

天然产物活性成分抗阿尔茨海默病的研究进展

刘虹玉, 张玉清, 陶江涛, 周小丫, 申福葵*, 黄 浩*

赣南医科大学药学院, 江西 赣州 341000

摘 要: 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种以认知功能障碍及记忆损伤为特征的神经退行性疾病。从中药等天然产物中分离得到的活性成分在预防和治疗 AD 方面展现出独特优势。AD 的发病机制复杂, 涉及 β -淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 沉积、微管相关蛋白 (tubulin associated unit, tau) 异常磷酸化、神经炎症、氧化应激、乙酰胆碱能系统功能障碍及线粒体自噬功能紊乱等病理环节。通过系统综述天然产物活性成分在 AD 治疗中的研究进展, 重点阐明了其基于调控 A β /tau 级联、抑制神经炎症、拮抗氧化应激及改善线粒体自噬等关键途径所发挥的神经保护作用, 并探讨了当前研究面临的挑战。为天然产物在开发新型 AD 疗法提供理论依据。

关键词: 阿尔茨海默病; 天然产物; 活性成分; 神经保护作用; 作用机制

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)22-8414-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.22.030

Research progress on active ingredients of natural products against Alzheimer's disease

LIU Hongyu, ZHANG Yuqing, TAO Jiangtao, ZHOU Xiaoya, SHEN Fukui, HUANG Hao

Gannan Medical University College of Pharmacy, Ganzhou 341000, China

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder characterized by cognitive dysfunction and memory impairment. Active ingredients derived from natural products such as traditional Chinese medicine have demonstrated unique advantages in the prevention and treatment of AD. The pathogenesis of AD is complex, involving multiple pathological processes such as amyloid β -protein (A β) deposition, abnormal phosphorylation of tubulin-associated unit (tau), neuroinflammation, oxidative stress, dysfunction of the cholinergic system, and impaired mitochondrial autophagy. This review systematically summarizes recent advances in the study of natural product active ingredients for AD treatment, with a focus on elucidating their neuroprotective effects through key pathways including regulation of the A β /tau cascade, suppression of neuroinflammation, antagonism of oxidative stress, and improvement of mitochondrial autophagy. Current research challenges are also discussed, thereby providing a theoretical foundation for development of novel AD therapies from natural products.

Key words: Alzheimer's disease; natural products; active ingredients; neuroprotection effects; mechanism of action

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 作为全球主要的神经退行性疾病之一, 已成为公共卫生领域的重大挑战。流行病学数据显示, 全球 AD 患者人数预计将从 2019 年的 5 000 万激增至 2050 年的 1.52 亿^[1]。从病理学角度来看, AD 主要表现为 β -淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 异常沉积形

成的老年斑和微管相关蛋白 (tubulin associated unit, tau) 过度磷酸化导致的神经原纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFTs), 这些病理改变最终引发神经元变性、突触丢失及进行性认知功能障碍^[2-3]。尽管遗传是重要风险因素^[4-5], 但 90% 以上的 AD 病例为散发性, 其发病机制涉及多因素交互作用, 至今

收稿日期: 2025-06-19

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82111530101); 江西省杰出青年科学基金资助项目 (2021ACB216002); 江西省自然科学基金-青年基金项目 (20252BAC200578); 赣南医科大学博士启动基金 (QD202430)

作者简介: 刘虹玉, 硕士研究生, 研究方向为中药药理机制分析。E-mail: liuhongyu@gmu.edu.cn

*通信作者: 申福葵, 副教授, 硕士生导师, 从事中药化学生物学和中药药理机制研究。E-mail: fukuishen@gmu.edu.cn

黄 浩, 教授, 博士生导师, 从事中药药效物质基础、作用机制和药物分析新方法开发研究。E-mail: hhuang@gmu.edu.cn

尚未完全阐明。目前，临床 AD 治疗主要依赖乙酰胆碱酯酶（acetylcholinesterase, AChE）抑制剂，如多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏等^[6]，通过抑制乙酰胆碱水解以增强胆碱能神经传递。然而，此类疗效有限，长期使用易产生不良反应。近年兴起的靶向 A β 单克隆抗体疗法虽取得一定成效，但其临床疗效仍存在争议^[7]。这种治疗困境反映了对 AD 复杂病理机制网络认识不足，也凸显了对多靶点干预策略的迫切需求。

在此背景下，源自中药、微生物、海洋生物等的天然产物，凭借其结构多样性、多靶点调控潜力及良好的生物活性，在 AD 防治研究中展现出独特优势^[8]。大量研究证实，天然产物及其活性成分能协同作用于 AD 的多个核心病理环节：不仅具有显著的抗氧化与抗炎活性，有效缓解氧化应激与神经炎症^[9]；还能抑制 A β 寡聚体的形成与聚集，调节 tau 蛋白的异常磷酸化与聚集，减轻其神经毒性^[10]；部分天然产物可增强胆碱能神经传递、促进神经营养因子表达、保护线粒体功能并改善突触可塑性^[11]。这种多通路协同作用机制，是天然产物应对 AD 复杂病

理网络的突出优势，为突破当前单靶点药物的疗效瓶颈提供了新方向。

现代药物化学与药理学的快速发展，为天然产物的 AD 治疗潜力向临床应用转化提供了强大支撑。通过结构修饰与优化，可显著提升天然产物的生物利用度、血脑屏障通透性及靶向性；深入阐明其多靶点作用机制网络，有助于发现新干预靶点与策略^[12]。因此，系统研究天然产物活性成分在 AD 中的作用机制，并基于现代技术进行合理开发，有望推动新一代高效低毒、多靶点协同的 AD 防治药物或功能性干预方案的诞生，为应对这一全球健康挑战提供重要科学依据。

1 AD 机制假说与天然产物干预

AD 作为一种多因素神经退行性疾病，其致病机制尚未完全阐明，当前主流假说包括 A β 、tau 蛋白过度磷酸化、神经炎症失控、氧化应激损伤及线粒体功能障碍等。这些病理环节相互交织，形成复杂的“恶性循环”，导致突触丢失与神经元死亡。传统单靶点药物难以覆盖多通路交互作用而疗效有限，促使研究转向具有多维度调控潜力的天然产物（图 1）。

