后应激障碍发挥神经保护作用；通过抑制 IL-6/JAK1/STAT5 通路对颅内动脉瘤发挥血管保护作用；通过激活 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 通路对神经胶质瘤发挥特异性细胞毒性作用。

原儿茶酸防治中枢神经系统疾病作用机制见表 1。

表 1 原儿茶酸的神经保护作用机制

Table 1 Neuroprotective mechanisms of protocatechuic acid

疾病类型	实验模型	机制	参考文献
阿尔茨海默病	5×FAD 转基因小鼠模型	直接和间接抑制神经炎症、调控 tau 病理进程、保护神经元完整性	7
	Aβ 诱导的阿尔茨海默病小鼠模型	抑制氧化应激和炎症	8
	Aβ 诱导的阿尔茨海默病细胞模型	减少 ROS 生成逆转细胞毒性	9
	阿尔茨海默病小鼠模型和细胞神经炎症模型	介导胆碱能突触信号通路,调控关键蛋白	10
	OA 诱导的阿尔茨海默病细胞模型	通过 Akt/GSK-3β/MEF2D 通路减轻 OA 诱导的过度自噬	12
	APP/PS1 小鼠阿尔茨海默病模型和 Aβ <sub>25-35</sub> 诱导的原代海马神经元损伤模型	上调自噬-溶酶体通路,促进自噬	13
	PC12 细胞	抑制 Aβ 的聚集	14
帕金森病	PC12 细胞	抑制 αS 的聚集	14
	MPTP 诱导和 A30P 转基因帕金森病小鼠模型	增强自噬进而抑制 cGAS-STING 通路激活	16
	鱼藤酮诱导 PC12 细胞构建帕金森病细胞模型和 MPTP 诱导雄性 C57BL/6 小鼠建立帕金森病模型	降低氧化应激、改善线粒体功能障碍、减少神经细胞损伤、提高脑组织抗氧化酶活性和增加中脑黑质酪氨酸羟化酶表达	17
	PC12 细胞、斑马鱼和小鼠帕金森病模型	激活 Nrf2/HO-1 通路和抑制 NF-κB 通路	18
脑卒中	IV 型胶原酶诱导的颅内出血小鼠模型	抑制 mTOR 通路,调控小胶质细胞活化和表型转换	21
	IV 型胶原酶建立 C57 小鼠脑出血模型	降低 AQP4 表达,促进 Nrf2/HO-1 通路	22
缺氧缺血性脑病	Rice-Vannucci 法构建新生鼠缺氧缺血性脑病模型	通过增强 VEGFA 核转位、激活 HIF-1α/VEGFA 轴调节铁死亡	24

表 1 (续)

疾病类型	实验模型	机制	参考文献
脑缺血再灌注损伤	大脑中动脉闭塞诱导的大鼠局灶性脑缺血 中风模型	早期恢复细胞死亡和存活蛋白之间的失衡	26
	全脑缺血再灌注小鼠模型	增加小鼠大脑中的抗氧化剂水平和 Nrf2 表达	27
记忆和认知障碍	东莨菪碱诱导的健忘症小鼠模型	激活 Nrf2 通路, 上调抗氧化系统功能	29
	铅处理大鼠	螯合铅离子、抑制氧化应激、调节神经递质水平及激活 cAMP/PKA/CREB 通路	30
	硫胺素缺乏型大鼠 Wernicke-Korsakoff 综合征模型	可能与恢复延髓中谷氨酸浓度等相关	31
抑郁症	D-半乳糖诱导的大鼠记忆障碍模型	恢复大脑 5-HT 和 DA 的代谢紊乱	32
	成年雄性白化瑞士小鼠	升高 5-HT 水平	35
	慢性不可预测轻度应激小鼠模型	维持 BDNF 水平、抑制 TNF- $\alpha$ 、IL-6、血清皮质酮水平和 MDA 生成, 增强 CAT 活性、提高 NPSH 含量	37
	嗅球切除大鼠模型	升高海马和大脑皮质中 BDNF、5-HT、DA、NE 的水平, 降低 MDA、IL-6 及 TNF- $\alpha$ 的水平	38
癫痫	毛果芸香碱诱导的大鼠癫痫发作模型	逆转海马神经元谷胱甘肽浓度降低、减少癫痫发作诱导的小胶质细胞活化	39
脊髓损伤	T9-T10 节段中度挫伤损伤大鼠	抑制 SUR1、TrpM4 和 MMP-9 表达上调	40
创伤后应激障碍	SPS 诱导的 PTSD 动物模型	调节血清素能神经系统和改善单胺类物质的平衡	41
颅内动脉瘤	颅内动脉瘤大鼠模型	抑制 IL-6/JAK1/STAT5 通路 (其机制为血管的保护作用)	42
神经胶质瘤	人神经胶质瘤细胞系 U87 和 U251	调控 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 通路诱导焦亡 (其机制为特异性细胞毒性作用)	43

