

## 当归防治阿尔茨海默病的作用机制研究进展

陈挺<sup>1</sup>, 李帅印<sup>1</sup>, 杨万林<sup>1</sup>, 王雪梅<sup>2</sup>, 李喜香<sup>2\*</sup>

(1. 甘肃中医药大学, 兰州 730000; 2. 甘肃省中医院, 兰州 730050)

**[摘要]** 阿尔茨海默病(AD)是一种慢性神经退行性疾病,其发病机制尚不明确,目前无法治愈。具有病程较长、症状表现多样、迁延难愈等特点,给老年患者的生活带来了很大的影响。中医药治疗AD有很大优势,具有多成分、多靶点、多通路的特点,不良反应小,安全性好。当归 *Angelica sinensis* 为常用大宗药材,作为临床补活血常用药物,治疗血虚证疗效显著,近年来研究发现当归在AD的防治中表现出显著活性。当归含有机酸类、挥发油类及多糖类等多种活性成分,具有抗炎、抗氧化、保肝和神经保护等药理作用。该文对当归及复方防治AD的作用机制进行总结和概括,为其临床应用及AD疾病的治疗提供参考。

**[关键词]** 当归; 阿尔茨海默病; 复方; 活性成分; 分子机制

**[中图分类号]** R277; R285; R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)17-0323-12

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20252244

**[网络出版地址]** <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20251120.1114.002>

**[网络出版日期]** 2025-11-20 14:57:28 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



## Mechanisms of Action of *Angelica sinensis* in Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease: A Review

CHEN Ting<sup>1</sup>, LI Shuaiyin<sup>1</sup>, YANG Wanlin<sup>1</sup>, WANG Xuemei<sup>2</sup>, LI Xixiang<sup>2\*</sup>

(1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;

2. Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China)

**[Abstract]** Alzheimer's disease (AD) is a chronic neurodegenerative disorder with an unclear pathogenesis and currently no cure. It is characterized by a long disease course, diverse symptoms, and a persistent, difficult-to-treat nature, which greatly affects the quality of life of elderly patients. Traditional Chinese medicine (TCM) offers significant advantages in the treatment of AD, featuring multi-component, multi-target, and multi-pathway characteristics, with few adverse reactions and good safety. *Angelica sinensis* is a commonly used medicinal herb. As a frequently used clinical medicine for nourishing and activating blood, it shows significant efficacy in treating blood deficiency syndrome. In recent years, studies have revealed that *A. sinensis* exhibits significant activity in the prevention and treatment of AD. It contains various active components such as organic acids, volatile oils, and polysaccharides, and possesses pharmacological effects including anti-inflammatory, antioxidant, hepatoprotective, and neuroprotective properties. This article summarizes and outlines the mechanisms of *A. sinensis* and its compound formulas in the prevention and treatment of AD, providing a reference for its clinical application and the treatment of AD.

**[Keywords]** *Angelica sinensis*; Alzheimer's disease; compound formulas; active ingredient; molecular mechanisms

阿尔茨海默病(AD)是一种复杂的神经退行性疾病,其主要临床特征为进行性记忆丧失及其他认知功能障碍。据统计,全球目前约有5 500万人罹患痴呆症,随着人口老龄化加剧,预计到2030年患病人数将上升至7 800万以上,其中AD占痴呆病例总数的60%~70%<sup>[1]</sup>。AD已成为全球65岁以

上人群的主要致残原因,并位居全球死亡原因的第5位。目前临床上常用的西药治疗手段,如胆碱酯酶抑制剂和 $\beta$ 淀粉样蛋白( $A\beta$ )靶向药物,虽可在一定程度上延缓病情进展,但仍存在靶点单一、不良反应明显、易产生耐药性等问题,难以有效遏制疾病的进一步发展<sup>[2]</sup>。因此,开发具有多靶点、整

**[收稿日期]** 2025-09-09

**[基金项目]** 兰州市科技计划基金项目(2023-2-19);2025年全国老药工传承工作室建设项目[甘财社(2024)118号]

**[第一作者]** 陈挺,在读硕士,从事中药炮制与制剂工艺研究,E-mail:17262920875@163.com

**[通信作者]** \*李喜香,主任中药师,博士生导师,从事中药制剂二次开发及中药新剂型研究,E-mail:lixixiang929@163.com

体调节作用且安全性高的防治策略已成为AD研究的迫切方向。

中医药在“整体观”和“辨证论治”理论指导下,具备多成分、多靶点、协同作用的特点,在AD防治方面显示出独特优势。当归为伞形科植物,首载于《神农本草经》,被列为中品,其性温,味辛甘,归心、肝、脾经,具有补血活血、调经止痛之功,为临床补血活血之要药,常用于血虚证及妇科疾病<sup>[3-4]</sup>。研究表明,当归不同药用部位功效各有侧重:归头长于止血,归身专于补血,归尾偏于活血,全当归则兼具补血活血之效<sup>[5]</sup>。其主要活性成分包括有机酸类(如阿魏酸)、挥发油类(如藁本内酯)及多糖类等,具有抗炎、抗氧化、肝保护及神经保护等多种药理作用,其中神经保护作用在AD防治研究中备受关注。近年来,围绕当归防治AD的研究取得显著进展。研究表明,当归及其活性成分可通过调节磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)、核因子E<sub>2</sub>相关因子2/抗氧化反应元件(Nrf2/ARE)、Toll样受体4/核转录因子- $\kappa$ B(TLR4/NF- $\kappa$ B)等多条信号通路,在实验研究中抑制A $\beta$ 沉积、减少微管相关蛋白tau蛋白过度磷酸化、减轻神经炎症和氧化应激,并对胆碱能系统功能和神经元凋亡具有调节作用<sup>[6]</sup>。此外,含有当归的经典药对及复方(如当归芍药散、补阳还五汤、黑逍遥散等)在实验及临床研究中亦显示出良好的抗AD潜力。

本文首次从“活性成分-药对-复方”3个层次,系统阐述当归防治AD的作用机制。在总结当归主要活性成分(如阿魏酸、当归多糖、挥发油等)调节A $\beta$ /tau代谢、神经炎症、氧化应激及胆碱能系统等功能的基础上,重点剖析其与不同药物(如川芎、黄精、丹参等)配伍形成药对及复方后,作用靶点、信号通路及效应发生的特异性变化与协同增效规律。进而揭示当归在不同应用形式下作用机制的差异与内在联系,深化对中医“药有个性之特长,方有合群之妙用”配伍理论科学内涵的理解。当前,关于当归防治AD的研究已从“是否有效”逐步转向“如何起效”及“不同配伍形式下如何优化起效”的深入探索阶段。系统阐明当归在不同配伍层次下的作用机制差异与规律,不仅有助于填补该领域的研究空白,突出本文的新颖性与创造性,也为临床精准用药及基于当归的抗AD创新中药研发提供重要的理论依据与实践参考。因此,本文通过系统总结当归及其复方防治AD的作用机制,旨在为其深入机制研究与临床转化应用提供思路与借鉴。

## 1 AD中医病机:血虚血瘀

中医理论中,AD可归属于“呆症”“郁证”“痴呆”“愚痴”等范畴<sup>[7]</sup>。《黄帝内经》有言:“血者,神气也”“血脉和利,精神乃居”,揭示了“血”与“神”的关联性,其充盛与否直接影响脑窍的状态;而“血脉和利”则是维持脑神功能正常运行的基础。精血亏虚,心失濡养,脑窍失于濡润,则“神机失用”,患者表现为认知、情感、行为等的功能障碍。临床研究表明,血虚与血瘀是AD(如失神、少神、无神)的主要病理基础<sup>[8-10]</sup>,二者相互影响:血虚则推动无力,易致血行不畅而成瘀;血瘀又阻碍新血生成,加重血虚。韩欢等<sup>[11]</sup>以“微生物-脑-肠轴”为基础,探究发现AD的根本病机均与血虚和血瘀有关。目

前AD的代表性生物标志物有A $\beta$ 与tau蛋白,A $\beta$ 沉积形成的淀粉样斑块与tau蛋白过度磷酸化形成的神经原纤维缠结,是AD的典型病理特征,在血虚证患者血清中,A $\beta$ 与tau蛋白异常表达<sup>[11-13]</sup>。中医“血虚”证型与AD病理改变关系密切。血虚状态下,机体清除毒性蛋白的能力下降(如单核巨噬细胞吞噬功能减弱),同时血瘀会导致大脑微循环障碍,毒性物质代谢清除减缓,使得A $\beta$ 异常聚集与tau过度磷酸化。十全大补汤作为经典气血双补方,在AD防治中独具优势。研究表明,十全大补汤可改善AD模型小鼠的神经元氧化应激损伤,促进海马区突触可塑性恢复;加快A $\beta$ 等毒性蛋白的清除;增强小胶质细胞与单核巨噬细胞对A $\beta$ 的吞噬能力,减少淀粉样斑块沉积<sup>[14-16]</sup>。综上,AD中医辨证以“血虚为本,血瘀为标”,二者通过“微生物-脑-肠轴”等现代病理机制相互作用,最终导致认知功能衰退。为探索AD的治疗策略开辟了独特路径。尽管前景广阔,其具体作用机制仍有待深入研究。中医防治AD的病因示意图见增强出版附加材料。

## 2 当归活性成分治疗AD的作用机制

当归属于伞形科植物当归的干燥根,具有多重药理活性,并在临床得到广泛应用,目前研究最多的是有机酸、当归挥发油和当归多糖。阿魏酸是2025年版《中华人民共和国药典》规定的当归的指标性成分。近年来,对阿魏酸及其衍生物治疗AD的研究较多,其主要机制涉及保护突触结构与功能、减轻氧化应激、抑制神经元凋亡及调节神经炎症反应等多个方面<sup>[17]</sup>。当归多糖是当归的主要成分,在当归干材中的含量最高,是当归“补血活血”功效的物质基础,具有免疫调节、抗氧化、造血、神经保护及抗肿瘤等多种生物活性<sup>[18]</sup>。然而,当归多糖的提取与纯化工艺较为复杂,传统水提醇沉法存在效率低、杂质多等局限。近年来,新技术如超声波辅助提取法结合化学修饰(如硫酸化、羧甲基化)、红外光谱鉴定及体外抗氧化活性评价,已被应用于获取较高纯度的当归多糖组分。此外,另一项研究采用酸剪切等方法对多糖片段进行改性,以增强其生物利用度和药理效应<sup>[19]</sup>。挥发油是当归的有效成分之一,当归挥发油中有神经保护作用的成分目前以藁本内酯、欧当归内酯A、洋川芎内酯H、洋川芎内酯I、洋川芎内酯A研究最多,这些成分在神经保护方面的研究较为深入,共同构成了当归挥发油抗神经炎症、抗氧化、改善脑血流及保护神经细胞功能的物质基础<sup>[20]</sup>。在制备工艺方面,超临界CO<sub>2</sub>流体萃取技术因其低温、高效、保留活性成分完整等特点,已成为提取当归挥发油的常用方法,有助于提高提取物的纯度和药效稳定性,部分中药复方以散剂为主,可有效保护当归挥发油成分<sup>[21]</sup>。

