◇ 综述与讲座 ◇

http://www.cjcpt.com
2026 Sep; 31(9): 1256-1264

缩醛磷脂在阿尔茨海默病中的研究进展

金伊楠[1,2]，李文静[1,2]，边丽华[1,2]，郭建友[1,2]

[1] 中国科学院心理研究所认知科学与心理健康全国重点实验室，北京 100101；
[2] 中国科学院大学心理学系，北京 100049

摘要 阿尔茨海默病（Alzheimer's disease, AD）是一种进行性神经退行性疾病，其发病机制复杂，且目前治疗手段有限，亟需新的干预靶点。缩醛磷脂（plasmalogen）作为一种天然甘油磷脂，广泛存在于细胞膜（如髓鞘）和某些食物（如海鲜）中，其不仅具有显著的抗炎与抗氧化活性，还被证实参与记忆改善。越来越多的证据表明，缩醛磷脂的减少与 AD 的发生与发展密切相关。缩醛磷脂能够靶向多种关键机制干预 AD 的病理过程，包括清除 β-淀粉样蛋白（β-amyloid, Aβ）沉积、抑制细胞凋亡、促进神经发生和减少小胶质细胞的过度激活，从而发挥神经保护作用。因此补充缩醛磷脂有望成为一种防治 AD 的新策略。本文旨在总结并探讨缩醛磷脂在 AD 发病机制与治疗干预中的最新研究进展，以期为 AD 进一步研究和治疗提供新的方向。

关键词 阿尔茨海默病；小胶质细胞；缩醛磷脂；脂质

中图分类号：R749.1；R965.2
文献标志码：A
文 章 编 号：1009-2501(2026)09-1256-09
doi: 10.12092/j.issn.1009-2501.2026.09.012

1 引言

阿尔茨海默病（Alzheimer's disease, AD）是一种进行性神经退行性疾病，占痴呆病例的 50%～70%，为全球老年人群健康带来沉重负担[1]。其核心神经病理学特征是 β 淀粉样蛋白（β-amyloid, Aβ）神经斑块和过度磷酸化 Tau 蛋白构成的神经原纤维缠结（neurofibrillary tangles, NFTs），主要表现为记忆力减退、语言能力下降等。除上述核心病理特征外，脑萎缩、髓鞘脱失、慢性神经炎症及线粒体功能障碍等也共同参与疾病进程[2-5]。年龄、携带载脂蛋白（apolipoprotein E, APOE）基因的 e4 形式和家族患病史等是 AD 的主要风险因素[6]。目前临床治疗以胆碱酯酶抑制剂（如多奈哌齐）和 NMDA 受体拮抗剂（美金刚）为主；虽能暂缓症状，但无法阻断疾病进展。因此，一些非药物疗法在改善患者的认知功能、精神症状和睡眠障碍上也逐渐受到关注。

鉴于 AD 发病机制的复杂性及其有效疗法的匮乏性，探寻新的生物标志物与干预靶点至关重要。近年来，脂质代谢紊乱在 AD 中的作用日益受到关注[7]。其中，缩醛磷脂（plasmalogens, Pls）作为一类重要的甘油磷脂，展现出治疗 AD 的巨大潜力[8-9]。本文旨在综述缩醛磷脂在 AD 中的作用机制及治疗干预研究的最新进展，为 AD 的防治提供参考。

2 缩醛磷脂的结构与功能概述

缩醛磷脂广泛存在于多种天然食物（如海鲜、动物内脏），亦可通过内质网和过氧化物酶体合成的内源性途径进行补充[9-10]。缩醛磷脂是一类在 sn-1 位含有特征性乙烯醚键的甘油磷脂，占人体总磷脂的 8%～20%，其结构如图 1 所示。其 sn-2 位通常酯化多不饱和脂肪酸（polyunsaturated fatty acid, PUFA），sn-3 位连接磷酸基团，这种独特的结构使其在细胞膜流动性、信号传导和抗氧化等方面发挥重要作用。根据极

2025-09-16 收稿　2025-12-22 修回
北京自然科学基金（7254474）；浙江省智能教育技术与应用重点实验室开放研究基金（jykf22001w）；中科院心理所自主部署科研类项目（E4CX0915CX）
金伊楠，女，硕士研究生，研究方向：心理病理与创伤后应激障碍。
E-mail: jinyinan@psych.ac.cn
郭建友，通信作者，男，博士，研究员，博士生导师，研究方向：精神药理学、心理药理学。
E-mail: guojy@psych.ac.cn

性头基的差异，可将其分为缩醛磷脂酰胆碱（plasmenylcholine, Pls-Cho）和缩醛磷脂酰乙醇胺（plasmenylethanolamine, Pls-Etn），其中 Pls-Etn 在中枢神经系统中含量尤为丰富[10]。

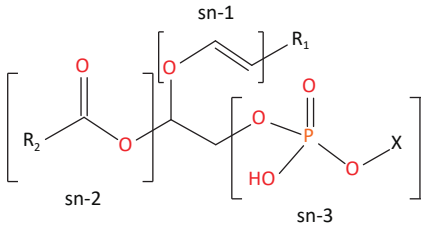


图 1　缩醛磷脂结构式

Fig.1　Chemical structure of plasmalogens

缩醛磷脂是一类在 sn-1 位含有特征性乙烯醚键（-O-CH=CH-）的甘油磷脂。sn-2 位通常酯化多不饱和脂肪酸（如二十二碳六烯酸，DHA），sn-3 位通过磷酸基团（X）连接极性头基，如乙醇胺或胆碱，分别形成缩醛磷脂酰乙醇胺（Pls-Etn）或缩醛磷脂酰胆碱（Pls-Cho）。R_1 代表 sn-1 位的烷基链（如棕榈酰基或硬脂酰基）。

