

陈皮靶向神经炎症防治阿尔茨海默病的作用机制研究进展

单云琪¹, 许鸿杰², 叶蕾茜¹, 杨全^{2,3,4*}, 孙小明^{1,3,5*}

1. 广东药科大学 药学院, 广东 广州 510006

2. 广东药科大学 中药学院, 广东 广州 510006

3. 国家中医药管理局岭南药材生产与开发重点实验室, 国家中药材产业技术体系广州综合试验站, 广东省南药规范化种植与综合开发工程技术研究中心, 广东 广州 510006

4. 云浮市中药资源种质库管理中心, 广东 云浮 527100

5. 道地药材品质保障与资源持续利用全国重点实验室, 北京 100700

摘要: 神经退行性疾病(NDDs)是一类以中枢神经系统(CNS)或周围神经系统(PNS)神经元进行性丢失为特征的疾病,其核心病理机制是神经网络结构和功能的逐步崩溃,以及神经元的不可逆性丢失。阿尔茨海默病(AD)是慢性 NDDs 的一种且最常见的类型,其病理机制复杂,涉及 β -淀粉样蛋白(A β)积聚、Tau 蛋白异常磷酸化、神经炎症、氧化应激及突触功能障碍等多重因素。神经炎症在 AD 中扮演关键角色,早期发挥保护作用,但随着疾病进展,慢性炎症释放大量促炎因子和活性氧(ROS),加剧神经元损伤和认知功能下降。陈皮及其活性成分(如橙皮苷、川陈皮素、橘皮素)通过靶向核因子- κ B(NF- κ B)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路(PI3K/Akt)等炎症相关通路,展现出多靶点、多途径的抗炎作用,为 AD 的防治提供了新的理论依据和潜在策略。对 AD 的病理生物学与神经炎症机制进行综述,并探讨陈皮活性成分在防治 AD 中的应用前景,为开发以陈皮为基础的药物或药食同源产品提供重要参考。

关键词: 陈皮; 黄酮化合物; 炎症; 阿尔茨海默病; 信号通路; 橙皮苷; 川陈皮素; 橘皮素

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)08-2362-14

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.08.028

Research progress on mechanism related to Alzheimer's disease treatment with *Citri Reticulatae Pericarpium* targeting inflammation

SHAN Yunqi¹, XU Hongjie², YE Leixi¹, YANG Quan^{2,3,4}, SUN Xiaoming^{1,3,5}

1. School of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

2. School of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

3. Key Laboratory of State Administration of Traditional Chinese Medicine for Production & Development of Cantonese Medicinal Materials, Comprehensive Experimental Station of National Industrial Technology System for Chinese Materia Medica, Guangdong Engineering Research Center of Good Agricultural Practice & Comprehensive Development for Cantonese Medicinal Materials, Guangzhou 510006, China

4. Yunfu City Traditional Chinese Medicine Resource Germplasm Bank Management Center, Yunfu 527100, China

5. State Key Laboratory for Quality Ensurance and Sustainable Use of Dao-di Herbs, Beijing 100700, China

Abstract: Neurodegenerative diseases (NDDs) are a class of diseases characterized by progressive loss of neurons in the central nervous system (CNS) or peripheral nervous system (PNS). The core pathological mechanism involves the gradual collapse of neural network structure and function, along with the irreversible loss of neurons. Alzheimer's disease (AD) is one of the most common types of chronic NDDs. Its pathological mechanism is complex, involving multiple factors, including A β accumulation, abnormal

收稿日期: 2025-02-16

基金项目: 中央本级重大增减支项目“名贵中药资源可持续利用能力建设项目”(2060302); 云浮市 2021 年中医药(南药)产业人才项目-南药资源创新团队

作者简介: 单云琪(1998—), 硕士研究生, 主要从事中药物质基础及作用机制研究。E-mail: shan852317192@163.com

*通信作者: 孙小明, 博士, 副研究员, 主要从事中药物质基础及作用机制研究。E-mail: sunxm@gdpu.edu.cn

杨全, 博士, 教授, 主要从事中药资源与开发研究。E-mail: yangquan7208@vip.163.com

phosphorylation of Tau protein, neuroinflammation, oxidative stress, and synaptic dysfunction. Neuroinflammation is a key feature in AD and serves a protective function in the early stages. However, as the disease progresses, chronic inflammation releases a large number of pro-inflammatory factors and reactive oxygen species (ROS), aggravating neuronal damage and cognitive decline. *Citri Reticulatae Pericarpium* (CRP) and its active components, such as hesperidin, nobiletin, and tangeretin, exhibit multi-target and multi-channel anti-inflammatory effects through modulation of NF- κ B, MAPK, PI3K/Akt, and other inflammation-related pathways. This provides a new theoretical basis and potential strategy for the prevention and treatment of AD. This paper reviews the pathobiology and neuroinflammatory mechanisms of AD and discusses the potential application of CRP's active components in its prevention and treatment. These insights provide an important reference for the development of CRP-based drugs or medicinal and edible products.

Key words: *Citri Reticulatae Pericarpium*; flavonoid compounds; inflammatory; Alzheimer's disease; signaling pathway; hesperidin; nobiletin; tangeretin

神经退行性疾病 (NDDs) 是一类以中枢神经系统 (CNS) 或周围神经系统 (PNS) 神经元进行性丢失为特征性疾病。其核心病理机制表现为神经网络结构和功能的逐步崩溃, 以及神经元的不可逆性损伤。由于神经元具有终末分化的特性, 无法有效自我更新或再生, 导致核心沟通回路崩溃, 最终引发记忆、认知、行为、感觉和/或运动功能受损^[1]。阿尔茨海默病 (AD) 作为慢性 NDDs 中最常见的类型, 是导致全球超过 5 000 万痴呆患者的主要原因^[2]。AD 作为一种复杂的多因素疾病, 其发病机制尚未完全阐明, 但目前研究已揭示多种相互关联的病理过程, 包括 β -淀粉样蛋白 ($A\beta$) 积聚形成神经炎症斑块、tau 蛋白异常磷酸化及神经原纤维缠结 (NFT) 的形成、小胶质细胞和星形胶质细胞的过度活化进而引发促炎细胞因子的释放、氧化应激损伤、线粒体功能障碍、突触可塑性与功能的破坏、基因突变、胆碱能系统损伤、血脑屏障功能障碍以及表观遗传调控异常等^[3-12]。这些机制相互交织, 共同驱动 AD 的病理进展。近年来研究表明, 神经炎症在 AD 的发生和发展中扮演着关键角色, 在疾病发生早期, 神经炎症通过清除 $A\beta$ 斑块和细胞碎片发挥神经保护作用, 但随着病程推进, 慢性炎症状态下会释放大促炎因子 [如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 (IL)-1 β 等] 和活性氧 (ROS), 促进 $A\beta$ 沉积与 tau 蛋白病理形成恶性循环, 加剧神经元损伤与认知功能衰退^[13]。例如, $A\beta$ 沉积可激活小胶质细胞, 引发神经炎症, 炎症因子又进一步促进 Tau 蛋白异常磷酸化和氧化应激, 导致神经元损伤和突触丢失, 形成不可逆的病理进程^[13]。因此, 靶向神经炎症的治疗策略可阻断神经炎症与 $A\beta$ 沉积、tau 蛋白病理之间的恶性循环网络, 从病理机制层面延缓疾病进程。

目前 AD 治疗药物研发进展缓慢, 临床常用药

物包括胆碱酯酶抑制剂 (如多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏)、N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体拮抗剂 (如美金刚)、抗炎药物 (如布洛芬) 等^[14-16]。然而, 这些化学药物通常仅针对单一靶点, 疗效有限且可能伴随不良反应。相比之下, 中药凭借其多成分和多靶点的特点, 能够更全面地干预 AD 的疾病进程, 例如, 在抑制神经炎症进程的同时, 可以做到减少 $A\beta$ 沉积、改善突触功能以及保护神经元免受氧化损伤^[17-18]。此外, 中药在长期使用中表现出较高的安全性和耐受性, 在 AD 治疗中的应用展现出显著优势。因此, 中药及其活性成分的研究为 AD 的治疗开辟了新的思路和策略, 有望在未来成为延缓疾病进展的重要选择。

陈皮为芸香科植物橘 *Citri reticulata* Blanco 及其栽培变种的干燥成熟果皮, 是药食同源的经典药材, 具有理气健脾、燥湿化痰等功效^[19-20], 其主产自广东、福建、四川、浙江、江西等地^[21-22], 其中以广东新会产的茶枝柑 *Citrus reticulata* “Chachi” 的干燥果皮制成的“广陈皮”品质最佳, 被《中国药典》2020 年版收录。现代研究表明, 陈皮中含有挥发油类、有机酸类、生物碱类和黄酮类等多种化学成分, 其中黄酮类化合物 (如橙皮苷、川陈皮素、橘皮素) 是其主要活性成分, 具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、祛痰、平喘和抑菌等多种活性^[23-24]。近年研究表明, 陈皮中的黄酮类化合物能够透过血脑屏障, 抑制神经炎症并改善神经元损伤^[25-27], 显示出其在 NDDs 治疗中的潜在价值。

