

二苯乙烯苷治疗阿尔茨海默病的药理作用研究进展

马国威¹, 杜英华¹, 崔文静², 王资华^{2*}, 梅 雪³

1. 中国人民解放军总医院第七医学中心 老年医学科, 北京 100700

2. 中国人民解放军总医院第七医学中心 军队伤病员管理科, 北京 100700

3. 首都医科大学附属北京朝阳医院 急诊科, 北京 100700

摘要: 阿尔茨海默病的发病机制复杂, 与多种因素有关。二苯乙烯苷是何首乌中主要活性成分, 可通过抑制 β 淀粉样蛋白生成和沉积、抑制 α -突触核蛋白聚集、减少 Tau 蛋白磷酸化、减轻炎症反应、抑制神经元凋亡、增强抗氧化能力、增强神经突触可塑性治疗阿尔茨海默病。总结了二苯乙烯苷治疗阿尔茨海默病的药理作用研究进展, 为二苯乙烯苷的临床应用提供循证支持。

关键词: 二苯乙烯苷; 阿尔茨海默病; β 淀粉样蛋白; α -突触核蛋白; Tau 蛋白; 炎症反应; 神经元凋亡; 抗氧化能力; 神经突触可塑性

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)09-2400-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.09.043

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

MA Guowei¹, DU Yinghua¹, CUI Wenjing², WANG Zihua², MEI Xue³

1. Department of Geriatrics, Seventh Medical Center, PLA General Hospital, Beijing 100700, China

2. Department of Military Casualty Management, Seventh Medical Center, PLA General Hospital, Beijing 100700, China

3. Department of Emergency, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100700, China

Abstract: The pathogenesis of Alzheimer's disease is complex and related to multiple factors. Stilbene glycoside is the main active ingredient in *Polygoni Multiflora Radix*. Stilbene glycoside can treat Alzheimer's disease by inhibiting the generation and deposition of β -amyloid protein, inhibiting the aggregation of α -synuclein, reducing Tau protein phosphorylation, alleviating inflammatory response, inhibiting neuronal apoptosis, enhancing antioxidant capacity, and enhancing synaptic plasticity. This article summarizes the pharmacological research progress of stilbene glycoside in treatment of Alzheimer's disease, providing evidence-based support for the clinical application of stilbene glycoside.

Key words: stilbene glycoside; Alzheimer's disease; β -amyloid protein; α -synuclein; Tau protein; inflammatory response; neuronal apoptosis; antioxidant capacity; synaptic plasticity

阿尔茨海默病的发病机制复杂, 与遗传、年龄、代谢、环境等多种因素有关。阿尔茨海默病的病理标志包括 β 淀粉样蛋白 ($A\beta$) 沉积和 Tau 蛋白过度磷酸化, 可破坏线粒体功能, 促进活性氧 (ROS) 分泌, 激活小胶质细胞, 引发神经炎症, 抑制突触传递, 导致认知功能障碍; 过度磷酸化的 Tau 蛋白脱离微管, 形成神经原纤维缠结, 破坏细胞骨架^[1]。

目前临床治疗阿尔茨海默病的常用药物包括胆碱酯酶抑制剂、N-甲基-D-天冬氨酸受体 (NMDA) 受体拮抗剂、靶向 $A\beta$ 通路的单克隆抗体、糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β) 抑制剂、蛋白磷酸酶 2A (PP2A) 激活剂等^[2]。二苯乙烯苷是何首乌中主要活性成分, 尤其富集于其块根, 结构为 2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O- β -D-葡萄糖苷, 具有抗炎、抗氧化、抗动脉

收稿日期: 2025-07-18

基金项目: 北京市医院管理中心重点医学专业发展计划建设项目 (ZYLX202132)

