

• XXXX •

## 阿尔茨海默病线粒体动力学失衡的调控途径及中药干预研究进展

吕佩遥, 孟彬如, 刘传凤, 李佳欣\*, 李斌\*  
(成都中医药大学附属医院, 成都 610072)

**[摘要]** 阿尔茨海默病(AD)是一种起病隐匿的慢性、进行性的神经退行性疾病,以认知功能减退和日常生活能力逐渐丧失为主要临床特征。线粒体作为能量代谢的核心调控者,维持着大脑神经元正常活力与生理功能。线粒体动力学稳态是维护线粒体正常功能的核心环节,其涵盖线粒体裂变、融合、转运及自噬等生物学过程,该过程的失衡可与 $\beta$ 淀粉样蛋白(A $\beta$ )异常沉积、Tau蛋白过度磷酸化形成病理恶性循环,还可通过诱发突触功能损伤、加速神经元凋亡等途径加剧AD的病理进展。近年来,中药凭借其多成分、多维度的独特优势为防治AD提供了极具潜力的新思路与有效方案。据此,该文深入探析中药干预线粒体动力学稳态的核心调控靶点及信号通路机制,系统梳理中药靶向线粒体动力学失衡治疗AD的潜在分子机制与最新研究进展,为AD的临床治疗及药物研发提供参考与依据。

**[关键词]** 阿尔茨海默病; 线粒体动力学; 作用机制; 中药; 研究进展

**[中图分类号]** R242;R277.7;R259 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(XXXX)XX-0001-10

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20260365

**[网络出版地址]**

**[网络出版日期]** XXXX-XX-XX



## Regulatory Pathways of Mitochondrial Dynamics Imbalance in Alzheimer's Disease and Traditional Chinese Medicine Intervention: A Review

LYU Peiyao, MENG Binru, LIU Chuanfeng, LI Jiaxin\*, LI Bin\*

(Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China)

**[Abstract]** Alzheimer's disease (AD) is a chronic and progressive neurodegenerative disorder of insidious onset, with major clinical characteristics of cognitive decline and a gradual loss of the ability to perform activities of daily living. Mitochondria, as central regulators of energy metabolism, are essential for maintaining the normal vitality and physiological functions of brain neurons. Mitochondrial dynamics homeostasis is the core link to maintaining the normal function of mitochondria, including mitochondrial fission, fusion, transport, autophagy, and other biological processes. The imbalance in this process can form a vicious circle, leading to the abnormal deposition of  $\beta$ -amyloid (A $\beta$ ) and hyperphosphorylation of the Tau protein. It can also aggravate the pathological progression of AD by inducing synaptic function damage and accelerating neuronal apoptosis. In recent years, traditional Chinese medicine has provided potential new ideas and effective solutions for the prevention and treatment of AD with its unique advantages of multiple components and multiple dimensions. This paper thoroughly investigated the critical regulatory targets and the signaling pathway mechanisms of traditional Chinese medicine in maintaining mitochondrial dynamics homeostasis. It systematically reviewed the potential molecular mechanisms and latest research progress of traditional Chinese medicine in treatment of AD by targeting mitochondrial dynamics imbalance. The findings aim to serve as a reference and foundation for clinical treatments and drug research and development of AD.

**[Keywords]** Alzheimer's disease; mitochondrial dynamics; mechanism of action; traditional Chinese medicine; research progress

**[收稿日期]** 2026-01-12

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目(82474455);四川省保健委员会普及应用项目(川干研2024-509);成都中医药大学“杏林学者”学科人才科研提升计划项目(MPRC2024018)

**[第一作者]** 吕佩遥,在读硕士,从事中医药防治老年病的基础与临床研究,E-mail:1219899053@qq.com

**[通信作者]** \*李佳欣,博士,主治医师,从事中医药防治老年病研究,E-mail:1211301034@qq.com;

\*李斌,博士,教授,硕士生导师,从事中医药防治老年病研究,E-mail:libin@cdutcm.edu.cn

阿尔茨海默病(AD)是一种慢性、进展性神经退行性疾病,以认知功能减退和日常生活能力逐渐丧失为主要特征,是最常见的痴呆类型<sup>[1]</sup>。随着我国人口老龄化进程的加剧,AD已成为严重的公共卫生问题。最新报告显示,截至2024年,中国AD及相关痴呆患者总数已达到1 699万,占全球病例数的29.8%,其病例规模、死亡人数和疾病负担均居全球首位,给家庭照护和社会经济带来沉重压力<sup>[2]</sup>。AD的病理生理机制十分复杂,包括 $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ )沉积、Tau蛋白过度磷酸化、线粒体功能障碍、神经炎症等。当前主流治疗药物主要分为两类:一类是胆碱酯酶抑制剂(如多奈哌齐、加兰他敏)、N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂(如美金刚)等对症治疗药物;另一类是以A $\beta$ 单克隆抗体(如lecanemab、donanemab)为代表的疾病修饰治疗药物<sup>[3]</sup>。然而,这些药物仍存在无法逆转疾病进展、治疗费用昂贵和不良反应显著等问题。因此,深入挖掘AD的病理机制,并寻找安全有效的防治策略是目前亟待解决的重大医学难题。

线粒体作为神经元能量代谢的核心调控细胞器,其结构完整与功能正常是维持大脑神经元活性、保障神经生理功能的基础,而线粒体功能障碍已被证实是驱动AD病理进展的关键因素<sup>[4]</sup>。线粒体动力学稳态是维持线粒体正常功能的核心环节,主要涉及线粒体裂变、融合、转运及自噬等生物学过程,该稳态失衡会直接导致线粒体形态与功能异常。研究表明,线粒体动力学失衡不仅可与A $\beta$ 异常沉积、Tau蛋白过度磷酸化形成双向恶性循环,还能通过诱导突触功能障碍、加重神经元凋亡与能量代谢异常等途径,进一步放大AD的病理级联反应<sup>[5]</sup>。因此,靶向调控线粒体动力学失衡,有望成为防治AD的关键突破口。中药在慢性病及退行性疾病的防治中具有多成分、多维度、多靶点协同调控的独特优势,展现出防治AD的巨大潜力。近年来诸多研究证实,中药可通过靶向调控线粒体动力学相关分子通路改善线粒体功能,进而发挥抗AD作用。基于此,本文聚焦于线粒体动力学与AD的多维度关系,通过系统整合近年来中药有效成分及复方靶向线粒体动力学干预AD的研究成果,以期对AD防治提供新的参考依据。

### 1 线粒体动力学的概念及其生理功能

线粒体作为一种高度动态变化的双膜结构的细胞器,其动力学过程涉及线粒体的裂变、融合、转运及自噬,构成了线粒体新旧交换循环的基础,是维持线粒体网络稳定和细胞活性的重要因素<sup>[6]</sup>。

**1.1 线粒体融合** 线粒体融合是2个相邻线粒体在特定蛋白的介导下相互连接形成一个更大的细胞器的过程<sup>[7]</sup>。该过程涉及线粒体外膜(OMM)融合和线粒体内膜(IMM)融合两个关键步骤,有助于促进受损线粒体的DNA互补、膜电位维持、氧化磷酸化及三磷酸腺苷(ATP)的生成<sup>[8]</sup>。OMM融合主要由线粒体蛋白1(Mfn1)、线粒体蛋白2(Mfn2)介导,Mfn1、Mfn2通过暴露的关键跨膜结构域形成同源或异源二聚体,在三磷酸鸟苷(GTP)水解驱动下发生构象变化,诱导相互靠近的两线粒体外膜反式拴连,形成一个紧密的类似“分子拉链”的结构,实现OMM融合<sup>[9]</sup>。而视神经萎缩蛋白1(OPA1)与心磷脂(CL)特异性相互作用促进了IMM的膜

别与重组,OPA1在内肽酶作用下形成长、短2种亚型,其通过结构域的“端对端”协同作用,诱导螺旋组装,实现两个基质腔的完全连通<sup>[10]</sup>。

**1.2 线粒体裂变** 线粒体裂变是指线粒体分裂成两个更小的子细胞器的过程,其有助于维持线粒体形态、数量及分布,既能促进新线粒体的生物合成,又能通过自噬清除功能异常的线粒体<sup>[11]</sup>。动力蛋白相关蛋白1(Drp1)在线粒体分裂过程中发挥着核心作用,其与内质网(ER)和肌动蛋白构成介导线粒体裂变的关键组分<sup>[12]</sup>。OMM以ER小管和线粒体的接触位置为起点特异性招募Drp1,其作用受体包括线粒体分裂蛋白1(Fis1)、线粒体动力学蛋白49(MiD49)、线粒体动力学蛋白51(MiD51)及线粒体裂变因子(MFF)等,而后在GTP水解驱动下寡聚化形成螺旋状结构,通过构象变化诱导缠绕缢缩,进而切断线粒体内外膜<sup>[13]</sup>。此外,磷酸化和泛素化等翻译后修饰也可通过激活Drp1,介导其围绕线粒体形成收缩环,促进线粒体裂变<sup>[14]</sup>。

