

中药及其有效成分治疗阿尔茨海默病研究进展

曹珊¹, 陈智慧¹, 秦静琪¹, 张会永², 于莉^{2*}, 吴威^{3*}

(1. 辽宁中医药大学, 沈阳 110847;

2. 辽宁中医药大学附属医院, 沈阳 110032;

3. 珠海科技学院, 广东 珠海 519041)

[摘要] 阿尔茨海默病是一种常见的中枢神经退行性疾病,以认知功能减退和非认知性神经精神症状为主要表现,严重影响患者日常生活及行为能力。该病发病机制尚不明确,目前用于治疗阿尔茨海默病的西药均仅为对症治疗,途径单一,疗效有限且不良反应大。近年来,随着对阿尔茨海默病研究的不断深入,利用中药治疗阿尔茨海默病的探索与应用逐渐增多。多项研究表明中药及其有效成分能够通过调控病理蛋白产生和聚集、氧化应激、神经炎症、铁死亡、线粒体功能障碍、神经发生及传递、脑-肠轴等分子机制来发挥抗阿尔茨海默病的作用。该文归纳总结了近年中药治疗阿尔茨海默病的研究进展,以期为进一步研究中中药防治阿尔茨海默病的具体机制及发现有效中药活性成分提供参考。

[关键词] 阿尔茨海默病; 中药; 作用机制; 铁死亡; 脑-肠轴

[中图分类号] R2-0;R33;R289;R742 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)10-0258-11

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20232437 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20240122.1055.001>

[网络出版日期] 2024-01-22 21:03:36

Traditional Chinese Medicine and Its Effective Components in Treating Alzheimer's Disease: A Review

CAO Shan¹, CHEN Zhihui¹, QIN Jingqi¹, ZHANG Huiyong², YU Li^{2*}, WU Wei^{3*}

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China;

2. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China;

3. Zhuhai College of Science and Technology, Zhuhai 519041, China)

[Abstract] Alzheimer's disease is a common central neurodegenerative disease, mainly manifested by cognitive impairment and non-cognitive neuropsychiatric symptoms that severely affect patients' daily life and behavioral functioning. The pathogenesis of Alzheimer's disease is still unclear, and the western medicine currently used to treat Alzheimer's disease is only symptomatic, with a single pathway, limited efficacy, and many side effects. In recent years, with the deepening of research on Alzheimer's disease, the study and application of traditional Chinese medicine (TCM) in the treatment of Alzheimer's disease have gradually increased. Several studies have shown that TCM and its effective components can exert anti-Alzheimer's disease effects by regulating molecular mechanisms such as pathological protein production and aggregation, oxidative

[收稿日期] 2023-10-28

[基金项目] 辽宁省自然科学基金项目(2022-NLTS-13-05);辽宁中医药大学中医脏象理论及应用国家教育部重点实验室2020年度开放基金课题(zyzx2009);广东省自然科学基金项目(2021A1515011485);沈阳市中青年科技创新人才支持计划项目(RC190281)

[第一作者] 曹珊,在读硕士,从事经典方剂的临床应用与实验研究,E-mail:caoshantcm@163.com

[通信作者] *于莉,硕士,副教授,副主任医师,从事经典方剂的临床应用与实验研究,E-mail:yulicatherine@163.com;

*吴威,博士,教授,从事基于中医理论的传统中药和方剂的药理学研究、中药及天然药物的活性化学成分研究,E-mail:15998871701@163.com

stress, neuroinflammation, ferroptosis, mitochondrial dysfunction, neurogenesis and neurotransmission, and brain-gut axis. This paper summarized the research progress of TCM in the treatment of Alzheimer's disease in recent years, so as to provide a reference for further study of the specific mechanism of TCM in the prevention and treatment of Alzheimer's disease and the discovery of effective components of TCM.

[Keywords] Alzheimer's disease; traditional Chinese medicine; mechanism of action; ferroptosis; gut-brain axis

阿尔茨海默病(AD)是一种以认知障碍、精神行为异常、社会生活能力受损为主要临床表现的中枢神经退行性疾病,通常发病于老年期,是最常见的痴呆症病因^[1-2]。据2020年一项全国性横断面研究显示,我国60岁及以上人群中AD患病人数约983万例^[3]。随着我国人口老龄化进程加速,AD的发病率、致残率和死亡率逐年上升,未来将给个人、家庭和社会带来更加沉重的负担^[4]。AD是动态、连续的发展过程,其病因复杂、发病机制尚不明确。细胞外 β 淀粉样蛋白(A β)聚集沉积形成淀粉样斑块、细胞内过度磷酸化的微管相关蛋白(Tau蛋白)高度螺旋化导致神经纤维缠结(NFTs)及突触和神经元丢失是AD病理学主要特征^[5]。

目前,治疗AD的药物仍主要为胆碱酯酶抑制剂与N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂^[4],该类药物只能部分改善患者症状,不能逆转疾病进程,长期服药可出现不同程度的不良反应^[6],且其靶点机制单一,无法应对涉及多种病理生理变化的复杂疾病。中医根据临床表现和特征将AD归属于“呆病”“痴呆”“善忘”等范畴。中药在AD治疗方面具有丰富的理论源流及临床经验积累,在改善日常生活能力和认知功能、缓解精神症状、延缓病程方面效果显著,具有不良反应小、有效性高的优势^[7]。近年来,大量学者开展中药对AD治疗的研究并对其相关机制进行探讨,为中医药治疗AD提供了实验依据。本文拟从中药复方、单味中药、中药有效成分3个方面对近年治疗AD的实验研究进行阐述与归纳,以期对AD的药物治疗和作用机制的进一步研究提供参考。

1 中药复方治疗AD

AD病位在脑,属本虚标实之证,病机主要为肾精亏虚,气血衰少,髓海不足,或兼痰、瘀、火诸邪壅塞脑络,脑髓消减,神机失用,终可致毒盛正衰,五脏形神俱损^[8]。临床根据AD不同证型与病情,在补肾填精的基础上运用化痰、祛瘀、泻火、解毒等治法,采用中药复方进行治疗,取得了较好的治疗效果^[9-10]。