作者简介: 马国威 (1981—), 女 (满), 护师, 本科, 从事老年护理及管理, 医疗保健工作。E-mail: 592923419@qq.com

*通信作者: 王资华 (1984—), 女, 药师, 本科, 研究方向为药物临床应用。E-mail: duocai345@163.com

粥样硬化、抗糖尿病、抗肿瘤、抗衰老、保肝、神经保护作用,可用于心脑血管疾病、糖尿病、肝病、肿瘤等多种疾病的治疗^[3]。二苯乙烯苷可通过抑制 A β 生成和沉积、抑制 α -突触核蛋白聚集、减少 Tau 蛋白磷酸化、减轻炎症反应、抑制神经元凋亡、增强抗氧化能力、增强神经突触可塑性治疗阿尔茨海默病。本文总结了二苯乙烯苷治疗阿尔茨海默病的药理作用研究进展,为二苯乙烯苷的临床应用提供循证支持。

1 抑制 A β 生成和沉积

1.1 激活蛋白激酶 B (Akt) 信号通路

阿尔茨海默病患者胰岛素抵抗或氧化应激等因素削弱的 Akt 活性,导致糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β) 持续活化,进而直接磷酸化淀粉样前体蛋白 (APP) 的 Thr668 位点,促进 APP 经 β -分泌酶 (BACE1) 的裂解路径,增加 A β 的生成^[4]。Yin 等^[5]ig 50 mg/kg 二苯乙烯苷干预 APP/PS1 转基因小鼠 12 个月的研究发现,二苯乙烯苷可通过激活 Akt/GSK-3 β 通路增加 Akt Ser473 和 GSK3 β Ser9 位点磷酸化 (pS473-Akt、pS9-GSK-3 β),抑制 GSK-3 β 激酶活性,靶向 APP-KPI+剪接,减少 A β 生成。尹晓敏^[6]ig 50 mg/kg 二苯乙烯苷干预 APP/PS1 小鼠 6 个月的研究发现,二苯乙烯苷可通过激活 Akt 通路抑制 GSK-3 β ,降低抗沉默功能蛋白 (ASF) 磷酸化,抑制 APP-KPI+表达,减少 A β 生成和减轻 A β 毒性。

1.2 多靶点抑制 A β 生成

Gao 等^[7]ig 50、100 mg/kg 二苯乙烯苷干预 APP/PS1 转基因小鼠 12 个月的研究发现,二苯乙烯苷可通过下调 APP 和 PS1 表达抑制 A β 生成途径,同时部分上调 IDE 促进 A β 降解,减少皮层和海马 A β 沉积,恢复空间和非空间学习记忆能力,效果优于多奈哌齐。杨晓颖等^[8]ig 0.033、0.100、0.300 g/kg 二苯乙烯苷干预 APP/PS1 双转基因小鼠 60 d 的研究发现,二苯乙烯苷可通过上调 β 淀粉样前体蛋白和分拣蛋白相关受体 1 (SORL1) mRNA 表达促进 SORL1 蛋白生成,调控 APP 代谢,减少 APP 被 β/γ 分泌酶裂解为 A β 的途径,抑制 A β 沉积和老年斑形成,浓度相关降低海马区 and 大脑皮层 APP 阳性细胞数,保护神经元。刘宁^[9]ig 0.033、0.100、0.300 g/kg 二苯乙烯苷干预 APP/PS1 双转基因小鼠 60 d 的研究发现,二苯乙烯苷可通过多靶点作用抑制 APP、BACE1、PS-2、半胱天冬酶 (Caspase)-3 的过表达,减少 A β 的产生及其神经毒性,并减缓神经细胞凋

亡,改善小鼠的学习记忆障碍和脑组织病理损伤。黄蕊等^[10]ig 0.05、0.10 g/kg 二苯乙烯苷干预 APP/PS1 双转基因小鼠 7 个月的研究发现,二苯乙烯苷可通过抑制 A β 生成或促进清除抑制小胶质细胞和星形胶质细胞的过度活化,降低神经炎症反应,保护神经元,效果与多奈哌齐相当。

