

• 综 述 •

中药治疗阿尔茨海默病分子作用机制的研究进展

张晨曦, 董承瑜, 胡鑫, 郑慧慧, 郎尉雅*

齐齐哈尔医学院, 黑龙江 齐齐哈尔 161006

摘要: 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种常见的进行性神经系统退行性疾病, 起病隐匿, 发病机制复杂, 发病人数逐年上升, 严重危害我国老年人的身心健康, 因此疾病的早期预防与治疗至关重要。目前临床治疗 AD 药物尚不能有效阻止和显著延缓病程进展, 近年中药防治 AD 作用逐步得到验证, 已成为科学研究的热点问题。主要阐述了 AD 的发病机制, 从错误蛋白的沉积及级联反应、神经炎症微环境、线粒体功能障碍、神经递质、铁死亡等层面总结了近年中药抗 AD 的分子机制等, 有助于临床治疗策略的优化, 为中药的开发及应用提供新的思路。

关键词: 阿尔茨海默病; 发病机制; 分子机制; 神经炎症; 神经递质; 铁死亡

中图分类号: R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)13-4132-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.13.027

Research progress on molecular mechanism of traditional Chinese medicine in treatment of Alzheimer's disease

ZHANG Chen-xi, DONG Cheng-yu, HU Xin, ZHENG Hui-hui, LANG Wei-ya

Qiqihar Medical University, Qiqihar 161006, China

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is a common progressive degenerative disease of nervous system. Its attack is very hidden and pathogenesis is complicated. The number of cases is increasing year by year, seriously endangering the physical and mental health of the elderly in China. Therefore, the early prevention and treatment of disease is very important. At present, the clinical treatment of AD drugs cannot effectively prevent and significantly delay the progression of the disease. In recent years, the effect of traditional Chinese medicine on prevention and treatment of AD has been gradually verified and has become a hot issue in scientific research. Pathogenesis of AD and molecular mechanism of traditional Chinese medicine in treatment of AD from the deposition and cascade reaction of wrong proteins, neuroinflammatory microenvironment, mitochondrial dysfunction, neurotransmitters, ferroptosis were reviewed in this paper, in order to optimize clinical treatment strategy and provide certain ideas for development or application of traditional Chinese medicine.

Key words: Alzheimer's disease; pathogenesis; molecular mechanism; neuroinflammation; neurotransmitter; ferroptosis

随着人口老龄化发展, 我国截至 2020 年约有 1000 万阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 患者, 数量居全球之首。AD 是一种常见于老年人的进行性神经系统退行性疾病, 其主要的病理学特征为大脑内 β -淀粉样蛋白 (β -amyloid protein, A β) 沉积形成斑块, Tau 蛋白过度磷酸化形成的神经细胞内神经原纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFTs), 从而损伤神经细胞, 并导致患者常出现严

重的认知障碍伴有精神异常等症状^[1]。由于 AD 靶向治疗、免疫治疗等治疗技术手段尚未成熟, 目前临床上治疗仍以胆碱酯酶抑制剂、N-甲基-D 天冬氨酸受体拮抗剂、 β -淀粉样前体蛋白 (β -amyloid precursor protein, β -APP) 分泌酶抑制剂等为主, 但其效果因人而异、时效性差, 不能有效阻止和显著延缓病程, 且存在应答率低、不良反应等问题。中药治疗对 AD 的症状缓解、病程延缓效果显著, 且具有不

收稿日期: 2022-02-05

基金项目: 黑龙江省省属本科高校基本科研业务费项目 (2021-KYYWF-0379); 黑龙江省大学生创新创业训练计划项目 (202111230017); 齐齐哈尔市科技计划联合引导项目 (LHYD-2021022)

作者简介: 张晨曦, 男, 从事中药防治阿尔茨海默病的研究。E-mail: chnxizhang@163.com

*通信作者: 郎尉雅, 女, 讲师, 硕士, 从事阿尔茨海默病发病机制的研究。E-mail: langweiyajia128@126.com

良反应小、有效性高等优势,因此应运而生的中药干预 AD 的分子机制相关研究日趋活跃。本文通过介绍 AD 的发病机制及近年来中药改善 AD 分子机制的相关研究进展,总结了中药防治 AD 的有效成分、作用途径和分子机制,并进一步探讨了中药防治 AD 分子机制的热点和空白,以期 AD 新药开发和作用机制的研究提供一定的参考。

1 AD 的发病机制

1.1 异常蛋白的产生和沉积及其级联反应

AD 的产生与发展伴随着错误蛋白的产生和沉积,目前被广泛接受的是 A β 沉积形成的寡聚体或纤维和 Tau 蛋白异常磷酸化形成的 NFTs 及其协同诱导作用。一方面可直接造成神经元结构和功能丧失,如直接诱导神经元死亡^[2-3];干扰突触正常转运^[4];改变染色体正常结构^[5];损害线粒体正常功能^[6]等。另一方面能与细胞膜上受体结合激活炎症反应、氧化应激、神经元结构受损或神经递质降解等一系列级联反应^[2-3]。但有研究发现异常蛋白的沉积及级联反应可能不是诱导疾病的原因,另外从针对靶向异常蛋白的药物在临床试验的失败经验中也表明其与 AD 之间的因果作用有待商榷。有直接证据推断 A β 并不能诱导 AD 的发生,而是疾病发展的结果^[7]。临床研究发现具有 A β 沉积的个体认知水平并无异常^[8],同时也有观点认为 Tau 磷酸化及其 NFTs 具有减轻 A β 神经毒性、保护神经元的作用^[9-10]。

1.2 神经炎症及炎症微环境

研究表明急性短暂神经炎症在 AD 发病阶段起重要作用^[11]。但炎症是否诱导 AD 发病尚无定论,有学者也认为神经炎症是 AD 本身的结果,在发病中后期 A β 寡聚体等初始炎症刺激和细胞表面受体结合后激活小胶质细胞释放肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6 等促炎因子,促进 A β 沉积、形成 NFTs、神经元氧化损伤等^[12]。但有证据证实神经炎症加剧 AD 病理化,在 AD 发病初期甚至未发病时脑中炎症标志物升高^[13],另外近期也有研究表明神经炎症可能是疾病直接上游机制^[14],都提示神经炎症是诱导 AD 的直接原因。

AD 的炎症微环境是指神经细胞在发展过程中所处的炎性内环境,主要包括神经胶质细胞、炎症小体以及参与炎症反应的各种细胞因子和趋化因子等,其中小胶质细胞发挥重要作用。小胶质细胞极化为 M1 和 M2 表型,细菌细胞壁成分及 γ 干扰素

(interferon- γ , IFN- γ) 能诱导 M1 小胶质细胞产生细胞因子和趋化因子,抗炎因子诱导 M2 小胶质细胞产生抗炎因子和生长因子等^[15]。在 AD 中沉积的 A β 与糖基化终末产物受体 (receptor of advanced glycosylation end products, RAGE)、Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 等结合、Tau 蛋白诱导核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族 pyrin 结构域蛋白 3 [nucleotide-binding and oligomerization domain (NOD)-like receptors family pyrin-domain-containing 3, NLRP3] 炎症小体,激活 M1 小胶质细胞^[16]。小胶质细胞上的免疫球蛋白样受体 α 、CD33 等与下游蛋白酪氨酸磷酸酶 1 和蛋白酪氨酸磷酸酶 2 结合后抑制细胞信号转导,同时 CD33 高表达能抑制小胶质细胞活性^[17]。另外衰老大脑中的 TLR 和寡聚化核苷酸结合结构域样受体、活性氧也能通过启动 NLRP3 等炎症小体,增加促炎因子的含量^[18],改变大脑炎症微环境。

1.3 线粒体功能障碍

AD 大脑中出现广泛的线粒体异常,如线粒体生物能量受损、氧化应激增加、线粒体基因组紊乱等^[19],表明线粒体结构与功能与疾病的发展关系密切。首先结构和数量上的改变,线粒体长度减小、线粒体嵴紊乱;碎片数量增加并广泛聚集于核周,错误的线粒体结构诱发线粒体的功能损伤^[20]。AD 脑中复合体 I、复合体 III 等与氧化磷酸化相关复合体的数量的下降^[21];同时糖酵解酶醛缩酶、磷酸丙糖异构酶、肌酸激酶等糖代谢相关酶活性下降,导致葡萄糖代谢下降和三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 生成减少^[22]。另外 A β 和 p-Tau 以及应激等与线粒体动力相关蛋白直接作用、AGE-RAGE 或 RAGE-A β 相互作用等导致线粒体断裂及缺陷,介导线粒体自噬加剧 AD 病程^[23]。在 AD 大脑中也发现了线粒体 DNA 氧化损伤以及转录复制等调控元件的突变^[24]。线粒体功能障碍还表现在突触损伤^[25]、神经细胞凋亡等。