**1.3 线粒体转运** 线粒体转运是细胞内或细胞间的高度协调的主动运输过程,其依赖于细胞骨架网络和多种马达蛋白-适配器复合物的精密协作,有助于维持神经元结构和功能稳定<sup>[15]</sup>。线粒体同源GTP酶(Miro)作为核心调控分子锚定于OMM,通过与运输驱动蛋白1/2(TRAK1/2)结合,间接招募驱动蛋白(Kinesin)或动力蛋白(Dynein)介导线粒体沿微管顺行或逆行运输,其中Kinesin调节向轴突末端的顺行运输,Dynein则介导朝向胞体的逆行运输,该过程还受马达蛋白的调控<sup>[16]</sup>。此外,Miro通过钙离子(Ca<sup>2+</sup>)结合结构域感知胞质Ca<sup>2+</sup>浓度变化,当胞内Ca<sup>2+</sup>浓度升高,其与Miro结合诱导构象变化,促使马达蛋白从微管上解离,暂停线粒体运动,为突触提供能量并缓冲Ca<sup>2+</sup><sup>[17]</sup>。整个线粒体转运过程旨在将健康的线粒体招募到远端区域以提供神经通讯所需能量,而受损的线粒体则回收胞体进行修复或降解。

**1.4 线粒体自噬** 线粒体自噬由一种球形双膜结构的“自噬体”启动,通过选择性降解和清除细胞内受损或功能异常的线粒体,进而维持细胞能量代谢稳态<sup>[18]</sup>。该过程中,受损线粒体通过“自噬体”与溶酶体形成的自溶酶体水解酶降解并再循环<sup>[5]</sup>。而线粒体裂变、融合与之精密偶联,主要涉及两条核心通路,PTEN诱导的激酶1(PINK1)/帕金森蛋白(Parkin)信号通路和受体介导的信号通路。在健康线粒体中,PINK1通过线粒体膜电位( $\Delta\Psi_m$ )依赖的转运酶进入IMM,经泛素-蛋白酶体快速降解。当裂变与融合异常时, $\Delta\Psi_m$ 发生去极化,PINK1在OMM中积累并激活Parkin磷酸化,继而催化Miro、Mfn1/2等底物蛋白泛素化,形成泛素链<sup>[19]</sup>。视神经蛋白(OPTN)等自噬接头蛋白通过识别该链,与自噬体膜上的微管相关蛋白1轻链3(LC3)结合,引导受损线粒体被自噬溶酶体降解<sup>[20]</sup>。不同于PINK1/Parkin依赖性信号通路,受体介导的通路不依赖泛素化的招募机制,可直接与LC3相互作用介导线粒体自噬<sup>[21]</sup>。

### 2 线粒体动力学失衡参与AD发生的病理机制

线粒体动力学失衡作为AD病理调控的关键枢纽,其不仅与A $\beta$ 、Tau异常形成双向恶性循环,相互促进加重核心病

理损伤,还可通过诱导突触功能障碍、加剧神经元凋亡、扰乱能量代谢稳态等途径,多维度介导下游病理损伤,持续放大AD病理级联反应。

**2.1  $A\beta$ 病理与线粒体动力学失衡的恶性循环** 研究表明,线粒体动力学失衡导致的线粒体过度碎片化可启动退行性级联反应,进而引发神经功能紊乱<sup>[22]</sup>。该动力学异常不仅是驱动 $A\beta$ 病理产生与恶化的上游关键因素,也是 $A\beta$ 毒性的被动后果,二者共同构成推动AD进展的核心驱动力。由于线粒体裂变、融合功能受损,线粒体网络失衡,使其发生过度碎片化,影响ATP合成,ATP不足引起转运失常又会加剧这一过程<sup>[23]</sup>。而过量生成的活性氧(ROS)亦可激活淀粉样前体蛋白加工通路中的关键酶,产生更多的 $A\beta$ 肽<sup>[24]</sup>。此外,随着线粒体自噬受损,功能异常的细胞器大量累积,进一步放大氧化应激信号,加剧 $A\beta$ 病理<sup>[25]</sup>。在该正反馈回路中,新生成的 $A\beta$ 寡聚体不仅在突触部位积累,损害突触功能,还被跨膜摄取并沉积于线粒体嵴和IMM中,通过抑制电子传递链复合物的活性,阻碍核编码线粒体蛋白的输入与成熟,进而加剧线粒体功能障碍和氧化应激<sup>[26]</sup>。

**2.2 Tau病理与线粒体动力学失衡的恶性循环** Tau病理的核心过程包括过度磷酸化、微管失稳、聚集与神经纤维缠结形成,其与线粒体动力学异常互为因果。一方面,碎片化、功能失调的线粒体引起电子传递链功能受损,ATP合成不足,影响轴突运输和突触功能,突触位点的神经元活动改变又可能影响Tau的生理与病理状态,促进AD进程<sup>[27]</sup>。该过程中生成过量的ROS也会激活包括微管亲和调节激酶(MARK)在内的信号通路,引起Tau蛋白的过度磷酸化<sup>[28]</sup>。另一方面,过度磷酸化、异常聚集的病理性Tau蛋白,会引起Drp1的异常定位并促进其Ser616位点磷酸化,同时抑制融合蛋白Mfn1/2、OPA1等的功能,破坏线粒体网络<sup>[29]</sup>。此外,Tau可干扰Kinesin介导的胞内运输,引起轴突运输障碍,阻止Parkin向受损线粒体转位,抑制PINK1/Parkin依赖的线粒体自噬通路<sup>[5]</sup>。磷酸化(p)-Tau则通过诱导Drp1等蛋白引起细胞骨架不稳定,从而加剧线粒体转运异常<sup>[30]</sup>。

**2.3 线粒体动力学失衡引发细胞凋亡** 细胞凋亡是一种重要的程序性细胞死亡方式,该过程的分子枢纽是B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)家族促凋亡蛋白,主要包括Bcl-2相关X蛋白(Bax)和Bcl-2拮抗因子(Bak)。而线粒体动力学异常是触发内在凋亡通路的核心环节,其通过细胞整合应激信号决定是否启动这一关键进程<sup>[31]</sup>。当线粒体裂变与融合失衡时,线粒体呈现过度碎片化的状态,碎片化的线粒体不仅增大了OMM的表面积,有助于Bax/Bak寡聚体的形成,还通过促凋亡相关信号加剧线粒体网络的不连续性,为细胞色素C(Cyt C)的释放创造了先决条件<sup>[32]</sup>。其线粒体内部的嵴结构在Drp1重塑下暴露出更多的嵴间隙,释放大量的Cyt C进入细胞质,与胱天蛋白酶-9(Caspase-9)等形成凋亡小体,启动Caspase级联反应<sup>[33]</sup>。此外,Bax、Bak还能激活定位于IMM的蛋白酶锌金属肽酶1(OMA1),通过切割OPA1来破坏嵴结构的完整性并抑制线粒体融合,从另一维度促进Cyt C的释放并阻断受损线粒体通过融合进行自我修复<sup>[34]</sup>。

**2.4 线粒体动力学失衡引起突触功能障碍** 突触作为神经元中高度依赖能量的结构,其功能维持依赖于健康线粒体持续提供ATP并精确缓冲 $Ca^{2+}$ 。在正常情况下,线粒体通过裂变与融合的动态平衡及在Miro/TRAK复合物和驱动蛋白介导下的定向运输,将功能完备的线粒体精准递送至轴突末梢和树突棘等突触前、后位点发挥作用<sup>[35]</sup>。该过程紊乱时,MFF等受体通过招募Drp1,诱导线粒体过度碎片化,进而引发一系列功能障碍,首先,线粒体氧化磷酸化效率降低,ATP合成受阻,影响突触前末梢内突触囊泡的释放,同时也损害突触后致密区核心蛋白95(PSD95)与其他突触后膜受体的聚集、周转及下游信号传导<sup>[36-37]</sup>。其次,线粒体网络碎片化削弱了其在突触局部缓冲 $Ca^{2+}$ 的能力。当动作电位引发 $Ca^{2+}$ 内流时,功能失调的线粒体无法及时摄取胞质内的 $Ca^{2+}$ ,导致突触前 $Ca^{2+}$ 超载,削弱突触可塑性<sup>[38]</sup>。此外,线粒体动力学异常还可诱发线粒体自噬缺陷和氧化应激,进一步损伤突触蛋白,促进神经退行性变<sup>[39]</sup>。

