

藤茶黄酮对阿尔兹海默症作用机制的研究进展

颜潇娜, 王泽, 李荣芳*

(湖南农业大学动物医学院, 湖南长沙 410128)

摘要: 阿尔兹海默症 (Alzheimer's Disease, AD) 是一种以记忆障碍为临床特征, 进行性发展的神经系统退行性疾病, 现已成为严重危害全世界人类健康的重大疾病。目前, 被批准治疗的药物也无法治愈 AD, 且存在毒副作用。因此, 天然存在的、副作用小的、具有神经保护作用的植物源性化合物成为了研究热点。藤茶, 富含多种活性物质, 其主要成份黄酮类物质, 包括二氢杨梅素 (Dihydromyricetin, DMY)、杨梅素 (Myricetin, MYR)、杨梅苷等, 具有抗氧化、抗炎、神经保护等多种功能。近年来, 发现藤茶黄酮在 AD 的防治中具有广阔的应用前景, 但其作用机制比较复杂。该研究从抗 β 淀粉样蛋白沉积、抗氧化、抗炎以及抑制乙酰胆碱酯酶活性作用出发, 阐述藤茶黄酮改善 AD 的作用机制, 以期为其在功能性食品及保健品领域的开发和综合应用提供理论支持。

关键词: 藤茶; 黄酮; 阿尔兹海默症; β 淀粉样蛋白; 乙酰胆碱酯酶

文章编号: 1673-9078(2023)08-343-351

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2023.8.1060

Research Progress on the Mechanism of Flavonoids from *Ampelopsis grossedentata* on Alzheimer's Disease

YAN Xiaona, WANG Ze, LI Rongfang*

(College of Veterinary Medicine, Hunan Agricultural University, Changsha 410128, China)

Abstract: Alzheimer's disease (AD), a neurodegenerative disease characterized by progressive memory impairments, has emerged as a serious threat to human health worldwide. Currently, the approved medicines for AD fail to provide a definitive cure, while concurrently exhibiting toxic side effects. Compounds derived from natural plants with minimal side effects and neuroprotective effects have therefore become a research hotspot. *Ampelopsis grossedentata* is rich in a variety of active substances such as flavonoids. Its main ingredients include dihydromyricetin, myricetin, and myricitrin, among others, which have been shown to have antioxidant, anti-inflammatory, and neuroprotective abilities. Recent studies have shown that the flavonoids have broad application prospects in the prevention and treatment of AD; however, the associated mechanisms are relatively complex. This review explores the mechanisms of flavonoids derived from *A. grossedentata* focusing on their effects against amyloid β protein deposition, antioxidant and anti-inflammatory actions, and inhibition of acetylcholinesterase activity, aiming to provide a theoretical support for its development and extensive application in the field of functional food and health products.

Key words: *Ampelopsis grossedentata*; flavonoids; Alzheimer's disease; amyloid β -protein; acetylcholinesterase

引文格式:

颜潇娜, 王泽, 李荣芳. 藤茶黄酮对阿尔兹海默症作用机制的研究进展[J]. 现代食品科技, 2023, 39(8): 343-351

YAN Xiaona, WANG Ze, LI Rongfang. Research progress on the mechanism of flavonoids from *Ampelopsis grossedentata* on Alzheimer's disease [J]. Modern Food Science and Technology, 2023, 39(8): 343-351

阿尔兹海默症 (Alzheimer's Disease, AD), 又称为老年痴呆症, 现已成为严重危害全世界人类健康的重大神经退行性疾病, 尤其是针对 65 岁以上的老年人

收稿日期: 2022-08-24

基金项目: 湖南省教育厅优秀青年项目 (19B249); 湖南农业大学大学生创新创业训练计划项目 (xcx202210537090)

作者简介: 颜潇娜 (2001-), 女, 本科生, 研究方向: 非传染性群发病与动物保健, E-mail: nana10110106@163.com

通讯作者: 李荣芳 (1982-), 女, 博士, 讲师, 研究方向: 非传染性群发病与动物保健, E-mail: lrf0408@126.com

发病, 临床表现以记忆障碍、语言认知障碍、执行功能障碍以及人格和行为改变等全面性痴呆为特征, 会随着年龄增长而出现特定的认知和功能衰退, 最终导致死亡^[1]。流行病学显示, 随着当今世界人口老龄化的加剧, AD 的发病率也在随之升高^[2]。据相关统计, 目前全世界每 3 s 就会确诊 1 例新的 AD 病例, 并且平均每 20 年就呈翻倍增长的趋势^[3], 到 2050 年将达到 1.52 亿。AD 严重影响个人生活质量, 其治疗负担影响家庭和社会经济, 据估计全球每年的成本为 1 万亿美元, 给人类健康和社会经济带来严重威胁^[4,5]。目

前 AD 的发病机制尚不明确,但相关研究者已提出多种假说,主要包括 β 淀粉样蛋白 (Amyloid β Protein, A β) 沉积^[6]、微管相关蛋白 (Microtubule-Associated Protein Tau, Tau 蛋白) 异常磷酸化、氧化应激损伤、神经性炎症反应、乙酰胆碱酯酶 (Acetylcholinesterase, AChE) 活性升高等^[7]。目前,有几类药物被批准治疗 AD,它们分别为胆碱酯酶抑制剂和 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartate, NMDA) 拮抗剂以及靶向脑-肠轴的甘露特钠胶囊 (代号: GV-971)。虽然前两类药物也是治疗药物,但它们只对 AD 的症状有轻微改善作用,并不能治愈^[8,9],同时还可能产生头晕、头痛、意识混乱、腹泻和便秘等不良反应^[10]。而 GV-971 能够有效地修复肠道微生物群,降低粪便和血液中氨基酸的异常浓度,并减缓大脑中与外周辅助型细胞 (Helper T cell, Th 细胞) 中 Th1 细胞相关的神经炎症^[11]。中国最近完成的 3 期临床试验中证明 GV-971 可以逆转轻度至中度 AD 患者的认知障碍,这是中国原创、国际首个靶向脑-肠轴的 AD 治疗新药,但与此同时,饶毅教授针对 GV-971 研发团队的“一种药物可以有这么多的靶点来治疗或缓解同一种疾病”等问题提出质疑,此药疗效尚存在不少争议^[12]。

