

• 综 述 •

黄芪及其活性成分防治阿尔茨海默病机制研究进展

王 哲^{1,2}, 马定财^{1,2}, 王毛毛^{1,2}, 刘 婷^{1,2}, 高飞云^{1,2}, 张转红^{1,2}, 王彦钧^{1,2}, 张育贵^{1,2}, 李越峰^{1,2*}

1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000

2. 甘肃省中药质量与标准研究重点实验室, 甘肃 兰州 730000

摘 要: 中药及其活性成分防治阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是当前的研究热点之一。黄芪 *Astragali Radix* 作为传统的药食同源中药, 具有抗炎、抗氧化等药理作用。研究表明, 黄芪及其提取物在中枢神经系统中具有多种药理作用, 在改善学习记忆和防治 AD 方面报道最多的主要是其活性成分 (如黄芪皂苷、黄芪多糖等)。黄芪不仅能改善学习记忆能力, 还可通过抑制 β -淀粉样蛋白产生或聚集、抑制神经细胞损伤或凋亡、抑制神经炎症等, 在 AD 中发挥神经保护作用。在查阅相关国内外文献基础上, 对黄芪及其活性成分在 AD 中的神经保护作用及其可能机制的研究进展进行总结和概述, 为黄芪的进一步研究与开发应用提供参考。

关键词: 黄芪; 黄芪甲苷; 黄芪多糖; 学习记忆; 阿尔茨海默病

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)06-2094-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.06.031

Research progress on mechanism of *Astragali Radix* and its active ingredients in prevention and treatment of Alzheimer's diseaseWANG Zhe^{1,2}, MA Dingcai^{1,2}, WANG Maomao^{1,2}, LIU Ting^{1,2}, GAO Feiyun^{1,2}, ZHANG Zhuanhong^{1,2}, WANG Yanjun^{1,2}, ZHANG Yugu^{1,2}, LI Yuefeng^{1,2}

1. Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

2. Gansu Key Laboratory of Quality and Standards of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

Abstract: The prevention and treatment of Alzheimer's disease (AD) by traditional Chinese medicine (TCM) and its active ingredients is one of the current research hotspots. Huangqi (*Astragali Radix*), a traditional medicine and food homologous herb, has anti-inflammatory and antioxidant pharmacological effects. Studies have shown that *Astragali Radix* and its extracts can exert a variety of pharmacological effects in the central nervous system, and the active ingredients (*Astragalus* saponin, *Astragalus* polysaccharide, etc.) of *Astragali Radix* have been most reported in improving learning and memory and combating AD. *Astragali Radix* not only improves learning and memory ability, but also exerts neuroprotective effects in AD by inhibiting β -amyloid production or aggregation, inhibiting neuronal cell damage or apoptosis, and inhibiting neuroinflammation. Based on the review of relevant domestic and international literature, the research progress on the neuroprotective effects of *Astragali Radix* and its active ingredients in AD and their possible mechanisms are summarized and outlined to provide reference for further research and application development of *Astragali Radix*.

Key words: *Astragali Radix*; astragaloside; *Astragalus* polysaccharides; learning and memory; Alzheimer's disease

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 已成为率较高的第 3 大疾病, 且伴随着年龄增长, 患病风险明显提升。其临床主要表现为思维、记忆、判断、继心脑血管病和恶性肿瘤之后老年人致残、致死

收稿日期: 2023-08-06

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81960713); 国家自然科学基金资助项目 (82160750); 甘肃省教育厅产业支撑计划项目 (2021CYZC-21); 甘肃省科学技术厅-科技计划 (创新基地与人才计划) 基础研究创新群体项目 (21JR7RA569); 甘肃省教育厅双一流重大科研项目 (GSSYLXM-05)

作者简介: 王 哲, 男, 硕士研究生, 研究方向为中药及复方加工炮制机制及活性成分。E-mail: 849271540@qq.com

***通信作者:** 李越峰, 女, 博士后, 教授, 博士生导师, 从事中药及复方加工炮制机制及活性成分研究。E-mail: lyftcm@163.com

行为、语言等能力部分或全面障碍。目前全球发病率为 2%~3%，中国为 1%~2%，随着我国人口老龄化的加剧，其患病率不断上升，由此造成的医疗和经济负担也逐渐提高^[1-2]。AD 国际组织统计显示，预计到 2050 年全球痴呆患者将达到 1.52 亿，其中 60%~70% 为 AD 患者^[3]。目前针对 AD 的治疗方法主要包括药物和非药物治疗，其中药物治疗主要以对症治疗为主。目前临床上用于治疗 AD 的药物主要有胆碱酯酶抑制剂、谷氨酸受体拮抗剂、抗精神病药、钙通道阻滞剂、5-羟色胺再摄取抑制剂等，但疗效不佳^[4]。有资料显示，AD 的发生发展与环境、遗传、自身代谢等诸多因素有关，且 AD 的发病机制尚不明确。因此，对其进行有效的控制与治疗，成为亟待解决的问题。

