



槲皮素改善阿尔茨海默病的作用机制*

张钰梦^{1,2)} 田雨闪^{1,2)} 李 洁²⁾ 牟文君²⁾ 尹长锋^{1,2)} 陈 欢^{1,2)**} 侯宏卫^{1,2)**}⁽¹⁾ 国家烟草质量监督检验中心, 烟草生物学效应重点实验室, 郑州 450006; ⁽²⁾ 北京生命科技研究院, 北京 102200

摘要 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种以认知功能障碍和记忆减退为特征的神经退行性疾病。随着 AD 发病率的逐年增加, 关注天然植物活性成分对 AD 神经保护作用的研究不断增多。槲皮素是一种来源于水果和蔬菜中的黄酮醇, 具有抗癌、抗炎、抗氧化等多种生物学活性。槲皮素可以抵抗 AD 中的氧化应激而产生神经保护作用, 其作用机制涉及对 Nrf2-ARE、JNK、p38 MAPK、PON2、PI3K/Akt 和 PKC 等信号通路的调节。此外, 槲皮素还能抑制与 AD 病理相关的 A β 蛋白聚集和 tau 蛋白磷酸化, 以及 β 分泌酶 1 和乙酰胆碱酯酶的活性, 从而减缓疾病进展, 对神经退行性疾病的治疗具有潜在价值。

关键词 槲皮素, 阿尔茨海默病, 氧化应激, 神经保护

中图分类号 R749.16

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0294

CSTR: 32369.14.pibb.20240294

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种复杂、多因素、不可逆且具有进展性的慢性神经退行性疾病, 占痴呆症总病例的 60%~80%, 好发于 65 岁及以上的老年人^[1]。AD 的发病机制通常与 β 淀粉样蛋白 (β -amyloid protein, A β) 聚集体的沉积、tau 蛋白异常磷酸化导致的神经纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFT) 以及神经炎症、铁死亡、氧化应激和金属离子紊乱等相关^[2]。

当前, AD 的临床治疗主要依赖于胆碱酯酶抑制剂和天冬氨酸受体拮抗剂等药物, 这些药物虽然在一定程度上可以改善患者的认知功能, 但无法根治疾病或阻止其进展。此外, 药物使用过程中可能出现胃肠道不适、尿失禁、失眠和噩梦等副作用^[3]。因此, 寻求天然化合物作为 AD 治疗的新途径受到了广泛关注。槲皮素是一种天然类黄酮, 已展现出抗癌、抗炎、抗菌、抗病毒、抗氧化和免疫调节等多种生物活性, 并有助于预防骨质疏松、代

谢性疾病和心血管疾病等^[4-5] (图 1)。越来越多的研究表明, 膳食摄入的槲皮素对神经退行性疾病 (neurodegenerative disease, NDD), 特别是 AD, 具有潜在的保护作用, 且其广泛的保护效应主要归功于抗氧化特性^[6-8]。例如, 补充富含槲皮素的洋葱根提取物可以通过提高抗氧化能力和调控基因表达对 AD 大鼠产生神经保护作用^[9]。本综述旨在系统总结槲皮素神经保护作用方面的抗氧化机制及其在改善 AD 中的其他作用机制的研究进展。

* 北京生命科技研究院 (2023000CB0030, 2023100CC0180, 2024500CC0070) 资助项目。

** 通讯联系人。

陈欢 Tel: 0371-67672597, E-mail: hunny_ch@163.com

侯宏卫 Tel: 0371-67672727, E-mail: qsfctc@163.com

收稿日期: 2024-07-02, 接受日期: 2024-08-29

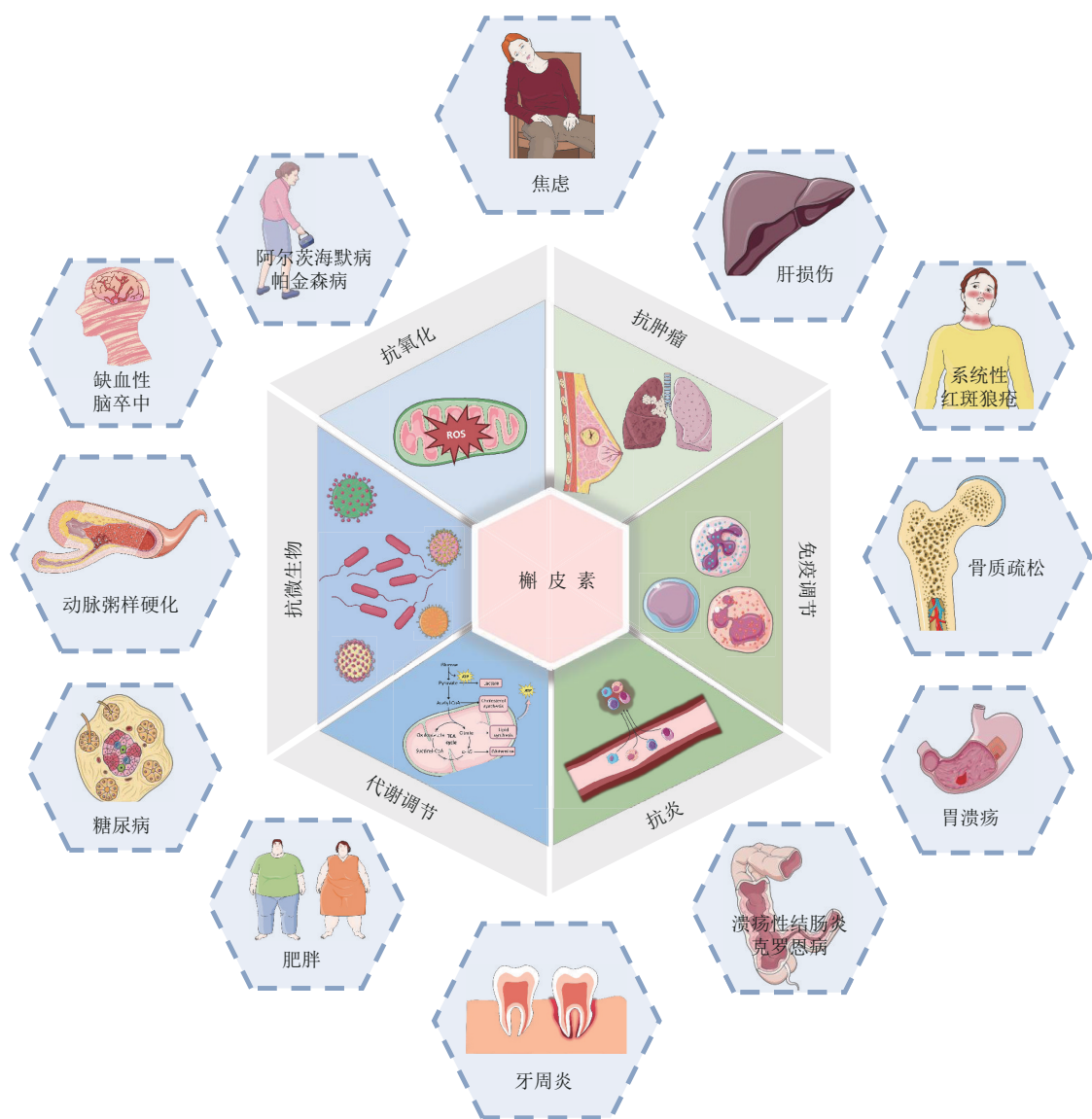


Fig. 1 Schematic illustration of the biological activities of quercetin and its roles in various diseases^[4-5]

图1 槲皮素的生物活性及其在多种疾病中的作用^[4-5]

槲皮素具有抗癌、抗炎、抗氧化、抗微生物、免疫调节和代谢调节等多种生物活性，可以改善阿尔茨海默病、帕金森病、焦虑症、肝损伤、系统性红斑狼疮、骨质疏松、类风湿性关节炎、胃溃疡、溃疡性结肠炎、克罗恩病、牙周炎、肥胖、糖尿病、动脉粥样硬化、缺血性脑卒中等多种疾病。

1 槲皮素的来源及理化性质

槲皮素，又名栎精，属于类黄酮的黄酮醇亚组，分子式为C₁₅H₁₀O₇，外观为黄色粉末或针状晶体，难溶于水（60 mg/L，16℃），易溶于乙醇、乙醚和甲醇等有机溶剂^[10]。其结构主要包含4个活

性基团，即A环上的间二羟基、B环上的邻二羟基、C环中C2与C3之间的双键，以及4号位的羰基。酚羟基和双键的存在赋予其很强的抗氧化活性^[5, 11]（图2）。膳食中的槲皮素通常以其糖苷形式存在，洋葱、茼蒿、西红柿等蔬菜以及苹果、樱桃和各种浆果类水果中的含量较高^[12]。此外，银

杏叶、贯叶连翘和接骨木等多种中草药中富含槲皮素^[5]。目前，槲皮素的提取方法有碱溶酸沉淀法、醇-水回流法、双相溶剂提取法、超声辅助提取法、微波辅助提取法、超临界流体提取法和酶辅助提取法等，与简单的加热回流提取法相比，超声或微波辅助提取技术不仅显著缩短了提取时间，而且在提取效率上也实现了提升^[13]。

