

植物源天然产物干预丙烯酰胺神经毒性的研究进展

张梦玉¹, 张彦青^{1*}, 房雷雷¹, 解军波^{2*}, 魏英豪¹

(1.天津商业大学生物技术与食品科学学院, 天津 300134; 2.天津中医药大学中药学院, 天津 300073)

摘要: 丙烯酰胺 (acrylamide, ACR) 是食品中常见的一种毒性物质, 会对人体各器官和系统尤其是神经系统造成严重的损害。目前, 尚未有合适的预防和治疗ACR神经毒性的措施。近年来, 具有高食用安全性、强抗氧化活性、低成本等优势的植物源天然产物被报道能够干预ACR诱导的神经毒性。本文主要介绍了ACR的神经毒性及干预这种毒性的植物源天然产物, 并在此基础上总结了植物源天然产物干预ACR神经毒性的作用机制, 以期为多途径、多靶点治疗ACR神经毒性和天然产物的开发及应用提供理论参考和研究思路。

关键词: 天然产物; 丙烯酰胺; 神经毒性; 干预

Research Progress on Intervention of Natural Products from Plants in Neurotoxicity of Acrylamide

ZHANG Mengyu¹, ZHANG Yanqing^{1*}, FANG Leilei¹, XIE Junbo^{2*}, WEI Yinghao¹

(1. School of Biotechnology and Food Science, Tianjin University of Commerce, Tianjin 300134, China;

2. School of Chinese Materia Medica, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300073, China)

Abstract: Acrylamide (ACR) is a common toxic substance in foods, which can cause serious damage to human organs and systems, especially the nervous system. At present, there are no appropriate measures to prevent and treat ACR neurotoxicity. In recent years, it has been reported that some natural plant products with high safety for consumption, strong antioxidant activity and low cost can intervene in ACR-induced neurotoxicity. This paper mainly introduces the neurotoxicity of ACR, natural plant products that can intervene in ACR neurotoxicity, and the underlying mechanism of action in order to provide a theoretical reference and research ideas for the treatment of ACR neurotoxicity in multiple ways and through multiple targets, as well as the development and application of natural products against ACR neurotoxicity.

Keywords: natural products; acrylamide; neurotoxicity; intervention

DOI:10.7506/spkx1002-6630-20221209-098

中图分类号: TS201.4

文献标志码: A

文章编号: 1002-6630 (2023) 23-0332-10

引文格式:

张梦玉, 张彦青, 房雷雷, 等. 植物源天然产物干预丙烯酰胺神经毒性的研究进展[J]. 食品科学, 2023, 44(23): 332-341.

DOI:10.7506/spkx1002-6630-20221209-098. <http://www.spkx.net.cn>

ZHANG Mengyu, ZHANG Yanqing, FANG Leilei, et al. Research progress on intervention of natural products from plants in neurotoxicity of acrylamide[J]. Food Science, 2023, 44(23): 332-341. (in Chinese with English abstract) DOI:10.7506/spkx1002-6630-20221209-098. <http://www.spkx.net.cn>

丙烯酰胺 (acrylamide, ACR) 是纺织、化工等行业普遍使用的化学物质, 也是淀粉类食品经高温烹调过

程形成的主要内源性危害物, 具有较强的毒性和高水溶性^[1-2]。在职业人群工作环境和普通人群日常饮食中会通

收稿日期: 2022-12-09

基金项目: 天津市“131”创新型人才团队项目 (201927)

第一作者简介: 张梦玉 (1998—) (ORCID: 0000-0003-2799-2161), 女, 硕士研究生, 研究方向为药食同源物质研究与开发。

E-mail: zmy980526@163.com

*通信作者简介: 张彦青 (1976—) (ORCID: 0000-0001-9830-0535), 女, 教授, 博士, 研究方向为食品、药品组分结构和营养功能。E-mail: zhyqing@tjcu.edu.cn

解军波 (1975—) (ORCID: 0000-0002-1666-3584), 男, 教授, 博士, 研究方向为药食同源物质的开发与评价。E-mail: xiejb@tjutcm.edu.cn

过摄入、吸入和皮肤等途径接触到ACR，从而对人体各个器官和系统造成损伤^[3-4]。据报道，ACR的毒性最初是由于在工人中观察到的神经系统疾病而开始研究的，因此ACR又被称为神经毒性物质^[5]。ACR引起的神经损伤主要表现在中枢和周围神经系统，其特征是平衡失调、手脚麻木、认知缺陷、步调异常等，严重的还会导致后肢瘫痪^[6]。鉴于ACR造成的神经损伤较为严重，且目前缺乏针对性的预防和治疗措施，因此寻找良好的干预ACR神经毒性的策略具有重要的现实意义。

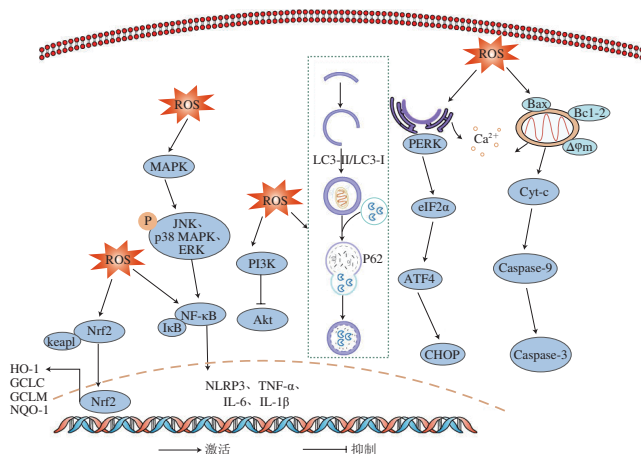
近年来，植物源天然产物因其化学组成多样、药理活性高、毒副作用小、来源丰富等特点而备受关注^[7]。现已知的植物源天然产物根据其结构不同可分为多酚类、黄酮类、皂苷类、萜类等，在抑制氧化应激、细胞凋亡、炎症方面均表现出良好的效果^[8]。研究发现，多种植物源天然产物已被证明可以逆转ACR的神经毒性，如姜黄素、槲皮素、表没食子儿茶素没食子酸酯（epigallocatechin gallate, EGCG）等^[9-11]。因此，本文就植物源天然产物干预ACR神经毒性的最新研究进展进行综述，以期多途径、多靶点治疗ACR神经毒性和天然产物的开发及应用提供理论参考和研究思路。

1 ACR的神经毒性

据报道，ACR是一种公认的神经毒性物质，可引起人类急性、亚急性、慢性中毒，对中枢和周围神经系统产生威胁^[12]。20世纪50年代以来，ACR被用作合成聚丙烯酰胺的主要工业材料，其在生产和制备过程中可能存在残留，因此最早ACR的神经毒性在暴露于ACR的职业工人表现出典型的神经毒性症状后被揭露，如肌肉无力、平衡能力弱、四肢麻木等^[13-14]。随着ACR在日常饮食，如油炸食品、焙烤淀粉类食品中的发现，对ACR的毒性研究越来越多^[15]。在啮齿动物、豚鼠、兔子和其他实验动物中均能观察到ACR的毒性症状，与在人类中观察到的神经病变类似^[16]。此外，ACR对神经细胞也有直接毒性作用^[17]，在BV-2小胶质细胞中，ACR可引起线粒体功能障碍和凋亡^[18]，在PC12细胞和SH-SY5Y细胞中，ACR导致细胞活力丧失、细胞凋亡及炎症反应^[19]。之前一项研究表明，ACR的神经毒性具有累积性，无论是长期低剂量暴露，还是短期高剂量暴露，当暴露剂量和时间达到一定阈值时，都能产生神经毒性效应^[20]。因此，神经系统为被ACR攻击的主要靶器官并受到严重损伤^[19]。

ACR诱导神经毒性机制较为复杂，目前尚不完全明确^[21]。然而有可靠的研究表明，氧化应激是ACR诱导神经毒性的重要机制之一，其具体机制如图1所示。线粒体是活性氧（reactive oxygen species, ROS）的主要来源，ACR暴露导致线粒体电子传递链上产生过量ROS，促进

凋亡和炎症通路转导，诱导细胞发生凋亡、炎症、自噬异常现象，从而产生严重的神经毒性^[22-24]。此外，干扰突触和神经递质的改变也是ACR诱导神经毒性的重要机制^[25]。由此可见，ACR可从多途径诱导机体神经损伤，所以寻找降低ACR神经毒性的措施是非常必要的。