1.4 神经递质紊乱

AD 大脑中出现神经递质失衡的情况,兴奋性神经递质谷氨酸、天冬氨酸丰度减少,抑制性神经递质甘氨酸减少, γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 增加等^[26]。神经递质分为乙酰胆碱类、氨基酸类、单胺类,目前研究较广泛的有乙酰胆碱、GABA、谷氨酸、肾上腺素等。AD 脑中出现的胆碱能神经元丧失和胆碱乙酰转移酶活性下降,胆碱

传递缺陷影响认知和行为。同时 A β 与 $\alpha 7$ -神经元烟碱型乙酰胆碱受体 ($\alpha 7$ -neuronal nicotinic acetylcholine receptor, $\alpha 7$ -nAChR) 结合诱导神经元死亡^[27]; 与乙酰胆碱酯酶 (acetylcholinesterase, AchE) 结合产生更多的 A β ^[28]。另外 GABA 功能障碍导致兴奋/抑制失衡也被认为是诱发 AD 的潜在因素, A β 及其合成相关物质能与 G 蛋白偶联受体结合抑制 GABA 释放, 还能切割其他底物调节 GABA 功能; 过度活跃的胶质细胞也能导致兴奋/抑制失衡, 如 A β 与星形胶质细胞结合上调 Ca²⁺, 促进 GABA 释放。兴奋/抑制失衡又会促进 A β 以及 Tau 病理的扩散, 加重疾病病程^[29]。

1.5 神经细胞铁死亡

铁死亡是一种铁依赖的脂质过氧化诱导的调节性细胞死亡形式, 与多种疾病的发病密切相关。一项 Meta 研究表明 AD 患者存在着脑内特定区域的铁过载、血清中铁含量下降^[30], 也发现 AD 脑中脂质过氧化水平升高^[31], 出现明显的铁死亡特征。另外铁死亡相关基因在 AD 中表达存在差异^[32], 铁蛋白受体 1、二价金属转运蛋白 1 表达上调等表达受抑制, 诱导神经元内铁聚集, 使谷胱甘肽合成中断、谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 表达受抑制^[33], 都暗示 AD 和铁死亡存在联系。然而目前关于铁死亡与 AD 发病机制之间的关系尚未完全阐明, 需要进一步研究相关蛋白的作用以了解 AD 病理生理学并为药物研究提供新思路。

1.6 其他

AD 发病机制还有肠道菌群紊乱、微生物感染、自身免疫障碍等, 有临床数据发现 AD 患者肠道菌群组成发生改变, 放线菌、杆菌增加, 而拟杆菌、革兰阴性菌减少^[34]。肠道菌群失调可能促进 A β 聚集、神经炎症、氧化应激等导致 AD 的发病^[35-36]。此外还有学者推测 AD 可能与微生物感染密切相关, 患者多个脑区中人类疱疹病毒 6A、人类疱疹病毒 7 和单纯疱疹病毒 1 的丰度增加^[37], 同时在 AD 患者脑脊液中也发现了针对此类病毒的免疫细胞^[38]。另外 AD 大脑中还存在牙龈卟啉单胞菌感染的情况^[39]。此外研究表明疱疹病毒基因和 AD 风险基因同源, 还发现脑脊液中存在针对脑蛋白的自身抗体, 猜测其可能是一种自身免疫病^[40]。还有研究发现昼夜节律紊乱也是诱发 AD 的重要因素, 会导致脑内 Tau、A β 蛋白的清除、改善神经炎症等^[41]。此外还可能与果糖代谢^[42]、载脂蛋白等相关。另外也有学者试图将 AD 分为不同的分子亚型^[43], 但每种亚型的发

病机制是否相同还有待研究。

2 中药防治 AD 的分子机制

2.1 减少错误蛋白沉积以及级联反应的损伤

中药可以通过调节蛋白相关酶活性、自噬、氧化应激等途径调节错误蛋白沉积, 增加抗氧化酶活性, 下调活性氧、丙二醛等途径改善氧化应激。A β 的产生受到 β -分泌酶 (β -secretase, BACE)、 γ -分泌酶的调控, 其中 γ -分泌酶由早老素 1 (presenilin 1, PS1)、早老素增强剂 2、前咽缺陷蛋白、呆蛋白跨膜蛋白亚基跨膜蛋白亚基组成^[44]。A β 与多种受体结合诱导一系列反应, 如神经炎症反应、增强细胞氧化应激^[45]、诱导神经元死亡^[46]等。Tau 蛋白的磷酸化过程中糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β)、蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 等磷酸激酶通过磷酸化 Tau 蛋白加重 NFTs 的生成; 磷酸丝氨酸/磷酸苏氨酸蛋白磷酸酶 2A (phosphoserine/phosphothreonine protein phosphatase 2A, PP2A) 等磷酸酯酶能使 Tau 蛋白去磷酸化^[47]。因此主要通过以下几方面减少蛋白及其级联反应带来的损伤: ①靶向 BACE、 γ -分泌酶及其亚甲基等降低 A β 沉积程度; ②下调蛋白相关基因的表达; ③启动自噬、蛋白酶等途径清除蛋白的沉积; ④促进错误沉积蛋白的外排跨血脑屏障转运清除; ⑤调节磷酸激酶和磷酸酯酶活性, 建立 Tau 蛋白磷酸化/去磷酸化稳态平衡; ⑥抑制 Tau 蛋白聚集以改善其过度磷酸化程度; ⑦调节抗氧化酶的作用, 抑制神经氧化应激。

从淫羊藿中提取到的成分淫羊藿素可以通过下调早老蛋白-1 的表达抑制 γ -分泌酶的活性来减少 A β 的生成^[48]。柚皮素能激活腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) /真核蛋白激酶 UNC-51 样激酶 1 (UNC-51 like kinase 1, ULK1) 通路介导的自噬信号, 清除神经元内 A β 沉积^[49], 该机制可能为清除错误蛋白。环黄芪醇增加紧密链接支架蛋白的表达, 保护血脑屏障并增加 A β 外排^[50]。补骨脂的活性成分补骨脂乙素减轻 Tau 蛋白的病理结构, 可能与增强 PP2A 活性、降低 GSK3 β 活性以抑制 Tau 蛋白磷酸化; 结合 Tau K18 残基位点防止 Tau 蛋白聚集有关^[51]。天麻素干预 AD 大鼠后脑组织中超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 活性升高, 丙二醛含量降低, 改善 AD 大鼠的氧化应激^[52]。中药通过减少错误蛋白沉积以及级联反应的损伤治疗 AD 的分子机制见表 1。

表 1 中药通过减少错误蛋白沉积以及级联反应的损伤治疗 AD 的分子机制

Table 1 Mechanism of traditional Chinese medicine in treatment of AD by decreasing error protein deposition and cascade reaction injury damage