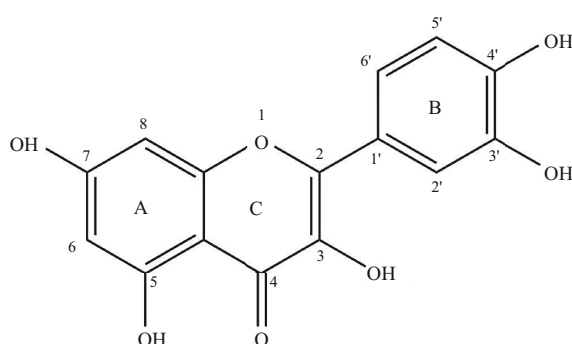


Fig. 2 Schematic illustration of the chemical structure of quercetin

图2 槲皮素的化学结构

2 槲皮素的药代动力学

2.1 槲皮素的吸收、代谢和排泄

槲皮素在人体内的代谢过程是复杂且多阶段的(图3)。口服槲皮素后，其在口腔中与富含脯氨酸的唾液蛋白通过氢键或疏水作用相互作用，形成可溶性的槲皮素-蛋白质聚集体，但这种聚集体并不影响槲皮素的吸收^[14]。进入胃液的强酸性环境后，少量的槲皮素被降解为酚酸(例如原儿茶酸)并被胃上皮吸收^[15]。在小肠中，槲皮素可被尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(uridine diphosphoglucuronyl transferase, UGT)葡萄糖醛酸化，被磺基转移酶(sulfotransferase, SULT)硫酸化以及儿茶酚-O-甲基转移酶(catechol-O-methyl transferase, COMT)甲基化而产生各种代谢物，并通过被动扩散被肠上皮细胞吸收^[16]。随后，槲皮素及其代谢物部分通过肝门静脉转运至肝脏经历I/II相代谢。细胞色素P450酶系负责氧化、还原、水解、水合等I相代

谢^[17]。II相代谢的特征是各种结合反应，包括葡萄糖醛酸化、硫酸化和甲基化。此外，II相代谢在增加槲皮素的亲水性和抑制其潜在毒性作用中发挥重要作用^[18]。肝脏代谢后，槲皮素及其代谢物通过多药耐药相关蛋白(multidrug resistance-associated protein, MRP)到达循环系统和胆汁，胆汁代谢物通过胆总管再循环回小肠或从粪便中排出^[19]。在大肠中，来自小肠和肝脏的未代谢槲皮素在肠道菌群的作用下，经历了一系列生物转化过程(去甲基化、羟基化、去糖基化、脱羧化、环裂解等)产生易于吸收的低分子质量酚类化合物^[20]。最终，槲皮素通过呼出的二氧化碳、粪便和尿液以葡萄糖醛酸或硫酸结合物的形式排出^[21]。

2.2 槲皮素的生物利用度

早期研究测量的口服给药后槲皮素的生物利用度较差(约2%)，之后的研究使用放射性标记的槲皮素苷元测量的绝对生物利用度约为44.8%^[22]。人体研究表明，槲皮素的口服清除率很高(3.5×10^4 L/h)，平均终末半衰期为3.5 h^[23]。血浆代谢物主要为槲皮素-3'-硫酸酯和槲皮素-3-葡萄糖苷酸，分别在0.8 h和0.6 h达到最高水平^[24]。槲皮素的生物利用度还存在明显的个体差异，这与一些内源性(例如，性别、年龄和肠通透性)和外源性因素(例如，食物基质、膳食脂肪和槲皮素的糖基化)有关^[25]。一项研究表明，槲皮素与向日葵卵磷脂组成的食品级给药系统可将其口服吸收率提高20倍左右^[26]。

在神经系统疾病的治疗中，影响槲皮素生物利用度的关键是其穿过血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)的效率。体外BBB模型显示，槲皮素的BBB渗透率约为65.54%^[27]。在脑缺血再灌注大鼠模型中，槲皮素还可以对BBB的完整性和功能产生积极影响^[28]。此外，科学家们开发出了各种基于槲皮素的纳米药物递送系统，包括外泌体、纳米乳液、纳米脂质体、金属纳米颗粒、聚合物胶束等，以提高其生物利用度并靶向至特定部位^[29]。例如，Liu等^[30]设计并合成了薄荷醇修饰的槲皮素脂质体(Men-Qu-Lips)，发现Men-Qu-Lips能够有效穿透BBB，改善了老年AD小鼠的氧化应激和神经炎症，并提高了它们的学习和记忆能力。

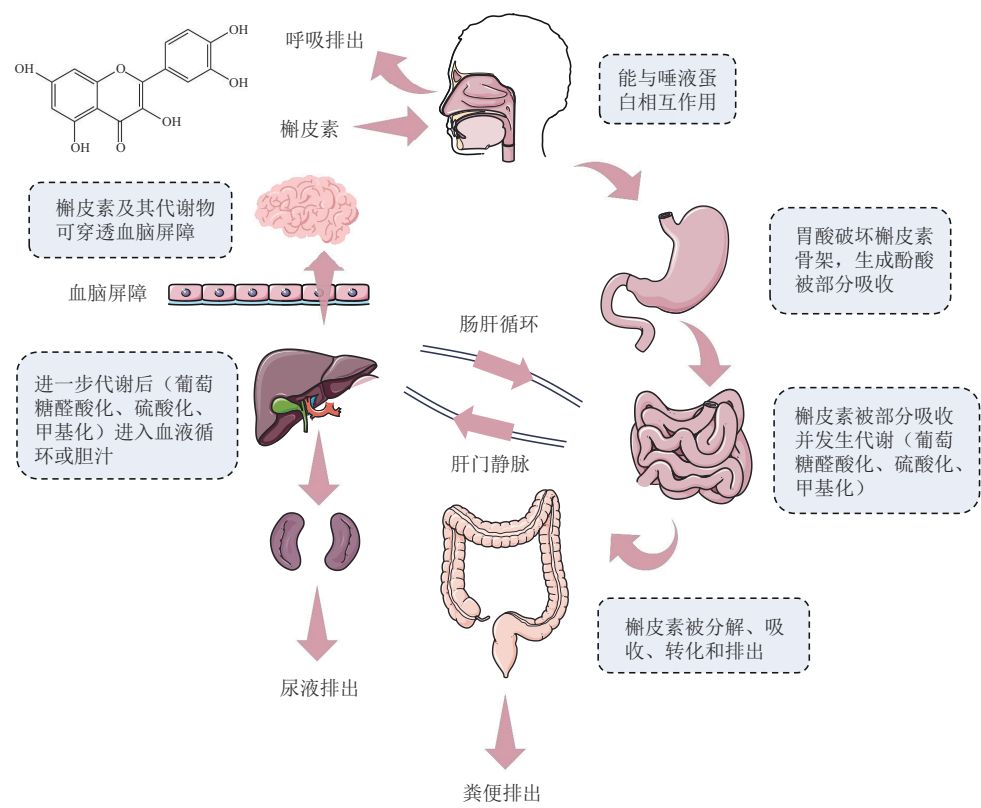


Fig. 3 Schematic illustration of the absorption and metabolism of quercetin [31]

图3 槲皮素的吸收和代谢 [31]

3 槲皮素改善AD的作用机制

氧化应激可以被视为AD发病机制中的核心因素 [2]。研究表明, 大脑因其脂质含量高且耗氧量大而容易发生氧化应激, 导致过量产生的活性氧类 (reactive oxygen species, ROS) 攻击胶质细胞和神经元, 进而造成氧化损伤和细胞凋亡 [32]。槲皮素作为一种天然的抗氧化剂, 其能通过调节氧化应激的上游和下游信号通路如 Nrf2-ARE、JNK、p38 MAPK、PON2、PI3K/Akt 和 PKC 等有效地修复神经损伤和清除 ROS。此外, 槲皮素还能通过多种机制改善 AD, 包括抑制 A β 蛋白的聚集和 tau 蛋白的异常磷酸化, 以及降低 β 分泌酶 1 (β -site APP cleaving enzyme 1, BACE1) 和乙酰胆碱酯酶 (acetylcholinesterase, AChE) 的活性。这些机制共同构成了槲皮素对抗 AD 的多维策略, 为未来的治疗提供了新的视角。

3.1 槲皮素神经保护作用的抗氧化机制

3.1.1 激活 Nrf2-ARE 信号通路

核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid

2-related factor 2, Nrf2) 是一种转录因子, 主要参与和调控细胞对氧化应激的应答。在细胞内, Nrf2 通过与抗氧化应激蛋白 1 (kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1) 结合形成复合物, 当细胞暴露于氧化应激条件下时, Keap1 释放 Nrf2, 使其进入细胞核并结合抗氧化应激响应元件 (antioxidant response element, ARE), 从而启动一系列抗氧化和细胞保护基因的转录过程 [33]。

