

中药多糖防治阿尔茨海默病作用机制的研究进展

张 健, 李 全*, 周妍妍*

黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040

摘 要: 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种常见的神经退行性疾病, 已成为严重威胁老年人身心健康的重要疾病之一, 中药因其多靶点、多途径以及性质稳定等特点被广泛应用于治疗 AD 的实验研究。大量研究表明中药多糖在防治 AD 中起着重要作用。主要综述了防治 AD 的中药多糖来源、作用途径, 中药多糖防治 AD 的作用机制 (抑制 β -淀粉样蛋白生成、降低 Tau 磷酸化水平、抑制氧化应激、抑制神经炎症、抑制细胞凋亡、调节自噬、改善能量代谢等), 旨在为中药多糖成分防治 AD 的临床药物开发提供参考和依据。

关键词: 中药多糖; 阿尔茨海默病; β -淀粉样蛋白; Tau 磷酸化; 氧化应激; 神经炎症; 细胞凋亡; 自噬; 能量代谢

中图分类号: R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)23-7553-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.23.027

Research progress on mechanism of traditional Chinese medicine polysaccharides in preventing and treating Alzheimer's disease

ZHANG Jian, LI Quan, ZHOU Yan-yan

Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, China

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is a common neurodegenerative disease, which has become one of the important diseases seriously threatening the physical and mental health of the elderly. Traditional Chinese medicine has been widely used in experimental research on the treatment of AD because of its multi-target, multi-channel and stable nature. A large number of studies have shown that traditional Chinese medicine polysaccharides play an important role in the prevention and treatment of AD. This paper mainly reviewed the source and action way of traditional Chinese medicine polysaccharide for prevention and treatment of AD, and the action mechanism of traditional Chinese medicine polysaccharide for prevention and treatment of AD (inhibition of amyloid β -protein production, reduction of Tau phosphorylation level, inhibition of oxidative stress, inhibition of neuroinflammation, inhibition of cell apoptosis, regulation of autophagy, improvement of energy metabolism, etc.), aiming to provide reference and basis for the clinical drug development of traditional Chinese medicine polysaccharides in the prevention and treatment of AD.

Key words: traditional Chinese medicine polysaccharide; Alzheimer's disease; amyloid β -protein; Tau phosphorylation; oxidative stress; neuroinflammation; cell apoptosis; autophagy; energy metabolism

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 又称老年性痴呆, 是一种常见的神经退行性疾病, 其发病假说主要包括 β -淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 级联假说、Tau 蛋白过度磷酸化假说以及胆碱能假说等^[1]。然而脑内 A β 沉积作为 AD 的标志性病理改变和中心环节不仅能介导 Tau 蛋白过度磷酸化和胆碱能系统失衡, 还可引发氧化应激、神经炎

症、细胞凋亡、线粒体及突触功能障碍等一系列级联反应^[2-8]。但迄今为止, 只有胆碱酯酶抑制剂和 N-甲基 D-天冬氨酸拮抗剂 2 类药物被批准用于治疗 AD, 并且这些药物的作用是控制症状而不是改变疾病的进程^[9-11]。

多糖是一种重要的生物大分子, 由 20 余个单糖分子脱水缩合而成, 并由糖苷键连接而成的高分子

收稿日期: 2022-08-02

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81774197); 国家自然科学基金资助项目 (81803984)

作者简介: 张 健 (1996—), 男, 硕士, 研究方向为中医药防治老年性疾病。E-mail: 904407928@qq.com

*通信作者: 周妍妍 (1977—), 女, 教授, 博士生导师, 主要从事中医药防治老年性疾病研究。E-mail: 13339319259@163.com

李 全 (1978—), 男, 副教授, 硕士生导师, 主要从事中医药防治老年性疾病研究。E-mail: liquan_hljucm@163.com

碳水化合物。多糖类成分广泛分布于动物及植物中,在动物体内主要以糖原的形式存在,而在植物细胞中可分为胞内多糖和胞外多糖 2 类,主要以纤维素、肽聚糖和淀粉的形式存在^[12-15]。多糖具有抗病毒、抗炎、抗氧化、抗肿瘤及调节免疫系统等多种生物活性且使用安全、不良反应少,被认为是食品和药品开发与利用的理想原材料^[16-20]。

据 2021 年《中国阿尔茨海默病报告》表明,截至 2019 年底我国现存 AD 患者超过 1000 万,并呈现高患病率和高死亡率的“双高”特点^[21]。因此,AD 已经成为严重威胁老年人身心健康的重要疾病之一,逐渐成为社会无法回避的问题。前期大量学者围绕 AD 的各种假说机制进行深入研究,尽管已经研制出几类靶向治疗 AD 的化学药物,但其作用效果不甚理想,还常伴有不同程度的不良反应。中药因其多靶点、多途径以及性质稳定等特点已被广泛应用于治疗 AD 的实验研究,特别是具有多重活性作用的多糖类成分。因此,本文旨在对防治 AD 的中药多糖来源、作用途径,中药多糖类成分防治 AD 的作用机制(抑制 A β 生成、降低 Tau 磷酸化水平、抑制氧化应激、抑制神经炎症、抑制细胞凋亡、调节自噬、改善能量代谢等)进行综述,以期对防治 AD 的中药多糖类成分开发提供帮助。

1 中药多糖来源

由于多糖类成分通常与其他成分共存,因此其提取、纯化以及分析的方法较为复杂。常见的提取多糖方法主要有热水提取、酶辅助、微波辅助、超声辅助和超临界流体萃取等^[22-24];多糖纯化的常用方法包括沉淀法、凝胶色谱法、阴离子交换色谱法、大孔树脂柱色谱法、超滤法等^[25-26];多糖分离的技术主要为色谱方法与其他结构分析技术结合使用^[27-29]。近 10 年防治 AD 的中药多糖类成分大多来源于药用植物如党参 *Codonopsis pilosula* (Franch.) Nannf.、黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao、当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels、肉苁蓉 *Cistanche deserticola* Y. C. Ma、山茱萸 *Cornus officinalis* Sieb. et Zucc.、枸杞 *Lycium barbarum* L.、五味子 *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. 以及菌类植物如灵芝 *Ganoderma lucidum* (Leyss. ex Fr.)、香菇 *Lentinus edodes* (Berk.) Sing、猴头菇 *Hericium erinaceus* (Bull.) Pers.、蜜环菌 *Armillaria mellea* (Vahl) P. Kumm.、阿里红 *Fomes officinalis* (Vill. ex Fr.) Ames 等,但来源于药用动物

部位却极少。2013—2017 年、2018—2022 年防治 AD 不同来源中药多糖的使用频次见图 1、2。此外,

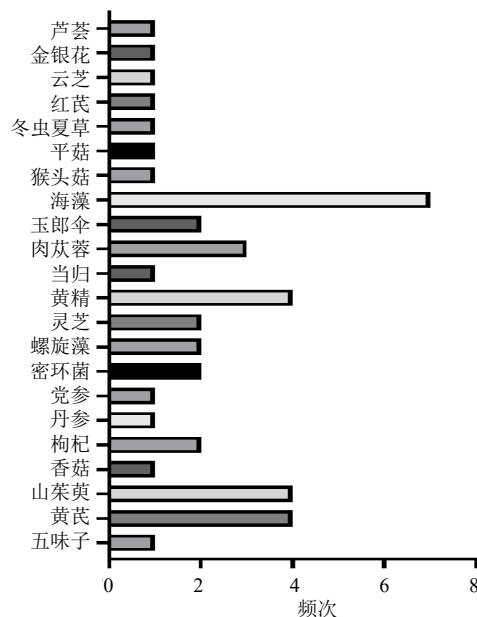


图 1 2013—2017 年防治 AD 不同来源中药多糖的使用频次
Fig. 1 Frequency of use of traditional Chinese medicine polysaccharides from different sources for prevention and treatment of AD from 2013—2017

