综 述

山奈酚及其衍生物在神经系统疾病中的药理作用研究进展

李珂如[1]，胡光强[1]，吴安国[3]，余 录[2,3]
1.西南医科大学基础医学院 解剖学教研室（泸州 646000）；2.西南医科大学基础医学院 化学教研室（泸州 646000）；3.西南医科大学 中药活性筛选及成药性评价泸州市重点实验室（泸州 646000）

【摘要】 山奈酚是一种黄酮类化合物，其衍生物包括紫云英苷、山奈酚-3-O-芸香糖苷和鼠李柠檬素等。诸多研究表明，山奈酚及其衍生物在癌症及心血管疾病中具有一定药理活性。近年来其在神经系统中的作用也逐渐成为研究热点，如抗炎、抗氧化、抗抑郁、抗惊厥、抗痴呆、以及对脑缺血损伤的保护作用等。本文对山奈酚及其衍生物在神经系统疾病中的药理作用研究进展进行综述，以期为该类化合物在神经系统疾病的研究和临床应用及创新性药物的开发提供理论依据。

【关键词】 山奈酚 衍生物 神经系统 药理作用
【中图分类号】 R961.1 文献标志码 A doi：10.3969/j.issn.2096-3351.2021.04.020

Research advances in the pharmacological effects of kaempferol and its derivatives in nervous system diseases

LI Ke-ru[1], HU Guang-qiang[1], WU An-guo[3], YU Lu[2,3]
1.*Department of Human Anatomy, School of Preclinical Medicine of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China*; 2.*Department of Chemistry, School of Preclinical Medicine of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China*; 3.*Luzhou Keg Laboratory of Activity Screening and Druggability Evaluation for Chinese Materia Medicine, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China*

【Abstrat】 Kaempferol is a flavonoid compound and its derivatives include astragalin, kaempferol-3-O-rutinoside, and rhamnocitrin. Many studies have shown that kaempferol and its derivatives have certain pharmacological activity in cancer and cardiovascular diseases. In recent years, their role in nervous system diseases have become a research hotspot, such as anti-inflammation, anti-oxidation, anti-depression, anti-convulsion, anti-dementia, and protective effect against cerebral ischemic injury. This article reviews the pharmacological effects of kaempferol and its derivatives in nervous system diseases, in order to provide a theoretical basis for the research on these compounds in nervous system diseases and the development of innovative drugs.

【Keywords】 Kaempferol Derivatives Nervous system Pharmacological effect

黄酮类化合物是自然界中普遍存在的多酚化合物，近年来研究表明，该类化合物具有多种生物活性，能有效改善疾病的病理状态[1]。在可食用植物中，黄酮类的主要成分是槲皮素，其次是杨梅素和山奈酚[2]。山奈酚又称山奈素、山奈黄酮醇等，分子结构式为 $C_{15}H_{10}O_6$，相对分子质量为 286.236，广泛存在于多种水果、蔬菜以及中草药等天然植物中。目前已有大量研究表明其具有抗癌作用[3]。山奈酚衍生物众

基金项目：泸州市-西南医科大学联合项目（2018LZXNYD-ZK42）
第一作者简介：李珂如，硕士生。
通信作者：余 录，高级实验师，博士。E-mail：yulu863@sina.com

多,如紫云英苷、山奈酚-3-O-芸香糖苷和鼠李柠檬素等。随着现代药理学研究的不断深入,越来越多的证据表明,山奈酚及其衍生物具有多种生物学活性,特别是其神经保护作用被广泛关注,包括抗炎、抗氧化、抗惊厥、抗抑郁、抗痴呆,以及对缺血脑组织的保护作用等[4]。

