

淫羊藿苷改善中枢神经系统疾病的研究进展

司玉芳, 严少普, 王文博*

咸阳师范学院 化学与化工学院 生命科学系, 陕西 咸阳 712000

摘要: 淫羊藿苷是淫羊藿中主要活性成分, 具有抗肿瘤、抗炎、增强免疫、抗肝毒性、抗氧化等多种药理活性。淫羊藿苷可通过多靶点、多途径对中枢神经系统疾病产生保护作用, 如淫羊藿苷具有抗抑郁作用, 对阿尔茨海默病、帕金森病、缺血性脑卒中、多发性硬化具有保护作用。为了进一步扩大淫羊藿苷在临床治疗中的应用, 综述了淫羊藿苷改善中枢神经系统疾病及其作用机制。

关键词: 淫羊藿苷; 抗抑郁作用; 阿尔茨海默病; 帕金森病; 缺血性脑卒中; 多发性硬化

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)04-0988-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.04.040

Research progress on icariin in improving central nervous system diseases

SI Yu-fang, YAN Shao-pu, WANG Wen-bo

Department of Life Sciences, College of Chemistry and Chemical Engineering, Xianyang Normal University, Xianyang 712000, China

Abstract: Icariin is one of main active components in *Epimedii Folium*, which has various pharmacological activities, such as anti-tumor, anti-inflammatory, immune enhancement, anti-hepatotoxicity, antioxidant, etc. Icariin can protect central nervous system diseases through multiple targets and pathways. Icariin has antidepressant effects and protective effects on Alzheimer's disease, Parkinson's disease, ischemic stroke, and multiple sclerosis. In order to further expand the application of icariin in clinical application, this article reviews the improvement of central nervous system diseases by icariin and its mechanism.

Key words: icariin; antidepressant effect; Alzheimer's disease; Parkinson's disease; ischemic stroke; multiple sclerosis

淫羊藿是小檗科淫羊藿属多年生草本植物, 始载于《神农本草经》, 其药材来源主要为小檗科植物淫羊藿、箭叶淫羊藿、柔毛淫羊藿或朝鲜淫羊藿的干燥叶, 具有补肝肾、强筋骨、祛风湿、益精气等功效^[1]。淫羊藿提取物中含有 260 多种化合物, 其中淫羊藿苷是淫羊藿中主要活性成分^[2]。研究表明淫羊藿苷具有抗肿瘤、抗炎、增强免疫、抗肝毒性、抗氧化等多种药理活性^[3-5]。近年来, 大量研究表明淫羊藿苷可通过多靶点、多途径对中枢神经系统疾病产生保护作用, 如淫羊藿苷具有抗抑郁作用, 对阿尔茨海默病、帕金森病、缺血性脑卒中、多发性硬化具有保护作用。为了进一步扩大淫羊藿苷在临床治疗中的应用, 本文综述了淫羊藿苷改善中枢神经系统疾病及其作用机制。

1 抗抑郁作用

抑郁症是一种复杂常见的心理健康障碍, 主要症状包括情绪、态度悲观、缺乏激情和活力、睡眠和生活质量差以及自杀风险高^[6]。淫羊藿苷在多种经典抑郁模型中表现出了抗抑郁作用, 主要表现在缩短不动时间和增加糖水偏好^[7]。Pan 等^[8]发现雄性 Wistar 大鼠连续 4 周 ig 淫羊藿苷 60 mg/kg, 可以明显缓解慢性不可预测性温和应激诱导的快感缺失, 抑制血清皮质酮、促肾上腺皮质激素释放因子 (CRF) 水平。刘运琴等^[9]发现 ig 淫羊藿苷 30、60 mg/kg 可以明显降低抑郁小鼠脑组织中促肾上腺皮质激素释放激素 (CRH)、促肾上腺皮质激素 (ACTH)、肾上腺皮质肌动蛋白 (CORT) 的表达, 同时增加小鼠糖皮质激素受体 (GR) 的蛋白表达及

收稿日期: 2022-12-29

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (31872175); 咸阳师范学院科研计划面上项目 (XSYK22002)

作者简介: 司玉芳, 女, 助理实验师, 硕士, 从事中药的抗抑郁作用机制研究。E-mail: siyufang1994@163.com

*通信作者: 王文博, 男, 教授, 从事中药在疾病中的作用机制研究。E-mail: wenbowang@163.com

其结合力,进而缓解小鼠的抑郁行为。与此一致的是 Wu 等^[10]也发现连续 ig 淫羊藿苷 (5、10、20 mg/kg) 28 d 可以缓解小鼠社会挫败应激诱导的厌恶情绪的形成,这可能是通过调节下丘脑-垂体-肾上腺皮质 (HPA) 轴的功能和脑源性神经营养因子 (BDNF) 的表达实现的。另外,大鼠连续 35 d ig 淫羊藿苷 20、40 mg/kg 可以明显逆转抑郁大鼠海马和前额叶皮层 GR、糖皮质激素诱导激酶 1 (SGK-1) 和 FK506 结合蛋白 5 (FKBP5) 表达的升高,从而发挥抗抑郁作用^[11]。以上研究表明淫羊藿苷的抗抑郁活性可能是通过调节神经内分泌系统或恢复 HPA 轴的负反馈调节来实现的。