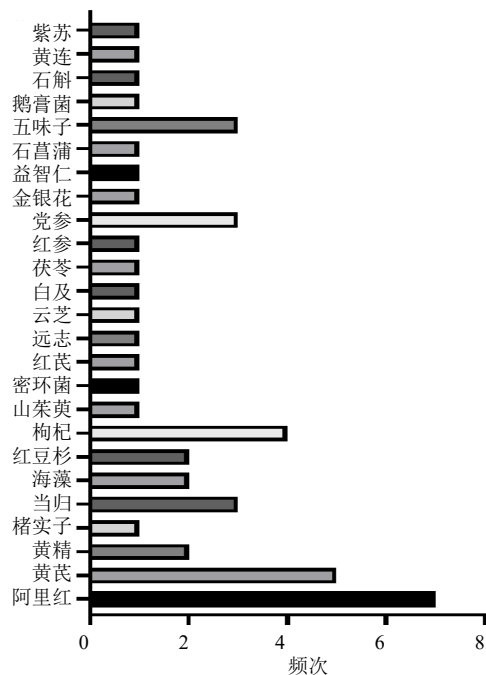


图 2 2018—2022 年防治 AD 不同来源中药多糖的使用频次
Fig. 2 Frequency of use of traditional Chinese medicine polysaccharides from different sources for prevention and treatment of AD from 2018—2022

提取自海洋产物海藻、螺旋藻的中药多糖防治 AD 亦是当下的研究热点之一。这些中药多糖主要由葡萄糖、甘露糖、半乳糖、鼠李糖、阿拉伯糖、木糖、

岩藻糖、半乳糖醛酸和葡萄糖醛酸等 3~10 个单糖构成, 并且这些中药多糖的构成既有中性糖又有酸性糖, 见表 1。

表 1 防治 AD 的中药多糖的单糖组成

Table 1 Monosaccharide composition of traditional Chinese medicine polysaccharides for prevention and treatment of AD

名称	单糖组成	单糖数量	单糖类别	文献
当归多糖	葡萄糖、甘露糖、半乳糖、鼠李糖、阿拉伯糖、木糖	6	中性糖	30
红参多糖	葡萄糖、甘露糖、半乳糖、鼠李糖、阿拉伯糖、半乳糖醛酸	6	中、酸性糖	31
党参多糖	鼠李糖、阿拉伯糖、半乳糖、半乳糖醛酸	4	中、酸性糖	32
枸杞多糖	葡萄糖、阿拉伯糖、半乳糖、甘露糖、木糖、鼠李糖、岩藻糖、半乳糖醛酸、葡萄糖醛酸	9	中、酸性糖	33
黄精多糖	甘露糖、半乳糖、葡萄糖、果糖、鼠李糖、阿拉伯糖、半乳糖醛酸、木糖、葡萄糖醛酸	9	中、酸性糖	34
黄芪多糖	鼠李糖、阿拉伯糖、木糖、核糖、半乳糖、葡萄糖、甘露糖、果糖、岩藻糖	9	中性糖	35
益智仁多糖	阿拉伯糖、半乳糖、葡萄糖、木糖、甘露糖、半乳糖醛酸、葡萄糖醛酸	7	中、酸性糖	36
石斛多糖	阿拉伯糖、半乳糖、葡萄糖、甘露糖	4	中性糖	37
楮实子多糖	鼠李糖、阿拉伯糖、岩藻糖、甘露糖、木糖	5	中性糖	38
山茱萸多糖	半乳糖醛酸、阿拉伯糖、甘露糖、葡萄糖、半乳糖	5	中、酸性糖	39
五味子多糖	甘露糖、半乳糖醛酸、葡萄糖、半乳糖、阿拉伯糖	5	中、酸性糖	40
白及多糖	甘露糖、葡萄糖、半乳糖	3	中性糖	41
海藻多糖	半乳糖、葡萄糖、木糖、甘露糖、阿拉伯糖、岩藻糖、鼠李糖	7	中性糖	42
茯苓多糖	葡萄糖、岩藻糖、阿拉伯糖、木糖、甘露糖、半乳糖	6	中性糖	43
红豆杉多糖	葡萄糖、甘露糖、木糖、阿拉伯糖、鼠李糖、半乳糖、半乳糖醛酸、葡萄糖醛酸	8	中、酸性糖	44
鹅膏菌多糖	葡萄糖、半乳糖、甘露糖、鼠李糖、阿拉伯糖	5	中性糖	45
金银花多糖	葡萄糖、阿拉伯糖、鼠李糖、甘露糖、木糖、半乳糖	6	中性糖	46
黄连多糖	葡萄糖、甘露糖、核糖、鼠李糖、半乳糖醛酸、半乳糖、阿拉伯糖、木糖、岩藻糖	9	中、酸性糖	47
云芝多糖	葡萄糖、甘露糖、鼠李糖、葡萄糖醛酸、果糖、半乳糖	6	中、酸性糖	48-49
石菖蒲多糖	葡萄糖、半乳糖、阿拉伯糖、半乳糖醛酸、鼠李糖、果糖、木糖、甘露糖、葡萄糖醛酸、岩藻糖	10	中、酸性糖	50-51
紫苏多糖	葡萄糖、鼠李糖、阿拉伯糖、核糖、甘露糖、岩藻糖、木糖、半乳糖、葡萄糖醛酸、半乳糖醛酸	10	中、酸性糖	52
远志多糖	半乳糖、葡萄糖、半乳糖、鼠李糖、甘露糖、木糖	6	中性糖	53
阿里红多糖	葡萄糖、木糖、阿拉伯糖、甘露糖、半乳糖	5	中性糖	54

2 防治 AD 的中药多糖作用途径

由于 AD 病变部位在大脑, 使得大多数小分子和大分子药物进入脑内受到诸多因素的限制, 其中药物跨血脑屏障的无效运输是最大的障碍。中药多糖的相对分子质量大多在 1000 以上, 但血脑屏障仅允许相对分子质量小于 500 的脂溶性物质通过被动扩散进入脑内^[55]。目前, 使药物通过血脑屏障进入脑内主要有 2 种途径: (1) 与血脑屏障上的转运体特异性结合, 中药多糖等大分子物质通过载体介导的转运蛋白 (如 ABC 转运蛋白、葡萄糖转运蛋白)、受体或吸附介导的胞吞作用 (细胞穿透肽、转铁蛋白受体、胰岛素受体、低密度脂蛋白受体) 通

过血脑屏障进入大脑; (2) 通过改变给药方式使药物进入脑内, 主要有高渗透压溶液暂时打开紧密连接、脑内注射或导管引导药物注射等侵入性方法, 然而侵入性方法存在感染风险, 因此通常优先选择通过 iv 或鼻内给药、聚焦超声暂时打开血脑屏障等非侵入性方法进行给药^[56]。此外, 在 AD 中 A β 沉积可破坏血脑屏障的完整性和通透性, 使中药多糖等大分子物质有机会进入脑内完成药物递送并达到治疗作用。

3 中药多糖防治 AD 的作用机制

3.1 抑制 A β 沉积

A β 沉积形成的斑块是 AD 标志性病理改变, 抑

制 A β 在脑内沉积主要有减少 A β 生成、加快 A β 清除与转运^[57]。A β 是由 α 、 β 、 γ 3 种分泌酶对淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 的切割所形成, 其中 α -分泌酶剪切 APP 使 C 末端片段 (C-terminal fragment, CTF) 83 保留在膜中并由 γ -分泌酶进一步切割, 进而释放易于水解的 A β 肽段, β -分泌酶剪切 APP 使 CTF 99 保留在膜中并由 γ -分泌酶进一步切割形成难以水解且具有一定神经毒性作用的 A β 肽段^[58]。A β 的清除主要依靠小胶质细胞的吞噬以及脑啡肽酶、胰岛素降解酶的清除作用。 β -分泌酶的标志性蛋白为 β -位点淀粉样前体蛋白裂解酶 1 (β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1, BACE1), γ -分泌酶的标志性蛋白为早老蛋白 1 (presenilin1, PS1), 因此抑制 A β 在脑内沉积可通过降低 BACE1、PS1 的表达并促进脑啡肽酶和胰岛素降解酶的分泌而实现。

