

综述

# 香料化合物治疗神经退行性疾病的研究进展

于童, 周露露\*, 胡静\*

(上海应用技术大学 香料香精化妆品学部, 上海 201418)

**摘要:** 神经退行性疾病主要是由大脑神经元的损伤引起的, 包括阿尔茨海默症、帕金森病、亨廷顿病等, 常见于中老年人群, 给老龄化社会带来了巨大的负担。其病理涉及神经炎症、线粒体功能障碍和铁死亡等多种机制, 其中神经炎症在病症出现前就已存在, 并不断恶化, 加重病情。香料化合物作为小分子物质, 具有穿透血脑屏障的能力, 其独特的多官能团结构能够通过抑制神经炎症来改善脑部微环境, 进而发挥神经保护功能, 为缓解和治疗神经退行性疾病提供了新的可能。该文介绍了神经退行性疾病中的神经炎症; 根据香料化合物的结构进行分类, 对比了不同香料化合物通过缓解神经炎症进而治疗神经退行性疾病的不同机制; 最后指出了当前研究中存在的不足与局限, 为未来治疗神经退行性疾病和相关研究提供了新方案和新方向。

**关键词:** 香料化合物; 神经退行性疾病; 神经炎症; 抗炎; 抗氧化

中图分类号: R741 文献标识码: A 文章编号: 1003-5214 (2025) 10-2098-09

## Research progress of flavor compounds on therapy of neurodegenerative diseases

YU Tong, ZHOU Lulu\*, HU Jing\*

(School of Perfume and Aroma Technology, Shanghai Institute of Technology, Shanghai 201418, China)

**Abstract:** Neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and Huntington's disease, are primarily caused by damage to brain neurons and commonly affect middle-aged and elderly individuals, posing a significant burden on aging societies. The pathologies of these diseases involve various mechanisms including neuroinflammation, mitochondrial dysfunction, and ferroptosis, of which neuroinflammation is present before the onset of the disease and worsens as it progresses. Flavor compounds have shown potential in penetrating the blood-brain barrier due to their small size. Their unique multi-functional structure allows them to improve the brain microenvironment by inhibiting neuroinflammation and exerting a neuroprotective effect, which presents a new possibility for alleviating and treating neurodegenerative diseases. In this review, neuroinflammation in neurodegenerative diseases was introduced. Various flavor compounds were then categorized based on their chemical structures, and the different mechanisms in neuroinflammation alleviation were compared. Finally, the limitations and shortcomings in current research were discussed, which provided new directions for future therapy of neurodegenerative diseases and related studies.

**Key words:** flavor compounds; neurodegenerative diseases; neuroinflammation; anti-inflammatory; antioxidation

神经退行性疾病(ND)主要包括阿尔茨海默症、帕金森病和亨廷顿病, 其共同特征是中枢神经系统(CNS)中的神经元逐渐受损直至死亡, 导致神经功能逐渐恶化, 并在临床上表现出不同程度的病症,

给患者及其家人带来沉重的经济和心理负担<sup>[1]</sup>。全国第7次人口普查结果显示, 60岁以上的老年人口占总人口的18.70%, 且中国人口老龄化正在迅速加剧。鉴于ND患者主要集中于中老年群体, 随着老

收稿日期: 2024-10-08; 定用日期: 2024-11-08; DOI: 10.13550/j.jxhg.20240757

基金项目: 国家自然科学基金项目(22078196、22278268); 上海市自然科学基金项目(22ZR1460400); 上海市青年科技英才扬帆计划资助项目(23YF1446300); 上海应用技术大学引进人才科研启动项目(YJ2023-10)

作者简介: 于童(1999—), 女, 硕士生, E-mail: yutong990813@163.com。联系人: 周露露(1996—), 女, 讲师, E-mail: zll@sit.edu.cn; 胡静(1982—), 女, 教授, E-mail: hujing616@126.com。

龄化的加速, 患病人数将急剧攀升, 未来或突破千万<sup>[2]</sup>。尽管多数 ND 的病因错综复杂, 具体发病机制尚未明确, 但已有研究证实, ND 中的蛋白沉积会直接危害神经细胞, 进而触发神经炎症与氧化应激反应<sup>[3]</sup>。二者不仅紧密相连, 且在 ND 症状显现前便已存在, 尤为值得关注的是, 它们的慢性及持续性特点对脑部微环境产生深远影响, 对神经元造成持久性伤害, 不断推动 ND 病情恶化<sup>[4-5]</sup>。

目前, 临床药物治疗 ND 的策略主要集中于症状缓解上, 然而其疗效往往有限, 且可能伴随呕吐、抑郁、心悸等不良反应。因此, ND 亟需更安全有效的治疗方案。香料化合物大多具有多官能团结构且相对分子质量较小, 具有抗炎、抗氧化和抗菌等多种生物活性<sup>[6-8]</sup>, 比传统的临床药物展现出更低的副作用风险, 并且对血脑屏障 (BBB) 的穿透力更强, 预示着在治疗 ND 方面巨大的应用潜力<sup>[9]</sup>。

本文主要综述 ND 中神经炎症的发展进程及其影响因素, 旨在深入理解该病理过程的核心机制。通过对比不同 ND 中的神经炎症, 以及神经炎症与氧化应激的相互作用, 进一步揭示 ND 中神经炎症的广泛影响; 最后, 根据香料化合物的结构进行分类讨论, 论述通过缓解神经炎症治疗 ND 的香料化合物 (图 1), 不仅为 ND 的治疗提供新的视角, 也为未来开发高效且安全的治疗提供新策略。

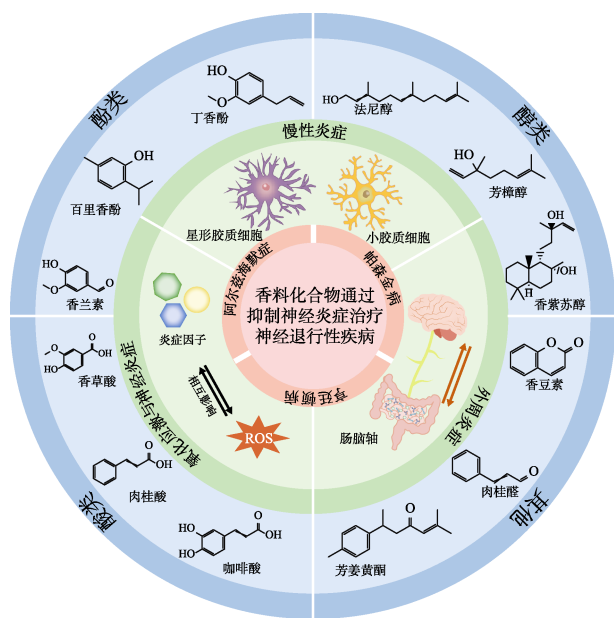


图 1 香料化合物通过抑制神经炎症治疗 ND 的示意图  
Fig. 1 Schematic diagram of flavor compounds treating ND by inhibiting neuroinflammation

## 1 神经炎症

炎症是机体的一种高度调节机制, 用于对抗病

理刺激或组织损伤, 从而保护机体免受损害并促进修复<sup>[10]</sup>。在神经系统中, 神经炎症通过抑制或清除各种病原体来保护大脑, 并在内源性因素 (如基因突变和蛋白质聚集) 或外界环境 (如感染和创伤) 的刺激下持续存在<sup>[11]</sup>。最初的刺激可能源于神经元, 随后触发小胶质细胞和星形胶质细胞之间的相互作用, 最终引起继发性炎症<sup>[12-13]</sup>, 持续的炎症会损伤神经元并导致 ND。因此, 神经炎症被认为是 ND 的标志性病理特征<sup>[14-15]</sup>, 而炎症主要分为慢性炎症与外周炎症。值得注意的是, 神经炎症与氧化应激之间存在密切的相互影响, 在相互加剧之下形成恶性循环, 导致微环境的恶化, 进一步损伤神经元并加速病情发展。

