

天然产物通过调控神经炎症改善阿尔茨海默病的研究进展

索宗武¹, 魏凯欣¹, 徐 依^{1,2}, 唐思琪¹, 程齐来¹, 黄 浩¹, 李春莹¹, 刘东旭¹, 刘向前³, 李小军^{1*}

1. 赣南医学院 国家中药现代化工程技术研究中心 客家中医药资源研究分中心, 江西 赣州 341000

2. 赣南医学院第一附属医院, 江西 赣州 341000

3. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208

摘 要: 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种进行性神经退行性疾病, 研究表明神经炎症与 AD 的发生和发展有着密切的联系。天然来源的活性成分和提取物具有多靶点、多途径、高效低毒、疗效持久等优点, 在 AD 防治方面表现出巨大的潜力。通过对近 5 年天然产物及提取物在 AD 防治中的抗炎作用机制包括调控小胶质细胞活化、抑制核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 通路、抑制丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinases, MAPK) 通路、抑制活性氧通路等进行综述, 为天然产物及提取物对 AD 的临床防治及新药开发提供科学理论参考。

关键词: 阿尔茨海默病; 神经炎症; 天然产物; 小胶质细胞活化; 核因子- κ B; 丝裂原活化蛋白激酶; 活性氧; 肠道菌群
中图分类号: R286 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)07-2284-17

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.07.029

Research progress on natural products improving Alzheimer's disease by regulating neuroinflammation

SUO Zong-wu¹, WEI Kai-xin¹, XU Yi^{1,2}, TANG Si-qi¹, CHENG Qi-lai¹, HUANG Hao¹, LI Chun-ying¹, LIU Dong-xu¹, LIU Xiang-qian³, LI Xiao-jun¹

1. National Engineering Research Center for Modernization of Traditional Chinese Medicine - Hakka Medical Resources Branch, Gannan Medical University, Ganzhou 341000, China

2. First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou 341000, China

3. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disease. Studies showed that neuroinflammation is closely related to the occurrence and development of AD. The active ingredients and extracts from natural sources have the advantages of multi-target, multi-channel, high efficiency, low toxicity and long-lasting efficacy, and show great potential in the prevention and treatment of AD. In this paper, the anti-inflammatory mechanisms of natural products and extracts in the prevention and treatment of AD were reviewed in the past five years, including regulation of microglia activation, inhibition of nuclear factor- κ B (NF- κ B) pathway, inhibition of mitogen activated protein kinases (MAPK) pathway, inhibition of reactive oxygen species pathway, etc. It provides a scientific theoretical reference for the clinical prevention and treatment of AD and the development of new drugs.

Key words: Alzheimer's disease; neuroinflammation; natural products; microglia activation; nuclear factor- κ B; mitogen activated protein kinases; reactive oxygen species; intestinal flora

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种神经退行性疾病, 其主要病理特征包括细胞外 β -淀粉样蛋白 (amyloid-beta protein, A β) 沉积、细胞内 tau 蛋白过度磷酸化以及突触和神经元丢失^[1]。随

着中国老龄化问题逐渐严重, 2020 年我国 60 岁以上 AD 患者约有 1450 万, 预计 2050 年我国 AD 患者数量将超过 3000 万。全球现有近 5000 万的 AD 患者, 预计到 2050 年将增加到 1.52 亿。目前, 美

收稿日期: 2022-10-22

基金项目: 江西省重点研发计划资助项目 (20212BBG73041); 江西省自然科学基金资助项目 (20202BAB206080); 江西省教育厅科研资助项目 (GJJ201538); 赣州市科技创新人才资助项目 (202101094465)

作者简介: 索宗武, 男, 硕士研究生, 研究方向为中药及天然药物活性成分及机制。E-mail: szw1801674290@163.com

*通信作者: 李小军, 男, 博士, 副教授, 硕士生导师, 从事中药及天然药物活性成分及作用机制研究。E-mail: xjli@gmu.edu.cn

国食品和药品监督管理局批准了 6 种治疗 AD 的化学药,包括卡巴拉汀、加兰他敏、多奈哌齐、美金刚、美金刚和多奈哌齐联合剂、他克林,但这些化学药仅能用于减轻症状,不能有效的减缓或阻止 AD 的病情进展^[2-3]。当前,国内外的制药企业开发的抗 AD 药物主要是针对 A β 沉积和 tau 蛋白过度磷酸化,并未找到有效逆转 AD 病理进程的治疗策略。此外,现有的许多热点药物主要受限于当前的临床前药理和药效评价中,难以进行临床转化,仍存在体内、外实验模型及评价方法和策略上的不足。

传统中医理论讲究辨证论治、扶正固本,对慢性疾病的防治具有得天独厚的优势。近年来,由于天然产物及提取物具有多靶点、多途径、作用温和、不良反应小的特点,在防治慢性疾病中获得了更为突出的疗效。随着 AD 进程的不断发 展,越来越多的学者将神经炎症作为治疗 AD 的有效研究策略。研究表明,与 AD 的发生发展密切相关的神经炎症作用机制和信号通路包括:小胶质细胞活化、核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 通路、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinases, MAPK) 通路、活性氧通路、核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerisation domain-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体、Toll 样受体 4 (Toll like receptor 4, TLR4) 通路、核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2) /血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 通路、磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 通路、肠道菌群等。

AD 患者体内炎症因子水平升高及与先天免疫功能相关的 AD 风险基因的升高,表明神经炎症是 AD 发病机制中的重要参与者^[4]。AD 患者大脑皮质淀粉样斑块周围存在大量活化的小胶质细胞,并且淀粉样斑块周围存在高表达的炎症介质、补体蛋白和氧自由基,进一步佐证了上述研究^[5]。在生理条件下,小胶质细胞监视大脑微环境,为中枢神经系统提供免疫监视和营养支持,星形胶质细胞的突起形成了血脑屏障的外层,在 A β 和淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 等病理因素作用下,活化的小胶质细胞、星形胶质细胞和巨噬细胞在受损的血脑屏障中迁移,产生大量的促炎因子和趋化因子,这可能有助于病原体或毒素的清除,但 A β 和 APP 作为胶质细胞的激活剂,也会引起小胶质细胞释放神经毒性细胞因子,二者的持续存在会

导致神经元功能障碍和损伤^[6-7]。此外, A β 还可以激活 NF- κ B 途径,并结合在小胶质细胞表面,激活细胞外信号调节激酶及 MAPK 和 NLRP3 途径等,增加促炎因子的表达。以上证据均表明神经炎症与 AD 进程密切相关,且已成为 AD 新药研发的热点。因此,本文以神经炎症为切入点,对近 5 年天然产物在 AD 防治中的抗炎作用机制进行综述,为 AD 临床防治提供理论依据。

1 天然产物改善神经炎症防治 AD

1.1 调控小胶质细胞活化

在 AD 的发病进程中,小胶质细胞感受到病理性 A β 积聚时被激活,随后细胞表面免疫和黏附分子如细胞分化簇 45 (cluster of differentiation 45, CD45)、CD40、CD36 和整合素被激活,进而募集 Src 家族激酶,激活 MAPK 通路,导致促炎因子过度表达,产生大量的细胞因子和趋化因子,这些分子可能导致突触的损伤和丢失,如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 可以诱导神经元凋亡和损伤;白细胞介素 (interleukin, IL) 类和其他细胞因子和趋化因子的产生也可能导致小胶质细胞激活、星形胶质细胞增生,并进一步分泌促炎因子和淀粉样蛋白沉积,从而使神经炎症级联反应永久化^[8]。

Ding 等^[9]研究表明丹参酮 II_A 通过减轻 APP/早老素 1 (presenilin 1, PS1) 小鼠皮层和海马中 A β 积聚、突触相关蛋白和神经元损失,及减少斑块周围小胶质细胞和星形胶质细胞增生,抑制 NF- κ B 信号通路和促炎因子 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的表达,从而改善 APP/PS1 小鼠的空间学习和记忆缺陷。Chen 等^[10]通过研究黄芪甲苷对寡聚 A β (oligomeric A β , oA β) 诱导的 AD 小鼠模型的影响,发现黄芪甲苷通过抑制小胶质细胞活化和 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的产生而改善 oA β 诱导的认知障碍、神经炎症和神经元损伤。Li 等^[11]通过研究苦参碱对 oA β 诱导的 AD 小鼠的学习记忆功能的影响,结果表明苦参碱 (10、20、40 mg/kg) 通过抑制海马组织中小胶质细胞的激活和 NADPH 氧化酶的表达,降低 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 等炎症因子水平,改善 oA β 诱导的小鼠学习记忆障碍和神经炎症。菟葵 *Eranthis stellata* Maxim. 乙醇提取物可显著抑制 5xFAD 小鼠皮质和海马中 A β 斑块周围小胶质细胞积聚和激活及 TNF- α 、IL-6 表达,进而改善 5xFAD 小鼠的空间学习障碍^[12]。

牡丹籽油是一种新的食物资源,富含 α -亚麻酸,是长链 ω -3 多不饱和脂肪酸的前体, Gao 等^[13]研究表明牡丹籽油通过降低早老 1/2 条件性双敲除 (presenilin 1/2 conditional double knockout, PS cDKO) 小鼠前额叶皮层和海马中的促炎因子诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)、环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2)、IL-1 β 和 TNF- α 表达,抑制小胶质细胞活化和神经炎症。Tai 等^[14]通过研究丹参乙酸镁对脂多糖诱导的 C57BL/6 小鼠海马和小胶质细胞活化的影响,结果表明丹参乙酸镁可以抑制脂多糖诱导的小鼠海马中的神经变性和小胶质细胞活化,其作用机制可能与 NF- κ B 通路有关。蛇目菊 *Sanvitalia procumbens* Lam. 醋酸乙酯提取物的主要有效成分奥卡宁,通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路降低脂多糖诱导的小鼠小胶质 BV2 细胞的活化,抑制 IL-6 和 TNF- α mRNA 表达,发挥抗神经炎症作用^[15]。

综上,小胶质细胞作为中枢的免疫细胞,是介导神经炎症的关键调节因子, A β 和 APP 是小胶质细胞的激活剂,促使其释放神经毒性细胞因子。当脑部发生急性炎症损伤时,小胶质细胞会产生防御反应以修复组织损伤,但 A β 和 APP 等损伤刺激的持续存在则会发展成为慢性炎症,对中枢神经系统造成损害,并导致神经元功能障碍、损伤甚至丧失。因此,天然产物通过抑制小胶质细胞活化不仅可以有效抑制神经炎症,还可以抑制其下游的相关分子靶点或信号通路。如前所述,丹参酮 II_A 和丹参乙酸镁可抑制下游的 NF- κ B 通路、黄芪甲苷和苦参碱通过下调 NADPH 水平以抗氧化、奥卡宁可抑制下游的 TLR4/NF- κ B 通路,进而抑制炎症因子的过度生成和释放,发挥抗神经炎症活性,对于指导 AD 的临床防治具有较大的潜力。

