·神经内科专栏·

表没食子儿茶素没食子酸酯在阿尔茨海默病中神经保护作用机制研究进展

尹国明[1](综述),李 强[1],孙会艳[2*](审校)
(1.赤峰学院附属医院神经内科,内蒙古 赤峰 024005;2.赤峰学院医学部,内蒙古 赤峰 024000)

[摘要] 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)是最常见的神经退行性疾病之一,也是最常见的痴呆类型。到目前为止,主要是针对症状的改善性药物,还没有特别有效的药物来根治。近年来,膳食多酚因其多效性的生物学活性,尤其是其抗氧化性能而受到研究者们的广泛关注。表没食子儿茶素没食子酸酯(Epigallocatechin 3-gallate,EGCG)是一种来源于绿茶提取物的丰富多酚成分,在对抗多种疾病方面具有显著的生物学活性,迄今为止已开展了在 AD 中潜在作用的广泛研究。本文从通过调控 beta 淀粉样蛋白、tau 蛋白磷酸化、氧化应激和神经炎症等机制方面整理了其在 AD 中发挥神经保护作用的研究,进一步彰显了 EGCG 的药理学特征及其在 AD 防治中的意义,以期对后续研究起到一定的指导作用。

[关键词] 阿尔茨海默病;表没食子儿茶素没食子酸酯;氧化应激;神经保护 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.03.018
[中图分类号] R735.7 [文献标志码] A [文章编号] 1007-3205(2024)03-0361-07

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)是最常见的一种以进行性脑功能失调为特征的神经变性病,表现为记忆、认知、语言和行为障碍以及人格改变等。AD 的典型病理特征为由 beta-淀粉样蛋白(β-amyloid,Aβ)细胞外沉积形成的老年斑(senile plaques,SPs)和细胞内由 tau 蛋白过度磷酸化引起的神经原缠结(neurofibrillary tangles,NFTs)[1]。目前 AD 发病机制尚不清楚,主要的发病机制假说包括淀粉样蛋白学说、氧化应激学说、线粒体功能障碍学说和胆碱能学说等[2]。近年来研究[3]显示,天然化合物能够通过多种机制抑制 AD 的发生,显示出多靶点治疗特性,成为近年治疗 AD 有益的探索。表没食子儿茶素没食子酸酯(Epigallocatechin 3-gallate,EGCG)是一种来源于绿茶提取物的丰富多酚成分,近年研究[4]显示,在 AD 的实验模型中具有治疗作用,使其成为 AD 潜在的治疗药物。现对 EGCG 在 AD 中的神经保护作用及其机制进行了综述,重点总结其通过抗凋亡、抗氧化、抗炎、调节 Aβ 生成和聚集等机制在 AD 中神经保护作用的最新进展。

1 EGCG 的药理学特性

EGCG(分子式为 $C_{22}H_{18}O_{11}$),是从茶叶中分离得到的儿茶素类单体。EGCG 由 4 个标记为 A、B、C 和 D 的环组成[4](分子式见图 1)。A 和 C 为苯并吡喃环,在 C2 处有一个苯基,在 C3 处有一个没食子酸基团。B 环位置具有 3,4,5-三羟基,D 环没食子酸部分在 C3 处配置为酯。正式因其特殊的分子结构,使 EGCG 具有强抗氧化活性[5]。EGCG 能够对抗超氧阴离子(superoxide anion)和过氧化氢(hydrogen peroxide),阻断 ROS 诱导的 DNA 损伤。EGCG 是一种过氧亚硝酸盐清除剂,可减少酪氨酸的硝化作用,并可产生次氯酸盐和过氧自由基等自由基副产物;还可以通过酚基作为铁和其它金属的螯合剂,允许与非活性形式的三价铁、铜、镉、铅等结合,从而减少这些金属的游离,从而促进活性氧(reactive oxygen species,ROS)反应。此外,EGCG 可促进谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase,GPX)和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)的活性发挥抗氧化作用,其清除率远强于维生素 C 和 E[4]。EGCG 的另一个重要特性是其具有较高的血脑屏障通透性,这可能是与其疏水性即分子的极性有关,极性越低,脑组织的吸收性越好[6]。

[收稿日期]2023-01-16
[基金项目] 内蒙古自然科学基金(2021MS08131;2021LHMS08024;2022MS08046)
[作者简介]尹国明(1979-),男,内蒙古赤峰人,赤峰学院附属医院副主任医师,医学硕士,从事神经内科疾病诊治研究。
* 通信作者。E-mail:shy1980_1981@163.com