### 1.1 慢性炎症

慢性炎症主要是由胶质细胞引起的, 这些细胞虽然不产生电脉冲, 但作为神经元的支持者与神经元共存于 CNS 中。胶质细胞分为小胶质细胞和星形胶质细胞。小胶质细胞作为先天免疫细胞, 最早感知病理损伤, 在脑内分布广泛<sup>[16]</sup>; 星形胶质细胞是最常见的胶质细胞, 其功能多样, 包括维持 BBB, 调节突触活动以及清除死亡细胞等<sup>[17]</sup>。

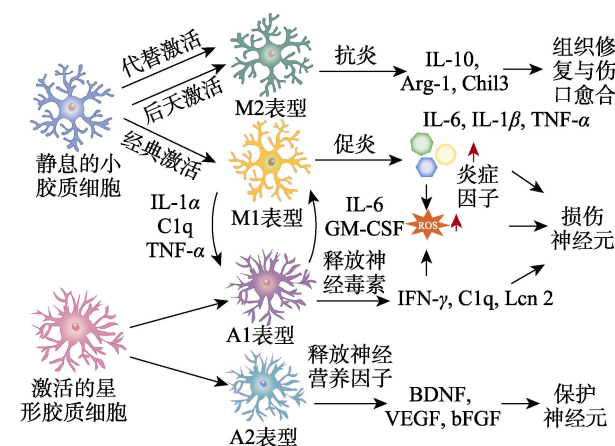


图 2 胶质细胞、星形胶质细胞的分化及二者相互作用  
Fig. 2 Differentiation and interaction of microglia and astrocytes

在 CNS 的炎症过程中, 这两种胶质细胞之间存在着密切的相互影响, 共同扮演着关键角色。当细胞环境发生异常变化, 如蛋白质异常聚集<sup>[18]</sup>或活性氧 (ROS) 水平上升时<sup>[19]</sup>, 小胶质细胞和星形胶质细胞会被激活, 并相互促进活化<sup>[20]</sup>, 释放炎症因子 (图 2), 包括肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 和 IL-6 等。这些促炎因子进一步激活下游的炎症通路, 从而加剧整个炎症反应。若炎症因子持续大量产生且无法有效清除, 便会发生持续性的炎症, 即慢性炎症<sup>[21]</sup>。

## 1.2 外周炎症

近期研究表明, 外周器官通过迷走神经向不同脑区传递信号并参与 ND 中的炎症反应<sup>[22]</sup>, 尤其是“微生物-肠-脑”轴(图 3)备受瞩目。这一信号通路揭示了肠道与大脑之间复杂的神经、免疫、内分泌和代谢信号的双向通信<sup>[23]</sup>, 值得注意的是, 多种 ND 均伴随着肠道微生物组成的异常变化<sup>[24]</sup>。SHARMA 等<sup>[25]</sup>研究指出, 肠道微生物可能是通过激活小胶质细胞的途径, 间接影响神经元功能。在促炎因子释放的同时, ROS 水平随之升高, 这一连锁反应破坏了肠道稳态, 进而可能诱发 ND 病情; 此外, 当肠道微生物组成出现异常时, 肠道与 BBB 的通透性也会增加, 这进一步加重了炎症<sup>[26-27]</sup>。因此, 肠道微生物群也被认为是 ND 潜在的诊断和治疗靶点<sup>[28]</sup>。这一观点为 ND 的研究和治疗开辟了新的视角和途径。

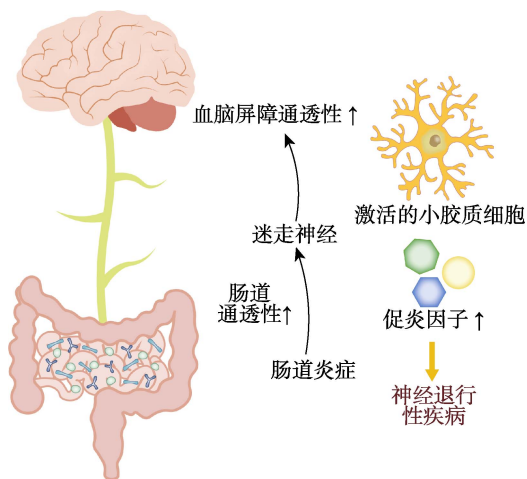


图 3 ND 中微生物-肠-脑轴的影响

Fig. 3 Influence of microbial-gut-brain axis in ND

## 1.3 氧化应激与神经炎症

氧化应激是指体内氧化与抗氧化作用之间的失衡状态, 从而导致过量的 ROS 产生。在 ND 中, 尽管氧化应激和神经炎症是 2 种不同的病理事件, 但它们之间存在着紧密联系与相互促进作用, 共同构成恶性循环<sup>[29]</sup>。首先, ROS 作为外界刺激因子, 能够改变细胞微环境, 进而刺激胶质细胞释放炎症因子; 其次, ROS 进一步促进细胞内信号级联反应, 促进促炎基因的表达; 最后, 在持续的氧化应激状态下, 神经元突触可能受到损伤, 导致功能异常。随着炎症因子的不断释放和神经元营养逐渐丧失, 最终导致 ND 病情加剧<sup>[30]</sup>。

氧化应激与神经炎症密切相关, 还因为它们共享某些关键信号通路<sup>[31]</sup>。例如: 核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 作为神经炎症中的核心信号通路, 通过精细调控促炎基因的表达, 进而对炎症过程施加影响<sup>[32]</sup>。ZHOU 等<sup>[33]</sup>研究表明, 在小胶质细胞 BV-2 中的 ROS 水平

升高时, 会激活 NF- $\kappa$ B 通路, 导致炎症因子释放显著增加, 从而引起神经元损伤。核相关因子 E2 (Nrf2) 作为主要的解毒与防御调节因子, 在抗炎、抗氧化和其他多种细胞保护机制中起关键调节作用, 能够有效保护神经细胞免受损害<sup>[34]</sup>。CORES 等<sup>[35]</sup>研究发现, 胶质细胞中 Nrf2 表达减少时, 可能同时引起氧化应激与神经炎症, 从而加速 ND 的发展。

鉴于氧化应激与神经炎症之间错综复杂的相互作用, 在研究和治疗神经退行性疾病时, 必须全面且综合地考虑这两大因素, 以制定更精准、有效的治疗策略。

## 2 神经退行性疾病

### 2.1 阿尔兹海默症 (AD)

AD 是最常见的 ND, 发病率随着年龄的增长而升高, 是引起痴呆的最主要原因<sup>[36]</sup>。

在 AD 的病理过程中, 神经炎症扮演着关键的角色, 这一炎症主要是由 2 种标志蛋白引起的: 一是  $\beta$ -淀粉样蛋白 ( $A\beta$ ) 组成的细胞外斑块; 二是含 Tau 蛋白的细胞内神经原纤维缠结<sup>[37]</sup>。 $A\beta$  是淀粉样前体蛋白的水解产物, 具有强神经毒性; 而 Tau 蛋白是一种可溶的微管相关蛋白, 具有类似朊病毒的传播能力<sup>[38]</sup>。这两种蛋白水平上升时, 会激活小胶质细胞并促进炎症因子分泌<sup>[39]</sup>。这些炎症因子随后激活神经毒性星形胶质细胞, 最终导致神经元损伤。AD 患者炎症标志物水平普遍升高, 进一步证明了神经炎症在 AD 发病机制中的重要作用<sup>[40]</sup>。MEGUR 等<sup>[41]</sup>指出, AD 的外周炎症主要源于肠道微生物群的变化, 这增加了肠道屏障的通透性, 导致 BBB 功能受损, 从而促进神经炎症的发展、神经元丢失和损伤, 最终引发 AD 病症。

