# 熟地黄防治神经发育和神经退行性疾病的物质基础及其生物学机制研究进展

裴方妤[1]，吴　吉[2]，贺思雨[2]，赵　莎[3]，张　涤[4]，李　凡[4]，雷　倩[4]，雷东方[5*]，朱沁泉[4*]

1. 深圳市龙岗区人民医院，广东 深圳　518000
2. 湖南中医药大学，湖南 长沙　410208
3. 联勤保障部队第九二二医院，湖南 衡阳　421002
4. 湖南中医药大学第一附属医院，湖南 长沙　410007
5. 岳阳市中医医院，湖南 岳阳　414000

**摘　要：**熟地黄 *Rehmanniae Radix Praeparata* 是滋养肾精、补益精髓的重要药材，应用于辨证属“肾精亏虚”相关证候的防治。现代研究发现，地黄在神经发育障碍（neurodevelopmental disorders，NDDs）及神经退行性疾病（neurodegenerative diseases，NDs）的防治中具有潜在价值。2 种疾病病理机制复杂，临床均缺乏有效治疗药物，研究表明二者存在共同的神经病理机制，而传统中医认为二者关键病机为“肾精亏虚”。在综述熟地黄对 NDDs 及 NDs 治疗优势的基础上，深入剖析熟地黄通过补肾填精防治这 2 类疾病的潜在生物学机制，并为熟地黄在促进神经发育与干预神经退行性疾病方面的作用机制提供新见解，促进对其药效机制的深入理解及后续的药物研发。同时，也为传统中医药理论中的“补肾填精”与“异病同治”原则在神经疾病领域的实践应用提供科学依据，推动中医药现代化进程。

**关键词：**熟地黄；神经发育障碍；神经退行性病变；肾精亏虚；补肾填精

**中图分类号：**R285　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**0253 - 2670(2026)07 - 2848 - 17

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.07.033

# Advances in material basis and biological mechanisms of *Rehmanniae Radix Praeparata* in prevention and treatment of neurodevelopmental and neurodegenerative diseases

PEI Fangyu[1], WU Ji[2], HE Siyu[2], ZHAO Sha[3], ZHANG Di[4], LI Fan[4], LEI Qian[4], LEI Dongfang[5], ZHU Qinquan[4]

1. Longgang District People’s Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518000, China
2. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China
3. The 922nd Hospital of Joint Logistics Support Force, Hengyang 421002, China
4. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China
5. Yueyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yueyang 414000, China

**Abstract:** Shudihuang (*Rehmanniae Radix Praeparata*), a fundamental herb in traditional Chinese medicine, is widely used to nourish kidney essence and replenish marrow. It is commonly applied in the prevention and treatment of syndromes related to “kidney essence deficiency”. Modern research has revealed its potential therapeutic value in neurodevelopmental disorders (NDDs) and neurodegenerative diseases (NDs). Given the complex pathological mechanisms of both conditions and the current lack of effective clinical treatments, studies suggest that NDDs and NDs share common neuropathological mechanisms. Traditional Chinese medicine theory posits that “kidney essence deficiency” is a key pathological mechanism underlying both disorders. This article, while reviewing the therapeutic advantages of *Rehmanniae Radix Praeparata* in treating NDDs and NDs, aims to provide an in-depth analysis of its

**收稿日期：**2025-09-21

**基金项目：**湖南省自然科学基金（2024JJ8233）；湖南省中医药科研计划（A2023036）；湖南省卫生健康高层次人才项目（20230448）；2024 年湖南省大学生创新创业训练计划（S202410541157）；湖南中医药大学校级创新课题（2025XYLH038）

**作者简介：**裴方好，硕士研究生，研究方向为中医药防治儿科疾病研究。E-mail: 810937642@qq.com

***通信作者：**雷东方，副主任医师，从事中医药防治儿科疾病研究。E-mail: 1538524831@qq.com

朱沁泉，副主任医师，从事中医药防治儿科疾病的研究。E-mail: 121088153@qq.com

potential biological mechanisms in preventing and treating these two categories of diseases through its action of “tonifying the kidney and replenishing essence”. Furthermore, it seeks to offer new insights into the herb’s role in promoting neurodevelopment and intervening in neurodegenerative processes, thereby fostering a deeper understanding of its pharmacological mechanisms and supporting subsequent drug development. This study also provides scientific evidence for the application of the TCM principles of “tonifying the kidney and replenishing essence” and “treating different diseases with the same method” in the field of neurological disorders, contributing to the modernization of traditional Chinese medicine.

**Key words:** *Rehmanniae Radix Praeparata*; neurodevelopmental disorders; neurodegenerative diseases; kidney essence deficiency; tonifying kidney and replenishing essence

中枢神经系统（central nervous system，CNS）疾病按照发病年龄分为早发性神经发育障碍（neurodevelopmental disorders，NDDs）和晚发性神经退行性疾病（neurodegenerative diseases，NDs）。NDDs 起病于儿童时期，涉及到多种形式的大脑发育障碍。鉴于 NDDs 患者在生命早期即出现神经功能障碍，且可能需要长期（甚至终身）的护理，NDDs 的后果带来了沉重的社会、经济和医疗负担。广义上，NDDs 涵盖多种疾病和状况，如孤独症谱系障碍（autistic spectrum disorder，ASD）、注意缺陷障碍（attention deficit hyperactivity disorder，ADHD）、儿童癫痫、唐氏综合征、脑瘫及许多其他影响发育的罕见遗传疾病[1]。神经退行性病变是指神经元的逐渐丧失、神经元结构的破坏和/或其功能的丧失的过程，是多种脑疾病病理生理学的核心环节[2]。以神经退行性病变为主要特征的疾病统称为 NDs。NDs 全球发病率不断上升，目前已经成为全球范围内的重大健康问题。最常见的 NDs 包括阿尔茨海默病（Alzheimer’s disease，AD）、帕金森病（Parkinson’s disease，PD）等[3]。最新研究揭示，尽管 NDDs（如 ASD、ADHD）与 NDs（如 AD、PD）的临床表现各异，但它们可能共享某些基本的神经生物学机制[4]。因此，深入探索其共有的生理病理机制，对于发现更有效的治疗药物和制定创新治疗策略至关重要。

中医理论认为，NDDs 与 NDs 的共同病机为“肾精亏虚”，加之后天情志失调、气血瘀滞，导致“脑髓不充，神明失养”。前者多因禀受父母先天不足而至肾精亏虚即所谓“因弱致病”；后者多因年老久病而致肾精亏虚，即所谓“因病致弱”。中医药因其多靶点、综合调节的特点，在 NDDs 与 NDs 的治疗中均展现出独特优势。临床实践证实熟地黄基于“补益肾精、充养脑髓”防治 NDDs 和 NDs 疗效确切[5-6]。

熟地黄为玄参科植物地黄 *Rehmannia glutinosa* Libosch.干燥块根的炮制加工品，经过炮制后具备滋补肝肾、益精填髓、养血安神的功效，主要作用于肝、肾经。唐代《药性论》首次突出强调熟地黄经炮制后的补益功效，而后在《本草纲目》等医药经典中进一步阐述了其益精填髓、滋阴补虚的积极作用，尤其是在 NDDs 与 NDs 的应用中逐渐受到重视[7]。现代药理研究显示，熟地黄具有促进神经生长、抗氧化应激、抗炎、调节神经递质水平等多重药理作用，对 NDDs 如 ASD、ADHD 以及 NDs 如 AD、PD 等展现出显著的治疗效果[8-9]。熟地黄含丰富的活性成分，包括多糖类、环烯醚萜苷类、苯乙醇类等，其中多糖、梓醇、地黄苷 D 等是其发挥神经保护作用的关键成分[10]。研究表明，熟地黄的有效成分如多糖能够促进神经元的生长和分化，增强神经突触的可塑性，从而改善神经发育障碍[11]；梓醇则具有显著的抗氧化和抗炎作用，能够减轻 NDs 中的氧化应激和炎症反应，保护神经元免受损伤[12]；地黄苷 D 则通过调节神经递质如乙酰胆碱、多巴胺等的水平，改善认知功能和情绪状态[13]。然而，当前关于熟地黄的综述多聚焦于对某一 NDs 的药理机制，且重点聚焦于 AD。目前，对其他中枢神经系统（central nervous system，CNS）疾病的深入研究相对较少，且缺乏对这些疾病共有机制的梳理。鉴于此，本文不仅限于单一疾病的探讨，而是在概述熟地黄对 ASD、ADHD、AD、PD 等 NDDs 和 NDs 优势治疗作用的基础上，以熟地黄的活性成分为核心，深入探讨其治疗这些疾病所涉及的共有机制，旨在为熟地黄通过“补肾填精”防治 NDDs 与 NDs 的作用机制提供科学依据，推动熟地黄在该类疾病治疗领域的深入理解和后续的开发利用。

## 1 NDDs 与 NDs 共有的生理病理过程

最新研究表明，尽管 NDDs 和 NDs 影响不同年龄段人群，但两者在临床表现、病理机制及治疗策略上存在显著共性。在症状方面，部分 NDDs 和 NDs 患者均可表现出认知障碍、语言障碍、智力障碍及

抑郁等症状。但两者在复杂的疾病进程中逐渐呈现出一些共享的、相互交织的病理生理过程。这些过程并非孤立存在，而是与遗传、环境等初始因素相互作用，形成的病理恶性循环，共同塑造疾病的最终表型。其中，神经炎症、线粒体功能障碍、神经递质失衡及表观遗传调控异常是 2 类疾病中最为突出的核心交互环节[14]；基于这些共同的症状和机制，治疗策略也呈现重叠，如抗精神病药物如喹硫平、利培酮可有效缓解 2 类疾病患者共有的攻击性和焦虑症状[15]。此外，NDDs 与 NDs 之间也存在较高的共患病率，如 ASD 与 ADHD 的共患率高达 14%～78%[16]。因此，NDDs 与 NDs 虽属不同疾病类别，但其在核心病理过程上的深刻重叠为理解疾病本质和开发跨疾病谱系的干预策略提供了重要依据。

### 1.1 神经炎症

神经炎症在许多神经系统疾病病理生理学起重要作用，在正常发育过程中，大脑炎症状态的任何变化都可能导致对 NDDs 与 NDs 的易感性增加[17]。同时，以免疫失调和异常炎症激活为特征的神经炎症导致神经胶质细胞活化、炎症因子升高、氧化应激增强、神经元功能丧失，从而加速 NDDs 与 NDs 疾病进展[18]。两类疾病中，胶质细胞的慢性激活导致炎症因子级联放大，形成“炎症-损伤-炎症”恶性循环。早期发育阶段，环境或遗传因素（如母体感染、基因突变）可激活小胶质细胞，导致突触过度修剪或神经元连接异常。例如，ASD 患者前额叶皮质中小胶质细胞通过 Toll 样受体 4（Toll-like receptor 4，TLR4）/核因子-κB（nuclear factor kappa B，NF-κB）通路释放白细胞介素-1β（interleukin-1β，IL-1β）和肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α），抑制 γ-氨基丁酸（gamma-aminobutyric acid，GABA）能神经元功能，引发社交行为缺陷[19]。在 AD 中，β-淀粉样蛋白（amyloid β-protein，Aβ）斑块和 Tau 蛋白聚集激活小胶质细胞，通过核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3（nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3，NLRP3）炎症小体释放 IL-1β，加剧神经元凋亡[20]。在 PD 中，α-突触核蛋白（α-synuclein，SNCA）激活星形胶质细胞，促进活性氧（reactive oxygen species，ROS）和促炎因子释放，加速多巴胺能神经元退化[21]。此外，多条促炎信号通路交叉调控 2 类疾病。在 ADHD 中，氧化应激激活 NF-κB 导致前额叶皮质中白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）水平升高，损害注意力调控[22]。在 AD 中，Aβ 通过晚期糖基化终末产物受体（receptor for advanced glycation end-products，RAGE）激活 NF-κB，促进 Tau 过度磷酸化和神经元死亡[23]。炎症因子 IL-6 通过 Janus 激酶 2（Janus kinase 2，JAK2）/信号转导及转录激活因子 3（signal transducer and activator of transcription 3，STAT3）信号促进胶质细胞活化，在 NDDs 中干扰神经发育[24]，在 NDs 中加剧神经退化[25]。

