

淫羊藿苷治疗阿尔茨海默病的药理作用研究进展

吕迪阳¹, 张 恒², 武昱岑³, 李匡时³, 张 勇^{4*}

1. 北京中医药大学东直门医院 神经内科, 北京 100029

2. 山东第一医科大学附属省立医院 神经内科, 山东 济南 250021

3. 北京中医药大学东直门医院 康复科, 北京 100029

4. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100029

摘 要: 阿尔茨海默病是一种以进行性认知功能减退和记忆障碍为主要临床特征的神经退行性疾病, 病理机制复杂, 亟需探索新的治疗策略和干预靶点。淫羊藿苷可通过抑制 β -淀粉样蛋白 ($A\beta$) 的生成和沉积, 抑制 Tau 蛋白过度磷酸化, 减轻神经组织炎症损伤, 减轻神经组织氧化损伤, 抑制神经细胞凋亡, 抑制神经元衰老, 减轻胰岛素抵抗, 改善脑部能量代谢, 调控肠道菌群 - 代谢 - 脑轴, 增强神经突触可塑性, 保护胆碱能神经元, 保护血脑屏障功能发挥抗阿尔茨海默病作用。总结了淫羊藿苷治疗阿尔茨海默病的药理作用研究进展, 为淫羊藿苷的临床应用提供参考。

关键词: 淫羊藿苷; 阿尔茨海默病; β -淀粉样蛋白; Tau 蛋白; 炎症损伤; 氧化损伤; 细胞凋亡; 神经元衰老; 胰岛素抵抗; 能量代谢; 肠道菌群 - 代谢 - 脑轴; 神经突触可塑性; 胆碱能神经元; 血脑屏障

中图分类号: R285.5; R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)11-2931-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.11.039

Research progress on pharmacological effects of icariin in treatment of Alzheimer's disease

LÜ Diyang¹, ZHANG Heng², WU Yucen³, LI Kuangshi³, ZHANG Yong⁴

1. Department of Neurology, Dongzhimen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

2. Department of Neurology, Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, China

3. Department of Rehabilitation, Dongzhimen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

4. Dongzhimen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Abstract: Alzheimer's disease is a neurodegenerative disease characterized primarily by progressive cognitive impairment and memory impairment, with complex pathological mechanisms that urgently require exploration of novel therapeutic strategies and intervention targets. Icariin exerts anti-Alzheimer's effects by inhibiting the production and deposition of β -amyloid ($A\beta$), suppressing the hyperphosphorylation of Tau protein, alleviating inflammatory damage in neural tissues, mitigating oxidative damage in neural tissues, inhibiting neuronal apoptosis, delaying neuronal aging, reducing insulin resistance, improving cerebral energy metabolism, regulating the gut microbiota - metabolism - brain axis, enhancing synaptic plasticity, protecting cholinergic neurons, and maintaining blood-brain barrier function. This review summarizes the pharmacological research progress on icariin in treating Alzheimer's disease, providing a reference for its clinical application.

Key words: icariin; Alzheimer's disease; $A\beta$; Tau protein; inflammatory damage; oxidative damage; cell apoptosis; neuronal aging; insulin resistance; energy metabolism; gut microbiota - metabolism - brain; synaptic plasticity; cholinergic neurons; blood-brain barrier

阿尔茨海默病是一种以进行性认知功能减退和记忆障碍为主要临床特征的神经退行性疾病, 患者常伴语言障碍、执行功能下降和日常生活能力减退^[1]。流行病学数据显示, 阿尔茨海默病发病率随

收稿日期: 2025-09-21

基金项目: 国家资助博士后研究人员计划 (GZC20240164); 中国博士后科学基金资助项目 (2024M750266); 山东省自然科学基金资助项目 (ZR2023QH019)

作者简介: 吕迪阳 (1994—), 男, 主治医师, 博士, 从事神经系统疾病的临床诊治。E-mail: ldydzm@126.com

*通信作者: 张 勇 (1986—), 男, 主任医师, 博士, 研究方向为中医药特色技术在疾病康复中的应用。E-mail: zhangyong_tcm@163.com

着年龄显著增加,且女性高于男性,家族遗传、环境因素、代谢异常均为重要因素^[2]。阿尔茨海默病的病理机制复杂,核心病理机制包括 β -淀粉样蛋白 ($A\beta$) 沉积、Tau 蛋白过度磷酸化、神经元凋亡、神经炎症、氧化应激、脑能量代谢障碍等^[3]。临床常用治疗药物主要为胆碱酯酶抑制剂、NMDA 受体拮抗剂,能够在一定程度上改善症状,但无法阻止疾病进展^[4]。由于病理复杂、早期诊断困难和个体化差异大,阿尔茨海默病的治疗仍面临显著的临床挑战,亟需探索新的治疗策略和干预靶点。淫羊藿苷是淫羊藿中主要活性成分之一,属于黄酮类化合物,现代药理研究表明,其具有抗氧化、抗炎、神经保护、抗凋亡、抗肿瘤、心血管保护、免疫调节、调脂、促进骨生长、改善能量代谢等多种作用,临床上主要用于骨质疏松症、心血管疾病、性功能障碍的辅助治疗^[5]。尽管于洋洋^[6]、高宁辛等^[7]、李莹等^[8]对淫羊藿苷防治阿尔茨海默病的药理作用进行了总结,但多从神经毒性蛋白、炎症因子、激素、线粒体功能、神经元蛋白和自噬方面进行总结。淫羊藿苷可通过抑制 $A\beta$ 的生成和沉积、抑制 Tau 蛋白过度磷酸化、减轻神经组织炎性损伤、减轻神经组织氧化损伤、抑制神经细胞凋亡、抑制神经元衰老、减轻胰岛素抵抗、改善脑部能量代谢、调控肠道菌群-代谢-脑轴、增强神经突触可塑性、保护胆碱能神经元、保护血脑屏障功能发挥抗阿尔茨海默病作用。本文总结了淫羊藿苷治疗阿尔茨海默病的药理作用研究进展,为淫羊藿苷的临床应用提供参考。