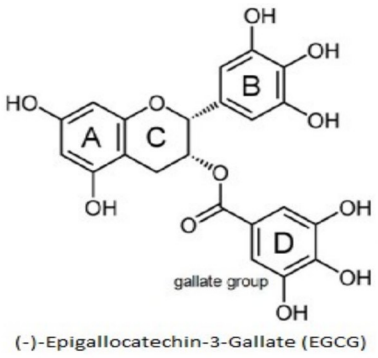


图 1 EGCG 的化学结构

2 在 AD 中的神经保护作用机制

2.1 对 Aβ 的作用

2.1.1 抑制 Aβ 诱导的氧化应激损伤和凋亡发生 EGCG 能够在体外抑制 Aβ 诱导的氧化应激损伤。2001 年首次报道了 EGCG 在 AD 的神经保护作用，利用培养的海马神经元在 Aβ 诱导的神经毒性模型中研究了绿茶多酚 EGCG 的有效抗氧化特性，结果表明 EGCG 通过清除 Aβ 诱导的 ROS 的产生，抑制神经元凋亡的发生，进而发挥其神经保护作用[6]。不同浓度 EGCG 预孵育大鼠肾上腺髓质嗜铬瘤分化细胞（pheochromocytoma cells，PC12）[7] 和人神经上皮瘤细胞（neuroepithelioma cells，SK-N-MC）[8] 中，EGCG 能够抑制聚集形式的 Aβ（aggregated Aβ）和单体 Aβ（monomeric Aβ）诱导的细胞凋亡，而这种抗凋亡作用在 Aβ25-35 处理的小鼠皮质原代细胞中得到进一步印证[9]。10×10^{-6} mol/L EGCG 预处理大鼠皮层神经元 30 min，能够抑制 1×10^{-6} mol/L 低聚物 Aβ（Oligomeric Aβ）导致的线粒体功能障碍和抑制由 Aβ 触发的 NMDA 诱导的钙内流[10]。在大鼠皮层神经元中进行的实验表明，EGCG 可显著减弱 Aβ1-42 的神经毒性，增加细胞活力、减少凋亡、减少 ROS 生成以及下调胱天蛋白酶 3（caspase3）水平。此外，它还能显著增强 α7nAChR 及其下游通路信号分子磷脂酰肌醇 3-激酶（phosphoinositide 3-kinase，PI3K）和丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 B（protein kinase B，Akt）的激活，从而抑制 Aβ 导致的神经元中 Bcl-2 下调，相反烟碱型乙酰胆碱受体 α7（alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor，α7nAChR）拮抗剂可显著减弱 EGCG 对 Aβ 诱导的神经毒性的神经保护作用，因此，α7nAChR/PI3K/Akt 转导信号的激活是参与 EGCG 抑制 Aβ 诱导细胞死亡从而发挥神经保护作用[11]。

EGCG 在体内抑制 Aβ 诱导的氧化应激损伤。EGCG（2 mg·kg^{-1}·d^{-1}）给药能够提高衰老大鼠超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶、谷胱甘肽还原酶、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶等酶性抗氧化剂的活性，改善生育酚、抗坏血酸和谷胱甘肽等非酶性抗氧化剂的活性，降低丙二醛和蛋白质羰基水平，表明 EGCG 具有减轻老龄大鼠大脑中与年龄相关的氧化损伤[12]。在侧脑室注射 Aβ1-42 的小鼠模型中，3 周的 EGCG 预处理能够剂量依赖性地降低 Aβ1-42 诱导的记忆障碍，减少脑内神经元凋亡[13]。EGCG 腹腔注射和口服给药也能够改善 APPsw 转基因小鼠的认知功能[14]。EGCG 还可以改善链脲霉素（streptozocin，STZ）诱导的 AD 大鼠学习记忆能力，改善其认知缺陷，降低神经胶质标志物 S100B 含量、抑制乙酰胆碱酯酶（acetylcholinesterase activity，AChE）活性和一氧化氮（nitric oxide，NO）代谢物和 ROS 的含量，进一步证实了该化合物的神经保护潜力[15]。EGCG 还可以通过抑制神经元凋亡、增加 APP/PS1 小鼠的神经生长因子（nerve growth factor，NGF）/神经生长因子前体（human pro-nerve growth factor，proNGF）比率、提高 NGF 的相对表达水平，改善 APP/PS1 小鼠的认知障碍[16]。因此，EGCG 能够在体内抑制 Aβ 诱导的神经元损伤。

