

姜黄素干预阿尔茨海默病(AD)的多靶点机制： 从A β 清除、Tau调控到神经炎症抑制

何明颐^{1*}, 张建安^{1*}, 孙若豪^{2,3}, 贾云飞¹, 谢海蝶¹, 郑瑶¹, 马瑜洁¹, 张艺馨¹, 焦燕琴¹,
翁佳昇¹, 王平义^{1#}

¹西藏民族大学医学院/西藏自治区高原胃肠病临床医学研究中心, 陕西 咸阳

²首都医科大学附属北京天坛医院神经外科, 北京

³国家神经系统疾病临床医学研究中心, 北京

收稿日期: 2025年8月1日; 录用日期: 2025年8月26日; 发布日期: 2025年9月2日

摘要

随着全球老龄化进程的持续加剧, 神经退行性疾病阿尔茨海默病(AD)的患病率呈现显著上升趋势, 该疾病以渐进性认知功能障碍为主要临床特征, 因此对疾病的机制和治疗方法的探究极其必要。传统治疗使用的化学药物存在着作用靶点单一、损伤相关神经元等缺陷, 而中药治疗恰好可以弥补这一不足。作为从姜黄中提取的天然活性成分, 姜黄素凭借其显著的抗炎特性、抗氧化效应以及抑制肿瘤生长的多重药理功能, 展现出通过调控多靶点分子通路来改善阿尔兹海默病病理进程的潜在治疗价值。本文主要聚焦于姜黄素从A β 清除、Tau调控到神经炎症抑制这几方面治疗阿尔茨海默病(AD)的作用机制, 并在此基础上归纳姜黄素目前存在的稳定性较差、肠内吸收率较低等短板及解决方向。

关键词

阿尔茨海默病(AD), 姜黄素, A β 清除, Tau调控, 神经炎症抑制

Multi-Target Mechanism of Curcumin Intervention in Alzheimer's Disease (AD): From A β Clearance and Tau Regulation to Neuroinflammatory Inhibition

Mingyi He^{1*}, Jian'an Zhang^{1*}, Ruohao Sun^{2,3}, Yunfei Jia¹, Haidie Xie¹, Yao Zheng¹, Yujie Ma¹,
Yixin Zhang¹, Yanqin Jiao¹, Jiasheng Weng¹, Pingyi Wang^{1#}

¹School of Medicine, Xizang Minzu University/Tibet Autonomous Region Plateau Gastroenterology Clinical Research Center, Xianyang Shaanxi

*共同第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 何明颐, 张建安, 孙若豪, 贾云飞, 谢海蝶, 郑瑶, 马瑜洁, 张艺馨, 焦燕琴, 翁佳昇, 王平义. 姜黄素干预阿尔茨海默病(AD)的多靶点机制: 从A β 清除、Tau调控到神经炎症抑制[J]. 护理学, 2025, 14(9): 1544-1555.

DOI: 10.12677/ns.2025.149205

²Department of Neurosurgery, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing³China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, BeijingReceived: Aug. 1st, 2025; accepted: Aug. 26th, 2025; published: Sep. 2nd, 2025

Abstract

With the continuous intensification of global aging, the prevalence of neurodegenerative disease Alzheimer's disease (AD) is showing a significant upward trend, which is characterized by progressive cognitive dysfunction as the main clinical feature, so it is extremely necessary to explore the mechanism and treatment of the disease. Traditional chemical drugs used in treatment suffer from limitations such as single-target specificity and potential damage to related neurons. Traditional Chinese medicine (TCM) offers a complementary solution to these shortcomings. As a natural active ingredient extracted from turmeric, curcumin has shown potential therapeutic value in improving the pathological progression of Alzheimer's disease by modulating multi-target molecular pathways due to its significant anti-inflammatory properties, antioxidant effects, and multiple pharmacological functions that inhibit tumor growth. This paper mainly focuses on the mechanism of curcumin in the treatment of Alzheimer's disease (AD) from $A\beta$ clearance, Tau regulation to neuroinflammatory inhibition, and on this basis, summarizes the current shortcomings and solutions of curcumin such as poor stability and low intestinal absorption rate.

Keywords

Alzheimer's Disease (AD), Curcumin, $A\beta$ Clearance, Tau Regulation, Neuroinflammatory Inhibition

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

1. 引言

阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)是导致痴呆的一种神经退行性疾病, 主要是以渐进性的认知功能衰退与记忆障碍为特征, 并在逐步发展成为社会经济负担最重、致死率最高、治疗成本最昂贵的重大疾病之一[1]。其发病机制主要包括有 β -淀粉样蛋白($A\beta$)异常沉积、Tau 蛋白的异常磷酸化、神经炎症反应等。目前仍没有根治此病的方法, 现有药物多数只能缓解症状, 其实不能从根源上逆转疾病发展或延缓病情的进展[2]。所以, 研究多靶点治疗阿尔茨海默病成为目前的研究重点。姜黄素作为姜黄的主要活性成分, 其毒性低, 且在抗氧化、抗炎[3]、自由基清除、血脂调节、肿瘤抑制、血管增生抑制及肝脏保护等多方面展现出显著的药理作用[4]。姜黄素在阿尔茨海默病(AD)的防治领域已经受到了广泛关注[5]。但其在临床应用方面仍受限于溶解性差、生物利用度低等问题[6]。

本文主要聚焦于姜黄素治疗阿尔茨海默病(AD)的潜力, 从 $A\beta$ 清除、Tau 调控到神经炎症抑制的多靶点作用机制, 以及当前阿尔茨海默病治疗所面临的挑战与发展趋势。

2. 阿尔茨海默病(AD)的概述

2.1. 阿尔茨海默病(AD)流行病学与病理特征概述

阿尔茨海默病(AD)作为痴呆症的主要临床类型, 其病理特征表现为渐进性发展的神经退行性病变,

具有明确的致死性[7]。随着全球范围内人口老龄化趋势日益显著,当前全球痴呆症患者总数已达 5520 万例,且预计至 2030 年这一数字将显著增长至 7800 万例[2]。阿尔茨海默病(AD)以多种细胞层面的异常改变为特征,包括细胞外 β 淀粉样蛋白异常聚集形成的老年斑、细胞内过度磷酸化 Tau 蛋白导致的神经原纤维缠结、神经元及突触的进行性缺失、基因表达调控紊乱以及线粒体功能障碍等[8]。发病机制涉及胆碱能神经元损伤、 $A\beta$ 毒性作用、Tau 蛋白异常磷酸化、氧化应激反应、金属离子代谢失衡以及钙离子信号失调等多种致病途径[5]。