1.2 抑制 NF- κ B 通路

NF- κ B 是一种二聚体信号复合物,与 NF- κ B 抑制剂 α (NF- κ B inhibitor α , I κ B α) 结合后可稳定存在于细胞质中,在炎症、免疫、细胞增殖、分化中起关键作用。在 AD 患者脑内老年斑周围的神经元,小胶质细胞和星形胶质细胞中也都发现了活化的 NF- κ B。病理性 A β 的沉积导致小胶质细胞活化,并引起活性氧和 Toll 样受体激活,同时导致 I κ B α 降解,使得 NF- κ B 的核转位启动多种 AD 炎性相关基因的转录,导致炎症因子一氧化氮、前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂)、iNOS、COX-2、TNF- α 、

等过量表达而引发神经炎症,天然产物及提取物抑制 NF- κ B 和 NF- κ B 相关信号转导途径发挥抗炎作用成为近年来研究热点^[16-17]。

Xu 等^[18-19]从五味子粗多糖 (polysaccharide of *Schisandra chinensis*, SCP) 中提取的 SCP2-1,能改善 M₁/M₂ 极化,特别是抑制 M₁ 极化,降低 IL-12、TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 等炎症因子表达,升高 IL-4、IL-10、精氨酸酶-1 (arginase-1, Arg-1)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 的表达,改善脂多糖诱导的小鼠的认知功能,其机制可能是 SCP2-1 通过抑制过度活跃的 NF- κ B 和 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 途径,通过脂蛋白受体相关蛋白-1 逆转小胶质细胞的激活,发挥神经保护作用。Hwang 等^[20]通过研究波叶大黄 *Rheum undulatum* L. 乙醇提取物调节脂多糖诱导的 BV2 细胞和小鼠大脑的炎症过程,发现其通过下调 iNOS、COX-2 抑制脂多糖诱导的一氧化氮和活性氧的产生,抑制 p38、JNK 和抑制 NF- κ B 的核转位调节 MAPK 途径,从而发挥抗神经炎症的作用。Zhao 等^[21]研究表明青蒿素可显著降低 A β ₁₋₄₂ 诱导的 BV2 细胞中一氧化氮、活性氧和炎症因子的增加,并且抑制小胶质细胞的迁移,防止炎症级联反应的扩大,改善 A β ₁₋₄₂ 诱导的 AD 模型小鼠的神经炎症和神经元损伤,逆转其空间学习和记忆缺陷。体内、外实验都表明,青蒿素通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路,减弱 A β ₁₋₄₂ 诱导神经炎症和神经元损伤。

反式肉桂醛是来源于肉桂 *Cinnamomum cassia* Presl 茎皮的主要生物活性成分之一, Zhao 等^[22]通过行为学测试、电生理记录和分子生物学分析反式肉桂醛对 PS cDKO 小鼠的影响,发现其可显著逆转 PS cDKO 小鼠海马和前额叶皮质中突触蛋白的异常表达和 tau 蛋白过度磷酸化,抑制 iNOS、COX-2、IL-1 β 和 TNF- α 的产生,表明反式肉桂醛通过阻断 NF- κ B 信号通路改善 PS cDKO 小鼠记忆缺陷。连翘酯苷 B 是从连翘 *Forsythia suspensa* (Thunb.) Vahl 中分离的一种苯乙醇苷, Kong 等^[23]连续 ig 连翘酯苷 B (10、40 mg/kg) 于 APP/PS1 小鼠 36 d,发现连翘酯苷 B 通过减弱小鼠皮质和海马中小胶质细胞和星形胶质细胞的活化,显著改善 APP/PS1 小鼠的认知能力、A β 沉积和 tau 蛋白磷酸化;同时还发现连翘酯苷 B 可抑制脂多糖诱导的 BV2 细胞和小鼠海马神经元 HT22 细胞的 TNF- α 、IL-1 β 的产生,从而抑制神经炎症反应。El-Din 等^[24]通过研究

米糠提取物 (rice bran extract, RBE) 对脂多糖诱导的 AD 小鼠的小胶质细胞表型调节的治疗作用, 并与吡格列酮的作用进行比较。结果表明, RBE 和吡格列酮可以调节小胶质细胞表型从 M_1 到 M_2 的转变, 显著降低 NF- κ B 和小胶质细胞标记物 CD45 的表达, 同时增加抗炎小胶质细胞和吞噬细胞标记物 Arg-1、CD163 和 CD36 的表达。RBE 显著增加过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (peroxisome proliferator-activated receptors- γ , PPAR- γ) 激活活性, 减少 A β 沉积和 p-tau 蛋白水平, 证明 RBE 可在治疗与 AD 相关的神经炎症中发挥重要作用。

综上, NF- κ B 的调控是以 A β 沉积为始动因素, 小胶质细胞活化后释放活性氧, 引起 NF- κ B 与 I κ B α 二聚体解离, 引起 NF- κ B 的核转位启动多种 AD 炎症相关基因的转录, 使炎症因子的过表达引起神经炎症和神经退行性病变。目前天然产物通过 NF- κ B 通路调控神经炎症主要有 2 种情况: (1) 天然产物直接抑制 NF- κ B 与 I κ B α 二聚体解离, 进而抑制 NF- κ B 转位调控的炎症因子表达引起的级联反应; (2) 天然产物通过抑制 TLR4-NF- κ B 和/或活性氧/ NF- κ B 和/或 JNK/P38MAPK/NF- κ B 等一系列 NF- κ B 相关通路抑制神经炎症。SCP、波叶大黄乙醇提取物、青蒿素、反式肉桂醛、连翘酯苷 B、RBE 等天然产物通过抑制 NF- κ B 及相关通路发挥抗神经炎症作用, 对于 AD 的防治具有积极的指导作用。

1.3 抑制 MAPK 通路

MAPK 家族成员, 包括细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK)、JNK 和 p38, MAPK 激活与 A β 诱导的小胶质细胞中炎症因子的分泌有关, 小胶质细胞激活也会导致 MAPK 通路被激活, 这种信号通路也可以反过来介导 NF- κ B 信号通路, 当 NF- κ B 被激活, NF- κ B 被转运到细胞核并促进炎症因子的表达。因此, 调控 MAPK 和 NF- κ B 通路被认为是治疗神经炎症性疾病的重要潜在靶点^[25-26]。

Ju 等^[27]用细裂叶莲蒿 *Artemisia gmelinii* Web. ex Stechm. 的乙醇提取物治疗脂多糖诱导的 BV2 细胞和 C57BL/6J 小鼠, 发现其可显著抑制脂多糖诱导的一氧化氮的产生, 抑制 iNOS、COX-2、TNF- α 、IL-6 等促炎因子的表达。体内、外实验结果均表明细裂叶莲蒿乙醇提取物通过调节 NF- κ B 和 MAPK 途径以及阻止 NLRP3 炎症小体的形成从而

减轻神经炎症, 并可用于治疗神经疾病。Mohamed 等^[28]通过探讨芝麻油对氯化铝诱导的大鼠的神经保护作用 and 潜在机制, 发现芝麻油可抑制氯化铝诱导的 MAPK 的活化, 降低脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 表达, 显著改善氯化铝诱导的学习和记忆障碍。Xu 等^[29]研究表明五味子精油可显著抑制脂多糖诱导的 AD 小鼠海马中 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的表达和 p38 激活; 体外实验也表明五味子精油通过降低脂多糖刺激的 BV2 细胞中一氧化氮水平, 阻断脂多糖诱导的 MAPK 活化, 调节神经炎症而产生抗 AD 作用。

Chan 等^[30]通过用假蒟 *Piper sarmentosum* Roxb. 根的己烷、二氯甲烷、醋酸乙酯和甲醇提取物处理 A β ₁₋₄₂ 诱导的 BV2 细胞, 结果表明假蒟根的己烷、醋酸乙酯和甲醇提取物可显著降低一氧化氮水平, 且与提取物中总酚含量密切相关。进一步的机制研究表明, 假蒟根提取物通过调节小胶质细胞中 p38 MAPK 的磷酸化减少细胞因子的产生, 对 A β 诱导的间接神经毒性具有保护作用。Cao 等^[31]从粗糙肉齿菌 *Sarcodon scabrosus* 中分离的 sarcodonin A 衍生物通过 MAPK/NF- κ B 通路逆转脂多糖诱导的小胶质细胞 M_1 极化, 抑制 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、iNOS 和 COX-2 的产生, 改善脂多糖诱导的神经炎症。Kim 等^[32]从柘树 *Cudrania tricuspidata* (Carr.) Bur. ex Lavallee 中分离得到草大戟素, 该化合物可显著抑制脂多糖诱导的 BV2 细胞和大鼠原代小胶质细胞中 iNOS、COX-2、TNF- α 、IL-1 β 、IL-12、IL-6 的产生, Western blotting 和免疫荧光结果也表明, 在脂多糖诱导的 BV2 细胞和大鼠原代小胶质细胞中, NF- κ B 的核转位、JNK 和 p38 MAPK 信号传导均受到抑制。以上结果表明, 草大戟素通过抑制 NF- κ B 和 MAPK 信号传导对脂多糖诱导的 BV2 细胞和大鼠原代小胶质细胞中的急性神经炎症发挥抗神经炎症作用。

综上, MAPK 作为神经炎症的重要通路之一, 其调控机制与小胶质细胞活化、活性氧释放和 NF- κ B 通路都密切相关, 具体调控机制为当 A β 诱导小胶质细胞活化, 产生大量的促炎因子和活性氧, 诱导的氧化应激导致 p38 MAPK 的激活和 tau 过度磷酸化, 同时激活的 p38 MAPK 信号通路又会介导 NF- κ B 通路, 促进神经炎症的发生。细裂叶莲蒿乙醇提取物、芝麻油、五味子精油、假蒟根提取物、sarcodonin A 衍生物、草大戟素等天然产物及提取

物通过抑制 MAPK 通路,减少促炎因子和炎症介质对神经元的侵害,从而起到治疗 AD 的作用。

1.4 抑制活性氧通路

活性氧由 A β 激活的小胶质细胞和星形胶质细胞产生,活性氧的大量产生是导致 AD 的原因之一,活性氧的激活促进各种下游信号分子的表达,如蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 和 MAPK,诱导 NF- κ B 的核转位和促炎因子的表达。因此抑制活性氧的过度产生可以作为神经炎症治疗的潜在策略^[33]。

Ma 等^[34]通过研究柿叶 *Diospyros kaki* Thunb. 乙醇提取物对 D-半乳糖诱导的衰老小鼠皮层和海马的保护机制,结果表明柿叶乙醇提取物可降低衰老小鼠中 iNOS、COX-2、TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子的表达,超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 和过氧化氢酶 (catalase, CAT) 活性升高,通过抑制活性氧和丙二醛的产生,升高抗氧化酶降低氧化应激水平,减轻神经炎症 NF- κ B 核转位和减少下游炎症介质的表达,从而改善 D-半乳糖诱导小鼠的脑老化。Zolkiffly 等^[35]通过研究扇叶榕 *Ficus deltoidei* Jack 水提取物 (0.1、1、10、100 μ g/mL) 对脂多糖诱导的小胶质细胞的影响,发现 100 μ g/mL 可以显著降低活性氧、一氧化氮、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的生成,扇叶榕的水提取物还通过抑制 NF- κ B 信号通路,降低脂多糖诱导的小胶质细胞中促炎因子和细胞毒性因子的水平而发挥神经保护作用。Xu 等^[36]将原代培养的海马神经元用 H₂O₂ 处理 24 h,以模拟与年龄相关的神经元损伤,验证活性氧清除剂 tempol 和人参皂苷 Rg₁ 对 H₂O₂ 诱导的神经元损伤的作用机制,结果表明人参皂苷 Rg₁ 治疗可显著减少活性氧产生,降低 H₂O₂ 诱导的海马神经元中 NADPH 氧化酶 2 (NADPH oxidase 2, NOX2) 和 NLRP1 炎症小体的表达。人参皂苷 Rg₁ 通过减少 NOX2 介导的活性氧生成,抑制 NLRP1 炎症小体激活,而抑制神经元衰老和损伤。

