

• 综述 •

经典名方开心散治疗阿尔茨海默病的机制研究进展

单晓晓^{1,2,3,4,5,6}, 周乐乐^{1,2,3,4,5,6}, 李大伟^{1,2,3,4,5,6}, 尹慧慧^{1,2,3,4,5,6}, 陶稳稳^{1,2,3,4,5,6}, 李俊莹^{1,2,3,4,5,6},
杨璇^{1,2,3,4,5,6}, 彭灿^{1,2,3,4,5,6}, 金传山^{1,2,3,4,5,6}, 汪小莉^{1,2,3,4,5,6}, 张彩云^{1,2,3,4,5,6*}

1. 安徽中医药大学药学院, 安徽 合肥 230012
2. 药物制剂技术与应用安徽省重点实验室, 安徽 合肥 230012
3. 安徽省教育厅现代药物制剂工程技术研究中心, 安徽 合肥 230012
4. 安徽省道地中药材品质提升创新协同中心, 安徽 合肥 230012
5. 安徽省中医药科学院药物制剂研究所, 安徽 合肥 230012
6. 中药复方安徽省重点实验室, 安徽 合肥 230012

摘要: 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种以进行性认知功能障碍和记忆损害为特征的神经退行性疾病, 临床主要表现为记忆力减退、语言障碍、情感和行为异常等。开心散源于《备急千金要方》, 已有研究证实开心散中的远志皂苷、人参皂苷、茯苓三萜类和多糖类化合物、 α -细辛醚及 β -细辛醚等成分, 可通过调节丝裂原活化蛋白激酶/核因子- κ B、磷脂酰肌醇磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/糖原合成酶激酶-3 β 和 Kelch 样 ECH 关联蛋白 1/核因子 E2 相关因子 2/锰超氧化物歧化酶等炎症相关信号通路及抗氧化应激、抑制 tau 蛋白过度磷酸化、抑制神经细胞凋亡和调节胆碱能系统等机制治疗 AD, 在临床防治 AD 方面前景广阔。通过对开心散治疗 AD 的药效基础及治疗 AD 相关作用机制进行综述, 为开心散的新药研发和临床应用奠定基础。

关键词: 开心散; 阿尔茨海默病; 药效物质基础; 丝裂原活化蛋白激酶/核因子- κ B; 炎症; 氧化应激; 远志皂苷; 人参皂苷; 茯苓三萜; α -细辛醚

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)11-3685-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.11.030

Research progress on mechanism of classic famous prescription Kaixin Powder in treatment of Alzheimer's disease

SHAN Xiao-xiao^{1,2,3,4,5,6}, ZHOU Le-le^{1,2,3,4,5,6}, LI Da-wei^{1,2,3,4,5,6}, YIN Hui-hui^{1,2,3,4,5,6}, TAO Wen-wen^{1,2,3,4,5,6},
LI Jun-ying^{1,2,3,4,5,6}, YANG Xuan^{1,2,3,4,5,6}, PENG Can^{1,2,3,4,5,6}, JIN Chuan-shan^{1,2,3,4,5,6}, WANG Xaio-li^{1,2,3,4,5,6},
ZHANG Cai-yun^{1,2,3,4,5,6}

1. School of Pharmacy, Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230012, China
2. Institute of Pharmaceutics, Anhui Academy of Chinese Medicine, Hefei 230012, China
3. Engineering Technology Research Center of Modernized Pharmaceutics, Anhui Education Department (AUCM), Hefei 230012, China
4. Anhui Genuine Chinese Medicinal Materials Quality Improvement Innovation Collaborative Center, Hefei 230012, China
5. Anhui Province Key Laboratory of Pharmaceutical Preparation Technology and Application, Hefei 230012, China
6. Anhui Key Laboratory of Compound Chinese Materia Medica, Hefei 230012, China

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease characterized by progressive cognitive dysfunction and

收稿日期: 2023-01-07

基金项目: 安徽省科技重大专项项目 (202203a07020031); 安徽省教育厅基金项目 (KJ2021ZD0065); 国家级大学生创新创业训练计划项目 (202210369022)

作者简介: 单晓晓, 博士研究生, 研究方向为中药复方药效物质基础和作用机制。E-mail: shanxiaoxiao2022@126.com

*通信作者: 张彩云, 博士, 教授, 从事中药制剂和缓控释纳米制剂及药代动力学研究。E-mail: cyzhang6@ustc.edu.cn

memory impairment. The main clinical manifestations are memory loss, language impairment, emotional and behavioral abnormalities. Kaixin Powder (开心散, KXP) is derived from *Valuable Prescriptions for Emergency*. Studies have confirmed that KSP contains polygala saponins, ginsenosides, poria triterpenoids and polysaccharides, α - and β -asarone, etc., can regulate inflammation-related signaling pathways such as mitogen-activated protein kinases/nuclear factor- κ B, phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/glycogen synthasekinase-3 β and Kelch-like ECH-associated protein 1/nuclear factor E2 related factor 2/manganese superoxide dismutase, as well as anti-oxidative stress, inhibit tau protein hyperphosphorylation, inhibit neuronal apoptosis, and modulate the cholinergic system. KSP has great potential in the clinical prevention and treatment of AD. This article reviews the pathogenesis of AD, the pharmacodynamic material basis of KSP in the treatment of AD and the related mechanism, laying the foundation for the new drug research and clinical application of the classic famous prescription KSP.

Key words: Kaixin Powder; Alzheimer's disease; pharmacodynamic material basis; mitogen-activated protein kinases/nuclear factor- κ B; inflammation; oxidative stress; polygala saponins; ginsenosides; poria triterpenoids; α -asarone

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是发生于老年和老年前期, 以进行性认知功能障碍和行为损害为特征的中枢神经系统病变, 患者常伴有认知障碍、记忆力减退及人格改变等临床表现, 最终丧失生活自理能力^[1-2]。有研究表明, AD 的发病机制多样, 如胆碱能神经递质耗竭、氧化应激导致神经元功能紊乱、tau 蛋白过度磷酸化、兴奋性神经元损伤、神经炎症等^[3], 均会促进 AD 的发生发展。AD 发病率随着社会人口老龄化趋势的不断加剧逐年上升^[4]。目前, 临床上常用于治疗 AD 的药物主要有加兰他敏和盐酸多奈哌齐, 可通过抑制乙酰胆碱酯酶 (acetylcholinesterase, AchE) 的水解, 改善患者记忆力^[5]。另外, 美金刚也被批准用于中重度至重度 AD 患者的治疗^[5]。但是, 这些化学药存在作用途径单一、疗效不理想且胃肠道反应明显等缺点。

因此, 从中医药宝库中挖掘治疗 AD 的经典方剂对于防治 AD 具有重要意义。开心散始载于唐代孙思邈《备急千金要方》, 主好忘, 具有养心安神、益气定志的功效^[6]。方中远志为君药, 有安神益智之功效, 可交通心肾、祛痰、消肿, 通过多成分、多靶点、多途径作用于中枢神经系统^[7]。人参为臣药, 具有大补元气、安神益智的功效, 可增强远志补益、交通心肾之功, 石菖蒲和茯苓为佐使相须为用, 增加全方的开窍渗湿之力^[6]。4 药配伍具有安神定志、益气养心的作用, 充分体现了中医药治疗慢性疾病的优势和特色。开心散是国家中医药管理局于 2018 年颁布的《古代经典名方目录 (第 1 批)》100 首之一, 是临床上沿用至今、疗效确切、具有治疗 AD 特色与优势的经典名方。本文就 AD 的发病机制、开心散治疗 AD 的药效基础及目前开心散防治 AD 的作用机制进行综述, 为经典名方开心散