### 3 中药靶向线粒体动力学治疗AD

AD属于中医学“痴呆”“健忘”的范畴,其病机多属本虚标实之证。本虚以脾胃气虚、肾虚精亏为核心病机,标实则以痰浊蒙窍、气滞血瘀、毒损脑络为主要病理变化;临床治疗多以益气健脾、补肾益精、祛瘀化痰解毒为核心治则,以期达脑窍清明、神机复健之效。中药在防治痴呆、健忘类病证的实践中积淀了丰富经验,形成并总结出诸多临床疗效确切的方药与治法。近年来,随着中药防治AD作用机制研究的不断深入,研发兼具明确疗效与作用机制的中药制剂已成为研究热点,亦是未来抗AD药物研发的重要方向与可靠来源。因此本文重点总结中药活性成分及复方在改善线粒体动力学失衡、调控线粒体功能稳态中的关键作用及相关机制。见图1。

#### 3.1 中药活性成分

**3.1.1 黄酮类** 黄酮类化合物是一种以2-苯基色原酮为骨架衍生的化合物,可以通过改善线粒体功能障碍,延缓AD进程<sup>[40]</sup>。花青素多见于桑树、黑接骨木等草本植物中,可有效改善AD线粒体功能障碍、抑制氧化应激及减少 $A\beta$ 生成<sup>[41]</sup>。LI等<sup>[42]</sup>研究发现花青素可以激活 $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)核转位上调Mfn2,增加ATP产生,维持线粒体动力学稳态,减轻 $A\beta_{25}$ 诱导的细胞毒性。异甘草素可用于增强记忆、神经保护等<sup>[43]</sup>。TANG等<sup>[44]</sup>发现异甘草素可改善链脲佐菌素诱导的AD模型小鼠的空间记忆能力,其机制与调节哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)/细胞外信号调节激酶2(ERK2)信号通路促进线粒体分裂与融合平衡、减轻氧化应激,恢复能量代谢,减少Tau在Ser396和Thr231位点的过度磷酸化有关。木犀草素在防治AD中广泛运用,具有抗氧化、调节胰岛素抵抗、抑制 $A\beta$ 聚集等功效,常见于木犀草、薄荷、迷迭香等药植物中<sup>[45]</sup>。HE等<sup>[46]</sup>发现,在3×Tg-AD小鼠模型中,木犀草素可以通过升高Mfn2水平,降低Drp1、Fis1表达,促进线粒体融合,抑制线粒体过度分裂,改善线粒体结构缺陷,减轻 $A\beta$ 沉积。葛根素作为主要从葛根中提取的异黄酮类衍生物,可穿透血脑屏障进而发挥调节线粒体功能的作用<sup>[47]</sup>。LV等<sup>[48]</sup>研究显示,在高脂高糖饮食小鼠模型中,葛

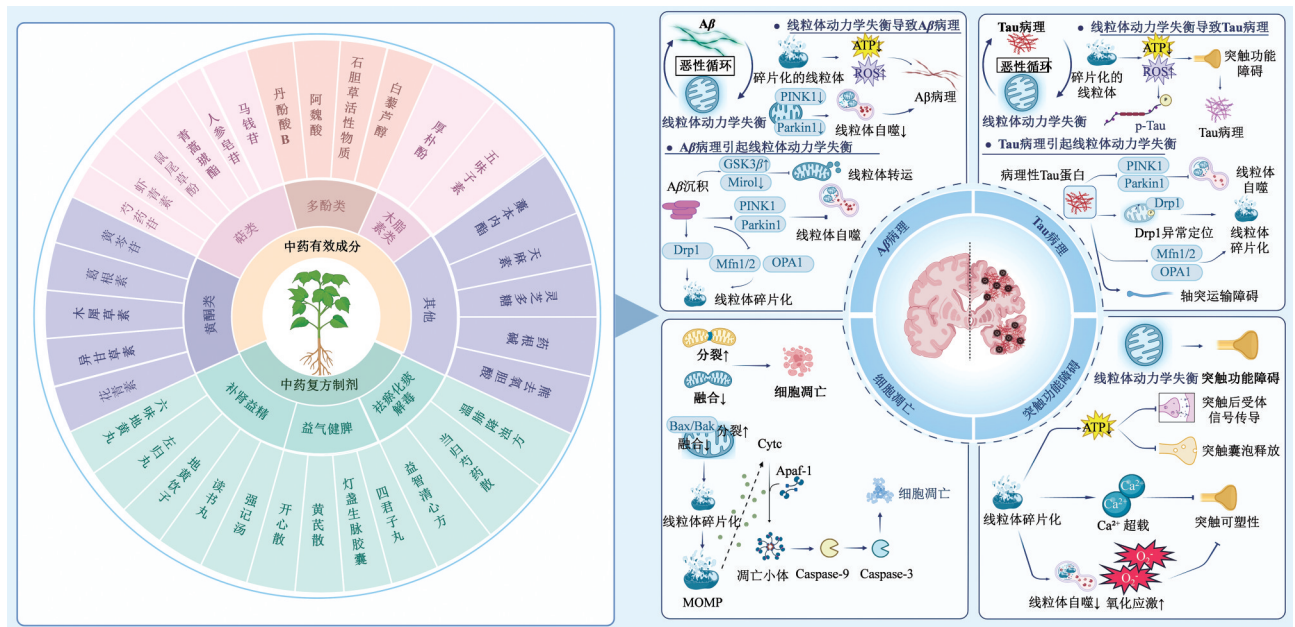


图1 中药靶向线粒体动力学治疗AD的机制

Fig. 1 Mechanism of traditional Chinese medicine in treatment of AD through mitochondrial dynamics

根素可以抑制 p35、细胞周期蛋白依赖性激酶 5(CDK5) 的活性,调控下游 Drp1 磷酸化下降,促进线粒体动力学平衡,改善胰岛素抵抗,减轻认知行为障碍。黄芩苷具有抗炎、抗氧化、神经保护等作用<sup>[49]</sup>。YU<sup>[50]</sup>通过 AD 小鼠模型的研究发现黄芩苷对环磷酸腺苷(cAMP)/蛋白激酶 A(PKA)信号通路具有调节作用,该过程中黄芩苷通过抑制磷酸二酯酶 4(PDE4)活性,上调 cAMP 水平,促进 Drp1 在 S637 位点磷酸化,有效抑制线粒体分裂,增强突触可塑性。

**3.1.2 萜类** 研究表明,萜类化合物通过调节线粒体动力学平衡、抗氧化应激、抑制 Aβ 沉积等作用延缓 AD 进展<sup>[51]</sup>。芍药苷是来源于芍药的单一萜类糖苷化合物,具有抑制神经炎症、调节线粒体功能、减轻氧化应激等作用。XU 等<sup>[52]</sup>在 APP/PS1 小鼠模型中发现,芍药苷可通过调控线粒体裂变-融合平衡,上调细胞凋亡途径关键蛋白 Bcl-2、B 细胞淋巴瘤超大蛋白(Bcl-xl),抑制 Bax、Caspase-3 上升和 Cyt C 释放,维持线粒体功能稳定,减少细胞凋亡,提高认知行为能力。虾青素在中药金盏花中含量较高,常用于抗氧化、抗炎等<sup>[53]</sup>。HUANG 等<sup>[54]</sup>基于 APP/PS1 小鼠模型证实,虾青素可激活 mTOR 信号通路,上调 Mfn1、Mfn2 和 OPA1 的表达,下调 Drp1、Fis1 的水平,改善线粒体碎片化,发挥神经保护作用。青蒿琥酯是青蒿素衍生物之一,具有调控线粒体功能、抗炎等功效<sup>[55]</sup>。QIN 等<sup>[56]</sup>通过体内实验证实,青蒿琥酯可减少脑内 Aβ 沉积,减轻神经元损伤,改善学习记忆能力,并在体外实验发现其机制与干预 Drp1、OPA1 表达,调节线粒体裂变、融合平衡,改善线粒体功能,抑制炎症信号有关。人参皂苷是人参中的一种三萜类活性物质,具有调节线粒体功能稳态、保护神经元、减少 Aβ 沉积、抑制 Tau 蛋白过度磷酸化等功效<sup>[57]</sup>。ZHANG 等<sup>[58]</sup>研究显示,在 APP/PS1 双转基因痴呆症小鼠模型中,人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 可通过激活腺苷活化蛋白激

酶(AMPK)磷酸化,下调 p-Drp1/Drp1 水平,有效抑制线粒体裂变,恢复线粒体动力学平衡,减少氧化应激和调节突触功能。马钱苷是中药山茱萸的活性成分之一,可抑制 Aβ 诱导的神经元损伤并改善记忆认知功能等<sup>[59]</sup>。ZHOU 等<sup>[60]</sup>发现,马钱苷可减轻 3×Tg-AD 小鼠模型脑内 Aβ 沉积和神经元损伤,改善认知功能。该团队通过体外实验进一步证实了马钱苷改善线粒体动力学功能主要通过激活 OPTN 介导的线粒体自噬,抑制 PINK1/Parkin 过度激活来实现。鼠尾草酚是传统草药迷迭香的主要活性成分,可通过血脑屏障发挥神经保护作用<sup>[61]</sup>。CHEN 等<sup>[62]</sup>在转基因秀丽隐杆线虫 AD 模型中发现,鼠尾草酚通过改善 ΔΨ<sub>m</sub>,增加 ATP 生成,降低 ROS 产生,上调线粒体动力学稳态相关基因,保护神经元和减轻认知行为障碍。

