

枸杞多糖在阿尔茨海默病中药理作用机制研究进展

杨昊霖¹, 黄雅婷¹, 赵若梅¹, 游可欣¹, 尹迪¹, 徐安然¹, 杨飞^{2*}

1. 川北医学院临床医学院, 四川 南充 637000

2. 川北医学院附属医院 神经内科, 四川 南充 637000

摘要: 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种以学习和记忆能力渐进性退化为特征的中枢神经退行性疾病。随着人口老龄化的加剧, AD 发病率有逐年增加的趋势, 对人们的健康造成严重威胁。目前对 AD 的发病机制尚未完全阐明, 且临床上仍缺乏治疗 AD 的有效药物。传统中药以其天然成分多活性的特点, 在复杂多因素疾病的治疗中占优势。研究发现枸杞子的主要活性成分枸杞多糖 (*Lycium barbarum* polysaccharide, LBP) 在 AD 治疗方面有一定潜力, 表现出抗炎、抗凋亡、保护线粒体和抗氧化性质, 能够发挥抑制 β 淀粉样蛋白异常沉积, 抑制 Tau 蛋白过度磷酸化, 调节神经递质, 恢复突触可塑性, 调节微生物-肠-脑轴, 改善胰岛素抵抗等功能, 从而实现对 AD 的预防和治疗。通过对 LBP 治疗 AD 的药理分子机制进行分析, 为 LBP 防治 AD 的进一步研究提供参考。

关键词: 枸杞多糖; 阿尔茨海默病; β 淀粉样蛋白; Tau 蛋白; 神经炎症; 胰岛素抵抗

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)17-6439-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.17.031

Research progress on pharmacological mechanism of *Lycium barbarum* polysaccharides in Alzheimer's disease

YANG Haolin¹, HUANG Yating¹, ZHAO Ruomei¹, YOU Kexin¹, YIN Di¹, XU Anran¹, YANG Fei²

1. Clinical Medical College, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China

2. Department of Neurology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder of the central nervous system characterized by progressive deterioration of learning and memory functions. With the intensification of population aging, the incidence of AD continues to rise annually, posing a significant public health threat. Currently, the pathogenesis of AD remains incompletely elucidated, and clinically effective treatments are still lacking. Traditional Chinese medicine (TCM), with its characteristic multi-component composition and multi-target activity, offers advantages in treating complex multifactorial diseases. Studies indicate that *Lycium barbarum* polysaccharide (LBP), the primary active component of Gouqizi (*Lycii Fructus*), exhibits promising therapeutic potential for AD through its effects including anti-inflammatory, anti-apoptotic, mitochondrial protective, and anti-oxidant properties and functions of inhibiting β -amyloid ($A\beta$) abnormal deposition and Tau protein hyperphosphorylation, regulating neurotransmitter, restoring synaptic plasticity, modulating the microbiota-gut-brain axis, and improving insulin resistance, contributing to AD prevention and treatment. This study analyzes the pharmacological mechanisms underlying LBP's therapeutic effects in AD, providing a reference for future research on the prevention and treatment of AD by LBP.

Key words: *Lycium barbarum* polysaccharide; Alzheimer's disease; amyloid β ; Tau protein; neuroinflammation; insulin resistance

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种进行性发展的中枢神经系统退行性疾病, 是常见的痴呆类型, 以记忆障碍、失用、失语、执行功能

障碍及人格和行为改变等临床表现为特征。AD 的病理特点包括脑内 β 淀粉样蛋白 (amyloid β , $A\beta$) 异常沉积形成的老年斑和细胞内过度磷酸化的微

收稿日期: 2025-04-03

基金项目: 四川省基层卫生中心项目 (SWFZ24-Y-70); 南充市社会科学界联合会项目 (NC25B240); 川北医学院博士启动基金 (CBY23-QDA29)

作者简介: 杨昊霖, 本科生, 研究方向为神经内科疾病的治疗。E-mail: BigFat040503@163.com

*通信作者: 杨飞, 博士, 主治医师, 从事神经内科疾病的治疗。E-mail: yangfei5113@163.com

管相关蛋白(microtubule-associated protein, Tau)形成的神经纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)^[1]。根据《2023 年世界阿尔茨海默氏症报告》,全球目前约有 5 500 万 AD 患者。随着人口老龄化进展,全球 AD 患病率将逐年增加,预计 2050 年 AD 患病率将是现在的 2~3 倍^[2]。这不仅给患者带来巨大的痛苦,也给家庭和社会带来严重负担。AD 的药物治疗包括改善认知症状治疗和控制精神行为症状治疗,目前经美国食品药品监督管理局批准用于改善认知症状的药物有胆碱酶抑制剂(多奈哌齐、利斯的明、加兰他敏、石杉碱甲),*N*-甲基-*D*-天冬氨酸(*N*-methyl-*D*-aspartic acid receptor, NMDA)受体拮抗剂(盐酸美金刚)2 类。用于控制精神行为症状的药物主要有典型抗精神病药和 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)类药^[3]。但这些药物侧重于缓解症状和延缓疾病进程,不能根治疾病和逆转病程,且均存在不良反应。另外,以仑卡单抗和多奈单抗为代表的针对 AD 病理的靶向药物也在临床试验中取得一定成果,但其仅针对 A β 单一靶点,同时其疗效持续性有待进一步观察和研究。因此仍需进一步研发 AD 治疗药物。

近年来,国内外研究者将 AD 治疗的目光投入到中医药及其有效成分,挖掘了诸如人参皂苷、当归芍药散、地黄饮子、小檗碱和枸杞多糖(*Lycium barbarum* polysaccharide, LBP)等一系列极具潜力的 AD 天然药物^[4]。LBP 是枸杞子中的主要活性成分之一,由鼠李糖、阿拉伯糖、木糖、甘露糖、葡萄糖和半乳糖 6 种单糖组成,在 AD 治疗方面展现出潜在的疗效^[5-6]。近年来的大量研究表明 LBP 在 AD 的治疗中展现出巨大潜力,具有效用多靶点的特征,其作用机制包括抑制 A β 异常沉积、抑制 Tau 蛋白过度磷酸化、抗神经炎症、抗程序性细胞死亡、抗氧化应激、调节神经递质、恢复突触可塑性、调节微生物-肠-脑轴、改善胰岛素抵抗等。因此本文综述 LBP 在 AD 中的药理作用机制研究,旨在为 AD 的防治提供新的思路。

1 LBP 的化学信息及临床应用

LBP 是一种相对分子质量为 $1 \times 10^4 \sim 2.3 \times 10^6$ 的水溶性糖缀复合物,平均相对分子质量为 4.91×10^4 ,平均蛋白质质量分数为 3.75%^[7]。目前 LBP 主要的提取方法有水提法、酶提法、水煮醇沉法、微波辅助提取法、超声提取法、高压脉冲电场提取法和高速剪切技术辅助法^[8]。LBP 成分复杂,95%的

