

黄酮类化合物减轻阿尔茨海默病A β 沉积及Tau过度磷酸化的作用

刘蓓, 李冀宏, 王冕, 彭亚会*, 郑天虎*

(哈尔滨医科大学生物化学与分子生物学教研室, 哈尔滨 150086)

摘要: 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是全世界患病人数最多的神经退行性疾病, 从神经病理角度来看它具有以 β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)聚集物为主形成的老年斑和Tau蛋白过度磷酸化形成的神经纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)两大特征。黄酮类化合物是广泛存在于水果、蔬菜中的一类多酚类化合物, 主要有六大类。多种黄酮类化合物经研究证实具有减轻A β 沉积以及抑制Tau蛋白过度磷酸化方面的活性。本综述主要描述了AD的两个主要病理特征和黄酮类化合物对其作用的机制。

关键词: 阿尔茨海默病; 黄酮类化合物; 淀粉样斑块; 神经纤维缠结

Effects of flavonoids on reducing A β deposition and Tau hyperphosphorylation in Alzheimer's disease

LIU Bei, LI Jihong, WANG Mian, PENG Yahui*, ZHENG Tianhu*

(Department of Biochemistry and Molecular Biology, Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is the most prevalent neurodegenerative disorder. From a neuropathological point of view, AD is characterized by the deposited senile plaques mainly formed by aggregates of amyloid β -protein (A β) and neurofibrillary tangles (NFTs) formed by Tau protein hyperphosphorylation. Flavonoids are polyphenolic compounds spotted in various fruits and vegetables, mainly in six categories. Many studies have confirmed that a variety of flavonoids can reduce A β deposition and/or inhibit Tau protein hyperphosphorylation. This review mainly describes these two main pathological features of AD and the mechanism by which flavonoids act on them.

Key Words: Alzheimer's disease; flavonoids; amyloid plaques; neurofibrillary tangles

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是全世界患病人数最多的神经退行性疾病, 是一种以进行性认知功能障碍和记忆丧失为特征的中枢神经系统疾病^[1], 它的主要病理改变是淀粉样斑块和神经纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs), 主要由 β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)聚集和Tau

蛋白过度磷酸化引起^[2]。对于AD的治疗来讲, 现有的治疗方案并不能治愈AD。多奈哌齐、加兰他敏、卡巴拉汀(乙酰胆碱酯酶抑制剂)、美金刚(N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂)是现有的几种AD治疗药物^[3]。这些对症治疗药物, 仅能够减缓认知和记忆的下降速度, 无法从根本上改变大脑的病理

收稿日期: 2022-11-02

基金项目: 大兴安岭科技局科技研发项目(2021-9); 黑龙江省教育科学“十四五”规划2022年重点课题(GJB1422755)

第一作者: E-mail: goldenturbo@163.com

*通信作者: 郑天虎, E-mail: zhengtianhu188@163.com; 彭亚会, E-mail: pyhui7856@163.com

变化。阿杜卡奴单抗(aducanumab)是2021年6月7日FDA批准的临床抗A β 抗体,能够通过消除A β 累积延缓病症进程^[4]。然而,阿杜卡奴单抗的安全性仍存在争议且长期有效性有待考察。

天然物质是最早被用作药剂的分子,至今仍在被使用。寻找安全无毒副作用、具有潜在药用价值的天然药物,提供预防及减少疾病的发生、减缓疾病进程的治疗策略成为目前研究的热点。黄酮类化合物是广泛存在的一种多酚类化合物,具有抗氧化、抗炎、抗癌、抗血管生成、抗微生物、抗病毒以及神经保护等多种药用特性,能够多靶点抑制AD的病理变化且比传统药物毒性低^[5,6]。本文将对黄酮类化合物减轻AD中A β 沉积以及Tau蛋白过度磷酸化等作用及利用其干预AD的可能性进行探讨。

1 黄酮类化合物简介

黄酮类化合物是一些植物为抵御微生物侵扰,通过苯丙烷途径合成的物质,其化学性质主要取决于结构类别、羟基化程度、是否存在不同的取代或结合反应及聚合程度等^[7]。黄酮类化合物的基本骨架由15个碳组成,包括两个苯环和连接两个苯环的杂环吡喃环(图1),B环在C环位置3连接的为异黄酮,B环在位置2连接的根据C环的结构特征主要分为以下亚类:花青素类、黄烷酮类、黄酮类、黄烷醇类和黄酮醇类,它们主要以苷元形式存在,该骨架是黄酮类化合物、糖苷和甲基化衍生物的基本结构^[7]。

细胞血脑屏障模型证实,黄酮类化合物及其代谢产物都以时间依赖的方式跨人脑微血管内皮细胞转运^[8]。研究表明,花青素及其代谢产物以亲脂性依赖的方式穿过血脑屏障细胞模型,槲皮素的转运受磷酸酶调节剂的影响^[8]。总体而言,黄酮类化合物能够穿过血脑屏障,到达中枢神经系统