2.1.2 抑制 Aβ 产生 Aβ 是由淀粉样蛋白前体蛋白（amyloid-β precursor protein，APP）经不同的分泌酶相继剪切生成。研究[17]显示，EGCG 能够调控 APP 剪切进而影响 Aβ 的产生和沉积，证实了 EGCG 能够调控 APP 剪切，EGCG 能够促进非淀粉样蛋白生成途径的激活，剂量依赖性增加 sAPPα 的释放，诱导蛋白激酶 C（protein kinase C，PKC）的磷酸化，抑制 PKC 能够阻断 EGCG 诱导的分泌型淀粉样蛋白前体蛋白 α（secreted amyloid precursor protein alpha，sAPPα）的产生，提示 PKC 参与了 EGCG 诱导的非淀粉样蛋白生成途径的激活及α-分泌酶活性的增加。在转染 SweAPP 的 N2a 细胞系中，EGCG 通过促进 α-分泌酶的活性进而增加 sAPPα 释放和细胞内 α-羧基端片段（α-carboxyl-terminal fragment，α-CTF）的含量，同时减少 Aβ1-40 和 Aβ1-42 的生成[18]。进一步机制研究[19]显示，EGCG 通过雌激素受体/磷脂酰肌醇激活整合素和含金属蛋白酶结构域的蛋白质 10（disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 10，ADAM10）促进非淀粉样蛋白生成途径的激活[19]。同时研究[19]表明，EGCG 也能够抑制 Aβ1-42 诱导的 β-分泌酶 1（beta-site amyloid precursor protein

cleaving enzyme-1,BACE-1)上调,抑制淀粉样蛋白生成途径的激活。

研究[16]显示,EGCG能够调控APP剪切进而影响Aβ的产生和沉积,显著降低APP水平,同时增加海马中sAPPα水平,EGCG还可以持续显著增加小鼠海马细胞膜和胞浆部分中的PKA和PKC含量,通过激活PKC途径调节非淀粉样变性APP的分泌过程。EGCG对α-分泌酶激活的影响已在Tg2576小鼠体内得到证实,其增加脑内α-CTF和sAPPα水平,同时降低了Aβ1-40和Aβ1-42,这些结果与α-分泌酶活性的增加相吻合[18]。随后一项长期口服EGCG(6个月)的实验[13]提供了一致性的结果,即EGCG使脑内可溶性和不溶性形式的Aβ1-40和Aβ1-42减少,以及sAPPα释放的增加,此外包括海马在内的几个大脑区域内Aβ沉积减少,ADAM10成熟增加。Choi等[7]研究也进一步证实EGCG降低的Tg2576海马Aβ1-40和Aβ1-42水平以及Aβ斑块负荷。其它研究[12,20-21]进一步验证了EGCG能够降低脑内Aβ1-40和Aβ1-42水平。与Fernandez等[19]在细胞培养中获得的结果一致,一些体内研究显示EGCG可以抑制β-和γ-分泌酶的活性[13,21],以及降低BACE-1和APP的表达[22]。过氧化物酶体增生物激活受体γ(peroxisome proliferator-activated receptor-gamma,PPARγ)通过负性调节BACE1抑制Aβ的产生,EGCG可以通过激活PPARγ的翻译,减轻β-分泌酶的表达和Aβ的生成,减少炎症因子、氧化应激和凋亡蛋白的表达[23]。

因此,EGCG通过两种不同的途径影响Aβ的生成,一方面通过激活ADAM10、有利于非淀粉样生成途径,另一方面通过抑制BACE-1减少淀粉样生成途径,从而减少Aβ的生成从而达到其神经保护作用。

2.1.3　抑制老年斑形成　对AD转基因小鼠模型的分析显示,EGCG治疗后脑内脑淀粉样斑块是减少的[18]。腹腔注射[18]以及灌胃[14]方式给予EGCG,均观察到淀粉样斑块和Aβ水平降低和认知缺陷的改善。治疗后的小鼠Aβ水平的降低伴随着肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-alpha,TNF-α)/c-Jun N-末端激酶(c-Jun N-terminal kinase,JNK)信号的抑制和胰岛素受体底物-1(insulin receptor substrate 1,IRS-1)的降低,表明EGCG恢复记忆障碍与减弱胰岛素抵抗相关[24]。已证明EGCG可以降低Aβ水平,抑制Aβ斑块的沉积,进而改善学习和记忆功能[25-28]。最近研究[29]表明,在高脂饮食诱导的AD APP/PS1双转基因模型中,EGCG通过增加ADAM10水平显著降低脑Aβ生成和Aβ斑块负荷。

