

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.12.031

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcmsdetail/50.1097.R.20210518.1522.003.html>(2021-05-18)

## 淀粉样蛋白沉积疾病与天然产物小分子关系的研究进展\*

吴辰宇,刘俊清,王 瑞,章诗瑶,牛婷婷 综述,何剑为<sup>△</sup>审校

(辽宁大学生命科学院,沈阳 110036)

**[摘要]** 淀粉样蛋白沉积疾病是错误折叠的蛋白在细胞内外聚集而引起的一类蛋白质构象类疾病。天然药物取材天然,来源广泛,作用平稳,毒副作用相对较小,是药物先导物的最佳来源之一。近年来我国传统中药的抗淀粉样蛋白沉积疾病的天然药物的发掘工作取得了一些成果。随着科技的进步和分离纯化手段的不断革新,天然产物小分子已成为发现和改造淀粉样蛋白沉积疾病药物的主要来源。该文回顾了抗淀粉样蛋白沉积疾病天然产物小分子筛选和发掘工作中的一些进展,归纳了干预疾病的几个主要的介入点,包括抑制酶的作用、激活降解途径、稳定蛋白结构等,通过对淀粉样蛋白沉积疾病致病机制的深入了解和天然小分子研究进展的总结,以期对淀粉样蛋白沉积疾病的预防和治疗奠定基础。

**[关键词]** 淀粉样蛋白沉积疾病;天然产物小分子;淀粉样纤维

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)12-2121-04

### Research progress of relations between amyloid deposition diseases and small molecules of natural products\*

WU Chenyu, LIU Junqing, WANG Rui, ZHANG Shiyao, NIU Tingting, HE Jianwei<sup>△</sup>

(School of Life Science, Liaoning University, Shenyang, Liaoning 110036, China)

**[Abstract]** Amyloid deposition diseases are a type of protein conformational diseases caused by the accumulation of misfolded proteins inside and outside cells. Natural medicines draw the materials from the nature, with a wide range of sources, stable effects and relatively small toxic and side effects. They are one of the best sources of drug lead material. In recent years, some achievements have been made in the discovery of natural drugs against amyloid disease based on traditional Chinese medicine. With the progress of science and technology and the continuous innovation of separation and purification methods, small molecules of natural products have become the main source of drugs for discovering and modifying amyloid deposition diseases. This article reviews some advances in the screening and discovery of small molecules of natural products against amyloid disease, and summarizes several major intervention points for interfering disease, including the inhibition of enzymes, activation of degradation pathways, stabilization of protein structure, etc. The deep understanding on the pathogenesis of amyloid diseases and summary of the research progress of natural small molecule will lay a foundation for the prevention and treatment of amyloid diseases.

**[Key words]** amyloid deposition diseases; natural drugs; fibrillogenesis

淀粉样蛋白沉积疾病包含大多数的神经退行性疾病,如阿尔茨海默症(alzheimer's disease, AD)、帕金森症和亨廷顿病等。神经退行性疾病会导致患者神经元结构和功能逐渐丧失,最终诱发痴呆等认知障碍和震颤等行动能力异常。目前,针对淀粉样蛋白沉积疾病的有效治疗方法仍然未见报道。

#### 1 淀粉样蛋白沉积疾病

淀粉样蛋白相关疾病的病因与蛋白质正常构象

改变后发生错误折叠有关,故该类疾病经常被称为蛋白质错误折叠疾病(protein misfolding diseases)或构象类疾病(conformational diseases)。在AD、帕金森症等许多神经性疾病中,都可以观察到神经系统中出现大量淀粉样物质的累积沉淀。而人体对蛋白聚集体的清除能力通常会因为疾病和衰老而降低,这就导致了错误折叠或组装的蛋白质数量会随病理或生理条件的改变而增加,因此淀粉样蛋白相关疾病的发

\* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(31670103)。 作者简介:吴辰宇(1995-),硕士,主要从事微生物学研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: jwhe@lnu.edu.cn。

生概率也有所增加。

与人类淀粉样蛋白疾病有关的胞外成纤维蛋白多达 30 余种,主要分为家族型、传染型和偶发型等。几种主要的淀粉样蛋白包括:在 AD 的病程进展中发挥着主要作用的  $A\beta$ ( $\beta$ -amyloid)和 Tau 蛋白,引起帕金森症的无序蛋白  $\alpha$ -突触核蛋白,遗传性非神经性全身淀粉样蛋白沉积疾病的致病蛋白溶菌酶等。这些淀粉样蛋白形成的纤维均会导致神经系统受损,进而引起淀粉样蛋白沉积疾病。