LBP 由鼠李糖、阿拉伯糖等 6 种单糖组成^[5],作为多糖高分子物质,其生物活性受到单糖组成和空间结构等因素的影响。LBP 的结构具有高度多样性,目前从枸杞子分离出多种具有明确糖链结构的 LBP 展现出多靶点抗 AD 效用(表 1)。在组织分布方面,LBP 主要分布在小肠、胃和肝脏中。在被分解成低分子多糖后也能穿透血脑屏障,对神经系统疾病发挥作用。在代谢方面,LBP 半衰期长,消除缓慢,主要从粪便中排出^[17]。相较于其他中药多糖,LBP 的单糖和糖醛酸组成更加丰富。抗 AD 作用机制上,LBP 侧重于通过减少 A β 沉积和 Tau 聚集来保护神经细胞和突触,并调节多条信号通路下游的靶蛋白,延缓 AD 病程进展。近年来在 AD 防治的研究中,LBP 的使用频次显著提高^[17-18]。

大量研究表明 LBP 具有丰富的生物活性,包括抗氧化、抗炎和神经保护等^[5]。在中医药方面,含枸杞子的成方制剂目前在临床上的主要功效为益(补)气养阴、补(滋)肾益精、滋补肝肾、补益气血、明目等^[19]。在临床上,LBP 多被用作抗衰老、保肝和放疗增敏。近来的大量研究表明 LBP 对多种神经退行性疾病的治疗展现出巨大潜力,能显著提高模型的认知功能和学习记忆能力。LBP 可以通过调节血脑屏障促使 CD8⁺细胞进入颅内^[20]。表明 LBP 对血脑屏障的调节作用,从而影响大脑微环境。在另一项研究中,LBP 可以通过抑制胶质/巨噬细胞的激活,进而延迟轴突的继发性退化。表明 LBP 在治疗中枢神经系统继发性退化中的巨大潜力^[21]。有研究还发现,LBP 能够改善神经炎症,调节肠道微生物,增加突触后致密物-95(postsynaptic density protein-95, PSD-95)和脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的表达,改善小鼠认知障碍^[22]。表明 LBP 可以促进神经和突触再生。此外,LBP 药用安全性高,动物实验和临床试验少见明显不良反应^[23]。以上特点使 LBP 在神经退行性疾病的治疗中有巨大潜力,AD 作为典型的神经退行性疾病,也有大量关于 LBP 从多种机制发挥神经保护作用,进而治疗 AD 的证据。

2 LBP 治疗 AD 的潜在机制

2.1 抑制 A β 异常沉积

“淀粉样蛋白级联假说”在诸多 AD 的发病机制假说中非常关键,该假说认为 A β 的聚集和异常沉积是 AD 发病的核心事件,引发了一系列神经退行性过程的级联反应,如 Tau 蛋白过度磷酸化,氧

表 1 枸杞多糖抗 AD 的主要成分、结构特征及其机制

Table 1 Main components, structural characteristics and mechanisms of LBP against AD

名称	提取方法	相对分子质量	结构特征	模型	机制	文献
LBP1C-2	酶辅助热水提取法	9.98×10 ⁵	主链: (1→4)-a-GalA、(1→2)-α-Rhap; 侧链: 人胚肾 293 细胞-瑞典突变型淀粉 (1→3)-β-Galp、(1→6)-β-Galp、(1→3,6)-β-Galp、(1→5)-α-Araf(1→3,5)-α-Araf (1→2,4)-α-Rhap; 末端: α-Ara(1→、B-Gal (1→、β-Rha(1→	样前体蛋白稳定表达细胞 (HEK293-APPsw 细胞)	减少 Aβ 沉积	9
LBP-3	热水提取	1.3×10 ⁶	—	小鼠神经母细胞瘤细胞-淀粉样前体蛋白 695 亚型稳定转染细胞 (N2a/APP695 细胞)	减少 Aβ 沉积	10
LBP1	酶辅助热水提取法	3.35×10 ⁴	—	APP/PS1 转基因小鼠	减少 Aβ 沉积, 促进神经和突触再生	11
LBP1A1-1	酶辅助热水提取法透析、醇沉	4.5×10 ⁴	主链: (1→3)-Galp、(1→6)-Galp、(1→4)-α-Glcp; 侧链: (1→3)-β-Galp、(1→5)-α-Araf、β-Rhap、α/β-Araf、-β-Galp	中国仓鼠卵巢细胞-淀粉样前体蛋白及 β-分泌酶 1 共转染细胞 (CHO/APPBACE1 细胞) 和 HEK293-APPsw 细胞	减少 Aβ 沉积	12
LBP-3	水提醇沉法	6.74×10 ⁴	主链: (1→3)-β-Galp; 侧链: (1→3)-α-Araf(1→4)-α-Araf、(1→5)-AGsa-Araf、(1→3)-β-Galp、(1→6)-β-Galp; 末端: α-Araf(1→、β-Gal(1→	N2a/APP695 细胞	减少 Aβ 沉积	13
MEG	95%乙醇回流提取, 醋酸乙酯萃取	—	—	谷氨酸诱导的大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤 PC12 细胞	增强细胞抗氧化能力	14
LBPS02	热水提取	6.8×10 ⁵	存在 C-H、C=O、C-O-C 和 C-O-H 结构, 存在 1→3、1→4 和 1→6 连接	谷氨酸诱导的 PC12 细胞	改善线粒体自噬	15
LBB	水提醇沉法, 碱性提取	—	—	Aβ 诱导的原代皮层神经元	神经保护	16

化应激和神经炎症,产生神经毒性,导致神经元的死亡,从而引发认知功能的损害^[24]。大脑中的 Aβ 水平主要取决于淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 的裂解和 Aβ 自身的降解。APP 的裂解分为 2 种: (1) 由 α-分泌酶介导产生可溶性淀粉样前体蛋白 α (soluble amyloid precursor protein α, sAPPα)、细胞外片段和 APP 胞内结构域的非淀粉样变; (2) 由 β-裂解酶 (β-site APP cleaving enzyme 1, BACE1) 介导的产生 sAPPβ 和不可溶性 Aβ₄₂ 的淀粉样变^[25]。Aβ 的清除主要包括 3 种途径: 脑中 性内肽酶和胰岛素降解酶 (insulin degrading enzyme, IDE) 介导的蛋白酶降解; 脑实质细胞包括星形胶质细胞、小胶质细胞和神经元介导的溶酶体降解及脑血管系统介导的间质液清除途径^[9]。LBP 在 APP 加工中起双重作用,能抑制淀粉样变,促进非淀粉样变。研究表明 LBP 能通过降低 N2a/APP695 细胞中 APP 和 BACE1 的表达来减少 Aβ 的生成原料和淀粉样变,从源头上减少 Aβ 的产生^[10]。在 AD 线虫模型中,枸杞水提物和 LBP 水溶

液通过增强 *DAF-16* 基因活性,降低 c-Jun 氨基末端激酶-1 (c-Jun N-terminal kinase-1, JNK-1) 的表达,减少 APP 的异常剪切,降低 Aβ 的转录水平及 Aβ 蛋白的表达、沉积^[26]。除了影响 APP 的加工,LBP 还能通过促进 Aβ 的降解来降低 Aβ 水平。Zhou 等^[9]发现 LBP 可能通过增加 HEK293-APPsw 细胞去整合素金属蛋白酶 10 (A disintegrin and metalloproteinase 10, ADAM10) 的表达,降低 BACE1 和 sAPPβ 的表达,减少产生 Aβ₄₂ 的淀粉样变,并通过上调 IDE 表达,诱导 Aβ 的裂解清除。

