

从“肝肾同调”探析黑逍遥散干预AD免疫炎症的研究思路

王虎平*, 米彩云, 周君
(甘肃中医药大学, 兰州 730000)

[摘要] 阿尔茨海默病(AD)是一种年龄高度相关的神经系统疾病,是造成老年期痴呆的最主要原因,亦是导致老年人丧失日常生活能力的最常见疾病,将给患者、家庭及社会带来沉重的精神负担和经济压力。中医可将其归属于“痴呆”“呆门”“呆病”等疾患范畴,传统认为以肾虚为本,多从肾论治。课题组结合肝的生理病理特性,提出了“肝肾同调”是防治AD的重要思路。AD以 β 淀粉样蛋白(A β)沉积和神经原纤维缠结(NFT)为主要病理表现,其发病机制复杂。越来越多的研究表明,免疫炎症在AD的发病过程中起着重要作用,通过核转录因子- κ B(NF- κ B)/NOD样受体热蛋白结构域3(NLRP3)/胱天蛋白酶-1(Caspase-1)/白细胞介素-1 β (IL-1 β)信号通路调控神经免疫炎症将是治疗AD的重要靶点。该文基于“肝肾同调”的重要思路,遴选其代表方黑逍遥散,从调控NF- κ B/NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 信号通路进而抑制神经免疫炎症角度探析防治AD的作用与机制,以期进一步推进黑逍遥散防治AD的深入研究,亦为中医药防治AD的思路策略抛砖引玉。

[关键词] 阿尔茨海默病; 黑逍遥散; 研究思路; 肝肾同调; 免疫炎症; 信号通路

[中图分类号] R22;R242;R856.5;R749 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)17-0180-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20221791

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220630.2257.022.html>

[网络出版日期] 2022-07-01 15:20

Intervention of Hei Xiaoyaosan in Alzheimer's Disease Immune Inflammation Based on Liver-kidney Homology

WANG Huping*, MI Caiyun, ZHOU Jun
(Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

[Abstract] Alzheimer's disease (AD) is a neurological disease highly related to age, which is the main cause of senile dementia and the most common disease leading to the loss of daily living ability of the elderly. AD brings heavy mental burden and economic pressure to patients, families, and society. Traditional Chinese medicine (TCM) ascribes AD to category of "dementia", believing that the treatment should start from kidney because kidney deficiency is the root cause. Combined with the physiological and pathological characteristics of liver, this paper proposed that liver-kidney homology was an important idea for the prevention and treatment of AD. The main pathological manifestations of AD were amyloid β -protein (A β) deposition and neurofibrillary tangles (NFT), and the pathogenesis was complex. A growing number of studies showed that immune inflammation played an important role in the pathogenesis of AD. The important target of treating AD was the regulation of neuro-immune inflammation through the nuclear factor kappa B (NF- κ B)/NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3 (NLRP3)/Caspase-1/interleukin-1 β (IL-1 β) signaling pathway. Based on the idea of liver-kidney homology, this paper selected the representative formula Hei Xiaoyaosan to explore its effect on the prevention and treatment of AD and the mechanism from the perspective of regulating NF- κ B/NLRP3/Caspase-1/IL-1 β signaling pathway and inhibiting neuro-immune inflammation, expecting to

[收稿日期] 2022-02-21

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81960828);甘肃省高等学校创新能力提升项目(2019B-100)

[通信作者] *王虎平,博士,副教授,从事中医方药防治老年病研究, E-mail: whp@gszy.edu.cn

further promote the in-depth study on the prevention and treatment of AD, and provide references for the prevention and treatment of AD by TCM.

[Keywords] Alzheimer's disease; Hei Xiaoyaosan; research ideas; liver-kidney homology; immune inflammation; signal pathway

阿尔茨海默病(AD)是一种以细胞外 β 淀粉样蛋白(A β)沉积和细胞内神经原纤维缠结(NFT)为病理特征的神经系统退行性疾病,主要表现为认知功能障碍、日常生活能力下降和精神行为异常^[1-3],是造成老年期痴呆的最主要原因^[4],亦是导致老年人丧失日常生活能力的最常见疾病,其发病与年龄高度相关^[5]。随着我国人口迅速老龄化,AD发病率逐年上升,目前我国AD患者已超过600万,预计到2050年或超过2 000万,将成为世界上AD患病人口最多,增长速度最快的国家^[6],给患者、家庭及社会带来沉重的精神负担和经济压力。

AD的发病机制较为复杂,与A β 异常沉积、Tau蛋白过度磷酸化、炎性反应、胰岛素信号传导通路障碍等多种因素密切相关^[7-9],目前还未发现有效的治疗方法^[10-11],临床一线用药多为单一靶点药,其药效局限,不良反应较大,且不能阻断AD病理进程^[12]。因此,寻找能够阻断AD病程进展的多靶点药物具有重要临床意义^[4],而传统中医药具有多成分多靶点的作用优势^[13-15],尤其随着多学科交叉的快速发展,可为中医药治疗AD提供新的思路。

