

补阳还五汤及其组分治疗阿尔茨海默病的研究进展

黄洋, 孙英新, 曾妙, 黄培锋, 甘家丽, 杨琳*, 姜希娟
(天津中医药大学, 天津 301617)

[摘要] 阿尔茨海默病(AD)是一种起病隐匿的神经系统退行性疾病,其病因病机复杂,主要以胆碱能神经元损伤及神经突触缺失为病理改变,长期以来单一致病因素作为治疗靶点的研究收效欠佳。中医复方因其具有多通路多靶点干预的优势,在防治AD方面有显著效果。益气活血代表方-补阳还五汤广泛应用于脑血管疾病,对保护神经元、修复血脑屏障降低通透性对抗脑水肿、抵御血管内皮细胞损伤、促进新血管生成和成熟等方面具有显著的疗效。因其对大脑多方面强大的治疗作用,大量学者研究发现补阳还五汤对改善认知功能损伤疗效显著,且不同的组分通过不同的机制发挥改善认知损伤的治疗效果。但不同研究所侧重的作用机制相对单一,不利于全面认知其作用机制和干预靶点。文章总结近年相关文献从补阳还五汤及其组分降低 β 淀粉样前体蛋白(APP)表达减少 β 样淀粉蛋白沉积、抑制中枢神经系统炎症信号通路减少炎症因子释放、抑制神经元凋亡因子表达保护神经元、修复血脑屏障减少有害物质进入中枢神经系统、提高低密度脂蛋白相关受体(LRP)-1含量,降低晚期糖基化受体(RAGE)表达增加 β 淀粉样蛋白外周清除等方面阐述其保护神经元、改善学习及认知功能障碍的机制,以为补阳还五汤治疗阿尔茨海默病提供有力的文献支持。

[关键词] 补阳还五汤; 阿尔茨海默病; 中医药; β 淀粉样蛋白; 神经炎症

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)19-0212-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.20191805

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190604.0844.002.html>

[网络出版时间] 2019-06-05 10:33

Research Progress of Buyang Huanwu Tang and Its Components in Treatment of Alzheimer's Disease

HUANG Yang, SUN Ying-xin, ZENG Miao, HUANG Pei-feng, GAN Jia-li, YANG Lin*, JIANG Xi-juan
(Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China)

[Abstract] Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease with insidious onset and complex etiology and pathogenesis. The main pathological changes are the damage of cholinergic neurons and the loss of synapses. Because of advantages of multi-pathway and multi-target intervention, traditional Chinese medicine (TCM) compound prescriptions have a significant effect in the prevention and treatment of AD. Buyang Huanwu Tang, which is the representative prescription for benefiting Qi and activating blood circulation, has been widely used in cerebrovascular diseases, with significant effects in protecting neurons, repairing blood-brain barrier, reducing permeability, resisting cerebral edema and vascular endothelial cell injury and promoting new angiogenesis and maturation. Due to its powerful therapeutic effect the brain, a large number of scholars have found that Buyang Huanwu Tang has a significant effect in improving cognitive impairment, and different components can improve the therapeutic effect of cognitive impairment through different mechanisms. However, different studies focus on a relatively single mechanism of action, which is not conducive to a comprehensive understanding of its mechanisms of action and intervention targets. This article summarizes relevant literatures in recent years for the effect of Buyang

[收稿日期] 20190301(021)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81573733,81704004);天津市自然科学基金项目(18JCYBJC94500)

[第一作者] 黄洋,在读硕士,从事中医药防治心脑血管疾病研究工作,E-mail:huangyidi3858@163.com

[通信作者] *杨琳,硕士,高级实验师,从事中医药防治心脑血管疾病研究工作,E-mail:yanglin7809@sina.com

Huanwu Tang and its component in reducing beta amyloid precursor protein (APP) expression and beta amyloid protein deposition, inhibiting the central nervous system inflammatory signaling pathways in reducing inflammatory cytokines release factor expression protect neurons, repair, neuron apoptosis blood brain barrier, preventing harmful substances from the central nervous system, improving the low-density lipoprotein receptor (LRP) -1 content, lowering ages receptor (RAGE) beta amyloid protein expression, and increasing peripheral clearance of β amyloid protein, and elaborated the mechanisms in protecting neurons and alleviating learning and cognitive dysfunction, in order to provide strong literature support for the treatment of Alzheimer's disease with Buyang Huanwu Tang.

