

基于“肾脑相济”理论探讨安神补脑液防治阿尔茨海默病

孙元芳^{1,2,3}, 赖嘉敏^{3#}, 王永宽⁴, 王乐琪³, 严诗楷¹, 刘刚⁴, 张秀云^{4*}, 李莎莎², 肖雪^{3*}

1. 上海交通大学药学院, 上海 200240

2. 广州中医药大学第二附属医院, 广东 广州 510120

3. 广东药科大学 广东省代谢病中西医结合研究中心(中医药研究所), 广东 广州 510006

4. 吉林敖东延边药业股份有限公司, 吉林 延边 133700

摘要: 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种慢性神经系统退行性疾病,以智力障碍和认知功能减退为主要症状。AD病因复杂,目前临床上尚无有效的治疗药物,中医药通过多成分、多靶点和多通路协同作用发挥疗效,对治疗AD具有一定优势。AD在中医学中属“痴呆”等范畴,其核心病机为肾虚髓亏,治疗上应注重肾脑相济、生精补髓。通过基于“肾脑相济”理论探讨安神补脑液防治AD的可行性,为安神补脑液的深度开发、中医药防治AD的研究做出有益探索。

关键词: 阿尔茨海默病; 安神补脑液; 肾脑相济; 生精补髓; 鹿茸; 制何首乌; 淫羊藿; 甘草

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)16-5692-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.16.030

Prevention and treatment of Alzheimer's disease by Anshen Bunao Liquid based on “kidney brain integration” theory

SUN Yuanfang^{1,2,3}, LAI Jiamin³, WANG Yongkuan⁴, WANG Leqi³, YAN Shikai¹, LIU Gang⁴, ZHANG Xiuyun⁴, LI Shasha², XIAO Xue³

1. School of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China

2. The Second Clinical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China

3. Guangdong Metabolic Disease Research Center of Integrated Chinese and Western Medicine (Institute of Traditional Chinese Medicine), Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

4. Jilin Aodong Yanbian Pharmaceutical Co., Ltd., Yanbian 133700, China

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is a chronic neurodegenerative disease with intellectual impairment and cognitive decline as the main symptoms. The etiology of AD is complex, and there are no effective therapeutic drugs in clinical practice. Traditional Chinese medicine (TCM) has certain advantages in treatment of AD through the synergistic effect of multi-components, multi-targets and multi-pathways. AD belongs to the category of “dementia” in the theoretical system of TCM. Its core pathogenesis is kidney deficiency and marrow deficiency. The treatment should pay attention to the coordination of kidney and brain and the production of essence and marrow. Based on the theory of “kidney brain integration”, the feasibility of Anshen Bunao Liquid (安神补脑液, ABL) in preventing and treating AD was explored, to make a useful exploration for the in-depth development of ABL and the research on preventing and treating AD in TCM.

Key words: Alzheimer's disease; Anshen Bunao Liquid; kidney brain integration; producing essence and tonifying pulp; *Cervi Cornu Pantotrichum*; *Polygoni Multiflori Radix Praeparata*; *Epimedii Folium*; *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种慢性神经系统退行性疾病,临床上主要表现为渐进性记忆障碍、认知功能减退、人格改变及神经精神症状,严重影响社交、职业与生活功能,并给家庭和

收稿日期: 2024-02-23

基金项目: 吉林省科技发展规划项目(20150311115YY); 国家中药标准化项目(ZYBZH-C-JL-22); 广州市科技计划项目珠江科技新星专项(201610010113)

作者简介: 孙元芳(1994—),女,博士研究生,研究方向为中医药系统生物学。E-mail: 117170910059@sjtu.edu.cn

#共同第一作者: 赖嘉敏(1995—),女,硕士研究生,研究方向为中药分析与质量评价。E-mail: laijiamin2022@163.com

*通信作者: 肖雪(1985—),副研究员,硕士生导师,从事中药分析与质量评价研究。E-mail: erxiaohappy@163.com

张秀云(1972—),正高级工程师,从事中药学研究。E-mail: 1905292140@qq.com.

社会带来沉重负担。《2022 年中国阿尔茨海默症报告》中指出,我国 AD 患者有 983 万^[1]。伴随着我国快速步入老龄化社会,患病人数逐年攀升,预计到 2050 年将达 4 000 万人^[2-3]。目前,临床上常用的 AD 治疗药物主要是胆碱酯酶抑制剂多奈哌齐、卡巴拉汀、谷氨酸受体拮抗剂美金刚等^[4]。AD 发病机制复杂,化学药作用于单一环节,疗效不尽理想且伴有胃肠道反应明显等缺点。中医药对该类疾病的防治具有一定的优势,中药可通过多成分、多靶点和多通路协同作用发挥疗效,临床应用越来越多。

安神补脑液(Anshen Bunao Liquid, ABL)由延边敖东制药厂首研并推向市场,畅销 40 余年,是由鹿茸、制何首乌、淫羊藿等制成的复方中药液体制剂,具有生津补髓、益气养血、强脑安神功效。方中用鹿茸、淫羊藿补肾阳、益精血,共为君药。制何首乌补肝肾、益精血,且温而不燥,为臣药。君臣相合,既温肾壮阳、补益精血,又有安神之功。佐以干姜、大枣,温补脾阳、养血安神。使以甘草,既补脾益气、又缓和药性,调和诸药。维生素 B₁ 营养神经。全方配伍,共奏生精补髓、益气养血、安心神之功效。

中医认为肾精亏虚是本病的基本病机,临床治疗以生精补髓为基本原则。ABL 的功能是生精补髓、益气养血、强脑安神,提示 ABL 可能具有潜在防治 AD 的作用。本文通过查阅近年来国内外相关文献,归纳整理 ABL 的中医理论基础及现代医学研究,并基于“肾脑相济”防治策略,探讨 ABL 防治 AD 可行性,为 ABL 的进一步深入研究与临床推广应用提供参考。

1 AD 的研究现状

1.1 AD 的现代医学认识

AD 的病理生理机制复杂,其发病机制仍未阐明,但现代医学认为 AD 的病理特征主要是三大假说:(1) β -淀粉样蛋白(β -amyloid peptide, A β)级联假说,认为脑内 A β 的沉积是引发 AD 主要原因,淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)剪切形成淀粉样蛋白,A β 聚集后形成寡聚体,溶解性变差可沉积成斑块,斑块会导致神经原纤维缠结、神经元丢失等^[5];(2) tau 假说,认为 tau 蛋白过度磷酸化,并聚集形成神经纤维缠结,导致神经细胞内的微管瓦解,进而导致轴突运输中断或紊乱,最终导致神经元死亡^[6];(3) 胆碱能学说,在 AD 病理过程中,基底前脑胆碱能神经元严重丢失,会使

合成乙酰胆碱的乙酰胆碱转移酶活性降低,突触前胆碱能递质严重耗竭,从而导致认知功能下降^[7]。此外,越来越多的研究证明神经炎症、氧化应激、线粒体功能障碍等与 AD 的发病密切相关^[8]。

目前用于治疗 AD 的化学药主要有乙酰胆碱酯酶抑制剂(包括多奈哌齐、卡巴拉汀、石杉碱甲等)、谷氨酸受体拮抗剂(美金刚等)、脑代谢赋活剂(奥拉西坦片等)、重塑肠道菌群平衡药物(甘露特钠胶囊)^[4,9]。然而数据显示这些药物的临床精准应用需进一步加强研究,且存在一定的不良反应^[10-11]。

