

# 植物营养素对阿尔茨海默病的作用机制研究

丁洁莹<sup>1\*</sup>, 胡祥烽<sup>1</sup>, 车土玲<sup>1</sup>, 蓝萍<sup>1</sup>, 苏裕盛<sup>1,2#</sup>

<sup>1</sup>宁德师范学院医学院, 福建 宁德

<sup>2</sup>宁德师范学院毒物与药物毒理学重点实验室, 福建 宁德

收稿日期: 2022年12月5日; 录用日期: 2023年2月13日; 发布日期: 2023年2月22日

## 摘要

阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)作为严重危害人类生命健康的疾病之一, 面对日益加重的人口老龄化现象, 全球罹患AD的患者只多不少。对于AD的研究人类仍处在预防和缓解的阶段, 目前正在向着治疗AD的方向上发展钻研。饮食是人类日常生活中的一部分, 可以作为预防和缓解AD病情的第一道保障, 并非保健药物才可以发挥此类作用。一些有益物质可以从食物中获取, 这些有益物质通过消除、抑制 $\beta$ 淀粉样蛋白( $A\beta$  protein,  $A\beta$ )的积累和tau的过度磷酸化, 阻碍老年斑块的形成和进一步发展, 增强线粒体的活性, 激发相关酶的功能, 来保护神经元及脑组织不受损伤, 从这些方面上一定限度的对AD的病情起到了预防和缓解效果。但是由于AD的致病机制复杂, 对其成因尚未有一个确切的定论。因此人们在饮食方面上对预防AD的进程愈发的重视起来, 并取得了不少显著的成果, 从中人们发现日常饮食在许多方面上对AD的进程有着抑制作用, 进而降低罹患AD的风险。

## 关键词

阿尔茨海默病, 饮食, 儿茶素, 白藜芦醇, 姜黄素

## Mechanism of Action of Phytonutrients on Alzheimer's Disease

Jieying Ding<sup>1\*</sup>, Xiangfeng Hu<sup>1</sup>, Tuling Che<sup>1</sup>, Ping Lan<sup>1</sup>, Yusheng Su<sup>1,2#</sup>

<sup>1</sup>School of Medicine, Ningde Normal University, Ningde Fujian

<sup>2</sup>Key Laboratory of Toxicology and Drug Toxicology, Ningde Normal University, Ningde Fujian

Received: Dec. 5<sup>th</sup>, 2022; accepted: Feb. 13<sup>th</sup>, 2023; published: Feb. 22<sup>nd</sup>, 2023

## Abstract

Dementia, also known as Alzheimer's disease (AD), is one of the diseases that seriously endanger

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 丁洁莹, 胡祥烽, 车土玲, 蓝萍, 苏裕盛. 植物营养素对阿尔茨海默病的作用机制研究[J]. 生物医学, 2023, 13(2): 111-120. DOI: 10.12677/hjbm.2023.132012

human life and health. Only a few patients suffer from AD worldwide in the face of the increasing aging of the population. The research on it is still in the stage of prevention and remission and research is developing towards the direction of treating AD. Diet as a part of human daily life is the first guarantee to prevent and relieve AD disease not only health care drugs can play such a role. Some beneficial substances can be obtained from food. These beneficial substances can prevent the formation and further development of aged plaques by eliminating and inhibiting the accumulation of A $\beta$  protein (A $\beta$ ) and the over-phosphorylation of tau enhance the activity of mitochondria stimulate the function of related enzymes and protect neurons and brain tissue from damage. From these aspects to a certain extent, the disease of AD has played a preventive and alleviating effect. However, due to the complex pathogenesis of AD, there has not been an exact conclusion on its cause. Therefore, people pay more and more attention to preventing the process of AD in terms of diet and a lot of remarkable results have been achieved from which people find that daily diet has an inhibitory effect on the process of AD in many aspects, so as to reduce the risk of AD.

## Keywords

Alzheimer's Disease, Diet, Catechin, Resveratrol, Curcumin

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

阿尔茨海默病(Alzheimer Disease, AD)的发病率正在加快。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)将 AD 列为全球卫生优先事项。根据世界卫生组织的报告,考虑到目前的情况,到 2030 年将有大 约 8200 万人和 2050 年将有 1.52 亿人患上失智症(AD 占病例的 60%至 70%) [1]。女性的患病率(13.3%) 高于男性(9.2%),并随着年龄的增长从 65~74 岁的 3.6%上升到 75~84 岁的 13.6%和 $\geq 85$  岁的 34.6% [2]。 随着年龄的增长,各项身体机能的老化,新陈代谢能力、消化吸收能力、细胞的自我更新和恢复能力、 自我独立能力都呈现下降的趋势。因此,可以预防与年龄相关的认知衰退或失智[3],尤其是老年群体, 应该需要家人的陪伴、健康的膳食补充,还要加大对 AD 的宣传力度和提高医院护理人员素质,做到早 预防、早发现、早治疗。随着人口的增长和老龄化,主要的神经残疾的流行疾病随着年龄的增长而急剧 增加,政府将面临对治疗、康复和神经障碍支助服务,种种迹象表明需要新的知识来制定有效的预防和 治疗政策[4]。

AD 的发病率在世界各地出现分化,低收入和中等收入国家的发病率上升,而高收入国家的发病率下 降[5]。放眼全球范围内,西方国家在 AD 的研究领域起步早,理论体系较为完善,各种宣传普及、检测 手段较为优势。越来越多的证据表明 AD 和其他认知影响与环境因素有关,包括特定的营养物质,食物 成分或特定的饮食模式[6]。饮食与日常生活息息相关,研究显示,饮食控制可降低 AD 患病风险[7]。通 过饮食干预 AD 病情的进程意味着一种更加安全、经济、易于管理和接受的治疗方法[8]。本文就日常饮 食中补充的儿茶素、白藜芦醇、姜黄素等植物营养素如何发挥其预防和缓解 AD 的作用机制进行论述。