### 2.2 帕金森病 (PD)

PD 又称帕金森综合症, 是全球第二大 ND。其主要病症为运动症状, 包括静止性震颤、肌强直、运动迟缓和姿势平衡障碍, 还常伴有便秘、嗅觉减退和睡眠障碍等非运动症状<sup>[42]</sup>。据预测, 到 2040 年, 全球 PD 患者将达到 1200 万以上, 其中近一半在中国<sup>[43]</sup>。

PD 的标志性病理特征在于黑质纹状体多巴胺能神经元的严重丧失以及纤维状  $\alpha$ -突触核蛋白 ( $\alpha$ -syn) 的积累和扩散<sup>[44]</sup>, 二者都与神经炎症紧密相关。TANSEY 等<sup>[45]</sup>总结了 PD 的炎症过程: 初始阶段表现为肠道菌群失调和炎症, 导致促炎因子水平升高和 BBB 通透性增加; 随后, 外周 CNS 免疫细胞浸润, 最终形成神经炎症, 并加剧蛋白聚集形成。近年来的研究揭示了 CNS 与肠道神经系统之间的密切通信。例如: 磷酸化的  $\alpha$ -syn 可以通过迷走神经从肠道传输到大脑<sup>[46]</sup>; SAMPSON 等<sup>[47]</sup>将 PD

患者的肠道微生物群移植到小鼠体内,发现小鼠在移植后出现了运动功能障碍。这些发现不仅强化了“肠-脑轴”理论,也进一步证实了外周神经炎症在 PD 病理过程中的重要作用。

2.3 亨廷顿病 (HD)

HD 亦称亨廷顿舞蹈病,是由显性遗传导致的神经系统疾病。该病的根源在于第 4 号染色体上亨廷素基因的异常,具体表现为编码亨廷素蛋白中多聚谷氨酰胺片段的重复扩增,进而引发过量的亨廷素蛋白在大脑中累积沉积<sup>[48]</sup>。这一过程最终导致脑内神经细胞逐渐死亡,对患者的运动功能、认知能力及精神健康造成严重损害。

除了亨廷素蛋白的病理沉积,神经炎症也被视为 HD 发病机制及疾病进展过程中的关键因素。VALADAO 等<sup>[49]</sup>指出,在 HD 典型症状出现之前,神经炎症已经存在,并随着病程发展逐渐加剧。ROCHA 等<sup>[50]</sup>的研究进一步地揭示了 HD 患者大脑

中活化的小胶质细胞与星形胶质细胞数量显著增多,同时伴随外周炎症因子水平的上升;此外,HD 小鼠模型肠道菌群的明显失调也进一步印证了 HD 中存在外周炎症<sup>[51]</sup>。这些发现共同强调了神经炎症在 HD 病理机制中的重要作用。

3 香料化合物用于 ND 治疗

与传统药物相比,香料化合物具有更低的副作用和更高的生物安全性,能够有效抑制炎症因子的释放、减轻神经炎症症状,或通过清除 ROS 来降低氧化应激水平,从而间接缓解后续的炎症反应。因此,香料化合物被视为开发新型 ND 治疗药物的候选。该节将根据香料化合物的结构分类,系统阐述这些化合物在缓解神经炎症及降低氧化应激水平方面的研究成果。此外,为了更全面地评估其效用,对比不同研究的给药方式、给药剂量、实验模型以及各自独特的作用机制,结果见表 1。

表 1 香料化合物用于 ND 治疗  
Table 1 Flavor compounds for therapy of ND

| 类别 | 名称      | 病症    | 作用机制                                                                                                      | 作用对象       | 途径 | 剂量/(mg/kg)           | 文献   |
|----|---------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----|----------------------|------|
| 酚类 | 丁香酚     | AD、PD | 通过抗氧化减轻线粒体功能障碍                                                                                            | AD、PD 小鼠   | 口服 | 25~100               | [52] |
|    |         | AD    | 胶质细胞活化↓, TNF-α、IL-1β 和 IL-6 ↓                                                                             | AD 小鼠      | 口服 | 10、30                | [53] |
|    | 百里香酚    | PD    | 胶质细胞活化↓, TNF-α、IL-1β 和 IL-6 ↓, 谷胱甘肽 (GSH)、过氧化氢酶 (CAT) 和超氧化歧化酶 (SOD) ↑, 诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 和环氧化酶 2 (COX-2) ↓ | PD 大鼠      | 注射 | 50                   | [54] |
|    |         | PD    | Toll 样受体 4 和糖原合成酶激酶-3β ↓, Nrf2/血红素氧合酶 1 ↑; TNF-α、IL-1β、caspase-1 和 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 ↓                  | PD 大鼠      | 注射 | 30                   | [55] |
|    | 香兰素     | HD    | 调节褪黑素受体, 激活 G 蛋白偶联受体 GSH, CAT 和 SOD ↑, 丙二醛 (MDA) ↓                                                        | HD 大鼠      | 注射 | 10                   | [56] |
| 酸类 | 香草酸     | AD、PD | NF-κB 磷酸化↓, BV-2 活性↓; NO、IL-1β、IL-6 和 TNF-α ↓                                                             | BV-2 细胞    | \  | 100~400 <sup>a</sup> | [57] |
|    |         | HD    | 抑制 IκB 激酶-NF-κB 通路, TNF-α 和 IL-6 ↓                                                                        | HD 小鼠      | 注射 | 25~100               | [58] |
|    |         | AD    | 缓解长期氧化应激, MDA ↓                                                                                           | AD 大鼠      | 注射 | 50                   | [59] |
|    | 咖啡酸     | PD    | 泛素蛋白连接酶 ↑, 富亮氨酸重复激酶 2 ↓                                                                                   | SH-SY5Y 细胞 | \  | 300 <sup>a</sup>     | [60] |
|    |         | PD    | 小胶质细胞活化 ↓, TNF-α、IL-1β、COX-2 和 iNOS ↓                                                                     | PD 小鼠      | 注射 | 2.5~10               | [61] |
|    |         | AD    | Nrf2 ↑, TNF-α、IL-1β、ROS 和脂质过氧化 ↓                                                                          | AD 小鼠      | 口服 | 50                   | [62] |
|    | 迷迭香酸    | PD    | miR-155-5p ↓, IL-1β、IL-6、TNF-α 和 MDA ↓, GSH、CAT 和 SOD ↑                                                   | PD 小鼠      | 注射 | 16                   | [63] |
|    |         | AD    | TNF-α、IL-6 和 caspase-3 ↓                                                                                  | AD 小鼠      | 注射 | 0.5、1                | [64] |
|    |         | AD    | MDA、NO、IL-1β、IL-6 和 TNF-α ↓                                                                               | AD 小鼠      | 注射 | 25、50                | [65] |
|    | 菊苣酸     | AD    | NF-κB ↓, IL-1β、IL-6 和 TNF-α ↓                                                                             | AD 小鼠      | 口服 | 质量分数 0.05% 饮用水       | [66] |
| 醇类 | 芳樟醇     | PD    | 调节肠道微生物群, 抑制整个脑肠轴炎症                                                                                       | PD 小鼠      | 口服 | 40                   | [67] |
|    |         | AD    | Aβ 诱导氧化应激 ↓, TNF-α、IL-1β 和 NO ↓, 胶质增生 ↓                                                                   | AD 大鼠      | 注射 | 50、100               | [68] |
|    | 其他 芳姜黄酮 | PD    | 胶质细胞活化 ↓, Nrf2 ↑                                                                                          | BV-2 细胞    | \  | 20 <sup>a</sup>      | [69] |
|    |         | AD    | NF-κB、JNK 和 p38 MAPK ↓                                                                                    | BV-2 细胞    | \  | 5、10、20 <sup>a</sup> | [70] |
|    |         | AD    | 胶质细胞活化 ↓, TLR4 阻断炎症                                                                                       | BV-2 细胞    | \  | 5、10、20 <sup>a</sup> | [71] |
| 其他 | 肉桂醛     | AD    | MAPK 激酶 1-细胞外调节蛋白激酶 ↓                                                                                     | AD 小鼠      | 注射 | 50、100               | [72] |
|    |         |       |                                                                                                           | AD 小鼠      | 口服 | 50                   |      |
|    | 香豆素     | AD    | Aβ 聚集 ↓                                                                                                   | BV-2 细胞    | \  | 10 <sup>a</sup>      | [73] |
|    |         |       |                                                                                                           | 乙酰胆碱溶液     | \  | 10 <sup>a</sup>      |      |

