

康瑶, 唐媛, 张东星, 等. 药食同源物质防治阿尔茨海默病作用机制的研究进展 [J]. 食品工业科技, 2024, 45(12): 18–27. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2023090179

KANG Yao, TANG Yuan, ZHANG Dongxing, et al. Research Progress on the Mechanism of Action of Medicinal and Edible Homologous Substances in the Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease[J]. Science and Technology of Food Industry, 2024, 45(12): 18–27. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2023090179

· 特邀主编专栏—枸杞、红枣、沙棘等食药同源健康食品研究与开发 (客座主编: 方海田、田金虎、龚桂萍) ·

药食同源物质防治阿尔茨海默病作用机制的研究进展

康瑶¹, 唐媛¹, 张东星², 王磊², 王鑫², 苏子孟², 於洪建^{2,*}
(1. 天津中医药大学中药学院, 天津 301617;
2. 天津益倍生物集团有限公司, 天津 300457)

摘要: 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种起病隐匿、进行性发展的神经退行性疾病, 常见于老年群体且发病率逐年升高, 目前仍没有有效的治疗手段。药食同源物质是指既是食品又是中药材的物质, 因其安全性和良好的治疗保健效果, 受到了广泛的关注。本文阐述了 AD 的发病机制, 从减缓 β -淀粉样蛋白沉积、抑制 Tau 蛋白过度磷酸化、改善胆碱能系统、抗氧化、抗炎和保护神经元和突触等方面总结了药食同源物质抗 AD 的作用机制, 为药食同源物质产品的开发与应用提供参考。

关键词: 药食同源物质, 阿尔茨海默病, 作用机制

中图分类号: TS201.4

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2024)12-0018-10

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2023090179

本文网刊:



Research Progress on the Mechanism of Action of Medicinal and Edible Homologous Substances in the Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease

KANG Yao¹, TANG Yuan¹, ZHANG Dongxing², WANG Lei², WANG Xin², SU Zimeng², YU Hongjian^{2,*}

(1. College of Traditional Chinese Pharmacy, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China;

2. Tianjin Ubasio Biotechnology Group Co., Ltd., Tianjin 300457, China)

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disease with insidious onset, commonly seen in the elderly and with increasing incidence, for which there is still no effective treatment. Medicinal and edible homologous substances refer to substances that are both food and traditional Chinese medicine, and have received widespread attention due to their safety and good therapeutic and health effects. This paper describes the pathogenesis of AD, and summarizes the anti-AD mechanism of medicinal and edible homologous substances from the aspects of slowing down the deposition of β -amyloid, inhibiting the over-phosphorylation of Tau protein, improving the cholinergic system, antioxidant, anti-inflammatory, and protection of neurons and synapses, so as to provide references for the development and application of medicinal and edible homologous substances products.

Key words: medicinal and edible homologous substances; Alzheimer's disease; mechanism

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种起病隐匿、进行性的神经退行性疾病, 临床表现为进

行性记忆丧失、语言障碍、认知障碍及运动障碍等, 严重者失去自主生活能力。国际阿尔茨海默病协会

收稿日期: 2023-09-18

作者简介: 康瑶 (1998-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 天然产物开发, E-mail: kangyao85105@163.com。

* 通信作者: 於洪建 (1967-), 男, 博士, 研究员, 研究方向: 天然产物的提取和生物合成产业化研究, E-mail: yuhjian@vip.163.com。

2019 年的数据显示,全世界约有 5000 万人患有痴呆症,若没有有效的预防和治疗措施,到 2050 年可能增至 1.52 亿,而 AD 是 65 岁以上老人患痴呆症的最常见原因^[1]。中国作为老年人口最多的国家,目前约有痴呆患者 1507 万,其中 65 岁及以上老年人的发病率为 5%~7%,随着我国人口老龄化程度加剧,预计 2030 年痴呆人数将达到 2220 万^[2-3]。

AD 是一种病理现象相互影响、发病机制复杂的多因素疾病,其标志性病理特征是细胞外 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)聚集形成的老年斑和细胞内 Tau 蛋白过度磷酸化导致的神经原纤维缠结(Neurofibrillary tangles, NFTs)^[4],在大脑相关区域还会出现神经炎症、突触损伤和神经元丢失等特征^[5-6];虽然目前有多种 AD 发病机制假说被提出,但 AD 的发病机制仍不明确。

治疗 AD 的药物主要是乙酰胆碱酯酶抑制剂和 N-甲基-D-天门冬氨酸受体抑制剂等单靶点药物,但是长期服用毒副作用明显。在过去的几十年里,“一药一靶”的治疗策略一直占据 AD 药物研发的主导地位,但只针对一种发病机制的分子进行治疗无法达到预期的治疗效果,因此能够同时作用于多种病理特征的“多功能化合物”将有助于治疗 AD 等多因素疾病^[7]。一些中药及其有效成分表现出多种抗 AD 的生物活性,可通过多成分、多靶点、多途径协同作用防治 AD,这将是未来新药的发展方向。药食同源物质是指既是食品又是中药材的物质,作为一类已有千年临床用药历史且已被证明安全无毒的中药,从中筛选和开发能有效防治 AD 且长期服用毒副作用低的药物具有得天独厚的优势。目前,已发现多种药食同源物质中的有效成分能通过多种方式改善 AD 的病理特征和认知障碍,如姜黄中的姜黄素^[8-9]、人参中的人参多糖及人参皂苷^[10-14]等。因此,本文通过阐述 AD 的发病机制以及药食同源物质抗 AD 的作用机制,为进一步开发具有预防 AD 的功能食品提供科学依据。

1 AD 的主要致病机制

1.1 β -淀粉样蛋白假说

A β 是由淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)经淀粉样途径代谢生成,即在 β -分泌酶(β -site APP cleavage enzyme, BACE)和 γ -分泌酶连续水解作用下产生不同长度的多肽,主要以含有 40 个氨基酸的 A β ₁₋₄₀ 和 42 个氨基酸的 A β ₁₋₄₂ 两种形式存在。在正常生理状态下,机体通过 A β 降解酶、细胞吞噬和血脑屏障转运等清除机制使 A β 肽的产生与降解保持动态平衡,正常水平的 A β 肽具有一定的调节神经元功能的作用^[15]。但在病理状态下,过多的 A β 肽不能及时被机体清除,则会自发聚集形成具有神经毒性的可溶性 A β 寡聚体(A β -oligomer, A β O),寡聚体进一步聚合成不可溶的 A β 纤维,沉积在脑组织里构成淀粉样斑块。最新研究表明 A β O

比斑块毒性更强且与疾病严重程度的相关性更高^[16-17],细胞外 A β O 可直接结合细胞受体产生毒性,细胞内 A β O 则结合细胞器,导致线粒体障碍,诱发神经元凋亡^[18]。其中 A β ₁₋₄₂ 具有更强的疏水性,更易聚集错误折叠成可溶性寡聚体,产生更强的神经毒性,也有研究表明 A β ₁₋₄₀ 可能有抑制淀粉样蛋白沉积的作用^[19]。A β O 还可能引发一系列复杂的不良反应,比如 Tau 过度磷酸化、氧化应激、神经炎症、突触功能障碍、细胞凋亡等,在 AD 的发病机制中起着至关重要的作用^[20-24]。故以 A β O 为靶点,通过抑制 A β 单体聚集或清除有毒的 A β O 可减缓 AD 病程。

1.2 Tau 蛋白过度磷酸化假说

Tau 是一种调节微管稳定性、轴突运输和信号转导的多功能蛋白^[25],在中枢神经系统神经元中广泛存在。微管是细胞骨架系统的主要组成部分,Tau 蛋白与微管蛋白结合促进微管的形成,并维持微管的稳定性。Tau 的功能高度依赖于其磷酸化水平,而其磷酸化水平受蛋白激酶和磷酸酶的平衡调控。在病理条件下,Tau 蛋白过度磷酸化,导致其从微管上解离,使得微管不稳定和崩解,并聚集成双螺旋细丝结构,在神经元内进一步积聚形成 NFTs。NFTs 的存在和微管的解离会导致轴突转运障碍、线粒体和细胞骨架功能障碍、神经炎症、氧化应激和突触丢失等一系列反应。Tau 蛋白毒性的级联反应已被证明会导致大脑中的神经死亡^[26]。此外,Tau 蛋白可以通过小胶质细胞在神经元之间相互传递,损害更多神经元进而加重 AD^[27]。而如何抑制磷酸化 Tau 蛋白聚集成 NFTs 或促进磷酸化 Tau 蛋白(P-Tau)在细胞内降解是当今研究热点。

