

## 补阳还五汤防治阿尔茨海默病的研究进展

赵克武<sup>1</sup>, 张宁<sup>1</sup>, 董晓红<sup>2</sup>, 丛树园<sup>3</sup>, 刘斌<sup>1\*</sup>

1. 黑龙江中医药大学基础医学院, 黑龙江 哈尔滨 150040

2. 黑龙江中医药大学佳木斯学院, 黑龙江 佳木斯 154007

3. 云南中医药大学基础医学院, 云南 昆明 650000

**摘要:** 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种与年龄相关的神经退行性疾病, 主要表现为进行性认知功能的减退以及记忆障碍。随着我国人口老龄化速度的加快, AD 的患病人数也在不断增加。此外, 由于 AD 发病机制的不确定性, 导致目前缺乏有效的治疗手段, 使 AD 逐渐成为严重影响老年人身心健康重要原因之一。近年来研究表明, 中药复方的多途径、多靶点等机制对防治 AD 具有明显价值和优势。补阳还五汤作为中医经典名方, 被认为具有潜在的改善 AD 作用。通过对近年来补阳还五汤及其组分改善 AD 病理和症状相关机制研究进行综述, 为补阳还五汤 AD 的临床应用和实验研究提供理论基础和研究思路。

**关键词:** 补阳还五汤; 阿尔茨海默病; 组分研究; 炎症反应; 氧化应激; 脂质代谢

**中图分类号:** R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)08-2843-10

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.08.033

## Research progress on Buyanghuanwu Decoction in preventing and treating Alzheimer's disease

ZHAO Kewu<sup>1</sup>, ZHANG Ning<sup>1</sup>, DONG Xiaohong<sup>2</sup>, CONG Shuyuan<sup>3</sup>, LIU Bin<sup>1</sup>

1. Basic Medical College, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

2. Jiamusi College, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Jiamusi 154007, China

3. Basic Medical College, Yunnan University of Chinese Medicines, Kunming 650000, China

**Abstract:** Alzheimer's disease (AD) is an age-related neurodegenerative disease, which is characterized by progressive cognitive decline and memory impairment. With the acceleration of population aging in China, the number of patients with AD is also increasing. In addition, due to the uncertainty of the pathogenesis of AD, there is still a lack of effective treatment, which has gradually become one of the important reasons that seriously affects the physical and mental health of the elderly. In recent years, studies have shown that the multi-channel and multi-target mechanism of traditional Chinese medicine compound has obvious value and advantages in preventing and treating AD. Buyanghuanwu Decoction (补阳还五汤), as a classic prescription of traditional Chinese medicine, is considered to have the potential effect of improving AD. In this paper, the mechanism of Buyanghuanwu Decoction and its components in improving the pathology and symptoms of AD in recent years is reviewed, which provides theoretical basis and research ideas for the clinical application and experimental research of Buyanghuanwu Decoction in the future.

**Key words:** Buyanghuanwu Decoction; Alzheimer's disease; component study; inflammatory reaction; oxidative stress; lipid metabolism

阿尔茨海默病 (alzheimer's disease, AD) 作为一种与年龄相关的神经退行性疾病, 是导致老年痴呆的最主要病因。其临床表现为进行性的认知障碍

以及记忆、语言功能的减退等<sup>[1]</sup>。随着我国人口预期寿命的增加和老龄化的速度逐渐加快, 我国患 AD 的人数也在不断增加, 给社会和家庭带来巨大

收稿日期: 2023-10-06

基金项目: 黑龙江省中医药管理局课题 (ZHY202087); 黑龙江中医药大学校基金项目 (2017xy)

作者简介: 赵克武, 硕士研究生, 研究方向为中药防治老年性疾病。E-mail: zhaokewu1999@163.com

\*通信作者: 刘斌, 教授, 硕士生导师, 从事中药防治老年性疾病研究。E-mail: liubin169@163.com

负担。AD 的发病原因目前还不明确，其可能的发病机制学说包括  $\beta$  淀粉样蛋白学说、tau 蛋白学说、神经和血管学说等，并且随着对 AD 研究的不断深入，氧化应激、炎症机制、线粒体功能障碍等理论也被提出<sup>[2]</sup>。然而，西医存在治疗效果不佳、不良反应较大等问题。中药复方具有多通路、多成分、多靶点的作用特点，对于治疗具有复杂发病机制的 AD 具有独特的优势和潜力<sup>[3]</sup>。

近年来，大量研究表明，补阳还五汤具有改善脑血管微循环、促进恢复受损神经元等功效<sup>[4-5]</sup>，补阳还五汤还被发现具有潜在改善 AD 相关病理和症状作用<sup>[6]</sup>。本文就补阳还五汤防治 AD 的中医理论基础和抗 AD 的现代药理研究结果进行分析探讨，并对其改善 AD 的可能性机制研究概况进行总结，为该方临床应用 AD 的防治及抗 AD 的现代药理研究提供理论基础，为进一步挖掘其药用价值提供参考。

## 1 AD 的中医病因病机认识

AD 是最常见的老年痴呆类型之一，在中医学中属于“呆痴”“痴证”“呆病”“健忘”等范畴。中医认为 AD 的主要病位在于脑，与中老年肾虚血瘀有密切关联。肾为先天之本，封藏五脏六腑之精气<sup>[7]</sup>，肾中精气充足对人体生长发育和生殖功能，均具有促进和推动作用。《灵枢·经脉》中记载：“人始生，先成精，精成而脑髓生”；《医学心悟》曰：“肾主智，肾虚则智不足”；《内经精义》曾云：“事物所以不忘，赖此记性，记在何处，则在肾经。益肾生精化为髓，而藏于脑”<sup>[8]</sup>。证明，AD 的病位虽在脑，但基本病机却为肾精亏虚。因此，肾气充足得以藏精生髓，精成则髓生，上通于脑则髓海充盈。若肾有虚衰，精气化生不足，则髓海空虚，以致痴呆。张占军等<sup>[9]</sup>也主张，AD 早期肾精亏虚，脑髓化生乏源，导致髓海失于充养，髓减脑消，导致智力减退，最终发为痴呆。此外，血络瘀阻也是 AD 的一种重要致病因素。《伤寒杂病论》<sup>[10]</sup>有言：“阳明证，其人喜忘者，必有蓄血，所以然者，本有久瘀血，故令喜忘。”唐容川在《血证论》言：“又凡心有瘀血，亦令健忘”。老年人，脏腑精气虚衰，导致气血津液运行失常，从而引发瘀血、痰浊内生。血瘀生痰，因痰致瘀，痰瘀交阻，结果是瘀血阻络，气血运行不畅不能上通于脑，以致脉络失于通利，元神精明被扰，神机失统，最终发为痴呆。肾虚精亏与瘀血阻络之间可以相互影响，肾精亏虚，脏腑