1.2 AD 中医学认识

AD 属于中医学“痴呆”“呆病”等范畴。历代医家对其进行了深入研究,认为其病因病机主要有以下几方面论述。(1) 肾精亏虚,在《医林改错》中写到:“小儿无记性者,髓海未满;高年无记性者,髓海渐空”^[12]。表明记忆与脑髓的充盛有关,若先天禀赋不足或随着年龄的增长,肾精亏虚,髓海不充,则脑失濡养,神无所归,记忆力下降。治则为生精补髓,补肾益智。(2) 气血亏虚,《灵枢·营卫生会》:“血者,神气也”^[13],指出气血是神志活动的物质基础,气血充盈,才能神志清晰,若气血亏虚,脑失所养而出现健忘、痴呆,其治宜为益气养血、安神益智。(3) 痰浊瘀血,《血证论》:“痰沉于心包,沃塞心窍,以致精神恍惚,凡事多不记忆者,又凡心有瘀血,亦令健忘”^[14]。可知痰浊瘀血,阻络蒙窍而致健忘;临床上以活血祛瘀,涤痰开窍为治法。(4) 七情内伤,《素问·举痛论》:“惊则心无所倚,神无所归,虑无所定,故气乱矣”^[15]。说明情志过极伤及五脏,皆可导致痴呆。

2 “肾脑相济”理论在 AD 中的应用

2.1 基于“肾脑相济”理论的 AD 辨证论治

2.1.1 肾虚髓亏是 AD 的核心病机 《中西医汇通医经精义》中记载,“事物之所以不忘,赖此记性,记在何处,则在肾精。益肾生精化为髓而藏之于脑中”^[16]。《医学心悟·健忘》记载“肾主智,肾虚则智不足,故善忘其前言”^[17],指出肾精不足会出现痴呆、善忘等症状。张玉莲等^[18]通过收集 660 例 AD 患者的病因病机、脉症资料、证型等信息,发现证型以肾虚为主(占 86.36%),其次为气滞血瘀证(5.15%)、痰浊阻窍证(3.94%)。欧娟^[19]通过对近 25 年关于治疗 AD 方剂文献的收集,共 565 首方剂,归纳出常见证型为髓海不足型(220)、脾肾亏虚型(61)、气血亏虚型(33)、痰浊蒙窍型(76)、瘀血

内阻型(99)、痰瘀互结型(45)和心肝火旺型(31)。上述提示肾虚为 AD 的基础,痰、瘀为其发展和加重的关键因素。

2.1.2 肾脑相济的中医理论基础 《素问·骨空论》云:“督脉者,起于少腹以下骨中央,贯脊属肾,与太阳起于目内眦,上额交巅,上入络脑,还出别下项,循肩髃,内侠脊抵腰中,入循膂络肾”^[20]。表明肾与脑是通过经络相互联络,发挥生理作用,确保人体正常生命活动。《灵枢·经脉》篇言“人始生,先成精,精成而脑髓生”^[13]。说明脑髓由肾精所化生。《灵枢·海论》中云:“脑为髓之海,其输上在于其盖,下在风府”^[13]。又《素问·逆调论》中有云:“肾不生髓,则髓不能满”^[15]。说明脑主宰精神情志活动的物质基础是脑髓,肾不生髓,髓不满则脑髓不充,脑失濡养。可见大脑与肾脏关系密切,两者功能联系表现为“肾脑相济”。

2.1.3 “肾脑相济”与 AD 《医经精义》中载:“盖髓者,肾精所生,精足则髓作,精以生神,精足神强,自多技巧。髓不足者力不强,精不足者智不多”^[16]。肾精亏虚,髓海不足,则记忆力减弱。髓海有病,其本在肾,肾病及脑、脑病及肾,彼此相互影响,“肾脑相济”为引发该病的根本^[21]。基于“肾脑相济”理论,运用补肾益髓法对 AD 进行治疗取得良好临床疗效。郝文杰等^[22]运用计算机检索数据库,搜集关于中医补肾益髓法治疗 AD 的随机对照临床试验,最终纳入研究 20 个,共 1 733 例患者,其中补肾益髓法的中药治疗组 879 例,对照组 854 例。结果显示,中药治疗组有效率显著高于对照组。且 Meta 分析发现,补肾益髓法的中药组与常规治疗组相比,在改善患者认知功能和临床有效率方面表现出显著优势,同时还能提高患者的生活质量。

2.2 基于“肾脑相济”理论治疗 AD 的作用机制

2.2.1 下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴与“肾脑相济” 已有研究表明,中医肾脑相济理论的实质可能与 HPA 轴有关^[23-24]。HPA 轴是体内主要的应激反应通路,调节糖皮质激素皮质醇的产生,HPA 轴失调,糖皮质激素水平升高,小胶质细胞异常,诱发大脑慢性炎症及大脑神经毒性发生,可能导致 AD 的发生^[25]。

2.2.2 A β 级联学说与“肾脑相济” 王旭等^[26]以中医“肾脑相济”理论为指导,采用补肾益脑电针疗法对 AD 小鼠模型进行治疗,结果显示“肾脑相济”电针疗法对 AD 小鼠模型大脑颞叶皮层中脑啡肽酶

表达有较好的调控作用,能抑制脑内 A β 的生成,从而防治 AD。任可乐等^[27]基于“肾脑相关”理论,龟龄集对氢化可的松和 A β 诱导的 AD 模型大鼠,可明显改善其认知功能障碍,提高蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)/磷酸化 Akt 的表达,保护脑组织海马结构。

2.2.3 神经递质与“肾脑相济” 胡春燕等^[28]经临床研究发现,基于“肾脑相济”理论针刺法可有效提高卒中后认知障碍老年患者血清中乙酰胆碱、多巴胺、去甲肾上腺素、5-羟色胺等神经递质水平,从而改善患者认知功能,促进患者恢复,提高患者生活质量。李林等^[29]通过文献查阅发现补肾中药有增强细胞能量代谢、神经营养因子表达和胆碱能神经元数量与功能、抑制神经毒素生成,并提出中医所指的“脑髓”实际是与现在生物学基础对应的脑内神经元和神经营养因子。

3 ABL 与 AD

3.1 ABL 具有提高记忆力的作用

已有临床研究表明 ABL 具有提高记忆力作用,可减轻痴呆症状。孙丽等^[30]将 80 例脑疲劳伴记忆力下降的患者分为 2 组,对照组给予活力苏口服液治疗,观察组给予 ABL 治疗,连续治疗后发现,2 组脑疲劳评分较治疗前下降,记忆力评分较治疗前上升,且观察组总有效率(92.5%)显著高于对照组(72.5%),同时未见不良反应。许国春等^[31]研究发现安神补脑颗粒结合高压氧治疗可改善老年血管性痴呆患者的认知功能,提高患者记忆力、计算力和定向力,减轻痴呆症状。温富春等^[32-33]发现 ABL 可显著提高未成年小鼠的学习记忆能力,且可增加小鼠脑内 5-羟色胺、多巴胺和去甲肾上腺素的含量,同时对正常小鼠的记忆能力有增强作用,对乙醇致小鼠记忆再现障碍有改善作用,其作用机制可能与增强单胺类神经递质含量和促进脑内蛋白质合成有关。

