

## 治疗阿尔茨海默病的皂苷类成分及其作用机制研究进展

李陶然, 周小青, 刘宏栋, 颜冬梅, 刘山, 李斌\*

(江西中医药大学院士工作站, 南昌 330004)

**[摘要]** 阿尔茨海默病(AD)是一种不可逆转的神经退行性疾病,临床表现为记忆障碍、失语、视空间技能损害、执行功能障碍及人格改变等症状。其发病机制尚未完全明确,至今没有完全治愈的手段,给家庭和社会带来了沉重的负担。皂苷是一类苷元为三萜或甾萜类化合物的低聚糖苷,分为三萜皂苷和甾体皂苷,具有多种生物活性。目前尚无皂苷类成分抗AD作用系统完善的综述,笔者通过检索近几年文献,在动物实验的基础上总结皂苷类成分改善AD的研究,研究发现皂苷类成分通过抑制 $\beta$ 淀粉样蛋白(A $\beta$ )级联活性、抑制微管相关蛋白(tau)过度磷酸化、抑制神经元氧化应激、抑制炎症因子、调节细胞凋亡、抑制胆碱能神经元退化、促进线粒体自噬、调节肠道菌群、增强能量代谢等方式提高学习能力,改善认知障碍,进而改善AD动物模型的病理状态。不同皂苷对AD的治疗效果不同,结合皂苷成分和抗AD效果,讨论了不同苷元和糖链对于抗AD活性的影响,为皂苷类成分的开发和利用提供新的思路和理论基础。

**[关键词]** 阿尔茨海默病; 作用机制; 皂苷类化合物; 研究进展

**[中图分类号]** R2-0;R33;G353.11;R745.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)14-0216-10

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20221338

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220509.1531.003.html>

**[网络出版日期]** 2022-05-10 11:02

### Saponins in Treatment of Alzheimer's Disease and Their Mechanism of Action: A Review

LI Taoran, ZHOU Xiaoqing, LIU Hongdong, YAN Dongmei, LIU Shan, LI Bin\*

(Workstation for Academician, Jiangxi University of Chinese Medicine,  
Nanchang 330004, China)

**[Abstract]** Alzheimer's disease (AD) is an irreversible neurodegenerative disease with clinical manifestations such as memory impairment, aphasia, impaired visuospatial skills, executive function impairment, and personality changes. AD has brought a heavy burden to the family and society due to its unrevealed pathogenesis and the lack of therapeutic approaches. Saponins, a group of oligoglycosides whose aglycones are triterpenes or spirosteroids, are divided into triterpene saponins and steroidal saponins, which have a variety of biological activities. At present, there is no systematic review on the anti-AD effect of saponins. According to the literature published in recent years, the authors summarized the studies of saponins in improving AD based on animal experiments. The results indicated that saponins enhanced learning ability and improved cognitive impairment by inhibiting amyloid  $\beta$ -protein (A $\beta$ ) cascade activity, suppressing microtubule-associated protein (tau) hyperphosphorylation, inhibiting neuronal oxidative stress, inhibiting inflammatory factors, regulating apoptosis, inhibiting cholinergic neuronal degeneration, promoting mitochondrial autophagy, regulating intestinal flora, and enhancing energy metabolism, which in turn improved the pathological state of AD animal models. The therapeutic effects of different saponins on AD are different. The present study discussed the effect of different aglycones and sugar chains on the anti-AD activity based on

**[收稿日期]** 2022-03-02

**[基金项目]** 中央本级重大增减支项目“名贵中药资源可持续利用能力建设项目”(2060302-2101-11)

**[第一作者]** 李陶然,在读硕士,从事天然产物活性研究,E-mail:1137424319@qq.com

**[通信作者]** \*李斌,博士,教授,博士生导师,从事中药化学成分研究,E-mail:lbin@crjz.com

saponins and anti-AD effect to provide new ideas and a theoretical basis for the development and utilization of saponins.

[**Keywords**] Alzheimer's disease; action mechanism; saponins; research progress

阿尔茨海默病(AD)又称老年痴呆症,主要表现为渐进性记忆障碍、认知功能障碍、人格改变等,是一种不可逆转的神经退行性疾病<sup>[1]</sup>。《2020中国阿尔茨海默病患者诊疗现状调研报告》指出,2020年中国60岁及以上人群有983万阿尔茨海默病患者。AD的发病机制目前尚不明确,临床上应用的抗AD药物,只能缓解其症状,至今还没有完全治愈的方法<sup>[2]</sup>。

皂苷(Saponin)是苷元为三萜或甾体烷类化合物的一类糖苷,分为三萜皂苷和甾体皂苷,普遍存在于五加科,知母科及葫芦科等植物中,特别是人参、三七、知母、绞股蓝等常用中药。前期通过梳理天然产物对AD的治疗作用时发现,部分皂苷类化合物在动物实验的基础上具有良好的治疗作用,文献研究表明皂苷类成分可以通过多靶点、多机制防治AD的发生和发展<sup>[3-5]</sup>。对AD具有治疗作用的皂苷类化合物种类较多,但目前尚无对其进行系统完善的综述。因此,本文以作用机制为分类依据,系统总结皂苷类成分在动物实验的基础上抑制 $\beta$ 淀粉样蛋白(A $\beta$ )活性、抑制tau蛋白过度磷酸化、抑制神经元氧化应激等方面的作用及作用机制,以期治疗AD提供参考依据。

### 1 防治AD的皂苷类成分

皂苷类成分以单体形式或总皂苷形式发挥防治AD的作用,表1归纳了对AD具有治疗作用的皂苷类成分、结构类型及皂苷类型。

如表1所示,对AD有治疗作用的皂苷类成分,按照其结构类型可分为达玛烷型皂苷、齐墩果烷型皂苷、环阿屯烷型皂苷、乌苏烷型皂苷和螺甾烷型皂苷,其中,达玛烷型中的人参皂苷种类为多。研究表明,人参皂苷可以通过血脑屏障分布在皮层和海马体<sup>[6]</sup>;从结构类型来看,达玛烷型皂苷和环阿屯烷型皂苷属于四环三萜皂苷,齐墩果烷型皂苷和乌苏烷型皂苷属于五环三萜皂苷;对AD有治疗作用的皂苷类化合物以齐墩果烷型皂苷和达玛烷型皂苷种类最多。

### 2 皂苷类成分抗AD的作用机制

AD发病机制复杂,比较认可的假说机制有A $\beta$ 沉积假说和tau蛋白假说。A $\beta$ 沉积假说认为A $\beta$ 的生成与消除失衡是导致神经元变性和痴呆发生的