功能下降，导致气血运行不畅，引发瘀血阻络。体内瘀血又可以阻滞体内气机，影响脏腑气血运行，加重肾精亏虚。久之容易形成肾精亏虚——瘀血阻络相互影响的恶性循环。中医认为，AD 病机属于本虚标实病证。其本虚主要为肾精亏虚、髓海空虚、清阳不升；标实主要为瘀血阻络、痰浊蒙蔽清窍等。本病即可因虚致实，也可发为因实致虚，二者相互作用，互为因果，最终导致虚实夹杂，病情缠绵，病症繁多<sup>[11]</sup>。因此，肾精亏虚和瘀血阻络被推断为 AD 的根本病机。故中医临床以补肾填精，充养脑髓治其本，以活血通络、化痰清浊治其标，以使肾精充足，脑髓充盈，神机复用<sup>[9]</sup>。

## 2 补阳还五汤防治 AD 的中医理论基础和药理学研究概况

中医临床经典方补阳还五汤，出自清代著名医家王清任的《医林改错》，具有补气活血、祛瘀通络的功效，主治中风后遗症。由黄芪、当归尾、赤芍、地龙（去土）、川芎、红花、桃仁 7 味药物组成。在组方、配伍研究方面，本方重用黄芪，补益肾气，意在气旺则能行血，另有充养肾气作用，为君药。当归尾，活血祛瘀为臣药。赤芍、红花重在散瘀，红花还兼有化浊降脂功效，川芎、桃仁重在行气活血，地龙通经活络、善行走散，使药力周行全身，为佐药。诸药配伍，意在补气药中加入活血散瘀药，气旺则血行治本，活血散瘀治标，标本兼治；并且使补而不滞，散瘀而不伤正。根据中医理论，陈红海<sup>[12]</sup>按功用将补阳还五汤“补气活血通络”之整体拆分为补气活血组（黄芪、赤芍、川芎、桃仁、红花）、补气通络组（黄芪、当归尾、地龙）和活血通络组（当归尾、赤芍、地龙、川芎、桃仁、红花），并发现补气活血和补气通络效果优于活血通络。此外，补阳还五汤的补气活血通络效果及黄芪补益肾气作用与 AD 肾气亏虚、瘀血阻络病机非常契合。

药理学方面，最新研究表明，补阳还五汤能够改善脑血管微循环、促进恢复受损神经元、免疫调节以及抗炎、抗氧化功能<sup>[13]</sup>。此外，补阳还五汤的 7 味中药，其有效活性成分种类众多，经过分析发现这些活性成分能够通过多靶点、多通路、多途径的方式对 AD 相关病理起到改善作用。补阳还五汤药物有效活性成分在降低炎症反应、抗氧化应激、改善脂质代谢及抑制细胞凋亡等方面发挥保护神经元细胞，并在改善学习记忆能力的积极作用，见表 1。

表 1 补阳还五汤组成药物的有效成分及作用机制

Table 1 Effective components and mechanism of Buyanghuanwu decoction

药物	有效成分	功效	作用机制	文献
黄芪	多糖类、皂苷类、黄酮类、叶酸、生物碱等	补气升阳、益卫固表、 利水消肿、生津养血	抑制炎症反应，改善能量代谢，抗氧化应激，抑制细胞凋亡，保护血脑屏障	14
当归	甾本内酯类及其异构物、香豆素类、多糖类、 黄酮类及有机酸类等	补血活血、调经止痛、 润肠通便	调节脂质稳态，降低 A $\beta$ 含量，抗氧化应激等	15
赤芍	芍药苷、芍药醇、有机酸、挥发油及糖类	清热凉血、散瘀止痛	降低 A $\beta$ 含量和活性氧水平，防止神经元损失，保护学习和记忆能力	16
川芎	苯酞及其二聚体、生物碱、有机酸、多糖、 脑苷脂、神经酰胺、甾本内酯、川芎嗪等	活血祛瘀、祛风止痛、 镇静	抑制小胶质细胞活化，降低低炎症反应、改善线粒体功能障碍、抗氧化应激、保护神经细胞等作用	17-18
红花	黄酮类、生物碱类、聚炔类、多糖类等	活血通经、消肿止痛	减少自由基生成及降低脂质过氧化，从而抑制神经细胞凋亡，缓解炎症反应，减少神经元丢失，改善学习记忆能力	19-20
桃仁	挥发油类、甾苷、氨基酸和蛋白质类、黄酮 及其苷类、甾醇及其苷类、芳香苷类、脂 肪酸类、苯丙素类、核苷等	润肠通便、活血祛瘀	降低炎症反应、保护中枢胆碱能神经功能而提高学习记忆能力等	21-22
地龙	氨基酸类、核苷类、二肽类、有机酸类、蛋 白质等	通经活络、清热定惊、 清肺平喘	降低炎症反应，改善脂质代谢，发挥神经保护作用	23-24

A $\beta$ - $\beta$ -淀粉样蛋白。

A $\beta$ -amyloid- $\beta$ -protein

总的来说，补阳还五汤无论是中医理论还是药理学方面，都表现出积极的改善 AD 相关病理的作用潜力。因此，尽管临床应用较少，但补阳还五汤防治 AD 的可行性与应用性具有重要的研究价值。

### 3 补阳还五汤改善 AD 相关作用机制

#### 3.1 减少 A $\beta$ 生成

淀粉样蛋白级联假说是研究最广泛的 AD 发病原因。该假说认为，由于  $\beta$ -分泌酶和  $\gamma$ -分泌酶对淀粉样蛋白前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 异常处理，导致 A $\beta_{1-40}$  和 A $\beta_{1-42}$  不溶性单体的产生异常，后者进一步聚集形成老年斑块<sup>[25]</sup>。这些斑块的沉积增加了大脑中的炎症反应和神经变性，促进了 tau 蛋白的过度磷酸化和神经元突触的损伤，并且导致广泛的神经元损伤和细胞死亡，增加 AD 的病理进程<sup>[26-27]</sup>。神经元中 A $\beta$  沉积形成的斑块和神经纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFT)，促进了斑块附近小胶质细胞的募集；这些小胶质细胞的激活加速了炎症反应，并且有助于神经毒性的发展<sup>[26]</sup>。综上，中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 中过量的 A $\beta$  沉淀是被认为是导致 AD 神经变性及其他病理因素的起始因素<sup>[28]</sup>。因此，目前临床预防 AD 的主要策略就是减少脑内 A $\beta$  的

