



论文

天然甜味剂对AD线虫模型的作用研究

李乐, 刀怡婷, 朱曼*

曲靖师范学院生物与食品工程学院, 曲靖 655011

* 联系人, E-mail: zhuman@mail.qjnu.edu.cn

收稿日期: 2024-08-31; 接受日期: 2024-11-06; 网络版发表日期: 2025-04-03

云南省科技厅基础研究专项面上项目(批准号: 202501AT070397)和曲靖师范学院博士创新团队支持计划

摘要 随着人口老龄化速度加快, 我国以阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)为主的老年痴呆发病人数持续增加. 多项研究证据表明, 糖摄入量过高是患阿尔茨海默病的重要风险因子之一. 随着零糖零卡健康生活方式提出, 天然甜味剂因安全性高、低热量和代谢方式简单等优点被广泛应用于食品和医药行业. 然而, 天然甜味剂作为糖替代品在食品中添加是否能有效降低患阿尔茨海默病的风险? 为评估目前常用的天然甜味剂对阿尔茨海默病的影响, 本研究应用AD线虫模型对7个目标甜味剂进行筛选. 得到的主要研究结果如下: 根皮苷、罗汉果苷、甜茶苷、甜菊糖苷、赤藓糖醇能有效延缓CL4176麻痹、改善CL2355学习缺陷; D-阿洛酮糖加速CL4176麻痹, 且未能改善CL2355学习缺陷; 木糖醇作用效果不明显. 本研究结果为天然甜味剂的安全使用提供理论依据.

关键词 阿尔茨海默病, 天然甜味剂, CL4176, CL2355

阿尔茨海默病(Alzheimer's diseases, AD)是一种进行性发展的、不可逆的神经退行性疾病, 临床症状主要表现为认知减退、记忆障碍, 病理特征主要表现为神经元细胞外A β 肽沉积形成的斑块和细胞内过度磷酸化tau蛋白形成的神经纤维缠结. 目前, 市面上尚不存在阿尔茨海默病治愈性药物, 常用的药物包括多奈哌齐、加兰他敏、美金刚、他克林和卡巴拉汀等, 但是这些化学类药物仅能用于缓解症状, 并且长期使用有潜在副作用^[1]. 相比之下, 天然产物及提取物具有作用温和、多靶点、多途径和负面效应小等特点, 在AD治疗和干预方面有广阔的应用前景. 天然甜味剂作为天然产物的一个大类, 对糖尿病、心血管疾病、癌症、龋齿等疾病有不同程度的预防和治疗效果, 近几

年研究者们对天然甜味剂应用于阿尔茨海默病防治的关注度越来越高^[2].

多种天然甜味剂在AD模式生物中能有效改善AD相关症状, 有望成为治疗或缓解阿尔茨海默病候选药物. 木姜叶柯中提取的三叶苷可通过AMPK/Nrf2/SIRT3信号通路对神经细胞的氧化损伤起保护作用^[3]. 甘草苷属于二氢黄酮类化合物, 小鼠AD模型摄入甘草苷能有效改善A β 肽诱发的空间学习和记忆障碍、降低海马体区神经元凋亡率, 能有效逆转A β 导致的谷胱甘肽过氧化物酶和超氧化物歧化酶表达异常, 从而达到抗氧化效果^[4]. 富含酚类的枫树糖浆能降低A β 和TAU蛋白的聚集, 并且在秀丽隐杆线虫和小鼠AD模型中有明显的抗炎症效果^[5]. 罗汉果苷的抗炎症和抗氧

引用格式: 李乐, 刀怡婷, 朱曼. 天然甜味剂对AD线虫模型的作用研究. 中国科学: 生命科学, 2025, 55: 1306–1312

Li L, Dao Y T, Zhu M. Investigating the role of natural sweeteners in AD nematode models (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2025, 55: 1306–1312, doi: 10.1360/SSV-2024-0169

