

红景天苷防治阿尔茨海默病作用机制的研究进展

孟德泉¹, 赵予², 乐欢¹, 胡杨扬¹, 樊捷婷³

1. 贵阳市第二人民医院 全科医学科, 贵州 贵阳 550000

2. 贵阳市第四人民医院 老年病科, 贵州 贵阳 550000

3. 河北北方学院附属第一医院 中医内科, 河北 张家口 075000

摘要: 阿尔茨海默病是最常见的老年进行性神经退行性疾病, 药物治疗是阿尔茨海默病最常用的治疗手段, 目前临床上只有少数药物获批。红景天苷是红景天中的主要活性成分, 能够通过降低 β 淀粉样蛋白的神经毒性、抑制神经细胞凋亡、减轻神经细胞氧化应激和炎症损伤、延缓神经元衰老、保护线粒体功能等多种机制发挥防治阿尔茨海默病的作用。因此综述了红景天苷防治阿尔茨海默病的作用机制, 为红景天苷的临床研究提供参考。

关键词: 红景天苷; 阿尔茨海默病; 神经毒性; 神经细胞凋亡; 氧化应激; 炎症损伤; 神经元衰老; 线粒体功能

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)03-0738-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.03.044

Research progress on mechanism of salidroside in prevention and treatment of Alzheimer's disease

MENG De-quan¹, ZHAO Yu², YUE Huan¹, HU Yang-yang¹, FAN Jie-ting³

1. Department of General Medicine, Guiyang Second People's Hospital, Guiyang 550000, China

2. Department of Gerontology, Guiyang Fourth People's Hospital, Guiyang 550000, China

3. Internal Medicine, The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China

Abstract: Alzheimer's disease is the most common progressive neurodegenerative disease in the elderly. Drug treatment is the most commonly used treatment for Alzheimer's disease. At present, only a few drugs have been approved clinically. Salidroside is the main active ingredient in *Rhodiola Crenulatae Radix et Rhizoma*. Salidroside can play a role in prevention and treatment of Alzheimer's disease through a variety of mechanisms, such as reducing β amyloid protein neurotoxicity, inhibition of neuronal apoptosis, reduction of oxidative stress and inflammatory damage of neurons, delay of neuronal aging, protection of mitochondrial function, etc. This article reviews the mechanism of salidroside in prevention and treatment of Alzheimer's disease, and provides reference for the clinical research of salidroside.

Key words: salidroside; Alzheimer's disease; neurotoxicity; neuronal apoptosis; oxidative stress; inflammatory damage of neuron; neuronal aging; mitochondrial function

阿尔茨海默病是最常见的老年进行性神经退行性疾病, 临床特征为认知功能障碍、记忆功能障碍和行为障碍^[1]。阿尔茨海默病影响全球约 3 600 万人, 预计这一数字在未来 20 年内将增加近 1 倍^[2]。药物治疗是阿尔茨海默病最常用的治疗手段, 目前临床上只有少数药物获批, 如美多芭、多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏、美金刚等^[3]。红景天是来自

红景天科的补虚药物, 在亚洲作为植物药物有着悠久的历史, 用于预防和治疗疲劳、各种疼痛、阿尔茨海默病、抑郁症、焦虑症等各种常见疾病和复杂疾病^[4]。红景天苷是红景天中的主要活性成分, 对阿尔茨海默病、帕金森病、卒中、亨廷顿病具有防治作用, 以及抗外伤性脑损伤、抗抑郁、抗癌、抗柯萨奇病毒、恢复活力、抗糖尿病、心脏保护、血

收稿日期: 2022-12-30

基金项目: 河北省中医药管理局科研计划项目 (2021186)

作者简介: 孟德泉 (1971—), 女, 江苏连云港人, 副主任医师, 本科, 研究方向为心血管疾病、老年综合症的评估和干预康复。

E-mail: mengdequan2022@163.com

管保护、肝保护、改善认知功能障碍、治疗成瘾等多种药理作用^[5]。红景天苷可以直接或间接调节多种细胞内分子和信号通路,改善神经退行性疾病症状,如阿尔茨海默病、帕金森病、癫痫、脊柱外伤、缺血性脑损伤和亨廷顿病^[6]。红景天苷在阿尔茨海默病模型中具有神经保护作用,通过保护神经元受损的突触,调节微生物群-肠-脑轴,调节炎症,减少 PC12 细胞凋亡,发挥抗氧化活性,保护线粒体功能,因此红景天苷具有治疗阿尔茨海默病的潜力^[7]。红景天苷能够通过降低 β 淀粉样蛋白 ($A\beta$) 的神经毒性、抑制神经细胞凋亡、减轻神经细胞氧化应激和炎症损伤、延缓神经元衰老、保护线粒体功能等多种机制发挥防治阿尔茨海默病的作用。因此本文综述了红景天苷防治阿尔茨海默病的作用机制,为红景天苷的临床研究提供参考。