黄芪为豆科植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao 或膜荚黄芪 *A. membranaceus* (Fisch.) Bge. 的干燥根，味甘性微温，具有补气升阳、固表止汗、利水消肿等功效^[5]，在《神农本草经》中被称为上品。皂苷类、黄酮类和多糖类化合物作为黄芪主要有效成分，共同发挥抗炎、抗病毒、抗氧化、免疫调节、心血管与神经系统保护、抗癌、抗肿瘤等药理作用^[6]。黄芪为治疗 AD 的高频用药^[7]。近年来，研究者逐渐关注到黄芪及其活性成分对神经系统的保护作用。发现其对 AD 可产生多方面的治疗作用^[8]。本文对近年来黄芪及其活性成分治疗 AD 的作用机制研究进展进行综述，为黄芪药材资源及其活性成分的开发利用提供依据，并为 AD 的中医药治疗提供参考。

1 改善学习记忆能力

AD 最主要的症状为记忆、注意、语言等认知功能障碍。此外，70%~90% 的 AD 患者会出现幻觉及身份识别障碍，在 AD 发病且未经治疗 2~4 年后，常常会出现妄想等精神病性症状，这些症状严重影响患者及其家庭的正常生活^[9]。AD 药物筛选所用的实验动物模型与造模方式种类丰富，包括大鼠、小鼠、果蝇、斑马鱼、线虫等。研究者通常采用水迷宫试验、寿命试验、攀爬能力测试等对药物干预前后实验动物的行为学和学习记忆能力进行评价。

吴月鹏等^[10]利用黄芪甲苷干预东莨菪碱诱导的学习记忆障碍小鼠，发现黄芪甲苷可明显改善其学习记忆行为，其治疗机制可能是通过提高总超氧化物歧化酶活性，减少脑组织中丙二醛（体现氧化

应激状况的重要过氧化产物）的生成与表达。Huang 等^[11]研究发现，黄芪甲苷可通过降低海马组织中 β -淀粉样前体蛋白（amyloid precursor protein, APP）、 β -分泌酶和 β -淀粉样蛋白 1-40（amyloid β -protein 1-40, $A\beta_{1-40}$ ）表达来改善 AD 雄性大鼠的学习记忆能力，进而改善其抗氧化和免疫调节作用，起到延缓衰老的效果。姚惠等^[12]采用旷场和水迷宫试验证实了黄芪多糖可改善老年大鼠学习记忆能力，并且发现大鼠学习记忆能力减退可能与神经可塑性相关蛋白在海马组织中的异常表达有关。研究显示，黄芪多糖可改善 $A\beta_{1-42}$ 诱导的 AD 小鼠学习记忆功能和海马神经元形态结构，具体通过改善血脑屏障通透性，抑制 $A\beta$ 和白细胞介素-6（interleukin-6, IL-6）蛋白水平发挥治疗 AD 作用^[13]。Li 等^[14]研究发现，黄芪多糖 1 mg/mL 可显著改善 $A\beta_{42}$ 转基因果蝇的攀爬能力，当质量浓度增加到 3 mg/mL 时，可显著延长其寿命。而利用同等浓度的黄芪多糖对 τ 转基因果蝇进行干预，却不能起到相类似的效果。口服黄芪颗粒可提高 $A\beta_{25-35}$ 诱导的 AD 大鼠的学习记忆能力，其作用机制可能通过降低基质金属蛋白酶 9（matrix metalloproteinase 9, MMP9）在脑组织中的含量，使紧密连接蛋白 Occludin 结构免受破坏，从而维护血脑屏障的结构和功能，起到改善 AD 症状的目的^[15]。刘敏等^[16]通过研究黄芪颗粒对 $A\beta_{1-40}$ 诱导的 AD 大鼠学习和记忆能力的影响，发现黄芪颗粒可改善 AD 大鼠海马组织中 MMP9 和钙蛋白酶含量，维护神经细胞生存环境从而抑制其凋亡有关。另有研究报道，发酵黄芪可有效提高自然衰老模型大鼠的学习记忆能力，提高大鼠血清和脑中抗氧化指标，表明发酵黄芪可能通过提高其抗氧化能力发挥脑保护作用^[17]。Liu 等^[18]利用分子对接技术模拟黄芪中活性成分与 5-酯氧合酶和乙酰胆碱酶的结合点位，发现二者与毛蕊异黄酮、毛蕊异黄酮-7-葡萄糖苷、3-羟基 9,10-二甲氧基红碱等活性成分的潜在作用靶点结合良好，提示上述成分对于 AD 也存在潜在的治疗作用。