**2.1 调节A $\beta$ /tau代谢** AD的主要病理特征包括A $\beta$ 形成的淀粉样斑块和过度磷酸化tau形成的神经原纤维缠结(NFTs)<sup>[22-23]</sup>。这些结构性异常与功能性损伤密切相关,表现为海马和皮层区域的突触密度显著降低、神经元进行性丢失,形成慢性神经炎症微环境。淀粉样前体蛋白(APP)的异常代谢导致A $\beta$ <sub>42</sub>/A $\beta$ <sub>40</sub>比例失衡,促进可溶性寡聚体形成,这些具有神经毒性的中间产物APP、丙二醛(MDA)等水平升高,通过氧化应激、线粒体功能障碍和突触可塑性损伤等途

程加剧神经元死亡<sup>[24-25]</sup>。糖原合成酶激酶-3 $\beta$ (GSK-3 $\beta$ )作为AD病理进展的关键调控节点,其与细胞周期蛋白依赖性激酶5(CDK5)共同作用,导致tau蛋白的过度磷酸化,微管丧失稳定功能并从轴突中解离,神经元纤维缠结,产生认知障碍,临床观察显示,AD患者脑组织中普遍存在GSK-3 $\beta$ 活性异常升高的现象<sup>[26-27]</sup>。有研究发现,欧当归内酯A能上调P-糖蛋白,加速A $\beta$ 的外排,有效防止A $\beta$ 聚集引起脑组织毒性,从而发挥保护脑组织的作用<sup>[28]</sup>。燕灏敏等<sup>[29]</sup>通过建立动物模型系统研究了当归对AD相关病理指标的调控作用,实验发现,经低剂量当归灌胃干预后,大鼠海马区呈现显著改变,通过抑制 $\beta$ 分泌酶1(BACE1)活性,减少异常切割,从而降低A $\beta$ 生成;下调GSK-3 $\beta$ 信号通路活性,改善tau蛋白过度磷酸化;上调脑源性神经营养因子(BDNF)表达水平,促进海马神经发生。因此,当归活性成分通过抑制 $\beta$ 分泌酶1活性减少APP的异常切割以降低A $\beta$ 生成,下调GSK-3 $\beta$ 信号通路活性改善tau蛋白过度磷酸化,并上调BDNF表达促进海马神经发生,逆转AD相关的A $\beta$ 沉积、tau蛋白缠结及神经退行性病变。

**2.2 调节胆碱能系统** 胆碱能系统作为中枢神经系统重要的神经递质调控系统,是维持人类认知功能的关键生物学基础。通过基底前脑胆碱能神经元依赖胆碱乙酰转移酶(ChAT)合成乙酰胆碱(ACh),参与学习记忆、语言及注意力等认知过程。近年来,研究发现胆碱能系统与小胶质细胞的交互作用可能参与AD的病理进程,正常状态下,ACh可通过激活小胶质细胞表面的M型胆碱受体(mAChRs),促进其介导的吞噬途径清除过量A $\beta$ ,从而维持脑内乙酰胆碱的水平稳定<sup>[30]</sup>。然而,在AD中,平衡被打破,负责ACh降解的关键酶乙酰胆碱酯酶(AChE)表达异常上调,NO的含量增加,加速突触间隙ACh降解,触发胆碱能神经传递功能受损;还可通过与A $\beta$ 结合形成可溶性AChE-A $\beta$ 复合物,促进A $\beta$ 聚集及纤维化,进一步加剧老年斑(SP)形成及tau蛋白过度磷酸化,阻断信号传递<sup>[31]</sup>。因此,靶向调节胆碱能功能对改善A $\beta$ 沉积、tau蛋白病理进程及延缓AD认知功能进行性衰退具有重要理论依据。有研究表明,当归多糖可以通过降低细胞因子p16基因的转录,还能显著降低脑细胞中NO的含量,提高超氧化物歧化酶(SOD)的活性,加速ACh的合成发挥抗衰老作用,且有浓度依赖性;恢复了A $\beta$ 平衡,防止线粒体功能失调,延缓神经衰老<sup>[32-33]</sup>。王虎平采用当归挥发油干预AD大鼠模型,结果发现小鼠血清中ACh、ChAT、SOD活性明显升高,APP和A $\beta_{1-42}$ 的表达抑制,这说明当归挥发油能调控胆碱能神经递质,恢复小鼠的记忆能力<sup>[34]</sup>。因此,当归活性成分可通过干预胆碱能系统及AD相关病理进程,加速ACh合成以延缓神经衰退;恢复A $\beta$ 动态平衡,同时调控胆碱能神经递质传递功能。

**2.3 抗氧化应激** 氧化应激损伤是AD的潜在发动AD发生发病因素之一。脑组织高耗氧特性引发的神经元氧化损伤会通过抑制转录翻译过程导致活性氧(ROS)过量蓄积;进而促进A $\beta$ 异常聚集并诱发细胞凋亡与代谢紊乱,最终加速神经元衰老并推展<sup>[35]</sup>。在此病理过程中,内源性抗氧化保护

机制通过调控转录因子释放发挥保护作用,一方面,叉头盒O1(FoxO1)作为关键转录因子,可以被Akt磷酸化后,进入细胞核,通过调控抗氧化相关基因表达并清除过量ROS,减少氧化应激损伤,使得部分认知功能恢复<sup>[36]</sup>。另一方面,大脑脉络膜丛高表达的衰老抑制基因克洛素蛋白(Klotho),其胞外结构域经蛋白酶脱落并释放至血液和脑脊液后,可通过激活胰岛素/胰岛素样生长因子-1(IGF-1)信号通路负调控的叉头框O亚家族蛋白(FoxO)转录因子,进一步诱导抗氧化酶类的转录与表达,从而缓解氧化应激损伤<sup>[37]</sup>。KUANG等<sup>[38]</sup>研究发现,长期给予SAMP8型小鼠藁本内酯干预可显著降低其脑内A $\beta$ 聚积及tau蛋白磷酸化水平,并改善短期与长期记忆障碍;主要是通过调节SAMP8小鼠脑组织中衰老抑制基因Klotho的表达、激活FoxO1、抑制Akt信号通路,增强衰老神经元抵抗氧化应激的能力,最终实现认知功能的改善。因此,当归活性成分防治AD通过调控氧化应激相关信号通路(FoxO1、Akt),协同减轻AD相关的氧化损伤、A $\beta$ 病理及认知功能障碍。这些成分的抗氧化作用可能始于对细胞膜受体或胞内传感器的直接作用;可进一步研究其是否调控Nrf2的核转位,从而阐明其作为天然抗氧化剂的上游靶点”。

**2.4 抑制神经炎症** 神经炎症在AD发生发展中扮演重要角色,中枢神经系统固有免疫细胞小胶质细胞有M1型(促炎损伤表型)和M2型(抗炎修复表型)两种<sup>[39]</sup>。静息状态下,小胶质细胞会向M2型极化并募集至A $\beta$ 斑块周围,释放BDNF、转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )等抗炎营养因子吞噬清除异常A $\beta$ ,改善神经元损伤<sup>[40]</sup>;而AD中晚期,脑内微环境恶化会诱导小胶质细胞向M1型过度极化,其释放的肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(IL-6)及白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )等炎症因子,加剧血脑屏障破坏、tau蛋白异常聚集,形成恶性循环<sup>[41]</sup>。所以维持M1/M2稳态,改善神经炎症已成为AD靶向治疗的重要研究方向。当归多糖可以激活BDNF/酪氨酸蛋白激酶B(TrkB)/环磷腺苷效应元件结合蛋白(CREB)信号通路,抑制促炎因子TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 的释放来保护A $\beta_{25-35}$ 诱导的AD神经元损伤,改善大鼠的空间学习和记忆缺陷<sup>[42]</sup>。阿魏酸的抗炎作用与上调刺激小胶质细胞中转录因子核受体相关因子1(Nurr1)表达有关,可增加稳态小胶质细胞中Nurr1和白细胞介素-10(IL-10)的表达<sup>[43]</sup>。因此,当归活性成分防治AD的机制包括调节神经炎症信号通路及小胶质细胞表型平衡,改善AD病理进程:抑制促炎因子TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 释放,增加稳态小胶质细胞中Nurr1和抗炎因子IL-10的含量,缓解神经炎症反应,发挥抗AD作用。

**2.5 调控线粒体功能障碍** 在神经元的分化与凋亡过程中,线粒体功能发挥着重要的调控作用。线粒体膜作为细胞器间信息传递和物质代谢的关键结构,其外膜转位蛋白(TOM)可阻止A $\beta$ 进入线粒体。然而,在AD患者中,线粒体膜流动性减弱,进而出现功能紊乱。这种功能紊乱使得A $\beta$ 能够进入线粒体内,抑制线粒体呼吸链复合物活性,最终导致神经元能量代谢衰竭和凋亡<sup>[44]</sup>。同时,研究发现,AD患