1 降低 $A\beta$ 的神经毒性

$A\beta$ 是通过脑组织中的 β -分泌酶 1 和 γ -分泌酶连续切割淀粉样蛋白前体蛋白产生的,过度产生的 $A\beta$ 可形成不溶性低聚物和原纤维,沉积变成老年神经炎斑块,进而激活神经毒性级联反应,最终导致神经元功能障碍和细胞死亡^[8]。肌醇磷脂-3-激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt) 信号作为神经元存活的关键通路在阿尔茨海默病脑组织中被下调,激活 PI3K/Akt 信号通路有助于减轻 $A\beta$ 诱导的神经毒性,雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 是 PI3K/Akt 信号通路的下游蛋白,参与神经细胞的生长、增殖、分化, mTOR 介导 p70S6K 的激活促进核糖体蛋白翻译和细胞生长,发挥神经保护作用^[9]。Zhang 等^[10]将红景天苷 (50、100、200 mmol/L) 用于阿尔茨海默病果蝇模型的实验发现,红景天苷呈剂量相关性延长阿尔茨海默病转基因果蝇的中位生存时间,显著提高果蝇的爬升指数,逆转果蝇的运动缺陷,有效降低 $A\beta$ 在大脑中的淀粉样斑块沉积,有效降低 $A\beta$ 诱导的神经毒性,有助于上调神经元内 p-mTOR 或 p-p70S6K 的表达,其机制与红景天苷激活 PI3K/Akt 信号通路减轻 $A\beta$ 淀粉样变性引起的神经毒性有关。Wang 等^[11]在红景天苷 (50 μ mol/L) 预处理 $A\beta$ 诱导的 APP/PS1 双转基因小鼠 (阿尔茨海默病小鼠模型) 的实验发现,红景天苷能显著降低小鼠张开双臂时间和频率,改善小鼠移动距离和时间,显著降低 $A\beta$ 的沉积,改善神经突触中 PSD-95 蛋白的表达,增加钙调素依赖蛋白激酶 II (CAMKII) 磷酸化水平,上调 PI3K、p-mTOR、p-Akt 的蛋白表达,

其机制与红景天苷激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路减轻 $A\beta$ 神经毒性有关。

核因子 E2 相关因子 (Nrf2) 是一种与调节沉默调节蛋白 3 (SIRT3) 表达有关的转录因子, SIRT3 是作为烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD) 依赖性脱乙酰酶的蛋白质家族成员,能靶向调节过氧化物酶增殖激活受体- γ 共激活子-1 α (PGC-1 α)、核因子- κ B (NF- κ B)、叉头框蛋白 O1/3 (FOXO1/3)、超氧化物歧化酶 2 等多种物质的分泌,调节神经系统线粒体自噬,对阿尔茨海默病病理机制发挥保护作用^[12]。Yao 等^[13]在红景天苷 (50 mmol/L) 用于 $A\beta$ 42 肽诱导的阿尔茨海默病小鼠模型的实验发现,红景天苷能显著降低有线粒体毒素羰基氰化苯腈 (CCCP) 或 $A\beta$ 42 低聚物引起的神经突触损伤,抑制线粒体截断数,上调 PARKIN、PINK1、LC3-II 的线粒体水平,促使神经元线粒体自噬,上调 NRF2、SIRT3、沉默调节蛋白 4 (SIRT4) 蛋白的表达,抑制 $A\beta$ 42 引起的细胞活性氧 (ROS) 水平升高,改善小鼠的学习、记忆能力,显著降低小鼠 $A\beta$ 斑块、小胶质细胞增生、星形胶质细胞增多症等病理改变,其机制与红景天苷通过上调 NRF2/SIRT3 途径减少 $A\beta$ 病理损伤有关。