Justin 等^[37]、Dhivya 等^[38]将雄性 Wistar 大鼠分为对照组、氯化铝处理组、氯化铝和余甘子 *Phyllanthus emblica* L. 提取物 (50、100、200 mg/kg) 共同处理组、余甘子提取物 (200 mg/kg) 单独处理组,与对照组相比,ip 氯化铝 (100 mg/kg) 60 d 大鼠海马和皮质中铝的浓度显著升高、乙酰胆碱酯酶的活性以及 APP、A β ₁₋₄₂、 β -和 γ -分泌酶的蛋白表达

升高。氯化铝诱导的大鼠 ig 余甘子提取物 60 d,可显著逆转其脑区中的铝离子浓度和 A β 合成相关因子的表达,且可以显著改善大鼠的空间学习、记忆和运动障碍。余甘子提取物通过减弱氧化应激、淀粉样蛋白和 tau 蛋白毒性以及细胞凋亡,改善氯化铝诱导的 AD 大鼠模型中的记忆丧失。Choi 等^[39]研究发现微拟球藻 *Nannochloropsis oceanica* L. 乙醇提取物通过抑制 iNOS 和 COX-2 的表达发挥抗炎作用,降低活性氧、丙二醛、谷胱甘肽的水平发挥抗氧化作用,下调体内 APP 和 β -位点淀粉样前体蛋白裂解酶-1 (β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme-1, BACE1) 的表达抑制 A β ₁₋₄₂ 的生成,从而改善脂多糖诱导的小鼠模型的记忆障碍。棕榈果 *Trachycarpus fortunei* (Hook.) H. Wendl. 水提取物呈时间和剂量相关性降低 IL-1 β 诱导的人星形胶质细胞产生的特定细胞因子 TNF- α 和活性氧的生成,通过降低反应性星形胶质细胞的活化以发挥抗神经炎症作用^[40]。

综上,NADPH 氧化酶介导小胶质细胞中的活性氧生成,氧化应激和神经炎症通过一些重要的机制交织联系在一起,分为 2 种:(1)小胶质细胞活化引起的炎症相关的活性氧产生;(2)作为第 2 信使的活性氧诱导的 MAPK/NF- κ B 等炎症相关通路。柿叶乙醇提取物、扇叶榕水提取物、人参皂苷 Rg₁、余甘子提取物、微拟球藻乙醇提取物、棕榈果水提取物等天然产物及提取物都具有较好的抗神经炎症作用,其机制主要与降低 NADPH 氧化酶水平抑制活性氧的过度生成、提高 SOD、GSH-Px、CAT 活性以减轻氧化应激密切相关。

1.5 抑制 NLRP3 炎症小体通路

NLRP3 炎症小体是由核苷酸结合和寡聚化结构域 (nucleotide-binding and oligomerization domain, NOD)、氨基末端的 pyrin 结构域 (amino-terminal pyrin domain, PYD) 和 C-末端富含亮氨酸重复 (C-terminal leucine-rich repeat, LRR) 结构域组成。当 NLRP3 检测到内源性危险信号和环境刺激物,如 A β 被巨噬细胞吞噬后破坏溶酶体,导致溶酶体内容物泄漏到胞液中激活 NLRP3 炎症小体,使半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 (cystein-aspartate protease-1, Caspase-1) 激活促炎因子 IL-1 β 和 IL-18 表达,引发一系列炎症反应。因此,抑制 NLRP3 炎症小体激活可以有效抑制神经炎症^[41-42]。

Lan 等^[43]将 A β ₁₋₄₂ 立体定向注射至大鼠双侧的

背侧海马, ig 淫羊藿 *Epimedium brevicornu* Maxim. 和仙茅 *Curculigo orchoides* Gaertn. 水提取物 (2、6 g/kg) 30 d, 结果表明该水提取物可显著降低海马、皮质和血清中促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的表达, 及降低血清中丙二醛水平, 增加 SOD、CAT、谷胱甘肽和 GSH-Px 水平, 表明该水提取物通过抑制 MAPK/NF- κ B 通路和 NLRP3 炎症小体通路对 AD 起保护作用。Jie 等^[44]研究发现豆甾醇可减轻 APP/PS1 小鼠的认知缺陷, 降低皮质和海马中 A β ₁₋₄₂ 的水平, 体外实验也表明, 豆甾醇通过抑制 AMPK、NF- κ B 和 NLRP3 炎症小体通路, 抑制 TNF- α 、IL-1 β 的产生, 减轻 A β ₁₋₄₂ 诱导的 BV2 细胞炎症反应。Abdallah 等^[45]用橄榄叶 *Canarium album* (Lour.) Rauesch. 提取物喂养纯合子 5xFAD 小鼠 3 个月, 发现橄榄叶提取物通过抑制 NF- κ B 通路和 NLRP3 炎症小体的激活减少神经炎症。此外, 橄榄叶提取物还可降低总的 A β 水平, 抑制髓样分化因子 88 (myeloid differentiation primary response gene 88, MyD88)/NF- κ B 通路, 增强血脑屏障的完整性和功能, 共同改善其记忆功能, 因此食用橄榄叶提取物作为膳食补充剂有望减缓 AD 的发展。

Feng 等^[46]研究表明二氢杨梅素通过减少海马和皮层中小胶质细胞的活化数量, 促进小胶质细胞转化为 M₂ 特异性 agrinase-1 阳性细胞表型, 抑制 TNF- α 、IL-1 β 的产生, 清除 A β , 抑制 NLRP3 炎症小体的活化及减少 NLRP3 炎症小体组分的表达, 显著改善 APP/PS1 小鼠的记忆和认知缺陷。荔枝核多酚可抑制 A β ₁₋₄₂ 诱导的 BV2 细胞中 Caspase-1 的裂解和 IL-1 β 的释放, 抑制 NLRP3 炎症小体的活化, 且可以改善 APP/PS1 小鼠的认知功能, 体内、外实验均表明, 荔枝核多酚可通过抑制 NLRP3 炎症小体介导的神经炎症^[47]。胡黄连 *Picrorhiza scrophulariiflora* Pennell 水提取物通过抑制 NLRP3 炎症小体介导的小胶质细胞活化和降低 BACE1 表达, 改善 5xFAD 小鼠的认知障碍, 减轻神经炎症, 并降低 A β 水平, 发挥神经保护的作用^[48]。

综上, 在转录 NLRP3 炎症小体激活中, 小胶质细胞中 A β 、 α -突触核蛋白可激活 MyD88/NF- κ B 通路和 NF- κ B 通路, NF- κ B 核易位后促进 NLRP3 的表达, A β 被吞噬后会破坏溶酶体, 导致组织蛋白酶 B 的释放, 进而诱导 NLRP3 的激活, 引起持续的炎症反应, 从而导致 AD 的神经变性。淫羊藿和仙茅水提取物、豆甾醇、橄榄叶提取物、二氢杨梅

素、荔枝核多酚、胡黄连水提取物等天然产物及提取物主要通过抑制 NLRP3 炎症小体介导的相关信号通路调控炎症介质的释放, 减轻 AD 动物模型的记忆损伤, 是抗 AD 药物开发极具潜力的天然药物来源。

1.6 抑制 TLR4 通路

TLR4 是一种模式识别受体, 在识别特定的损伤相关分子模式后, 启动免疫反应, 脑内聚集的 A β 开始激活补体系统, 进而增强 NF- κ B 驱动的 NLRP3 转录, 导致促炎因子的合成增加。在小胶质细胞中 TLR4 的高表达在 AD 小鼠和患者中也有体现, 表明 TLR4 在调节炎症中具有重要作用, 抑制 TLR4 可有效缓解 AD 发病机制中的炎症损伤^[21,49]。

杜仲 *Eucommia ulmoides* Oliv. 中提取的京尼平苷酸 (geniposidic acid, GPA) 可显著改善 APP/PS1 小鼠的空间学习和记忆能力, 并减少其大脑中 A β 沉积, 研究发现 GPA 可抑制星形胶质细胞和小胶质细胞的激活, 下调 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 iNOS 及上调 IL-4 和 Arg-1 的表达。此外, GPA 可下调高迁移率族蛋白-1 (high mobility group box-1, HMGB-1) 受体 TLR4 的基因表达, 然后介导 MyD88、TNF 受体相关因子 6 和磷酸化 ERK1/2, 调节 NF- κ B 家族成员的表达, 表明 GPA 可以通过减轻 A β 沉积和神经炎症作为 AD 辅助治疗的多靶点候选药物^[50]。五味子醇甲 (schisandrin, SCH) 和圆柚酮是来源于益智仁-五味子药对 [*Alpinia oxyphylla* Miq.-*Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. herb pair, ASHP] 的 2 种核心成分, 在 A β ₁₋₄₂ 诱导的 AD 小鼠模型中, 经 ASHP 和 SCH+圆柚酮治疗, 通过降低 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平, 显著改善 SOD、GST、COX-2、总抗氧化能力和 iNOS 的活性, 降低谷胱甘肽、丙二醛、一氧化氮, 及 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平, 进而通过抑制 TLR4/NF- κ B/NLRP3 通路发挥抗神经炎症作用, 这些发现表明 ASHP 及其生物活性成分对认知障碍、炎症反应和氧化应激具有保护作用^[51]。杜仲中分离的一种罕见的降三萜类化合物 ulmoidol, 可显著抑制脂多糖诱导的 BV2 细胞促炎因子的产生, 降低 iNOS 和 COX-2 表达, 并抑制 CD14/TLR4 信号通路, 进而抑制 NF- κ B 和 MAPK 信号通路激活, 减轻小胶质细胞的神经炎症反应^[52]。

淫羊藿次苷 II (icaraside II, ICSII) 是一种来自淫羊藿的活性黄酮类化合物, ICSII 预处理不仅可抑制小胶质细胞和星形胶质细胞的活化, 还可显著逆

转炎症因子如 IL-1 β 、TNF- α 、COX-2 的表达, 及 TLR4、MyD88 的表达。ICSII 通过抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路减轻侧脑室注射脂多糖诱导的大鼠急性神经炎症, 具有作为治疗 AD 等神经炎症相关疾病的新型治疗药物的潜在价值^[53]。远志 *Polygala tenuifolia* Willd. 和石菖蒲 *Acorus tatarinowii* Schott 水提取物可以减轻东莨菪碱诱导的小鼠中枢胆碱能神经元的损伤, 增强抗氧化能力, 结果表明远志和石菖蒲水提取物可下调 TLR4、NF- κ B 和相关炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的蛋白表达, 通过多成分、多靶点、多途径抑制 AD^[54]。矢车菊素是植物中发现的多酚色素, 通过减弱 TLR4/NOX4 途径介导的活性氧产生, 上调细胞保护酶, 包括 HO-1、NADPH 醌氧化还原酶-1 和谷氨酸-半胱氨酸连接酶催化亚单位, 并提高 SOD 酶的活性, 抑制 A β ₂₅₋₃₅ 诱导的人神经母细胞瘤细胞神经炎症反应^[55]。

