

中药成分（组分）治疗阿尔茨海默病作用及机制研究进展

裴金英¹, 温晶钰¹, 刘 斌^{1*}, 董晓红¹, 丛树园², 钮雪松³, 万金来⁴

1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040

2. 云南中医药大学, 云南 昆明 650500

3. 金针研究学会海运仓中医门诊部, 北京 100020

4. 唐山市中医医院, 河北 唐山 063000

摘 要: 阿尔茨海默病 (AD) 是最常见的神经退行性疾病之一, 且目前尚无彻底治愈方法, 常规的药物疗法可暂时缓解或稳定症状, 但无法阻止疾病的长期进展。中药治疗 AD 疗效显著, 且与西医疗法联用可起到增效减毒的功效。因此, 从中药中寻找有效的抗 AD 药物已经成为热门的研究领域。中药的多组分特性使得其发挥药理作用具有多途径、多靶点、多通路的优势, 总结目前研究发现的具有防治 AD 作用的中药 (黄芪、人参、淫羊藿、巴戟天、当归、银杏叶等) 成分 (组分) 改善 AD 的作用靶点、分子信号通路及复杂的调控网络, 阐明中药成分 (组分) 发挥治疗 AD 作用的机制, 为 AD 的临床治疗及从中药成分 (组分) 中发现新的 AD 治疗药物提供思路 and 参考。

关键词: 阿尔茨海默病; 中药组分; 黄芪; 人参; 淫羊藿; 巴戟天; 当归; 银杏叶

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)10-3003-14

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.10.027

Research progress on effects and mechanisms of traditional Chinese medicine components in treating Alzheimer's disease

PEI Jinying¹, WEN Jingyu¹, LIU Bin¹, DONG Xiaohong¹, CONG Shuyuan², NIU Xuesong³, WAN Jinlai⁴

1. Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, China

2. Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650500, China

3. Traditional Chinese Medicine Outpatient Department of the Marine Warehouse of the Golden Needle Research Society, Beijing 100020, China

4. Tangshan Traditional Chinese Medicine Hospital, Tangshan 063000, China

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is one of the most common neurodegenerative diseases, and there is no complete cure yet. Conventional drug therapy can temporarily alleviate or stabilize symptoms, but cannot prevent the long-term progression of the disease. Traditional Chinese medicine has significant therapeutic effects on AD, and when combined with western medicine therapy, it can enhance efficacy and reduce toxicity. Therefore, finding effective anti ad drugs from traditional Chinese medicine has become a hot research field. The multi-component characteristics of traditional Chinese medicine make it have the advantages of multi-channel, multi-target and multi-channel to play its pharmacological role. This paper summarizes the components (components) of traditional Chinese medicine (*Astragali Radix*, *Ginseng Radix et Rhizoma*, *Epimedii Folium*, *Morindae Officinalis Radix*, *Angelicae Sinensis Radix*, *Ginkgo Folium*, etc.) with the effect of preventing and treating AD, which can improve the action targets, molecular signaling pathways and complex regulatory networks of AD, and clarify the mechanism of traditional Chinese medicine components in the treatment of AD, so as to provide ideas and references for the clinical treatment of AD and the discovery of new ad therapeutic drugs from traditional Chinese medicine components.

Key words: Alzheimer's disease; components of traditional Chinese medicine; *Astragali Radix*; *Ginseng Radix et Rhizoma*; *Epimedii Folium*; *Morindae Officinalis Radix*; *Angelicae Sinensis Radix*; *Ginkgo Folium*

收稿日期: 2025-06-30

基金项目: 黑龙江省自然科学基金资助项目 (LH2023H073)

作者简介: 裴金英 (1991—), 女, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为中西医结合防治老年性疾病。E-mail: 1097075703@qq.com

*通信作者: 刘 斌, 教授, 研究方向为中医药防治老年性疾病。E-mail: liubin169@163.com

阿尔茨海默病(AD)是一种慢性、进行性加重的神经系统疾病,会导致严重的认知障碍,影响语言、记忆、行动和情绪,干扰日常活动。根据数据显示,AD 作为老年期痴呆最常见的原因,约占所有痴呆病例的 60%~70%^[1]。随着全球范围人口老龄化的加剧,预计到 2050 年,全球痴呆患者将从目前的 6 000 万增加到 1.5 亿^[2]。大脑中的 β -淀粉样蛋白(A β)在细胞外沉积到老年斑(SP)中,过度磷酸化的 tau(p-Tau)在细胞内积累为神经原纤维缠结(NFT),此二者是 AD 的主要病理特征。AD 常隐匿起病,家族性 AD 一般由遗传因素主导,涉及到的相关基因有淀粉样前体蛋白(APP)、早老素-1(PS1/PSEN1)、PS2^[3]、APOE^[4]、mtDNA^[5]。而在散发性 AD 中可改变的风险因素占很重要的一部分。相关数据显示,全球约 1/3 的 AD 病例与可改变的风险因素密切相关^[6]。如果积极干预和管理这些风险因素,理论上可以预防或延缓近一半的痴呆症发生^[7]。截至目前,已发现多种可能导致 AD 病理变化的分子机制,如 A β 假说、p-Tau 假说、神经炎症假说、线粒体功能障碍、胆碱能假说、氧化应激、铁死亡、肠道微生物菌群失调等^[8]。这些假说并不相互排斥,它们都在 AD 的发展中起一定的作用。目前,AD 患者常以多奈哌齐、美金刚等对症药物治疗为主,既可作为单一疗法,也可联合使用^[9]。这些药物虽然在一定程度上可暂时缓解或稳定症状,但它们无法阻止疾病的长期进展,并且部分患者可能出现一系列不良反应,如胃肠道问题、幻觉、运动障碍、睡眠障碍等,降低了患者的用药依从性^[10]。

在中国,最早关于痴呆的治疗可以追溯到秦汉时期的经典著作《黄帝内经》。传统中药的使用已有 4 000 多年的历史,在这一漫长的演变过程中,对于 AD 的治疗,从应用单味中药发展成为具有完整中医理论的治疗体系。在以往的中医典籍中,记录了大量的中药、方剂对治疗痴呆有积极作用。中药组分是从传统中药中提取的有效成分群,是一种在细胞、分子药理学水平,揭示中药的药效物质基础及作用机制的研究手段。中药的这种多组分特性具有多途径、多靶点、多通路的优势^[11]。因此,本文选取一系列已应用于 AD 研究的中药有效成分(组分),并详细阐述相关中药有效成分(组分)在既往研究中的作用靶点和相关分子信号通路,以期为进一步深入开发新的 AD 治疗药物提供理论依据。

1 黄芪

1.1 黄芪多糖(APS)

APS 具有多种药理活性,如抗氧化、免疫调节、抗炎、抗肿瘤、抗病毒、神经保护等^[12]。APS 在果蝇的抗衰老实验中,可缓解肠道稳态失衡,延缓了 A β 相关的 AD 样表型发生,并挽救衰老诱导的 Janus 激酶(JAK)/信号传导及转录激活蛋白(STAT)、Toll 样受体和免疫缺陷(IMD)通路变化^[13]。另有研究发现,APS 可通过激活核因子-红细胞 2 相关因子 2(Nrf2)通路,恢复 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1(Keap1)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)和丙二醛(MDA)的水平,并减少细胞凋亡和 A β 积累,从而显著提高 APP/PS1 小鼠的认知能力^[14]。此外,从黄芪中纯化得到的 2 种多糖 APS-A1 和 APS-B1,可通过激活核因子 κ B(NF- κ B)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径,抑制肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 6(IL-6)和单核细胞趋化因子-1(MCP-1)等炎症相关因子的产生^[15]。

1.2 刺芒柄花素

刺芒柄花素是从黄芪中分离出来的主要异黄酮成分之一,具有抗炎、抗氧化和抗癌作用^[16]。研究发现,刺芒柄花素可通过激活磷脂酰肌醇激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)通路,降低 A β _{25~35} 诱导的细胞凋亡。同时还增加了 α -分泌酶的活性,抑制淀粉样蛋白斑块的积累^[17]。此外,在 APP/PS1 小鼠的实验中发现,刺芒柄花素可促进低密度脂蛋白受体相关蛋白 1(LRP1)依赖性途径中的脑 A β 清除,并通过抑制晚期糖基化终产物受体(RAGE)/NF- κ B 炎症途径的受体,抑制 A β 积累^[18]。

1.3 黄芪皂苷 IV(AS-IV)

AS-IV 是黄芪中的主要有效成分之一。有研究发现,AS-IV 可能是通过过氧化物酶体增植物激活受体 γ (PPAR γ)与半胱天冬蛋白酶-1(Caspase-1)、糖原合成酶激酶-3 β (GSK3 β)、PSEN1 和瞬时受体电位香草醛 1(TRPV1)的相互作用,抑制 tau 过度磷酸化、突触缺陷、神经炎症和焦亡,以防止 AD 样表型^[19]。在相关的体内外实验中,AS-IV 还可缓解 AD 中神经炎症反应,减少抑制因子 κ B(I κ B)和 p65 的磷酸化,降低脂多糖(LPS)诱导的 BV-2 细胞中白细胞介素 1 β (IL-1 β)、环氧化酶-2(COX-2)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和 TNF- α 的 mRNA 表达,并抑制磷酸化的 p65 进入细胞核。此外,AS-

IV 改善了 5 个家族性 AD 基因突变 (5xFAD) 小鼠相关行为学测试结果, 可抑制小胶质细胞的增生, 减少老年斑的产生^[20]。

2 人参

2.1 人参皂苷 Rg₁ (GRg₁)

