

栀子化学成分改善阿尔茨海默病的作用机制研究进展

孙晨曦¹, 韩欣园¹, 叶田园^{2*}

1. 山东中医药大学中医学院, 山东 济南 250355

2. 山东中医药大学中医药创新研究院, 山东 济南 250355

摘要: 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种与衰老相关的神经退行性疾病, 随着全球老龄化逐渐加剧, AD 患病人数直线上升, 已经成为严重影响老年群体生活质量的重要疾病。AD 病因复杂、病机多样, 虽然有缓解病情的药物但效果并不理想。近年来研究发现, 栀子可以多靶点、多途径、整体治疗 AD, 主要通过抑制 β -淀粉样蛋白过度聚集、抑制氧化应激、抑制神经炎症、调节大脑胆碱能系统功能、调节自噬功能等作用机制发挥作用。进一步系统总结分析栀子治疗 AD 相关的研究, 为栀子进一步研究与治疗 AD 提供参考。

关键词: 栀子; 阿尔茨海默病; 京尼平苷; 藏红花素; 氧化应激; 细胞自噬

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)08-2969-15

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.08.030

Research progress on mechanisms of *Gardeniae Fructus* chemical components in improving Alzheimer's disease

SUN Chenxi¹, HAN Xinyuan¹, YE Tianyuan²

1. College of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

2. Innovative Institute of Chinese Medicine and Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is an age-related neurodegenerative disorder. With the gradual intensification of global aging, the number of AD patients has been increasing steeply, and it has become a significant disease that severely impacts the quality of life of the elderly population. AD is characterized by complex etiology and diverse pathogenesis. Although there are drugs available to relieve the symptoms, their curative effects are far from satisfactory. In recent years, studies have revealed that Zhizi (*Gardeniae Fructus*) can treat AD in a multi-target, multi-pathway, and holistic manner. It mainly exerts its effects through mechanisms such as inhibiting the excessive aggregation of β -amyloid protein, suppressing oxidative stress, restraining neuroinflammation, regulating the function of the brain cholinergic system, and modulating autophagy function. This study systematically summarizes and analyzes the research related to treatment of AD with *Gardeniae Fructus*, providing a reference for further research and the application of *Gardeniae Fructus* in treatment of AD.

Key words: *Gardeniae Fructus*; Alzheimer's disease; geniposide; crocin; oxidative stress; autophagy

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种不可逆的神经退行性疾病, 发病人群多为 60 岁以上的老年群体^[1]。临床上多以记忆障碍、执行功能障碍、空间技能损害等全面性痴呆表现为特征。随着社会经济文化发展, 我国人口老龄化逐渐加剧, 相应老龄化疾病的患病率也逐渐升高。预计到

2050 年, 我国 AD 患者将高达 3 000 万人, 是 2015 年的 2.35 倍, 给社会家庭带来巨大负担, 加强 AD 的研究与治疗刻不容缓^[2]。AD 致病因素多、致病机制复杂、涉及生物学代谢路径多而成为医学界的一大治疗难题, 其发病机制包括: β 淀粉样蛋白 (amyloid β , A β) 过度沉积形成的老年斑、tau 蛋白

收稿日期: 2024-12-22

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82205078); 山东省自然科学基金资助项目 (ZR2021QH157)

作者简介: 孙晨曦, 本科生, 研究方向为中药药理与毒理学。E-mail: 1124630611@qq.com

*通信作者: 叶田园, 博士, 硕士生导师, 从事中药药理与毒理学研究。E-mail: yetianyuan2013@163.com

过度磷酸化形成的神经原纤维缠结、神经元丢失、氧化应激、神经炎症、大脑胆碱能系统功能障碍,病理特点以细胞外沉积斑块、细胞内集聚神经原纤维缠结并伴有脑区域神经元丢失造成的脑萎缩为主^[3]。AD 属于中医学“痴呆”范畴,为本虚标实类疾病,早期出现精髓空虚、脑失所养等证,《黄帝内经》曰:“脑为髓之海”“肾主身之骨髓”,故而肾精充足,髓海得以充养,治疗应偏重于补肾为主;中期由于脏腑失常、气机不畅出现气滞、血瘀和痰浊停滞等证状,治疗则偏向化痰、祛瘀为主;晚期则瘀久成毒、气血两虚,应补虚与祛毒并行^[4]。《神农本草经》中提到:“梔子,味苦。主五内邪气,胃中热气,面赤,酒疱皴鼻,白癞赤癞,疮疡。”《灵枢·五味》曰“苦入心”“谷味苦,先走心”,梔子味苦先入心,可治疗心相关的功能。中医认为心为“君主之官”“心主神志”,心为“精神之舍”,主宰人体的生命活动及精神、意识、思维等活动,梔子从心论治从而改善人体精神活动。《中国药典》2020 年版记载梔子具有泻火除烦、清热解毒的功效。研究表明,梔子可以清除 AD 中晚期体内产生的瘀毒,凉血清神。近期研究发现,AD 患者胃肠道内也出现了病理变化并破坏了肠道稳态^[5-6],说明防治 AD 可以从胃肠道入手,梔子“主五内邪、胃中热气”,具有清胃热、凉血解毒的功效,提示梔子可能通过清胃热起到对 AD 的治疗作用。

目前,美国食品药品监督管理局批准治疗 AD 的药物大多为神经递质抑制剂(如多奈哌齐等)或受体调节剂(如美金刚等),这类药物存在不良反应的同时药效并不理想。2023 年 1 月,单克隆抗体药物(如仑卡奈单抗等)被 FDA 批准上市,单抗药物为针对 AD 病因 A β 沉积的靶向药物,临床上治疗效果得到提升,但这些药物仍然只能暂时缓解 AD 症状,无法根治,对于 AD 药物的需求仍未得到满足^[7-8]。中药成分复杂多样,治疗疾病具有多靶点、多途径、整体调理的特点,对于 AD 的防治具有显著优势。芩梔术丹方、三七梔子汤、黄连解毒汤等含梔子的方剂可多靶位、多途径整体治疗阿尔茨海默病^[9-12]。《中国药典》2020 年版记载梔子为茜草科植物梔子的干燥成熟果实,表面红黄色或棕红色,具 6 支翅状纵棱,味苦性寒,归心、肺、三焦经。梔子的主要活性成分包括梔子苷、京尼平苷、西红花酸、藏红花素等,可共同发挥抗炎、抗氧化、神经保护、抗凋亡、抗糖尿病和抗肿瘤活性等药理作用^[13]。张

锐等^[14]基于网络药理学研究梔子入血成分抗 AD 的作用机制,发现梔子 60% 以上的有效成分与 AD 的关键靶点具有结合活性,证实梔子具有“多成分、多靶点、多通路”治疗 AD 的优势。本文总结分析了近年来梔子治疗 AD 的机制研究,强调了治疗机制之间的相互联系(如促进线粒体自噬可以抑制氧化应激等),并通过关键靶点与通路梳理梔子治疗 AD 的不同机制间的协同作用,突出梔子作为中药防治 AD 的整体调节,为梔子治疗 AD 提供更有效的新思路。

1 梔子的化学成分与分离

梔子化学成分复杂,目前已知的化学成分主要为萜类、有机酸类、黄酮类、挥发油及其他类化合物等^[13]。其中环烯醚萜苷类和藏红花素类是梔子中含量最多的主要活性成分^[15]。

1.1 萜类

萜类化合物是植物体内化合物中最多样化的一类化学物质,植物利用萜类代谢物在生长和发育中实现各种基本功能^[16]。梔子中萜类化合物可分为单萜类、倍半萜类、二萜类和三萜类。

1.1.1 单萜类 环烯醚萜类化合物是一类具有环戊烷的单萜衍生物,主要以苷的形式存在于梔子果实中。半缩醛和环戊烷是环烯醚萜类化合物的基本结构骨架,容易发生氧化、羟基化和酯化反应,不稳定的结构骨架是环烯醚萜类化合物具有多样性的主要原因^[13]。环烯醚萜类化合物主要有环烯醚萜苷类、环烯醚萜烷类、环烯醚萜二缩醛酯类及裂环烯醚萜苷类 4 类^[17]。其中环烯醚萜苷类是梔子的特征化学成分,在梔子诸多药理活性的发挥具有重要作用。目前,从梔子中分离鉴定出近 50 种环烯醚萜苷,如京尼平苷、梔子苷、京尼平、山梔苷、6'-O-反式-芥子酰梔子新苷、2'-O-反式-香豆酰山梔苷、8 α -丁基梔子苷 B 等^[15,18-21]。其他单萜类化合物还有羟异梔子苷、6'-O-反式-芥子酰茉莉糖苷 L、茉莉花苷 R、茉莉花苷 S 等。梔子不同部位化学成分含量和种类差异明显,而环烯醚萜苷类主要存在于果实中,选用梔子果实作为传统中药治疗 AD 可以发挥更显著的效果^[22]。

1.1.2 二萜类 梔子中的二萜类主要由藏红花素类化合物组成,藏红花素是一种主要从梔子中提取分离的天然稀有色素,通常是类胡萝卜素和相关化合物的混合物,是梔子治疗 AD 的关键入血成分^[13-14,23]。Cai 等^[24]分离鉴定出更精确的化学成

分,如藏红花素-1~4 和藏红花酸,其中藏红花素-1、藏红花素-2 和藏红花酸以 2 种顺式反式异构体存在。藏红花素类化合物仅在梔子果实与花中存在,根、茎、叶中均没有发现^[22]。

1.1.3 三萜类 梔子中三萜类成分多存在于植物的根、茎和花中。Wang 等^[15]采用大孔树脂柱色谱结合反相液相色谱分离梔子提取物,再结合电喷雾电离串联质谱法与离子迁移谱进行检测,鉴定出熊果酸、齐墩果酸等三萜化合物。从植物根中还分离出梔子苷 A、梔子苷 B、齐墩果酸 3-O- β -D-葡萄糖醛酸苷 6'-O-甲基酯、齐墩果酸 3-O- β -D-葡萄糖苷、竹节参皂苷等三萜类化合物^[25]。

1.2 有机酸类

梔子中含有丰富的有机酸,主要分为酚酸和脂肪酸^[26]。宋家玲等^[27]通过硅胶柱色谱等方法分离和纯化梔子中提取的化合物,在梔子花内鉴定出硬脂酸、棕榈酸、油酸和大黄素等。果实中还包含绿原酸、3,4-二咖啡酰奎宁酸、咖啡酸、5-O-咖啡酰奎宁酸乙酯、莽草酸、1,2,4-苯三酚^[15,28-29]。