综上, 通过 TLR4 通路调控神经炎症分为 2 类: (1) 脑内聚集的 A β 激活补体系统, 引起广泛炎症并激活靶向 TLR4/补体/NLRP3 炎症小体信号通路; (2) 聚集的 A β 与模式识别受体 TLR4 结合后激活 TLR4/MyD88/NF- κ B 相关信号通路。京尼平苷酸、SCH 和圆柚酮、ulmoidol、ICSII、远志和石菖蒲水提取物、矢车菊素等天然产物及提取物都是通过 TLR4 及其相关通路调控神经炎症, 进而改善 AD。

1.7 增强 Nrf2/HO-1 通路

HO-1 是一种限速酶, 催化血红素基团降解为一氧化碳、胆绿素和游离铁。HO-1 和一氧化碳能够抑制炎症因子、iNOS 和 COX-2 的产生, 从而降低 iNOS 衍生的一氧化氮和 PGE₂ 的表达。因此, 增强 HO-1 表达可以减轻神经炎症^[56-57]。Nrf2 是许多编码抗氧化酶基因的转录因子, 对细胞防御氧化应激具有重要作用, Nrf2-Keap1 解离一旦被触发, 随后 Nrf2 转运至细胞核, 与小肌腱膜纤维肉瘤蛋白形成的异二聚体结合, 参与抗氧化防御的基因(包括 HO-1 和 SOD 等) 启动子序列, 在抗氧化酶的表达中起重要作用, 已有研究表明 Nrf2 参与神经保护作用, 然而在 AD 患者脑中, Nrf2 水平受到抑制, 因此增强 Nrf2 水平有助于延缓 AD 进程^[58-59]。

栝楼子 *Trichosanthes kirilowii* Maxim. 乙醇提取物通过抑制脂多糖诱导的 BV2 细胞中 NF- κ B 信号通路, 增强 HO-1 信号通路诱导抗炎介质 IL-10、炎症区 1、几丁质酶 3 样 3 表达, 减少促炎因子一氧

化氮、iNOS、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的释放, 且可以增加脂多糖诱导小鼠的 HO-1 表达。体内、外实验都表明栝楼子通过调节小胶质细胞 NF- κ B 信号通路和增强 HO-1 表达抑制脂多糖诱导的神经炎症^[60]。Jeong 等^[61]研究表明白术 *Atractylodes macrocephala* Koidz. 乙醇提取物可减少脂多糖诱导的 BV2 细胞中一氧化氮和炎症因子的产生, 抑制 iNOS、COX-2 表达, 降低 NF- κ B 的转录活性和减少 MAPK 磷酸化, 促进 HO-1 表达从而抑制脂多糖诱导的神经炎症。Ikram 等^[62]通过研究吉托宁 100 mg/kg 对 A β ₁₋₄₂ 诱导的模型小鼠的影响, 发现吉托宁通过调控 Nrf2 和 HO-1 的表达, 减少活性氧和脂质过氧化物的产生, 减轻氧化应激, 吉托宁可能通过调节 AD 小鼠模型中的氧化应激和炎症过程有效缓解 AD。

Lee 等^[63]通过研究 α -亚麻酸对 A β ₂₅₋₃₅ 诱导的大鼠 C6 胶质细胞的影响, 发现 α -亚麻酸可增强 C6 细胞活力, 显著降低一氧化氮和炎症因子表达, 表明 α -亚麻酸通过抑制 C6 细胞的炎症反应和激活抗氧化系统 Nrf2/HO-1 信号通路降解 A β 。高山红景天 *Rhodiola cretinii* (Hamet) H. Ohba subsp. *sino-alpina* (Frod.) H. Ohba 提取物通过降低乙酰胆碱酯酶活性显著改善胆碱能系统, 降低 A β ₁₋₄₂ 和 APP 的表达, 并通过增加抗氧化酶(SOD 和 CAT) 活性调节氧化应激, 激活 Nrf2/HO-1 信号通路, 改善东莨菪碱诱导的小鼠认知障碍^[64]。

综上, Nrf2 通路调控神经炎症主要有 2 类: (1) Nrf2 通路的抗氧化作用, 通过内源性抗氧化反应途径增加抗氧化酶(如 HO-1、SOD、CAT 等) 的表达保护细胞免受氧化应激; (2) Nrf2 通路的抗炎作用: NF- κ B 被氧化应激激活后, 可被 Nrf2 阻断, Nrf2 还可以直接抑制小胶质细胞活化, 减少 TNF- α 、IL-6、IL-8 的生成。栝楼子乙醇提取物、白术乙醇提取物、吉托宁、 α -亚麻酸、高山红景天提取物等主要通过激活 Nrf2/HO-1 及相关通路, 继而提高细胞或动物模型的抗氧化能力, 减轻炎症反应, 这些活性物质对于 AD 防治的潜在机制值得进一步深入研究。

1.8 抑制 PI3K-Akt 通路

PI3K/Akt 信号通路已被证明控制多种细胞过程, 包括细胞存活和增殖。活性 PI3K 催化磷脂酰肌醇 3,4-二磷酸, 磷酸化为磷脂酰肌醇 3,4,5-三磷酸, Akt 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶, 在正常和应激条件下, 尤其是在涉及氧化应激的条件下, 对维持神经元的功能具有重要作用。越来越多的证据表明,

PI3K/Akt 途径可以改变 A β 在 AD 患者大脑中的沉积。PI3K/Akt 信号通路的功能障碍可以增加糖原合成激酶 (glycogen synthetase kinase, GSK-3) 的活性, 导致 tau 蛋白的过度磷酸化和沉积, 从而导致 AD 脑中神经原纤维缠结的形成^[65-66]。A β 诱导 PI3K/Akt 信号通路的激活, 导致 I κ B α 的磷酸化, 进而引起 NF- κ B 进入细胞核并调节 NF- κ B 依赖的基因表达, 以及抑制 Nrf2 易位, 导致细胞氧化应激以及神经炎症级联反应^[67]。

莱菔素可显著抑制链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 诱导的大鼠一氧化氮、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 降低, 增加 IL-10 水平; 此外, 莱菔素可显著减弱脂多糖诱导的 BV2 细胞的细胞毒性, 降低脂多糖诱导的 BV2 细胞中一氧化氮、TNF- α 的释放和 IL-6 的表达, 其通过调节 PI3K/Akt/GSK-3 β 对 STZ 诱导的大鼠认知缺陷和脂多糖诱导的 BV2 细胞的神经炎症发挥神经保护作用^[68]。双氢青蒿素是青蒿素的衍生物, 在脂多糖诱导的 C57BL/6 小鼠神经炎症模型中, 双氢青蒿素可显著降低模型小鼠 IL-1 β 和 IL-6 表达, 通过抑制 PI3K/Akt 通路改善脂多糖诱导的神经炎症^[69]。异牡荆素通过抑制 PI3K/Akt 信号通路, 改善 AD 小鼠的空间记忆能力, 通过抑制 A β 增加和髓鞘碱性蛋白负荷下降、降低 Caspase-1、TNF- α 和 IL-6 水平, 减轻 AD 小鼠的神经炎症, 其可以预防 A β 毒性, 对于治疗 AD 具有较大潜力^[70]。

黄秋葵果总黄酮通过降低 NF- κ B、TNF- α 、IL-1 β 的水平, 提高 SOD 和 GSH-Px 的活性, 调节 PI3K/Akt/GSK-3 β 信号通路, 减轻氧化应激和抑制神经炎症来改善 A β ₁₋₄₂ 诱导的 AD 小鼠的认知障碍^[71]。厚朴酚通过降低 TNF- α 、IL-6、IL-1 β , 并调节 APP 的加工和磷酸化, 增加 p-GSK-3 β /GSK-3 β 、p-Akt/Akt 和 p-NF- κ B p65/NF- κ B p65 的值, 进而改善 TgCRND8 小鼠的认知缺陷^[72]。石菖蒲粗多糖可显著降低脂多糖诱导的 BV2 细胞中炎症因子 TNF- α 、IL-6 和 iNOS 的表达, 并通过抑制 TLR4 介导的 MyD88/NF- κ B 和 PI3K/Akt 信号通路减轻脂多糖诱导的神经炎症和神经毒性, 石菖蒲粗多糖有望开发成为治疗 AD 的候选药物^[73]。

综上, Nrf2/HO-1 通路与 PI3K/Akt 通路有着密切联系, 活化的 Nrf2 通过磷酸化 PI3K/Akt/GSK-3 β 途径进一步调节几种内源性氧化还原调节酶如 HO-1、SOD、CAT 的表达来保护细胞免受氧化应激。莱菔素、双氢青蒿素、异牡荆素、黄秋葵果总黄酮、

厚朴酚、石菖蒲粗多糖均是基于激活 PI3K/Akt 信号通路, 降低 A β 引起的氧化应激, 抑制小胶质细胞活化改善神经炎症导致的神经细胞死亡, 抑制内质网应激减少神经细胞凋亡及使 tau 蛋白去磷酸化改善神经元损伤, 通过抑制 PI3K/Akt 信号通路及其相关通路, 减轻氧化应激和抑制神经炎症, 从而改善和缓解 AD 症状。

1.9 调节肠道菌群

肠道菌群在微生物-肠-脑轴的生理功能中的作用越来越受到重视, 肠道菌群可影响中枢神经系统、免疫以及健康和疾病行为的基本方面。微生物群数量和组成变化 (生态失调) 可能与免疫、内分泌和神经系统疾病密切相关。在许多神经退行性疾病中也发现肠道微生物群组成的异常, 在 AD 进程中, 通常伴有真菌和寄生虫的共生肠道微生物群分泌物质的产生, 这些分泌物和微生物代谢产物形成的多组分混合物释放到肠黏膜表面, 促进细胞因子和炎症介质的产生, 进一步增加肠黏膜和血脑屏障的通透性, 加剧炎症反应, 并诱导淀粉样蛋白聚集^[74]。因而, 肠道菌群对 AD 的发展也有重要影响。

Liu 等^[75]通过研究芝麻酚对 APP/PS1 小鼠的神经保护作用, 用添加芝麻酚的食物喂养 AD 小鼠, 发现芝麻酚可降低肝螺杆菌、梭菌属和芽孢杆菌科的相对丰度, 增加 AD 小鼠中理研菌科和双歧杆菌属的相对丰度, 重塑肠道微生物群, 此外, 芝麻酚可显著增加 AD 小鼠中短链脂肪酸 (short chain fatty acids, SCFAs) 的含量, 而 SCFAs 水平与认知功能有密切相关, 表明芝麻酚可通过调节肠道微生物-SCFAs-脑轴, 减轻 AD 相关的认知功能障碍和神经炎症反应。Liu 等^[76]通过研究银杏内酯 B 对 D-半乳糖和氯化铝诱导的 AD 雄性小鼠的影响, 发现银杏内酯 B 可显著改善乳杆菌属、拟普雷沃菌属等的相对丰度, 进而改善其肠道菌群, 表明银杏内酯 B 通过调节肠道生态失调发挥对 AD 小鼠的神经保护作用。Kim 等^[77]将 30 只 A β ₂₅₋₃₅ 诱导的 AD 大鼠、10 只 A β ₃₅₋₂₅ 诱导的非 AD 大鼠, 分为 4 组: 连翘治疗组、决明子 *Cassia obtusifolia* L. 治疗组、AD 对照组、非 AD 组, 连翘治疗组可使拟杆菌目、乳酸菌目的相对丰度增加, 而梭菌目相对丰度降低, 使其肠道菌群接近于非 AD 组大鼠菌群结构, 相较于决明子治疗组, 连翘可以更好地改善 AD 大鼠的记忆功能。