现有研究表明, Nrf2-ARE 通路可以调节包括亨廷顿病 (Huntington's disease, HD)、帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 和 AD 在内的几种 NDD 中存在的错误折叠蛋白聚集体的产生。Nrf2-ARE 活化对 A β 诱导的 ROS 产生和细胞死亡具有神经保护作用 [34]。Hussein 等 [35] 的研究表明, 槲皮素装载的聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米粒子增加了脂多糖诱导神经毒性的小鼠脑组织匀浆中谷胱甘肽 (glutathione, GSH)、过氧化氢酶和 γ 氨基丁酸浓度, 并上调了 Nrf2 和血红素氧合酶 1 (heme oxygenase-1, HO-1) 基因的表达。在 A β 诱导的 AD 大鼠模型中, 槲皮素联合西他列汀给药通过增

强抗氧化活性和脑中 Nrf2/HO-1 表达, 以及降低 $A\beta_{1-42}$ 的水平改善了大鼠的认知记忆功能^[36]。在大鼠心肌细胞中, 槲皮素同样可以激活 Nrf2 和 HO-1 表达, 从而减弱顺铂诱导的细胞氧化损伤和凋亡^[37]。在 D-半乳糖诱导的小鼠神经毒性模型中, 槲皮素通过激活 Nrf2-ARE 通路保护小鼠免受认知功能障碍和神经元凋亡^[38]。槲皮素还能通过抑制 Nrf2 泛素化并促进 Keap1 降解, 增强 Nrf2 核转位以及下游抗氧化蛋白的转录, 从而在动脉粥样硬化中发挥抗氧化作用^[39]。

3.1.2 抑制 p38 MAPK 信号通路

丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 是一组进化保守的丝氨酸苏氨酸激酶, 可分为 4 个亚族: ERK1/2、p38、JNK 和 ERK5, 代表了 4 条经典的 MAPK 信号通路^[40]。MAPK 信号通路由三级激酶级联激活, 即 MAPK 激酶激酶 (MKKK) → MAPK 激酶 (MKK) → MAPK。MAPK 的磷酸化和活化参与了包括免疫反应、氧化应激和细胞凋亡在内的各种细胞过程^[41]。研究表明, 氧化应激会激活包括 p38 MAPK 在内的 MAPK 信号通路, 激活的 MAPK 通路通过活化神经胶质细胞或增强神经胶质细胞的 M1 状态参与炎症介质 (例如一氧化氮和炎症细胞因子) 的释放, 这些介质会积聚在大脑中的 $A\beta$ 斑块周围并导致神经炎症^[42]。临床研究结果显示, AD 患者体内磷酸化 p38 MAPK 的水平与疾病进展呈正相关。因此, 靶向抑制 p38 MAPK 被视作一种有前途的治疗策略^[43]。关于槲皮素与 p38 MAPK 信号通路的相互作用, 目前没有较为一致的结果。大多结果表明, 槲皮素对 AD 的治疗作用主要得益于其抑制 p38 MAPK 通路的能力。对 PC12 细胞的体外研究发现, 槲皮素 (40~80 $\mu\text{mol/L}$) 通过降低 p38 MAPK 磷酸化表达有效抑制了 $A\beta_{25-35}$ 诱导的线粒体凋亡, 进而发挥神经保护效应^[44]。Zhao 等^[45] 研究显示, 槲皮素被封装在对 ROS 有响应的线粒体靶向脂质体中后, 能够有效抑制 p38 MAPK 信号通路, 从而改善了视网膜缺血再灌注损伤导致的 ATP 含量下降、ROS 产生增多和乳酸脱氢酶释放等问题, 这有助于缓解氧化应激和炎症反应。Kuo 等^[46] 研发了另一种槲皮素脂质体 (RMP-7-Lf-QU-LS), 其表面修饰有 RMP-7 (一种缓激肽类似物) 和乳铁蛋白 (lactoferrin, Lf), 从而增强了槲皮素穿透 BBB 的能力。RMP-7-Lf-QU-LS 通过减少 SK-N-MC 细胞内 p38 MAPK 的磷酸化水平, 有效降低

了 $A\beta$ 诱导的神经毒性, 并显示出对神经元凋亡的保护作用。相反, 几项研究报告了槲皮素对 p38 MAPK 通路的激活。例如, 在用脂多糖诱导氧化应激的 BV-2 小胶质细胞中, 槲皮素 (5~20 $\mu\text{mol/L}$) 给药能增加磷酸化 p38 MAPK 水平并抑制一氧化氮的产生^[47]。此外, 槲皮素 (7.5~30 $\mu\text{mol/L}$) 通过激活 p38/Nrf2/HO-1 通路和抑制 ROS/线粒体凋亡通路改善了喹诺酮诱导的细胞毒性和细胞凋亡^[48]。因此, 槲皮素对 p38 MAPK 通路的激活或抑制可能取决于多种因素, 包括使用的生物学模型、实验条件、槲皮素的浓度和孵育时间等。这就需要在更多的研究中仔细考虑这些变量, 以准确理解槲皮素的作用机制。

3.1.3 抑制 JNK 信号通路

c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 是 MAPK 下游信号通路的主要分子之一, 包括 JNK1、JNK2 和 JNK3 三个同工酶。与 JNK1 和 JNK2 广泛分布于不同组织不同, JNK3 特异性表达于中枢神经系统, 因此在 PD、AD 等 NDD 中展现出治疗潜力^[49-50]。JNK 的激活涉及苏氨酸和酪氨酸残基上的磷酸化, 而其失活则遵循由 MAPK 磷酸酶触发的负反馈机制^[51]。在 CaCl_2 诱导的腹主动脉瘤小鼠模型中, 槲皮素通过降低 JNK 表达及其磷酸化水平, 抑制转录因子激活蛋白 1 (activator protein-1, AP-1) 活化从而减少了 ROS 产生^[52]。姚思凡等^[53] 研究发现, 槲皮素通过介导 JNK 信号通路抑制 $A\beta_{25-35}$ 引起 PC12 细胞线粒体损伤, 进而发挥神经保护作用。此外, Park 等^[54] 证明了槲皮素的糖苷衍生物槲皮素-3-O- β -D-葡萄糖苷酸在 RAW264.7 巨噬细胞中的抗炎特性, 且其以浓度依赖性方式减弱了 JNK 的磷酸化。

3.1.4 激活 PON2 信号通路

对氧磷酶 2 (paraoxonase-2, PON2) 是对氧磷酶家族成员, 因其在脑组织中表达而具有区别于 PON1 和 PON3 的独特性质。PON2 作为一种抗氧化剂, 在大脑内主要分布于多巴胺能区域的星形胶质细胞中, 其亚细胞定位则主要限于线粒体^[55-56]。PON2 在线粒体中的分布有助于保护细胞免受氧化损伤, 而 PON2 的缺乏可诱导线粒体功能障碍^[57]。研究表明, 肥胖哮喘患者气道上皮细胞中的 PON2 水平显著降低, 而槲皮素处理可增加 PON2 水平并防止多种刺激引起的氧化应激^[58]。Costa 等^[59] 发现, 槲皮素可以增强小鼠神经元、纹状体星形胶质细胞和巨噬细胞中的 PON2 表达, 且 PON2 表达的

增加降低了细胞内的氧化应激水平。此外, 槲皮素的神经保护作用在PON2敲除小鼠的细胞中显著减弱。另一项关于石榴汁多酚的研究提出槲皮素可以增强转录因子AP-1的DNA结合活性进而驱动PON2的表达, 且AP-1与DNA的结合还受到烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶的调控^[60-61]。Remero等^[62]也证明了产生超氧阴离子自由基的NADPH氧化酶是槲皮素的分子靶点之一。

3.1.5 激活PI3K/Akt信号通路

磷酸酰肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)是一种细胞内磷脂酰肌醇激酶, 也是一种重要的抗凋亡调节因子。蛋白激酶B(protein kinase B, PKB), 也称为Akt, 是一种细胞内丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。以PI3K和Akt为中心, 涉及多个信号分子的级联反应通路称为PI3K/Akt信号通路^[63]。在各种生长因子和神经营养因子的作用下, 受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTKs)等跨膜受体发生自磷酸化, 导致PI3K在质膜上被激活。活化的PI3K催化第二信使磷脂酰肌醇-3, 4, 5-三磷酸(phosphatidylinositol-3, 4, 5-trisphosphate, PIP3)的产生, 进而募集Akt在质膜上磷酸化。磷酸化Akt启动下游效应因子, 包括哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)、糖原合成酶激酶3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β)和肌动蛋白相关蛋白, 并发挥多种机制调节机体的各种生理反应^[64]。

PI3K/Akt信号通路是调控中枢神经系统细胞再生、细胞凋亡和认知记忆等生物学过程的重要信号转导机制, 与神经系统疾病的发病机制密切相关^[65]。在高脂饮食喂养的小鼠中, 海马依赖性的学习和记忆受损可能与氧化应激密切相关。这种富含饱和脂肪的饮食以及ROS和羰基的存在, 参与降低了包括PI3K、Akt和Nrf2在内的基因水平。然而, 高脂饮食与槲皮素的合用可增强小鼠的抗氧化能力并完全逆转认知功能下降。但当槲皮素被添加到正常饮食中时, 其发挥促氧化作用而损害认知能力^[66]。关于槲皮素的促氧化作用的研究相对较少, 细胞培养实验表明, 低浓度的槲皮素(小于10 $\mu\text{mol/L}$)能够通过增加环磷腺苷效应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)的磷酸化来抵消Akt磷酸化的抑制, 从而增强细胞的存活信号。而高浓度的槲皮素

