

石菖蒲及其活性成分防治阿尔茨海默病研究进展

杨鑫^{1,2}, 马慧芬^{1,2}, 谢治深^{1,2}, 郭艺青^{1,2}, 苏运芳^{1,2}, 邵思迈^{1,2}, 张振强^{1,2*}, 曹兵^{1,2*}

1. 河南中医药大学中医药科学院, 河南 郑州 450046

2. 中西医防治重大疾病河南省协同创新中心, 河南 郑州 450046

摘要: 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种慢性神经退行性疾病。AD 发病机制复杂, 且临床缺乏有效治疗药物。石菖蒲 *Acori Tatarinowii Rhizoma* 在临床防治 AD 的单味药使用频次中位居榜首, 具有醒神益智、开窍豁痰的功效。通过系统整合 AD 病理机制研究进展, 总结了石菖蒲的活性成分 (包括挥发性成分、生物碱、有机酸、萜类) 及其防治 AD 的作用机制。发现石菖蒲及其活性成分可通过抗神经炎症、抑制氧化应激、改善胆碱能系统、修复血脑屏障等多途径发挥防治 AD 的作用, 阐明了其多成分、多靶点治疗 AD 的优势。为石菖蒲的后续临床合理应用提供了理论支撑, 并为深入探究其现代作用机制提供了新的研究思路。

关键词: 石菖蒲; 阿尔茨海默病; 活性成分; A β 沉积; Tau 蛋白过度磷酸化; 神经炎症; 氧化应激; 细胞自噬; 胆碱能系统功能障碍; 钙稳态失调; 血脑屏障

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)04-1506-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.04.026

Research progress on *Acori Tatarinowii Rhizoma* and its active constituents in prevention and treatment of Alzheimer's disease

YANG Xin^{1,2}, MA Huifen^{1,2}, XIE Zhishen^{1,2}, GUO Yiqing^{1,2}, SU Yunfang^{1,2}, SHAO Simai^{1,2}, ZHANG Zhenqiang^{1,2}, CAO Bing^{1,2}

1. Academy of Traditional Chinese Medicine, Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

2. Henan Provincial Collaborative Innovation Center for Prevention and Treatment of Major Diseases in Chinese and Western Medicine, Zhengzhou 450046, China

Abstract: Alzheimer's Disease (AD) is a chronic neurodegenerative disorder characterized by a complex pathogenesis and a lack of effective clinical treatments. Shichangpu (*Acori Tatarinowii Rhizoma*) is the most commonly used single herb in clinical practice for the prevention and management of AD, recognized for its cognitive-enhancing and phlegm-resolving properties. By integrating advances in research on AD pathological mechanisms, this study synthesizes current knowledge regarding the active components of *Acori Tatarinowii Rhizoma*—including volatile components, alkaloids, organic acids, and terpenes—and their mechanisms of action in AD prevention and treatment. Evidence indicates that *Acori Tatarinowii Rhizoma* and its bioactive constituents exert anti-AD effects through multiple pathways, such as suppressing neuroinflammation, inhibiting oxidative stress, enhancing cholinergic function, and restoring blood-brain barrier integrity. These findings underscore its multi-component, multi-target therapeutic potential in AD intervention. This review provides a theoretical basis for the rational clinical application of *Acori Tatarinowii Rhizoma* and offers new perspectives for elucidating its modern pharmacological mechanisms.

Key words: *Acori Tatarinowii Rhizoma*; Alzheimer's disease; active ingredient; A β deposition; Tau hyperphosphorylation; neuroinflammation; oxidative stress; autophagy; cholinergic dysfunction; calcium homeostasis disruption; blood-brain barrier

收稿日期: 2025-08-13

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82274612); 国家自然科学基金资助项目 (82305087); 国家自然科学基金资助项目 (82575183); 中国博士后科学基金资助项目 (2025M783967); 河南省重点研发 (231111312900); 河南省中医药科研专项 (2025ZY3153)

作者简介: 杨鑫, 硕士研究生, 研究方向为中西医结合防治脑病的基础与临床。E-mail: 13526791542@163.com

*通信作者: 张振强, 博士, 教授, 从事中西医结合防治重大慢病、脑病的基础与临床研究。E-mail: zhang_zhenqiang@126.com
曹兵, 助理研究员, 从事中医药防治衰老性疾病药效物质基础及作用机制研究。E-mail: cb960821@163.com

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种起病隐匿且多发于老年期的慢性中枢神经系统退行性疾病^[1]。2019年调查结果显示全球约5700万人患有AD; 预计2050年, 患病人数将增长到15300万^[2]。中国AD及其他痴呆患病人数达131.43万, 约占全球数量的25.5%^[3]。AD患病人数急剧升高, 给全球经济带来了沉重负担。调查预测2020—2050年全球因AD产生的治疗成本将高达14.5万亿美元, 其中中国面临的经济负担最为突出, 将承担约2.96万亿美元的治疗成本^[4]。AD的高患病率、高额经济负担引起诸多学者致力于AD发病机制及药物研究。

AD患者的主要临床特征是脑内 β 淀粉样蛋白(β -amyloid peptide, A β)沉积形成的老年斑、Tau蛋白过度磷酸化(Tau phosphorylation, p-Tau)导致的神经元纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)及神经元突触功能异常而导致的进行性记忆力减退和认知功能障碍^[5]。AD发病机制复杂, 除了经典的A β 和Tau蛋白假说, 还与神经炎症、氧化应激、胆碱能系统功能障碍、钙稳态失调、细胞自噬及血脑屏障损伤等密切相关^[6-10]。目前临床治疗AD的药物多以单靶点化学药物为主, 疗效具有一定的局限性。中医药经过千年沉淀, 在治疗疾病方面积累了丰富的经验。中药的多成分可通过多靶点协同作用调控疾病不同的信号通路、炎症因子网络及代谢节点, 形成“病证结合”的多维度治疗效应^[11-12]。

石菖蒲为天南星科植物石菖蒲 *Acorus tatarinowii* Schott 的干燥根茎, 具有醒神益智、开窍豁痰的功效, 在AD中医药治疗体系中占据重要地位。现代临床研究发现, 该药材在痴呆、健忘等中枢神经系统疾病的治疗中应用频率居于首位, 且疗效显著^[13-15]。鉴于石菖蒲在临床治疗AD的应用中已取得了确切疗效, 且其活性成分和防治AD的作用机制不断被发现, 使其逐渐成为中药研究领域的热点药物。因此本文从AD的发病机制角度, 总结石菖蒲及其活性成分在治疗AD方面的研究, 为深入探究其现代作用机制提供了新的研究思路。

1 AD 的相关研究

AD是一种持续缓慢发展的神经系统退行性疾病, 随病情发展患者会逐渐失去日常生活能力, 严重影响其生活质量。目前对于AD的相关研究较多, 但内容较为分散, 现将从中医和现代医学对AD发病机制研究现状进行概括总结。

1.1 中医对AD病因病机的研究

中医根据临床特征及表现将AD归类于“痴呆”“健忘”“多忘”“好忘”等范畴^[16]。《灵枢·天年》云: “六十岁, 心气始衰, 苦忧悲, 血气懈惰, 故好卧, 八十岁, 肺气衰, 魄离, 故言善误”, 认识到老年人思维障碍与五脏气血盛衰有关。中医认为, AD主要病位在脑, 与心、肝、脾、肾功能失调密切相关; 病因为本虚标实, 患者多由于脏腑功能衰退, 导致痰浊、瘀血痹阻脑络以致元神失养, 出现健忘、失语、失认、生活能力下降甚至丧失等一系列临床症状^[17]。五脏虚衰是AD发生的主要病机, 而痰浊、瘀血是加重AD发生发展的关键因素。清代《类证治裁》认为: “脑为元神之府, 精髓之海”, 主宰人的精神情志活动, 脑的功能与五脏之间关系密不可分。AD患者大多为老年人群, 其五脏功能虚弱, 肾精亏虚无法充养脑府; 脾失运化导致水谷精微无法吸收; 肝血亏虚无法滋养脑络; 肺气亏虚无法将精微物质向上布散; 心气亏虚导致脉络不畅脑络失养, 五脏病机相互影响, 最终导致脏腑功能异常, 脑神失用, 最终引起AD的发生^[18]。AD的“标实”主要体现在痰、瘀之间互相影响, 痰积日久影响血液运行, 久滞成瘀; 而血瘀又会引起水液运行分布障碍产生痰饮, 二者相互作用形成恶性循环^[19]。中医在治疗AD中深刻认识到“痰瘀互结、蒙蔽清窍”是其核心病机之一, 并强调化痰祛瘀法为其重要治则, 已成为临床辨治AD的核心策略与有效途径, 其病理内涵与现代AD的核心发病机制“A β 沉积、Tau蛋白过度磷酸化”存在高度相关性^[20]。因此, 从痰论治有望成为AD的有效治疗策略。《石室密录》中记述: “痰气最盛, 呆气最深”, 认为健忘因痰致病, 痰盛而发健忘^[21]。痰浊是由于脏腑功能失调或衰退而产生的, 痰浊可以导致血瘀, 血瘀又可以加速痰浊的产生, 二者可互相影响、转化, 以致加重病情。“痰不化则窍不开, 瘀不除则神明不能自主”, 因此清除体内的痰浊是治疗AD必不可少的关键因素^[22]。石菖蒲具有醒神益智、开窍豁痰的功效作用, 与AD的化痰开窍治法高度契合。此外, 研究发现治疗AD的临床方剂中石菖蒲的使用频率最高, 远志、熟地黄、茯苓等次之, 这些药物在防治AD中均具有良好的治疗效果^[15,23]。本文对石菖蒲改善AD的作用机制研究进行总结, 为临床使用石菖蒲防治AD提供科学依据。