3.2 ABL 防治 AD 体现“肾脑相济”

如前所述,AD 其病位在脑,核心病机为肾虚髓亏,病性以虚及虚实夹杂为主,涉及五脏功能异常、气血阴阳失调^[34]。不管病情如何变化,肾虚髓亏始终贯穿 AD 的整个病程,因此中医治疗 AD 应注重补肾生精益髓,且将“补肾”贯穿整个病程。

肾虚髓亏是 AD 的核心病机,也是 AD 初起发病的显著特点。如清代汪昂《医方集解》^[35]所云:“肾精不足,则志气衰,不能上通于心,故迷惑善忘

也。”AD 中晚期，患者的认知下降、精神及行为异常等临床表现逐渐明显，亦可见痰凝、血瘀、火扰，甚至晚期的毒盛虚极等病理特征，其辨治与肾虚有关^[36-37]。肾主水，肾中精气的蒸腾气化，主宰着整个水液代谢，而肾精亏虚，蒸腾气化无权，则水湿内停，聚而生痰，蒙蔽清窍，形成痴呆。肾气虚弱，则鼓动无力，血行不畅，而导致瘀血阻滞，气血运行受阻，脑髓失养，神机失用，而发为痴呆。如《医林改错》^[12]中“凡有瘀血，也令人善忘。”故临床上应以补肾生精益髓为基础，并贯穿全程，根据个体差异，注重辨证论治，给予化痰、祛瘀、泻火、解毒固脱施治。

ABL 功效生精补髓、益气养血、强脑安神，其“生精补髓”意指“生肾精、补髓海”，提示 ABL 可能具有潜在良好的防治 AD 的作用。ABL 针对 AD 的核心病机，体现了“肾脑相济”的防治策略。

3.3 ABL 组方药材具有良好防治 AD 的作用

ABL 是由鹿茸、制何首乌、干姜、甘草、大枣、淫羊藿和维生素 B₁ 组成的复方中药制剂，具有生精补髓、益气养血、强脑安神功效，用于肾精不足，气血两亏所致的头晕、乏力、健忘、失眠、神经衰弱等症^[38]。ABL 各单味药材均具有补肾补阳作用，各组方药材均对 AD 有明显作用。

3.3.1 鹿茸 鹿茸味甘性温，归肾、肝经，为补肾阳、益精血之要药，凡肾阳不足，精血亏虚等诸证均可使用。鹿茸具有促进神经再生、保护神经细胞、改善学习记忆障碍、抗疲劳^[39-42]等功效。鹿茸中的鹿茸多肽通过降低糖皮质激素受体、盐皮质激素受体和促肾上腺皮质激素释放激素水平，调节 HPA 轴释放的激素，从而抑制神经元凋亡^[43]。鹿茸提取物可通过降低转基因秀丽隐杆线虫模型中 A β 的毒性，增强其抗氧化应激能力，从而缓解 AD 症状^[44]。全小林院士基于“肾脑相济”，运用鹿茸片、败龟板、牛脊髓治疗 AD，每获良效^[45]。

3.3.2 制何首乌 制何首乌味苦甘涩，性温，归肝、心、肾经，补肝肾、益精血，乌须发，且微温不燥、补而不腻，为滋补肝肾之品。制何首乌具有抗炎^[46]、抗 AD^[47-48]、延缓衰老^[49]、提高免疫力^[50]、神经保护^[51]等作用。Gao 等^[52]发现制何首乌中 2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯葡萄糖苷可通过环磷酸鸟苷-腺苷合成酶/干扰素刺激因子信号通路抑制神经炎症，从而达到防治 AD 的作用。2,3,5,4'-四羟基-二苯乙烯葡萄糖苷可明显提高脑组织超氧化物歧化酶、谷胱甘

肽过氧化物酶活性，降低丙二醛含量，从而改善快速老化模型小鼠的学习记忆能力^[53]。陈烈等^[54]使用何首乌提取物治疗 AD 患者 12 周后，对患者进行认知行为表现和生活能力量表评价，结果显示何首乌提取物的治疗有效率（93.3%）优于化学药治疗组（脑复康，68.9%）。

3.3.3 淫羊藿 淫羊藿味辛甘，性温，归肝、肾经，补肾壮阳、强筋健骨，为补阳之要药。《日华子本草》认为其可用于治疗“一切冷风劳气”“筋骨挛急，四肢不任，老人昏耄，中年健忘”^[55]。淫羊藿具有抗炎^[56-57]、抗衰老^[58]、抗 AD^[59]、神经保护^[60]等功效。Yan 等^[61]研究表明，淫羊藿通过增加 APP/PS1 双转基因小鼠的解整合素和金属蛋白酶结构域包含蛋白 10 表达，减少 APP 和 β 分泌酶 1 表达，抑制海马和皮质中 A β 的产生，从而缓解 APP/PS1 双转基因小鼠的空间学习和记忆障碍。淫羊藿中的淫羊藿苷可改善精神分裂症大鼠的认知功能，其机制可能与调节神经调节蛋白 1 前体/人表皮生长因子受体 4 信号通路蛋白、减轻氧化应激和炎症反应损伤有关^[62]。

3.3.4 干姜 干姜性热味辛，归脾、胃、肾、心、肺经，具有回阳之功，在 ABL 中可加强鹿茸的温阳之效。有研究表明，干姜中的主要成分具有防治老年痴呆的作用。商华等^[63]研究发现姜黄素可以显著减少神经损伤，也可以有效降低白细胞介素-1 β 及肿瘤坏死因子- α 的表达，进而改善 APP/V717 转基因小鼠认知功能障碍及学习记忆力。体外研究发现，6-姜酚能抑制 A β 诱导的细胞凋亡，可能与其抗氧化及抗炎性反应有关，提示 6-姜酚对 AD 可能具有潜在的治疗作用^[64]。

3.3.5 甘草 甘草性甘、平，归心、肺、脾、胃经，可健脾益气、调和诸药，甘草及其成分对治疗神经退行性疾病也有显著疗效。甘草素可有效抑制 AD 模型细胞的炎症反应，其机制可能与其上调雌激素受体 β 蛋白的表达有关^[65]。异甘草素可能通过增加脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor, BDNF）及细胞膜上 BDNF/NT-3 生长因子受体的表达，激活下游信号通路，改善老龄大鼠术后认知功能^[66]。Wang 等^[67]研究发现甘草酸可以缓解异氟烷所致发育期大鼠记忆力功能损伤。

3.3.6 大枣与维生素 B₁ 大枣性甘、温，归脾、胃、心经，可补中益气、养血安神，具有抗氧化^[68]、抗衰老^[69-70]、提高免疫力^[71]的作用。Chi 等^[72]发现大枣可显著改善慢性疲劳模型大鼠的行为，降低血清

丙二醛水平,提高 T 淋巴细胞增殖、自然杀伤细胞活性,提示大枣能改善慢性疲劳模型大鼠的免疫系统和抗氧化活性。同时有研究表明大枣可延长果蝇的寿命,增强其抵抗压力的能力^[73]。

维生素 B₁ 具有营养神经的作用^[74]。研究者在古巴选取 424 名年龄≥65 岁的人进行了一项横断面研究发现,AD 患者体内维生素 B₁ 的含量明显低于健康人 ($P<0.05$)^[75],说明维生素 B₁ 缺乏与 AD 存在相关性。苯磷硫胺是维生素 B₁ 的衍生物。临床研究发现,AD 患者在为期 12 个月的治疗中,苯磷硫胺组 AD 评估量表-认知分量表的增加比安慰剂组低 43%;苯磷硫胺组的临床痴呆评分比安慰剂组降低了 77%^[76]。这些数据显示补充维生素 B₁ 有助于改善 AD 患者的认知功能。

