淫羊藿及其复方干预中枢神经系统疾病的作用机制研究进展

侯凌波¹, 郭建文², 高小玲^{1*}, 崔姗姗^{1*}

1. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046

2. 广东省中医院, 广东 广州 510120

摘要: 中枢神经系统疾病 (central nervous system diseases, CNSD) 已成为日益严峻的全球性健康难题。中医药在 CNSD 方面展现独特的疗效与丰富的临床实践积累。淫羊藿 *Epimedii Folium* 作为一味传统中药, 通过多靶点调控、多通路干预及多途径作用机制在神经系统疾病的治疗中发挥重要作用。随着淫羊藿药理作用的不断深入研究, 发现其活性成分淫羊藿苷、淫羊藿素、淫羊藿次苷 II 等是治疗 CNSD 的主要物质基础。淫羊藿活性成分可通过抑制炎症反应与氧化应激、抑制 β -淀粉样蛋白沉积与微管相关蛋白异常磷酸化、抑制细胞凋亡、调节细胞自噬、改善神经元功能、调节神经递质等途径在阿尔茨海默病、帕金森病、癫痫、多发性硬化、脑缺血再灌注损伤、焦虑障碍、抑郁症、精神分裂症等 CNSD 中发挥作用。通过总结淫羊藿活性成分及其复方干预 CNSD 的作用机制, 为进一步开发药物与临床运用奠定理论基础, 为淫羊藿在 CNSD 研究中提供新的治疗方案和思路。

关键词: 淫羊藿; 淫羊藿苷; 淫羊藿素; 淫羊藿次苷 II; 中枢神经系统疾病; 神经退行性疾病

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)18-6797-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.18.028

Research progress on mechanism of action of *Epimedii Folium* and its compound in intervention of central nervous system diseases

HOU Lingbo¹, GUO Jianwen², GAO Xiaoling¹, CUI Shanshan¹

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

2. Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China

Abstract: Central nervous system diseases (CNSD) have become an increasingly serious global health problem. Traditional Chinese medicine (TCM) has demonstrated unique therapeutic effects and rich clinical practice accumulation in CNSD. Yinyanghuo (*Epimedii Folium*), as a TCM, plays an important role in treatment of neurological diseases through multi-target regulation, multi-pathway intervention and multi-pathway mechanism of action. With the continuous in-depth research on the pharmacological effects of *Epimedii Folium*, it has been found that the active components such as icariin, icaritin, and icarisid II in *Epimedii Folium* are the main material basis for treatment of CNSD. The active ingredients of *Epimedii Folium* can play a role in CNSD such as Alzheimer's disease, Parkinson disease, epilepsy, multiple sclerosis, cerebral ischemia-reperfusion injury, anxiety disorders, depression, and mental disorders by inhibiting inflammatory responses and oxidative stress, suppressing β -amyloid protein deposition and abnormal phosphorylation of microtubule-associated proteins, inhibiting apoptosis, regulating autophagy, improving neuronal function, and regulating neurotransmitters. This article summarizes the active components of *Epimedii Folium* and the mechanism of its compound prescriptions in CNSD, laying a theoretical foundation for the further development of drugs and clinical application, and providing new treatment plans and ideas for *Epimedii Folium* in research of CNSD.

Key words: *Epimedii Folium*; icariin; icaritin; icarisid II; central nervous system diseases; neurodegenerative diseases

中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 由椎管内脊髓和颅腔内大脑构成, 中枢神经系统疾

病 (central nervous system diseases, CNSD) 是指影响脊髓或大脑结构和功能, 从而导致神经或精神并

收稿日期: 2025-06-13

基金项目: 四大慢病重大专项 (2023ZD0505600)

