

纳米递送植物多酚防治阿尔茨海默病的研究进展

郭慧¹, 蒋建荣², 梁燕子¹, 蒋梦真¹, 张琳¹, 周珏³, 钟浩⁴, 李云虹^{1,*}

(1.苏州大学苏州医学院, 老年病与免疫教育部重点实验室, 公共卫生学院, 江苏 苏州 215123; 2.苏州市疾病预防控制中心, 江苏 苏州 215004; 3.常熟市检验检测中心, 常熟市产品质量监督检验所, 江苏 常熟 215500; 4.浙江省深蓝渔业资源高效开发利用重点实验室, 浙江 杭州 310014)

摘要: 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是最常见的神经退行性疾病, 病理机制较为复杂, 随着AD发病率增加, 迫切需要开发更有效的防治方法。许多研究表明植物多酚在防治神经退行性疾病方面具有巨大潜力, 但是它们的生物利用度较差, 在实际应用上仍存在一定的局限, 利用纳米技术能够有助于植物多酚的递送。本文旨在阐述纳米递送植物多酚系统的研究进展和所面临的挑战, 以及用于治疗AD的常见多酚及其作用机制。

关键词: 阿尔茨海默病; 植物多酚; 纳米递送

Research Progress on Nano-Delivered Plant Polyphenols in the Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease

GUO Hui¹, JIANG Jianrong², LIANG Yanzi¹, JIANG Mengzhen¹, ZHANG Lin¹, ZHOU Jue³, ZHONG Hao⁴, LI Yunhong^{1,*}

(1. School of Public Health, MOE Key Laboratory of Geriatric Diseases and Immunology, Suzhou Medical College, Soochow University, Suzhou 215123, China; 2. Suzhou Municipal Center for Disease Control and Prevention, Suzhou 215004, China; 3. Changshu Inspection and Testing Center, Changshu Institute of Product Quality Supervision and Inspection, Changshu 215500, China; 4. Zhejiang Key Laboratory of Efficient Development and Utilization of Deep Blue Fishery Resources, Hangzhou 310014, China)

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is one of the most common neurodegenerative diseases with a complex pathological mechanism, and as the incidence of AD has increased recently, there is an urgent need to develop more effective prevention and treatment methods. Many studies have shown that plant polyphenols have great potential in the prevention and treatment of neurodegenerative diseases, but their bioavailability is poor, limiting their practical applications. The application of nanotechnology can be helpful for the delivery of plant polyphenols. This article aims to elaborate recent progress and challenges in the development of nano-delivery systems for plant polyphenols, and review the common plant polyphenols used for AD treatment and their action mechanisms.

Keywords: Alzheimer's disease; plant polyphenols; nano-delivery

DOI:10.7506/spkx1002-6630-20230616-142

中图分类号: TS201.2

文献标志码: A

文章编号: 1002-6630 (2024) 02-0315-10

引文格式:

郭慧, 蒋建荣, 梁燕子, 等. 纳米递送植物多酚防治阿尔茨海默病的研究进展[J]. 食品科学, 2024, 45(2): 315-324.

DOI:10.7506/spkx1002-6630-20230616-142. <http://www.spkx.net.cn>

GUO Hui, JIANG Jianrong, LIANG Yanzi, et al. Research progress on nano-delivered plant polyphenols in the prevention and treatment of Alzheimer's disease[J]. Food Science, 2024, 45(2): 315-324. (in Chinese with English abstract)

DOI:10.7506/spkx1002-6630-20230616-142. <http://www.spkx.net.cn>

神经退行性疾病 (neurodegenerative diseases, NDs) 是一种与蛋白质沉积相关、神经元逐渐丢失所致的疾病^[1],

且疾病情况随着时间的推移而恶化, 大脑和周围器官会发生物理化学性质的改变, 出现功能障碍^[2-3]。阿尔茨海

收稿日期: 2023-06-16

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (82103818);

浙江省深蓝渔业资源高效开发利用重点实验室2022年度开放基金项目 (SL2022010)

第一作者简介: 郭慧 (2000—) (ORCID: 0009-0005-9821-334X), 女, 硕士研究生, 研究方向为营养与食品卫生学。

E-mail: gh17828900480@163.com

*通信作者简介: 李云虹 (1989—) (ORCID: 0000-0001-7859-7482), 男, 讲师, 博士, 研究方向为天然产物与功能性食品。

E-mail: yunhongli@suda.edu.cn

默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种最常见ND, 其潜伏期较长^[4]。AD主要临床表现为进行性记忆丧失, 认知功能障碍以及其他精神症状和行为障碍。AD的特征性病理改变为 β -淀粉样蛋白 (amyloid beta, A β) 积累形成病理样蛋白斑块、微管相关蛋白Tau过度磷酸化形成神经元纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFTs)^[5]。图1为AD常见的病理假说及其相关机制, AD的发病机制较复杂, 包括线粒体功能障碍、氧化应激、神经炎症与晚期糖基化终产物-晚期糖基化终产物受体 (advanced glycation endproducts-receptors for advanced glycation endproducts, AGEs-RAGE) 轴调控等^[6-7]。

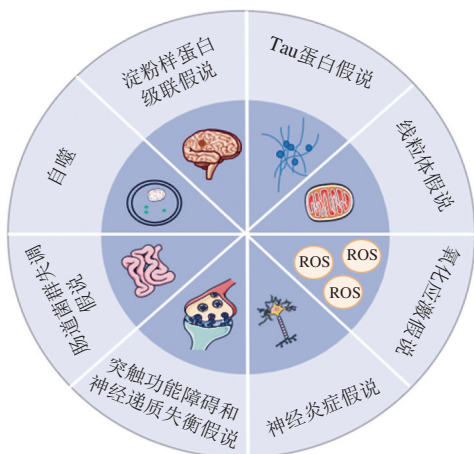


图1 AD病理假说及其相关机制

Fig. 1 Proposed pathological hypotheses of AD and mechanisms involved

《中国阿尔茨海默病报告2022》指出, AD的发病率、患病率和死亡率稳步上升, 目前已成为中国城乡居民的第五大死因^[8]。目前, 美国食品药品监督管理局已经批准5种治疗AD的药物——他克林、多奈哌齐、加兰他敏、卡巴拉汀以及美金刚^[8]。乙酰胆碱酯酶抑制剂是主要治疗AD的选择, 但药物在临床治疗中效果较差, 一方面是由于药物本身所存在的副反应; 另一方面是由于血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 的存在限制药物对神经元的靶向性。

除主要疗法外, 临床上也强调使用抗氧化剂/抗炎剂进行辅助治疗^[9]。植物多酚是一类重要的抗氧化剂, 有望用于防治AD, 但是其生物利用度较差, 对其应用造成一定的限制。纳米颗粒 (nano-particles, NPs) 介导的递送系统能有效地保护植物多酚, 进而作用于靶向部位, 发挥抗氧化应激以及抗炎等作用。本综述将对目前用于防治AD的常见植物多酚及其纳米递送的研究进展进行阐述, 为纳米递送植物多酚防治AD提供参考。

1 植物多酚对AD的防治作用及其机制

植物多酚是一种安全性高的生物活性物质, 具有抗

氧化、抗炎等多种神经保护作用 (图2)。有研究表明膳食多酚能够调节AGEs-RAGE轴和微生物群-肠-脑轴, 从而预防NDs^[7]。植物多酚具有神经保护作用, 在AD防治上具有较大的潜力。

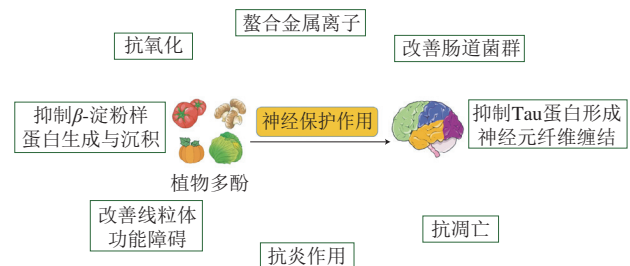


图2 植物多酚的神经保护作用

Fig. 2 Neuroprotective effects of plant polyphenols

近年来, 为提高植物多酚生物利用度, 纳米技术的应用逐渐广泛, 在纳米递送系统中比较常见的多酚种类为槲皮素 (quercetin, QT)、姜黄素 (curcumin, Cur)、白藜芦醇 (resveratrol, Res)、花青素 (anthocyanidin, An) 和原花青素 (procyanidins, PCs), 本综述着重介绍这5种植物多酚及其纳米复合物对AD的防治作用。