直接发挥作用。

各类黄酮类化合物的化学结构及其膳食来源如表1所示^[9]。例如,花色苷是水果和蔬菜中一类广泛存在的黄酮类化合物,蓝莓中富含此类苷元,因其显著的清除自由基和抗炎效果而闻名,中国营养学会推荐摄入量为50毫克/天^[10]。

2 阿尔茨海默病的主要病理特征

2.1 A β 的生成和聚集

在AD的发病和进展过程中, β 淀粉样蛋白起着至关重要的作用。A β 的错误折叠和细胞外聚集是AD进展的主要原因,导致大脑中A β 低聚物以及斑块的形成^[11]。A β 在人体中普遍产生,一般情况下每小时产生率(即7.6%)通常低于清除率(即8.3%)^[12]。然而在某些病理条件下,大脑中A β 生成和清除的平衡状态被打破,A β 增多形成聚集体并导致疾病的发生^[13]。A β 来源于分泌酶对单通道跨膜淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)的切割,可能沿着非淀粉样变和淀粉样变两种生成途径加工。APP的N端在胞外,C端在胞内,非淀粉样变途径涉及 α -分泌酶初始切割APP,导致可溶性淀粉样前体蛋白 α (soluble amyloid precursor protein α , sAPP α)和83个氨基酸的C端片段C83的生成^[14]。淀粉样变途径涉及 β -分泌酶对APP的初始裂解,形成可溶性淀粉样前体蛋白 β (soluble amyloid precursor protein β , sAPP β)和99个氨基酸的C端片段C99^[14](图2)。然后, γ -分泌酶裂解C99产生A β ,对C99的切割始于 ϵ -位点(内肽酶活性),但由于氨基酸切断的部位不同,可以产生A β_{37} 到A β_{49} 等多种A β 肽。第一次切割后,通过连续切割(羧肽酶样活性)生成三肽和四肽,直到A β 肽被释放到细胞外环境中^[15]。C99沿着两条主要分裂线A β_{49} >A β_{46} >A β_{43} >A β_{40} 和A β_{48} >A β_{45} >A β_{42} >A β_{38} 进行分裂。第一条分裂线负责主要亚型A β_{40} 的释放,第二条分裂线导致次要亚型A β_{42} 的释放^[16]。与A β_{40} 相比,A β_{42} 的不溶性和斑块形成率更高,因此A β_{42} 的致病性更强^[17]。虽然 β -分泌酶和 γ -分泌酶的活性对A β 的产生都是必要的,但 β -分泌酶被认为是A β 产生的限速因子。AD患者脑中 β -分泌酶水平和活性均增加,从而导致A β 生成增加^[18]。

当可溶性的A β 单体生成以后,会生成多种聚

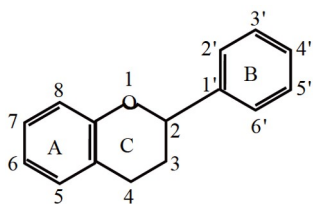


图1 黄酮类化合物的化学结构图

表1 黄酮类化合物的分类及其膳食来源

分类	化学结构	举例	膳食来源
花青素		锦葵色素、矢车菊素、天竺葵色素	蓝莓、蓝靛果、蔓越莓、樱桃
黄烷酮		柚皮素、橙皮素、圣草酚	柑橘类水果、柠檬、西红柿、柚子
黄酮		木犀草素、芹黄香、香叶木苷、黄芩素、芦丁	花椰菜、洋葱、葡萄柚、卷心菜、胡萝卜
黄烷醇		儿茶素	绿茶、可可、葡萄
黄酮醇		槲皮素、山奈酚、桑色素	花椰菜、草莓、韭菜、洋葱、葡萄柚
异黄酮		染料木苷、黄豆苷	大豆、大豆制品

集体，包括二聚体、三聚体、可溶性低聚物、前原纤维，直至形成原纤维，累积形成淀粉样斑块，这是AD的标志性病理特征^[19]。Aβ的聚集涉及一系列相互关联的过程，这些过程始于初级成核步骤，导致无序寡聚体的形成，再转化为具有生长能力的核^[20]。这些晶核延伸成纤维状集合体，在被称为二次成核的反馈过程中催化新晶核的形

成，从而导致聚集体的增加^[21]。将自然分泌的人源可溶性低数目Aβ寡聚物注入啮齿类动物海马中可以妨碍其对突触强度和长时程抑制(long-term depression, LTD)的活性依赖性调节^[22]。尤其是抑制突触可塑性的关键电生理和超微结构机制，增强LTD，造成突触丢失^[23]。Aβ寡聚物促使海马神经元细胞记忆相关膜受体的表达迅速下降，继而

