

引用:景晚霞,李玲,田心,郝文韬,邬尚志.阿魏酸治疗阿尔茨海默病的药理机制研究进展[J].中医导报,2025,31(3):133-140.

综 述

# 阿魏酸治疗阿尔茨海默病的药理机制研究进展\*

景晚霞<sup>1</sup>,李玲<sup>2</sup>,田心<sup>2</sup>,郝文韬<sup>1</sup>,邬尚志<sup>1</sup>

(1.陕西中医药大学第一临床医学院,陕西 咸阳 712000;

2.陕西省中医医院,陕西 西安 710000)

[摘要] 阿尔茨海默病(AD)是一种好发于老年人的慢性进行性中枢神经系统退行性疾病,发病机制复杂,现有的治疗策略只能缓解症状,不能有效治愈此病。天然化合物具有易得、来源广、毒副作用小等特点,已成为研究者的研究热点。总结近年来国内外文献,发现当归有效成分阿魏酸(FA)作为一种的天然化合物,可以通过多种机制,包括抑制A $\beta$ 聚集、抗氧化应激、抗炎、调节Tau蛋白磷酸化、抗细胞凋亡、抑制胆碱酯酶活性、调节线粒体动力学及功能障碍、调节肠道菌群、调节胰岛素抵抗、改善脑部微循环障碍及抑制细胞内钙超载等,综合干预AD的病理过程,在AD的治疗中显示出巨大的潜力。

[关键词] 阿尔茨海默病;有效成分;阿魏酸;研究进展;靶向治疗

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2025)03-0133-08

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2025.03.022

## Research Progress on Pharmacological Mechanism of Ferulic Acid in the Treatment of Alzheimer's Disease

JING Wanxia<sup>1</sup>, LI Ling<sup>2</sup>, TIAN Xin<sup>2</sup>, HAO Wentao<sup>1</sup>, WU Shangzhi<sup>1</sup>

(1.The First Clinical School of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang Shaanxi 712000, China;

2.Shaanxi Provincial Hospital of Chinese Medicine, Xi'an Shaanxi 710000, China)

[Abstract] Alzheimer's disease (AD) is a chronic progressive degenerative disease of the central nervous system that occurs in the elderly. The pathogenesis is complex. Existing treatment strategies can only alleviate symptoms and cannot effectively cure the disease. Natural compounds have the characteristics of easy availability, wide source, and small side effects. They have become a research hotspot for researchers. By summarizing the literature at home and abroad in recent years, the author has found that ferulic acid (FA), an active ingredient of Danggui (*Angelica sinensis*), can be used as a natural compound. Through a variety of mechanisms, including inhibition of A $\beta$  aggregation, anti-oxidative stress, anti-inflammation, regulation of Tau protein phosphorylation, anti-apoptosis, inhibition of cholinesterase activity, regulation of mitochondrial dynamics and dysfunction, regulation of intestinal flora, inhibition of the reduction of capillary density and diameter in the hippocampus, and other comprehensive intervention in the pathological process of AD, it shows great potential in the treatment of AD.

[Keywords] Alzheimer's disease; effective components; ferulic acid; research progress; targeted therapy

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD),是一种以认知功能障碍和行为损害为特征的进行性中枢神经系统退行性疾病<sup>[1-2]</sup>。AD患者的大脑可以观察到大量的细胞外 $\beta$ 淀粉样

蛋白(amyloid  $\beta$  protein, A $\beta$ )沉积、Tau蛋白过度磷酸化形成细胞内神经纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs),以及支配海马和新皮质的基底前脑胆碱能神经元的严重丧失<sup>[3]</sup>。临床

\*基金项目:国家重点研发计划项目(2018YFC2002500);2023年国家中医药管理局老年病重点科室建设项目

通信作者:李玲,女,主任医师,研究方向为中西医结合防治老年病

主要表现为渐进性记忆障碍、认知功能障碍、人格改变和语言障碍,伴社会活动能力的减退,严重影响老年人正常生活,给家庭和社会带来沉重负担<sup>[4]</sup>。有研究<sup>[5]</sup>显示,过去30年AD患病率持续增长,若不进行进一步干预,在2050年将达到原来的2.35倍。然而,其病因及发病机制尚不明确,存在多种假说。可其中A $\beta$ 级联反应假说、自由基损伤假说、Tau蛋白假说是研究最多、影响较广的学说<sup>[6]</sup>。目前,乙酰胆碱(acetyl choline, ACh)酯酶抑制剂和谷氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)阻断剂作为治疗AD的药物,其靶点单一,无法改善阿尔茨海默病发病诱因,只能延缓AD症状<sup>[7]</sup>。因此,探索干预AD的有效成分和药物,已成为治疗此类疾病的关键。

中医学根据临床表现将AD归属于“痴呆”“呆症”“健忘”“善忘”等范畴,脾胃亏虚、痰瘀阻窍、髓减脑消而成本病。《灵枢·海论篇》中指出:“脑为髓之海……髓海不足则脑转耳鸣,胫酸眩冒,目无所见,懈怠安卧。”即年老肾精亏虚,无法上充髓海,髓海空虚,记忆减退、善忘,逐渐形成痴呆<sup>[8]</sup>。研究<sup>[9]</sup>显示,AD的中医证型前5位为:肾虚髓减证、肾虚血瘀证、髓海不足证、痰浊蒙窍证、脾胃两虚证。因此,其病机为本虚标实,其中多以肾虚为本,痰瘀为标<sup>[9]</sup>。当归是我国常用的传统中药之一,为甘肃定西的道地药材<sup>[10]</sup>,为伞形科植物的干燥根,性温,味甘、辛、微苦,归肝、心、脾经,既可行血通滞,又可补血濡虚,为“血中之气药”,可治疗阿尔茨海默病“瘀阻脑络证”<sup>[11]</sup>。现代药理学研究<sup>[12-13]</sup>表明,阿魏酸(ferulic acid, FA)作为当归含量最高的酚酸类物质,对AD有较好的治疗作用。其副作用少,可以形成钠盐,有良好的pH稳定性,并且具有多种生物学活性,可抗氧化应激、抗炎、抗血管内皮损伤、抗纤维化、抗细胞凋亡<sup>[14-15]</sup>。笔者总结了近5年FA在AD中的应用,以期为其日后开发防治AD的天然药物提供理论依据。

