

天然小分子化合物对阿尔茨海默病改善作用及机制研究进展

韩斌宝¹, 邵碧晨¹, 潘丽玲², 韩旭³

1. 上海健康医学院附属安达医院 药剂科, 上海 201204

2. 上海安达绿苑门诊部 药剂科, 上海 201204

3. 复旦大学研究生院, 上海 200433

摘要: 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是老年时期常见的痴呆症类型, 为一种中枢神经系统退行性疾病, 以记忆力障碍、认知功能缺陷和行为改变等为主要临床表现。AD 发病机制复杂, 被认为与氧化应激、炎症和肠道微生物群失衡有关。现代药理学研究表明, 一些天然小分子化合物因其抗氧化、抗炎、神经保护等功能具有良好的 AD 防治效果。通过综述在多靶点治疗策略下, 天然小分子化合物体外和体内实验改善 AD 症状的作用机制, 讨论了这些化合物作为潜在神经保护剂的未来发展趋势, 为基础应用和临床研究提供参考。

关键词: 阿尔茨海默病; 小分子化合物; 天然产物; 神经保护; 白藜芦醇; 川陈皮素

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)24-9211-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.24.030

Research progress on improvement effects and mechanisms of natural small-molecule compounds in Alzheimer's disease

HAN Binbao¹, SHAO Bichen¹, PAN Liling², HAN Xu³

1. Department of Pharmaceutics, Shanghai Anda Hospital, Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai 201204, China

2. Department of Pharmaceutics, Shanghai Anda Lv Yuan Clinic, Shanghai 201204, China

3. Graduate School, Fudan University, Shanghai 200433, China

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is the most prevalent form of dementia among older adults. The primary clinical manifestations of this neurodegenerative disorder include behavioral disturbances, memory deficits, and impairments in cognitive function. The intricate pathophysiology of AD is thought to be associated with oxidative stress, inflammation, and gut microbiota imbalance. Modern pharmacological research shows that some natural small-molecule compounds have good preventive and therapeutic effects on AD due to their antioxidant, anti-inflammatory, neuroprotective, and other functions. As a result, these compounds have drawn more attention. This article reviews the mechanisms by which natural small-molecule compounds improve AD symptoms *in vitro* and *in vivo* under multi-target therapeutic strategies, and discusses the future development trends of these compounds as potential neuroprotective agents, providing references for basic application and clinical research.

Key words: Alzheimer's disease; small-molecule compounds; natural products; neuroprotective; resveratrol; naringin

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是最常见的致死性中枢神经系统神经退行性疾病。全球大约有 5 500 万人患有 AD, 预计 2050 年将有 1.39 亿人。有研究显示, 至 2025 年, 我国 AD 及相关痴呆症患者人数接近 1 700 万, 约占全球总病例数的 29.8%^[1]。该疾病在中国的患病率已超过全球平均水

平, 尤其在 80 岁及以上高龄人群中更为突出, 其中女性患病率约为 25%, 男性约为 16.7%。AD 的特征通常是记忆力和思维能力下降、行为障碍等, 随后在诊断后 3~9 年内导致死亡^[2]。AD 是年龄相关性痴呆的常见原因, 是一项严重的全球健康挑战, 对个人地位和社会负担产生巨大影响。根据世界卫

收稿日期: 2025-08-01

基金项目: 上海市医学科研项目 (SHXH202249)

作者简介: 韩斌宝, 主管药师, 研究方向为临床药学。E-mail: hbb73188188@163.com

生组织 2021 年的统计数据,这种神经系统疾病每年给世界带来 1.3 万亿美元的损失^[3]。

此外,目前 AD 的病因及发病机制尚不明确。一些研究表明,衰老、家族史、头部损伤、抑郁、神经炎症、氧化应激、肠道菌群失衡、环境金属暴露和认知活动等危险因素与 AD 的发病有关^[4-7]。其主要病理特征包括 β -淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 斑块沉积、tau 蛋白的过度磷酸化形成的神经原纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFTs) 及特定脑区选择性神经元和突触丢失^[8-9]。

在过去的 20 年,数百种药物已经被测试,但只有几种药物被美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准用于 AD 的治疗,因此寻找具有治疗潜力的候选药物迫在眉睫。大量研究已经证明了天然小分子化合物已显示出抑制神经炎症、调节细胞凋亡和降低氧化应激的潜力,对 AD 也具有调控作用。可见,从自然界中寻找安全、有效、多靶点协同作用的天然产物抑制剂已成为抗 AD 新药研究的一个重要方向^[10-11]。本文总结了近 5 年用于抗 AD 的天然小分子化合物的研究近况,为基础应用和临床研究提供参考。

1 AD 的发病机制

1.1 A β 假说

A β 假说是 AD 发病机制中研究最为广泛的理论之一。A β 作为淀粉样老年斑的核心组成成分,由淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 经病理途径水解生成,主要包括可溶性单体、可溶性低聚物及不溶性原纤维 3 种存在形式。在可溶性单体形成后,A β 可进一步聚集形成可溶性低聚物与不溶性原纤维。在 AD 患者大脑中,由于 A β 过量产生且清除受阻,未能及时降解的不溶性原纤维逐渐积聚,进而引发神经毒性反应,导致神经元炎症与丢失,最终造成患者认知功能衰退^[12]。可溶性及不溶性 A β 的积累被认为可能启动或加剧 AD 的病理进程^[9]。A β 的聚集被认为是 AD 所有病理改变的核心诱因(图 1),因此针对 A β 为靶点开发抗 AD 药物已成为当前研究的重要方向。

1.2 tau 蛋白假说

tau 蛋白作为一种微管相关蛋白,在生理状态下通过结合微管维持轴突的结构完整性及细胞内物质运输。在 AD 中,tau 发生异常过度磷酸化,与微管解离并聚集成 NFTs。这一病理转化过程破坏微管稳定性,损害突触功能及线粒体活性,最终导致

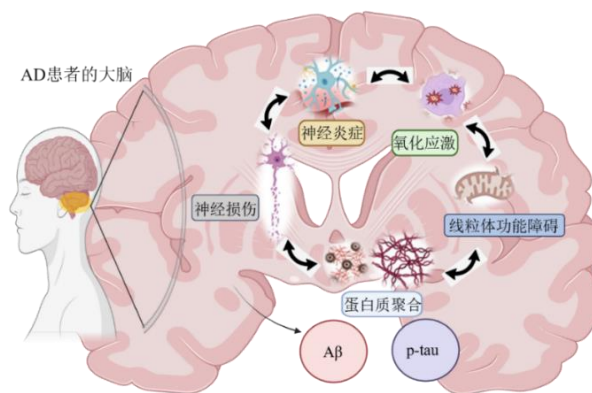


图 1 AD 的主要发病机制

Fig. 1 Main pathogenesis of AD

神经元死亡^[13]。p-tau 在脑脊液和血液中的早期出现使其成为 AD 诊断中高度敏感的生物标志物,并成为重要的治疗靶点^[14]。

1.3 胆碱能损伤学说

乙酰胆碱作为胆碱能神经元广泛使用的神经递质,分布于整个神经系统,并在大脑皮层发育与功能、脑血流调节、睡眠-觉醒节律及学习记忆等生理过程中发挥关键作用^[15]。胆碱酯酶是胆碱能信号通路中的重要水解酶,能够在突触和神经肌肉接头处快速降解乙酰胆碱。根据其底物的特异性差异,胆碱酯酶分为乙酰胆碱酯酶 (acetylcholinesterase, AChE) 与丁酰胆碱酯酶 (butylcholinesterase, BChE) 等。在 AD 中,中枢神经递质系统普遍受损,其中胆碱能系统所受影响最为显著。该疾病的核心临床表现之一是认知功能衰退。根据胆碱能假说,支配新皮层和海马等脑区的胆碱能神经元对认知功能具有重要调控作用。尽管乙酰胆碱水平下降可导致特定类型的记忆缺损,但其并非 AD 认知损害的唯一诱因。鉴于乙酰胆碱在认知过程中的重要作用,该假说提出通过提升脑内乙酰胆碱水平有望改善认知症状。基于此理论,AChE 抑制剂 (AChE inhibitors, AChEIs) 已被研发并用于临床,旨在增强中枢胆碱能神经传递^[16]。

