PIBB 生物化学与生物物理进展
Progress in Biochemistry and Biophysics
2025,52(10):2486~2498
www.pibb.ac.cn

阿尔茨海默病中氧化应激相关信号通路及抗氧化治疗*

汤 莉 沈云龙 彭德健 冉天璐 潘子恒 曾心怡 刘 辉**
（长江大学医学部，荆州 434023）

摘要 阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）是一种以认知功能减退、生活能力下降及精神行为异常为临床表现的神经系统退行性疾病，是老年期痴呆的最常见类型。随着对AD研究的深入，人们提出了许多致病机制，其中氧化应激在AD的发病机制中起着重要作用，引起了广泛关注。氧化应激是机体固有的生理过程，当其失衡时会导致细胞损伤，在AD患者的大脑中，氧化应激水平显著升高。氧化应激对AD有多种影响，包括损伤神经细胞，干扰β淀粉样蛋白（amyloid β-protein，Aβ）代谢，影响微管相关蛋白（tubulin associated unit，tau）磷酸化，导致线粒体功能障碍，引起神经炎症等。本文重点综述了AD中与氧化应激相关的信号通路，包括核转录因子红系2相关因子2（nuclear factor-erythroid 2-related factor 2，Nrf2）、钙调磷酸酶调节蛋白1（regulator of calcineurin 1，RCAN1）、蛋白磷酸酶 2A（protein phosphatase 2A，PP2A）、环磷酸腺苷应答元件结合蛋白质（cyclic AMP response element binding protein，CREB）、Notch1、核因子κB（nuclear factor-κB，NF-κB）、载脂蛋白E（apolipoprotein E，ApoE）和铁死亡相关信号通路，并总结了当前临床应用和研究中的抗氧化治疗相关策略。通过综合运用不同信号通路的治疗特点，期待未来开发出更加完善的多靶点联合治疗方案以及联合纳米分子递送系统突破血脑屏障，为AD提供更多更有效的治疗策略。

关键词 阿尔茨海默病，氧化应激，tau，β淀粉样蛋白，信号通路，抗氧化治疗
中图分类号 R34，R338 **DOI**：10.3724/j.pibb.2025.0185 **CSTR**：32369.14.pibb.20250185

《2023年度国家老龄事业发展公报》的数据显示，中国60岁及以上人口的比重达到18.7%，其中65岁及以上人口比重达到13.5%。老龄化加剧是神经退行性疾病高发的关键驱动因素之一，在全球范围内造成了重大的精神、社会和经济负担[1]。阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）是老年期痴呆症最常见的类型，在60岁以上老年人中发病率达5%以上，在85岁以上老年人中高达30%[2]。越来越多的研究表明，氧化应激在AD中扮演着关键角色。在AD患者的大脑中，检测到患者脑内多种氧化应激生物标志物水平显著升高[3]。氧化应激产生的自由基，能够直接或间接氧化、损伤脂质、蛋白质和DNA，引起脂质过氧化、蛋白质变性与基因突变[4]。

AD的核心病理特征表现为β淀粉样蛋白（amyloid β-protein，Aβ）在脑组织中异常沉积，以及微管相关蛋白（tubulin associated unit，tau）过度磷酸化导致的神经原纤维缠结（neurofibrillary tangle，NFT）。当Aβ积累到一定程度时，会对神经元产生有害影响并引发氧化应激，氧化损伤会对金属离子配位产生影响，进一步加剧氧化Aβ肽产生活性氧类（reactive oxygen species，ROS）和Aβ聚集[5]。一方面，Aβ低聚物破坏N-甲基-D-天冬氨酸（NMDA）受体的活性，导致细胞外ROS的产生和过多的钙流入神经元，进而导致线粒体功能障碍，影响神经元的存活和结构发育以及突触可塑性的形成等[6]。另一方面，Aβ低聚物聚集产生Aβ纤维和细胞外细胞表面蛋白，导致氧化应激并促进细胞凋亡[7]。Aβ的异常聚集可产生大量ROS，这些ROS进一步激活炎症信号通路，致使神经元的炎症反应加剧，加重神经损伤[8]。氧化应激可以通

* 国家自然科学基金（82271514）资助项目。
** 通讯联系人。
Tel：18995869327，E-mail：lewisliu@yangtzeu.edu.cn
收稿日期：2025-04-25，接受日期：2025-07-22

过直接或者间接作用引起tau的过度磷酸化[9-10]。tau磷酸化增加会破坏tau蛋白和微管相互作用的稳定性，导致微管运输缺陷，最终导致神经元死亡[11]。tau蛋白从微管上解离并聚集形成NFT，干扰神经细胞的轴突运输和信号传递，进一步加重神经退行性变，最新研究发现Aβ可以通过引发神经元超连接来促进tau传播[12]。此外，线粒体功能改变、电子传递链失调等产生的ROS，会使聚集的Aβ和NFT增加，进一步刺激ROS生成[13]。氧化应激与这些病理过程的交互作用，构成了AD发病机制的核心环节[14]。

近年来氧化应激和抗氧化治疗在AD中的作用已成为研究热点。本文主要讨论了氧化应激诱导AD的相关机制以及其中所涉及的氧化应激相关信号通路（图1），包括核转录因子红系2相关因子2（nuclear factor-erythroid 2-related factor 2，Nrf2）、