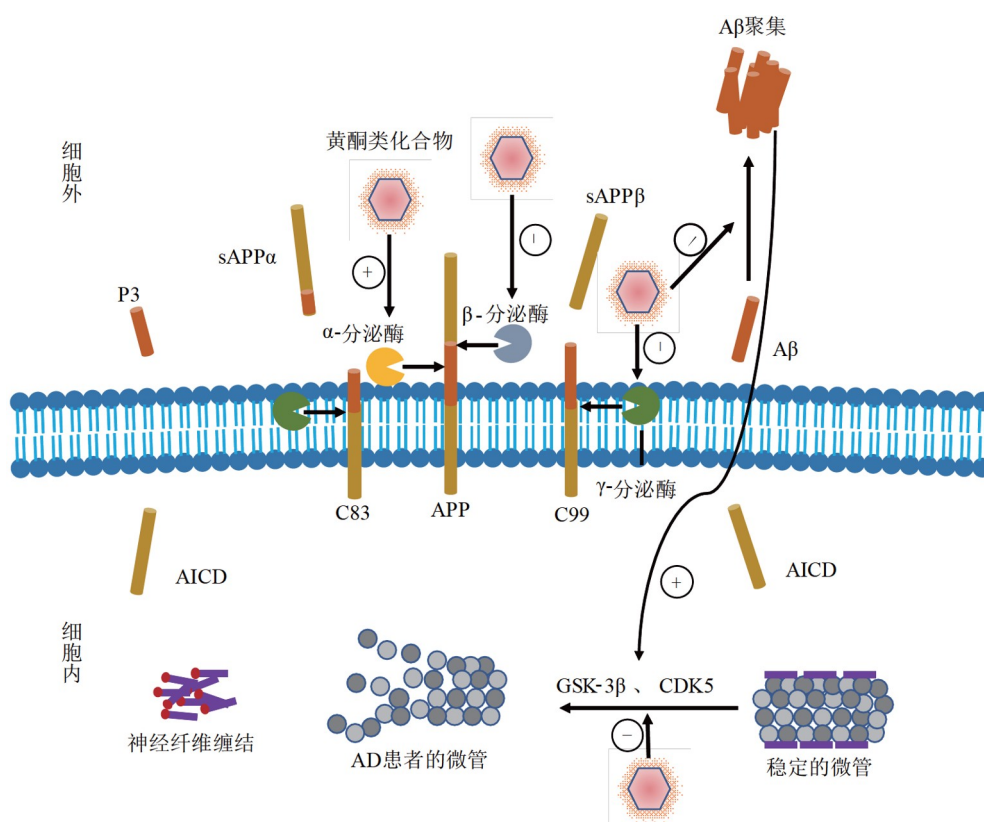


图2 A β 和Tau聚合物的产生过程及黄酮类化合物的作用位点

出现树突棘的形态异常、密度下降和突触损伤,较大的聚集体(如十二聚体)也表现出明显的神经毒性^[19]。

2.2 Tau蛋白的异常磷酸化和神经纤维缠结

Tau是一种主要由神经元产生的微管相关蛋白(在病理条件下也可通过胶质细胞生成^[12]), 定位于轴突和神经元的细胞体, 其主要生理功能是通过Tau蛋白的微管结合区稳定神经元微管^[24]。异常情况下, Tau蛋白从微管中脱离并折叠成淀粉样纤维(图2), 可导致几种神经退行性疾病, 此类疾病称为Tau病, 包括AD^[24,25]。

在病理条件下，Tau蛋白过度磷酸化修饰会导致Tau的异常聚集，从而产生NFTs，导致神经元死亡，最终可能导致AD。在AD患者脑标本中发现，NFTs主要由螺旋丝组成，成对的螺旋丝(paired helical filaments, PHFs)是由直径约为10 nm的纤维丝形成的具有螺旋三维构象的成对纤维结构^[12]。此外，NFTs的形成与神经元功能障碍直接相关，

NFTs的数量与AD患者的痴呆程度有关^[12]。

NFTs内小比例存在的原纤维不会导致成对纤维结构的形成,而是形成不含PHFs的直丝。还有研究报告称,体外模型中存在Tau原纤维扭曲带状组件,对PHFs理论提出了挑战^[12]。因此,对AD脑中明确的病理改变还需进一步验证。

还有研究表明, $\text{A}\beta$ 病理生理变化可能是AD的上游病理生理事件, 并可能作为下游分子通路的触发或促进因素, 包括Tau蛋白错误折叠、Tau蛋白介导的毒性、缠结积累和Tau蛋白扩散, 导致神经退行性变^[26-28]。基于生物标志物的观察和实验研究表明, $\text{A}\beta$ -Tau具有暂时的协同作用, 即 $\text{A}\beta$ 聚集和Tau介导的毒性之间存在病理生理序列^[28]。两者神经毒性的协同作用主要表现在: $\text{A}\beta$ 可以通过介导细胞周期蛋白依赖性激酶5(cyclin-dependent kinase 5, CDK5)和糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)的激活, 加速Tau的过度磷酸化; $\text{A}\beta$ 促进Tau寡聚体形成, 导致神经元损

伤; A β 毒性具有Tau依赖性^[29]。A β 和Tau之间的时空关系, 对于在宏观和微观上理解AD发病机制和病理生理进展是至关重要的。

3 黄酮类化合物抗A β 沉积

黄酮类化合物是可以减轻AD的一类天然药物。据报道, 多种黄酮类化合物可以逆转认知障碍并抑制AD的病情进展(图3), 对AD中的A β 沉积以及Tau蛋白过度磷酸化起到抑制作用^[30], 表明黄酮类化合物具有防治AD的潜力^[31]。

