潘馨苗, 李倩, 赵培均, 等. 白藜芦醇靶向调控 Aβ 蛋白改善认知功能障碍的研究进展 [J]. 食品工业科技, 2026, 47(7): 481−489. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2025040116

PAN Xinmiao, LI Qian, ZHAO Peijun, et al. Research Advances on Resveratrol Targeted Modulation of Aβ Protein in Improving Cognitive Dysfunction[J]. Science and Technology of Food Industry, 2026, 47(7): 481−489. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2025040116

· 专题综述 ·

白藜芦醇靶向调控 Aβ 蛋白改善认知功能障碍的研究进展

潘馨苗[1], 李　倩[1], 赵培均[1], 李天歌[1], 赵广山[1], 黄现青[1], 宋莲军[1], 乔明武[1], 张　蓓[1], GIANNI Galaverna[2], 李　宁[1,*]

（1.河南农业大学食品科学技术学院, 河南郑州 450002;
2.意大利帕尔马大学食品与药品系, 意大利帕尔马 43124）

摘　要: 阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）是一种神经退行性疾病，其特征性病理改变为脑内 β-淀粉样蛋白（β-amyloid peptide，Aβ）异常沉积和 Tau 蛋白过度磷酸化，临床主要表现为神经元损伤和认知功能障碍。近年研究发现，白藜芦醇（resveratrol，Res）可通过多途径调控 Aβ 相关神经毒性通路，改善 AD 认知功能损害。本文系统综述 Res 改善 AD 认知功能障碍的相关研究，重点探讨其促进 Aβ 清除、抑制神经炎症反应及保护神经元功能等方面的作用路径和分子机制，为 Res 在食品科学和医药领域的应用开发提供理论支撑。

关键词: 白藜芦醇, β-淀粉样蛋白, 阿尔茨海默病, 认知功能, 神经元损伤, 作用机制
中图分类号: TS201.4　　**文献标识码:** A　　**文章编号:** 1002−0306(2026)07−0481−09
DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2025040116　　本文网刊:

Research Advances on Resveratrol Targeted Modulation of Aβ Protein in Improving Cognitive Dysfunction

PAN Xinmiao[1], LI Qian[1], ZHAO Peijun[1], LI Tiange[1], ZHAO Guangshan[1], HUANG Xianqing[1], SONG Lianjun[1], QIAO Mingwu[1], ZHANG Bei[1], GIANNI Galaverna[2], LI Ning[1,*]

（1.College of Food Science and Technology, Henan Agricultural University, Zhengzhou 450002, China;
2.Food and Drug Department, University of Parma, Parma 43124, Italy）

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder characterized by excessive beta-amyloid (Aβ) deposition and hyperphosphorylated Tau protein accumulation in the brain, leading to neuronal damage and cognitive impairment. Recent studies suggest that resveratrol (Res), a natural polyphenol, may mitigate AD-related cognitive dysfunction by targeting Aβ-induced neurotoxicity through multiple mechanisms. This article systematically reviews the relevant research on the improvement of cognitive dysfunction in AD by Res, with a focus on elucidating its mechanisms of action, including promoting Aβ clearance, inhibiting neuroinflammatory responses, and protecting neuronal function, as well as the associated signaling pathways and molecular mechanisms. These findings provide a theoretical foundation for the application and development of Res in food sciencce and medicine.

Key words: resveratrol; beta-amyloid protein; Alzheimer's disease; cognitive function; neuronal damage; mechanism of action

收稿日期: 2025−04−09
基金项目: 国家自然科学基金青年基金（31201878, U1204804, U1604183）; 河南省重点研发计划项目（241111110600）; 河南省研究生联合培养基地项目（YJS2022JD16）; 河南省杰出外籍科学家工作室（GZS2025010）; 河南省高校科技创新团队（23IRTSTHN023）。
作者简介: 潘馨苗（1995−）, 女, 硕士研究生, 研究方向: 食品营养与健康, E-mail: panxinmiaoa@126.com。
*** 通信作者:** 李宁（1981−）, 女, 博士, 教授, 研究方向: 食品营养与健康, E-mail: lining8028@126.com。

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种最常见的神经退行性疾病，主要影响大脑功能。AD 的发病涉及遗传、环境和生活方式等多因素的相互作用，严重影响该人群的日常活动。其主要特征是学习记忆功能受损、行为异常等，多发生于老年人群[1−2]。目前研究表明，AD 的发生具有进行性和不可逆性，发病机制主要为 β-淀粉样肽(Beta-amyloid peptide, Aβ)的生成和清除不平衡导致斑块沉积、Tau 蛋白异常聚集、胆碱能神经元选择性变性、神经炎症的诱发[2−4]。尽管对 AD 的研究不断深入，但目前尚未找到有效的防治方法，其发病机制也尚未完全阐明，因此进一步研究 AD 的发病机制及寻找有效的防治策略十分必要。

在 AD 的相关研究领域，近年来取得了诸多进展。淀粉样前体蛋白(Amyloid precursor protein, APP)作为一种跨膜糖蛋白，广泛存在于多种组织中，尤其在神经元突触中高度表达。正常情况下，APP 在脑内执行特定的生理功能，当受到特定蛋白水解酶的切割作用时，会代谢产生 Aβ。当 Aβ 表现出异常增多或清除机制受损时，会在神经元间形成不溶性沉积物，即老年斑，这是 AD 的标志性特征之一[5]，也被认为是导致认知功能障碍的重要特征[1]。白藜芦醇(Resveratrol, Res)作为一种源于自然的非黄酮类多酚化合物，其独特的生物活性备受科研界的关注。Res 具有抗氧化、抗炎及代谢调节等生物特性，在 AD 等神经退行性疾病的防治领域展现出巨大潜力[6−7]。研究表明[8−9]，Res 主要通过多调节沉默信息调节因子 1(SIRT1)、抑制 Tau 蛋白过度磷酸化，保护血脑屏障等多种机制发挥作用，尤其在 Aβ 毒性诱导的认知功能障碍领域，通过调控 Aβ 代谢及神经炎症等多靶点机制，有显著改善认知功能的潜力。然而，目前对于 Res 与 Aβ 之间的相互作用机制仍不明确，且缺乏对 Res 在预防和治疗认知功能障碍中实际效果和安全性的系统评估。基于此，本文创新性地深入探讨 Res 与 Aβ 之间的相互作用机制，评估 Res 在预防和治疗认知功能障碍中的效果和安全性，为 AD 的防治提供科学依据，同时也可能为其他神经退行性疾病的防治提供新的思路。

本文将围绕 Res 与 Aβ 展开研究，通过深入了解代谢途径及作用靶点，确定 AD 的潜在治疗靶点，增强 Aβ 清除率，明确 Aβ 的产生、聚集以及沉淀对认知功能产生的影响。进一步探讨 Res 与 Aβ 之间的相互作用机制，评估 Res 在预防和治疗认知功能障碍中的实际效果和安全性，以此展开全文论述。