1.3 黄酮类

采用 Plackett-burman 设计,确定液固比、乙醇体积分数、提取时间、提取温度和粒径为影响梔子中总黄酮提取的关键因素,发现梔子中总黄酮含量为 3.23%,相对误差为 8.75%^[30]。研究者分别从梔子的叶、花、果实中鉴定出芦丁、异槲皮苷、金丝桃苷、山柰酚-3-O-芸香糖苷、染料木素、槲皮素、儿茶素、山柰酚等黄酮类化合物^[15,27,31]。

梔子中的化学成分分类见表 1。

2 梔子的毒性

梔子作为清热解毒的中药已有 2 000 多年的历史,《神农本草经》将其归为中品“主养性以应人,无毒、有毒,斟酌其宜”。《明代医师必读》记载,梔子味苦性寒,易伤味扰气。现代研究发现,梔子使用过程中有许多禁忌,如脾胃虚弱、血虚发热、邪热侵心肺、膀胱虚寒等,与梔子对脾胃、肝脏等脏器损伤有关^[13]。

2.1 胃肠道的毒性及作用机制

《伤寒论》中提到:“凡用梔子汤,病人旧微溏者,不可服之。”梔子禁止在脾胃虚弱时使用,表明梔子对于胃肠道有一定的损害和毒性。ig 不同剂量的梔子生药提取液于雄性小鼠,发现与对照组和低、中剂量组相比,高剂量组的小鼠体质量明显减轻,出现腹泻的症状,粪便中可见明显的上皮细胞、

白细胞、红细胞和黏液,PCR 检测发现肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , *TNF- α*)、白细胞介素-6 (interleukin-6, *IL-6*)、*IL-1 β* 等炎症因子的 mRNA 表达上调,说明高剂量梔子可引起消化道炎症。HE 实验结果显示,小鼠小肠和结肠黏膜上皮部分脱落,肠绒毛形态结构破坏,肠腺萎缩,胃肠道存在明显的组织损伤^[32]。HPLC-Q-TOF/MS 分析代谢物谱发现,梔子诱导的胃肠道损伤主要与苯丙氨酸代谢、花生四烯酸代谢、牛磺酸和次牛磺酸代谢有关^[32]。研究发现梔子对胃肠道也具有保护作用,说明梔子对于肠道的影响可能呈现出两面性特征,需要进一步研究探讨^[33]。

2.2 对肝功能的损伤的影响

京尼平苷是梔子中的主要活性成分,梔子中京尼平苷的质量分数为 3.30%~8.56%,药理作用显著^[34]。ig 京尼平苷 100 mg/kg 于大鼠 26 周,发现胆红素和尿胆素原水平升高,提示肝功能检查异常。病理结果发现,大鼠肝脏中存在色素沉着,肝内胆管增生,肝脏内可见少量透明液滴,肝细胞均可见弥漫性棕色颗粒,肝细胞坏死,肝脏损坏,发生组织病理病变^[35]。表明长期服用梔子会严重损害肝功能。京尼平苷引起的肝损伤可能与氧化应激、细胞炎症、细胞凋亡有关^[36-37]。

2.3 减轻梔子毒性的多元路径——炮制与配伍

梔子生药的苦寒之性过强,会对胃肠道和肝脏等器官造成损伤,炮制梔子是一种传统的减毒增效、缓解刺激的方法^[38]。早在《伤寒论》中就提到“梔子生用吐,炒黑则不吐”,说明炒梔子可以减弱苦寒之性。炒制梔子中环烯醚萜苷类成分减少,西红花苷类成分向藏红花酸转化,减毒的同时增强了心血管保护作用^[39]。相似作用的炮制还有姜汁制,“姜汁炒焦黄”“去皮姜汁拌炒”“姜汁炒黑”,姜汁制法从提出到发展一直沿用至今,梔子经姜汁处理后,其挥发油成分和含量会发生变化,如己醛、 β -异佛尔酮、 α -异佛尔酮、藏花醛和 β -芳樟醇等,可以减弱苦寒之性对胃肠道的损害^[40-41]。

在临床应用中,梔子常与其他中药配伍以减轻梔子的毒性。梔子豉汤中,淡豆豉可以通过调节微生物群、促进丁酸盐生成和激活抗氧化来减轻梔子诱导的肝损伤^[42]。茵陈蒿汤、黄连解毒汤等方剂中的其他中药也可以与梔子配伍减轻梔子所致的肝毒性,可能与增强自由基清除酶活性、抑制炎症反应有关^[43]。

表 1 梔子中的化学成分
Table 1 Chemical compositions in *Gardeniae Fructus*

分类	化合物名称	分子式	形态	部位	来源	文献
单萜类	京尼平苷	C ₁₇ H ₂₄ O ₁₁	白色晶体	果实	50%甲醇提取物	19
	梔子苷	C ₁₇ H ₂₄ O ₁₁	白色晶体	果实	50%甲醇提取物	19
	京尼平	C ₁₁ H ₁₄ O ₅	白色粉末	果实	60%乙醇提取物	18
	6'-O-反式-芥子酰梔子新苷	C ₂₇ H ₃₂ O ₁₄	—	果实	95%乙醇提取物	15
	2'-O-反式-香豆酰山梔苷	C ₂₅ H ₃₀ O ₁₃	透明无色胶状	花	95%乙醇提取物	20
	8α-丁基梔子苷 B	C ₂₁ H ₃₂ O ₁₁	透明无色胶状	花	95%乙醇提取物	20
	山梔苷	C ₁₆ H ₂₄ O ₁₁	—	果实	丙酮和甲醇提取物	21
二萜类	藏红花素-1	C ₄₄ H ₆₄ O ₂₄	红色无定型粉末	果实、花	70%甲醇提取物、95%乙醇提取物	24,31
	藏红花素-2	C ₄₄ H ₆₄ O ₂₄	红色无定型粉末	果实	70%甲醇提取物	24
	藏红花素-3	C ₄₄ H ₆₄ O ₂₄	红色无定型粉末	果实	70%甲醇提取物	24
	藏红花素-4	C ₂₆ H ₃₄ O ₉	红色无定型粉末	果实	70%甲醇提取物	24
	藏红花酸	C ₂₀ H ₂₄ O ₄	红色无定型粉末	果实	70%甲醇提取物	24
三萜类	熊果酸	C ₃₀ H ₄₈ O ₃	—	果实	95%乙醇提取物	15
	齐墩果酸	C ₃₀ H ₄₈ O ₃	—	果实	95%乙醇提取物	15
	梔子苷 A	C ₃₇ H ₅₆ O ₁₀	非晶体	根	70%乙醇提取物	25
	梔子苷 B	C ₃₇ H ₅₈ O ₁₀	白色针状晶体	根	70%乙醇提取物	25
	梔子苷 C	C ₄₃ H ₆₈ O ₁₅	白色针状晶体	根	70%乙醇提取物	25
	竹节参皂苷	C ₄₂ H ₆₆ O ₁₄	—	根	70%乙醇提取物	25
	齐墩果酸 3-O-β-D-葡萄糖醛酸苷 6'-O-甲基酯	C ₃₇ H ₅₈ O ₉	白色无定型粉末	根	70%乙醇提取物	25
	齐墩果酸 3-O-β-D-葡萄糖苷	C ₃₆ H ₅₆ O ₉	白色无定型粉末	根	70%乙醇提取物	25
	硬脂酸	C ₁₈ H ₃₆ O ₂	白色粉末	花	95%乙醇提取物	31
	棕榈酸	C ₁₆ H ₃₂ O ₂	白色薄片	花	95%乙醇提取物	31
有机酸	油酸	C ₁₈ H ₃₄ O ₂	无色液体	花	95%乙醇提取物	31
	大黄素	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	橙色粉末	花	95%乙醇提取物	31
	绿原酸	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	白色粉末	果实	95%乙醇提取物	15
	3,4-二咖啡酰奎宁酸	C ₂₅ H ₂₄ O ₁₂	—	果实	95%乙醇提取物	15
	咖啡酸	C ₉ H ₈ O ₄	—	果实	醋酸乙酯提取物	27
	5-O-咖啡酰奎酸乙酯	C ₁₈ H ₂₂ O ₉	—	果实	醋酸乙酯提取物	27
	莽草酸	C ₇ H ₁₀ O ₅	白色粉末	果实	80%乙醇提取物	28
	1,2,4-苯三酚	C ₆ H ₆ O ₃	无色结晶固体	果实	80%乙醇提取物	28
	芦丁	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	黄色粉末	叶子	95%甲醇提取物	30
	槲皮素	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	淡黄色非晶态粉末	叶子	95%甲醇提取物	30
黄酮类	儿茶素	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	白色针状晶体	叶子	95%甲醇提取物	30
	异槲皮苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	黄色针状晶体	果实	95%乙醇提取物	15
	金丝桃苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	淡黄色针状晶体	果实	95%乙醇提取物	15
	山柰酚-3-O-芸香糖苷	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	—	果实	95%乙醇提取物	15
	染料木素	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	灰白色粉末	果实	95%乙醇提取物	15
	山柰酚	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	黄色粉末	花	95%乙醇提取物	31

3 梔子防治 AD 的作用机制

3.1 减少脑内 Aβ 过度沉积

3.1.1 促进 Aβ 的降解 AD 的典型病理特征包括 Aβ 斑块在细胞外聚集，Aβ 沉积可进一步导致细胞氧化应激、神经炎症，目前研究者主要针对 Aβ 造

成的认知障碍进行药物研发及机制探讨。Aβ 作为较早出现、较为核心的病理特征，将其含量调节至细胞内正常生理水平成为防治 AD 的主要核心手段之一。胰岛素降解酶（insulin-degrading enzyme，IDE）可以降解胰岛素、胰高血糖素、Aβ 蛋白等生

物活性物质,脑内的神经胶质细胞和未分化的大鼠肾上腺髓质嗜铬瘤 PC12 细胞可以将 IDE 分泌到胞外以清除胞外沉积的 A β ,成熟的 PC12 细胞可以将 IDE 固定在神经元胞膜上,来清除掉细胞内的 A β 蛋白,IDE 的存在也证明 AD 可能与 2 型糖尿病密切相关^[44-45]。Zang 等^[46]通过 Morris 水迷宫实验和新异物体识别实验发现藏红花素类富集馏分(*Gardenia jasminoides* Ellis extract, GJ-4)可以改善淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)/早老蛋白 1(presenilin 1, PS1)转基因小鼠的认知缺陷,通过提高 APP/PS1 小鼠脑内 IDE 水平,加速脑内 A β_{1-42} 的降解,进一步改善认知。