注: ↑代表上升; ↓代表下降; a 的单位为 μmol/L; \ 为共培养。

### 3.1 酚类化合物

丁香酚、百里香酚和香兰素等酚类香料化合物一般具有良好的 ROS 清除能力,其活性主要源于酚羟基。ROS 的未成对电子非常活跃且不稳定,容易攻击细胞,导致氧化损伤,而酚羟基可以给自由基提供电子,使其转化为稳定的分子,从而清除体内的自由基。同时,酚类化合物能够上调 CAT 和 SOD 等酶活性,进而减轻氧化应激水平。此外,酚类化合物还能够通过调控 NF- $\kappa$ B 和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 等相关信号通路来有效抑制炎症因子的分泌,从而降低神经元细胞的损伤,最终减轻 ND 症状。

丁香酚 (图 4a) 天然存在于丁香油、罗勒油和肉桂油等精油中,具有浓郁的丁香和辛香香气。PHUKAN 等<sup>[52]</sup>研究表明,口服丁香酚的用量一般为 25~100 mg/kg,尽管生物利用度较低,但该化合物具有良好的 BBB 通透性,且毒性较低。JUNG 等<sup>[53]</sup>指出,将 10 或 30 mg/kg 丁香酚通过灌胃模拟口服,对小鼠脑部组织分析后得知,被激活的小胶质细胞与星型胶质细胞数量明显减少,炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 水平明显下降。随后,该团队采用 Y 迷宫和 Morris 水迷宫实验评估小鼠的认知功能,结果表明,口服丁香酚有效减轻了 AD 小鼠的记忆障碍。

百里香酚 (图 4b) 是一种常见于百里香油、牛至油和罗勒油的化合物,具有辛香气。百里香酚不仅能有效降低炎症因子水平,还能调节细胞信号通路。JAVED 等<sup>[54]</sup>将百里香酚静脉注射给 PD 大鼠,结果显示,百里香酚能够有效抑制小胶质细胞与星型胶质细胞的激活,降低 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 的表达水平;抑制脂质过氧化,恢复 GSH 水平,提高 CAT 和 SOD 活性,进而降低氧化应激水平。此外,百里香酚还能抑制炎症酶介质如 iNOS 和 COX-2 的表达,从而保护多巴胺能神经元,并有效缓解 PD 的运动症状。ABU-ELFOTUH 等<sup>[55]</sup>指出,百里香酚是通过抑制 Toll 样受体 4 和糖原合成酶激酶-3 $\beta$ ,激活 Nrf2/血红素氧合酶 1,降低细胞凋亡剪切酶-1 和 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 水平来阻止氧化应激和神经炎症。此研究不仅证实了百里香酚能够改善 PD 小鼠的运动能力,还指出小鼠的认知水平也有所恢复,表明百里香酚有治疗 AD 的潜力。

香兰素 (图 4c) 天然存在于香荚兰豆荚,丁香油和多种香脂中,具有强烈而独特的香荚兰豆香气,整体呈甜香且带有奶香味。研究表明<sup>[56]</sup>,香兰素通过调节褪黑素受体,并激活 G 蛋白偶联受体降低脂质过氧化,提高 GSH 和 SOD 活性,发挥抗炎、抗氧化等神经保护作用,有效缓解 HD 症状;KIM 等<sup>[57]</sup>研究表明,香兰素主要通过抑制 MAPK 和 NF- $\kappa$ B 的

磷酸化,减轻脂多糖刺激引起的小胶质细胞模型 (BV-2) 活化而产生的炎症,从而保护神经元,对 AD 和 PD 具有潜在的治疗效果。

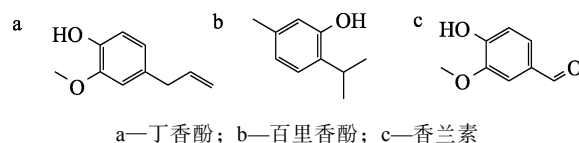


图 4 用于 ND 治疗的酚类化合物结构式

Fig. 4 Structural formula of phenolic compounds for therapy of ND

### 3.2 酸类化合物

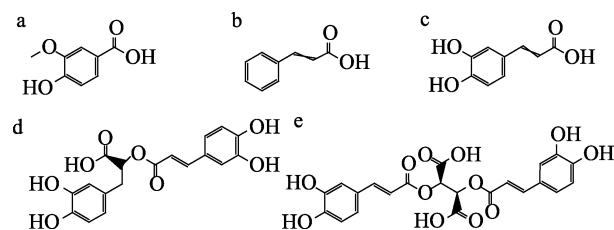
香草酸、肉桂酸、咖啡酸等酸类香料化合物通常含有不饱和键 (如双键、三键和苯环) 的共轭体系,这些共轭体系能够分散电子,增强与自由基的反应能力,从而表现出优异的抗氧化性能。同时,部分酸类化合物还带有酚羟基,使其抗氧化性能更强。除了能够清除 ROS 和提高相关酶活性外,酸类化合物还可以通过抑制炎症相关酶活性 (如环氧合酶、脂氧合酶等) 和调节炎症相关的信号通路 (如 Nrf2 和 NF- $\kappa$ B) 来减少炎症介质的生成。行为学实验结果显示,酸类化合物使 AD 动物模型的记忆障碍和 PD 动物模型的运动障碍均得到显著恢复。

香草酸 (图 5a) 是香兰素的氧化形式,具有奶香味,能够有效清除 ROS,减轻随后的炎症反应。BAINS 等<sup>[58]</sup>通过注射给药发现,香草酸通过抑制 I $\kappa$ B 激酶-NF- $\kappa$ B 通路,显著减少 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的分泌,进而减轻神经炎症,并降低氧化应激水平,有效地缓解了 HD 小鼠的症状。在注射 A $\beta$  的雄性大鼠上,香草酸展现出神经保护作用,血清中的 MDA 水平明显下降,有效地抑制了 A $\beta$  介导的长期氧化应激<sup>[59]</sup>。MEI 等<sup>[74]</sup>的工作表明,香草酸通过提升 SOD 活性和降低 ROS 水平,减轻了细胞内的氧化应激。另外,香草酸在调节神经元线粒体功能中具有重要的作用,通过激活泛素蛋白连接酶活性和抑制富亮氨酸重复激酶 2 的表达来诱导神经元分化<sup>[60]</sup>。

肉桂酸 (图 5b) 存在于桂皮油、苏合香脂和秘鲁香脂中,具有轻微的桂皮香气。肉桂酸主要通过降低炎症因子水平来抑制神经炎症。ZHUO 等<sup>[75]</sup>研究表明,小鼠口服肉桂酸后脑部 IL-6 和 TNF- $\alpha$  的分泌明显下降。另外,肉桂酸通过恢复纹状体神经递质并抑制  $\alpha$ -syn 的淀粉样转化,减少炎症因子的产生,从而恢复 PD 小鼠的运动能力<sup>[76-77]</sup>。