2.2. 阿尔茨海默病(AD)当前的治疗模式或方法

当前治疗阿尔茨海默病(AD)的方法有神经保护性治疗、应用胆碱酯酶抑制剂、非药物干预治疗以及精神药理学药物治疗等[5]。但是现有的化学药物多只针对单一靶点,存在仅能改善发病过程中的某一环节的缺陷,无法有效延缓疾病进展或阻止神经元损伤[9]。而阿尔茨海默病(AD)病理机制复杂,涉及多重通路,单一靶点治疗明显不足以覆盖。因此,随着阿尔茨海默病(AD)研究领域的持续拓展与深化,中医药的多靶点调控优势日益凸显,多层次、多方向的治疗特点可协同作用于阿尔茨海默病(AD)复杂的病理机制[10][11]。阿尔茨海默病(AD)也正逐步形成多靶点协同、个性化、综合化的治疗模式,希望不仅有望延缓疾病进展,甚至可能逆转部分病理改变,从而在提升患者生存质量方面作出实质性改善。

3. 姜黄素的概述

姜黄素是一种提取自姜黄的色素,也是临床前研究显示出其多靶点潜力的一种天然产物,近些年来才从生物和化学角度研究了确切作用机制和生物活性成分[12]。姜黄素主要存在于姜科植物姜黄、郁金以及天南星科菖蒲等植物的根茎组织中,是一种具有多重生物活性的天然 β -二酮类多酚化合物,其物理特性为黄色晶体样、熔点在 183℃、还有微苦的口感[13]。目前姜黄素不仅有显著的抗癌、抗氧化及抗炎功效,更在神经保护与认知功能改善方面有着很大潜力,说明可能对阿尔茨海默病(AD)等神经退行性疾病的预防与延缓具有重要的研究前景[14]。

3.1. 姜黄素目前在阿尔茨海默病(AD)研究中的运用现状

姜黄素作为具有显著抗炎性、抗氧化性及神经营养作用的多酚化合物[7],在阿尔茨海默病(AD)治疗中表现出多重作用机制,包括抑制 β 淀粉样蛋白沉积的形成[15]、阻断 Tau 蛋白异常聚集,以及通过调节小胶质细胞活化状态来发挥神经保护作用等[8]。尽管姜黄素治疗阿尔茨海默病(AD)已有大量动物研究证实其确实具有神经保护活性,但仍面临着一些问题和不足,例如姜黄素存在水溶性较低、生物利用度偏低,还有机体内吸收与代谢较差等[6]。这些不足也促使研究人员加强这些关键方向的探究,而且姜黄素的药理作用机制尚未完全阐明,需要不断的探索,来揭示其在阿尔茨海默病(AD)等多种疾病中的具体作用机制[13]。

3.2. 姜黄素对阿尔茨海默病(AD)的药理特性与治疗潜力

姜黄素是一种多靶点天然化合物,在阿尔茨海默病(AD)治疗方面已知有显著的药理活性。姜黄素通过多靶点作用机制发挥治疗作用,有神经保护作用、 $A\beta$ 毒性拮抗作用[16]、Tau 蛋白磷酸化抑制作用、胰岛素信号通路调节、基因表达调控等[13][17]。姜黄素有着既能有效抑制自由基生成,又能增强清除能力的双重机制,以此来实现抗氧化保护,减轻氧化应激造成的损伤,维持组织器官的功能,改善认知功能[18]。而且姜黄素可能不只改善了阿尔茨海默病(AD)造成的功能障碍和病理学改变[19],还因其自噬双向调节特性,在清除神经毒性物质的同时,还能保护神经元功能[20]。

4. 姜黄素干预阿尔茨海默病(AD)的多种机制

4.1. 姜黄素 A β 清除的调控机制

4.1.1. 直接与 A β 相互作用

姜黄素可以直接与 β -淀粉样蛋白分子相互作用, 有效抑制其寡聚化及纤维化, 且姜黄素对纤维状 A β 有着显著的选择性结合力, 这种特异的结合力可导致以 β -折叠构象为主的 A β 二级结构发生改变, 最终促使此类 β -折叠肽的结构解聚和降解[21]。姜黄素还可以通过与 A β 的疏水区域结合, 形成稳定的复合物, 来抑制 A β 的聚集[22]。姜黄素还能够诱导 A β 单体在已形成的 A β 纤维表面沉积, 从而形成具有松散结构的聚集体, 这种结构能够显著抑制 A β 单体向纤维化结构的转变。因此说明, 姜黄素通过直接干预 A β 的聚集过程, 来减少其毒性作用[22]。

4.1.2. 影响聚集相关因素

阿尔茨海默病(AD)的典型病理表现为老年斑的形成, 其成分主要是由 39~42 个氨基酸残基组成的 β -淀粉样蛋白[5]。其中 A β 40 和 A β 42 是最主要的亚型, 通过 β 分泌酶和 γ 分泌酶对淀粉样前体蛋白进行连续水解产生[23]。在分子机制的层面, 姜黄素不仅能够有效抑制 A β 40 的聚集过程, 还能促使已聚集 A β 40 解聚, 但其抑制 A β 聚集的具体作用环节尚待深入阐明[21]。姜黄素对 A β 聚集的调控作用与其金属离子螯合特性密切相关[22], 金属离子可促进 A β 聚集、增强其神经毒性[24], 并诱发氧化应激反应, 最终导致神经元坏死和脑组织损伤[21]。姜黄素通过其分子结构中特有的 α,β -不饱和二酮基团以及苯环上的酚羟基和甲氧基, 与金属离子形成稳定的螯合物, 这种酮-烯醇互变异构特性不仅使其能够清除金属离子产生的活性自由基, 还具有作为氢供体或受体的能力, 是姜黄素抗氧化、抗炎及抗凋亡作用的分子基础, 间接调控 A β 聚集[25]。

4.1.3. 促进 A β 清除

姜黄素能够通过多种机制促进 A β 的清除, 保护大脑免受 A β 诱导的神经毒性作用[26]。一方面是姜黄素通过激活单核/巨噬细胞的吞噬功能, 直接清除 A β , 以及调节小胶质细胞功能, 促进 A β 的吞噬降解[24]; 另一方面是从代谢调控的角度来看, 姜黄素通过多重作用机制清除 A β , 如通过抑制 β -分泌酶的表达水平来阻断 A β 的生成途径或通过上调低密度脂蛋白受体相关蛋白的表达来增强 A β 经由血脑屏障的外排效率, 从而有效降低脑组织内 A β 的沉积程度[24]。有研究表明, 姜黄素可以促进转基因果蝇中 A β 0 转化为淀粉样原纤维, 这一过程可以使 A β 0 水平降低[27], 也就是姜黄素可通过其烯醇及羰基结构与 A β 二聚体芳环的分子间作用, 干扰维持 β 折叠构象的关键吸引力; 同时其芳香环上羟基的极性特征可降低 β 片层结构的稳定性[23]。姜黄素不仅能够有效抑制淀粉样蛋白的异常沉积及新生斑块形成, 并对已沉积斑块有着明显的清除能力, 还可修复由 A β 沉积引发的神经树突损伤[21]。这些机制共同体现了姜黄素通过靶向破坏 β 折叠构象、抑制 A β 聚集及促进原纤维解聚等途径实现的抗淀粉样蛋白生成作用, 为阿尔茨海默病的治疗提供方法[28]。

