



抗AD活性天然化合物的结构与功能

王君^{1,2}, 孟宪华¹, 王伟峰¹, 赵晓博¹, 李彩虹^{1,2}, 杨军丽^{1*}, 师彦平^{1*}

1. 中国科学院兰州化学物理研究所, 中国科学院西北特色植物资源化学重点实验室, 甘肃省天然药物重点实验室, 兰州 730000

2. 中国科学院大学, 北京 100049

*通讯作者, E-mail: yangjl@licp.cas.cn; shiyp@licp.cas.cn

收稿日期: 2018-08-15; 接受日期: 2018-10-31; 网络版发表日期: 2018-11-27

国家自然科学基金(编号: 81673325, 21705156, 81711540311)和中国科学院率先行动百人计划人才项目资助

摘要 阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)已成为影响人类健康的第四大杀手, 给全球公共健康带来重大影响与挑战. 近年来, 新型治疗AD药物的研制成为生命与健康领域的重要课题, 如何发现具有抗AD活性的苗头分子和先导结构是其中的关键科学问题与技术难点. 植物来源的天然化合物具有多骨架、多活性、多靶点的成药性特征. 本文综述了AD的发病机制和具有抗AD活性的天然化合物的化学结构与功能, 为新型抗AD药物的研制提供参考.

关键词 阿尔茨海默症, 天然化合物, 生物碱, 多酚, 萜类, 皂苷

1 引言

阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)是一种与衰老相关的神经系统退行性疾病, 已经成为继心脏病、肿瘤和脑卒中后影响人类健康的第四大杀手. AD的主要病理特征是细胞外淀粉样斑块沉积(老年斑的主要成分)、细胞内神经纤维缠结、发育和神经元死亡^[1,2]. 临床表现为脑损伤、认知功能减退、渐进性记忆丧失等^[3]. 随着人口老龄化加剧, AD患者数每年将增加1000万, 预计2050年超过1亿^[4]. 其中, 患者数较多的国家主要有中国、西太平洋发展中国家、西欧和美国^[5]. AD患者的平均生存期为7年, 仅有低于3%的患者可超过14年. 患者的平均生存期正在逐渐减小^[6,7]. AD不仅严重影响了患者的生活质量和生命安全, 也给患者家庭和社会带来了沉重的经济负担. 2010年AD在全球范围内带来了6040亿美元的经济损失, 预计2018年

将增加到8180亿美元^[4,8], 成为全球主要的社会问题之一. 世界卫生组织(World Health Organization)已将AD列为21世纪五大重点疾病之一. 因此, 新型治疗AD药物的研制已经成为当今药物化学领域的热点课题. 近10年来, 针对AD的研究工作不断涌现, 但尚缺乏针对天然产物来源的抗AD活性化合物和先导结构的天然来源、化学结构、药理活性及其作用机制的综述. 因此, 本文在介绍AD发病机制的基础上, 重点对植物来源的具有抗AD活性的天然产物的研究进展进行了总结, 着重介绍了化合物的分子结构类型和抗AD作用机理, 揭示及分析这些活性化合物的成药性前景.

2 AD的发病机制

关于AD的发病机制, 主要有胆碱能假说、 β -淀粉

引用格式: Wang J, Meng XH, Wang WF, Zhao XB, Li C, Yang JL, Shi YP. Chemical structures and biological activities of anti-AD natural products. *Sci Sin Chim*, 2018, 48: 1452-1465, doi: 10.1360/N032018-00183

样蛋白(A β)沉积假说、Tau蛋白过度磷酸化假说、氧化应激假说、炎症反应假说等。

2.1 胆碱能假说

胆碱能假说是最早被提出来的,认为AD是由于大脑中负责神经信号传导的神经递质乙酰胆碱的缺失而造成的^[9]。该假说是大部分临床使用的抗AD药物研发的理论基础^[10]。目前全球已获得批准上市的5种用于治疗AD的药物中有4种以乙酰胆碱酯酶(AChE)为靶酶。

2.2 β -淀粉样蛋白沉积假说

淀粉样蛋白斑的形成是AD发病的主要标志,A β 的聚集和异常沉积是AD发病的首要 and 中心环节。A β 是机体的正常代谢产物,由 β -淀粉样前体蛋白(APP)水解而来。正常情况下A β 在体内处于代谢动态平衡,当某些原因导致APP功能异常时,A β 的产生和降解平衡会被打破,造成A β 在大脑内大量沉积,在 β 片层结构的促进下聚集成不溶性纤维,形成极难溶的沉淀,激活小胶质细胞和星形细胞,引发炎症反应,打破体内金属离子稳态并产生氧化应激,使神经元功能障碍和神经递质匮乏,导致AD的发生^[11]。

2.3 Tau蛋白过度磷酸化假说

神经纤维缠结是由过度磷酸化的Tau蛋白形成的^[12,13]。Tau蛋白的磷酸化由多种激酶(GSK-3 β 、CDK5等)和磷酸酯酶共同调节^[14]。当机体的Tau蛋白的磷酸化速度高于去磷酸化速度时,体内的Tau蛋白就会增加,过度磷酸化的Tau蛋白易于聚集形成不溶性纤维和缠结的较大聚集体,损害神经元和突触功能,致使相关神经元死亡^[14],导致AD的发生。

2.4 氧化应激假说

氧化应激反应对AD发病具有重要作用。过强的氧化应激反应会导致神经细胞膜或细胞器膜上的脂质过氧化以及蛋白质的硝化和核酸的破坏,影响神经细胞突触能力,导致神经细胞凋亡^[15]。氧化应激促进生成的活性氧簇(ROS)和活性氮簇(RNS)可作为多种信号通路的第二信使,导致P53蛋白的活性增强并促进其向细胞核转移,进而调控caspase蛋白的表达,诱导神经细胞损伤和凋亡^[16]。

2.5 炎症反应假说

在AD患者的脑组织、血清和脑脊液中检测到一些炎症因子和激活的小胶质细胞。小胶质细胞的激活,可以诱导释放一系列破坏性细胞因子和趋化因子,如白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)以及肿瘤坏死因子 α (TNF- α)^[17]。这些细胞因子和趋化因子又可通过氧化应激来损伤神经元。因此,炎症反应可加速A β 的沉积,并进一步驱动其他因子引起氧化应激和神经退化的积累。

3 目前批准的治疗AD的药物

由于AD的病因复杂、发病机制不清,迄今尚无特异性治疗方法。目前,临床上用于治疗AD的药物主要包括胆碱酯酶抑制剂和改善脑代谢的药物^[18]。美国和欧盟批准上市治疗AD的药物只有5种:他克林(Tacrine) (1)、多奈哌齐(Donepezil) (2)、利斯的明(Rivastigmine) (3)、加兰他敏(Galantamine) (4)和美金刚(Memantine) (5) (图1)。其中,他克林、多奈哌齐、利斯的明和加兰他敏都属于乙酰胆碱酯酶抑制剂(AChEIs)。

他克林(IC₅₀=167 nM)是1993年批准的第一个用于治疗轻度到中度AD的AChEI^[19]。然而,由于他克林严重的肝毒副作用,很快被撤出市场^[20,21]。多奈哌齐(IC₅₀=5.7 nM)是第二个治疗AD的药物,用于AD的各个阶段,被认为是AD患者安全耐受良好的药物。加兰他敏(IC₅₀=800 nM)和利斯的明(IC₅₀=4150 nM)都是从天然化合物中分离得到的AChEI。加兰他敏是从石蒜科植物中分离得到,用于治疗轻到中度AD,属于竞争性和可逆性的AChEI,可显著改善AD患者的认知能力。

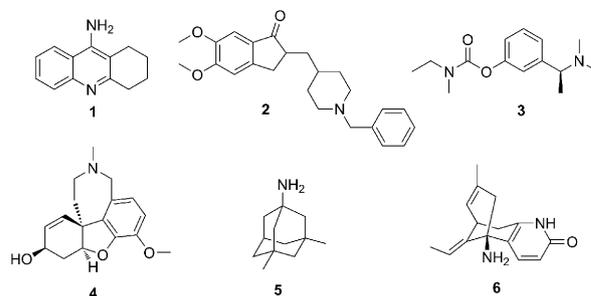


图1 已批准上市的治疗AD的药物的结构
Figure 1 Structures of approved drugs for AD treatment.