表1 对阿尔茨海默病有治疗作用的皂苷类成分

Table 1 Saponins with therapeutic effect on Alzheimer's disease

化合物	皂苷名称	植物来源	结构类型	皂苷类型
1	拟人参皂苷 F <sub>11</sub>	西洋参	达玛烷型	三萜皂苷
2	人参皂苷 Rd	人参	达玛烷型	
3	人参皂苷 Rb <sub>1</sub>	人参	达玛烷型	
4	人参皂苷 Rg <sub>1</sub>	人参	达玛烷型	
5	人参皂苷 Rg <sub>2</sub>	人参	达玛烷型	
6	人参皂苷 Re	人参	达玛烷型	
7	三七皂苷 R <sub>1</sub>	人参、三七	达玛烷型	
8	人参皂苷 Rh <sub>1</sub>	人参	达玛烷型	
9	人参皂苷 Rh <sub>2</sub>	人参	达玛烷型	
10	人参皂苷 Rg <sub>3</sub>	人参	达玛烷型	
11	人参皂苷 Rg <sub>5</sub>	人参	达玛烷型	
12	人参皂苷 Rh <sub>3</sub>	人参	达玛烷型	
13	原人参二醇型苷元	人参	达玛烷型	
14	原人参三醇型苷元	人参	达玛烷型	
15	酸枣仁皂苷甲	酸枣	达玛烷型	
16	假马齿苋皂苷 I	假马齿苋	达玛烷型	
17	人参皂苷 CK	人参	达玛烷型	
18	绞股蓝皂苷-17	绞股蓝	齐墩果烷型	
19	细叶远志皂苷	远志	齐墩果烷型	
20	远志皂苷元	远志	齐墩果烷型	
21	远志皂苷 B	远志	齐墩果烷型	
22	商陆皂苷甲	商陆	齐墩果烷型	
23	文冠果皂苷	文冠果	齐墩果烷型	
24	木通皂苷 D	木通	齐墩果烷型	
25	刺楸皂苷 A	刺楸	齐墩果烷型	
26	刺楸皂苷 B	刺楸	齐墩果烷型	
27	瓜子金皂苷 XXXII	瓜子金	齐墩果烷型	
28	黄芩甲苷 IV	黄芩	环阿屯烷型	
29	积雪草苷	积雪草	乌苏烷型	
30	薯蓣皂苷元	薯蓣	螺甾烷型	甾体皂苷
31	知母皂苷 B	知母	螺甾烷型	
32	知母皂苷 A III	知母	螺甾烷型	
33	知母皂苷元	知母	螺甾烷型	
34	知母皂苷 B II	知母	螺甾烷型	
35	续断总皂苷	续断	-	-
36	三七总皂苷	三七	-	-
37	柏子仁苷	柏子仁	-	-
38	绞股蓝皂苷	绞股蓝	-	-
39	蒺藜皂苷	蒺藜	-	-

起始事件。Tau蛋白假说认为tau蛋白过度磷酸化影响了神经元骨架微管蛋白的稳定性,从而导致神经原纤维缠结形成,进而破坏了神经元及突触的正常功能。除此之外还有氧化应激、炎症反应等多种假说<sup>[7]</sup>。皂苷类成分主要通过抑制A $\beta$ 级联活性、抑制tau蛋白过度磷酸化、抑制神经元氧化应激、抑制小胶质细胞过度活化等多种方式预防和治疗AD。

**2.1 抑制A $\beta$ 级联活性** A $\beta$ 是由淀粉样蛋白前体蛋白(APP)水解形成的正常代谢产物<sup>[8]</sup>,大脑中A $\beta$ 异常聚集是AD的标志之一<sup>[9]</sup>。目前,靶向A $\beta$ 改善AD主要有2种途径:①减少A $\beta$ 生成;②抑制A $\beta$ 聚集,加速A $\beta$ 清除。拟人参皂苷PF<sub>11</sub>(化合物1)可促进APP从细胞质向质膜的转运,抑制APP的淀粉样蛋白加工过程<sup>[10]</sup>,减少A $\beta$ 生成;PF<sub>11</sub>还可以促进APP与循环内含体结合从而减少A $\beta$ 的生成<sup>[11]</sup>。人参皂苷Rg<sub>1</sub>(化合物4)具有雌激素样活性<sup>[12]</sup>,可以促进APP的代谢<sup>[13-14]</sup>,降低去卵巢大鼠海马内A $\beta$ 含量,对绝经期女性预防AD有较好的潜力。续断总皂苷<sup>[15]</sup>(成分35)可以提高A $\beta$ 降解和转运相关蛋白肿瘤坏死因子- $\alpha$ 转移酶(TACE)、胰岛素降解酶(IDE)、低密度脂蛋白受体相关蛋白1(LRP-1)的表达,降低 $\beta$ -分泌酶(BACE)、早老素2(Presenilin 2)表达,调控脑内A $\beta$ 的含量。黄芩甲苷-IV(AS-IV)(化合物28)可以增加APP/PS1小鼠大脑中的过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )和BACE-1表达,降低A $\beta$ 水平<sup>[16]</sup>。人参皂苷Rb<sub>1</sub>(化合物3)可以改变APP的淀粉样蛋白加工过程,抑制A $\beta$ 的生成<sup>[17]</sup>。人参皂苷Rh<sub>2</sub>(化合物9)可以通过降低胆固醇水平,增强APP内吞,减少A $\beta$ 的生成<sup>[18]</sup>。人参皂苷Rg<sub>3</sub>(化合物10)能促进小胶质细胞的活化,促进对A $\beta$ 的摄取<sup>[19]</sup>。蒺藜皂苷(成分39)可明显减少AD小鼠海马和齿状回内 $\beta$ -APP阳性神经元的个数,抑制A $\beta$ 的生成<sup>[20]</sup>。

续断总皂苷<sup>[15]</sup>和人参皂苷Rg<sub>1</sub><sup>[21]</sup>可以促进A $\beta$ 蛋白的降解。远志皂苷B(化合物21)可以促进脑内A $\beta$ 的清除,改善A $\beta$ <sub>1-40</sub>诱导的AD大鼠学习记忆能力<sup>[22]</sup>。PF<sub>11</sub><sup>[11]</sup>及酸枣仁皂苷甲(化合物15)<sup>[23]</sup>可以增强小胶质细胞对A $\beta$ 的清除。人参皂苷Rg<sub>2</sub><sup>[24]</sup>(化合物5)可以增强聚集性蛋白的自噬清除来调节对神经退行性变的保护作用。人参皂苷Re<sup>[25]</sup>(化合物6)可以通过干预AD小鼠体内氨基酸,卵磷脂和鞘脂等代谢途径,减少小鼠大脑中的A $\beta$ 沉积。薯蓣皂苷元(化合物30)可以诱导轴突再生,减少A $\beta$ 含量<sup>[26]</sup>。假马齿苋皂苷I(化合物16)可以诱导增强

先天免疫,促进A $\beta$ 的清除<sup>[27]</sup>。绞股蓝皂苷-17(化合物18)通过激活转录因子-EB(TFEB),促进A $\beta$ 的自噬依赖性清除<sup>[28]</sup>。人参皂苷Rg<sub>1</sub>可以通过蛋白激酶A/环磷腺苷效应元件结合蛋白(PKA/CREB)通路上调脑源性神经营养因子(BDNF)的表达,降低A $\beta$ <sub>1-40</sub>的水平<sup>[29]</sup>。