### 1.2 线粒体功能障碍

线粒体对于神经发育和活动包括神经元发芽和可塑性、突触传递和连接、神经振荡和认知都至关重要[26]。因此，线粒体功能障碍是 NDDs 与 NDs 发展和进展的关键因素[27]。线粒体功能障碍既是神经元应对氧化损伤、蛋白毒性等各种应激的早期受累者，也是因其功能衰退而导致细胞能量危机和凋亡信号放大的主动推动者。在神经发育阶段，线粒体呼吸链复合物活性降低，导致三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP）合成减少，影响神经干细胞的分化、突触形成及神经网络建立。例如，在以 ASD 为特征的叉头框蛋白 P1（forkhead box protein P1，FOXP1）单倍体不足小鼠模型海马中线粒体复合物 I 活性下降与学习、认知功能缺陷相关[28]。AD 患者神经元中线粒体复合物 IV 功能受损，导致 ATP 生成不足，加剧 Aβ 和 Tau 蛋白毒性[29]；PD 中多巴胺能神经元的线粒体复合物 I 缺陷与氧化应激直接相关[30]，因此线粒体能量代谢不足导致突触可塑性受损和神经元功能衰退是 2 类疾病的共同病理基础。发育期线粒体功能异常导致 ROS 过量，抑制神经前体细胞增殖，并引发 DNA 损伤，如 ASD 患儿尿液中氧化标志物 8-羟基-2-脱氧鸟苷水平升高[31]。AD 中 Aβ 沉积通过抑制线粒体电子传递链，增加 ROS 生成，加速神经元凋亡；PD 中多巴胺代谢产物诱导的 ROS 进一步损伤线粒体膜。2 类疾病中，谷胱甘肽（glutathione，GSH）水平下降和超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）活性降低加剧氧化损伤[32]。此外，线粒体形态和功能紊乱直接损害神经元存活与突触可塑性。ASD 模型小鼠中动力蛋白相关蛋白 1（dynamin-related protein 1，Drp1）过度激活，导致线粒体碎片化，影响突触传递效率[33]。AD 中线粒体分裂蛋白 1（mitochondrial fission 1，Fis1）/线粒体融合蛋白 2（mitofusin 2，

Mfn2）表达失衡导致线粒体网络断裂，加剧能量危机[34]。PD 中 PTEN 诱导的激酶 1（PTEN-induced putative kinase 1，PINK1）/帕金蛋白（Parkin E3 ubiquitin protein ligase，Parkin）通路缺陷抑制线粒体自噬，导致受损线粒体积累[35]。B 淋巴细胞瘤-2 基因（B-cell lymphoma-2，Bcl-2）家族蛋白在线粒体膜上的聚集是 2 类疾病神经元死亡的共同标志[36]。DNA 聚合酶 γ 催化亚单位（DNA polymerase gamma，catalytic subunit，*POLG*）基因编码线粒体 DNA 聚合酶，该聚合酶负责线粒体基因组的复制。*POLG* 基因突变导致线粒体 DNA（mitochondrial DNA，mtDNA）复制错误，引发发育性脑病，表现为线粒体能量代谢缺陷[37]。PD 患者黑质神经元中 mtDNA 缺失率显著升高，与多巴胺能神经元退化直接相关。研究发现线粒体生物合成关键调节因子过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1α（peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1α，PGC-1α）在 ASD 和 AD 中表达下调，导致线粒体生成减少和功能衰退[38]。线粒体质量控制失效导致毒性物质积累，加速神经元损伤。ASD 模型中 PINK1/Parkin 通路功能受损导致受损线粒体积累，引发神经炎症。AD 中 Aβ 抑制线粒体自噬，PD 中 Parkin 突变直接阻断受损线粒体清除[39]。

### 1.3 神经递质失衡

兴奋性（excitatory，E）神经元和抑制性（inhibitory，I）神经元之间的相互交流构成了功能性神经网络的基础，而网络中整体兴奋和抑制之间的平衡是正常认知和记忆的核心。E/I 失衡可能导致异常的网络活动，从而导致神经症状。E/I 失衡假说已被假定为 NDDs 与 NDs（包括 ASD、ADHD、AD 等）脑功能障碍的病理基础，既是遗传易感性与环境因素导致神经网络发育异常或退行性变的直接后果，也是进一步加剧环路功能障碍、塑造疾病核心症状的关键推动力[40]。谷氨酸（glutamic acid，Glu）信号过强导致突触可塑性异常，表现为早期发育阶段神经网络过度连接和晚期神经元死亡。ASD 患者前额叶皮质中 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸（*N*-methyl-*D*-aspartic acid，NMDA）受体亚基表达异常，导致 Glu 信号增强，引发突触过度兴奋和社交行为缺陷[41]。AD 中 Aβ 沉积通过抑制 Glu 再摄取导致突触间隙 Glu 浓度升高，诱发兴奋性毒性，导致神经元钙超载和凋亡[42]。GABA 能信号减弱使抑制性调控失效，加剧神经网络过度活跃。ASD 患者小脑和皮层中 GABA 受体表达下调，抑制性中间神经元减少，导致 E/I 升高和感觉过敏[43]。PD 中黑质多巴胺能神经元退化间接抑制 GABA 能通路，导致基底神经节输出异常，出现运动控制障碍[44]。

除 Glu 与 GABA 外，乙酰胆碱（acetylcholine，ACh）、多巴胺（dopamine，DA）等经典神经递质的失衡，同样是 E/I 失衡与疾病症状发生的重要环节。ACh 作为调控学习记忆、注意力的关键神经递质，其系统功能异常与 NDDs、NDs 的认知障碍密切相关。AD 中基底前脑胆碱能神经元大量丢失，胆碱乙酰转移酶（choline acetyltransferase，ChAT）活性降低，导致海马、皮层区 ACh 合成减少，突触间隙 ACh 浓度下降，不仅直接损害海马依赖的陈述性记忆，还通过减弱对 Glu 能神经元的调制作用，进一步加剧 E/I 失衡[45]。ADHD 患者前额叶皮质 ACh 受体表达不足，ACh 介导的注意力调控信号减弱，导致前额叶-纹状体环路抑制功能下降，叠加 Glu 信号相对亢进，共同表现出多动、冲动、注意力不集中等症状[46]。DA 系统则通过调控奖赏、运动控制及认知灵活性，参与 NDDs 与 NDs 的病理过程。ASD 患者中脑腹侧被盖区 DA 神经元活性异常，伏隔核 DA 释放减少，导致社交奖赏信号缺陷，同时前额叶多巴胺受体 D1（dopamine D1 receptor，DRD1）表达下调，影响执行功能，加重社交回避行为[47]。PD 的核心病理特征即黑质致密部 DA 神经元进行性丢失，导致纹状体 DA 含量显著下降，不仅破坏基底神经节运动环路的平衡，引发运动症状，还通过下调前额叶 DRD2 受体信号影响认知灵活性，加剧 E/I 失衡相关的非运动症状[48]。

此外，突触可塑性失衡直接导致神经网络功能紊乱，表现为发育期适应能力不足或退行期功能丧失。ASD 中突触后密度蛋白突变导致长时程增强（long-term potentiation，LTP）异常增强，突触修剪不足，形成“僵化”神经网络[49]。AD 中 Tau 蛋白过度磷酸化破坏突触前囊泡释放，削弱 LTP，损害记忆形成[50]。脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor，BDNF）/酪氨酸激酶受体 B（tropomyosin-related kinase B，TrkB）信号下调亦参与 E/I 失衡。BDNF 表达不足导致 GABA 能中间神经元发育缺陷，如 ADHD 前额叶抑制性调控减弱[51]。AD 中 BDNF/TrkB 通路受损加速突触丢失，PD 中多巴胺能神经元依赖 BDNF 存活[52]。

### 1.4　表观遗传

表观遗传机制包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰等，在调节基因功能方面发挥着关键作用[53]。有研究在 ASD 患者小脑中发现 DNA 甲基化促进酶表达升高，表明 DNA 甲基化和羟甲基化的总体增加[54]；ASD 患者前额叶皮质中，突触相关基因 BDNF 的启动子区域呈现超甲基化，导致基因沉默和突触可塑性缺陷[55]。在 ADHD 中多巴胺受体 D4（dopamine receptor D4，DRD4）基因的甲基化水平升高与注意力调控异常相关，可能与抑制前额叶-纹状体环路功能有关[56]。在 NDs 疾病中表观遗传改变导致了神经炎症、蛋白质聚集和神经元死亡相关基因的异常表达[57]。AD 中 Tau 蛋白基因（microtubule-associated protein Tau，MAPT）启动子低甲基化与 Tau 过度磷酸化和神经原纤维缠结形成密切相关[58]。PD 中 *SNCA* 基因的甲基化水平降低导致其异常表达，促进路易小体形成[59]。此外，组蛋白修饰的跨疾病调控包括组蛋白乙酰化失衡和组蛋白甲基化异常。ASD 患者中组蛋白去乙酰化酶（histone deacetylase，HDAC）活性增强，导致突触可塑性基因 *BDNF* 的染色质紧缩和表达抑制[60]。AD 中组蛋白去乙酰化酶 6（histone deacetylase 6，HDAC6）过度激活通过去乙酰化 Tau 蛋白促进其聚集，同时抑制神经营养因子表达[61]。在 ASD 中，前额叶皮质组蛋白 H3 第 4 位赖氨酸三甲基化（trimethylation of histone H3 at lysine 4，H3K4me3）水平降低，抑制神经发育基因表达[62]；在 AD 中，H3K4me3 减少导致突触相关基因表达下调。PD 患者黑质中 H3K27me3 水平升高，抑制线粒体生物合成基因[63]，加剧能量代谢缺陷。HDAC 抑制剂能恢复 ASD 模型中基因表达、突触功能和行为表现[64]，在 AD 模型中减少 Aβ 沉积[65]，提示组蛋白乙酰化调控是 2 类疾病的共同干预靶点。因此，表观遗传机制对神经系统疾病中的行为和神经元改变有着深远的影响，既通过内在遗传程序与外在环境刺激作用下动态调控基因表达，又能稳定地改变细胞的基因表达谱，从而主动参与并维持疾病的病理状态。

### 1.5　小结

神经炎症、线粒体功能障碍、神经递质失衡与表观遗传改变，虽不一定是所有 NDDs 与 NDs 的始动病因，但它们作为 2 类疾病中高度重叠的、可自我放大的核心病理过程，在疾病从启动到恶化的全过程中扮演着不可或缺的角色。它们构成了一个复杂的网络，解释了为何病因各异的疾病会呈现出相似的终末病理表型。也正因如此，针对这些共有环节进行干预，即便在疾病后期，仍有望打断恶性循环，成为具有广谱潜力的治疗策略。NDDs 与 NDs 共有的生理病理过程如图 1 所示。