3.1.2 提高 A β 的转运效率 低密度脂蛋白受体相关蛋白-1(low-density lipoprotein receptor-related protein-1, LRP-1)位于脑微血管内皮细胞的腔面,是血脑屏障转运 A β 的主要转运受体,可识别 A β 并将其从脑内转运到血管腔内,通过外周血液快速清除,从而减少 A β 在大脑中的积累^[47-48]。Zhang 等^[49]采用 A β_{25-35} 侧脑室注射构建 AD 小鼠模型,采用 Morris 水迷宫实验检测小鼠的空间学习记忆能力,结果表明,GJ-4 可显著降低测试期小鼠的逃避潜伏期,提高穿台次数及目标象限停留时间,提示 GJ-4 可改善 AD 小鼠的空间学习记忆能力,进一步机制研究发现,GJ-4 可提高 LRP-1 的表达,通过促进内皮细胞运输、促进 A β 移除来降低脑实质中 A β 过度集聚积累。因此,GJ-4 可提高脑内 IDE 水平、LRP-1 的表达来加速降解和转运 A β ,这种作用受瘦素信号的调节^[50]。

3.1.3 抑制 A β 生成 APP 在 β -分泌酶(β -site APP cleaving enzyme, BACE)、 α -分泌酶等相关酶切割下,聚集形成淀粉样蛋白斑块,是 AD 的关键病理特征之一。GJ-4 调节 APP/PS1 小鼠细胞中 APP 在 Thr668 位点的磷酸化,抑制 BACE 的表达,从而抑制 A β 的生成^[46]。晚期糖基化终产物受体(receptor of advanced glycation endproducts, RAGE)是一种多配体受体,易与 A β 结合加剧沉积。京尼平苷可以通过恢复胆碱能功能缺陷,提高 α -分泌酶水平,降低 RAGE 的表达,诱导 APP 的裂解过程进入非淀粉样蛋白途径,减少 A β 的沉积^[51]。Cho 等^[52]发现京尼平苷可降低 AD 模型小鼠(Tg2576 小鼠)RAGE 的表达,RAGE 可以激活 T 细胞的核因子(nuclear factor of activated T-cells, NFAT),即 BACE 的转录因子,上调 BACE 的水平,抑制 APP 裂解

生成 A β 。京尼平苷可以通过增强瘦素信号,加速腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)磷酸化,进而上调 α -分泌酶和下调 β -分泌酶的表达,减少神经元中 A β_{1-42} 的产生^[53]。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是一种与 A β 产生相关的蛋白激酶,可以促进 APP 合成,抑制自噬介导的 A β 清除。Zhang 等^[54]采用新异物体识别实验和 Morris 水迷宫评价小鼠的物体识别记忆和空间学习记忆能力,与对照组相比,京尼平苷可以显著提高测试期小鼠的物体识别指数,降低逃避潜伏期,提示京尼平苷可有效改善 AD 小鼠的学习记忆能力,可通过上调 APP/PS1 小鼠大脑中自噬相关蛋白微管相关蛋白 1 轻链 3-II(microtubule-associated protein 1 light chain 3-II, LC3-II)和 Beclin-1 的表达水平,抑制 mTOR 的激活,提高 APP/PS1 小鼠脑内的细胞自噬水平,从而减少 A β 积累。Li 等^[55]采用小鼠神经瘤母细胞(N2a/SweAPP)评价京尼平抑制 A β 产生的作用,发现京尼平处理 N2a/SweAPP 细胞后,蛋白激酶 R 样内质网激酶(protein kinase R-like ER kinase, PERK)/真核起始因子 2 α 激酶(eukaryotic initiation factor 2 α , eIF2 α)信号通路相关蛋白和 BACE1 的表达呈剂量相关性降低,表明京尼平可以通过 PERK/eIF2 α 信号通路抑制 N2a/SweAPP 细胞中 BACE 的表达,从而抑制 A β 的产生。

3.2 抑制 tau 蛋白过度磷酸化

tau 蛋白是一种由单基因编码的微管相关蛋白,是微管组装并维持稳定所必需的热稳定、高可溶性蛋白,tau 蛋白最常见的翻译后修饰是磷酸化,磷酸化程度会影响微管的组装能力,对神经元的形态与轴突运输等生理功能也有一定的影响^[56-57]。tau 蛋白主要在中枢神经系统神经元的轴突中丰富表达,在星形胶质细胞和小胶质细胞中也有发现^[58],提示 tau 蛋白不仅可以直接调节神经元形态与功能,还对免疫细胞引发的神经炎症有一定影响。神经纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)由过度磷酸化的 tau 蛋白聚集而成,NFTs 的形成和 A β 的积累是 AD 的主要病理特征。细胞周期蛋白依赖性激酶 5(cyclin-dependent kinase 5, CDK5)和糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)是 2 种主要的蛋白激酶,非细胞周期蛋白激酶 p25 可与 CDK5 结合使其激活,从而磷酸化 tau 蛋白。

GSK-3 β 也可使 tau 蛋白在 Thr212 和 Ser214 等位点发生磷酸化^[59]。持续 8 周 ig 栀子苷 100 mg/kg 于 3 $\times$ Tg-AD 小鼠, 进行 Morris 水迷宫实验, 结果显示, 测试期栀子苷可显著缩短小鼠的逃避潜伏期, 明显增加原平台所在象限的停留时间, 改善小鼠的空间记忆能力, 同时通过蛋白质免疫印迹实验发现, 栀子苷通过下调 GSK-3 β 的表达水平抑制 tau 蛋白异常磷酸化, 从而对神经元起到保护作用, 抑制神经元凋亡, 改善小鼠的认知功能^[60]。Li 等^[55]通过 THT 荧光测试发现, 京尼平锚定在 tau 蛋白的 R3 结构域, 从而抑制肝素诱导的 tau 纤维聚集。京尼平通过下调 CDK5 和 GSK-3 β 的表达水平, 抑制 tau 过表达的人神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞和人胚肾 HEK293 细胞中 tau 蛋白的磷酸化水平。

3.3 抑制氧化应激

大脑中含有高浓度的不饱和脂肪酸、低浓度的抗氧化剂且耗氧量大, 因此, 大脑非常容易受到活性氧等自由基介导的氧化应激损伤^[61]。氧化应激可下调 Notch1 信号通路导致 A β 过度沉积^[62], 蛋白质和脂肪酸的多种氧化途径(如脂质过氧化产物 4-羟基壬烯醛等)也会导致 tau 蛋白集聚^[63]。氧化应激诱导多种 AD 病理标志物产生, 对大脑神经元危害剧烈, 是 AD 的重要发病机制。活性氧过量产生和抗氧化剂缺乏之间的不平衡是导致氧化应激的本质原因^[64]。因此, 抑制氧化应激可以从 2 方面入手: 通过线粒体等途径抑制活性氧的过量产生, 通过调节超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)、过氧化氢酶(catalase, CAT)等的活性及相关基因表达等加强抗氧化防御系统。

3.3.1 抑制活性氧等介导氧化损伤物质的产生 神经元的大小、数量和形态的变化在大脑发育过程中伴随着线粒体的结构改变^[61]。线粒体是产生活性氧的主要部位, 也是活性氧攻击的主要目标^[65], 线粒体功能障碍会导致活性氧的过度产生, 使大脑受到氧化应激损伤, 加快 AD 的发病进展, 从线粒体途径入手减少活性氧的产生以抑制氧化应激可改善 AD。Ye 等^[66]用京尼平苷处理 A β ₂₅₋₃₅ 诱导的小鼠海马神经元 HT₂₂ 细胞, 发现京尼平苷可以通过恢复线粒体膜电位(mitochondrial membrane potential, MMP)水平, 改善线粒体功能, 下调活性氧水平, 抑制氧化应激来提高神经元密度, 改善神经元形态, 减少神经元损伤。采用京尼平苷处理的 3 月龄

APP/PS1 小鼠 3 个月后, Morris 水迷宫实验结果表明, 京尼平苷可显著缩短测试期小鼠的逃避潜伏期, 提高小鼠穿台次数, 提示京尼平苷可改善 APP/PS1 小鼠的空间学习记忆能力, 其机制为京尼平苷下调小鼠脑内活性氧、丙二醛的水平, 通过保护细胞色素 C 氧化酶活性来保护线粒体电子传递链, 增加 MMP, 减少线粒体氧化损伤, 保护大脑免受氧化应激损害^[67]。还原型辅酶 II(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen, NADPH)氧化酶是产生活性氧的关键酶, 其激活后会增加活性氧的产生。神经元上的 RAGE 可以与 A β 结合, 促进 NADPH 氧化酶的激活, 导致氧化应激^[68]。栀子苷可下调 RAGE 的表达, 抑制 RAGE-活性氧通路的激活, 下调 NADPH 氧化酶活性, 减少活性氧产生, 抑制氧化应激, 发挥抗 AD 的作用^[69]。A β ₂₅₋₃₅ 聚集后, 可通过激活 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4), 进而激活核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路, 上调应激反应蛋白的表达水平, 增加活性氧的产生, 京尼平苷通过抑制 TLR4 的表达, 抑制 A β ₂₅₋₃₅ 诱导的 HT₂₂ 细胞氧化应激, 发挥神经元保护作用, 缓解 AD 的进展^[70-71]。

3.3.2 加强抗氧化防御系统 抗氧化防御系统由 SOD、GSH-Px、CAT 等酶和非酶抗氧化剂组成, 包括谷胱甘肽(glutathione, GSH)、抗坏血酸(维生素 C)等^[64]。加强抗氧化防御系统可以抵制氧化应激对细胞造成的损伤, 保护神经元, 以缓解 AD 进程。采用栀子 70% 乙醇提取物处理 AD 模型(H/MAD)大鼠 6 d, Morris 水迷宫实验结果表明, 与模型组相比, 栀子提取物组大鼠的测试期的逃避潜伏期显著缩短, 穿台次数显著增加, 目标象限逗留时间显著延长, 可能是通过提高血清中 CAT 活性, 增强清除自由基的能力, 加强抗氧化应激反应防御系统来改善小鼠认知记忆能力^[72]。多甲氧基黄酮 5-去甲基(5-desmethylnobiletin, DN)可以作为供氢体提供氢原子, 与自由基反应, 清除自由基, DN 还通过上调野生型秀丽隐杆线虫内 SOD 等基因表达, 提高 SOD 等抗氧化酶的水平, 从基因源头加强抗氧化防御系统来抑制氧化应激反应^[73]。