## 2 淀粉样纤维

淀粉样纤维是由正常的可溶性蛋白质经过构象变化和聚集形成的高度稳定的、有序的、不溶性的和难以被降解的蛋白质沉积物的总称。淀粉样纤维的形成过程包括成核期和延伸期。淀粉样纤维的氨基酸序列可以存在显著性的差异,但是其四级结构有相似之处,即存在众多的  $\beta$  折叠片<sup>[1]</sup>。

淀粉样变性是由多种原因导致的,变性后的淀粉样纤维沉积于某些部位而导致病变。沉积的蛋白聚集体主要是某一特定蛋白质,但同时可能有其他类蛋白质或糖类的参与。淀粉样纤维大多形态规则,直而无分叉,直径为 2~20 nm,长度可达数千纳米。淀粉样纤维由多条原纤维丝以一条对称轴螺旋缠绕结合而成,其螺旋缠绕方式多以左手螺旋为主。

通过电镜检测等实验已经证明淀粉样蛋白沉积疾病的主要致病原因并不是延伸期的淀粉样纤维,而是蛋白质寡聚体。它的核心是由数个出现错误折叠的蛋白质组成的,它们可以是成纤维各阶段的产物,也可以是降解等步骤的产物。

## 3 针对淀粉样蛋白沉积疾病的天然产物提取物

天然小分子化合物多属于多酚类化合物,其中尤其以植源性黄酮类化合物为主,一般具有抗氧化、抑癌等功效。由于针对淀粉样蛋白沉积疾病的有效治疗方法亟待开发,近年来科研人员开始将目光聚焦于这些已知的应用于其他疾病预防与治疗的多酚类化合物,以寻找新的治疗途径。目前科研人员已经筛选并发掘了一些颇具潜力的抗淀粉样蛋白沉积疾病天然产物小分子。国内相关研究取得了可喜进展,如独活和独活提取物对痴呆及神经系统变性疾病的神经元均具有保护作用<sup>[2]</sup>;姜黄素能够促进神经修复,对 AD 具有显著的疗效<sup>[3]</sup>;柿叶提取物能降低 AD 细胞模型的氧化应激水平<sup>[4]</sup>;银杏叶提取物 EGb761 可以改善神经退行性病变和衰老引起的认知能力下降,保护神经细胞免受损伤<sup>[5-6]</sup>。同样,许多动物实验也证明了天然产物有抑制淀粉样蛋白沉积疾病的作用:番红花和二色胡枝子提取物可以减少  $A\beta$  对小鼠认知功能产生的影响<sup>[7-8]</sup>;海枣仁和大蒜提取物对大鼠的认知功能障碍和神经炎症具有一定的保护作用<sup>[9-10]</sup>;龟

板水煎液对帕金森症模型大鼠有治疗作用<sup>[11]</sup>;无果枸杞芽茶提取物对 AD 模型小鼠具有神经保护的作用<sup>[12]</sup>。有研究发现,香青兰、刺山柑、咖啡、紫娟普洱、蚕丝和多种莓类提取物具有保护神经免受 AD 相关淀粉样蛋白毒性的作用<sup>[13-18]</sup>;橄榄中提取的生物酚可以有效对抗 AD<sup>[19]</sup>。

## 4 抗淀粉样蛋白沉积疾病天然小分子的开发策略

迄今发现的这些天然产物提取物均有一定程度缓解或治疗淀粉样蛋白沉积疾病的功能。按照干预疾病的介入点的不同,抗淀粉样蛋白沉积疾病天然小分子的开发策略可主要分为以下几类。