4 基于网络药理学的 ABL 抗 AD 探索

4.1 ABL 中药物的活性成分

根据药动学参数生物利用度≥30%,类药性≥0.18 为筛选标准,通过中药系统药理学数据库与分析平台和本草组鉴,共得到 190 个有效成分,其中大枣 16 个、甘草 73 个、干姜 6 个、鹿茸 23 个、淫羊藿 16 个、制何首乌 56 个。经 SwissTargetPrediction 网站对以上活性成分进行靶点预测,选择可能性(probability) > 10% 的作用靶点,删除重复值,共获得 890 个靶基因。通过 UniProt 数据库将预测获得的靶基因转换为靶蛋白。

4.2 AD 靶点检索与 ABL 药物共同靶点的获取

以“Alzheimer’s disease”为关键词,在 Genecards 数据库(relevance score > 10)获取 1 975 个靶基因,Disgent 数据库获得 220 个靶基因;合并删除重复值,共获得 2 051 个靶基因。通过 UniProt 数据库将检索获得的靶基因转换为靶蛋白。使用 Venny 2.1 平台将 489 个药物靶蛋白和 2 051 个疾病靶蛋白取交集靶点,绘制韦恩图(图 1),成分与疾病共有 361 个交集靶点。

4.3 药物-成分-靶点网络图构建

应用 Cytoscape 3.9.1 软件构建“中药-活性成分-靶点”网络。所构建的网络中包含 1 047 个节点,7 498 条相互作用关系。其中度值排名前 20 的 ABL 活性成分见表 1,可能为改善 AD 的主要活性成分。

4.4 PPI 网络构建及分析

将 361 个交集靶点导入 STRING 数据库,所需的最低互动要求分数设置为“highest confidence (0.700)”,获取蛋白质互作网络(protein-protein

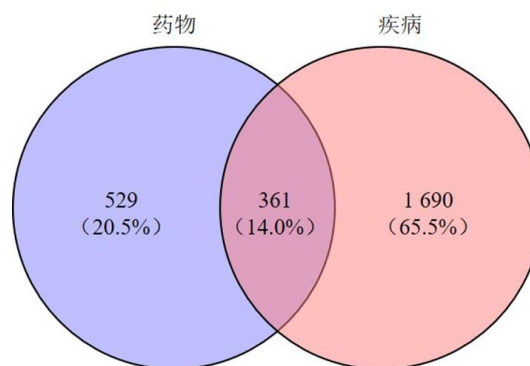


图 1 ABL 相关靶点与 AD 相关靶点韦恩图

Fig. 1 Venn diagram of ABL related targets and AD related targets

表 1 度值排名前 20 的活性成分

Table 1 Top 20 active ingredients by degree value

中药	活性成分
制何首乌	2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯葡萄糖苷
	槲皮素
	N-反式阿魏酰酪胺
	芹菜素
淫羊藿	木犀草素
	山柰酚
	淫羊藿苷
鹿茸	17-β-雌二醇
	脑磷脂
	雌酮
干姜	姜黄素
	6-姜酚
甘草	麦卡平
	异甘草素
	甘草素
	异鼠李素
	异黄酮醇
	甘草酸
	光甘草宁
	3'-羟基-4'-O-甲基光甘草定

interaction networks, PPI)(图 2),利用 CytoScape 3.9.1 软件进行拓扑分析,得到 degree 值排名并列前 10 的靶蛋白,分别为甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)、转录因子 Jun(transcription factor Jun, JUN)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、热休克蛋白 90α(heat shock protein 90α, HSP90AA1)、