中药/方剂	有效成分/ 组成比例	归经	功效	作用机制	文献
淫羊藿	淫羊藿素	肝、肾	补肾阳、强筋骨、祛风湿	↓: BACE1、PS1 ↑: ADAM10; 降低 γ -分泌酶活性, 减少 A β 生成	48
黄连	小檗碱	心、脾、胃、肝、胆、大肠	清热燥湿、泻火解毒	↓: CTF99、APP、p-PERK、eIF2 α 、BACE1; 抑制 PERK/eIF2 α /BACE1 通路, 减少 A β 生成; 逆转 Cu ²⁺ 、Mn ²⁺ 诱导上调的 APP、BACE1	53-54
红景天	红景天苷	肺	益气活血、通脉平喘	↓: p-PI3K、p-Akt、p-mTOR; 激活 PI3K/Akt/ mTOR 通路, 降低 A β 水平	55
枳实	柚皮素	脾、胃	破气消积、化痰散痞	↓: p-mTOR ↑: LC3B-II; p-AMPK、p-ULK、Beclin1、ATG7; 激活 AMPK/ULK1 通路, 启动自噬清除 A β	49
黄芪	环黄芪醇	肺、脾	补气升阳、固表止汗、利水消肿、生津养血、行滞通痹、托毒排脓、敛疮生肌	↓: RAGE ↑: ZO-1、Claudin-5、Occludin、LRP1、P-gp; 促进 A β 外排	50
地黄	梓醇	心、肝、肾	补血滋阴、益精填髓	↓: MMP-2、MMP-9、RAGE ↑: ZO-1、Claudin-5、Occludin、LRP1、P-gp; 促进 A β 外排	56
补骨脂	补骨脂乙素	肾、脾	温肾助阳、纳气平喘、温脾止泻	↓: Caspase-3、Caspase-9、Caspase-12、Bax/Bcl、p PP2A/PP2A; ↑: p-GSK3 β /GSK3 β ; 抑制 Tau K18 聚集成原纤维	51
何首乌	二苯乙烯苷	肝、心、肾	解毒、消痈、截疟、润肠通便	↓: p-Tau、Tau、GSK3 β 、PKA ↑: GSK3 β ; 调控 GSK3 β , PKA、PP2A 降低 Tau 蛋白磷酸化	57-58
虎杖	白藜芦醇	肝、胆、肺	利湿退黄、清热解毒、散瘀止痛、止咳化痰	↓: MID1、p-Tau; 减少 MID1- α 4-PP2A 复合物, 促进 Tau 蛋白去磷酸化	59
黄连	小檗碱	心、脾、胃、肝、胆、大肠	清热燥湿、泻火解毒	↓: p-GSK3 β /GSK3 β 、p-PP2A/PP2A、P62 ↑: p-Akt/Akt、LC3-II/LC3-I、Becline1、Bcl-2、IIIPI3K、m-组织蛋白酶 D; 激活 PI3K/Beclin1 通路促进 Tau 蛋白自噬清除	60
蛇床子	蛇床子素	肾	燥湿祛风、杀虫止痒、温肾壮阳	↓: p-Tau/Tau ↑: PI3K、p-Akt、p-GSK3 β ; 激活 PI3K/Akt/GSK3 β 通路降低 Tau 蛋白磷酸化	61
骆驼蓬子	骆驼蓬总碱	心、肝、肺	止咳平喘、祛风湿、解郁	↓: P62、Tau-GFP ↑: LC3-II; 促进 Tau 蛋白溶酶体的共定位程度	62
丹参	丹酚酸 B	心、肝	活血祛瘀、通经止痛、清心除烦、凉血消痈	↓: SOD、GSH-Px、丙二醛、Keap1 ↑: Nrf2、HO-1; 激活 Nrf2/HO-1 通路, 提高机体抗氧化损伤	63
姜黄	双去甲氧基姜黄素	心、脾、胃、肝、胆、大肠	破血行气、通经止痛	↑: SOD、GSH、SIRT1; 通过上调 SIRT1, 抗氧化应激	64
天麻	天麻素	肝	息风止痉、平抑肝阳、祛风通络	↓: 丙二醛 ↑: SOD、GSH-Px、p-GSK3 β ; 降低神经元凋亡, 激活 GSK3 β 通路抗氧化	52

续表 1

中药/方剂	有效成分/组成比例	归经	功效	作用机制	文献
山腊梅	腊梅叶醇提物二氯甲烷部位	肝、胃、肺	解表祛风、清热解毒	↓: 丙二醛 ↑: SOD; 减轻氧化损伤	65
肉苁蓉	肉苁蓉总苷	肾、大肠	补肾阳、益精血、润肠通便	↓: 丙二醛 ↑: SOD、GSH-Px; 抑制氧化应激	66
阿里红	阿里红多糖	—	止咳平喘、祛风除湿、消肿止痛、利尿、解蛇毒	↓: Keap1 ↑: Nrf2、HO-1、NQO1; 激活 Nrf2/ARE 通路, 提高机体抗氧化损伤	67
补肾益智方	枸杞、党参、山萸肉、白术、熟地、益智仁、郁金、当归、石菖蒲、远志、川芎 (20:15:12:10:15:6:10:10:8:6:10)	—	—	↓: APPb、BACE1; 降低 APP 表达, 减少 Aβ 生成	68
当归芍药散	当归、白芍、茯苓、白术、泽泻、川芎 (3:16:4:4:8:8)	—	—	↓: Ub ↑: 26S、E3、UCHL1、UCHL3; 减少 β-APP 阳性细胞数量, 调控泛素-蛋白酶体途径清除 Aβ	69
醒脑益智汤	茯苓、人参、知母、菖蒲、牛膝等	—	—	↓: p-PI3K、p-Akt、NEP、IDE、Aβ、p-Tau; 激活 PI3K/Akt 通路降低 Tau 蛋白磷酸化	70
五脏温阳化瘀汤	炮附子、干姜、生晒参、桂枝、巴戟、淫羊藿、法半夏、石菖蒲、田七、大黄、炙甘草 (30:15:15:15:15:15:15:15:6:10)	—	—	↓: Aβ、p-Tau ↑: PPARγ; 增加神经元树突长度及分支数, 减少 Tau 蛋白磷酸化	71
开心散	人参、石菖蒲、茯苓、远志 (3:2:3:2)	—	—	↓: ROS、丙二醛 ↑: SOD、GSH-Px, 改善氧化应激	72
黄蒲通窍胶囊	大黄、石菖蒲、人参、川芎、制首乌、益智仁	—	—	↓: Cyt C、Caspase-3、Bax、丙二醛 ↑: 血清中 SOD、GSH、Bcl-2; 减少氧化应激	73

“↑”表示上升,“↓”表示下降,“—”表示无记载,下表同; ADAM10-金属蛋白酶 10 CTF99-CTTA 盒转录因子 99 PERK-内质网激酶 eIF2α-真核起始因子 2α PI3K-磷脂酰肌醇激酶 Akt-蛋白激酶 B mTOR-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 ATG7-自噬相关蛋白 7 ZO-1-紧密连接蛋白-1 LRP1-低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 P-gp-P-糖蛋白 MMP-基质金属蛋白酶 Caspase-半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 Bcl-2-B 淋巴细胞瘤-2 Bax-Bcl-2 相关 X 蛋白 Keap1-Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1 Nrf2-核因子红系 2 相关因子 2 HO-1-血红素加氧-1 NQO1-醌氧化还原酶 1 UCHL-泛素羧基端水解酶 L NEP-核输出蛋白 IDE-胰岛素降解酶

“↑” means rising, “↓” means falling, “—” means no recorded, same as the below tables; ADAM10-metalloprotease10 CTF99-CAAT box transcription factor 99 PERK-protein kinase R-like ER kinase eIF2α-eukaryotic initiation factor 2α PI3K-phosphatidylinositol 3-kinase Akt-protein kinase B mTOR-mammalian target of rapamycin ATG7-recombinant autophagy related protein 7 ZO-1-zonula occludens-1 LRP1-low-density lipoprotein receptor-related protein 1 P-gp-P-glycoprotein MMP-matrix metalloproteinases Caspase-cystein-aspartate protease Bcl-2-B-cell lymphoma-2 Bax-Bcl-2-associated X protein Keap1-Kelch-like ECH-associated protein 1 Nrf2-nuclear factor erythroid 2-related factor 2 HO-1-heme oxygenase 1 NQO1-quinone oxidoreductase 1 UCHL-ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L NEP-neutral endopeptidase IDE-insulin degrading enzyme

2.2 抑制炎症损伤及调节炎症微环境

中药可以激活炎症相关通路,通过下调炎症因子及调节炎症微环境等途径改善神经炎症损伤。越来越多证据表明炎症可能是疾病的直接诱因,因此

通过抑制炎症反应及微环境有利于疾病的防治。目前多数中药通过下调 TNF-α、IL-6 等促炎因子、上调 IL-4 等抗炎因子,抑制核因子-κB (nuclear factor-κB, NF-κB) 通路减轻炎症损伤。抑制 NLRP1、

NLRP3 炎症小体活性, 改善炎症微环境。

肉桂的活性成分桂皮酮下调促炎因子 IL-1 β 、TNF- α 和诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)、环氧化酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 的表达, 改善由神经反应诱发的神经损伤^[74]。Xu 等^[75]研究发现五味子多糖激活 NF- κ B/丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 通路, 减少 p38、c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)、细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 蛋白磷酸化, 下调 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 表达, 改善小鼠认知和记忆能力。另外银杏叶能启动自噬和凋亡抑制 NLRP 炎症小体激活^[76-77]。桔梗素促进 M2 小胶质细胞极化, 产生抗炎因子改善炎症微环境^[78]。目前萝卜子素^[79]、山竹蒽酮 IV^[80]等具有抗炎作用的中药在改善炎症微环境上缺乏实验和临床证据, 目前只研究了其对胶质细胞及 IL-6、TNF- α 炎症相关产物的影响, 在炎症微环境方面具有很大潜力, 可以通过该中药对炎症小体、内质网应激以及小胶质细胞的极化等途径验证对炎症微环境的影响。中药通过抑制炎症损伤及调节炎症微环境治疗 AD 的分子机制见表 2。

2.3 改善线粒体功能障碍

中药可以通过改善线粒体结构和功能障碍, 调节线粒体稳态等途径减轻 AD 病理表现。中药改善线粒体功能障碍主要通过改善线粒体结构和数量、调节代谢相关酶活性、调节线粒体分裂蛋白/线粒体融合蛋白的平衡、启动线粒体自噬等途径进行。另外目前中药对线粒体遗传物质调控的相关研究较少, 可加大中药对通过调节 Nrf1、Nrf2 等调控线粒体 RNA 的研究。