## 1 FA治疗AD的作用机制

1.1 抑制A $\beta$ 产生 神经细胞外 $\beta$ 淀粉样蛋白(A $\beta$ )聚集是AD发生的最主要病变特征之一。研究<sup>[16]</sup>显示,A $\beta$ 是由淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)通过分泌酶降解形成的。APP在 $\beta$ 和 $\gamma$ 分泌酶持续水解作用下,产生不同长度的肽,包括A $\beta$ <sub>1-40</sub>和A $\beta$ <sub>1-42</sub>(统称为A $\beta$ ),被称为淀粉样蛋白水解途径。A $\beta$ 产生过量或A $\beta$ 清除受损可能导致A $\beta$ 组装和聚集,从而产生神经毒性A $\beta$ 寡聚体和淀粉样蛋白原纤维,导致AD发生<sup>[17]</sup>。据报道<sup>[18-19]</sup>,FA可抑制A $\beta$ 寡聚体聚集、清除A $\beta$ <sub>1-40</sub>及A $\beta$ <sub>1-42</sub>,从而减缓相关毒性反应,预防或改善认知能力下降。MORI T等<sup>[20]</sup>发现FA主要通过直接抑制 $\beta$ -分泌酶(BACE1)的活性和减少其蛋白稳定性,来调控APP的 $\beta$ -分泌酶切割途径,从而显著减少APP/PS1转基因小鼠脑实质和脑血管中的A $\beta$ 沉积,改善其高活性、物体识别障碍和空间记忆缺陷。WANG E J等<sup>[21]</sup>通过研究FA治疗对AD啮齿动物模型的影响发现,FA能有效提高小鼠空间记忆能力( $F \geq 70, P < 0.005$ ),并能减少各模型动物脑内A $\beta$ 的沉积( $F \geq 50, P < 0.005$ ),其作用机制包括抗淀粉样蛋白生成、抗炎、抗氧化、保护线粒体和抑制细胞凋亡等。

1.2 抗氧化应激 氧化应激是连接各种途径的关键“桥梁”,是AD病理学的另一个重要方面。当细胞中氧化剂和抗氧化剂

水平失衡时,导致活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生增加,可能会产生破坏蛋白质、脂质和DNA的毒性效应,并导致神经元死亡。FA是一种具有多种功能的生物活性物质,可通过直接清除自由基和产生自由基的酶、抑制ROS的产生和参与多种信号通路而发挥抗氧化作用<sup>[22]</sup>。有研究<sup>[23]</sup>显示,FA由于羟基的存在,可以将氢转移到自由基物质,导致苯氧基自由基的产生,从而消除自由基,抑制活性氧(ROS)的产生。NF-E2相关因子-2(Nrf2)转录因子是抗氧化反应元件(ARE)介导的基因表达的重要转录调节因子,具有氧化还原敏感性,可调节多种细胞保护基因的应激诱导和激活。当受到氧化应激刺激后,Nrf2与Kelch样ECH相关蛋白1(Keap1)解离并转位至细胞核,继而与ARE结合并激活抗氧化基因表达。MA Z C等<sup>[24]</sup>发现FA可通过诱导磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)和细胞外信号调节激酶(ERK)信号通路激活Nrf2核转位,上调抗氧化相关基因(如GCLC、GCLM、NQO1和HO-1)的表达,导致细胞内自由基清除剂谷胱甘肽(glutathione, GSH)含量和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)表达的显著增加,从而对抗辐射诱导的氧化应激。通过将GSH转化为其氧化态(GSSG)清除大脑中的ROS<sup>[25]</sup>,NADPH为GSH还原酶和提供还原能量,维持细胞的氧化还原电位。天冬酰胺内肽酶(asparagin endopeptidase, AEP)是一种pH调控的半胱氨酸蛋白酶。有研究<sup>[26]</sup>表明AEP可在N368位点切割Tau,激活信号转导与转录激活因子1(signal transducer and activator of transcription1, STAT1)并增加BACE1产生,并与APP586-695一起介导AD。MAHAMAN Y A R等<sup>[27]</sup>发现FA可下调APP/PS1小鼠中AEP蛋白表达及抗体介导的APP586-695清除,减少A $\beta$ 斑块,改善A $\beta$ 病理和认知障碍的机制可能与降低氧化应激和Ca<sup>2+</sup>超载相关。综上,FA改善AD氧化应激状态可通过清除自由基,诱导PI3K及ERK信号通路、激活Nrf2核转位,上调抗氧化基因的表达,提高细胞内GSH和NADPH水平,抑制ROS的产生,下调AEP蛋白表达清除来实现。

1.3 改善神经炎症 神经炎症在AD发病的早期起着关键作用。研究发现,海马及皮层细胞中炎症标志物水平的降低与AD患者的认知能力改善相关,抑制大脑内的神经炎症可能有助于减缓AD认知能力的衰退。脂多糖(LPS)是引发炎症的主要诱导因子,可通过识别Toll样受体4(TLR4),激活核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号通路,促使下游炎症因子的释放,进而引发神经炎症<sup>[28]</sup>。REHMAN S U等<sup>[29]</sup>用FA处理脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)构建的小鼠C57BL/6NBN2细胞模型,发现小鼠海马体中Iba-1(小胶质细胞标志物)和星形胶质细胞标志物胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)的水平显著降低。他们通过分子对接模拟,进一步发现FA与TLR4的关键结合位点相互作用形成氢键,破坏TLR4-MD-2复合物的形成,阻断JNK/NF- $\kappa$ B信号通路,减少促炎性细胞因子(TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ )的产生,改善了LPS处理小鼠的空间学习和记忆能力。ZHOU X L等<sup>[30]</sup>发现白芍内酯苷(PF)、白术内酯Ⅲ(Ⅲ, ATL)和FA联合使用,可以激活AMPK/ULK1/TFEB自噬信号通路,显著上调自噬相关蛋白p-AMPK、p-ULK1、Beclin1、

LC3和TFEB的表达,抑制BV2细胞释放炎症因子IL-6和IL-1 $\beta$ ,从而减轻神经炎症。细菌和病毒感染等多种触发因素释放的损伤相关分子模式(DAMPs)和病原体相关分子模式(PAMPs)可激活NLR家族含吡喃结构域3(NLRP3)炎性体,导致促炎性细胞因子的分泌。研究<sup>[31]</sup>发现,抑制NLRP3炎性体介导的小胶质细胞活化在AD治疗中发挥了关键作用。小胶质神经细胞(microglia, MG)是中枢神经系统中最重要的免疫细胞。研究<sup>[32]</sup>指出,AD患者的MG会聚集到细胞外的神经炎性斑块(SP)中,导致慢性炎症,促进NFTs的形成和A $\beta$ 的生成,加重AD患者的认知障碍。SINGH C等<sup>[33]</sup>发现基于FA模板的系列分子EJMC-4e,可以抑制NF- $\kappa$ B和NLRP 3炎性小体的表达水平,改善记忆缺陷。BACE1是生成A $\beta$ 的关键酶之一。当BACE1的水平异常升高时,会影响记忆形成相关因子的活性<sup>[34]</sup>。研究<sup>[35]</sup>表明,FA可作为BACE1调节剂抑制星形胶质细胞的激活,降低胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)及相关炎症细胞因子表达水平,从而改善AD认知功能障碍。