[Key words] Buyang Huanwu Tang; Alzheimer's disease; traditional Chinese medicine; amyloid- β peptide; neuroinflammatory

阿尔茨海默病(AD),即老年性痴呆,是一种多发生于老年人,起病隐匿的渐进性慢性中枢神经系统退行性疾病,由德国精神科医生 Alois Alzheimer 在 1906 年首先发现,其两大病理特征为细胞外 β 淀粉样蛋白(A β)沉积形成的老年斑及细胞内 tau 蛋白过度磷酸化形成的神经原纤维缠结,其最主要的临床表现是认知障碍。随着老年化社会的到来,AD 发病率逐年升高,根据国际阿尔茨海默病协会发布的报告显示,每 3 s 全世界就会增加 1 名 AD 患者,每 100 位 60 岁及以上人群中就有 5~8 名 AD 患者。AD 病情难以逆转,已成为继恶性肿瘤、心血管疾病和脑血管疾病之后第四大危害老年人健康的疾病,但因 AD 病因及发病机制复杂,迄今尚未开发出能终止病情进展的有效药物。近年来发现,中医药,如补阳还五汤,具有多通路多靶点防治 AD 的优势,并取得了长足的进展,现就该复方及其组分在 AD 治疗中的作用机制进行如下综述。

1 AD 的发病机制

1.1 AD 的中医病因与病机 中医将 AD 归于“痴呆”“呆病”等范畴。认为 AD 病位在脑,以心、脾、肾三脏功能失用为本,痰浊、瘀血毒损脑络为标,脑失所养,髓海渐空,神机失用发为痴呆^[1]。此外,对 320 例 AD 患者进行中医症候量表问卷调查发现肾精亏虚证是 AD 的基本症候,同时或兼有肝郁气滞,心脾两虚,瘀血内阻,脾胃气滞五大症候^[2]。治疗上,魏江平等^[3]人从阴阳入手,认为“阳化气,阴成形”功能失常是 AD 病机的核心,平调阴阳、振动阳气是治疗 AD 的核心。总之,痴呆以脏腑虚衰为本,毒损脑络为标。

1.2 AD 的西医病因与发病机制 现代医学认为 AD 的发病机制主要涉及以下方面①A β 学说,该学说认为 A β 生成与清除失调,导致不可溶纤维状 A β 在脑内沉积形成老年斑,后者产生神经毒性诱导神

经元凋亡^[4];②tau 蛋白学说,tau 蛋白过度磷酸化形成神经原纤维缠结,破坏神经元微管结构^[5];③炎症学说,AD 患者脑内大量的炎症因子被释放,进而诱导神经元变性死亡^[6];④“3 型糖尿病”学说,AD 患者脑内神经元的糖代谢发生紊乱,导致突触数量减少,大脑学习记忆功能受损^[7]等。

2 补阳还五汤的研究进展

补阳还五汤出自清代名医王清任的《医林改错》,君药黄芪补气行血,臣药当归活血祛瘀,佐以赤芍、川芎、桃仁、红花助当归活血化瘀,地龙通经活络,全方共奏补气、活血、化瘀通络之效。临床广泛应用于心血管疾病,在治疗动脉粥样硬化,稳定斑块,改善心肌重构和延缓心衰进程等疾病疗效显著^[8-11]。在治疗脑卒中后,改善颅内水肿,抑制脑组织炎症,促进脑血管新生改善脑血供等方面应用广泛^[12-18]。同时随着药代动力学不断发展,补阳还五汤新的药效也不断被发掘,如修复周围神经,抑制肺纤维化,保护肾功能,治疗关节炎^[19-23]等,见表 1。

3 中药复方补阳还五汤防治 AD 的作用机制

气虚血瘀,脑络瘀阻,脑失濡养是 AD 发生发展重要病机,与之相适应,益气活血通络为其主要治则。益气活血通络代表方补阳还五汤能有效改善学习、认知功能障碍。文章整理相关文献,从以下几个方面阐述补阳还五汤及其组分改善 AD 学习、认知障碍的作用机制。

3.1 减少 β 淀粉样蛋白前体蛋白及 A β 的生成 A β 生成过多或清除不足,导致脑内 A β 沉积,目前仍是被公认的 AD 的主要机制。A β 来源于 β 淀粉样蛋白前体蛋白(APP)经 β/γ -水解酶途径的相继分解^[24]。当 APP 表达上调或者经 β/γ -水解酶途径分解增多时,脑内 A β 生成增多,进而在神经细胞外沉积并形成老年斑,老年斑诱发神经元炎症反应、氧化应激、凋亡等病理性损伤,最终诱发 AD。费洪新

