

自噬在阿尔茨海默病中的作用及中医药研究进展

曾星开, 薛中峰*

(广西中医药大学, 南宁 530200)

[摘要] 近年来伴随社会老龄化程度不断增加,阿尔兹海默病(AD)作为一种神经退行性疾病的发病率不断升高,因为其发病机制十分复杂,目前没有有效的防治方法。细胞中的过度磷酸化的抑制微管相关蛋白(Tau)和 β -淀粉样蛋白(A β)的堆积形成大量老年斑是AD的主要病理特征。自噬是一种机体内通过清除异常蛋白质来维持机体稳态的保护机制。研究表明通过调控自噬通路可以影响细胞中的Tau蛋白和A β ,以达到治疗AD的目的。中医药的作用特点是多途径、多成分、多靶点,对发病机制不明的AD治疗有独特优势。目前中药对AD的防治已初见成效,研究者发现许多单味中药及中药复方可以影响自噬的相关通路来调控自噬活性,从而进一步治疗AD。因此,该文总结了近年来的相关研究,对单味中药的有效成分和中药复方进行分类叙述,讨论不同类别有效成分和复方通过影响自噬相关通路,调控细胞中磷酸化Tau蛋白以及A β 的生成和清除等并延缓AD进程,为之后中药以影响自噬为切入点来防治AD奠定基础。

[关键词] 阿尔兹海默病; 自噬; Tau蛋白; β -淀粉样蛋白

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)03-0273-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20221604

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220809.1059.002.html>

[网络出版日期] 2022-08-09 12:53:12

Role of Autophagy in Alzheimer's Disease and Its Research Progress in Traditional Chinese Medicine: A Review

ZENG Xingkai, XUE Zhongfeng*

(Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China)

[Abstract] In recent years, with the increasing social aging, the incidence of Alzheimer's disease (AD), a neurodegenerative disease, is increasing. Due to its complex pathogenesis, there have been no effective prevention and treatment methods at present. The main pathological feature of AD is the accumulation of hyperphosphorylated microtubule-associated protein (Tau) and amyloid β -protein (A β) in cells to form a large number of senile plaques. Autophagy is a protective mechanism in body that maintains homeostasis by removing abnormal proteins. Studies have shown that regulating autophagy pathway can affect Tau and A β in cells and achieve the purpose of treating AD. Traditional Chinese medicine (TCM) is characterized by multiple pathways, components and targets, which has unique advantages in the treatment of AD with unknown pathogenesis. At present, the prevention and treatment of AD by TCM has achieved initial success. Researchers have found that many single TCMs and TCM compounds treat AD by affecting autophagy-related pathways and regulating the autophagy activity. Therefore, this paper summarized the relevant research in recent years, described the active components of single TCMs and TCM compounds by classification, and discussed the generation and removal of phosphorylated Tau proteins and A β in cells regulated by different categories of active components and

[收稿日期] 2022-04-05

[基金项目] 广西自然科学基金项目(2020GXNSFBA238008);广西中医药大学2017年博士科研启动基金项目(2017BS026);广西中医药大学2017年博士科研启动基金项目(2017BS010)

[第一作者] 曾星开,在读硕士,从事中药药效物质筛选及作用机制研究,E-mail:3523978219@qq.com

[通信作者] *薛中峰,博士,副教授,从事中药药效物质筛选及作用机制研究,E-mail:xuezhongfeng@foxmail.com

compounds via influencing autophagy-related pathways to delay the process of AD, which facilitated the prevention and treatment of AD by TCM via influencing autophagy as the breakthrough point.

[**Keywords**] Alzheimer's disease; autophagy; Tau protein; amyloid β -protein

阿尔茨海默病(AD)是现今十分常见的神经退行性疾病,其常见的临床表现为记忆减退、认知能力衰退、情感障碍。其病理特征主要表现为 Tau 蛋白的过度磷酸化形成神经纤维缠结(NFT)和 β -淀粉样蛋白(A β)沉积形成的老年斑(SP)^[1]。现今已成为威胁全球老年人生活质量的健康问题^[2]。AD的机制尚不完全明确,但可能同神经细胞的炎症因子、自由基的损伤、中枢胆碱能功能受损等多因素有关^[3]。自噬是一种真核细胞所特有的保护机制,由自噬体包裹住老化或异常的蛋白质和细胞器等,再运输至溶酶体,最后在溶酶体之中降解来维持细胞稳态^[4]。研究表明,细胞自噬与AD的发病机制有密切的联系^[5]。同时通过研究发现中药及复方存在很多有效成分,能调控自噬的不同通路干预AD神经元细胞中A β 和磷酸化 Tau 蛋白的生成和清除等,从而进一步对AD产生治疗效果。因此,本文总结中医药调控自噬不同通路影响AD神经元细胞的作用机制,以期今后临床中医药通过对自噬的调控而防治AD提供理论支持。

1 自噬的概述

细胞内自噬是指真核细胞内溶酶体的分解过程,进行分解损坏的细胞器和折叠错误的蛋白质等生物大分子,产生氨基酸、游离脂肪酸等以再利用的过程^[6]。广义的自噬有4种形式:巨自噬、分子伴侣介导的自噬、微自噬、非典型自噬。真核动物中的经典细胞自噬就是巨自噬,通常所说的自噬也指代巨自噬。自噬是一种机体维持稳态及代谢循环平衡的重要机制。这一机制在真核生物的生长发育、清除有害物质、细胞的生存与老化有着不可比拟的作用^[7]。自噬主要指自噬体包裹大分子物质与溶酶体互相融合形成自噬溶酶体然后进行降解。主要有5个阶段,第一阶段自噬启动,激活unc-51样自噬激活激酶1(ULK1)激酶复合物,ULK1下游直接作用于自噬关键分子酵母Atg6同系物(Beclin-1)靶点,从而传递自噬开启的信号促进自噬的推进;在第二阶段形成分隔层,进一步膨胀并包围着变异蛋白质、老化线粒体等;第三阶段分隔层继续延长,产生由完整的双层细胞膜所构成的自噬体;第四阶段原自噬体和溶酶体融合,产生了细胞自噬溶酶体;第五阶段原自噬融酶体中的水解酶溶解了原自

噬体中包裹的化合物,并分解出氨基酸、游离脂肪酸等产物,在细胞内再循环中使用^[8]。有研究发现,当细胞自噬失常,细胞的代谢紊乱可诱导多种神经退行性疾病发病^[9]。同时,不正常的细胞自噬会直接或者间接的导致A β 的生成和聚集及Tau蛋白磷酸化的加速,使神经元细胞变异加重,加速AD病程^[10]。

