

中药活性成分调控自噬干预阿尔茨海默病的研究进展

张春泳, 吕成林, 冷锋, 于召虎*

青岛市第八人民医院, 山东 青岛 266000

摘要: 阿尔茨海默病是一种不可逆的、与年龄相关的神经退行性疾病, 目前仍然是一种无法治愈的疾病。自噬可以通过促进 β -淀粉样肽清除、降低 Tau 蛋白磷酸化发挥神经保护作用。中药活性成分可以通过自噬诱导阶段、自噬泡延伸阶段、自噬体加工阶段以及线粒体自噬干预阿尔茨海默病。探讨中药活性成分通过调控自噬干预阿尔茨海默病的研究进展, 以期对中药治疗阿尔茨海默病的临床应用提供参考。

关键词: 中药活性成分; 阿尔茨海默病; 自噬诱导; 自噬泡延伸; 自噬体加工; 线粒体自噬

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)12-3275-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.12.045

Research progress on intervention of active ingredients in traditional Chinese medicine for Alzheimer's disease by regulating autophagy

ZHANG Chunyong, LÜ Chenglin, LENG Feng, YU Zhaohu

Qingdao Eighth People's Hospital, Qingdao 266000, China

Abstract: Alzheimer's disease is an irreversible, age-related neurodegenerative disease that is currently still an incurable disease. Autophagy can play neuroprotective role by promoting the clearance of amyloid β and reducing Tau protein phosphorylation. Active ingredients of traditional Chinese medicine can intervene in Alzheimer's disease through autophagy induction stage, autophagosome extension stage, autophagosome processing stage, and mitochondrial autophagy. This article explores the research progress of active ingredients in traditional Chinese medicine intervening in Alzheimer's disease by regulating autophagy, in order to provide reference for the clinical application of traditional Chinese medicine in treatment of Alzheimer's disease.

Key words: active ingredients of traditional Chinese medicine; Alzheimer's disease; autophagy induction; autophagosome extension; autophagosome process; mitochondrial autophagy

阿尔茨海默病是一种不可逆的、与年龄相关的神经退行性疾病, 主要特征包括进行性记忆丧失和认知能力下降^[1]。随着老龄化社会的到来, 阿尔茨海默病逐渐成为一个日益严重的全球健康问题。阿尔茨海默病的发病机制复杂, 其中 β -淀粉样肽(A β) 在神经细胞外沉积形成老年斑、Tau 蛋白过度磷酸化聚集而成的神经纤维缠结都是其发病的中间环节^[2]。及时清除 A β 或抑制 A β 的过度产生、降低 Tau 蛋白磷酸化起到关键作用, 已经成为预防和治疗阿尔茨海默病的有前景的策略之一^[3-4]。自噬可以通过降解受损的细胞器和错误折叠的蛋白质来维持细胞内代谢平衡, 促进细胞存活^[5-6]。先前的研究

已经表明, 自噬对包含阿尔茨海默病在内的许多神经退行性疾病的发展具有重要影响。自噬可以通过促进 A β 清除、降低 Tau 蛋白磷酸化途径发挥神经保护作用, 自噬的诱导可以作为阿尔茨海默病的可行治疗靶点^[7]。

目前阿尔茨海默病仍然是一种无法治愈的疾病, 已上市的治疗药物主要用于缓解临床症状, 不能有效逆转或阻止病情进展。阿尔茨海默病属于中医学“痴呆”“健忘”的范畴^[8], 病机可概括为肾虚髓消, 痰瘀互阻, 脑髓失养。中药治疗可以促进阿尔茨海默病患者的康复, 还可以有效改善临床病理状况。目前发现中药中活性成分通过多种途径治

收稿日期: 2024-09-23

作者简介: 张春泳 (1973—), 男, 山东即墨人, 副主任医师, 硕士, 研究方向为脑血管及脑肿瘤。E-mail: 18661996108@163.com

*通信作者: 于召虎, 副主任医师。E-mail: 52267628@qq.com

疗阿尔茨海默病, 机制包括细胞的增殖分化、抑制细胞凋亡、减轻氧化应激、抑制炎症等^[9-11]。中药活性成分可以通过自噬诱导阶段、自噬泡延伸阶段、自噬体加工阶段以及线粒体自噬干预阿尔茨海默病。本文从自噬发生、发展过程出发, 总结了阿尔茨海默病发病过程中自噬发挥的重要作用, 探讨中药活性成分通过调控自噬干预阿尔茨海默病的研究进展, 以期中药治疗阿尔茨海默病的临床应用提供参考。