者海马区动力素相关蛋白-1(Drp1)蛋白下调。Drp1在调节线粒体动力学(如线粒体分裂)过程中起重要作用,其蛋白下调会导致线粒体定位异常<sup>[45]</sup>。线粒体定位异常进一步影响其功能,从而引起线粒体损伤,最终加剧神经元的损伤与凋亡。PTEN 诱导假定激酶 1(PINK1)/泛素蛋白连接酶(Parkin)降低引起的自噬,Drp1 蛋白异常出现的线粒体功能障碍,导致神经元损伤<sup>[46]</sup>。阿魏酸能抑制  $A\beta_{1-42}$  法构建的 AD 模型钙调神经磷酸酶催化亚基  $\alpha$ (CnA $\alpha$ )和 Drp1 蛋白的表达,减少线粒体分裂,从而抑制  $A\beta$  聚集和 tau 蛋白过度磷酸化<sup>[47]</sup>。ZHANG 等<sup>[48]</sup>通过研究负载藻本内酯对于 APP/PS1 小鼠蛋白激酶 A/激酶锚定蛋白 1(PKA/AKAP1)信号通路的影响,结果发现,给予负载藻本内酯干预后,小鼠体内 ROS、MDA 蛋白的水平显著降低,并下调脑内线粒体融合蛋白 2(MFN2)和磷酸化(p)-Drp1 的表达量,同时减少 Drp1 蛋白含量,通过调节线粒体融合与裂变的动态平衡,改善线粒体功能异常。体外实验进一步证实,在过氧化氢( $H_2O_2$ )处理的细胞模型中,负载藻本内酯干预可显著抑制氧化损伤反应,降低细胞凋亡率。其保护作用与激活 PKA/AKAP1 信号通路密切相关,该通路的激活可能通过调控线粒体动力学相关蛋白表达,逆转线粒体功能障碍,进而缓解氧化应激诱导的细胞损伤及后续认知功能障碍。

**2.6 抑制神经元凋亡** 神经元凋亡是一种典型的细胞程序性死亡,在 AD 病理进程中, $A\beta$  沉积和 tau 缠结等以多通路方式交叉激活,凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)、胱天蛋白酶-3(Caspase-3)等过度活化,导致神经元不可逆死亡。因此,抑制神经细胞凋亡是治疗 AD 的重要突破口<sup>[49]</sup>。有研究表明,中浓度的阿魏酸对 APP/PS1 转基因小鼠有显著的改善作用,其主要机制可能与小鼠体内 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)、Bcl-2、Caspase-3 和 p-c-Jun 氨基末端激酶(JNK)的表达有关<sup>[50]</sup>。车敏<sup>[51]</sup>发现当归多糖通过调控 PI3K/Akt 信号通路,抑制神经元凋亡,下调 Caspase-9、Bax、Akt、GSK-3 $\beta$  的表达,而产生神经保护作用,为当归治疗 AD 提供了理论依据。进一步研究证实<sup>[52]</sup>,当归多糖不但可以抑制海马神经细胞内质网应激(ERS)相关凋亡途径,降低葡萄糖调节蛋白 78(GRP78)、CEBP 同源蛋白(CHOP)、Caspase 的水平,而且还能提高神经细胞膜的敏感性,促进细胞代谢,发挥抗衰老作用。综上,当归活性成分治疗 AD 机制包括抑制神经元凋亡:调控 Bax/Bcl-2 平衡;激活 PI3K/Akt 信号通路,抑制内质网应激(ERS)相关凋亡途径;同时促进细胞代谢,改善 AD 进程。

**2.7 各机制间的交叉与调控** 氧化应激与神经炎症的交叉:ROS 不仅是氧化损伤的产物,还能激活 NOD 样受体蛋白 3(NLRP3)炎症小体,促进 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等促炎因子释放;反之,炎症因子(如 TNF- $\alpha$ )可通过 NF- $\kappa$ B 信号通路上调还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶表达,进一步增加 ROS 生成,形成复杂的正反馈环路。当归活性成分可能通过同时抑制 ROS 生成和炎症小体活化(如 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路),打破这一循环。 $A\beta$ /tau 代谢与神经炎症的交互: $A\beta$  可激活小胶质细胞向 M1 表型极化,释放炎症因

子,加剧 tau 蛋白的过度磷酸化;而 tau 缠结又能促进炎症反应。当归活性成分通过调控过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )信号通路,同时抑制  $A\beta$  诱导的小胶质细胞激活和 tau 磷酸化,实现协同保护。线粒体功能障碍与凋亡的整合:线粒体 ROS 可激活 Drp1 介导的线粒体分裂,导致细胞色素 C 释放,触发 Caspase-3 凋亡通路。当归成分通过调控 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬和 PI3K/Akt 抗凋亡信号通路,可能从源头上减少凋亡信号的发生。当归活性成分防治 AD 的作用机制见增强出版附加材料。

### 3 当归药对在 AD 中的应用

**3.1 当归-川芎** 当归、川芎是中医经典名方“佛手散”的核心组成药对。二者配伍使用,共奏补血、活血、行气之效。药理学研究表明,该药对的协同作用具有明确的物质基础与机制支持。其中,共有活性成分川芎内酯 I 能够透过血脑屏障,发挥显著的抗氧化和神经保护作用,减轻脑组织氧化应激损伤。在等效剂量下,当归与川芎单味药的活血化瘀作用均不及二者配伍后的效果显著。动物实验进一步证实,川芎-当归复合萃取液可明显改善 AD 模型大鼠的行为学障碍,并对脑组织病理损害显示出良好的保护与修复作用,表明确切的神经保护功效<sup>[53]</sup>。

研究表明,当归-川芎药对能明显增加血红素加氧酶-1(HO-1)及 SOD1 蛋白的表达,其抗氧化应激作用可能与 Nrf2/ARE 信号通路的激活相关<sup>[54]</sup>。未来可研究当归-川芎是否作为 Nrf2 的天然激动剂,直接进入细胞核调控抗氧化基因转录。

**3.2 当归-黄精** 当归-黄精药对组成的黄精丸出自《太平惠民和剂局方》,以当归-黄精(1:1)药对为核心配伍,其中黄精补肾填精、养阴益气配合当归活血补血,显著加速自由基的消除,减少小鼠大脑中  $A\beta$  的沉积<sup>[55-56]</sup>,并经由多靶点机制[如调控分泌型糖蛋白(Wnt)/ $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)信号通路抑制 tau 蛋白磷酸化、降低氧化应激与神经炎症反应]发挥抗 AD 作用。

实验表明,当归-黄精可以提高脑组织中 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活性,也可以直接调控  $A\beta$  代谢,通过增强自由基清除能力显著抑制 AD 模型小鼠脑内  $A\beta$  异常沉积,进而消除氧化应激,减少神经炎症<sup>[57]</sup>。此外,当归-黄精配伍能升高 AD 动物脑内组  $\beta$ -catenin 表达、降低 GSK-3 $\beta$  mRNA 含量,其机制是该药对通过直接调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路活化,诱导海马神经干细胞分裂分化,神经元发生更替,最终有助于认知功能恢复<sup>[58]</sup>。以上研究提示,当归-黄精药对通过多靶点协同机制,从抑制  $A\beta$  沉积、拮抗氧化损伤到调节关键信号通路,系统发挥神经保护作用,为 AD 的防治提供了理论依据。

**3.3 当归-丹参** 当归-丹参主心经,具有补血养血活血的功效,二者配伍能促进活性成分的溶出,提高疗效<sup>[59-60]</sup>。当归养血与丹参活血的协同作用可促进  $\beta$ -谷甾醇、豆甾醇及丹参酮类(丹参酮 II $_A$ 、丹参新酮、隐丹参酮、二氢丹参酮等)活性成分的溶出与生物利用度提升;系统药理学分析鉴定出 7 个关键活性成分,其通过激动 M1 胆碱能受体(CHRM1)、抑制

GSK-3 $\beta$ 活性等途径,显著恢复AD模型胆碱能系统功能;京都基因与基因组百科全书(KEGG通路富集表明),该药对可能通过调节神经递质代谢、A $\beta$ 加工等信号网络,干预A $\beta$ 沉积及tau蛋白异常磷酸化进程<sup>[61]</sup>。这些发现系统阐释了当归-丹参药对从传统功效到现代分子机制的转化逻辑,为其在AD防治中的应用提供了科学依据。

#### 4 当归复方在AD中的应用

**4.1 当归芍药散** 当归芍药散出于《伤寒杂病论》,由当归、芍药等多味药组成。具健脾利湿、养血调肝之效<sup>[62]</sup>。临床常用于治疗AD、痛经、更年期头痛、肠易激综合征等病证;药理研究表明其能抗炎、抗氧化、消除自由基、清除免疫复合物、改善血液流态等<sup>[63]</sup>;尚娜荣<sup>[64]</sup>发现,当归芍药散联合西药防治轻度AD,患者的防治总有效率为95.56%,显著优于单纯西药治疗组,治疗效果相当可观;王春芸等<sup>[65]</sup>发现,当归芍药散联合多奈哌齐片治疗后,AD患者治疗组精神状态检查(MMSE)、老年认知功能量表(SECF)评分明显高于对照组,且血清tau蛋白水平下降更显著,而且不良反应少。此外,针刺加当归芍药散对于AD的治疗也优于常规西药<sup>[66]</sup>。当归芍药散作为经典名方在AD防治中展现出独特优势。综上,当归芍药散作为经典名方,在AD等复杂病防治中体现出独特的临床价值。

现代药理研究证实,该复方通过双重途径调控A $\beta$ 代谢:一方面通过调节晚期糖基化终末产物受体/低密度脂蛋白受体相关蛋白1(RAGE/LRP1)受体表达抑制A $\beta$ 异常沉积<sup>[67]</sup>,另一方面阻断TLR4/髓样分化因子88(MyD88)/NF- $\kappa$ B信号通路减轻神经炎症<sup>[68]</sup>,进一步研究发现,其神经保护作用延伸与突触可塑性密切相关,通过干预Wnt/ $\beta$ -catenin通路减少tau蛋白过度磷酸化,同步调节中枢糖代谢缓解认知障碍<sup>[69]</sup>;有实验表明当归芍药散能促进circRNA-miRNA分激活PI3K/Akt通路,上调Bcl-2表达发挥神经保护<sup>[70]</sup>。体内实验研究发现,该复方能维持肠脑轴稳态,调节肠道菌群代谢物[油酸(OA)、磷酸肌酸(PCr)等],下调脑内IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 表达,双重缓解神经炎症与氧化应激<sup>[71]</sup>;细胞实验发现,当归芍药散对线粒体有修复作用,通过PINK1/Parkin信号通路促进线粒体自噬,调控微管相关蛋白1轻链3 I/微管相关蛋白1轻链3 II(LC3I/LC3 II)表达改善线粒体融合-裂变失衡<sup>[72]</sup>。JIN等<sup>[73]</sup>发现,当归芍药散与肠道菌群的调节密切相关,通过调控“肠脑轴”,从而减少神经元损伤,改善认知功能。此外,该复方还可通过抑制病理性长链非编码RNA(LncRNAs)影响神经元迁移与突触传递<sup>[74]</sup>,且与多奈哌齐联用已展现协同增效潜力。总之,当归芍药散在AD防治中展现出显著临床转化价值,是一种很有前途的抗AD候选药物,扩展其药理研究,对临床应用有促进意义。