1.1 补肾填精类 肾藏精生髓以充脑,肾虚精亏则髓海空虚、智力减退,“补肾填精”是中医治疗AD的关键。大量研究表明,补肾填精类中药复方能够通过多种不同机制,改善AD模型认知功能障碍。六味地黄丸可滋阴填精、补益肝肾,研究发现六味地黄丸可通过晚期糖基化终产物受体(RAGE)/低密度脂蛋白受体相关蛋白1(LRP1)受体系统调节A β 转运,改善脑微血管损伤^[11],通过调控自噬减少AD小鼠神经元凋亡^[12];通过修复线粒体功能,提高神经元腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)水平,减轻神经元损伤^[13]。地黄饮子滋肾阴、温肾阳,是益肾填髓的经典温补名方,马涛课题组围绕AD早期能量代谢障碍,发现地黄饮子能够保护线粒体结构功能,减轻氧化损伤,抑制脑内能量代谢障碍和内质网应激(ERS),从而减少A β 的产生和神经元凋亡^[14-16];且其对能量代谢的改善作用还与保护星形胶质细胞(AC)结构功能及其糖酵解作用有关^[17]。此外,地黄饮子还可通过提高自噬水平、减轻谷氨酸(Glu)兴奋性毒性等发挥神经保护作用^[18-19]。大补元煎具有培本固元、脾肾同补、益精养血之功效,适用于AD久病元气大亏之证。研究发现,大补元煎可增强突触可塑性,促进神经元增殖、分化和成熟,抑制神经元凋亡,改善AD模型海马病理形态和学习记忆功能^[20-21]。以上研究提示,改善能量代谢和利用、调节自噬、减轻细胞凋亡、促进神经发生、增强突触可塑性等,可能是补肾填精类中药复方发挥抗AD作用的生物学基础,值得进一步深入探索。

1.2 益肾化浊类 AD为病,非独属肾,亦可责之痰、瘀等;临证治疗须兼顾补肾填髓和蠲除浊邪两个方面,以求标本兼治。根据“肾虚痰瘀”之病机所立方剂,如益肾化浊方、黄蒲通窍胶囊、加减薯蓣丸,兼具补肾、豁痰、化瘀之效,可通过多种机制发挥抗AD作用。程汝珍等^[22]、覃启京等^[23]研究发现,益肾化浊方可提高突触传递效能,保护神经元和突触超微结构完整性,有效改善AD早期学习记忆能力减退及精神行为异常。黄蒲通窍胶囊可通过抑制氧化应激及线粒体凋亡途径^[24]、减轻ERS介导的

细胞凋亡^[25]、减少Tau蛋白过度磷酸化^[26]等途径在体内发挥对AD的保护作用。加減薯蓣丸功能健脾补肾、化痰祛瘀、开窍益智。实验研究表明,加減薯蓣丸可促进线粒体自噬^[27]、抑制小胶质细胞(MG)活化并调节肠道菌群^[28-29],发挥其减轻细胞凋亡、降低氧化应激损伤、减轻炎症反应等神经保护作用。综上,补肾化痰类中药复方可有效改善AD模型学习记忆能力,多具有抗凋亡、抗氧化、抗炎的作用。

1.3 祛痰开窍类 痰浊与AD的发生发展密切相关,“祛痰开窍”是治疗AD的有效方法,处方用药时多注重补脾益气以助化痰祛湿。开心散“主好忘”,有益气祛痰、醒神益智之功,研究表明开心散可改善多种AD模型的认知缺陷,通过降低p-Tau水平,减轻神经元氧化应激、线粒体功能障碍和炎症损害,并增加突触和神经营养因子的表达,调节神经递质水平,发挥保护神经元、防治AD的作用^[30-32]。痰浊久郁化热,痰火扰动心神,可进一步加重AD。远志散化痰开窍、益气清心,可有效降低p-Tau蛋白水平,减轻AD大鼠脑内NFTs^[33];且其发挥该作用还与调控泛素-蛋白酶体系统(UPS)途径的关键靶点,促进病理蛋白降解有关^[34]。涤痰汤功可益气清热、涤痰开窍,能够降低淀粉样前体蛋白(APP)在Thr668位点的磷酸化减少A β 的生成,抑制Tau过度磷酸化,改善AD模型学习记忆障碍^[35-36]。以上研究表明祛痰开窍类复方改善认知功能的机制多与抗Tau蛋白过度磷酸化有关,还可通过减少A β 生成、调节胆碱能系统、抗炎及抗氧化等发挥神经保护作用。

1.4 活血化痰类 瘀血阻滞脑络,闭窍扰神,是AD发生发展的重要病机。中药复方如补阳还五汤、当归芍药散均具有活血行气、通窍化痰的功效,对AD具有良好的治疗效果,其疗效机制也被广泛研究。补阳还五汤可通过RAGE/LRP1通路调节A β 代谢,减轻A β 诱导的原代大鼠脑微血管内皮细胞损伤^[37];保护血脑屏障(BBB)完整性^[38];还可通过核转录因子- κ B(NF- κ B)相关通路,抑制AD小鼠脑组织炎症及凋亡^[39]。痰瘀同源互化,当归芍药散痰瘀并治、肝脾同调。研究发现当归芍药散可显著改善AD模型认知缺陷,能降低脑内A β 、p-Tau含量^[40],提高突触相关蛋白及神经生长因子的表达^[41],减轻脑内炎症反应^[42],维持线粒体稳态和功能^[43-44],并调节肠道菌群群落结构及多样性^[45],从而发挥其防治AD的作用。上述研究提示,活血化痰类中药复方

发挥神经保护作用的机制多与其修复BBB、减少A β 沉积、抗炎等相关,值得进一步深入研究。

1.5 泻火解毒类 AD病程绵长,痰浊、瘀血久蕴可化热成毒,毒损脑络,进一步加重AD病情。中医的痰瘀热毒与AD中A β 、自由基、炎症因子等的产生有着共通之处。研究发现,清热解毒代表方剂黄连解毒汤能够增强胆碱能系统功能^[46],抑制神经炎症反应^[47],增强抗氧化应激能力^[48],降低A β 诱导的病理损伤,改善多种AD模型学习记忆能力。GU等^[49]发现黄连解毒汤还可通过抑制脂质代谢和肠道菌群紊乱、A β 积累,调节“脑-肠”轴,进而发挥其缓解中枢神经炎症和认知功能障碍的作用。黄连解毒汤虽仅由4味中药组成,但其成分复杂,故对其作用机制的研究仍需进一步深入,为其在AD的治疗上提供更为完善的理论依据。

1.6 其他治法类 AD除记忆力下降外,还兼见睡眠障碍、情志异常等症状,临症治疗应在着眼本病的同时,注重兼症的治疗。酸枣仁汤治“虚烦不得眠”,功可滋阴养血、安神益智,王平课题组研究发现酸枣仁汤在改善AD睡眠障碍的同时,可通过减少A β 沉积、抑制神经炎症^[50]、抑制Tau过度磷酸化^[51]、改善线粒体功能障碍^[52]、促进神经发生^[53]等多种机制,显著改善APP/早老素1(PS1)双转基因小鼠认知障碍、神经元和突触损伤。针对AD情志障碍,中医治疗常佐以疏肝理气、养血柔肝之品。黑逍遥散具有疏肝养血、健脾益肾之功效,可通过升高脑啡肽酶(NEP)、胰岛素抵抗酶(IDE)表达,促进A β 降解^[54],调节MG极化,缓解AD模型神经炎症^[55]等机制发挥良好的神经保护作用。