缩醛磷脂的这种独特结构赋予其多重关键生物学功能。首先，作为细胞膜的核心组分，Pls-Etn 能增强脂双层凝聚力与稳定性，并调控膜流动性，对维持突触囊泡运输及神经递质释放至关重要[11-12]。其次，sn-1 位的乙烯醚键使其成为内源性抗氧化剂，能优先与活性氧反应，保护其他膜脂与蛋白质免受氧化损伤[13]。再者，缩醛磷脂是大脑中长链多不饱和脂肪酸（polyunsaturated fatty acids, PUFAs），如花生四烯酸（arachidonic acid, AA）和二十二碳六烯酸（docosahexaenoic acid, DHA）的主要储存库，这些脂肪酸在神经发育、突触可塑性及抗炎过程中发挥核心作用[14]。值得注意的是，其 sn-2 位结合的 DHA 可通过调节 α/β-分泌酶活性、拮抗 NF-κB 和丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase, MAPK）炎性通路过度激活、促进 Aβ 清除及抑制 Tau 蛋白过度磷酸化等多重途径，直接参与 AD 相关病理调控[15-16]。

3　AD 的病理特征与临床需求

除了年龄、遗传易感性等风险因素之外，心血管疾病、代谢疾病、抑郁和头部损伤也加剧了 AD 的病理改变[17]。AD 的核心神经病理学特征包括细胞外 Aβ 沉积形成的斑块，以及细胞内过度磷酸化 Tau 蛋白构成的 NFTs[18]。Aβ 由淀粉样前体蛋白（amyloid precursor protein, APP）经 β-分泌酶和 γ-分泌酶依次切割产生[19]，其异常聚集可触发神经炎症、氧化应激及突触功能障碍等一系列下游事件[20-22]。同时，Tau 蛋白的病理磷酸化破坏了微管稳定性，产生的 NFTs 在某些阶段可以相互缠绕形成成对的螺旋细丝（paired helical filament, PHF），并积聚在核周区、轴突和树突，进而损害神经元结构与功能，最终引发进行性神经元死亡[23-24]。除 Aβ 沉积与 Tau 蛋白过度磷酸化外，神经炎症、线粒体功能障碍和广泛的突触丢失亦是贯穿 AD 病程的关键病理环节[25-26]。

AD 是全球范围内最主要的痴呆病因，其患病率持续攀升，给社会及家庭带来沉重的经济与照护负担。据估计，2019 年全球有 5 740 多万人患有痴呆症，预计未来 30 年这一数字将增加到 1.528 亿以上[27]。随着中国进入深度人口老龄化阶段，与之相关的疾病带来的社会压力逐渐显现[28]。然而，当前 AD 的临床治疗选择极为有限。已上市的胆碱酯酶抑制剂和 NMDA 受体拮抗剂仅能对症治疗，无法延缓疾病进程。近年来，靶向 Aβ 的单克隆抗体（如 Aducanumab, Lecanemab）虽在清除斑块方面展现出前景，但其疗效争议、潜在副作用（如头痛和淀粉样蛋白影像学异常相关性水肿）及高昂成本限制了其广泛应用[6]。而目前神经调控治疗、干细胞及外泌体治疗和中药疗法等其他治疗方法仍需要大规模的临床试验来证实其疗效。因此，开发能够干预疾病核心病理、改变疾病进程的新颖治疗策略，仍是该领域迫切的临床需求。

4　缩醛磷脂在 AD 中的作用机制

4.1　清除 Aβ 沉积　多项证据表明，AD 患者脑组织（特别是富含 DHA 的灰质区）、脑脊液及外周血液中的缩醛磷脂（尤其 Pls-Etn）水平呈现特异性下降，且其降低程度与认知损伤严重程度正相关[29-33]。不仅如此，动物模型的相关研究也支持了该结果。研究表明，AD 模型小鼠大脑皮层和海马区域的 Pls-Etn 均出现减少[30,34]；同时，敲除甘油磷酸 O-酰基转移酶（Gnpat）这一缩醛磷脂合成的关键酶的基因，会导致小鼠表现出明显的记忆受损[35]。类似地，注射慢病毒 shRNA 消耗小鼠双侧海马中的 Gnpat 可减少内源性缩醛磷脂合成，影响小鼠在 Morris 水迷宫测试和新物体识别测试中的表现，出现学习和记忆障碍[36]。这些结果都

支持了缩醛磷脂降低与学习和记忆受损密切相关。这种缺陷可能并非被动后果，而是通过多种机制主动参与 Aβ 病理进程。

首先，缩醛磷脂是神经细胞膜脂筏的重要组成部分，其 sn-2 位富含的 DHA 已被证实能促进 APP 经非淀粉样生成的 α-分泌酶途径裂解，同时抑制 β-分泌酶活性，进而从源头上减少 Aβ 的生成[37]。其次，缩醛磷脂与 Aβ 之间存在负反馈循环。一方面，Aβ 积聚导致的氧化应激会下调缩醛磷脂合成的限速酶，如烷基-二羟基丙酮磷酸酯合酶（alkyl-dihydroxyacetonephosphate-synthase，AGPS），进一步加剧其缺失[38]。另一方面，Rothhaar 等[39]的研究揭示了缩醛磷脂的缺乏会增强 γ-分泌酶活性，促进 APP 的淀粉样加工，导致更多 Aβ 产生。AD 中普遍存在的过氧化物酶体功能障碍也直接损害了缩醛磷脂的生物合成能力，形成恶性循环[40]。最后，直接干预研究证实了其清除效应。体外实验表明，缩醛磷脂能以浓度依赖的方式破坏已形成的 Aβ 原纤维并抑制其新生聚集[32]。动物模型研究进一步显示，补充缩醛磷脂可有效减轻脑内 Aβ 负担[41-42]。