1 调控自噬诱导阶段

自噬的诱导阶段是自噬启动的关键环节。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)激酶是诱导自噬的重要调节分子, mTOR可直接抑制下游unc-51样激酶1(ULK1)复合物。而ULK1复合物可以诱导下游苣荬素1蛋白(Beclin-1)的激活, 进而形成Beclin-1/磷酸肌醇-3-激酶3(PI3KC3)复合物, 通过募集自噬蛋白来调节吞噬泡的形成。研究发现, 阿尔茨海默病患者mTOR信号转导通路显著增强, 自噬受到抑制^[13]。阿尔茨海默病患者脑中低表达的miR-128被认为可以通过直接抑制mTOR来促进自噬过程^[14-15]。mTOR活性的上调增加胞质Tau积累、Tau过度磷酸化以及Tau易位至各种细胞器(包括内质网、线粒体和高尔基体)^[16], 从而参与神经原纤维缠结的形成过程。同时腺苷5'-单磷酸(AMP)依赖的蛋白激酶(AMPK)激活可通过调节胆固醇和鞘脂代谢促进A β 形成^[17], 沉积的A β 又可过度激活mTOR, 进而促使Tau过度磷酸化, 形成神经原纤维缠结, 此过程可被mTOR的抑制剂雷帕霉素抑制^[18]。此外, 阿尔茨海默病细胞和小鼠模型中Beclin-1的缺失正向促进A β 堆积^[19-20]。由此可见, mTOR信号的过度激活导致自噬诱导阶段Beclin-1/PI3KC3复合物的形成受损, 自噬功能障碍可能是阿尔茨海默病发病的重要环节。

中药活性成分治疗阿尔茨海默病已成为近年来研究的热点, 自噬诱导阶段的相关因子是其重要靶标。研究发现, 白藜芦醇、鼠尾草酸可通过激活AMPK/mTOR通路诱导阿尔茨海默病模型小鼠或神经元的自噬^[21-22]。人参皂苷Rg₂以AMPK-ULK1依赖性和mTOR非依赖性途径激活自噬, 以有利于阿尔茨海默病模型小鼠神经细胞消除A β 聚集^[23]。黄芩素通过激活ULK1/mTOR通路并诱导自噬促进星型胶质细胞A β 清除^[24]。原人参二醇衍生物、姜黄素、雷公藤甲素、 β -细辛醚可通过磷脂酰肌醇

3激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/Akt/mTOR)信号通路促进自噬清除A β ^[25-28], 且原人参二醇衍生物还能抑制PERK/eIF2 α 信号通路以减少A β 的产生, 发挥神经保护作用^[25]。总的来说, 中药活性成分通过抑制mTOR、AMPK的活性启动后续自噬过程, 从而促进清除A β 和Tau, 减轻神经元损伤, 展现出了强大的治疗潜力。

2 调控自噬泡延伸阶段

自噬泡延伸阶段涉及自噬隔离膜的扩展, 形成包裹细胞内物质的自噬泡。在自噬被诱导后, 自噬相关基因(ATG)发挥作用。在ATG7和ATG10的作用下, ATG12和ATG5之间通过一个类泛素反应结合, 再通过非共价键与ATG16结合形成多聚体参与自噬体的扩张。研究发现, 条件性敲除的ATG5的小鼠海马神经发生缺陷, 可导致阿尔茨海默病表型, 使用拮抗剂耗尽ATG5缺陷的小胶质细胞, 可恢复小鼠海马神经发生^[29]。条件性敲除ATG7导致大鼠原代皮质神经元中的轴突异常延伸, 而通过雷帕霉素促进自噬可抑制轴突异常生长^[30]。在阿尔茨海默病动物模型中, 触发ATG5依赖性自噬刺激淀粉样前体蛋白(APP)的早期降解, 从而抑制A β 堆积^[31]。此外, 沉默调节蛋白1(SIRT1)是一种自噬的正调节因子, 可上调ATG5、Beclin-1和人微管相关蛋白轻链3(LC3)-II的表达水平, 加速A β 的清除^[32]。由此可见ATG12-ATG5-ATG7复合物介导的自噬泡延伸过程受损, 出现神经损伤、A β 和Tau蛋白的异常积累, 导致阿尔茨海默病发病。

