DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20260915.001
网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/46.1089.r.20260915.1450.002

二氢山柰酚通过NLRP3/mTOR轴调节小胶质细胞自噬抑制阿尔茨海默病神经炎症的机制

王欣波[1],张宇琪[1],蔚冰洁[1],周亚滨[2]✉
(1.黑龙江中医药大学,黑龙江 哈尔滨 150040;2.黑龙江中医药大学附属第一医院,黑龙江 哈尔滨 150040)

[摘要] **目的**:探讨二氢山柰酚(dihydrokaempferol,DHK)对β淀粉样蛋白1-42($A\beta_{1-42}$)诱导BV2小胶质细胞神经炎症的抑制作用,阐明其通过NLRP3/mTOR轴调控小胶质细胞自噬发挥神经保护效应的分子机制。**方法**:构建$A\beta_{1-42}$诱导的阿尔茨海默病体外神经炎症模型,CCK-8法筛选DHK安全有效干预浓度;将BV2小胶质细胞分为空白组、模型组、DHK低剂量组(10 μmol/L)、DHK高剂量组(20 μmol/L)和NLRP3抑制剂MCC950组(5.0 nmol/L)。ELISA与RT-qPCR检测IL-1β、TNF-α与IL-6表达水平,Western blot检测NLRP3、Cleaved Caspase-1、ASC、p-mTOR、mTOR、LC3和p62蛋白表达,免疫共沉淀检测NLRP3乳酸化修饰水平。**结果**:与空白组比较,$A\beta_{1-42}$诱导的模型组细胞活力明显降低,炎症因子释放、NLRP3炎症小体活化、ASC寡聚化、mTOR磷酸化及NLRP3乳酸化修饰水平明显升高,差异具有统计学意义($P<0.01$)。10~20 μmol/L的DHK对BV2细胞无明显毒性;与模型组比较,DHK可剂量依赖性提升细胞活力,降低炎症因子释放,抑制NLRP3炎症小体活化及ASC寡聚化,下调mTOR磷酸化水平并降低NLRP3乳酸化修饰水平,差异具有统计学意义($P<0.01$)。**结论**:DHK可通过抑制NLRP3乳酸化修饰阻断NLRP3/mTOR信号轴,恢复小胶质细胞自噬流,进而抑制神经炎症反应。

[关键词] 二氢山柰酚;阿尔茨海默病;小胶质细胞;NLRP3炎症小体;自噬;神经炎症;乳酸化修饰
[中图分类号] R749.16;R741 [文献标志码] A [文章编号] 2097-5953(2026)19-1461-08

Mechanism of Dihydrokaempferol inhibiting neuroinflammation in Alzheimer´s disease by regulating microglial autophagy *via* the NLRP3/mTOR Axis

WANG Xinbo[1], ZHANG Yuqi[1], YU Bingjie[1], ZHOU Yabin[2]✉
(1. *Heilongjiang University of Chinese Medicine*, *Harbin* 150040, *China*; 2. *The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine*, *Harbin* 150040, *China*)

[*Foundation Project*]: *This study was supported by the Heilongjiang Provincial Traditional Chinese Medicine Research Project* (*ZHY*19-003); *General Project of Heilongjiang Provincial Natural Science Foundation* (*H*2018063)
[*Author*]: *WANG Xinbo*, *Ph.D.*, *Candidate*, *Associate Chief Physician*, *Master's Supervisor*, *E-mail*: 29427508@qq.com.
[*Correspondence to*]: *ZHOU Yabin*, *Professor*, *Doctoral Supervisor*, *E-mail*: *zhouyabin*003@yeah.net.
Received: 2026-06-01 *Revised*: 2026-06-25 *JHMU*, 2026;32(19):1461-1468

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[Abstract] **Objective**: To investigate the inhibitory effect of dihydrokaempferol (DHK) on neuroinflammation in BV2 microglia induced by amyloid β-protein 1-42 ($A\beta_{1-42}$), and to clarify the molecular mechanism by which DHK exerts neuroprotective effects *via* regulating microglial autophagy through the NLRP3/mTOR axis. **Methods**: An *in vitro* neuroinflammation model of Alzheimer's disease induced by $A\beta_{1-42}$ was constructed, and the safe and effective intervention concentration of DHK was screened by CCK-8 assay. BV2 microglia were divided into a blank group, a model group, a low-dose DHK group (10 μmol/L), a high-dose DHK group (20 μmol/L), and an NLRP3 inhibitor MCC950 group (5.0 nmol/L). The expression levels of IL-1β, TNF-α and IL-6 were detected by ELISA and RT-qPCR. The protein expression of NLRP3, Cleaved Caspase-1, ASC, p-mTOR, mTOR,

[基金项目]黑龙江省中医药科研项目(ZHY19-003);黑龙江省自然科学基金面上项目(H2018063)
[作者简介]王欣波,博士研究生,副主任医师,硕士研究生导师,E-mail:29427508@qq.com。
[通讯作者]周亚滨,教授,博士生导师,E-mail:zhouyabin003@yeah.net。
[收稿日期]2026-06-01 [修回日期]2026-06-25 网络出版时间:2026-09-16 09:43:43