4.2. 姜黄素的 Tau 调控机制

4.2.1. 抑制 Tau 蛋白磷酸化

1) 作用于磷酸化激酶

年龄增长是阿尔茨海默病(AD)最主要的危险因素, 其致病机制与 GSK-3 β 蛋白激酶活性的失调密切相关, 这种失调现象会随着个体大脑组织的老化而不断加重, 使其过度激活, 导致 Tau 磷酸化增加, 破坏微管稳定性和神经原纤维缠结(NFT)发育[29]。作为神经元微管系统的重要结合蛋白, Tau 通常处在轴

突中, 在正常生理状态下, 体内的磷酸化与去磷酸化过程维持着动态平衡, 这种稳态机制使得 Tau 蛋白不会对神经元产生毒性效应[5]。而当身体的调节功能异常时, 患者脑组织内 Tau 蛋白的磷酸化-去磷酸化动态平衡便会遭到破坏, 导致阿尔茨海默病(AD)症状的出现[23]。过度磷酸化不仅损害微管结构的稳定性, 还导致 Tau 蛋白与微管结合能力下降[29]; 更促使双螺旋丝及神经原纤维缠结(NFT)的形成, 最终导致神经元发生退行性病变, 引起神经元细胞的凋亡[5]。

姜黄素在 AD 治疗中有着多靶点神经保护作用, 主要是通过调控 Tau 蛋白磷酸化相关激酶(如 GSK-3 β [30]和 CDK5 [31])的活性, 抑制其过度磷酸化, 从而降低 Tau 蛋白的神经毒性作用。以 GSK-3 β 为例, GSK-3 β 是一种可催化磷酸基团转移到丝氨酸和苏氨酸的氨基酸残基上的酶, 所以抑制 GSK3 β 可以防止 Tau 诱导的细胞毒性, 因此姜黄素已被证明可以抑制 Tau 蛋白的磷酸化[23]。具体而言, 其可能的作用途径如下, 首先是姜黄素可能通过直接结合或变构调节 GSK-3 β 的活性。有研究表明, 姜黄素处理后, GSK-3 β 的磷酸化形式(GSK-3 β -Ser9)增加, 这可能与 GSK-3 β 活性的抑制有关[32]。其次是姜黄素也可能通过调节上游信号通路(如 Akt 磷酸化)来间接影响 GSK-3 β 的活性。Akt 的磷酸化可以抑制 GSK-3 β 的活性, 而姜黄素可能通过调节 Akt 的活性来间接影响 GSK-3 β 的活性[33]。然而, 目前的研究并未明确指出姜黄素是通过直接结合 GSK-3 β 还是通过上游信号来抑制 GSK-3 β 的活性。因此, 目前的证据只能表明, 姜黄素可能通过多种直接或间接的机制影响 GSK-3 β 的活性。

2) 调节磷酸酶活性

关于 PP2A (蛋白磷酸酶 2A)在阿尔茨海默病中的作用, 已有研究表明 PP2A 是主要的 Tau 蛋白去磷酸化酶, 其活性下降与 Tau 蛋白过度磷酸化和阿尔茨海默病的病理过程密切相关[34] [35]。PP2A 的活性降低可能会导致 Tau 蛋白的异常磷酸化, 进而导致神经退行性病变。因此, PP2A 被认为是阿尔茨海默病治疗的一个潜在靶点[36]。

姜黄素不仅能够有效抑制激酶活性, 还可通过能够上调蛋白磷酸酶 2A (PP2A)的表达, 去除 Tau 蛋白上的磷酸基团, 减少其异常磷酸化[37], 进而使 Tau 蛋白维持正常构象状态[31]。此外, 姜黄素还能通过抑制 NF- κ B 的激活, 减少炎症因子对磷酸酶的抑制作用, 来间接增强 Tau 蛋白的去磷酸化[38]。虽然姜黄素在阿尔茨海默病的治疗中具有多靶点作用, 但其与 PP2A 激活之间的直接联系尚未被明确证实[39]。未来的研究可能需要进一步探索姜黄素是否通过调节 PP2A 活性或其相关信号通路来发挥其神经保护作用。

4.2.2. 阻止 Tau 蛋白聚集

1) 影响 Tau 蛋白构象

Tau 蛋白的聚集与其构象变化密切相关, 姜黄素作为一种有效的干预剂, 可通过特异性结合 Tau 蛋白分子, 诱导其构象改变, 减少 β -折叠结构的形成, 从而抑制 Tau 蛋白的异常聚集, 防止形成易于聚集的构型[31]。此外, 姜黄素还能通过调节细胞内钙离子浓度和氧化应激, 来影响 Tau 蛋白构象的稳定性[40]。因此可知, 姜黄素对 Tau 蛋白聚集的抑制主要是通过影响该蛋白的构象实现的。

2) 干扰聚集过程

Tau 蛋白的异常磷酸化会显著促进神经纤维缠结的形成过程, 而姜黄素则能够通过抑制 Tau 蛋白的磷酸化, 干扰其聚集, 从而减少纤维缠结的形成[38]。姜黄素对 Tau 蛋白的自组装过程有抑制作用, 这种作用机制能够降低 Tau 蛋白的纤维化程度。在阿尔茨海默病(AD)动物模型中, 姜黄素能够抑制体外溶液中 Tau 蛋白的聚集现象, 并减少其在神经元细胞及小鼠脑组织中的纤维化沉积[41]。此外, 姜黄素还能通过调节细胞内信号通路, 如 PI3K/Akt 和 JNK-c-Jun/AP-1 途径, 抑制 Tau 蛋白的聚集[42]。姜黄素通过协同调控多种分子通路, 干扰 Tau 蛋白的异常聚集过程, 减少神经退行性病变的发生。

4.2.3. 促进 Tau 蛋白清除

1) 增强自噬作用

自噬是一种关键的细胞自我降解机制, 在清除异常蛋白质的过程中发挥着重要作用; 而阿尔茨海默病(AD)长期存在的致病因子会诱发自噬过度激活现象, 进而导致神经元不可逆性损伤。药理学研究发现, 姜黄素可通过上调 LC3-I/II 和 p62 等自噬标志蛋白的表达水平, 增强自噬体形成过程[43]。还通过减轻线粒体的功能障碍, 增加溶酶体 Ca^{2+} 水平, 下调自噬小体及自噬溶酶体标志物[20]。激活自噬通路机制, 还可有效提升 Tau 蛋白的降解效率[31]。此外, 姜黄素还能通过抑制 NF- κ B 的激活, 减少炎症因子对自噬的抑制, 来加强自噬[44]。