在 AD 的发生中,可溶性 Aβ 可以从低相对分子质量的低聚物到中相对分子质量的低聚物再到原初纤维和原纤维实现高阶组装。根据淀粉样蛋白级联假说,Aβ 单体没有毒性,只有当其聚集的时候才会产生毒性。大量的临床和非临床研究证明可溶性 Aβ 低聚物在 AD 上游起致病驱动作用,是导致神经元功能障碍的主要因素^[27]。研究发现,LBP 可以通过直接阻碍 Aβ 的聚集,减少 CHO/APPBACE1 细胞和 HEK293-AP Psw 细胞中四聚体和大低聚体

的含量,延迟 A β 原纤维的形成,增高 A β 单体的含量,降低 A β 低聚物产生的神经毒性^[12]。

A β_{40} 和 A β_{42} 被认为是 A β 所有亚型中最重要的 2 种,尽管 A β_{40} 和 A β_{42} 的聚集都能产生细胞毒性,但 A β_{42} 比 A β_{40} 更容易聚集和产生神经毒性,诱导 AD 的病理改变,A β_{42} /A β_{40} 值的升高会增加 A β 低聚物的产生。因此在临床上 A β_{42} /A β_{40} 的值已被用作检测淀粉样斑块^[28],调节 A β_{42} /A β_{40} 的值有望成为一种新的治疗 AD 的手段。在对 LBP-3 处理的 N2a/APP695 细胞进行蛋白质组学分析发现,LBP 可能通过下调 γ -分泌酶组分、抑制 γ -分泌酶活性、下调半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-9 (cystein-aspartate protease-9, Caspase-9),进而减少 APP 切割,降低 N2a/APP695 细胞中 A β_{42} /A β_{40} 的值^[13]。

由于淀粉样蛋白级联假说在 AD 病理过程中具有重要作用,研究者开展了一系列基于 A β 靶向清除药物的研究,其中伦卡单抗和多奈单抗在 III 期临床试验中能显著降低脑内 A β 负荷,在一定程度上改善患者的认知障碍^[24]。但其疗效持续性有待进一步观察和研究,同时考虑到大脑内并非单纯 A β 蛋白堆积,而是 AD 相关蛋白之间互相影响的复杂关系,未来 AD 的治疗应该是“鸡尾酒”方式的用药或选用具有多种成分的天然活性复合物。LBP 以其低不良反应和良好的生物相容性等特点备受关注,大量研究表明其在抑制 A β 的生成、聚集及减轻神经毒性等方面发挥重要作用,但这些研究多为体外实验,缺乏动物实验,仍需要进一步的研究。

2.2 抑制 Tau 蛋白过度磷酸化

AD 的另一个重要的病理学改变,是神经元细胞内 NFTs 的形成,NFTs 由过度磷酸化的 Tau 蛋白组成^[1]。Tau 蛋白是一种可溶性的微管相关蛋白,在中枢神经系统和眼部神经元中高表达。在正常情况下,Tau 蛋白主要参与维持神经元中树突和轴突远端微管 (microtubules, MTs) 的稳定,通过与微管结合调节神经元的结构与功能。Tau 与 MTs 结合的功能特性直接来源于翻译后修饰的调控,其中,磷酸化和去磷酸化在修饰 Tau 中具有重要作用^[29]。但过度磷酸化会导致 Tau 的自我聚集,最后形成 NFTs,损害 Tau-MT 的正常功能,影响突触可塑性,导致认知功能障碍^[30]。Tau 蛋白的磷酸化和去磷酸化受蛋白激酶 (protein kinase, PK) 和蛋白磷酸酶 (protein phosphatase, PP) 的双重调节,如糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)

和 PP2A,因此对 GSK-3 β 和 PP2A 的调节可能作为抗 Tau 蛋白过度磷酸化的重要靶点。

研究发现在高脂高糖饮食 (high fat and high fructose diet, HFFD) 联合 ip 链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 的 APP/PS1 小鼠模型中,LBP 可以通过降低皮层和海马中的 GSK-3 β 和 p-GSK-3 β (Tyr216) 的表达水平并提高 p-GSK-3 β (Ser9) 蛋白表达水平,降低皮层及海马 Tau 蛋白 Ser404、Ser396 及 Ser199 位点磷酸化水平,改善小鼠神经形态学损伤和学习记忆功能障碍^[31]。He 等^[32]发现 LBP 可能通过上调小鼠大脑中抵抗的胰岛素受体底物 1 (insulin receptor substrate 1, IRS1) /磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 通路,发挥抗 Tau 过度磷酸化的功能。

高同型半胱氨酸血症与包括 AD 在内的神经退行性疾病存在关联。研究发现,高同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 能加剧 Tau 的磷酸化程度和增加 Tau 蛋白切割,对神经细胞产生细胞毒性^[33]。LBP 能抑制 Hcy 诱导的神经元细胞中丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路,下调 Caspase-3,降低 Tau 蛋白在位点 Tau-1、pS396 和 pS214 上的磷酸化水平,抑制 Tau 蛋白切割,减少 Hcy 的神经毒性和神经元凋亡^[34]。

目前 AD 的研究主要针对 A β 和 Tau。多项证据证明 LBP 能够通过抑制 PK 的活性和恢复 PP 的活性,缓解 Tau 过度磷酸化。而 LBP 能否能通过调节磷酸化除外的翻译后修饰来改善 Tau 病理,仍缺乏相关研究。

2.3 抗神经炎症

尽管神经元外的 A β 斑块和神经元内 NFTs 是 AD 的关键,但 AD 的发病并不局限于神经元,还包括小胶质细胞、星形胶质细胞和少突胶质细胞在内的神经胶质细胞等^[35]。这些免疫细胞表面和细胞质中的模式识别受体识别到 A β 斑块和 NFTs 等病理损伤或其他刺激时会激活免疫细胞,启动先天免疫信号通路,持续释放一氧化氮、活性氧、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和 IL-6 等促炎因子。而过量的促炎因子会进一步诱导下游炎症反应基因的激活,联合其他 AD 病理过程,产生神经毒性,加剧 A β 斑块和 NFTs,导致周围神经元和突触的损伤^[36]。研究发现,LBP 可调节多条炎症信号通

路,起到抗炎的作用。在 $A\beta$ 诱导的 AD 大鼠模型中, LBP 能降低大鼠海马区 NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)、Caspase-1 和 IL-1 β 水平,改善大鼠的学习和记忆功能^[37]。LBP 也可通过抑制脂多糖诱导的小鼠小胶质 BV2 细胞的核因子- κ B/环氧合酶-2 通路,降低小胶质细胞的活化,减轻氧化应激和炎症反应^[38]。此外, LBP 还能抑制神经胶质细胞向炎症表型的转化,恢复细胞活性。在 $A\beta_{1-42}$ 诱导的小胶质细胞中, LBP 能增加精氨酸酶-1 的表达,减少 CD86 的表达,促进小胶质细胞的表型由促炎的 M1 向抗炎的 M2 转换,下调 TNF- α 和 IL-1 β 的水平,上调 IL-10 的水平,减轻脂多糖引起胶质细胞的炎症损伤^[39]。任萌萌等^[40]发现 LBP 含药血清能抑制 $A\beta_{1-40}$ 诱导星形胶质细胞激活状态下的烟碱型乙酰胆碱受体 $\alpha 7$ 亚型高表达,降低 TNF- α 和 IL-6 的分泌水平,增加星形胶质细胞的增殖活性。