1.1 QT

QT是一种类黄酮, 广泛分布于植物中, 特别是水果与蔬菜^[10]。洋葱、芦笋、生菜、苹果中含有相对较高浓度的QT^[11]。QT有利于机体健康, 具有抗癌、抗氧化、抗炎、抗感染作用^[12]。目前QT对于AD的防治作用已在体外和体内模型中进行了广泛研究^[13-15]。

QT能够抑制活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 产生, 改善线粒体功能障碍。QT的化学结构存在两种具有抗氧化活性的基团, 分别是苯环中的儿茶酚基团和位于C3位置的一OH基团, 具有清除自由基的功能^[16]。线粒体是ROS产生的主要部位, 线粒体功能障碍致使ROS过量产生并且导致ATP耗竭, 无法为神经细胞提供能量, 难以维持神经细胞稳态, 最终神经细胞死亡^[17-18]。Wang Dongmei等^[19]进行体内实验, 发现采用QT长期干预AD小鼠能够改善线粒体功能障碍, 进而改善小鼠的认知功能。QT还可通过恢复线粒体膜电位改善线粒体功能障碍, 同时也能增加腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK) 的表达, AMPK活化后可抑制氧化酶活性并增加还原酶的活性, 进而减少ROS产生。QT还可以通过激活核因子-E2相关因子2 (nuclear factor erythroid-2-related factor 2, Nrf2) 信号通路调节细胞自身的抗氧化途径^[20]。

此外, QT能够通过抑制Janus激酶2 (Janus kinase 2, JAK2)-信号传导与转录激活蛋白3 (signal transducer and

activator of transcription-3, STAT3) 信号通路和维持胆碱能活性, 预防A β 神经毒性^[21]。JAK-STAT信号通路在信号从细胞膜受体转导到细胞核方面起着重要作用^[22], 参与包括细胞生长、增殖、分化、凋亡和炎症反应等免疫过程。QT能够通过抑制JAK-STAT信号通路对神经变性起到一定的保护作用^[23]。另外有研究发现, 在氯化铝诱导的AD大鼠模型中, QT能够通过激活非淀粉样蛋白生成途径, 减少A β 生成, 相关基因为ADAM10和ADAM17^[24]。

1.2 Cur

姜黄是一种常见的食品香料与着色剂, 在中国和印度有着悠久的历史, Cur来源于姜黄的根茎^[25]。Cur具有抗真菌、抗病毒、抗炎和抗氧化等作用, 体内研究表明, Cur能够治疗多种疾病, 如糖尿病、肥胖、神经系统疾病和肿瘤^[26]。

研究表明, Cur能够防止A β 聚集与Tau蛋白过度磷酸化。淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)由 β -分泌酶1分解后能够产生具有毒性作用的A β 。Shimmyo等^[27]通过体外实验研究发现, Cur能够抑制 β -分泌酶1上调, 从而减少A β 产生。产生A β 的另一个酶促靶点是早老蛋白1(presenilin-1, PS-1), PS-1属于 γ -分泌酶, 也是糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)的底物。 γ -分泌酶和GSK-3 β 均参与A β 形成^[28]。Zhang Xiong等^[29]研究发现, 用Cur处理人神经母细胞瘤细胞(SH-SY5Y)时, A β_{1-40} 与A β_{1-42} 的产量显著减少, 并且PS-1和GSK-3 β mRNA与蛋白质表达水平的下降也呈剂量和时间依赖性, 表明Cur能够通过抑制GSK-3 β 介导的PS-1活化减少A β 的产生。此外, GSK-3 β 能够诱导Tau蛋白磷酸化, 并促进Tau蛋白聚集为NFTs, Cur可能有助于减少NFTs^[30]。Caveolin-1是膜腔海绵体的标志蛋白, 能够参与APP的分解, 促进A β 的生成, 并且与Tau蛋白密切相关^[31]。Sun Jieyun等^[32]研究发现Cur能够下调N2a/APP695swe细胞和APP/PS1双转基因AD小鼠中的Caveolin-1/GSK-3 β 的表达, 防止Tau蛋白的过度磷酸化。Huang Hanchang等^[33]研究发现, Cur能够通过调节同源性磷酸酶-张力蛋白/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)/GSK-3 β 信号通路, 从而抑制Tau蛋白的过度磷酸化。此外, Cur还具有抗炎作用和金属离子螯合作用等^[28]。

1.3 Res

Res在浆果、坚果和红酒中含量较高, 具有抗炎、抗癌、抗衰老、抗氧化和神经保护作用^[34]。Res对BBB具有保护作用, 并且能够防止A β 聚集, 还能在神经系统中发挥抗炎作用。Moussa等^[35]通过临床试验评估Res的抗炎机制, 研究发现Res组相较于安慰剂组能够显著降低AD患者脑脊液中基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinases 9, MMP9)的水平, MMP9能够调节BBB通透性, Res可以通过减少MMP9维持BBB完整性, Res还能降低促炎细胞因子例如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、致癌抑制因子2、白细胞介素-12(interleukin

12, IL-12)的水平。Zhao Haifeng等^[36]也发现Res能够保护AD大鼠BBB的完整性, 抑制A β_{1-42} 穿过BBB在海马体中聚集, 作用机制为抑制RAGE、MMP9和核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)的表达, 增加紧密连接蛋白5(Claudin-5)的表达。其中, RAGE能够激活小胶质细胞与星形胶质细胞的表达, 并且RAGE能够促进A β 通过BBB, Claudin-5是BBB的组成蛋白, 其表达增加有利于维持BBB完整性^[37]。

沉默信息调节因子1(silent information regulator factor 1, SIRT1)是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸-依赖性酶, 与细胞凋亡、代谢、衰老、增殖以及炎症反应有关^[38-39], Res是SIRT1的间接激活剂, 其神经保护作用机制与SIRT1密切相关, SIRT1能够减少A β 分泌与聚集。ROCK1是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 能够抑制APP的非淀粉样蛋白生成途径。SIRT1能够抑制ROCK1的表达^[40]。Feng Xiaowen等^[41]发现Res能够通过调节SIRT1-ROCK1信号通路, 抑制A β_{25-35} 诱导的神经元凋亡。Res能够上调SIRT1的表达, ROCK1受到SIRT1负调控作用, 其表达被抑制, 有利于APP分解转向非淀粉样途径, 该机制能够降低A β 毒性, 起到神经保护作用。除此之外, Deng Haoyue等^[42]发现Res能够通过上调TyrRS-PARP1-SIRT1信号通路的表达诱导自噬, 从而减弱A β_{25-35} 引起的神经毒性作用。

1.4 An

An是一种类黄酮, 在自然界中广泛存在, 尤其在花卉、浆果和植物叶子中含量丰富。An具有抗菌、抗氧化和抗炎等特性, 对许多慢性疾病(NDs、心血管疾病、肥胖、代谢性疾病、癌症)能起到防治作用^[43]。An能够调节多种信号通路改善细胞氧化应激、抑制细胞凋亡与神经炎症反应, 还能通过调节肠道菌群起到神经保护作用。Ali等^[44]研究指出An可以通过磷脂酰肌醇激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/Akt/Nrf2/血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)信号通路减轻AD小鼠脑部的氧化应激、神经变性和改善小鼠记忆障碍。An能够调节p-PI3K/Akt/GSK-3 β 信号通路, 激活下游内源性抗氧化信号通路Nrf2和HO-1信号通路(Nrf2/HO-1), 从而减弱A β 低聚物引起的ROS水平升高与氧化应激, 还能抑制细胞凋亡与神经变性^[45]。Khan等^[46]评估An对脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导小鼠神经毒性的改善作用, 发现An能够降低炎症细胞因子(p-NF- κ B, TNF- α 和IL-1 β)的水平, 防止神经炎症的发生, 降低神经细胞凋亡水平, 同时增加记忆相关的突触前和突触后蛋白质的水平, 改善AD小鼠记忆和学习障碍。A β_{1-42} 会导致神经细胞内Ca²⁺稳态失调, 促进神经细胞凋亡标志物(Bax、细胞色素c、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-9(caspase-9)和caspase-3)的产生, 加剧AD的发展进程。Badshah等^[47]研究发现An可以维持Ca²⁺稳态并具有抗凋亡作用, 能减弱A β_{1-42} 诱导的神经毒性。肠道菌群失调会促进革兰氏阴性菌分泌LPS, LPS可以破坏肠道屏障并进入血液, 血液