**4.2 黑逍遥散** 黑逍遥散出自清代徐灵胎的《医略六书·女科指要》,是在宋代《太平惠民和剂局方》逍遥丸(柴胡、当归、白芍)基础上加熟地或生地,方中柴胡疏肝理气,加当归补血活血,白芍养血平肝柔肝<sup>[75]</sup>;诸药合用,共奏疏肝健脾、养血填精之效。黑逍遥散有效干预AD精血亏虚、肝郁脾陷等核心病机,其活性成分通过调节代谢、改善神经失养展现显著

疗效<sup>[76]</sup>。临床研究证实,黑逍遥散加减防治AD有效率为83.3%,疗效明显优于对照组(能有效改善患者认知功能减退、情绪异常等症状,切实减轻患者痛苦<sup>[77]</sup>)。

基于肝脾肾“三阴并调”理论,黑逍遥散通过多分子治疗AD:其能上调神经元中蛋白磷酸酶2A(PP2A)活性(提升2.3倍),抑制tau过度磷酸化<sup>[78]</sup>;还能通过干预肠道菌群的代谢,靶向调控肠道菌群三甲胺(TMA)/黄素单加氧酶3(FMO3)/氧化三甲胺(TMAO)代谢信号通路活化,同步抑制蛋白激酶R样内质网激酶(PERK)/真核翻译起始因子2 $\alpha$ (eIF2 $\alpha$ )/CHOP通路减少A $\beta$ 沉积,从而发挥抗衰老作用,改善认知缺陷<sup>[79]</sup>。实验证实,黑逍遥散能改善神经组织中Ca<sup>2+</sup>的代谢异常,其机制可能与调控钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶II(CaMK II)/CREB信号通路(p-CREB表达增加3.1倍),阻断内质网应激与未折叠蛋白反应(UPR)信号通路交互有关;还能调控内质网激酶PERK介导的真核翻译起始因子2(eIF2)/活化转录因子4(ATF4)/CHOP信号通路,减少A $\beta$ 的表达,进而恢复细胞内环境的稳态<sup>[80-81]</sup>。另有研究表明,黑逍遥散抗衰老作用与神经炎症有关,通过调控Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路减少A $\beta$ 的沉积<sup>[82]</sup>。同时,还能上调自噬关键分子酵母Atg6同系物(Beclin1)和Bcl-2 mRNA;下调p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)、A $\beta$ <sub>1-42</sub>、APP表达,进而改善AD模型大鼠的认知能力,可能与调控p38 MAPK/Beclin1/Bcl-2信号通路,提高自噬水平,从而调控A $\beta$ 的平衡有关<sup>[83]</sup>。黑逍遥散修复突触可塑性是其抗AD的关键,其机制与抑制环磷酸腺苷(cAMP)/PKA/N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)信号通路相关<sup>[84]</sup>。在诱导的A $\beta$ 的AD模型中,黑逍遥散可以抑制还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶2(NOX2)/ROS/NF- $\kappa$ B通路活化,减少促炎因子的表达,恢复APP/PS1小鼠海马小胶质细胞稳态<sup>[85]</sup>。此外,黑逍遥散抗衰老作用与线粒体应激有关,通过调节海马区APP与PERK表达而发挥作用,主要表现为海马区内APP,PERK的表达均减少<sup>[86]</sup>。由此可知,黑逍遥散可以通过调控AD生物学行为的分子机制,发挥神经保护作用,改善认知障碍。基于黑逍遥散明确的理论依据与显著的临床效果,该方在AD防治中具有较高的推广价值。

**4.3 补阳还五汤** 补阳还五汤源于清代王清任《医林改错》,具有补气通络、活血化瘀之效,方中黄芪补气为君,当归、赤芍、川芎、红花、桃仁活血化瘀为臣,地龙通络为佐使,常用于脑部中风后遗症的治疗,其对血瘀所致衰老亦有改善作用<sup>[87]</sup>,张春梅<sup>[88]</sup>将78例AD患者随机分组,实验组采用补阳还五汤治疗,总有效率达74.36%,MMSE积分、日常生活活动能力(ADL)评分结果显著优于对照组,且对照组多奈哌齐的不良反应较为显著。此外,补阳还五汤联合电针、手指健智操治疗AD的临床效果进一步提升<sup>[89]</sup>。其水提物中分离出的五种活性化合物被证实可能为抗AD有效成分,为抗AD药物研发提供了理论依据<sup>[90]</sup>。

补阳还五汤可下调海马中NF- $\kappa$ B p65 mRNA的表达,减弱A $\beta$ 的转录,从而发挥抗AD作用,其作用依赖于NF- $\kappa$ B上调BACE1的转录翻译,加速A $\beta$ 的生成<sup>[91]</sup>。研究结果发现,

分别用补阳还五汤的补气方、活血方及补阳还五汤全方进行考察,都能抑制模型大鼠海马组织中 APP、IL-1 $\beta$ 、IL-6 及 TNF- $\alpha$  的表达,发挥抗 AD 作用<sup>[92]</sup>。补阳还五汤能有效改善血脑屏障的病理变化,减少脑组织损伤,发挥神经保护作用,其作用机制可能与脑组织中基质金属蛋白酶(MMP)-2 和 MMP-9 蛋白酶表达减少相关<sup>[93]</sup>。此外,补阳还五汤的抗 AD 作用可能与调控 RAGE/LRP1 信号通路,调节 A $\beta$  的代谢;通过 NF- $\kappa$ B p65 途径抑制细胞间黏附因子-1(ICAM-1)和血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)诱导的血管内皮炎症<sup>[94]</sup>。综上,补阳还五汤在防治 AD 中展现出巨大潜力,其主要作用是通过抗神经炎症来发挥作用的。

**4.4 佛手散及加减** 佛手散始载于《普济本事方》,又名芎归汤,由当归、川芎两味药组成,具有行血补血之效。临床常用于月经不调、产妇产后血虚诸症,对脑神经疾病也有一定的疗效<sup>[95]</sup>。原方基础上加减的复方补脑膏,可以补益肝肾,又有活血补血,散瘀通络之效,在临床血管性痴呆等脑组织疾病的防治上具有广泛的应用<sup>[96]</sup>。佛手散防治 AD 的实验研究大多数以肠-肝-脑轴角度切入。LU 等<sup>[97]</sup>研究证实,佛手散能减少有害的革兰氏阴性细菌的数量、促进改善脂质过氧化的乳酸杆菌数量、维持肠道菌群平衡,提高肠道和肝脏的抗炎作用。其机制可能与肠道、肝脏和血清中高促炎脂多糖(LPS)和 MDA 的含量减少相关,通过肠-肝-脑轴到达大脑,减少神经元损伤,恢复 AD 小鼠的学习和记忆能力。此外,药理学研究发现,佛手散中活性成分藁本内酯不仅能改善 APP/PS1 模型小鼠的认知功能障碍,也能减少神经元内 ROS

的积累,提高细胞活力,可能与抑制 p38 和激活 PI3K/Akt 信号通路有关<sup>[98]</sup>。另有研究表明,佛手散及加减方抗 AD 的作用机制可能与上调脑内过氧化物酶过氧化氢酶(CAT)、SOD 和 GSH-Px 的表达,减少海马  $\beta$ -分泌酶表达相关<sup>[99]</sup>。由此可知,佛手散及加减方在抗 AD 中优势明显,主要研究集中在肠道菌群等方面,信号通路与靶点相关研究较少,需要借助现代科技手段大力推进机制研究。

临床记载含当归的经典药对和方剂超过百种,除当归芍药散等已深入研究的方剂外,药理学研究还提示当归补血汤、桃红四物汤、天王补心丹及清心益智汤等复方同样具备防治 AD 的潜力。目前,尽管相关研究逐年增长,但多数仍集中于单一成分药效验证,针对药对及复方多靶点调控机制的药效学研究仍有待深化,亟需建立临床疗效导向的转化研究体系,以科学阐释复方整体作用机制。从药物组成与中医理论角度来看,这些含当归复方多配伍活血化瘀药(如川芎、芍药),体现“瘀不去,新不生”的化瘀生新治疗思路;部分方剂则配伍补气药(如黄芪、人参),契合“气为血之帅,血为气之母”的中医气血互生理论。这些配伍策略均立足于 AD 的中医“血虚血瘀”核心病机,通过调和气血、畅通髓海,发挥防治 AD 的作用,当归药对及复方防治 AD 的作用机制总结见增强出版附加材料。综上所述,以当归为核心的复方防治 AD 既具有深厚的临床实践基础,又展现出多靶点、整体调节的治疗优势,其具体作用机制归纳如图 1 所示。未来研究应注重将传统中医配伍理论与现代多学科技术相结合,推动复方研究向临床转化,为 AD 的防治提供更多中药复方选择。