1.3 胆碱能假说

乙酰胆碱(Acetylcholine, ACh)是参与学习和记忆的关键神经递质,广泛分布于皮层,皮层下结构和小脑。在神经元细胞质内,胆碱和乙酰辅酶 A 在胆碱乙酰转移酶(Choline acetyltransferase, ChAT)的催化作用下合成 ACh,ACh 通过囊泡乙酰胆碱转运蛋白(Vesicular acetylcholine transporter, VACHT)储存在突触囊泡中。在神经元兴奋时,ACh 从突触囊泡释放至突触间隙,作用于突触后乙酰胆碱受体,进一步介导神经间信号传导。存在于突触间隙的 ACh 被乙酰胆碱酯酶(Acetylcholine esterase, AChE)水解成乙酸盐和胆碱,胆碱通过高亲和力胆碱转运蛋白 1(High-affinity choline transporters, CHT1)被重新摄取到突触前胆碱能神经元中,AChE 使健康大脑中乙酰胆碱水平保持动态平衡。

在 AD 大脑中,胆碱能系统发生显著改变,A β 破坏 ACh 的合成和与胆碱能神经传递相关的信号传导^[28],ACh 含量明显降低,信号传导受到抑制,表现为胆碱能神经元数量减少、ChAT 和 VACHT 活性降低、AChE 活性升高、受体功能异常、胆碱突触再摄

取功能丧失等。而胆碱能耗竭会增加 $A\beta$ 的产生和神经毒性, $A\beta$ 进一步增加胆碱能缺陷, 从而增加 Tau 蛋白的磷酸化, 产生恶性循环^[29]。因此, 胆碱能假说长期以来一直是 AD 治疗策略和药物开发的基础, AChE 抑制剂(如他克林、多奈哌齐、利瓦司明和加兰他明)的临床试验证明了其在 AD 治疗中的有效性和可靠性^[30], 但这些药物在症状控制方面仅起到有限的作用, 并不能减少潜在 AD 神经病理学的积累^[31]。

1.4 氧化应激

氧化应激是活性氧(reactive oxygen species, ROS)和活性氮(reactive nitrogen species, RNS)产生与清除之间失衡而引起的应激反应。ROS 在细胞信号传导中起重要作用, 在正常生理状态下, ROS 通常维持在低浓度水平, 但过量的 ROS 和 RNS 会导致自由基介导的连锁反应, 破坏细胞膜, 且对蛋白质、脂质和 DNA 造成氧化损伤, 触发细胞凋亡^[32]。而持续的氧化应激可能导致线粒体功能障碍, 导致细胞出现葡萄糖代谢下降、三磷酸腺苷生成减少、钙稳态紊乱等, 进一步导致更多自由基的产生和氧化应激循环的加剧^[33]。大脑由于耗氧量高、富含易被氧化的脂质且缺乏抗氧化防御机制, 极易受到氧化应激的损害^[34]。脂质过氧化产物丙二醛(Malondialdehyde, MDA)能引起生物膜变性或坏死, 最终导致细胞死亡。参与 AD 形成的 $A\beta$ 、Tau 蛋白等聚集的错误折叠蛋白也能诱导氧化应激并引起线粒体功能障碍^[35]。同时研究表明, 氧化应激会破坏涉及错误折叠蛋白降解的泛素-蛋白酶体途径^[36], 反过来进一步促进 $A\beta$ 沉积、Tau 蛋白过度磷酸化等 AD 相关病理发展, 抗氧化剂则能减轻由 AD 引起的病理变化和认知障碍^[37]。

1.5 神经炎症

神经炎症是 AD 发病的主要原因之一。小胶质细胞和星形胶质细胞是 AD 炎症机制中的关键细胞介质^[38]。小胶质细胞是存在于脑实质的特化巨噬细胞^[39], 星形胶质细胞是神经系统中最丰富的胶质细胞, 二者协同调节神经元发生、重塑突触、清除死亡细胞和错误折叠蛋白, 在中枢神经系统发育和稳态中发挥积极作用^[40]。小胶质细胞的激活状态可以极化为两种表型: 产生神经毒性的促炎表型(M1 表型)和具有保护神经功能的抗炎表型(M2 表型)。M1 表型产生促炎因子, 包括肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素 6(Interleukin-6, IL-6)、一氧化氮(Nitric Oxide, NO)等, 并伴有吞噬能力减弱; M2 表型产生抗炎因子, 如 IL-4、IL-10、IL-13 等, 且吞噬能力增强^[41]。

研究表明, 神经炎症出现在 AD 前期甚至可能是临床前阶段, 而胶质细胞在早期 AD 中起保护作用。 $A\beta$ 等刺激因子激活小胶质细胞和星形胶质细

胞, 活化的小胶质细胞向 $A\beta$ 迁移并通过吞噬作用清除它们^[42]。但随着疾病的发展以及机体逐渐衰老, 抗炎和促炎两种表型的细胞比例发生变化, 出现晚期致死性促炎表型高峰, 持续产生促炎因子, 进而触发几个促炎级联反应导致神经毒性和突触丢失^[43]。在 AD 小鼠模型中, 神经炎症的发生先于 Tau 病理学, 而小胶质细胞活化和神经炎症有利于 Tau 蛋白在神经元的传播^[27]。同时, 促炎因子抑制小胶质细胞吞噬 $A\beta$ 并刺激 γ -分泌酶活性, 从而促进 $A\beta$ 聚集和神经炎症^[38], 加重 AD 病理损伤并形成恶性循环。

1.6 突触功能障碍和细胞凋亡

在 AD 中, 大脑皮层、海马和某些皮层下区域发生突触连接和神经元的丢失, 这导致受影响区域的严重萎缩^[44]。突触是神经元之间传递信息的重要场所, 是大脑信息处理的基础结构。“突触可塑性”调节神经元之间突触连接的数量、结构和强度, 是学习和记忆的基础, 主要由长时程增强(Long-term potentiation, LTP)和长期抑制(Long-term depression, LTD)组成^[26]。研究表明, 可溶性 $A\beta$ 寡聚体能通过抑制 LTP 并增强 LTD 来损害突触可塑性^[45]。突触功能障碍是引起 AD 认知障碍的直接原因, 因为形成稳定记忆需要完整的突触结构和功能^[6]。神经元死亡的主要原因是神经元细胞凋亡^[46], 其中 Bcl-2 家族和 Caspase 家族是参与细胞凋亡调控的重要基因。Bcl-2 蛋白家族包括抗凋亡蛋白 Bcl-2 和促凋亡蛋白 Bax, Bax/Bcl-2 的比值可以决定神经元细胞凋亡的状态^[47]。AD 中大多数细胞死亡是通过胱天蛋白酶依赖性凋亡发生的^[48], 胱天蛋白酶-3(caspase-3)是细胞凋亡过程中最主要的终末剪切酶, 参与细胞凋亡的执行。因此可通过改善突触功能障碍、拮抗神经元细胞凋亡和神经再生等来改善 AD。

2 药食同源物质抗 AD 研究现状

药食同源物质是国家卫生部发布的《既是食品又是药品的物品名单》中的 109 种中药, 笔者从中筛选出与 AD 相关的中药及有效成分。人参、天麻、黄芪等十几种药食同源物质及有效成分, 能从不同靶点、不同途径防治 AD。根据 AD 的发病机制可将该类中药防治 AD 途径分为以下几类。