的新药开发和临床应用提供理论依据。

1 AD 的发病机制

1.1 神经炎症反应

大量研究证实, 脑内炎症反应的过度激活与神经退行性疾病相关, AD 患者脑中炎症刺激因子大量释放, 激活星形胶质细胞和小胶质细胞, 从而促进其释放更多炎症因子^[8]。在炎症反应早期, 胶质细胞对于清除 β 样淀粉样蛋白 (β amyloid peptide, A β) 和维持内环境稳态具有重要作用, 但是持续的炎症反应会诱导神经元的变性和死亡^[9]。祝绍峰等^[10]对 A β 诱导的 AD 模型小鼠检测时发现, AD 模型小鼠的神经元炎症细胞数目增多, 炎症因子大量释放, 导致小鼠神经元损伤。因此, 神经炎症也被认为是 AD 发生的重要因素。

1.2 氧化应激反应

氧化应激是体内氧化与抗氧化作用失衡表现出的应激反应, 其发生在脑组织和神经元受损之前, 在 AD 发病过程中发挥重要作用^[11]。由于正常脑组织无法存储氧, 且对氧的需求量较高, 导致脑神经对体内氧的变化高度敏感。脑内神经元中的脂肪酸易被氧化产生大量的过氧化物, 由于血脑屏障使氧化产生的活性氧无法被及时有效清除, 导致脑组织更容易发生氧化应激反应, 还有可能诱发 A β 的聚集, 最终导致神经细胞的凋亡和死亡^[12-13]。

1.3 Tau 蛋白过度磷酸化假说

Wischnik 等^[14]在 AD 患者大脑中分离出 tau 蛋白, 首次证实 tau 蛋白参与 AD 的发生发展。穆斌等^[15]在检测人血清中 tau 蛋白水平时发现 AD 患者血清中 tau 蛋白水平高于正常人群, 且神经元在细胞内异常聚集、折叠形成纤维缠结。微管蛋白组装连接, 突触结构的形成与相关功能的发挥均与 tau 蛋白的表达有关, 过度或异常磷酸化的 tau 蛋白丧

失促进微管自组装的生物学活性，导致微管发生解聚，神经元变性，进而导致神经细胞死亡和AD的发生^[16]。

1.4 胆碱能假说

胆碱能假说是目前临床比较公认的发病机制之一。乙酰胆碱 (acetylcholine, ACh) 是脑内重要的兴奋性化学神经物质，参与记忆、学习等多种脑内高级活动^[17]。胆碱能通路中蛋白质的损伤伴随着AD发病率的增加^[18]。Whitehouse 等^[19]在对AD患者脑内的神经递质检查时发现，患者脑内的胆碱能神经元发生了严重的神经性病变，且突触前膜的胆碱能神经递质发生耗竭。另有研究证实，与ACh有关的酶，如AChE、乙酰胆碱转移酶 (choline acetyl transferase, ChAT) 在AD患者脑内也产生了不同程度的受损，ACh的合成与释放减少，进而导致患者在学习和记忆等认知方面功能受损^[20]。以上研究表明，脑内ACh的减少可能是导致AD发生的重要原因。

1.5 Aβ级联假说

Aβ由β-分泌酶水解淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 产生并释放到细胞外的多肽，是构成老年斑的主要成分^[21]。在正常生理条

件下，Aβ的生成与降解保持平衡，而在AD患者脑内Aβ生成过多，却不能及时清除，聚积成不溶性的淀粉样蛋白，沉积于脑内形成淀粉样斑块，并产生神经毒性作用^[22]。研究发现，Aβ会加速脑细胞，尤其是星形胶质细胞的衰老，从而损害认知功能^[23]。以上结果均表明Aβ级联假说是AD的发病机制之一。

1.6 其他

胆碱能神经参与调节脑组织锥体细胞，释放神经递质谷氨酸，与突触上的N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid, NMDA) 受体结合，使钙通道适度开放，调节脑的学习与记忆过程。在正常人脑中，突触内外的NMDA受体数量保持相对平衡的状态，而在AD患者脑内，谷氨酸能相关神经系统被异常激活，谷氨酸过度释放，引起细胞内钙离子超负荷运载，NMDA受体受损，致使相关的脑组织神经元受损甚至死亡^[24]。

除此之外，基因突变^[25]、胰岛素转导异常^[26]、肠道菌群失调^[27]、溶酶体的酸性环境改变^[28]等也会导致中枢神经系统功能紊乱，进而导致AD的发生。AD的发病机制见图1。

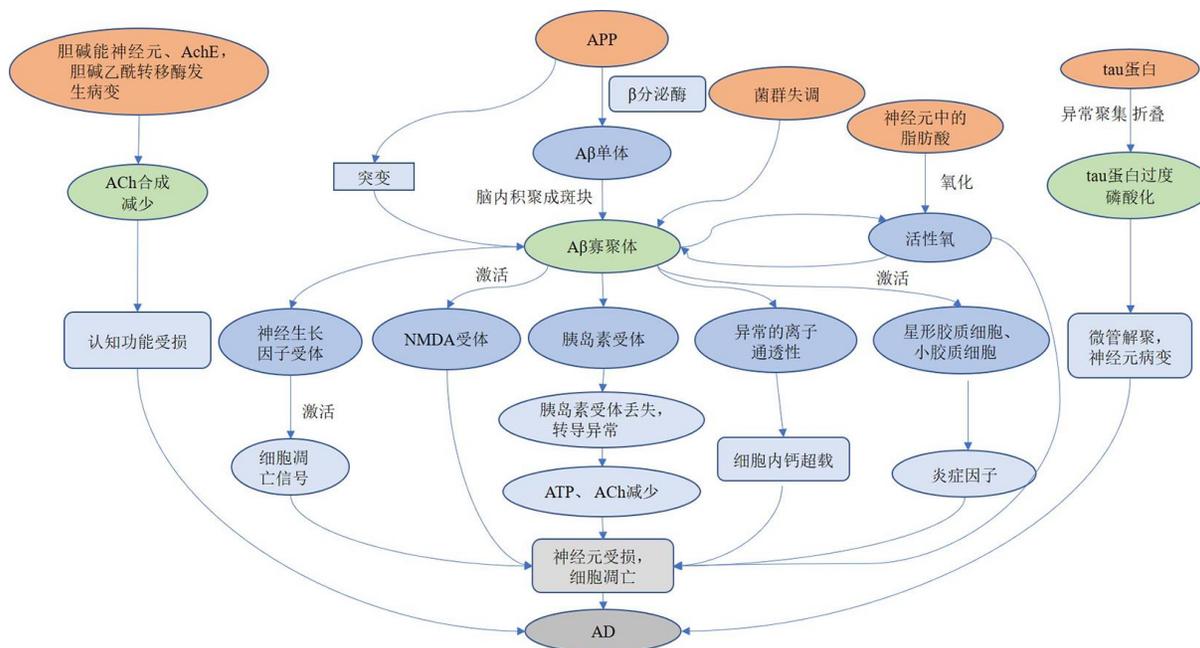


图1 AD的发病机制

Fig. 1 Pathogenesis of AD

2 开心散治疗AD的理论基础及药效基础

2.1 中医理论基础

AD患者早期表现为认知功能障碍，属于中医老年痴呆的范畴，病变同时涉及肝脏和其他多个脏

腑^[29-31]。孙思邈在《备急千金要方》中提出，呆病是因为“肾精竭乏，阳气日衰”而致“心力衰退”^[6]。程国彭在《医学心悟》中探讨肾虚与智衰的关系中指出“肾主智，肾虚则智不足——故喜忘其前言”^[32]。