2 抑制 $A\beta$ 产生和聚集

淀粉样蛋白级联理论是目前被广泛接受的 AD 发病机制之一。 $A\beta$ 是老年斑的主要成分，是 AD 的重要标志。大量研究表明 $A\beta$ 可诱导细胞凋亡和坏死，表明 $A\beta$ 是导致认知功能障碍和死亡的主要原因之一。APP 过表达导致其裂解产生 $A\beta$ ^[19]。该蛋白质的累积可导致神经元毒性，干扰胆碱能、5-羟

色胺能、去甲肾上腺素和多巴胺神经元的功能,促进 AD 的发生^[20]。

黄芪甲苷 2 mg/kg 可显著降低 APP/早老蛋白 1 (presenilin 1, PS1) 转基因小鼠脑内 $A\beta_{1-40}$ 和 $A\beta_{1-42}$ 的含量,其作用机制为黄芪甲苷激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,下调 PS1、PS2、单过性跨膜蛋白 (nicastrin, NCT) 及 β 位淀粉样前体蛋白裂解酶 1 (recombinant β -site APP cleaving enzyme 1, BACE1) 等 APP 裂解酶的表达,从而阻止 APP 分解形成 $A\beta$ 沉淀,发挥延缓或治疗 AD 的作用^[21]。高博等^[22]通过研究黄芪甲苷-IV (astragaloside-IV, AS-IV) 对 $A\beta_{1-42}$ 脑室注射与 ig $AlCl_3$ 诱导的 AD 大鼠脑中 $A\beta$ 和学习记忆功能的影响,结果显示 AS-IV 可以显著提高模型大鼠的学习记忆功能,其作用机制为 AS-IV 通过增加过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor γ , PPAR γ) 表达,减少脑中磷酸化核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 和剪切型半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 (cystein-aspartate protease-1, Caspase-1) 等炎症蛋白的表达和 IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6 等炎症因子含量,达到对模型大鼠脑中 APP 向 $A\beta$ 沉淀转化的抑制作用。Liu 等^[23]通过研究 AS-IV 对 APP/PS1 小鼠的影响,发现 AS-IV 不仅可以改善该模型认知功能障碍,还能抑制 $A\beta$ 在其脑内的沉积与 $A\beta_{1-42}$ 诱导的神经毒性,并增强 SKN-SH 细胞的活力,起到神经保护作用。AS-IV 处理 APP/PS1 小鼠,可增加 PPAR γ 表达,抑制 BACE1 活性,减少神经炎斑块形成并降低 $A\beta$ 水平。此外,研究发现 PPAR γ 拮抗剂 GW9662 对上述有益作用具有抑制效果^[24]。费洪新等^[13]通过研究发现,黄芪多糖可显著降低 AD 小鼠海马组织中 $A\beta$ 和 IL-6 水平,显著提高核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid-derived 2-like 2, Nrf2) 在 APP/PS1 小鼠细胞核中的表达,降低其在细胞质中的表达,恢复 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1 (Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)、活性氧、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 和丙二醛的表达水平。表明黄芪多糖可能通过 Nrf2 通路减轻 APP/PS1 小鼠认知障碍和 $A\beta$ 积累^[25]。黄芪多糖可能通过激活 Wnt 信号通路抑制 $A\beta_{25-35}$ 诱导的 AD 大鼠脑海马组织糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-

3 β) 的阳性表达,导致 β -连环蛋白 (β -catenin) 降解减少,从而抑制 $A\beta$ 的沉积^[26]。宋亚娟等^[27]研究发现,口服黄芪颗粒可通过增加 $A\beta_{25-35}$ 诱导的 AD 大鼠血脑屏障中 P-糖蛋白和低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 (low density lipoprotein receptor-related protein 1, LRP1) 的含量,促进 $A\beta$ 向脑外转运从而减少其在脑中的沉积,发挥改善 AD 症状的作用。另有研究显示,单独使用黄芪多糖对 LPR1 也具有同等干预效果^[28]。黄芪多糖也可通过下调 APP、GSK-3 β 和 BACE1 蛋白水平来降低 AD 大鼠海马组织中 $A\beta$ 水平^[29]。

3 抑制神经细胞损伤或凋亡

$A\beta$ 引起的线粒体功能障碍在 AD 的发病机制中具有重要作用。大量研究表明,线粒体通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, mPTP) 的开放参与 $A\beta$ 诱导的神经元死亡和活性氧的产生。 $A\beta$ 可以抑制海马神经元中 PPAR γ 和脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 的表达,并抑制酪氨酸受体激酶 B (tyrosine kinase receptor B, TrkB) 磷酸化,可能通过诱导 BDNF/TrkB/p-蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) / p-GSK-3 β / β -catenin 信号转导缺陷及线粒体功能障碍而导致皮质神经元变性和神经元凋亡^[30]。