1.2 现代医学对AD发病机制的研究

现代医学对AD的认识已从最初的A β 级联假

说和 Tau 蛋白假说, 逐步扩展到神经炎症、氧化应激、细胞自噬、胆碱能系统功能障碍、钙稳态失调、血脑屏障等方面。

1.2.1 A β 沉积 正常情况下, 脑内 A β 的产生与降解处于动态平衡; 但 AD 脑内淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 的异常切割可导致 A β 的生成增加。AD 脑内 APP 经过 β -分泌酶 1 (β -secretase 1, BACE1) 和 γ -分泌酶 2 步切割形成 A β 多肽并在细胞外沉积形成可溶性寡聚体和斑块^[24]。这种聚集可能会导致神经炎症、氧化应激和对细胞的毒性作用, 从而加速 AD 的进展过程^[25]。研究发现 A β 通过激活小胶质细胞使其产生肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 等炎症因子, 进而损伤小鼠记忆和认知功能^[26]。A β 还可增强还原性氧化酶的活性及 mRNA 的表达, 引起神经元氧化应激加剧神经元凋亡^[27-28]。此外, A β 累积导致脑源性神经生长因子 (brain-derived growth factor, BDNF) 和胶质细胞源性神经营养因子 (glial cell-derived neurotrophic factor, GDNF) 等表达降低及细胞能量代谢障碍, 进一步加剧神经元功能受损^[29]。低密度脂蛋白受体相关蛋白-1 (low-density lipoprotein receptor-related protein-1, LRP-1) 作为一种清除脑内 A β 、维持其动态平衡的核心转运蛋白, 可以将 A β 从脑内向外周转运, 加速 A β 的清除。研究发现 AD 患者脑内 LRP-1 表达降低, 会导致 A β 清除减少而累积, 加剧认知障碍^[30]。由此可见, AD 患者脑内大量的 A β 沉积可通过多个途径加速 AD 病程进展。

1.2.2 Tau 蛋白过度磷酸化 Tau 蛋白是一种存在于神经系统中与微管结合的相关蛋白^[31]。正常情况下, Tau 蛋白在特定的丝氨酸和苏氨酸位点发生磷酸化, 有助于其与微管结合并维持微管稳定性。但在 AD 病理状态下, Tau 蛋白过度磷酸化, 导致其从微管上解离, 致使微管系统解体; 并引起 Tau 蛋白聚集体和 NFTs 的形成^[32]。p-Tau 蛋白和 NFTs 增多导致神经元突触附近线粒体数量减少, 引起能量供应障碍、氧化应激等反应, 最终导致突触功能损伤, 加速 AD 认知障碍^[33-34]。p-Tau 蛋白还能扩大 A β 的神经毒性作用进而损害患者的学习认知能力^[35]。研究发现 Tau 蛋白过度磷酸化主要是由于激酶-磷酸酶失衡引起的, 活化的细胞周期素依赖蛋白激酶 (cyclin-dependent kinase 5, CDK5)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases,

MAPK)、磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)、糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)、Wnt/ β -连环蛋白 (β -catenin) 及 Ca²⁺相关信号通路均能够引起 Tau 蛋白过度磷酸化^[36]。因此后续可针对上述通路靶点开展药物研究, 寻找延缓 AD 病情进展的潜在药物。

1.2.3 神经炎症 神经炎症是大脑中免疫细胞激活所产生的免疫反应, 主要涉及小胶质细胞、星形胶质细胞等免疫细胞^[37]。神经炎症是 AD 的核心病理特征之一, 其在轻度认知障碍阶段即已出现, 并通过多种机制加速 AD 病情的恶化进程^[38]。AD 患者脑内小胶质细胞、星形胶质细胞异常激活导致核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、MAPK、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 及环氧化酶等信号通路释放 IL-1、IL-6、TNF- α 等促炎因子, 加剧 A β 和 Tau 蛋白的积累, 引起神经元损伤和认知功能障碍^[39-40]。同样, A β 和 Tau 蛋白的累积也会加剧脑内神经炎症, 二者形成恶性循环。进一步研究显示, 脑内免疫细胞 (如小胶质细胞) 可通过激活 NF- κ B、NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)、环鸟苷酸-腺苷酸合成酶-干扰素基因刺激蛋白 (cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon genes, cGAS-STING) 并降低髓系细胞触发受体 2 (triggering receptor expressed on myeloid cells 2, TREM2) 通路影响神经炎症反应, 从而加速 AD 病理进程的发展^[41]。同时, 神经炎症反应会引起血脑屏障通透性增加, 脑内稳态环境遭到破坏^[42]。而开心散、黑逍遥散等通过抑制神经炎症反应改善 AD 学习记忆能力^[43-44]。总之, 小胶质细胞与星形胶质细胞的异常激活及其介导的神经炎症, 是驱动 AD 发生发展的关键病理过程。因此, 深入解析该过程的分子机制, 进而开发有效的抗神经炎症药物, 对于 AD 的防治具有重大意义。

1.2.4 氧化应激 氧化应激是指体内氧化和抗氧化系统之间失去稳态, 导致活性氧和活性氮等自由基过度积累, 并引发细胞损伤的过程。生理水平的活性氧作为重要的信号分子, 通过激活或影响 MAPK、PI3K/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)、NF- κ B、缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 等通路, 参与细胞增殖、存活、代谢及免疫防御等过程; 同时通过调控 NLRP3 炎症小

体和 PTEN 诱导激酶 1 (PTEN induced kinase 1, PINK1)/帕金蛋白 (Parkin) 介导的线粒体自噬等机制, 参与应激反应与细胞质量控[45-48]。在 AD 中, A β 沉积、Tau 蛋白异常磷酸化、神经炎症等均可导致活性氧产生过量, 引发氧化应激。同时, 过度的氧化应激通过激活 Notch1 信号通路与 APP 竞争性结合 γ -分泌酶, 从而促进 A β 沉积, 并降低细胞自噬水平减少 A β 清除, 加速神经元死亡[49]; 并且氧化应激还通过激活 PI3K/Akt 通路, 降低蛋白磷酸酶 2A (protein phosphatase 2A, PP2A) 活性从而使 Tau 蛋白异常磷酸化并导致 NFTs 的形成[50]。总之, 氧化应激作为 AD 发病过程中的“失衡”状态, 其代表的细胞内氧化还原平衡失调, 启动并加速了 A β 沉积、Tau 蛋白过度磷酸化及神经炎症等关键病理进程。

1.2.5 细胞自噬 自噬是一个高度保守的生理过程, 细胞通过自噬可以靶向清除体内功能受损的细胞器及错误折叠的蛋白质以维持内环境稳定[6,51]。研究发现自噬受损广泛存在于 AD 患者及动物脑内, 并且自噬通量异常会促进 AD 的进展[52-53]。自噬过程包括自噬信号的诱导激活、自噬膜的延伸与闭合、自噬-溶酶体的形成及溶酶体的降解与回收[54-55]。在生理状态下, 自噬通过溶酶体降解途径清除错误折叠蛋白及受损细胞器, 分解产物 (氨基酸、脂肪酸) 被细胞循环利用, 维持蛋白质稳态。而在 AD 中, A β 和 p-Tau 蛋白的累积通过 PI3K/Akt-mTOR 信号通路的激活, 抑制 UNC-51 样激酶 1 (UNC-51-like kinase 1, ULK1) 复合物磷酸化, 阻断自噬起始; 同时下调苜蓿素 1 (Beclin-1, BECN1) 表达并增强其与 B 淋巴细胞瘤-2 的结合, 破坏 III 型 PI3K (VPS34) 介导的自噬体成核, 最终引起自噬抑制或自噬损伤, 特别是自噬溶酶体障碍, 导致异常蛋白清除受损, 进一步加剧 A β 和 p-Tau 蛋白积聚[56]。近期研究发现 mTOR 抑制剂雷帕霉素、AMPK 激活剂 (二甲双胍、白藜芦醇等) 等自噬增强剂可改善 AD 患者认知功能障碍[6]。Lachance 等[57]发现通过调节海马自噬蛋白复合物核受体结合因子 2 (nuclear receptor binding factor 2, NRBF2) 能够降低 AD 小鼠脑内 A β 水平并改善认知记忆能力。因此, 自噬功能正常对维持 AD 脑内环境稳态至关重要, 靶向细胞自噬增加脑内代谢废物的清除是治疗 AD 极具潜力的途径之一。

1.2.6 胆碱能系统功能障碍 胆碱能系统以神经

递质乙酰胆碱为主, 乙酰胆碱广泛分布于脑干的网状结构及神经元中, 胆碱能神经元对于记忆和认知功能尤为重要, 并且可以促进突触传递及神经元的修复[58-60]。近年来, 神经影像学研究发现在 AD 前期, 已出现胆碱能系统的结构性损害, 主要表现为基底前脑胆碱能神经元的丢失及向皮层和海马的投射纤维减少, 导致胆碱能功能缺陷[61-63]。胆碱能系统功能异常会进一步加剧 AD 病程的发展[64-67]。研究表明胆碱能系统的功能障碍能够抑制 α -分泌酶活性并促进 β -分泌酶的表达使 A β 生成增加; 同时通过抑制环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP)-蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 信号通路, 增强 GSK-3 β 活性及活化 CDK5/p25 通路并使 PP2A 去甲基化从而导致 Tau 蛋白的过度磷酸化, 而且能够与 A β 协同作用进一步引起神经炎症、神经元毒性等现象[64-65]。目前临床使用的多奈哌齐、加兰他敏等均属于抗胆碱酯酶药物, 但这些药物具有一定的不良反应, 并且只能缓解症状无法阻止疾病进程。后续围绕胆碱能系统的药物研发应该考虑减轻不良反应, 并探索联合用药的方式, 实现多角度治疗疾病。