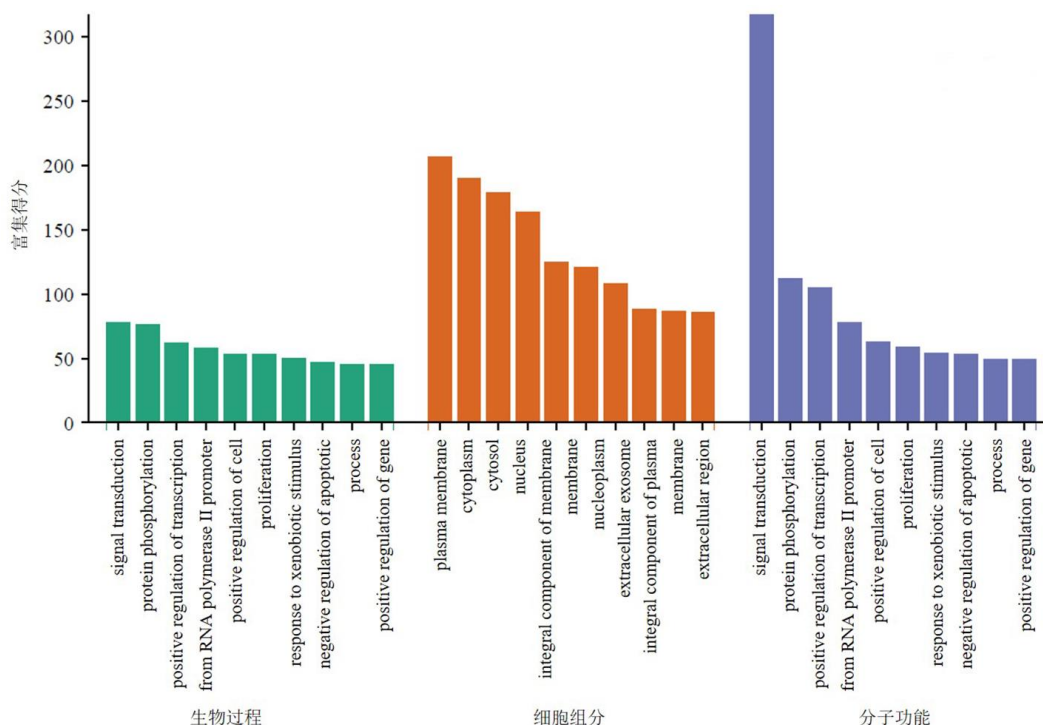


图 3 GO 功能富集分析

Fig. 3 GO function enrichment analysis

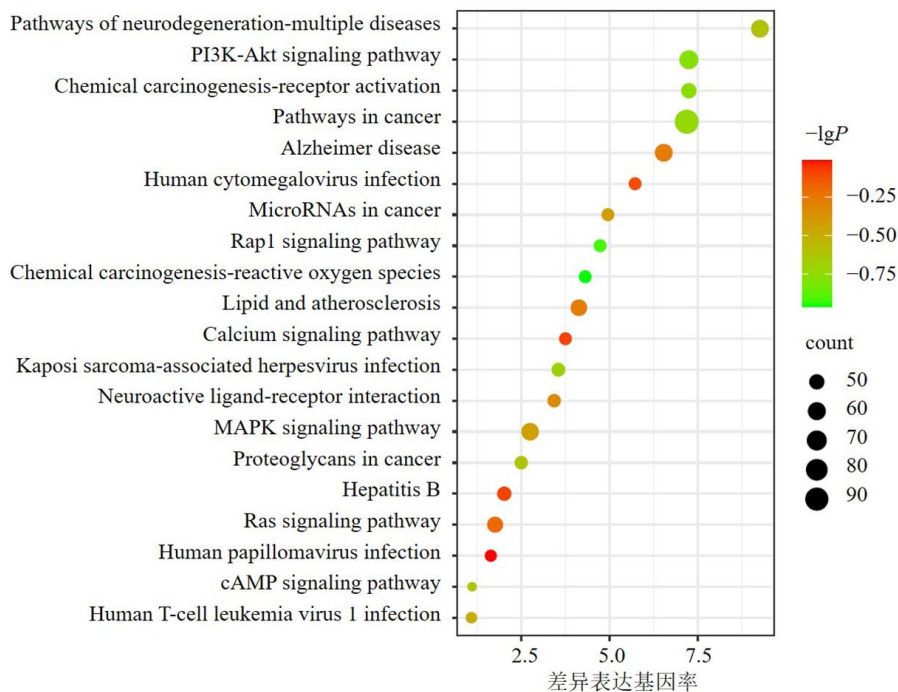


图 4 KEGG 富集分析通路图

Fig. 4 KEGG enrichment analysis pathway map

生存、增殖、生长和代谢^[77-78]。研究显示, PI3K/Akt 信号通路的异常下调可能导致神经元退化和突触功能损害; 另外, PI3K/Akt 信号通路还可以参与调节 A β 代谢和 tau 蛋白的磷酸化^[79]。

cAMP 信号通路是一种具有广泛调节性的细胞信号转导途径, 在多种生理过程中发挥重要作用, 包括细胞分化、增殖、凋亡和代谢调控等。在神经系统中, 激活 cAMP 信号通路可以促进神经

元间的突触传递并增强记忆形成^[80]。有研究表明通过激活 cAMP/蛋白激酶 A 信号通路增强蛋白酶体活性, 水解 tau 蛋白, 从而缓解 tau 蛋白病理, 改善认知功能^[81-82]。

Ras 是小型 GTP 结合蛋白大家族中的一员, 其参与细胞增殖、分化和生存等多种细胞生物学功能。Ras 信号通路的异常活化与某些神经退行性疾病发展密切相关。研究显示, Ras 信号通路的异常活化可能导致 A β 的产生增加、tau 蛋白的异常磷酸化和纤维缠结的形成, 进而促进 AD 的发展^[83]。

4.7 分子对接

通过文献查找, 筛选度值排名前 20 的 ABL 活性成分中具有抗 AD 作用的成分与 PPI 网络中度值排名前 10 的靶点进行分子对接验证。一般认为, 配

体与受体蛋白分子结合能量越低, 其结合构象就越稳定, 相互作用的可能性就越高。当最低化学结合能 ≤ 0 kcal/mol (1 kcal=4.2 kJ) 时, 可以在自然状态下对接; 最低化学结合能 ≤ -5 kcal/mol 时, 对接结果良好^[84]。分子对接结果表明, 核心靶点与重要化合物的结合效果良好(表 2)。进一步使用 PYMOL 软件对最低结合能构象可视化, 见图 5。

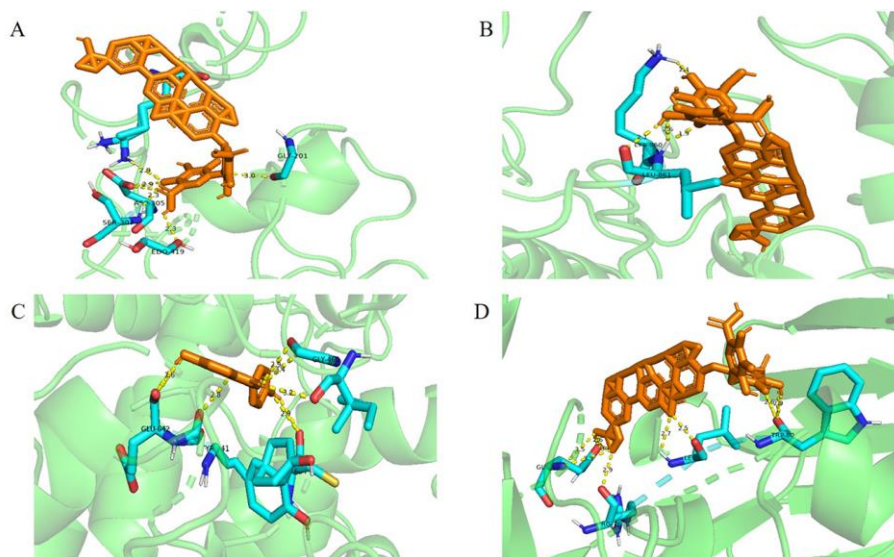
5 结语与展望

现代药理学研究也证实 ABL 各单味药材均含有神经保护的活性成分, 同时单味药材的某些成分具有防治 AD 的功效。因此, ABL 防治 AD 既需有传统的中医理论基础支撑, 又要有现代药理学的依据, 建议开展深入研究。为深度开发利用 ABL, 建议从以下几个方面进行研究。

表 2 基于分子对接的 ABL 化学成分与核心靶点的分子结合能

Table 2 Binding energies of chemical components of ABL with key target proteins based on molecular docking

成分/核心靶点	分子结合能/(kcal·mol ⁻¹)									
	TP53	HSP90AA1	Akt1	SRC	EGFR	STAT3	TNF	Bcl-2	JUN	PIK3CA
淫羊藿苷	-6.41	-8.52	-7.01	-5.45	-6.01	-4.33	-4.75	-7.72	-7.29	-3.50
2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯葡萄糖苷	-5.85	-6.71	-6.16	-4.67	-5.27	-4.82	-6.03	-6.07	-5.62	-3.51
甘草酸	-10.08	-10.30	-10.63	-9.27	-13.68	-8.90	-10.30	-9.98	-13.62	-6.60
甘草素	-8.45	-8.24	-9.90	-6.33	-8.91	-6.19	-8.70	-8.01	-7.96	-11.16
姜黄素	-5.43	-6.22	-5.43	-5.24	-4.45	-4.74	-6.40	-6.40	-5.42	-4.74
6-姜酚	-3.64	-5.26	-7.59	-3.41	-4.37	-3.93	-5.78	-4.94	-4.13	-6.40
异甘草素	-5.34	-6.54	-7.80	-5.44	-6.02	-4.66	-6.82	-6.64	-5.09	-7.01



A-甘草酸与 EGFR; B-甘草酸与 JUN; C-甘草素与 PIK3CA; D-甘草酸与 AKT1。

A-glycyrrhizic acid and EGFR; B-glycyrrhizic acid and JUN; C-glycyrrhizin and PIK3CA; D-glycyrrhizic acid and AKT1.