3.4 抑制神经炎症

神经炎症作为导致 AD 的主要病理机制, 指中枢神经系统中免疫系统被激活, 导致炎症因子、炎症蛋白等释放增加的反应^[74], 多与神经胶质细胞包括小胶质细胞、星形胶质细胞、少突胶质细胞的激

活有关。神经炎症主要发生在 AD 的中后期, 是对 AD 中大脑内 A β 沉积和 tau 蛋白过度磷酸化的一种防御反应^[75], 一方面适度的神经炎症有助于清除 A β 和受损神经元等有害成分, 对大脑起到保护作用; 另一方面, 持续、过度的神经炎症会释放大炎症因子进一步损伤神经元, 加剧神经元的死亡, 促进 tau 蛋白过度磷酸化, 导致神经元纤维缠结增加, 加剧 AD 病情^[76]。栀子可通过多靶点作用于神经胶质细胞和抑制神经元炎症反应抑制神经炎症, 发挥保护神经元的作用。

3.4.1 抑制小胶质细胞激活从而减少炎症因子释放 小胶质细胞是中枢神经系统的固有免疫细胞, 大规模全基因组关联研究确定的 20 多个与 AD 相关的基因中, 多数基因在小胶质细胞中高度表达甚至特异性表达, 这些基因被认为是导致 AD 易感的关键基因, 如 CD33 基因表达一种跨膜受体, 在 A β 清除和神经炎症中起作用, 与 AD 紧密相关^[77-80]。调节小胶质细胞的功能是栀子改善神经炎症的主要途径之一。AD 神经系统持续的慢性炎症会激活小胶质细胞, 促进形成 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 炎性小体, 激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 (cystein-aspartate protease-1, Caspase-1), Caspase-1 将无活性的 IL-1 β 和 IL-18 切割成活性形式并释放, 从而放大炎症反应, 诱导神经炎症作用损伤神经元。采用 ip 氯化铝建立 AD 小鼠模型, 持续 2 周 ig GJ-4 50 mg/kg, 进行旷场实验和 Morris 水迷宫实验, 结果发现, GJ-4 显著提高了小鼠的行走频率、直立频率、穿台次数和目标象限停留时间, 减少了梳理行为频率、排便频率和逃避潜伏时间, 提示 GJ-4 可改善 AD 小鼠的行为、情绪和记忆, 具体机制为 GJ-4 通过抑制 NLRP3、Caspase-1 的激活, 减少炎症介质的释放, 抑制神经炎症^[81]。采用溶血磷脂酰胆碱处理小鼠诱导大脑白质损伤构建 AD 模型, ig GJ-4 可显著下调小胶质细胞标志物 Iba1 的水平, 小鼠体内炎症因子水平降低, 证明 GJ-4 可以抑制小胶质细胞的激活, 减少炎症因子的释放, 抑制神经炎症对于大脑白质神经元的损伤^[82]。Zang 等^[46]采用 Morris 水迷宫实验和新物体识别实验评估 GJ-4 连续治疗 12 周后 APP/PS1 小鼠的认知能力, 结果显示, GJ-4 可增加 Morris 水迷宫实验测试期小鼠目标象限停留时间和穿台次数, 提高新物体识别实验中小鼠的辨别指

数, 提示 GJ-4 可有效改善小鼠的学习记忆能力, 具体机制为 GJ-4 阻止磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路, 抑制促炎因子 NF- κ B 的激活, 下调促炎因子表达, 促进抗炎因子的分泌, 减少阳性 Iba1 小胶质细胞的数量, 同时, 尼氏染色结果显示, GJ-4 治疗增加了完整神经元数量, 减少了神经元损伤, 证明 GJ-4 通过抑制 APP/PS1 小鼠脑中 PI3K/Akt 信号通路的激活来实现抗神经炎症和保护神经元的作用。藏红花酸、藏红花素也可抑制脂多糖诱导的 AD 模型小鼠内小胶质细胞的过度活化, 下调脑内促炎因子和细胞毒性因子 (TNF- α 、IL-1 β 等) 的水平, 抑制神经炎症, 并且对神经元的损伤起保护作用^[83]。

3.4.2 保护少突胶质细胞以维持神经元功能 少突胶质细胞可形成神经元髓鞘, 维持神经元正常功能, 为神经元提供营养支持。而少突胶质细胞大量丢失与神经胶质细胞活化引起的 AD 患者大脑白质损伤, 发生在淀粉样蛋白和 tau 蛋白病理改变之前^[84], 可能是 AD 发生的预先征兆与诱因, 少突胶质细胞的病理改变成为 AD 发生机制的潜在靶点^[85]。持续 12 周 ig GJ-4 于 APP/PS1 小鼠, 对小鼠的皮质和海马区进行同位素标记相对和绝对定量技术, 发现髓鞘少突胶质细胞糖蛋白、蛋白脂蛋白 1、髓鞘碱性蛋白、髓鞘相关糖蛋白和髓鞘相关少突胶质细胞碱性蛋白的水平显著上升, 提示 GJ-4 可以促进神经元髓鞘修复。采用 GJ-4 代谢物藏花酸处理少突胶质前体细胞, 发现藏花酸可显著上调少突胶质细胞增殖和分化的关键调控因子 (Ki67 和 Olig2), 促进少突胶质前体细胞向少突胶质细胞分化和成熟, 免疫荧光和尼氏染色结果显示, 藏花酸可改善神经突生长, 并增加神经突周围髓磷脂的整合, 以保护神经元形态, 增加完整神经元数量, 减少神经元丢失, 提示少突胶质细胞可以聚集在髓鞘损伤区促进髓鞘的生成再生, 起到神经元保护作用, 维持神经元形态和功能, 抑制神经炎症^[82]。

3.4.3 抑制星形胶质细胞激活从而减少炎症因子释放 星形胶质细胞是胶质细胞中胞体最大、数量最多的细胞, 填充在神经元之间的空隙中, 形成一个稳定的细胞外环境, 为神经元提供物理支持。血脑屏障由脑微血管内皮细胞及包绕在其外层的基膜、周细胞和星形胶质细胞足突组成。星形胶质细胞是维持血脑屏障功能的关键组成部分, 血脑屏障

功能障碍会导致血液循环中的毒性物质进入中枢神经系统,造成神经元损伤,导致中枢神经功能失调,出现记忆障碍等病理现象,是导致 AD 的原因之一^[86]。过度激活的星形胶质细胞会释放炎症介质,抑制脑神经元存活,造成脑微血管损伤,对脑血管内皮细胞产生毒性,使血脑屏障通透性提高^[49],使毒性物质和病理产物进入大脑并在脑内集聚,进一步加剧神经元损伤,加速 AD 病程。Zhang 等^[49]采用 Morris 水迷宫实验评估 GJ-4 治疗对 A β ₂₅₋₃₅ 侧脑室注射诱导 AD 模型小鼠空间记忆能力的影响,发现 GJ-4 可显著提高测试期小鼠的穿台次数和目标象限停留时间,提示 GJ-4 可改善 AD 小鼠的空间学习记忆能力,通过 GJ-4 抑制星形胶质细胞的激活,降低小鼠海马体中炎症介质 (IL-1 和 IL-6) mRNA 的表达。RAGE 位于脑微血管内皮细胞的腔面,是血脑屏障转运受体之一,同时 RAGE 也可在星形胶质细胞中介导炎症反应,GL-4 阻止 RAGE 配体与星形胶质细胞中的 RAGE 结合,抑制 NF- κ B 活化释放炎症因子,同时 GJ-4 降低 RAGE 的表达,改善脑微血管内皮细胞功能,下调血脑屏障通透性,抑制炎症介质与 A β 等病理物质向大脑的转导^[87],GJ-4 通过抑制 RAGE 介导的信号通路,阻止神经炎症,减轻 AD 模型小鼠的学习记忆障碍,缓解 AD 的发病进程。

3.4.4 改善神经元炎症反应 A β 在细胞内沉积会与 RAGE 与 TLR4 等受体结合,进一步激活 NF- κ B 通路,NF- κ B 复合物被激活后从细胞质转移到细胞核内,与炎症相关基因的启动子结合,促进 TNF- α 、IL-1 β 、诱导型一氧化氮合酶等基因的表达,释放大量炎症因子,加剧炎症反应。细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 是 RAGE 信号介导转导途径中的一种蛋白激酶,ERK 和 NF- κ B 均为 RAGE 介导的下游信号因子^[88-89]。持续 3 个月 ig 京尼平苷 25 mg/kg 治疗 APP/PS1 小鼠,发现京尼平苷使测试期小鼠潜伏时间显著缩短,穿台次数增多,提示京尼平苷可改善小鼠空间学习能力,具体通过京尼平苷下调 RAGE 的表达水平,抑制 RAGE/ERK/NF- κ B 信号通路,阻止 ERK 与 NF- κ B 入核调控炎症介质相关基因,减少小鼠体内 TNF- α 、IL-1 β 等炎症介质水平,抑制神经炎症。同时,京尼平苷通过增加海马体神经元突触的长时程增强和微小兴奋性突触后电流的振幅和频率来增强突触可塑性,减缓神经元的突触功能障碍,保

护神经元功能^[90]。Huang 等^[70]用 A β ₂₅₋₃₅ 诱导 HT₂₂ 细胞建立 AD 细胞模型,四唑盐比色法和乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 释放实验结果显示,京尼平苷可降低 LDH 的漏出,改善 HT₂₂ 细胞密度、细胞形态、神经元突触之间的连接和细胞活力,推测其机制为京尼平苷下调 HT₂₂ 细胞中 TLR4 的表达,阻止 A β 与 TLR4 结合,维持 NF- κ B 与抑制蛋白结合的非活化状态,抑制 NF- κ B 向细胞核转移,逆转炎症基因的过表达,下调细胞中炎症因子的水平,可有效治疗 AD 引起的神经元损伤。

3.5 调节大脑胆碱能系统功能

大脑胆碱能系统形成了一个大型投射神经网络,支配多个大脑区域,基底前脑胆碱能神经元支配的区域为大脑皮质和海马区域,这些区域与记忆、学习与认知功能有关,AD 患者大脑中这些区域发生萎缩,胆碱能神经元出现变性和凋亡^[91]。在大脑胆碱能系统中胆碱能神经元释放乙酰胆碱 (acetylcholine, ACh) 完成动作电位,进行记忆、认知、学习等神经活动,内源性 ACh 对于调节、采集、编码、巩固、整合、重塑、消灭、恢复记忆有着重要的作用,ACh 的缺失是造成记忆障碍的重要因素,大脑脑区 ACh 的正常生理功能成为缓解认知功能障碍、治疗 AD 的主要思路^[92-94]。ACh 的功能与多种因素有关,如乙酰胆碱受体 (nicotinic acetylcholine receptors, nAChR) 的活性、乙酰胆碱酯酶 (acetylcholinesterase, AChE) 的水平、胆碱乙酰转移酶 (choline acetyltransferase, ChAT) 的表达等。槲寄生可以通过改变上述因素,调节 ACh 的源流与作用效率,从而充分发挥胆碱能系统的功能,改善 AD 患者学习与认知功能。