甘露聚糖酸钠 (GV-971) 是从海洋褐藻提取物中制备的低分子酸性寡糖复合物, GV-971 可通过调节肠道微生物-脑轴发挥作用^[78-79]。2019 年 11 月, 国家药品监督管理局发布公告, 批准国家 1 类新药甘露特纳胶囊 (GV-971) 上市, 用于治疗轻、中度 AD^[80]。Wang 等^[81]使用 5xFAD 转基因小鼠模型研究 GV-971 对其的影响, 发现 GV-971 可显著增加 AD 小鼠体内乳杆菌的相对丰度, 抑制苯丙氨酸/异亮氨酸的积累, 减少促炎性 T 辅助细胞 1 的分化和增殖, 控制神经炎症并逆转认知障碍。

综上, 在 AD 进展中通常会出现肠黏膜紧密性降低、血脑屏障通透性增加和肠道微生物群的生态失调, 促使大量细菌淀粉样蛋白和脂多糖进入循环系统和中枢神经系统, 激活先天抗性受体和晚期糖基化终产物受体 (receptor for advanced glycation end products, RAGE), 二者相互协同, 促进神经炎症的级联反应持续化。芝麻酚、银杏内酯 B、连翘和决明子水提取物、GV-971 通过调节肠道菌群进而抑制神经炎症, 对 AD 的治疗具有积极意义, 其中以海洋褐藻植物来源为代表的 GV-971 成为临床治疗 AD 的重要药物之一。

2 天然产物防治 AD 的临床研究

Zhang 等^[82]将 72 名轻中度 AD 患者随机分为 3 组, 分别在用药第 0、12、24、36 和 48 周进行 AD 评估量表认知亚量表 (AD assessment scale-cognitive subscale, ADAS-Cog)、日常生活活动、临床印象变化量表 (clinician's interview-based impression of change plus caregiver input, CIBIC plus)、神经精神量表和康奈尔痴呆抑郁量表 (cornell scale for depression in dementia, CSDD) 评分, 比较各组在每个周期中各量表的平均得分, 发现 GV-971 治疗 AD 与多奈哌齐效果相当, 且具有良好的安全性。Xiao 等^[83]在 818 名轻中度 AD 患者中进行了 1 项 III 期、双盲、安慰剂对照试验, 其中 408 人接受 GV-971 治疗, 410 人接受安慰剂治疗, 参与者随机服用安慰剂或 GV-971 (900 mg), 在治疗第 4 周及之后试验过程中进行 ADAS-Cog12 评分测量, GV-971 治疗组和安慰剂治疗组的 ADAS-Cog12 评分存在显著差异, 但 2 组的紧急不良事件发生率相当 (73.9%、75.4%), 结果表明, GV-971 耐受性良好且安全性好, 在改善认知方面疗效显著。

Moussa 等^[84]研究表明, 轻中度 AD 患者服用白藜芦醇后脑脊液 A β 蛋白下降, 同时伴随着神经炎

症标志物的减少。姜黄素是基础研究中用于治疗 AD 的一种天然多酚, 在神经炎症的细胞和动物模型中被广泛研究, 然而在为期 24 周的安慰剂对照试验中, 姜黄素的临床试验并未证明其对 AD 有明确疗效, 有待于通过提高其生物利用度而增加其临床疗效^[85]。Arab 等^[86]评估了 30 名重度 AD 患者持续 2 个月每天接受 2 g 绿茶药片的治疗效果, 结果显示患者的认知功能得到显著改善, 同时证实了绿茶抗氧化活性。

Akhondzadeh 等^[87]评估了 46 名轻中度 AD 患者连续 22 周口服藏红花胶囊 30 mg 的疗效, II 期临床研究表明, 服用藏红花胶囊通过抗氧化和抗淀粉样蛋白生成, 改善 AD 患者的认知和记忆能力; 给 40 名轻中度 AD 患者服用 60 滴香蜂草 *Melissa officinalis* L. 提取物制剂或安慰剂, 持续 4 个月, 结果证明香蜂草提取物通过抑制乙酰胆碱酯酶改善 AD 患者的认知和躁动^[88]。Ihl 等^[89]评估银杏叶 *Ginkgo biloba* L. 提取物 240 mg 对轻度 AD 或血管性痴呆患者的疗效, 随机对照试验结果显示, 该提取物通过抗氧化作用和抑制 A β 的生成, 改善患者的认知功能。

Barbagallo 等^[90]通过研究番木瓜 *Carica papaya* L. 粉提取物在 20 名 AD 患者中的抗氧化活性, 8 名对照组患者不接受任何治疗, 结果表明, 番木瓜粉可显著降低 AD 患者活性氧和一氧化氮的生成, 而对照组没有显著变化, 因此, 番木瓜可以在 AD 治疗中用作抗氧化剂。Scholey 等^[91]评估了鼠尾草 *Salvia japonica* Thunb. 提取物治疗轻中度 AD 患者的疗效, 患者连续 4 个月每天服用 60 滴鼠尾草提取物或安慰剂, 结果表明鼠尾草提取物可通过抗炎和抗氧化机制改善患者认知功能。Orti 等^[92]对 44 名 AD 患者进行临床试验研究, 22 名患者每天服用椰子油 40 mL, 持续 21 d, 在服用椰子油前后, 对认知功能进行评估, 结果显示, 椰子油通过减少 A β 的沉积和抗氧化应激改善患者的认知功能。

初步临床证据表明, 部分天然产物及提取物可以改善轻中度 AD 患者的学习和记忆功能, 这些天然产物活性成分发挥治疗 AD 作用主要是通过抗氧化和抗 A β 的生成。天然产物在抗神经炎症治疗 AD 的临床相关报道仍相对较少, 虽然这些临床试验取得初步进展, 见表 1, 但仍存在样本量小、持续时间短、有效度不高、对认知功能的改善主要通过一些主观的临床量表进行评价导致可信度较差等缺

表 1 天然产物防治 AD 的临床试验研究

Table 1 Clinical trials of natural products in prevention and treatment of AD

天然产物/提取物	例数	持续时间/周	作用机制	文献
白藜芦醇	19	52	降低脑脊液 A β 蛋白和抗炎, 神经炎症标志物减少	84
姜黄素	30	24	细胞和动物模型中抗炎, 对 AD 患者无明确疗效, 在人体中作用有待进一步研究	85
绿茶药片	30	8	抗氧化, 改善认知功能	86
藏红花胶囊	46	22	抗氧化和抗 A β 生成, 安全且改善认知和记忆功能	87
香蜂草提取物制剂	40	16	抑制乙酰胆碱酯酶, 改善认知功能和躁动情绪	88
银杏叶提取物	404	24	抗氧化和抗 A β 生成, 改善认知功能	89
番木瓜粉提取物	20	24	抗氧化, 减少氧化应激	90
鼠尾草提取物	20	16	抗炎和抗氧化, 改善认知功能	91
椰子油	44	3	减少 A β 的沉积和抗氧化, 改善认知功能	92

点。因此, 天然产物通过抗神经炎症防治 AD 的临床研究有待进一步加强, 效果评价指标有待更加客观具体的量化。

3 天然产物抑制神经炎症治疗 AD 面临的挑战

在临床试验中, 生物利用度和药动学特征对天然产物抗神经炎症活性的发挥具有显著影响, 但是天然产物抑制神经炎症治疗 AD 仍具有挑战性, 主要有以下 3 个方面: (1) 天然产物难以穿过血脑屏障, 如黄酮类化合物的极性高, 使得它们不容易穿过血脑屏障而发挥作用^[93]; (2) 天然产物在人体内生物利用度低, 如白藜芦醇是一种具有抗氧化抗炎和神经保护作用的多酚, 尽管白藜芦醇具有亲脂性, 但其被机体广泛代谢并迅速消除, 导致生物利用度很低^[94]; (3) 由于显著的物种差异和代谢差异, 天然产物在细胞或动物模型中发挥的效应不能完全转化为在人体内的效应, 姜黄素在抗神经炎症的细胞和动物模型中被广泛应用, 但在临床试验中暂未显示缓解 AD 的疗效^[85]。因此, 在克服以上问题的基础上, 才有可能开发出真正有效的抗 AD 药物。

4 结语与展望

随着人口老龄化的逐步延伸, AD 的患病率也随之升高, 抗 AD 新药研发亦成为近年来的迫切需求。细胞、动物实验和临床试验等多层面研究更进一步支持神经炎症在 AD 发生发展和治疗过程中的重要影响。天然产物凭借多靶点、多途径、高效低毒、疗效持久和作用温和的特点, 在治疗慢性神经炎症方面具有得天独厚的优势^[95-97]。本文综述的抗神经炎症活性天然产物来源来看, 主要分布于菊科、唇形科、豆科、五加科、杜仲科等植物中, 化学结构类型主要以萜类、黄酮类、木脂素为主, 同时也

包括菲醌、生物碱、苯丙素、甾体、酚类、新型脂蛋白、脂肪酸、硫化物、低分子酸性寡糖等, 表明不同结构类型的天然产物均可表现出抗神经炎症活性, 但萜类、黄酮类、木脂素可能更具潜力, 在今后新药开发中可以优先考虑。抗神经炎症活性天然提取物的种类主要包括水提取物、乙醇提取物、多糖、油类、精油, 提取部位几乎包括了植物的全株, 如根、茎、叶、果实、种子、全草, 见表 2, 由此说明天然植物中的极性和非极性成分均可作为通过抑制神经炎症来防治 AD 的候选者。

从总体来看, 天然产物及提取物在 AD 防治中的抗炎作用机制主要包括 3 个层面 (表 2)。(1) 常见的神经炎症级联反应: 病理性 A β 积聚激活小胶质细胞, 进而募集 Src 家族激酶, 导致 MAPK 通路被激活; 同时 A β 聚集增加会持续激活的小胶质细胞表面模式识别受体 TLR4, 合成和释放大量的炎症因子和氧自由基, 包括 IL-1、TNF- α 和 iNOS, iNOS 产生自由基和一氧化氮, 进一步激活 NF- κ B 信号通路, NF- κ B 信号转导通路的激活对 NLRP3 炎症小体激活至关重要, NLRP3 表达增强使得炎症反应增强, 导致神经元凋亡退化从而加剧 AD 的病情。该层面的神经炎症的效果评价代表性指标主要包括: 一氧化氮、PGE₂、iNOS、COX-2、TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、IL-4、IL-10。(2) 抗氧化应激: Nrf2 是一种关键的氧化还原调节基因, 在抗氧化应激中具有关键作用, 在 AD 的发病进程中, 活化的 Nrf2 通过磷酸化 PI3K/Akt/GSK-3 β 途径进一步调节内源性氧化还原调节酶 HO-1, 减少活性氧的过度生成, 减少 A β 诱导的神经变性和氧化应激, 改善 AD 的学习和记忆障碍。