它在胆碱能系统上具有独特的双重机制, 抑制AChE的同时可实现对乙酰胆碱受体的变构调控以及可增加乙酰胆碱受体(ACh)释放^[22~24]。 利斯的明是从毒扁豆(*Physostigma venenosum*)中分离得到的毒扁豆类生物碱^[25], 属于新一代胆碱酯酶抑制剂, 用于治疗中到重度AD。 利斯的明分子结构中的氨基甲酸酯能够与酶的活性位点发生共价反应, 对大脑AChE的选择性是外周的10倍^[26]。 美金刚是一种低到中等程度亲和力(具有最好的临床耐受性^[27])的非竞争性N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂, 是美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的第一个用于治疗中度到重度AD患者的药物。 美金刚可通过阻断钙离子通道, 防止具有神经毒性作用的Ca²⁺过度内流, 起到保护神经元免受兴奋性毒性的作用, 从而改善AD患者的症状^[28]。 此外, 2014年FDA批准了由美金刚和多奈哌齐以固定剂量组成的药物Namzaric, 在临床上用于治疗中度至重度AD患者, 开启了AD药物联合治疗的新阶段^[29]。 我国科学家从中草药蛇足石杉(*Huperzia serrata*)中分离得到的新型石松类生物碱石杉碱甲(Huperzine A, IC₅₀=0.023 μM)^[30] (6), 一种AChE的可逆抑制剂, 具有选择性高、毒性低和药效时间长等特点, 是我国自主研发且已上市(1996)的治疗AD药物^[31,32]。

4 具有抗AD活性的药用植物和天然化合物

虽然上述药物可以在一定程度上减轻AD患者的症状、延缓疾病的发展, 但均无法治愈或预防、终止、逆转AD的发展进程。 天然化合物具有极高的结构多样性、很好的生物相容性和多靶点的优势, 已成为寻找新型抗AD药物的重要来源。 目前, 已从多种具有抗AD活性的药用植物(表1)^[33~46]中发现并制备了一系列生物碱、萜类等抗AD活性天然化合物。

4.1 生物碱

生物碱是科学家研究最早的一类天然化合物, 是天然有机化合物中最大的一类。 截至目前, 已分离并确定结构的生物碱达4000多种。 生物碱类化合物是许多药用植物的有效成分, 大部分化合物都具有很好的生物活性, 第一个现代药物吗啡就属于生物碱类化合物。

4.1.1 小檗碱

小檗碱(Berberine) (7) (图2)属于异喹啉类生物碱, 大量存在于黄连(*Coptis chinensis*)中。 小檗碱可以改善AD模型小鼠的空间记忆障碍, 增加白细胞介素-1β和诱导一氧化氮合酶的表达^[47], 显著降低AD模型大鼠海马和大脑皮层的AChE活性(50或100 mg/kg)^[48], 显著地改善记忆障碍。 还可通过调控各信号传导通路(PI3K/Akt/Bcl-2通路、Nrf2/HO-1通路、MAPK通路等)起到保护神经元的作用^[49]。 此外, 小檗碱可降低Aβ和APP水平, 减少Aβ在海马体内的沉积^[50]。

4.1.2 胡椒碱

胡椒碱(Piperine) (8) (图2)是黑胡椒(*Piper nigrum*)的主要成分, 属于哌啶类生物碱, 具有抗氧化和增强认知能力的作用^[51,52]。 胡椒碱的抗氧化作用是通过调节海马锥体细胞的脂质过氧化和氧化应激作用介导的, 显著改善模型小鼠的空间记忆力, 同时可增加酶类抗氧化剂和非酶类抗氧化剂的水平^[51,52]; 还可通过增加血清素水平和抑制海马的单胺氧化酶增强认知作用^[53]。 胡椒碱(2.5 mg/kg)对连脲毒素(STZ)诱导的AD小鼠模型的认知增强效果可与抗AD药物美金刚(10 mg/kg)相媲美, 一定剂量的胡椒碱能够有效地穿过血脑屏障, 降低脂质过氧化, 并使脑脊液和海马的抗氧化能力接近

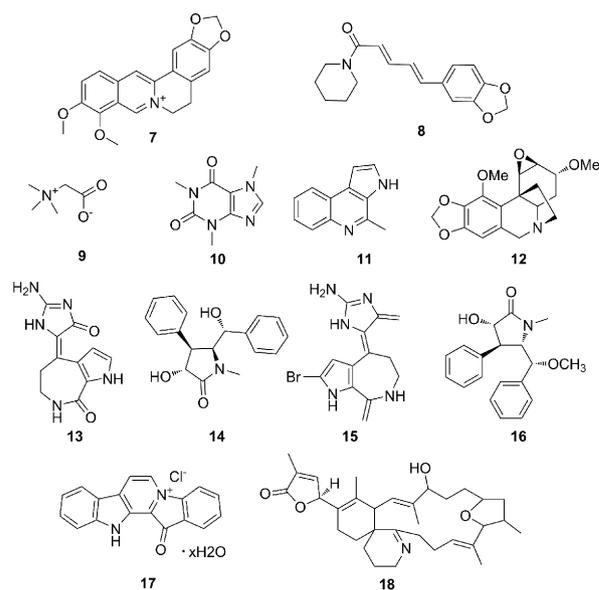


图2 具有抗AD活性的生物碱类天然化合物的结构
Figure 2 Structures of naturally occurring alkaloids with anti-AD activity.