沉淀的形成。

费洪新等<sup>[29]</sup>以 APP/早老蛋白 1 (pesenilin 1, PS1) 小鼠为 AD 动物模型，分组 ig 补阳还五汤后发现，补阳还五汤给药组与模型组相比小鼠脑内 A $\beta$  含量显著降低，此外补阳还五汤给药组小鼠海马区组织结构完整性较模型组有良好的改善作用。提示补阳还五汤可能通过减少脑内 A $\beta$  含量，改善 AD 小鼠海马区形态学异常，起到缓解 AD 症状的作用。实验发现补阳还五汤能够通过减少海马中 APP 的含量，从源头减少 A $\beta$  的产生，发挥改善 AD 模型小鼠的学习记忆能力<sup>[30]</sup>。研究发现，补阳还五汤能够通过增加核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) p65 蛋白的表达，增强 A $\beta$  脑内的清除和转运能力，从而降低海马中的 A $\beta$  含量，起到降低 AD 病理产物和保护神经作用<sup>[31]</sup>。姜波<sup>[32]</sup>研究发现，补阳还五汤可以抑制  $\beta$  水解酶基因的表达，从而减少 APP 被错误切割而产生的 A $\beta$ 。综上，补阳还五汤通过多途径减少 A $\beta$  的产生，从而发挥神经保护和预防 AD 病理的作用。

#### 3.2 减轻炎症反应

神经炎症在 AD 发病机制中起重要作用。持续的炎症反应及过度释放促炎因子会引发慢性神经炎

症的发生, 导致神经元结构的变性, 从而加重 AD 患者认知功能的下降<sup>[33]</sup>。神经炎症是由外周或 CNS 受到病理损伤后引起的 CNS 炎症反应, 表现为在中枢神经内促炎因子的产生增加及炎症标志物的升高, 如白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、IL-6、IL-8 和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、趋化因子等<sup>[34-35]</sup>。此外, A $\beta$  过度沉淀及 NFT 等病理产物也会激活胶质细胞及 NF- $\kappa$ B 通路引发炎症因子的表达<sup>[35-36]</sup>。

于修芳等<sup>[37]</sup>研究发现, 补阳还五汤可以有效降低 AD 模型小鼠海马内的炎症因子含量, 并改善 AD 小鼠学习和记忆能力。补阳还五汤还能够通过调控 NF- $\kappa$ B 通路, 降低 AD 模型小鼠血清内 IL-6 和 TNF- $\alpha$  的含量, 缓解炎症反应, 降低神经元损伤<sup>[38]</sup>。此外, 实验证明补阳还五汤能够显著下调 AD 模型小鼠海马内炎症因子的表达并降低 AD 模型小鼠血浆的炎症因子的含量, 减轻小鼠体内炎症反应, 并改善 AD 认知功能的下降<sup>[39-40]</sup>。补阳还五汤通过多种通路减少炎症因子产生, 降低炎症反应, 从而减轻 AD 炎症病理, 并对 AD 认知障碍起到改善作用。此外, 减轻炎症反应可能是补阳还五汤改善 AD 最重要且最有治疗潜力的作用途径之一。

### 3.3 调控细胞凋亡

细胞凋亡是神经元丢失的主要原因, 广泛的神经元丢失直接导致痴呆的发生<sup>[41]</sup>。细胞凋亡以一种程序化的方式来消除磨损、老化和坏死的细胞器, 从而帮助维持正常的生理功能; 然而, 细胞凋亡的异常激活则会导致众多病理变化<sup>[42-44]</sup>。多种内在的细胞机制控制细胞的凋亡, 包括促凋亡和抗凋亡机制, 这些机制以稳态的方式协调运作以确保细胞的正常存活<sup>[45]</sup>。如抗凋亡和促凋亡 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 家族蛋白的平衡在神经元细胞死亡中起重要作用<sup>[46]</sup>。研究发现, 与健康大脑相比, AD 中 Bcl-2 家族成员中促凋亡因子表达明显增加<sup>[47]</sup>。此外, 在 A $\beta$  低聚物的刺激下, 促凋亡的 Bcl-2 相互作用的细胞死亡介质 (Bcl-2 interacting mediator of cell death, Bim) 上调, 促凋亡的 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 被激活, 加速了细胞凋亡<sup>[46-47]</sup>。除了 Bcl-2 家族成员, 半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (cystein-aspartate protease, Caspase) 也与 AD 中的细胞凋亡相关。炎症因子的刺激可以激活小鼠中的 Caspase-8、Caspase-3 和 Caspase-7, 促进神经细胞的凋亡<sup>[48]</sup>。在分子水平上,

Caspase-3 可以通过蛋白激酶 C- $\delta$  激活 NF- $\kappa$ B 信号通路, 并增加神经毒性促炎介质的产生。此外, Caspase-3 还具有切割 APP 的功能, 其错误切割 APP 引发大脑中 A $\beta$  斑块形成和突触丢失, 并引起行为的显著变化<sup>[49]</sup>。综上, 凋亡分子在 AD 发病机制中具有重要作用。因此, 调节凋亡因子的异常表达, 抑制神经元的凋亡是一种有效改善 AD 的治疗手段。

于修芳等<sup>[50]</sup>利用蛋白质印迹用于检测小鼠海马凋亡因子的变化, 发现补阳还五汤可以有效调控 APP/PS1 转基因 AD 模型小鼠海马中 Bcl-2/Bax 的值, 并降低 Caspase-3 的表达, 有效减少神经细胞的凋亡; 并且在水迷宫实验中发现, 补阳还五汤给药组小鼠平台穿越次数和靶象限停留时间明显增加, 小鼠的学习记忆能力显著提高。董晓红等<sup>[38]</sup>研究发现, 与 AD 模型组相比, 补阳还五汤中、高剂量组可显著增加抗凋亡 Bcl-2 因子的表达, 降低促凋亡 Bax 因子的表达, 减少神经细胞的凋亡。综上, 补阳还五汤能够有效提高 AD 模型小鼠的学习记忆能力, 其机制可能与调控 AD 模型小鼠海马中的凋亡因子的表达, 减少海马中神经细胞的凋亡, 发挥神经保护作用有关。

### 3.4 修复血脑屏障损伤

血脑屏障是一种 CNS 中的独特结构, 由脑内皮细胞、血管周围壁细胞 (周细胞)、胶质细胞 (星形胶质细胞和小胶质细胞) 和神经元共同组成<sup>[51]</sup>。血脑屏障在 CNS 中主要发挥以下功能。(1) 在调节 CNS 稳态所需的脑血流量中起主要作用; (2) 调节葡萄糖、氧气和其他代谢物从血液到大脑的运输, 以维持神经元回路的正常功能; (3) 血脑屏障选择性地清除脑血管系统中大脑的代谢废物; 此外, 血脑屏障还可以防止大脑对神经毒性物质的摄取<sup>[52-53]</sup>。在疾病状态下, 血脑屏障破坏和功能障碍会导致有害血液成分进入到 CNS, 从而导致神经功能障碍<sup>[53]</sup>。研究发现, 血脑屏障的损伤可能是 AD 脑内淀粉样斑块沉积增加的重要原因<sup>[54]</sup>。脑血管周围淀粉样蛋白的过度沉淀反过来影响血脑屏障的通透性, 进一步加重 AD 的病理进程, 形成恶性循环<sup>[52]</sup>。综上, 修复血脑屏障损伤是有效改善 AD 病理的重要方向之一。