因此，缩醛磷脂可通过调控 APP 加工、阻断 Aβ 与缩醛磷脂减少之间的恶性循环以及直接解聚 Aβ 纤维等多重机制，在清除 Aβ 沉积中发挥关键作用。

4.2　抑制神经元凋亡　神经元凋亡是 AD 认知功能不可逆衰退的核心机制之一。缩醛磷脂可通过多种途径抑制神经元凋亡，其核心机制涉及调控关键生存信号通路与凋亡级联反应[43]。

研究表明，缩醛磷脂能显著增强磷脂酰肌醇 3-激酶（PI3K）/蛋白激酶 B（AKT）和 MAPK/细胞外信号调节激酶（ERK）通路的磷酸化水平，从而激活细胞生存信号。Hossain 等[44]发现，在血清饥饿诱导的细胞凋亡模型中，缩醛磷脂处理可剂量依赖地恢复 AKT 和 ERK1/2 的磷酸化，且这种效应在 5 min 内即可被检测到，表明其快速激活特性。此外，他们还证实缩醛磷脂的神经保护作用具有细胞类型选择性。在星形胶质细胞来源的细胞中，缩醛磷脂既不能激活 AKT/ERK 通路，也无法抑制凋亡，表明其效应主要针对神经元。在凋亡执行层面，缩醛磷脂可特异性抑制线粒体介导的内在凋亡途径。研究发现，血清饥饿或 Aβ 处理可显著增加 caspase-9 和 caspase-3 的切割活化，而缩醛磷脂干预能有效抑制这一过程[45]。

体内模型也进一步揭示了缩醛磷脂对 p38 MAPK 这一应激凋亡通路的关键抑制作用，其能显著降低海马组织中磷酸化 p38 MAPK 的蛋白水平，并下调促炎细胞因子 TNF-α 和 IL-1β 的表达[46]。这表明，抑制 p38 MAPK 信号通路是缩醛磷脂对抗外界应激源诱导神经毒性和细胞凋亡的重要分子机制。此外，缩醛磷脂治疗还通过调节 p75NTR 信号通路，减少 AD 模型小鼠海马和皮层区域的 TUNEL 阳性细胞，进一步证实其抗凋亡效能[47]。

综上，缩醛磷脂通过调节 PI3K/AKT 和 MAPK/ERK 信号通路、抑制线粒体凋亡级联反应及影响促炎因子信号等多重机制，协同发挥抑制神经元凋亡的作用。这不仅解释了 AD 患者脑中缩醛磷脂缺失如何加速神经元丢失，也为其作为 AD 的治疗策略提供了坚实的理论依据。

4.3　促进神经发生与突触保护　成年海马神经发生与学习记忆等认知功能密切相关，其在 AD 早期即出现显著受损，是导致认知障碍的重要原因。近年研究发现，缩醛磷脂不仅能保护现有神经元，还能积极促进神经再生与突触修复，为改善 AD 的认知症状提供了新的视角。

研究表明，给予缩醛磷脂治疗后，改善了 AD 模型小鼠的空间记忆和新物体识别表现，减少了海马齿状回中胶质纤维酸性蛋白阳性细胞并显著增加突触关键蛋白 PSD-95 的表达水平[48]。同时，补充缩醛磷脂还能显著增加海马齿状回中 SRY 相关 HMG 盒转录因子 2 阳性的神经干细胞（neural stem cell，NSC）和双皮质素阳性的新生神经元数量，有效逆转 AD 病理引发的神经发生受损[43]。其分子机制与激活经典的 Wnt/β-catenin 信号通路密切相关。在 Aβ 应激的 NSC 中，缩醛磷脂处理可上调 Wnt3a 配体水平[49]，促进 GSK-3β 的磷酸化抑制[50]，进而稳定 β-catenin 并使其核转位，驱动与神经分化相关基因的转录，最终引导 NSC 向神经元方向分化[51]。在促进神经发生的同时，缩醛磷脂对突触的保护与修复作用同样显著。研究表明，缩醛磷脂干预能通过上调神经元细胞中的 ERK-Akt 信号通路，增强小鼠脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor，

BDNF)启动子区域 CREB 转录因子的募集，显著提升 AD 模型动物脑内 BDNF 的表达水平[52]。

因此，通过激活 Wnt/β-catenin 通路促进海马神经发生，并经由上调 BDNF 增强突触可塑性，缩醛磷脂在 AD 治疗策略中展现出独特的潜力。

4.4　缓解神经炎症　慢性神经炎症是 AD 的核心病理特征之一，其特征是小胶质细胞和星形胶质细胞的持续过度激活，并释放大量的促炎细胞因子，从而加剧神经元损伤和突触功能障碍。体外研究发现，脂多糖处理胶质细胞会导致缩醛磷脂减少，进而通过增加促炎细胞因子的表达诱导神经胶质活化。这一研究结果为理解 AD 中的神经炎症提供了新的解读。而缩醛磷脂被证实能够通过多个靶点有效缓解胶质细胞的激活过程。