2) 调节蛋白酶体功能

姜黄素还能通过调节蛋白酶体功能, 如通过抑制 NF- κ B 的激活和减少炎症因子的表达, 从而增强蛋白酶体对异常 Tau 蛋白的降解能力[45]。在姜黄素抑制 Tau 蛋白聚集治疗阿尔茨海默病的研究中, 姜黄素能够增强 Tau 蛋白的清除能力, 从而减少其在脑内的积累[31]。

4.3. 姜黄素对神经炎症的抑制作用

4.3.1. 调节炎症细胞因子

1) 抑制促炎细胞因子释放

姜黄素能抑制 β -淀粉样蛋白(A β)诱导的小胶质细胞中表达白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)以及白细胞介素-6 (IL-6)等关键促炎细胞因子的分泌[45] [46]。姜黄素清除一氧化氮、活性氧以及多种炎症介质和细胞因子, 不但能够有效抑制炎症反应的发生发展, 同时还表现出了神经保护效应[47]。所以姜黄素能够抑制促炎性细胞因子的分泌, 进而有效阻断炎症反应的级联放大效应, 最终实现其对神经系统的保护功能。

2) 促进抗炎细胞因子表达

姜黄素不仅能够抑制促炎细胞因子的释放, 还能促进抗炎因子 IL-4 的表达和神经营养因子 BDNF 的分泌[45]。或增强抗炎因子 IL-10 的表达, 来维持炎症平衡, 还能通过调节 NF- κ B 信号通路, 下调促炎因子表达水平并上调抗炎因子生成[46]。上述机制协同作用可有效促进神经系统功能的恢复。

4.3.2. 调节胶质细胞功能

1) 小胶质细胞

神经胶质细胞在阿尔茨海默病(AD)的发病机制中至关重要, 其中小胶质细胞作为中枢神经系统主要免疫效应细胞, 其异常激活密切影响着神经炎症过程[48]。阿尔茨海默病(AD)会使 β -淀粉样蛋白(A β)异常聚集和 Tau 蛋白过度磷酸化, 进而引发小胶质细胞的病理性激活, 分化为具有不同免疫功能特征的 M1 型和 M2 型亚群, 共同参与神经免疫稳态的调控。M1 型分泌促炎因子(如 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、INF- γ), 加重炎症反应, 同时加重 A β 沉积; M2 型分泌抗炎因子(如 IL-4、IL-10、TGF- β), 促进神经修复, 保护神经元[44]。

姜黄素通过调控 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路的活性, 抑制小胶质细胞的异常激活, 并促进其向具有抗炎特性的 M2 型极化[45], 减轻神经炎症反应并增强小胶质细胞对 A β 的清除能力[49]。有分子层面, 研究表明, 姜黄素可显著下调促炎因子 IL-1 β 和 TNF- α 的表达水平[50], 并在局部神经炎症的情况下保护轴突免于变性[51]。姜黄素对 A β 诱导的小胶质细胞炎症反应具有剂量依赖性抑制作用, 可降低 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 以及 CD68 等炎症标志物的表达水平[52]。并且因为其具有亲脂性分子特性, 姜黄素能够高效穿透细胞膜屏障, 即使在极低浓度下也能调节神经胶质细胞的增殖与分化过程[5], 进一步凸显其对阿尔茨海默病(AD)治疗的重要意义。

2) 星形胶质细胞

神经炎症过程中, 星形胶质细胞异常激活会促进炎症因子的释放, 是导致出现病理改变的关键。星形胶质细胞通过糖酵解途径产生的乳酸不仅为神经元提供了能量, 更是记忆形成的重要成分。姜黄素能够调节星形胶质细胞的功能, 一方面, 可能通过调控脑内乳酸水平及单羧酸转运蛋白 2 的表达, 改善 APP/PS1 转基因小鼠模型的记忆功能障碍[53]。另一方面, 还能够调节星形胶质细胞的活化与功能, 避免其过度活化产生炎症介质[54]。姜黄素对神经炎症的调控作用主要是针对 NF- κ B 信号通路, 可以抑制星形胶质细胞的炎症反应[55]。此外, 姜黄素还可以抑制 A β 斑块沉积引起的星形胶质细胞活化, 避免其过度活化产生炎症介质, 从而减轻神经炎症和神经元损伤[53]。通过上述机制的协同作用, 姜黄素不仅能减缓神经炎症的病理进程, 同时为神经元提供了重要的保护作用。

4.3.3. 影响炎症相关信号通路

1) NF- κ B 信号通路

作为炎症反应的核心调控机制, NF- κ B 信号通路的活化能够显著上调多种促炎性细胞因子的转录水平[45]。在神经炎症病理过程中主要响应细胞外刺激信号而被激活, 进而通过调控下游靶基因的表达, 促进炎症介质的合成与分泌, 从而发挥其促炎作用[44]。

姜黄素对 NF- κ B 信号通路激活有着抑制作用, 可阻断炎症信号的传递[31], 一方面可以通过抑制 I κ B α 的降解以及 NF- κ B 亚基 p65 和 p50 的磷酸化水平, 降低炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、PGE2 以及环氧合酶 COX-2 的表达, 从而达到抗炎的作用[13]; 另一方面, 姜黄素经小胶质细胞内吞后, 可有效抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路的活化过程, 从而降低促炎因子的基因表达水平[45]。此外, 姜黄素还能通过抑制 AKT/NF- κ B 信号通路, 减少 HMGB1、RAGE 等炎症相关分子的表达[56][57]。因此, 姜黄素的抗炎效应与其对 NF- κ B 信号转导通路的抑制作用密切相关, 这种多靶点的调控作用使其能够有效减轻神经炎症反应。

2) NLRP3 炎症小体

作为固有免疫系统的关键组成部分, NLRP3 炎症小体在免疫应答调控和病理进程中发挥着重要作用。在阿尔茨海默病(AD)病理条件下, β 淀粉样蛋白可诱导小胶质细胞溶酶体功能障碍, 进而使得 NLRP3 炎症小体活化, 通过促进 IL-1 β 的释放, 加剧神经炎症反应的同时, 还能通过下游信号通路持续激活小胶质细胞, 形成正反馈循环的炎症级联反应。因此, 提示 NLRP3 炎症小体的激活是 A β 介导小胶质细胞炎症反应的核心机制[44]。