## 2. 阿尔茨海默病成因学说

AD 是一种复杂的神经病理学[9]。引发的大脑和大脑细胞退化是老年性失智症发生的主要原因,其 在个体的表现为思维能力和独立性下降。在个人日常活动中,AD 被认为是一种多因素疾病[10]。患者由

于脑组织及神经元的不可逆损伤,使得记忆和认知能力不断地下降,不能独立生活,各种的并发症等因素,最终导致大部分脑部和身体组织器官受损而死亡。AD 主要病理特征为大脑内细胞外  $A\beta$  沉积和神经元纤维缠结(Neuronal Fibrous Tangles, NFT)以及神经元的丧失[11]。这两种病理学机制影响了细胞内的稳态。在脑损伤后,肥大细胞立即释放预先储存和预先激活的介质,并将免疫细胞招募到中枢神经系统,炎症介质和炎症细胞从外周穿过血脑屏障运输增加相关的功能障碍导致脑损伤后慢性神经炎症反应增加[12]。在多次大规模的全基因组关联研究(GWAS)和 GWAS 元分析之后,载脂蛋白 E (Apolipoprotein, APOE) 基因的  $\epsilon 4$  等位基因(与最常见的  $\epsilon 3$  等位基因相比)自 1993 年发现以来,仍然是与阿尔茨海默病相关的最强遗传风险因素[13]。可见,AD 还可能与失智家族史、基因突变有着一定联系。海马体作为短期记忆的存储器官和方向感受器官。AD 患者的进行性记忆障碍与海马体退化有关[14]。因此,可以预见的是,随着时间的推移,海马体体积会减少,认知能力会下降,其中左右部分的萎缩程度各不相同,左海马比右海马发生更大程度的萎缩,其代谢废物可能和 AD 患者的记忆出现障碍有关[15]。

### 2.1. $A\beta$ 假说

在各类相关性生物实验中,科研人员发现  $A\beta$  可能具有神经毒性,可以引起神经元的损伤、神经元细胞内活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)物质增多以及相关离子的稳态失衡。 $A\beta$  的神经毒性可能会导致以下情况的发生: 1) 激活小胶质细胞内的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶,导致线粒体 ROS 诱导升高[16]; 2)  $A\beta$  能通过增加钙离子通道数量或者改变一些通道的通透性来增强钙离子进入细胞的效率。 $Ca^{2+}$ 通过过量的钙信号和过氧亚硝酸盐/氧化作用在 AD 中起作用压力/炎症途径[17]; 3)  $A\beta$  促进自由基对神经细胞的损伤,增加细胞因子引起的炎症反应[18]; 4)  $A\beta$  斑块的积累,血管周围反应性星形胶质细胞增生,星形胶质细胞水通道蛋白定位错误[19]。星形细胞通过释放名为胶质递质的神经活性物质,在调节突触可塑性和神经元兴奋性方面发挥作用[20]; 5)  $A\beta$  蛋白的聚集加速了 p-tau 蛋白相关的神经变性的广泛扩散[21]; 6) 大量  $A\beta$  干扰 Wnt 信号通路而诱导凋亡基因的表达,均导致成熟的神经元大量死亡[22]。神经元的大量死亡就会影响相关性脑组织活动功能的障碍,神经元的代谢变缓,清除和运输  $A\beta$  的能力下降,进而加剧神经系统的损伤。

### 2.2. tau 蛋白假说

tau 蛋白聚集是神经退行性疾病的主要驱动力[23]。tau 蛋白的错误折叠和聚集形成 NFT 是 tau 病的主要潜在特征[24]。错误折叠的磷酸化 tau 的积累可由突变或外伤触发,并与突触丢失、神经胶质增生、神经变性和记忆缺陷有关,酪氨酸激酶(Family Tyrosine Kinases, FYN)与 tau 物理结合并调节亚细胞分布[25]。

由此 FYN 水平会随着 tau 蛋白的水平增加而增加。证据也表明通过这些蛋白质聚集对免疫系统的慢性激活可能导致促炎细胞因子的分泌趋化因子,神经毒素包括 ROS、一氧化氮和兴奋性氨基酸,可导致进一步的神经损伤和神经退行性变[26]。NFTs 中 tau 蛋白的过度磷酸化在不久后被记录下来[27]。tau 蛋白这对神经元和大脑的正常功能很重要,但是在患病条件下,tau 蛋白的几种病理修饰表现出来,这些变化导致 tau 蛋白聚集以及成对螺旋丝和 NFT 的形成[28]。NFT 会减少突触的数量,产生神经毒性,并引起细胞功能障碍[29]。这就有可能会引发周围神经元的病变和脑组织炎症。

### 2.3. 炎症反应

血脑屏障(Blood Brain Barrier, BBB)是一种将循环的外周血与中枢神经系统中的脑神经组织分离的动态系统[30]。BBB 的破坏使神经毒性血液流入大脑,碎屑、细胞和微生物病原体,并与炎症和免疫有关,这些反应会引发多种神经退行性变的途径[31]。BBB 无法发挥保护作用时,中枢神经系统就有可能被一