图 5 核心成分和核心靶点分子对接部分可视化结果

Fig. 5 Visualization results of docking sections of core components and core target molecules

5.1 ABL 防治 AD 的潜在作用机制

通过网络药理学分析,发现 ABL 治疗 AD 的作用靶点可能有 TP53、HSP90AA1、Akt1、SRC、EGFR、STAT3、TNF、Bcl-2、JUN、PIK3CA。通过 KEGG 功能分析可知 ABL 可能通过影响 PI3K/Akt 信号通路、Ras 信号通路、cAMP 信号通路等发挥治疗 AD 的作用。

PI3K/Akt、Ras、cAMP 信号通路可以调节 tau 蛋白磷酸化和 A β 的产生,从而改善 AD。PI3K/Akt 信号通路还可以改变小胶质细胞 M₁/M₂ 极化,从而影响 HPA 轴的活跃程度,从肾-脑交互的角度对神经元产生作用^[85]。任可乐等^[27]基于“肾脑相济”研究龟龄集对 AD 模型大鼠的作用,发现 p-Akt/Akt 高表达可以有效的对抗氢化可的松并 A β 诱导的细胞毒性,显著改善认知功能障碍,保护脑组织海马结构。基于“肾脑相济”理论,地黄苷 A 通过抑制铁死亡和激活 PI3K 信号通路来改善脑缺血后的认知障碍^[86]。此外, cAMP 信号通路也可以影响 HPA 轴的功能^[87]。提示 PI3K/Akt 信号通路和 cAMP 信号通路与“肾脑相济”理论存在相关性,进一步说明基于“肾脑相济”理论 ABL 改善 AD 研究的可行性。

5.2 加强防治 AD 的基础研究

建议在中医药理论指导下,选取生精补髓的典型证候与适应证为主要研究目标,结合现代技术手段,选择与此对应的肾虚髓亏型 AD 的动物模型细胞模型,系统开展效应评价与作用机制研究。同时,借助新技术如 3D 细胞、类器官和器官芯片等进行模型构建与评价研究,以推进 ABL 的基础研究。

根据生物体对外源系统的作用功能,包括胃肠道的转化和体内组织器官的代谢,采用指纹图谱技术构建并分析化学指纹谱与功能指纹谱的相互关系,初步确定 ABL 主要药效物质基础。利用代谢组学相关理论,给予血清药理学及血清药物化学等技术,从入血成分角度研究药效物质基础,从而确定复方入血原型成分、代谢产物。通过现代高分辨质谱技术,从分子层面准确定位中药复方药效物质,也可以通过现代药理学技术,将活性成分、靶点、疾病表现联系起来,找到可能的作用靶点,明确作用机制提供基础,预测生物学效应;从细胞层面验证其药效,从而揭示 ABL 防治 AD 的作用机制。

5.3 加强防治 AD 的临床研究

ABL 具有治疗 AD 改善其症状的良好前景,建议开展多中心、随机双盲前瞻性高质量的临床研究,

以提供更为有力的循证证据。在临床试验的实施中,不仅要注重生精补髓促进 AD 症状缓解和功能康复,还需要跟踪患者体质兼顾心、脾等,做到三因治宜、具体情况具体分析。建议开展与其他治疗方法进行比较研究,将 ABL 与其他已有的治疗方法进行比较研究,如药物治疗、非药物治疗等,评估 ABL 的相对疗效和优势。同时要注重药物的安全性评估,在临床研究中,要重视对 ABL 的安全性进行评估,包括不良反应、药物相互作用等,确保其用药安全性。

5.4 建立以临床导向的产品质量评价与控制体系

药品质量的稳定与优劣,直接关乎临床疗效。建议在符合原有法定质量标准下,基于药效物质基础研究、血清药化和网络药理学研究开展有防治 AD 的质量标志物(quality marker, Q-Marker)质量控制体系的建设;收集不同厂家的 ABL 成品,开展 Q-Marker(群)在不同厂家中的量化关系研究;在关键中间体工艺采用拉曼、近红外等光谱技术开展 ABL 的 Q-Marker(群)快速检测;开展 ABL 的 Q-Marker(群)在“药材-中间体-成品”中的变化趋势和移行规律研究,为 ABL 的全过程质量控制及成品的质量标准制定提供依据。

同时注意风险物质的控制,基于处方药味可能存在安全风险的成分,如内源性毒性成分,如制何首乌致肝损伤的成分;贮藏或流通过程中染色、霉变等外源性污染物等,保证处方药味的安全性。基于“点-线-面”的全方质量评价模式构建 ABL 质量评价体系,涉及中药化学成分、整体质量意识和生物效应等多个层面,完善 ABL 的质量标准,确保用药的安全性和有效性。

5.5 加强“肾脑相济”理论在神经系统疾病的研究

《医碥·卷四》曰:“脑为髓海,精生髓,肾藏精,在下为肾,在上为脑,虚则皆虚”^[88],故肾虚则脑髓失养而变生诸证。“肾脑相济”理论,阐述了脑与肾间的密切关系,即脑病及肾,肾病及脑;因此脑病可从肾论治,肾病亦可从脑论治。近年来基于“肾脑相济”理论治疗神经系统疾病疗效显著,如益智宁神颗粒治疗儿童注意缺陷多动障碍^[89]、五子衍宗汤治疗帕金森病轻度认知功能障碍^[90]、首乌补肾方治疗急性缺血性中风^[91]。建议加强“肾脑相济”理论在神经系统疾病的研究,综合现代医学和中医传统理论进行研究,并进行临床观察和实验验证。

“肾脑相济”是指肾和脑在经脉系统上相互隶属,相互滋养,共同维持人体生命活动,合理调节肾脑关系可以有效预防和治疗 AD。肾虚髓亏始终贯穿 AD 的整个病程,是其最本质的特征;治疗时应以补肾生精益髓为要,这与 ABL 的功效(生精补髓、益气养血、健脑安神)相对应。现代药理学研究也证实 ABL 各组方均具有保护神经、提高记忆力的生物活性成分。网络药理学揭示了 ABL 治疗 AD 的潜在机制,证明了 ABL 具有多靶点、多通路治疗 AD 作用。因此,基于“肾脑相济”理论和现代研究,ABL 可能具有治疗 AD 的良好前景,建议深入开展此方面研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ren R J, Qi J L, Lin S H, *et al.* The China Alzheimer report 2022 [J]. *Gen Psychiatr*, 2022, 35(1): e100751.
- [2] Jia L F, Quan M N, Fu Y, *et al.* Dementia in China: Epidemiology, clinical management, and research advances [J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(1): 81-92.
- [3] Zhang Y X, Li Y, Ma L N. Recent advances in research on Alzheimer's disease in China [J]. *J Clin Neurosci*, 2020, 81: 43-46.
- [4] 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.
- [5] Barage S H, Sonawane K D. Amyloid cascade hypothesis: Pathogenesis and therapeutic strategies in Alzheimer's disease [J]. *Neuropeptides*, 2015, 52: 1-18.
- [6] Ma C, Hong F F, Yang S L. Amyloidosis in Alzheimer's disease: Pathogeny, etiology, and related therapeutic directions [J]. *Molecules*, 2022, 27(4): 1210.
- [7] 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.
- [8] 张晨曦,董承瑜,胡鑫,等.中药治疗阿尔茨海默病分子作用机制的研究进展 [J]. *中草药*, 2022, 53(13): 4132-4145.
- [9] Wang X Y, Sun G Q, Feng T, *et al.* Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression [J]. *Cell Res*, 2019, 29(10): 787-803.
- [10] 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.
- [11] Wang H, Zhang H Y. Reconsideration of anticholinesterase therapeutic strategies against Alzheimer's disease [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2019, 10(2): 852-862.
- [12] 王清任.医林改错 [M]. 新 1 版.上海:上海卫生出版社,1956: 16.
- [13] 田代华,刘更生整理.灵枢经 [M]. 北京:人民卫生出版社,2005: 53.
- [14] 唐宗海.血证论 [M]. 上海:上海人民出版社,1997: 98.
- [15] 田代华整理.黄帝内经素问 [M]. 北京:人民卫生出版社,2005: 77-78.
- [16] 唐容川.医经精义 [M]. 张立光校注.北京:学苑出版社,1998: 18-30.
- [17] 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: 156.
- [18] 张玉莲,张连城,李强,等.660 例老年性痴呆患者中医证候学研究 [J]. *中医杂志*, 2015, 56(3): 235-239.
- [19] 欧娟.近 25 年治疗老年痴呆方剂的配伍规律研究 [D]. 南京:南京中医药大学,2018.
- [20] 秦越人.难经集注(五卷) [M]. 影印本.北京:人民卫生出版社,1956: 50.
- [21] 孟安琪,侯小艳,高超,等.围绝经期抑郁症从肾脑而论 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2013, 19(5): 503-504.
- [22] 郝文杰,江海林,杨文明,等.补肾益髓法治疗阿尔茨海默病的 Meta 分析 [J]. *中国民族民间医药*, 2022, 31(15): 111-118.
- [23] 贺文彬,张俊龙,陈乃宏.基于海马-HPA 轴负反馈调控机制对中医肾脑关系的理论分析 [J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(9): 3426-3428.
- [24] 沈自尹.从肾本质研究到证本质研究的思考与实践:中西医结合研究推动了更高层次的中医与西医互补 [J]. *上海中医药杂志*, 2000, 34(4): 4-7.
- [25] Milligan Armstrong A, Porter T, Quek H, *et al.* Chronic stress and Alzheimer's disease: The interplay between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, genetics and microglia [J]. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 2021, 96(5): 2209-2228.
- [26] 王旭,王玥,于嵩,等.基于“肾脑相济”理论的电针疗法对痴呆小鼠脑内 β -淀粉样蛋白及中性内肽酶表达的影响 [J]. *针刺研究*, 2018, 43(1): 20-23.
- [27] 任可乐,孟祥龙,祁晓鸣,等.基于“肾脑相关”的龟龄集对阿尔茨海默病模型大鼠的作用及其机制研究 [J]. *现代药物与临床*, 2022, 37(1): 1-10.
- [28] 胡春燕,王静敏.“脑肾相关”针刺理论对卒中后认知障碍老年患者认知功能及神经递质水平的影响 [J]. *中国疗养医学*, 2021, 30(3): 283-285.
- [29] 李林,魏海峰,张兰,等.中医“肾生髓,脑为髓海”现代生物学基础探讨 [J]. *中国中药杂志*, 2006, 31(17): 1397-1400.
- [30] 孙丽,刘卫红.安神补脑液对脑疲劳伴记忆力下降患者的临床疗效观察 [J]. *医学理论与实践*, 2022, 35(8): 1312-1314.