表 1 补阳还五汤近期研究方向及机制汇总

Table 1 Recent research directions and mechanism summary of Buyang Huanwu Tang

参考文献	研究方向	作用机制
[8]	稳定斑块	缩小斑块抑制基质金属蛋白酶(MMP)-1,2,3 表达调节斑块内巨噬细胞自噬
[9]	改善衰竭心脏的能量代谢,延缓心衰进程	增加线粒体的数量,改善线粒体结构和功能,激活腺苷酸激活蛋白激酶(AMPK),并上调 AMPK/过氧化物酶体增殖激活受体 α (PPAR α) 信号通路的表达,促进线粒体的生物发生
[10]	延缓心肌重构、保护线粒体结构和功能维持舒张性心衰时正常心肌能量代谢、减缓心衰进程	抑制心肌 α -肌球蛋白重链(α -MHC)转变为 β -MHC,减少三磷酸鸟苷(GTP)酶动力相关蛋白 1(Drp1) mRNA 表达,抑制其对线粒体的分离作用
[11]	防治动脉粥样硬化	降低血总胆固醇(TC),甘油三酯(TG),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平,升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平,抑制 Toll 样受体 4(TLR4)及其下游通路髓样分化因子 88(MyD88),肿瘤坏死因子受体相关因子-6(TRAF-6),核转录因子- κ B(NF- κ B)的表达
[12]	促进新生血管成熟	激活转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)/Samd4 信号通路,启动下游神经型钙黏蛋白(N-cadherin)蛋白合成进而形成细胞间紧密连接
[13]	降低脑缺血大鼠脑组织水肿维持血脑屏障完整性	降低水通道蛋白 4(AQP4)水平,抑制水液通过 AQP4 进入脑组织
[14]	抑制脑缺血后炎症反应	促进激活的小胶质细胞/巨噬细胞从 M1 型向 M2 型转化,抑制炎症因子释放,对抗脑部炎症。
[15]	对抗小鼠糖氧剥夺损伤,保护脑组织	激活 TLR3 下游 β 干扰素 TIR 结构域衔接蛋白(TRIF)/ β -干扰素(IFN- β)信号转导通路,增加抗炎因子分泌,减少炎症因子释放
[16]	减轻急性脑出血时水肿情况	降低 MMP-9, AQP4 含量,减轻脑水肿调节胶质细胞活性
[17]	促进人脑微血管内皮细胞血管生成	上调 miRNA-210 促进血管生长因子(VEGF)以及表皮生长因子受体(EGFR)2 mRNA 和蛋白表达
[18]	改善中风后神经功能	降低血浆黏度、全血高切黏度、全血低切黏度、血小板聚集率
[19]	修复坐骨神经损伤	促进轴突再生,增加轴突直径,改善雪旺细胞结构提高复合肌动作电位和神经干动作电位的波幅,促进髓鞘再生
[20]	糖尿病周围神经病变	降低机体血糖水平,营养并修复周围神经,提高受损神经传导速度
[21]	抑制肺纤维化	阻断高迁移率族蛋白 B(HMGB1)/晚期糖基化受体(RAGE)信号通路,减少肌成纤维细胞生成防治肺纤维化
[22]	保护肾功能	增加肾小球数量,改善肾间质病理状态,增加血肌酐、尿素氮清除率
[23]	关节炎	促进关节内水肿的吸收,延缓软骨的破坏和蜕变减少肿瘤坏死因子(TNF)- α ,前列腺素 E ₂ (PGE ₂),MMP-3 含量

等^[25]以 APP/PS1 转基因 AD 模型小鼠为研究对象,发现灌喂中、高剂量的补阳还五汤后,小鼠脑内 APP 含量明显减少, Mirros 水迷宫实验找到平台的时间缩短,拿掉平台后在目标象限区域停留次数增多,提示下调 APP 的表达,减少 A β 含量,抑制老年斑形成,是补阳还五汤改善老年斑对神经元的损伤,缓解 APP/PS1 转基因 AD 模型小鼠认知功能障碍的潜在机制。姜波^[26]还发现补阳还五汤可以抑制 β -水解酶基因的表达,减少 APP 蛋白经 β 水解途径生成 A β ,从而达到治疗 AD 的作用。

