

# 基于靶点机制的抗阿尔茨海默病天然活性成分研究进展

黄丹蓉,程亚敏,冯紫涵,申刚义\*

中央民族大学药学院 民族医药教育部重点实验室(中央民族大学),北京 100081

**摘要:**阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)作为神经系统退行性疾病,发病率随着年龄增长而显著增加,且死亡率亦随之升高,是当前全球性的公共卫生和社会性问题。AD发病机制复杂,涉及多层次多靶点。而天然产物中存在丰富多样的靶向AD的活性成分,是抗AD新药发现的源头,具有非常重要的研究价值和应用潜力。本文以AD不同发病机制假说中涉及各类靶点为切入点,对近年来发现的单靶点和多靶点抗AD的天然活性成分进行总结评述,并展望其发展前景,以期抗AD药物研发提供参考。

**关键词:**阿尔茨海默病;天然产物;活性成分;靶点机制

中图分类号:O629

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2023)10-1808-12

DOI:10.16333/j.1001-6880.2023.10.017

## Research progress of natural active ingredients against Alzheimer's disease based on target mechanisms

HUANG Dan-rong, CHENG Ya-min, FENG Zi-han, SHEN Gang-yi\*

Key Laboratory of Ethnomedicine (Minzu University of China), Ministry of Education,  
School of Pharmacy, Minzu University of China, Beijing 100081, China

**Abstract:** Alzheimer's disease (AD), a neurodegenerative disease with a significant increase in prevalence with age and mortality, has become the global public health and social problem. The pathogenesis of AD is complex, involving multiple pathological processes. Natural products which contain rich and diverse active ingredients, have become the source of anti-AD drug discovery and many of them have shown the potential for application. This review summarizes targets of anti-AD natural active ingredients discovered in recent years based on the hypothesis of AD pathogenesis, hoping to provide reference for the development of anti-AD drugs in future.

**Key words:** Alzheimer's disease; natural products; active ingredients; target mechanisms

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种神经系统退化性疾病,多发于65岁以上老年人群<sup>[1]</sup>。AD临床早期表现为短期记忆障碍,而后逐渐加重,并伴有语言、认知、定向和判断等多功能障碍,严重影响患者日常生活能力甚至危及生命<sup>[2]</sup>。国际AD协会发布的《2021年世界AD报告》中显示<sup>[3]</sup>,全球痴呆症患者约5500万,预计每年新增1000万,而由AD导致的痴呆约占痴呆人数的64%。我国现有AD患者近1000万,是全球患者最多的国

家,预计2050年将超4000万。随着全球人口老龄化进程加速,AD已不仅是重要的公共卫生问题,还会引发严重的社会问题<sup>[4]</sup>。

AD起病隐匿且病情发展不可逆,当前临床用AD药物仅能延缓疾病进程,无法逆转病情,并有一定程度的副作用<sup>[5]</sup>。研发高效低毒的抗AD药物仍是全球医药界面临的严峻挑战。AD的病理特征主要为大脑皮质和海马区形成的 $\beta$ -淀粉样蛋白( $\beta$ -amyloid,  $A\beta$ )为核心的细胞外老年斑、细胞内异常磷酸化的tau蛋白为核心的神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)以及神经元的丢失<sup>[3]</sup>。然而时至今日,AD发病机制尚未完全明晰,基于AD的病理特征,主要包括 $A\beta$ 学说、tau蛋白学说、胆碱能损伤学说、免疫炎症学说和肠道微生物群等多

收稿日期:2022-09-09 接受日期:2023-02-21

基金项目:国家自然科学基金(81573834);民族医药教育部重点实验室(中央民族大学)自主课题(KLEM-ZZ202302);中央民族大学研究生课程思政示范课培育项目(GRSKCSZ005)

\*通信作者 Tel:86-10-68939942; E-mail:shengy@muc.edu.cn

种<sup>[6-8]</sup>,表明AD病机复杂,发生发展涉及多种机制。基于不同机制靶点的药物研发策略已成为当前抗AD药物的主要研究方向。

天然产物中蕴涵海量多样化的活性成分,具有多组分、多靶点作用的特色和优势,符合AD多因素、多种病理机制的神经系统变性病发病特点。随着现代化分离鉴定技术的不断优化,从天然产物中筛选发现高效、高选择性、低毒性的靶向抗AD活性成分是抗AD药物研发的重要途径之一<sup>[9]</sup>。本文以当前AD药物研发的单靶点和多靶点筛选策略<sup>[10]</sup>为基础,结合AD发病机制中涉及到的各种靶点,对近年来天然产物中发现的抗AD活性成分进行评述和总结,以期为研发高效抗AD药物提供参考。

## 1 单靶点抗AD活性成分

### 1.1 靶向 $\beta$ 的抗AD活性成分

$\beta$ 蛋白是淀粉样老年斑的主要成分,由淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)通过病理途径水解产生。 $\beta$ -分泌酶1( $\beta$ -site amyloid precursor protein cleaved enzyme1, BACE1)是一种具有APP催化活性的跨膜天冬氨酸蛋白酶,可对通过 $\beta$ 位点的APP进行裂解,是合成 $A\beta$ 的关键靶点<sup>[11]</sup>。在BACE1抑制剂的筛选中,黄酮类化合物凭借其出色的抑制活性,可作为BACE1抑制剂的天然骨架。Youn等<sup>[12]</sup>通过生物学评价和分子对接研究了5种异黄酮类成分对BACE1的抑制作用,发现染料木素(1,见图1和表1)抑制作用最强,IC<sub>50</sub>值为63  $\mu$ mol/L,