上述研究表明中药复方通过多种不同机制发挥了积极的抗AD作用。但目前仍有许多临床证实有效的复方,如益肾填精类还少丹,清肝泻火类天麻钩藤饮等实验研究尚不多,其作用机制仍需进一步探讨。中药复方治疗AD的实验研究总结见增强出版附加材料。

2 单味中药治疗AD

除中药复方外,实验研究发现单味中药同样对AD具有良好的治疗作用,如肉桂提取物^[56]和灵芝二甲基亚砷提取物^[57]均可增强大脑抗氧化能力和脑源性神经营养因子(BDNF)的表达,缓解AD模型认知功能障碍。山茱萸水提物能够调节胶质细胞活化,减少炎症因子及凋亡相关蛋白,改善A β ₂₅₋₃₅诱导的小鼠脑损伤和神经炎症^[58]。SU等^[59]发现熟地黄通过调节胰岛素信号转导通路和肠道菌群对AD

小鼠发挥神经保护作用。黄花蒿水提物不仅能减少A β 积累、Tau磷酸化及炎症和凋亡因子的释放,还可激活Hippo/Yes相关蛋白(YAP)信号通路,促进神经祖细胞存活和增殖,并增加突触蛋白的表达,挽救神经元丢失^[60]。目前,抗AD机制研究使用的单味中药多为滋补类药物,研究较少且不够深入;发掘新的具有防治AD潜力的中药、进一步探究中药发挥抗AD作用的分子机制和药效物质基础,对抗AD新药的研发有重要意义。单味中药治疗AD的实验研究总结见增强出版附加材料。

3 中药有效成分治疗AD

3.1 黄酮类 研究发现,川陈皮素^[61-62]、木犀草素^[63]能降低活性氧(ROS)、丙二醛(MDA)水平,提高谷胱甘肽(GSH)及线粒体膜电位($\Delta\Psi_m$),减轻AD模型氧化应激和线粒体功能障碍。川陈皮素还可通过调节磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)及NF- κ B通路抑制神经炎症^[62],通过激活沉默信息调节因子(SIRT)1/叉头框转录因子O3a(FoxO3a)通路增强自噬,同时减轻胆碱能神经变性和病理蛋白沉积^[61],发挥其抗AD作用。木犀草素通过过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)依赖的途径调节 β 淀粉样前体蛋白水解酶1(BACE1)活性,并上调IDE水平,从而抑制A β 诱导的氧化应激、线粒体损伤和神经元凋亡^[63]。SUN等^[64]发现芦丁能够通过抑制p-Tau的产生和聚集治疗AD。柚皮素^[65]、金雀异黄酮^[66]均可通过激活自噬促进AD相关病理蛋白的降解清除。淫羊藿苷是淫羊藿的主要活性成分,不仅能够调节脑内胰岛素信号、葡萄糖转运蛋白(GLUTs)表达及APP加工途径,抑制A β 积累和Tau磷酸化^[67];还可以调节BDNF/酪氨酸蛋白激酶受体B(TrkB)信号通路修复神经元损伤,增强突触可塑性,改善学习记忆障碍^[68]。此外,淫羊藿苷^[69]和金雀异黄酮^[70]还可通过抑制ERS介导的凋亡途径发挥神经保护作用。黄芩素主要来源于黄芩干燥根,XIE等^[71]发现黄芩素不仅抑制CX3C趋化因子受体1(CX3CR1)/NF- κ B通路调控MG表型转化,减轻神经炎症;还可通过调节磷酸二酯酶(PDE)2A/PDE4亚型依赖的神经保护途径,上调突触相关蛋白表达,改善小鼠记忆障碍和神经元萎缩^[72]。槲皮素-3-O-葡萄糖醛酸苷能调节肠道菌群及其代谢产物,改善脑内炎症和胰岛素抵抗,减轻A β 聚集和Tau磷酸化^[73]。

3.2 酚类 紫檀芪是白藜芦醇的甲基化衍生物,XU等^[74]发现紫檀芪可以显著减少AD小鼠脑内A β

聚集,抑制神经炎症,体外研究进一步证实紫檀芪可阻断Toll样受体4(TLR4)和髓样分化蛋白2(MD2)的相互作用,抑制TLR4介导的炎症反应,并通过自噬依赖机制调控细胞对A β_{1-42} 寡聚体(oA β_{1-42})的内吞作用。此外,紫檀芪还通过激活SIRT1/核因子E₂相关因子2(Nrf2)通路发挥抗氧化作用,抑制线粒体依赖的细胞凋亡,改善神经元的可塑性^[75]。天麻素是从天麻的干燥根块中提取的有机化合物,可通过部分靶向“微生物-肠-脑”轴和减轻神经炎症,维持肠道屏障和BBB完整性来改善AD小鼠模型的记忆^[76]。红景天苷是红景天的主要活性成分,可直接与Nrf2结合并抑制Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1(Keap1)-Nrf2复合物的形成,进而促进Nrf2介导的SIRT3转录发挥保护神经突起和线粒体的作用^[77];还可靶向NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体抑制细胞焦亡,防止神经元损伤^[78]。此外,YANG等^[79]发现红景天苷可激活Nrf2/谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)轴和铁转运,抑制神经元铁死亡,并能减少CD8⁺T细胞浸润、MG活化和炎症反应,改善AD小鼠认知障碍、A β 积累和神经元丢失。

3.3 醌类 大黄酸是大黄中的蒽醌类成分,可通过上调SIRT1/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (PGC-1 α)途径改善线粒体功能,缓解氧化应激,降低AD小鼠脑内A β 病理和神经炎症^[80]。番泻叶苷A能够减轻AD中的细胞凋亡、铁死亡、氧化应激和炎症,其作用机制与抑制肿瘤坏死因子受体相关因子6(TRAF6)/NF- κ B轴相关^[81]。紫草素是从紫草中提取的萘醌类化合物,ZHONG等^[82]发现紫草素可能通过抑制NF- κ B/MAPKs信号通路,减轻D-半乳糖(D-gal)诱导的衰老小鼠模型的空间学习记忆障碍、氧化应激、炎症和神经元损伤。

3.4 苯丙素类 毛蕊花糖苷源自肉苁蓉,能够通过阻断NF- κ B通路抑制神经炎症^[83],改善能量代谢^[84],减少A β 沉积和Tau过磷酸化,抑制ERS减少细胞凋亡^[85]等途径发挥神经保护作用。反式桂皮醛大量存在于肉桂等植物体内,可降低AD小鼠脑内p-Tau水平,抑制神经炎症,改善NMDAR介导的突触功能障碍^[86]。厚朴酚是厚朴的主要活性成分,能够通过调节PI3K/Akt和NF- κ B信号通路抑制神经炎症和突触功能障碍^[87],并促进神经元和小胶质细胞自噬,抑制 β -和 γ -分泌酶活性,增强A β 降解酶活性,从而抑制A β 沉积和细胞凋亡^[88],改善AD小鼠记忆障碍。连翘酯苷A提取自连翘的干燥果实,