1 抑制 $A\beta$ 的生成和沉积

1.1 下调糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β) 的表达

GSK-3 β 在阿尔茨海默病中呈高表达状态,可通过促进 β - γ -分泌酶活性增强 $A\beta$ 前体蛋白的异常切割,进而加速 $A\beta$ 生成和聚集,最终导致 $A\beta$ 沉积、神经毒性加重^[9]。李莹^[10]使用 0~50 $\mu\text{mol/L}$ 淫羊藿苷干预冈田酸诱导的人神经母细胞瘤细胞系 SH-SY5Y 48 h 研究,发现淫羊藿苷可通过下调 GSK-3 β 的表达恢复 Tau 蛋白磷酸化的平衡,显著降低 p-Tau 表达,以减轻 Tau 蛋白的过度磷酸化,对冈田酸诱导的阿尔茨海默病样细胞模型起到神经保护作用。郑桃林等^[11]使用 20 $\mu\text{mol/L}$ 淫羊藿苷干预 $A\beta_{25-35}$ 肽段孵育 PC12 细胞建立的阿尔茨海默病细胞 24 h 研究,发现淫羊藿苷可通过激活磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路增加

p-Akt 和 p-GSK-3 β 的水平,抑制 GSK-3 β 的活性,减少 Tau 蛋白磷酸化,发挥抗阿尔茨海默病作用。

1.2 下调 β -分泌酶 (BACE1) 的表达

BACE1 是 $A\beta$ 生成的关键限速酶,其高表达可增强 APP β 位点切割,导致 $A\beta$ 过量产生和沉积,从而促进阿尔茨海默病的病理进展^[12]。Wu 等^[13]使用 60 mg/kg 淫羊藿苷 ig 干预 SAMP8 小鼠 22 d 的研究,发现淫羊藿苷可通过下调 BACE1 的表达抑制淀粉样蛋白生成通路,减少毒性更强的 $A\beta_{1-42}$ 的产生和沉积,进一步抑制海马神经元的凋亡。

1.3 上调 HRD1 表达

HRD1 作为内质网相关蛋白降解通路的关键分子,其表达下降会削弱对异常 APP 的清除,导致 $A\beta$ 生成增加和沉积加重,导致阿尔茨海默病的发生、发展^[14]。Chen 等^[15]使用 60 mg/kg 淫羊藿苷 ig 干预 APP/PS1 转基因阿尔茨海默病小鼠 3 个月的研究,发现淫羊藿苷可通过上调 HRD1 表达增强 APP 的 K48 连锁多聚泛素化修饰,促进 APP 通过蛋白酶体途径降解,减少 APP 在早期体内中的定位,进一步限制 $A\beta$ 的生成,改善认知功能和减少 $A\beta$ 病理的作用。陈霞^[16]使用 60 mg/kg 淫羊藿苷 ig 干预雄性 APP/PS1 转基因小鼠 3 个月的研究,发现淫羊藿苷可通过上调 E3 泛素连接酶 HRD1 的表达特异性增强 APP 蛋白的 K48 连接的多聚泛素化修饰,促进 APP 通过蛋白酶体途径降解,减少作为 $A\beta$ 来源的 APP 蛋白总量,阻止 $A\beta$ 的生成,发挥抗阿尔茨海默病作用。

2 抑制 Tau 蛋白过度磷酸化

2.1 下调 GSK-3 β 的表达

GSK-3 β 活性上调会驱动 Tau 蛋白过度磷酸化,导致微管结构失衡和神经原纤维缠结聚集,是阿尔茨海默病神经变性的重要机制之一^[17]。Li 等^[18]使用 0~80 $\mu\text{mol/L}$ 淫羊藿苷干预 SH-SY5Y 细胞 48 h 的研究,发现淫羊藿苷可通过下调 GSK-3 β 减少 Tau 蛋白磷酸化,但不影响磷酸酶 PP2A 的表达,恢复磷酸化/去磷酸化平衡,显著减轻神经毒性。

2.2 下调孕激素膜受体 (mPR) 的表达

mPR 表达下调与 Tau 蛋白过度磷酸化密切相关,可通过削弱孕激素信号通路的保护作用,促进神经元 Tau 异常修饰,加重阿尔茨海默病的病理进程^[19]。李立等^[20]使用 30 mg/kg 淫羊藿苷 ig 干预侧脑室注射 $A\beta_{1-42}$ 构建阿尔茨海默病小鼠 20 d 的研究,发现淫羊藿苷可通过下调 mPR 的表达抑制其

下游的转录因子 c-Jun 的活化,抑制 Tau 蛋白磷酸化等病理过程,改善小鼠的学习能力。

3 减轻神经组织炎性损伤

3.1 抑制 Toll 样受体 4/核因子- κ B (TLR4/NF- κ B) 信号通路

TLR4/NF- κ B 信号通路在阿尔茨海默病中呈异常激活状态,可通过介导促炎因子和趋化因子过量表达诱发小胶质细胞和星形胶质细胞的持续活化,导致神经组织的慢性炎症反应和神经元损伤,加速疾病进展^[21]。谢立全等^[22]使用 30、60、120 mg/kg 淫羊藿苷 ip 干预双侧海马 CA1 区注射 A β ₂₅₋₃₅ 构建阿尔茨海默病大鼠的研究,发现淫羊藿苷可通过抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B p65 信号通路显著降低肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 (IL) -1 β 、IL-6 水平,以剂量相关减轻海马区的神经炎症,减轻大鼠海马 CA1 区神经元排列紊乱、细胞结构疏松、核固缩、空泡形成等病理改变。