许多中药活性成分可以调节自噬泡延伸阶段, 对阿尔茨海默病起到治疗作用。绞股蓝皂苷XVII、羟基积雪草苷、金钗石斛生物碱、氧化白藜芦醇可以显著增加阿尔茨海默病小鼠、细胞模型中ATG5的表达, 促进LC3-I转化为LC3-II, 并抑制p62表达, 以促进自噬清除A β 斑块, 抑制海马神经元轴突变性, 改善小鼠空间学习和记忆缺陷, 展示了治疗阿尔茨海默病的巨大潜力^[33-36]。

3 调控自噬体加工阶段

自噬体加工阶段涉及自噬体与溶酶体的融合以及自噬体内容物的降解。因此自噬体的异常积累和功能障碍导致A β 和Tau蛋白无法被有效降解。LC3-II被认为是自噬体的重要标志物。LC3/ATG8在被ATG4蛋白酶剪切羧基端后产生LC3-I, LC3-I在经过ATG3、ATG7参与的泛素化反应后, 修饰加工为LC3-II与磷脂酰乙醇胺(PE)共价结合转变为

LC3-II-PE 并紧密结合于自噬泡膜表面。随后,成熟的自噬体沿着微管移动与溶酶体融合,开启自噬。研究发现,功能性骨髓间充质干细胞可以增强 LC3-II 表达水平和 LC3-II 阳性自噬体的数量,在阿尔茨海默病模型大鼠中间充质干细胞治疗可增强海马神经元中自噬活性,降低 A β 水平,促进神经元的存活^[37-38]。miR-181a 可抑制 Beclin-1 表达、LC3-II/LC3-I 比例而抑制神经元自噬^[39],而抑制 miR-181a 可改善阿尔茨海默病小鼠的海马神经元突触,恢复认知功能^[40]。由此可见,在阿尔茨海默病发病过程中,存在着 LC3-II 比例的下降,这可能导致自噬体加工障碍,进而导致自噬障碍。

目前研究发现,中药活性成分能够调节自噬体加工阶段,从而恢复自噬功能。小檗碱、防己诺林碱、柴胡总苷均能提高阿尔茨海默病模型小鼠脑组织内 LC3-II、Beclin-1 表达,降低 p62 表达增加自噬,从而促进 A β 降解^[41-43],银杏叶提取物 EGb761 可以提高 LC3-II/LC3-I 比例,提高 Beclin-1 表达发挥抗炎、促进自噬的作用^[44],小檗碱、防己诺林碱还能抑制 β -位淀粉样前体蛋白裂解酶 1 (BACE 1) 的表达以减少 A β 产生^[41-42],而柴胡总苷能促进 Tau 蛋白清除、抑制小胶质细胞炎症反应^[43]。在阿尔茨海默病小鼠模型中,荜苳通过上调 LC3-II 表达、抑制 p62 表达促进自噬,以及促进组织蛋白酶 D 降解促进 A β 清除,以改善小鼠学习和记忆功能^[44]。总而言之,中药活性成分通过促进自噬体与溶酶体的融合、增强溶酶体酶的活性,为阿尔茨海默病提供了新的治疗思路。

4 调控线粒体自噬

线粒体自噬属于一种选择性自噬,可特异性地降解细胞内受损或多余的线粒体部分。在线粒体膜电位下降、线粒体功能受损时,线粒体膜蛋白可通过 PTEN 诱导假定激酶 1 (PINK1) 自磷酸化激活,招募 Parkin 至线粒体外膜,激活其 Ub E3 连接酶活性,泛素化的 Ub 导致自噬连接蛋白泛素结合蛋白 p62 (SQSTM1/p62)、NBR1 (NEDD4-binding protein 1) 和自噬/半胱素 1 调节因子 1 (AMBRA1) 聚集,结合到 LC3 上^[45]。研究发现,与性别和年龄匹配正常认知人群相比,阿尔茨海默病患者死后脑内海马神经样本中线粒体自噬的基础水平降低了 30%~50%^[46]。阿尔茨海默病小鼠及和细胞模型中生成 A β 的原料 APP-CTFs 积累,特异性地驱动线粒体功能