越来越多的研究表明,免疫炎症在AD的发病过程中起着重要作用^[16]。小胶质细胞是神经微环境中主要的免疫细胞,在AD病程中小胶质细胞吞噬A β 的同时会分泌促炎性因子,进一步影响周围脑组织、扩大神经毒性效应。小胶质细胞特异性炎症小体被激活作为一种新的神经免疫炎症AD病理机制而备受关注^[17-19]。NOD样受体热蛋白结构域3(NLRP3)炎症小体相对于其他特异性炎症小体研究的较为深入,有研究认为抑制NLRP3炎症小体及其上游核转录因子- κ B(NF- κ B)的活性可减少A β 异常沉积,保护神经细胞,缓解AD症状^[20-21]。亦有报道NLRP3激活后可促进AD模型小鼠脑组织A β 沉积和病理进程,而NLRP3基因敲除后可促进A β 的消除,改善空间记忆障碍^[22-23]。因此调控NLRP3炎症小体活性可能是防治AD的新靶点,从免疫炎症途径研究中医复方治疗AD的效应,是揭示中医复方疗效机制及研发新药的重要策略^[24-25]。本文将在中医基本理论的指导下,结合现代药理研究和临床实践,从调控NLRP3炎症小体活性进而干预免疫炎

症角度探析黑逍遥散防治AD的研究思路。

1 肝肾同调是防治AD的重要思路

AD属于中医“痴呆”的范畴,关于AD的病机,传统认为以肾精亏虚,髓海不足为主^[26-27]。但近年来越来越多的医者认为肝主疏泄,调节情志的功能在AD的发病中也起着重要的作用^[28]。通过检索查阅2000年至2021年CNKI、万方数据库收录的文献,中医复方对AD的临床及实验研究的文献近3 000篇,其中涉及采用疏肝解郁法治疗AD的研究近300篇,约占文献总数的1/10。中医理论中肝与神志活动密切相关。《黄帝内经》云:“肝藏魂”“肝主谋虑”。《辨证奇闻·健忘》云:“人有气郁不舒,忽忽如有所失,目前之事竟不记忆,一如老人之善忘。此乃肝气之滞,非心肾之虚耗也。”若肝疏泄功能正常,气机调畅,五脏气血调和,则人的神志活动正常。反之,若肝疏泄功能失常,肝气郁滞则会影响五脏神志,损及心神。AD患者情感淡漠,急躁不安等表现也揭示肝与AD的关系密切^[29]。且年龄是AD发生的另一重要因素,AD多发于老年人群,而《黄帝内经·灵枢·天年》载:“五十岁,肝气始衰,肝叶始薄,胆汁始减,目始不明。”说明五脏功能衰退以肝为起始点。另外肝藏血,肾藏精,肝肾同源,精血相生,脑髓由肝肾精血所生。肝肾精血不足必然导致髓海空虚,脑神失养,发为痴呆。也有人认为,因为年老体衰,脾虚失运、痰湿内生、气血生化乏源亦是AD发病的原因之一,而肝与脾胃功能的正常也有着密切的关系^[30-31]。可见,AD的发生发展与肝的生理、病理密切相关。肝木生理调和则气血通畅,脾胃健运,精血有源,情志愉悦,否则肝郁气滞、血瘀痰饮、精亏血弱等皆会导致AD的发生发展^[30,32-35]。据此,课题组提出了“从肝论治”AD的科研思路。

国内外相关报道亦为“从肝论治”AD提供了实验及临床支撑^[36-37]。如戎志斌^[38]研究发现,柴胡疏肝散可改善AD模型大鼠的学习记忆能力,提高海马内单胺神经递质去甲肾上腺素(EN)、5-羟色胺(5-HT)和多巴胺(DA)含量,可下调A β_{1-40} 诱导NG108-15细胞AD模型中葡萄糖调节蛋白78(GRP78)和增强子结合蛋白同源蛋白(CHOP)基因

的表达,降低细胞的凋亡率。胡利^[39]研究表明,柴胡疏肝散可明显升高 $A\beta_{25-35}$ 与D-半乳糖诱导的AD模型大鼠海马DG区神经元数,显著下降 $A\beta$ 与磷酸化Tau蛋白阳性表达细胞数目、海马DG区细胞平均凋亡及内质网应激标志蛋白免疫球蛋白重链结合蛋白(BIP)、蛋白激酶R样内质网激酶(PERK)、CHOP表达量。田金洲教授以平肝清心安神法治疗AD伴精神症状的患者亦取得了显著效果^[40]。刘海洋等^[41]报道抑肝散能够有效改善痴呆患者行为和心理症状。朱振铎等^[42]以疏肝解郁滋肾养心法治疗34例老年痴呆,有效率达82.4%。吴磊彬等^[43]用逍遥散治疗肝郁脾虚型AD小鼠,可改善小鼠学习记忆能力及神经递质活性。

然而,肝藏血,肾藏精,二者关系密切。生理上,肝肾同源,精血相生,肾精滋养于肝,使肝之阴血充足,以制约肝阳过亢;肾精又赖肝血的不断补充而化生。病理上,肝血不足与肾精亏损多相互,肾精不足可导致肝血亏虚,肝血不足可致肾精亏损,最终表现为肝肾精血亏虚。脑髓由肝肾精血所生,肝肾精血亏虚必然导致髓海空虚,脑神失养,发为痴呆。可见,“从肝肾论治”较“从肝论治”更符合AD的病理特性^[30,44]。因此,在传统的从肾论治的基础上结合“从肝论治”的立意,认为“肝肾同调”是防治AD的重要思路。