**2.2 抑制tau蛋白过度磷酸化** Tau蛋白过度磷酸化是AD患者发病的另一个重要原因。PF<sub>11</sub>可以降低蛋白磷酸酯酶2A(PP2A)的去甲基化和亮氨酸甲基转移酶-1(LCMT-1)蛋白水平,使神经元中tau蛋白去磷酸化<sup>[10]</sup>。人参皂苷Rd(化合物2)可以增强PP2A的活性,抑制糖原合酶激酶-3 $\beta$ (GSK-3 $\beta$ )活性,使过度磷酸化的tau蛋白去磷酸化<sup>[30]</sup>。远志皂苷可以通过降低PKA的表达量,增加PP2A的表达量,减轻AD大鼠神经元中tau蛋白Ser<sup>396</sup>位点的过度磷酸化,保护神经细胞<sup>[31]</sup>。文冠果皂苷(化合物23)可以增加PP2A和蛋白磷酸酶-1(PP-1)的表达,降低GSK-3 $\beta$ 的磷酸化<sup>[32]</sup>。人参皂苷Rb<sub>1</sub>可以通过细胞依赖性蛋白激酶5(CDK5)途径减轻凝聚态A $\beta$ <sub>25-35</sub>诱导的海马神经元tau蛋白过度磷酸化,抑制p35的降解并减少海马神经元p25的生成<sup>[33]</sup>。人参皂苷Rg<sub>1</sub>通过抑制CDK5的活性减弱tau蛋白的磷酸化程度<sup>[34]</sup>。人参皂苷Rg<sub>1</sub>和Rb<sub>1</sub>可以上调BDNF的表达水平,抑制磷酸化tau蛋白的表达,可用于阿尔茨海默病的预防<sup>[27,35]</sup>。知母皂苷B(化合物31)可以缓解 $\beta$ 淀粉对Wnt的抑制,抑制GSK-3 $\beta$ 的活性,使tau蛋白磷酸化受阻<sup>[36]</sup>。

**2.3 抑制神经元氧化应激** 自由基水平升高和抗氧化系统功能紊乱可能使脑细胞发生损伤,最终导致AD的发生及进展<sup>[37]</sup>,进而促进A $\beta$ 聚集及微管相关蛋白tau的磷酸化,加重AD大脑中的氧化还原反应的失衡,而过多的A $\beta$ 沉积及tau蛋白磷酸化则加速AD进程<sup>[38]</sup>。三七总皂苷(成分36)可通过激活磷脂酶C $\gamma$ 1(PLC $\gamma$ 1)的磷酸化,激活PLC $\gamma$ 1/蛋白激酶C(KPC)氧化应激信号通路,产生抗氧化应激作用<sup>[39]</sup>。远志皂苷元(化合物20)和柏子仁苷(成分37)可以减少H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>模型鼠海马神经元的丙二醛(MDA)含量,升高超氧化物歧化酶(SOD)活性,提高海马神经元的抗氧化能力<sup>[40-41]</sup>。人参皂苷Rd可在mRNA水平下调细胞色素C(Cyt C),抑制神经元氧化应激损伤反应<sup>[42]</sup>。人参皂苷Rg<sub>1</sub>可以降低海马和皮层活性氧簇(ROS)的生成<sup>[43]</sup>。知母皂苷B II(化合物34)可以显著降低GSH-Px(谷胱甘肽过氧化物酶)、SOD、MDA的活性,减轻氧化应激损伤<sup>[44]</sup>。

原人参二醇型苷元(PPD)(化合物13)<sup>[45]</sup>和原人参三醇型苷元(PPT)(化合物14)<sup>[46]</sup>可以提高SOD活性,抑制MDA水平。人参皂苷Rh<sub>1</sub>(化合物8)和PPT可以升高抗氧化体系GSH、SOD、过氧化氢酶(CAT)和总抗氧化能力(T-AOC),降低过氧化脂质(LPO)、MDA水平。人参皂苷Rh<sub>2</sub>和PPD可以降低MDA和还原性辅酶Ⅱ(NADPH)水平<sup>[47]</sup>。

**2.4 抑制炎症因子** AD患者老年斑周围存在大量激活的小胶质细胞<sup>[48]</sup>。A $\beta$ 能够激活星形胶质细胞和小胶质细胞,诱导大量炎症介质的产生;炎症介质直接损伤神经细胞,促进A $\beta$ 的产生<sup>[49]</sup>,进而引发AD。小胶质细胞被激活后,产生多种炎症因子,如肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ), IL-6等<sup>[50]</sup>。人参皂苷Rd<sup>[35]</sup>、商陆皂苷甲(化合物22)<sup>[51]</sup>、木通皂苷D(化合物24)<sup>[52]</sup>和知母皂苷AⅢ(化合物32)<sup>[53]</sup>可以抑制小胶质细胞过度活化,降低海马CA1区IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 的表达。文冠果皂苷可以增加IL-4的表达,抑制A $\beta$ <sub>25-35</sub>诱导的胶质激活,进而海马内诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和硝基酪氨酸表达的减少,改善氧化应激和炎症反应,减轻记忆损伤<sup>[54]</sup>。积雪草苷(化合物29)<sup>[55]</sup>、人参皂苷Rg<sub>3</sub><sup>[56]</sup>和人参皂苷Rg<sub>5</sub>(化合物11)<sup>[57]</sup>可以降低IL-6、TNF- $\alpha$ 的促炎因子水平。AS-Ⅳ基于促分裂素原活化蛋白激酶5/细胞外信号调节激酶5(MEK5/ERK5)信号通路抑制小胶质细胞的活性,并降低IL-1、TNF- $\alpha$ 水平<sup>[58]</sup>。绞股蓝皂苷(成分38)<sup>[59]</sup>通过细胞信号抑制物1(SOCS1)减弱小胶质细胞的炎症水平。人参皂苷Rg<sub>1</sub>和Rb<sub>1</sub>可以调节核苷酸寡聚化结构域(NOD)样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)炎症小体、降低TNF- $\alpha$ 水平、星形胶质细胞和小胶质细胞的激活<sup>[60]</sup>。

**2.5 调节细胞凋亡,保护神经元** AD患者脑中的神经细胞死亡是以凋亡的形式发生的,多种基因产物的主动表达在AD神经元细胞凋亡过程中发挥作用,如B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)、Bcl-2相关X蛋白(Bax)、胱天蛋白酶(Caspase)基因等<sup>[61]</sup>。皂苷通过调节细胞凋亡基因的表达,保护神经元。人参皂苷Rb<sub>1</sub><sup>[62]</sup>、人参皂苷Rd<sup>[63]</sup>和人参皂苷Rg<sub>1</sub><sup>[64]</sup>可以降低海马Bax和Caspase-3水平,上调Bcl-2,抑制神经元凋亡。人参皂苷Rb<sub>1</sub>可以增加AD模型鼠海马齿状回神经元核抗原(NeuN)表达,促进NeuN再生,增强神经元抗损伤与凋亡的能力,还可以通过抑制Caspase-3活化,改善A $\beta$ 诱导的海马神经元的损伤和凋亡,具备一定的神经保护作用<sup>[65-66]</sup>。细叶远志

