

植物天然产物的神经保护机制及其靶向递送研究进展

陈秋凤¹, 关淳博¹, 叶冉², 张秀清^{1*}

(¹ 中国农业大学食品科学与营养工程学院 北京 100083

² 北京原麦山丘食品有限公司 北京 101200)

摘要 神经退行性疾病给人们的健康和生活带来很大的不良影响。随着世界人口老龄化程度的加深,其发病率逐年攀升。植物天然产物种类丰富、来源广泛且安全性高,许多表现出抗氧化、抗炎、调节自噬等多种生物活性。随着对植物中天然产物提取方法、组成结构及功能活性研究的不断深入,发现其中许多物质,如黄酮、多糖、多肽等可以通过缓解氧化应激,调节细胞因子水平,调节自噬流量,抑制兴奋性毒性等来改善脑缺血、中风、阿尔兹海默、脊髓小脑萎缩等多种神经退行性疾病,在细胞及动物水平研究中表现出显著的神经保护作用,可作为预防和缓解神经系统疾病的潜在神经保护剂。然而,由于大多数植物天然产物的生物利用度低,血脑屏障通透性差,不能有效渗透血脑屏障靶向特异性区域,未达到发挥功效的浓度,因此需要借助外泌体、纳米颗粒等载体将其递送到大脑特定区域发挥作用。本文围绕食品中植物天然产物的神经保护机制及其靶向递送系统展开论述,以期为植物天然产物的进一步研究与应用提供帮助。

关键词 植物天然产物; 神经保护; 作用机制; 递送体系

文章编号 1009-7848(2024)09-0473-13 **DOI:** 10.16429/j.1009-7848.2024.09.043

神经退行性疾病(Neurodegenerative diseases, NDs)是一系列神经系统疾病的总称,其特征是中枢神经系统中神经元的逐渐丧失,导致大脑功能(记忆、认知、行为)的缺陷^[1],大多仅能被缓解而不能治愈。神经元受损与阿尔兹海默病(Alzheimer's Disease, AD)、中风、帕金森病(Parkinson's Disease, PD)等多种急性或慢性疾病^[2-3]有关,它们的病因复杂,与氧化应激、神经炎症、神经元兴奋性毒性等多种生物机制有关^[4-6]。目前用于治疗神经退行性疾病的药物大多只对疾病初期有改善作用,且许多会引起患者腹泻、头痛等不良反应。因此,需要寻找效果好、安全性高的神经保护剂。

近年来,植物天然产物的组成结构和生物活性得到广泛的探索研究。现有研究表明,其具有抗氧化、抗炎、抗凋亡等多种生理活性,在缓解神经元损伤上具有较大优势。由于神经系统的复杂性,因此大多数植物天然产物进入体内后易出现被网状内皮系统吞噬,血脑屏障透过率低,生物利用度低等问题^[7]。为解决上述问题,可以通过外泌体和

以纳米技术为基础的脂质体、纳米乳液等递送体系以提升植物天然产物的有效浓度。

本文综述植物天然产物通过缓解氧化应激,抑制神经炎症,调节自噬水平,抑制兴奋性毒性等方面来发挥神经保护作用,以及目前使用广泛且研究较为深入的物质递送体系。

1 神经元受损与神经退行性疾病

神经元是有丝分裂后的永久性细胞,受损后易引起神经退行性疾病的发生。神经退行性疾病是一种伴有进行性变性和神经元坏死的异质性疾病,神经元的丧失会导致认知或行为缺陷,因此给人们的生活带来严重的不良影响^[8-9]。神经退行性疾病包括急性和慢性,如表 1 所示。急性神经退行性疾病是指神经元迅速受损的情况;慢性神经退行性疾病开始缓慢,随时间推移出现多因素的恶化,最终导致特定神经元不可逆的破坏^[9],它们在病变部位和病因上有一定差异,但神经细胞受损是它们的共同点。

此外,亨廷顿舞蹈症、脑缺血等都涉及大脑中枢神经系统的病变,对患者的认知、行为都有较大影响。氧化应激、神经炎症、兴奋性毒性、自噬水平紊乱、细胞凋亡等都是神经元损伤带来的一系列病理变化,且大多都存在于神经退行性疾病发展

收稿日期: 2023-09-30

基金项目: 贵州省科技计划项目(20204Y070)

第一作者: 陈秋凤,女,硕士生

通信作者: 张秀清 E-mail: xiuqingzhang@cau.edu.cn

表 1 发病率较高的神经退行性疾病
Table 1 High incidence of neurodegenerative diseases

	名称	病理学特征	临床表现	文献
急性神经退行性疾病	阿尔兹海默症	大脑中有由淀粉样蛋白前体衍生的 β -淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 沉积形成的老年斑, 及微管相关蛋白 tau 过度磷酸化造成的神经纤维缠结	记忆衰退、认知功能障碍	[10]
	帕金森病	黑质区的多巴胺 (Dopamine, DA) 能神经元及其投射到纹状体神经纤维的变性缺失, 导致纹状体 DA 含量显著降低和神经元中路易小体 (胞浆失核蛋白包涵体) 的异常积累	运动迟缓、姿势平衡丧失	[11],[12]
	肌萎缩性侧索硬化症	上 (运动皮层) 和下 (脊髓) 运动神经元的退化, 导致运动功能障碍	早期为无力、疲劳, 后期全身肌肉萎缩、无法吞咽、呼吸衰竭	[13]
慢性神经退行性疾病	脑卒中	大脑特定区域的血液供应不足, 阻碍氧气和营养物质的供应, 导致了脑组织损伤	头晕, 肢体无力、口眼歪斜、昏厥等	[14]
	癫痫	大脑神经元过度放电	肌肉剧烈收缩、痉挛、意识障碍等	[15]

过程中。如癫痫的发作与神经递质调控异常密切相关;AD、PD 等疾病发展过程中存在自噬失调的现象。而由于目前暂无治愈神经退行性疾病的方法,且治疗药物种类较少,因此寻找具有神经保护作用的物质以预防或缓解神经退行性疾病具有重要意义。

2 植物天然产物的神经保护作用

植物中的天然产物能缓解多种疾病,如心血管疾病、癌症等,且相较于化学药剂其具有更高的安全性。已有研究表明,植物中的天然产物是预防和缓解神经疾病的重要来源,它们可以通过调节细胞因子水平、缓解氧化应激、调节自噬流量^[16]等发挥神经保护作用,如表 2 所示。大量研究试图阐明神经退行性疾病的发病机制和潜在治疗靶点,本文从其病理生理变化出发,总结了目前研究较多的影响神经退行性疾病发展的因素,以及植物天然产物发挥神经保护作用的机制。

2.1 缓解氧化应激

氧化应激是中枢神经系统疾病发展过程中的一个重要因素。相较于人体中的其它器官,脑组织的氧化代谢最为活跃,拥有更少的抗氧化酶和更高的膜含量,因此对氧化应激更加敏感^[35]。且中枢神经系统富含多不饱和脂肪酸,其氧化时会释放自由基,活性氧(reactive oxygen species, ROS)等的