2 黑逍遥散是肝肾同调的代表名方

黑逍遥散出自《医略六书·女科指要》,是在逍遥散疏肝解郁的基础上,加补肾填精的熟地而成。全方理气养血,填精益髓,气血并调,精血并补,疏肝补肾,涵肝益肾,是典型的“肝肾同调”之方,正切合AD的病理特征^[44]。前期研究表明,黑逍遥散可提高AD小鼠脑内环腺苷酸反应元件结合蛋白1(CREB1)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、钙调蛋白依赖性激酶2 α (CaMK II α)、磷酸化CREB1(p-CREB1)水平及单胺氧化酶(MAO)、胆碱乙酰转移酶(ChAT)的活性,降低p-CaMK II α 、钙调蛋白(CaM)、丙二醛(MDA)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)含量、白细胞介素-6(IL-6)、糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及乙酰胆碱酯酶(AChE)水平^[45-58]等,从而提高小鼠抗氧化能力、学习记忆能力以达治疗AD的作用^[50]。氧化应激以产生大量自由基为特征,有研究发现AD患者的海马和大脑皮层硝基化的Tau蛋白水平明显升高,成为神经元损伤的病理基础之一^[59],依此推测氧化应激可能是启动神经免

疫炎症的上游事件^[26]。前期研究还发现黑逍遥散可以通过调控锌指蛋白的表达影响AD发生,调控Wnt信号通路影响 $A\beta$ 代谢和Tau蛋白异常磷酸化,调控 $A\beta$ 代谢相关因子簇集素(Clu)、微管相关蛋白-2(Map-2)、GSK-3 β 、AChE、Apba-1、胰岛素抵抗酶(IDE)、脑啡肽酶(NEP)的表达影响 $A\beta$ 沉积和清除^[45,56,60-64]。以上研究结果为深入开展黑逍遥散防治AD的研究奠定了前期基础。见表1。

表1 黑逍遥散防治AD的作用机制

Table1 Mechanism of Hei Xiaoyaosan in prevention and treatment of AD

AD模型	作用机制	参考文献
转基因淀粉样蛋白前体蛋白/早老素1(APP/PS1)	APP \uparrow , PERK \uparrow	[51]
转基因APP/PS1	$A\beta_{1-42}\downarrow$, GSK-3 $\beta\downarrow$, NEP \uparrow , IDE \uparrow	[47]
腹腔注射氢溴酸东莨菪碱	AChE \downarrow , ChAT \uparrow , MAO \downarrow	[46]
腹腔注射氢溴酸东莨菪碱	SOD \uparrow , MDA \downarrow	[50]
转基因APP/PS1	CREB1 \uparrow , p-CREB1 \uparrow	[53]
转基因APP/PS1	CaMK II $\alpha\uparrow$, p-CaMK II $\alpha\downarrow$	[52]
海马注射 $A\beta_{25-35}$	AChE \downarrow , ChAT \uparrow , MAO \downarrow	[45]
转基因APP/PS1	Ca ²⁺ \downarrow , CaM \downarrow , CaMK II $\alpha\uparrow$	[48]
腹腔注射氢溴酸东莨菪碱	AChE \downarrow , ChAT \uparrow	[49]
转基因APP/PS1	APP \downarrow , $A\beta_{1-42}\downarrow$, GSK-3 $\beta\downarrow$, NEP \uparrow , IDE \uparrow	[54]
海马注射 $A\beta_{25-35}$	Wnt信号通路相关基因	[56]
$A\beta_{25-35}$ 片段毒性诱导的PC12细胞	细胞的活力 \uparrow , 乳酸脱氢酶(LDH) \downarrow , 细胞凋亡 \downarrow	[57]
海马注射 $A\beta_{25-35}$	TNF- $\alpha\downarrow$, IL-6 \downarrow , IL-1 $\beta\downarrow$	[58]
海马注射 $A\beta_{25-35}$	SOD \uparrow , GSH-Px \uparrow , MDA \downarrow	[55]

注: \uparrow . 表达增强; \downarrow . 表示表达减弱

3 神经免疫是中医药治疗AD的疗效新机制

AD的典型病理变化为神经元细胞内NFT、神经元丢失、胶质细胞增生及 $A\beta$ 异常沉积出现大量老年斑(SP)等^[65-66]。 $A\beta$ 假说已经成为AD发病机制的主流学说。一方面, $A\beta$ 可引起Tau蛋白异常磷酸化加重NFT,推进AD神经退行性变进程^[66];另一方面,病理性 $A\beta$ 沉积可导致内质网及线粒体应激反应,造成学习记忆能力下降和认知功能障碍^[67]。随着对AD发病机制的深入研究,越来越多的证据表明AD患者脑内可能存在着由 $A\beta$ 沉积持续刺激小胶质细胞而引发的慢性神经免疫炎症反应^[68]。免疫炎症机制在AD的发病过程中起着十分重要的作用^[69]。小胶质细胞作为脑组织内在天然神经免疫细胞,是抵抗病原体等脑损伤因素的第一道

防线^[70-71]。 $A\beta$ 沉积可激活小胶质细胞,进而启动神经免疫炎症反应,但其具有“双刃剑”特色,在AD的不同时期对神经元发挥不同的作用^[72-74]。正常生理状态下,小胶质细胞在净化脑组织、维持脑稳态中发挥免疫监视及营养神经的作用^[75]。AD早期,甚或老年斑形成之前,激活的小胶质细胞可吞噬清除 $A\beta$ 、亦可释放相关酶降解 $A\beta$,以保护神经,延缓AD病程进展^[73]。但随着 $A\beta$ 的沉积,小胶质细胞在AD进展期逐渐丧失了其在早期具有的神经保护作用^[76-78],过度激活的小胶质细胞内产生氧化酶2(NOX2)并催化氧生成超氧阴离子。小胶质细胞NOX2作为神经免疫炎症的始动因子和上游靶点,激活多条通路介导神经元损伤并导致患者的认知功能障碍不断加重^[79-80]。而超氧阴离子既可在细胞外直接损伤胆碱能神经元,又可进入细胞内,促使细胞内活性氧(iROS)水平升高,而iROS作为第二信使将启动NF- κ B依赖通路诱导产生大量神经免疫炎症因子,进一步损伤神经元^[81]。