些外来异物侵入，这些异物的侵入可能会引发神经系统的炎症反应。神经炎性改变，包括小胶质细胞的激活和炎症细胞因子的产生[32]。

神经炎症可能是导致 AD 患者在感觉、运动、思维等能力不断退化的重要因素。一些研究结果支持神经元和非神经元炎症/感染与 AD 进展之间存在直接联系[33]。大脑免疫系统发生功能下降时，入侵的异物不能被及时的清除，继而在脑组织内产生堆积，对神经元造成压迫，干扰部分神经元的正常生理进程，可能会导致神经元内微管对代谢产物运输效率的下降。

## 2.4. 氧化应激反应

氧化应激(Oxidative Stress, OS)是 AD 的主要发病机制之一，与其他关键因素密切相关[34]。大脑比其他器官更容易受到 OS 的影响，而且大部分神经元的组成部分(脂质、蛋白质和核酸)在 AD 中会被线粒体氧化[35]。OS 是自由基在体内产生的一种负面作用，自由基比较难以清除和代谢。反应性自由基的产生会氧化细胞成分，如脂类、蛋白质，最终导致氧化物质对细胞造成损伤[36]。

在 AD 发病机制中的作用主要激酶如丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)、细胞外受体激酶(ERK)参与 OS 介导的异常密切相关[37]。生物酶被影响会导致相关基因的表达异常。在大脑中，驱动大多数细胞反应所需的自由能是主要由线粒体在有氧条件下葡萄糖氧化产生[38]。OS 中这种联系被破坏，神经元所需的能量不足，部分功能受阻。OS 水平显著增加，参与线粒体生物发生、动力学和突触的基因和蛋白质表达发生改变，OS 增加和线粒体功能障碍可能有助于 OS 相关 AD 过程的发展或进展[39]。

## 2.5. 与肠道菌群的联系

肠道菌群与 AD 存在着潜在的联系。大脑和肠道被认为形成了一个叫做“肠道 - 大脑微生物群”的网络肠道菌群可能与 AD 有关[40]。宿主和肠道微生物群之间的相互作用是一种复杂的关系，而且对预防或治疗中枢神经系统至关重要[41]。肠道 - 微生物 - 大脑作为口服化合物作用于中枢神经系统的另一个间接途径正受到越来越多的关注[42]。AD 患者机体内肠道菌群的复杂性和多样性与健康人的肠道菌群相比存在着差异，这些变化会影响代谢活动和代谢物的产生。

肠道细菌起着关键作用，在免疫调节和神经系统发育中发挥作用[43]。肠道细菌共生微生物和病原微生物可能对免疫系统、大脑发育和行为产生重大影响，能够产生几种神经递质和神经调节剂，如血清素、犬尿氨酸、儿茶酚胺等[44]。这种机制主要是由肠道菌群的群落稳态失调，局部及全身炎症的发展，肠 - 脑关系网络的失调[45]。

## 3. 饮食中的有益物质

通过饮食的多样性、科学性来预防和治疗 AD 是一种尚在研究中的方法。天然产物长期以来一直被用作药物来治疗各种人类疾病，从自然来源中发现的先导化合物被用作开发的新模板，更有效和更安全的药物[46]。随着现代科技的进步以及研究的发展，越来越多有助于预防和治疗 AD 的有益物质被发现。例如茶叶中的儿茶素，各种水果、蔬菜中的膳食多酚，花生、葡萄、蓝莓等植物中的白藜芦醇……营养物质和其他预防措施的结合可能对抗 AD 的多层治疗方法产生显著的临床影响[47]。具体来说，姜黄素、儿茶素和白藜芦醇除了具有抗氧化活性外，还参与抗淀粉样物质和抗炎机制[48]。这些有益物质可以阻碍  $A\beta$  和 NFT 的形成，并且缓解神经元的损伤，对消除  $A\beta$  和 NFT、抑制 OS 和炎症反应等方面都发挥着作用。

### 3.1. 儿茶素对 AD 的作用机制

儿茶素没食子酸酯(Epigallocatechin Gallate, EGCG)独特的物质结构使其具有独特的化学性质，其中的强抗氧化活性可以清除自由基、螯合金属离子，促进细胞稳态恢复平衡，从而缓解细胞内氧化压力、

减少金属离子所参与的特殊聚集[49]。因此儿茶素可以消除积累的  $A\beta$ ，抑制 tau 蛋白的过度磷酸化，调节相关生物酶的活性。抗炎和抗氧化以及化学预防活性被认为是 EGCG 最重要的作用[50]。

### 3.1.1. 儿茶素对 $A\beta$ 和 tau 蛋白积累的抑制作用

EGCG 的作用靶点包括纤维蛋白(如  $A\beta$  和  $\alpha$ -突触核蛋白)的异常积累、炎症、促凋亡蛋白[51]。并且可以分解已经形成的 NFT。EGCG 是茶叶中含量丰富的儿茶素，通过激活糖原合成酶激酶-3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ )，抑制参与神经系统发育和核易位的胞质非受体酪氨酸激酶 c-Abl/fe65，可抑制  $A\beta$  引起的神经毒性[52]。EGCG 诱导的  $A\beta$  原纤维降解以及  $A\beta$  原纤维和寡聚体形成的抑制一致，表现为单体  $A\beta$  的酰胺-I 带的恢复  $A\beta$  原纤维中的链间氢键，这些原纤维在结合 EGCG 时被破坏[53]。

tau 聚集体具有多效性，在构象、结构和大小方面表现出差异，这些聚集体内源性发育，但也在疾病神经元之间传播[54]。这个过程的发生让神经元细胞中含有的微管变形，细胞内蛋白质结构的变化会导致神经元细胞的死亡。EGCG 可防止 tau 蛋白以亚化学计量比聚集成有毒低聚物[55]。EGCG 清除神经元细胞中异常聚集的超级磷酸化 tau 蛋白，可以减少对神经纤维的影响防止其微管的变形，进而可以减少神经元细胞的变性以及死亡。