综上所述, AD 的病理机制极为复杂, 涉及多种分子与细胞过程的交互作用。神经炎症作为 AD 发生发展的关键驱动因素, 已成为当前治疗研究的核心靶点。基于此, 本研究系统梳理 NDDs 中 AD 的病理生物学与神经炎症领域的最新研究进展, 聚焦橙皮苷、川陈皮素、橘皮素等成分在 AD 防治中的作

用机制展开综述。研究以抑制神经炎症的视角出发,深入解析陈皮中关键活性成分对核因子- κ B(NF- κ B)通路、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路、磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)信号通路、Janus 激酶/信号转导及转录激活因子(JAK/STAT)信号通路等炎症相关通路的分子调控机制,全面揭示其独特的多靶点、多途径抗炎作用模式。本综述旨在为基于陈皮活性成分的 AD 防治药物开发及药食同源功能性食品的研发提供系统的理论支撑与实验依据。

1 AD 的神经炎症机制

AD 的神经炎症机制是一个高度复杂的病理过程,其核心病理特征包括小胶质细胞和星形胶质细胞的异常激活、A β 斑块沉积和 tau 蛋白的异常磷酸化聚集,同时伴随炎症介质的过度释放、氧化应激的显著加剧、遗传易感性的调控以及血脑屏障完整性的破坏。这些病理机制并非独立存在,而是通过复杂的分子网络相互作用,共同驱动 AD 的病理进展。在这一过程中,抗炎通路的枢纽作用尤为重要,其功能失调是导致神经炎症失控的关键因素之一。近年来,随着单细胞测序技术和空间转录组学等前沿技术的应用,研究者对 AD 神经炎症的分子机制有了更深入的理解。最新研究证实,除传统抗炎通路调控外,炎症小体通路、线粒体功能障碍、外泌体介导的细胞间通讯及表观遗传调控等新兴机制,在 AD 神经炎症进程中发挥关键作用^[28]。这些发现为靶向神经炎症治疗策略的开发提供了崭新的理论支撑。鉴于 AD 各病理特征间的相互关联性,通过多靶点干预策略精准调控炎症进程的关键环节,深入解析抗炎通路的分子作用机制,并结合多靶点联合治疗模式,有望在 AD 早期干预及病程管理中实现突破性进展。这种基于神经炎症机制的系统性治疗策略,不仅为 AD 临床治疗开辟了全新方向,也为其他 NDDs 的防治提供了重要的理论参考范式。

1.1 小胶质细胞在神经炎症中的关键作用

小胶质细胞作为 CNS 中唯一的髓系先天免疫细胞,在 NDDs 的发生和发展过程中发挥着关键作用。在 AD 的病理进程中,小胶质细胞的异常激活是神经炎症的核心驱动因素。根据其功能表型,小胶质细胞可分为保护性表型(M2 型)和破坏性表型(M1 型),二者在 AD 病理过程中发挥截然不同的作用。M2 型小胶质细胞通过清除病理蛋白和分泌神经营养因子发挥神经保护作用^[29],而 M1 型小

胶质细胞则通过释放促炎因子和 ROS 加剧神经炎症和神经元损伤^[30-31]。小胶质细胞的激活状态受到多维度因素的精细调控,包括病理蛋白聚集(如 A β 斑块和异常磷酸化的 tau 蛋白)、遗传因素[如髓系细胞触发受体 2 基因(*TREM2*)^[32]和载脂蛋白 E(*APOE*)基因变异^[33]]以及环境刺激^[34]等。此外,小胶质细胞在 AD 中也表现出显著的双向调节作用。一方面,小胶质细胞通过突触修剪功能可能导致过度的突触丢失和神经元功能障碍;另一方面,它们也能促进突触形成,增强神经网络的可塑性,从而发挥潜在的神经保护作用^[35]。然而,当小胶质细胞发生 *TREM2* 和 *APOE* 基因变异时,其功能失调会加剧 tau 蛋白病理,并产生神经毒性作用^[36],最终推动 AD 病理进程的恶化。这种双向调节作用的失衡可能成为 AD 神经退行性病变的重要机制之一,进一步突显了小胶质细胞在 AD 发病中的复杂角色。因此,深入研究小胶质细胞功能调控的分子机制,对于揭示 AD 的病理机制和开发精准治疗策略具有重要意义。

小胶质细胞的激活、神经炎症与 AD 三者之间形成了一个复杂的相互作用网络。在这一网络中,小胶质细胞的异常激活是神经炎症的主要驱动因素,神经炎症通过损伤神经元和突触、破坏血脑屏障以及加剧 A β 斑块和 tau 病理等机制,进一步推动 AD 的病理进展;同时,AD 的典型病理特征(如 A β 斑块和 tau 蛋白)又反作用于小胶质细胞,促使其持续激活,从而形成恶性循环。基于这一机制,针对小胶质细胞的调控可能成为 AD 治疗的重要策略。通过干预神经炎症相关的分子因子及信号通路,可以调节小胶质细胞的功能状态,增强其保护性作用(如促进突触形成和清除病理蛋白)或抑制其破坏性效应(如减少促炎因子释放和神经毒性作用),从而有效延缓 AD 的疾病进展。这一策略为开发靶向小胶质细胞的治疗干预提供了重要的理论依据和潜在方向。

1.2 星形胶质细胞在神经炎症中的关键作用

星形胶质细胞作为中枢神经系统中最主要的胶质细胞,除了通过突触修剪、神经递质清除和细胞外 K⁺缓冲等机制参与调节神经元功能作用外,还参与了血脑屏障的形成^[37]。在 AD 的病理进程中,星形胶质细胞的激活受 A β 斑块、tau 蛋白、小胶质细胞信号、氧化应激等多种病理刺激调控^[38]并广泛参与神经炎症级联反应、兴奋性毒性损伤、氧化应激失衡及脂质代谢紊乱等 AD 核心病理过程,在病

理生理机制中扮演复杂而关键的角色^[39]。激活后的星形胶质细胞在功能上也具有双重性：一方面，可通过维持代谢环境稳态、吸收并隔离多余的神经递质、吸收和处理受损的线粒体并向神经元转运健康的线粒体，以及产生强大的抗氧化反应保护神经元，同时通过向神经元释放谷胱甘肽前体来保护自身和神经元并产生疤痕以控制神经炎症的方式调节和遏制免疫反应^[40-41]。另一方面，其过度激活会释放促炎因子，并诱导氧化应激，进而产生神经毒性作用，加剧神经炎症的发生发展^[42]。此外，神经炎症还会导致血脑屏障完整性受损，促进外周免疫细胞和炎症因子进入 CNS、加剧氧化应激损伤，推动 AD 病理进程^[43]。

由此看出，星形胶质细胞的激活、神经炎症与 AD 三者之间形成了一个复杂的相互作用网络。星形胶质细胞的激活是神经炎症的主要驱动因素之一，神经炎症通过损伤神经元和突触、破坏血脑屏障、加剧 A β 斑块形成和 tau 病理推动 AD 的进展，其病理改变又进一步激活星形胶质细胞，形成恶性循环。因此，针对星形胶质细胞的调控（如增强其保护性功能或抑制其破坏性作用）可能成为 AD 治疗的重要策略。

1.3 神经元、神经炎症与 AD 的关系

神经元作为神经系统的基本功能单元，其功能退化与凋亡是导致 AD 患者认知功能衰退的直接病理基础^[44]。在疾病发生早期，神经元因 A β 斑块沉积和 tau 蛋白异常而发生损伤或死亡，释放损伤相关分子模式（DAMPs），激活小胶质细胞和星形胶质细胞，从而启动神经炎症反应。这一过程在疾病早期可能具有一定的保护作用，旨在清除异常蛋白和受损细胞^[45]。然而，随着疾病进展，持续的神经炎症会释放大量促炎因子（如 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6）、ROS 并干扰线粒体的能量代谢，导致神经元损伤、突触功能障碍，加速 AD 的病理进程^[46-47]。这一过程涉及多种关键病理变化，包括 A β 的异常聚集、tau 蛋白的过度磷酸化以及突触结构的丧失和功能损伤^[46]。为了维持脑内微环境的稳态，神经元与胶质细胞之间通过复杂的信号交流进行动态调控。例如：神经元通过释放细胞因子（如 CX3CL1）和神经递质（如谷氨酸）调节小胶质细胞和星形胶质细胞的活性。胶质细胞也可以通过释放炎症因子（如 IL-1 β 、TNF- α ）和神经营养因子 [如脑源性神经营养因子（BDNF）] 影响神经元的存活、功能和

修复^[48]。这种神经元与胶质细胞之间的双向信号交流，既可能在一定范围内维持脑内稳态，也可能在病理状态下加剧神经炎症和神经元损伤，从而形成恶性循环，推动 AD 的病理进程。因此，针对神经元与神经炎症之间信号网络的调控可能为 AD 治疗提供新的策略。