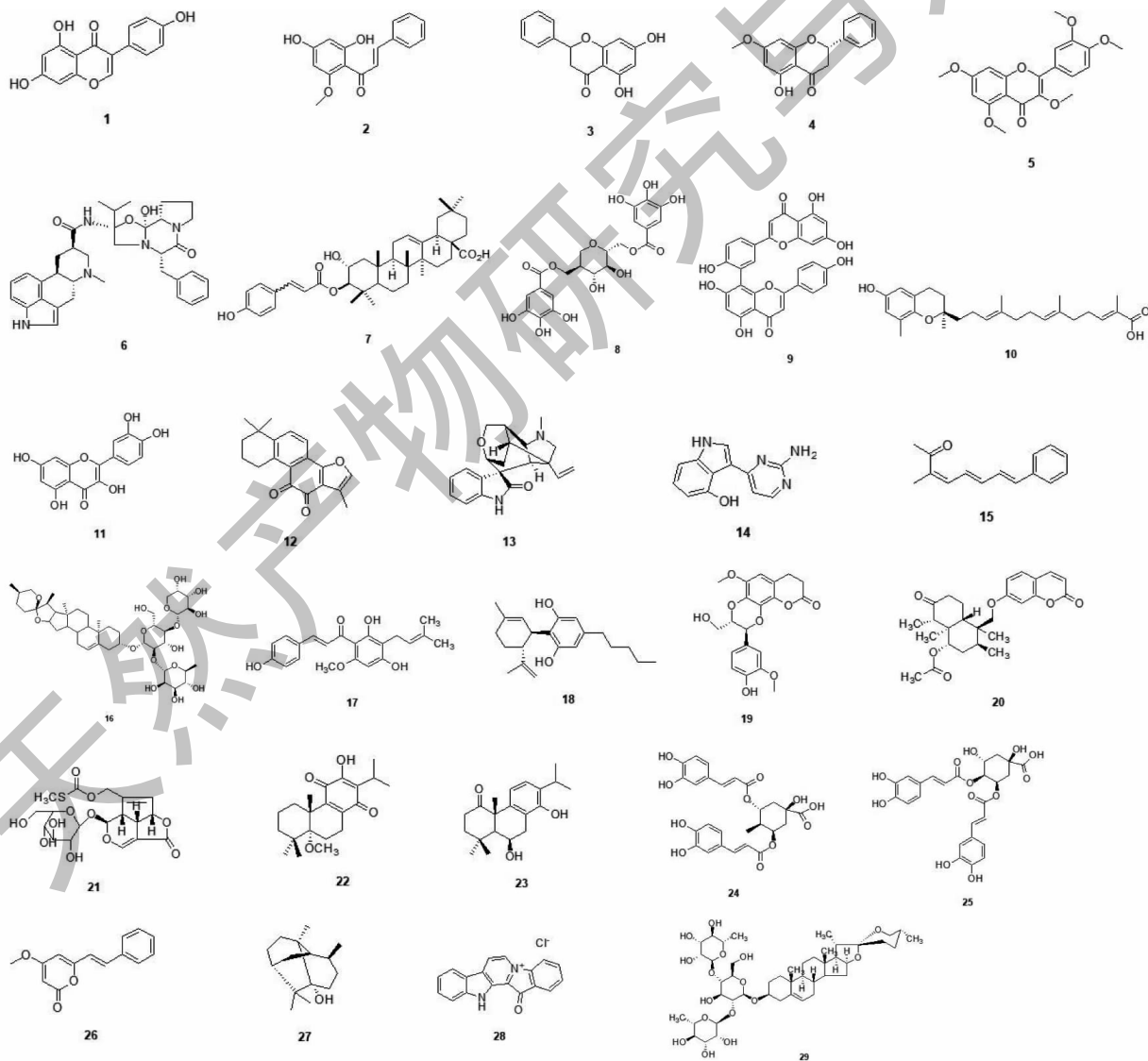


图1 单靶点抗AD天然活性成分的化学结构式(1~29)

Fig. 1 Chemical structures of single-target anti-AD natural active ingredients (1-29)

表 1 单靶点抗 AD 天然活性成分

Table 1 Single-target anti-AD natural active ingredients

编号 No.	活性成分 Active ingredient	作用靶标 Target	结构类型 Type	参考文献 Ref.
1	染料木素 Genistein	BACE1	黄酮类	12
2	小豆蔻明 Cardamonin	BACE1	黄酮类	13
3	乔松素 Pinocebrin	BACE1	黄酮类	13
4	球松素 Pinostrobin	BACE1	黄酮类	13
5	多甲氧基黄酮 Polymethoxylated flavone	BACE1	黄酮类	14
6	双氢麦角汀 Dihydroergocristine	$\gamma$ -secrete	生物碱类	16
7	3-O-反式对香豆酰基山楂酸 3-O-trans-p-coumaroyl maslinic acid	$\gamma$ -secrete	三萜酸类	17
8	Ginnalin A	$A\beta$	多酚类	20
9	穗花杉双黄酮 Amentoflame	$A\beta$	黄酮类	21
10	藤黄酸 Gambogic acid	$A\beta$	氧杂蒽酮类	22
11	槲皮素 Quercetin	CDK5	黄酮类	25
12	丹参酮 II A Tanshinone II A	CDK5	菲醌类	26
13	钩吻碱 Gelsemine	GSK3 $\beta$	生物碱类	28
14	Meridianin A	GSK3 $\beta$	生物碱类	29
15	Lignarenone B	GSK3 $\beta$	聚酮类	29
16	重楼皂苷 I Polyphyllin I	PP2A	皂苷类	32
17	黄腐酚 Xanthohumol	tau	黄酮类	34
18	大麻二酚 Cannabidiol	tau	多酚类	35
19	臭矢菜素 B Cleomiscosin B	AChE	香豆素类	38
20	Kamonolol acetate	AChE	香豆素类	39
21	鸡屎藤苷 Paederoside	BChE	环烯醚萜苷类	40
22	Bractealine	BChE	二萜类	41
23	Hypargenin E	BChE	二萜类	41
24	异绿原酸 A Isochlorogenic acid A	MAO	绿原酸类	48
25	异绿原酸 C Isochlorogenic acid C	MAO	绿原酸类	48
26	去甲氧基醉椒素 Demethoxyyangonin	MAO	吡喃酮类	49
27	广藿香醇 Patchouli alcohol	ER $\beta$	倍半萜类	52
28	Fascaplysin	P-gp	生物碱类	56
29	薯蓣皂苷 Dioscin	RAGE	皂苷类	58

抑制类型为可逆非竞争性抑制。分子对接结果表明染料木素可通过氢键与 BACE1 中的重要氨基酸残基如 ASN37、GLN73 和 TRP76 发生相互作用。他们还发现了凹唇姜中 3 种活性成分对 BACE1 的抑制作用,显示小豆蔻明(2)的抑制性最强,IC<sub>50</sub> 值为 4.35 ± 0.38  $\mu$ mol/L,其次为乔松素(3)和球松素(4),3 种成分均为非竞争性抑制活性<sup>[13]</sup>。此外, Youn 等<sup>[14]</sup>还重点研究了小花山奈提取物中的黄酮

类化合物,发现多甲氧基黄酮(5)对 BACE1 的抑制作用最强,IC<sub>50</sub> 值为 36.9  $\mu$ mol/L,且该化合物可透过血脑屏障,具有良好的开发前景。

APP 被 BACE1 切割后产生可溶性  $\beta$ -APP 和含有 99 个氨基酸残基的跨膜片段 C99,而  $\gamma$ -分泌酶在多个位点切割 C99 以生成异质  $A\beta$  物种。但由于  $\gamma$ -分泌酶底物具有广泛性,且  $\gamma$ -分泌酶抑制剂药物都面临低效、血脑屏障渗透性差或严重的副作用,因此

靶向  $\gamma$ -分泌酶的药物开发非常具有挑战性<sup>[15]</sup>,而天然产物中海量丰富的活性成分为大规模筛选  $\gamma$ -分泌酶抑制剂提供了便利条件。Lei 等<sup>[16]</sup>筛选了 417 种天然产物,发现双氢麦角汀(6)可抑制细胞中  $\gamma$ -分泌酶的活性从而降低  $A\beta$  肽的产生,构效关系研究表明抑制  $\gamma$ -分泌酶的关键结构是其环化三肽部分。Luo 等<sup>[17]</sup>则通过光激活荧光探针发现 3-*O*-反式对香豆酰基山楂酸(7)可选择性地影响  $\gamma$ -分泌酶的 S1 位点从而抑制  $\gamma$ -分泌酶,且可减少 AD 转基因模型小鼠产生的  $A\beta$ ,减轻突触损伤。

$A\beta$  的生成和聚集会加速 AD 患者的认知缺陷,且会产生神经毒性<sup>[18]</sup>。除了靶向参与  $A\beta$  形成的分泌酶可以防止  $A\beta$  生成外,还可以阻断  $A\beta$  分子内和分子间相互作用,诱导异常  $A\beta$  聚集体的构象变化,抑制  $A\beta$  聚集。研究表明多酚类成分具有抗  $A\beta$  变性活性。多酚类中的苯环可以针对  $A\beta$  疏水核心结构域中的苯丙氨酸残基,与  $A\beta$  形成疏水作用或氢键,破坏  $A\beta$  结构,抑制其神经毒性<sup>[19]</sup>。Ginnalin A (8) 是从红枫中分离出的一种多酚化合物, Fan 等<sup>[20]</sup>采用实验和计算模拟相结合的方法,发现该活性成分不仅能以较低剂量与  $A\beta$  单体结合以抑制其聚集,还能与  $A\beta$  聚集体的多个位点结合将其解离为无毒的小颗粒聚集体。Choi 等<sup>[21]</sup>发现穗花杉双黄酮(9)可直接破坏预先形成的  $A\beta_{1-42}$  原纤维结构,导致这些原纤维转化为无定形的  $A\beta_{1-42}$  聚集体,并且在分解  $A\beta_{1-42}$  原纤维方面表现出强抑制性,其  $IC_{50}$  值为 0.26  $\mu\text{mol/L}$ 。Marinelli 等<sup>[22]</sup>发现藤黄酸(10)可显著降低 AD 小鼠星形胶质细胞中  $A\beta$  的聚集和沉积,其作用机制包括特异性激活孕烷 X 受体 (pregnane x receptor, PXR) 以及上调载脂蛋白 E (apolipoprotein, ApoE) 和 P-糖蛋白 (p-glycoprotein, P-gp) 的表达。