- [31] 许国春, 朱芸. 安神补脑颗粒联合高压氧治疗老年血管性痴呆的临床研究 [J]. 中药药理与临床, 2015, 31(6): 142-144.
- [32] 温富春, 许家洁, 王玉红, 等. 安神补脑液对小鼠学习记忆能力及脑内蛋白质合成的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2007, 14(8): 30-31.
- [33] 温富春, 许家洁, 王玉红, 等. 安神补脑液对未成年小鼠学习记忆功能及脑内单胺类神经递质含量的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(2): 46-48.
- [34] 李傅尧, 时晶, 田金洲. 阿尔茨海默病治未病之从肾论治 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(5): 2174-2177.
- [35] 汪昂. 医方集解 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011: 1.
- [36] 李傅尧, 时晶, 田金洲. 论阿尔茨海默病“病证结合”分期辨治 [J]. 现代中医临床, 2023, 30(3): 83-87.
- [37] 张学凯, 时晶, 倪敬年, 等. 阿尔茨海默病证候级联假说探讨 [J]. 中医杂志, 2019, 60(9): 741-744.
- [38] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 935.
- [39] 王楠, 高晓霞, 代子彦, 等. 鹿茸药效物质基础、药理作用、临床应用及质量控制的研究进展 [J]. 中草药, 2017, 48(22): 4784-4790.
- [40] 刘松鑫, 宫瑞泽, 陆雨顺, 等. 不同品种、规格鹿茸的化学成分和药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(3): 806-811.
- [41] 赵昕彤, 徐岩, 周佳, 等. 鹿茸多肽对轻度认知功能障碍模型大鼠海马组织中 Akt、PI3K、Caspase-9 表达的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(22): 2273-2277.
- [42] 梁志健, 陈桂煌, 龙淑娴, 等. 马鹿茸组合物缓解小鼠体力疲劳的作用研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(3): 39-43.
- [43] Yang Q, Lin J N, Sui X, *et al.* Antiapoptotic effects of velvet antler polypeptides on damaged neurons through the hypothalamic-pituitary-adrenal axis [J]. *J Integr Neurosci*, 2020, 19(3): 469-477.
- [44] Du F Z, Zhao H P, Yao M J, *et al.* Deer antler extracts reduce amyloid-beta toxicity in a *Caenorhabditis elegans* model of Alzheimer's disease [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 285: 114850.
- [45] 杨才佳, 王泽宇, 谢宇峰, 等. 全小林运用鹿茸片、败龟板、牛脊髓治疗老年痴呆症经验 [J]. 吉林中医药, 2021, 41(9): 1134-1136.
- [46] 王卓, 钟凌云, 解杨, 等. 基于“生熟异用”何首乌的研究进展及其质量标志物 (Q-Marker) 的预测分析 [J]. 中草药, 2022, 53(3): 882-897.
- [47] 杨小燕. 制何首乌多糖对痴呆模型小鼠学习记忆能力及脑内酶活性的影响 [J]. 药学进展, 2005, 29(12): 557-559.
- [48] 曾春晖, 曹子茵, 池鑫宇, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨中药何首乌改善阿尔茨海默病的作用机制 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(15): 3705-3712.
- [49] 任红微, 魏静, 高秀梅, 等. 何首乌及其主要化学成分药理作用及机制研究进展 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(7): 1357-1362.
- [50] 王娅, 闫丽娜, 孙甜甜, 等. 何首乌多糖的结构表征及其免疫调节活性研究 [J]. 中草药, 2019, 50(10): 2290-2295.
- [51] Fu R Q, Xing H Y, Wang X F, *et al.* Neuroprotective effects of tetrahydroxystilbene glucoside against rotenone-induced toxicity in PC12 cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2022, 45(1): 143-149.
- [52] Gao D, Hao J P, Li B Y, *et al.* Tetrahydroxy stilbene glycoside ameliorates neuroinflammation for Alzheimer's disease via cGAS-STING [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 953: 175809.
- [53] 黄日材, 黄忠仕, 黎昀, 等. 二苯乙烯苷对 SAMP8 鼠学习记忆和自由基清除的影响 [J]. 中国临床新医学, 2009, 2(9): 893-896.
- [54] 陈烈, 黄君英, 薛俐. 复方何首乌浸膏治疗阿尔茨海默病的疗效研究 [J]. 中南大学学报 (医学版), 2010, 35(6): 612-615.
- [55] 常敏毅. 日华子本草辑注 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2016: 42.
- [56] 张运辉, 周小青, 伍大华, 等. 基于网络药理学的淫羊藿治疗阿尔茨海默病作用机制研究 [J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(16): 1945-1951.
- [57] 曾令荣, 尹彩霞, 刘远贵, 等. 淫羊藿次苷 II 下调 APP/PS1 转基因小鼠海马 APP、A β ₁₋₄₂、RAGE 蛋白水平并抑制炎症反应 [J]. 遵义医学院学报, 2017, 40(1): 22-26.
- [58] Wu B, Chen Y, Huang J H, *et al.* Icaritin improves cognitive deficits and activates quiescent neural stem cells in aging rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 142(3): 746-753.
- [59] Zheng L, Wu S, Jin H, *et al.* Molecular mechanisms and therapeutic potential of icaritin in the treatment of Alzheimer's disease [J]. *Phytomedicine*, 2023, 116: 154890.
- [60] Wan M, Sun S, Di X, *et al.* Icaritin improves learning and memory function in A β ₁₋₄₂-induced AD mice through regulation of the BDNF-TrkB signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 318(Pt B): 117029.
- [61] Yan L L, Deng Y Y, Gao J M, *et al.* Icariside II effectively reduces spatial learning and memory impairments in Alzheimer's disease model mice targeting beta-amyloid production [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 106.
- [62] 刘运琴, 林丽, 肖文昊, 等. 淫羊藿苷对精神分裂症模型大鼠认知及海马组织 NRG1/ErbB 信号通路的影响 [J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(20): 3236-3241.
- [63] 商华, 信梁军, 李文媛, 等. 姜黄素在阿尔茨海默病中对炎症以及神经元的保护机制研究 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(14): 62.
- [64] 曾高峰, 宗少晖, 傅松文, 等. 6-姜酚对 β 淀粉样蛋白诱