化性质能有效改善线虫AD模型CL2355相关症状^[6]. 新橙皮苷二氢查尔酮可通过抑制 β -位点淀粉前体蛋白切割酶1(BACE1)活性和A β 累积、加速氧自由基清除来缓解AD症状^[7]. 柚皮苷二氢查耳酮可通过降低A β 斑块累积、抑制神经元炎症和促进神经发生改善AD小鼠认知缺陷和相关神经病理表征^[8]. 山梨糖醇引起的高渗透压促使 SH-SY5Y细胞TAU蛋白水解和细胞凋亡, 此机制依赖于JNK途径对caspase-3激活^[9]. 2023年5月韩国学者发表在*Biomed Pharmacother*研究显示, 提取自绣球花的天然甜味剂叶甜素能够抑制A β 淀粉样蛋白聚集, 并且能分解A β 斑块, 在动物模型中研究表明叶甜素可改善记忆障碍、降低神经炎症^[10]. 除上所述, 国内外已开发利用的多种天然甜味剂, 如甜茶苷、赤藓糖醇、D-阿洛酮糖等, 在阿尔茨海默病治疗潜力方面的研究相对较少. 本研究用AD线虫模型CL4176和CL2355对目前常用的7个目标甜味剂进行筛选, 评估其对阿尔茨海默病的影响, 为天然甜味剂的安全使用提供参考.

1 材料和方法

1.1 材料

线虫株CL4176 *dvIs27[myo-3p::A β 1-42::let-851 3'UTR+rol-6(sul1006)]X*, CL802[*smg-1(cc546)I*; *rol-6(sul1006)II*], CL2355 *dvIs50[pCL45(snb-1p::A β 1-42 3'UTR+mtl-2::GFP)I*, CL2122 *dvIs15[(pPD30.38)unc-54+(pCL26)mtl-2::GFP]*均购自Caenorhabditis Genetic Center (USA).

1.2 实验方法

1.2.1 线虫培养及同步化方法

线虫培养及同步化方法参照文献^[11]. 本研究所用线虫株均为转基因株系, 培养在16°C, CL4176和CL2355转移到25°C诱导A β 表达. CL4176即使在低温也会表达少量A β , 会发生转基因拷贝选择性丢失. 因此, CL4176传代采用挑虫法, 而不是切取种板培养基转移到新板. 培养线虫的NGM培养基配制方法如下: 称取2.5 g蛋白胨, 3 g氯化钠, 加去离子水定容至1 L, 琼脂粉的添加比例为1.8%. 高压灭菌后, 加入25 mL磷酸盐缓冲液, 以1‰的比例添加MgSO₄(1 mol/L)、CaCl₂(1 mol/L)和胆固醇(5 mg/mL). 将培养好的

Escherichia coli OP50菌液接种到NGM板上, 过夜培养, 以备后续线虫培养. 线虫接种到食物板上, 在光学显微镜下观察到虫体内有大量卵产生时, 用M9缓冲液洗下虫子并转移至15 mL离心管内, 清洗2~3次, 充分去除OP50菌体; 在虫悬液中加入适量裂解液(H₂O: NaClO: 5 mol/L NaOH=12:4:1); 裂解完毕, 加入M9缓冲液终止反应, 4000×g, 离心2 min, 洗涤5遍以上, 直至无明显次氯酸钠残留气味; 收集到的虫卵转移到3 cm平皿中, 加适量M9缓冲液, 置于16°C培养箱中进行孵化.

1.2.2 线虫麻痹实验

线虫麻痹实验参照文献^[12]. 用头发丝挑取10~15条怀孕的CL4176成虫于实验板上让其产卵, 2 h后挑出成虫, 虫卵数量控制在50~60个; 培养在16°C长到L3阶段, 实验板转移到25°C诱导A β 产生; 转温度24 h后, 统计实验板上总虫量; 线虫麻痹快慢与A β 拷贝数有关, 预实验观察到转温度40 h左右麻痹进程加速; 转温度40 h后开始计线虫麻痹数量, 当虫体僵直, 用头发丝拨动虫体无明显尾部摆动, 记为麻痹; 之后每2 h统计一次, 直至线虫完全麻痹; 计算每个时间点的线虫麻痹率, 制作麻痹曲线(未麻痹率=未麻痹虫数/总虫数).