### 3.1.2. 儿茶素可防止 OS

EGCG 是有效的胆碱酯酶抑制剂，从天然植物基化合物中分离出来的许多证明了额外的好处，抑制胆碱酯酶，如抗 OS，这是 AD 的关键部分[56]。氧化应激被视为 ROS 的产生与保护机制消除它们之间的不平衡，可导致慢性炎症，氧化应激可以激活多种转录因子，从而导致一些参与炎症通路的基因的差异表达[57]。氧化应激、氧化还原信号和疾病之间的关系，氧化应激导致病理学的机制，抗氧化防御[58]。从而导致内部相关细胞机理的不正常变化，会产生大量的氧化中间产物，这些产物的积累将会对细胞的正常生命活动造成影响。

抗氧化性是极其重要的。EGCG 是一种有效的抗氧化剂，可以与许多不同的 ROS 发生反应并减少其含量[59]。过多的 ROS 形成会诱发氧化应激，导致细胞损伤，最终导致细胞死亡。因此，细胞具有抗氧化网络来清除过量产生的 ROS。ROS 的产生和清除之间的平衡通常会导致体内平衡；然而，平衡以某种方式转向自由基的形成，这会及时导致累积的细胞损伤[60]。因此，EGCG 可以与 ROS 结合，自由基的产生导致的损伤。

## 3.2. 白藜芦醇治疗 AD 的相关机制

白藜芦醇(Resveratrol, Res)是最著名的多酚类二苯乙烯，存在于葡萄、桑葚、花生、大黄，还有其他几种植物[61]。许多研究表明 Res 含有抗氧化剂，具有抗炎、神经保护等作用，可降低  $A\beta$  肽的毒性和聚集，AD 患者海马，促进神经发生，防止海马损伤[62]。同时还能通过减少 AD 患者海马中  $A\beta$  聚集产生的毒性，促进神经发生，保护海马体组织不受损伤[63]。Res 可减少淀粉样前体蛋白(Amyloid Precursor protein, APP)的淀粉样切割，增强  $A\beta$  肽的清除，减少  $A\beta$  的聚集[64]。Res 可以诱导  $A\beta$  分解，从而减少  $A\beta$  沉积物，可以更有效地抑制神经元培养物中的炎症反应。Res 能够抑制小胶质细胞介导的神经炎症，保护神经元免受炎症损伤[65]。

### 白藜芦醇及其衍生物抑制 $A\beta$ 毒性

$A\beta$  肽是 AD 病因学中最重要致病因子之一。越来越多的证据表明，AD 患者大脑中  $A\beta$  生成和  $A\beta$  清除的不平衡导致  $A\beta$  沉积和神经毒性  $A\beta$  寡聚体形成[66]。水通道蛋白 4 介导的血脑屏障 BBB 和 glymphatic 系统是清除脑内  $A\beta$  的重要途径，特别是在脑 I/R 后星形胶质细胞中发生的细胞焦亡可能会损害 BBB 完整性和淋巴功能，从而影响  $A\beta$  清除率和大脑稳态[67]。

多酚白藜芦醇(Polyphenol Resveratrol, RSV)可以改善周围代谢紊乱,并可能在大脑中枢提供类似的益处。RSV 通过激活 SIRT1 和 AMPK,减少炎症细胞因子释放,改善线粒体能量功能,提高 A $\beta$  肽清除[68]。Res 可通过 p53 的乙酰化作用抑制 A $\beta$  诱导的 PC12 细胞凋亡[69]。因此,Res 在改善 AD 患者脑组织损伤、减少 A $\beta$  表达和蓄积、降低 A $\beta$  毒性等方面的功效更为显著,对 AD 进程起到了一定的抑制作用。

### 3.3. 姜黄素对 AD 的抑制作用

姜黄、天南星科植物中含有姜黄素。具有的多种生物活性让姜黄素拥有着多项功效,例如消除老年斑块、修复神经损伤。有着良好的开发应用前景。

A $\beta$  的异常聚集是 AD 的主要病理变化,是老年斑的核心成分[70]。姜黄素研究进展表明,酚羟基可能有助于抗淀粉样物质的活性。苯基甲氧基似乎有助于抑制 A $\beta_{42}$  和 APP 的抑制,疏水相互作用也显示出越来越大的作用。此外,连接子上的柔性部分对抑制 A $\beta$  聚集至关重要[71]。姜黄素通过诱导自噬,发挥神经保护作用的机制之一,达到治疗 AD 的目的[72]。

#### 姜黄素对神经系统的保护机制

姜黄素与纤维状 A $\beta$  有较高的亲和性,能与纤维状 A $\beta$  结合。进而降解[73]。进一步发现一分子 Fe<sup>2+</sup> 和 Cu<sup>2+</sup> 等重金属离子能与两分子姜黄素发生反应形成金属螯合物,保护神经细胞[74]。研究表明姜黄素会改变 A $\beta$  代谢,动物研究报告称,姜黄素可能会影响大脑功能和失智症的发展,因为它具有抗氧化和抗炎特性,并且能够影响 A $\beta$  代谢[75]。

低剂量的姜黄素可抑制发挥神经元保护作用的 JNK 活化。姜黄素通过增强脑组织中某些生物酶的活性,降低神经递质如一氧化氮的含量,从而达到对抗 A $\beta$  积累而在脑组织中诱发的 OS 所造成的损伤,从而减轻过氧化度。在神经干细胞的培养基中,随着姜黄素浓度升高,神经干细胞增殖越快[76]。