因此,近年来,许多研究人员另辟蹊径,试图寻找天然的、副作用小的、具有神经保护作用的抗氧化植物源性化合物,以期更好地治疗 AD^[13]。藤茶,葡萄科蛇葡萄属,是一种传统的可食用藤本茶叶和中草药。据中医古籍记载,藤茶具有清热利湿、活血通络的作用^[14],经民间长期饮用实践和现代科学研究证实,藤茶黄酮具有抗氧化^[15]、抗菌^[16]、抗肿瘤^[17]、抗炎^[18]、保肝^[19]等功效,被医学界誉为“血管清道夫”。也有研究表明,藤茶黄酮能够显著改善阿尔茨海默病动物模型的学习和记忆能力^[20]。因此,本文将从藤茶黄酮抗 A β 沉积、抗氧化、抗炎以及抑制 AChE 的活性作用出发,阐述藤茶黄酮干预 AD 的作用机制,以期为其在功能性食品及保健品领域的开发和综合应用提供理论支持。

1 藤茶黄酮的主要成分及其生物活性

藤茶以泡茶和保健功效出名,目前已作为新资源食品投入使用,包括黄酮类、酚类、氨基酸类、多糖、甾体类、挥发油等成分^[21]。藤茶中总黄酮含量极高,为银杏叶的 110 倍、蜂胶的 45 倍,素有“自然界植物黄酮大王”之称,主要包括二氢杨梅素 (Dihydromyricetin, DMY)、杨梅素 (Myricetin, MYR)、杨梅苷 (Myricitrin) 等 (其结构式见图 1)。DMY 作为最主要的活性成分^[22],具有抗氧化、抗炎

和神经保护特性,并已被证明可以改善运动和记忆,所有这些都助于治疗与大脑衰老有关的功能障碍和一些神经退行性疾病,如 AD 等^[23]。MYR 的生物学功效也非常多。据报道,MYR 及其衍生物具有保肝护肝、镇痛抗炎、降血糖、抗氧化、抗肿瘤等多种生物活性^[24,25]。杨梅苷是一种多酚羟基黄酮糖苷,在增加细胞的抗氧化能力、降低炎症因子表达、抑制细胞凋亡等方面发挥重要作用^[26-28]。

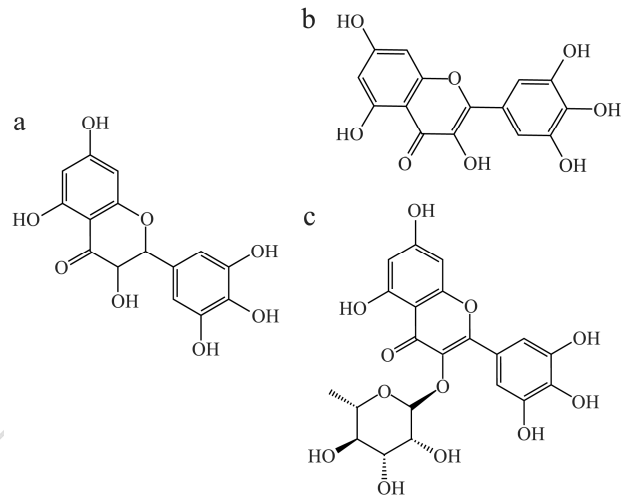


图 1 二氢杨梅素、杨梅素、杨梅苷的分子结构式图

Fig.1 The structures of dihydromyricetin, myricetin and myricitrin

注: (a) 二氢杨梅素, (b) 杨梅素, (c) 杨梅苷。

2 藤茶黄酮对阿尔兹海默症的主要作用机制

2.1 抗 β 淀粉样蛋白沉积作用

A β 作为 AD 中三大病变之一老年斑的主要成分,是诱发 AD 的主要因素^[29],也是其他脑部病变疾病发生的前提^[30]。 β 淀粉样前体蛋白裂解酶 (β -site Amyloid Precursor Protein Cleavage Enzyme-1, BACE-1) 是其中的关键蛋白酶,参与淀粉样前体蛋白 (β -amyloid Precursor Protein, APP) 的水解,产生 A β 。而原纤维高分子量 β 淀粉样蛋白低聚体 (High Molecular Weight Amyloid β -protein Oligomer, HMW-A β o) 被认为是 AD 疾病修饰治疗的重要靶点^[31-33]。

藤茶黄酮中的 DMY 可与 β 淀粉样蛋白 40 (Amyloid β -protein 40, A β 40) 三聚体相互作用,通过破坏其分子内氢键,延迟聚合体的构象转化,抑制 A β 40 的聚集,从而阻碍 A β 原纤维的形成,并且能够保护大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤细胞 12 (Pheochromocytoma 12, PC12) 细胞免受 A β 40 诱导的细胞毒性^[34]。同时,DMY 因其分子结构具有特殊的空间构型,很容易与 Cu²⁺ 发生络合配位^[35],对 Cu²⁺ 诱导的 A β 的沉积发挥抑制作用,同时解沉已形成的 A β -Cu²⁺ 沉积物^[36],对