**1.4 降低Tau蛋白过度磷酸化** Tau蛋白属于微管相关蛋白(microtubule associated proteins, MAPs),可促进微管结构的稳定和形成,维持神经元的形态和功能<sup>[14]</sup>。过度磷酸化Tau蛋白丧失与MAPs结合的能力,导致微管解聚、轴突转运障碍,在细胞内聚集形成NFTs,进而引起神经元变性与死亡,导致AD的发生<sup>[36]</sup>。Tau蛋白的磷酸化受到多种蛋白激酶和磷酸酶的调控,其中糖原合成激酶-3 $\beta$ (glycogen synthesis kinase-3 beta, GSK-3 $\beta$ )被认为是促使Tau蛋白磷酸化的重要激酶<sup>[37]</sup>。文献<sup>[38]</sup>报道,菟丝子通过调节PI3K、p-AKT和GSK-3 $\beta$ 的表达,能够抑制Tau蛋白的磷酸化水平,增加AD模型大鼠脑海马的树突复杂性,修复神经元功能,进而改善AD模型大鼠的认知功能障碍。因此,PI3K/AKT/GSK-3 $\beta$ 信号通路是导致Tau蛋白磷酸化进而引起AD发生的重要信号通路。苏如玉<sup>[39]</sup>证实FA可通过调节PI3K-Akt-GSK-3 $\beta$ 信号通路,增强AKT的磷酸化,抑制GSK-3 $\beta$ 的活性,从而降低Tau蛋白的过度磷酸化。许英等<sup>[40]</sup>利用人神经母细胞瘤SH-SY5Y细胞构建SH-APP细胞AD模型,发现经FA(6.25~25.00  $\mu$ mol/L)处理的SH-APP细胞Tau蛋白在GSK-3 $\beta$ 199/202和396位点处的磷酸化水平显著降低,表明FA可通过抑制GSK-3 $\beta$ 的表达从而减轻SH-APP细胞A $\beta$ 诱导的Tau蛋白磷酸化,保护神经元的结构和功能。综上,FA可能通过调节PI3K-Akt-GSK-3 $\beta$ 信号通路,降低Tau蛋白的过度磷酸化,延缓AD的进展。

**1.5 抗细胞凋亡** 细胞凋亡是一种程序性细胞死亡过程,主要通过死亡受体介导和线粒体介导途径触发,涉及多种信号分子,如半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(caspases)、抗凋亡蛋白B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)家族蛋白等。A $\beta$ 斑块、NFTs、炎症、线粒体功能障碍、氧化应激等因素会触发异常的细胞凋亡级联反应从而导致神经元损伤,促进AD的进展<sup>[41]</sup>。Caspase-3是细胞凋亡的关键蛋白酶<sup>[22]</sup>。王玥等<sup>[42]</sup>发现当不同浓度的FA处理后,促凋亡蛋白Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)、p-JNK、p-C-Jun、Caspase-3的表达水平降低,而Bcl-2表达有所升高,表明FA能够改善AD模型小鼠脑内的细胞凋亡,且中剂量(40 mg/kg)FA效果更明显。

谷氨酸是中枢神经系统的一种兴奋性神经递质,其过度激活会导致神经元死亡,与多种神经退行性疾病相关,包括AD<sup>[43]</sup>。JIN Y等<sup>[44]</sup>发现阿魏酸钠(sodium ferulate, SF)可通过3条途径抑制谷氨酸诱导的大脑皮层神经元凋亡:(1)下调皮层神经元80 kDa和76 kDa的微钙蛋白( $\mu$ -calain)表达水平( $\mu$ -calain是钙激活的半胱氨酸蛋白酶的超家族,是细胞凋亡和坏死的重要介质);(2)激活PI3K/Akt/p70S6K通路,促进Akt的磷酸化,进而激活p70S6K,上调Bcl2表达水平,抑制细胞凋亡;(3)MEK/ERK1/2通路,促进磷酸化MEK1/2和ERK1/2的表达、抑制JNK/p38蛋白激酶的促凋亡活性,抑制细胞凋亡。

**1.6 抑制胆碱酯酶活性** 乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)是脑组织内重要的神经递质。乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE)和胆碱乙酰转移酶(choline acetyltransferase, ChAT)分别是ACh的水解和合成酶,共同维持脑内ACh活性,与认知功能有密切联系<sup>[45]</sup>。MUGUNDHAN V等<sup>[46]</sup>认为AD与胆碱能神经元的大量丢失及乙酰胆碱(ACh)的活性和数量的减少有关。他们通过实验发现,FA可显著降低乙酰胆碱酯酶(AChE)活性,从而减少淀粉样 $\beta$ 蛋白产生。有研究<sup>[47]</sup>发现,FA衍生物具有更稳定的化学成分,表明它们可能具有更高的生物活性,并且更不易产生毒副作用。PI R B等<sup>[48]</sup>通过实验发现他克林-6-阿魏酸(T6 FA)在100 mmol/L和50 mmol/L时可分别显著抑制AChE诱导的A $\beta$ 聚集50.27%和20.23%,表明新化合物T6 FA可以通过同时催化位点和PAS相互作用来调节AChE,进而抑制AChE诱导的A $\beta$ <sub>1-40</sub>在体外的聚集和沉积。

**1.7 调节线粒体动力学及功能障碍** 线粒体功能及动力学障碍与AD的发病机制密切相关<sup>[49]</sup>。程子昭等<sup>[50]</sup>认为“补肾填髓、化痰开窍”疗法可以保护线粒体结构,改善线粒体功能,促进三羧酸循环和氧化磷酸化,提高能量代谢。动力学通常是指线粒体数量被调节的过程,包括聚变和裂变,两者平衡对于保持线粒体完整性至关重要<sup>[51]</sup>。线粒体动力相关蛋白1(dynamin-related protein 1, Drp1)和线粒体融合蛋白2(mitochondrial fusion protein 2, Mfn2)被认为是裂变和融合过程中的主要参与者<sup>[52]</sup>。Drp1是线粒体分裂过程中关键蛋白之一。磷酸化的Drp1(p-Drp1S637)在促进线粒体融合和抑制其分裂方面起着重要作用。而p-Drp1蛋白的含量异常则会导致线粒体功能的损害。ZAFEER M F等<sup>[53]</sup>建立链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导的AD大鼠模型,发现FA可通过上调过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 共激活因子1 $\alpha$ (PGC-1 $\alpha$ )的核定位和蛋白表达,恢复线粒体融合蛋白Mfn2的表达、抑制分裂蛋白Drp-1的表达和线粒体定位,减轻线粒体分裂的恶化,维持线粒体动力学平衡,改善线粒体膜电位,增强线粒体功能障碍,从而改善STZ诱导AD大鼠的空间学习和记忆障碍。王倩等<sup>[54]</sup>也发现FA不仅能够抑制AD小鼠大脑中Drp1的表达,促进-Drp1S637的表达,而且还能增强Mfn2的表达。这表明FA可能通过调节线粒体动力学的失衡,保持分裂和融合的稳态,从而改善AD小鼠的认知功能障碍。综上,FA可以通过调节线粒体动力学平衡,从而恢复神经元的基本功能,改善AD病理损害。