首先，缩醛磷脂能直接抑制小胶质细胞的过度活化。在脂多糖诱导的神经炎症模型中，补充缩醛磷脂可显著减少前额叶皮层和海马中离子钙结合适配器分子 1(ionized calcium-binding adapter molecule 1, Iba-1)阳性小胶质细胞和胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)阳性星形胶质细胞的数量，有效抑制神经胶质细胞的病理性激活[53]。这种抑制作用与促炎细胞因子水平的显著下降相吻合。进一步的研究揭示，缩醛磷脂可能通过抑制 PKC δ 和调节小胶质细胞脂筏微域 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)的内吞作用，实现对小胶质细胞激活的抑制作用[52]。其次，在分子机制上，缩醛磷脂对 NF-κB 和 p38 MAPK 等关键促炎信号通路的抑制至关重要。研究表明，Pls-Etn 能比普通磷脂更有效地抑制 AD 模型大鼠 TNF-α 和 IL-1β 的表达[45]。其深层机制在于，缩醛磷脂能够下调 NF-κB 的蛋白水平，并抑制 p38 MAPK 信号的磷酸化激活，从而在转录和翻译水平上阻断促炎因子的合成与释放[54]。

值得注意的是，缩醛磷脂的抗炎作用与其抗氧化功能协同增效。缩醛磷脂通过其特有的乙烯醚键清除活性氧，减轻氧化压力，而氧化压力的降低同样有助于抑制 NF-κB 等对氧化还原敏感的炎症通路的激活[46,55]。这种抗氧化与抗炎的协同作用，共同构成了缩醛磷脂保护神经元免受炎症损伤的稳固基础。缩醛磷脂在 AD 中的主要作用机制见图 2。

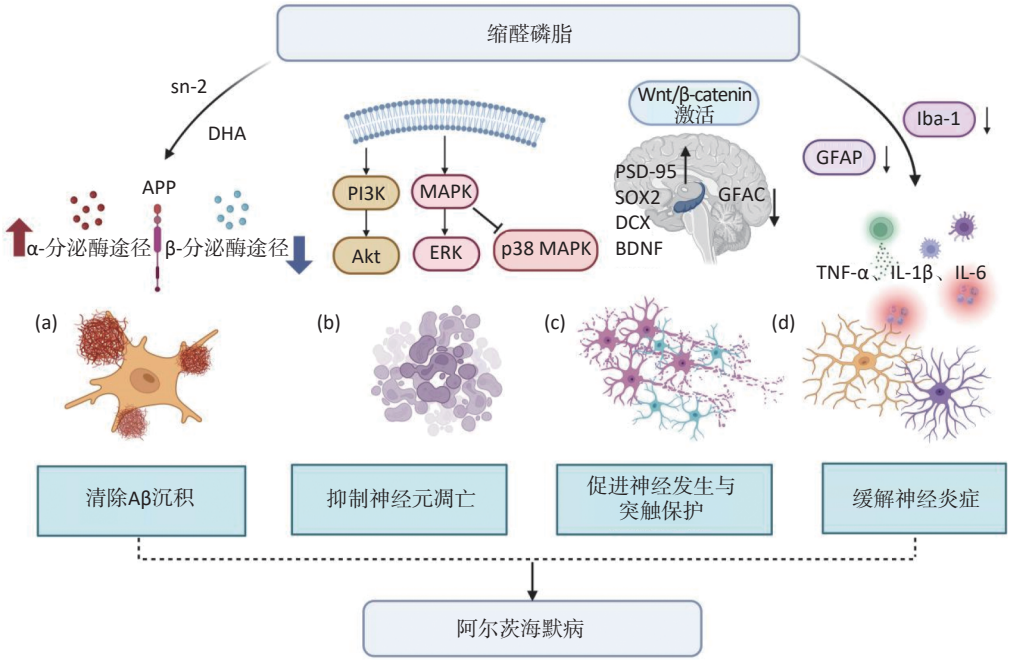


图 2　缩醛磷脂在阿尔茨海默病中的主要作用机制

Fig.2　Major mechanisms of plasmalogens in Alzheimer's disease

图 2 展示了缩醛磷脂通过多条通路干预阿尔茨海默病的核心病理机制。(a) 清除 Aβ 沉积：通过调节 α/β-分泌酶活性减少 Aβ 生成，并直接解聚 Aβ 纤维；(b) 抑制神经元凋亡：激活 PI3K/Akt 和 ERK 生存信号，抑制线粒体凋亡途径及 p38 MAPK/p75NTR 等死亡信号；(c) 促进神经发生与突触保护：通过 Wnt/β-catenin 通路促进海马神经干细胞分化为神经元，并上调 BDNF 表达增强突触可塑性；(d)缓解神经炎症：抑制小胶质细胞/星形胶质细胞的过度活化，下调 GFAP、Iba-1 等炎性信号分子。

5 缩醛磷脂治疗 AD 的相关研究

5.1 临床前研究证据 临床前研究为缩醛磷脂治疗 AD 提供了坚实的多层面证据。在细胞水平，缩醛磷脂展现出直接对抗 AD 核心病理的潜力。研究表明，其能以浓度依赖方式破坏 Aβ 原纤维结构，抑制率近 50%[32]。同时，它通过激活 PI3K/AKT 和 MAPK/ERK 等关键生存信号通路，有效抑制由 Aβ 或兴奋性毒性诱导的神经元凋亡[44,56]。在动物模型中，缩醛磷脂的治疗效果更为综合。补充缩醛磷脂不仅能减轻脂多糖诱导的神经炎症、清除 Aβ 沉积，还能显著改善 AD 模型小鼠在海马依赖性记忆测试中的表现[41,42,57]。其改善认知的机制与促进海马神经发生、上调 BDNF 表达及增强突触可塑性密切相关[36]。值得注意的是，多项研究揭示了一个病理恶性循环：炎症刺激可通过 NF-κB 信号下调缩醛磷脂内源合成关键酶 Gnpat 的表达，而缩醛磷脂的缺失又会进一步加剧神经炎症[54]。因此，外源性补充缩醛磷脂不仅能恢复其内源性水平，更通过干预这一负反馈循环，减轻神经炎症的持续恶化。