## 1.2 靶向 tau 蛋白的抗 AD 活性成分

tau 蛋白是一种主要在神经元中表达的微管相关蛋白,用于稳定神经元细胞骨架。异常磷酸化的 tau 蛋白会从微管中分离并聚集,形成成对的螺旋丝和 NFTs,破坏微管稳定性,导致神经变性<sup>[23]</sup>。其中,参与调节 tau 蛋白过度磷酸化的关键酶主要包括细胞周期素蛋白依赖性激酶 5 (cyclin-dependent kinase 5, CDK5)、糖原合成激酶 3 $\beta$  (glycogen synthase kinase, GSK3 $\beta$ ) 和蛋白磷酸酶 2A (protein phosphatase 2A, PP2A)。

CDK5 及其协同激活剂 CDK5-p25 已被证明可

诱导 tau 磷酸化和神经元凋亡<sup>[24]</sup>。Shen 等<sup>[25]</sup>研究发现,槲皮素(11)对冈田酸诱导的 HT22 细胞 tau 蛋白过度磷酸化具有抑制作用。Western blot 结果显示槲皮素可显著降低 OA 诱导的 Ser396、Ser199、Thr231 和 Thr205 位点的 tau 蛋白过度磷酸化,表明其抑制了 CDK5 的活性,并可阻断  $\text{Ca}^{2+}$ -钙蛋白酶-p25-CDK5 信号通路。此外,研究发现丹参酮 II A (12) 能降低  $A\beta_{25-35}$  诱导的 tau 磷酸化表达,改善细胞超微结构的损伤,而该保护机制涉及  $\text{Ca}^{2+}$ -钙蛋白酶-p35-CDK5 信号通路<sup>[26]</sup>。

GSK3 $\beta$  是一种在中枢神经系统中高度表达的丝氨酸/苏氨酸激酶,参与包括 tau 磷酸化和凋亡的多种细胞过程,其活性几乎与 AD 的所有阶段都相关<sup>[27]</sup>。钩吻碱(13)是一种从钩吻中提取的吲哚类生物碱,Chen 等<sup>[28]</sup>评估了钩吻碱对  $A\beta$  低聚物诱导的小鼠认知障碍模型的治疗作用,发现极低浓度的钩吻碱 (5 ~ 10  $\mu\text{g/kg}$ ) 可显著抑制 GSK3 $\beta$  表达。Pares 等<sup>[29]</sup>通过分子对接和动力学模拟方法发现海洋天然产物 Meridianin A (14) 是 GSK3 $\beta$  的 ATP 竞争性抑制剂, Lignarenone B (15) 则为 GSK3 $\beta$  的非 ATP 竞争性抑制剂。而后细胞实验证实了这两个化合物对 GSK3 $\beta$  的抑制性,发现二者还能增加神经元的可塑性。

PP2A 占人类大脑中 70% 以上的 tau 磷酸酶活性,在细胞凋亡、细胞骨架动力学和 Wnt 信号通路的调节中发挥关键作用<sup>[30]</sup>。Zhang 等<sup>[31]</sup>采用腺相关病毒 (adeno-associated virus, AAV) 诱导的 C57/BL6 小鼠的 tau 蛋白表达,发现党参多糖显著增加了 PP2A 活性,降低了 Ser199、Ser202/Thr205 (AT8) 和 Thr231 处的 tau 磷酸化,揭示其可能通过恢复突触可塑性和突触发生来减轻 AD 样认知损伤。Zhou 等<sup>[32]</sup>探究了重楼皂苷 I (16) 在蛋白磷酸酶 2A 的癌性抑制因子 (cancerous inhibitor of protein phosphatase 2A, CIP2A) 过度表达的 HEK293 细胞和 3XTg AD 小鼠模型中的作用,体内外实验结果均证明了其可通过调节 CIP2A/PP2A 通路降低 CIP2A 的表达激活 PP2A,防止 tau/APP 的过度磷酸化和  $A\beta$  过度产生,从而改善认知功能。

由于异常的翻译后修饰,tau 蛋白会从微管分离并自组装,导致其聚集形式在细胞中积累增加,而错误折叠和聚集的 tau 蛋白会在神经元之间扩散从而加重 AD 进程<sup>[33]</sup>。Zhang 等<sup>[34]</sup>发现黄腐酚(17)可抑制 tau 蛋白聚集并分解 tau 纤维,且能够抑制 tau

寡聚体诱导的细胞凋亡,为黄腐酚开发成 AD 药物提供了依据。Alali 等<sup>[35]</sup>通过体外和电子生物化学方法研究大麻二酚(**18**)对重组人 tau 蛋白 1N/4R 亚型聚集的影响,显示其可以抑制 tau 原纤维的形成,大麻二酚主要基于范德华力和疏水力与 tau 蛋白发生相互作用。

### 1.3 靶向胆碱能系统的抗 AD 活性成分

乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)是所有胆碱能神经元使用的神经递质,存在于整个神经系统中,对大脑皮质发育和活动、脑血流控制、睡眠-觉醒周期以及学习记忆过程至关重要<sup>[36]</sup>。胆碱酯酶(cholinesterase, ChE)是胆碱能神经系统中的关键酶,可在突触和神经肌肉连接处迅速将 ACh 分解。根据作用底物的特异性,ChE 可分为乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE)和丁酰胆碱酯酶(butyrylcholinesterase, BChE)。ChE 抑制剂可减少 ACh 的分解,提高其在突触间隙的含量,增强突触激活,改善胆碱能传递。

天然产物中广泛分布着抗 ChE 的活性成分,包括生物碱类、香豆素类、黄酮类、醌类、二苯乙烯类、萜烯类、氧杂蒽酮类等,特别是生物碱成分表现出优异的 AChE 抑制活性<sup>[37]</sup>。Zhang 等<sup>[38]</sup>从水马桑乙酸乙酯部位中分离得到 6 个香豆素类 AChE 抑制活性成分,其中抑制作用最强的是臭矢菜素 B(**19**), $IC_{50}$  值为  $3.32 \pm 0.01$  mmol/L。Dastan 等<sup>[39]</sup>从假蒜臭阿魏中分离得到了 Kamonolol acetate(**20**),它与 AChE 活性位点的 CAS 和 PAS 均相互作用,其  $IC_{50}$  值为  $63.9$   $\mu$ mol/L。Wang 等<sup>[40]</sup>从 57 种中药提取物中发现鸡屎藤的乙酸乙酯部位具有较强的 BChE 抑制活性,主要活性成分为鸡屎藤苷(**21**)、鸡屎藤苷酸、甲基鸡屎藤苷等环烯醚萜苷类化合物。Topcu 等<sup>[41]</sup>则从 41 种松香烷二萜类化合物中筛选出 Bractealine(**22**)和 Hypargenin-E(**23**)对 BChE 抑制活性最强,其  $IC_{50}$  值分别为  $3.43$  和  $6.93$   $\mu$ mol/L。

### 1.4 靶向 MAO 的抗 AD 活性成分

单胺氧化酶(monoamine oxidase, MAO)是导致 AD 患者出现氧化应激,进而使其行为和心理出现症状的几种酶之一<sup>[42]</sup>。MAO 的过度表达会导致认知功能障碍,破坏胆碱能神经元,引发胆碱能系统紊乱,并导致淀粉样斑块和 NFT 的形成<sup>[43]</sup>。根据 MAO 的生理特征和作用机制,MAO 抑制剂可分为 MAO-A 抑制剂和 MAO-B 抑制剂。其中,MAO-A 抑制剂主要用于治疗抑郁症和焦虑症,而抑郁症是伴