LC3 and p62 was measured by Western blot, and the lactylation modification level of NLRP3 was detected by co-immunoprecipitation. **Results**: Compared to the blank group, the cell viability of the model group induced by $A\beta_{1-42}$ was significantly decreased, and the levels of inflammatory factor release, NLRP3 inflammasome activation, ASC oligomerization, mTOR phosphorylation and NLRP3 lactylation modification were significantly increased, with statistically significant differences ($P<0.01$). DHK at 10-20 μmol/L had no obvious toxicity to BV2 cells. Compared to the model group, DHK dose-dependently increased cell viability, reduced inflammatory factor release, inhibited NLRP3 inflammasome activation and ASC oligomerization, down-regulated mTOR phosphorylation and decreased NLRP3 lactylation modification level, with statistically significant differences ($P<0.01$). **Conclusion**: DHK blocks the NLRP3/mTOR signaling axis by inhibiting NLRP3 lactylation modification, restores autophagic flux of microglia, and ultimately suppresses neuroinflammation.

[**Key words**] Dihydrokaempferol; Alzheimer's disease; Microglia; NLRP3 inflammasome; Autophagy; Neuroinflammation; Lactylation modification

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)是老年期最常见的神经退行性疾病,以进行性认知功能减退、精神行为异常及日常生活活动能力丧失为核心临床表现,其发病机制复杂,迄今尚未完全阐明[1]。目前学界公认的Aβ级联假说指出,β-淀粉样蛋白(β-amyloid protein,Aβ)异常沉积是启动AD病理进程的核心始动因素,可进一步诱导tau蛋白过度磷酸化,继而触发神经炎症激活、突触功能丧失及神经元死亡等一系列级联损伤,共同构成AD复杂的病理生理网络[2]。小胶质细胞作为中枢神经系统特异性固有免疫细胞,在Aβ持续刺激下发生过度活化,大量释放促炎细胞因子,形成放大性神经炎症环路,加剧神经元损伤与脑功能衰退,是推动AD病情进展的关键驱动环节[3,4]。

AD作为痴呆最主要的亚型,在全球约5 500万痴呆患者中占比高达65%[5]。我国AD疾病负担尤为严峻,60岁以上老年人群中痴呆患者约1 507万,其中AD患者达983万,且发病率与患病率呈逐年上升趋势[6]。因此,深入解析AD神经炎症调控机制,发掘安全高效的早期干预靶点与天然药物,对延缓疾病进展、减轻家庭与社会卫生经济负担具有重要的理论价值与现实意义。

二氢山柰酚(dihydrokaempferol,DHK)是广泛分布于多种药用植物、果蔬及中药复方中的天然黄酮类小分子,已被证实具有抗炎、抗氧化、代谢调节及神经保护等多重药理活性[7-10]。本课题组前期研究证实,DHK作为安神定志方的关键效应代谢产物,可明显改善神经应激损伤、促进神经元存活,但其具体分子机制尚未阐明[11]。本研究以$A\beta_{1-42}$诱导BV2小胶质细胞构建AD体外神经炎症模型,观察DHK对小胶质细胞活化、炎症反应及NLRP3/mTOR信号轴介导的细胞自噬的调控作用,系统阐明其抑制AD神经炎症的分子机制与作用靶点,为DHK防治AD提供实验依据与新策略。

1 材料与方法

1.1 细胞

小鼠BV2小胶质细胞株购于上海瑾原生物科技有限公司(货号:JY139),常规培养于含10%胎牛血清、1%双抗、1%谷氨酰胺及1%HEPES的DMEM培养基,置于37 ℃、5% CO_2饱和湿度培养箱培养。待细胞汇合度达80%~90%,用0.25%胰蛋白酶消化传代。实验选用3~10代对数生长期细胞,实验前无血清培养基同步化12 h,确认无支原体污染后使用。

1.2 试剂

DHK和$A\beta_{1-42}$购于美国MedChemExpress公司(货号:HY-N2897和HY-P1388)。MCC950购于德国Selleck公司(货号:S7809)NLRP3、β-actin、p-mTOR^{Ser2448}、mTOR、LC3和P62/SQSTM1抗体购于武汉ProteinTech公司(货号:30109-1-AP、66009-1-Ig、80596-1-RR、66888-1-Ig、14600-1-AP和18420-1-AP);Cleaved Caspase-1^{Asp297}、ASC/TMS1单克隆抗体及HRP标记的二抗购于美国CST公司(货号:#4199、#67824和#7074)。泛乳酸化赖氨酸抗体购于武汉爱博泰克生物科技有限公司(货号:A18831)。CCK-8试剂盒购于上海翌圣生物科技股份有限公司(货号:40203ES60)。IL-1β、TNF-α、IL-6 ELISA试剂盒购自武汉华美生物工程有限公司(货号:CSB-E08054m、CSB-E04741m和CSB-E04639m)。Trizol试剂和蛋白A/G磁珠购于美国赛默飞世尔科技公司(货号:15596018CN和88803)。反转录和TB Green® Premix Ex Taq™ Ⅱ FAST qPCR试剂盒购于日本Takara公司(货号:RR047Q和CN830S)。RIPA裂解液和BCA蛋白定量试剂盒购于上海碧云天生物科技有限公司(货号:P0013C和P0011)。超灵敏化学发光检测试剂盒购于上海雅酶生物医药科技有限公司(货号:SQ201)。