姜黄素可以通过抑制糖原合成酶激酶活性,降低淀粉样沉淀含量,GSK-3 可以在丝氨酸和苏氨酸残基上添加磷酸基团并调节 tau 磷酸化,姜黄素抑制 GSK-3 活性可以预防细胞的高磷酸化和保护细胞免受神经毒性的影响[77]。姜黄素具有抗兴奋毒性、抗氧化、抗凋亡、抗高同型半胱氨酸血症等多种治疗作用还有抗炎作用,线粒体保护,以及增加神经元寿命和促进神经发生,此外还具有抗淀粉样变作用,影响大脑的 tau 蛋白[78]。这些结果表明,姜黄素可能是一种潜在的预防和治理神经退行性脑疾病的药物。

## 4. 总结与展望

AD 的致病机理复杂,学术界内对此还未有确切定论,但是越来越多的证据表明了 AD 的发生与 tau 蛋白、NFT、A $\beta$  等物质有关。阻碍 A $\beta$  的产生和积累,减少 tau 蛋白的超级磷酸化所导致的神经元纤维变性是目前需要攻克的难关之一。目前人类对于 AD 的治疗药物也仅仅只能缓解病情,无法做到痊愈且逆转不了 AD 对患者脑组织的损伤,所以在预防 AD 上面人们就更应该加以重视。而饮食恰恰是预防 AD 的第一途径,从现阶段的研究数据可以知道:健康科学的饮食习惯会降低 AD 的发生几率。儿茶素可以抑制 A $\beta$  蛋白的积累和 tau 的过度磷酸化,影响这些有害蛋白的结构,使其无法发挥毒性机理。儿茶素还可以防止 OS,主要是通过减少人体内产生的自由基,防止过度生成的自由基对脑细胞的损伤进而保护脑组织。白藜芦醇的抗炎作用、调控细胞自噬以到达降解 A $\beta$  聚集体的目的,从而缓解 AD 病情的发展。姜黄素可以消除老年斑板块的聚集,修复 A $\beta$  蛋白毒性所导致的神经组织损伤,抑制 tau 蛋白的聚集和变性。可见,人们日常生活中的饮食中广泛存在着诸如此类的有益物质,从饮食中可获得的有益物质是有限的、微量的,很可能对 AD 的预防和缓解起不到预计效果;此外,人体的消化吸收的能力也是存在着局限性,不会将摄取的有益物质完全利用。但是通过膳食补充来进行初步的预防和缓解 AD 的发展是一个可行的、正在探索中的道路。鉴于目前越来越多研究和数据都表明膳食补充领域的前景是广阔的、具

有意义的，很可能会研发出相关的营养药剂或者是药物来提高机体对这些有益物质的利用率，以发挥这些有益物质对预防和缓解 AD 真正的功效。

## 基金项目

本文获 2019 年宁德师范学院引进人才项目基金(2019Y20)、2021 年福建省社科基金西部扶持项目(FJ2021X023)及 2022 年宁德师范学院引进人才项目基金(2022Y24)支持。

## 参考文献

- [1] Pritam, P., Deka, R., Bhardwaj, A., *et al.* (2022) Antioxidants in Alzheimer's Disease: Current Therapeutic Significance and Future Prospects. *Biology (Basel)*, **11**, 212. <https://doi.org/10.3390/biology11020212>
- [2] Matthews, K.A., Xu, W., Gaglioti, A.H., *et al.* (2019) Racial and Ethnic Estimates of Alzheimer's Disease and Related Dementias in the United States (2015-2060) in Adults Aged  $\geq 65$  Years. *Alzheimer's & Dementia*, **15**, 17-24. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.06.3063>
- [3] Stern, Y. (2012) Cognitive Reserve in Ageing and Alzheimer's Disease. *The Lancet Neurology*, **11**, 1006-1012. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70191-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70191-6)
- [4] GBD (2019) Global, Regional, and National Burden of Neurological Disorders, 1990-2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, **18**, 459-480. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30499-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30499-X)
- [5] Hachinski, V., Einhaupl, K., Ganten, D., *et al.* (2019) Preventing Dementia by Preventing Stroke: The Berlin Manifesto. *Alzheimer's & Dementia*, **15**, 961-984. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.06.001>
- [6] Sanchez-Muniz, F.J., Macho-Gonzalez, A., Garcimartin, A., *et al.* (2019) The Nutritional Components of Beer and Its Relationship with Neurodegeneration and Alzheimer's Disease. *Nutrients*, **11**, 1558. <https://doi.org/10.3390/nu11071558>
- [7] 王星, 崔宇, 刘晶晶, 等. 阿尔茨海默病与日常膳食的关系[J]. 中国食品学报, 2021, 21(6): 375-379.
- [8] 李嘉毓, 张媛媛, 郭琪, 等. 阿尔茨海默病的地中海饮食模式干预进展[J]. 现代临床护理, 2021, 20(7): 76-81.
- [9] Cummings, J.L., Tong, G. and Ballard, C. (2019) Treatment Combinations for Alzheimer's Disease: Current and Future Pharmacotherapy Options. *Journal of Alzheimer's Disease*, **67**, 779-794. <https://doi.org/10.3233/JAD-180766>
- [10] Khan, S., Barve, K.H. and Kumar, M.S. (2020) Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Current Neuropharmacology*, **18**, 1106-1125. <https://doi.org/10.2174/1570159X18666200528142429>
- [11] 李苏焱, 王玉银, 魏文悦, 等. 阿尔兹海默病的发病机制及其先天性/适应性免疫研究. 山西大同大学学报(自然科学版), 2021, 37(6): 86-89.
- [12] Kempuraj, D., Ahmed, M.E., Selvakumar, G.P., *et al.* (2020) Brain Injury-Mediated Neuroinflammatory Response and Alzheimer's Disease. *Neuroscientist*, **26**, 134-155. <https://doi.org/10.1177/1073858419848293>
- [13] Serrano-Pozo, A., Das, S. and Hyman, B.T. (2021) APOE and Alzheimer's Disease: Advances in Genetics, Pathophysiology, and Therapeutic Approaches. *The Lancet Neurology*, **20**, 68-80. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30412-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30412-9)
- [14] Babcock, K.R., Page, J.S., Fallon, J.R., *et al.* (2021) Adult Hippocampal Neurogenesis in Aging and Alzheimer's Disease. *Stem Cell Reports*, **16**, 681-693. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2021.01.019>
- [15] Bredeisen, D.E., Amos, E.C., Canick, J., *et al.* (2016) Reversal of Cognitive Decline in Alzheimer's Disease. *Aging (Albany NY)*, **8**, 1250-1258. <https://doi.org/10.18632/aging.100981>
- [16] Agrawal, I. and Jha, S. (2020) Mitochondrial Dysfunction and Alzheimer's Disease: Role of Microglia. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **12**, 252. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00252>
- [17] Pall, M.L. (2022) Low Intensity Electromagnetic Fields Act via Voltage-Gated Calcium Channel (VGCC) Activation to Cause Very Early Onset Alzheimer's Disease: 18 Distinct Types of Evidence. *Current Alzheimer Research*, **19**, 119-132. <https://doi.org/10.2174/1567205019666220202114510>
- [18] 王建华, 刘桂芳, 冯亚青, 等. Alzheimer 病的 A $\beta$  假说及血管性假说研究进展[J]. 脑与神经疾病杂志, 2005(6): 477-479.
- [19] Reeves, B.C., Karimy, J.K., Kundishora, A.J., *et al.* (2020) Glymphatic System Impairment in Alzheimer's Disease and Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Trends in Molecular Medicine*, **26**, 285-295.