2 AD发病机制研究

2.1 A β 沉积 研究表明AD的发病的核心要素之一是脑内 β 淀粉样蛋白(A β)的沉积产生毒性^[11]。A β 是一个多肽片段,里面包含了39~43个氨基酸残基,其生成与脑内淀粉样前体蛋白(APP)的水解有关,同时脑外的组织也可能生成A β ,通过血脑屏障入脑,发生沉积^[12]。

在正常情况下,A β 在正常情况下能够被胞外蛋白水解酶水解或者被细胞内吞所吞噬清除。但在A β 的清除过程和产生机制失调时,A β 无法被有效消除进而聚合,从而形成很强的神经毒性。该毒性过程包括了复杂的分子机制,包括促进细胞中自由基的形成、减少阳离子通道的活性,进而损害细胞稳态、增加致炎细胞因子活力,进而诱发炎症反应等^[13-15]。

2.2 Tau蛋白磷酸化 同时AD发生的另一个核心原因则是在神经细胞中产生了过度细胞磷酸化的Tau蛋白,造成神经细胞中神经纤维的大量缠绕,即产生神经细胞内神经元纤维缠结。Tau蛋白是一个可以与微管融合的糖蛋白,参与形成并保护神经元骨架^[16]。Tau蛋白上有很多可磷酸化的位点,这些位点在不同激酶的作用下会进行磷酸化^[17]。而当Tau蛋白过度磷酸化时其蛋白质分子结构会发生变化,同微管的结合度减低,从而引起微管结构的稳定性降低,可能使轴突运输功能中断;同时形成的神经纤维缠结损伤神经细胞,严重时会导致神经细胞的死亡^[18]。

2.3 其他发病机制 此外,AD的发病机制十分复杂,近期新研究的AD的发生机制还有胆碱能假说、炎症假说、氧化应激、AD线粒体机制、胰岛素抵抗假说、菌群-肠-脑轴失调假说、自噬溶酶体反应等^[19]。其中细胞的自噬溶酶体反应作为AD的重要促发因素之一,有望成为AD干预的新靶点。研究

表明在AD神经元细胞中 $A\beta$ 可以被自噬降解,同时 $A\beta$ 和由其引发的炎症因子可激活自噬。当细胞内 $A\beta$ 量较少时会自噬激活而降解 $A\beta$,但一旦 $A\beta$ 过度沉积, $A\beta$ 会结合细胞骨架运动蛋白动力蛋白从而扰乱正常的自噬进程,被干扰的自噬反而促进了 $A\beta$ 的聚集,增强神经毒性促发AD^[20]。当自噬异常时,Tau蛋白也会和溶酶体相结合来扰乱溶酶体功能,加快AD的病理进程^[21]。而自噬相关通路错综复杂,上述其对 $A\beta$ 的生成和清除和磷酸化Tau蛋白的调控而缓解AD是其起作用的一部分,其他的机理需要进一步发掘。

3 自噬同AD的关系

3.1 自噬与 $A\beta$ 的关系 $A\beta$ 一般以两种亚型存在于人体内,分别是 $A\beta_{1-40}$ 及 $A\beta_{1-42}$ 。这两种亚型中的 $A\beta_{1-42}$ 存在比 $A\beta_{1-40}$ 更为强烈的毒性,也更易引发 $A\beta$ 沉淀,从而产生神经毒性。而自噬在 $A\beta$ 代谢中被发现有双重作用,在参与 $A\beta$ 的生成的同时,也可以通过促进淀粉样蛋白前体(APP)降解以减少 $A\beta$ 的产生。APP是 $A\beta$ 的前体蛋白,其通过 β -分泌酶及 γ -分泌酶的水解作用产生 $A\beta$ 。在一项研究中,研究者发现APP过度表达的小鼠的肝脏细胞里发现其自噬囊泡里存在大量APP,总结发现细胞中的自噬囊泡可能可以产生 $A\beta$ ^[22]。也有证据表明自噬参与了 $A\beta$ 的生成,研究者对 $A\beta$ 蛋白进行了定量分析,结果表明当小鼠的自噬功能降低时, $A\beta$ 的量大量降低,仅有正常状态下的10%,这种状态在自噬功能重新恢复正常以后消失^[23]。同时在AD动物模型中观察到当自噬相关基因Atg5依赖性自噬激活时,APP的早期降解被促进,从而使 $A\beta$ 清除速度加快^[24]。除此之外,在Atg7基因被敲除的小鼠中, $A\beta$ 蛋白的数量也有明显降低^[25]。最新研究也表明由肝组织过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α)介导的自噬的激活对清除 $A\beta$ 有重要作用,该方法可以减轻动物模型中由AD所引起的认知功能衰退^[26]。综上所述,一般情况下,自噬同时参与生成和降解途径并使两者处于动态平衡的状态,维持神经元细胞的稳态。自噬虽然具有双重作用但是在机体中自噬对 $A\beta$ 的主要作用还是促进 $A\beta$ 的清除而缓解AD的症状虽然自噬同时参与 $A\beta$ 的产生和降解,大部分研究还是支持激活自噬能够减少AD模型中神经元内 $A\beta$ 异常聚集^[27]。

3.2 自噬与Tau蛋白的关系 Tau蛋白的过磷酸化是AD的一大致病因素,而自噬是降解寡聚体或者聚集体形式的Tau蛋白的重要机制^[28],通过自噬

降解细胞中过度磷酸化Tau蛋白,可有效减缓AD患者的病理进程。实验表明,当抑制自噬时,Tau蛋白聚集体的清除速度减缓;当使用自噬诱导剂适当增强自噬强度时,Tau蛋白聚集体清除速度加快^[29]。当抑制自噬哺乳动物靶向雷帕霉素靶蛋白(mTOR)依赖性途径或mTOR非依赖性途径,调剂自噬的强度也可以有效的清除Tau蛋白,从而延缓AD的发病进程。同时有证据表明当自噬紊乱时机体内的Tau蛋白寡聚体数量显著增多,表明自噬功能紊乱会引起Tau的聚集。研究表明,磷酸化的Tau蛋白会干扰囊泡运输从而自噬体数量明显增多,同时其能结合溶酶体膜而干扰溶酶体通透性而影响自噬^[30],引起异常自噬。当自噬出现异常,无法降解磷酸化的Tau蛋白,Tau蛋白开始聚集,导致微管结构改变,无法履行其生理功能,最终导致神经元细胞死亡,AD进一步加重。

综上所述,细胞自噬同 $A\beta$ 的聚集及过度磷酸化Tau蛋白的清除有密切联系,通过调控细胞自噬通路,抑制细胞的过度自噬,防止自噬功能紊乱的同时,调控自噬活性,干预神经元细胞中 $A\beta$ 和磷酸化Tau蛋白的清除,以延缓AD的病理进程。