5.2 临床研究 目前针对缩醛磷脂的临床研究仍处于初步阶段，但已显示出积极信号。一项为期 24 周的多中心随机双盲试验表明，补充缩醛磷脂（1 mg/d）可提升轻度 AD 患者和轻度认知障碍（mild cognitive impairment, MCI）患者血浆中 Pls-Etn 水平。在认知功能方面，该干预显示出改善趋势，尤其在年轻（<77 岁）及女性 AD 患者群体中，韦氏记忆量表评分有显著提升[58]。在另一项 22 名认知障碍患者的临床试验中，口服补充含有 DHA 的 1-o-烷基-2-酰基甘油（AAG），能够提升患者血清中 DHA 缩醛磷脂的水平，并起到改善认知的效果[59]。近期研究还发现，缩醛磷脂可能通过 G 蛋白偶联受体介导细胞内 ERK/AKT 信号通路的激活，这为其改善认知与情绪的效应提供了潜在的分子解释[60]。

尽管现有临床证据有限，但其治疗潜力正推动着进一步探索。新的动物模型已被开发用于模拟成年期缩醛磷脂缺失过程，这将更精准地评估其治疗效果[61]。此外，其衍生物（如 KIT-3）在临床前研究中展现出比天然缩醛磷脂更强的神经保护活性，为未来药物开发提供了新方向[62]。

然而，当前关于缩醛磷脂治疗 AD 的临床证据仍存在明显局限性。现有研究大多为小样本、短期干预的初步探索[63-65]，其结果尚未得到大规模、长期临床试验的一致性验证。不同研究在人群特征（如年龄、APOE 基因型、疾病阶段）、干预剂量与形式（纯品、前体、复合制剂）以及认知评估工具上的差异，可能导致结果的不一致。此外，目前尚缺乏缩醛磷脂干预对 AD 核心生物标志物（如脑脊液 Aβ42、p-Tau）及长期疾病进展影响的系统评估。因此，未来的临床试验设计需致力于克服这些局限，例如：采用人群分层策略以识别最佳响应群体（如早期 MCI 患者、特定脂质代谢谱人群）；进行剂量递增与优化研究以确定最大疗效窗口；开展长期随访（如 1 ~ 2 年或更长）以评估其延缓疾病进展的潜力；并结合多模态生物标志物（神经影像、体液脂质组学等）动态监测疗效，从而为缩醛磷脂的临床转化提供更坚实、更精确的证据基础。

总的来说，缩醛磷脂的减少与 AD 的相关引发了一种假设，缩醛磷脂的缺乏可能驱动疾病的发生和进展。目前已有新的动物模型能够模拟成年期缩醛磷脂缺乏的过程，可以用于研究缩醛磷脂在 AD 中的作用，并评价缩醛磷脂的治疗效果[61]。除了缩醛磷脂本身，其相关衍生物也因其在上调 BDNF 增强记忆、促进神经发生、抑制神经凋亡、减少神经炎症和诱导细胞信号传导方面的作用而展现出巨大潜力[62]。

6 小结及展望

目前已有诸多研究证实缩醛磷脂与 AD 之间存在着关联。AD 患者的脑组织、血清、血液样本、红细胞和脑脊液都显示出了缩醛磷脂水平的降低，且脑组织中的降低因缩醛磷脂的种类、疾病阶段和脑组织部位的不同有所差异，同时缩醛磷脂的减少会增加 Aβ 的形成，这些都表明缩醛磷脂与 AD 的发生发展存在密切相关，且有望成为 AD 诊断的生物标志物。然而缩醛磷脂的减少不仅出现在 AD 中，其他神经系统疾病，例如帕金森（Parkinson disease, PD）和亨廷顿舞蹈症，同样也会出现缩醛磷脂的减少，因此需要对缩醛磷脂进行深入研究，以确定影响 AD 的缩醛磷脂的特征分子种类。除此之外，还需要对检测样本的

来源和检测方法进行优化，使样本更易得，检测更准确。

缩醛磷脂能够针对性地对 AD 的典型病理标志 Aβ 产生影响，发挥清除作用，同时作为 PUFAs 的储存库，缩醛磷脂能够累积 PUFAs，发挥协同作用。除了针对性地清除 Aβ，缩醛磷脂还能够改善神经炎症、保护神经元和神经突触，帮助维持良好的大脑环境并延缓突触损伤和神经元丢失引发的认知障碍。关于缩醛磷脂治疗 AD 的现有临床证据较少，但在动物研究中已经呈现出较好的结果，无论是对于症状，还是病理变化的改善都有着较好的表现。少量临床试验证据表明，缩醛磷脂在改善 AD 患者的认知功能上具备较好的治疗潜力，毒副作用较小，为后续进一步发展为成熟的治疗药物提供了相关参考。同时，缩醛磷脂的衍生物也显示出了更强有力的效果，表明缩醛磷脂是 AD 治疗的潜在新靶点。