3.2 抑制炎症因子的释放,降低神经元的炎症反应
在 AD 患者脑内,高水平的可溶性 A β 寡聚体和不可溶性 A β 纤维均可激活小胶质细胞^[27-28]。活化的小胶质细胞通过激活核转录因子(NF)- κ B,丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和蛋白激酶 C(PKC)等信号通路,释放大量炎症介质,如白细胞介素(IL)-1 β , IL-6, TNF- α 等^[29]。脑内高水平的 IL-1 β 又可激活星形胶质细胞,进一步放大炎症反应,诱导神经元死亡^[30]。有研究发现,补阳还五汤能够通过降低 AD 转基因小鼠脑内 NF- κ B 的含量,阻断炎症反应的启动,降低炎症因子 IL-1 β , TNF- α , IL-1 的释放,抑制中枢神经系统炎症反应,减轻模型小鼠的认知、记忆损伤^[31-32]。另有研究发现, NF- κ B 还能与 β -水解酶启动子区域的 DNA 同源序列结合,上调 β -水解酶的

可溶性 A β 纤维均可激活小胶质细胞^[27-28]。活化的小胶质细胞通过激活核转录因子(NF)- κ B,丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和蛋白激酶 C(PKC)等信号通路,释放大量炎症介质,如白细胞介素(IL)-1 β , IL-6, TNF- α 等^[29]。脑内高水平的 IL-1 β 又可激活星形胶质细胞,进一步放大炎症反应,诱导神经元死亡^[30]。有研究发现,补阳还五汤能够通过降低 AD 转基因小鼠脑内 NF- κ B 的含量,阻断炎症反应的启动,降低炎症因子 IL-1 β , TNF- α , IL-1 的释放,抑制中枢神经系统炎症反应,减轻模型小鼠的认知、记忆损伤^[31-32]。另有研究发现, NF- κ B 还能与 β -水解酶启动子区域的 DNA 同源序列结合,上调 β -水解酶的

表达,促进 $A\beta$ 的生成^[33],补阳还五汤在降低 NF- κ B 表达的同时,也抑制了 β -水解酶的表达,减少 APP 经 β -水解酶水解生成 $A\beta$ 。

3.3 修复血脑屏障,维持其完整性 血脑屏障 (BBB)是维持中枢神经系统稳态,防止有毒物质进入大脑的屏障。有研究表明,转基因 AD 模型小鼠 BBB 受损早于老年斑出现^[34],提示 BBB 损伤可能是 $A\beta$ 清除障碍和沉积的重要诱因。Sagare 等^[35]利用 PDGFR β 转基因周细胞缺失小鼠与 $A\beta$ 前体蛋白 (APP^{sw/0})转基因 AD 模型小鼠进行的一系列研究表明:周细胞缺失导致 BBB 损伤,加重了 APP^{sw/0}小鼠中 $A\beta$ 病理进程,促使 $A\beta$ 40 和 $A\beta$ 42 大量沉积,证明了前面的观点。此外,Kumar 等^[36]发现 $A\beta$ 能快速生成并包裹注射入小鼠脑内的沙门氏细菌,并形成老年斑。提示 BBB 受损,细菌进入中枢神经系统, $A\beta$ 大量产生以包裹细菌进而形成老年斑,是 AD 发生的重要原因。近期大量研究发现细菌感染能够直接诱发 AD。以上文献均证实, BBB 损伤是发生在 AD 病变进程的早期事件,提示修复损伤的 BBB 可能成为早期防治 AD 的关键点。费洪新等^[37]比较了不同剂量的补阳还五汤对 AD 小鼠脑水含量以及相同时间内进入小鼠脑内荧光标记物的含量,发现中、高剂量的补阳还五汤能够降低 BBB 的通透性,阻止过多水分及荧光物质进入大脑;此外,动物实验发现 BBB 损伤时,成纤维细胞生长因子受体 (FGFR),碱性生长因子 (bFGF)表达均下调^[38],而新生血管可以通过 bFGF-FGFR/PDGFB-PDGFR β 信号通路募集周细胞,促进新生血管成熟,提示补阳还五汤亦可通过此通路募集周细胞修复 BBB。

3.4 提高低密度脂蛋白受体相关蛋白-1 (LRP1) 表达、降低 RAGE 含量 动物实验证明,补阳还五汤能够显著上调 LRP1 的表达,进而改善 AD 小鼠模型的认知损伤^[39]。其作用机制可能是①促进 $A\beta$ 外周的清除: $A\beta$ 既能直接通过 LRP1 跨 BBB 被转运出大脑,又能与载脂蛋白 E (ApoE)-2/3 结合形成复合物,继而通过 LRP1 跨 BBB 转运出大脑^[40-41],增加 LRP1 水平就增加了 $A\beta$ 外周的清除;②调节神经元糖代谢:当 LRP1 含量减少时,胰岛素受体 β 表达下降,葡萄糖转运蛋白 GLUT3, GLUT4 表达减少,影响神经元糖代谢^[42],LRP1 含量增高改善了神经元糖代谢;③抑制神经元炎症反应:YANG 等^[43]发现离体培养的小胶质细胞敲除 LRP1 基因后,c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 和 NF- κ B 通路对于脂多糖敏感性增加,导致促炎因子大量释放,上调 LRP1 可以抑制