2 抑制 α -突触核蛋白聚集

α -突触核蛋白聚集可抑制组蛋白去乙酰化酶,导致表观遗传失调,促进神经炎症和 A β 毒性,还可抑制蛋白磷酸酶 PP2A 活性,削弱 Tau 去磷酸化能力,形成“磷酸化恶性循环”,加剧阿尔茨海默病的病情发展^[11]。Zhang 等^[12]ig 60、120 mg/kg 二苯乙烯苷干预 APPV717I 转基因小鼠 6 个月的研究发现,二苯乙烯苷可通过穿透血脑屏障直接作用于脑组织,下调 α -突触核蛋白 mRNA 和蛋白表达,抑制 α -突触核蛋白聚集,改善小鼠学习和记忆能力。Shen 等^[13]ig 50、100、200 mg/kg 二苯乙烯苷干预老年小鼠 3 个月的研究发现,二苯乙烯苷可通过降低 α -突触核蛋白过度表达和寡聚化抑制病理蛋白聚集,增加突触连接数,修复突触超微结构,减轻神经功能损伤。Zhang 等^[14]采用 3.125~50.000 μ mol/L 二苯乙烯苷预处理 MPP+诱导的 SH-SY5Y 细胞 24 h 的研究发现,二苯乙烯苷可通过抑制 α -突触核蛋白病理:减少突变蛋白聚集,减少淀粉样纤维形成,阻断核心病理,以剂量相关提高细胞的存活率,减轻细胞损伤。

3 减少 Tau 蛋白磷酸化

3.1 调控丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路

MAPK 直接或间接调控 Tau 磷酸化,如直接磷酸化 Tau 蛋白,调控下游激酶与磷酸酶平衡,MAPK 通路失调降低 PP2A 活性,加剧磷酸化累积^[15]。Zhang 等^[16]ig 0.05、0.10、0.20 mg/kg 二苯乙烯苷干预 APP695V717I 转基因小鼠 (阿尔茨海默病模型) 16 个月的研究发现,二苯乙烯苷可通过剂量相关调节 MAPK 相关蛋白激酶 C (PKC)、细胞外信号调节激酶 (ERK)、p70S6K 的表达,靶向 MAPK 通路提供多靶点神经保护。吴文雪等^[17]ig 0.033、0.100、0.300 g/kg 二苯乙烯苷干预 APP/PS1/Tau 三转基因小鼠 60 d 的研究发现,二苯乙烯苷可通过调控激酶细胞周期蛋白依赖性激酶 5/MAPK1/激酶细胞周期蛋白依赖性激酶 5 (CDK5/MAPK1/PP1) 通路抑制 CDK5、MAPK1 和 PP1,恢复 Tau 蛋白磷酸化/去磷酸化平衡,减轻神经毒性。

3.2 激活磷脂酰肌醇 3/激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路

阿尔茨海默病患者 PI3K/Akt 活性降低, 导致 GSK-3 β 过度激活, 加剧 Tau 磷酸化, 加剧神经元损伤^[18]。李彦炳^[19]ig 0.033、0.100、0.300 g/kg 二苯乙烯苷干预经海马注射 A β ₂₅₋₃₅ 诱导阿尔茨海默病大鼠 28 d 的研究发现, 二苯乙烯苷可通过激活 PI3K/Akt 信号通路抑制 GSK-3 β 活性, 减少 Tau 蛋白过度磷酸化, 有助于降低神经细胞的凋亡率。蒙婉莹等^[20]ig 0.033、0.100、0.300 g/kg 二苯乙烯苷干预立体定位注射聚集态 A β ₂₅₋₃₅ 至海马区建立阿尔茨海默病大鼠 4 周的研究发现, 二苯乙烯苷可通过激活 PI3K/PKB 通路抑制 GSK-3 β 活性, 上调 PKC 表达, 抑制 PKA 活性, 减少 Tau 蛋白磷酸化。