作者简介: 侯凌波, 女, 讲师, 博士, 从事于中医病因病机研究。E-mail: 1098893276@qq.com

*通信作者: 高小玲, 女, 教授, 硕士生导师, 从事于中医病因病机研究。E-mail: gxling2005@163.com

崔姗姗, 女, 教授, 从事于中医教学、科研与临床研究。E-mail: sscui@126.com

发病的疾病,主要包括阿尔茨海默病(Alzheimer's diseases, AD)、帕金森病(Parkinson disease, PD)、癫痫、多发性硬化(multiple sclerosis, MS)、脑缺血再灌注损伤(cerebral ischemia reperfusion injury, CIRI)、焦虑障碍、抑郁症、精神分裂症等。随着人口老龄化的加剧,神经退行性疾病发病率逐年升高,严重影响患者的生活质量,给家庭和社会带来沉重的经济负担^[1]。目前临床上治疗 CNSD 的药物多以对症治疗为主,因其治疗周期长、费用高、不良反应大等局限性严重影响患者依从性、耐受性。中医药治疗 CNSD 具有独特优势,寻找安全、有效的中药以干预 CNSD 为目前研究热点之一。

淫羊藿为小檗科植物淫羊藿 *Epimedium brevicornum* Maxim.、箭叶淫羊藿 *E. sagittatum* (Sieb. et Zucc.) Maxim.、柔毛淫羊藿 *E. pubescens* Maxim. 和朝鲜淫羊藿 *E. koreanum* Nakai 的干燥叶。最早记载于《神农本草经》,其叶入药,性温味辛、甘,归肝、肾经,具有补肾阳、强筋骨、祛风湿的功效^[2]。淫羊藿中的活性成分包括黄酮类化合物、多糖类、木脂素类、生物碱类等,其中黄酮类化合物为淫羊藿主要活性成分,包含淫羊藿苷、淫羊藿素、淫羊藿次苷 II (icariside II, ICS II) 等。淫羊藿苷是淫羊藿中的重要指标成分,因其在肠道内有较高的渗透系数,极易水解为 ICS I、ICS II 和淫羊藿素等物质^[3]。现代研究表明淫羊藿苷具有抗炎、抗衰老、改善神经功能、提高免疫、保护心血管等药理作用^[4]。ICS II 具有抗氧化应激与炎症反应、抑制 β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β) 沉积、抗细胞凋亡,促进海马神经系统发育等神经保护作用^[5]。本文就淫羊藿活性成分及其复方在 CNSD 中的作用机制进行综述,为后续中药研究及新药研发提供理论依据及参考思路。

1 淫羊藿有效成分在神经退行性疾病中的作用

1.1 AD

AD 是一种以 A β 组成的细胞外神经炎斑块和由过度磷酸化(tubulin-associated unit, Tau) 蛋白组成的细胞内神经原纤维缠结为主要病理学特征的神经退行性疾病^[6-7]。流行病学显示全球 AD 患者超过 5 500 万,预计 2050 年将达 1.31 亿,中国 AD 患者约占全球 AD 人群的 25.5%^[8]。现有抗 AD 药物可短期缓解症状,但远期疗效仍不确定。淫羊藿中的活性成分可通过抑制神经炎症、抗细胞凋亡、抑制 A β 沉积及 Tau 蛋白异常磷酸化等途径发挥抗 AD

作用。

1.1.1 抗炎、抗氧化 神经炎症是指中枢神经系统内的炎症性过程,主要由活化的内皮细胞和神经胶质细胞释放的促炎介质推动^[9]。神经炎症反应是 AD 的重要发病机制之一,脑内小胶质细胞的大量激活,进而释放多种炎症因子,诱发和加重 AD 的神经炎症^[10]。Zhou 等^[11]研究表明 ICS II 可抑制小胶质细胞和星形胶质细胞活化,显著逆转肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 等炎症因子水平,抑制 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)、骨髓分化因子 88 (myeloid differentiation primary response protein 88, MyD88) 和 TNF 受体相关因子 6 (TNF receptor associated factor 6, TRAF6) 表达,证实 ICS II 可通过抑制大鼠 TLR4/MyD88/核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 通路抑制神经炎症反应,佐证其治疗 AD 具备潜在价值。金凤等^[12]通过研究淫羊藿苷对 A β ₂₅₋₃₅ 诱导的 AD 大鼠的影响,发现淫羊藿苷可通过抑制炎症因子 TNF- α 、IL-6 表达,减轻神经炎症反应,进而改善 A β ₂₅₋₃₅ 诱导的 AD 大鼠空间学习记忆能力。