<https://doi.org/10.1016/j.molmed.2019.11.008>

- [20] Nanclares, C., Baraibar, A.M., Araque, A., *et al.* (2021) Dysregulation of Astrocyte-Neuronal Communication in Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, 7887. <https://doi.org/10.3390/ijms22157887>
- [21] 张宁远, 郑锡军, 许羚, 等. 阿尔兹海默病的疾病进展模型与研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2021, 26(6): 687-694.
- [22] 王玉梅. 阿尔茨海默病发病机制 A $\beta$  假说的研究进展[J]. 中国临床研究, 2011, 24(11): 1042-1044.
- [23] 马步勇. A $\beta$  级联假说或 tau 蛋白假说, 哪个更正确?[J]. 上海交通大学学报, 2021, 55(S1): 58-59.
- [24] Edwards, G.R., Zhao, J., Dash, P.K., *et al.* (2020) Traumatic Brain Injury Induces Tau Aggregation and Spreading. *Journal of Neurotrauma*, **37**, 80-92. <https://doi.org/10.1089/neu.2018.6348>
- [25] Tang, S.J., Fesharaki-Zadeh, A., Takahashi, H., *et al.* (2020) Fyn Kinase Inhibition Reduces Protein Aggregation, Increases Synapse Density and Improves Memory in Transgenic and Traumatic Tauopathy. *Acta Neuropathologica Communications*, **8**, 96. <https://doi.org/10.1186/s40478-020-00976-9>
- [26] Zhang, F., Zhong, R.J., Cheng, C., *et al.* (2021) New Therapeutics beyond Amyloid-Beta and Tau for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Acta Pharmacologica Sinica*, **42**, 1382-1389. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-00565-5>
- [27] Minter, M.R., Taylor, J.M. and Crack, P.J. (2016) The Contribution of Neuroinflammation to Amyloid Toxicity in Alzheimer's Disease. *Journal of Neurochemistry*, **136**, 457-474. <https://doi.org/10.1111/jnc.13411>
- [28] Sinsky, J., Pichlerova, K. and Hanes, J. (2021) Tau Protein Interaction Partners and Their Roles in Alzheimer's Disease and Other Tauopathies. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, 9207. <https://doi.org/10.3390/ijms22179207>
- [29] 苏霄, 赵世刚, 赵婷婷, 等. 阿尔兹海默病发病机制的新进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2021, 15(3): 224-228.
- [30] Pervin, M., Unno, K., Takagaki, A., *et al.* (2019) Function of Green Tea Catechins in the Brain: Epigallocatechin Gallate and Its Metabolites. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, 3630. <https://doi.org/10.3390/ijms20153630>
- [31] Sweeney, M.D., Sagare, A.P. and Zlokovic, B.V. (2018) Blood-Brain Barrier Breakdown in Alzheimer Disease and Other Neurodegenerative Disorders. *Nature Reviews Neurology*, **14**, 133-150. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.188>
- [32] Yin, F., Sancheti, H., Patil, I., *et al.* (2016) Energy Metabolism and Inflammation in Brain Aging and Alzheimer's Disease. *Free Radical Biology and Medicine*, **100**, 108-122. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.04.200>
- [33] Liccardo, D., Marzano, F., Carraturo, F., *et al.* (2020) Potential Bidirectional Relationship between Periodontitis and Alzheimer's Disease. *Frontiers in Physiology*, **11**, 683. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00683>
- [34] Nunomura, A. and Perry, G. (2020) RNA and Oxidative Stress in Alzheimer's Disease: Focus on microRNAs. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2020**, Article ID: 2638130. <https://doi.org/10.1155/2020/2638130>
- [35] Wang, X., Wang, W., Li, L., *et al.* (2014) Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in Alzheimer's Disease. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1842**, 1240-1247. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.10.015>
- [36] Rahman, M.A., Hannan, M.A., Uddin, M.J., *et al.* (2021) Exposure to Environmental Arsenic and Emerging Risk of Alzheimer's Disease: Perspective Mechanisms, Management Strategy, and Future Directions. *Toxics*, **9**, 188. <https://doi.org/10.3390/toxics9080188>
- [37] Kamat, P.K., Kalani, A., Rai, S., *et al.* (2016) Mechanism of Oxidative Stress and Synapse Dysfunction in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease: Understanding the Therapeutics Strategies. *Molecular Neurobiology*, **53**, 648-661. <https://doi.org/10.1007/s12035-014-9053-6>
- [38] Tonnie, E. and Trushina, E. (2017) Oxidative Stress, Synaptic Dysfunction, and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, **57**, 1105-1121. <https://doi.org/10.3233/JAD-161088>
- [39] Awasthi, S., Hindle, A., Sawant, N.A., *et al.* (2021) RALBP1 in Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in Alzheimer's Disease. *Cells*, **10**, 3113. <https://doi.org/10.3390/cells10113113>
- [40] Pluta, R., Ułamek-Kozioł, M., Januszewski, S., *et al.* (2020) Gut Microbiota and Pro/Prebiotics in Alzheimer's Disease. *Aging (Albany NY)*, **12**, 5539-5550. <https://doi.org/10.18632/aging.102930>
- [41] Lotti-Mesa, R.L. and Gutierrez-Gacel, L. (2019) The Microbiota-Gut-Brain Axis, Future Therapeutic Target in Neurodegenerative Diseases. *Revue Neurologique*, **69**, 43-44. <https://doi.org/10.33588/rn.6901.2019159>
- [42] Leclerc, M., Dudonne, S. and Calon, F. (2021) Can Natural Products Exert Neuroprotection without Crossing the Blood-Brain Barrier? *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, 3356. <https://doi.org/10.3390/ijms22073356>
- [43] Ghaisas, S., Maher, J. and Kanthasamy, A. (2016) Gut Microbiome in Health and Disease: Linking the Microbiome-Gut-Brain Axis and Environmental Factors in the Pathogenesis of Systemic and Neurodegenerative Diseases. *Pharmacology & Therapeutics*, **158**, 52-62. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.11.012>