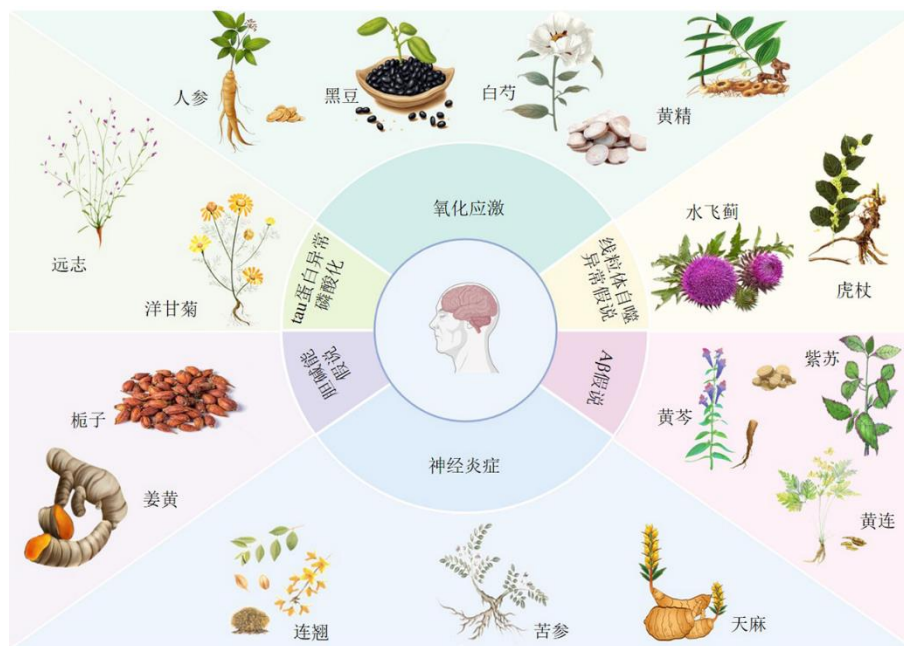


图 1 具有抗 AD 活性天然药物及其相关假说

Fig. 1 Natural products with anti-AD activity and related hypotheses

1.1 A β 假说与天然产物治疗

1.1.1 A β 假说 A β 由淀粉样前体蛋白（amyloid precursor protein, APP）经 β -分泌酶和 γ -分泌酶异常切割生成，由于高浓度的 A β 蛋白会导致树突和轴突萎缩，然后导致神经元死亡，因此对成熟神经

元具有神经毒性^[13]。A β 寡聚体和斑块沉积可触发突触损伤、神经炎症反应如小胶质细胞过度激活及氧化应激，并促进 tau 蛋白过度磷酸化，形成 NFTs^[14]。因此，A β 在 AD 中的异常沉积和神经毒性作用使其成为重要治疗靶点，而天然产物因其多

靶点、低毒性的特点展现出调控 A β 病理的潜力。

1.1.2 天然产物与 A β 现代研究发现, 黄连及其主要成分小檗碱均可改善 AD 症状, 其抗 AD 机制主要为抑制 AChE 和 A β 的累积及 tau 的过度磷酸化^[15-16]。有文献报道, 晚发性散发性 AD 大脑中 β 位点 APP 裂解酶 1 (β -site APP cleaving enzyme 1, BACE1) 的表达增加^[17]。在 BACE1 敲除小鼠的研究中明确证明 BACE1 是大脑中的主要 β -分泌酶, BACE1 敲除小鼠不产生 A β , 并且没有 AD 的相关病证, 包括神经元丢失和某些记忆缺陷^[18]。Liang 等^[19]通过分析免疫印迹结果, 认为小檗碱可能通过抑制蛋白激酶 R 样内质网激酶/真核起始因子 2 α 信号通路的翻译来降低 BACE1 蛋白表达, 从而减少 A β 水平和神经元凋亡。Hu 等^[20]研究表明黄连的甲醇提取物可以直接抑制 AChE、BACE1 和 A β 聚集。此外, 口服表没食子儿茶素没食子酸酯后可显著减轻 APP/早老蛋白-1 (presenilin-1, PS1) 转基因小鼠的认知缺陷, 且小鼠海马体中 A β 斑块明显减少^[21]。黄芩素是黄芩的主要生物活性成分, 具有抗氧化、抗血栓形成和抗炎等作用。在黄芩素的 BACE1 和 AChE 动力学分析中发现, 黄芩素是一种有效的 BACE1 抑制剂, 进一步研究发现, 黄芩素是针对 BACE1 的选择性和特异性抑制剂^[22]。另有研究表明, 黄芩苷改善 A β ₁₋₄₂ 诱导的人神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞周期使之停滞在 S 期, 并抑制 A β ₁₋₄₂ 诱导的 SH-SY5Y 细胞凋亡^[23]。白藜芦醇处理能抑制早期 AD 小鼠海马体和前额叶皮层中的 BACE1 水平和 tau 磷酸化, 抑制神经元自噬下调 A β 表达^[24]。研究发现, 外周 A β 包括肠道中所含的淀粉样蛋白, 可能导致大脑中 A β 斑块的形成, 肠道微生物群通过脑-肠轴对 AD 产生影响^[25]。木犀草素在通过血脑屏障后可以激活微生物群脑肠轴, 调节全身和脑胰岛素抵抗, 并阻断 A β 沉积^[26]。

1.2 tau 蛋白异常磷酸化假说与治疗

1.2.1 tau 蛋白异常磷酸化假说 tau 是一种稳定微管的微管相关蛋白, tau 蛋白的异常过度磷酸化是 AD 的核心病理特征之一。在 AD 中, tau 蛋白因激酶与磷酸酶的失衡而过度磷酸化, 导致其与微管结合能力下降, 形成 NFTs, 破坏神经元细胞骨架的稳定性, 损害轴突运输并引发突触功能障碍^[27]。此外, 异常磷酸化的 tau 会促进神经炎症, 加剧 A β 毒性, 并与 A β 协同作用, 共同驱动神经元死亡和认知衰退^[28]。tau 病理的严重程度与 AD 的临床进展密切

相关, 使其成为重要的疾病标志物和治疗靶点。

1.2.2 天然产物与 tau 蛋白异常磷酸化 淫羊藿苷是从淫羊藿中提取的类黄酮葡萄糖苷, 因其显著的神经保护和抗衰老活性而受到广泛关注。Zhang 等^[29]表明在大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤 PC12 细胞中, 淫羊藿苷预处理后能够显著下调磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 和糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β) 蛋白表达。此外, 淫羊藿苷可降低 tau 蛋白在 Ser396/404 和 Thr217 位点的磷酸化水平, 这一发现为阐明其神经保护机制提供了重要依据。