3.2 抑制胶质细胞活化

在阿尔茨海默病中,胶质细胞异常活化可通过分泌大量促炎因子、趋化因子和活性氧自由基放大中枢神经系统炎症反应,导致突触功能障碍和神经元损伤,促进神经组织炎性损伤和病程进展^[23]。Wu 等^[24]使用 120 mg/kg 淫羊藿苷 ig 干预 3 $\times$ Tg-AD 小鼠 4 个月的研究,发现淫羊藿苷可通过激活 Akt/GSK-3 β 通路抑制 GSK-3 β 的活性,抑制小胶质细胞和星形胶质细胞的激活,降低促炎细胞因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的蛋白水平,减轻神经炎症和神经元损伤,缩短小鼠在水迷宫中的逃避潜伏期,增加平台穿越次数和目标象限停留时间。甄瑾等^[25]使用 30、120 mg/kg 淫羊藿苷 ig 干预阿尔茨海默病大鼠 24 h 的研究,发现淫羊藿苷可以通过抑制环氧合酶-2 (COX-2) 基因和蛋白的表达,抑制神经炎症反应和胶质细胞活化,改善大鼠学习记忆能力。陈夙^[26]使用 10 mg/kg 淫羊藿苷 ig 干预 GPER 基因敲除 (GPER^{-/-}) 阿尔茨海默病小鼠 12 d 的研究,结果发现淫羊藿苷可通过与 G 蛋白偶联雌激素受体 (GPER) 结合抑制海马促炎因子 IL-1 β 、TNF- α 、iNOS、COX-2 的基因表达,降低小胶质细胞和星形胶质细胞活化,减轻炎症反应,改善小鼠的学习记忆能力。

3.3 抑制 RhoA/RhoA 相关蛋白激酶 (ROCK) 信号通路

RhoA/ROCK 信号通路在阿尔茨海默病中活化

可促进胶质细胞炎症反应和细胞骨架重塑,加剧神经元凋亡和突触损伤,从而加重神经组织炎性损伤和疾病进展^[27]。何丽君等^[28]使用 0.03、0.06、0.09 g/kg 淫羊藿苷 ig 干预双侧侧脑室注射 A β ₁₋₄₂ 建立阿尔茨海默病大鼠 4 周的研究,发现淫羊藿苷可通过抑制 RhoA/ROCK 信号通路降低海马中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的 mRNA 和蛋白的表达,减轻海马区的神经元损伤和树突/突触损伤,减轻神经炎症反应,以改善大鼠学习记忆认知功能。

3.4 阻断 NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体激活

NLRP3 炎症小体激活可触发促炎细胞因子 IL-1 β 、IL-18 的成熟分泌,增强胶质细胞炎症反应,导致神经元损伤和突触功能障碍,从而加剧阿尔茨海默病的神经组织炎性损伤^[29]。Li 等^[30]使用 100 mg/kg 淫羊藿苷 ig 干预 APP/PS1 转基因阿尔茨海默病小鼠的研究,发现淫羊藿苷可通过降低神经酰胺的表达,抑制 COX-2 活性、阻断 NLRP3 炎症小体激活和 GSDMD 切割,抑制焦亡、减轻神经炎症和认知障碍。王冉冉等^[31]使用 60 mg/kg 淫羊藿苷 ig 干预雄性 APP/PS1 转基因小鼠 8 个月的研究,发现淫羊藿苷可通过抑制 NLRP3 炎症小体的激活降低 IL-1 β 、TNF- α 的水平,进一步阻止小胶质细胞和星形胶质细胞的过度活化,减轻神经炎症反应,减轻阿尔茨海默病样病理改变和改善小鼠的认知功能。

3.5 上调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 的表达

PPAR γ 表达下降可削弱其对炎症基因的负调控作用,导致胶质细胞促炎因子释放增加,增强神经组织炎性反应,从而加重阿尔茨海默病的神经损伤和病理进程^[32]。王一赫^[33]使用 60 mg/kg 淫羊藿苷 ig 干预 APP/PS1 小鼠 6 个月的研究,发现淫羊藿苷可通过上调 PPAR γ 的表达促使小胶质细胞由促炎的 M1 表型向抗炎、具有保护作用的 M2 表型转化,以浓度相关降低 IL-6、TNF- α 升高和 iNOS 阳性细胞,抑制神经炎症、增强 A β 清除,实现对阿尔茨海默病的治疗作用。Wang 等^[34]使用 60 mg/kg 淫羊藿苷 ig 干预雄性 APP/PS1 转基因小鼠 6 个月的研究,发现淫羊藿苷可通过激活 PPAR γ 信号通路诱导小胶质细胞从 M1 向 M2 表型转换,降低 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、NF- κ B 水平,提高抗炎细胞因子 IL-4、IL-10、人转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 的水平,减轻神经炎症、促进 A β 清除、改善小鼠认知功能。

3.6 调节免疫反应

在阿尔茨海默病中, Th1 和 Th17 细胞过度活化可通过分泌 IFN- γ 、IL-17 等促炎因子增强神经炎症, 而 Tregs 功能下降会削弱免疫抑制作用, 共同导致神经元损伤和神经组织炎性加重, 促进疾病进展^[35]。朱天瑞^[36]使用 60 mg/kg 淫羊藿苷 ig 干预 APP/PS1 双转基因小鼠 8 个月的研究, 发现淫羊藿苷可通过免疫调节作用抑制促炎性 CD4⁺ T 细胞亚群 (Th1 和 Th17) 的分化, 促进抗炎性 CD4⁺ T 细胞亚群的分化, 显著降低小鼠 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、IL-17A、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子水平, 提高 IL-10 的水平, 明显减轻神经炎症反应, 进一步改善小鼠的空间学习和记忆能力。