烟酰胺磷酸核糖转移酶 (NAMPT) 参与脑组织的能量代谢水平,能促使大脑 NAD⁺ 的合成,加快糖酵解和线粒体磷酸化,以促使脑组织能量代谢稳定,减轻 $A\beta$ 引起的线粒体功能障碍和能量代谢紊乱等病理改变^[14]。Huang 等^[15]在红景天苷 (12.5、25、50、100、200 μ mol/L) 用于 $A\beta$ 1-40 诱导的 PC12 神经细胞损伤的实验发现,红景天苷能呈剂量相关性提高 PC12 细胞的活力,显著减轻 $A\beta$ 诱导的神经损伤,上调 NAD⁺、NAD⁺/NADH、NAMPT 蛋白的水平,其机制与红景天苷调节 NAMPT 信号通路减轻 $A\beta$ 毒性有关。

p75NTR 属于神经营养因子受体,能调节神经细胞凋亡和增殖,阿尔茨海默病患者 p75NTR 呈过表达,能促进 $A\beta$ 沉积,促使神经细胞凋亡蛋白 p53 的表达,激活 JNK 通路,加快神经细胞凋亡,阻断 p75NTR 的表达有助于延缓阿尔茨海默病的病情发展^[16]。杨德森等^[17]在红景天苷 (25、50、100 mg/kg) 用于 $A\beta$ 1-40 诱导的阿尔茨海默病大鼠的实验发现,红景天苷能显著缩短大鼠的潜伏期,改善空间探索能力和学习记忆能力,呈浓度相关性降低海马组织内 $A\beta$ 的水平,抑制神经元中 p-JNK、p75NTR 的表

达, 其机制与红景天苷通过抑制 p75NTR 降低 A β 神经毒性有关。

2 抑制神经细胞凋亡

细胞外调节蛋白激酶 1/2 (ERK1/2) 和 Akt 是参与细胞凋亡的重要信号通路, 能促进神经细胞增殖和存活, 降低 A β 引起的神经毒性作用^[18]。Liao 等^[19]在红景天苷 (12.5、25、50、100、200 μ mol/l) 预处理 A β 诱导的 PC12 细胞的实验发现, 红景天苷呈浓度相关性提高 PC12 细胞的活力, 降低 A β 诱导的细胞死亡, 有效抑制 PC12 细胞释放乳酸脱氢酶 (LDH), 降低丙二醛 (MDA)、ROS 水平, 升高超氧化物歧化酶 (SOD) 水平, 改变线粒体膜的通透性, 抑制半胱天冬酶-3/7 的活性, 呈浓度相关性促使 ERK1/2 和 Akt 的磷酸化水平, 其机制与红景天苷激活 ERK1/2 和 Akt 信号通路减轻细胞凋亡有关。

NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3) 的表达能促使炎症小体的组装与启动, 引发炎症级联反应, 促使 Caspase-1 的激活, 进一步驱动 GSDMD 的切割功能, 产生 N 末端片段, 诱导膜孔形成, 促进白细胞介素-1 β (IL-1 β) 和白细胞介素-18 (IL-18) 的释放, 最终导致细胞凋亡^[20]。Cai 等^[21]在红景天苷 (20、40、80 mg/kg) 预处理 A β ₁₋₄₂ 诱导的阿尔茨海默病小鼠的实验发现, 红景天苷能显著减轻小鼠认知功能障碍, 延长小鼠的运动时间和总距离, 改善小鼠的记忆和学习功能, 显著降低 D-半乳糖/三氯化铝诱导小鼠海马神经元损伤, 改善神经元数量和结构, 降低了海马区 A β 和 P-Tau 的阳性面积, 下调 TLR4、MyD88、p-NF- κ B、NLRP3、ASC、裂解半胱天冬酶-1 的表达, 其机制与红景天苷通过抑制 NLRP3/Caspase-1 信号通路来减轻神经细胞凋亡有关。

Nrf2 通常在非激活状态, 活化的 Nrf2 能转移至细胞核内, 与抗氧化反应原件结合后, 调控血红素加氧酶-1 (HO-1) 等下游靶基因, 发挥抗氧化作用, 恢复细胞内稳态, 降低神经细胞损伤^[22]。张霜梅等^[23]在红景天苷 (5、10、20 μ mol/L) 预处理 A β ₂₅₋₃₅ 诱导原代神经元细胞模型的实验发现, 红景天苷能促使原代神经元细胞形态恢复, 显著提高神经元的细胞活性, 降低 LDH 的释放, 上调 Nrf2 蛋白、HO-1 蛋白、Bcl-2/Bax 蛋白的表达, 下调 Caspase-3 的表达, 其机制与红景天苷通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路减轻神经细胞凋亡有关。