董晓红等<sup>[55]</sup>研究发现, 补阳还五汤可以降低血脑屏障完整性的关键指标基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase 2, MMP2)、MMP9 的表达, 从而减轻基底膜降解对血脑屏障产生的损害。证明补阳

还五汤具有通过修复受损的血脑屏障,发挥神经保护的作用。李璐<sup>[56]</sup>研究发现,补阳还五汤可显著降低了 SD 大鼠脑内星型胶质细胞和脑微血管内皮细胞建立的体外血脑屏障模型中血脑屏障的通透性。费洪新等<sup>[57]</sup>发现,与模型组相比,补阳还五汤中、高剂量组可以有效降低 AD 模型小鼠血脑屏障的通透性,减少小鼠脑组织中的含水量及相同时间内进入脑内的荧光标志物含量,保护脑组织结构。以上实验均证明,补阳还五汤具有修复受损的血脑屏障的潜力,从而维持脑组织稳态,改善 AD 病理症状。

### 3.5 调节低密度脂蛋白受体相关蛋白 (low density lipoprotein receptor-related protein, LRP)、晚期糖基化终末产物受体水平 (receptor for advanced glycation end products, RAGE)

低密度脂蛋白受体相关蛋白 (low density lipoprotein receptor-related protein, LRP) 家族是具有结构和功能相似性的细胞表面受体;其中,LRP1 与 AD 发病机制间的关系被研究的最为广泛<sup>[58]</sup>。研究表明,LRP1 在 AD 小鼠 A $\beta$  的清除中起主要作用,主要机制为脑内的 A $\beta$  通过与 LRP1 结合后穿过血脑屏障转运出大脑;此外, A $\beta$  还可以与载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 2/3 结合形成复合物,共同通过 LRP1 跨血脑屏障转运出大脑<sup>[59]</sup>。在 AD 模型小鼠中,脑内皮 LRP1 缺失导致血浆 A $\beta$  降低,可溶性脑 A $\beta$  升高及表现出更明显的空间记忆缺陷<sup>[60]</sup>。刘斌<sup>[61]</sup>通过动物实验发现,补阳还五汤能够显著提高 AD 模型小鼠海马内 LRP1 及其重要配体 ApoE 的表达,加速海马内 A $\beta$  的清除,起到保护神经的作用,改善了 AD 模型小鼠的认知损伤。

RAGE 属于细胞膜表面免疫球蛋白超家族成员,具有多种配体, A $\beta$  就是其中之一<sup>[61-62]</sup>。有研究发现,血浆中的 A $\beta$  与 RAGE 结合,通过内吞和跨膜作用透过血脑屏障,将 A $\beta$  转运至大脑内,增加脑内 A $\beta$  沉淀<sup>[63]</sup>。此外,RAGE 的激活可以诱导 A $\beta$  产生和 tau 蛋白的过度磷酸化<sup>[64]</sup>。Fang 等<sup>[65]</sup>发现 RAGE 的过表达增加了促炎因子的释放,加重了神经炎症反应,最终导致学习记忆能力下降;相反,降低小胶质细胞中 RAGE 表达有效减少了神经元的损伤。动物实验发现,补阳还五汤能够显著下调 APP/PS1 小鼠脑内 RAGE 的表达,有效缓解神经炎症反应,并改善 AD 症状<sup>[61]</sup>。提示补阳还五汤可改善 AD 的机制可能与有效调节脑内 LRP1 和 RAGE 的表达,从而发挥减轻脑内 A $\beta$  沉淀和神经炎症作用有关。

### 3.6 改善脂质代谢及调节线粒体功能

最新的研究表明,大脑中的脂质稳态异常是 AD 重要的发病因素<sup>[66]</sup>。在大脑中广泛存在的脂肪酸是复杂脂质的基本组成部分,其中不饱和脂肪酸主要结合在神经膜磷脂中,具有影响膜流动性、信号转导、基因转录的作用,并且可以发挥保护神经元免于凋亡的功能<sup>[67]</sup>。然而,研究显示在大脑中不饱和脂肪酸水平较高的脑区神经炎症和 NFT 较为严重,而不饱和脂肪酸水平正常的脑区则没有发现神经炎症和 NFT。此外,花生四烯酸 (arachidonic acid, AA)、二十二碳六烯酸、二十碳五烯酸和油酸等多种不饱和脂肪酸被发现与神经炎斑块和 NFT 负担呈正相关,与认知表现呈负相关<sup>[66]</sup>。AA 作为不饱和脂肪酸的一种,其级联反应的激活导致 A $\beta$  升高,并加速 IL-1 $\beta$  引发的学习和记忆能力的受损<sup>[68]</sup>。研究发现,喂食含 2% AA 的食物 21 周后的小鼠脑内 A $\beta$  的产生和沉积增加<sup>[69]</sup>。值得注意的是,与健康患者相比,轻度认知障碍和 AD 患者的 AA 水平升高<sup>[70]</sup>。汪白云等<sup>[71]</sup>利用代谢组学技术研究发现,补阳还五汤可降低 APP/PS1 双转基因模型小鼠尿液中花生四烯酸水平,有效改花生四烯酸的代谢,并且给药组小鼠学习记忆能力也显著提高。提示补阳还五汤能够改善 AD 模型小鼠学习记忆能力,其机制可能与改善脂质代谢相关。

近年来,线粒体级联假说逐渐成为 AD 发病机制的研究的重点。线粒体级联假说认为,线粒体功能障碍是大多数 AD 患者的初始致病因素,并且 AD 的其他病理因素也都会导致线粒体功能的损坏<sup>[72-73]</sup>。线粒体通过氧化磷酸化提供大量三磷酸腺苷,这些三磷酸腺苷是大部分细胞活动的主要燃料,对整体细胞活动和信号通路至关重要<sup>[74]</sup>。由于大脑内神经元细胞的高能量需求和有限的糖酵解能力,线粒体在神经元细胞中发挥重要作用,使得这些细胞高度依赖线粒体的正常功能活动<sup>[75]</sup>。线粒体功能的障碍导致细胞氧化损伤和能量缺失而引起神经元变性。研究表明,线粒体功能障碍在早期 AD 患者中已经存在,是导致 AD 的重要发病机制,并且可直接或间接促进氧化应激和细胞凋亡等 AD 病理进程<sup>[72]</sup>。因此,改善线粒体功能可以有效阻止 AD 病理的进展,减轻 AD 症状。赖氨酸乙酰化是调节蛋白质功能的主要调节机制,并且还具有调节线粒体功能的作用<sup>[76]</sup>。动物实验发现,补阳还五汤能够增加 D-半乳糖诱导的模型小鼠血浆中赖氨酸含量,