4 减轻神经组织氧化损伤

神经组织氧化损伤在阿尔茨海默病中表现为活性氧和自由基水平升高, 导致脂质过氧化、蛋白质和 DNA 损伤, 从而破坏神经元结构和功能, 促进 A β 沉积、Tau 异常磷酸化和神经退行性病变, 加速疾病进展^[37]。Zhang 等^[38]使用 120 mg/kg 淫羊藿苷 ip 干预 APPswe/PS1 Δ E9 转基因阿尔茨海默病小鼠 3 个月的研究, 发现淫羊藿苷可通过增强抗氧化酶活性和抑制脂质过氧化减轻神经细胞氧化损伤。张晓菲^[39]使用 75、150 mg/kg 淫羊藿苷 ig 干预雌性 SAMP8 小鼠 8 周的研究, 发现淫羊藿苷可通过激活雌激素受体降低脑线粒体活性氧 (ROS) 和丙二醛 (MDA) 含量, 提高 SOD 活性, 减轻学习记忆障碍、脑线粒体功能障碍和氧化应激损伤。

5 抑制神经细胞凋亡

5.1 激活 PI3K/Akt 信号通路

PI3K/Akt 信号通路活性下降可削弱对凋亡抑制蛋白的调控, 增加促凋亡因子表达, 从而诱导神经细胞凋亡, 促进阿尔茨海默病的神经退行性损伤和病理进程^[40]。Zhang 等^[41]使用 2.5、5.0、10.0、20.0 μ mol/L 淫羊藿苷干预 A β ₂₅₋₃₅ 诱导大鼠嗜铬细胞瘤 PC12 细胞系 24 h 的研究, 发现淫羊藿苷可通过激活 PI3K/Akt 通路下调促凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤相关 X 蛋白 (Bax) 和 cleaved Caspase-3 的蛋白水平, 上调抗凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤 2 (Bcl-2) 的水平, 抑制线粒体凋亡途径, 减少 A β 诱导的神经元凋亡。吴玉婷等^[42]使用 30、60 mg/kg 淫羊藿苷 ig 干预侧脑室注射 A β ₁₋₄₂ 蛋白构建阿尔茨海默病大鼠 28 d 的研究, 发现淫羊藿苷可通过上调并激活 PI3K/Akt 信号通路, 以剂量相关抑制神经元凋亡, 改善大

鼠的学习记忆功能障碍, 减轻海马神经元病理损伤。

5.2 抑制内质网应激反应

内质网应激反应在阿尔茨海默病中异常激活可通过未折叠蛋白反应持续刺激促凋亡信号通路, 如增强子结合蛋白同源蛋白 (CHOP)、半胱天冬酶 (Caspase)-12, 导致神经细胞凋亡增加, 加速神经退行性损伤和疾病进展^[43]。Li 等^[44]使用 60 mg/kg 淫羊藿苷 ig 干预雄性 APP/PS1 转基因阿尔茨海默病小鼠 3 个月的研究, 发现淫羊藿苷可通过特异性抑制内质网应激中的蛋白激酶 R 样内质网激酶/真核细胞起始因子 2 α /活化转录因子 4/增强子结合蛋白同源蛋白 (PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP) 信号通路减少 A β 生成和沉积, 诱导促凋亡基因 GADD34、TRB3、ERO1 α 的表达, 阻止激活 Caspase 级联反应和线粒体凋亡通路, 减轻神经元凋亡, 改善小鼠的认知功能缺陷。

6 抑制神经元衰老

神经元衰老伴随 p53 蛋白活化, 可通过诱导细胞周期阻滞和促凋亡基因表达增加神经细胞凋亡, 从而加剧阿尔茨海默病的神经退行性损伤和病理进展^[45]。Wu 等^[46]使用 20、40 μ mol/L 淫羊藿苷干预小鼠海马神经元细胞系 HT-22 24 h 的研究, 发现淫羊藿苷可通过直接结合 p53 蛋白抑制其活化, 进而下调下游 p21CIP1/P16INK4a 通路, 缓解神经酰胺诱导的神经元衰老和认知功能障碍, 发挥神经保护作用。

7 减轻胰岛素抵抗

胰岛素抵抗可削弱脑内胰岛素信号通路, 导致葡萄糖代谢障碍、A β 清除减少和 Tau 蛋白异常磷酸化, 从而加重神经元功能损伤和阿尔茨海默病的病理进程^[47]。Zou 等^[48]使用 25、50、100 μ mol/L 淫羊藿苷干预 A β ₁₋₄₂ 诱导人神经母细胞瘤 SK-N-MC 细胞 24 h 的研究, 发现淫羊藿苷可通过蛋白酶体-磷酸酶与张力蛋白同源物基因 (PTEN) 通路激活蛋白酶体活性, 促进 PTEN 蛋白降解, 恢复胰岛素信号, 改善胰岛素抵抗, 发挥抗阿尔茨海默病的活性。

8 改善脑部能量代谢

8.1 改善线粒体功能

线粒体功能受损可导致阿尔茨海默病脑内氧化磷酸化效率下降、ATP 生成不足和活性氧水平升高, 从而引发神经元能量代谢障碍、突触功能受损和神经退行性病变^[49]。Chen 等^[50]使用 60 mg/kg 淫羊藿苷 ig 干预 3 $\times$ Tg-AD 小鼠 6 个月的研究, 发现

淫羊藿苷可通过发挥植物雌激素样活性抑制线粒体过度分裂,调控 Drp1 和 Mfn2 平衡来改善线粒体形态,促进线粒体运输,增加线粒体在轴突中的分布和含量,保障能量供应。Chen 等^[51]使用 65 mg/kg 淫羊藿苷 ig 干预 3×Tg-AD 小鼠 6 个月的研究,发现淫羊藿苷可通过发挥植物雌激素样活性改善线粒体功能,增加了丙酮酸脱氢酶 1 α 、突触后密度蛋白 95 和突触生长蛋白的蛋白表达,保护线粒体完整性和突触功能,提高 ATP 水平,保护线粒体功能和支持能量生成。