AChE 是一种水解酶,能催化降解突触间的 ACh,阻碍神经元持续传递神经冲动^[95]。乙酰胆碱酯酶抑制剂可以阻碍这种作用,促进神经元传导,是目前为止临床上使用最为广泛的 AD 治疗药物,如多奈哌齐、加兰他敏等,但临床发现其不良反应明显,存在一定局限性,而槲寄生具有多靶点、不良反应小、综合治疗 AD 的作用^[96]。采用 DN 50 μ mol/L 处理秀丽隐杆线虫,结果显示,蠕虫体内的 AChE 活性显著降低,ACh 含量升高,证明 DN 通过负向调节蠕虫体内 AChE 的活性来提高 ACh 水平。Zang 等^[97]采用跳台实验和 Morris 水迷宫实验检测 GJ-4 对 A β ₂₅₋₃₅ 侧脑室注射诱导的 AD 模型小鼠被动回避反应能力和空间学习记忆能力的影响,结果显示,

跳台实验中, GJ-4 增加了 AD 小鼠的潜伏期、减少了错误次数, Morris 水迷宫实验中, GJ-4 降低测试期小鼠逃避潜伏期、增加穿台次数和目标象限停留时间, 提示 GJ-4 改善 AD 小鼠的被动回避反应能力和空间学习能力, 具体机制为 GJ-4 降低小鼠皮质和海马区 AChE 的活性, 升高 ACh 的水平, 通过改善胆碱能功能障碍改善记忆缺陷。乙酰胆碱是由胆碱和乙酰辅酶 A 通过 ChAT 合成的。京尼平苷可显著改善 APP/PS1 小鼠的空间记忆能力, 具体通过降低小鼠脑区海马组织中 AChE 活性, 提高 ChAT 的活性, 上调 ACh 水平, 证明京尼平苷通过恢复与发挥 ACh 功能来修复小鼠记忆损伤, 缓解小鼠认知障碍, 治疗 AD^[51]。nAChR 参与 ACh 介导的神经传导, DN 可以上调 nAChR 的活性, 提高 ACh 传递率, 更好地发挥 ACh 的功能, qPCR 测试证明 DN 通过上调秀丽隐杆线虫烟碱型乙酰胆碱受体非 α 亚基、下调血管紧张素转换酶 2 等相关基因的表达, 恢复胆碱能系统功能^[73]。

3.6 调节线粒体自噬与细胞自噬

自噬是一种基本的细胞自我降解和回收利用的过程, 可以将受损的蛋白质或细胞器包裹隔离并与溶酶体融合, 将它们降解清除, 避免对细胞造成进一步损伤导致细胞凋亡^[98]。细胞自噬可及时降解受损线粒体, 清除 AD 患者脑内的 $A\beta$ 和磷酸化的 tau 蛋白, 从而防止氧化应激和病理标志物集聚, 造成神经元损伤和凋亡, 阻止 AD 病程^[99-100]。槲皮可通过多种途径调节自噬, 如通过磷酸酶和张力蛋白同源物诱导的假定激酶 1 (PTEN-induced putative kinase 1, PINK1) /Parkin 途径调节线粒体自噬抑制氧化应激、通过 mTOR 介导的途径调节细胞自噬逆转 tau 蛋白过度磷酸化和 $A\beta$ 蛋白沉积等病理状态。

3.6.1 促进线粒体自噬抑制氧化应激 功能失调的线粒体在细胞内积累会损伤细胞功能, 在 AD 中受损线粒体清除障碍会导致神经元损伤, 加剧 AD 的发展^[101]。线粒体自噬是细胞选择性降解和消除故障线粒体以确保细胞健康并发挥最大功能的关键过程, 若线粒体自噬被抑制, 导致受损线粒体在细胞内积累, 会导致活性氧过度产生, 发生氧化应激作用损害细胞功能^[66]。PINK1/Parkin 介导的途径是最常见的线粒体自噬途径^[102]。PINK1 是一种线粒体激酶, Parkin 是一种 E3 泛素连接酶, 线粒体功能正常时, PINK1 被运输到线粒体内膜被裂解并降解; 在线粒体损伤的情况下, PINK1 不能进入内膜,

而是在外膜上积累, 这种积累会招募 Parkin 蛋白到达受损线粒体位置, 对受损的线粒体蛋白进行泛素化修饰, 而胞质中的自噬标志物 LC3-I 与磷脂酰乙醇胺结合形成的 LC3-II 会定位到自噬体膜上, 受损的线粒体蛋白与 LC3-II 定位的自噬体结合, 进而发生线粒体自噬。Beclin-1 是自噬的关键调节因子, 过度表达可以提高自噬效率, p62 蛋白作为自噬受体, 其水平与自噬效率成反比^[103-104]。Ye 等^[66]用京尼平苷处理 $A\beta_{25-35}$ 孵育 HT₂₂ 细胞建立 AD 模型细胞, 发现京尼平苷可下调细胞中 p62 蛋白的表达, 提高 Beclin-1 蛋白的表达, 促进 LC3-I 向 LC3-II 的转化, 提高 LC3-II 的含量, 增加自噬体的数量和活性, 证明京尼平苷可恢复 HT₂₂ 细胞的自噬功能。京尼平苷与 PINK1 和 Parkin 蛋白都具有良好的结合亲和力。环孢素 A (cyclosporin A, CsA) 是一种线粒体自噬抑制剂, 可以通过靶向调节线粒体通透性过渡孔抑制线粒体自噬。京尼平苷可提高 HT₂₂ 细胞中 PINK1 与 Parkin 的表达, 促进线粒体自噬, 防止线粒体功能障碍引发氧化应激, 而 CsA 可以阻断这种变化, 证明京尼平苷可能通过调节线粒体通透性过渡孔, 介导 PINK1/Parkin 通路, 影响线粒体自噬水平, 清除受损的线粒体, 防止氧化应激的产生, 进而提高细胞活力与神经元密度, 发挥对神经元的保护作用^[66]。

3.6.2 促进细胞自噬清除病理产物 mTOR 是调节细胞能量平衡、增殖和存活的关键激酶, mTOR 的过度激活可以抑制细胞自噬, mTOR 是目前被认为是自噬相关 AD 治疗中最有希望的靶点之一^[54,105]。京尼平苷 50 mg/kg 可提高测试期小鼠识别指数, 缩短小鼠逃避潜伏期, 增加穿台次数和目标象限停留时间, 提示京尼平苷可以改善 AD 模型小鼠的学习和记忆障碍, 具体机制为京尼平苷上调小鼠脑内 LC3-II 和 Beclin-1 的表达, 下调 p-mTOR 的表达, $A\beta_{1-40}$ 斑块沉积, 降低 $A\beta_{1-40}$ 和 $A\beta_{1-42}$ 的水平, 证明京尼平苷可以通过抑制 mTOR 的活性, 促进细胞自噬, 清除细胞内 $A\beta$ 斑块, 以缓解 AD 小鼠的病理状态^[54]。AMPK 是一个重要的细胞内能量传感器, 可以抑制 mTOR 信号通路, AMPK 可以被上游激酶肝激酶 B1 (liver kinase B1, LKB1) 通过沉默信息调节因子 1 (silent information regulator1, SIRT1) 磷酸化激活^[106-108]。核糖体蛋白 S6 激酶 (p70 ribosomal protein S6 kinase, p70S6K) 是 mTOR 信号转导通路的下游靶点, 在调控细胞周期、生长和

存活等方面发挥重要作用^[109]。Li 等^[55]用京尼平处理 tau 过表达细胞,细胞内 p-AMPK、p-LKB1、SIRT1 的表达显著升高, mTOR 和 p70S6K 的磷酸化水平降低,证明京尼平可通过 SIRT1/LKB1/AMPK 信号通路在 tau 过表达细胞中降低 mTOR 的活性,促进细胞自噬,从而清除细胞中过度磷酸化的 tau 蛋白,保护神经细胞,治疗 AD。

3.7 治疗 AD 机制的相互关联靶点与通路

栀子通过多成分协同作用,针对疾病多靶点发挥整合调节功效,展现出中药整体治疗的优势。栀子活性成分可通过减少 A β 沉积、抑制 tau 蛋白磷酸化、抑制氧化应激和神经炎症、调节胆碱能系统、调节自噬等机制,多途径、多靶点发挥 AD 治疗作用,契合 AD 多因复杂疾病的特点,相关靶点包括 AMPK/mTOR 信号通路、RAGE 信号通路等。

3.7.1 激活 AMPK/mTOR 通路调节自噬清除病理产物 AMPK/mTOR 是调控自噬的重要通路^[110]。研究发现,京尼平苷可以通过 AMPK 靶点,下调 mTOR 的水平,从而抑制 tau 蛋白过度磷酸化与 A β 沉积^[52-53]。具体机制为当机体能量受限时,细胞内的二磷酸腺苷(adenosine monophosphate, AMP)水平升高,三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)水平下降,AMP/ATP 的值升高可刺激 AMPK 活化。活化的 AMPK 能够诱导 mTOR 的构象发生改变,从而使其与底物的结合能力降低,使 mTOR 难以在相应位点发生磷酸化,其活性被抑制。而 mTOR 是细胞自噬的关键负调节因子, mTOR 被活性被抑制后,其调控的自噬相关蛋白的抑制作用接触,从而加速细胞自噬进程^[111],特别对于一些有病理产物(如 A β 、tau 蛋白异常磷酸化等)积累的异常细胞,具有清除 AD 关键病理标志的作用,从而达到缓解 AD 病程。

3.7.2 抑制 RAGE 与 A β 结合从而发挥抗氧化和抗炎作用 RAGE 是一种多配体受体, A β 是其非常重要的配体之一。在中枢神经系统中, RAGE 主要表现为于神经元、小胶质细胞及构成血脑屏蔽的内皮细胞中^[112]。栀子苷可以通过下调 RAGE 的水平,减少活性氧产生,抑制神经元氧化应激作用^[69]。GJ-4 通过降低 RAGE 的表达,抑制 NF- κ B 活化释放炎症因子,发挥抗神经炎症的作用^[49]。RAGE 与配体 A β 激活后,可激活多条信号转导途径,一方面可激活 NADPH 氧化酶活性,产生活性氧,导致氧化应激;另一方面可引起 NF- κ B 和激活蛋白 1 转录 IL-