GRg₁ 是人参中提取的皂苷成分之一。大量体外和体内实验已证明, GRg₁ 对 AD 可控的风险因素 (包括抑郁症、肥胖、糖尿病和高血压) 具有治疗作用^[21]。GRg₁ 可通过 Wnt/GSK-3 β / β -连环蛋白 (β -Catenin) 信号通路调节氧化应激、细胞凋亡和神经炎症, 从而改善 AD 患者的认知能力^[22]。研究发现, GRg₁ 可通过激活丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (PINK1)-E3 泛素连接酶 (Parkin) 通路, 恢复线粒体自噬并改善记忆缺陷, 并诱导小胶质细胞的吞噬, 减少海马中的 A β 沉积^[23]。另 1 项研究发现, GRg₁ 可通过下调炎症相关蛋白隐热蛋白 1 (NLRP1)、Caspase-1、IL-1 β 和 TNF- α 水平, 以及自噬相关蛋白磷酸化的 AMPK (p-AMPK)/腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK)、苡氯素 1 (Beclin1) 和膜型 LC3 (LC3 II)/微管相关蛋白轻链 3 (LC3 I) 的水平, 增加磷酸化 mTOR (p-mTOR)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 和 P62 的表达水平, 从而减轻 AD 小鼠的认知障碍和神经元损伤^[24]。此外, GRg₁ 不仅能降低 p-Tau、APP 和 A β 水平, 还能降低小鼠海马和皮层中活性氧 (ROS) 和 NADPH 氧化酶 2 (NOX2) 水平^[25]。

2.2 人参皂苷 Rg₂ (GRg₂)

GRg₂ 的相关研究发现, GRg₂ 可抑制 A β _{25~35} 诱导的 AD 大鼠海马 CA1 区组织学损伤, 通过激活 PI3K/Akt 通路, 增加 Bcl-2/Bax 比率, 减弱 Caspase-3 的裂解, 并增强蛋白激酶 B (Akt) 的磷酸化^[26]。在 3 $\times$ Tg-AD 小鼠的研究中, GRg₂ 通过激活 MAPK-细胞外调节蛋白激酶 (ERK) 通路, 降低 A β _{25~35}、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和胶质纤维酸性蛋白 (GFAP) 水平, 增加神经元特异性核蛋白 (NeuN) 和血小板-内皮细胞黏附分子 (CD31) 水平, 减轻神经血管的损伤^[27]。

2.3 人参皂苷 Rb₁ (GRb₁)

GRb₁ 是人参最丰富的成分之一。研究显示, 在 AlCl₃ 诱导的 AD 小鼠模型中, GRb₁ 抑制了 MDA、乙酰胆碱酯酶 (AChE) 水平升高及 A β 和 Tau 蛋白的磷酸化, 提高 SOD 的水平, 并降低离子钙结合适配分子 1 (Iba-1) 和 GFAP 面积百分比, 减轻了大脑皮层的生化和组织病理学改变^[28]。此外, GRb₁

可作为 PPAR γ 的激动剂, 降低 A β _{25~35} 诱导的 AD 细胞模型中的胆固醇水平, 从而减少细胞毒性。包括减少 ROS 及脂质过氧化, 以及保护细胞骨架和膜表面刚性^[29]。研究^[30]对比 GRb₁ 和 GRg₁ 在抗神经炎症方面的功效, 发现 GRb₁ 在降低 SAMP8 小鼠凋亡相关颗粒样蛋白 (ASC)、Caspase-1 和 A β 蛋白表达水平方面比 GRg₁ 更有效, 而 GRg₁ 在降低 iNOS 蛋白水平方面比 GRb₁ 更有效。二者在修复海马神经元细胞丢失、抑制星形胶质细胞和小胶质细胞活化方面都显示出积极作用。

3 淫羊藿

3.1 淫羊藿苷 (ICA)

ICA 是从淫羊藿中提取的类黄酮成分, 其可通过多种途径调节 A β 水平, 包括 β 分泌酶 1 (BACE1)、一氧化氮 (NO)/环磷酸鸟苷 (cGMP)、Wnt/钙离子 (Ca²⁺), 可改善 PI3K/Akt 信号转导和 AD 小鼠的认知缺陷^[31]。相关实验观察到, ICA 可通过激活脑源性神经营养因子 (BDNF)-原肌球蛋白激酶受体 B (TrkB) 信号通路, 提高 p-Akt 和 p-CREB 水平, 以修复神经元损伤和增强突触可塑性, 并最终提高 AD 小鼠的学习和记忆能力^[32]。在 3 $\times$ Tg-AD 小鼠中发现, ICA 不仅可改善学习和记忆, 减少海马体中 A β 沉积和 tau 蛋白磷酸化, 还可增加髓鞘相关基因的表达, 如麦芽糖结合蛋白 (MBP)、棕榈酰化膜蛋白 5 (Mpp5) 和早期生长反应蛋白 2 (Egr2), 减少髓鞘损伤^[33]。此外, ICA 可改善 APP/PS1 小鼠的肠道微生物组失调和代谢紊乱, 其机制可能是通过激活蛋白激酶 C α (PRKCA)/TNF/肿瘤蛋白 p53 (TP53)/Akt1/原癌基因 (RELA)/核因子 κ B 亚基 1 (NF κ B1) 轴, 影响鞘脂信号通路^[34]。

3.2 淫羊藿次苷 (ICS II)

ICS II 是从淫羊藿中分离的活性成分。研究发现, ICS II 可降低星形胶质细胞中 A β _{1~40}、A β _{1~42}、APP 和 BACE1 水平, 并通过激活 I κ B 激酶 (IKK)/I κ B/NF- κ B/BACE1 信号通路, 抑制炎症产生^[35]。另有研究发现, 口服 ICS II 可激活 Wnt/ β -catenin 信号通路, 改善神经发生, 并抑制线粒体裂变, 有助于恢复 APP/PS1 小鼠的认知功能^[36]。

3.3 淫羊藿素 (ICT)

ICT 是淫羊藿中提取的类黄酮成分。研究发现, 在冈田酸诱导的 Tau 过度磷酸化细胞模型中, 使用不同浓度的 ICA 和 ICT 处理后, 对比 GSK-3 β 和 p-tau 的下降幅度, 发现 2.5 μ mol $\cdot$ L⁻¹ 的 ICA 和 1 μ mol $\cdot$ L⁻¹

的 ICT 的处理效果最好^[37]。另外, ICT 可下调 SAMP8 小鼠海马中 BACE1 的表达, 减少 A β 的产生, 且能增加 Bcl-2/Bax 比率, 抑制神经元凋亡反应, 从而提高记忆力和学习能力^[38]。

4 巴戟天

4.1 巴戟天寡糖

巴戟天寡糖是巴戟天的主要活性成分之一, 不同的提取技术会产生不同数量的巴戟天寡糖, 其药理作用包括抗抑郁、减轻 AD、刺激血管生成、抗骨质疏松等^[39]。相关研究显示, 巴戟天寡糖提取物 (OMO) 可以通过调节关键的微生物群-代谢物来抑制 AD^[40]。另 1 项研究也验证了这个结果, 在 APP/PS1 转基因小鼠实验中, OMO 下调了细胞内 A β_{1-42} 的表达, 改善了脑组织肿胀和神经元凋亡, 维持了微生物群落的多样性和稳定性^[41]。

4.2 巴戟甲素 (BJ)

BJ 是巴戟天中分离的二聚果糖。有研究表明, BJ 对 A β_{25-35} 诱导的大鼠神经毒性具有保护作用, 其作用机制是通过抑制氧化应激和凋亡, 恢复正常能量代谢, 改善胆碱能系统缺陷^[42]。另 1 项研究发现, BJ 可显著提高细胞活力和线粒体膜电位, 同时降低氧化应激水平, 改变 P21、CDK4、E2F1、Bax、NF- κ B、p65、Caspase-3 蛋白和 mRNA 水平, 参与 BJ 对 A β 诱导的细胞毒性的神经保护作用^[43]。

5 当归

5.1 香草酸 (VA)

VA 是从当归中获取的类黄酮成分, 具有多种药理作用, 如抑制细胞凋亡和减少氧化应激损伤。有研究发现, VA 可改善 AD 大鼠的学习能力和记忆力, 降低 MDA 和总氧化状态 (TOS), 增加三羧酸循环 (TAC) 水平。其作用机制是通过抑制氧化应激, 降低 A β 对认知障碍的影响, 可被视为 AD 的神经保护剂^[44]。与此类似的, 有实验证明了 VA 可增加 SOD 和过氧化氢酶 (CAT) 的活性, 降低 MDA 含量, 抑制东莨菪碱 (SCOP) 诱导的氧化应激。此外, VA 处理后增强了海马体 BDNF-原肌球蛋白激酶受体 B (TrkB)-ERK-环磷酸腺苷效应元件结合蛋白 (CREB) 信号通路活性, 并通过与 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 或 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噻唑丙酸 (AMPA) 受体结合来增强突触可塑性, 从而促进突触小泡的调节, 控制突触功能^[45]。

5.2 藜本内酯 (LIG)