人参皂苷 CK 促进葡萄糖转运蛋白活性增加 ATP 含量, 保护受损细胞^[87]。白芍的有效成分芍药内酯苷通过下调细胞色素 C, 抑制线粒体氧化应激, 调控线粒体分裂等途径减轻线粒体功能障碍^[88]。细叶远志皂苷能升高线粒体膜电位, 改善线粒体结构, 诱导同源性磷酸酶张力蛋白诱导激酶 1 (phosphatase and tensin homologue-induced putative kinase 1, PINK1)/帕金森蛋白 (parkin protein, Parkin) 通路促进线粒体自噬^[89]。另外内质网和线粒体在结构上相互偶联, 通常内质网发生障碍也会导致线粒体功能障碍。研究发现白藜芦醇能下调 Beclin1、LC3B, 抑制内质网应激^[90]。因此提示可以通过 PINK1/

Parkin 等通路研究其对线粒体自噬及线粒体功能的影响, 此外还有当归多糖^[91]、丹参酮IIA^[92]等。同样番木瓜苷、穿心莲内酯、四君子汤等能调节葡萄糖代谢、呼吸链相关酶活性^[93], 在启动线粒体自噬、调节线粒体分裂蛋白/线粒体融合蛋白平衡等途径发挥巨大潜力。中药通过改善线粒体功能障碍治疗 AD 的分子机制见表 3。

2.4 调节神经递质

中药可以调节神经递质、改善突触功能和胆碱能系统等途径减轻 AD 病理表现。针对胆碱能系统的药物在临床上得到广泛应用, 通过调节脑中神经递质成为药物研制和开发的首选。中药可以平衡兴奋性和抑制性神经递质的紊乱、上调乙酰胆碱转移酶 (choline acetyltransferase, ChAT), 下调 AChE 促进乙酰胆碱的产生, 改善 AD 病理表现。

藏红花素能改善乙酰胆碱相关功能, 降低神经细胞凋亡^[98]。菝葜的有效成分 α -细辛醚可以降低神经细胞对谷氨酸的摄取, 防治神经过度兴奋^[99]。目前调节神经递质的中药在 AD 中研究较少, 多数集中在抗抑郁、失眠、围经期综合征等。随着 AD 与神经递质相关研究的不断完善, 提醒可以从抗抑郁药物中研究对 AD 的作用机制。如刺五加能上调抑郁障碍小鼠脑中 5-羟色胺、多巴胺、去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 水平^[100]; 益智仁挥发油下调谷氨酸, 上调 GABA, 上调脑内 GABA_A 型受体介导的基因转录通路改善睡眠剥夺^[101]; 加地黄引子可以上调多巴胺、3,4-二羟基苯乙酸、高香草酸, 一些改善帕金森病^[102]的药物可能通过调节神经递质改善 AD 记忆障碍。中药通过调节神经递质治疗 AD 的分子机制见表 4。

2.5 其他

神经元损伤会导致记忆功能丧失, 参芝灵口服液激活 PI3K/Akt/mTOR 通路, 上调髓鞘特异性蛋白表达, 保护少突胶质细胞和神经髓鞘^[108]。灵芝三萜类化合物抑制 Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶 (Rho associated coiled-coil forming protein, ROCK) 通路, 下调 Caspase 等凋亡相关基因的表达, 抑制海马神经元凋亡^[109]。另外地黄苷 A 在下调丙二醛, 上调 SOD, 减轻氧化应激, 激活溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)/GPX4 通路抑制人神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞铁死亡^[110]; 黄芩苷上调 GPX4、SLC7A11 表达, 抑制神经细胞铁死亡改善脑出血^[111]。表明此类中药有抑

表 2 中药通过抑制炎症损伤及调节炎症微环境治疗 AD 的分子机制

Table 2 Mechanism of traditional Chinese medicine in treatment of AD by inhibiting neuroinflammation injury and regulating inflammatory microenvironment

中药/方剂	有效成分/组成比例	归经	功效	作用机制	文献
连翘	连翘酯苷 B	肺、心、小肠	清热解毒、消肿散结、疏散风热	↓: JIP3、p-JNK、p-APP、ELKS、pIKK、p-IκB-α、p-NF-κB、IL-1β、IL-6、TNF-α、iNOS、NO ↑: TLR3、p-IRF3、IFN-β、WDFY1; 激活 NF-κB 通路抗神经炎症活性	81
姜黄	姜黄素	脾、肝	破血行气、通经止痛	↓: Cdk5、LCP、CPL2、MIP-1、TNF-α、IL-1β; 激活 cPLA2/LPC 通路降低星形胶质细胞活性, 抑制 p25/cdk5 介导的神经炎症	82
肉桂	桂皮酮	肾、脾、心、肝	补火助阳、引火归元、散寒止痛、温通经脉	↓: iNOS、COX-2、TNF-α、IL-1β、p-Tau ↑: NR1、NR2A、SYP; 抑制海马神经炎症反应	74
五味子	五味子多糖	肺、心、肾	收敛固涩、益气生津、补肾宁心	↓: p-p38/p38、p-ERK/ERK、p-JNK/JNK、IL-1β、IL-6、TNF-α、NF-κB ↑: IκBα; 降低星形胶质细胞活性, 激活 NF-κB/MAPK 通路抑制神经炎症	75
桔梗	桔梗素	肺	宣肺、利咽、祛痰、排脓	↓: BV2 小胶质细胞中 p-p65、p-p38; NO 生成减少; 抑制 M1 小胶质细胞极化 ↑: BV2 小胶质细胞中 IL-10; M2 小胶质细胞中 IL-4、CD206、Arg1、TGF-β、PPARγ; 促进 M2 小胶质细胞极化, 改善炎症微环境	78
银杏叶	白果内酯	心、肺	活血化瘀、通络止痛、敛肺平喘、化浊调脂	↓: IL-1β、IL-6、TNF-α、ROS、ASC、Caspase-1、NLRP-1; 抑制 NADPH 氧化酶-ROS 途径抑制 NLRP1 炎症小体激活	76
银杏叶	银杏内酯 B	心、肺	活血化瘀、通络止痛、敛肺平喘、化浊调脂	↓: IL-1β、IL-6、TNF-α ↑: Atg5、Atg7、LC3II/I; 促进 BV2 小胶质细胞失活, 激活 NLRP3 自噬, 抑制 NLRP3 炎症小体活化	77
小柴胡汤 化裁方	柴胡、黄芪、人参、半夏、炙甘草、生姜、大枣、肉苁蓉、熟地黄 (8:3:3:3:2:2:2:4:4)	—	—	↓: IL-1β、IL-6、p-p38、NF-κB; 激活 p-p38MAPK/NF-κB 通路抑制神经炎症	83
益智仁-五味子药对	益智仁-五味子 (1:2)	—	—	↓: iNOS、NLRP1、NLRP3、TNF-α、IL-1β、IL-6、TNF-α、IL-1β、IL-6、TLR4、NF-κB、NLRP3; 抑制 TLR4/NF-κB/NLRP3 通路减弱炎症	84
芍药甘草汤	白芍药-炙甘草 (1:1)	—	—	下调炎症小体和神经炎症通路	85
黄连解毒汤	黄连、栀子、黄芪、黄柏 (3:3:2:2)	—	—	脑脊液中 TNF-α/IL-10、IL-8/IL-10、IL-1β/IL-10 回调, 其中 IL-1β/IL-10 下降明显, 改善脑内炎症微环境	86

JIP3-JNK 相互作用蛋白 3 pIKK-磷脂酰肌醇激酶相关激酶 IκBα-人核因子 κB 抑制蛋白 α IRF3-干扰素调节因子 3 Cdk5-周期蛋白依赖性激酶 5 MIP1-巨噬细胞炎症蛋白 1 NR1-谷氨酸受体 1 SYP-突触小泡蛋白 Arg1-精氨酸酶 1 TGF-β-转化生长因子-β Atg-抗胸腺细胞球蛋白

JIP3-JNK interacting protein 3 pIKK-phosphatidylinositol kinase-related kinase IκBα-inhibitor of NF-κB IRF3-interferon regulatory factor 3 Cdk5-cyclin-dependent kinases 5 MIP1-macrophage inflammatory protein 1 NR1-N-Methyl-D-Aspartate receptor 1 SYP-synaptophysin Arg1-arginase 1 TGF-β-transforming growth factor-β Atg-antithymocyte globulin