1 Aβ 在 AD 中的作用

1.1 Aβ 的生成

APP 在内质网中合成，并通过高尔基体和跨高尔基体网络在囊泡中运输到细胞膜，APP 在细胞膜上依次被两种膜结合内切蛋白酶(β-和 γ-分泌酶)裂解[10−11]。β-分泌酶首先裂解 APP，释放出大量的分泌衍生物 β-APP 片段(sAPPβ)和 C 末端 β 片段(CTFβ，C99)，C99 进一步被 γ-分泌酶分裂，产生大量的 Aβ[12](如图 1 所示)。γ-分泌酶的切割有些不精确，导致所得肽群的 C 末端异质性[13−14]，因此存在许多不同的 Aβ 种类[15]。通过研究抑制或缓解 Aβ 的聚集和沉积，有望减轻 AD 的病理变化并延缓进展。

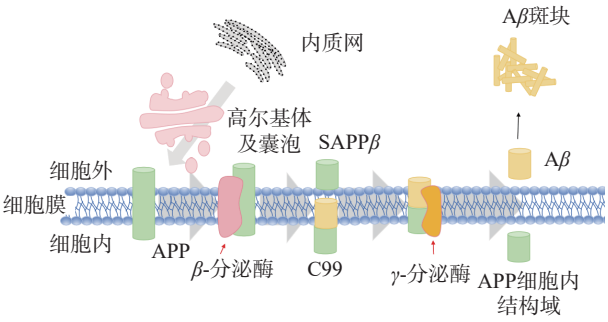


图 1 Aβ 生成示意图

Fig.1 Schematic diagram of Aβ generation

1.2 Aβ 诱导神经炎症的发生

神经炎症和 Aβ 沉积在神经退行性病变过程中起着协同作用，均为 AD 重要的病理标志[16−17]，都可能导致认知功能的下降(如图 2 所示)。小胶质细胞和星形胶质细胞的数量和或活化上调与 Aβ 的沉积及清除相关，人脑细胞中神经胶质细胞约占 50%，在 AD 患者脑部，小胶质细胞与星形胶质细胞出现活化反应，研究表明，在 Res 的干预下，两种胶质细胞可通过功能调控及交互作用，增强对 Aβ 的清除[18−19]。当 Aβ 沉积在大脑中时，小胶质细胞会迅速响应，并分泌一系列促炎因子，如白细胞介素-1β(IL-1β)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF-α)等，这些介质在炎症反应中起到重要作用，但也可能对周围的神经细胞产生损伤[20−21]。Lopez-rodriguez 等[21] 研究发现在 Aβ 斑块周围小胶质细胞被激活，并伴随着 IL-1β 急性升高、IL-6 过度表达。此外，坏死细胞不仅会分泌促炎细胞因子，还会促使细胞内内容物的泄

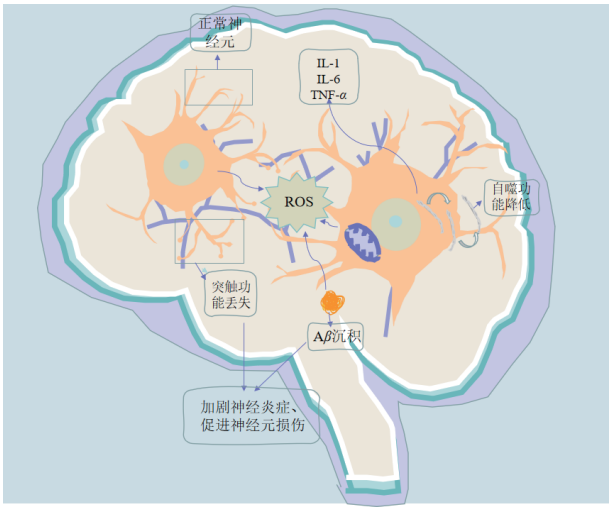


图 2 Aβ 诱导神经炎症的发生

Fig.2 Aβ induces the occurrence of neuroinflammation

漏。这些释放到周围环境中的细胞成分作为炎症信号“使者”，在体内循环流转，进而激活邻近细胞的免疫反应机制，以进行宿主防御行动[22]。

D'Errico 等[23] 通过体内双光子成像技术，研究观察了小胶质细胞在 Aβ 传播过程中的动态行为。发现小胶质细胞能够向 Aβ 斑块迁移，并在迁移过程中携带 Aβ，从而促进 Aβ 在脑内的沉积。Gong 等[24] 观察到在 AD 中，由于 Aβ 的持续积累，小胶质细胞超载，吞噬能力大大降低，并分泌活性氧（ROS）、活性氮物种（RNS）等促炎细胞因子，导致神经炎症发生。Madsen 等[25] 探究评估了小胶质细胞与 Aβ 及整体认知之间的关联，发现在反应的后期阶段，随着 Aβ 的积累小胶质细胞转为促炎型，加剧神经炎症和神经元损伤。在 Aβ 聚集部位，活化的小胶质细胞、星形胶质细胞及其分泌的促炎因子大量存在，进而介导淀粉样蛋白与小胶质细胞间的相互作用、引发神经炎症的级联反应以及形成与 Aβ 沉积形成的恶性循环，Aβ 负荷和小胶质细胞反应均独立损害基线时的整体认知能力[25–26]。

Aβ 在 AD 中诱导神经炎症的发生是一个复杂的过程。通过调节小胶质细胞和星形胶质细胞的功能，减少其释放的炎症因子和趋化因子；调控通路或相关因子来抑制神经炎症反应，减轻神经元的损伤和死亡；降低脑内 Aβ 的水平，从而减少其对神经元的损伤和炎症反应。通过深入研究 Res 对这些蛋白及相关因子的作用机制，有望为缓解或抑制 AD 的发展提供新的思路和方法。

1.3　Aβ 诱导氧化应激的发生

氧化应激是体内氧化能力和抗氧化防御能力处于一种失衡的状态，这源于自由基的生成，破坏了原本氧化剂与抗氧化剂之间的平衡状态。这种失衡进而造成细胞结构和功能的损伤，特别是在细胞质和线粒体内发生的损伤，导致蛋白质受损并造成 Aβ 的积累[27–28]。

在 AD 中，Aβ 的异常沉积和聚集普遍被认为是引发氧化应激的关键诱因。Calvo-rodriguez 等[29] 观察到 AD 小鼠模型中 Aβ 斑块沉积处产生过量的 ROS，过量的 ROS 会攻击细胞，造成线粒体损伤，引发氧化应激。Azargoonjahromi 等[30] 发现线粒体功能障碍与 Aβ 沉积和聚集密切相关。Aβ 可以导致线粒体膜电位丧失、氧化磷酸化解偶联和 ATP 产生减少，进而增加线粒体 ROS 的产生，引发氧化应激。Yoshida 等[31] 通过分离线粒体并检测 Aβ 诱导的氧化应激相关蛋白的表达，发现 AD 小鼠海马体线粒体中抗氧化酶超氧化物歧化酶 2（SOD-2）的表达下降，氧化应激水平升高。