2.1.4　重塑Aβ聚集状态　EGCG具有减少Aβ纤维化(amyloid fibrillation)的功能[30-31]。硫黄素T(thioflavin T,Th-T)是一种与淀粉样纤维特异性结合而荧光显著增强的染料,在发射波长482 nm处,用Th-T的方法检测荧光强度,该荧光强度的强弱反应了Aβ的聚集程度,荧光越强,聚集越明显。EGCG能够显著降低Aβ聚集,进一步透射电镜证实其具有抗Aβ聚集作用[31]。EGCG能够促进原纤聚状Aβ17-36重定向为非结构低聚物[30]。同时EGCG也能促进Aβ寡聚物(Oligomers)形成[32-33]。富含β片的纤维状Aβ或聚集状态Aβ的沉积是一个复杂的多步骤过程,与细胞毒性有关。研究[31]显示EGCG通过直接与天然未折叠的多肽结合并阻止纤维状Aβ的形成,并阻止其转化为有毒的聚集状态的中间体(aggregation intermediates)。

另外EGCG具有重塑预先形成的原纤维(preformed fibrils)的性能[32,34-36],其能与纤维状Aβ结合,阻止其与硫黄素T的结合。氧化形式的EGCG分子通过形成希夫碱(Schiff bases)进而与纤维状Aβ内的游离胺反应,交联Aβ纤维[34]。EGCG与Aβ1-40低聚物结合后重塑毒性的Aβ低聚物,转化为无毒性,在重塑过程中Aβ1-40寡聚体和EGCG中发生的这些明显的结构变化为EGCG作为神经毒性抑制剂的分子机制提供了基础[35]。EGCG能够促进原纤聚状Aβ17-36重定向为非结构低聚物[30],不仅能抑制纤维状Aβ1-42的形成,而且还破坏已形成的纤维状Aβ1-42的稳定性[36]。因此,EGCG具有重塑Aβ聚集状态的作用,其可抑制Aβ聚集进而降低纤维状Aβ形成、促进Aβ寡聚物形成和促进纤维状Aβ解聚的功能。

2.2　抑制tau蛋白过度磷酸化　AD的Tau蛋白异常磷酸化假说认为,异常过度磷酸化的tau蛋白以配对螺旋丝结构形成NFTs并在神经元内聚积,过度磷酸化的tau蛋白在AD患者神经变性和学习记忆障碍的发生发展中发挥重要作用。GSK-3β是大脑中一种关键的tau激酶,促进NFT中成对螺旋丝的产生。Aβ可通过抑制PI3K和PKC途径而激活糖原合成酶激酶3β(glycogen synthase kinase-3 beta,GSK-3β)并使tau蛋白发生过度磷酸化、聚积,从而导致神经元功能、结构改变、记忆障碍[37]。研究[13]显示EGCG具有调控tau蛋白的病理作用,在

APPsw转基因小鼠中，EGCG（腹腔注射和灌胃给药）后显著抑制可溶性tau的过度磷酸化。研究[38]显示其可抑制tau聚集成有毒低聚物，从而抑制神经元模型细胞毒性的发生。在SAMP8小鼠中，EGCG减少额叶皮质和海马体内过度磷酸化tau蛋白的含量[39]。在氯化铝诱导的AD大鼠模型中，EGCG能够减少脑内NFTs的形成[40]。在Aβ25-35诱导的AD大鼠模型中，EGCG能够减少海马过度磷酸化tau蛋白的含量[41]。EGCG抑制GSK3β活化进而降低tau过度磷酸化。EGCG通过抑制Tg2576转基因小鼠中GSK3β的激活和c-Ab/FE65复合物的核转位，减轻了Aβ诱导的神经毒性，EGCG治疗降低了Tyr216位GSK3β磷酸化激活[8]。EGCG能够通过恢复下游Akt/GSK-3β信号，增加海马Ser9位磷酸化GSK3β水平，并降低APP/PS1小鼠或AlCl3诱导的AD大鼠中GSK3β的表达水平[24,40]。

在原代培养的大鼠皮层神经元中，能够观察到EGCG促进磷酸化tau蛋白的清除，但其清除机制不清楚[42]。EGCG具有调控线粒体自噬功能，在突变tau过表达的HT22细胞（mTau-HT22）中，EGCG处理能够逆转mTau导致的细胞线粒体分裂增加、融合减少、突触和有丝分裂吞噬基因减少、细胞存活率降低和线粒体呼吸缺陷[43]。在体外，EGCG与tau蛋白的磷酸化区域结合并改变其3D结构构象，进而抑制tau蛋白的磷酸化[44]。EGCG抑制tau的聚集、促进tau分解[45]。最近研究[46]显示，EGCG调节tau翻译后修饰和细胞骨架网络，EGCG在体外抑制甲基乙二醛（Methyl glyoxal，MG）诱导的tau糖基化，能有效抑制MG诱导的神经母细胞瘤细胞中晚期糖基化终产物的形成，并调节细胞中AT100位点tau磷酸化，同时EGCG还增强了富含肌动蛋白的神经突延伸，抑制被MG严重破坏的肌动蛋白和微管蛋白细胞骨架，机制研究显示EGCG通过微管相关蛋白RP/EB家族成员1维持微管组织中心（microtubule organizing center，MTOC）进而稳定微管的完整性。