表 3 中药通过改善线粒体功能障碍治疗 AD 的分子机制

Table 3 Mechanism of traditional Chinese medicine in treatment of AD by improving mitochondrial function

中药/方剂	有效成分/组成比例	归经	功效	作用机制	文献
人参	人参皂苷 CK	脾、肺、心、肾	大补元气、复脉固脱、补脾益肺、生津养血、安神益智	↑: IRS2、IDE、GLUT1、GLUT3、PPAR γ ; 激活 PPAR γ , 改善能量代谢紊乱	87
白芍	芍药内酯苷	肝、脾	养血调经、敛阴止汗、柔肝止痛、平抑肝阳	↓: DRP1、SOD、Bax、Caspase-3、细胞色素 C ↑: Bcl-2、OPA1、MFN1、MFN2、PreP、CCO、SDH、ATP; 减少线粒体数量, 增加长度, 改善线粒体功能	88
鹿茸	—	肾、肝	壮肾阳、益精血、强筋骨、调冲任、托疮毒	↓: ROS、Ca ²⁺ 、Drp1、Fis1 ↑: ATP、MPP; 改善线粒体功能障碍	94
远志	细叶远志皂苷	心、肾、肺	安神益智、交通心肾、祛痰、消肿	↓: Drp1、P62 ↑: MFN2、PGC-1 α 、MFN2、LC3、PINK1、Parkin; 激活 PINK1/Parkin 通路促进线粒体自噬	89
当归芍药散	当归、白芍、茯苓、白术、泽泻、川芎 (3:16:4:4:8:8)	—	—	↑: PINK1、Parkin、LC3-I/LC3-II; 促进线粒体自噬, 减少海马神经元损伤	95
加味薯蓣丸	山药、熟地黄、制何首乌、党参、白芍、当归、远志、石菖蒲、川芎、炒白术、茯苓、杜仲、枸杞子、五味子 (15:12:12:10:10:10:6:7:5:9:9:6:9:5)	—	—	↓: p62、LC3II、ROS ↑: SOD、PINK1、Parkin; 线粒体形态清晰, 线粒体改善氧化应激, 促进线粒体自噬	96
补肾填髓方	石菖蒲、远志、何首乌、淫羊藿、龟板、龙骨 (2:2:3:3:4:4)	—	—	↓: 丙二醛 ↑: SOD; 改善线粒体的结构	97

IRS2-胰岛素受体底物 2 DRP1-动力蛋白相关蛋白 1 OPA1-视神经萎缩基因 1 MFN-线粒体融合蛋白 PreP-脯氨酰内肽酶 CCO-细胞色素氧化酶 SDH-琥珀酸脱氢酶 Fis1-线粒体分裂的蛋白 1 MPP-线粒体前体蛋白 PGC-过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 共激活因子-1 α PINK-PTEN 诱导的假定激酶 1
IRS2-insulin receptor substrate 2 DRP1-dynamin-relatedprotein 1 OPA1-optic atrophy gene 1 MFN-mitofusin PreP-prolyl endopeptidase CCO-cytochrome oxidase SDH-succinate dehydrogenase Fis1-mitochondrial fission 1 protein MPP-mitochondrial precursor protein PGC-1 α -peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α PINK-PTEN induced putative kinase 1

表 4 中药通过调节神经递质治疗 AD 的分子机制

Table 4 Mechanism of traditional Chinese medicine in treatment of AD by modulating neurotransmitters

中药/方剂	有效成分/组成比例	归经	功效	作用机制	文献
藏红花	藏红花素	心、肝	活血化瘀、散郁开结	↓: AchE ↑: 乙酰胆碱、ChAT; 降低细胞凋亡, A β 沉积	98
菝葜	α -细辛醚	肝、肾	祛风利湿、解毒消肿	抑制谷氨酸介导的 Ca ²⁺ 内流, 降低谷氨酸摄取; 协同增强 GABA 诱发电流	99
文冠果	—	肝	祛风除湿、消肿止痛	↓: NE、谷氨酸、色氨酸 ↑: 乙酰胆碱	103
苦木	—	肺、大肠	清热、祛湿、解毒	上调谷氨酸诱导的神经细胞增殖率	104
巴戟天	巴戟甲素	肾	补肾阳、强筋骨、祛风湿	↓: AchE ↑: 乙酰胆碱、NE、多巴胺、5-羟色胺、5-HIAA	105
四君子汤	人参、茯苓、白术、炙甘草 (3:3:3:2)	—	—	↓: 谷氨酸 ↑: 乙酰胆碱、GABA、5-羟色胺	106
地黄引子	熟地黄、山茱萸、肉苁蓉、巴戟天、制附子、肉桂、麦门冬、石斛、醋五味子、茯苓、石菖蒲、远志、薄荷、生姜、大枣 (3:3:3:3:3:3:3:3:3:3:3:2:1)	—	—	↓: AchE ↑: ChAT、突触蛋白-1、突触后致密物质-95、 α 7-nAChR; 改善突触功能和胆碱能系统	107

制铁死亡改善 AD 病程的潜力。另外喜树的活性成分喜树碱^[112]、余甘子枝叶^[113]等有抑制单纯疱疹病毒 I 型表达, 抗单纯疱疹病毒 I 型作用, 结合 AD 的微生物感染假说, 表明其可能也存在防治 AD 的作用。佛手散干预 AD 小鼠后肠道内乳酸杆菌数量增加, 大肠杆菌数量降低, 小鼠肝脏、血清、脑、

肠道内脂质过氧化水平下降, 表明佛手散通过肠-肝-脑轴降低脂质过氧化及神经炎症损伤^[114]。人参皂苷 Rg₁ 可以降低 Tau 蛋白表达, 其中变形菌门、拟杆菌门占比上升, 肠杆菌科、链球菌科以及大肠杆菌、志贺氏菌属占比趋于正常^[115]。中药通过调节肠道菌群治疗 AD 的分子机制见表 5。

表 5 中药通过调节肠道菌群治疗 AD 的分子机制

Table 5 Mechanism of traditional Chinese medicine in treatment of AD by regulating intestinal flora

中药/方剂	有效成分/组成比例	归经	功效	对肠道菌群的影响		作用机制	文献
				增加	降低		
罗布麻	异槲皮苷	肝、心、肾	平肝安神、清热利水	拟杆菌门、巴恩斯氏菌、乳酸杆菌	厚壁菌门、别样杆菌、理研菌	↓: TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、INF- γ 、p-JNK/JNK、p-IRS/IRS ↑: IL-10、IL-5、p-Akt/Akt、p-MAPK/MAPK、p-CREB/CREB、BDNF、SCFAs	116
人参	人参皂苷 Rg ₁	脾、肺、心	大补元气、复脉固脱、补脾益肺、生津养血、安神益智	变形菌门、肠杆菌科、乳酸菌、大肠杆菌、志贺菌	厚壁菌门、链球菌科、巴氏杆菌科、乳酸杆菌、巨单胞菌	肠道菌群丰度和数量恢复正常, Tau 表达降低	115
黄连	药根碱	心、胃、肝、大肠	清热燥湿、泻火解毒	软壁菌门、拟杆菌门、嗜酸乳杆菌、双歧杆菌、粪杆菌	厚壁菌门	改善肠道菌群丰度, 皮层和海马中 A β 减少	117
佛手散	当归、川芎 (3:2)	—	—	乳酸杆菌	大肠杆菌	↓: 脑、肝脏、血清中脂多糖、丙二醛, 肠道中丙二醛, 激活肠-肝-脑轴, 改善氧化应激, 降低炎症反应	114
黄连解毒汤	黄连、黄芩、黄柏、栀子 (3:2:2:3)	—	—	普氏菌科、乳酸杆菌科、消化球菌科、产碱菌科、螺杆菌科	厚壁菌门、未分拟杆菌、毛螺菌科、紫单胞菌科	↓: 中枢中 IL-6、丙二醛; 血清中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α ↑: 中枢中 IFN- γ 、IL-4、IL-10、SOD, 血清中 IFN- γ , 改善氧化应激和炎症反应	118

CREB-环磷酸腺苷效应元件结合蛋白 BDNF-脑源性神经营养因子 SCFAs-短链脂肪酸

CREB-cAMP-response element binding protein BDNF-brain-derived neurotrophic factor SCFAs-short-chain fatty acids

3 结语与展望

随着 AD 发病机制研究的不断完善, 近年来有关中药改善 AD 的研究也取得了巨大的进展, 中医药防治 AD 出现明显的优势。其主要通过减轻氧化应激、神经炎症、减少 Tau 蛋白磷酸化等途径对改善 AD 进程起到作用。其中通过抑制神经炎症、改善氧化损伤途径是中医药防治 AD 的研究热点, 而针对神经递质的调节以及靶向细胞膜上 A β 作用受体的中医药研究较少。甘露特钠胶囊在海洋褐藻提