MAPK. 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase); JNK. c-Jun氨基末端蛋白激酶 (c-Jun amino-terminal protein kinase); ERK. 胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases); NF-κB. 核因子κB (nuclear factor kappa-B); IκB. NF-κB抑制蛋白 (inhibitor of NF-κB); NLRP3. NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3); TNF-α. 肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α); IL. 白细胞介素 (interleukin); Nrf2. 核因子E2相关因子2 (nuclear factor erythroid-2 related factor 2); Keap1. Kelch样ECH关联蛋白1 (kelch-like ECH-associated protein 1); HO-1. 血红素加氧酶1 (heme oxygenase 1); GCLC. 谷氨酸半胱氨酸连接酶催化亚基 (glutamate cysteine ligase catalytic subunit); GCLM. 谷氨酸半胱氨酸连接酶调节亚基 (glutamate cysteine ligase modifier subunit); NQO-1. 醌氧化还原酶1 (NAD(P)H quinone oxidoreductase 1); PI3K. 磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphoinositide-3-kinase); Akt. 蛋白激酶B (protein kinase B); LC3-II/LC3-I. 微管相关蛋白轻链3-II/I (microtubule-associated protein light chain3-II/I); PERK. PKR样内质网激酶 (PKR-like endoplasmic reticulum kinase); eIF2α. 真核翻译起始因子 (eukaryotic translation initiation factor 2α); ATF4. 转录激活因子4 (activating transcription factor 4); CHOP. C/EBP同源蛋白 (C/EBP homologous protein); Bcl-2. B细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma-2); Bax. Bcl-2相关X蛋白 (Bcl-2 associated X protein); Cyt-c. 细胞色素c (cytochrome c); Caspase. 半胱氨酸天冬氨酸酶 (cysteiny aspartate specific proteinase)。

图1 ACR诱导神经毒性的氧化应激机制
Fig. 1 Oxidative stress mechanism of ACR-induced neurotoxicity

2 可干预ACR神经毒性的植物源天然产物

2.1 黄酮类

黄酮类化合物是一种广泛存在于豆科、芸香科、玄参科等自然界植物中的低分子质量化合物，由2-苯基色原酮为基本母核衍生而来，根据其结构可分为黄酮、黄酮醇、黄烷酮和异黄酮等，具有抗氧化、抗炎、抗凋亡、保护神经等多种特性^[26-27]。

近年来,天然黄酮类化合物干预ACR神经毒性的研究逐渐深入。在体内外实验中,水飞蓟素、白杨素、EGCG等对ACR神经毒性的干预作用主要通过行为学、病理学、分子生物学实验得到证实,它们可以缓解大鼠步态异常、星形胶质细胞增生、PC12细胞氧化和凋亡等现象^[28-33]。芦丁是一种天然抗氧化黄酮苷,对周围神经毒性的干预效果显著。研究表明,100 mg/kg m_b 或200mg/kg m_b 芦丁既能调节灌胃20 mg/kg m_b ACR大鼠髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)和髓鞘相关糖蛋白(myeline-associated glycoprotein, MAG)的表达,减轻ACR诱导的大鼠坐骨神经损伤^[34],也能缓解脊髓中运动神经元的不良形态变化,改善ACR诱导的大鼠脊髓运动神经元损伤^[35]。槲皮素、桑色素属于黄酮醇类化合物,其分子结构相似,在动物实验中均表现出强大的抗ACR神经毒性作用。大鼠腹腔注射10 mg/kg m_b 槲皮素5d后,ACR诱导的单胺类神经递质水平降低,神经元氧化损伤得到修复^[36]。利用50 mg/kg m_b 或100 mg/kg m_b 的桑色素和38.27 mg/kg m_b 的ACR同时灌胃小鼠10d,采用生化和免疫实验方法证明桑色素可通过调节炎症、自噬、氧化应激相关标志物水平,减轻中剂量ACR造成的神经损伤^[37]。莲房原花青素、葡萄原花青素干预ACR神经毒性的研究主要集中在体外实验,且不同活性成分对不同细胞的处理时间及剂量不同,主要通过调节突触可塑性相关蛋白、激活Nrf2信号通路、清除自由基等来减轻ACR对细胞造成的损伤^[38-39]。

据报道,黄酮类化合物的活性与其化学结构密切相关^[40]。因此,对ACR神经毒性有干预作用的天然黄酮类化合物的结构特点进行了总结:1) A环的5、7位同时含有羟基,有研究表明这两处的酚羟基同时存在时可增强螯合能力,防止脂质过氧化反应^[41];2) B环大多在4位含有羟基,有报道称此处的酚羟基可增强抗炎活性^[42]。因此推断黄酮类成分的自身化学结构与其发挥抗氧化、抗炎特性从而对ACR神经毒性起到干预作用有关。

2.2 多酚类

多酚类化合物是一类普遍存在于植物的皮、根茎、种子、叶中的重要次生代谢产物^[43],其共同特征是分子结构中含有多个酚羟基,它们可以很好地清除自由基、提高抗氧化酶活性、调控机体抗氧化信号通路,从而有效防止ACR诱导的氧化损伤^[44]。

菜籽多酚是从微波压榨油菜籽中提取的一种酚类化合物,具有较强的抗氧化活性^[45]。研究发现,100 $\mu\text{mol/L}$ 菜籽多酚预处理PC12细胞1 h,可以显著抑制ACR引起的细胞毒性和细胞凋亡^[19]。在目前的研究中,VE常被用作动物实验中对ACR神经毒性的阳性对照,以判断天然产物的抗氧化性能^[46]。研究表明,40 mg/kg m_b 鼠尾草酸与VE在缓解ACR诱导的步态异常,改善脑组织氧化应激、细胞凋亡效果方面无差异^[47]。Goudarzi等^[48]采用行为学实验发现,以20 mg/kg m_b ACR和10、30 mg/kg m_b 鞣花酸连续

喂养大鼠30 d,可以改善大鼠行为、运动和认知能力上的缺陷。据报道,生物活性高、分布范围广的多酚类物质如姜黄素、白藜芦醇等对ACR诱导的多种器官或组织毒性损伤有干预作用^[49-52],但水溶性差、生物利用度低等缺点^[53]限制了其在动物实验或临床研究中的应用。Jiang Dan等^[54]制备了一种透明质酸功能化的白藜芦醇负载含四硫化物的有机二氧化硅纳米颗粒(DSMSNs@Res@HA),并通过体内外实验研究其对ACR毒性的影响。结果表明,口服40 mg/kg m_b DSMSNs@Res@HA 10 d可以显著减轻大鼠大脑、肝脏、肾脏的组织学损伤;同时,20 $\mu\text{mol/L}$ DSMSNs@Res@HA可保护PC12细胞免受ACR引起的氧化损伤、细胞凋亡。此外,还有研究证明纳米姜黄素在ACR肝毒性中起保护作用,且效果优于姜黄素^[55]。

一般情况下,抗氧化活性高的化合物结构中酚羟基的数量较多,且含有邻位酚羟基^[56]。在可干预ACR神经毒性的多酚类化合物中,酚羟基的数量和位置不一致,而鞣花酸、鼠尾草酸结构中含有相邻的两个酚羟基;白藜芦醇中存在两个间位酚羟基。不同多酚类物质酚羟基的数量与位置是否对ACR神经毒性的干预效果不同还有待进一步研究。

2.3 皂苷类

皂苷是植物界中存在的一种结构复杂的天然糖苷类物质,主要包括甾体皂苷和三萜皂苷,广泛分布于人参、柴胡、桔梗等药用植物中,具有抗氧化、抗炎、抗血糖等生理特性^[57-58]。目前,皂苷类化合物在干预ACR神经毒性方面文献不多,主要集中在三七皂苷R1这一化合物中。

硫氧还蛋白-1(thioredoxin-1, Trx-1)是一种重要的抗氧化蛋白,具有调节机体氧化还原平衡、抗凋亡等特点^[59]。在体外实验中,0.04、0.05 mg/mL三七皂苷R1预处理PC12细胞24 h,能通过调节Trx-1表达来抑制线粒体介导的凋亡或改善自噬缺陷;同时,小鼠口服25 mg/kg m_b 三七皂苷R1 28 d可改善ACR引起的空间和认知障碍^[60-61]。因此,Trx-1可以作为重要的抗氧化调节因子对抗ACR神经毒性。由此可知,抗氧化在干预ACR诱导的神经毒性中起核心调节作用,与自噬、凋亡间的关系有待进一步讨论。