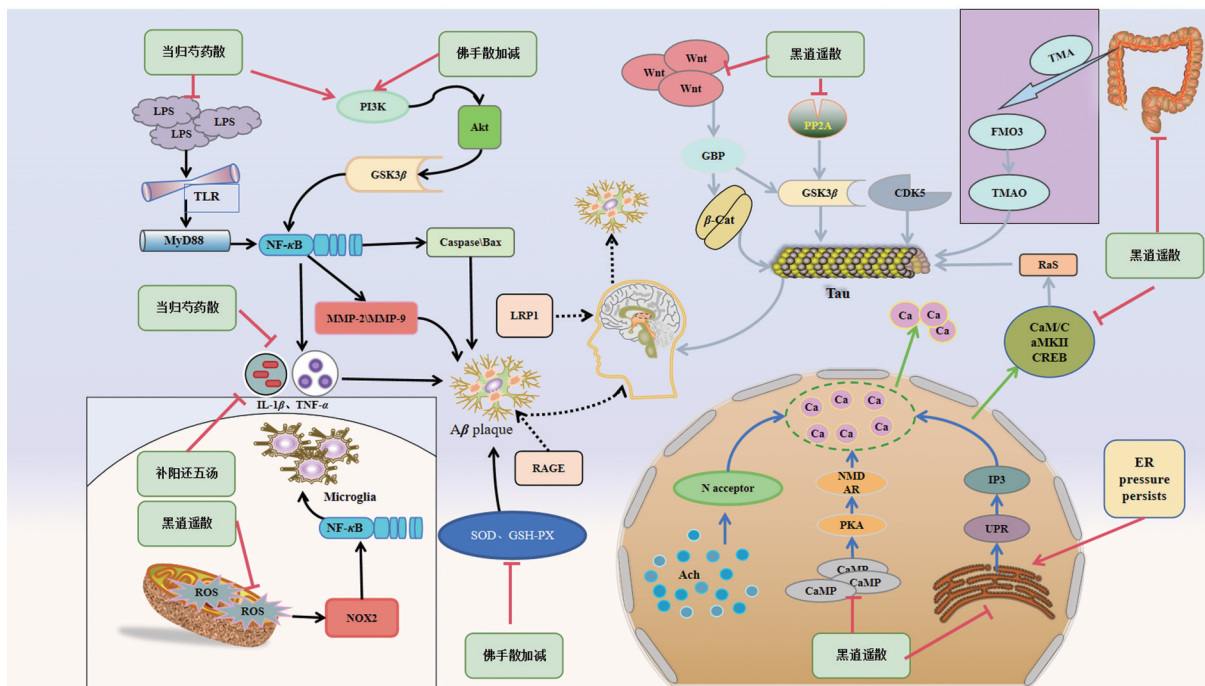


图1 中药复方防治AD的作用机制

Fig. 1 Mechanism of action of traditional Chinese medicine compounds in prevention and treatment of AD

## 5 结语与展望

AD 是一种进行性退行性神经病。其病理特征包括 A $\beta$

沉积、tau 蛋白异常磷酸化、神经炎症及氧化应激等。AD 的发生与生活方式密切相关,如饮食失衡、情志失调、睡眠障

碍、吸烟及缺乏运动等慢性应激因素;中医认为,人体脏腑气血过度损耗,造成气血亏损、脑髓失养,最终会导致认知功能障碍。近年来,AD等慢性疾病引起的亚健康人群越来越多,传统中医药在疾病治疗中的价值日益受到关注。当归作为常用的补血药,在AD防治中展现出显著的药理活性。其活性成分(阿魏酸、当归多糖、挥发油等)可通过调控PI3K/Akt、Wnt/ $\beta$ -catenin、TLR4/NF- $\kappa$ B等信号通路,发挥抗氧化、抗炎、抑制A $\beta$ 沉积及促进神经修复等作用。目前,当归防治AD的作用机制主要集中于经典药对、复方应用,其临床运用需根据患者证型进行配伍调整。代表性方剂如当归芍药散、黑逍遥散、补阳还五汤、佛手散等均以当归作为君药,配伍川芎、黄精等药物,基于“补血活血”“补肾填精”等中医治法通过调节神经递质代谢、抑制A $\beta$ 沉积等途径改善AD患者的认知功能。当归活性成分-药对-复方防治阿尔茨海默病的作用机制研究见增强出版附加材料。

尽管当归防治AD疗效显著,但仍有一些问题值得我们思考:(1)基础研究相对匮乏,并且复方成分和复方的研究机制尚不明。(2)当归挥发油具有显著活性,然一般水煎煮时含量损失,总成药效欠佳造成原药材浪费。(3)当归成方制剂在生产及储存过程中易造成挥发性成分破坏,药材储存不当容易虫蛀。综上,当归在临床使用中既要继承经方的配伍特点,还要根据需要更换新剂型,如滴丸、微囊等,提高生物利用度;当归作为药食同源的中药,其应用正经历从传统食疗经验向现代循证研究的转化升级。基于传统补血活血功效,已开发出涵盖功能性食品、保健食品、中药饮片等多元化的药食同源产品体系,并在神经保护、代谢调节等领域开展功效验证。因而,发展新的产品已经迫在眉睫,不但可以起到食疗大于药疗的效果,还可以起到治未病的作用,有利于中医药的传承和发展。在未来,可以整合中药四气、五味、归经、升降沉浮等药性理论,并深度融合中医经络学说、五行理论及阴阳学说,构建一个单味中药、复方配伍与AD中医证候的多维研究框架;以临床疗效为主,在中医药理论的基础上,进一步引入人工智能、多组学技术、微生物-肠-脑轴调控等跨学科研究,通过计算药理学、系统生物学及精准医学方法,实现“病-证-药-机”一体化的现代科学阐释,从而推动中医药防治AD从整体观、动态观向可量化、可预测的精准诊疗范式转变,为中医药现代化提供系统性的理论支撑与技术路径。比如利用空间转录组学技术,精确定位中药干预后海马体特定区域的基因表达变化,从而更精确地揭示其作用靶点。同时,利用代谢组学分析中药干预后AD模型体内源性代谢物的整体变化,有望发现全新的作用靶点和疗效标志物。采用在体双光子显微成像技术,实时、动态地观察中药成分干预下,活体大脑内A $\beta$ 斑块的形成/清除、神经元突触的动态变化及小胶质细胞的运动状态,为机制研究提供最直观的动态证据。利用人诱导多能干细胞分化的神经元或类脑器官进行体外机制研究,提高研究结果的临床转化价值,系统地提升中药防治AD的效能,为AD综合管理提供新视角,加速中医药现代化进程。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] KLYUCHEREV T O, OLSZEWSKI P, SHALIMOVA A A, et al. Advances in the development of new biomarkers for Alzheimer's disease [J]. Transl Neurodegener, 2022, 11(1):25.
- [2] SHIRBHATE E, PATEL V K, TIWARI P, et al. Combination therapy for the treatment of Alzheimer's disease: Recent progress and future prospects[J]. Curr Top Med Chem, 2022, 22(22):1849-1867.
- [3] WEI W L, ZENG R, GU C M, et al. Angelica sinensis in China-A review of botanical profile, ethnopharmacology, phytochemistry and chemical analysis[J]. J Ethnopharmacol, 2016, 190:116-141.
- [4] LONG Y, LI D, YU S, et al. Medicine-food herb: Angelica sinensis, a potential therapeutic hope for Alzheimer's disease and related complications [J]. Food Funct, 2022, 13 (17) : 8783-8803.
- [5] XU R, XU J, LI Y C, et al. Integrated chemical and transcriptomic analyses unveils synthetic characteristics of different medicinal root parts of *Angelica sinensis* [J]. Chin Herb Med, 2020, 12(1):19-28.
- [6] HUANG W H, SONG C Q, Research progresses in the chemistry and pharmacology of *Angelica sinensis* (Oliv.) Diel [J]. China J Chin Mater Med, 2001, 26(3):147-151, 155.
- [7] TAN W, QI L, HU X, et al. Research progress in traditional Chinese medicine in the treatment of Alzheimer's disease and related dementias[J]. Front Pharmacol, 2022, 13:921794.
- [8] 刘尚志,顾昀帆,包雨琦,等.从“活血化瘀”理论论治阿尔茨海默病的研究进展[J].中国中医基础医学杂志,2021,27(8):1342-1346.
- LIU S Z, GU J F, BAO Y Q, et al. Review on the research progress of "promoting blood circulation and removing blood stasis" theory in the treatment of Alzheimer's disease[J]. Chin J Basic Med, 2021, 27(8):1342-1346.
- [9] 彭超,王虎平,米彩云,等.黑逍遥散从血论治阿尔兹海默病探析[J].陕西中医,2021,42(4):496-498.
- PENG C, WANG H P, MI C Y, et al. Analysis of treating Alzheimer's disease with Heixiaoyao powder from blood[J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2021, 42(4):496-498.
- [10] 李红蓉,高美兰,张洁哈,等.基于络病理论从气血相关角度论治心律失常[J].南京中医药大学学报,2024,40(10):1004-1012.
- LI H R, GAO M L, ZAHN J H, et al. Treating arrhythmia from the perspective of Qi and blood correlation based on Luobing theory[J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2024, 40(10):1004-1012.
- [11] 韩欢,王康锋,侯翰如,等.基于“微生物-脑-肠轴”探析中医疗治阿尔兹海默病的思路[J].上海中医药杂志,2023,57(3):1-5.
- HAN H, WANG K F, HOU H R, et al. Traditional Chinese medicine treatment for Alzheimer's disease based on the