1.3 药物浓度筛选

将BV2小胶质细胞以5×10^4个/mL密度接种

于96孔板，每孔100 μL，培养24 h至细胞贴壁。设置DHK终浓度为0、1、5、10、20、40、80 μmol/L，每组设3个复孔，干预24 h后采用CCK-8法检测细胞活力，确定DHK安全无毒性浓度范围。参照文献[12]中方法以$A\beta_{1\text{-}42}$建立AD神经炎症模型，加入上述安全浓度DHK干预，CCK-8法检测细胞活力，筛选最佳干预浓度用于后续实验。

1.4 细胞分组与药物干预

将对数生长期BV2小胶质细胞接种于培养板，经无血清培养基同步化处理后，随机分为空白组、模型组、DHK低剂量组、DHK高剂量组和MCC950组。除空白组外，其余各组加入5 μmol/L $A\beta_{1\text{-}42}$诱导建立AD神经炎症模型。DHK低剂量组、高剂量组分别给予10、20 μmol/L DHK，MCC950组加入终浓度5.0 nmol/L的MCC950，各组同步孵育24 h；空白组加入等体积完全培养基。干预结束后，收集细胞上清与细胞总蛋白，−80 ℃保存备用。

1.5 指标检测

1.5.1 酶联免疫吸附试验 取细胞上清液，1 000×*g*、4 ℃离心15 min去除沉淀。严格按照试剂盒说明书操作，采用ELISA法检测细胞上清液中IL-1β、TNF-α及IL-6的水平。以酶标仪测定450 nm处吸光度，根据标准品结果绘制标准曲线，计算各样本浓度。

1.5.2 Western blot检测 采用RIPA裂解液提取细胞总蛋白，BCA试剂盒测定蛋白浓度。取等量蛋白进行SDS-PAGE电泳，转印至PVDF膜后以5%脱脂奶粉室温封闭1.5 h。分别加入NLRP3(1∶2 000)、β-actin(1∶20 000)、Cleaved Caspase-1(1∶1 000)、ASC(1∶1 000)、p-mTOR(1∶1 000)、mTOR(1∶1 000)、LC3(1∶1 000)和p62(1∶1 000)一抗4 ℃摇床孵育过夜。次日以TBST洗膜，加入对应二抗室温孵育1 h，ECL发光显影。以β-actin为内参，ImageJ分析条带灰度值，计算目的蛋白相对表达量。

1.5.3 RT-qPCR检测 采用Trizol法提取细胞总RNA，Nanodrop检测浓度与纯度；按反转录试剂盒说明书合成cDNA。以*GAPDH*为内参，采用SYBR Green法进行RT-qPCR扩增。反应条件：95 ℃预变性30 s；95 ℃变性5 s，60 ℃退火30 s，72 ℃延伸30 s，共40个循环。采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算*IL-1β*、*TNF-α*、*IL-6*的mRNA相对表达水平。引物序列见表1。

表1 引物序列

Tab 1 Primer Sequences

基因	引物序列(5′→3′)	产物大小(bp)
IL-1β	F: AGCTTCAGGCAGGCAGTATCR: AAGGTCCACGGGAAAGACAC	77
TNF-α	F: AGCCGATGGGTTGTACCTTG R: TGTGGGTGAGGAGCACGTAG	80
IL-6	F: GGACTGATGCTGGTGACAACC R: TGTTGGGAGTGGTATCCTCTGT	82
GAPDH	F: CTGGAAAGCTGTGGCGTGAT R: TTCCCGTTCAGCTCTGGGAT	106

1.5.4 免疫共沉淀 提取细胞总蛋白，BCA定量后取等量蛋白，加入NLRP3抗体与蛋白A/G磁珠，4 ℃旋转孵育过夜。免疫复合物经磁珠分离、洗涤缓冲液充分洗涤后，加入蛋白上样缓冲液煮沸变性。采用泛乳酸化赖氨酸抗体，通过Western blot检测NLRP3乳酸化修饰水平，以Input总蛋白为对照，分析目的蛋白富集程度。

1.6 统计学处理

采用IBM SPSS 23.0软件进行数据分析，计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，多组间比较采用单因素方差分析(ANOVA)，组间两两比较采用LSD-*t*检验，方差不齐时采用Dunnett T3检验。$P<0.05$为差异具有统计学意义。