远志皂苷元是从远志根中分离出来的主要活性成分。研究表明, 远志皂苷元可以调节 tau 蛋白激酶和磷酸酶之间的不平衡。在 A β 诱导的 AD 大鼠模型中, 远志皂苷元显著降低 GSK-3 β 和细胞周期素依赖蛋白激酶 5 的表达, 同时上调蛋白磷酸酶 1 和蛋白磷酸酶 2A 的活性, 抑制海马中 tau 的异常磷酸化^[30]。芹菜素是一种天然存在的黄酮类化合物, 广泛分布于多种植物中, 具有抗炎、抗氧化、神经保护等生物活性, Alsadat 等^[31]通过免疫组化和蛋白质印迹分析, 证实芹菜素能够下调 GSK-3 β 表达, 降低 tau 蛋白的过度磷酸化和抑制 BACE1 表达, 对 A β ₂₅₋₃₅ 具有保护作用。又有研究发现, 石杉碱甲能通过下调 GSK-3 β 活性和 tau 磷酸化来影响 GSK-3 β 和 tau 通路^[32]。以上证据表明, GSK-3 β 是 AD 治疗的极佳靶点, 同时 GSK-3 β 的过表达可能诱导 tau 依赖性 AD 样病理。

1.3 神经炎症假说与治疗

1.3.1 神经炎症假说 神经炎症在 AD 中扮演着复杂的双重角色: 生理状态下具有神经保护作用, 但过度或慢性激活时则转变为促进疾病进展的关键因素^[33]。A β 斑块和 tau 病理激活小胶质细胞和星形胶质细胞, 释放促炎因子和活性氧, 加剧神经元损伤和突触功能障碍^[34]; 同时, 慢性炎症促进 A β 沉积和 tau 过度磷酸化, 形成恶性循环^[35]。

1.3.2 天然产物与神经炎症 NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 的激活与 AD 动物模型中的神经炎症有关, NLRP3 炎性小体被认为是 AD 的潜在治疗靶点^[36], 多种形式的 A β 聚集体, 包括低聚物、原纤维及原纤维前体, 被证实能够直接与 NLRP3 炎性小体相互作用并激活。这些 A β 聚集体,

特别是低相对分子质量的寡聚物和原纤维可被小胶质细胞吞噬，导致溶酶体损伤及其内容物泄漏，进而触发 NLRP3 炎症小体的组装与激活。激活的 NLRP3 炎症小体随后促进白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 前体的加工和成熟 IL-1 β 的释放。重要的是，这些发现不仅限于高度聚集的纤维状 A β ，相对分子质量较低的 A β 低聚物和原纤维

同样具有激活 NLRP3 的能力。在可见的 A β 斑块沉积形成之前，中枢神经系统中的可溶性或低聚态的 A β 聚集体可激活 NLRP3 炎症小体，从而启动免疫和炎症反应，这凸显了 NLRP3 炎症小体在 AD 早期病理中的关键作用^[37]。

AD 中 NLRP3 炎症小体的具体激活机制如图 2 所示。

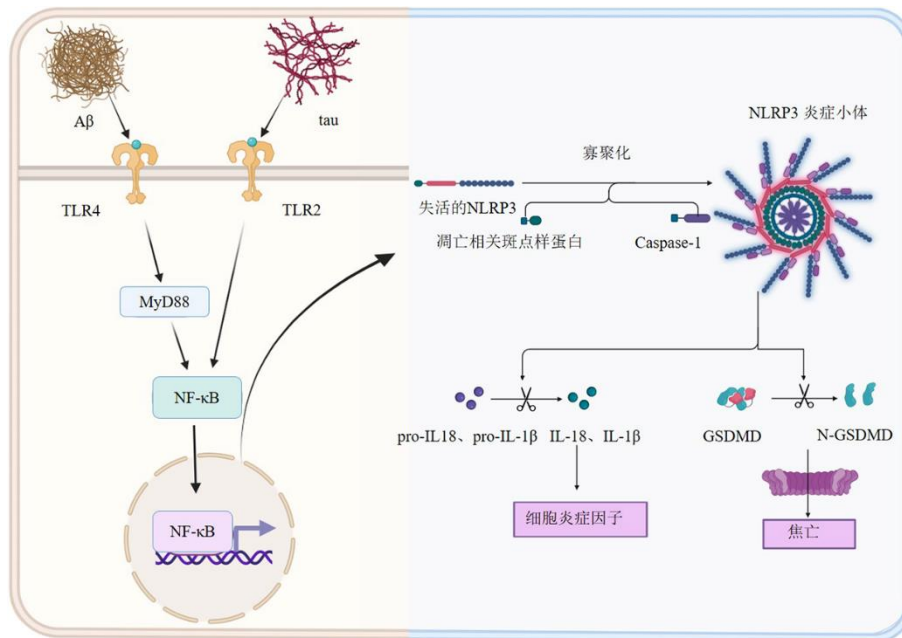


图 2 AD 中炎症反应激活机制

Fig. 2 Inflammatory response activation mechanism in AD

栀子提取物 (GJ-4) 是从栀子中提取的富含藏红花素的物质，Wang 等^[38]研究发现 GJ-4 可抑制 AD 大鼠海马中 NLRP3 炎性小体的激活，并且能够保护海马组织免受 AlCl₃ 诱导的细胞凋亡。槲皮素也可能通过调节细胞衰老相关蛋白 1/NLRP3 通路来改善衰老小鼠的神经炎症^[39]。此外，多项研究表明天麻中的活性成分可能通过抗氧化、抗炎和调节神经递质等机制对 AD 起到潜在改善作用。Liu 等^[40]通过体内、外实验揭示，天麻素可激活 PI3K/Akt/BTB 域和 CNC 同系物 1 信号轴，并通过上调己糖激酶 1 表达以改善糖酵解功能并产生神经保护作用。Yang 等^[41]发现天麻素能够减少颅脑损伤大鼠的脑组织损伤，改善损伤神经的功能恢复并减轻炎症，天麻素通过抑制 NLRP3 炎性小体信号通路，抑制细胞焦亡并发挥神经保护作用。此外，Fan 等^[42]发现小白菊内酯可显著增强含有三基序的蛋白质 31 (tripartite motif containing 31, TRIM31) 表达，而通过小干扰 RNA 沉默 TRIM31 表达后，可提高体内

促炎因子水平。据此推测，小白菊内酯的抗炎作用主要依赖于 TRIM31/NLRP3 信号通路介导。Yin 等^[43]基于网络药理学分析天麻素的靶点和机制，发现天麻素通过刺激过氧化物酶体增殖物激活受体 γ ，抑制核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号激活，减少神经炎症和小胶质细胞激活，从而改善 AD 小鼠的认知能力。另一研究发现，AD 细胞模型中，银杏内酯可降低 NF- κ B p65 和 B 淋巴细胞瘤-2 相关 X 蛋白表达，但 NF- κ B 抑制蛋白 α 和 B 淋巴细胞瘤-2 表达增加，表明银杏内酯通过抑制 NF- κ B 信号通路，进而调控其炎症与凋亡相关因子，最终发挥神经保护作用^[44]。研究认为苦参碱可通过调节多种神经元通路并发挥神经保护作用，其中包括 NF- κ B 信号通路^[45]。青蒿素通过沉默其上游受体，包括细胞外调节蛋白激酶、c-Jun 氨基末端激酶、PI3K/Akt 和丝裂原活化蛋白激酶，直接或间接抑制 NF- κ B^[46]。青蒿素通过调节体内、外 AD 模型中的肌醇需求酶 1/NF- κ B 信号通路来减轻星形胶质细胞过度