表 2 天然产物在不同实验模型中抗神经炎机制

Table 2 Anti-neuroinflammatory mechanism of natural products in different experimental models

作用机制	天然产物/提取物	模型	机制	文献	
抑制小胶质细胞活化	丹参酮 II _A	6 月龄雄性 APP/PS1 小鼠	TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平降低	9	
	黄芪甲苷	α A β 诱导的雄性 ICR 小鼠	TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平降低	10	
	苦参碱	α A β 诱导的雄性 C57BL/6 小鼠	TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平降低	11	
	菟葵乙醇提取物	雄性 5x FAD 小鼠	TNF- α 、IL-6 水平降低	12	
	牡丹籽油	3 月龄 PS cDKO 小鼠	iNOS、COX-2、IL-1 β 、TNF- α 降低	13	
	丹参乙酸镁	脂多糖诱导的雄性 C57BL/6 小鼠和 BV2 细胞	TNF- α 、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6 降低	14	
	奥卡宁	脂多糖诱导的 BV2 细胞	TNF- α 、IL-6 降低	15	
抑制 NF- κ B 通路	五味子粗多糖	脂多糖诱导的雄性 KM 小鼠和 BV2 细胞	TNF- α 、IL-12、IL-6、IL-1 β 降低, IL-4、IL-10、Arg-1、TGF- β 增高	18-19	
	波叶大黄乙醇提取物	脂多糖诱导的 BV2 细胞	iNOS、COX-2 降低	20	
	青蒿素	A β_{1-42} 诱导的 C57BL/6J 雄性小鼠和 BV2 细胞	一氧化氮、活性氧降低	21	
	反式肉桂醛	3 月龄 PS cDKO 小鼠	iNOS、COX-2、TNF- α 、IL-1 β 降低	22	
	连翘酯苷 B	APP/PS1 小鼠和脂多糖诱导的 BV2 细胞及 HT22 细胞	TNF- α 、IL-1 β 降低	23	
	米糠提取物	脂多糖诱导的雄性瑞士白化小鼠	CD45 表达降低, Arg-1、CD163 和 CD36 表达增强	24	
	抑制 MAPK 通路	细裂叶莲蒿乙醇提取物	脂多糖诱导的 C57BL/6J 小鼠和 BV2 细胞	iNOS、COX-2、IL-6 和 TNF- α 降低	27
抑制 MAPK 通路	芝麻油	AlCl ₃ 诱导的雄性大鼠	降低 BDNF 表达	28	
	五味子精油	A β_{1-42} 诱导的雄性 KM 小鼠和 BV2 细胞	TNF- α 、IL-6、IL-1 β 降低	29	
	假蒟根提取物	A β_{1-42} 诱导的 BV2 细胞和人神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞	一氧化氮水平降低	30	
	sarcodonin A 衍生物	脂多糖诱导的 BV2 细胞	TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、iNOS 和 COX-2 降低	31	
	草大戟素	脂多糖诱导的大鼠原代小胶质细胞鼠和 BV2 细胞	iNOS、COX-2、TNF- α 、IL-1 β 、IL-12、IL-6 降低	32	
	抑制活性氧	柿叶乙醇提取物	D-半乳糖诱导昆明雄性小鼠	iNOS、COX-2、TNF- α 、IL-1 β 降低, SOD、GSH-Px、CAT 活性增高	34
	扇叶榕水提物	脂多糖诱导的 BV2 细胞	TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 降低	35	
抑制活性氧	人参皂苷 Rg ₁	H ₂ O ₂ 诱导的 SD 大鼠海马神经元	NOX2 降低	36	
	余甘子提取物	氯化铝诱导的雄性 Wistar 大鼠	APP、 β -和 γ -分泌酶蛋白表达降低	37-38	
	微拟球藻乙醇提取物	脂多糖诱导的雄性 ICR 小鼠	iNOS、COX-2、活性氧、丙二醛、谷胱甘肽降低	39	
	棕榈果水提取物	IL-1 β 激活的人星形胶质细胞	TNF- α 、活性氧降低	40	
	淫羊藿和仙茅水提物	A β_{1-42} 诱导的雄性 SD 大鼠	丙二醛、TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 降低, SOD、CAT、GSH-Px 增高	43	
	豆甾醇	雄性 C57BL/6J 的 APP/PS1 小鼠和 A β_{1-42} 诱导的 BV2 细胞	TNF- α 、IL-1 β 降低	44	
	橄榄叶提取物	5x FAD 小鼠	IL-6、IL-1 β 降低	45	
抑制 NLRP3 炎症小体	二氢杨梅素	C57BL/6J 的 APP/PS1 小鼠	TNF- α 、IL-1 β 降低	46	
	荔枝核多酚	A β_{1-42} 诱导的 BV2 细胞和 APP/PS1 小鼠	IL-1 β 降低	47	
	胡黄连水提物	5x FAD 小鼠	降低 BACE1 表达	48	

续表 2

作用机制	天然产物/提取物	模型	机制	文献
抑制 TLR4 通路	京尼平苷酸	APP/PS1 小鼠	IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 iNOS 降低, IL-4 和 Arg-1 增高	50
	五味子醇甲和圆柚酮	A β ₁₋₄₂ 诱导的雄性 KM 小鼠	TNF- α 、IL-1、IL-6 降低	51
	ulmoidol	脂多糖诱导的 BV2 细胞	iNOS、COX-2 降低	52
	ICSII	脂多糖诱导的雄性 SD 大鼠	IL-1 β 、TNF- α 、COX-2 降低	53
	远志和石菖蒲水提物	SCOP 诱导的雄性 C57BL/6 小鼠	TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 降低	54
	矢车菊素	A β ₂₅₋₃₅ 诱导的 SK-N-SH 细胞	上调 NADPH 醌氧化还原酶-1、SOD 活性增高	55
增强 Nrf2/HO-1 通路	栝楼子提取物	脂多糖诱导的雄性 ICR 小鼠和 BV2 细胞	一氧化氮、iNOS、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 降低, IL-10、炎症区 1、Ym-1 增高	60
	白术乙醇提取物	脂多糖诱导的 BV2 小胶质细胞	iNOS、COX-2 降低	61
	吉托宁	A β ₁₋₄₂ 诱导的雄性 C57BL/6 小鼠	活性氧和脂质过氧化物减少	62
	α -亚麻酸	A β ₂₅₋₃₅ 诱导的 C6 胶质细胞	TNF- α 、IL-6 降低	63
	高山红景天提取物	东莨菪碱诱导的雄性 ICR 小鼠	SOD 和 CAT 活性增高	64
	莱菔素	STZ 诱导的雄性 SD 大鼠和脂多糖诱导的 BV2 细胞	一氧化氮、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 降低, IL-10 增高	68
抑制 PI3K/Akt 通路	双氢青蒿素	脂多糖诱导的 C57BL/6 小鼠	IL-1 β 、IL-6 降低	69
	异牡荆素	STZ 诱导的雄性 C57BL/6 小鼠	Caspase-1、TNF- α 、IL-6 降低	70
	黄秋葵果总黄酮	A β ₁₋₄₂ 诱导的雄性昆明小鼠	TNF- α 、IL-1 β 降低, SOD、GSH-Px 活性增高	71
	厚朴酚	雄性 TgCRND8 小鼠	TNF- α 、IL-6、IL-1 β 降低	72
	石菖蒲粗多糖	脂多糖诱导的 BV2 细胞	TNF- α 、IL-6、iNOS 降低	73
	芝麻酚	6 月龄雄性 APP/PS1 小鼠	肝螺杆菌、梭菌属和芽孢杆菌科相对丰度降低, 理研菌科和双歧杆菌属相对丰度增加	75
调节肠道菌群	银杏内酯 B	D-半乳糖和氯化铝诱导的雄性 C57BL/6 小鼠	乳杆菌相对丰度增加、拟普雷沃菌属相对丰度降低	76
	连翘和决明子水提物	A β ₂₅₋₃₅ 和 A β ₃₅₋₂₅ 诱导的雄性 SD 大鼠	拟杆菌目、乳酸菌目的相对丰度增加, 而梭菌目相对丰度降低	77
	GV-971	5XFAD 小鼠	乳杆菌相对丰度增加	81

该层面的神经炎症的效果评价指标主要包括: 活性氧、iNOS、COX-2、一氧化氮、TNF- α 、IL-1 β 、IL-10、SOD、GSH-Px 和 CAT。(3) 调节肠道菌群: 肠道菌群通过微生物-肠-脑轴发挥对 AD 的防治作用。该层面的神经炎症的效果评价代表性指标包括: 肝螺杆菌、梭菌属和芽孢杆菌科相对丰度降低, 理研菌科和双歧杆菌属相对丰度增加。目前, 以藻类来源的 GV-971 为代表的天然药物通过调节肠道微生物-脑轴发挥抗神经炎症作用而延缓 AD 进程, 且表现出良好的安全性、有效性和耐受性。在 AD 的发病过程中, 上述 3 个层面的抗炎机制往往相互影响。

如 NF- κ B 常常作为抗炎靶点级联反应的中心环节, 对炎症反应的相关靶点进行调控; 同时, NF- κ B 对氧化应激中的相关靶点如 Nrf2/HO-1、活性氧进行调控; 另外, NF- κ B 通过微生物-肠-脑轴也可影响肠道菌群的分布。然而, 基于 AD 病因的复杂性、多样性及不确定性, 一药多靶的理念与天然产物及提取物的多靶点、多途径等特点不谋而合, 结合抑制神经炎症、A β 沉积、tau 蛋白过度磷酸化的研究策略, 有望为 AD 新药的研发提供新思路。