党参多糖能显著减少 APP/PS1 小鼠海马区 BACE1 的表达和 A β_{40} 、A β_{42} 的生成, 并在转染 APP 的小鼠脑神经瘤 N2a 细胞和人胚肾 HEK293 细胞实验中验证了这一作用^[59]。Li 等^[60]使用纤维素阴离子交换柱纯化提取鹅膏菌多糖, 发现鹅膏菌多糖可降低 D-半乳糖和 AlCl₃ 诱导的 AD 大鼠脑内 BACE1 的表达。此外, 采用低温结合真空系统提取的白芨多糖也可减少 AlCl₃ 诱导的 AD 模型大鼠海马区 BACE1 的表达^[61]。铁皮石斛多糖可促进快速老化小鼠海马组织内脑啡肽酶、胰岛素降解酶的分泌进而达到抑制 A β_{42} 的表达^[62]。Chen 等^[63]采用 APP/PS1 小鼠以及单核细胞为研究对象, 探讨云芝多糖对 A β 的抑制作用, 给药后 APP/PS1 小鼠海马区 A β 斑块明显减少, 神经细胞数量增多, 并增强了单核细胞对 A β 的摄取能力。阿里红多糖可显著降低 APP/PS1 小鼠海马区糖原合酶激酶-3 α (glycogen synthase kinase-3 α , GSK-3 α)、APP 及 PS1 蛋白水平并改善其空间记忆能力, 提示阿里红多糖可抑制 A β 的生成, 减少其在脑内的聚集^[64]。海藻多糖虽然可呈剂量相关性抑制 APP23 转基因小鼠脑内的 APP、CTF 蛋白表达并减少 A β_{40} 、A β_{42} 的表达, 但对 AD HAW、20E2 模型细胞内的 BACE1、PS1 的表达水平无统计学意义^[65]。Luo 等^[66]以 5xFAD 小鼠作为 AD 模型探讨黄精多糖抑制 A β 的作用机制。结果显示黄精多糖能增强 5xFAD 小鼠海马组织内小胶质细胞对 A β 斑块的吞噬作用, 显著降低 A β_{40} 、A β_{42} 的表达并改善小鼠记忆认知功能。

3.2 抑制 Tau 蛋白磷酸化

Tau 属于微管相关蛋白家族, Tau 的翻译修饰主要以磷酸化为主, 正常磷酸化 Tau 蛋白具有稳定神经元细胞骨架、促进微管结合与组装以及轴突运输的生理功能^[67]。但在 AD 中聚集的 A β 通过 GSK-3 α 、GSK-3 β 和细胞周期蛋白依赖性激酶 5 (cyclin dependent kinase 5, CDK5) 的活性来诱导 Tau 过度磷酸化, 使其失去支撑细胞骨架作用, 形成神经纤维缠结并导致突触功能障碍^[68], 因此抑制 Tau 过磷酸化是实现防治 AD 的重要途径之一。

Zhang 等^[69]采用 HEK293/Tau 细胞模型, 探讨党参多糖对 Tau 蛋白过度磷酸化的抑制作用, 发现党参多糖能够提高及 HEK293/Tau 细胞的存活率, 在升高蛋白磷酸酶 2A 活性的同时降低 Tau 在 Ser199、202 和 Thr205、Thr231 位点的磷酸化水平。李珍等^[70]研究发现阿里红多糖可升高 APP/PS1 小鼠海马内蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 表达, 并抑制 GSK-3 β 、Tau 表达, 表明阿里红多糖可能通过抑制 GSK-3 β 介导的 Tau 过度磷酸化从而发挥拮抗 AD 的作用。此外, 山茱萸多糖可降低 AD 模型大鼠及 APP/PS1 小鼠海马组织内 GSK-3 β 和磷酸化 Tau 的表达水平, 提高其学习记忆能力^[71]。

3.3 抑制氧化应激

氧化应激是指由于氧自由基产生超过抗氧化剂清除能力范围所形成失衡状态。而在 AD 中, 沉积于脑内的 A β 可促进丙二醛、过氧化氢等活性氧物质的释放, 导致线粒体膜电位下降、金属稳态失衡以及突触功能紊乱, 最终导致认知功能障碍的发生, 而超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、醌氧化还原酶 1 (quinone oxidoreductase 1, NQO1)、以及血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 等抗氧化酶体可清除上述促氧化因子^[72]。拮抗氧化应激损伤的另一个重要机制是核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2) 信号通路的激活, Nrf2 通过与 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1 (kelch like epichlorohydrin related protein 1, Keap1) 结合对其进行负调控, 并启动保守抗氧化反应元件子序列以激活细胞保护基因的转录^[73]。

Qin 等^[74]研究发现黄芪多糖可通过激活 Keap1/Nrf2 通路, 下调 APP/PS1 小鼠海马区 Keap1、丙二醛的含量, 显著上调 Nrf2、SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 的表达, 而在给予 Nrf2 抑制剂后, 黄芪多糖对上述分子的调

节作用被显著逆转,表明黄芪多糖可以激活 Nrf2 通路,改善 AD 小鼠的生理功能。此外,黄芪多糖还可激活 Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路降低促氧化酶体的表达水平,进而抑制氧化应激对神经元的损伤^[75]。紫苏多糖同样可激活 Nrf2 信号通路提高小鼠海马神经元 HT22 细胞的活力,上调 Nrf2、HO-1、SOD 蛋白表达水平的同时抑制 Keap1 的活性^[76]。此外,枸杞多糖^[77]、阿里红多糖^[78-80]也可活化 Nrf2 相关信号通路,降低活性氧、丙二醛等促氧化酶的表达水平进而发挥抗氧化作用。当归多糖可在下调促氧化酶体活性的同时促进抗氧化酶体的分泌,抑制氧化应激反应进而发挥防治 AD 的作用^[81]。

3.4 抑制神经炎症

在中枢神经系统内胶质细胞的激活是发生免疫反应的核心,当小胶质细胞激活后可分泌各种促炎因子和趋化因子如白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α),将更多的胶质细胞募集到炎症部位促进病原体的清除^[82]。在 AD 中,小胶质细胞可识别并吞噬 A β ,但过多的 A β 生成和过度磷酸化的 Tau 会使这种免疫清除机制失调,这是由于 A β 本身刺激可触发小胶质细胞的极化,形成具有促炎作用的 M1 型小胶质细胞,并丧失清除 A β 的功能。除小胶质细胞外,脑内其他配体如 Toll 样受体(toll like receptor, TLR)、NOD 样受体也可识别 A β 并激活先天免疫炎症小体^[83]。值得注意的是,TLR2、4、6、9 被认为是识别 A β 和触发免疫炎症的主要亚型,这些 TLR 的激活由白细胞分化抗原 14(cluster of differentiation 14, CD14)、CD36 受体调节,并激活髓样分子因子 88(myeloid molecular factor 88, MyD88)信号通路的下游靶蛋白如核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)和干扰素调节因子的活化^[84]。

石菖蒲多糖^[85]、远志多糖^[86]可通过降低脂多糖诱导的小胶质细胞中 TLR4 的活性,抑制 MyD88/NF- κ B 通路的激活,下调其介导的促炎因子的表达水平。此外经远志多糖和 TLR4 抑制剂 TAK242 预处理的小胶质细胞并未受脂多糖的影响而显示出炎症因子的过表达,提示远志多糖抑制神经炎症的作用与 TLR4 介导的 MyD88/NF- κ B 信号通路的调节有关。Shi 等^[87]研究发现益智仁多糖干预 AD 模型小鼠后,其脑内一氧化氮、前列腺素 E₂、TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子表达显著下降,并在脂多

糖诱导的小胶质细胞中验证了这一作用机制。五味子多糖可下调 AD 模型小鼠海马区小胶质细胞标志物、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等炎症因子表达,降低丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)信号分子磷酸化水平;为进一步验证五味子多糖抗神经炎症作用,以脂多糖诱导的 BV2 细胞为研究对象发现五味子多糖能够通过抑制 p38 MAPK/NF- κ B 信号通路,抑制 M1 型小胶质细胞的极化,提高低密度脂蛋白相关蛋白-1(low density lipoprotein associated protein-1, LRP-1)的表达水平进而发挥保护神经的作用^[88-89]。铁皮石斛多糖同样可使 BV2 细胞从促炎表型转变为抗炎表型,下调 AD 模型小鼠海马组织 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 表达进而抑制炎症反应^[90]。

3.5 抑制细胞凋亡

凋亡作为细胞的一种程序性死亡,具有维持细胞群稳态、免疫防御的作用,通常在组织细胞受损、营养缺乏等条件下发生^[91]。但在 AD 中,由于 A β 级联反应引起的氧化、炎症损伤使线粒体功能障碍,导致神经细胞大量凋亡,最终使记忆认知水平的急剧下降。凋亡发生的步骤主要包括线粒体去极化和透化、细胞色素 C(cytochrome C, Cyt C)的释放、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(cystein-aspartate protease, Caspase)的激活、B 淋巴细胞瘤-2(B lymphocyte tumor-2, Bcl-2)耗竭、凋亡相关蛋白 Bax 增多和 Akt 的失活。另外,抑制磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/Akt 信号通路或激活 MAPK、c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)通路同样可介导细胞凋亡的发生^[92]。