中LPS能够破坏BBB并进入大脑激活小胶质细胞与星形胶质细胞,促进炎症细胞因子(TNF- α 、IL-1 β 、环氧合酶-2)释放,诱发AD。研究表明,An能够改善肠道菌群失调,增加肠道有益菌的数量,修复肠道屏障,抑制LPS与炎症细胞因子的产生^[46]。

1.5 PCs

PCs是由不同数量的表儿茶素或儿茶素结合而成的一种多酚化合物,具有抗氧化、抗炎症、抗癌等作用^[48]。大量研究表明莲房原花青素(lotus seedpid procyanidins, LSPC)对AD具有防治作用,它能够减少APP/PS1老年AD小鼠海马和皮质的A β 沉积,增加SIRT1、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)蛋白的表达以及促进海马区环磷腺苷效应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)磷酸化,从而改善小鼠空间学习和记忆能力^[49]。黄浩^[50]研究发现LSPC能够改善A β ₂₅₋₃₅诱导的细胞形态改变及凋亡现象,LSPC能够改善AD模型小鼠胰岛素抵抗,调节胰岛素受体底物1(insulin receptor substrate 1, IRS-1)丝氨酸磷酸化,从而提高小鼠学习记忆能力。另外,还有研究发现LSPC能够选择性富集肠道益生菌,改善A β ₁₋₄₂诱导的AD模型小鼠的认知功能障碍^[51]。许多研究指出,葡萄籽PCs提取物也能预防AD,它可通过介导肠道菌群,抑制A β 寡聚体形成^[52-53]。

上述QT、Cur、Res、An和PCs的病理模型及作用机制见表1。

表1 植物多酚抗AD的机制

Table 1 Action mechanisms of plant polyphenols against AD

植物多酚种类	病理模型	作用机制	参考文献
QT	APPsw/PS1dE9转基因小鼠模型	恢复线粒体膜电位改善线粒体功能障碍,增加AMPK的表达减少ROS产生	[19]
	氯化铝诱导的AD大鼠模型	激活非淀粉样蛋白生成途径,减少A β 生成	[24]
	A β ₁₋₄₂ 诱导的神经元细胞	抑制 β -分泌酶1的表达,减少A β 形成	[27]
Cur	SH-SY5Y细胞	抑制GSK-3 β 介导的PS-1活化,减少A β 的产生	[29]
	N2a/APP695swE2细胞、APP/PS1双转基因AD小鼠	下调Caveolin-1/GSK-3 β 的表达,改善Tau蛋白的过度磷酸化	[32]
	A β ₁₋₄₂ 诱导的AD小鼠模型	抑制RAGE、MMP9、NF- κ B的表达,增加Claudin-5的表达	[35-36]
Res	A β ₂₅₋₃₅ 诱导的PC12细胞	上调SIRT1,下调ROCK1,有利于APP转向非淀粉样生成途径	[41]
	A β ₂₅₋₃₅ 诱导的PC12细胞	上调TyrRS-PARP1-SIRT1信号通路的表达诱导自噬	[42]
	APP/PS1小鼠、小鼠海马HT22细胞	调节p-PI3K/Akt/GSK-3 β 信号通路,激活下游内源性抗氧化信号通路Nrf2/HO-1,减弱A β 低聚物引起的ROS水平升高与氧化应激,抑制细胞凋亡与神经变性	[45]
An	LPS诱导的小鼠	降低炎症细胞因子(p-NF- κ B、TNF- α 和IL-1 β)的水平,抑制细胞凋亡,增加记忆相关的突触前和突触后蛋白质水平	[46]
	A β ₁₋₄₂ 诱导的AD小鼠模型; HT22细胞	维持Ca ²⁺ 稳态并具有抗凋亡作用	[47]
	APP/PS1小鼠	减少A β 沉积,增加SIRT1、BDNF蛋白的表达以及促进海马区CREB磷酸化	[49]
PCs	PC12细胞,侧脑室注射A β ₁₋₄₂ 造模AD小鼠	改善A β ₂₅₋₃₅ 诱导的细胞形态改变及凋亡现象,改善AD小鼠胰岛素抵抗,调节IRS-1丝氨酸磷酸化	[50]
	侧脑室注射A β ₁₋₄₂ 造模AD小鼠	选择性富集肠道益生菌	[51]

植物多酚在防治AD方面应用较为广泛,但由于诸多因素,如植物多酚稳定性较低、机体对植物多酚的吸收能力较差、植物多酚在机体内代谢率较高并且排泄速度较快等,导致植物多酚生物利用度低^[47];BBB会高效阻断大多数大的极性分子进入中枢神经系统^[54]。以上原因在一定程度上限制植物多酚在神经保护方面的作用以及临床上的应用,因此可对植物多酚的应用方法进行改善。

NPs尺寸较小,通常在1~100 nm范围内,NPs能够改善药代动力学^[55],在纳米材料递送药物系统中,药物与NPs形成的聚合体稳定性较好,可降低外界或机体内环境(包括温度、pH值、酶类或其他因素)对于药物的影响^[56],并且能更加准确地将药物透过BBB,传递到特定的分子靶点和作用位点^[57],另外靶向传递药物的过程中可以减缓药物的释放速度,减少副作用的产生。并且NPs具有极高的安全性与良好的生物相容性,因此被逐渐应用于植物多酚的递送。通过将植物多酚加载到NPs中,提高它们的生物利用度,实现活性物质的保护作用 and 靶向释放^[58]。

2 纳米递送植物多酚防治AD的作用及其机制

纳米材料在食品行业以及医疗领域的应用逐渐广泛,被应用于诊断和治疗NDs以及其他多种疾病^[58]。许多研究者将NPs运用于肿瘤成像以及靶向药物传递,目前NDs药物靶向递送主要应用纳米技术,以无机纳米、聚合纳米、磁性纳米和碳纳米等为材料。图3为常见的纳米载体形式,递送植物多酚的纳米载体形式包括脂质体、磷脂复合物、纳米体、基于蛋白质的NPs、胶束、乳液和金属NPs等^[59]。

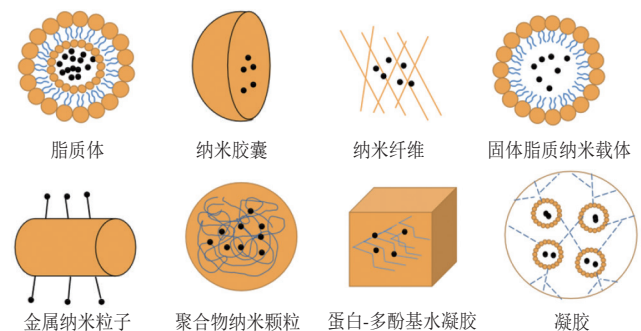


图3 常见的纳米载体形式

Fig. 3 Common nanocarrier forms

2.1 纳米递送Cur

Cur能够防止A β 聚集以及Tau蛋白过度磷酸化,还具有抗炎作用与金属螯合能力,但由于代谢速度快以及溶解度低,导致其生物利用度较低。为了提高生物利用度,许多研究使用各种络合剂,包括环糊精、磷脂、明胶、多糖和蛋白质等物质,以及将Cur封装在可进行生