LIG 是当归的主要活性成分之一, 属于苯酞类

化合物。LIG 具有抗炎、镇痛、抗氧化、抗肿瘤、神经保护等药理作用^[46]。研究发现, LIG 可作为沉默信息调节因子 1 (SIRT1) 及其介导的信号通路的调节剂, 为 AD 提供一种潜在治疗策略^[47]。此外, LIG 可降低 A β_{25-35} 诱导的细胞凋亡率, 提高细胞活力, 其作用机制与抑制葡萄糖调节蛋白 78 (GRP78)/蛋白激酶 R (PKR) 样内质网激酶 (PERK)/C/EBP 同源蛋白 (CHOP) 信号通路的过度激活, 减轻自噬空泡的积累, 调节内质网应激 (ERS), 降低 LC3B-II/I 比值和整合体 1 (P62/SQSTM1) 水平, 上调溶酶体酸度和组织蛋白酶 D (CTSD) 表达有关^[48]。另有研究发现, LIG 可通过调节线粒体功能改善 SAMP8 小鼠的记忆缺陷, 降低磷酸化的动力相关蛋白 1 (p-Drp1) 蛋白水平, 升高线粒体融合蛋白 1 (Mfn1) 和 Mfn2, 增加 p-AMPK 和 ATP 水平, 降低氧化应激标志物, 减轻细胞凋亡和神经炎症^[49]。

5.3 当归多糖 (ASP)

ASP 是当归的另一种主要活性成分, 具有抗氧化、抗炎、抗衰老、增强免疫力、抗病毒等作用^[50]。有研究发现, ASP 可通过抑制胰岛素信号传导和雷帕霉素靶蛋白 (TOR) 信号传导, 提高抗氧化能力, 对 A β_{42} 转基因果蝇具有神经保护作用。并通过抑制肠道干细胞过度增殖和氧化, 来防止衰老诱导的肠道稳态失衡^[51]。另有研究发现, ASP 可降低 AChE 和 MDA, 增加 Ach、胆碱乙酰转移酶 (ChAT)、SOD 和 CAT 水平, 改善海马 CA1、CA3 和 DG 区的病理变化。其作用机制可能通过激活 BDNF/TrkB/CREB 通路, 调节神经递质平衡、自由基代谢、炎症和神经元凋亡, 从而改善 AD 大鼠的记忆障碍^[52]。

5.4 月桂烯 (Myr)

Myr 是当归中提取的单萜成分之一。有研究发现, 在三氯化铝和 D-半乳糖联合诱导的 AD 小鼠模型中, Myr 可增强突触可塑性和胆碱能活性, 减少氧化损伤及神经炎症, 逆转病理改变。其作用机制包括: 通过抑制 AChE 刺激胆碱能系统, 并在突触间隙中释放乙酰胆碱, 以实现适当的信号传递, 从而增加记忆; 通过抑制 β -分泌酶 (BACE) 聚集, 减弱 A β_{1-42} 水平; 通过减少神经炎症以保护神经元; 通过提高 GSH、SOD 和 CAT, 减少亚硝酸盐和脂质过氧化, 减轻氧化应激; 增强从神经元组织释放的 BDNF 水平, BDNF 通过酪氨酸激酶 (TK) 激活 TrkB 信号转导途径, 引导神经发生, 并修复神经可塑性^[53]。

6 钩藤

6.1 柯诺辛碱 B (Cory-B)

Cory-B 是从钩藤中分离的生物碱成分之一。有研究通过改造海马神经元细胞衍生的外泌体,过度表达 Fe65,开发出了一种新型的靶向药物递送系统。该系统将 Cory-B 运送到 APP 过度表达的神经元细胞中,通过阻断 Fe65 与 APP 之间的相互作用,诱导自噬,改善 AD 小鼠的认知能力和发病机制^[54]。此外,Cory-B 改善了锰诱导的 SH-SY5Y 细胞的自噬失调和神经毒性,其作用机制是通过干扰 HMGB 1 与 α -突触核蛋白相互作用,抑制 mTOR 信号传导,显示出神经保护作用^[55]。

6.2 柯诺辛 (Cory)

Cory 是从钩藤中分离出的一种四环羟吲哚生物碱成分。相关研究发现,Cory 可抑制 Akt/mTOR 信号传导,通过瞬时受体电位黏脂蛋白 1 (TRPML1) 刺激溶酶体钙释放,激活 TFEB/TFE3,增加神经元自噬和溶酶体生物发生,改善 5xFAD 小鼠的学习和记忆功能。同时,通过 TFEB/TFE3 敲除,消除 Cory 诱导的 N2aSwedAPP 细胞中的 APP- 细胞质末端片段 (CTFs) 降解^[56]。有研究开发了一种从磷酸化蛋白质组学数据中鉴定重要调节因子的方法,推算出在神经元自噬中的重要蛋白激酶。该方法预测并验证了 Cory 下调自噬激酶 RPS6KB1/p70S6K,上调 MAP2K2/MEK2 和 PLK1,通过增强自噬,促进 AD 相关 APP 的清除^[57]。

6.3 钩藤碱 (Rhy)

Rhy 是从钩藤中分离的一种吲哚生物碱。Rhy 可透过血脑屏障,可上调神经发生,刺激复杂神经元网络的形成^[58]。在 APP/PS1 小鼠的研究中,Rhy 可减轻突触可塑性缺陷、淀粉样蛋白斑块负荷及神经炎症。还通过不同方式调节 APP 加工,调节 γ -secretase 活性,促进 APP-CTFs 清除^[59]。有研究表明,EphA4 可介导 AD 的突触功能障碍,而 Rhy 作为候选的 EphA4 抑制剂,可挽救 A β 诱导的神经传递受损及 LTP 缺陷^[60]。另有研究发现,腹腔内施用 Rhy 可改善 A β_{1-42} 诱导的认知障碍,其作用机制是通过激活 Nrf2-ARE 通路,升高 Nrf2 下游蛋白,发挥抗氧化、抗凋亡及神经保护作用^[61]。

6.4 异钩藤碱 (IRN)

IRN 是从钩藤中分离的一种生物碱成分。研究发现,IRN 可抑制 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 通路

的激活,减少 A β 的产生和沉积、抑制 tau 在 Thr205 和 Ser396 位点的磷酸化,缓解神经炎症,从而改善 TgCRND8 小鼠的认知障碍^[62]。另有研究发现,IRN 可减轻 AlCl₃ 诱导的学习和记忆障碍,降低 MDA,增加 GSH、SOD 和 CAT 水平。其作用机制是通过激活 NF- κ B 通路,抑制 AChE 活性,减少脑组织的氧化损伤^[63]。此外,IRN 可通过影响 NF- κ B 信号传导,介导脑组织的抗氧化和抗炎,改善 D-半乳糖诱导的小鼠记忆缺陷^[64]。

7 银杏叶

7.1 银杏内酯

银杏内酯是银杏叶中提取的一种萜类化合物,可通过多种机制在 AD 中表现出神经保护作用,如抗炎、抗氧化、抗凋亡^[65]。在 APP/PS1 小鼠和 A β_{1-42} 诱导的 BV-2 小胶质细胞实验中,银杏内酯可通过调节 NLRP3/Caspase-1 通路,减少斑块、炎症细胞浸润和神经元丢失,降低 NLRP3、ASC、Caspase-1、ROS、IL-1 β 和 IL-18 水平,发挥神经保护作用^[66]。有研究表明,银杏内酯 A (GA) 可减弱 A β 诱导的神经元异常去极化,抑制 NMDA 受体和 AMPA 受体,阻止神经元中 c-Jun N 末端激酶磷酸化的增加^[67]。此外,有研究比较了 GA 和多奈哌齐对 AChE 活性位点的结合,结合能分别为 -47.3、-45.2 kJ·mol⁻¹,表明 GA 具有更高亲和力,未来可作为 AChE 抑制剂^[68]。通过施加银杏内酯 B (GB),分析 A β_{1-42} 诱导的细胞损伤模型的蛋白质组学,鉴定出 61 个差异表达蛋白。这些蛋白主要通过下调骨桥蛋白 (SPP1) 和上调铁蛋白重链 1 (FTH1),调控细胞死亡和铁死亡,在 AD 治疗中提供神经保护作用^[69]。此外,GB 可通过激活 AMPK 信号通路,抑制内质网应激,缓解氧化应激和 A β_{1-42} 诱导的细胞凋亡,从而对星形胶质细胞发挥保护作用^[70]。

7.2 EGb 761

标准化的银杏叶提取物通常被称为 EGb 761[®],是由银杏内酯、白果内酯以及黄酮类化合物组成的复合物。研究发现该复合物可逆转东莨菪碱-重金属混合物诱导的 AD 大鼠模型的记忆和学习缺陷,在降低脂质过氧化物 (如 MDA) 和 GSH 水平方面更具优势^[71]。此外有研究发现,EGb 761[®] 可通过改善胆碱能和抗氧化活性,增强多奈哌齐的抗遗忘作用^[72]。

7.3 白果内酯 (BB)

BB 是一种倍半萜三内酯成分。相关研究发现,BB 可作用于星形胶质细胞,抑制炎症细胞因子

(TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6) 的 STAT3 依赖性表达, 并促进 A β 降解酶 (NEP、IDE 和 MMP2) 的表达, 挽救体外和体内 AD 模型中的神经元缺陷^[73]。此外, 在 APP/PS1 小鼠和 LPS 诱导的 BV-2 细胞实验中, BB 可促进自噬, 增加 lincRNA-p21 水平, 减弱 STAT3 信号传导, 抑制 LPS 诱导的炎症反应, 改善小鼠的学习记忆能力和认知功能^[74]。