紫苏多糖可通过激活 PI3K/Akt 信号通路,并抑制过氧化氢诱导的 HT22 细胞内 MAPK/NF- κ B 信号通路的传导,进而下调 Bax、Cyt C 和 Caspase-3、8、9 的表达,提高腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly ADP ribose polymerase, PARP)和 Bcl-2 的表达含量,这提示紫苏多糖可通过抑制细胞凋亡进而达到保护神经作用^[93]。黄精多糖同样能够阻断 AlCl₃ 诱导形成的 AD 斑马鱼模型脑内 p38 MAPK 的磷酸化,上调 N-钙黏蛋白水平,减少凋亡细胞数量,提高其学习记忆能力^[94]。Li 等^[95]以 A β ₂₅₋₃₅ 处理后的肾上腺嗜铬细胞瘤 PC12 细胞探讨黄连多糖抗细胞凋亡机制,结果显示黄连多糖能够通过抑制 JNK 信号通路,降低 Cyt C 及 Caspase-3 的表达,提高 Bcl-2/Bax 值,减少细胞凋亡数量并改善线粒体功能。当归多糖可

激活脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) /酪氨酸蛋白激酶 B (tyrosine protein kinase B, TrkB) /环腺苷酸应答元件结合蛋白 (cyclic adenylylate response element binding protein, CREB) 通路, 提高 A β ₂₅₋₃₅ 诱导的 AD 模型大鼠海马区 Bcl-2/Bax 的值, 降低 Caspase-3 表达^[96]。黄芪多糖可在下调 Cyt C 及 Caspase-3、9 表达的同时提高 Bcl-2 的含量, 降低细胞凋亡数量, 从而达到保护神经的作用^[97-98]。Zhang 等^[99]采用 D-半乳糖与小胶质细胞共培养的方式建立 AD 体外模型, 并探讨红豆杉多糖抑制细胞凋亡机制, 结果显示, 红豆杉多糖 50 $\mu\text{g/mL}$ 能够显著提高 A β 诱导的 BV2 细胞 Bcl-2/Bax 值, 降低 Caspase-3 的表达水平, 这种变化在给予红豆杉多糖的 AD 模型小鼠体内得以验证。

3.6 调节自噬

自噬是清除受损蛋白质和细胞器的主要途径之一, 它通过自噬囊泡将蛋白质聚集体和受损细胞器包裹并携带到溶酶体内降解来发挥作用^[100]。自噬过程受自噬相关蛋白 (autophagy related proteins, Atg) 组成的多分子复合物级联调节, 在生理条件下哺乳动物雷帕霉素 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通过抑制 Unc-51 样激酶 (Unc-51-like kinase, ULK) 复合物来阻碍自噬, 但在能量缺乏时, mTOR 被抑制而 ULK 复合物被激活从而触发自噬启动^[101]。能量消耗会激活 AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK), 促进了 ULK 复合物的组装进而激活 Atg14L 复合物, 促进自噬体和溶酶体融合。此外, 磷酸化的 PI3K 可激活泛素样结合复合物 (由 Atg5、Atg12 组成) 以释放微管相关蛋白轻链 3 (microtubule associated protein light chain 3, LC3), 介导自噬体的形成并引导它们与溶酶体的融合。而在 AD 中 A β 沉积和 Tau 蛋白过度磷酸化可导致溶酶体功能下降, 阻碍了受损细胞器的降解而在胞体中积聚^[102]。

黄芪多糖可促进 APP/PS1 小鼠海马组织自噬调控因子 Beclin-1 及溶酶体关联膜蛋白 2 (lysosome associated membrane protein 2, LAMP2) 的表达, 降低选择性自噬接头蛋白 P62 表达水平及 LC3II/LC3I 值, 提高自噬水平进而加快清除脑内错误折叠蛋白^[64]。Wang 等^[103]以小鼠脑内注射脂多糖建立 AD 模型, 探讨金银花多糖对细胞自噬的调节作用机制。结果显示, 给药后 AD 模型小鼠的空间记忆

能力显著提高, 尼氏染色显示神经细胞丢失数量减少, 呈剂量相关性提高 Atg5、Beclin-1、脂质激酶 Vps-34 等蛋白表达的同时下调 LC3II 表达含量, 表明金银花多糖可以促进自噬体的形成, 发挥改善学习记忆功能的作用。红豆杉多糖可抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的激活, 上调 A β ₂₅₋₃₅ 诱导的 AD 模型大鼠海马区 Beclin-1 蛋白表达含量^[104], 枸杞多糖同样可抑制该通路并上调 A β 诱导 HT22 细胞 Beclin-1 及 LC3I 蛋白水平, 降低 p62、Akt 及 mTOR 蛋白表达, 逆转自噬抑制状态^[105]。

3.7 改善能量代谢

线粒体被称为细胞“发电站”的细胞器, 通过氧化磷酸化产生三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 为大脑提供能量, 在线粒体基质中发生的三羧酸循环, 可还原氧化后的黄素腺嘌呤二核苷酸 (flavin adenine dinucleotide, FAD)、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD), 为细胞的生物学功能提供能量支持^[106]。此外, 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α) 是线粒体供能的主要调节因子, 被沉默信息调节因子 3 (silent information regulator 3, SIRT3) 激活的 PGC-1 α 可协调线粒体基因编码和蛋白质的转录, 从而增加能量供给。但 A β 沉积和 Tau 蛋白过度磷酸化可破坏线粒体结构导致其合成能量受阻, 造成能量代谢障碍, 神经元分化受损最终促使 AD 发生。

Hu 等^[107]采用 A β ₁₋₄₀ 诱导的 PC12 细胞建立 AD 模型, 研究党参多糖改善能量代谢障碍的潜在机制。结果表明, 党参多糖能通过调节 CD38/NAD⁺ 信号通路, 提高 A β ₁₋₄₀ 诱导 PC12 细胞活力, 显著上调 SIRT1、SIRT3、PGC-1 α 、ATP、NAD⁺ 表达含量并减少活性氧、CD38 的生成, 这表明党参多糖可通过提高能量代谢水平进而发挥防治 AD 的作用。Shin 等^[108]发现红参多糖能改善 A β 诱导 HT22 细胞线粒体形态并提高线粒体呼吸率, 促进神经元增殖, 这提示红参多糖能够通过改善 A β 的沉积介导线粒体功能障碍达到防治 AD 的作用。此外, 当归多糖还可通过抑制 A β ₂₅₋₃₅ 诱导的 AD 模型大鼠海马区葡萄糖调节蛋白 78 (glucose regulatory protein 78, GRP78)、CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白 (CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein, CHOP) 的表达, 抑制内质网应激进而改善线粒体能量代谢^[109]。

3.8 其他

3.8.1 改善神经递质 乙酰胆碱的合成发生在胆碱能神经元的细胞质中,胆碱乙酰转移酶(choline acetyltransferase, ChAT)可催化胆碱和乙酰辅酶 A 合成乙酰胆碱^[110]。当胆碱能神经元去极化时,突触小泡将乙酰胆碱释放到突触间隙中,随后被存在于突触间隙的乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE)迅速灭活,转化为胆碱和乙酸盐^[111]。在 AD 中,一方面 A β 的广泛聚集可导致神经元丢失使乙酰胆碱合成减少,另一方面 AChE 可与 A β 相互作用造成乙酰胆碱快速降解和胆碱能纤维的扭曲,最终促使认知功能障碍的发生。

姜倩倩等^[112]采用 DEAE52 柱色谱法提取栝实子多糖,以 A β_{25-35} 诱导人神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞损伤,观察栝实子多糖神经保护作用,结果显示 0.1 mol/L NaCl 溶液洗脱得到的栝实子多糖能够显著抑制 AD 模型细胞内 AChE 的表达,提高细胞活力。五味子多糖^[113]、茯苓多糖^[114]可促进 AD 模型大鼠海马区乙酰胆碱、ChAT 的分泌,降低 AChE 的表达,促神经递质分泌,改善 AD 的记忆认知功

能障碍。

3.8.2 调节突触可塑性 突触可塑性是神经元连接强度的活动依赖性变化,反映大脑学习和记忆水平的改变^[115]。线粒体对突触可塑性的调节至关重要,线粒体产生的 ATP 为突触前后区室的发育、膜电位的产生、突触小泡的募集和释放提供动力。长时程增强(long term enhancement, LTP)和长时程抑制(long term suppression, LTD)是反映突触可塑性变化的重要指标,同时也依赖于线粒体合成的能量供应以维持生物功能,而 A β 沉积可阻断线粒体氧化磷酸化即线粒体产生 ATP 的代谢途径,导致 LTP 减弱以及 LTD 的增强。