本文通过归纳总结近年来山奈酚及其衍生物在神经系统相关疾病中的药理作用及机制,以期为其进一步的研究开发和临床应用提供理论依据和建议。

1 抗炎作用

炎症作为一种细胞受损后自我产生的保护机制,在很多疾病中均有发生,但过度的炎症也会对机体造成损伤。由免疫系统激活导致的炎症表现如发红、发热、疼痛等也间接提示了疾病的严重程度[5]。炎症反应是神经退行性疾病的主要病理情况之一[6],故而成为药物治疗神经退行性疾病的一大靶点。山奈酚的抗炎作用研究已经在细胞层面得到证实,可降低促炎细胞因子的产生和mRNA表达,如胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor α,TNFα)和白介素8(interleutin-8,IL-8)等[7],许多疾病模型也开展了相关研究。蔡美云等[8]在对PC12细胞进行6-羟多巴胺(6-OHDA)的干预处理后,实验检测发现该组细胞的炎性相关蛋白环氧化酶(cyclooxygenase 2, COX_2)、诱导型一氧化氮合酶(inducible NOS, iNOS)、核因子κB(nuclear factor kappa-B,NF-κB)的表达水平明显上调,且细胞活力降低,而加入山奈酚处理后,可见这些蛋白明显下调,且细胞活力随着药物浓度的升高而逐渐增高;进一步检测发现模型组的磷酸化p38丝裂原活化蛋白激酶(phosphorylated p38 mitogen-activated protein kinase,p-p38 MAPK)表达升高,而药物组的表达降低;最后再加入p38MAPK抑制剂后发现模型组细胞的炎性相关蛋白表达水平降低。以上的研究结果表明山奈酚可能通过p38MAPK信号通路发挥抗炎作用。而p38MAPK信号通路的抑制对神经退行性疾病中神经细胞的保护作用具有重要意义[9]。

除了山奈酚本身的作用以外,近年的一项研究发现了山奈酚的一种衍生物3-O-[(E)-(2-oxo-4-(p-tolyl) but-3-en-1-yl] kaempferol可抑制炎症。在之前的研究中,以脂多糖和大肠杆菌中提取的物质干预BV-2小胶质细胞,使其产生促炎介质TNFα、IL-6、前列腺素E2(Prostaglandin E2,PGE2)和亚硝酸盐,而该衍生物显著降低了炎症相关蛋白的表达[10]。在一项对不同地区的四叶草进行抗炎作用的研究中,通过高效液相色谱和飞行时间色谱发现,四叶草中的提取物山奈酚-3-O-葡萄糖苷(也称为紫云英苷),具有明显的抗炎作用,包括抑制NOS和COX_2的活性表达[11]。该研究为今后对山奈酚相关化合物的深入探讨提供了重要依据。

2 抗氧化应激作用

氧化应激是众多疾病主要的病理表现,包括神经系统相关疾病、动脉粥样硬化、糖尿病和癌症等。拮抗氧化损伤会在很大程度上改善病理进程,甚至达到治疗疾病的效果[12-13]。正常情况下,细胞中的氧化剂和抗氧化剂是一个动态平衡的状态,参与细胞的各种功能和活动,但是在病理情况下,这种平衡受到破坏,使细胞发生氧化应激反应,释放自由基,破坏线粒体,导致蛋白的错误折叠,最终导致细胞的死亡[14]。

在经典的帕金森模型中,氧化应激也是一种重要的病理机制,而含有山奈酚的药物能显著提高过氧化氢酶的活性,从而在细胞内抑制氧化损伤,同时该药物也有助于改善α-突触核蛋白、酪氨酸羟化酶等致病蛋白表达的异常[15]。在帕金森的线虫模型上,6-OHDA能够退化多巴胺能神经元,导致线虫的食物敏感行为障碍和寿命缩短,而紫云英苷可以降低活性氧水平和丙二醛含量,增加超氧化物歧化酶减轻氧化应激。再进一步研究后,发现紫云英苷能够抑制由于6-OHDA诱导的乙酰胆碱酯酶活性降低,表明紫云英苷对6-OHDA神经毒性的保护作用可能是由于减轻氧化应激和胆碱能系统的调节,从而为紫云英苷在神经变性中的治疗潜力提供了重要的理论基础[16]。

对细胞进行低浓度血清培养和加入过氧化氢进行干预可构建细胞氧化损伤的模型。为了证明山奈酚及其同样常见的衍生物鼠李柠檬素的抗氧化特性,Hong等[17]在确定血红素加氧酶(HO)-1基因对PC12细胞的氧化损伤作用后,发现这两种药能显著地抑制(HO)-1基因的表达,并且通过MAPK等通路来增强细胞的抗氧化功能。