1.4 参与神经炎症机制的相关因子及作用机制

神经炎症是 AD 的核心病理特征之一，其调控机制涉及多种炎症介质与信号通路的复杂交互作用。在神经炎症级联反应中，TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-9、 γ 干扰素（IFN- γ ）、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）等促炎细胞因子，ROS 以及补体系统激活产物（如 C1q、C3a、C5a）协同驱动神经元损伤与功能退化。同时，AD 典型病理标志物 A β 的异常聚集与 tau 蛋白过度磷酸化，在神经炎症激活与神经元损伤进程中发挥关键推动作用。与之相对，IL-4、IL-10、TGF- β 等抗炎因子及 BDNF 通过调控炎症平衡发挥神经保护效应。促炎-抗炎网络、损伤-保护机制的动态平衡决定了神经炎症的最终病理效应，进而深刻影响 AD 的病程进展。神经炎症相关调控因子及其作用机制见表 1。

在 AD 病理进程中，NF- κ B、PI3K/Akt、MAPK 和 JAK/STAT 信号通路通过复杂的交互作用调控神经炎症级联反应。其中，NF- κ B 通路作为炎症调控的核心枢纽，可被 A β 斑块、tau 蛋白病理、促炎细胞因子、氧化应激、补体系统激活产物及胶质细胞（小胶质细胞/星形胶质细胞）激活信号驱动，进而加剧神经炎症损伤与神经元功能退化^[75]。PI3K/Akt 通路在炎症调控中呈现双重角色：一方面通过激活 NF- κ B 和 MAPK 通路放大炎症反应，另一方面通过调控细胞存活与代谢发挥神经保护效应。MAPK 通路（包含细胞外信号调节激酶 ERK、p38 激酶和 c-Jun 氨基末端激酶 JNK）在 A β 、tau 蛋白、促炎因子及氧化应激刺激下被激活，通过诱导促炎因子表达与神经元凋亡进一步放大炎症级联。JAK/STAT 通路则通过调控促炎/抗炎因子的平衡表达，与 NF- κ B 和 MAPK 通路形成协同或拮抗作用，共同影响炎症进程。这些通路相互交织形成高度复杂的调控网络，精准调控神经炎症的病理强度与持续时间。神经炎症相关调控因子及核心信号通路见表 2。

2 陈皮改善 AD 的作用机制

陈皮作为传统药食同源中药，富含橙皮苷、川陈皮素、橙皮素、柚皮素及 5-O-去甲基川陈皮素

表 1 参与神经炎症机制的相关因子及作用机制

Table 1 Related factors and mechanism of action involved in neuroinflammatory mechanism

细胞因子	主要作用	作用机制	涉及通路
TNF-α	促炎作用	促进神经炎症、诱导神经元凋亡、破坏突触功能、促进 Aβ 生成和 tau 蛋白过度磷酸化	NF-κB、MAPK、PI3K/Akt、JAK/STAT 和凋亡 ^[49-54]
IL-9	促炎作用	调控免疫反应、神经炎症和神经元功能、参与 AD 的发生和发展	NF-κB、JAK/STAT、PI3K/Akt、MAPK ^[55-56]
IL-6	促炎作用	促进神经炎症、诱导神经元凋亡、破坏突触功能、影响 Aβ 代谢	NF-κB、JAK/STAT、PI3K/Akt、MAPK ^[57-58]
IL-1β	促炎作用	促进小胶质细胞和星形胶质细胞活化加剧神经炎症、诱导神经元凋亡和突触功能障碍、增强 Aβ 生成和 tau 蛋白过度磷酸化	NF-κB、MAPK、NLRP3 炎症小体、PI3K/Akt ^[55,57,59]
ROS	诱导氧化应激，引发炎症	诱导氧化应激、促进 Aβ 沉积、导致神经元损伤、促进神经炎症	NF-κB、PI3K/Akt、NF-κB、MAPK ^[60-61]
IFN-γ	促炎作用	促进神经炎症、影响 Aβ 代谢、诱导神经元损伤	JAK/STAT、PI3K/Akt ^[57,62]
GM-CSF	促炎作用	促进神经炎症、影响 Aβ 代谢、诱导神经元损伤	JAK/STAT、PI3K/Akt、MAPK ^[62-63]
IL-4	抗炎作用	抑制神经炎症、促进 Aβ 清除、支持神经元存活、调节免疫反应	NF-κB、PI3K/Akt、MAPK ^[57,64]
IL-10	抗炎作用	抑制小胶质细胞和星形胶质细胞活化、调节免疫反应、促进神经元存活、影响 Aβ 代谢	NF-κB、JAK/STAT、PI3K/Akt、MAPK ^[65]
TGF-β	抗炎作用	抑制小胶质细胞和星形胶质细胞活化、减少促炎因子释放、促进 Aβ 清除、保护神经元	TGF-β/Smad、PI3K/Akt、MAPK ^[66-68]
BDNF	神经保护	调节神经元活动以响应能量状态的变化、促进神经元存活、调节突触可塑性、改善认知功能、影响 Aβ 代谢	NF-κB、BDNF/TrkB、MAPK ^[69-70]
补体系统的激活产物	加剧神经炎症	促进神经炎症、参与突触修剪、影响 Aβ 代谢、诱导神经元损伤	NF-κB、TREM2/sTREM2 ^[32]
Aβ	加剧神经炎症	促进 Aβ 沉积、诱导神经炎症、导致突触功能障碍、诱导神经元损伤、破坏血脑屏障	NF-κB、MAPK、PI3K/Akt ^[55,71-72]
tau 蛋白	形成 NFTs 后加剧神经炎症	促进 NFTs 形成、诱导神经元损伤、导致突触功能障碍、与 Aβ 协同作用加剧神经炎症	MAPK、PI3K/Akt、NF-κB ^[55,73-74]

(5-DMN)等多种黄酮类活性成分，具有显著的抗炎、抗氧化药理活性。网络药理学研究显示，陈皮可通过调控 NF-κB、MAPK、PI3K/Akt 及 JAK/STAT 等关键炎症信号通路，系统性改善 NDDs 的病理进程^[101]（图 1）。体内外实验进一步证实，陈皮乙醇提取物能显著抑制脑组织中 NO、TNF-α、IL-1β 和 IL-6 等促炎介质的合成释放，从而缓解神经炎症级联反应；其抗氧化作用则通过清除自由基、减轻氧化应激损伤发挥神经保护效应^[102-103]。这些活性成分不仅可单独发挥抗炎、抗氧化作用，还能通过协同效应增强整体疗效^[104]，为 NDDs 防治提供了科学依据。陈皮的多靶点作用机制为其干预 AD 等

NDDs 提供了新思路：其通过抑制炎症因子释放、调控核心信号通路、抑制胶质细胞过度激活，以及阻断氧化应激-炎症交互作用等多重途径，显著缓解神经炎症损伤。该作用机制不仅能保护神经元免受炎症毒性侵害，还可改善 AD 相关的神经元功能障碍与认知衰退，充分彰显了陈皮在 NDDs 治疗中的临床应用价值与开发潜力。

2.1 橙皮苷改善 AD 的作用机制

橙皮苷为二氢黄酮衍生物，具弱酸性，呈白色针状结晶形态。橙皮苷难溶于水，不溶于脂溶性溶剂。其溶解性影响其药效发挥，但其经口服在肠道发酵转化为单糖苷或苷元可发挥其药理活性，是陈

表 2 参与神经炎症机制的主要通路及相关因子

Table 2 Main pathways and related factors involved in mechanism of neuroinflammation