氧化应激是当体内的氧化成分与抗氧化防御系统失衡时出现的一种病理状态,与炎症反应存在双向调控关系^[13-14]。中枢神经系统对炎症反应及氧化应激高度敏感,为神经退行性疾病发生发展的关键机制^[15-16]。Liu 等^[17]研究表明 ICS II 通过增强脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 和原肌球蛋白激酶受体 B (tyrosine kinase receptor B, TrkB) 表达并激活环磷腺苷效应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB),显著消除 A β ₂₅₋₃₅ 诱导的大鼠肾上腺髓质嗜铬瘤 PC12 细胞损伤,抑制 A β ₂₅₋₃₅ 诱导的细胞内活性氧过量产生及线粒体活性氧水平,减轻 A β ₂₅₋₃₅ 诱导的神经元细胞损伤,改善认知功能。此外,闻彩名等^[18]通过动物实验研究证实,ICS II 可抑制淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)/早老蛋白 1 (presenilin 1, PS1) 小鼠脑内氧化应激反应,降低小鼠脑组织超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD) 与丙二醛含量,通过抑制脑内氧化应激损伤,发挥神经保护及改善认知作用。

1.1.2 抑制 A β 沉积 A β 沉积是 AD 进展的关键因

素之一, $A\beta_{25-35}$ 是其中具有活性的片段, $A\beta$ 作为 APP 经分泌酶分解后产生的代谢产物, APP 的增多可导致 $A\beta$ 沉积增加, 促使细胞凋亡、激发氧化应激、破坏血脑屏障, 导致神经毒性的发生^[19]。曾令荣等^[20]运用 ICS II 干预 APP/PS1 转基因小鼠, 结果发现, ICS II 可显著降低模型小鼠海马组织 APP、 $A\beta_{1-42}$ 、晚期糖基化终产物 (receptor of advanced glycation end products, RAGE) 蛋白水平, 从而发挥神经保护作用。另一项研究证实, 淫羊藿苷作为补肾中药可显著下调 APP、PS1 基因表达, 从而降低 $A\beta$ 在海马中的含量, 防治 AD^[21]。施懿峻等^[22]采用 APP/PS1 双转基因小鼠模型, 其海马与皮层 $A\beta$ 斑块荧光强度较高, 经 ICS II 治疗后小鼠海马与皮层 $A\beta$ 荧光强度明显降低, 表明 ICS II 可有效抑制 $A\beta$ 沉积, 进而改善 AD 小鼠记忆能力, 保护脑组织。

1.1.3 抑制 Tau 蛋白异常磷酸化 正常的 Tau 蛋白参与微管组装和稳定突触传递机制, Tau 蛋白异常过度磷酸化可引发神经细胞内神经原纤维缠结, 损伤轴突转运系统, 导致突触丢失及退行性变性, 在 AD 发病进程中具有重要作用^[23-24]。糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β) 过度激活可导致 Tau 蛋白过度磷酸化, 进而使 $A\beta$ 产生增多^[25]。郑桃林等^[26]以 $A\beta_{25-35}$ 孵育 PC12 细胞制备的 AD 细胞模型作为研究对象进行体外研究, 结果显示, 经淫羊藿苷干预后的 AD 细胞模型可能通过磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路抑制 GSK-3 β 活性, 进而抑制 Tau 蛋白过度磷酸化, 发挥抗 AD 作用。Zhang 等^[27]研究表明淫羊藿苷可通过激活 PI3K/Akt/GSK-3 β 信号通路, 降低 AD 细胞模型中 Tau 蛋白磷酸化, 发挥神经细胞的保护作用。

1.1.4 抑制细胞凋亡 $A\beta$ 的异常沉积导致神经元功能障碍, 诱发线粒体功能障碍和能量代谢异常, 从而引发细胞能量耗竭并触发坏死性凋亡^[28-29]。此外, 神经炎症反应激活与 Tau 蛋白过度磷酸化均可促使坏死性凋亡发生^[30]。半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (cystein-aspartate protease, Caspase) 是引起细胞凋亡的关键介质, B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 是一种 Bcl-2 家族的前凋亡蛋白, 二者均可促进细胞凋亡^[31]。He 等^[32]ig ICS II 8、16 mg/kg 于鹅膏蕈氨酸诱导的大鼠模型 20 d 后, 发现 ICS II 可通过抑

制丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路磷酸化, 显著降低 Bax 表达, 增加 Bcl-2 表达, 下调 Bax/Bcl-2 的值, 抑制 Caspase-3 激活, 通过抑制 AD 中细胞凋亡从而保护神经元, 发挥抗 AD 作用。

1.2 PD

PD 是一种多发于中老年人的神经退行性疾病, 大脑黑质部多巴胺能神经元丢失和 α -突触核蛋白 (α -synuclein, α -Syn) 的异常聚集为 PD 的主要病理特征, 临床常表现为静止性震颤、运动迟缓、肌强直及自主神经功能障碍、嗅觉异常、睡眠障碍等运动和非运动症状^[33-34]。随着我国人口老龄化趋势的加剧, PD 患病人数逐年攀升, 世界卫生组织推测到 2030 年, PD 患病数量将达到 490 万人, 为患者家庭及社会带来更加沉重的经济负担。淫羊藿有效成分可通过抑制氧化应激及炎症反应、抑制细胞凋亡、促进细胞自噬等途径干预 PD。

1.2.1 抗炎、抗氧化 鱼藤酮作为一种环境神经毒素, 已证实会导致 PD 中多巴胺神经元损失。Zeng 等^[35]研究证实淫羊藿苷可有效改善鱼藤酮引起的神经细胞损伤, 改善线粒体功能, 减少 α -Syn 的积累。淫羊藿苷可显著升高微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3-II) 和 苯氯素 1 (Beclin1) 蛋白表达、降低 p62 蛋白水平, 并抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 的激活。Wu 等^[36]研究证实淫羊藿苷可通过抑制 NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 来改善 PD 炎症小体活性, 减少 IL-1 β 分泌, 从而环节神经炎症并稳定线粒体功能。一项研究在 GPER^{+/+}和 GPER^{-/-}小鼠黑质区立体定位注射脂多糖建立 PD 炎症模型, ig 淫羊藿素 10 mg/kg 和淫羊藿苷 10 mg/kg, 发现二者均能够抑制 COX-2、诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)、钙结合蛋白 1 和胶质纤维酸性蛋白表达, 抑制小鼠黑质区脂多糖引起的炎症反应, 表明淫羊藿有效成分可通过抑制炎症反应发挥抗 PD 作用^[37]。此外, 有研究研究表明, 淫羊藿素可有效降低活性氧表达并提高 SOD 活性, 升高核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2) 及其下游蛋白血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 表达, 通过减轻氧化应激保护 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶诱导的 PD 模型小鼠

多巴胺能神经元损伤,有效改善小鼠神经功能及运动能力^[38]。

1.2.2 抑制细胞凋亡 细胞凋亡是由一系列基因激活、表达及调控的细胞自发而有序的死亡过程。细胞凋亡过程需要多个蛋白如 Caspase-9、Caspase-3、Bax、Bcl-2 参与,其导致的多巴胺减少,多巴胺能神经元变性及丢失,为 PD 病理特征之一^[39]。现有研究表明,淫羊藿苷可调控糖酵解丙酮酸激酶同工酶表达,降低促凋亡蛋白、提高氧糖剥夺神经元存活率,最终发挥抑制神经元凋亡的作用^[40]。田允等^[41]通过 ig 淫羊藿水煎液于模型 PD 大鼠,结果表明淫羊藿水煎液可降低 PD 模型小鼠脑黑质-纹状体中 Caspase-3 的含量并增加神经营养因子的含量,进而改善多巴胺能神经元的凋亡,从而达到改善 PD 临床症状、延缓 PD 进展的目的。Caspase-9 作为细胞凋亡信号通路的关键调节因子,向下激活 Caspase-3 可形成级联放大效应,导致细胞凋亡的发生。明玲^[42]研究表明淫羊藿素可通过下调 Bax/Bcl-2、Caspase-9、Cleaved-Caspase-3 表达,发挥抑制细胞凋亡的作用,进而保护 6-羟基多巴胺诱导的多巴胺能神经细胞损伤,防治 PD。