WANG等^[89]发现连翘酯苷A可显著增强AD小鼠脑内多巴胺能信号,抑制铁沉积和脂质过氧化,通过靶向激活Nrf2/GPX4轴调节铁死亡介导的神经炎症,发挥抗AD特性。

3.5 萜类和挥发油 芍药苷普遍存在于芍药科植物中,芍药苷可通过抑制p53介导铁死亡增强AD小鼠的认知和行为能力^[90]。京尼平苷酸能够激活PI3K/Akt/生长相关蛋白43(GAP43)调节轴,缓解AD病程中A β 积累、神经元凋亡、炎症和轴突损伤^[91]。梓醇是地黄的主要活性成分之一,能够减轻A β 沉积和神经炎症,改善AD小鼠的认知能力^[92]。体外研究发现,梓醇可以通过上调去整合素金属蛋白酶(ADAM)10表达减少A β 生成^[93];并能减轻BBB破坏,促进可溶性A β 跨BBB外排清除^[94]。抗疟药物青蒿素可通过降低病理蛋白的表达、抗氧化、抗炎、抗凋亡等途径改善AD小鼠的认知能力^[95-96]。广藿香醇通过调节APP的加工抑制A β 斑块沉积,减轻Tau蛋白过磷酸化、神经炎症和肠道菌群失调,改善AD小鼠焦虑相关行为缺陷和认知障碍^[97]。此外,广藿香醇还可作为选择性雌激素受体 β (ER β)激动剂,促进MG吞噬A β ,改善突触完整性,有效减轻雌性APP/PS1小鼠的学习记忆障碍^[98]。白果内酯和银杏内酯B均源自银杏叶中,白果内酯能够抑制信号转导及转录激活因子3(STAT3)依赖的炎症细胞因子的释放,并促进A β 降解酶的表达,以挽救神经元缺陷^[99]。银杏内酯B通过自噬降解途径抑制NLRP3炎症小体的激活,减轻AD小鼠神经炎症和认知障碍^[100]。丹参酮II_A被广泛应用于治疗心血管疾病。研究表明,丹参酮II_A可在体内和体外均发挥较强的抗AD作用,包括促进A β 转运^[101],降低Tau磷酸化水平,逆转胆碱能系统功能障碍,抑制氧化应激、炎症反应及凋亡等^[102-103]。雷公藤红素提取于雷公藤的根皮部,可激活转录因子EB(TFEB)介导的自噬,促进磷酸化Tau聚集体的降解,明显改善记忆缺陷^[104]。黄芪甲苷通过增加PPAR γ 表达,抑制神经炎症并减少APP裂解生成A β ,改善大鼠认知学习能力^[105]。石菖蒲挥发油通过抑制NF- κ B信号通路减少NLRP3炎症小体的激活,改善A β 沉积、Tau磷酸化及神经元丢失,对AD小鼠发挥神经保护作用^[106]。

3.6 生物碱 苦参碱和氧化苦参碱均是从苦参中提取的生物碱,一定条件下可相互转化。研究发现,苦参碱可抑制A β 聚集,阻断RAGE的配体结合位点减弱A β 刺激下RAGE通路的激活,减轻A β 诱

导的神经毒性和炎症反应^[107]。同样的,氧化苦参碱也具有抗神经炎症的作用,其抗炎活性与其调控MAPKs和NF- κ B信号通路有关^[108]。异钩藤碱通过抑制c-Jun氨基末端激酶(JNK)信号通路的激活,减少A β 生成和沉积、Tau过度磷酸化和神经炎症,从而改善AD小鼠的认知障碍^[109]。小檗碱从黄连中分离而得,LI等^[110]发现小檗碱能够通过激活Nrf2并增加下游信号级联反应,减少异常铁积累和脂质过氧化产物抑制铁死亡,减轻AD小鼠脑内A β 斑块、Tau蛋白过度磷酸化和神经元丢失。

3.7 糖与苷 当归多糖^[111]和地黄多糖^[112]均可通过调节胆碱能系统功能、抗氧化应激及炎症反应改善记忆障碍。枸杞多糖能够减少淀粉样病理,促进AD小鼠海马神经发生,提高受损的长时程增强(LTP)^[113]。BIAN等^[114]发现蒸制黄精多糖可通过Nrf2/血红素氧合酶-1(HO-1)信号通路减轻氧化应激、神经炎症和突触损伤来减轻AD。肉苁蓉多糖能够恢复肠道菌群稳态,缓解氨基酸失衡、外周炎症和氧化应激,从而改善D-gal诱导的衰老模型小鼠的认知能力^[115]。细叶远志皂苷源自远志的根部,通过维持钙蛋白酶系统稳定,抑制氧化应激、铁死亡和神经元凋亡等多种途径改善突触损伤和记忆障碍^[116]。人参皂苷CK是二醇型人参皂苷在体内的代谢产物;研究发现,人参皂苷CK通过调控APP及相关剪切和降解酶,调节A β 单体生成和清除的平衡,与A β 单体结合抑制A β 聚集体的形成,并能激活Nrf2通路,抑制A β 诱导的神经元氧化损伤,减少神经元凋亡,改善神经元突触功能障碍^[117]。人参皂苷Rk₃是热处理人参中一种重要而罕见的皂苷,通过激活单磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMPK)/Nrf2通路产生抗氧化和神经保护作用,有效地减轻小鼠的认知障碍和病理,且治疗效果优于阳性药多奈哌齐^[118]。

近年来中药有效成分治疗AD的机制研究以黄酮类、酚类、萜类和苷类中药成分为主,生物碱类、醌类、苯丙素类研究较少。有相当数量的中药有效成分在AD实验研究中表现出靶点多样、层次丰富的作用特点,拥有巨大的开发潜力。中药有效成分治疗AD的实验研究总结见增强出版附加材料。

4 小结与展望

综上,随着AD发病机制研究的不断深入,近年来中药治疗AD的机制研究同样取得了巨大进展。目前中药用于防治AD的研究中,涉及到的机制主要有减少病理蛋白产生和聚集、靶向病理蛋白降

解、抗氧化、抗炎、调节神经递质、改善线粒体功能及能量代谢、调节肠道菌群、抑制神经细胞铁死亡、促进神经发生等,涉及到的作用靶点及信号通路包括PI3K/Akt、NF- κ B、NLRP3、Nrf2、BDNF/TrkB/CREB、AMPK等,且各信号通路之间相互联系、互相影响,协同发挥防止AD的作用。