主要通路	激活途径	具体机制	相关分子/受体	下游效应
NF-κB 通路	Aβ 斑块 ^[76-77]	Aβ 与受体结合、IKK 复合物激活、IκB 降解、NF-κB 释放、核转位、基因转录调控、炎症反应加剧	Toll 样受体 (TLR)、晚期糖基化终产物受体 (RAGE)	促炎因子表达增加, 加剧神经炎症
	tau 蛋白 ^[78-79]	tau 蛋白异常磷酸化、小胶质细胞激活、星形胶质细胞激活、促炎因子释放、NF-κB 通路激活、NF-κB 核转位、促炎基因表达、神经炎症加剧	小胶质细胞、星形胶质细胞	促炎因子大量释放, 神经元损伤
	促炎因子 ^[80]	促炎因子释放、与受体结合、信号传导启动、IKK 复合物激活、IκB 磷酸化与降解、NF-κB 释放、核转位、转录活性增强、炎症反应加剧	肿瘤坏死因子受体 (TNFR)、IL-1 受体 (IL-1R)	促炎因子和趋化因子表达增加, 加剧炎症反应
	氧化应激 ^[81]	ROS 生成、IKK 氧化修饰、IκB 氧化修饰、IκB 降解、NF-κB 释放、核转位、转录活性增强、炎症反应加剧	ROS	促炎因子和氧化应激相关表达量增加, 导致神经元损伤
	补体系统 ^[82]	补体系统激活、与受体结合、信号传导启动、IKK 复合物激活、IκB 磷酸化与降解、NF-κB 释放、核转位、转录活性增强、炎症反应加剧	C1q 受体、C3a 受体、C5a 受体	促炎因子表达增加, 炎症反应加剧
	小胶质细胞和星形胶质细胞 ^[83]	Aβ 和 tau 蛋白积累、受体感知、受体激活、IKK 复合物激活、IκB 磷酸化与降解、NF-κB 释放、核转位、转录活性增强、促炎因子释放、炎症反应加剧	TLR、RAGE	促炎因子和神经毒性分子释放, 形成神经炎症的正反馈循环
PI3K/Akt 通路	Aβ 斑块 ^[84-85]	Aβ 积累、受体结合、信号传导启动、IKK 复合物激活、IκB 磷酸化与降解、NF-κB 释放、核转位、转录活性增强、促炎因子释放、炎症反应加剧	TLR、RAGE	促炎因子表达增加, 加剧神经炎症
	tau 蛋白 ^[86]	tau 蛋白异常磷酸化、小胶质细胞激活、星形胶质细胞激活、促炎因子释放、受体结合、信号传导启动、IKK 复合物激活、IκB 磷酸化与降解、NF-κB 释放、核转位、转录活性增强、炎症反应加剧	小胶质细胞、星形胶质细胞	促炎因子释放, 神经元损伤
	促炎因子 ^[87-88]	促炎因子释放、与受体结合、信号传导启动、IKK 复合物激活、IκB 磷酸化与降解、NF-κB 释放、核转位、转录活性增强、炎症反应加剧	TNFR、IL-1R	促炎因子和趋化因子表达增加, 加剧炎症反应
	氧化应激 ^[89-90]	ROS 生成、IKK 氧化修饰、IκB 氧化修饰、IκB 降解、NF-κB 释放、核转位、转录活性增强、炎症反应加剧	ROS	促炎因子和氧化应激相关分子表达增加, 导致神经元损伤
	补体系统 ^[91]	补体系统激活、与受体结合、信号传导启动、IKK 复合物激活、IκB 磷酸化与降解、NF-κB 释放、核转位、转录活性增强、炎症反应加剧	C1q 受体等	促炎因子表达增加, 炎症反应加剧
	小胶质细胞和星形胶质细胞 ^[87]	Aβ 和 tau 蛋白积累、受体感知、受体激活、IKK 复合物激活、IκB 磷酸化与降解、NF-κB 释放、核转位、转录活性增强、促炎因子释放、炎症反应加剧	TLR、RAGE	促炎因子和神经毒性分子释放, 形成神经炎症的正反馈循环
MAPK 通路	Aβ 斑块 ^[85]	Aβ 积累、受体结合、信号传导启动、MAPK 通路激活、ERK 激活、p38 激活、JNK 激活、促炎因子表达、炎症反应加剧	TLR、RAGE	促炎因子释放, 加剧神经炎症和神经元损伤
	促炎因子 ^[92]	促炎因子释放、与受体结合、信号传导启动、MAPK 通路激活、ERK 激活、p38 激活、JNK 激活、促炎因子表达、趋化因子表达、炎症反应加剧	TNFR、IL-1R	促炎因子和趋化因子表达增加, 吸引更多免疫细胞, 加剧炎症反应

表 2 (续)

主要通路	激活途径	具体机制	相关分子/受体	下游效应
MAPK 通路	tau 蛋白 ^[93]	tau 蛋白异常磷酸化、小胶质细胞激活、星形胶质细胞激活、促炎因子释放、受体结合、信号传导启动、MAPK 通路激活、ERK 激活、p38 激活、JNK 激活、促炎因子表达、炎症反应加剧	小胶质细胞、星形胶质细胞	促炎因子和神经毒性分子释放，加剧神经元损伤。
	氧化应激 ^[94]	ROS 生成、MAPK 通路激活、p38 激活、JNK 激活、促炎因子表达、神经元凋亡、炎症反应加剧	ROS	促炎因子释放和神经元凋亡增加，加剧神经炎症和神经元损伤
	小胶质细胞和星形胶质细胞 ^[95]	Aβ 和 tau 蛋白积累、受体感知、受体激活、MAPK 通路激活、ERK 激活、p38 激活、JNK 激活、促炎因子表达、促炎因子释放、炎症反应加剧	TLR、RAGE	促炎因子和神经毒性分子释放，形成神经炎症的正反馈循环
JAK/STAT 通路	Aβ 斑块 ^[96]	Aβ 积累、受体结合、JAK 激酶激活、STAT 蛋白磷酸化、STAT 二聚体形成、核转位、转录活性增强、促炎因子表达、炎症反应加剧	IL-6 受体家族	促炎因子表达增加，加剧神经炎症和神经元损伤
	tau 蛋白 ^[5]	tau 蛋白异常磷酸化、小胶质细胞激活、星形胶质细胞激活、促炎因子释放、受体结合、JAK 激酶激活、STAT 蛋白磷酸化、STAT 二聚体形成、核转位、转录活性增强、促炎因子表达、炎症反应加剧	小胶质细胞、星形胶质细胞	促炎因子和神经毒性分子释放，加剧神经元损伤
	促炎因子 ^[97]	细胞因子释放、与受体结合、JAK 激酶激活、STAT 蛋白磷酸化、STAT 二聚体形成、核转位、基因表达调控、促炎因子表达、抗炎因子表达、炎症反应调控	IL-6 受体、IL-10 受体、IFN-γ 受体	促炎因子或抗炎因子表达增加，调控炎症反应
	氧化应激 ^[98-99]	ROS 生成、AK 激酶激活、STAT 蛋白磷酸化、STAT 二聚体形成、核转位、基因表达调控、促炎因子表达、神经元凋亡、炎症反应加剧	ROS	促炎因子释放和神经元凋亡增加，加剧神经炎症和神经元损伤
	小胶质细胞和星形胶质细胞 ^[100]	Aβ 和 tau 蛋白积累、受体感知、受体激活、JAK 激酶激活、STAT 蛋白磷酸化、STAT 二聚体形成、核转位、基因表达调控、促炎因子表达、促炎因子释放、炎症反应加剧	细胞因子受体	促炎因子和神经毒性分子释放，形成神经炎症的正反馈循环；小胶质细胞和其他脑细胞之间串扰加剧炎症反应

皮黄酮类化合物的重要组成成分之一。

作为一种具有显著抗炎作用的黄酮类化合物，橙皮苷可通过缓解神经炎症在 AD 的治疗中展现出广阔的应用前景，并通过多重机制发挥神经保护作用。首先，橙皮苷能够显著下调促炎因子（如 TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-4 和 IL-10）的水平，并抑制胶质纤维酸性蛋白（GFAP）、一氧化氮合酶（iNOS）和环氧合酶-2（COX-2）的表达，从而有效缓解神经炎症，为 AD 的治疗提供支持^[105]。其次，橙皮苷通过调控 NF-κB 信号通路，降低由甲氨基阿维菌素苯甲酸盐（EMB）诱导的大鼠脑内促炎因子 TNF-α 和 IL-1β 水平的异常升高，同时，在双侧单次脑室内链脲佐菌素输注模型中，橙皮苷可有效阻断 NF-

κB 的核易位过程、降低 COX-2 和 iNOS 的表达水平，并抑制星形胶质细胞的过度激活，从多环节减轻神经炎症^[106-107]。由此可见，橙皮苷可以通过清除自由基、缓解氧化应激损伤，间接抑制炎症级联反应的恶化，进而保护神经元免受氧化损伤^[106]。此外，橙皮苷对海马神经元也起到保护作用，其可通过介导 AMPK/BDNF/TrkB/CREB 信号传导，促进海马神经元发生；在红藻氨酸诱导的大鼠 CA3 海马区神经元死亡模型中，橙皮苷可显著改善神经元丢失现象，证实其可通过能量代谢调节有效改善炎症微环境，进而促进神经再生进程^[108-109]。从作用机制看，橙皮苷展现出多靶点治疗优势，既能够通过调节内源性防御机制增强免疫功能，又能通过抗炎与神经

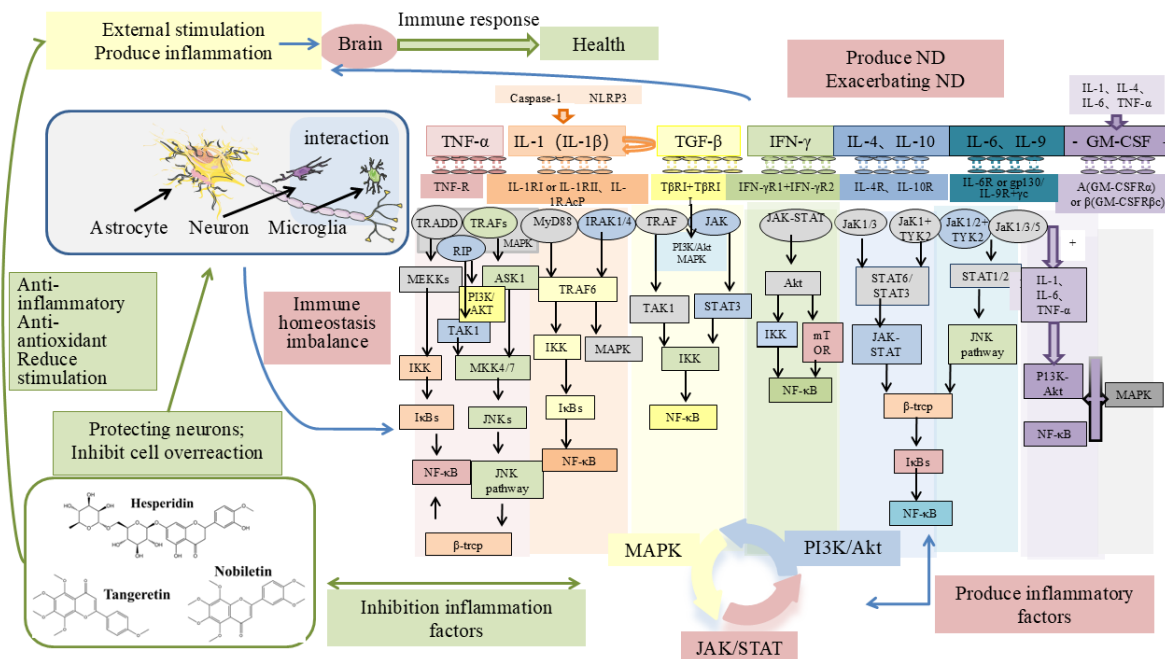


图 1 橙皮苷、川陈皮素、橘皮素改善神经退行性疾病的作用机制

Fig. 1 Mechanism of hesperidin, nobiletin and tangeretin in improving neurodegenerative diseases