AD 病变过程进行干预。而 MYR 也能够抗淀粉样变作用,一方面可优先和可逆地结合 A β 的淀粉样纤维结构^[37],分离和破坏该结构^[38];另一方面直接抑制 BACE-1 的活性,阻碍 A β 的产生^[39]。小鼠体内研究也证实,MYR 降低了大脑中 A β 低聚物的数量,并阻止了 AD 病理的发展^[40]。另外,有实验研究了 MYR 对 A β 的抗聚集作用,结果表明,MYR 通过与 A β 42 结合可有效抑制 A β 原纤维的形成与扩展,降低 A β 寡聚物诱导所表现出的细胞毒性^[41]。

2.2 抗氧化作用

自由基和氧化应激产生的细胞损伤被认为在 AD 的发病机制中发挥关键作用^[42]。机体在代谢过程中会不断产生内源性过氧化物和自由基,正常生理情况下,低浓度的过氧化物和自由基能被机体抗氧化系统所清除;但当它们之间的平衡被破坏时则会产生氧化应激,影响氧化还原信号,导致细胞和组织损伤。A β 可以明显增加神经元和脑组织脂质、核酸以及蛋白质的过氧化程度,促进大量过氧化物和自由基的生成^[43],使细胞膜流动性和相关酶活性等性质发生改变,最终导致细胞死亡。另外,A β 和 APP 的氨基端金属结合域中含有 Cu²⁺和 Fe³⁺等金属离子的高亲和力结合位点,Cu²⁺和 Fe³⁺能加重 AD 的神经元损伤,诱导氧化应激^[44]。因此,当人体内 A β 大量异常沉积时,会导致老年斑中大量的金属离子聚集并参与氧化过程,损害神经细胞的线粒体膜结构^[45],加速神经细胞凋亡^[46],使 AD 患者病情恶化^[47]。

藤茶中黄酮类化合物 DMY、MYR 以及杨梅苷是天然的抗氧化剂^[48],均具有较强的清除 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼(1,1-Diphenyl-2-Picrylhydrazyl, DPPH)自由基的能力^[49]。其中,DMY 可显著影响细胞内超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(Glutathione Peroxidase, GSH-Px)和过氧化氢酶(Catalase, CAT)水平以有效减轻细胞的氧化损伤^[50];也可通过调节腺苷酸活化的蛋白激酶抑制氧化应激反应^[51];其抗氧化活性甚至显著高于抗氧化剂叔丁基对苯二酚(Tert-Butyl Hydroquinone, TBHQ)^[52]。MYR 可通过增加细胞内 SOD 活性、降低丙二醛含量来维持细胞内氧化和抗氧化系统之间的平衡,降低谷氨酸对神经细胞的氧化应激反应^[53];通过增加锰超氧化物歧化酶(Manganese-Superoxide Dismutase, Mn-SOD)和三磷酸腺苷生成,降低线粒体膜磷脂过氧化和膜通透性,增加膜流动性和膜阻力,提高线粒体膜电位,来抑制 HMW-A β 诱导的线粒体功能障碍,提供神经保护作用^[54-56]。并且,MYR 是抑

制铜- β 淀粉样蛋白 1-20(Cuprum-amyloid β -protein 1-12, Cu-A β 1-20)对儿茶酚和多巴胺的有氧化化的有效抑制剂,可降低活性氧对神经元造成的病理损伤^[57];同时,MYR 还是一种理想的铁离子螯合剂,可通过抑制转铁蛋白受体 1 的表达,提高抗氧化酶活性,降低脂质过氧化,从而改善小鼠的认知功能障碍^[58]。这些结果表明藤茶黄酮可通过多种抗氧化功能抑制氧化应激反应,减少 A β 和活性氧的产生,发挥神经保护作用,有望开发用于治疗 AD 的新药^[59]。

2.3 抗炎作用

研究认为,AD 的发病机制与神经炎症密切相关。A β 与神经小胶质细胞的相互作用在 AD 炎症机制中起着关键性作用。作为中枢神经系统中固有的免疫细胞,小胶质细胞可以吞噬和清除 A β ^[60];但是,AD 患者大脑皮质和海马体中过沉积的 A β 会反向引起小胶质细胞过度激活、增殖,并释放白细胞介素-1(Interleukin-1, IL-1)、IL-6 和肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)等炎症细胞因子^[61-63],对周围神经元产生毒性,导致神经元变性^[64]。并且,AD 患者体内通常还同时伴有轻度的促炎辅助型 T1 细胞的增加以及抗炎辅助型 T2 细胞的相对减少^[44]。此外,在 A β 的刺激下,小胶质细胞特异性核苷酸结合寡聚化结构域(Nucleotide-binding Oligomerization Domain, NOD)样受体蛋白 3(Nod-Like Receptor Protein 3, NLRP3)免疫酶体被激活^[65],促进 AD 中活性 Caspase-1 的产生^[66]和炎症因子 IL-1 β 、IL-18 等的分泌,寡聚 A β 也可通过线粒体活性氧和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷氧化酶(Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Oxidase, NADPH)衍生的活性氧的表达增加,诱导 NLRP3 和 Caspase-1 的高表达^[67],最终导致细胞焦亡和神经细胞死亡^[68]。另外,科学研究者对 AD 患者粪便中炎症相关肠道微生物丰度与血液中炎症细胞因子的表达水平进行了测定,发现其肠道内抗炎菌群丰度降低,而促炎性菌群的丰度和炎症细胞因子水平都有明显升高^[69]。研究表明,肠道微生物失调会导致 A β 沉积和脂多糖分泌,影响胃肠道的通透性和血脑屏障作用,从而调节炎症信号通路,引发神经元损伤和神经炎症,并最终导致 AD 神经元死亡^[70]。