障碍、线粒体自噬失败,表现为 LC3-I/LC3-II 的积累,p62 降解受损,线粒体与溶酶体的融合不足^[47]。阿尔茨海默病大鼠和神经元中 miR-140 表达上调,可通过直接靶向 PINK 1 抑制自噬,而 miR-140 沉默可以促进 Beclin 1、LC3-II/LC3-I 表达,降低 Tau 蛋白磷酸化水平,降低线粒体 ROS 水平^[48]。由此可见,线粒体自噬在阿尔茨海默病发病中起到重要作用。线粒体功能障碍可能导致氧化应激、能量代谢紊乱和神经元死亡,而通过增强线粒体自噬来清除受损线粒体,可以减少这些病理过程,进而改善神经细胞的功能。

中药活性成分能够通过调节线粒体自噬途径减轻阿尔茨海默病的病理症状,提供潜在的治疗途径。相关研究发现,人参多糖、人参皂苷 Rg₁、 β -细辛醚、马钱素、高良姜素、四甲基吡嗪、小檗碱、远志皂苷元可以通过 PINK1-Parkin 通路恢复阿尔茨海默病细胞和小鼠模型的线粒体自噬,抑制 A β 聚集,改善小鼠的记忆功能障碍^[49-56]。巴马汀可通过 PINK1 诱导线粒体自噬、刺激线粒体生物合成改善阿尔茨海默病小鼠的认知功能^[57]。这些中药活性成分通过激活 PINK1-Parkin 通路展现出了较好的线粒体自噬的调节机制,为阿尔茨海默病临床治疗提供新的思路。

表 1 归纳了中药活性成分调控自噬干预阿尔茨海默病的作用机制,它们主要作用于 AMPK/mTOR 通路、PINK1-Parkin 通路、LC3-II、Beclin-1、ATG5 等靶点,通过促进自噬来清除 A β 。图 1 基于自噬过程的 3 个方面(自噬诱导阶段、自噬泡延伸阶段、自噬体加工阶段)以及线粒体自噬 4 个方面总结了自噬在阿尔茨海默病中的调控机制。

5 结语

近年来,中药活性成分具有广阔的医学应用前景,靶向自噬对阿尔茨海默病的及早防治和保护、治疗的药物研发是一个前沿领域。虽然中药中活性成分在对阿尔茨海默病治疗显示出了潜力,但目前中药活性成分的应用集中在实验领域,需要解决提纯、剂量、安全性等问题才能转化到实际临床应用中,仍需要进一步的实验研究和临床试验去探讨其安全性、临床疗效、使用范围。期待有更多的学者参与到中药活性成分调节自噬防治阿尔茨海默病的研究中,以期推广中药成为防治阿尔茨海默病的有力武器。

表 1 中药活性成分通过自噬干预阿尔茨海默病的作用机制

Table 1 Mechanism of intervention of active ingredients in traditional Chinese medicine for Alzheimer's disease by regulating autophagy