枸杞多糖可提高 APP/PS1 小鼠 LTP,促进神经元核细胞增殖,进而改善其空间记忆及新物体识别记忆能力^[116]。党参多糖可提高 APP/PS1 小鼠海马组织突触后致密蛋白 95 (postsynaptic density 95, PSD95)、突触相关蛋白 Synaptotagmin 的表达水平,提示党参多糖可调节突触可塑性,提高小鼠学习记忆功能^[117]。中药多糖类成分防治 AD 的作用机制见表 2 和图 3。

表 2 中药多糖防治 AD 的作用机制

Table 2 Mechanism of traditional Chinese medicine polysaccharides in preventing and treating AD

机制分类	中药多糖	作用机制	文献
抑制 A β	党参多糖	激活 CD38/NAD ⁺ 通路,下调 BACE1、A β_{40} 、A β_{42}	59
	鹅膏菌多糖	激活 Keap1/Nrf2/HO-1 通路,下调 BACE1	60
	白及多糖	下调 BACE1	61
	铁皮石斛多糖	下调脑啡肽酶、胰岛素降解酶、A β_{42}	62
	云芝多糖	减少 A β 生成	63
	阿里红多糖	下调 GSK-3 α 、APP 及 PS1	64
	海藻多糖	下调 APP、CTF、A β_{40} 、A β_{42}	65
	黄精多糖	下调 A β_{40} 、A β_{42}	66
抑制 Tau 过度磷酸化	党参多糖	上调蛋白磷酸酶 2A,降低 Tau 磷酸化水平	69
	阿里红多糖	上调 Akt,下调 GSK-3 β 、Tau	70
	山茱萸多糖	下调 GSK-3 β 、Tau	71
抑制氧化应激	黄芪多糖	激活 Keap1/Nrf2 通路、Wnt/ β -catenin 通路,下调 Keap1、丙二醛,上调 Nrf2、SOD、74-75 GSH-Px	76
	紫苏多糖	激活 Keap1/Nrf2 通路,上调 Nrf2、HO-1、SOD,下调 Keap1	77
	枸杞多糖	激活 Keap1/Nrf2 通路,下调活性氧、丙二醛	78-80
	阿里红多糖	激活 Keap1/Nrf2 通路,下调活性氧、丙二醛	81
	当归多糖	上调 SOD,下调活性氧、丙二醛	85
抑制神经炎症	石菖蒲多糖	抑制 MyD88/NF- κ B 通路,下调 TLR4	86
	远志多糖	抑制 MyD88/NF- κ B 通路,下调 TLR4	87
	益智仁多糖	下调 TNF- α 、IL-1 β 、PGE ₂	87

续表 2

机制分类	中药多糖	作用机制	文献
抑制神经炎症	五味子多糖	抑制 p38 MAPK/NF- κ B, 上调 LRP-1, 下调 IBA-1、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6	88-89
	铁皮石斛多糖	下调 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α	90
抑制细胞凋亡	紫苏多糖	激活 PI3K/Akt 信号通路, 抑制 MAPK/NF- κ B 信号通路, 下调 Bax、Cyt C 和 Caspase-3、8、9, 上调 PARP、Bcl-2	93
	黄精多糖	下调 p38 MAPK, 上调 N-钙黏蛋白	94
	黄连多糖	抑制 JNK 通路, 下调 Cyt C、Caspase-3, 上调 Bcl-2/Bax	95
	当归多糖	激活 BDNF/TrkB/CREB 信号通路, 上调 Bcl-2/Bax, 下调 Caspase-3	96
	黄芪多糖	下调 Cyt C 及 Caspase-3、9, 上调 Bcl-2	97-98
	红豆杉多糖	上调 Bcl-2/Bax, 下调 Caspase-3	99
	黄芩多糖	上调 Beclin-1、LAMP2, 下调 p62 及 LC3II/LC3I	64
调节自噬	金银花多糖	上调 Atg5、Beclin-1、脂质激酶 Vps-34, 下调 LC3II	103
	红豆杉多糖	抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路, 上调 Beclin-1	104
	枸杞多糖	抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路, 上调 Beclin-1、LC3I, 下调 p62、Akt、mTOR	105
	党参多糖	调节 CD38/NAD ⁺ 通路, 上调 SIRT1、SIRT3、PGC-1 α 、ATP、NAD ⁺ , 下调活性氧、CD38	107
改善能量代谢	红参多糖	提高线粒体呼吸率, 促进神经元增殖	108
	当归多糖	下调 GRP78、CHOP	109
	楮实子多糖	下调 AChE	112
改善神经递质	五味子多糖	上调乙酰胆碱、ChAT, 下调 AChE	113
	茯苓多糖	上调乙酰胆碱、ChAT, 下调 AChE	114
调节突触可塑性	枸杞多糖	上调 LTP	116
	党参多糖	上调 PSD95、突触相关蛋白 Synaptotagmin、突触素, 并增强 LTP	117

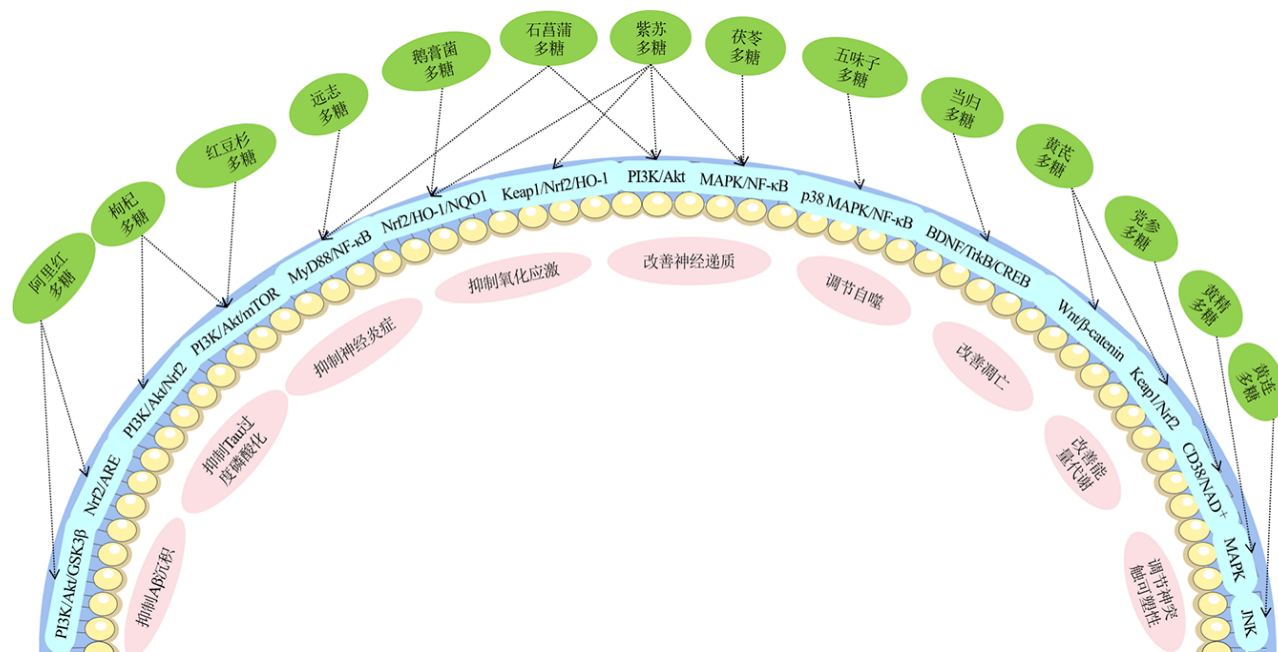


图 3 中药多糖调节相关信号通路防治 AD 机制

Fig. 3 Mechanism of prevention and treatment of AD by regulating relevant signaling pathways by traditional Chinese medicine polysaccharides

4 结语

AD 作为一种机制复杂的神经退行性疾病, 年龄是其最大的诱发因素之一, 特别是我国人口老龄化日益严重, 如何有效运用中医药防治 AD, 延缓其病理进程, 改善患者的生活质量是当前面临的难题。中药多糖类成分是一种大分子物质, 制备简便, 易于提取, 具有多重活性作用, 已被广泛应用于防治 AD 的实验研究中, 其作用效果获得了广泛的认可。