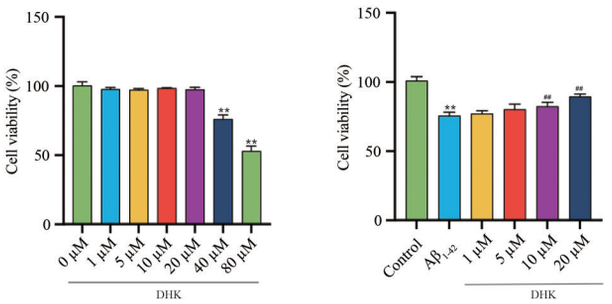
2 结果

2.1 DHK药物浓度筛选

为筛选DHK的安全有效干预浓度，本研究首先通过细胞活力实验检测不同浓度DHK的细胞毒性。1～20 μmol/L DHK对BV2细胞无明显毒性($P>0.05$)，40 μmol/L以上明显降低细胞活力($P<0.01$)，其中IC_{50}值为40.50 μmol/L。进一步在$A\beta_{1\text{-}42}$诱导的细胞损伤模型中验证，与模型组比较，10～20 μmol/L DHK可剂量依赖性明显提升细胞活力($P<0.01$)，提示10～20 μmol/L为安全且有效的干预浓度，见图1。

2.2 DHK对小胶质细胞炎症因子释放的影响

与空白组相比，模型组细胞上清中*IL-1β*、*TNF-α*、*IL-6*水平及mRNA的表达明显升高，差异具有统



与DHK 0 μmol/L组或空白组比较，$^{**}P<0.01$，与模型组比较，$^{\#\#}P<0.01$

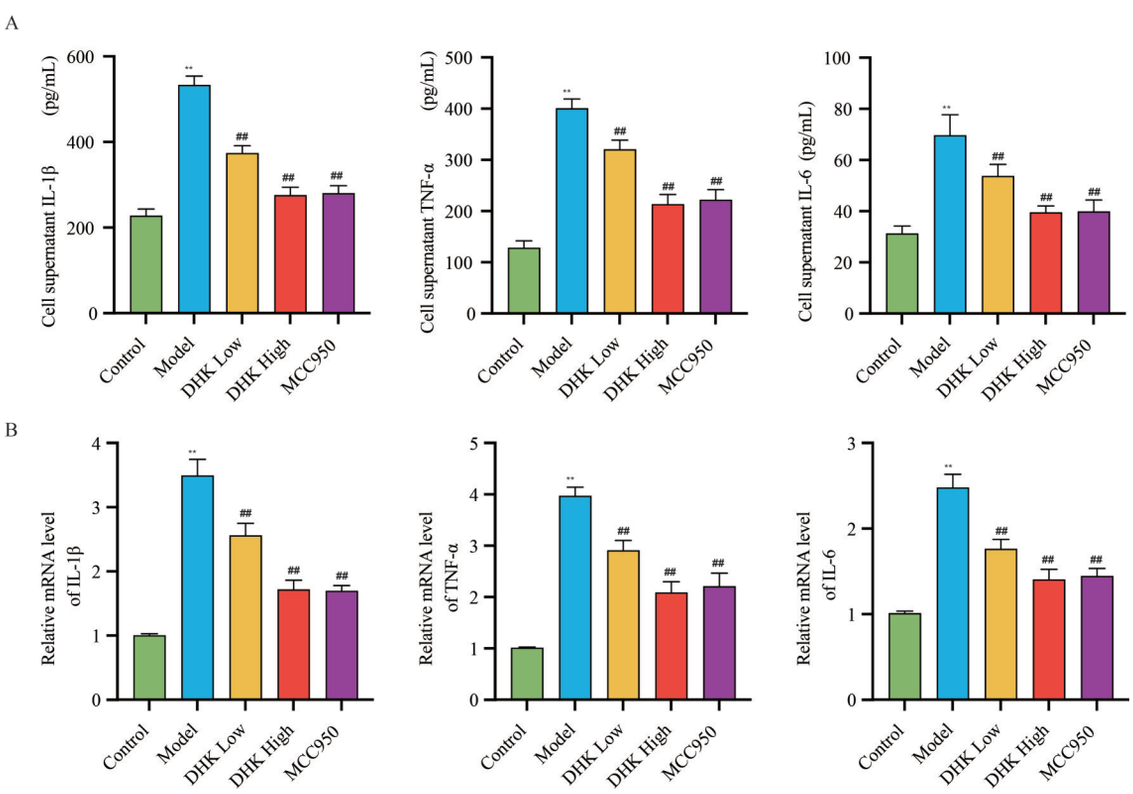
图1　二氢山柰酚药物浓度筛选

Fig 1　Screening of DHK drug concentration

计学意义（$P<0.01$）；与模型组相比，DHK低、高剂量组及MCC950组IL-1β、TNF-α、IL-6水平及mRNA的表达呈剂量依赖性明显降低，差异具有统计学意义（$P<0.01$），见图2，提示DHK可有效抑制$A\beta_{1\text{-}42}$诱导的小胶质细胞炎症因子释放。

