

【综述】

中药天然产物调控Nrf2信号通路防治阿尔茨海默病的研究进展

孙兴华^{1, 2}, 曲 阳², 刘冬雪², 王佳婧², 张思琪^{1, 2}, 张 淼^{1, 2*}

1. 黑龙江中医药大学 黑龙江省针药结合防治重大脑病重点实验室, 黑龙江 哈尔滨 150040

2. 黑龙江中医药大学附属第二医院 临床研究部, 黑龙江 哈尔滨 150001

摘要: 阿尔茨海默病(AD)是一种复杂且与年龄相关的进行性神经退行性疾病,是最常见的痴呆症类型,其特征是认知功能、语言和行为缺陷逐渐恶化。 β -淀粉样蛋白(A β)异常沉积、神经原纤维缠结(NFT)、低水平乙酰胆碱、钙离子稳态失衡、氧化应激、神经炎症等被认为在AD的发病机制中起着关键作用。核因子E2相关因子2(Nrf2)是一种重要的转录调节因子,在氧化还原稳态、蛋白质降解、DNA修复以及调节外源代谢和免疫反应中发挥多种作用,已成为炎症、肿瘤治疗等领域研究的主要靶点,在AD的防治方面已被广泛关注。中药天然产物在AD防治过程中发挥着不可替代的作用。基于此,对Nrf2与AD的关系及中药天然产物调控Nrf2信号通路防治AD的机制进行总结归纳,以期为AD的治疗及新药开发提供参考。

关键词: 阿尔茨海默病; 天然产物; 核因子E2相关因子2; 氧化应激; 炎症

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2024)12-2924-13

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.12.022

Research advancement of natural products of traditional Chinese medicine in regulating Nrf2 signaling pathway for prevention and treatment of Alzheimer's disease

SUN Xinghua^{1, 2}, QU Yang², LIU Dongxue², WANG Jiajing², ZHANG Siqi^{1, 2}, ZHANG Miao^{1, 2}

1. Key Laboratory of Acupuncture and Medicine Combination Prevention and Treatment of Major Brain Diseases in Heilongjiang Province, Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, China

2. Department of Clinical Research, the Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150001, China

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is a complex and age-related progressive neurodegenerative disorder, the most common form of dementia, characterized by the progressive deterioration of cognitive function, language, and behavioral deficits. Abnormal deposition of beta amyloid protein (A β), neurofibrillary tangles (NFT), low levels of acetylcholine, Calcium ion steady-state imbalance, oxidative stress, and neuroinflammation are believed to play key roles in the pathogenesis of AD. Nrf2 is a significant transcriptional regulator that plays multiple roles in redox homeostasis, protein degradation, DNA repair, regulation of exogenous metabolism, and immune response. Nrf2 has emerged as a major target in the fields of inflammation and tumor therapy and has received extensive attention in the prevention and treatment of AD. The natural products of Chinese medicine play an irreplaceable role in the prevention and treatment of AD. Based on this, summarize and generalize the relationship between Nrf2 and AD, as well as the mechanism of regulating the Nrf2 signaling pathway by natural Chinese medicine products to prevent and treat AD, in order to provide reference for the treatment of AD and the development of new drugs.

Key words: Alzheimer's disease; natural products; nuclear factor E2 related factor 2; oxidative stress; inflammation

收稿日期: 2024-08-08

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82174509); 黑龙江省自然科学基金资助项目(LH2023H066); 黑龙江省“双一流”建设学科协同创新成果建设项目(1504123008)

第一作者: 孙兴华,男,博士研究生,研究方向为神经系统疾病临床与基础研究。E-mail: 164850279@qq.com

*通信作者: 张 淼,女,教授,博士生导师,从事针药结合防治重大脑病的临床与基础研究。E-mail: 13845088833@139.com

阿尔茨海默病(AD)是一种复杂且与年龄相关的进行性神经退行性疾病^[1],是65岁以上人群最常见的痴呆症类型,占痴呆症病例的60%~70%^[2]。全世界现有5 500万人患有各种类型的痴呆症,每年约有1 000万新病例被诊断出来^[3],预计到2050年痴呆症患者将达1.52亿人^[4]。轻度AD患者的临床显著特征表现为记忆力下降、判断力下降,而后期AD患者则主要表现为严重的认知障碍,如无法对环境作出反应、难以控制运动,最终导致死亡^[5]。AD是一种多因素疾病,其病因尚不完全清楚。目前, β -淀粉样蛋白(A β)异常沉积、神经原纤维缠结(NFT)、低水平乙酰胆碱、钙离子稳态失衡、氧化应激、神经炎症等被认为在AD的发病机制中起着关键作用^[6]。目前,治疗AD的药物非常有限,且作用机制相似,最常用的2种药物是胆碱酯酶抑制剂(如盐酸多奈哌齐、加兰他敏和利凡斯的明)和兴奋性氨基酸受体拮抗剂(美金刚)^[7]。然而,由于AD发病机制复杂、发病形式多样,目前的药物治疗只能延缓病情进展,而不能治愈,还常常引起恶心、呕吐等不良反应^[8]。因此,对AD发病机制进行深入研究、寻找可行的治疗靶点以及开发有效治疗方法是临床治疗AD的迫切需求。多项研究^[9-10]表明,中医药干预能有效地保护AD后的神经细胞损伤,减轻并抑制细胞炎症、过度的氧化应激与细胞凋亡,减少A β 异常沉积,改善AD患者临床症状,而多个分子通路和生物标志物参与了这些过程。核因子E2相关因子2(Nrf2)是细胞内一种关键的氧化还原敏感转录因子,能够进入细胞核,通过与基因启动子区的抗氧化反应元件(ARE)序列结合来调节下游基因的转录^[11],从而调节氧化还原相关酶和II期解毒酶的表达,对AD后的氧化应激、神经炎症缓解,以及抑制细胞铁死亡、改善线粒体功能、促进细胞存活有重要影响^[12]。因此,全面认识中药天然产物对AD中Nrf2相关通路的作用机制,能为AD的治疗及进一步的新药开发提供参考。

1 Nrf2信号通路及其对AD的调节作用

Nrf2是一种转录因子,调节参与新陈代谢、免疫反应、细胞增殖和其他过程的基因的表达。Nrf2主要受Kelch样ECH相关蛋白1(Keap1)调节,Keap1是Cullin 3(Cul3)泛素E3连接酶复合物的接头底物^[13]。Keap1通过隔离、泛素化和蛋白体降解来抑制细胞质中的Nrf2活性。Nrf2的激活的典型机制是通过亲电子作用进行Keap1中的一些半胱氨酸残基被氧化,导致Nrf2泛素化减少,核易位和激

活增加^[14]。除了典型的Keap1-Nrf2调节外,还存在Keap1独立的Nrf2调节,羧基磷脂酰肌醇激酶(PI3K)/蛋白激酶(Akt)、蛋白激酶C(PKC)、酪蛋白激酶2(CK2)、蛋白激酶R样内质网激酶(PERK)、c-Jun氨基末端激酶(JNK)和细胞外信号调节激酶(ERK)等激酶可以磷酸化Nrf2并调节其活性^[15]。此外,上调Nrf2信使RNA和/或蛋白质水平、自噬功能障碍可驱动Nrf2活化^[16]。Rapaka等^[17]发现在AD中的Nrf2信号通路失活可导致ARE下调,随后导致醌氧化还原酶1(NQO1)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽(GSH)和血红素加氧酶-1(HO-1)基因表达下调,最终增加氧化应激。Xia等^[18]发现激活Nrf2相关信号通路可抑制AD后的氧化应激反应。Urano等^[19]发现激活Nrf2相关信号通路可以通过对氧化应激和炎症反应的调节来减轻AD相关的表型。Wang等^[20]研究发现激活Nrf2相关信号通路可抑制活性氧(ROS)和丙二醛(MDA)的产生,增加线粒体膜电位(MMP),抑制A β 沉积,从而保护神经细胞。邱静等^[21]发现激活Nrf2相关信号通路可抑制内质网应激诱导的神经元凋亡,从而改善AD后的认知功能障碍。覃亚亚^[22]发现激活Nrf2可调控铁死亡相关的铁代谢通路和脂质过氧化通路来减少AD脑组织铁含量、神经元丢失和A β 异常沉积。王春月^[23]发现激活Nrf2相关信号通路可抑制铁死亡和神经炎症,从而缓解AD症状。以上诸多研究均表明调控Nrf2相关信号通路对AD有显著治疗效果,而许多中药天然产物是Nrf2的调节剂,对AD治疗有积极作用。

2 中药天然产物调控Nrf2相关信号通路防治AD

2.1 生物碱

2.1.1 小檗碱(berberine) 小檗碱是从小檗科、芸香科、毛茛科等植物中分离出的一种季胺型异喹啉类生物碱^[24],具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤、免疫调节、抗细胞凋亡以及神经保护等多种药理作用^[25]。Zhang等^[26]以HT22细胞为研究对象,分别进行小檗碱高、中、低浓度(2.0、1.0、0.5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)给药预处理1 h后,加入40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的A β_{25-35} 损伤细胞24 h,诱导HT22细胞神经毒性建立体外AD模型,采用Annexin V-FITC/PI双染法和Hoechst 33342荧光染色法检测细胞凋亡,采用荧光探针JC-1法评估MMP($\Delta\psi\text{m}$),使用DCFH-DA荧光标记检测ROS水平,Western blotting法检测细胞质中的细胞色素C蛋白水平、Nrf2、HO-1、p-p65、p65和Caspase-3的表达。结果表明小檗碱可上调Nrf2和HO-1的表