- microbiota-brain-gut axis[J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2023, 57(3):1-5.
- [12] 聂慧,李显波,王奇.从“血”解读神志相关的藏象理论[J].中国中医药现代远程教育,2011,9(13):1-2.
- NIE H, LI X B, WANG Q. Interpreting viscera theory about mind from the perspective of blood[J]. Chin Med Mod Distance Educ China, 2011, 9(13):1-2.
- [13] 郑国庆.阿尔茨海默病源性轻度认知损害中西医结合防治[J].中国中西医结合杂志,2022,42(2):143-147.
- ZHENG G Q. Prevention and treatment of mild cognitive impairment caused by Alzheimer's disease by integrative medicine[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2022, 42(2):143-147.
- [14] 高峰,赵丽,谷振勇,等.脑震荡大鼠脑组织MDA、SOD、TNF- $\alpha$ 及IL-1 $\beta$ 表达变化[J].法医学杂志,2014,30(1):19-22.
- GAO F, ZHAO L, GU Z Y, et al. Changes of MDA, SOD, TNF- $\alpha$ , and IL-1 $\beta$  in rat brain tissue after concussion[J]. Chin J Forensic Med, 2014, 30(1):19-22.
- [15] 郭自贺,王祎,朱梦姚,等.十全大补汤通过调节突触功能对阿尔兹海默病小鼠认知损伤的改善作用[J].中成药,2024,46(1):72-78.
- GUO Z H, WANG W, ZHU M Y, et al. Effects of Shiquan Dabu decoction on cognitive impairment in a mouse model of Alzheimer's disease through regulation of synaptic function[J]. Chin Tradit Pat Med, 2024, 46(1):72-78.
- [16] 刘华岩,王军.十全大补汤对阿尔茨海默病小鼠骨髓源性细胞向脑内迁移及分化的影响[J].解剖科学进展,2012,18(3):259-264.
- LIU H Y, WANG J. Effect of Shiquandabutang on the migration and differentiation of bone marrow-derived cells in brain of mouse model of Alzheimer's disease[J]. Prog Anat Sci, 2012, 18(3):259-264.
- [17] 薛洁枚,张备,张艳,等.当归化学成分的作用及其在畜禽生产中的应用研究进展[J].中国畜牧杂志,2025,61(11):62-66,73.
- XUE Z M, ZHANG B, ZHANG Y, et al. Research progress on the chemical components of *Angelica sinensis* and their applications in livestock and poultry production[J]. Chin J Anim Sci, 2025, 61(11):62-66, 73.
- [18] 张利英,卢志伟,许小敏,等.当归多糖对辐射大鼠肾脏氧化应激防护作用及Nrf2相关机制研究[J].中药药理与临床,2017,33(5):63-66.
- ZHANG L Y, LU Z W, XU X M, et al. Research of *Angelica sinensis* polysaccharide's protection and mechanisms via Nrf2 on the oxidative stress injury in the kidney of rat by X-ray radiation[J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2017, 33(5):63-66.
- [19] 邹胜,徐溢,张庆.天然植物多糖分离纯化技术研究现状和进展[J].天然产物研究与开发,2015,27(8):1501-1509.
- ZOU S, XU Y, ZHANG Q. Review on extraction and purification technology of polysaccharides from natural plants[J]. Nat Prod Res Dev, 2015, 27(8):1501-1509.
- [20] 覃柳莹,梁丽金,胡懿,等.基于UPLC指纹图谱和网络药理的当归炮制前后差异质量标志物研究[J].中草药,2023,54(18):5892-5903.
- TAN L Y, LIANG L Q, HU Y, et al. Differential quality markers of *Angelicae Sinensis Radix* before and after processing based on UPLC fingerprinting and network pharmacology[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(18):5892-5903.
- [21] 张小飞,詹娟娟,吴司琪,等.当归挥发油提取工艺优化及其乳化芳香水成分分析[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(5):27-31.
- ZHANG X F, ZHAN J J, WU S Q, et al. Optimization of extraction technology of volatile oil from *Angelicae Sinensis Radix* and analysis of chemical components in its aromatic water[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2017, 23(5):27-31.
- [22] 刘志安,林燕玲,韩爱东. $A\beta$ 寡聚体与阿尔茨海默病[J].中山大学学报,2022,61(3):1-10.
- LIU Z A, LIN Y L, HAN A I D.  $A\beta$  oligomer and Alzheimer's disease[J]. Acta Sci Nat Univ Sunyatseni, 2022, 61(3):1-10.
- [23] 胡江平,耿瑞,李凯军.Tau蛋白与阿尔茨海默病的研究进展[J].中国康复理论与实践,2014,20(11):1031-1034.
- HU J P, GENG R, LI K J. Advance in relationship between Tau protein and Alzheimer's disease (review)[J]. Chin J Rehabil Theory Pract, 2014, 20(11):1031-1034.
- [24] 劳可静,陈嘉乐,黄梦宇,等.基于 $A\beta$ 学说的抗阿尔茨海默病药物研究进展[J].食品与生物技术学报,2023,42(8):1-10.
- LAO K J, CHEN J L, HUANG M Y, et al. Development of anti-Alzheimer's disease drugs based on  $A\beta$  hypothesis[J]. J Food Sci Biotechnol, 2023, 42(8):1-10.
- [25] 李明成,周君,米彩云,等.阿尔茨海默病的 $A\beta$ 级联机制研究进展[J].生命科学研究,2022,26(5):406-412,432.
- LI M C, ZHOU J, MI C Y, et al. Research progress of  $A\beta$  cascade in Alzheimer's disease[J]. Life Sci Res, 2022, 26(5):406-412, 432.
- [26] 胡质文,陈永湘,李艳梅.Tau蛋白的翻译后修饰与阿尔茨海默病[J].中国科学:化学,2013,43(8):953-963.
- HU Z W, CHEN Y X, LI Y M. Post-translational modifications of tau protein and Alzheimer's disease[J]. Sci Sin Chim, 2013, 43(8):953-963.
- [27] 冯婉贞,马巧琳,胡斌,等.一种针刺干预中枢神经系统疾病的重要机制:铁死亡调控[J].针刺研究,2025,50(7):844-850.
- FENG W Z, MA Q L, HU B, et al. An important mechanism for acupuncture intervention in central nervous system diseases: Ferroptosis regulation[J]. Acupunct Res, 2025, 50(7):844-850.
- [28] 何文青.欧当归内酯A的生物利用度及其对 $A\beta$ 清除的影响[D].广州:广州中医药大学,2015.
- HE W Q. Bioavailability of ligustilide A and its effect on  $A\beta$  clearance[D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2015.
- [29] 燕灏敏,杜雪蓓,章军建.当归对慢性脑低灌注大鼠阿尔茨海默病样变与认知功能的影响[J].中华老年心脑血管病杂志,2017,19(7):699-703.
- YAN H M, DU X B, ZHANG J J. Effect of *Radix Angelica*

- sinensis* on Alzheimer's disease-like lesions and cognitive function in rats with chronic cerebral hypoperfusion[J]. *Chin J Geriatr Cardiovasc Cerebrovasc Dis*, 2017, 19 (7) : 699-703.
- [30] 蒲亚岚,王永红. 阿尔茨海默病中枢胆碱能系统的损伤及主要机制[J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(24): 3840-3842.
- PU Y L, WANG Y H. Damage to the central cholinergic system in Alzheimer's disease and its main mechanisms[J]. *Chin J Gerontol*, 2010, 30(24): 3840-3842.
- [31] 王晓亮,单可人,官志忠. 阿尔茨海默病中Tau蛋白与胆碱能受体的关系[J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(4): 560-562.
- WANG X L, SHAN K R, GUAN Z Z. The relationship between Tau protein and cholinergic receptors in Alzheimer's disease[J]. *Chin J Gerontol*, 2010, 30(4): 560-562.
- [32] 安方玉,刘雪松,张艳霞,等. 当归多糖对AD模型小鼠抗衰老作用研究[J]. 中国药事, 2014, 28(11): 1223-1226.
- LIU F Y, LIU X S, ZHANG Y X, et al. A study on the anti-aging effects of *Angelica sinensis* polysaccharide on AD model mice[J]. *Chin Pharm Aff*, 2014, 28(11): 1223-1226.
- [33] 王虎平,吴红彦,李海龙,等. 当归多糖对阿尔茨海默病模型大鼠学习记忆及 $\beta$ -淀粉样蛋白代谢的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(4): 51-55.
- WANG H P, WU H Y, LI H L, et al. Effects of angelica polysaccharide on learning and memory abilities and A $\beta$  metabolism in model rats with Alzheimer's disease[J]. *Chin J Inf Tradit Chin Med*, 2018, 25(4): 51-55.
- [34] 王虎平. 当归挥发油改善阿尔茨海默病模型大鼠学习记忆机制初探[J]. 天然产物研究与开发, 2022, 34(5): 836-841.
- WANG H P. Mechanism of improving learning and memory in Alzheimer's disease model rats by *Angelica volatile* oil[J]. *Nat Prod Res Dev*, 2022, 34(5): 836-841.
- [35] 王准,孙谕莹,黄汉昌. 氧化应激与阿尔茨海默病的病理关系及干预措施[J]. 生命科学, 2023, 35(4): 519-528.
- WANG Z, SUN Y Y, HUANG H C. Pathological relationship between oxidative stress and Alzheimer's disease and intervention strategies[J]. *Chin Bull Life Sci*, 2023, 35(4): 519-528.
- [36] 谭悠,隋世燕,张碧蓉. 氧化应激诱导颗粒细胞损伤致早发性卵巢功能不全的分子机制[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2025, 41(8): 1137-1148.
- TAN Y, SUI S Y, ZHANG B R. Molecular mechanism of premature ovarian insufficiency mediated by oxidative stress-induced granulosa cell damage[J]. *Chin J Biochem Mol Biol*, 2025, 41(8): 1137-1148.
- [37] 王喆,姜埃利. Klotho在急性肾损伤诊断和治疗的研究进展[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2021, 30(2): 159-164.
- WANG Z, JIANG A I L. Klotho in acute kidney injury: Diagnosis and treatments [J]. *Chin J Nephrol Dialysis Transplant*, 2021, 30(2): 159-164.
- [38] KUANG X, CHEN Y S, WANG L F, et al. Klotho upregulation contributes to the neuroprotection of ligustilide in an Alzheimer's disease mouse model[J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(1): 169-178.
- [39] 赵腾宇,潘鹏宇,周禹含,等. 中医药调控SIRT1治疗阿尔茨海默病的研究进展[J]. 重庆医科大学学报, 2025, 50(12): 1634-1643.
- ZHAO T Y, PAN P Y, ZHOU Y H, et al. Research advances in the traditional Chinese medicine regulation of silent information regulator 1 in the treatment of Alzheimer's disease [J]. *J Chongqing Med Univ*, 2025, 50(12): 1634-1643.
- [40] 姚梦圆,赵丽蓉,黎晨,等. 化疗相关认知障碍的研究现状与进展[J]. 中国现代应用药学, 2025, 42(7): 1242-1248.
- YAO M Y, ZHAO L R, LI C, et al. Research status and progress of chemotherapy-related cognitive impairment [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2025, 42(7): 1242-1248.
- [41] 闫丽爽,张健,吴伟东,等. 中药调控HIF-1 $\alpha$ 信号通路治疗缺血性脑卒中的研究进展[J]. 重庆医科大学学报, 2025, 50(11): 1457-1464.
- YAN L S, ZHANG J, WU W D, et al. Research advances in traditional Chinese medicine for treating ischemic stroke by regulating the hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  signaling pathway [J]. *J Chongqing Med Univ*, 2025, 50(11): 1457-1464.
- [42] 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.
- [43] MOGHIMI-KHORASGANI A, HOMAYOUNI M F, NASR-ESFAHANI M H. Ferulic acid reduces amyloid beta mediated neuroinflammation through modulation of Nurr1 expression in microglial cells[J]. *PLoS One*, 2023, 18(8): e0290249.
- [44] 南淞华,彭超杰,李振家,等. 中医药靶向调控线粒体质量控制防治阿尔兹海默病的研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2024, 35(12): 1944-1951.
- NAN S H, PENG Y J, LI Z J, et al. Research progress on the prevention and treatment of Alzheimer's disease for targeted regulation of mitochondrial quality control by traditional Chinese medicine[J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2024, 35(12): 1944-1951.
- [45] 周龙云,陈旭青,方露,等. Drp1在星形胶质细胞A1型活化中的作用[J]. 中国病理生理杂志, 2025, 41(1): 64-71.
- ZHOU L Y, CHEN X Q, FANG L, et al. Role of Drp1 in A1 activation of astrocytes[J]. *Chin J Pathophysiol*, 2025, 41(1): 64-71.
- [46] 刘润生,张晓东,李昭晴,等. 基于PINK1/Parkin信号通路介导的线粒体自噬探讨中西医防治糖尿病肾病的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(7): 302-313.
- LI R S, ZHANG X D, LI Z Q, et al. Exploration of traditional Chinese and western medicine in prevention and treatment of DKD based on mitochondrial autophagy mediated by PINK1/ Parkin signaling pathway: A review [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2025, 31(7): 302-313.
- [47] 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]. 中国药理学杂志, 2019, 54(9): 703-710.
- WANG Q, QIN W W, ZHANG J W. 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.