炎症因子在阿尔茨海默病中起着关键作用, 它们不仅促进神经元损伤, 还可能通过激活 NLRP3 炎症小体等途径进一步加剧神经炎症[58]。姜黄素可通过显著抑制 NLRP3 炎症小体活化及 IL-1 β 分泌, 有效缓解神经炎症损伤[59]。此外, 姜黄素展现出广谱抗炎特性, 其作用机制涉及对多种炎症介质的抑制作用, 同时还能调控核转录因子- κ B 和激活蛋白-1 等关键转录因子的活性, 从而发挥显著的神经保护效应[21]。总之, 姜黄素通过靶向抑制 NLRP3 炎症小体信号通路, 在神经炎症调控中展现出其价值。

4.4. 姜黄素治疗阿尔茨海默病 “A β -Tau-炎症” 的级联效应

阿尔茨海默病(AD)的病理进程呈现出 “A β -Tau-炎症” 的级联反应特征, A β 的积累可触发炎症反应, 炎症反应进一步促进 Tau 蛋白的磷酸化和神经纤维缠结的形成, 形成恶性循环。姜黄素通过多靶点协同作用干预这一病理网络, 包括抑制 A β 的生成、减少 Tau 蛋白的磷酸化、抑制炎症反应和氧化应激, 从而发挥神经保护作用[39][60]。

在 AD 发病初期, A β 的聚集和沉积形成老年斑, 被认为是神经退行性病变的起始因素。姜黄素还能直接与 A β 结合, 抑制其聚集和纤维化。其已被证实具有抑制 A β 生成和聚集的作用[61]。Tau 蛋白的过度磷酸化是 AD 的另一重要病理特征, A β 的积累可激活 GSK-3 β 等激酶, 导致 Tau 蛋白的过度磷酸化,

进而形成神经纤维缠结。姜黄素可通过抑制 GSK-3 β 的活性, 减少 Tau 蛋白的磷酸化, 从而抑制神经纤维缠结的形成[62]。炎症反应在 AD 的发病机制中起重要作用。 $A\beta$ 的积累可激活炎症信号通路(如 NF- κ B、p38 MAPK 等), 导致炎症因子(如 IL-1 β 、TNF- α)的释放, 加剧神经元损伤。姜黄素具有显著的抗炎作用, 可通过抑制 NF- κ B 信号通路、抑制炎症因子的表达, 以及减少炎症介质的产生, 从而减轻神经炎症反应[60] [62] [63]。

这种多靶点作用机制使姜黄素能够同时干预 $A\beta$ 生成、Tau 蛋白异常磷酸化和神经炎症这三大核心病理环节, 打破“ $A\beta$ 诱导炎症 $\rightarrow$ 炎症促进 Tau 病变 $\rightarrow$ Tau 加重神经元损伤”的恶性循环, 从而在 AD 治疗中展现出独特的神经保护价值。

5. 讨论

综上所述, 姜黄素在阿尔茨海默病(AD)治疗中展现出独特的多靶点干预机制, 通过构建“ $A\beta$ -Tau-炎症”三位一体的作用网络发挥综合治疗效果(图 1)。其作用机制具有显著的协同性: 首先通过抑制 β -淀粉样蛋白($A\beta$)的聚集和沉积, 减少神经毒性; 继而减轻 $A\beta$ 诱导的神经炎症反应, 抑制炎症因子(如 IL-1 β 、TNF- α)的表达; 同时通过调节 GSK-3 β 、NF- κ B 等信号通路减少 Tau 蛋白过度磷酸化, 从而形成抑制 $A\beta$ $\rightarrow$ 减轻炎症 $\rightarrow$ 减少 Tau 磷酸化的正向循环, 从而在多个层面上保护神经元, 延缓或减缓 AD 的进展。这种多靶点协同作用使其在 AD 病理进程中展现出全面的干预效果, 且临床应用中表现出良好的安全性特征。

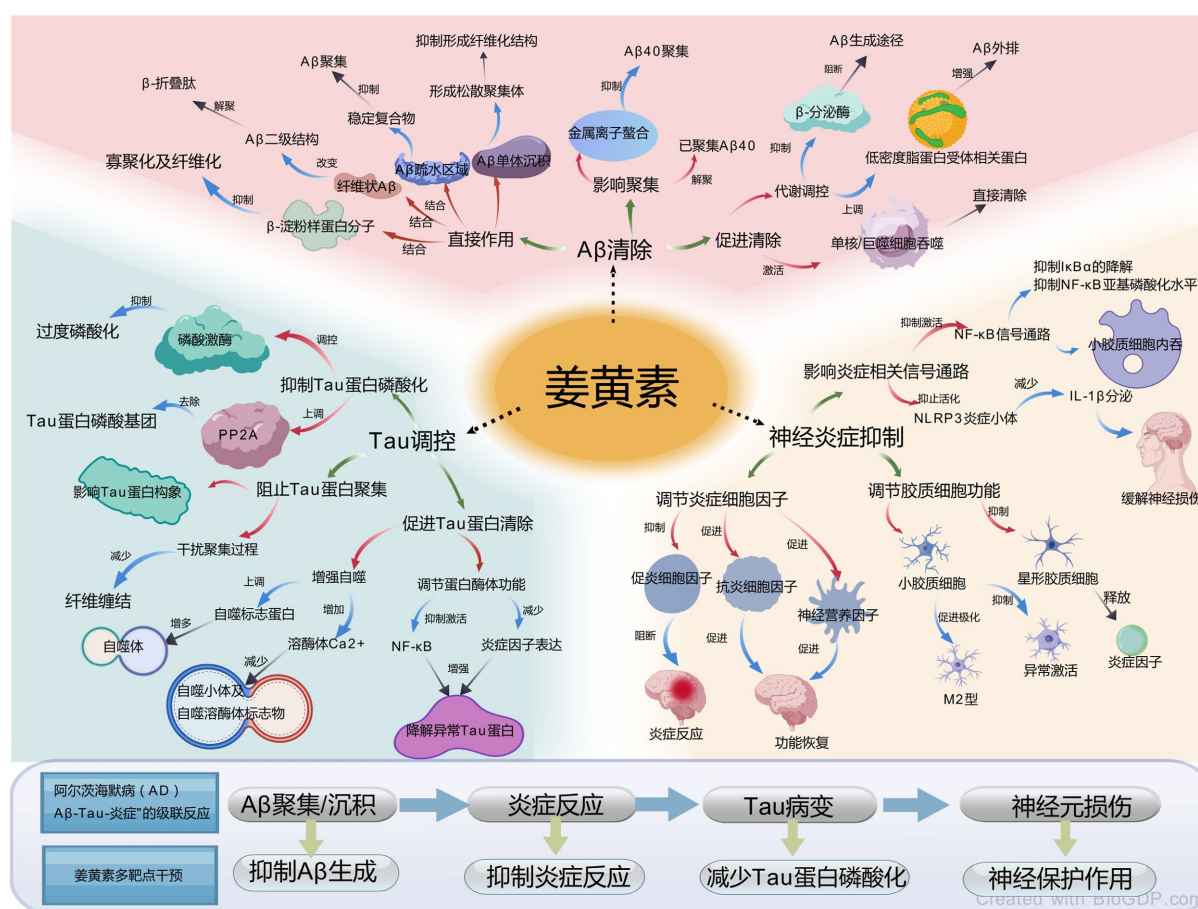


Figure 1. Diagram of multiple mechanisms of curcumin intervention in Alzheimer's disease