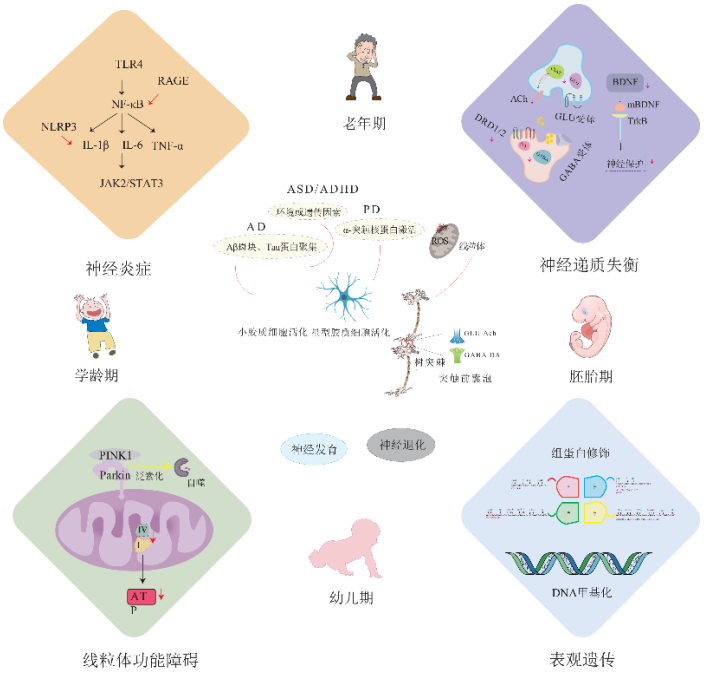


**图 1　NDDs 与 NDs 共有的生理病理过程**

**Fig. 1　Common pathophysiological processes shared by NDDs and NDs**

## 2 熟地黄防治 NDDs 与 NDs 的药效物质基础

药效物质基础指中药中可发挥治疗作用的成分体系，涵盖直接作用活性成分、作用后代谢产物等，其与临床疗效的关联性是现代中药药理研究的核心，而熟地黄防治 NDDs 与 NDs 的药效物质基础当前研究已明确以多糖类、环烯醚萜苷类、苯乙醇类为核心[66]，3 类成分通过多靶点、多通路协同作用形成功能互补，共同支撑熟地黄“补肾填精”的功效，为其干预 2 类神经疾病提供物质层面依据。

多糖类成分是熟地黄中含量较高的活性组分，以地黄多糖为代表，其化学结构以葡萄糖、半乳糖、阿拉伯糖为主要单糖单元，炮制工艺可通过影响相对分子质量分布与糖苷键连接方式调控其活性[67]。研究表明地黄多糖能通过调节胆碱能神经系统，抗氧化应激和神经炎症发挥神经保护作用，改善衰老引起的学习记忆障碍[68]。环烯醚萜苷类成分是熟地黄发挥神经保护作用的标志性物质，以梓醇、地黄苷 D 为核心代表，二者含有的环烯醚萜母核与葡萄糖残基是穿透血脑屏障（blood-brain barrier，BBB）、靶向中枢神经系统的关键[69]。梓醇富含于地黄的根部，具有抗氧化、抗炎、抗细胞凋亡和其他神经保护特性，并在体内外模型中对 AD 和 PD 的神经起到保护作用。此外，梓醇改善记忆、认知功能的机制可能与促神经元增殖、增强神经元可塑性有关[70]。因此，其可能成为治疗 NDs 的潜在药物。最新 1 项细胞代谢组学研究证实梓醇还能通过调节氨基酸类神经递质，干扰氨基酸代谢和能量代谢，协调氧化物质水平，从而逆转代谢失衡状态，发挥神经保护作用[71]。地黄苷 D 通过直接保护神经元和间接抑制神经炎症的双重途径发挥神经保护作用。研究表明，其作用涉及调控 BDNF/TrkB 神经营养信号通路、抑制线粒体凋亡通路以及调节小胶质细胞 M1/M2 极化平衡[72-73]。熟地黄苯乙醇类成分以毛蕊花糖苷、松果菊苷为主要活性物质。毛蕊花糖苷是一种苯乙醇类化合物，具有抗氧化、抗炎、神经保护等多种药理活性[74]。毛蕊花糖苷对 CNS 无不良反应，能透过 BBB[75]。研究证实毛蕊花糖苷能通过抑制神经炎症[76]、促进多巴胺神经元铁死亡[77]、促进神经递质乙酰胆碱释放影响学习记忆[78]、改善认知，发挥神经保护作用。研究发现，毛蕊花糖苷可能是熟地黄中促进神经干细胞（neural stem cells，NSCs）增殖的主要活性成分之一[79]。松果菊苷是一种苯乙醇类化合物，具有重要的药理活性，如抗炎、线粒体功能保护、抗氧化、抗神经毒性、抗内质网应激（endoplasmic reticulum stress，ERS）、抗细胞凋亡和神经保护作用。此外，松果菊苷 $C_6$-$C_3$ 和 $C_6$-$C_2$ 的代谢产物可能具有一定的神经保护活性，可以直接改善神经递质缺陷[80]。综上，熟地黄防治 NDDs 与 NDs 的药效物质基础是多成分协同的复杂体系，各类成分作用各有侧重又相互补充，共同构成其“补肾填精”功效的物质基础。

## 3 熟地黄治疗 NDDs 的生物学机制

NDDs 发病率较高，其中 ADHD 发病率约为 7.2%，ASD 约为 2.3%，大多无明确的靶向治疗手段，对症治疗的效果具有高度异质性，需多学科协作诊疗[81]。中医认为此类疾病多因先天不足、神明失养所致，作为补肾填精要药，熟地黄在补肾方剂中多为君药。但目前，针对熟地黄及其有效成分改善 NDDs 的机制研究报道欠缺，主要集中调控神经发育抗 ADHD。研究报道 ADHD 的发生与脑发育障碍密切相关，包括皮质厚度发育延迟，海马、纹状体体积减小。因此调节脑区神经发育和重塑是治疗 ADHD 的重要靶点。熟地黄水煎剂通过增加幼龄自发性高血压大鼠（spontaneously hypertensive rats，SHR）前额叶、纹状体中 BDNF 及其受体 TrkB、神经调节蛋白-3（neuregulin-3，NRG-3）的表达来促进神经元生长、发育、成熟，改善 ADHD 大鼠多动、冲动症状[82]。此外，熟地黄还能通过上调成纤维细胞生长因子（fibroblast growth factor，FGF）/FGF 受体（FGF receptor，FGFR）信号通路显著减少神经元丢失，增加海马干细胞数量，促进突触可塑性以减轻 SHR 幼鼠自发活动和冲动行为，改善学习记忆功能[83]。中医学认为“阴阳失衡，阴静阳躁”是本病发生的关键病机。有研究从能量代谢角度阐述“阴静阳躁”科学内涵，证实熟地黄通过改善线粒体呼吸功能，提高钠钾腺苷酸三磷酸酶（sodium-potassium adenosine triphosphatase，$Na^+$, $K^+$-ATP）、钙镁依赖性腺苷酸三磷酸酶（calcium-magnesium-dependent adenosine triphosphatase，$Ca^{2+}$, $Mg^{2+}$-ATP）及线粒体呼吸酶活性，抑制线粒体通透性转换孔（mitochondrial permeability transition pore，mPTP）开放，提高葡萄糖转运蛋白表达来调节 ADHD 模型大鼠前额叶皮层（prefrontal cortex，PFC）存在的能量代谢障碍而抑制其多动、冲动[84]。梓醇生物利用度高，并能穿透 BBB。因此，梓醇可能是一种潜在的治疗

NDDs 的天然药物。研究证实梓醇通过抑制神经元凋亡、增加髓鞘形成和 BDNF 表达来发挥神经保护作用，并且可能通过在前额叶发育过程中调节周期蛋白依赖性激酶（cyclin-dependent kinases，Cdk5）、p35、FGF21 及其受体 FGFR1 等具有关键作用的特定调节蛋白来影响神经发育[85]，但该研究并未阐明梓醇抗凋亡的具体机制。熟地黄及其活性成分防治 ADHD 的作用机制见图 2。

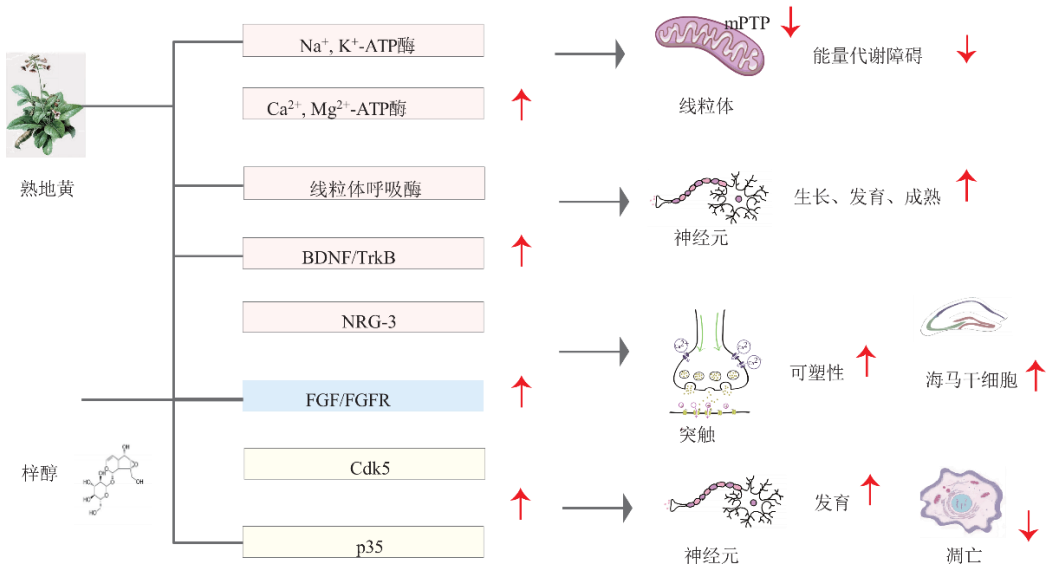


**图 2　熟地黄及其活性成分防治 ADHD 的作用机制**

**Fig. 2　Mechanisms of *Rehmanniae Radix Praeparata* and its active components in prevention and treatment of ADHD**

## 4　熟地黄治疗 NDs 的生物学机制

### 4.1　抗 AD 机制

AD 是以记忆丧失和认知功能障碍为临床特征的 CNS 退行性疾病。其典型病理特征是脑内 Aβ 形成的细胞外老年斑、Tau 蛋白过度磷酸化引起的细胞内神经原纤维缠结以及进行性脑神经元丢失。熟地黄提取物能通过调控胰岛素信号通路胰岛素受体（insulin receptor，INSR）/胰岛素受体底物-1（insulin receptor substrate-1，IRS-1）/蛋白激酶 B（protein kinase B，Akt）/糖原合成酶激酶-3β（glycogen synthase kinase-3β，GSK-3β）有效改善 AD 小鼠的认知功能障碍和脑组织的神经元病理改变，降低海马和皮质组织中 Tau 蛋白过度磷酸化，同时逆转肠道菌群失调[86]。