谷氨酸是中枢神经系统中主要的兴奋性神经递质,而过量的谷氨酸会导致细胞兴奋性毒性,是研究细胞氧化应激的经典模型[18],用分离白桦果实得到的紫云英苷干预该模型后表现出可观的保护作用[19]。

且在H_2O_2诱导的人体神经瘤母细胞模型上，紫云英苷也被证明有抑制受损细胞产生活性氧簇的作用，并可以激活相关抗氧化基因[20]。

NADPH氧化酶(NOX)是一种跨膜跨胞质的多亚基酶，已被证实参与多种神经退行性疾病的病理进程中[21]，它将电子从NADPH转移到分子氧，产生超氧化物。超氧化物的过载则会产生活性氧簇(reactive oxygen species，ROS)，导致细胞损伤，最终死亡[22]。研究发现山奈酚通过与NOX的胞浆亚基结合从而抑制NOX的活化，发挥胞质中的抗氧化作用，减少ROS的生成，随后再激活caspase-3的表达，最终减少PC12细胞的凋亡来完成其对细胞的保护作用[23]。

3 抗脑缺血损伤

缺血性脑卒中是危及人类健康的常见疾病之一，其主要病因为脑血管堵塞，造成下游组织缺少氧气和营养等物质，最终导致受损组织细胞的动态死亡[24]。

在慢性脑缺血的模型中，星形胶质细胞增生形成胶质瘢痕[25]。用山奈酚对该模型进行处理后，可发现星形胶质细胞特有的胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein，GFAP)表达减少，由此可推断山奈酚通过对星形胶质细胞的保护作用进而阻止慢性脑缺血的疾病进程[26]。在另外一项研究中也发现山奈酚能明显减轻慢性脑缺血大鼠的病理损伤，改善认知功能障碍和四肢平衡能力障碍[27]。

脑缺血和缺氧时会加速能量的消耗，继而过度激活K^+通道，使胞内的K^+外流增多，同时也会抑制Na^+-K^+-ATP酶的活性，进一步加剧这种病态的正反馈，最终诱导细胞的凋亡。而K^+通道阻滞剂对受损的海马CA_1区神经元具有良好的保护作用[28]。在利用全细胞膜片钳技术对海马CA_1区神经元膜电压进行检测后，发现山奈酚对缺氧模型细胞的K^+外流具有阻断作用[29]。

脑缺血再灌注损伤模型也是备受关注的领域。研究发现，在对该模型加入山奈酚干预后，能显著减少神经功能损伤和脑梗死体积，同时海马CA_1区神经元的损伤也得到很大程度的改善[30]。并且在同样的模型中，山奈酚糖苷也表现出很好的效果。在用山奈酚-3-O-芸香糖苷以及山奈酚-3-O-葡萄糖苷对缺血性脑损伤的大鼠处理后，发现GFAP的表达减弱、神经行为障碍改善以及脑梗死体积的减少，其作用通过NF-κB和STAT3信号通路实现[31]。山奈酚及其衍生物对脑部受损组织的保护作用通过了不同的机制来实现，为将来其在其他疾病损伤研究提示了更多可能的方向。

4 抗惊厥作用

目前，多种镇静药和催眠药被广泛应用于焦虑、失眠等相应生理功能异常的患者，但是这些药物多具有副作用。基于之前有研究表明黄酮类化合物对神经系统有较明显的活性作用[32]，一项在针对小鼠的实验中，发现在杜仲叶中提取出的紫云英苷具有减少自发活动，增加睡眠率和缩短睡眠潜伏期以及延长睡眠时间的功效，且能减少小鼠抽搐次数和延长抽搐潜伏期的抗惊厥作用[33]。在近年的一项针对癫痫模型的小鼠和斑马鱼的实验中，山奈酚的甲基化衍生物被证实具有抗癫痫的活性作用[34]。以上研究表明山奈酚衍生物具有很大的研究价值和意义，可能在镇静和催眠的研究中发挥重要功能，具有开发成为保健药物的潜能。

5 抗抑郁作用

在抑郁症模型大鼠实验中，张胜等[35]发现大鼠血清炎症相关因子NO、IL-1β和TNF-α的表达明显升高，且HE染色后发现有大量的炎症细胞浸润。而山奈酚干预能显著抑制这些炎症因子的表达，减轻水肿程度，抑制海马区的神经元凋亡。除了基于抗炎的机制以外，山奈酚也通过抑制细胞氧化应激反应来发挥其抗抑郁的作用[36]。