不同来源、不同方法提取得到的缩醛磷脂混合物具有不同的组成，针对不同结构特点的缩醛磷脂，或许能够在 AD 发展的不同阶段发挥不同的作用。这提示了需要对不同结构的缩醛磷脂进行更深入的研究，并对提取和分离方法做更进一步的改进。缩醛磷脂主要来源于海产品、家畜和家禽中，而海产品中的缩醛磷脂含有更高的 n-3PUFAs，是更佳的选择。膳食能够少量补充缩醛磷脂，然而其通过肠道吸收的过程会导致醚键氧化[66]，并且口服补充缩醛磷脂需要较高剂量和早期补充才能获得最大临床疗效[67]。而补充缩醛磷脂前体也有助于提高体内缩醛磷脂水平，且其生物利用度较高，通过体内的代谢途径能产生缩醛磷脂，并能够通过血脑屏障。然而无论是补充缩醛磷脂还是其前体物质，对于脑组织内的缩醛磷脂改善效果都极为有限，需要寻找更为有效的补充方式。有研究表明，肌醇与乙醇胺联合用药能够提升大鼠小脑内的缩醛磷脂的水平[68]，这为缩醛磷脂的补充提供了新的方向。未来的研究还可以探索缩醛磷脂与现有的 AD 治疗药物联合用药，或许能发现更佳的治疗组合。除了联合用药，纳米递送系统也是提升患者脑内缩醛磷脂水平的一大策略。如果纳米颗粒表面被修饰成能被血脑屏障受体识别的基团，其包裹的药物能够更好地被递送进入血脑屏障。利用修饰过的纳米颗粒包被缩醛磷脂，进而精准地通过血脑屏障进入大脑，提高脑内缩醛磷脂水平，从而改善患者的症状。

目前的研究证据表明缩醛磷脂及其衍生物有着巨大的 AD 治疗潜力，但大量研究仍停留在动物实验的层面上，而少部分临床证据存在样本小、周期短的问题，无法为缩醛磷脂治疗 AD 提供强有力的证明，因此之后的临床研究可以扩大样本量，选取不同年龄阶段的患者，并设计不同剂量和不同周期的缩醛磷脂给药，定期随访以记录其疗效，并在给药周期结束后进行回访以了解其治疗效果的有效性，为缩醛磷脂真正投入治疗提供更多的依据。

参考文献

[1] Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease [J]. Lancet, 2021, 397(10284): 1577-1590.

[2] Hetz C, Martinon F, Rodriguez D, et al. The unfolded protein response: integrating stress signals through the stress sensor IRE1α [J]. Physiol Rev, 2011, 91(4): 1219-1243.

[3] Swerdlow RH, Burns JM, Khan SM. The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis: progress and perspectives [J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1842(8): 1219-1231.

[4] Hashimoto S, Saido TC. Critical review: involvement of endoplasmic reticulum stress in the aetiology of Alzheimer's disease [J]. Open Biol, 2018, 8(4): 180024.

[5] Huang Z, Jordan JD, Zhang Q. Myelin pathology in Alzheimer's disease: potential therapeutic opportunities [J]. Aging Dis, 2024, 15(2): 698-713.

[6] 2023 Alzheimer's disease facts and figures [J]. Alzheimers Dement, 2023, 19(4): 1598-1695.

[7] Yin F. Lipid metabolism and Alzheimer's disease: clinical evidence, mechanistic link and therapeutic promise [J]. FEBS J, 2023, 290(6): 1420-1453.

[8] Honsho M, Yagita Y, Kinoshita N, et al. Isolation and characterization of mutant animal cell line defective in alkyl-dihydroxyacetonephosphate synthase: localization and transport of plasmalogens to post-Golgi compartments [J]. Biochim Biophys Acta, 2008, 1783(10): 1857-1865.

[9] Nagan N, Zoeller RA. Plasmalogens: biosynthesis and functions [J]. Prog Lipid Res, 2001, 40(3): 199-229.

[10] Braverman NE, Moser AB. Functions of plasmalogen lipids in health and disease [J]. Biochim Biophys Acta,

2012, 1822(9): 1442-1452.

[11] Rog T, Koivuniemi A. The biophysical properties of ethanolamine plasmalogens revealed by atomistic molecular dynamics simulations [J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1858(1): 97-103.

[12] Dorninger F, König T, Scholze P, et al. Disturbed neurotransmitter homeostasis in ether lipid deficiency [J]. Hum Mol Genet, 2019, 28(12): 2046-2061.

[13] Leßig J, Fuchs B. Plasmalogens in biological systems: their role in oxidative processes in biological membranes, their contribution to pathological processes and aging and plasmalogen analysis [J]. Curr Med Chem, 2009, 16(16): 2021-2041.

[14] Sambra V, Echeverria F, Valenzuela A, et al. Docosahexaenoic and arachidonic acids as neuroprotective nutrients throughout the life cycle [J]. Nutrients, 2021, 13(3): 986.

[15] Chen C, Liao J, Xia Y, et al. Gut microbiota regulate Alzheimer's disease pathologies and cognitive disorders via PUFA-associated neuroinflammation [J]. Gut, 2022, 71(11): 2233-2252.

[16] Liu ZG, Hualin W, Limei W, et al. Advances in research on neuron-protective role of polyunsaturated fatty acids [J]. Food Sci, 2016, 37(7): 239.

[17] Jan AT, Azam M, Rahman S, et al. Perspective insights into disease progression, diagnostics, and therapeutic approaches in Alzheimer's disease: a judicious update [J]. Front Aging Neurosci, 2017, 9: 356.

[18] Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive review on Alzheimer's disease: causes and treatment [J]. Molecules, 2020, 25(24): 5789.

[19] Cras P, Kawai M, Lowery D, et al. Senile plaque neurites in Alzheimer disease accumulate amyloid precursor protein [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1991, 88(17): 7552-7556.

[20] Armstrong RA. The molecular biology of senile plaques and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease [J]. Folia Neuropathol, 2009, 47(4): 289-299.

[21] Chen GF, Xu TH, Yan Y, et al. Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development [J]. Acta Pharmacol Sin, 2017, 38(9): 1205-1235.

[22] Tabaton M, Piccini A. Role of water-soluble amyloid-beta in the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. Int J Exp Pathol, 2005, 86(3): 139-145.

[23] Metaxas A, Kempf SJ. Neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease: elucidation of the molecular mechanism by immunohistochemistry and tau protein phospho-proteomics [J]. Neural Regen Res, 2016, 11(10): 1579-1581.