1.4 神经炎症假说

神经炎症是 AD 的关键病理组成部分。免疫系统的异常改变在 AD 临床症状出现之前即可被观测到,提示神经炎症可能独立于 A β 和 tau 病理途径,主动驱动疾病级联进程,并与二者相互作用,形成促进病情恶化的正反馈循环^[17]。有研究表明,神经炎症是诱发神经变性的关键驱动因素。因此,针对存在 AD 遗传风险或已确诊的个体,采用能够有效

抑制神经炎症的干预策略,或可发挥神经保护效应,延缓甚至阻止疾病进展,最终改善临床结局。鉴于神经变性已被确证是导致 AD 认知衰退的核心环节,靶向神经炎症通路因而成为极具潜力的治疗方向^[18]。

1.5 其他假说

多种假说从不同角度阐释了 AD 的病理机制。线粒体级联假说指出,线粒体功能失调会引发细胞能量代谢障碍与氧化应激,最终导致神经元死亡^[19]。兴奋性毒性假说则强调,在 AD 病理环境下,过量谷氨酸过度激活 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸 (*N*-methyl-*D*-aspartic acid receptor, NMDA) 受体,引起 Ca^{2+} 异常内流与蓄积,从而诱发神经元凋亡、坏死及兴奋性毒性变性^[20]。另有脑血管病变假说认为,脑血流灌注降低、血管狭窄及血脑屏障破坏等血管功能障碍,促进 A β 在海马等深部脑区的沉积,进而引发神经元活动异常^[21]。

2 上市 AD 治疗药物作用机制

目前, FDA 批准用于改善 AD 认知症状的药物,主要基于以下 3 种作用机制。

2.1 胆碱酯酶抑制剂

该类药物的核心作用是通过抑制 AChE,减少神经递质乙酰胆碱在突触间隙的分解,从而增强胆碱能神经传递,改善患者的认知与记忆功能^[22]。多奈哌齐通过可逆性地抑制 AChE,延缓 AChE 的降解,从而提高突触间隙的 AChE 浓度,改善神经传递。利斯的明是一种氨基甲酸酯型的双重 AChEIs,可同时抑制 AChE 和 BChE。加兰他敏是新一代 AChEIs,可特异性提升中枢神经系统内的乙酰胆碱水平。石杉碱甲是一种从天然植物千层塔中提取的生物碱,对 G4 型 AChE 表现出高度选择性抑制。此外,它还能通过激活蛋白激酶 C 信号通路,促进 APP 发生非淀粉样蛋白水解途径,增加具有神经保护作用的可溶性 APP α 的分泌,同时减少神经毒性 A β 的生成^[23]。

2.2 NMDA 受体拮抗剂

在 AD 病理状态下,谷氨酸能系统功能失调,导致 NMDA 受体过度激活,引发钙离子内流激增和神经元兴奋性毒性。盐酸美金刚属于 NMDA 受体拮抗剂,可以通过调节神经元网络中兴奋与抑制的平衡,降低因 NMDA 受体过度激活所造成的突触“噪音”。同时,它还能抑制 A β 所介导的神经毒性及 tau 蛋白的异常磷酸化进程。美金刚可以恢复

海马体的长时程增强效应,促进神经新生,并减轻神经炎症反应^[24]。

2.3 A β 沉积清除剂

此类药物属于疾病修饰疗法,旨在直接清除大脑中的 A β 病理蛋白沉积。仑卡奈单抗是一种人源化重组单克隆抗体,能够特异性地结合并促进大脑中已形成的 A β 沉积斑块的清除。阿杜卡尼单抗是一种选择性单克隆抗体,其主要靶向相对分子质量大于 1.37×10^4 的 A β_{42} 毒性寡聚体。通过对这些特定寡聚体的高亲和力结合与清除,阿杜卡尼单抗有助于恢复神经元的钙离子稳态,逆转由 A β_{42} 寡聚体引发的钙超载现象,从而改善神经元的功能障碍^[25]。

3 天然小分子化合物治疗 AD

近年来,中医药防治 AD 的研究呈现出新趋势,多基于网络药理学所强调的多成分、多靶点、多通路研究策略,对单味中药及其活性成分在 AD 治疗中的药理作用进行系统性解析。本文就目前研究较为集中的天然小分子成分抗 AD 的作用机制进行梳理与探讨。

3.1 多酚类

多酚类化合物含有多个酚羟基,属于植物的次生代谢产物,广泛存在于中药、茶树、水果及各类谷物的植物器官中。多酚类物质是天然的抗氧化剂,具有抗氧化、抗炎、神经保护及代谢调节等生物活性,在 AD 等神经退行性疾病的防治领域展现出巨大潜力^[26]。

3.1.1 白藜芦醇 白藜芦醇作为一种著名的多酚类化合物,属多羟基芪类,主要存在于虎杖、葡萄和浆果等天然植物中。白藜芦醇具有显著的 AD 潜在治疗作用,它主要通过沉默信息调节蛋白 1 (silent information regulator 1, SIRT1)、抑制 tau 蛋白过度磷酸化,保护血脑屏障等机制发挥作用^[27],还可减少 AD 患者海马中 A β 聚集产生的毒性^[28]。有研究表明,ip 白藜芦醇 10、20、40 mg/kg 可显著减少 AD 大鼠海马区 A β_{1-40} 的沉积,降低凋亡相关蛋白半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cystein-aspartate protease-3, Caspase-3) 的表达,从而抑制神经细胞凋亡。推测白藜芦醇是通过抑制蛋白激酶 R 样内质网激酶 (protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase, PERK) /活化转录因子 4 (activating transcription factor 4, ATF4) /C/EBP 同源蛋白 (C/EBP-homologous protein, CHOP) 通路介导的内质网应激,阻断该通路下游的凋亡信号传导,从而

发挥脑神经细胞保护^[29]。双氢白藜芦醇也可以抑制炎症介导的损伤,恢复脂多糖诱导炎症小鼠和 AD 小鼠的空间学习、记忆能力、自噬和线粒体自噬,减轻 NOD 样受体热蛋白结构域 3(NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 炎性体激活、神经炎症和 APP 病理^[30]。

3.1.2 紫檀芪 紫檀芪是紫檀中发现的白藜芦醇甲基化衍生物,广泛存在于葡萄、蓝莓、草莓等水果中。其分子结构与白藜芦醇相似,但因含有 2 个甲氧基,亲脂性更强,具有更高的生物利用度和稳定性。紫檀芪通过调控多种信号通路及相关基因表达发挥其药理活性^[31]。该化合物可调节核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)、激活蛋白 1 和核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2)等关键转录因子的活性,进而参与调控包括炎症、细胞凋亡和细胞周期在内的生物学过程^[32-33]。紫檀芪能够缓解 AD 小鼠的工作记忆与空间记忆损伤,保护突触超微结构,并上调突触后致密蛋白 95 及突触前膜蛋白的表达,其机制可能与增强神经元结构可塑性有关^[34]。此外,有研究表明紫檀芪可显著减少 AD 小鼠脑内 A β 沉积,抑制神经炎症反应;其作用机制涉及阻断 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)/髓样分化蛋白 2(myeloid differentiation protein 2, MD2)复合物的形成,抑制 TLR4 介导的炎症信号通路,并通过自噬依赖性机制调节细胞对 A β ₁₋₄₂ 寡聚体的内吞过程^[35]。另一方面,紫檀芪通过下调线粒体分裂相关基因动力蛋白相关蛋白 1 的表达,ig 紫檀芪 40 mg/kg 可显著改善 AD 模型小鼠的形象辨别认知功能,提高神经元荧光标记强度,减轻细胞核染色质凝集现象,并同时增加神经元细胞核阳性细胞数及 B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)/Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)的值^[36]。值得注意的是,紫檀芪纳米乳剂相较于普通制剂具有更高的生物利用度,在海马神经元保护、凋亡抑制和抗氧化应激方面表现出更强效应,该作用可能与其激活 Nrf2 信号通路密切相关^[37]。

3.1.3 姜黄素 姜黄素是一种天然类色素,是从姜黄根茎中提取的酚类化合物,具有调节多种细胞靶点的能力,对多种疾病具有预防和治疗作用。姜黄素被认为是治疗 AD 的潜在药物。有研究表明,低剂量姜黄素可显著降低神经促炎性 miR-146a 水平,上调补体因子 H 蛋白表达,抑制 M1 小胶质细胞表