**1.8 调控肠道菌群** 肠道菌群(gut microbiota, GM)是微生

物-脑-肠轴(microbiota-gut-brain Axis, MGB)的关键调节因子。GM可以通过神经递质调节、免疫调节、代谢产物调节等多种机制影响大脑功能和行为,已成为防治AD的新靶点<sup>[55]</sup>。LIU P等<sup>[56]</sup>报道了轻度认知障碍(MCI)和AD患者与中国健康老年人的粪便微生物群特征,发现与痴呆前期aMCI和健康受试者相比,不同的微生物群落,特别是丰富的肠杆菌科,与AD患者相关。FUNG T C等<sup>[57]</sup>也通过实验观察AD患者的细菌类群,发现拟杆菌、放线菌较对照组明显增加,而拟杆菌属可通过调节淋巴细胞和细胞因子的表达,促进新城代谢。以上表明肠道微生物群可能参与了AD的发病。研究<sup>[58]</sup>表明,肠道内的乳酸菌和双歧杆菌等革兰氏阳性菌能够产生 $\gamma$ -氨基丁酸(gamma aminobutyric acid, GABA), GABA是中枢神经系统的一种关键抑制性神经递质。中枢神经系统(central nervous system, CNS)内的GABA浓度与肠道中的GABA浓度存在正关联,当肠道内的乳酸菌和双歧杆菌数量减少时,肠道内GABA浓度降低,随之CNS中的GABA水平下降,进而导致神经兴奋性失衡,引发认知功能障碍类疾病<sup>[59]</sup>。李英等<sup>[60]</sup>认为FA可以通过多种方式改变拟杆菌门,包括显著提高梭菌属,降低芽孢八叠球菌属和减少肠杆菌属丰度,从而调节肠道代谢、肠道菌群和炎症反应。肠道短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)也称为挥发性脂肪酸,大部分由近端结肠和盲肠的厚壁菌门和拟杆菌门产生,是肠道微生物群多糖厌氧发酵产生的物质<sup>[61]</sup>。研究<sup>[62]</sup>发现,SCFAs可减轻血脑屏障损伤、行为认知障碍、神经元变性和神经元炎症反应。HO L等<sup>[63]</sup>认为SCFAs可干扰 $A\beta_{1-40}$ 和 $A\beta_{1-42}$ 肽形成神经毒性 $A\beta$ ,进而阻碍 $A\beta$ 的聚集。ZHANG Z等<sup>[64]</sup>研究证实,FA可调节GM组成,促进GM代谢物SCFA水平的升高。因此,FA可通过促进SCFA的产生,进而减轻血脑屏障损伤、改善行为认知障碍。作为一种生物活性物质,益生元低聚果糖(FOS)可通过激活肠道菌群GLP-1/GLP-1 R信号通路,降低肠道和大脑中C-jun激酶的表达,提高胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)及其受体(GLP-1R)的水平,调节肠道微生物成分和代谢,从而改善APP/PS1小鼠的认知障碍<sup>[65]</sup>。值得注意的是,FA酯化形式已被证明具有益生元的作用,如5-O-阿魏酰-L-阿拉伯呋喃糖或阿魏酰阿拉伯木聚糖,可加强FA酯分解为FA,刺激人体胃肠道中乳酸杆菌和双歧杆菌等有益细菌的生长<sup>[66]</sup>。

1.9 调节胰岛素抵抗 肥胖、糖尿病、代谢综合征是罹患AD的潜在高风险因素。高达80%的AD患者存在糖尿病或糖代谢障碍及胰岛素抵抗,激活大脑的Tau蛋白过度磷酸化而导致AD,甚至被称为“3型糖尿病”<sup>[67]</sup>。脑胰岛素可促进突触活力、神经递质周转率,从而清除淀粉样蛋白- $\beta$ 和磷酸化Tau蛋白<sup>[68]</sup>。研究<sup>[69]</sup>显示,在MCI和早期AD患者中均存在脑胰岛素抵抗和胰岛素缺乏。PARK S等<sup>[67]</sup>认为记忆障碍与脑胰岛素抵抗及全身和脑葡萄糖代谢相关。动物实验证实FA通过血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)降低脑胰岛素抵抗,改善全身和海马胰岛素敏感性,增加大脑中葡萄糖利用率,从而改善记忆障碍。

1.10 改善脑部微循环障碍 微循环是指微动脉、微静脉、毛细血管及组织通道中的血液循环,主要发挥向组织输送氧气

和营养物质,传递能量,以及排出二氧化碳和代谢废物的作用<sup>[70]</sup>。有研究<sup>[71]</sup>证实,脑部微循环障碍与AD有着密切的联系。伴随着衰老,脑血流与脑脊液的流速降低,导致血液中的代谢物(血糖、胆固醇等)残留在血液中,形成血管狭窄,导致脑部微循环障碍,引起脑供血不足或脑内毛细血管数量及结构的改变,促使AD的发生。海马区毛细血管的密度和直径减少,与 $A\beta$ 斑块沉积和空间记忆障碍有关,可能是AD早期病理变化的关键因素<sup>[72]</sup>。 $A\beta$ 寡聚体通过大脑中的内皮素-1(endothelin-1, ET-1)作用于ET1受体(ETRA)引起脑毛细血管收缩,导致脑低灌注,增加 $A\beta$ 的蓄积/或减少 $A\beta$ 的清除,形成低灌注- $A\beta$ 聚集-更低灌注的循环,以启动 $A\beta$ 斑块沉积。WANG N Y等<sup>[73]</sup>发现FA能与ET-1的药理学靶点ETRA结合,以对抗ET-1介导的血管收缩,减轻海马区的低灌注损伤,阻止海马区毛细血管密度和直径的减少,并能改善 $A\beta$ 斑块沉积和空间记忆障碍。因此,预防血管功能的减退可能在早期启动 $A\beta$ 斑块沉积和空间记忆障碍中起关键作用,为FA治疗早期AD记忆减退提供新的治疗方法。