1.2.3 趋化实验

用于趋化实验的平板是NGM板, 在趋化板背面沿平板直径分别在两侧画直径为1 cm圆圈, 分别标记为A和B. 在平板边缘离A圈和B圈圆心0.5 cm处分别滴加1 μ L 0.5 mol/L叠氮化钠, A圈圆心加1 μ L 1‰二乙酰(95%乙醇稀释), B圈圆心加1 μ L 95%乙醇. 大约150条年轻成虫放置于趋化板正中央, 1 h后统计A圈和B圈中的线虫数目, 趋化指数(CI)=[(A-B)/总虫数].

1.2.4 二乙酰-饥饿负向联想性学习实验

实验步骤参照文献^[13]. 二乙酰对于线虫是强吸引性物质, 然而当在无食物的NGM板上对线虫进行二乙酰预暴露处理, 产生饥饿联想性学习, 线虫对二乙酰表现出厌恶反应. 具体步骤如下: CL2355和对照株CL2122同步化后孵化出的L1线虫接种到实验板上在16°C培养36 h, 随后转移到25°C培养24 h, 诱导A β 表达. 培养好的线虫一部分用于检测在天然状态下的趋化指数. 一部分转移至无食物的NGM平板(6 cm)上,

并在平板盖子上划2 μ L二乙酰纯品, 在25℃训练1.5 h. 训练结束, 检测线虫学习情况.

1.2.5 数据统计

通过独立*t*检验或单向 ANOVA分析评估甜味剂对AD模型的影响, 统计学比较采用GraphPad Prism 5进行. 每个数据都来自至少3个生物学重复. ns表示无明显差异($P \geq 0.05$), *表示有差异($P < 0.05$), **表示差异性显著($P < 0.01$), ***表示差异性极显著($P < 0.001$).

2 结果

2.1 目标天然甜味剂的选取

天然甜味剂大多数是植物或微生物的次生代谢产物, 按化学结构主要分为: 糖甙类、糖醇类、多肽类及其他. 不同类型, 甚至同一类型天然甜味剂在理化性质、代谢途径方面存在很大差异. 结合文献报道, 本研究选取7个(4个糖苷类, 2个糖醇类, 1个其他类型)应用潜力较大的天然甜味剂, 评估其在阿尔茨海默病中的影响(表1).

2.2 糖苷类天然甜味剂对阿尔茨海默病的影响

糖苷类甜味剂多提取自植物, 甜度高, 广泛应用于医药及食品加工, 安全性认同度较高. 糖苷类甜味剂由糖残基和配糖体通过糖苷键连接形成. 罗汉果苷、甜茶苷、根皮苷和甜菊糖苷有不同程度的抗氧化和抗炎症效果, 有一定的食补及药用价值. 已有研究证据表明, 2 mmol/L罗汉果苷能改善CL2355中A β 引发的毒性^[21], 10 μ mol/L根皮苷能有效改善CL4176麻痹^[22]. 根据阳性对照罗汉果苷和根皮苷的作用浓度, 设置浓度梯度0、10 μ mol/L、100 μ mol/L、1 mmol/L、5 mmol/L,

统计不同时间点CL4176的麻痹情况. 阴性对照株CL802不表达A β , 线虫不麻痹. 4种糖苷类甜味剂均能不同程度的延缓CL4176麻痹, 且根皮苷和甜菊糖苷有剂量依赖性倾向(图1). 以上实验结果表明, 糖苷类天然甜味剂有潜在的阿尔茨海默病防治效果.

2.3 糖醇类天然甜味剂对阿尔茨海默病的影响

糖醇是继糖苷类甜味剂之后应用较广泛的一类甜味剂, 既可以从天然物质中提取, 也可以通过化学合成获得, 其分子结构是多元醇, 包括赤藓糖醇、木糖醇、山梨糖醇等. 糖醇类甜味剂甜度较低, 多用于生产无糖或低糖食品, 过量使用可能会因肠道菌群紊乱而引起腹泻. 为评估糖醇类甜味剂对AD的影响, 检测了不同浓度条件下赤藓糖醇和木糖醇对CL4176麻痹率的影响. 结果发现, 赤藓糖醇能延缓CL4176麻痹, 无明显剂量依赖性(图2A); 木糖醇作用不显著(图2B).