皂苷(化合物19)以剂量依赖性方式降低谷氨酸诱导的细胞死亡,对神经元有保护作用<sup>[67]</sup>。AS-Ⅳ可以通过促进PPAR $\gamma$ /BDNF通路抑制A $\beta$ <sub>1-42</sub>低聚体诱导的神经元损伤<sup>[68]</sup>,还可以提高海马Bcl-2和Bcl-x1的表达,抑制细胞凋亡<sup>[69]</sup>。人参皂苷Rg<sub>2</sub>可以通过增强磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号通路改善海马神经元损伤<sup>[70]</sup>。三七皂苷R<sub>1</sub>(化合物7)通过改变电压门控钠通道(Nav)成员的数量和分布,纠正神经元的过度兴奋性<sup>[71-72]</sup>。瓜子金皂苷X(化合物27)可以促进海马酪氨酸激酶受体B(TrkB)的磷酸化,保护神经元<sup>[73]</sup>。

**2.6 抑制胆碱能神经元退化** 在AD病程中,胆碱能神经元的退化被认为是造成痴呆的重要病理因素。皂苷类化合物大多通过降低乙酰胆碱酯酶(AChE)活性而减少乙酰胆碱(Ach)降解,如三七皂苷Rg<sub>1</sub><sup>[74]</sup>、知母皂苷AⅢ<sup>[53]</sup>、人参皂苷Rh<sub>2</sub><sup>[75]</sup>、人参皂苷Rh<sub>3</sub><sup>[76]</sup>,从而增强胆碱能系统功能。知母皂苷元(化合物33)可以增加胆碱能系统中Ach的合成和释放,增强脑突触受体对胆碱的提取,提高大鼠乙酰胆碱转移酶(ChAT)的活性<sup>[77]</sup>,还可以升高胆碱能M受体密度<sup>[78]</sup>、提高M2受体水平<sup>[79]</sup>发挥抗AD的作用。三七皂苷R<sub>1</sub>可以调节神经元兴奋性,预防A $\beta$ 诱导的突触损伤<sup>[72]</sup>,人参皂苷Rh<sub>1</sub>可以提高海马体内Ach的含量<sup>[80]</sup>。刺楸皂苷A(化合物25)、B(化合物26)可以抑制AChE的活性,增加BDNF和CREB的表达,改善学习障碍<sup>[81]</sup>。

## 2.7 其他

**2.7.1 促进线粒体自噬** 线粒体自噬可以通过多种途径以特定的方式被严格调控和激活,不断地核查线粒体的质量,最终通过溶酶体的靶向作用清除损伤的线粒体<sup>[82]</sup>。有研究表明,AD患者线粒体自噬功能异常<sup>[83-85]</sup>。细叶远志皂苷、三七总皂苷可通过激活假定激酶1/E3泛素连接酶(PINK1/Parkin)信号通路来诱导AD模型动物脑组织线粒体自噬,增强溶酶体功能<sup>[86-87]</sup>。

**2.7.2 调节肠道菌群** 肠道菌群通过维持在固有免疫和适应性免疫方面的自稳调节从而在大脑功能调节方面起关键作用<sup>[88]</sup>。研究发现,调节肠道菌群可以保护神经通路,从而延缓AD的发展<sup>[89]</sup>。人参皂苷Rg<sub>1</sub>能调节AD模型动物肠道核心微生物群,改善AD动物肠道菌群紊乱<sup>[90]</sup>。三七总皂苷联合淫羊藿苷可以逆转AD小鼠菌群减少的现象,改善AD所致的记忆损害<sup>[91]</sup>。人参皂苷CK(化合物17)可以提高肠道菌群丰度,使AD小鼠的肠道菌群恢复

正常<sup>[92]</sup>。

**2.7.3 增强能量代谢** AD患者脑内线粒体功能障碍与能量代谢异常要早于常规的A $\beta$ 沉积与tau蛋白磷酸化,因此能量代谢异常也被认为是AD的主要原因和标志<sup>[93]</sup>。人参皂苷CK可以增强AD小鼠的能量代谢,显著增加胰岛素受体底物2(IRS2)、IDE、葡萄糖转运蛋白1(GLUT1)和GLUT3的蛋白表达水平,改善能量失调现象,提高三磷酸腺苷(ATP)水

平,改善认知障碍<sup>[92]</sup>。

### 3 皂苷的结构与抗AD作用的构效关系

达玛烷型、齐墩果烷型、环阿屯烷型和乌苏烷型等三萜皂苷及螺甾烷型甾体皂苷对AD具有治疗作用。三萜皂苷中,又以达玛烷型和齐墩果烷型治疗AD的研究最为广泛。因此,皂苷的结构及类型与治疗AD作用的效果密切相关。皂苷结构类型与治疗AD的作用机制及作用靶点见表2。

表2 不同皂苷结构类型与治疗AD的作用机制及作用靶点

Table 2 Different structural types of saponins and their mechanisms and targets in treatment of AD

皂苷类型	作用机制	作用靶点
达玛烷型	抑制A $\beta$ 级联活性	APP、BACE-1、IDE、小胶质细胞、TFEB、诱导先天免疫、CREB、血小板激活复合物-1(PAC1)、体腺苷酸环化酶激活肽(PACAP、RBA1)
	抑制tau蛋白过度磷酸化	PP2A、CDK5、BDNF
	抑制神经元氧化应激	MDA、SOD、GSH、CAT、T-AOC、LPO、NADPH
	抑制炎症因子	IL-4、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$
	调节细胞凋亡,保护神经元	Caspase-3、Bcl-2、Bcl-x1、NeuN、早期生长反应因子-1(Egr-1)、c-Jun、CREB
	抑制胆碱能神经元退化	ChAT、AChE、ACh、5-HT
	促进线粒体自噬	PINK1/Parkin
	调节肠道菌群	肿瘤坏死因子受体相关3-相互作用蛋白1、2'-5'-寡聚腺苷酸合成酶19(Qas11)、毛蛋白角蛋白丝结合蛋白(TCHP)
齐墩果烷型	增强能量代谢	IRS2、IDE、GLUT1、GLUT3
	抑制A $\beta$ 级联活性	LRP1、突触蛋白(SYP)、突触后致密蛋白95(PSD95)
	抑制tau蛋白过度磷酸化	PP2A、PP-1、PKA
	抑制神经元氧化应激	MDA、SOD、ROS
	抑制炎症因子	IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-4
环阿屯烷型	抑制胆碱能神经元退化	AChE、ACh
	抑制A $\beta$ 级联活性	BACE-1、PPAR $\gamma$
	抑制炎症因子	IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$
乌苏烷型	调节细胞凋亡,保护神经元	Bcl-2和Bcl-x1
	抑制炎症因子	IL-6、TNF- $\alpha$ 、Caspase-3
螺甾烷型	抑制A $\beta$ 级联活性	A $\beta$ <sub>33</sub>
	抑制tau蛋白过度磷酸化	GSK-3 $\beta$
	抑制神经元氧化应激	GSH-Px、SOD、MDA
	抑制炎症因子	IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$
	抑制胆碱能神经元退化	AChE