藤茶黄酮中的 DMY、MYR 和杨梅苷可调控相关抗炎因子,发挥神经性炎症保护作用。核转录因子 κ B(Nuclear Factor- κ B, NF- κ B)是一种可以控制细胞因子产生的蛋白复合物,参与包括炎症、细胞凋亡和血管生成炎在内的很多生理过程,而 DMY 被认为是一种有效的 NF- κ B 抑制剂,能够抑制 TNF- α 的活化,

下调炎症基因的表达^[71]。同时, 经研究证明由 DMY 包裹的纳米硒颗粒可以修复肠道屏障, 并调节与炎症相关的肠道微生物平衡, 参与下调 NLRP3 炎症小体的蛋白表达和炎症细胞因子的浓度, 通过肠道微生物-NLRP3 炎症小体-大脑轴改善神经炎症^[72], 这对研究 DMY 修饰药物进而改善 AD 神经炎症有一定的指导意义。除此之外, MYR 可以抑制 NLRP3 炎症小体的组装、调节线粒体中活性氧的产生^[73], 并促进胶质细胞的分化和增殖以及海马齿状神经元的成熟^[74], 从而减缓 AD 进程。杨梅苷可以通过抑制 NF-κB 和激活蛋白-1 (Activator Protein-1, AP-1) 活性来调控下游基因蛋白的表达^[75], 进而减缓炎症因子的表达, 达到缓解炎症的效果。

通过慢性给药 D-半乳糖 (D-galactosamine, D-gal) 构建大鼠衰老模型可使动物表现出免疫反应差、学习和记忆缺陷等脑衰老迹象, 而 DMY 可通过调节海马神经元的过度凋亡和自噬, 以及星形胶质细胞的增生,

来改善认知障碍和衰老^[76]。另外, DMY 能明显改善 β 淀粉样前体蛋白/早老蛋白-1 (β-Amyloid Precursor Protein/Presenilin-1, APP/PS1) 小鼠 (一种阿尔茨海默病小鼠模型) 的认知与记忆功能障碍, 减少海马和皮层小胶质细胞的活化数量, 从而在抗慢性脑部神经炎症疾病中发挥作用^[77]。DMY 可以显著抑制诱导型一氧化氮合成酶 (Inductible Nitric Oxide Synthase, iNOS) 和环氧合酶-2 (Cyclooxygenase-2, COX-2) 的表达, 同时下调促炎细胞因子的表达^[78]; 通过激活一磷酸腺苷 (Adenosine Monophosphate, AMP) 激活蛋白激酶 (Adenosine 5'-Monophosphate (AMP)-activated Protein Kinase, AMPK) /烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (Nicotinamide Adenine Dinucleotide, NAD⁺) 依赖蛋白修饰酶 (NAD⁺-Dependent Histone Deacetylase, SIRT1) 通路, 抑制炎症反应和海马神经元凋亡, 从而改善 AD 大鼠的学习缺陷与认知功能, 为 AD 的临床治疗提供了新的靶点^[79]。

表 1 藤茶黄酮对 AD 不同作用机制的实验模型

Table 1 Experimental models of different mechanisms of flavonoids from *Ampelopsis grossedentata* on AD

作用机制	实验模型	文献
抗 β 淀粉样蛋白沉积	体外培养细胞模型	PC12 细胞模型 [34]
		人肝细胞与小鼠肝实质细胞模型 [35]
		人神经母细胞瘤株 SH-SY5Y 细胞模型 [36]
		人胚胎肾细胞模型 [38]
		大鼠原代皮层神经元细胞模型 [39]
	实验动物模型	AD 转基因小鼠 (Tg2576) 模型 [40,41]
抗氧化	体外培养细胞模型	红细胞溶血试验和血浆氧化试验模型 [50]
		甲基乙二醛诱导 PC12 细胞模型 [51]
		谷氨酸诱导神经元细胞模型 [53]
		中国仓鼠肺成纤维细胞 (V79-4) 模型 [54,55]
		人神经母细胞瘤株 SH-SY5Y 细胞模型 [56,58]
	实验动物模型	东莨菪碱诱导小鼠记忆障碍模型 [58]
抗炎	体外培养细胞模型	人宫颈癌细胞、人乳腺癌细胞、人乳上皮细胞、人胚胎肾细胞模型 [71]
		人急性单核细胞白血病细胞、小鼠骨髓来源巨噬细胞模型 [73]
		肝癌细胞 HepG2 模型、巨噬细胞 RAW264.7 炎症模型 [75]
		小鼠小胶质细胞株 (BV-2) 模型 [78]
		AD 双转基因 (APP/PS1) 小鼠模型 [72,77]
		小鼠肥胖动物模型 [75]
		D-半乳糖诱导衰老小鼠模型 [76]
抑制 AChE 活性	体外培养细胞模型	AD 雄性大鼠模型 [79]
	实验动物模型	甲基乙二醛诱导 PC12 细胞模型 [51]
		D-半乳糖诱导衰老小鼠模型 [87]