### 4.1 抑制酶的作用

神经元内的  $A\beta$  沉积及  $A\beta$  的神经毒性是导致 AD 的重要因素。在大部分 AD 患者中都表现出  $A\beta$  前体蛋白裂解酶 1( $\beta$ -site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1, BACE1)的水平升高。有研究发现, BACE1 不仅可以促进新的  $A\beta$  生成,还能抑制细胞中蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 的产生。PKA 在记忆生成中起到重要作用, BACE1 水平的升高会导致记忆丧失。因此,可以将抑制 BACE1 的作用作为治疗 AD 的一种重要策略之一<sup>[20]</sup>。近期有报道显示,假俭草提取物在 PC12 细胞中对  $A\beta$  的聚集和  $A\beta$  介导的细胞死亡有保护作用,并推测它是通过干预  $A\beta$  低聚体的形成和降低 BACE1 活性来减轻神经细胞损伤,从而延缓 AD 进程<sup>[21]</sup>。与 AD 相关的另一种酶是  $\gamma$ -分泌酶,它能介导淀粉样蛋白前体蛋白的水解。目前,临床中用于 AD 治疗的有  $\gamma$ -分泌酶抑制剂( $\gamma$  secretase inhibitor, GSI)和  $\gamma$ -分泌酶调节剂( $\gamma$  secretase modulator, GSM)。虽然 GSI 和 GSM 可以抑制  $A\beta$  的形成,但其疗效低,血脑屏障渗透差及具有严重的不良反应,使得它们未能取得最佳的治疗效果。因此,寻找一种具有类似作用的新化合物成为当务之急。研究发现双氢麦角汀(DHEC)在细胞和非细胞环境中对  $\gamma$ -分泌酶均具有抑制作用<sup>[22]</sup>。

### 4.2 激活降解途径

随着人们年龄的增加,机体清除  $A\beta$  效率逐渐降低,人的大脑中  $A\beta$  水平不断升高并逐渐堆积形成淀粉样斑块。过量的  $A\beta$  会损伤神经细胞,从而诱导 AD 的发生。因此,寻找可以激活或者促进  $A\beta$  降解途径的药物便成为一种可行的治疗 AD 的策略。

远志(polygala)为我国常用的中草药,具有增强记忆和学习能力及神经保护功能。有研究结果表明,经远志提取物(polygala tenuifolia extract, PTE)处理后的神经细胞自噬增强。进一步研究表明, PTE 是通过增强 AMPK/Raptor 通路加速诱导自噬,从而增强了细胞清除  $A\beta$  的能力<sup>[23]</sup>。雷帕霉素(rapamycin,

rpm)可调节众多细胞内过程,具有抗真菌、抗肿瘤和免疫抑制活性。它可以与 FKBP12 相互作用形成复合物,通过与 mTOR 结合导致 mTOR 失活,引起细胞自噬,从而清除淀粉样沉积物中的相关蛋白<sup>[24]</sup>。海藻糖可以与亨廷顿舞蹈症的致病蛋白 polyQ 结合并降低 polyQ 形成的聚集体和细胞毒性,并诱导细胞自噬的产生,清除淀粉样蛋白,同时阻止随后发生的细胞凋亡<sup>[25]</sup>。

#### 4.3 稳定蛋白结构

研究发现,大多数多肽和蛋白质都具有从其天然构象状态转化为淀粉样聚集体的内在倾向。因此,通过某些小分子与淀粉样蛋白的结合从而稳定蛋白的结构,从初始阶段抑制蛋白的成纤维过程可能是最具前景的治疗淀粉样蛋白沉积疾病的策略。

近年来,研究人员发现人参提取物明显抑制了乙醇水溶液中 PMS-胰蛋白酶的淀粉样蛋白原纤维的形成,并有助于维持蛋白质的天然结构<sup>[26]</sup>。对于其他的一些小分子,研究人员通过采用荧光检测和透射电子显微镜直接观察的方法明确了杨梅素、桑色素等小分子针对导致遗传性非神经性系统性淀粉样疾病的溶菌酶成纤维的抑制效果,且抑制能力具有浓度依赖性。结合分子动力学模拟和分子对接从原子水平研究了成纤维过程中溶菌酶结构的变化及小分子与蛋白质相互作用,尝试阐明小分子的抑制成纤维机制<sup>[27]</sup>。李改涛等<sup>[28]</sup>的研究表明,表没食子儿茶素(EGC)能够抑制溶菌酶的淀粉样纤维化,并破坏成熟的淀粉样纤维结构,使纤维的淀粉样特性降低。另外的几项研究也同样从稳定蛋白结构的角度说明了小分子抑制淀粉样蛋白成纤维的有效性:从蛇藤树枝中分离出的二十四烷能有效地抑制  $\beta$ -淀粉样蛋白的聚集<sup>[29]</sup>;葡萄皮和葡萄籽提取物白藜芦醇对  $A\beta$  聚合具有明显的抑制作用<sup>[30]</sup>,并用固体脂质纳米粒子将有效成分运输到大脑中发挥作用;芹菜籽提取物左旋芹菜甲素能明显改善 AD 患者的认知功能<sup>[31]</sup>。