7.4 银杏酮酯 GBE50

银杏酮酯 GBE50 是一种新的银杏叶提取物。在 A β_{25-35} 诱导的 AD 大鼠实验中, GBE50 可调节单胺氧化酶、SOD、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 的活性, 诱导 H₂O₂ 的降低。还可调节海马中异常表达的凋亡蛋白, 增强 Bcl-2 的表达, 抑制线粒体释放 CytoC, 抑制 Caspase-3 水平。此外, 通过降低 8-羟基脱氧鸟苷 (8-OHdG) 的产生, 抑制 DNA 损伤^[75]。总的来说, GBE50 可以抑制线粒体氧化应激引起的海马神经元损伤。

8 三七

8.1 三七总皂苷 (PNS)

PNS 是三七的主要活性成分。实验发现, 给予 SAMP8 小鼠 PNS, 可升高 LC3 mRNA 水平, 增加 LC3-II/I 比率, 通过激活 PINK1/Parkin 通路, 上调 PINK1 和 Parkin mRNA 水平, 增强线粒体自噬, 减缓大脑中的痴呆和氧化应激^[76]。此外, 在 A β 诱导的 PC12 细胞实验中, PNS 可增强受损细胞的自噬通量, 提高 LC3II/I 蛋白水平, 降低 p62 蛋白, 同时改善受损细胞的结构和线粒体形态。这一过程可能是以非 PINK1 依赖性方式, 通过促进 parkin 蛋白募集到线粒体受体, 来实现自噬增强^[77]。

8.2 三七皂苷 R1 (NGR1)

NGR1 是从 PNS 中分离出来的主要成分。有研究表明, 施加 NGR1 可改变电压门控钠离子通道成员的数量和/或分布, 增加细胞活力, 从而挽救 A β_{1-42} 诱导的神经元损伤。同时, 通过减少 Nav β 2 切割, 纠正神经元过度兴奋, 改善 APP/PS1 小鼠的学习和记忆功能^[78]。另有研究显示, 施加 NGR1 可减少 A β_{25-35} 诱导的鞘氨醇激酶 1 (SphK1) 信号激活, 抑制下游 NF- κ B 炎症信号通路。同时, 通过在 PC12 细胞中, 使用小干扰 RNA 敲低 SphK1, 可减轻 A β 诱导的细胞凋亡和炎症^[79]。

9 石菖蒲

9.1 石菖蒲挥发油 (SCP-oil)

SCP-oil 是从石菖蒲中提取的活性成分。有研究在

3 $\times$ Tg-AD 小鼠中发现 SCP-oil 可显著改善 AD 的病理特征, 如 A β 沉积、Tau 蛋白磷酸化, 神经元丢失等。还可通过抑制 NF- κ B 信号通路激活, 减少 NLRP3 炎症体的活化, 从而有助于小鼠的神经保护^[80]。另有研究发现, SCP-oil 可缓解地塞米松 (DXM) 诱导的 HT22 细胞胰岛素抵抗, 抑制 Neun 丢失、A β 沉积、Tau 过度磷酸化和细胞凋亡, 同时促进 PI3K/Akt 信号通路的表达, 显著改善链脲佐菌素 (STZ) 诱导的大鼠学习记忆障碍^[81]。在转基因 A β 秀丽隐杆线虫模型中, SCP-oil 可通过调控 hsf-1 和 sir-2.1 基因, 靶向自噬途径, 维持蛋白质稳态, 减少错误折叠的 A β 和 polyQ 蛋白的沉积^[82]。

9.2 β -细辛醚

β -细辛醚是石菖蒲中的主要成分之一, 能够穿越血脑屏障并发挥作用。其机制涉及多个与 AD 相关通路, 如 PI3K/Akt、Wnt/ β -catenin、PINK1/Parkin、Notch 等, 具体表现为抑制自噬、神经元凋亡、A β 积累、神经炎症、氧化应激, 促进 BDNF 合成及分泌, 增强突触可塑性, 恢复线粒体功能^[83]。在 SHY5Y 细胞构建的 AD 模型中, β -细辛醚可减轻 A β 沉积, 通过抑制 IncBACE1 的表达来促进自噬^[84]。此外, β -细辛醚可激活 PI3K/Akt/Nrf2 信号通路, 改善 A β 诱导的 PC12 细胞的神经毒性, 从而发挥神经保护作用^[85]。

9.3 α -细辛醚

α -细辛醚是石菖蒲的主要有效成分之一。研究发现, α -细辛醚可改善东莨菪碱诱导的大鼠记忆障碍, 降低健忘大鼠皮层、海马和纹状体区域的 AChE 活性^[86]。通过对比 α -细辛醚和 β -细辛醚对细胞损伤模型的结果发现: β -细辛醚可调控 JNK/MAPK 通路, 促进血管活性肠肽 (VIP) 的分泌, 抑制炎症因子和氧化因子水平, 改善 A β_{25-35} 诱导的 PC12 细胞凋亡^[87]。而 α -细辛醚与 VIP 分泌水平无明显联系。另有研究发现, α -细辛醚和 β -细辛醚都可通过减轻氧化应激、异常蛋白质积累、神经炎症、神经营养因子缺乏, 促进神经元细胞存活, 激活神经保护信号通路来发挥作用^[88]。

10 远志

10.1 远志皂苷元 (Sen)

Sen 是远志根的活性成分之一。研究发现, 在 A β_{25-35} 诱导的细胞模型中施加 Sen 后, 可降低其氧化损伤, 改善脂质代谢水平, 减少铁死亡相关蛋白表达。同时, 逆转线粒体去极化, 保护线粒体超微

结构的完整性^[89]。另有研究发现, Sen 可激活线粒体自噬, 这一过程主要由 PINK1/Parkin 通路介导, 可减轻 $A\beta_{1-42}$ 诱导的细胞损伤^[90]。此外, Sen 可激活 PI3K/Akt 信号通路, 上调 Bcl-2/Bax 的比率, 促进神经元细胞中 Nrf2 的核易位, 增强 HO-1 表达, 减少 ROS 积累, 抑制 $A\beta_{1-42}$ 诱导的细胞凋亡和氧化应激^[91]。

10.2 细叶远志皂苷 (Ten)

Ten 是远志的活性成分之一。相关研究表明, Ten 可改善小鼠记忆功能障碍, 抑制 BDNF/TrkB 信号传导, 防止细胞内钙过载和钙蛋白酶系统异常, 抑制细胞的氧化应激和铁死亡, 并通过激活 SLC7A11/GSH/GPX4 信号通路预防 AD 样表型^[92]。有研究显示, 在 $A\beta_{42}$ 诱导的细胞实验中, Ten 可提高 Nrf2 和 HO-1 的表达, 增加 GSH、SOD 和 CAT 的水平, 降低 MDA 和 ROS 的含量。总的来说, Ten 可通过下调 NF- κ B 信号通路来抑制炎症和氧化应激^[93]。类似的, Ten 可改善 STZ 诱导的认知损伤, 通过减少 MDA 和 4-羟基壬烯醛 (4-HNE) 水平, 增加 SOD 和 GSH-Px 的活性, 降低脑室内 tau 过度磷酸化, 从而保护海马神经元^[94]。

10.3 远志皂苷 (OB)

OB 是远志中提取的活性成分之一。先前的研究表明, OB 可下调 MDA 积累和上调 GSH、GSH-Px 和 SOD 的产生, 提高衰老大鼠的抗氧化和抗炎能力, 从而促进认知能力的恢复^[95]。此外, 口服 OB 可改善 APP/PS1 小鼠的 $A\beta$ 病理和行为缺陷, 其机制是通过抑制 $A\beta$ 的产生, 而不是直接抑制 β 位点 BACE1 和 γ -分泌酶活性, 来促进 APP 的降解^[96]。进一步的分析显示, OB 可通过抑制胆碱酯酶 (ChE) 活性, 增加神经递质乙酰胆碱含量, 从而改善 AD 的症状^[97]。

10.4 3,6-二芥子酰基蔗糖 (DISS)

远志寡糖酯成分 DISS 是一种来自远志根的天然产物。有研究通过对比远志的 3 种活性成分 DISS、OB 和 Ten, 发现 DISS 在增强 APP-NSCs 增殖和神经元分化的作用上最佳。DISS 治疗 4 周, 挽救了 APP/PS1 小鼠的认知缺陷、神经元损伤和神经发生障碍^[98]。另有研究发现, DISS 可通过降低海马神经元中 Bax/Bcl-2 的比例来减少细胞凋亡。通过激活 CREB/BDNF 信号通路发挥神经保护作用, 恢复炎症因子 (IL-2、TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6) 的异常分泌, 从而改善 AD 小鼠的认知能力^[99]。在非啮齿

动物的实验中, DISS 减弱了秀丽隐杆线虫中由 $A\beta_{1-42}$ 诱导的病理损伤, 这与其调节抗氧化和自噬相关基因的表达有关, 因而减少了 $A\beta$ 沉积和神经毒性^[100]。

10.5 瓜子金皂苷 XXXII (PGS32)

PGS32 是来自远志的一种三萜皂苷成分。研究发现, PGS32 可在 $0.125\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的剂量下逆转东莨菪碱诱导的小鼠健忘症。PGS32 通过增强 BDNF/TrkB/MAPK 级联反应, 上调 TrkB 磷酸化, 维持长时程增强作用 (LTP), 保护神经元免受谷氨酸和 ROS 损伤, 改善了学习和记忆能力^[101]。

11 栀子

11.1 京尼泊苷 (GP)