1.2.3 促进细胞自噬 自噬是清除错误折叠的蛋白质或有缺陷的细胞器的一种重要分解代谢机制,对于维持细胞稳态至关重要^[43]。自噬功能失调可导致有害蛋白质及细胞毒性的积累,进而促使神经变性疾病的发生,与 PD 发病密切相关^[44]。 α -Syn 的异常积聚可破坏自噬途径,是 PD 发生的重要环节之一^[45]。黎欣^[46]研究证实淫羊藿素对 1-甲基-4-苯基吡啶(1-methyl-4-phenyl-pyridine, MPP⁺)诱导的 PD 模型细胞具有保护作用,可通过激活腺苷酸活化蛋白激酶/mTOR 通路,促进自噬,减少 α -Syn 聚集,从而发挥对细胞的保护作用。周乾^[47]通过研究淫羊藿苷对鱼藤酮诱导的 PD 大鼠脑线粒体损伤的影响,发现淫羊藿苷可激活 LC3-II 和 Beclin1 蛋白表达,同时降低 p62、p-mTOR、p-p70 蛋白表达,通过激活细胞自噬进而提高 α -Syn 降解及促进受损线粒体的清除,进而降低鱼藤酮诱导的神经毒性,发挥抗 PD 作用。

1.3 癫痫

癫痫是一种脑内兴奋-抑制失衡引发的大量神经元同步异常放电的神经系统功能失常的慢性疾病,具有突发性、反复性、进展性,常导致运动性抽搐、意识模糊、自主神经功能紊乱及精神行为异

常等^[48-49]。长期服用抗癫痫药物易产生耐药性且不良反应较多,导致认知障碍、焦虑抑郁障碍等合并症的出现。癫痫发作的级联反应与免疫系统及免疫反应之间相互影响,现有研究证实,淫羊藿苷具有免疫调节、抗氧化、抗炎和抗衰老等药理作用^[50-51]。因此,淫羊藿有效成分干预癫痫具有潜在临床价值。一项研究表明,通过注射海仁酸至小鼠侧脑室建立癫痫模型,术后 24 h 取淋巴细胞测定增殖和活化,取胸腺细胞测其凋亡,收集腹腔巨噬细胞测定吞噬微球的能力。结果表明淫羊藿苷可显著抑制小鼠 T 淋巴细胞的活化与增殖,降低 IL-2、IL-10、IL-4、一氧化氮表达,促进 γ 干扰素、TNF- α 分泌,通过促进淋巴细胞凋亡和增强巨噬细胞吞噬功能发挥治疗癫痫作用^[52]。

1.4 MS

MS 是一种中枢神经系统中的炎症性疾病,其病理特征是慢性脱髓鞘、损伤轴突和髓鞘,临床常表现为肢体无力甚至瘫痪、感觉异常、膀胱功能障碍、视觉障碍和言语障碍等^[53]。近年来 MS 的发病率、致残率逐渐升高^[54]。淫羊藿苷通过调节 Nrf2 介导的抗氧化与 NF- κ B 介导的神经炎症间动态平衡治疗双环己酮草酰二胺诱导的脱髓鞘,还可上调骨髓细胞 2 表达的触发受体信号通路,下调 TLR4/Nrf2 信号通路,进而促进小胶质细胞/巨噬细胞吞噬髓鞘碎片,促进髓鞘的修复与再生,表明其对于 MS 具有潜在治疗价值^[55]。Zhang 等^[56]通过动物实验研究表明,淫羊藿苷可促进小鼠髓鞘再生,增强轴突修复,增加成熟少突胶质细胞的数量,并促进神经生长因子(nerve growth factor, NGF)的表达,表明淫羊藿苷对于促进少突细胞再生和 NGF 的表达而缓解 MS 的症状具有潜在治疗价值。李琼玉^[57]研究表明淫羊藿苷可通过拟雌激素样作用,降低 MS 患者外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)培养上清液 IL-17 水平,提高 MS 患者 PBMC 培养上清 IL-4 水平,减轻炎症反应。