2.4 抗程序性细胞死亡

神经元和突触的丢失与认知功能的减退密切相关,是 AD 的重要病理特征,主要受程序性细胞死亡的调控。程序性细胞死亡主要包括凋亡,自噬和坏死。其中神经元凋亡在 AD 的发病中发挥重要作用,被认为是神经退变的主要原因。研究表明,与健康大脑相比,AD 中一些凋亡成分的表达谱,尤其是 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 家族发生了显著改变^[36]。自噬在 AD 发病中具有双向调控作用。一方面,生理性自噬在 $A\beta$ 的清除和 Tau 的组装中发挥重要作用。另一方面, $A\beta$ 过度堆积引起的自噬异常激活会加剧 APP 淀粉样变产生 $A\beta$ 和 Tau 病理^[41]。在神经毒性有机试剂三甲基氯化锡 (trimethyltin, TMT) 诱导的小鼠 N2a 细胞中, LBP 通过激活 PI3K/Akt 和 Shh 信号通路,增加 Bcl-2 的表达,减少 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 和 Caspase-3 的表达,通过联合抑制细胞凋亡和氧化应激来发挥神经保护作用,减少神经瘤细胞的凋亡^[42]。Ho 等^[34]用 Hcy 诱导的原代皮层神经元中, LBP 通过抑制细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinase, ERK) /JNK 的激活,抑制 Caspase-3 依赖的细胞凋亡,并限制 Tau 的过度磷酸化和裂解。在 $A\beta$ 诱导的原代神经元中, LBP 通过降低蛋白激酶 R 的磷酸化水平,减弱 Caspase-2 和 Caspase-3 的活性,减少神经元凋亡^[43]。另外在对 N2a/APP695 细胞的蛋白

组学分析中,发现 LBP 还能通过抑制凋亡肽酶激活因子 1 发挥抗凋亡作用^[13]。除抑制凋亡外, LBP 还在自噬障碍的改善中发挥作用。研究发现, LBP 能通过调控线粒体自噬和抑制细胞凋亡,提高 $A\beta_{1-42}$ 诱导的人神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞的生存率^[44]。李海宁等^[45]在 $A\beta$ 诱导的小鼠海马神经元 HT22 细胞中得到相似的结论,并且发现 LBP 是通过调节 PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路,改善自噬障碍。此外,焦亡、铁死亡及坏死性凋亡等新型程序性细胞死亡的发现,也为通过调节神经元丢失治疗 AD 提供了新的思路。

2.5 抗线粒体功能障碍和氧化应激

在静息状态中,大脑是人体代谢最为活跃的部分,由于糖酵解的有限性,神经元的能量需求主要由线粒体氧化磷酸化满足。线粒体氧化磷酸化不仅产生能量,还是神经元内活性氧的重要来源^[46]。研究发现 AD 患者的大脑普遍存在线粒体障碍,主要表现为线粒体酶受损和膜电位破坏,进而减少 ATP 的生成,增加活性氧/活性氮的积累。过量的活性自由基会引起氧化应激,进一步诱发 $A\beta$ 和 NFTs 的积累,最终造成神经元死亡和认知功能的下降^[47]。研究发现 LBP 能通过改善线粒体功能障碍和氧化应激,发挥抗 AD 作用。成江等^[48]发现在 $A\beta$ 诱导的 PC12 细胞中, LBP 能通过稳定线粒体膜电位 (mitochondrial membrane potential, MMP) 水平,降低活性氧水平,改善线粒体损伤,拮抗 $A\beta$ 诱导的氧化应激。在 H_2O_2 处理的 PC12 细胞和大鼠中,得到了相似的结论,并且发现 LBP 通过激活核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2) /HO-1 通路,发挥线粒体保护作用^[49]。通过对卵巢切除小鼠的海马神经元进行结合差异蛋白聚类分析,发现 LBP 可能通过稳定线粒体分裂/融合失衡和自噬,并联合抑制神经炎症和氧化应激,改善神经元损伤^[50]。研究发现, LBP 能通过提高海马组织中超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 的活性,降低脂质过氧化产物含量和自由基水平,拮抗 $A\beta$ 诱发的氧化损伤,改善 AD 大鼠的学习记忆功能^[51]。在 AD 线虫模型中, LBP 能通过促进胰岛素信号通路中转录因子 DAF-16 的核转位,增加下游靶基因 SOD-3 的表达,降低活性氧水平^[26]。刘潇然^[38]发现 LBP 能活化 PI3K/Akt/Nrf2 通路,降低活性氧的产生,预防 $A\beta_{42}$ 诱导

SH-SY5Y 细胞氧化应激。在谷氨酸诱导的 PC12 细胞中, LBP 能够降低 NMDA 受体亚基 1 (NMDA receptor subunit 1, NR1) 的表达, 抑制钙过载, 上调 GSH-Px、过氧化氢酶和 SOD 的活性, 增加细胞抗氧化防御能力^[14]。

随着对 AD 发病机制研究的深入, 发现氧化应激的出现先于典型的 AD 神经病理表型。但减轻氧化应激的抗氧化剂治疗并不能显著改善 AD 的进展^[52]。目前关于线粒体功能障碍和氧化应激与 AD 发病的因果关系, 仍存在争议。但以逆转线粒体功能障碍为靶向的抗氧化剂治疗已经成为新的治疗方向。总之, AD、线粒体功能障碍与氧化应激之间的关系十分复杂, 而广泛的体内、外实验证明 LBP 能通过多信号通路改善线粒体功能障碍和氧化应激, 展现出抗 AD 的巨大潜力。

2.6 调节神经递质

中枢神经递质主要包括乙酰胆碱类、单胺类、氨基类、肽类等, 其中导致认知障碍和神经退化, 与 AD 密切相关的主要有乙酰胆碱、谷氨酸、5-HT 和氨基丁酸^[53]。

胆碱能神经元广泛分布于中枢神经系统, 乙酰胆碱是该系统的神经递质, 参与各种认知功能, 如学习和记忆能力, 及更高水平的行为^[54]。胆碱能损伤学说认为 AD 患者胆碱能神经元退化, 乙酰胆碱转移酶失活和乙酰胆碱酶的活性增强, 使乙酰胆碱的合成、释放和储藏下降, 影响记忆和认知功能^[55]。乙酰胆碱酯酶 (acetylcholinesterase, AChE) 抑制剂通过抑制乙酰胆碱酶的活性, 增加突触中乙酰胆碱的积累, 激活胆碱能受体, 在一定程度上逆转认知功能障碍。因此, 改善胆碱能功能的治疗一直被认为是治疗 AD 的关键。包括多奈哌齐和加兰他明在内的乙酰胆碱酶抑制剂是全球最早批准用于治疗 AD 的药物^[56]。LBP 同样也能发挥有效的胆碱酯酶抑制作用。在体外酶促反应中, LBP 化合物 LBP-3 对 AChE 的抑制率超过 60%, 其半数抑制浓度为 4.12 mg/mL, 显示出良好的 AChE 抑制性^[57], 因此 LBP 的半合成策略有望成为 AD 治疗的重要研究领域。除了抑制 AChE, LBP 还能调节胆碱能抗炎通路。任萌萌等^[40]发现 LBP 通过抑制 A β 诱导的星形胶质细胞激活状态下 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体的高表达, 降低 TNF- α 和 IL-6 水平, 减弱炎症反应。