- [44] Sochocka, M., Donskow-Lysoniewska, K., Diniz, B.S., *et al.* (2019) The Gut Microbiome Alterations and Inflammation-Driven Pathogenesis of Alzheimer's Disease—A Critical Review. *Molecular Neurobiology*, **56**, 1841-1851. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1188-4>
- [45] Shabbir, U., Arshad, M.S., Sameen, A., *et al.* (2021) Crosstalk between Gut and Brain in Alzheimer's Disease: The Role of Gut Microbiota Modulation Strategies. *Nutrients*, **13**, 690. <https://doi.org/10.3390/nu13020690>
- [46] Akter, R., Afrose, A., Rahman, M.R., *et al.* (2021) A Comprehensive Analysis into the Therapeutic Application of Natural Products as SIRT6 Modulators in Alzheimer's Disease, Aging, Cancer, Inflammation, and Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, 4180. <https://doi.org/10.3390/ijms22084180>
- [47] Gruendler, R., Hippe, B., Sendula, J.V., *et al.* (2020) Nutraceutical Approaches of Autophagy and Neuroinflammation in Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Molecules*, **25**, 6018. <https://doi.org/10.3390/molecules25246018>
- [48] Davinelli, S., Sapere, N., Zella, D., *et al.* (2012) Pleiotropic Protective Effects of Phytochemicals in Alzheimer's Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2012**, Article ID: 386527. <https://doi.org/10.1155/2012/386527>
- [49] 刘彦霞, 黄汉昌, 常平, 等. 儿茶素类物质在阿尔茨海默病中的神经保护作用机制[J]. 天然产物研究与开发, 2013, 25(11): 1607-1613.
- [50] Musial, C., Kuban-Jankowska, A. and Gorska-Ponikowska, M. (2020) Beneficial Properties of Green Tea Catechins. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, 1744. <https://doi.org/10.3390/ijms21051744>
- [51] Pervin, M., Unno, K., Ohishi, T., *et al.* (2018) Beneficial Effects of Green Tea Catechins on Neurodegenerative Diseases. *Molecules*, **23**, 1297. <https://doi.org/10.3390/molecules23061297>
- [52] Prasanth, M.I., Sivamaruthi, B.S., Chaiyasut, C., *et al.* (2019) A Review of the Role of Green Tea (*Camellia sinensis*) in Antiphotaging, Stress Resistance, Neuroprotection, and Autophagy. *Nutrients*, **11**, 474. <https://doi.org/10.3390/nu11020474>
- [53] Acharya, A., Stockmann, J., Beyer, L., *et al.* (2020) The Effect of (-)-Epigallocatechin-3-Gallate on the Amyloid-beta Secondary Structure. *Biophysical Journal*, **119**, 349-359. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2020.05.033>
- [54] Jiang, L., Zhao, J., Cheng, J.X., *et al.* (2020) Tau Oligomers and Fibrils Exhibit Differential Patterns of Seeding and Association with RNA Binding Proteins. *Frontiers in Neurology*, **11**, Article ID: 579434. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.579434>
- [55] Wobst, H.J., Sharma, A., Diamond, M.I., *et al.* (2015) The Green Tea Polyphenol (-)-epigallocatechin Gallate Prevents the Aggregation of Tau Protein into Toxic Oligomers at Substoichiometric Ratios. *FEBS Letters*, **589**, 77-83. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2014.11.026>
- [56] Okello, E.J. and Mather, J. (2020) Comparative Kinetics of Acetyl- and Butyryl-Cholinesterase Inhibition by Green Tea Catechins|Relevance to the Symptomatic Treatment of Alzheimer's Disease. *Nutrients*, **12**, 1090. <https://doi.org/10.3390/nu12041090>
- [57] Hussain, T., Tan, B., Yin, Y., *et al.* (2016) Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2016**, Article ID: 7432797. <https://doi.org/10.1155/2016/7432797>
- [58] Forman, H.J. and Zhang, H. (2021) Targeting Oxidative Stress in Disease: Promise and Limitations of Antioxidant Therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*, **20**, 689-709. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00233-1>
- [59] Adami, G.R., Tangney, C. and Schwartz, J.L., *et al.* (2020) Gut/Oral Bacteria Variability May Explain the High Efficacy of Green Tea in Rodent Tumor Inhibition and Its Absence in Humans. *Molecules*, **25**, 4753. <https://doi.org/10.3390/molecules25204753>
- [60] Poljsak, B., Suput, D. and Milisav, I. (2013) Achieving the Balance between ROS and Antioxidants: When to Use the Synthetic Antioxidants. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2013**, Article ID: 956792. <https://doi.org/10.1155/2013/956792>
- [61] Malaguarnera, L. (2019) Influence of Resveratrol on the Immune Response. *Nutrients*, **11**, 946. <https://doi.org/10.3390/nu11050946>
- [62] Gomes, B., Silva, J., Romeiro, C., *et al.* (2018) Neuroprotective Mechanisms of Resveratrol in Alzheimer's Disease: Role of SIRT1. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2018**, Article ID: 8152373. <https://doi.org/10.1155/2018/8152373>
- [63] 左灵燕, 朱冯婷, 帅红艳, 等. 白藜芦醇及其代谢产物治疗阿尔茨海默病的研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(4): 382-386.
- [64] Jia, Y., Wang, N. and Liu, X. (2017) Resveratrol and Amyloid-Beta: Mechanistic Insights. *Nutrients*, **9**, 1122. <https://doi.org/10.3390/nu9101122>
- [65] Meng, T., Xiao, D., Muhammed, A., *et al.* (2021) Anti-Inflammatory Action and Mechanisms of Resveratrol. *Molecules*, **26**, 229. <https://doi.org/10.3390/molecules26010229>