傅俊杰^[33]认为 AD 的发生归因于肾, 并指出肾气的温煦可以保证脑髓的充实, 而肾脑髓的充实又促进脑功能的发挥。隋华等^[34]研究发现阴虚是 AD 发生的关键, 在整个 AD 的发生发展中阴虚贯穿始终。痴呆发病过程中多脏腑出现功能失调, 导致痰淤内生、痹阻脑窍。颜德馨等^[35]在探讨痴呆与瘀阻的关系时指出, 痴呆与内伤七情密切相关, 认为气血充盈, 神智才能清醒, “脑髓纯者灵, 杂者钝”, 如若清灵之府不能与脏气相通, 气血无法灌注至脑, 脑失所养, 遂导致“杂者钝”, 病情出现进行性加剧。由此可见, 淤血也是 AD 产生的病理学基础。综上, AD 属于肾虚脾弱、脑窍痹阻之证。

《神农本草经》将开心散方中 4 味药列为上品, 君药远志安神宁心、去痰开窍, 佐用石菖蒲可加强化痰开窍的功能, 配伍茯苓则可加强交通

心肾的作用, 臣药人参大补元气、安神益智, 以茯苓辅之, 健脾化痰、利水渗湿, 佐以石菖蒲补五脏、醒神明^[36], 4 药均具有养心安神的功效。《备急千金要方》中记载开心散用法用量“远志、人参各四分, 茯苓二两, 菖蒲一两; 右四味治下筛, 饮服方寸匕, 日三”^[6], 临床上常在此基础上随证加减用于痴呆、健忘的治疗。

2.2 历史沿革基础

开心散出自孙思邈的《备急千金要方》, 具有养心安神、益气定志的功效^[6]。表 1 汇总了历代医家对开心散主治病证的描述, 可以看出不同时期开心散的处方组成并未发生改变, 只是在用药剂量上存在差异, 主治功能并未随着时代变迁发生明显改变, 仍主要用于改善神经系统功能退化而引起的痴呆、改善学习记忆能力、镇静安神^[37]。

表 1 历代医家对开心散治疗 AD 的记载

Table 1 Medical records of Kaixin Powder in treatment of AD in past dynasties

处方来源	医家	组成	功能主治	文献
《集验方》	姚僧垣	远志 4 两、人参 2 两、茯苓、石菖蒲 3 两	令人不忘; 主治心神不宁、焦虑不安、失眠健忘	38
《古今录验方》	甄权	远志 2 两、人参 3 两、茯苓 3 两、石菖蒲 2 两	益心强志、令人不忘; 主心气不定、五脏不足、甚者忧愁悲伤不乐、忽忽喜忘	39
《备急千金要方》	孙思邈	远志 4 分、人参 4 分、茯苓 2 两、石菖蒲 1 两	主好忘; 主治耳目不聪或年老神衰, 喜忘、忧愁悲伤、惊悸恐怯、视物障碍	6
《医心方》	丹波康赖	远志、人参各 1 两、茯苓 2 两、石菖蒲 1 两	主好忘; 主治心气不足、心痛惊悸	40
《圣济总录》	赵佶	远志 4 两、人参 2 两、茯苓、石菖蒲各 3 两	治心虚善忘、久服强记不忘; 主治心虚、血气衰少、精神昏愤	41
《世医得效方》	危亦林	远志 2 两、人参、茯苓各 3 两、石菖蒲 2 两	治心气不定、忧思多往、神魂惊悸; 主治因事扰有所大惊、梦寐不祥、登高涉险、神魂不安、惊悸恐怯	42
《景岳全书》	张介宾	远志、人参各 2 钱半、茯苓 2 两、石菖蒲 2 两	治好忘, 主治呆病、益气、聪明	43
《医灯续焰》	潘楫	远志、人参各 2 钱半、茯苓 2 两、石菖蒲 1 两	治好忘, 主治目能近视不能远视	44

2.3 药效物质基础

开心散方中远志的主要成分有三萜皂苷、蒽醌、糖苷等, 其中远志皂苷 (远志皂苷 A~F 等) 是远志的主要活性成分^[45]。现代药理研究表明, 远志皂苷能够抑制神经细胞的毒性, 调节 $A\beta$ 的转运与清除, 改善 AD 的临床症状, 对大鼠的神经细胞起到保护作用^[46]。蒋辉等^[47]采用 $A\beta_{1-42}$ 诱导建立 AD 动

物模型, 发现远志皂苷可显著改善 AD 模型小鼠的学习记忆能力。姚允怡等^[48]观察远志醇提取物 (含寡糖酯类成分) 对 AD 小鼠海马区新生神经元增长的影响, 发现远志醇提取物可以有效降低小鼠大脑组织中氧化应激、 $A\beta_{40}$ 、 $A\beta_{42}$ 水平, 改善 AD 病理症状, 对 AD 模型小鼠的大脑起到保护作用。郝彦伟等^[49]通过 $A\beta_{1-40}$ 诱导建立 AD 大鼠模型, 给予远

志散 12、6、3 g/kg 治疗 10 周后,发现远志散给药组大鼠较模型组大鼠逃避潜伏期均有不同程度的缩短,海马 CA1 区细胞数目与形态有明显改善,提示远志散能够有效改善 AD 大鼠学习记忆能力。

人参含有皂苷、多糖和挥发油等多种化学成分,其中人参皂苷 Rg₁、Rb₁、Re 等为其主要有效成分^[50]。王继凤等^[51]建立了 AD-人参活性成分-靶标网络系统,经分析发现人参可以参与调节丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)通路而发挥防治 AD 的作用。郑丽娜^[52]通过 A β ₂₅₋₃₅ 诱导人神经母细胞瘤细胞造成 AD 模型,并给予人参皂苷 Re 进行干预,发现人参皂苷 Re 通过抑制线粒体的凋亡和凋亡信号调节激酶 1/c-Jun 氨基末端激酶信号通路,发挥神经系统保护作用。刘琳等^[53]发现人参皂苷 Rg₁ 成分可以回调 AD 模型小鼠血清中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、 γ -干扰素、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和 IL-6 水平,从而发挥抑制神经炎症反应、保护神经细胞免受损伤的功效。商崇智等^[54]将人参皂苷 Rg₂ 作用于东莨菪碱诱导的 AD 模型小鼠,发现人参皂苷 Rg₂ 可使 AD 模型小鼠的逃避潜伏期显著缩短,大脑皮层中 ACh 含量、ChAT 活性升高,提示人参皂苷 Rg₂ 对 AD 有显著疗效。同时,人参皂苷 Rb₁ 和 Rg 也可通过促进脑组织蛋白质合成改善 AD 小鼠的学习记忆障碍^[55]。