中药成分	来源中药	作用机制	作用效果	参考文献
白藜芦醇	葡萄、虎杖	激活 AMPK/mTOR 通路	促进自噬	21
鼠尾草酸	迷迭香	激活 AMPK/mTOR 通路	促进自噬	22
人参皂苷 Rg ₂	人参	AMPK-ULK1 依赖性和 mTOR 非依赖性途径	促进自噬清除 Aβ	23
黄芩素	黄芩	激活 ULK 1/mTOR 通路	促进自噬清除 Aβ	24
原人参二醇衍生物	人参	激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 抑制 PERK/eIF2a 信号通路	促进自噬, 减少 Aβ 产生	25
姜黄素	姜黄、莪术、芥末、咖喱、郁金	激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路	促进自噬	26
雷公藤甲素	雷公藤	激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路	促进自噬	27
β-细辛醚	石菖蒲	激活 Akt/mTOR 信号通路, 激活 1-Parkin 通路	促进自噬, 促进线粒体自噬	28、51
小檗碱	黄连	提高 LC3-II、Beclin-1 表达, 降低 p62 表达, 抑制 BACE 1 表达, 激活 1-Parkin 通路	促进自噬清除 Aβ, 减少 Aβ 产生, 促进线粒体自噬	41、55
防己诺林碱	防己	LC3-II、Beclin-1 表达, 降低 p62 表达, 抑制 BACE 1 表达	促进自噬清除 Aβ, 减少 Aβ 产生	42
柴胡总苷	柴胡	LC3-II、Beclin-1 表达, 降低 p62 表达	促进自噬清除 Aβ, 促进 Tau 蛋白清除, 抗炎	43
绞股蓝皂苷 XVII	绞股蓝	提高 ATG5 表达、LC3-II/LC3-I 比例, 抑制 p62 表达	促进自噬清除 Aβ	33
羟基积雪草苷	积雪草	提高 ATG5 表达、LC3-II/LC3-I 比例, 抑制 p62 表达	促进自噬清除 Aβ	34
金钗石斛生物碱	金钗石斛	提高 ATG5 表达、LC3-II/LC3-I 比例, 抑制 p62 表达	促进自噬清除 Aβ	35
氧化白藜芦醇	葡萄、虎杖	提高 ATG5 表达、LC3-II/LC3-I 比例, 抑制 p62 表达	促进自噬清除 Aβ	36
荭草苷	金莲花、白花败酱	上调 LC3-II 表达、抑制 p62 表达	促进自噬清除 Aβ	44
人参多糖	人参	激活 PINK1-Parkin 通路	促进线粒体自噬	49
人参皂苷 Rg ₁	人参	激活 PINK1-Parkin 通路	促进线粒体自噬	50
马钱素	山茱萸	激活 PINK1-Parkin 通路	促进线粒体自噬	51-52
高良姜素	高良姜	激活 PINK1-Parkin 通路	促进线粒体自噬	53
四甲基吡嗪	川芎	激活 PINK1-Parkin 通路	促进线粒体自噬	54
远志皂苷元	远志	激活 PINK1-Parkin 通路	促进线粒体自噬	56
巴马汀	黄藤、黄连、金果榄	提高 PINK1 表达	促进线粒体自噬	57