6 抗痴呆作用

痴呆主要分为阿尔茨海默症(Alzheimer's Disease，AD)、血管性痴呆、混合型痴呆等[37]。诸多证据表明，可溶性寡聚物Aβ涉及神经炎症、氧化应激、神经元细胞死亡，最终导致痴呆[38-39]。

研究发现山奈酚能降低β分泌酶的活性，从而抑制Aβ的生成，且能降低Aβ42，并通过与Aβ42寡聚体结合促进无毒寡聚体的形成阻断了Aβ斑块的构象转变。最终，改善Aβ诱导的神经细胞死亡，ROS产生，炎症因子释放，小胶质细胞活化，阻断小胶质细胞NF-κB信号通路[40-41]。该研究是基于山奈酚的药理作用而开发出一种以山奈酚为主链的新型先导结构药物，提示山奈酚及其衍生物在AD药物开发中具有潜在的应用价值。

另外一项研究发现山奈酚是乙酰胆碱酯酶和丁

酰胆碱酯酶以及Aβ聚集的有效抑制剂。不仅具有抗氧化剂和金属螯合剂的作用，还与蛋白激酶和脂质激酶信号通路以及丝裂原活化蛋白激酶、NF-κB和酪氨酸激酶等信号通路相互作用[42-43]。基于此，研究者开发出以山柰酚为主的抗AD联合药物[44]，预示以后针对疾病的不同病理机制来开发新的组方十分具有前景。

7 结语

总之，山柰酚类及其衍生物在神经系统中发挥着抗炎、抗氧化、抗缺血损伤、抗惊厥、抗抑郁、抗痴呆等作用，且以上药理作用多表现出相互的关联性和递进性。并且常表现出多种药理作用的联合，说明其在应对不同疾病表现出不同的药理活性，具有十分值得深入探讨的科研价值，也提示研究者关注主导化合物与病理的构效关系。当今，黄酮类化合物正被广泛应用于科研和临床，随着对山柰酚及其衍生物的药理作用的研究不断深入，其在临床应用以及在食品和保健品等领域的发展也将会越加广阔。

参 考 文 献

[1] Ebrahimpour S, Zakeri M, Esmaeili A. Crosstalk between obesity, diabetes, and Alzheimer′s disease: introducing quercetin as an effective triple herbal medicine[J]. Ageing Res Rev, 2020, 62: 101095.

[2] da Luz BB, Maria-Ferreira D, Dallazen JL, *et al*. Effectiveness of the polyphenols-rich Sedum dendroideum infusion on gastric ulcer healing in rats: roles of protective endogenous factors and antioxidant and anti-inflammatory mechanisms[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 278: 114260.

[3] Kashyap D, Sharma A, Tuli HS, *et al*. Kaempferol - a dietary anticancer molecule with multiple mechanisms of action: recent trends and advancements[J]. J Funct Foods, 2017, 30: 203-219.

[4] Imran M, Rauf A, Shah ZA, *et al*. Chemo-preventive and therapeutic effect of the dietary flavonoid kaempferol: a comprehensive review[J]. Phytother Res, 2019, 33(2): 263-275.

[5] Alam W, Khan H, Shah MA, *et al*. Kaempferol as a dietary anti-inflammatory agent: current therapeutic standing[J]. Molecules, 2020, 25(18): 4073.

[6] Catorce MN, Gevorkian G. Evaluation of anti-inflammatory nutraceuticals in LPS-induced mouse neuroinflammation model: an update[J]. Curr Neuropharmacol, 2020, 18(7): 636-654.

[7] Nam SY, Jeong HJ, Kim HM. Kaempferol impedes IL-32-induced monocyte-macrophage differentiation[J]. Chem Biol Interact, 2017, 274: 107-115.

[8] 蔡美云，庄文欣，吕娥，等. 山柰酚通过抑制p38 MAPK通路减轻6-羟多巴胺(6-OHDA)诱导的PC12细胞炎症[J]. 细胞与分子免疫学杂志，2020，36(7)：583-589.