2.3 抗神经炎症作用 神经炎症在AD发病进程中发挥重要作用，参与AD发病和病理进程，神经炎症可导致AD病理发生，而后者又会导致神经炎症发生，从而形成恶性循环，抑制神经炎症发生成为治疗AD的靶点之一[47]。EGCG预处理脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）诱导的系统性炎症小鼠，可预防LPS诱导的记忆损伤和神经元细胞凋亡，并抑制LPS诱导的Aβ水平的升高、APP、BACE1及其产物C99的表达，同时还可阻止LPS诱导的星形胶质细胞活化和细胞因子升高，包括TNF-α、白细胞介素1β（interleukin-1 beta，IL-1β）、巨噬细胞集落刺激因子、可溶性细胞间黏附分子1和IL-16，以及包括诱导型一氧化氮合酶（inducible nitric oxide synthase，iNOS）和环氧合酶2（cyclooxygenase-2，COX2）在内的炎性蛋白的增加，在培养的星形胶质细胞中，EGCG还抑制LPS诱导的细胞因子释放和淀粉样变性，该研究[22]表明，EGCG通过抑制星形胶质细胞释放的神经炎症相关细胞因子来预防记忆障碍和淀粉样变性，提示EGCG在AD中具有抗神经炎症的作用。EGCG能够显著抑制Aβ诱导的小胶质细胞中TNF-α、IL-1β、IL-6和iNOS的表达[48]。最近研究[49]表明，EGCG还显著抑制LPS刺激的BV-2小胶质细胞时促炎细胞因子IL-6和炎症介质NO的释放。

动物水平研究[27]也证实了EGCG的抗炎作用。在APP/PS1双转基因AD模型中，EGCG能够改善脑内炎症。口服EGCG/维生素C纳米药物能够在APP/PS1双转基因AD小鼠中可显著增加突触，减少神经炎症、Aβ斑块负荷以及皮质可溶性和不溶性Aβ1-42水平[50]。最近研究[29]进一步证实了其抗炎活性，在高脂饮食的APP/PS1双转基因AD模型中，EGCG通过降低星形胶质细胞反应性和Toll样受体4水平减少神经炎症。在APP/PS1小鼠中EGCG具有明显的抗炎作用，表现为减轻小胶质细胞的激活，降低促炎细胞因子IL-1β和增加抗炎细胞因子IL-10、IL-13，从而改善树突完整性和突触蛋白表达水平[28]。

2.4 抗氧化作用 EGCG能够抑制Aβ诱导的氧化应激损伤。在培养的神经元中，EGCG能够减弱Aβ1-42诱导的ROS产生[20]，能够抑制Aβ诱导的线粒体功能障碍和NADPH氧化酶激活介导的ROS产生[10]。在AD动物模型中抑制氧化损伤，在STZ诱导的AD模型中给予EGCG可降低ROS含量，同时上调抗氧化酶谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione Peroxidase，GPX）[15]。进一步研究显示，EGCG具有调控抗氧化防御体系的功能，在Aβ处理的BV2小胶质细胞中，EGCG预处理能够抑制Aβ诱导的细胞毒性，提高谷胱甘肽（glutathione，GSH）生物合成中的限速酶γ-谷氨酰半胱氨酸连接酶（glutamate cysteine ligase，GCL）的mRNA表达促进GSH生成，显示出EGCG可能通过增强细胞抗氧化防御能力和减轻Aβ介导的氧化损伤[51]。研究[12]显示EGCG能够上调几种抗氧化酶的活性，包

括GPX、SOD、过氧化氢酶以及抗坏血酸、α-生育酚和GSH等抗氧化分子。此外，其还可以减少其他氧化标记物，如脂质过氧化或蛋白质羰基的数量。研究[52]显示，在氯化铝诱导的AD大鼠模型中，EGCG与长春西汀(Vinpocetine)具协同抑制氯化铝诱导的氧化损伤，表现为总的抗氧化能力增强、MDA减少、SOD增加。Aβ处理的小胶质细胞中，能够上调细胞内抗氧化剂核红系-2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2，Nrf2)和血红素加氧酶1(Heme oxygenase-1，HO-1)的水平，从而抑制Aβ诱导的ROS依赖的核因子κB(nuclear factor-kappa B，NF-κB)活化，减少小胶质细胞氧化应激损伤[48]。