1 β 、IL-6 等基因,释放炎症因子,引发神经炎症^[113]。NF- κ B 通路的激活作为正反馈,进一步促进 RAGE 与 A β 的结合,产生恶性循环。栀子活性成分可以下调 RAGE 的表达,抑制 RAGE 与 A β 的结合,从而发挥抗氧化和抗炎作用。

4 结语与展望

AD 发病机制复杂,相关治疗方法目前仍在积极研究中,化学药或单抗虽能缓解 AD 但不良反应明显、靶点单一且不能根治 AD,开展中药用于 AD 治疗的相关研究并进行新药开发,有望成为 AD 治疗领域极具潜力的新思路。临床发现,诸多用于 AD 治疗的中药复方中皆含有栀子,栀子中有效成分如京尼平苷、藏红花素等具有抗炎、抗氧化、抗菌和镇痛等作用。近期研究发现,栀子可以通过加速降解 A β 、抑制生成 A β 与促进 A β 转运效率减少 A β 沉积;抑制 tau 蛋白过度磷酸化;通过减少活性氧等介导氧化应激物质的产生和提高氧化应激防御系统 2 方面抑制氧化应激反应;通过调节神经胶质细胞的功能、抑制神经元炎症反应等抑制神经炎症;通过调节 nAChR 的活性、AChE 的水平、ChAT 的表达,增加 ACh 的含量,从而恢复大脑胆碱能系统的功能;通过 PINK1/Parkin 途径和 mTOR 介导的途径调节自噬。栀子对 AD 治疗的作用机制并不孤立,而是协同干预 AD 病程,栀子通过可以调节自噬功能从而抑制氧化应激和清除病理产物(A β 、tau 蛋白磷酸化),各种生理环节还可通过 AMPK/mTOR、RAGE、NF- κ B 等关联靶点相互影响,说明栀子对患者机体可以起到“多途径、多靶点、整体治疗”的特点(图 1)。通过对相关文献的汇总分析,推测栀子中发挥关键作用的活性成分是京尼平苷和藏红花素。其中,京尼平苷在改善氧化应激和调节自噬病理环节方面效果显著,藏红花素则对神经炎症病理环节的调节作用更为突出,2 种成分在作用机制上各有侧重。基于此,可以预估栀子活性成分对于治疗 AD 机制的特异性,有望为今后实现更精准的临床治疗提供数据依据。

栀子可以通过多方面作用机制发挥神经保护作用,改善 AD 的发展进程,但也有实验证明栀子具有一定的毒性,特别是对肝、胃的损伤,近些年研究大部分实验对象为小鼠或细胞,临床试验较少,栀子活性成分的药效和毒性没有确切实验数据支持,应加大栀子治疗 AD 的临床研究力度,逐渐将有效、成熟、不良反应小的实验结果用于临床。

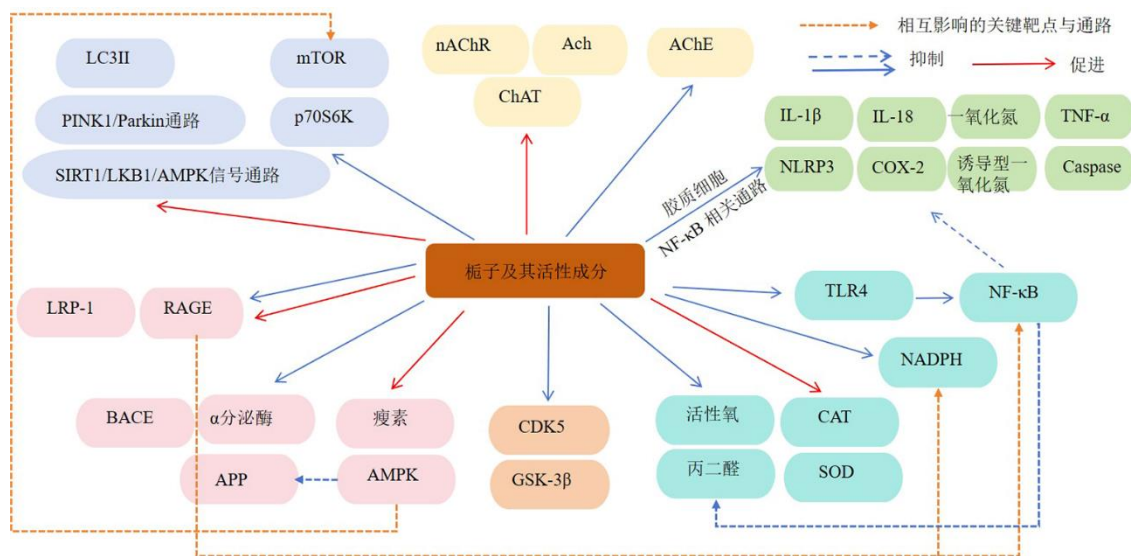


图 1 梔子及其活性成分抗 AD 作用机制

Fig. 1 Anti-AD mechanism of *Gardeniae Fructus* and its active ingredients

为了将当前基础研究成果更好的向临床转化, 首先应通过临床试验与系统的药动学研究, 明确梔子有效成分在人体内的安全用药剂量, 并结合现有 AD 临床治疗药物, 制定联合用药方案, 协同增效的同时减少不良反应, 还要建立标准化的治疗程序, 确保治疗体系的完善。其次, 建立从梔子药材种植、采收、加工到活性成分提取、制剂生产全过程的质量控制标准, 基于“辨状论质”理论从形、色、气、味等形态判断梔子质量是一种有潜力的质量评价方法^[14], 确保梔子治疗成分的质量可控且具有高稳定性, 满足临床用药需求。最后加强与制药企业的合作, 加速梔子相关药物的研发和进程, 开发易保存、稳定性高的药物剂型, 以便提高患者依从性。此外, 梔子具有良好的临床应用前景。一方面全球 AD 患者数量呈持续增长趋势, 现有治疗手段存在一定局限性, 梔子治疗作为新疗法具有满足巨大未被满足医疗需求的潜力, 预估其在未来市场中有望占据一定份额, 具有可观的经济价值。另一方面, 梔子作为传统中药, 在中医临床应用历史悠久, 安全性在一定程度上得到了时间检验, 患者对其认可度和接受程度高, 提高患者配合度。并且, 梔子在我国资源丰富, 来源广泛, 这使其大规模用于临床在原料供应上具有保障, 且成本相对较低, 有利于降低患者的治疗费用。

然而, 虽然梔子用于临床治疗 AD 具有良好的前景, 但仍面临诸多挑战。在药物研发方面, 梔子的成分复杂, 如何实现有效成分的精准提取和质量

控制是一大难题。目前对梔子中多种成分的协同作用机制、作用主从关系、作用特异性和不同成分的具体作用环节差异尚不完全清楚, 增加了药物研发的难度。在市场接受度方面, 尽管梔子具有传统药用背景, 但在现代医学体系中, 将其作为治疗 AD 的主流药物, 还需要克服患者和医生对传统中药提取物的认知偏见。此外, 严格的药品审批法规政策也是梔子走向临床应用的一道门槛, 需要按照相关标准进行全面、规范的研究, 以满足审批要求。

综上, 尽管梔子在治疗 AD 方面具有一些实验数据支持并展现出了良好临床应用前景, 但真正实现基础研究到临床应用的转化, 仍然需要科研人员、临床医生和相关企业的共同努力, 克服上述诸多挑战, 以推动梔子在 AD 治疗领域的进一步发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease [J]. *Lancet*, 2021, 397(10284): 1577-90.
- [2] 王英全, 梁景宏, 贾瑞霞, 等. 2020—2050 年中国阿尔茨海默病患病情况预测研究 [J]. *阿尔茨海默病及相关病*, 2019, 2(1): 289-298.
- [3] Ahmed T F, Ahmed A, Imtiaz F. History in perspective: How Alzheimer's disease came to be where it is? [J]. *Brain Res*, 2021, 1758: 147342.
- [4] 田金洲, 时晶. 阿尔茨海默病的中医诊疗共识 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2018, 38(5): 523-529.
- [5] Minter M R, Zhang C, Leone V, et al. Antibiotic-induced