4 中药治疗AD进展

目前一般在临床上使用N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂来防止神经过度兴奋导致中毒,减轻AD临床症状。或者使用乙酰胆碱酯酶抑制剂来抑制乙酰胆碱酯酶活性,从而提高乙酰胆碱的浓度来缓解AD作用。现今在氧化应激方面也可用相关抗氧化剂来减轻氧化应激伤害干预AD进程^[31]。但是上述药物的不良反应严重,随着中医药研究的兴起,发现中药方剂和一些提取出的单体对AD治疗有巨大前景,可以分别通过影响 $A\beta$ 的生成以及清除或调控激酶和磷酸酶来降低Tau蛋白的过磷酸化来防治AD^[32-33]。而传统的以 $A\beta$ 或者Tau蛋白为目标的中医药研究,目前没有研发出可以运用于临床的新药,此时以自噬调控为新的靶点,其同时能够影响两者的含量,从不同的通路延缓AD的病程,对AD的防治有着积极的影响。

在中医理论中看来,对AD的理解是一种全身性疾病,是一个慢性的多脏器病变,病位在脑,病源全身,本虚在于肾精不足,髓海亏虚;标实在于痰浊瘀血闭阻脑络,临床多见虚实夹杂证,同心、肝、脾、肾紧密关联^[34]。肾虚髓减,血瘀,痰凝相互影响,最终导致上扰神明,使清台受损表现出记忆力衰退,人格障碍等症状。因为老年人易被病邪所侵,容易

引起虚症,肝肾阴虚则阳亢,脾虚则痰饮内停,体内运化失常则影响血液的运行,瘀湿上行,进而影响神明。现今对AD的治疗主要是补脾肾之虚,活血以除瘀。主要用药有活血化瘀、补肾益精、益气养血、化痰开窍等药物。

5 中药通过影响自噬对AD的治疗

5.1 单味中药的化学成分通过自噬对AD的影响

5.1.1 多糖类 红豆杉归肾、心经,可温肾通经,从红豆杉中提取的红豆杉多糖有着广泛的药理作用。研究证实了其在防治AD中可以发挥作用,多糖中的有效成分可与植物神经细胞相互融合从而降低对神经元的损害,并可改善细菌细胞壁的渗透性,从而抑制 Ca^{2+} 的内流,降低对植物细胞器的损伤,从而延缓疾病进展^[35]。实验表明在用红豆杉多糖干预后AD相关蛋白表达量下降,说明红豆杉多糖可以保护AD大鼠脑部,并且可以通过切断磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)的信息通道,改善自噬功能^[36]。黄芪归肺、脾经,可补气升阳,行滞通痹,从黄芪中提取的黄芪多糖能够提高APP/PS1双转基因小鼠空间学习记忆的能力,其机理可能与增强海马神经元自噬活力、减少神经细胞的凋亡,以及降低脑内 $A\beta$ 沉积相关。AD中的细胞自噬功能障碍引起了自噬体堆积和 $A\beta$ 沉淀^[37]。试验结果表明,在黄芪多糖干扰下,对APP/PS1双转基因小鼠中存在的细胞自噬功能障碍被显著改善,B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)及Beclin-1,溶酶体相关膜蛋白2(LAMP2)等自噬相关蛋白明显上调, $A\beta$ 沉积减少^[38]。

五味子归心、肾经,可益气生津,补肾宁心,从五味子中提取的北五味子酸性多糖(SCP-A)在干预AD模型小鼠后通过蛋白免疫印迹法(Western blot)测出糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)的活性减低,从而对海马体中的Tau蛋白的磷酸化力度有减弱作用,可能通过影响Akt/mTOR/GSK-3 β 信号通路对细胞自噬凋亡进行改善,改善小鼠认知功能^[39]。山茱萸归肝、肾经,主补益肝肾,其主要提取物之一,山茱萸多糖同样对AD有治疗作用,实验表明山茱萸多糖对处理过的AD模型大鼠经过Western检测后,表明GSK-3 β 和磷酸化的Tau蛋白的表达减少,说明其通过上述通路抑制激酶活性来减少过磷酸化Tau蛋白过磷酸化数目^[40]。

5.1.2 多酚类 姜黄归脾、肝经,主破血行气,姜黄素是一类从姜黄根茎中提取的多酚类物质,研究发现它可以通过调节自噬活性,对AD起到神经保护

作用^[41]。姜黄素可以通过提高细胞内多种Rab蛋白的表达增强自噬活性^[42],在APP/PS1双转基因小鼠中,姜黄素可以使小鼠海马神经元细胞自噬活性增加^[43]。分析结果显示,在经姜黄素处理后,细胞内自噬活性增加,同时还可增加微管相关蛋白1轻链3 II(LC3 II)的表达,减少细胞内泛素结合蛋白p62^[44]。植物果实中分泌的抗病毒素白藜芦醇也可以通过调控由腺苷酸激活蛋白激酶/沉默信息调节因子1(AMPK/SIRT1)所介导的自噬信息通道,或miRNA家族所介导的信息通道,来抑制Tau超磷酸化,从而对抗AD^[45]。山豆根归肺、胃经,主清热解毒益气,从山豆根中提取的染料木素在高剂量条件下可以使AD大鼠模型的自噬发生激活,磷酸化丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶1(pULK1)和LC3 II蛋白表达增加, $A\beta$ 和过磷酸化的Tau蛋白完全降解,并保护神经元抵抗凋亡、神经炎症和氧化应激^[46]。

5.1.3 苷类 淫羊藿苷是小檗科淫羊藿中提取的一种黄酮苷类化合物,淫羊藿归肝、肾经,主补肾阳,淫羊藿苷可调节细胞凋亡及自噬两者之间的Bcl-2来影响自噬。实验表明,用淫羊藿苷处理AD模型小鼠,影响促炎因子从而减轻 $A\beta$ 的沉积,改善AD症状^[47]。何首乌归肝、心、肾经,主解毒消痈。研究表明,何首乌中的有效成分二苯乙烯苷对神经有保护作用,同时对神经退行性疾病也有改善作用,其可以通过促进大鼠海马组织低密度脂蛋白受体相关蛋白-1(LRP-1)及脑啡肽酶(NEP)的表达程度来增强对 $A\beta$ 沉积的清除能力,同时能减轻内质网应激伤害,影响自噬相关蛋白Beclin-1和LC3 II的表达,减低 $A\beta$ 神经毒性^[48]。