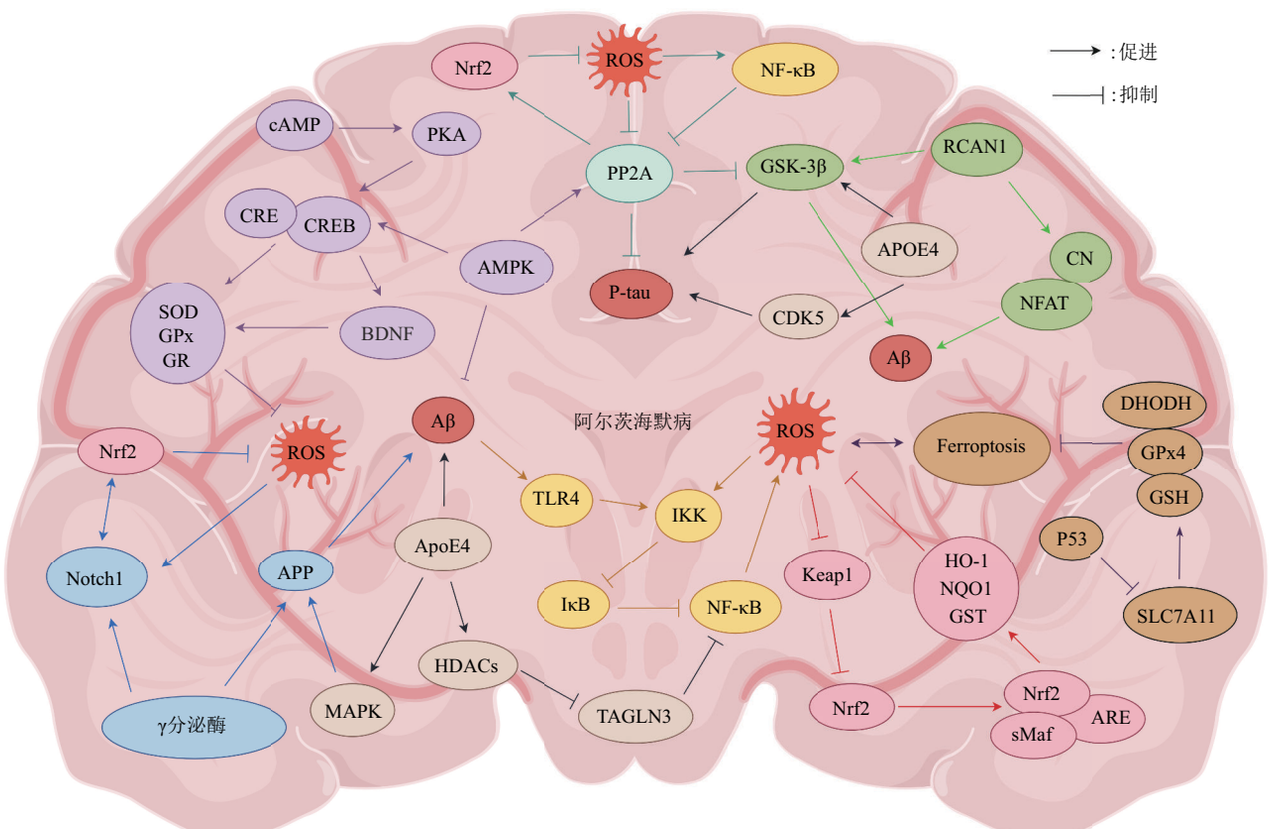


Fig. 1　Oxidative stress-related signaling pathway in Alzheimer's disease

图1　阿尔茨海默病中氧化应激相关信号通路

阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）中氧化应激相关信号通路存在多层次调控网络，本图基于现有证据重点呈现核心调控框架，部分次要调控关系未予体现。不同的颜色用于区分不同的信号通路，如黄色表示NF-κB相关信号通路，粉色表示Nrf2相关信号通路。Nrf2：核转录因子红系2相关因子2（nuclear factor-erythroid 2-related factor 2）；Keap1：Kelch样ECH关联蛋白1（Kelch like ECH-associated protein-1）；sMaf：小Maf蛋白（small Maf proteins）；ARE：抗氧化响应元件（antioxidant response element）；NQO1：NAD（P）H醌脱氢酶1（NADPH：quinone oxioreductase 1）；HO-1：血红素加氧酶1（heme oxygenase 1）；GST：谷胱甘肽转移酶（glutathione S-transferase）；ferroptosis：铁死亡；GPx4：谷胱甘肽过氧化物酶4（glutathione peroxidase 4）；DHODH：二氢乳清酸脱氢酶（dihydroorotate dehydrogenase）；GSH：还原型谷胱甘肽（glutathione）；SLC7A11：系统Xc^-亚基；P53：肿瘤蛋白53（tumor protein 53）；RCAN1：钙调磷酸酶调节蛋白1（regulator of calcineurin 1）；GSK-3β：糖原合成酶激酶3β（glycogen synthase kinase 3β）；CN：钙调磷酸酶（calcineurin）；NFAT：T细胞核因子（nuclear factor of activated T-cells）；PP2A：蛋白磷酸酶2A（protein phosphatase 2A）；P-tau：微管相关蛋白磷酸化（microtubule-associated protein phosphorylation）；cAMP：环磷酸腺苷（cyclic adenosine monophosphate）；PKA：蛋白激酶A（protein kinase A）；AMPK：AMP活化的蛋白质激酶（AMP-activated protein kinase）；CRE：环磷腺苷应答元件（cyclic adenosine monophosphate-response element）；CREB：环磷酸腺苷应答元件结合蛋白质（cyclic AMP response element binding protein）；BDNF：脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor）；SOD：超氧化物歧化酶（superoxide dismutase）；GPx：谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase）；GR：谷胱甘肽还原酶（glutathione reductase）；Aβ：β淀粉样蛋白（amyloid β-protein）；APP：淀粉样前体蛋白（amyloid precursor protein）；MAPK：促分裂原活化的蛋白质激酶（mitogen-activated protein kinase）；ApoE4：载脂蛋白E4（apolipoprotein E4）；HDACs：组蛋白去乙酰化酶（histone deacetylases）；TAGLN3：转胶蛋白3（transgelin 3）；CDK5：细胞周期蛋白依赖性激酶5（cyclin-dependent kinase 5）；NF-κB：核因子κB（nuclear factor-κB）；TLR4：Toll样受体4（Toll-Like receptor 4）；IκB：核因子κB抑制蛋白（inhibitor-κ binding protein）；IKK：IκB激酶（IκB kinase）。本图采用Figdraw绘制。

钙调磷酸酶调节蛋白1（regulator of calcineurin 1，RCAN1）、蛋白磷酸酶2A（protein phosphatase 2A，PP2A）、环磷酸腺苷应答元件结合蛋白质（cyclic AMP response element binding protein，CREB）、Notch1、核因子κB（nuclear factor-κB，NF-κB）、载脂蛋白E（apolipoprotein E，ApoE）和铁死亡等相关信号通路，它们通过调控氧化应激及彼此之间的一些相互作用共同调控AD的疾病进展。另外，文章针对当前的抗氧化治疗策略进行了总结与归纳，期望能够为AD基础研究和临床治疗策略提供更多的创新思路。

1 阿尔茨海默病中氧化应激相关信号通路

1.1 Nrf2信号通路

Nrf2作为细胞内氧化还原稳态的关键调节因子，通过调控一系列参与氧化应激反应的基因表达，帮助细胞构建起针对氧化物质的防御体系[15]。Nrf2主要受Kelch样ECH关联蛋白1（Kelch like ECH-associated protein-1，Keap1）调节，Keap1通常与泛素连接酶E3骨架蛋白（Cullin3，Cul3）结合形成E3泛素连接酶复合体（Keap1-Cul3-Rbx1），Keap1通过其Kelch结构域与Nrf2的Neh2结构域结合，将Nrf2锚定至Cul3-Rbx1泛素连接酶复合体，形成Keap1-Cul3-Rbx1-Nrf2四元复合体，复合体催化Nrf2多泛素化修饰，使其被蛋白酶体识别并降解，维持Nrf2在细胞质中的低水平稳态。当细胞遭遇氧化应激，ROS将Keap1的半胱氨酸残基修饰，导致Keap1构象改变并阻止其泛素化Nrf2[16]。Nrf2进入细胞核后与小Maf蛋白（small Maf proteins，sMaf）形成异二聚体，识别并结合抗氧化响应元件（antioxidant response element，ARE），启动抗氧化基因的转录程序，使NAD(P)H醌脱氢酶1（NADPH：quinone oxioreductase 1，NQO1）、血红素加氧酶1（heme oxygenase 1，HO-1）、谷胱甘肽转移酶（glutathione S-transferase，GST）等抗氧化酶的相对表达量升高[17]。这些抗氧化酶不仅能够增强ATP生成，提升线粒体活性，还能有效抵御氧化损伤，从而维持细胞的正常生理功能。

在AD病理条件下，Keap1蛋白表达上调，与Nrf2的结合增强，导致Nrf2核转位显著减少，削弱大脑的内源性抗氧化能力，从而破坏细胞对氧化应激和神经炎症的防御[18]。在敲低Nrf2的小鼠神经元内氧化损伤标志物明显增加，线粒体功能受损更严重，认知功能障碍也更显著，这表明Nrf2信号通路对神经元具有重要的保护作用[19]。值得注意的是，AD的病情和Nrf2的调节是负反馈调节。随着AD病理加重，Nrf2的活性逐渐下降，使小胶质细胞对氧化应激更为敏感，并通过NF-κB诱导小胶质细胞向促炎表型转变，促炎性小胶质细胞随后产生具有神经毒性的一氧化氮和促炎介质，加剧突触损伤、磷酸化tau蛋白的积累和神经元丧失[20]。在小胶质细胞中恢复Nrf2可以阻止促炎性小胶质细胞的激活，并显著阻断AD小脑中的tau蛋白集聚[20]。直接抑制Keap1和Nrf2之间的相互作用是一种有效策略，通过抑制Aβ及tau蛋白相关的病理过程，改善突触功能，进而能够改善患者的认知障碍[21]。

1.2 RCAN1信号通路

RCAN1是一种内源性钙调磷酸酶（calcineurin，CN）抑制剂，主要参与调节钙信号通路和细胞应激反应，通过直接结合CN的催化亚基，阻断其磷酸酶活性，从而抑制T细胞核因子（nuclear factor of activated T-cells，NFAT）去磷酸化，调控AD的病理进程[22]。CN也可直接作用于神经元突触前和突触后的关键靶点，使其去磷酸化，深度参与突触可塑性与记忆形成的多个环节[23]。RCAN1对CN调节起双重作用，一方面RCAN1可通过抑制CN/NFAT信号通路参与多种病理生理过程，另一方面RCAN1可活化CN信号通路，其可能与RCAN1磷酸化有关[24]。当糖原合成酶激酶3β（glycogen synthase kinase 3β，GSK-3β）介导RCAN1（Ser108）磷酸化时，可激活CN，促进长时程抑制的发生；而当蛋白激酶A（protein kinase A，PKA）介导RCAN1（Ser93）磷酸化时，则会抑制CN，促进长时程增强的诱导[25]。在AD中RCAN1通常表达异常，通过CN/NFAT通路抑制血管生成以及通过CN依赖性或不依赖性途径抑制神经发生，从而加剧氧化应激和神经元凋亡[26-27]。

RCAN1因其亚型特异性和病理程度具有多向调控作用。在AD模型中，RCAN1可通过调节GSK-3β和CN活性，使β分泌酶和γ分泌酶相关蛋白过表达，促进淀粉样前体蛋白（amyloid precursor protein，APP）加工进而增强Aβ的产生[28-29]。线粒体氧化应激和Aβ累积，可在神经元中诱导RCAN1表达，进而破坏神经元钙稳态，并增强神经元对氧化应激的敏感性，而且RCAN1通过影响线粒体功能进一步促进ROS生成，形成AD病理的恶性循环[30]。在AD患者脑内，RCAN1-1L