(30 $\mu\text{mol/L}$)则会导致Akt/PKB的持续失活, 激活caspase 3并最终导致抗凋亡蛋白的裂解, 这表明槲皮素在不同浓度下可能具有不同的生物学效应^[67]。此外, 槲皮素的化学结构及其作用机制的特征(即抗诱变反应的平台期和非线性剂量-反应关系)使其在某些条件下具有成为促氧化剂的可能^[68]。在脑缺血大鼠中, 槲皮素联合运动治疗显著降低了氧化应激水平并促进抗氧化和抗凋亡信号转导, 这表现在皮质和纹状体脑区中细胞色素C、GSH、GSH过氧化物酶、GSH还原酶的表达增加和脂质过氧化水平的降低。此外, PI3K/Akt抑制剂LY294002消除了槲皮素和运动的联合治疗功效, 证实了该通路在调节抗氧化特性中的关键作用^[69]。通过在HT22海马神经元细胞中与相同的抑制剂共处理, 槲皮素可以促进PI3K/Akt导致GSK3 β 活性下调, 显示出治疗AD的潜力^[70]。

3.1.6 抑制PKC信号通路

蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)是参与各种类型信号转导的丝氨酸苏氨酸激酶家族成员, 由至少11种同工酶组成。PKC在神经系统中的表达和功能尤为重要, 其调控基因表达、细胞增殖、蛋白质分泌和炎症反应等多种细胞过程^[71]。研究表明, ROS通过氧化还原信号激活PKC, 该过程涉及PKC半胱氨酸残基的氧化^[72]。例如, Aguiari等^[73]证明了肥胖诱导氧化应激并增加脂肪细胞中ROS的产生, 进而激活PKC- β 。槲皮素及其甲基代谢物异鼠李素对内皮素1(endothelin-1, ET-1)诱导的内皮功能障碍和超氧化物产生都具有抑制作用, 但仅槲皮素抑制了ET-1诱导的PKC活性增加^[62]。在对小鼠原代皮质神经元细胞的研究中, 槲皮素通过下调PKC- ϵ 来减弱氧化应激并保护神经元细胞免受损害^[74]。此外, 槲皮素能减少小鼠睡眠剥夺引起的躁狂样行为 and 大脑氧化应激, 其抗氧化特性可能有助于抗躁狂样作用^[75]。最近的研究发现, 槲皮素还可以直接靶向皮肤中的PKC- δ 和JAK2, 从而对紫外线介导的皮肤老化和炎症产生保护作用^[76]。

3.2 槲皮素改善AD的其他作用机制

3.2.1 抑制BACE1活性和A β 聚集

淀粉样蛋白级联假说提出, A β 的异常沉积是AD的初始病理事件, 其触发老年斑(senile plaque, SP)的形成, 然后形成NFT, 最终导致神经元死亡和痴呆。A β 的沉积还会导致树突棘塌陷、神经元丧失、氧化应激和神经炎症, 从而加剧AD

的病理过程^[77]。A β 是淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)通过BACE1和 γ 分泌酶水解后产生的具有39~42个氨基酸的蛋白质片段,所产生的A β 进一步聚集产生毒性二聚体、寡聚体和原纤维,其主要积聚在突触后隔室中^[78]。

BACE1存在于许多组织中,但主要在胰腺和大脑中的黑质、蓝斑核和延髓区域高表达^[79]。BACE1的蛋白质水平和活性在AD大脑中大约升高了2倍,因此,调节其活性对于控制A β 肽形成和斑块积聚具有重要意义^[80]。BACE1首先切割APP生成A β 的N端,从而产生一个与细胞膜结合的C端片段称为C99。随后, γ 分泌酶切割C99而释放在成熟的A β 肽。BACE1的切割恰好发生在A β 的Asp+1和Glu+11位点,表明BACE1是一种特异性蛋白酶^[81]。在发生APP切割的亚细胞水平上选择性抑制BACE1,是预防A β 形成的有效治疗策略。体外和计算机模拟研究报告了4种黄酮醇(杨梅素、槲皮素、山奈酚和桑黄素)和1种黄酮(芹菜素)以剂量依赖性方式直接抑制BACE1活性,其中槲皮素通过与天冬氨酸残基Asp32形成氢键而发挥抑制作用^[82]。另一项研究显示,在无细胞系统中,浓度为100 $\mu\text{mol/L}$ 的槲皮素和芦丁对BACE1的体外抑制作用分别为11.85%和50.67%^[83]。在tgAPP小鼠模型中,通过摄入富含芦丁或槲皮素(30 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, 4周)的饮食能显著降低脑裂解物中的BACE1活性和APP表达,这有助于减少A β 的产生^[84]。

槲皮素不仅可以对A β 生成的早期阶段进行干预,还可以抑制A β 聚集这一级联反应的下游阶段。在结构上,高效的多酚类抑制剂通常包含2个芳香环,其间由2~6个原子连接,且芳香环上至少有3个羟基。通过与A β 的 β 折叠结构建立氢键及疏水作用,这些羟基能够抑制A β 的聚集过程及其纤维状结构的形成。此外,分子结构中含有的羟基越多,其抗A β 聚集的活性越强^[85]。另有研究表明,槲皮素B环上的儿茶酚结构在与A β 相互作用时可能发生自氧化反应,并形成邻醌结构。这个邻醌结构可以通过与A β 中的特定赖氨酸残基发生反应,形成一个O-醌-A β_{42} 加合物。这种现象解释了为什么与山奈酚和桑黄素相比,槲皮素具有更高的A β 聚集体抑制活性^[86]。此外,槲皮素干扰A β 寡聚体的形成,破坏已形成的A β 原纤维的稳定性,并逆转A β 诱导的神经毒性^[87]。在SH-SY5Y细胞中,槲皮素和芹菜素通过抑制A β 聚集和直接激活原肌

球蛋白受体激酶B信号转导发挥神经保护作用^[88]。Zhu等^[89]将槲皮素与氨基酸和金属离子通过配位和静电相互作用自组装形成纳米粒子,该纳米粒子通过直接或间接方式减少A β 聚集,消除ROS和A β 寡聚体/原纤维诱导的神经毒性,提高了槲皮素的生物利用度并显示出协同治疗效果。此外,长期槲皮素治疗还通过增强AMPK信号转导和抑制线粒体ROS的产生来减缓A β 聚集,从而改善APP^{sw}/PS1^{dE9}转基因小鼠的记忆和物体识别能力^[90]。槲皮素-3-O-葡萄糖苷酸也被证明可以改善A β 聚集和tau磷酸化,并逆转A β_{1-42} 诱发的认知障碍^[91]。

3.2.2 抑制tau异常磷酸化形成NFT

AD的另一个“标志性”病理事件是NFT的形成,其核心蛋白为tau, NFT的形成涉及tau蛋白的异常磷酸化^[77]。虽然对tau蛋白磷酸化的全面机制尚不完全清楚,但已知其磷酸化位点多达84个,主要在丝氨酸、苏氨酸和酪氨酸残基上,且过度磷酸化会破坏tau蛋白与微管的结合,影响线粒体呼吸和轴突运输等关键神经元功能^[92]。此外,神经元中的tau寡聚体诱导神经炎症因子,这些因子与星形胶质细胞和小胶质细胞结合进而诱导细胞凋亡^[93]。Yao等^[94]开发了一种负载槲皮素的血浆外泌体(Exo-Que), Exo-Que通过抑制细胞周期蛋白依赖性激酶5(cyclin-dependent kinase 5, CDK5)介导的tau磷酸化和减少不溶性NFT的形成,有效改善了冈田酸诱导的AD小鼠的认知功能障碍。在AD大鼠模型中,携带槲皮素和迷迭香酸双抗氧化剂的功能性脂质体可对抗tau过度磷酸化和神经元凋亡,且脂质体递送系统有效增强了槲皮素和迷迭香酸的BBB穿透能力^[95]。此外,在P301S-tau小鼠模型中,口服槲皮素也被证明能降低海马体和皮层中tau蛋白的磷酸化水平并抑制NFT形成,从而恢复了小鼠的神经元丢失和认知缺陷^[96]。

3.2.3 抑制AChE活性

胆碱能假说最早尝试解释AD的发病机制,提出乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)缺乏是导致AD认知障碍的主要原因。大脑中ACh及其他神经递质水平的下降可能源于其生成减少或AChE活性增强所致^[97]。此外, AChE还会促进A β 的聚集,加剧AD患者的神经元损伤。因此,抑制AChE被认为是AD的治疗靶点之一,可增加脑区的ACh并减少A β 沉积^[98]。分子对接研究表明,槲皮素在AChE、丁酰胆碱酯酶和tau蛋白的活性位点上的结