表1 具有抗AD活性的药用植物

Table 1 The plants possessing anti-AD activity

植物	次生代谢产物	抗AD活性	参考文献
蓝莓(<i>Vaccinium spp</i>)	多酚(花青素)	AChE抑制剂, 抑制ROS的生成和谷氨酸的释放, 抑制A β 诱导的神经毒性, 抗氧化应激	[33~35]
桑葚(<i>Fructus mori</i>)	Hydroxylstilbene	保护SH-SY5Y细胞, 抗氧化, 抑制ROS的生成和谷氨酸的释放, 抑制A β 诱导的神经毒性	[33]
草莓(<i>Fragaria ananassa</i>)	多酚, 黄酮	保护PC12细胞	[33,34]
酸樱桃(<i>Cerasus vulgaris</i>)	多酚及其聚合物, 维生素, 脂肪酸	抗氧化应激	[34]
苹果(<i>Malus domestica</i>)	S-腺苷基甲硫氨酸	AChE抑制剂, 减少早老素-1 (PS-1)的表达	[33,34]
无花果(<i>Ficus carica</i>)	多酚, 黄酮, 多糖	清除自由基, 降低IL-1 β 、IL-2、IL-3、IL-4、TNF- α 和嗜酸细胞活化趋化因子, 减少或推迟A β 斑块形成, 减少脂质过氧化	[34]
山竹(<i>Garcinia mangostana</i>)	氧杂蒽酮	抑制A β 聚集和谷氨酸诱导的细胞损伤, 抑制 β 分泌酶, 自由基清除	[34]
大枣(<i>Ziziphus jujuba</i>)	多酚, 维生素	抗氧化, 自由基清除, 防止Tau磷酸化和钙流入, 抑制A β 形成	[34]
木瓜(<i>Carica Papaya</i>)	β -胡萝卜素	调控Bax/Bcl-2信号通路, 保护SH-SY5Y细胞	[33,34]
石榴(<i>Punica granatum</i>)	多酚, 鞣花酸	保护SH-SY5Y细胞, 抑制A β 聚集	[33,34]
葡萄(<i>Vitis vinifera</i>)	反式-白藜芦醇	AChE抑制剂, 减少A β 斑块形成水平, 抗氧化, 抗炎	[33,34,36]
葡萄籽	多酚, 原花青素	抑制A β 诱导的神经毒性, 干扰A β 和Tau蛋白聚集, NF- κ B, 抗炎, 抗氧化应激	[33,34,37]
胡桃(<i>Juglans regia</i>)	鞣花酸	保护PC12细胞	[33,34]
甘蓝(<i>Brassica oleracea</i>)	多酚, 花青素, 花色苷	降低了A β ₂₅₋₃₅ 诱导的细胞毒性, 降低谷胱甘肽的耗竭, 抑制细胞凋亡	[34]
黑胡椒(<i>Piper nigrum</i>)	胡椒碱	清除自由基, 抑制脂质过氧化, AChE抑制剂, 减少A β 斑块形成, 降低胆碱酯酶水平	[33,34]
姜黄(<i>Curcuma longa</i>)	姜黄素	抗炎, 抗氧化, 脂质调节, 抗抑郁, 抑制A β 聚集, NF- κ B, 提高神经元的存活率, 抑制细胞死亡	[34]
大蒜(<i>Allium sativum</i>)	含硫有机物	抗氧化, A β 诱导的神经元死亡, 清除自由基	[34]
姜(<i>Zingiber officinale</i>)	红没药烯, 姜烯, 单萜	AChE抑制剂, 脂质调节	[34]
锡兰肉桂(Ceylon cinnamon)	鞣酸类成分, 桂皮醛	抑制Tau蛋白聚集, 抗炎, 抗氧化	[33,38]
肉桂(<i>Cinnamomum cassia</i>)	肉桂醛, 丁香酚, 乙酸肉桂酯, 肉桂醇	抑制A β 聚集, 并防止A β 对PC12的细胞的毒性	[33,39]
茶(<i>Camellia sinensis</i>)	茶多酚	抗氧化应激, 清除自由基, 铁离子螯合、激活生存基因, 调节线粒体功能	[33]
咖啡(<i>Coffea spp.</i>)	咖啡因, Di-咖啡酰奎宁酸	AChE抑制剂, 保护PC12细胞, 减少PS-1的表达, 调节 β -分泌酶的活性	[33]
银杏(<i>Gingko biloba</i>)	黄酮, 黄酮苷, 原花青素, 三萜	抗A β 聚集, 神经保护, 抗细胞凋亡	[33]
绿茶(<i>Cammelia sinensis</i>)	茶多酚	抑制A β 诱导的神经毒性, 抗氧化, 抗炎, 抗氧化应激	[33,40]
假马齿苋(<i>Bacopa monnieri</i>)	多酚, 黄酮	抗氧化, 抗炎, 保护PC12细胞和SK-N-SH细胞系	[33]
西红花(<i>Crocus sativus</i>)	西红花酸, 多酚, 黄酮, 蒽醌类	抗氧化, 抑制淀粉样蛋白基因活性	[33]
续断(<i>Dispacus asper</i>)	川续断皂苷VI	保护PC12细胞	[33]
蓝萼香茶菜(<i>Isodon japonicas</i>)	二萜, 黄酮	抑制NF- κ B信号通路	[33]
鄂北贝母(<i>Fritillaria ebeiensis</i>)	半日花烷型二萜	保护MPP ⁺ 诱导的PC12细胞凋亡	[33]
雷公藤(<i>Tripterygium wilfordii</i>)	雷公藤红素	抑制NF- κ B信号通路	[33]
红车轴叶(<i>Trifolium pretense</i>)	芒柄花黄素	抑制NMDA诱导的神经元损伤	[33]
长春花(<i>Catharanthus roseus</i>)	咖啡酰奎宁酸	AChE抑制剂	[33]

(续表1)

植物	次生代谢产物	抗AD活性	参考文献
睡茄(<i>Withania somnifera</i>)	醉茄内酯类甾体	AChE和BChE抑制剂	[41]
枳壳(<i>Poncirus trifoliata</i>)	甲氧沙林	AChE抑制剂	[33]
鼠尾草(<i>Salvia officinalis</i>)	多酚	AChE抑制剂	[33]
北玄参(<i>Scrophularia buergeriana</i>)	环烯醚萜, 多酚, 黄酮	AChE抑制剂	[33]
牡丹(<i>Paeonia suffruticosa</i>)	1,2,3,4,6-penta- <i>O</i> -galloyl- β - <i>D</i> -glucopyranose	保护SH-SY5Y细胞	[33]
钩藤(<i>Uncaria rhynchophylla</i>)	吲哚生物碱	防治A β 纤维化	[33]
迷迭香(<i>Rosmarinus officinalis</i>)	鼠尾草酚, 鼠尾草酸	调控Keap1/Nrf2信号通路	[33]
厚朴(<i>Magnolia officinalis</i>)	4- <i>O</i> -甲基和厚朴酚	AChE抑制剂	[33]
芫荽(<i>Coriandrum sativum</i>)	黄酮, 苷类, 咖啡酸	AChE抑制剂	[33]
辣木(<i>Moringa oleifera</i>)	胡萝卜素, 维生素C和E, 槲皮素, 山萘酚	Tau蛋白去磷酸化, 抑制A β 诱导的神经毒性, 抗氧化	[42,43]
人参(<i>Panax Ginseng</i>)	人参皂苷	抑制 β 和 γ 分泌酶活性, 激活非淀粉样蛋白生成途径, 抑制AChE活性和A β 诱导的神经毒性, 抑制A β 的形成	[44,45]
山茱萸(<i>Cornus officinalis</i>)	山茱萸环烯醚萜苷, 山茱萸多糖	Tau蛋白去磷酸化, 提高c-fos的表达, 降低AChE活性, 抑制PS-1、GSK-3 β 的表达, 增加磷酸化GSK-3 β 的含量	[46]
何首乌(<i>Fallopia multiflora</i>)	多酚	Tau蛋白去磷酸化, 抑制PS-1表达、降低APP和A β 的生成, 提高ChAT活性, 降低AChE活性, 上调NMDAR2B, NR2B、p-CREB、NGF、NT-3的表达	[46]
淫羊藿(<i>Epimedium brevicornum</i>)	黄酮类化合物, 多糖, 木脂素	抑制TNF- α 、IL-6的分泌, 改善AD小鼠脑线粒体的结构和功能, 抑制细胞凋亡	[46]

对照组. 此外, 胡椒碱还具有抑制乙酰胆碱酯酶(IC₅₀=63.16 μ g/mL)^[54]、丁酰胆碱酯酶(IC₅₀=25.11 μ g/mL)^[54]、 β -分泌酶^[55]和单胺氧化酶(MAO)^[56]的活性.

除小檗碱和胡椒碱外, 表2同时列出了一些代表性的具有抗AD活性的生物碱类化合物, 图2给出了相应化合物的结构.

目前, 具有AChE抑制活性且已批准用于AD治疗的药物大部分是生物碱类化合物. 该类化合物已展现出新药开发的广阔前景, 有望从中发现新一代的抗AD药. 现在, 已从生物碱中发现许多具有较高AChE抑制活性的化合物. 所以, 从生物碱类天然化合物中寻找安全、高效的抗AD苗头分子和先导化合物具有较大的可行性. 人体内错综复杂的信号通路与AD的发生、发展密切相关. 近来, 多种生物碱类天然化合物被报道可显著抑制NF- κ B等信号通路. 通过阐明生物碱类化合物对人体各信号传导通路的作用, 或许可为AD的治疗提供新的途径.

4.2 黄酮类

黄酮类化合物广泛分布于药用植物中, 具有多种

生物活性. 近年来, 研究发现黄酮类天然化合物具有保护脆弱神经元、强化现有神经元、促进神经元的再生以及诱导神经元的发生的药理活性, 受到人们的重视.