取物中制备得到, 研究发现其能有效地重塑肠道微环境, 降低苯丙氨酸等代谢产物积累, 靶向脑-肠轴减轻脑内神经炎症^[119], 证明中医药可通过调节肠道菌群丰度改善 AD。研究发现在 AD 患者脑内也发现铁紊乱, 但是通过抑制铁死亡改善 AD 仅停留在理论阶段, 目前尚无药物靶向抑制铁死亡改善 AD, 因此通过改善铁死亡的中医药研究具有广泛前景。同时中医药的开发也存在一定难度和不足, 多数中药成分较复杂, 改善 AD 的作用机制尚未完全阐明;

研究多集中于人参、石菖蒲等中药，大量中药尚未发掘；多数中药止步于实验阶段，缺乏临床数据等。

总体而言，对中医药防治 AD 的研究应注重靶向 A β 作用受体、改善肠道菌群结构、抑制神经细胞铁死亡等途径展开；通过网络药理学、分子对接等途径扩大对中药的筛选、广泛地对中医药以及有效成分、作用机制进行研究；同时开展更多地中医药临床研究，指定合理的中医药防治 AD 的诊疗方案，为现代新药的开发提供新方法。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Lane C A, Hardy J, Schott J M. Alzheimer's disease [J]. *Eur J Neurol*, 2018, 25(1): 59-70.
- [2] Kam T I, Gwon Y, Jung Y K. Amyloid beta receptors responsible for neurotoxicity and cellular defects in Alzheimer's disease [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71(24): 4803-4813.
- [3] Amin L D, Harris D A. A β receptors specifically recognize molecular features displayed by fibril ends and neurotoxic oligomers [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 3451.
- [4] Iqbal K, Liu F, Gong C X, et al. Mechanisms of tau-induced neurodegeneration [J]. *Acta Neuropathol*, 2009, 118(1): 53-69.
- [5] Mansuroglu Z, Benhelli-Mokrani H, Marcato V, et al. Loss of Tau protein affects the structure, transcription and repair of neuronal pericentromeric heterochromatin [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 33047.
- [6] Cheng Y, Bai F. The association of tau with mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease [J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 163.
- [7] Thomas K R, Bangen K J, Weigand A J, et al. Objective subtle cognitive difficulties predict future amyloid accumulation and neurodegeneration [J]. *Neurology*, 2020, 94(4): e397-e406.
- [8] Sturchio A, Dwivedi A K, Young C B, et al. High cerebrospinal amyloid- β_{42} is associated with normal cognition in individuals with brain amyloidosis [J]. *EClin Med*, 2021, 38: 100988.
- [9] Ittner A, Chua S W, Bertz J, et al. Site-specific phosphorylation of tau inhibits amyloid- β toxicity in Alzheimer's mice [J]. *Science*, 2016, 354(6314): 904-908.
- [10] Niewiadomska G, Niewiadomski W, Steczkowska M, et al. Tau oligomers neurotoxicity [J]. *Life*, 2021, 11(1): 28.
- [11] Walker K A, Ficek B N, Westbrook R. Understanding the role of systemic inflammation in Alzheimer's disease [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2019, 10(8): 3340-3342.
- [12] Kaur D, Sharma V, Deshmukh R. Activation of microglia and astrocytes: A roadway to neuroinflammation and Alzheimer's disease [J]. *Inflammopharmacology*, 2019, 27(4): 663-677.
- [13] Brosseron F, Maass A, Kleinedam L, et al. Soluble TAM receptors sAXL and sTyro3 predict structural and functional protection in Alzheimer's disease [J]. *Neuron*, 2022, 110(6): 1009-1022.
- [14] Pascoal T A, Benedet A L, Ashton N J, et al. Microglial activation and tau propagate jointly across Braak stages [J]. *Nat Med*, 2021, 27(9): 1592-1599.
- [15] Sarlus H, Heneka M T. Microglia in Alzheimer's disease [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(9): 3240-3249.
- [16] Wang Q Q, Yao H M, Liu W Y, et al. Microglia polarization in Alzheimer's disease: Mechanisms and a potential therapeutic target [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 772717.
- [17] Wang S T, Colonna M. Microglia in Alzheimer's disease: A target for immunotherapy [J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 106(1): 219-227.
- [18] Singhal G, Jaehne E J, Corrigan F, et al. Inflammasomes in neuroinflammation and changes in brain function: A focused review [J]. *Front Neurosci*, 2014, 8: 315.
- [19] Wang W Z, Zhao F P, Ma X P, et al. Mitochondria dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease: Recent advances [J]. *Mol Neurodegener*, 2020, 15(1): 30.
- [20] 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.
- [21] MacDonald R, Barnes K, Hastings C, et al. Mitochondrial abnormalities in Parkinson's disease and Alzheimer's disease: Can mitochondria be targeted therapeutically? [J]. *Biochem Soc Trans*, 2018, 46(4): 891-909.
- [22] Butterfield D A, Halliwell B. Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer's disease [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2019, 20(3): 148-160.
- [23] Pradeepkiran J A, Reddy P H. Defective mitophagy in Alzheimer's disease [J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 64: 101191.
- [24] Wang X L, Wang W Z, Li L, et al. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842(8): 1240-1247.
- [25] Reddy P H, Yin X L, Manczak M, et al. Mutant APP and amyloid beta-induced defective autophagy, mitophagy, mitochondrial structural and functional changes and

- synaptic damage in hippocampal neurons from Alzheimer's disease [J]. *Hum Mol Genet*, 2018, 27(14): 2502-2516.
- [26] Snowden S G, Ebshiana A A, Hye A, *et al.* Neurotransmitter imbalance in the brain and Alzheimer's disease pathology [J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 72(1): 35-43.
- [27] Cheng Y J, Lin C H, Lane H Y. Involvement of cholinergic, adrenergic, and glutamatergic network modulation with cognitive dysfunction in Alzheimer's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2283.
- [28] Ferreira-Vieira T H, Guimaraes I M, Silva F R, *et al.* Alzheimer's disease: Targeting the cholinergic system [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2016, 14(1): 101-115.
- [29] Bi D L, Wen L, Wu Z J, *et al.* GABAergic dysfunction in excitatory and inhibitory (E/I) imbalance drives the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2020, 16(9): 1312-1329.
- [30] Tao Y L, Wang Y, Rogers J T, *et al.* Perturbed iron distribution in Alzheimer's disease serum, cerebrospinal fluid, and selected brain regions: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 42(2): 679-690.
- [31] Sultana R, Perluigi M, Butterfield D A. Lipid peroxidation triggers neurodegeneration: A redox proteomics view into the Alzheimer's disease brain [J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 62: 157-169.
- [32] Majerníková N, den Dunnen W F A, Dolga A M. The potential of ferroptosis-targeting therapies for Alzheimer's disease: From mechanism to transcriptomic analysis [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 745046.
- [33] Chen K, Jiang X B, Wu M X, *et al.* Ferroptosis, a potential therapeutic target in Alzheimer's disease [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 704298.
- [34] Zhuang Z Q, Shen L L, Li W W, *et al.* Gut microbiota is altered in patients with Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 63(4): 1337-1346.
- [35] Liu S, Gao J G, Zhu M Q, *et al.* Gut microbiota and dysbiosis in Alzheimer's disease: Implications for pathogenesis and treatment [J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(12): 5026-5043.
- [36] Gao Q, Wang Y, Wang X, *et al.* Decreased levels of circulating trimethylamine N-oxide alleviate cognitive and pathological deterioration in transgenic mice: A potential therapeutic approach for Alzheimer's disease [J]. *Aging*, 2019, 11(19): 8642-8663.
- [37] Readhead B, Haure-Mirande J V, Funk C C, *et al.* Multiscale analysis of independent Alzheimer's cohorts finds disruption of molecular, genetic, and clinical networks by human herpesvirus [J]. *Neuron*, 2018, 99(1): 64-82.
- [38] Gate D, Saligrama N, Leventhal O, *et al.* Clonally expanded CD8 T cells patrol the cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease [J]. *Nature*, 2020, 577(7790): 399-404.
- [39] Dominy S S, Lynch C, Ermini F, *et al.* *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors [J]. *Sci Adv*, 2019, 5(1): eaau3333.
- [40] Lim B, Prassas I, Diamandis E P. Alzheimer's disease pathogenesis: The role of autoimmunity [J]. *J Appl Lab Med*, 2021, 6(3): 756-764.
- [41] Wu H, Dunnett S, Ho Y S, *et al.* The role of sleep deprivation and circadian rhythm disruption as risk factors of Alzheimer's disease [J]. *Front Neuroendocrinol*, 2019, 54: 100764.
- [42] Johnson R J, Gomez-Pinilla F, Nagel M, *et al.* Cerebral fructose metabolism as a potential mechanism driving Alzheimer's disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 560865.
- [43] Neff R A, Wang M H, Vatansever S, *et al.* Molecular subtyping of Alzheimer's disease using RNA sequencing data reveals novel mechanisms and targets [J]. *Sci Adv*, 2021, 7(2): eabb5398.
- [44] Yang G H, Zhou R, Zhou Q, *et al.* Structural basis of Notch recognition by human γ -secretase [J]. *Nature*, 2019, 565(7738): 192-197.
- [45] Prasad K. AGE-RAGE stress: A changing landscape in pathology and treatment of Alzheimer's disease [J]. *Mol Cell Biochem*, 2019, 459(1/2): 95-112.
- [46] Alberdi E, Sánchez-Gómez M V, Cavaliere F, *et al.* Amyloid beta oligomers induce Ca^{2+} dysregulation and neuronal death through activation of ionotropic glutamate receptors [J]. *Cell Calcium*, 2010, 47(3): 264-272.
- [47] 陈艳清, 田喜慧, 贾炳泉, 等. 阿尔茨海默病中 Tau 蛋白的异常磷酸化及其机制 [J]. *脑与神经疾病杂志*, 2019, 27(10): 645-650.
- [48] 冯飞, 李莹, 黄南渠, 等. 淫羊藿素对 β 淀粉样蛋白生成相关途径的影响 [J]. *重庆医学*, 2020, 49(11): 1721-1725.
- [49] Ahsan A U, Sharma V L, Wani A, *et al.* Naringenin upregulates AMPK-mediated autophagy to rescue neuronal cells from β -amyloid (1-42) evoked neurotoxicity [J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(8): 3589-3602.
- [50] Huang M Y, Yu G R. Cycloastragenol inhibits $\text{A}\beta_{1-42}$ -induced blood-brain barrier disruption and enhances soluble $\text{A}\beta$ efflux *in vitro* [J]. *J Asian Nat Prod*