**3.1 苷元结构与抗AD作用的关系** 皂苷类成分可被肠道菌群所代谢转化,其主要代谢途径是脱糖基化<sup>[94]</sup>,所以苷元结构对AD的治疗有极大的影响。通过对比三萜皂苷和甾体皂苷的作用机制发现,三萜皂苷治疗AD的靶点及机制更加广泛,对于AD的治疗效果更好。在三萜皂苷中,达玛烷型皂苷和环阿屯烷型皂苷互为异构体,但达玛烷型皂苷治疗AD的靶点远多于环阿屯烷型皂苷,环阿屯烷型皂

苷19位甲基与9位脱氢形成三元环,猜测成环后降低了其活性;五环三萜类化合物中,齐墩果烷型皂苷治疗AD的研究远多于乌苏烷型皂苷,齐墩果烷型皂苷种类丰富,研究较为深入,齐墩果烷型皂苷和乌苏烷型皂苷结构类型相近,差别在于乌苏烷型皂苷元结构C20位一个甲基移到C19位。

通过比较作用机制发现,对A $\beta$ 有抑制作用皂苷类化合物多集中在达玛烷型皂苷。达玛烷型皂

昔中以人参皂昔的研究较深入,人参皂昔分为PPD结构和PPT结构,从功效来看,PPT型人参皂昔效果好于PPD型人参皂昔<sup>[47]</sup>,对比其结构,推测是6位的羟基增强其活性。

**3.2 糖原结构与抗AD作用的关系** 通过总结糖原部分与抗AD的关系发现,皂昔元具有与其原型物皂昔具有相似的作用机制<sup>[47]</sup>。卢聪通过小鼠体内实验发现,人参皂昔Rh<sub>2</sub>与PPD具有抗胆碱、提高胆碱能功能的作用,且作用机制相似。另外随着糖链部分糖数量的增加,皂昔类化合物抗AD活性下降<sup>[76,80]</sup>。JOH等<sup>[81]</sup>发现,刺楸皂昔B比刺楸皂昔A多3个糖,刺楸皂昔A抗AD活性强于刺楸皂昔B,糖原数量的增加会减弱其治疗作用。皂昔类成分在肠道中会发生以逐级脱糖为主的一系列结构变化,所以糖原的结构类型对AD的治疗作用影响不大。

#### 4 小结与讨论

AD是并非由单一机制导致的年龄依赖性疾病,致病因素复杂且相互联系、相互促进,涉及多种细胞、物质和分子机制<sup>[95]</sup>。基于AD复杂的发病机制,单靶点药物很难有效控制AD的发展,调节多靶点治疗AD成为药物研发的潜在趋势。本文系统总结了34种皂昔类单体化合物及5种皂昔混合物,这些皂昔类成分在动物实验基础上对AD有治疗作用,其总体作用主要通过以下几个方面:减少A $\beta$ 生成、抑制A $\beta$ 聚集,加速A $\beta$ 清除;增强PP2A的表达,抑制tau蛋白过度磷酸化;调节相关氧化因子活性和炎症因子水平;调节细胞凋亡基因的表达,保护神经元;降低AChE活性而减少ACh降解;诱导线粒体自噬,增强溶酶体功能;丰富肠道菌群;增强能量代谢等方面治疗AD。

通过比较不同皂昔类型治疗AD作用机制及作用靶点,发现三萜皂昔治疗AD的作用机制途径多于甾体皂昔;三萜皂昔中达玛烷型皂昔和齐墩果烷型皂昔治疗AD的作用途径和靶点多于环阿屯烷型皂昔和乌苏烷型皂昔;一种皂昔成分可以通过多种作用途径和靶点治疗AD,如人参皂昔Rg<sub>1</sub>、AS-IV等;PPT型人参皂昔效果好于PPD型人参皂昔;因此,有必要改变传统给药方式,开发新型剂型,增加胃肠道对皂昔类成分的吸收,减少损失。

本文总结了皂昔类治疗AD的作用机制,并分析皂昔与AD之间的构效关系。由于上述基础实验多为独立进行,所以对皂昔类成分与AD的构效关系总结有限。建议在后续的研究中,可以同时多

种皂昔成分治疗AD进行研究,可以丰富皂昔化学结构和活性之间的联系。皂昔在肠道中会发生以逐级脱糖为主的一系列结构变化,因此,有必要改变传统给药方式,开发新型剂型,增加胃肠道对皂昔类成分的吸收,减少损失。同时肠道菌群是治疗AD的新靶标<sup>[96]</sup>,但皂昔类化合物对于肠道菌群的研究较少,聚焦相关研究,为皂昔类成分治疗AD提供更多临床前依据,对于皂昔类化合物的开发和利用有重要意义,同时,有望为治疗AD提供新途径。

#### [参考文献]

- [1] VILLEMAGNE V L, BURNHAM S, BOURGEAT P, et al. Amyloid  $\beta$  deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: A prospective cohort study[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(4):357-367.
- [2] 付东兴,刘俊彤,司函瑞,等. 治疗阿尔茨海默症的天然药物研究进展[J]. *世界中医药*, 2022, 17(2): 271-275.
- [3] KIM M H, KIM S H, YANG W M. Mechanisms of action of phytochemicals from medicinal herbs in the treatment of Alzheimer's disease[J]. *Planta Med*, 2014, 80(15):1249-1258.
- [4] 王君,孟宪华,王伟峰,等. 抗AD活性天然化合物的结构与功能[J]. *中国科学:化学*, 2018, 48(12):1452-1465.
- [5] GAO J J, INAGAKI Y, LI X, et al. Research progress on natural products from traditional Chinese medicine in treatment of Alzheimer's disease[J]. *Drug Discov Ther*, 2013, 7(2):46-57.
- [6] HAN S H, KIL G J. Effects of Ginseng Radix plus Crataegi Fructus on the mice model of Alzheimer's disease [J]. *Korean J Pharmacogn*, 2006, 37(4): 314-319.
- [7] 刘畅,孟宪勇,董晓华. 阿尔茨海默症的发病机制及治疗药物研究进展[J]. *神经药理学报*, 2020, 10(4): 36-40.
- [8] 刘心朗,贾建新.  $\beta$ 淀粉样蛋白在阿尔茨海默病中的作用机制研究进展[J]. *解剖学杂志*, 2020, 43(1): 60-63.
- [9] SELKOE D J, HARDY J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years[J]. *EMBO Mol Med*, 2016, 8(6):595-608.
- [10] ZHANG Z, YANG J Y, LIU C, et al. Pseudoginsenoside-F<sub>11</sub> alleviates cognitive deficits and Alzheimer's disease-type pathologies in SAMP8 mice [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 139:512-523.