3.3 上调 PP2A 的表达

PP2A 占脑内总磷酸酶活性的 70%, 直接催化 Tau 蛋白去磷酸化, 维持微管稳定性, PP2A 活性降低, 可导致 Tau 过度磷酸化, 促进神经纤维缠结形成^[21]。刘超宇^[22]ig 0.033、0.100、0.300 g/kg 二苯乙烯苷干预双侧海马注射 A β ₂₅₋₃₅ 诱导阿尔茨海默病大鼠 28 d 的研究发现, 二苯乙烯苷可通过上调 PP2A 的表达抑制 LPP2A 和缺氧诱导因子 1 表达, 显著降低 Tau 蛋白磷酸化水平, 缩短潜伏期、延长停留时间、增加穿越次数, 减轻神经元损伤。

4 减轻炎症反应

4.1 抑制小胶质细胞激活

A β 沉积触发小胶质细胞激活, 将小胶质细胞转化为促炎表型, 释放 TNF- α 、IL-1 β 等大量炎症因子, 放大炎症反应^[23]。Zhang 等^[24]采用 20~80 μ mol/L 二苯乙烯苷预处理小鼠小胶质细胞系 BV2 24 h 的研究发现, 二苯乙烯苷可通过抑制小胶质细胞激活减少促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 、NO 释放, 阻断 NADPH 氧化酶介导的 ROS 产生, 并下调 NF- κ B 通路激活。

4.2 下调 PU.1 表达

PU.1 (转录因子, 编码基因 *SPI1*) 是调控小胶质细胞活化的关键分子, 可驱动促炎基因 TNF- α 、IL-1 β 表达, 促进小胶质细胞向 M1 型转化, 加速 A β 沉积和神经元炎症损伤^[25]。Jiao 等^[26]采用 5~90 μ mol/L 二苯乙烯苷干预 A β 暴露条件下微胶质细胞 24 h 的研究发现, 二苯乙烯苷可通过下调 PU.1 表达减轻 A β 诱导的微胶质细胞激活和炎症损伤, 抑制诱导型一氧化氮合酶 (iNOS)、环氧合酶-2 (COX-

2)、一氧化氮 (NO)、前列腺素 E2 (PGE2)、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的产生, 并促进抗炎和神经保护因子 IL-10、脑源性神经营养因子 (BDNF)、胶质细胞源性神经营养因子 (GDNF)、精氨酸酶-1 (Arg-1) 的表达, 推动微胶质细胞从 M1 向 M2 表型转换。

4.3 下调载脂蛋白 E/髓系细胞触发受体 2 (APOE/TREM2) 通路

APOE4 的活化可损害 TREM2 功能, 造成小胶质细胞吞噬能力下降, A β 清除减少, TREM2 功能缺陷导致 IL-1 β 、TNF- α 等促炎因子释放, 加速神经元损伤^[27]。刘梦等^[28]采用 2、10、50 μ mol/L 二苯乙烯苷干预小鼠小胶质细胞 BV2 24 h 的研究发现, 二苯乙烯苷可通过下调 APOE/TREM2 通路抑制 APOE、TREM2 蛋白的表达, 抑制小胶质细胞 M1 型极化, 减少促炎因子 IL-1 β 、TNF- α 的释放, 进一步减轻神经炎症性损伤。

5 抑制神经元凋亡

5.1 抑制丝裂原活化蛋白激酶激酶 7/c-Jun 氨基末端激酶 (MKK7/JNK) 信号通路活化

A β 寡聚体通过 ASK1 激活 MKK7 (MAP2K7), 磷酸化 JNK, 促凋亡基因转录, 诱导线粒体凋亡通路, 促进神经元凋亡^[29]。李悦等^[30]ig 0.033、0.100、0.300 g/kg 二苯乙烯苷干预立体定位注射 A β ₂₅₋₃₅ 建立的阿尔茨海默病大鼠 28 d 研究发现, 二苯乙烯苷可通过抑制 MKK7/JNK 信号通路下调 MKK7 和 JNK mRNA 转录和蛋白表达, 减轻 A β 诱导的神经元凋亡和形态损伤, 改善大鼠阿尔茨海默病症状。