3 减轻神经细胞氧化应激和炎性损伤

氧化应激与阿尔茨海默病的发病机制有关, 过度氧化应激可造成神经元损伤, 引起 SOD 水平降低, MDA 等有害物质的水平升高, 加快海马区神经元的凋亡^[24]。炎症反应是阿尔茨海默病的主要病理机制, 多种炎症因子参与了病变的发生、发展, IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-12 (IL-12)、白细胞介素-13 (IL-13)、白细胞介素-17A (IL-17A) 是重要的炎症因子, 其高表达能进一步加重神经元的炎性损伤^[25]。Li 等^[26]在红景天苷 (30 mg/kg) 用于阿尔茨海默病小鼠模型的实验发现, 红景天苷能显著缩短潜伏期时间, 改善阿尔茨海默病小鼠的空间学习和记忆能力, 显著降低海马区的神经元凋亡数量, 增强海马体中 SOD、谷胱甘肽的活性, 降低硝酸盐、MDA、IL-6、TNF- α 的水平, 其机制与红景天苷减轻神经元氧化应激、炎性损伤有关。Xie 等^[27]将红景天苷 (50 mg/kg) 用于 SAMP8 小鼠的实验发现, 红景天苷能改善小鼠正确交替率, 减轻 A β 引起的神经元炎症损伤, 降低小胶质细胞中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的表达, 显著提高肠黏膜结构的完整性, 降低隐窝炎症浸润和绒毛肿胀, 降低外周血内粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)、IL-1 α 、IL-6、IL-12、IL-13、IL-17A 的水平, 其机制与红景天苷通过调节外周循环和抑制中枢神经系统中的炎症减轻神经元损伤有关。田诗琪等^[28]在红景天苷 (25、50、75 mg/kg) 用于东莨菪碱诱导阿尔茨海默病大鼠的实验发现, 红景天苷能显著提高大鼠的行动轨迹和记忆能力, 改善大鼠学习记忆能力, 抑制海马区域内 IL-1 β 、TNF- α 的表达, 其机制与红景天苷减轻神经炎症反应以降低神经元病理损伤有关。

沉默调节蛋白 1 (SIRT1) 参与了阿尔茨海默病的发病机制, 是延长人类寿命、对抗衰老中认知功能下降和神经退行性疾病的潜在药理学靶点^[29]。NF- κ B 是炎症反应的关键介质, 激活 SIRT1 可通过减弱 NF- κ B 途径降低 A β 依赖性视网膜变性和炎症反应^[30]。Gao 等^[31]在红景天苷 (20、40 mg/kg) 预处理 D-半乳糖诱导的阿尔茨海默病大鼠的实验中, 红景天苷能显著改善空间学习、记忆障碍, 缩短逃避潜伏期, 显著降低海马中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的水平, 下调 p-I κ B α 、p-IKK α 、p-IKK β 等蛋白的表达, 其机制与红景天苷调节 SIRT1/NF- κ B 信号通路减轻海马炎症反应有关。

4 延缓神经元衰老

随着年龄的增长,动脉粥样硬化患病率也逐渐增加,动脉粥样硬化可进一步加重血管内皮功能损伤,加快内皮衰老进程,促使 p66、p53、p21 蛋白表达,增加阿尔茨海默病的发病风险^[32]。Sun 等^[33]在红景天苷(500 $\mu\text{mol/L}$)预处理人脐静脉 EA.hy926 细胞的实验发现,红景天苷能显著减轻脂质积聚内皮细胞,显著降低 p66、p53、p21、ox-LDL 的表达,延缓 ox-LDL 引起的细胞衰老,阻止内皮细胞周期停滞,其机制与红景天苷阻止动脉粥样硬化以延缓细胞衰老有关。