GP 是栀子果实中提取的环烯醚萜苷化合物, 在多项研究中表现出显著的神经保护作用, 可减缓 AD 神经反应过程^[102]。研究发现, GP 联合 PNS 可减少 APP/PS1 小鼠 $A\beta$ 产生和淀粉样蛋白沉积, 增强突触可塑性, 改善学习和记忆能力。其中 GP 可显著降低 APP 表达, 主要改善小鼠的恐惧记忆^[103]。另有研究发现, GP 可抑制 $A\beta$ 诱导的 RAGE-MAPK 通路过度激活, 减少 $A\beta$ 积累, 挽救海马和神经元的胆碱能缺陷, 改善中年 AD 模型小鼠的记忆障碍^[104]。未折叠蛋白反应 (UPR) 与 AD 中的蛋白质稳态改变密切相关。而 GP 可通过增强 UPR, 来减少神经元中高葡萄糖诱导的 APP 负荷, 重建蛋白质稳态^[105]。此前研究发现, GP 可通过调节 mTOR 的功能, 增加自噬和抑制细胞凋亡来治疗 AD。同时, 还可作为胰高血糖素样肽-1 受体 (GLP-1R) 激动剂, 减少淀粉样斑块, 抑制氧化应激, 从而减轻记忆障碍和突触丧失^[106]。另外, GP 还可通过激活 TLR4/NF- κ B 通路, 缓解 $A\beta_{25-35}$ 诱导的炎症反应^[107]。

11.2 GJ-4

GJ-4 是从栀子中提取的一种活性成分。研究发现, GJ-4 可改善 AlCl_3 诱导的大鼠认知功能。其作用机制可能是通过调节 NLRP3 炎症小体, 抑制 Caspase-1、ASC、IL-1 β 和 IL-18 的激活, 缓解神经炎症^[108]。相类相似的, GJ-4 通过调节神经炎症, 有效修复了溶血磷脂酰胆碱诱导的小鼠模型的脑白质损伤, 增加少突胶质细胞增殖、分化和髓鞘修复^[109]。另有研究显示, GJ-4 可通过多靶点改善 APP/PS1 小鼠的认知, 包括 $A\beta$ 、tau 和神经炎症, 通过调节 PI3K/Akt 信号通路, 抑制炎症蛋白的表达和炎症细胞因子的释放^[110]。此外, GJ-4 可减轻内皮细胞损

伤、增强紧密连接功能、抑制神经胶质细胞活化和保护神经元,保护 AD 的神经血管单位^[111]。

11.3 京尼平

京尼平是梔子中提取的环烯醚萜苷成分之一。研究发现,京尼平可显著降低磷酸化 Tau 水平和 A β 生成,其分子机制可能是通过激活 SIRT1/LKB1/AMPK 信号通路,下调 CDK5 和 GSK-3 β 的表达来抑制 Tau 磷酸化。通过激活 PERK/eIF2 α 信号通路抑制 BACE1 的表达,从而减少 A β 的产生^[112]。另有研究报道,京尼平可抑制 A β ₄₀ 聚集和原纤维延长,并且以剂量依赖性方式分解成熟 A β 原纤维,降低细胞毒性^[113]。

12 黄连

12.1 小檗碱 (BBR)

BBR 是从黄连中分离的一种天然异喹啉生物碱,其治疗 AD 的作用机制与抗神经炎症、抗氧化应激、调节自噬、抑制神经元凋亡和保护胆碱能系统密切相关^[114-115]。有研究表明,BBR 可有效清除 A β 斑块,减少神经炎症,并改善空间记忆功能障碍。此外,还可减轻 AD 小鼠的肠道炎症,增加肠道通透性,对肠道微生物群的组成和代谢物产生积极影响^[116]。另有研究表明,BBR 可靶向 tau 的产生和清除,缓解认知能力下降。通过激活 Akt/GSK3 β 通路,减少 tau 过度磷酸化,增强自噬通量。并通过激活 p13k/Bec1-1/Bcl-2 通路,增加 tau 清除^[117]。此外,BBR 可减轻 3 $\times$ TgAD 模型小鼠大脑中的 A β 斑块、tau 蛋白的过度磷酸化和神经元丢失。通过激活 Nrf2 信号传导,部分防止铁死亡的发生^[118]。

12.2 巴马汀 (Pal)

Pal 是黄连中提取的生物碱成分。相关研究发现,Pal 可缓解 A β ₁₋₄₀ 诱导 HT22 细胞凋亡,改善脑细胞形态异常和肠道组织损伤,减少海马神经元死亡、Tau 过度磷酸化和 A β 积累。通过激活 AMPK/mTOR 自噬信号通路,改善肠道屏障变化^[119]。另有研究发现,Pal 和 BBR 均可激活小胶质细胞中的 α 7 烟碱乙酰胆碱受体 (α 7 nAChR) 诱导钙离子内流,二者还可协同调节小胶质细胞的炎症和吞噬作用^[120]。

12.3 药根碱 (JAT)

JAT 是从黄连中分离的四氢异喹啉生物碱成分。有研究证明,JAT 可缓解 AD 的学习和记忆缺陷,降低 APP/PS1 小鼠皮层和海马中 A β 水平,调节肠道菌群的丰度^[121]。另有研究发现,JAT 可改善 A β ₂₅₋₃₅ 诱导的神经损伤,通过上调 miR-223-3p,抑

制 HDAC4 表达,减缓细胞凋亡和氧化应激,改善 AD 相关症状^[122]。

12.4 黄连多糖 (CCP)

CCP 是黄连中提取的有效成分之一。在转基因秀丽隐杆线虫的实验中,当 CCP 质量浓度为 100 mg $\cdot$ L⁻¹ 时,可显著延长实验对象寿命,并降低麻痹速度。通过抑制 A β 的沉积,增加 HSP 基因的表达,发挥神经保护作用^[123]。进一步的研究发现,CCP 可显著保护 PC12 细胞免受 A β ₂₅₋₃₅ 诱导的一系列问题,包括细胞死亡、乳酸脱氢酶释放、核碎裂、线粒体功能障碍和线粒体细胞色素 C 释放。当 CCP 质量浓度为 100 μ g $\cdot$ mL⁻¹ 时,可显著抑制 c-JunN 末端激酶 (JNK) 磷酸化^[124]。

13 结语与展望

随着全球老龄化问题的加重,AD 的患病率随着年龄增加而急剧上升,已成为全球公共卫生的重要议题。目前,许多中药成分(组分)已被研究用于 AD 的治疗,并在多靶点作用机制、安全性高和综合调理等方面展现出了独特优势。各中药在来源、活性成分、具体机制、治疗侧重点上可能有所不同,但在治疗 AD 的过程中展现出一些共同规律,如抗氧化、抗炎、保护神经元、改善血液循环等。中药的多组分特性使得各中药组分可通过多机制协同作用,对 AD 的多个病理环节进行干预,在减缓认知衰退、提高生活质量方面发挥积极作用。本文通过综述目前防治 AD 中药成分(组分)的研究现状,初步探索了其改善 AD 的作用靶点、分子信号通路及调控网络,以期 AD 的临床治疗及中药组分的深入研究提供思路和参考。

中药在 AD 防治中展现出诸多优势,目前已有的一些基于中药成分或提取物的药物被应用于临床,如银杏叶片、七生静片、七生力片、参一胶囊、人参茎叶总皂苷片、天麻素片、巴戟甲素。然而由于临床证据不足、药理机制不明确、质量控制等问题,中药成分(组分)在防治 AD 的过程中仍面临一定的局限性:(1)中药产品的生产过程和质量存在差异性,质量控制是难点和重点。此外,部分中药成分(组分)可能与化学药发生相互作用,影响药效或产生不良反应。(2)中药在不同个体中的疗效存在较大的差异,且中药的剂量、用法等尚无统一标准,可能存在疗效不稳定、效果不可预测等问题。(3)缺乏足够的大规模、长期的临床试验来支持中药的治疗效果,且毒理学和长期安全性研究还不完

善,特别是可能对中枢神经系统产生影响的药物(如细辛醚)。通过建立完善的安全性评价体系和毒理学数据库,可更好地确保中药的临床应用安全。(4)由于中医理论的复杂性、动物模型的局限性、以及两者之间跨学科整合的困难,基于中医证候的AD动物模型的研究相对较少,可能影响中药成分(组分)的药效观察实验。(5)从药理学角度看,中药成分(组分)间的协同作用机制研究相对较少,随着分子生物学技术的发展,未来可通过基因组学和蛋白质组学手段,深入理解其药理效果。(6)中药成分(组分)的提取和纯化技术还有待提高,如何提高提取效率,减少组分间的干扰,优化药物的生物利用度,仍需进一步研究。未来药物开发可以借助人工智能、机器学习等先进技术,探索中药成分的潜力,加速药物的开发进程。