咖啡酸 (图 5c) 作为一种羟基肉桂酸,具有一定辛香气。研究表明,咖啡酸能有效降低 PD 小鼠脑部 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  水平,并下调 COX-2、iNOS 和 NF- $\kappa$ B 表达<sup>[61]</sup>。此外,对 AD 小鼠的研究表明,口服咖啡酸能够通过调控 Nrf2 的信号通路来降低

TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  水平, 同时下调 ROS 及脂质过氧化水平, 从而有效改善记忆障碍<sup>[62]</sup>。



a—香草酸; b—肉桂酸; c—咖啡酸; d—迷迭香酸; e—菊苣酸  
图 5 用于 ND 治疗的酸类化合物结构式

Fig. 5 Structural formula of acid compounds for therapy of ND

迷迭香酸 (图 5d) 广泛存在于多种植物中, 具有独特的清凉草本香气。迷迭香酸能够通过多种途径有效治疗 ND。例如: LYU 等<sup>[63]</sup>将迷迭香酸注射到 PD 小鼠脑侧室, 结果表明, 迷迭香酸能够抑制 miR-155-5p 的表达, 减少 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  的分泌, 降低 MDA 含量, 并提高 GSH、SOD 和 CAT 活性, 通过多重途径共同保护神经细胞。在 AD 小鼠模型中, 迷迭香酸不仅能降低 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的水平, 还能降低了 Caspase-3 的水平, 进而有效改善了炎症<sup>[64]</sup>。迷迭香酸还展现出神经保护和刺激神经再生的潜力<sup>[78]</sup>。HASSANZADEH-TAHERI 等<sup>[65]</sup>研究结果进一步证明了迷迭香酸的抗炎功效, 其不仅能有效降低 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  的水平, 还能显著降低 MDA 和一氧化氮 (NO) 的含量。小鼠在给药后神经元数目明显提升, Y-型迷宫实验结果也表明, 小鼠记忆障碍得到缓解。

菊苣酸 (图 5e) 天然存在于菊苣和紫锥菊中, 具有独特的苦、甜味, 其 BBB 穿透能力较强, 口服同样有效, 并展现出抑制外周炎症的作用。LIU 等<sup>[66]</sup>研究发现, 将菊苣酸添加到小鼠的饮水中, 能够抑制 NF- $\kappa$ B 通路, 从而防止淀粉样物质的形成, 减少 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  炎症因子的分泌及抑制系统性炎症诱导的记忆障碍, 展现出治疗 AD 的潜力。WANG 等<sup>[67]</sup>研究揭示, 菊苣酸能够通过调节肠道微生物群, 抑制整个脑肠轴炎症, 增加了纹状体脑源性神经营养因子、多巴胺和 5-羟吲哚乙酸的含量, 同时能有效下调 PD 小鼠的 IL-17、干扰素- $\gamma$  和转化生长因子- $\beta$  的水平。

### 3.3 醇类化合物

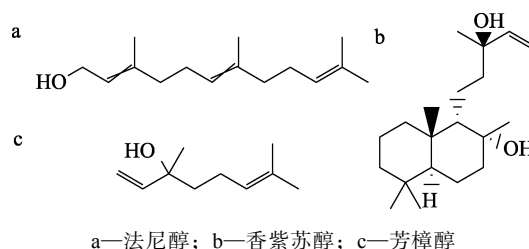
醇类化合物中的羟基能够作为氢原子供体, 与自由基 (如超氧阴离子自由基、羟自由基等) 反应, 从而终止自由基链式反应, 减少氧化应激对神经元的损伤。此外, 醇类化合物能够调节多种细胞保护相关的信号通路, 如 MAPK、NF- $\kappa$ B 和 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 等, 保护神经元, 达到治疗 ND

的目的。

法尼醇 (图 6a) 又名金合欢醇, 天然存在于桂皮、依兰、玫瑰草和麝香草等植物中, 具有淡淡的柠檬香味。法尼醇通过下调 TNF- $\alpha$  的表达和减弱免疫反应来共同减轻神经炎症<sup>[79]</sup>; 通过抑制 PARIS 的转录, 可上调 PGC-1 $\alpha$  的表达、保护神经元线粒体, 发挥治疗 PD 的作用<sup>[80]</sup>。

香紫苏醇 (图 6b) 是从天然香紫苏的茎叶中萃取出的白色结晶粉末, 具有微弱的琥珀香气, 其香气细腻、扩散性强且持久。HAN 等<sup>[81]</sup>研究表明, 香紫苏醇通过介导 MAPK/NF- $\kappa$ B 信号通路抑制炎症反应。此外, 香紫苏醇展现出低毒性和良好的生物利用度, 通过维持钙离子稳态保护 DA 神经元, 并恢复小鼠运动能力<sup>[82]</sup>。

芳樟醇 (图 6c) 存在于多种芳香植物中, 具有清新而新鲜的花香, 香气类似铃兰。YUAN 等<sup>[68]</sup>研究表明, 芳樟醇能够降低 AD 大鼠大脑中 A $\beta$  诱导的氧化应激和炎症反应, TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 NO 水平明显下降, 胶质增生减少, AD 症状明显缓解。



a—法尼醇; b—香紫苏醇; c—芳樟醇

图 6 用于 ND 治疗的醇类化合物结构式

Fig. 6 Structural formula of alcohol compounds for therapy of ND

### 3.4 其他化合物

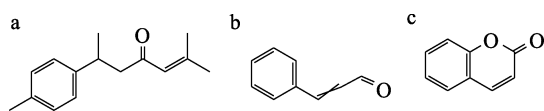
除以上化合物外, 还有部分香料具有良好的 ND 治疗效果, 其中主要包括黄酮类或醛类化合物, 在此合并说明。其神经保护作用主要是通过调节相关的信号通路 (如 NF- $\kappa$ B、Nrf2 和 JNK 等), 有效抑制胶质细胞活化, 从而减少炎症因子分泌, 减轻神经炎症。

芳姜黄酮 (图 7a) 是从姜黄中提取的姜黄油主要成分, 具有辛香及一定的苦味, 抗炎活性强<sup>[83-84]</sup>, 具有神经元保护功能<sup>[85]</sup>。HORI 等<sup>[69]</sup>研究表明, 芳姜黄酮及其类似物在细胞层面上可以抑制 BV-2 细胞炎症, 具有治疗 PD 的潜力。PARK 等<sup>[70]</sup>研究表明, 芳姜黄酮通过抑制 NF- $\kappa$ B、JNK 和 p38 MAPK 信号通路, 减轻 A $\beta$  诱导的炎症, 展示出作为 AD 潜在治疗手段的前景。此外, CHEN 等<sup>[71]</sup>研究表明, 口服芳姜黄酮能够抑制小胶质细胞的活化, 进而减少 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  分泌。行为学实验结果显示, 小鼠运动时的停留时间明显减少, 逃避潜伏期明显降

低,表明小鼠记忆障碍有所缓解。进一步的体外研究发现,芳姜黄酮通过靶向 TLR4 调控下游信号,降低 BV-2 释放的炎症因子水平。

肉桂醛(图 7b)具有温和且持久的辛香气息。FU 等<sup>[72]</sup>研究表明,肉桂醛通过抑制 MAPK 激酶 1-细胞外调节蛋白激酶信号通路减轻 BV-2 的活化,从而减轻神经炎症。