通过查阅、整理并分析近 5 年国内外中药多糖类成分防治 AD 作用机制相关文献, 共涉及 25 味中药, 其中以阿里红、黄芪、当归、枸杞、五味子频次较多, 作用机制主要集中在减少 A β 生成、降低 Tau 磷酸化水平、抗氧化、抗神经炎症、抗细胞凋亡、调节自噬、改善能量代谢等方面。此外, 近 5 年英文文献的相关研究内容以细胞、动物实验相互验证偏多, 而中文文献的相关研究更偏向于单一的动物实验, 并且这些中药多糖类成分能够呈剂量相关性改善 AD, 然而中药多糖并不是通过单一的作用途径和靶点改善 AD, 如枸杞多糖、石菖蒲多糖、黄芪多糖、阿里红多糖等可通过调节多条信号通路下游的靶蛋白, 延缓 AD 的发病进程。

然而目前仍然存在一些问题亟待解决, 尽管中药多糖类成分在基础实验中已被证明了能够改善 AD 的相关症状和病理进程, 但为临床提供的指导作用较小。其次, 由于大分子物质很难通过血脑屏障进入脑内, 因此这些中药多糖进入脑内途径的机制需进一步阐明。此外, 这些多糖类成分的提取主要来源于补益类中药, 其他类别的中药占比较少, 研究方法和作用机制也较为常规。一些来自海洋和菌科的中药具有一定的毒性, 如何选择合适的提取方法, 在降低对人体不良反应的同时又不影响生物活性显得尤为重要。最后, 当前中药多糖防治 AD 的作用机制尚未完全明确, 因此可以结合生物信息学等相关技术, 进一步挖掘中药多糖类成分的潜在作用机制。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Soria Lopez J A, González H M, Léger G C. Alzheimer's disease [J]. *Handb Clin Neurol*, 2019, 167: 231-255.
- [2] Serý O, Povová J, Mišek I, et al. Molecular mechanisms of neuropathological changes in Alzheimer's disease: A review [J]. *Folia Neuropathol*, 2013, 51(1): 1-9.

- [3] Graff-Radford J, Yong K X X, Apostolova L G, et al. New insights into atypical Alzheimer's disease in the era of biomarkers [J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(3): 222-234.
- [4] Khan S, Barve K H, Kumar M S. Recent advancements in pathogenesis, diagnostics and treatment of Alzheimer's disease [J]. *Curr Neuroparmacol*, 2020, 18(11): 1106-1125.
- [5] Metaxas A, Kempf S J. Neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease: Elucidation of the molecular mechanism by immunohistochemistry and tau protein phospho-proteomics [J]. *Neural Regen Res*, 2016, 11(10): 1579-1581.
- [6] Lleó A, Núñez-Llaves R, Alcolea D, et al. Changes in synaptic proteins precede neurodegeneration markers in preclinical Alzheimer's disease cerebrospinal fluid [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2019, 18(3): 546-560.
- [7] Tarawneh R, D'Angelo G, Crimmins D, et al. Diagnostic and prognostic utility of the synaptic marker neurogranin in alzheimer disease [J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(5): 561-571.
- [8] Anand P, Singh B. A review on cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease [J]. *Arch Pharm Res*, 2013, 36(4): 375-399.
- [9] Eldufani J, Blaise G. The role of acetylcholinesterase inhibitors such as neostigmine and rivastigmine on chronic pain and cognitive function in aging: A review of recent clinical applications [J]. *Alzheimers Dement*, 2019, 5: 175-183.
- [10] Prajapati V D, Maheriya P M, Jani G K, et al. Carrageenan: A natural seaweed polysaccharide and its applications [J]. *Carbohydr Polym*, 2014, 105: 97-112.
- [11] Briggs R, Kennelly S P, O'Neill D. Drug treatments in Alzheimer's disease [J]. *Clin Med*, 2016, 16(3): 247-253.
- [12] Chen F, Huang G L. Preparation and immunological activity of polysaccharides and their derivatives [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 112: 211-216.
- [13] Liu Y, Sun Y Y, Huang G L. Preparation and antioxidant activities of important traditional plant polysaccharides [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 111: 780-786.
- [14] Chen L, Huang G L. The antiviral activity of polysaccharides and their derivatives [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 115: 77-82.
- [15] Huang H L, Huang G L. Extraction, separation, modification, structural characterization, and antioxidant activity of plant polysaccharides [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2020, 96(5): 1209-1222.
- [16] Cui H Y, Wang C L, Wang Y R, et al. *Pleurotus nebrodensis* polysaccharide (PN-S) enhances the immunity of

- immunosuppressed mice [J]. *Chin J Nat Med*, 2015, 13(10): 760-766.
- [17] Ceole L F, Companhoni M V P, Sanches Lopes S M, *et al.* Anti-Herpes activity of polysaccharide fractions from *Stevia rebaudiana* leaves [J]. *Nat Prod Res*, 2020, 34(11): 1558-1562.
- [18] Jin M L, Zhao K, Huang Q S, *et al.* Structural features and biological activities of the polysaccharides from *Astragalus membranaceus* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2014, 64: 257-266.
- [19] Cheng H, Huang G L. Extraction, characterisation and antioxidant activity of *Allium sativum* polysaccharide [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 114: 415-419.
- [20] Liu M, Gong Z, Liu H, *et al.* Structural characterization and anti-tumor activity *in vitro* of a water-soluble polysaccharide from dark brick tea [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 205: 615-625.
- [21] Ren R J, Yin P, Wang Z H, *et al.* China Alzheimer's disease report 2021 [J]. *J Diagn Concepts Pract*, 2021, 20(4):317-337.
- [22] Yan J K, Wang W Q, Wu J Y. Recent advances in *Cordyceps sinensis* polysaccharides: Mycelial fermentation, isolation, structure, and bioactivities: A review [J]. *J Funct Foods*, 2014, 6: 33-47.
- [23] Yin X L, You Q H, Su X Y. A comparison study on extraction of polysaccharides from *Tricholoma matsutake* by response surface methodology [J]. *Carbohydr Polym*, 2014, 102: 419-422.
- [24] Wang J L, Zhang J, Wang X F, *et al.* A comparison study on microwave-assisted extraction of *Artemisia sphaerocephala* polysaccharides with conventional method: Molecule structure and antioxidant activities evaluation [J]. *Int J Biol Macromol*, 2009, 45(5): 483-492.
- [25] Chen Y, Yao F K, Ming K, *et al.* Polysaccharides from traditional Chinese medicines: Extraction, purification, modification, and biological activity [J]. *Molecules*, 2016, 21(12): E1705.
- [26] Zeng P J, Li J, Chen Y L, *et al.* The structures and biological functions of polysaccharides from traditional Chinese herbs [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2019, 163: 423-444.
- [27] Sun L, Wu D, Ning X, *et al.* A-amylase-assisted extraction of polysaccharides from *Panax ginseng* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2015, 75: 152-157.
- [28] Wang Q J, Fang Y Z. Analysis of sugars in traditional Chinese drugs [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2004, 812(1/2): 309-324.
- [29] Preethi S, Mary S A. Screening of natural polysaccharides extracted from the fruits of *Pithecellobium dulce* as a pharmaceutical adjuvant [J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, 92: 347-356.
- [30] Zhao L, Wang Y, Shen H L, *et al.* Structural characterization and radioprotection of bone marrow hematopoiesis of two novel polysaccharides from the root of *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels [J]. *Fitoterapia*, 2012, 83(8): 1712-1720.
- [31] 英欣. 红参多糖的分离纯化及结构分析 [D]. 长春: 东北师范大学, 2018.
- [32] He J Y, Ma N, Zhu S, *et al.* The genus *Codonopsis* (Campanulaceae): A review of phytochemistry, bioactivity and quality control [J]. *J Nat Med*, 2015, 69(1): 1-21.
- [33] Tian X J, Liang T S, Liu Y L, *et al.* Extraction, structural characterization, and biological functions of *Lycium barbarum* polysaccharides: A review [J]. *Biomolecules*, 2019, 9(9): E389.
- [34] Cui X W, Wang S Y, Cao H, *et al.* A review: The bioactivities and pharmacological applications of *Polygonatum sibiricum* polysaccharides [J]. *Molecules*, 2018, 23(5): E1170.
- [35] Li S S, Qi Y L, Ren D D, *et al.* The structure features and improving effects of polysaccharide from *Astragalus membranaceus* on antibiotic-associated diarrhea [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2019, 9(1): E8.
- [36] 杨鑫. 益智仁多糖的结构特征和免疫调节活性研究 [D]. 海口: 海南大学, 2020.
- [37] Guo L H, Qi J X, Du D, *et al.* Current advances of *Dendrobium officinale* polysaccharides in dermatology: A literature review [J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 664-673.
- [38] 姜倩倩, 梁少瑜, 李仲秋, 等. 构树果实: 楮实子的资源分布、古今用药、化学成分及药理作用 [J]. 河南科技大学学报: 医学版, 2018, 36(3): 236-240.
- [39] Tan J Q, Cui P S, Ge S Q, *et al.* Ultrasound assisted aqueous two-phase extraction of polysaccharides from *Cornus officinalis* fruit: Modeling, optimization, purification, and characterization [J]. *Ultrason Sonochem*, 2022, 84: 105966.
- [40] 张红梅, 李方悻, 赵春霞, 等. 五味子多糖的分离、纯化及结构表征 [J]. 天津中医药, 2022, 39(4): 509-515.
- [41] Yang R Y, Wang D Y, Li H L, *et al.* Preparation and characterization of *Bletilla striata* polysaccharide/poly lactic acid composite [J]. *Molecules*, 2019, 24(11): E2104.
- [42] Xu S Y, Huang X S, Cheong K L. Recent advances in marine algae polysaccharides: Isolation, structure, and activities [J]. *Mar Drugs*, 2017, 15(12): E388.
- [43] Li X L, He Y L, Zeng P J, *et al.* Molecular basis for *Poria*