Wang 等^[31]研究发现,AS-IV 可能通过促进 PPAR γ 的表达,调控 BDNF 的转录水平并增加其表达,激活 BDNF/TrkB 信号通路,抑制模型小鼠海马神经元损伤和死亡,最终改善认知功能障碍。外源性 BDNF 可以保护 $A\beta$ 引起的神经毒性和细胞凋亡,而当 PPAR γ 受到抑制时,AS-IV 无法发挥神经保护作用。黄芪甲苷可能通过促进海马中 PPAR γ 激活,抑制 BDNF 的表达,加强 PPAR γ /BDNF 信号通路,改善 $A\beta$ 诱导的记忆障碍和海马神经元凋亡。体内研究结果表明,黄芪甲苷可通过逆转 $A\beta$ 蓄积诱导的 AD 小鼠脑 BDNF/TrkB 信号缺陷和线粒体功能障碍,减轻 $A\beta$ 神经病理学。体外研究还证实,黄芪甲苷可逆转 $A\beta$ 诱导的细胞毒性、凋亡、线粒体窘迫和突触毒性,并降低大鼠皮质神经元中 p-TrkB、p-Akt、p-GSK-3 β 和 β -catenin 的表达^[30]。内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS) 也是促进 AD 早期细胞程序性死亡的重要原因之一, Ma 等^[32]以 $A\beta_{25-35}$ 诱导的大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤 PC12 细胞为研究对象,发现黄芪甲苷对其具有保护作用,其作用机制为黄芪甲苷通过降低细胞内活性氧水

平,抑制 p38 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)相关蛋白表达及其信号通路,从而抑制模型细胞中的 ERS 水平,减少 AD 期间细胞程序性死亡。Chang 等^[33]研究显示,黄芪甲苷可抑制 A β ₂₅₋₃₅ 诱导的细胞凋亡,抑制 Caspase-3 表达增加、DNA 碎片增加和 tau 蛋白过度磷酸化。Sun 等^[34]研究发现,AS-IV 可通过抑制 mPTP 开放和活性氧生成,抑制 A β ₁₋₄₂ 诱导的人神经母细胞瘤 SK-N-SH 细胞凋亡。A β 能激活神经胶质细胞,通过升高细胞质中诱导性一氧化氮合成酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)表达水平和一氧化氮含量,造成神经细胞死亡^[35-36]。黄芪多糖可改善 AD 大鼠海马组织结构损伤,并能抑制神经元凋亡,其机制可能与抑制细胞色素 C(cytochrome C, Cyt-C)、Caspase-3、Caspase-9 表达有关^[37]。贾宁等^[38]的研究结果显示,黄芪多糖可以提高 APP/PS1 转基因小鼠的空间记忆能力,其作用机制可能通过上调 B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)的基因表达,抑制小鼠脑内的异常自噬和凋亡,发挥改善认知功能的作用。另有多项研究表明^[39-40],黄芪颗粒和黄芪提取物可抑制 AD 模型大鼠海马组织促凋亡蛋白 Bcl-2 相关 X 蛋白,并升高抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达水平。且黄芪提取物干预 AD 模型大鼠后,其海马组织中环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)和 iNOS 表达水平显著降低,并呈剂量相关性^[41]。

4 抑制神经炎症

小胶质细胞是一种与神经炎症密切相关的免疫细胞,在 AD 发病的不同时期对其病情推动可起到不同的作用^[42]。在正常状态下,小胶质细胞可以通过清除谷氨酸、A β 和坏死细胞并释放神经营养因子起到神经系统保护的作用;而在高浓度 A β 环境下,小胶质细胞被过度激活,通过释放大量神经炎症因子对神经元产生毒性作用^[43]。

研究表明,黄芪甲苷 20~80 mg/kg 可以显著改善脂多糖诱导的 AD 模型小鼠的学习记忆功能,黄芪甲苷可以通过抑制小胶质细胞的过度激活,进而减少海马区 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、一氧化氮等炎症因子的释放,达到对 AD 的治疗效果^[44]。研究表明,黄芪甲苷可以基于丝裂原活化蛋白激酶 5(mitogen activated protein kinase 5, MEK5)/细胞外信号调节激酶 5(extracellular signal regulated kinase 5, ERK5)信号通路,抑制小胶质细胞活性,降低 IL-1 β 、TNF- α 水平抑制神经炎症反应,还可通过降低葡萄糖调