图 1. 姜黄素干预阿尔茨海默病的多种机制图

然而, 姜黄素的临床应用仍面临诸多挑战。姜黄素在临床应用中面临的主要瓶颈之一是其生物利用度低。由于其水溶性差、代谢快, 口服后在体内的吸收率低, 难以达到有效的脑内浓度[64]。因此, 开发高效的递送系统是提高其疗效的关键。目前, 研究者正在探索多种递送系统以提高姜黄素的生物利用度和脑靶向性。例如, 脂质体、外泌体、PLGA 纳米粒等载体已被广泛研究。这些纳米载体可以提高姜黄素的溶解度、稳定性和血脑屏障穿透能力, 从而提高其在脑内的分布和滞留时间[65]。其中 PLGA 纳米粒已被证明可以显著提高姜黄素在脑内的分布和滞留时间, 增强其治疗效果[65]。其次是存在显著的剂量矛盾, 在动物实验中, 姜黄素的治疗效果通常在 100~200 mg/kg 剂量下观察到, 但在人体临床试验中, 由于生物利用度低, 有效剂量仅为 3 mg/kg, 这一差异可能与姜黄素在人体内的代谢速率、吸收率以及个体差异有关。

目前关于姜黄素的临床试验存在诸多局限性。首先, 多数临床试验样本量小, 缺乏足够的统计效力, 难以得出明确的结论。其次, 随访时间短, 无法评估姜黄素在长期使用中的疗效和安全性。此外, 一些临床试验结果为阴性, 例如 NCT00099710 试验未显示姜黄素对认知功能的改善。这些结果可能与姜黄素的生物利用度低、剂量不足或缺乏有效的递送系统有关。针对这些挑战, 未来研究应聚焦以下方向: 一是开发新型递送系统, 如基于乳铁蛋白、转铁蛋白等受体介导的靶向纳米载体(脂质体、外泌体、PLGA 纳米粒等), 通过血脑屏障穿透技术提高脑内药物浓度; 二是进行结构修饰开发类似物(如 CNB-001), 提升生物利用度和稳定性; 三是探索联合用药策略, 如与 Donepezil 等现有药物协同增强疗效; 四是利用类器官模型和人工智能技术优化递送系统设计。

尽管存在挑战, 但姜黄素作为一种安全、多靶点的天然化合物, 在 AD 预防和治疗领域仍具有重要价值。通过持续优化其递送系统、阐明作用机制并开展严谨的临床研究, 姜黄素有望成为改善 AD 患者认知功能和生活质量的重要治疗选择。未来的研究应着重解决生物利用度问题, 同时深入探索其多靶点协同作用的分子机制, 为 AD 治疗提供新的策略和思路。总之, 姜黄素在多靶点机制调控抗阿尔茨海默病(AD)的方向上前景广阔, 有价值进行不断的深入研究。

基金项目

西藏民族大学校级科研项目(25MD10, 23MDQ02, 24MDY21), 陕西省教育厅一般专项科学研究项目(24JK0687, 24JK0688), 西藏自治区自然科学基金项目(XZ202501ZR0034)。

参考文献

- [1] Scheltens, P., De Strooper, B., Kivipelto, M., Holstege, H., Chételat, G., Teunissen, C.E., *et al.* (2021) Alzheimer's Disease. *The Lancet*, **397**, 1577-1590. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32205-4)
- [2] Zhang, J., Zhang, Y., Wang, J., Xia, Y., Zhang, J. and Chen, L. (2024) Recent Advances in Alzheimer's Disease: Mechanisms, Clinical Trials and New Drug Development Strategies. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **9**, 211-235. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01911-3>
- [3] Fiala, M. (2010) Re-Balancing of Inflammation and A β Immunity as a Therapeutic for Alzheimer's Disease-View from the Bedside. *CNS & Neurological Disorders—Drug Targets*, **9**, 192-196. <https://doi.org/10.2174/187152710791012044>
- [4] Reddy, P.H., Manczak, M., Yin, X., Grady, M.C., Mitchell, A., Tonk, S., *et al.* (2018) Protective Effects of Indian Spice Curcumin against Amyloid- β in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, **61**, 843-866. <https://doi.org/10.3233/jad-170512>
- [5] 黄汉昌, 姜瑞端, 林婧, 等. 阿尔茨海默病发生机制及其治疗药物研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(15): 2993-2997.
- [6] 陈榕, 颜焯, 何梓炫, 等. 提升姜黄素疗效的策略及技术研究进展[J]. 中草药, 2024, 55(15): 5315-5330.
- [7] 陈乔, 陈光辉, 陈强. 姜黄素对阿尔茨海默病及帕金森病的相同作用机制研究进展[J]. 亚太传统医药, 2023, 19(5): 234-239.