近年来研究报道,淫羊藿苷可以通过调节中枢神经系统炎症发挥其抗抑郁性作用^[9, 12]。Liu 等^[12]发现 ig 淫羊藿苷 20、40 mg/kg 可以改善慢性不可预测性温和应激诱导的大鼠抑郁样行为,可能是通过抑制海马核因子- κ B (NF- κ B) 信号通路的激活和 Nod 样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体/caspase-1/白细胞介素 (IL)-1 β 轴而增加脑组织的抗炎和抗氧化能力。小鼠 ig 淫羊藿苷 (30、60 mg/kg) 后血清肿瘤坏死因子 (TNF)- α 和 IL-6 水平明显低于抑郁组,且随着剂量的增加而降低^[9]。ig 淫羊藿苷 20 mg/kg 可通过抑制高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) / 晚期糖基化终产物 (RAGE) 信号来改善小鼠海马神经炎症反应,同时激活 Toll 样受体 4 (TLR4) - 剪切型 X 盒结合蛋白 1 (XBP1) 相关的 NF- κ B 信号来发挥神经保护作用^[13]。张艳秀^[14]利用糖皮质激素体外处理星形胶质细胞,以模拟抑郁症初期星形胶质细胞的状态,分析不同中药活性成分的抗抑郁作用途径,发现淫羊藿苷 (5、10、20 mmol/L) 处理后的模型细胞硫氧还蛋白结合蛋白 (TXNIP) 表达降低,硫氧还蛋白-1 (TRX-1) 水平升高,细胞内的总活性氧 (ROS) 水平下降,并抑制 NLRP3 炎症小体的激活和 IL-1 β 蛋白的剪切成熟,对星形胶质细胞产生保护作用。薛亚兰等^[15]发现 ig 淫羊藿苷 20 mg/kg 可通过降低大鼠海马超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、一氧化氮 (NO) 以及炎症因子 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平来改善大鼠的抑郁样行为。以上研究结果强调了中枢神经系统免疫炎症在淫羊藿苷的抗抑郁作用途径中发挥关键作用。

此外,淫羊藿苷的抗抑郁作用也可能与其他机制有关。如 ig 给予 SD 子鼠淫羊藿苷 40、80 mg/kg

处理 35 d 后,产前应激子鼠海马和前额叶皮层区 mGluR1、mGluR5 蛋白和 mRNA 表达水平明显降低,EAAT2 蛋白和 mRNA 水平增加,子鼠的抑郁样行为得到了明显缓解^[16]。张聪等^[17]发现 ig 淫羊藿苷 10、20、40 mg/kg 能明显增加大鼠海马、皮层、纹状体内的去甲肾上腺素 (NA)、多巴胺 (DA) 和 5-羟色胺 (5-HT) 水平,缓解了慢性不可预测性温和应激诱导的抑郁样行为。Cao 等^[18]研究发现不同剂量 (12.5、25、50 mg/kg) 淫羊藿苷 ig 处理可通过调节 PI3K/Akt 通路改善模型绝经期雌性大鼠的抑郁症状,促进 PI3K 的调节亚甲基 p85 和催化亚甲基 p110 的表达,增加 p-Akt 的相对表达,促进抗凋亡因子 Bcl-2 的表达,从而提高 Bcl-2/Bax 水平。

2 对阿尔茨海默病的保护作用

阿尔茨海默病是一种神经认知功能障碍综合征,约占老年痴呆患者总数的 70%,临床上主要表现为学习和记忆能力明显下降^[19]。阿尔茨海默病的发病涉及不同的病理生理过程,如异常蛋白质聚集、神经炎症、线粒体损伤和氧化应激等^[20]。其中 β 淀粉样蛋白 (A β) 的细胞外积累和 Tau 蛋白的细胞内聚集 (又称神经原纤维缠结) 是阿尔茨海默病主要的神经病理学特征,因此 A β 和 Tau 蛋白就成为阿尔茨海默病治疗的重要靶点。Zhang 等^[21]构建淀粉样前体蛋白 (APP) 转基因阿尔茨海默病小鼠,在连续 6 个月 ig 淫羊藿苷 100 mmol/kg 后,发现淫羊藿苷通过降低 APP 和 β 位 APP 切割酶 1 (BACE-1) 表达来降低小鼠海马 A β 负荷量和淀粉样斑块而改善学习和记忆损伤。与此一致的是,在连续 3 个月 ig 淫羊藿苷 60 mg/kg 治疗后, Li 等^[22]也发现淫羊藿苷可通过降低海马 APP 和 A β 表达水平增强小鼠海马神经发生而发挥抗阿尔茨海默病作用。此外, Tau 蛋白磷酸化水平及其磷酸化过程与阿尔茨海默病发展密切相关。Zeng 等^[23]报道淫羊藿苷 (20 mmol/L) 可通过抑制 PC12 细胞 Tau 蛋白 Ser396、Ser404 和 Thr205 位点的过磷酸化而显著降低 A β ₂₅₋₃₅ 诱导的细胞毒性和细胞凋亡。李莹等^[24]采用冈田酸诱导的 SH-SY5Y 细胞阿尔茨海默病样细胞模型进行淫羊藿苷 (2.5 mmol/L) 干预后,发现淫羊藿苷可以促进 SH-SY5Y 细胞增殖, p-Tau 表达水平明显降低,并伴随着糖原合成酶激酶 3 β (GSK-3 β) 表达下降。给予 APP-PS1-Tau 三转基因阿尔茨海默病模型小鼠 ig 淫羊藿苷 (30、60 mg/kg) 处理后,发现淫羊藿苷组 Tau 蛋白在 Ser396/404、Ser199/202、