2.1 基于 β -淀粉样蛋白假说的抗 AD 药食同源物质及作用机制

药食同源物质能通过增强 APP 加工过程中 α -分泌酶途径和抑制 β -分泌酶途径减少 $A\beta$ 的产生、抑制 $A\beta$ 聚集或促进有毒的 $A\beta$ 寡聚体清除等途径防治 AD(表 1)。多糖是枸杞子的主要活性成分之一, 有学者从枸杞子中分离出两种新的多糖, 分别命名为 LBP1A1-1^[49] 和 LBP-3^[50]; 体外实验表明, LBP1A1-1 可能是 $A\beta$ 聚集的抑制剂, 能以剂量依赖性方式抑制 $A\beta_{1-42}$ 的产生和聚集, 甚至可能使聚集的 $A\beta_{1-42}$ 解聚; LBP-3 能诱导 N2a/APP695 细胞中

表 1 基于 β -淀粉样蛋白假说的抗 AD 药食同源物质及作用机制

Table 1 Anti-AD medicinal and edible homologous substances based on the $A\beta$ hypothesis and their mechanism of action			
药食同源物质	活性成分	作用机制	参考文献
枸杞子	LBP1A1-1	抑制 $A\beta_{1-42}$ 的产生和聚集	[49]
	LBP-3	降低细胞中 $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ 的比值	[50]
姜黄	姜黄素	降低 $A\beta_{1-42}$ 和 $A\beta_{1-40}$ 水平	[8]
人参	人参皂苷Rg1	抑制APP和BACE的表达,从而降低 $A\beta_{1-42}$ 含量,抑制淀粉样斑块的形成	[10]
甘草	异甘草素	抑制 $A\beta$ 的聚集	[53]
天麻	天麻素	降低BACE1的水平,抑制 $A\beta_{1-42}$ 的形成,并能解聚 $A\beta$ O和纤维状物质	[54]
黄芪	黄芪多糖	通过Nrf2通路降低体内 $A\beta_{1-40}$ 和 $A\beta_{1-42}$ 的含量	[55]
当归	藁苯内酯	增强APP加工过程中 α -分泌酶途径,从而抑制 $A\beta$ 的形成	[56]
	当归多糖	降低海马区APP和 $A\beta_{1-42}$ 含量	[57]
肉苁蓉	松果菊苷	抑制BACE1的翻译,显著减少脑 $A\beta$ 的产生和积累	[58]
	毛蕊花糖苷和异毛蕊花糖苷	抑制 $A\beta$ 寡聚化和促进 $A\beta$ 降解来减少 $A\beta$ 沉积和 $A\beta$ 细胞毒性	[59]
西红花	西红花苷	通过增强血脑屏障的 $A\beta$ 清除、上调NEP的表达和增强ApoE清除途径来促进 $A\beta$ 的降解,降低 $A\beta$ 水平	[60]
	西红花酸	减少 $A\beta_{1-42}$ 和 $A\beta_{1-40}$ 的分泌	[61]
葛根	水提物	通过增加IDE表达,降低 $A\beta$ 水平	[62]
栀子	提取物GJ-4	通过抑制APP Thr668的磷酸化和BACE1的表达,抑制 $A\beta$ 的产生;通过提高IDE水平,促进 $A\beta$ 的降解,从而降低 $A\beta_{1-42}$ 的水平	[52]
益智仁	oxyphylla A	降低AD小鼠APP和 $A\beta$ 的表达水平	[63]
	杨芽黄素	通过下调AD小鼠脑组织BACE1的表达,减少 $A\beta_{1-42}$ 的积累	[64]

$A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ 水平呈浓度依赖性降低,通过调节 $A\beta_{1-42}$ 与 $A\beta_{1-40}$ 的比例改善 AD。BACE1 作为 β 分泌酶家族的主要类型,是 APP 淀粉样水解途径的限速酶,因此 BACE1 是抗 AD 药物研究的重要治疗靶点。人参的有效成分人参皂苷 Rg1 可以抑制 APP 和 BACE 的表达,抑制 β -分泌酶途径,从而降低 APP/PS1 小鼠大脑海马和皮层中的 $A\beta_{1-42}$ 含量,抑制淀粉样斑块的形成^[10]。酶促降解是 $A\beta$ 的主要清除机制之一, $A\beta$ 降解酶主要有脑啡肽酶(Neprilysin, NEP)和胰岛素降解酶(Insulin Degrading Enzyme, IDE)。 $A\beta$ 是 APP 的蛋白质分解产物,而 APP Thr668 位点的磷酸化促进 $A\beta$ 的产生^[51],从栀子中提取出来的 GJ-4 富含西红花苷,GJ-4 能通过抑制 APP Thr668 位点的磷酸化和 BACE1 的表达而减少 $A\beta$ 的产生,还能通过提高 $A\beta$ 降解酶 IDE 的水平促进 $A\beta$ 的降解,从而降低 APP/PS1 小鼠脑中 $A\beta_{1-42}$ 的水平^[52]。

2.2 基于 Tau 蛋白假说的抗 AD 药食同源物质及作用机制

药食同源物质作为 Tau 蛋白磷酸化抑制剂和 Tau 蛋白聚集抑制剂来拮抗 AD(表 2)。异常 Tau 蛋白过度磷酸化是 Tau 病理学的关键步骤,几种蛋白激酶参与 Tau 磷酸化,其中糖原合成酶激酶 3 β (Glycogen synthase kinase 3 β , GSK-3 β) 是 AD 中 Tau 蛋白过度磷酸化的关键激酶之一,可使 Tau 蛋白 20 多个 AD 相关位点过度磷酸化^[65],导致 NFTs 的形成,Tau 蛋白磷酸化程度与其活化水平正相关^[66]。磷脂酰肌醇-3 激酶(Phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (Protein kinase B, PKB/Akt)信号通路是一条经典的抗凋亡、促细胞存活的信号转导通路,正常情况下是激活状态。GSK-3 β 的活性可受 PI3K/Akt 信号通路调节,活化的 Akt 通过磷酸化 GSK-3 β ,抑制其活性进而抑制 Tau 蛋白过度磷酸化。很多中药有效成分能通过调控 PI3K/AKT/

表 2 基于 Tau 假说的抗 AD 药食同源物质及作用机制

Table 2 Anti-AD medicinal and edible homologous substances based on Tau's hypothesis and their mechanism of action			
药食同源物质	活性成分	作用机制	参考文献
姜黄	姜黄素	通过降低活性GSK3 β (Tyr216)的水平,降低Ser396、Ser202/Thr205位点的磷酸化Tau水平	[8]
灵芝	三萜类化合物	明显减少海马组织中NFTs的数量	[70]
人参	人参皂苷Rb1	下调Tau蛋白过度磷酸化水平,并通过抑制激酶ERK1/2的活性来减少NFTs的形成	[11]
天麻	天麻素	降低Tau和P-Tau的水平	[71]
山茱萸	山茱萸环烯醚萜苷	激活PI3K/AKT和PP2A信号通路抑制GSK-3 β 活性,从而抑制Tau蛋白过度磷酸化	[67]
甘草	异甘草素	抑制Tau蛋白的过度磷酸化	[72]
黄芪	黄芪皂苷	调控PI3K/AKT/GSK-3 β ,抑制Tau蛋白过磷酸化	[68]
西红花	西红花苷	与Tau蛋白的中间结构结合,抑制Tau蛋白的聚集	[69]
葛根	水提物	降低过度磷酸化的Tau蛋白的水平	[62]
栀子	提取物GJ-4	抑制Ser396、Thr231和Ser202/Thr205位点的Tau蛋白磷酸化	[52]

GSK-3 β 信号通路抑制 Tau 蛋白过磷酸化,山茱萸环烯醚萜苷能通过激活 AD 大鼠脑内 PI3K/AkT 和 PP2A 信号通路抑制 GSK-3 β 活性,从而抑制 Tau 蛋白过度磷酸化^[67];黄芪中的有效成分黄芪皂苷通过调控 PI3K/AKT/GSK-3 β 信号通路,抑制 Tau 蛋白过磷酸化^[68]。与 Tau 蛋白磷酸化抑制剂不同,西红花苷能抑制 Tau 蛋白聚集,体外试验表明,西红花苷能使重组人 Tau 蛋白 1N/4R 异构体在颤振状态下具有较高的稳定性,从而抑制 Tau 蛋白聚集,其机制可能与西红花苷化学结构有关,西红花苷的碳基可以与 Tau 蛋白的中间结构结合,破坏纤维形成成核和伸长的自组装过程^[69]。