Aβ 与氧化应激在 AD 中相互关联、相互促进。Aβ 的沉积诱导氧化应激的发生，而氧化应激加剧 Aβ 的生成、聚集和毒性作用，进一步导致神经元损伤。

1.4　Aβ 引发的认知功能障碍

Aβ 在大脑中的沉积通过多种机制引发认知功能障碍，包括神经元死亡与突触丢失、神经炎症反应、氧化应激、神经递质失衡以及脑网络功能异常等。这些机制共同作用，导致 AD 患者出现严重的认知功能障碍[32]。此外，随着年龄的增长，小鼠的记忆能力逐渐下降，同时 Aβ 水平呈现上升趋势。Thakral 等[33] 发现 Aβ 寡聚体对突触具有直接的毒性作用，能够干扰突触传递和可塑性，导致突触丢失。突触丢失是 AD 认知功能障碍的重要病理基础。Pang 等[34] 证明，与野生型大鼠相比，实验大鼠 Aβ 斑块沉积区域的突触面积和周长均显著减小，并且在实验大鼠的海马体出现了大量的神经元损失，这些神经损伤进一步导致认知功能障碍。Lü等[35] 研究发现，在实验小鼠脑室内注射微量的 $A\beta_{1\text{-}42}$ 会导致下丘脑-垂体-肾上腺（Hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA）轴失调，并进一步下调磷酸化的环腺苷酸反应元件结合蛋白（Phosphorylation of cyclic AMP response element binding, pCREB）和脑源性神经营养因子（Brain-derived neurotrophic factor, BDNF）的表达水平，这种下降会负面影响小鼠的学习与记忆能力，最终引发认知功能障碍。Chávez-gutiérrez 等[36] 研究发现长期的 Aβ 毒性作用最终导致神经元死亡，在海马体和大脑皮层等与认知功能密切相关的区域尤为突出。

Aβ 的积累被认为是阿尔茨海默病发病的早期标志。Aβ 的聚集诱导 Tau 蛋白磷酸化，影响神经递质的合成、释放和回收，干扰了正常的神经传导和突触功能，加剧了神经元的损伤和死亡，诱导认知功能障碍。部分实验结果并未显示清除 Aβ 斑块能显著改善认知功能[37]，或许需要尽早干预，联合多靶点防治策略。

2　Res 对 Aβ 的调节作用

2.1　Res 对 Aβ 生成的调节作用

Aβ 的产生以及 Aβ 前体蛋白 APP 与线粒体密切相关，可以通过抑制 β 和 γ 分泌酶来减少 Aβ 的产生，以防止 Aβ 聚集并促进 Aβ 清除[38]。Hao 等[39] 通过免疫染色分析发现 Res 能通过对 β-分泌酶的调控及抑制 β-分泌酶的活性来减少 Aβ 的生成。Sánchez-melgar 等[40] 研究发现 Res 在 SAMP8 小鼠模型中通过调节 Aβ 相关基因 APP 和 β-位淀粉样前体蛋白裂解酶 1（β-Site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1, BACE1）的表达，从而影响 Aβ 的生成。Jia 等[41] 的研究同样表明 Res 能够通过抑制 BACE1 活性、诱导自噬、调节 APP 代谢途径以及多途径协同作用等方式来调节 Aβ 的生成。这些研究共同表明 Res 在 AD 中展现出多靶点的保护，通过干预 Aβ 代谢通路，影响 Aβ 的生成。研究 Aβ 在 AD 中的作用以及 Res 对 Aβ 的调节机制，能够更加全面深入地了解 AD 等神经退行性疾病发病机制。

2.2 Res 对 Aβ 聚集和沉积的抑制作用

Res 可以有效地抑制或减少 Aβ 生成及聚集沉淀(如图 3 所示),通过直接结合 Aβ 单体和纤维状物质和降低 APP 的表达,将部分可溶性 Aβ 转化为无毒形式,降低 Aβ 产生和改变其结构,从而延缓 AD 的发展[42−43]。Feng 等[44] 研究发现,实验小鼠在不同的月龄大脑海马及皮质区在不同阶段均出现不同数量的老年斑,并且老年斑的数量及分布随着小鼠月龄的增加而增加,Res 干预后可通过调节 SIRT1,作用其下游过氧化物酶体增殖物激活受体共激活因子 1(Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha, PGC-1α),从而减少大脑内 Aβ 的沉积,缓解神经毒性。Azargoonjahromi 等[45] 观察到 Res 能够提供神经保护,增强线粒体功能,促进突触可塑性,而防止 Aβ 经由血液通过血脑屏障(Blood brain barrier, BBB)进入脑内并发生沉积,从而显著抑制 Aβ 的聚集与沉积。

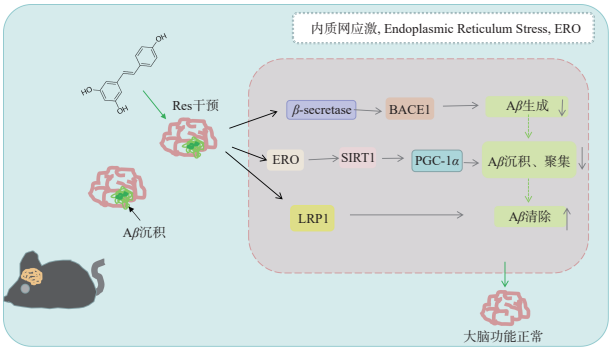


图 3 Res 调控 Aβ 清除的作用

Fig.3 Res in regulating the clearance of Aβ

Res 直接或介导通路调节抑制 Aβ 聚集与沉积,并改善 AD 的相关认知功能障碍。Res 破坏已形成的 Aβ 纤维,激活 SIRT1、AMPK 等自噬通路,增强小胶质细胞的吞噬功能,降低其神经毒性,改善认知及学习记忆能力。

2.3 Res 对 Aβ 清除的作用

Res 通过直接影响 Aβ 清除机制或间接对 Aβ 产生积极的清除作用,有研究表明[46],Res 可能通过调节与 Aβ 代谢相关的受体(如低密度脂蛋白受体相关蛋白 1,LRP-1)和基因表达来影响 Aβ 的清除。例如,Res 通过上调肝脏中 LRP-1 的表达,可增强肝脏对 Aβ 的清除能力。贾永明等[42] 通过不同浓度的 Res 处理 PC12 细胞,发现 Res 能够通过调控 RAGE(晚期糖基化终末产物受体,Receptor for advanced glycation end-products)/LRP1 通路,减少细胞内 Aβ1-42 的含量,这表明 Res 具有促进 Aβ 清除的作用。Li 等[47] 发现 Res 通过与 Aβ42 单体的特异性结合,干扰其聚集过程,并破坏 Aβ42 原纤维的 β-折叠结构,从而发挥对 Aβ 的清除作用。