保护作用发挥治疗作用。橙皮苷通过抑制促炎因子分泌、调控炎症信号通路、减少氧化应激、促进神经元再生以及调节内源性防御机制等多重途径，构建起立体的神经保护体系，为 AD 的防治提供了新的策略和方向。

2.2 川陈皮素改善 AD 的作用机制

川陈皮素是广陈皮中含量丰富的一种无毒的聚甲氧基黄酮类成分，具有 2 个或多个甲氧基结构，较羟基化合物更具疏水性，且能够通过血脑屏障发挥脑内抗炎作用。其生物利用度和疗效因给药方式而异。口服给药时，川陈皮素具有极高的肠道吸收率，并在肠道菌群作用下发生去甲基化反应，生成抗炎作用更强的 4'-去甲基川陈皮素。iv 川陈皮素则对脑内炎症效果更佳，且其与血清蛋白结合后不影响整体构象，降低了毒性并提高了生物利用度。川陈皮素对 AD 导致的脑部功能损伤具有显著改善作用，长期给药可改善记忆损伤，提高 AD 小鼠的空间学习和记忆能力^[110]，使其成为抗神经炎症、防治 AD 的理想候选药物。

在体外研究中，川陈皮素通过多靶点调控机制显著抑制 BV-2 小胶质细胞的炎症反应，展现出强大的抗炎作用。其作用机制主要包括以下几个方面：首先，川陈皮素通过抑制 *iNOS* 和 *COX-2* 的 mRNA 表达，显著减少脂多糖 (LPS) 诱导的 NO

和前列腺素 E_2 (PGE_2) 的产生。其次，川陈皮素能够降低趋化因子 (如 *CCL2*、*CXCL1*) 以及促炎因子 (如 *IL-6*、*TNF-α*) 的 mRNA 表达，从而有效抑制炎症介质的释放。此外，川陈皮素通过减弱 NF- κ B 信号通路中 p65 亚基的转录活性，并抑制 LPS 诱导的 JNK 的激活，进一步缓解神经炎症。这些多层次的抗炎机制表明，川陈皮素在调控神经炎症方面具有重要的治疗潜力，为 NDDs 的干预提供了新的研究方向^[26,111]。在体内研究中，川陈皮素能够降低大鼠海马神经通路中的炎症因子水平^[112]，并下调 AD 小鼠海马组织中焦亡相关蛋白 (如 NLRP3、Caspase-1、GSDMD-N) 和高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 的表达，起到缓解炎症并防止海马 CA1 区神经元丢失的作用。同时，川陈皮素通过多重机制发挥显著的抗氧化作用，有效保护海马神经元。其作用主要体现在显著降低海马体中丙二醛 (MDA) 和 ROS 水平，同时增强超氧化物歧化酶 (SOD) 的活性，并上调核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 的表达。Nrf2 作为抗炎、抗氧化反应的关键调控因子，其激活进一步促进了抗氧化酶的表达，从而增强细胞对氧化应激的防御能力。这一系列作用不仅减轻了氧化损伤对海马神经元的危害，还为川陈皮素在 NDDs 中的潜在应用提供了重要的科学依据^[113]。川陈皮素通过抗氧化、抗焦亡及调节

神经炎症等多重机制,显著保护神经元功能,延缓 AD 的病理进程,展现了其在 NDDs 治疗中的重要潜力。

2.3 橘皮素改善 AD 的作用机制

橘皮素也被称为 5,6,7,8,4'-五甲氧基黄酮,是广陈皮中多甲氧基黄酮组分的主要成分之一,该成分不溶于水但易溶于有机溶剂,因此其能够通过细胞膜上的磷脂双分子层,甚至可突破血脑屏障进入细胞内发挥作用^[14]。橘皮素具有抗炎、抗氧化及神经保护等多种药理作用,相较于其他黄酮类单体,其良好的生物利用率使其在保健领域具有重要的研究潜力和应用价值。

在体外活性评价研究中,橘皮素展现出显著的抗炎作用,能够有效缓解 LPS 诱导的小鼠原代小胶质细胞及 BV2 细胞的炎症反应。其作用机制主要包括以下几个方面:橘皮素通过显著抑制人核因子 κ B 抑制蛋白 α (I κ B- α) 的降解,从而阻断 NF- κ B 信号通路的激活,进而下调诱导型 iNOS 和 COX-2 的蛋白表达水平^[15]。这一过程有效抑制了 NO、TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 等促炎因子的产生,同时降低了 iNOS 的 mRNA 表达。此外,橘皮素通过调控 MAPK 信号通路和能量代谢途径,进一步抑制 NF- κ B 的表达,从而减少小胶质细胞的活化及炎症因子的释放^[16]。这些多层次的抗炎机制表明,橘皮素在调控神经炎症方面具有重要的治疗潜力,为 NDDs 的干预提供了新的科学依据和研究方向。

橘皮素通过降低或直接清除炎症因子、调控多种炎症信号通路以及增强内源性保护机制,发挥显著的抗炎和神经保护作用,为 AD 的防治提供了新的研究方向和潜在策略。

2.4 橙皮苷、川陈皮素、橘皮素的协同作用

陈皮以其强大的抗炎能力著称,其中橙皮苷、川陈皮素和橘皮素是其代表性的药效活性成分。为了深入揭示陈皮抗神经炎症的物质基础和作用机制,研究通过评价其对 LPS 激活的 BV2 小胶质细胞的抑制作用,系统性地评估了广陈皮及其黄酮类成分的 5 种不同形式,如广陈皮提取物、8 种广陈皮黄酮混合物(包含橙皮苷、川陈皮素、橘皮素)以及橙皮苷、川陈皮素、橘皮素单体的抗神经炎症能力。研究结果表明,2 mg·mL⁻¹ 的陈皮乙醇提取物能够显著降低小胶质细胞中 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等炎症因子的蛋白及其 mRNA 表达水平。在同等质量浓度下,8 种黄酮混合物对 LPS 诱导的 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 分泌

也表现出不同程度的抑制作用,且其对促炎因子 mRNA 水平的抑制效果与广陈皮乙醇提取物相当或更优。值得注意的是,在 2 mg·mL⁻¹ 广陈皮提取物中,橙皮苷、川陈皮素和橘皮素的质量浓度分别为 135、40、60 μ mol·L⁻¹,在此浓度下,单一成分对促炎因子分泌的抑制效果较弱。但三者联合使用时能够显著抑制 LPS 诱导的促炎细胞因子的表达水平,且其作用效果与 2 mg·mL⁻¹ 广陈皮提取物相当。这些结果提示,广陈皮抗神经炎症的作用主要依赖于橙皮苷、川陈皮素和橘皮素的协同效应,而非单一成分的独立作用。这一发现为阐明广陈皮抗炎机制及开发基于多组分协同作用的神经炎症治疗策略提供了重要依据^[14]。这一多靶点的作用机制不仅阐明了陈皮抗神经炎症的物质基础,还为其在 AD 等 NDDs 中的潜在治疗价值提供了重要的理论依据。陈皮及其活性成分通过协同调控多种炎症相关信号通路,展现出多层次的抗炎和神经保护作用,为开发基于天然产物的神经炎症干预策略奠定了科学基础。未来研究可进一步聚焦陈皮及其活性成分的临床转化,深入探索其药效学、安全性及作用机制,为神经炎症相关疾病的预防和治疗开辟新的研究方向和应用前景。

3 结语与展望

陈皮在 AD 防治领域的研究已取得显著进展,通过抗神经炎症发挥防治 AD 的作用及所蕴含的临床应用潜能也备受瞩目。这一核心作用机制与陈皮富含的黄酮类活性成分紧密相连,其中,橙皮苷、川陈皮素、橘皮素尤为关键。这些黄酮类成分具备多靶点协同调控的特性,能够精准作用于 NF- κ B、PI3K/Akt、MAPK 和 JAK/STAT 等多条炎症信号传导通路,以高效且精准的方式抑制促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等的释放,抵抗氧化应激,保护神经元免受损伤等多种方式,进而有效阻断神经炎症的级联反应,切实延缓 AD 的病理进程。尤为值得关注的是,上述 3 种黄酮类成分的协同效应为 AD 的长期治疗构筑了突破性的干预路径,为攻克这一顽疾带来了新希望。