2.4 抑制乙酰胆碱酯酶 (AChE) 活性

早在 1960 年, 研究人员就发现老年 AD 患者大脑中枢神经系统中 ACh 会显著降低, 于是 AD 的胆碱能假说首次被提出。后续的实验研究证实乙酰胆碱 (Acetylcholine, ACh) 在动物学习和记忆等高级行为中发挥了关键作用^[80]。胆碱能神经的失衡变性能够引发 $A\beta$ 的沉积^[81], 而 AChE 能够直接与 $A\beta$ 产生的关键酶位点早老素-1 (Presenilin-1, PS-1) 结合, 进一步增加 $A\beta$ 的沉积, 从而导致患者严重的认知功能障碍^[82]。中枢胆碱能的变性能够诱发 Tau 蛋白异常磷酸化、神经性炎症、细胞凋亡以及神经递质和神经激素调节失衡等多种病理现象^[83]。根据该假说, 现 AD 临床 5 种药物中有 3 种是 AChE 抑制剂, 通过抑制 AChE 对 ACh 的水解作用^[84], 提高机体内 ACh 水平, 从而减轻胆碱能神经的损伤^[85]。有趣的是, 黄酮类化合物 DMY、MYR、杨梅苷对 AChE 活性均有一定的抑制作用^[51,86]。体外研究表明, DMY 是 AChE 的非竞争性抑制剂, 可通过抑制小鼠脑内 AChE 活性来减轻胆碱能损伤^[87]。也有研究发现 MYR 可以通过抑制 AChE 显著逆转东莨菪碱诱导的小鼠认知缺陷^[58]。同时, 由于 IL-1 等炎症因子可提高 AChE 水平, 加速 ACh 分解^[88], 因此藤茶黄酮的抗炎作用也可间接降低 AChE 活性。

3 结语与展望

藤茶黄酮具有广泛的生物活性, 其抗 $A\beta$ 沉积和破坏 $A\beta$ 纤维作用能有效干预 AD 的老年斑; 其抗氧化作用可清除机体内代谢产生的过氧化物和自由基, 减轻线粒体损伤, 抑制氧化应激对脑组织的损伤; 其抗炎作用可抑制 NLRP3 炎症小体的组装、调节线粒体中活性氧的产生并促进胶质细胞的分化和增殖, 以及海马齿状神经元的成熟, 通过抑制 NF- κ B 和 AP-1 活性进而减缓炎症因子的表达, 实现对神经性炎症和神经退化性疾病的干预; 其对 AChE 活性的抑制作用可在一定程度上减轻胆碱能损伤和机体的认知功能障碍, 同时抗炎作用能够间接降低 AChE 活性。以上说明藤茶黄酮在治疗人类衰老和神经退行性疾病方向有一定的临床意义。但目前国内外关于藤茶黄酮直接干预 AD 的深入研究仍较少, 还需要进一步的研究来评估 DMY 等的临床潜力。例如, 一些研究表明, DMY 经胃肠道吸收后可穿透血脑屏障, 且没有毒性作用, 这表明它对大脑有正向影响, 而不会产生毒性风险, 需要更多相关研究来为此提供更有力的证据。虽然对藤茶黄酮影响大脑神经退行性疾病有了一定了解, 但并不完全理解其神经保护机制以及神经元、胶质细胞

直接干预 AD 的相关机制, 例如, MYR 能显著增加 AD 大鼠脑内海马体神经元的恢复以改善学习和记忆障碍, 但内在机制我们尚不清楚。除此之外, 衰老细胞也总是存在于衰老和神经退行性疾病中, 需要知道藤茶黄酮是否可以作为调节细胞衰老过程的诱导剂。同时, DMY 稳定性差、溶解度低、代谢吸收快, 往往导致其生物利用度较低、药效低, 限制了其潜在的药用价值。但相信随着研究的不断完善, AD 的具体发病机制和 DMY 等藤茶黄酮具体生理活性机制也会愈加明确, 这将对改善 AD 的研究有指导意义。

综上所述, 藤茶黄酮有望作为改善 AD 的天然化合物, 具有很大的开发前景, 并被认为是未来临床研究的候选药物。目前, 市场对天然抗氧化剂仍有较大的需求, 而藤茶黄酮提取成本低、毒性小, 适合作为天然抗氧化剂进行研究, 以期更多地开发出其潜在的药用价值, 研发出能够预防或改善 AD 的功能性食品以及保健品并投入市场使用, 以提高人类生命质量和健康水平。

参考文献

- [1] Alzheimer's Association. 2019 Alzheimer's disease facts and figures [J]. *Alzheimer's & Dementia*, 2019, 15: 321-87.
- [2] No Authors Listed. 2021 Alzheimer's disease facts and figures [J]. *Alzheimers Dement*, 2021, 17(3): 327-406.
- [3] Ferri C P, Prince M, Brayne C, et al. Global prevalence of dementia: a delphi consensus study [J]. *Lancet*, 2005, 366(9503): 2112-2117.
- [4] Yiannopoulou K G, Papageorgiou S G. Current and future treatments in Alzheimer disease: An update [J]. *Journal of Central Nervous System Disease*, 2020, 12: 1179573520907397.
- [5] Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the lancet commission [J]. *Lancet*, 2020, 396(10248): 413-446.
- [6] Goedert M, Spillantini M G. A century of Alzheimer's disease [J]. *Science*, 2006, 314(5800): 777-781.
- [7] 孙翠翠. 二氢杨梅素生物利用度的提高及改善阿尔茨海默症作用研究[D]. 南昌: 江西农业大学, 2021.
- [8] Wang Rui, Reddy P H. Role of glutamate and NMDA receptors in Alzheimer's disease [J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2017, 57(4): 1041-1048.
- [9] Kuns B, Rosani A, Varghese D. Memantine [M]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
- [10] Ditzler K. Efficacy and tolerability of memantine in patients