2.3　DHK对小胶质细胞NLRP3炎症小体活化的影响

与空白组相比，模型组NLRP3、Cleaved Caspase-1蛋白表达及ASC寡聚化水平明显升高，差异具有统计学意义（$P<0.01$）；而ASC单体表达差异无统计学意义（$P>0.05$），提示NLRP3炎症小体被激活。与模型组相比，DHK低、高剂量组及MCC950组NLRP3、Cleaved Caspase-1蛋白表达及ASC寡聚化水平呈剂量依赖性明显降低，差异具有统计学意义（$P<0.01$），见图3。



与空白组比较，$^{**}P<0.01$，与模型组比较，$^{\#\#}P<0.01$

A：ELISA检测各组细胞上清中炎症因子的含量；B：RT-qPCR检测各组炎症因子的表达

图2　二氢山柰酚对小胶质细胞炎症因子释放的影响

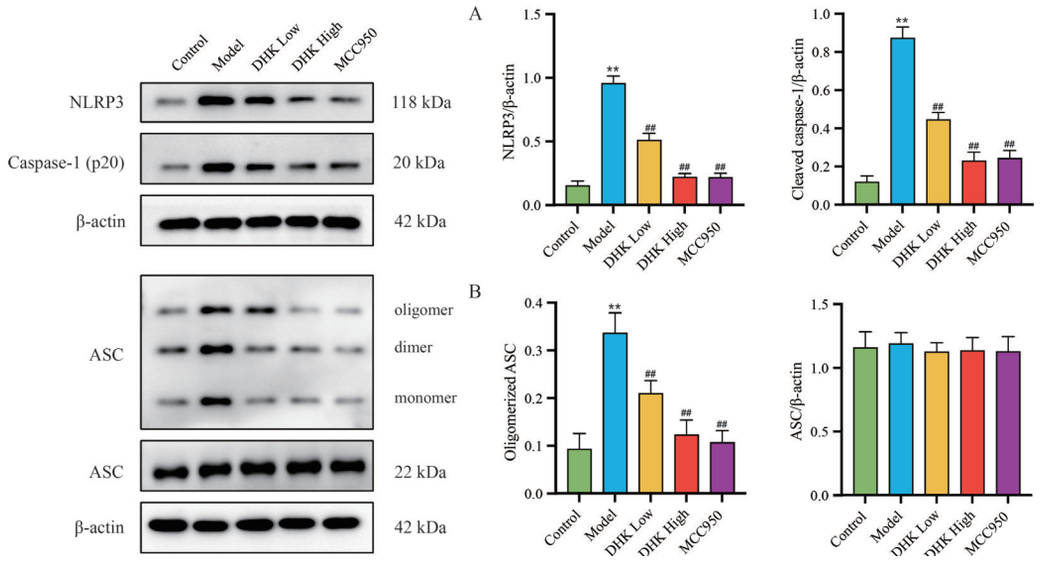
Fig 2　Effect of DHK on inflammatory factor release in microglia

2.4　二氢山柰酚对小胶质细胞mTOR信号通路及自噬流的影响

与空白组相比，模型组p-mTOR/mTOR比值、LC3Ⅰ/LC3Ⅱ比值及p62蛋白表达明显升高，差异具有统计学意义（$P<0.01$）。与模型组相比，DHK低、高剂量组及MCC950组p-mTOR/mTOR、LC3Ⅰ/LC3Ⅱ比值及p62表达呈剂量依赖性明显降低，差异具有统计学意义（$P<0.01$），见图4。

2.5　二氢山柰酚通过NLRP3乳酸化修饰的影响

为进一步明确DHK对NLRP3的调控机制，本研究将BV2细胞分为空白组、模型组、DHK高剂量组和乳酸化抑制剂Oxamate，并采用Co-IP实验检测NLRP3的乳酸化修饰水平。与空白组相比，模型组NLRP3的泛乳酸化修饰水平明显升高，差异