2.4 其他

萜类、醚类、生物碱等其他植物源天然产物也是自然界中常见的次生代谢物,在预防和治疗ACR神经毒性方面效果显著。大蒜素、芳樟醇、番茄红素的研究主要集中在小鼠模型中,通过调节神经递质水平、激活Nrf2信号通路、抑制NF- κ B炎症通路等方面减轻ACR诱导的神经损伤^[62-64]。Mehri等^[63]研究了芳樟醇的不同给药方式对ACR神经毒性的干预作用,结果显示,大鼠在ACR给药前或与ACR同时腹腔注射12.5 mg/kg m_b 芳樟醇的预防效果远大于在ACR给药后注射芳樟醇的治疗效果,且与VE组在抑制脂质过氧化、提高谷胱甘肽(glutathione, GSH)水平方面的效果无差异。Kacar等^[14]研究百里

醌与槲皮素对ACR诱导的C6细胞的影响, 结果表明, 3.9 $\mu\text{mol/L}$ 百里醌或2 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素预处理C6细胞24 h, 利用流式细胞术、免疫细胞化学法证明其可抑制ACR诱导的C6细胞氧化应激、凋亡、自噬异常。此外, 小檗碱、硫辛酸也是重要的植物源天然产物, 它们对ACR神经毒性的干预作用在体内外不同实验模型中得到验证^[65-67]。

综上所述, 发现大部分具有干预ACR神经毒性功能的天然产物结构式中都含有数量或位置不同的羟基或酚羟基, 这与其发挥抗炎、抗氧化活性有关。因此, 可从构效关系方面进一步研究天然产物对ACR神经毒性的干预作用。表1展示了可干预ACR神经毒性的不同类型的植物源天然产物, 以期

表1 可干预ACR神经毒性的植物源天然产物
Table 1 Natural plant products used for intervening in ACR neurotoxicity

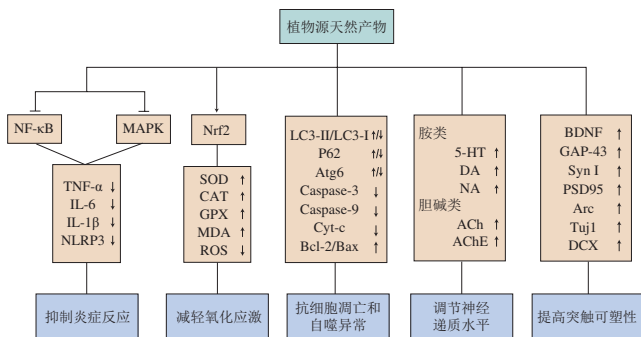
类型	名称	植物来源	作用对象	给药方式、剂量及时间	机制	参考文献
黄酮类	水飞蓟素	菊科药用植物水飞蓟的成熟果实	PC12细胞	12、24、48、96、192 mg/mL, 预处理3 h	激活Nrf2信号通路	[28]
			Wistar大鼠	ip 160 mg/kg m_0 , 连续11 d	降低氧化/抗氧化反应, 抑制组织蛋白酶D活性, 提高单胺类神经递质水平	[29]
黄酮类	白杨素	药用植物木蝴蝶	PC12细胞	0.50、0.75、1.00、2.50、5.00 $\mu\text{mol/L}$, 预处理12 h或24 h	降低细胞活力, 缓解大鼠步态异常, 推测作用机制与其抗氧化活性有关	[30]
			Wistar大鼠	ip 12.5、25.0、50.0 mg/kg m_0 , 11 d		
黄酮类	EGCG	绿茶	PC12细胞	2.5、5.0、10.0 mmol/L, 预处理24 h	减轻脂质过氧化水平, 提高抗氧化酶、乙酰胆碱酯酶 (acetylcholinesterase, AChE) 活性, 抑制线粒体途径介导的细胞凋亡	[31]
			SD大鼠	ig 10、40 mg/kg m_0 , 预处理4 d, 再与ACR同时给药14 d	抑制凋亡相关蛋白表达, 减少8-羟基脱氧鸟苷和胶质纤维酸性蛋白阳性细胞数, 减少ROS含量, 提高抗氧化酶活性	[32]
黄酮类	芦丁	柑橘类水果、荞麦、大萹属植物叶片和叶柄	SD大鼠	ig 10、40 mg/kg m_0 , 预处理4 d, 再与ACR同时给药14 d	增加AChE活性, 降低炎症相关指标, 提高神经源性神经生长因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 表达	[33]
			SD大鼠	ig 100、200 mg/kg m_0 , 连续21 d	调节坐骨神经髓鞘蛋白MBP和MAG表达	[34]
黄酮类	槲皮素	银杏、高良姜等药用植物, 洋葱、苹果、马铃薯等水果和蔬菜	albino大鼠	po 200 mg/kg m_0 , 连续21 d	减轻IL-6、IL-1 β 表达, 上调Nrf2表达, 激活PI3K/Akt/糖原合酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β) 通路	[22]
			SD大鼠	ig 100、200、400 mg/kg m_0 , 21 d	降低氧化应激指标, 提高脊髓中乙酰胆碱酯酶和AChE表达, 激活ERK/Nrf2通路	[35]
黄酮类	槲皮素	银杏、高良姜等药用植物, 洋葱、苹果、马铃薯等水果和蔬菜	albino大鼠	po 5、10、20、40 mg/kg m_0 , 连续3 d	增加AChE活性, 降低脂质过氧化, 提高GSH和抗氧化酶活性	[10]
			albino大鼠	ip 10 mg/kg m_0 , 连续5 d	调节单胺类神经递质水平, 减轻DNA氧化损伤	[36]
黄酮类	槲皮素	银杏、高良姜等药用植物, 洋葱、苹果、马铃薯等水果和蔬菜	albino大鼠	ig 25、50 mg/kg m_0 , 连续30 d	降低丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 水平, 减轻氧化DNA和蛋白质损伤, 调节炎症标志物的产生, 提高抗氧化酶活性	[68]
			SD大鼠	ig 50、100 mg/kg m_0 , 连续10 d	减轻氧化应激、炎症、自噬和凋亡相关指标	[37]
黄酮类	连房原花青素	连房	星型胶质细胞/海马神经元共培养细胞	2.5、5.0、10.0 $\mu\text{g/mL}$, 预处理4 h	激活Nrf2通路, 抑制NF- κ B易位, 调节突触可塑性相关蛋白	[38]
			SH-SY5Y细胞	5、10、20 $\mu\text{g/mL}$ 葡萄皮花青素和葡萄籽原花青素, 预处理1 h	推测可能是通过清除细胞内自由基从而保护细胞免受氧化损伤	[39]
黄酮类	菜籽多酚	油菜籽	PC12细胞	300 $\mu\text{mol/L}$, 预处理24 h	调节MAPK信号通路, 抑制自噬, 提高GSH水平, 降低ROS和MDA含量, 恢复线粒体膜电位	[19]
			Wistar大鼠	ip 5、10、20、40 mg/kg m_0 , 11 d	降低凋亡相关蛋白表达, 增加GSH含量, 降低MDA水平	[47]
黄酮类	鼠尾草酸	迷迭香叶子	PC12细胞	2.5、5.0、7.5、10.0 $\mu\text{mol/L}$, 处理24 h	激活Nrf2信号通路, 提高GSH及抗氧化酶活性	[69]
			ARPE-19细胞	10 $\mu\text{mol/L}$, 预处理24 h	改善炎症指标和氧化参数	[48]
多酚类	鞣花酸	石榴等软水果和坚果	Wistar大鼠	po 10、30 mg/kg m_0 , 连续30 d	抑制髓过氧化物酶活性, 平衡氧化-抗氧化状态, 减少炎症介质的产生, 降低凋亡指标水平	[49]
			Wistar大鼠	ip 30 mg/kg m_0 , 连续10 d		
多酚类	白藜芦醇	葡萄、虎杖	Wistar大鼠	po 40 mg/kg m_0 , 连续10 d	减轻氧化应激损伤, 抑制细胞凋亡, 抑制线粒体膜电位下降	[54]
			PC12细胞	20 $\mu\text{mol/L}$, 伴随ACR处理24 h		
多酚类	姜黄素	姜黄根茎	野生型果蝇	po 10 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素、10 $\mu\text{mol/L}$ 百里醌、10 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素和百里醌混合物, 连续7 d	降低氧化应激参数, 提高AChE活性	[52]
			SD大鼠	po 50、100 mg/kg m_0 , 连续4周	抑制炎症指标, 提高抗氧化酶活性及GSH含量, 缓解细胞凋亡	[9]
多酚类	姜黄素	姜黄根茎	SD大鼠	ig 90 mg/kg m_0 , 连续7周	逆转海马区cau异常, 降低BDNF、磷酸化环磷酸腺苷反应元件结合蛋白表达	[70]
			PC12细胞	0.05 mg/mL, 预处理24 h	上调Trx-1表达, 抑制线粒体凋亡途径	[60]
皂苷类	三七皂苷R1	药用三七的根和根茎	PC12细胞	0.04 mg/mL, 预处理24 h	通过调节Trx-1表达提高整合素 α V表达来抑制自噬	[61]
			C57BL/6小鼠	po 25 mg/kg m_0 , 预处理30 min, 再与ACR同时给药4周		
硫醚类	大蒜素	大蒜的鳞茎或其他葱科植物	大鼠	po 20 mg/kg m_0 大蒜素, 连续21 d	激活Nrf2通路, 抑制NF- κ B通路, 抑制氧化还原平衡, 提高单胺类和胆碱类神经递质水平, 减轻DNA损伤	[62]
			Wistar大鼠	ip 12.5、25.0、50.0和100.0 mg/kg m_0 , 与ACR同时给药11 d	提高GSH含量, 降低脂质过氧化	[63]
类胡萝卜素类	番茄红素	番茄、西瓜等红色水果和蔬菜	albino大鼠	ig 10 mg/kg m_0 , 连续21 d	调节单胺类神经递质水平, 提高AChE活性, 减轻氧化应激	[64]
			C6细胞	3.9 $\mu\text{mol/L}$ 百里醌, 预处理24 h	减少细胞凋亡, 激活Nrf2表达, 抑制自噬和氧化应激	[14]
醌类	百里醌	紫草、丹参、芦荟	Wistar大鼠	ip 2.5、5.0、10.0 mg/kg m_0 , 连续11 d	降低氧化应激和凋亡相关指标, 提高MBP及GSH水平, 调节MAPK通路	[71]
			Wistar大鼠	ig 100 mg/kg m_0 , 3次/周, 共4周	抑制无 α 和Toll白介素受体基序蛋白1表达从而改善轴突变性	[65]
生物碱类	小檗碱氯化物	黄连、黄柏	N2a细胞	100 $\mu\text{mol/L}$, 处理24 h	通过调节AMPK/GSK-3 β 通路维持细胞能量稳态, 抑制自噬, 抑制NF- κ B炎症通路的激活, 恢复Keap1/Nrf2通路, 抑制线粒体依赖性凋亡途径	[66]
			SH-SY5Y细胞	50、100 $\mu\text{mol/L}$, 预处理1 h		
维生素类	硫辛酸	菠菜、西兰花等蔬菜	CD-1小鼠 BV2小胶质细胞	po含质量分数0.25%硫辛酸的正常食物, 预处理1周, 再给药4周 50 $\mu\text{mol/L}$, 预处理1 h, 再与2 mmol/L ACR共同孵育24 h	抑制BDNF、N-乙酰马来酰亚胺刺激因子表达, 降低细胞凋亡、炎症及氧化应激相关指标	[67]