1.11 抑制细胞内钙超载 突触可塑性是导致记忆形成的基本过程,NMDA受体(NMDAR)是突触可塑性的核心<sup>[74]</sup>。胞内磷酸酶富含纹状体的蛋白酪氨酸磷酸酶(protein-tyrosine-phosphatase, STEP)分别是NMDA和AMPA受体亚基GluN 2B和GluA2磷酸化的主要调节剂<sup>[75-76]</sup>。据报道<sup>[77]</sup>,转基因AD小鼠海马CA1区的GluN 2B和PSD-95浓度降低、LTP受损以及NMDA和AMPA受体电流降低。MAHAMAN Y A R等<sup>[27]</sup>通过一系列实验发现 $A\beta$ 触发细胞内钙内流可以激活PP2B/DARPP32/PP1轴,从而导致STEP激活。经FA处理后,FA可减弱 $A\beta$ 上调的细胞内 $Ca^{2+}$ 浓度,从而导致PP2B诱导的DARPP-32活化减少,抑制PP1,降低STEP活性。表明FA可以通过调节钙相关PP2B/DARPP-32/PP1轴,降低STEP活性,从而维持正常的神经元功能,改善突触可塑性和认知障碍。也有研究发现,FA可以通过螯合细胞外的 $Ca^{2+}$ 离子,抑制突触体中 $Ca^{2+}$ 依赖性谷氨酸(glutamic acid, Glu)释放,并通过阻断N型和P/Q型 $Ca^{2+}$ 通道,抑制去极化诱导的胞浆游离 $Ca^{2+}$ 浓度增加,影响突触可塑性,从而改善AD的认知功能和学习记忆能力<sup>[78]</sup>。

1.12 其他 基质金属蛋白酶9(MMP9)属于金属蛋白酶家族,是一种在脑内多种细胞中表达的IV型胶原酶。它通过降解细胞外基质成分参与组织重塑。研究<sup>[79]</sup>表明MMP9可能在AD的发展中发挥作用。STANIFORTH V等<sup>[80]</sup>证明FA可以有效抑制中波紫外线(UVB)诱导的小鼠皮肤中MMP-2和MMP-9蛋白的表达。MMP-9抑制剂(SB-3CT)可以促进 $A\beta$ 从血脑屏障中清除,这可能是一种有效降低大脑中的 $A\beta$ 水平的方法<sup>[81]</sup>。血管紧张素转换酶(ACE)在肾素-血管紧张素系统中起着至关重要的作用,不仅可调节血压,还可调节电解质平衡,确保机体内环境稳定。血管紧张素转换酶-1(ACE-1)活性的过度刺激与 $A\beta$ 和磷酸化Tau(p-Tau)诱导的细胞凋亡、氧化亚硝化性神经炎症应激和AD的神经变性有关。陈斯亮等<sup>[79]</sup>通过生物信息学研究发现, MMP-9、TLR4和ACE在AD模型中表达上调,而FA显著降低了MMP-9、TLR4和ACE的表达,从而证实了MMP-9、TLR4和ACE可能成为FA治疗AD的治疗靶点。

综上所述,当归有效成分FA可通过多种机制,包括抑制 $A\beta$ 聚集、抗氧化应激、抗炎、抑制Tau蛋白磷酸化、抗细胞凋亡、抑制胆碱酯酶活性、调节线粒体动力学及功能障碍、调节肠道菌群、调节胰岛素抵抗、调节线粒体动力学及功能障碍、改善脑部微循环障碍、抑制细胞内钙超载等综合干预AD的病理过程,符合FA多靶向治疗AD及神经系统功能疾病的条件,提示FA可能是治疗AD的潜在药物。(见图1、表1)

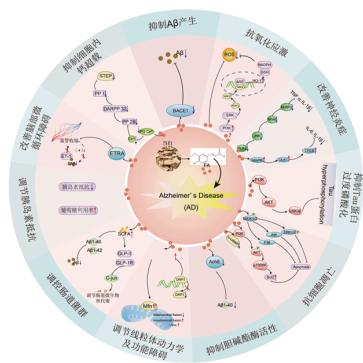


图1 阿魏酸治疗AD的作用机制示意图

## 2 小结

AD属中医学“痴呆”“呆症”“健忘”等范畴,是一种以认知障碍、精神行为异常、社会生活能力受损为主要临床表现的中枢神经退行性疾病。其病机多为本虚标实,痰瘀为标,肾虚为本。西医学中AD的发病机制极为复杂,依赖单一治疗靶点的药物往往效果有限。相比之下,多靶点抗AD的药物不仅可以增强疗效,还可以减少毒副作用及耐药性。但目前,尚不存在能够完全阻止AD发生或有效延缓其进展的药物。当归主要

有效成分FA作为一种多靶点的天然化合物,在AD的治疗中显示出巨大的潜力。

然而,FA的临床应用仍受到如下限制:(1)目前的动物模型无法准确地反映AD的病理机制和临床表现。因此,在动物模型和细胞系统中评估的药物在临床试验中可能无法达到预期效果。(2)当前的研究结论不足以阐明FA及其衍生物的药代动力学,这可能导致毒副作用的出现。(3)其中一些FA衍生物具有更稳定的化学成分,表明它们可能具有更高的生物活性,并且更不易产生毒副作用,尽管它们的研究仍处于起步阶段,确切的治疗机制尚不清楚,但它们可能具有更大的临床应用价值。(4)高血糖和脑胰岛素抵抗是AD发生发展的风险因素,FA可以通过血脑屏障(BBB)降低脑胰岛素抵抗,改善全身和海马胰岛素敏感性,增加大脑中葡萄糖利用率,从而改善记忆障碍。然而,在关于FA在3型糖尿病中的前瞻性应用方面,仅有少量体内研究探索了这一途径。因此,未来关于AD和糖尿病之间密切关系的新证据,值得进一步关注。(5)“肠-脑”轴作为与生物学和生理学基础相关的领域,引起了广泛关注。FA通过“肠-脑”轴影响大脑,从而改善记忆缺陷。值得注意的是,FA酯化形式已被证实具有益生元功能,并能维持肠道菌群的平衡,其损伤会导致多种疾病,包括神经退行性疾病。今后“肠-脑”轴研究应集中含有FA有效成分的中药膳食来改善肠道菌群,从而调节“肠道菌群-肠-脑”轴功能,改善AD患者认知功能及记忆障碍。综上,当归有效成分FA作为一种多靶点的天然化合物,在治疗AD方面有广阔的前景,应继续深入研究FA及其衍生物治疗AD的神经保护机制,寻找更为明确的治疗靶点,探索更有效的治疗方法。