4.2.1 葛根素

葛根素(Puerarin) (19) (图3)是一种从豆科植物中提取的异黄酮苷, 具有扩张血管、促进血液循环等作用, 临床上用于治疗缺血性心脑血管疾病和其他血管功能障碍. 研究发现, 葛根素具有神经保护活性, 可以减少APP的淀粉样代谢途径, 抑制A β 的错误聚集, 改善由D-半乳糖诱导的AD模型动物的学习和记忆障碍^[58]. 此外, 葛根素的抗AD活性也与其具有降低脂质过氧化物酶的含量、增加脑组织中超氧化物歧化酶的水平、增强脑血流量、改善大脑微循环的活性密切相关^[58].

4.2.2 金雀异黄素

金雀异黄素(Genistein) (20) (图3)是一种从豆科植物和齿状植物如大豆(*Glycine max* (Linn.) Merr.) 中提取的异黄酮类天然化合物, 是大豆异黄酮的主要活性

表2 具有抗AD活性的生物碱类天然化合物

Table 2 Naturally occurring alkaloids with anti-AD activity

活性化合物	来源	抗AD活性	参考文献
甜菜碱(9)	蔬菜、海洋产品	抑制Tau蛋白磷酸化	[34]
咖啡因(10)	咖啡	恢复记忆, 减少大脑中A β 水平	[34]
Marinoquinoline A (11)	海洋细菌	抑制AChE活性	[34]
8-O-去甲基花定碱(12)	石蒜科植物	AChE抑制活性, 透过血脑屏障	[57]
Debromohymenialdisine (13)	深水海绵	抑制GSK-3 β	[34]
黄皮酰胺(14)	黄皮	保护PC12、SH-SY5Y细胞, 减少ROS的生成, 增强细胞膜电位, 调节Bcl-2和Bax的平衡, 降低p38磷酸化, 降低p53和caspase-3的表达	[46]
Hymenaldisine (15)	海绵	GSK-3 β 竞争性ATP抑制剂和CDK-5/p35抑制剂	[57]
Clausin E (16)	<i>Clausena lansium</i>	减少A β 诱导的神经毒性	[57]
Fascaplysin (17)	海绵	抑制AChE和BChE活性	[34]
Gymnodimine (18)	海洋沟鞭藻类	抑制Tau蛋白高度磷酸化和A β 聚集	[34]

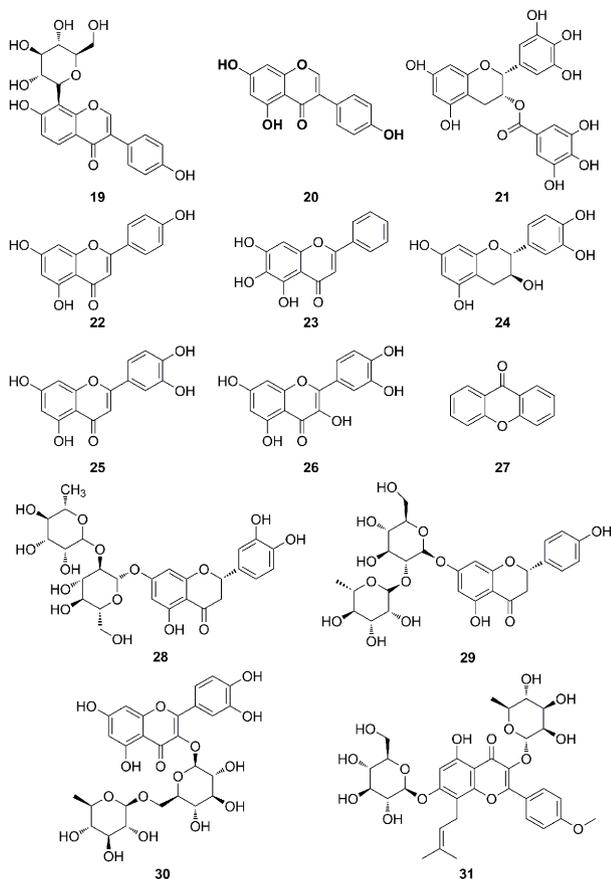


图3 具有抗AD活性的黄酮类天然化合物的结构

Figure 3 Structures of naturally occurring flavonoids with anti-AD activity.

成分, 具有舒张血管、心脏保护及抗炎作用, 还具有神经保护活性^[59]. 金雀异黄素通过上调Nrf2和PI3K通路保护脑血管内皮细胞免受A β 诱导的氧化损伤, 该过程也与其激活氧化还原敏感的信号传导、维持脑血管内皮细胞中清除活性氧的氧化还原平衡等活性有关^[59].

4.2.3 表没食子儿茶素没食子酸酯

表没食子儿茶素没食子酸酯((-)-Epigallocatechin gallate, EGCG) (21) (图3)是富含于茶叶中的黄酮类化合物, 具有很强的抗氧化能力, 一直作为天然的食品抗氧化添加剂. EGCG能够保护神经退行性疾病(AD、帕金森等)中的神经元免受损伤^[60]. EGCG能够降低A β 引起的认知功能损伤, 表明饮茶是预防AD的一种有效手段. 同时, 口服给药EGCG能降低A β 在AD转基因小鼠体内的沉积^[61]. 此外, 当EGCG跟鱼油合用时, 鱼油可增强EGCG的抗A β 生成作用, 通过分解A β 沉积起到预防和治疗AD的作用^[62].

此外, 表3还列出了一些代表性的具有抗AD活性的黄酮类化合物, 并且图3给出了相应化合物的结构.

黄酮类化合物广泛存在于多种蔬菜水果中, 是人们最容易摄取到的抗AD活性成分, 也因此展现了强大的抗AD应用前景. 但该类化合物的抗AD活性的构效关系有待深入研究, 进而发现活性更优的先导化合物.

表3 具有抗AD活性的黄酮类天然化合物

Table 3 Naturally occurring flavonoids with anti-AD activity

活性化合物	来源	抗AD活性	参考文献
芹菜素(22)	欧芹, 芹菜, 丁香, 菠菜和红酒	减少A β 生成, 抑制APP的形成, 抑制氧化应激, 恢复ERK/CREB/BDNF信号通路	[34]
黄芩素(23)	黄芩(根)	减少A β 生成, 改善认知	[34]
儿茶素(24)	可可	抑制A β 诱导的细胞凋亡	[34]
木犀草素(25)	欧芹, 芹菜, 辣椒, 橄榄油, 柠檬, 薄荷和鼠尾草	下调APP的表达, 减少A β 的生成	[34]
川陈皮素(26)	柑橘类水果的果皮	减少A β 生成, 改善记忆障碍	[34]
槲皮素(27)	苹果, 浆果, 黑茶和绿茶和红酒	抑制A β 的形成和聚集	[34]
Xanthone (28)	紫色山竹果	防止A β 诱导的细胞毒性和氧化应激	[34]
Drynarin C (29)	云南骨碎补	抑制A β ₂₅₋₃₅ 诱导的神经毒性	[57]
槲皮素-3-O-芸香糖苷(30)	云南骨碎补	抑制AChE活性	[57]
淫羊藿苷(31)	淫羊藿	抑制TNF- α 、IL-6的分泌, 减少A β 生成, 抑制BACE 1的活性, 增加Bcl-2的表达, 降低Bax的表达	[58]

4.3 多酚类

多酚是在植物性食物中发现的、具有促进健康作用的一大类天然化合物。它存在于一些常见的植物性食物, 如茶、大豆、红酒、花生、蔬菜和水果中。多酚的抗氧化功能可以对慢性病, 如心脑血管疾病、衰老等起到预防作用。多酚类化合物, 如松果菊苷、姜黄素、白藜芦醇均是抗AD药物研究的重要化合物。

4.3.1 白藜芦醇

白藜芦醇(Resveratrol) (32) (图4)主要来源于葡萄、虎杖、花生、桑椹等植物, 是一种生物活性很强的天然多酚类物质。白藜芦醇被广泛应用于神经系统的研究中, 而且对治疗AD具有重要的作用。1998年, 美国艾尔·敏德尔编撰《抗衰老圣经》时, 将白藜芦醇列为“100种最热门有效抗衰老物质”之一。白藜芦醇可以通过调节APP的裂解、增强A β 的清除, 从而降低A β 水平^[63]; 在给药剂量为15、45和135 mg/kg时, 可抑制神经元细胞的AChE活性^[64]、减少氧化应激、改善AD大鼠模型的学习记忆能力^[65]。