蛋白水平升高2倍，虽然CN可以直接使tau去磷酸化，但它占细胞内tau去磷酸化的不到10%，而RCAN1-1L直接激活GSK-3β，可在多个位点磷酸化tau，诱导NFTs聚集并加速纤维化[29, 31]。此外，RCAN1可以与IκBα结合，影响IκBα（Tyr42）的磷酸化，抑制NF-κB核转位和DNA结合活性，使NF-κB下游抗凋亡基因表达降低、凋亡增加[32]。在病理状态时，抑制RCAN1的表达使NF-κB信号通路得到一定的恢复，可诱导抗氧化酶的表达，有助于清除自由基、减轻氧化应激[33]。

1.3　PP2A信号通路

PP2A作为一种丝氨酸/苏氨酸磷酸酶，广泛参与调控细胞周期、信号转导、代谢和应激反应等多种细胞过程，且参与神经发育过程的调控[34]。在信号转导的级联反应中，PP2A与其他磷酸化酶和激酶相互作用，构成调节大分子，进而调控下游信号的转导，其催化亚基的活性主要受转录后水平的磷酸化和甲基化状态调控[35]。氧化应激可诱导PP2A去甲基化，促使全活性的PP2A全酶三聚体解离为活性较低的二聚体形式，PP2A的活化已被视为对抗氧化应激的潜在治疗靶点[36]。

在AD中，PP2A通过其催化活性、亚基表达及翻译后修饰（如甲基化/磷酸化）调控tau过度磷酸化、Aβ生成和神经炎症[37]。氧化应激可诱导PP1/PP2A失活，导致PP2A甲基化失调，这会增强tau蛋白的磷酸化，进而引发tau蛋白错误定位、微管稳定性下降，并损害神经元轴突运输功能，最终使神经元氧化还原状态失衡，形成恶性循环[38]。此外，ROS抑制PP2A还会促进GSK-3β的激活，而GSK-3β活性升高可能进一步加剧AD中tau的过度磷酸化和NFTs形成[39]。有研究表明，使用PP2A激活剂（如三环磺酰胺）可降低AD模型小鼠的tau磷酸化水平，改善神经炎症和认知功能[40]。此外，ROS可以通过负向调节NF-κB介导的促炎信号使PP2A失活，促进炎症因子释放并诱导氧化应激，加剧神经元的损伤[41]。在抗氧化防御方面，PP2A可通过去磷酸化Nrf2，促进其核转位和抗氧化基因的转录；若PP2A活性降低，则会抑制Nrf2通路，削弱细胞的抗氧化防御能力[42]。

1.4　CREB信号通路

CREB信号通路主要是细胞外信号（如神经递质、激素等）作用于相应受体后，通过G蛋白偶联受体等途径激活腺苷酸环化酶，使细胞内环磷酸腺苷（cyclic adenosine monophosphate，cAMP）水平升高，进而激活PKA进入细胞核，使CREB磷酸化，磷酸化的CREB与DNA上的环磷腺苷应答元件（cyclic adenosine monophosphate response element，CRE）结合，调控靶基因的转录，主要参与细胞的生长、发育、学习、记忆等生理过程[43]。尤其在神经系统中，CREB作为许多信号通路的终止与交汇点，参与神经干细胞增殖、细胞周期调控、神经元诱导分化等，对于突触可塑性的长期变化至关重要，介导了短期记忆向长期记忆的转化[44]。

一项针对小鼠的研究发现，通过药物激活CREB信号通路，可改善AD模型小鼠的认知功能，减少脑内氧化应激水平[45]。在AD患者大脑中，CREB信号通路通常受损，使超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）和谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase，GPx）等抗氧化基因表达下降，ROS清除能力降低，加剧氧化应激[46]。AMP活化的蛋白质激酶（AMP-activated protein kinase，AMPK）可通过调控上游信号分子间接影响CREB活性。在AD中，脑能量代谢异常（如线粒体功能失调）会直接导致ROS过度生成，AMPK可以改善异常的脑能量代谢，不仅可以减少Aβ沉积，还可以通过PP2A减少tau过度磷酸化[47]。Aβ也可通过抑制CREB的磷酸化来调控脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor，BDNF）等的转录[48]。BDNF参与认知功能和神经元可塑性的调节，也能够上调一些抗氧化酶的表达谷胱甘肽还原酶（glutathione reductase，GR）和SOD[49]。基于CREB-BDNF信号转导的靶向设计药物或遗传治疗方法可能是一个有效的AD治疗策略。

1.5　Notch1信号通路

Notch是一种细胞表面受体，在动物发育过程中介导细胞间通讯。在神经元中Notch1信号通路调控着记忆的形成、巩固，同时也与氧化应激有着密切关系[50]。Notch1受体主要集中于海马，对已分化成熟的神经元具有调控作用，还参与了发育完全的成年人长期记忆的形成和神经退行性变后的记忆丧失[51]。Notch1受体的活化依赖γ分泌酶介导的跨膜区切割，释放细胞内结构域，进而调控转录[52]。通过使用γ分泌酶抑制剂或者特异性敲除Notch1基因，细胞内NADPH氧化酶表达增加，氧化应激水平随之升高[53]。Nrf2可通过转录激活Notch配体和受体，增强Notch通路活性，Notch激

活可进一步增强Nrf2活性，从而增强了抗氧化酶的表达[54]。因此，Notch1信号通路的功能缺失则加剧氧化应激的状态，而氧化应激能够上调Notch1和Nrf2信号通路的表达，以增强抗氧化活性，但是ROS过量时也可减弱它们之间的作用[55]。

γ分泌酶除了剪切Notch1之外，同时也负责APP的剪切，Notch1通路的失调会导致APP剪切增多、Aβ沉积，最终引起AD病理的发生与发展[56]。在AD中，一方面，长期Aβ积累通过破坏线粒体功能和ROS生成，导致Notch1稳定性下降，使神经干细胞的增殖和分化异常，影响神经元的再生和修复能力，另一方面，Notch1信号通路失活会形成Notch1-APP病理轴，并使小胶质细胞对Aβ斑块的吞噬能力下降，促进Aβ的产生和沉积[57]。此外，在氧化应激的条件下，Notch1受剪切减少，可能通过磷脂酰肌醇3激酶（phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K）等信号通路破坏神经元自噬稳态，导致神经元死亡增多诱发AD[55]。通过特异性调控Notch1剪切和适时使用γ分泌酶调节剂等多靶点联合可以作为AD的治疗策略。

1.6 NF-κB信号通路

NF-κB通常与核因子κB抑制蛋白（inhibitor-κ binding protein，IκB）结合，以无活性形式存在于胞质中。当细胞受到炎症因子或氧化应激刺激时，IκB激酶（IκB kinase，IKK）磷酸化IκB，促使其被蛋白酶体降解，释放的NF-κB（如p50/p65二聚体）转入核内启动靶基因转录，调控免疫、炎症及细胞存活等过程[58-59]。NF-κB动态反馈调节细胞内ROS水平，形成双向调控动态平衡[60]。NF-κB诱导NADPH氧化酶等表达，会增加ROS生成，如炎症反应中吞噬细胞的“呼吸爆发”[61]。而NF-κB通过负反馈调节抗氧化基因，如锰超氧化物歧化酶（manganese superoxide dismutase，MnSOD）等，可以清除过量ROS，限制自身过度激活[60]。

氧化应激与炎症反应通过协同激活NF-κB通路，共同驱动AD的疾病进程。在AD患者脑内Aβ42通过结合小胶质细胞的Toll样受体4（Toll-like receptor 4，TLR4），激活IKK通路，导致NF-κB核转位[62]。由于NF-κB上调的基因的不同性质，调控的效果也不相同，星形胶质细胞中NF-κB通过上调白介素-1β等促炎因子加剧神经炎症，而神经元中NF-κB可能通过诱导抗凋亡蛋白如肿瘤坏死因子受体相关因子等表达，发挥神经保护作用[63]。NF-κB的激活是短暂的还是持续的，也决定了脑内细胞反应的性质，NF-κB的短暂激活能够使细胞快速应对外界刺激，维持神经系统的正常功能和内环境稳定。但在小胶质细胞中持续激活会导致DNA甲基化重塑，形成“炎症记忆”，加剧Aβ病理[64-65]。此外，也有研究表明NF-κB通过抑制线粒体生物发生关键调控因子导致神经元线粒体功能障碍进而加剧氧化应激[66]。