促进赖氨酸乙酰化, 调节受损的线粒体功能, 从而减轻 AD 病理和提高学习记忆能力的作用<sup>[77]</sup>。此外, 补阳还五汤还可以通过有效调节环磷酸腺苷效应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB) /过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  共激活因子  $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ ) 通路, 改善 AD 模型小鼠线粒体功能, 提高小鼠学习记忆能力<sup>[78]</sup>。

综上, 脂质代谢紊乱和线粒体功能异常在 AD 发生发展过程中具有重要作用。补阳还五汤被证明能够改善脂质代谢紊乱和恢复线粒体正常功能, 从而改善 AD 模型小鼠学习记忆能力作用, 进一步拓展了补阳还五汤改善 AD 的潜在作用机制。

### 3.7 抗氧化应激

细胞中氧化剂和抗氧化剂水平之间不平衡导致氧化应激损伤, 并增加活性氧产生<sup>[79]</sup>。在病理情况下, 活性氧的异常增多会刺激小胶质细胞的激活, 活化的小胶质细胞进一步释放活性氧和炎症因子, 引起慢性炎症反应导致神经元损伤及细胞凋亡<sup>[80]</sup>。此外, 研究发现活性氧在  $A\beta$  介导的细胞凋亡中起重要作用, 还可以促进 tau 蛋白的过度磷酸化<sup>[81-82]</sup>。广泛研究表明, 氧化应激对 AD 的发病进展有重要作用。谷胱甘肽是由谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸结合, 含有巯基的三肽, 是人体内最丰富的非蛋白硫醇, 在抗氧化系统和维持神经元氧化还原稳态中具有重要作用<sup>[83]</sup>。在大脑中, 谷胱甘肽通过将自身转化为氧化态的氧化谷胱甘肽, 来清除活性氧维持细胞内氧化还原的稳态<sup>[84]</sup>。因此, 较高的细胞内谷胱甘肽水平可以有效保护细胞免受氧化应激的损伤。

郑华珠等<sup>[85]</sup>研究表明, 补阳还五汤能够上调利用大鼠脑微血管内皮细胞建立的体外氧糖剥夺再灌注损伤模型中沉默调节蛋白 1 (sirtuin 1, SIRT1) 的表达, 有效减少活性氧含量, 发挥抗氧化应激作用。于明慧等<sup>[77]</sup>利用代谢组学技术分析发现, 补阳还五汤能够有效提升 AD 模型小鼠脑内谷胱甘肽中间产物 L-焦谷氨酸 (L-pyroglutamic acid, LPGA) 的含量, 增加脑内谷胱甘肽的生成, 减轻细胞内氧化应激; 并显著改善小鼠学习记忆能力。综上, 补阳还五汤能够改善 AD 模型小鼠的学习记忆能力, 其机制可能为通过减少氧化应激损伤来对神经元细胞起到保护作用。

### 3.8 修复胆碱能系统

大脑胆碱能系统的损伤被认为是产生记忆和认

知障碍的重要原因<sup>[86]</sup>, 其潜在机制包括胆碱能神经元功能障碍、乙酰胆碱和胆碱乙酰转移酶 (Choline acetyltransferase, ChAT) 水平的下降及胆碱酯酶的活性增加。乙酰胆碱是胆碱能系统中的最重要神经递质, 参与神经肌肉接头处的化学传递、调节外周神经系统中的自主功能和 CNS 中的认知过程等过程<sup>[87]</sup>。胆碱和乙酰辅酶 A 在 ChAT 催化的化学反应中合成乙酰胆碱。胆碱酯酶是乙酰胆碱关键的水解酶; 在病理条件下, 胆碱酯酶活性增加导致乙酰胆碱的过度水解, 从而引发胆碱能系统功能的紊乱, 使认知功能下降<sup>[88]</sup>。现已证明, AD 中的认知功能障碍与胆碱能系统失调密切相关<sup>[89]</sup>。综上, 抑制胆碱酯酶的生物活性增加脑中的胆碱能水平, 从而改善胆碱能系统功能, 成为治疗 AD 认知功能下降的策略。LPGA 广泛存在于大脑中, 可以提高大脑记忆和认知功能<sup>[90]</sup>。研究发现 LPGA 还具有抑制胆碱酯酶活性的作用<sup>[91]</sup>。实验研究发现, 补阳还五汤能提高 AD 小鼠血浆中 LPGA 水平; 证明补阳还五汤可能通过提高 LPGA 含量, 有效降低胆碱酯酶的活性, 减少乙酰胆碱的损失, 改善胆碱能系统功能, 提高了 AD 小鼠模型的学习记忆能力<sup>[77]</sup>。

综上所述, 补阳还五汤在实验中证明通过多种机制发挥改善 AD 病理的功能见图 1。

## 4 结语与展望

补阳还五汤运用于防治 AD 具有充分的中医理论依据, 也取得了较好的实验结果及初步的临床疗效支撑。其参与改善 AD 的机制包括: 降低病理性  $A\beta$  沉淀、减轻神经炎症反应、改善血脑屏障通透性、抑制细胞凋亡、调节脂质代谢、改善线粒体功能及降低活性氧含量减少氧化应激等。实验研究发现, 补阳还五汤通过这些机制对 AD 起到预防甚至轻微治疗作用, 改善 AD 的病理、认知功能和记忆障碍。与此同时, 在药理学方面, 补阳还五汤内中药单体的有效成分多数具有抗炎、抗氧化、抗凋亡等作用。这些药理作用与 AD 基本治疗方向具有一致性。目前补阳还五汤减轻 AD 相关病理的作用机制研究已经取得一定成效, 对于 AD 的改善作用也得到了科学的实验验证。补阳还五汤相比合成药治疗具有多成分、多途径、多靶点、不良反应较小的优势。因此, 深入中医药防治 AD 作用机制的研究, 对于 AD 的临床治疗有重要的意义。本文总结的补阳还五汤改善 AD 相关机制及相应靶点对补阳还五汤的临床应用以及科学研究均有一定参考意义。