JNK 和 NF- κ B 通路,抑制小胶质细胞的活化。补阳还五汤还可以通过降低 RAGE 水平,抑制 $A\beta$ 外周摄取,提高学习和认知能力^[39-40]。RAGE 是介导外周游离 $A\beta$ 跨 BBB 转运入大脑的受体^[44],降低其表达能抑制了此过程。AD 患者脑内高水平的 RAGE 还能增强 β/γ -水解酶的活性,增加 $A\beta$ 生成,加剧 $A\beta$ 的沉积;损伤紧密连接蛋白破坏 BBB 的完整性;刺激炎症因子、活性氧的释放加重神经元损伤^[45],补阳还五汤减少 RAGE 含量抑制了 $A\beta$ 的沉积,保护 BBB 的完整性,抵抗神经元损伤。同时,降低 RAGE 含量还能抑制晚期糖基化蛋白 (AGEs) 与 RAGE 结合,抑制糖原合成激酶-3 β (GSK-3 β) 通路,抑制 tau 蛋白高度磷酸化,抵抗神经元损伤^[46]。

3.5 下调凋亡因子的表达,抑制神经元凋亡 神经元凋亡伴发在整个 AD 发生发展当中,抑制神经元凋亡是改善 AD 症状的有效途径。于修芳等^[47]发现补阳还五汤中、高剂量能够明显降低凋亡因子半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (Caspase-3) 的表达,调整促凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2) 相关 X 蛋白 (Bax)/抗凋亡蛋白 Bcl-2 值。Bcl-2 下调和/或 Bax 上调,是导致 Bax/Bcl-2 失衡神经元凋亡的诱发因素^[48]。当凋亡信号来临时,促凋亡蛋白 bax 被激活而移位到细胞器膜上,与抗凋亡蛋白 Bcl-2 结合使其丧失抗凋亡作用,诱导神经元细胞凋亡^[49]。活化的 Caspase-3 可激活细胞外调节蛋白激酶 1/2 (ERK1/2),导致神经元内微管相关蛋白 (MAP) 中 MAP1A,MAP1B 发生水解,破坏神经元内微管蛋白结构导致神经元凋亡^[50]。综上,补阳还五汤能够抑制凋亡因子释放,抵抗神经元凋亡。

4 补阳还五汤组分对 AD 的治疗作用

4.1 抑制炎症反应 研究表明补阳还五汤君药黄芪的有效成分能够抑制小胶质细胞、星形胶质细胞活化,抑制 TLR4/NF- κ B/MAPK 信号通路,减少炎症因子的释放^[51];此外赵启跃等^[52]发现黄芪甲苷能够抑制 NADPH 氧化酶的胞膜亚基 gp91phox 和胞浆亚基 p47phox 蛋白表达,减少活性氧 (ROS) 的生成抑制脑内炎症反应。赤芍的有效成分赤芍总苷 (TPG)能显著下调经 D-半乳糖诱导的衰老小鼠脑内 TLR-4 和白细胞介素 (IL)-33 mRNA 的表达,抑制中枢炎症反应,改善小鼠的学习功能障碍^[53]。当归、川芎的有效成分之一藁本内酯,能通过抑制 TLR4 的表达,抑制 ERK1/2 的磷酸化,抑制 NF- κ B 的转录,抑制小胶质细胞激活,减少炎症因子的释放^[54],起到对抗神经炎症反应,保护神经元的作用。

4.2 改善血脑屏障通透性 黄芪有效单体——黄芪甲苷通过提高 BBB 紧密连接蛋白(ZO)-1 的表达,降低 BBB 的通透性^[55],减少外周有毒物质进入大脑。CAI 等^[56]用黄芪联合川芎嗪治疗脑缺血小鼠发现,黄芪和川芎嗪能对抗脑缺血时紧密连接蛋白(Claudin)-1, Claudin-5, 闭合蛋白(Occludin)和 ZO-1 表达减少并抑制 MMP-9 的活性,降低 BBB 的通透性,保护神经元。

4.3 抑制凋亡因子释放,对抗神经元凋亡 研究发现补阳还五汤的多个药物成分都有抗细胞凋亡的作用,黄芪注射液、当归多糖、川芎嗪硝酮均能显著降低海马区凋亡因子 Caspase-3, Bax 的表达,增高抗凋亡因子 Bcl-2 的合成,对抗神经元的凋亡,提升小鼠的学习能力^[57-59]。