1.7 ApoE信号通路

ApoE作为一种与脂质代谢相关的蛋白质，其遗传位点上的3个主要等位基因ε2、ε3、ε4编码3种异构体（E2/E3/E4），因单个氨基酸差异而具有不同的受体亲和力与抗氧化能力[67-68]。其中，ApoE-ε2可通过促进胆固醇代谢和增强抗氧化防御发挥保护作用[68-69]。而ApoE-ε4基因可显著增加患AD风险，在ApoE-ε4携带者的大脑中，氧化应激水平较高，星形胶质细胞清除脂滴（lipid droplets，LD）能力受损并且对脂质过氧化敏感性增加，进而使神经元膜脂质代谢异常[70-71]。可溶性Aβ从脑间质液中的清除以ApoE异构体依赖的方式发生，ApoE4的效率低于ApoE2或ApoE3[72]。ApoE激活神经元中的非经典促分裂原活化的蛋白质激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）信号通路，可增强APP合成，其效力顺序为ApoE4>ApoE3>ApoE2，与AD风险顺序一致[73]。

ApoE4通过影响免疫系统的功能，增强微胶质细胞的活化，会导致更多的氧化性损伤和炎症反应[74]。ApoE4招募组蛋白去乙酰化酶（histone deacetylases，HDACs）至转胶蛋白3（transgelin 3，*TAGLN3*）启动子区域，使组蛋白乙酰化水平降低，抑制*TAGLN3*转录[75]。TAGLN3作为肌动蛋白结合蛋白，可通过稳定细胞骨架抑制NF-κB p65亚基的核转位，其表达抑制会促使神经胶质细胞进入促炎状态，诱发脑部炎症[75]。ApoE4携带者的血小板和淋巴细胞处于应激状态，影响巨噬细胞的Aβ吞噬能力，增加Aβ在脑内的积累，从而加重氧化应激的程度[76]。ApoE4激活GSK-3β和细胞周期蛋白依赖性激酶5（cyclin-dependent kinase 5，CDK5）会促进tau磷酸化[77]。此外，ApoE-ε4携带者的大脑中线粒体功能可能受损，线粒体损伤的加剧导致细胞能量代谢紊乱，并且线粒体损伤还会增加钙离子内流，进一步促进细胞死亡[78]。

1.8　铁死亡信号通路

铁死亡是一种由铁依赖性脂质过氧化积累所驱动的调节性细胞死亡方式[79]。细胞内铁的摄取、储存和释放是铁死亡调控的关键环节，过量的铁会催化Fenton反应，加剧ROS产生，从而进一步促进脂质过氧化，启动铁死亡进程[80-81]。多不饱和脂肪酸（polyunsaturated fatty acids，PUFA）是脂质过氧化的主要底物，在铁离子和ROS的作用下，PUFA被氧化形成脂质过氧化物，其中磷脂过氧化产物会破坏细胞膜的结构和功能，参与脂质过氧化的酶，如脂氧合酶家族成员，在铁死亡过程中也发挥重要作用[82]。氧化应激引起神经元内ROS累积和抗氧化防御系统崩溃，同时触发铁死亡。铁死亡过程中释放的脂质过氧化产物和ROS可扩散至邻近细胞，进一步加剧氧化应激和神经胶质细胞损伤，形成神经退行性病变的恶性循环[83]。

谷胱甘肽过氧化物酶4（glutathione peroxidase 4，GPX4）是铁死亡的关键调控因子，对维持细胞内的氧化还原平衡和防止铁死亡的发生起着至关重要的作用，GPX4可以利用还原型谷胱甘肽（glutathione，GSH）将磷脂氢过氧化物还原，从而抑制脂质过氧化。因而当GPX4活性被抑制或GSH耗竭时，细胞无法有效清除脂质过氧化物，会引发铁死亡[84]。线粒体中的二氢乳清酸脱氢酶（dihydroorotate dehydrogenase，DHODH）与GPX4协同，减少ROS产生和脂质过氧化，从而减少铁死亡的发生[85]。此外，肿瘤抑制蛋白p53可通过转录抑制系统Xc^-亚基SLC7A11基因的表达，削弱胱氨酸/谷氨酸反向转运蛋白的活性，从而抑制细胞对胱氨酸的摄取，导致细胞内GSH前体（胱氨酸经还原生成半胱氨酸）不足，进而降低GSH含量及其依赖的GPX4活性，最终增强细胞对铁死亡的敏感性[86]。

2　阿尔茨海默病的抗氧化策略

AD的抗氧化治疗主要目标是减轻由氧化应激引发的神经损伤。目前，关于AD的抗氧化药物大部分仍处于研究阶段，但已有一些潜在的治疗和改善策略。以下是一些研究中的抗氧化策略（表1）。需要说明的是，本文的分类体系并非绝对严谨，多数药物作用方式并非单一靶点，因此本文主要以药物在AD研究中的主要作用方向和抗氧化作用为依据，并基于药物特性进行概览性划分：例如，高剂量褪黑素（≥10 mg/d）在部分临床试验中显示出接近药物的治疗效果，但其临床定位仍需更多III期试验验证。目前褪黑素在AD干预中主要作为膳食补充剂使用（常用剂量3~20 mg/d），尚未获得治疗性药物批准，因此本文暂将其归类为“补剂”。受篇幅限制，本文仅聚焦近年研究热度较高的代表性方案，未全面涵盖所有潜在干预措施。

Table 1　Antioxidant strategies for Alzheimer's disease

表1　阿尔茨海默病的抗氧化相关策略

抗氧化策略	药物/补剂	作用方式	作用效果	参考文献
临床用药	美金刚（Memantine）	非竞争性阻断NMDA受体	阻断NMDA，抑制谷氨酸兴奋性毒性，减少钙离子过载导致的氧化应激	［87-88］
	多奈哌齐（Donepezil）	抑制乙酰胆碱酯酶	提升乙酰胆碱水平，改善神经元胆碱能传递和能量代谢，间接减少氧化应激	［89-90］
补剂	α硫辛酸（alpha-lipoic acid，ALA）	抗氧化剂 激活CREB信号通路	兼具脂水双溶性的强效抗氧化剂，清除多种ROS，并再生其他抗氧化剂（如维生素C/E），其还原形式二氢硫辛酸还能增强GSH的抗氧化能力，螯合铁，改善线粒体功能，促进自噬，减少Aβ的沉积，减缓神经炎症	［91-92］
	N-乙酰半胱氨酸（N-acetylcysteine，NAC）	抗氧化剂	作为GSH前体，提高细胞内GSH水平，清除ROS，抑制脂质过氧化产物的生成，减轻Aβ和氧化应激诱导的神经元损伤	［93］

续表1

抗氧化策略	药物/补剂	作用方式	作用效果	参考文献
	褪黑素（melatonin）	抗氧化剂 激活Notch1通路	作为内源性抗氧化激素，可调节多种神经递质系统紊乱，改善线粒体和突触功能	［94-95］
	线粒体靶向辅酶Q（mitoquinone，MitoQ）	抗氧化剂，激活Nrf2通路	抗氧化，抗炎，激活线粒体内的抗氧化酶活性，改善线粒体功能	［96］
	依拉米肽（Elamipretide，SS-31）	抗氧化剂，与心磷脂结合	稳定线粒体内膜，增强ATP的生产，防止氧化损伤	［96-97］
	维生素E，维生素C（vitamin E，vitamin C）	抗氧化剂	抗氧化，抑制蛋白质和脂质氧化，减少Aβ毒性	［98-99］
	银杏叶提取物（Ginkgo biloba extract，GBE）	抗氧化剂	抗氧化，抗炎，抗凋亡，抵御线粒体功能障碍，调节Aβ生成和聚集，调节tau蛋白磷酸化	［100］
	姜黄素（curcumin）	抗氧化剂，抑制NF-κB通路，激活Nrf2通路	抗炎抗氧化，减少Aβ沉积，神经保护作用	［101］
	白藜芦醇（resveratrol）	抗氧化剂，激活PP2A通路	抗炎抗氧化，改善线粒体能量代谢状态，促进tau去磷酸化，抑制Aβ聚集	［102］
	绿茶多酚（green tea polyphenols，GTP）	抗氧化剂，激活Nrf2通路，抑制NF-κB通路	抗炎抗氧化，抑制tau蛋白磷酸化、Aβ聚集和凋亡蛋白的释放，螯合金属离子	［103］
热量限制	–	激活Nrf2信号通路	降低ROS水平，减缓衰老过程，有益于整体健康并改善神经元健康，防止神经退化，改善记忆能力	［104-105］
运动锻炼	–	激活Nrf2信号通路	改善生活质量，预防氧化损伤，改善学习和记忆	［104，106］

NMDA：N-甲基-D-天冬氨酸（N-methyl-D-aspartate）；CREB：环磷酸腺苷反应元件结合蛋白（cyclic AMP response element-binding；ROS：活性氧类（reactive oxygen species）；GSH：还原型谷胱甘肽（glutathione）；Aβ：β淀粉样蛋白（amyloid β-protein）；Nrf2：核转录因子红系2相关因子2（nuclear factor-erythroid 2-related factor 2）；tau：微管相关蛋白（tubulin associated unit）；NF-κB：核因子κB（nuclear factor-κB）；PP2A：蛋白磷酸酶2A（protein phosphatase 2A）。