2.3 基于胆碱能假说的抗 AD 药食同源物质及作用机制

药食同源物质防治 AD 主要致力于降低 AChE 活性,以恢复 AD 脑中 ACh 水平(表 3)。当归多糖能提高 AD 大鼠血清中 ACh 和 ChAT 的含量,降低血清 AChE 的活性,改善胆碱能系统^[57]。毛蕊花糖苷和异毛蕊花糖苷是肉苁蓉的有效成分之一,二者能通过抑制 AChE 活性,逆转 A β_{1-42} 引起的皮质胆碱能功能障碍^[59]。ChAT 活性和表达也被认为是胆碱能神经元的标志,而 ChAT 和 VACHT 这两种蛋白共

定位于基因组内且共表达,所以胆碱能基因座“ChAT/VACHT”可以作为 AD 治疗方法的推定靶标。人参皂苷 Re 和 Rd 能诱导 Neuro-2a 细胞中 ChAT/VACHT 基因的表达,促进 ACh 的合成,恢复海马胆碱能系统^[12]。

2.4 基于氧化应激的抗 AD 药食同源物质及作用机制

药食同源物质具有强大的抗氧化活性,可以调节各种抗氧化酶的水平,从而减少 AD 大脑中的氧化损伤(表 4)。在人类 AD 大脑中,核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2 related factor 2, Nrf2)和抗氧化酶水平降低^[78],此时 ROS 会对大脑造成渐进的、不可逆的损害。Nrf2 是维持人体内氧化还原平衡的一种重要的核转录因子。Kelch 样 ECH 相关蛋白 1(Kelch-like ECH-associated protein 1, keap1)是 Nrf2 主要的调控蛋白,可与 Nrf2 在细胞质中结合,使 Nrf2 无法进入细胞核发挥其转录活性。在氧化应激下,Nrf2 从 Keap1 中解离且快速转位到细胞核,再结合抗氧化反应元件,启动抗氧化应激相关蛋白的基因转录,从而发挥抗氧化损伤作用^[79]。因此激活 Nrf2 可能是一种新的 AD 治疗选择。多种中药有效成分能通过激活 Nrf2 通路抑制氧化应激,异甘草素是甘草的活性成分之一,异甘草素能激活 Nrf2

表 3 基于胆碱能假说的抗 AD 药食同源物质及作用机制

Table 3 Anti-AD medicinal and edible homologous substances based on the cholinergic hypothesis and their mechanisms of action			
药食同源物质	活性成分	作用机制	参考文献
人参	人参皂苷	诱导ChAT/ VACHT基因的表达促进ACh的合成,恢复海马胆碱能系统	[12]
当归	当归多糖	升高血清ACh和ChAT含量,降低血清AChE活性	[57]
肉苁蓉	毛蕊花糖苷和异毛蕊花糖苷	抑制AChE活性,逆转皮质胆碱能功能障碍	[59]
西洋参	提取物	上调ChAT的表达,提高ACh浓度	[73]
益智仁	挥发油	调节AChE、ChAT活性来增强胆碱能神经功能	[74]
黄精	多糖	提高ACh含量	[75]
山药	DM-1	增加脑内糖代谢的水平,提高脑能量的供应,从而增强中枢胆碱能神经功能,促进ACh的合成	[76]
生姜	水提物	大鼠脑匀浆中ACh水平升高和AChE活性显著降低	[77]

表 4 基于氧化应激的抗 AD 药食同源物质及作用机制

Table 4 Oxidative stress-based anti-AD medicinal and edible homologous substances and their mechanism of action			
药食同源物质	活性成分	作用机制	参考文献
姜黄	姜黄素	降低前额叶皮层和海马中ROS相关分子金属硫蛋白3的表达	[9]
灵芝	提取物	显著提高血清、肝脏和脑组织中抗氧化酶:超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(Catalase, CAT)和GPx活性	[81]
人参	人参皂苷Rg1	降低NADPH氧化酶相关蛋白的表达,减少ROS的生成。	[10]
甘草	异甘草素	激活Nrf2通路从而抑制A β 0诱导的氧化应激	[80]
天麻	天麻素	提高了SOD和GPx的活性,减轻氧化应激反应	[54]
黄芪	黄芪甲苷IV	拮抗A β_{1-42} 所致大鼠海马组织SOD、GPx和CAT的活性下降	[82]
	黄芪多糖	通过激活Nrf2通路,促进Nrf2向细胞核转移,增加SOD和GPx含量,减少MDA积累	[55]
当归	藜芦内酯	降低大脑中MDA、ROS的水平和提高Mn-SOD的活性	[56]
	当归多糖	提高SOD活性、降低MDA水平	[57]
葛根	葛根素	提高大脑皮层和海马组织中GPx和SOD水平,降低MDA水平,且呈剂量依赖性	[83]
益智仁	oxyphylla A	通过Akt-GSK3 β 和Nrf2-Keap1-HO-1途径发挥抗氧化作用,上调Nrf2及其靶基因如HO-1和NQO1的表达	[63]
	杨芽黄素	降低海马和大脑皮层中MDA水平,增加GPx和SOD的活性	[64]
生姜	6-姜酚	上调海马体中SOD和GPx的表达量,下调MDA的表达量	[84]
茯苓	茯苓多糖	显著降低MDA和ROS含量,SOD活性显著升高	[85]

通路从而抑制 $A\beta$ O 诱导的 BV2 细胞中氧化应激^[80]; 黄芪多糖通过激活 Nrf2 通路,显著促进 APP/PS1 小鼠 Nrf2 向细胞核转移,从而启动相关蛋白基因转录,增加 SOD 和谷胱甘肽过氧化酶 (Glutathione peroxidase, GPx) 含量,减少 MDA 积累^[55]。从益智中提取的新化合物 oxyphylla A 可以降低 SAMP8 小鼠 APP 和 $A\beta$ 的表达水平,并减轻其认知能力的下降,对潜在机制的进一步研究发现, oxyphylla A 以浓度依赖的方式上调 N2a/APP 细胞中 p-Akt(ser473)、p-GSK3 β (ser9)、Nrf2 及其靶基因血红素加氧酶-1 (Heme Oxygenase-1, HO-1) 和醌氧化还原酶 1 (NADPH: Quinone Oxidoreductase1, NQO1) 的表达,结果表明 oxyphylla A 通过 Akt-GSK3 β 和 Nrf2-Keap1-HO-1 途径发挥抗氧化作用。

2.5 基于神经炎症的抗 AD 药食同源物质及作用机制

流行病学证据表明,非甾体抗炎药对 AD 具有神经保护作用^[86],因此抑制神经炎症可能是治疗 AD 的未来策略。药食同源物质大多通过下调 TNF- α 、IL-6 等促炎因子、上调 IL-4 等抗炎因子抑制炎症损伤(表 5)。在 AD 进展过程中,NF- κ B 在炎症反应中形成中起着关键作用。核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)是小胶质细胞中重要的多功能转录因子,也是调节炎症反应的关键转录因子,静息状态下,NF- κ B 与核因子抑制蛋白(Inhibitor of NF- κ B, I κ B)在细胞质内结合形成稳定复合物,其转录调控功能受到抑制。许多因素可以引起 NF- κ B 信号转导途径的激活,在细胞外信号的作用下,NF- κ B 从 I κ B 蛋白上解离并与细胞核中的各种启动子结合,诱导 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)等促炎因子的转录,从而促进细胞炎症因子表达,最终激活炎症反应^[87]。因此,抑制活化小胶质细胞中的 NF- κ B 途径可能成为 AD 治疗的潜在策略^[88]。西红花酸通