随 AD 最常见的神经精神症状之一;MAO-B 抑制剂可减少神经毒性化合物如醛类和  $H_2O_2$  的产生,降低活性氧水平并提高神经元存活率,主要用于治疗 AD 和帕金森病<sup>[44,45]</sup>。

鉴于现有合成的 MAO 抑制剂存在严重的不良反应等安全性问题<sup>[46]</sup>,开发天然 MAO 抑制剂十分重要。MAO 抑制剂类型多样,包括生物碱、咖啡酸、香豆素、酯类、类黄酮、脂肪酸、糖苷类、吡喃酮和苯并吡喃酮、萜类和蒽酮类等<sup>[47]</sup>。Wu 等<sup>[48]</sup>采用固定化 MAO-B 结合 HPLC-MS 技术,从金银花提取物中首次筛选出异绿原酸 A(**24**)和异绿原酸 C(**25**)两种 MAO-B 抑制剂, $IC_{50}$  值分别为  $29.0535 \pm 0.49$  和  $29.77 \pm 1.03$   $\mu$ mol/L,酶动力学研究表明它们是可逆性的混合型抑制剂。Chaurasiya 等<sup>[49]</sup>发现高良姜的二氯甲烷部位具有明显的 MAO 抑制作用,其中去甲氧基醉椒素(**26**)抑制力最强,对 MAO-A 和 MAO-B 的  $IC_{50}$  值分别为  $1.850 \pm 0.0086$  和  $0.1233 \pm 0.0095$   $\mu$ mol/L。酶反应动力学实验和分子模拟研究显示去甲氧基麻醉椒素与 MAO-A 和 MAO-B 为可逆结合。与 MAO-A 相比,该成分与 MAO-B 的亲合力是前者的 30 倍。

### 1.5 其他类靶标的抗 AD 活性成分

流行病学研究表明,性别差异与 AD 的发生和发展密切相关,特别是女性约占 AD 患者的 2/3,且绝经后女性患 AD 的风险更高<sup>[50]</sup>。性类固醇激素是神经功能的有效调节剂,靶向雌激素受体(estrogen receptor, ER)的 ER $\beta$  亚型的选择性激动剂能改善认知障碍<sup>[51]</sup>。广藿香醇(**27**)是从广藿香中提取的三环倍半萜化合物。作为选择性 ER $\beta$  激动剂,其可通过 ER $\beta$ /TLR4 途径促进小胶质细胞对  $A\beta_{1-42}$  的吞噬作用减少  $A\beta$  斑块沉积,也通过 ER $\beta$ /BDNF/TrkB/CREB 信号传导促进突触相关蛋白 VAMP2 和 PSD95,通过增加过氧化氢酶的表达来改善氧化应激<sup>[52]</sup>。

P-gp 是一种由 MDR1 基因编码的细胞膜蛋白。在大脑中,其主要表达在血脑屏障内皮细胞基底侧,可调节多种内源性和外源性化合物从中枢神经系统排出<sup>[53]</sup>。自 20 年前首次将  $A\beta$  确定为 P-gp 底物以来,大量研究表明 P-gp 活性受损与  $A\beta$  沉积相关<sup>[54]</sup>,而增强脑内 P-gp 的表达是降低 AD 患者脑中  $A\beta$  水平的有效途径<sup>[55]</sup>。Fascaplysin(**28**)是一种从海绵 *Fascaplysinopsis* sp. 中分离的吲哚类生物碱活性成分,Manda 等通过细胞实验发现其可作为 P-gp 的有效诱导剂<sup>[56]</sup>。

糖基化终产物受体(receptor for advanced glycation endproducts, RAGE)可与  $A\beta$  相互作用,通过激活神经炎症通路诱导神经元功能障碍引发  $A\beta$  通过血脑屏障转运,是治疗 AD 的潜在靶点<sup>[57]</sup>。Guan 等<sup>[58]</sup>通过细胞和动物实验发现薯蓣皂苷(**29**)具有优异的抗 AD 作用。显示薯蓣皂苷通过抑制 RAGE 下调与炎症反应和氧化应激密切相关的 NADPH 氧化酶 4 的表达水平,进而上调与氧化应激相关的 Nrf2 和 HO-1 的表达,并下调部分炎症因子的表达,通过调节 RAGE/NOX4 途径实现抗 AD 的作用。

## 2 多靶点抗 AD 活性成分

AD 发病过程涉及多种机制的生化途径,考虑到多个途径之间复杂的相互关系,基于多靶点协同作用机制的筛选策略更具前景<sup>[59]</sup>。目前,国内外学者已从天然产物中发现多种具有多靶点抗 AD 作用

的活性成分,对于抗 AD 药物研发具有重要意义。

### 2.1 靶向 $A\beta$ 和 tau 的抗 AD 活性成分

蓝萼甲素(**30**,见图 2 和表 2)是一种从冬凌草中提取得到的对映型月桂基二萜,Zhou 等<sup>[60]</sup>发现其可通过抑制 BACE1 和 AKT/mTOR 信号通路来提高  $A\beta$  的清除率,同时涉及抑制 mTOR/p70S6K 通路的 tau 磷酸化。揭示蓝萼甲素在促进  $A\beta$  清除和降低 tau 磷酸化的双重靶向作用。Das 等<sup>[61]</sup>发现姜黄素(**31**)可下调 GSK3 $\beta$  和 CDK5 的表达,降低 AD 大鼠的 tau 蛋白磷酸化水平,还可消除 AD 大鼠的  $A\beta_{40}$  和  $A\beta_{42}$  斑块,逆转 AD 大鼠受损的记忆和活动能力。

Rhizolutin(**32**)是一种从人参根部土壤细菌分泌得到的具有三环结构的新型化合物。Kwon 等<sup>[62]</sup>发现 Rhizolutin 可显著解离 APP/PS1 小鼠海马  $A\beta$  斑块,还能抑制 tau 蛋白聚集,继而减少下游的细胞