8.2 上调葡萄糖转运体 (GLUT) 的表达

GLUT 表达下降可限制葡萄糖向神经元的摄取,导致脑内能量供应不足,促进突触功能障碍和神经元损伤,从而加剧阿尔茨海默病的能量代谢异常和病理进展^[52]。Yan 等^[53]使用 60 mg/kg 淫羊藿苷 ig 干预 3×Tg-AD 小鼠 5 个月的研究,发现淫羊藿苷可通过恢复脑胰岛素信号通路上调 GLUT1 和 GLUT3 表达,改善脑葡萄糖代谢,减少 A β 沉积和 Tau 过度磷酸化,改善小鼠的认知功能。Jin 等^[54]使用 30、60 mg/kg 淫羊藿苷 ig 干预雄性 3×Tg-AD 小鼠 5 个月的研究,发现淫羊藿苷可通过上调 GLUT 的表达提高皮层葡萄糖含量,改善脑糖代谢功能障碍,提高小鼠的学习记忆能力。张莹^[55]使用 30、60 mg/kg 淫羊藿苷 ig 干预 APP/PS1/Tau 三转基因小鼠 5 个月的研究,发现淫羊藿苷可通过上调 GLUT 的表达增加葡萄糖进入脑细胞的效率,增强糖酵解和丙酮酸脱氢酶 (PDHA1) 的活性,促进葡萄糖的分解和氧化利用,为大脑提供更多能量,有助于减少 A β 生成和沉积,并抑制 Tau 蛋白的异常磷酸化,延缓阿尔茨海默病的疾病进程。燕飞^[56]使用 30、60 mg/kg 淫羊藿苷 ig 干预 3×Tg-AD 小鼠 5 个月的研究,发现淫羊藿苷可通过上调 GLUT 的表达提高糖酵解限速酶和丙酮酸脱氢酶 (PDHA1) 的活性和表达,增强葡萄糖的利用,改善脑能量代谢,减少 A β 生成和沉积,抑制 Tau 蛋白的过度磷酸化,减轻神经元损伤,延缓阿尔茨海默病的病程进展。

8.3 改善脑组织糖酵解

阿尔茨海默病脑组织中糖酵解活性下降可导致葡萄糖代谢受限和 ATP 生成不足,进而加重神经元能量缺乏、突触功能障碍和神经退行性损伤^[57]。Liu 等^[58]使用 30、60 mg/kg 淫羊藿苷 ig 干预 3×Tg-AD 转基因小鼠 5 个月的研究,发现淫羊藿苷可通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路上调 Wnt3a,抑制

GSK-3 β 活性,稳定 β -catenin,增强阿尔茨海默病模型中受损的脑糖酵解功能,上调关键酶的表达和活性,增加能量产物 ATP 和乳酸,改善小鼠认知功能障碍、行为缺陷和神经元病理损伤。湛梅香^[59]使用 60 mg/kg 淫羊藿苷 ig 干预雄性 APP/PS1/Tau 三转基因建立的阿尔茨海默病小鼠 5 个月研究,发现淫羊藿苷可通过上调非经典 Wnt5a/ Ca^{2+} 信号通路促进线粒体功能改善,减轻海马神经元数量减少、结构受损,改善大脑糖酵解和有氧氧化两条能量代谢途径,全面缓解脑能量危机。

9 调控肠道菌群 - 代谢 - 脑轴

肠道菌群 - 代谢 - 脑轴功能失衡可通过影响短链脂肪酸、炎症因子和神经递质代谢调控中枢神经系统炎症和神经元功能,从而促进阿尔茨海默病的病理改变和认知障碍^[60]。Liu 等^[61]使用 100 mg/kg 淫羊藿苷 ig 干预 APP/PS1 转基因阿尔茨海默病小鼠 100 d 的研究,发现淫羊藿苷可通过改善肠道菌群 - 代谢 - 脑轴的功能紊乱重塑肠道菌群和逆转全身性代谢紊乱,通过调控蛋白激酶 C α /肿瘤坏死因子/p53 蛋白/蛋白激酶 B1/p65 蛋白/核因子- κ B1 轴调控鞘脂代谢,减轻小鼠海马神经元排列紊乱、形态不规则、数量减少等病理改变。

10 增强神经突触可塑性

10.1 激活脑源性神经营养因子/酪氨酸激酶受体 B (BDNF/TrkB) 信号通路

BDNF/TrkB 信号通路活性减弱可降低下游 PI3K/Akt 和丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶 (MAPK/ERK) 信号传导,抑制突触蛋白合成和树突棘形成,削弱神经元存活和突触可塑性,从而导致突触功能障碍,促进阿尔茨海默病的认知衰退和神经退行性病变^[62]。Wan 等^[63]使用 30、60、120 mg/kg 淫羊藿苷 ig 干预阿尔茨海默病小鼠 21 d 的研究,发现淫羊藿苷可通过调节 BDNF/TrkB 信号通路提高海马中 BDNF、TrkB、CREB、Akt、GAP43、PSD95、SYN 蛋白表达,增强突触可塑性,改善小鼠学习记忆障碍。Sheng 等^[64]使用 30、60、120 mg/kg 淫羊藿苷 ig 干预双侧脑室注射 A β ₁₋₄₂ 寡聚体建立阿尔茨海默病大鼠 28 d 的研究,发现淫羊藿苷可通过激活 BDNF/TrkB/Akt/CREB 信号通路促进突触相关蛋白 (如 PSD-95) 表达,增加突触数量、减小间隙宽度、增加 PSD 厚度和活性区长度、提高穿孔突触比例,修复突触结构,减轻大鼠认知功能障碍。

10.2 改善神经组织结构

在阿尔茨海默病中,髓鞘退化和海马超微结构异常可破坏轴突传导速度和突触前/突触后信号传递,抑制突触蛋白表达和树突棘可塑性,导致突触连接减少和功能障碍,从而削弱神经突触可塑性,并加重认知障碍^[65]。Yu 等^[66]使用 120 mg/kg 淫羊藿苷 ig 干预 3×Tg-AD 小鼠 4 个月的研究,发现淫羊藿苷可通过直接促进髓鞘维护和修复,上调 *Mpp5*、*Egr2* 等关键基因,促进 MBP 表达,稳定和修复受损的髓鞘结构,减少 A β 沉积和 Tau 蛋白磷酸化,改善小鼠的认知功能。王梅玲^[67]使用 30、120 mg/kg 淫羊藿苷 ig 干预侧脑室注射脂多糖建立的阿尔茨海默病大鼠 14 d 的研究,发现淫羊藿苷可通过保护海马神经元的超微结构减轻海马组织核固缩、核膜不清、线粒体肿胀、嵴断裂、空泡化的病理改变,进而改善大鼠的学习记忆能力。