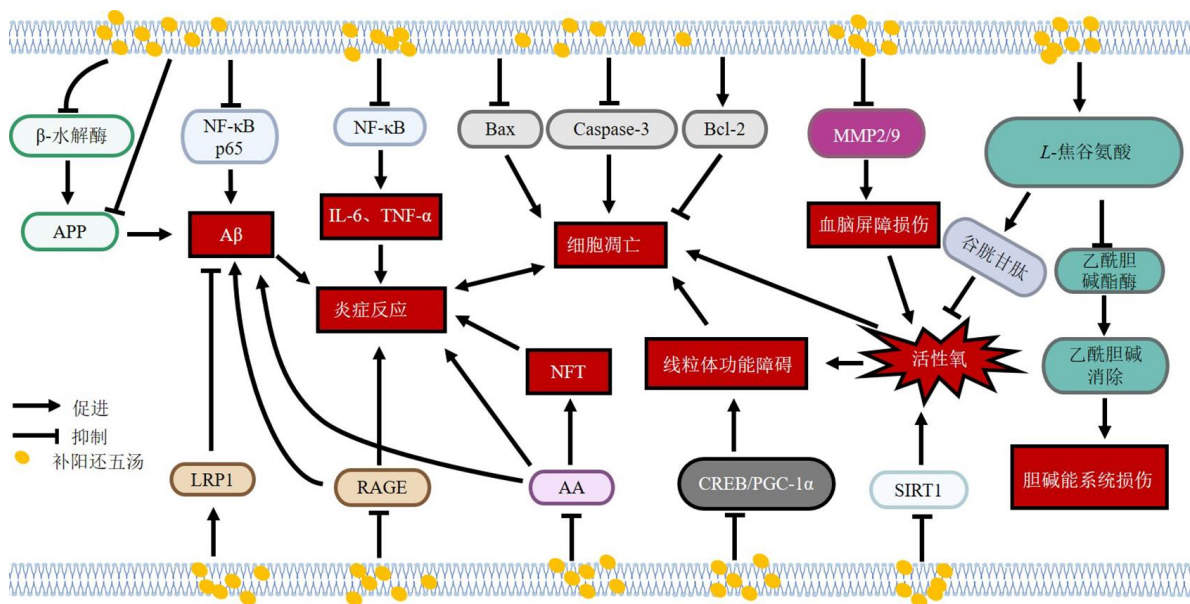


图1 补阳还五汤防治AD作用机制

Fig. 1 Mechanism of Buyanghuanwu Decoction in preventing and treating AD

当前，补阳还五汤防治AD的研究仍存在一些难点。(1)目前补阳还五汤改善AD相关病理的机制研究多数仍处于细胞和动物实验阶段，缺乏临床数据的支撑，临床具体治疗效果可信度与实效性方面有待进一步印证；(2)补阳还五汤改善AD相关病理和症状的机制较为复杂，作用靶点及治疗机制都具有多重性，然而对于其介导的机制研究较为单一，没有探索各种机制是否存在相互作用关系；(3)补阳还五汤增加益肾填精中药或与中医针灸等其他治法结合应用，可以达到更好的效果。因此，研究与现有药物治疗方案联合，有助于探索相互作用和协同效应开发综合治疗策略。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Khan S, Barve K H, Kumar M S. Recent advancements in pathogenesis, diagnostics and treatment of Alzheimer's disease [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2020, 18(11): 1106-1125.  
 [2] Chen Y G. Research progress in the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. *Chin Med J*, 2018, 131(13): 1618-1624.  
 [3] 单晓晓, 周乐乐, 李大伟, 等. 经典名方开心散治疗阿尔茨海默病的机制研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(11): 3685-3695.  
 [4] 谯茹, 樊启猛, 贺鹏, 等. 补阳还五汤抗脑卒中网络动力学研究 [J]. *中草药*, 2024, 55(1): 127-137.

[5] 陈博威, 唐荣梅, 易健, 等. 补阳还五汤对脑缺血大鼠海马组织 circRNA-miRNA-mRNA 转录网络的影响[J]. *中草药*, 2022, 53(1): 143-153.  
 [6] 肖美凤, 刘金玲, 杨岩涛, 等. 补阳还五汤的研究现状及其新药创制关键技术 [J]. *中草药*, 2018, 49(7): 1688-1694.  
 [7] 翟双庆, 黎敬波. 内经选读 [M]. 第4版. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 56.  
 [8] 陈静, 吴林, 伍媛, 等. 从五脏论治血管性痴呆的研究进展 [J]. *湖南中医杂志*, 2020, 36(1): 143-145.  
 [9] 张占军, 王永炎. 肾虚-痰瘀-酿毒-病络: 中医对老年性痴呆早期发病病机认识 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2015, 21(3): 244-246.  
 [10] 廖冬颖, 孔凡铭, 姚杨, 等. 基于中医整体观念探析阿尔茨海默病病因病机 [J]. *天津中医药*, 2022, 39(8): 1009-1012.  
 [11] 闫敬来, 陈燕清. 老年痴呆病机的中医学认识概述 [J]. *中华中医药杂志*, 2008, 23(7): 640-642.  
 [12] 陈红海. 补阳还五汤及其拆方抗脑缺血损伤作用的比较研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2011.  
 [13] 袁有才, 李斌, 王飞. 补阳还五汤治疗血管性痴呆的药理学研究进展 [J]. *现代中医药*, 2015, 35(1): 76-78.  
 [14] 马艳春, 胡建辉, 吴文轩, 等. 黄芪化学成分及药理作用研究进展 [J]. *中医药学报*, 2022, 50(4): 92-95.  
 [15] Shi C, Wu F M, Zhu X C, et al. Incorporation of beta-sitosterol into the membrane increases resistance to oxidative stress and lipid peroxidation via estrogen receptor-mediated PI3K/GSK3beta signaling [J]. *Biochim*