2.4 其他类天然甜味剂对阿尔茨海默病的影响

除糖苷和糖醇类, 还有一些应用较广的稀有类甜味剂. D-阿洛酮糖是果糖的C-3差向异构体, 具有低热量、低代谢率、神经保护、降血糖、降脂等功能. D-阿洛酮糖仅在少量植物和特定细菌中被发现, 并不存在于动物体, 主要通过化学和生物转化合成. 有趣的是, 经D-阿洛酮糖处理, 加速CL4176麻痹发生(图3).

2.5 目标天然甜味剂对CL2355的作用

为进一步验证目标甜味剂对AD的效用, 选用另一AD模型CL2355. 在CL4176中, A β 表达在体壁肌肉细胞; 而CL2355中A β 表达在头部神经元, 表现为学习缺陷, 模拟AD患者认知障碍. 根据上述实验结果, 罗汉果苷、根皮苷、甜菊糖苷的筛选浓度确定为100 μ mol/L,

表 1 目标天然甜味剂描述

Table 1 Description of the targeted natural sweeteners

名称	CAS编号	功能
甜茶苷(rubusoside)	64849-39-4	抗炎、抗过敏、抗衰老, 调节糖代谢和脂代谢 ^[14]
罗汉果苷(mogroside)	88901-38-6	抗氧化、抗菌、抗氧化、提高免疫力, 降糖、降血脂 ^[15]
根皮苷(phlorizin)	60-81-1	抑菌、抗氧化、降糖、改善记忆力 ^[16]
甜菊糖苷(stevioside)	57817-89-7	降糖、降血脂、抗菌、抗肿瘤 ^[17]
木糖醇(xylitol)	87-99-0	稳定血糖、防龋齿、提高肝功能 ^[18]
赤藓糖醇(erythritol)	149-32-6	抗氧化、防龋齿 ^[19]
D-阿洛酮糖(D-allulose)	551-68-8	降糖、降脂、神经保护 ^[20]