节蛋白 78、CCAAT 增强子结合蛋白同源蛋白表达水平对脑功能进行保护^[45]。赵启跃等^[46]研究发现黄芪甲苷能显著降低脂多糖诱导的 AD 模型小鼠的氧化应激水平,黄芪甲苷给药能够下调还原型辅酶 II(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶中最重要的 2 种细胞亚基 gp91phox 和 p22phox 的蛋白表达,并使小鼠脑内活性氧及丙二醛的含量下降,发挥治疗 AD 的作用。Chen 等^[47]利用 AS-IV 干预 A β 诱导的 AD 小鼠模型,结果显示 AS-IV 可通过抑制小胶质细胞激活和神经元损伤,下调 NADPH 氧化酶,抑制模型小鼠的神经炎症。黄芪甲苷可显著降低 AD 小鼠的认知功能,其作用机制可能是黄芪甲苷通过抑制 NF- κ B 抑制蛋白和磷酸化细胞 NF- κ B p65 的蛋白表达和脂多糖诱导的小鼠脑小胶质 BV-2 细胞 IL-1 β 、COX-2、iNOS 和 TNF- α mRNA 的表达,并抑制磷酸化 p65 进入细胞核^[48]。黄芪甲苷可从多个方面发挥 AD 的治疗作用,其具体抗 AD 作用机制见图 1。

5 结语与展望

AD 的发病机制尚未完全明确(有关 AD 的病因而已存在包括 A β 毒性假说、tau 蛋白假说等多种假说^[49-50]),导致药物筛选思路存在一定的局限性,可能也是近年来未见新的抗 AD 药物问世的潜在原因。随着多组学技术已逐渐应用于 AD 机制研究与药物筛选,利用系统生物学方法尝试对 AD 的发病机制进一步探究或进行药物筛选,有望为 AD 新药研发提供新的思路。因此,将治疗 AD 的研究思路从单一靶点到多靶点,从单味药到复方或许是揭开 AD 发病机制与防治对策的关键^[51-52]。在临床研究中,可通过黄芪与其他化学药或复方制剂进行联合使用,可能从多个方面发挥作用,从而实现更好的 AD 防治效果。有研究表明,阿司匹林 30 mg/kg 与黄芪颗粒 3 mg/kg 混合干预对 AD 大鼠的学习记忆能力具有显著影响,其机制可能与抑制 IL-6、TNF- α 等炎症因子有关^[53]。研究显示,用淫羊藿苷-黄芪甲苷-葛根素 3:2:2 组成的有效成分复方,对 APP^{swe}/PS1^{dE9} 双转基因小鼠和小鼠海马神经元 HT22 细胞进行干预,结果发现其可以有效改善小鼠的学习记忆能力,其作用机制可能是上调铁调素的表达,促进 APP 水解关键酶的表达,抑制 BACE1 的形成,从而减少 A β 的生成,实现对 AD 的治疗作用^[54-55]。桑星晨^[56]在对黄芪散各拆方组对 AD 的作用比较研究时发现,黄芪+葛根的防治效果最佳,