表1 阿魏酸治疗AD的作用机制

研究模型	主要机制	具体机制	文献
APP/PS1转基因小鼠	抑制 $A\beta$ 产生	清除 $A\beta_{1-40}$ 及 $A\beta_{1-42}$ ,抑制BACE1的酶活性,调控APP的 $\beta$ -分泌酶切割途径	[18-21]
人脐静脉内皮细胞(HUVECs)	抗氧化应激	清除自由基,诱导PI3K和ERK信号通路,激活Nrf2核转位,上调抗氧化基因的表达,提高细胞内GSH和NADPH水平,抑制ROS的产生,下调AEP蛋白表达	[23-27]
小鼠C57BL/6BNV2细胞	改善神经炎症	破坏TLR4-MD-2复合物的形成,阻断JNK/NF- $\kappa$ B信号通路,激活AMPK/ULK1/TFEB自噬信号通路,显著上调自噬相关蛋白p-AMPK、p-ULK1和TFEB的表达,降低NLRP3炎性小体、促炎因子产生表达水平	[29-35]
人神经母细胞瘤SH-APP细胞, PC12细胞, AD大鼠	Tau蛋白过度磷酸化	调节PI3K-Akt-GSK-3 $\beta$ 信号通路,增强AKT的磷酸化,抑制GSK-3 $\beta$ 的活性	[39-40]
APP/PS1转基因小鼠、人神经母细胞瘤SH-APP细胞	抗细胞凋亡	下调微钙蛋白( $\mu$ -calain)表达水平;激活PI3K/Akt/p70S6K通路,促进Akt的磷酸化,上调Bcl2表达水平;激活MEK/ERK1/2通路,促进磷酸化MEK1/2和ERK1/2的表达、抑制JNK/p38蛋白激酶的促凋亡活性	[42,44]
AD小鼠	抑制胆碱酯酶活性	催化外周阴离子位点(PAS),抑制AChE活性,减少 $A\beta_{1-40}$ 在体外沉积	[46-48]
脑室内链脲佐菌素(ICV-STZ)诱导的AD大鼠	调节线粒体动力学及功能障碍	上调过氧化物酶体增殖物,激活PGC-1 $\alpha$ ,恢复线粒体融合蛋白Mfn2的表达、抑制分裂蛋白Drp-1的表达,减轻线粒体恶化分裂	[53-54]
AD大鼠	调控肠道菌群	激活肠道菌群GLP-1/GLP-1R信号通路,调节肠道微生物成分和代谢;刺激人体胃肠道有益细菌生长	[60-66]
AD大鼠	调节胰岛素抵抗	改善全身和海马胰岛素敏感性,增加大脑中葡萄糖利用率	
APP/PS1转基因小鼠, AD小鼠	改善脑部微循环障碍	结合T-1受体A(ETRA),对抗ET-1介导的血管收缩,减轻海马区的低灌注损伤	[73]
AD大鼠	抑制细胞内钙超载	调节钙相关PP2B/DARPP-32/PP1轴,降低STEP活性,阻断N型和P/Q型 $Ca^{2+}$ 通道,抑制突触体中 $Ca^{2+}$ 依赖性Glu释放	[27,78]

# 参考文献

- [1] 杨青,贾杰.阿尔茨海默病相关指南及专家共识解读:全周期康复新视角[J].中国医刊,2021,56(1):22-27.
- [2] XIAO J W, LI J P, WANG J T, et al. 2023 China Alzheimer's disease: Facts and figures[J].Human Brain, 2023,2(3):1-13.
- [3] BAI R, GUO J, YE X Y, et al. Oxidative stress: The core pathogenesis and mechanism of Alzheimer's disease[J]. Ageing Res Rev, 2022,77:101619.
- [4] TWAROWSKI B, HERBET M. Inflammatory processes in Alzheimer's disease - pathomechanism, diagnosis and treatment: A review[J]. Int J Mol Sci, 2023,24(7):6518.
- [5] 王英全,梁景宏,贾瑞霞,等.2020—2050年中国阿尔茨海默病患者病情预测研究[J].阿尔茨海默病及相关病,2019,2(1):289-298.
- [6] CUMMINGS J L, TONG G, BALLARD C. Treatment combinations for Alzheimer's disease: Current and future pharmacotherapy options[J]. J Alzheimers Dis, 2019,67(3):779-794.
- [7] BREIJYEH Z, KARAMAN R. Comprehensive review on Alzheimer's disease: Causes and treatment[J]. Molecules, 2020,25(24):5789.
- [8] 何静.老年痴呆症的中医病因病机研究及治疗思路[J].时珍国医国药,2012,23(11):2933-2934.
- [9] 杨少敏,黄俊燕,李金全,等.基于数据挖掘的阿尔茨海默病病因病机研究[J].贵州中医药大学学报,2024,46(4):52-57.
- [10] 刘方舟,李园白,王静,等.当归药材道地性系统评价与分析[J].世界科学技术-中医药现代化,2018,20(9):1531-1539.
- [11] 马依林,张虹.《中华人民共和国药典》中含当归方剂的组方规律[J].中医学报,2021,36(12):2708-2712.
- [12] THAPLIYAL S, SINGH T, HANDU S, et al. A review on potential footprints of ferulic acid for treatment of neurological disorders[J]. Neurochem Res, 2021,46(5):1043-1057.
- [13] 张欣,高增平.阿魏酸的研究进展[J].中国现代中药,2020,22(1):138-147.
- [14] GRASSO R, DELL'ALBANI P, CARBONE C, et al. Synergic pro-apoptotic effects of Ferulic Acid and nanostructured lipid carrier in glioblastoma cells assessed through molecular and Delayed Luminescence studies[J]. Sci Rep, 2020,10(1):4680.
- [15] 张雷,范占芳,张作鹏,等.阿尔兹海默症发病机制及相关治疗药物的研究进展[J].中国药物化学杂志,2021,31(6):438-446,469.
- [16] SALMINEN A, KAARNIRANTA K, KAUPPINEN A, et al. Impaired autophagy and APP processing in Alzheimer's disease: The potential role of beclin 1 interactome[J]. Prog Neurobiol, 2013,106-107:33-54.
- [17] LI Y M, ZHANG J, WAN J L, et al. Melatonin regulates A $\beta$  production/clearance balance and A $\beta$  neurotoxicity: A potential therapeutic molecule for Alzheimer's disease[J]. Biomedicine Pharmacother, 2020,132:110887.
- [18] TURKEZ H, ARSLAN M E, BARBOZA J N, et al. Therapeutic potential of ferulic acid in Alzheimer's disease[J]. Curr Drug Deliv, 2022,19(8):860-873.
- [19] CARUSO G, TORRISI S A, MOGAVERO M P, et al. Polyphenols and neuroprotection: Therapeutic implications for cognitive decline[J]. Pharmacol Ther, 2022,232:108013.
- [20] MORI T, KOYAMA N, GUILLOT-SESTIER M V, et al. Ferulic acid is a nutraceutical  $\beta$ -secretase modulator that improves behavioral impairment and Alzheimer-like pathology in transgenic mice[J]. PLoS One, 2013,8(2):e55774.
- [21] WANG E J, WU M Y, LU J H. Ferulic acid in animal models of Alzheimer's disease: A systematic review of preclinical studies[J]. Cells, 2021,10(10):2653.
- [22] LI D, RUI Y X, GUO S D, et al. Ferulic acid: A review of its pharmacology, pharmacokinetics and derivatives[J]. Life Sci, 2021,284:119921.
- [23] SINGH Y P, RAI H, SINGH G, et al. A review on ferulic acid and analogs based scaffolds for the management of Alzheimer's disease[J]. Eur J Med Chem, 2021,215:113278.
- [24] MA Z C, HONG Q, WANG Y G, et al. Ferulic acid protects human umbilical vein endothelial cells from radiation induced oxidative stress by phosphatidylinositol 3-kinase and extracellular signal-regulated kinase pathways[J]. Biol Pharm Bull, 2010,33(1):29-34.
- [25] SONG T, SONG X P, ZHU C, et al. Mitochondrial dysfunction, oxidative stress, neuroinflammation, and metabolic alterations in the progression of Alzheimer's disease: A meta-analysis of in vivo magnetic resonance spectroscopy studies[J]. Ageing Res Rev, 2021,72:101503.
- [26] XIA Y Y, WANG Z H, ZHANG Z T, et al. Delta- and beta-secretases crosstalk amplifies the amyloidogenic pathway in Alzheimer's disease[J]. Prog Neurobiol, 2021,204:102113.
- [27] MAHAMAN Y A R, HUANG F, SALISSOU M T M, et al. Ferulic acid improves synaptic plasticity and cognitive impairments by alleviating the PP2B/DARPP-32/PP1 axis-mediated STEP increase and A $\beta$  burden in Alzheimer's disease[J]. Neurotherapeutics, 2023,20(4):1081-1108.
- [28] 郭雅迪,李洋洋,刘芳芳,等.减轻脂多糖诱导炎症的中药有效成分的研究进展[J].华西药学杂志,2021,36(3):331-335.