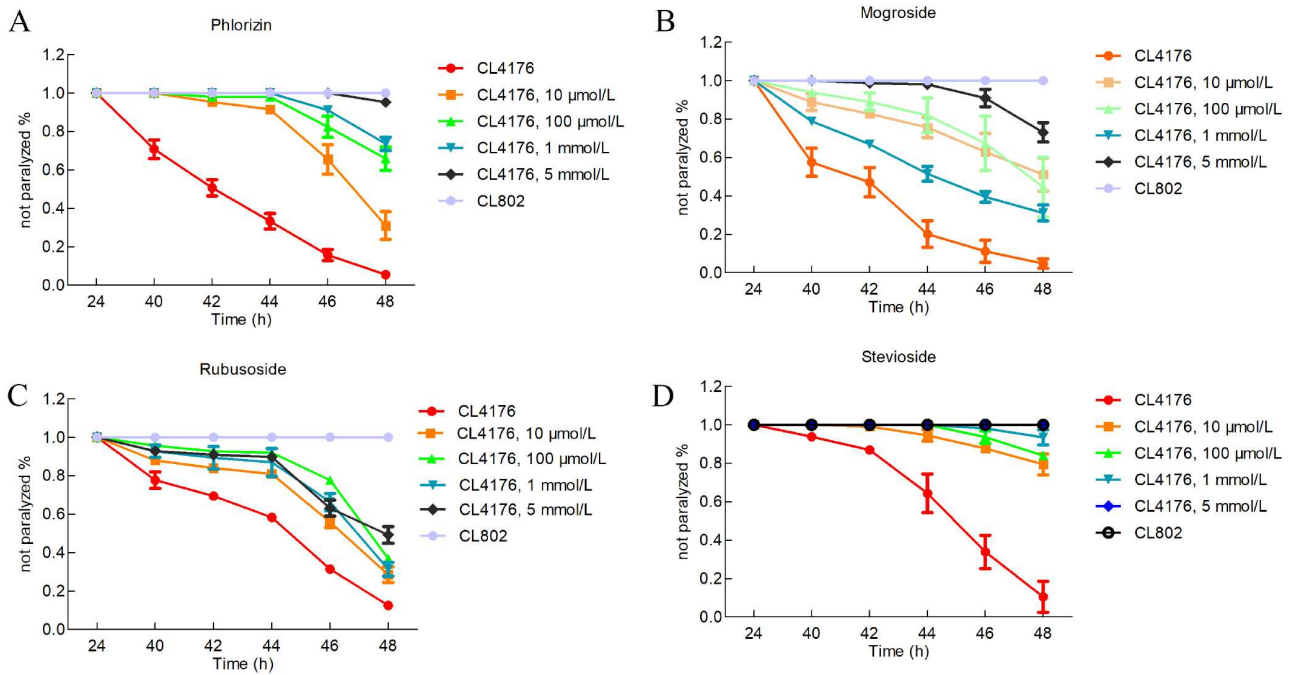


图 1 根皮苷、罗汉果苷、甜茶苷、甜菊糖苷对CL4176的作用. A: 根皮苷延缓CL4176麻痹. B: 罗汉果苷延缓CL4176麻痹. C: 甜茶苷延缓CL4176麻痹. D: 甜菊糖苷延缓CL4176麻痹

Figure 1 The effects of phlorizin, mogroside, rubusoside, and stevioside on CL4176. A: Phlorizin delayed A β -induced paralysis in CL4176. B: Mogroside delayed A β -induced paralysis in CL4176. C: Rubusoside delayed A β -induced paralysis in CL4176. D: Stevioside delayed A β -induced paralysis in CL4176

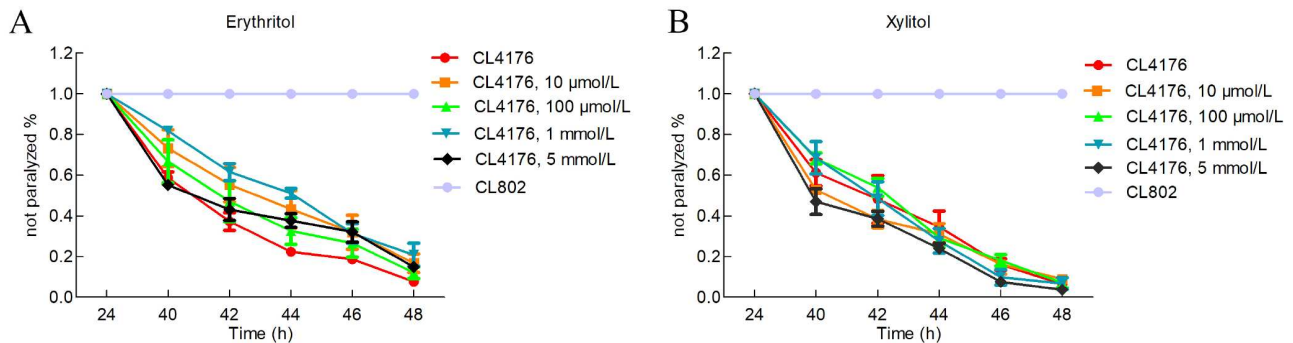


图 2 赤藓糖醇、木糖醇对CL4176的作用. A: 赤藓糖醇延缓CL4176麻痹. B: 木糖醇对CL4176作用不显著

Figure 2 The effects of erythritol and xylitol on CL4176. A: Erythritol delayed A β -induced paralysis in CL4176. B: Xylitol had no significant effect on CL4176

甜茶苷、赤藓糖醇和D-阿洛酮糖确定为1 mmol/L. 在二乙酰-饥饿联想性学习模型中, 训练后对照株CL2122对二乙酰的趋化性显著降低, 而CL2355仍表现出较强的趋化性. 除罗汉果苷能提高学习能力, 目标甜味剂均不影响对照株CL2122的天然趋化性和学习能力(图4A, C). 甜茶苷、甜菊糖苷、罗汉苷、根皮苷、赤藓糖醇处理后, CL2355的学习缺陷得以不同程

度改善(图4B, D), 而D-阿洛酮糖处理仍表现为严重的学习缺陷(图4D), 上述结果和CL4176中得到的表型结果相符.