5.2 激活 PI3K/Akt 信号通路

PI3K/Akt 激活后磷酸化下游靶点, 如 GSK-3 β 、B 细胞淋巴瘤-2 (Bcl-2) 相关死亡促进因子 (BAD)、叉头框蛋白 O (FOXO), 抑制促凋亡蛋白 Bax、Caspase-9, A β 寡聚体通过抑制 PI3K/Akt 活性, 导致 GSK-3 β 过度激活, 促进 Tau 蛋白磷酸化和神经元凋亡^[31]。康碧倩等^[32]采用 100 μ mol/L 二苯乙烯苷预处理人神经母细胞瘤细胞 SH-SY5Y 24 h 的研究发现, 二苯乙烯苷可通过激活 PI3K/Akt 信号通路上调抗凋亡因子 Bcl-2 表达, 下调促凋亡因子 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax), 恢复 Bcl-2/Bax 平衡, 抑制线粒体凋亡途径, 缓解冈田酸诱导的 SH-SY5Y 细胞凋亡。

5.3 抑制线粒体凋亡通路

A β 寡聚体诱导线粒体膜电位崩溃, 释放细胞色素 c 至胞质, 细胞色素 c 结合 Apaf-1 激活 Caspase-

9/Caspase-3 级联, 激活线粒体凋亡通路, 导致神经元凋亡^[33]。李彦炳等^[34]ig 0.033、0.100、0.300 g/kg 二苯乙烯苷干预海马区注射 A β ₂₅₋₃₅ 溶液建立阿尔茨海默病大鼠 4 周的研究发现, 二苯乙烯苷可通过下调促凋亡因子 Bax 和上调抗凋亡因子 Bcl-2 调节线粒体凋亡通路, 减少神经元凋亡, 且效果呈剂量相关。

6 增强抗氧化能力

阿尔茨海默病患者脑内核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 活性降低, 导致清除自由基能力下降, 加速神经元死亡, 激活 Nrf2/血红素氧合酶-1 (HO-1) 通路可调控抗氧化反应元件 (ARE), 激活下游保护基因, 分解血红素生成抗氧化剂胆红素和 NO, 减轻氧化损伤^[35]。Xie 等^[36]ip 30、60、120 mg/kg 二苯乙烯苷干预 A β ₁₋₄₂ 建立的阿尔茨海默病小鼠的研究发现, 二苯乙烯苷可通过抑制 Kelch 样 ECH 关联蛋白 1 (Keap1)、激活 Nrf2/HO-1 通路增强内源性抗氧化防御, 降低海马/皮层丙二醛 (MDA)、氧化型谷胱甘肽 (GSSG), 提升谷胱甘肽 (GSH)、超氧化物歧化酶 (SOD)、过氧化氢酶 (CAT) 活性, 恢复氧化还原平衡, 逆转 A β ₁₋₄₂ 诱导的空间记忆和长期记忆损伤。Jiao 等^[37]使用 5~90 μ mol/L 二苯乙烯苷干预 A β ₁₋₄₂ 诱导的海马神经元细胞系 HT-22 6 h 的研究发现, 二苯乙烯苷可通过激活 Nrf2 核转位诱导 HO-1 表达, 抑制氧化应激、稳定线粒体膜电位、减少细胞色素 c 释放和凋亡蛋白激活, 改善线粒体功能障碍, 并抑制凋亡通路, 降低神经元死亡。