尽管陈皮所含黄酮类成分在体内外实验中均已彰显出卓越的抗 AD 活性,但其临床转化仍面临诸多挑战。突出问题集中于生物利用度较低以及水溶性欠佳等方面,这些问题在一定程度上制约了陈皮提取物的临床应用。值得关注的是,现代科技手段为解决这些难题提供了契机,如纳米载体技术、

前药设计以及结构修饰等前沿创新举措已初显成效,在优化制剂安全性、提升生物利用度方面展现出明朗前景,有望打破当前的困境,推动陈皮提取物从实验室迈向临床实践^[117]。

当前,针对陈皮成分的多中心临床研究正有序推进,未来,随着代谢组学指导的毒性预测模型构建逐步完善,单细胞技术助力解析细胞特异性调控机制愈发深入,以及与现有抗 AD 药物的协同配伍策略的逐步成熟,陈皮作为传统中药的典型代表,其黄酮类成分所具备的多靶点特性不仅为 AD 治疗勾勒出“一药多效”的创新蓝图,更为 NDDs 药物研发开辟出一条从“天然产物-合成优化-临床验证”的全新转化范式,为 NDDs 的药物开发开辟全新路径^[118-119]。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wilson D M 3rd, Cookson M R, Van Den Bosch L, et al. Hallmarks of neurodegenerative diseases [J]. Cell, 2023, 186(4): 693-714.
- [2] Mitra S. Special issue ‘advances in neurodegenerative diseases research and therapy 2.0’ [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(9): 4709.
- [3] Ehn E, Eisfeldt J, Laffita-Mesa J M, et al. A de novo, mosaic and complex chromosome 21 rearrangement causes APP triplication and familial autosomal dominant early onset Alzheimer disease [J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 2912.
- [4] Vlassenko A G, Benzinger T L S, Morris J C. PET amyloid-beta imaging in preclinical Alzheimer’s disease [J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1822(3): 370-379.
- [5] Chen Y J, Yu Y. Tau and neuroinflammation in Alzheimer’s disease: Interplay mechanisms and clinical translation [J]. J Neuroinflammation, 2023, 20(1): 165.
- [6] Srikrishna M, Ashton N J, Moscoso A, et al. CT-based volumetric measures obtained through deep learning: Association with biomarkers of neurodegeneration [J]. Alzheimers Dement, 2024, 20(1): 629-640.
- [7] Kouba B R, Camargo A, Rodrigues A L S. Neuroinflammation in Alzheimer’s disease: Potential beneficial effects of vitamin D [J]. Metab Brain Dis, 2023, 38(3): 819-829.
- [8] 孙元芳, 赖嘉敏, 王永宽, 等. 基于“肾脑相济”理论探讨安神补脑液防治阿尔茨海默病 [J]. 中草药, 2024, 55(16): 5692-5703.
Sun Y F, Lai J M, Wang Y K, et al. Prevention and treatment of Alzheimer’s disease by Anshen Bunao Liquid based on “kidney brain integration” theory [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(16): 5692-5703.
- [9] Qian W Q, Liu D Z, Liu J, et al. The mitochondria-targeted micelle inhibits Alzheimer’s disease progression by alleviating neuronal mitochondrial dysfunction and neuroinflammation [J]. Small, 2025, 21(6): e2408581.
- [10] Tzioras M, McGeachan R I, Durrant C S, et al. Synaptic degeneration in Alzheimer disease [J]. Nat Rev Neurol, 2023, 19(1): 19-38.
- [11] Bekdash R A. The cholinergic system, the adrenergic system and the neuropathology of Alzheimer’s disease [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(3): 1273.
- [12] Kurz C, Walker L, Rauchmann B S, et al. Dysfunction of the blood-brain barrier in Alzheimer’s disease: Evidence from human studies [J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 2022, 48(3): e12782.
- [13] Si Z Z, Zou C J, Mei X, et al. Targeting neuroinflammation in Alzheimer’s disease: From mechanisms to clinical applications [J]. Neural Regen Res, 2023, 18(4): 708-715.
- [14] Hung S Y, Fu W M. Drug candidates in clinical trials for Alzheimer’s disease [J]. J Biomed Sci, 2017, 24(1): 47.
- [15] Robbins M. Therapies for tau-associated neurodegenerative disorders: Targeting molecules, synapses, and cells [J]. Neural Regen Res, 2023, 18(12): 2633-2637.
- [16] Wilkinson B L, Cramer P E, Varvel N H, et al. Ibuprofen attenuates oxidative damage through NOX2 inhibition in Alzheimer’s disease [J]. Neurobiol Aging, 2012, 33(1): 197.e21-197, e32.
- [17] Tan W Y, Qi L J, Hu X Y, et al. Research progress in traditional Chinese medicine in the treatment of Alzheimer’s disease and related dementias [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 921794.
- [18] Li Q Q, Jia C X, Wu H X, et al. Nao Tan Qing ameliorates Alzheimer’s disease-like pathology by regulating glycolipid metabolism and neuroinflammation: A network pharmacology analysis and biological validation [J]. Pharmacol Res, 2022, 185: 106489.
- [19] Bian X Q, Xie X Y, Cai J L, et al. Dynamic changes of phenolic acids and antioxidant activity of *Citri Reticulatae Pericarpium* during aging processes [J]. Food Chem, 2022, 373(Pt A): 131399.
- [20] 刘晓爽, 唐占明, 李慧君, 等. 基于 CiteSpace 的陈皮知识图谱可视化分析 [J]. 中草药, 2024, 55(14): 4836-4848.
Liu X S, Tang Z M, Li H J, et al. Visual analysis of knowledge graph of *Citri Reticulatae Pericarpium* based

- on CiteSpace [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(14): 4836-4848.
- [21] Zhang X W, Jiang Y N, Zeng J S, et al. Phytochemistry, pharmacological properties and pharmacokinetics of *Citri Reticulatae Pericarpium*: A systematic review [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 333: 118503.
- [22] Yu X, Sun S, Guo Y Y, et al. *Citri Reticulatae Pericarpium* (Chenpi): Botany, ethnopharmacology, phytochemistry, and pharmacology of a frequently used traditional Chinese medicine [J]. J Ethnopharmacol, 2018, 220: 265-282.
- [23] Shi M K, Guo Q H, Xiao Z W, et al. Recent advances in the health benefits and application of tangerine peel (*Citri Reticulatae Pericarpium*): A review [J]. Foods, 2024, 13(13): 1978.
- [24] Zou J M, Wang J J, Ye W L, et al. *Citri Reticulatae Pericarpium* (Chenpi): A multi-efficacy pericarp in treating cardiovascular diseases [J]. Biomed Pharmacother, 2022, 154: 113626.
- [25] Li X Y, Huang W, Tan R R, et al. The benefits of hesperidin in central nervous system disorders, based on the neuroprotective effect [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 159: 114222.
- [26] Nakajima A, Ohizumi Y. Potential benefits of nobiletin, A Citrus flavonoid, against Alzheimer's disease and Parkinson's disease [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(14): 3380.
- [27] Wani I, Koppula S, Balda A, et al. An update on the potential of tangeretin in the management of neuroinflammation-mediated neurodegenerative disorders [J]. Life (Basel), 2024, 14(4): 504.
- [28] Leng F D, Hinz R, Gentleman S, et al. Neuroinflammation is independently associated with brain network dysfunction in Alzheimer's disease [J]. Mol Psychiatry, 2023, 28(3): 1303-1311.
- [29] Guo S R, Wang H, Yin Y F. Microglia polarization from M1 to M2 in neurodegenerative diseases [J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14: 815347.
- [30] He Y, Gao Y, Zhang Q, et al. IL-4 switches microglia/macrophage M1/M2 polarization and alleviates neurological damage by modulating the JAK1/STAT6 pathway following ICH [J]. Neuroscience, 2020, 437: 161-171.
- [31] Tang Y, Le W D. Differential roles of M1 and M2 microglia in neurodegenerative diseases [J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(2): 1181-1194.
- [32] Zhong L, Sheng X, Wang W B, et al. TREM2 receptor protects against complement-mediated synaptic loss by binding to complement C1q during neurodegeneration [J]. Immunity, 2023, 56(8): 1794-1808.e8.
- [33] Machlovi S I, Neuner S M, Hemmer B M, et al. APOE4 confers transcriptomic and functional alterations to primary mouse microglia [J]. Neurobiol Dis, 2022, 164: 105615.
- [34] Cohn E F, Clayton B L L, Madhavan M, et al. Pervasive environmental chemicals impair oligodendrocyte development [J]. Nat Neurosci, 2024, 27(5): 836-845.
- [35] Xie Z, Meng J, Wu Z, et al. The dual nature of microglia in Alzheimer's disease: A microglia-neuron crosstalk perspective [J]. Neuroscientist, 2023, 29(5): 616-638.
- [36] Carling G K, Fan L, Foxe N R, et al. Alzheimer's disease-linked risk alleles elevate microglial cGAS-associated senescence and neurodegeneration in a tauopathy model [J]. bioRxiv, 2024: 2024.01.24.577107.
- [37] Joe E H, Choi D J, An J W, et al. Astrocytes, microglia, and Parkinson's disease [J]. Exp Neurobiol, 2018, 27(2): 77-87.
- [38] Rodríguez-Giraldo M, González-Reyes R E, Ramírez-Guerrero S, et al. Astrocytes as a therapeutic target in Alzheimer's disease-comprehensive review and recent developments [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(21): 13630.
- [39] Rama Rao K V, Kielian T. Neuron-astrocyte interactions in neurodegenerative diseases: Role of neuroinflammation [J]. Clin Exp Neuroimmunol, 2015, 6(3): 245-263.
- [40] Bylicky M A, Mueller G P, Day R M. Mechanisms of endogenous neuroprotective effects of astrocytes in brain injury [J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018: 6501031.
- [41] Linnerbauer M, Rothhammer V. Protective functions of reactive astrocytes following central nervous system insult [J]. Front Immunol, 2020, 11: 573256.
- [42] Chen W, Su G, Chai M, et al. Astroglial scar in ischemic stroke-focused on mechanism and treatment [J]. Exp Neurol, 2025, 385: 115131.
- [43] Yue Q, Hoi M P M. Emerging roles of astrocytes in blood-brain barrier disruption upon amyloid-beta insults in Alzheimer's disease [J]. Neural Regen Res, 2023, 18(9): 1890-1902.
- [44] Ma K G, An C Y, Li M, et al. Dexmedetomidine attenuated neuron death, cognitive decline, and anxiety-like behavior by inhibiting CXCL2 in CA1 region of AD mice [J]. Drug Des Devel Ther, 2024, 18: 5351-5365.
- [45] Nixon R A. Autophagy-lysosomal-associated neuronal death in neurodegenerative disease [J]. Acta Neuropathol, 2024, 148(1): 42.
- [46] Bukke V N, Archana M, Villani R, et al. The dual role of glutamatergic neurotransmission in Alzheimer's disease: From pathophysiology to pharmacotherapy [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(20): 7452.