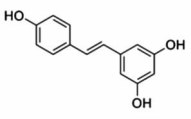
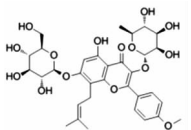
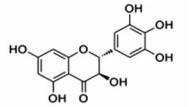
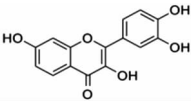
增加会导致 DNA、RNA、蛋白质和脂质的损伤^[36]。当机体氧化和抗氧化系统稳态失衡时,过量的 ROS 引起的氧化应激会触发多种分子途径,导致神经元功能和结构的丧失甚至死亡并进一步导致神经疾病的发生,如图 1 所示。

针对氧化应激在神经元受损中的重要作用,人们从多种植物中发现许多天然产物的抗氧化性能减轻氧化应激带来的负面影响。Gonzalez 等^[37]从植物中分离出的酚酸类化合物没食子酸和鞣花酸,能够降低 H₂O₂ 诱导的 SH-SY5Y 神经细胞中 ROS 水平,抑制蛋白酶 caspase-3 激活、增加细胞内抗氧化酶活性;Cao 等^[38]从胡萝卜中分离出的番茄红素能降低 AlCl₃ 诱导的大鼠认知障碍模型中丙二醛 (malondialdehyde, MDA)、ROS 等氧化产物水平,提高体内谷胱甘肽 (glutathione, GSH)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 水平,从而减轻氧化应激和细胞凋亡,并进一步改善大鼠的认知障碍。Chang 等^[39]从葡萄中提取出的白藜芦醇能降低鱼藤酮诱导的小胶质细胞中 MDA、ROS 含量,缓解氧化应激并进一步缓解细胞损伤。此外,现有研究表明在植物中广泛存在的 VE、VC 以及 β -胡萝卜素都能缓解氧化应激,可降低帕金森等神经退行性疾病的风险^[40]。

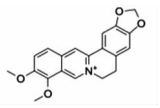
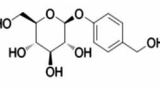
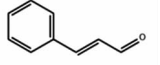
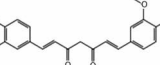
KEAP1/Nrf2/ARE 信号通路是重要的抗氧化应激防御系统。当神经元由于自由基累积等处于

表 2 植物天然产物的神经保护作用及其机制

Table 2 Neuroprotective effects of plant natural products and their mechanisms

天然产物	原料	成分	结构	模型	作用及机制	文献
多酚	葡萄、坚果	白藜芦醇		蛛网膜下腔出血大鼠模型	降低 TLR4、MyD88 和 NF- κ B 的表达;抑制小胶质细胞激活和促炎因子表达,缓解神经元凋亡	[17]
				脊髓损伤大鼠;LPS 诱导的 PC-12 细胞	可改善大鼠的炎症损伤延缓疾病进展;抑制 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的表达,减少细胞凋亡	[18]
黄酮及其衍生物	淫羊藿	淫羊藿苷		脑卒中小鼠模型	降低了 IL-1 β 和 TGF- β 1 水平、神经功能缺损和小鼠脑梗死面积	[19]
				6-OHDA 诱导的 PD 小鼠模型	Nrf2 依赖的方式抑制促炎因子的产生和小胶质细胞的过度激活,提高 PD 小鼠的肌肉协调和平衡	[20]
				轻度慢性应激抑郁症模型大鼠	通过抑制 NF- κ B 信号通路和 NLRP3 炎性小体/caspase-1/IL-1 β 轴来增强抗炎作用,缓解了大鼠的抑郁行为	[21]
				脑中动脉闭塞诱导的脑梗死模型	抑制大脑中 IL-1 β 和 TNF- α 的释放,减轻神经功能缺损,减少脑梗死体积和神经元退化	[22]
	蛇藤	蛇藤素(二氢杨梅素)		$A\beta_{1-42}$ 诱导的小鼠记忆障碍模型(AD)	调节 PI3K/Akt/GSK-3 β 信号通路,减少 $A\beta$ 积累,抑制 BACE-1 表达和 Tau 蛋白磷酸化,抑制神经元凋亡,改善小鼠记忆障碍	[23]
	草莓、洋葱等	漆黄素				
多肽	核桃	多肽	TWLPLRP;YVLLSPK;KVPPLLY	东莨菪碱诱导的小鼠认知障碍模型	促进自噬相关蛋白 LC3-II、Beclin-1 的表达,通过激活 NRF2/KEAP1/HO-1 通路,缓解了小鼠的认知缺陷	[24]
	羽扇豆	多肽	GPETAFLR	LPS 诱导的 BV-2 细胞	抑制 TNF- α 、IL-1 β 等促炎因子基因的表达	[25]
	大米	多肽	HSMNPSTNPWHSTVHT	H ₂ O ₂ 诱导的 SKN-SH 细胞	上调脑源性神经营养因子(BDNF)水平,增强 GST、SOD2 等抗氧化相关蛋白表达	[26]
多糖	枸杞	多糖	—	三甲基氯化锡(TMT)诱导的 N2a 细胞损伤	上调 GSK-3 β 磷酸化水平,激活 PI3K/AKT 通路,抑制了细胞凋亡和氧化应激	[27]
	延胡索	多糖	—	$A\beta_{25-35}$ 诱导的 PC12 细胞	调节线粒体凋亡通路和 Bcl/Bax 蛋白水平降低细胞凋亡水平	[28]
	黄精	多糖	—	$A\beta_{25-35}$ 诱导的小鼠髓质细胞 PC12	通过 PI3K/AKT 通路,显著降低 $A\beta$ 引起的细胞死亡,减轻线粒体功能障碍和 Cyt-c 向胞浆释放	[29]

(续表 2)

天然产物	原料	成分	结构	模型	作用及机制	文献
其它	黄连	黄连素		抑郁小鼠	抑制 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的表达水平以及小胶质细胞的激活	[30]
	天麻	天麻素		脂多糖诱导的小胶质细胞	阻断 NF- κ B 和 MAPK 通路,降低 COX-2、TNF- α 等促炎因子水平	[31]
				鱼藤酮诱导的 PD 大鼠	抑制小胶质细胞激活和促炎因子水平,缓解了 PD 大鼠的行为缺陷	[32]
	肉桂根茎	反式-肉桂醛		LPS 诱导的记忆缺陷和突触损伤小鼠模型	促进细胞中 iNOS mRNA 降解,减少 NO 的产生,降低磷酸化细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2) 表达,缓解小鼠记忆缺陷	[33]
	姜黄	姜黄素		A β ₁₋₄₂ 诱导的小胶质细胞	抑制 ERK1/2 和 P38 磷酸化及促炎因子水平	[34]