现代药理学研究表明,开窍药石菖蒲具有镇静、抗疲劳、益智等功效,其所含成分 β -细辛醚和 α -细辛醚可透过血脑屏障用于心脑血管、神经系统等疾病的治疗^[56]。石菖蒲中治疗 AD 的主要活性成分是挥发油,韩沅沅等^[57]构建了石菖蒲挥发性成分-疾病-靶点网络分析,结果得出石菖蒲中 α -细辛醚和 β -细辛醚等多种挥发性成分可多途径地保护中枢神经系统,发挥治疗 AD 的作用。同时,也有研究发现石菖蒲的 α -细辛醚成分能够显著抑制超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的活性及神经元型一氧化氮合酶(neuronal nitric oxide synthase, nNOS)蛋白表达,对疲劳运动大鼠的学习记忆能力产生显著改善作用^[58]。浓度比例为 20%和 100%的石菖蒲挥发油能够对 A β ₂₅₋₃₅ 蛋白结构的空转产生抑制作用,影响其二级结构进而阻止 A β 聚集和纤维形成,因此可以推测此类成分对 AD 具有良好的疗效^[59]。高宁辛^[60]利用 A β ₁₋₄₂ 诱导的 AD 大鼠模型,并用石菖蒲挥发油进行治疗,苏木精-伊红染

色发现治疗组较模型组小鼠大脑海马区细胞无严重损伤,说明石菖蒲挥发油能够诱导大鼠海马神经的再生,促进和保护海马神经元的生长,进而发挥改善 AD 的药理作用。

茯苓是一种应用广泛的药食同源性中药,主要含有三萜类和多糖类化合物^[61]。相关研究显示,茯苓酸可以抑制炎症因子的分泌,调节炎症蛋白和相关酶的活性,实现抗炎和抗氧化作用^[62-63]。高冰冰等^[64]比较了开心散和去茯苓开心散对 D-半乳糖诱导的 AD 模型小鼠学习记忆能力的影响,结果发现开心散组 AD 模型小鼠动物的学习记忆能力显著提高,动物脑组织中 AchE 活力降低, SOD 活力升高,丙二醛含量降低,而去茯苓开心散对 AD 模型小鼠疗效不显著,说明茯苓在开心散治疗 AD 的过程中发挥着重要作用。

在开心散全方药效物质基础研究方面,吕春晓^[65]通过 D-半乳糖和 A β ₂₅₋₃₅ 诱导的 AD 大鼠模型,利用行为学实验、脑组织病理切片检查及学习记忆能力测试等证明开心散对 AD 大鼠学习记忆功能的改善与治疗作用;并基于此鉴定出了 26 种开心散入血成分,其中包括 23 个开心散中的原型成分和 3 个代谢产物。分析结果表明,开心散入血成分主要为人参皂苷类、远志呋酮类、远志皂苷类和西伯利亚远志糖类。另有研究表明开心散可显著改善 APP/老素基因 1(presenilin 1, PS1) 双转基因小鼠的学习记忆障碍和海马组织病理变化,而去远志开心散的作用则弱于开心散全方,提示远志可能是开心散改善学习记忆障碍的主要药味;远志寡糖酯有改善病理损伤的作用,但其对学习记忆障碍的改善作用不显著,推测其在开心散全方中可能与其他成分协同发挥作用^[66]。冯晓晓等^[67]表征了开心散方中 6 种成分在 A β ₁₋₄₂ 诱导的 AD 模型大鼠体内的药动学行为,结果表明 α -细辛醚和 β -细辛醚的达峰时间(t_{max})和消除半衰期($t_{1/2}$)均较短,表明二者在 AD 模型大鼠体内吸收迅速、消除快;茯苓新酸 A 和 B 吸收迅速,但消除缓慢,而去氢土莫酸和松苓新酸的 t_{max} 和 $t_{1/2}$ 均较长,说明吸收和消除均缓慢。此外,去氢土莫酸的药-时曲线存在双峰现象,其平均滞留时间也较长,这可能源于较强的肝肠循环。Wang 等^[68]建立了一种灵敏、可靠的超高效液相-串联质谱联用方法用于比较正常大鼠和 AD 大鼠 ig 开心散后远志呋酮 III、西伯利亚远志呋酮 B、细叶远志皂苷、西伯利亚远志糖 A₅、西伯利亚远志糖 A₆、细叶远志

昔 A、人参皂昔 Re 和人参皂昔 Rb₁ 的药动学研究, 结果表明 2 组间西伯利亚远志吡啶 B、西伯利亚远志糖 A₅ 和细叶远志昔 A 的药动学参数无显著差异, 但 AD 组的远志吡啶 III、细叶远志皂昔、西伯利亚远志糖 A₆、人参皂昔 Re 和人参皂昔 Rb₁ 的吸收明显优于正常组。上述研究结果为阐明开心散治疗 AD 的药效物质基础提供了有力证据。

3 开心散治疗 AD 的作用机制

3.1 抑制炎症反应

AD 患者脑内炎症因子大量释放, 调控炎症相关通路是防治 AD 的关键^[69], 图 2 为开心散调控相关炎症通路发挥抗 AD 作用的分析总结。

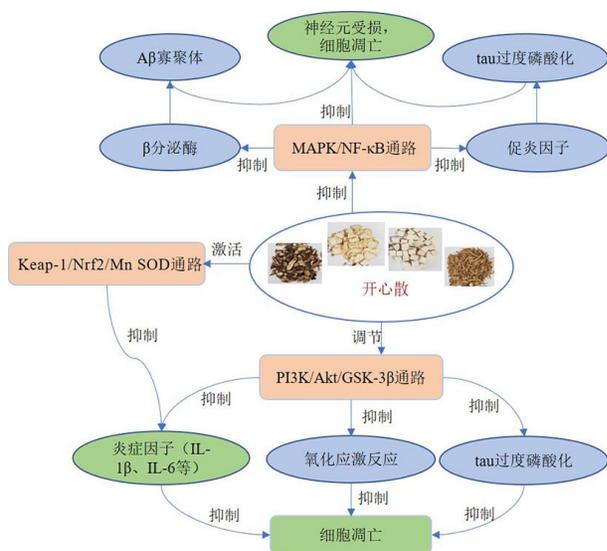


图 2 开心散调节炎症相关通路治疗 AD 的作用机制

Fig. 2 Mechanism of Kaixin Powder in treatment of AD by regulating inflammation-related pathways

3.1.1 MAPK/核因子-κB (nuclear factor-κB, NF-κB) 信号通路 促 MAPK 是一类对应激刺激 (如炎症细胞因子和活性氧物种) 作出反应的蛋白激酶, 调节细胞的生长、分化、对环境的应激适应、炎症反应等多种重要的生理/病理过程^[70]。王盼盼^[71]通过构建成分-靶点-疾病网络和成分-靶点-通路网络, 发现 MAPK 通路属于节点度较高的通路。在 AD 发病进程中, 通过调节神经元凋亡、β-分泌酶活性及 APP 和 tau 的磷酸化, MAPK 级联通路的激活可促进 AD 疾病的发展^[72]。据报道, p38 MAPK 在 AD 病理学中具有独特的作用, 因为在 AD 患者和动物模型的死后大脑中均观察到 p38 MAPK 通路被激活^[73]。因此, 抑制 p38 MAPK 通路可能是治疗 AD 的一种治疗策略^[74]。徐飞^[75]研究发现开心散可以抑制 AD 大