激活和神经炎症^[47]。综上表明, NLRP3 信号通路和 NF- κ B 信号通路是改善 AD 的关键通路。

1.4 氧化应激假说与天然产物治疗

1.4.1 氧化应激假说 氧化应激在 AD 的发生发展中起关键作用, 主要表现为活性氧过度积累与抗氧化防御系统失衡。活性氧包括超氧阴离子自由基、羟基自由基、过氧化物、过氧化氢氢氧根离子、单线态氧。线粒体是产生活性氧的主要部位, 线粒体功能障碍导致活性氧产生过多, 在 AD 患者脑中, A β 沉积和 tau 蛋白异常磷酸化可诱导线粒体功能障碍, 导致活性氧大量生成^[48]。同时, 金属离子(如 Fe²⁺、Cu⁺)与 A β 结合进一步催化自由基产生。过量的活性氧会攻击神经元脂质、蛋白质和 DNA, 加剧神经炎症, 如小胶质细胞活化释放促炎因子, 并促进 A β 聚集与 tau 病理扩散, 形成恶性循环^[49]。研究表明, 当肠道微生物平衡被破坏时, 失调的细菌会产生过多的活性氧并损害肠道屏障功能, 使有害物质和抗原穿过肠壁, 加剧氧化应激^[50]。因此, 改善氧化应激, 如增强核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2) 抗氧化通路或清除自由基, 是 AD 治疗的潜在策略。

1.4.2 天然产物与氧化应激 现代研究表明, 人参具有抗癌、抗氧化、抗炎等药理作用^[51]。线粒体失调是过度氧化应激的关键驱动因素, 人参皂苷 K 可通过减弱病理性线粒体裂变和增强线粒体自噬, 显著恢复线粒体稳态, 从而重新平衡脆弱的线粒体网络^[52]。Yang 等^[53]认为人参皂苷 K 可通过调节 A β 聚集和促进 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1(Kelch like ECH associated protein 1, Keap1)/Nrf2 信号通路的转导来改善东莨菪碱诱导的小鼠记忆功能, 从而减少对神经元的氧化损伤并抑制神经元凋亡。Kwan 等^[54]通过线粒体动力学研究发现, 在 A β 诱导的 PC12 细胞中, 线粒体形态受到显著影响, 线粒体的互连性、短轴和含量有所增加。而在 A β 处理的细胞模型中, 人参皂苷 Rg₁ 处理后圆度降低, 即线粒体碎裂可能增加, 对 A β 氧化应激产生保护作用。Chen 等^[55]研究表明人参皂苷 Rg₁ 通过增强 D-半乳糖诱导的体内、外衰老的抗氧化能力来降低氧化应激水平, 改善小鼠认知功能障碍并由此推论人参皂苷 Rg₁ 可能通过调节氧化防御机制和 Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号传导发挥作用, 从而抑制神经干细胞衰老。在 A β 诱导的神经母细胞瘤细胞中, 蛋白质组学分析表明, 人参皂苷 Rg₁ 可以改变 49 种线粒体蛋白的表达, 这些变化可能介导了人

参皂苷 Rg₁ 在 AD 模型中的神经保护作用^[56]。芍药苷能够通过抑制大脑中脂质过氧化、一氧化氮和活性氧的产生, 减轻脂多糖诱导的小鼠神经元氧化应激^[57]。且芍药苷能通过减少活性氧和 Ca²⁺抑制线粒体膜上促凋亡蛋白通路, 提高线粒体膜电位, 降低线粒体膜通透性, 最终抑制细胞凋亡^[58]。藏红花素为栀子中主要成分之一, 研究表明藏红花素对 L-谷氨酸诱导的小鼠海马神经元 HT₂₂ 细胞损伤具有保护作用, 能显著提高细胞活力, 减轻线粒体功能障碍, 抑制细胞内活性氧积累和 Ca²⁺过载^[59]。杜仲多糖作为一种天然植物多糖, 可通过重塑肠道菌群结构, 促进参与短链脂肪酸代谢的肠道菌群的生长, 特别是产生丁酸盐的微生物, 通过调节脑内谷氨酰胺代谢, 进而改善氧化应激, 从而显著缓解 AD 小鼠的学习记忆障碍^[60]。Liu 等^[61]研究证明黄精多糖可以通过调节微生物群脑-肠轴减少对大脑的氧化应激损伤, 并有效改善 D-半乳糖诱导的衰老小鼠的学习和记忆。因此, 在后续研究中可聚焦于与具有抗氧化特性的药用植物相关的研究, 达到治疗 AD 的目的。

1.5 胆碱能假说与天然产物治疗

1.5.1 胆碱能假说 胆碱能假说 AD 的产生是由于 AD 患者脑内的神经递质存在缺陷, 导致胆碱能神经元受到损伤。神经递质乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)与大脑中的记忆缺陷有关, 因此突触间隙中 ACh 的正常水平对胆碱能神经信号传递至关重要。多项研究发现 AD 大脑中乙酰胆碱转移酶的活性在杏仁核、海马体和皮层中显著降低^[62]。位于基底前脑的胆碱能神经元, 包括形成 Meynert 基底核的神经元, 在 AD 中严重丢失^[63]。因此, 临床上常通过调节胆碱能系统来治疗 AD, 其中基于胆碱能假说开发的代表性药物有多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏和他克林等。

1.5.2 天然产物与乙酰胆碱 姜黄素是从姜黄中分离出来的一种天然多酚化合物, 已发现姜黄素类化合物(姜黄素、双去甲氧基姜黄素和去甲氧基姜黄素的混合物)和除姜黄素外的所有单个成分都具有显著的 AChE 抑制活性^[64]。Nam 等^[65]通过动物行为学监测发现栀子提取物正丁醇层中分离出的京尼平苷和藏红花素能够改善东莨菪碱诱导的记忆功能障碍。积雪草是一种已被用作乙酰胆碱酯酶抑制剂替代品的植物, 而积雪草酸作为其主要成分之一, 被研究证明可呈剂量相关性减弱 AlCl₃ 诱导的 AChE 活性^[66]。另一研究证明, 鼻内积雪草酸给药