梓醇作为熟地黄中的重要活性成分，在大量体内外实验中显示出抗氧化、抗炎和抗凋亡等多种神经保护作用，对 AD 的预防和治疗具有重要潜力，且不良反应小、安全性高，被认为是 AD 治疗的理想候选药物。近年来研究表明，铁死亡的激活加速 AD 进展。因此，通过抑制铁死亡可能是 AD 的治疗靶点。梓醇能显著提高 AD 小鼠模型海马区铁死亡相关蛋白热休克蛋白家族 A 成员 5（heat shock protein family A member 5，HSPA5）、谷胱甘肽过氧化物酶 4（glutathione peroxidase 4，GPX4）水平，降低 $A\beta_{1\text{-}40}$ 和 $A\beta_{1\text{-}42}$ 的水平，减少海马 CA1 区神经元丢失和线粒体肿胀，进而提高 AD 模型小鼠学习记忆能力[87]。同时，研究发现梓醇还能显著减少 AD 模型小鼠海马 CA1 区的细胞凋亡，改善体外细胞模型线粒体形态，降低 ROS 产生，增加线粒体膜电位，从而改善线粒体功能[88]。

细胞外 Aβ 的纤维状沉积与胶质细胞激活产生的神经炎症反应密切相关，两者发展和相互作用导致 AD 的发病和进展[89]。梓醇能通过抑制 NF-κB 通路减少促炎细胞因子 IL-6、TNF-α 和 NO 的产生，缓解神经炎症，同时可以直接与 Aβ 单体和纤维相互作用从而减少 AD 脑内 Aβ 沉积，发挥抗 AD 作用[90]。此外，梓醇还具有保护 BBB 通透性的作用，而 Aβ 沉积过多会造成 BBB 破坏。有研究发现梓醇通过线粒体依赖性和死亡受体途径减轻细胞凋亡，降低了基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase，MMP）-2、MMP-9 和 RAGE 的水平，并且增强了 AD 体外细胞 BBB 单层模型的可溶性 Aβ 外流，从而缓解 BBB 破坏[91]。

去整合素和含金属蛋白酶结构域的蛋白 10（a

disintegrin and metalloprotease 10，ADAM10）是 APP 切割的主要分泌酶，在抑制 Aβ 产生中起重要作用。证据表明 ADAM10 上调还抑制 Tau 过度磷酸化和突触功能障碍，并促进海马神经发生。因此，ADAM10 是治疗 AD 的主要药物靶点。研究发现梓醇能显著提高 ADAM10 及其蛋白水解产物 sAPPα 和 C83 的表达水平。ADAM10 的上调与细胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase，ERK）/环磷酸腺苷反应元件结合蛋白（cyclic AMP response element-binding protein，CREB）信号通路有关[92]。还有研究证实梓醇能通过激活 Kelch 样 ECH 关联蛋白 1（Kelch-like ECH-associated protein 1，Keap1）-核因子 E2 相关因子 2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2，Nrf2）/抗氧化反应元件（antioxidant response element，ARE）信号通路发挥抗氧化和抗凋亡作用[93]。

此外，梓醇能通过神经干细胞外泌体（neural stem cell-derived exosomes，NSCexo）依赖的方式有效抑制体外 AD 细胞的凋亡，并提高 AD 小鼠的认知能力。微小 RNA（microRNA，miRNA）中的 miR-138-5p 在梓醇和 NSCexo 的功能中起核心作用，梓醇可能通过促进 miR-138-5p 释放抑制 Tau 积累来防止 AD 进展[94]。

毛蕊花糖苷对 AD 有神经保护作用，且其神经保护作用与其抗炎作用密切相关。毛蕊花糖苷能通过 NF-κB/p65 途径显著抑制 AD 小鼠脑中小胶质细胞和星形胶质细胞的活化，抑制促炎因子 IL-1β 和 IL-6 的产生，增强抗炎因子 IL-4、IL-10 和转化生长因子-β（transforming growth factor-β，TGF-β）的产生[95]。有报道称 ERS 可引起炎症，并导致神经元凋亡和突触丢失。而毛蕊花糖苷能降低 AD 体外细胞模型内 ROS 浓度，改善线粒体和 ERS 的形态从而减轻 ERS 应激，防止细胞凋亡[96]。

ERS 在 AD 的发病和进展中起着至关重要的致病作用。ERS 诱导的 PKR 样内质网激酶（PKR-like endoplasmic reticulum kinase，PERK）的磷酸化抑制了肌动蛋白结合蛋白丝蛋白-A（filamin-A，FLNA）与 PERK 之间的相互作用，从而促进 F-肌动蛋白的积累，减少了内质网（endoplasmic reticulum，ER）-质膜的通讯。松果菊苷具有多种神经保护活性，研究发现松果菊苷可以抑制 PERK 的磷酸化，促进 PERK-FLNA 的结合，调节 F-肌动蛋白的重塑[97]。此外，松果菊苷还能通过激活磷脂酰肌醇 3 激酶（phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K）/ Akt/Nrf2/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ（peroxisome proliferator-activated receptor gamma，PPARγ）途径和硫氧还蛋白相互作用蛋白（thioredoxin-interacting protein，TXNIP）/硫氧还蛋白 1（thioredoxin 1，Trx-1）信号通路抑制胶质细胞活化、减少促炎细胞因子 IL-1β 和 TNF-α 表达和 NLRP3 炎性体的形成，进而抑制氧化应激和炎症反应改善 AD 模型小鼠认知功能[98]。

### 4.2 抗 PD 机制

PD 是第 2 常见的与年龄有关的 NDs，其病理改变是 DA 神经元逐渐丧失，以及中脑黑质细胞质内路易体的出现。慢性神经炎症也是 PD 的病理生理学特征之一。PD 中 DA 神经元的退化与炎症和氧化应激有关，因此具有抗炎作用的药物可以降低 PD 的发病风险或减缓疾病进展[99]。研究发现梓醇能减少 PD 模型小鼠 DA 神经元丢失，显著抑制氧化应激，恢复生长相关蛋白 43（growth associated protein 43，GAP43）和血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）的水平。此外，梓醇抑制促分裂原活化蛋白激酶激酶（mitogen-activated protein kinase kinase 4，MKK）4/c-Jun *N*-末端激酶（c-Jun *N*-terminal kinase，JNK）信号通路减轻 DA 神经元凋亡，并减少 TNF-α、IL-1β 和 NLRP3 等促炎因子表达，同时还上调超氧化物歧化酶 1（superoxide dismutase 1，SOD1）、NLR 家族成员 X1（NLR family member X1，NLRX1）和 GPX4 蛋白表达，增强抗氧化防御和减少氧化应激[100]。

毛蕊花糖苷同样能抗炎、抗氧化应激发挥对 PD 的神经保护作用。研究发现毛蕊花糖苷能激活 Nrf2/ARE 信号通路上调抗氧化酶活性以减轻氧化应激反应。同时，发现成年斑马鱼 ip 毛蕊花糖苷后，其主要分布在脑内，表明毛蕊花糖苷能够穿透 BBB[101]。近年来研究发现铁死亡的主要机制与 PD 发病机制，特别是线粒体功能障碍有显著重叠[102]。Han 等[103]证实毛蕊花糖苷通过调节 Nrf2-线粒体自噬途径，维持线粒体稳态，抑制 ROS 和减轻脂质过氧化物的积累来发挥对 PD 的神经保护作用。Aimaiti 等[104]发现毛蕊花糖苷可减少鱼藤酮诱导的细胞凋亡和 ROS 产生，增加神经元细胞中的线粒体膜电位，并通过自噬-溶酶体途径促进 SNCA 过表达细胞模型中 SNCA 聚集的清除，毛蕊花糖苷可能是线粒体自噬途径的有效刺激因子，通过清除致病蛋白和受损的细胞器如神经元中受损的线粒体，

对 PD 发挥治疗作用。

持续的小胶质细胞介导的神经炎症导致 PD 中 DA 神经元逐渐丧失。NLRP3 炎症小体介导的神经炎症参与 PD 的发病机制。因此促进 DA 神经元存活和/或抑制神经炎症可能为 PD 提供神经保护。Gao 等[105]和 Yang 等[106]研究发现松果菊苷能通过介导 NLRP3/半胱天冬酶-1（Caspase-1，CASP-1）/IL-1β 神经炎症信号通路和 TLR2/NF-κB/NLRP3 轴缓解 PD 模型小胶质细胞活化，减轻神经炎症，促进 DA 神经元存活。此外，Lang 等[107]研究表明其机制还可能与通过抑制星形胶质细胞的活化、减少炎症反应、促进神经营养因子的分泌、减少 DA 神经元凋亡有关。除炎症反应外，PD 损伤机制与线粒体功能障碍有关。6-羟基多巴胺（6-hydroxydopamine，6-OHDA）是一种多巴胺类似物，特异性地损伤 DA 神经元，破坏线粒体氧化还原功能，降低线粒体膜电位，诱导线粒体介导的细胞凋亡，并增加 PC12 细胞中的 ROS 产生。而 Wang 等[108]研究发现松果菊苷能逆转 6-OHDA 诱导的线粒体功能障碍和炎症反应。BDNF 为 STAT3 靶基因，其表达能够随 p-STAT3 的激活而增加，表明 BDNF 和 p-STAT3 (Ser727) 之间的相互促进关系[109]。Yang 等[110]发现松果菊苷能增加体内外 PD 模型中 BDNF 表达，同时上调 p-STAT3 (Ser727) 来保护受损的神经元。证实松果菊苷能通过调节 IL-6/JAK2/STAT3 途径和 STAT3 的磷酸化发挥营养神经和抗炎作用，促进 2 种作用的互利影响以最大限度地发挥其神经保护功能。熟地黄及其活性成分防治 NDs 的作用机制见图 3。