- [48] 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*, 2024, 30(3): e14460.
- [49] 张晨斐, 赵娜, 夏杰, 等. SUMO在阿尔茨海默症及其运动干预调节中的作用[J]. *生命科学*, 2019, 31(11): 1106-1115.  
ZHANG C F, ZHAO N, XIE J, et al. The roles of SUMO in Alzheimer's disease and regulation of exercise intervention[J]. *Chin Bull Life Sci*, 2019, 31(11): 1106-1115.
- [50] 王玥, 王旭, 于嵩, 等. 阿魏酸对阿尔茨海默病转基因小鼠脑内氧化应激和凋亡相关蛋白的影响[J]. *天然产物研究与开发*, 2017, 29(5): 762-766.  
WANG Y, WANG X, GAO S, et al. Effects of ferulic acid on oxidative stress and apoptosis related proteins in Alzheimer's disease transgenic mice[J]. *Nat Prod Res Dev*, 2017, 29(5): 762-766.
- [51] 车敏. 基于PI3K-Akt信号通路探讨当归多糖干预AD大鼠海马神经元细胞凋亡的实验研究[D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2020-07-17.  
CHE M. An experimental study on the intervention of *Angelica sinensis* polysaccharides on hippocampal neuronal cell apoptosis in AD rats based on the PI3K-Akt signaling pathway [D]. Lanzhou: Gansu University of Chinese Medicine, 2020-07-17.
- [52] 车敏, 安方玉, 王燕, 等. 当归多糖对阿尔茨海默病模型大鼠海马神经元内质网应激的影响[J]. *中医临床研究*, 2021, 13(2): 7-11,  
CHE M, AN F Y, WANG Y, et al. The effects of angelica polysaccharide on hippocampal neuronal endoplasmic reticulum stress in model rats with Alzheimer disease[J]. *Clin J Chin Med*, 2021, 13(2): 7-11.
- [53] 周鸿, 黄含含, 张静泽, 等. 川芎-当归药对研究进展[J]. *中成药*, 2015, 37(1): 184-188.  
ZHOU H, HUANG H, ZHANG J Z, et al. Research progress on the *Chuanxiong-Angelica* combination[J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2015, 37(1): 184-188.
- [54] 尹曼雪, 林玉婕, 黄文治, 等. 基于Nrf2/ARE信号通路探讨当归-川芎含药血清对H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>致PC12细胞氧化损伤的保护作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(16): 67-74.  
YIN M X, LIN Y J, HUANG W Z, et al. Protective effect of *Angelicae Sinensis Radix-Chuanxiong rhizoma* medicated serum against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced oxidative damage of PC12 cells based on Nrf2/ARE signaling pathway[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2021, 27(16): 67-74.
- [55] 杨晶莹, 肖移生, 肖爱娇, 等. 黄精丸防治阿尔茨海默病的可行性探析及研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(1): 46-52.  
YANG J Y, XIAO Y S, XIAO A I J, et al. Feasibility analysis and study progress of effect of Huangjingwan in prevention and treatment of Alzheimer's disease[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2021, 27(1): 46-52.
- [56] 钱红月, 肖移生, 侯吉华, 等. 黄精配伍抗衰老痴呆研究进展[J]. *亚太传统医药*, 2021, 17(4): 181-184.  
QIAN H Y, XIAO Y S, HOU J H, et al. Research progress on compatibility of *Polygonatum sibiricum* against senile dementia[J]. *Asia Pacific Tradit Med*, 2021, 17(4): 181-184.
- [57] 杨晶莹. 黄精丸治疗阿尔茨海默病小鼠痴呆的作用与机制研究[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2021.  
YANG J Y. The research of effect and mechanism of HuangjingWan on treating the mice with Alzheimer's disease [D]. Nanchang: Jiangxi University of Chinese Medicine, 2021.
- [58] 董琦, 钱红月, 廖可欣, 等. 基于Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路探讨黄精-当归配伍对阿尔茨海默病小鼠海马神经干细胞增殖的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(5): 1161-1165.  
DONG Q, QIAN H Y, LIAO K X, et al. The effect of the compatibility of *Polygonatum odoratum* and *Angelica sinensis* on the proliferation of hippocampal neural stem cells in Alzheimer's disease mice was explored through the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway [J]. *Chin J Gerontol*, 2024, 44(5): 1161-1165
- [59] 雅莉, 胡光, 张倩, 等. 活血化瘀中药丹参药对的研究进展[J]. *重庆理工大学学报: 自然科学*, 2020, 34(3): 197-204.  
YA L, HU G, ZHANG Q, et al. Research progress of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* related herb pairs for activating blood and resolving stasis [J]. *J Chongqing Univ Technol: Nat Sci*, 2020, 34(3): 197-204.
- [60] 王红, 蒋征, 刘玲, 等. 7576张含丹参-当归药对的门诊中药饮片处方回顾性分析[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2024, 24(3): 352-356, 361.  
WANG H, JIANG Z, LIU L, et al. Retrospective analysis of 7 576 outpatient prescriptions of traditional Chinese medicine decoction pieces containing *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma-Angelicae Sinensis Radix* herb pairs [J]. *Eval Anal Drug-Use Hosp China*, 2024, 24(3): 352-356, 361.
- [61] 郭小岚, 李迪, 汪先花, 等. 药对丹参-当归作用阿尔茨海默病的网络药理学机制研究[J]. *四川大学学报: 自然科学版*, 2020, 57(3): 577-582.  
GUO X L, LI D, WANG X H, et al. A study on the network pharmacological mechanism of *Salvia miltiorrhiza-Angelica* [J]. *J Sichuan Univ: Nat Sci Ed*, 2020, 57(3): 577-582.
- [62] LI M, BI J, LV B, et al. An experimental study of the anti-dysmenorrhea effect of Chinese herbal medicines used in Jin Gui Yao Lue[J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 245: 112181.
- [63] 洪建华, 卢文滢, 颜冬梅. 当归芍药散方的临床研究进展[J]. *江西医药*, 2023, 58(5): 522-526.  
HONG J H, LU W Y, YAN D M. Clinical research progress of Danggui Shaoyao powder [J]. *Jiangxi Med J*, 2023, 58(5): 522-526.
- [64] 尚娜荣. 当归芍药散联合西药治疗轻度阿尔茨海默病临床观察[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2024, 22(3): 106-109.  
XIAO N R. Western medicine combined with modified Danggui Shaoyao powder in the treatment of mild Alzheimer's disease [J]. *Chin Med Mod Distance Educ China*, 2024, 22(3): 106-109.
- [65] 王春芸, 裴丽俊, 朱海芳. 当归芍药散联合多奈哌齐片治疗老年阿尔茨海默病的临床效果[J]. *中国医学创新*, 2023, 20