除了上述抗氧化策略外，其他靶向调控抗氧化相关信号通路的研究也取得了显著进展。例如，靶向*RCAN1*基因RNA结合位点的小分子激动剂，或通过RNA适配体增强RCAN1与促凋亡mRNA的结合，可能成为神经保护的新策略[33]。目前γ分泌酶抑制剂的研发已从早期非选择性抑制转向选择性底物靶向抑制策略，实现差异化调控APP与Notch切割[107]。针对铁死亡机制，铁螯合剂在的AD模型和临床应用中表现出良好的治疗效果[108]。纳米酶在AD治疗研究中展现出清除Aβ、抗氧化及药物递送的多重潜力，可模拟天然抗氧化酶的功能，并且可穿过血脑屏障高效清除ROS，保护神经细胞免受氧化损伤，并缓解认知障碍[109]。多药物联合使用和纳米分子药物的开发可能是未来的一个重点研究方向，已有许多相关研究取得成功。如最新开发的用于AD联合治疗的ROS响应型无载体基因递送纳米系统，在AD脑内高ROS环境中释放抑制β分泌酶的小干扰RNA、MnSOD及白藜芦醇，通过鼻-脑通路穿透血脑屏障，实现抑制Aβ生成、氧化应激及炎症的多靶点干预[110]。此外，天然抗氧化剂仍是当前的研究热点，其安全性相对较高且容易获取，目前已有许多天然抗氧化药物通过发挥有益的生物学作用有效控制AD症状，除本文例举的绿茶多酚等外，虾青素、大豆异黄酮和烟碱等在AD模型中都有改善AD的效果，但都需要更多的临床试验来验证，将天然抗氧化剂与已有的药物配合使用，可在AD的治疗中发挥更好的效果[111]。在实际应用中，都需要考虑个体差异、药物作用特性、安全性等问题，以及配合递送系统来优化其疗效。综合运用药物治疗，并结合多种非药物辅助治疗，能够更好地改善AD患者的症状和生活质量，延缓疾病的进展。

3　总结与展望

氧化应激在AD的发生发展中扮演着关键角色，主要表现为ROS的过度积累导致神经元损伤。氧化应激通过破坏脂质、蛋白质和DNA，直接损害神经元结构和功能；同时，它调控神经元蛋白异常聚积，促进Aβ沉积和tau蛋白异常磷酸化，加剧AD的病理特征。此外，氧化应激还削弱线粒体功能，降低能量代谢效率，并激活神经炎症反应，进一步加重神经元损伤。抗氧化防御系统的功能失调使细胞无法有效清除ROS，形成恶性循环，推动AD的进展。多种与氧化应激相关的信号通路通过调控上下游靶点，直接或间接的影响AD中氧化应激的程度。其中铁死亡会加剧AD中的氧化应激；而CERB、Nrf2、PP2A、Notch1等具有抑制氧化应激的作用，RCAN1、NF-κB和ApoE对AD具有多重调节作用。这些信号通路之间相互作用，形成了复杂的调控网络。通过对这些通路上游和下游转录因子的深入研究，可以揭示其调控机制，并从中筛选出潜在的治疗靶点。基于这些靶点，可以合理推测并设计针对性或者复合型的药物，通过干预氧化应激来治疗或预防AD。

针对氧化应激的治疗方面，当前的药物和非药物干预均显示出一定的治疗潜力，其中抗氧化剂疗法仍是研究的热点。未来应该进一步揭示氧化应激在AD中的作用机制，优化抗氧化剂的最佳使用剂量，通过综合运用不同信号通路的治疗特点，有望开发出更加完善的多靶点联合治疗方案，为AD的治疗提供新的方向。由于氧化应激是AD早期的关键病理特征，且呈进行性发展，在病程早期开展抗氧化治疗可能会取得更好的疗效。此外，纳米分子突破血脑屏障的机制仍需深入研究，如何进一步提高其递送效率、降低潜在的毒性和免疫原性，以及联合不同药物之间可能存在的协同作用，也是未来需要持续关注的问题。同时，考虑到不同患者在疾病进展、遗传背景和生理状态等方面存在个体差异，制定个性化的治疗方案，有助于实现AD的精准医疗，提高患者的生活质量。

参　考　文　献

[1] 中华人民共和国民政部.《2023年度国家老龄事业发展公报》发布[EB/OL]. 北京: 中华人民共和国民政部, 2024[2024-10-12]. https://www.gov.cn/lianbo/bumen/202410/content_6979487.htm
Ministry of Civil Affairs of the People's Republic of China. The 2023 National Report on the Development of Aging Affairs was released[EB/α]. Beijing: Ministry of Civil Affairs of the People's Republic of China, 2024[2024-10-12]. https://www.gov.cn/lianbo/bumen/202410/content_6979487.htm

[2] 王刚, 齐金蕾, 刘馨雅, 等. 中国阿尔茨海默病报告2024. 诊断学理论与实践, 2024, **23**(3): 219-256
Wang G, Qi J L, Liu X Y, *et al*. J Diagn Concepts Pract, 2024, **23**(3): 219-256

[3] García-Blanco A, Baquero M, Vento M, *et al*. Potential oxidative stress biomarkers of mild cognitive impairment due to Alzheimer disease. J Neurol Sci, 2017, **373**: 295-302

[4] Juan C A, Pérez de la Lastra J M, Plou F J, *et al*. The chemistry of reactive oxygen species (ROS) revisited: outlining their role in biological macromolecules (DNA, lipids and proteins) and induced pathologies. Int J Mol Sci, 2021, **22**(9): 4642

[5] Cheignon C, Tomas M, Bonnefont-Rousselot D, *et al*. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease. Redox Biol, 2018, **14**: 450-464

[6] Zhao X, Hu Q, Wang X, *et al*. Dual-target inhibitors based on acetylcholinesterase: novel agents for Alzheimer's disease. Eur J Med Chem, 2024, **279**: 116810

[7] Tamagno E, Guglielmotto M, Vasciaveo V, *et al*. Oxidative stress and beta amyloid in Alzheimer's disease. which comes first: the chicken or the egg?. Antioxidants (Basel), 2021, **10**(9): 1479

[8] Levites Y, Dammer E B, Ran Y, *et al*. Integrative proteomics identifies a conserved Aβ amyloid responsome, novel plaque proteins, and pathology modifiers in Alzheimer's disease. Cell Rep Med, 2024, **5**(8): 101669

[9] Liu Z, Li T, Li P, *et al*. The ambiguous relationship of oxidative stress, tau hyperphosphorylation, and autophagy dysfunction in Alzheimer's disease. Oxid Med Cell Longev, 2015, **2015**: 352723

[10] Alavi Naini S M, Soussi-Yanicostas N. Tau hyperphosphorylation and oxidative stress, a critical vicious circle in neurodegenerative tauopathies?. Oxid Med Cell Longev, 2015, **2015**: 151979

[11] Parra Bravo C, Naguib S A, Gan L. Cellular and pathological functions of tau. Nat Rev Mol Cell Biol, 2024, **25**(11): 845-864

[12] Roemer-Cassiano S N, Wagner F, Evangelista L, *et al*. Amyloid-associated hyperconnectivity drives tau spread across connected brain regions in Alzheimer's disease. Sci Transl Med, 2025, **17**(782): eadp2564

[13] Dhapola R, Sarma P, Medhi B, *et al*. Recent advances in molecular pathways and therapeutic implications targeting mitochondrial dysfunction for Alzheimer's disease. Mol Neurobiol, 2022, **59**(1): 535-555

[14] Jiang T, Sun Q, Chen S. Oxidative stress: a major pathogenesis and potential therapeutic target of antioxidative agents in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. Prog Neurobiol, 2016, **147**: 1-19

[15] He F, Ru X, Wen T. NRF2, a transcription factor for stress response and beyond. Int J Mol Sci, 2020, **21**(13): 4777

[16] Chu C T, Uruno A, Katsuoka F, *et al*. Role of NRF2 in pathogenesis of Alzheimer's disease. Antioxidants (Basel), 2024, **13**(12): 1529

[17] Łoboda A, Dulak J. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 and

its targets in skeletal muscle repair and regeneration. Antioxid Redox Signal, 2023, **38**(7/8/9): 619-642

[18] Lu J, Gu L, Li Q, *et al*. Andrographolide emeliorates maltol aluminium-induced neurotoxicity *via* regulating p62-mediated Keap1-Nrf2 pathways in PC12 cells. Pharm Biol, 2021, **59**(1): 232-241

[19] Branca C, Ferreira E, Nguyen T V, *et al*. Genetic reduction of Nrf2 exacerbates cognitive deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. Hum Mol Genet, 2017, **26**(24): 4823-4835