Thr231、Thr217、Ser422 位点磷酸化水平明显下降,从而改善神经元损伤,发挥淫羊藿苷抗阿尔茨海默病作用^[25]。

胆碱能假说在淫羊藿苷抗阿尔茨海默病过程中也得到了广泛研究。He 等^[26]研究表明 ig 不同剂量淫羊藿苷 (75、150 mg/kg) 可通过抑制乙酰胆碱酯酶 (AChE) 活性而快速老化改善小鼠认知功能障碍。此外,文献报道 ig 淫羊藿苷 (30、60、120 mg/kg) 可以明显改善 $A\beta_{25-35}$ 诱导的阿尔茨海默病大鼠的学习记忆能力,其机制可能与其对胆碱能递质代谢的保护作用以及对海马 β -secretase 表达的抑制作用有关^[27]。Ma 等^[28]研究发现不同浓度淫羊藿苷 (0.1、1、10、20 mmol/L) 可促进体外神经干细胞的存活、增殖和迁移。同样的,在动物实验中也发现 ig 淫羊藿苷 20 mg/kg 能促进大鼠神经干细胞向神经元的增殖和分化,增加基底前脑胆碱能的数量。高琳娜等^[29]也报道称 ig 淫羊藿苷 (50、100、200 mg/kg) 可增加阿尔茨海默病小鼠大脑皮层乙酰胆碱的含量,提高小鼠皮层 M-胆碱能受体结合能力 (MCBC) 和乙酰胆碱转移酶 (ChAT) 的活性进而改善小鼠学习记忆。以上研究结果表明淫羊藿苷可通过胆碱能假说改善神经系统功能,进而提高学习和记忆能力。

BDNF 信号级联反应在阿尔茨海默病的发病机制中具有重要作用。Sheng 等^[30]研究表明 ig 不同剂量淫羊藿苷 (30、60、120 mg/kg) 对 $A\beta_{1-42}$ 诱导的阿尔茨海默病大鼠具有神经保护作用,它能逆转 PSD-95、BDNF、pTrkB、pAkt 和 pCREB 表达的降低,并防止突触结构的恶化。Lu 等^[31]通过用 20 mmol/L 淫羊藿苷处理 $A\beta$ 细胞模型后,发现淫羊藿苷组的神经干细胞活力和分化能力增加,并伴随着 BDNF、TrkB 水平的降低以及 ERK/Akt 磷酸化水平的升高。同时, Tang 等^[32]发现 20 mmol/L 淫羊藿苷处理可通过 GR/BDNF 信号通路逆转 $A\beta_{25-35}$ 诱导的海马神经细胞损伤,主要表现在淫羊藿苷可提高细胞活力,抑制细胞凋亡和乳酸脱氢酶的释放,促进 SOD 活性和 GR、BDNF、Bcl-2 的表达,并抑制 Caspase-3 和 Bax 的表达。

3 对帕金森病的保护作用

帕金森病是最常见的神经退行性疾病之一,主要以黑质致密带多巴胺能神经元的进行性蜕变、缺失为主要病变^[33]。帕金森病经典的临床特征主要表现为运动迟缓、肌强直和静止性震颤。有研究表明氧化应激和神经炎症在帕金森病进程中具有重要