过调节 NF- κ B 介导的细胞信号通路,显著降低 AD 小鼠血浆中的促炎细胞因子(如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-8)的水平,同时增加抗炎细胞因子 IL-10 的水平^[61]。NO 是中枢神经系统炎症的标志,生成一氧化氮的酶即一氧化氮合酶有三种亚型,其中有神经毒性的 iNOS 在损伤后表达增强。神经炎症最发达的生物标志物是由星形胶质细胞表达的胶质纤维酸性蛋白(Glial Fibrillary Acidic Protein, GFAP)^[89],能反应炎症程度。灵芝三萜通过激活 PI3K/AKT/mTOR 通路下调 AD 大鼠海马中 GFAP、iNOS、和 IL-6 的表达,从而减轻炎症^[90]。

2.6 基于突触功能障碍和细胞凋亡的抗 AD 药食同源物质及作用机制

$A\beta$ 、Tau 蛋白和神经炎症等诱导的神经元死亡可以通过神经保护疗法来预防^[94]。药食同源物质通过拮抗神经元凋亡、保护突触结构、促进神经发生发挥神经保护作用(表 6)。体外试验证明,黄精多糖能上调 Bax 蛋白表达和下调 Bcl-2 蛋白表达,降低 Bax/Bcl-2 比值,抑制 caspase-3 激活,通过增强 PI3K/Akt 信号通路,抑制细胞凋亡^[95]。即刻早期基因(c-Fos)作为转录因子,参与调控细胞凋亡,c-Fos 的激活加重了 $A\beta$ 诱导的神经毒性。西红花酸能改善海马 CA1 区神经元的电生理特性,抑制突触 LTP 的降低,抑制海马中 c-Fos 的激活和神经元凋亡^[96]。成人的大脑中依然存在神经发生,但在 AD 大脑中,成人神经发生受到损害。双皮质素(Doublecortin, DCX)是一种微管相关蛋白,是成年神经发生的标志。人参多糖是人参的主要成分,具有与人参皂苷相似的生物学效应。人参多糖能显著提高健康和 AD 小鼠中表达 DCX 蛋白的神经元数量、神经元总树突长度和树突分枝数量,可能有增强神经发生和增加大脑新生神经元之间的连接的作用^[13]。天麻素能减弱 $A\beta_{1-42}$ 诱导的原神经祖细胞的凋亡,促进神经发生^[92]。

表 5 基于神经炎症的抗 AD 药食同源物质及作用机制

Table 5 Neuroinflammation-based anti-AD medicinal and edible homologous substances and mechanism of action

药食同源物质	活性成分	作用机制	参考文献
姜黄	姜黄素	减少海马区的星形胶质细胞数量	[9]
灵芝	灵芝三萜	通过激活PI3K/AKT/mTOR通路下调海马中GFAP、iNOS和IL-6的表达	[90]
人参	人参皂苷	通过减轻海马区小胶质细胞和星形胶质细胞的激活以及相关的促炎细胞因子IL-1 β 和TNF- α 的过度表达而抑制海马神经炎症	[14]
甘草	甘草酸	降低HMGB1胞质蛋白水平,进而抑制NF- κ B和TLR4的炎症信号通路的激活,减少促炎细胞因子IL-1 β , TNF- α 和IL-6的产生	[91]
	异甘草素	通过激活Nrf2信号通路从而抑制NF- κ B通路,抑制促炎因子(IL-6、IL-1 β 、TNF- α)的产生	[80]
天麻	天麻素	抑制 $A\beta_{1-42}$ 引发的促炎细胞因子和NO的释放,降低了胶质细胞的活性和IL-2、IL-6和IL-12的表达水平	[54,92]
黄芪	黄芪甲苷IV	降低海马组织中IL-1 β 和TNF- α 的水平	[82]
肉苁蓉	苯乙醇苷	诱导小胶质细胞从M1极化到M2,并通过抑制TLR4/NF κ B炎症通路减少神经炎症	[93]
西红花	西红花酸	调节NF- κ B介导的细胞信号通路,显著降低了血浆中的促炎细胞因子(如TNF- α 、IL-1 β 、IL-6和IL-8)的水平,同时增加抗炎细胞因子IL-10的水平	[61]
葛根	葛根素	降低脑内促炎细胞因子iNOS、IL-6和TNF- α 的表达量	[83]
栀子	提取物GJ-4	抑制小胶质细胞激活、促炎细胞因子(TNF- α 、IL-1 β)的分泌和促进抗炎细胞因子(IL-4、IL-10)的释放;通过抑制PI3K/Akt通路的激活,降低iNOS和环氧化酶的表达	[52]
生姜	6-姜酚	降低海马组织中促炎细胞因子iNOS、IL-6和TNF- α 的表达量	[84]
茯苓	茯苓多糖	抑制TNF- α 和IL-6的表达	[85]

表 6 基于突触功能障碍和细胞凋亡的抗 AD 药食同源物质及作用机制

Table 6 Anti-AD medicinal and edible homologous substances based on synaptic dysfunction and cell apoptosis and their mechanism of action

药食同源物质	活性成分	作用机制	参考文献
枸杞子	N-反式阿魏酰酪胺	通过TrkA/ERK/CREB信号调节促进神经元存活和分化,且显著增加了原代皮质神经元的轴突长度	[97]
	LBP-1	增强神经发生,修复海马CA1的突触功能障碍	[98]
姜黄	姜黄素	上调突触素和肌动蛋白的表达	[9]
灵芝	灵芝多糖	增强激活FGFR1/ERK/ AKT的通路,增强神经发生并缓解其认知缺陷	[99]
人参	多糖	显著提高表达DCX蛋白的神经元的数量、神经元总树突长度和树突分枝数	[13]
天麻	天麻素	抑制原神经祖细胞凋亡,促进神经发生	[92]
黄芪	黄芪甲苷IV	通过激活PPAR γ 促进脑源性神经营养因子(BDNF)基因转录并增加BDNF的表达	[100]
当归	藁苯内酯	通过增加海马和皮层中突触后密度蛋白95、突触素和突触素1水平来保护突触结构	[56]
肉苁蓉	苯乙醇苷	提高突触相关蛋白的表达水平,发挥神经保护作用	[93]
西洋参	人参皂苷Rb1	恢复脑微管相关蛋白2和突触素,发挥神经保护作用	[73]
黄精	黄精多糖	降低Bax/Bcl-2比值,并抑制caspase-3激活,通过增强PI3K/Akt信号通路,抑制细胞凋亡	[95]
西红花	西红花酸	改善海马CA1神经元的电生理特性,抑制突触LTP的降低,抑制海马中c-Fos的激活和神经元凋亡	[96]
茯苓	茯苓多糖	上调Bcl-2的表达,下调Bax、caspase-3和caspase-9的表达,抑制神经元凋亡	[85]

3 结论与展望

用于防治 AD 的药食同源物质大多具有抗炎、抗氧化特性,能够消除体内多余的活性氧和炎症因子,还可以通过作用于 A β 蛋白或 Tau 蛋白、恢复胆碱能系统、保护神经元和突触等机制防治 AD。尽管许多药食同源物质及有效成分在实验上有效,但仍存在很多问题。只有少数药材及其有效成分进行了临床试验,且缺乏有效成分的体内代谢研究及其生物学机制研究。目前,药食同源物质防治 AD 的临床试验质量不高,临床研究多出现样本量偏少,所用的随机、对照和盲法试验设计不严谨,以及疗效评价标准不一致等问题,药物的有效性很难被准确评估。同时分离提取技术不够成熟,造成药物制剂质量可控性差,其药效难以达到理想状态。上述问题也是药食同源物质作为中药材属性,二次开发时会遇到的问题。除了药物开发,预防研究也逐渐受到关注,尽早减少 A β 和其他病理特征可能会带来更好的临床效果。

随着人们对自身健康关注度的日益提升,药食同源类食品产业蓬勃发展。药食同源物质因其独特的安全性,可以作为食品供人们日常食用以达到治未病的保健效果,因此将这类物质开发成预防 AD 的食品具有广阔的前景。药食同源类食品的研发应结合现代科学技术,深入开展兼顾安全性和营养价值的有效成分的分离、纯化和作用机制研究,推动药食同源类食品产业高质量发展。

© The Author(s) 2024. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

参考文献

- [1] Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2019: Attitudes to dementia [R/OL]. 2019-09-20. <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2019/>.
- [2] SONG Y, WANG J. Overview of Chinese research on senile

dementia in mainland China [J]. *Ageing Research Reviews*, 2010, 9: S6-S12.