型,促进 A β 的吞噬和清除^[38]。Rodrigues 等^[39]发现在体外,姜黄素衍生物显著降低一氧化氮的产生和促炎蛋白、诱导型一氧化氮合成酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)的水平。姜黄素衍生物 27 可以激活 Nrf2,显著提高细胞核和细胞质中 Nrf2 和血红素加氧酶-1 蛋白水平。1 岁龄的转基因 APP/PS1 小鼠,ig 姜黄素衍生物 27 可改善空间短期记忆,显著降低海马 p-IL-1 β 和 APP 水平,及海马和血浆中 A β 水平。C66 是姜黄素的合成衍生物,可以保护大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤 PC12 细胞和原代神经元免受 A β 引起的氧化损伤,减轻 A β 诱导的小鼠小胶质 BV2 细胞过度炎症反应。C66 可以降低 APP/早老蛋白 1(presenilin 1, PS1)敲除的 AD 小鼠神经炎症和神经元凋亡,改善认知能力的下降。与临床药物多奈哌齐相比,C66 在 APP/PS1 小鼠中表现出更优越的改善性能,它通过抑制 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)途径发挥其神经保护作用^[40]。

3.1.4 红景天苷 红景天苷是红景天的主要活性成分之一,具有抗氧化损伤、清除自由基、促进细胞代谢及神经保护等药理作用。研究表明,红景天苷能够直接与 Nrf2 结合,并抑制 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1(Kelch like ECH associated protein 1, Keap1)-Nrf2 复合物的形成,从而增强 Nrf2 介导的 SIRT3 转录活性,进而发挥对神经突起和线粒体的保护作用^[41]。此外,红景天苷还可靶向 NLRP3 炎症小体,抑制细胞焦亡,减轻神经元损伤^[42]。有研究发现,红景天苷能够显著减轻 A β ₁₋₄₂ 诱导的人神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞铁死亡,具体表现为谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4, GPX4)和铁蛋白重链 1 表达上调,铁反应元件结合蛋白 2 表达下调,细胞凋亡率降低,同时细胞内 Fe²⁺ 含量和活性氧水平也明显下降^[43]。红景天苷可通过激活 Nrf2/GPX4 信号轴并调节铁代谢,抑制神经元铁死亡过程。此外,它还能减少 CD8⁺ T 细胞浸润和小胶质细胞的活化,缓解神经炎症反应,从而改善 AD 小鼠的认知功能障碍、A β 沉积及神经元丢失^[44]。

3.2 黄酮类

黄酮类是一类广泛存在于植物中的天然有机化合物,属于多酚类物质,具有抗氧化、抗炎、调节免疫等生物活性。常见于蔬菜、水果、茶叶等食

物中,是维持人体健康的重要成分。

3.2.1 川陈皮素 川陈皮素又称蜜橘黄素或川皮亭,是陈皮中的主要活性成分,广泛存在于多种柑橘类水果的茎、叶及果皮中。在 AD 的治疗中,川陈皮素可以改善记忆缺陷与认知功能障碍,并表现出显著的神经保护作用。川陈皮素可显著降低组织中 TLR4、NF- κ B 及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的表达,从而有效缓解模型组海马区的神经炎症反应。此外,该成分还能阻止 CA1 区神经元的丢失,并降低 3-硝基酪氨酸的免疫反应,该指标通常被视为亚硝化应激的标志物。推测川陈皮素的神经保护和抗痴呆潜力部分归因于其抗氧化、抗亚硝化和抗炎特性,这些特性与 TLR4/NF- κ B/Nrf2 通路的适当调节有关^[45]。川陈皮素 40 μ mol/L 能够保护原代大鼠星形胶质细胞免受 A β ₄₂ 诱导的细胞毒性,并抑制 A β ₄₂ 模型大鼠星形胶质细胞中 TLR4/NF- κ B 信号通路的激活。研究表明,川陈皮素通过 Keap1/Nrf2 通路调节 A β ₄₂ 诱导的活性氧水平。川陈皮素还可通过调控嘌呤能受体、代谢性谷氨酸受体第 5 亚型受体、 α 7 烟碱型乙酰胆碱受体及 NMDA 受体等对三磷酸肌醇受体的激活作用,进而调节细胞内 Ca²⁺ 水平^[46]。川陈皮素亦可上调脑啡肽酶表达,降低脑组织中 A β 水平,从而改善 AD 所致学习与记忆功能障碍^[47]。此外,川陈皮素能够通过调控蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) /哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路,抑制 A β ₂₅₋₃₅ 诱导的 SH-SY5Y 细胞氧化应激与凋亡,进而发挥保护作用^[48]。

3.2.2 二氢杨梅素 (dihydromyricetin, DHM) DHM 是一种广泛存在于葡萄科蛇葡萄属植物中的二氢黄酮类化合物。DHM 对氧化损伤及神经炎症的缓解作用已被证实。同时,在 AD 及其他神经退行性疾病的体内模型中,也有相关应用^[49]。Sun 等^[50]研究表明 DHM 可以激活 A β ₁₋₄₂ 诱导的 AD 大鼠腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) /SIRT1 信号通路。DHM 200 mg/kg 可显著降低 A β ₁₋₄₂ 诱导的 AD 大鼠血清和海马中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平,升高 Bcl-2 水平,降低 Bax 水平,表明 DHM 可通过抑制炎症反应和海马神经元凋亡改善 AD 大鼠的学习障碍。此外, DHM 通过靶向 MD2 蛋白,有效抑制 TLR4 蛋白复合物的形成,进而抑制小胶质细胞的炎症反应与损伤,最终改善 AD 模型小鼠的认知功能^[51]。

3.2.3 黄芩素 黄芩素是黄芩中含量最高的黄酮类化合物,也是一种天然的抗氧化剂,研究表明,黄芩素能够穿越血脑屏障^[52],并通过抑制氧化应激、促进神经发生及减少细胞凋亡来有效预防和治疗 AD 等神经退行性疾病^[53]。有研究表明,黄芩素可通过靶向 AD 的血红素加氧酶 1/磷酸二酯酶 4D 轴调节小胶质细胞极化,抑制神经炎症和神经损伤^[54]。在 J20 小鼠模型中,黄芩素 80 mg/kg 干预可有效抑制多动行为、提升空间学习能力,并促进脑血流的恢复。代谢组学研究表明,黄芩素可恢复血浆中三羧酸循环,还能够通过淀粉和蔗糖代谢及皮质和海马的糖脂代谢调节 AD 小鼠大脑中的线粒体活性、氧化应激、脂肪酸代谢、神经炎症、神经传递和氨基酸稳态^[55]。

3.2.4 染料木素 染料木素又名金雀异黄酮,是一种黄酮类的植物活性药物,具有植物雌激素双向调节作用。主要存在于豆科中,如槐角、山豆根中含量较大。染料木素作为抗氧化、抗炎、抗 A β 和自噬促进剂的多模态作用,对 AD 具有治疗作用^[56]。染料木素对 A β ₄₂ 诱导的大鼠认知功能障碍表现出显著的保护作用,并能够有效抑制 tau 蛋白的过度磷酸化^[57]。结果显示,染料木素 90 mg/kg 处理可显著缩短大鼠的逃避潜伏期,增加穿越平台次数,同时降低海马组织中 p-tau、钙调蛋白、磷酸化钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 4 (phosphorylated calcium/calmodulin-dependent protein kinase type 4, p-CAMK4) 及 CAMKK1 的蛋白表达,减轻海马神经元损伤。上述结果表明,染料木素可能通过调控 CAMK4 介导的 tau 蛋白过度磷酸化途径,在 AD 中发挥神经保护作用^[58]。另有研究指出,染料木素 90 mg/kg 可显著提升 AD 模型大鼠的学习记忆能力,减轻海马神经元损伤,并下调内质网应激相关因子葡萄糖调节蛋白 78、CHOP、Caspase-12、剪切型-Caspase-9、剪切型-Caspase-3 及 PERK 和 p-PERK 的蛋白和 mRNA 表达^[59]。

3.3 苯丙素类

苯丙素类成分是由苯环与三碳链 (C₆-C₃) 构成基本骨架,是植物中天然的芳香族化合物,包含香豆素、木脂素等。多种天然香豆素显示出对 AChE 和 BChE 的显著抑制活性。