因此，EGCG在AD的体内外模型中具有抑制氧化应激损伤的作用，主要通过降低ROS和增强细胞抗氧化防御体系功能共同实现抗氧化作用。

3　小　结

EGCG可以在AD细胞模型和动物模型中通过多种机制发挥神经保护作用。EGCG具有抗凋亡、抗氧化、抗炎、调控Aβ生成和聚集等作用。虽然EGCG在AD中的药理作用多样，但是EGCG是否通过其它机制参与抑制AD相关脑损伤作用尚不清楚。EGCG具有调控铁代谢的功能，而铁是参与铁依赖性、脂质过氧化参与的调节性细胞死亡即铁死亡机制，提示EGCG可能通过抑制铁死亡发挥对AD的治疗作用，这也是目前研究的热点问题，但尚缺乏实验验证，值得进一步探索。

[参考文献]

[1] Stoiljkovic M，Horvath TL，Hajós M. Therapy for Alzheimer′s disease：Missing targets and functional markers? [J]. Ageing Res Rev，2021，68：101318.

[2] Liu PP，Xie Y，Meng XY，et al. History and progress of hypotheses and clinical trials for Alzheimer′s disease[J]. Signal Transduct Target Ther，2019，4：29.

[3] Liu J，Li T，Zhong G，et al. Exploring the therapeutic potential of natural compounds for Alzheimer′s disease：Mechanisms of action and pharmacological properties[J]. Biomed Pharmacother，2023，166：115406.

[4] Wang Y，Wu S，Li Q，et al. Epigallocatechin-3-gallate：A phytochemical as a promising drug candidate for the treatment of Parkinson′s disease[J]. Front Pharmacol，2022，13：977521.

[5] Payne A，Nahashon S，Taka E，et al. Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG)：New therapeutic perspectives for neuroprotection，aging，and neuroinflammation for the modern age[J]. Biomolecules，2022，12(3)：371.

[6] Dai W，Ruan C，Zhang Y，et al. Bioavailability enhancement of EGCG by structural modification and nano-delivery：A review [J]. J Functional Foods，2019，65：103732.

[7] Choi YT，Jung CH，Lee SR，et al. The green tea polyphenol-epigallocatechin gallate attenuates beta-amyloid-induced neurotoxicity in cultured hippocampal neurons[J]. Life Sci，2001，70(5)：603－614.

[8] Lin CL，Chen TF，Chiu MJ，et al. Epigallocatechin gallate (EGCG) suppresses beta-amyloid-induced neurotoxicity through inhibiting c-Abl/FE65 nuclear translocation and GSK3 beta activation[J]. Neurobiol Aging，2009，30(1)：81－92.

[9] Choi SM，Kim BC，Cho YH，et al. Effects of flavonoid compounds on β-amyloid-peptide-induced neuronal death in cultured mouse cortical neurons[J]. Chonnam Med J，2014，50(2)：45－51.

[10] He Y，Cui J，Lee JC，et al. Prolonged exposure of cortical neurons to oligomeric amyloid-β impairs NMDA receptor function via NADPH oxidase-mediated ROS production：protective effect of green tea-epigallocatechin-3-gallate[J]. ASN Neuro，2011，3(1)：e00050.

[11] Zhang X，Wu M，Lu F，et al. Involvement of α7 nAChR signaling cascade in epigallocatechin gallate suppression of β-amyloid-induced apoptotic cortical neuronal insults[J]. Mol Neurobiol，2014，49(1)：66－77.

[12] Srividhya R，Jyothilakshmi V，Arulmathi K，et al. Attenuation of senescence-induced oxidative exacerbations in aged rat brain by-epigallocatechin-3-gallate[J]. Int J Dev Neurosci，2008，26(2)：217－223.

[13] Lee JW，Lee YK，Ban JO，et al. Green tea-epigallocatechin-3-gallate inhibits beta-amyloid-induced cognitive dysfunction through modification of secretase activity via inhibition of ERK and NF-kappaB pathways in mice[J]. J Nutr，2009，139(10)：1987－1993.

[14] Rezai-Zadeh K，Arendash GW，Hou H，et al. Green tea epigallocatechin-3-gallate (EGCG) reduces beta-amyloid mediated cognitive impairment and modulates tau pathology in Alzheimer transgenic mice[J]. Brain Res，2008，1214：177－187.

[15] Biasibetti R，Tramontina AC，Costa AP，et al. Green tea epigallocatechin-3-gallate reverses oxidative stress and reduces acetylcholinesterase activity in a streptozotocin-induced model of dementia[J]. Behav Brain Res，2013，236(1)：186－193.

[16] Liu M，Chen F，Sha L，et al. Epigallocatechin-3-gallate ameliorates learning and memory deficits by adjusting the balance of TrkA/p75NTR signaling in APP/PS1 transgenic mice[J]. Mol Neurobiol，2014，49(3)：1350－1363.