1.2.7 钙稳态失调 正常情况下细胞内 Ca²⁺水平维持稳定, 并参与体内细胞增殖与分化、神经元信号传导等生物学过程[68]。钙稳态失调可以通过 A β 水平、Tau 蛋白异常磷酸化、神经炎症等机制影响 AD 的发展[69-70]。当细胞内 Ca²⁺浓度过高时, 可直接激活钙依赖蛋白酶 (Calpain) 通过抑制 α -分泌酶活性, 从而阻碍非淀粉样蛋白生成途径; 同时激活钙调磷酸酶 (Calcineurin) 导致 γ -分泌酶核心组分 Presenilin-1 去磷酸化, 增加 A β ₄₂ 生成。同时, Ca²⁺浓度过高可破坏内质网钙稳态, 诱发内质网应激进而上调 β -分泌酶的表达, 这些因素共同作用增加了 A β 生成[71]。此外, Ca²⁺浓度升高, 可促进 Tau 蛋白的异常磷酸化, 影响微管系统的结构稳定, 进一步加剧 AD 的发展进程[72]。脑内胶质细胞中的 Ca²⁺水平失衡也会引起神经炎症, 加剧神经元损伤[73]。研究发现细胞膜、内质网、线粒体和溶酶体膜上的转运蛋白对介导 Ca²⁺调控突触可塑性具有关键作用; 同时 Ca²⁺失调还能够引起线粒体膜通透性转换孔的持续开放, 导致细胞内活性氧含量升高, 引起神经元的潜在凋亡[71,74-75]。总之, 钙稳态的失调与 AD 发生发展密切相关, 是治疗 AD 策略关键环节之一。

1.2.8 血脑屏障破坏 血脑屏障主要由脑微血管

内皮细胞、星形胶质细胞的足突、周细胞及基底膜等组成，具有抵挡外源性物质从血液进入大脑实质，维持大脑自身稳态的功能^[76]。研究表明，血脑屏障损坏独立于正常衰老的认知障碍，可作为早期认知功能障碍的诊断指标^[77]。内皮细胞、周细胞及星形胶质细胞功能受损引起血脑屏障致密性遭到破坏，从而导致血脑通透性增加、转运功能异常，最终引发脑组织病理改变^[78]。在 AD 患者脑中，位于血脑屏障上的介导 Aβ 从外周向脑内转移的晚期糖基化终末产物受体（receptor for advanced glycation end-products, RAGE）水平升高，而介导 Aβ 从脑内清除的 P-糖蛋白（P-glycoprotein, P-gp）、

ATP 结合盒转运蛋白和 LRP-1 水平降低，加剧了 Aβ 沉积^[79]。紧密连接是由细胞骨架蛋白、胞质附着蛋白和跨膜蛋白在脑微血管内皮细胞（brain microvascular endothelial cells, BMEC）间组装形成的复合结构，与 BMEC 共同构成血脑屏障选择性通透功能的结构基础^[80-81]。而 AD 患者脑内 Aβ、和 p-Tau 蛋白及炎症因子等均可以破坏紧密连接结构导致血脑屏障通透性增加，使外周血液中炎症因子等代谢废物进入脑内，加剧脑损伤^[82]。总之，血脑屏障损伤是 AD 早期的重要事件，其通过破坏 Aβ 清除平衡及结构完整性，参与并推动疾病的恶性进展。

AD 相关发病机制见图 1。

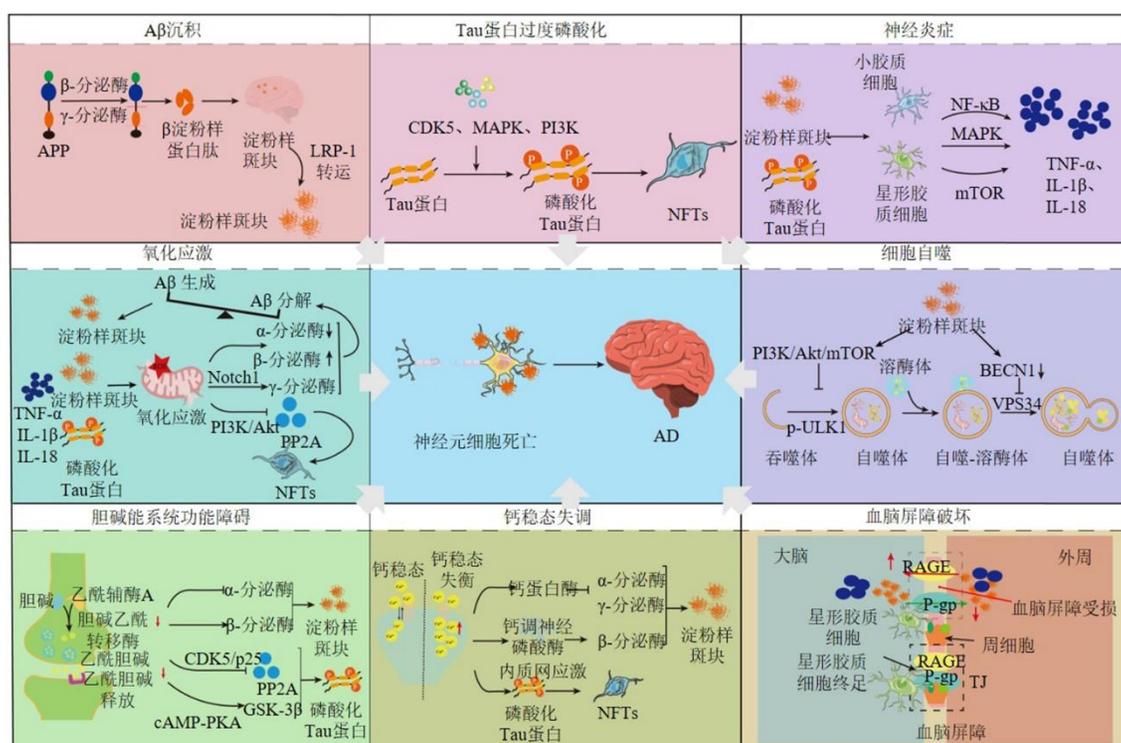


图 1 AD 相关发病机制

Fig. 1 Pathogenesis associated with AD

2 石菖蒲防治 AD 的研究

石菖蒲最早载于《神农本草经》，被列为上品药物，其“主风寒湿痹，咳逆上气，开心孔，补五脏，通九窍”。石菖蒲气芳香，味苦、微辛，入心、胃二经，属开窍类药物，行散之力较强，具有醒神益智、开窍豁痰的功效。中医认为石菖蒲可驱除脑中一切痰涎、瘀血等有形及无形之邪，促进气机的运行减少痰浊对脑络的阻塞，改善大脑的气血流通和营养供应，使清窍得开、神明复位，进而改善患者的认知功能和精神状态^[15]。古代医家多次应用石菖蒲治

疗痴呆、健忘等疾病，如在《辨证录》治疗呆病的名方“洗心汤”中石菖蒲发挥宣窍祛痰功效；《仁斋直指方论》所载的养心汤中石菖蒲起到开窍、醒神的作用；《千金方·备急千金要方》的开心散中石菖蒲起到豁痰开窍的作用。现代研究发现石菖蒲通过 BACE1、LRP-1、MAPK、PI3K、GSK-3β 等多靶点、通路减少 Aβ 沉积和降低 Tau 蛋白过度磷酸化以减少其神经毒性和对脑神经血管的损伤，从而有效减缓 AD 的发展进程^[83-84]。由此可见，石菖蒲在治疗 AD 方面具有显著优势。

2.1 化学成分研究

石菖蒲药效的发挥与其所含的化学成分密切相关。现代药物化学研究发现石菖蒲的化学成分主要包含挥发油类、萜类、黄酮类、醌类、生物碱类、有机酸类、氨基酸类及糖类^[85-87]。《中国药典》2025年版记载石菖蒲挥发油含量不得低于1.0% (mL/g)。挥发油中主要含醚、烯、醇、酮、酚、酯、醛等化合物。现代研究发现 α -细辛醚、 β -细辛醚及丁香酚含量较高,为石菖蒲挥发油中的主要成分^[88]。此外,石菖蒲中还包含丹皮酚、柠檬烯、樟脑、芳樟醇等挥发性成分^[89-90]。萜类化合物根据异戊二烯的结构单位数目可将其分为单萜、倍半萜、二萜等,目前从石菖蒲中分离鉴定出的萜类化合物主要有羽扇豆醇、谷甾醇、水菖蒲酮、菖蒲螺烯酮^[91]。黄酮类是具有广泛生物活性的一类呈黄色或淡黄色且分子中多含酮基的一类化合物,以2-苯基色原酮为基本构架。目前从石菖蒲中分离出来的黄酮类成分主要有野漆树苷、紫云英苷、草质素苷、黄芪苷等^[92]。胡小玲等^[86]从石菖蒲中分离鉴定出*N*-月桂基二乙醇胺、菖蒲碱甲、5-丁基尿苷等5种生物碱类成分。醌类化合物指中药中一类具有醌式结构的化合物,目前对于醌类化合物的研究较为稀少,分离鉴定出的醌类化合物有1,8-二羟基-3-甲基蒽醌、1,8-二羟基-3-甲氧基-6-甲基蒽醌^[88]。石菖蒲中还含有原儿茶酸、咖啡酸、隐绿原酸、肉豆蔻酸、延胡索酸等有机酸类化合物^[91]。此外,石菖蒲中还含有多种糖类及氨基酸类成分,如天门冬氨酸、甘氨酸、丙氨酸、葡萄糖、半乳糖、甘露糖等^[93-94]。

2.2 活性成分防治AD的研究

现代药理研究发现石菖蒲提取物及其挥发油和有机酸等活性成分可通过不同机制改善AD,现将从抗 $A\beta$ 沉积、降低Tau蛋白过度磷酸化、抗神经炎症反应、抑制氧化应激、改善细胞自噬、改善胆碱能系统、调节钙稳态等方面对石菖蒲防治AD的物质基础及作用机制进行总结。