- (18):99-102.  
WANG C Y, PEI L J, ZHU H F. Clinical effect of Danggui Shaoyao powder combined with Donepezil tablets in the treatment of senile Alzheimer's disease [J]. Med Innovation China, 2023, 20(18):99-102.
- [66] YIN W, CHEN Y, XU A, et al. Acupuncture may be a potential complementary therapy for Alzheimer's disease: A network Meta-analysis [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, doi: 10. 1155/2022/6970751.
- [67] 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.
- [68] 李平, 夏小芳, 于文静, 等. 当归芍药散基于TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ 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.  
LI P, XIA X F, YU W J, et al. Effect of Danggui Shaoyao San on A $\beta$ -induced neuroinflammation in Alzheimer's disease rat based on TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2023, 34(4):494-500.
- [69] ZHANG K X, SHENG N, DING P L, et al. Danggui Shaoyao San alleviates early cognitive impairment in Alzheimer's disease mice through IRS1/GSK3 $\beta$ /Wnt3a- $\beta$ -catenin pathway [J]. Brain Behav, 2024, 14(10):e70056.
- [70] 贺春香, 宋祯彦, 李泽, 等. 基于环状RNA测序探讨当归芍药散对APP<sub>(swe)</sub>/PS1<sub>( $\Delta$ E9)</sub>转基因小鼠的神经保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(5):16-24.  
HE C X, SONG Z Y, LI Z, et al. Analysis of neuroprotective effect of Danggui Shaoyao San on APP<sub>(swe)</sub>/PS1<sub>( $\Delta$ E9)</sub> transgenic mice based on circular RNA sequencing [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2021, 27(5):16-24.
- [71] HE J, JIN Y, HE C, et al. Danggui Shaoyao San: Comprehensive modulation of the microbiota-gut-brain axis for attenuating Alzheimer's disease-related pathology [J]. Front Pharmacol, 2023, 14:1338804.
- [72] 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, doi: 10. 1155/2021/3995958.
- [73] JIN Y, LIANG S, QIU J, et al. Intestinal flora study reveals the mechanism of Danggui Shaoyao San and its decomposed recipes to improve cognitive dysfunction in the rat model of Alzheimer's disease [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 13: 1323674.
- [74] SONG Z, LI F, HE C, et al. In-depth transcriptomic analyses of LncRNA and mRNA expression in the hippocampus of APP/PS1 mice by Danggui-Shaoyao-San [J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(23):23945-23959.
- [75] WANG Y T, WANG X L, WANG Z Z, et al. Antidepressant effects of the traditional Chinese herbal formula Xiao-Yao-San and its bioactive ingredients [J]. Phytomedicine, 2023, 109:154558.
- [76] 吕育洁, 胡韵韵, 孟志鹏, 等. 黑逍遥散干预阿尔茨海默病的述评与展望 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(17): 43-50.
- LV Y J, HU Y Y, MENG Z P, et al. Hei Xiaoyaosan in treating Alzheimer's Disease: A review [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2024, 30(17):43-50.
- [77] 娄勃, 余乐端, 叶丹晓. 黑逍遥散加减治疗痴呆60例疗效观察 [J]. 中医临床研究, 2019, 11(8):90-91.
- LOU Q, YU L R, YE D X. Observation on treating 60 cases of dementia with Hei Xiaoyao San [J]. Clin J Chin Med, 2019, 11(8):90-91.
- [78] 王虎平, 米彩云, 李明成, 等. 基于“三阴并调”探讨黑逍遥散对AD模型大鼠海马神经元及PP2A的影响及作用机制 [J]. 中药药理与临床, 2022, 38(4):40-45.
- WANG H P, MI C Y, LI M C, et al. Effect and Mechanism of Heixiaoyao San on Hippocampal PP2A of Alzheimer's disease model rats based on sanyinbingtiao theory [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2022, 38(4):40-45.
- [79] 杨娇, 陈怡琴, 裴文丽, 等. 黑逍遥散调控TMA/FMO3/TMAO代谢通路抑制神经炎症改善APP/PS1小鼠的认知障碍 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(19):171-180.
- YANG J, CHEN Y Q, PEI W L, et al. Hei Xiaoyaosan regulates TMA/FMO3/TMAO metabolic pathway to inhibit neuroinflammation and improve cognitive impairment in APP/PS1 mice [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2025, 31(19): 171-180.
- [80] 马春林, 吴红彦, 段永强, 等. 黑逍遥散对APP/PS1双转基因小鼠海马和脑皮层CaMK II  $\alpha$  蛋白及其磷酸化表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(6):25-31.
- MA C L, WU H Y, DUAN Y Q, et al. Effect of Hei Xiaoyaosan on expression of CaMK II  $\alpha$  protein and its phosphorylation in hippocampus and cerebral cortex of APP/PS1 double transgenic mice [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2020, 26(6):25-31.
- [81] 马春林, 范小璇, 高碧芸, 等. 黑逍遥散调控PERK-eIF2 $\alpha$ -ATF4-CHOP信号通路防治AD的可行性 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(12):7251-7255.
- MA C L, FAN X X, GAO B Y, et al. Feasibility of regulating PERK-eIF2 $\alpha$ -ATF4-CHOP signaling pathway and preventing Alzheimer's disease with Hei Xiaoyao powder [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2021, 36(12):7251-7255.
- [82] 李晓, 胡亦明, 韦春昕, 等. 基于Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路探讨黑逍遥散对AD模型大鼠神经炎症的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(11):33-41.
- LI X, HU Y M, WEI C X, et al. Effect of Hei Xiaoyaosan on neuroinflammation in AD model rats: Based on Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2022, 28(11):33-41.
- [83] WANG H P, HU Y Y, LYU Y J, et al. Effect of Hei Xiaoyaosan regulating p38 MAPK/Bcl-1/Bcl-2 pathway on autophagy level in Alzheimer's disease model rats [J]. China J Chin Mater Med, 2024, 49(12):3348-3355.
- [84] 胡韵韵, 吕育洁, 孟志鹏, 等. 基于cAMP/PKA/NMDAR信号通路探讨黑逍遥散对APP/PS1双转基因AD小鼠海马神

- 经元突触可塑性的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(17): 27-34.
- HU Y Y, LV Y J, MENG Z P, et al. Hei Xiaoyaosan affects synaptic plasticity of hippocampal neurons in APP/PS1 double transgenic mice of AD via cAMP/PKA/NMDAR signaling pathway[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2024, 30(17): 27-34.
- [85] 李明成, 周君, 胡韵韵, 等. 黑逍遥散调控 NOX2/ROS/NF- $\kappa$ 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.
- LI M C, ZHOU J, HU Y Y, et al. Heixiaoyao powder interferes with microglia polarization in AD model mice by regulating NOX2/ROS/NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. China J Chin Mater Med, 2023, 48(15): 4027-4038.
- [86] 崔淑梅, 吴红彦, 马春林, 等. 黑逍遥散对 AD 模型小鼠海马区 APP, PERK 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(22): 8-14.
- CUI S M, WU H Y, MA C L, et al. Effect of Hei Xiaoyaosan on expressions of APP, PERK in Hippocampus area of Alzheimer's dementia mice[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2019, 25(22): 8-14.
- [87] 赵克武, 张宁, 董晓红, 等. 补阳还五汤防治阿尔茨海默病的研究进展[J]. 中草药, 2024, 55(8): 2843-2852.
- ZHAO K W, ZHANG N, DONG X H, et al. Research progress on Buyanghuanwu decoction in preventing and treating Alzheimer's disease[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(8): 2843-2852.
- [88] 张春梅. 补阳还五汤治疗阿尔茨海默病的疗效及对 MMSE 积分、ADL 评分的影响研究[J]. 中国现代医生, 2016, 54(31): 126-128.
- ZHANG C M. Study on the curative effect of Buyang Huanwu decoction in the treatment of Alzheimer's disease and its effect on m MSE score and ADL score[J]. China Modern Doctor, 2016, 54(31): 126-128.
- [89] WENG S W, CHEN T L, YE H C C, et al. The effects of Bu Yang Huan Wu Tang on post-stroke epilepsy: A nationwide matched study[J]. Clin Epidemiol, 2018, 10: 1839-1850.
- [90] 董晓红, 刘斌, 姚壮, 等. 补阳还五汤抗阿尔茨海默病有效成分的分离与鉴定[J]. 中国医药导报, 2017, 14(11): 15-17.
- DONG X H, LIU B, YAO Z, et al. Isolation and identification of anti-Alzheimer's disease active ingredients from Buyang Huanwu decoction[J]. China Medical Herald, 2017, 14(11): 15-17.
- [91] 薛剑, 周忠光, 姜波, 等. 补阳还五汤对 AD 大鼠海马区 NF- $\kappa$ B p65 mRNA 基因表达的影响[J]. 中医医学报, 2014, 42(3): 36-38.
- XUE J, ZHOU Z G, JIANG B, et al. The effect of Buyang Huanwu decoction on the gene expression of NF- $\kappa$ B p65 mRNA in the hippocampus of AD rats[J]. Acta Chin Med Pharmacol, 2014, 42(3): 36-38.
- [92] 严妍, 姜波, 杨茂, 等. 补阳还五汤对 AD 大鼠海马区  $\beta$ -APP mRNA、IL-1 $\beta$  mRNA、IL-6 mRNA、TNF- $\alpha$  mRNA 表达影响的研究[J]. 中医药信息, 2013, 30(5): 41-43.
- YAN Y, JIANG B, YANG M, et al. Influences of Buyang Huanwu decoction on expression of  $\beta$ -APP mRNA, IL-1 $\beta$  mRNA, IL-6 mRNA and TNF- $\alpha$  mRNA of hippocampus of Alzheimer's disease rats[J]. Inf Tradit Chin Med, 2013, 30(5): 41-43.
- [93] 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]. 中医医学报, 2020, 48(12): 12-16.
- DONG X H, JIA P H, ZHANG Z Y, et al. Effects of BYHWT on BBB, MMP-2 and MMP-9 in AD model mice[J]. Acta Chin Med Pharmacol, 2020, 48(12): 12-16.
- [94] 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.
- [95] BI C W, XU L, TIAN X Y, et al. Fo Shou San, an ancient Chinese herbal decoction, protects endothelial function through increasing endothelial nitric oxide synthase activity[J]. PLoS One, 2012, 7(12): e51670.
- [96] 李妍怡, 刘志军, 杨瑞龙, 等. 补脑膏治疗血管性痴呆 70 例[J]. 中医研究, 2010, 23(1): 41-43.
- LI Y Y, LIU Z J, YANG R L, et al. Brain-boosting ointment for the treatment of vascular dementia in 70 cases[J]. Tradit Chin Med Res, 2010, 23(1): 41-43.
- [97] LU J, GUO P, LIU X, et al. Herbal formula Fo Shou San attenuates Alzheimer's disease-related pathologies via the gut-liver-brain axis in APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, doi: 10.1155/2019/8302950.
- [98] 冯丽旋, 郭鹏飞, 周丽桂, 等. 佛手散治疗阿尔茨海默病分子机制的系统药理学研究[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(11): 1622-1631.
- FENG L X, GUO P F, ZHOU L G, et al. An insight into the molecular mechanism of Foshou powder against Alzheimer's disease based on pharmacology and experimental validation[J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2021, 32(11): 1622-1631.
- [99] 李喜香, 豆金彦, 潘从泽, 等. 补脑软胶囊对阿尔茨海默病大鼠学习记忆能力及海马区神经细胞损伤的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(11): 57-61.
- LI X X, DOU J Y, PAN C Z, et al. Effects of Bunao soft capsules on learning and memory ability and hippocampal nerve cell injury in rats with Alzheimer's disease[J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2019, 26(11): 57-61.

[责任编辑 孙丛丛]