- 导损伤 PC12 细胞的保护作用 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2016, 18(2): 193-195.
- [65] 杜烨湘, 罗敏, 冯敏, 等. 甘草素通过抗炎发挥对阿尔茨海默病的保护作用 [J]. 免疫学杂志, 2019, 35(4): 327-333.
- [66] 吴艳琼, 许先成, 孙艳玲, 等. 异甘草素预处理对老龄大鼠术后认知功能及 BDNF 通路的影响 [J]. 浙江医学, 2019, 41(8): 743-746.
- [67] Wang W, Chen X, Zhang J, et al. Glycyrrhizin attenuates isoflurane-induced cognitive deficits in neonatal rats via its anti-inflammatory activity [J]. *Neuroscience*, 2016, 316: 328-336.
- [68] 李进, 刘世军, 罗锐, 等. 大枣叶水提醇沉物的抗氧化活性研究 [J]. 陕西农业科学, 2023, 69(7): 1-7.
- [69] 苗明三, 盛家河. 大枣多糖对衰老模型小鼠胸腺、脾脏和脑组织影响的形态计量学观察 [J]. 中药药理与临床, 2001, 17(5): 18.
- [70] 王建光, 杨新宇, 张伟, 等. 大枣对 D-半乳糖致衰老小鼠钙稳态影响的实验研究 [J]. 中国老年学杂志, 2004, 24(10): 930-931.
- [71] 李凤娇, 李敬双, 王一伦, 等. 大枣多糖对小鼠淋巴细胞免疫调节作用的研究 [J]. 粮油食品科技, 2021, 29(1): 141-147.
- [72] Chi A P, Kang C Z, Zhang Y, et al. Immunomodulating and antioxidant effects of polysaccharide conjugates from the fruits of *Ziziphus jujube* on chronic fatigue syndrome rats [J]. *Carbohydr Polym*, 2015, 122: 189-196.
- [73] Ghimire S, Kim M S. Jujube (*Ziziphus jujuba* Mill.) fruit feeding extends lifespan and increases tolerance to environmental stresses by regulating aging-associated gene expression in *Drosophila* [J]. *Biogerontology*, 2017, 18(2): 263-273.
- [74] 张贻新, 吕慧慧, 周军怀, 等. 六味地黄丸加减联合维生素 B₁、B₁₂ 穴位注射治疗糖尿病周围神经病变的临床疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(12): 2070-2073.
- [75] Lanyau-Domínguez Y, Macías-Matos C, Jesús J, et al. Levels of vitamins and homocysteine in older adults with Alzheimer disease or mild cognitive impairment in Cuba [J]. *MEDICC Rev*, 2020, 22(4): 40-47.
- [76] Gibson G E, Luchsinger J A, Cirio R, et al. Benfotiamine and cognitive decline in Alzheimer's disease: Results of a randomized placebo-controlled phase IIa clinical trial [J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 78(3): 989-1010.
- [77] Huang X, Liu G, Guo J, et al. The PI3K/Akt pathway in obesity and type 2 diabetes [J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(11): 1483-1496.
- [78] Abeyrathna P, Su Y. The critical role of Akt in cardiovascular function [J]. *Vascul Pharmacol*, 2015, 74: 38-48.
- [79] 彭俊, 张杰. 中医药通过 PI3K/Akt 信号通路防治阿尔茨海默病的研究进展 [J]. 中医药导报, 2022, 28(9): 105-109.
- [80] 吴玉芬, 卢昌均, 顿玲露, 等. 通窍活血汤对血管性痴呆大鼠 cAMP 和 PKA 表达的调控作用 [J]. 康复学报, 2016, 26(3): 40-42.
- [81] Schaler A W, Myeku N. Cilostazol, a phosphodiesterase 3 inhibitor, activates proteasome-mediated proteolysis and attenuates tauopathy and cognitive decline [J]. *Transl Res*, 2018, 193: 31-41.
- [82] Myeku N, Clelland C L, Emrani S, et al. Tau-driven 26S proteasome impairment and cognitive dysfunction can be prevented early in disease by activating cAMP-PKA signaling [J]. *Nat Med*, 2016, 22(1): 46-53.
- [83] 毕胜, 赵维娜, 李毅, 等. Ras/Raf/MEK/ERK 信号传导通路在阿尔茨海默病中作用的初步研究 [J]. 现代生物医学进展, 2009, 9(3): 508-510.
- [84] 姜健, 严军. 基于网络药理学和分子对接技术探讨防己黄芪汤治疗单纯性肥胖的作用机制 [J]. 中医学报, 2023, 38(11): 2443-2453.
- [85] Liu B P, Zhang Y P, Yang Z Y, et al. ω-3 DPA protected neurons from neuroinflammation by balancing microglia M₁/M₂ polarizations through inhibiting NF-κB/MAPK p38 signaling and activating neuron-BDNF-PI3K/Akt pathways [J]. *Mar Drugs*, 2021, 19(11): 587.
- [86] Fu C, Wu Y F, Liu S J, et al. Rehmannioside A improves cognitive impairment and alleviates ferroptosis via activating PI3K/Akt/Nrf2 and SLC7A11/GPX4 signaling pathway after ischemia [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 289: 115021.
- [87] Xu Y, Zhu N P, Xu W, et al. Inhibition of phosphodiesterase-4 reverses Aβ-induced memory impairment by regulation of HPA axis related cAMP signaling [J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10: 204.
- [88] 何梦瑶. 医碁 [M]. 邓铁涛, 刘纪莎, 郑洪点校. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 56.
- [89] 马融, 李新民, 魏小维, 等. 益肾填精法治疗儿童注意缺陷多动障碍 55 例临床研究 [J]. 天津中医药大学学报, 2007, 26(3): 122-125.
- [90] 张慧和, 李玮, 胡万华, 等. 五子衍宗汤治疗肾虚髓减型帕金森病轻度认知功能障碍临床研究 [J]. 新中医, 2021, 53(13): 48-52.
- [91] 张强. 首乌补肾方治疗急性缺血性中风临床观察 [J]. 中国中医急症, 2010, 19(10): 1661-1662.

[责任编辑 赵慧亮]