达,下调 p-p65/p65,减轻氧化应激毒性,减少线粒体损伤和细胞色素 C 释放,并抑制裂解型 Caspase-3 表达,从而减少 $A\beta_{25\sim35}$ 诱导的 HT22 细胞凋亡。提示小檗碱的抗氧化机制可能与 Nrf2/HO-1 通路激活有关,这意味着小檗碱是预防和治疗 AD 的潜在候选药物。

2.1.2 去甲异波尔定(norisoboldine) 去甲异波尔定是从樟科山胡椒属植物乌药根中分离出来的一种异喹啉类生物碱,具有抗炎、镇痛、抗菌及免疫调节等药理作用^[27]。Zeng 等^[28]以肾上腺嗜铬细胞瘤细胞株(PC12)细胞和 3×Tg 小鼠为研究对象,探讨去甲异波尔定在 AD 治疗中的神经保护作用及其机制。在体外细胞实验中,PC12 细胞培养于 10% DMEM 高糖培养基中 24 h 后,分别用不同浓度的去甲异波尔定(1.0 、 2.5 、 $5.0 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)预处理 2.5 h,再加入 $10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 $A\beta_{1\sim42}$ 损伤细胞 24 h,诱导制备体外 AD 模型,并以腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)抑制剂(compound C)和 si-AMPK 处理作对照,然后检测 PC12 细胞活力、细胞内 ROS 水平、凋亡细胞数量、MMP 水平、Bcl-2 蛋白、cleaved-Caspase-3 蛋白、AMPK、糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)和核 Nrf2 蛋白表达。结果发现去甲异波尔定能够促进 AMPK 和 GSK-3 β 磷酸化,并上调核 Nrf2 蛋白表达,可阻止 $A\beta_{1\sim42}$ 所致 MMP 的降低,降低 ROS 浓度,升高 Bcl-2 蛋白水平,增加 Bcl-2/Bax 蛋白比例,降低 cleaved-Caspase-3 蛋白水平,逆转 $A\beta_{1\sim42}$ 诱导的 PC12 细胞凋亡数量变化,从而防止神经细胞的损伤;同时 AMPK 抑制剂(compound C)和 si-AMPK 可以降低去甲异波尔定在 PC12 细胞中的抗氧化和抗凋亡作用,亦反证了去甲异波尔定对神经细胞的保护作用。动物在体实验中,3×Tg 小鼠按体质量每天 ip 二甲基亚砷(DMSO)溶解药物(去甲异波尔定为 $100 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)1 次,连续 1 个月,然后检测行为学、血清中 $A\beta_{40}$ 和 $A\beta_{42}$ 的水平、脑组织中凋亡相关蛋白的表达以及 AMPK、GSK-3 β 、Nrf2 蛋白表达。结果发现去甲异波尔定能提高 3×Tg 小鼠脑组织中 AMPK、GSK-3 β 的磷酸化水平,上调 Nrf2 蛋白表达,增加 Bcl-2 蛋白水平,降低 cleaved-Caspase3、Bax 蛋白水平,降低脑组织中小胶质细胞标记物 Ionized calcium-binding adapter molecule 1(Iba1)、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)和淀粉样前体蛋白(APP)水平,并能显著降低毒性蛋白 $A\beta_{40}$ 和 $A\beta_{42}$ 的含量,从而改善 3×Tg 小鼠受损的认知功能。提示去甲异波尔定的抗氧化和抗凋亡机制可能与 AMPK/GSK3 β /Nrf2 通路有

关,可为后续探讨 AD 治疗策略提供了新的视角,去甲异波尔定有望成为治疗 AD 的潜在治疗药物。

2.2 多糖类

2.2.1 黄芪多糖(Astragalus polysaccharides, APS) APS 是豆科植物黄芪的主要生物活性成分,具有抗肿瘤、抗炎、抗衰老、免疫调节和神经保护等作用^[29-30]。Qin 等^[31]以 APP/PS1 小鼠为研究对象,每天口服管饲 APS($200 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)1 次,持续 2 个月,检测行为学、 $A\beta_{40}$ 和 $A\beta_{42}$ 水平、Nrf2 通路关键蛋白表达、氧化应激因子含量、神经元凋亡水平。结果表明 APS 可上调 Nrf2 蛋白表达,抑制 Keap1 的表达,促进 Nrf2 向细胞核内转移,提高 SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)含量,减少 MDA 积累,减少神经元凋亡,减少 $A\beta$ 沉积,从而改善 APP/PS1 小鼠的认知能力。提示 APS 的神经保护机制可能与其激活 Nrf2 信号通路有关,有望成为潜在的 AD 治疗药物并进一步应用于临床。范红娟等^[32]以 Wistar 大鼠为研究对象,采用双侧海马注射 $A\beta_{1\sim42}$ 制备 AD 模型,分别进行阳性药(吡拉西坦片 $500 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)及 APS 高、中、低剂量(800 、 400 、 $200 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)ig 给药,每日 1 次,连续给药 30 d,检测神经元病理形态学及超微结构、SOD、MDA、GSH-Px、炎症因子水平,以及 Nrf2、HO-1 和核转录因子- κB (NF- κB)相关蛋白表达。结果表明 APS 能够以剂量依赖方式上调 Nrf2 和 HO-1 的表达,抑制 NF- κB 核转位,减轻氧化应激损伤,抑制神经炎症反应,从而改善 AD 大鼠海马神经元损伤。提示 APS 的抗炎、抗氧化应激机制可能与激活 Nrf2/HO-1 信号通路、抑制 NF- κB 核转位有关。

2.2.2 阿里红多糖 阿里红多糖是从多孔菌科层孔菌属阿里红 *Fomes officinalis* Ames 中提取分离的水溶性多糖,具有抗炎、抗氧化、清除氧自由基、抗凋亡、抗肿瘤、抗衰老、抗疲劳、抗病毒及免疫调节等药理作用^[33]。苏丽燕·赛力木江等^[34]以 SD 大鼠为研究对象,通过双侧海马区注射 $A\beta_{1\sim42}$ 制备 AD 大鼠模型,分别进行阳性药(盐酸多奈哌齐 $0.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)及阿里红多糖低、中、高剂量(25 、 50 、 $100 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)ig 给药,每日给药 1 次,连续给药 30 d,检测行为学指标,检测 Keap1、Nrf2、HO-1 和 NQO1 表达水平。结果表明阿里红多糖可抑制 Keap1 mRNA 和蛋白表达,上调 Nrf2 表达,提高 HO-1、NQO1 mRNA 和蛋白表达,增强抗氧化酶系活性,并能改善 AD 大鼠的学习记忆能力。提示阿里红多糖通过抗氧化损伤发挥其神经保护作用,其机制可能与激活 Nrf2/HO-1 信

号通路有关,阿里红多糖具有作为AD治疗药物的开发潜力。

2.2.3 桦褐孔菌多糖(IOP) IOP是膜毛菌科桦褐孔菌 *Inonotus obliquus* (Fr.) Pilat的主要成分之一,具有抗肿瘤、抗氧化、抗糖尿病及免疫调节等药理作用^[35]。Han等^[36]以L-谷氨酸(L-Glu)诱导的HT22细胞和APP/PS1转基因小鼠为研究对象,探讨IOP对AD的神经保护作用及其机制。在HT22细胞中,用5、10 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ IOP预处理3 h,再加入25 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ L-Glu 孵育24 h,诱导体外AD模型,检测细胞存活率、细胞凋亡及Caspase-3活性、MMP和ROS水平、Nrf2信号通路关键蛋白表达。结果表明IOP可上调Nrf2、SOD-1、HO-1和谷氨酸-半胱氨酸连接酶(GCLC)蛋白表达,下调Keap1蛋白表达,抑制细胞凋亡,降低细胞内ROS积累,减少乳酸脱氢酶(LDH)的过量释放,并逆转MMP的降低,从而改善细胞活力的降低。在动物在体实验中,分别进行IOP低、高剂量(25、50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)每日1次ig给药,连续给药8周。采用Morris水迷宫、旷场实验测试、Y型迷宫测试检测行为学指标;免疫组化法检测4-羟基壬烯醛(4-HNE)、磷酸化Tau蛋白(p-Tau)和A $\beta_{1\sim 42}$ 蛋白表达;采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测氧化应激相关的细胞因子水平;采用蛋白质印迹法检测Keap1、Nrf2、SOD-1、HO-1、GCLC蛋白表达。结果表明IOP可下调Keap1的表达,上调Nrf2、SOD-1、HO-1和GCLC的表达,降低ROS和MDA水平,提高SOD和GSH-Px水平,减少A $\beta_{1\sim 42}$ 沉积,降低p-Tau蛋白和水平,降低脑组织中的4-羟基壬二酸酯(4-HNE)水平,从而改善APP/PS1转基因小鼠学习记忆能力。提示IOP对AD样行为的神经保护作用机制与其通过Nrf2信号传导调节氧化应激有关。