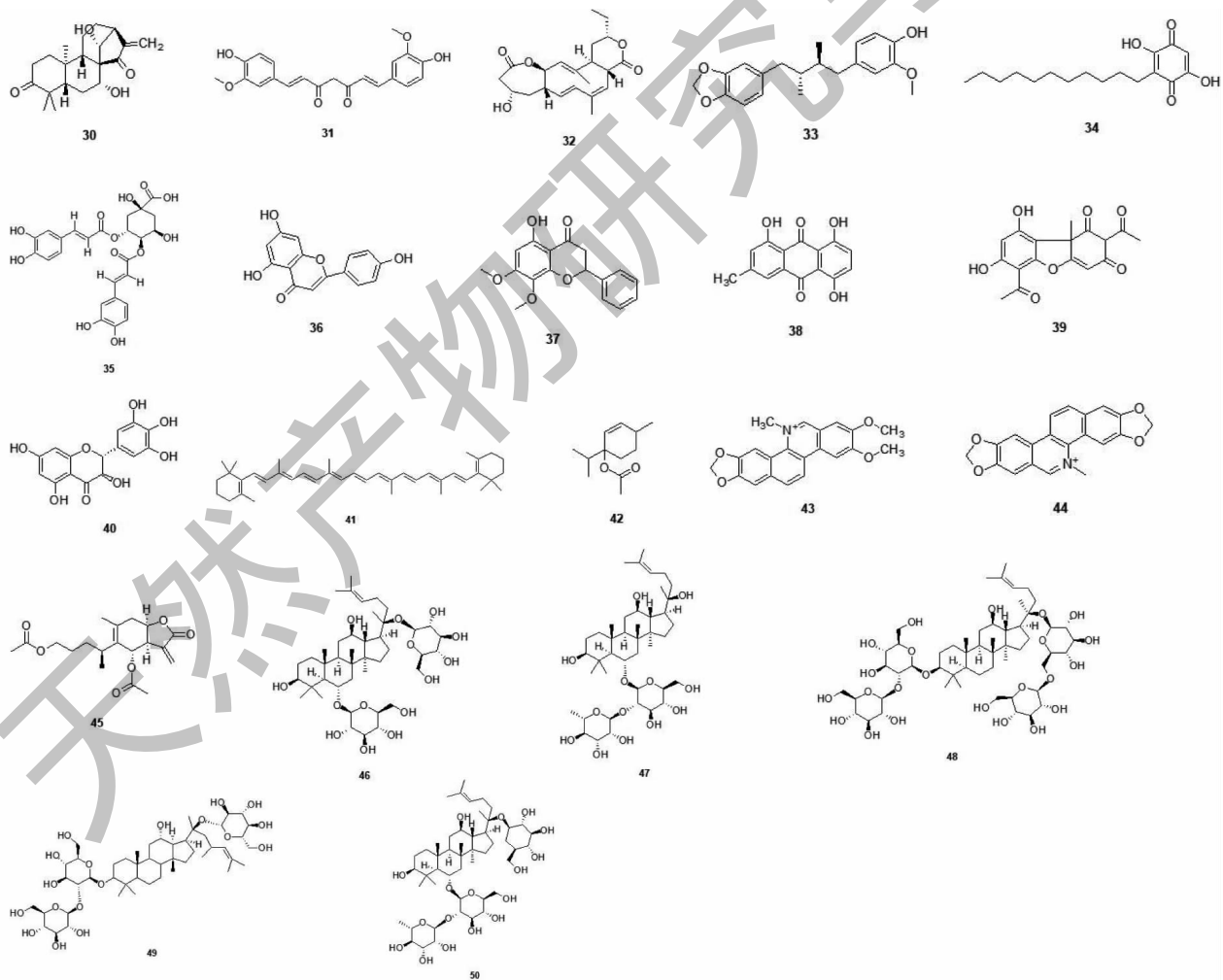


图 2 多靶点抗 AD 天然活性成分的化学结构式 (30~50)

Fig. 2 Chemical structures of multi-target anti-AD natural active ingredients (30-50)

表 2 多靶点抗 AD 天然活性成分  
Table 2 Multi-target anti-AD natural active ingredients

编号 No.	活性成分 Active ingredient	作用机制 Molecular Mechanism	参考文献 Ref.
30	蓝萼甲素 Glaucocalyxin A	抑制 BACE1 活性和 AKT/mTOR 信号通路促进 A $\beta$ 清除,抑制 mTOR/p70S6K 通路以降低 tau 磷酸化	60
31	姜黄素 Curcumin	抑制 CDK5 和 GSK3 $\beta$ 活性以降低 tau 磷酸化,减少 A $\beta$ 沉积	61
32	Rhizolutin	减少 A $\beta$ 沉积,抑制 tau 聚集,抑制细胞凋亡,抑制神经炎症	62
33	安五脂素 Anwulignan	抑制 BACE1 活性以减少 A $\beta$ 沉积,提高 PP2A 活性以降低 tau 磷酸化	63
34	Embelin	抑制 BACE1 活性以减少 A $\beta$ 沉积,抑制 AChE 和 BChE 活性以改善胆碱能系统损伤	64
35	3,4-二咖啡酰奎宁酸 3,4-Di-O-caffeoylquinic acid	抑制 AChE, BChE 和 BACE1 活性	65
36	芹菜素 Apigenin	抑制 AChE, BChE 和 BACE1 活性	65
37	7-O-Methylwogonin	抑制 AChE, BChE 和 BACE1 活性	65
38	Helminthosporin	抑制 AChE 和 BChE 活性	66
39	松萝酸 Usnic acid	抑制 AChE 和 BChE 活性	67
40	二氢杨梅素 Dihydromyricetin	抗氧化应激,抑制 AChE 活性以改善胆碱能系统损伤	68
41	$\beta$ -胡萝卜素 $\beta$ -Carotene	抗氧化应激,减少 A $\beta$ 沉积,抑制 AChE 活性	69
42	$\alpha$ -乙酸松油酯 $\alpha$ -Terpinyl acetate	抗氧化应激,抑制 AChE 和 BChE 活性,降低 A $\beta$ 神经毒性	70
43	两面针碱 Nitidine	抑制 AChE, BChE 和 MAO-A 活性,减少 A $\beta$ 聚集	71
44	Avicine	抑制 AChE, BChE 和 MAO-A 活性,减少 A $\beta$ 聚集	71
45	1,6-O, O-diacetylbritannilactone	抑制 BACE1 活性和 tau 磷酸化,减少 A $\beta$ 沉积,抗氧化应激,抑制神经炎症	72
46	人参皂苷 Rg <sub>1</sub> Ginsenoside Rg <sub>1</sub>	调节神经递质传递,抑制 AChE, BChE 和 BACE1 活性,抗细胞凋亡,抗氧化应激,减少 A $\beta$ 沉积	75-79
47	人参皂苷 Rg <sub>2</sub> Ginsenoside Rg <sub>2</sub>	抑制 A $\beta$ 毒性,抗细胞凋亡,抗氧化应激	80,81
48	人参皂苷 Rb <sub>1</sub> Ginsenoside Rb <sub>1</sub>	激活 PPAR $\gamma$ ,抑制 A $\beta$ 毒性	82
49	人参皂苷 Rd Ginsenoside Rd	促进胆碱能传递,抑制 GSK3 $\beta$ 和 CDK5 活性以降低 tau 磷酸化	83,84
50	人参皂苷 Re Ginsenoside Re	促进胆碱能传递,抗氧化应激,抑制线粒体功能障碍	83,85

凋亡和炎症反应。Gu 等<sup>[63]</sup>发现安五脂素(33)可上调 PP2A 活性,显著降低 SH-SY5Y/Tau 和 HEK293/Tau 过度表达的细胞系中蛋白 Thr231、Ser396 和 Ser404 位点的过度磷酸化。此外,安五脂素还可激活 PERK/eIF2 $\alpha$  信号通路减少 BACE1 表达,抑制

N2a/SweAPP 细胞中的 A $\beta$  沉积。

## 2.2 靶向 A $\beta$ 和胆碱能系统的抗 AD 活性成分

Nuthakki 等<sup>[64]</sup>从白花酸藤果中筛选发现活性成分 Embelin(34)可以通过抑制 BACE1 来阻止 A $\beta$  低聚物形成同时加快 A $\beta$  的清除,还可通过抑制

ChE 来改善胆碱能传递,具有多重靶向机制。对 AChE、BChE 和 BACE1 的抑制性能的  $IC_{50}$  值分别为 2.5、5.4 和 2.1  $\mu\text{mol/L}$ 。Panche 等<sup>[65]</sup> 则通过计算机模拟和体外实验相结合的方法发现来自穿心莲的化合物 3,4-二咖啡酰奎宁酸(35)、芹菜素(36)和 7-*O*-methylwogonin(37)同时具有 ChE 和 BACE1 强抑制性能,对 AChE、BChE 和 BACE1 的  $IC_{50}$  值分别为  $2.14 \pm 0.04$ 、 $1.44 \pm 0.02$ 、 $3.31 \pm 0.12$   $\mu\text{mol/L}$ ;  $3.42 \pm 0.02$ 、 $1.97 \pm 0.01$ 、 $3.79 \pm 0.26$   $\mu\text{mol/L}$ ;  $2.46 \pm 0.03$ 、 $2.88 \pm 0.01$ 、 $2.91 \pm 0.04$   $\mu\text{mol/L}$ 。

Augustin 等<sup>[66]</sup> 发现 *Rumex abyssinicus* Jacq. 的乙酸乙酯提取物同时对 AChE 和 BChE 具有抑制性,其中活性成分 Helminthosporin (38) 对 AChE 和 BChE 的抑制力最强, $IC_{50}$  值分别为 2.63  $\mu\text{mol/L}$  和 2.99  $\mu\text{mol/L}$ 。通过平行人工膜体外渗透技术发现 helminthosporin 具有较高的血脑屏障渗透性,其渗透率为  $6.16 \times 10^{-6}$   $\text{cm/s}$ 。Cakmak 等<sup>[67]</sup> 发现二苯并咪喃衍生物松萝酸(39)对 AChE 和 BChE 显示出更强的抑制活性, $IC_{50}$  分别为 1.273  $\text{nmol/L}$  和 0.239  $\text{nmol/L}$ ,为研发抗 AD 新药提供了重要依据。