3.1 抑制A β 生成

黄酮类化合物抑制A β 生成的重要机制是改变相关分泌酶的活性。此类化合物通过上调 α -分泌酶活性或下调 β -分泌酶活性来减少A β 的生成^[32]。GSK-3 β 可以下调 α -分泌酶活性, 影响 γ -分泌酶切割步骤, 经核因子-kappaB(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)途径上调 β -分泌酶表达, 从而促进淀粉样降解途径^[33]。前期研究发现, APP和早老蛋白1(presenilin 1, PS1)是GSK-3 β 的底物, 提示GSK-3 β 活性升高可影响APP的裂解和PS1的功能, 导致A β 生成增多^[34]。木犀草素可使GSK-3 β 活性下降, 通过抑制 γ -分泌酶活性减少APP的加工并减少原代神经元细胞中A β 的生成, 使PS1-APP之间的关联被破坏^[35]。芹菜素通过降低GSK-3 β 的表达、减少Tau蛋白的过度磷酸化、抑制 β -分泌酶, 来抵抗AD小鼠模型中A β_{25-35} 引起的神经毒性^[36]。

在APP/PS1转基因小鼠模型中的研究表明, 黑

醋藜子和富含花青素的越山莓提取物可以调节APP的加工过程, 并减少AD引起的行为异常^[37]。也有报道称, 在AD体内、体外模型中经单宁酸处理均可减少A β 生成, 并认为单宁酸可作为 β -分泌酶的天然抑制剂发挥作用^[38]。绿茶多酚的主要成分表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG)可下调 β -分泌酶, 减少A β_{1-42} 的表达, 改善AD模型鼠的学习和记忆功能^[39]。

3.2 抑制A β 聚集

黄酮类化合物的另一个重要作用是抑制A β 聚集。有研究提出, 天然化合物具有三个结构特征来解释其对A β_{42} 聚集的抑制作用^[40]。第一个特征: 含有蒽醌或三萜类的羧基衍生物能够与A β_{42} 三聚体或二聚体中的碱性氨基酸残基(如Lys28和Lys16)产生盐桥; 第二个特征: 具有分子平面性的非儿茶酚类黄酮, 其 α 、 β 不饱和羰基能够与A β_{42} 聚集体中的分子间 β 片区相互作用(特别是芳香环, 如Phe20和Phe19的环); 第三个特征: 儿茶酚类黄酮可通过自身氧化作用在单体A β_{42} 中产生具有Lys28和Lys16侧链的迈克尔加合物^[40]。

多项研究均报告了黄酮类化合物在抑制A β 聚集方面的功效。分子建模报告了黄酮类化合物新橙皮苷对 β -分泌酶和A β 聚集的双重抑制, 并且在人神经母细胞瘤细胞系SH-SY5Y中验证了新橙皮苷可以抑制A β 向原纤维淀粉样蛋白组装的致病性转化^[41]。在阿尔茨海默病APP/PS1转基因小鼠模型中, 表没食子儿茶素和表儿茶素没食子酸酯能够

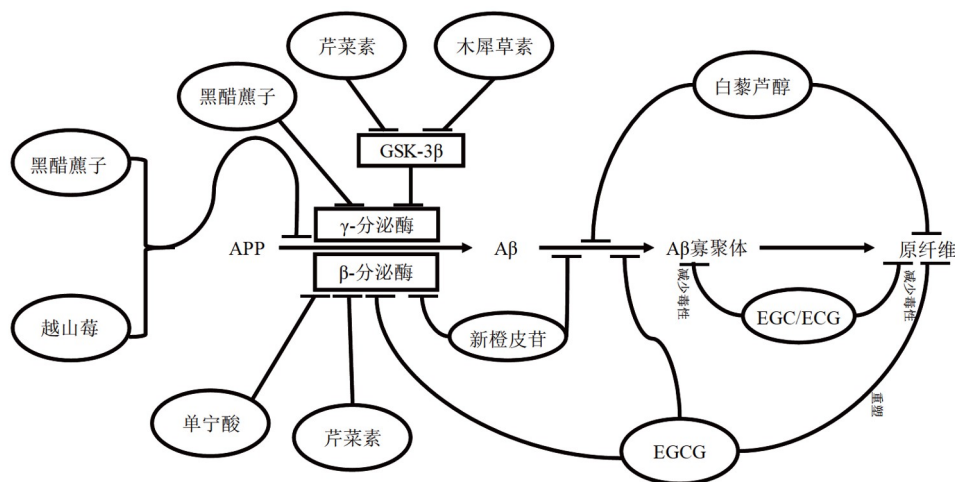


图3 黄酮类化合物减少A β 生成、聚集的作用机制

减轻A β 低聚物和原纤维的毒性, 并且可以穿过血脑屏障, 减少APP/PSI转基因小鼠大脑中的A β 斑块, 从而保护神经元免受损伤^[42]。还有研究表明, 白藜芦醇和EGCG能够与A β 单体结合并抑制A β 的二聚化, 并将预成型的原纤维聚集体重塑为无定形、无毒物质^[43]。尽管如此, 还需要进一步的实验来明确是黄酮类化合物的哪些结构发挥有益效用及其潜在的作用机制。