注: po.口服; ig.灌胃; ip.腹腔注射。

为进一步总结天然产物干预ACR神经毒性的作用机制提供理论基础。

3 植物源天然产物干预ACR神经毒性的作用机制

黄酮、多酚、皂苷和其他类天然产物均对ACR神经毒性损伤都有较好的预防和治疗效果。以下总结了植物源天然产物干预ACR神经毒性的作用机制,主要有减轻氧化应激、抑制炎症反应、抗细胞凋亡和自噬异常、调整神经递质水平、提高突触可塑性等,可为寻找丰富的天然活性成分和多靶点、多途径防止ACR引起的神经损伤提供参考。图2为天然产物干预ACR神经毒性的部分作用机制。



↑表达上调; ↓表达下调。SOD.超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase); CAT.过氧化氢酶 (catalase); GPX.谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase); Atg6.自噬相关基因6 (autophagy related gene 6); 5-HT. 5-羟色胺 (5-hydroxytryptophan); DA.多巴胺 (dopamine); NA.去甲肾上腺素 (norepinephrine); ACh.乙酰胆碱 (acetylcholine); GAP-43.生长相关蛋白-43 (growth associated protein-43); Syn I.突触素 I (synapsin I); PSD95.突触后致密蛋白95 (postsynaptic density95); Arc.活性调节蛋白 (activity regulated cytoskeletal protein); Tuj1.微管相关蛋白3 (β -III-tubulin); DCX.双皮质素 (doublecortin)。

图2 植物源天然产物干预ACR神经毒性的作用机制

Fig. 2 Mechanism of action of natural plant products against ACR neurotoxicity

3.1 减轻氧化应激

在各种研究中,减轻氧化应激是抑制ACR毒性最重要的机制之一^[72]。ACR是 α,β -不饱和亲电试剂,能够与GSH发生偶联反应,形成谷胱甘肽S-偶联物,从而耗尽细胞内GSH抗氧化储备,导致ROS过度积累^[73]。在自由基过量产生时,保护性的抗氧化酶充当自由基陷阱,氧化损伤因ACR诱导的抗氧化酶活性降低而进一步加剧^[74],且神经系统氧化代谢较为活跃,其抗氧化防御能力低于其他组织,因此被认为是ACR氧化损伤最重要的靶点之一^[75]。研究发现,大量天然产物可以通过减少ROS生成量,提高GSH水平及SOD、GPX、CAT等抗氧化酶活性来减轻氧化应激^[10,52,63]。其次,线粒体是产生ROS的主要场所,过量的ROS会攻击线粒体内外膜,造成脂质、蛋白质的氧化降解和DNA损伤,最终影响线粒体

膜通透性^[76-77]。研究表明,槲皮素可以通过降低MDA、8-羟基脱氧鸟苷、蛋白羰基水平缓解脂质过氧化、DNA及蛋白质损伤^[68]。另外,Nrf2是维持细胞内氧化还原平衡的经典通路^[78]。Li Liang等^[28]发现水飞蓟素可以显著激活Nrf2信号传导途径的靶基因如HO-1、NQO-1、GCLM、GCLC的表达,从而减轻ACR诱导的氧化损伤。此外,硫辛酸能够抑制细胞质中Keap1表达,促进Nrf2从细胞质向细胞核中转移,提高NQO-1、HO-1表达,从而保护SH-SY5Y细胞免受ACR造成的毒性损伤^[66]。

3.2 抑制炎症反应

炎症是机体应对刺激的一种自动防御反应,可由不同致炎因子诱导引起,同时也与氧化应激密切相关^[79]。ACR诱导的神经炎症的典型特征是激活神经胶质细胞和释放炎症介质^[80]。NF- κ B是炎症反应的核心调节因子,在机体氧化还原稳态失衡中被激活,引起TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等促细胞炎因子释放^[62]。研究表明,天然产物能够调节I κ B表达,抑制NF- κ B及下游促炎因子的转录水平^[38,62,66]。Song Ge等^[67]发现硫辛酸可以抑制星形胶质细胞增生,降低环氧化酶-2、诱导型一氧化氮合酶等炎症介质的含量,从而减轻ACR诱导的神经炎症。NLRP3炎症小体是细胞中特定的炎症信号分子,主要位于小胶质细胞中,可由NF- κ B和MAPK启动^[81],其抑制剂可减轻ACR亚急性神经毒性^[82]。此外,ACR暴露时,ROS优先激活MAPK通路,再刺激NF- κ B炎症通路,随后Nrf2发挥补偿机制,提示不同通路之间有串扰,会共同作用加剧炎症反应^[21]。目前,天然产物对MAPK及NF- κ B单一通路的研究较多,但缺乏其对NLRP3炎症小体及不同通路间串扰的干预研究。综上所述,抑制炎症反应是天然产物对ACR神经毒性的另一重要干预方式,未来应从不同通路深入探讨天然产物的抗炎作用机制。