作用。如炎症介质 $TNF-\alpha$ 、 $IL-1\beta$ 、 $IL-6$ 、iNOS 等在纹状体和黑质中水平升高,进而导致多巴胺神经元功能障碍^[34]。髓样细胞上表达的触发受体 2 (TREM2) 的过表达通过降低神经炎症反应而对多巴胺能神经元产生保护作用^[35]。在 MPTP 诱导的帕金森病模型中,TLR4 的缺乏会导致 $IL-1\beta$ 、iNOS 和 COX-2 表达降低,并使 NLRP3 炎症小体表达减少^[36]。因此,抑制神经炎症可能是帕金森病治疗的一种潜在策略。姜明春^[37]利用脂多糖建立小胶质细胞炎症模型,发现脂多糖组的 $TNF-\alpha$ 、 $IL-1\beta$ 、COX-2、iNOS mRNA 表达水平升高,而在不同浓度淫羊藿苷 (1、10、20、50 mmol/L) 处理后,炎症因子表达降低。Zhang 等^[38]立体定向注射 6-羟基多巴胺 (6-OHDA) 诱导建立帕金森病模型,发现 ig 淫羊藿苷 60 mg/kg 后可抑制小鼠神经炎症反应,并通过激活核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 信号对多巴胺能神经元产生神经保护作用。同时 0.1 mmol/L 淫羊藿苷联合 L-3,4-二羟基苯丙氨酸 (L-DOPA, 一种治疗帕金森病的有效药物) 可以明显降低 6-OHDA 诱导的 PC12 细胞损伤和凋亡,进而改善多巴胺能神经元的丢失;另外,两者联合治疗可以抑制炎症因子 $TNF-\alpha$ 、 $IL-1\beta$ 、COX-2 的蛋白表达^[39]。以上研究结果均表明淫羊藿苷可以通过神经炎症系统进而改善多巴胺能神经元的损伤。

此外,线粒体功能障碍是公认的多巴胺能神经元变性的启动因子^[40]。有研究表明 α -synuclein、LRRK2、CHCHD2 和 VPS35 在帕金森病发展中具有重要作用,并与线粒体相关功能密切相关^[41]。 α -synuclein 被报道不仅影响线粒体的形态,而且通过调节过氧化物酶体增殖体激活受体 γ 共激活因子 1- α (PGC1 α) 影响线粒体的生物发生^[42]。LRRK2 和 VPS35 通过与线粒体裂变/融合相互作用介导线粒体的病理效应^[43-44]。CHCHD2 表达减少会降低线粒体复合体 IV 的活性,从而导致 ROS 产生增加和线粒体碎片化^[45]。有研究表明在鱼藤酮诱导的线粒体损伤帕金森病大鼠中,连续 5 周 ig 淫羊藿苷 (15、30 mg/kg) 使大鼠多巴胺能神经元数量明显增加,线粒体呼吸功能显著提升, α -synuclein 蛋白表达下降,从而对线粒体产生保护作用^[46]。另一项研究指出 15、30 mg/kg 淫羊藿苷 ig 给药能减轻鱼藤酮诱导的帕金森病大鼠模型中多巴胺能神经元的损伤,主要与激活 SIRT3、上调线粒体复合体 II 活性、降低 ROS 积累有关^[47]。此外, Zeng 等^[48]在给帕金森

病大鼠 ig 淫羊藿苷 15、30 mg/kg 后,发现淫羊藿苷可通过调节细胞自噬(主要体现在升高 LC3-II、Beclin-1 蛋白,降低 P62 蛋白表达)而改善线粒体功能,减少神经元的损伤。

4 对缺血性脑卒中的保护作用

脑卒中又称中风,主要由于脑血管发生破裂或意外阻塞而导致的急性脑损伤,并引起相应的躯体功能异常。脑卒中包括缺血性脑卒中和出血性脑卒中,其中缺血性脑卒中占脑卒中的 80%^[49]。目前关于缺血性脑卒中的发病机制主要涉及能量代谢障碍、兴奋性谷氨酸毒性、细胞凋亡和炎症等^[50]。Zheng 等^[51]通过短暂性大脑中动脉闭塞(MCAO)方法建立缺血性脑卒中模型,发现 ig 不同剂量(10、20、40 mg/kg)淫羊藿苷可改善大鼠神经功能缺损、脑水肿和病理损伤;此外,淫羊藿苷促进神经元存活,抑制小胶质细胞的激活和 IL-1 β 的表达,进而缓解炎症损伤,同时伴随着 GRP78、NLRP3、Caspase-1 等表达的降低。Wu 等^[52]发现 ip 淫羊藿苷 60 mg/kg 可改善急性缺血性卒中小鼠的体质量减轻、神经损伤、梗死体积和病理改变;此外,还可抑制神经元细胞凋亡、氧化应激反应和细胞外基质的积累,从而达到有效治疗缺血性卒中的效果。Dai 等^[53]发现 ig 淫羊藿苷 60 mg/kg 使 MCAO 大鼠脑组织 TNF- α 、IL-6、C-Caspase-3 和 Bax 的表达下调,激活过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs)/Nrf2/NF- κ B 和 JAK2/STAT3 通路,升高 Bcl-2 的表达,表明淫羊藿苷可通过 PPARs/Nrf2/NF- κ B 和 JAK2/STAT3/NF- κ B 通路抑制 NF- κ B 在实验性脑卒中的激活,从而促进亚低温诱导的神经保护。与此相一致的是,在连续 3 d 的淫羊藿苷(10、30 mg/kg)ig 处理后,Xiong 等^[54]也发现淫羊藿苷可以通过抑制 NF- κ B、PPAR α 、PPAR γ 介导的炎症反应对大鼠缺血性卒中产生神经保护作用。此外,ig 淫羊藿苷 60 mg/kg 联合间充质干细胞治疗结果表明,联合治疗可以明显改善大鼠运动和躯体感觉功能的神经功能缺损和神经行为,并通过激活海马和皮层中的 PI3K、ERK1/2 通路增加血管内皮生长因子(VEGF)和 BDNF 的表达来应对缺血性卒中^[55]。另有研究表明 100 mg/kg 淫羊藿苷 ig 给药可通过增加实验性卒中大鼠皮层 SIRT1、PGC-1 α 的表达来保护缺血性脑损伤,可能成为缺血性脑损伤的神经保护剂^[56]。以上研究表明,淫羊藿苷通过抗细胞凋亡、抗炎以及不同的信号通路对缺血性卒中产生神经