3.3 促进A β 降解和清除

A β 可以被多种蛋白酶降解, 如脑啡肽酶(neprilysin, NEP)、胰岛素降解酶(insulin-degrading enzyme, IDE)、内皮素转换酶、血管紧张素转换酶和金属蛋白酶⁹^[18]。其中, NEP和IDE被认为是AD大脑中参与A β 降解的两种主要的A β 降解蛋白酶。Du等^[44]发现, 桑色素显著增加了APP^{Swe}/PS1^{dE9}双转基因小鼠脑组织NEP和IDE的表达, 从而促进A β 降解。EGCG通过激活细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)和磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinases, PI3K)介导的通路, 增加星形胶质细胞分泌NEP, 促进A β 的降解, 从而对AD产生有益作用^[45]。灯盏花素是从灯盏花中提取的一种黄酮类活性成分, 给予6月龄的APP/PSI转基因小鼠腹腔注射灯盏花素治疗, 连续注射3个月后发现, IDE表达上调, A β 沉积显著降低^[46]。

芦丁钠通过增加小胶质细胞中吞噬相关受体的表达水平促进A β 清除, 同时还能促进从无氧糖酵解到线粒体氧化磷酸化的代谢转换, 从而为小胶质细胞提供足够的能量用于A β 清除^[46,47]。汉黄芩素可以通过哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)/自噬途径促进原代星形胶质细胞中的A β 清除^[48]。染料木黄酮通过诱导自噬触发对A β 和过度磷酸化Tau的完全降解, 而橙皮素及其糖苷橙皮苷可通过减少A β 激活的自噬为神经元细胞提供保护^[12]。

4 黄酮类化合物改善Tau神经病理

AD的另一重要病理特征是Tau蛋白的过度磷酸化, 该过程受多种因素共同调控。GSK-3 β 可被认为是最著名的Tau蛋白激酶, 它可调节AD中Tau蛋白的过度磷酸化^[49,50]。GSK-3 β 与CDK5共同导致AD患者脑中的大部分Tau蛋白过度磷酸化^[32]。黄酮类化合物可从多个途径对其进行调控(图4)。

在冈田酸诱导的Tau蛋白Ser199、Ser396、Thr205和Thr231处的过度磷酸化细胞模型中, 槲皮素预处理不仅能抑制冈田酸诱导的细胞凋亡, 而且还抑制冈田酸诱导的Tau蛋白过度磷酸化和氧化应激^[51]。Shen等^[52]在一项研究中提到, 槲皮素还可通过小鼠海马神经元细胞系HT22中的Ca²⁺-钙蛋白酶-p25-CDK5途径抑制Tau蛋白过度磷酸化。槲

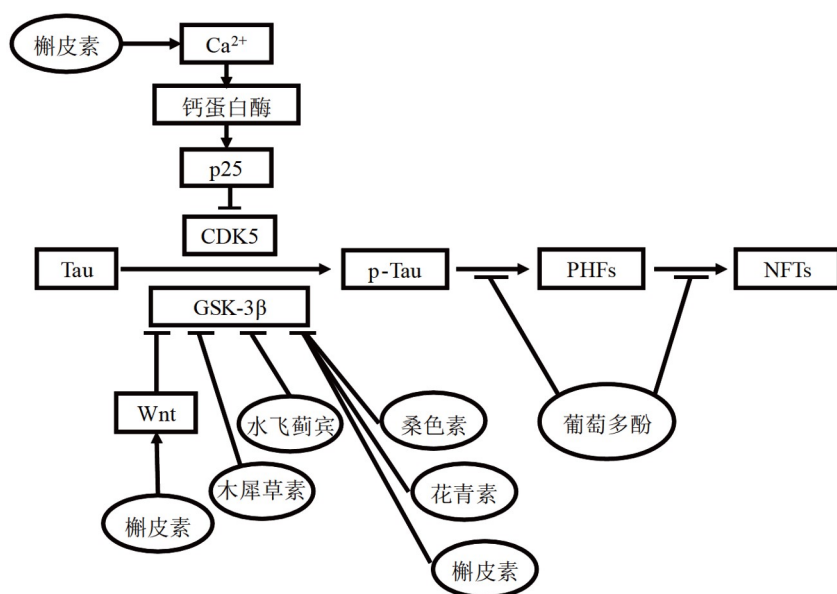


图4 黄酮类化合物减少Tau过度磷酸化的作用机制

皮素衍生物槲皮苷可以激活Wnt/ β -连环蛋白信号通路, Wnt信号增加了GSK-3 β 丝氨酸第九位的磷酸化水平, GSK-3 β 的N端磷酸化导致自我识别, 从而阻断其激酶活性, 抑制Tau蛋白过度磷酸化^[53]。