皂苷类成分也是天然产物中潜在的神经保护剂。人参归脾、心、肾经,主补脾益肺,安神益智,人参皂苷Rb₁是从人参干燥根中提取得到的一种活性物质,研究结果表明单独使用人参皂苷Rb₁可以明显减少AD模型的斑块沉积,有效改善学习记忆能力^[49]。实验发现人参皂苷Rb₁主要是通过激活线粒体自噬相关的PTEN诱导激酶1(PINK1)/E3泛素连接酶(parkin)通路,调控自噬下游靶点核点蛋白52基因(NDP52)、衔接蛋白基因(OPTN)的表达,从而激活细胞的线粒体自噬,以达到清除受损线粒体的作用,表明人参皂苷Rb₁有增强线粒体自噬而减轻神经损伤的能力^[50-52]。黄芩中分离得到的黄芪甲苷,即黄芪皂苷IV(astragaloside IV),是黄芪中环黄芪醇型皂苷类的代表性成分,具有抗凋亡作用,可以通过增加过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR-

γ)的表达,减少APP水解,并能减少AD小鼠的A β 沉积^[53-54]。同时黄芪甲苷也可以通过调节丝裂原激活蛋白激酶5(MEK5)/细胞外信号调节激酶5(ERK5)信号通路来抑制神经细胞的凋亡,呈剂量依赖性^[55]。早莲归肾、肝经,主滋补肝肾,早莲皂苷I可以激活线粒体自噬,增加LC3 II含量从而保护神经元细胞^[56]。知母归肺、肾经,主滋阴益气,从中分离的知母皂苷可以减低磷酸化Tau的数目,增加胆碱乙酰基转移酶(ChAT)的活性,进一步减低GSK-3 β 活性,降低Tau蛋白的过度磷酸化来抑制生成神经元纤维缠结,同时磷酸化Akt(p-Akt)、磷酸化GSK-3 β (p-GSK-3 β)蛋白表达减低,可能通过自噬的依赖性mTOR通路PI3K/Akt/mTOR通路来抗AD^[57]。

5.1.4 挥发油类 挥发油类单体大多存在于芳香开窍中药中。石菖蒲归心、胃经,可开窍豁痰,醒神益智,即能有效改善学习记忆能力^[58], α -细辛醚和 β -细辛醚等挥发性成分为主要活性成分^[59], β -细辛醚可激活PINK1/Parkin通路所介导自噬,升高自噬相关蛋白Beclin-1的含量,减少自噬底物p62^[60]。麝香酮、冰片中的龙脑、苏合香中的挥发油成分能降低神经元细胞中A β 的形成,升高自噬正相关蛋白Beclin-1的含量^[61],改善A β_{1-42} 诱发的AD大鼠的记忆功能障碍。

芹菜,归肝、肺经,主平肝除烦。丁苯酞(NBP),俗称芹菜甲素,是从芹菜中提取的挥发油的主要成分,是我国自主研发的全新化学药物。用NBP对AD造模大鼠进行处理后,NBP组大鼠表现优于AD大鼠模型组,且呈剂量依赖性,可抑制胆碱酯酶活性^[62];同时NBP可以通过减低海马神经元Tau蛋白Ser396和Ser404磷酸化位点的表达和增加Akt的含量,改善细胞的自噬和凋亡,而提高AD大鼠的记忆能力^[63]。

5.1.5 生物碱类 黄连是一种清热类中药,归心、脾、肝经等,主心悸神昏,从黄连中提取中的黄连素,又名小檗碱,是一种季铵生物碱。除了抗菌抗炎的作用以外,可以通过对APP磷酸化进行抑制来降低A β 的生成数量^[64]。同时小檗碱能影响自噬水平LC3 II,调控Akt/mTOR信号通路来改善AD小鼠的学习记忆、空间探索障碍^[65]。

芸香科植物吴茱萸归肝、脾、肾经,主助阳降逆,从中提取的吴茱萸次碱,是吴茱萸有效成分中的主要生物碱之一,对细胞自噬有影响,实验表明其对GSK-3 β 有抑制作用,再对Tau蛋白的过度磷酸

化进行抑制,最后可表现为缓解AD大鼠的认知障碍^[66]。中药的化学成分影响自噬对AD的治疗见表1。

5.2 中药复方影响自噬对AD的治疗

5.2.1 中药复方影响自噬对Tau蛋白磷酸化的作用

益智聪明汤主要由知母、人参、石菖蒲构成,主补脾益肾,有补虚,化痰,除痰的功效,使神台复清明。研究发现,用此复方干预AD小鼠,小鼠的认知能力有一定恢复且有剂量依赖性。其能调节相关自噬通路,保护小鼠的海马区神经细胞,免疫组化测得小鼠细胞中Tau蛋白磷酸化位点(Ser 199)表达减少,同时对PI3K/Akt/GSK-3 β 信号通路增加其磷酸化表达以减少Tau蛋白磷酸化数量^[67-68]。黄连解毒汤,主要成分有黄连、黄柏、栀子及黄芩,主泄三焦之火,有清热解毒的功效,解火毒防治其上扰神明。董秤均等^[69]发现用其干预AD大鼠后,大鼠血清中的白细胞介素-1 β (IL-1 β)显著下降,抑制Tau蛋白的磷酸化;同时核苷结合寡聚化域蛋白样受体3(NLRP3)炎症小体增加,引发自噬反应,清除磷酸化的Tau蛋白。扶正祛邪方是以黄连、人参、白术为主的中药复方,主益气健脾,有开窍化痰,扶正固本的功效。研究表明其可以激活自噬相关的PINK1/Parkin及Akt/mTOR信号通路,可使小鼠的海马CA1区神经元数量增加,增强蛋白磷酸酶2A(PP2A)的活性来抑制Tau蛋白的磷酸化,改善小鼠的记忆障碍^[70]。温脾通络开窍汤,黄芪、益智仁为君药,石菖蒲等为臣药,主健脾暖肾,有开窍化痰,益气醒神的功效。其可以减轻内质网应激及升高自噬相关蛋白Beclin-1含量。实验结果显示大鼠模型的海马体中GSK-3 β 的活性被明显抑制且PP2A的表达增多,该表现与用药剂量相关联^[71]。远志散由白术、白茯苓、人参等组成,主补肾健脾,有治健忘,宁神益智的功效。其可加速氧自由基的清除,升高LC3 I/II、Beclin-1,促进自噬,实验表明,给药组大鼠的PI3K/Akt/GSK-3 β 信号通路被明显促进,Tau蛋白磷酸化进程减缓^[72]。

5.2.2 中药复方通过影响自噬对A β 的影响 参芪益智颗粒主要含有党参和黄芪,主补肾健脾,有宁神益智,补气通络的功效。其通过影响自噬相关蛋白如LC3 I的表达,对自噬作用进行干预。用其干预APP/PS1转基因小鼠后,给药组的小鼠神经细胞的A β_{1-42} 含量明显降低,其可以通过调节脑内低密度脂蛋白受体蛋白1(LRP1)的表达升高以及糖基化终末产物受体(RAGE)的基因表达水平下降来延缓