此外,小胶质细胞能够凭借其表面丰富的受体,对 Aβ 进行识别并结合,随后将 Aβ 吞噬至细胞内,在借助溶酶体的作用完成对 Aβ 的降解,进而实现 Aβ 的清除[48];而星形胶质细胞通过特定的转运蛋白,对细胞外的 Aβ 进行摄取[49],然后利用细胞内的酶将其分解代谢。通过维持细胞外液的离子平衡、调节 pH 等,为 Aβ 的清除创造有利的环境。同时,它还可以分泌一些神经营养因子和细胞外基质成分,促进神经元和小胶质细胞的功能,间接影响 Aβ 的清除[50−51]。同时,Res 可以通过抑制这两种胶质细胞介导的炎症反应,调控相关通路增强小胶质细胞的吞噬功能,促进 Aβ 的清除,减少 Aβ 斑块的形成和沉积,从而能够保护神经系统的完整性,发挥神经保护作用[52−53],Liu 等[54] 研究表明 Res 通过调节小胶质细胞的极化和功能,促进小胶质细胞向 M2 型极化,增强其吞噬能力,降低促炎因子分泌水平,从而有效地提升小胶质细胞的吞噬能力,促进对 Aβ 的清除。Gao 等[55] 发现 RES 能通过调节小胶质细胞的极化状态,增强其吞噬 Aβ 的能力,以达到对 Aβ 的清除。

自噬是细胞内的一种自我清理机制,这种机制可以识别并降解包括淀粉样蛋白在内的一些异常蛋白质聚集物,从而促进 Aβ 从细胞内的清除,有助于维持细胞内的环境稳定。还可能调节免疫系统相关细胞的功能,促使免疫细胞更好地吞噬和清除细胞外的淀粉样蛋白,减轻其在脑内等部位 Aβ 的沉积[41,56]。Hu 等[57] 研究发现 Res 能通过激活细胞自噬来调节细胞活动,增强对 Aβ 的清除作用。Deng 等[58] 研究同样表明 Res 能增强细胞的自噬作用,增强自我清理机制,有效减少脑部等部位的 Aβ 沉积。

Res 可通过调节与 Aβ 代谢相关的受体的活性来促进 Aβ 的清除,或通过调控相关基因表达,影响 Aβ 的产生和清除过程;Res 能够作用于小胶质细胞和星形胶质细胞,增强它们对 Aβ 的吞噬和清除能力;Res 也被证实能够诱导自噬,通过这一机制促进 Aβ 从细胞内的清除。综上所述,白藜芦醇通过多种途径对 Aβ 产生积极的清除作用,为 AD 的防治提供了新的策略。

3 Res 对 Aβ 诱导的认知功能障碍的改善作用

3.1 Res 对 Aβ 诱导的神经炎症的缓解作用

在神经炎症中,磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸 3-激酶/Akt(phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase/Akt, PI3K/Akt)、抑制核因子-kappaB(NF-κB)、SIRT1 和 Aβ 之间存在复杂的相互作用关系,Res 可以通过介导这些相关通路及蛋白减轻或缓解神经炎症及毒性。Dhapola 等[59] 发现 Res 直接的抗炎作用可抑制 Aβ 诱导的神经炎症;此外,Res 通过激活 AMPK 的表达,增强自噬,缓解 Aβ 诱导的神经炎症。Arbo 等[60] 研究发现 Res 的抗神经炎症作用与 NF-κB 有关,Res 通过抑制 NF-κB 信号通路,抑制炎症介质产生,减少或缓解 $Aβ_{1-42}$ 诱导的神经炎症。Ma 等[61] 通过实验发现 Aβ 的积累会导致胆碱能系统功能受损诱导神经炎症,表现为乙酰胆碱酯酶(AchE)活性

增加和胆碱乙酰转移酶(ChAT)活性降低，而 Res 能够通过调节胆碱能系统和调节 SIRT1信号通路等多种机制发挥作用，缓解 Aβ 诱导的神经炎症。Santos 等[62] 研究表明 Res 具备抑制由 Aβ 激活的小胶质细胞与星形胶质细胞所产生炎症介质的能力，能显著降低炎症介质的水平，从而减轻 Aβ 诱导的神经炎症。

综上所述，Res 通过抑制炎症介质产生、调节 SIRT1、NF-κB 等信号通路以及调节自噬等多种机制，对 Aβ 诱导的神经炎症具有显著的缓解作用(图 4)。这些发现为 Res 在 AD 等神经退行性疾病预防及缓解中的应用提供了理论依据。

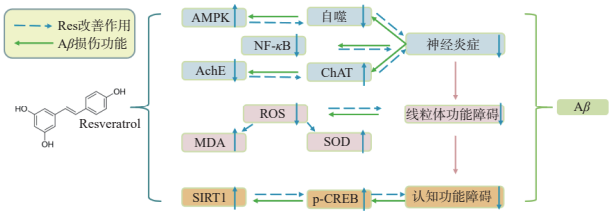


图 4　Res 改善 Aβ 诱导的认知功能障碍

Fig.4　Res ameliorates Aβ-induced cognitive dysfunction

3.2　Res 对 Aβ 诱导的氧化应激的缓解作用

Aβ 的积累会导致线粒体功能障碍，进而生成大量 ROS，这些 ROS 会对细胞膜、蛋白质和 DNA 发起攻击，造成神经元损伤。Res 通过其酚羟基结构，能够将这些自由基捕获并中和，发挥神经元保护作用，使其免受 Aβ 诱导的氧化应激损害[63]。并且 Res 可以通过多种机制减轻氧化应激对细胞的损伤，包括减少自由基的形成和调节 BDNF、上调抗氧化酶的表达以及促进抗氧化物质的合成等[64]。Yang 等[65] 发现 Res 及其衍生物可以通过恢复肠道微生物群平衡来缓解认知障碍、抑制 AD 小鼠的氧化应激、神经炎症和代谢紊乱，进一步降低了大脑中的 Aβ 和 Tau 聚集。Nicolás-méndez 等[66] 的研究表明，Res 与内源性抗氧化系统活性氧(ERO)产生的相互作用，可以通过 PGC-1α、Sirt3/FoxO3a 等通路改善抗氧化标志物的水平。Ashafaq 等[67] 研究发现 Res 不仅通过其酚羟基结构，能够直接中和由 Aβ 沉积引发的过量 ROS，从而减轻氧化应激对神经元的损伤；还可以中和 Aβ 积累导致的线粒体功能障碍释放的自由基，减轻氧化应激。Zhang 等[68] 探讨了 Res 在 AD 中的作用和关系，发现 Res 处理显著降低了 Aβ 诱导的细胞内 ROS 和脂质过氧化的最终产物(MDA)水平，同时增加了超氧化物歧化酶(SOD)的活性，表明 Res 有效减轻了 Aβ 诱导的氧化应激。这些研究进一步表明 Res 能够改善 Aβ 诱导的氧化应激造成的损伤。

Res 作为天然抗氧化剂，能够清除体内的自由基，激活细胞内的抗氧化酶，介导 PGC-1α、Sirt3/FoxO3a、circRNAs/PDE4A 等通路减少 Aβ 对细胞膜的破坏，减轻氧化应激。但其具体的作用机制和应用前景仍需进一步的研究和探讨。