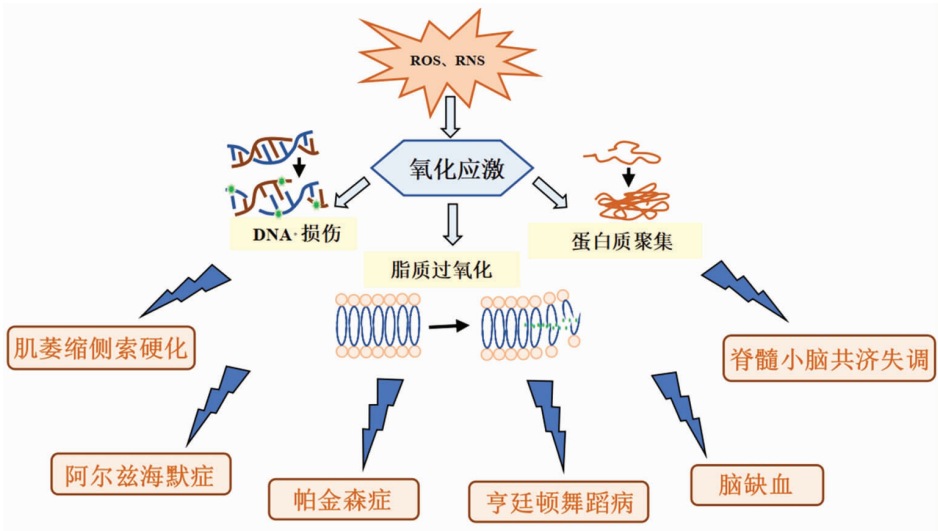


图 1 氧化应激导致的神经退行性疾病

Fig.1 Neurological diseases caused by oxidative stress

氧化应激时,Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1 (Kelch-like ECH-associated protein 1, KEAP1)末端的半胱氨酸区域被氧化并导致其构象变化,使核因子红细胞系 2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2 related factor 2, Nrf2) 从 KEAP1 中分离出来。游离的 Nrf2 进入细胞核并与抗氧化反应原件 (Antioxidant Response Element, ARE)结合,激活谷胱甘肽巯基转移酶等抗氧化酶基因的

表达,从而发挥神经保护作用^[41]。姜黄素类似物能够通过抑制 ROS 积累,激活 KEAP1/Nrf2 信号通路,降低乳酸脱氢酶、MDA 水平,增强 HO-1 的表达,缓解神经细胞氧化损伤^[42]。

氧化应激会增加代谢活性,抑制细胞存活,是造成神经元结构和功能逐渐丧失的主要因素,细胞内 ROS 的积累还会触发线粒体损伤、神经炎症等多条途径从而加快神经退行性疾病的发展。因

此,抑制氧化损伤是缓解神经系统疾病的重要途径。

2.2 缓解神经炎症

细胞因子介导的神经炎症是导致神经元死亡的重要原因之一。胶质细胞是常驻中枢神经系统介导神经炎症的主要效应细胞^[43],轻度激活的小胶质细胞可以清除细胞碎片、受损神经元,促进细胞存活,但其过度激活时会分泌一系列促炎因子和神经毒性介质,如白细胞介素(interleukin, IL)- β 、ROS等。小胶质细胞的过度激活、促炎因子水平升高是神经炎症和大多神经退行性疾病的特征之一^[44]。

综上,可以考虑通过抑制小胶质细胞的过度激活和改善炎症因子的水平等途径缓解神经性疾

病。有多条通路可调节神经炎症,如图2所示。Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)能激活核转录因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路,NF- κ B激活会启动小胶质细胞介导的吞噬作用并释放一系列细胞因子。脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)等会诱导细胞中丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinases, MAPK)信号通路的激活^[45]。Dai等^[31]从天麻中提取出的天麻素能够阻断LPS诱导的小胶质细胞中的NF- κ B和MAPK通路,降低TNF- α 促炎因子水平。JAK/STAT是一条由细胞因子刺激的信号转导通路^[46],在人类肿瘤、神经性疾病中都发现其通路蛋白的异常持续激活。

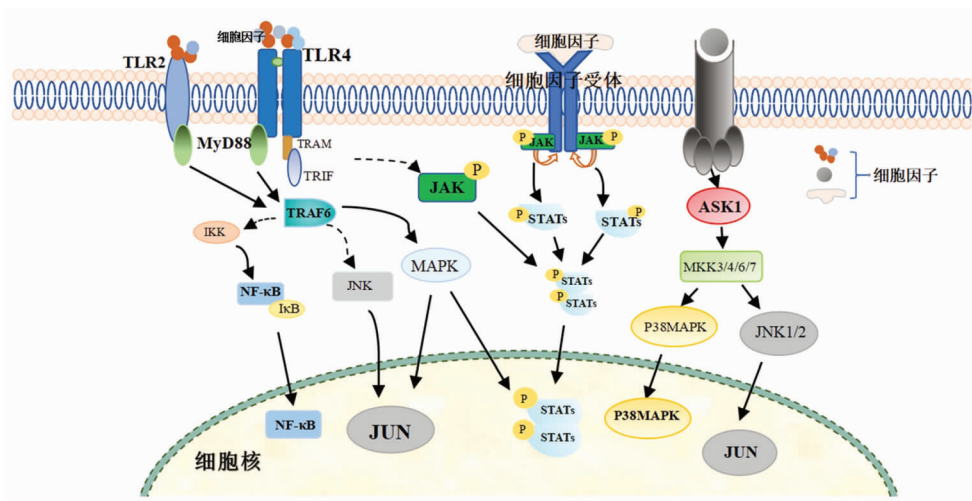


图2 神经炎症信号通路

Fig.2 Neuroinflammatory signaling pathway

Ferreira等^[47]研究表明,存在于花生和柠檬中的黄酮类物质圣草酚能降低永久性脑梗死小鼠模型中诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎症因子,减少脑梗死面积,改善神经损伤和记忆缺陷。Kwon等^[48]的研究表明铁钉菜提取物能通过抑制A β 25-35诱导的小鼠大脑中MAPKs的异常磷酸化、抑制iNOS、ROS的水平,改善记忆损伤和神经元死亡。淫羊藿苷作为淫羊藿中的主要活性成分,能抑制AD小鼠模型中海马区和脑皮质区A β 的沉积,抑制小胶质细胞的激活和转化生长因子- β (transforming growth

factor- β , TGF- β)免疫反应性,缓解小鼠记忆和学习缺陷^[49]。从植物中提取的白藜芦醇它能抑制TLR4、MyD88的表达,通过NF- κ B通路降低蛛网膜下腔出血大鼠中促炎因子的水平,抑制小胶质细胞激活并缓解神经元凋亡^[17]。

综上,多种植物源天然产物都表现出调节细胞因子水平、抑制神经炎症的作用,其中黄酮类化合物是最常见的具有抗炎活性的物质,它们主要通过抑制激酶磷酸化和相关核基因表达发挥作用。

2.3 调节自噬流量

自噬是溶酶体介导的清除受损细胞成分的过程,对维持细胞内稳态具有重要作用。自噬主要包

括巨自噬(简称自噬)、微自噬以及分子伴侣介导的自噬3种类型,其中巨自噬是最常见的类型^[50],过程如下图3所示。自噬清除的成分除受损细胞器、细胞内病原体外,还有大多神经退行性疾病中存在的错误折叠或聚集的蛋白质,如AD中的A β