鼠 p38 MAPK 通路产生治疗 AD 的作用。NF-κB 广泛参与细胞炎症反应, 已成为炎症疾病研究的关键靶点。Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR) 在 AD 患者小胶质细胞和神经元上过度表达, 激活 NF-κB 信号通路, 导致促炎因子的过表达^[76-77]。有研究表明, NF-κB 是 AD 神经变性恶性循环的核心^[78]。Qu 等^[79]研究发现在小鼠 BV2 小胶质细胞中, 开心散提取物可抑制 TLR4/NF-κB 通路, 降低脂多糖诱导的 BV2 细胞中炎症因子的表达。韩丽君等^[80]给 C57BL/6J 小鼠连续 ig 开心散后取其含药血清, 并以此对 APP/PS1 双转基因小鼠给药, 结果发现给予开心散组 AD 小鼠的学习记忆能力明显改善, 血脑屏障通透性降低, IL-1β、IL-6 炎症因子较模型组减少, 聚合酶链式反应扩增实验显示海马区 NF-κB p65 mRNA 相对表达下调, 故推测 NF-κB p65 可作为治疗 AD 的靶点。

3.1.2 磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) /糖原合成酶激酶-3β (glycogen synthasekinase-3β, GSK-3β) 信号通路 Guo 等^[81]分别应用 Aβ₂₅₋₃₅ 和 D-半乳糖诱导 AD 大鼠模型和 Aβ₂₅₋₃₅ 诱导大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤 PC-12 细胞建立 AD 细胞模型, 证实开心散可减少神经递质 5-羟色胺的损失和提高 PI3K/Akt 信号通路的蛋白表达。同时, PI3K/Akt 可进一步抑制 tau 蛋白过度磷酸化及氧化应激和细胞凋亡。AD 模型小鼠脑内神经再生可通过调控 PI3K/Akt/GSK-3β 信号通路产生作用^[82-83]。李妍等^[84]探讨了开心散 12、24、48 g/kg 对三氯化铝联合 D-半乳糖诱导的 AD 小鼠模型的治疗作用, 结果发现连续 ig 开心散 90 d 后, 给药组小鼠相比于模型组小鼠脑内 PI3K、磷酸化 Akt、磷酸化 GSK-3β 蛋白表达均显著上调, 细胞形态明显改善, 新生神经元数目增多。表明激活此通路可以保护神经元免受损伤, 并改善 AD 的临床症状^[85]。开心散中活性成分人参皂昔 Rb₁、Rd、Rg₁ 可以调节 GSK-3β/tau 通路以改善认知功能, 可作为有关神经退行性疾病的候选组分^[86-87]。裴海鸾等^[88]通过在大鼠双侧海马 CA1 区注射 Aβ₁₋₄₂ 寡聚肽段建立了 AD 大鼠模型, 连续 ig 开心散 5 d, 发现开心散干预组大鼠的 tau 蛋白及 GSK-3β 的表达量下调, 同时 TNF-α、IL-6、IL-1β、APP、Aβ₁₋₄₀ 及 Aβ₁₋₄₂ 的含量均显著下降, 表明开心散可通过调控 GSK-3β 通路发挥治疗 AD 的药理作用。

3.1.3 Kelch样 ECH 关联蛋白 1 (Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap-1) /核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2) /锰超氧化物歧化酶 (manganese superoxide dismutase, Mn SOD) 信号通路 刘江华等^[89]通过侧脑室注射 Aβ₁₋₄₂ 建立了 AD 大鼠模型, ig 开心散水煎液 10、20、40 g/kg 4 周后发现, 开心散各给药组相较于模型组大鼠海马组织中 Keap-1 和 Mn SOD 的蛋白表达量显著升高, 同时 Nrf2 蛋白表达水平降低, 且高、低剂量组有显著差别, 表明开心散可通过调节 Keap-1/Nrf2/Mn SOD 信号通路改善 AD 大鼠的认知障碍。

3.2 抗氧化应激

氧化应激是自由基在体内产生的一种负面作用, 并被认为是导致衰老和疾病的重要因素, 丙二醛、活性氧、SOD 及谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 是常用的考察指标。Zhang 等^[90]通过 ip 东莨菪碱氢溴酸盐溶液构建了 AD 小鼠模型, 对比 AD 模型组发现开心散给药后小鼠血清中 SOD、GSH-Px 活性较模型组升高, 活性氧、丙二醛氧化指标显著降低, 表明开心散可减轻 AD 小鼠的氧化应激损伤。Yan 等^[91]发现开心散可以显著降低衰老模型小鼠的脑、肝脏内晚期糖基化终末产物和丙二醛的含量, 增加 SOD 的活性。卢志园等^[92]探究开心散加减方对于野生型 AD 小鼠的影响, 发现给药组小鼠海马中磷酸化 tau 蛋白表达水平降低, 开心散可降低小鼠体内环氧化酶-2、诱导性一氧化氮合酶、TNF-α、IL-1β、IL-6 mRNA 的表达而改善 AD 症状。综上, 开心散可增强机体抗氧化能力以提高记忆能力和治疗 AD。

3.3 抑制 tau 蛋白过度磷酸化

Tau 蛋白是一种微管相关神经元蛋白, 调节所有神经元的细胞骨架, tau 蛋白过度磷酸化是 AD 等神经退行性疾病的标志^[93]。Jiao 等^[94]通过网络药理学分析预测开心散对 AD 的潜在作用机制, 并选用 SAMP8 小鼠作为 AD 小鼠模型进行验证, 结果表明开心散给药 3 个月后, 小鼠脑内 Akt 的磷酸化水平升高, 抑制 GSK-3β 和细胞周期素依赖蛋白激酶 5 的激活, 并抑制 TLR4/髓分化因子 88/NF-κB 信号通路, 减轻 tau 蛋白高度磷酸化和神经炎症, 从而抑制神经元凋亡并改善 SAMP8 小鼠的认知功能障碍。

3.4 抑制神经细胞凋亡

细胞凋亡是神经元死亡的最主要方式之一, 同

时也是导致 AD 的根本原因^[95]。张景泉等^[96]对 AD 大鼠 ig 开心散 7 d 后取血, 将含药血清与 Aβ₂₅₋₃₅ 造模后的人神经 SH-SY5Y 细胞共同孵育。采用噻唑蓝法检测细胞活力, 并检测细胞凋亡、活性氧表达及线粒体膜电位水平, 结果表明开心散含药血清可以显著抑制细胞凋亡, 提高细胞存活率, 降低活性氧表达及提高线粒体膜电位。徐飞^[75]在相关实验研究中发现开心散给药组大鼠的细胞凋亡相关蛋白如 B 淋巴细胞瘤 2 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 数量显著减少, 大鼠的学习记忆能力明显提高, 且开心散 10.1 g/kg 较开心散 6.8、4.5 g/kg 疗效佳, 可见开心散对 AD 的治疗效果呈剂量相关性。

3.5 调节胆碱能系统

胆碱能够促进脑部的发育和提高记忆力, 确保信息在神经通路中的正常传递, ChAT 和 ACh 是胆碱能系统的标志物^[97]。目前, 临床上治疗 AD 常用药物多奈哌齐属于 AchE 抑制剂类, 是通过减少 ACh 酶解, 增加突触间隙 ACh 浓度以改善学习记忆水平^[98]。时悦等^[99]利用中药药理学分析平台和疗效药靶数据库数据库, 建立了 AD 相关的成分-靶点-疾病网络图, 筛选治疗 AD 的靶标蛋白, 结果发现开心散中各药效成分可能通过降低 AchE 活性而发挥抗 AD 作用。黄玉芳等^[100]在探究开心散对于记忆障碍小鼠脑内的一氧化氮和 AchE 的影响时发现, 开心散 0.3、0.1 g/kg 可抑制小鼠脑内 AchE 的活性, 且高剂量组较低剂量组明显, 证实开心散可调节胆碱能系统而发挥抗 AD 的作用。