表1 中药的化学成分影响自噬对AD的治疗

Table 1 Chemical composition of traditional Chinese medicine influences treatment of autophagy in Alzheimer's disease

单体类型	活性成分	作用机制	参考文献
多糖类	红豆杉多糖	p-mTOR/mTOR ↓、p-Akt/Akt ↓	[36]
	黄芪多糖	Bcl-2 ↑、Beclin-1 ↑、LAMP2 ↑	[37-38]
	北五味子酸性多糖	GSK-3β ↓、PI3K/Akt/GSK-3β 通路 ↑	[39]
	山茱萸多糖	GSK-3β ↓	[40]
多酚类	姜黄素	Rab 家族蛋白 ↑、LC3 II ↑、p62 ↓	[41-44]
	白藜芦醇	AMPK/SIRT1 通路 ↑	[45]
	染料木素	LC3 II ↑、pULK1 ↑	[46]
苷类	淫羊藿苷	Bcl-2 ↑	[47]
	二苯乙烯苷	LRP-1 ↑、NEP ↑、Beclin-1 ↑、LC3 II ↑	[48]
	人参皂苷 Rb ₁	PINK1/Parkin 通路 ↑、NDP52 ↑、OPTN ↑	[49-52]
	黄芪皂苷 IV	PPAR-γ ↑、APP ↓、MEK5/ERK5 ↑	[53-55]
	早莲皂苷 I	LC3 II ↑	[56]
	知母皂苷	GSK-3β ↓、p-Akt ↓、p-GSK-3 ↓	[57]
	挥发油类	β-细辛醚	PINK1/Parkin 通路 ↑、Beclin-1 ↑、p62 ↓
挥发油类	龙脑	Beclin-1 ↑	[61]
	芹菜甲素	Akt ↑、Ser396/Ser404 ↓	[62-63]
	生物碱类	小檗碱	LC3 II ↑、Akt/mTOR 通路 ↑
生物碱类	吴茱萸次碱	GSK-3β ↓	[66]

注: ↑, 上调; ↓, 下调

Aβ 沉积^[73], 同时也可能与增强脑内 PI3K/Akt 信号通路有关^[74]。

补脑软胶囊主要由鹿茸、制何首乌、淫羊藿制成, 主健脾益肾, 有补气养血, 除痰通络的功效。其可以通过影响自噬相关蛋白 Beclin-1 和调节 Bcl-2 来调控自噬和细胞凋亡。研究表明, 在用其干预后 β-分泌酶活性被明显抑制, Aβ 生成量减低, 同时对细胞中的过氧化氢酶 (CAT)、超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 活性有促进效应, 可能可以使神经细胞抗自由基损伤能力增强从而保护神经细胞^[75]。清心开窍方的基本方有黄连、茯苓、石菖蒲等, 主清心护肝, 有宁心安神开窍的功效。其可以通过影响 Akt/mTOR/GSK-3β 信号通路来影响自噬。用此方灌胃 APP/PS1 双转基因 AD 模型小鼠后, 行为学上给药小鼠的记忆能力较模型组有很大改善, 同时细胞中 Akt 活性增强, GSK-3α 活性被抑制, 从而减少 β 淀粉样前体蛋白 (βAPP) 的水解, 减少 Aβ 的沉积^[76]。

益肺温阳化浊汤, 主方由生晒参、干姜、石菖蒲等构成, 主入肺通络, 有升阳化痰的功效。实验表明, 运用益肺温阳化浊汤对 Aβ 诱导的 AD 大鼠进行一段时间的灌胃给药后, 给药组的大鼠细胞中的

Beclin-1、Akt 等蛋白数量减少, mTOR 蛋白的水平增加, 表明其调控 PI3K/Akt/mTOR 通路来激活大鼠细胞自噬。对大鼠神经细胞 Aβ 的清除速度加快, 减轻 Aβ 堆积造成的神经毒性, 改善大鼠的学习认知能力^[77]。

5.2.3 中药复方通过影响自噬对其他 AD 发病机制的影响 补阳还五汤主要有黄芪、当归、赤芍构成, 主入心益气, 有活血通络, 散血瘀的功效, 其中的有效成分包括黄芪甲苷、阿魏酸、芍药苷、川穹嗪等^[78]。研究表明补阳还五汤能够降低 AD 造模小鼠的神经元细胞炎症因子表达强度^[79], 从而可能进一步影响自噬, 减少细胞的凋亡。也有实验表明其对基质金属蛋白酶-2 (MMP-2) 和基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 有抑制作用以维护血脑屏障来保护神经细胞^[80]。人参枝苓口服液由人参、桂枝、白芍、石菖蒲组成, 主强心气, 有益气温阳, 祛痰宁神的功效。实验表明用其干预后小鼠海马神经元损伤减轻, 自噬激活因子 Beclin-1 和微管相关蛋白轻链 B (LC3B) 的表达显著升高, 突触前膜的突触小泡的减少减缓^[81]。减少凋亡神经元数量, 凋亡相关蛋白胱天蛋白酶-3 (Caspase-3) 的表达显著降低, 最终减缓 AD 小鼠模型的病理进程^[82]。开心散主要由人参、

茯苓、石菖蒲、远志组成,主入心安神,有开窍,治好忘的功效。研究证实,开心散能够改善AD模型动物的学习认知能力^[83]。开心散所含的活性成分人参皂苷类,多糖类和 β -细辛醚等都具有抗AD作

用^[84]。其机制同上调线粒体DNA的表达,抑制细胞凋亡有关,并且可影响细胞凋亡因子Bcl-2家族蛋白的表达,激活细胞的线粒体自噬,可能还同抗氧化应激和调节胆碱能神经递质相关^[85]。见表2。

表2 中药复方影响自噬对AD的治疗

Table 2 Chinese herbal prescription affects treatment of autophagy in Alzheimer's disease

复方名	主要组成药物	影响AD发病机制	作用机制	参考文献
益智聪明汤	知母、人参、石菖蒲	抑制Tau蛋白磷酸化	Ser199↓、PI3K/Akt/GSK-3 β 通路↑	[67-68]
黄连解毒汤	黄连、黄柏、栀子、黄芩		IL-1 β ↓、NLRP3炎症小体激活	[69]
扶正祛邪方	黄连、人参、白术		PINK1/Parkin/Akt/mTOR通路↑、PP2A↑	[70]
温脾通络开窍汤	黄芪、石菖蒲、何首乌		Beclin-1↑、GSK-3 β ↓、PP2A↑	[71]
远志散	白术、白茯苓、人参		LC3 I/II↑、Beclin-1↑、PI3K/Akt/GSK-3 β 通路↑	[72]
参芪益智颗粒	党参、黄芪	减少A β 的沉积	LC3 I↑、LRP1↑、RAGE↓、PI3K/Akt通路↑	[73-74]
补脑软胶囊	鹿茸、制何首乌、淫羊藿		Beclin-1↑、 β -分泌酶↓、CAT↑、SOD↑、GSH-Px↑	[75]
清心开窍方	黄连、茯苓、石菖蒲		Akt/mTOR/GSK-3 β 通路↑、Akt↑、GSK3 α ↓、 β APP水解↓	[76]
益肺温阳化浊汤	生晒参、干姜、石菖蒲		mTOR↑、PI3K/Akt/mTOR通路↑	[77]
补阳还五汤	黄芪、当归、赤芍	其他发病机制	MMP-2↓、MMP-9↓、BMVEC↓	[79-80]
人参枝苓口服液	人参、桂枝、白芍、石菖蒲		Beclin-1↑、LC3B↑、Caspase-3↓	[81-82]
开心散	人参、茯苓、石菖蒲、远志		Bcl-2↑、PI3K/Akt↑	[84-85]