香豆素(图 7c)具有黑香豆的浓重香味,伴有甜香和巧克力味,留香持久。研究证明,香豆素及其衍生物具有抗氧化和抗炎作用<sup>[86]</sup>,HAMULAKOVA 等<sup>[73]</sup>研究还证明了香豆素可以抑制  $\text{A}\beta$  的聚集,并且可螯合铜离子和铁离子,抑制 ROS 的产生,降低氧化应激水平。



a—芳姜黄酮; b—肉桂醛; c—香豆素

图 7 用于 ND 治疗的其他类化合物结构式

Fig. 7 Structural formula of other compounds for therapy of ND

## 4 结束语与展望

ND 多发于中老年人群,随着老龄人口的激增,患病人数将突破千万。虽然不同 ND 的症状不同,但它们存在诸多共同点,都源于脑部神经元受损。且 ND 病因复杂,早期症状较为隐匿,发病前无法有效诊断。神经炎症在其中影响深远,不仅脑部炎症对神经元造成损伤,肠道炎症也会加重病情。这些特点使得 ND 病程普遍较长,且目前临床治疗尚无根治之法。上述研究能够证实香料化合物可通过多条信号通路阻断炎症发展,降低炎症因子和活性氧的水平,从而有效缓解 ND 的相关症状。此外,香料化合物作为小分子,具有更强的穿透能力,即使口服也能有效穿过 BBB。相较于传统药物,香料化合物多来源于天然,具备更好的生物相容性、更小的副作用和更高的安全性。

尽管已有研究证明香料化合物能够抑制神经炎症并改善 ND 症状,但不同研究之间的条件差异显著,例如:给药途径、剂量以及使用的动物或细胞模型各不相同,导致不同香料和 ND 模型的治疗效果难以直接比较,该方面的临床研究目前尚处于空白状态,尚未有充分的临床数据或研究结果来支持或验证相关理论和应用。而鼻腔给药因其非侵入性优势近年来受到广泛关注。通过滴鼻或鼻腔吸入易挥发的香料化合物,经三叉神经在短时间内到达大脑中枢神经。相较于传统的口服或注射方式,鼻腔

给药吸收更快、操作更佳简便,不需要复杂的设备和环境,易于在家中自我护理。牛利华等<sup>[87]</sup>研究表明,吸入薰衣草后,小鼠的运动能力有效恢复,表明香料化合物通过鼻腔给药具有治疗 ND 的潜力。综上,未来需要更多的研究和临床实验来填补这些空白,以进一步探索其潜在的临床价值和应用前景。

另一方面,香料化合物易氧化,水溶性差和靶向性差的特点给实际应用带来了挑战。目前的研究多聚焦于引入递送体系来解决以上问题,主要包括脂质体<sup>[88-89]</sup>、多聚体<sup>[90]</sup>、无机载体<sup>[91]</sup>、生物来源载体<sup>[92]</sup>和无载体<sup>[93]</sup>等,这些递送体系能够有效提高香料的稳定性及其在病灶上的积累,并且部分体系还具有控释、缓释功能<sup>[94]</sup>,在进一步降低细胞毒性的同时提高治疗效果。虽然香料递送体系已受到广泛关注,但目前研究主要集中在食品加香和抗菌等领域,用于 ND 治疗的研究仍有限<sup>[95]</sup>。随着研究的不断深入,如何开发更安全、稳定且高效的香料递送体系已成为新趋势。

展望未来,仍需从以下方面进一步加深研究:首先,筛选出具有治疗效果的香料化合物,并进一步明确其作用机制,如通过分子对接等计算技术确定作用信号通路;其次,控制单因素,对比不同给药方式和剂量的治疗效果,确定最佳方式及剂量。在上述基础上,开发针对神经炎症与氧化应激反应的靶向疗法,并探索安全有效的香料化合物递送体系,保护神经细胞免受损害,在实现高效治疗的同时将副作用降到最低。

## 参考文献:

- [1] ROSTAGNO A A. Pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 24(1): 107.
- [2] REN R J, QI J L, LIN S H, *et al.* The China Alzheimer report 2022[J]. General Psychiatry, 2022, 35(1): e100751.
- [3] HOLBROOK J A, JAROSZ-GRIFFITHS H H, CASELEY E, *et al.* Neurodegenerative disease and the NLRP3 inflammasome[J]. Frontiers in Pharmacology, 2021, 12: 643254.
- [4] SZELIGA M. Peroxiredoxins in neurodegenerative diseases[J]. Antioxidants, 2020, 9(12): 1203.
- [5] LIGUORI I, RUSSO G, CURCIO F, *et al.* Oxidative stress, aging, and diseases[J]. Clinical Interventions in Aging, 2018, 13: 757-772.
- [6] SUN J W (孙洁雯), HAN S (韩帅), LIU Y P (刘玉平), *et al.* Research on the antibacterial activity of phenol flavor compounds[J]. Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology (中国食品学报), 2017, 17(12): 243-250.
- [7] SUN C N (孙超男), ZHU Y (朱源), XU X M (徐希明), *et al.* Advances in research of chemical constituents and pharmacological activities of common used spices[J]. China Journal of Chinese Materia Medica (中国中药杂志), 2014, 39(21): 4153-4158.
- [8] WANG Y (王颖), LI L (李琳), HU J (胡静). Compound screening and synergistic antibacterial properties of litsea cubeba essential oils[J]. Fine Chemicals (精细化工), 2023, 40(1): 146-152, 199.
- [9] JI W H, XIAO Z B, LIU G Y, *et al.* Development and application of nano-flavor-drug carriers in neurodegenerative diseases[J]. Chinese