5-HT 属于单胺类神经递质, 参与学习记忆和认知过程。在对 AD 患者的尸检中发现, 患者大脑

中 5-HT 神经元、5-HT 及其受体大量减少^[58]。研究发现, LBP 能提高卵巢切除大鼠海马组织中 5-HT 转运体和 5-HT_{2A}, 增加 BDNF 的表达, 改善氧化应激, 发挥海马区域积极作用^[59]。在壬基酚和辛基酚联合诱导的 PC-12 细胞中, LBP 通过上调 p38-MAPK 改善氧化应激, 并通过调节 p38-MAPK 介导的沉默信息调节因子 1/单胺氧化酶 A 通路和环腺苷反应元件结合蛋白/BDNF/原肌球蛋白受体激酶 B 通路, 分别改善 5-HT 系统紊乱和胆碱能系统紊乱, 调节神经递质损害^[60]。

谷氨酸是哺乳动物中枢神经系统的主要兴奋性神经递质, 当其受体 (主要是 NMDA) 过度激活时, 会产生兴奋性毒性, 引起神经元过度 Ca²⁺ 内流, 引起神经元凋亡^[61]。在谷氨酸诱导的 PC12 细胞中, LBP 能下调 NR1 的表达, 抑制 NMDA 和钙通道的过度激活, 下调活性氧和 Ca²⁺ 的产生; 上调 Akt 和 ERK 的磷酸化, 抑制线粒体凋亡^[16-17]。在谷氨酸诱导的神经元中, LBP 能降低 JNK-1 的磷酸化, 抑制 NMDA 诱导的 Caspase-3 依赖的凋亡^[62]。

然而, 随着乙酰胆碱酶抑制剂和 NMDA 抑制剂作为一线药物投入临床 AD 的治疗, 发现其并不能完全治愈 AD, 只能起症状缓解作用, 尤其对重症 AD 患者治疗效果很差。未来需要探索神经递质机制联合其他机制的共同靶点, 从多个层面改善 AD, 如 AChE 和早老蛋白-1 (presenilin-1, PS-1) 的相互作用, 二者的协同不仅能降低乙酰胆碱, 还能增加 A β 的生成^[60]。因此破坏 AChE-PS-1 联合体, 不仅能对抗 A β 病理, 还能改善胆碱能受损。综上 LBP 能通过多种机制联合改善神经递质损伤和 AD 病理, 为治疗 AD 提供新的思路。

2.7 恢复突触可塑性

突触间不止依赖神经递质传递信息, 还能通过多种修饰 (如囊泡的释放和再循环, 神经递质受体的运输, 黏附分子的动员及神经元基因表达的调控) 调节突触形态和突触相关蛋白含量, 进而影响学习和记忆, 即突触可塑性。在外界因素的刺激下, 突触效能由此发生较为持久的改变, 形成稳定的记忆。其主要表现模式包括长时程增强 (long-term potentiation, LTP) 和长时程抑制, 二者间的协调表达被认为是学习和记忆功能的基础^[63]。由于 A β 和 NFTs 的积累, AD 患者多被观察到海马中的突触和神经元丢失^[64]。

现场电位记录的结果表示 LBP1 能够改善 AD

小鼠海马 CA3-CA1 通路的突触功能障碍, 提高 LTP, 恢复突触可塑性, 增强学习记忆功能^[13]。LBP 恢复突触可塑性的能力可能与其上调突触相关蛋白有联系, 研究发现, 在 $A\beta_{1-42}$ 诱导的 SH-SY5Y 细胞中, LBP 能通过上调突触素和 PSD-95, 改善突触形态^[44]。在 STZ 诱导的 AD 小鼠中, LBP 可能通过调节胰岛素信号通路, 升高皮质和海马区突触素, 突触小泡糖蛋白 2A、Homer-1 和 PSD-95 水平, 减少神经元损伤^[32]。另外, LBP 促进神经发生的作用机制也被广泛研究, LBP 能增加海马中的 5-溴脱氧尿嘧啶核苷/神经元特异性烯醇化酶双阳性细胞的数量和比例, 在锰中毒小鼠, D-半乳糖联合亚硝酸钠诱导的小鼠和 APP/PS1 小鼠中得到验证^[11,65-66]。在东莨菪碱诱导的大鼠中, LBP 能抑制海马的氧化应激和细胞凋亡, 促进神经元的增殖分化^[67]。LBP 还具有引导异常分化为星形胶质细胞的神经元干细胞回归正常的趋势, 这在甲基汞诱导的海马神经元干细胞中得到验证^[68]。

随着对 AD 研究的不断深入, 研究人员发现认知功能障碍不仅与神经元的丢失有关, 还与突触功能的改变有关。反过来, 突触还能通过影响 APP 的水解调节 $A\beta$ 的积累^[69]。虽然突触和神经元损伤的细胞和分子机制与认知功能障碍之间的联系仍不清楚。但改善突触和神经元损伤, 已作为治疗神经退行性疾病的重要手段。综上, LBP 能通过多种机制促进神经生长, 改善突触可塑性。

2.8 调节微生物-肠-脑轴

肠道微生物群与中枢神经系统存在双向作用, 失调的肠道微生物可能通过调节微生物-肠-脑轴, 影响神经递质水平和产生中枢神经炎症, 以及调节外周免疫反应, 诱发 AD 病理。当外界因素和宿主自身因素引起肠道微生物紊乱时, 其分泌物使肠道渗透性增加, 代谢物入血, 增加血液中炎症介质水平, 进而增加血脑屏障通透性^[70]。肠道微生物毒性代谢物由此进入中枢神经系统, 产生神经炎症, 引起 $A\beta$ 沉积, Tau 过度磷酸化。除了毒性代谢物的增加, 肠道微生物丰度的降低也会引起神经保护物质短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs) 水平减少, 加快 AD 病理生理发病进展。肠道微生物紊乱还能通过迷走神经途径, 降低大脑中 γ -氨基丁酸等神经递质和 BDNF 水平, 引起神经元退行性变^[71]。通过对粪便中分离的 DNA 进行 mtRNA 16S 基因测序, 证实了 AD 患者肠道微生物菌群的变化^[72]。研

究发现 LBP 能通过改善抑郁症小鼠肠道微生物群落组成, 增加 SCFAs 水平, 降低海马体炎症因子水平, 缓解小鼠的抑郁样行为^[73]。在产前慢性应激的大鼠中, LBP 能增加母亲和后代的肠道微生物群的多样性, 降低后代血浆皮质酮水平, 发挥抗抑郁作用, 减少应激对后代的情绪损伤^[74]。在 HFFD 诱导的 AD 小鼠中, LBP 能通过逆转肠道微生物群落结构, 增加 SCFAs 和 G 蛋白偶联受体的产生, 增加 PSD-95 和 BDNF 的表达, 减轻神经炎症, 改善认知功能障碍^[22]。目前针对肠道微生物及其代谢物作为 AD 新型靶点的研究已展现出一定潜力, 未来 AD 的治疗除药物治疗外, 还可能包括长期饮食和生活方式的调整, 结合益生菌补充及粪菌移植。综上, LBP 可能通过改善肠道微生物菌群, 调节其代谢产物, 发挥神经保护作用。