4.3.2 姜黄素

姜黄素(Curcumin) (33) (图4)是从姜黄中分离得到的一种多酚类化合物, 具有抗炎、抗氧化等药理活性, 且毒性低、不良反应小^[66]。在体外SweAPP N2A人神经细胞的试验中, 姜黄素可以减少20%的A β 沉积。姜黄

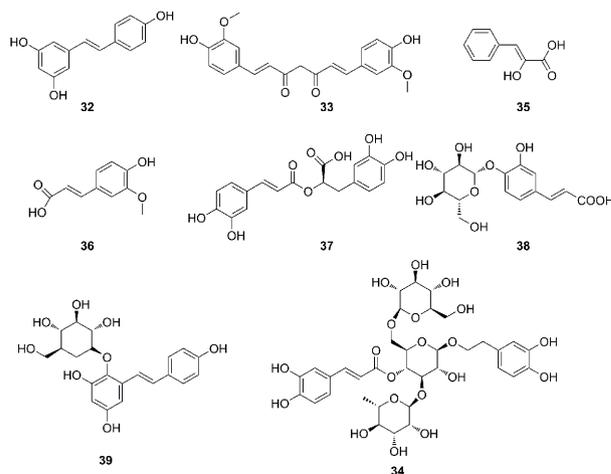


图4 具有抗AD活性的多酚类天然化合物的结构

Figure 4 Structures of naturally occurring polyphenols with anti-AD activity.

素对于神经细胞内A β 导致的神经细胞毒性具有显著的神经保护作用, 其作用与姜黄素抑制A β 诱导的caspase-3的活化, 降低A β 的细胞毒性有关。此外, 姜黄素具有乙酰胆碱酯酶抑制活性(IC₅₀=67.69 μ M)以及抗氧化、抗炎、提高认知和记忆力的功能, 对AD的预防和治疗具有一定作用^[66]。

4.3.3 松果菊苷

松果菊苷(Echinacoside) (34) (图4)是苯乙醇苷类化合物, 最早是从狭叶松果菊(*Echinacea. angustifolia*)

的根部分离得到,为松果菊的主要有效成分之一.松果菊苷具有多种药理活性,如神经保护活性、抗炎、抗氧化、抗骨质疏松症和改善学习记忆以及免疫调节等,特别是用于预防和治疗各种神经系统疾病,包括帕金森和AD^[67].松果菊苷能够使神经细胞通过Trk信号通路降低Trk受体的过表达;通过提高多巴胺的浓度逆转多巴胺能神经元的损伤^[67];通过提高中枢胆碱能系统的功能,提高抗氧化能力,促进蛋白质和核酸合成,调节免疫状态而提高AD小鼠的学习记忆能力,是一种具有良好应用前景的抗AD先导化合物.

除上述化合物,表4还列出了一些代表性的具有抗AD活性的多酚类化合物,图4给出了相应化合物的结构.

多酚类化合物主要针对A β 的产生和清除发挥作用.临床上姜黄素和白藜芦醇主要是针对其A β 的产生和清除机理开展研究.同时,多酚类化合物大多数具有抗氧化、金属离子螯合等活性,这为研制开发多靶点抗AD药物提供了模板分子.

4.4 皂苷

皂苷广泛存在于日常食物以及药用植物中,具有神经保护、保肝、保护心血管等多种生物活性.

4.4.1 人参皂苷

人参皂苷(Ginsenoside) (40) (图5)是一种独特的三萜皂苷,主要分布于五加科的人参属植物.目前,已从人参(*Panax ginseng* C. A. Mey)的根、茎、叶、花和果实中分离得到150多种天然人参皂苷.根据其C-6位是否有羟基可分为20(S)-原人参二醇(PD)和20(S)-原人参三醇(PT)皂苷.研究表明,人参皂苷对包括心血管疾

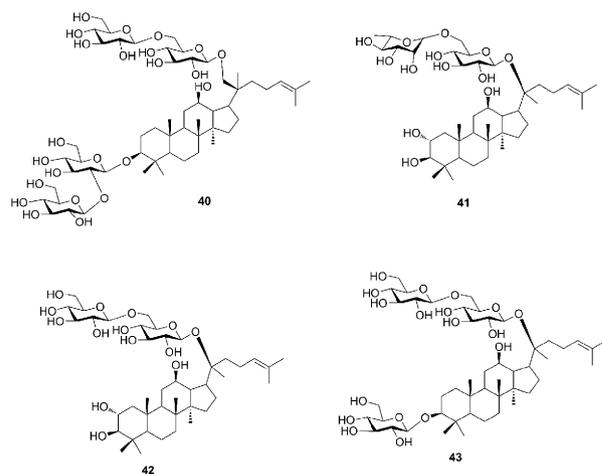


图5 具有抗AD活性的皂苷类天然化合物的结构

Figure 5 Structures of naturally occurring saponins with anti-AD activity.

病、癌症、青光眼、中风在内的多种退行性疾病具有有效的治疗作用.人参皂苷在中枢神经系统也显示出良好的药理作用,可用来增强大脑功能,防止氧化应激和神经炎症,减缓或减轻许多神经退行性疾病,包括AD、帕金森病、亨廷顿病和创伤性脑损伤^[70,71].

人参皂苷Rb1属于20(S)-原人参二醇型皂苷,具有促进神经系统的生长、增加生长促进激酶(Akt和kinase1/2)的表达、抵抗A β 诱导的细胞凋亡等神经保护活性^[72,73].Rb1可用于治疗包括AD在内的与Tau蛋白相关的认知障碍^[74],通过降低p-GSK-3的水平 and 升高PP2A活性来减少Tau磷酸化,防止铝离子诱导的毒性对大脑造成损伤.同时,Rb1可降低冈田酸(一种甲藻毒素)诱导的Tau蛋白的高磷酸化,增加PP2A的活性^[75]、加速A β 的降解^[76]、抵抗A β 诱导的ROS和脂质过氧化,增加Bcl-2/Bax比例和激活caspase-3从而增加

表4 具有抗AD活性的多酚类天然化合物

Table 4 Naturally occurring polyphenols with anti-AD activity

活性化合物	来源	抗AD活性	参考文献
羟基肉桂酸(35)	初榨橄榄油	降低A β 诱导的细胞毒性, 抗氧化应激	[34]
阿魏酸(36)	植物中广泛存在, 如当归、川芎、阿魏等	降低了A β 沉积和IL-1 β 的水平	[68]
迷迭香酸(37)	<i>Lamiaceae</i> speies	预防A β 诱导的记忆丧失, 保护PC12细胞	[69]
Drynarin E (38)	骨碎补	抑制A β ₂₅₋₃₅ 诱导的神经毒性	[57]
二苯乙烯苷(39)	何首乌	Tau蛋白去磷酸化, 抑制PS-1的表达, 提高ChAT活性, 降低AChE活性, 上调NMDAR2B、NR2B、p-CREB、NGF、NT-3的表达, 降低大脑脂质过氧化水平, 减轻A β 诱导的自由基级联, 抗炎, 调控ERK的磷酸化	[46]

细胞的存活率, 可用于A β 诱导的氧化细胞毒性的治疗^[77].

4.4.2 绞股蓝皂苷

绞股蓝皂苷(Gypenoside)是从葫芦科绞股蓝属植物绞股蓝(*Gynostemma pentaphyllum* (Thunb.) Makino)中分离得到的达玛烷型三萜皂苷. 目前从绞股蓝中分离得到200多种绞股蓝皂苷, 大多数具有良好的神经保护活性^[78,79]. 东莨菪碱是一种抗胆碱能药物, 可造成健康的年轻人的记忆障碍^[80]. 因此, 东莨菪碱诱导的AD小鼠模型为中枢神经系统衰老过程中发生的学习和记忆变化提供了一个很好的研究模型^[80]. 绞股蓝皂苷TN-2 (41)和LXXIV (42) (图5)可以有效改善东莨菪碱诱导的AD小鼠的学习记忆障碍^[81,82]. 绞股蓝皂苷XVII (43) (图5)可以通过激活PI3K/Akt通路、抑制GSK-3 β 表达、诱导Nrf2核转移、上调加氧酶1 (HO-1)的表达和活性等一系列生理活性, 减弱A β ₂₅₋₃₅导致的氧化应激、细胞凋亡和自噬死亡等神经毒性^[83].