- with dementia syndrome. A double-blind, placebo controlled trial [J]. *Arzneimittel Forschung*, 1991, 41(8): 773-780.
- [11] WANG Xinyi, SUN Guangqiang, FENG Teng, et al. Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression [J]. *Cell Research*, 2019, 29(10): 787-803.
- [12] Rao Yi. Omission of previous publications by an author should be corrected [J]. *Cell Research*, 2020, 30(9): 819.
- [13] Kelsey N A, Wilkins H M, Linseman D A. Nutraceutical antioxidants as novel neuroprotective agents [J]. *Molecules*, 2010, 15(11): 7792-814.
- [14] HOU Xiaolong, TONG Qing, WANG Wenqing, et al. Dihydromyricetin protects endothelial cells from hydrogen peroxide-induced oxidative stress damage by regulating mitochondrial pathways [J]. *Life Sciences*, 2015, 130: 38-46.
- [15] 王元,徐新,李佳川.土家药食资源藤茶黄酮类化合物体内外抗氧化活性研究[J]. *食品科技*,2020,45(1):274-279.
- [16] WU Yanping, BAI Jinrong, ZHONG Kai, et al. Antibacterial effect of 2R, 3R-dihydromyricetin on the cellular functions of staphylococcus aureus [J]. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry*, 2018, 82(1): 135-138.
- [17] 潘翠柳,陆小莲,吴捷梅,等.藤茶双氢杨梅树皮素联合环磷酸胺抗肿瘤作用研究[J]. *广西中医药*,2020,43(3):65-68.
- [18] 丁锦屏.藤茶提取物和二氢杨梅素抗炎功能评估及机理研究[D].长沙:中南林业科技大学,2021.
- [19] 陈发菊,彭梅,王丽,等.藤茶总黄酮对酒精性肝损伤小鼠的保护作用[J]. *中成药*,2021,43(1):200-203.
- [20] Liang Jing, López-valdés H E, Martínez-coria H, et al. Dihydromyricetin ameliorates behavioral deficits and reverses neuropathology of transgenic mouse models of Alzheimer's disease [J]. *Neurochemical Research*, 2014, 39(6): 1171-1181.
- [21] 李佳川,李思颖,王优,等.藤茶化学成分、药理作用及质量标志物(Q-marker)预测分析[J]. *西南民族大学学报(自然科学版)*,2021,47(3):254-266.
- [22] 冯涵,李娜,王华林,等.藤茶中黄酮类成分的功效研究进展[J]. *公共卫生与预防医学*,2018,29(1):82-86.
- [23] Martínez-coria H, Mendoza-rojas M X, Arrieta-cruz I, et al. Preclinical research of dihydromyricetin for brain aging and neurodegenerative diseases [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2019, 10: 1334.
- [24] ZHENG Aiwen, CHEN Yaqing, ZHAO Lingqin, et al. Myricetin induces apoptosis and enhances chemosensitivity in ovarian cancer cells [J]. *Oncology Letters*, 2017, 13(6): 4974-4978.
- [25] Silva L N, Da Hora Gca, Soares T A, et al. Myricetin protects *Galleria mellonella* against *Staphylococcus aureus* infection and inhibits multiple virulence factors [J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 2823.
- [26] 潘慧敏,姜保平,乐亮,等.藤茶主要成分对胰岛素抵抗 HepG2 细胞内氧化应激水平的影响[J]. *中国现代中药*,2015, 17(3):267-271.
- [27] LING Hongyan, ZHU Zemei, YANG Jihua, et al. Dihydromyricetin improves type 2 diabetes-induced cognitive impairment via suppressing oxidative stress and enhancing brain-derived neurotrophic factor-mediated neuroprotection in mice [J]. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica (Shanghai)*, 2018, 50(3): 298-306.
- [28] SUN Tao, XUE Jianbo, ZHOU Yingling, et al. Myricitrin regulates proliferation, apoptosis and inflammation of chondrocytes treated with IL-1 beta [J]. *Cellular and Molecular Biology*, 2020, 66(1): 65-69.
- [29] 李苏垚,王玉银,魏文悦,等.阿尔兹海默病的发病机制及其先天免疫性/适应性免疫研究[J]. *山西大同大学学报(自然科学版)*,2021,37(6):86-89.
- [30] Chwalisz B K. Cerebral amyloid angiopathy and related inflammatory disorders [J]. *Journal of the Neurological Sciences*, 2021, 424: 117425.
- [31] Ono K. Alzheimer's disease as oligomeropathy [J]. *Neurochemistry International*, 2018, 119: 57-70.
- [32] Walsh D M, Lomakin A, Benedek G B, et al. Amyloid beta-protein fibrillogenesis detection of a protofibrillar intermediate [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1997, 272(35): 22364-22372.
- [33] Hartley D M, Walsh D M, Ye C P, et al. Protofibrillar intermediates of amyloid beta-protein induce acute electrophysiological changes and progressive neurotoxicity in cortical neurons [J]. *Journal of Neuroscience*, 1999, 19(20): 8876-8884.
- [34] JIA Longgang, ZHAO Wenping, SANG Jingcheng, et al. Inhibitory effect of a flavonoid dihydromyricetin against A β 40 amyloidogenesis and its associated cytotoxicity [J]. *ACS Chemical Neuroscience*, 2019, 10(11): 4696-4703.
- [35] 张慧.二氢杨梅素系列金属元素配合物的制备、稳定性及生物安全性研究[D].广州:广东工业大学,2019.
- [36] 刘思园,孙华,朱俐.二氢杨梅素对 Cu-(2+)诱导的 β 淀粉样蛋白聚集和细胞毒性的影响[J]. *江苏医药*,2012,38(6):641-643.
- [37] Hirohata M, Hasegawa K, Tsutsumi-yasuhara S, et al. The