物降解的纳米材料中^[60]。NPs封装不仅可以增强Cur的溶解度,还可以延长其在体内的循环和脑内的作用时长^[61]。

CurNPs具有抗A β 聚集以及减轻神经炎症作用。Giacomeli等^[62]评估游离Cur与制备的Cur脂核纳米胶囊(Cur-lipid-core nanocapsules, Cur-LNC)对A β_{1-42} 肽诱导的记忆损伤与神经炎症的保护作用:AD小鼠模型分别给予Cur(50 mg/kg m_b)与Cur-LNC(10 mg/kg m_b ; 1 mg/kg m_b)进行治疗,水迷宫实验结果显示, Cur-LNC对A β_{1-42} 诱导的认知障碍具有明显改善作用;经过Cur与Cur-LNC治疗后,小鼠前额叶皮质、海马体和血清中TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、干扰素- γ 水平降低,且剂量为10 mg/kg m_b 的Cur-LNC治疗效果优于50 mg/kg m_b 的游离Cur。A β 低聚物和多聚体可以通过与RAGE反应,激活小胶质细胞和星形胶质细胞,释放促炎细胞因子,诱导神经元凋亡^[63]。Hoppe等^[64]同样制备了Cur-LNC,研究发现与有效剂量的游离Cur相比,剂量为其1/20的Cur-LNC呈现出相似的神经保护作用,并且Cur与Cur-LNC能够显著抑制A β_{1-42} 肽诱导的胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)、Iba-1和促炎细胞因子(TNF- α 、IL-1 β)水平的增加。研究表明BDNF对神经元的存活至关重要,与AD疾病的进展有关^[65],BDNF能够激活PI3K/Akt信号通路,从而控制神经元的存活和可塑性^[66]。Cur与Cur-LNC能够通过上调BDNF磷酸化水平,从而激活Akt/GSK-3 β 信号通路实现神经保护作用^[64]。

2.2 纳米递送Res

Res具有神经保护作用,但由于Res的溶解度较差、光敏性差、生物半衰期短、代谢和消除速度快,导致其生物利用度低,难以发挥有益作用^[67]。近年来,许多Res复合纳米材料陆续被开发。

Res硒纳米颗粒(SeNPs)具有抑制A β 聚集与减少ROS生成的特性。硒(Se)是维持大脑功能所必需的微量营养素,对人体健康具有积极作用。SeNPs具有安全性高、稳定性好的优点,并且SeNPs具有抗氧化作用。Yang Licong等^[68]将Res与SeNPs结合形成Res@SeNPs, Res与SeNPs均具有抗氧化作用,并存在协同关系;Res@SeNPs能够与A β_{42} 结合阻断金属离子在A β 上的结合位点,从而减少金属离子诱导的A β_{42} 聚集以及ROS产生。

Res NPs还具有良好的抗炎作用。Abozaid等^[69]制备了Res@SeNPs,选择氯化铝诱导的AD小鼠模型研究Res@SeNPs作用机制,结果表明Res@SeNPs通过下调STAT3表达以及促炎细胞因子IL-1 β 水平,从而改善AD的神经炎症;另一方面,Res@SeNPs能够上调SIRT1的表达并降低突触可塑性调节因子microRNA-134的表达,从而促进神经突起的生长。肠道微生物群与免疫、内分泌和神经系统都具有密切联系,存在微生物群-肠-脑轴,能够起

到双向调节作用,肠道微生物群稳态失调能够促进A β 的产生与LPS分泌,损伤肠黏膜屏障,激活小胶质细胞,诱导神经炎症发生^[70]。Li Changjiang等^[71]用BBB转运肽(TGN肽)修饰Res@SeNPs表面,制得Res硒肽纳米复合材料(TGN-Res@SeNPs),研究结果表明该复合纳米仿生材料能够通过促进紧密连接蛋白-1(Claudin-1)和闭锁小带蛋白1(zonula occludens 1, ZO-1)的表达保护肠道,还能改善氯化铝与D-半乳糖诱导的AD小鼠肠道微生物群紊乱,增加AD小鼠微生物群落的多样性和丰度;并且TGN-Res@SeNPs能够抑制小胶质细胞活化,减少促炎细胞因子(IL-1 β 、IL-6和TNF- α)的生成。TGN-Res@SeNPs治疗效果优于Res@SeNPs与Res,在仿生纳米材料辅助下,能更大限度地发挥Res的有益作用。

线粒体功能障碍也是AD的重要病理因素,神经元线粒体也可作为AD治疗靶点^[71]。Han Yang等^[72]制备了一种双修饰的新型仿生纳米系统用于递送Res,将Res加载到红细胞膜(red blood cell membrane, RBCm)包被的纳米结构脂质载体中,载体含有狂犬病毒糖蛋白29(rabies virus glycoprotein 29, RVG29)和附着在RBCm表面的三苯基膦(triphenylphosphine, TPP)阳离子,制得RVG/TPP-Res NPs@RBCm;在RVG29和TPP的协同作用下,RVG/TPP-Res NPs@RBCm能够穿过BBB并靶向神经元细胞,进一步定位于线粒体中,血液循环时间较长,这种新型仿生纳米材料能够缓慢释放Res,降低Res代谢速率;可以通过发挥抗氧化作用清除线粒体中ROS从而改善线粒体氧化应激。

2.3 纳米递送QT

尽管QT具有广泛的药理学特性,但其溶解度低、吸收不良和代谢快速,造成QT生物利用度低^[73],限制其在AD防治中的应用。

QT具有抑制A β 聚集、改善神经炎症以及改善神经细胞活力作用,并且能够改善AD小鼠的认知障碍。Sun Dongdong等^[74]制备了一种功能化QT NPs(PLGA@QT NPs),研究发现PLGA@QT NPs可以有效抑制Zn²⁺诱导的A β_{42} 聚集,并且能够提高神经细胞的活力,行为学研究表明注射PLGA@QT NPs能够改善APP/PS1小鼠的认知缺陷。另外,Moreno等^[75]使用玉米醇溶蛋白NPs作为载体负载QT,制得槲皮素玉米蛋白纳米颗粒(nanoparticles of corn protein-querceetin, NPQ),研究发现玉米醇溶蛋白NPs作为载体能够显著提高QT的生物利用度;该研究将SAMP8小鼠分为两组,一组每48 h口服NPQ(25 mg/kg m_b),另一组每24 h口服QT溶液(25 mg/kg m_b),结果发现使用NPQ治疗的小鼠大脑中QT含量约为游离QT的2倍,并能显著改善SAMP8小鼠的认知和记忆障碍;该QT NPs也表现出一定的抗炎作用,分化抗原簇分子11b(cluster of differentiation 11b, CD11b)是小胶质细胞的标志物,小

胶质细胞与星形胶质细胞的过度激活会增加促炎因子表达,引起炎症反应,而NPQ能够降低海马体中GFAP与CD11b的表达,有利于减轻炎症反应。

2.4 纳米递送An

从浆果中提取的An能够改善认知缺陷,减轻与年龄相关的氧化应激^[76]。Kanninen等^[77]的研究表明,在体内与体外AD模型中上调Nrf2表达能够降低A β 诱导的神经变性和改善细胞氧化应激。Amin等^[78]将An封装于PLGA NPs中,使用聚乙二醇-2000 (polyethylene glycol-2000, PEG-2000)作为稳定剂,制得An-NPs;研究结果表明An-NPs的治疗效果优于An,具有抗A β 产生、抗氧化和抗炎特性,还具有良好的生物相容性与安全性;An-NPs能够抑制A β ₁₋₄₂诱导的J38/JNK信号通路激活,从而抑制 β -分泌酶1的表达,减少A β 的产生;并且它可以通过激活Nrf2/HO-1信号通路减轻ROS诱导的氧化应激;另外它还能抑制炎症细胞因子的表达。Kim等^[79]将An封装在PEG-金纳米颗粒(PEG-AuNPs)中,AnPEG-AuNPs治疗效果优于An,并且它可以通过调节体内和体外AD模型中的p-JNK/NF- κ B/p-GSK-3 β 信号通路,从而抑制神经炎症和炎症细胞因子的产生。Ali等^[80]也对AnPEG-AuNPs的作用机制进行探讨,发现AnPEG-AuNPs能够保护突触前蛋白与突触后蛋白免受A β ₁₋₄₂诱导的突触功能障碍,并且能够通过调节p-PI3K/p-Akt/p-GSK-3 β 通路,进而抑制Tau蛋白的过度磷酸化。