开心散治疗 AD 的作用机制总结见图 3。

4 结语与展望

在国家大力推动中医药传承创新发展的历史背景下, 经典名方的守正创新显得尤为重要。结合现

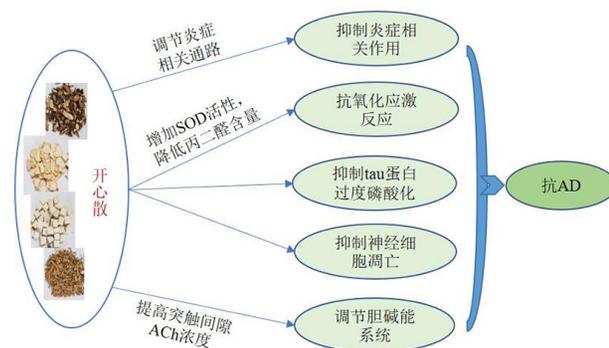


图 3 开心散治疗 AD 的作用机制

Fig. 3 Mechanism of Kaixin Powder in treatment of AD

代生物学相关研究, 中药复方开心散以其多靶点、多成分、多通路的特点在治疗 AD 方面具有优良的临床应用价值, 可弥补化学药作用机制单一的不足。2018 年国家中医药管理局公布的《古代经典名方目录(第 1 批)》中收录了开心散, 大力推动了开心散的新药研发和临床应用。目前, 开心散的相关研究多停留于临床应用及单一靶点的探索, 缺乏对药物间相互联系的深入探究, 同时对其药效基础、作用机制及质量控制体系研究尚有很多挖掘空间^[10]。

为进一步推动开心散新药开发及临床转化, 应从头对开心散组方药材进行质量把控, 在保证制剂品质的同时, 利用现有中药分析技术明确其药效物质基础, 特别是开心散体内外化学成分分析及量效关系研究。同时在药理作用研究方面, 应重点关注开心散多途径、多靶点作用机制的探索, 通过基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学、微生物组学等多层次生命组学与临床药效相结合阐明其配伍规律, 为开心散从传统医学向现代医学研究提供有力证据。本研究基于 AD 的发病机制和开心散的药效物质基础, 全面阐述了开心散在防治 AD 方面的作用机制, 为安全、有效、质量可控的开心散复方成药开发奠定了广泛的理论基础和实验参考依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Lin L, Zheng L J, Zhang L J. Neuroinflammation, gut microbiome, and Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(11): 8243-8250.
- [2] Lane C A, Hardy J, Schott J M. Alzheimer's disease [J]. *Eur J Neurol*, 2018, 25(1): 59-70.
- [3] 李牧函. 6 首开心散类方对阿尔茨海默症的药理作用及机制初探 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [4] Prince M, Bryce R, Albanese E, et al. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis [J]. *Alzheimers Dement*, 2013, 9(1): 63-75.
- [5] 高薇. 盐酸美金刚联合盐酸多奈哌齐治疗阿尔茨海默病患者精神行为症状的临床效果 [J]. *中国当代医药*, 2020, 27(16): 78-80.
- [6] 孙思邈. 备急千金要方 [M]. 鲁兆麟主校. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 1997: 222-223.
- [7] 王哲. 远志皂苷催眠作用对阿尔兹海默症病理的改善作用及其机制研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2020.
- [8] Fakhoury M. Microglia and astrocytes in Alzheimer's disease: Implications for therapy [J]. *Curr*

- Neuropharmacol*, 2018, 16(5): 508-518.
- [9] 张紫萱, 田绍文, 游咏. 神经炎症在神经退行性疾病和精神疾病中的病理生理作用 [J]. *中南医学科学杂志*, 2017, 45(3): 312-314.
- [10] 祝绍峰, 侯翌葳, 孙阳, 等. 基于阿尔茨海默症神经胶质细胞增生所致炎症反应的研究 [J]. *世界复合医学*, 2021, 7(3): 15-17.
- [11] Poprac P, Jomova K, Simunkova M, et al. Targeting free radicals in oxidative stress-related human diseases [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2017, 38(7): 592-607.
- [12] Chen Z C, Zhong C J. Oxidative stress in Alzheimer's disease [J]. *Neurosci Bull*, 2014, 30(2): 271-281.
- [13] Cheignon C, Tomas M, Bonnefont-Rousselot D, et al. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease [J]. *Redox Biol*, 2018, 14: 450-464.
- [14] Wischik C M, Novak M, Edwards P C, et al. Structural characterization of the core of the paired helical filament of Alzheimer disease [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1988, 85(13): 4884-4888.
- [15] 穆斌, 王杰, 胡金雅, 等. 轻度认知功能障碍患者脑电图及血清 tau 蛋白、 β 淀粉样蛋白、视锥蛋白样蛋白-1 水平变化 [J]. *山东医药*, 2022, 62(19): 74-76.
- [16] Garcia-Escudero V, Gargini R, Martín-Maestro P, et al. Tau mRNA 3'UTR-to-CDS ratio is increased in Alzheimer disease [J]. *Neurosci Lett*, 2017, 655: 101-108.
- [17] Colangelo C, Shichkova P, Keller D, et al. Cellular, synaptic and network effects of acetylcholine in the neocortex [J]. *Front Neural Circuits*, 2019, 13: 24.
- [18] 赵坤英. 胆碱能通路白质高信号与认知功能关系的研究 [D]. 北京: 中国人民解放军医学院, 2012.
- [19] Whitehouse P J, Price D L, Clark A W, et al. Alzheimer disease: Evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis [J]. *Ann Neurol*, 1981, 10(2): 122-126.
- [20] Saxena M, Dubey R. Target enzyme in Alzheimer's disease: Acetylcholinesterase inhibitors [J]. *Curr Top Med Chem*, 2019, 19(4): 264-275.
- [21] 王晓玲. $A\beta$ 沉积诱导星形胶质细胞衰老在阿尔茨海默氏病发病机制中的作用及干预研究 [D]. 贵阳: 贵州医科大学, 2021.
- [22] Thal D R, Walter J, Saïdo T C, et al. Neuropathology and biochemistry of $A\beta$ and its aggregates in Alzheimer's disease [J]. *Acta Neuropathol*, 2015, 129(2): 167-182.
- [23] Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A, et al. Impaired autophagy and APP processing in Alzheimer's disease: The potential role of Beclin 1 interactome [J]. *Prog Neurobiol*, 2013, 106/107: 33-54.