7 增强神经突触可塑性

阿尔茨海默病患者海马区钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (CaMKII) 活性降低与 A β 寡聚体抑制 NMDA 受体相关, 导致突触功能损伤, 激活 NMDA 受体后, Ca²⁺ 内流触发 CaMKII 在 Thr286 位点自磷酸化, 形成持续活性状态, 进一步激活的 ERK 调控基因表达, 增强树突棘稳定性和受体转运^[38]。Wang 等^[39]使用 1、5 μ mol/L 二苯乙烯苷干预 PC12 细胞 30 min 的研究发现, 二苯乙烯苷可通过 NMDA 受体-Ca²⁺-CaMKII/ERK 信号轴增强海马长时程功能, 升高突触后 Ca²⁺, 激活 CaMKII 磷酸化, 直接促进 ERK 通路活化, 协同增强突触可塑性。Chen 等^[40]ig 20、40、80 mg/kg 二苯乙烯苷干预老年小鼠 4 周的研究发现, 二苯乙烯苷可通过上调沉默信息调节因子 1 (SIRT1) 表达并下调 miR-134 表达激活 ERK 1/2、CaMKII, 增加 CREB 磷酸化和 BDNF 表达, 激活多条关键通路以增强突触的可塑性, 提高 LTP

幅度和树突棘密度, 增强海马依赖性记忆功能。

8 结语

二苯乙烯苷可通过抑制 A β 生成和沉积、抑制 α -突触核蛋白聚集、减少 Tau 蛋白磷酸化、减轻炎症反应、抑制神经元凋亡、增强抗氧化能力、增强神经突触可塑性多途径、多靶点地发挥治疗阿尔茨海默病的作用。然而本研究也存在信号通路单一、缺乏对多通路协同作用的系统解析的缺点。多项研究多依赖转基因小鼠 (APP/PS1) 或 A β 诱导模型, 缺乏模拟阿尔茨海默病复杂病理的模型 (如 Tau 病变与 A β 沉积并存)。二苯乙烯苷的脑组织分布、代谢途径、生物利用度缺乏系统研究。长期用药可能诱发肝毒性, 但未建立系统的毒性评价体系 (如器官特异性、遗传毒性)。未来研究者可结合单细胞测序和蛋白质组学, 解析二苯乙烯苷对神经元-胶质细胞互作网络的调控。优化给药策略和剂型, 开发脑靶向递送系统 (如纳米载体、脂质体、外泌体), 提高二苯乙烯苷的生物利用度。探索与现有阿尔茨海默病药物 (如多奈哌齐) 联用, 发现药物协同作用, 降低单药剂量, 并减少不良反应。建立二苯乙烯苷的长期毒性数据库, 明确安全剂量窗。总之, 二苯乙烯苷在阿尔茨海默病治疗中展现多通路调控潜力, 未来研究应聚焦多靶点整合机制、脑靶向递送系统、复方协同策略, 并推进大动物模型和早期临床试验, 为二苯乙烯苷成为阿尔茨海默病多靶点治疗药物提供基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张贺昇, 庆宏. 阿尔茨海默症发病机制及治疗方法研究进展 [J]. 科技导报, 2017, 35(10): 52-63.
- [2] 叶子园, 郭熙, 郭守霞, 等. 阿尔茨海默病相关危险因素的研究进展 [J]. 吉林医药学院学报, 2023, 44(1): 52-54.
- [3] 郭倩倩, 谢艳华, 杨倩, 等. 二苯乙烯苷的一般药理研究 [J]. 西北药学杂志, 2013, 28(2): 174-177.
- [4] Kumar M, Bansal N. Implications of phosphoinositide 3-kinase-Akt (PI3K-Akt) pathway in the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(1): 354-385.
- [5] Yin X M, Chen C, Xu T, et al. Tetrahydroxystilbene glucoside modulates amyloid precursor protein processing via activation of AKT-GSK3 β pathway in cells and in APP/PS1 transgenic mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(1): 672-678.