2 淫羊藿有效成分在其他 CNSD 中的作用

2.1 CIRI

缺血性脑卒中是指由于脑动脉血栓形成或栓塞引起脑组织缺血缺氧损伤的一种严重脑血管疾病,可导致大脑组织出现血液供应不足,剥夺脑细胞所需的氧气及能量来源,引发脑细胞出现不可逆损伤及死亡。恢复大脑血供是治疗大脑缺血性疾病的首要治疗手段,然而某些情况下,恢复血液灌注

可引发活性氧、氨基酸毒性、炎症因子堆积,对脑组织造成继发性损伤,损伤神经功能,即为CIRI^[58]。淫羊藿有效成分可通过抑制神经炎症、抗氧化应激、抑制细胞凋亡等途径干预CIRI。

2.1.1 抑制神经炎症 神经炎症反应与CIRI病情进展密切相关,一项研究表明,NLRP3炎症小体被激活,可释放出大量促炎因子引发神经炎症反应,从而活化巨噬细胞和小胶质细胞,导致细胞焦亡和血脑屏障受损,加剧CIRI病情进展^[59]。NLRP3炎症小体的激活过程需要炎性小体蛋白、Caspase-1和IL-1 β 的共同参与^[60]。曾奇等^[61]采用线栓法制备局灶性脑缺血再灌注大鼠模型,探索淫羊藿苷对CIRI大鼠的神经保护作用及调控NLRP3炎症小体的具体作用机制。结果发现经淫羊藿苷治疗后的大鼠神经功能评分、IL-1 β 、IL-18、NLRP3、凋亡相关颗粒样蛋白、Caspase-1显著降低,表明淫羊藿苷可通过调控NLRP3炎症小体,减轻神经炎症反应,从而发挥治疗CIRI的作用。神经炎症反应可导致小胶质细胞的激活,促使脑组织中TLR4蛋白表达升高,并激活其下游NF- κ B信号通路,继而释放TNF- α 、IL-1 α 等炎症因子,加剧炎症反应及脑损伤^[62]。唐冰雪等^[63]研究表明淫羊藿苷干预后的大脑中动脉阻塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)大鼠脑组织中TLR4、NF- κ B p65的蛋白表达显著降低,炎症因子IL-1 α 、TNF- α 表达显著下降,其机制可能与抑制小胶质细胞的增殖及激活,阻断TLR4及其下游NF- κ B信号通路的活化,从而发挥卒中后的脑保护作用,减轻大鼠脑梗死率,改善大鼠神经功能缺陷。吴玉佳^[64]采用大脑中动脉栓塞法建立小鼠局灶性CIRI模型,研究发现ICS II可明显下调NF- κ B p50和p65、IKK α 、IKK β 的磷酸化蛋白表达,提高了I κ B α 的蛋白水平,提高IL-4、IL-10水平并减少TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、iNOS的释放,通过增加抗炎因子并降低促炎因子水平从而发挥抑制CIRI小鼠神经炎症,保护神经功能的作用。

2.1.2 抗氧化应激 氧自由基的生成及其引起的脂质过氧化反应在CIRI中发挥重要作用。Nrf2/抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)通路是目前最为重要的抗氧化应激通路之一,醌氧化还原酶-1(quinone oxidoreductase-1, NQO-1)为Nrf2/ARE通路中Nrf2下游蛋白,可发挥抗氧化作用^[65]。龙隆等^[66]研究发现ICS II可通过上调Nrf2和NQO-1蛋白表达,有效提高SOD的活性,降低