3.3　Res 对认知功能的保护作用

许多研究表明，Res 在改善 Aβ 诱导的认知功能障碍方面展现出显著的效果，因此 Res 在改善认知功能领域的潜力备受关注。深入探究其作用机制发现，Res 的认知功能保护作用可能源于多个方面：Res 能够抑制 Aβ 的产生与聚集，同时改善 Aβ 诱导的神经炎症，促进神经可塑性，对相关蛋白的表达进行调节(如表 1 所示)。Rahman 等[69] 通过动物实验发现 Res 能保护神经元免受 Aβ 诱导的毒性损伤，维持认知功能。这主要是由于 Res 的抗氧化性以及对神经递质和突触功能的潜在调节作用，减轻了 Aβ 诱导的认知功能障碍。Wang 等[70] 研究发现 Res 可能通过上调 SIRT1 和 p-CREB 的表达，促进了神经元的存活和突触可塑性，从而改善了 Aβ 诱导的认知功能；实验中为小鼠注射 $A\beta_{1\text{-}42}$ 显著降低了海马体中 SIRT1 的表达和对神经元的存活和突触可塑性至关重要的 CREB 的磷酸化水平，而 Res 预处理则显著逆转了这些变化。Cao 等[71] 探讨了 Res 通过激活 SIRT1 来提升 Aβ 诱导的认知功能的机制，Res 作为一种天然的 SIRT1 激活剂，能够显著提高 SIRT1 的活性。通过激活 SIRT1，Res 可以清除或抑制 Aβ 沉积、调节其生成，促进神经元的健康和存活，从而改善认知功能。Foudah 等[72] 通过对 AD 大鼠模型大脑组织病理学，以研究海马体损伤和神经保护作用的

表 1　白藜芦醇改善 Aβ 诱导损伤的作用机制

Table 1　Mechanism of resveratrol in ameliorating Aβ-induced injury

序号	作用物质	剂量及方式	评价模型	作用效果	作用机制	参考文献
1	RES	0.5~200 mol/L孵育细胞	PC12细胞	Res可以调控RAGE/LRP1通路改善Aβ对PC12细胞的神经毒性	a. 调控LRP1水平； b. 减低或缓解晚期糖基化终产物受体(RAGE)水平； c. 降低Aβ在PCI2细胞内累积量	[73]
2	RES	10 μmol/L处理48 h	hNSCs细胞模型	Res能够激活AMPK依赖途径保护神经，可对抗Aβ诱导的炎症和氧化应激	a. 阻止了Aβ介导的NF-κB、mRNA和蛋白质水平的增加； b. 恢复了iNOS和COX-2的水平； c. 激活AMPK； d. 挽救抗体，缓解或抑制炎症； e. 抑制ROS生成，减轻氧化应激	[45]
3	RES	分别1、5、25、50、75和100 μmol/L处理细胞24 h	SH-SY5Y细胞	Res通过激活PI3K/Akt胰岛素途径抑制GSK-3β改善Aβ对SH-SY5Y细胞的神经毒性	a. 诱导JAK2/STAT3和PI3K/AKT/mTOR通路的活性； b. 抑制神经元凋亡	[59]

续表 1

序号	作用物质	剂量及方式	评价模型	作用效果	作用机制	参考文献
4	RES	以50 mg/kg BW的剂量(每2 d)进行一次灌胃	4周龄的雄性C57BL/6小鼠; SH-SY5Y细胞	Res能够通过激活SIRT1减弱Aβ生成和自噬功能障碍	a. 抑制LC3和Beclin-1的表达来抵抗自噬; b. 促进Aβ和Tau磷酸化的降解; c. 通过抑制SH-SY5Y细胞中NF-κB的激活, 下调BACE1的表达; d. 激活SIRT1, 恢复受损自噬通量	[62]
5	RES负载硒/壳聚糖纳米花状粒子(Res@SeNPs@Res-CS-NP)	以60 mg/kg BW, 经口灌胃	6周龄雄性ICR小鼠	Res@SeNPs@Res-CS-NP可以通过恢复肠道微生物群平衡来缓解认知障碍, 这可以抑制AD小鼠的氧化应激、神经炎症和代谢紊乱; 进一步降低了大脑中的Aβ和Tau聚集	a. 增加GLUT1和GLUT3蛋白表达; b. 通过JNK/AKT/GSK3β信号通路缓解胰岛素抵抗诱导的Tau磷酸化和Aβ聚集; c. 减少IL-6、IL-1β和TNF-α等炎症因子分泌	[65]
6	RES	腹腔注射 5 mg/kg	雄性ICR小鼠	Res可以激活小鼠SIRT1/PGC-1通路, 改善突触相关认知障碍	a. 激活SIRT1/PGC-1通路; b. 改善小鼠认知功能; c. 增加突触素	[74]
7	RES	以10、50 nmol/L孵育细胞24 h	小鼠BV-2小胶质细胞	Res通过抑制炎症反应, 至少部分通过抑制TXNIP/TRX/NLRP3信号通路, 保护小胶质细胞免受Aβ刺激的炎症	a. 逆转抗体对小胶质细胞存活率的影响; b. 抑制Aβ诱导的小胶质细胞产生促炎因子; c. 抑制小胶质细胞中Aβ诱导的caspase-1切割和NF-kB激活; d. 调节通过TXNIP/TTRX/NLRP3信号通路	[44]
8	RES	腹腔注射(40 mg/kg BW), 总共注射28 d	9月龄的雄性APP/PS1小鼠及同窝野生型(WT)雄性小鼠	Res改善AD小鼠的认知功能障碍, 促使海马小胶质细胞M2型极化进而减轻炎性损伤	a. 上调SIRT1的表达水平, 进而使小胶质细胞向M2型转化; b. 抑制抗炎因子IL-10、TGF-β; c. 促进神经营养因子NGF、BDNF、GDNF	[75]
9	RES	分别以0.5、1.25、5、22和44 μmol/L浓度注射到小鼠海马中	成年雄性SD大鼠	Res可以改善Aβ诱导的空间学习记忆障碍	a. 抑制Aβ1-42诱导的海马LTP损伤; b. 下调磷酸化CREB的蛋白水平; c. 增加SIRT1蛋白水平的表达	[70]
10	RES	经腹腔注射100 mg/kg, 预处理7 d	雄性C57BL/6小鼠	Res预处理可以激活老年小鼠的SIRT1表达, 降低术后内质网应激, 改善认知功能	a. 激活Sirt1的表达, 并在下游发挥其脱乙酰化途径; b. 抑制心脏和大脑的内质网应激; c. 下调CHOP和GRP78基因表达, 降低半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3活性	[76]

研究分析, 发现 Res 干预能显著提高了大鼠的识别指数, 表明 Res 对 Aβ 诱导的认知功能障碍具有改善作用。

上述研究显示 Res 对认知功能展现出显著的保护作用, 其深层机制复杂多样, 包括激活 SIRT1、调节相关信号通路以及激活神经营养因子等, 这些作用可能归功于其强大的抗氧化、抗炎以及直接的神经保护特性。尽管 Res 面临生物利用度低及稳定性较差的挑战, 但其多靶点作用特性仍为防治和缓解 AD 提供了独特的优势。