- [24] 陈玮, 罗洪斌, 陈娟, 等. 谷氨酸神经元受损与阿尔兹海默病的相关性研究 [J]. 湖北民族学院学报: 医学版, 2017, 34(1): 60-63.
- [25] 余锋, 贾芳芳, 徐波, 等. 自主运动介导 A β 降解酶调控 Tg-APP/PS1 小鼠海马 A β 沉积的机制研究 [J]. 山东体育学院学报, 2020, 36(6): 72-80.
- [26] 廖丽娜, 倪姣娜. 胰岛素信号转导异常与阿尔茨海默病研究进展 [J]. 全科医学临床与教育, 2013, 11(5): 545-547.
- [27] 李海琦. 阿尔茨海默病患者肠道菌群及代谢产物与 PET-CT 的相关研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2021.
- [28] 赵子蕙. 溶酶体内酸性环境改变致 AD 发病机制的研究 [D]. 深圳: 深圳大学, 2018.
- [29] 汪睿彤, 刘珏. 阿尔茨海默病的流行病学研究进展 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2021, 29(9): 707-711.
- [30] 周源源. 阿尔茨海默病的流行病学、发病危险因素、治疗及早期筛查研究进展 [J]. 内科, 2019, 14(6): 690-692.
- [31] Graves A B, Rajaram L, Bowen J D, *et al.* Cognitive decline and Japanese culture in a cohort of older Japanese Americans in King County, WA: The Kame Project [J]. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 1999, 54(3): S154-S161.
- [32] 程国彭. 医学心悟 [M]. 闫志安, 徐文兵校注. 北京: 中国中医药出版社, 1996: 167.
- [33] 傅俊杰. 老年性痴呆肾虚髓空的病机浅识 [J]. 光明中医, 2004, 19(1): 15-16.
- [34] 隋华, 刘晓亭, 战丽彬. 阴虚在老年期痴呆中的作用 [J]. 中医学杂志, 2005, 23(6): 1090-1091.
- [35] 颜德馨, 吕立言. 老年性痴呆与淤血的关系 [J]. 辽宁中医杂志, 1991, 18(8): 37-38.
- [36] 信晨曦, 梁洁, 周昱杉, 等. 中药复方制剂配伍机理的研究概况 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27(24): 2895-2900.
- [37] 王瑾, 周小江, 胡园, 等. 开心散药效物质基础和药理作用机制的研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(18): 4780-4788.
- [38] 姚僧垣. 集验方 [M]. 高文铸辑校. 天津: 天津科学技术出版社, 1986: 108.
- [39] 甄权. 古今录验方 [M]. 谢盘根辑校. 北京: 中国医药科技出版社, 1996: 286.
- [40] 丹波康赖. 医心方 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1955: 600.
- [41] 赵佶. 圣济总录 (上) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1962: 600.
- [42] 危亦林. 世医得效方 [M]. 王育学校注. 北京: 中国中医药出版社, 1996: 143.
- [43] 张介宾. 景岳全书 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1994: 768-771.
- [44] 潘楫. 医灯续焰 [M]. 杨维益点校. 北京: 人民卫生出版社, 1988: 434.
- [45] 刘大伟, 康利平, 马百平. 远志化学及药理作用研究进展 [J]. 国际药学研究杂志, 2012, 39(1): 32-36.
- [46] 余河汉, 陆晓华, 金桂芳, 等. 远志皂苷调控 A β 转运抑制神经细胞周期活化及细胞凋亡的作用 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(17): 4310-4314.
- [47] 蒋辉, 徐运, 姜亚军. 远志皂苷元对 AD 模型小鼠学习记忆能力的影响及其机制研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(11): 1153-1155.
- [48] 姚允怡, 孙黎, 薛建红, 等. 远志醇提取物改善阿尔茨海默病小鼠病理学的研究 [J]. 山东大学学报: 医学版, 2012, 50(11): 11-17.
- [49] 郝彦伟, 李斌, 张怡, 等. 基于脑肠肽 Ghrelin 水平探讨远志散对 AD 大鼠学习记忆能力及进食量的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(21): 8-14.
- [50] 宋齐. 人参主要化学成分及皂苷提取方法研究进展 [J]. 人参研究, 2019, 31(4): 43-46.
- [51] 王继凤, 郭文军, 阚默, 等. 基于网络药理学的人参活性成分治疗阿尔茨海默病的作用机制研究 [J]. 吉林中医药, 2019, 39(12): 1650-1653.
- [52] 郑丽娜. 人参皂苷 Re 对 β -淀粉样蛋白诱导神经元损伤的保护作用及其机制研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2019.
- [53] 刘琳, 张凯, 何勳, 等. 人参皂苷 Rg₁ 对阿尔茨海默病转基因小鼠的神经保护作用 [J]. 中草药, 2020, 51(5): 1264-1272.
- [54] 商崇智, 赵明亮. 人参皂苷 Rg₂ 对东莨菪碱诱导阿尔茨海默病小鼠学习记忆的影响 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2017, 31(5): 444-447.
- [55] 陈声武, 王丽娟, 王岩, 等. 人参皂苷 Rb₁ 和 Rd 对不同记忆障碍模型小鼠学习记忆功能的影响 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2001, 15(5): 330-332.
- [56] 杨悦, 谢文婷, 魏涛华, 等. 中药石菖蒲防治阿尔茨海默病研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(9): 168-172.
- [57] 韩沅沅, 方洪, 谷丽华, 等. 基于网络药理学石菖蒲挥发油干预中枢神经系统疾病共性物质基础和作用机制探讨 [J]. 上海中医药大学学报, 2022, 36(3): 52-60.
- [58] 朱梅菊, 毛泽华, 郭红英, 等. 石菖蒲及 α -细辛醚对疲劳运动大鼠学习记忆的影响及其机制 [J]. 中国应用生理学杂志, 2020, 36(4): 306-311.
- [59] 马艳喜, 角建瓴, 刘承宜, 等. 石菖蒲水提取液及挥发油对淀粉样 β 蛋白 25-35 二级结构的影响 [J]. 中国病理生理学杂志, 2007, 23(2): 352-355.
- [60] 高宁辛. 石菖蒲挥发油对 AD 模型小鼠神经元损伤的保护作用及机制探讨 [D]. 广州: 广东药科大学, 2018.