- [47] Essayan-Perez S, Südhof T C. Neuronal γ -secretase regulates lipid metabolism, linking cholesterol to synaptic dysfunction in Alzheimer's disease [J]. *Neuron*, 2023, 111(20): 3176-3194.e7.
- [48] Chavda V, Singh K, Patel V, et al. Neuronal glial crosstalk: Specific and shared mechanisms in Alzheimer's disease [J]. *Brain Sci*, 2022, 12(1): 75.
- [49] Chang R, Yee K L, Sumbria R K. Tumor necrosis factor α inhibition for Alzheimer's disease [J]. *J Cent Nerv Syst Dis*, 2017, 9: 1179573517709278.
- [50] Plantone D, Pardini M, Righi D, et al. The role of TNF- α in Alzheimer's disease: A narrative review [J]. *Cells*, 2023, 13(1): 54.
- [51] Decourt B, Lahiri D K, Sabbagh M N. Targeting tumor necrosis factor alpha for Alzheimer's disease [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2017, 14(4): 412-425.
- [52] Xu C, Wu J L, Wu Y Q, et al. TNF- α -dependent neuronal necroptosis regulated in Alzheimer's disease by coordination of RIPK1-p62 complex with autophagic UVRAG [J]. *Theranostics*, 2021, 11(19): 9452-9469.
- [53] Yee J Y, Phua S X, See Y M, et al. Predicting antipsychotic responsiveness using a machine learning classifier trained on plasma levels of inflammatory markers in schizophrenia [J]. *Transl Psychiatry*, 2025, 15(1): 51.
- [54] Jayaraman A, Htike T T, James R, et al. TNF-mediated neuroinflammation is linked to neuronal necroptosis in Alzheimer's disease hippocampus [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2021, 9(1): 159.
- [55] Lee S, Cho H J, Ryu J H. Innate immunity and cell death in Alzheimer's disease [J]. *ASN Neuro*, 2021, 13: 17590914211051908.
- [56] Heneka M T, van der Flier W M, Jessen F, et al. Neuroinflammation in Alzheimer disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2024, 25(5): 321-352.
- [57] Kwon H S, Koh S H. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: The roles of microglia and astrocytes [J]. *Transl Neurodegener*, 2020, 9(1): 42.
- [58] Kaur S, Bansal Y, Kumar R, et al. A panoramic review of IL-6: Structure, pathophysiological roles and inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem*, 2020, 28(5): 115327.
- [59] Boraschi D, Italiani P, Migliorini P, et al. Cause or consequence The role of IL-1 family cytokines and receptors in neuroinflammatory and neurodegenerative diseases [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1128190.
- [60] Teleanu D M, Niculescu A G, Lungu I I, et al. An overview of oxidative stress, neuroinflammation, and neurodegenerative diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(11): 5938.
- [61] Yin Z H, Yang Z Q, Liu Y W, et al. Oxidative stress and neurodegenerative diseases: A bidirectional mendelian randomization study [J]. *Nutr Neurosci*, 2025, 28(1): 107-115.
- [62] Amorim A, De Feo D, Friebe E, et al. IFN γ and GM-CSF control complementary differentiation programs in the monocyte-to-phagocyte transition during neuroinflammation [J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(2): 217-228.
- [63] de la Monte S M, Tong M, Hapel A J. Concordant and discordant cerebrospinal fluid and plasma cytokine and chemokine responses in mild cognitive impairment and early-stage Alzheimer's disease [J]. *Biomedicines*, 2023, 11(9): 2394.
- [64] Casella G, Colombo F, Finardi A, et al. Extracellular vesicles containing IL-4 modulate neuroinflammation in a mouse model of multiple sclerosis [J]. *Mol Ther*, 2018, 26(9): 2107-2118.
- [65] Bido S, Nannoni M, Muggeo S, et al. Microglia-specific IL-10 gene delivery inhibits neuroinflammation and neurodegeneration in a mouse model of Parkinson's disease [J]. *Sci Transl Med*, 2024, 16(761): eadm8563.
- [66] Travis M A, Sheppard D. TGF- β activation and function in immunity [J]. *Annu Rev Immunol*, 2014, 32: 51-82.
- [67] Mitchell K, Shah J P, Tsytsikova L V, et al. LPS antagonism of TGF- β signaling results in prolonged survival and activation of rat primary microglia [J]. *J Neurochem*, 2014, 129(1): 155-168.
- [68] Wu B, Zhang S, Guo Z L, et al. The TGF- β superfamily cytokine Activin-A is induced during autoimmune neuroinflammation and drives pathogenic Th17 cell differentiation [J]. *Immunity*, 2021, 54(2): 308-323.e6.
- [69] Gao L N, Zhang Y, Sterling K, et al. Brain-derived neurotrophic factor in Alzheimer's disease and its pharmaceutical potential [J]. *Transl Neurodegener*, 2022, 11(1): 4.
- [70] Ameroso D, Meng A, Chen S, et al. Astrocytic BDNF signaling within the ventromedial hypothalamus regulates energy homeostasis [J]. *Nat Metab*, 2022, 4(5): 627-643.
- [71] Rajesh Y, Kanneganti T D. Innate immune cell death in neuroinflammation and Alzheimer's disease [J]. *Cells*, 2022, 11(12): 1885.
- [72] Weisman D, Hakimian E, Ho G J. *Interleukins, inflammation, and mechanisms of Alzheimer's disease* [M]. *Interleukins*. Amsterdam: Elsevier, 2006: 505-530.
- [73] Dutta D, Jana M, Paidi R K, et al. Tau fibrils induce glial inflammation and neuropathology via TLR2 in Alzheimer's disease-related mouse models [J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(18): e161987.