- [11] 杨静玉, 庞杰, 姚雪春, 等. 拟人参皂苷 F<sub>11</sub> 抗阿尔茨海默病作用的 A $\beta$  相关机制[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(6): 456.
- [12] CHAN R Y K, CHEN W F, DONG A, et al. Estrogen-like activity of ginsenoside Rg<sub>1</sub> derived from *Panax notoginseng* [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(8): 3691-3695.
- [13] SHI C, ZHENG D D, FANG L, et al. Ginsenoside Rg<sub>1</sub> promotes nonamyloidogenic cleavage of APP via estrogen receptor signaling to MAPK/ERK and PI3K/Akt [J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1820(4): 453-460.
- [14] SHI C, NA N, ZHU X M, et al. Estrogenic effect of ginsenoside Rg<sub>1</sub> on APP processing in post-menopausal platelets[J]. Platelets, 2013, 24(1): 51-62.
- [15] 俞维英, 郭菁菁, 李明祥. 川续断总皂苷通过调控 A $\beta$  相关途径改善 A $\beta$  诱导的大鼠学习记忆损伤[J]. 中草药, 2017, 40(8): 1948-1951.
- [16] WANG X, WANG Y, HU J P, et al. Astragaloside IV, a natural PPAR $\gamma$  agonist, reduces A $\beta$  production in Alzheimer's disease through inhibition of BACE1 [J]. Mol Neurobiol, 2017, 54(4): 2939-2949.
- [17] LIN J W, GAO S Y, WANG T Q, et al. Ginsenoside Rb<sub>1</sub> improves learning and memory ability through its anti-inflammatory effect in A $\beta$  induced Alzheimer's disease of rats [J]. Am J Transl Res, 2019, 11(5): 2955-2968.
- [18] QIU J, LI W, FENG S H, et al. Ginsenoside Rh<sub>2</sub> promotes nonamyloidogenic cleavage of amyloid precursor protein via a cholesterol-dependent pathway [J]. Genet Mol Res, 2014, 13(2): 3586-3598.
- [19] AHN J W, JANG S K, JO B R, et al. A therapeutic intervention for Alzheimer's disease using ginsenoside Rg<sub>3</sub>: Its role in M2 microglial activation and non-amyloidogenesis [J]. J Physiol Pharmacol, 2021, 72(2): 185-193.
- [20] 马玉奎, 渠广民. 蒺藜皂苷对谷氨酸致阿尔茨海默病模型小鼠的作用[J]. 中国新药杂志, 2009, 18(6): 538-540.
- [21] QUAN Q K, WANG J, LI X, et al. Ginsenoside Rg<sub>1</sub> decreases A $\beta$ <sub>1-42</sub> level by upregulating PPAR $\gamma$  and IDE expression in the hippocampus of a rat model of Alzheimer's disease [J]. PLoS One, 2013, 8(3): e59155.
- [22] 倪杰, 房宇, 胡燕, 等. 细叶远志皂苷对阿尔茨海默病大鼠海马低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 水平的影响[J]. 解剖学报, 2016, 47(6): 744-749.
- [23] ZHANG M, QIAN C, ZHENG Z G, et al. Jujuboside A promotes A $\beta$  clearance and ameliorates cognitive deficiency in Alzheimer's disease through activating Axl/HSP90/PPAR $\gamma$  pathway [J]. Theranostics, 2018, 8(15): 4262-4278.
- [24] FAN Y Y, WANG N, ROCCHI A, et al. Identification of natural products with neuronal and metabolic benefits through autophagy induction [J]. Autophagy, 2017, 13(1): 41-56.
- [25] LI J Y, LIU Y, LI W, et al. Metabolic profiling of the effects of ginsenoside Re in an Alzheimer's disease mouse model [J]. Behav Brain Res, 2018, 337: 160-172.
- [26] TOHDA C, URANO T, UMEZAKI M, et al. Diosgenin is an exogenous activator of 1, 25D<sub>3</sub>-MARRS/Pdia3/ERp57 and improves Alzheimer's disease pathologies in 5XFAD mice [J]. Sci Rep, 2012, 2(1): 1-11.
- [27] LI Y Y, YUAN X, SHEN Y H, et al. Bacopaside I ameliorates cognitive impairment in APP/PS1 mice via immune-mediated clearance of  $\beta$ -amyloid [J]. Aging, 2016, 8(3): 521-533.
- [28] MENG X B, WANG M, SUN G B, et al. Attenuation of A $\beta$ <sub>25-35</sub>-induced parallel autophagic and apoptotic cell death by gypenoside XVII through the estrogen receptor-dependent activation of Nrf2/ARE pathways [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2014, 279(1): 63-75.
- [29] SHI Y Q, HUANG T W, CHEN L M, et al. Ginsenoside Rg<sub>1</sub> attenuates amyloid-beta content, regulates PKA/CREB activity, and improves cognitive performance in SAMP8 mice [J]. J Alzheimers Dis, 2010, 19(3): 977-989.
- [30] LI L, LIU Z R, LIU J F, et al. Ginsenoside Rd attenuates beta-amyloid-induced tau phosphorylation by altering the functional balance of glycogen synthase kinase 3beta and protein phosphatase 2A [J]. Neurobiol Dis, 2013, 54: 320-328.
- [31] 徐柯乐, 陈勤, 刘伟, 等. 远志皂苷减轻 A $\beta$ <sub>1-40</sub> 诱导的 AD 大鼠脑神经元 tau 蛋白 Ser~(396) 位点的过度磷酸化 [J]. 中国病理生理杂志, 2012, 28(9): 1605-1609.
- [32] LIU P, ZOU L B, WANG L H, et al. Xanthoceraside attenuates tau hyperphosphorylation and cognitive deficits in intracerebroventricular-streptozotocin injected rats [J]. Psychopharmacology, 2014, 231(2): 345-356.
- [33] 谢玉华, 陈晓春, 张静, 等. 人参皂苷 Rb<sub>1</sub> 可能通过 CDK5 途径减轻 A $\beta$ <sub>25-35</sub> 诱导的胎鼠海马神经元 tau 蛋白过度磷酸化 [J]. 药学报, 2007, 42(8): 828-832.