- Chemical Letters, 2017, 28(9): 1829-1834.
- [10] RAUF A, BADONI H, ABU-IZNEID T, *et al.* Neuroinflammatory markers: Key indicators in the pathology of neurodegenerative diseases[J]. *Molecules*, 2022, 27(10): 3194.
- [11] KWON H S, KOH S H. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: The roles of microglia and astrocytes[J]. *Translational Neurodegeneration*, 2020, 9(1): 42.
- [12] PATANI R, HARDINGHAM G E, LIDDELOW S A. Functional roles of reactive astrocytes in neuroinflammation and neurodegeneration[J]. *Nature Reviews Neurology*, 2023, 19(7): 395-409.
- [13] ANDERSON F L, BIGGS K E, RANKIN B E, *et al.* NLRP3 inflammasome in neurodegenerative disease[J]. *Translational Research*, 2023, 252: 21-33.
- [14] WILSON D M, COOKSON M R, VAN DEN BOSCH L, *et al.* Hallmarks of neurodegenerative diseases[J]. *Cell*, 2023, 186(4): 693-714.
- [15] LIU H S (刘宏帅), SHI H L (石海莲), GAO Y C (高雅婵), *et al.* Relationship between neuroinflammation and neurodegenerative diseases and the regulation effect of traditional Chinese medicine[J]. *Academic Journal of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine (上海中医药大学学报)*, 2016, 30(5): 82-89.
- [16] GAO C, JIANG J W, TAN Y Y, *et al.* Microglia in neurodegenerative diseases: Mechanism and potential therapeutic targets[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2023, 8(1): 359.
- [17] ZHOU B, ZUO Y X, JIANAG R T. Astrocyte morphology: Diversity, plasticity, and role in neurological diseases[J]. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2019, 25(6): 665-673.
- [18] GIRICIUC A, TANZI R E. The role of innate immune genes in Alzheimer's disease[J]. *Current Opinion in Neurology*, 2021, 34(2): 228-236.
- [19] ZHOU Y X, ZHEN Y Q, WANG G, *et al.* Deconvoluting the complexity of reactive oxygen species (ROS) in neurodegenerative diseases[J]. *Frontiers in Neuroanatomy*, 2022, 16: 910427.
- [20] LINERBAUER M, WHEELER M A, QUINTANA F J. Astrocyte crosstalk in CNS inflammation[J]. *Neuron*, 2020, 108(4): 608-622.
- [21] LI K Y, LI J T, ZHENG J L, *et al.* Reactive astrocytes in neurodegenerative diseases[J]. *Aging and Disease*, 2019, 10(3): 664.
- [22] AGIRMAN G, YU K, HSAIO E. Signaling inflammation across the gut-brain axis[J]. *Science*, 2021, 374(6571): 1087-1092.
- [23] DOIFODE T, GIRIDARAN V V, GENEROSO J S, *et al.* The impact of the microbiota-gut-brain axis on Alzheimer's disease pathophysiology[J]. *Pharmacological Research*, 2021, 164: 105314.
- [24] TAN A H, LIM S Y, LANG A E. The microbiome-gut-brain axis in Parkinson disease-From basic research to the clinic[J]. *Nature Reviews Neurology*, 2022, 18(8): 476-495.
- [25] SHARMA G, BISWAS S S, MISHRA J, *et al.* Gut microbiota dysbiosis and Huntington's disease: Exploring the gut-brain axis and novel microbiota-based interventions[J]. *Life Sciences*, 2023, 328: 121882.
- [26] ZHU M L, LIU X, YE Y R, *et al.* Gut microbiota: A novel therapeutic target for Parkinson's disease[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 937555.
- [27] CRYAN J F, O'RIORDAN K J, COWAN C S M, *et al.* The microbiota-gut-brain axis[J]. *Physiological Reviews*, 2019, 99(4): 1877-2013.
- [28] MORAIS L H, SCHREIBER H L, MAZMANIAN S K. The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2021, 19(4): 241-255.
- [29] TELEANU D M, MICULESCU A G, LUNGU I I, *et al.* An overview of oxidative stress, neuroinflammation, and neurodegenerative diseases [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(11): 5938.
- [30] SINGH A, KUKRETI R, SASO L, *et al.* Oxidative stress: A key modulator in neurodegenerative diseases[J]. *Molecules*, 2019, 24(8): 1583.
- [31] OBRADOR E, SALVADOR R, LOPEZ-BLANCH R, *et al.* Oxidative stress, neuroinflammation and mitochondria in the pathophysiology of amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Antioxidants*, 2020, 9(9): 901.
- [32] SUN E, MOTOLANI A, CAMPOS L, *et al.* The pivotal role of NF- $\kappa$ B in the pathogenesis and therapeutics of Alzheimer's disease [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(16): 8972.
- [33] ZHOU Q, ZHANG Y, LU L, *et al.* Copper induces microglia-mediated neuroinflammation through ROS/NF- $\kappa$ B pathway and mitophagy disorder[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2022, 168: 113369.
- [34] ZGORZYNSKA E, DZIEDZIC B, WALCZEWSKA A. An overview of the Nrf2/ARE pathway and its role in neurodegenerative diseases[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(17): 9592.
- [35] CORES Á, PIQUERO M, WILLACAMPA M, *et al.* NRF2 regulation processes as a source of potential drug targets against neurodegenerative diseases[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(6): 904.
- [36] SCHELTENS P, BLENNOW K, BRETELER M B, *et al.* Alzheimer's disease[J]. *The Lancet*, 2016, 388(10043): 505-517.
- [37] KNOPMAN D, AMIEVA H, PETERSEN R, *et al.* Alzheimer disease[J]. *Nature Reviews Disease Primers*, 2021, 33(7): 1-21.
- [38] WEGMANN S, BIERNAT J, MANDELKOW E. A current view on Tau protein phosphorylation in Alzheimer's disease[J]. *Current Opinion in Neurobiology*, 2021, 69: 131-138.
- [39] ZHANG H Q, WEI W, ZHAO M, *et al.* Interaction between A $\beta$  and Tau in the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2021, 17(9): 2181-2192.
- [40] LENG F, EDISON P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: Where do we go from here?[J]. *Nature Reviews Neurology*, 2021, 17(3): 157-172.
- [41] MEGUR A, BALTRIUKIENE D, BUKELSKIENE V, *et al.* The microbiota-gut-brain axis and Alzheimer's disease: Neuroinflammation is to blame?[J]. *Nutrients*, 2020, 13(1): 37.
- [42] BRAAK H, DEL TREDICI K. Neuropathological staging of brain pathology in sporadic Parkinson's disease: Separating the wheat from the chaff[J]. *Journal of Parkinson's Disease*, 2017, 7(1): S71-S85.
- [43] DORSEY R, SHERER T, OKUN M S, *et al.* The emerging evidence of the Parkinson pandemic[J]. *Journal of Parkinson's Disease*, 2018, 8(S1): 3-8.
- [44] ATIK A, STEWART T, ZHANG J. Alpha-synuclein as a biomarker for Parkinson's disease[J]. *Brain Pathology*, 2016, 26(3): 410-418.
- [45] TANSEY M G, WALLINGS R L, HOUSER M C, *et al.* Inflammation and immune dysfunction in Parkinson disease[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2022, 22(11): 657-673.
- [46] KIM S, KWON S H, KAM T I, *et al.* Transneuronal propagation of pathologic  $\alpha$ -synuclein from the gut to the brain models Parkinson's disease[J]. *Neuron*, 2019, 103(4): 627-641.
- [47] SAMPSON T R, DEBELIUS J W, THRON T, *et al.* Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease[J]. *Cell*, 2016, 167(6): 1469-1480.
- [48] ROSS C A, AYLWARD E H, WILD E J, *et al.* Huntington disease: Natural history, biomarkers and prospects for therapeutics[J]. *Nature Reviews Neurology*, 2014, 10(4): 204-216.
- [49] VALADAO P A C, SANTOS K B S, VIEIRA T H F E, *et al.* Inflammation in Huntington's disease: A few new twists on an old tale[J]. *Journal of Neuroimmunology*, 2020, 348: 577380.
- [50] ROCHA N P, RIBEIRO F M, FURR-STIMMING E, *et al.* Neuroimmunology of Huntington's disease: Revisiting evidence from human studies[J]. *Mediators of Inflammation*, 2016, 2016: 1-10.
- [51] KONG G, CAO K A L, JUDD L, *et al.* Microbiome profiling reveals gut dysbiosis in a transgenic mouse model of Huntington's disease [J]. *Neurobiology of Disease*, 2020, 135: 104268.
- [52] PHUKAN B C, ROY R, GAHATRAJ I, *et al.* Therapeutic considerations of bioactive compounds in Alzheimer's disease and Parkinson's disease: Dissecting the molecular pathways[J]. *Phytotherapy Research*, 2023, 37(12): 5657-5699.
- [53] JUNG M J, KIM N, JEON S H, *et al.* Eugenol relieves the pathological manifestations of Alzheimer's disease in 5 $\times$ FAD mice [J]. *Phytomedicine*, 2023, 118: 154930.
- [54] JAVED H, AZIMULLAH S, MEERAN M, *et al.* Neuroprotective