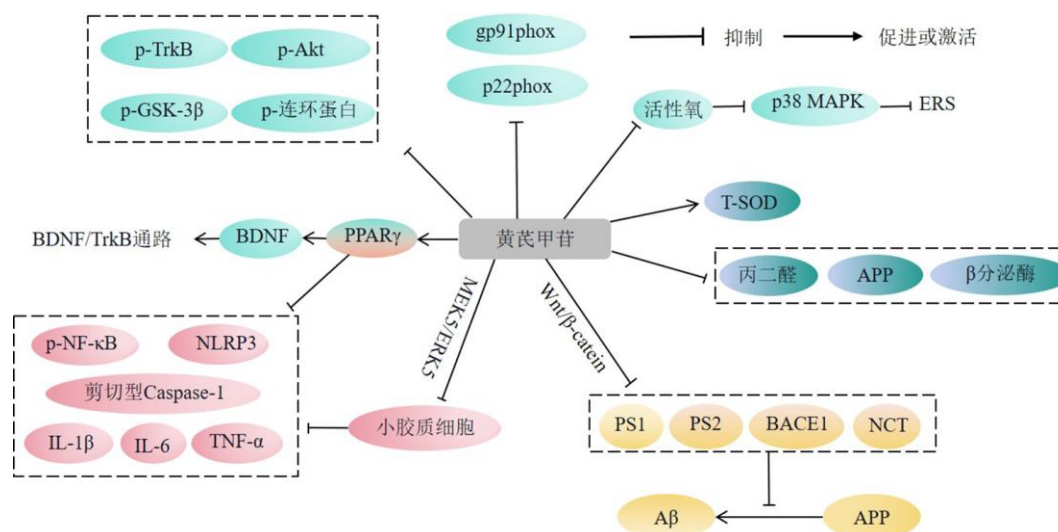


图 1 黄芪甲苷抗 AD 作用机制

Fig. 1 Anti-AD mechanism of astragaloside

其防治效果与抑制了小胶质细胞和星形胶质细胞的激活有关。另有研究表明,黄芪三仙汤可减少 $A\beta_{1-40}$ 致 AD 大鼠海马组织的神经胶质细胞^[57]。赵宏等^[58]将黄芪-百合-沙棘联用,通过网络药理学预测与实验验证,发现其对小鼠学习记忆能力的提高作用与抑制海马区炎症因子表达,减轻炎症损伤有关。刘静等^[59]在黄芪散中加入知母有效部位的提取物,发现其可以通过调节 $TNF-\alpha/c-Jun$ 氨基末端激酶通路改善链脲佐菌素+高脂饲料+ $AlCl_3$ (ig) 喂养诱导实验性 AD 大鼠认知、记忆能力。

综上所述,黄芪及其活性成分可改善学习记忆能力,并通过抑制 $A\beta$ 产生和聚集、抑制神经细胞损伤或凋亡、抑制神经炎症等多个方面发挥 AD 保护作用。此外,研究证实黄芪及其活性成分还可通过调节氧化应激改善 AD 症状^[25]。黄芪具有抗氧化、抗衰老、抗病毒、提高免疫力、保护心脑血管等作用,黄芪的天然提取物已应用于临床治疗循环系统、呼吸系统、内分泌系统等相关疾病^[60-62]。然而,目前对于黄芪及其活性成分抗 AD 的机制研究仍停留在体外的细胞或动物实验中,虽然临床上也常利用黄芪对 AD 患者进行干预,但仅仅停留在药效评价方面,缺乏更深层次的机制研究,这大大阻碍了黄芪在防治 AD 方面的进一步应用,值得进一步探索。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 黄磊, 孟令昊, 欧汝威, 等. 1990—2019 年中国人群阿尔茨海默病与其他痴呆症的疾病负担分析 [J]. 现代预防医学, 2021, 48(14): 2515-2519.

[2] 2023 Alzheimer's disease facts and figures [J]. *Alzheimers Dement*, 2023, 19(4): 1598-1695.

[3] Zhang X C, Zhang X Y, Gao H L, *et al*. Phage display derived peptides for Alzheimer's disease therapy and diagnosis [J]. *Theranostics*, 2022, 12(5): 2041-2062.

[4] Huang Y D, Mucke L. Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies [J]. *Cell*, 2012, 148(6): 1204-1222.

[5] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 315.

[6] 杨乾方, 王帆, 叶婷, 等. 黄芪多糖提取工艺、化学结构及药理作用的研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(12): 4069-4081.

[7] 矫增金. 基于数据挖掘的老年性痴呆证治规律研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2016.

[8] 周芹. 黄芪甲苷抗凋亡作用机制的研究进展 [J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(5): 783-788.

[9] 张健, 李全, 周妍妍. 中药多糖防治阿尔茨海默病作用机制的研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(23): 7553-7565.

[10] 吴月鹏, 邱爽, 康妍, 等. 黄芪甲苷对东莨菪碱致小鼠记忆障碍的保护作用及机制 [J]. 山东第一医科大学: 山东省医学科学院学报, 2021, 42(10): 734-738.

[11] Huang Y C, Tsay H J, Lu M K, *et al*. *Astragalus membranaceus*-polysaccharides ameliorates obesity, hepatic steatosis, neuroinflammation and cognition impairment without affecting amyloid deposition in metabolically stressed APPsw/PS1dE9 mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(12): 2746.

[12] 姚惠, 顾丽佳, 郭建友. 黄芪多糖改善老年大鼠的学习记忆水平及其机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(11): 2071-2075.