AD的发病机制学说较多,有氧化应激、线粒体损伤、兴奋性氨基酸毒性及神经免疫炎症等^[82-84]。现代研究表明,神经免疫炎症与其他机制相互联系,共同促进疾病进展。①神经免疫炎症诱导线粒体损伤,小胶质细胞过度激活引发免疫炎症,降低 $A\beta$ 清除,而大量沉积的 $A\beta$ 可引起线粒体内细胞色素C氧化酶活性降低,使能量代谢失去平衡、减少储存、升高ROS水平,选择性损伤AD患者相关脑区的胆碱能神经元^[17]。②神经免疫炎症产生大量神经免疫炎症因子,如IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等,IL-1 β 可刺激低氧信号系统,诱导血管内皮生长因子(VVEGF)基因表达,促使血管再生,造成脑血管结构异常^[85-87]。

4 调控NF- κ B/NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 信号通路抑制神经免疫炎症是治疗AD的重要路径

研究表明,当小胶质细胞被激活后,其细胞膜表面的病原相关分子模式(PAMPs)将会被Toll样受体(TLR)识别,进而激活NF- κ B^[88]。NF- κ B作为一种多效性核转录因子,具有调控炎症因子转录作用。激活后的NF- κ B会从细胞浆转移至细胞核,诱导NLRP3和IL-1 β 的基因表达,从而产生大量的NLRP3和IL-1 β 前体(pro-IL-1 β),而不具有生物活性的pro-IL-1 β 转化为具有活性的IL-1 β 才能发挥作用,而这个转化过程受到NLRP3炎症小体的关键影响^[89-92]。NLRP3信号通路作为近年发现的一种炎症小体信号通路,与AD炎症反应密切相关^[93]。

NLRP3炎症小体作为一种相对分子质量约为700 kDa的大分子多蛋白复合体,由NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白(ASC)和效应蛋白(Caspase-1)组成的^[94], $A\beta$ 可通过多种模式激活小胶质细胞内NLRP3炎症小体,进而活化Caspase-1,并可诱发细胞焦亡^[95]。焦亡细胞会出现细胞溶解并释放出细胞内容物,诱发炎症反应。同时Caspase-1活化还可将无活性的促炎细胞因子pro-IL-1 β 剪切为成熟的IL-1 β 。IL-1 β 是一种强烈的促炎因子,可以募集、激活其他免疫细胞,诱导其它炎症因子、趋化因子、黏附分子等的合成,引起脑内的炎症级联反应,进而导致神经元损伤、学习能力下及认知障碍^[96-98]。HENEKA等^[22]报道NLRP3炎症小体激活后可促进APP/PS1双转基因AD模型小鼠脑内 $A\beta$ 沉积、加快AD病理进程,而敲除NLRP3基因可缓解模型小鼠空间记忆障碍,促进 $A\beta$ 消除过程,NLRP3基因缺失还可以抑制 $A\beta$ 的生成。在AD中, $A\beta$ 激活小胶质细胞产生NLRP3炎症小体,进而介导神经炎症反应,引发神经元丢失,记忆丧失及 $A\beta$ 清除障碍^[99]。同时,免疫炎症NF- κ B/NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 信号通路激活后可产生大量炎症介质,加重AD的进展^[100]。因此调控NLRP3炎症小体活性将会是防治神经退行性疾病尤其是AD的新靶点,调控NF- κ B/NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 信号通路,进而抑制神经免疫炎症将是治疗AD的重要路径。

综上所述,“肝肾同调”是防治AD的重要思路,调控NF- κ B/NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 信号通路抑制神经免疫炎症是治疗AD的重要路径,黑逍遥散作为肝肾同调的代表名方,不仅在前期研究中证实了防治AD的明确效用,且资料亦表明了其方、药对炎症因子的干预作用。据此,确立了“黑逍遥散改善脑内免疫炎症,进而调控NF- κ B/NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 信号通路,从而达到保护神经细胞的作用”的研究思路。见图1。

在此思路的指引下,从系统生物学和中医整体观念的角度,探索免疫炎症在AD发病中的重要作用和分子机制及黑逍遥散的干预效应,揭示黑逍遥散“肝肾同调”的整体效用干预小胶质细胞免疫炎症进而保护神经细胞的分子机制,为中医药从肝肾同调干预AD提供新的视角和靶标,为临床从免疫炎症途径拓展中医经典效方的广泛运用提供实验依据,亦可为充分发挥中医药多靶点、多效应优势,开发通过调节免疫炎症防治AD的优势中成药提供实验支撑。