3.3.1 厚朴酚 厚朴酚是厚朴的主要活性成分,具有抗炎、抗氧化、神经保护、抗肿瘤及镇静催眠等药理活性。厚朴酚及其同系物和厚朴酚对 AD 和帕

金森病具有防治潜力,其作用机制主要与抗氧化和抗炎效应相关^[60]。厚朴酚可以通过 AMPK/mTOR/UNC-51 样激酶 1 (UNC-51-like kinase 1, ULK1) 途径调节自噬,改善 AD 病理,抑制凋亡。厚朴酚 10 mg/kg 可降低 APP/PS1 小鼠的淀粉样蛋白病理并改善认知障碍。此外,厚朴酚可通过下调 APP/PS1 小鼠和 A β 诱导的细胞模型中剪切型-Caspase-9 和 Bax 及上调 Bcl-2 来抑制细胞凋亡。厚朴酚通过降解泛素结合蛋白 p62,上调微管相关蛋白轻链 3II 和 Beclin-1 表达促进自噬。在体内、外 AD 模型中,厚朴酚可通过增加 AMPK 和 ULK1 的磷酸化,降低 mTOR 的磷酸化,激活 AMPK/mTOR/ULK1 通路^[61]。有研究表明,厚朴酚可呈剂量相关性降低转基因秀丽隐杆线虫 A β 沉积、毒性和记忆损伤。厚朴酚可激活 Nrf2-抗氧化反应元件荧光素酶活性,降低 A β 诱导的活性氧,激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 的靶基因肝 X 受体,上调载脂蛋白 E,促进小胶质细胞吞噬和 A β 降解^[62]。

3.3.2 欧前胡素 欧前胡素又名白芷乙素、欧芹属素乙,是一种天然存在的呋烷香豆素,主要存在于白芷、当归、柴胡红景天和小茴香中。欧前胡素具有抗氧化、免疫调节、抗炎、神经保护等作用,还具有抑制 AChE 的活性,可以通过血脑屏障,其机制可能是通过有机阳离子转运体 3 传递进入脑组织细胞^[63]。大量体内研究表明,欧前胡素能够改善认知缺陷并减轻焦虑行为^[64]。该作用可能与降低小鼠脑组织脂质过氧化水平(如丙二醛含量)及抑制活性氧的过度生成有关^[65]。欧前胡素 25、50、100 mg/kg 对 A β 诱导的 AD 大鼠模型认知障碍具有改善作用,并表现出一定的神经保护效应。其作用机制可能与抑制烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶-活性氧-p53 线粒体凋亡通路及其下游 p53、Bcl-2、Bax 蛋白表达有关,从而减轻海马组织神经元的氧化应激损伤^[66]。另外,欧前胡素可以抑制 X 连锁凋亡抑制蛋白与第二种线粒体衍生半胱天冬酶激活剂相互作用途径、减少神经元凋亡,这可能是其潜在的神经保护机制^[67]。

3.3.3 紫花前胡素(decursin, DEC) DEC 是一种吡喃香豆素类化合物,主要来源于当归及紫花前胡等中药,研究证实其对神经系统具有显著保护活性。DEC 可显著改善东莨菪碱诱导的小鼠记忆障碍,其作用机制可能与抑制海马体 AChE 活性有关^[68]。在 A β 诱导的 PC12 细胞模型中,DEC 能够抑制 A β

聚集、上调 Nrf2 表达,从而减轻神经毒性^[69-70]。此外,DEC 还可通过抑制 Caspase-3 活性、调节 Bcl-2/Bax 的值、减少线粒体膜电位损失、活性氧生成及细胞色素 C 释放,进而抑制细胞凋亡^[71]。在大鼠皮质神经元中,DEC 能减少谷氨酸刺激引起的钙内流,并缓解氧化应激、星形胶质细胞增生及选择性神经元死亡,表现出神经保护活性^[72]。

3.4 酚酸类

从植物中提取的酚酸以其抗氧化和抗炎特性而闻名,因其对 AD 的潜在影响而引起了广泛关注。

3.4.1 丹酚酸 B 丹酚酸 B 是自丹参中提取的天然水溶性成分,为丹参中含量最丰富、生物活性最强的化合物之一。现有研究表明,丹酚酸 B 能够通过多种途径在 AD 中发挥神经保护作用。丹酚酸 B 通过抗炎和抗氧化作用对 A β_{25-35} 诱导的 AD 大鼠,发挥神经保护作用。其显著降低了 iNOS 和 COX-2 的表达及硫代巴比妥酸活性物质的表达,而 A β_{25-35} 肽则可增加这些因子的表达。此外,丹酚酸 B 可显著改善 A β_{25-35} 肽诱导的胆碱乙酰转移酶和脑源性神经营养因子蛋白水平的下降^[73]。丹酚酸 B 可以部分恢复 AD 果蝇模型的眼睛结构退化,增加果蝇的年龄,改善果蝇的活动能力^[74]。

丹酚酸 B 40、80 mg/kg 均可显著改善 APP/PS1 小鼠的学习与记忆能力,具体表现为逃避潜伏期缩短、目标象限停留时间延长及穿越平台次数增加。同时,丹酚酸 B 能显著减少海马区神经元凋亡,提高超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)活性,并降低丙二醛含量。丹酚酸 B 可上调细胞核内 Nrf2 与 HO-1 蛋白表达,下调 Keap1 蛋白表达,提示其改善认知功能及减轻氧化应激的作用可能与激活 Nrf2/HO-1 信号通路有关^[75]。

3.4.2 阿魏酸 阿魏酸是一种酚酸类化合物,广泛存在于当归、阿魏、升麻等中药及麸皮、花生、菠萝等食品中。研究表明,阿魏酸具有神经保护、抗炎、抗氧化及抑制胆碱酯酶等药理活性,在抗氧化与抗炎方面展现出应用潜力^[76]。大量研究表明,阿魏酸能够有效抑制 A β 寡聚体的聚集,并促进 A β_{1-40} 和 A β_{1-42} 的清除,从而减轻其介导的神经毒性,进而预防或改善认知功能衰退^[77-80]。Su 等^[81]研究显示,阿魏酸可抑制 SIRT2 启动子转录活性,降低 SIRT2 表达及其与 APP 的相互作用,并调节金属蛋白酶 10、可溶性淀粉酶前体蛋白 α (soluble amyloid precursor

protein α , sAPP α)、 β 位淀粉样蛋白前体蛋白切割酶 1 (β -site APP-cleaving enzyme, BACE1) sAPP β 和心肌营养蛋白 α 等 APP 水解相关蛋白在体内外的表达水平。实验结果表明,阿魏酸能减轻 SAMP8 小鼠的 A β 沉积,降低小鼠海马神经元 HT₂₂-APP_{swc} 细胞中的 A β 水平,改善认知缺陷,并保护神经元及突触结构。

3.4.3 鼠尾草酸 鼠尾草酸是一种主要来源于植物迷迭香的酚二萜类化合物,具有显著的抗氧化活性。研究表明,鼠尾草酸可有效延缓 A β ₁₋₄₂ 诱导的急性麻痹^[82],并减轻秀丽隐杆线虫中与年龄相关的麻痹及 A β 沉积,进而保护神经元免受 A β 毒性损伤。其神经保护作用机制可能涉及调节胆碱能相关基因表达,鼠尾草酸可下调血管紧张素转化酶 1/2,同时上调胆碱酯酶样蛋白 1 和囊泡乙酰胆碱转运蛋白,从而抑制 AChE 活性,改善 A β 引起的胆碱能系统功能障碍。此外,鼠尾草酸还能上调抑制素 1/2、进食基因和 DNA 损伤修复蛋白 1 等基因表达,缓解 A β 诱导的线粒体功能紊乱和氧化应激反应。鼠尾草酸干预能显著改善 APP/PS1 转基因小鼠的认知功能。行为学测试表明其学习记忆能力提升,该改善作用伴随有脑内 A β 沉积减少及星形胶质细胞和小胶质细胞活化的抑制。鼠尾草酸可抑制 NF- κ B 通路,降低炎症因子水平,提示其通过缓解神经免疫炎症发挥神经保护作用^[83]。在 AD 小鼠模型中,鼠尾草酸的双乙酰化衍生物展现出多重神经保护作用,不仅能减少小鼠脑内 A β 的沉积并抑制 p-tau 形成,还可改善突触功能与记忆能力,并伴随有星形胶质细胞和小胶质细胞介导的神经炎症反应的减弱^[84]。