3 结论

本文应用AD模型CL4176和CL2355评估了甜茶

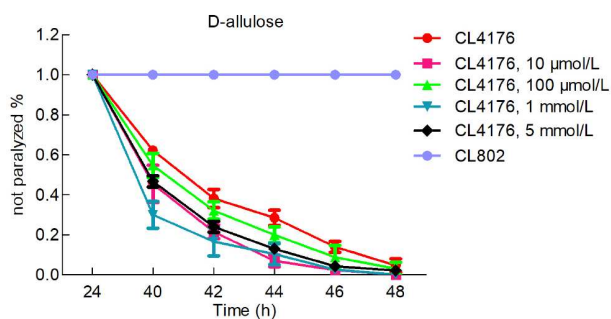


图3 D-阿洛酮糖加速CL4176麻痹

Figure 3 D-allulose accelerated Aβ-induced paralysis in CL4176

昔、甜菊糖昔、罗汉果昔、根皮昔、赤藓糖醇、木糖醇和D-阿洛酮糖对阿尔茨海默病的影响。4个糖昔类甜味剂能不同程度缓解AD模型相关症状,暗示糖昔类甜味剂有潜在的Aβ清除和神经保护作用。已有研究对罗汉果昔和根皮昔在阿尔茨海默病中的保护作用进行探讨,本文重点讨论甜茶昔和甜菊糖昔。近期一项研究表明,甜茶昔能减轻MPTP(1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶)诱导的帕金森(Parkinson's disease, PD)小鼠模型体重减轻、运动障碍、细胞凋亡

和神经炎症,并且改变了PD小鼠的肠道微生物组成和代谢物特征^[23],甜茶昔可能通过类似机制调控阿尔茨海默病发生发展。在脑缺血再灌注损伤模型中,甜菊糖昔显示出的潜在神经保护效果与过氧化物酶体增殖激活受体-γ(PPAR-γ)有关^[24],PPAR-γ的激活可减少炎症因子的产生,抑制神经细胞的凋亡,PPAR-γ可能也是甜菊糖昔改善阿尔茨海默病的重要靶标。赤藓糖醇能改善AD症状,而木糖醇作用不显著,这可能和它们的代谢方式不同有关。赤藓糖醇不参与机体糖代谢,几乎不会引起血糖变化。而木糖醇大部分通过肝脏代谢,一部分转化成葡萄糖,另一部分则被氧化,可以被人体消化吸收,并可能会引起血糖变化。2011~2020年间,美国食品与药物监督管理局(FDA)确定D-阿洛酮糖可作为食品添加剂并且不计入总碳水化合物。而D-阿洛酮糖在AD线虫模型中表现出负面效应。近期一项研究发现,D-阿洛酮糖处理改变了结肠炎小鼠的肠道菌群结构,导致小鼠结肠炎恶化^[25]。尽管D-阿洛酮糖对控糖和控脂的有益影响,但随着应用范围的扩大,对D-阿洛酮糖安全使用的评估应进一步严格细化。