天然皂苷类化合物结构丰富. 但是, 目前对于抗AD活性皂苷类化合物的研究主要集中在人参皂苷和绞股蓝皂苷, 研究范围有待进一步扩大, 而且对其药理活性和构效关系的研究有待深入.

4.5 醉茄内酯类甾体化合物

醉茄内酯(Withanolide)类化合物是一类天然存在的麦角甾烷C-26羧酸内酯, 是人类最早发现的甾体类天然化合物. 目前, 已发现130个该类型化合物. 醉茄内酯类化合物基本分布于茄科Solanaceae植物, 主要有醉茄(睡茄)属(*Withana* Panqug)、酸浆属(*Physalis* L.)、曼陀罗属(*Datura* L.)、枸杞属(*Lycium* L.)等. 该类化合物具有抗菌、消炎、细胞毒、细胞免疫等生物

活性^[34]以及良好的抗AD活性, 可抑制乙酰胆碱酯酶和丁酰胆碱酯酶的活性. 从九味一枝蒿(*Ajuga Bracteosa*)中发现的醉茄内酯Bracteosins A、B、C (44、45、46) (图6), 从柳状野扇花(*Sarcococca saligna*)中分离得到的醉茄内酯2-hydroxysalignarine-E (47)和5,6-dihydro-sarconidine (48) (图6)均具有良好的抗乙酰胆碱酯酶(IC₅₀分别为25.2、22.1、45.2、16.0、20.3 μ M)和丁酰胆碱酯酶(IC₅₀分别为38.4、29.0、45.1、6.9、1.9 μ M)的抑制活性, 且具有剂量依赖性^[41].

我国茄科植物资源丰富, 但是对于醉茄内酯类化合物的开发和研究有待进一步提高. 该类化合物衍生物较多, 对于其构效关系的研究是今后的一项重要内容.

4.6 其他类型抗AD化合物

天然化合物的结构类型丰富, 除了上述结构类型以外, 还发现具有抗AD活性的香豆素、二萜、三萜化合物, 表5列出了一些代表性的具有抗AD活性的其他类型的天然化合物, 图7给出了相应的活性化合物的结构.

4.7 处于临床评价阶段的抗AD天然化合物

目前一些从天然化合物中筛选出的具有抗AD活性的候选药物正在进行临床评估, 表6列出了部分正在进行临床研究的天然产物来源的抗AD候选药物.

4.8 天然产物衍生物在抗AD方面的研究进展

近年来, 国内外学者从活性天然产物入手, 对其结构进行修饰和改造, 开发出了许多活性更强、毒性更低、理化性质更优越、成本更低廉的抗AD活性的天然产物衍生物. 研究人员对具有抗AD活性的多酚、生

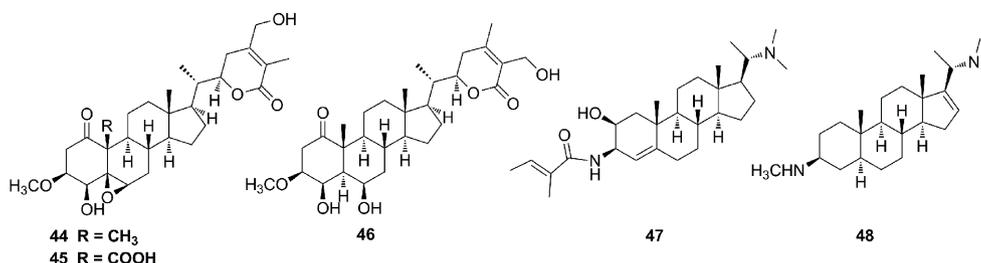


图6 具有抗AD活性的甾体类天然化合物的结构
Figure 6 Structures of naturally occurring steroidal compounds with anti-AD activity.

表5 具有抗AD活性的其他类型的天然化合物

Table 5 Other types of natural compounds with anti-AD activity

化合物	活性化合物	来源	抗AD活性	参考文献
链烯基酚类衍生物	红光树烯酚(49)	<i>Knema laurina</i>	抑制AChE活性	[57]
不饱和脂肪酸	二十二碳六烯酸(50)	油性海洋鱼类	防止AD的树突状病变	[34]
香豆素	Kellerin (51)	<i>Ferula gummosa</i>	抑制AChE活性	[57]
维生素	维生素E(52)		抑制脂质过氧化, 降低A β 水平, 抑制A β 沉积	[84]
二萜类化合物	Casealen B (53)	<i>Casearia graveolens</i>	较强的促进神经生长因子介导的神经突触形成	[57]
三萜类化合物	Pisagremic acid (54)	<i>Pistacia integerrima</i>	抑制 β 分泌酶抑制剂活性, 减少A β 的形成	[57]
裂环烯醚萜苷	橄榄苦苷(55)	橄榄	抑制Tau蛋白聚集	[34]
胆固醇的衍生物	1,25-二羟基维生素D3 (56)	维生素D	诱导巨噬细胞介导的A β 吞噬和清除, 同时防止细胞凋亡	[34]
大环内酯类化合物	苔藓抑素1 (57)	苔藓虫	减少A β_{40} 和A β_{42} 的产生	[34]
多肽	Tasiamide B (58)	丝状鞘丝藻	抑制BACE1和A β 的产生	[34]
	虾夷扇贝毒素(59)	多边舌甲藻	抑制Tau蛋白过度磷酸化和A β 积聚	[34]

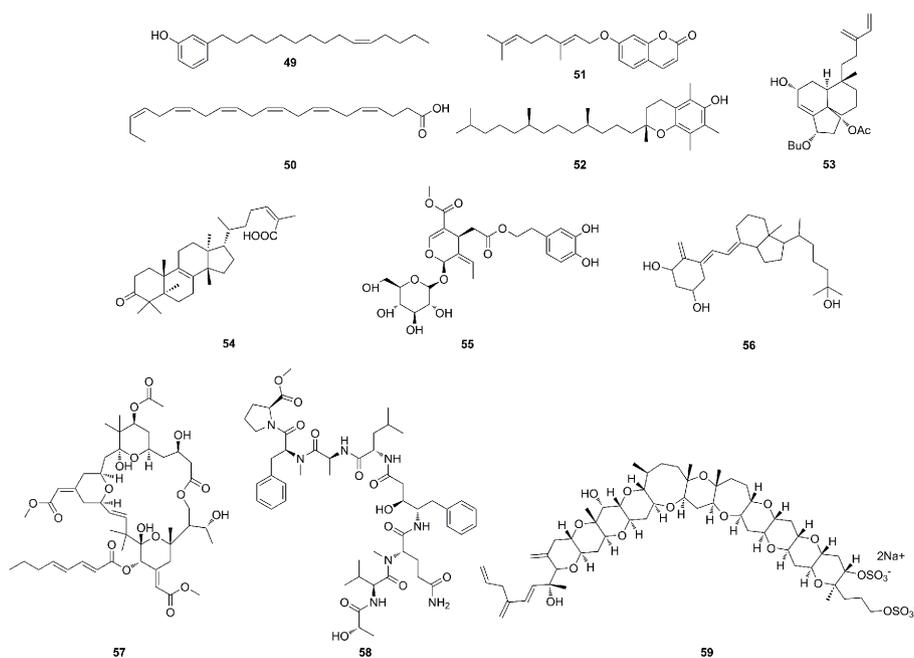


图7 具有抗AD活性的其他类型的天然化合物的结构

Figure 7 Structures of other types of natural compounds with anti-AD activity.