蛋白、PD中的 α -突触核蛋白等^[51]。神经退行性疾病早期,清除异常蛋白质和聚集物是延缓疾病进展的重要举措。但自噬的持续激活会使溶酶体蛋白酶的敏感性降低,其清除受到损害,最终起到反作用^[52]。

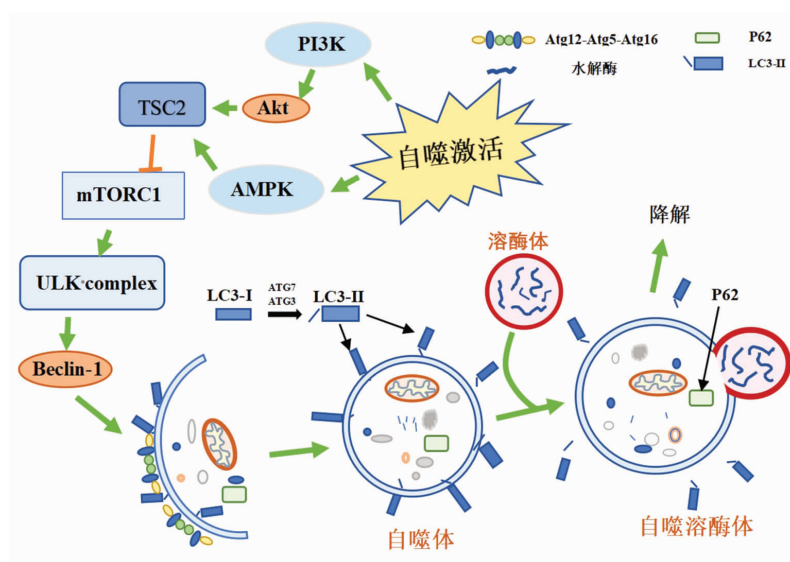


图3 自噬过程

Fig.3 Process of autophagy

自噬过程主要包括自噬体形成、自噬体溶酶体融合和自噬体内容物降解3个阶段。PI3K/AKT/mTOR是典型的自噬调控途径,其中哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)激酶由mTORC1和mTORC2两个复合物组成,是磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)和蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)通路的下游靶点^[53],也是哺乳动物自噬过程的主要调节因子。mTORC1是自噬的主要负调控因子^[54],自噬激活抑制mTORC1磷酸化,促进自噬体的形成。自噬相关蛋白复合物Atg12-Atg5-Atg16促进自噬体膜的伸长,同时胞浆型微管相关蛋白轻链3(microtubule-associated protein light chain 3, LC3)-I转化为膜结合型的LC3-II蛋白,并与自噬体外膜结合包裹住待降解物形成自噬小体。成熟的自噬体外膜与溶酶体融合,利用溶酶体水解酶降解自噬体内膜和内容物^[55]。

自噬整合多种信号通路用以调节细胞增殖、存活,Zhao等^[56]利用从核桃中分离出的3种多肽作用于A β_{25-35} 诱导的PC12细胞后,提高了细胞内

p-Akt/Akt和自噬相关蛋白LC3-II/LC3-I表达,降低了p-mTOR/mTOR、ROS水平和细胞凋亡率。Qi等^[57]将从植物中提取出的木脂素和倍半萜类化合物联合作用于A β_{1-42} 诱导的PC12细胞,结果显示二者联合使用能降低细胞炎症、A β 水平,抑制LC3等自噬相关蛋白表达,抑制细胞凋亡,发挥神经保护作用。从植物中提取出的长春花生物碱^[58]能促进细胞中LC3-II的表达,降低自噬底物P62的水平,但它对于mTOR的磷酸化水平没有影响,表明长春花生物碱能通过独立于mTOR的方式调节自噬。

植物中的天然产物对自噬具有上调或下调的双重作用,它们可通过调节自噬降低异常蛋白和受损细胞器的比例,降低细胞凋亡的水平,维持体内稳态^[59]。独立于mTOR的自噬调节途径以及自噬过程与氧化应激、细胞凋亡之间的联系都需要进一步探究。但已有研究表明,调节自噬是缓解神经元受损的有效途径。

2.4 缓解谷氨酸兴奋性毒性

谷氨酸是中枢神经系统中主要的兴奋性神经

递质,它对神经元交流和学习记忆等功能至关重要。谷氨酸兴奋性毒性指谷氨酸过度释放刺激谷氨酸受体持续激活,导致过量的 Ca^{2+} 流入并引发级联神经毒性,最终导致细胞死亡^[60]。谷氨酸通过离子型和代谢型谷氨酸受体进行神经传递,离子型受体包括 *N*-甲基-*D* 天冬氨酸受体(*N*-methyl-*D*-aspartic acid receptor, NMDAR)、 α -氨基-3 羟基-5 甲基-4 异恶唑受体和红藻氨酸受体 3 类^[61]。NMDAR 分布广泛,在大脑皮层和海马区大量分布,且对钙具有高渗透性,其过度激活是谷氨酸诱导的兴奋性毒性的主要原因^[62]。

谷氨酸系统失调是导致神经元死亡的原因之一,与脑缺血等神经性疾病发展相关。研究发现,许多植物天然产物能够通过拮抗 NMDAR 或者抑制 Ca^{2+} 的过度内流而抑制谷氨酸兴奋性毒性。Lin 等^[63]从苦郎树中提取出的黄酮类物质金合欢素能通过减少 Ca^{2+} 的释放而抑制海马突触体释放谷氨酸,抑制红果酸诱导的大鼠模型体内的兴奋性毒性。Zhang 等^[64]研究表明从石杉中分离出的石杉碱

A 作为一种选择性 NMDAR 拮抗剂,能抑制 NMDAR 表达,从而抑制神经元兴奋性毒性,具有治疗 AD 的潜力。Chang 等^[65]研究表明柑橘类黄酮橙皮苷能在体外抑制 4-氨基吡啶诱导的海马中谷氨酸的释放和胞浆内游离 Ca^{2+} 浓度的升高,在体内缓解红果酸诱导的海马神经元死亡,是抑制谷氨酸兴奋性毒性的潜在候选者。

谷氨酸兴奋性毒性在 ALS、AD 等多种神经退行性疾病中都有发现,植物源天然产物能通过抑制谷氨酸释放、NMDAR 表达等方式抑制 Ca^{2+} 过度内流发挥神经保护作用,表明抑制谷氨酸兴奋性毒性是抑制疾病发展的有效途径。

3 植物天然产物递送系统

中枢神经系统是人体最复杂、最敏感的系统,血脑屏障(Blood Brain Barrier, BBB)作为中枢和外周区域之间的生理屏障,是物质向大脑输送的主要障碍,约 98% 的物质不能通过血脑屏障^[7],即便通过,也易在脑脊液中被稀释和清除^[66],这是植物天然产物发挥神经保护作用面临的重要挑战。能否通过血脑屏障主要受物质脂溶性、亲水性、分子质量大小等影响,它通常只允许亲脂性且小于