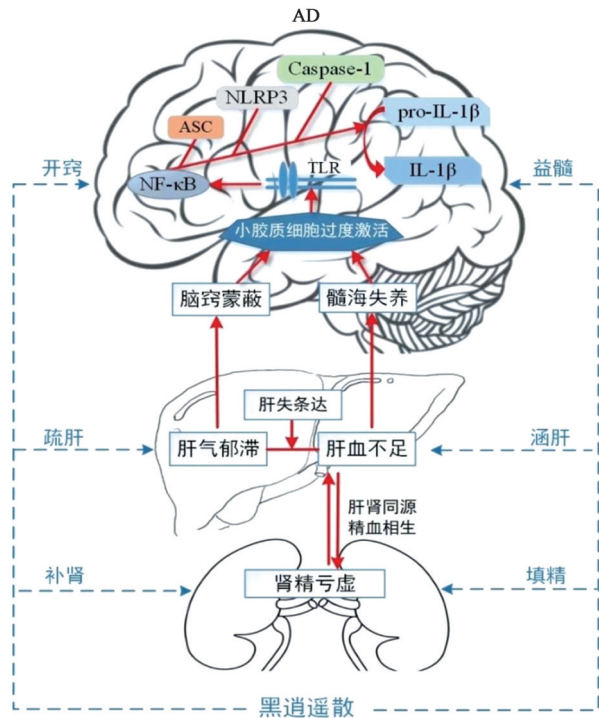


图1 黑逍遥散基于“肝肾同调”调控NF-κB/NLRP3/Caspase-1/IL-1β信号通路抑制AD免疫炎症的研究思路

Fig. 1 Hei Xiaoyao San inhibits immune inflammation of AD by regulating NF-κB/NLRP3/Caspase-1/IL-1β signaling pathway based on hepatorenal harmony

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] EL HAJ M, COLOMBEL F, KAPOGIANNIS D, et al. False memory in Alzheimer's disease [J]. Behav Neurol, 2020, 2020: 5284504.

[2] ZAMANIAN J, KHOSHBIN Z, ABNOUS K, et al. Current progress in aptamer-based sensing tools for ultra-low level monitoring of Alzheimer's disease biomarkers [J]. Biosens Bioelectron, 2022, 197: 113789.

[3] KAUR D, SHARMA V, DESHMUKH R. Activation of microglia and astrocytes: A roadway to neuroinflammation and Alzheimer's disease [J]. Inflammopharmacology, 2019, 27(4): 663-677.

[4] JABIR N R, KHAN F R, TABREZ S. Cholinesterase targeting by polyphenols: A therapeutic approach for the treatment of Alzheimer's disease [J]. CNS Neurosci Ther, 2018, 24(9): 753-762.

[5] LÓPEZ-LEÓN M, OUTEIRO T F, GOYA R G. Cell reprogramming: Therapeutic potential and the promise of rejuvenation for the aging brain [J]. Ageing Res Rev, 2017, 40: 168-181.

[6] 贾建平, 侯婷婷. 阿尔茨海默病发病机制及治疗进展

[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(29): 2351-2356.

[7] TIWARI S, ATLURI V, KAUSHIK A, et al. Alzheimer's disease: Pathogenesis, diagnostics, and therapeutics [J]. Int J Nanomedicine, 2019, 14: 5541-5554.

[8] TOLAR M, ABUSHAKRA S, SABBAGH M. The path forward in Alzheimer's disease therapeutics: Reevaluating the amyloid cascade hypothesis [J]. Alzheimers Dement, 2020, 16(11): 1553-1560.

[9] 张益铭, 赵佳奇, 李晓青, 等. 脑内胰岛素与阿尔茨海默病发病机制的研究进展 [J]. 中国糖尿病杂志, 2019, 27(6): 473-476.

[10] 汪睿彤, 刘珏. 阿尔茨海默病的流行病学研究进展 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2021, 29(9): 707-711.

[11] 王晓珍, 王蓉. 阿尔茨海默病的药物治疗及研发进展 [J]. 中国新药杂志, 2019, 28(24): 2960-2964.

[12] 王其琼, 吕俊玲, 胡咏川, 等. 阿尔茨海默病致病机制及治疗药物研究新进展 [J]. 中国药理学杂志, 2020, 55(23): 1939-1947.

[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.

[14] 周君, 李明成, 米彩云, 等. 中药调控阿尔茨海默病tau蛋白过度磷酸化的研究进展 [J/OL]. 天然产物研究与开发: 1-14 [2022-06-29]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/51.1335.Q.20220224.1455.010.html>.

[15] 曹妍梓, 王钦文, 杨梦洁, 等. 天然小分子化合物调节小胶质细胞预防阿尔茨海默病免疫失衡 [J]. 生物化学与生物物理学报: 英文版, 2020, 47(8): 712-728.

[16] 龙清华, 赵宾宾, 丁莉, 等. 酸枣仁汤通过抑制神经炎症和改善神经营养水平促进APP/PS1痴呆小鼠海马神经发生 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2021, 23(9): 3014-3022.

[17] 杜瑞琥, 王飒, 张晓峰. 近十年小胶质细胞与阿尔茨海默病相关性研究进展——基于CiteSpace文献计量分析 [J]. 毒理学杂志, 2021, 35(6): 496-500.

[18] SUBHRAMANYAM C S, WANG C, HU Q, et al. Microglia-mediated neuroinflammation in neurodegenerative diseases [J]. Semin Cell Dev Biol, 2019, 94: 112-120.

[19] XU L, HE D, BAI Y. Microglia-mediated inflammation and neurodegenerative disease [J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(10): 6709-6715.