3.3 抗细胞凋亡和自噬异常

细胞凋亡是由一系列基因调控的细胞自主有序的主动性死亡过程,对维持所有生物体的内稳态至关重要^[83]。一方面,ACR通过ROS介导经典线粒体途径诱导细胞凋亡。ROS作用于线粒体,导致线粒体跨膜电位降低,促进Cyt-c从线粒体释放到细胞质中,并激活下游Caspase级联反应,招募凋亡小体,最终导致细胞凋亡^[84]。大量研究显示,植物源天然产物能够下调促凋亡相关蛋白如Caspase-9、Caspase-3、Bax的表达,上调抗凋亡蛋白Bcl-2的表达,维持抗凋亡与促凋亡蛋白间的平衡;同时,植物源天然产物能稳定线粒体膜的通透性,抑制Cyt-c的释放,从而减轻线粒体介导的凋亡^[54,60]。另一方面,在ACR刺激下,ROS在内质网中过度积聚,导致内质网未折叠或错误折叠蛋白量异常增多,引起内质网应激,最终启动内质网凋亡程序^[85]。Yan Dandan等^[70]研究表明,姜黄素能够调控PERK/eIF2 α /CHOP信号通路,抑制下游Caspase相关蛋白表达,从而抑制ACR诱导的内质网凋亡途径。

自噬是细胞内一种自我降解并循环利用降解物质的过程,在维持细胞内环境稳态方面有重要作用^[86]。据报道,自噬与凋亡之间存在一定的交互作用。当暴露于低剂量ACR时,通常启动自噬清除受损的细胞器,促进细胞存活;当暴露于高剂量ACR时,自噬不足以维持能量平衡并保持细胞正常的内稳态,导致细胞凋亡或坏死^[87]。研究发现,菜籽多酚可以调节自噬体降解相关蛋白P62、LC3-II/LC3-I表达;同时,加入自噬抑制剂后,能够缓解ACR诱导的PC12细胞凋亡^[19]。据报道,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是真核细胞负调控自噬的重要靶点。Gur等^[37]研究表明,桑色素通过抑制PI3K/Akt/mTOR通路、降低微管相关蛋白轻链3A/B水平,起到抗ACR神经毒性的作用。然而目前关于天然产物对自噬和凋亡的干预机制主要是调节机体促凋亡与抗凋亡间的平衡,恢复自噬通量异常情况,凋亡与自噬的关系及mTOR在其中的作用仍有待深入研究。

3.4 调节神经递质水平

ACR是一种2型烯烃,能够与突触前蛋白的半胱氨酸残基形成共价加合物,造成神经末梢受损,因此神经末梢常被认为是ACR攻击的主要部位^[88]。神经递质是由神经末梢分泌的一种特殊化学物质,根据其化学成分不同,可以分为胆碱类、单胺类、氨基酸类等,能够与相应受体结合,随后经过一系列信号转导途径,在神经元间传递信息^[89]。据报道,ACR会影响神经递质的合成、储存、释放等代谢过程,造成神经递质的异常改变,促进下游退行性变,最终影响运动与行为功能障碍^[67]。研究表明,大蒜素、番茄红素可通过维持NA、DA、5-HT等单胺类神经递质的代谢,缓解中枢神经递质系统损伤;同时,通过提高脑组织ACh含量及AChE活性,改善ACR诱导的胆碱类神经递质紊乱^[62,64]。综上可知,调节神经递质水平可能是植物源天然产物发挥神经保护作用的重要机制。

3.5 提高突触可塑性

突触是神经末梢递质释放的关键部位,是调节体内神经元活动的基础^[90]。研究表明,ACR刺激会改变突触的形态和功能,损害神经系统的突触可塑性^[91];而天然产物对突触可塑性的改变具有调节作用。银杏叶提取物能提高人GAP-43、双皮质素及BDNF表达,抑制ACR诱导的神经元死亡,恢复突触再修复功能,改善突触结构损伤^[92]。研究表明,ACR刺激会影响参与调控突触可塑性的细胞骨架蛋白;而莲房原花青素能上调突触前标记物-突触素I及PSD95的表达,促进突触形成和传递;同时,莲房原花青素提高了细胞骨架Arc及细胞骨架的组成成分—Tuj1的表达,维持了突触活性,促进了细胞间信息传递^[38]。因此,植物源天然产物通过调节神经因子、

突触相关蛋白及细胞骨架蛋白的表达来提高突触可塑性,重建突触结构和功能,从而缓解ACR诱导的神经元损伤。

4 结语

近年来,天然活性产物因其具有抗氧化、抗炎、抗凋亡等强大的生物活性和安全、健康等特点而备受关注。植物源天然产物主要通过减轻氧化应激,抑制炎症反应,提高突触可塑性,调整神经递质水平,抗细胞凋亡和自噬异常,调控Nrf2、NF- κ B、AMPK等信号通路发挥神经保护作用。本文综述的天然产物对ACR所致神经损伤均表现出良好的干预效果,但仍存在一些问题需要进一步研究。

第一,文献报道的天然活性产物干预ACR神经毒性的实验研究呈多样性,但部分实验不完整。不同的研究者采用的给药方式、时间与剂量不尽相同;部分实验缺乏阳性对照,如研究天然产物对ACR诱导神经毒性的干预是否依赖于其抗氧化作用,可以将VE作为阳性对照;有些研究文献数量较少,缺乏动物实验或细胞实验,其结论有待进一步研究;尽管大多数实验对ACR毒性干预作用做了较为系统性的研究,但都是在体外细胞模型和体内实验动物中结合进行的,人与实验动物之间存在显著的差异,必须进行临床试验以确定这些天然产物是否能有效保护患者免受ACR造成的神经损伤。

第二,目前研究的对ACR神经毒性具有干预作用的天然活性物质多为单一化合物,且很多成分的化学结构较为类似,例如槲皮素和桑色素,都含有数量相等的酚羟基基团,因此未来可从构效关系方面探讨不同化合物的干预作用。部分植物粗提物在治疗ACR诱导的神经毒性损伤方面具有显著的效果,但缺乏对提取物的组成成分及相对含量的研究,并且其中起主要作用的活性成分尚不明确,不同成分是否具有协同或拮抗作用以及剂量效应还有待阐明,可以进一步分离纯化各个提取物,明确其构效和量效关系,从分子机制方面深入探讨活性成分的治疗效果及其作用靶点。另一方面,姜黄素、白藜芦醇等天然产物的生物利用度低,也可通过化学修饰、制备纳米给药系统等手段来提高化合物的稳定性和生物利用度,进而探讨其对ACR的解毒效果。

第三,现阶段虽然天然产物对ACR的毒性损伤干预作用及机制研究较多,但大部分围绕某一个信号通路进行研究,各通路间的联合调控机制还未阐明,后续可以将关键信号通路关联起来,结合基因组学、蛋白组学和代谢组学技术寻找新的干预靶点,全面探索天然产物对ACR诱导的神经毒性的干预作用及机制。此外,抗氧化应激是天然产物治疗ACR神经损伤的重要机制,但目前

关于抗氧化通路的研究还不够深入,大部分研究停留在调节氧化应激相关指标上,建议从氧化与自噬、凋亡、炎症间关系出发,从分子层面上做深入研究。

第四,以热加工食品为主食的人群和职业工作人群存在较高的ACR暴露风险,研究发现大部分植物源天然产物可以通过膳食获取,这是一种安全且便捷的降低ACR对人和动物神经毒性的方式。因此,开发以植物源天然产物为主要成分的健康膳食食谱、功能食品以及膳食补充剂,研发适合产业化的食品制备工艺具有较大的市场潜力。

参考文献:

- [1] RAHBARDAR M G, FARMAD H C, HOSSEINZADEH H, et al. Protective effects of selenium on acrylamide-induced neurotoxicity and hepatotoxicity in rats[J]. Iranian Journal of Basic Medical Sciences, 2021, 24(8): 1041-1049. DOI:10.22038/ijbms.2021.55009.12331.
- [2] ESPOSITO F, SQUILLANTE J, NOLASCO A, et al. Acrylamide levels in smoke from conventional cigarettes and heated tobacco products and exposure assessment in habitual smokers[J]. Environmental Research, 2022, 208: 112659. DOI:10.1016/j.envres.2021.112659.
- [3] BUSOVA M, BENCKO V, LAKTICOVA K V, et al. Risk of exposure to acrylamide[J]. Central European Journal of Public Health, 2020, 28: S43-S46. DOI:10.21101/cejph.a6177.
- [4] WANG B, WANG X, YU L L, et al. Acrylamide exposure increases cardiovascular risk of general adult population probably by inducing oxidative stress, inflammation, and TGF- β 1: a prospective cohort study[J]. Environment International, 2022, 164: 107261. DOI:10.1016/j.envint.2022.107261.
- [5] KACAR S, SAHINTURK V. The protective agents used against acrylamide toxicity: an *in vitro* cell culture study-based review[J]. Cell Journal, 2021, 23(4): 367-381. DOI:10.22074/cellj.2021.7286.
- [6] FARAG O M, ABD-ELSALAM R M, OGALY H A, et al. Metabolomic profiling and neuroprotective effects of purslane seeds extract against acrylamide toxicity in rat's brain[J]. Neurochemical Research, 2021, 46(4): 819-842. DOI:10.1007/s11064-020-03209-6.
- [7] SINGH M P, JAKHAR R, KANG S C. Morin hydrate attenuates the acrylamide-induced imbalance in antioxidant enzymes in a murine model[J]. International Journal of Molecular Medicine, 2015, 36(4): 992-1000. DOI:10.3892/ijmm.2015.2306.
- [8] KANG H G, LEE H K, CHO K B, et al. A review of natural products for prevention of acute kidney injury[J]. Medicina, 2021, 57(11): 1266. DOI:10.3390/medicina57111266.
- [9] GUO J, CAO X L, HU X M, et al. The anti-apoptotic, antioxidant and anti-inflammatory effects of curcumin on acrylamide-induced neurotoxicity in rats[J]. BMC Pharmacology & Toxicology, 2020, 21(1): 62. DOI:10.1186/s40360-020-00440-3.
- [10] UTHRA C, SHRIVASTAVA S, JASWAL A, et al. Therapeutic potential of quercetin against acrylamide induced toxicity in rats[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2017, 86: 705-714. DOI:10.1016/j.biopha.2016.12.065.
- [11] WANG S S, WANG H F, CHEN Y Q, et al. Protective effects of (-)-epigallocatechin gallate and curcumin against acrylamide toxicity[J]. Toxicological and Environmental Chemistry, 2021, 103(2): 199-218. DOI:10.1080/02772248.2021.1951731.
- [12] EKUBAN F A, ZONG C, TAKIKAWA M, et al. Genetic ablation of Nrf2 exacerbates neurotoxic effects of acrylamide in mice[J]. Toxicology, 2021, 456: 152785. DOI:10.1016/j.tox.2021.152785.
- [13] LIU Y, WANG Y Q, ZHANG X, et al. Chronic acrylamide exposure resulted in dopaminergic neuron loss, neuroinflammation and motor impairment in rats[J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 2022, 451: 116190. DOI:10.1016/j.taap.2022.116190.
- [14] KACAR S, SAHINTURK V, TOMSUK O, et al. The effects of thymoquinone and quercetin on the toxicity of acrylamide in rat glioma cells[J]. Journal of Biochemical and Molecular Toxicology, 2022, 36(4): e22992. DOI:10.1002/jbt.22992.
- [15] ZHANG X, LI Y R, WEI X C, et al. Metabolomics analysis of the effects of quercetin on hepatotoxicity induced by acrylamide exposure in rats[J]. Free Radical Research, 2021, 55(7): 831-841. DOI:10.1080/10715762.2021.1950705.
- [16] BAI Y X, GU Z T, ZHANG T, et al. Toxic effects of subacute exposure to acrylamide on motor endplates of the gastrocnemius in rats[J]. Toxicology, 2021, 462: 152934. DOI:10.1016/j.tox.2021.152934.
- [17] RADAD K, EL-AMIR Y, AL-EMAM A, et al. Minocycline protects against acrylamide-induced neurotoxicity and testicular damage in Sprague-Dawley rats[J]. Journal of Toxicologic Pathology, 2020, 33(2): 87-95. DOI:10.1293/tox.2019-0066.
- [18] RIFAI L, SALEH F A. A review on acrylamide in food: occurrence, toxicity, and mitigation strategies[J]. International Journal of Toxicology, 2020, 39(2): 93-102. DOI:10.1177/1091581820902405.
- [19] XIA X Y, ZHANG Z, ZHENG C, et al. Ameliorative effects of canolol against acrylamide toxicity in PC12 cells through modulating MAPKs pathway and autophagy[J]. Journal of Functional Foods, 2020, 75: 104257. DOI:10.1016/j.jff.2020.104257.
- [20] TRININGSIH D, YANG J H, SIM K H, et al. Acrylamide and its metabolite induce neurotoxicity via modulation of protein kinase C and AMP-activated protein kinase pathways[J]. Toxicology in Vitro, 2021, 72: 105105. DOI:10.1016/j.tiv.2021.105105.
- [21] PAN X Q, WU X, YAN D D, et al. Acrylamide-induced oxidative stress and inflammatory response are alleviated by *N*-acetylcysteine in PC12 cells: involvement of the crosstalk between Nrf2 and NF- κ B pathways regulated by MAPKs[J]. Toxicology Letters, 2018, 288: 55-64. DOI:10.1016/j.toxlet.2018.02.002.
- [22] THABET N M, MOUSTAFA E M. Protective effect of rutin against brain injury induced by acrylamide or gamma radiation: role of PI3K/AKT/GSK-3 β /NRF-2 signalling pathway[J]. Archives of Physiology and Biochemistry, 2018, 124(2): 185-193. DOI:10.1080/13813455.2017.1374978.
- [23] MARKOVIC J, STOSIC M, KOJIC D, et al. Effects of acrylamide on oxidant/antioxidant parameters and CYP2E1 expression in rat pancreatic endocrine cells[J]. Acta Histochemica, 2018, 120(2): 73-83. DOI:10.1016/j.acthis.2017.12.001.
- [24] DENG L L, ZHAO M Y, CUI Y N, et al. Acrylamide induces intrinsic apoptosis and inhibits protective autophagy via the ROS mediated mitochondrial dysfunction pathway in U87-MG cells[J]. Drug and Chemical Toxicology, 2022, 45(6): 2601-2612. DOI:10.1080/0148054.5.2021.1979030.