4 总结与展望

Res 作为一种具有丰富生物活性的天然多酚化合物, 在 AD 的防治中展现出独特潜力。本文综述了 Aβ 作为 AD 中重要的病理标志, 对神经损伤的损伤以及对认知功能的影响, 以及 Res 通过调节 Aβ 的生成、沉积、聚集以及清除, 对 Aβ 诱导的神经损伤、氧化应激造成的认知功能障碍的保护作用。Res 临床应用仍面临生物利用度低、代谢快等瓶颈, 未来研究需从深化机制、结合纳米递送系统提升血脑屏障穿透性、人工智能辅助多组学联用的研发等方面展开探究。a.深化分子作用机制。运用蛋白质组学、代谢组学等系统描绘, 明确 Res 与 Aβ 直接结合或调节相关作用蛋白靶点的级联调控, 构建多组学分子网络, 揭示其维持神经细胞稳态的关键靶点。b.结合 Res 生物利用度低和代谢快的特点。未来可基于脂质体、聚合物纳米粒等开发纳米递送系统, 提升其 BBB 的穿透性, 并通过体外模型验证其协同穿透效率。c.构建 Res-Aβ 相互作用模型, 预测其衍生物的活性。基于分子动力学模拟数据筛选出与 Aβ 结合亲和力更高的 Res 衍生物; 通过强化学习优化试验设计, 缩短研发周期。

Res 在 Aβ 诱导的神经损伤与认知障碍干预中展现出巨大潜力, 但其仍面临机制不清、递送困难及防治效果验证等问题。未来需进一步深入挖掘分子作用机制、开发递送系统、多维度联合推动 Res 从实验室研究向人群应用的跨越, 最终为 AD 患者展现更安全、有效的防治效果。

© The Author(s) 2026. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

参考文献

[1] NAKAMURA A, KANEKO N, VILLEMAGNE V L, et al. High performance plasma amyloid-β biomarkers for Alzheimer's disease[J]. Nature, 2018, 554(7691): 249−254.

[2] 马亦然, 刘思远, 张晓然, 等. 以病理特征为靶点的抗阿尔茨海默病药物的研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2023, 42(5): 273−278. [MA Yiran, LIU Siyuan, ZHANG Xiaoran, et al. Research progress of anti-Alzheimer's disease drugs targeting pathological features[J]. Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies, 2023, 42(5): 273−278.]

[3] BEATA B K, WOJCIECH J, JOHANNES K, et al. Alzheimer's disease: Biochemical and psychological background for diagnosis and treatment[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(2): 1059.

［4］ JUCKER M, WALKER L C. Alzheimer's disease: From immunotherapy to immunoprevention[J]. Cell, 2023, 186(20): 4260−4270.
［5］ PAN Jie, ZHONG Jie, GENG Ji, et al. Microglial Lyzl4 facilitates β-amyloid clearance in Alzheimer's disease[J]. Advanced Science, 2025, 12(2): 2412184.
［6］ MENG Qingwei, LI Jiawei, WANG Chunsheng, et al. Biological function of resveratrol and its application in animal production: A review[J]. Journal of Animal Science and Biotechnology, 2023, 14(1): 25.
［7］ ISLAM F, NAFADY M H, ISLAM M R, et al. Resveratrol and neuroprotection: An insight into prospective therapeutic approaches against Alzheimer's disease from bench to bedside[J]. Molecular Neurobiology, 2022, 59(7): 4384−4404.
［8］ ROGINA B, TISSENBAUM H A. SIRT1, resveratrol and aging[J]. Frontiers in Genetics, 2024, 15: 1393181.
［9］ MUHAMMAD M S, AYO J O, DANJUMA N M, et al. Modulation of memory and neurochemical changes by resveratrol and environmental enrichment in rodent model of Alzheimer's disease[J]. Nigerian Journal of Physiological Sciences, 2022, 37(1): 59−67.
［10］ ANTONY D, SHETH P, SWENSON A, et al. Recent advances in Alzheimer's disease therapy: Clinical trials and literature review of novel enzyme inhibitors targeting amyloid precursor protein[J]. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2025, 26(1): 63−73.
［11］ GUO Xuefei. Molecular mechanism of substrate recognition and cleavage by human γ-secretase[J]. Alzheimer's & Dementia, 2024, 20(S1): e092188.
［12］ LANGELAND J A, BAUMANN L, DeYOUNG E M, et al. Early animal origin of BACE1 APP/Aβ proteolytic function[J]. Biology, 2024, 13(5): 320.
［13］ 吴超, 袁鑫, 郑红. 基于 APP/BACE1/Aβ 号通路的人参皂苷 Rg1 对 AD 树鼩模型的神经保护作用[J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(1): 18−22,34. ［WU Chao, YUAN Xin, ZHENG Hong. Neuroprotective effect of ginsenoside Rg1 based on the APP/BACE1/Aβsignaling pathway on Alzheimer's tree shrew model[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2024, 44(1): 18−22,34.］
［14］ 李娇, 袁硕, 张庆镐. 自噬功能障碍与阿尔茨海默病发病机制研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(18): 4621−4624. ［LI Jiao, YUAN Shuo, ZHANG Qinghao. Research progress on autophagy dysfunction and pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2022, 42(18): 4621−4624.］
［15］ MURPHY M P, LeVINE H. Alzheimer's disease and the amyloid-β peptide[J]. Journal of Alzheimer's Disease, 2010, 19(1): 311−323.
［16］ LEE E, CHANG Yongmin. Modulating neuroinflammation as a prospective therapeutic target in Alzheimer's disease[J]. Cells, 2025, 14(3): 168.
［17］ WILSON D M, COOKSON M R, van den BOSCH L, et al. Hallmarks of neurodegenerative diseases[J]. Cell, 2023, 186(4): 693−714.
［18］ AZEVEDO F A C, CARVALHO L R B, GRINBERG L T, et al. Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain[J]. The Journal of Comparative Neurology, 2009, 513(5): 532−541.
［19］ TAKANO-KAWABE K, MATOBA K, NAKAMURA Y, et al. Low density lipoprotein receptor-related protein 2 expression and function in cultured astrocytes and microglia[J]. Neurochemical Research, 2024, 49(1): 199−211.
［20］ XIE Lushuang, ZHANG Ning, ZHANG Qun, et al. Inflammatory factors and amyloid β-induced microglial polarization promote inflammatory crosstalk with astrocytes[J]. Aging, 2020, 12(22): 22538−22549.
［21］ LOPEZ-RODRIGUEZ A B, HENNESSY E, MURRAY C L, et al. Acute systemic inflammation exacerbates neuroinflammation in Alzheimer's disease: IL-1β drives amplified responses in primed astrocytes and neuronal network dysfunction[J]. Alzheimer's & Dementia, 2021, 17(10): 1735−1755.
［22］ CHOI S B, KWON S, KIM J H, et al. The molecular mechanisms of neuroinflammation in Alzheimer's disease, the consequence of neural cell death[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(14): 11757.
［23］ D'ERRICO P, ZIEGLER-WALDKIRCH S, AIRES V, et al. Microglia contribute to the propagation of Aβ into unaffected brain tissue[J]. Nature Neuroscience, 2022, 25(1): 20−25.
［24］ GONG Youcong, HUANG Anlian, GUO Xian, et al. Selenium-core nanozymes dynamically regulates Aβ & neuroinflammation circulation: Augmenting repair of nervous damage[J]. Chemical Engineering Journal, 2021, 418: 129345.
［25］ MADSEN L S, ISMAIL R, PARBO P, et al. Microglial responses partially mediate the effect of Aβ on cognition in Alzheimer's disease[J]. Alzheimer's & Dementia, 2024, 20(11): 8028−8037.
［26］ LÜ Zezhong, CHEN Lixi, CHEN Ping, et al. Clearance of β-amyloid and synapses by the optogenetic depolarization of microglia is complement selective[J]. Neuron, 2024, 112(5): 740−754. e7.
［27］ RUMMEL N G, BUTTERFIELD D A. Altered metabolism in Alzheimer disease brain: Role of oxidative stress[J]. Antioxidants & Redox Signaling, 2022, 36(16-18): 1289−1305.
［28］ CASTELLI V, BENEDETTI E, ANTONOSANTE A, et al. Neuronal cells rearrangement during aging and neurodegenerative disease: Metabolism, oxidative stress and organelles dynamic[J]. Frontiers in Molecular Neuroscience, 2019, 12: 132.
［29］ CALVO-RODRIGUEZ M, KHARITONOVA E K, SNYDER A C, et al. Real-time imaging of mitochondrial redox reveals increased mitochondrial oxidative stress associated with amyloid β aggregates *in vivo* in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. Molecular Neurodegeneration, 2024, 19(1): 6.
［30］ AZARGOONJAHROMI A. The duality of amyloid-β: Its role in normal and Alzheimer's disease states[J]. Molecular Brain, 2024, 17(1): 44.
［31］ YOSHIDA N, KATO Y, TAKATSU H, et al. Relationship between cognitive dysfunction and age-related variability in oxidative markers in isolated mitochondria of Alzheimer's disease transgenic mouse brains[J]. Biomedicines, 2022, 10(2): 281.
［32］ dos SANTOS H M, BERTOLLO A G, MINGOTI M E D, et al. Dementia and depression: Biological connections with amyloid β protein[J]. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 2024, 134(5): 563−573.
［33］ THAKRAL S, YADAV A, SINGH V, et al. Alzheimer's disease: Molecular aspects and treatment opportunities using herbal drugs[J]. Ageing Research Reviews, 2023, 88: 101960.
［34］ PANG Keliang, JIANG Richeng, ZHANG Wei, et al. An App knock-in rat model for Alzheimer's disease exhibiting Aβ and tau pathologies, neuronal death and cognitive impairments[J]. Cell Research, 2022, 32(2): 157−175.
［35］ LÜ Jinpeng, CHEN Ling, ZHU Naping, et al. Beta amyloid-induced time-dependent learning and memory impairment: Involve-