[13] 费洪新, 高音, 孙丽慧, 等. 黄芪多糖对阿尔茨海默病

- 小鼠海马组织的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(16): 4426-4429.
- [14] Li X, Yang S P, Wang S W, *et al.* Regulation and mechanism of *Astragalus* polysaccharide on ameliorating aging in *Drosophila melanogaster* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 234: 123632.
- [15] 王春璇, 马景红, 单铁英, 等. 口服黄芪颗粒对老年痴呆大鼠基质金属蛋白酶-9 和 Occludin 表达的影响 [J]. 职业与健康, 2020, 36(19): 2632-2635.
- [16] 刘敏, 王银龙, 单铁英, 等. 黄芪颗粒对老年痴呆大鼠基质金属蛋白酶 9 及钙蛋白酶活性的影响 [J]. 职业与健康, 2020, 36(8): 1038-1041.
- [17] 吴爽, 李学锋, 王秋彤, 等. 发酵黄芪对自然衰老大鼠抗氧化能力的影响 [J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(4): 650-653.
- [18] Liu R Y, Zhang Y C, Li S N, *et al.* Extraction and preparation of 5-lipoxygenase and acetylcholinesterase inhibitors from *Astragalus membranaceus* stems and leaves [J]. *J Sep Sci*, 2023, 46(4): e2200812.
- [19] Doran E, Keator D, Head E, *et al.* Down syndrome, partial trisomy 21, and absence of Alzheimer's disease: The role of APP [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 56(2): 459-470.
- [20] Chen C, Ai Q D, Shi A X, *et al.* Oleonic acid and ursolic acid: Therapeutic potential in neurodegenerative diseases, neuropsychiatric diseases and other brain disorders [J]. *Nutr Neurosci*, 2023, 26(5): 414-428.
- [21] 王鼎. 黄芪甲苷通过 Wnt/ β -catenin 信号通路对阿尔茨海默病转基因小鼠脑内 A β 沉积的影响 [J]. 饮食保健, 2018, 5(21): 43-4.
- [22] 高博, 张云, 屈文英. 黄芪甲苷 IV 通过激活 PPAR- γ 抑制 NF- κ B 介导的炎症反应减少 AD 大鼠脑中淀粉样蛋白沉淀 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2021, 29(8): 479-483.
- [23] Liu P, Zhao H P, Luo Y M. Anti-aging implications of *Astragalus membranaceus* (huangqi): A well-known Chinese tonic [J]. *Aging Dis*, 2017, 8(6): 868-886.
- [24] Wang X, Wang Y, Hu J P, *et al.* Astragaloside IV, a natural PPAR γ agonist, reduces A β production in Alzheimer's disease through inhibition of BACE1 [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(4): 2939-2949.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] 宋亚娟, 陈胜强, 李守霞, 等. 黄芪颗粒对老年痴呆大鼠海马区血脑屏障转运相关蛋白的影响 [J]. 职业与健康, 2021, 37(3): 323-325.
- [28] 姜波, 费洪新, 宋磊, 等. 黄芪多糖对阿尔茨海默病大鼠海马超微结构和低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 水平的影响 [J]. 长春中医药大学学报, 2016, 32(3): 451-454.
- [29] 马国祥, 丁茜萍, 邓海华, 等. 黄芪多糖对阿尔茨海默病模型大鼠的疗效及其作用机制研究 [J]. 卒中与神经疾病, 2017, 24(4): 323-327.
- [30] Wang Y L, Chio C C, Kuo S C, *et al.* Correction to: Exercise rehabilitation and/or astragaloside attenuate amyloid-beta pathology by reversing BDNF/TrkB signaling deficits and mitochondrial dysfunction [J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(7): 4648.
- [31] Wang X C, Xu W, Chen H, *et al.* Astragaloside IV prevents A β ₁₋₄₂ oligomers-induced memory impairment and hippocampal cell apoptosis by promoting PPAR γ /BDNF signaling pathway [J]. *Brain Res*, 2020, 1747: 147041.
- [32] Ma Y H, Xiong L. Astragaloside IV ameliorates endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis of A β ₂₅₋₃₅-treated PC12 cells by inhibiting the p38 MAPK signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(3): 2005-2012.
- [33] Chang C P, Liu Y F, Lin H J, *et al.* Beneficial effect of astragaloside on Alzheimer's disease condition using cultured primary cortical cells under β -amyloid exposure [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(10): 7329-7340.
- [34] Sun Q R, Jia N, Wang W X, *et al.* Protective effects of astragaloside IV against amyloid beta1-42 neurotoxicity by inhibiting the mitochondrial permeability transition pore opening [J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e98866.
- [35] Combs C K, Karlo J C, Kao S C, *et al.* Beta-Amyloid stimulation of microglia and monocytes results in TNF α -dependent expression of inducible nitric oxide synthase and neuronal apoptosis [J]. *J Neurosci*, 2001, 21(4): 1179-1188.
- [36] 贺芳, 叶蓓, 陈建珍, 等. HGF 对脑缺血/再灌注大鼠脑 iNOS, NO 及 IL-1 β 的影响 [J]. 中南大学学报: 医学版, 2014, 39(1): 23-29.
- [37] 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.
- [38] 贾宁, 张泽, 韩银. 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.
- [39] 叶三川. 黄芪颗粒对老年痴呆性大鼠海马组织细胞凋亡的影响 [J]. 神经药理学报, 2021, 11(2): 11-14.
- [40] 张云玲, 刘东梅, 吴庆四, 等. 黄芪提取物对 A β ₂₅₋₃₅ 所致阿尔茨海默病模型大鼠的学习记忆能力及海马神经元 Bcl-2 和 Bcl-xl 表达的影响 [J]. 安徽医科大学学报,