3.4.4 迷迭香酸 迷迭香酸是一种广泛存在于迷迭香、草珊瑚及丹参等植物中的多酚羟基化合物。研究表明,迷迭香酸具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗抑郁、抗凋亡及神经保护等药理活性。此外,作为复方丹参滴丸、天王补心丹等常用神经系统疾病治疗药物的主要有效成分,迷迭香酸具有重要的临床应用价值。药动学研究表明,迷迭香酸能够透过血脑屏障^[85],提示其可能对大脑神经细胞发挥直接作用。在 AD 大鼠模型中,迷迭香酸表现出神经保护作用,其机制可能涉及抑制 A β 所诱导的抗氧化系统失衡及胆碱能功能损伤^[86]。迷迭香酸 400 mg/kg 可改善自发 AD 小鼠的学习记忆能力,该作用与海马区神经元突触传递效率的提升相关^[87]。迷

迭香酸的摄入能够抑制 AD 的病理标志物 A β 及 p-tau 蛋白的积累,并改善 3 \times Tg-AD 小鼠的认知功能。同时,迷迭香酸还可抑制海马区炎症反应,并通过下调 JNK 信号通路介导的 tau 蛋白磷酸化,进一步发挥神经保护作用^[88]。

3.5 生物碱类

生物碱是一类含氮的有机化合物,是治疗 AD 的常见中药黄连、苦参、川芎等的主要活性成分。该类化合物通常具有抗菌、抗炎、解热及镇痛等药理作用。生物碱一般具有抗菌消炎、解热镇痛的功效。

3.5.1 苦参碱 苦参碱属于喹诺啉类生物碱,主要存在于苦参、苦豆子等中药材中。研究表明,苦参碱具有抗心律失常、抗炎、抗病毒及神经保护等药理活性。苦参碱能够抑制 A β 聚集^[89]。袁琳等^[90]研究证实,苦参碱可抑制 A β ₂₅₋₃₅ 诱导的 PC12 细胞凋亡与氧化损伤,其机制可能与激活 AMPK/SIRT1 通路相关。此外,苦参碱通过阻断晚期糖基化终产物受体 (receptor for advanced glycation end products, RAGE) 的配体结合位点减弱 A β 诱导的 RAGE 通路活化,从而减轻神经毒性及炎症反应^[91]。研究还表明,苦参碱可抑制 A β ₄₂ 单体聚集并维持其正常构象,阻止有毒 A β ₄₂ 寡聚体形成;同时能以剂量相关性方式促进未成熟 A β ₄₂ 寡聚体解聚,进而保护 SH-SY5Y 细胞免受损伤^[92]。

3.5.2 小檗碱 小檗碱又称黄连素,是从黄连中分离的季铵生物碱,是黄连抗菌的主要有效成分。能够对抗病原微生物,在临床上主要用来治疗细菌性肠炎、细菌性痢疾等疾病。小檗碱能够透过血脑屏障进入海马和丘脑等脑区,对多种神经退行性疾病具有治疗潜力,尤其在 AD 方面表现突出^[93]。小檗碱通过多靶点、多途径发挥 AD 防治作用:一方面,它可调节 A β 生成相关酶活性并增强自噬,提高 A β 降解酶活性,从而减少 A β 产生、促进其清除并减轻 A β 沉积所致损伤^[94-95];另一方面,小檗碱可通过激活 Akt 信号通路抑制 GSK-3 β 活性,进而降低 p-tau 水平。在同型半胱氨酸诱导的 AD 大鼠模型中,小檗碱还能提高 p-AMPK 表达,并降低蛋白磷酸酶 2A 催化亚基的磷酸化与去甲基化水平,从而减少海马区 tau 过度磷酸化^[96]。此外,小檗碱通过上调 miR-132-3p 表达以降低 Caspase-3 与 Bax 水平、提升 Bcl-2 水平,并通过下调 miR-142-5p 以促进 circHDAC9 表达,进而拮抗 A β ₂₅₋₃₅ 的神经毒性,发挥神经保护作用^[97]。

3.5.3 川芎嗪 川芎嗪是从川芎中分离得到的一种生物碱,具有良好的血脑屏障透过能力。除活血化瘀外,川芎嗪还展现出抗氧化、钙通道阻滞等神经保护潜力。在 AD 发病中,小胶质细胞活化是关键环节。研究表明川芎嗪可通过调控小胶质细胞极化,降低痴呆小鼠海马炎症因子 IL-1 β 与 TNF- α 水平,并促进抑炎因子转化生长因子- β 1 分泌,从而发挥抗 AD 作用^[98]。在 3 \times Tg-AD 与 APP/PS1 转基因 AD 小鼠模型中,ig 川芎嗪 10 mg/kg 处理 1 个月后,3 \times Tg-AD 小鼠脑内 APP、BACE1 及 PS1 的表达均显著下调;在 APP/PS1 小鼠中也观察到 APP、BACE1 和 PS1 表达的明显抑制^[99]。川芎嗪还可通过抑制 AChE 活性以改善 AD 认知功能障碍,其衍生物 8q 与 8r 也被证实对 AChE 具有强抑制作用^[100]。

3.6 其他类

β -细辛醚作为石菖蒲的主要挥发油成分,它可以通过激活 PTEN 诱导激酶 1-Parkin 通路促进线粒体自噬,从而改善 AD 大鼠的学习记忆能力^[101]。远志皂苷是远志的主要活性成分,研究表明,其可抑制 APP 的 γ -分泌酶代谢途径,减少 A β ₄₂ 生成,进而降低小鼠海马区 A β ₄₂ 水平并改善学习记忆功能^[102]。人参皂苷 CK 作为二醇型人参皂苷的体内代谢产物,可通过多途径发挥神经保护作用:一方面调控 APP 加工相关酶类以调节 A β 生成与清除的平衡,并与 A β 单体结合抑制其聚集;另一方面激活 Nrf2 通路,减轻 A β 诱导的氧化损伤、神经元凋亡及突触功能障碍^[103]。此外,白果内酯与银杏内酯 B 均为银杏叶的重要活性成分。研究表明,白果内酯可通过抑制信号传导及转录激活蛋白 3 信号通路减少炎症因子释放,并促进 A β 降解酶表达,从而改善神经元功能缺陷^[104]。而银杏内酯 B 则能通过自噬途径降解 NLRP3 炎症小体,有效减轻 AD 小鼠的神经炎症与认知障碍^[105]。倍半萜香豆素可以通过抑制炎症因子一氧化氮、TNF- α 、COX-2、IL-6 和 IL-1 β 的 mRNA 表达,治疗由小胶质细胞介导的神经炎症在 AD^[106]。(3'S,5'S,8'R,9'S,10'R)-kellerin 是从阿魏中分离得到的倍半萜香豆素,它对一氧化氮产生的抑制作用显著,iNOS 和 TLR4/MD2 可能是此类成分抗神经炎症作用的潜在靶点^[107]。

4 结语与展望

AD 是老年痴呆最主要的病因,目前尚无治愈方法,因此开发新型治疗策略至关重要。传统化学药物因多采用单靶点作用模式且常伴随不良反应,

其疗效存在争议,促使研究目光转向中药领域。近年来,中药防治 AD 的机制研究取得了显著进展。

现有研究表明,中药中的天然化合物可通过多途径发挥抗 AD 作用。通过抑制 A β 沉积、减轻神经炎症、调控 tau 蛋白过度磷酸化、改善线粒体功能与能量代谢、调节肠道菌群、抑制神经元铁死亡及促进神经发生等多元途径,系统性地干预 AD 的复杂病理网络,已成为开发新型治疗药物的重要方向。评价指标包括活性氧、iNOS、COX-2、TNF- α 、一氧化氮、IL-1 β 、IL-6、SOD、GSH-Px 和过氧化氢酶等。涉及磷脂酰肌醇 3-激酶/Akt/mTORC1、PERK/ATF4/CHOP、SIRT1/Nrf2、TLR4/NF- κ B/Nrf2、NF- κ B、NLRP3、Nrf2/HO-1 和 AMPK 等关键信号通路。这些通路之间相互关联、协同调控,共同构成中药多靶点防治 AD 的网络机制。