#### 4.4 解聚淀粉样纤维

淀粉样纤维有一些共同的特征:不论蛋白质来源多么缺乏同源性,它们都有从其固有的状态转化成淀粉样纤维的趋势。既然这种形成纤维的进程难以抑制,那么促使已形成的淀粉样纤维解聚则是一种新的思路。但是淀粉样纤维一旦形成就很稳定,并且淀粉样纤维的解聚产物通常也具有一定的毒性。脲蛋白 Sup35NM 淀粉样纤维加热 20 min 后的解聚产物对 NIH3T3 细胞和 Vero 细胞都产生了与聚集中的寡聚体相似的毒性效应。因此,寻找一种可以解聚淀粉样蛋白而不产生有毒性产物的小分子药物至关重要。

茶中富含的多酚类物质有抗病毒、抗氧化、抗菌、抗辐射等多重功效。有实验证明茶多酚能够与解折

叠的多肽结合,进而阻止其向淀粉样纤维转变<sup>[32]</sup>。多酚类物质中又以表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG)的水平最高。EGCG 能使已经成熟的蛋白纤维转变成较小的无定型的蛋白聚集体,如将成熟的  $\alpha$ -突触核蛋白和  $A\beta$  的淀粉样纤维转变成对哺乳动物细胞无毒性的小的无定型蛋白聚集体。宋秀环等<sup>[33]</sup>的研究表明,EGCG 能明显抑制溶菌酶的纤维化,并破坏成熟的淀粉样纤维结构,将溶菌酶纤维转变为无定形聚集体。

导致淀粉样蛋白沉积疾病的因素有多种,因此防治也应当对特定疾病的情况选取具有针对性的治疗策略,合理进行天然产物小分子的筛选和挖掘工作。

## 5 小 结

绝大多数偶发型淀粉样蛋白沉积疾病的一个主要致病原因是衰老。伴随着细胞内维持蛋白质稳态的能力开始衰减,多种致病性的淀粉样纤维以无法察觉的程度产生,这也是这些疾病的早期特征。食物中含有多种具有抑制淀粉样纤维形成的天然小分子,能够在人无意识的状态下抑制这些疾病的发生,或者至少起到延缓作用。因此,可以将研究发现的效果良好的小分子作为药物或者营养补充剂进行应用,找到安全可降解的递送介质及具有靶向性的缓释递送方法。关于具有这样能力的天然小分子的研究,不但能为设计针对淀粉样纤维疾病的药物方面提供新的途径,而且也能促进人们有意识地调整饮食习惯,合理选择含有这类天然小分子较多的食物进行摄取。

## 参考文献

- [1] NAIKI H, SEKIJIMA Y, UEDA M, et al. Human amyloidosis, still intractable but becoming curable: the essential role of pathological diagnosis in the selection of type-specific therapeutics[J]. *Pathol Int*, 2020, 70(4): 191-198.
- [2] 李昉泽, 裴媛. 独活及其提取物对痴呆及神经系统变性疾病作用的研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(10): 2368-2371.
- [3] 温二生, 薛进华, 王凤珍, 等. 姜黄素在 AD 治疗机制中的研究进展[J]. *赣南医学院学报*, 2019, 39(5): 525-527.
- [4] 吴小凡. 柿叶提取物对阿尔茨海默病细胞模型的抗氧化作用及机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2017.
- [5] 朱韵韵, 郭原, 周亚杰, 等. 银杏叶提取物保护中枢神经系统作用机制及临床应用研究进展[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(50): 41-42, 45.