400 u 的低分子质量物质进入大脑^[67]。且许多植物天然产物溶解度低、稳定性差,在体内易被降解,因此在实际运用需要借助合适的递送载体克服上述问题。

3.1 纳米颗粒

纳米粒子(Nanoparticles, NPs)是粒度小于 100 nm 的材料,包括无机纳米颗粒(二氧化硅、金纳米颗粒)和有机纳米颗粒(胶束、脂质体和乳液),它们比表面积大,可以结合、吸附、封装递送物质^[68],目前广泛应用于治疗脑部疾病的物质递送。将植物天然产物封装进纳米载体能够实现其在血液中的稳定,保护物质不受代谢影响,提高其生物利用度^[7]。

纳米载体的大小、亲水性、形状和表面电荷可以影响其血脑屏障的透过率^[69],粒径越小、表面疏水性越强,纳米颗粒的生物利用率越高。普通纳米颗粒在疾病治疗过程中易被肝、脾等组织的网状内皮系统吞噬,只有很少能进入大脑到达病理区域发挥作用^[70]。通过对 NPs 表面进行修饰,使其能与靶向细胞表面的特定受体相互作用,从而得到血液稳定的、具有脑靶向性的纳米载体^[7]。

3.1.1 脂质体 脂质体是由磷脂和胆固醇组成的,具有亲水和疏水成分的球形囊泡,可将亲水或疏水性植物天然产物封装在其中^[71],具有良好的生物相容性、较低的免疫原性、延长药物循环时间、靶向特定部位等优势。脂质体可以通过被动运输、吸附介导的胞吞(AMT)、受体介导的胞吞(receptor-mediated endocytosis, RMT)和载体转运(CMT)等运输方式穿过血脑屏障进入大脑^[72]。转铁蛋白(Tf)是常用的靶向血脑屏障配体,可与在 BBB 上高水平表达的转铁蛋白受体(TfR)结合^[70],经 Tf 修饰的脂质体可通过 RMT 途径穿过血脑屏障并靶向神经细胞。Kong 等^[73]使用 Tf 修饰一种香豆素类化合物 Osthole(Ost)脂质体,研究表明,经过修饰的脂质体增加了 Ost 在小鼠脑中的积累,延长了小鼠生理周期,缓解了小鼠 AD 症状。

3.1.2 纳米乳液 纳米乳液是由油、水和表面活性剂自发形成的胶体分散体系。其制备简单、黏度低,具有较高的比表面积,能提高植物天然产物的生物利用度,是良好的递送载体^[74]。许多天然产物在血液中溶解性差,物理化学性质不稳定,其生物

活性易受光照、温度等影响,而封装于纳米乳液中的物质可以减少外在环境的干扰,提高其溶解度和效率。谢甜等^[75]以菜籽油、吐温 80 为原料制备了姜酮酚纳米乳液,提高了姜酮酚的生物可及率。Zhao 等^[76]采用逐层自组装模式,以在脑部微血管存在丰富受体的乳铁蛋白为内层,甜菜果胶为外层负载抗氧化性强但稳定性较差的虾青素,对 LPS 诱导的大鼠分别灌胃纳米乳液和天然虾青素溶液,结果显示灌胃后 7~9 h 期间,纳米乳液组中大鼠脑部虾青素含量约为天然组的 2 倍,且虾青素纳米乳液能更好的改善大鼠的神经炎症和脑认知障碍。因此,选择合适的乳液材料能促进物质透过血脑屏障并发挥作用。

3.2 外泌体

外泌体是所有细胞类型都能分泌的胞外囊泡,表面由脂质和蛋白质组成,直径约为 40~100 nm,可以在血液、唾液和尿液等大多数体液中找到^[77]。外泌体的形成先是细胞膜内陷形成核内体,然后进一步形成多泡体,最后多泡体与质膜融合分泌至细胞外成为外泌体,它携带母细胞 DNA、RNA、蛋白质等信息^[78]。由于其具有生物相容性、低免疫原性、能跨越大多生物膜等特性,是作为物质输送载体的良好选择^[79]。常用的外泌体提取、分离的方法包括超高速离心法、尺寸排阻色谱、免疫亲和和层析法以及梯度密度离心等^[80]。其中超高速离心法是最常用的方法,利用细胞培养液中各组分大小和密度的差异,先通过中低速离心除去碎屑及其大的分泌物,再以 100 000×g 的超高速离心力分离获得外泌体^[81]。

针对不同的组织或靶向部位,可以对外泌体进行修饰并封装核酸、蛋白质、低分子化合物等^[76]不同的化合物,通过受体相互作用或膜相互作用进入大脑,有效运输活性成分^[77,82]。Qi 等^[83]利用能与大脑中受体特异结合的血浆源外泌体装载具有神经保护作用的槲皮素,并静脉注射至 AD 小鼠体内,结果显示外泌体封装能提高槲皮素的生物利用度、增强其脑靶向性,有效改善小鼠的认知障碍。Tian 等^[84]使用一种名为 RGDyK 的环蛋白肽修饰姜黄素外泌体,结果显示 RGDyK 修饰后的外泌体血脑屏障透过率增加,且显著降低了中脑动脉闭塞小鼠模型病变区域 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6

的水平,抑制了小鼠的炎症反应。

修饰后的外泌体具有更好的靶向性,能使更多活性物质积累在靶向区域从而发挥作用。由于所有细胞都可以产生外泌体,且来自不同细胞的外泌体可以诱导不同效果^[85],外泌体在体内的生物分布由细胞来源、给药途径和靶向性决定^[86],因此选择合适的外泌体作为运输载体有助于避免潜在的副作用。

除利用递送载体外,对物质进行化学修饰、改变 BBB 通透性等都能帮助植物天然产物穿过血脑屏障进入大脑。目前,相较于使用化学试剂改变 BBB 通透性等策略,较为常用的给药系统是外泌体和纳米颗粒等,它们靶向能力较好,且能提高药物的生物利用度。因此进一步研究瞄准血脑屏障受体的脂质体、胶束、微纳米乳剂等以纳米技术为基础的物质递送技术,提高外泌体等载体的制备和设计能力对于促进药物在血脑屏障的运输、提高药物生物利用度具有重要意义。

4 结论

目前,许多植物中的天然活性物质在细胞和动物神经损伤模型中均表现出较好的神经保护作用。它们通常针对多种信号通路,如抗炎、抗氧化以及其它与神经元损伤有关的途径发挥作用,在缓解神经退行性疾病上均表现出了良好的潜力。神经退行性疾病病理过程涉及多种因素,研究表明多种物质联合作用的效果更好,因此需要深入了解植物天然产物作用下各机制之间的联系,利用不同天然产物缓解神经元损伤的作用机制差异,采用多途径、多靶点的方式对不同植物天然产物进行联合使用,根据疾病的特征和阶段选择合适的原料。此外,为克服植物天然产物溶解率低、生物利用率低、血脑屏障通透性低等问题,常借助纳米颗粒、外泌体等递送载体提高天然产物在大脑特定部位的作用功效。而目前用于物质递送的材料有限,外泌体等递送载体的制备手段还不成熟,未来需要开发更多的递送材料,完善现有的载体制备工艺,进一步优化载体靶向性,提高天然产物在病变区域的含量,为神经退行性疾病的预防和改善提供帮助。