天然抗 AD 活性小分子从发现至临床转化仍面临诸多挑战。首先,活性化合物数量的迅速增长已超出传统高通量筛选技术的承载能力。在此背景下,基于分子相似性、机器学习及深度学习等人工智能方法的虚拟筛选策略,凭借其高效率与低成本优势,为天然产物先导化合物的发现提供了新途径。将虚拟筛选与实验验证相结合,有望显著缩短新型抗 AD 天然骨架或活性前体的研发周期。其次,多数天然成分存在生物利用度低、血脑屏障渗透性差等问题,需通过结构修饰、剂型优化或联合给药等策略提升其靶向递送效率与治疗潜力。此外,除植物来源成分外,海洋生物与真菌等资源正逐渐成为抗 AD 药物开发的重要补充来源。尽管许多中药及其主要活性成分在传统上被用于改善认知功能,其作用机制与临床疗效仍需更多严格设计的随机对照试验加以验证。同时,药物相互作用亦不容忽视,部分天然成分可能影响化学药物的代谢过程与疗效,因此需要进一步开展相关安全性研究。综上所述,现代分析技术与人工智能等方法的进步,为从天然产物中快速发现与优化抗 AD 先导化合物提供了强大驱动力,有望加速其临床转化进程。然而,其在人体内的药动学特征及潜在作用机制仍亟待通过更深入的系统性研究予以阐明。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zhi N, Ren R J, Qi J L, *et al.* The China Alzheimer report 2025 [J]. *Gen Psych*, 2025, 38(4): e102020.
- [2] Querfurth H W, LaFerla F M. Alzheimer's disease [J]. *N*

- Engl J Med*, 2010, 362(4): 329-344.
- [3] WHO. Global status report on the public health response to dementia 2017-2025 [R]. 2021: 2-3.
 - [4] Bowirrat A. Immunosenescence and aging: Neuroinflammation is a prominent feature of Alzheimer's disease and is a likely contributor to neurodegenerative disease pathogenesis [J]. *J Pers Med*, 2022, 12(11): 1817.
 - [5] Kinney J W, Bemiller S M, Murtishaw A S, *et al.* Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 4: 575-590.
 - [6] Jiang T F, Sun Q, Chen S D. Oxidative stress: A major pathogenesis and potential therapeutic target of antioxidative agents in Parkinson's disease and Alzheimer's disease [J]. *Prog Neurobiol*, 2016, 147: 1-19.
 - [7] Ghaisas S, Maher J, Kanthasamy A. Gut microbiome in health and disease: Linking the microbiome-gut-brain axis and environmental factors in the pathogenesis of systemic and neurodegenerative diseases [J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 158: 52-62.
 - [8] Nakamura A, Kaneko N, Villemagne V L, *et al.* High performance plasma amyloid- β biomarkers for Alzheimer's disease [J]. *Nature*, 2018, 554(7691): 249-254.
 - [9] 戴西件, 骆嵩. 阿尔茨海默病源性认知障碍早期诊疗专家共识 (2025) [J]. 中国医学影像学杂志, 2025, 33(4): 337-346.
 - [10] 杨昊霖, 黄雅婷, 赵若梅, 等. 枸杞多糖在阿尔茨海默病中药理作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2025, 56(17): 6439-6449.
 - [11] 孙兴华, 曲阳, 刘冬雪, 等. 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 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(12): 2924-2936.
 - [12] Zhang Y, Chen H Q, Li R, *et al.* Amyloid β -based therapy for Alzheimer's disease: Challenges, successes and future [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 248.
 - [13] Arnsten A F T, Datta D, Del Tredici K, *et al.* Hypothesis: Tau pathology is an initiating factor in sporadic Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2021, 17(1): 115-124.
 - [14] Rekha A, Afzal M, Babu M A, *et al.* GSK-3 β dysregulation in aging: Implications for tau pathology and Alzheimer's disease progression [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2025, 133: 104005.
 - [15] Claudio Cuello A. The involvement of the cholinergic system in Alzheimer disease [J]. *Handb Clin Neurol*, 2025, 211: 63-79.
 - [16] Javier Luque F, Muñoz-Torrero D. Acetylcholinesterase: A versatile template to coin potent modulators of multiple therapeutic targets [J]. *Acc Chem Res*, 2024, 57(4): 450-467.
 - [17] Lu J, Li C J, Wang J, *et al.* Neuropathology and neuroinflammation in Alzheimer's disease via bidirectional lung-brain axis [J]. *Front Aging Neurosci*, 2024, 16: 1449575.
 - [18] 索宗武, 魏凯欣, 徐依, 等. 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 [J]. 中草药, 2023, 54(7): 2284-2300.
 - [19] Ashleigh T, Swerdlow R H, Beal M F. The role of mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease pathogenesis [J]. *Alzheimers Dement*, 2023, 19(1): 333-342.
 - [20] Kabir M T, Sufian M A, Uddin M S, *et al.* NMDA receptor antagonists: Repositioning of memantine as a multitargeting agent for Alzheimer's therapy [J]. *Curr Pharm Des*, 2019, 25(33): 3506-3518.
 - [21] 冒春燕, 房荣华, 丛辉. 阿尔茨海默病的发病机制及诊疗的研究进展 [J]. 江苏医药, 2025, 51(3): 300-304.
 - [22] 任汝静, 殷鹏, 王志会, 等. 中国阿尔茨海默病报告 2021 [J]. 诊断学理论与实践, 2021, 20(4): 317-337.
 - [23] 陈小霞, 唐路军, 任迪, 等. 石杉碱甲治疗阿尔茨海默病的疗效和安全性的系统评价和试验序贯分析 [J]. 药物评价研究, 2025, 48(2): 496-509.
 - [24] 杨丽梅. 盐酸美金刚与多奈哌齐联合治疗阿尔茨海默病的有效性分析 [J]. 中国现代药物应用, 2025, 19(5): 106-109.
 - [25] 张楠, 解恒革, 王刚, 等. 仑卡奈单抗治疗阿尔茨海默病患者的基线特征和短期安全性 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2025, 27(7): 915-919.
 - [26] Shaker S E, Shawky H, Fayed D B, *et al.* Tween 80 micelles enhance the gastrointestinal bioavailability and brain delivery of nanoencapsulated anti-Alzheimer's polyphenols in *Hyphaene thebaica* fruit extract [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2025, 109: 107013.
 - [27] Kou X J, Chen N. Resveratrol as a natural autophagy regulator for prevention and treatment of Alzheimer's disease [J]. *Nutrients*, 2017, 9(9): 927.
 - [28] Gureev A P, Sadovnikova I S, Chernyshova E V, *et al.* Resveratrol preserves mitochondrial DNA integrity and long-term memory without decreasing amyloid- β levels in Alzheimer's disease mouse models [J]. *Biocell*, 2025, 49(5): 873-892.
 - [29] 李彪, 台勇, 迟正锁, 等. 基于内质网应激 PERK-ATF4-CHOP 信号通路探讨白藜芦醇对 AD 大鼠脑神经细胞凋亡的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(20): 2443-2446.
 - [30] Tao G R, Wang X B, Wang J, *et al.* Dihydro-resveratrol ameliorates NLRP3 inflammasome-mediated neuroinflammation via Bnip3-dependent mitophagy in Alzheimer's disease [J]. *Br J Pharmacol*, 2025, 182(4): 450-467.