2.9 改善胰岛素抵抗

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者患 AD 的概率会增加 2~5 倍^[75], 这主要与二者共同病理生理机制胰岛素抵抗、神经炎症、氧化应激、晚期糖基化终末产物聚集、线粒体功能障碍和代谢综合征相关联。其中胰岛素抵抗不仅作为 T2DM 与 AD 之间的桥梁将二者联系起来, 还能通过增加 $A\beta$ 的聚集和 Tau 的过度磷酸化, 引起患者认知功能障碍^[76]。LBP 能通过调节 IRS1/PI3K/Akt 通路, 减少 STZ 小鼠大脑中 $A\beta$ 的聚集和 Tau 的磷酸化, 增加突触相关蛋白的表达, 增强小鼠的学习记忆能力^[32]。LBP 能降低脑内 Tau 蛋白磷酸化水平, 改善皮层神经元形态学损伤, 改善 AD+T2DM 模型小鼠的学习记忆能力^[31]。近来随着研究的深入, 有研究者将 AD 定义为一种代谢性疾病, 是大脑胰岛素抵抗引发的一系列病理生理改变, 导致 AD 的发病, 甚至有学说认为 AD 属于 T3DM。但目前仍不清楚 T2DM 诱导大脑胰岛素抵抗的具体分子机制, 需要进一步的研究。针对胰岛素抵抗成为了新的 AD 治疗靶点, LBP 能通过直接调节胰岛素信号通路联合多种机制, 改善 AD 和 T2DM 之间共同的病理生理改变。

LBP 治疗 AD 的作用机制见图 1。

3 结语与展望

AD 是一种多因素参与的神经退行性疾病, 其发病机制复杂, 各学说互相联系, 目前对其发病过程的研究尚不明晰。现有的临床药物仅能改善患者症状, 不能从根本上逆转 AD 的发病, 且均伴随不

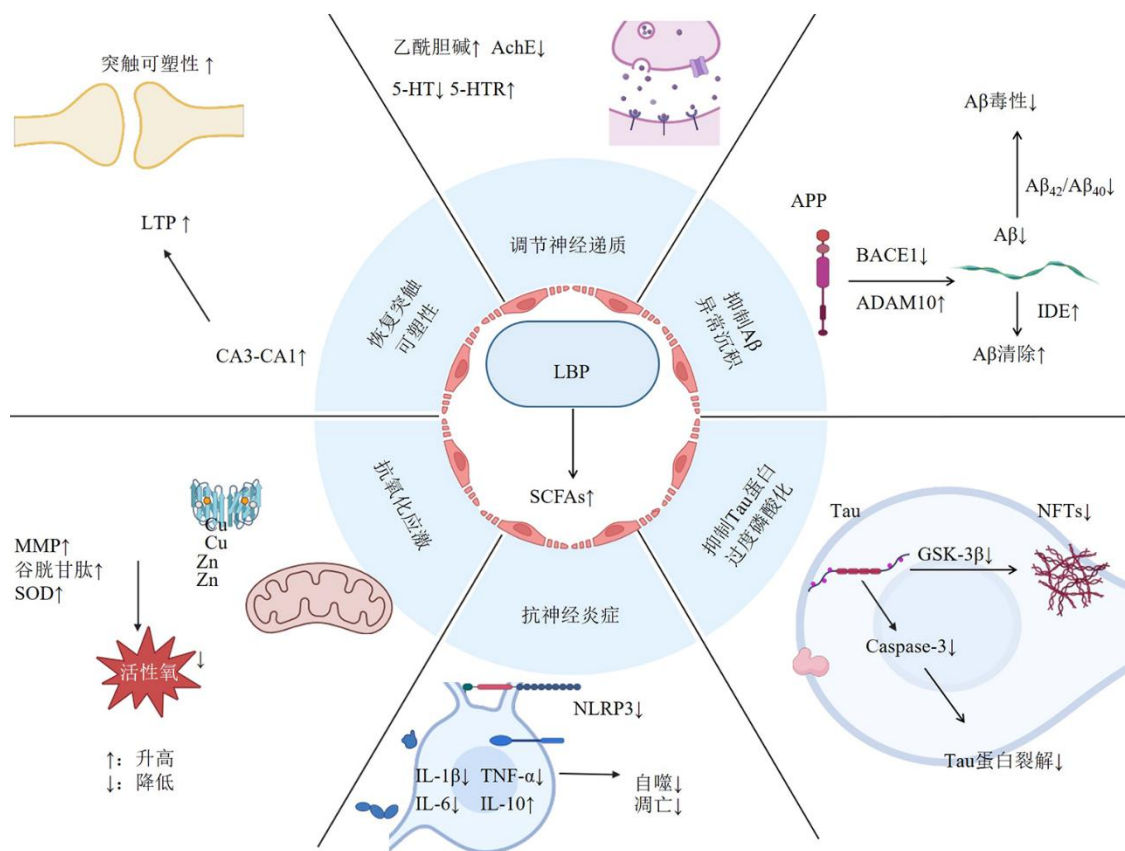


图 1 LBP 治疗 AD 的作用机制

Fig. 1 Mechanism of action of LBP in treatment of AD

同程度的不良反应。而新药物的研发也不理想,可能原因有(1)大多数新药物只针对单一靶点或某一种机制,不能对抗 AD 患者脑内复杂的病理生理改变,未能有效逆转神经细胞的损伤状态,疗效不佳;(2)大多数新药物为化学合成,生物相容性不好,不良反应大;(3)给药时间不及时,AD 的病理改变往往早于其临床表现,发作后给药不能有效控制病情。

LBP 作为我国传统中药材枸杞子的主要活性成分,以其不良反应小、活性多样性、效用多靶点的特点,在复杂多因素的疾病治疗中有相当优势。本文对 LBP 治疗 AD 的现有研究机制进行总结,主要包括抗 A β 、抗 Tau 病理、抗神经炎症、抗线粒体功能障碍与氧化应激等作用机制。另一方面,仍存在一些问题亟待解决:(1)LBP 药效涉及多种机制,多条信号通路,但之间的具体作用机制尚不清楚。(2)LBP 的药效研究多针对单一靶点或通路,其多药效间的协同作用需要进一步研究。(3)目前关于 LBP 代谢产物的药理研究不够充分,对其血脑屏障通透性不够了解。(4)缺乏临床试验,本文的大多

数据来源于体内动物实验或体外细胞实验,不能完全模拟人体的复杂环境。未来应开展临床相关研究,加强与基础研究的结合,进一步为临床应用 LBP 治疗 AD 提供证据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zheng Q Y, Wang X. Alzheimer's disease: Insights into pathology, molecular mechanisms, and therapy [J]. *Protein Cell*, 2025, 16(2): 83-120.
- [2] Ma Y X, Huang S H, Dong Y H, *et al*. Global burden of Alzheimer's disease attributable to high fasting plasma glucose: Epidemiological trends and machine learning insights [J]. *Risk Manag Healthc Policy*, 2025, 18: 1291-1307.
- [3] 任汝静, 殷鹏, 王志会, 等. 中国阿尔茨海默病报告 2021 [J]. *诊断学理论与实践*, 2021, 20(4): 317-337.
- [4] 王玉珏, 吴民民, 宋文婧, 等. 基于肠道菌群探讨阿尔茨海默病发病机制及中医药治疗研究进展 [J]. *陕西中医*, 2024, 45(12): 1718-1721.
- [5] Liu B, Ma J Y, Li T, *et al*. Advances in the preparation, structure and bioactivity of polysaccharides from *Lycium*