2.2.1 抗 $A\beta$ 沉积 $A\beta$ 沉积是AD典型的病理特征之一,因此如何减少或清除 $A\beta$ 沉积是治疗AD的关键目标。杨娟等发现石菖蒲水提液通过上调LRP-1及下调BACE1蛋白表达水平,从而减少D-半乳糖诱导的AD小鼠脑内 $A\beta$ 沉积,改善认知功能障碍^[95]。此外,挥发油类成分作为石菖蒲的主要成分,研究发现 α -细辛醚、 β -细辛醚及丁香酚均能抑制APP/早老素1 (presenilin 1, PS1) 双转基因小鼠脑

内APP的过量表达、促进APP的分解排泄;此外 β -细辛醚还能够下调晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGE)的水平,显著降低皮层和海马区的 $A\beta$ 沉积,从而增强学习与记忆能力^[96-99]。研究表明丹皮酚还具有清除海马及皮质内的 $A\beta$ 沉积,增强兴奋性神经元突触后电流频率并减轻凋亡神经元的数量,从而改善AD小鼠的学习认知能力^[100]。丁香酚可提高5 \times FAD小鼠脑内小胶质细胞对 $A\beta$ 的吞噬能力,从而降低脑内 $A\beta$ 沉积^[101]。除挥发性成分外,石菖蒲中的有机酸成分也能够改善AD小鼠的认知功能障碍。研究发现原儿茶酸能够降低D-半乳糖和氯化铝诱导的AD小鼠脑内 $A\beta$ 及AChE水平,并上调BDNF水平发挥治疗AD的作用^[102]。同时咖啡酸也具有减轻 $A\beta$ 及促炎因子水平来改善AD小鼠的学习认知状态^[103]。阿魏酸则通过抑制 β -分泌酶来减少 $A\beta$ 的产生并且清除 $A\beta$ 沉积,从而起到改善认知能力的作用^[104-105]。综上,石菖蒲水提液、挥发性成分及有机酸成分可以通过多途径减轻 $A\beta$ 沉积改善AD症状,发挥出中药多成分、多靶点的治疗优势。

2.2.2 降低Tau蛋白过度磷酸化 Tau蛋白过度磷酸化导致NFTs形成是AD典型的病理特征之一。通过防治Tau蛋白过度磷酸化,可以减轻对神经元的损伤,从而延缓AD的进展过程^[106]。研究发现石菖蒲总挥发油能够降低3 \times Tg-AD小鼠海马的Tau与p-Tau的蛋白水平从而改善小鼠的学习与记忆能力^[107]。挥发油中的 α -细辛醚、 β -细辛醚、丁香酚等活性成分能够减轻AD大鼠脑内的p-Tau蛋白水平,从而改善大鼠的学习与记忆能力,延缓AD的进展过程^[108]。石菖蒲中的有机酸成分阿魏酸能够通过调节PI3K/Akt/GSK-3 β 信号通路,减少APP过表达的人神经母细胞瘤SH-SY5Y细胞模型中p-Tau蛋白的产生来改善细胞状态^[109]。虽然石菖蒲降低p-Tau蛋白水平的效应已被证实,但其调控Tau蛋白磷酸化的具体分子机制尚不明确;未来研究有待进一步阐明其关键效应靶点及信号转导网络,以深入揭示石菖蒲的神经保护机制。

2.2.3 抗神经炎症反应 神经炎症是导致神经元损伤的关键原因,减轻神经炎症对神经元的损伤是治疗AD的一种重要手段。石菖蒲水提物能够抑制人脑神经胶质细胞中的一氧化氮含量,从而降低神经炎症对脑细胞的损害^[110]。石菖蒲挥发油能够通过抑制NLRP3炎性小体激活来抑制神经炎症,其中

活性成分 α -细辛醚、 β -细辛醚可以促进神经生长因子 (nerve growth factor, NGF)、BDNF 和 GDNF 等的表达和分泌, 从而减轻神经炎症对神经细胞的损伤^[111-112]。 β -细辛醚通过抑制 NF- κ B 抑制蛋白 α (inhibitor NF- κ B α , I κ B α) 磷酸化及其下游 NF- κ B 信号转导, 在转录水平阻断促炎因子 (如 TNF- α 、IL-1 β) 的表达, 从而抑制 NF- κ B 活化发挥抗炎作用; 还能够通过抑制活化小胶质细胞中的 NF- κ B 信号传导和 JNK 通路, 减少促炎介质的产生而表现出抗炎作用, 从而改善 APP/PS1 小鼠的学习认知能力^[98,113]。挥发性成分中 β -石竹烯可以激活大麻素 II 型 (cannabinoid receptor 2, CB2) 受体和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 来降低神经炎症对神经元的损害作用^[114]。桂皮醛能够降低小鼠海马及前额皮质区的 IL-1 β 、TNF- α 等促炎因子水平并提高突触蛋白的表达从而起到保护神经元的作用, 并且其还能抑制丝裂原活化蛋白激酶激酶 1/2 (mitogen-activated protein kinase kinase 1/2, MEK1/2)-细胞外调节蛋白激酶 1/2 (extracellular regulated protein kinase 1/2, ERK1/2) 及 NF- κ B 信号通路来降低神经炎症带来的损伤^[115-116]。此外, 石菖蒲中的有机酸、萜类成分也具有抗 AD 作用。有机酸成分阿魏酸可以抑制 NF- κ B 和 NLRP3 炎性小体的表达水平并抑制小胶质细胞及星形胶质细胞的激活, 减少神经炎症的产生以保护神经元^[117-118]。而萜类成分 β -谷甾醇可以通过 IL-17/p53 信号通路来抑制神经炎症进一步改善 AD 小鼠的认知功能障碍^[119]。然而现有机制研究过于分散, 限制了对石菖蒲整体抗炎效应的系统性认知且对于炎症发生的上游机制研究较少, 后期应阐明石菖蒲多成分协同抑制神经炎症的能力, 推动石菖蒲抗神经炎症的靶向治疗突破。

2.2.4 抑制氧化应激 氧化应激可以通过多种机制促进 AD 的发展, 因此抑制氧化应激在防治 AD 中具有重要意义^[120]。石菖蒲水提物通过调节肠道菌群水平使超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活性增加和丙二醛水平降低, 从而降低氧化应激水平^[121]。魏飞亭等^[122]发现石菖蒲醇提物能减轻 H₂O₂ 诱导的 SH-SY5Y 细胞氧化应激反应, 对细胞具有保护作用。Liu 等^[123]应用气质联用指纹图谱法结合化学计量学, 通过建立石菖蒲挥发油成分与自由基清除活性间的偏最小二乘回归模型及 1,1-二

苯基-2-苦基肼自由基的测定, 发现石菖蒲中挥发油成分 (甲基丁香酚、顺甲基异丁香酚、异丁香酮、 δ -卡丁烯、卡拉酮、 γ -细辛醚、 β -细辛醚、 α -细辛醚等) 可以清除自由基, 从而抑制氧化应激。研究发现石菖蒲挥发油能够抑制过氧化物的生成, 清除自由基, 减少一氧化氮的神经毒性从而起到保护神经元细胞的作用^[124]。挥发性成分 β -细辛醚通过激活 PI3K/Akt 信号通路, 促进 Nrf2 核转位及其下游抗氧化酶血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 的表达, 进而降低氧化应激标志物活性氧与丙二醛水平, 增加 SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 等内源性抗氧化物水平, 从而减轻体内氧化应激引起的神经细胞损害^[125-128]。核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2) 是生物体内重要的抗氧化转录因子; HO-1 在体内也具有抗氧化作用, 其代谢产物可清除体内氧自由基, 研究表明丹皮酚能够调节 Nrf2/HO-1 通路增强脑内抗氧化能力, 防止氧化应激对神经元细胞带来的损害^[100]。此外, 有机酸类成分阿魏酸能够通过调控 PI3K、ERK 信号通路及激活 Nrf2 核转位, 增加抗氧化基因重链谷氨酸半胱氨酸连接酶 (glutamate-cysteine ligase catalytic, GCLC)、修饰亚基谷氨酸半胱氨酸连接酶 (glutamatescysteine ligase, modifier subunit, GCLM) 和 HO-1 水平改善辐射诱导的氧化应激状态^[129]。以上研究表明石菖蒲挥发性成分、有机酸类成分均能抑制氧化应激反应改善神经元功能。石菖蒲的多种活性成分中, 萜类及多糖类成分的抗氧化应激活性尚未明确, 需通过实验进一步验证。

2.2.5 改善细胞自噬 自噬过程使体内错误折叠的蛋白及功能异常的细胞器得以清除, 从而维持机体内环境的稳定。研究发现石菖蒲挥发油能够调控 Akt/mTOR 通路并调节微管相关蛋白轻链 3B (microtubule-associated protein light chain 3B, LC3B)、BECN1 蛋白来增强自噬功能^[130-131]。石菖蒲挥发油成分 β -细辛醚也能够通过增强 LC3 和 BECN1、p62 自噬相关蛋白及 PINK1 和 Parkin 相关信号通路改善 A β ₁₋₄₂ 诱导的大鼠肾上腺髓质嗜铬细胞瘤 PC12 细胞及 AD 大鼠的自噬功能, 从而抑制 A β 沉积^[132-133]。Deng 等^[134]发现 β -细辛醚能够调节 BECN1、LC3 及 p62 相关蛋白水平来增强 APP/PS1 转基因小鼠的自噬功能从而发挥神经保护作用。自噬功能相当于人体内的“垃圾回收站”, 通过自噬能

够清除体内有害物质，其降解产物被重新回收利用。目前相关研究表明石菖蒲挥发性成分具有改善细胞自噬功能的作用，而加深对石菖蒲其他活性成分改善细胞自噬功能的作用机制研究，有助于全面揭示石菖蒲的功效作用。