- anti-amyloidogenic effect is exerted against Alzheimer's beta-amyloid fibrils *in vitro* by preferential and reversible binding of flavonoids to the amyloid fibril structure [J]. *Biochemistry*, 2007, 46(7): 1888-1899.
- [38] Ono K, Yoshiike Y, Takashima A, et al. Potent anti-amyloidogenic and fibril-destabilizing effects of polyphenols *in vitro*: implications for the prevention and therapeutics of Alzheimer's disease [J]. *Journal of Neurochemistry*, 2003, 87(1): 172-181.
- [39] Shimmyo Y, Kihara T, Akaike A, et al. Multifunction of myricetin on a beta: neuroprotection via a conformational change of A beta and reduction of A beta via the interference of secretases [J]. *Journal of Neuroscience Research*, 2008, 86(2): 368-377.
- [40] Hamaguchi T, Ono K, Murase A, et al. Phenolic compounds prevent Alzheimer's pathology through different effects on the amyloid-beta aggregation pathway [J]. *American Journal of Pathology*, 2009, 175(6): 2557-2565.
- [41] Yamada M, Ono K, Hamaguchi T, et al. Natural phenolic compounds as therapeutic and preventive agents for cerebral amyloidosis [J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2015, 863: 79-94.
- [42] Luca M, DI Mauro M, DI Mauro M, et al. Gut microbiota in Alzheimer's disease, depression, and type 2 diabetes mellitus: The role of oxidative stress [J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 2019: 4730539.
- [43] Dineley K T, Westerman M, Bui D, et al. Beta-amyloid activates the mitogen-activated protein kinase cascade via hippocampal alpha7nicotinic acetylcholine receptors: *In vitro* and *in vivo* mechanisms related to Alzheimer's disease [J]. *Journal of Neuroscience*, 2001, 21(12): 4125-4133.
- [44] Hofer T, Perry G. Nucleic acid oxidative damage in Alzheimer's disease-explained by the hepcidin-ferroportin neuronal iron overload hypothesis? [J]. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 2016, 38: 1-9.
- [45] Delprete D, Suski J M, Oules B, et al. Localization and processing of the amyloid- β protein precursor in mitochondria-associated membranes [J]. *The Journal of Alzheimer's Disease*, 2017, 5(4): 1549-1570.
- [46] 谢南昌,余梦嫣,王翠,等.线粒体钙单向转运体在 β 淀粉样蛋白诱导小胶质细胞凋亡中的作用机制[J].*中风与神经疾病杂志*,2019,36(2):99-103.
- [47] HUANG Wenjuan, ZHANG Xia, CHEN Weiwei. Role of oxidative stress in Alzheimer's disease (review) [J]. *Biomedical Reports*, 2016, 4: 519-522.
- [48] Procházková D, Boušová I, Wilhelmová N. Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids [J]. *Fitoterapia*, 2011, 82(4): 513-523.
- [49] 赵丽,徐淑萍,李宗阳,等.杨梅素及其类似物抗氧化与乙酰胆碱酯酶抑制活性研究[J].*食品工业科技*,2012,33(1):56-58,62.
- [50] LIAO Wenzhen, NING Zhengxiang, MA Ling, et al. Recrystallization of dihydromyricetin from *Ampelopsis grossedentata* and its anti-oxidant activity evaluation [J]. *Rejuvenation Research*, 2014, 17(5): 422-429.
- [51] JIANG Baoping, LE Liang, PAN Huimin, et al. Dihydromyricetin ameliorates the oxidative stress response induced by methylglyoxal via the AMPK/GLUT4 signaling pathway in PC12 cells [J]. *Brain Research Bulletin*, 2014, 109: 117-126.
- [52] GAO Jianhua, LIU Benguo, NING Zhengxiang, et al. Characterization and antioxidant activity of flavonoid-rich extracts from leaves of *Ampelopsis grossedentata* [J]. *Journal of Food Biochemistry*, 2009, 33(6): 808-820.
- [53] Shimmyo Y, Kihara T, Akaike A, et al. Three distinct neuroprotective functions of myricetin against glutamate-induced neuronal cell death: Involvement of direct inhibition of caspase-3 [J]. *Journal of Neuroscience Research*, 2008, 86(8): 1836-1845.
- [54] WANG Zhihong, A H Kang K, ZHANG Rui, et al. Myricetin suppresses oxidative stress-induced cell damage via both direct and indirect antioxidant action [J]. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2010, 29(1): 12-18.
- [55] Kang K A, WANG Zhihong, ZHANG Rui, et al. Myricetin protects cells against oxidative stress-induced apoptosis via regulation of PI3K/Akt and MAPK signaling pathways [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2010, 11(11): 4348-4360.
- [56] Kimura A M, Tsuji M, Yasumoto T, et al. Myricetin prevents high molecular weight $A\beta_{1-42}$ oligomer-induced neurotoxicity through antioxidant effects in cell membranes and mitochondria [J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2021, 171: 232-244.
- [57] Tay W M, Da Silva G F, Ming L J. Metal binding of flavonoids and their distinct inhibition mechanisms toward the oxidation activity of Cu^{2+} - β -amyloid: not just serving as suicide antioxidants! [J]. *Inorganic Chemistry*, 2013, 52(2): 679-690.
- [58] WANG Beiyun, ZHONG Yuan, GAO Chengjie, et al. Myricetin ameliorates scopolamine-induced memory