**3.1.3 多酚类** 酚类化合物遍布于植物组织的茎、根、果实中,其参与调控 AD 的多个关键环节,具有调节线粒体功能、抑制 Tau 过度磷酸化等药理作用<sup>[63]</sup>。丹酚酸 B 是中药丹参的活性成分,具有抗氧化、保护神经元等功效<sup>[64]</sup>。HE 等<sup>[65]</sup>通过细胞实验发现,丹酚酸 B 可以通过减轻线粒体氧化应激,增加 ATP 生成,抑制 Drp1 磷酸化,减少线粒体网络碎片化,改善线粒体功能障碍,挽救因 Aβ 毒性而丧失的神经元突触。阿魏酸作为一种活性酚酸类物质,王倩等<sup>[66]</sup>通过对 AD 小鼠模型的实验研究发现,阿魏酸可下调 p-Drp1/Drp1 水平,增加 Mfn2 表达,使线粒体从过度分裂状态转向融合主导,达到保护神经元和改善认知功能的目的。此外,ZAFEER 等<sup>[67]</sup>还发现阿魏酸可通过调节 Drp1、Mfn2 水平,促进线粒体动力学平衡,上调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1α(PGC-1α)的表达,增强线粒体生物发生,以此改善线粒体功能。SDC-1-8 和羟基酪醇(HT)是中药石胆草中分离出来的 2 种多酚类化合物,AD 模型小鼠的体内研究发现,二者可以减轻 Aβ 诱导的神经元损伤和认知障碍,后通过体内细胞实

进一步发现其机制与降低裂变相关蛋白表达,增加融合相关蛋白水平,减轻线粒体过度裂变,减少Cyt C释放,抑制Caspase通路密切相关<sup>[68]</sup>。白藜芦醇广泛存在于植物中,对AD中具有调控线粒体自噬、神经保护、抗氧化等功能<sup>[69]</sup>。朱琳等<sup>[70]</sup>对A $\beta_{25-35}$ 诱导的AD模型小鼠的研究中表明,白藜芦醇可通过激活OPA1,促进线粒体融合,增加Bcl-2/Bax水平,抑制神经细胞凋亡,改善神经细胞存活,最终提高AD模型小鼠的学习记忆能力。

**3.1.4 木脂素类** 研究证实木脂素类化合物在AD治疗中发挥着巨大潜力,通过改善线粒体功能、抗氧化、抗凋亡发挥神经保护和改善认知的作用<sup>[71]</sup>。厚朴酚是中药厚朴的主要活性成分,其可通过促进线粒体自噬,调控神经胶质细胞的吞噬作用等治疗神经退行性疾病<sup>[72]</sup>。LIU等<sup>[73]</sup>研究发现,厚朴酚可减少AD样斑马鱼模型的神经元凋亡,并改善运动能力。该团队通过体外实验进一步证实利用线粒体靶向肽使厚朴酚直接作用于线粒体,可激活沉默信息调节因子3(SIRT3)信号通路,调节线粒体融合及裂变相关蛋白表达,修复线粒体动力学功能。五味子醇甲又称五味子素,是中药五味子中含量较高的活性物质,具有促进线粒体自噬、抑制氧化应激、神经保护作用<sup>[74]</sup>。PIAO等<sup>[75]</sup>通过研究证实五味子素可逆转线粒体裂变、融合相关蛋白病理,修复线粒体网络,通过恢复PGC-1 $\alpha$ 表达,促进线粒体生物发生,协同改善能量代谢和线粒体功能。

**3.1.5 其他类** 药根碱作为中药黄连、黄柏等的重要活性物质,具有抑菌、抗炎等功效<sup>[76]</sup>。研究表明,药根碱可调节线粒体动力学治疗AD,其通过抑制Drp1水平,减少Cyt C释放,增加生物合成和氧化磷酸化,实现神经保护作用<sup>[77]</sup>。灵芝多糖作为衡量灵芝产品质量的重要指标,是调节线粒体功能、抗氧化、抑制细胞凋亡治疗AD的重要活性物质<sup>[78]</sup>。LIU等<sup>[79]</sup>通过对5 $\times$ FAD小鼠模型的研究发现,灵芝多糖可激活外周血核因子E<sub>2</sub>相关因子(Nrf2)/血红素氧合酶-1(HO-1)信号通路,上调相应蛋白表达,减少氧化应激,抑制线粒体裂变,促进线粒体融合,改善线粒体功能。藜芦内酯是川芎、当归的主要活性物质<sup>[80]</sup>,ZHANG等<sup>[81]</sup>研究显示,藜芦内酯可以调控PKA/A激酶锚定蛋白1(AKAP1)信号通路,影响线粒体融合及裂变相关蛋白的表达,恢复线粒体能量供应,改善突触功能。天麻素又称天麻苷,是中药天麻的主要活性成分,也常见于女贞子、红景天、藏波罗花等植物中<sup>[82]</sup>。TANG等<sup>[83]</sup>研究表明,天麻素通过抑制糖原合成酶激酶-3 $\beta$ (GSK-3 $\beta$ )活性,激活ERK/c-Jun氨基端激酶(JNK)信号通路,抑制Drp1诱导的线粒体分裂,促进Mfn1/Mfn2介导的线粒体融合,改善线粒体网络结构与功能,恢复能量代谢,最终达到神经保护的目的。熊去氧胆酸是中药熊胆粉的主要药用有效成分,可用于抗AD的治疗。BELL等<sup>[84]</sup>通过对散发性AD和早老素1(PSEN1)突变型家族性AD患者的成纤维细胞的研究发现,熊去氧胆酸通过Drp1依赖的机制纠正AD成纤维细胞中的线粒体形态异常和功能缺陷,保护神经元,改善认知功能,干预AD进展。中药有效成分线粒体动力学治疗AD汇总见增强出版附加材料。

## 3.2 中药复方

**3.2.1 补肾益精方** 六味地黄丸最早源于《小儿药证直诀》,

由熟地黄、酒萸肉、牡丹皮、山药、茯苓、泽泻组成。张金凤等<sup>[85]</sup>研究发现,六味地黄丸可以抑制线粒体过度裂变,减少氧化应激,修复线粒体的形态和功能,增强A $\beta$ 清除,改善神经元损伤和行为学缺陷。左归丸由六味地黄丸化裁而来,是张景岳在此基础上创制的“纯补无泻”的经典方剂,更显补肾填精之功。YAN等<sup>[86]</sup>研究表明,左归丸可通过降低p-Drp1/Drp1水平,促进AMPK磷酸化,激活PGC-1 $\alpha$ ,减轻线粒体网络碎片化,增加线粒体生物合成,协同改善线粒体功能,恢复线粒体能量代谢。地黄饮子源自《黄帝素问宣明论方》,由熟地黄、巴戟天、山茱萸、石斛、肉苁蓉、炮附子、五味子、肉桂、茯苓、麦冬、石菖蒲、远志组成。ZHU等<sup>[87]</sup>研究显示,地黄饮子可以增加线粒体生物合成相关蛋白和融合相关蛋白表达,抑制裂变相关蛋白水平,修复线粒体功能,改善线粒体形态,减少神经元损伤。读书丸出自《证治准绳》,由石菖蒲、菟丝子、远志、地骨皮、五味子、生地黄、川芎等组成,具有补肾益精、养心益智之功。研究表明,读书丸通过调节线粒体裂变、融合相关蛋白表达,促进线粒体动力学平衡,激活MAPK信号通路,调节线粒体跨膜电位差,减轻氧化应激和神经炎症<sup>[88]</sup>。强记汤出自《辨证录》,由熟地黄、酸枣仁、麦冬、远志组成,临床常用于认知障碍、AD及神经损伤的治疗。LAI等<sup>[89]</sup>研究发现,强记汤可以调节线粒体功能,改善突触结构和神经元损伤,减轻AD模型小鼠的认知障碍,其机制与抑制Rho相关蛋白激酶2(ROCK2)/Drp1信号通路,下调Fis1、MFF的表达,升高Mfn1、Mfn2、OPA1的水平有关。