11 保护胆碱能神经元

阿尔茨海默病中胆碱能神经元数量减少和功能受损可导致乙酰胆碱合成下降和突触传递效率降低,抑制海马和皮质的突触可塑性,削弱认知功能,同时促进 A β 沉积和 Tau 异常磷酸化,加速神经退行性损伤^[68]。Ma 等^[69]使用 20 mg/kg 淫羊藿苷 ig 干预单侧穹窿-海马伞横断建立的阿尔茨海默病的胆碱能系统损伤大鼠 28 d 的研究,发现淫羊藿苷可通过促进神经干细胞的存活、增殖和迁移,增加基底前脑胆碱能神经元的数量,完全阻止胆碱能神经元的减少,保护胆碱能神经元,改善大鼠的认知功能。

12 保护血脑屏障功能

阿尔茨海默病中血脑屏障功能受损表现为紧密连接蛋白下降和通透性增加,可促进血液中炎症因子、免疫细胞和 A β 进入脑组织,诱发神经炎症反应和神经元损伤,同时削弱 A β 清除能力,加速 Tau 异常磷酸化和神经退行性病变,促进认知功能下降^[70]。陈仕检等^[71]使用 60、120 mg/kg 淫羊藿苷 ip 干预双侧海马区注射 A β ₁₋₄₂ 诱导的阿尔茨海默病大鼠 6 d 研究,发现淫羊藿苷可以通过抑制金属蛋白酶的过表达剂量相关降低基质金属蛋白酶(MMP)-2、MMP-9 的水平,上调 ZO-1 的表达,保护血脑屏障的完整性,显著改善大鼠的学习记忆能力。

13 结语

淫羊藿苷可通过抑制 A β 的生成和沉积、抑制

Tau 蛋白过度磷酸化、减轻神经组织炎性损伤、减轻神经组织氧化损伤、抑制神经细胞凋亡、抑制神经元衰老、减轻胰岛素抵抗、改善脑部能量代谢、调控肠道菌群-代谢-脑轴、增强神经突触可塑性、保护胆碱能神经元、保护血脑屏障功能多途径、多靶点发挥抗阿尔茨海默病作用。然而目前淫羊藿苷用于阿尔茨海默病的研究还存在很多不足,所有研究均基于动物模型(APP/PS1、3×Tg-AD、SAMP8 等)或细胞实验,缺乏临床样本验证和临床试验。淫羊藿苷的口服生物利用度低、血脑屏障穿透能力有限,其脑内分布、代谢产物的活性和药动学特征尚未系统研究。淫羊藿苷的雌激素样活性可能带来生殖系统或激素依赖性肿瘤风险,未评估长期用药安全性。建议采用多组学整合(转录组、代谢组、微生物组)结合基因编辑技术(CRISPR/Cas9)验证淫羊藿苷调控的核心通路在阿尔茨海默病中的因果作用。推进临床转化研究,开展 I、II 期临床试验,评估淫羊藿苷在阿尔茨海默病患者中的安全性、耐受性、药动学和初步疗效。优化给药策略,通过药动学研究确定最佳剂量和给药途径(如口服、鼻内给药),开发脑靶向递送系统(如纳米颗粒、脂质体)以增强血脑屏障穿透性和减少全身暴露。淫羊藿苷作为阿尔茨海默病治疗的候选药物,未来工作应注重跨学科合作,结合现代药理学、神经科学和临床医学,以克服当前局限,为实现淫羊藿苷的临床转化提供可靠依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 马清清,李宗友,朱增光. 阿尔茨海默病的治疗进展 [J]. 医学综述, 2025, 31(3): 313-318.
- [2] 李春艳. 中国阿尔茨海默病流行病学现状及三级预防对策研究 [J]. 实用老年医学, 2013, 27(7): 604-606.
- [3] 杜骏,韩涛,汪记情,等. 阿尔茨海默病发病机制及药物治疗的相关论述 [J]. 国际老年医学杂志, 2014, 35(6): 268-271.
- [4] 康心如,段雨彤,郎依斐,等. 基于阿尔茨海默症动物模型研究药物治疗机制 [J]. 神经药理学报, 2025, 15(3): 59-60.
- [5] 廖香莲,吴涛,梅菊,等. 淫羊藿苷及其代谢产物生物活性研究进展 [J]. 中成药, 2025, 47(2): 504-512.
- [6] 于洋洋. 淫羊藿苷治疗阿尔茨海默病的机制研究进展 [J]. 中国卫生工程学, 2024, 23(6): 859-860.
- [7] 高宁辛,马宇昕,王淑美,等. 淫羊藿苷对阿尔茨海默病的改善作用及机制研究进展 [J]. 广东化工, 2018,