中药因其多途径、多靶点、多层次的特点,在具有复杂发病机制的AD中显示出独特的治疗优势和潜力。但中药治疗AD仍然有多个方面需要探讨与研究。首先,神经细胞铁死亡被认为是参与AD发生和发展的一个新的机制。中药有效成分红景天苷、连翘酯苷A、小檗碱等均被发现通过抑制铁死亡在AD模型中发挥治疗作用。基于改善铁死亡防治AD的中药研究将具有广泛前景。但铁死亡在AD发病中的确切机制仍有待完善,抑制铁死亡改善AD的结论尚缺乏临床实验验证,中药复方干预铁死亡防治AD的实验研究几乎空白;未来应开展更多的中药干预铁死亡治疗AD的实验研究,为治疗AD的研究和新药开发提供重要依据。其次,有相当多的中药有效成分无法直接穿过血脑屏障到达脑部,从“脑-肠”轴角度出发,探索中药及其有效成分如何通过调节肠道菌群进而干预AD的相应机制,或可为中药防治AD提供有力的理论支撑。再者,AD病证复杂,患者多合并其他疾病共同导致痴呆,且常伴随睡眠障碍、抑郁和焦虑等症状同样需要药物治疗,中医治疗AD主张从整体出发、辨证论治、标本兼顾,因此,加强中药对复合痴呆模型、中医病证模型治疗作用的研究,将有利于进一步阐明中药防治AD的作用机制,更好地发挥中医的特色和优势。此外,多数中药抗AD机制研究目前仍处于体外和动物实验阶段,大量中药尚未发掘,更多地结合现代科技手段(如网络药理学、分子对接技术、蛋白质组学、代谢组学等)扩大对中药的筛选和作用靶点的识别,深入探讨中药药效物质基础与作用机制,并最终应用于临床,才能更好地推动中药事业发展。

[参考文献]

- [1] KNOPMAN D S, AMIEVA H, PETERSEN R C, et al. Alzheimer disease [J]. Nat Rev Dis Prim, 2021, 7(1):33.
- [2] 国家卫生健康委办公厅. 阿尔茨海默病的诊疗规范(2020年版)[J]. 全科医学临床与教育, 2021, 19(1): 4-6.
- [3] JIA L, DU Y, CHU L, et al. Prevalence, risk factors,

and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: A cross-sectional study [J]. Lancet Public Health, 2020, 5(12):e661-e671.

- [4] REN R, QI J, LIN S, et al. The China Alzheimer report 2022 [J]. Gen Psychiatr, 2022, 35(1):e100751.
- [5] LONG J M, HOLTZMAN D M. Alzheimer disease: An update on pathobiology and treatment strategies [J]. Cell, 2019, 179(2):312-339.
- [6] 金洪, 彭永, 饶桂兰, 等. 阿尔茨海默病药物治疗的研究进展 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50(1):87-92.
- [7] 孙林娟, 詹敏, 何春颖, 等. 中医药治疗阿尔茨海默病的研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(19):3323-3328.
- [8] 王玉璧, 郭蕾, 窦志芳, 等. 关于老年痴呆病的中医病因病机探讨 [J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(4): 743-745.
- [9] 田金洲, 解恒革, 王鲁宁, 等. 中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南(2020年版) [J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40(3):269-283.
- [10] 李傅尧, 时晶, 田金洲. 论阿尔茨海默病“病证结合”分期辨治 [J]. 现代中医临床, 2023, 30(3):83-87.
- [11] 贾亚泉, 宋军营, 袁永, 等. 六味地黄丸通过 RAGE/LRP1 受体介导对 SAMP8 小鼠脑微血管的调节作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(16):9-18.
- [12] 宋军营, 丁蕊, 李俊霖, 等. 六味地黄丸通过 PI3K/Akt/FoxO3a 通路调控自噬对 SAMP8 小鼠记忆功能的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(17):1-8.
- [13] 张金凤, 佟玉良, 王加朋, 等. 六味地黄丸对秀丽隐杆线虫 AD 模型线粒体损伤的保护作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(3):18-25.
- [14] 韩广卉, 康盛华, 余虹霓, 等. 星形胶质细胞-神经元偶联失衡在 AD 发生进展中的作用及益肾填髓中药的干预机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(8): 1-9.
- [15] 闫妍, 韩冉, 高俊峰, 等. 地黄引子改善 AD 大鼠脑组织线粒体生物合成与氧化损伤的机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(21):105-110.
- [16] 张志辰, 温彬宇, 高俊峰, 等. 地黄饮子调节 PERK/eIF2 α 通路抑制能量代谢障碍 AD 小鼠脑内 β 淀粉样蛋白累积的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(21):91-98.
- [17] 余虹霓, 孙梦捷, 王凤丽, 等. 地黄饮子调节 PI3K/Akt 信号通路保护 AD 小鼠脑组织星形胶质细胞损伤及糖酵解的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(8):10-18.
- [18] 孙梦捷, 余虹霓, 韩广卉, 等. 地黄饮子改善 AD 小鼠