- 1005-1024.
- [31] Gao S L, Zhang H L, Li N, *et al.* Pterostilbene: A natural neuroprotective stilbene with anti-Alzheimer's disease properties [J]. *J Pharm Anal*, 2025, 15(4): 101043.
- [32] Xu J K, Liu J Y, Li Q, *et al.* Pterostilbene alleviates A β ₁₋₄₂-induced cognitive dysfunction via inhibition of oxidative stress by activating Nrf2 signaling pathway [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2021, 65(2): e2000711.
- [33] Zhu L, Lu F J, Zhang X R, *et al.* SIRT1 is involved in the neuroprotection of pterostilbene against amyloid β 25-35-induced cognitive deficits in mice [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 877098.
- [34] 王泽元, 马亦然, 闫秋颖, 等. 紫檀芪改善 AD 模型动物学习记忆障碍的作用 [J]. 沈阳药科大学学报, 2021, 38(6): 596-601.
- [35] Xu J K, Liu J Y, Li Q, *et al.* Pterostilbene participates in TLR4-mediated inflammatory response and autophagy-dependent A β ₁₋₄₂ endocytosis in Alzheimer's disease [J]. *Phytomedicine*, 2023, 119: 155011.
- [36] 闫秋颖, 张晓然, 刘思远, 等. 紫檀芪和白藜芦醇对 A β ₂₅₋₃₅ 诱导神经损伤的保护作用及机制研究 [J]. 人参研究, 2024, 36(1): 16-18.
- [37] Liu J Y, Xu J K, Jia L, *et al.* Pterostilbene nanoemulsion promotes Nrf2 signaling pathway to downregulate oxidative stress for treating Alzheimer's disease [J]. *Int J Pharm*, 2024, 655: 124002.
- [38] Gong J F, Sun D R. Study on the mechanism of curcumin to reduce the inflammatory response of temporal lobe in Alzheimer's disease by regulating miR-146a [J]. *Minerva Med*, 2022, 113(1): 109-118.
- [39] Rodrigues B, Ventura E, Moreira P, *et al.* New low-dose curcumin derivative with therapeutic potential in Alzheimer's disease: Results from an *in vitro* and *in vivo* study in mice [J]. *Neurobiol Aging*, 2025, 147: 105-123.
- [40] Xiong L, Yu Q, Chen L J, *et al.* Curcumin analogue C66 ameliorates the pathology of Alzheimer's disease through suppression of JNK signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 162: 115156.
- [41] Yao Y, Ren Z, Yang R, *et al.* Salidroside reduces neuropathology in Alzheimer's disease models by targeting Nrf2/SIRT3 pathway [J]. *Cell Biosci*, 2022, 12(1): 180.
- [42] Cai Y, Chai Y, Fu Y, *et al.* Salidroside ameliorates Alzheimer's disease by targeting NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 809433.
- [43] Zhang B S, Zhang X J, Treebuphachatsakul W, *et al.* Salidroside alleviates A β ₁₋₄₂-induced ferroptosis in human neuroblastoma cells by Akt/GSK-3 β activation via inhibiting VDAC1 [J]. *Phytomed Plus*, 2025, 5(3): 100802.
- [44] 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.
- [45] 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.
- [46] Sanjay, Sood R, Jaiswal V, *et al.* Nobiletin regulates intracellular Ca²⁺ levels via IP3R and ameliorates neuroinflammation in A β ₄₂-induced astrocytes [J]. *Redox Biol*, 2024, 73: 103197.
- [47] Kimura J, Shimizu K, Kajima K, *et al.* Nobiletin reduces intracellular and extracellular β -amyloid in iPS cell-derived Alzheimer's disease model neurons [J]. *Biol Pharm Bull*, 2018, 41(4): 451-457.
- [48] 于晴, 刘煜敏. 川陈皮素抑制 A β ₂₅₋₃₅ 诱导的 SH-SY5Y 细胞氧化应激与凋亡作用 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(2): 376-380.
- [49] Martínez-Coria H, Mendoza-Rojas M X, Arrieta-Cruz I, *et al.* Preclinical research of dihydromyricetin for brain aging and neurodegenerative diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1334.
- [50] Sun P, Yin J B, Liu L H, *et al.* Protective role of Dihydromyricetin in Alzheimer's disease rat model associated with activating AMPK/SIRT1 signaling pathway [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(1): BSR20180902.
- [51] Pei H Y, Han C Y, Bi J H, *et al.* Dihydromyricetin suppresses inflammatory injury in microglial cells to improve neurological behaviors of Alzheimer's disease mice via the TLR4/MD2 signal [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 118: 110037.
- [52] Chen M, Lai L F, Li X F, *et al.* Baicalein attenuates neurological deficits and preserves blood-brain barrier integrity in a rat model of intracerebral hemorrhage [J]. *Neurochem Res*, 2016, 41(11): 3095-3102.
- [53] Kim G, Han D W, Lee J H. The cytoprotective effects of baicalein on H₂O₂-induced ROS by maintaining mitochondrial homeostasis and cellular tight junction in HaCaT keratinocytes [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(4): 902.
- [54] Gong Q M, Wang Y B, Wang X W, *et al.* Baicalein promotes the microglia M2 polarization and suppresses apoptosis by targeting HMOX1/PDE4D to alleviate Alzheimer's disease [J]. *Immunobiology*, 2023, 228(6): 152761.
- [55] Zhang L, Wong L R, Wong P, *et al.* Chronic treatment with baicalein alleviates behavioural disorders and improves cerebral blood flow via reverting metabolic abnormalities

- in a J20 transgenic mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Brain Behav Immun Health*, 2023, 28: 100599.
- [56] Mas-Bargues C, Borrás C, Viña J. The multimodal action of genistein in Alzheimer's and other age-related diseases [J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 183: 127-137.
- [57] Petry F D S, Hoppe J B, Klein C P, *et al.* Genistein attenuates amyloid-beta-induced cognitive impairment in rats by modulation of hippocampal synaptotoxicity and hyperphosphorylation of Tau [J]. *J Nutr Biochem*, 2021, 87: 108525.
- [58] Ye S, Wang T T, Cai B, *et al.* Genistein protects hippocampal neurons against injury by regulating calcium/calmodulin dependent protein kinase IV protein levels in Alzheimer's disease model rats [J]. *Neural Regen Res*, 2017, 12(9): 1479-1484.
- [59] Gao H W, Lei X, Ye S, *et al.* Genistein attenuates memory impairment in Alzheimer's disease via ERS-mediated apoptotic pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. *J Nutr Biochem*, 2022, 109: 109118.
- [60] 张明发, 沈雅琴. 厚朴及其有效成分防治阿尔茨海默病和帕金森病的药理作用及机制研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2023, 46(9): 2054-2060.
- [61] Wang X C, Jia J P. Magnolol improves Alzheimer's disease-like pathologies and cognitive decline by promoting autophagy through activation of the AMPK/mTOR/ULK1 pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 161: 114473.
- [62] Xie Z S, Zhao J P, Wang H, *et al.* Magnolol alleviates Alzheimer's disease-like pathology in transgenic C. elegans by promoting microglia phagocytosis and the degradation of beta-amyloid through activation of PPAR- γ [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 124: 109886.
- [63] 文蕊鑫, 王泽, 陈玥雯, 等. 基于药物转运体的元胡止痛方药效成分延胡索乙素、巴马汀、原阿片碱、欧前胡素和异欧前胡素跨血脑屏障机制研究 [J]. *药物评价研究*, 2023, 46(3): 552-558.
- [64] Budzynska B, Kruk-Slomka M, Skalicka-Wozniak K, *et al.* The effects of imperatorin on anxiety and memory-related behavior in male Swiss mice [J]. *Exp Clin Psychopharmacol*, 2012, 20(4): 325-332.
- [65] Budzynska B, Boguszevska-Czubara A, Kruk-Slomka M, *et al.* Effects of imperatorin on scopolamine-induced cognitive impairment and oxidative stress in mice [J]. *Psychopharmacol*, 2015, 232(5): 931-942.
- [66] 向绍通, 徐书雯, 肖豪, 等. 欧前胡素对 A β 所致 AD 大鼠模型的神经保护作用 [J]. *脑与神经疾病杂志*, 2019, 27(7): 414-419.
- [67] 罗丽, 万航娟, 何蔚. 基于 X 连锁凋亡抑制蛋白/Smac/DIABLO 通路探讨欧前胡素对 A β ₁₋₄₂ 致阿尔茨海默病模型小鼠神经元损伤的作用机制 [J]. *临床医药实践*, 2025, 34(6): 431-437.
- [68] Kang S Y, Lee K Y, Park M J, *et al.* Decursin from *Angelica gigas* mitigates *Amnesia* induced by scopolamine in mice [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2003, 79(1): 11-18.
- [69] Li L, Li W, Jung S W, *et al.* Protective effects of decursin and decursinol angelate against amyloid β -protein-induced oxidative stress in the PC12 cell line: The role of Nrf2 and antioxidant enzymes [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2011, 75(3): 434-442.
- [70] Chen Z W, Wang F W, Chen Z H, *et al.* Decursin ameliorates neurotoxicity induced by glutamate through restraining ferroptosis by up-regulating FTH1 in SH-SY5Y neuroblastoma cells [J]. *Neuroscience*, 2024, 559: 139-149.
- [71] Li L, Du J K, Zou L Y, *et al.* The neuroprotective effects of decursin isolated from *Angelica gigas* Nakai against amyloid β -protein-induced apoptosis in PC12 cells via a mitochondria-related caspase pathway [J]. *Neurochem Res*, 2015, 40(8): 1555-1562.
- [72] Alshaher M M, Mustafa Y F. Linear pyranocoumarins are potential dazzling dancers between nature, chemistry, and clinical application [J]. *Phytomed Plus*, 2025, 5(2): 100785.
- [73] Lee Y W, Kim D H, Jeon S J, *et al.* Neuroprotective effects of salvianolic acid B on an A β ₂₅₋₃₅ peptide-induced mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 704(1/2/3): 70-77.
- [74] Tan F H P, Ting A C J, Leow B G, *et al.* Alleviatory effects of Danshen, salvianolic acid A and salvianolic acid B on PC12 neuronal cells and *Drosophila melanogaster* model of Alzheimer's disease [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 279: 114389.
- [75] 宋斌福, 那里, 王楠, 等. 丹酚酸 B 对 APP/PS1 小鼠学习记忆及氧化应激的作用及可能机制 [J]. *解剖科学进展*, 2021, 27(1): 42-45.
- [76] 陈斯亮, 刘梦鸽, 史晋宁, 等. 阿魏酸治疗阿尔茨海默病的潜在靶点预测及验证 [J]. *药学研究*, 2024, 43(5): 428-434.
- [77] Caruso G, Torrisi S A, Mogavero M P, *et al.* Polyphenols and neuroprotection: Therapeutic implications for cognitive decline [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 232: 108013.
- [78] Turkez H, Arslan M E, Barboza J N, *et al.* Therapeutic potential of ferulic acid in Alzheimer's disease [J]. *Curr Drug Deliv*, 2022, 19(8): 860-873.
- [79] Song T, Song X P, Zhu C, *et al.* Mitochondrial dysfunction, oxidative stress, neuroinflammation, and metabolic alterations in the progression of Alzheimer's disease: A Meta-analysis of *in vivo* magnetic resonance spectroscopy