保护作用,从而成为治疗缺血性脑卒中潜在的药物成分。

5 对多发性硬化的保护作用

多发性硬化是中枢神经系统的一种炎症性疾病,其病理特征是慢性脱髓鞘,损伤轴突和髓鞘。大约 85% 的多发性硬化患者具有复发-缓解的病程,表现为运动、感觉、精神和认知障碍,呈进行性加重^[57]。缓解期一般被认为是髓鞘再生期,该阶段是修复受损髓鞘和轴突的关键时间^[58]。因此缓解期的药物治疗可能对髓鞘再生有很大的作用。在双环己酮草酰二胺(CPZ)诱导的多发性硬化动物模型中发现 ig 不同剂量(6.25、12.5、25 mg/kg)淫羊藿苷可以促进小鼠髓鞘再生,增强轴突修复,增加成熟少突胶质细胞的数量,并促进神经生长因子(NGF)的表达,这些结果表明淫羊藿苷可能是通过促进少突细胞再生和 NGF 的表达而缓解多发性硬化的症状^[59]。

大量文献报道神经炎症在其发病机制和治疗中具有重要的作用。如在多发性硬化患者的外周血单个核细胞中发现 IL-17 水平升高,IL-4 水平降低;而在淫羊藿苷处理后,IL-17、IL-4 的水平被抑制,减轻炎症反应^[60]。韩庆贤^[61]在体外实验中发现脂多糖诱导小胶质细胞分泌大量 TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子,而淫羊藿苷 15 mg/mL 处理使 TNF- α 、IL-1 β 的水平下降;在体内实验中,利用 CPZ 构建脱髓鞘模型,发现 ip 淫羊藿苷 50 mg/kg 可改善 CPZ 小鼠的髓鞘脱失,抑制炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 的表达,促进抗炎因子 IL-10、TNF- β 的表达。给实验性自身免疫性脑髓炎(EAE)小鼠 ig 25 mg/kg 淫羊藿苷,发现淫羊藿苷能抑制小鼠中枢神经系统单核细胞中 Th17 细胞出现的频率,并通过调节树突状细胞来影响 Th1、Th17 细胞分化,提示淫羊藿苷改善 EAE 与抑制 Th1、Th17 细胞的分化有关^[62]。Cong 等^[63]在 EAE 小鼠中也发现,ig 淫羊藿苷(12.5、25 mg/kg)连续 42 d 的处理可以显著改善 EAE 小鼠的脊髓炎症和脱髓鞘;此外,淫羊藿苷显著减轻了 EAE 增加的 iNOS、TNF- α 、CD206 和转化生长因子 β 1(TGF- β 1),但进一步降低了小鼠 IL-10 mRNA 转录;更重要的是,淫羊藿苷可显著降低 EAE 小鼠大脑中炎症相关的 NF- κ B、AKT、ERK1/2、p38、c-Jun 和 MEK 磷酸化,表明淫羊藿苷主要是通过下调小鼠主要炎症相关信号通路来改善 EAE 的进展。因此以上研究结果表明淫羊藿苷可通过神经炎症

系统改善多发性硬化。

6 结语

淫羊藿苷作为传统中药淫羊藿中主要活性成分, 其对抑郁症的保护作用主要涉及调节 HPA 轴、抑制炎症反应和调节神经递质及其受体的表达等; 对阿尔茨海默病的保护作用主要与抑制 A β 表达和 Tau 蛋白磷酸化水平、影响胆碱类神经递质的表达和 BDNF 信号级联反应有关; 对帕金森病的改善作用与炎症反应、线粒体功能障碍有关; 对缺血性脑卒中的保护作用主要涉及抗细胞凋亡和抗炎反应; 同时, 对多发性硬化的保护作用也是通过调节炎症相关信号通路实现的。这些结果表明淫羊藿苷对中枢神经系统疾病的保护作用是通过多靶点、多途径实现的。