ment of HPA axis dysfunction[J]. Metabolic Brain Disease, 2020, 35(8): 1385−1394.
[36] CHÁVEZ-GUTIÉRREZ L, SZARUGA M. Mechanisms of neurodegeneration: Insights from familial Alzheimer's disease[J]. Seminars in Cell & Developmental Biology, 2020, 105: 75−85.
[37] FOLEY A M, AMMAR Z M, LEE R H, et al. Systematic review of the relationship between amyloid-β levels and measures of transgenic mouse cognitive deficit in Alzheimer's disease[J]. Journal of Alzheimer's Disease, 2015, 44(3): 787−795.
[38] SUN Xiaojuan, CHEN Weidong, WANG Yandong. β-Amyloid: The key peptide in the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. Frontiers in Pharmacology, 2015, 6: 221.
[39] HAO Yuping, SHAO Lingzhan, HOU Jianan, et al. Resveratrol and Sir2 reverse sleep and memory defects induced by amyloid precursor protein[J]. Neuroscience Bulletin, 2023, 39(7): 1117−1130.
[40] SÁNCHEZ-MELGAR A, IZQUIERDO-RAMÍREZ P J, GRIÑÁN-FERRÉ C, et al. Neuroprotective effects of resveratrol by modifying cholesterol metabolism and Aβ processing in SAMP8 mice[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(14): 7580.
[41] JIA Yongming, WANG Na, LIU Xuewei. Resveratrol and amyloid-beta: Mechanistic insights[J]. Nutrients, 2017, 9(10): 1122.
[42] 贾永明, 张博, 刘学伟, 等. 白藜芦醇调控 RAGE/LRP1 通路改善 β-淀粉样蛋白对 PC12 细胞神经毒性作用研究[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(22): 2592−2596. [JIA Yongming, ZHANG Bo, LIU Xuewei, et al. Resveratrol improves Aβ-induced neurotoxicity by regulating RAGE/LRP1 pathway in PC12 cells[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2020, 29(22): 2592−2596.]
[43] 董雯, 王守安, 陈秀娇, 等. 白藜芦醇在阿尔茨海默病防治中作用机制研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(11): 1745−1748. [DONG Wen, WANG Shouan, CHEN Xiujiao, et al. Research progress on the mechanism of resveratrol in the prevention and treatment of Alzheimer's disease[J]. Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy, 2018, 35(11): 1745−1748.]
[44] FENG L Z, ZHANG L L. Resveratrol suppresses Aβ-induced microglial activation through the TXNIP/TRX/NLRP3 signaling pathway[J]. DNA and Cell Biology, 2019, 38(8): 874−879.
[45] AZARGOONJAHROMI A, ABUTALEBIAN F. Unraveling the therapeutic efficacy of resveratrol in Alzheimer's disease: An umbrella review of systematic evidence[J]. Nutrition & Metabolism, 2024, 21(1): 15.
[46] CHENG Yuan, HE Chenyang, TIAN Dingyuan, et al. Physiological β-amyloid clearance by the liver and its therapeutic potential for Alzheimer's disease[J]. Acta Neuropathologica, 2023, 145(6): 717−731.
[47] LI Fangying, ZHAN Chendi, DONG Xuewei, et al. Molecular mechanisms of resveratrol and EGCG in the inhibition of Aβ42 aggregation and disruption of Aβ42 protofibril: Similarities and differences[J]. Physical Chemistry Chemical Physics, 2021, 23(34): 18843−18854.
[48] XIA Zengjie, PRESCOTT E E, URBANEK A, et al. Co-aggregation with apolipoprotein E modulates the function of amyloid-β in Alzheimer's disease[J]. Nature Communications, 2024, 15: 4695.
[49] KIM S, CHUN H, KIM Y, et al. Astrocytic autophagy plasticity modulates Aβ clearance and cognitive function in Alzheimer's disease[J]. Molecular Neurodegeneration, 2024, 19(1): 55.
[50] THEPARAMBIL S M, BEGUM G, ROSE C R. pH regulating mechanisms of astrocytes: A critical component in physiology and disease of the brain[J]. Cell Calcium, 2024, 120: 102882.
[51] KONISHI H, OKAMOTO T, HARA Y, et al. Astrocytic phagocytosis is a compensatory mechanism for microglial dysfunction[J]. The EMBO Journal, 2020, 39(22): EMBJ2020104464.
[52] RIES M, SASTRE M. Mechanisms of Aβ clearance and degradation by glial cells[J]. Frontiers in Aging Neuroscience, 2016, 8: 160.
[53] 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.
[54] LIU Jiahui, CHEN Jinyu, ZHANG Jinfeng, et al. Mechanism of resveratrol improving ischemia-reperfusion injury by regulating microglial function through microRNA-450b-5p/KEAP1/Nrf2 pathway[J]. Molecular Biotechnology, 2023, 65(9): 1498−1507.
[55] GAO Ya, LI Shuyue, ZHANG Yidan, et al. Cattle encephalon glycoside and ignotin attenuates Aβ1-42-mediated neurotoxicity by preventing NLRP3 inflammasome activation and modulating microglial polarization via TLR4/NF-κB signaling pathway[J]. Neurotoxicity Research, 2022, 40(6): 1802−1811.
[56] CHENG Yuan, TIAN Dingyuan, WANG Yanjiang. Peripheral clearance of brain-derived Aβ in Alzheimer's disease: Pathophysiology and therapeutic perspectives[J]. Translational Neurodegeneration, 2020, 9(1): 16.
[57] HU Min, YING Xinyi, ZHENG Miao, et al. Therapeutic potential of natural products against Alzheimer's disease via autophagic removal of Aβ[J]. Brain Research Bulletin, 2024, 206: 110835.
[58] DENG Haoyue, MI Mantian. Resveratrol attenuates Aβ25-35 caused neurotoxicity by inducing autophagy through the TyrRS-PARP1-SIRT1 signaling pathway[J]. Neurochemical Research, 2016, 41(9): 2367−2379.
[59] DHAPOLA R, KUMARI S, SHARMA P, et al. Advancements in autophagy perturbations in Alzheimer's disease: Molecular aspects and therapeutics[J]. Brain Research, 2025, 1851: 149494.
[60] ARBO B D, ANDRÉ-MIRAL C, NASRE-NASSER R G, et al. Resveratrol derivatives as potential treatments for Alzheimer's and Parkinson's disease[J]. Frontiers in Aging Neuroscience, 2020, 12: 103.
[61] MA Xingrong, SUN Zhikun, HAN Xiao, et al. Neuroprotective effect of resveratrol via activation of Sirt1 signaling in a rat model of combined diabetes and Alzheimer's disease[J]. Frontiers in Neuroscience, 2020, 13: 1400.
[62] SANTOS BUGLIO D, MARTON L T, LAURINDO L F, et al. The role of resveratrol in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A systematic review[J]. Journal of Medicinal Food, 2022, 25(8): 797−806.
[63] ESFAHANI M, RAHBAR A H, ASL S S, et al. The effects of resveratrol on silica-induced lung oxidative stress and inflammation in rat[J]. Safety and Health at Work, 2023, 14(1): 118−123.
[64] PETRELLA C, CARITO V, CARERE C, et al. Oxidative stress inhibition by resveratrol in alcohol-dependent mice[J]. Nutrition, 2020, 79: 110783.
[65] YANG Licong, WANG Yabin, ZHENG Guodong, et al. Resveratrol-loaded selenium/chitosan nano-flowers alleviate glucolipid metabolism disorder-associated cognitive impairment in Alzheimer's disease[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2023, 239: 124316.
[66] NICOLÁS-MÉNDEZ T, ORTIZ-MUÑIZ A R, MENDOZA-NÚÑEZ V M, et al. The role of resveratrol on heavy metal-induced oxidative stress[J]. Nutricion Hospitalaria, 2020, 37(2): 374−383.