合能量分别为-9.5、-7.8和-8.2 kcal/mol, 这比其他黄酮类化合物更高, 且与多奈哌齐的结合能量相当 (-10.3、-7.5和-7.9 kcal/mol)^[99]。Ellman分析法测定AChE活性的结果显示, 槲皮素的半最大抑制浓度 (half-maximal inhibitory concentration, IC_{50}) 为40.7 $\mu\text{mol/L}$, 而芹菜素的 IC_{50} 为52.9 $\mu\text{mol/L}$, 表明槲皮素与AChE的相互作用略强于芹菜素。此外, 结合亲和力和结合位点数量的数据显示, 槲皮素与AChE的结合化学计量比为1:1, 且槲皮素的亲和常数是芹菜素的4倍^[100]。Alshammari等^[101]研究发现, 槲皮素 (25 mg/kg) 通过抑制AChE活性和激活SIRT1信号通路, 提高了ACh和脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 的水平, 防止了氯化镉诱导的大鼠海马区神经毒性。类似地, 给予糖尿病大鼠 50 mg/kg 体重剂量的槲皮素显著抑制了其大脑皮层及海马区域AChE活性的增强。通过恢复ACh功能, 槲皮素能够有效减轻胆碱能信号转导, 改善糖尿病大鼠的记忆能力^[102]。东莨菪碱 (scopolamine, SCO) 是一

种非选择性乙酰胆碱受体拮抗剂, 广泛用于诱导AD样症状。Babanzadeh等^[103]开发的槲皮素纳米乳剂能够穿透BBB, 有效预防了SCO诱导的雄性大鼠的神经细胞退化、行为异常、线粒体功能障碍和氧化应激。

4 总结与展望

本文系统地阐述了槲皮素对抗氧化应激介导的神经毒性的作用机制和一些潜在的神经保护机制 (图4)。槲皮素的直接和间接抗氧化活性、AChE和BACE1抑制活性、抗聚集和解聚缺陷蛋白质的能力等展现了其治疗AD中的广阔应用前景。此外, 近年来槲皮素作为一种选择性杀伤衰老细胞的药物——Senolytics, 其与达沙替尼组合已被证明能缓解AD中A β 相关的少突胶质细胞前体细胞的衰老和认知缺陷^[104]。这可能是因为大多数慢性NDD的本质都与细胞衰老有关, 因此靶向NDD中的衰老细胞有望缓解疾病的症状和进展。

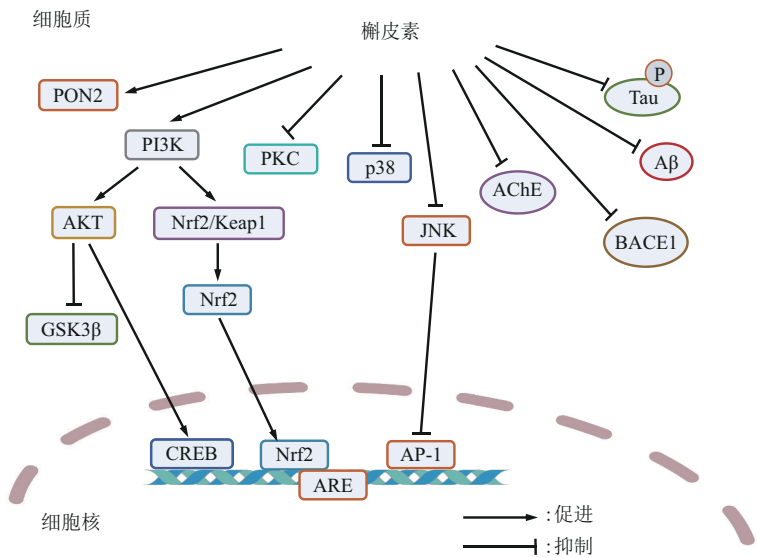


Fig. 4 Schematic illustration of the mechanisms of quercetin in improving Alzheimer's disease

图4 槲皮素改善阿尔茨海默病的作用机制

PON2: 对氧磷酶2 (paraoxonase-2); PI3K: 磷脂酰肌醇3激酶 (phosphoinositide 3-kinase); AKT: 蛋白激酶B (protein kinase B); GSK3 β : 糖原合成酶激酶3 β (glycogen synthase kinase 3 β); CREB: 环磷酸腺苷效应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein); Nrf2: 核因子E2相关因子2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2); Keap1: 抗氧化应激蛋白1 (kelch-like ECH-associated protein 1); ARE: 抗氧化应激响应元件 (antioxidant response element); PKC: 蛋白激酶C (protein kinase C); p38 MAPK: p38丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase); JNK: c-Jun氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase); AP-1: 转录因子激活蛋白1 (activator protein-1); BACE1: β 分泌酶1 (β -site APP cleaving enzyme 1); AChE: 乙酰胆碱酯酶 (acetylcholinesterase); A β : β 淀粉样蛋白 (β -amyloid protein); Tau: 微管相关蛋白 (microtubule-associated protein)。

尽管槲皮素在体外和体内模型中显示出对NDD的保护作用,但其在药物开发中的应用仍受限于低生物利用度、溶解度和稳定性等问题。此外,槲皮素的临床研究和毒性研究数据仍然不足。因此,未来研究需要聚焦于以下几个方面。首先,需要开发槲皮素的增强递送系统,以提高其脑渗透性和整体生物利用度,这可以通过纳米载体或其他传递技术来实现。其次,需要进行更多的临床试验,以确定槲皮素治疗NDD的有效剂量,明确其药效学特性和安全性。此外,还需深入研究槲皮素及其代谢物在神经系统中的分布,以揭示其治疗NDD的作用机制。同时,更新的体内毒性模型也是必要的,以评估槲皮素潜在的神经系统毒性。综上所述,现有的研究表明槲皮素具有治疗AD及其他NDD的潜力,但其临床应用的实现,仍需进一步的研究和开发。

参 考 文 献

- [1] Jiang J, Shi H, Jiang S, *et al.* Nutrition in Alzheimer's disease: a review of an underappreciated pathophysiological mechanism. *Sci China Life Sci*, 2023, **66**(10): 2257-2279
- [2] Bai R, Guo J, Ye X Y, *et al.* Oxidative stress: the core pathogenesis and mechanism of Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev*, 2022, **77**: 101619
- [3] Lazarević-Pašti T. Side effects of Alzheimer's disease treatment. *Curr Med Chem*, 2023, **30**(24): 2705-2709
- [4] Chen J, Li G, Sun C, *et al.* Chemistry, pharmacokinetics, pharmacological activities, and toxicity of Quercitrin. *Phytother Res*, 2022, **36**(4): 1545-1575
- [5] Yang D, Wang T, Long M, *et al.* Quercetin: its main pharmacological activity and potential application in clinical medicine. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, **2020**: 8825387
- [6] Goyal R, Mittal G, Khurana S, *et al.* Insights on quercetin therapeutic potential for neurodegenerative diseases and its nanotechnological perspectives. *Curr Pharm Biotechnol*, 2024, **25**(9): 1132-1141
- [7] Deepika, Maurya P K. Health benefits of quercetin in age-related diseases. *Molecules*, 2022, **27**(8): 2498
- [8] Cui Z, Zhao X, Amevor F K, *et al.* Therapeutic application of quercetin in aging-related diseases: SIRT1 as a potential mechanism. *Front Immunol*, 2022, **13**: 943321
- [9] Hegazy E M, Sabry A, Khalil W K B. Neuroprotective effects of onion and garlic root extracts against Alzheimer's disease in rats: antimicrobial, histopathological, and molecular studies. *BioTechnologia*, 2022, **103**(2): 153-167
- [10] Lai W F, Wong W T. Design and optimization of quercetin-based functional foods. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2022, **62**(26): 7319-7335
- [11] 葛晶. 槲皮素对羊茅中毒致羔羊心血管毒性与胃肠道菌群稳态的保护作用[D]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2022
- Ge J. Protective Effect of Quercetin on Cardiovascular Toxicity and Gastrointestinal Microflora Homeostasis of Lambs Induced by *Festuca Arundinacea* Poisoning[D]. Harbin: Northeast Agricultural University, 2022
- [12] Wan M L Y, Co V A, El-Nezami H. Dietary polyphenol impact on gut health and microbiota. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2021, **61**(4): 690-711
- [13] 康淑荷. 中国天然植物中槲皮素提取工艺综述. *化学世界*, 2017, **58**(10): 624-630
Kang S H. *Chem World*, 2017, **58**(10): 624-630
- [14] Cai K, Bennick A. Effect of salivary proteins on the transport of tannin and quercetin across intestinal epithelial cells in culture. *Biochem Pharmacol*, 2006, **72**(8): 974-980
- [15] Boyer J, Brown D, Liu R H. *In vitro* digestion and lactase treatment influence uptake of quercetin and quercetin glucoside by the Caco-2 cell monolayer. *Nutr J*, 2005, **4**: 1
- [16] Luca S V, Macovei I, Bujor A, *et al.* Bioactivity of dietary polyphenols: the role of metabolites. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2020, **60**(4): 626-659
- [17] Hodek P, Trefil P, Stiborová M. Flavonoids-potent and versatile biologically active compounds interacting with cytochromes P450. *Chem Biol Interact*, 2002, **139**(1): 1-21
- [18] Lewandowska U, Szewczyk K, Hrabec E, *et al.* Overview of metabolism and bioavailability enhancement of polyphenols. *J Agric Food Chem*, 2013, **61**(50): 12183-12199
- [19] Guo Y, Bruno R S. Endogenous and exogenous mediators of quercetin bioavailability. *J Nutr Biochem*, 2015, **26**(3): 201-210
- [20] Wang M, Lu Y, Wu Q, *et al.* Biotransformation and gut microbiota-mediated bioactivity of flavonols. *J Agric Food Chem*, 2023, **71**(22): 8317-8331
- [21] Pinheiro R G R, Pinheiro M, Neves A R. Nanotechnology innovations to enhance the therapeutic efficacy of quercetin. *Nanomaterials (Basel)*, 2021, **11**(10): 2658
- [22] D'Andrea G. Quercetin: a flavonol with multifaceted therapeutic applications?. *Fitoterapia*, 2015, **106**: 256-271
- [23] Moon Y J, Wang L, DiCenzo R, *et al.* Quercetin pharmacokinetics in humans. *Biopharm Drug Dispos*, 2008, **29**(4): 205-217
- [24] Dabeek W M, Marra M V. Dietary quercetin and kaempferol: bioavailability and potential cardiovascular-related bioactivity in humans. *Nutrients*, 2019, **11**(10): 2288
- [25] Kandemir K, Tomas M, McClements D J, *et al.* Recent advances on the improvement of quercetin bioavailability. *Trends Food Sci Technol*, 2022, **119**: 192-200
- [26] Riva A, Ronchi M, Petrangolini G, *et al.* Improved oral absorption of quercetin from quercetin phytosome®, a new delivery system based on food grade lecithin. *Eur J Drug Metab Pharmacokin*, 2019, **44**(2): 169-177
- [27] 任思冲, 所起凤, 杜文婷, 等. 槲皮素对血脑屏障的透过及胶质瘤 U251 细胞活性的影响. *四川大学学报(医学版)*, 2010, **41**(5): 751-754+759
Ren S C, Suo Q F, Du W T, *et al.* *Journal of Sichuan University (Medical Sciences)*, 2010, **41**(5): 751-754+759