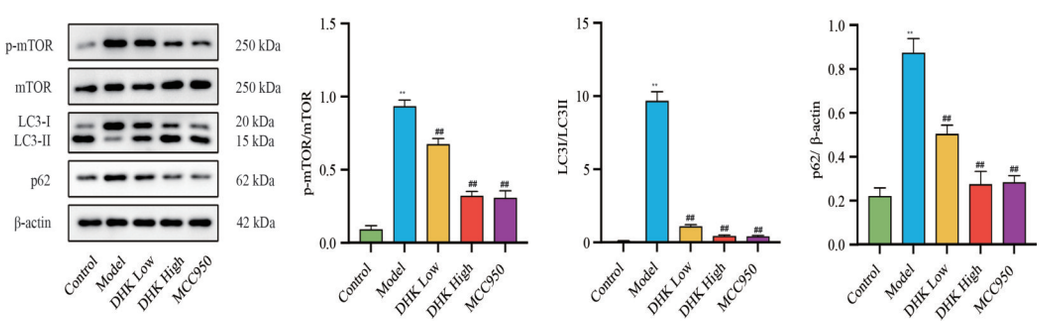


与空白组比较，$^{**}P<0.01$，与模型组比较，$^{\#\#}P<0.01$

A：各组细胞中NLRP3和Cleaved Caspase-1蛋白的表达；B：各组细胞中ASC寡聚化及蛋白表达的比较

图3　二氢山柰酚对NLRP3炎症小体活化的影响

Fig 3　Effect of DHK on NLRP3 inflammasome activation

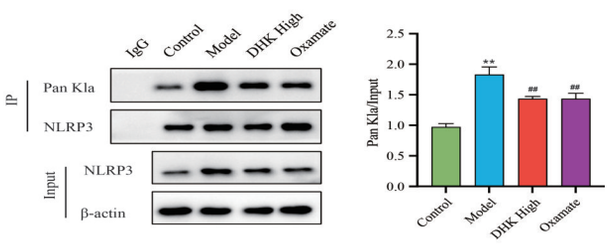


与空白组比较，$^{**}P<0.01$，与模型组比较，$^{\#\#}P<0.01$

图4　二氢山柰酚对自噬相关蛋白表达的影响

Fig 4　Effect of DHK on the expression of autophagy-related proteins

具有统计学意义（$P<0.01$）；与模型组相比，DHK高剂量及乳酸化抑制剂Oxamate能明显降低NLRP3的乳酸化修饰水平，差异具有统计学意义（$P<0.01$），见图5。



与空白组比较，$^{**}P<0.01$，与模型组比较，$^{\#\#}P<0.01$

图5　二氢山柰酚对NLRP3乳酸化修饰的影响

Fig 5　Effect of DHK on NLRP3 lactylation modification

3　讨论

神经炎症是中枢神经系统应对损伤、感染等刺激产生的保护性炎症反应，旨在清除有害刺激并维持内稳态。在AD脑内，小胶质细胞慢性过度活化是神经炎症的核心细胞学基础[13]。生理状态下，小胶质细胞可吞噬清除Aβ与受损神经元维持脑内稳态；病理状态下，持续存在的Aβ寡聚体和tau缠结激活小胶质细胞表面的模式识别受体，使小胶质细胞向促炎表型极化，大量释放促炎细胞因子，触发炎症级联反应，导致突触损伤、神经元死亡与认知功能减退[14]。IL-1β是一种由159个氨基酸组成、分子量约为17.5 kDa的强效多效性促炎细胞因子，是白细胞介素-1家族的核心成员。IL-1β经NLRP3炎症小体剪切成熟后分泌，可诱导神经元突触结构的损伤，进而抑制海马区神经发生并促进认知障

碍[15]。TNF-α是一种具有广泛生物学活性的多效性促炎细胞因子，可通过激活NF-κB信号通路放大炎症级联反应。然而持续或过度的TNF-α释放可诱导神经毒性并促进神经元死亡，从而加重神经退行性疾病的进展[16]。IL-6是一种由212个氨基酸编码的促炎因子，在中枢神经系统中主要由激活的小胶质细胞与星形胶质细胞产生。IL-6可通过与IL-6R结合并募集gp130，激活JAK/STAT3通路促进星形胶质细胞活化，形成胶质瘢痕并加剧局部炎症微环境[17,18]。本研究结果显示，DHK可明显降低小胶质细胞IL-1β、TNF-α、IL-6的蛋白分泌与基因转录水平，提示DHK具有明显的抗小胶质神经炎症作用。

NLRP3炎症小体是调控IL-1β成熟与分泌的细胞内多蛋白复合物，由传感器蛋白NLRP3、接头蛋白ASC和效应蛋白caspase-1组成。病理状态中，NLRP3蛋白的NACHT结构域发生ATP依赖的寡聚化，暴露其N端的Pyrin结构域（pyrin domain，PYD）[19]。活化的NLRP3通过该结构域与ASC的PYD发生同型相互作用，招募ASC并形成ASC寡聚体斑点。随后，募集到炎症小体复合物中的pro-Caspase-1通过发生自剪切，生成具有酶活性的cleaved Caspase-1，启动炎症级联[20]。研究表明，AD模型脑内NLRP3活化程度与Aβ斑块负荷、认知障碍呈正相关，而*NLRP3*基因敲除可明显减少脑内炎症因子水平并改善记忆[20]。

细胞自噬是真核细胞通过溶酶体途径降解受损细胞器、错误折叠蛋白及病原体的保守机制，对维持细胞内稳态至关重要。已有研究证实，Aβ积聚可导致体内和体外模型中诱导自噬，而过量的Aβ通过影响自噬体-溶酶体融合并损害溶酶体膜完整性，从而降低自噬的保护效应[21]。mTOR是一种高度保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，属于磷脂酰肌醇3-激酶相关激酶家族。已有研究证实，活化的NLRP3可通过激活mTOR介导的小胶质细胞自噬，加重小胶质细胞介导的AD神经炎症[22]。本研究结果显示，DHK可明显降低NLRP3炎症小体的激活，并通过抑制mTOR的磷酸化，从而恢复小胶质细胞的自噬流。