6 中药对自噬的影响以治疗AD的展望

现今对AD的治疗重心逐渐偏向以防为主,防治合一。因为AD的致病因素复杂,至今没有完全研究透彻,且AD是一种慢性疾病,目前没有特别有效的治疗手段。理论上可以通过中医药的理论来预防AD的发生,借助活血化瘀、补肾益精、益气养血、化痰开窍等药物来增加自身的免疫性以补气虚,化瘀来预防AD。

最近的研究表明,自噬同AD发生密切相关^[86]。而中药还有许多其他单体和复方都能通过影响自噬进程来减缓AD的病理进程^[87],比如化瘀药可以诱导自噬作用增强,促进细胞清除过多的A β ,减少A β 的分泌^[88]。黄酮类化合物可以抑制小胶质细胞的激活,及其介导中枢神经系统(CNS)炎症过程,具有有效改善记忆和学习能力^[89]。很多中药可以通过抑制激酶活性,比如GSK-3 β 来进一步抑制信号通路来减低Tau蛋白的过磷酸化数量,从而减轻认知障碍或是通过抑制相关通路减少A β 的生成,加快A β 清除速度来缓解AD所带来的认知障碍。

由于中药成分相对较为复杂,现阶段需要完善多学科交互探索中医药,进一步纯化有效中药提取物,同时合理研究复方的配伍在细胞中所表现的具体协同作用,找到能够明显改善AD的临床表现的复方。在AD的临床诊治过程中,应该继续完善相

关毒理机制,使细胞自噬发展成防治AD的新的研究切入点,为推动寻找新的临床药物添砖加瓦。

[参考文献]

[1] BLENNOW K, DE LEON M J, ZETTERBERG H. Alzheimer's disease [J]. Lancet, 2006, 368 (9533): 387-403.

[2] LANE C A, HARDY J, SCHOTT J M. Alzheimer's disease [J]. Eur J Neurol, 2018, 25(1): 59-70.

[3] VEGH C, STOKES K, MA D, et al. A Bird's-eye view of the multiple biochemical mechanisms that propel pathology of Alzheimer's disease: Recent advances and mechanistic perspectives on how to halt the disease progression targeting multiple pathways [J]. J Alzheimers Dis, 2019, 69(3): 631-649.

[4] REDDY P H, OLIVER D M. Amyloid beta and phosphorylated tau-induced defective autophagy and mitophagy in Alzheimer's disease [J]. Cells, 2019, 8 (5): 488.

[5] MIZUSHIMA N, KOMATSU M. Autophagy: Renovation of cells and tissues [J]. Cell, 2011, 147(4): 728-741.

[6] KLIONSKY D J, EMR S D. Autophagy as a regulated pathway of cellular degradation [J]. Science, 2000, 290 (5497): 1717-1721.

[7] RAVANAN P, SRIKUMAR I F, TALWAR P. Autophagy: The spotlight for cellular stress responses

- [J]. *Life Sci*, 2017, 188: 53-67.
- [8] SARKAR S. Regulation of autophagy by mTOR-dependent and mTOR-independent pathways: Autophagy dysfunction in neurodegenerative diseases and therapeutic application of autophagy enhancers [J]. *Biochem Soc Trans*, 2013, 41(5): 1103-1130.
- [9] LOU G, PALIKARAS K, LAUTRUP S, et al. Mitophagy and neuroprotection [J]. *Trends Mol Med*, 2020, 26(1): 8-20.
- [10] 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, 42(3): 387-392.
- [11] MPUTHIA Z, HONE E, TRIPATHI T, et al. Autophagy modulation as a treatment of amyloid diseases [J]. *Molecules*, 2019, 24(18): 3372.
- [12] MASTROENI D, NOLZ J, KHDOUR O M, et al. Oligomeric amyloid β preferentially targets neuronal and not glial mitochondrial-encoded mRNAs [J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(6): 775-786.
- [13] SIMUNKOVA M, ALWASEL S H, ALHAZZA I M, et al. Management of oxidative stress and other pathologies in Alzheimer's disease [J]. *Arch Toxicol*, 2019, 93(9): 2491-2513.
- [14] 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.
- [15] LI H, LV L, WU C, et al. Methyl jasmonate protects microglial cells against β -amyloid-induced oxidative stress and inflammation via Nrf2-dependent HO-1 pathway [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2020, 16: 1399-1410.
- [16] KELLOGG E H, HEJAB N M A, POEPEL S, et al. Near-atomic model of microtubule-tau interactions [J]. *Science*, 2018, 360(6394): 1242-1246.
- [17] REGAN P, WHITCOMB D J, CHO K. Physiological and pathophysiological implications of synaptic Tau [J]. *Neuroscientist*, 2017, 23(2): 137-151.
- [18] LI JG, CHU J, BARRERO C, et al. Homocysteine exacerbates β -amyloid pathology, tau pathology, and cognitive deficit in a mouse model of Alzheimer disease with plaques and tangles [J]. *Ann Neurol*, 2014, 75(6): 851-63.
- [19] 刘慧瑛,夏兆云,施扬,等. 阿尔茨海默病发病机制概述 [J]. *老年医学与保健*, 2020, 26(6): 1098-1100.
- [20] CHEN J, HE H J, YE Q, et al. Defective autophagy and mitophagy in Alzheimer's disease: Mechanisms and translational implications [J]. *Molecular Neurobiology*, 2021: 1-14.
- [21] COLLIN L, BOHRMANN B, GÖPFERT U, et al. Neuronal uptake of tau/pS422 antibody and reduced progression of tau pathology in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Brain*, 2014, 137(Pt 10): 2834-2846.
- [22] CHEN S, ZHOU Q, NI Y, et al. Autophagy and Alzheimer's disease [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1207: 3-19.
- [23] 刘保宏. $A\beta$ 蛋白引发阿尔兹海默症发病机制及检测方法的研究进展 [J]. *医学理论与实践*, 2021, 34(17): 2959-2961.
- [24] NILSSON P, LOGANATHAN K, SEKIGUCHI M, et al. $A\beta$ secretion and plaque formation depend on autophagy [J]. *Cell Rep*, 2013, 5(1): 61-69.
- [25] CAVIERES V A, GONZÁLEZ A, MUÑOZ V C, et al. Tetrahydroperforin inhibits the proteolytic processing of amyloid precursor protein and enhances its degradation by Atg5-dependent autophagy [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0136313.
- [26] LUO R, SU LY, LI G, et al. Activation of PPAR α -mediated autophagy reduces Alzheimer disease-like pathology and cognitive decline in a murine model [J]. *Autophagy*, 2020, 16(1): 52-69.
- [27] FRAKE R A, RICKETTS T, MENZIES F M, et al. Autophagy and neurodegeneration [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(1): 65-74.
- [28] LEE J H, YU W H, KUMAR A, et al. Lysosomal proteolysis and autophagy require presenilin 1 and are disrupted by Alzheimer-related PS1 mutations [J]. *Cell*, 2010, 141(7): 1146-1158.
- [29] LEE M J, LEE J H, RUBINSZTEIN D C. Tau degradation: The ubiquitin-proteasome system versus the autophagy-lysosome system [J]. *Prog Neurobiol*, 2013, 105: 49-59.
- [30] COLLIN L, BOHRMANN B, GPFERT U, et al. Neuronal uptake of tau/pS422 antibody and reduced progression of tau pathology in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Brain*, 2014, 137(Pt 10): 2834-46.
- [31] 付艳玲,薛寿儒. 氧化应激与阿尔茨海默病以及抗氧化治疗研究进展 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2010, 37(4): 336-340.
- [32] 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]. *天然产物研究与开发*, 2022: 1-14
- [33] 李明成,周君,米彩云,等. 中医药调控阿尔茨海默病 β -淀粉样蛋白的研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2022: 1-11.
- [34] 臧彩霞,鲍秀琦,孙华,等. 中药复方治疗阿尔茨海默症的研究进展 [J]. *中药药理与临床*, 2016, 32(4): 157-161.