2.3 黄酮和异黄酮类

2.3.1 野黄芩苷(scutellarin) 野黄芩苷是从黄芩中提取的一种黄酮类化合物,有抗炎、抗肿瘤、抗氧化及心肌保护等药理作用^[37]。孙延鹏等^[38]以SD大鼠为研究对象,通过海马内注射A $\beta_{1\sim 42}$ 制备AD模型,分别进行阳性药(加兰他敏3 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)及野黄芩苷高、中、低剂量(40、20、10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)ig给药,每天1次,连续给药21 d,检测行为学指标、神经元病理形态学、细胞凋亡率、氧化应激指标水平(SOD、GSH和MDA)以及HO-1、Nrf2、NAD依赖性脱乙酰酶(SIRT)蛋白水平。结果表明野黄芩苷呈剂量依赖方式上调SIRT、Nrf2和HO-1蛋白表达,减轻氧化

应激反应,抑制神经元细胞凋亡,从而改善AD后海马组织病理形态损伤,改善学习记忆能力。提示野黄芩苷减轻AD后的氧化应激、减少神经元凋亡的机制可能与SIRT/Nrf2/HO-1信号通路有关,这为野黄芩苷作为AD潜在天然治疗剂的开发提供了科学依据。

2.3.2 芒柄花素(formononetin) 芒柄花素是从黄芪、葛根、鸡血藤等中提取一种异黄酮类化合物,被认为是一种典型的植物雌激素,具有抗炎、抗凋亡、抗肿瘤、抗氧化、抗衰老及免疫调节等药理作用^[39-40]。Fan等^[41]以人类微血管内皮细胞(HBMEC)细胞为研究对象,HBMEC细胞加A $\beta_{25\sim 35}$ (20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)处理12 h,诱导体外AD模型,再分别用不同浓度的芒柄花素(0、2.0、5.0、7.5、10.0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)处理12 h,通过蛋白质印迹法检测Nrf2、NF- κ B(p65)的蛋白表达,qRT-PCR法检测血管细胞黏附因子-1(VCAM-1)、细胞间黏附因子-1(ICAM-1)和E-选择素的mRNA表达。结果表明芒柄花素能以浓度相关方式增加Nrf2蛋白表达,减弱A $\beta_{25\sim 35}$ 诱导的NC siRNA转染的HBMEC中的核p65水平,减弱黏附分子(包括VCAM1、ICAM1和E-选择素)表达。提示芒柄花素显著减弱了A $\beta_{25\sim 35}$ 诱导的HBMEC黏附分子表达,并通过激活Nrf2信号传导减少了THP-1细胞与内皮细胞的黏附,这一潜在的机制可能提供新的分子见解来解释芒柄花素对AD的治疗作用。

3.3.3 鸢尾黄素(tectorigenin) 鸢尾黄素又称为鸢尾苷元,是从鸢尾科鸢尾属、射干属等药用植物的根茎中分离提取的一种异黄酮类化合物,具有抗氧化、抗炎、抗增殖等药理作用^[42]。吴梅君等^[43]以SH-SY5Y细胞为研究对象,分别进行鸢尾黄素高、中、低浓度(10.0、1.0、0.1 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)预处理30 min,再加入3 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ A $\beta_{1\sim 42}$ 处理48 h,诱导SH-SY5Y细胞建立体外AD模型,检测SH-SY5Y细胞活力、细胞凋亡率、细胞凋亡因子、氧化应激因子、GSK-3 β /Nrf2信号通路相关蛋白表达。结果表明鸢尾黄素以浓度相关方式上调Nrf2、p-GSK-3 β /GSK-3 β 表达,提高HO-1和NQO-1蛋白表达,减轻氧化应激,抑制细胞凋亡,从而提高A $\beta_{1\sim 42}$ 损伤SH-SY5Y细胞的活力。提示鸢尾黄素抗氧化应激、抗凋亡的机制可能与GSK-3 β /Nrf2信号通路有关。

2.4 多酚类

2.4.1 迷迭香酸(rosmarinic acid) 迷迭香酸是唇形科、紫草科、葫芦科等植物中提取分离出的一种

多酚类化合物^[44],具有抗肿瘤、抗炎、抗凋亡、抗氧化、神经保护等多种活性^[45]。Rong等^[46]以PC12细胞为研究对象,分别用不同浓度迷迭香酸(0.3、1.0、3.0、10.0、30.0、100.0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)处理1 h,然后用 $\text{A}\beta_{25\sim35}$ (20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)处理24 h,诱导PC12建立体外AD模型,检测Nrf2、酪氨酸激酶Fyn(Fyn)、蛋白激酶(Akt)和II期抗氧化酶表达,检测ROS水平和 H_2O_2 活性。结果表明迷迭香酸可增加Akt活性,抑制Fyn磷酸化,并以Fyn依赖的方式促进Nrf2核积累,诱导II期抗氧化酶(HO-1、NQO1和TrxR)表达增加,以浓度相关的方式减少ROS生成,抑制 H_2O_2 活性。同时PI3K抑制剂LY294002、GSK-3 β 抑制剂LiCl、Nrf2 shRNA和Fyn shRNA亦反证了以上研究结果,证实了迷迭香酸的抗氧化作用机制可能是与Akt/GSK-3/Fyn介导的Nrf2激活有关,迷迭香酸有望成为治疗AD的候选药物。

2.4.2 刺五加苷B(eleutheroside B) 刺五加苷B又称紫丁香酚苷,是从五加科植物刺五加根茎中提取的一种多酚类化合物,已被证实具有抗抑郁、抗肿瘤、抗炎和抗氧化特性^[47]。Wang等^[48]以APP/PS1双转基因小鼠为研究对象,分别进行刺五加苷B高、低剂量(60、20 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)口服管饲法给药,每天1次,连续给药5个月。采用Morris水迷宫实验评估小鼠的识别记忆和空间学习能力,采用FITC(FL1)荧光信号检测器测定细胞凋亡,采用ELISA法测定 $\text{A}\beta_{1\sim40}$ 和 $\text{A}\beta_{1\sim42}$ 水平,采用Western blotting法检测p53、Keap1、iASPP、Nrf2蛋白表达。结果表明刺五加苷B可增强p53凋亡刺激抑制因子(iASPP)与Keap1的相互作用,并稳定APP/PS1小鼠脑中的Nrf2水平,同时可抑制p53 DNA结合活性,降低脑内氧化应激,减少 $\text{A}\beta$ 的积累和神经元凋亡,改善海马突触可塑性,从而减轻APP/PS1小鼠的认知缺陷。同时应用Nrf2抑制剂葫芦巴碱亦反证了以上研究结果,证实了刺五加苷B通过与Nrf2竞争Keap1、稳定Nrf2和促进抗氧化基因转录,发挥其在AD治疗中的神经保护作用。

2.4.3 红景天苷(salidroside) 红景天苷是从景天科植物红景天中提取分离的一种酚苷类化合物,具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤、抗衰老、保肝、清除氧自由基及免疫调节等多种药理活性^[49-50]。Yang等^[51]以SAMP8小鼠为研究对象,分别进行阳性对照[铁抑素-1(Fer-1), 5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$]及红景天苷高、低剂量(60、30 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)ig给药,每天1次,连续给药12周,检测行为学指标、氧化应激和炎症细胞因子、 CD8^+ T细

胞百分比,通过透射电镜观察CA1区神经元线粒体的超微结构,通过蛋白质印迹法评估溶质载体家族7成员(SLC7A11)、谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)、长链酰基辅酶A合成酶4(ACSL4)、转铁蛋白受体1(TfR1)、膜铁转运蛋白1(FPN1)、重组人铁蛋白重链(FTH1)和Nrf2蛋白表达。结果表明红景天苷可上调海马中Nrf2和GPX4蛋白表达,增加HO1蛋白表达水平,并可降低TFR1和ACSL4蛋白表达,上调SLC7A11蛋白表达,减少铁沉积,改善脑内的线粒体代谢、铁代谢、脂质代谢和氧化还原,抑制 CD8^+ T细胞的浸润、氧化应激和炎症细胞因子,减少 $\text{A}\beta$ 斑块的积累并修复了神经元损伤,从而以剂量相关的方式减轻认知障碍。提示红景天苷具有减轻认知功能障碍和抑制神经元铁死亡的作用,其机制可能涉及Nrf2/GPX4轴的激活和 CD8^+ T细胞浸润的减少。

2.4.4 丹皮酚(paeonol) 丹皮酚是从牡丹皮、薯蓣、芍药和天南星等药用植物中提取分离的一种多酚类化合物^[52],具有抗炎、解热、镇痛、抗氧化、抗肿瘤、调脂等药理作用^[53]。王珊等^[54]以SD大鼠为研究对象,通过双侧海马注射 $\text{A}\beta_{1\sim42}$ 制备AD大鼠模型,造模前3周予以丹皮酚(100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)ig给药预处理,每日给药1次;造模后以丹皮酚(100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)ig给药,每日给药1次,连续给药6 d,检测行为学指标、氧化应激指标(SOD活性和MDA水平)以及Nrf2、HO-1蛋白表达。结果表明丹皮酚能够减少AD模型大鼠Nrf2核转位,增强海马组织中HO-1蛋白表达,改善氧化应激损伤,从而提高AD大鼠的学习和记忆能力。结果明确地解释了丹皮酚对AD的神经保护作用分子机制与Nrf2/HO-1信号通路有关,并为改善氧化应激损伤的AD新药研发提供思路。