- [28] Jin Z, Ke J, Guo P, *et al.* Quercetin improves blood-brain barrier dysfunction in rats with cerebral ischemia reperfusion *via* Wnt signaling pathway. *Am J Transl Res*, 2019, **11**(8): 4683-4695
- [29] Vishwas S, Kumar R, Khursheed R, *et al.* Expanding arsenal against neurodegenerative diseases using quercetin based nanoformulations: breakthroughs and bottlenecks. *Curr Neuropharmacol*, 2023, **21**(7): 1558-1574
- [30] Liu W Y, Yu Y, Zang J, *et al.* Menthol-modified quercetin liposomes with brain-targeting function for the treatment of senescent Alzheimer's disease. *ACS Chem Neurosci*, 2024, **15**(11): 2283-2295
- [31] Wang W, Sun C, Mao L, *et al.* The biological activities, chemical stability, metabolism and delivery systems of quercetin: a review. *Trends Food Sci Technol*, 2016, **56**: 21-38
- [32] Olla S, Siguri C, Fais A, *et al.* Inhibitory effect of quercetin on oxidative endogen enzymes: a focus on putative binding modes. *Int J Mol Sci*, 2023, **24**(20): 15391
- [33] Zgorzynska E, Dziedzic B, Walczewska A. An overview of the Nrf2/ARE pathway and its role in neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(17): 9592
- [34] Singh A, Kukreti R, Saso L, *et al.* Oxidative stress: a key modulator in neurodegenerative diseases. *Molecules*, 2019, **24**(8): 1583
- [35] Hussein R M, Kandeil M A, Soliman H M, *et al.* Effect of quercetin-loaded poly (lactic-co-glycolic) acid nanoparticles on lipopolysaccharide-induced memory decline, oxidative stress, amyloidogenesis, neurotransmission, and Nrf2/HO-1 expression. *Heliyon*, 2024, **10**(1): e23527
- [36] Li Y, Tian Q, Li Z, *et al.* Activation of Nrf2 signaling by sitagliptin and quercetin combination against β -amyloid induced Alzheimer's disease in rats. *Drug Dev Res*, 2019, **80**(6): 837-845
- [37] Wang S H, Tsai K L, Chou W C, *et al.* Quercetin mitigates cisplatin-induced oxidative damage and apoptosis in cardiomyocytes through Nrf2/HO-1 signaling pathway. *Am J Chin Med*, 2022, **50**(5): 1281-1298
- [38] Dong F, Wang S, Wang Y, *et al.* Quercetin ameliorates learning and memory *via* the Nrf2-ARE signaling pathway in d-galactose-induced neurotoxicity in mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, **491**(3): 636-641
- [39] Luo X, Weng X, Bao X, *et al.* A novel anti-atherosclerotic mechanism of quercetin: competitive binding to KEAP1 *via* Arg483 to inhibit macrophage pyroptosis. *Redox Biol*, 2022, **57**: 102511
- [40] Falcicchia C, Tozzi F, Arancio O, *et al.* Involvement of p38 MAPK in synaptic function and dysfunction. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(16): 5624
- [41] Thakur S, Dhapola R, Sarma P, *et al.* Neuroinflammation in Alzheimer's disease: current progress in molecular signaling and therapeutics. *Inflammation*, 2023, **46**(1): 1-17
- [42] Dhapola R, Hota S S, Sarma P, *et al.* Recent advances in molecular pathways and therapeutic implications targeting neuroinflammation for Alzheimer's disease. *Inflammopharmacology*, 2021, **29**(6): 1669-1681
- [43] Wang S, Zhang C, Sheng X, *et al.* Peripheral expression of MAPK pathways in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *J Clin Neurosci*, 2014, **21**(5): 810-814
- [44] 戴月英, 姚思凡, 赵雨薇, 等. 槲皮素对 $A\beta_{25-35}$ 介导的线粒体凋亡途径及 p38MAPK 信号通路的影响. *中国医院药学杂志*, 2024, **44**(2): 153-158, 190
Dai Y Y, Yao S F, Zhao Y W, *et al.* *Chin J Hosp Pharm*, 2024, **44**(2): 153-158, 190
- [45] Zhao L, Ling L, Lu J, *et al.* Reactive oxygen species-responsive mitochondria-targeted liposomal quercetin attenuates retinal ischemia-reperfusion injury *via* regulating SIRT1/FOXO3A and p38 MAPK signaling pathways. *Bioeng Transl Med*, 2023, **8**(3): e10460
- [46] Kuo Y C, Tsao C W. Neuroprotection against apoptosis of SK-N-MC cells using RMP-7- and lactoferrin-grafted liposomes carrying quercetin. *Int J Nanomedicine*, 2017, **12**: 2857-2869
- [47] Sun G Y, Chen Z, Jasmer K J, *et al.* Quercetin attenuates inflammatory responses in BV-2 microglial cells: role of MAPKs on the Nrf2 pathway and induction of heme oxygenase-1. *PLoS One*, 2015, **10**(10): e0141509
- [48] Dai C, Zhang Q, Shen L, *et al.* Quercetin attenuates quinocetone-induced cell apoptosis *in vitro* by activating the P38/Nrf2/HO-1 pathway and inhibiting the ROS/mitochondrial apoptotic pathway. *Antioxidants*, 2022, **11**(8): 1498
- [49] Zhao Y, Kuca K, Wu W, *et al.* Hypothesis: JNK signaling is a therapeutic target of neurodegenerative diseases. *Alzheimers Dement*, 2022, **18**(1): 152-158
- [50] Musi C A, Agrò G, Santarella F, *et al.* JNK3 as therapeutic target and biomarker in neurodegenerative and neurodevelopmental brain diseases. *Cells*, 2020, **9**(10): 2190
- [51] 王海鹏, 于群, 王明山. JNK 在脑缺血再灌注损伤细胞凋亡中的作用. *临床医学进展*, 2021, **11**(5): 2111-2119
Wang H P, Yu Q, Wang M S. *Adv Clin Med*, 2021, **11**(5): 2111-2119
- [52] Wang L, Cheng X, Li H, *et al.* Quercetin reduces oxidative stress and inhibits activation of c-Jun N-terminal kinase/activator protein-1 signaling in an experimental mouse model of abdominal aortic aneurysm. *Mol Med Rep*, 2014, **9**(2): 435-442
- [53] 姚思凡, 张鑫, 戴月英, 等. 槲皮素通过介导 JNK 信号通路抑制线粒体凋亡途径的神经保护作用. *中国药理学通报*, 2024, **40**(2): 256-262
Yao S F, Zhang X, Dai Y Y, *et al.* *Chin Pharmacol Bull*, 2024, **40**(2): 256-262
- [54] Park J Y, Lim M S, Kim S I, *et al.* Quercetin-3-O- β -D-glucuronide suppresses lipopolysaccharide-induced JNK and ERK phosphorylation in LPS-challenged RAW_{264.7} cells. *Biomol Ther*, 2016, **24**(6): 610-615
- [55] Garrick J M, Dao K, Costa L G, *et al.* Examining the role of paraoxonase 2 in the dopaminergic system of the mouse brain. *BMC Neurosci*, 2022, **23**(1): 52
- [56] Parween F, Gupta R D. Insights into the role of paraoxonase 2 in human pathophysiology. *J Biosci*, 2022, **47**(1): 4
- [57] Shin G C, Lee H M, Kim N, *et al.* Paraonase-2 contributes to