[17] Levites Y，Amit T，Mandel S，et al. Neuroprotection and neurorescue against Abeta toxicity and PKC-dependent release of nonamyloidogenic soluble precursor protein by green tea polyphenol-epigallocatechin-3-gallate[J]. FASEB J，2003，17(8)：952－954.

[18] Rezai-Zadeh K, Shytle D, Sun N, et al. Green tea epigallocatechin-3-gallate (EGCG) modulates amyloid precursor protein cleavage and reduces cerebral amyloidosis in Alzheimer transgenic mice[J]. J Neurosci, 2005, 25(38): 8807－8814.

[19] Fernandez JW, Rezai-Zadeh K, Obregon D, et al. EGCG functions through estrogen receptor-mediated activation of ADAM10 in the promotion of non-amyloidogenic processing of APP[J]. FEBS Lett, 2010, 584(19): 4259－4267.

[20] Shimmyo Y, Kihara T, Akaike A, et al. Epigallocatechin-3-gallate and curcumin suppress amyloid beta-induced beta-site APP cleaving enzyme-1 upregulation[J]. Neuroreport, 2008, 19(13): 1329－1333.

[21] Lee YK, Yuk DY, Lee JW, et al. Epigallocatechin-3-gallate prevents lipopolysaccharide-induced elevation of beta-amyloid generation and memory deficiency[J]. Brain Res, 2009, 1250: 164－174.

[22] Lee YJ, Choi DY, Yun YP, et al. Epigallocatechin-3-gallate prevents systemic inflammation-induced memory deficiency and amyloidogenesis via its anti-neuroinflammatory properties [J]. J Nutr Biochem, 2013, 24(1): 298－310.

[23] Zhang ZX, Li YB, Zhao RP. Epigallocatechin gallate attenuates β-amyloid generation and oxidative stress involvement of PPARγ in N2a/APP695 cells[J]. Neurochem Res, 2017, 42(2): 468－480.

[24] Jia N, Han K, Kong JJ, et al. Epigallocatechin-3-gallate alleviates spatial memory impairment in APP/PS1 mice by restoring IRS-1 signaling defects in the hippocampus[J]. Mol Cell Biochem, 2013, 380(1/2): 211－218.

[25] Chang X, Rong C, Chen Y, et al. Epigallocatechin-3-gallate attenuates cognitive deterioration in Alzheimer′s disease model mice by upregulating neprilysin expression[J]. Exp Cell Res, 2015, 334(1): 136－145.

[26] Schimidt HL, Garcia A, Martins A, et al. Green tea supplementation produces better neuroprotective effects than red and black tea in Alzheimer-like rat model[J]. Food Res Int, 2017, 100(Pt 1): 442－448.

[27] Mori T, Koyama N, Tan J, et al. Combined treatment with the phenolics-epigallocatechin-3-gallate and ferulic acid improves cognition and reduces Alzheimer-like pathology in mice[J]. J Biol Chem, 2019, 294(8): 2714－2731.

[28] Bao J, Liu W, Zhou HY, et al. Epigallocatechin-3-gallate alleviates cognitive deficits in APP/PS1 mice[J]. Curr Med Sci, 2020, 40(1): 18－27.

[29] Ettcheto M, Cano A, Manzine PR, et al. Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG) improves cognitive deficits aggravated by an obesogenic diet through modulation of unfolded protein response in APPswe/PS1dE9 mice[J]. Mol Neurobiol, 2020, 57(4): 1814－1827.

[30] Wang Y, Latshaw DC, Hall CK. Aggregation of Aβ(17-36) in the presence of naturally occurring phenolic inhibitors using coarse-grained simulations[J]. J Mol Biol, 2017, 429(24): 3893－3908.

[31] Rho T, Choi MS, Jung M, et al. Identification of fermented tea (Camellia sinensis) polyphenols and their inhibitory activities against amyloid-beta aggregation[J]. Phytochemistry, 2019, 160: 11－18.

[32] Ehrnhoefer DE, Bieschke J, Boeddrich A, et al. EGCG redirects amyloidogenic polypeptides into unstructured, off-pathway oligomers[J]. Nat Struct Mol Biol, 2008, 15(6): 558－566.

[33] Sinha S, Du Z, Maiti P, et al. Comparison of three amyloid assembly inhibitors: the sugar scyllo-inositol, the polyphenol epigallocatechin gallate, and the molecular tweezer CLR01[J]. ACS Chem Neurosci, 2012, 3(6): 451－458.

[34] Palhano FL, Lee J, Grimster NP, et al. Toward the molecular mechanism(s) by which EGCG treatment remodels mature amyloid fibrils[J]. J Am Chem Soc, 2013, 135(20): 7503－7510.