[20] KIM M S, KIM Y, CHOI H, et al. Transfer of a healthy microbiota reduces amyloid and tau pathology in an Alzheimer's disease animal model [J]. Gut, 2020, 69(2): 283-294.

[21] 董秤均, 曹鑫馨, 屈艳秦, 等. 黄连解毒汤对阿尔茨海

- 默病大鼠海马NLRP3炎症通路的影响[J]. 中药药理与临床, 2021, 37(6): 7-13.
- [22] HENEKA M T, KUMMER M P, STUTZ A, et al. NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice[J]. Nature, 2013, 493(7434): 674-678.
- [23] DEMPSEY C, RUBIO ARAIZ A, BRYSON K J, et al. Inhibiting the NLRP3 inflammasome with MCC950 promotes non-phlogistic clearance of amyloid- β and cognitive function in APP/PS1 mice[J]. Brain Behav Immun, 2017, 61: 306-316.
- [24] 宋祯彦, 夏小芳, 王玉珂, 等. 当归芍药散通过调控NLRP3/Caspase-1信号通路抑制AD大鼠神经炎症的作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(19): 1-8.
- [25] 董秤均, 曹鑫馨, 屈艳秦, 等. 黄连解毒汤对阿尔茨海默病大鼠海马NLRP3炎症通路的影响[J]. 中药药理与临床, 2021, 37(6): 7-13.
- [26] 朱仲康, 张林, 柳春, 等. 补肾填精法对肾虚阿尔茨海默小鼠海马自噬的干预作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(20): 43-48.
- [27] 杜琬晴, 徐榛敏, 曾子修, 等. 补肾、解郁、化痰治疗阿尔茨海默病[J]. 中医杂志, 2021, 62(10): 914-916.
- [28] 刘佳楠, 吴红彦, 马春林. 浅谈从肝论治阿尔茨海默病[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(7): 1398-1400.
- [29] ZHAO Q F, TAN L, WANG H F, et al. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Systematic review and Meta-analysis [J]. J Affect Disord, 2016, 190: 264-271.
- [30] 刘会霞, 袁秀丽, 许趁意, 等. 袁秀丽“疏肝补肾调神法”治疗阿尔茨海默病经验[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(6): 838-840.
- [31] 樊圣丽, 郝瑞春, 吕建军, 等. 浅议脾与阿尔茨海默病关联性[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(4): 10-12.
- [32] 谢文婷, 谭子虎, 陈延, 等. 加减薯蓣丸治疗轻、中度阿尔茨海默病的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(21): 176-181.
- [33] 时晶, 滕羽鸥, 魏明清, 等. 基于认知分级的阿尔茨海默病证候演变规律[J]. 北京中医药大学学报, 2019, 42(12): 1038-1042.
- [34] 张译戈, 梁雨晴, 李雅黎, 等. 从“肾虚痰瘀”浅谈阿尔茨海默病的中医病机演变[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2021, 23(1): 159-164.
- [35] 陈云慧, 张天娥, 龚圆渊, 等. 基于泛素-蛋白酶体途径探讨当归芍药散“肝脾同调-血水同治”治疗阿尔茨海默病的作用机制[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2020, 22(1): 93-100.
- [36] 王虎平, 吴红彦. 拆方研究逍遥散对阿尔茨海默病模型小鼠记忆功能及血清SOD、MDA、ChAT、AChE活性的影响[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(3): 538-540.
- [37] 鄢玲, 李伟. 舒肝解郁胶囊治疗阿尔茨海默病伴抑郁患者的临床疗效及其氧化应激的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(12): 2261-2264.
- [38] 戎志斌. 基于“肝郁气滞—内质网应激关联”新假说新靶点的老年性痴呆中药干预研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2013.
- [39] 胡利. $A\beta_{25-35}$ 联合D-半乳糖诱导老年性痴呆复合模型的建立及中药干预研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2010.
- [40] 马洪明, 高兴慧, 田金洲. 田金洲教授平肝清心安神法治疗阿尔茨海默病伴精神症状的临床经验[J]. 世界中医药, 2016, 11(8): 1556-1558.
- [41] 刘海洋, 闫姝, 徐红丹, 等. 抑肝散治疗痴呆症的临床及实验研究现状[J]. 中国医药导报, 2015(22): 40-42.
- [42] 朱振铎, 薛一涛, 霍青, 等. 疏肝解郁、滋肾养心法治老年性痴呆34例临床研究[J]. 山东中医药大学学报, 1998(5): 27-29.
- [43] 吴磊彬, 邱昕, 陈国华, 等. 逍遥散对肝郁型拟阿尔茨海默病小鼠的影响[J]. 神经损伤与功能重建, 2014, 9(3): 203-204, 245.
- [44] 马春林, 范小璇, 高碧云, 等. 基于“肝肾相关”理论从Ca²⁺-CaM/CaMK II-CREB信号转导途径探析黑逍遥散防治阿尔茨海默病的可行性[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(23): 193-199.
- [45] 吴红彦, 李海龙, 顾静, 等. 黑逍遥散对 $A\beta_{25-35}$ 诱导AD模型大鼠脑组织神经递质及海马病理改变的影响[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(16): 4417-4420.
- [46] 吴红彦, 王彩霞. 黑逍遥散对AD小鼠脑组织AChE、ChAT、MAO活性的影响[J]. 甘肃中医学院学报, 2010, 27(2): 23-25.
- [47] 吴红彦, 马春林, 崔淑梅, 等. 黑逍遥散对AD模型小鼠海马区 $A\beta_{1-42}$, GSK-3 β , NEP, IDE表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(5): 36-42.
- [48] 马春林, 吴红彦, 兰美华, 等. 黑逍遥散对阿尔茨海默病模型小鼠Ca²⁺-CaM/CaMK II α 信号通路关键因子表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(10): 50-54.
- [49] 吴红彦, 李海龙, 张云, 等. 黑逍遥散对东莨菪碱致痴呆小鼠模型的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2013, 20(10): 35-37.
- [50] 吴红彦, 王彩霞. 黑逍遥散对AD小鼠学习记忆及抗氧化能力的影响[J]. 甘肃中医学院学报, 2010, 27(1): 9-12.
- [51] 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(5): 36-42.