乳酸化修饰是一种由乳酸驱动的蛋白质赖氨酸位点酰化型翻译后修饰，其本质是在乳腺转移酶的催化下，将乳酰基共价连接至组蛋白或非组蛋白赖氨酸残基的ε-氨基上[23]。已有研究证实，在自然衰老与AD模型中，衰老小胶质细胞与海马组织的乳酸水平明显升高，伴随乳酸化修饰与组蛋白H3K18位点乳酸化水平的上调，提示乳酸化修饰在AD神经炎症中具有潜在的调控作用[24]。p300作为介导乳酸化修饰发生的关键“Writer”分子，在调控NLRP3炎症小体活化中扮演着双重角色。一方面，分子伴侣介导的自噬可通过识别并降解p300，阻断NF-κB p65亚基的乙酰化修饰，从而抑制NLRP3炎症小体的组装与活化[25]。另一方面，p300还可通过增强*NLRP3*基因启动子区域的组蛋白乙酰化水平，促进*NLRP3*的转录表达，进一步放大炎症信号[26]。本研究结果显示，DHK干预明显降低了NLRP3蛋白的乳酸化修饰水平，且该效应与特异性乳酸化抑制剂的作用趋势一致。这提示DHK可能通过重塑细胞代谢、降低胞内乳酸堆积，进而抑制p300介导的NLRP3乳酸化修饰，最终阻断炎症小体的过度活化。

综上所述，本研究结果证实DHK可通过抑制NLRP3的乳酸化修饰及mTOR信号通路的活化，有效恢复$A\beta_{1-42}$诱导的小胶质细胞自噬流障碍，进而阻断了NLRP3炎症小体的过度激活与神经炎症因子的释放。本研究揭示了DHK通过调控“乳酸化-NLRP3-自噬”轴发挥神经保护作用的新型分子机制，为阿尔茨海默病的药物研发提供了新的候选靶点与实验基础。

作者贡献度说明：

王欣波：实验方案设计、数据检测与统计分析、论文初稿撰写与修改；张宇琪和蔚冰洁：实验操作、标本检测、数据整理、图表绘制；周亚滨：课题实验方案审核、论文立意修正与学术指导。所有作者已通读全文，确认论文最终版本，同意投稿发表。

所有作者声明不存在利益冲突关系。

参考文献

1 中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组. 阿尔茨海默病源性轻度认知障碍诊疗中国专家共识2024[J]. 中华神经科杂志，2024，57(7)：715-737.
Dementia and Cognitive Impairment Group, Neurology Branch of Chinese Medical Association. Chinese Expert Consensus on the Diagnosis and Treatment of Alzheimer's Disease-Derived Mild Cognitive Impairment (2024) [J]. Chin J Neurol, 2024, 57(7): 715-737.

2 Kepp KP, Robakis NK, Høilund-Carlsen PF, et al. The amyloid cascade hypothesis: An updated critical review [J]. Brain, 2023, 146(10): 3969-3990.

3 禹恺，帅哲玮，黄洪军，等. 小胶质细胞在中枢神经系统炎症性疾病中的作用和机制研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版)，2025，45(5)：630-638.
Yu K, Shu ZW, Huang HJ, et al. Research progress on

the role and mechanism of microglia in inflammatory diseases of the central nervous system [J]. J Shanghai Jiaotong Univ (Med Sci), 2025, 45(5): 630-638.

4 Sun Z, Zhang X, So KF, et al. Targeting microglia in Alzheimer's Disease: Pathogenesis and potential therapeutic strategies[J]. Biomolecules, 2024, 14(7):833.

5 Porsteinsson AP, Isaacson RS, Knox S, et al. Diagnosis of early Alzheimer's Disease: Clinical practice in 2021 [J]. J Prev Alzheimers Dis, 2021, 8(3):371-386.

6 方伯言,王丽,闫天翼.无创神经调控技术辅助阿尔茨海默病治疗的中国专家共识[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2023,30(6):387-394.
Fang BY, Wang L, Yan TY. Chinese expert consensus on non-invasive neuromodulation technology for adjuvant treatment of Alzheimer's disease [J]. Chin J Neuroimmunol Neurol, 2023, 30(6): 387-394.

7 Wang Q, Zhang L, Pang P. Dihydrokaempferol attenuates LPS-induced inflammation and apoptosis in WI-38 cells[J]. Allergol Immunopathol (Madr), 2023, 51(6): 23-29.

8 Huang H, Wei S, Wu X, et al. Dihydrokaempferol attenuates CCl_4-induced hepatic fibrosis by inhibiting PARP-1 to affect multiple downstream pathways and cytokines [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2023, 464: 116438.

9 Liang X, Hu C, Liu C, et al. Dihydrokaempferol (DHK) ameliorates severe acute pancreatitis (SAP) *via* Keap1/Nrf2 pathway[J]. Life Sci, 2020, 261:118340.

10 Chen Q, Song D, Sun X, et al. Functional characterization of F3H gene and optimization of dihydrokaempferol biosynthesis in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. Molecules, 2024, 29(10):2196.