从天然产物及提取物中寻找治疗 AD 的有效新药成为近年来研究热点, 因此, 本文对近 5 年天然

产物在 AD 防治中公认的抗炎机制进行综述, 包括抑制小胶质细胞激活、抑制 NF- κ B 通路、抑制 MAPK 通路、抑制活性氧过度生成、抑制 NLRP3 炎症小体、抑制 TLR4 通路、增强 Nrf2/HO-1 通路、抑制 PI3K-Akt 通路、调控肠道菌群, 为天然产物对 AD 的临床防治提供科学理论参考。然而, 本文虽然总结归纳了许多抗神经炎活性且具有潜在 AD 治疗作用的天然产物及提取物, 但这些天然产物及提取物的潜在毒性以及药物配伍间的相互作用仍不清楚; 部分天然产物虽在体内、外模型研究中具有积极作用, 但在人体内生物利用度和能否有效透过血脑屏障等问题仍有待进一步验证; 以及其在人体内的药动学研究和发挥活性的潜在机制还需进一步的深入研究进行评估。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Honig L S, Vellas B, Woodward M, *et al.* Trial of solanezumab for mild dementia due to Alzheimer's disease [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(4): 321-330.
- [2] Gaugler J, James B, Johnson T, *et al.* 2022 Alzheimer's disease facts and figures [J]. *Alzheimers Dement*, 2022, 18(4): 700-789.
- [3] Lynch C. World Alzheimer Report 2019: Attitudes to dementia, a global survey [J]. *Alzheimers Dement*, 2020, 16(S10): 1.
- [4] Obulesu M, Jhansilakshmi M. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: An understanding of physiology and pathology [J]. *Int J Neurosci*, 2014, 124(4): 227-235.
- [5] Sastre M, Klockgether T, Heneka M T. Contribution of inflammatory processes to Alzheimer's disease: Molecular mechanisms [J]. *Int J Dev Neurosci*, 2006, 24(2/3): 167-176.
- [6] Leng F D, Edison P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: Where do we go from here? [J]. *Nat Rev Neurol*, 2021, 17(3): 157-172.
- [7] Barger S W, Harmon A D. Microglial activation by Alzheimer amyloid precursor protein and modulation by apolipoprotein E [J]. *Nature*, 1997, 388(6645): 878-881.
- [8] Ho G J, Drego R, Hakimian E, *et al.* Mechanisms of cell signaling and inflammation in Alzheimer's disease [J]. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*, 2005, 4(2): 247-256.
- [9] Ding B, Lin C H, Liu Q, *et al.* Tanshinone II_A attenuates neuroinflammation via inhibiting RAGE/NF- κ B signaling pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 302.
- [10] Chen F, Yang D, Cheng X Y, *et al.* Astragaloside IV ameliorates cognitive impairment and neuroinflammation in an oligomeric A β induced Alzheimer's disease mouse model via inhibition of microglial activation and NADPH oxidase expression [J]. *Biol Pharm Bull*, 2021, 44(11): 1688-1696.
- [11] Li J, Cheng X Y, Yang H, *et al.* Matrine ameliorates cognitive deficits via inhibition of microglia mediated neuroinflammation in an Alzheimer's disease mouse model [J]. *Pharmazie*, 2020, 75(7): 344-347.
- [12] Medrano-Jiménez E, Jiménez-Ferrer Carrillo I, Pedraza-Escalona M, *et al.* *Malva parviflora* extract ameliorates the deleterious effects of a high fat diet on the cognitive deficit in a mouse model of Alzheimer's disease by restoring microglial function via a PPAR- γ -dependent mechanism [J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 143.
- [13] Gao J, Wang L J, Zhao C Y, *et al.* Peony seed oil ameliorates neuroinflammation-mediated cognitive deficits by suppressing microglial activation through inhibition of NF- κ B pathway in presenilin 1/2 conditional double knockout mice [J]. *J Leukoc Biol*, 2021, 110(6): 1005-1022.
- [14] Tai Y J, Qiu Y J, Bao Z C. Magnesium lithospermate B suppresses lipopolysaccharide-induced neuroinflammation in BV2 microglial cells and attenuates neurodegeneration in lipopolysaccharide-injected mice [J]. *J Mol Neurosci*, 2018, 64(1): 80-92.
- [15] Hou Y, Li G X, Wang J, *et al.* Okanin, effective constituent of the flower tea *Coreopsis tinctoria*, attenuates LPS-induced microglial activation through inhibition of the TLR4/NF- κ B signaling pathways [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 45705.
- [16] Oeckinghaus A, Ghosh S. The NF-kappaB family of transcription factors and its regulation [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2009, 1(4): a000034.
- [17] Seo E J, Fischer N, Efferth T. Phytochemicals as inhibitors of NF- κ B for treatment of Alzheimer's disease [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 129: 262-273.
- [18] Xu M J, Wang J Y, Zhang X Y, *et al.* Polysaccharide from *Schisandra chinensis* acts via LRP-1 to reverse microglia activation through suppression of the NF- κ B and MAPK signaling [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 256: 112798.
- [19] Xu M J, Yan T X, Fan K Y, *et al.* Polysaccharide of *Schisandra Chinensis Fructus* ameliorates cognitive decline in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 237: 354-365.
- [20] Hwang D S, Gu P S, Kim N, *et al.* Effects of *Rhei Undulati Rhizoma* on lipopolysaccharide-induced neuroinflammation

- in vitro* and *in vivo* [J]. *Environ Toxicol*, 2018, 33(1): 23-31.
- [21] Zhao X, Huang X S, Yang C, *et al.* Artemisinin attenuates amyloid-induced brain inflammation and memory impairments by modulating TLR4/NF- κ B signaling [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(11): 6354.
- [22] Zhao Y, Deng H, Li K, *et al.* Trans-cinnamaldehyde improves neuroinflammation-mediated NMDA receptor dysfunction and memory deficits through blocking NF- κ B pathway in presenilin1/2 conditional double knockout mice [J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 82: 45-62.
- [23] Kong F G, Jiang X, Wang R C, *et al.* Forsythoside B attenuates memory impairment and neuroinflammation via inhibition on NF- κ B signaling in Alzheimer's disease [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 305.
- [24] El-Din S S, Elwahab S A, Rashed L, *et al.* Possible role of rice bran extract in microglial modulation through PPAR- γ receptors in Alzheimer's disease mice model [J]. *Metab Brain Dis*, 2021, 36(7): 1903-1915.
- [25] Cho K H, Kim D C, Yoon C S, *et al.* Anti-neuroinflammatory effects of citreohydrinol involving TLR4-MyD88-mediated inhibition of NF- κ B and MAPK signaling pathways in lipopolysaccharide-stimulated BV2 cells [J]. *Neurochem Int*, 2016, 95: 55-62.
- [26] Sohn K H, Jo M J, Cho W J, *et al.* Bojesodok-eum, a herbal prescription, ameliorates acute inflammation in association with the inhibition of NF- κ B-mediated nitric oxide and proinflammatory cytokine production [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012: 457370.
- [27] Ju I G, Huh E, Kim N, *et al.* *Artemisiae Iwayomogii Herba* inhibits lipopolysaccharide-induced neuroinflammation by regulating NF- κ B and MAPK signaling pathways [J]. *Phytomedicine*, 2021, 84: 153501.
- [28] Mohamed E A, Ahmed H I, Zaky H S, *et al.* Sesame oil mitigates memory impairment, oxidative stress, and neurodegeneration in a rat model of Alzheimer's disease. A pivotal role of NF- κ B/p38MAPK/BDNF/PPAR- γ pathways [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 267: 113468.
- [29] Xu M J, Zhang X Y, Ren F Y, *et al.* Essential oil of *Schisandra chinensis* ameliorates cognitive decline in mice by alleviating inflammation [J]. *Food Funct*, 2019, 10(9): 5827-5842.
- [30] Chan E W L, Yeo E T Y, Wong K W L, *et al.* *Piper sarmentosum* Roxb. root extracts confer neuroprotection by attenuating beta amyloid-induced pro-inflammatory cytokines released from microglial cells [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2019, 16(3): 251-260.
- [31] Cao C Y, Yang Y X, Xie Z, *et al.* Derivatives of sarcodonin A isolated from *Sarcodon scabrosus* reversed LPS-induced M₁ polarization in microglia through MAPK/NF- κ B pathway [J]. *Bioorg Chem*, 2022, 125: 105854.
- [32] Kim D C, Quang T H, Oh H, *et al.* Steppogenin isolated from *Cudrania tricuspidata* shows antineuroinflammatory effects via NF- κ B and MAPK pathways in LPS-stimulated BV2 and primary rat microglial cells [J]. *Molecules*, 2017, 22(12): 2130.
- [33] Lo J, Liu C C, Li Y S, *et al.* Punicalagin attenuates LPS-induced inflammation and ROS production in microglia by inhibiting the MAPK/NF- κ B signaling pathway and NLRP3 inflammasome activation [J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 5347-5359.
- [34] Ma Y J, Ma B, Shang Y Y, *et al.* Flavonoid-rich ethanol extract from the leaves of *Diospyros kaki* attenuates D-galactose-induced oxidative stress and neuroinflammation-mediated brain aging in mice [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 8938207.
- [35] Zolkiffly S Z I, Stanslas J, Hamid H A, *et al.* *Ficus Deltoidea*: Potential inhibitor of pro-inflammatory mediators in lipopolysaccharide-induced activation of microglial cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 279: 114309.
- [36] Xu T Z, Shen X Y, Sun L L, *et al.* Ginsenoside Rg₁ protects against H₂O₂-induced neuronal damage due to inhibition of the NLRP1 inflammasome signalling pathway in hippocampal neurons *in vitro* [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(2): 717-726.
- [37] Justin Thenmozhi A, Dhivya Bharathi M, William Raja T R, *et al.* Tannoid principles of *Embllica officinalis* renovate cognitive deficits and attenuate amyloid pathologies against aluminum chloride induced rat model of Alzheimer's disease [J]. *Nutr Neurosci*, 2016, 19(6): 269-278.
- [38] Dhivya Bharathi M, Justin-Thenmozhi A, Manivasagam T, *et al.* Amelioration of aluminum maltolate-induced inflammation and endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis by tannoid principles of *Embllica officinalis* in neuronal cellular model [J]. *Neurotox Res*, 2019, 35(2): 318-330.
- [39] Choi J Y, Hwang C J, Lee H P, *et al.* Inhibitory effect of ethanol extract of *Nannochloropsis oceanica* on lipopolysaccharide-induced neuroinflammation, oxidative stress, amyloidogenesis and memory impairment [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(28): 45517-45530.
- [40] Weinberg R P, Koledova V V, Schneider K, *et al.* Palm fruit bioactives modulate human astrocyte activity *in vitro* altering the cytokine secretome reducing levels of TNF α , RANTES and IP-10 [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 16423.