总之,中药成分(组分)的研究为现代医学提供了宝贵的资源,展现了巨大的潜力。然而,未来的研究仍需要从多方面着手,加强中药活性成分的机制研究、临床验证、药物开发及安全性评估等方面的综合研究。随着科研技术的发展和跨学科合作的深入,中药的现代化和国际化进程将为全球健康事业做出更大的贡献。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bello-Medina P C, González-Franco D A, Vargas-Rodríguez I, et al. Oxidative stress, the immune response, synaptic plasticity, and cognition in transgenic models of Alzheimer disease [J]. *Neurologia (Engl Ed)*, 2022, 37(8): 682-690.
- [2] GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: An analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet Public Health*, 2022, 7(2): e105-e125.
- [3] Murakami S, Lacayo P. Biological and disease hallmarks of Alzheimer's disease defined by Alzheimer's disease genes [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 996030.
- [4] Kloske C M, Belloy M E, Blue E E, et al. Advancements in APOE and dementia research: Highlights from the 2023 AAIC advancements: APOE conference [J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(9): 6590-6605.
- [5] Gabrielli A P, Novikova L, Ranjan A, et al. Inhibiting mtDNA transcript translation alters Alzheimer's disease-associated biology [J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(12): 8429-8443.
- [6] Nedelec T, Couvy-Duchesne B, Monnet F, et al. Identifying health conditions associated with Alzheimer's disease up to 15 years before diagnosis: An agnostic study of French and British health records [J]. *Lancet Digit Health*, 2022, 4(3): e169-e178.
- [7] Livingston G, Huntley J, Liu K Y, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the lancet standing commission [J]. *Lancet*, 2024, 404(10452): 572-628.
- [8] Zhang J F, Zhang Y L, Wang J X, et al. Recent advances in Alzheimer's disease: Mechanisms, clinical trials and new drug development strategies [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9: 211.
- [9] Yaghmaei E, Lu H X, Ehwerhemuepha L, et al. Combined use of Donepezil and Memantine increases the probability of five-year survival of Alzheimer's disease patients [J]. *Commun Med (Lond)*, 2024, 4(1): 99.
- [10] Yang Y H, Wei S, Tian H, et al. Adverse event profile of memantine and donepezil combination therapy: A real-world pharmacovigilance analysis based on FDA adverse event reporting system (FAERS) data from 2004 to 2023 [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1439115.
- [11] Liu L L, Zhang C S, Zhang A L, et al. Oral Chinese herbal medicine combined with donepezil for mild cognitive impairment: A systematic review and Meta-analysis [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2024, 72(12): 3890-3902.
- [12] Shi Y S, Ma P. Pharmacological effects of Astragalus polysaccharides in treating neurodegenerative diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1449101.
- [13] Li X, Yang S P, Wang S W, et al. Regulation and mechanism of Astragalus polysaccharide on ameliorating aging in *Drosophila melanogaster* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 234: 123632.
- [14] Qin X D, Hua J, Lin S J, et al. Astragalus polysaccharide alleviates cognitive impairment and β -amyloid accumulation in APP/PS1 mice via Nrf2 pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 531(3): 431-437.
- [15] Chen G M, Jiang N, Zheng J P, et al. Structural characterization and anti-inflammatory activity of polysaccharides from *Astragalus membranaceus* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 241: 124386.
- [16] Tian J, Wang X Q, Tian Z. Focusing on formononetin: Recent perspectives for its neuroprotective potentials [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 905898.
- [17] Chen L Z, Ou S S, Zhou L Q, et al. Formononetin attenuates $A\beta_{25-35}$ -induced cytotoxicity in HT22 cells via PI3K/Akt signaling and non-amyloidogenic cleavage of

- APP [J]. *Neurosci Lett*, 2017, 639: 36-42.
- [18] Fei H X, Zhang Y B, Liu T, et al. Neuroprotective effect of formononetin in ameliorating learning and memory impairment in mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2018, 82(1): 57-64.
- [19] Wang X C, Gao F, Xu W, et al. Depicting the effects of astragaloside IV on AD-like phenotypes: A systematic and experimental investigation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 1020614.
- [20] He L, Sun J X, Miao Z L, et al. Astragaloside IV attenuates neuroinflammation and ameliorates cognitive impairment in Alzheimer's disease via inhibiting NF- κ B signaling pathway [J]. *Heliyon*, 2023, 9(2): e13411.
- [21] Wu J J, Zhang L, Liu D, et al. Ginsenoside Rg1, lights up the way for the potential prevention of Alzheimer's disease due to its therapeutic effects on the drug-controllable risk factors of Alzheimer's disease [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 318(Pt B): 116955.
- [22] Yang Y, Wang L M, Zhang C J, et al. Ginsenoside Rg1 improves Alzheimer's disease by regulating oxidative stress, apoptosis, and neuroinflammation through Wnt/GSK-3 β /catenin signaling pathway [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2022, 99(6): 884-896.
- [23] Wang N, Yang J Y, Chen R J, et al. Ginsenoside Rg1 ameliorates Alzheimer's disease pathology via restoring mitophagy [J]. *J Ginseng Res*, 2023, 47(3): 448-457.
- [24] Li X W, Huang L, Kong L L, et al. Ginsenoside Rg1 alleviates learning and memory impairments and A β disposition through inhibiting NLRP1 inflammasome and autophagy dysfunction in APP/PS1 mice [J]. *Mol Med Rep*, 2023, 27(1): 6.
- [25] Zhang H, Su Y, Sun Z H, et al. Ginsenoside Rg1 alleviates A β deposition by inhibiting NADPH oxidase 2 activation in APP/PS1 mice [J]. *J Ginseng Res*, 2021, 45(6): 665-675.
- [26] Cui J, Shan R, Cao Y Q, et al. Protective effects of ginsenoside Rg2 against memory impairment and neuronal death induced by A β 25-35 in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 266: 113466.
- [27] Ye X J, Shao S, Wang Y B, et al. Ginsenoside Rg2 alleviates neurovascular damage in 3xTg-AD mice with Alzheimer's disease through the MAPK-ERK pathway [J]. *J Chem Neuroanat*, 2023, 133: 102346.
- [28] Shalaby A M, Alnasser S M, Ahmed Khairy D, et al. The neuroprotective effect of ginsenoside Rb1 on the cerebral cortex changes induced by aluminium chloride in a mouse model of Alzheimer's disease: A histological, immunohistochemical, and biochemical study [J]. *J Chem Neuroanat*, 2023, 129: 102248.
- [29] Ke C H, Peng Y, Yuan Z Q, et al. Ginsenoside Rb1 protected PC12 cells from A β 25-35-induced cytotoxicity via PPAR γ activation and cholesterol reduction [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 893: 173835.
- [30] Yang Y J, Li S S, Huang H, et al. Comparison of the protective effects of ginsenosides Rb1 and Rg1 on improving cognitive deficits in SAMP8 mice based on anti-neuroinflammation mechanism [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 834.
- [31] Wang S Q, Ma J R, Zeng Y Q, et al. Icariin, an up-and-coming bioactive compound against neurological diseases: Network pharmacology-based study and literature review [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 3619-3641.
- [32] 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(Pt B): 117029.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] Zheng Y, Deng Y, Gao J M, et al. Icariside II inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation and amyloid production in rat astrocytes by regulating IKK/I κ B/NF- κ B/BACE1 signaling pathway [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(2): 154-162.
- [36] Xiao H H, Chen J C, Li H, et al. Icarisid II rescues cognitive dysfunction via activation of Wnt/ β -catenin signaling pathway promoting hippocampal neurogenesis in APP/PS1 transgenic mice [J]. *Phytother Res*, 2022, 36(5): 2095-2108.
- [37] Li Y, Dai S R, Huang N Q, et al. Icaritin and icariin 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.
- [38] Li Y Y, Huang N Q, Feng F, et al. Icaritin improves memory and learning ability by decreasing BACE-1 expression and the Bax/bcl-2 ratio in senescence-accelerated mouse prone 8 (SAMP8) mice [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 8963845.
- [39] Yue J H, Xia W X, Wang Y S, et al. Isolation, phytochemistry, characterization, biological activity, and application of *Morinda officinalis* How oligosaccharide: A review [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2024, 76(5): 437-461.