物碱、黄酮、萜类等多种结构类型的天然产物进行了衍生化, 使具有抗AD活性的天然产物及其衍生物的数量从2013年的344个增加到2017年的567个, 而且化合物的数量还在不断增加中. 其中对姜黄素衍生物的研究最为广泛^[87]. 例如, 将姜黄素和同样具有抗AD活性的二十二碳六烯酸、二十碳五烯酸进行酯化反应, 生成了既可增强抗AD活性, 又能增加对脑组织的靶向作

用的新先导化合物^[88].

5 总结

本文对具有抗AD活性的天然化合物的来源、结构和功能进行了综述和探讨. 随着人口老龄化的逐步加剧, AD患者数逐年增加, 已成为重大的医学和社会

表 6 处于临床评价阶段的抗AD天然化合物^[85,86]

Table 6 Natural products at the clinical evaluation stage of anti-AD [85,86]

机理	天然产物来源的抗AD药物	来源	临床评价			
			I	II	III	IV
β-分泌酶	NP-12	海洋微生物	√	√		
	AZD-103	植物	√	√		
Aβ聚集/清除	利福平	细菌	√	√	√	
	姜黄素	植物	√	√		
	白藜芦醇	植物	√	√		
蛋白激酶C(PKC)活化剂	苔藓虫素 1	海洋微生物	√	√		
Ca ²⁺ 离子通道	GTS-21	合成衍生物	√	√		

问题。但基于AD的发病机制复杂、病因不明等原因, 迄今为止仍未有防治AD的特效药。天然化合物具有极高的结构多样性、良好的生物相容性、多靶点等优

点, 已经成为寻找新型的、安全高效的抗AD药物的重要来源。如何继续发现具有全新碳骨架和作用机理的抗AD先导化合物并开发为药物, 将是未来巨大的挑战。

参考文献

- Braak H, Braak E. *NeuroBiol Aging*, 1995, 16: 271–278
- Kozlov S, Afonin A, Evsyukov I, Bondarenko A. *Rev Neurosci*, 2017, 28: 825–843
- Li N, Liu K, Qiu Y, Ren Z, Dai R, Deng Y, Qing H. *Front Aging Neurosci*, 2016, 8
- Dementia. World Health Organization, 2017. <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. *Lancet*, 2011, 377: 1019–1031
- Dodge HH, Shen C, Pandav R, DeKosky ST, Ganguli M. *Arch Neurol*, 2003, 60: 253–259
- Mölsä PK, Marttila RJ, Rinne UK. *Acta Neurol Scandinav*, 1995, 91: 159–164
- Wimo A, Prince M. World Alzheimer Report 2010: the Global Economic Impact of Dementia. London, 2010
- Schenk D, Hagen M, Seubert P. *Curr Opin Immunol*, 2004, 16: 599–606
- Francis PT, Palmer AM, Snape M, Wilcock GK. *J Neurol Neurosurgery Psychiat*, 1999, 66: 137–147
- Hardy J, Selkoe DJ. *Science*, 2002, 297: 353–356
- Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Tung YC, Quinlan M, Wisniewski HM, Binder LI. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1986, 83: 4913–4917
- Nukina N, Ihara Y. *J Biochem*, 1986, 99: 1541–1544
- Iqbal K, del C. Alonso A, Chen S, Chohan MO, El-Akkad E, Gong CX, Khatoon S, Li B, Liu F, Rahman A, Tanimukai H, Grundke-Iqbal I. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1739: 198–210
- Jiang T, Sun Q, Chen S. *Prog Neurobiol*, 2016, 147: 1–19
- Vintém APB, Henriques AG, da Cruz E Silva OAB, da Cruz E Silva EF. *Neurotoxicol Teratol*, 2009, 31: 85–88
- Akiyama H, Barger S, Barnum S, Bradt B, Bauer J, Cole G M, Cooper NR, Eikelenboom P, Emmerling M, Fiebich BL. *Neurobiol Aging*, 2000, 21: 383–421
- Khoury R, Patel K, Gold J, Hinds S, Grossberg GT. *Drugs Aging*, 2017, 34: 811–820
- Knapp MJ, Knopman DS, Solomon PR, Pendlebury WW, Davis CS, Gracon SI. *JAMA-J Am Med Associat*, 1994, 271: 985–991
- Watkins PB, Zimmerman HJ, Knapp MJ, Gracon SI, Lewis KW. *JAMA-J Am Med Associat*, 1994, 271: 992–998
- Winker MA. *JAMA-J Am Med Associat*, 1994, 271: 1023
- Thomsen T, Kewitz H. *Life Sci*, 1990, 46: 1553–1558
- Thomsen T, Bickel U, Fischer JP, Kewitz H. *Eur J Clin Pharm*, 1990, 39: 603–605
- Harvey AL. *Pharm Therap*, 1995, 68: 113–128