- Biophys Acta*, 2013, 1830(3): 2538-2544.
- [16] Ho S L, Poon C Y, Lin C Y, *et al.* Inhibition of  $\beta$ -amyloid aggregation by albiflorin, aloemodin and neohesperidin and their neuroprotective effect on primary hippocampal cells against  $\beta$ -amyloid induced toxicity [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2015, 12(5): 424-433.
- [17] Sun X W, Sun P, Liu L M, *et al.* Ferulic acid attenuates microglia-mediated neuroinflammation in retinal degeneration [J]. *BMC Ophthalmol*, 2021, 21(1): 13.
- [18] 王敏, 姚明江, 刘建勋, 等. 川芎对神经细胞保护作用活性成分的研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(5): 793-798.
- [19] 卜志勇, 郑玲, 李安军, 等. 红花黄素对大鼠脊髓损伤局部 SOD、MDA 和细胞凋亡的影响 [J]. 湖北医药学院学报, 2011, 30(1): 23-25.
- [20] 张璐, 翟薇, 庞杰, 等. 红花黄色素对  $A\beta_{1-42}$  诱导的痴呆大鼠脑组织炎症因子释放的影响 [J]. 中药药理与临床, 2017, 33(1): 85-89.
- [21] 刘庆增. 桃仁水溶性成分的药理作用 [J]. 中成药研究, 1987(8): 47.
- [22] 金慧玲, 张红英. 桃仁提取物对痴呆小鼠空间学习记忆和抗疲劳作用的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(16): 285-288.
- [23] 金英子, 张红英, 崔兰, 等. 桃仁提取物改善小鼠学习记忆障碍作用的研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2010, 20(19): 2901-2905.
- [24] 吕金胜, 吴畏, 孟德胜, 等. 地龙醇提物抗炎及镇痛作用的研究 [J]. 中国药师, 2003, 6(1): 16-18.
- [25] 陈萍. 地龙多肽降血脂作用的实验研究 [J]. 药物生物技术, 2015, 22(6): 509-511.
- [26] Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, *et al.* Alzheimer's disease: Pathogenesis, diagnostics, and therapeutics [J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 5541-5554.
- [27] Paroni G, Bisceglia P, Seripa D. Understanding the amyloid hypothesis in Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 68(2): 493-510.
- [28] Barage S H, Sonawane K D. Amyloid cascade hypothesis: Pathogenesis and therapeutic strategies in Alzheimer's disease [J]. *Neuropeptides*, 2015, 52: 1-18.
- [29] 费洪新, 韩玉生, 杜徽, 等. 补阳还五汤对阿尔茨海默病小鼠海马形态学和  $\beta$  淀粉样蛋白水平的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(23): 142-145.
- [30] 费洪新, 周忠光, 姜波, 等. 补阳还五汤对阿尔茨海默病小鼠学习记忆及海马  $\beta$  淀粉样前体蛋白的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(20): 125-128.
- [31] 费洪新, 周忠光, 刘斌. 补阳还五汤对阿尔茨海默病小鼠 NF- $\kappa$ B p65 蛋白的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(19): 5369-5371.
- [32] 姜波. 补阳还五汤胶囊对 AD 大鼠 NF- $\kappa$ B 信号调控及对星形胶质细胞相关蛋白表达影响的实验研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2010.
- [33] Forloni G, Balducci C. Alzheimer's disease, oligomers, and inflammation [J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 62(3): 1261-1276.
- [34] Si Z Z, Zou C J, Mei X, *et al.* Targeting neuroinflammation in Alzheimer's disease: From mechanisms to clinical applications [J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(4): 708-715.
- [35] Leng F D, Edison P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: Where do we go from here? [J]. *Nat Rev Neurol*, 2021, 17(3): 157-172.
- [36] Thakur S, Dhapola R, Sarma P, *et al.* Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current progress in molecular signaling and therapeutics [J]. *Inflammation*, 2023, 46(1): 1-17.
- [37] 于修芳, 董蕊, 曹玲, 等. 补阳还五汤对阿尔茨海默病小鼠的影响及机制研究 [J]. 世界科学技术—医药现代化, 2017, 19(11): 1846-1850.
- [38] 董晓红, 王悦阳, 贾佩华, 等. 基于炎症反应探讨补阳还五汤对 AD 模型小鼠的神经保护作用及机制 [J]. 现代中药研究与实践, 2020, 34(4): 15-18.
- [39] 严妍, 姜波, 杨茂, 等. 补阳还五汤对 AD 大鼠海马区  $\beta$ -APP mRNA、IL-1 $\beta$  mRNA、IL-6 mRNA、TNF- $\alpha$  mRNA 表达影响的研究 [J]. 中医药信息, 2013, 30(5): 41-43.
- [40] 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.
- [41] Sharma V K, Singh T G, Singh S, *et al.* Apoptotic pathways and Alzheimer's disease: Probing therapeutic potential [J]. *Neurochem Res*, 2021, 46(12): 3103-3122.
- [42] Lopez N E, Gaston L, Lopez K R, *et al.* Early ghrelin treatment attenuates disruption of the blood brain barrier and apoptosis after traumatic brain injury through a UCP-2 mechanism [J]. *Brain Res*, 2012, 1489: 140-148.
- [43] Wang H C, Yang T M, Lin Y J, *et al.* Serial serum leukocyte apoptosis levels as predictors of outcome in acute traumatic brain injury [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 720870.
- [44] Zhang L, Ding K, Wang H D, *et al.* Traumatic brain injury-induced neuronal apoptosis is reduced through modulation of PI3K and autophagy pathways in mouse by FTY720 [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2016, 36(1): 131-142.
- [45] O'Brien M A, Kirby R. Apoptosis: A review of pro-apoptotic and anti-apoptotic pathways and dysregulation in disease [J]. *J Vet Emergen Crit Care*, 2008, 18(6): 572-585.
- [46] Kudo W, Lee H P, Smith M A, *et al.* Inhibition of Bax protects neuronal cells from oligomeric A $\beta$  neurotoxicity