## 7 结语

原儿茶酸作为来源广泛、毒性较低天然酚酸类化合物, 对多种中枢神经系统疾病的防治潜力已在细胞和动物实验中得到充分证实。原儿茶酸既可直接抑制 A $\beta$ 、 $\alpha$ S 等异常蛋白聚集、阻断 tau 蛋白过度磷酸化, 又能通过靶向 NF- $\kappa$ B、Nrf2/HO-1、Akt/GSK-3 $\beta$  等关键通路, 实现精准抑制神经炎症、强效拮抗氧化应激、动态调控自噬平衡; 同时针对神经胶质瘤展现出的特异性细胞毒性, 进一步拓展了其中枢神经系统疾病中的应用范围。然而当前原儿茶酸的研究仍多停留在细胞和动物模型阶段, 临床研究数据缺乏、生物利用度低、血脑屏障穿透效率有限等问题, 加之不同疾病中最优给药方案和核心作用靶点尚未明确, 成为其临床转化的主要瓶颈。未来研究需进一步借助多组学、网络药理学等技术深化分子机制解析, 明确其在不同疾病中的精准作

用靶点; 同时加快新型递药系统研发, 通过结构修饰、纳米载体构建等方式提升其体内药动力学特征, 并探索联合用药方案, 开展大样本、多中心的临床研究, 推动原儿茶酸向临床治疗药物或辅助治疗剂转化, 为缓解全球中枢神经系统疾病负担提供新的解决方案。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Xu J, Ma C, Hua M, et al. CNS and CNS diseases in relation to their immune system [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:1063928.
- [2] Zhou X, Smith Q R, Liu X. Brain penetrating peptides and peptide-drug conjugates to overcome the blood-brain barrier and target CNS diseases [J]. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, 2021, 13(4): e1695.
- [3] Cadena-Iñiguez J, Santiago-Osorio E, Sánchez-Flores N,