11 王欣波,齐明明,邵音,等.基于代谢组学分析安神定志方抑制神经炎症治疗阿尔茨海默病的机制研究[J].海南医科大学学报,2025,31(8):589-598.
Wang XB, Qi MM, Shao Y, et al. Mechanism of Anshen Dingzhi Formula in inhibiting neuroinflammation for the treatment of Alzheimer's disease based on metabolomics analysis[J]. J Hainan Med Univ, 2025, 31(8): 589-598.

12 郭敏芳,章培军,于婧文,等.法舒地尔通过抑制NLRP3炎症小体激活抑制Aβ1-42诱导的小胶质细胞炎症反应[J].中国免疫学杂志,2024,40(9):1833-1837.
Guo MF, Zhang PJ, Yu JW, et al. Fasudil inhibits Aβ1-42-induced microglial inflammatory response by suppressing NLRP3 inflammasome activation[J]. Chin J Immunol, 2024, 40(9): 1833-1837

13 盛泽虎,陈茗,郭帆,等.小胶质细胞在睡眠障碍与阿尔茨海默病中的作用[J].阿尔茨海默病及相关病杂志,2026,9(1):40-45,50.
Sheng ZH, Chen M, Guo F, et al. The role of microglia in sleep disorders and Alzheimer's disease [J]. J Alzheimers Dis Relat Disord, 2026, 9(1): 40-45,50.

14 卫思灿,杜艳军,陈江敏,等.小胶质细胞极化在阿尔茨海默病病理发生中的作用及针灸调控机制[J].中华中医药杂志,2025,40(7):3645-3649.
Wei SC, Du YJ, Chen JM, et al. Role of microglial polarization in the pathogenesis of Alzheimer's disease and the regulatory mechanism of acupuncture and moxibustion [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2025, 40(7): 3645-3649.

15 Yoon SH, Kim CY, Lee E, et al. Microglial NLRP3-gasdermin D activation impairs blood-brain barrier integrity through interleukin-1β-independent neutrophil chemotaxis upon peripheral inflammation in mice [J]. Nat Commun, 2025, 16(1):699.

16 Bai M, Sang Z, Cui Y, et al. Multi-omics analysis identified and confirmed TNF-α as a key initiator of the inflammatory response following spinal cord injury[J]. Int J Biol Macromol, 2025, 311(Pt 2):143866.

17 Zhang H, Zhang X, Chai Y, et al. Astrocyte-mediated inflammatory responses in traumatic brain injury: Mechanisms and potential interventions[J]. Front Immunol, 2025, 16:1584577.

18 Kerkis I, da Silva ÁP, Araldi RP. The impact of interleukin-6 (IL-6) and mesenchymal stem cell-derived IL-6 on neurological conditions[J]. Front Immunol, 2024, 15:1400533.

19 孙亚磊,郭宇,王欣雨,等.异鼠李素调控NLRP3/ASC/caspase-1轴介导的细胞焦亡减轻急性肺损伤的机制研究[J].中国中药杂志,2025,50(15):4120-4128.
Sun YL, Guo Y, Wang XY, et al. Mechanism of isorhamnetin alleviating acute lung injury by regulating NLRP3/ASC/caspase-1 axis-mediated pyroptosis[J]. Chin J Chin Mater Med, 2025, 50(15): 4120-4128.

20 Xu W, Huang Y, Zhou R. NLRP3 inflammasome in neuroinflammation and central nervous system diseases [J]. Cell Mol Immunol, 2025, 22(4):341-355.

21 魏如延,薛岳,陈恺昕,等.阿尔茨海默病中的自噬变化及其靶向治疗策略[J].药物生物技术,2025,32(5):691-696.
Wei RY, Xue Y, Chen KX, et al. Autophagy changes and targeted therapeutic strategies in Alzheimer's disease [J]. Pharm Biotechnol, 2025, 32(5): 691-696

22 Wang H, Xia H, Bai J, et al. H4K12 lactylation-regulated NLRP3 is involved in cigarette smoke-accelerated Alzheimer-like pathology through mTOR-regulated autophagy and activation of microglia [J]. J Hazard Mater, 2025, 488:137310.

23 刘颖,王鹏,李超凡,等.乳酸化修饰在肝纤维化中的作用[J].生命的化学,2026,46(3):408-417.
Liu Y, Wang P, Li CF, et al. The role of lactylation modification in liver fibrosis[J]. Chem Life, 2026, 46(3): 408-417.

24 Wei L, Yang X, Wang J, et al. H3K18 lactylation of senescent microglia potentiates brain aging and Alzheimer's disease through the NF-κB signaling pathway[J]. J Neuroinflammation, 2023, 20(1):208.

25 Wu J, Han Y, Xu H, et al. Deficient chaperone-mediated autophagy facilitates LPS-induced microglial activation *via* regulation of the p300/NF-κB/NLRP3 pathway [J]. Sci Adv, 2023, 9(40):eadi8343.

26 He H, Chen J, Hua Y, et al. α7-nAChR/P300/NLRP3-regulated pyroptosis mediated poor articular cartilage quality induced by prenatal nicotine exposure in female offspring rats [J]. Chem Biol Interact, 2024, 400: 111183.

[本文编辑]: 朱 昊