- [35] 童楠,张宁. 中药益肾颗粒通过PI3k/Akt/mTOR和LKB1/AMPK/Sirt1信号通路对糖尿病肾病大鼠的干预作用研究[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(5): 1853-1857.
- [36] 陈华群,王灵俊,王锦燕,等. 红豆杉多糖对阿尔茨海默病大鼠的保护作用及其可能机制[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 29(4): 261-266.
- [37] ZHAO Y, ZHANG Y, ZHANG J, et al. Molecular mechanism of autophagy: Its role in the therapy of Alzheimer's disease [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2020, 18(8): 720-739.
- [38] 贾宁,张泽,韩锟. 黄芪多糖对APP/PS1转基因小鼠认知功能的自噬及凋亡的改善作用机制研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(20): 3328-3331.
- [39] 李贺,刘聪,李宁,等. 北五味子酸性多糖对阿尔茨海默病模型小鼠学习记忆能力的改善作用[J]. 吉林大学学报:医学版, 2017, 43(6): 1115-1120.
- [40] 苏亚楠,姚海涛,张晓波,等. 山茱萸多糖对阿尔茨海默病模型大鼠海马区糖原合酶激酶-3 β 和磷酸化-tau蛋白的影响[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(12): 2885-2887.
- [41] FOROUZANFA R F, READ M I, BARRETO G E, et al. Neuroprotective effects of curcumin through autophagy modulation [J]. *IUBMB Life*, 2020, 72(4): 652-664.
- [42] 周凡琳,熊晓敏,梁洁,等. 姜黄素通过提高Rab家族蛋白的表达增强N2a/APP695swe细胞的自噬作用[J]. 重庆医科大学学报, 2020, 45(1): 51-57.
- [43] WANG C, ZHANG X, TENG Z, et al. Downregulation of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in curcumin-induced autophagy in APP/PS1 double transgenic mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 740: 312-320.
- [44] 康清梅,梁洁,周凡琳,等. 姜黄素通过增强Rab7的表达促进N2a/APP695swe细胞中的自噬流[J]. 重庆医科大学学报, 2021, 46(8): 863-868.
- [45] KOU X, CHEN N. Resveratrol as a natural autophagy regulator for prevention and treatment of Alzheimer's disease [J]. *Nutrients*, 2017, 9(9): 927.
- [46] PIERZYNOWSKA K, PODLACHA M, GAFFKE L, et al. Autophagy-dependent mechanism of genistein-mediated elimination of behavioral and biochemical defects in the rat model of sporadic Alzheimer's disease [J]. *Neuropharmacology*, 2019, 148: 332-346.
- [47] 王冉冉,朱天瑞,张凤,等. 长期淫羊藿苷治疗对APP/PS1小鼠神经炎症的影响[J]. 山东大学学报:医学版, 2020, 58(4): 71-77.
- [48] 李小黎,刘晓梅,赵瑞珍,等. 何首乌二苯乙烯苷对拟痴呆大鼠学习记忆和海马组织CA1区脑啡肽酶及低密度脂蛋白相关受体1表达的影响[J]. 中国全科医学, 2015, 18(32): 3948-3951.
- [49] LIN J, GAO S, WANG T, et al. Ginsenoside Rb₁ improves learning and memory ability through its anti-inflammatory effect in A β ₁₋₄₀ induced Alzheimer's disease of rats [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(5): 2955-2968.
- [50] 蒋怡萱,谢晓琴,黄盼玲,等. 人参皂苷Rb₁在A β 损伤的PC12细胞中激活线粒体自噬的机制研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2021, 23(7): 2319-2326.
- [51] 杨岩涛,赵佳柱,肖佳妹,等. 人参皂苷治疗阿尔茨海默病的药理作用研究进展[J]. 中国药理学通报, 2021, 37(12): 1638-1643.
- [52] 王超楠,赵大庆,王健,等. 人参皂苷Rg₁治疗阿尔茨海默病作用及机制的研究进展[J]. 中成药, 2021, 43(4): 984-987.
- [53] HUANG M Y, YU G R. Cycloastragenol inhibits A β ₁₋₄₂-induced blood-brain barrier disruption and enhances soluble A β efflux *in vitro* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2021, 23(6): 556-569.
- [54] 高博,张云,屈文英. 黄芪甲苷IV通过激活PPAR- γ 抑制NF- κ B介导的炎症反应减少AD大鼠脑中淀粉样蛋白沉淀[J]. 脑与神经疾病杂志, 2021, 29(8): 479-483.
- [55] 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.
- [56] WANG W, YAO G D, SHANG X Y, et al. Eclalbasaponin I causes mitophagy to repress oxidative stress-induced apoptosis via activation of p38 and ERK in SH-SY5Y cells [J]. *Free Radical Research*, 2019, 53(6): 655-668.
- [57] 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蛋白和胆碱乙酰转移酶表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2016, 32(2): 71-73.
- [58] 徐飞飞,李钦青,楚世峰,等. 石菖蒲挥发油中主要成分 α -和 β -细辛醚的神经药理学作用及机制研究进展[J]. 天然产物研究与开发, 2020, 32(11): 1969-1979.
- [59] 郭美彤,赵佳奇,韩诚,等. 石菖蒲药效物质基础和作用机制研究进展[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(2): 179-184.
- [60] 王南卜,王志芳,韩玉凤,等. β -细辛醚激活PINK1/Parkin介导的线粒体自噬改善APP/PS1小鼠认知和记忆功能障碍的研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(8): 1178-1187.
- [61] 董晓红,贾佩华,张正一,等. 补阳还五汤对AD模型小鼠血脑屏障及MMP-2、MMP-9的影响[J]. 中医学报, 2020, 48(12): 12-16.
- [62] 孙治坤,马兴荣,陈帅,等. 丁苯酞对糖尿病合并阿尔茨海默病大鼠记忆能力的影响[J]. 新乡医学院学