- [29] REHMAN S U, ALI T, ALAM S I, et al. Ferulic acid rescues LPS-induced neurotoxicity via modulation of the TLR4 receptor in the mouse hippocampus[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(4): 2774–2790.
- [30] ZHOU X L, CHEN X R, CHENG X Q, et al. Paeoniflorin, ferulic acid, and atractylenolide III improved LPS-induced neuroinflammation of BV2 microglia cells by enhancing autophagy[J]. *J Pharmacol Sci*, 2023, 152(2): 151–161.
- [31] SWANSON K V, DENG M, TING J P Y. The NLRP3 inflammasome: Molecular activation and regulation to therapeutics[J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19: 477–489.
- [32] 吕淑婕, 郭雯, 方亮, 等. 阿尔茨海默病发病机制及体内外模型研究进展[J]. *实验动物科学*, 2024, 41(3): 79–84.
- [33] SINGH G, SHANKAR G, PANDA S R, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of ferulic acid template-based novel multifunctional ligands targeting NLRP3 inflammasome for the management of Alzheimer's disease[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2024, 15(7): 1388–1414.
- [34] 邓楚珺, 陈慧泽, 孟胜喜. 中药有效组分(成分)防治阿尔茨海默病的研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(20): 3733–3737.
- [35] 孟锐, 陈逸青, 陈勤. 阿魏酸对痴呆小鼠脑内胶质细胞活化与炎性细胞因子表达的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2018, 38(1): 50–53.
- [36] 李昱辰, 赵伟田, 李灿委, 等. 基于Tau蛋白磷酸化探讨中医药干预阿尔茨海默病的研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2024, 42(1): 161–165.
- [37] KANNO T, TSUCHIYA A, TANAKA A, et al. Combination of PKC $\epsilon$  activation and PTP1B inhibition effectively suppresses A $\beta$ -induced GSK-3 $\beta$  activation and tau phosphorylation[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(7): 4787–4797.
- [38] 赵倩, 罗洪斌, 凌志峰, 等. 基于GSK-3 $\beta$ 信号通路探讨菟丝子对AD模型大鼠认知功能障碍的影响[J]. *中国药理学通报*, 2021, 37(12): 1775–1776.
- [39] 苏如玉. 阿魏酸抑制A $\beta$ 诱导的PC12细胞tau蛋白过度磷酸化的机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.
- [40] 许英, 陈玲, 张兰, 等. 阿魏酸通过调节GSK-3 $\beta$ 减轻阿尔茨海默样变化[J]. *中南药学*, 2022, 20(4): 805–811.
- [41] SHARMA V K, SINGH T G, SINGH S, et al. Apoptotic pathways and Alzheimer's disease: Probing therapeutic potential[J]. *Neurochem Res*, 2021, 46(12): 3103–3122.
- [42] 王玥, 王旭, 于嵩, 等. 阿魏酸对阿尔茨海默病转基因小鼠脑内氧化应激和凋亡相关蛋白的影响[J]. *天然产物研究与开发*, 2017, 29(5): 762–766.
- [43] KIHARA T, SHIMOHAMA S, SAWADA H, et al. Protective effect of dopamine D2 agonists in cortical neurons via the phosphatidylinositol 3 kinase cascade[J]. *J Neurosci Res*, 2002, 70(3): 274–282.
- [44] JIN Y, YAN E Z, FAN Y, et al. Neuroprotection by sodium ferulate against glutamate-induced apoptosis is mediated by ERK and PI3 kinase pathways[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2007, 28(12): 1881–1890.
- [45] 朱振霞, 于浩, 谢文丽. 阿尔茨海默症发病机制及治疗药物研究进展[J]. *武警后勤学院学报(医学版)*, 2021, 30(5): 146–149.
- [46] MUGUNDHAN V, ARTHANARI A, PARTHASARATHY P R. Protective effect of ferulic acid on acetylcholinesterase and amyloid beta peptide plaque formation in Alzheimer's disease: An in vitro study[J]. *Cureus*, 2024, 16(2): e54103.
- [47] 关丽, 赵惠茹, 李伟泽, 等. 阿魏酸在阿尔茨海默病领域的研究进展[J]. *中国药物化学杂志*, 2021, 31(10): 844–854.
- [48] PI R B, MAO X X, CHAO X J, et al. Tactrine-6-ferulic acid, a novel multifunctional dimer, inhibits amyloid  $\beta$ -mediated Alzheimer's disease-associated pathogenesis in vitro and in vivo[J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e31921.
- [49] 张仁娟, 周远忠, 申旭波. 线粒体功能障碍在阿尔茨海默症中的研究进展[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2022, 25(4): 518–522.
- [50] 程子昭, 张兰. 线粒体功能障碍在阿尔茨海默病中的研究进展[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2023, 37(7): 514.
- [51] COLPMAN P, DASGUPTA A, ARCHER S L. The Role of mitochondrial dynamics and mitotic fission in regulating the cell cycle in cancer and pulmonary arterial hypertension: implications for dynamin-related protein 1 and mitofusin 2 in hyperproliferative diseases[J]. *Cells*, 2023, 12(14): 1897.
- [52] HAO S, HUANG H, MA R Y, et al. Multifaceted functions of Drp1 in hypoxia/ischemia-induced mitochondrial quality imbalance: From regulatory mechanism to targeted therapeutic strategy[J]. *Mil Med Res*, 2023, 10(1): 46.
- [53] ZAFEER M F, FIRDAUS F, ANIS E, et al. Prolong treatment with Trans-ferulic acid mitigates bioenergetics loss and restores mitochondrial dynamics in streptozotocin-induced sporadic dementia of Alzheimer's type[J]. *Neurotoxicology*, 2019, 73: 246–257.
- [54] 王倩, 秦伟伟, 张杰文. 阿魏酸通过修复线粒体分裂-融合失衡机制改善A $\beta$ 诱导的AD模型小鼠学习记忆障碍[J]. *中国药理学杂志*, 2019, 54(9): 703–710.
- [55] 王洋, 赵健, 王迪, 等. 基于肠道菌群探讨中药防治阿尔茨海默病的研究进展[J]. *中国医药导报*, 2022, 19(3): 38–42.
- [56] LIU P, WU L, PENG G P, et al. Altered microbiomes distinguish Alzheimer's disease from amnesic mild cognitive impairment and health in a Chinese cohort[J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 80: 633–643.
- [57] FUNG T C, VUONG H E, LUNA C D G, et al.