2.2.6 改善胆碱能系统 基底前脑胆碱能神经元退行性病变导致的乙酰胆碱缺乏，是AD认知功能障碍的核心病理机制及关键治疗靶点。研究发现石菖蒲水提物可以提高乙酰胆碱水平并抑制乙酰胆碱酯酶（acetylcholinesterase, AChE）水平，能够改善东莨菪碱诱导小鼠的认知障碍^[135]。石菖蒲甲醇提取物可以抑制AChE水平^[136]。石菖蒲水煎剂、挥发油及β-细辛醚均具有维持乙酰胆碱水平并降低AChE水平，维持胆碱能系统正常功能以改善Aβ₁₋₄₂诱导的AD大鼠的学习记忆水平^[134]。石菖蒲挥发性成分α-细辛醚能够调节中枢神经系统中γ-氨基丁酸受体抑制神经递质传递缓解神经元兴奋，减轻APP水解及Aβ生成^[137]。此外，石菖蒲挥发性成分中α-细辛醚、β-细辛醚；有机酸成分中亚油酸及萜类成分菖蒲螺酮烯和桔利酮具有AChE抑制作用，能够减轻乙酰胆碱的丧失保护胆碱能神经元^[138]。综上，石菖蒲水提物、挥发性成分、有机酸成分及萜类成分均能通过提升乙酰胆碱并抑制AChE等途径维持胆碱能系统稳态，从而改善AD模型动物的认知障碍，但其具体的作用机制仍不明确。后期应深入研究以明确石菖蒲成分对胆碱能神经元存活及轴突运输的直接调控机制。

2.2.7 调节钙稳态 调节钙稳态是治疗AD的一个关键靶点，纠正神经元内的钙信号紊乱有助于保护神经元功能、减轻病理损伤从而延缓疾病进展。研究发现石菖蒲挥发性成分β-细辛醚、丁香酚能够维持细胞内Ca²⁺浓度，从而减轻Aβ₂₅₋₃₅对神经细胞的毒性作用^[139]。但石菖蒲能否在体内发挥调节钙稳态的作用研究较少，后续可以重点从钙稳态调控方面探究石菖蒲及其活性成分能否通过调控calpain、calcineurin等发挥抗AD的作用机制为其全方位、多靶点治疗AD提供更加充分的科学依据。

2.2.8 改善血脑屏障 血脑屏障通过调控物质进出中枢神经系统维持大脑稳态，并在神经退行性疾病进程中发挥关键作用。研究发现，石菖蒲能够降低紧密连接蛋白闭锁小带蛋白-1、Occludin、Claudin-5及转运蛋白P-gp的水平，增加血脑屏障通透性，其挥发性成分中的β-细辛醚能够快速通过

血脑屏障，并上调N-甲基-D-天冬氨酸受体2B亚基活性调节细胞骨架相关蛋白（activity-regulated cytoskeletal protein, Arc）和Wnt7a的蛋白表达及Arc/Arg3.1、Wnt7a的mRNA水平，改善铅诱导的成年大鼠认知障碍^[140]。并且β-细辛醚还能够促进抗脑肿瘤药物替莫唑胺透过血脑屏障提高药物利用度^[141]。Li等^[142]研究证实含石菖蒲的开心散较无石菖蒲方显著增强APP/PS1小鼠学习记忆能力，其协同增效作用与提升人参皂苷、远志酮等药效成分的脑内生物利用度直接相关。进一步研究发现，石菖蒲通过上调有机阳离子转运体3（organic cation transporter 3, OCT3）及有机阴离子转运肽2（organic anion transport peptide 2, OATP2）表达，同时抑制P-gp与多药耐药相关蛋白1（multidrug resistance-associated protein 1, MRP1）活性，双向调控血脑屏障功能，从而协同增强其治疗效能。以上研究表明石菖蒲及其活性成分不仅能够通过降低紧密连接蛋白表达以增加血脑屏障的通透性，而且可以上调摄取转运蛋白OCT3/OATP2，下调外排转运蛋白P-gp/MRP1表达，实现血脑屏障通透性的双向调控，从而发挥治疗AD的作用。然而，现有研究仅聚焦于紧密连接与转运蛋白调控（图2）。对于石菖蒲及其活性成分能否通过调控星形胶质细胞终足结构或增强周细胞介导的毛细血管稳定性及功能来改善血脑屏障完整性，目前尚未阐明。因此后期可深入研究此类细胞协同框架下的血脑屏障调控机制，从而全面总结石菖蒲改善血脑屏障防治AD的作用机制。

3 结语与展望

AD作为一种病因复杂的疾病，涉及多种病理机制，因此通过多靶点治疗AD是未来的重要发展趋势。通过本研究综述发现石菖蒲及挥发油类、萜类及有机酸类成分具有抗AD作用；并且其作用机制主要是抗Aβ沉积、降低Tau蛋白过度磷酸化、抗神经炎症反应、抑制氧化应激、改善细胞自噬、改善胆碱能系统、调节钙稳态、改善血脑屏障等。

本文系统阐释中药石菖蒲及其活性成分调控AD关键病理通路的多靶点机制。研究发现“痰浊”与Aβ沉积、p-Tau蛋白、神经炎症等病理特点密切相关，“醒神开窍”与胆碱能系统功能及血脑屏障等现代机制有关^[143]。因此石菖蒲通过抗Aβ沉积、降低Tau蛋白过度磷酸化、抗神经炎症反应、改善胆碱能系统及血脑屏障的药理作用与其传统功效“豁

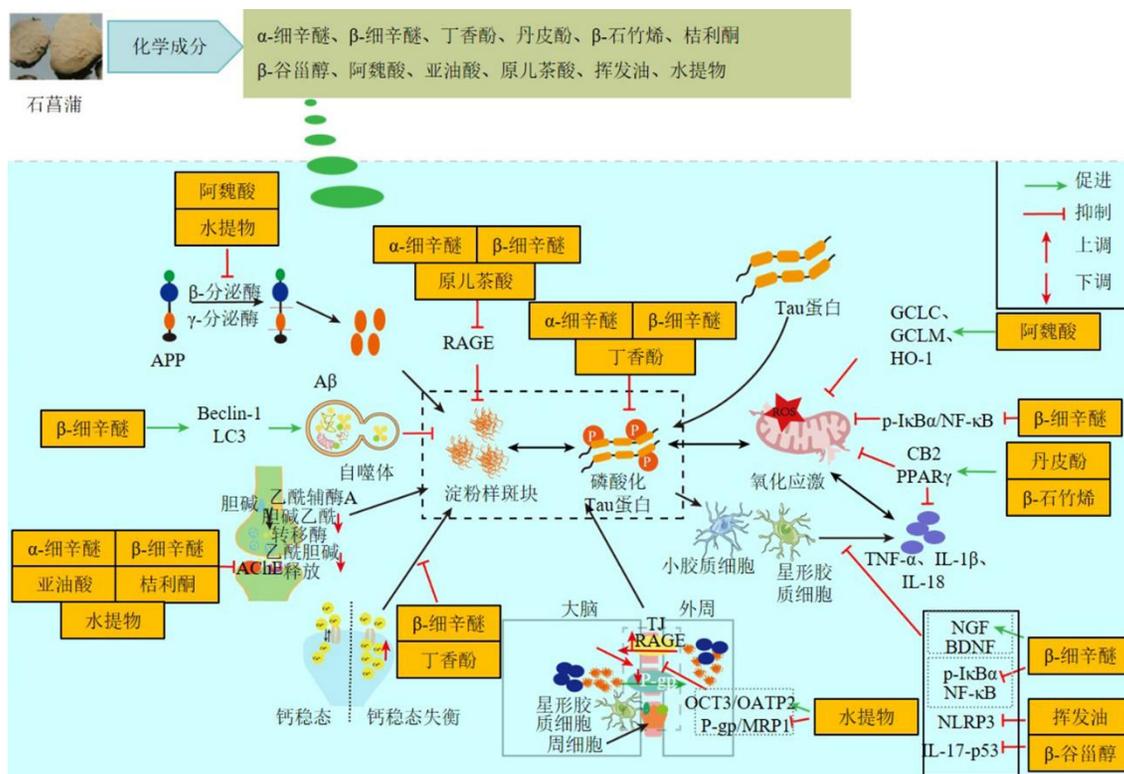


图2 石菖蒲及其活性成分防治AD作用机制

Fig. 2 Mechanism of action of *Acori Tatarinowii Rhizoma* and its active ingredient against AD

痰开窍”的科学内涵高度吻合。虽然现有研究已明确石菖蒲可改善AD模型动物脑内Aβ、p-Tau、神经炎症及突触损伤等病理损伤及认知功能发挥抗AD药效，但其作用机制层面的验证相对缺乏，未来可考虑在细胞或动物中使用基因编辑技术并结合分子互作技术，针对石菖蒲的靶点机制进行详细深入验证。并且现有研究大多集中于石菖蒲的单成分或单机制研究，缺乏多个成分协同作用或单成分调控多机制的证据；因此，为全面解析石菖蒲抗AD的作用机制和药效物质基础，未来还需加强石菖蒲中多成分协同作用及其调控多机制的研究，充分揭示石菖蒲“豁痰开窍、醒神益智”的现代科学内涵。同时，在方剂中石菖蒲常作为使药与补益类中药配伍使用，石菖蒲的“载药上行”作用促进补益类药物进入脑内发挥神经保护作用，但其“载药上行”的作用机制和物质基础尚未被充分挖掘，未来可对其配伍机制进行深入探究。

此外，目前关于石菖蒲的药效物质基础研究不充分。石菖蒲属于芳香开窍类中药。其“芳香”特性与挥发油成分直接相关。且从现有报道来看挥发油是石菖蒲抗AD的主要药效物质基础，但不可否认其非挥发性的萜类、黄酮类、生物碱类及有机酸