2.5 萜类

2.5.1 茯苓酸(pachymic acid) 茯苓酸是从多孔菌科植物茯苓中分离出的一种羊毛甾烷型三萜类化合物,具有抗肿瘤、抗炎、抗衰老、诱导细胞凋亡等药理作用^[55]。樊赟等^[56]以SD大鼠为研究对象,通过双侧海马注射 $\text{A}\beta_{25\sim35}$ 制备AD模型,茯苓酸(50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)ip给药,每日1次,给药8周,检测行为学指标,观察神经元病理形态学变化,检测海马组织铁沉积、海马神经元GPX4表达,检测MDA、GSH和 Fe^{2+} 含量,以及Nrf2、GPX4和SLC7A11蛋白表达。结果表明茯苓酸可上调Nrf2、GPX4和SLC7A11蛋白表达,上调GPX4表达和GSH水平,

显著降低 Fe^{2+} 和MDA水平,减少铁沉积,减轻海马神经元病理损伤,从而改善AD大鼠的学习记忆能力。同时应用Nrf2抑制剂ML385亦反证了以上研究结果,证实茯苓酸能通过Nrf2/SLC7A11/GPX4信号途径抑制AD后的铁死亡来改善认知功能障碍。

2.5.2 青蒿素(artemisinin) 青蒿素是菊科蒿属植物青蒿的主要有效成分,是一种倍半萜三噁烷内酯类化合物,具有抗疟疾、抗肿瘤、抗炎、抗病毒、抗心律失常和抗纤维化等活性^[57]。苏永兴等^[58]以SH-SY5Y细胞为研究对象,分别进行青蒿素不同浓度(0、3、6、12、24、48、96 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)预处理1 h,再加入5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 $\text{A}\beta_{1\sim42}$ 损伤细胞24 h,诱导SH-SY5Y细胞建立体外AD模型,检测SH-SY5Y细胞活力、ROS活性、LDH含量、Nrf2和HO-1蛋白表达。结果表明青蒿素可抑制细胞质内Nrf2的表达,促进Nrf2核转位,上调HO-1蛋白表达,抑制 $\text{A}\beta_{1\sim42}$ 诱导的氧化应激,从而提高细胞活力。提示青蒿素可通过Nrf2/HO-1信号通路发挥其抗氧化应激作用,是AD治疗的潜在药物。

2.5.3 小白菊内酯(parthenolid) 小白菊内酯是从菊科菊蒿属植物小白菊嫩枝中纯化而来的一种倍半萜内酯^[59],因其在抗氧化、抗炎和抗肿瘤活性领域的潜力而备受关注^[60-61]。Sun等^[62]以PC12细胞和3×Tg-AD小鼠为研究对象,探讨小白菊内酯对AD病理的影响及其机制。在体外细胞实验中,PC12细胞培养于DMEM培养基中,经传代、细胞贴壁后,暴露于高、低浓度(10、5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)小白菊内酯中2 h,加入10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ $\text{A}\beta_{1\sim42}$ 诱导24 h,然后通过MTT实验检测细胞活力,采用ROS染色评估细胞内ROS水平,采用流式细胞术测定细胞凋亡,采用Western blotting法检测p-AMPK、p-GSK-3 β 和Nrf2蛋白表达,通过定量qRT-PCR检测关键抗氧化基因的表达。结果表明小白菊内酯预处理可促进AMPK和GSK-3 β (Ser9)磷酸化,上调Nrf2蛋白表达,增加Nrf2核定位,上调NQO1和HO-1的mRNA水平,以剂量相关方式抑制细胞凋亡,有效缓解氧化应激,从而提高细胞活力。同时应用AMPK抑制剂化合物C(dorsomorphin)亦反证了以上研究结果,证实小白菊内酯通过调控AMPK/GSK3 β /Nrf2信号通路有效保护PC12细胞损伤。动物在体实验中,3×Tg-AD小鼠分别给予阳性药(多奈哌齐5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)和高、低剂量(5、1 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)小白菊内酯(溶于含2%DMSO的PBS中),每天ip给药1次,连续治疗1个月。采用Morris水迷宫实验评估空间

记忆和学习能力,采用免疫荧光分析关键标志物的表达(APP/ β -淀粉样蛋白、GFAP和Iba1),采用Western blotting分析AMPK、GSK-3 β 、Nrf2蛋白表达。结果表明小白菊内酯可促进AMPK和GSK-3 β 磷酸化,上调Nrf2蛋白表达,减少海马神经元凋亡,减少GFAP阳性和Iba1阳性细胞的数量,降低A β 斑块密度,从而改善AD小鼠的空间学习和记忆缺陷的能力。小白菊内酯在AD的治疗中具有减轻氧化应激、抑制细胞凋亡级联的作用,且这种作用是通过其调节AMPK/GSK3 β /Nrf2信号通路实现的,其有望成为预防和治疗AD的潜在药物。

2.6 醌类

2.6.1 白花丹素(plumbagin) 白花丹素是从白花丹属植物根中提取的一种萘醌类化合物,具有抗氧化、抗炎、抗菌、抗肿瘤、调节脂代谢和神经保护等药理作用^[63]。Nakhate等^[64]以脑室内注射链脲佐菌素诱导AD模型小鼠为研究对象,分别给予低、中、高剂量(0.25、0.50、1.00 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)白花丹素,ip给药,每天给药1次,持续8周。检测行为学指标和GFAP与星形胶质细胞的综合密度。结果表明白花丹素可显著降低海马CA1区GFAP与星形胶质细胞的综合密度,并剂量相关方式缩短逃避潜伏期、增加在目标象限停留的时间;同时应用Nrf2/ARE通路抑制剂葫芦巴碱亦反证了以上研究结果。提示白花丹素通过Nrf2/ARE介导的星形胶质细胞增生减弱来发挥其神经保护作用,具有作为AD治疗候选药物的潜力。

2.6.2 大黄素(emodin) 大黄素是从大黄、虎杖、何首乌等药材中提取的一种蒽醌类化合物,具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗菌及免疫调节等药理作用^[65]。Xia等^[66]以PC12细胞为研究对象,分别用低、中、高浓度(2.5、5.0、10.0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)大黄素和 $\text{A}\beta_{25\sim35}$ (25 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)处理PC12细胞24 h,诱导PC12细胞构建体外AD模型,检测细胞活力、MMP、 Fe^{2+} 含量、氧化应激相关因子[MDA、过氧化氢酶(CAT)和GSH-Px]活性、Nrf2/GPX4通路和TLR4/p-NF- κ B/NLRP3通路关键蛋白表达。结果表明大黄素可促进Nrf2的转位,上调Nrf2蛋白表达,提升HO-1、SLC7A11、GPX4表达水平,减轻氧化应激,抑制 Fe^{2+} 的积累,同时还可下调Toll样受体4(TLR4)、p-NF- κ B和NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)蛋白表达,抑制促炎反应,降低乙酰胆碱酯酶(AChE),从而修复 $\text{A}\beta_{25\sim35}$ 诱导的PC12细胞中MMP的损伤,提高

细胞活力。提示大黄的抗氧化、抗铁沉积和抗炎机制可能与 Nrf2/GPX4 和 TLR4/p-NF- κ B/NLRP3 信号通路有关,是一种治疗 AD 的候选药物。

2.7 皂苷类

人参皂苷 RK1 (ginsenoside Rk1) 是五加科人参属植物人参的主要活性成分之一,具有抗肿瘤、抗凋亡、抗炎、抗氧化和抗血小板聚集活性等多种生物活性^[67]。She 等^[68]以 A $\beta_{1\sim42}$ 诱导细胞损伤模型和 APP/PS1 转基因小鼠为研究对象,探讨人参皂苷 RK1 对 AD 的治疗作用及其机制。从新生 C57 小鼠的大脑中分离了原代神经元细胞 (24 h 内),用 1.25 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 人参皂苷 RK1 预处理 24 h,随后再暴露于 10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ A $\beta_{1\sim42}$ 中损伤细胞 24 h。检测原代培养神经元细胞活力、MMP 水平、细胞内 ROS 水平和 Bax 蛋白、Bcl-2 蛋白、AMPK 蛋白、Nrf2、聚二磷酸腺苷核糖聚合酶 (PARP) 表达。结果表明,人参皂苷 RK1 能促进 AMPK 磷酸化,上调 Nrf2 蛋白表达,显著抑制细胞内 ROS 生成增加,并能逆转 A $\beta_{1\sim42}$ 引起的 MMP 改变,降低 Bax 的蛋白水平,增加 Bcl-2 的蛋白水平,上调 PARP mRNA 表达,从而改善 A $\beta_{1\sim42}$ 诱导的原代培养神经元细胞活力降低;同时应用 AMPK 抑制剂 (compound C) 预处理亦反证了以上研究结果。动物在体实验中,转基因 APP/PS1 小鼠分别给予阳性药 (多奈哌齐 5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 及人参皂苷 RK1 (1、10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,溶于含 2% DMSO 的 PBS 中),每天 ip 给药 1 次,连续 1 个月。检测脑组织中的小胶质细胞标志物 (Iba1) 和星形胶质细胞标志物 (GFAP)、 β -淀粉样蛋白、Tau 蛋白、Bcl-2、Bax、Caspase-3、AMPK、Nrf2 表达。结果表明,人参皂苷 RK1 能增加 AMPK、Nrf2 蛋白表达,提高 Bcl-2/Bax 比率,降低裂解 Caspase-3 表达,其效果比多奈哌齐更明显;人参皂苷 RK1、多奈哌齐治疗后 APP/ β -淀粉样蛋白表达和 Tau 磷酸化均显著减少,10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 人参皂苷 RK1 在改善 AD 病理方面表现出比阳性对照药物更优异的功效;同时,能显著抑制小胶质细胞和星形胶质细胞活化;使用人参皂苷 RK1 或多奈哌齐治疗后,小鼠对新物体的探索行为有所增加,且人参皂苷 RK1 在改善 APP/PS1 小鼠的认知障碍方面比多奈哌齐表现出更优异的效果。研究提示,人参皂苷 RK1 对 AD 具有有效的治疗作用,并优于目前已有的药物多奈哌齐,其治疗机制与 AMPK/Nrf2 信号通路的激活相关,且可能是治疗 AD 的一种新型候选药物。