抑制海马体中的 AChE 活性^[67]。

1.6 线粒体自噬异常假说与天然产物治疗

1.6.1 线粒体自噬异常假说 线粒体自噬降解受损可能导致 AD 的发生。线粒体的生理稳态依赖于“功能性线粒体的生物发生”与“功能失调线粒体的自噬降解”之间的动态平衡，这一过程属于线粒体自噬的选择性机制（图 3）。在此清除途径中，不健

康的线粒体被形成线粒体的双膜吞噬，然后与溶酶体融合形成线粒体溶酶体。在这种结构中，溶酶体内的水解酶会将线粒体消化成小分子成分，这些成分最终可被细胞回收利用^[68]。现代研究表明，受 AD 影响的大脑中线粒体自噬功能受损，表现为清除机制缺陷、关键通路失调及自噬相关蛋白表达下降，从而产生功能异常线粒体堆积。

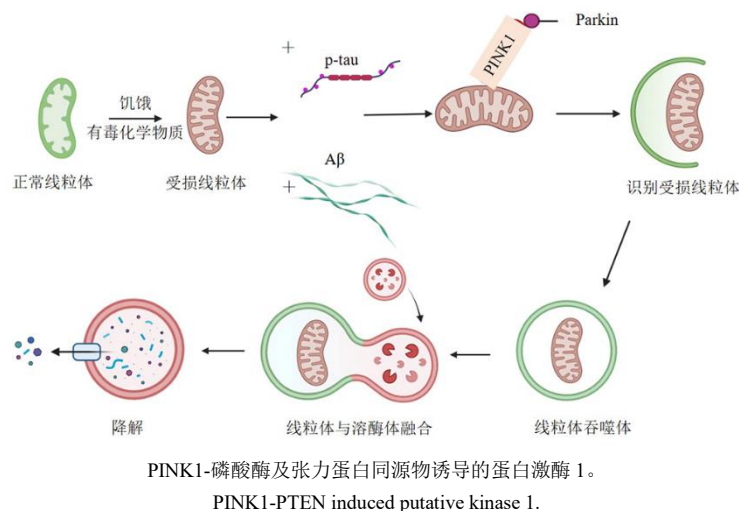


图 3 线粒体自噬机制

Fig. 3 Mitophagy mechanisms

1.6.2 天然产物与线粒体自噬 研究发现京尼平苷能够促进线粒体自噬，通过下调细胞中自噬受体蛋白表达，防止线粒体功能障碍^[69]。水飞蓟宾是一种源自草本奶蓟草的类黄酮，是水飞蓟素的主要药理活性化合物。口服水飞蓟宾能减轻 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶诱导的运动障碍，保护多巴胺能神经元免于丢失，水飞蓟宾能增加 PTEN 诱导的 PINK1 和 Parkin 的表达，促进线粒体自噬激活^[70]。虎杖主要活性成分白藜芦醇通过激活线粒体自噬去除功能失调的线粒体在 AD 体外模型中对氧化损伤起着保护作用^[71]。

2 天然产物在 AD 治疗中的结构-活性关系及其作用机制

天然产物在 AD 治疗中的药效活性与其化合物结构密切相关。研究表明，不同结构类型的天然产物通过多种机制发挥神经保护作用。

含氮杂环类生物碱，如小檗碱和石杉碱甲，可通过竞争性结合 AChE 催化活性中心的三联体结构域，有效提升突触间隙乙酰胆碱水平。这一作用机制有助于改善 AD 患者的认知功能障碍^[72]。

具有邻位多酚羟基及 π 共轭体系的化合物，如

槲皮素等黄酮类化合物，因其独特的多酚结构而表现出显著的抗氧化活性。研究表明，3-羟基槲皮素基团在抗氧化活性中起关键作用。槲皮素通过激活 Nrf2 抗氧化反应通路，有效清除自由基，减轻氧化损伤和细胞死亡，从而发挥神经保护作用^[73]。花青素也属于多酚黄酮类化合物，其生物活性主要通过其抗氧化活性体现。花青素抗氧化活性与许多因素有关，包括碱性花青素骨架中羟基（-OH）和甲氧基（-OCH₃）基团的数量和位置，及酰化和糖基化模式的类型。花青素 2 个苯环通过含氧杂环连接，形成稳定的 π 电子离域体系，具有强大的自由基清除能力，并螯合金属离子^[74-75]。大多数具有儿茶酚结构的类黄酮具有抗 A β 蛋白聚集的特性，能有效减少定向蛋白错误折叠^[76]。

非儿茶酚结构的姜黄素因其固有的平面性和疏水性，能够有效抑制 A β ₄₂ 聚集。姜黄素能通过氢键、范德华相互作用及与芳香族残基侧链的 π - π 堆叠与淀粉样蛋白相互作用^[77]。进一步研究发现，姜黄素通过与 AChE 中关键氨基酸残基 Tyr21、Trp279、和 Tyr334 特异性互作，抑制 AChE 活性。这种抑制作用减少了 A β 聚集，表现出抗 AD 潜在

疗效^[78]。其次,白藜芦醇的疏水性结构域能够靶向 A β 中的苯丙氨酸 19 和苯丙氨酸 20 残基。通过氢键或疏水相互作用,白藜芦醇与 A β 结合,破坏其原纤维的正常结构,阻断其在 AD 中的毒性作用。研究发现,白藜芦醇最初通过其酚环与 A β 疏水结构域之间的疏水相互作用加速了低毒性 A β 原纤维的形成,但随后这些原纤维通过芳香族残基的自堆积发生构象变化,形成非结构化聚集体,从而降低聚集水平^[79-80]。

天然产物中带有糖苷配基及邻二羟基基团,如京尼平苷,可通过双重机制发挥神经保护作用。一方面,它们通过 NF- κ B 信号通路调控,抑制神经炎症反应;另一方面,它们通过螯合过渡金属离子(Cu²⁺/Fe²⁺),阻断金属-A β 复合物引发的氧化应激损伤^[69]。青蒿素 B 的环氧和 α,γ -不饱和内酯结构可作为亲电迈克尔受体,与靶蛋白半胱氨酸残基共价结合,通过抑制 NF- κ B 炎症通路,从而抑制神经炎症^[81]。

类胡萝卜素主要是存在于植物、藻类及酵母、真菌、古细菌和真细菌等微生物中的亲脂性色素化合物,具有类异戊二烯的骨架,该骨架以多种方式折叠和连接,结构包括长多烯碳链内的共轭双键和核心周围的近双侧对称性,使电子能够在分子中自由移动,并提供与自由基相互作用以提供抗氧化活性的能力。藏红花素在结构上属于类胡萝卜素家族,也具有强大的抗氧化活性^[82]。