- promoting lipid metabolism and mitochondrial function *via* autophagy activation. *Sci Rep*, 2022, **12**(1): 21483
- [58] Winnica D E, Monzon A, Ye S, *et al.* Airway epithelial Paraoxonase-2 in obese asthma. *PLoS One*, 2022, **17**(3): e0261504
- [59] Costa L G, Tait L, de Laat R, *et al.* Modulation of paraoxonase 2 (PON2) in mouse brain by the polyphenol quercetin: a mechanism of neuroprotection?. *Neurochem Res*, 2013, **38**(9): 1809-1818
- [60] Shiner M, Fuhrman B, Aviram M. Paraoxonase 2 (PON2) expression is upregulated *via* a reduced-nicotinamide-adenine-dinucleotide-phosphate (NADPH)-oxidase-dependent mechanism during monocytes differentiation into macrophages. *Free Radic Biol Med*, 2004, **37**(12): 2052-2063
- [61] Shiner M, Fuhrman B, Aviram M. Macrophage paraoxonase 2 (PON2) expression is up-regulated by pomegranate juice phenolic anti-oxidants *via* PPAR gamma and AP-1 pathway activation. *Atherosclerosis*, 2007, **195**(2): 313-321
- [62] Romero M, Jiménez R, Sánchez M, *et al.* Quercetin inhibits vascular superoxide production induced by endothelin-1: role of NADPH oxidase, uncoupled eNOS and PKC. *Atherosclerosis*, 2009, **202**(1): 58-67
- [63] Tewari D, Patni P, Bishayee A, *et al.* Natural products targeting the PI3K-Akt-mTOR signaling pathway in cancer: a novel therapeutic strategy. *Semin Cancer Biol*, 2022, **80**: 1-17
- [64] Long H Z, Cheng Y, Zhou Z W, *et al.* PI3K/AKT signal pathway: a target of natural products in the prevention and treatment of Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Front Pharmacol*, 2021, **12**: 648636
- [65] Matsuda S, Ikeda Y, Murakami M, *et al.* Roles of PI3K/AKT/GSK3 pathway involved in psychiatric illnesses. *Diseases*, 2019, **7**(1): 22
- [66] Xia S F, Xie Z X, Qiao Y, *et al.* Differential effects of quercetin on hippocampus-dependent learning and memory in mice fed with different diets related with oxidative stress. *Physiol Behav*, 2015, **138**: 325-331
- [67] Spencer J P E, Rice-Evans C, Williams R J. Modulation of pro-survival Akt/protein kinase B and ERK1/2 signaling cascades by quercetin and its *in vivo* metabolites underlie their action on neuronal viability. *J Biol Chem*, 2003, **278**(37): 34783-34793
- [68] Metodiewa D, Jaiswal A K, Cenas N, *et al.* Quercetin may act as a cytotoxic prooxidant after its metabolic activation to semiquinone and quinoidal product. *Free Radic Biol Med*, 1999, **26**(1/2): 107-116
- [69] Chang H C, Yang Y R, Wang P S, *et al.* Quercetin enhances exercise-mediated neuroprotective effects in brain ischemic rats. *Med Sci Sports Exerc*, 2014, **46**(10): 1908-1916
- [70] Jiang W, Luo T, Li S, *et al.* Quercetin protects against okadaic acid-induced injury *via* MAPK and PI3K/Akt/GSK3 β signaling pathways in HT22 hippocampal neurons. *PLoS One*, 2016, **11**(4): e0152371
- [71] Kim P M, Kornberg M D. Targeting PKC in microglia to promote remyelination and repair in the CNS. *Curr Opin Pharmacol*, 2022, **62**: 103-108
- [72] de Marchi E, Baldassari F, Bononi A, *et al.* Oxidative stress in cardiovascular diseases and obesity: role of p66Shc and protein kinase C. *Oxid Med Cell Longev*, 2013, **2013**: 564961
- [73] Aguiari P, Leo S, Zavan B, *et al.* High glucose induces adipogenic differentiation of muscle-derived stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **105**(4): 1226-1231
- [74] Lee B K, Jung Y S. Allium cepa extract and quercetin protect neuronal cells from oxidative stress *via* PKC- ϵ inactivation/ERK1/2 activation. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, **2016**: 2495624
- [75] Kanazawa L K S, Vecchia D D, Wendler E M, *et al.* Quercetin reduces manic-like behavior and brain oxidative stress induced by paradoxical sleep deprivation in mice. *Free Radic Biol Med*, 2016, **99**: 79-86
- [76] Shin E J, Lee J S, Hong S, *et al.* Quercetin directly targets JAK2 and PKC δ and prevents UV-induced photoaging in human skin. *Int J Mol Sci*, 2019, **20**(21): 5262
- [77] Zhang Y, Chen H, Li R, *et al.* Amyloid β -based therapy for Alzheimer's disease: challenges, successes and future. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, **8**(1): 248
- [78] Wu J, Blum T B, Farrell D P, *et al.* Cryo-electron microscopy imaging of Alzheimer's amyloid-beta 42 oligomer displayed on a functionally and structurally relevant scaffold. *Angew Chem Int Ed*, 2021, **60**(34): 18680-18687
- [79] Hrabínova M, Pejchal J, Kucera T, *et al.* Is it the twilight of BACE1 inhibitors?. *Curr Neuropharmacol*, 2021, **19**(1): 61-77
- [80] Vergallo A, Lemercier P, Cavedo E, *et al.* Plasma β -secretase1 concentrations correlate with basal forebrain atrophy and neurodegeneration in cognitively healthy individuals at risk for AD. *Alzheimers Dement*, 2021, **17**(4): 629-640
- [81] Das S, Sengupta S, Chakraborty S. Scope of β -secretase (BACE1)-targeted therapy in Alzheimer's disease: emphasizing the flavonoid based natural scaffold for BACE1 inhibition. *ACS Chem Neurosci*, 2020, **11**(21): 3510-3522
- [82] Shimmyo Y, Kihara T, Akaike A, *et al.* Flavonols and flavones as BACE-1 inhibitors: structure-activity relationship in cell-free, cell-based and *in silico* studies reveal novel pharmacophore features. *Biochim Biophys Acta*, 2008, **1780**(5): 819-825
- [83] Jiménez-Aliaga K, Bermejo-Bescós P, Benedí J, *et al.* Quercetin and rutin exhibit anti-amyloidogenic and fibril-disaggregating effects *in vitro* and potent antioxidant activity in APP_{swe} cells. *Life Sci*, 2011, **89**(25/26): 939-945
- [84] Bermejo-Bescós P, Jiménez-Aliaga K L, Benedí J, *et al.* A diet containing rutin ameliorates brain intracellular redox homeostasis in a mouse model of Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*, 2023, **24**(5): 4863
- [85] Porat Y, Abramowitz A, Gazit E. Inhibition of amyloid fibril formation by polyphenols: structural similarity and aromatic interactions as a common inhibition mechanism. *Chem Biol Drug Des*, 2006, **67**(1): 27-37
- [86] Sato M, Murakami K, Uno M, *et al.* Site-specific inhibitory mechanism for amyloid β 42 aggregation by catechol-type flavonoids targeting the Lys residues. *J Biol Chem*,