端粒酶逆转录酶(TERT)主要在海马神经元中表达,能维持线粒体正常的结构和功能,TERT 的缺乏能加重海马神经元氧化应激损伤,促进神经元衰老,PI3K/Akt 通路在神经元存活和衰老中可发挥重要作用,能上调 TERT 的表达,延缓海马神经元的衰老^[34]。Zhu 等^[35]在红景天苷(25、50 $\mu\text{mol/L}$)用于环黄茛醇诱导的衰老小鼠的实验发现,红景天苷能显著增加原代大鼠海马神经元的数量和体积,上调神经元中 MAP2 的表达,下调 p21、p16 蛋白的水平,提高 SOD、GSH-Px 水平,显著改善衰老小鼠的空间、学习记忆功能,减轻神经元退化和损伤,其机制与红景天苷通过 PI3K/Akt/TERT 途径延缓神经元衰老有关。

5 保护线粒体功能

Nrf2 是一种转录因子,在抗氧化中起关键作用,通过与 Keap1 结合后转移至细胞核,激活抗氧化反应,促进 HO-1 等下游抗氧化基因的转录,维持细胞氧化还原稳态,调节铁代谢平衡^[36]。铁死亡的标志为线粒体萎缩,以脂质过氧化物的铁依赖性积累为主要特征,激活 Nrf2/HO-1 能显著减轻铁死亡,发挥神经保护作用^[37]。PGC-1 α 是调节线粒体合成的关键因子,能促使核呼吸因子的表达,影响线粒体转录因子 A,促使细胞线粒体功能恢复^[38]。

Yang 等^[39]将红景天苷(50 mg/kg)用于 A β_{1-42} 诱导的 Nrf2^{-/-}阿尔茨海默病小鼠和小鼠海马 HT22 细胞的实验发现,红景天苷可显著增强 HT22 细胞的活力,减轻神经元细胞损伤,改善线粒体膜密度和膜电位,降低细胞内铁离子,从而限制降低 ROS 的产生,降低细胞的脂质过氧化损伤,降低 HT22 细胞中 MDA 水平,提高 SOD、还原型谷胱甘肽(GSH)/氧化型谷胱甘肽(GSSG)的水平,上调细胞中谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)、SLC7A11、HO-

1 的表达,还能显著降低小鼠空间记忆和认知功能受损,降低小鼠海马铁死亡,下调铁死亡相关蛋白 PTGS2 的表达,其机制与红景天苷激活 Nrf2/HO-1 途径以抑制铁死亡。黄旭娇等^[40]在红景天苷(100 $\mu\text{mol/L}$)预处理 A β_{1-40} 诱导 PC12 细胞的实验发现,红景天苷能显著降低 A β 引起的 PC12 细胞活性降低,提高 PC12 细胞中 ATP 的水平,提高细胞中 PGC-1 α 的表达,其机制与红景天苷通过调节 PGC-1 α 表达促进线粒体合成有关。

6 结语

阿尔茨海默病是中神经系统的严重神经退行性疾病,可引起患者学习、记忆、认知障碍,是全球医疗保健系统严重关注的问题,给患者的家庭和社会造成严重的经济负担^[41]。红景天苷可通过激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路、上调 NRF2/SIRT3 途径、抑制 p75NTR 表达,减轻 A β 神经毒性;抑制 NLRP3/Caspase-1 信号通路、激活 Nrf2/HO-1 信号通路,减轻神经细胞凋亡;用过降低神经炎症反应、调节 SIRT1/NF- κ B 信号通路,减轻海马炎症反应;通过阻止动脉粥样硬化,调节 PI3K/Akt/TERT 途径,延缓神经元衰老;激活 Nrf2/HO1 途径以抑制铁死亡,调节 PGC-1 α 表达促进线粒体合成,以保护线粒体功能,通过多种机制发挥防治阿尔茨海默病的作用。但目前关于红景天苷的成药性研究尚少,应进一步加强该成分临床前的相关研究,以期开发成为阿尔茨海默病的治疗新药。红景天苷用于阿尔茨海默病的临床研究尚少,相关药效浓度也尚未确定,上述不足也为后期的研究提供了方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Dubois B, Villain N, Frisoni G B, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group [J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(6): 484-496.
- [2] Zhang X X, Tian Y, Wang Z T, et al. The epidemiology of Alzheimer's disease modifiable risk factors and prevention [J]. *J Prev Alzheimers Dis*, 2021, 8(3): 313-321.
- [3] Cummings J, Lee G, Ritter A, et al. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2018 [J]. *Alzheimers Dement* (N Y), 2018, 4: 195-214.
- [4] Durazzo A, Lucarini M, Nazhand A, et al. Rhodiola rosea: main features and its beneficial properties [J]. *Rend Lincei-Sci Fis*, 2022, 33(1): 71-82.
- [5] Jin M, Wang C, Xu Y, et al. Pharmacological effects of salidroside on central nervous system diseases [J]. *Biomed*