- [61] 叶青, 刘东升, 王兰霞, 等. 茯苓化学成分、药理作用及质量控制研究进展 [J]. 中医药信息, 2023, 40(2): 75-79.
- [62] Kim T G, Lee Y H, Lee N H, *et al.* The antioxidant property of pachymic acid improves bone disturbance against AH plus-induced inflammation in MC-3T3 E1 cells [J]. *J Endod*, 2013, 39(4): 461-466.
- [63] Lee Y H, Lee N H, Bhattarai G, *et al.* Anti-inflammatory effect of pachymic acid promotes odontoblastic differentiation via HO-1 in dental pulp cells [J]. *Oral Dis*, 2013, 19(2): 193-199.
- [64] 高冰冰, 徐淑萍, 刘新民, 等. 开心散与去茯苓开心散改善拟 AD 动物学习记忆作用比较 [J]. 中国比较医学杂志, 2010, 20(7): 57-62.
- [65] 吕春晓. 基于儿茶酚胺类成分变化的开心散药效物质基础及相关成分的药动学研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2015.
- [66] 王冉. 远志及远志寡糖酯在开心散改善认知功能中的作用及机理研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [67] 冯晓晓, 王彬斌, 陈东, 等. 基于阿尔茨海默症模型大鼠的开心散药动学研究 [J]. 中草药, 2022, 53(14): 4388-4398.
- [68] Wang X T, Zhang Y, Niu H B, *et al.* Ultra-fast liquid chromatography with tandem mass spectrometry determination of eight bioactive components of Kai-Xin-San in rat plasma and its application to a comparative pharmacokinetic study in normal and Alzheimer's disease rats [J]. *J Sep Sci*, 2017, 40(10): 2131-2140.
- [69] 程美佳, 梁元钰, 刘勇明, 等. 基于网络药理学探讨开心散防治阿尔茨海默病的作用靶点和作用机制 [J]. 实用中医内科杂志, 2021, 35(4): 5-9.
- [70] Sun A. P38 MAP kinase is activated at early stages in Alzheimer's disease brain [J]. *Exp Neurol*, 2003, 183(2): 394-405.
- [71] 王盼盼. 中药复方开心散加味新方的成分分析及其作用机制的网络药理学研究 [D]. 厦门: 厦门大学, 2019.
- [72] Bogoyevitch M A, Boehm I, Oakley A, *et al.* Targeting the JNK MAPK cascade for inhibition: Basic science and therapeutic potential [J]. *Biochim Biophys Acta BBA Proteins Proteom*, 2004, 1697(1/2): 89-101.
- [73] Hensley K, Floyd R A, Zheng N Y, *et al.* p38 Kinase is activated in the Alzheimer's disease brain [J]. *J Neurochem*, 1999, 72(5): 2053-2058.
- [74] Munoz L, Ammit A J. Targeting p38 MAPK pathway for the treatment of Alzheimer's disease [J]. *Neuropharmacology*, 2010, 58(3): 561-568.
- [75] 徐飞. 开心散对 AD 大鼠海马神经元凋亡相关蛋白及 P38MAPK 影响的实验研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2017.
- [76] Lawrence T. The nuclear factor NF-kappaB pathway in inflammation [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2009, 1(6): a001651.
- [77] Chiarini A, Armato U, Hu P, *et al.* Danger-sensing/pattern recognition receptors and neuroinflammation in Alzheimer's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 9036.
- [78] Calsolaro V, Edison P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions [J]. *Alzheimer's Dement*, 2016, 12(6): 719-732.
- [79] Qu S C, Liu M Q, Cao C, *et al.* Chinese medicine formula Kai-Xin-San ameliorates neuronal inflammation of CUMS-induced depression-like mice and reduces the expressions of inflammatory factors via inhibiting TLR4/IKK/NF- κ B pathways on BV2 cells [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 626949.
- [80] 韩丽君, 费洪新, 张英华, 等. 开心散含药血清对阿尔茨海默病小鼠血脑屏障通透性和海马 NF- κ B p65 的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(23): 5784-5787.
- [81] Guo S R, Wang J H, Xu H R, *et al.* Classic prescription, Kai-Xin-San, ameliorates Alzheimer's disease as an effective multitarget treatment: From neurotransmitter to protein signaling pathway [J]. *Oxidative Med Cell Longev*, 2019, 2019: 1-14.
- [82] Zheng R, Zhang ZH, Chen C, *et al.* Selenomethionine promoted hippocampal neurogenesis via the PI3K-Akt-GSK3 β -Wnt pathway in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 485(1): 6-15.
- [83] Tiwari S K, Seth B, Agarwal S, *et al.* Ethosuximide induces hippocampal neurogenesis and reverses cognitive deficits in an amyloid- β toxin-induced Alzheimer rat model via the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt/Wnt/ β -catenin pathway [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(47): 28540-28558.
- [84] 李妍, 时悦, 李巍, 等. 开心散调控 PI3K/Akt/GSK3 β 信号通路促进 AD 模型小鼠脑内神经再生 [J]. 中药药理与临床, 2020, 36(5): 73-78.
- [85] Sun B Z, Chen L, Wei X B, *et al.* The Akt/GSK-3 β pathway mediates flurbiprofen-induced neuroprotection against focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rats [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 409(4): 808-813.
- [86] Zhao H H, Di J, Liu W S, *et al.* Involvement of GSK3 and PP2A in ginsenoside Rb₁'s attenuation of aluminum-induced tau hyperphosphorylation [J]. *Behav Brain Res*,

- 2013, 241: 228-234.
- [87] Zhang X, Shi M, Ye R D, *et al.* Ginsenoside rd attenuates tau protein phosphorylation via the PI3K/Akt/GSK-3 β pathway after transient forebrain ischemia [J]. *Neurochem Res*, 2014, 39(7): 1363-1373.
- [88] 裴海鸾, 马贝贝, 王婷婷, 等. 开心散对双侧海马 CA1 区注射 A β ₁₋₄₂ 致 AD 大鼠的治疗作用及机制研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(10): 78-90.
- [89] 刘江华, 杨晶, 张京兰, 等. 开心散对 A β ₁₋₄₂ 诱导 Alzheimer 病大鼠模型 Keap-1/Nrf2/MnSOD 信号通路的作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(5): 25-32.
- [90] Zhang S J, Wang Q, Liang W X, *et al.* Kai Xin San ameliorates scopolamine-induced cognitive dysfunction [J]. *Neural Regen Res*, 2019, 14(5): 794.
- [91] Yan L, Xu S L, Zhu K Y, *et al.* Optimizing the compatibility of paired-herb in an ancient Chinese herbal decoction Kai-Xin-San in activating neurofilament expression in cultured PC12 cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 162: 155-162.
- [92] 卢志园, 赵晨怡, 杨光, 等. 开心散加减方通过抑制神经炎症调控 α CaMKII-PSD95 蛋白结合改善阿尔茨海默病模型小鼠记忆障碍的机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(22): 6217-6226.
- [93] Bassil F, Brown H J, Pattabhiraman S, *et al.* Amyloid-beta (A β) plaques promote seeding and spreading of alpha-synuclein and tau in a mouse model of lewy body disorders with A β pathology [J]. *Neuron*, 2020, 105(2): 260-275.
- [94] Jiao Y N, Zhang J S, Qiao W J, *et al.* Kai-Xin-San inhibits tau pathology and neuronal apoptosis in aged SAMP8 mice [J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(5): 3294-3309.
- [95] Hambright WS, Fonseca RS, Chen L, *et al.* Ablation of ferroptosis regulator glutathione peroxidase 4 in forebrain neurons promotes cognitive impairment and neurodegeneration [J]. *Redox Biol*, 2017, 12: 8-17.
- [96] 张景泉, 桑旭星, 姜艳艳, 等. 开心散含药血清对 β -淀粉样蛋白致 SH-SY5Y 细胞损伤的影响 [J]. 中医药信息, 2017, 34(6): 27-31.
- [97] 曹鑫馨. 黄连解毒汤调节胆碱能神经相关蛋白对 AD 大鼠学习记忆及脑内炎症的机制研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2021.
- [98] 韩佳欣. 抗阿尔茨海默症活性分子筛选模型的建立及其应用 [D]. 昆明: 昆明理工大学, 2019.
- [99] 时悦, 姚瓊珈, 蔺莹, 等. 基于网络药理学的开心散治疗阿尔茨海默病的作用机制分析 [J]. 药学学报, 2018, 53(9): 1458-1466.
- [100] 黄玉芳, 卞慧敏, 刘涛, 等. 开心散对记忆障碍小鼠脑组织一氧化氮、胆碱酯酶含量的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2001, 24(4): 40-41.
- [101] 冯群, 姚景春, 范玉兰, 等. 基于“五原则”的开心散质量标志物 (Q-Marker) 的预测分析 [J]. 中草药, 2022, 53(11): 3550-3556.

[责任编辑 赵慧亮]