**3.2.2 益气健脾方** 黄芪散出自《圣济总录》,由黄芪、龙骨、当归、黄连、生地黄、黄柏、黄芩、犀角屑、地榆组成。研究发现,黄芪散可改善学习认知功能障碍及突触可塑性,其机制与激活PINK1/Parkin信号通路,抑制相关炎症小体的活化和炎症因子产生有关<sup>[90]</sup>。开心散由远志、人参、茯苓、石菖蒲组成,是益气健脾开窍的代表方,广泛运用于临床。研究证实,开心散可通过调节线粒体功能、提升突触可塑性、保护神经元等延缓AD进展<sup>[91]</sup>。LI等<sup>[92]</sup>通过研究证实,开心散通过抑制Drp1、Fis1表达,逆转线粒体过度裂变,减少氧化应激,促进线粒体动力学平衡。研究发现不同剂型的开心散均能改善AD模型大鼠的学习记忆能力,其机制与上调p-AMPK/AMPK、PGC-1 $\alpha$ 、SIRT3蛋白表达,恢复分裂、融合平衡,维持线粒体功能稳态密切相关<sup>[93]</sup>。四君子丸作为益气健脾的经典方剂可用于抗AD治疗,其具有调节线粒体自噬、抑制氧化应激及减轻细胞凋亡等作用<sup>[94]</sup>。实验研究证实,四君子丸通过提高Lon蛋白酶的表达,调节线粒体动力学蛋白,纠正线粒体动力学功能紊乱,进而改善能量代谢和线粒体功能,减少A $\beta$ 沉积<sup>[95]</sup>。灯盏生脉胶囊是生脉散演变而来的临床复方制剂,由灯盏细辛、人参、麦冬、五味子等制成<sup>[96]</sup>。ZHAO等<sup>[97]</sup>研究发现,灯盏生脉胶囊通过调节融合、裂变相关蛋白表达,激活PINK1/Parkin信号通路,促进受损线粒体的自噬降解,以多成分、多靶点调节线粒体和突触功能达到治疗AD的目的。

**3.2.3 祛瘀化痰解毒方** 当归芍药散源自张仲景的《金匱要略》,由当归、芍药、茯苓、白术、泽泻、川芎组成。杨苗等<sup>[98]</sup>通过实验表明,当归芍药散可通过抑制Drp1水平,增加Mfn2

表达,促进线粒体由过度分裂状态转向融合主导,改善AD相关病理。此外,另有研究发现当归芍药散亦可上调PINK1、Parkin、LC3- I/II、Bcl-2/Bax表达,下调p62、cleaved Caspase-3表达,激活线粒体自噬并抑制神经元凋亡,改善AD大鼠的神经功能受损<sup>[99]</sup>。益智清心方为李浩教授针对痴呆“虚损瘀毒”病机而创立的方剂,由人参、黄连、川芎3味药物组成。通过实验研究表明,益智清心方可激活Sigma-1受体,抑制线粒体-内质网异常耦联,恢复神经元线粒体分裂/融合平衡,改善线粒体形态和功能,减轻AD模型的神元损伤<sup>[100]</sup>。后续进一步研究发现,益智清心方不仅抑制线粒体分裂,还能促进Ca<sup>2+</sup>外排,抑制Ca<sup>2+</sup>内流,减少Ca<sup>2+</sup>相关功能蛋白表达,促进线粒体动力学平衡,改善AD模型小鼠认知功能<sup>[101]</sup>。唐农教授认为肺虚浊毒蕴肠是痴呆的主要病机,可从肺论治痴呆,故拟定温肺降浊方以温肺降浊开窍,全方由干姜、酒大黄、白附片、炙甘草、党参、三七组成<sup>[102]</sup>。张鼎等<sup>[103]</sup>研究表明,温肺降浊汤能够改善AD模型线粒体功能稳态,有效抑制磷酸甘油酸变位酶5(PGAM5)和Drp1表达,促进OPA1、Mfn1、Mfn2水平升高,这些结果通过介导PGAM5/Drp1信号轴实现。中药复方线粒体动力学治疗AD汇总见增强出版附加材料。

#### 4 总结与展望

AD是老年期痴呆最主要的类型,线粒体功能障碍是其生理病理学机制的核心环节。其中,线粒体动力学平衡作为线粒体功能稳定和细胞能量稳态的核心,其涉及的裂变、融合、转运和自噬调控在干预AD进展中发挥关键作用。目前,临床上现有干预AD的药物多聚焦于乙酰胆碱酯酶、Aβ病理等,针对线粒体动力学的研究仍处于基础阶段,且相较于西药治疗AD的单靶点策略,中药以其多成分、多维度交互协同增效的作用优势,在调节线粒体动力学平衡以改善AD病理进程方面展现出不可替代的价值。本文通过对纳入中药单体及复方的总结,发现中药通过靶向Drp1、Mfn1、Mfn2等线粒体裂变与融合关键蛋白,调控Bax、Bak等细胞凋亡相关分子,介导AMPK/SIRT1、PINK1/Parkin等信号通路,实现线粒体裂变-融合平衡的精准调控,同时可增强突触功能、抑制细胞过度凋亡、拮抗Aβ沉积与Tau过度磷酸化等核心病理损伤,形成精密的交互串扰与协同调控网络,为开发治疗AD的中药新药提供了重要的参考依据。

尽管中药靶向线粒体动力学治疗AD已展现出显著潜力,但当前研究仍存在诸多亟待解决的问题。其一,目前中药研究主要靶向调控线粒体裂变-融合平衡及线粒体自噬,线粒体转运作为线粒体动力学的关键事件,其研究技术门槛高,动态观察难度大的特点,使该领域研究涉及较少,且其上下游分子网络及通路间的交互调控规律仍有待系统解析。未来需要通过运用活细胞成像、开发线粒体转运量化分析软件等,建立线粒体转运动态评价体系,构建完整研究链条。其二,现有AD模型大多数侧重于病理蛋白沉积,导致线粒体功能障碍在其中通常表现为继发性或伴随性的晚期事件,而非始动或早期驱动因素,无法较好地模拟线粒体动态损伤过程,使得现有研究成果可能难以推及于临床,今后可构建AD线粒

体损伤模型来开展相关研究。具体而言,在动物模型层面,可借助Cre-loxP等基因编辑系统,构建时空条件性基因编辑模型、线粒体DNA突变/缺失模型等靶向线粒体损伤的AD模型;在细胞模型层面,则可通过建立特异性诱导多能干细胞(iPSC)衍生神经元模型、成簇规律间隔短回文重复序列/CRISPR相关核酸酶9(CRISPR/Cas9)精准编辑的等基因模型,实现对AD线粒体动态损伤的体外精准模拟。其三,缺乏与中医证候对应的现代科学表征体系,针对中药复方干预线粒体动力学治疗AD的中西医协同机制相对模糊,未来需结合网络药理学、蛋白组学等现代技术,完善中药复方临床评价体系,整合复方配伍规律及各单味药的调控机制,运用现代技术深入阐明精准药效物质基础与“效-代关联”,进一步丰富其现代科学内涵。随着线粒体动力学研究的持续深化,加强中药活性成分及复方的线粒体动力学靶点挖掘与利用,将为推动基础研究成果向临床转化提供重要支撑,助力突破AD治疗的现有瓶颈。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] SORIA LOPEZ J A, GONZÁLEZ H M, LÉGER G C. Alzheimer's disease[J]. *Handb Clin Neurol*, 2019, 167:231-255.
- [2] ZHI N, REN R, QI J, et al. The China Alzheimer report 2025[J]. *Gen Psychiatry*, 2025, 38(4): e102020.
- [3] LIU E, ZHANG Y, WANG J Z. Updates in Alzheimer's disease: From basic research to diagnosis and therapies[J]. *Transl Neurodegener*, 2024, 13(1):45.
- [4] WANG W, ZHAO F, MA X, et al. Mitochondria dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease: Recent advances[J]. *Mol Neurodegener*, 2020, 15(1):30.
- [5] PRADEEPKIRAN J A, REDDY P H. Defective mitophagy in Alzheimer's disease[J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 64:101191.
- [6] YAPA N M B, LISNYAK V, RELJIC B, et al. Mitochondrial dynamics in health and disease[J]. *FEBS Lett*, 2021, 595(8): 1184-1204.
- [7] MATTIE S, KROLS M, MCBRIDE H M. The enigma of an interconnected mitochondrial reticulum: New insights into mitochondrial fusion[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2019, 59:159-166.
- [8] NG M Y W, WAI T, SIMONSEN A. Quality control of the mitochondrion[J]. *Dev Cell*, 2021, 56(7):881.
- [9] CAO Y L, MENG S, CHEN Y, et al. Mfn1 structures reveal nucleotide-triggered dimerization critical for mitochondrial fusion[J]. *Nature*, 2017, 542(7641):372.
- [10] BAN T, ISHIHARA T, KOHNO H, et al. Molecular basis of selective mitochondrial fusion by heterotypic action between OPA1 and cardiolipin[J]. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(7):856-863.
- [11] UL FATIMA N, ANANTHANARAYANAN V. Mitochondrial movers and shapers: Recent insights into regulators of fission, fusion and transport[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2023, 80:102150.
- [12] FONSECA T B, SÁNCHEZ-GUERRERO Á, MILOSEVIC I, et al. Mitochondrial fission requires DRP1 but not dynamins[J].