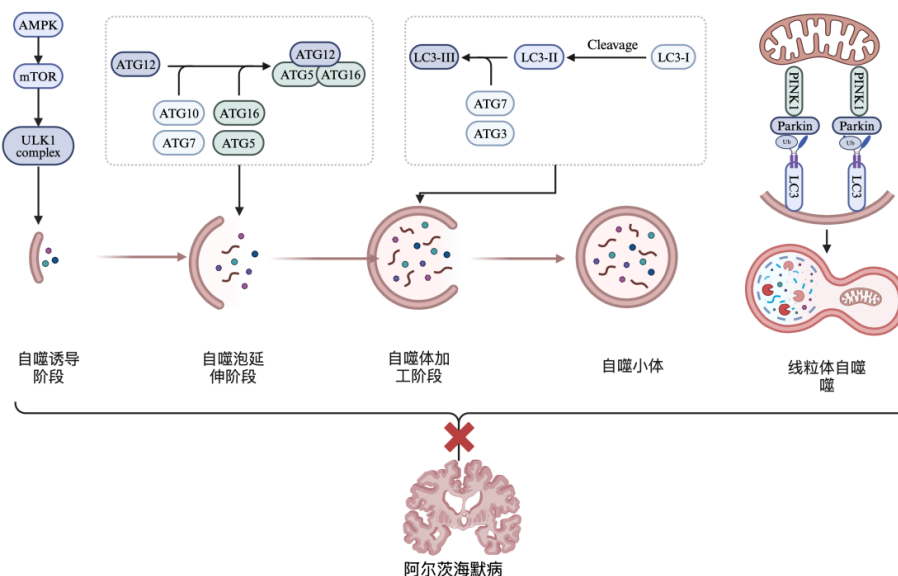


图1 自噬障碍导致阿尔茨海默病的机制

Fig. 1 Mechanism of autophagy dysfunction leading to Alzheimer's disease

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wang J, Gu B J, Masters C L, *et al.* A systemic view of Alzheimer disease - insights from amyloid- β metabolism beyond the brain [J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13(10): 612-623.
- [2] Sevigny J, Chiao P, Bussière T, *et al.* The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease [J]. *Nature*, 2016, 537(7618): 50-56.
- [3] Li Y, Yang P, Meng R, *et al.* Multidimensional autophagy nano-regulator boosts Alzheimer's disease treatment by improving both extra/intraneuronal homeostasis [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2024, 14(3): 1380-1399.
- [4] Corasaniti M T, Bagetta G, Nicotera P, *et al.* Exploitation of autophagy inducers in the management of dementia: A systematic review [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(2): 1264.
- [5] Lin Z, Long F, Kang R, *et al.* The lipid basis of cell death and autophagy [J]. *Autophagy*, 2024, 20(3): 469-488.
- [6] Yao R Q, Ren C, Xia Z F, *et al.* Organelle-specific autophagy in inflammatory diseases: A potential therapeutic target underlying the quality control of multiple organelles [J]. *Autophagy*, 2021, 17(2): 385-401.
- [7] Choi I, Wang M, Yoo S, *et al.* Autophagy enables microglia to engage amyloid plaques and prevents microglial senescence [J]. *Nat Cell Biol*, 2023, 25(7): 963-974.
- [8] 崔华, 杨文韬, 王超杰, 等. 中药调控不同信号通路防治阿尔茨海默病的研究进展 [J]. *中医学报*, 2024, 39(8): 1687-1694.
- [9] 祝雨辰, 邝柏宇, 梁金萍, 等. 人参、石菖蒲及其药对

防治阿尔茨海默症的药理作用研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2024, 40(5): 817-822.

- [10] 马洪月, 朴钟源, 宋琳, 等. 中药调节细胞自噬干预阿尔茨海默病作用机制的研究进展 [J]. *中国医药导报*, 2022, 19(31): 39-43.
- [11] 马洪月, 朴钟源, 宋琳, 等. 中药调节细胞自噬干预阿尔茨海默病作用机制的研究进展 [J]. *中国医药导报*, 2022, 19(31): 39-43.
- [12] 章梦琦, 滕燕, 王文, 等. 自噬在阿尔茨海默病中的作用及中药的干预作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(17): 355-359.
- [13] Caccamo A, Majumder S, Richardson A, *et al.* Molecular interplay between mammalian target of rapamycin (mTOR), amyloid-beta, and Tau: Effects on cognitive impairments [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(17): 13107-13120.
- [14] Zhang M, Han W, Xu Y, *et al.* Serum miR-128 serves as a potential diagnostic biomarker for Alzheimer's disease [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2021, 17: 269-275.
- [15] Li S, Poon C H, Zhang Z, *et al.* MicroRNA-128 suppresses tau phosphorylation and reduces amyloid-beta accumulation by inhibiting the expression of GSK3 β , APPBP2, and mTOR in Alzheimer's disease [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29(7): 1848-1864.
- [16] Tang Z, Ioja E, Bereczki E, *et al.* mTor mediates tau localization and secretion: Implication for Alzheimer's disease [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1853(7): 1646-1657.
- [17] Holland W L, Miller R A, Wang Z V, *et al.* Receptor-mediated activation of ceramidase activity initiates the pleiotropic actions of adiponectin [J]. *Nat Med*, 2011,