2.8 苯乙醇苷类

2.8.1 毛蕊花糖苷 (verbascoside) 毛蕊花糖苷又称类叶升麻苷,是从地黄、肉苁蓉、牛膝和丁香等药用植物中提取分离的一种的苯乙醇苷类化合物,具有抗氧化、抗肿瘤、抗炎和神经保护等药理作用^[69]。曾昕等^[70]以 C57BL/6 小鼠为研究对象,采用 ip D-半乳糖和亚硝酸钠方法制备 AD 小鼠模型,分别给予高、中、低剂量 (120、60、30 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 毛蕊花糖苷,每日 ig 给药 1 次,给药 8 周。检测行为学指标、炎症因子水平、GFAP 表达、Nrf2、细胞外信号调节激酶 (ERK1/2)、NeuN、PSD95 表达。结果表明毛蕊花糖苷能够以剂量相关方式促进 ERK1/2 磷酸化水平,上调 Nrf2 蛋白表达,抑制星形胶质细胞激活,改善神经炎症反应,并能抑制突触和神经元缺失,从而改善 AD 小鼠的学习记忆能力。提示毛蕊花糖苷的抗炎机制可能与 ERK1/2-Nrf2 信号通路激活有关,并有可能是 AD 治疗的潜在候选化合物。

2.8.2 异连翘苷 (isoforsythiaside) 异连翘苷是从木樨科连翘属植物连翘的干果中分离出来的一种苯乙醇苷类化合物,可通过减少线粒体肿胀、抑制线粒体凋亡、减少脑内 A β 斑块沉积、抑制 Tau 蛋白磷酸化形成 NFT 来提高 AD 后的记忆力和认知能力^[71]。Wang 等^[72]以 erastin 诱导的 HT22 细胞、脂多糖 (LPS) 诱导的小鼠小胶质细胞 (BV2) 细胞和 APP/PS1 小鼠为研究对象,探讨异连翘苷的神经保护作用及其机制。体外细胞实验中,HT22 细胞孵育 12 h 后,分别用高、低浓度 (80、40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 异连翘苷预处理细胞 3 h,然后暴露于 10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ erastin 中 24 h;将 BV2 细胞接种于 6 孔板,分别用高、低浓度 (80、40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 异连翘苷预处理 3 h,再加入 LPS (1 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 孵育 24 h,诱导体外 AD 模型,检测 Nrf2 和 NF- κ B 通路关键蛋白、炎症相关蛋白、铁死亡相关蛋白、细胞活力、NO 水平、GSH 和脂质过氧化水平。结果表明异连翘苷可上调 Nrf2、NQO1 和 GPX4 的表达,促进 GSK-3 β 磷酸化,下调 p-Fyn 的含量,并可抑制 NF- κ B 激酶 α (IKK α)/NF- κ B 激酶 β (IKK β) 复合物、核因子 κ B 抑制因子 α (I κ B α)、NF- κ B p65 的磷酸化,抑制 NO 生成,抑制 IL-1 β 和 IL-6 的生成,增强暴露于 erastin 的 HT22 细胞的细胞活力、细胞抗氧化能力并改善了细胞的形态。动物在体实验中,每天给 APP/PS1 小鼠 ig 异连翘苷 (20 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 1 次,连续 40 d,检测 NF- κ B 通路关键蛋白、铁死亡相关蛋白、脑源性神经营养因子 (BDNF)、转化生长因子- β (TGF- β)、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)、血管内皮生长因

子(VEGF)及促炎细胞因子水平。结果表明异连翘苷可抑制IKK α /IKK β 复合物、I κ B α 和NF- κ B p65的磷酸化,抑制皮层和海马中GFAP的高表达,提高BDNF和TGF- β 的水平,降低MCP-1和VEGF水平,抑制促炎细胞因子。提示异连翘苷通过调节Nrf2和NF- κ B信号的激活来抑制暴露于erastin的HT22细胞和APP/PS1小鼠的铁死亡和神经炎症,这为AD治疗策略提供新的思路。

2.9 木脂素类

戈米辛N(gomisin N)是从木兰科植物五味子Schisandra chinensis(Turcz.)Baill.的干燥成熟果实当中分离出一种二苯并环辛二烯类木脂素,因其具有抗炎、抗氧化、抗黑色素生成、抗肿瘤和保肝特性而受到广泛关注^[73]。Song等^[74]以雄性SD大鼠为研究对象,通过立体定向定位将A β_{25-35} 注射至大鼠海马CA1区建立AD大鼠模型,ig给予10、20 mg·kg⁻¹戈米辛N,每日1次,连续2个月,假手术组和模型组ig等量0.5%羧甲基纤维素钠(CMC-Na)。通过Morris水迷宫测试评估大鼠的空间学习记忆能力;采用刚果红染色测量皮质和海马CA1区中A β 斑块所占面积;通过尼氏染色测量皮质和海马CA1区中的神经元标记;采用ELISA试剂盒检测血清和脑组织中SOD活性、MDA和GSH含量;采用免疫荧光法直观观察Nrf2各脑区分布情况;采用Western blotting法检测Nrf2、p-GSK-3 β Ser9、总GSK-3 β 和NQO1蛋白表达。结果表明戈米辛N能有效促进皮质和海马中Nrf2的核转位,可提高SOD的活性和抗氧化酶GSH水平,减低MDA含量,降低A β 斑块所占面积,减轻皮质和海马CA1区中神经元的丢失,并以剂量相关方式改善AD动物模型的学习记忆能力。提示戈米辛N通过抗氧化发挥其神经保护机制,且与Nrf2信号通路激活有关,戈米辛N可能是一种有前途的AD治疗药物。

2.10 酰胺类

羟基- α -山椒素(hydroxy- α -sanshool)是从芸香科花椒属植物花椒中提取的不饱和脂肪酸酰胺类化合物,可以减少AD后的凋亡细胞数量,减轻脑组织病理损伤,改善AD后的学习记忆障碍^[75]。Liu等^[76]以D-半乳糖/AIICl₃诱发的AD模型小鼠为研究对象,分别进行羟基- α -山椒素治疗(1.25、2.50、5.00 mg·kg⁻¹),每天ig给药1次,共4周,通过qRT-PCR检测Nrf2、HO-1、Caspase-3、Bcl-2、Bax和Cyt-c的mRNA表达,分光光度法测量整个脑组织中的MDA、SOD、LDH和CAT水平,旷场试验评估小鼠

的运动活动和探索行为,Morris水迷宫实验评估小鼠的空间学习和记忆能力。结果表明羟基- α -山椒素能够上调Nrf2和HO-1 mRNA表达,增加脑组织抗氧化酶SOD、CAT、GSH-Px含量,显著降低MDA含量,并以剂量相关方式上调海马Bcl-2 mRNA表达,下调Caspase-3 mRNA表达,但仅5.00 mg·kg⁻¹羟基- α -山椒素给药可使海马Cyt-c和Bax mRNA表达下调,有效改善AD小鼠自主活动能力,并显著改善空间学习和记忆能力。提示羟基- α -山椒素减轻氧化应激损伤机制可能与激活Nrf2/HO-1信号通路有关,其有望开发为预防和早期治疗AD的抗氧化药物。

2.11 异硫氰酸酯类

萝卜硫素(sulforaphane)又称为莱菔硫烷,是从西兰花等十字花科植物中提取的一种异硫氰酸酯化合物,具有抗糖尿病、抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗菌和抗肥胖等多种生物活性^[77]。Zhao等^[78]以N2a/APPswe细胞为研究对象,分别以低、中、高浓度萝卜硫素(1.25、2.50、5.00 μ mol·L⁻¹)处理48、72 h,检测细胞活力、A β_{1-40} 和A β_{1-42} 水平、IL-1 β 和IL-6的水平、ROS和MDA水平、SOD活性、Nrf2、NQO1、HO-1、p65、环氧合酶-2(COX-2)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)及Nrf2启动子的DNA甲基化水平。结果表明萝卜硫素可上调Nrf2、NQO1和HO-1的mRNA表达,并诱导Nrf2的核转位,并下调Nrf2启动子的DNA甲基转移酶DNMT1、DNMT3a、DNMT3b的mRNA和蛋白质的表达,降低p-p65、COX-2和iNOS的表达水平,降低IL-1 β 和IL-6的水平,降低ROS和MDA含量,升高SOD活性,从而减少N2a/APPswe细胞中的A β_{1-40} 和A β_{1-42} 生成,对N2a/APPswe细胞有保护作用。提示萝卜硫素通过对N2a/APPswe细胞中的Nrf2的表观遗传调控上调Nrf2的表达发挥其抗氧化和抗炎作用。