［67］ ASHAFAQ M, INTAKHAB ALAM M, KHAN A, et al. Nanoparticles of resveratrol attenuates oxidative stress and inflammation after ischemic stroke in rats[J]. International Immunopharmacology, 2021, 94: 107494.

［68］ ZHANG Yanchun, CHEN Deqiang, TIAN Rui, et al. Resveratrol alleviates amyloid β-induced neuronal apoptosis, inflammation, and oxidative and endoplasmic reticulum stress by circ_0050263/miR-361-3p/PDE4A axis during Alzheimer's disease[J]. Chemical Biology & Drug Design, 2023, 102(5): 1121−1132.

［69］ RAHMAN M H, AKTER R, BHATTACHARYA T, et al. Resveratrol and neuroprotection: Impact and its therapeutic potential in Alzheimer's disease[J]. Frontiers in Pharmacology, 2020, 11: 619024.

［70］ WANG Rui, ZHANG Yu, LI Jianguo, et al. Resveratrol ameliorates spatial learning memory impairment induced by Aβ(1-42) in rats[J]. Neuroscience, 2017, 344: 39−47.

［71］ CAO Wenyan, DOU Ying, LI Aiping. Resveratrol boosts cognitive function by targeting SIRT1[J]. Neurochemical Research, 2018, 43(9): 1705−1713.

［72］ FOUDAH A I, DEVI S, ALAM A, et al. Anticholinergic effect of resveratrol with vitamin E on scopolamine-induced Alzheimer's disease in rats: Mechanistic approach to prevent inflammation[J]. Frontiers in Pharmacology, 2023, 14: 1115721.

［73］ MA Teng, TAN Mengshan, YU Jintai, et al. Resveratrol as a therapeutic agent for Alzheimer's disease[J]. BioMed Research International, 2014, 2014(1): 350516.

［74］ YU Dong, ZHAO Xingyuan, MENG Qingpeng, et al. Resveratrol activates the SIRT1/PGC-1 pathway in mice to improve synaptic-related cognitive impairment after TBI[J]. Brain Research, 2022, 1796: 148109.

［75］ 陈晓燕, 王礼, 李啸. 白藜芦醇通过调节海马中小胶质细胞的极化状态改善 APP/PS1 小鼠的认知功能[J]. 重庆医学, 2021, 50(9): 1441−1445,1450. ［CHEN Xiaoyan, WANG Li, LI Xiao. Resveratrol improves cognitive function of APP/PS1 mice via regulating polarization status of microglial cell in hippocampus[J]. Chongqing Medicine, 2021, 50(9): 1441−1445,1450.］

［76］ WANG Bei, GE Shengjin, XIONG Wanxia, et al. Effects of resveratrol pretreatment on endoplasmic reticulum stress and cognitive function after surgery in aged mice[J]. BMC Anesthesiology, 2018, 18(1): 141.