综上,天然产物通过“多靶点-弱亲和力”协同模式,实现对 AD 病理网络的系统调控。然而,其临床应用受到药动学特性的限制,特别是低血脑屏障通透性和显著的首过效应等问题。因此,基于药效团结构导向的天然产物药物设计具有广阔前景,能够实现对 AD 病理级联反应的精准多维度干预。通过深入研究天然产物的作用机制和临床应用,有望为 AD 的治疗提供新的思路和方法。

3 结语与展望

AD 是一种由多种病理过程相互作用引起的复杂的神经退行性疾病,其发病机制涉及 A β 沉积、tau 蛋白异常磷酸化、乙酰胆碱能信号通路损伤、神经炎症、氧化应激等环节。目前,临床上针对单一靶点用于治疗 AD 的药物效果不佳,使天然产物因其多靶点调控优势,成为研究关注的热点。然而,天然产物的多组分特性使得其作用机制的系统解析仍具挑战性。

本文综述了多种基于 AD 发病机制的天然产物及其抗 AD 机制,包括生物碱类、黄酮类、酚类和萜类等。然而,当前 AD 研究大多集中于天然产物单体,而药物复方的系统研究仍显不足。尽管某些复方展现出调节神经炎症和逆转神经功能障碍的潜力,但其有效成分及作用机制尚未得到系统阐明。此外,目前的研究多集中于基础层面,向临床应用的转化研究仍显不足,难以准确评估其临床疗效和安全性,尚无法确定最佳的给药方案和剂量。多数天然产物受限于药动学特性,如血脑屏障穿透率低和生物利用度不足^[83],因此,基于天然产物的结构修饰以改善其药动学特性,成为当前研究的重要方向之一^[84]。

总之,天然产物在 AD 治疗中的应用前景广阔,但其临床转化仍面临诸多挑战。通过多学科的协同合作,深入研究其作用机制和优化其药代动力学特性,有望为 AD 的治疗提供更加高效和安全的解决方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, *et al.* Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the lancet commission [J]. *Lancet*, 2020, 396(10248): 413-446.
- [2] Knopman D S, Petersen R C, Jack C R Jr. A brief history of “Alzheimer disease”: Multiple meanings separated by a common Name [J]. *Neurology*, 2019, 92(22): 1053-1059.
- [3] Chong F P, Ng K Y, Koh R Y, *et al.* Tau proteins and tauopathies in Alzheimer’s disease [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2018, 38(5): 965-980.
- [4] Liu C C, Liu C C, Kanekiyo T, *et al.* Apolipoprotein E and Alzheimer disease: Risk, mechanisms and therapy [J]. *Nat Rev Neurol*, 2013, 9(2): 106-118.
- [5] Hampel H, Mesulam M M, Claudio Cuello A, *et al.* The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer’s disease [J]. *Brain*, 2018, 141(7): 1917-1933.
- [6] Lane C A, Hardy J, Schott J M. Alzheimer’s disease [J]. *Eur J Neurol*, 2018, 25(1): 59-70.
- [7] Rabinovici G D, Joie R L. Amyloid-targeting monoclonal antibodies for Alzheimer disease [J]. *JAMA*, 2023, 330(6): 507-509.
- [8] 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.
- [9] Olajide O A, Sarker S D. Alzheimer’s disease: Natural

- products as inhibitors of neuroinflammation [J]. *Inflammopharmacology*, 2020, 28(6): 1439-1455.
- [10] Gonçalves P B, Sodero A C R, Cordeiro Y. Natural products targeting amyloid- β oligomer neurotoxicity in Alzheimer's disease [J]. *Eur J Med Chem*, 2024, 276: 116684.
- [11] Thakral S, Yadav A, Singh V, *et al.* Alzheimer's disease: Molecular aspects and treatment opportunities using herbal drugs [J]. *Ageing Res Rev*, 2023, 88: 101960.
- [12] Liu J Y, Guo H Y, Quan Z S, *et al.* Research progress of natural products and their derivatives against Alzheimer's disease [J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2023, 38(1): 2171026.
- [13] Yankner B A, Duffy L K, Kirschner D A. Neurotrophic and neurotoxic effects of amyloid beta protein: Reversal by tachykinin neuropeptides [J]. *Science*, 1990, 250(4978): 279-282.
- [14] Uddin M S, Kabir M T, Tewari D, *et al.* Revisiting the role of brain and peripheral A β in the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. *J Neurol Sci*, 2020, 416: 116974.
- [15] Yuan N N, Cai C Z, Wu M Y, *et al.* Neuroprotective effects of berberine in animal models of Alzheimer's disease: A systematic review of pre-clinical studies [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1): 109.
- [16] Akbar M, Shabbir A, Rehman K, *et al.* Neuroprotective potential of berberine in modulating Alzheimer's disease via multiple signaling pathways [J]. *J Food Biochem*, 2021, 45(10): e13936.
- [17] Román G C, Mancera-Páez O, Bernal C. Epigenetic factors in late-onset Alzheimer's disease: *MTHFR* and *CTH* gene polymorphisms, metabolic transsulfuration and methylation pathways, and B vitamins [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(2): 319.
- [18] Cole S L, Vassar R. The Alzheimer's disease β -secretase enzyme, BACE1 [J]. *Mol Neurodegener*, 2007, 2(1): 22.
- [19] 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.
- [20] Hu Y, Yang Y F, Yang W Z, *et al.* *In vitro* studies on the multi-target anti-Alzheimer activities of berberine-like alkaloids from *Coptidis Rhizoma* [J]. *Chin Pharm Sci*, 2014, 23(6): 385-392.
- [21] Bao J, Liu W, Zhou H Y, *et al.* Epigallocatechin-3-gallate alleviates cognitive deficits in APP/PS1 mice [J]. *Curr Med Sci*, 2020, 40(1): 18-27.
- [22] Han J, Ji Y, Youn K, *et al.* Baicalein as a potential inhibitor against BACE1 and AChE: Mechanistic comprehension through *in vitro* and computational approaches [J]. *Nutrients*, 2019, 11(11): E2694.
- [23] Song Z Y, He C X, Yu W J, *et al.* Baicalin attenuated A β ₁₋₄₂-induced apoptosis in SH-SY5Y cells by inhibiting the ras-ERK signaling pathway [J]. *BioMed Res Int*, 2022, 2022(1): 9491755.
- [24] Bai L, Liu R D, Wang R K, *et al.* Attenuation of Pb-induced A β generation and autophagic dysfunction via activation of SIRT1: Neuroprotective properties of resveratrol [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, 222: 112511.
- [25] Jin J H, Xu Z, Zhang L N, *et al.* Gut-derived β -amyloid: Likely a centerpiece of the gut-brain axis contributing to Alzheimer's pathogenesis [J]. *Gut Microbes*, 2023, 15(1): 2167172.
- [26] Daily J W, Kang S N, Park S. Protection against Alzheimer's disease by luteolin: Role of brain glucose regulation, anti-inflammatory activity, and the gut microbiota-liver-brain axis [J]. *Biofactors*, 2021, 47(2): 218-231.
- [27] Chen Y J, Yu Y. Tau and neuroinflammation in Alzheimer's disease: Interplay mechanisms and clinical translation [J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 165.
- [28] Didonna A. Tau at the interface between neurodegeneration and neuroinflammation [J]. *Genes Immun*, 2020, 21(5): 288-300.
- [29] Zhang Y, Huang N Q, Lu H, *et al.* Icaritin protects against sodium azide-induced neurotoxicity by activating the PI3K/Akt/GSK-3 β signaling pathway [J]. *PeerJ*, 2020, 8: e8955.
- [30] Deng X X, Zhao S P, Liu X Q, *et al.* *Polygala tenuifolia*: A source for anti-Alzheimer's disease drugs [J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 410-416.
- [31] Alsadat A M, Nikbakht F, Hossein Nia H, *et al.* GSK-3 β as a target for apigenin-induced neuroprotection against A β ₂₅₋₃₅ in a rat model of Alzheimer's disease [J]. *Neuropeptides*, 2021, 90: 102200.
- [32] Wongjaikam S, Nopparat C, Boontem P, *et al.* Huperzine A regulates the physiological homeostasis of amyloid precursor protein proteolysis and tau protein conformation-a computational and experimental investigation [J]. *Biology*, 2024, 13(7): 518.
- [33] 张莹林, 姚俊岩. 神经炎症在阿尔茨海默病中作用的研究进展 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2022, 43(1): 90-94.
- [34] Meraz-Ríos M A, Toral-Ríos D, Franco-Bocanegra D, *et al.* Inflammatory process in Alzheimer's disease [J]. *Front Integr Neurosci*, 2013, 7: 59.
- [35] Botella Lucena P, Heneka M T. Inflammatory aspects of Alzheimer's disease [J]. *Acta Neuropathol*, 2024, 148(1): 31.
- [36] Tantra T, Abdul Rahaman T A, Nandini, *et al.* Therapeutic