- [3] 中国老龄协会 [EB/OL]. /2023-07-17. <https://www.cncaprc.gov.cn/llxw/192277.jhtml>. [China National Committee on Ageing [EB/OL]. /2023-07-17. <https://www.cncaprc.gov.cn/llxw/192277.jhtml>.]

- [4] DETURE M A, DICKSON D W. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease [J]. *Molecular Neurodegeneration*, 2019, 14(1): 14-32.

- [5] CALSOLARO V, EDISON P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions [J]. *Alzheimer's & Dementia*, 2016, 12(6): 719-732.

- [6] BRIGGS C A, CHAKROBORTY S, STUTZMANN G E. Emerging pathways driving early synaptic pathology in Alzheimer's disease [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2017, 483(4): 988-997.

- [7] Savelieff M G, NAM G, Kang J, et al. Development of multifunctional molecules as potential therapeutic candidates for Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and amyotrophic lateral sclerosis in the last decade [J]. *Chemical Reviews*, 2019, 119(2): 1221-1322.

- [8] DAS T K, JANA P, CHAKRABARTI S K, et al. Curcumin downregulates GSK3 and Cdk5 in scopolamine-induced Alzheimer's disease rats abrogating A β 40/42 and Tau hyperphosphorylation [J]. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*, 2019, 3(1): 257-267.

- [9] GONZÁLEZ-GRANILLO A E, GNECCO D, DÍAZ A, et al. Curcumin induces cortico-hippocampal neuronal reshaping and memory improvements in aged mice [J]. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 2022, 121: 102091.

- [10] ZHANG H, SU Y, SUN Z, et al. Ginsenoside Rg1 alleviates A β deposition by inhibiting NADPH oxidase 2 activation in APP/PS1 mice [J]. *Journal of Ginseng Research*, 2021, 45(6): 665-675.

- [11] 杨淑达, 于浩飞, 张兰春, 等. 人参皂苷 Rb1 对 A β ₁₋₄₂ 导致的 Tau 蛋白异常磷酸化的影响 [J]. *天然产物研究与开发*, 2020, 32(7): 1143-1147. [YANG S D, YU H F, ZHANG L C, et al. The effect of ginsenoside Rb1 on abnormal phosphorylation of Tau induced by A β ₁₋₄₂ [J]. *Natural Product Research and Development*, 2020, 32(7): 1143-1147.]

- [12] KIM M S, YU J M, KIM H J, et al. Ginsenoside Re and Rd

enhance the expression of cholinergic markers and neuronal differentiation in neuro-2a cells[J]. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 2014, 37(5): 826–833.

[13] SHIN S J, NAM Y, PARK Y H, et al. Therapeutic effects of non-saponin fraction with rich polysaccharide from Korean red ginseng on aging and Alzheimer's disease[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2021, 164: 233–248.

[14] WU Z, HUANG J, BAI X, et al. Ginsenoside-Rg1 mitigates cardiac arrest-induced cognitive damage by modulating neuroinflammation and hippocampal plasticity[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2023, 938: 175431.

[15] GOVINDARAJU T, RAJASEKHAR K, CHAKRABARTI M. Function and toxicity of amyloid beta and recent therapeutic interventions targeting amyloid beta in Alzheimer's disease[J]. *Chemical Communications*, 2015, 51(70): 13434–13450.

[16] SENGUPTA U, NILSON A N, KAYED R. The role of amyloid- β oligomers in toxicity, propagation, and immunotherapy[J]. *EBio Medicine*, 2016, 6: 42–49.

[17] TOMIC J L, PENSALFINI A, HEAD E, et al. Soluble fibrillar oligomer levels are elevated in Alzheimer's disease brain and correlate with cognitive dysfunction[J]. *Neurobiology of Disease*, 2009, 35(3): 352–358.

[18] MUIRHEAD K E A, BORGER E, AITKEN L, et al. The consequences of mitochondrial amyloid β -peptide in Alzheimer's disease[J]. *Biochemical Journal*, 2010, 426(3): 255–270.

[19] KIM J, ONSTEAD L, RANDLE S, et al. A β 40 inhibits amyloid deposition *in vivo*[J]. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 2007, 27: 627–633.

[20] ASHRAFIAN H, ZADEH E H, KHAN R H. Review on Alzheimer's disease: Inhibition of amyloid beta and tau tangle formation[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2021, 167: 382–394.

[21] GUGLIELMOTTO M, GILIBERTO L, TAMAGNO E, et al. Oxidative stress mediates the pathogenic effect of different Alzheimer's disease risk factors[J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2010, 2: 3.

[22] TAIPA R, NEVES S P D, SOUSA A L, et al. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in the CSF of patients with Alzheimer's disease and their correlation with cognitive decline[J]. *Neurobiology of Aging*, 2019, 76: 125–132.

[23] TAQUI R, DEBNATH M, AHMED S, et al. Advances on plant extracts and phytochemicals with acetylcholinesterase inhibition activity for possible treatment of Alzheimer's disease[J]. *Phytomedicine Plus*, 2022, 2(1): 100184.

[24] CARVALHO C, MOREIRA P I. Metabolic defects shared by Alzheimer's disease and diabetes: A focus on mitochondria[J]. *Current Opinion in Neurobiology*, 2023, 79: 102694.

[25] MAZZARO N, BARINI E, SPILLANTINI M G, et al. Tau-driven neuronal and neurotrophic dysfunction in a mouse model of early tauopathy[J]. *The Journal of Neuroscience*, 2016, 36(7): 2086–2100.

[26] JU Y, TAM K. Pathological mechanisms and therapeutic strategies for Alzheimer's disease[J]. *Neural Regeneration Research*, 2022, 17(3): 543–549.

[27] MAPHIS N, XU G, KOKIKO-COCHRAN O N, et al. Reactive microglia drive tau pathology and contribute to the spreading of pathological tau in the brain[J]. *Brain*, 2015, 138(6): 1738–1755.

[28] AULD D S, KAR S, RÉMI QUIRION. β -Amyloid peptides as direct cholinergic neuromodulators: A missing link?[J]. *Trends in*

Neurosciences, 1998, 21(1): 43–49.

[29] MESULAM M. The cholinergic lesion of Alzheimer's disease: Pivotal factor or side show?[J]. *Learning & Memory*, 2004, 11(1): 43–49.

[30] TERRY A V, BUCCAFUSCO J J. The cholinergic hypothesis of age and Alzheimer's disease-related cognitive deficits: Recent challenges and their implications for novel drug development[J]. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2003, 306(3): 821–827.

[31] BOXER A L, SPERLING R. Accelerating Alzheimer's therapeutic development: The past and future of clinical trials[J]. *Cell*, 2023, 186(22): 4757–4772.

[32] BELHADJ SLIMEN I, NAJAR T, GHAM A, et al. Reactive oxygen species, heat stress and oxidative-induced mitochondrial damage. A review[J]. *International Journal of Hyperthermia*, 2014, 30(7): 513–523.

[33] GANDHI S, ABRAMOV A Y. Mechanism of oxidative stress in neurodegeneration[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2012, 2012: 1–11.

[34] LATIF F, IMRAN M. Antioxidants-a combat against oxidative stress in dementia[J]. *Annals of Medicine & Surgery*, 2022, 82: 104632.

[35] ABRAMOV A Y, BEREZHNOV A V, FEDOTOVA E I, et al. Interaction of misfolded proteins and mitochondria in neurodegenerative disorders[J]. *Biochemical Society Transactions*, 2017, 45(4): 1025–1033.

[36] SHANG F, TAYLOR A. Ubiquitin-proteasome pathway and cellular responses to oxidative stress[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2011, 51(1): 5–16.

[37] BUTTERFIELD D A, HALLIWELL B. Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease[J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2019, 20(3): 148–160.

[38] HAMPEL H, CARACI F, CUELLO A C, et al. A path toward precision medicine for neuroinflammatory mechanisms in Alzheimer's disease[J]. *Frontiers in Immunology*, 2020, 11: 456.