由于淫羊藿苷作用机制的复杂性, 而且体内外药理作用具有一定的差异性, 因此在未来的研究中, 应采用转录组学、蛋白质组学、代谢组学等新技术深入探索淫羊藿苷在不同层面的表达。对于分子通路的探索, 可采用激动剂、拮抗剂、基因敲除/过表达等明确淫羊藿苷调控信号通路及其上下游分子的表达, 寻找淫羊藿苷更多的新通路和新靶点。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 姜庆虎, 刘峰, 于东悦, 等. 基于高光谱分析的淫羊藿药用成分快速检测研究 [J]. 光谱学与光谱分析, 2022, 42(5): 1445-1450.
- [2] 龚华乾, 高敏, 柴艺汇, 等. 淫羊藿化学成分与药理作用研究进展 [J]. 湖北民族大学学报: 医学版, 2021, 38(4): 75-78.
- [3] Tao C C, Wu Y, Gao X, et al. The antitumor effects of icaritin against breast cancer is related to estrogen receptors [J]. *Curr Mol Med*, 2021, 21(1): 73-85.
- [4] Zhang W, Xing B, Yang L, et al. Icaritin attenuates myocardial ischemia and reperfusion injury via anti-inflammatory and anti-oxidative stress effects in rats [J]. *Am J Chin Med*, 2015, 43(6): 1083-1097.
- [5] Wei Q, Wang B, Hu H, et al. Icaritin promotes the osteogenesis of bone marrow mesenchymal stem cells via the regulation of sclerostin expression [J]. *Int J Mol Med*, 2020, 45(3): 816-824.
- [6] Hankin B L. Adolescent depression: Description, causes, and interventions [J]. *Epilepsy Behav*, 2006, 8(1): 102-114.
- [7] Gong M J, Han B, Wang S M, et al. Icaritin reverses corticosterone-induced depression-like behavior, decrease in hippocampal brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and metabolic network disturbances revealed by NMR-based metabolomics in rats [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, 123: 63-73.
- [8] Pan Y, Hong Y, Zhang Q Y, et al. Impaired hypothalamic insulin signaling in CUMS rats: Restored by icaritin and fluoxetine through inhibiting CRF system [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2013, 38(1): 122-134.
- [9] 刘运琴, 戢汉斌, 肖文昊, 等. 淫羊藿苷通过调控中枢 CRF 和 HPA 轴影响抑郁动物模型神经内分泌系统功能 [J]. 重庆医学, 2022, 51(9): 1453-1457.
- [10] Wu X, Wu J, Xia S, et al. Icaritin opposes the development of social aversion after defeat stress via increases of GR mRNA and BDNF mRNA in mice [J]. *Behav Brain Res*, 2013, 256: 602-608.
- [11] Wei K, Xu Y, Zhao Z, et al. Icaritin alters the expression of glucocorticoid receptor, FKBP5 and SGK1 in rat brains following exposure to chronic mild stress [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(1): 337-344.
- [12] Liu B, Xu C, Wu X, et al. Icaritin exerts an antidepressant effect in an unpredictable chronic mild stress model of depression in rats and is associated with the regulation of hippocampal neuroinflammation [J]. *Neuroscience*, 2015, 294: 193-205.
- [13] Liu L, Zhao Z, Lu L, et al. Icaritin and icaritin ameliorated hippocampus neuroinflammation via inhibiting HMGB1-related pro-inflammatory signals in lipopolysaccharide-induced inflammation model in C57BL/6J mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 68: 95-105.
- [14] 张艳秀. 应激水平皮质酮诱导星形胶质细胞以 NLRP3 炎症小体激活介导 IL-1 β 成熟为特征的免疫炎症改变的机制初探与中药成分干预研究 [D]. 南京: 南京大学, 2017.
- [15] 薛亚兰, 许晶廷, 邱继红. 淫羊藿苷对抑郁症大鼠抑郁样行为和神经元损伤的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(20): 2152-2156.
- [16] 张笑笑. 淫羊藿苷对产前应激子鼠抑郁样行为及脑内 I mGluRs、EAAT2 表达的影响 [D]. 西安: 西北大学, 2017.
- [17] 张聪, 卢慧勤, 胡楚璇, 等. 淫羊藿苷对慢性不可预知温和刺激诱导的大鼠抑郁行为和神经递质水平的影响 [J]. 中国药理学杂志, 2018, 53(15): 1280-1284.
- [18] Cao L H, Qiao J Y, Huang H Y, et al. PI3K-AKT signaling activation and icaritin: The potential effects on the perimenopausal depression-like rat model [J]. *Molecules*, 2019, 24(20): 3700.
- [19] Hebert L E, Scherr P A, Bienias J L, et al. Alzheimer