- role of NLRP3 inflammasome inhibitors against Alzheimer's disease [J]. *Bioorg Chem*, 2024, 153: 107912.
- [37] Yao J, Wang Z, Song W H, *et al.* Targeting NLRP3 inflammasome for neurodegenerative disorders [J]. *Mol Psychiatry*, 2023, 28(11): 4512-4527.
- [38] Wang Y B, Gong Q M, Pan H Y, *et al.* Gardenia jasminoides J. Ellis extract attenuates memory impairment in rats with Alzheimer's disease by suppressing NLRP3 inflammasome [J]. *Brain Res*, 2024, 1824: 148687.
- [39] Li H, Chen F J, Yang W L, *et al.* Quercetin improves cognitive disorder in aging mice by inhibiting NLRP3 inflammasome activation [J]. *Food Funct*, 2021, 12(2): 717-725.
- [40] Liu T T, Yang X, Lei H P, *et al.* Gastrodin alleviates A β ₂₅₋₃₅-induced glycolytic dysfunction via activating PI3K/Akt/BACH1 signaling in Alzheimer's disease models [J]. *Exp Neurol*, 2025, 389: 115225.
- [41] Yang F, Li G Z, Lin B, *et al.* Gastrodin suppresses pyroptosis and exerts neuroprotective effect in traumatic brain injury model by inhibiting NLRP3 inflammasome signaling pathway [J]. *J Integr Neurosci*, 2022, 21(2): 72.
- [42] Fan M D, Wang C, Zhao X Y, *et al.* Parthenolide alleviates microglia-mediated neuroinflammation via MAPK/TRIM31/NLRP3 signaling to ameliorate cognitive disorder [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 120: 110287.
- [43] Yin H Y, Liu R J, Bie L. Gastrodin ameliorates neuroinflammation in Alzheimer's disease mice by inhibiting NF- κ B signaling activation via PPAR γ stimulation [J]. *Aging*, 2024, 16(10): 8657-8666.
- [44] Niu T T, Yin H, Xu B L, *et al.* Protective effects of ginkgolide on a cellular model of Alzheimer's disease via suppression of the NF- κ B signaling pathway [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2022, 194(6): 2448-2464.
- [45] Chhabra S, Mehan S. Matrine exerts its neuroprotective effects by modulating multiple neuronal pathways [J]. *Metab Brain Dis*, 2023, 38(5): 1471-1499.
- [46] Efferth T, Oesch F. The immunosuppressive activity of artemisinin-type drugs towards inflammatory and autoimmune diseases [J]. *Med Res Rev*, 2021, 41(6): 3023-3061.
- [47] Chen L, Zhao X, Sheng R, *et al.* Artemisinin alleviates astrocyte overactivation and neuroinflammation by modulating the IRE1/NF- κ B signaling pathway in *in vitro* and *in vivo* Alzheimer's disease models [J]. *Free Radic Biol Med*, 2025, 229: 96-110.
- [48] Sharma C, Kim S R. Linking oxidative stress and proteinopathy in Alzheimer's disease [J]. *Antioxidants*, 2021, 10(8): 1231.
- [49] Liu F, Zhang Z, Zhang L, *et al.* Effect of metal ions on Alzheimer's disease [J]. *Brain Behav*, 2022, 12(3): e2527.
- [50] Krawczyk A, Sladowska G E, Strzalka-Mrozik B. The role of the gut microbiota in modulating signaling pathways and oxidative stress in glioma therapies [J]. *Cancers*, 2025, 17(5): 719.
- [51] 卢增辉, 郑清烟, 张雪, 等. 人参调控神经递质代谢的研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(21): 7260-7272.
- [52] Huang F G, Huang S, Sun K, *et al.* Protective effect of compound K against podocyte injury in chronic kidney disease by maintaining mitochondrial homeostasis [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 435.
- [53] Yang Q, Lin J N, Zhang H Y, *et al.* Ginsenoside compound K regulates amyloid β via the Nrf2/Keap1 signaling pathway in mice with scopolamine hydrobromide-induced memory impairments [J]. *J Mol Neurosci*, 2019, 67(1): 62-71.
- [54] Kwan K K L, Yun H, Dong T T X, *et al.* Ginsenosides attenuate bioenergetics and morphology of mitochondria in cultured PC12 cells under the insult of amyloid beta-peptide [J]. *J Ginseng Res*, 2021, 45(4): 473-481.
- [55] Chen L B, Yao H, Chen X B, *et al.* Ginsenoside Rg₁ decreases oxidative stress and down-regulates Akt/mTOR signalling to attenuate cognitive impairment in mice and senescence of neural stem cells induced by D-galactose [J]. *Neurochem Res*, 2018, 43(2): 430-440.
- [56] Shim J S, Song M Y, Yim S V, *et al.* Global analysis of ginsenoside Rg₁ protective effects in β -amyloid-treated neuronal cells [J]. *J Ginseng Res*, 2017, 41(4): 566-571.
- [57] Meng H W, Lee A Y, Kim H Y, *et al.* Neuroprotective effects of paeoniflorin against neuronal oxidative stress and neuroinflammation induced by lipopolysaccharide in mice [J]. *J Appl Biol Chem*, 2022, 65(1): 23-31.
- [58] 邢敏, 毛敬洁, 陈文列, 等. 芍药苷干预阿尔茨海默病作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2019, 50(4): 1022-1026.
- [59] Wang C Y, Cai X Y, Hu W J, *et al.* Investigation of the neuroprotective effects of crocin via antioxidant activities in HT22 cells and in mice with Alzheimer's disease [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(2): 956-966.
- [60] Zhao Y K, Zhao W X, Chai X J, *et al.* Reshaping the gut microbiota: A novel opinion of *Eucommiae cortex* polysaccharide alleviate learning and memory impairments in Alzheimer's disease [J]. *J Adv Res*, 2025: S2090-1232(25)00269-3.
- [61] Liu Z, Fayyaz S, Zhao D, *et al.* *Polygonatum sibiricum* polysaccharides improve cognitive function in D-galactose-induced aging mice by regulating the microbiota-