- [25] 励天佳, 杨元喆, 汪安利, 等. 丙烯酰胺的毒性及其作用机制研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2022, 13(11): 3416-3422. DOI:10.19812/j.cnki.jfsq11-5956/ts.2022.11.001.
- [26] MATIAS I, BUOSI A S, GOMES F C A. Functions of flavonoids in the central nervous system: astrocytes as targets for natural compounds[J]. *Neurochemistry International*, 2016, 95: 85-91. DOI:10.1016/j.neuint.2016.01.009.
- [27] HE X Q, YANG F, HUANG X A. Proceedings of chemistry, pharmacology, pharmacokinetics and synthesis of biflavonoids[J]. *Molecules*, 2021, 26(19): 6088. DOI:10.3390/molecules26196088.
- [28] LI Liang, SUN Hongyang, LIU Wei, et al. Silymarin protects against acrylamide-induced neurotoxicity via Nrf2 signalling in PC12 cells[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2017, 102: 93-101. DOI:10.1016/j.fct.2017.01.021.
- [29] ELSAWY H, ALZAHIRANI A M, ALFWUAIRES M, et al. Analysis of silymarin-modulating effects against acrylamide-induced cerebellar damage in male rats: biochemical and pathological markers[J]. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 2021, 115: 101964. DOI:10.1016/j.jchemneu.2021.101964.
- [30] MEHRI S, KARAMI H V, HASSANI F V, et al. Chrysin reduced acrylamide-induced neurotoxicity in both *in vitro* and *in vivo* assessments[J]. *Iranian Biomedical Journal*, 2014, 18(2): 101-106. DOI:10.6091/IBJ.1291.2013.
- [31] HE Y, TAN D, MI Y, et al. Effect of epigallocatechin-3-gallate on acrylamide-induced oxidative stress and apoptosis in PC12 cells[J]. *Human & Experimental Toxicology*, 2017, 36(10): 1087-1099. DOI:10.1177/0960327116681648.
- [32] HE Y, TAN D H, BAI B, et al. Epigallocatechin-3-gallate attenuates acrylamide-induced apoptosis and astrogliosis in rat cerebral cortex[J]. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 2017, 27(4): 298-306. DOI:10.1080/15376516.2017.1279251.
- [33] HE Y, TAN D H, MI Y, et al. Epigallocatechin-3-gallate attenuates cerebral cortex damage and promotes brain regeneration in acrylamide-treated rats[J]. *Food & Function*, 2017, 8(6): 2275-2282. DOI:10.1039/c6fo01823h.
- [34] 白艳娟, 贾会, 张桐, 等. 芦丁对丙烯酰胺致大鼠坐骨神经髓鞘损伤的保护作用[J]. 解剖学报, 2022, 53(2): 166-172. DOI:10.16098/j.issn.0529-1356.2022.02.005.
- [35] ZHANG T, ZHANG C, LUO Y, et al. Protective effect of rutin on spinal motor neuron in rats exposed to acrylamide and the underlying mechanism[J]. *Neuro Toxicology*, 2023, 95: 127-135. DOI:10.1016/j.neuro.2023.01.009.
- [36] ZARGAR S, SIDDIQI N J, ANSAR S, et al. Therapeutic role of quercetin on oxidative damage induced by acrylamide in rat brain[J]. *Pharmaceutical Biology*, 2016, 54(9): 1763-1767. DOI:10.3109/13880209.2015.1127977.
- [37] GUR C, KANDEMIR F M, DARENDELIOGLU E, et al. Morin protects against acrylamide-induced neurotoxicity in rats: an investigation into different signal pathways[J]. *Environmental Science and Pollution Research*, 2021, 28(36): 49808-49819. DOI:10.1007/s11356-021-14049-4.
- [38] 姚惠. 莲房原花青素对丙烯酰胺致神经细胞损伤的预防作用及机制研究[D]. 镇江: 江苏大学, 2019: 26-44.
- [39] 郝瑞芳, 于蓉, 张先平, 等. 葡萄原花青素和花青素对丙烯酰胺致细胞损伤的保护作用[J]. 黑龙江农业科学, 2018(4): 122-127.
- [40] RUSSO D. Flavonoids and the structure-antioxidant activity relationship[J]. *Journal of Pharmacognosy & Natural Products*, 2018, 4(1): 1000e109. DOI:10.4172/2472-0992.1000e109.
- [41] 任红, 郑少杰, 张小利, 等. 基于不同抗氧化机制的黄酮类化合物构效关系研究进展[J]. 食品工业科技, 2016, 37(2): 384-388. DOI:10.13386/j.issn1002-0306.2016.02.070.
- [42] 张燕飞, 王丽芳. 植物有效成分提取工艺及其对细菌性奶牛乳房炎的治疗作用机制研究进展[J]. 畜牧与饲料科学, 2021, 42(6): 115-123.
- [43] STROMSNES K, LAGZDINA R, OLASO-GONZALEZ G, et al. Pharmacological properties of polyphenols: bioavailability, mechanisms of action, and biological effects in *in vitro* studies, animal models, and humans[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(8): 1074. DOI:10.3390/biomedicines9081074.
- [44] JI M Y, GONG X, LI X, et al. Advanced research on the antioxidant activity and mechanism of polyphenols from Hippophae species: a review[J]. *Molecules*, 2020, 25(4): 917. DOI:10.3390/molecules25040917.
- [45] XIA X Y, XIANG X, HUANG F H, et al. Dietary polyphenol canolol from rapeseed oil attenuates oxidative stress-induced cell damage through the modulation of the p38 signaling pathway[J]. *RSC Advances*, 2018, 8(43): 24338-24345. DOI:10.1039/c8ra04130j.
- [46] ESMAEELPANAH E, RAZAVI B M, HASANI F V, et al. Evaluation of epigallocatechin gallate and epicatechin gallate effects on acrylamide-induced neurotoxicity in rats and cytotoxicity in PC12 cells[J]. *Drug and Chemical Toxicology*, 2018, 41(4): 441-448. DOI:10.1080/01480545.2017.1381108.
- [47] RAHBARDAR M G, HEMADEH B, RAZAVI B M, et al. Effect of carnosic acid on acrylamide induced neurotoxicity: *in vivo* and *in vitro* experiments[J]. *Drug and Chemical Toxicology*, 2022, 45(4): 1528-1535. DOI:10.1080/01480545.2020.1845715.
- [48] GOUDARZI M, MOMBEINI M A, FATEMI I, et al. Neuroprotective effects of ellagic acid against acrylamide-induced neurotoxicity in rats[J]. *Neurological Research*, 2019, 41(5): 419-428. DOI:10.1080/01616412.2019.1576319.
- [49] ALTURFAN A A, TOZAN-BECEREN A, SEHRILI A O, et al. Resveratrol ameliorates oxidative DNA damage and protects against acrylamide-induced oxidative stress in rats[J]. *Molecular Biology Reports*, 2012, 39(4): 4589-4596. DOI:10.1007/s11033-011-1249-5.
- [50] ORTA-YILMAZ B. Protective effects of vitamin C and curcumin against acrylamide toxicity in embryonic fibroblast cells[J]. *Toxicological and Environmental Chemistry*, 2019, 101(7/8): 389-403. DOI:10.1080/02772248.2020.1711910.
- [51] AL-HAJM A Y S, OZGUN E. Effects of acrylamide on protein degradation pathways in human liver-derived cells and the efficacy of *N*-acetylcysteine and curcumin[J]. *Drug and Chemical Toxicology*, 2022, 45(4): 1536-1543. DOI:10.1080/01480545.2020.1846548.
- [52] SENTHILKUMAR S, RAVEENDRAN R, MADHUSOODANAN S, et al. Developmental and behavioural toxicity induced by acrylamide exposure and amelioration using phytochemicals in *Drosophila melanogaster*[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2020, 394: 122533. DOI:10.1016/j.jhazmat.2020.122533.
- [53] ZHENG Y S, JIA R, LI J, et al. Curcumin- and resveratrol-co-loaded nanoparticles in synergistic treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Journal of Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 339. DOI:10.1186/s12951-022-01554-y.