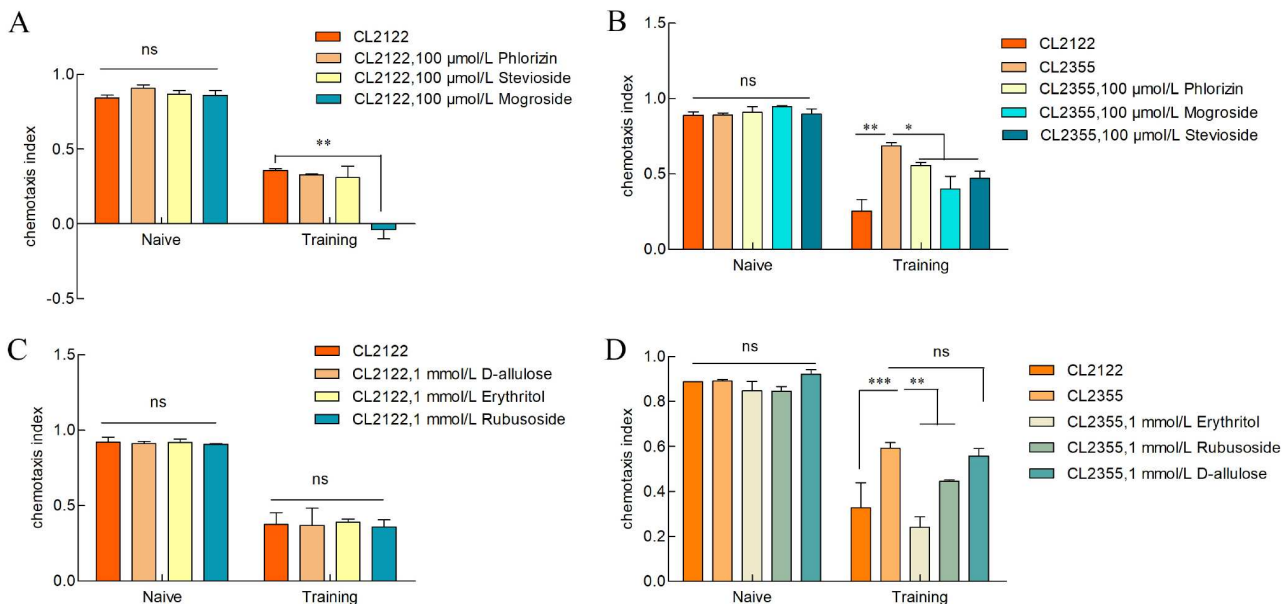


图4 目标甜味剂对CL2122和CL2355的作用。A: 罗汉果昔提高CL2122学习能力。B: 根皮昔、罗汉果昔、甜菊糖昔改善CL2355学习缺陷。C: D-阿洛酮糖、赤藓糖醇、甜茶昔不影响CL2122学习能力。D: 赤藓糖醇、甜茶昔能补救CL2355学习缺陷,而D-阿洛酮糖不能

Figure 4 The effects of target sweeteners on CL2122 and CL2355. A: Mogroside enhanced the learning ability of CL2122. B: Phlorizin, mogroside, and stevioside rescued the learning defect of CL2355. C: D-allulose, erythritol, and rubusoside had no effect on the learning ability of CL2122. D: Erythritol and rubusoside rescued the learning defect of CL2355, but not D-allulose