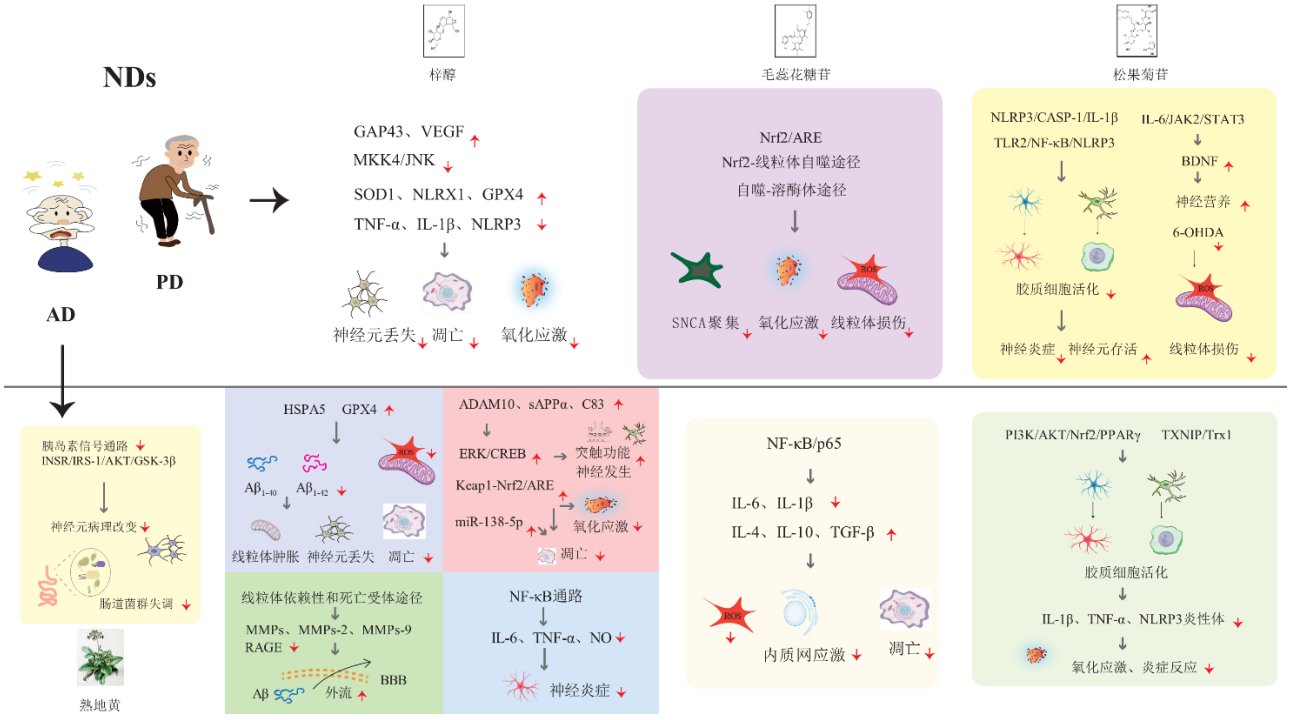


**图 3　熟地黄活性成分防治 NDs 的作用机制**

**Fig. 3　Mechanism of active components from *Rehmanniae Radix Praeparata* in prevention and treatment of NDs**

## 5　中医学对熟地黄“补肾填精”的认识

中医理论认为熟地黄“补肾填精”的功效基于其“质润味厚、直入下焦”的禀性特点。其性味甘微温，归肝、肾二经，《景岳全书》特别强调其“大补血衰，滋培肾水，填骨髓，益真阴”的核心功效。《素问·六节藏象论》指出：“肾藏精，主生殖，为先天之本”；《素问·阴阳应象大论》指出：“肾生骨髓”。熟地黄通过“黑色属肾，形质滋腻”，直接填补肾中亏损的先天之精与后天之精。肾精得充，则能正常发挥其“主生长发育、生殖繁衍”的功能，并为“精生髓”提供源源不断的物质基础。“精生髓”是中医理论重要的生理环节。熟地黄填补肾精，促进精微物质转化为骨髓、脊髓乃至脑髓。《灵枢·海论》指出：“脑为髓之海”，全身之髓皆汇聚于脑。肾精充足则髓海充盈。督脉“贯脊属肾，上通于脑”，熟地黄通过补肾精间接充盈督脉精气，促进精气沿督脉输布至脊髓、脑髓，实现“填骨髓，益真阴”以“充养脑髓”的效果。熟地黄虽性沉入下焦，但其滋肾

填精之效并非仅限下焦。基于“肝肾同源”，肝藏血，肾藏精，精血互化。肾精充足，可化生肝血；肝血充盈，肝气条达，则能“引肾精上奉”以濡养头目清窍。脑为元神之府，依赖于肾精所化之髓海的充养及肝肾精血的上承。熟地黄正是通过滋补肝肾之精血，间接上达巅顶，充盈髓海，濡养脑窍，为“神明”提供物质基础。这种基于中医藏象理论的多维调节，使其在 NDDs 的发育障碍与 NDs 的功能衰退 2 类病机演变中具有双向调控优势。

## 6 熟地黄通过“补肾填精”防治 NDDs 与 NDs 的共有机制

中医理论体系中，NDDs 与 NDs 的病理认知始终围绕“肾精-脑髓-神明”核心框架展开，二者虽疾病类别不同，但共有基本病机均指向“肾精亏虚”。NDDs 在中医范畴多对应“五迟五软”等病症，其发病多因禀受父母先天不足，致胎儿肾精匮乏，正如《诸病源候论》所论“禀赋怯弱，髓脑不足”，小儿“稚阴稚阳”之体本就依赖肾精充养以化髓，肾精亏虚则髓海难盈，神机发育迟滞，进而出现智力不聪、言语迟缓等精亏髓弱之症，及注意力涣散、躁动难安等神失守舍之象，此即《幼幼集成》所指“髓海空虚，神不内守”之机。而 NDs 在中医中多归为“痴呆”“颤证”，其发病多与年老肾精自衰或久病耗精相关，《医学心悟》记载：“高年髓减，脑渐空……灵机窒塞”，肾精衰竭则髓海日渐空虚，或致脑转耳鸣、目无所见，或致神情呆钝、动作僵仆，恰如《景岳全书》所记：“年衰精去，髓海日消”，形成“因病致弱”的病理过程。张景岳在《类经》中注解“精藏于肾，肾通于脑，脑者阴精之所聚”，指出肾精上注于脑则神明得养，肾精亏虚则髓海渐空、神机衰败。由此可见，NDDs 之“髓海未充”与 NDs 之“髓海空竭”，虽表象殊异，但其根本均系于肾精亏虚，此病机既契合《内经》：“肾主蛰，封藏之本，精之处也”之论，也彰显中医“病异机同”的整体观，为熟地黄“补肾填精”实现 2 类疾病的“异病同治”奠定理论基础。

中医藏象理论体系中，“肾精-脑髓-神明”构成中枢神经功能调控的核心逻辑。《灵枢·经脉》提出：“人始生，先成精，精成而脑髓生”，明确肾精为脑髓生成的本源物质；王清任在《医林改错》中进一步指出：“小儿无记性者，脑髓未满；高年无记性者，脑髓渐空”，阐明脑髓作为“神明”物质载体的核心地位。NDDs 与 NDs 虽发病时序存在显著差异，NDDs 多起于先天，以“髓海未充”为核心病理特征；NDs 多见于中老年群体，以“髓海空竭”为主要病理表现；但 2 类疾病均遵循“肾精亏虚，髓海不足，神明失养”的共有病机演化规律。熟地黄作为补肾填精治法的核心药材，其跨疾病干预 NDDs 与 NDs 的共有机制本质在于以“肾精-脑髓-神明”病机为靶点，将现代药理学中 NSCs 调控、神经营养信号激活、神经胶质稳态维护、线粒体功能修复等机制与中医理论“精生髓”“髓养神”“精化气”的理论内涵进行深度耦合，构建传统中医理论与现代神经生物学的有机衔接体系。

从“肾精化生脑髓”的中医理论维度分析，肾精的充盛程度直接决定脑髓生成的丰寡，这一传统生理认知可通过现代神经生物学中 NSCs 的功能特性与表观遗传调控得到科学印证。NSCs 具有自我更新能力及向神经元、神经胶质细胞分化的多潜能性，其持续增殖、定向分化、参与神经修复的功能特征，与中医肾精所蕴含的生生不息、化髓充脑属性高度契合，故学界提出 NSCs 的增殖、分化及再生过程，可视为肾精化生脑髓的微观生物学体现[111]。研究证实，熟地黄可通过毛蕊花糖苷、梓醇等活性成分显著促进衰老 NSCs 的增殖活性[112]，在 NDDs 领域可为 ASD、ADHD 等疾病的神经发育缺陷提供细胞层面的修复基础；在 NDs 领域则能为 AD、PD 等疾病的神经再生障碍提供细胞来源，直接验证了中医“精足则髓生”的生理逻辑。

而现代研究认为表观遗传机制可能是“肾精”补益先天的核心微观路径[113-114]。NDDs 中，ASD 患者前额叶突触相关基因 BDNF 超甲基化[55]，ADHD 患者 DRD4 基因甲基化异常[56]，均属“先天精亏”导致的遗传调控缺陷；NDs 中，AD 患者 Tau 蛋白基因 MAPT 启动子低甲基化[58]，PD 患者 α-突触核蛋白基因 SNCA 甲基化降低[59]，对应“后天精耗”引发的基因表达紊乱。以熟地黄为君药的地黄饮子能调节 $N^6$-甲基腺嘌呤（$N^6$-methyladenosine，m6A）甲基化修饰介导的突触可塑性改善 AD 患者认知障碍[115]，本质是“补肾填精”以纠正“精亏”导致的遗传调控失衡，为脑髓生成提供基因表达层面的保障，印证“精足则髓生”的理论逻辑。同时，熟地黄上调 BDNF/TrkB 信号、促进 NSCs 增殖，与表观遗传调控协同，形成“精生髓”的双重干预机制。

与此同时，BDNF 作为调控神经元分化、突

触可塑性及脑区发育的关键分子，被界定为“精生髓”理论的现代生物学诠释[116]。熟地黄及其活性成分通过协同调控神经营养信号通路[117]和凋亡级联反应[118]，从“促生长”和“抗死亡”双重角度干预疾病进程，体现了“补肾填精”理论与神经存活、修复的生物学关联。肾精亏虚易导致髓少，即神经元丢失，其核心病理环节在于凋亡信号的过度激活[119]。实验研究表明，熟地黄可通过调控 Bcl-2/Bax/Caspase-3 凋亡通路，减少 ADHD 模型大鼠纹状体神经元凋亡[120]，同时抑制 $A\beta_{1\text{-}40}$ 诱导的 AD 模型大鼠海马神经元凋亡[121]，这一抗凋亡机制与前述促增殖作用协同，共同体现“填精以固髓，防髓减神衰”的中医治法内涵，从促神经生长与抗神经元死亡双重维度深化“精能养髓”的理论核心。

立足“髓养神”的中医功能维度，脑髓充盈是神明功能正常发挥的前提，这一传统功能认知可通过现代药理学中神经元-突触稳态调控及神经胶质细胞功能机制得以阐明。中医“髓充则神清”的论述其核心指向神经元结构完整性及突触信息传递效率，学界据此提出神经元与突触结构功能正常是髓化神的物质基础[122]。在病理状态下，NDDs 中 ASD 患者存在突触修剪异常、ADHD 模型大鼠前额叶突触密度降低；NDs 中 AD 患者因 Tau 蛋白过度磷酸化导致突触结构损伤、PD 患者黑质多巴胺能神经元突触丢失，上述病理表现均属于中医髓少则神乱的微观病理特征。熟地黄可通过其活性成分增强神经营养信号转导效率、改善突触可塑性：在 NDDs 中纠正发育期突触形成缺陷，在 NDs 中修复退行性突触损伤，其药理作用本质是通过充髓实现养神，与髓养神的中医理论内涵高度契合。此外，神经胶质细胞对神经元的营养支持与保护作用亦是中医髓养脑理论的重要生物学体现[115]。在 NDDs 与 NDs 的病理进程中，小胶质细胞、星形胶质细胞的异常活化可引发神经炎症反应，该过程在中医理论中可归为“肾精亏虚生浊”“浊邪”，具体表现为促炎因子、异常聚集蛋白的堆积。例如，ASD 患者前额叶小胶质细胞活化释放 IL-1β、TNF-α[19]，AD 患者脑内 Aβ 斑块可激活 NLRP3 炎症小体[20]等。熟地黄可通过梓醇、毛蕊花糖苷、松果菊苷等活性成分，抑制胶质细胞异常活化、阻断炎症小体形成[123-124]：在 NDDs 中清除“浊邪”以优化神经发育微环境，在 NDs 中阻断炎症-毒性蛋白的恶性循环以延缓神经元丢失，其作用本质是“补肾填精以祛浊，浊祛则髓自安”，最终实现“髓养脑、神得安”的中医理论目标。