- Intestinal serotonin and fluoxetine exposure modulate bacterial colonization in the gut[J]. *Nat Microbiol*,2019, 4(12):2064–2073.
- [58] BARRETT E, ROSS R P, O'TOOLE P W, et al.  $\gamma$ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine[J]. *J Appl Microbiol*,2012,113 (2):411–417.
- [59] AGUIAR-FURUCHO M A, PELÁEZ F J R. Alzheimer's disease as a result of stimulus reduction in a GABA-A-deficient brain: A neurocomputational model[J]. *Neural Plast*,2020,2020:8895369.
- [60] 李英,吴庆华,杨华林,等.阿魏酸对抗生素应激小鼠血清抗氧化性及其肠道微生物的影响[J].*广东农业科学*,2021, 48(6):116–125.
- [61] SILVA Y P, BERNARDI A, FROZZA R L. The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020,11:25.
- [62] LIU J M, JIN Y J, YE Y L, et al. The neuroprotective effect of short chain fatty acids against sepsis-associated encephalopathy in mice[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 626894.
- [63] HO L, ONO K, TSUJI M, et al. Protective roles of intestinal microbiota derived short chain fatty acids in Alzheimer's disease-type beta-amyloid neuropathological mechanisms[J]. *Expert Rev Neurother*,2018,18(1):83–90.
- [64] ZHANG Z, YANG P, ZHAO J. Ferulic acid mediates prebiotic responses of cereal-derived Arabinoxylans on host health[J]. *Anim Nutr*,2022,9:31–38.
- [65] SUN J, LIU S Z, LING Z X, et al. Fructooligosaccharides ameliorating cognitive deficits and neurodegeneration in APP/PS1 transgenic mice through modulating gut microbiota[J]. *J Agric Food Chem*,2019, 67(10): 3006–3017.
- [66] ANTONOPOULOU I, SAPOUNTZAKI E, ROVA U, et al. Ferulic acid from plant biomass: A phytochemical with promising antiviral properties[J]. *Front Nutr*,2021, 8: 777576.
- [67] PARK S, MOON N R, KANG S N, et al. Ferulic acid and vinpocetine intake improves memory function by enhancing insulin sensitivity and reducing neuroinflammation and oxidative stress in type 2 diabetic animals with induced Alzheimer's disease[J]. *J Funct Foods*, 2022,95:105180.
- [68] KELLAR D, CRAFT S. Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and related disorders: Mechanisms and therapeutic approaches[J]. *Lancet Neurol*,2020,19(9): 758–766.
- [69] DE LA MONTE S M, TONG M, DAIELLO L A, et al. Early-stage Alzheimer's disease is associated with simultaneous systemic and central nervous system dysregulation of insulin-linked metabolic pathways[J]. *J Alzheimers Dis*, 2019,68(2):657–668.
- [70] BROWN W R, THORE C R. Review: Cerebral microvascular pathology in ageing and neurodegeneration[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*,2011,37(1):56–74.
- [71] 陈茜茜,苏涛.微循环在阿尔茨海默病发生发展中的作用[J].*生物化学与生物物理进展*,2015,42(12):1077–1083.
- [72] 张星雨.AEP剪切 $\alpha$ 分泌酶和两性蛋白介导阿尔茨海默病发病的研究[D].武汉:武汉大学,2021.
- [73] WANG N Y, LI J N, LIU W L, et al. Ferulic acid ameliorates Alzheimer's disease-like pathology and repairs cognitive decline by preventing capillary hypofunction in APP/PS1 mice[J]. *Neurotherapeutics*,2021,18(2):1064–1080.
- [74] CHELI V, ADROVER M, BLANCO C, et al. Knocking-down the NMDAR1 subunit in a limited amount of neurons in the rat hippocampus impairs learning[J]. *J Neurochem*,2006,97(Suppl 1):68–73.
- [75] CHATTERJEE M, KWON J, BENEDICT J, et al. STEP inhibition prevents A $\beta$ -mediated damage in dendritic complexity and spine density in Alzheimer's disease[J]. *Exp Brain Res*,2021,239(3):881–890.
- [76] WON S, ROCHE K W. Regulation of glutamate receptors by striatal-enriched tyrosine phosphatase 61(STEP61)[J]. *J Physiol*,2021,599(2):443–451.
- [77] DEWACHTER I, FILIPKOWSKI R K, PRILLER C, et al. Deregulation of NMDA-receptor function and down-stream signaling in APP[V717I]transgenic mice[J]. *Neurobiol Aging*,2009,30(2):241–256.
- [78] LIN T Y, LU C W, HUANG S K, et al. Ferulic acid suppresses glutamate release through inhibition of voltage-dependent calcium entry in rat cerebrocortical nerve terminals[J]. *J Med Food*,2013,16(2):112–119.
- [79] 陈斯亮,刘梦鸽,史晋宁,等.阿魏酸治疗阿尔茨海默病的潜在靶点预测及验证[J].*药学研究*,2024,43(5):428–434.
- [80] STANFORTH V, HUANG W C, ARAVINDARAM K, et al. Ferulic acid, a phenolic phytochemical, inhibits UVB-induced matrix metalloproteinases in mouse skin via posttranslational mechanisms[J]. *J Nutr Biochem*, 2012,23(5):443–451.
- [81] SHACKLETON B, RINGLAND C, ABDULLAH L, et al. Influence of matrix metalloproteinase 9 on beta-amyloid elimination across the blood-brain barrier[J]. *Mol Neurobiol*,2019,56(12):8296–8305.

(收稿日期:2024-08-29 编辑:罗英姣)