- 脑星形胶质细胞能量代谢障碍及自噬损伤的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(8): 19-26.
- [19] 余虹霓, 孙梦捷, 韩广卉, 等. 地黄饮子改善AD小鼠星形胶质细胞损伤调节突触结构功能的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(8): 27-35.
- [20] 何丽玲, 龙清华, 胡慧, 等. 大补元煎通过上调BDNF/TrkB/CREB信号通路改善APP/PS1双转基因痴呆小鼠海马突触可塑性[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(21): 1-7.
- [21] 江曦. 大补元煎联合运动通过调控PI3K/AKT/GSK-3 β 信号通路改善AD大鼠学习记忆[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2022.
- [22] 程汝珍, 王凯, 孙伟明, 等. 益肾化浊方对阿尔茨海默病模型小鼠内化作用的影响[J]. 世界中医药, 2023, 18(12): 1679-1683.
- [23] 覃启京, 张玉莲, 于臻, 等. 基于Glu R1探讨益肾化浊方对快速老化模型小鼠学习记忆能力及神经元突触效能的影响[J]. 山东中医杂志, 2020, 39(6): 596-602.
- [24] 蔡标, 谢道俊, 王艳, 等. 黄蒲通窍胶囊对阿尔茨海默病大鼠海马氧化应激和线粒体凋亡途径的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(6): 707-711.
- [25] LI X, QIN Y, YE S, et al. Protective effect of Huangpu Tongqiao capsule against Alzheimer's disease through inhibiting the apoptosis pathway mediated by endoplasmic reticulum stress *in vitro* and *in vivo* [J]. Saudi Pharm J, 2022, 30(11): 1561-1571.
- [26] YE S, CAI B, ZHOU P, et al. Huang-Pu-Tong-Qiao formula ameliorates Tau phosphorylation by inhibiting the CaM-CaMKIV pathway [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 8956071.
- [27] 周剑杰, 谭子虎, 杨哲, 等. 加減薯蓣丸介导线粒体自噬改善APP/PS1小鼠氧化应激损伤及学习记忆能力[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(6): 43-53.
- [28] 王小燕, 谭子虎, 喻小明, 等. 基于Nlrp3/ASC/Caspase-1通路探讨加減薯蓣丸对APP/PS1痴呆小鼠神经炎症的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(3): 8-14.
- [29] 陈延, 黄敏, 汪慧, 等. 加減薯蓣丸对阿尔茨海默病小鼠模型肠道菌群和HMGB1通路相关蛋白的影响[J]. 中药药理与临床, 2023, 39(3): 15-19.
- [30] SU S, CHEN G, GAO M, et al. Kai-Xin-San protects against mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease through SIRT3/NLRP3 pathway [J]. Chin Med, 2023, 18(1): 26.
- [31] JIAO Y N, ZHANG J S, QIAO W J, et al. Kai-Xin-San inhibits tau pathology and neuronal apoptosis in aged SAMP8 mice [J]. Mol Neurobiol, 2022, 59(5): 3294-3309.
- [32] GUO S, WANG J, XU H, et al. Classic prescription, Kai-Xin-San, ameliorates Alzheimer's disease as an effective multitarget treatment: From neurotransmitter to protein signaling pathway [J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 9096409.
- [33] 李斌, 谢沛俊, 向劲松, 等. 远志散对阿尔茨海默病大鼠空间认知能力的影响及其机制研究[J]. 中药材, 2020, 43(9): 2238-2243.
- [34] 李佳欣, 郝彦伟, 王少锋, 等. 基于泛素-蛋白酶体系统探讨远志散改善快速老化小鼠学习记忆能力的作用机制[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(5): 2929-2934.
- [35] 尹漾阳, 廖文莉, 王平. 涤痰汤及其拆方对阿尔茨海默病大鼠行为及tau蛋白磷酸化的影响[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(6): 2799-2802.
- [36] 尹漾阳, 王平. 涤痰汤及其拆方对阿尔茨海默病大鼠神经保护作用的研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(11): 1385-1389.
- [37] LIU B, LIU G, WANG Y, et al. Protective effect of Buyang Huanwu decoction on neurovascular unit in Alzheimer's disease cell model via inflammation and RAGE/LRP1 pathway [J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 7813-7825.
- [38] 董晓红, 贾佩华, 张正一, 等. 补阳还五汤对AD模型小鼠血脑屏障及MMP-2、MMP-9的影响[J]. 中医学报, 2020, 48(12): 12-16.
- [39] 董晓红, 王悦阳, 贾佩华, 等. 基于炎症反应探讨补阳还五汤对AD模型小鼠的神经保护作用及机制[J]. 现代中药研究与实践, 2020, 34(4): 15-18.
- [40] 陈云慧, 夏军, 刘兴隆, 等. 当归芍药散含药血清调控UPP途径对A β_{1-40} 损伤PC12细胞的保护作用及机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(24): 17-25.
- [41] YANG C, MO Y S, CHEN H F, et al. The effects of Danggui-Shaoyao-San on neuronal degeneration and amyloidosis in mouse and its molecular mechanism for the treatment of Alzheimer's disease [J]. J Integr Neurosci, 2021, 20(2): 255-264.
- [42] 李平, 夏小芳, 于文静, 等. 当归芍药散基于TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路对阿尔茨海默病模型大鼠神经炎症的影响研究[J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(4): 494-500.
- [43] 杨苗, 于文静, 贺春香, 等. 当归芍药散对AD大鼠线粒体稳态及AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(3): 9-16.
- [44] 杨苗, 于文静, 贺春香, 等. 基于PINK1-Parkin介导的线粒体自噬研究当归芍药散对AD大鼠的影响[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(2): 534-541.

- [45] 田小平,夏军,卫静雯,等. 基于16S rDNA测序研究当归芍药散调控肠道菌群改善SAMP8小鼠认知能力的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(24):26-34.
- [46] 曹鑫馨,董秤均,杨燕,等. 黄连解毒汤对 $A\beta_{1-42}$ 诱导AD大鼠学习记忆能力及胆碱能系统的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(10):23-30.
- [47] 董秤均,曹鑫馨,屈艳秦,等. 黄连解毒汤对阿尔茨海默病大鼠海马NLRP3炎症通路的影响[J]. 中药药理与临床, 2021, 37(6):7-13.
- [48] 揭珊珊,孙慧娟,刘建鑫,等. 黄连解毒汤调控炎症免疫抗类风湿性关节炎机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(13):28-33.
- [49] GU X, ZHOU J, ZHOU Y, et al. Huanglian Jiedu decoction remodels the periphery microenvironment to inhibit Alzheimer's disease progression based on the "brain-gut" axis through multiple integrated omics[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13(1):44.
- [50] LONG Q H, WU Y G, HE L L, et al. Suan-Zao-Ren Decoction ameliorates synaptic plasticity through inhibition of the $A\beta$ deposition and JAK2/STAT3 signaling pathway in AD model of APP/PS1 transgenic mice[J]. *Chin Med*, 2021, 16(1):14.
- [51] 龙清华,赵宾宾,丁莉,等. 基于PI3K/AKT/GSK-3 β 信号通路探讨酸枣仁汤对APP/PS1双转基因痴呆小鼠海马神经元突触损伤的改善作用[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(5):2546-2551.
- [52] 龙清华,朱麒行,麦合丽娅·艾斯卡尔,等. 酸枣仁汤通过激活AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号通路改善阿尔茨海默病模型小鼠线粒体功能障碍[J]. 中国药理学通报, 2023, 39(7):1256-1262.
- [53] 龙清华,赵宾宾,丁莉,等. 酸枣仁汤通过抑制神经炎症和改善神经营养水平促进APP/PS1痴呆小鼠海马神经发生[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2021, 23(9):3014-3022.
- [54] 马春林,吴红彦,兰美华,等. 黑逍遥散干预APP/PS1双转基因小鼠海马区 $A\beta$ 降解相关基因和蛋白表达效应的研究[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(3):115-118.
- [55] 李明成,周君,胡韵韵,等. 黑逍遥散调控NOX2/ROS/NF- κ B信号通路干预AD模型小鼠小胶质细胞极化[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(15):4027-4038.
- [56] 李冉,田子明. 肉桂提取物对阿尔茨海默病大鼠学习记忆和氧化应激水平的影响及机制[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(11):2811-2815.
- [57] KUO H C, TONG S Y, CHAO M W, et al. Ganoderma tsugae prevents cognitive impairment and attenuates oxidative damage in d-galactose-induced aging in the rat brain[J]. *PLoS One*, 2022, 17(4):e0266331.
- [58] 郝凤霄,曾梦楠,曹兵,等. 山茱萸水提物对 $A\beta_{25-35}$ 诱导阿尔茨海默病小鼠脑损伤和神经炎症的作用[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(15):4015-4026.
- [59] SU Y, LIU N, SUN R, et al. Radix Rehmanniae Praeparata (Shu Dihuang) exerts neuroprotective effects on ICV-STZ-induced Alzheimer's disease mice through modulation of INSR/IRS-1/Akt/GSK-3 β signaling pathway and intestinal microbiota[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14:1115387.
- [60] ZHOU W, LEI B, YANG C, et al. Artemisia annua extract improves the cognitive deficits and reverses the pathological changes of Alzheimer's disease via regulating YAP signaling[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6):5259.
- [61] EL-MARAGHY S A, REDA A, ESSAM R M, et al. The citrus flavonoid "Nobiletin" impedes STZ-induced Alzheimer's disease in a mouse model through regulating autophagy mastered by SIRT1/FoxO3a mechanism[J]. *Inflammopharmacology*, 2023, 31(5):2701-2717.
- [62] QI G, MI Y, FAN R, et al. Nobiletin protects against systemic inflammation-stimulated memory impairment via MAPK and NF- κ B signaling pathways[J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(18):5122-5134.
- [63] HE Z, LI X, WANG Z, et al. Protective effects of luteolin against amyloid beta-induced oxidative stress and mitochondrial impairments through peroxisome proliferator-activated receptor γ -dependent mechanism in Alzheimer's disease [J]. *Redox Biol*, 2023, 66:102848.
- [64] SUN X Y, LI L J, DONG Q X, et al. Rutin prevents tau pathology and neuroinflammation in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1):131.
- [65] AHSAN A U, SHARMA V L, WANI A, et al. Naringenin upregulates AMPK-mediated autophagy to rescue neuronal cells from β -amyloid (1-42) evoked neurotoxicity[J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(8):3589-3602.
- [66] PIERZYNOWSKA K, PODLACHA M, GAFFKE L, et al. Autophagy-dependent mechanism of genistein-mediated elimination of behavioral and biochemical defects in the rat model of sporadic Alzheimer's disease [J]. *Neuropharmacology*, 2019, 148:332-346.
- [67] YAN F, LIU J, CHEN M X, et al. Icaritin ameliorates memory deficits through regulating brain insulin signaling and glucose transporters in 3 $\times$ Tg-AD mice