2.5 纳米递送PCs

PCs具有很强的抗氧化作用,被广泛用于AD的防治。Zhang Bosong等^[81]以透明质酸(hyaluronic acid, HA)为核心,包埋Res与低聚原花青素(oligomeric proanthocyanidin, OPC),并在表面连接细胞穿膜肽B6,构建纳米复合物B6-Res-OPC-HA NPs用于防治AD, B6肽中的转铁蛋白(transferrin, TfR)能够靶向穿越BBB;该NPs利用HA的抗炎作用以及两种多酚对ROS的清除作用,改善氧化应激和神经炎症。另外,Chen Zhongqin等^[82]制备了PEG修饰二氧化铈(CeO₂)@二氧化硅(SiO₂)纳米粒子(CSP-NPs)用于递送PCs,简称PCs-NPs,研究表明PCs-NPs表现出显著的乙酰胆碱酯酶抑制活性,并且能够改善A β ₁₋₄₂诱导的PC12细胞的细胞毒性。

综上所述,纳米载体递送植物多酚具有多种优势且能有效发挥拮抗AD作用,例如抗炎作用、抑制A β 生成与沉积,具体机制及信号通路见图4。另外,表2中列举了纳米载体递送QT、Cur、Res、An和PCs的聚合体形式、病理模型、对照组及作用机制。

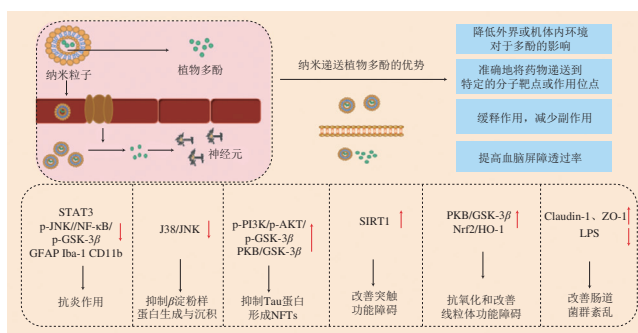


图4 纳米载体递送植物多酚靶向AD及其机制^[62-82]

Fig. 4 Nanocarrier delivery of plant polyphenols targeting AD and its mechanisms^[62-82]

表2 纳米载体递送植物多酚防治AD

Table 2 Nanocarrier delivery of plant polyphenols for the prevention and treatment of AD

植物多酚种类	聚合体形式	病理模型	对照组	作用机制	参考文献
Cur	Cur-LNC	注射A β ₁₋₄₂ 诱导的AD老年雌性小鼠模型	游离Cur	抑制炎症细胞因子的表达以及与NF- κ B信号通路	[62]
	Cur-LNC	注射A β ₁₋₄₂ 诱导的AD小鼠模型	游离Cur	调节BDNF和Akt/GSK-3 β 信号通路从而改善A β 诱导的认知障碍	[64]
Res	Res@SeNPs	大鼠嗜铬细胞瘤细胞(PC12)	游离Res	与A β 结合,阻断金属离子在A β 上的结合位点,从而减少金属离子诱导的A β 聚集	[68]
	Res@SeNPs	氯化铝诱导的AD小鼠模型	游离Res	下调STAT3表达以及IL-1 β 水平,从而改善AD中的神经炎症;通过上调SIRT1的表达,降低microRNA-134的表达,从而促进神经突起的生长	[69]
	TGN-Res@SeNPs	AlCl ₃ 与D-半乳糖诱导的AD小鼠模型、A β -Cu ²⁺ 诱导的PC12细胞	游离Res、Res@SeNPs	调节肠道微生物群落,增加微生物群落的多样性和稳定性,抑制小胶质细胞激活,减少促炎细胞因子生成	[71]
QT	RVG/TPP-Res NPs@RBCm	APP/PS1双转基因AD小鼠、HT22细胞	游离Res	减轻A β 相关的线粒体氧化应激	[72]
	PLGA@QT NPs	APP/PS1小鼠	游离QT	抑制Zn ²⁺ 诱导的A β ₂₅₋₃₅ 聚集	[74]
	NPQ	SAMP8小鼠	游离QT	降低海马体中GFAP的表达	[75]
An	An-NPs	人神经母细胞瘤细胞系(SH-SY5Y细胞系)	游离An	靶向A β ₁₋₄₂ 减少病理蛋白的聚集,激活Nrf2/HO-1通路,减轻ROS诱导的氧化应激,调节神经P38-MAPK/JNK信号并通过抑制Bax、caspase-3蛋白的表达,抑制细胞凋亡和神经变性	[78]
	AnPEG-AuNPs	注射A β ₁₋₄₂ 诱导的AD老年雌性小鼠模型、HT22细胞	游离An	调节p-JNK/NF- κ B/p-GSK-3 β 信号通路,从而抑制神经炎症和神经凋亡标志物的产生	[79]
PCs	AnPEG-AuNPs	注射A β ₁₋₄₂ 诱导的AD老年雌性小鼠模型、小鼠bEnd3细胞系	游离An	保护突触前蛋白与突触后蛋白免受A β ₁₋₄₂ 诱导的突触功能障碍,并且能够通过调节p-PI3K/p-Akt/p-GSK-3 β 通路,从而抑制A β ₁₋₄₂ 注射小鼠中Tau蛋白磷酸化	[80]
	B6-Res-OPC-HA NPs	APP/PS1小鼠、SH-SY5Y细胞	/	清除ROS,降低氧化应激以及改善神经炎症	[81]
	PEG修饰的原花青素二氧化铈二氧化硅纳米粒子(PAC-PEG-CeO ₂ @SiO ₂ NPs)	PC12细胞	/	抑制乙酰胆碱酯酶活性,改善A β ₁₋₄₂ 诱导的PC12细胞毒性	[82]

3 结语

除本文所提及的植物多酚种类外,还有许多其他种类的植物多酚具有多种保护神经作用,例如阿魏酸、

绿原酸、柚皮素、芹菜素等物质。目前常用于植物多酚递送的载体形式为脂质体,脂质体是纳米或微米大小的封闭球形囊泡,由单层或双层磷脂或胆固醇组成,具有疏水性尾巴、亲水头,可以保护植物多酚的稳定性,将其输送到大脑中^[83]。脂质体具有良好的生物安全性,稳定性高、生物降解性好,对BBB的通透性高、循环时间长和避免免疫效应产生等特性。但脂质体植物多酚递送系统的主要限制是植物多酚负载量和包封率低,如何有效提高脂质体包封率和载药量是亟待解决的问题。Arora等^[84]使用表面修饰脂质体对ApoE2编码质粒DNA进行有效靶向递送治疗AD。谷胱甘肽聚乙二醇化脂质体可增强大脑中淀粉样蛋白靶向抗体片段穿过BBB进入大脑^[85]。另外,还可以在脂质体表面与慢病毒进行共价结合,形成仿生纳米材料,目前已经报道许多RVG肽修饰的纳米载体^[86]。因此,新型仿生纳米材料可能会成为未来研发的趋势。

在AD治疗中,纳米载体植物多酚系统具有抗A β 聚集以及防止Tau蛋白过度磷酸化作用。另外,它还能通过减轻神经炎症,减少ROS生成,改善细胞氧化应激,进而起到改善AD症状的作用;部分纳米载体植物多酚递送系统还表现出改善肠道菌群失调的作用。纳米载体递送植物多酚系统抗AD机制主要取决于植物多酚的神经保护作用,纳米载体主要用于改善BBB通透性,但部分经修饰的纳米载体也具有一定抗AD作用。当前,纳米载体递送还有许多亟待解决的问题,例如应用的植物多酚种类以及载体形式缺乏多样性,以及如何准确确定跨越BBB的NPs过渡时间和定位靶向。同时,对负载在NPs中植物多酚生物活性和生物稳定性进行评估也十分重要,对含有重金属NPs的安全性检测也至关重要。因此,使用纳米载体递送植物多酚用于防治AD的未来研究应侧重于纳米材料的安全性以及以及药代动力学优化。若条件允许,除体内实验与体外实验外,在临床试验中也应重点评估NPs的安全性和有效性。