- effects of thymol, a dietary monoterpene against dopaminergic neurodegeneration in rotenone-induced rat model of Parkinson's disease[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(7): 1538.
- [55] ABU-ELFOTUH K, HAMDAN A M E, MOHAMMED A, *et al.* Neuroprotective effects of some nutraceuticals against manganese-induced Parkinson's disease in rats: Possible modulatory effects on TLR4/NLRP3/NF- $\kappa$ B, GSK-3 $\beta$ , Nrf2/HO-1, and apoptotic pathways [J]. *Pharmaceuticals*, 2022, 15(12): 1554.
- [56] GUPTA S, SHARMA B. Pharmacological benefits of agomelatine and vanillin in experimental model of Huntington's disease[J]. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2014, 122: 122-135.
- [57] KIM M E, NA J Y, PARK Y D, *et al.* Anti-neuroinflammatory effects of vanillin through the regulation of inflammatory factors and NF- $\kappa$ B signaling in LPS-stimulated microglia[J]. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 2019, 187(3): 884-893.
- [58] BAINS M, KAUR J, AKHTAR A, *et al.* Anti-inflammatory effects of ellagic acid and vanillic acid against quinolinic acid-induced rat model of Huntington's disease by targeting IKK-NF- $\kappa$ B pathway[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2022, 934: 175316.
- [59] AHMADI N, MIRAZI N, KOMAKI A, *et al.* Vanillic acid attenuates amyloid  $\beta$ 1-40-induced long-term potentiation deficit in male rats: An *in vivo* investigation[J]. *Neurological Research*, 2021, 43(7): 562-569.
- [60] AY M. Vanillic acid induces mitochondrial biogenesis in SH-SY5Y cells[J]. *Molecular Biology Reports*, 2022, 49(6): 4443-4449.
- [61] ZAITONE S, AHMED E, ELSHERBINY N, *et al.* Caffeic acid improves locomotor activity and lessens inflammatory burden in a mouse model of rotenone-induced nigral neurodegeneration: Relevance to Parkinson's disease therapy[J]. *Pharmacological Reports*, 2019, 71(1): 32-41.
- [62] KHAN A, PARK J S, KANG M H, *et al.* Caffeic acid, a polyphenolic micronutrient rescues mice brains against A $\beta$ -induced neurodegeneration and memory impairment[J]. *Antioxidants*, 2023, 12(6): 1284.
- [63] LYU R X, DU L L, ZHOU F H, *et al.* Rosmarinic acid alleviates inflammation, apoptosis, and oxidative stress through regulating miR-155-5p in a mice model of Parkinson's disease[J]. *ACS Chemical Neuroscience*, 2020, 11(20): 3259-3266.
- [64] THINGORE C, KSHIRSAGAR V, JUVEKAR A. Amelioration of oxidative stress and neuroinflammation in lipopolysaccharide-induced memory impairment using rosmarinic acid in mice[J]. *Metabolic Brain Disease*, 2021, 36(2): 299-313.
- [65] HASSANZADEH-TAHERI M, AHMADI-ZOHAN A, MOHAMMADIFARD M, *et al.* Rosmarinic acid attenuates lipopolysaccharide-induced neuroinflammation and cognitive impairment in rats[J]. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 2021, 117: 102008.
- [66] LIU Q, CHEN Y W, SHEN C, *et al.* Chicoric acid supplementation prevents systemic inflammation-induced memory impairment and amyloidogenesis *via* inhibition of NF- $\kappa$ B[J]. *The FASEB Journal*, 2017, 31(4): 1494-1507.
- [67] WANG N, LI R, FENG B N, *et al.* Chicoric acid prevents neuroinflammation and neurodegeneration in a mouse Parkinson's disease model: Immune response and transcriptome profile of the spleen and colon[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(4): 2031.
- [68] YUAN C Y, SHIN M C, PARK Y J, *et al.* Linalool alleviates A $\beta$ 42-Induced neurodegeneration *via* suppressing ROS production and inflammation in fly and rat models of Alzheimer's disease[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 2021: 1-10.
- [69] HORI Y, TSUTSUMI R, NASU K, *et al.* Aromatic-turmerone analogs protect dopaminergic neurons in midbrain slice cultures through their neuroprotective activities[J]. *Cells*, 2021, 10(5): 1090.
- [70] PARK S Y, JIN M L, KIM Y H, *et al.* Anti-inflammatory effects of aromatic-turmerone through blocking of NF- $\kappa$ B, JNK, and p38 MAPK signaling pathways in amyloid  $\beta$ -stimulated microglia[J]. *International Immunopharmacology*, 2012, 14(1): 13-20.
- [71] CHEN M, CHANG Y Y, HUANG S, *et al.* Aromatic-turmerone attenuates LPS-induced neuroinflammation and consequent memory impairment by targeting TLR4-dependent signaling pathway[J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2018, 62(2): 1700281.
- [72] FU Y, YANG J M, WANG X Y, *et al.* Herbal compounds play a role in neuroprotection through the inhibition of microglial activation[J]. *Journal of Immunology Research*, 2018, 2018: 1-8.
- [73] HAMULAKOVA S, POPRAC P, JOMOVA K, *et al.* Targeting copper(II)-induced oxidative stress and the acetylcholinesterase system in Alzheimer's disease using multifunctional tacrine-coumarin hybrid molecules[J]. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2016, 161: 52-62.
- [74] MEI M X, SUN H, XU J Y, *et al.* Vanillic acid attenuates H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced injury in H9c2 cells by regulating mitophagy *via* the PINK1/Parkin/Mfn2 signaling pathway[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 13: 976156.
- [75] ZHUO R G, CHENG X L, LUO L L, *et al.* Cinnamic acid improved lipopolysaccharide-induced depressive-like behaviors by inhibiting neuroinflammation and oxidative stress in mice[J]. *Pharmacology*, 2022, 107(5/6): 281-289.
- [76] PROROK T, JANA M, PATEL D, *et al.* Cinnamic acid protects the nigrostriatum in a mouse model of Parkinson's disease *via* peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$ [J]. *Neurochemical Research*, 2019, 44(4): 751-762.
- [77] MEDVEDEVA M, BARINOVA K, MELNIKOVA A, *et al.* Naturally occurring cinnamic acid derivatives prevent amyloid transformation of alpha-synuclein[J]. *Biochimie*, 2020, 170: 128-139.
- [78] HITL M, KLADAR N, GAVARIC N, *et al.* Rosmarinic acid-Human pharmacokinetics and health benefits[J]. *Planta Medica*, 2021, 87(4): 273-282.
- [79] DOYLE W J, WALTERS D, SHI X T, *et al.* Farnesol brain transcriptomics in CNS inflammatory demyelination[J]. *Clinical Immunology*, 2023, 255: 109752.
- [80] JO A, LEE Y, KAM T I, *et al.* PARIS farnesylation prevents neurodegeneration in models of Parkinson's disease[J]. *Science Translational Medicine*, 2021, 13(604): eaax8891.
- [81] HAN X, ZHANG J J, ZHOU L, *et al.* Scleareol ameliorates hyperglycemia-induced renal injury through inhibiting the MAPK/NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *Phytotherapy Research*, 2022, 36(6): 2511-2523.
- [82] WANG H, XIE M Q, RIZZI G, *et al.* Identification of scleareol as a natural neuroprotective Cav 1.3-antagonist using synthetic Parkinson-mimetic gene circuits and computer-aided drug discovery[J]. *Advanced Science*, 2022, 9(7): 2102855.
- [83] YANG S, LIU J, JIAO J X, *et al.* Ar-turmerone exerts anti-proliferative and anti-inflammatory activities in HaCaT keratinocytes by inactivating hedgehog pathway[J]. *Inflammation*, 2020, 43(2): 478-486.
- [84] LI Y L, DU Z Y, LI P H, *et al.* Aromatic-turmerone ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like inflammation of BALB/c mice[J]. *International Immunopharmacology*, 2018, 64: 319-325.
- [85] SAGA Y, HATAKENAKA Y, MATSUMOTO M, *et al.* Neuroprotective effects of aromatic turmerone on activity deprivation-induced apoptosis in cerebellar granule neurons[J]. *Neuro Report*, 2020, 31(18): 1302-1307.
- [86] DI STASI L. Coumarin derivatives in inflammatory bowel disease[J]. *Molecules*, 2021, 26(2): 422.
- [87] NIU L H (牛利华), HU Q D (胡庆东), XU J Y (许金勇), *et al.* Influence of lavender inhalation by the olfactory pathway on depression-like behavioral changes in mice[J]. *Journal of Environment and Health (环境与健康杂志)*, 2010, 27(10): 861-865, 941.
- [88] GUIMARAES D, CAVACO-PAULO A, NOGUEIRA E. Design of liposomes as drug delivery system for therapeutic applications[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2021, 601: 120571.
- [89] LAI W F, WONG W T, ROGACH A L. Molecular design of layer-by-layer functionalized liposomes for oral drug delivery[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2020, 12(39): 43341-43351.