### 2.3 靶向胆碱能系统和氧化应激的抗 AD 活性成分

二氢杨梅素(40)是一种天然二氢黄酮醇,Sun 等<sup>[68]</sup> 发现二氢杨梅素治疗后的 *D*-半乳糖诱导的 ICR 小鼠脑内和肝脏组织中的过氧化氢酶、超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化酶的活性显著提高,减轻了 *D*-半乳糖造成的氧化应激损伤。此外,二氢杨梅素作为 AChE 的非竞争性抑制剂,还可抑制小鼠脑内的 AChE 活性来减轻胆碱能损伤。Hira 等<sup>[69]</sup> 发现  $\beta$ -胡萝卜素(41)能够增强链脲佐菌素诱导的 SD 小鼠的认知能力,其可通过降低氧化应激水平减少小鼠脑内  $A\beta$  沉积。分子对接实验揭示  $\beta$ -胡萝卜素与 AChE 具有强的结合力,可通过抑制 AChE 活性防止 ACh 浓度降低。

### 2.4 多靶向抗 AD 活性成分

Chowdhury 等<sup>[70]</sup> 发现小豆蔻中的单萜类化合物  $\alpha$ -乙酸松油酯(42)对 ChE 具有良好的抑制活性,也可降低  $A\beta$  诱导的神经毒性、减少过氧化氢诱导的氧化应激。电子药代动力学表明该活性成分符合 Lipinski 法则,能到达 AD 患者大脑中的分子靶点。Plazas 等<sup>[71]</sup> 从花椒根提取物中分离得到的异喹啉

类生物碱两面针碱(43)和 Avicine(44)为 ChE、MAO-A 和  $A\beta_{1-42}$  的多靶点抑制剂。其中 avicine 的抑制能力较强,对 AChE 和 BChE 的  $IC_{50}$  值分别为 0.511 和 0.123  $\mu\text{mol/L}$ 。它们还具有中等强度的  $A\beta_{1-42}$  抗聚集活性和 MAO-A 抑制作用, $IC_{50}$  值在 0.5 和 2  $\mu\text{mol/L}$  之间。Tang 等<sup>[72]</sup> 从 4207 种天然化合物中筛选出具有抗炎特性以及良好的血脑屏障渗透性能的倍半萜内酯 1,6-*O*, *O*-diacetylbritannilactone(45)。该活性成分能通过抑制 BACE1 的表达和 tau 蛋白磷酸化,减少 AD 小鼠脑内的  $A\beta$  斑块沉积;还可抑制炎症细胞因子的表达、增加谷胱甘肽、降低丙二醛和超氧化物歧化酶的水平,减轻小胶质细胞和星形胶质细胞的过度激活。

近年来,人参皂苷治疗 AD 的作用机制也得到广泛研究,证实多种人参皂苷单体化合物可通过多靶点、多途径治疗 AD<sup>[73,74]</sup>。其中,人参皂苷  $Rg_1$ (46)可增强突触神经可塑性并调节神经递质传递<sup>[75]</sup>,抑制神经元细胞凋亡<sup>[76]</sup>,对 ChE 和 BACE1 均有抑制作用<sup>[77]</sup>,还可下调 NADPH 氧化酶 2 活性以减少  $A\beta$  沉积<sup>[78]</sup>,且具抗氧化应激作用<sup>[79]</sup>,极具开发为更有效治疗 AD 的药物的潜力。Cui 等<sup>[80,81]</sup> 通过体内外实验证明了人参皂苷  $Rg_2$ (47)可通过调控 PI3K/Akt 信号通路发挥其抗  $A\beta$  毒性、抗细胞凋亡和抗氧化应激等作用。Ke 等<sup>[82]</sup> 研究发现人参皂苷  $Rb_1$ (48)可作为过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ , PPAR $\gamma$ ) 的激动剂,降低  $A\beta_{25-35}$  作用的 PC12 细胞的胆固醇水平,减少活性氧的生成和脂质过氧化,从而抑制  $A\beta$  毒性、保护神经细胞。人参皂苷  $Rd$ (49)和  $Re$ (50)都能促进胆碱能传递<sup>[83]</sup>, $Rd$  还可通过抑制 GSK3 $\beta$  和 CDK5 的表达降低 tau 过度磷酸化<sup>[84]</sup>, $Re$  则可通过调控 Nrf2/HO-1 和 ASK1/JNK/BAX 通路抑制  $A\beta_{25-35}$  诱导的氧化应激和细胞线粒体功能障碍,发挥神经保护作用<sup>[85]</sup>。

### 3 总结与展望

天然产物类型多样,药理活性广泛,一直以来是新药研发的重要源头<sup>[86,87]</sup>。而当前 AD 候选药物临床试验的高失败率警示我们需要在抗 AD 潜在的活性成分筛选方面不畏艰辛、迎难而上。分析当前状况,天然抗 AD 活性成分的筛选到临床应用仍存在



一些问题。首先,随着发现的活性成分种类数量指数级增加,传统的高通量筛选方法已难以满足新药开发的需求。近年来分子相似性方法、机器学习和深度学习等人工智能化的新型虚拟筛选技术凭借其高效率 and 低成本的显著优势,为天然产物先导化合物的发现提供了新的途径。因此,采用虚拟筛选技术和实验验证相结合的方式,将会加速天然产物作为抗 AD 药物新化学骨架或活性前体的发现周期。其次,当前的 AD 动物模型并不能完全模拟 AD 的所有病理特征。需要更好地理解各个模型的特点与局限性,使用多种模型综合评估天然产物的 AD 治疗效果,明确其作用靶点和分子作用机制<sup>[88]</sup>。再次,一些天然抗 AD 活性成分存在生物利用度低、难以透过血脑屏障等问题,需进一步结构修饰和优化,或采用剂型改造和联合用药等方法,提高对靶点的选择性与抗 AD 疗效。最后,除了植物源性天然产物,海洋来源和真菌来源的天然产物也为抗 AD 药物研发提供了新的来源。

相信随着医药学界对 AD 病机的不断探究,现代分析技术、靶向筛选方法、计算机辅助药物设计和人工智能技术等的不断发展和进步,从天然产物中开发抗 AD 药物定会取得重大进展。