4.4 调节神经递质代谢 胆碱能神经元损伤,神经递质合成及代谢紊乱是 AD 发生的重要原因。王虎平等^[60]发现当归多糖能够抑制乙酰胆碱脂酶活性,增加乙酰胆碱含量,降低海马 APP, $A\beta_{1-42}$ 含量,改善认知损伤。

5 小结

综上所述,中药复方补阳还五汤及其相关单体、有效成分能够修复受损的 BBB,维持 $A\beta$ 来源与去路的平衡、抑制继发的炎症反应和神经元凋亡,多环节、多靶点、多途径发挥改善 AD 认知功能障碍的作用。目前,大量的研究发现病毒、细菌、真菌感染与 AD 的发生关系紧密,其分泌的毒素能够破坏 BBB 从而进入中枢神经系统,造成一系列的 AD 病理改变。补阳还五汤关于对抗病毒、细菌、真菌的研究尚未见报道,还需深入研究。同时补阳还五汤的应用规范性不足、毒副作用研究不够完善以及机制研究尚待深化,还需在临床和动物实验中加以深入研究,以利于进一步推广应用。

[参考文献]

[1] 尹龙,田金洲,时晶.阿尔茨海默病的中医病机探讨[J].吉林中医药,2011,31(6):495-497.
[2] 孙国珺,顾耘,黄凯,等.阿尔茨海默病中医证候研究[J].中华中医药学刊,2014,32(7):1566-1568.
[3] 魏江平,代渊,文跃强,等.从“阳化气,阴成形”理论探讨阿尔茨海默症病机演变规律[J].中医杂志,2018,59(24):2099-2102.
[4] Tarasoff-conway J M, Carare R O, Osorio R S, et al. Clearance systems in the brain-implications for Alzheimer disease[J]. Nat Rev Neurol, 2015, 11(8): 457-470.

[5] Bloom G S. Amyloid- β and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis [J]. JAMA Neurol, 2014, 71(4): 505-508.
[6] ZHANG B, Gaiteri C, Bodea L G, et al. Integrated systems approach identifies genetic nodes and networks in late-onset Alzheimer's disease [J]. Cell, 2013, 153(3): 707-720.
[7] Rivera E J, Goldin A, Fulmer N, et al. Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: link to brain reductions in acetylcholine [J]. J Alzheimers Dis, 2005, 8(3): 247-268.
[8] 刘玉晖,侯贝贝,游宇,等.补阳还五汤稳定 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化易损斑块的作用机制[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(15):112-119.
[9] 王臻,李洁白,董昕,等.补阳还五汤对舒张性心衰大鼠心肌线粒体能量代谢及 AMPK/PPAR α 信号通路的影响[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(9):12-17.
[10] 王臻,李洁白,董昕,等.补阳还五汤对舒张性心衰大鼠心肌 α -MHC, β -MHC, Drp1 mRNA 及线粒体超微结构的影响[J].北京中医药大学学报,2018,41(12):1002-1006.
[11] 朱博冉,吴佳菲,薛文达,等.加味补阳还五汤对防治动脉粥样硬化的 ApoE^{-/-}小鼠 Toll 样受体 4 及其下游主要元件的影响[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(20):150-156.
[12] 杨琳,卢斌,庞晓丽,等.基于 TGF- β_1 /Smad4 信号探讨缺氧条件下补阳还五汤促进新生血管成熟的机制[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(3):114-119.
[13] 张运克,车志英,梅雪蕊.补阳还五汤联合骨髓间充质干细胞移植对大鼠脑缺血再灌注模型神经细胞凋亡的影响[J].中华中医药学刊,2009,doi:10.13193/j.archtem.2009.08.94.zhangyk.078.
[14] 甘海燕,李琳,杨琰,等.补阳还五汤调控小胶质细胞/巨噬细胞极化抑制大鼠脑缺血后炎症反应研究[J].浙江中医药大学学报,2019,43(1):1-6.
[15] 潘琳娜,樊萍,杨畅,等.补阳还五汤对气虚血瘀证小鼠脑片氧糖剥夺损伤的保护作用及作用机制[J].时珍国医国药,2017,28(11):2601-2604.
[16] 赵晓勇,张晓丽.补阳还五汤对脑出血急性期脑水肿 SD 大鼠动物模型的作用及意义[J].中华中医药学刊,2017,35(12):3207-3210.
[17] 胡辉,储利胜,孙斯琪,等.补阳还五汤上调 miRNA-210 表达促进人脑微血管内皮细胞血管生成[J].中国中西医结合杂志,2018,38(2):227-231.
[18] 丛文杰,洪显钊,金珍珍,等.补阳还五汤辅助针灸治疗对中风神经功能的影响研究[J].中华中医药学