- [J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(1): 183-188.
- [68] WAN M, SUN S, DI X, et al. Icarin improves learning and memory function in $A\beta_{1-42}$ -induced AD mice through regulation of the BDNF-TrkB signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 318 (Pt B): 117029.
- [69] LI F, ZHANG Y, LU X, et al. Icarin improves the cognitive function of APP/PS1 mice via suppressing endoplasmic reticulum stress [J]. *Life Sci*, 2019, 234: 116739.
- [70] GAO H, LEI X, YE S, et al. Genistein attenuates memory impairment in Alzheimer's disease via ERS-mediated apoptotic pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. *J Nutr Biochem*, 2022, 109: 109118.
- [71] XIE X M, HAO J J, SHI J Z, et al. Baicalein ameliorates Alzheimer's disease via orchestration of CX3CR1/NF- κ B pathway in a triple transgenic mouse model [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 118: 109994.
- [72] SHI J, LI Y, ZHANG Y, et al. Baicalein ameliorates $A\beta$ -induced memory deficits and neuronal atrophy via inhibition of PDE2 and PDE4 [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 794458.
- [73] XU M, HUANG H, MO X, et al. Quercetin-3-O-glucuronide alleviates cognitive deficit and toxicity in $A\beta_{1-42}$ -induced AD-like mice and SH-SY5Y cells [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2021, 65(6): e2000660.
- [74] XU J, LIU J, LI Q, et al. Pterostilbene participates in TLR4-mediated inflammatory response and autophagy-dependent $A\beta_{1-42}$ endocytosis in Alzheimer's disease [J]. *Phytomedicine*, 2023, 119: 155011.
- [75] ZHU L, LU F, ZHANG X, et al. SIRT1 is involved in the neuroprotection of pterostilbene against amyloid β 25-35-induced cognitive deficits in mice [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 877098.
- [76] FASINA O B, WANG J, MO J, et al. Gastrodin from *gastrodia elata* enhances cognitive function and neuroprotection of AD mice via the regulation of gut microbiota composition and inhibition of neuron inflammation [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 814271.
- [77] YAO Y, REN Z, YANG R, et al. Salidroside reduces neuropathology in Alzheimer's disease models by targeting Nrf2/SIRT3 pathway [J]. *Cell Biosci*, 2022, 12(1): 180.
- [78] CAI Y, CHAI Y, FU Y, et al. Salidroside ameliorates Alzheimer's disease by targeting NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 809433.
- [79] YANG S, WANG L, ZENG Y, et al. Salidroside alleviates cognitive impairment by inhibiting ferroptosis via activation of the Nrf2/GPX4 axis in SAMP8 mice [J]. *Phytomedicine*, 2023, 114: 154762.
- [80] YIN Z, GAO D, DU K, et al. Rhein ameliorates cognitive impairment in an APP/PS1 transgenic mouse model of Alzheimer's disease by relieving oxidative stress through activating the SIRT1/PGC-1 α pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 2524832.
- [81] LI X, WANG X, HUANG B, et al. Sennoside A restrains TRAF6 level to modulate ferroptosis, inflammation and cognitive impairment in aging mice with Alzheimer's disease [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 120: 110290.
- [82] ZHONG J, WANG Z, XIE Q, et al. Shikonin ameliorates D-galactose-induced oxidative stress and cognitive impairment in mice via the MAPK and nuclear factor- κ B signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 83: 106491.
- [83] CHEN S, LIU H, WANG S, et al. The neuroprotection of verbascoside in Alzheimer's disease mediated through mitigation of neuroinflammation via blocking NF- κ B-p65 signaling [J]. *Nutrients*, 2022, 14 (7): 1417.
- [84] CHEN J, GAO L, ZHANG Y, et al. Acteoside-improved streptozotocin-induced learning and memory impairment by upregulating hippocampal insulin, glucose transport, and energy metabolism [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(1): 392-403.
- [85] WANG C, CAI X, WANG R, et al. Neuroprotective effects of verbascoside against Alzheimer's disease via the relief of endoplasmic reticulum stress in $A\beta$ -exposed U251 cells and APP/PS1 mice [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 309.
- [86] ZHAO Y, DENG H, LI K, et al. Trans-cinnamaldehyde improves neuroinflammation-mediated NMDA receptor dysfunction and memory deficits through blocking NF- κ B pathway in presenilin1/2 conditional double knockout mice [J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 82: 45-62.
- [87] XIAN Y F, QU C, LIU Y, et al. Magnolol ameliorates behavioral impairments and neuropathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 5920476.
- [88] WANG X, JIA J. Magnolol improves Alzheimer's disease-like pathologies and cognitive decline by promoting autophagy through activation of the AMPK/mTOR/ULK1 pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 161: 114473.