黄酮类化合物桑色素也可以抑制GSK-3 β 的活性, 从而抑制GSK-3 β 介导的Tau蛋白过度磷酸化。桑色素可以降低人神经母细胞瘤细胞因A β 诱导产生的细胞毒性, 降低A β 介导的Tau蛋白过度磷酸化, 并且在AD转基因小鼠模型(3xTg-AD小鼠)中减少海马神经元中Tau蛋白的过度磷酸化^[54]。葡萄籽原花青素可以拮抗链脲佐菌素诱导的小鼠大脑皮层和海马中PI3K、蛋白激酶B(protein kinase B, PKB/Akt)和GSK-3 β (Ser9)磷酸化水平的降低, 抑制链脲佐菌素诱导的A β 聚集和Tau过度磷酸化, 通过抑制GSK-3 β 依赖的线粒体通透性转换孔开放, 改善散发性AD模型的神经元氧化损伤和认知障碍^[55]。水飞蓟宾可抑制AD小鼠模型中GSK-3 β 的表达, 从而减少由GSK-3 β 介导的Tau蛋白Ser396和Ser404的过度磷酸化^[56]。还有一些针对葡萄多酚的实验表明, 该物质有能力在AD小鼠模型中阻碍Tau带来的神经病理学改变, 延迟Tau的聚集, 破坏PHFs并分离已经形成的Tau聚集^[40]。

由于GSK-3 β 与包括Tau蛋白磷酸化、A β 产生、神经发生、记忆和突触功能障碍在内的AD神经病理学特征密切相关, 因此, 下调GSK-3 β 已成为治疗AD的潜在治疗方法^[34]。非特异性GSK-3 β 弱抑制剂氯化锂是FDA批准的用于治疗双相情感障碍的药物^[57], 同时也显示出改善认知和减少Tau蛋白过度磷酸化的功能^[58], 该药物在治疗剂量下可使GSK-3 β 活性降低约25%, 且无不良反应^[34,57], 但是GSK-3 β 的全面敲除也会产生负面影响^[59]。

5 总结与展望

AD的发病涉及多种机制和因素, 现阶段公认的假说主要是淀粉样蛋白级联假说和Tau假说。越来越多关于AD的研究表明, 多种因素协同作用, 形成反馈循环机制, 最终导致AD的发展。此外, 大脑中的病理生理改变通常发生在临床症状和体征出现之前的十几年。因此, 目前AD的治疗策略应该是多靶点、早期干预, 共同阻止疾病进展。

作为广泛存在于膳食中的天然产物, 黄酮类化合物在对抗大脑中A β 沉积以及Tau过度磷酸化中发挥着有益作用, 具有广泛的活性, 且长期服用的安全性比合成药物更具有优势。我们可以利用黄酮类化合物开发能够在没有临床诊断的情况下长期服用的膳食补充剂, 以便在临床早期或无症状期起到神经保护作用。或者有针对性地设计膳食组方来满足差异化的干预需求, 比如食用蓝莓可以补充矢车菊素、锦葵色素等; 食用柑橘类水果可补充橙皮素、柚皮素等。联合食用特定的水果蔬菜来制定个体化的膳食组方或可成为改善AD的一种策略。

当然, 还需要进一步明确服用的浓度和剂量进行长期饮食干预研究来评估黄酮类化合物作为AD治疗药物的有效性。重要的是将生物利用度和代谢纳入临床前研究各个阶段的实验计划, 以便更好地阐明体内的相关机制。

参考文献

- [1] Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*, 2021, 397(10284): 1577-1590
- [2] Naseri NN, Wang H, Guo J, et al. The complexity of tau in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*, 2019, 705: 183-194
- [3] Zhang F, Zhong R, Cheng C, et al. New therapeutics beyond amyloid- β and tau for the treatment of Alzheimer's disease. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(9): 1382-1389
- [4] Mullard A. FDA approval for Biogen's aducanumab sparks Alzheimer disease firestorm. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(7): 496
- [5] Al-Khayri JM, Sahana GR, Nagella P, et al. Flavonoids as potential anti-inflammatory molecules: a review. *Molecules*, 2022, 27(9): 2901
- [6] Calderaro A, Patanè GT, Tellone E, et al. The neuroprotective potentiality of flavonoids on Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23): 14835
- [7] Bakhtiari M, Panahi Y, Ameli J, et al. Protective effects of flavonoids against Alzheimer's disease-related neural dysfunctions. *Biomed Pharmacother*, 2017, 93: 218-229
- [8] Faria A, Meireles M, Fernandes I, et al. Flavonoid metabolites transport across a human BBB model. *Food Chem*, 2014, 149: 190-196
- [9] Pietta PG. Flavonoids as antioxidants. *J Nat Prod*, 2000, 63(7): 1035-1042
- [10] Fang Z, Luo Y, Ma C, et al. Blueberry anthocyanins extract attenuates acrylamide-induced oxidative stress and