- [8] 李雪, 周妍妍, 王琪, 等. 中药调控组蛋白乙酰化防治阿尔茨海默病的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(13): 271-278.
- [9] Alzheimer's Association (2016) 2016 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimer's & Dementia*, **12**, 459-509. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.03.001>
- [10] 邹文奇, 任晶, 刘静颐, 等. 基于阿尔茨海默病 β -淀粉样蛋白发病机制探讨典型中药防治概况[J]. 医药导报, 2024, 43(2): 234-239.
- [11] 孙宁宁, 张松江, 武鑫, 等. 中医药治疗阿尔茨海默病 APP/PS1 双转基因小鼠的研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2019, 17(8): 110-112.
- [12] Priyadarsini, K. (2014) The Chemistry of Curcumin: From Extraction to Therapeutic Agent. *Molecules*, **19**, 20091-20112. <https://doi.org/10.3390/molecules191220091>
- [13] 王扬晗, 朱鲁杰, 王飞, 等. 姜黄素衍生物及其生物学功能研究进展[J]. 聊城大学学报(自然科学版), 2025, 38(1): 103-110.
- [14] Goozee, K.G., Shah, T.M., Sohrabi, H.R., Rainey-Smith, S.R., Brown, B., Verdile, G., *et al.* (2015) Examining the Potential Clinical Value of Curcumin in the Prevention and Diagnosis of Alzheimer's Disease. *British Journal of Nutrition*, **115**, 449-465. <https://doi.org/10.1017/s0007114515004687>
- [15] 闫克毓, 张红霞, 裴文迪, 等. 脂质体在阿尔茨海默病治疗中的应用[J]. 化学通报(中英文), 2025, 88(2): 174-182.
- [16] 杜仕静, 王蕾, 苏萍, 等. 中药成分影响阿尔茨海默病 β -淀粉样蛋白靶点的研究进展[J]. 中草药, 2015, 46(13): 1989-1995.
- [17] 张姗, 曾常茜. 姜黄提取物与阿尔茨海默病研究进展[J]. 中国合理用药探索, 2017, 14(5): 61-63.
- [18] 叶茂盛, 潘锋, 周勇, 等. 姜黄素对阿尔茨海默病模型大鼠海马 CA1 区细胞凋亡干预的研究[J]. 医学研究杂志, 2018, 47(2): 92-95.
- [19] 陈鑫. 姜黄素对阿尔茨海默病小鼠学习记忆能力及海马细胞的影响[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(24): 6056-6058.
- [20] 邓楚珺, 陈慧泽, 孟胜喜. 中药有效组分(成分)防治阿尔茨海默病的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(20): 3733-3737.
- [21] 杨融辉, 张宁. 姜黄素对阿尔茨海默病作用机制的研究进展[J]. 东南大学学报(医学版), 2015, 34(1): 152-155.
- [22] 王从纲. 金属离子和抑制剂对淀粉样 β 肽聚集及其细胞毒性的影响研究[D]: [博士学位论文]. 大连: 大连理工大学, 2017.
- [23] Li, L., Wang, F., Jia, X., Yao, L. and Liu, Y. (2024) Research Mechanism and Progress of the Natural Compound Curcumin in Treating Alzheimer's Disease. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, **24**, 1590-1601. <https://doi.org/10.2174/0113895575263783231009051957>
- [24] 刘世贤, 毛林飞, 于凡, 等. 阿尔茨海默病的发病机制及天然多酚类化合物的治疗机制研究进展[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(23): 2799-2804.
- [25] Gupta, S.C., Prasad, S., Kim, J.H., Patchva, S., Webb, L.J., Priyadarsini, I.K., *et al.* (2011) Multitargeting by Curcumin as Revealed by Molecular Interaction Studies. *Natural Product Reports*, **28**, Article No. 1937. <https://doi.org/10.1039/c1np00051a>
- [26] Li, Y., Zhang, J., Wan, J., Liu, A. and Sun, J. (2020) Melatonin Regulates A β Production/Clearance Balance and A β Neurotoxicity: A Potential Therapeutic Molecule for Alzheimer's Disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **132**, Article ID: 110887. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110887>
- [27] Gonçalves, P.B., Sodero, A.C.R. and Cordeiro, Y. (2024) Natural Products Targeting Amyloid- β Oligomer Neurotoxicity in Alzheimer's Disease. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **276**, Article ID: 116684. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.116684>
- [28] 屈艳秦, 陈金鑫, 董秤均, 等. 基于 β 淀粉样蛋白探讨中医药治疗阿尔茨海默病的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(22): 231-238.
- [29] Rekha, A., Afzal, M., Babu, M.A., Menon, S.V., Nathiya, D., Supriya, S., *et al.* (2025) GSK-3 β Dysregulation in Aging: Implications for Tau Pathology and Alzheimer's Disease Progression. *Molecular and Cellular Neuroscience*, **133**, Article ID: 104005. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2025.104005>
- [30] Song, J., Malampati, S., Zeng, Y., Durairajan, S.S.K., Yang, C., Tong, B.C., *et al.* (2019) A Small Molecule Transcription Factor EB Activator Ameliorates Beta-Amyloid Precursor Protein and Tau Pathology in Alzheimer's Disease Models. *Aging Cell*, **19**, e13069. <https://doi.org/10.1111/acel.13069>
- [31] 王琢, 张雷雷, 宋高伟, 等. 多酚类化合物调节沉默信息调节因子 1 改善阿尔茨海默病的研究进展[J]. 现代药物