参考文献:

- [1] KOVACS G G. Concepts and classification of neurodegenerative diseases[J]. Handbook of Clinical Neurology, 2017, 145: 301-307. DOI:10.1016/B978-0-12-802395-2.00021-3.
- [2] APPEL S H, SMITH R G, LE W D. Immune-mediated cell death in neurodegenerative disease[J]. Advances in Neurology, 1996, 69: 153-159.
- [3] DUGGER B N, DICKSON D W. Pathology of neurodegenerative diseases[J]. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 2017, 9(7): a028035. DOI:10.1101/cshperspect.a028035.
- [4] KANWAR J R, SRIRAMOJU B, KANWAR R K. Neurological disorders and therapeutics targeted to surmount the blood-brain barrier[J]. International Journal of Nanomedicine, 2012, 7: 3259-3278. DOI:10.2147/IJN.S30919.
- [5] 张静爽, 王蓉. 阿尔茨海默病发生机制的研究进展[J]. 首都医科大学学报, 2014, 35(6): 721-724.
- [6] KHAN S, BARVE K H, KUMAR M S. Recent advancements in pathogenesis, diagnostics and treatment of Alzheimer's disease[J]. Current Neuropharmacology, 2020, 18(11): 1106-1125. DOI:10.2174/1570159X18666200528142429.
- [7] LI Y Q, PENG Y, SHEN Y B, et al. Dietary polyphenols: regulate the advanced glycation end products-RAGE axis and the microbiota-gut-brain axis to prevent neurodegenerative diseases[J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2023, 63(29): 9816-9842. DOI:10.1080/10408398.2022.2076064.
- [8] REN R J, QI J L, LIN S H, et al. The China Alzheimer report 2022[J]. General Psychiatry, 2022, 35(1): e100751. DOI:10.1136/gpsych-2022-100751.
- [9] HOU Y J, DAN X L, BABBAR M, et al. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease[J]. Nature Reviews Neurology, 2019, 15(10): 565-581. DOI:10.1038/s41582-019-0244-7.
- [10] KHAN H, ULLAH H, ASCHNER M, et al. Neuroprotective effects of quercetin in Alzheimer's disease[J]. Biomolecules, 2019, 10(1): 59. DOI:10.3390/biom10010059.
- [11] PCOSTA L G, GARRICK J M, ROQUÈ P J, et al. Mechanisms of neuroprotection by quercetin: counteracting oxidative stress and more[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2016, 2016: 2986796. DOI:10.1155/2016/2986796.
- [12] LI Y, YAO J Y, HAN C Y, et al. Quercetin, inflammation and immunity[J]. Nutrients, 2016, 8(3): 167. DOI:10.3390/nu8030167.
- [13] QI W D, QI W X, XIONG D W, et al. Quercetin: its antioxidant mechanism, antibacterial properties and potential application in prevention and control of toxipathy[J]. Molecules, 2022, 27(19): 6545. DOI:10.3390/molecules27196545.
- [14] CARUANA M, CAUCHI R, VASSALLO N. Putative role of red wine polyphenols against brain pathology in Alzheimer's and Parkinson's disease[J]. Frontiers in Nutrition, 2016, 3: 31. DOI:10.3389/fnut.2016.00031.
- [15] JANTAN I, AHMAD W, BUKHARI S N. Plant-derived immunomodulators: an insight on their preclinical evaluation and clinical trials[J]. Frontiers in Plant Science, 2015, 6: 655. DOI:10.3389/fpls.2015.00655.
- [16] SQUILLARO T, SCETTINO C, SAMPALO S, et al. Adult-onset brain tumors and neurodegeneration: are polyphenols protective?[J]. Journal of Cellular Physiology, 2018, 233(5): 3955-3967. DOI:10.1002/jcp.26170.
- [17] KENNEDY M A, MOFFAT T C, GABLE K, et al. A signaling lipid associated with Alzheimer's disease promotes mitochondrial dysfunction[J]. Scientific Reports, 2016, 6(1): 19332. DOI:10.1038/srep19332.
- [18] FRANCO-IBORRA S, VILA M, PERIER C. Mitochondrial quality control in neurodegenerative diseases: focus on Parkinson's disease and Huntington's disease[J]. Frontiers in Neuroscience, 2018, 12: 342. DOI:10.3389/fnins.2018.00342.
- [19] WANG D M, LI S Q, WU W L, et al. Effects of long-term treatment with quercetin on cognition and mitochondrial function in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. Neurochemical Research, 2014, 39(8): 1533-1543. DOI:10.1007/s11064-014-1343-x.
- [20] ARREDONDO F, ECHEVERRY C, ABIN-CARRIQUIRY J A, et al. After cellular internalization, quercetin causes Nrf2 nuclear