- perturbations in gut microbial diversity influences neuro-inflammation and amyloidosis in a murine model of Alzheimer's disease [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 30028.
- [6] Xia Y X, Prokop S, Bell B M, *et al.* Pathogenic tau recruits wild-type tau into brain inclusions and induces gut degeneration in transgenic SPAM mice [J]. *Commun Biol*, 2022, 5(1): 446.
- [7] Rao C V, Asch A S, Carr D J J, *et al.* "Amyloid-beta accumulation cycle" as a prevention and/or therapy target for Alzheimer's disease [J]. *Aging Cell*, 2020, 19(3): e13109.
- [8] 秦文静, 古安城, 温格思. 以 β -淀粉样蛋白为靶点的抗阿尔茨海默病药物的研究现状 [J]. *现代医药卫生*, 2024, 40(12): 2099-2103.
- [9] Xu W X, Ren B D, Zhang Z H, *et al.* Network pharmacology analysis reveals neuroprotective effects of the Qin-Zhi-Zhu-Dan Formula in Alzheimer's disease [J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 943400.
- [10] Tan Y, Wang X, Zhang J N, *et al.* NeuroProtect, a candidate formula from traditional Chinese medicine, attenuates amyloid- β and restores synaptic structures in APP/PS1 transgenic mice [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 850175.
- [11] Bibak B, Teymouri M, Mohammadi A, *et al.* Tongluojiunao, a traditional Chinese medication with neuroprotective ability: A review of the cellular, molecular and physiological mediators of TLJN's effectiveness [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 111: 485-495.
- [12] Durairajan S S K, Iyaswamy A, Shetty S G, *et al.* A modified formulation of Huanglian-Jie-Du-Tang reduces memory impairments and β -amyloid plaques in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 6238.
- [13] Tian J Z, Qin S S, Han J Y, *et al.* A review of the ethnopharmacology, phytochemistry, pharmacology and toxicology of *Fructus Gardeniae* (Zhi-zi) [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 289: 114984.
- [14] 张锐, 张季林, 李冰涛, 等. 基于网络药理学研究栀子入血成分抗阿尔茨海默病的作用机制 [J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(11): 2601-2610.
- [15] Wang L, Liu S, Zhang X J, *et al.* A strategy for identification and structural characterization of compounds from *Gardenia jasminoides* by integrating macroporous resin column chromatography and liquid chromatography-tandem mass spectrometry combined with ion-mobility spectrometry [J]. *J Chromatogr A*, 2016, 1452: 47-57.
- [16] Tholl D. Biosynthesis and biological functions of terpenoids in plants [J]. *Adv Biochem Eng Biotechnol*, 2015, 148: 63-106.
- [17] 史永平, 孔浩天, 李昊楠, 等. 栀子的化学成分、药理作用研究进展及质量标志物预测分析 [J]. *中草药*, 2019, 50(2): 281-289.
- [18] Peng K F, Yang L G, Zhao S Z, *et al.* Chemical constituents from the fruit of *Gardenia jasminoides* and their inhibitory effects on nitric oxide production [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23(4): 1127-1131.
- [19] Oshima T, Sagara K, Yoshida T, *et al.* Determination of geniposide, gardenoside, geniposidic acid and genipin-1- β -gentiobioside in *Gardenia jasminoides* by high-performance liquid chromatography [J]. *J Chromatogr*, 1988, 455: 410-414.
- [20] Zhang H, Feng N, Xu Y T, *et al.* Chemical constituents from the flowers of wild *Gardenia jasminoides* J. Ellis [J]. *Chem Biodivers*, 2017, 14(5): e1600437.
- [21] Chang W L, Wang H Y, Shi L S, *et al.* Immunosuppressive iridoids from the fruits of *Gardenia jasminoides* [J]. *J Nat Prod*, 2005, 68(11): 1683-1685.
- [22] 肖日传, 罗光明, 董丽华, 等. 基于多波长 HPLC-DAD 比较栀子不同部位化学成分差异 [J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(23): 4636-4640.
- [23] 陈雁, 杨中林, 张雷红, 等. HPLC-ELSD 法测定栀子不同炮制品中栀子苷、藏红花素和藏红花酸的含量 [J]. *中药材*, 2011, 34(5): 687-690.
- [24] Cai L, Li R, Tang W J, *et al.* Antidepressant-like effect of geniposide on chronic unpredictable mild stress-induced depressive rats by regulating the hypothalamus-pituitary-adrenal axis [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2015, 25(8): 1332-1341.
- [25] Wang J, Lu J C, Lv C N, *et al.* Three new triterpenoid saponins from root of *Gardenia jasminoides* Ellis [J]. *Fitoterapia*, 2012, 83(8): 1396-1401.
- [26] Chen L P, Li M X, Yang Z Q, *et al.* *Gardenia jasminoides* Ellis: Ethnopharmacology, phytochemistry, and pharmacological and industrial applications of an important traditional Chinese medicine [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 257: 112829.
- [27] 宋家玲, 杨永建, 戚欢阳, 等. 栀子花化学成分研究 [J]. *中药材*, 2013, 36(5): 752-755.
- [28] Kim H J, Kim E J, Seo S H, *et al.* Vanillic acid glycoside and quinic acid derivatives from *Gardeniae Fructus* [J]. *J Nat Prod*, 2006, 69(4): 600-603.
- [29] 罗扬婧, 左月明, 张忠立, 等. 栀子化学成分研究 (III) [J]. *中药材*, 2014, 37(7): 1196-1199.
- [30] 黄潇, 刘婧, 彭水梅, 等. 响应面法优化栀子中总多酚、总黄酮的提取工艺 [J]. *中国药房*, 2017, 28(28): 3964-3968.
- [31] Uddin R, Saha M R, Subhan N, *et al.* HPLC-analysis of polyphenolic compounds in *Gardenia jasminoides* and determination of antioxidant activity by using free radical scavenging assays [J]. *Adv Pharm Bull*, 2014, 4(3): 273-

- 281.
- [32] Zhou J, Yao N, Wang S X, *et al.* *Fructus Gardeniae*-induced gastrointestinal injury was associated with the inflammatory response mediated by the disturbance of vitamin B6, phenylalanine, arachidonic acid, taurine and hypotaurine metabolism [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 235: 47-55.
- [33] 陈榕, 何梓炫, 颜烨, 等. 栀子及其主要成分的药理及毒性作用研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(18): 6092-6105.
- [34] Lee E J, Hong J K, Whang W K. Simultaneous determination of bioactive marker compounds from *Gardeniae Fructus* by high performance liquid chromatography [J]. *Arch Pharm Res*, 2014, 37(8): 992-1000.
- [35] Tian J Z, Yi Y, Zhao Y, *et al.* Oral chronic toxicity study of geniposide in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 213: 166-175.
- [36] Ding Y, Zhang T, Tao J S, *et al.* Potential hepatotoxicity of geniposide, the major iridoid glycoside in dried ripe fruits of *Gardenia jasminoides* (Zhi-zi) [J]. *Nat Prod Res*, 2013, 27(10): 929-933.
- [37] Li C N, Gao X, Gao X C, *et al.* Effects of medicine food *Fructus Gardeniae* on liver and kidney functions after oral administration to rats for 12 weeks [J]. *J Food Biochem*, 2021, 45(7): e13752.
- [38] 吕辰子, 张晓燕, 王勃, 等. 栀子炮制的现代研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2019, 42(6): 1245-1249.
- [39] 雷磊, 王玉, 霍志鹏, 等. LCMS-IT-TOF 分析栀子炒焦前后化学成分的变化 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(17): 88-97.
- [40] 李雨田, 肖永庆, 张村, 等. GC-MS 分析栀子姜制前后挥发油的化学组成成分变化 [J]. *中国中药杂志*, 2011, 36(24): 3434-3438.
- [41] 曾媛媛, 王丹, 田辉, 等. 栀子炮制历史沿革及其药理作用研究进展 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2024, 26(8): 104-110.
- [42] Luo Y S, Zhang X J, Zhang W, *et al.* Compatibility with *Semen Sojae Praeparatum* attenuates hepatotoxicity of *Gardeniae Fructus* by regulating the microbiota, promoting butyrate production and activating antioxidant response [J]. *Phytomedicine*, 2021, 90: 153656.
- [43] 罗羽莎, 闻俊, 周婷婷. 栀子肝毒性及配伍减毒研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(7): 119-123.
- [44] Vekrellis K, Ye Z, Qiu W Q, *et al.* Neurons regulate extracellular levels of amyloid beta-protein via proteolysis by insulin-degrading enzyme [J]. *J Neurosci*, 2000, 20(5): 1657-1665.
- [45] 张爽曦, 龙建纲, 刘健康. 胰岛素降解酶与阿尔兹海默病的发生 [J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2018, 34(3): 249-254.
- [46] Zang C, Liu H, Shang J, *et al.* *Gardenia jasminoides* J. Ellis extract GJ-4 alleviated cognitive deficits of APP/PS1 transgenic mice [J]. *Phytomedicine*, 2021, 93: 153780.
- [47] Elali A, Rivest S. The role of ABCB1 and ABCA1 in beta-amyloid clearance at the neurovascular unit in Alzheimer's disease [J]. *Front Physiol*, 2013, 4: 45.
- [48] 张舒蕾, 张丽艳, 李珍慧, 等. 阿尔茨海默病小鼠模型中 TRPC3 通过上调 ZO-1 和 LRP-1 蛋白表达清除 β 淀粉样蛋白沉积 [J]. *中国医科大学学报*, 2022, 51(12): 1116-1120.
- [49] Zhang Z H, Liu H, Zhao Z, *et al.* GJ-4 alleviates $A\beta_{25-35}$ -induced memory dysfunction in mice through protecting the neurovascular unit [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 127: 110131.
- [50] Marwarha G, Prasanthi J R, Schommer J, *et al.* Molecular interplay between leptin, insulin-like growth factor-1, and β -amyloid in organotypic slices from rabbit hippocampus [J]. *Mol Neurodegener*, 2011, 6(1): 41.
- [51] Zhao C H, Zhang H J, Li H, *et al.* Geniposide ameliorates cognitive deficits by attenuating the cholinergic defect and amyloidosis in middle-aged Alzheimer model mice [J]. *Neuropharmacology*, 2017, 116: 18-29.
- [52] Cho H J, Son S M, Jin S M, *et al.* RAGE regulates BACE1 and $A\beta$ generation via NFAT1 activation in Alzheimer's disease animal model [J]. *FASEB J*, 2009, 23(8): 2639-2649.
- [53] Liu Z X, Zhang Y L, Liu J H, *et al.* Geniposide attenuates the level of $A\beta_{1-42}$ via enhancing leptin signaling in cellular and APP/PS1 transgenic mice [J]. *Arch Pharm Res*, 2017, 40(5): 571-578.
- [54] Zhang Z H, Wang X J, Zhang D, *et al.* Geniposide-mediated protection against amyloid deposition and behavioral impairment correlates with downregulation of mTOR signaling and enhanced autophagy in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Aging*, 2019, 11(2): 536-548.
- [55] Li M T, Cai N, Gu L, *et al.* Genipin attenuates tau phosphorylation and $A\beta$ levels in cellular models of Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(8): 4134-4144.
- [56] Weingarten M D, Lockwood A H, Hwo S Y, *et al.* A protein factor essential for microtubule assembly [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1975, 72(5): 1858-1862.
- [57] Buée L, Bussi re T, Bu e-Scherrer V, *et al.* Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders 11 these authors contributed equally to this work [J]. *Brain Res Rev*, 2000, 33(1): 95-130.
- [58] Gu Y, Oyama F, Ihara Y. Tau is widely expressed in rat tissues [J]. *J Neurochem*, 1996, 67(3): 1235-1244.