[20] Kang Y J, Hyeon S J, McQuade A, *et al*. Neurotoxic microglial activation *via* IFNγ-induced Nrf2 reduction exacerbating Alzheimer's disease. Adv Sci (Weinh), 2024, **11**(20): e2304357

[21] Sun Y, Xu L, Zheng D, *et al*. A potent phosphodiester Keap1-Nrf2 protein-protein interaction inhibitor as the efficient treatment of Alzheimer's disease. Redox Biol, 2023, **64**: 102793

[22] Li Y, Sheftic S R, Grigoriu S, *et al*. The structure of the RCAN1: CN complex explains the inhibition of and substrate recruitment by calcineurin. Sci Adv, 2020, **6**(27): eaba3681

[23] Norris C M. Calcineurin: directing the damage in Alzheimer disease: an Editorial for 'Neuronal calcineurin transcriptional targets parallel changes observed in Alzheimer disease brain' on page 24. J Neurochem, 2018, **147**(1): 8-11

[24] Hilioti Z, Gallagher D A, Low-Nam S T, *et al*. GSK-3 kinases enhance calcineurin signaling by phosphorylation of RCNs. Genes Dev, 2004, **18**(1): 35-47

[25] Dudilot A, Trillaud-Doppia E, Boehm J. RCAN1 regulates bidirectional synaptic plasticity. Curr Biol, 2020, **30**(7): 1167-1176.e2

[26] Fu Q, Wu Y. RCAN1 in the inverse association between Alzheimer's disease and cancer. Oncotarget, 2018, **9**(1): 54-66

[27] Peiris H, Keating D J. The neuronal and endocrine roles of RCAN1 in health and disease. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2018, **45**(4): 377-383

[28] Qiu K, Wang S, Wang X, *et al*. RCAN1 inhibits BACE2 turnover by attenuating proteasome-mediated BACE2 degradation. Biomed Res Int, 2020, **2020**: 1920789

[29] Wu Y, Ly P T T, Song W. Aberrant expression of RCAN1 in Alzheimer's pathogenesis: a new molecular mechanism and a novel drug target. Mol Neurobiol, 2014, **50**(3): 1085-1097

[30] Peiris H, Dubach D, Jessup C F, *et al*. RCAN1 regulates mitochondrial function and increases susceptibility to oxidative stress in mammalian cells. Oxid Med Cell Longev, 2014, **2014**: 520316

[31] Dohl J, Treadwell Z, Norris C, *et al*. Calcineurin inhibition may prevent Alzheimer disease in people with Down syndrome. Alzheimers Dement, 2025, **21**(3): e70034

[32] Liu C, Zheng L, Wang H, *et al*. The RCAN1 inhibits NF-κB and suppresses lymphoma growth in mice. Cell Death Dis, 2015, **6**(10): e1929

[33] Yun Y, Zhang Y, Zhang C, *et al*. Regulator of calcineurin 1 is a novel RNA-binding protein to regulate neuronal apoptosis. Mol Psychiatry, 2021, **26**(4): 1361-1375

[34] Nematullah M, Hoda M N, Khan F. Protein phosphatase 2A: a double-faced phosphatase of cellular system and its role in neurodegenerative disorders. Mol Neurobiol, 2018, **55**(2): 1750-1761

[35] Sontag J M, Schuhmacher D, Taleski G, *et al*. A new paradigm for regulation of protein phosphatase 2A function *via* Src and Fyn kinase-mediated tyrosine phosphorylation. J Biol Chem, 2022, **298**(8): 102248

[36] Elgenaidi I S, Spiers J P. Regulation of the phosphoprotein phosphatase 2A system and its modulation during oxidative stress: a potential therapeutic target?. Pharmacol Ther, 2019, **198**: 68-89

[37] Sontag J M, Sontag E. Protein phosphatase 2A dysfunction in Alzheimer's disease. Front Mol Neurosci, 2014, **7**: 16

[38] Taleski G, Schuhmacher D, Su H, *et al*. Disturbances in PP2A methylation and one-carbon metabolism compromise Fyn distribution, neuritogenesis, and APP regulation. J Biol Chem, 2021, **296**: 100237

[39] Misrani A, Tabassum S, Yang L. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Alzheimer's disease. Front Aging Neurosci, 2021, **13**: 617588

[40] Wei H, Zhang H L, Wang X C, *et al*. Direct activation of protein phosphatase 2A (PP2A) by tricyclic sulfonamides ameliorates Alzheimer's disease pathogenesis in cell and animal models. Neurotherapeutics, 2020, **17**(3): 1087-1103

[41] Huber K L, Fernández J R, Webb C, *et al*. AGSE: a novel grape seed extract enriched for PP2A activating flavonoids that combats oxidative stress and promotes skin health. Molecules, 2021, **26**(21): 6351

[42] Guan Y, Zhou L, Zhang Y, *et al*. Effects of PP2A/Nrf2 on experimental diabetes mellitus-related cardiomyopathy by regulation of autophagy and apoptosis through ROS dependent pathway. Cell Signal, 2019, **62**: 109339

[43] Chowdhury M A R, Haq M M, Lee J H, *et al*. Multi-faceted regulation of CREB family transcription factors. Front Mol Neurosci, 2024, **17**: 1408949

[44] 张东云, 靳伟东, 刘宏亮, 等. CREB 信号通路在神经系统疾病中的调控作用及机制. 中华全科医学, 2019, **17**(4): 644-648
Zhang D Y, Jin W D, Liu H L, *et al*. Chin J Gen Pract, 2019, **17**(4): 644-648

[45] Yang W, Shi Y, Zhang Y, *et al*. Intranasal carrier-free nanomodulator addresses both symptomatology and etiology of Alzheimer's disease by restoring neuron plasticity and reprogramming lesion microenvironment. ACS Nano, 2024, **18**(43): 29779-29793

[46] Wang Q, Zhang J, Wu Y, *et al*. Upregulation of cAMP/PKA/CREB signaling mediated by $GABA_BR$ might contribute to the amelioration effects of sea cucumber peptides (*Acaudina leucoprocta*) on cognitive dysfunction in mice. Food Biosci, 2025, **63**: 105632

[47] Chen M, Huang N, Liu J, *et al*. AMPK: a bridge between diabetes mellitus and Alzheimer's disease. Behav Brain Res, 2021, **400**: 113043

[48] Amidfar M, de Oliveira J, Kucharska E, *et al*. The role of CREB and BDNF in neurobiology and treatment of Alzheimer's disease.

Life Sci, 2020, **257**: 118020

[49] Hachem L D, Mothe A J, Tator C H. Effect of BDNF and other potential survival factors in models of *in vitro* oxidative stress on adult spinal cord-derived neural stem/progenitor cells. Biores Open Access, 2015, **4**(1): 146-159

[50] Sturgeon M, Davis D, Albers A, *et al*. The Notch ligand E3 ligase, Mind Bomb1, regulates glutamate receptor localization in Drosophila. Mol Cell Neurosci, 2016, **70**: 11-21

[51] Mohammadi A, Balduini W, Carloni S. Melatonin modulates the Notch1 signaling pathway and Sirt3 in the hippocampus of hypoxic-ischemic neonatal rats. Sci Rep, 2024, **14**(1): 25069

[52] Malvankar S R, Wolfe M S. Effects of transmembrane phenylalanine residues on γ-secretase-mediated Notch-1 proteolysis. ACS Chem Neurosci, 2025, **16**(5): 844-855

[53] Cai W X, Liang L, Wang L, *et al*. Inhibition of Notch signaling leads to increased intracellular ROS by up-regulating Nox4 expression in primary HUVECs. Cell Immunol, 2014, **287**(2): 129-135

[54] Paul M K, Bisht B, Darmawan D O, *et al*. Dynamic changes in intracellular ROS levels regulate airway basal stem cell homeostasis through Nrf2-dependent Notch signaling. Cell Stem Cell, 2014, **15**(2): 199-214

[55] 刘军 . 氧化应激在阿尔茨海默病病理发生中的作用机制与干预策略 . 中山大学学报: 医学科学版, 2020, **41**(5): 661-668
Liu J. J Sun Yat Sen Univ Med Sci, 2020, **41**(5): 661-668

[56] Guo X, Li H, Yan C, *et al*. Molecular mechanism of substrate recognition and cleavage by human γ-secretase. Science, 2024, **384**(6700): 1091-1095

[57] Cho S J, Yun S M, Jo C, *et al*. Altered expression of Notch1 in Alzheimer's disease. PLoS One, 2019, **14**(11): e0224941

[58] Capece D, Verzella D, Flati I, *et al*. NF-κB: blending metabolism, immunity, and inflammation. Trends Immunol, 2022, **43**(9): 757-775

[59] Lingappan K. NF-κB in oxidative stress. Curr Opin Toxicol, 2018, **7**: 81-86