- 刊,2019,37(1):217-219.
- [19] 谢国庆,龚炎培,陆金荣,等. 补阳还五汤对大鼠坐骨神经损伤的修复作用[J]. 辽宁中医药大学学报,2014,16(3):32-35.
- [20] 孙伯欣,李羚青. 补阳还五汤治疗糖尿病周围神经病变的临床疗效观察[J]. 基因组学与应用生物学,2017,36(8):3398-3402.
- [21] 王振兴,孙中莉,王明杰,等. 补阳还五汤对肺纤维化中 HMGB1-RAGE 信号通路的调控作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(13):138-144.
- [22] 张娥铿,邓聪. 补阳还五汤对慢性肾脏病大鼠的肾保护作用研究[J]. 现代中西医结合杂志,2017,26(7):698-700.
- [23] 包杭生,李逸群,吴峰,等. 补阳还五汤对膝骨性关节炎患者 WOMAC 评分及关节液 TNF- α 、PGE₂、MMP-3 水平的影响[J]. 广州中医药大学学报,2016,33(6):804-809.
- [24] Tharp W G, Sarkar I N. Origins of amyloid-beta [J]. BMC Genomics,2013,doi:10.1186/1471-2164-14-290.
- [25] 费洪新,周忠光,杜薇,等. 补阳还五汤对阿尔茨海默病小鼠学习记忆及海马 β 淀粉样前体蛋白的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(20):125-127.
- [26] 姜波. 补阳还五汤胶囊对 AD 大鼠 NF- κ B 信号调控及对星形胶质细胞相关蛋白表达影响的实验研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2010.
- [27] Hickman S E, Allison E K, El Khoury J. Microglial dysfunction and defective beta-amyloid clearance pathways in aging Alzheimer's disease mice [J]. Neurosci,2008,28(33):8354-8360.
- [28] Michael T, Heneka M D, Monica J, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease [J]. Lancet Neurol,2015,14(4):388-405.
- [29] 高俊华,闫兆芬,张巍. 小胶质细胞 NOX2 是神经免疫炎症驱动多巴胺能神经元进行性变性的潜在靶点[J]. 中华神经科杂志,2011,44(6):426-429.
- [30] Schubert P, Rudolph K. Interfering with the pathologic activation of microglial cells and astrocytes in dementia [J]. Alzheimer Dis Assoc Disord, 1998, 12 (2): S21-S28.
- [31] 费洪新,周忠光,刘斌. 补阳还五汤对阿尔茨海默病小鼠 NF- κ Bp65 蛋白的影响[J]. 中国老年病杂志,2015,19(35):5369-5371.
- [32] 于修芳,董蕊,曹玲,等. 补阳还五汤对阿尔茨海默病小鼠的影响及机制分析[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2017,19(11):1846-1849.
- [33] Lange-Dohna C, Zeitschel U, Gaunitz F, et al. Cloning and expression of the rat BACE1 promoter [J]. J Neurosci Res,2003,73(1):73-80.
- [34] Ujiie M, Dickstine D L, Carlowm D A, et al. Blood-brain barrier permeability precedes senile plaque formation in an Alzheimer disease model [J]. Microcirculation,2003,10(6):463-470.
- [35] Sagare A P, Bell R D, ZHAO Z, et al. Pericyte loss influences Alzheimer-like neurodegeneration in mice [J]. Nat Commun,2013,doi:10.1038/ncomms3932.
- [36] Kumar D K, Choi S H, Washicosky K J, et al. Amyloid- β peptide protect against microbial infection in mouse and worm models of Alzheimer's disease [J]. Sci Transl Med,2016,8(340):340-372.
- [37] 费洪新,周忠光,杜薇,等. 补阳还五汤对阿尔茨海默病小鼠血脑屏障通透性的影响[J]. 时珍国医国药,2015,26(5):1028-1031.
- [38] Turner C A, Eren-Kocak E, Inui E G, et al. Dysregulated fibroblast growth factor (FGF) signaling in neurological and psychiatric disorders [J]. Semin Cell Dev Biol,2016,53:136-143.
- [39] 刘斌. 补阳还五汤对 APP/PS1 双转基因小鼠神经血管单元 RAGE/LRP1 受体系统的调节机制 [D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2017.
- [40] 周忠光,费洪新. 补阳还五汤对阿尔茨海默病小鼠海马晚期糖基化终产物受体的影响[J]. 中国老年学杂志,2016,36(11):2593-2597.
- [41] Shinohara M, Tachibana M, Kanekiyo T, et al. Role of LRP1 in the pathogenesis of Alzheimer's disease: evidence from clinical and preclinical studies [J]. J Lipid Res,2017,58(7):1267-1281.
- [42] LIU C C, HU J, Tsai C W, et al. Neuronal LRP1 regulates glucose metabolism and insulin signaling in the brain [J]. J Neurosci,2015,35(14):5851-5819.
- [43] YANG L Y, LIU C C, ZHENG H H, et al. LRP1 modulates the microglial immune response via regulation of JNK and NF- κ B signaling pathways [J]. J Neuroinflammation,2016,13(1):304-317.
- [44] Provias J, Jeynes B. The role of the blood-brain barrier in the pathogenesis of senile plaques in Alzheimer's disease [J]. Int J Alzheimer's Dis, 2014,doi:10.1155/2014/191863.
- [45] CAI Z, LIU N, WANG C, et al. Role of RAGE in Alzheimer's disease [J]. Cell Mol Neurobiol,2016,36(4):483-495.
- [46] LI X H, LV B L, XIE J Z, et al. AGEs induce Alzheimer-like tau pathology and memory deficit via RAGE-mediated GSK-3 activation [J]. Neurobiol Aging,33(7):1400-1410.
- [47] 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能力的影响[J]. 中国实验