等也具有抗AD作用。然而，现有研究对非挥发性成分的作用机制研究不系统全面，后续应考虑对其非挥发性成分的抗AD作用机制进行深入研究，为全面阐明石菖蒲的药理作用提供更坚实的数据支撑。值得注意的是，石菖蒲挥发油中还含有毒性成分，未来研究中如何通过优化提取或制剂工艺减少或排除毒性成分是当前药物研发急需考虑的重要事项^[144-145]。总之，石菖蒲作为AD治疗的潜力中药，其研究已从传统的经验用药逐步向现代化的多靶点药物研发迈进。未来可将现代科学技术与传统中医理论结合，更系统性地对其作用机制、物质基础及临床疗效开展研究，将为开发新型AD治疗药物提供候选药。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Knopman D S, Amieva H, Petersen R C, et al. Alzheimer disease [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7: 33.
 [2] 宋志勇, 穆亚敏, 汪勇, 等. 阿尔茨海默病与血管性痴呆的对比分析 [J]. *中国卒中杂志*, 2024, 19(8): 984.
 [3] 王刚, 齐金蕾, 刘馨雅, 等. 中国阿尔茨海默病报告 2024 [J]. *诊断学理论与实践*, 2024, 23(3): 219-256.
 [4] Chen S M, Cao Z, Nandi A, et al. The global

- macroeconomic burden of Alzheimer's disease and other dementias: Estimates and projections for 152 countries or territories [J]. *Lancet Glob Health*, 2024, 12(9): e1534-e1543.
- [5] Scheltens P, Blennow K, Breteler M M B, *et al.* Alzheimer's disease [J]. *Lancet*, 2016, 388(10043): 505-517.
- [6] 梁朋朋, 王雅乐, 黄海, 等. 基于生信分析和动力学模拟鉴定阿尔茨海默病免疫标志物及靶向药食同源中药预测 [J]. *中草药*, 2024, 55(8): 2667-2683.
- [7] Wang W Z, Zhao F P, Ma X P, *et al.* Mitochondria dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease: Recent advances [J]. *Mol Neurodegener*, 2020, 15(1): 30.
- [8] Tanzi R E, Bertram L. Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: A genetic perspective [J]. *Cell*, 2005, 120(4): 545-555.
- [9] Cascella R, Cecchi C. Calcium dyshomeostasis in Alzheimer's disease pathogenesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4914.
- [10] Butterfield D A, Halliwell B. Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2019, 20(3): 148-160.
- [11] Rasoanaivo P, Wright C W, Willcox M L, *et al.* Whole plant extracts versus single compounds for the treatment of malaria: Synergy and positive interactions [J]. *Malar J*, 2011, 10(Suppl1): S4.
- [12] 乔雪, 张亚群, 果德安, 等. 中药药效物质研究方法及其进展 [J]. *中国科学: 生命科学*, 2022, 52(6): 908-919.
- [13] 谢斯雅. 基于数据挖掘探讨中医药治疗阿尔茨海默病的用药规律 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2023.
- [14] 乐颖娜, 张金莲, 钟凌云, 等. 石菖蒲炮制的历史沿革、化学成分及神经药理作用研究进展 [J]. *中草药*, 2025, 56(11): 4115-4127.
- [15] 刘禹. 中药治疗阿尔茨海默病的文献研究 [D]. 通辽: 内蒙古民族大学, 2020.
- [16] 聂志玲, 周小莉. 阿尔茨海默病的中医病因病机探析 [J]. *时珍国医国药*, 2020, 31(6): 1443-1444.
- [17] 岳晓青, 路童, 王天娇, 等. 战丽彬教授治疗阿尔茨海默病痴呆的经验 [J]. *中华中医药学刊*, 2024, 42(12): 133-137.
- [18] 胡雪纯, 贾妮. 应用中医“藏象学说”理论探析阿尔茨海默病 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2021, 23(1): 177-180.
- [19] 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.
- [20] 吴东南, 刘玲, 明淑萍, 等. 基于“ $A\beta$ 异常沉积”浅析中医“从痰论治”阿尔茨海默病 [J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(10): 4699-4702.
- [21] 董东梅, 常诚. 健忘中医论治探讨 [J]. *辽宁中医杂志*, 2017, 44(5): 945-946.
- [22] 时晶, 倪敬年, 刘金民, 等. 呆病防治的理论源流 [J]. *现代中医临床*, 2022, 29(1): 29-33.
- [23] 芦锰, 周雨慧, 李晓宁, 等. 基于数据挖掘中医药治疗阿尔茨海默病用药规律研究 [J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(6): 1558-1563.
- [24] Orobets K S, Karamyshev A L. Amyloid precursor protein and Alzheimer's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(19): 14794.
- [25] Gehlot P, Kumar S, Kumar Vyas V, *et al.* Guanidine-based β amyloid precursor protein cleavage enzyme 1 (BACE-1) inhibitors for the Alzheimer's disease (AD): A review [J]. *Bioorg Med Chem*, 2022, 74: 117047.
- [26] 陆雯, 任锦焯, 何湘伟, 等. $A\beta_{25-35}$ 致阿尔茨海默病小鼠的脑海马组织炎症因子及BDNF表达分析 [J]. *重庆医学*, 2024, 53(5): 657-663.
- [27] 刘旭, 黄渊旭, 张钰华. 氧化应激生物标志物在阿尔茨海默病早期诊断中的作用 [J]. *慢性病学杂志*, 2023, 24(6): 844-846.
- [28] Oguchi T, Ono R, Tsuji M, *et al.* Cilostazol suppresses $A\beta$ -induced neurotoxicity in SH-SY5Y cells through inhibition of oxidative stress and MAPK signaling pathway [J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 337.
- [29] 荆玮, 张海涵, 单悦童, 等. 阿尔茨海默病中 $A\beta$ 在神经元与体内的代谢研究 [J]. *神经病学与神经康复学杂志*, 2024, 20(4): 125-133.
- [30] Obregon D, Hou H Y, Deng J, *et al.* Soluble amyloid precursor protein- α modulates β -secretase activity and amyloid- β generation [J]. *Nat Commun*, 2012, 3: 777.
- [31] 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.
- [32] Waheed Z, Choudhary J, Jatala F H, *et al.* The role of Tau proteoforms in health and disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(9): 5155-5166.
- [33] Barbier P, Zejneli O, Martinho M, *et al.* Role of Tau as a microtubule-associated protein: Structural and functional aspects [J]. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11: 204.
- [34] 姚思凡, 张鑫, 沈丽霞. Tau 蛋白在阿尔茨海默病中对线粒体的影响 [J]. *神经药理学报*, 2024, 14(4): 54-64.
- [35] 王金春, 刘慧影, 曹云鹏. Tau 蛋白与阿尔茨海默病 [J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24(17): 2775-2781.
- [36] Ai J, Wang H Y, Chu P, *et al.* The neuroprotective effects of phosphocreatine on amyloid beta 25-35-induced differentiated neuronal cell death through inhibition of Akt/GSK-3 β /Tau/APP/CDK5 pathways *in vivo* and *in vitro*

- [J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 162: 181-190.
- [37] 胡鑫, 汪蓓, 张晨曦, 等. 小胶质细胞-星形胶质细胞的交互作用及其介导的神经炎症在阿尔茨海默病中的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(11): 142-149.
- [38] Heneka M T, van der Flier W M, Jessen F, *et al.* Neuroinflammation in Alzheimer disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2025, 25(5): 321-352.
- [39] Singh D. Astrocytic and microglial cells as the modulators of neuroinflammation in Alzheimer's disease [J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 206.
- [40] 张隽, 张兰. 阿尔茨海默病神经炎症分子信号通路及相关抗炎药物研究进展 [J]. 临床药物治疗杂志, 2025, 23(2): 5-9.
- [41] 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/OL]. 中医学报, (2024-09-29) [2026-01-23]. <https://link.cnki.net/urlid/41.1411.R.20240929.1446.048>.
- [42] 雷露, 吕沛然, 赵耀, 等. 神经炎症与阿尔茨海默病的关系及针灸调控机制研究进展 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2024, 26(4): 1028-1035.
- [43] 程美佳, 袁常斌, 鞠业涛, 等. 开心散通过调控 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 信号通路抑制阿尔茨海默病小鼠神经炎症的作用机制 [J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(3): 1203-1208.
- [44] 米彩云, 彭超, 周君, 等. 黑逍遥散调控 p38 MAPK/ATF2/COX-2 信号通路对阿尔茨海默病大鼠神经炎症的影响 [J]. 中成药, 2024, 46(2): 590-595.
- [45] Chen R D, Gao H, Zhu T S, *et al.* Syringaldehyde ameliorates cognitive dysfunction in APP/PS1 mice by stabilizing the NLRP3 pathway [J]. *Mol Neurobiol*, 2025, 62(12): 15844-15858.
- [46] Zhou Y, Rong Y. Hypoxic natural killer cells-derived HIF-1 α -containing exosomes inhibit cellular senescence and apoptosis in neurocytes to ameliorate Alzheimer's disease by eliminating oxidative damages [J]. *Mol Neurobiol*, 2025, 62(10): 13089-13102.
- [47] Vashisht K, Kumar H, Ankalgi A, *et al.* Asperuloside as a promising multi-target agent for Alzheimer's disease: Molecular mechanisms and therapeutic perspectives [J]. *Inflammopharmacology*, 2025, 33(8): 4311-4321.
- [48] Plascencia-Villa G, Perry G. Roles of oxidative stress in synaptic dysfunction and neuronal cell death in Alzheimer's disease [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(8): 1628.
- [49] 刘军. 氧化应激在阿尔茨海默病病理发生中的作用机制与干预策略 [J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2020, 41(5): 661-668.
- [50] Praticò D. Evidence of oxidative stress in Alzheimer's disease brain and antioxidant therapy: Lights and shadows [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1147: 70-78.
- [51] Xie Z S, Zhao J P, Wu L M, *et al.* Hederagenin improves Alzheimer's disease through PPAR α /TFEB-mediated autophagy [J]. *Phytomedicine*, 2023, 112: 154711.
- [52] Long Z M, Chen J F, Zhao Y Y, *et al.* Dynamic changes of autophagic flux induced by Abeta in the brain of postmortem Alzheimer's disease patients, animal models and cell models [J]. *Aging*, 2020, 12(11): 10912-10930.
- [53] Lee J H, Yang D S, Goulbourne C N, *et al.* Faulty autolysosome acidification in Alzheimer's disease mouse models induces autophagic build-up of A β in neurons, yielding senile plaques [J]. *Nat Neurosci*, 2022, 25(6): 688-701.
- [54] 董圆霞, 李宇松, 马婉榕, 等. 中药调控自噬治疗阿尔茨海默病的研究进展 [J]. 中国当代医药, 2025, 32(4): 188-193.
- [55] Levine B, Kroemer G. Biological functions of autophagy genes: A disease perspective [J]. *Cell*, 2019, 176(1/2): 11-42.
- [56] 王红娟, 闫中瑞, 刘厚林. 自噬在阿尔茨海默病发病中作用机制的研究进展 [J]. 山东医药, 2016, 56(15): 95-98.
- [57] Lachance V, Wang Q, Sweet E, *et al.* Autophagy protein NRBF2 has reduced expression in Alzheimer's brains and modulates memory and amyloid-beta homeostasis in mice [J]. *Mol Neurodegener*, 2019, 14(1): 43.
- [58] Berry A S, Harrison T M. New perspectives on the basal forebrain cholinergic system in Alzheimer's disease [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2023, 150: 105192.
- [59] Malik R, Kalra S, Bhatia S, *et al.* Overview of therapeutic targets in management of dementia [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 152: 113168.
- [60] Bekdash R A. The cholinergic system, the adrenergic system and the neuropathology of Alzheimer's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3): 1273.
- [61] 陈思宇, 孙璇, 王欢, 等. 胆碱能神经系统障碍在阿尔茨海默病中的作用及相关研究 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2025, 27(3): 392-394.
- [62] Xia Y, Dore V, Fripp J, *et al.* Association of basal forebrain atrophy with cognitive decline in early Alzheimer disease [J]. *Neurology*, 2024, 103(2): e209626.
- [63] 路伟钊, 宋天彬, 卢洁. 磁共振影像组学在阿尔茨海默病中的研究进展 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2024, 26(10): 1244-1246.
- [64] Campos-Peña V, Pichardo-Rojas P, Sánchez-Barbosa T, *et al.* Amyloid β , lipid metabolism, basal cholinergic system, and therapeutics in Alzheimer's disease [J]. *Int J Mol Sci*,