- Res, 2021, 23(6): 556-569.
- [51] Xiao S F, Wu Q P, Yao X B, *et al.* Inhibitory effects of isobavachalcone on tau protein aggregation, tau phosphorylation, and oligomeric tau-induced apoptosis [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2021, 12(1): 123-132.
- [52] 冯超, 姜霁芳, 唐美霞, 等. 天麻素对 A β ₁₋₄₂ 致痴呆大鼠模型的保护作用及机制探究 [J]. 天然产物研究与开发, 2018, 30(1): 89-96.
- [53] Wu Y, Chen Q J, Wen B, *et al.* Berberine reduces A β ₄₂ deposition and tau hyperphosphorylation via ameliorating endoplasmic reticulum stress [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 640758.
- [54] Lin R Z, Chen X H, Li W M, *et al.* Exposure to metal ions regulates mRNA levels of APP and BACE1 in PC12 cells: Blockage by curcumin [J]. *Neurosci Lett*, 2008, 440(3): 344-347.
- [55] Wang H L, Li Q Q, Sun S Y, *et al.* Neuroprotective effects of salidroside in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2020, 40(7): 1133-1142.
- [56] Liu C Y, Chen K, Lu Y W, *et al.* Catalpol provides a protective effect on fibrillary A β ₁₋₄₂-induced barrier disruption in an *in vitro* model of the blood-brain barrier [J]. *Phytother Res*, 2018, 32(6): 1047-1055.
- [57] 吴文雪, 苏彦兆, 刘超宇, 等. 二苯乙烯苷对 AD 模型小鼠 Tau 蛋白 Thr205 和 Ser404 位点磷酸化的影响 [J]. 中国药房, 2020, 31(23): 2847-2852.
- [58] 苏彦兆, 吴文雪, 刘超宇, 等. 二苯乙烯苷对 APP/PS1/Tau 三转基因小鼠痴呆模型 GSK3 β , PKA, PP2A 的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(4): 64-69.
- [59] Schweiger S, Matthes F, Posey K, *et al.* Resveratrol induces dephosphorylation of Tau by interfering with the MID1-PP2A complex [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13753.
- [60] 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.
- [61] Yao Y J, Wang Y M, Kong L, *et al.* Osthole decreases tau protein phosphorylation via PI3K/AKT/GSK3 β signaling pathway in Alzheimer's disease [J]. *Life Sci*, 2019, 217: 16-24.
- [62] 雷秀英, 伊力亚斯·艾萨, 张瑜, 等. 骆驼蓬总碱对 Tau 蛋白的降解作用 [J]. 新疆医科大学学报, 2021, 44(5): 615-619.
- [63] 宋虢福, 那里, 王楠, 等. 丹酚酸 B 对 APP/PS1 小鼠学习记忆及氧化应激的作用及可能机制 [J]. 解剖科学进展, 2021, 27(1): 42-45.
- [64] Xu Y, Hu R, He D Q, *et al.* Bisdemethoxycurcumin inhibits oxidative stress and antagonizes Alzheimer's disease by up-regulating SIRT1 [J]. *Brain Behav*, 2020, 10(7): e01655.
- [65] 郭佳晨, 袁青青, 丁永芳, 等. 腊梅叶醇提取物二氯甲烷部位对阿尔茨海默病小鼠的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(2): 230-233.
- [66] 王璐, 白雨朦, 李晓宇, 等. 肉苁蓉总苷对阿尔茨海默病模型大鼠学习认知功能和氧化应激的影响 [J]. 解剖学杂志, 2020, 43(3): 194-199.
- [67] 苏丽燕·赛力木江, 依木然·马瑞士, 从媛媛, 等. 阿里红多糖通过激活 Nrf2/ARE 通路改善阿尔茨海默病大鼠海马及脑皮层的氧化应激损伤 [J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33(1): 89-96.
- [68] 顾晓群, 余黎, 武相, 等. 补肾益智方治疗阿尔茨海默病斑马鱼模型的作用及机制研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2020, 36(1): 56-62.
- [69] 陈云慧, 夏军, 淮文英, 等. 当归芍药散调控泛素-蛋白酶体途径改善 SAMP8 小鼠认知能力的作用及其机制研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021: 1-9.
- [70] 殷紫, 张二飞, 邓祥敏, 等. 醒脑益智汤对 AD 模型小鼠 tau 蛋白及 A β 表达的影响 [J]. 中成药, 2020, 42(6): 1473-1477.
- [71] 温小雨, 孙玉浩, 夏猛. 五脏温阳化痰汤含药血清干预阿尔茨海默症细胞模型磷酸化 tau 蛋白的变化 [J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(7): 1068-1073.
- [72] 许玉珉, 沈晓明, 兰瑞, 等. 开心散对 APP/PS1 小鼠学习记忆能力和突触功能的机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(20): 15-22.
- [73] 蔡标, 谢道俊, 王艳, 等. 黄蒲通窍胶囊对阿尔茨海默病大鼠海马氧化应激和线粒体凋亡途径的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(6): 707-711.
- [74] 吴永康, 高洁, 卢志园, 等. 桂皮醛通过阻止海马神经炎症反应改善阿尔茨海默病老年小鼠记忆障碍的作用研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2021, 23(5): 1627-1635.
- [75] Xu M J, Yan T X, Fan K Y, *et al.* Polysaccharide of *Schisandra Chinensis Fructus* ameliorates cognitive decline in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 237: 354-365.
- [76] 黄茸茸, 陆松侠, 许燕, 等. 白果内酯对 A β ₂₅₋₃₅ 诱导 HT22 细胞损伤及 NLRP-1 炎症小体激活的影响 [J]. 中成药, 2020, 42(9): 2317-2323.
- [77] Shao L, Dong C, Geng D Q, *et al.* Ginkgolide B inactivates the NLRP3 inflammasome by promoting autophagic degradation to improve learning and memory impairment in Alzheimer's disease [J]. *Metab Brain Dis*, 2022, 37(2): 329-341.