- translocation, increases glutathione levels, and prevents neuronal death against an oxidative insult[J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2010, 49(5): 738-747. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2010.05.020.
- [21] CHIBA T, YAMADA M, SASABE J, et al. Amyloid-beta causes memory impairment by disturbing the JAK2/STAT3 axis in hippocampal neurons[J]. *Molecular Psychiatry*, 2009, 14(2): 206-222. DOI:10.1038/mp.2008.105.
- [22] SEIF F, KHOSHMIRSAFA M, AAZAMI H, et al. The role of JAK-STAT signaling pathway and its regulators in the fate of T helper cells[J]. *Cell Communication and Signaling*, 2017, 15(1): 23. DOI:10.1186/s12964-017-0177-y.
- [23] ZALPOOR H, NABI-AFJADI M, FORGHANIESFIDVAJANI R, et al. Quercetin as a JAK-STAT inhibitor: a potential role in solid tumors and neurodegenerative diseases[J]. *Cellular & Molecular Biology Letters*, 2022, 27(1): 60. DOI:10.1186/s11658-022-00355-3.
- [24] ELFIKY A M, MAHMOUD A A, ELREEDY H A, et al. Quercetin stimulates the non-amyloidogenic pathway via activation of *ADAM10* and *ADAM17* gene expression in aluminum chloride-induced Alzheimer's disease rat model[J]. *Life Sciences*, 2021, 285: 119964. DOI:10.1016/j.lfs.2021.119964.
- [25] HATCHER H, PLANALP R, CHO J, et al. Curcumin: from ancient medicine to current clinical trials[J]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2008, 65(11): 1631-1652. DOI:10.1007/s00018-008-7452-4.
- [26] GUPTA S C, PATCHVA S, KOH W, et al. Discovery of curcumin, a component of golden spice, and its miraculous biological activities[J]. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, 2012, 39(3): 283-299. DOI:10.1111/j.1440-1681.2011.05648.x.
- [27] SHIMMYO Y, KIHARA T, AKAIKE A, et al. Epigallocatechin-3-gallate and curcumin suppress amyloid beta-induced beta-site APP cleaving enzyme-1 upregulation[J]. *Neuroreport*, 2008, 19(13): 1329-1333. DOI:10.1097/WNR.0b013e32830b8ae1.
- [28] TANG M X, TAGHIBIGLOU C. The mechanisms of action of curcumin in Alzheimer's disease[J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2017, 58(4): 1003-1016. DOI:10.3233/JAD-170188.
- [29] ZHANG X, ZHANG H M, LU S, et al. Curcumin mediates presenilin-1 activity to reduce β -amyloid production in a model of Alzheimer's Disease[J]. *Pharmacological Reports*, 2011, 63(5): 1101-1108. DOI:10.1016/s1734-1140(11)70629-6.
- [30] HERNANDEZ F, LUCAS J J, AVILA J. GSK3 and tau: two convergence points in Alzheimer's disease[J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2013, 33: 141-144. DOI:10.3233/JAD-2012-129025.
- [31] EHEHALT R, KELLER P, HAASS C, et al. Amyloidogenic processing of the Alzheimer beta-amyloid precursor protein depends on lipid rafts[J]. *The Journal of Cell Biology*, 2003, 160(1): 113-123. DOI:10.1083/jcb.200207113.
- [32] SUN J Y, ZHANG X, WANG C, et al. Curcumin decreases hyperphosphorylation of tau by down-regulating Caveolin-1/GSK-3 β in N2a/APP695swe cells and APP/PS1 double transgenic Alzheimer's disease mice[J]. *The American Journal of Chinese Medicine*, 2017, 45(8): 1667-1682. DOI:10.1142/S0192415X17500902.
- [33] HUANG H C, TANG D, XU K, et al. Curcumin attenuates amyloid- β -induced tau hyperphosphorylation in human neuroblastoma SH-SY5Y cells involving PTEN/Akt/GSK-3 β signaling pathway[J]. *Journal of Receptor and Signal Transduction Research*, 2014, 34(1): 26-37. DOI:10.3109/10799893.2013.848891.
- [34] DIAZ-GEREVINI G T, REPOSSI G, DAIN A, et al. Beneficial action of resveratrol: how and why?[J]. *Nutrition*, 2016, 32(2): 174-178. DOI:10.1016/j.nut.2015.08.017.
- [35] MOUSSA C, HEBRON M, HUANG X, et al. Resveratrol regulates neuro-inflammation and induces adaptive immunity in Alzheimer's disease[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 1. DOI:10.1186/s12974-016-0779-0.
- [36] ZHAO H F, LI N, WANG Q, et al. Resveratrol decreases the insoluble $A\beta_{1-42}$ level in hippocampus and protects the integrity of the blood-brain barrier in AD rats[J]. *Neuroscience*, 2015, 310: 641-649. DOI:10.1016/j.neuroscience.2015.10.006.
- [37] JIA W, LU R, MARTIN T A, et al. The role of claudin-5 in blood-brain barrier (BBB) and brain metastases (review)[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2014, 9(3): 779-785. DOI:10.3892/mmr.2013.1875.
- [38] CARAFA V, ROTILI D, FORGIONE M, et al. Sirtuin functions and modulation: from chemistry to the clinic[J]. *Clinical Epigenetics*, 2016, 8: 61. DOI:10.1186/s13148-016-0224-3.
- [39] MENDES K L, LELIS D F, SANTOS S H S. Nuclear sirtuins and inflammatory signaling pathways[J]. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2017, 38: 98-105. DOI:10.1016/j.cytogr.2017.11.001.
- [40] QIN W P, CHACHICH M, LANE M, et al. Calorie restriction attenuates Alzheimer's disease type brain amyloidosis in Squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*)[J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2006, 10(4): 417-422. DOI:10.3233/jad-2006-10411.
- [41] FENG X W, LIANG N, ZHU D X, et al. Resveratrol inhibits β -amyloid-induced neuronal apoptosis through regulation of SIRT1-ROCK1 signaling pathway[J]. *PLoS ONE*, 2013, 8(3): e59888. DOI:10.1371/journal.pone.0059888.
- [42] DENG H Y, MI M T. Resveratrol attenuates $A\beta_{25-35}$ caused neurotoxicity by inducing autophagy through the TyrRS-PARP1-SIRT1 signaling pathway[J]. *Neurochemical Research*, 2016, 41(9): 2367-2379. DOI:10.1007/s11064-016-1950-9.
- [43] MATTIOLI R, FRANCIOSO A, MOSCA L, et al. Anthocyanins: a comprehensive review of their chemical properties and health effects on cardiovascular and neurodegenerative diseases[J]. *Molecules*, 2020, 25(17): 3809. DOI:10.3390/molecules25173809.
- [44] ALI T, KIM T, REHMAN S U, et al. Natural dietary supplementation of anthocyanins via PI3K/Akt/Nrf2/HO-1 pathways mitigate oxidative stress, neurodegeneration, and memory impairment in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Molecular Neurobiology*, 2018, 55(7): 6076-6093. DOI:10.1007/s12035-017-0798-6.
- [45] KHAN M S, ALI T, KIM M W, et al. Anthocyanins improve hippocampus-dependent memory function and prevent neurodegeneration via JNK/Akt/GSK3 β signaling in LPS-treated adult mice[J]. *Molecular Neurobiology*, 2019, 56(1): 671-687. DOI:10.1007/s12035-018-1101-1.
- [46] KHAN M S, IKRAM M, PARK J S, et al. Gut microbiota, its role in induction of Alzheimer's disease pathology, and possible therapeutic interventions: special focus on anthocyanins[J]. *Cells*, 2020, 9(4): 853. DOI:10.3390/cells9040853.
- [47] BADSHAH H, KIM T H, KIM M O. Protective effects of anthocyanins against amyloid beta-induced neurotoxicity *in vivo* and *in vitro*[J]. *Neurochemistry International*, 2015, 80: 51-59. DOI:10.1016/j.neuint.2014.10.009.
- [48] 张媛雯, 赵琳, 谭伟. 植物原花青素的应用研究进展[J]. *中国果菜*, 2023, 43(7): 24-28; 41. DOI:10.19590/j.cnki.1008-1038.2023.07.005.