- Cocos mushroom* polysaccharide used as an antitumor drug in China [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(1): 4-20.
- [44] Wu M B, Zhang F F, Yu Z P, *et al.* Chemical characterization and *in vitro* antitumor activity of a single-component polysaccharide from *Taxus chinensis* var. *mairei* [J]. *Carbohydr Polym*, 2015, 133: 294-301.
- [45] Surayot U, Wangtueai S, You S G, *et al.* Extraction, structural characterisation, and immunomodulatory properties of edible *Amanitahemibapha* sub species *javanica* (Corner and Bas) mucilage polysaccharide as a potential of functional food [J]. *J Fungi*, 2021, 7(9): 683.
- [46] Zhou X N, Lu Q Q, Kang X Z, *et al.* Protective role of a new polysaccharide extracted from *Lonicera japonica* Thunb. in mice with ulcerative colitis induced by dextran sulphate sodium [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 8878633.
- [47] 张亚丽, 高简, 苗祥贞, 等. 黄连多糖中单糖组成的 HPLC-MSⁿ 法快速识别 [J]. 世界中医药, 2017, 12(11): 2775-2778.
- [48] 孙小文. 云芝多糖提取、纯化、单糖组成分析及体外抗氧化活性的研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2014.
- [49] Jing Y S, Zhang S L, Li M S, *et al.* Research progress on the extraction, structure, and bioactivities of polysaccharides from *Coriolus versicolor* [J]. *Foods*, 2022, 11(14): 2126.
- [50] Wang J, Zhang Y X, Xu X H, *et al.* ASP2-1, a polysaccharide from *Acorus tatarinowii* Schott, inhibits osteoclastogenesis via modulation of NFATC1 and attenuates LPS-induced bone loss in mice [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 165(Pt B): 2219-2230.
- [51] Zhang W X, Song D, Xu D, *et al.* Characterization of polysaccharides with antioxidant and immunological activities from *Rhizoma Acori Tatarinowii* [J]. *Carbohydr Polym*, 2015, 133: 154-162.
- [52] 张红娇. 紫苏多糖的分离纯化、结构表征及应用研究 [D]. 太原: 中北大学, 2022.
- [53] Xin T, Zhang F B, Jiang Q Y, *et al.* Extraction, purification and antitumor activity of a water-soluble polysaccharide from the roots of *Polygala tenuifolia* [J]. *Carbohydr Polym*, 2012, 90(2): 1127-1131.
- [54] 依力奴尔·艾尼瓦尔. 维药阿里红多糖的分离纯化其体外抗氧化活性研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2017.
- [55] Xie J B, Shen Z Y, Anraku Y, *et al.* Nanomaterial-based blood-brain-barrier (BBB) crossing strategies [J]. *Biomaterials*, 2019, 224: 119491.
- [56] Wong K H, Riaz M K, Xie Y N, *et al.* Review of current strategies for delivering Alzheimer's disease drugs across the blood-brain barrier [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(2): 381.
- [57] Zhang H Q, Wei W, Zhao M, *et al.* Interaction between A β and tau in the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(9): 2181-2192.
- [58] Gouras G K, Olsson T T, Hansson O. B-Amyloid peptides and amyloid plaques in Alzheimer's disease [J]. *Neurotherapeutics*, 2015, 12(1): 3-11.
- [59] Wan L, Zhang Q, Luo H B, *et al.* *Codonopsis pilosula* polysaccharide attenuates A β toxicity and cognitive defects in APP/PS1 mice [J]. *Aging*, 2020, 12(13): 13422-13436.
- [60] Li Z P, Chen X, Zhang Y F, *et al.* Protective roles of *Amanita caesarea* polysaccharides against Alzheimer's disease via Nrf2 pathway [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 121: 29-37.
- [61] Lin Y W, Fang C H, Liang Y J, *et al.* Modified low-temperature extraction method for isolation of *Bletilla striata* polysaccharide as antioxidant for the prevention of Alzheimer's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(23): 12760.
- [62] Feng C Z, Cao L, Luo D, *et al.* *Dendrobium* polysaccharides attenuate cognitive impairment in senescence-accelerated mouse prone 8 mice via modulation of microglial activation [J]. *Brain Res*, 2019, 1704: 1-10.
- [63] Chen S H, He C Y, Shen Y Y, *et al.* Polysaccharide krestin prevents Alzheimer's disease-type pathology and cognitive deficits by enhancing monocyte amyloid- β processing [J]. *Neurosci Bull*, 2022, 38(3): 290-302.
- [64] 李珍, 阿依江·哈拜克, 丛媛媛, 等. 阿里红多糖对阿尔茨海默症小鼠认知功能的作用机制研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(10): 1097-1100.
- [65] Liu Y H, Wang J L, Hsiung G Y R, *et al.* Trehalose inhibits A β generation and plaque formation in Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(7): 3150-3157.
- [66] Luo S L, Zhang X, Huang S, *et al.* A monomeric polysaccharide from *Polygonatum sibiricum* improves cognitive functions in a model of Alzheimer's disease by reshaping the gut microbiota [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 213: 404-415.
- [67] Laurent C, Buée L, Blum D. Tau and neuroinflammation: What impact for Alzheimer's disease and tauopathies? [J]. *Biomed J*, 2018, 41(1): 21-33.
- [68] Leyns C E G, Holtzman D M. Glial contributions to neurodegeneration in tauopathies [J]. *Mol Neurodegener*, 2017, 12(1): 50.
- [69] Zhang Q, Xia Y Y, Luo H B, *et al.* *Codonopsis pilosula* polysaccharide attenuates tau hyperphosphorylation and