- Nature, 2019, 570(7761): E34-E42.
- [13] FRIEDMAN J R, LACKNER L L, WEST M, et al. ER tubules mark sites of mitochondrial division [J]. Science, 2011, 334(6054): 358.
- [14] ADEBAYO M, SINGH S, SINGH A P, et al. Mitochondrial fusion and fission: The fine-tune balance for cellular homeostasis [J]. FASEB J, 2021, 35(6): e21620.
- [15] SHAH M, CHACKO L A, JOSEPH J P, et al. Mitochondrial dynamics, positioning and function mediated by cytoskeletal interactions [J]. Cell Mol Life Sci, 2021, 78(8): 3969-3986.
- [16] PANCHAL K, TIWARI A K. Miro (mitochondrial Rho GTPase), a key player of mitochondrial axonal transport and mitochondrial dynamics in neurodegenerative diseases [J]. Mitochondrion, 2021, 56: 118-135.
- [17] EBERHARDT E L, LUDLAM A V, TAN Z, et al. Miro: A molecular switch at the center of mitochondrial regulation [J]. Protein Sci, 2020, 29(6): 1269.
- [18] FENG L, LI B, YONG S S, et al. The emerging role of exercise in Alzheimer's disease: Focus on mitochondrial function [J]. Ageing Res Rev, 2024, 101: 102486.
- [19] NGUYEN T N, PADMAN B S, LAZAROU M. Deciphering the molecular signals of PINK1/Parkin mitophagy [J]. Trends Cell Biol, 2016, 26(10): 733-744.
- [20] CHEN R H, CHEN Y H, HUANG T Y. Ubiquitin-mediated regulation of autophagy [J]. J Biomed Sci, 2019, 26(1): 80.
- [21] YOO S M, JUNG Y K. A molecular approach to mitophagy and mitochondrial dynamics [J]. Mol Cells, 2018, 41(1): 18.
- [22] WANG X, SU B, SIEDLAK S L, et al. Amyloid- $\beta$  overproduction causes abnormal mitochondrial dynamics via differential modulation of mitochondrial fission/fusion proteins [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(49): 19318.
- [23] WANG X, DAVIS R L. Early mitochondrial fragmentation and dysfunction in a *Drosophila* model for Alzheimer's disease [J]. Mol Neurobiol, 2020, 58(1): 143.
- [24] REDDY P H, BEAL M F. Amyloid beta, mitochondrial dysfunction and synaptic damage: Implications for cognitive decline in aging and Alzheimer's disease [J]. Trends Mol Med, 2008, 14(2): 45.
- [25] DU F, YU Q, YAN S, et al. PINK1 signalling rescues amyloid pathology and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease [J]. Brain, 2017, 140(12): 3233.
- [26] MOSSMANN D, VÖGTLE F N, TASKIN A A, et al. Amyloid- $\beta$  peptide induces mitochondrial dysfunction by inhibition of preprotein maturation [J]. Cell Metab, 2014, 20(4): 662-669.
- [27] JOHN A, REDDY P H. Synaptic basis of Alzheimer's disease: Focus on synaptic amyloid beta, P-Tau and mitochondria [J]. Ageing Res Rev, 2020, 65: 101208.
- [28] IJIMA-ANDO K, SEKIYA M, MARUKO-OTAKE A, et al. Loss of axonal mitochondria promotes tau-mediated neurodegeneration and Alzheimer's disease - related tau phosphorylation via PAR-1 [J]. PLoS Genet, 2012, 8(8): e1002918.
- [29] DURAIRAJAN S S K, SELVARASU K, SINGH A K, et al. Unraveling the interplay of kinesin-1, tau, and microtubules in neurodegeneration associated with Alzheimer's disease [J]. Front Cell Neurosci, 2024, 18: 1432002.
- [30] ZHANG K L, LI S J, PU X Y, et al. Targeted up-regulation of Drp1 in dorsal horn attenuates neuropathic pain hypersensitivity by increasing mitochondrial fission [J]. Redox Biol, 2021, 49: 102216.
- [31] YU R, LENDAHL U, NISTÉR M, et al. Regulation of mammalian mitochondrial dynamics: Opportunities and challenges [J]. Front Endocrinol, 2020, 11: 374.
- [32] WU S, ZHOU F, ZHANG Z, et al. Bax is essential for Drp1-mediated mitochondrial fission but not for mitochondrial outer membrane permeabilization caused by photodynamic therapy [J]. J Cell Physiol, 2011, 226(2): 530-541.
- [33] FRY M Y, NAVARRO P P, HAKIM P, et al. In situ architecture of Opa1-dependent mitochondrial cristae remodeling [J]. EMBO J, 2024, 43(3): 391-413.
- [34] JIANG X, JIANG H, SHEN Z, et al. Activation of mitochondrial protease OMA1 by Bax and Bak promotes cytochrome c release during apoptosis [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111(41): 14782.
- [35] TOMMY L LEWIS J, KWON S K, LEE A, et al. MFF-dependent mitochondrial fission regulates presynaptic release and axon branching by limiting axonal mitochondria size [J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 5008.
- [36] FARIA-PEREIRA A, MORAIS V A. Synapses: The brain's energy-demanding sites [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(7): 3627.
- [37] SINGH M, DENNY H, SMITH C, et al. Presynaptic loss of dynamin-related protein 1 impairs synaptic vesicle release and recycling at the mouse calyx of Held [J]. J Physiol, 2018, 596(24): 6263.
- [38] DUARTE F V, CIAMPI D, DUARTE C B. Mitochondria as central hubs in synaptic modulation [J]. Cell Mol Life Sci, 2023, 80(6): 173.
- [39] GOWDA P, REDDY P H, KUMAR S. Deregulated mitochondrial microRNAs in Alzheimer's disease: Focus on synapse and mitochondria [J]. Ageing Res Rev, 2021, 73: 101529.
- [40] GULCAN H O, ORHAN I E. Amendatory effect of flavonoids in Alzheimer's disease against mitochondrial dysfunction [J]. Curr Drug Targets, 2021, 22(14): 1618-1628.
- [41] 武雪玲, 常平, 黄汉昌, 等. 原花青素防治阿尔茨海默病机理研究进展及最新治疗策略 [J]. 生命科学研究, 2016, 20(2): 158-161, 177.
- WU X, CHANG P, HUANG H, et al. Research progress of procyanidins in prevention mechanism and treatment of Alzheimer's disease [J]. Life Science Res, 2016, 20(2): 158-161, 177.
- [42] LI J, WANG P, HOU M J, et al. Attenuation of amyloid- $\beta$ -induced mitochondrial dysfunction by active components of anthocyanins in HT22 neuronal cells [J]. MedComm, 2023, 4(4): e301.
- [43] RAMALINGAM M, KIM H, LEE Y, et al. Phytochemical and pharmacological role of liquiritigenin and isoliquiritigenin from