- 学杂志, 2019, 25(22): 8-14.
- [52] 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 α 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.
- [53] 马春林, 吴红彦, 崔淑梅, 等. 黑逍遥散对APP/PS1双转基因小鼠海马CREB1蛋白及其磷酸化表达的影响[J]. 中医杂志, 2019, 60(17): 1499-1503.
- [54] 马春林, 吴红彦, 兰美华, 等. 黑逍遥散干预APP/PS1双转基因小鼠海马区A β 降解相关基因和蛋白表达效应的研究[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(3): 115-118.
- [55] 李海龙, 王虎平, 刘建鸿, 等. 黑逍遥散对A β_{25-35} 诱导AD大鼠模型脑组织和血清SOD, GSH-Px及MDA的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(21): 186-189.
- [56] 吴红彦, 李海龙, 顾静, 等. 黑逍遥散对阿尔茨海默病大鼠海马基因表达谱的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(11): 1345-1351.
- [57] 吴红彦, 李海龙, 张芸, 等. 黑逍遥散含药血清对A β_{25-35} 诱导阿尔茨海默病细胞模型的影响[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(1): 137-139.
- [58] 杨长生, 吴红彦, 李海龙, 等. 黑逍遥散对阿尔茨海默病模型大鼠行为学及血清肿瘤坏死因子 α 及白细胞介素-6和-1 β 的影响[J]. 西部中医药, 2015(2): 10-12.
- [59] HORIGUCHI T, URYU K, GIASSON B I, et al. Nitration of tau protein is linked to neurodegeneration in tauopathies[J]. Am J Pathol, 2003, 163(3): 1021-1031.
- [60] CHEN F, SWARTZLANDER D B, GHOSH A, et al. Clusterin secreted from astrocyte promotes excitatory synaptic transmission and ameliorates Alzheimer's disease neuropathology[J]. Mol Neurodegener, 2021, 16(1): 5.
- [61] 王泽元, 马亦然, 闫秋颖, 等. 紫檀芪改善AD模型动物学习记忆障碍的作用[J]. 沈阳药科大学学报, 2021, 38(6): 596-601.
- [62] 苏珂馨, 范耀耀, 欧立娟, 等. 逍遥散对慢性应激复合阿尔茨海默病体外损伤模型的干预作用[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(5): 646-654.
- [63] KOCHKINA E G, PLESNEVA S A, VASILEV D S, et al. Effects of ageing and experimental diabetes on insulin-degrading enzyme expression in male rat tissues[J]. Biogerontology, 2015, 16(4): 473-484.
- [64] 殷紫, 张二飞, 邓祥敏, 等. 醒脑益智汤对AD模型小鼠tau蛋白及A β 表达的影响[J]. 中成药, 2020, 42(6): 1473-1477.
- [65] JEONG S. Molecular and cellular basis of neurodegeneration in Alzheimer's disease[J]. Mol Cells, 2017, 40(9): 613-620.
- [66] BIRLA H, MINOCHA T, KUMAR G, et al. Role of oxidative stress and metal toxicity in the progression of Alzheimer's disease[J]. Curr Neuropharmacol, 2020, 18(7): 552-562.
- [67] 任娜, 苏中昊, 凌子成, 等. 阿尔茨海默病中内质网应激与胶质细胞介导的神经炎症之间的联系[J]. 中国细胞生物学学报, 2021, 43(10): 2045-2053.
- [68] 冯芸颖, 陈慧. 核苷酸结合寡聚化结构域样受体3炎症小体与阿尔茨海默病[J]. 中国医学科学院学报, 2021, 43(5): 788-795.
- [69] 赵东岳, 林丹枫. 阿尔茨海默病炎症的潜在治疗靶点[J]. 中国细胞生物学学报, 2021, 43(4): 770-780.
- [70] 林华伟, 柳维林, 王志福, 等. 小胶质细胞膜受体在阿尔茨海默病中的作用[J]. 中国康复理论与实践, 2020, 26(1): 62-66.
- [71] PAOURI E, GEORGOPOULOS S. Systemic and CNS inflammation crosstalk: Implications for Alzheimer's disease[J]. Curr Alzheimer Res, 2019, 16(6): 559-574.
- [72] BARTELS T, DE SCHEPPER S, HONG S. Microglia modulate neurodegeneration in Alzheimer's and Parkinson's diseases[J]. Science, 2020, 370(6512): 66-69.
- [73] SALA FRIGERIO C, WOLFS L, FATTORELLI N, et al. The major risk factors for Alzheimer's disease: Age, sex, and genes modulate the microglia response to A β plaques[J]. Cell Rep, 2019, 27(4): 1293-1306. e6.
- [74] HANSEN D V, HANSON J E, SHENG M. Microglia in Alzheimer's disease[J]. J Cell Biol, 2018, 217(2): 459-472.
- [75] NAYAK D, ROTH T L, MCGAVERN D B. Microglia development and function[J]. Annu Rev Immunol, 2014, 32: 367-402.
- [76] HONG S, BEJA-GLASSER V F, NFONOYIM B M, et al. Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models[J]. Science, 2016, 352(6286): 712-716.
- [77] DELIZANNIS A T, NONNEMAN A, TSERING W, et al. Effects of microglial depletion and TREM2 deficiency on A β plaque burden and neuritic plaque tau pathology in 5XFAD mice[J]. Acta Neuropathol Commun, 2021, 9(1): 150.
- [78] YANG Y, WANG H, KOUADIR M, et al. Recent advances in the mechanisms of NLRP3 inflammasome activation and its inhibitors[J]. Cell Death Dis, 2019,