#### 参考文献

- 1 Feng L, et al. Prevention of Alzheimer's disease in Chinese populations: status, challenges and directions [J]. J Prev Alzheimers Dis, 2018, 5: 90-94.
- 2 Clifford RJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade [J]. Lancet Neurol, 2010, 9: 119-128.
- 3 Gaugler J, et al. 2021 Alzheimer's disease facts and figures [J]. Alzheimers Dement, 2021, 17: 327-406.
- 4 Vos T, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. Lancet, 2017, 390: 1211-1259.
- 5 Ayaz M, et al. Natural products-based drugs: potential therapeutics against Alzheimer's disease and other neurological disorders [J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 1417.
- 6 Polanco JC, et al. Amyloid-beta and tau complexity-towards improved biomarkers and targeted therapies [J]. Nat Rev Neurol, 2018, 14: 22-39.
- 7 Mesquita SD, et al. Meningeal lymphatics affect microglia responses and anti-A $\beta$  immunotherapy [J]. Nature, 2021, 593: 255-260.
- 8 Wang X, et al. Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acid-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression [J]. Cell Res, 2019, 29: 787-803.
- 9 Yang Z, et al. Effects and mechanisms of natural products on Alzheimer's disease [J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2021, 1-21.
- 10 Zhang P, et al. Multi-target design strategies for the improved treatment of Alzheimer's disease [J]. Eur J Med Chem, 2019, 176: 228-247.
- 11 Das U, et al. Visualizing APP and BACE-1 approximation in neurons yields insight into the amyloidogenic pathway [J]. Nat Neurosci, 2016, 19: 55-64.
- 12 Youn K, et al. BACE1 inhibition by Genistein: biological evaluation, kinetic analysis, and molecular docking simulation [J]. J Med food, 2018, 21: 416-420.
- 13 Youn K, et al. Biological evaluation and docking analysis of potent BACE1 inhibitors from *Boesenbergia rotunda* [J]. Nutrients, 2019, 11: 662.
- 14 Youn K, et al. Discovery of polymethoxyflavones from black ginger (*Kaempferia parviflora*) as potential  $\beta$ -secretase (BACE1) inhibitors [J]. J Funct Foods, 2016, 20: 567-574.
- 15 Güner G, et al. The substrate repertoire of  $\gamma$ -secretase/prese-nilin [J]. Semin Cell Dev Biol, 2020, 105: 27-42.
- 16 Lei X, et al. The FDA-approved natural product dihydroergocristine reduces the production of the Alzheimer's disease amyloid- $\beta$  peptides [J]. Sci Rep, 2015, 5: 16541.
- 17 Luo W, et al. A pentacyclic triterpene from *ligustrum lucidum* targets  $\gamma$ -secretase [J]. ACS Chem Neurosci, 2020, 11: 2827-2835.
- 18 Yu L, et al. Association of cortical beta-amyloid protein in the absence of insoluble deposits with Alzheimer's disease [J]. JAMA Neurol, 2019, 76: 818-826.
- 19 Lee JH, et al. Natural products targeting amyloid beta in Alzheimer's disease [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22: 2341.
- 20 Fan Q, et al. Ginnalin A inhibits aggregation, reverses fibrillogenesis, and alleviates cytotoxicity of amyloid  $\beta$  (1-42) [J]. ACS Chem Neurosci, 2020, 11: 638-647.
- 21 Choi EY, et al. Polyphenolic biflavonoids inhibit amyloid-beta fibrillation and disaggregate preformed amyloid-beta fibrils [J]. Biomol Ther, 2020, 28: 145-151.

- 22 Marinelli R, et al. Garcinoic acid prevents  $\beta$ -amyloid ( $A\beta$ ) deposition in the mouse brain [J]. *J Biol Chem*, 2020, 295: 11866-11876.
- 23 Wang Y, et al. Tau fragmentation, aggregation and clearance: the dual role of lysosomal processing [J]. *Hum Mol Genet*, 2009, 18: 4153-4170.
- 24 Zheng Y, et al. A Cdk5 inhibitory peptide reduces tau hyperphosphorylation and apoptosis in neurons [J]. *Embo J*, 2005, 24: 209-220.
- 25 Shen X, et al. Quercetin inhibits okadaic acid-induced tau protein hyperphosphorylation through the  $Ca^{2+}$ -calpain-p25-CDK5 pathway in HT22 cells [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41: 1138-1146.
- 26 Shi L, et al. The protective effects of tanshinone IIA on neurotoxicity induced by  $\beta$ -amyloid protein through calpain and the p35/Cdk5 pathway in primary cortical neurons [J]. *Neurochem Int*, 2012, 61: 227-235.
- 27 Pei J, et al. Distribution of active glycogen synthase kinase 3beta (GSK-3beta) in brains staged for Alzheimer disease neurofibrillary changes [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1999, 58: 1010-1019.
- 28 Chen L, et al. Gelsemine, a natural alkaloid extracted from *Gelsemium elegans* Benth. alleviates neuroinflammation and cognitive impairments in  $A\beta$  oligomer-treated mice [J]. *Psychopharmacology*, 2020, 237: 2111-2124.
- 29 Llorach-Pares L, et al. Meridianins and lignarenone B as potential GSK3 $\beta$  inhibitors and inductors of structural neuronal plasticity [J]. *Biomolecules*, 2020, 10: 639.
- 30 Martin L, et al. Tau phosphorylation and neuronal apoptosis induced by the blockade of PP2A preferentially involve GSK3 beta [J]. *Neurochem Int*, 2011, 59: 235-250.
- 31 Zhang Q, et al. *Codonopsis pilosula* polysaccharide attenuates tau hyperphosphorylation and cognitive impairments in hTau infected mice [J]. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 437.
- 32 Zhou Y, et al. Polyphyllin I attenuates cognitive impairments and reduces AD-like pathology through CIP2A-PP2A signaling pathway in 3XTg-AD mice [J]. *FASEB J*, 2020, 34: 16414-16431.
- 33 Sonawane SK, et al. Prion-like propagation of post-translationally modified tau in Alzheimer's disease: a hypothesis [J]. *J Mol Neurosci*, 2018, 65: 480-490.
- 34 Zhang M, et al. Xanthohumol inhibits tau protein aggregation and protects cells against tau aggregates [J]. *Food Funct*, 2019, 10: 7865-7874.
- 35 Alali S, et al. Cannabidiol inhibits tau aggregation *in vitro* [J]. *Cells*, 2021, 10: 3521.
- 36 Schliebs R, et al. The cholinergic system in aging and neuronal degeneration [J]. *Behav Brain Res*, 2011, 221: 555-563.
- 37 Dey A, et al. Natural products against Alzheimer's disease: pharmaco-therapeutics and biotechnological interventions [J]. *Biotechnol Adv*, 2017, 35: 178-216.
- 38 Zhang HQ, et al. Study on the chemical constituents of *Weigela japonica* var. *sinica* and its acetylcholinesterase inhibitory activity [J]. *J Chin Med Mater (中药材)*, 2020, 43: 344-346.
- 39 Dastan D, et al. Kamonolol acetate from *Ferula pseudalliacea* as AChE inhibitor: *in vitro* and *in silico* studies [J]. *Struc Chem*, 2020, 31: 965-973.
- 40 Wang DM, et al. Analysis of chemical constituents of the effective part of anti-butrylcholinesterase of *Paederia scandens* (Lour.) Merr. by UPLC-Q-TOF-MS [J]. *J China Pharm Univ (中国药科大学学报)*, 2013, 44: 44-48.
- 41 Topçu G, et al. Anticholinesterase and antioxidant activities of natural abietane diterpenoids with molecular docking studies [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2020, 17: 269-284.
- 42 Youdim MBH, et al. The therapeutic potential of monoamine oxidase inhibitors [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2006, 7: 295-309.
- 43 Cai Z. Monoamine oxidase inhibitors; promising therapeutic agents for Alzheimer's disease [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 9: 1533-1541.
- 44 Amrein R, et al. Moclobemide in patients with dementia and depression [J]. *Adv Neurol*, 1999, 80: 509-519.
- 45 Foley P, et al. MAO-B inhibitors; multiple roles in the therapy of neurodegenerative disorders? [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2000, 6: 25-47.
- 46 Bhupinder K, et al. Recent developments on the structure-activity relationship studies of MAO inhibitors and their role in different neurological disorders [J]. *RSC Adv*, 2016, 48: 42660-42683.
- 47 Tuyelee D, et al. Promising botanical-derived monoamine oxidase (MAO) inhibitors: pharmacological aspects and structure-activity studies [J]. *S Afr J Bot*, 2022, 133: 273-284.
- 48 Wu G, et al. Ligand fishing of anti-neurodegenerative components from *Lonicera japonica* using magnetic nanoparticles immobilised with monoamine oxidase B [J]. *J Sep Sci*, 2019, 42: 1289-1298.
- 49 Chaurasiya MD, et al. Interactions of desmethoxyyangonin, a secondary metabolite from *Renealmia alpinia*, with human