- ruthenicum* Murr.: A review [J]. *Foods*, 2024, 13(13): 1995.
- [6] 刘思, 宋娟, 洋雯茜, 等. 枸杞多糖结构特征、生物活性及其降解研究进展 [J]. *中草药*, 2025, 56(4): 1440-1455.
- [7] Wang J, Li S F, Zhang H, *et al.* A review of *Lycium barbarum* polysaccharides: Extraction, purification, structural-property relationships, and bioactive molecular mechanisms [J]. *Carbohydr Res*, 2024, 544: 109230.
- [8] 李俊杰, 雷婷. 枸杞多糖提取分离技术的研究进展 [J]. *广州化工*, 2023, 51(14): 19-21.
- [9] Zhou L, Liao W, Zeng H, *et al.* A pectin from fruits of *Lycium barbarum* L. decreases β -amyloid peptide production through modulating APP processing [J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 201: 65-74.
- [10] 吴佳欣. 枸杞多糖的提取纯化及其对 N2a/APP695 细胞中 $A\beta_{1-42}$ 产生的影响 [D]. 兰州: 兰州大学, 2020.
- [11] Zhou Y, Duan Y, Huang S, *et al.* Polysaccharides from *Lycium barbarum* ameliorate amyloid pathology and cognitive functions in APP/PS1 transgenic mice [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 144: 1004-12.
- [12] Zhou L, Liao W, Chen X, *et al.* An arabinogalactan from fruits of *Lycium barbarum* L. inhibits production and aggregation of $A\beta_{42}$ [J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 195: 643-51.
- [13] Wu J, Chen T, Wan F, *et al.* Structural characterization of a polysaccharide from *Lycium barbarum* and its neuroprotective effect against β -amyloid peptide neurotoxicity [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 176: 352-63.
- [14] Olatunji O J, Chen H, Zhou Y. *Lycium chinensis* Mill attenuates glutamate induced oxidative toxicity in PC12 cells by increasing antioxidant defense enzymes and down regulating ROS and Ca^{2+} generation [J]. *Neurosci Lett*, 2016, 616: 111-118.
- [15] Kou L, Du M, Zhang C, *et al.* Polysaccharide purified from *Lycium barbarum* protects differentiated PC12 cells against L-Glu-induced toxicity via the mitochondria-associated pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(4): 5533-40.
- [16] Ho Y S, Yu M S, Lai C S, *et al.* Characterizing the neuroprotective effects of alkaline extract of *Lycium barbarum* on beta-amyloid peptide neurotoxicity [J]. *Brain Res*, 2007, 1158: 123-34.
- [17] 汪麟双, 杨思霞, 李敏, 等. 中药多糖治疗阿尔茨海默病药理作用及其机制研究进展 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2023, 30(11): 191-196.
- [18] 张健, 李全, 周妍妍. 中药多糖防治阿尔茨海默病作用机制的研究进展 [J]. *中草药*, 2022, 53(23): 7553-65.
- [19] 刘彤. 枸杞多糖药理作用与临床应用 [J]. *人人健康*, 2020(6): 210.
- [20] 王军成, 邹有瑞, 李怡, 等. 枸杞多糖通过调节血脑屏障抑制大鼠胶质瘤的生长 [J]. *肿瘤*, 2018, 38(2): 102-110.
- [21] Li H Y, Ruan Y W, Kau P W, *et al.* Effect of *Lycium barbarum* (Wolfberry) on alleviating axonal degeneration after partial optic nerve transection [J]. *Cell Transplant*, 2015, 24(3): 403-417.
- [22] Tian X Y, Dong W, Zhou W T, *et al.* The polysaccharides from the fruits of *Lycium barbarum* ameliorate high-fat and high-fructose diet-induced cognitive impairment via regulating blood glucose and mediating gut microbiota [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 258(Pt 2): 129036.
- [23] 高洁, 李森, 王海燕, 等. 枸杞多糖对特殊环境致应激损伤防治的研究进展 [J]. *中华诊断学电子杂志*, 2020, 8(2): 86-89.
- [24] Fedele E. Anti-amyloid therapies for Alzheimer's disease and the amyloid cascade hypothesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(19): 14499.
- [25] Wang H, Kulas J A, Wang C, *et al.* Regulation of beta-amyloid production in neurons by astrocyte-derived cholesterol [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(33): e2102191118.
- [26] 王文博. 利用线虫模型研究枸杞抗阿尔茨海默病的作用机制 [D]. 长春: 吉林大学, 2022.
- [27] Ghosh S, Ali R, Verma S. $A\beta$ -oligomers: A potential therapeutic target for Alzheimer's disease [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 239: 124231.
- [28] Xu C, Zhao L, Dong C B. A review of application of $A\beta_{42/40}$ ratio in diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2022, 90(2): 495-512.
- [29] Rawat P, Sehar U, Bisht J, *et al.* Phosphorylated tau in Alzheimer's disease and other tauopathies [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 12841.
- [30] Sinsky J, Pichlerova K, Hanes J. Tau protein interaction partners and their roles in Alzheimer's disease and other tauopathies [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17): 9207.
- [31] 叶红霞, 贺颖西, 齐妍强, 等. 枸杞多糖对阿尔茨海默病合并 2 型糖尿病小鼠学习记忆能力及脑内 Tau 蛋白磷酸化水平的影响 [J]. *石河子大学学报: 自然科学版*, 2023, 41(3): 360-366.
- [32] He Y X, Wang Y Y, Li X, *et al.* *Lycium barbarum* polysaccharides improves cognitive functions in ICV-STZ-induced Alzheimer's disease mice model by improving the synaptic structural plasticity and regulating IRS1/PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Neuromolecular Med*, 2024, 26(1): 15.