中医理论认为肾精作为先天之本，既承载遗传物质信息，又承担化气的生理功能，这一传统属性认知可通过现代药理学中线粒体功能机制得到科学诠释。线粒体是细胞能量代谢的核心细胞器，同时也是 mtDNA 的载体，研究发现肾虚衰老人群普遍存在线粒体功能障碍，而应用补肾填精治法可有效改善线粒体功能状态[125]，提示线粒体损伤是“肾精亏虚”的微观病理特征之一。在疾病状态下，NDDs 中 ASD 模型小鼠海马线粒体复合物 I 活性下降[28]、ADHD 模型大鼠前额叶 $Na^+$, $K^+$-ATP 酶活性降低[84]，NDs 中 AD 患者神经元线粒体电子传递链功能受损[29]、PD 患者因 PINK1/Parkin 通路缺陷导致线粒体自噬障碍[35]，上述病理表现均属于中医“精不化气、能不足则髓弱”的病理范畴。熟地黄可通过梓醇、松果菊苷等活性成分，从多维度调控线粒体功能：一方面改善线粒体呼吸链功能，提高呼吸复合物活性以增加 ATP 生成；另一方面激活 PINK1/Parkin 通路促进受损线粒体自噬[126-127]。熟地黄对于 NDDs 可为神经发育提供充足能量供应，对 NDs 可清除受损线粒体以减少神经元损伤，其药理作用本质是“补肾填精以化气，气足则能养髓”。同时，熟地黄对 mtDNA 稳定性的维护作用[128]，可对应中医填精以固先天之本的治法内涵，通过修复“肾精”对应的遗传物质损伤，为脑髓充盈提供能量代谢与遗传稳定的双重保障，进一步印证“肾精化气生能”的传统生理认知。

综上，熟地黄通过“补肾填精”防治 NDDs 与 NDs 的共有机制，是以中医“肾精-脑髓-神明”理论为核心框架，将现代药理学中 NSCs 增殖调控、BDNF/TrkB 信号激活、神经胶质稳态维护、线粒体功能修复等机制，分别与“精生髓”“髓养神”“精化气”的中医理论环节对应，最终形成“填精、充髓、养神”的完整治法。这一机制体系不仅科学印证了“精充髓满则脑健”的传统中医认知，更为中医药“异病同治”原则在神经疾病领域的应用提供了坚实的实验依据，同时也为后续探索中医药防治中枢神经系统疾病的作用规律奠定理论基础，见图 4。

## 7 结语与展望

目前针对 NDDs、NDs 的化学药物多存在靶点单一、不良反应大且联合用药疗效欠佳、安全性难

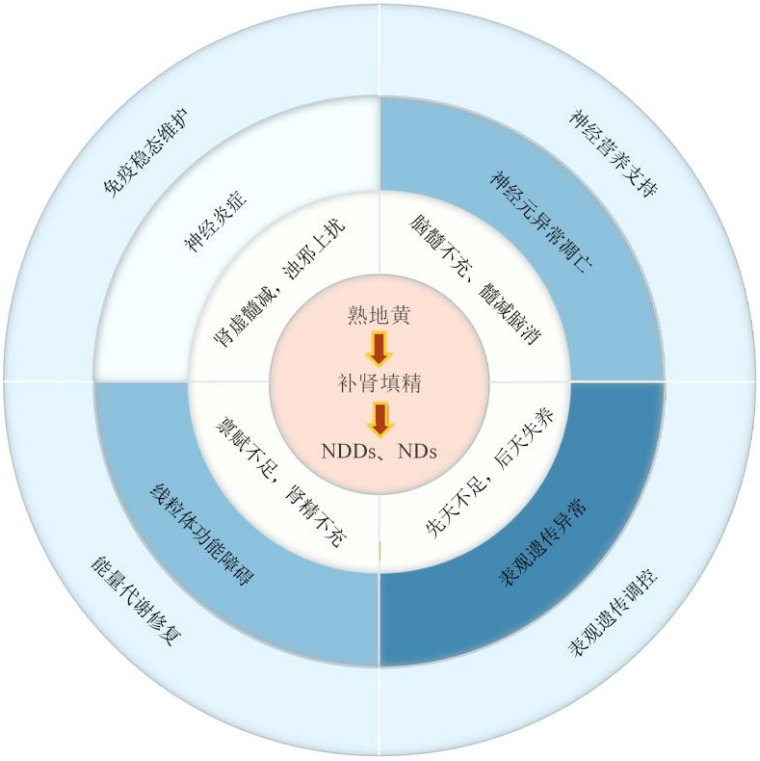


**图 4　熟地黄“补肾填精”防治 NDDs 与 NDs 作用机制**

**Fig. 4　Mechanism of *Rehmanniae Radix Praeparata* in “tonifying kidney and replenishing essence” for prevention and treatment of NDDs and NDs**

以把握等缺陷。而现代研究表明中医药干预具有疗效确切、不良反应少、多成分、多靶点的优势。熟地黄及其复方在 NDDs 与 NDs 中占据重要地位，这也体现了中医学中“异病同治”原则，如钱乙为小儿“肾怯失音、囟开不合、神不足”而创制的六味地黄丸中重用熟地为君药，取其补肾填精之效，后世也被广泛运用于 AD、PD 等 NDs 的治疗。临床研究表明地黄类复方联合化学药防治 AD、PD 疗效显著[129-130]。现代研究基于中医传统“肾精通脑”理论开展相关机制实验证实地黄类复方能通过调控铁死亡改善神经元细胞氧化应激损伤[131]、提高小胶质细胞自噬水平[132]、抗凋亡[133]防治 AD、增强突触可塑性缓解老年认知障碍[134]以及平衡 Glu、GABA 水平，上调 BDNF 改善 ASD 核心症状[135]，进而明确复方防治此类疾病的起效机制，为后续临床靶向药物研发指明方向。但鉴于地黄本身成分复杂，炮制加工后成分发生改变，且复方药物吸收后在体内作用尚不完全明确，脑区靶向分布不明，在一定程度上限制了深入机制研究和临床应用开发。本研究系统阐释了熟地黄“补肾填精”防治 NDDs 与 NDs 的物质基础及作用机制。（1）物质基础与多靶点协同：熟地黄中梓醇、毛蕊花糖苷、松果菊苷等活性成分构成其“填精”的物质基础。这些成分通过靶向调控关键分子网络，形成“神经保护-抗炎-抗氧化”三重干预效应。（2）“补肾填精”的共性调控机制：中医理论中熟地黄通过“补先天之精”和“益后天之髓”实现 NDDs 与 NDs 的异病同治。其共性机制包括调节小胶质细胞维持免疫稳态打破“神经炎症-氧化应激”恶性循环；修复线粒体功能失衡，阻断铁死亡与凋亡信号；维持神经营养-凋亡平衡，实现“促发育”与“缓退化”的双向调节。研究揭示“肾精不足”的微观内涵可能涵盖 BDNF 等神经营养因子缺乏、线粒体能量代谢障碍及表观遗传调控异常；而“填精”的生物学本质体现为通过调节胶质细胞-神经元互作、修复线粒体稳态及维持突触可塑性，重建神经免疫-代谢网络平衡。熟地黄对 NDDs 与 NDs 的特异性调控，均以“肾精-脑髓”理论为共同机制，印证了中医“精充髓满则脑健”的科学性。综上，本研究通过多维度解析熟地黄“补肾填精”的现代药理学内涵，阐释中医药“异病同治”的规律所在。

**利益冲突**　所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献


[1] Lukens J R, Eyo U B. Microglia and neurodevelopmental disorders [J]. *Annu Rev Neurosci*, 2022, 45: 425-445.

[2] Agnello L, Ciaccio M. Neurodegenerative diseases: From molecular basis to therapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 12854.

[3] Temple S. Advancing cell therapy for neurodegenerative diseases [J]. *Cell Stem Cell*, 2023, 30(5): 512-529.

[4] Malar D S, Thitilertdecha P, Ruckvongacheep K S, *et al*. Targeting sigma receptors for the treatment of neurodegenerative and neurodevelopmental disorders [J]. *CNS Drugs*, 2023, 37(5): 399-440.

[5] 陈自佳, 韩枝彤, 王素梅. 王素梅从肾脑论治孤独症谱系障碍临床经验 [J]. 北京中医药, 2023, 42(6): 648-650.

[6] 张登峰, 王泰愚, 王响, 等. 地黄的临床应用及其用量探究 [J]. 辽宁中医杂志, 2024, 51(9): 23-26.

[7] 高如汐, 王凡一, 刘想, 等. 熟地黄历史沿革及其化学成分和药理作用研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2025, 27(5): 167-176.

[8] 赵婧含, 李雪, 吴文轩, 等. 熟地黄的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中医药学报, 2023, 51(6): 110-114.

[9] Jia J H, Chen J F, Wang G L, *et al*. Progress of research into the pharmacological effect and clinical application of the traditional Chinese medicine *Rehmanniae Radix* [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 168: 115809.

[10] 葛楠, 闫广利, 孙晖, 等. 熟地黄药效物质基础研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(1): 292-302.

[11] 赵婧含, 李雪, 吴文轩, 等. 生地黄提取物及其有效成分的药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(10): 2443-2448.

[12] Jiang B, Shen R F, Bi J, *et al*. Catalpol: A potential therapeutic for neurodegenerative diseases [J]. *Curr Med Chem*, 2015, 22(10): 1278-1291.

[13] 刘娟娟, 吕锦锦, 张靖柯, 等. 九蒸九晒熟地黄化学成分研究 [J]. 中国药学杂志, 2021, 56(6): 449-456.

[14] Nadeem M S, Hosawi S, Alshehri S, *et al*. Symptomatic, genetic, and mechanistic overlaps between autism and Alzheimer's disease [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(11): 1635.

[15] Khan S A, Khan S A, Narendra A R, *et al*. Alzheimer's disease and autistic spectrum disorder: Is there any association? [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2016, 15(4): 390-402.

[16] Martinez S, Stoyanov K, Carcache L. Unraveling the spectrum: Overlap, distinctions, and nuances of ADHD and ASD in children [J]. *Front Psychiatry*, 2024, 15: 1387179.

[17] Hanamsagar R, Bilbo S D. Sex differences in neurodevelopmental and neurodegenerative disorders: Focus on microglial function and neuroinflammation during development [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2016, 160: 127-133.

[18] Mishra A, Bandopadhyay R, Singh P K, *et al*. Neuroinflammation in neurological disorders: Pharmacotherapeutic targets from bench to bedside [J]. *Metab Brain Dis*, 2021, 36(7): 1591-1626.

[19] Farrag E A E, Askar M H, Abdallah Z, *et al*. Comparative effect of atorvastatin and risperidone on modulation of TLR4/NF-κB/NOX-2 in a rat model of valproic acid-induced autism [J]. *Behav Brain Funct*, 2024, 20(1): 26.

[20] McManus R M, Latz E. NLRP3 inflammasome signalling in Alzheimer's disease [J]. *Neuropharmacology*, 2024, 252: 109941.

[21] Liu T W, Chen C M, Chang K H. Biomarker of neuroinflammation in Parkinson's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(8): 4148.

[22] Uygun S D, Kose T B, Bahadir-Varol A, *et al*. Attention-related impairment and contributing neuroinflammatory signalling in the prefrontal cortex of perinatal nicotine-exposed mice [J]. *Acta Neuropsychiatr*, 2025, 37: e12.

[23] Zhao K Y, Liu J H, Sun T, *et al*. The miR-25802/KLF4/NF-κB signaling axis regulates microglia-mediated neuroinflammation in Alzheimer's disease [J]. *Brain Behav Immun*, 2024, 118: 31-48.