- disease in the US population: Prevalence estimates using the 2000 census [J]. *Arch Neurol*, 2003, 60(8): 1119-1122.
- [20] Behl C, Ziegler C. Beyond amyloid-widening the view on Alzheimer's disease [J]. *J Neurochem*, 2017, 143(4): 394-395.
- [21] Zhang L, Shen C, Chu J, *et al.* Icaritin decreases the expression of APP and BACE-1 and reduces the β -amyloid burden in an APP transgenic mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Int J Biol Sci*, 2014, 10(2): 181-191.
- [22] Li F, Dong H X, Gong Q H, *et al.* Icaritin decreases both APP and $A\beta$ levels and increases neurogenesis in the brain of Tg2576 mice [J]. *Neuroscience*, 2015, 304: 29-35.
- [23] Zeng K W, Ko H, Yang H O, *et al.* Icaritin attenuates β -amyloid-induced neurotoxicity by inhibition of tau protein hyperphosphorylation in PC12 cells [J]. *Neuropharmacology*, 2010, 59(6): 542-550.
- [24] 李莹. 淫羊藿苷/素对 AD 样 SH-SY5Y 细胞 p-Tau、GSK-3 β 及 PP2A 表达水平影响的研究 [D]. 遵义: 遵义医科大学, 2019.
- [25] 张莹. 淫羊藿苷通过改善脑糖代谢功能紊乱对 APP/PS1/Tau 三转基因 AD 模式小鼠的神经保护作用 [D]. 遵义: 遵义医科大学, 2019.
- [26] He X L, Zhou W Q, Bi M G, *et al.* Neuroprotective effects of icaritin on memory impairment and neurochemical deficits in senescence-accelerated mouse prone 8 (SAMP8) mice [J]. *Brain Res*, 2010, 1334: 73-83.
- [27] Nie J, Luo Y, Huang X N, *et al.* Icaritin inhibits beta-amyloid peptide segment 25-35 induced expression of beta-secretase in rat hippocampus [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 626(2-3): 213-218.
- [28] Ma D, Zhao L, Zhang L, *et al.* Icaritin promotes survival, proliferation, and differentiation of neural stem cells *in vitro* and in a rat model of Alzheimer's disease [J]. *Stem Cells Int*, 2021, 2021: 9974625.
- [29] 高琳娜, 唐千淇, 贺晓丽, 等. 淫羊藿苷对快速老化小鼠 SAMP10 学习记忆能力以及胆碱能系统活性的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2012, 37(14): 2117-2121.
- [30] Sheng C, Xu P, Zhou K, *et al.* Icaritin attenuates synaptic and cognitive deficits in an $A\beta$ (1-42)-induced rat model of Alzheimer's disease [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 7464872.
- [31] Lu Q, Zhu H, Liu X, *et al.* Icaritin sustains the proliferation and differentiation of $A\beta$ (25-35)-treated hippocampal neural stem cells via the BDNF-TrkB-ERK/Akt signaling pathway [J]. *Neurol Res*, 2020, 42(11): 936-945.
- [32] Tang C, Liu X, Zhu H, *et al.* Antagonizing effect of icaritin on apoptosis and injury of hippocampal neurocytes induced by amyloid beta via GR/BDNF signaling pathway [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2020, 40(6): 550-559.
- [33] Caspers J, Rubbert C, Eickhoff S B, *et al.* Within- and across-network alterations of the sensorimotor network in Parkinson's disease [J]. *Neuroradiology*, 2021, 63(12): 2073-2085.
- [34] Tansey M G, McCoy M K, Frank-Cannon T C. Neuroinflammatory mechanisms in Parkinson's disease: Potential environmental triggers, pathways, and targets for early therapeutic intervention [J]. *Exp Neurol*, 2007, 208(1): 1-25.
- [35] Ren M, Guo Y, Wei X, *et al.* TREM2 overexpression attenuates neuroinflammation and protects dopaminergic neurons in experimental models of Parkinson's disease [J]. *Exp Neurol*, 2018, 302: 205-213.
- [36] Campolo M, Paterniti I, Siracusa R, *et al.* TLR4 absence reduces neuroinflammation and inflammasome activation in Parkinson's diseases *in vivo* model [J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 76: 236-247.
- [37] 姜明春. 淫羊藿苷及淫羊藿素通过 GPER 和 IGF-1R 抑制小胶质细胞炎症反应保护多巴胺能神经元的实验研究 [D]. 青岛: 青岛大学, 2017.
- [38] Zhang B, Wang G, He J, *et al.* Icaritin attenuates neuroinflammation and exerts dopamine neuroprotection via an Nrf2-dependent manner [J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 92.
- [39] Lu D S, Chen C, Zheng Y X, *et al.* Combination treatment of icaritin and L-DOPA against 6-OHDA-lesioned dopamine neurotoxicity [J]. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 155.
- [40] Devi L, Raghavendran V, Prabhu B M, *et al.* Mitochondrial import and accumulation of alpha-synuclein impair complex I in human dopaminergic neuronal cultures and Parkinson disease brain [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(14): 9089-9100.
- [41] Park J S, Davis R L, Sue C M. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease: New mechanistic insights and therapeutic perspectives [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2018, 18(5): 21.
- [42] Ryan S D, Dolatabadi N, Chan S F, *et al.* Isogenic human iPSC Parkinson's model shows nitrosative stress-induced dysfunction in MEF2-PGC1 α transcription [J]. *Cell*, 2013, 155(6): 1351-1364.
- [43] Stafa K, Tsika E, Moser R, *et al.* Functional interaction of Parkinson's disease-associated LRRK2 with members of the dynamin GTPase superfamily [J]. *Hum Mol Genet*, 2014, 23(8): 2055-2077.
- [44] Wang W, Wang X, Fujioka H, *et al.* Parkinson's disease-