- 2007, 42(3): 299-302.
- [41] 单铁英, 高立威, 董洋, 等. 黄芪提取物对老年痴呆大鼠海马区 COX-2 和 iNOS 表达的影响 [J]. 现代预防医学, 2016, 43(10): 1859-1861.
- [42] Wyss-Coray T, Mucke L. Inflammation in neurodegenerative disease: A double-edged sword [J]. *Neuron*, 2002, 35(3): 419-432.
- [43] Wyss-Coray T, Lin C, Yan F, *et al.* TGF- β 1 promotes microglial amyloid-beta clearance and reduces plaque burden in transgenic mice [J]. *Nat Med*, 2001, 7(5): 612-618.
- [44] 李娟, 常子嵩, 姚遥, 等. 黄芪甲苷对阿尔茨海默病小鼠模型认知功能和脑内神经炎症的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 2018, 34(6): 597-601.
- [45] 方建, 李晓晖, 陈文武. 黄芪甲苷基于 MEK5/ERK5 信号通路对阿尔茨海默病大鼠小胶质细胞活性的影响 [J]. 上海中医药杂志, 2021, 55(10): 73-78.
- [46] 赵启跃, 姚遥, 郑萍, 等. 黄芪甲苷对阿尔茨海默症小鼠脑内氧化应激和 NADPH 氧化酶蛋白表达的影响 [J]. 宁夏医科大学学报, 2018, 40(11): 1241-1244.
- [47] Chen F, Yang D, Cheng X Y, *et al.* Astragaloside IV ameliorates cognitive impairment and neuroinflammation in an oligomeric A β induced Alzheimer's disease mouse model via inhibition of microglial activation and NADPH oxidase expression [J]. *Biol Pharm Bull*, 2021, 44(11): 1688-1696.
- [48] He L, Sun J X, Miao Z L, *et al.* Astragaloside IV attenuates neuroinflammation and ameliorates cognitive impairment in Alzheimer's disease via inhibiting NF- κ B signaling pathway [J]. *Heliyon*, 2023, 9(2): e13411.
- [49] 索宗武, 魏凯欣, 徐依, 等. 天然产物通过调控神经炎症改善阿尔茨海默病的研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(7): 2284-2300.
- [50] 万素馨, 方伟. 阿尔茨海默病的治疗药物作用机制研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(12): 3406-3410.
- [51] 卢成淑, 冯宁, 南国, 等. 石菖蒲及其活性成分防治阿尔茨海默病的研究进展 [J]. 中草药, 2016, 47(7): 1236-1242.
- [52] 师雄飞, 杨丽萍, 陈普, 等. 基于秀丽隐杆线虫模型的中药及其有效成分抗阿尔茨海默病的药理研究进展 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(10): 2138-2145.
- [53] 章卓, 刘明华, 秦大莲, 等. 阿司匹林与黄芪颗粒合用对大鼠 Alzheimer's 模型炎症因子影响研究 [J]. 四川生理科学杂志, 2009, 31(1): 9-11.
- [54] 马冬雪, 董贤慧, 贺小平, 等. 淫羊藿、黄芪、葛根有效组分复方对 APP^{swe}/PS1^{dE9} 双转基因 AD 模型小鼠海马 CA3 区 hepcidin 表达的影响 [J]. 中国药理学通报, 2019, 35(11): 1523-1527.
- [55] Dong X H, Ma D X, Zhang T C, *et al.* The effect of TCM-induced HAMP on key enzymes in the hydrolysis of AD model cells [J]. *Neurochem Res*, 2021, 46(5): 1068-1080.
- [56] 桑星晨. 黄芪散拆方对阿尔兹海默病的防治作用 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2019.
- [57] 周志昆, 曾红兵, 黄兆胜, 等. 补肾活血方对阿尔茨海默病模型大鼠脑内胶质细胞的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2005, 11(6): 425-427.
- [58] 赵宏, 于登君, 汤威威, 等. 黄芪-百合-沙棘联用治疗阿尔茨海默病作用机制的网络药理学分析 [J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(12): 1817-1824.
- [59] 刘静, 高颖, 杨利, 等. 知母-黄芪散复方通过 TNF- α /JNK 通路改善阿尔茨海默症大鼠认知障碍的研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2017, 28(3): 320-326.
- [60] 邵长鑫, 林欢欢, 靳晓杰, 等. 黄芪的炮制历史沿革及现代研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(15): 5057-5074.
- [61] Li D, Liu Y T, Qin X M. Rapid quantitative analysis of 12 chemical constituents in wild-simulated and cultivated *Astragali Radix* based on UHPLC-MS [J]. *Chin Herb Med*, 2022, 14(3): 464-469.
- [62] 王祯, 张俊令, 焦宏基, 等. 黄芪有效成分的药理作用与质量控制研究进展 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(4): 917-924.

[责任编辑 赵慧亮]