- [6] 王德秀,蔡欣,王钢,等. 银杏叶提取物对血管性痴呆大鼠学习记忆的影响及海马神经元的保护作用[J]. 中华行为医学与脑科学杂志,2019,28(6):516-521.
- [7] BATARSEH Y S, BHARATE S S, KUMAR V, et al. Crocus sativus extract tightens the blood-brain barrier, reduces amyloid beta load and related toxicity in 5XFAD mice[J]. ACS Chem Neurosci,2017,8(8):1756-1766.
- [8] KO Y H, SHIM K Y, KIM S K, et al. Lespedeza bicolor extract improves amyloid beta<sub>25-35</sub>-induced memory impairments by upregulating BDNF and activating Akt, ERK, and CREB signaling in mice[J]. Planta Med,2019,85(17):1363-1373.
- [9] DEHGHANIAN F, KALANTARIPOUR T P, ESMAEILPOUR K, et al. Date seed extract ameliorates beta-amyloid-induced impairments in hippocampus of male rats[J]. Biomed Pharmacother,2017,89:221-226.
- [10] NILLERT N, PANNANGRONG W, WELBAT J U, et al. Neuroprotective effects of aged garlic extract on cognitive dysfunction and neuroinflammation induced by beta-amyloid in rats[J]. Nutrients,2017,9(1):24.
- [11] 周笑莉. 龟板提取物靶向 Notch 信号通路抗帕金森病的分子机制研究[D]. 广州:广州中医药大学,2017.
- [12] 刘淑瑛. 无果枸杞芽茶提取物对阿尔茨海默症模型小鼠神经保护作用的研究[D]. 银川:宁夏大学,2017.
- [13] DU F, ZHOU L, JIAO Y, et al. Ingredients in Zijuan Pu'er tea extract alleviate beta-amyloid peptide toxicity in a caenorhabditis elegans model of Alzheimer's disease likely through DAF-16[J]. Molecules,2019,24(4):729.
- [14] LIU Q S, JIANG H L, WANG Y, et al. Total flavonoid extract from Dracocephalum moldavica L. attenuates beta-amyloid-induced toxicity through anti-amyloidogenic and neurotrophic pathways[J]. Life Sci,2018,193:214-225.
- [15] SINGHRANG N, TOCHARUS C, THUMM AYOT S, et al. Protective effects of silk lutein extract from Bombyx mori cocoons on beta-amyloid peptide-induced apoptosis in PC12 cells[J]. Biomed Pharmacother,2018,103:582-587.
- [16] MANCINI R S, WANG Y, WEAVER D F. Phenylindanes in brewed coffee inhibit amyloid-beta and tau aggregation[J]. Front Neurosci,2018,12:735.
- [17] MA H, JOHNSON S L, LIU W, et al. Evaluation of polyphenol anthocyanin-enriched extracts of blackberry, black raspberry, blueberry, cranberry, red raspberry, and strawberry for free radical scavenging, reactive carbonyl species trapping, anti-glycation, anti-beta-amyloid aggregation, and microglial neuroprotective effects[J]. Int J Mol Sci,2018,19(2):461.
- [18] MOHEBALI N, SHAHZADEH FAZELI S A, GHAFoori H, et al. Effect of flavonoids rich extract of capparid spinosa on inflammatory involved genes in amyloid-beta peptide injected rat model of Alzheimer's disease[J]. Nutr Neurosci,2018,21(2):143-150.
- [19] OMAR S H, SCOTT C J, HAMLIN A S, et al. Olive biophenols reduces Alzheimer's pathology in SH-SY5Y cells and APPsw mice[J]. Int J Mol Sci,2018,20(1):125.
- [20] CHEN Y, HUANG X, ZHANG Y W, et al. Alzheimer's beta-secretase (BACE1) regulates the cAMP/PKA/CREB pathway independently of beta-amyloid[J]. J Neurosci,2012,32(33):11390-11395.
- [21] SONG Y, KIM H D, LEE M K, et al. Protective effect of centipede grass against Aβ oligomerization and Aβ-mediated cell death in PC12 cells[J]. Pharm Biol,2015,53(9):1260-1266.
- [22] LEI X, YU J, NIU Q, et al. The FDA-approved natural product dihydroergocristine reduces the production of the Alzheimer's disease amyloid-beta peptides[J]. Sci Rep,2015,5:16541.
- [23] 赵欢,陈晓宇,姬飞虹,等. 远志提取物清除β淀粉样蛋白的途径及其信号通路的研究[J]. 安徽医科大学学报,2014,49(7):913-917.
- [24] LEONE M, CROWELL K J, CHEN J, et al. The FRB domain of mTOR: NMR solution structure and inhibitor design[J]. Biochemistry,2006,45(34):10294-10302.
- [25] SARKAR S, DAVIES J E, HUANG Z, et al. Trehalose, a novel mTOR-independent autophagy enhancer, accelerates the clearance of mutant huntingtin and alpha-synuclein[J]. J Biol Chem,2007,282(8):5641-5652.