参 考 文 献

- [1] GAO H M, HONG J S. Why neurodegenerative diseases are progressive: Uncontrolled inflammation drives disease progression[J]. Trends in Immunology, 2008, 29(8): 357–365.
- [2] ALLAN S M, ROTHWELL N J. Cytokines and acute neurodegeneration[J]. Nature Reviews Neuroscience, 2001, 2(10): 734–744.
- [3] JELLINGER K A. Basic mechanisms of neurodegeneration: A critical update[J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2010, 14(3): 457–487.
- [4] LEE K H, CHA M, LEE B H. Neuroprotective effect of antioxidants in the brain[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(19): 7152–7181.
- [5] YANG Q Q, ZHOU J W. Neuroinflammation in the central nervous system: Symphony of glial cells[J]. Glia, 2019, 67(6): 1017–1035.
- [6] SCHAPIRA A, WSZOLEK Z, DAWSON T M, et al. Neurodegeneration[M]. New Jersey: John Wiley & Sons Ltd, 2017: 12–24.
- [7] MASOUDI ASIL S, AHLAWAT J, GUILLAMA BARROSO G, et al. Nanomaterial based drug delivery systems for the treatment of neurodegenerative diseases[J]. Biomater Sci, 2020, 8(15): 4109–4128.
- [8] GITLER A D, DHILLON P, SHORTER J. Neurodegenerative disease: models, mechanisms, and a new hope[J]. Dis Model Mech, 2017, 10(5): 499–502.
- [9] POHL F, LIN P K T. The potential use of plant natural products and plant extracts with antioxidant properties for the prevention/treatment of neurodegenerative diseases: *In vitro*, *in vivo* and clinical trials[J]. Molecules, 2018, 23(12): 30.
- [10] BLOOM G S. Amyloid- β and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis[J]. JAMA Neurology, 2014, 71(4): 505–508.
- [11] CHAKKITTUKANDIYIL A, SAJINI D V, KARUPAIAH A, et al. The principal molecular mechanisms behind the activation of Keap1/Nrf2/ARE pathway leading to neuroprotective action in Parkinson's disease[J]. Neurochem Int, 2022, 156(6): 105325.
- [12] GAUGLER M N, GENC O, BOBELA W, et al. Nigrostriatal overabundance of α -synuclein leads to decreased vesicle density and deficits in dopamine release that correlate with reduced motor activity[J]. Acta Neuropathologica, 2012, 123(5): 653–669.
- [13] ROSEN D R, SIDDIQUE T, PATTERSON D, et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis[J]. Nature, 1993, 362(6415): 59–62.
- [14] BARTHELS D, DAS H. Current advances in ischemic stroke research and therapies[J]. Biochimica Et Biophysica Acta Molecular Basis of Disease, 2020, 1866(4): 165260.
- [15] ADEYEMI O O, AKINDELE A J, YEMITAN O K, et al. Anticonvulsant, anxiolytic and sedative activities of the aqueous root extract of *Securidaca longepedunculata* Fresen[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2010, 130(2): 191–195.
- [16] WANG S F, WU M Y, CAI C Z, et al. Autophagy modulators from traditional Chinese medicine: Mechanisms and therapeutic potentials for cancer and neurodegenerative diseases[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2016, 194(11): 861–876.
- [17] ZHANG X S, LI W, WU Q, et al. Resveratrol attenuates acute inflammatory injury in experimental subarachnoid hemorrhage in rats via inhibition of TLR4 pathway[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(8): 14.
- [18] ZHANG G Q, LIU Y, XU L C, et al. Resveratrol alleviates lipopolysaccharide-induced inflammation in PC-12 cells and in rat model [J]. BMC Biotechnology, 2019, 19(1): 10.
- [19] XIONG D Q, DENG Y Y, HUANG B, et al. I-cariin attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury through inhibition of inflammatory response mediated by NF- κ B, PPAR α and PPAR γ in rats [J]. International Immunopharmacology, 2016, 30(1): 157–162.
- [20] ZHANG B, WANG G Q, HE J Y, et al. I-cariin attenuates neuroinflammation and exerts dopamine neuroprotection via an Nrf2-dependent manner[J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1): 92.
- [21] LIU B, XU C, WU X, et al. I-cariin exerts an antidepressant effect in an unpredictable chronic mild stress model of depression in rats and is associated with the regulation of hippocampal neuroinflammation [J]. Neuroscience, 2015, 294(5): 193–205.
- [22] YE X L, LU L Q, LI W, et al. Oral administration of ampelopsin protects against acute brain injury

- in rats following focal cerebral ischemia[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2017, 13(5): 1725–1734.
- [23] AHMAD A, ALI T, PARK H Y, et al. Neuroprotective effect of fisetin against amyloid- β -induced cognitive/synaptic dysfunction, neuroinflammation, and neurodegeneration in adult mice[J]. *Molecular Neurobiology*, 2017, 54(3): 2269–2285.
- [24] ZHAO F, LIU C, FANG L, et al. Walnut-derived peptide activates PINK1 via the NRF2/KEAP1/HO-1 pathway, promotes mitophagy, and alleviates learning and memory impairments in a mice model[J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(9): 2758–2772.
- [25] LEMUS-CONEJO A, MILLAN-LINARES M D C, TOSCANO R, et al. Gpetaflr, a peptide from *Lupinus angustifolius* L. prevents inflammation in microglial cells and confers neuroprotection in brain[J]. *Nutritional Neuroscience*, 2022, 25(3): 472–484.
- [26] CORPUZ H M, FUJII H, NAKAMURA S, et al. Fermented rice peptides attenuate scopolamine-induced memory impairment in mice by regulating neurotrophic signaling pathways in the hippocampus [J]. *Brain Research*, 2019, 1720(10): 146322.
- [27] ZHAO W Y, PAN X Q, LI T, et al. *Lycium barbarum* polysaccharides protect against trimethyltin chloride-induced apoptosis via sonic hedgehog and PI3K/Akt signaling pathways in mouse Neuro-2a cells[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 2016(4): 9826726.
- [28] HE Y F, XU W Z, QIN Y M. Structural characterization and neuroprotective effect of a polysaccharide from *Corydalis yanhusu*[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, 157(8): 759–768.
- [29] ZHANG H X, CAO Y Z, CHEN L X, et al. A polysaccharide from *Polygonatum sibiricum* attenuates amyloid- β -induced neurotoxicity in PC12 cells[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2015, 117(3): 879–886.
- [30] LIU Y M, NIU L, WANG L L, et al. Berberine attenuates depressive-like behaviors by suppressing neuro-inflammation in stressed mice [J]. *Brain Research Bulletin*, 2017, 134(9): 220–227.
- [31] DAI J N, ZONG Y, ZHONG L M, et al. Gastrodin inhibits expression of inducible NO synthase, cyclooxygenase-2 and proinflammatory cytokines in cultured LPS-stimulated microglia via MAPK pathways[J]. *PLoS One*, 2011, 6(7): 9.
- [32] LI C, CHEN X, ZHANG N, et al. Gastrodin inhibits neuroinflammation in rotenone-induced Parkinson's disease model rats[J]. *Neural Regen Res*, 2012, 7(5): 325–331.
- [33] ZHANG L Q, ZHANG Z G, FU Y, et al. Trans-cinnamaldehyde improves memory impairment by blocking microglial activation through the destabilization of iNOS mRNA in mice challenged with lipopolysaccharide[J]. *Neuropharmacology*, 2016, 110(11): 503–518.
- [34] SHI X L, ZHENG Z Y, LI J, et al. Curcumin inhibits $A\beta$ -induced microglial inflammatory responses *in vitro*: Involvement of ERK1/2 and p38 signaling pathways[J]. *Neuroscience Letters*, 2015, 594(5): 105–110.
- [35] SINGH E, DEVASAHAYAM G. Neurodegeneration by oxidative stress: A review on prospective use of small molecules for neuroprotection[J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(4): 3133–3140.
- [36] CHEN X, GUO C, KONG J. Oxidative stress in neurodegenerative diseases[J]. *Neural Regeneration Research*, 2012, 7(5): 376–385.
- [37] GONZÁLEZ-SARRÍAS A, NÚÑEZ-SÁNCHEZ M, TOMÁS-BARBERÁN F A, et al. Neuroprotective effects of bioavailable polyphenol-derived metabolites against oxidative stress-induced cytotoxicity in human neuroblastoma SH-SY5Y cells[J]. *J Agric Food Chem*, 2017, 65(4): 752–758.
- [38] CAO Z, WANG P Y, GAO X, et al. Lycopene attenuates aluminum-induced hippocampal lesions by inhibiting oxidative stress-mediated inflammation and apoptosis in the rat[J]. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2019, 193(4): 143–151.
- [39] CHANG C Y, CHOI D K, LEE D K, et al. Resveratrol confers protection against rotenone-induced neurotoxicity by modulating myeloperoxidase levels in glial cells[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): 13.
- [40] TELEANU R I, CHIRCOV C, GRUMEZESCU A M, et al. Antioxidant therapies for neuroprotection—a review[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(10): 1659.
- [41] LIU S N, PI J B, ZHANG Q. Signal amplification in the KEAP1-NRF2-ARE antioxidant response pathway[J]. *Redox Biology*, 2022, 54(8): 102389.