- radix glycyrrhizae* in human health and disease models[J]. Front Aging Neurosci, 2018, 10:348.
- [44] TANG Z, SHA T, WANG Y, et al. Isoliquiritigenin attenuated cognitive impairment, cerebral tau phosphorylation and oxidative stress in a streptozotocin-induced mouse model of Alzheimer's disease[J]. Life Sci, 2025, 376:123759.
- [45] 孙会艳, 周立燕, 任丽雪, 等. 木犀草素治疗阿尔茨海默病的作用机制研究进展[J]. 中国药理学通报, 2022, 38(12):1781-1785.
- SUN H, ZHOU L, REN L, et al. Recent progress of neuroprotective mechanisms of luteolin in Alzheimer's disease [J]. Chin Pharmacol Bull, 2022, 38(12):1781-1785.
- [46] 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  $\gamma$ -dependent mechanism in Alzheimer's disease[J]. Redox Biol, 2023, 66:102848.
- [47] 巴宗韬, 高外毛, 热爱拉·阿合力江, 等. 葛根素治疗阿尔茨海默病作用机制的网络药理学及分子对接研究[J]. 上海中医药杂志, 2023, 57(9):33-41.
- BA Z, GAO W, AI LA A, et al. Network pharmacology and molecular docking study on the mechanism of action of puerarin for Alzheimer's disease[J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2023, 57(9):33-41.
- [48] LV H, MAO N, LIU A, et al. Puerarin alleviates high-fat high-sugar diet-induced Alzheimer's disease-like pathology and insulin resistance in mice by inhibiting p35/CDK5-mediated mitochondrial fission[J]. Mol Neurobiol, 2026, 63(1):9.
- [49] WEN Y Q, WANG Y Z, ZHAO C X, et al. Baicalin: An active natural product with potential medicinal values[J]. J Asian Nat Prod Res, 2025, 27(8):1087-1111.
- [50] YU H Y, ZHU Y, ZHANG X L, et al. Baicalin attenuates amyloid  $\beta$  oligomers induced memory deficits and mitochondria fragmentation through regulation of PDE-PKA-Drp1 signalling [J]. Psychopharmacology, 2022, 239(3):851-865.
- [51] KABIR M T, UDDIN M S, ZAMAN S, et al. Exploring the anti-neuroinflammatory potential of steroid and terpenoid-derived phytochemicals to combat Alzheimer's disease[J]. Curr Pharm Des, 2021, 27(22):2635-2647.
- [52] XU Y J, MEI Y, SHI X Q, et al. Albiflorin ameliorates memory deficits in APP/PS1 transgenic mice via ameliorating mitochondrial dysfunction[J]. Brain Res, 2019, 1719:113-123. doi:10.1016/j.brainres.2019.05.037.
- [53] 董宝莲, 郭玲. 虾青素的研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(8):821-824.
- DONG B, GUO L. Research progress of astaxanthin[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2019, 35(8):821-824.
- [54] HUANG C, WEN C, YANG M, et al. Astaxanthin improved the cognitive deficits in APP/PS1 transgenic mice via selective activation of mTOR[J]. J Neuroimmune Pharmacol, 2021, 16(3):609-619.
- [55] 岑彦艳, 赵伟博, 李攀, 等. 青蒿琥酯的药代动力学以及相关药理学作用研究进展[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(19):3970-3978.
- CEN Y, ZHAO Y, LI P, et al. Research progress on pharmacokinetics and pharmacological activities of artesunate [J]. China J Chin Mater Med, 2018, 43(19):3970-3978.
- [56] QIN Y R, MA C Q, JIANG J H, et al. Artesunate restores mitochondrial fusion-fission dynamics and alleviates neuronal injury in Alzheimer's disease models[J]. J Neurochem, 2022, 162(3):290-304.
- [57] 王超楠, 赵大庆, 严铭铭, 等. 人参治疗阿尔茨海默病药理作用及机制研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(3):116-122.
- WANG C, ZHAO D, YAN M, et al. Research progress on pharmacological action and mechanism of renshen (Ginseng Radix et Rhizoma) in treatment of Alzheimer's disease[J]. Chin Arch Tradit Chin, 2023, 41(3):116-122.
- [58] ZHANG Y, LIU S, CAO D, et al. Rg<sub>1</sub> improves Alzheimer's disease by regulating mitochondrial dynamics mediated by the AMPK/Drp1 signaling pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2025, 340:119285.
- [59] 胡家铭, 陈权, 肖鲁伟, 等. 马钱苷药理学作用及机制研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(8):1206-1209.
- HU J, CHEN Q, XIAO L, et al. Research progress on pharmacological effects and mechanism of loganin[J]. Chin J Basic Med Tradit Chin Med, 2020, 26(8):1206-1209.
- [60] ZHOU Y, LUO D, SHI J, et al. Loganin alleviated cognitive impairment in 3 $\times$ Tg-AD mice through promoting mitophagy mediated by optineurin [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 312:116455. doi:10.1016/j.jep.2023.116455.
- [61] SATOH T, TRUDLER D, OH C K, et al. Potential therapeutic use of the rosemary diterpene carnosic acid for Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and Long-COVID through NRF2 activation to counteract the NLRP3 inflammasome[J]. Antioxidants, 2022, 11(1):124.
- [62] CHEN Y, QIN Q, ZHAO W, et al. Carnosol reduced pathogenic protein aggregation and cognitive impairment in neurodegenerative diseases models via improving proteostasis and ameliorating mitochondrial disorders[J]. J Agric Food Chem, 2022, 70(34):10490-10505.
- [63] VICENTE-ZURDO D, GÓMEZ-MEJÍA E, ROSALES-CONRADO N, et al. A comprehensive analytical review of polyphenols: Evaluating neuroprotection in Alzheimer's disease [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(11):5906.
- [64] 魏西羽, 杨婷, 刘厚汝, 等. 丹酚酸B的药理学作用研究进展[J]. 药学研究, 2021, 40(11):748-752.
- WEI X, YANG T, LIU H, et al. Research progress on pharmacological effects of salvianolic acid B[J]. J Pharm Res, 2021, 40(11):748-752.
- [65] HE Y, JIA K, LI L, et al. Salvianolic acid B attenuates mitochondrial stress against A $\beta$  toxicity in primary cultured mouse neurons[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 498(4):1066-1072.
- [66] 王倩, 秦伟伟, 张杰文. 阿魏酸通过修复线粒体分裂-融合失衡机制改善A $\beta$ 诱导的AD模型小鼠学习记忆障碍[J]. 中国药

- 杂志,2019,54(9):703-710.  
WANG Q, QIN W, ZHANG J. Effect of ferulic acid on learning and memory impairment by the repairing of mitochondrial fission-fusion imbalance in AD mice[J]. *Chin Pharm J*, 2019, 54(9): 703-710.
- [67] ZAFEER M F, FIRDAUS F, ANIS E, et al. Prolong treatment with trans-ferulic acid mitigates bioenergetics loss and restores mitochondrial dynamics in streptozotocin-induced sporadic dementia of Alzheimer's type[J]. *Neurotoxicology*, 2019, 73:246-257. doi:10.1016/j.neuro.2019.04.006.
- [68] CAO B, ZENG M, HAO F, et al. Two polyphenols isolated from *Coraliodiscus flabellata* B. L. Burt ameliorate amyloid  $\beta$ -protein induced Alzheimer's disease neuronal injury by improving mitochondrial homeostasis[J]. *Behav Brain Res*, 2023, 440: 114264.
- [69] PATEL S, THORNTON A, PARMAR M S. Resveratrol's multifaceted potential in Alzheimer's disease: Insights from preclinical and clinical evidence[J]. *Mol Neurobiol*, 2025, 62(12):16229-16260.
- [70] 闫秋颖, 张晓然, 刘思远, 等. 紫檀芪和白藜芦醇对 $A\beta_{25-35}$ 诱导神经损伤的保护作用及机制研究[J]. *人参研究*, 2024, 36(1):16-18.  
YAN Q, ZHANG X, LIU S, et al. Study on the protective effect and mechanism of pterostilbene and resveratrol on  $A\beta_{25-35}$ -induced nerve damage[J]. *Ginseng Res*, 2024, 36(1):16-18.
- [71] HAN N, WEN Y, LIU Z, et al. Advances in the roles and mechanisms of lignans against Alzheimer's disease[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:960112. doi:10.3389/fphar.2022.960112.
- [72] 张明发, 沈雅琴. 厚朴及其有效成分防治阿尔茨海默病和帕金森病的药理作用及机制研究进展[J]. *药物评价研究*, 2023, 46(9):2054-2060.  
ZHANG M, SHEN Y. Research advances on pharmacologic effects of *Magnoliae Officinalis* Cortex and its active components to prevent and treat for Alzheimer's disease and Parkinson's disease and their mechanisms[J]. *Drug Eval Res*, 2023, 46(9): 2054-2060.
- [73] LIU G, ZHANG T, QIAN S, et al. Conjugation with the XJB peptide enhanced neuroprotective effect of honokiol via SIRT3 modulation[J]. *Eur J Med Chem*, 2025, 289:117460.
- [74] 茹意, 樊慧杰, 柴智, 等. 五味子醇甲对中枢神经系统药理作用研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(7):182-185.  
RU Y, FAN H, CHAI Z, et al. Research progress on pharmacological effects of schisandrin on central nervous system[J]. *Chin Arch Tradit Chin*, 2022, 40(7):182-185.
- [75] PIAO Z, SONG L, YAO L, et al. Schisandrin restores the amyloid  $\beta$ -induced impairments on mitochondrial function, energy metabolism, biogenesis, and dynamics in rat primary hippocampal neurons[J]. *Pharmacology*, 2021, 106(5/6): 254-264.
- [76] 胡蕊, 尹丽, 陶晓倩, 等. 药根碱的研究进展[J]. *山东化工*, 2021, 50(21):78-79, 82.  
HU R, YIN L, TAO X, et al. Research progress of jatrorrhizine[J]. *Shandong Chem Ind*, 2021, 50(21):78-79, 82.
- [77] 段文彪, 蒋威. FoxO3a介导药根碱保护N2a-SW模型中损伤线粒体机制的初步探讨[J]. *解剖学研究*, 2021, 43(5):527-532.  
DUAN W, JIANG W. Preliminary evidence on the protective effect of jatrorrhizine on damaged mitochondria through FoxO3a in N2a-SW cells[J]. *Anat Res*, 2021, 43(5):527-532.
- [78] 冉靖, 姚遵宝, 徐慧, 等. 灵芝化学成分、药理作用及质量标志物预测分析[J]. *中华中医药学刊*, 2025, 43(5):172-182, 291.  
RAN J, YAO Z B, XU H, et al. Research progress on chemical composition and pharmacological effects of *Lingzhi* (*Ganoderma*) and prediction analysis of quality marker[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2025, 43(5):172-182, 291.
- [79] LIU X, LI Y, WANG J, et al. Polysaccharides from *Ganoderma lucidum* attenuate cognitive impairment in 5xFAD mice by inhibiting oxidative stress and modulating mitochondrial dynamics via the Nrf2/antioxidative axis activation[J]. *Metab Brain Dis*, 2025, 40(4):180.
- [80] 何树苗, 陈元堃, 曾奥, 等. 藜本内酯药理作用及机制研究进展[J]. *广东药科大学学报*, 2021, 37(2):152-156.  
HE S, CHEN Y, ZENG A, et al. Research progress of ligustilide pharmacological action and mechanism[J]. *J Guangdong Pharm Univ*, 2021, 37(2):152-156.
- [81] ZHANG Q, ZHANG X, YANG B, et al. Ligustilide-loaded liposome ameliorates mitochondrial impairments and improves cognitive function via the PKA/AKAP1 signaling pathway in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 30(3):e14460.
- [82] 徐德宏, 崔培梧, 罗怀浩, 等. 天麻素生物合成的研究进展[J]. *中草药*, 2020, 51(22):5877-5883.  
XU D, CUI P, LUO H, et al. Research progress on biosynthesis of gastrodin[J]. *Chin Tradit Herb Drug*, 2020, 51(22):5877-5883.
- [83] TANG Z, PENG Y, JIANG Y, et al. Gastrodin ameliorates synaptic impairment, mitochondrial dysfunction and oxidative stress in N2a/APP cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 719:150127.
- [84] BELL S M, BARNES K, CLEMMENS H, et al. Ursodeoxycholic acid improves mitochondrial function and redistributes Drp1 in fibroblasts from patients with either sporadic or familial Alzheimer's disease[J]. *J Mol Biol*, 2018, 430(21):3942.
- [85] 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.  
ZHANG J, TONG Y, WANG J, et al. Protective effect of liuwei dihuangwan on mitochondrial damage in AD model of *Caenorhabditis elegans*[J]. *Chin J Exp Tradit Med Formu*, 2024, 30(3):18-25.
- [86] YAN X, YANG Y, HUANG W, et al. Beneficial effects of the herbal medicine zuo gui wan in a mice model of Alzheimer's disease via Drp1-mediated inhibition of mitochondrial fission and activation of AMPK/PGC-1 $\alpha$ -regulated mitochondrial bioenergetics[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 342:119425. doi:10.1016/j.jep.2025.119425.
- [87] ZHU C, ZHANG Z, ZHU Y, et al. Study on the role of Dihuang