- et al.* The cancer-protective potential of protocatechuic acid: A narrative review [J]. *Molecules*, 2024, 29(7): 1439.
- [4] Siddiqui S, Tufail P, Khan F, *et al.* Protocatechuic acid alleviates neurodemyelination by modulating PKC $\alpha$ -p38/MAPK pathways in an LPC-induced model of neurodegeneration [J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2026, doi: 10.2174/0113892037385148251207081917.
- [5] Song J, He Y, Luo C, *et al.* New progress in the pharmacology of protocatechuic acid: A compound ingested in daily foods and herbs frequently and heavily [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 161: 105109.
- [6] Zhang X, Lu H, Xiong J. Incidence trends and age-period-cohort analysis of Alzheimer's disease and other dementias in the world and China from 1990 to 2021: Analyses based on the Global Burden of Disease Study 2021 [J]. *Front Neurol*, 2025, 16: 1628577.
- [7] Kim Y, Cho M, Jeon C J, *et al.* Neuroinflammatory suppression with protocatechuic acid attenuates Alzheimer's disease phenotypes in 5  $\times$  FAD transgenic mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2025, 192: 118598.
- [8] Choi J R, Kim J H, Lee S, *et al.* Protective effects of protocatechuic acid against cognitive impairment in an amyloid beta-induced Alzheimer's disease mouse model [J]. *Food Chem Toxicol*, 2020, 144: 111571.
- [9] 郑婷婷, 徐雅馨, 黄文友, 等. 原儿茶酸对  $\beta$ -淀粉样蛋白诱导神经细胞损伤的保护作用研究 [J]. *营养学报*, 2023, 45(3): 273-278.
- [10] Li S, Li S, Semde R, *et al.* Protocatechuic acid improves Alzheimer's disease by regulating the cholinergic synaptic signaling pathway [J]. *Chem Biodivers*, 2025, 22(5): e202402771.
- [11] Zeng Q, Siu W, Li L, *et al.* Autophagy in Alzheimer's disease and promising modulatory effects of herbal medicine [J]. *Exp Gerontol*, 2019, 119: 100-110.
- [12] Huang L, Zhong X, Qin S, *et al.* Protocatechuic acid attenuates  $\beta$ -secretase activity and okadaic acid-induced autophagy via the Akt/GSK-3 $\beta$ /MEF2D pathway in PC12 cells [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21(3): 1328-1335.
- [13] Li H, Zheng T, Lian F, *et al.* Anthocyanin-rich blueberry extracts and anthocyanin metabolite protocatechuic acid promote autophagy-lysosomal pathway and alleviate neurons damage in *in vivo* and *in vitro* models of Alzheimer's disease [J]. *Nutrition*, 2022, 93: 111473.
- [14] Hornedo-Ortega R, Álvarez-Fernández M A, Cerezo A B, *et al.* Protocatechuic acid: Inhibition of fibril formation, destabilization of preformed fibrils of amyloid- $\beta$  and  $\alpha$ -synuclein, and neuroprotection [J]. *J Agric Food Chem*, 2016, 64(41): 7722-7732.
- [15] Herrero-Gracia A, Hernández-Andrés R, Merino C V, *et al.* Parkinson's disease and reading performance [J]. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2025, 45(7): 1653-1661.
- [16] Rui W, Chen Z, Tao S, *et al.* Protocatechuic acid alleviates cGAS-STING-mediated neuroinflammation by enhancing microglial autophagy in mouse models of Parkinson's disease [J]. *Phytomedicine*, 2025, 148: 157493.
- [17] Wu T, Fang X, Xu J, Jiang Y, *et al.* Synergistic effects of ginkgolide B and protocatechuic acid on the treatment of Parkinson's disease [J]. *Molecules*, 2020, 25(17): 3976.
- [18] Zhang Z, Li G, Szeto S S W, *et al.* Examining the neuroprotective effects of protocatechuic acid and chrysin on *in vitro* and *in vivo* models of Parkinson disease [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 84: 331-343.
- [19] 尚婧, 冯文娟. 防治脑卒中: 守护大脑的“生命线” [J]. *健康必读*, 2025(30): 4-5.
- [20] Yin C Y, Lian Y P, Xu J D, *et al.* Study on network pharmacology of *Ginkgo biloba* extract against ischemic stroke mechanism and establishment of UPLC-MS/MS methods for simultaneous determination of 19 main active components [J]. *Phytochem Anal*, 2024, 35(2): 254-270.
- [21] Xi Z, Xu C, Chen X, *et al.* Protocatechuic acid suppresses microglia activation and facilitates M1 to M2 phenotype switching in intracerebral hemorrhage mice [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2021, 30(6): 105765.
- [22] Xi Z, Chen X, Xu C, *et al.* Protocatechuic acid attenuates brain edema and blood-brain barrier disruption after intracerebral hemorrhage in mice by promoting Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Neuroreport*, 2020, 31(18): 1274-1282.
- [23] Hsiao C H, Foster A N, McDonald S A, *et al.* Data harmonization framework for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy studies [J]. *JAMIA Open*, 2025, 8(5): oaaf086.
- [24] Zhang X, Luo J, Bharati L, *et al.* Protocatechuic acid suppresses ferroptosis to protect against hypoxic-ischemic encephalopathy by targeting the HIF-1 $\alpha$ /VEGFA axis [J]. *Phytomedicine*, 2025, 143: 156900.
- [25] Luo W, Wang J, Fan Y, *et al.* Elucidating multifaceted targets of maresin in cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Front Chem*, 2025, 13: 1651873.
- [26] Kale S, Sarode L P, Kharat A, *et al.* Protocatechuic acid prevents early hour ischemic reperfusion brain damage by restoring imbalance of neuronal cell death and survival proteins [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2021, 30(2): 105507.
- [27] Khan H, Grewal A K, Kumar M, *et al.* Pharmacological postconditioning by protocatechuic acid attenuates brain injury in ischemia-reperfusion (I/R) mice model: Implications