- [59] 成秀梅, 余子楠, 王凌霄, 等. 调节 tau 蛋白磷酸化信号通路的研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2025, 45(3): 751-756.
- [60] 董璐萌. 中药栀子对 APP/PS1/tau 三转基因阿尔茨海默症小鼠药理活性研究 [D]. 遵义: 遵义医学院, 2018.
- [61] Ikonomidou C, Kaindl A M. Neuronal death and oxidative stress in the developing brain [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 14(8): 1535-1550.
- [62] Chen F Z, Zhao Y, Chen H Z. microRNA-98 reduces amyloid β -protein production and improves oxidative stress and mitochondrial dysfunction through the Notch signaling pathway via HEY2 in Alzheimer's disease mice [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(1): 91-102.
- [63] 王准, 孙谕莹, 黄汉昌. 氧化应激与阿尔茨海默病的病理关系及干预 [J]. 措施生命科学, 2023, 35(4): 519-28.
- [64] Valko M, Leibfritz D, Moncol J, et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2007, 39(1): 44-84.
- [65] Blomgren K, Hagberg H. Free radicals, mitochondria, and hypoxia-ischemia in the developing brain [J]. *Free Radic Biol Med*, 2006, 40(3): 388-397.
- [66] Ye J X, Wu J Y, Ai L, et al. Geniposide effectively safeguards HT₂₂ cells against A β -induced damage by activating mitophagy via the PINK1/Parkin signaling pathway [J]. *Biochem Pharmacol*, 2024, 226: 116296.
- [67] Lv C, Liu X L, Liu H J, et al. Geniposide attenuates mitochondrial dysfunction and memory deficits in APP/PS1 transgenic mice [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2014, 11(6): 580-587.
- [68] 张忠文, 赵瑞, 齐雅茜, 等. AGE-RAGE 在骨质疏松症中的作用 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2024, 30(10): 1483-1486.
- [69] 岳钰茗, 杨冰, 周福军, 等. 基于均匀设计实验的栀子-三七主要有效成分抗 A β ₁₋₄₂ 诱导 SH-SY5Y 细胞损伤的配伍研究 [J]. 中国新药杂志, 2023, 32(18): 1882-92.
- [70] Huang X F, Li J J, Tao Y G, et al. Geniposide attenuates A β ₂₅₋₃₅-induced neurotoxicity via the TLR4/NF- κ B pathway in HT₂₂ cells [J]. *RSC Adv*, 2018, 8(34): 18926-18937.
- [71] 马睿, 王银仓, 赵楠, 等. 中医药调控 TLR4/NF- κ B 信号通路治疗缺血性脑卒中 [J]. 中医学报, 2024(9): 1932-1940.
- [72] 左月明, 刘电航, 张忠立. 杜仲提取物对异质性及多因性阿尔茨海默病模型大鼠空间学习记忆的影响 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(6): 1296-1298.
- [73] Trivedi S, Maurya P, Sammi S R, et al. 5-Desmethylnobiletin augments synaptic ACh levels and nicotinic ACh receptor activity: A potential candidate for alleviation of cholinergic dysfunction [J]. *Neurosci Lett*, 2017, 657: 84-90.
- [74] 李鹏, 刘瑛丽, 骆彤, 等. 阿尔茨海默病的神经炎症及中药抗炎机制研究进展 [J]. 中医学报, 2024(9): 1-8.
- [75] Yin F, Sancheti H, Patil I, et al. Energy metabolism and inflammation in brain aging and Alzheimer's disease [J]. *Free Radic Biol Med*, 2016, 100: 108-122.
- [76] 赵梦琦, 廖红. 神经炎症与疾病中的认知功能障碍的关系研究进展 [J]. 中国药科大学学报, 2019, 50(4): 497-504.
- [77] Efthymiou A G, Goate A M. Late onset Alzheimer's disease genetics implicates microglial pathways in disease risk [J]. *Mol Neurodegener*, 2017, 12(1): 43.
- [78] Villegas-Llerena C, Phillips A, Garcia-Reitboeck P, et al. Microglial genes regulating neuroinflammation in the progression of Alzheimer's disease [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2016, 36: 74-81.
- [79] Griciuc A, Serrano-Pozo A, Parrado A R, et al. Alzheimer's disease risk gene CD33 inhibits microglial uptake of amyloid beta [J]. *Neuron*, 2013, 78(4): 631-643.
- [80] Bertram L, Lange C, Mullin K, et al. Genome-wide association analysis reveals putative Alzheimer's disease susceptibility loci in addition to APOE [J]. *Am J Hum Genet*, 2008, 83(5): 623-632.
- [81] Wang Y B, Gong Q M, Pan H Y, et al. *Gardenia jasminoides* J. Ellis extract attenuates memory impairment in rats with Alzheimer's disease by suppressing NLRP3 inflammasome [J]. *Brain Res*, 2024, 1824: 148687.
- [82] Zang C, Liu H, Ju C, et al. Correction: *Gardenia jasminoides* J. Ellis extract alleviated white matter damage through promoting the differentiation of oligodendrocyte precursor cells via suppressing neuroinflammation [J]. *Food Funct*, 2024, 15(2): 1052.
- [83] Nam K N, Park Y M, Jung H J, et al. Anti-inflammatory effects of crocin and crocetin in rat brain microglial cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 648(1/2/3): 110-116.
- [84] Cai Z Y, Xiao M. Oligodendrocytes and Alzheimer's disease [J]. *Int J Neurosci*, 2016, 126(2): 97-104.
- [85] Nasrabady S E, Rizvi B, Goldman J E, et al. White matter changes in Alzheimer's disease: A focus on myelin and oligodendrocytes [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2018, 6(1): 22.
- [86] 夏敏, 柳太云. 血脑屏障与 β -淀粉样蛋白相互作用在阿尔茨海默病的研究进展 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2017, 44(2): 188-191.
- [87] Gentile M T, Poulet R, Di Pardo A, et al. Beta-amyloid deposition in brain is enhanced in mouse models of arterial hypertension [J]. *Neurobiol Aging*, 2009, 30(2): 222-228.
- [88] Fang F, Lue L F, Yan S, et al. RAGE-dependent signaling in microglia contributes to neuroinflammation, A β accumulation, and impaired learning/memory in a mouse

- model of Alzheimer's disease [J]. *FASEB J*, 2010, 24(4): 1043-1055.
- [89] Yan S S, Chen D, Yan S Q, *et al*. RAGE is a key cellular target for Abeta-induced perturbation in Alzheimer's disease [J]. *Front Biosci*, 2012, 4(1): 240-250.
- [90] Lv C, Wang L, Liu X L, *et al*. Multi-faced neuroprotective effects of geniposide depending on the RAGE-mediated signaling in an Alzheimer mouse model [J]. *Neuropharmacology*, 2015, 89: 175-184.
- [91] 王旭. 三七、栀子有效组分及配伍对 AD 胆碱能系统作用机制的研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [92] 叶芸, 张文均, 刘柳, 等. APP/PS1 双转基因小鼠早期记忆功能障碍与胆碱能系统的关系研究 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2012, 19(2): 112-115.
- [93] Traissard N, Herbeaux K, Cosquer B, *et al*. Combined damage to entorhinal cortex and cholinergic basal forebrain neurons, two early neurodegenerative features accompanying Alzheimer's disease: Effects on locomotor activity and memory functions in rats [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2007, 32(4): 851-871.
- [94] Bartus R T. On neurodegenerative diseases, models, and treatment strategies: Lessons learned and lessons forgotten a generation following the cholinergic hypothesis [J]. *Exp Neurol*, 2000, 163(2): 495-529.
- [95] 李若雨, 邓萍. 乙酰胆碱酯酶抑制剂多奈哌齐衍生物的理性设计 [J]. 原子与分子物理学报, 2023, 40(2): 1-5.
- [96] 应侠, 吴振, 雷严, 等. 阿尔茨海默病的发病机制及治疗药物研究进展 [J]. 中国药房, 2014, 25(33): 3152-3155.
- [97] Zang C X, Bao X Q, Li L, *et al*. The protective effects of *Gardenia jasminoides* (*Fructus Gardenia*) on amyloid- β -induced mouse cognitive impairment and neurotoxicity [J]. *Am J Chin Med*, 2018, 46(2): 389-405.
- [98] Zhang W, Xu C C, Sun J C, *et al*. Impairment of the autophagy-lysosomal pathway in Alzheimer's diseases: Pathogenic mechanisms and therapeutic potential [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(3): 1019-1040.
- [99] Wei Z B, Yuan Y F, Jaouen F, *et al*. SLC35D3 increases autophagic activity in midbrain dopaminergic neurons by enhancing BECN1-ATG14-PIK3C3 complex formation [J]. *Autophagy*, 2016, 12(7): 1168-1179.
- [100] Vidal R L, Matus S, Bargsted L, *et al*. Targeting autophagy in neurodegenerative diseases [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2014, 35(11): 583-591.
- [101] Perez Ortiz J M, Swerdlow R H. Mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease: Role in pathogenesis and novel therapeutic opportunities [J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(18): 3489-3507.
- [102] Pradeepkiran J A, Reddy P H. Defective mitophagy in Alzheimer's disease [J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 64: 101191.
- [103] Pugsley H R. Quantifying autophagy: Measuring LC3 puncta and autolysosome formation in cells using multispectral imaging flow cytometry [J]. *Methods*, 2017, 112: 147-156.
- [104] Zhang K, Zhu S O, Li J M, *et al*. Targeting autophagy using small-molecule compounds to improve potential therapy of Parkinson's disease [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(10): 3015-3034.
- [105] Sun Y X, Ji X M, Mao X O, *et al*. Differential activation of mTOR complex 1 signaling in human brain with mild to severe Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 38(2): 437-444.
- [106] Shaw R J, Kosmatka M, Bardeesy N, *et al*. The tumor suppressor LKB1 kinase directly activates AMP-activated kinase and regulates apoptosis in response to energy stress [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(10): 3329-3335.
- [107] Ganesan R, Hos N J, Gutierrez S, *et al*. *Salmonella* Typhimurium disrupts Sirt1/AMPK checkpoint control of mTOR to impair autophagy [J]. *PLoS Pathog*, 2017, 13(2): e1006227.
- [108] Lan F, Cacicedo J M, Ruderman N, *et al*. SIRT1 modulation of the acetylation status, cytosolic localization, and activity of LKB1. Possible role in AMP-activated protein kinase activation [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(41): 27628-27635.
- [109] Couch F J, Wang X Y, Wu G J, *et al*. Localization of PS6K to chromosomal region 17q23 and determination of its amplification in breast cancer [J]. *Cancer Res*, 1999, 59(7): 1408-1411.
- [110] 李宜醒, 姚伟静, 易聪. 细胞自噬研究进展 [J]. 中国细胞生物学学报, 2019, 41(2): 192-201.
- [111] Mao N, Cheng Y, Shi X L, *et al*. Ginsenoside Rg₁ protects mouse podocytes from aldosterone-induced injury *in vitro* [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2014, 35(4): 513-522.
- [112] Srikanth V, Maczurek A, Phan T, *et al*. Advanced glycation endproducts and their receptor RAGE in Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2011, 32(5): 763-777.
- [113] Deane R, Singh I, Sagare A P, *et al*. A multimodal RAGE-specific inhibitor reduces amyloid β -mediated brain disorder in a mouse model of Alzheimer disease [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(4): 1377-1392.
- [114] 饶志, 张帆, 董毓松, 等. 栀子“辨状论质”及其品质成因研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(6): 1998-2004.

[责任编辑 赵慧亮]