- [40] Yang X, Chen D L, Chen T L, et al. Oligosaccharides from *Morinda officinalis* slow the progress of aging mice by regulating the key microbiota-metabolite pairs [J]. Evid Based Compl Alternat Med, 2019, 2019: 9306834.
- [41] Yang X, Chen D L, Yang J, et al. Effects of oligosaccharides from *Morinda officinalis* on gut microbiota and metabolome of APP/PS1 transgenic mice [J]. Front Neurol, 2018, 9: 412.
- [42] Chen D L, Zhang P, Lin L, et al. Protective effects of bajijiasu in a rat model of A β_{25-35} -induced neurotoxicity [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 154(1): 206-217.
- [43] Chen D L, Zhang P, Lin L, et al. Protective effect of bajijiasu against β -amyloid-induced neurotoxicity in PC12 cells [J]. Cell Mol Neurobiol, 2013, 33(6): 837-850.
- [44] Ahmadi N, Safari S, Mirazi N, et al. Effects of vanillic acid on A β_{1-40} -induced oxidative stress and learning and memory deficit in male rats [J]. Brain Res Bull, 2021, 170: 264-273.
- [45] Choi G Y, Lee I S, Moon E, et al. Ameliorative effect of vanillic acid against scopolamine-induced learning and memory impairment in rat via attenuation of oxidative stress and dysfunctional synaptic plasticity [J]. Biomed Pharmacother, 2024, 177: 117000.
- [46] 王敏, Hideki Hayashi, 刘建勋, 等. 藁本内酯对神经干细胞/祖细胞的增殖作用及机制研究 [J]. 中草药, 2021, 52(20): 6261-6267.
Wang M, Hideki Hayashi, Liu J X, et al. Effect and mechanism of ligustilide on proliferation of neural stem/progenitor cells [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(20): 6261-6267.
- [47] Zhang M M, Tang Z Y. Therapeutic potential of natural molecules against Alzheimer's disease via SIRT1 modulation [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 161: 114474.
- [48] Gao L J, Li P, Ma T Y, et al. Ligustilide alleviates neurotoxicity in SH-SY5Y cells induced by A β_{25-35} via regulating endoplasmic reticulum stress and autophagy [J]. Phytother Res, 2021, 35(3): 1572-1584.
- [49] Zhu W L, Zheng J Y, Cai W W, et al. Ligustilide improves aging-induced memory deficit by regulating mitochondrial related inflammation in SAMP8 mice [J]. Aging, 2020, 12(4): 3175-3189.
- [50] Nai J J, Zhang C, Shao H L, et al. Extraction, structure, pharmacological activities and drug carrier applications of *Angelica sinensis* polysaccharide [J]. Int J Biol Macromol, 2021, 183: 2337-2353.
- [51] Tuo W J, Wang S W, Shi Y, et al. *Angelica sinensis* polysaccharide extends lifespan and ameliorates aging-related diseases via insulin and TOR signaling pathways, and antioxidant ability in Drosophila [J]. Int J Biol Macromol, 2023, 241: 124639.
- [52] Du Q, Zhu X Y, Si J R. Angelica polysaccharide ameliorates memory impairment in Alzheimer's disease rat through activating BDNF/TrkB/CREB pathway [J]. Exp Biol Med, 2020, 245(1): 1-10.
- [53] Kumar R, Kumar R, Sharma N, et al. Ameliorative effect of myrcene in mouse model of Alzheimer's disease [J]. Eur J Pharmacol, 2021, 911: 174529.
- [54] Iyaswamy A, Thakur A, Guan X J, et al. Fe65-engineered neuronal exosomes encapsulating corynoxine-B ameliorate cognition and pathology of Alzheimer's disease [J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 404.
- [55] Yan D Y, Ma Z, Liu C, et al. Corynoxine B ameliorates HMGB1-dependent autophagy dysfunction during manganese exposure in SH-SY5Y human neuroblastoma cells [J]. Food Chem Toxicol, 2019, 124: 336-348.
- [56] Guan X J, Deng Z Q, Liu J, et al. Corynoxine promotes TFEB/TFE3-mediated autophagy and alleviates A β pathology in Alzheimer's disease models [J]. Acta Pharmacol Sin, 2024, 45(5): 900-913.
- [57] Chen L L, Wang Y B, Song J X, et al. Phosphoproteome-based kinase activity profiling reveals the critical role of MAP2K2 and PLK1 in neuronal autophagy [J]. Autophagy, 2017, 13(11): 1969-1980.
- [58] Antonchick A P, López-Tosco S, Parga J, et al. Highly enantioselective catalytic synthesis of neurite growth-promoting secoyohimbanes [J]. Chem Biol, 2013, 20(4): 500-509.
- [59] Fu W Y, Hung K W, Lau S F, et al. Rhynchophylline administration ameliorates amyloid- β pathology and inflammation in an Alzheimer's disease transgenic mouse model [J]. ACS Chem Neurosci, 2021, 12(22): 4249-4256.
- [60] Fu A K Y, Hung K W, Huang H Q, et al. Blockade of EphA4 signaling ameliorates hippocampal synaptic dysfunctions in mouse models of Alzheimer's disease [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111(27): 9959-9964.
- [61] Jiang P, Chen L, Xu J, et al. Neuroprotective effects of rhynchophylline against A β_{1-42} -induced oxidative stress, neurodegeneration, and memory impairment via Nrf2-ARE activation [J]. Neurochem Res, 2021, 46(9): 2439-2450.
- [62] Li H Q, Ip S P, Yuan Q J, et al. Isorhynchophylline ameliorates cognitive impairment via modulating amyloid pathology, tau hyperphosphorylation and neuroinflammation: Studies in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease [J]. Brain Behav Immun, 2019, 82: 264-278.

- [63] Li H Q, Ip S P, Zheng G Q, et al. Isorhynchophylline alleviates learning and memory impairments induced by aluminum chloride in mice [J]. Chin Med, 2018, 13: 29.
- [64] Xian Y F, Su Z R, Chen J N, et al. Isorhynchophylline improves learning and memory impairments induced by D-galactose in mice [J]. Neurochem Int, 2014, 76: 42-49.
- [65] de Lima E P, Laurindo L F, Catharin V C S, et al. Polyphenols, alkaloids, and terpenoids against neurodegeneration: Evaluating the neuroprotective effects of phytochemicals through a comprehensive review of the current evidence [J]. Metabolites, 2025, 15(2): 124.
- [66] Liu G Z, Niu T T, Yu Q, et al. Ginkgolide attenuates memory impairment and neuroinflammation by suppressing the NLRP3/caspase-1 pathway in Alzheimer's disease [J]. Aging (Albany NY), 2023, 15(19): 10237-10252.
- [67] Kuo L C, Song Y Q, Yao C A, et al. Ginkgolide A prevents the amyloid- β -induced depolarization of cortical neurons [J]. J Agric Food Chem, 2019, 67(1): 81-89.
- [68] Hakeem I J. Molecular docking analysis of acetylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease management [J]. Bioinformation, 2023, 19(5): 565-570.
- [69] Zhang Y D, Zhao Y, Zhang J, et al. Quantitative proteomics reveals neuroprotective mechanism of ginkgolide B in A β ₁₋₄₂-induced N2a neuroblastoma cells [J]. J Integr Neurosci, 2023, 22(2): 33.
- [70] Wang J, Ding Y, Zhuang L W, et al. Ginkgolide B-induced AMPK pathway activation protects astrocytes by regulating endoplasmic reticulum stress, oxidative stress and energy metabolism induced by A β ₁₋₄₂ [J]. Mol Med Rep, 2021, 23(6): 457.
- [71] Allam E A H, Assi A A, Badary D M, et al. Memantine versus *Ginkgo biloba* extract: A comparative study on cognitive dysfunction treatment in a novel rat model [J]. Planta Med, 2024, 90(4): 286-297.
- [72] Zhao J J, Li K, Wang Y Y, et al. Enhanced anti-amnesic effect of donepezil by *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) via further improvement in pro-cholinergic and antioxidative activities [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 269: 113711.
- [73] Xiang J, Yang F, Zhu W, et al. Bilobalide inhibits inflammation and promotes the expression of A β degrading enzymes in astrocytes to rescue neuronal deficiency in AD models [J]. Transl Psychiatry, 2021, 11(1): 542.
- [74] Qin Y R, Ma C Q, Wang D P, et al. Bilobalide alleviates neuroinflammation and promotes autophagy in Alzheimer's disease by upregulating lincRNA-p21 [J]. Am J Transl Res, 2021, 13(4): 2021-2040.
- [75] Xia C Y, Zhou M M, Dong X W, et al. *Ginkgo biloba* extract inhibits hippocampal neuronal injury caused by mitochondrial oxidative stress in a rat model of Alzheimer's disease [J]. PLoS One, 2024, 19(8): e0307735.
- [76] Yang Y Y, Chen W Y, Lin Z M, et al. *Panax notoginseng* saponins prevent dementia and oxidative stress in brains of SAMP8 mice by enhancing mitophagy [J]. BMC Complement Med Ther, 2024, 24(1): 144.
- [77] Jiang Y X, Li H M, Huang P L, et al. *Panax notoginseng* saponins protect PC12 cells against A β induced injury via promoting parkin-mediated mitophagy [J]. J Ethnopharmacol, 2022, 285: 114859.
- [78] Hu T, Li S, Liang W Q, et al. Notoginsenoside R1-induced neuronal repair in models of Alzheimer disease is associated with an alteration in neuronal hyperexcitability, which is regulated by nav [J]. Front Cell Neurosci, 2020, 14: 280.
- [79] Wang X N, Li B, Yu X H, et al. Notoginsenoside R1 ameliorates the inflammation induced by amyloid- β by suppressing SphK1-mediated NF- κ B activation in PC12 cells [J]. Mol Med Rep, 2024, 29(1): 16.
- [80] Xu Z W, Zhou X J, Hong X, et al. Essential oil of *Acorus tatarinowii* Schott inhibits neuroinflammation by suppressing NLRP3 inflammasome activation in 3 $\times$ Tg-AD transgenic mice [J]. Phytomedicine, 2023, 112: 154695.
- [81] Huang J H, Xu Z W, Yu C S, et al. The volatile oil of *Acorus tatarinowii* Schott ameliorates Alzheimer's disease through improving insulin resistance via activating the PI3K/AKT pathway [J]. Phytomedicine, 2024, 135: 156168.
- [82] Chen X Y, Liao D C, Sun M L, et al. Essential oil of *Acorus tatarinowii* schott ameliorates A β -induced toxicity in *Caenorhabditis elegans* through an autophagy pathway [J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 3515609.
- [83] Du X Y, Cao Y S, Yang J, et al. Preclinical evidence and possible mechanisms of β -asarone for rats and mice with Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 956746.
- [84] Wang Z F, Zhou J P, Zhang B, et al. Inhibitory effects of β -asarone on lncRNA BACE1-mediated induction of autophagy in a model of Alzheimer's disease [J]. Behav Brain Res, 2024, 463: 114896.
- [85] Meng M M, Zhang L J, Ai D, et al. β -asarone ameliorates β -amyloid-induced neurotoxicity in PC12 cells by activating PI3K/Akt/Nrf2 signaling pathway [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 659955.