- [34] 李彦东,李沫,苏亚楠. 人参皂苷 R<sub>g1</sub>对阿尔茨海默病大鼠海马细胞周期依赖性蛋白激酶和 p-tau 的影响[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(23):6732-6734.
- [35] LI X, LI M, LI Y, et al. Cellular and molecular mechanisms underlying the action of ginsenoside R<sub>g1</sub> against Alzheimer's disease[J]. Neural Regen Res, 2012, 7(36):2860-2866.
- [36] 钟雷,谭洁,欧阳石,等. 知母皂苷 B 对大鼠海马注射  $\beta$ -AP(25~35)致 tau 蛋白磷酸化的影响[J]. 南方医科大学学报, 2006, 26(8):1106-1109.
- [37] BUTTERFIELD D A, HALLIWELL B. Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease[J]. Nat Rev Neurosci, 2019, 20(3):148-160.
- [38] ROSINI M, SIMONI E, MILELLI A, et al. Oxidative stress in Alzheimer's disease: Are we connecting the dots?[J]. J Med Chem, 2014, 57(7):2821-2831.
- [39] 田新. 三七总皂苷对阿尔茨海默病氧化应激 PI3K/Akt 和 PLC $\gamma$ 1/PKC 信号通路的影响研究[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2016.
- [40] 张晶,戚仁斌,汪志刚,等. 远志皂苷元对 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的大鼠海马神经元损伤的影响及其机制[J]. 中国病理生理杂志, 2011, 27(6):1059-1065.
- [41] 索金红,牟海军,刘晓娟,等. 柏子仁苷对阿尔茨海默病模型大鼠的行为改善作用及其相关作用机制[J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(6):84-88, 95.
- [42] 刘娟芳. 人参皂甙 R<sub>d</sub>对实验性阿尔茨海默病的保护作用及机制研究[D]. 西安:第四军医大学, 2011.
- [43] ZHANG H, SU Y, SUN Z H, et al. Ginsenoside R<sub>g1</sub> alleviates A $\beta$  deposition by inhibiting NADPH oxidase 2 activation in APP/PS1 mice[J]. J Ginseng Res, 2021, 45(6):665-675.
- [44] ZHAO X, LIU C M, QI Y, et al. Timosaponin B- II ameliorates scopolamine-induced cognition deficits by attenuating acetylcholinesterase activity and brain oxidative damage in mice[J]. Metab Brain Dis, 2016, 31(6):1455-1461.
- [45] LU C, DONG L M, LV J W, et al. 20 (S) -protopanaxadiol (PPD) alleviates scopolamine-induced memory impairment via regulation of cholinergic and antioxidant systems, and expression of Egr-1, c-Fos and c-Jun in mice[J]. Chem Biol Interact, 2018, 279:64-72.
- [46] LU C, LV J W, DONG L M, et al. Neuroprotective effects of 20 (S) -protopanaxatriol (PPT) on scopolamine-induced cognitive deficits in mice [J]. Phytother Res, 2018, 32(6):1056-1063.
- [47] 卢聪. 四种达玛烷型三萜皂苷益智作用特点及机制研究[D]. 北京:北京协和医学院, 2017.
- [48] MCGEER P L, ITAGAKI S, TAGO H, et al. Reactive microglia in patients with senile dementia of the Alzheimer type are positive for the histocompatibility glycoprotein HLA-DR[J]. Neurosci Lett, 1987, 79(1/2):195-200.
- [49] AKIYAMA H, BARGER S, BARNUM S, et al. Inflammation and Alzheimer's disease [J]. Neurobiol Aging, 2000, 21(3):383-421.
- [50] MCDONALD D R, BRUNDEN K R, LANDRETH G E. Amyloid fibrils activate tyrosine kinase-dependent signaling and superoxide production in microglia[J]. J Neurosci, 1997, 17(7):2284-2294.
- [51] YANG H, WANG S L, YU L J, et al. Esculentoside A suppresses A $\beta$ <sub>1-42</sub>-induced neuroinflammation by down-regulating MAPKs pathways *in vivo* [J]. Neurol Res, 2015, 37(10):859-866.
- [52] YU X, WANG L N, DU Q M, et al. Akebia saponin D attenuates amyloid  $\beta$ -induced cognitive deficits and inflammatory response in rats: Involvement of Akt/NF- $\kappa$ B pathway [J]. Behav Brain Res, 2012, 235(2):200-209.
- [53] LEE B, JUNG K, KIM D H. Timosaponin AI II, a saponin isolated from Anemarrhena asphodeloides, ameliorates learning and memory deficits in mice[J]. Pharmacol Biochem Behav, 2009, 93(2):121-127.
- [54] LU P, MAMIYA T, LU L, et al. Xanthoceraside attenuates amyloid  $\beta$  peptide<sub>25-35</sub>-induced learning and memory impairments in mice [J]. Psychopharmacology (Berl), 2012, 219(1):181-190.
- [55] ZHANG Z, LI X B, LI D, et al. Asiaticoside ameliorates  $\beta$ -amyloid-induced learning and memory deficits in rats by inhibiting mitochondrial apoptosis and reducing inflammatory factors[J]. Exp Ther Med, 2017, 13(2):413-420.
- [56] LEE B, SUR B, PARK J, et al. Ginsenoside R<sub>g3</sub> alleviates lipopolysaccharide-induced learning and memory impairments by anti-inflammatory activity in rats[J]. Biomol Ther (Seoul), 2013, 21(5):381-390.
- [57] CHU S H, GU J F, FENG L, et al. Ginsenoside R<sub>g3</sub> improves cognitive dysfunction and beta-amyloid deposition in STZ-induced memory impaired rats via attenuating neuroinflammatory responses [J]. Int Immunopharmacol, 2014, 19(2):317-326.
- [58] 方建,李晓晖,陈文武. 黄芪甲苷基于 MEK5/ERK5 信号通路对阿尔茨海默病大鼠小胶质细胞活性的影响[J]. 上海中医药杂志, 2021, 55(10):73-78.
- [59] CAI H, LIANG Q L, GE G Q. Gypenoside Attenuates