- [6] 尹晓敏. 二苯乙烯苷等药物对阿尔茨海默病 APP 可变剪接的调节及干预作用 [D]. 北京: 首都医科大学, 2017.
- [7] Gao D, Chen C, Huang R, *et al.* Tetrahydroxy stilbene glucoside ameliorates cognitive impairments and pathology in APP/PS1 transgenic mice [J]. *Curr Med Sci*, 2021, 41(2): 279-286.
- [8] 杨晓颖, 刘宁, 黄岑汉, 等. 二苯乙烯苷对 APP/PS1 双转基因阿尔茨海默病小鼠脑内 β 淀粉样前体蛋白及分选蛋白相关受体 1 mRNA 表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(3): 536-539.
- [9] 刘宁. 二苯乙烯苷对阿尔茨海默病模型小鼠学习记忆能力及脑组织中 APP 异常裂解相关蛋白表达的影响 [D]. 百色: 右江民族医学院, 2017.
- [10] 黄蕊, 杨翠翠, 李林, 等. 二苯乙烯苷对 APP/PS1 小鼠老年斑形成和炎症反应的影响 [J]. 中国康复理论与实践, 2018, 24(1): 2-10.
- [11] Shim K H, Kang M J, Youn Y C, *et al.* Alpha-synuclein: A pathological factor with A β and tau and biomarker in Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2022, 14(1): 201.
- [12] Zhang L, Yu S, Zhang R, *et al.* Tetrahydroxystilbene glucoside antagonizes age-related α -synuclein overexpression in the hippocampus of APP transgenic mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2013, 31(1): 41-52.
- [13] Shen C, Sun F, Zhang R, *et al.* Tetrahydroxystilbene glucoside ameliorates memory and movement functions, protects synapses and inhibits α -synuclein aggregation in hippocampus and striatum in aged mice [J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2015, 33(4): 531-541.
- [14] Zhang R, Sun F, Zhang L, *et al.* Tetrahydroxystilbene glucoside inhibits α -synuclein aggregation and apoptosis in A53T α -synuclein-transfected cells exposed to MPP+ [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2017, 95(6): 750-758.
- [15] Wang S, Zhang C, Sheng X, *et al.* Peripheral expression of MAPK pathways in Alzheimer's and Parkinson's diseases [J]. *J Clin Neurosci*, 2014, 21(5): 810-814.
- [16] Zhang L, Li L, Xing Y. P2-316: Effect of tetrahydroxystilbene glucoside on MAPKS signal pathway in APP transgenic model of Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2008, 4: 465.
- [17] 吴文雪, 苏彦兆, 李振中, 等. 二苯乙烯苷对阿尔茨海默病小鼠 CDK5、MAPK1、PP1 的调控作用 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(9): 2206-2210.
- [18] Kumar M, Bansal N. Implications of phosphoinositide 3-kinase-Akt (PI3K-Akt) pathway in the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(1): 354-385.
- [19] 李彦炳. 二苯乙烯苷经 PI3K/AKT/GSK-3 β 信号通路对阿尔茨海默病大鼠 Tau 蛋白磷酸化的干预研究 [D]. 百色: 右江民族医学院, 2023.
- [20] 蒙婉莹, 刘超宇, 夏小燕, 等. 二苯乙烯苷经 GSK-3 β 途径对干预 tau 蛋白磷酸化机制研究 [J]. 海南医学院学报, 2022, 28(14): 1059-1067.
- [21] Martin L, Latypova X, Wilson C M, *et al.* Tau protein phosphatases in Alzheimer's disease: The leading role of PP2A [J]. *Ageing Res Rev*, 2013, 12(1): 39-49.
- [22] 刘超宇. 二苯乙烯苷经 PP2A 途径干预阿尔茨海默病中 Tau 蛋白磷酸化的机制研究 [D]. 百色: 右江民族医学院, 2022.
- [23] Hansen D V, Hanson J E, Sheng M. Microglia in Alzheimer's disease [J]. *J Cell Biol*, 2018, 217(2): 459-472.
- [24] Zhang F, Wang Y Y, Yang J, *et al.* Tetrahydroxystilbene glucoside attenuates neuroinflammation through the inhibition of microglia activation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2013, 2013(1): 680545.
- [25] Rustenhoven J, Smith A M, Smyth L C, *et al.* PU. 1 regulates Alzheimer's disease-associated genes in primary human microglia [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 13(1): 44.
- [26] Jiao C L, Gao F, Ou L, *et al.* Tetrahydroxystilbene glycoside antagonizes β -amyloid-induced inflammatory injury in microglia cells by regulating PU. 1 expression [J]. *Neuroreport*, 2018, 29(10): 787-793.
- [27] Shi Y, Holtzman D M. Interplay between innate immunity and Alzheimer disease: APOE and TREM2 in the spotlight [J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(12): 759-772.
- [28] 刘梦, 姚丽伟, 陈淑云, 等. 二苯乙烯苷通过 APOE-TREM2 介导的抗炎机制研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(7): 755-761.
- [29] Yamasaki T, Kawasaki H, Nishina H. Diverse roles of JNK and MKK pathways in the brain [J]. *J Signal Transduct*, 2012, 2012(1): 459265.
- [30] 李悦, 康碧倩, 何晓璇, 等. 二苯乙烯苷调控 MKK7/JNK 信号通路改善阿尔茨海默病大鼠神经元损伤作用及机制研究 [J]. 海南医学院学报, 2023, 29(21): 1601-1606.
- [31] Yu H J, Koh S H. The role of PI3K/AKT pathway and its therapeutic possibility in Alzheimer's disease [J]. *Hanyang Med Rev*, 2017, 37(1): 18-24.
- [32] 康碧倩, 李悦, 何晓璇, 等. 二苯乙烯苷调控 PI3K/AKT 信号通路干预 SH-SY5Y 细胞凋亡的机制研究 [J]. 海南医学院学报, 2024, 30(1): 8-14.
- [33] Kumari S, Dhapola R, Reddy D H K. Apoptosis in Alzheimer's disease: Insight into the signaling pathways