- 17(1): 55-63.
- [18] Spilman P, Podlutska N, Hart M J, *et al.* Inhibition of mTOR by rapamycin abolishes cognitive deficits and reduces amyloid-beta levels in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *PLoS One*, 2010, 5(4): e9979.
- [19] Pickford F, Masliah E, Britschgi M, *et al.* The autophagy-related protein beclin 1 shows reduced expression in early Alzheimer disease and regulates amyloid beta accumulation in mice [J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(6): 2190-2199.
- [20] Swaminathan G, Zhu W, Plowey E D. BECN1/Beclin 1 sorts cell-surface APP/amyloid β precursor protein for lysosomal degradation [J]. *Autophagy*, 2016, 12(12): 2404-2419.
- [21] Vingtdex V, Giliberto L, Zhao H, *et al.* AMP-activated protein kinase signaling activation by resveratrol modulates amyloid-beta peptide metabolism [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(12): 9100-9113.
- [22] Liu J, Su H, Qu Q M. Carnosic acid prevents beta-amyloid-induced injury in human neuroblastoma SH-SY5Y cells via the induction of autophagy [J]. *Neurochem Res*, 2016, 41(9): 2311-2323.
- [23] Fan Y, Wang N, Rocchi A, *et al.* Identification of natural products with neuronal and metabolic benefits through autophagy induction [J]. *Autophagy*, 2017, 13(1): 41-56.
- [24] Zhu Y, Wang J. Wogonin increases β -amyloid clearance and inhibits tau phosphorylation via inhibition of mammalian target of rapamycin: Potential drug to treat Alzheimer's disease [J]. *Neurol Sci*, 2015, 36(7): 1181-1188.
- [25] Guo X, Lv J, Lu J, *et al.* Protopanaxadiol derivative DDPU improves behavior and cognitive deficit in AD mice involving regulation of both ER stress and autophagy [J]. *Neuropharmacology*, 2018, 130: 77-91.
- [26] 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.
- [27] Zeng Y, Zhang J, Zhu Y, *et al.* Tripchlorolide improves cognitive deficits by reducing amyloid β and upregulating synapse-related proteins in a transgenic model of Alzheimer's disease [J]. *J Neurochem*, 2015, 133(1): 38-52.
- [28] Deng M, Huang L, Ning B, *et al.* β -Asarone improves learning and memory and reduces acetyl cholinesterase and beta-amyloid 42 levels in APP/PS1 transgenic mice by regulating Beclin-1-dependent autophagy [J]. *Brain Res*, 2016, 1652: 188-194.
- [29] Tang X, Walter E, Wohleb E, *et al.* ATG5 (autophagy related 5) in microglia controls hippocampal neurogenesis in Alzheimer disease [J]. *Autophagy*, 2024, 20(4): 847-862.
- [30] Ban B K, Jun M H, Ryu H H, *et al.* Autophagy negatively regulates early axon growth in cortical neurons [J]. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(19): 3907-3919.
- [31] Tian Y, Bustos V, Flajolet M, *et al.* A small-molecule enhancer of autophagy decreases levels of A β and APP-CTF via Atg5-dependent autophagy pathway [J]. *FASEB J*, 2011, 25(6): 1934-1942.
- [32] Ou X, Lee M R, Huang X, *et al.* SIRT1 positively regulates autophagy and mitochondria function in embryonic stem cells under oxidative stress [J]. *Stem Cells*, 2014, 32(5): 1183-1194.
- [33] Meng X, Luo Y, Liang T, *et al.* Gypenoside XVII enhances lysosome biogenesis and autophagy flux and accelerates autophagic clearance of amyloid- β through TFEB activation [J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 52(3): 1135-1150.
- [34] Du B, Zhang Z, Li N. Madecassoside prevents A β (25-35)-induced inflammatory responses and autophagy in neuronal cells through the class III PI3K/Beclin-1/Bcl-2 pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 20(1): 221-228.
- [35] Deneubourg C, Ramm M, Smith L J, *et al.* The spectrum of neurodevelopmental, neuromuscular and neurodegenerative disorders due to defective autophagy [J]. *Autophagy*, 2022, 18(3): 496-517.
- [36] Rahman M A, Bishayee K, Sadra A, *et al.* Oxyresveratrol activates parallel apoptotic and autophagic cell death pathways in neuroblastoma cells [J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2017, 1861(2): 23-36.
- [37] Shin J Y, Park H J, Kim H N, *et al.* Mesenchymal stem cells enhance autophagy and increase β -amyloid clearance in Alzheimer disease models [J]. *Autophagy*, 2014, 10(1): 32-44.
- [38] Kim K W, Hwang M, Moretti L, *et al.* Autophagy upregulation by inhibitors of caspase-3 and mTOR enhances radiotherapy in a mouse model of lung cancer [J]. *Autophagy*, 2008, 4(5): 659-668.
- [39] Liu Y, Song Y, Zhu X. MicroRNA-181a regulates apoptosis and autophagy process in Parkinson's disease by inhibiting p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK)/c-Jun N-terminal kinases (JNK) signaling pathways [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 1597-1606.
- [40] Rodriguez-Ortiz C J, Prieto G A, Martini A C, *et al.* miR-181a negatively modulates synaptic plasticity in hippocampal cultures and its inhibition rescues memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Aging Cell*, 2020, 19(3): e13118.
- [41] Huang M, Jiang X, Liang Y, *et al.* Berberine improves