- 10(2):128.
- [79] 王迎春,李延峰,王洪权. 调控血红素加氧酶-1和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶2通路治疗阿尔茨海默病的研究进展[J]. 中华老年医学杂志, 2021,40(12):1504-1507.
- [80] TOBORE T O. On the central role of mitochondria dysfunction and oxidative stress in Alzheimer's disease [J]. *Neurol Sci*, 2019, 40(8):1527-1540.
- [81] 宋琳,朴钟源,张丽梅,等. 五味子醇甲对APP/PS1小鼠学习记忆和NF- κ B p65的影响[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(2):180-183,后插29.
- [82] 李明成,周君,米彩云,王虎平. 中医药调控阿尔茨海默病 β -淀粉样蛋白的研究进展[J/OL]. 中华中医药学刊: 1-11 [2022-06-29]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20211231.1406.014.html>.
- [83] 邵思迈,史洺,余姊阳,等. 阿尔茨海默病中的 β 淀粉样肽与氧化应激[J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(10):131-135.
- [84] 谷丽丽,李钦,武柠子,等. MicroRNA对阿尔茨海默病的双向作用及中药干预研究进展[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(7):1743-1751.
- [85] BHASKAR K, MAPHIS N, XU G, et al. Microglial derived tumor necrosis factor- α drives Alzheimer's disease-related neuronal cell cycle events [J]. *Neurobiol Dis*, 2014, 62:273-285.
- [86] 蔡志友,晏勇,晏宁,等. 阿尔茨海默病患者血清中血管内皮生长因子和炎症因子相关性研究[J]. 中国老年学杂志, 2008, 28(10):998-999.
- [87] 张帆,钟斯然,杨斯漫,等. 阿尔茨海默病表达谱芯片的加权基因共表达网络分析[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(11):2340-2345.
- [88] KAWAI T, AKIRA S. Signaling to NF-kappaB by Toll-like receptors [J]. *Trends Mol Med*, 2007, 13(11):460-469.
- [89] HANSLIK K L, ULLAND T K. The Role of microglia and the Nlrp3 inflammasome in Alzheimer's disease [J]. *Front Neurol*, 2020, 11:570711.
- [90] SWANSON K V, DENG M, TING J P. The NLRP3 inflammasome: Molecular activation and regulation to therapeutics [J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(8):477-489.
- [91] O'ZAKI E, CAMPBELL M, DOYLE S L. Targeting the NLRP3 inflammasome in chronic inflammatory diseases: Current perspectives [J]. *J Inflamm Res*, 2015, 8:15-27.
- [92] O'BRIEN, BRIEN W T, PHAM L, et al. The NLRP3 inflammasome in traumatic brain injury: Potential as a biomarker and therapeutic target [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1):104.
- [93] THAWKAR B S, KAUR G. Inhibitors of NF- κ B and P2X7/NLRP3/Caspase 1 pathway in microglia: Novel therapeutic opportunities in neuroinflammation induced early-stage Alzheimer's disease [J]. *J Neuroimmunol*, 2019, 326:62-74.
- [94] 李翔,刘红梅,林文源. NLRP3炎性小体在炎症疾病中的研究进展[J]. 医学综述, 2015, 21(24):4451-4454.
- [95] XUE Y, ENOSI TUIPULOTU D, TAN W H, et al. Emerging activators and regulators of inflammasomes and pyroptosis [J]. *Trends Immunol*, 2019, 40(11):1035-1052.
- [96] MAN S M, KANNEGANTI T D. Converging roles of Caspases in inflammasome activation, cell death and innate immunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(1):7-21.
- [97] LIU G, CHEN X, WANG Q, et al. NEK7: A potential therapy target for NLRP3-related diseases [J]. *Biosci Trends*, 2020, 14(2):74-82.
- [98] PEREIRA C F, SANTOS A E, MOREIRA P I, et al. Is Alzheimer's disease an inflammasomopathy? [J]. *Ageing Res Rev*, 2019, 56:100966.
- [99] FURMAN D, CHANG J, LARTIGUE L, et al. Expression of specific inflammasome gene modules stratifies older individuals into two extreme clinical and immunological states [J]. *Nat Med*, 2017, 23(2):174-184.
- [100] 王瑶,肖东芳,冯超. 水飞蓟宾对阿尔茨海默病模型小鼠炎症反应及NF- κ B/NLRP3/Caspase-1通路的影响[J]. 解剖科学进展, 2021, 27(6):727-731.

[责任编辑 王鑫]