- [66] Li, Y., Zhang, J., Wan, J., *et al.* (2020) Melatonin Regulates Abeta Production/Clearance Balance and Abeta Neurotoxicity: A Potential Therapeutic Molecule for Alzheimer's Disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **132**, Article ID: 110887. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110887>
- [67] Lyu, Z., Chan, Y., Li, Q., *et al.* (2021) Destructive Effects of Pyroptosis on Homeostasis of Neuron Survival Associated with the Dysfunctional BBB-Glymphatic System and Amyloid-Beta Accumulation after Cerebral Ischemia/Reperfusion in Rats. *Neural Plasticity*, **2021**, Article ID: 4504363. <https://doi.org/10.1155/2021/4504363>
- [68] Yang, A., Bagit, A. and Macpherson, R. (2021) Resveratrol, Metabolic Dysregulation, and Alzheimer's Disease: Considerations for Neurodegenerative Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, 4628. <https://doi.org/10.3390/ijms22094628>
- [69] Ai, Z., Li, C., Li, L., *et al.* (2015) Resveratrol Inhibits Beta-Amyloid-Induced Neuronal Apoptosis via Regulation of p53 Acetylation in PC12 Cells. *Molecular Medicine Reports*, **11**, 2429-2434. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.3034>
- [70] 李娟, 聂晶, 张敏. 姜黄素对阿尔茨海默病(AD)模型大鼠的抗痴呆作用研究[J]. 医学研究杂志, 2013, 42(6): 173-176.
- [71] Chainoglou, E. and Hadjipavlou-Litina, D. (2020) Curcumin in Health and Diseases: Alzheimer's Disease and Curcumin Analogues, Derivatives, and Hybrids. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, 1975. <https://doi.org/10.3390/ijms21061975>
- [72] 郗红娟. 姜黄素在阿尔茨海默病中相关作用机制的研究[J]. 生物技术世界, 2015(9): 83.
- [73] 杨融辉, 张宁. 姜黄素对阿尔茨海默病作用机制的研究进展[J]. 东南大学学报(医学版), 2015, 34(1): 152-155.
- [74] 张莉莉, 查晓明, 楼影涵, 等. 姜黄素对阿尔茨海默病中  $A\beta$  诱导的神经毒性保护作用的研究进展[J]. 亚太传统医药, 2012, 8(8): 199-201.
- [75] Goozee, K.G., Shah, T.M., Sohrabi, H.R., *et al.* (2016) Examining the Potential Clinical Value of Curcumin in the Prevention and Diagnosis of Alzheimer's Disease. *British Journal of Nutrition*, **115**, 449-465. <https://doi.org/10.1017/S0007114515004687>
- [76] 陈娟丽, 魏传飞, 韩发彬. 姜黄素改善阿尔茨海默病认知和记忆功能的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(4): 887-891.
- [77] 林文娟, 尹大川. 姜黄素抑制 TAU 蛋白聚集治疗阿尔茨海默症的研究进展[J]. 当代医学, 2021, 27(9): 190-194.
- [78] Pluta, R., Ulamek-Kozioł, M. and Czuczwar, S.J. (2018) Neuroprotective and Neurological/Cognitive Enhancement Effects of Curcumin after Brain Ischemia Injury with Alzheimer's Disease Phenotype. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, 4002. <https://doi.org/10.3390/ijms19124002>