- [42] XU J, ZHOU L, WENG Q, et al. Curcumin analogues attenuate A β (25–35)–induced oxidative stress in PC12 cells via Keap1/Nrf2/HO–1 signaling pathways[J]. *Chemico–Biological Interactions*, 2019, 305(5): 171–179.
- [43] TANSEY M G, MCCOY M K, FRANK–CANNON T C. Neuroinflammatory mechanisms in Parkinson’s disease: potential environmental triggers, pathways, and targets for early therapeutic intervention[J]. *Experimental Neurology*, 2007, 208(1): 1–25.
- [44] DU L, ZHANG Y, CHEN Y, et al. Role of microglia in neurological disorders and their potentials as a therapeutic target[J]. *Molecular Neurobiology*, 2017, 54(10): 7567–7584.
- [45] DHAPOLA R, HOTA S S, SARMA P, et al. Recent advances in molecular pathways and therapeutic implications targeting neuroinflammation for Alzheimer’s disease[J]. *Inflammopharmacology*, 2021, 29(6): 1669–1681.
- [46] FU Y, YANG J M, WANG X Y, et al. Herbal compounds play a role in neuroprotection through the inhibition of microglial activation[J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018(4): 9348046.
- [47] FERREIRA EDE O, FERNANDES M Y, LIMA N M, et al. Neuroinflammatory response to experimental stroke is inhibited by eriodictyol[J]. *Behavioural Brain Research*, 2016, 312(10): 321–332.
- [48] KWON O Y, LEE S H. Ameliorating activity of ishige okamurae on the amyloid beta–induced cognitive deficits and neurotoxicity through regulating ERK, p38 MAPK, and JNK signaling in Alzheimer’s disease–like mice model[J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2020, 64(12): e1901220.
- [49] ZHANG Z Y, LI C, ZUG C, et al. Icariin ameliorates neuropathological changes, TGF– β 1 accumulation and behavioral deficits in a mouse model of cerebral amyloidosis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e104616.
- [50] MIZUSHIMA N, LEVINE B, CUERVO A M, et al. Autophagy fights disease through cellular self–digestion[J]. *Nature*, 2008, 451(7182): 1069–1075.
- [51] KLIONSKY D J, EMR S D. Autophagy as a regulated pathway of cellular degradation[J]. *Science*, 2000, 290(5497): 1717–1721.
- [52] CAO Y, ESPINOLA J A, FOSSALE E, et al. Autophagy is disrupted in a knock–in mouse model of juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(29): 20483–20493.
- [53] MANNING B D, CANTLEY L C. AKT/PKB signaling: Navigating downstream[J]. *Cell*, 2007, 129(7): 1261–1274.
- [54] CUYAS E, COROMINAS–FAJA B, JOVEN J, et al. Cell cycle regulation by the nutrient–sensing mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway [M]/NOGUCHI E, GADALETA M C. *Cell Cycle Control: Mechanisms and Protocols*. 2nd Edition. Totowa: Humana Press Inc, 2014: 113–144.
- [55] LEE H J, YOON Y S, LEE S J. Mechanism of neuroprotection by trehalose: Controversy surrounding autophagy induction[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(7): 712.
- [56] ZHAO F R, WANG J, LU H Y, et al. Neuroprotection by walnut–derived peptides through autophagy promotion via Akt/mTOR signaling pathway against oxidative stress in PC12 cells[J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68(11): 3638–48.
- [57] QI Y, CHENG X H, GONG G W, et al. Synergistic neuroprotective effect of schisandrin and nootkatone on regulating inflammation, apoptosis and autophagy via the PI3K/AKT pathway[J]. *Food Funct*, 2020, 11(3): 2427–2438.
- [58] SASAZAWA Y, SATO N, UMEZAWA K, et al. Conophylline protects cells in cellular models of neurodegenerative diseases by inducing mammalian target of rapamycin (mTOR)–independent autophagy [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2015, 290(10): 6168–6178.
- [59] NIXON R A. The role of autophagy in neurodegenerative disease[J]. *Nat Med*, 2013, 19(8): 983–997.
- [60] 李春艳, 赵洪庆, 杨蕙, 等. 谷氨酸兴奋毒性及其调节剂的研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2022, 38(5): 645–649.
- LI C Y, ZHAO H Q, YANG H, et al. Research progress on excitotoxicity of glutamate and its modulators[J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2022, 38(5): 645–649.
- [61] HANSEN K B, YI F, PERSZYK R E, et al. NM–DA receptors in the central nervous system[J]. *Methods in Molecular Biology*, 2017, 1677(6): 1–80.
- [62] MEHTA A, PRABHAKAR M, KUMAR P, et al. Excitotoxicity: bridge to various triggers in neurodegenerative disorders[J]. *European Journal of Pharma-*