- and therapeutic avenues [J]. *Apoptosis*, 2023, 28(7): 943-957.
- [34] 李彦炳, 夏小燕, 康碧倩, 等. 二苯乙烯苷对阿尔茨海默病神经元细胞凋亡的抑制作用 [J]. 右江民族医学院学报, 2023, 45(2): 169-176.
- [35] Kwon S H, Ma S X, Hwang J Y, *et al.* Involvement of the Nrf2/HO-1 signaling pathway in sulfuretin-induced protection against amyloid beta 25-35 neurotoxicity [J]. *Neuroscience*, 2015, 304: 14-28.
- [36] Xie M, Zhang G, Yin W, *et al.* Cognitive enhancing and antioxidant effects of tetrahydroxystilbene glucoside in A β 1-42-induced neurodegeneration in mice [J]. *J Integr Neurosci*, 2018, 17(3-4): 355-365.
- [37] Jiao C L, Gao F, Ou L, *et al.* Tetrahydroxy stilbene glycoside (TSG) antagonizes A β -induced hippocampal neuron injury by suppressing mitochondrial dysfunction via Nrf2-dependent HO-1 pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 96: 222-228.
- [38] Cuestas Torres D M, Cardenas F P. Synaptic plasticity in Alzheimer's disease and healthy aging [J]. *Rev Neurosci*, 2020, 31(3): 245-268.
- [39] Wang T, Yang Y J, Wu P F, *et al.* Tetrahydroxystilbene glucoside, a plant-derived cognitive enhancer, promotes hippocampal synaptic plasticity [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 650(1): 206-214.
- [40] Chen T, Yang Y J, Li Y K, *et al.* Chronic administration tetrahydroxystilbene glucoside promotes hippocampal memory and synaptic plasticity and activates ERKs, CaMKII and SIRT1/miR-134 *in vivo* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 190: 74-82.

【责任编辑 解学星】