[24] Trejo-Lopez JA, Yachnis AT, Prokop S. Neuropathology of Alzheimer's disease [J]. Neurotherapeutics, 2022, 19(1): 173-185.

[25] Overk CR, Masliah E. Pathogenesis of synaptic degeneration in Alzheimer's disease and Lewy body disease [J]. Biochem Pharmacol, 2014, 88(4): 508-516.

[26] Koch G, Spampinato D. Alzheimer disease and neuroplasticity [J]. Handb Clin Neurol, 2022, 184: 473-479.

[27] Rajendran K, Krishnan UM. Biomarkers in Alzheimer's disease [J]. Clin Chim Acta, 2024, 562: 119857.

[28] 王刚, 齐金蕾, 刘馨雅, 等. 中国阿尔茨海默病报告2024 [J]. 诊断学理论与实践, 2024, 23(3): 219-256.

[29] Ginsberg L, Rafique S, Xuereb JH, et al. Disease and anatomic specificity of ethanolamine plasmalogen deficiency in Alzheimer's disease brain [J]. Brain Res, 1995, 698(1-2): 223-226.

[30] Han X, Holtzman DM, McKeel DW. Plasmalogen deficiency in early Alzheimer's disease subjects and in animal models: molecular characterization using electrospray ionization mass spectrometry [J]. J Neurochem, 2001, 77(4): 1168-1180.

[31] Goodenowe DB, Cook LL, Liu J, et al. Peripheral ethanolamine plasmalogen deficiency: a logical causative factor in Alzheimer's disease and dementia [J]. J Lipid Res, 2007, 48(11): 2485-2498.

[32] Yamashita S, Kiko T, Fujiwara H, et al. Alterations in the levels of amyloid-β, phospholipid hydroperoxide, and plasmalogen in the blood of patients with Alzheimer's disease: Possible interactions between amyloid-β and these lipids [J]. J Alzheimers Dis, 2016, 50(2): 527-537.

[33] Wood PL, Barnette BL, Kaye JA, et al. Non-targeted lipidomics of CSF and frontal cortex grey and white matter in control, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease subjects [J]. Acta Neuropsychiatr, 2015, 27(5): 270-278.

[34] Azad AK, Sheikh AM, Haque MA, et al. Time-dependent analysis of plasmalogens in the hippocampus of an Alzheimer's disease mouse model: a role of ethanolamine plasmalogen [J]. Brain Sci, 2021, 11(12): 1603.

[35] Dorninger F, Gundacker A, Zeitler G, et al. Ether lipid deficiency in mice produces a complex behavioral phenotype mimicking aspects of human psychiatric disorders [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(16): 3929.

[36] Hossain MS, Mawatari S, Fujino T. Plasmalogens, the vinyl ether-linked glycerophospholipids, enhance learning and memory by regulating brain-derived neu-

rotrophic factor [J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 828282.

[37] Lee BY, Attwood SJ, Turnbull S, et al. Effect of varying concentrations of docosahexaenoic acid on amyloid beta (1-42) aggregation: an atomic force microscopy study [J]. Molecules, 2018, 23(12): 3089.

[38] Grimm MOW, Kuchenbecker J, Rothhaar TL, et al. Plasmalogen synthesis is regulated via alkyl-dihydroxyacetonephosphate-synthase by amyloid precursor protein processing and is affected in Alzheimer's disease [J]. J Neurochem, 2011, 116(5): 916-925.

[39] Rothhaar TL, Grösgen S, Haupenthal VJ, et al. Plasmalogens inhibit APP processing by directly affecting γ-secretase activity in Alzheimer's disease [J]. ScientificWorldJournal, 2012, 2012: 141240.

[40] Kou J, Kovacs GG, Höftberger R, et al. Peroxisomal alterations in Alzheimer's disease [J]. Acta Neuropathol, 2011, 122(3): 271-283.

[41] Katafuchi T, Ifuku M, Mawatari S, et al. Effects of plasmalogens on systemic lipopolysaccharide-induced glial activation and β-amyloid accumulation in adult mice [J]. Ann N Y Acad Sci, 2012, 1262: 85-92.

[42] Hossain MS, Tajima A, Kotoura S, et al. Oral ingestion of plasmalogens can attenuate the LPS-induced memory loss and microglial activation [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 496(4): 1033-1039.

[43] Li R, Xiong W, Li B, et al. Plasmalogen improves memory function by regulating neurogenesis in a mouse model of Alzheimer's diseases [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(15): 12234.

[44] Hossain MS, Ifuku M, Take S, et al. Plasmalogens rescue neuronal cell death through an activation of AKT and ERK survival signaling [J]. PLoS One, 2013, 8(12): e83508.

[45] Che H, Li Q, Zhang T, et al. A comparative study of EPA-enriched ethanolamine plasmalogen and EPA-enriched phosphatidylethanolamine on Aβ42 induced cognitive deficiency in a rat model of Alzheimer's disease [J]. Food Funct, 2018, 9(5): 3008-3017.

[46] Abdou HM, Hamaad FA, Elmageed GMA, et al. Efficacy of plasmalogens on monosodium glutamate-induced neurotoxicity in male rats through NF-κB and p38 MAPK signaling pathways [J]. Oxid Med Cell Longev, 2025, 2025: 3673280.

[47] Liu Y, Cong P, Zhang T, et al. Plasmalogen attenuates the development of hepatic steatosis and cognitive deficit through mechanism involving p75NTR inhibition [J]. Redox Biol, 2021, 43: 102002.

[48] Yu J, Su J, Zhang Y, et al. Mitigating effects of plasmalogens on age-related cognitive impairment [J]. J Funct Foods, 2025, 128: 106790.