- cology, 2013, 698(1/2/3): 6–18.
- [63] LIN T Y, HUANG W J, WU C C, et al. Acacetin inhibits glutamate release and prevents kainic acid-induced neurotoxicity in rats[J]. PLoS One, 2014, 9(2): e88644.
- [64] ZHANG J M, HU G Y. Huperzine A, a nootropic alkaloid, inhibits *N*-methyl *-D*-aspartate-induced current in rat dissociated hippocampal neurons[J]. Neuroscience, 2001, 105(3): 663–669.
- [65] CHANG C Y, LIN T Y, LU C W, et al. Hesperidin inhibits glutamate release and exerts neuroprotection against excitotoxicity induced by kainic acid in the hippocampus of rats[J]. Neurotoxicology, 2015, 50(9): 157–169.
- [66] KROL S. Challenges in drug delivery to the brain: Nature is against us[J]. Journal of controlled release: Official Journal of the Controlled Release Society, 2012, 164(2): 145–155.
- [67] XU Q B, HONG H, WU J P, et al. Bioavailability of bioactive peptides derived from food proteins across the intestinal epithelial membrane: A review[J]. Trends Food Sci Technol, 2019, 86(2): 399–411.
- [68] LU Z, ZHANG T G, SHEN J L, et al. Effects of fragrance-loaded mesoporous silica nanocolumns on central nervous system[J]. Journal of Biomedical Nanotechnology, 2018, 14(9): 1578–1589.
- [69] XIE J, SHEN Z, ANRAKU Y, et al. Nanomaterial-based blood-brain-barrier (BBB) crossing strategies[J]. Biomaterials, 2019, 224(11): 119491.
- [70] 范宁, 尹东锋. 脑靶向脂质体的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2022, 53(4): 439–445.
- FAN N, YIN D F. Research advances on brain-targeted liposomes[J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals, 2022, 53(4): 439–445.
- [71] AKBARZADEH A, REZAEI-SADABADY R, DAVARAN S, et al. Liposome: Classification, preparation, and applications[J]. Nanoscale Research Letters, 2013, 8(1): 102.
- [72] LAI F, FADDA A M, SINICO C. Liposomes for brain delivery[J]. Expert Opinion on Drug Delivery, 2013, 10(7): 1003–1022.
- [73] KONG L, LI X T, NI Y N, et al. Transferrin-modified osthole pegylated liposomes travel the blood-brain barrier and mitigate Alzheimer's disease-related pathology in APP/PS-1 mice [J]. Int J Nanomedicine, 2020, 15(4): 2841–2858.
- [74] ELZAYAT A, ADAM-CERVERA I, ÁLVAREZ-BERMÚDEZ O, et al. Nanoemulsions for synthesis of biomedical nanocarriers[J]. Colloids and Surfaces B, Biointerfaces, 2021, 203(7): 111764.
- [75] 谢甜, 范伟, 覃静萍, 等. 食品级纳米乳液递送姜酮酚的体外生物可及率[J]. 精细化工, 2022, 39(9): 1908–1916.
- XIE T, FAN W, QIN J P, et al. *In vitro* bioaccessibility of paradol in food-grade nanoemulsion-based delivery system[J]. Fine Chemicals, 2022, 39(9): 1908–1916.
- [76] ZHAO T, MA D, MULATI A, et al. Development of astaxanthin-loaded layer-by-layer emulsions: Physicochemical properties and improvement of LPS-induced neuroinflammation in mice[J]. Food Funct, 2021, 12(12): 5333–5350.
- [77] SIMONS M, RAPOSO G. Exosomes – vesicular carriers for intercellular communication[J]. Curr Opin Cell Biol, 2009, 21(4): 575–581.
- [78] QIN J, XU Q. Functions and applications of exosomes[J]. Acta Poloniae Pharmaceutica Durg Research, 2014, 71(4): 537.
- [79] TERSTAPPEN G C, MEYER A H, BELL R D, et al. Strategies for delivering therapeutics across the blood-brain barrier[J]. Nat Rev Drug Discov, 2021, 20(5): 362–383.
- [80] 王飘飘. 外泌体的提取方法及其在药物递送系统中的应用[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(3): 309–314.
- WANG P P. Exosomes: An endogenous natural nano-drug delivery system[J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2019, 35(3): 309–314.
- [81] MOMEN-HERAVI F. Isolation of extracellular vesicles by ultracentrifugation[J]. Methods Mol Biol, 2017, 1660(3): 25–32.
- [82] PITT J M, KROEMER G, ZITVOGEL L. Extracellular vesicles: Masters of intercellular communication and potential clinical interventions[J]. J Clin Invest, 2016, 126(4): 1139–1143.
- [83] 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[J]. Drug Deliv, 2020, 27(1): 745–755.
- [84] TIAN T, ZHANG H X, HE C P, et al. Surface

- functionalized exosomes as targeted drug delivery vehicles for cerebral ischemia therapy[J]. *Biomaterials*, 2018, 150(4): 137–149.
- [85] THERY C, ZITVOGEL L, AMIGORENA S. Exosomes: Composition, biogenesis and function[J]. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2(8): 569–579.
- [86] WIKLANDER O P B, NORDIN J Z, O'LOUGHLIN A, et al. Extracellular vesicle *in vivo* biodistribution is determined by cell source, route of administration and targeting[J]. *Journal of Extracellular Vesicles*, 2015, 4(4): 26316.

Advances in Neuroprotective Mechanisms and Targeted Delivery of Plant Natural Products

Chen Qiufeng¹, Guan Chunbo¹, Ye Ran², Zhang Xiuqing^{1*}

(¹College of Food Science and Nutrition Engineering, China Agricultural University, Beijing 100083

²Beijing Yuanmai Shanqiu Food Co., Ltd., Beijing 101200)

Abstract Neurodegenerative diseases have a great negative impact on people's health and life. With the increase of the aging degree of the world population, its incidence rate is rising year by year. There are a variety of plant natural products, which have various biological activities, such as antioxidant, anti-inflammatory, regulating autophagy, etc., and are characterized by wide sources and high safety. With the further research on the extraction method, composition, structure and functional activity of natural products in plants, it has been found that many of them, such as flavonoids, polysaccharides and peptides, can improve many neurodegenerative diseases such as cerebral ischemia, stroke, Alzheimer's disease, spinocerebellar atrophy and so on by alleviating oxidative stress, regulating cytokine levels, regulating autophagic flow, and inhibiting excitatory toxicity. Studies in cells and animals have shown significant neuroprotective effects, which can be used as a potential neuroprotective agent to prevent and relieve nervous system diseases. Due to the low bioavailability and poor permeability of the blood-brain barrier, most plant natural products cannot effectively penetrate the blood-brain barrier to target specific areas to achieve therapeutic concentration of the disease, so it is necessary to use exosomes, nanoparticles and other carriers to deliver them to the diseased areas of the brain to play a role. The neuroprotection mechanism and targeted delivery system of plant natural products in food were discussed in order to provide help for the further research and application of plant natural products.

Keywords plant natural products; neuroprotection; mechanism of action; system of delivery