- Pharmacother, 2022, 156: 113746.
- [6] Li F, Mao Q, Wang J, *et al.* Salidroside inhibited cerebral ischemia/reperfusion-induced oxidative stress and apoptosis via Nrf2/Trx1 signaling pathway [J]. *Metab Brain Dis*, 2022, 37(8): 2965-2978.
- [7] Dong C, Wen S, Zhao S, *et al.* Salidroside inhibits reactive astrogliosis and glial scar formation in late cerebral ischemia via the Akt/GSK-3 β pathway [J]. *Neurochem Res*, 2021, 46(4): 755-769.
- [8] Zhang H, Wei W, Zhao M, *et al.* Interaction between A β and Tau in the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(9): 2181.
- [9] Long H Z, Cheng Y, Zhou Z W, *et al.* PI3K/AKT signal pathway: A target of natural products in the prevention and treatment of Alzheimer's disease and Parkinson's disease [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 648636.
- [10] Zhang B, Wang Y, Li H, *et al.* Neuroprotective effects of salidroside through PI3K/Akt pathway activation in Alzheimer's disease models [J]. *Drug Des Dev Ther*, 2016, 10: 1335-1343.
- [11] Wang H L, Li Q Q, Sun S Y, *et al.* Neuroprotective effects of salidroside in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2020, 40(7): 1133-1142.
- [12] Ansari A, Rahman M S, Saha S K, *et al.* Function of the SIRT 3 mitochondrial deacetylase in cellular physiology, cancer, and neurodegenerative disease [J]. *Aging Cell*, 2017, 16(1): 4-16.
- [13] Yao Y, Ren Z, Yang R, *et al.* Salidroside reduces neuropathology in Alzheimer's disease models by targeting NRF2/SIRT3 pathway [J]. *Cell Biosci*, 2022, 12(1): 1-18.
- [14] Xing S, Hu Y, Huang X, *et al.* Nicotinamide phosphoribosyltransferase-related signaling pathway in early Alzheimer's disease mouse models [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(6): 5163-5171.
- [15] Huang X J, Xing S L, Chen C H, *et al.* Salidroside protects PC12 cells from A β 1-40-induced cytotoxicity by regulating the nicotinamide phosphoribosyltransferase signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(3): 2700-2706.
- [16] Yao X Q, Jiao S S, Saadipour K, *et al.* p75NTR ectodomain is a physiological neuroprotective molecule against amyloid-beta toxicity in the brain of Alzheimer's disease [J]. *Mol Psychiatr*, 2015, 20(11): 1301-1310.
- [17] 杨德森, 干国平, 李浩浩, 等. 红景天苷对阿尔茨海默病模型大鼠学习记忆能力和海马组织 A β 含量及 p75NTR 表达的影响 [J]. *医药导报*, 2017, 36(2): 141-144.
- [18] Khezri M R, Yousefi K, Esmaili A, *et al.* The role of ERK1/2 pathway in the pathophysiology of Alzheimer's disease: An overview and update on new developments [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2022: 1-15.
- [19] Liao Z L, Su H, Tan Y F, *et al.* Salidroside protects PC-12 cells against amyloid β -induced apoptosis by activation of the ERK1/2 and AKT signaling pathways [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(4): 1769-1777.
- [20] Barczuk J, Siwecka N, Lusa W, *et al.* Targeting NLRP3-mediated neuroinflammation in Alzheimer's disease treatment [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 8979.
- [21] Cai Y W, Chai Y H, Fu Y, *et al.* Salidroside ameliorates Alzheimer's disease by targeting NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 13: 809433.
- [22] Lane D J R, Metselaar B, Greenough M, *et al.* Ferroptosis and NRF2: An emerging battlefield in the neurodegeneration of Alzheimer's disease [J]. *Essays Biochem*, 2021, 65(7): 925-940.
- [23] 张霜梅, 祝维峰, 王安荣, 等. 红景天苷通过 Nrf2-HO-1 保护 A β 25-35 诱导的原代皮层神经元损伤 [J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(1): 101-106.
- [24] Sharma C, Kim S R. Linking oxidative stress and proteinopathy in Alzheimer's disease [J]. *Antioxidants*, 2021, 10(8): 1231.
- [25] Liu P, Zhang T, Chen Q, *et al.* Biomimetic dendrimer-peptide conjugates for early multi-target therapy of Alzheimer's disease by inflammatory microenvironment modulation [J]. *Adv Mater*, 2021, 33(26): 2100746.
- [26] Li Q Y, Wang J H, Li Y W, *et al.* Neuroprotective effects of salidroside administration in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(5): 7287-7292.
- [27] Xie Z P, Lu H, Yang S X, *et al.* Salidroside attenuates cognitive dysfunction in senescence-accelerated mouse prone 8 (SAMP8) mice and modulates inflammation of the gut-brain axis [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 568423.
- [28] 田诗琪, 赵慧源, 张帆, 等. 红景天苷对东莨菪碱诱导阿尔茨海默病模型大鼠炎症因子的影响 [J]. *实用临床医药杂志*, 2022, 26(1): 26-30.
- [29] Ye F, Wu A. The protective mechanism of SIRT1 in the regulation of mitochondrial biogenesis and mitochondrial autophagy in Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 82(1): 149-157.
- [30] 陶一鸣, 杜艳军, 王静芝, 等. TLR4/NF- κ B 信号通路在阿尔茨海默病炎症反应中的表达及电针干预影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(1): 168-171.
- [31] Gao J, Zhou R, You X, *et al.* Salidroside suppresses inflammation in a D-galactose-induced rat model of