- monoamine oxidase-A and oxidase-B [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017; 4018724.
- 50 Prince M, et al. 2015 Alzheimer's disease facts and figures [J]. *Alzheimers Dement*, 2015, 11: 332-384.
- 51 Merlo S, et al. Estrogen and Alzheimer's disease; still an attractive topic despite disappointment from early clinical results [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 817: 51-58.
- 52 Yan Q, et al. Patchouli alcohol as a selective estrogen receptor  $\beta$  agonist ameliorates AD-like pathology of APP/PS1 model mice [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43: 2226-2241.
- 53 Cirrito JR, et al. P-glycoprotein deficiency at the blood-brain barrier increases amyloid-beta deposition in an Alzheimer's disease mouse model [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115: 3285-3290.
- 54 Chiu C, et al. P-glycoprotein expression and amyloid accumulation in human aging and Alzheimer's disease; preliminary observations [J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36: 2475-2482.
- 55 Molloy DW, et al. A multicenter, blinded, randomized, factorial controlled trial of doxycycline and rifampin for treatment of Alzheimer's disease; the DARAD trial [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2013, 28: 463-470.
- 56 Manda S, et al. Discovery of a marine-derived bis-indole alkaloid faspaplysin, as a new class of potent p-glycoprotein inducer and establishment of its structure-activity relationship [J]. *Eur J Med Chem*, 2016, 107: 1-11.
- 57 Kamynina AV, et al. Synthetic fragments of receptor for advanced glycation end products bind beta-amyloid 1-40 and protect primary brain cells from beta-amyloid toxicity [J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 681.
- 58 Guan L, et al. Dioscin alleviates Alzheimer's disease through regulating RAGE/NOX4 mediated oxidative stress and inflammation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 152: 113248.
- 59 Ju Y, et al. Pathological mechanisms and therapeutic strategies for Alzheimer's disease [J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17: 543-549.
- 60 Zhou T, et al. Glucocalyxin A as a natural product increases amyloid  $\beta$  clearance and decreases tau phosphorylation involving the mammalian target of rapamycin signaling pathway [J]. *Neuroreport*, 2019, 30: 310-316.
- 61 Das TK, et al. Curcumin downregulates GSK3 and Cdk5 in scopolamine-induced Alzheimer's disease rats abrogating  $A\beta$  (40/42) and tau hyperphosphorylation [J]. *J Alzheimers Dis Rep*, 2019, 3: 257-267.
- 62 Kwon Y, et al. Rhizolutin, a novel 7/10/6-tricyclic dilactone, dissociates misfolded protein aggregates and reduces apoptosis/inflammation associated with Alzheimer's disease [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2020, 59: 22994-22998.
- 63 Gu L, et al. Inhibitory effects of macelignan on tau phosphorylation and  $A\beta$  aggregation in the cell model of Alzheimer's disease [J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 892558.
- 64 Nuthakki VK, et al. Identification of embelin, a 3-undecyl-1, 4-benzoquinone from *Embelia ribes* as a multitargeted anti-Alzheimer agent [J]. *Drug Dev Res*, 2019, 80: 655-665.
- 65 Panche AN, et al. Multi-target  $\beta$ -protease inhibitors from *Andrographis paniculata*: *in silico* and *in vitro* studies [J]. *Plants*, 2019, 8: 231.
- 66 Augustin N, et al. Discovery of helminthosporin, an anthraquinone isolated from *Rumex abyssinicus* Jacq as a dual cholinesterase inhibitor [J]. *ACS Omega*, 2020, 5: 1616-1624.
- 67 Cakmak KC, et al. Anticholinergic and antioxidant activities of usnic acid-an activity-structure insight [J]. *Toxicol Rep*, 2019, 6: 1273-1280.
- 68 Sun C, et al. Dihydromyricetin improves cognitive impairments in *D*-galactose-induced aging mice through regulating oxidative stress and inhibition of acetylcholinesterase [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2022, 66: 2101002.
- 69 Hira S, et al.  $\beta$ -Carotene; a natural compound improves cognitive impairment and oxidative stress in a mouse model of streptozotocin-induced Alzheimer's disease [J]. *Biomolecules*, 2019, 9: 441.
- 70 Chowdhury S, et al. Alpha-terpinyl acetate; a natural monoterpenoid from *Elettaria cardamomum* as multi-target directed ligand in Alzheimer's disease [J]. *J Funct Foods*, 2020, 68: 103892.
- 71 Plazas E, et al. Isoquinoline alkaloids from the roots of *Zanthoxylum rigidum* as multi-target inhibitors of cholinesterase, monoamine oxidase A and  $A\beta_{1-42}$  aggregation [J]. *Biorg Chem*, 2020, 98: 103722.
- 72 Tang J, et al. Cognitive enhancement and neuroprotective effects of OABL, a sesquiterpene lactone in 5xFAD Alzheimer's disease mice model [J]. *Redox Biol*, 2022, 50: 102229.
- 73 Razgonova MP, et al. Panax ginseng components and the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19: 2975-2998.
- 74 Yang Y, et al. Advances in pharmacological effects of ginsenoside on Alzheimer's disease [J]. *Chin J Pharmacol Bull (中国药理学通报)*, 2021, 37: 1638-1643.

- 75 Zhu G, et al. Chronic treatment with ginsenoside Rg<sub>1</sub> promotes memory and hippocampal long-term potentiation in middle-aged mice[J]. *Neuroscience*,2015,292:81-89.
- 76 Shi R, et al. Ginsenoside Rg<sub>1</sub> and Acori Graminei Rhizoma attenuates neuron cell apoptosis by promoting the expression of miR-873-5p in Alzheimer's disease[J]. *Neurochem Res*, 2018,43:1529-1538.
- 77 Choi RJ, et al. BACE1 molecular docking and anti-Alzheimer's disease activities of ginsenosides[J]. *J Ethnopharmacol*,2016,190:219-230.
- 78 Zhang H, et al. Ginsenoside Rg<sub>1</sub> alleviates Ab deposition by inhibiting NADPH oxidase 2 activation in APP/PS1 mice [J]. *J Ginseng Res*,2021,45:665-675.
- 79 Wang Y, et al. The protective effects of ginsenosides Rg<sub>1</sub> in AD-like pathological model induced by okadaic acid [J]. *Chin J Pharmacol Bull(中国药理学通报)*,2016,32:1364-1370.
- 80 Cui J, et al. Ginsenoside Rg<sub>2</sub> protects PC12 cells against  $\beta$ -amyloid 25-35 -induced apoptosis via the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway[J]. *Chem Biol Interact*,2017,275:152-161.
- 81 Cui J, et al. Protective effects of ginsenoside Rg<sub>2</sub> against memory impairment and neuronal death induced by A  $\beta_{25-35}$  in rats[J]. *J Ethnopharmacol*,2021,266:113466.
- 82 Ke C, et al. Ginsenoside Rb<sub>1</sub> protected PC12 cells from A $\beta_{25-35}$ -induced cytotoxicity via PPAR $\gamma$  activation and cholesterol reduction[J]. *Eur J Pharmacol*,2021,893:173835.
- 83 Kim M, et al. Ginsenoside Re and Rd enhance the expression of cholinergic markers and neuronal differentiation in Neuro-2a cells[J]. *Biol Pharm Bull*,2014,37:826-833.
- 84 Li L, et al. Ginsenoside Rd attenuates tau phosphorylation in olfactory bulb, spinal cord, and telencephalon by regulating glycogen synthase kinase 3 $\beta$  and cyclin-dependent kinase 5 [J]. *Evid-based Complement Alternat Med*,2021:4485957.
- 85 Liu M, et al. Ginsenoside Re inhibits ROS/ASK-1 dependent mitochondrial apoptosis pathway and activation of Nrf2-antioxidant response in beta-amyloid-challenged SH-SY5Y cells [J]. *Molecules*,2019,24:2687.
- 86 Newman DJ, et al. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019[J]. *J Nat Prod*,2020,83:770-803.
- 87 Zhou J, et al. Research progress on the regulation of tau protein hyperphosphorylation in Alzheimer's disease by traditional Chinese medicine[J]. *Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发)*,2022,34:1067-1075.
- 88 Drummond E, et al. Alzheimer's disease: experimental models and reality[J]. *Acta Neuropathol*,2017,133:155-175.