- [J]. *Cell Death Dis*, 2012, 3(5): e309.
- [47] Callens M, Kraskovskaya N, Derevtsova K, *et al*. The role of Bcl-2 proteins in modulating neuronal Ca<sup>2+</sup> signaling in health and in Alzheimer's disease [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2021, 1868(6): 118997.
- [48] Burguillos M A, Deierborg T, Kavanagh E, *et al*. Caspase signalling controls microglia activation and neurotoxicity [J]. *Nature*, 2011, 472(7343): 319-324.
- [49] Gervais F G, Xu D, Robertson G S, *et al*. Involvement of caspases in proteolytic cleavage of Alzheimer's amyloid-beta precursor protein and amyloidogenic A beta peptide formation [J]. *Cell*, 1999, 97(3): 395-406.
- [50] 于修芳, 雷霞, 曹玲, 等. 补阳还五汤对阿尔茨海默病小鼠海马凋亡因子及学习记忆能力的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 45(3): 109-113.
- [51] Halliday M R, Rege S V, Ma Q Y, *et al*. Accelerated pericyte degeneration and blood-brain barrier breakdown in apolipoprotein E4 carriers with Alzheimer's disease [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36(1): 216-227.
- [52] Daneman R, Prat A. The blood-brain barrier [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, 7(1): a020412.
- [53] Sweeney M D, Zhao Z, Montagne A, *et al*. Blood-brain barrier: From physiology to disease and back [J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(1): 21-78.
- [54] Huang Z S, Wong L W, Su Y X, *et al*. Blood-brain barrier integrity in the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. *Front Neuroendocrinol*, 2020, 59: 100857.
- [55] 董晓红, 贾佩华, 张正一, 等. 补阳还五汤对 AD 模型小鼠血脑屏障及 MMP-2、MMP-9 的影响 [J]. 中医药学报, 2020, 48(12): 12-16.
- [56] 李璐. 补阳还五汤及其拆方对血脑屏障通透性的体外研究 [D]. 郑州: 河南中医药大学, 2018.
- [57] 费洪新, 周忠光, 韩玉生, 等. 补阳还五汤对阿尔茨海默病小鼠血脑屏障通透性的影响 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(5): 1028-1031.
- [58] Kanekiyo T, Bu G J. The low-density lipoprotein receptor-related protein 1 and amyloid- $\beta$  clearance in Alzheimer's disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2014, 6: 93.
- [59] Shinohara M, Tachibana M, Kanekiyo T, *et al*. Role of LRP1 in the pathogenesis of Alzheimer's disease: Evidence from clinical and preclinical studies [J]. *J Lipid Res*, 2017, 58(7): 1267-1281.
- [60] Storck S E, Meister S, Nahrath J, *et al*. Endothelial LRP1 transports amyloid- $\beta$ (1-42) across the blood-brain barrier [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(1): 123-136.
- [61] 刘斌. 补阳还五汤对 APP/PS1 双转基因小鼠神经血管单元 RAGE/LRP1 受体系统的调节机制 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2017.
- [62] MacLean M, Derk J, Ruiz H H, *et al*. The Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) and DIAPH1: Implications for vascular and neuroinflammatory dysfunction in disorders of the central nervous system [J]. *Neurochem Int*, 2019, 126: 154-164.
- [63] Deane R, Shi D Y, Subramanyam R K, *et al*. RAGE mediates amyloid-beta peptide transport across the blood-brain barrier and accumulation in brain [J]. *Nat Med*, 2003, 9(7): 907-913.
- [64] Chaney M O, Stine W B, Kokjohn T A, *et al*. RAGE and amyloid beta interactions: Atomic force microscopy and molecular modeling [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1741(1/2): 199-205.
- [65] Fang F, Lue L F, Yan S Q, *et al*. RAGE-dependent signaling in microglia contributes to neuroinflammation, Abeta accumulation, and impaired learning/memory in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *FASEB J*, 2010, 24(4): 1043-1055.
- [66] Kao Y C, Ho P C, Tu Y K, *et al*. Lipids and Alzheimer's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4): 1505.
- [67] Kim H Y, Akbar M, Lau A, *et al*. Inhibition of neuronal apoptosis by docosahexaenoic acid (22: 6n-3). Role of phosphatidylserine in antiapoptotic effect [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(45): 35215-35223.
- [68] Matsumoto Y, Yamaguchi T, Watanabe S, *et al*. Involvement of arachidonic acid cascade in working memory impairment induced by interleukin-1 beta [J]. *Neuropharmacology*, 2004, 46(8): 1195-1200.
- [69] Amtul Z, Uhrig M, Wang L, *et al*. Detrimental effects of arachidonic acid and its metabolites in cellular and mouse models of Alzheimer's disease: Structural insight [J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(4): 831.e21-831.e31.
- [70] Iuliano L, Pacelli A, Ciacciarelli M, *et al*. Plasma fatty acid lipidomics in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 36(3): 545-553.
- [71] 汪白云, 杨柳, 刘国良, 等. 基于代谢网络技术的补阳还五汤对 APP/PS1 双转基因小鼠干预作用的研究 [J]. 中国医药导报, 2019, 16(8): 13-17.
- [72] Swerdlow R H. Mitochondria and mitochondrial cascades in Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 62(3): 1403-1416.
- [73] Swerdlow R H, Burns J M, Khan S M. The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis [J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 20(Suppl 2): S265-S279.
- [74] Maruszak A, Żekanowski C. Mitochondrial dysfunction and Alzheimer's disease [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011, 35(2): 320-330.

- [75] Bhatia V, Sharma S. Role of mitochondrial dysfunction, oxidative stress and autophagy in progression of Alzheimer's disease [J]. *J Neurol Sci*, 2021, 421: 117253.
- [76] Baeza J, Smallegan M J, Denu J M. Mechanisms and dynamics of protein acetylation in mitochondria [J]. *Trends Biochem Sci*, 2016, 41(3): 231-244.
- [77] 于明慧, 薛傲, 赵德萍, 等. 基于 GC-MS 的补阳还五汤改善 D-gal 模型小鼠学习记忆的血浆代谢组学研究 [J]. 海南医学院学报, 2022, 28(22): 1681-1687.
- [78] 宋志勇, 穆亚敏. 补阳还五汤对阿尔茨海默病小鼠行为学及脑组织能量代谢和线粒体的影响 [J]. 现代养生, 2023, 23(10): 730-733.
- [79] Bermejo P, Martín-Aragón S, Benedí J, *et al.* Peripheral levels of glutathione and protein oxidation as markers in the development of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment [J]. *Free Radic Res*, 2008, 42(2): 162-170.
- [80] Bai R R, Guo J N, Ye X Y, *et al.* Oxidative stress: The core pathogenesis and mechanism of Alzheimer's disease [J]. *Ageing Res Rev*, 2022, 77: 101619.
- [81] Heneka M T, Carson M J, El Khoury J, *et al.* Neuroinflammation in Alzheimer's disease [J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(4): 388-405.
- [82] Congdon E E, Sigurdsson E M. Tau-targeting therapies for Alzheimer's disease [J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(7): 399-415.
- [83] Forman H J, Zhang H Q, Rinna A. Glutathione: Overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis [J]. *Mol Aspects Med*, 2009, 30(1/2): 1-12.
- [84] Aoyama K. Glutathione in the brain [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 5010.
- [85] 郑华珠, 王利胜, 孟英姣. 补阳还五汤通过上调 SIRT1 抑制脑微血管内皮细胞氧糖剥夺再灌注诱导氧化应激损伤 [J]. 中药药理与临床, 2017, 33(2): 9-13.
- [86] Ahmed T, Zahid S, Mahboob A, *et al.* Cholinergic system and post-translational modifications: An insight on the role in Alzheimer's disease [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2017, 15(4): 480-494.
- [87] Woolf N J, Butcher L L. Cholinergic systems mediate action from movement to higher consciousness [J]. *Behav Brain Res*, 2011, 221(2): 488-498.
- [88] Walczak-Nowicka Ł J, Herbet M. Acetylcholinesterase inhibitors in the treatment of neurodegenerative diseases and the role of acetylcholinesterase in their pathogenesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17): 9290.
- [89] 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.
- [90] 楼秀余, 朱洪庆. 焦谷氨酸钠与大脑记忆力和认知功能 [J]. 中国科技信息, 2012(2): 93.
- [91] Gang F, Zhu F, Li X, *et al.* Synthesis and bioactivities evaluation of L-pyroglutamic acid analogues from natural product lead [J]. *Bioorgan Med Chem*, 2018, 26(16): 4644-4649.

[责任编辑 时圣明]