- Alzheimer's disease via SIRT1/NF- κ B pathway [J]. *Metab Brain Dis*, 2016, 31(4): 771-778.
- [32] Xie B, Shi X, Xing Y, *et al.* Association between atherosclerosis and Alzheimer's disease: A systematic review and meta - analysis [J]. *Brain Behav*, 2020, 10(4): e01601.
- [33] Sun L, Dou F, Chen J, *et al.* Salidroside slows the progression of EA. hy926 cell senescence by regulating the cell cycle in an atherosclerosis model [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1): 257-263.
- [34] Fu Y, Bu G, Kanekiyo T, *et al.* Counteracting Alzheimer's disease via somatic TERT activation [J]. *Nature Aging*, 2021, 1(12): 1081-1082.
- [35] Zhu L, Liu Z, Ren Y, *et al.* Neuroprotective effects of salidroside on ageing hippocampal neurons and naturally ageing mice via the PI3K/Akt/TERT pathway [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(10): 5767-5780.
- [36] Osama A, Zhang J, Yao J, *et al.* Nrf2: a dark horse in Alzheimer's disease treatment [J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 64: 101206.
- [37] Choi D H, Kwon K C, Hwang D J, *et al.* Treadmill exercise alleviates brain iron dyshomeostasis accelerating neuronal amyloid- β production, neuronal cell death, and cognitive impairment in transgenic mice model of Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(7): 3208-3223.
- [38] Wang J, Guo M N, Liu Z Z, *et al.* PGC-1 α reduces amyloid- β deposition in Alzheimer's disease: Effect of increased VDR expression [J]. *Neurosci Lett*, 2021, 744: 135598.
- [39] Yang S X, Pei T, Xiong Q, *et al.* Salidroside attenuates neuronal ferroptosis by activating the Nrf2/HO1 signaling pathway in A β ₁₋₄₂-induced Alzheimer's disease mice and glutamate-injured HT22 cells [J]. *Chin Med-UK*, 2022, 17(1): 1-18.
- [40] 黄旭娇, 邢三丽, 陈川, 等. 红景天苷对 A β ₁₋₄₀ 诱导 PC12 细胞损伤的保护作用及机制 [J]. *老年医学与保健*, 2017, 23(3): 189-192.
- [41] 冯茜, 董波, 杨旭红. 松果菊苷治疗神经系统疾病作用机制的研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(5): 1654-1662.
- [42] Rajan K B, Weuve J, Barnes L L, *et al.* Population estimate of people with clinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in the United States (2020–2060) [J]. *Alzheimers Dement*, 2021, 17(12): 1966-1975.

[责任编辑 解学星]