- of nuclear factor erythroid-2-related factor pathway [J]. *Neuroscience*, 2022, 491: 23-31.
- [28] Tana C, Moffa S, Tana M, *et al.* Gut microbiota, mild cognitive impairment and dementia: A systematic review [J]. *Neurol In*, 2025, 17(10): 155.
- [29] Kim Y, Cho M, Lee J S, *et al.* Protocatechuic acid from *Euonymus alatus* Mitigates scopolamine-induced memory impairment in mice [J]. *Foods*, 2024, 13(17): 2664.
- [30] Chen Y, Sun L, Shi H, *et al.* Protective effect of protocatechuic acid on oxidative damage and cognitive impairment in Pb-Induced rats [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2024, 202(12): 5556-5571.
- [31] Krzysztoforska K, Piechal A, Wojnar E, *et al.* Protocatechuic acid prevents some of the memory-related behavioural and neurotransmitter changes in a pyriithiamine-induced thiamine deficiency model of Wernicke-Korsakoff syndrome in rats [J]. *Nutrients*, 2023, 15(3): 625.
- [32] Krzysztoforska K, Piechal A, Blecharz-Klin K, *et al.* Administration of protocatechuic acid affects memory and restores hippocampal and cortical serotonin turnover in rat model of oral D-galactose-induced memory impairment [J]. *Behav Brain Res*, 2019, 368: 111896.
- [33] Yang Y, Guan W, Gu H J. CaMK4, a key target for treating pathogenesis of depression? [J]. *Biochem Pharmacol*, 2025, 242(Pt 4): 117429.
- [34] 高振杰, 张晶, 张大伟, 等. 应用网络药理学和实验验证方法探讨原儿茶酸抗抑郁症的作用机制 [J]. *海南医科大学学报*, 2025, 31(10): 758-770.
- [35] Orzelska-Górka J, Dos Santos Szewczyk K, Gawrońska-Grzywacz M, *et al.* Procognitive, anxiolytic, and antidepressant-like properties of hyperoside and protocatechuic acid corresponding with the increase in serum serotonin level after prolonged treatment in mice [J]. *Pharmaceuticals* (Basel), 2023, 16(12): 1691.
- [36] Jacobsen J P R, Krystal A D, Krishnan K R R, *et al.* Adjunctive 5-hydroxytryptophan slow-release for treatment-resistant depression: Clinical and preclinical rationale [J]. *Trends Pharmacol Sc*, 2016, 37(11): 933-944.
- [37] Thakare V N, Lakade S H, Mahajan M P, *et al.* Protocatechuic acid attenuates chronic unpredictable mild stress induced-behavioral and biochemical alterations in mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 898: 173992.
- [38] Thakare V N, Patil R R, Suralkar A A, *et al.* Protocatechuic acid attenuate depressive-like behavior in olfactory bulbectomized rat model: Behavioral and neurobiochemical investigations [J]. *Metab Brain Dis*, 2019, 34(3): 775-787.
- [39] Lee S H, Choi B Y, Kho A R, *et al.* Protective effects of protocatechuic acid on seizure-induced neuronal death [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(1): 187
- [40] Park C S, Lee J Y, Choi H Y, *et al.* Protocatechuic acid improves functional recovery after spinal cord injury by attenuating blood-spinal cord barrier disruption and hemorrhage in rats [J]. *Neurochem Int*, 2019, 124: 181-192.
- [41] Sur B, Kwon S, Hahm D H, *et al.* The anxiolytic-like effects of protocatechuic acid in an animal model of post-traumatic stress disorder [J]. *J Med Food*, 2022, 25(5): 495-502.
- [42] 闵敬亮, 郭亚玲, 张辉, 等. 原儿茶酸通过抑制 IL-6/JAK1/STAT5 信号通路抑制颅内动脉瘤进展 [J]. *包头医学院学报*, 2025, 41(4): 34-38.
- [43] Zhang W, Cai Y, Zheng H. Protective role of protocatechuic acid in glioma: Modulation of cell growth, migration, and pyroptosis via NLRP3/Caspase-1/GSDMD axis [J]. *Discov Med*, 2025, 37(195): 659-668.

【责任编辑 解学星】