3 结语

AD是临床常见的神经退行性疾病之一,其特征是认知功能、语言和行为缺陷逐渐恶化。已有研究^[79]表明,AD与神经元丢失、突触变性、因轴突损伤导致的白质束丢失以及淀粉样斑块沉积有关。随着年龄的增长,AD的患病率趋于增加,对于65岁以上的人群来说,其罹患AD的风险每5年就会翻一番^[80]。随着人口老龄化,AD将对全球医疗保健系统构成越来越大的威胁与挑战。因此,探索有效的治疗方法来控制AD病情、减缓疾病进展并缓解AD症状具有重要意义。Nrf2是一种重要的转录调节

因子,在氧化还原稳态、蛋白质降解、DNA 修复以及调节外源代谢和免疫反应中发挥多种作用^[81],已成为炎症、肿瘤治疗等领域研究的主要靶点,在AD的防治方面已被广泛关注。中药天然产物在AD防治过程中发挥着不可替代的作用。通过回顾大量国内外既往文献,发现中药天然产物主要通过调控Nrf2、Nrf2/HO-1、Sirtuin/Nrf2/HO-1、Nrf2/GPX4、Nrf2/SLC7A11/GPX4、GSK-3 β /Nrf2、AMPK/Nrf2、AMPK/GSK3 β /Nrf2、Nrf2/ARE、ERK1/2-Nrf2 信号通路,在不同维度和靶点减轻氧化应激,抑制神经元凋亡,减少星形胶质细胞和小胶质细胞活化,减轻神经炎症反应,抑制神经元铁死亡,缓解组织病理形态学损伤,提高细胞活力,降低A β 斑块所占面积,减少皮质和海马CA1区神经元的丢失,从而发挥改善认知功能等作用。

目前,研究证实针对调控Nrf2相关信号通路的抗AD特性的中药天然产物显示出较为广阔的前景,可在一定程度上减轻氧化应激损伤,大多为临床前实验,研究主要局限于细胞和动物实验,且用于研究AD的动物模型存在着异质性,缺乏临床研究证据,这些局限性凸显了需要进一步研究来弥合临床前发现和临床转化之间的差距。因此,通过大规模、多中心、随机、双盲试验验证天然产物对AD治疗的有效性和安全性仍需要做进一步的研究。虽然中药天然产物在防治AD方面在实验室研究中取得了一些进展,但由于吸收能力差和新陈代谢速度快,部分天然产物的生物利用度低,需要大剂量才能产生治疗作用,这对其临床应用带来一定的挑战。在今后的研究工作中应侧重于有关利用新型药物递送系统的研究来提高其生物利用度和疗效,从而提高其治疗潜力。当前天然产物靶向AD相关信号通路的研究有限,整体性不足,相关通路的作用机制研究进展缓慢,且存在有尚未深入研究的通路。未来应将Nrf2信号通路与其他AD相关信号通路之间存在cross-talk机制考虑到相关研究中,应当关注天然产物抗AD的多通路、多层面的探索,增加针对调控多条相关信号通路作用机制研究,形成系统完整的机制链,为天然产物治疗AD提供更科学、更有说服力的证据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Fruhwürth S, Zetterberg H, Paludan S R. Microglia and amyloid plaque formation in Alzheimer's disease-evidence, possible mechanisms, and future challenges [J]. J Neuroimmunol, 2024, 390: 578342.
- [2] Barnes L L. Alzheimer disease in African American individuals: Increased incidence or not enough data? [J]. Nat Rev Neurol, 2022, 18(1): 56-62.
- [3] Bazarbekov I, Razaque A, Ipalakova M, et al. A review of artificial intelligence methods for Alzheimer's disease diagnosis: Insights from neuroimaging to sensor data analysis [J]. Biomed Signal Process Contr, 2024, 92: 106023.
- [4] Alzheimer's Disease International, McGill University. World Alzheimer report 2021: Journey through the diagnosis of dementia [R/OL]. (2021-09-21)[2024-08-10]. <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2021/>.
- [5] Huang Q H, Wu W H, Wen Y X, et al. Potential therapeutic natural compounds for the treatment of Alzheimer's disease [J]. Phytomedicine, 2024, 132: 155822.
- [6] Qu L L, Ji L M, Wang C, et al. Synthesis and evaluation of multi-target-directed ligands with BACE-1 inhibitory and Nrf2 agonist activities as potential agents against Alzheimer's disease [J]. Eur J Med Chem, 2021, 219: 113441.
- [7] Cheng Y Z, Lin L, Huang P L, et al. Efficacy, safety, and response predictors of *Astragalus* in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: A study protocol of an Assessor-blind, statistician-blind open-label randomized controlled trial [J]. Contemp Clin Trials Commun, 2024, 41: 101339.
- [8] Joe E, Ringman J M. Cognitive symptoms of Alzheimer's disease: Clinical management and prevention [J]. BMJ, 2019, 367: 16217.
- [9] 王翠, 肖洪贺, 闻彩名, 等. 基于转录组学探讨酸枣仁皂苷A改善阿尔茨海默病小鼠认知功能障碍的机制 [J]. 中草药, 2023, 54(24): 8094-8104.
Wang C, Xiao H H, Wen C M, et al. Mechanism of jujuboside A on improving cognitive function of mice with Alzheimer's disease based on transcriptomic [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(24): 8094-8104.
- [10] 刘琳, 张凯, 何勐, 等. 人参皂苷Rg₁对阿尔茨海默病转基因小鼠的神经保护作用 [J]. 中草药, 2020, 51(5): 1264-1272.
Liu L, Zhang K, He M, et al. Neuroprotective effect of ginsenoside Rg₁ in transgenic mice brain with Alzheimer's disease [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(5): 1264-1272.
- [11] Ning S S, Guo X Y, Zhu Y N, et al. The mechanism of NRF2 regulating cell proliferation and mesenchymal transformation in pulmonary hypertension [J]. Int J Biol

- Macromol, 2024, 275(Pt 1): 133514.
- [12] Wang J, Cao Y, Lu Y, et al. Recent progress and applications of small molecule inhibitors of Keap1-Nrf2 axis for neurodegenerative diseases [J]. Eur J Med Chem, 2024, 264: 115998.
- [13] Yang L, Chen Y, He S, et al. The crucial role of NRF2 in erythropoiesis and *Anemia*: Mechanisms and therapeutic opportunities [J]. Arch Biochem Biophys, 2024, 754: 109948.
- [14] Cvetko F, Caldwell S T, Higgins M, et al. Nrf2 is activated by disruption of mitochondrial thiol homeostasis but not by enhanced mitochondrial superoxide production [J]. J Biol Chem, 2021, 296: 100169.
- [15] Annie-Mathew A S, Prem-Santhosh S, Jayasuriya R, et al. The pivotal role of Nrf2 activators in adipocyte biology [J]. Pharmacol Res, 2021, 173: 105853.
- [16] Bai X, Bian Z G, Zhang M. Targeting the Nrf2 signaling pathway using phytochemical ingredients: A novel therapeutic road map to combat neurodegenerative diseases [J]. Phytomedicine, 2023, 109: 154582.
- [17] Rapaka D, Bitra V R, Ummidi R, et al. *Benincasa hispida* alleviates amyloid pathology by inhibition of Keap1/Nrf2-axis: Emphasis on oxidative and inflammatory stress involved in Alzheimer's disease model [J]. Neuropeptides, 2021, 88: 102151.
- [18] Xia N Y, Xu L Y, Huang M Y, et al. Neuroprotection of macamide in a mouse model of Alzheimer's disease involves Nrf2 signaling pathway and gut microbiota [J]. Eur J Pharmacol, 2024, 975: 176638.
- [19] Uruno A, Matsumaru D, Ryoke R, et al. p3-178: Activation of keap1-nrf2 system mitigates oxidative stress and neuroinflammation in the Alzheimer's disease model [J]. Alzheimers Dement, 2019, 15(7S_Part_19): 998-999.
- [20] Wang L, Wang M, Hu J, et al. Protective effect of 3H-1, 2-dithiole-3-*Thione* on cellular model of Alzheimer's disease involves Nrf2/ARE signaling pathway [J]. Eur J Pharmacol, 2017, 795: 115-123.
- [21] 邱静, 谭子虎, 杨琼, 等. 加减薯蓣丸通过 Akt/GSK3 β /Nrf2 通路改善 APP/PS1 小鼠神经元凋亡 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(21): 38-44.
- Qiu J, Tan Z H, Yang Q, et al. Modified shuyuwan ameliorate neuronal apoptosis of APP/PS1 mice via Akt/GSK3 β /Nrf2 pathway [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2019, 25(21): 38-44.
- [22] 覃亚亚. 生酮饮食通过 Nrf2 调节的铁死亡通路减轻 APP/PS1 小鼠脑铁沉积和认知功能障碍 [D]. 南充: 北川医学院, 2023.
- Qin Y Y. Ketogenic diet alleviates brain iron deposition and cognitive dysfunction in APP/PS1 mice through iron death pathway regulated by Nrf2 [D]. Nanchong: Beichuan Medical College, 2023.
- [23] 王春月. 连翘酯苷 A 通过 Nrf2/GPX4 调控铁死亡相关神经炎症缓解阿尔茨海默症的研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2022.
- Wang C Y. *Forsythia ricinoleate* A regulates iron death-related neuroinflammation through nrf2/gpx4 to alleviate Alzheimer's disease [D]. Changchun: Jilin University, 2022.
- [24] 张明玥, 夏玮, 韦珊珊, 等. 小檗碱在结直肠癌治疗中的作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(7): 2491-2502.
- Zhang M Y, Xia W, Wei S S, et al. Research progress on mechanism of action of berberine in treatment of colorectal cancer [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(7): 2491-2502.
- [25] 舒小童, 夏红, 汪天露. 小檗碱治疗肺部感染的药理作用研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2024, 39(6): 1642-1646.
- Shu X T, Xia H, Wang T L. Research progress on pharmacological effects of berberine in treatment of pulmonary infection [J]. Drugs Clin, 2024, 39(6): 1642-1646.
- [26] Zhang R L, Lei B X, Wu G Y, et al. Protective effects of berberine against β -amyloid-induced neurotoxicity in HT22 cells via the Nrf2/HO-1 pathway [J]. Bioorg Chem, 2023, 133: 106210.
- [27] Chang J H, Chuang H C, Fan C K, et al. Norisoboldine exerts antiallergic effects on IgE/ovalbumin-induced allergic asthma and attenuates Fc ϵ RI-mediated mast cell activation [J]. Int Immunopharmacol, 2023, 121: 110473.
- [28] Zeng Y Q, Xiong L, Tang H, et al. Norboldine improves cognitive impairment and pathological features in Alzheimer's disease by activating AMPK/GSK3 β /Nrf2 signaling pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 333: 118498.
- [29] 杨乾方, 王帆, 叶婷, 等. 黄芪多糖提取工艺、化学结构及药理作用的研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(12): 4069-4081.
- Yang Q F, Wang F, Ye T, et al. Research progress on extraction technology, chemical structure and pharmacological action of *Astragalus* polysaccharides [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(12): 4069-4081.
- [30] Zhao Y, Ma J Y, Ding G Q, et al. *Astragalus* polysaccharides promote neural stem cells-derived oligodendrogenesis through attenuating CD8⁺T cell infiltration in experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. Int Immunopharmacol, 2024, 126:

- 111303.
- [31] Qin X D, Hua J, Lin S J, et al. *Astragalus* polysaccharide alleviates cognitive impairment and β -amyloid accumulation in APP/PS1 mice via Nrf2 pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 531(3): 431-437.
- [32] 范红娟, 李书瑞, 康凯宁, 等. 黄芪多糖调控 Nrf2/HO-1 通路对阿尔茨海默病大鼠海马神经元损伤的作用机制研究 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2023, 21(23): 4340-4346.
- Fan H J, Li S R, Kang K N, et al. Effect of *Astragalus* polysaccharide on hippocampal neuron injury in Alzheimer's disease rats [J]. *Chin J Integr Med Cardio Cerebrovasc Dis*, 2023, 21(23): 4340-4346.
- [33] 姜晓杰, 吉家兴. 阿里红多糖对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用及其机制研究 [J]. *广东药科大学学报*, 2021, 37(3): 30-35.
- Jiang X J, Ji J X. Protective effect and mechanism of polysaccharide from *Fomes Officinalis* Ames on myocardial ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *J Guangdong Pharm Univ*, 2021, 37(3): 30-35.
- [34] 苏丽燕·赛力木江, 依木然·马瑞士, 丛媛媛, 等. 阿里红多糖通过激活 Nrf2/ARE 通路改善阿尔茨海默病大鼠海马及脑皮层的氧化应激损伤 [J]. *天然产物研究与开发*, 2021, 33(1): 89-96.
- Suliyani S, Yimuran M, Cong Y Y, et al. Effect of *Fomes officinalis* Ames polysaccharides on Nrf2/ARE signal pathway in AD rat model induced by A β ₁₋₄₂ [J]. *Nat Prod Res Dev*, 2021, 33: 89-96.
- [35] Jiang S P, Shi F L, Lin H, et al. *Inonotus obliquus* polysaccharides induces apoptosis of lung cancer cells and alters energy metabolism via the LKB1/AMPK axis [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 151: 1277-1286.
- [36] Han Y Q, Nan S J, Fan J, et al. *Inonotus obliquus* polysaccharides protect against Alzheimer's disease by regulating Nrf2 signaling and exerting antioxidative and antiapoptotic effects [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 131: 769-778.
- [37] 周建华, 张景正, 舒国超, 等. 基于转录组学研究野黄芩苷对代谢相关脂肪性肝病的作用及潜在机制 [J]. *药物评价研究*, 2023, 46(11): 2338-2345.
- Zhou J H, Zhang J Z, Shu G C, et al. Effect and potential mechanism of scutellarin on metabolic associated fatty liver disease based on transcriptomics [J]. *Drug Eval Res*, 2023, 46(11): 2338-2345.
- [38] 孙延鹏, 丁力, 刘璐, 等. 野黄芩苷通过刺激 Sirtuin1/Nrf2/HO-1 信号通路改善阿尔茨海默症大鼠学习记忆能力 [J]. *徐州医科大学学报*, 2023, 43(1): 20-26.
- Sun Y P, Ding L, Liu L, et al. Scutellarin improves the learning and memory ability of Alzheimer's rats by stimulating the Sirtuin1/Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *J Xuzhou Med Univ*, 2023, 43(1): 20-26.
- [39] 张振勇, 李肖, 李保宏, 等. 芒柄花素诱导肺癌细胞焦亡并抑制 PD-L1 介导的免疫逃逸 [J]. *药物评价研究*, 2024, 47(5): 971-981.
- Zhang Z Y, Li X, Li B H, et al. Formononetin induces pyroptosis in lung cancer cells and inhibits PD-L1-mediated immune escape [J]. *Drug Eval Res*, 2024, 47(5): 971-981.
- [40] Zhang L, Wu Q, Huang Y Y, et al. Formononetin ameliorates airway inflammation by suppressing ESR1/NLRP3/Caspase-1 signaling in asthma [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2023, 168: 115799.
- [41] Fan M Y, Li Z, Hu M, et al. Formononetin attenuates A β ₂₅₋₃₅-induced adhesion molecules in HBMECs via Nrf2 activation [J]. *Brain Res Bull*, 2022, 183: 162-171.
- [42] Ma Y L, Xu M, Cen X F, et al. Tectorigenin protects against cardiac fibrosis in diabetic mice heart via activating the adiponectin receptor 1-mediated AMPK pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 174: 116589.
- [43] 吴梅君, 叶晓莉, 张珏. 鸢尾苷元通过 GSK-3 β /Nrf2 信号通路减轻 A β ₁₋₄₂ 诱导的 SH-SY5Y 细胞损伤 [J]. *中药材*, 2023, 46(6): 1513-1518.
- Wu M J, Ye X L, Zhang J. Iris aglycone reduces the damage of SH-SY5Y cells induced by A β ₁₋₄₂ through GSK-3 β /Nrf2 signaling pathway [J]. *J Chin Med Mater*, 2023, 46(6): 1513-1518.
- [44] 龙苗苗, 程贤, 赵振东, 等. 迷迭香酸药理作用及其递送系统的研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(11): 3715-3724.
- Long M M, Cheng X, Zhao Z D, et al. Research progress on pharmacological effect and delivery system of rosmarinic acid [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2023, 54(11): 3715-3724.
- [45] 赵玉霞, 陈莺倩. 迷迭香酸通过 AMPK/mTOR 通路减轻新生大鼠缺血缺氧性脑损伤研究 [J]. *中草药*, 2021, 52(22): 6897-6903.
- Zhao Y X, Chen Y Q. Rosmarinic acid attenuates hypoxic-ischemic encephalopathy in neonatal rats through AMPK/mTOR pathway [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2021, 52(22): 6897-6903.
- [46] Rong H, Liang Y N, Niu Y C. Rosmarinic acid attenuates β -amyloid-induced oxidative stress via Akt/GSK-3 β /Fyn-mediated Nrf2 activation in PC12 cells [J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 120: 114-123.
- [47] Wang Y L, Shen Z R, Pei C X, et al. Eleutheroside B ameliorated high altitude pulmonary edema by attenuating ferroptosis and necroptosis through Nrf2-antioxidant response signaling [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 156: 113982.