- 45(1): 104-105.
- [8] 李莹, 黄南渠, 冯飞, 等. 淫羊藿苷在阿尔茨海默病中的神经保护作用及机制研究进展 [J]. 中药药理与临床, 2019, 35(1): 192-196.
- [9] Llorens-Marín M, Jurado J, Hernández F, *et al.* GSK-3 β , a pivotal kinase in Alzheimer disease [J]. *Front Mol Neurosci*, 2014, 7: 46.
- [10] 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.
- [11] 郑桃林, 王哲, 刘超, 等. 淫羊藿苷对阿尔茨海默病细胞模型糖原合成酶激酶-3 β 表达的影响及机制 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(4): 800-803.
- [12] Moussa-Pacha N M, Abdin S M, Omar H A, *et al.* BACE1 inhibitors: Current status and future directions in treating Alzheimer's disease [J]. *Med Res Rev*, 2020, 40(1): 339-384.
- [13] Wu J, Qu J Q, Zhou Y J, *et al.* Icaritin improves cognitive deficits by reducing the deposition of β -amyloid peptide and inhibition of neurons apoptosis in SAMP8 mice [J]. *Neuroreport*, 2020, 31(9): 663-671.
- [14] Kaneko M, Koike H, Saito R, *et al.* Loss of HRD1-mediated protein degradation causes amyloid precursor protein accumulation and amyloid- β generation [J]. *J Neurosci*, 2010, 30(11): 3924-3932.
- [15] Chen X, Lin C, He C, *et al.* Icaritin improves learning and memory function by enhancing HRD1-mediated ubiquitination of amyloid precursor protein in APP/PS1 mice [J]. *J Alzheimers Dis*, 2025, 103(2): 616-626.
- [16] 陈霞. 淫羊藿苷对阿尔茨海默病小鼠淀粉样前体蛋白泛素化修饰的影响 [D]. 遵义: 遵义医科大学, 2021.
- [17] Jin N, Yin X, Yu D, *et al.* Truncation and activation of GSK-3 β by calpain I: A molecular mechanism links to tau hyperphosphorylation in Alzheimer's disease [J]. *Sci Rep*, 2015, 5(1): 8187.
- [18] Li Y, Dai S R, Huang N Q, *et al.* Icaritin and icaritin reduce p-Tau levels in a cell model of Alzheimer's disease by downregulating glycogen synthase kinase 3 β [J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2022, 69(1): 355-363.
- [19] Luo W, Prybyl K J, Bigio E H, *et al.* Reduced hippocampal and anterior cingulate expression of antioxidant enzymes and membrane progesterone receptors in Alzheimer's disease with depression [J]. *J Alzheimers Dis*, 2022, 89(1): 309-321.
- [20] 李立, 吴丰华, 尤行宏, 等. 淫羊藿苷对阿尔茨海默症小鼠认知功能及孕激素膜受体表达的影响 [J]. 湖北中医药大学学报, 2019, 21(5): 5-8.
- [21] Calvo-Rodríguez M, García-Rodríguez C, Villalobos C, *et al.* Role of toll like receptor 4 in Alzheimer's disease [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1588.
- [22] 谢立全, 陈远园. 淫羊藿苷对阿尔茨海默病模型大鼠海马区 TLR4/MyD88/NF- κ B p65 信号通路的影响 [J]. 新中医, 2023, 55(1): 6-12.
- [23] Uddin M S, Lim L W. Glial cells in Alzheimer's disease: From neuropathological changes to therapeutic implications [J]. *Ageing Res Rev*, 2022, 78: 101622.
- [24] Wu S C, Zheng L Y, Huang J H, *et al.* Icaritin, a natural flavonoid glucoside, inhibits neuroinflammation in mice with triple-transgenic Alzheimer's disease by regulating the Akt/GSK-3 β signaling pathway [J]. *J Funct Foods*, 2024, 118: 106263.
- [25] 甄瑾, 王梅玲, 朱润秀, 等. 淫羊藿苷对阿尔茨海默病大鼠模型 COX-2 表达的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(22): 2629-2630.
- [26] 陈夙. GPER 基因敲除对淫羊藿苷和巫山淫羊藿素抗阿尔茨海默病炎症反应的影响 [D]. 青岛: 青岛大学, 2021.
- [27] Cai R L, Wang Y Y, Huang Z T, *et al.* Role of RhoA/ROCK signaling in Alzheimer's disease [J]. *Behav Brain Res*, 2021, 414: 113481.
- [28] 何丽君, 杨彬彬, 卓实, 等. 淫羊藿苷通过调节 RhoA/ROCK 信号通路改善 AD 神经元和树突损伤的机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(21): 90-97.
- [29] Feng Y S, Tan Z X, Wu L Y, *et al.* The involvement of NLRP3 inflammasome in the treatment of Alzheimer's disease [J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 64: 101192.
- [30] Li H L, Xiao Q, Zhu L M, *et al.* Targeting ceramide-induced microglial pyroptosis: Icaritin is a promising therapy for Alzheimer's disease [J]. *J Pharm Anal*, 2025, 15(4): 101106.
- [31] 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.
- [32] Govindarajulu M, Pinky P D, Bloemer J, *et al.* Signaling mechanisms of selective PPAR γ modulators in Alzheimer's disease [J]. *PPAR Res*, 2018, 2018(1): 2010675.
- [33] 王一赫. 淫羊藿苷对心理应激致阿尔茨海默病症状及病理改变加重的治疗作用 [D]. 济南: 山东大学, 2020.
- [34] Wang Y, Zhu T, Wang M, *et al.* Icaritin attenuates M1 activation of microglia and A β plaque accumulation in the hippocampus and prefrontal cortex by up-regulating PPAR γ in restraint/isolation-stressed APP/PS1 mice [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 291.
- [35] Zeng J, Liu J, Qu Q, *et al.* JKAP, Th1 cells, and Th17 cells are dysregulated and inter-correlated, among them JKAP and Th17 cells relate to cognitive impairment progression