基于上述研究结果, 后续将从A β 清除机制、炎症免疫、肠道菌群改变等角度挖掘目标甜味剂在阿尔茨海默病中的作用机制, 为甜味剂的安全使用提供理论评估依据。

参考文献

- Cummings J, Lee G, Nahed P, et al. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2022. *A&D Transl Res Clin Interv*, 2022, 8: e12295
- Chen Y, Zhang Y, Yang H, et al. Associations of sugar-sweetened, artificially sweetened, and naturally sweet juices with Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *GeroScience*, 2024, 46: 1229–1240
- Gao J, Zhang X, Shu G, et al. Trilobatin rescues cognitive impairment of Alzheimer's disease by targeting HMGB1 through mediating SIRT3/SOD2 signaling pathway. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43: 2482–2494
- Huang X, Wang Y, Ren K. Protective effects of liquiritin on the brain of rats with Alzheimer's disease. *West Ind Med J*, 2016, 64: 468
- Rose K N, Barlock B J, DaSilva N A, et al. Anti-neuroinflammatory effects of a food-grade phenolic-enriched maple syrup extract in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nutral Neurosci*, 2021, 24: 710–719
- Cai Shi D, Long C, Vardeman E, et al. Potential anti-Alzheimer properties of mogrosides in vitamin B12-deficient *Caenorhabditis elegans*. *Molecules*, 2023, 28: 1826
- Chakraborty S, Rakshit J, Bandyopadhyay J, et al. Multi-functional neuroprotective activity of neohesperidin dihydrochalcone: a novel scaffold for Alzheimer's disease therapeutics identified *via* drug repurposing screening. *New J Chem*, 2018, 42: 11755–11769
- Yang W, Zhou K, Zhou Y, et al. Naringin dihydrochalcone ameliorates cognitive deficits and neuropathology in APP/PS1 transgenic mice. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10: 169
- Olivera Santa-Catalina M, Caballero Bermejo M, Argent R, et al. JNK signaling pathway regulates sorbitol-induced Tau proteolysis and apoptosis in SH-SY5Y cells by targeting caspase-3. *Arch Biochem Biophys*, 2017, 636: 42–49
- Cho E, Jeon S J, Jeon J, et al. Phyllostulcin improves hippocampal long-term potentiation in 5XFAD mice. *Biomed Pharmacother*, 2023, 161: 114511
- Mishra S, Gaur A V, Agarwal R. Standardization of synchronization procedure to collect the similar aged *C. elegans*. *Peer Rev J Forens Gen Sci*, 2020, 4: 268–271
- Dostal V, Link C D. Assaying β -amyloid toxicity using a transgenic *C. elegans* model. *J Vis Exp*, 2010 doi: 10.3791/2252
- Queirós L, Marques C, Pereira J L, et al. Overview of chemotaxis behavior assays in *Caenorhabditis elegans*. *Curr Protocols*, 2021, 1: e120
- Liu M, Wang P, Zhao B, et al. Chemical components and health benefits of *Rubus suavissimus* S. Lee (Chinese sweet tea) and the production method of rubusoside. *Trends Food Sci Tech*, 2024, 143: 104252
- Chen N, Cao W, Yuan Y, et al. Recent advancements in mogrosides: a review on biological activities, synthetic biology, and applications in the food industry. *Food Chem*, 2024, 449: 139277
- Ni T, Zhang S, Rao J, et al. Phlorizin, an important glucoside: research progress on its biological activity and mechanism. *Molecules*, 2024, 29: 741
- Arumugam B, Subramaniam A, Alagaraj P. Stevia as a natural sweetener: a review. *CHAMC*, 2020, 18: 94–103
- Gasmi Benahmed A, Gasmi A, Arshad M, et al. Health benefits of xylitol. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2020, 104: 7225–7237
- Mazi T A, Stanhope K L. Erythritol: an in-depth discussion of its potential to be a beneficial dietary component. *Nutrients*, 2023, 15: 204
- Chen Z, Gao X D, Li Z. Recent advances regarding the physiological functions and biosynthesis of D-allulose. *Front Microbiol*, 2022, 13: 881037
- Tang Q, Qiu R, Guo M, et al. Mogroside V and mogrol: unveiling the neuroprotective and metabolic regulatory roles of *Siraitia grosvenorii* in Parkinson's disease. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1413520
- Park S, Park S K. Anti-oxidant and anti-aging effects of phlorizin are mediated by DAF-16-induced stress response and autophagy in *Caenorhabditis elegans*. *Antioxidants*, 2022, 11: 1996
- Meng T, Zhang Y, Huang J, et al. Rubusoside mitigates neuroinflammation and cellular apoptosis in Parkinson's disease, and alters gut microbiota and metabolite composition. *Phytomedicine*, 2024, 124: 155309
- Zhang Y. Mechanism of neuroprotective effect of stevioside on cerebral ischemia-reperfusion injury via PPAR- γ activation. *Immunopharmacol ImmunoToxicol*, 2021, 43: 704–712

- 25 Zhang X, Li A, Wang Y, et al. *D*-Psicose intake exacerbates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice through alteration in the gut microbiota and dysfunction of mucosal barrier. *Food Sci Hum Wellness*, 2024, 13: 173–182

Investigating the role of natural sweeteners in AD nematode models

LI Le, DAO YiTing & ZHU Man^{*}

College of Biological and Food Engineering, Qufu Normal University, Qufu 273100, China

** Corresponding author; E-mail: zhuman@mail.qfnu.edu.cn*

As the global population ages, the incidence of dementia, particularly Alzheimer's disease (AD), is increasing in China. Extensive research has identified excessive sugar consumption as a significant risk factor for Alzheimer's disease. With the introduction of zero-sugar and zero-calorie healthy lifestyles, natural sweeteners are widely used in the food and pharmaceutical industries due to their high safety, low-calorie content, and simple metabolic pathways. However, it remains to be investigated whether natural sweeteners, as sugar alternatives in foods, can potentially mitigate the risk of Alzheimer's disease. This study employed the AD nematode model to investigate the impact of seven common natural sweeteners on Alzheimer's disease. Results suggest that phlorizin, mogroside, rubusoside, stevioside, and erythritol can delay CL4176 paralysis and improve CL2355 learning defects. In contrast, D-allulose accelerated CL4176 paralysis and did not improve CL2355 learning defects, while xylitol showed no significant effect. This study provides a theoretical basis for the safe use of natural sweeteners.

Alzheimer's disease, natural sweetener, CL4176, CL2355

doi: [10.1360/SSV-2024-0169](https://doi.org/10.1360/SSV-2024-0169)