- 2013, **288**(32): 23212-23224
- [87] Fang M, Wang X, Su K, *et al.* Inhibition effect and molecular mechanisms of quercetin on the A β 42 dimer: a molecular dynamics simulation study. *ACS Omega*, 2023, **8**(20): 18009-18018
- [88] Chiu Y J, Teng Y S, Chen C M, *et al.* A neuroprotective action of quercetin and apigenin through inhibiting aggregation of a β and activation of TRKB signaling in a cellular experiment. *Biomol Ther*, 2023, **31**(3): 285-297
- [89] Zhu C, Yang Y, Li X, *et al.* Develop potential multi-target drugs by self-assembly of quercetin with amino acids and metal ion to achieve significant efficacy in anti-Alzheimer's disease. *Nano Res*, 2022, **15**(6): 5173-5182
- [90] Wang D M, Li S Q, Wu W L, *et al.* Effects of long-term treatment with quercetin on cognition and mitochondrial function in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurochem Res*, 2014, **39**(8): 1533-1543
- [91] Xu M, Huang H, Mo X, *et al.* Quercetin-3-O-glucuronide alleviates cognitive deficit and toxicity in A β (1-42)-induced AD-like mice and SH-SY5Y cells. *Mol Nutr Food Res*, 2021, **65**(6): e2000660
- [92] Ittner L M, Götz J. Amyloid- β and tau—a toxic pas de deux in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci*, 2011, **12**(2): 65-72
- [93] Zhang H, Wei W, Zhao M, *et al.* Interaction between A β and tau in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Int J Biol Sci*, 2021, **17**(9): 2181-2192
- [94] Qi Y, Guo L, Jiang Y, *et al.* Brain delivery of quercetin-loaded exosomes improved cognitive function in AD mice by inhibiting phosphorylated tau-mediated neurofibrillary tangles. *Drug Deliv*, 2020, **27**(1): 745-755
- [95] Kuo Y C, Lou Y I, Rajesh R. Dual functional liposomes carrying antioxidants against tau hyperphosphorylation and apoptosis of neurons. *J Drug Target*, 2020, **28**(9): 949-960
- [96] Zhong S, Ye J, Deng Y, *et al.* Quercetagitritin inhibits tau accumulation and reverses neuroinflammation and cognitive deficits in P301S-tau transgenic mice. *Molecules*, 2023, **28**(9): 3964
- [97] Chen Z R, Huang J B, Yang S L, *et al.* Role of cholinergic signaling in Alzheimer's disease. *Molecules*, 2022, **27**(6): 1816
- [98] Liu Y, Uras G, Onuwaje I, *et al.* Novel inhibitors of AChE and A β aggregation with neuroprotective properties as lead compounds for the treatment of Alzheimer's disease. *Eur J Med Chem*, 2022, **235**: 114305
- [99] Sonawane D, Pokharkar V. A comparative study of binding interactions of natural flavonoids and conventional drug donepezil for multiple Alzheimer's disease targets using *in silico* approach. *Lett Drug Des Discov*, 2023, **20**(12): 1947-1958
- [100] Álvarez-Berbel I, Espargaró A, Viayna A, *et al.* Three to tango: inhibitory effect of quercetin and apigenin on acetylcholinesterase, amyloid- β aggregation and acetylcholinesterase-amyloid interaction. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(11): 2342
- [101] Alshammari G M, Al-Qahtani W H, Alshuniaber M A, *et al.* Quercetin improves the impairment in memory function and attenuates hippocampal damage in cadmium chloride-intoxicated male rats by suppressing acetylcholinesterase and concomitant activation of SIRT1 signaling. *J Funct Foods*, 2021, **86**: 104675
- [102] Maciel R M, Carvalho F B, Olabiyi A A, *et al.* Neuroprotective effects of quercetin on memory and anxiogenic-like behavior in diabetic rats: role of ectonucleotidases and acetylcholinesterase activities. *Biomedicine Pharmacother*, 2016, **84**: 559-568
- [103] Babanzadeh R, Vafaei S Y, Moghadam D A, *et al.* Quercetin-loaded nanoemulsions prevent Scopolamine-induced neurotoxicity in male rats. *Physiol Behav*, 2024, **277**: 114494
- [104] Zhang P, Kishimoto Y, Grammatikakis I, *et al.* Senolytic therapy alleviates A β -associated oligodendrocyte progenitor cell senescence and cognitive deficits in an Alzheimer's disease model. *Nat Neurosci*, 2019, **22**(5): 719-728

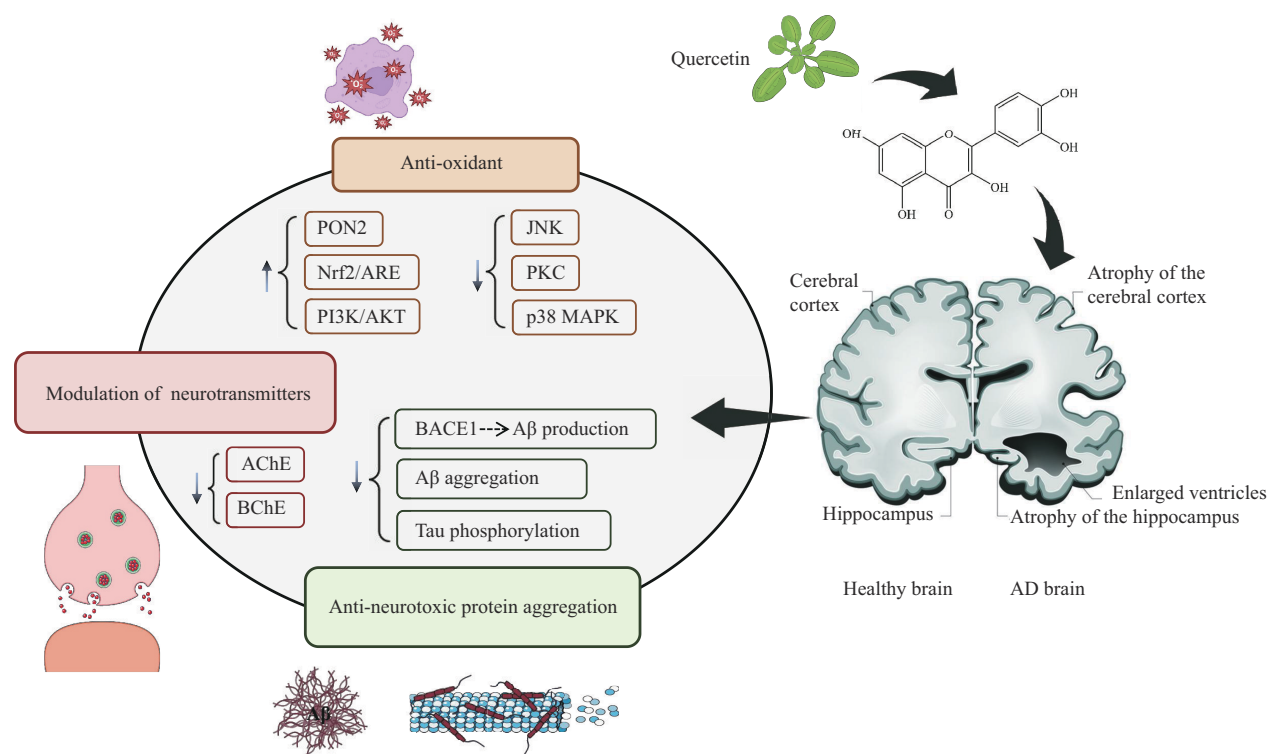
The Mechanisms of Quercetin in Improving Alzheimer's Disease*

ZHANG Yu-Meng^{1,2)}, TIAN Yu-Shan^{1,2)}, LI Jie²⁾, MU Wen-Jun²⁾, YIN Chang-Feng^{1,2)},
CHEN Huan^{1,2)**}, HOU Hong-Wei^{1,2)**}

(¹⁾Key Laboratory of Tobacco Biological Effects, National Tobacco Quality Supervision & Test Center, Zhengzhou 450006, China;

²⁾Beijing Life Science Academy, Beijing 102200, China)

Graphical abstract



Abstract Alzheimer's disease (AD) is a prevalent neurodegenerative condition characterized by progressive cognitive decline and memory loss. As the incidence of AD continues to rise annually, researchers have shown keen interest in the active components found in natural plants and their neuroprotective effects against AD. Quercetin, a flavonol widely present in fruits and vegetables, has multiple biological effects including anticancer,

* This work was supported by grants from Beijing Institute of Life Science and Technology (2023000CB0030, 2023100CC0180, 2024500CC0070).

** Corresponding author.

CHEN Huan. Tel: 86-371-67672597, E-mail: hunny_ch@163.com

HOU Hong-Wei. Tel: 86-371-67672727, E-mail: qsfetc@163.com

Received: July 2, 2024 Accepted: August 29, 2024

anti-inflammatory, and antioxidant. Oxidative stress plays a central role in the pathogenesis of AD, and the antioxidant properties of quercetin are essential for its neuroprotective function. Quercetin can modulate multiple signaling pathways related to AD, such as Nrf2-ARE, JNK, p38 MAPK, PON2, PI3K/Akt, and PKC, all of which are closely related to oxidative stress. Furthermore, quercetin is capable of inhibiting the aggregation of β -amyloid protein ($A\beta$) and the phosphorylation of tau protein, as well as the activity of β -secretase 1 and acetylcholinesterase, thus slowing down the progression of the disease. The review also provides insights into the pharmacokinetic properties of quercetin, including its absorption, metabolism, and excretion, as well as its bioavailability challenges and clinical applications. To improve the bioavailability and enhance the targeting of quercetin, the potential of quercetin nanomedicine delivery systems in the treatment of AD is also discussed. In summary, the multifaceted mechanisms of quercetin against AD provide a new perspective for drug development. However, translating these findings into clinical practice requires overcoming current limitations and ongoing research. In this way, its therapeutic potential in the treatment of AD can be fully utilized.

Key words quercetin, Alzheimer's disease, oxidative stress, neuroprotection

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0294

CSTR: 32369.14.pibb.20240294