[60] Morgan M J, Liu Z G. Crosstalk of reactive oxygen species and NF-κB signaling. Cell Res, 2011, **21**(1): 103-115

[61] Wu W, Li L, Su X, *et al*. Nuclear factor-kappaB regulates the transcription of NADPH oxidase 1 in human alveolar epithelial cells. BMC Pulm Med, 2021, **21**(1): 98

[62] Balducci C, Frasca A, Zotti M, *et al*. Toll-like receptor 4-dependent glial cell activation mediates the impairment in memory establishment induced by β-amyloid oligomers in an acute mouse model of Alzheimer's disease. Brain Behav Immun, 2017, **60**: 188-197

[63] Anilkumar S, Wright-Jin E. NF-κB as an inducible regulator of inflammation in the central nervous system. Cells, 2024, **13**(6): 485

[64] Wendeln A C, Degenhardt K, Kaurani L, *et al*. Innate immune memory in the brain shapes neurological disease hallmarks. Nature, 2018, **556**(7701): 332-338

[65] Huang J C, Yue Z P, Yu H F, *et al*. TAZ ameliorates the microglia-mediated inflammatory response *via* the Nrf2-ROS-NF-κB pathway. Mol Ther Nucleic Acids, 2022, **28**: 435-449

[66] Adlimoghaddam A, Albensi B C. The nuclear factor kappa B (NF-κB) signaling pathway is involved in ammonia-induced mitochondrial dysfunction. Mitochondrion, 2021, **57**: 63-75

[67] Liu L, MacKenzie K R, Putluri N, *et al*. The glia-neuron lactate shuttle and elevated ROS promote lipid synthesis in neurons and lipid droplet accumulation in glia *via* APOE/D. Cell Metab, 2017, **26**(5): 719-737.e6

[68] Butterfield D A, Mattson M P. Apolipoprotein E and oxidative stress in brain with relevance to Alzheimer's disease. Neurobiol Dis, 2020, **138**: 104795

[69] Serrano-Pozo A, Das S, Hyman B T. APOE and Alzheimer's disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches. Lancet Neurol, 2021, **20**(1): 68-80

[70] Yang L G, March Z M, Stephenson R A, *et al*. Apolipoprotein E in lipid metabolism and neurodegenerative disease. Trends Endocrinol Metab, 2023, **34**(8): 430-445

[71] Windham I A, Powers A E, Ragusa J V, *et al*. APOE traffics to astrocyte lipid droplets and modulates triglyceride saturation and droplet size. J Cell Biol, 2024, **223**(4): e202305003

[72] Yamazaki Y, Zhao N, Caulfield T R, *et al*. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: pathobiology and targeting strategies. Nat Rev Neurol, 2019, **15**(9): 501-518

[73] Huang Y A, Zhou B, Nabet A M, *et al*. Differential signaling mediated by ApoE2, ApoE3, and ApoE4 in human neurons parallels Alzheimer's disease risk. J Neurosci, 2019, **39**(37): 7408-7427

[74] Fleeman R M, Kuhn M K, Chan D C, *et al*. Apolipoprotein E ε4 modulates astrocyte neuronal support functions in the presence of amyloid-β. J Neurochem, 2023, **165**(4): 536-549

[75] Arnaud L, Benech P, Greetham L, *et al*. APOE4 drives inflammation in human astrocytes *via* TAGLN3 repression and NF-κB activation. Cell Rep, 2022, **40**(7): 111200

[76] Jairani P S, Aswathy P M, Krishnan D, *et al*. Apolipoprotein E polymorphism and oxidative stress in peripheral blood-derived macrophage-mediated amyloid-beta phagocytosis in Alzheimer's disease patients. Cell Mol Neurobiol, 2019, **39**(3): 355-369

[77] Toral-Rios D, Pichardo-Rojas P, Ruiz-Sánchez E, *et al*. Synergistic effect between the APOE ε4 allele with genetic variants of GSK3B and MAPT: differential profile between refractory epilepsy and Alzheimer disease. Int J Mol Sci, 2024, **25**(18): 10228

[78] Lee E G, Leong L, Chen S, *et al*. APOE locus-associated mitochondrial function and its implication in Alzheimer's disease and aging. Int J Mol Sci, 2023, **24**(13): 10440

[79] Bao W D, Pang P, Zhou X T, *et al*. Loss of ferroportin induces memory impairment by promoting ferroptosis in Alzheimer's disease. Cell Death Differ, 2021, **28**(5): 1548-1562

[80] Lee Y B, Shin H W, Shrestha S, *et al*. Ferroptosis in neutrophils. J Leukoc Biol, 2025, **117**(5): qiaf039

[81] Jiang X, Stockwell B R, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease. Nat Rev Mol Cell Biol, 2021, **22**(4): 266-282

[82] Liang D, Minikes A M, Jiang X. Ferroptosis at the intersection of lipid metabolism and cellular signaling. Mol Cell, 2022, **82**(12):

2215-2227

[83] Delgado-Martín S, Martínez-Ruiz A. The role of ferroptosis as a regulator of oxidative stress in the pathogenesis of ischemic stroke. FEBS Lett, 2024, **598**(17): 2160-2173

[84] Liu J, Kang R, Tang D. Signaling pathways and defense mechanisms of ferroptosis. FEBS J, 2022, **289**(22): 7038-7050

[85] Wang F, Min J. DHODH tangoing with GPX4 on the ferroptotic stage. Signal Transduct Target Ther, 2021, **6**(1): 244

[86] Chen L, Cai Q, Yang R, *et al*. GINS4 suppresses ferroptosis by antagonizing p53 acetylation with Snail. Proc Natl Acad Sci USA, 2023, **120**(15): e2219585120

[87] Reisberg B, Doody R, Stöffler A, *et al*. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. N Engl J Med, 2003, **348**(14): 1333-1341

[88] 陈永衡, 卢锦华, 黄巍, 等. 盐酸美金刚片对血管性痴呆患者氧化应激水平及脑血流动力学的影响. 中国老年学杂志, 2020, **40**(3): 480-482
Chen Y H, Lu J H, Huang W, *et al*. Chinese Journal of Gerontology, 2020, **40**(3): 480-482

[89] 李瑞天, 赵园园, 蔡灵钰, 等. 盐酸多奈哌齐对阿尔茨海默病患者认知功能及氧化应激水平的影响. 中国医药, 2020, **15**(3): 382-385
Li R T, Zhao Y Y, Cai L Y, *et al*. China Med, 2020, **15**(3): 382-385

[90] da Silva Lemos I, Alano C G, Canarim R O, *et al*. Donepezil treatment mitigates cholinergic system alterations, oxidative stress, neuroinflammation and memory impairment induced by branched-chain amino acid administration in rats. Behav Brain Res, 2025, **480**: 115359

[91] Nguyen H, Pellegrini M V, Gupta V. Alpha-Lipoic Acid. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC, 2025

[92] 杨丽萍, 凌书建, 李国祥, 等. α硫辛酸对阿尔茨海默病模型大鼠海马区 CREB、Bcl-2 表达的影响. 实用老年医学, 2018, **32**(3): 214-217
Yang L P, Ling S J, Li G X, *et al*. Pract Geriatr, 2018, **32**(3): 214-217

[93] Tardiolo G, Bramanti P, Mazzon E. Overview on the effects of N-acetylcysteine in neurodegenerative diseases. Molecules, 2018, **23**(12): 3305

[94] 郑紫静, 张巍. 褪黑素与阿尔茨海默病伴发睡眠-觉醒紊乱的研究进展. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2024, **31**(6): 472-478
Zheng Z J, Zhang W. Chin J Neuroimmunol Neurol, 2024, **31**(6): 472-478

[95] Wang P, Zhang S, Hu C, *et al*. Regulatory role of melatonin in Notch1 signaling pathway in cerebral cortex of Aβ(1-42)-induced Alzheimer's disease rat model. Mol Biol Rep, 2023, **50**(3): 2463-2469

[96] Pszczołowska M, Walczak K, Miśków W, *et al*. Mitochondrial disorders leading to Alzheimer's disease-perspectives of diagnosis and treatment. Geroscience, 2024, **46**(3): 2977-2988

[97] Calvo-Rodriguez M, Kharitonova E K, Snyder A C, *et al*. Real-time imaging of mitochondrial redox reveals increased mitochondrial oxidative stress associated with amyloid β aggregates *in vivo* in a mouse model of Alzheimer's disease. Mol Neurodegener, 2024, **19**(1): 6

[98] Farina N, Llewellyn D, El Kareem Nasr Isaac M G, *et al*. Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev, 2017, **4**(4): CD002854