- [33] Shirafuji N, Hamano T, Yen S H, *et al.* Homocysteine increases tau phosphorylation, truncation and oligomerization [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3): 891.
- [34] Ho Y S, Yu M S, Yang X F, *et al.* Neuroprotective effects of polysaccharides from wolfberry, the fruits of *Lycium barbarum*, against homocysteine-induced toxicity in rat cortical neurons [J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 19(3): 813-827.
- [35] 宋莎菲, 毛善平. SRPK2-TrkB 分子相互调控在阿尔茨海默病模型小鼠中的作用 [J]. 卒中与神经疾病, 2023, 30(1): 9-13.
- [36] Rajesh Y, Kanneganti T D. Innate immune cell death in neuroinflammation and Alzheimer's disease [J]. *Cells*, 2022, 11(12): 1885.
- [37] 董雨, 单铁强, 马景红, 等. 枸杞多糖对 AD 大鼠海马区炎症分子 NLRP3、Caspase-1 和 IL-1 β 的影响 [J]. 职业与健康, 2021, 37(9): 1189-1192.
- [38] 刘潇然. 枸杞多糖对 A β ₄₂ 诱导的 SH-SY5Y 细胞氧化损伤及其干预 LPS 刺激的 BV-2 细胞炎症反应的作用研究 [D]. 银川: 宁夏大学, 2018.
- [39] 郭鹏, 单铁强, 任海霞, 等. 枸杞多糖对 A β ₁₋₄₂ 诱导的小胶质细胞增殖、表型和分泌活性的影响 [J]. 职业与健康, 2021, 37(23): 3186-3189.
- [40] 任萌萌, 王雨, 张春, 等. 枸杞多糖含药血清对 A β 激活星形胶质细胞分泌炎症因子和 α 7nAChR 表达的影响 [J]. 宁夏医科大学学报, 2016, 38(5): 502-507.
- [41] Zhang Z G, Yang X F, Song Y Q, *et al.* Autophagy in Alzheimer's disease pathogenesis: Therapeutic potential and future perspectives [J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 72: 101464.
- [42] Zhao W Y, Pan X Q, Li T, *et al.* *Lycium barbarum* polysaccharides protect against trimethyltin chloride-induced apoptosis via sonic hedgehog and PI3K/Akt signaling pathways in mouse neuro-2a cells [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 9826726.
- [43] Yu M S, Lai C S, Ho Y S, *et al.* Characterization of the effects of anti-aging medicine *Fructus Lycii* on beta-amyloid peptide neurotoxicity [J]. *Int J Mol Med*, 2007, 20(2): 261-268.
- [44] 苏琴, 贾思玮, 郭敏芳, 等. 枸杞多糖干预 β -淀粉样蛋白 1-42 诱导 SH-SY5Y 细胞损伤: 线粒体自噬的保护作用 [J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(31): 6688-6696.
- [45] 李海宁, 马婷婷, 王妍柏, 等. 枸杞多糖通过 PI3K/Akt/mTOR 通路调节自噬减轻 β 淀粉样蛋白 1~40 对 HT22 细胞的损伤 [J]. 宁夏医学杂志, 2019, 41(10): 872-875.
- [46] Trushina E, Trushin S, Hasan M F. Mitochondrial complex I as a therapeutic target for Alzheimer's disease [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(2): 483-495.
- [47] Bai R R, Guo J N, Ye X Y, *et al.* Oxidative stress: The core pathogenesis and mechanism of Alzheimer's disease [J]. *Ageing Res Rev*, 2022, 77: 101619.
- [48] 成江, 于成超, 侯晓霖, 等. 枸杞多糖对 β 淀粉样蛋白 1-40 致 PC12 细胞线粒体损伤的影响 [J]. 宁夏医科大学学报, 2016, 38(12): 1371-1374.
- [49] Cao S M, Du J L, Hei Q H. *Lycium barbarum* polysaccharide protects against neurotoxicity via the Nrf2-HO-1 pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(5): 4919-4927.
- [50] 郑晓敏. 枸杞多糖对 OVX 小鼠的海马神经元及认知功能的保护作用 [D]. 银川: 宁夏医科大学, 2021.
- [51] 贺婕, 彭贵海, 黄琪, 等. 枸杞多糖对 A β ₁₋₄₀ 诱导大鼠学习记忆功能减退的影响 [J]. 浙江临床医学, 2014, 16(1): 13-15.
- [52] Plascencia-Villa G, Perry G. Preventive and therapeutic strategies in Alzheimer's disease: Focus on oxidative stress, redox metals, and ferroptosis [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2021, 34(8): 591-610.
- [53] 李全, 吴妹, 王琪, 等. 脑内神经递质在中医药研究阿尔茨海默病中的进展 [J]. 中医药学报, 2021, 49(6): 109-111.
- [54] Chen Z R, Huang J B, Yang S L, *et al.* Role of cholinergic signaling in Alzheimer's disease [J]. *Molecules*, 2022, 27(6): 1816.
- [55] 熊伟杰, 易陈菊. 胆碱能系统功能障碍对神经退行性疾病的影响 [J]. 神经损伤与功能重建, 2025, 20(3): 156-161.
- [56] Marucci G, Buccioni M, Ben D D, *et al.* Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease [J]. *Neuropharmacology*, 2021, 190: 108352.
- [57] 王生琳, 宰清勇, 陈华国, 等. 5 种枸杞多糖生物活性的比较研究 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(1): 110-122.
- [58] 刘帅, 彭良玉, 刘甜甜, 等. 中枢 5-HT 系统和阿尔茨海默病的相关性 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(6): 1517-1524.
- [59] Pehlivan Karakaş F, Coşkun H, Soytürk H, *et al.* Anxiolytic, antioxidant, and neuroprotective effects of goji berry polysaccharides in ovariectomized rats: Experimental evidence from behavioral, biochemical, and immunohistochemical analyses [J]. *Turk J Biol*, 2020, 44(5): 238-251.
- [60] Xu L J, Liu H, Rang Y F, *et al.* *Lycium barbarum* polysaccharides attenuate nonylphenol and octylphenol-induced oxidative stress and neurotransmitter disorders in PC-12 cells [J]. *Toxicology*, 2024, 505: 153808.
- [61] Liu M Y, Li H B, Yang R L, *et al.* GSK872 and necrostatin-

- l protect retinal ganglion cells against necroptosis through inhibition of RIP1/RIP3/MLKL pathway in glutamate-induced retinal excitotoxic model of glaucoma [J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 262.
- [62] Ho Y S, Yu M S, Yik S Y, *et al.* Polysaccharides from wolfberry antagonizes glutamate excitotoxicity in rat cortical neurons [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2009, 29(8): 1233-1244.
- [63] Corti E, Duarte C B. The role of post-translational modifications in synaptic AMPA receptor activity [J]. *Biochem Soc Trans*, 2023, 51(1): 315-330.
- [64] Taddei R N, Duff K E. Synapse vulnerability and resilience underlying Alzheimer's disease [J]. *EBioMedicine*, 2025, 112: 105557.
- [65] 温静, 杨伯宁, 任丹. 枸杞多糖对锰中毒小鼠神经发生和学习记忆的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(3): 295-298.
- [66] 任丹. 枸杞多糖对 AD 模型小鼠海马齿状回神经发生和小胶质细胞的影响 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2009.
- [67] Chen W W, Cheng X, Chen J Z, *et al.* *Lycium barbarum* polysaccharides prevent memory and neurogenesis impairments in scopolamine-treated rats [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e88076.
- [68] Tian J Y, Chen W W, Cui J, *et al.* Effect of *Lycium bararum* polysaccharides on methylmercury-induced abnormal differentiation of hippocampal stem cells [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(2): 683-689.
- [69] Dainauskas J J, Vitale P, Moreno S, *et al.* Altered synaptic plasticity at hippocampal CA1-CA3 synapses in Alzheimer's disease: Integration of amyloid precursor protein intracellular domain and amyloid beta effects into computational models [J]. *Front Comput Neurosci*, 2023, 17: 1305169.
- [70] Solanki R, Karande A, Ranganathan P. Emerging role of gut microbiota dysbiosis in neuroinflammation and neurodegeneration [J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1149618.
- [71] Janeiro M H, Ramirez M J, Solas M. Dysbiosis and Alzheimer's disease: Cause or treatment opportunity? [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2022, 42(2): 377-387.
- [72] Vogt N M, Kerby R L, Dill-McFarland K A, *et al.* Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13537.
- [73] 李明鉴. 枸杞多糖通过调节肠道微生物群发挥抗抑郁作用的研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2023.
- [74] Zhao F, Guan S Z, Fu Y J, *et al.* *Lycium barbarum* polysaccharide attenuates emotional injury of offspring elicited by prenatal chronic stress in rats via regulation of gut microbiota [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 143: 112087.
- [75] Michailidis M, Moraitou D, Tata D A, *et al.* Alzheimer's disease as type 3 diabetes: Common pathophysiological mechanisms between Alzheimer's disease and type 2 diabetes [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(5): 2687.
- [76] Burillo J, Marqués P, Jiménez B, *et al.* Insulin resistance and diabetes mellitus in Alzheimer's disease [J]. *Cells*, 2021, 10(5): 1236.

[责任编辑 赵慧亮]