- Yinzi in regulating the AMPK/SIRT1/PGC-1 $\alpha$  pathway to promote mitochondrial biogenesis and improve Alzheimer's disease[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 337(Pt 2): 118859.
- [88] 孙宏宇, 李正敏, 翟璐珂, 等. 基于网络药理学探究读书丸对 AD 模型小鼠线粒体动力学的调控作用[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2025, 27(1): 255-267.
- SUN H, LI Z, ZHAI L, et al. Exploring the neuroprotective effect of Dushu pills  $A\beta_{25-35}$ -induced AD model mice based on network pharmacology[J]. *Modernization Tradit Radit Chin Med Materia Medica-World Science Technol*, 2025, 27(1): 255-267.
- [89] LAI B, WU D, XIAO Q, et al. Qiangji decoction mitigates neuronal damage, synaptic and mitochondrial dysfunction in SAMP8 mice through the regulation of ROCK2/Drp1-mediated mitochondrial dynamics[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 342: 119424.
- [90] 张运辉, 袁云川, 杨梦琳, 等. 基于 PINK1/Parkin 信号通路探讨黄芪散改善阿尔茨海默病大鼠海马突触可塑性的机制[J]. *天然产物研究与开发*, 2025, 37(4): 612-623.
- ZHANG Y, YUAN Y, YANG M, et al. Mechanism of Huangqisan improves hippocampal synaptic plasticity in Alzheimer's disease rats based on PINK1/Parkin signaling pathway[J]. *Nat Prod Res Dev*, 2025, 37(4): 612-623.
- [91] 何晓明, 王晓彤, 闵冬雨, 等. 探讨开心散改善阿尔茨海默病的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(1): 20-29.
- HE X, WANG X, MIN D, et al. Mechanism of action of Kaixinsan in ameliorating Alzheimer's disease[J]. *Chin J Exp Tradit Med Formu*, 2025, 31(1): 20-29.
- [92] LI D, XUE A, GUAN Y, et al. Investigation of Kai-Xin-San in alleviating cognitive impairment in  $A\beta$  transgenic *Caenorhabditis elegans* through mitochondrial function regulation [J]. *Fitoterapia*, 2025, 187: 106921. doi: 10.1016/j.fitote. 2025. 106921.
- [93] 康舒悦, 喻燕姿, 孙家群, 等. 基于 AMPK/PGC-1 $\alpha$ /SIRT3 通路研究不同剂型开心散改善线粒体功能防治认知障碍的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(7): 15-24.
- KANG S, YU Y, SUN J, et al. Mechanism of different dosage forms of kaixinsan in improving mitochondrial function for prevention and treatment of cognitive disorder based on AMPK/PGC-1 $\alpha$ /SIRT3 pathway[J]. *Chin J Exp Tradit Med Formu*, 2025, 31(7): 15-24.
- [94] 张运辉, 周小青, 伍大华, 等. 基于网络药理学的四君子汤治疗阿尔茨海默病作用机制研究[J]. *天然产物研究与开发*, 2021, 33(2): 313-321.
- ZHANG Y, ZHOU X, WU D, et al. Study on mechanism of Sijunzi decoction in treating Alzheimer's disease based on network pharmacology[J]. *Nat Prod Res Dev*, 2021, 33(2): 313-321.
- [95] 刘旭东, 任路, 马丹, 等. 四君子丸对 SAMP8 小鼠海马 CA3 区神经元 Lon 蛋白表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(24): 35-41.
- LIU X, REN L, MA D, et al. Effect of Si Junziwan on expression of lon protein in hippocampal CA3 region of SAMP8 mice[J]. *Chin J Exp Tradit Med Formu*, 2022, 28(24): 35-41.
- [96] 穆雪梅, 米楠, 祖先鹏, 等. 灯笼生脉胶囊化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(18): 3917-3923.
- MU X, MI N, ZU X, et al. Research advance in chemical compounds, pharmacological action and clinical application of Dengzhan Shengmai capsules[J]. *China J Chin Mater Med*, 2019, 44(18): 3917-3923.
- [97] ZHAO B, WEI D, LONG Q, et al. Altered synaptic currents, mitophagy, mitochondrial dynamics in Alzheimer's disease models and therapeutic potential of Dengzhan Shengmai capsules intervention[J]. *J Pharm Anal*, 2023, 14(3): 348.
- [98] 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 $\alpha$  信号通路的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(3): 9-16.
- YANG M, YU W, HE C, et al. Effect of Danggui Shaoyao san on mitochondrial homeostasis and AMPK/SIRT1/PGC-1 $\alpha$  signaling pathway in rats model of Alzheimer's disease[J]. *Chin J Exp Tradit Med Formu*, 2023, 29(3): 9-16.
- [99] SONG Z, LUO D, WANG Y, et al. Neuroprotective effect of Danggui Shaoyao San via the mitophagy-apoptosis pathway in a rat model of Alzheimer's disease[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 3995958.
- [100] 李泽惠, 张业昊, 曹宇, 等. 益智清心方调控线粒体分裂融合改善阿尔茨海默病小鼠认知功能的机制研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2023, 29(7): 1096-1102.
- LI Z, ZHANG Y, CAO Y, et al. Study on mechanism of Yizhi Qingxin formula regulating mitochondrial fission fusion on improving cognitive function of Alzheimer's disease mice[J]. *Chin J Basic Med Tradit Chin Med*, 2023, 29(7): 1096-1102.
- [101] 郭晓晨, 刘剑刚, 石丹丹, 等. 益智清心方调控 PKA/Ca $n$  通路改善阿尔茨海默病模型小鼠认知功能的机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2026, 32(3): 97-108.
- GUO X, LIU J, SHI D, et al. Mechanism of Yizhi Qingxin prescription in regulating PKA/Ca $n$  pathway to improve cognitive function in Alzheimer's disease model mice[J]. *Chin J Exp Tradit Med Formu*, 2026, 32(3): 97-108.
- [102] 胡跃强, 赖菁菁, 汪庭龙, 等. 温肺降浊方对血管性痴呆大鼠海马神经元凋亡的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(4): 1804-1807.
- HU Y, LAI J, WANG T, et al. Effects of Wenfei Jiangzhuo formula on hippocampal neurons apoptosis in vascular dementia rats[J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2017, 32(4): 1804-1807.
- [103] 张鼎, 胡芷涵, 周珂青, 等. 基于 PGAM5-Drp1 轴探讨温肺降浊方对  $A\beta_{25-35}$  诱导 BV-2 细胞线粒体功能的影响[J]. *中成药*, 2025, 47(8): 2558-2565.
- ZHANG D, HU Z, ZHOU K, et al. Effects of Wenfei Jiangzhuo formula on mitochondrial function of  $A\beta_{25-35}$ -induced BV-2 cells based on PGAM5-Drp1 axis[J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2025, 47(8): 2558-2565.

[责任编辑 王鑫]