- neuroinflammation in rats. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 7340881
- [11] Pagano K, Tomaselli S, Molinari H, et al. Natural compounds as inhibitors of A β peptide aggregation: chemical requirements and molecular mechanisms. *Front Neurosci*, 2020, 14: 619667
- [12] Uddin MS, Kabir MT, Niaz K, et al. Molecular insight into the therapeutic promise of flavonoids against Alzheimer's disease. *Molecules*, 2020, 25(6): 1267
- [13] Harilal S, Jose J, Parambi DGT, et al. Advancements in nanotherapeutics for Alzheimer's disease: current perspectives. *J Pharmacy Pharmacol*, 2019, 71(9): 1370-1383
- [14] Nguyen PH, Ramamoorthy A, Sahoo BR, et al. Amyloid oligomers: a joint experimental/computational perspective on Alzheimer's disease, parkinson's disease, type II diabetes, and amyotrophic lateral sclerosis. *Chem Rev*, 2021, 121(4): 2545-2647
- [15] Yagishita S, Morishima-Kawashima M, Ishiura S, et al. A β 46 is processed to A β 40 and A β 43, but not to A β 42, in the low density membrane domains. *J Biol Chem*, 2008, 283(2): 733-738
- [16] Matsumura N, Takami M, Okochi M, et al. γ -secretase associated with lipid rafts. *J Biol Chem*, 2014, 289(8): 5109-5121
- [17] Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, et al. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor Perspectives Med*, 2011, 1(1): a006189
- [18] Anand R, Kaushal A, Wani WY, et al. Road to Alzheimer's disease: the pathomechanism underlying. *Pathobiology*, 2012, 79(2): 55-71
- [19] Hampel H, Hardy J, Blennow K, et al. The amyloid- β Pathway in Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(10): 5481-5503
- [20] Michaels TCT, Ari A, Curk S, et al. Dynamics of oligomer populations formed during the aggregation of Alzheimer's A β 42 peptide. *Nat Chem*, 2020, 12(5): 445-451
- [21] Cohen SIA, Linse S, Luheshi LM, et al. Proliferation of amyloid- β 42 aggregates occurs through a secondary nucleation mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(24): 9758-9763
- [22] Brinkmalm G, Hong W, Wang Z, et al. Identification of neurotoxic cross-linked amyloid- β dimers in the Alzheimer's brain. *Brain*, 2019, 142(5): 1441-1457
- [23] Li S, Selkoe DJ. A mechanistic hypothesis for the impairment of synaptic plasticity by soluble A β oligomers from Alzheimer's brain. *J Neurochem*, 2020, 154(6): 583-597
- [24] Guo T, Noble W, Hanger DP. Roles of tau protein in health and disease. *Acta Neuropathol*, 2017, 133(5): 665-704
- [25] Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*, 2022, 18(4): 700-789
- [26] He Z, Guo JL, McBride JD, et al. Amyloid- β plaques enhance Alzheimer's brain tau-seeded pathologies by facilitating neuritic plaque tau aggregation. *Nat Med*, 2018, 24(1): 29-38
- [27] Wang L, Benzinger TL, Su Y, et al. Evaluation of tau imaging in staging Alzheimer disease and revealing interactions between β -amyloid and tauopathy. *JAMA Neurol*, 2016, 73(9): 1070-1077
- [28] Busche MA, Hyman BT. Synergy between amyloid- β and tau in Alzheimer's disease. *Nat Neurosci*, 2020, 23(10): 1183-1193
- [29] Zhang H, Wei W, Zhao M, et al. Interaction between A β and Tau in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(9): 2181-2192
- [30] Kumar S, Pandey AK. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *Sci World J*, 2013, 2013: 1-16
- [31] Flanagan E, Müller M, Hornberger M, et al. Impact of flavonoids on cellular and molecular mechanisms underlying age-related cognitive decline and neurodegeneration. *Curr Nutr Rep*, 2018, 7(2): 49-57
- [32] Uddin MS, Kabir MT, Tewari D, et al. Emerging signal regulating potential of small molecule biflavonoids to combat neuropathological insults of Alzheimer's disease. *Sci Total Environ*, 2020, 700: 134836
- [33] Llorens-Martín M, Jurado J, Hernández F, et al. GSK-3 β , a pivotal kinase in Alzheimer disease. *Front Mol Neurosci*, 2014, 7: 46
- [34] Lauretti E, Dincer O, Praticò D. Glycogen synthase kinase-3 signaling in Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta*, 2020, 1867(5): 118664
- [35] Rezai-Zadeh K, Douglas Shytle R, Bai Y, et al. Flavonoid-mediated presenilin-1 phosphorylation reduces Alzheimer's disease β -amyloid production. *J Cell Mol Med*, 2009, 13(3): 574-588
- [36] Alsadat AM, 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. *Neuropeptides*, 2021, 90: 102200
- [37] Vepsäläinen S, Koivisto H, Pekkarinen E, et al. Anthocyanin-enriched bilberry and blackcurrant extracts modulate amyloid precursor protein processing and alleviate behavioral abnormalities in the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease. *J Nutrat Biochem*, 2013, 24(1): 360-370
- [38] Braidy N, Jugder BE, Poljak A, et al. Molecular targets of tannic acid in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*, 2017, 14(8): 861-869
- [39] Nan S, Wang P, Zhang Y, et al. Epigallocatechin-3-gallate