- [48] Wang C Y, Zhang Q, Xun Z, et al. Increases of iASPP-Keap1 interaction mediated by syringin enhance synaptic plasticity and rescue cognitive impairments *via* stabilizing Nrf2 in Alzheimer's models [J]. Redox Biol, 2020, 36: 101672.
- [49] 莫菁莲, 陈思丹, 符乃光, 等. 红景天苷介导TLR4调控小胶质细胞激活对小鼠抑郁样行为的改善作用 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(9): 1869-1875.
Mo J L, Chen S D, Fu N G, et al. Salidroside improves depression-like behavior in mice through TLR4 mediated microglia activation [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(9): 1869-1875.
- [50] Liu Q, Luo Q M, Zhong B, et al. Salidroside attenuates myocardial remodeling in DOCA-salt-induced mice by inhibiting the endothelin 1 and PI3K/AKT/NFκB signaling pathways [J]. Eur J Pharmacol, 2024, 962: 176236.
- [51] Yang S X, Wang L S, Zeng Y, et al. Salidroside alleviates cognitive impairment by inhibiting ferroptosis *via* activation of the Nrf2/GPX4 axis in SAMP8 mice [J]. Phytomedicine, 2023, 114: 154762.
- [52] Li R, Yi Q P, Wang J S, et al. Paeonol promotes longevity and fitness in *Caenorhabditis elegans* through activating the DAF-16/FOXO and SKN-1/Nrf2 transcription factors [J]. Biomed Pharmacother, 2024, 173: 116368.
- [53] Yan G M, Zhang L N, Wu D Q, et al. Paeonol attenuates nonalcoholic steatohepatitis by regulating intestinal flora and AhR/NLRP3/Caspase-1 metabolic pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 329: 118147.
- [54] 王珊, 褚红珊, 生晓娜, 等. 丹皮酚通过激活Nrf2/HO-1通路改善阿尔茨海默病大鼠海马组织的氧化应激损伤 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2019, 27(12): 740-743.
Wang S, Chu H S, Sheng X N, et al. Paeonol improves oxidative stress damage in hippocampus of rats with Alzheimer's disease through activating Nrf2/HO-1 pathway [J]. J Brain Nerv Dis, 2019, 27(12): 740-743.
- [55] Wu Y F, Ying J H, Zhu X Y, et al. Pachymic acid suppresses the inflammatory response of chondrocytes and alleviates the progression of osteoarthritis *via* regulating the Sirtuin 6/NF-κB signal axis [J]. Int Immunopharmacol, 2023, 124(Pt A): 110854.
- [56] 樊赞, 袁润鹏, 胡久略, 等. 茯苓酸通过Nrf2/SLC7A11/GPX4信号通路调控铁死亡改善阿尔茨海默病大鼠认知障碍的研究 [J]. 中国全科医学, 2024, 27(2): 177-183.
Fan Y, Dou R P, Hu J L, et al. Modulation of iron death by poric acid through Nrf2/SLC7A11/GPX4 signal pathway in the improvement of cognitive impairment of Alzheimer's disease rats [J]. Chin Gen Pract, 2024, 27(2): 177-183.
- [57] Nabi N, Singh S, Saffeuallah P. An updated review on distribution, biosynthesis and pharmacological effects of artemisinin: A wonder drug [J]. Phytochemistry, 2023, 214: 113798.
- [58] 苏永兴, 马争飞, 张蕾, 等. 青蒿素通过Nrf2/HO-1通路改善Aβ₁₋₄₂对SH-SY5Y细胞的细胞毒性作用 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2018, 35(7): 591-594.
Su Y X, Ma Z F, Zhang L, et al. Artemisinin attenuates the cytotoxicity induced by Aβ₁₋₄₂ in SH-SY5Y cells through Nrf2/HO-1 pathway [J]. J Apoplexy Nerv Dis, 2018, 35(7): 591-594.
- [59] 孙杨, 谷光宇, 贾正虎, 等. 基于网络药理学及分子对接技术探讨小白菊内酯治疗肺癌的分子机制 [J]. 现代药物与临床, 2023, 38(5): 1062-1068.
Sun Y, Gu G Y, Jia Z H, et al. Molecular mechanism of parthenolide in treatment of lung cancer based on network pharmacology and molecular docking technology [J]. Drugs Clin, 2023, 38(5): 1062-1068.
- [60] Gehren A S, de Souza W F, Sousa-Squiavinato A C M, et al. Parthenolide inhibits proliferation and invasion, promotes apoptosis, and reverts the cell-cell adhesion loss through downregulation of NF-κB pathway TNF-α-activated in colorectal cancer cells [J]. Cell Biol Int, 2023, 47(9): 1638-1649.
- [61] Zhang Z H, Zhang K, Zhang M, et al. Parthenolide suppresses T helper 17 and alleviates experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. Front Immunol, 2022, 13: 856694.
- [62] Sun J F, Li L W, Xiong L, et al. Parthenolide alleviates cognitive dysfunction and neurotoxicity *via* regulation of AMPK/GSK3β(Ser9)/Nrf2 signaling pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 169: 115909.
- [63] Wang B Y, Kong W Q, Lv L X, et al. Plumbagin induces ferroptosis in colon cancer cells by regulating p53-related SLC7A11 expression [J]. Heliyon, 2024, 10(7): e28364.
- [64] Nakhate K T, Bharné A P, Verma V S, et al. Plumbagin ameliorates memory dysfunction in streptozotocin induced Alzheimer's disease *via* activation of Nrf2/ARE pathway and inhibition of β-secretase [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 101: 379-390.
- [65] Chen M, Ji T, Liu Y Y, et al. Emodin alleviates intestinal ischemia/reperfusion-induced lung injury by upregulating HO-1 expression *via* PI3K/Akt pathway [J]. Surgery, 2024, 176(2): 499-510.
- [66] Xia N Y, Xu L Y, Xu D R, et al. Neuroprotective effect of emodin on Aβ₂₅₋₃₅-induced cytotoxicity in PC12 cells involves Nrf2/GPX4 and TLR4/p-NF-κB/NLRP3 pathways [J]. Brain Res, 2024, 1841: 149019.

- [67] Wang Y L, Su P Z, Zhuo Z W, et al. Ginsenoside Rk1 attenuates radiation-induced intestinal injury through the PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2023, 643: 111-120.
- [68] She L Y, Sun J F, Xiong L, et al. Ginsenoside RK1 improves cognitive impairments and pathological changes in Alzheimer's disease *via* stimulation of the AMPK/Nrf2 signaling pathway [J]. Phytomedicine, 2024, 122: 155168.
- [69] Mao Q C, Zhang H X, Zhang Z, et al. Co-decoction of *Lilii Bulbus* and *Radix rehmannia* Recens and its key bioactive ingredient verbascoside inhibit neuroinflammation and intestinal permeability associated with chronic stress-induced depression *via* the gut microbiota-brain axis [J]. Phytomedicine, 2024, 129: 155510.
- [70] 曾昕, 罗飞. 毛蕊花糖苷对阿尔茨海默病小鼠神经炎症反应及对 ERK1/2-Nrf2 通路的影响 [J]. 吉林医学, 2024, 45(1): 1-4.
- Zeng X, Luo F. Effects of verbascoside on neuroinflammatory response and ERK1/2-Nrf2 pathway in mice with Alzheimer's disease [J]. Jilin Med J, 2024, 45 (1): 1-4.
- [71] Wang C Y, Hao J, Liu X, et al. Isoforsythiaside attenuates Alzheimer's disease *via* regulating mitochondrial function through the PI3K/AKT pathway [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(16): 5687.
- [72] Wang C Y, Jiang H B, Liu H H, et al. Isoforsythiaside confers neuroprotection against Alzheimer's disease by attenuating ferroptosis and neuroinflammation *in vivo* and *in vitro* [J]. Food Sci Hum Well, 2023, 12(5): 1730-1742.
- [73] Nagappan A, Jung D Y, Kim J H, et al. Gomisins N alleviates ethanol-induced liver injury through ameliorating lipid metabolism and oxidative stress [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(9): E2601.
- [74] Song M Y, Zhang S S, Yu W Q, et al. Gomisins N rescues cognitive impairment of Alzheimer's disease by targeting GSK3 β and activating Nrf2 signaling pathway [J]. Phytomedicine, 2024, 132: 155811.
- [75] 李若兰. 羟基- α -山椒素抗阿尔兹海默症的作用机制及鼻用脂质体研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2021.
- Li R L. Study on the mechanism of hydroxy- α -kaempferol in anti-alzheimer's disease and nasal liposomes [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2021.
- [76] Liu Y J, Meng X L, Sun L, et al. Protective effects of hydroxy- α -sanshool from the pericarp of *Zanthoxylum bungeanum* Maxim. On D-galactose/ AlCl_3 -induced Alzheimer's disease-like mice *via* Nrf2/HO-1 signaling pathways [J]. Eur J Pharmacol, 2022, 914: 174691.
- [77] Yu J, Guo M, Gong Y Y, et al. Protective effect of sulforaphane against depressive behavior in mice through glucocorticoid receptor antagonism [J]. Food Biosci, 2024, 61: 104705.
- [78] Zhao F F, Zhang J L, Chang N. Epigenetic modification of Nrf2 by sulforaphane increases the antioxidative and anti-inflammatory capacity in a cellular model of Alzheimer's disease [J]. Eur J Pharmacol, 2018, 824: 1-10.
- [79] Palnitkar H, Reiter R, Majumdar S, et al. 1-norm waveform analysis for MR elastography-based quantification of inhomogeneity: Effects of the freeze-thaw cycle and Alzheimer's disease [J]. J Mech Behav Biomed Mater, 2024, 157: 106636.
- [80] 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.
- [81] Wu L, Hu Z, Song X F, et al. Targeting Nrf2 signaling pathways in the role of bladder cancer: From signal network to targeted therapy [J]. Biomed Pharmacother, 2024, 176: 116829.

[责任编辑 刘东博]