- [74] Ballatore C, Lee V M, Trojanowski J Q. Tau-mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease and related disorders [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8(9): 663-672.
- [75] Ren Y X, Wu K Y, He Y K, et al. The role of NLRP3 inflammasome-mediated neuroinflammation in chronic noise-induced impairment of learning and memory ability [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2024, 286: 117183.
- [76] Li Z H, Zhang Z Q, Yu B. Unlocking the therapeutic potential of natural products for Alzheimer's disease [J]. *J Med Chem*, 2025, 68(3): 2377-2402.
- [77] Wang X R, Chen S Q, Xia X, et al. Lysosome-targeting protein degradation through endocytosis pathway triggered by polyvalent nano-Chimera for AD therapy [J]. *Adv Mater*, 2025, 37(5): e2411061.
- [78] Jin M H, Shiwaku H, Tanaka H, et al. Tau activates microglia via the PQBP1-cGAS-STING pathway to promote brain inflammation [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 6565.
- [79] Dong Y, Yu H Q, Li X Q, et al. Hyperphosphorylated tau mediates neuronal death by inducing necroptosis and inflammation in Alzheimer's disease [J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 205.
- [80] Lukiw W J. NF- κ B-regulated, proinflammatory miRNAs in Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2012, 4(6): 47.
- [81] Lu T T, Ding L L, Zheng X Q, et al. Alisol A exerts neuroprotective effects against HFD-induced pathological brain aging via the SIRT3-NF- κ B/MAPK pathway [J]. *Mol Neurobiol*, 2024, 61(2): 753-771.
- [82] Lian H, Yang L, Cole A, et al. NF κ B-activated astroglial release of complement C3 compromises neuronal morphology and function associated with Alzheimer's disease [J]. *Neuron*, 2015, 85(1): 101-115.
- [83] Sivamaruthi B S, Raghani N, Chorawala M, et al. NF- κ B pathway and its inhibitors: A promising frontier in the management of Alzheimer's disease [J]. *Biomedicines*, 2023, 11(9): 2587.
- [84] Jiang M Z, Zhao D, Zhou Y, et al. Cathepsin B modulates microglial migration and phagocytosis of amyloid β in Alzheimer's disease through PI3K-Akt signaling [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2025, 50(4): 640-650.
- [85] Zhang Y D, Zhang X Y, Kai T H, et al. Lycium ruthenicum Murray derived exosome-like nanovesicles inhibit A β -induced apoptosis in PC12 cells via MAPK and PI3K/AKT signaling pathways [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 277(Pt 2): 134309.
- [86] Yao Y J, Wang Y M, Kong L, et al. RETRACTED: Osthole decreases tau protein phosphorylation via PI3K/AKT/GSK-3 β signaling pathway in Alzheimer's disease [J]. *Life Sci*, 2019, 217: 16-24.
- [87] Rather M A, Khan A, Alshahrani S, et al. Inflammation and Alzheimer's disease: Mechanisms and therapeutic implications by natural products [J]. *Mediators Inflamm*, 2021, 2021: 9982954.
- [88] Xi X S, Zhang R, Chi Y J, et al. TXNIP regulates NLRP3 inflammasome-induced pyroptosis related to aging via cAMP/PKA and PI3K/Akt signaling pathways [J]. *Mol Neurobiol*, 2024, 61(10): 8051-8068.
- [89] Dhapola R, Beura S K, Sharma P, et al. Oxidative stress in Alzheimer's disease: Current knowledge of signaling pathways and therapeutics [J]. *Mol Biol Rep*, 2024, 51(1): 48.
- [90] Wang J W, Zhang J Y, Yu Z L, et al. The roles of dietary polyphenols at crosstalk between type 2 diabetes and Alzheimer's disease in ameliorating oxidative stress and mitochondrial dysfunction via PI3K/Akt signaling pathways [J]. *Ageing Res Rev*, 2024, 99: 102416.
- [91] Fixemer S, Miranda de la Maza M, Hammer G P, et al. Microglia aggregates define distinct immune and neurodegenerative niches in Alzheimer's disease hippocampus [J]. *Acta Neuropathol*, 2025, 149(1): 19.
- [92] Liu S, Chen L, Li J R, et al. Asiaticoside mitigates Alzheimer's disease pathology by attenuating inflammation and enhancing synaptic function [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(15): 11976.
- [93] Grassi D, Diaz-Perez N, Volpicelli-Daley L A, et al. Pa-syn* mitotoxicity is linked to MAPK activation and involves tau phosphorylation and aggregation at the mitochondria [J]. *Neurobiol Dis*, 2019, 124: 248-262.
- [94] Zhou Y, Wang Z F, Li W, et al. Protective effects of microRNA-330 on amyloid β -protein production, oxidative stress, and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease by targeting VAV1 via the MAPK signaling pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(7): 5437-5448.
- [95] Chen M J, Ramesha S, Weinstock L D, et al. Extracellular signal-regulated kinase regulates microglial immune responses in Alzheimer's disease [J]. *J Neurosci Res*, 2021, 99(6): 1704-1721.
- [96] Kaji S, Berghoff S A, Spieth L, et al. Apolipoprotein E aggregation in microglia initiates Alzheimer's disease pathology by seeding β -amyloidosis [J]. *Immunity*, 2024, 57(11): 2651-2668.e12.
- [97] Xu Y, Yang Y L, Chen X, et al. NLRP3 inflammasome in cognitive impairment and pharmacological properties of its inhibitors [J]. *Transl Neurodegener*, 2023, 12(1): 49.

- [98] Long Q H, Wu Y G, He L L, et al. Suan-Zao-Ren Decoction ameliorates synaptic plasticity through inhibition of the A β deposition and JAK2/STAT3 signaling pathway in AD model of APP/PS1 transgenic mice [J]. Chin Med, 2021, 16(1): 14.
- [99] Qin S, Fang J Y, He X, et al. The therapeutic potential of *Dalbergia pinnata* (lour.) prain essential oil in Alzheimer's disease: EEG signal analysis *in vivo*, SH-SY5Y cell model *in vitro*, and network pharmacology [J]. Biology (Basel), 2024, 13(7): 544.
- [100] Abubakar M B, Sanusi K O, Ugusman A, et al. Alzheimer's disease: An update and insights into pathophysiology [J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14: 742408.
- [101] Ma E Y, Jin L, Qian C G, et al. Bioinformatics-guided identification of ethyl acetate extract of *Citri Reticulatae Pericarpium* as a functional food ingredient with anti-inflammatory potential [J]. Molecules, 2022, 27(17): 5435.
- [102] Schneider A C A, Batisti A P, Turnes B L, et al. Anti-hyperalgesic properties of ethanolic crude extract from the peels of *Citrus reticulata* (Rutaceae) [J]. An Acad Bras Cienc, 2020, 92(1): e20180793.
- [103] Kuo P C, Liao Y R, Hung H Y, et al. Anti-inflammatory and neuroprotective constituents from the peels of *Citrus grandis* [J]. Molecules, 2017, 22(6): 967.
- [104] Xiao J H, Sun T, Jiang S Y, et al. Antioxidant effects and potential mechanisms of *Citrus reticulata* 'Chachi' components: An integrated approach of network pharmacology and metabolomics [J]. Foods, 2024, 13(24): 4018.
- [105] Hajialyani M, Hosein Farzaei M, Echeverría J, et al. Hesperidin as a neuroprotective agent: A review of animal and clinical evidence [J]. Molecules, 2019, 24(3): 648.
- [106] Noshay P A, Azouz R A. Neuroprotective effect of hesperidin against emamectin benzoate-induced neurobehavioral toxicity in rats [J]. Neurotoxicol Teratol, 2021, 86: 106981.
- [107] Javed H, Vaibhav K, Ejaz Ahmed M, et al. Effect of hesperidin on neurobehavioral, neuroinflammation, oxidative stress and lipid alteration in intracerebroventricular streptozotocin induced cognitive impairment in mice [J]. J Neurol Sci, 2015, 348(1/2): 51-59.
- [108] Lee D B, Kim N, Jeon S H, et al. Hesperidin improves memory function by enhancing neurogenesis in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. Nutrients, 2022, 14(15): 3125.
- [109] Chang C Y, Lin T Y, Lu C W, et al. Hesperidin inhibits glutamate release and exerts neuroprotection against excitotoxicity induced by kainic acid in the hippocampus of rats [J]. Neurotoxicology, 2015, 50: 157-169.
- [110] Nakajima A, Aoyama Y, Shin E J, et al. Nobiletin, a Citrus flavonoid, improves cognitive impairment and reduces soluble A β levels in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease (3XTg-AD) [J]. Behav Brain Res, 2015, 289: 69-77.
- [111] Murata T, Ishiwa S, Lin X, et al. The Citrus flavonoid, nobiletin inhibits neuronal inflammation by preventing the activation of NF- κ B [J]. Neurochem Int, 2023, 171: 105613.
- [112] Chai W, Zhang J, Xiang Z B, et al. Potential of nobiletin against Alzheimer's disease through inhibiting neuroinflammation [J]. Metab Brain Dis, 2022, 37(4): 1145-1154.
- [113] Ghasemi-Tarie R, Kiasalari Z, Fakour M, et al. Nobiletin prevents amyloid β 1-40-induced cognitive impairment via inhibition of neuroinflammation and oxidative/nitrosative stress [J]. Metab Brain Dis, 2022, 37(5): 1337-1349.
- [114] Ho S C, Kuo C T. Hesperidin, nobiletin, and tangeretin are collectively responsible for the anti-neuroinflammatory capacity of tangerine peel (*Citri Reticulatae Pericarpium*) [J]. Food Chem Toxicol, 2014, 71: 176-182.
- [115] Lee Y Y, Lee E J, Park J S, et al. Anti-inflammatory and antioxidant mechanism of tangeretin in activated microglia [J]. J Neuroimmune Pharmacol, 2016, 11(2): 294-305.
- [116] Shu Z P, Yang B Y, Zhao H, et al. Tangeretin exerts anti-neuroinflammatory effects via NF- κ B modulation in lipopolysaccharide-stimulated microglial cells [J]. Int Immunopharmacol, 2014, 19(2): 275-282.
- [117] Xia H Q, Zhu C Y, Qiu D Y, et al. A smartphone-based electrochemical sensing platform for the portable and simultaneous determination of flavonoids in *Citri Reticulatae Pericarpium* [J]. Anal Chim Acta, 2024, 1319: 342981.
- [118] Bharate S B, Lindsley C W. Natural products driven medicinal chemistry [J]. J Med Chem, 2024, 67(23): 20723-20730.
- [119] Wang Z, Xiong Y X, Peng Y, et al. Natural product evodiamine-inspired medicinal chemistry: Anticancer activity, structural optimization and structure-activity relationship [J]. Eur J Med Chem, 2023, 247: 115031.

[责任编辑 孙英杰]