[39] STOGSDILL J A, KIM K, BINAN L, et al. Pyramidal neuron subtype diversity governs microglia states in the neocortex[J]. *Nature*, 2022, 608(7924): 750–756.

[40] COLONNA M, BUTOVSKY O. Microglia function in the central nervous system during health and neurodegeneration[J]. *Annual Review of Immunology*, 2017, 35(1): 441–468.

[41] GUILLOT-SESTIER M, TOWN T. Innate immunity in Alzheimer's disease: A complex affair[J]. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets*, 2013, 12(5): 593–607.

[42] HAMELIN L, LAGARDE J, DOROTHÉE G, et al. Early and protective microglial activation in Alzheimer's disease: A prospective study using ¹⁸F-DPA-714 PET imaging[J]. *Brain*, 2016, 139(4): 1252–1264.

[43] SARLUS H, HENEKA M T. Microglia in Alzheimer's disease[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2017, 127(9): 3240–3249.

[44] WENK G L. Neuropathologic changes in Alzheimer's disease[J]. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2003, 64: 7–10.

[45] LI S, HONG S, SHEPARDSON N E, et al. Soluble oligomers of amyloid β protein facilitate hippocampal long-term depression by disrupting neuronal glutamate uptake[J]. *Neuron*, 2009, 62(6): 788–801.

[46] SHIMOHAMA S. Apoptosis in Alzheimer's disease-an update[J]. *Apoptosis*, 2000, 5(1): 9–16.

[47] GU B, NAKAMICHI N, ZHANG W, et al. Possible protec-

- tion by notoginsenoside R1 against glutamate neurotoxicity mediated by N-methyl-D-aspartate receptors composed of an NR1/NR2B subunit assembly[J]. *Journal of Neuroscience Research*, 2009, 87(9): 2145–2156.
- [48] NIU Y L, ZHANG W J, WU P, et al. Expression of the apoptosis-related proteins caspase-3 and NF- κ B in the hippocampus of Tg2576 mice[J]. *Neuroscience Bulletin*, 2010, 26(1): 37–46.
- [49] ZHOU L S, LIAO W F, CHEN X, et al. An arabinogalactan from fruits of *Lycium barbarum* L. inhibits production and aggregation of A β_{42} [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2018: 643.
- [50] WU J, CHEN T, WAN F, et al. Structural characterization of a polysaccharide from *Lycium barbarum* and its neuroprotective effect against β -amyloid peptide neurotoxicity[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2021, 176: 352–363.
- [51] COLOMBO A, BASTONE A, PLOIA C, et al. JNK regulates APP cleavage and degradation in a model of Alzheimer's disease[J]. *Neurobiology of Disease*, 2009, 33(3): 518–525.
- [52] ZANG C, LIU H, SHANG J, et al. *Gardenia jasminoides* J. Ellis extract GJ-4 alleviated cognitive deficits of APP/PS1 transgenic mice[J]. *Phytomedicine*, 2021, 93: 153780.
- [53] LINK P, WETTERAUER B, FU Y, et al. Extracts of *Glycyrrhiza uralensis* and isoliquiritigenin counteract amyloid- β toxicity in *Caenorhabditis elegans*[J]. *Planta Medica*, 2015, 81(5): 357–362.
- [54] ZENG Y Q, GU J H, CHEN L, et al. Gastrodin as a multi-target protective compound reverses learning memory deficits and AD-like pathology in APP/PS1 transgenic mice[J]. *Journal of Functional Foods*, 2021, 77: 104324.
- [55] QIN X, HUA J, LIN S, et al. Astragalus polysaccharide alleviates cognitive impairment and β -amyloid accumulation in APP/PS1 mice via Nrf2 pathway[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2020, 531(3): 431–437.
- [56] XU Y J, MEI Y, QU Z L, et al. Ligustilide ameliorates memory deficiency in APP/PS1 transgenic mice via restoring mitochondrial dysfunction[J]. *BioMed Research International*, 2018, 2018: 4606752.
- [57] 王虎平, 吴红彦, 李海龙, 等. 当归多糖对阿尔茨海默病模型大鼠学习记忆及 β -淀粉样蛋白代谢的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2018, 25(4): 51–55. [WANG H P, WU H Y, LI H L, et al. Effects of angelica polysaccharide on learning and memory abilities and A β metabolism in model rats with Alzheimer disease[J]. *Chinese Journal of Information on TCM*, 2018, 25(4): 51–55.]
- [58] DAI Y, HAN G, XU S, et al. Echinacoside suppresses amyloidogenesis and modulates F-actin remodeling by targeting the ER stress sensor PERK in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2020, 8: 593659.
- [59] SHIAO Y J, SU M H, LIN H C, et al. Acteoside and isoacteoside protect amyloid β peptide induced cytotoxicity, cognitive deficit and neurochemical disturbances *in vitro* and *in vivo*[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, 18(4): 895.
- [60] BATARSEH Y S, BHARATE S S, KUMAR V, et al. *Crocus sativus* extract tightens the blood-brain barrier, reduces amyloid β load and related toxicity in 5XFAD mice[J]. *ACS Chemical Neuroscience*, 2017, 8(8): 1756–1766.
- [61] ZHANG J, WANG Y, DONG X, et al. Crocetin attenuates inflammation and amyloid- β accumulation in APPsw transgenic mice[J]. *Immunity & Ageing*, 2018, 15(1): 24.
- [62] HUANG H J, HUANG C Y, LEE M, et al. Puerariae radix prevents anxiety and cognitive deficits in mice under oligomeric A β -induced stress[J]. *The American Journal of Chinese Medicine*, 2019, 47(7): 1459–1481.
- [63] BIAN Y, CHEN Y, WANG X, et al. Oxyphylla A ameliorates cognitive deficits and alleviates neuropathology via the Akt-GSK3 β and Nrf2-Keap1-HO-1 pathways *in vitro* and *in vivo* murine models of Alzheimer's disease[J]. *Journal of Advanced Research*, 2021, 34: 1–12.
- [64] HE B, XU F, YAN T, et al. Tectochrysin from *Alpinia oxyphylla* Miq. alleviates A β_{1-42} induced learning and memory impairments in mice[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2019, 842: 365–372.
- [65] HANGER D P, ANDERTON B H, NOBLE W. Tau phosphorylation: The therapeutic challenge for neurodegenerative disease[J]. *Trends in Molecular Medicine*, 2009, 15(3): 112–119.
- [66] KIM Y, LIU G, LEUGERS C J, et al. Tau interacts with SHP2 in neuronal systems and in Alzheimer's disease[J]. *Journal of Cell Science*, 2019, 132(14): 229054.
- [67] YANG C C, LI X L, GAO W B, et al. Cornel iridoid glycoside inhibits tau hyperphosphorylation via regulating cross-talk between GSK-3 β and PP2A signaling[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2018, 9: 682.
- [68] CHANG C P, LIU Y F, LIN H J, et al. Beneficial effect of astragaloside on Alzheimer's disease condition using cultured primary cortical cells under β -amyloid exposure[J]. *Molecular Neurobiology*, 2016, 53(10): 7329–7340.
- [69] KARAKANI A M, RIAZI G, GHAFARI S M, et al. Inhibitory effect of corcin on aggregation of 1N/4R human tau protein *in vitro*[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2015, 18(5): 485–492.
- [70] YU N, HUANG Y, JIANG Y, et al. Ganoderma lucidum triterpenoids (GLTs) reduce neuronal apoptosis via inhibition of ROCK signal pathway in APP/PS1 transgenic Alzheimer's disease mice[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020: 9894037.
- [71] LUO K, WANG Y, CHEN W S, et al. Treatment combining focused ultrasound with gastrodin alleviates memory deficit and neuropathology in an Alzheimer's disease-like experimental mouse model[J]. *Neural Plasticity*, 2022: 5241449.
- [72] 杨慧敏, 杨楠, 罗斌, 等. 异甘草素对阿尔茨海默病小鼠认知功能的影响及其机制研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2022, 31(4): 491–496. [YANG H M, YANG N, LUO C, et al. Study on the effects and its mechanism of isoliquiritigenin on cognitive function in mice with Alzheimer's disease[J]. *Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*, 2022, 31(4): 491–496.]
- [73] SHIN K, GUO H, CHA Y, et al. CereboostTM, an American ginseng extract, improves cognitive function via up-regulation of choline acetyltransferase expression and neuroprotection[J]. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2016, 78: 53–58.
- [74] 马俊俏, 吴勇, 周俊璇, 等. 益智仁挥发油对东莨菪碱致小鼠学习记忆障碍的改善作用研究[J]. *中国药房*, 2018, 29(22): 3074–3078. [MA J Q, WU Y, ZHOU J X, et al. Study on improvement effects of volatile oil from the fruit of *Alpinia oxyphylla* on scopolamine-induced learning and memory impairment in mice[J]. *China Pharmacy*, 2018, 29(22): 3074–3078.]
- [75] 刘露露, 李洪宇, 苑广信. 黄精多糖对D-半乳糖诱导衰老小鼠学习和记忆水平的影响[J]. *北华大学学报(自然科学版)*, 2021, 22(2): 192–197. [LIU L L, LI H Y, YUAN G X. Effect of *Polygonatum sibiricum* polysaccharides on learning and memory in D-galactose-induced aging mice[J]. *Journal of Beihua University (Natural Science)*, 2021, 22(2): 192–197.]