- [86] Venkatesan K. Anti-amnesic and anti-cholinesterase activities of α -asarone against scopolamine-induced memory impairments in rats [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2022, 26(17): 6344-6350.
- [87] 石坚宏, 李瑞芝, 杨元宵, 等. α -细辛醚、 β -细辛醚改善 A β ₂₅₋₃₅ 诱导的 PC12 细胞损伤及机制 [J]. 浙江大学学报(医学版), 2021, 50(5): 591-600.
- Shi J H, Li R Z, Yang Y X, et al. Protective effect of α -asarone and β -asarone on A β -induced inflammatory response in PC12 cells and its [J]. J Zhejiang Univ: Med Sci, 2021, 50(5): 591-600.
- [88] Balakrishnan R, Cho D Y, Kim I S, et al. Molecular mechanisms and therapeutic potential of α - and β -asarone in the treatment of neurological disorders [J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(2): 281.
- [89] Zhang H P, Zhou W, Li J L, et al. Senegenin rescues PC12 cells with oxidative damage through inhibition of ferroptosis [J]. Mol Neurobiol, 2022, 59(11): 6983-6992.
- [90] Tian Y H, Qi Y M, Cai H, et al. Senegenin alleviates A β ₁₋₄₂ induced cell damage through triggering mitophagy [J]. J Ethnopharmacol, 2022, 295: 115409.
- [91] Ren X, Zhang J W, Zhao Y N, et al. Senegenin inhibits A β ₁₋₄₂-induced PC12 cells apoptosis and oxidative stress via activation of the PI3K/Akt signaling pathway [J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2022, 18: 513-524.
- [92] Li C T, Gao F, Qu Y, et al. Tenuifolin in the prevention of Alzheimer's disease-like phenotypes: Investigation of the mechanisms from the perspectives of calpain system, ferroptosis, and apoptosis [J]. Phytother Res, 2023, 37(10): 4621-4638.
- [93] Chen S Q, Jia J P. Tenuifolin attenuates amyloid- β ₄₂-induced neuroinflammation in microglia through the NF- κ B signaling pathway [J]. J Alzheimers Dis, 2020, 76(1): 195-205.
- [94] Huang X B, Chen Y J, Chen W Q, et al. Neuroprotective effects of tenuigenin on neurobehavior, oxidative stress, and tau hyperphosphorylation induced by intracerebroventricular streptozotocin in rats [J]. Brain Circ, 2018, 4(1): 24-32.
- [95] Li G W, Yu J M, Zhang L, et al. Onjisaponin B prevents cognitive impairment in a rat model of D-galactose-induced aging [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 99: 113-120.
- [96] Li X H, Cui J, Yu Y, et al. Traditional Chinese nootropic medicine *Radix Polygalae* and its active constituent onjisaponin B reduce β -amyloid production and improve cognitive impairments [J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0151147.
- [97] Gao C X, Du H Z. The interaction between two metabolites of *Polygala tenuifolia* and cholinesterases [J]. Protein Pept Lett, 2022, 29(12): 1051-1060.
- [98] Wang X F, Xiao H H, Wu Y T, et al. Active constituent of *Polygala tenuifolia* attenuates cognitive deficits by rescuing hippocampal neurogenesis in APP/PS1 transgenic mice [J]. BMC Complement Med Ther, 2021, 21(1): 267.
- [99] Yuan J Q, He M J, Dai X L, et al. 3, 6'-Disinapoyl sucrose alleviates cognitive deficits in APP/PS1 transgenic mice [J]. J Neurophysiol, 2023, 130(5): 1174-1182.
- [100] Tang X L, Zhao Y M, Liu Y N, et al. 3, 6'-disinapoyl sucrose attenuates A β ₁₋₄₂-induced neurotoxicity in *Caenorhabditis elegans* by enhancing antioxidation and regulating autophagy [J]. J Cell Mol Med, 2022, 26(4): 1024-1033.
- [101] Zhou H, Xue W, Chu S F, et al. Polygalasaponin XXXII, a triterpenoid saponin from *Polygalae Radix*, attenuates scopolamine-induced cognitive impairments in mice [J]. Acta Pharmacol Sin, 2016, 37(8): 1045-1053.
- [102] Dinda B, Dinda M, Kulsi G, et al. Therapeutic potentials of plant iridoids in Alzheimer's and Parkinson's diseases: A review [J]. Eur J Med Chem, 2019, 169: 185-199.
- [103] Tan Y, Wang X, Zhang J N, et al. NeuroProtect, a candidate formula from traditional Chinese medicine, attenuates amyloid- β and restores synaptic structures in APP/PS1 transgenic mice [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 850175.
- [104] Zhao C H, Zhang H J, Li H, et al. Geniposide ameliorates cognitive deficits by attenuating the cholinergic defect and amyloidosis in middle-aged Alzheimer model mice [J]. Neuropharmacology, 2017, 116: 18-29.
- [105] Cui H Q, Deng M S, Zhang Y L, et al. Geniposide increases unfolded protein response-mediating HRD1 expression to accelerate APP degradation in primary cortical neurons [J]. Neurochem Res, 2018, 43(3): 669-680.
- [106] Zhang W W, Zhang F L, Hu Q C, et al. The emerging possibility of the use of geniposide in the treatment of cerebral diseases: A review [J]. Chin Med, 2021, 16(1): 86.
- [107] Huang X F, Li J J, Tao Y G, et al. Geniposide attenuates A β ₂₅₋₃₅-induced neurotoxicity via the TLR4/NF- κ B pathway in HT22 cells [J]. RSC Adv, 2018, 8(34): 18926-18937.
- [108] Wang Y B, Gong Q M, Pan H Y, et al. *Gardenia jasminoides* J. Ellis extract attenuates memory impairment in rats with Alzheimer's disease by suppressing NLRP3 inflammasome [J]. Brain Res, 2024, 1824: 148687.
- [109] Zang C, Liu H, Ju C, et al. Correction: *Gardenia jasminoides* J. Ellis extract alleviated white matter damage

- through promoting the differentiation of oligodendrocyte precursor cells via suppressing neuroinflammation [J]. Food Funct, 2024, 15(2): 1052.
- [110] Zang C X, Liu H, Shang J M, et al. *Gardenia jasminoides* J.Ellis extract GJ-4 alleviated cognitive deficits of APP/PS1 transgenic mice [J]. Phytomedicine, 2021, 93: 153780.
- [111] Zhang Z H, Liu H, Zhao Z, et al. GJ-4 alleviates A β ₂₅₋₃₅-induced memory dysfunction in mice through protecting the neurovascular unit [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 127: 110131.
- [112] Li M T, Cai N, Gu L, et al. Genipin attenuates tau phosphorylation and A β levels in cellular models of Alzheimer's disease [J]. Mol Neurobiol, 2021, 58(8): 4134-4144.
- [113] Hao S J, Yang Y Y, Han A L, et al. Glycosides and their corresponding small molecules inhibit aggregation and alleviate cytotoxicity of A β ₄₀ [J]. ACS Chem Neurosci, 2022, 13(6): 766-775.
- [114] Dan L J, Hao Y W, Li J X, et al. Neuroprotective effects and possible mechanisms of berberine in animal models of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis [J]. Front Pharmacol, 2024, 14: 1287750.
- [115] 张数, 冉春龙, 马驰远, 等. 小檗碱及其衍生物防治神经退行性疾病机制研究进展 [J]. 中草药, 2025, 56(13): 4866-4874.
- Zhang S, Ran C L, Ma C Y, et al. Mechanism of berberine and its derivatives in prevention and treatment of neurodegenerative diseases [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2025, 56(13): 4866-4874.
- [116] Sun C, Dong S, Chen W, et al. Berberine alleviates Alzheimer's disease by regulating the gut microenvironment, restoring the gut barrier and brain-gut axis balance [J]. Phytomedicine, 2024, 129: 155624.
- [117] Chen Y, Chen Y L, Liang Y B, et al. Berberine mitigates cognitive decline in an Alzheimer's disease mouse model by targeting both tau hyperphosphorylation and autophagic clearance [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 121: 109670.
- [118] Li X L, Chen J F, Feng W N, et al. Berberine ameliorates iron levels and ferroptosis in the brain of 3 $\times$ Tg-AD mice [J]. Phytomedicine, 2023, 118: 154962.
- [119] Han L, Chen W J, Li J M, et al. Palmatine improves cognitive dysfunction in Alzheimer's disease model rats through autophagy pathway and regulation of gut microbiota [J]. Brain Res, 2024, 1835: 148932.
- [120] Xia Y J, Wang X Y, Lin S Y, et al. Berberine and palmatine, acting as allosteric potential ligands of α 7 nAChR, synergistically regulate inflammation and phagocytosis of microglial cells [J]. FASEB J, 2024, 38(19): e70094.
- [121] Thangeswaran D, Shamsuddin S, Balakrishnan V. A comprehensive review on the progress and challenges of tetrahydroisoquinoline derivatives as a promising therapeutic agent to treat Alzheimer's disease [J]. Heliyon, 2024, 10(10): e30788.
- [122] Duan W B, Chen X. Jatrorrhizine can improve nerve cell injury induced by A β ₂₅₋₃₅, acting through miR-223-3p/HDAC4 axis [J]. Am J Transl Res, 2021, 13(5): 4644-4655.
- [123] Li Y J, Guan S W, Liu C, et al. Neuroprotective effects of *Coptis chinensis* Franch polysaccharide on amyloid-beta (A β)-induced toxicity in a transgenic *Caenorhabditis elegans* model of Alzheimer's disease (AD) [J]. Int J Biol Macromol, 2018, 113: 991-995.
- [124] Li Y J, Wang B M, Liu C, et al. Inhibiting c-Jun N-terminal kinase (JNK)-mediated apoptotic signaling pathway in PC12 cells by a polysaccharide (CCP) from *Coptis chinensis* against Amyloid- β (A β)-induced neurotoxicity [J]. Int J Biol Macromol, 2019, 134: 565-574.

[责任编辑 刘东博]