- impairment in mice via inhibiting acetylcholinesterase and down-regulating brain iron [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2017, 490(2): 336-342.
- [59] DE Andrade Teles R B, Diniz T C, Costa pinto T C, et al. Flavonoids as therapeutic agents in Alzheimer's and Parkinson's diseases: A systematic review of preclinical evidences [J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018: 7043213.
- [60] Wilkinson K, E L Khoury J. Microglial scavenger receptors and their roles in the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. *International Journal of Alzheimer's Disease*, 2012: 489456.
- [61] Mucke L. Neuroscience: Alzheimer's disease [J]. *Nature*, 2009, 461(7266): 895-897.
- [62] Blasko I, Veerhuis R, Stampfer-kountchev M, et al. Costimulatory effects of interferon-gamma and interleukin-1beta or tumor necrosis factor alpha on the synthesis of Abeta1-40 and Abeta1-42 by human astrocytes [J]. *Neurobiology of Disease*, 2000, 7(6 Pt B): 682-689.
- [63] Hu J, Akama K T, Krafft G A, et al. Amyloid-beta peptide activates cultured astrocytes: Morphological alterations, cytokine induction and nitric oxide release [J]. *Brain Research*, 1998, 785(2): 195-206.
- [64] Hickman S E, Allison E K, E L Khoury J. Microglial dysfunction and defective beta-amyloid clearance pathways in aging Alzheimer's disease mice [J]. *Journal of Neuroscience*, 2008, 28(33): 8354-8360.
- [65] Cameron B, Landreth G E. Inflammation, microglia, and Alzheimer's disease [J]. *Neurobiology of Disease*, 2010, 37(3): 503-509.
- [66] Heneka M T, Kummer M P, Stutz A, et al. NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice [J]. *Nature*, 2013, 493(7434): 674-678.
- [67] Parajuli B, Sonobe Y, Horiuchi H, et al. Oligomeric amyloid β induces IL-1 β processing via production of ROS: implication in Alzheimer's disease [J]. *Cell Death & Disease*, 2013, 4(12): e975.
- [68] Venegas C, Heneka M T. Danger-associated molecular patterns in Alzheimer's disease [J]. *Journal of Leukocyte Biology*, 2017, 101(1): 87-98.
- [69] Cattaneo A, Cattane N, Galluzzi S, et al. Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly [J]. *Neurobiology of Aging*, 2017, 49: 60-68.
- [70] Sochocka M, Donskow-Iysoniewska K, Dinizbs, et al. The gut microbiome alterations and inflammation-driven pathogenesis of Alzheimer's disease-a critical review [J]. *Molecular Neurobiology*, 2019, 56(3): 1841-1851.
- [71] Tang Nina, Ma Juan, Wang Kesi, et al. Dihydromyricetin suppresses TNF- α -induced NF- κ B activation and target gene expression [J]. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2016, 422(1-2): 11-20.
- [72] YANG Licong, CUI Yanan, LIANG Hanji, et al. Multifunctional selenium nanoparticles with different surface modifications ameliorate neuroinflammation through the gut microbiota-NLRP3 inflammasome-brain axis in APP/PS1 mice [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2022, 14(27): 30557-30570.
- [73] 罗连响,黄芳芳,吴锐剑,等.杨梅素通过诱导巨噬细胞自噬抑制 NLRP3 炎症小体激活[J].*中国免疫学杂志*,2021,37(15):1809-1813,1819.
- [74] SONG Xiaominting, TAN Lu, WANG Miao, et al. Myricetin: a review of the most recent research [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2021, 134: 111017.
- [75] 黄梦珍.杨梅苷降脂与抗炎功能的评估及其分子机理研究[D].长沙:中南林业科技大学,2021.
- [76] KOU Xianjuan, LIU Xingran, CHEN Xianbing, et al. Ampelopsin attenuates brain aging of D-gal-induced rats through miR-34a-mediated SIRT1/mTOR signal pathway [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(46): 74484-74495.
- [77] FENG Jie, WANG Jingxue, DU Yehong, et al. Dihydromyricetin inhibits microglial activation and neuroinflammation by suppressing NLRP3 inflammasome activation in APP/PS1 transgenic mice [J]. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2018, 24(12): 1207-1218.
- [78] JING Nianshui, LI Xinnan. Dihydromyricetin attenuates inflammation through TLR4/NF-kappaB pathway [J]. *Open Medicine (Wars)*, 2019, 14: 719-725.
- [79] SUN Ping, YIN Junbo, LIU Lihua, et al. Protective role of dihydromyricetin in Alzheimer's disease rat model associated with activating AMPK/SIRT1 signaling pathway [J]. *Bioscience Reports*, 2019, 39(1): BSR20180902.
- [80] Bartus R T, Dean R L, Beer B, et al. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction [J]. *Science*, 1982, 217(4558): 408-414.
- [81] Ramos-rodriguez J J, Pacheco-herrero M, Thyssen D, et al. Rapid β -amyloid deposition and cognitive impairment after cholinergic denervation in APP/PS1 mice [J]. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 2013, 72(4): 272-285.
- [82] Campanari M L, García-ayllón M S, Belbin O, et al.

- Acetylcholinesterase modulates presenilin-1 levels and γ -secretase activity [J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2014, 41(3): 911-924.
- [83] 张雷,范占芳,张作鹏,等.阿尔兹海默症发病机制及相关治疗药物的研究进展[J].*中国药物化学杂志*,2021,31(6):438-446,469.
- [84] 喻东山.胆碱酯酶抑制剂治疗阿尔采莫氏病[J].*四川精神卫生*,2010,23(1):54-57.
- [85] SHI Dahua, WU Junhua, GE Huiming, et al. Protective effect of hopeahainol A, a novel acetylcholinesterase inhibitor, on hydrogen peroxide-induced injury in PC12 cells [J]. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2009, 28(1): 30-36.
- [86] Beddiar H, Boudiba S, Benahmed M, et al. Chemical composition, anti-quorum sensing, enzyme inhibitory, and antioxidant properties of phenolic extracts of *Clinopodium nepeta* L Kuntze [J]. *Plants (Basel)*, 2021, 10(9): 1955.
- [87] SUN Cuicui, YIN Zhongping, CHEN Jiguang, et al. Dihydromyricetin improves cognitive impairments in D-galactose-induced aging mice through regulating oxidative stress and inhibition of acetylcholinesterase [J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2022, 66(4): e2101002.
- [88] Shadfar S, Hwang C J, Lim M S, et al. Involvement of inflammation in Alzheimer's disease pathogenesis and therapeutic potential of anti-inflammatory agents [J]. *Archives of Pharmacal Research*, 2015, 38(12): 2106-2119.