- [49] 赵思琪. 莲房原花青素对阿尔茨海默病小鼠认知功能的改善作用及其机制研究[D]. 武汉: 武汉科技大学, 2019: 4-26.
- [50] 黄浩. 莲房原花青素对阿尔茨海默病的改善作用及相关机制研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2021: 6-10.
- [51] 莫小杏, 徐梦黛, 彭小波, 等. 莲房原花青素通过选择性富集肠道益生菌对A β_{1-42} 致AD模型小鼠的作用及机制研究[C]//营养研究与临床实践——第十四届全国营养科学大会暨第十一届亚太临床营养大会、第二届全球华人营养科学家大会论文摘要汇编, 2019: 350-351. DOI:10.26914/c.cnkihy.2019.010560.
- [52] BAGCHI D, BAGCHI M, STOHS S J, et al. Free radicals and grape seed proanthocyanidin extract: importance in human health and disease prevention[J]. *Toxicology*, 2000, 148(2/3): 187-197. DOI:10.1016/s0300-483x(00)00210-9.
- [53] WANG D J, HO L, FAITH J, et al. Role of intestinal microbiota in the generation of polyphenol-derived phenolic acid mediated attenuation of Alzheimer's disease β -amyloid oligomerization[J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2015, 59(6): 1025-1040. DOI:10.1002/mnfr.201400544.
- [54] BANKS W A. Characteristics of compounds that cross the blood-brain barrier[J]. *BMC Neurology*, 2009, 9(1): 1-5. DOI:10.1186/1471-2377-9-S1-S3.
- [55] SIDDIQI K S, HUSEN A. Recent advances in plant-mediated engineered gold nanoparticles and their application in biological system[J]. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 2017, 40: 10-23. DOI:10.1016/j.jtemb.2016.11.012.
- [56] JALLOULI Y, PAILLARD A, CHANG J, et al. Influence of surface charge and inner composition of porous nanoparticles to cross blood-brain barrier *in vitro*[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2007, 344(1/2): 103-109. DOI:10.1016/j.ijpharm.2007.06.023.
- [57] SIDDIQI K S, HUSEN A, SOHRAB S S, et al. Recent status of nanomaterial fabrication and their potential applications in neurological disease management[J]. *Nanoscale Research Letters*, 2018, 13(1): 231. DOI:10.1186/s11671-018-2638-7.
- [58] ROSS C, TAYLOR M, FULLWOOD N, et al. Liposome delivery systems for the treatment of Alzheimer's disease[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2018, 13: 8507-8522. DOI:10.2147/IJN.S183117.
- [59] JIA Z, YUAN X Y, WEI J A, et al. A functionalized octahedral palladium nanozyme as a radical scavenger for ameliorating Alzheimer's disease[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2021, 13(42): 49602-49613. DOI:10.1021/acsmi.1c06687.
- [60] CHENG K K, YEUNG C F, HO S W, et al. Highly stabilized curcumin nanoparticles tested in an *in vitro* blood-brain barrier model and in Alzheimer's disease Tg2576 mice[J]. *The AAPS Journal*, 2013, 15(2): 324-336. DOI:10.1208/s12248-012-9444-4.
- [61] TSAI Y M, CHIEN C F, LIN L C, et al. Curcumin and its nano-formulation: the kinetics of tissue distribution and blood-brain barrier penetration[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2011, 416(1): 331-338. DOI:10.1016/j.ijpharm.2011.06.030.
- [62] GIACOMELI R, IZOTON J C, DOS SANTOS R B, et al. Neuroprotective effects of curcumin lipid-core nanocapsules in a model Alzheimer's disease induced by β -amyloid 1-42 peptide in aged female mice[J]. *Brain Research*, 2019, 1721: 146325. DOI:10.1016/j.brainres.2019.146325.
- [63] NORDEN D M, TROJANOWSKI P J, VILLANUEVA E, et al. Sequential activation of microglia and astrocyte cytokine expression precedes increased Iba-1 or GFAP immunoreactivity following systemic immune challenge[J]. *Glia*, 2016, 64(2): 300-316. DOI:10.1002/glia.22930.
- [64] HOPPE J B, CORADINI K, FROZZA R L, et al. Free and nanoencapsulated curcumin suppress β -amyloid-induced cognitive impairments in rats: involvement of BDNF and Akt/GSK-3 β signaling pathway[J]. *Neurobiology of Learning and Memory*, 2013, 106: 134-144. DOI:10.1016/j.nlm.2013.08.001.
- [65] YASUTAKE C, KURODA K, YANAGAWA T, et al. Serum BDNF, TNF-alpha and IL-1beta levels in dementia patients: comparison between Alzheimer's disease and vascular dementia[J]. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 2006, 256(7): 402-406. DOI:10.1007/s00406-006-0652-8.
- [66] JIMENEZ S, TORRES M, VIZUETE M, et al. Age-dependent accumulation of soluble amyloid β (A β) oligomers reverses the neuroprotective effect of soluble amyloid precursor protein- α (sAPP α) by modulating phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt-GSK-3 β pathway in Alzheimer mouse model[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2011, 286(21): 18414-18425. DOI:10.1074/jbc.M110.209718.
- [67] BAUR J A, SINCLAIR D A. Therapeutic potential of resveratrol: the *in vivo* evidence[J]. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 2006, 5(6): 493-506. DOI:10.1038/nrd2060.
- [68] YANG L C, WANG W J, CHEN J G, et al. A comparative study of resveratrol and resveratrol-functional selenium nanoparticles: inhibiting amyloid β aggregation and reactive oxygen species formation properties[J]. *Journal of Biomedical Materials Research. Part A*, 2018, 106(12): 3034-3041. DOI:10.1002/jbm.a.36493.
- [69] ABOZAIID OAR, SALLAM MW, EL-SONBATY S, et al. Resveratrol-selenium nanoparticles alleviate neuroinflammation and neurotoxicity in a rat model of Alzheimer's disease by regulating Sirt1/miRNA-134/GSK3 β expression[J]. *Biological Trace Element Research*, 2022, 200(12): 5104-5114. DOI:10.1007/s12011-021-03073-7.
- [70] PELLEGRINI C, ANTONIOLI L, COLUCCI R, et al. Interplay among gut microbiota, intestinal mucosal barrier and enteric neuro-immune system: a common path to neurodegenerative diseases?[J]. *Acta Neuropathologica*, 2018, 136(3): 345-361. DOI:10.1007/s00401-018-1856-5.
- [71] LI C J, WANG N, ZHENG G D, et al. Oral administration of resveratrol-selenium-peptide nanocomposites alleviates Alzheimer's disease-like pathogenesis by inhibiting A β aggregation and regulating gut microbiota[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2021, 13(39): 46406-46420. DOI:10.1021/acsmi.1c14818.
- [72] HAN Y, CHU X Y, CUI L, et al. Neuronal mitochondria-targeted therapy for Alzheimer's disease by systemic delivery of resveratrol using dual-modified novel biomimetic nanosystems[J]. *Drug Delivery*, 2020, 27(1): 502-518. DOI:10.1080/10717544.2020.1745328.
- [73] CAI X, FANG Z, DOU J, et al. Bioavailability of quercetin: problems and promises[J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2013, 20(20): 2572-2582. DOI:10.2174/09298673113209990120.
- [74] SUN D D, LI N, ZHANG W W, et al. Design of PLGA-functionalized quercetin nanoparticles for potential use in Alzheimer's disease[J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2016, 148: 116-129. DOI:10.1016/j.colsurfb.2016.08.052.

- [75] MORENO L C G E I, PUERTA E, SUÁREZ-SANTIAGO J E, et al. Effect of the oral administration of nanoencapsulated quercetin on a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2017, 517(1/2): 50-57. DOI:10.1016/j.ijpharm.2016.11.061.
- [76] ZAFRA-STONE S, YASMIN T, BAGCHI M, et al. Berry anthocyanins as novel antioxidants in human health and disease prevention[J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2007, 51(6): 675-683. DOI:10.1002/mnfr.200700002.
- [77] KANNINEN K, MALM T M, JYRKKÄNEN H K, et al. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 protects against beta amyloid[J]. *Molecular and Cellular Neurosciences*, 2008, 39(3): 302-313. DOI:10.1016/j.mcn.2008.07.010.
- [78] AMIN F U, SHAH S A, BADSHAH H, et al. Anthocyanins encapsulated by PLGA@PEG nanoparticles potentially improved its free radical scavenging capabilities via p38/JNK pathway against $A\beta_{1-42}$ -induced oxidative stress[J]. *Journal of Nanobiotechnology*, 2017, 15(1): 12. DOI:10.1186/s12951-016-0227-4.
- [79] KIM M J, REHMAN S U, AMIN F U, et al. Enhanced neuroprotection of anthocyanin-loaded PEG-gold nanoparticles against $A\beta_{1-42}$ -induced neuroinflammation and neurodegeneration via the NF- κ B/JNK/GSK3 β signaling pathway[J]. *Nanomedicine*, 2017, 13(8): 2533-2544. DOI:10.1016/j.nano.2017.06.022.
- [80] ALI T, KIM M J, REHMAN S U, et al. Anthocyanin-loaded PEG-gold nanoparticles enhanced the neuroprotection of anthocyanins in an $A\beta_{1-42}$ mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Molecular Neurobiology*, 2017, 54(8): 6490-6506. DOI:10.1007/s12035-016-0136-4.
- [81] ZHANG B S, ZHAO Y F, GUO K, et al. Macromolecular nanoparticles to attenuate both reactive oxygen species and inflammatory damage for treating Alzheimer's disease[J]. *Bioengineering & Translational Medicine*, 2022, 8(3): e10459. DOI:10.1002/btm2.10459.
- [82] CHEN Z Q, XU L L, GAO X D, et al. A multifunctional CeO@SiO-PEG nanoparticle carrier for delivery of food derived proanthocyanidin and curcumin as effective antioxidant, neuroprotective and anticancer agent[J]. *Food Research International*, 2020, 137: 109674. DOI:10.1016/j.foodres.2020.109674.
- [83] GOEL H, KALRA V, VERMA S K, et al. Convolutions in the rendition of nose to brain therapeutics from bench to bedside: feats & fallacies[J]. *Journal of Controlled Release*, 2022, 341: 782-811. DOI:10.1016/j.jconrel.2021.12.009.
- [84] ARORA S, LAYEK B, SINGH J. Design and validation of liposomal *ApoE2* gene delivery system to evade blood-brain barrier for effective treatment of Alzheimer's disease[J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2021, 18(2): 714-725. DOI:10.1021/acs.molpharmaceut.0c00461.
- [85] ROTMAN M, WELLING M M, BUNSCHOTEN A, et al. Enhanced glutathione PEGylated liposomal brain delivery of an anti-amyloid single domain antibody fragment in a mouse model for Alzheimer's disease[J]. *Journal of Controlled Release*, 2015, 203: 40-50. DOI:10.1016/j.jconrel.2015.02.012.
- [86] WANG Q H, CHENG S, QIN F, et al. Application progress of RVG peptides to facilitate the delivery of therapeutic agents into the central nervous system[J]. *RSC Advances*, 2021, 11(15): 8505-8515. DOI:10.1039/d1ra00550b.