- cognitive impairment by promoting autophagic clearance and inhibiting production of β -amyloid in APP/tau/PS1 mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Exp Gerontol*, 2017, 91: 25-33.
- [42] Yi L, Luo M, Wang M, *et al.* Fangchinoline alleviates cognitive impairments through enhancing autophagy and mitigating oxidative stress in Alzheimer's disease models [J]. *Front Cell Dev Biol*. 2023, 11: 1288506.
- [43] Li J, Zou B, Cheng X Y, *et al.* Therapeutic effects of total saikosaponins from *Radix Bupleuri* against Alzheimer's disease [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 940999.
- [44] Zhong Y, Zheng Q Y, Sun C Y, *et al.* Orientin improves cognition by enhancing autophagosome clearance in an Alzheimer's mouse model [J]. *J Mol Neurosci*, 2019, 69(2): 246-253.
- [45] Mary A, Eysert F, Checler F, *et al.* Mitophagy in Alzheimer's disease: Molecular defects and therapeutic approaches [J]. *Mol Psychiatry*, 2023, 28(1): 202-216.
- [46] Fang E F, Hou Y, Palikaras K, *et al.* Mitophagy inhibits amyloid- β and tau pathology and reverses cognitive deficits in models of Alzheimer's disease [J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22(3): 401-412.
- [47] Vaillant-Beuchot L, Mary A, Pardossi-Piquard R, *et al.* Accumulation of amyloid precursor protein C-terminal fragments triggers mitochondrial structure, function, and mitophagy defects in Alzheimer's disease models and human brains [J]. *Acta Neuropathol*, 2021, 141(1): 39-65.
- [48] Liang C, Mu Y, Tian H, *et al.* MicroRNA-140 silencing represses the incidence of Alzheimer's disease [J]. *Neurosci Lett*, 2021, 758: 135674.
- [49] Zhang S, Liu F, Li J, *et al.* A 4.7-kDa polysaccharide from *Panax ginseng* suppresses A β pathology via mitophagy activation in cross-species Alzheimer's disease models [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 167: 115442.
- [50] Wang N, Yang J, Chen R, *et al.* Ginsenoside Rg₁ ameliorates Alzheimer's disease pathology via restoring mitophagy [J]. *J Ginseng Res*, 2023, 47(3): 448-457.
- [51] Han Y, Wang N, Kang J, *et al.* β -Asarone improves learning and memory in A β 1-42-induced Alzheimer's disease rats by regulating PINK1-Parkin-mediated mitophagy [J]. *Metab Brain Dis*, 2020, 35(7): 1109-1117.
- [52] Zhou Y, Luo D, Shi J, *et al.* Loganin alleviated cognitive impairment in 3 $\times$ Tg-AD mice through promoting mitophagy mediated by optineurin [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 312: 116455.
- [53] Zhang R, Lu J, Pei G, *et al.* Galangin rescues Alzheimer's amyloid- β induced mitophagy and brain organoid growth impairment [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3398.
- [54] Zhou X, Huang K, Wang Y, *et al.* Evaluation of therapeutic effects of tetramethylpyrazine nitron in Alzheimer's disease mouse model and proteomics analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1082602.
- [55] Wang C, Zou Q, Pu Y, *et al.* Berberine rescues D-ribose-induced Alzheimer's pathology via promoting mitophagy [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5896.
- [56] Tian Y, Qi Y, Cai H, *et al.* Senegenin alleviates A β 1-42 induced cell damage through triggering mitophagy [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 295: 115409.
- [57] Lee D Y, Lee K M, Um J H, *et al.* The natural alkaloid palmatine selectively induces mitophagy and restores mitochondrial function in an Alzheimer's disease mouse model [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(22): 16542.

[责任编辑 解学星]