- 报, 2021, 38(2):112-117.
- [63] 齐凡星, 胡莹, 李志安, 等. 丁苯酞对 $A\beta_{1-42}$ 致阿尔茨海默病模型大鼠记忆的影响作用和可能机制[J]. 贵州医药, 2017, 41(1):11-13, 113.
- [64] DURAIRAJAN S S, LIU L F, LU J H, et al. Berberine ameliorates β -amyloid pathology, gliosis, and cognitive impairment in an Alzheimer's disease transgenic mouse model [J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33 (12) : 2903-2919.
- [65] 常鑫, 梁宇彬, 车思璇, 等. 小檗碱对三转基因阿尔茨海默病小鼠的学习记忆和海马 PSD95 突触相关蛋白表达水平的影响[J]. 卒中与神经疾病, 2018, 25(1): 3-7, 20.
- [66] 陈建国, 吴亚更, 李响. 吴茱萸次碱对高糖诱导的阿尔茨海默病大鼠认知障碍的影响[J]. 中国应用生理学杂志, 2019, 35(2):178-182.
- [67] 齐越, 姜鸿, 李纪彤, 等. 益智聪明汤对 $A\beta_{25-35}$ 致阿尔茨海默病小鼠 tau 蛋白磷酸化的影响[J]. 中成药, 2017, 39(10):1999-2003.
- [68] 齐越, 焦富英, 王亚斌, 等. 益智聪明汤对 $A\beta_{25-35}$ 致阿尔茨海默病小鼠模型行为学及 tau 蛋白表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(7):1590-1593, 1795.
- [69] 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.
- [70] YANG Y, JIA X, FENG J, et al. Fuzheng Quxie decoction ameliorates learning and memory impairment in SAMP8 mice by decreasing tau hyperphosphorylation [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017:5934254.
- [71] 杨进平, 吴林, 陈炜, 等. 温脾通络开窍汤对 AD 大鼠海马 GSK-3 和 PP2A 活性的影响及作用机制[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(05):581-583.
- [72] 谢沛俊, 郝彦伟, 郭静, 等. 基于 PI3K/Akt/GSK-3 β 通路探讨远志散调控阿尔兹海默病大鼠 tau 蛋白磷酸化的研究[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(11):167-170, 280-286.
- [73] 秦莉霞, 魏江平, 高丽娟, 等. 参芪益智颗粒对 APP/PS1 转基因小鼠 LRP1 和 RAGE 蛋白表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(5):96-101.
- [74] 秦莉霞, 吴倩, 夏鹏, 等. 参芪益智颗粒对 $A\beta_{1-42}$ 双侧海马注射阿尔茨海默病模型大鼠 PI3K/Akt 信号通路的影响[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2018, 20(12):2161-2166.
- [75] 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.
- [76] 李燕, 王天琪, 林坚炜, 等. 清心开窍方对 APP/PS1 双转基因小鼠学习记忆及海马 CA1 区 Akt、GSK3 α 、 β APP、 $A\beta$ 表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(5):1128-1132, 1293-1298.
- [77] 王晋平, 吴林, 古联, 等. 益肺温阳化浊汤调控 PI3K/Akt-mTOR 信号通路保护 AD 大鼠神经细胞的作用机制研究[J]. 内科, 2019, 14(4):381-386.
- [78] 于修芳, 雷霞, 曹玲, 等. 补阳还五汤对阿尔茨海默病小鼠海马凋亡因子及学习记忆能力的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(3):109-113.
- [79] 曲岩, 王佳志, 李文鹏, 等. 补阳还五汤中有效成分对 AD 细胞模型的影响的实验研究[J]. 湖北中医药大学学报, 2017, 19(1):11-15.
- [80] 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]. 中医药学报, 2020, 48(12):12-16.
- [81] 吴艺琼, 陈芳, 盛宁, 等. 参枝苓口服液对 APP^{swe}/PS1^{dE9} 小鼠学习记忆和突触超微结构的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2018, 41(10):821-827.
- [82] QIN G, WANG Y, LIU Z, et al. Shenzhiling oral solution promotes myelin repair through PI3K/Akt-mTOR pathway in STZ-induced SAD mice [J]. *3 Biotech*, 2021, 11(7):1-15.
- [83] 许玉珉, 沈晓明, 兰瑞, 等. 开心散对 APP/PS1 小鼠学习记忆能力和突触功能的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(20):15-22.
- [84] 毕婷婷, 战丽彬, 张栎婧. 基于中药整合药理学平台探究开心散治疗 AD 的物质基础与作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(16):135-141.
- [85] XU Y M, WANG X C, XU T T, et al. Kai Xin San ameliorates scopolamine-induced cognitive dysfunction [J]. *Neural Regen Res*, 2019, 14(05):794-804.
- [86] SCHMUKLER E, PINKAS-KRAMARSKI R. Autophagy induction in the treatment of Alzheimer's disease[J]. *Drug Dev Res*, 2020, 81(2):184-193.
- [87] 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.
- [88] 陈瑶, 杨仁义, 傅馨莹, 等. 活血荣络方调节自噬治疗阿尔茨海默病的分子机制研究[J]. 中医学报, 2021, 36(4):853-859.
- [89] KIM D H, KIM S, JEON S J, et al. Tanshinone I enhances learning and memory, and ameliorates memory impairment in mice via the extracellular signal-regulated kinase signalling pathway [J]. *Br J Pharmacol*, 2009, 158(4):1131-1142.

[责任编辑 周冰冰]