- [41] Halle A, Hornung V, Petzold G C, *et al.* The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid-beta [J]. *Nat Immunol*, 2008, 9(8): 857-865.
- [42] Kelley N, Jeltama D, Duan Y H, *et al.* The NLRP3 inflammasome: An overview of mechanisms of activation and regulation [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13): 3328.
- [43] Lan Z, Xie G J, Wei M, *et al.* The protective effect of *Epimedii Folium* and *Curculiginis Rhizoma* on Alzheimer's disease by the inhibitions of NF- κ B/MAPK pathway and NLRP3 inflammasome [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(27): 43709-43720.
- [44] Jie F, Yang X, Yang B W, *et al.* Stigmasterol attenuates inflammatory response of microglia via NF- κ B and NLRP3 signaling by AMPK activation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 153: 113317.
- [45] Abdallah I M, Al-Shami K M, Yang E, *et al.* Oleuropein-rich olive leaf extract attenuates neuroinflammation in the Alzheimer's disease mouse model [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2022, 13(7): 1002-1013.
- [46] Feng J, Wang J X, Du Y H, *et al.* Dihydromyricetin inhibits microglial activation and neuroinflammation by suppressing NLRP3 inflammasome activation in APP/PS1 transgenic mice [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2018, 24(12): 1207-1218.
- [47] Qiu W Q, Pan R, Tang Y, *et al.* Lychee seed polyphenol inhibits A β -induced activation of NLRP3 inflammasome via the LRP1/AMPK mediated autophagy induction [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 130: 110575.
- [48] Kim N, Do J, Ju I G, *et al.* *Picrorhiza kurroa* prevents memory deficits by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and BACE1 expression in 5xFAD mice [J]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17(1): 189-199.
- [49] Chen S N, Tan Y, Xiao X C, *et al.* Deletion of TLR4 attenuates lipopolysaccharide-induced acute liver injury by inhibiting inflammation and apoptosis [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(10): 1610-1619.
- [50] Zhou Z J, Hou J W, Mo Y Y, *et al.* Geniposidic acid ameliorates spatial learning and memory deficits and alleviates neuroinflammation via inhibiting HMGB-1 and downregulating TLR4/2 signaling pathway in APP/PS1 mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 869: 172857.
- [51] Qi Y, Cheng X H, Jing H T, *et al.* Combination of schisandrin and nootkatone exerts neuroprotective effect in Alzheimer's disease mice model [J]. *Metab Brain Dis*, 2019, 34(6): 1689-1703.
- [52] Han R, Yuan T, Yang Z, *et al.* Ulmoidol, an unusual nortriterpenoid from *Eucommia ulmoides* Oliv. leaves prevents neuroinflammation by targeting the PU.1 transcriptional signaling pathway [J]. *Bioorg Chem*, 2021, 116: 105345.
- [53] Zhou J Y, Deng Y Y, Li F, *et al.* Icariside II attenuates lipopolysaccharide-induced neuroinflammation through inhibiting TLR4/MyD88/NF- κ B pathway in rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 111: 315-324.
- [54] 苏世杰, 陈依, 杨虹颖, 等. 基于网络药理学和实验验证远志-石菖蒲药对治疗阿尔茨海默病的作用机制 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(12): 3348-3360.
- [55] Thummayot S, Tocharus C, Jumnongprakhon P, *et al.* Cyanidin attenuates A β ₂₅₋₃₅-induced neuroinflammation by suppressing NF- κ B activity downstream of TLR4/NOX4 in human neuroblastoma cells [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(9): 1439-1452.
- [56] Oh G S, Pae H O, Lee B S, *et al.* Hydrogen sulfide inhibits nitric oxide production and nuclear factor-kappaB via heme oxygenase-1 expression in RAW264.7 macrophages stimulated with lipopolysaccharide [J]. *Free Radic Biol Med*, 2006, 41(1): 106-119.
- [57] Bahar E, Kim J Y, Yoon H. Quercetin attenuates Manganese-induced neuroinflammation by alleviating oxidative stress through regulation of apoptosis, iNOS/NF- κ B and HO-1/Nrf2 pathways [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(9): 1989.
- [58] Ohtsuiji M, Katsuoka F, Kobayashi A, *et al.* Nrf1 and Nrf2 play distinct roles in activation of antioxidant response element-dependent genes [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(48): 33554-33562.
- [59] Lee J M, Johnson J A. An important role of Nrf2-ARE pathway in the cellular defense mechanism [J]. *J Biochem Mol Biol*, 2004, 37(2): 139-143.
- [60] Lee S, Ju I G, Choi Y, *et al.* *Trichosanthis Semen* suppresses lipopolysaccharide-induced neuroinflammation by regulating the NF- κ B signaling pathway and HO-1 expression in microglia [J]. *Toxins*, 2021, 13(12): 898.
- [61] Jeong Y H, Li W, Go Y, *et al.* *Atractylodis Rhizoma Alba* attenuates neuroinflammation in BV2 microglia upon LPS stimulation by inducing HO-1 activity and inhibiting NF- κ B and MAPK [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(16): 4015.
- [62] Ikram M, Jo M G, Park T J, *et al.* Oral administration of gintonin protects the brains of mice against A β -induced Alzheimer disease pathology: Antioxidant and anti-inflammatory effects [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6635552.
- [63] Lee A Y, Lee M H, Lee S, *et al.* Neuroprotective effect of alpha-linolenic acid against A β -mediated inflammatory

- responses in C6 glial cell [J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(19): 4853-4861.
- [64] Kwon M J, Lee J W, Kim K S, *et al.* The influence of tyrosol-enriched *Rhodiola sachalinensis* extracts bioconverted by the *Mycelium* of *Bovista plumbe* on scopolamine-induced cognitive, behavioral, and physiological responses in mice [J]. *Molecules*, 2022, 27(14): 4455.
- [65] Phiel C J, Wilson C A, Lee V M Y, *et al.* GSK-3 α regulates production of Alzheimer's disease amyloid-beta peptides [J]. *Nature*, 2003, 423(6938): 435-439.
- [66] Zhang Y, Huang N Q, Yan F, *et al.* Diabetes mellitus and Alzheimer's disease: GSK-3 β as a potential link [J]. *Behav Brain Res*, 2018, 339: 57-65.
- [67] Fu X Y, Yang M F, Cao M Z, *et al.* Strategy to suppress oxidative damage-induced neurotoxicity in PC12 cells by curcumin: The role of ROS-mediated DNA damage and the MAPK and AKT pathways [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(1): 369-378.
- [68] Yang W, Liu Y, Xu Q Q, *et al.* Sulforaphene ameliorates neuroinflammation and hyperphosphorylated tau protein via regulating the PI3K/Akt/GSK-3 β pathway in experimental models of alzheimer's disease [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 4754195.
- [69] Gao Y T, Cui M M, Zhong S J, *et al.* Dihydroartemisinin ameliorates LPS-induced neuroinflammation by inhibiting the PI3K/AKT pathway [J]. *Metab Brain Dis*, 2020, 35(4): 661-672.
- [70] Cheng J, Wang G W, Zhang N, *et al.* Isoviteixin modulates autophagy in Alzheimer's disease via miR-107 signalling [J]. *Transl Neurosci*, 2020, 11(1): 391-401.
- [71] Yan T X, Liu B, Wang N Z, *et al.* The flavonoids of okra insulates against oxidative stress, neuroinflammation and restores BDNF levels in A β ₁₋₄₂ induced mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Exp Gerontol*, 2021, 147: 111263.
- [72] Xian Y F, Qu C, Liu Y, *et al.* Magnolol ameliorates behavioral impairments and neuropathology in a transgenic mouse model of alzheimer's disease [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 5920476.
- [73] Zhong J, Qiu X, Yu Q, *et al.* A novel polysaccharide from *Acorus tatarinowii* protects against LPS-induced neuroinflammation and neurotoxicity by inhibiting TLR4-mediated MyD88/NF- κ B and PI3K/Akt signaling pathways [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 163: 464-475.
- [74] Sochocka M, Donskow-Lysoniewska K, Diniz B S, *et al.* The gut microbiome alterations and inflammation-driven pathogenesis of Alzheimer's disease-a critical review [J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(3): 1841-1851.
- [75] Liu Q, Xie T Z, Xi Y J, *et al.* Sesamol attenuates amyloid peptide accumulation and cognitive deficits in APP/PS1 mice: The mediating role of the gut-brain axis [J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(43): 12717-12729.
- [76] Liu J M, Ye T, Zhang Y H, *et al.* Protective effect of ginkgolide B against cognitive impairment in mice via regulation of gut microbiota [J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(41): 12230-12240.
- [77] Kim D S, Zhang T, Park S. Protective effects of *Forsythiae fructus* and *Cassiae semen* water extract against memory deficits through the gut-microbiome-brain axis in an Alzheimer's disease model [J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1): 212-224.
- [78] Guo X L, Xin X L, Gan L, *et al.* Determination of the accessibility of acidic oligosaccharide sugar chain to blood-brain barrier using surface plasmon resonance [J]. *Biol Pharm Bull*, 2006, 29(1): 60-63.
- [79] Gates E J, Bernath A K, Klegeris A. Modifying the diet and gut microbiota to prevent and manage neurodegenerative diseases [J]. *Rev Neurosci*, 2022, 33(7): 767-787.
- [80] 国家卫生健康委. 重大新药创制科技重大专项成果 GV-971 获批上市 [J]. 青春健康, 2019(24): 90.
- [81] Wang X Y, Sun G Q, Feng T, *et al.* Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression [J]. *Cell Res*, 2019, 29(10): 787-803.
- [82] Zhang L F, Zhang Y P, Lin P X, *et al.* Efficacy and safety of sodium oligomannate in the treatment of Alzheimer's disease [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2022, 35(3): 741-745.
- [83] Xiao S F, Chan P, Wang T, *et al.* A 36-week multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase 3 clinical trial of sodium oligomannate for mild-to-moderate Alzheimer's dementia [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13(1): 62.
- [84] Moussa C, Hebron M, Huang X, *et al.* Resveratrol regulates neuro-inflammation and induces adaptive immunity in Alzheimer's disease [J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 1.
- [85] Ringman J M, Frautschy S A, Teng E, *et al.* Oral curcumin for Alzheimer's disease: Tolerability and efficacy in a 24-week randomized, double blind, placebo-controlled study [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2012, 4(5): 43.
- [86] Arab H, Mahjoub S, Hajian-Tilaki K, *et al.* The effect of green tea consumption on oxidative stress markers and cognitive function in patients with Alzheimer's disease: A prospective intervention study [J]. *Caspian J Intern Med*,

- 2016, 7(3): 188-194.
- [87] Akhondzadeh S, Sabet M S, Harirchian M H, *et al.* A 22-week, multicenter, randomized, double-blind controlled trial of *Crocus sativus* in the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease [J]. *Psychopharmacology*, 2010, 207(4): 637-643.
- [88] Akhondzadeh S, Noroozian M, Mohammadi M, *et al.* *Melissa officinalis* extract in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: A double blind, randomised, placebo controlled trial [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003, 74(7): 863-866.
- [89] Ihl R, Tribanek M, Bachinskaya N, *et al.* Efficacy and tolerability of a once daily formulation of *Ginkgo biloba* extract EGb 761® in Alzheimer's disease and vascular dementia: Results from a randomised controlled trial [J]. *Pharmacopsychiatry*, 2012, 45(2): 41-46.
- [90] Barbagallo M, Marotta F, Dominguez L J. Oxidative stress in patients with Alzheimer's disease: Effect of extracts of fermented papaya powder [J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 624801.
- [91] Scholey A B, Tildesley N T J, Ballard C G, *et al.* An extract of *Salvia* (sage) with anticholinesterase properties improves memory and attention in healthy older volunteers [J]. *Psychopharmacology*, 2008, 198(1): 127-139.
- [92] Orti J E D, Garcia-Pardo M P, Drehmer E, *et al.* Improvement of main cognitive functions in patients with Alzheimer's disease after treatment with coconut oil enriched Mediterranean diet: A pilot study [J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 65(2): 577-587.
- [93] Soares T B, Loureiro L, Carvalho A, *et al.* Lipid nanocarriers loaded with natural compounds: Potential new therapies for age related neurodegenerative diseases? [J]. *Prog Neurobiol*, 2018, 168: 21-41.
- [94] Chimento A, De Amicis F, Sirianni R, *et al.* Progress to improve oral bioavailability and beneficial effects of resveratrol [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6): 1381.
- [95] 刘长宁, 张立娟, 侯翰如, 等. 中成药治疗阿尔茨海默病的网状 Meta 分析 [J]. *中草药*, 2022, 53(19): 6123-6138.
- [96] 张晨曦, 董承瑜, 胡鑫, 等. 中药治疗阿尔茨海默病分子作用机制的研究进展 [J]. *中草药*, 2022, 53(13): 4132-4145.
- [97] 田文国, 王春芳, 陈金鹏, 等. 中药抗阿尔茨海默病的作用及其机制研究进展 [J]. *中草药*, 2022, 53(10): 3195-3208.

[责任编辑 赵慧亮]