- 方剂学杂志,2018,24(3):109-113.
- [48] 任玉伟,宿华威. Bcl-2 基因家族研究进展[J]. 大连医科大学学报,2015,37(2):202-205.
- [49] CHONG Y H, Shin Y J, Lee E K, et al. ERK1/2 activation mediates A β oligomer induced neurotoxicity via caspase-3 activation and tau cleavage in rat organotypic hippocampal slice cultures [J]. J Biol Chem, 2006, 281:20315-20325.
- [50] Fife A, Spohne I, Koziel V, et al. Microtubule-associated protein MAP1A, MAP1B, and MAP2 proteolysis during soluble amyloid β -peptide induced neuronal apoptosis [J]. J Mol Biol, 2006, 281(1): 229-240.
- [51] 周龙云,田子睿,刘书芬,等. 黄芪对中枢神经系统的药理作用及毒理研究[J]. 中草药,2018,20(49): 4935-4944.
- [52] 赵启跃,姚遥,郑萍,等. 黄芪甲苷对阿尔茨海默症小鼠脑内氧化应激和 NADPH 氧化酶蛋白表达的影响 [J]. 宁夏医科大学学报,2018,40(11):1241-1244.
- [53] 张海燕,刘忠锦,陈志伟. 赤芍总苷对 D-半乳糖诱导衰老大鼠脑组织 TOLL 受体和 IL-33 的实验研究 [J]. 中国中西医结合杂志,2013,33(6):830-833.
- [54] KUANG X, WANG L F, YU L, et al. Ligustilide ameliorates neuroinflammation and brain injury in focal cerebral ischemia/reperfusion rats; involvement of inhibition of TLR4/peroxiredoxin 6 signaling [J]. Free Radic Biol Med,2014,3(71):165-175.
- [55] QU Y Z, LI M, ZHAO Y L, et al. Astragaloside IV attenuates cerebral ischemia-reperfusion-induced increase in permeability of the blood-brain barrier in rats [J]. Eur J Pharmacol,2009,606(1/3):137-141.
- [56] CAI J, PAN R, JIA X, et al. The combination of astragalus membranaceus and ligustrazine ameliorates micro-haemorrhage by maintaining blood-brain barrier integrity in cerebrally ischaemic rats [J]. J Ethnopharmacol,2014,158:301-309.
- [57] 李虎虎,魏冰,曾文赞,等. 黄芪注射液抑制糖尿病大鼠海马神经元凋亡的机制研究[J]. 天津中医药, 2017,34(12):836-840.
- [58] 林国芳. 当归多糖对脑缺血再灌注损伤大鼠海马神经元的保护作用[J]. 中草药,2015,46(4):558-561.
- [59] ZHANG T, GU J, WU L, et al. Neuroprotective and axonal outgrowth-promoting effects of tetramethylpyrazine nitron in chronic cerebral hypoperfusion rats and primary hippocampal neurons exposed to hypoxia [J]. Neuropharmacology,2017,15(118):137-147.
- [60] 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 β -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.
- [责任编辑 周冰冰]