- 25 Howes MJR, Houghton PJ. *Curr Alzheimer Res*, 2012, 9: 67–85
- 26 Gottwald MD, Rozanski RI. *Expert Opin Invest Drugs*, 1999, 8: 1673–1682
- 27 Fisher LJ, Goldney RD. *Int J Geriatr Psychiat*, 2003, 18: 33–40
- 28 Herrmann N, Li A, Lanctôt K. *Expert Opin Pharmacother*, 2011, 12: 787–800
- 29 Deardorff WJ, Grossberg GT. *Drug Des Devel Ther*, 2016, 10: 3267–3279
- 30 Liu JS, Zhu YL, Yu CM, Zhou YZ, Han YY, Wu FW, Qi BF. *Can J Chem*, 1986, 64: 837–839
- 31 Damar U, Gersner R, Johnstone JT, Schachter S, Rotenberg A. *Med Hypotheses*, 2017, 99: 57–62
- 32 Ferreira A, Rodrigues M, Fortuna A, Falcão A, Alves G. *Phytochem Rev*, 2016, 15: 51–85
- 33 Toppo AJ, Chandra S. *Int J Pharm Bio Sci*, 2017, 8: 202–214
- 34 Islam MA, Khandker SS, Alam F, Khalil MI, Kamal MA, Hua Gan S. *Curr Top Med Chem*, 2017, 17: 1408–1428
- 35 Subash S, Essa MM, Al-Adawi S, Memon MA, Manivasagam T, Akbar M. *Neural Regen Res*, 2014, 9: 1557–1566
- 36 Ma L, Xiao H, Wen J, Liu Z, He Y, Yuan F. *Lipids Health Dis*, 2018, 17: 152
- 37 Pasinetti GM, Ho L. *Nutr Diet Suppl*, 2010, 2010: 97–103
- 38 Madhavadas S, Subramanian S. *Nutrit Neurosci*, 2017, 20: 526–537
- 39 Frydman-Marom A, Levin A, Farfara D, Benromano T, Scherzer-Attali R, Peled S, Vassar R, Segal D, Gazit E, Frenkel D, Ovadia M. *PLoS ONE*, 2011, 6: e16564
- 40 Namita P, Mukesh R, Vijay KJ. *Global J Pharmacol*, 2012, 6: 52–59
- 41 Khan SA, Khan SB, Shah Z, Asiri AM. *Med Chem*, 2016, 12: 238–256
- 42 Ganguly R, Hazra R, Ray K, Guha D. *Ann Neurosci*, 2005, 12: 33–36
- 43 Mahaman YAR, Huang F, Wu M, Wang Y, Wei Z, Bao J, Salissou MTM, Ke D, Wang Q, Liu R, Wang JZ, Zhang B, Chen D, Wang X. *J Alzheimer's Dis*, 2018, 63: 1141–1159
- 44 Lee ST, Chu K, Sim JY, Heo JH, Kim M. *Alzheimer Dis Associat Disord*, 2008, 22: 222–226
- 45 Kim HJ, Jung SW, Kim SY, Cho IH, Kim HC, Rhim H, Kim M, Nah SY. *J Ginseng Res*, 2018, 42: 401–411
- 46 Li L, Wang X, Peng Y. *Chin Pharmacol Bull*, 2016, 32: 149–155 (in Chinese) [李琳, 王晓良, 彭英. 中国药理学通报, 2016, 32: 149–155]
- 47 Zhu F, Qian C. *BMC Neurosci*, 2006, 7: 78
- 48 de Oliveira JS, Abdalla FH, Dornelles GL, Adefegha SA, Palma TV, Signor C, da Silva Bernardi J, Baldissarelli J, Lenz LS, Magni LP, Rubin MA, Pillat MM, de Andrade CM. *Neurotoxicology*, 2016, 57: 241–250
- 49 Lin X, Zhang N. *Phytother Res*, 2018, 32: 1501–1510
- 50 Jia L, Liu J, Song Z, Pan X, Chen L, Cui X, Wang M. *J Pharmacy Pharmacol*, 2012, 64: 1510–1521
- 51 Chonpathompikunlert P, Wattanathorn J, Muchimapura S. *Food Chem Toxicol*, 2010, 48: 798–802
- 52 Hritcu L, Noumedem JA, Cioanca O, Hancianu M, Kuete V, Mihasan M. *Cell Mol Neurobiol*, 2014, 34: 437–449
- 53 Li S, Wang C, Li W, Koike K, Nikaido T, Wang MW. *J Asian Nat Prod Res*, 2007, 9: 421–430
- 54 Tu Y, Zhong Y, Du H, Luo W, Wen Y, Li Q, Zhu C, Li Y. *Nat Prod Res*, 2016, 30: 1945–1949
- 55 Murata K, Matsumura S, Yoshioka Y, Ueno Y, Matsuda H. *J Nat Med*, 2015, 69: 123–129
- 56 Rahman T, Rahmatullah M. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20: 537–540
- 57 Zhang J, Wang L, Liu R. *Med Recapitul*, 2018, 24: 732–737 (in Chinese) [张俊霞, 王琳琳, 刘睿. 医学综述, 2018, 24: 732–737]
- 58 Zhao S, Yang W, Jin H, Ma K, Feng G. *Neurotoxicology*, 2015, 51: 166–171
- 59 Xi YD, Yu HL, Ding J, Ma WW, Yuan LH, Feng JF, Xiao YX, Xiao R. *Curr Neurovasc Res*, 2012, 9: 32–41
- 60 Levites Y, Amit T, Mandel S, Youdim MBH. *FASEB J*, 2003, 17: 952–954
- 61 Giunta B, Hou H, Zhu Y, Salemi J, Ruscini A, Shytle RD, Tan J. *Neurosci Lett*, 2010, 471: 134–138
- 62 Li Q, Gordon M, Tan J, Morgan D. *Exp Neurol*, 2006, 198: 576
- 63 Li F, Gong Q, Dong H, Shi J. *Curr Pharm Design*, 2012, 18: 27–33
- 64 Luo L, Huang YM. *J Cent South Univ (Med Sci)*, 2006, 31: 566–569 (in Chinese) [罗莉, 黄忆明. 中南大学学报(医学版), 2006, 31: 566–569]
- 65 Karthick C, Periyasamy S, Jayachandran KS, Anusuyadevi M. *Front Mol Neurosci*, 2016, 9: 1–16
- 66 Baum L, Ng A. *J Alzheimer's Dis*, 2004, 6: 367–377
- 67 Hutchison MA, Gu X, Adrover MF, Lee MR, Hnasko TS, Alvarez VA, Lu W. *Mol Psychiat*, 2018, 23: 1213–1225

- 68 Yan JJ, Jung JS, Kim TK, Hasan MA, Hong CW, Nam JS, Song DK. *Biol Pharm Bull*, 2013, 36: 140–143
- 69 Bui TT, Nguyen TH. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2017, 28: 413–423
- 70 Nocerino E, Amato M, Izzo AA. *Fitoterapia*, 2000, 71: S1–S5
- 71 Van Kampen J, Robertson H, Hagg T, Drobitch R. *Exp Neurol*, 2003, 184: 521–529
- 72 Liu J, He J, Huang L, Dou L, Wu S, Yuan Q. *Neural Regen Res*, 2014, 9: 943–950
- 73 Liu D, Zhang H, Gu W, Liu Y, Zhang M. *Mol Med Rep*, 2014, 9: 1434–1438
- 74 Zhao H, Di J, Liu W, Liu H, Lai H, Lü Y. *Behav Brain Res*, 2013, 241: 228–234
- 75 Li L, Zhang JL, Sheng YX, Guo DA, Wang Q, Guo HZ. *J Pharmaceut Biomed Anal*, 2005, 38: 45–51
- 76 Yang LL, Duan S, Hao JR, Hu XY, Kong F, Wang LN, Cui X. *Neuro Endocrinol Lett*, 2008, 29: 924–928
- 77 Cheng CY, Su CC. *Mol Med Rep*, 2010, 3: 640–645
- 78 Choi HS, Zhao TT, Shin KS, Kim SH, Hwang BY, Lee CK, Lee MK. *Molecules*, 2013, 18: 4342–4356
- 79 Zhang GL, Deng JP, Wang BH, Zhao ZW, Li J, Gao L, Liu BL, Xong JR, Guo XD, Yan ZQ, Gao GD. *Behavioural Pharmacol*, 2011, 22: 633–644
- 80 Araujo JA, Studzinski CM, Milgram NW. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat*, 2005, 29: 411–422
- 81 Hong SW, Yang JH, Joh EH, Kim HJ, Kim DH. *J Ethnopharmacol*, 2011, 134: 1010–1013
- 82 Joh EH, Yang JW, Kim DH. *Planta Med*, 2010, 76: 793–795
- 83 Meng X, Wang M, Sun G, Ye J, Zhou Y, Dong X, Wang T, Lu S, Sun X. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2014, 279: 63–75
- 84 Xie RY. *J Changzhou Univ (Nat Sci Ed)*, 2014, 26: 56–63 (in Chinese) [谢荣源. 常州大学学报(自然科学版), 2014, 26: 56–63]
- 85 Williams P, Sorribas A, Howes MJR. *Nat Prod Rep*, 2011, 28: 48–77
- 86 Nelson TJ, Sun MK, Lim C, Sen A, Khan T, Chirila FV, Alkon DL. *J Alzheimer's Dis*, 2017, 58: 521–535
- 87 Cacabelos R. *Expert Opin Drug Discov*, 2018, 13: 523–538
- 88 Chaniyilparampu RN, Nair AK, Kapoor A, Bhupathiraju K, Gokaraju RR, Gokaraju GR, Colakoti T, Somepalli V. Orally active curcuminoid compounds. US Patent, US8680143B2, 2014-03-25

Chemical structures and biological activities of anti-AD natural products

Jun Wang^{1,2}, Xian-Hua Meng¹, Wei-Feng Wang¹, Xiao-Bo Zhao¹, Caihong Li^{1,2}, Jun-Li Yang^{1*}, Yan-Ping Shi^{1*}

¹ CAS Key Laboratory of Chemistry of Northwestern Plant Resources and Key Laboratory for Natural Medicine of Gansu Province, Lanzhou Institute of Chemical Physics (LICP), Chinese Academy of Sciences (CAS), Lanzhou 730000, China

² University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

*Corresponding authors (email: yangjl@licp.cas.cn; shiyp@licp.cas.cn)

Abstract: Alzheimer's disease has become a great threaten to the human health, which is a great challenge for the global public security. The development of novel anti-AD drug is becoming a hot issue in the area of life and health. During this process the discovery of anti-AD bioactive molecules and leading compounds is the first and key step. The natural products originated from plants are characteristic for their chemical diversity, bioactivity diversity, and multi-target mechanisms of action. Herein we summarized the probable pathogenesis of AD and the chemical structures and biological activities of naturally occurring compounds with anti-AD activity, which will be a reference for the development of anti-AD drugs.

Keywords: Alzheimer's disease, natural products, alkaloids, polyphenols, terpenes, saponins

doi: 10.1360/N032018-00183