[24] Alnakhli A M, Saleh A, Kabel A M, *et al*. Perindopril ameliorates sodium valproate-induced rat model of autism: Involvement of sirtuin-1, JAK2/STAT3 axis, PI3K/Akt/GSK-3β pathway, and PPAR-gamma signaling [J]. *Medicina*, 2024, 60(11): 1802.

[25] Panda S P, Kesharwani A, Datta S, *et al*. JAK2/STAT3 as a new potential target to manage neurodegenerative diseases: An interactive review [J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 970: 176490.

[26] Wang L, Yang Z Y, He X M, *et al*. Mitochondrial protein dysfunction in pathogenesis of neurological diseases [J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15: 974480.

[27] Kalra J. Crosslink between mutations in mitochondrial genes and brain disorders: Implications for mitochondrial-targeted therapeutic interventions [J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(1): 94-101.

[28] Wang J, Rappold G A, Fröhlich H. Disrupted mitochondrial network drives deficits of learning and memory in a mouse model of FOXP1 haploinsufficiency [J]. *Genes*, 2022, 13(1): 127.

[29] Verma H, Gangwar P, Yadav A, *et al*. Understanding the neuronal synapse and challenges associated with the

mitochondrial dysfunction in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. *Mitochondrion*, 2023, 73: 19-29.

[30] Choong C J, Mochizuki H. Involvement of mitochondria in Parkinson's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(23): 17027.

[31] Zhang T, Sun Y N, Wei J, *et al*. Shorter telomere length in children with autism spectrum disorder is associated with oxidative stress [J]. *Front Psychiatry*, 2023, 14: 1209638.

[32] Alqahtani T, Deore S L, Kide A A, *et al*. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Alzheimer's disease, and Parkinson's disease, Huntington's disease and amyotrophic lateral sclerosis—An updated review [J]. *Mitochondrion*, 2023, 71: 83-92.

[33] Banerjee R, Mukherjee A, Nagotu S. Mitochondrial dynamics and its impact on human health and diseases: Inside the DRP1 blackbox [J]. *J Mol Med*, 2022, 100(1): 1-21.

[34] Dhapola R, Sarma P, Medhi B, *et al*. Recent advances in molecular pathways and therapeutic implications targeting mitochondrial dysfunction for Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(1): 535-555.

[35] Eldeeb M A, Thomas R A, Ragheb M A, *et al*. Mitochondrial quality control in health and in Parkinson's disease [J]. *Physiol Rev*, 2022, 102(4): 1721-1755.

[36] Czabotar P E, Garcia-Saez A J. Mechanisms of BCL-2 family proteins in mitochondrial apoptosis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(10): 732-748.

[37] Rahman S, Copeland W C. POLG-related disorders and their neurological manifestations [J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(1): 40-52.

[38] Abu Shelbayeh O, Arroum T, Morris S, *et al*. PGC-1α is a master regulator of mitochondrial lifecycle and ROS stress response [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(5): 1075.

[39] Li J, Yang D M, Li Z P, *et al*. PINK1/Parkin-mediated mitophagy in neurodegenerative diseases [J]. *Ageing Res Rev*, 2023, 84: 101817.

[40] Ghatak S, Talantova M, McKercher S R, *et al*. Novel therapeutic approach for excitatory/inhibitory imbalance in neurodevelopmental and neurodegenerative diseases [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2021, 61: 701-721.

[41] Mony L, Paoletti P. Mechanisms of NMDA receptor regulation [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2023, 83: 102815.

[42] Puranik N, Song M. Glutamate: Molecular mechanisms and signaling pathway in Alzheimer's disease, a potential therapeutic target [J]. *Molecules*, 2024, 29(23): 5744.

[43] Havranek T, Bacova Z, Bakos J. Oxytocin, GABA, and dopamine interplay in autism [J]. *Endocr Regul*, 2024, 58(1): 105-114.

[44] Wang Y R, Xu H, Chen S Y, *et al*. Oxytocin protects nigrostriatal dopamine signal via activating GABAergic circuit in the MPTP-induced Parkinson's disease model [J]. *Adv Sci*, 2024, 11(36): 2310244.

[45] Zhao X Y, Hu Q G, Wang X Q, *et al*. Dual-target inhibitors based on acetylcholinesterase: Novel agents for Alzheimer's disease [J]. *Eur J Med Chem*, 2024, 279: 116810.

[46] Gallo E F, Greenwald J, Yeisley J, *et al*. Dopamine D2 receptors modulate the cholinergic pause and inhibitory learning [J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(3): 1502-1514.

[47] Sato M, Nakai N, Fujima S, *et al*. Social circuits and their dysfunction in autism spectrum disorder [J]. *Mol Psychiatry*, 2023, 28(8): 3194-3206.

[48] Zhou Z D, Yi L X, Wang D Q, *et al*. Role of dopamine in the pathophysiology of Parkinson's disease [J]. *Transl Neurodegener*, 2023, 12(1): 44.

[49] Fischer I, Shohat S, Leichtmann-Bardoogo Y, *et al*. Shank3 mutation impairs glutamate signaling and myelination in ASD mouse model and human iPSC-derived OPCs [J]. *Sci Adv*, 2024, 10(41): eadl4573.

[50] Andersen J V, Schousboe A, Verkhratsky A. Astrocyte energy and neurotransmitter metabolism in Alzheimer's disease: Integration of the glutamate/GABA-glutamine cycle [J]. *Prog Neurobiol*, 2022, 217: 102331.

[51] Tosta A, Fonseca A S, Messeder D, *et al*. Effects of gestational exercise on nociception, BDNF, and irisin levels in an animal model of ADHD [J]. *Neuroscience*, 2024, 543: 37-48.

[52] Rahman M M, Islam M R, Supti F A, *et al*. Exploring the therapeutic effect of neurotrophins and neuropeptides in neurodegenerative diseases: At a glance [J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(8): 4206-4231.

[53] Khoodoruth M A S, Chut-Kai Khoodoruth W N, Al Alwani R. Exploring the epigenetic landscape: The role of 5-hydroxymethylcytosine in neurodevelopmental disorders [J]. *Camb Prism Precis Med*, 2024, 2: e5.

[54] Stoccoro A, Conti E, Scaffei E, *et al*. DNA methylation biomarkers for young children with idiopathic autism spectrum disorder: A systematic review [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(11): 9138.

[55] Masini E, Loi E, Vega-Benedetti A F, *et al*. An overview of the main genetic, epigenetic and environmental factors involved in autism spectrum disorder focusing on synaptic activity [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 8290.

[56] Dadds M R, Schollar-Root O, Lenroot R, *et al*. Epigenetic regulation of the DRD4 gene and dimensions of attention-

deficit/hyperactivity disorder in children [J]. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2016, 25(10): 1081-1089.

[57] Prasanth M I, Sivamaruthi B S, Cheong C S Y, *et al*. Role of epigenetic modulation in neurodegenerative diseases: Implications of phytochemical interventions [J]. *Antioxidants*, 2024, 13(5): 606.

[58] De Plano L M, Saitta A, Oddo S, *et al*. Epigenetic changes in Alzheimer's disease: DNA methylation and histone modification [J]. *Cells*, 2024, 13(8): 719.

[59] Zhang J N, Li Q, Yang F. Role of epigenetic modifications in Parkinson's disease [J]. *Epigenomics*, 2023, 15(10): 573-576.

[60] Tseng C J, McDougle C J, Hooker J M, *et al*. Epigenetics of autism spectrum disorder: Histone deacetylases [J]. *Biol Psychiatry*, 2022, 91(11): 922-933.

[61] Mondal P, Bai P, Gomm A, *et al*. Structure-based discovery of a small molecule inhibitor of histone deacetylase 6 (HDAC6) that significantly reduces Alzheimer's disease neuropathology [J]. *Adv Sci*, 2024, 11(1): 2304545.

[62] Kouakou M R, Cameron D, Hannon E, *et al*. Sites of active gene regulation in the prenatal frontal cortex and their role in neuropsychiatric disorders [J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2021, 186(6): 376-388.

[63] Fisher R M A, Torrente M P. Histone post-translational modification and heterochromatin alterations in neurodegeneration: Revealing novel disease pathways and potential therapeutics [J]. *Front Mol Neurosci*, 2024, 17: 1456052.

[64] Yan Z. Targeting epigenetic enzymes for autism treatment [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2024, 45(9): 764-767.

[65] Williams J B, Cao Q, Wang W, *et al*. Inhibition of histone methyltransferase Smyd3 rescues NMDAR and cognitive deficits in a tauopathy mouse model [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 91.

[66] 赵婧含, 李雪, 吴文轩, 等. 熟地黄的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中医药学报, 2023, 51(6): 110-114.

[67] 王清泉, 宋景, 李亚男, 等. 地黄多糖的提取纯化及药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(11): 3734-3744.

[68] 马媛媛, 姚晓英, 谈卓臣, 等. 地黄多糖对东莨菪碱诱导小鼠学习记忆能力障碍的改善作用及其机制 [J]. 中成药, 2021, 43(6): 1462-1466.

[69] 卢雨菲, 闵清. 环烯醚萜苷的提取工艺及药理作用研究进展 [J]. 湖北科技学院学报: 医学版, 2025, 39(4): 358-362.

[70] 陈慧泽, 邓楚珺, 孟泽宇, 等. 梓醇-川芎嗪方调控 STAT3 改善阿尔茨海默病神经可塑性的机制研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2024, 22(21): 3899-3906.

[71] Zhang B X, Zhou N, Zhang Z K, *et al*. Study on the neuroprotective effects of eight iridoid components using cell metabolomics [J]. *Molecules*, 2024, 29(7): 1497.

[72] 张莉, 卢仁睿, 王慧慧, 等. 地黄苷 D 对皮质酮诱导的 PC-12 细胞损伤的保护作用及机制研究 [J]. 中草药, 2022, 53(11): 3385-3393.

[73] 王慧慧, 卢仁睿, 张莉, 等. 地黄中地黄苷 D 通过调控小胶质细胞 M1/M2 极化抑制神经炎症 [J]. 中药材, 2021, 44(11): 2683-2687.

[74] Xiao Y S, Ren Q, Wu L H. The pharmacokinetic property and pharmacological activity of acteoside: A review [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 153: 113296.

[75] 谢良骐, 柴智, 弓强, 等. 毛蕊花糖苷对中枢神经系统的作用及其机制研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(7): 179-182.

[76] 曾昕, 罗飞. 毛蕊花糖苷对阿尔茨海默病小鼠神经炎性反应及对 ERK1/2-Nrf2 通路的影响 [J]. 吉林医学, 2024, 45(1): 1-4.

[77] 张明洋, 杨新玲. 毛蕊花糖苷对 MPTP 制备的帕金森病模型小鼠的神经保护作用及机制研究 [J]. 神经疾病与精神卫生, 2024, 24(5): 364-370.

[78] 周志华, 邢海燕, 梁彦, 等. 毛蕊花糖苷促进神经递质乙酰胆碱释放的分子机制 [J]. 中国中药杂志, 2025, 50(2): 335-345.

[79] 杨扬, 万凤, 侯晓梦, 等. 熟地黄中促神经干细胞增殖活性的成分研究 [J]. 中南药学, 2024, 22(5): 1201-1206.

[80] Li J, Yu H N, Yang C, *et al*. Therapeutic potential and molecular mechanisms of echinacoside in neurodegenerative diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 841110.

[81] 朱红敏, 袁纯辉. 儿童神经发育障碍疾病研究进展 [J]. 中国当代儿科杂志, 2023, 25(1): 91-97.