- [78] Yang Z Y, Liu B P, Yang L E, *et al.* Platycodigenin as potential drug candidate for Alzheimer's disease via modulating microglial polarization and neurite regeneration [J]. *Molecules*, 2019, 24(18): 3207.
- [79] Yang W, Liu Y, Xu Q Q, *et al.* Sulforaphene ameliorates neuroinflammation and hyperphosphorylated tau protein via regulating the PI3K/Akt/GSK3 β pathway in experimental models of Alzheimer's disease [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 4754195.
- [80] Abdallah H M, El Sayed N S, Sirwi A, *et al.* Mangostanaxanthone IV ameliorates streptozotocin-induced neuro-inflammation, amyloid deposition, and tau hyperphosphorylation via modulating PI3K/Akt/GSK3 β pathway [J]. *Biology*, 2021, 10(12): 1298.
- [81] Kong F G, Jiang X, Wang R C, *et al.* Forsythoside B attenuates memory impairment and neuroinflammation via inhibition on NF- κ B signaling in Alzheimer's disease [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 305.
- [82] Sundaram J R, Poore C P, Sulaimi N H B, *et al.* Curcumin ameliorates neuroinflammation, neurodegeneration, and memory deficits in p25 transgenic mouse model that bears hallmarks of Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 60(4): 1429-1442.
- [83] 陈靖, 韩兆丰, 付彦君, 等. 经方小柴胡汤化裁方对阿尔茨海默病小鼠海马组织细胞炎症因子 IL-1 β 、IL-6 及 p-p38 MARK、NF- κ B 表达水平的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(12): 217-220.
- [84] Qi Y, Cheng X H, Jing H T, *et al.* Combination of schisandrin and nootkatone exerts neuroprotective effect in Alzheimer's disease mice model [J]. *Metab Brain Dis*, 2019, 34(6): 1689-1703.
- [85] Chiu Y J, Lin C H, Lee M C, *et al.* Formulated Chinese medicine Shaoyao Gancan Tang reduces NLRP1 and NLRP3 in Alzheimer's disease cell and mouse models for neuroprotection and cognitive improvement [J]. *Aging*, 2021, 13(11): 15620-15637.
- [86] 顾欣如, 方思月, 任维, 等. 黄连解毒汤在阿尔茨海默病模型大鼠体内药代动力学及对脑内炎症微环境改善的研究 [J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(14): 3006-3011.
- [87] 陈锡俊. 基于 PPAR γ 通路人参皂苷 CK 调节能量代谢对阿尔茨海默病的机制研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2020.
- [88] Xu Y J, Mei Y, Shi X Q, *et al.* Albiflorin ameliorates memory deficits in APP/PS1 transgenic mice via ameliorating mitochondrial dysfunction [J]. *Brain Res*, 2019, 1719: 113-123.
- [89] 余河汉. 细叶远志皂苷基于 PINK1-Parkin 通路诱导自噬对 APP/PS1 小鼠脑线粒体损伤的保护作用 [D]. 广州: 广东药科大学, 2021.
- [90] 刘芸如, 赵范范, 叶慧敏, 等. 白藜芦醇对内质网应激介导的原代神经元细胞作用机制 [J/OL]. *食品科学*, <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2206.TS.20211227.1422.006.html>.
- [91] 车敏, 安方玉, 王燕, 等. 当归多糖对阿尔茨海默病模型大鼠海马神经元内质网应激的影响 [J]. *中医临床研究*, 2021, 13(2): 7-11.
- [92] 何莹莹, 靳辉, 计胜峰, 等. 丹参酮IIA 抑制内质网应激及细胞凋亡改善 AD 小鼠的认知障碍 [J]. *西安交通大学学报: 医学版*, 2020, 41(2): 287-293.
- [93] 郭园园, 郑琴, 胡鹏翼, 等. 中药调控能量代谢治疗神经退行性疾病的研究进展 [J]. *中药新药与临床药理*, 2020, 31(11): 1384-1388.
- [94] Cheng D, Yang X J, Zhang L, *et al.* Tortoise plastron and deer antler gelatin prevents against neuronal mitochondrial dysfunction *in vitro*: Implication for a potential therapy of Alzheimer's disease [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 690256.
- [95] Song Z Y, Luo D Y, Wang Y K, *et al.* Neuroprotective effect of Danggui Shaoyao San via the mitophagy-apoptosis pathway in a rat model of Alzheimer's disease [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 3995958.
- [96] 周剑杰, 谭子虎, 杨哲, 等. 加味薯蓣丸介导线粒体自噬改善 APP/PS1 小鼠氧化应激损伤及学习记忆能力 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(6): 43-53.
- [97] 曹玉成, 王哲, 宋炜熙. 补肾填髓方对阿尔茨海默病模型大鼠学习记忆能力及线粒体氧化应激的影响 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2019, 39(4): 459-464.
- [98] Wang C Y, Cai X Y, Hu W J, *et al.* Investigation of the neuroprotective effects of crocin via antioxidant activities in HT22 cells and in mice with Alzheimer's disease [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(2): 956-966.
- [99] Chen Y, Gao X F, Liu Q, *et al.* Alpha-asarone improves cognitive function of aged rats by alleviating neuronal excitotoxicity via GABAA receptors [J]. *Neuropharmacology*, 2020, 162: 107843.
- [100] Dhingra D, Sharma A. Antidepressant-like activity of *Glycyrrhiza glabra* L. in mouse models of immobility tests [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2006, 30(3): 449-454.
- [101] 崔开宇, 王平, 游秋云. 益智仁挥发油对大鼠快动眼睡眠剥夺恢复后脑组织氨基酸类神经递质含量及其受体表达的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(4): 223-227.
- [102] Zhang J S, Zhang Z N, Bao J, *et al.* Jia-Jian-Di-Huang-Yin-Zi Decoction reduces apoptosis

- induced by both mitochondrial and endoplasmic reticulum Caspase-12 pathways in the mouse model of Parkinson's disease [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 203: 69-79.
- [103] Sun Z, Li Q, Bi K S. Rapid HPLC-ESI-MS/MS analysis of neurotransmitters in the brain tissue of Alzheimer's disease rats before and after oral administration of *Xanthoceras sorbifolia* Bunge [J]. *Molecules*, 2018, 23(12): 3111.
- [104] Guo E Y, Hu Y W, Du T, *et al.* Effects of *Picrasma quassioides* and its active constituents on Alzheimer's disease *in vitro* and *in vivo* [J]. *Bioorg Chem*, 2019, 92: 103258.
- [105] 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.
- [106] 肖帅, 郑琴, 李文静, 等. 四君子汤对 APP/PS1 小鼠神经递质的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(19): 2655-2658.
- [107] 张蝶. 地黄饮子对 APP/PS1 小鼠突触功能及胆碱能系统的保护机制 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [108] Qin G F, Wang Y H, Liu Z H, *et al.* Shenzhiling oral solution promotes myelin repair through PI3K/Akt-mTOR pathway in STZ-induced SAD mice [J]. *Biotech*, 2021, 11(7): 361.
- [109] Yu N H, Huang Y P, Jiang Y, *et al.* *Ganoderma lucidum* triterpenoids (GLTs) reduce neuronal apoptosis via inhibition of ROCK signal pathway in APP/PS1 transgenic Alzheimer's disease mice [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 9894037.
- [110] Fu C, Wu Y F, Liu S J, *et al.* Rehmannioside A improves cognitive impairment and alleviates ferroptosis via activating PI3K/AKT/Nrf2 and SLC7A11/GPX4 signaling pathway after ischemia [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 289: 115021.
- [111] Duan L N, Zhang Y, Yang Y N, *et al.* Baicalin inhibits ferroptosis in intracerebral hemorrhage [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 629379.
- [112] 周洁, 钟鹏禹, 许群芬, 等. 喜树碱通过抑制 HSV-1 复制相关基因的表达发挥抗 HSV-1 作用 [J]. 中草药, 2018, 49(17): 4078-4084.
- [113] 张玉洁. 余甘子枝叶部位化学成分及抗 HSV-1 生物活性研究 [D]. 广州: 暨南大学, 2013.
- [114] Lu J, Guo P F, Liu X Q, *et al.* Herbal formula fo Shou San attenuates Alzheimer's disease-related pathologies via the gut-liver-brain axis in APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 8302950.
- [115] Wang L M, Lu J L, Zeng Y Q, *et al.* Improving Alzheimer's disease by altering gut microbiota in tree shrews with ginsenoside Rg₁ [J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2020, 367(4): fnaa011.
- [116] Xu M D, Huang H, Mo X X, *et al.* Quercetin-3-O-glucuronide alleviates cognitive deficit and toxicity in A β ₁₋₄₂-induced AD-like mice and SH-SY5Y cells [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2021, 65(6): 2000660.
- [117] Wang S, Jiang W, Ouyang T, *et al.* Jatrorrhizine balances the gut microbiota and reverses learning and memory deficits in APP/PS1 transgenic mice [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 19575.
- [118] Gu X R, Zhou J Y, Zhou Y Y, *et al.* Huanglian Jiedu Decoction remodels the periphery microenvironment to inhibit Alzheimer's disease progression based on the "brain-gut" axis through multiple integrated omics [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13(1): 44.
- [119] Wang X, Sun G, Feng T, *et al.* Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression [J]. *Cell Res*, 2019, 29(10): 787-803.

[责任编辑 崔艳丽]