- gut-brain axis [J]. *J Funct Foods*, 2023, 103: 105476.
- [62] 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.
- [63] Ferreira-Vieira T H, Guimaraes I M, Silva F R, *et al.* Alzheimer's disease: Targeting the cholinergic system [J]. *Curr Neuroparmacol*, 2016, 14(1): 101-115.
- [64] Ahmed T, Gilani A H. Inhibitory effect of curcuminoids on acetylcholinesterase activity and attenuation of scopolamine-induced *Amnesia* may explain medicinal use of turmeric in Alzheimer's disease [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2009, 91(4): 554-559.
- [65] Nam Y, Lee D. Ameliorating effect of Zhizi (*Fructus gardeniae*) extract and its glycosides on scopolamine-induced memory impairment [J]. *J Tradit Chin Med*, 2013, 33(2): 223-227.
- [66] Ahmad Rather M, Justin Thenmozhi A, Manivasagam T, *et al.* Neuroprotective role of asiatic acid in aluminium chloride induced rat model of Alzheimer's disease [J]. *Front Biosci*, 2018, 10(2): 262-275.
- [67] Myint S L L, Rodsiri R, Benya-Aphikul H, *et al.* Nasal delivery of asiatic acid ameliorates scopolamine-induced memory dysfunction in mice [J]. *Adv Pharmacol Pharm Sci*, 2024, 2024: 9941034.
- [68] Mary A, Eysert F, Checler F, *et al.* Mitophagy in Alzheimer's disease: Molecular defects and therapeutic approaches [J]. *Mol Psychiatry*, 2023, 28(1): 202-216.
- [69] 孙晨曦, 韩欣园, 叶田园. 栀子化学成分改善阿尔茨海默病的作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2025, 56(8): 2969-2983.
- [70] Liu X M, Liu W W, Wang C K, *et al.* Silibinin attenuates motor dysfunction in a mouse model of Parkinson's disease by suppression of oxidative stress and neuroinflammation along with promotion of mitophagy [J]. *Physiol Behav*, 2021, 239: 113510.
- [71] Wang H, Jiang T Y, Li W, *et al.* Resveratrol attenuates oxidative damage through activating mitophagy in an *in vitro* model of Alzheimer's disease [J]. *Toxicol Lett*, 2018, 282: 100-108.
- [72] Deng M, Yan W L, Gu Z C, *et al.* Anti-neuroinflammatory potential of natural products in the treatment of Alzheimer's disease [J]. *Molecules*, 2023, 28(3): 1486.
- [73] Batiha G E, Beshbishy A M, Ikram M, *et al.* The pharmacological activity, biochemical properties, and pharmacokinetics of the major natural polyphenolic flavonoid: Quercetin [J]. *Foods*, 2020, 9(3): 374.
- [74] Afzal M, Redha A, AlHasan R. Anthocyanins potentially contribute to defense against Alzheimer's disease [J]. *Molecules*, 2019, 24(23): 4255.
- [75] Zhang L, Wang Y, Cao Y L, *et al.* Review: Enhancing the bioavailability and stability of anthocyanins for the prevention and treatment of central nervous system-related diseases [J]. *Foods*, 2025, 14(14): 2420.
- [76] Korshavn K J, Jang M, Kwak Y J, *et al.* Reactivity of metal-free and metal-associated amyloid- β with glycosylated polyphenols and their esterified derivatives [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 17842.
- [77] Thapa A, Jett S D, Chi E Y. Curcumin attenuates amyloid- β aggregate toxicity and modulates amyloid- β aggregation pathway [J]. *Neurology*, 2016, 7(1): 56-68.
- [78] Farihi A, Bouhrim M, Chigr F, *et al.* Exploring medicinal herbs' therapeutic potential and molecular docking analysis for compounds as potential inhibitors of human acetylcholinesterase in Alzheimer's disease treatment [J]. *Medicina*, 2023, 59(10): 1812.
- [79] Chen X, Drew J, Berney W, *et al.* Neuroprotective natural products for Alzheimer's disease [J]. *Cells*, 2021, 10(6): 1309.
- [80] Lee J H, Ahn N H, Choi S B, *et al.* Natural products targeting amyloid beta in Alzheimer's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2341.
- [81] Chen H Q, Hu Q Y, Wen T, *et al.* Arteannuin B, a sesquiterpene lactone from *Artemisia annua*, attenuates inflammatory response by inhibiting the ubiquitin-conjugating enzyme UBE2D3-mediated NF- κ B activation [J]. *Phytomedicine*, 2024, 124: 155263.
- [82] Mehrabani M, Goudarzi M, Mehrzadi S, *et al.* Crocin: A protective natural antioxidant against pulmonary fibrosis induced by bleomycin [J]. *Pharmacol Rep*, 2020, 72(4): 992-1001.
- [83] Kamath A P, Nayak P G, John J, *et al.* Revolutionizing neurotherapeutics: Nanocarriers unveiling the potential of phytochemicals in Alzheimer's disease [J]. *Neuropharmacology*, 2024, 259: 110096.
- [84] Girgin M, Kantarci-Carsibasi N. Queuine as a potential multi-target drug for Alzheimer's disease: Insights from protein dynamics [J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2025, 43(4): 1847-1868.

[责任编辑 赵慧亮]