[9] D′Mello SR. When good kinases go rogue: GSK3, p38 MAPK and CDKs as therapeutic targets for Alzheimer′s and Huntington′s disease[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(11): 5911.

[10] Velagapudi R, Jamshaid F, Lepiarz I, *et al*. The tiliroside derivative, 3-O-[(E)-(2-oxo-4-(p-tolyl) but-3-en-1-yl] kaempferol produced inhibition of neuroinflammation and activation of AMPK and Nrf2/HO-1 pathways in BV-2 microglia[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 77: 105951.

[11] Li YL, Jiang Y, Chu Q, *et al*. Radix Tetrastigma extract from different origins protect RAW264.7 macrophages against LPS-induced inflammation[J]. J Food Sci, 2020, 85(5): 1586-1595.

[12] Esteras N, Kopach O, Maiolino M, *et al*. Mitochondrial ROS control neuronal excitability and cell fate in frontotemporal dementia[J]. Alzheimers Dement, 2021. DOI: 10.1002/alz.12394. Epub ahead of print.

[13] Puca F, Yu F, Bartolacci C, *et al*. Medium-chain acyl CoA dehydrogenase protects mitochondria from lipid peroxidation in glioblastoma[J]. Cancer Discov, 2021, candisc.1437.2020. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-1437. Epub ahead of print.

[14] Zhu JJ, Schwörer S, Berisa M, *et al*. Mitochondrial NADP(H) generation is essential for proline biosynthesis[J]. Science, 2021, 372(6545): 968-972.

[15] Bhatia G, Singh J, Nehru B. Neuroprotective effects of hydro-alcoholic extract of Eclipta alba against 1-methyl-4-phenylpyridinium-induced in vitro and in vivo models of Parkinson′s disease[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2021, 28(8): 9390-9406.

[16] Li HF, Shi RN, Ding F, *et al*. Astragalus polysaccharide suppresses 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity in Caenorhabditis elegans[J]. Oxid Med Cell Longev, 2016, 2016: 4856761.

[17] Hong JT, Yen JH, Wang LS, *et al*. Regulation of heme oxygenase-1 expression and MAPK pathways in response to kaempferol and rhamnocitrin in PC12 cells[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2009, 237(1): 59-68.

[18] Murphy TH, Miyamoto M, Sastre A, *et al*. Glutamate toxicity in a neuronal cell line involves inhibition of cystine transport leading to oxidative stress[J]. Neuron, 1989, 2(6): 1547-1558.

[19] Seo KH, Lee DY, Jeong RH, *et al*. Neuroprotective effect of prenylated arylbenzofuran and flavonoids from morus alba fruits on glutamate-induced oxidative injury in HT22 hippocampal cells[J]. J Med Food, 2015, 18(4): 403-408.

[20] Chung MJ, Lee S, Park YI, *et al*. Neuroprotective effects of phytosterols and flavonoids from Cirsium setidens and Aster scaber in human brain neuroblastoma SK-N-SH cells[J]. Life Sci, 2016, 148: 173-182.

[21] Gong P, Chen YQ, Lin AH, *et al*. p47(phox) deficiency improves cognitive impairment and attenuates tau hyperphosphorylation in mouse models of AD[J]. Alzheimers Res Ther, 2020, 12(1): 146.

[22] Ho CC, Chen YC, Tsai MH, *et al*. Ambient particulate matter induces vascular smooth muscle cell phenotypic changes via NOX1/ROS/NF-κ B dependent and Independent pathways: protective effects of polyphenols[J]. Antioxidants (Basel), 2021, 10(5): 782.

[23] Jang YJ, Kim J, Shim J, *et al*. Kaempferol attenuates 4-hydroxynonenal-induced apoptosis in PC12 cells by directly inhibiting NADPH oxidase[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2011, 337(3): 747-754.

[24] Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, *et al*. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American Heart Association[J]. Circulation, 2020, 141(9): e139-e596.

[25] Wei SH, Low SW, Poore CP, *et al*. Comparison of anti-oncotic effect of TRPM4 blocking antibody in neuron, astrocyte and vascular endothelial cell under hypoxia[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 562584.