[35] Ahmed R, VanSchouwen B, Jafari N, et al. Molecular Mechanism for the-epigallocatechin gallate-induced toxic to nontoxic remodeling of Aβ oligomers[J]. J Am Chem Soc, 2017, 139(39): 13720－13734.

[36] Lee SB, Choi EH, Jeong KH, et al. Effect of catechins and high-temperature-processed green tea extract on scavenging reactive oxygen species and preventing Aβ1-42 fibrils′ formation in brain microvascular endothelium [J]. Nutr Neurosci, 2020, 23(5): 363－373.

[37] Gallardo G, Holtzman DM. Amyloid-β and Tau at the crossroads of Alzheimer′s disease[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1184: 187－203.

[38] Wobst HJ, Sharma A, Diamond MI, et al. The green tea polyphenol-epigallocatechin gallate prevents the aggregation of tau protein into toxic oligomers at substoichiometric ratios [J]. FEBS Lett, 2015, 589(1): 77－83.

[39] Guo Y, Zhao Y, Nan Y, et al. Epigallocatechin-3-gallate ameliorates memory impairment and rescues the abnormal synaptic protein levels in the frontal cortex and hippocampus in a mouse model of Alzheimer′s disease[J]. Neuroreport, 2017, 28(10): 590－597.

[40] Singh NA, Bhardwaj V, Ravi C, et al. EGCG nanoparticles attenuate aluminum chloride induced neurobehavioral deficits, beta amyloid and Tau pathology in a rat model of Alzheimer′s disease[J]. Front Aging Neurosci, 2018, 10: 244.

[41] Nan S, Wang P, Zhang Y, et al. Epigallocatechin-3-gallate provides protection against Alzheimer′s disease-induced learning and memory impairments in rats[J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 15: 2013－2024.

[42] Chesser AS, Ganeshan V, Yang J, et al. Epigallocatechin-3-gallate enhances clearance of phosphorylated tau in primary neurons[J]. Nutr Neurosci, 2016, 19(1): 21－31.

[43] Kshirsagar S, Sawant N, Morton H, et al. Mitophagy enhancers against phosphorylated Tau-induced mitochondrial and synaptic toxicities in Alzheimer disease[J]. Pharmacol Res, 2021, 174: 105973.

[44] Guéroux M, Fleau C, Slozeck M, et al. Epigallocatechin 3-

Gallate as an inhibitor of Tau phosphorylation and aggregation: a molecular and structural insight[J]. J Prev Alzheimers Dis,2017,4(4):218－225.

[45] Sonawane SK, Chidambaram H, Boral D, et al. EGCG impedes human Tau aggregation and interacts with Tau[J]. Sci Rep,2020,10(1):12579.

[46] Sonawane SK, Chinnathambi S. Epigallocatechin-3-gallate modulates Tau Post-translational modifications and cytoskeletal network[J]. Oncotarget, 2021, 12(11): 1083－1099.

[47] Ahmad MH, Fatima M, Mondal AC. Influence of microglia and astrocyte activation in the neuroinflammatory pathogenesis of Alzheimer's disease: Rational insights for the therapeutic approaches[J]. J Clin Neurosci,2019,59:6－11.

[48] Cheng-Chung Wei J, Huang HC, Chen WJ, et al. Epigallocatechin gallate attenuates amyloid β-induced inflammation and neurotoxicity in EOC 13.31 microglia[J]. Eur J Pharmacol,2016,770:16－24.

[49] Yuan W, Li S, Yang YN, et al. Epigallocatechin-3-gallate ameliorates inflammatory injury caused by sepsis by regulating the lncRNA PVT1/miR-16-5p/TLR4 axis[J]. Cytokine,2023,162:155994.

[50] Cano A, Ettcheto M, Chang JH, et al. Dual-drug loaded nanoparticles of Epigallocatechin-3-gallate (EGCG)/Ascorbic acid enhance therapeutic efficacy of EGCG in a APPswe/PS1dE9 Alzheimer' s disease mice model[J]. J Control Release,2019,301:62－75.

[51] Kim CY, Lee C, Park GH, et al. Neuroprotective effect of epigallocatechin-3-gallate against beta-amyloid-induced oxidative and nitrosative cell death via augmentation of antioxidant defense capacity[J]. Arch Pharm Res, 2009, 32(6):869－881.

[52] Ali AA, Khalil MG, Abd El-Latif DM, et al. The influence of vinpocetine alone or in combination with Epigallocatechin-3-gallate, Coenzyme COQ10, Vitamin E and Selenium as a potential neuroprotective combination against aluminium-induced Alzheimer's disease in Wistar Albino Rats[J]. Arch Gerontol Geriatr,2022,98:104557.

（本文编辑：何祯）