- 与临床, 2025, 40(7): 1825-1834.
- [32] 张雄, 李昱. 姜黄素通过抑制 GSK-3 β 的活性防治 AD 的体外研究[J]. 中国药理学通报, 2009, 25(11): 1507-1512.
- [33] Ege, D. (2021) Action Mechanisms of Curcumin in Alzheimer's Disease and Its Brain Targeted Delivery. *Materials*, **14**, Article 3332. <https://doi.org/10.3390/ma14123332>
- [34] Voronkov, M., Braithwaite, S.P. and Stock, J.B. (2011) Phosphoprotein Phosphatase 2A: A Novel Druggable Target for Alzheimer's Disease. *Future Medicinal Chemistry*, **3**, 821-833. <https://doi.org/10.4155/fmc.11.47>
- [35] Sontag, J. and Sontag, E. (2014) Protein Phosphatase 2A Dysfunction in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **7**, Article 16. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2014.00016>
- [36] Wei, H., Zhang, H., Wang, X., Xie, J., An, D., Wan, L., *et al.* (2020) Direct Activation of Protein Phosphatase 2A (PP2A) by Tricyclic Sulfonamides Ameliorates Alzheimer's Disease Pathogenesis in Cell and Animal Models. *Neurotherapeutics*, **17**, 1087-1103. <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00841-6>
- [37] Min, S., Cho, S., Zhou, Y., Schroeder, S., Haroutunian, V., Seeley, W.W., *et al.* (2010) Acetylation of Tau Inhibits Its Degradation and Contributes to Tauopathy. *Neuron*, **67**, 953-966. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.08.044>
- [38] Sun, J., Zhang, X., Wang, C., Teng, Z. and Li, Y. (2017) Curcumin Decreases Hyperphosphorylation of Tau by Down-Regulating Caveolin-1/GSK-3 β in N2a/APP695swe Cells and APP/PS1 Double Transgenic Alzheimer's Disease Mice. *The American Journal of Chinese Medicine*, **45**, 1667-1682. <https://doi.org/10.1142/s0192415x17500902>
- [39] Maiti, P. and Dunbar, G. (2018) Use of Curcumin, a Natural Polyphenol for Targeting Molecular Pathways in Treating Age-Related Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article No. 1637. <https://doi.org/10.3390/ijms19061637>
- [40] Song, X., Zhang, M., Dai, E., *et al.* (2019) Molecular Targets of Curcumin in Breast Cancer (Review). *Molecular Medicine Reports*, **19**, 23-29.
- [41] 林文娟, 尹大川. 姜黄素抑制 TAU 蛋白聚集治疗阿尔茨海默症的研究进展[J]. 当代医学, 2021, 27(9): 190-194.
- [42] Tuorkey, M. (2014) Curcumin a Potent Cancer Preventive Agent: Mechanisms of Cancer Cell Killing. *Interventional Medicine and Applied Science*, **6**, 139-146. <https://doi.org/10.1556/imas.6.2014.4.1>
- [43] 严丹丹, 姚健灵, 刘烈刚, 等. 丙烯酰胺通过 tau 蛋白异常磷酸化介导大鼠认知功能障碍的机制及姜黄素的保护作用研究[C]//2017 环境与公共健康学术会议暨中国环境科学学会环境医学与健康分会、中国毒理学会生化与分子毒理专业委员会 2017 年年会. 2017: 52-53.
- [44] 张伟, 孙伟明, 徐家淳, 等. 中药调控小胶质细胞功能治疗阿尔茨海默病的机制研究进展[J]. 环球中医药, 2021, 14(11): 2091-2096.
- [45] Feng, Q., Zhang, X., Zhao, X., Liu, J., Wang, Q., Yao, Y., *et al.* (2024) Intranasal Delivery of Pure Nanodrug Loaded Liposomes for Alzheimer's Disease Treatment by Efficiently Regulating Microglial Polarization. *Small*, **20**, Article ID: 2405781. <https://doi.org/10.1002/smll.202405781>
- [46] Lu, Y., Liu, Q. and Yu, Q. (2018) Quercetin Enrich Diet during the Early-Middle Not Middle-Late Stage of Alzheimer's Disease Ameliorates Cognitive Dysfunction. *American Journal of Translational Research*, **10**, 1237-1246.
- [47] 王琦, 刘瑜琦. 姜黄素对阿尔茨海默病发病机制作用的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(10): 2911-2914.
- [48] Jiang, M., Zhao, D., Zhou, Y., Kong, W., Xie, Z., Xiong, Y., *et al.* (2024) Cathepsin B Modulates Microglial Migration and Phagocytosis of Amyloid β in Alzheimer's Disease through PI3K-Akt Signaling. *Neuropsychopharmacology*, **50**, 640-650. <https://doi.org/10.1038/s41386-024-01994-0>
- [49] Gao, Y., Zhuang, Z., Lu, Y., Tao, T., Zhou, Y., Liu, G., *et al.* (2019) Curcumin Mitigates Neuro-Inflammation by Modulating Microglia Polarization through Inhibiting TLR4 Axis Signaling Pathway Following Experimental Subarachnoid Hemorrhage. *Frontiers in Neuroscience*, **13**, Article 1223. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01223>
- [50] 杨宇, 梁梅冰, 贾真, 等. 姜黄素在阿尔茨海默病中对炎症以及神经元的保护机制研究[J]. 武汉大学学报(医学版), 2015, 36(3): 332-336.
- [51] Tegenge, M.A., Rajbhandari, L., Shrestha, S., Mithal, A., Hosmane, S. and Venkatesan, A. (2014) Curcumin Protects Axons from Degeneration in the Setting of Local Neuroinflammation. *Experimental Neurology*, **253**, 102-110. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2013.12.016>
- [52] 李琳, 王晓良, 彭英. 抗阿尔茨海默病天然产物及其药理学研究进展[J]. 中国药理学通报, 2016, 32(2): 149-155.
- [53] 陈娟丽, 魏传飞, 韩发彬. 姜黄素改善阿尔茨海默病认知和记忆功能的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(4): 887-891.
- [54] Pluta, R., Furmaga-Jabłońska, W., Januszewski, S. and Czuczwar, S.J. (2022) Post-Ischemic Brain Neurodegeneration in the Form of Alzheimer's Disease Proteinopathy: Possible Therapeutic Role of Curcumin. *Nutrients*, **14**, Article 248. <https://doi.org/10.3390/nu14020248>

- [55] Zia, A., Farkhondeh, T., Pourbagher-Shahri, A.M. and Samarghandian, S. (2021) The Role of Curcumin in Aging and Senescence: Molecular Mechanisms. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **134**, Article ID: 111119. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111119>
- [56] Deng, Y., Lu, X., Wang, L., Li, T., Ding, Y., Cao, H., *et al.* (2014) Curcumin Inhibits the AKT/NF- κ B Signaling via CpG Demethylation of the Promoter and Restoration of NEP in the N2a Cell Line. *The AAPS Journal*, **16**, 649-657. <https://doi.org/10.1208/s12248-014-9605-8>
- [57] 张旭彤, 王孝庆, 王中苏, 等. 姜黄素抑制 β 淀粉样蛋白致小胶质瘤细胞神经炎症反应[J]. 温州医科大学学报, 2017, 47(2): 85-89.
- [58] Han, Y., Chen, R., Lin, Q., Liu, Y., Ge, W., Cao, H., *et al.* (2021) Curcumin Improves Memory Deficits by Inhibiting HMGB1-RAGE/TLR4-NF- κ B Signalling Pathway in APP^{sw}/PS1^{de9} Transgenic Mice Hippocampus. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **25**, 8947-8956. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16855>
- [59] Qi, Y., Shang, L., Liao, Z., Su, H., Jing, H., Wu, B., *et al.* (2018) Intracerebroventricular Injection of Resveratrol Ameliorated A β -Induced Learning and Cognitive Decline in Mice. *Metabolic Brain Disease*, **34**, 257-266. <https://doi.org/10.1007/s11011-018-0348-6>
- [60] 孙婷, 张丹参, 景永帅. 姜黄素对阿尔茨海默病治疗作用及其机制[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2021, 35(9): 641.
- [61] 黄盼. 姜黄素抑制 β -淀粉样蛋白生成作用的机制研究[D]: [博士学位论文]. 武汉: 武汉大学, 2019.
- [62] Chen, Z.Y., *et al.* (2024) Bioinformatic Analysis of Hippocampal Histopathology in Alzheimer's Disease and the Therapeutic Effects of Active Components of Traditional Chinese Medicine. *Frontiers in Pharmacology*, **15**, Article 1424803. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1424803>
- [63] Potter, P. (2013) Curcumin: A Natural Substance with Potential Efficacy in Alzheimer's Disease. *Journal of Experimental Pharmacology*, **5**, 23-31. <https://doi.org/10.2147/jep.s26803>
- [64] Mathew, A., Fukuda, T., Nagaoka, Y., Hasumura, T., Morimoto, H., Yoshida, Y., *et al.* (2012) Curcumin Loaded-PLGA Nanoparticles Conjugated with Tet-1 Peptide for Potential Use in Alzheimer's Disease. *PLOS ONE*, **7**, e32616. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032616>
- [65] Shahbaz, S.K., Koushki, K., Sathyapalan, T., Majeed, M. and Sahebkar, A. (2022) PLGA-Based Curcumin Delivery System: An Interesting Therapeutic Approach in the Treatment of Alzheimer's Disease. *Current Neuropharmacology*, **20**, 309-323. <https://doi.org/10.2174/1570159x19666210823103020>