- [54] JIANG Dan, XIA Xiaoyang, HE Zhixiong, et al. Hyaluronic acid-functionalized redox-responsive organosilica nanoparticles for targeted resveratrol delivery to attenuate acrylamide-induced toxicity[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2023, 232: 123463. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2023.123463.
- [55] ATIA M M, ABDEL-TAWAB H S, MOSTAFA A M, et al. Nanocurcumin and curcumin prevent *N,N*-methylenebisacrylamide-induced liver damage and promotion of hepatic cancer cell growth[J]. Scientific Reports, 2022, 12(1): 8319. DOI:10.1038/s41598-022-12406-y.
- [56] 李媛媛, 李灵犀, 崔艳, 等. 微型DPPH、ABTS和FRAP法动态监测从红酒中分离得到的不同种类多酚化合物的抗氧化活性[J]. 现代食品科技, 2017, 33(8): 130-140. DOI:10.13982/j.mfst.1673-9078.2017.8.020.
- [57] REHAN M, SHAFIULLAH, MIR S A. Structural diversity, natural sources, and pharmacological potential of plant-based saponins with special focus on anticancer activity: a review[J]. Medicinal Chemistry Research, 2020, 29(10): 1707-1722. DOI:10.1007/s00044-020-02600-w.
- [58] XU X H, LI T, FONG C M V, et al. Saponins from Chinese medicines as anticancer agents[J]. Molecules, 2016, 21(10): 1326. DOI:10.3390/molecules21101326.
- [59] GUO Y, ZHANG C H, WANG C Y, et al. Thioredoxin-1 is a target to attenuate Alzheimer-like pathology in diabetic encephalopathy by alleviating endoplasmic reticulum stress and oxidative stress[J]. Frontiers in Physiology, 2021, 12: 651105. DOI:10.3389/fphys.2021.651105.
- [60] WANG W, HUANG L, HU Y, et al. Neuroprotective effects of notoginsenoside R1 by upregulating Trx-1 on acrylamide-induced neurotoxicity in PC12[J]. Human & Experimental Toxicology, 2020, 39(6): 797-807. DOI:10.1177/0960327120901586.
- [61] WANG W, HUANG L, THOMAS E R, et al. Notoginsenoside R1 protects against the acrylamide-induced neurotoxicity via upregulating Trx-1-mediated ITGAV expression: involvement of autophagy[J]. Frontiers in Pharmacology, 2020, 11: 559046. DOI:10.3389/fphar.2020.559046.
- [62] EDRES H A, TAHA N M, LEBDA M A, et al. The potential neuroprotective effect of allicin and melatonin in acrylamide-induced brain damage in rats[J]. Environmental Science and Pollution Research, 2021, 28(41): 58768-58780. DOI:10.1007/s11356-021-14800-x.
- [63] MEHRI S, MESHKI M A, HOSSEINZADEH H. Linalool as a neuroprotective agent against acrylamide-induced neurotoxicity in Wistar rats[J]. Drug and Chemical Toxicology, 2015, 38(2): 162-166. DOI:10.3109/01480545.2014.919585.
- [64] FAROUK S M, GAD F A, ALMEER R, et al. Exploring the possible neuroprotective and antioxidant potency of lycopene against acrylamide-induced neurotoxicity in rats' brain[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2021, 138: 111458. DOI:10.1016/j.biopha.2021.111458.
- [65] WANG S, ZHANG Y F, LOU J W, et al. The therapeutic potential of berberine chloride against SARM1-dependent axon degeneration in acrylamide-induced neuropathy[J]. Phytotherapy Research, 2023, 37(1): 77-88. DOI:10.1002/ptr.7594.
- [66] SONG G, LIU Z G, WANG L F, et al. Protective effects of lipoic acid against acrylamide-induced neurotoxicity: involvement of mitochondrial energy metabolism and autophagy[J]. Food & Function, 2017, 8(12): 4657-4667. DOI:10.1039/c7fo01429e.
- [67] SONG Ge, LIU Zhigang, LIU Qian, et al. Lipoic acid prevents acrylamide-induced neurotoxicity in CD-1 mice and BV2 microglial cells via maintaining redox homeostasis[J]. Journal of Functional Foods, 2017, 35: 363-375. DOI:10.1016/j.jff.2017.05.058.
- [68] EL-BELTAGI H S, AHMED M M. Assessment the protective role of quercetin on acrylamide-induced oxidative stress in rats[J]. Journal of Food Biochemistry, 2016, 40(6): 715-723. DOI:10.1111/jfbc.12262.
- [69] ALBALAWI A, ALHASANI R H A, BISWAS L, et al. Protective effect of carnosic acid against acrylamide-induced toxicity in RPE cells[J]. Food and Chemical Toxicology, 2017, 108: 543-553. DOI:10.1016/j.fct.2017.01.026.
- [70] YAN Dandan, YAO Jianling, LIU Ying, et al. Tau hyperphosphorylation and P-CREB reduction are involved in acrylamide-induced spatial memory impairment: suppression by curcumin[J]. Brain Behavior and Immunity, 2018, 71: 66-80. DOI:10.1016/j.bbi.2018.04.014.
- [71] TABESHPOUR J, MEHRI S, ABNOUS K, et al. Neuroprotective effects of thymoquinone in acrylamide-induced peripheral nervous system toxicity through MAPKinase and apoptosis pathways in rat[J]. Neurochemical Research, 2019, 44(5): 1101-1112. DOI:10.1007/s11064-019-02741-4.
- [72] SALIMI A, HASHEMIDANESH N, SEYDI E, et al. Restoration and stabilization of acrylamide-induced DNA, mitochondrial damages and oxidative stress by chrysin in human lymphocyte[J]. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 2021, 17(7): 857-865. DOI:10.1080/17425255.2021.1940951.
- [73] MURRAY S M, WADDELL B M, WU C W. Neuron-specific toxicity of chronic acrylamide exposure in *C. elegans*[J]. Neurotoxicology and Teratology, 2020, 77: 106848. DOI:10.1016/j.ntt.2019.106848.
- [74] BANC R, POPA D S, COZMA-PETRUT A, et al. Protective effects of wine polyphenols on oxidative stress and hepatotoxicity induced by acrylamide in rats[J]. Antioxidants, 2022, 11(7): 1347. DOI:10.3390/antiox11071347.
- [75] 张瑞佳, 杨柳青, 王鹏璞, 等. 丙烯酰胺毒性研究进展[J]. 中国食品学报, 2018, 18(8): 274-283. DOI:10.16429/j.1009-7848.2018.08.036.
- [76] SOLIMAN M M, ALOTAIBI S S, SAYED S, et al. The protective impact of *Salsola imbricata* leaf extract from Taif against acrylamide-induced hepatic inflammation and oxidative damage: the role of antioxidants, cytokines, and apoptosis-associated genes[J]. Frontiers in Veterinary Science, 2022, 8: 817183. DOI:10.3389/fvets.2021.817183.
- [77] WEN S Q, WANG L, WANG T, et al. Puerarin alleviates cadmium-induced mitochondrial mass decrease by inhibiting PINK1-Parkin and Nix-mediated mitophagy in rat cortical neurons[J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2022, 230: 113127. DOI:10.1016/j.ecoenv.2021.113127.
- [78] ZHAO M Y, WANG F S L, HU X S, et al. Effect of acrylamide-induced neurotoxicity in a primary astrocytes/microglial co-culture model[J]. Toxicology in Vitro, 2017, 39: 119-125. DOI:10.1016/j.tiv.2016.11.007.
- [79] HAIDARI F, MOHAMMADSHAHI M, ABIRI B, et al. Cinnamon extract supplementation improves inflammation and oxidative stress induced by acrylamide: an experimental animal study[J]. Avicenna Journal of Phytomedicine, 2020, 10(3): 243-252. DOI:10.22038/ajp.2019.13899.

- [80] LIU Y, ZHANG X, YAN D, et al. Chronic acrylamide exposure induced glia cell activation, NLRP3 inflammasome upregulation and cognitive impairment[J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2020, 393: 114949. DOI:10.1016/j.taap.2020.114949.
- [81] NAN B, HONG Y L, YAN H Y, et al. Acrylamide induced the activation of NLRP3 inflammasome via ROS-MAPKs pathways in Kupffer cells[J]. *Food and Agricultural Immunology*, 2020, 31(1): 45-62. DOI:10.1080/09540105.2019.1696284.
- [82] SUI X, YANG J, ZHANG G Z, et al. NLRP3 inflammasome inhibition attenuates subacute neurotoxicity induced by acrylamide *in vitro* and *in vivo*[J]. *Toxicology*, 2020, 432: 152392. DOI:10.1016/j.tox.2020.152392.
- [83] ZAMANI E, SHOKRZADEH M, FALLAH M, et al. A review of acrylamide toxicity and its mechanism[J]. *Pharmaceutical & Biomedical Research*, 2017, 3(1): 1-7. DOI:10.18869/acadpub.pbr.3.1.1.
- [84] ZAMANI E, SHAKI F, ABEDIANKENARI S, et al. Acrylamide induces immunotoxicity through reactive oxygen species production and caspase-dependent apoptosis in mice splenocytes via the mitochondria-dependent signaling pathways[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2017, 94: 523-530. DOI:10.1016/j.biopha.2017.07.033.
- [85] WANG Y Q, DUAN L, ZHANG X, et al. Effect of long-term exposure to acrylamide on endoplasmic reticulum stress and autophagy in rat cerebellum[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2021, 224: 112691. DOI:10.1016/j.ecoenv.2021.112691.
- [86] CATALANI E, GIOVARELLI M, ZECCHINI S, et al. Oxidative stress and autophagy as key targets in melanoma cell fate[J]. *Cancers*, 2021, 13(22): 5791. DOI:10.3390/cancers13225791.
- [87] ERFAN O S, SONPOL H M A, ABD EL-KADER M. Protective effect of rapamycin against acrylamide-induced hepatotoxicity: the associations between autophagy, apoptosis, and necroptosis[J]. *Anatomical Record-Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology*, 2021, 304(9): 1984-1998. DOI:10.1002/ar.24587.
- [88] AYDIN B. Effects of argan oil on the mitochondrial function, antioxidant system and the activity of NADPH- generating enzymes in acrylamide treated rat brain[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2017, 87: 476-481. DOI:10.1016/j.biopha.2016.12.124.
- [89] 王鹭, 方平飞. 神经递质紊乱与甘草神经保护作用的相关研究现状[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(17): 2364-2368. DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2021.17.029.
- [90] CHEN X, XIAO J W, CAO P, et al. Brain-derived neurotrophic factor protects against acrylamide-induced neuronal and synaptic injury via the TrkB-MAPK-Erk1/2 pathway[J]. *Neural Regeneration Research*, 2021, 16(1): 150-157. DOI:10.4103/1673-5374.286976.
- [91] CHEN X, XIAO J W, ZHANG Y, et al. Acrylamide-induced damage to postsynaptic plasticity is CYP2E1 dependent in an SH-SY5Y co-culture system[J]. *Toxicology in Vitro*, 2022, 84: 105455. DOI:10.1016/j.tiv.2022.105455.
- [92] HUANG W L, MA Y X, FAN Y B, et al. Extract of *Ginkgo biloba* promotes neuronal regeneration in the hippocampus after exposure to acrylamide[J]. *Neural Regeneration Research*, 2017, 12(8): 1287-1293. DOI:10.4103/1673-5374.213548.