- Rep, 2020, 10(1): 6115.
- [21] RAAB-TRAUB N. Nasopharyngeal carcinoma: an evolving role for the Epstein-Barr virus[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2015, 390(Pt 1): 339-363.
- [22] ZHANG J, LI X, HU J, et al. Long noncoding RNAs involvement in Epstein-Barr virus infection and tumorigenesis [J]. *Virology*, 2020, 17(1): 51.
- [23] MA T, CHEN Y Q, CHEN Y H, et al. MicroRNA-132, Delivered by mesenchymal stem cell-derived exosomes, promote angiogenesis in myocardial infarction [J]. *Stem Cells Int*, 2018, 2018: 3290372.
- [24] WU X, ZHOU Z, XU S, et al. Extracellular vesicle packaged LMP1-activated fibroblasts promote tumor progression via autophagy and stroma-tumor metabolism coupling [J]. *Cancer Lett*, 2020, 478: 93-106.
- [25] NKOSI D, HOWELL L A, CHEERATHODI M R, et al. Transmembrane domains mediate intra- and extracellular trafficking of Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 [J]. *J Virol*, 2018, 92(17): e00280.
- [26] TEOW S Y, LIEW K, KHOO A S, et al. Pathogenic role of exosomes in Epstein-Barr virus (EBV)-associated cancers [J]. *Int J Biol Sci*, 2017, 13(10): 1276-1286.
- [27] ZHOU Y, XIA L, LIN J, et al. Exosomes in nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Cancer*, 2018, 9(5): 767-777.
- [28] ZHANG Z B, YU X H, ZHOU Z, et al. LMP1-positive extracellular vesicles promote radioresistance in nasopharyngeal carcinoma cells through P38 MAPK signaling [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(13): 6082-6094.
- [29] LIU W L, LI J P, WU Y X, et al. Target-induced proximity ligation triggers recombinase polymerase amplification and transcription-mediated amplification to detect tumor-derived exosomes in nasopharyngeal carcinoma with high sensitivity [J]. *Biosens Bioelectron*, 2018, 102: 204-210.
- [30] BAO L, YOU B, SHI S, et al. Metastasis-associated miR-23a from nasopharyngeal carcinoma-derived exosomes mediates angiogenesis by repressing a novel target gene TSGA10 [J]. *Oncogene*, 2018, 37(21): 2873-2889.
- [31] LOBB R J, VAN AMERONGEN R, WIEGMANS A, et al. Exosomes derived from mesenchymal non-small cell lung cancer cells promote chemoresistance [J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(3): 614-620.

(收稿日期: 2020-10-23 修回日期: 2021-02-18)

(上接第 2124 页)

- [26] KASI P B, KOTORMAN M, BORICS A, et al. The inhibitory effect of panax ginseng extract on amyloid-like fibril formation of trypsin in aqueous ethanol [J]. *Protein Pept Lett*, 2018, 25(3): 253-259.
- [27] CHONG X, SUN L, SUN Y, et al. Insights into the mechanism of how Morin suppresses amyloid fibrillation of hen egg white lysozyme [J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, 101: 321-325.
- [28] 李改涛, 李圆圆, 曾成鸣. 表没食子儿茶素 (EGC) 对溶菌酶淀粉样纤维化的抑制作用 [J]. *化学研究与应用*, 2014, 26(5): 696-700.
- [29] LOMARAT P, CHANCHARUNEE S, ANANTACHOKE N, et al. Bioactivity-guided separation of the active compounds in acacia pennata responsible for the prevention of Alzheimer's disease [J]. *Nat Prod Commun*, 2015, 10(8): 1431-1434.
- [30] LOUREIRO J A, ANDRADE S, DUARTE A, et al. Resveratrol and grape extract-loaded solid lipid nanoparticles for the treatment of Alzheimer's disease [J]. *Molecules*, 2017, 22(2): 277.
- [31] 陈庆华, 张凤强, 李立新, 等. 左旋芹菜甲素治疗阿尔茨海默症的疗效分析 [J]. *中国基层医药*, 2019, 26(10): 1182-1184.
- [32] POLITO C A, CAI Z Y, SHI Y L, et al. Association of tea consumption with risk of Alzheimer's disease and anti-beta-amyloid effects of tea [J]. *Nutrients*, 2018, 10(5): 655.
- [33] 宋秀环, 冯双, 曾成鸣. 酚类化合物对溶菌酶淀粉样纤维化的抑制作用 [C] // 中国化学会. 中国化学会第 28 届学术年会论文集. 2012: 1.

(收稿日期: 2020-09-28 修回日期: 2021-02-03)