- studies [J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 72: 101503.
- [80] Mahaman Y A R, Huang F, Salissou M T M, *et al.* Ferulic acid improves synaptic plasticity and cognitive impairments by alleviating the PP2B/DARPP-32/PP1 axis-mediated STEP increase and A β burden in Alzheimer's disease [J]. *Neurotherapeutics*, 2023, 20(4): 1081-1108.
- [81] Su Y F, Shang C C, Cao B, *et al.* Ferulic acid derived from Huanshaodan improves cognitive deficits in Alzheimer's disease model through regulating APP proteolytic processing via downregulation of SIRT2 expression [J]. *J Ethnopharmacol*, 2026, 354: 120508.
- [82] Chen Y, Wang Y R, Qin Q, *et al.* Carnosic acid ameliorated A β -mediated (amyloid- β peptide) toxicity, cholinergic dysfunction and mitochondrial defect in *Caenorhabditis elegans* of Alzheimer's model [J]. *Food Funct*, 2022, 13(8): 4624-4640.
- [83] 贺晓文, 边竞. 鼠尾草酸通过抑制阿尔茨海默病小鼠脑内炎症反应减少 β 淀粉样蛋白沉积的机制 [J]. 中国医科大学学报, 2023, 52(7): 590-594.
- [84] Banerjee P, Wang Y B, Carnevale L N, *et al.* diAcCA, a pro-drug for carnosic acid that activates the Nrf2 transcriptional pathway, shows efficacy in the 5xFAD transgenic mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Antioxidants*, 2025, 14(3): 293.
- [85] Ghasemzadeh Rahbardar M, Hosseinzadeh H. Therapeutic effects of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) and its active constituents on nervous system disorders [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2020, 23(9): 1100-1112.
- [86] Kantar Gok D, Hidisoglu E, Ocak G A, *et al.* Protective role of rosmarinic acid on amyloid beta 42-induced echoic memory decline: Implication of oxidative stress and cholinergic impairment [J]. *Neurochem Int*, 2018, 118: 1-13.
- [87] 胡竟一, 白筱璐, 雷玲, 等. 迷迭香酸对自发 AD 小鼠学习记忆的影响及基于海马神经元突触功能的机理研究 [J]. 中药药理与临床, 2022, 38(1): 62-65.
- [88] Yamamoto S, Kayama T, Noguchi-Shinohara M, *et al.* Rosmarinic acid suppresses tau phosphorylation and cognitive decline by downregulating the JNK signaling pathway [J]. *NPJ Sci Food*, 2021, 5(1): 1.
- [89] 刘景伟, 李富慧, 宋彦. 基于 AMPK/SIRT1 通路探究苦参碱对阿尔茨海默病 A β ₂₅₋₃₅ 诱导 PC12 细胞氧化损伤和凋亡的影响 [J]. 中国医科大学学报, 2024, 53(8): 741-746.
- [90] 袁琳, 李洁, 王芳, 等. 苦参碱对 A β ₂₅₋₃₅ 诱导 PC12 细胞凋亡和氧化损伤的影响及作用机制 [J]. 医学研究与战创伤救治, 2024, 37(11): 1128-1133.
- [91] Cui L L, Cai Y J, Cheng W W, *et al.* A novel, multi-target natural drug candidate, matrine, improves cognitive deficits in Alzheimer's disease transgenic mice by inhibiting A β aggregation and blocking the RAGE/A β axis [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(3): 1939-1952.
- [92] Yang B, Li H L, Zhang T Y, *et al.* Nonlinear and mixed inhibitory effect of matrine on the cytotoxicity of oligomeric amyloid- β protein [J]. *Neurochem Int*, 2020, 137: 104746.
- [93] Shou J W, Shaw P C. Therapeutic efficacies of berberine against neurological disorders: An update of pharmacological effects and mechanisms [J]. *Cells*, 2022, 11(5): 796.
- [94] Sun C B, Dong S S, Chen W W, *et al.* Berberine alleviates Alzheimer's disease by regulating the gut microenvironment, restoring the gut barrier and brain-gut axis balance [J]. *Phytomedicine*, 2024, 129: 155624.
- [95] Liang Y B, Ye C H, Chen Y L, *et al.* Berberine improves behavioral and cognitive deficits in a mouse model of Alzheimer's disease via regulation of β -amyloid production and endoplasmic reticulum stress [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2021, 12(11): 1894-1904.
- [96] Chen Y, Chen Y L, Liang Y B, *et al.* Berberine mitigates cognitive decline in an Alzheimer's disease mouse model by targeting both tau hyperphosphorylation and autophagic clearance [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109670.
- [97] Ge Y L, Song X L, Liu J F, *et al.* The combined therapy of berberine treatment with lncRNA BACE1-AS depletion attenuates A β ₂₅₋₃₅ induced neuronal injury through regulating the expression of miR-132-3p in neuronal cells [J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(4): 741-751.
- [98] 张小燕, 叶红霞, 郑艳杰, 等. 川芎嗪对 LPS 诱导的痴呆小鼠认知功能和脑内神经炎症的作用 [J]. 中药药理与临床, 2022, 38(4): 96-101.
- [99] Huang X F, Yang J Y, Huang X, *et al.* Tetramethylpyrazine improves cognitive impairment and modifies the hippocampal proteome in two mouse models of Alzheimer's disease [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 632843.
- [100] Wu W H, Liang X T, Xie G Q, *et al.* Synthesis and evaluation of novel ligustrazine derivatives as multi-targeted inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease [J]. *Molecules*, 2018, 23(10): 2540.
- [101] Han Y F, Wang N B, Kang J, *et al.* β -Asarone improves learning and memory in A β ₁₋₄₂-induced Alzheimer's disease rats by regulating PINK1-Parkin-mediated mitophagy [J]. *Metab Brain Dis*, 2020, 35(7): 1109-1117.
- [102] 王哲, 崔小川, 周高峰, 等. 远志皂苷改善 APP/PS1 转基因小鼠认知功能损伤的机制研究 [J]. 解放军医学

- 杂志, 2020, 45(4): 398-404.
- [103] Li N, Pang Q H, Zhang Y H, *et al.* Ginsenoside ompound K reduces neuronal damage and improves neuronal synaptic dysfunction by targeting A β [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1103012.
- [104] Xiang J, Yang F, Zhu W, *et al.* Bilobalide inhibits inflammation and promotes the expression of A β degrading enzymes in astrocytes to rescue neuronal deficiency in AD models [J]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11(1): 542.
- [105] Shao L, Dong C, Geng D Q, *et al.* Ginkgolide B inactivates the NLRP3 inflammasome by promoting autophagic degradation to improve learning and memory impairment in Alzheimer's disease [J]. *Metab Brain Dis*, 2022, 37(2): 329-341.
- [106] Xing Y C, Li N, Zhou D, *et al.* Sesquiterpene coumarins from *Ferula sinkiangensis* act as neuroinflammation inhibitors [J]. *Planta Med*, 2017, 83(1/2): 135-142.
- [107] Guo T T, Zhou D, Yang Y Q, *et al.* Bioactive sesquiterpene coumarins from the resin of *Ferula sinkiangensis* targeted on over-activation of microglia [J]. *Bioorg Chem*, 2020, 104: 104338.

[责任编辑 赵慧亮]

• 公益广告 •