[99] Kangisser L, Tan E, Bellomo R, *et al*. Neuroprotective properties of vitamin C: a scoping review of pre-clinical and clinical studies. J Neurotrauma, 2021, **38**(16): 2194-2205

[100] Singh S K, Srivastav S, Castellani R J, *et al*. Neuroprotective and antioxidant effect of ginkgo biloba extract against AD and other neurological disorders. Neurotherapeutics, 2019, **16**(3): 666-674

[101] Voulgaropoulou S D, van Amelsvoort T A M J, Prickaerts J, *et al*. The effect of curcumin on cognition in Alzheimer's disease and healthy aging: a systematic review of pre-clinical and clinical studies. Brain Res, 2019, **1725**: 146476

[102] Ashrafizadeh M, Zarrabi A, Najafi M, *et al*. Resveratrol targeting tau proteins, amyloid-beta aggregations, and their adverse effects: an updated review. Phytother Res, 2020, **34**(11): 2867-2888

[103] Li S, Wang Z, Liu G, *et al*. Neurodegenerative diseases and catechins: (-)-epigallocatechin-3-gallate is a modulator of chronic neuroinflammation and oxidative stress. Front Nutr, 2024, **11**: 1425839

[104] Pall M L, Levine S. Nrf2, a master regulator of detoxification and also antioxidant, anti-inflammatory and other cytoprotective mechanisms, is raised by health promoting factors. Acta physiol Sin, 2015, **67**(1): 1-18

[105] Yang Y, Zhang L. The effects of caloric restriction and its mimetics in Alzheimer's disease through autophagy pathways. Food Funct, 2020, **11**(2): 1211-1224

[106] Cámara-Calmaestra R, Martínez-Amat A, Aibar-Almazán A, *et al*. Effectiveness of physical exercise on Alzheimer's disease. a systematic review. J Prev Alzheimers Dis, 2022, **9**(4): 601-616

[107] Yang G, Zhou R, Guo X, *et al*. Structural basis of γ -secretase inhibition and modulation by small molecule drugs. Cell, 2021, **184**(2): 521-533.e14

[108] 刘燕, 严诗琪, 杭太俊, 等. 铁死亡对阿尔茨海默病的影响及药物研究进展. 药学与临床研究, 2024, **32**(4): 343-348
Liu Y, Yan S Q, Hang T J, *et al*. Pharm Clin Res, 2024, **32**(4): 343-348

[109] Li L, Zhang W, Cao H, *et al*. Nanozymes in Alzheimer's disease diagnostics and therapy. Biomater Sci, 2024, **12**(18): 4519-4545

[110] Chen Y, Yang X, Li J, *et al*. A nasally administrated reactive oxygen species-responsive carrier-free gene delivery nanosystem for Alzheimer's disease combination therapy. J Control Release, 2025, **381**: 113604

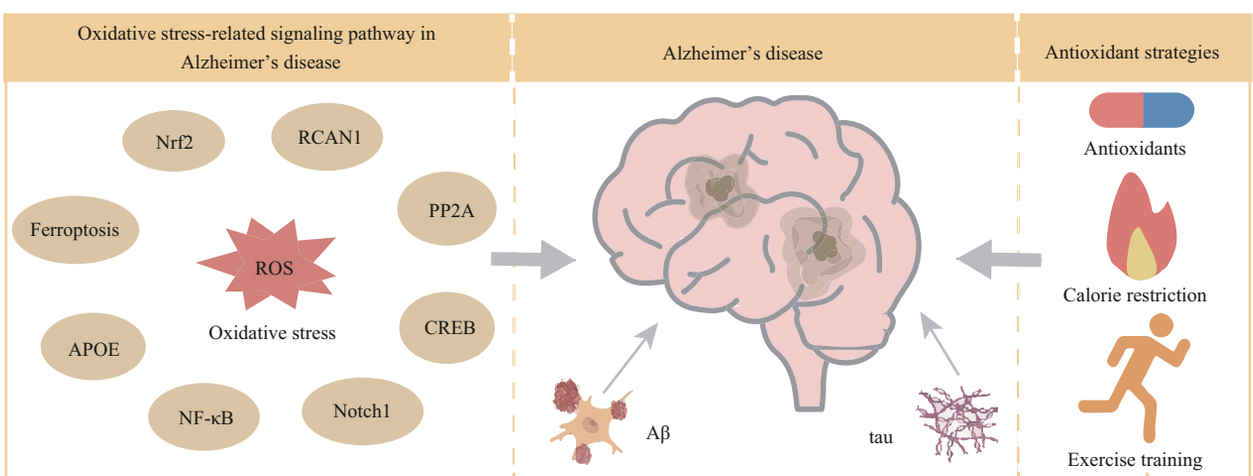
[111] 赵保路. 氧化应激及天然抗氧化剂对阿尔茨海默病的缓解作用. 生物化学与生物物理进展, 2023, **50**(5): 1144-1158
Zhao B L. Prog Biochem Biophys, 2023, **50**(5): 1144-1158

Oxidative Stress-related Signaling Pathways and Antioxidant Therapy in Alzheimer's Disease*

TANG Li, SHEN Yun-Long, PENG De-Jian, RAN Tian-Lu, PAN Zi-Heng, ZENG Xin-Yi, LIU Hui**

(*College of Medicine, Yangtze University, Jingzhou* 434023, China)

Graphical abstract



Abstract　Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder characterized by progressive cognitive decline, functional impairment, and neuropsychiatric symptoms. It represents the most prevalent form of dementia among the elderly population. Accumulating evidence indicates that oxidative stress plays a pivotal role in the pathogenesis of AD. Notably, elevated levels of oxidative stress have been observed in the brains of AD patients, where excessive reactive oxygen species (ROS) can cause extensive damage to lipids, proteins, and DNA, ultimately compromising neuronal structure and function. Amyloid β-protein (Aβ) has been shown to induce mitochondrial dysfunction and calcium overload, thereby promoting the generation of ROS. This, in turn, exacerbates Aβ aggregation and enhances tau phosphorylation, leading to the formation of two pathological features of AD: extracellular Aβ plaque deposition and intracellular neurofibrillary tangles (NFTs). These events ultimately culminate in neuronal death, forming a vicious cycle. The interplay between oxidative stress and these pathological processes constitutes a core link in the pathogenesis of AD. The signaling pathways mediating oxidative stress in AD include Nrf2, RCAN1, PP2A, CREB, Notch1, NF-κB, ApoE, and ferroptosis. Nrf2 signaling pathway serves as a key regulator of cellular redox homeostasis, exerts important antioxidant capacity

* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (82271514).

** Corresponding author.

Tel：86-18995869327，E-mail：lewisliu@yangtzeu.edu.cn

Received：April 25，2025　Accepted：July 22，2025

and protective effects in AD. RCAN1 signaling pathway, as a calcineurin inhibitor, and modulates AD progression through multiple mechanisms. PP2A signaling pathway is involved in regulating tau phosphorylation and neuroinflammation processes. CREB signaling pathway contributes to neuroplasticity and memory formation; activation of CREB improves cognitive function and reduce oxidative stress. Notch1 signaling pathway regulates neuronal development and memory, participates in modulation of Aβ production, and interacts with Nrf2 to co-regulate antioxidant activity. NF-κB signaling pathway governs immune and inflammatory responses; sustained activation of this pathway forms “inflammatory memory”, thereby exacerbating AD pathology. ApoE signaling pathway is associated with lipid metabolism; among its isoforms, ApoE-ε4 significantly increases the risk of AD, leading to elevated oxidative stress, abnormal lipid metabolism, and neuroinflammation. The ferroptosis signaling pathway is driven by iron-dependent lipid peroxidation, and the subsequent release of lipid peroxidation products and ROS exacerbate oxidative stress and neuronal damage. These interconnected pathways form a complex regulatory network that regulates the progression of AD through oxidative stress and related pathological cascades. In terms of therapeutic strategies targeting oxidative stress, among the drugs currently used in clinical practice for AD treatment, memantine and donepezil demonstrate significant therapeutic efficacy and can improve the level of oxidative stress in AD patients. Some compounds with antioxidant effects (such as α-lipoic acid and melatonin) have shown certain potential in AD treatment research and can be used as dietary supplements to ameliorate AD symptoms. In addition, non-drug interventions such as calorie restriction and exercise have been proven to exerted neuroprotective effects and have a positive effect on the treatment of AD. By comprehensively utilizing the therapeutic characteristics of different signaling pathways, it is expected that more comprehensive multi-target combination therapy regimens and combined nanomolecular delivery systems will be developed in the future to bypass the blood-brain barrier, providing more effective therapeutic strategies for AD.

Key words Alzheimer’s disease, oxidative stress, tau, Aβ, signaling pathways, antioxidant therapy
DOI：10.3724/j.pibb.2025.0185 **CSTR**：32369.14.pibb.20250185