- associated mutant VPS35 causes mitochondrial dysfunction by recycling DLP1 complexes [J]. *Nat Med*, 2016, 22(1): 54-63.
- [45] Aras S, Bai M, Lee I, *et al*. MNRR1 (formerly CHCHD2) is a bi-organellar regulator of mitochondrial metabolism [J]. *Mitochondrion*, 2015, 20: 43-51.
- [46] 周乾. 淫羊藿苷对鱼藤酮诱导的大鼠脑线粒体损伤所致帕金森病模型的保护作用 [D]. 遵义: 遵义医学院, 2017.
- [47] 王雪婷. 淫羊藿苷通过激活 SIRT3 上调线粒体复合体 II 活性减轻鱼藤酮诱导的多巴胺能神经元损伤 [D]. 遵义: 遵义医科大学, 2020.
- [48] Zeng R, Zhou Q, Zhang W, *et al*. Icaritin-mediated activation of autophagy confers protective effect on rotenone induced neurotoxicity *in vivo* and *in vitro* [J]. *Toxicol Rep*, 2019, 6: 637-644.
- [49] Thrift A G, Dewey H M, Macdonell R A, *et al*. Incidence of the major stroke subtypes: Initial findings from the North East Melbourne stroke incidence study (NEMESIS) [J]. *Stroke*, 2001, 32(8): 1732-1738.
- [50] Zhu T, Wang L, Wang L P, *et al*. Therapeutic targets of neuroprotection and neurorestoration in ischemic stroke: Applications for natural compounds from medicinal herbs [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 148: 112719.
- [51] Zheng J, Liao Y, Xu Y, *et al*. Icaritin attenuates ischaemic stroke through suppressing inflammation mediated by endoplasmic reticulum stress signalling pathway in rats [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2022, 49(7): 719-730.
- [52] Wu C T, Chen M C, Liu S H, *et al*. Bioactive flavonoids icaritin and icaritin protect against cerebral ischemia-reperfusion-associated apoptosis and extracellular matrix accumulation in an ischemic stroke mouse model [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(11): 1719.
- [53] Dai M, Chen B, Wang X, *et al*. Icaritin enhance mild hypothermia-induced neuroprotection via inhibiting the activation of NF- κ B in experimental ischemic stroke [J]. *Metab Brain Dis*, 2021, 36(7): 1779-1790.
- [54] Xiong D, Deng Y, Huang B, *et al*. Icaritin attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury through inhibition of inflammatory response mediated by NF- κ B, PPAR α and PPAR γ in rats [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 30: 157-162.
- [55] Liu D, Ye Y, Xu L, *et al*. Icaritin and mesenchymal stem cells synergistically promote angiogenesis and neurogenesis after cerebral ischemia via PI3K and ERK1/2 pathways [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108: 663-669.
- [56] Zhu H R, Wang Z Y, Zhu X L, *et al*. Icaritin protects against brain injury by enhancing SIRT1-dependent PGC-1 α expression in experimental stroke [J]. *Neuropharmacology*, 2010, 59(1-2): 70-76.
- [57] Thöne J, Linker R A. Laquinimod in the treatment of multiple sclerosis: A review of the data so far [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016, 10: 1111-1118.
- [58] Fox R J, Bacon T E, Chamot E, *et al*. Prevalence of multiple sclerosis symptoms across lifespan: Data from the NARCOMS Registry [J]. *Neurodegener Dis Manag*, 2015, 5(6 Suppl): 3-10.
- [59] Zhang Y, Yin L, Zheng N, *et al*. Icaritin enhances remyelination process after acute demyelination induced by cuprizone exposure [J]. *Brain Res Bull*, 2017, 130: 180-187.
- [60] 李琼玉. 淫羊藿苷对多发性硬化患者 PBMC ER mRNA 表达及炎症因子的影响 [D]. 广州: 广东药学院, 2015.
- [61] 韩庆贤. 淫羊藿总苷对 CPZ 诱导的 CNS 脱髓鞘小鼠的神经保护作用及其机制研究 [D]. 太原: 山西中医药大学, 2021.
- [62] Shen R, Deng W, Li C, *et al*. A natural flavonoid glucoside icaritin inhibits Th1 and Th17 cell differentiation and ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 24(2): 224-231.
- [63] Cong H, Zhang M, Chang H, *et al*. Icaritin ameliorates the progression of experimental autoimmune encephalomyelitis by down-regulating the major inflammatory signal pathways in a mouse relapse-remission model of multiple sclerosis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 885: 173523.

[责任编辑 解学星]