- in Alzheimer's disease patients [J]. *Ir J Med Sci*, 2022, 191(4): 1855-1861.
- [36] 朱天瑞. 淫羊藿苷对阿尔茨海默病中淋巴细胞介导的免疫炎症反应的影响 [D]. 济南: 山东大学, 2019.
- [37] Huang W J, Zhang Xia, Chen W W. Role of oxidative stress in Alzheimer's disease [J]. *Biomed Rep*, 2016, 4(5): 519-522.
- [38] Zhang Y, Kong W N, Chai X Q. Compound of icariin, astragalus, and puerarin mitigates iron overload in the cerebral cortex of Alzheimer's disease mice [J]. *Neural Regen Res*, 2018, 13(4): 731-736.
- [39] 张晓菲. 淫羊藿苷预防阿尔茨海默病线粒体损伤的保护作用研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2015.
- [40] 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.
- [41] Zhang D D, Wang Z, Sheng C X, *et al*. Icariin prevents amyloid beta-induced apoptosis via the PI3K/Akt pathway in PC-12 cells [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015(1): 235265.
- [42] 吴玉婷, 何妮娅. 淫羊藿苷通过调控 PI3K/Akt 信号通路对 AD 大鼠细胞凋亡和氧化应激的影响 [J]. *医学理论与实践*, 2025, 38(13): 2161-2164.
- [43] Uddin M S, Tewari D, Sharma G, *et al*. Molecular mechanisms of ER stress and UPR in the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(7): 2902-2919.
- [44] Li F, Zhang Y, Lu X, *et al*. Icariin improves the cognitive function of APP/PS1 mice via suppressing endoplasmic reticulum stress [J]. *Life Sci*, 2019, 234: 116739.
- [45] Clark J S, Kaye R, Abate G, *et al*. Post-translational modifications of the p53 protein and the impact in Alzheimer's disease: A review of the literature [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 835288.
- [46] Wu B B, Xiao Q, Zhu L M, *et al*. Icariin targets p53 to protect against ceramide-induced neuronal senescence: Implication in Alzheimer's disease [J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 224: 204-219.
- [47] Ferreira L S S, Fernandes C S, Vieira M N N, *et al*. Insulin resistance in Alzheimer's disease [J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 830.
- [48] Zou X, Feng X, Fu Y, *et al*. Icariin attenuates amyloid- β (A β)-induced neuronal insulin resistance through PTEN downregulation [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 880.
- [49] Swerdlow R H, Burns J M, Khan S M. The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis: Progress and perspectives [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2014, 1842(8): 1219-1231.
- [50] Chen Y J, Han S X, Huang X X, *et al*. The protective effect of icariin on mitochondrial transport and distribution in primary hippocampal neurons from 3 $\times$ Tg-AD mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(2): 163.
- [51] Chen Y J, Zheng H Y, Huang X X, *et al*. Neuroprotective effects of icariin on brain metabolism, mitochondrial functions, and cognition in triple-transgenic Alzheimer's disease mice [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2016, 22(1): 63-73.
- [52] Szablewski L. Glucose transporters in brain: In health and in Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 55(4): 1307-1320.
- [53] Yan F, Liu J, Chen M X, *et al*. Icariin ameliorates memory deficits through regulating brain insulin signaling and glucose transporters in 3 $\times$ Tg-AD mice [J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(1): 183-188.
- [54] Jin F, Zhang Y, Nie J, *et al*. Icariin ameliorates learning and memory function via improving cerebral glucose metabolism disorder in APP/PS1/Tau triple transgenic Alzheimer's disease mice [J]. *FASEB J*, 2019, 33(S1): 806.18.
- [55] 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.
- [56] 燕飞. 淫羊藿苷通过改善脑胰岛素信号通路障碍对 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, 2020.
- [57] Kyratata N, Emsley H C A, Sparasci O, *et al*. A systematic review of glucose transport alterations in Alzheimer's disease [J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 626636.
- [58] Liu J, Wei A H, Liu T T, *et al*. Icariin ameliorates glycolytic dysfunction in Alzheimer's disease models by activating the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *FEBS J*, 2024, 291(10): 2221-2241.
- [59] 谌梅香. 基于非经典 Wnt 信号通路研究淫羊藿苷抗阿尔茨海默病脑能量代谢障碍的分子机制 [D]. 遵义: 遵义医科大学, 2021.
- [60] Wu Y, Hang Z, Lei T, *et al*. Intestinal Flora affect Alzheimer's disease by regulating endogenous hormones [J]. *Neurochem Res*, 2022, 47(12): 3565-3582.
- [61] Liu Y Q, Li H L, Wang X W, *et al*. Anti-Alzheimers molecular mechanism of icariin: Insights from gut microbiota, metabolomics, and network pharmacology [J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 277.
- [62] Liao J, Chen C, Ahn E H, *et al*. Targeting both BDNF/TrkB pathway and delta-secretase for treating Alzheimer's disease [J]. *Neuropharmacology*, 2021, 197: 108737.
- [63] Wan M Y, Sun S Q, Di X K, *et al*. Icariin improves learning and memory function in A β 1-42-induced AD mice through

- regulation of the BDNF-TrkB signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 318: 117029.
- [64] Sheng C X, Xu P P, Zhou K X, *et al.* Icariin attenuates synaptic and cognitive deficits in an A β ₁₋₄₂-induced rat model of Alzheimer's disease [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017(1): 7464872.
- [65] Reed M J, Damodarasamy M, Banks W A. The extracellular matrix of the blood-brain barrier: Structural and functional roles in health, aging, and Alzheimer's disease [J]. *Tissue Barriers*, 2019, 7(4): 1651157.
- [66] Yu H X, Shi J H, Lin Y Y, *et al.* Icariin ameliorates Alzheimer's disease pathology by alleviating myelin injury in 3 $\times$ Tg-AD mice [J]. *Neurochem Res*, 2022, 47(4): 1049-1059.
- [67] 王梅玲. 淫羊藿苷对阿尔茨海默病炎症模型大鼠神经细胞的保护作用 [J]. *中药药理与临床*, 2014, 30(1): 42-46.
- [68] H Ferreira-Vieira T, M Guimaraes I, R Silva F, *et al.* Alzheimer's disease: Targeting the cholinergic system [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2016, 14(1): 101-115.
- [69] Ma D L, Zhao L H, Zhang L, *et al.* Icariin 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(1): 9974625.
- [70] Cai Z, Qiao P F, Wan C Q, *et al.* Role of blood-brain barrier in Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 63(4): 1223-1234.
- [71] 陈仕检, 石胜良, 刘倩倩, 等. 淫羊藿苷对阿尔茨海默病大鼠模型金属蛋白酶及紧密连接蛋白 ZO-1 表达的影响 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2017, 34(10): 922-924.

[责任编辑 解学星]