[49] Bestard Escalas J. Role of membrane lipids in colon differentiation unravelled by mass spectrometry imaging: Arachidonic acid beyond inflammation [D]. Palma: Universitat de les Illes Balears, 2019.

[50] Amemori T, Jendelova P, Ruzicka J, et al. Alzheimer's disease: mechanism and approach to cell therapy [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(11): 26417-26451.

[51] Shirokov A, Zlatogosrkaya D, Adushkina V, et al. Plasmalogens improve lymphatic clearance of amyloid beta from mouse brain and cognitive functions [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(23): 12552.

[52] Takekoshi H, Fujishima M, Miyazawa T, et al. Simultaneous intake of chlorella and ascidian ethanolamine plasmalogen accelerates activation of BDNF-TrkB-CREB signaling in rats [J]. Molecules, 2024, 29(2): 357.

[53] Ifuku M, Katafuchi T, Mawatari S, et al. Anti-inflammatory/anti-amyloidogenic effects of plasmalogens in lipopolysaccharide-induced neuroinflammation in adult mice [J]. J Neuroinflammation, 2012, 9: 197.

[54] Hossain MS, Abe Y, Ali F, et al. Reduction of ether-type glycerophospholipids, plasmalogens, by NF-κB signal leading to microglial activation [J]. J Neurosci, 2017, 37(15): 4074-4092.

[55] Tremblay MÈ, Almsherqi ZA, Deng Y. Plasmalogens and platelet-activating factor roles in chronic inflammatory diseases [J]. Biofactors, 2022, 48(6): 1203-1216.

[56] Yamagiwa N, Kobayashi H, Okabayashi H, et al. Phosphatidylcholine-plasmalogen-oleic acid has protective effects against arachidonic acid-induced cytotoxicity [J]. Biol Pharm Bull, 2022, 45(5): 643-648.

[57] Gu J, Chen L, Sun R, et al. Plasmalogens eliminate aging-associated synaptic defects and microglia-mediated neuroinflammation in mice [J]. Front Mol Biosci, 2022, 9: 815320.

[58] Fujino T, Hossain MS, Mawatari S. Therapeutic efficacy of plasmalogens for Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and Parkinson's disease in conjunction with a new hypothesis for the etiology of Alzheimer's disease [J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1299: 195-212.

[59] Hossain MS, Mineno K, Katafuchi T. Neuronal orphan G-protein coupled receptor proteins mediate plasmalogens-induced activation of ERK and Akt signaling [J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0150846.

[60] Fujino M, Fukuda J, Isogai H, et al. Orally administered

plasmalogens alleviate negative mood states and enhance mental concentration: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 894734.

[61] Smith T, Knudsen KJ, Ritchie SA. A novel inducible animal model for studying chronic plasmalogen deficiency associated with Alzheimer's disease [J]. Brain Res, 2024, 1843: 149132.

[62] Hossain MS, Mawatari S, Honsho M, et al. KIT-13, a novel plasmalogen derivative, attenuates neuroinflammation and amplifies cognition [J]. Front Cell Dev Biol, 2024, 12: 1443536.

[63] Fujino T, Yamada T, Asada T, et al. Efficacy and blood plasmalogen changes by oral administration of plasmalogen in patients with mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. EBioMedicine, 2017, 17: 199-205.

[64] Meletis CD. Alkyl-acylglycerols and the important clinical ramifications of raising plasmalogens in dementia and Alzheimer's disease [J]. Integr Med (Encinitas), 2020, 19(3): 12-16.

[65] Ouma S, Tsuboi Y, Mawatari S, et al. Effectiveness of blood plasmalogen in differentiation among mild cognitive impairment, mild Alzheimer's disease and normal elderly [J]. J Neurol Sci, 2017, 381: 770.

[66] Bergstrom S, Blomstrand R. The intestinal absorption and metabolism of chimyl alcohol in the rat [J]. Acta Physiol Scand, 1956, 38(2): 166-172.

[67] Brites P, Ferreira AS, da Silva TF, et al. Alkyl-glycerol rescues plasmalogen levels and pathology of ether-phospholipid deficient mice [J]. PLoS One, 2011, 6(12): e28539.

[68] Hoffman-Kuczynski B, Reo NV. Administration of myo-inositol plus ethanolamine elevates phosphatidylethanolamine plasmalogen in the rat cerebellum [J]. Neurochem Res, 2005, 30(1): 47-60.

Research progress of plasmalogen in Alzheimer's disease

JIN Yinan[1,2], LI Wenjing[1,2], BIAN Lihua[1,2], GUO Jianyou[1,2]

[1] State Key Laboratory of Cognitive Science and Mental Health, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China; [2] Department of Psychology, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

ABSTRACT Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder with complex pathogenesis and limited current treatment options, urgently requiring new intervention targets. Plasmalogen, a naturally occurring glycerophospholipid, is widely distributed in cell membranes (such as myelin sheaths) and certain foods (such as seafood). Not only do they exhibit significant anti-inflammatory and antioxidant activities, but they have also been demonstrated to participate in memory enhancement. Growing evidence indicates that reduced plasmalogens levels are closely associated with the onset and progression of AD. Plasmalogens can target multiple key mechanisms to intervene in AD pathological processes, including clearing amyloid-β (Aβ) deposits, inhibiting apoptosis, promoting neurogenesis, and reducing excessive activation of microglia, thereby exerting neuroprotective effects. Therefore, supplementing with plasmalogens holds promise as a novel strategy for preventing and treating AD. This article aims to summarize and explore the latest research advances on plasmalogens in AD pathogenesis and therapeutic interventions, with the goal of providing new directions for further AD research and treatment.

KEYWORDS Alzheimer's disease; microglia; plasmalogens; lipid