- 2022, 23(20): 12092.
- [65] Zhang J F, Zhang Y L, Wang J X, *et al.* Recent advances in Alzheimer's disease: Mechanisms, clinical trials and new drug development strategies [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 211.
- [66] Morató X, Pytel V, Jofresa S, *et al.* Symptomatic and disease-modifying therapy pipeline for Alzheimer's disease: Towards a personalized polypharmacology patient-centered approach [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 9305.
- [67] Teipel S J, Fritz H C, Grothe M J. Neuropathologic features associated with basal forebrain atrophy in Alzheimer disease [J]. *Neurology*, 2020, 95(10): e1301-e1311.
- [68] Bootman M D, Bultynck G. Fundamentals of cellular calcium signaling: A primer [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2020, 12(1): a038802.
- [69] Cheng J B, Dong Y, Ma J, *et al.* Microglial Callm2 regulates neuroinflammation and contributes to Alzheimer's disease pathology [J]. *Sci Adv*, 2021, 7(35): eabe3600.
- [70] 房国梁, 王淑凡, 杜晴丽. 钙稳态在运动改善阿尔茨海默症中的作用与机制 [J]. *体育科学*, 2024, 44(9): 71-80.
- [71] Guan P P, Cao L L, Wang P. Elevating the levels of calcium ions exacerbate Alzheimer's disease via inducing the production and aggregation of β -amyloid protein and phosphorylated tau [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5900.
- [72] He K W, Nie L L, Yang C, *et al.* Exhaustive exercise decreases Tau phosphorylation and modifies biological processes associated with the protein translation and electron transport chain in P301L Tau transgenic mice [J]. *Exp Gerontol*, 2024, 187: 112375.
- [73] Liu Y, Dai Y, Li Q, *et al.* Beta-amyloid activates NLRP3 inflammasome via TLR4 in mouse microglia [J]. *Neurosci Lett*, 2020, 736: 135279.
- [74] Popugaeva E, Chernyuk D, Bezprozvanny I. Reversal of calcium dysregulation as potential approach for treating Alzheimer's disease [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2020, 17(4): 344-354.
- [75] Wei H F. New approaches to develop drug treatment for Alzheimer's disease: Targeting calcium dysregulation [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2020, 17(4): 311-312.
- [76] 申杰, 徐桂华. 阿尔茨海默病与血脑屏障的相关性研究进展 [J]. *实用医学杂志*, 2024, 40(11): 1602-1606.
- [77] Nation D A, Sweeney M D, Montagne A, *et al.* Blood-brain barrier breakdown is an early biomarker of human cognitive dysfunction [J]. *Nat Med*, 2019, 25(2): 270-276.
- [78] 王兵兵, 罗与, 白岩, 等. 阿尔茨海默病相关血脑屏障的影像学研究进展 [J]. *磁共振成像*, 2024, 15(4): 192-196.
- [79] Wang D, Chen F L, Han Z L, *et al.* Relationship between amyloid- β deposition and blood-brain barrier dysfunction in Alzheimer's disease [J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 695479.
- [80] Sharma C, Woo H, Kim S R. Addressing blood-brain barrier impairment in Alzheimer's disease [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(4): 742.
- [81] Halder S K, Sapkota A, Milner R. The importance of laminin at the blood-brain barrier [J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(12): 2557-2563.
- [82] Huang X W, Hussain B, Chang J L. Peripheral inflammation and blood-brain barrier disruption: Effects and mechanisms [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2021, 27(1): 36-47.
- [83] 梁冰, 许海英, 郭莉琛, 等. 石菖蒲-川芎配伍对阿尔茨海默病神经-血管的作用研究 [J]. *中国药理学通报*, 2024, 40(7): 1397-1398.
- [84] 陈亮, 方成维, 蒙吉, 等. 石菖蒲治疗阿尔兹海默病的作用机制 [J]. *山东大学学报: 理学版*, 2024, 59(11): 64-73.
- [85] 郭美彤, 赵佳奇, 韩诚, 等. 石菖蒲药效物质基础和作用机制研究进展 [J]. *中药药理与临床*, 2019, 35(2): 179-184.
- [86] 胡小玲, 唐怡, 袁金斌. 石菖蒲中生物碱成分的分离与鉴定 [J]. *中国药房*, 2019, 30(5): 642-645.
- [87] 李天英, 杜丽坤, 鞠爱霞, 等. 石菖蒲化学成分及抗抑郁机制研究进展 [J]. *化学工程师*, 2024, 38(7): 77-80.
- [88] 冯鹏, 王明露, 王宇彤, 等. 石菖蒲挥发油化学成分及药理作用研究进展 [J]. *中药药理与临床*, 2025, 41(6): 100-109.
- [89] 王彬, 裴科, 汪小莉, 等. 气相色谱-质谱联用测定石菖蒲中 26 种挥发性成分的研究 [J]. *时珍国医国药*, 2015, 26(11): 2627-2630.
- [90] 谢芳, 刘智勇, 陈惠云. 石菖蒲挥发油成分的气相色谱-质谱实验结果分析 [J]. *北方药学*, 2024, 21(8): 1-3.
- [91] 石坚宏, 姬丽婷, 骆启晗, 等. 石菖蒲化学成分、药理作用及质量标志物预测分析研究进展 [J]. *中成药*, 2021, 43(5): 1286-1290.
- [92] Wen J X, Yang Y, Hao J J. *Acori Tatarinowii Rhizoma*: A comprehensive review of its chemical composition, pharmacology, pharmacokinetics and toxicity [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1090526.
- [93] Zhang W X, Song D, Xu D, *et al.* Characterization of polysaccharides with antioxidant and immunological activities from *Rhizoma Acori Tatarinowii* [J]. *Carbohydr*