- provides protection against Alzheimer's disease-induced learning and memory impairments in rats. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 2013-2024
- [40] Murakami K, Irie K. Three structural features of functional food components and herbal medicine with amyloid β 42 anti-aggregation properties. *Molecules*, 2019, 24(11): 2125
- [41] Chakraborty S, Rakshit J, Bandyopadhyay J, et al. Multi-target inhibition ability of neohesperidin dictates its neuroprotective activity: implication in Alzheimer's disease therapeutics. *Int J Biol Macromolecules*, 2021, 176: 315-324
- [42] Chen T, Yang Y, Zhu S, et al. Inhibition of A β aggregates in Alzheimer's disease by epigallocatechin and epicatechin-3-gallate from green tea. *BioOrg Chem*, 2020, 105: 104382
- [43] Li F, Zhan C, Dong X, et al. Molecular mechanisms of resveratrol and EGCG in the inhibition of A β ₄₂ aggregation and disruption of A β ₄₂ protofibril: similarities and differences. *Phys Chem Chem Phys*, 2021, 23(34): 18843-18854
- [44] Du Y, Qu J, Zhang W, et al. Morin reverses neuropathological and cognitive impairments in APPswe/PS1dE9 mice by targeting multiple pathogenic mechanisms. *Neuropharmacology*, 2016, 108: 1-13
- [45] Yamamoto N, Shibata M, Ishikuro R, et al. Epigallocatechin gallate induces extracellular degradation of amyloid β -protein by increasing neprilysin secretion from astrocytes through activation of ERK and PI3K pathways. *Neuroscience*, 2017, 362: 70-78
- [46] Li Z, Zhang XB, Gu JH, et al. Brevescapine exerts neuroprotective effects through multiple mechanisms in APP/PS1 transgenic mice. *Mol Cell Biochem*, 2020, 468 (1-2): 1-11
- [47] Pan RY, Ma J, Kong XX, et al. Sodium rutin ameliorates Alzheimer's disease-like pathology by enhancing microglial amyloid- β clearance. *Sci Adv*, 2019, 5(2): eaau6328
- [48] Zhu Y, Wang J. Wogonin increases β -amyloid clearance and inhibits tau phosphorylation via inhibition of mammalian target of rapamycin: potential drug to treat Alzheimer's disease. *Neurol Sci*, 2015, 36(7): 1181-1188
- [49] Gao Y, Tan L, Yu JT, et al. Tau in Alzheimer's disease: mechanisms and therapeutic strategies. *Curr Alzheimer Res*, 2018, 15(3): 283-300
- [50] Kitagishi Y, Nakanishi A, Ogura Y, et al. Dietary regulation of PI3K/AKT/GSK-3 β pathway in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*, 2014, 6(3): 35
- [51] Jiang W, Luo T, Li S, et al. Quercetin protects against okadaic acid-induced injury via MAPK and PI3K/Akt/GSK3 β signaling pathways in HT22 hippocampal neurons. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0152371
- [52] Shen XY, Luo T, Li S, et al. Quercetin inhibits okadaic acid-induced tau protein hyperphosphorylation through the Ca²⁺-calpain-p25-CDK5 pathway in HT22 cells. *Int J Mol Med*, 2017, 41(2): 1138-1146
- [53] Predes D, Maia LA, Matias I, et al. The flavonol quercitrin hinders GSK3 activity and potentiates the Wnt/ β -Catenin signaling pathway. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(20): 12078
- [54] Gong EJ, Park HR, Kim ME, et al. Morin attenuates Tau hyperphosphorylation by inhibiting GSK3 β . *Neurobiol Dis*, 2011, 44(2): 223-230
- [55] Sun Q, Jia N, Li X, et al. Grape seed proanthocyanidins ameliorate neuronal oxidative damage by inhibiting GSK-3 β -dependent mitochondrial permeability transition pore opening in an experimental model of sporadic Alzheimer's disease. *Aging*, 2019, 11(12): 4107-4124
- [56] Wei P, Li X, Wang S, et al. Silibinin ameliorates formaldehyde-induced cognitive impairment by inhibiting oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 5981353
- [57] Machado-Vieira R, Manji HK, Zarate Jr CA. The role of lithium in the treatment of bipolar disorder: convergent evidence for neurotrophic effects as a unifying hypothesis. *Bipolar Disord*, 2009, 11: 92-109
- [58] Congdon EE, Sigurdsson EM. Tau-targeting therapies for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(7): 399-415
- [59] Liu E, Xie AJ, Zhou Q, et al. GSK-3 β deletion in dentate gyrus excitatory neuron impairs synaptic plasticity and memory. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 5781