- cognitive impairments in hTau infected mice [J]. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 437.
- [70] 李珍, 丛媛媛, 阿依江·哈拜克, 等. 阿里红多糖组分对 APP/PS1 双转基因模型小鼠海马区 AKT/GSK3 β /Tau/P-tau 蛋白表达的影响 [J]. 天然产物研究与开发, 2020, 32(2): 288-295.
- [71] 苏亚楠, 程开, 窦鹏挥, 等. 山茱萸多糖对阿尔茨海默病模型大鼠学习记忆及海马糖原合成酶激酶-3 β 表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(11): 2700-2702.
- [72] Chen Z C, Zhong C J. Oxidative stress in Alzheimer's disease [J]. *Neurosci Bull*, 2014, 30(2): 271-281.
- [73] Ma Q. Role of nrf2 in oxidative stress and toxicity [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2013, 53: 401-426.
- [74] 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.
- [75] 苏国华, 刘立海, 陈慧丽, 等. 黄芪多糖对 AD 大鼠模型氧化应激反应与 Wnt 信号通路的影响 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2020, 23(1): 21-26.
- [76] Osakabe N, Yasuda A, Natsume M, et al. Rosmarinic acid, a major polyphenolic component of *Perilla frutescens*, reduces lipopolysaccharide (LPS)-induced liver injury in D-galactosamine (D-GalN)-sensitized mice [J]. *Free Radic Biol Med*, 2002, 33(6): 798-806.
- [77] 刘潇然. 枸杞多糖对 A β ₄₂ 诱导的 SH-SY5Y 细胞氧化损伤及其干预 LPS 刺激的 BV-2 细胞炎症反应的作用研究 [D]. 银川: 宁夏大学, 2018.
- [78] 杨倩, 邓明珠. 阿里红多糖干预对 β 淀粉样蛋白 1-42 诱导的阿尔茨海默病大鼠脑内氧化应激状态及记忆功能的影响 [J]. 中国医药, 2022, 17(1): 107-111.
- [79] 苏丽燕·赛力木江, 依木然·马瑞士, 丛媛媛, 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.
- [80] 阿依江·哈拜克, 木卡德斯·哈力克, 帕丽达·阿不力孜. 阿里红多糖对 APP/PS1 双转基因小鼠神经损伤的保护作用 [J]. 中药药理与临床, 2019, 35(3): 59-66.
- [81] 王虎平, 吴红彦, 李海龙, 等. 当归多糖对阿尔茨海默病模型大鼠学习记忆及 β -淀粉样蛋白代谢的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(4): 51-55.
- [82] Woodburn S C, Bollinger J L, Wohleb E S. The semantics of microglia activation: Neuroinflammation, homeostasis, and stress [J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 258.
- [83] Dhapola R, Hota S S, Sarma P, et al. Recent advances in molecular pathways and therapeutic implications targeting neuroinflammation for Alzheimer's disease [J]. *Inflammopharmacology*, 2021, 29(6): 1669-1681.
- [84] Anwar S, Rivest S. Alzheimer's disease: Microglia targets and their modulation to promote amyloid phagocytosis and mitigate neuroinflammation [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2020, 24(4): 331-344.
- [85] Zhong J, Qiu X, Yu Q, et al. A novel polysaccharide from *Acorus tatarinowii* protects against LPS-induced neuroinflammation and neurotoxicity by inhibiting TLR4-mediated MyD88/NF- κ B and PI3K/Akt signaling pathways [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 163: 464-475.
- [86] Chen H Y, Zhong J, Li J X, et al. PTP70-2, a novel polysaccharide from *Polygala tenuifolia*, prevents neuroinflammation and protects neurons by suppressing the TLR4-mediated MyD88/NF- κ B signaling pathway [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 194: 546-555.
- [87] Shi W T, Zhong J, Zhang Q, et al. Structural characterization and antineuroinflammatory activity of a novel heteropolysaccharide obtained from the fruits of *Alpinia oxyphylla* [J]. *Carbohydr Polym*, 2020, 229: 115405.
- [88] 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.
- [89] Xu M J, Wang J Y, Zhang X Y, et al. Polysaccharide from *Schisandra chinensis* acts via LRP-1 to reverse microglia activation through suppression of the NF- κ B and MAPK signaling [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 256: 112798.
- [90] Wang K P, Yang X W, Wu Z J, et al. *Dendrobium officinale* polysaccharide protected CCl₄-induced liver fibrosis through intestinal homeostasis and the LPS-TLR4-NF- κ B signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 240.
- [91] Elmore S. Apoptosis: A review of programmed cell death [J]. *Toxicol Pathol*, 2007, 35(4): 495-516.
- [92] He B, Chen W, Zeng J S, et al. microRNA-326 decreases tau phosphorylation and neuron apoptosis through inhibition of the JNK signaling pathway by targeting VAV1 in Alzheimer's disease [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(1): 480-493.
- [93] Byun E B, Cho E J, Kim Y E, et al. Neuroprotective effect of polysaccharide separated from *Perilla frutescens* Britton var. *acuta* Kudo against H₂O₂-induced oxidative stress in HT22 hippocampus cells [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2018, 82(8): 1344-1358.
- [94] 陈毅飞, 刘凯菲, 吴世敏, 等. 黄精多糖对阿尔茨海默病模型斑马鱼 p38 MAPK/N-cadherin 的影响 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2021, 35(9): 659-660.
- [95] 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 ($A\beta$)-induced neurotoxicity [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 134: 565-574.
- [96] 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.
- [97] 屈文英, 解建国, 梁安心, 等. 黄芪多糖对阿尔茨海默病大鼠神经细胞活性、认知功能及 Caspase-9 表达水平的影响 [J]. 卒中与神经疾病, 2021, 28(5): 543-549.
- [98] 贾宁, 张泽, 韩锟. 黄芪多糖对 APP/PS1 转基因小鼠认知功能的自噬及凋亡的改善作用机制研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(20): 3328-3331.
- [99] Zhang S W, Li L L, Hu J T, *et al.* Polysaccharide of *Taxus chinensis* var. *mairei* Cheng et L. K. Fu attenuates neurotoxicity and cognitive dysfunction in mice with Alzheimer's disease [J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 959-968.
- [100] Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease [J]. *Cell*, 2008, 132(1): 27-42.
- [101] Guo F, Liu X Y, Cai H B, *et al.* Autophagy in neurodegenerative diseases: Pathogenesis and therapy [J]. *Brain Pathol*, 2018, 28(1): 3-13.
- [102] Reddy P H, Oliver D M. Amyloid beta and phosphorylated tau-induced defective autophagy and mitophagy in Alzheimer's disease [J]. *Cells*, 2019, 8(5): E488.
- [103] Wang J D, Liu P, Huang X B, *et al.* Validation of the protective effects of *Lonicera japonica* polysaccharide on lipopolysaccharide-induced learning and memory impairments via regulation of autophagy based on network pharmacology [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(2): 1089-1100.
- [104] 陈华群, 王灵俊, 王锦燕, 等. 红豆杉多糖对阿尔茨海默病大鼠的保护作用及其可能机制 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 29(4): 261-266.
- [105] 李海宁, 马婷婷, 王妍柏, 等. 枸杞多糖通过 PI3K/Akt/mTOR 通路调节自噬减轻 β 淀粉样蛋白 1-40 对 HT22 细胞的损伤 [J]. 宁夏医学杂志, 2019, 41(10): 872-875.
- [106] Kerr J S, Adriaanse B A, Greig N H, *et al.* Mitophagy and Alzheimer's disease: Cellular and molecular mechanisms [J]. *Trends Neurosci*, 2017, 40(3): 151-166.
- [107] Hu Y R, Xing S L, Chen C, *et al.* *Codonopsis pilosula* polysaccharides alleviate $A\beta_{1-40}$ -induced PC12 cells energy dysmetabolism via CD38/NAD⁺ signaling pathway [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2021, 18(3): 208-221.
- [108] Shin S J, Nam Y, Park Y H, *et al.* Therapeutic effects of non-saponin fraction with rich polysaccharide from Korean red ginseng on aging and Alzheimer's disease [J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 164: 233-248.
- [109] 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.
- [110] Hampel H, Mesulam M M, Cuello A C, *et al.* The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease [J]. *Brain*, 2018, 141(7): 1917-1933.
- [111] Ferreira-Vieira T H, Guimaraes I M, Silva F R, *et al.* Alzheimer's disease: Targeting the cholinergic system [J]. *Curr Neuroparmacol*, 2016, 14(1): 101-115.
- [112] 姜倩倩, 梁少瑜, 李新萍, 等. 楮实子多糖的制备、分离及其对 $A\beta_{25-35}$ 诱导的 SH-SY5Y 细胞损伤和 AChE 的抑制作用 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2021, 31(17): 1-4.
- [113] Liu Y Y, Liu Z Y, Wei M Y, *et al.* Pharmacodynamic and urinary metabolomics studies on the mechanism of *Schisandra* polysaccharide in the treatment of Alzheimer's disease [J]. *Food Funct*, 2019, 10(1): 432-447.
- [114] Zhou X B, Zhang Y X, Jiang Y Q, *et al.* *Poria cocos* polysaccharide attenuates damage of nervus in Alzheimer's disease rat model induced by D-galactose and aluminum trichloride [J]. *Neuroreport*, 2021, 32(8): 727-737.
- [115] Cardozo P L, de Lima I B Q, Maciel E M A, *et al.* Synaptic elimination in neurological disorders [J]. *Curr Neuroparmacol*, 2019, 17(11): 1071-1095.
- [116] Zhou Y, Duan Y H, Huang S C, *et al.* Polysaccharides from *Lycium barbarum* ameliorate amyloid pathology and cognitive functions in APP/PS1 transgenic mice [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 144: 1004-1012.
- [117] 万璐. p53 苏木化异常修饰促进衰老与阿尔茨海默症发病机理研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2021.

[责任编辑 崔艳丽]