- [76] 阿布杜萨拉木·阿吾提, 多力坤·马木特, 卡迪尔亚·卡衣沙尔, 等. 中药提取物 DM-1 对阿尔茨海默病小鼠能量代谢及中枢胆碱能神经功能的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(17): 2668–2671. [ABUDUSALAMU A W T, DUOLIKUN M M T, KADIERYA K Y Y E, et al. Effect of Chinese herb extract DM-1 on energy metabolism and central cholinergic nerve function in Alzheimer's model mice[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2020, 36(17): 2668–2671.]
- [77] MAHDY K A, GOUDA N A, MARRIE A E F H, et al. Protective effect of ginger (*Zingiber officinale*) on Alzheimer's disease induced in rats[J]. J Alzheimers Dis Parkinsonism, 2014, 4(5): 178.
- [78] OSAMA A, ZHANG J, YAO J, et al. Nrf2: A dark horse in Alzheimer's disease treatment[J]. Ageing Research Reviews, 2020, 64: 101206.
- [79] BAHN G, JO D G. Therapeutic approaches to Alzheimer's disease through modulation of NRF2[J]. Neuro Molecular Medicine, 2019, 21(1): 1–11.
- [80] FU Y, JIA J. Isoliquiritigenin confers neuroprotection and alleviates amyloid- β 42-induced neuroinflammation in microglia by regulating the Nrf2/NF- κ B signaling[J]. Frontiers in Neuroscience, 2021, 15: 638772.
- [81] HASNAT M A, PERVIN M, LIM B O. Acetylcholinesterase inhibition and *in vitro* and *in vivo* antioxidant activities of ganoderma lucidum grown on germinated brown rice[J]. Molecules, 2013, 18(6): 6663–6678.
- [82] PAN Y F, JIA X T, SONG E F. 2, et al. Astragaloside IV protects against A β 1-42-induced oxidative stress, neuroinflammation and cognitive impairment in rats[J]. Chinese Medical Sciences Journal, 2018, 33(1): 29–37.
- [83] LIU S, CAO X L, LIU G Q, et al. The *in silico* and *in vivo* evaluation of puerarin against Alzheimer's disease[J]. Food & Function, 2019, 10(2): 799–813.
- [84] 李交, 肖友元, 谢沁, 等. 6-姜酚通过调节 Wnt/ β -catenin 信号通路对 A β 诱导的 AD 大鼠细胞凋亡、氧化应激和神经炎症的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2022, 57(1): 95–100. [LI J, XIAO Y Y, XIE Q, et al. 6-gingerol relieves cell apoptosis, oxidative stress neuroinflammation in rats with Alzheimer's disease by activating Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. Acta Universitatis Medicinalis Anhui, 2022, 57(1): 95–100.]
- [85] ZHOU X, ZHANG Y, JIANG Y, et al. Poria cocos polysaccharide attenuates damage of nervus in Alzheimer's disease rat model induced by D-galactose and aluminum trichloride[J]. Neuro Report, 2021, 32(8): 727–737.
- [86] MCGEER P L, ROGERS J, MCGEER E G. Inflammation, anti-inflammatory agents, and Alzheimer's disease: The last 22 years[J]. Journal of Alzheimer's Disease, 2016, 54(3): 853–857.
- [87] JU HWANG C, CHOI D Y, PARK M H, et al. NF- κ B as a key mediator of brain inflammation in Alzheimer's disease[J]. CNS & Neurological Disorders-Drug Targets, 2019, 18(1): 3–10.
- [88] CHEN C H, ZHOU W, LIU S, et al. Increased NF- κ B signalling up-regulates BACE1 expression and its therapeutic potential in Alzheimer's disease[J]. The International Journal of Neuropsychopharmacology, 2012, 15(1): 77–90.
- [89] SELF W K, HOLTZMAN D M. Emerging diagnostics and therapeutics for Alzheimer disease[J]. Nature Medicine, 2023, 29(9): 2187–2199.
- [90] WANG A, XIAO C, ZHENG J, et al. Terpenoids of *Ganoderma lucidum* reverse cognitive impairment through attenuating neurodegeneration via suppression of PI3K/AKT/mTOR expression *in vivo* model[J]. Journal of Functional Foods, 2020, 73: 104142.
- [91] KONG Z H, CHEN X, HUA H P, et al. The oral pretreatment of glycyrrhizin prevents surgery-induced cognitive impairment in aged mice by reducing neuroinflammation and Alzheimer's-related pathology via HMGB1 inhibition[J]. Journal of Molecular Neuroscience, 2017, 63(3): 385–395.
- [92] LI M, QIAN S. Gastrodin protects neural progenitor cells against amyloid β (1–42)-induced neurotoxicity and improves hippocampal neurogenesis in amyloid β (1–42)-injected mice[J]. Journal of Molecular Neuroscience, 2016, 60(1): 21–32.
- [93] WANG C, YE H, ZHENG Y, et al. Phenylethanoid glycosides of cistanche improve learning and memory disorders in APP/PS1 mice by regulating glial cell activation and inhibiting TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. Neuromolecular Medicine, 2023, 25(1): 75–93.
- [94] HUANG L K, CHAO S P, HU C J. Clinical trials of new drugs for Alzheimer disease[J]. Journal of Biomedical Science, 2020, 27(1): 18.
- [95] ZHANG H, CAO Y, CHEN L, et al. A polysaccharide from *Polygonatum sibiricum* attenuates amyloid- β -induced neurotoxicity in PC12 cells[J]. Carbohydrate Polymers, 2015, 117: 879–886.
- [96] HADIPOUR M, KAKA G, BAHRAMI F, et al. Crocin improved amyloid beta induced long-term potentiation and memory deficits in the hippocampal CA1 neurons in freely moving rats[J]. Synapse, 2018, 72(5): 22026.
- [97] KHAN Z, HONG S M, LEE J W, et al. Potential of N-trans feruloyl tyramine from *Lycium barbarum* fruit extract on neurogenesis and neurotrophins; targeting TrkA/ERK/CREB signaling pathway[J]. Journal of Functional Foods, 2021, 80: 104432.
- [98] ZHOU Y, DUAN Y, HUANG S, et al. Polysaccharides from *Lycium barbarum* ameliorate amyloid pathology and cognitive functions in APP/PS1 transgenic mice[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2020, 144: 1004–1012.
- [99] HUANG S, MAO J, DING K, et al. Polysaccharides from *ganoderma lucidum* promote cognitive function and neural progenitor proliferation in mouse model of Alzheimer's disease[J]. Stem Cell Reports, 2017, 8(1): 84–94.
- [100] WANG X, WANG Y, HU J P, et al. Astragaloside IV, a natural PPAR γ agonist, reduces A β production in Alzheimer's disease through inhibition of BACE1[J]. Molecular Neurobiology, 2017, 54(4): 2939–2949.