- [89] WANG C, CHEN S, GUO H, et al. Forsythoside A mitigates Alzheimer's-like pathology by inhibiting ferroptosis-mediated neuroinflammation via Nrf2/GPX4 axis activation[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(5): 2075-2090.
- [90] ZHAI L, PEI H, SHEN H, et al. Paeoniflorin suppresses neuronal ferroptosis to improve the cognitive behaviors in Alzheimer's disease mice [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(10): 4791-4800.
- [91] CHEN Q Y, YIN Y, LI L, et al. Geniposidic acid confers neuroprotective effects in a mouse model of Alzheimer's disease through activation of a PI3K/Akt/GAP43 regulatory axis [J]. *J Prevent Alzheim Dis*, 2021, 9(1): 158-171.
- [92] LI S, TIAN Z, XIAN X, et al. Catalpol rescues cognitive deficits by attenuating amyloid β plaques and neuroinflammation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165: 115026.
- [93] WANG Z, HUANG X, ZHAO P, et al. Catalpol inhibits amyloid- β generation through promoting α -cleavage of APP in swedish mutant APP overexpressed N2a cells [J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10: 66.
- [94] LIU C, CHEN K, LU Y, et al. Catalpol provides a protective effect on fibrillary $A\beta_{1-42}$ -induced barrier disruption in an *in vitro* model of the blood-brain barrier [J]. *Phytotherapy research: PTR*, 2018, 32(6): 1047-1055.
- [95] ZHAO X, LI S, GAUR U, et al. Artemisinin improved neuronal functions in Alzheimer's disease animal model 3xtg Mice and neuronal cells via stimulating the ERK/CREB signaling pathway [J]. *Aging Dis*, 2020, 11(4): 801-819.
- [96] ZHAO X, HUANG X, YANG C, et al. Artemisinin attenuates amyloid-induced brain inflammation and memory impairments by modulating TLR4/NF- κ B signaling [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(11): 6354.
- [97] XU Q Q, SU Z R, YANG W, et al. Patchouli alcohol attenuates the cognitive deficits in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease via modulating neuropathology and gut microbiota through suppressing C/EBP β /AEP pathway [J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 19.
- [98] YAN Q Y, LV J L, SHEN X Y, et al. Patchouli alcohol as a selective estrogen receptor β agonist ameliorates AD-like pathology of APP/PS1 model mice [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(9): 2226-2241.
- [99] XIANG J, YANG F, ZHU W, et al. Bilobalide inhibits inflammation and promotes the expression of $A\beta$ degrading enzymes in astrocytes to rescue neuronal deficiency in AD models [J]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11(1): 542.
- [100] SHAO L, DONG C, GENG D, et al. Ginkgolide B inactivates the NLRP3 inflammasome by promoting autophagic degradation to improve learning and memory impairment in Alzheimer's disease [J]. *Metab Brain Dis*, 2022, 37(2): 329-341.
- [101] WAN C, LIU X Q, CHEN M, et al. Tanshinone II_A ameliorates $A\beta$ transendothelial transportation through SIRT1-mediated endoplasmic reticulum stress [J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 34.
- [102] PENG X, CHEN L, WANG Z, et al. Tanshinone II_A regulates glycogen synthase kinase-3 β -related signaling pathway and ameliorates memory impairment in APP/PS1 transgenic mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 918: 174772.
- [103] DING B, LIN C, LIU Q, et al. Tanshinone II_A attenuates neuroinflammation via inhibiting RAGE/NF- κ B signaling pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 302.
- [104] YANG C, SU C, IYASWAMY A, et al. Celastrol enhances transcription factor EB (TFEB)-mediated autophagy and mitigates Tau pathology: Implications for Alzheimer's disease therapy [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(4): 1707-1722.
- [105] 高博, 张云, 屈文英. 黄芪甲苷IV通过激活PPAR- γ 抑制NF- κ B介导的炎症反应减少AD大鼠脑中淀粉样蛋白沉淀 [J]. *脑与神经疾病杂志*, 2021, 29(8): 479-483.
- [106] XU Z, ZHOU X, HONG X, et al. Essential oil of *Acorus tatarinowii* Schott inhibits neuroinflammation by suppressing NLRP3 inflammasome activation in 3 $\times$ Tg-AD transgenic mice [J]. *Phytomedicine*, 2023, 112: 154695.
- [107] CUI L, CAI Y, CHENG W, et al. A novel, multi-target natural drug candidate, matrine, improves cognitive deficits in Alzheimer's disease transgenic mice by inhibiting $A\beta$ aggregation and blocking the RAGE/ $A\beta$ axis [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(3): 1939-1952.
- [108] DONG P, JI X, HAN W, et al. Oxymatrine exhibits anti-neuroinflammatory effects on $A\beta_{1-42}$ -induced primary microglia cells by inhibiting NF- κ B and MAPK signaling pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 74: 105686.
- [109] LI H Q, IP S P, YUAN Q J, et al. Isorhynchophylline ameliorates cognitive impairment via modulating

- amyloid pathology, tau hyperphosphorylation and neuroinflammation: Studies in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 82:264-278.
- [110] LI X, CHEN J, FENG W, et al. Berberine ameliorates iron levels and ferroptosis in the brain of 3×Tg-AD mice[J]. *Phytomedicine*, 2023, 118:154962.
- [111] DU Q, ZHU X, SI J. Angelica polysaccharide ameliorates memory impairment in Alzheimer's disease rat through activating BDNF/TrkB/CREB pathway[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2020, 245(1):1-10.
- [112] 马媛媛,姚晓英,谈卓臣,等. 地黄多糖对东莨菪碱诱导小鼠学习记忆能力障碍的改善作用及其机制[J]. *中成药*, 2021, 43(6):1462-1466.
- [113] ZHOU Y, DUAN Y, HUANG S, et al. Polysaccharides from *Lycium barbarum* ameliorate amyloid pathology and cognitive functions in APP/PS1 transgenic mice [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 144:1004-1012.
- [114] BIAN Z, LI C, PENG D, et al. Use of steaming process to improve biochemical activity of *Polygonatum sibiricum* polysaccharides against D-galactose-induced memory impairment in mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19):11220.
- [115] GAO Y, LI B, LIU H, et al. Cistanche deserticola polysaccharides alleviate cognitive decline in aging model mice by restoring the gut microbiota-brain axis [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(11):15320-15335.
- [116] LI C, GAO F, QU Y, et al. Tenuifolin in the prevention of Alzheimer's disease-like phenotypes: Investigation of the mechanisms from the perspectives of calpain system, ferroptosis, and apoptosis[J]. *Phytother Res*, 2023:4621-4638.
- [117] LI N, PANG Q, ZHANG Y, et al. Ginsenoside compound K reduces neuronal damage and improves neuronal synaptic dysfunction by targeting $A\beta$ [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14:1103012.
- [118] SHE L, XIONG L, LI L, et al. Ginsenoside Rk₃ ameliorates $A\beta$ -induced neurotoxicity in APP/PS1 model mice via AMPK signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 158:114192.

[责任编辑 孙丛丛]