- Polym*, 2015, 133: 154-162.
- [94] 董玉, 石任兵, 孙玉博. 石菖蒲的氨基酸成分分析 [J]. 内蒙古大学学报: 自然科学版, 2007, 38(3): 296-298.
- [95] 杨娟. 石菖蒲对 D-半乳糖诱导 AD 模型小鼠认知障碍的影响及机制研究 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2022.
- [96] Zeng L L, Zhang D, Liu Q, *et al.* Alpha-asarone improves cognitive function of APP/PS1 mice and reducing A β ₄₂, p-Tau and neuroinflammation, and promoting neuron survival in the hippocampus [J]. *Neuroscience*, 2021, 458: 141-152.
- [97] 张春霞, 郭俊和, 陈云波, 等. 石菖蒲活性成分对双转基因小鼠 APP 及神经突触超微结构的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2014, 25(1): 18-23.
- [98] 李秋实, 李熙东, 田步先, 等. β -细辛醚对 APP/PS1 小鼠神经炎症的影响及机制研究 [J]. 解剖科学进展, 2023, 29(2): 142-145.
- [99] Yang C, Li X G, Mo Y S, *et al.* β -Asarone mitigates amyloidosis and downregulates RAGE in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2016, 36(1): 121-130.
- [100] 王珊, 褚红珊, 生晓娜, 等. 丹皮酚通过激活 Nrf2/HO-1 通路改善阿尔茨海默病大鼠海马组织的氧化应激损伤 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2019, 27(12): 740-743.
- [101] Jung M J, Kim N, Jeon S H, *et al.* Eugenol relieves the pathological manifestations of Alzheimer's disease in 5 \times FAD mice [J]. *Phytomedicine*, 2023, 118: 154930.
- [102] 薛小燕, 巫莉萍, 王丽芳. 原儿茶酸对阿尔茨海默病模型小鼠体内多靶标的疗效及机制研究 [J]. 抗感染药学, 2020, 17(8): 1090-1093.
- [103] 武涛. 咖啡酸同时防治动脉粥样硬化及阿尔茨海默氏症的功效机制研究 [D]. 济南: 齐鲁工业大学, 2022.
- [104] Mori T, Koyama N, Guillot-Sestier M V, *et al.* Ferulic acid is a nutraceutical β -secretase modulator that improves behavioral impairment and Alzheimer-like pathology in transgenic mice [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e55774.
- [105] Caruso G, Torrisi S A, Mogavero M P, *et al.* Polyphenols and neuroprotection: Therapeutic implications for cognitive decline [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 232: 108013.
- [106] 李星, 张宏, 陶吉明. 阿尔兹海默病本虚标实病机的现代神经生物学探讨 [J]. 时珍国医国药, 2023, 34(2): 398-400.
- [107] Fu Y B, Yang Y X, Shi J H, *et al.* *Acori Tatarinowii Rhizoma* extract ameliorates Alzheimer's pathological syndromes by repairing myelin injury and lowering Tau phosphorylation in mice [J]. *Pharmazie*, 2020, 75(8): 395-400.
- [108] 刘立权, 江萌, 张伊黎, 等. 石菖蒲挥发油成分改善阿尔茨海默病症状的作用及机制研究 [J]. 浙江医学, 2024, 46(11): 1151-1156.
- [109] 许英, 陈玲, 张兰, 等. 阿魏酸通过调节 GSK-3 β 减轻阿尔茨海默样变化 [J]. 中南药学, 2022, 20(4): 805-811.
- [110] 杨海淦, 曹蕊, 王茂杰, 等. 石菖蒲水提取物对人脑神经胶质细胞 NO 表达的影响 [J]. 中国医药导报, 2019, 16(25): 24-26.
- [111] Xu Z W, Zhou X J, Hong X, *et al.* Essential oil of *Acorus tatarinowii* Schott inhibits neuroinflammation by suppressing NLRP3 inflammasome activation in 3 \times Tg-AD transgenic mice [J]. *Phytomedicine*, 2023, 112: 154695.
- [112] Lam K Y C, Wu Q Y, Hu W H, *et al.* Asarones from *Acori Tatarinowii Rhizoma* stimulate expression and secretion of neurotrophic factors in cultured astrocytes [J]. *Neurosci Lett*, 2019, 707: 134308.
- [113] Lim H W, Kumar H, Kim B W, *et al.* β -Asarone (*cis*-2,4,5-trimethoxy-1-allyl phenyl), attenuates pro-inflammatory mediators by inhibiting NF- κ B signaling and the JNK pathway in LPS activated BV-2 microglia cells [J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 72: 265-272.
- [114] 程玉洁. β -石竹烯对阿尔茨海默病模型小鼠学习记忆的影响及其机制研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2014.
- [115] Zhang L Q, Zhang Z G, Fu Y, *et al.* *Trans*-cinnamaldehyde improves memory impairment by blocking microglial activation through the destabilization of *iNOS* mRNA in mice challenged with lipopolysaccharide [J]. *Neuropharmacol*, 2016, 110: 503-518.
- [116] 吴永康, 高洁, 卢志园, 等. 桂皮醛通过阻止海马神经炎症反应改善阿尔茨海默病老年小鼠记忆障碍的作用研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2021, 23(5): 1627-1635.
- [117] Swanson K V, Deng M, Ting J P. The NLRP3 inflammasome: Molecular activation and regulation to therapeutics [J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(8): 477-489.
- [118] Singh G, Shankar G, Panda S R, *et al.* Design, synthesis, and biological evaluation of ferulic acid template-based novel multifunctional ligands targeting NLRP3 inflammasome for the management of Alzheimer's disease [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2024, 15(7): 1388-1414.
- [119] 王星烨, 孔祥日, 金梦丽, 等. β -谷甾醇对阿尔茨海默病模型小鼠认知功能的改善作用及其机制 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2023, 49(3): 599-607.
- [120] Mitroshina E V, Vedunova M V. The role of oxygen homeostasis and the HIF-1 factor in the development of neurodegeneration [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(9): 4581.
- [121] Liu L Q, Jiang M, Zhang Y L, *et al.* *Acori Tatarinowii Rhizoma* inhibited neuroinflammation in Alzheimer's

- disease rats by modulating the intestinal flora [J]. *Brain Res*, 2025, 1865: 149878.
- [122] 魏飞亭, 董嘉皓, 唐怡, 等. 石菖蒲醇提物对 SH-SY5Y 细胞增殖及抗氧化损伤作用 [J]. 江西中医药, 2018, 49(8): 55-57.
- [123] Liu W B, Zhang B Y, Xin Z Q, et al. GC-MS fingerprinting combined with chemometric methods reveals key bioactive components in *Acori Tatarinowii Rhizoma* [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7): 1342.
- [124] 唐洪梅, 招荣鑑, 邓玉群. 石菖蒲挥发油和水溶性成分对癫痫小鼠脑组织 SOD、LPO、NO 的影响 [J]. 中国药师, 2005, 8(12): 983-985.
- [125] Hei X X, Xie M, Xu J Q, et al. β -Asarone exerts antioxidative effects on H₂O₂-stimulated PC12 cells by activating Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(8): 1953-1961.
- [126] Meng M M, Zhang L J, Ai D, et al. β -Asarone ameliorates β -amyloid-induced neurotoxicity in PC12 cells by activating PI3K/Akt/Nrf2 signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 659955.
- [127] Saki G, Eidi A, Mortazavi P, et al. Effect of β -asarone in normal and β -amyloid-induced Alzheimeric rats [J]. *Arch Med Sci*, 2020, 16(3): 699-706.
- [128] 王博林, 宣玲, 戴世杰, 等. β -细辛醚对 A β ₁₋₄₂ 联合 2-VO 致 AD 大鼠的保护作用及机制初探 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(24): 4847-4854.
- [129] Ma Z C, Hong Q, Wang Y G, et al. Ferulic acid protects human umbilical vein endothelial cells from radiation induced oxidative stress by phosphatidylinositol 3-kinase and extracellular signal-regulated kinase pathways [J]. *Biol Pharm Bull*, 2010, 33(1): 29-34.
- [130] 程宝仓, 夏昱, 杨会杰, 等. 石菖蒲挥发油对帕金森病模型小鼠黑质多巴胺能神经元自噬的影响及其机制 [J]. 卒中与神经疾病, 2022, 29(2): 101-105.
- [131] 王浩, 高磊, 张金莲, 等. 石菖蒲中 α -细辛醚和 β -细辛醚药理作用及机制研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2025, 50(9): 2305-2316.
- [132] Wang N B, Wang H Y, Li L Y, et al. β -Asarone inhibits amyloid- β by promoting autophagy in a cell model of Alzheimer's disease [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 10: 1529.
- [133] Han Y F, Wang N B, Kang J, et al. β -Asarone improves learning and memory in A β ₁₋₄₂-induced Alzheimer's disease rats by regulating PINK1-Parkin-mediated mitophagy [J]. *Metab Brain Dis*, 2020, 35(7): 1109-1117.
- [134] Deng M Z, Huang L P, Zhong X Q. β -Asarone modulates Beclin-1, LC3 and p62 expression to attenuate A β ₄₀ and A β ₄₂ levels in APP/PS1 transgenic mice with Alzheimer's disease [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21(5): 2095-2102.
- [135] Xie Y M, Liu L, Zheng J Z, et al. *Polygoni Multiflori Radix Praeparata* and *Acori Tatarinowii Rhizoma* ameliorate scopolamine-induced cognitive impairment by regulating the cholinergic and synaptic associated proteins [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 311: 116400.
- [136] Mathew M, Subramanian S. *In vitro* screening for anti-cholinesterase and antioxidant activity of methanolic extracts of ayurvedic medicinal plants used for cognitive disorders [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e86804.
- [137] Feng P, Chen Y H, Sun K X, et al. Volatile oil from *Acori Graminei Rhizoma* affected the synaptic plasticity of rats with tic disorders by modulating dopaminergic and glutamatergic systems [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 335: 118676.
- [138] 方洪, 韩沉沉, 谷丽华, 等. 石菖蒲中乙酰胆碱酯酶抑制剂的筛选 [J]. 中成药, 2022, 44(3): 836-841.
- [139] 杨丽, 邓扬鸥, 吴世星, 等. 石菖蒲远志有效成分组合抑制 β 淀粉样蛋白 25-35 神经毒性的钙相关机制 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(10): 3511-3515.
- [140] Yang Q Q, Xue W Z, Zou R X, et al. β -Asarone rescues Pb-induced impairments of spatial memory and synaptogenesis in rats [J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0167401.
- [141] Wang N B, Zhang Q X, Ning B L, et al. β -Asarone promotes Temozolomide's entry into glioma cells and decreases the expression of P-glycoprotein and MDR1 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 90: 368-374.
- [142] Li J Y, Shan X X, Gao Y, et al. *Acori Tatarinowii Rhizoma* regulates OCT3/OATP2 and P-gp/MRP1 to "guide medicines upwards" in Kai-Xin-San to treat Alzheimer's disease [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 343: 119484.
- [143] 王语晴, 刘欣欣, 姜玲, 等. 自噬调控阿尔茨海默病作用机制及中医药从“痰”论治研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(3): 32-37.
- [144] 邓香华, 曲丽媛, 孙冬梅, 等. 基于 GC-MS 与急性经口毒性试验的石菖蒲挥发油肝毒性研究 [J]. 中南药学, 2025, 23(7): 1935-1942.
- [145] Liu J, Ping X, Sun S J, et al. Safety assessment of *Acori Tatarinowii Rhizoma*: Acute and subacute oral toxicity [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1377876.

[责任编辑 赵慧亮]