[26] 余录, 胡光强, 李永杰, 等. 山奈酚对慢性脑缺血大鼠星型胶质细胞和轴突的影响[J]. 泸州学院学报, 2014, 37(2): 179-181.

[27] 张君, 程笑, 杨欢, 等. 山奈酚对慢性脑缺血大鼠学习记忆能力的影响及机制探讨[J]. 中国药理学通报, 2017, 33(1): 39-44.

[28] Chi XX, Xu ZC. Potassium currents in CA1 neurons of rat hippocampus increase shortly after transient cerebral ischemia[J]. Neurosci Lett, 2000, 281(1): 5-8.

[29] 董敏, 肖亮, 宋明柯. 山奈酚对急性短暂缺氧时大鼠海马CA1神经元电压依赖性钾通道的作用[J]. 中南药学, 2004, 2(3): 135-138.

[30] 向丽, 董志, 李然然, 等. 山奈酚对脑缺血再灌注大鼠神经元超微结构及TLR4/NF-κ B的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(10): 869-873.

[31] Yu L, Chen C, Wang LF, *et al*. Neuroprotective effect of kaempferol glycosides against brain injury and neuroinflammation by inhibiting the activation of NF-κ B and STAT3 in transient focal stroke[J]. PLoS One, 2013, 8(2): e55839.

[32] Li X, Yang LP, Liu SY, *et al*. Effect of quercetin-3-O-sambubioside isolated from Eucommia ulmoides male flowers on spontaneous activity and convulsion rate in mice[J]. Planta Med, 2014, 80(12): 974-977.

[33] Herukka SK, Simonsen AH, Andreasen N, *et al*. Recommendations for cerebrospinal fluid Alzheimer's disease biomarkers in the diagnostic evaluation of mild cognitive impairment[J]. Alzheimers Dement, 2017, 13(3): 285-295.

[34] Copmans D, Orellana-Paucar AM, Steurs G, *et al*. Methylated flavonoids as anti-seizure agents: naringenin 4', 7-dimethyl ether attenuates epileptic seizures in zebrafish and mouse models[J]. Neurochem Int, 2018, 112: 124-133.

[35] 张胜, 张尧, 李彪, 等. 山奈酚对CUMS抑郁模型大鼠海马神经元过度自噬和氧化应激损伤的保护作用[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(2): 146-150, 155.

[36] Gao WQ, Wang W, Peng Y, *et al*. Antidepressive effects of kaempferol mediated by reduction of oxidative stress, proinflammatory cytokines and up-regulation of AKT/β -catenin cascade[J]. Metab Brain Dis, 2019, 34(2): 485-494.

[37] Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, *et al*. Alzheimer's disease[J]. Lancet, 2016, 388(10043): 505-517.

[38] Knopman DS, Amieva H, Petersen RC, *et al*. Alzheimer disease[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 33.

[39] Uhlmann RE, Rother C, Rasmussen J, *et al*. Acute targeting of pre-amyloid seeds in transgenic mice reduces Alzheimer-like pathology later in life[J]. Nat Neurosci, 2020, 23(12): 1580-1588.

[40] Yang SG, Liu W, Lu S, *et al*. A novel multifunctional compound camellikaempferoside B decreases Aβ production, interferes with Aβ aggregation, and prohibits Aβ -Mediated neurotoxicity and neuroinflammation[J]. ACS Chem Neurosci, 2016, 7(4): 505-518.

[41] Block ML, Zecca L, Hong JS. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms[J]. Nat Rev Neurosci, 2007, 8(1): 57-69.

[42] Airoldi C, La Ferla B, D Orazio G, *et al*. Flavonoids in the treatment of Alzheimer's and other neurodegenerative diseases[J]. Curr Med Chem, 2018, 25(27): 3228-3246.

[43] Wang ZY, Liu JG, Li H, *et al*. Pharmacological effects of active components of Chinese herbal medicine in the treatment of Alzheimer's disease: a review[J]. Am J Chin Med, 2016, 44(8): 1525-1541.

[44] Simunkova M, Alwasel SH, Alhazza IM, *et al*. Management of oxidative stress and other pathologies in Alzheimer's disease[J]. Arch Toxicol, 2019, 93(9): 2491-2513.

（2020-12-29 收稿）