- $\beta$  amyloid-induced inflammation in N9 microglial cells via SOCS1 signaling [J]. *Neural Plast*, 2016, 2016: 6362707.
- [60] YANG Y J, LI S S, HUANG H, et al. Comparison of the protective effects of ginsenosides Rb<sub>1</sub> and Rg<sub>1</sub> on improving cognitive deficits in SAMP8 mice based on anti-neuroinflammation mechanism [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 834.
- [61] 计德丽, 李自如, 郭力军. 细胞凋亡与阿尔茨海默病 [J]. *内蒙古医学杂志*, 2014, 46(3): 296-298.
- [62] WANG Y, LI Y, YANG W Y, et al. Ginsenoside Rb<sub>1</sub> inhibit apoptosis in rat model of Alzheimer's disease induced by A $\beta$  [J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(3): 796-805.
- [63] LIU J F, YAN X D, LI L, et al. Ginsenoside Rd attenuates cognitive dysfunction in a rat model of Alzheimer's disease [J]. *Neurochem Res*, 2012, 37(12): 2738-2747.
- [64] ZHANG X, WANG J, XING Y, et al. Effects of ginsenoside Rg<sub>1</sub> or 17 $\beta$ -estradiol on a cognitively impaired, ovariectomized rat model of Alzheimer's disease [J]. *Neuroscience*, 2012, 220: 191-200.
- [65] 于小琪, 向君. 人参皂苷 Rb<sub>1</sub>对阿尔茨海默病模型鼠海马区神经元 NeuN 表达的影响 [J]. *广东医学*, 2013, 34(9): 1335-1336.
- [66] 王洪财, 蒋玉萌, 赵雪, 等. 人参皂苷 Rb<sub>1</sub>对 A $\beta$ 淀粉样蛋白诱导大鼠海马神经元损伤的保护作用 [J]. *吉林大学学报: 医学版*, 2012, 38(3): 447-450, 386.
- [67] PARK C H, CHOI S H, KOO J W, et al. Novel cognitive improving and neuroprotective activities of *Polygala tenuifolia* Willdenow extract, BT-11 [J]. *J Neurosci Res*, 2002, 70(3): 484-492.
- [68] WANG X C, XU W, CHEN H J T, et al. Astragaloside IV prevents A $\beta$  oligomers-induced memory impairment and hippocampal cell apoptosis by promoting PPAR $\gamma$ /BDNF signaling pathway [J]. *Brain Res*, 2020, 1747: 147041.
- [69] YOU Y, YAN L, HUANG L Q, et al. Anti-apoptosis effect of astragaloside IV on Alzheimer's disease rat model via enhancing the expression of Bcl-2 and Bcl-xl [J]. *Scand J Lab Anim Sci*, 2010, 37(2): 75-82.
- [70] CUI J, SHAN R, CAO Y, et al. Protective effects of ginsenoside Rg<sub>2</sub> against memory impairment and neuronal death induced by A $\beta$ <sub>25-35</sub> in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 266: 113466.
- [71] HU T, LI S, LIANG W Q, et al. Notoginsenoside R<sub>1</sub>-induced neuronal repair in models of Alzheimer disease is associated with an alteration in neuronal hyperexcitability, which is regulated by nav [J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14: 280.
- [72] YAN S J, LI Z, LI H, et al. Notoginsenoside R<sub>1</sub> increases neuronal excitability and ameliorates synaptic and memory dysfunction following amyloid elevation [J]. *Sci Rep*, 2014, 4(1): 1-8.
- [73] ZHOU H, XUE W, CHU S F, et al. Polygalasaponin XXXII, a triterpenoid saponin from *Polygalae Radix*, attenuates scopolamine-induced cognitive impairments in mice [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37(8): 1045-1053.
- [74] 宋晓斌, 何波, 陈鹏, 等. 三七皂苷 Rg<sub>1</sub>对动物学习记忆功能的影响及其机理研究 [J]. *昆明医学院学报*, 2010, 31(6): 21-27.
- [75] LV J W, LU C, JIANG N, et al. Protective effect of ginsenoside Rh<sub>2</sub> on scopolamine-induced memory deficits through regulation of cholinergic transmission, oxidative stress and the ERK-CREB-BDNF signaling pathway [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(1): 337-345.
- [76] KIM E J, JUNG I H, VAN LE T K, et al. Ginsenosides Rg<sub>5</sub> and Rh<sub>3</sub> protect scopolamine-induced memory deficits in mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 146(1): 294-299.
- [77] 隋海娟, 马瑞国, 刘卓, 等. 知母皂苷对 AD 模型大鼠学习记忆能力及磷酸化 Tau 蛋白和胆碱乙酰基转移酶表达的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2016, 32(2): 71-73.
- [78] 陈勤, 夏宗勤, 胡雅儿. 知母皂苷元对痴呆模型大鼠脑内 M 受体密度分布的影响 [J]. *激光生物学报*, 2003, 12(6): 445-449.
- [79] 胡梅, 胡雅儿, 张蔚, 等. 知母活性成分 ZMS 对老年大鼠脑 M 受体的调节作用 [J]. *中华核医学杂志*, 2001, 21(3): 29-32.
- [80] 毕云枫, 陶伟明, 王溪竹, 等. 人参皂苷 Rh<sub>1</sub>对 AD 小鼠认知障碍的改善作用 [J]. *食品工业科技*, 2019, 40(24): 300-304.
- [81] JOH E H, LEE I A, KIM D H. Kalopanaxsaponins A and B isolated from *Kalopanax pictus* ameliorate memory deficits in mice [J]. *Phytother Res*, 2012, 26(4): 546-551.
- [82] 马穰桂, 夏志, 尚画雨. 线粒体自噬相关受体蛋白研究进展 [J]. *生理学报*, 2021, 73(6): 1025-1034.
- [83] YE X, SUN X Q, STAROVOYTOV V, et al. Parkin-mediated mitophagy in mutant hAPP neurons and Alzheimer's disease patient brains [J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(10): 2938-2951.
- [84] SONG M X, ZHAO X L, SONG F Y. Aging-dependent mitophagy dysfunction in Alzheimer's disease [J]. *Mol*

- Neurobiol, 2021, 58(5): 2362-2378.
- [85] 林祎嘉,程丽珍,苗雅. 线粒体自噬异常在阿尔茨海默病中的作用及机制研究综述[J]. 上海交通大学学报:医学版, 2022, doi:0314. 1807. 006.
- [86] 陆晓华,金桂芳,余河汉,等. 基于PINK1/Parkin信号通路研究细叶远志皂苷对AD模型小鼠脑组织线粒体自噬的影响[J]. 中国药房, 2021, 32(22): 2748-2754.
- [87] 林珍梅. 三七总皂苷调节氧化应激—线粒体自噬治疗AD的机制研究[D]. 南宁:广西中医药大学, 2018.
- [88] 陈慧泽,孟胜喜. 中医药防治阿尔茨海默病的新视角—靶向肠道菌群[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(22): 3915-3919.
- [89] GOYAL D, ALI S A, SINGH R K. Emerging role of gut microbiota in modulation of neuroinflammation and neurodegeneration with emphasis on Alzheimer's disease [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2021, 106: 110112.
- [90] 郭玉倩. 人参皂苷Rg<sub>1</sub>通过Wnt信号通路改善阿尔茨海默病树突认知障碍[D]. 昆明:昆明医科大学, 2020.
- [91] ZHANG T, DONG K L, XIAO L, et al. Effects of Co-administration of icariin and saponins on intestinal microbiota and hippocampal protein expression in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2020, 16: 2169-2179.
- [92] 陈锡俊. 基于PPAR $\gamma$ 通路人参皂苷CK调节能量代谢对阿尔茨海默病的机制研究[D]. 长春:长春中医药大学, 2020.
- [93] 王倩倩,王莹莹,韩笑,等. 能量代谢在阿尔茨海默病发生和防治中的作用[J]. 郑州大学学报:医学版, 2022, 57(1): 50-56.
- [94] 宋玮,郑伟,张洁,等. 中药皂苷类成分的体内代谢研究进展[J]. 药学学报, 2018, 53(10): 1609-1619.
- [95] 唐静怡,周方,曾鸿哲,等. 茶叶功能成分预防阿尔茨海默病研究进展[J]. 食品工业科技, 2022, doi: 1002-0306. 2021100205.
- [96] 王锋,蒋与刚. 肠道菌群-阿尔茨海默病防治的新靶标[J]. 生理科学进展, 2022, 53(1): 73-76.

[责任编辑 孙丛丛]