[82] 袁海霞, 倪新强, 吴正治, 等. 基于"肾脑相关"研究熟地黄对 ADHD 模型 SHR 大鼠前额叶、纹状体 BDNF/TrkB 及 NRG-3 的调控作用 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(17): 3539-3544.

[83] Sun R X, Yuan H X, Wang J, *et al*. *Rehmanniae Radix Preparata* ameliorates behavioral deficits and hippocampal neurodevelopmental abnormalities in ADHD rat model [J]. *Front Neurosci*, 2024, 18: 1402056.

[84] 王静, 倪新强, 李利民, 等. 基于"阴静阳躁"理论探讨熟地黄对注意缺陷多动障碍大鼠前额叶皮质能量代谢的影响 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(13): 3554-3561.

[85] Yuan H X, Ni X Q, Zheng M, *et al*. Effect of catalpol on behavior and neurodevelopment in an ADHD rat model [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109033.

[86] Su Y F, Liu N N, Sun R Q, *et al*. *Radix Rehmanniae Praeparata* (Shu Dihuang) exerts neuroprotective effects

on ICV-STZ-induced Alzheimer's disease mice through modulation of INSR/IRS-1/AKT/GSK-3β signaling pathway and intestinal microbiota [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1115387.

[87] Tian L Y, Li H W, Xiong W, *et al*. Proteomic alteration in catalpol treatment of Alzheimer's disease by regulating HSPA5/GPX4 [J]. *Eur J Pharmacol*, 2025, 987: 177075.

[88] Du J K, Liu J R, Huang X M, *et al*. Catalpol ameliorates neurotoxicity in N2a/APP695swe cells and APP/PS1 transgenic mice [J]. *Neurotox Res*, 2022, 40(4): 961-972.

[89] Chen Y J, Yu Y. Tau and neuroinflammation in Alzheimer's disease: Interplay mechanisms and clinical translation [J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 165.

[90] Li S, Tian Z Q, Xian X H, *et al*. Catalpol rescues cognitive deficits by attenuating amyloid β plaques and neuroinflammation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165: 115026.

[91] Liu C Y, Chen K, Lu Y W, *et al*. Catalpol provides a protective effect on fibrillary Aβ(1-42)-induced barrier disruption in an *in vitro* model of the blood-brain barrier [J]. *Phytother Res*, 2018, 32(6): 1047-1055.

[92] Wang Z, Huang X S, Zhao P, *et al*. Catalpol inhibits amyloid-β generation through promoting α-cleavage of APP in Swedish mutant APP overexpressed N2a cells [J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10: 66.

[93] Xiang C X, Lu Y W, Hao R J, *et al*. Catalpol alleviates amyloid- generation and neuronal oxidative stress injury via activating the Keap1-Nrf2/ARE signaling pathway in the immortalized lymphocytes from patients with late-onset Alzheimer's disease and SKNMC cells co-culture model [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2024, 27(12): 1547-1557.

[94] Meng S X, Chen H Z, Deng C J, *et al*. Catalpol mitigates Alzheimer's disease progression by promoting the expression of neural stem cell exosomes released miR-138-5p [J]. *Neurotox Res*, 2023, 41(1): 41-56.

[95] Chen S S, Liu H H, Wang S M, *et al*. The neuroprotection of verbascoside in Alzheimer's disease mediated through mitigation of neuroinflammation via blocking NF-κB-p65 signaling [J]. *Nutrients*, 2022, 14(7): 1417.

[96] Wang C Y, Cai X Y, Wang R C, *et al*. Neuroprotective effects of verbascoside against Alzheimer's disease via the relief of endoplasmic reticulum stress in Aβ-exposed U251 cells and APP/PS1 mice [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 309.

[97] Dai Y, Han G H, Xu S J, *et al*. Echinacoside suppresses amyloidogenesis and modulates F-actin remodeling by targeting the ER stress sensor PERK in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 593659.

[98] Qiu H, Liu X M. Echinacoside improves cognitive impairment by inhibiting Aβ deposition through the PI3K/AKT/Nrf2/PPARγ signaling pathways in APP/PS1 mice [J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(8): 4987-4999.

[99] Castillo-Rangel C, Marin G, Hernández-Contreras K A, *et al*. Neuroinflammation in Parkinson's disease: From gene to clinic: A systematic review [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5792.

[100] Wang L Y, Yu X, Li X X, *et al*. Catalpol exerts a neuroprotective effect in the MPTP mouse model of Parkinson's disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11: 316.

[101] Li M Q, Zhou F, Xu T, *et al*. Acteoside protects against 6-OHDA-induced dopaminergic neuron damage via Nrf2-ARE signaling pathway [J]. *Food Chem Toxicol*, 2018, 119: 6-13.

[102] Zhao Y, Wang S J, Pan J, *et al*. Verbascoside: A neuroprotective phenylethanoid glycosides with anti-depressive properties [J]. *Phytomedicine*, 2023, 120: 155027.

[103] Han Z, Wang B, Wen Y Q, *et al*. Acteoside alleviates lipid peroxidation by enhancing Nrf2-mediated mitophagy to inhibit ferroptosis for neuroprotection in Parkinson's disease [J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 223: 493-505.

[104] Aimaiti M, Wumaier A, Aisa Y, *et al*. Acteoside exerts neuroprotection effects in the model of Parkinson's disease via inducing autophagy: Network pharmacology and experimental study [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 903: 174136.

[105] Gao M R, Wang M, Jia Y Y, *et al*. Echinacoside protects dopaminergic neurons by inhibiting NLRP3/Caspase-1/IL-1β signaling pathway in MPTP-induced Parkinson's disease model [J]. *Brain Res Bull*, 2020, 164: 55-64.

[106] Yang X P, Huang J H, Ye F L, *et al*. Echinacoside exerts neuroprotection via suppressing microglial α-synuclein/TLR2/NF-κB/NLRP3 axis in Parkinsonian models [J]. *Phytomedicine*, 2024, 123: 155230.

[107] Liang Y, Chen C, Xia B M, *et al*. Neuroprotective effect of echinacoside in subacute mouse model of Parkinson's disease [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 4379639.

[108] Wang Y H, Xuan Z H, Tian S, *et al*. Echinacoside protects against 6-hydroxydopamine-induced mitochondrial dysfunction and inflammatory responses in PC12 cells via reducing ROS production [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 189239.

[109] Geng X, Zou Y H, Li J H, *et al*. BDNF alleviates Parkinson's disease by promoting STAT3 phosphorylation

and regulating neuronal autophagy [J]. *Cell Tissue Res*, 2023, 393(3): 455-470.

[110] Yang X P, Yv Q, Ye F L, *et al*. Echinacoside protects dopaminergic neurons through regulating IL-6/JAK2/STAT3 pathway in Parkinson's disease model [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 848813.

[111] 罗刘军, 祝美珍, 陈兰, 等. 基于“肾-脑髓-干细胞”轴探讨缺血性卒中及神经再生 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(3): 104-107.

[112] 高歌. 熟地黄促衰老神经干细胞增殖的药效物质基础研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.

[113] 王重一, 邓洋洋, 高巳东, 等. 试论肾藏精主骨为先天之本与表观遗传学的关系 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2023, 21(7): 56-58.

[114] 张辉, 王红艳, 彭思涵, 等. 金匮肾气丸防治 PTSD 孕鼠胎损的表观遗传机制: Ntf3 高甲基化 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(11): 4499-4501

[115] 刘宁, 韩诚, 贺文彬, 等. 基于 m~6A 甲基化修饰调控突触可塑性探究地黄饮子对阿尔茨海默病认知功能的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(11): 6191-6195.

[116] 王凯, 昝树杰, 徐家淳, 等. 中医“脑髓”的现代生物学基础探讨 [J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(2): 566-570.

[117] 梁建庆, 何建成. 复方地黄颗粒对阴虚动风证帕金森病模型大鼠神经营养因子及其受体的影响 [J]. 解放军医学杂志, 2018, 43(8): 647-651.

[118] 康湘萍, 梁超, 金国琴, 等. p75 NTR 介导神经细胞凋亡对老龄鼠学习记忆的影响及补肾方药的作用 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(15): 4117-4120.

[119] 盛望, 李旭华, 胡国恒, 等. 肾脑复元汤对阿尔茨海默病模型大鼠学习记忆及凋亡相关蛋白的影响 [J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(8): 1072-1076.

[120] 王静, 朱康琳, 倪新强, 等. 基于 Bcl-2/Bax/caspase-3 通路探讨熟地黄对注意缺陷多动障碍大鼠纹状体神经元凋亡的影响 [J]. 中国中药杂志, 2025, 50(3): 750-757.

[121] 李龙宣, 赵斌, 许志恩, 等. 熟地黄抑制阿尔茨海默病样大鼠海马神经元凋亡的作用 [J]. 中华神经医学杂志, 2006, 5(1): 10-13.

[122] 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.

[123] 李潇清. NLRP3 介导补肾益髓法调节帕金森病小鼠神经炎症的研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.

[124] 易健. 从小胶质细胞活化探讨六味地黄汤对 Aβ 损伤神经元的保护机制 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2018.

[125] 王学美, 富宏, 刘庚信. 肾虚衰老与线粒体 DNA 氧化损伤关系的研究 [J]. 中医杂志, 2002, 43(4): 294-295.

[126] 吉晓晓, 马宁, 崔霞, 等. 基于线粒体能量代谢障碍从脾肾-脑论治儿童孤独症谱系障碍 [J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45(3): 486-490.

[127] 王孟菲, 高卫平, 袁永, 等. 基于线粒体-内质网偶联结构探讨从肾论治阿尔茨海默病的科学内涵 [J]. 世界中医药, 2024, 19(24): 3855-3859.

[128] 朱超, 张正, 朱友松, 等. 基于“肾脑相济”理论与线粒体稳态相关性探讨补肾方药治疗阿尔茨海默病的机制 [J]. 山西中医药大学学报, 2024, 25(7): 806-810.

[129] 王小雅, 王琪, 范淑华. 多巴丝肼片联合复方地黄汤治疗帕金森病的疗效及对患者神经递质水平的影响 [J]. 内科, 2021, 16(6): 795-797.

[130] 王玉洁, 张驰骋, 刘钰淇, 等. 地黄饮子联合西药治疗帕金森病临床疗效的 Meta 分析 [J]. 现代中药研究与实践, 2025, 39(1): 78-84.

[131] 张彤, 安红梅, 张立敏. 地黄益智方保护 $H_2O_2$ 诱导的 PC12 细胞损伤的作用机制 [J]. 中医药学报, 2025, 53(1): 20-28.

[132] 侯文晓, 司蕊豪, 刘羽茜, 等. 六味地黄丸通过 FcγRIIB/c-Src 通路干预自噬防治阿尔茨海默病的分子机制 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2025, 27(3): 724-738.

[133] 江建锋, 白强, 宋祯彦, 等. 从凋亡网络的调控研究地黄饮子治疗阿尔兹海默病的分子机制 [J]. 中草药, 2020, 51(21): 5548-5558.

[134] 杨晶, 王世界, 郝莉, 等. 六味地黄丸对老龄小鼠海马突触可塑性的作用 [J]. 中成药, 2023, 45(4): 1093-1100.

[135] 吴吉, 郝兴宇, 叶勇, 等. 基于 BDNF/TrkB/CREB 通路研究六味地黄丸对丙戊酸钠诱导的孤独症谱系障碍模型仔鼠的作用机制 [J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(2): 176-184.

[责任编辑 潘明佳]