丙二醛含量,通过提高机体抗氧化能力发挥抗大鼠CIRI作用,减少脑含水量和脑梗死体积,发挥神经保护作用。闫磊等^[67]通过建立大鼠脑缺血再灌注模型,探索淫羊藿苷对大鼠CIRI的保护作用及机制,发现淫羊藿苷可提高谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)、SOD活性,降低丙二醛含量及NOS活性,抑制一氧化氮升高导致的神经毒性损伤,具有神经保护作用。陈颖等^[68]研究证实,淫羊藿素可显著抑制H₂O₂诱导的人神经母细胞瘤SH-SY5Y细胞氧化应激损伤和缺糖缺氧诱导的PC12细胞损伤,提高谷胱甘肽、SOD含量,增强MCAO大鼠机体清除氧自由基的能力,有效发挥拮抗脑缺血氧化应激反应,改善神经功能,降低脑梗死面积。此外,三氟淫羊藿素(trifluorolicaritin, ICTF)为淫羊藿素的衍生物,一项研究表明,ICTF可有效降低血清丙二醛含量,升高SOD、GSH-Px活性,减小脑梗死范围,通过抑制CIRI引起的氧化应激,发挥CIRI的保护作用^[69]。

2.1.3 抑制细胞凋亡 研究表明大脑处于缺血缺氧的应激状态下,可加快Bcl-2家族蛋白、Caspase家族蛋白的释放,导致线粒体结构和功能障碍,从而影响大脑神经功能的恢复^[70]。杨奕樱等^[71]以淫羊藿苷为研究对象,建立MCAO大鼠模型,结果显示淫羊藿苷可显著降低模型大鼠的神经功能评分,降低神经细胞凋亡率,上调凋亡相关蛋白Bcl-2的表达,下调凋亡相关蛋白Bax、Caspase-3的表达,改善脑缺血再灌注恢复早期的损伤。刘禹岐等^[72]通过动物实验发现,ICS II可降低Bax、cleaved-Caspase-9、LC3-II/LC3-I、Beclin1蛋白表达,升高Bcl-2、p62蛋白表达明显升高,提高模型大鼠神经功能评分,降低脑组织含水量及脑梗死体积,通过抑制细胞凋亡保护模型大鼠的神经功能。

2.2 焦虑障碍

焦虑障碍是一类常见的精神疾病,患病率高,具有慢性和共病的特点,常表现为缺乏明显客观原因的内心不安或无根据的恐惧,常伴随主观焦虑体验、外显紧张行为和自主神经功能紊乱。Syn和突触后致密区蛋白-95(postsynaptic density protein-95, PSD-95)缺陷与恐惧记忆的形成有关^[73]。刘晓晨等^[74]探讨淫羊藿苷对创伤后应激障碍大鼠恐惧记忆的影响及作用机制,发现淫羊藿苷可通过激活BDNF/TrkB信号通路及上调突触相关蛋白Syn和PSD-95,抑制单一连续应激诱导的大鼠恐惧焦虑状

态,表明淫羊藿苷具有干预焦虑障碍的潜在研究价值。此外,一项研究表明 ICTF 可通过下调海马区 Sigma-1 受体水平,下调活性氧水平,降低氧化应激损伤,从而有效缓解坐骨神经分支选择性损伤模型诱导的神经病理性疼痛大鼠的机械痛敏,同时改善大鼠焦虑样行为^[75]。

2.3 精神分裂症

精神分裂症可引发患者在感知、思维、情绪和行为等多个心理功能领域的障碍,同时伴有精神活动协调性缺失,严重影响患者的日常生活、工作和社交活动^[76]。精神分裂症的病因尚未明确,其病理生理过程涉及神经炎症、氧化应激及神经保护功能的失衡等生物机制,为临床中最难治愈的神经精神障碍性疾病之一^[77]。淫羊藿活性成分可通过减轻神经炎症、抗氧化应激、神经保护等机制干预精神分裂症^[78]。

微小 RNA (microRNA, miRNA) 是一类由内源基因编码的长度的非编码单链 RNA 分子,与神经元的功能密切相关^[79]。大量研究表明,miRNA 功能异常与精神分裂症发病密切相关^[80]。王钰亭^[81]通过长期注射 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体拮抗剂 (MK-801) 于幼鼠以构建精神分裂症动物发育模型,采用淫羊藿苷干预精神分裂症模型大鼠,发现经淫羊藿苷干预的大鼠海马组织 miR-144-3p/ATP1B2/mTOR 信号通路的功能可恢复至接近正常水平,并恢复 PI3K/Akt/mTOR 信号通路功能,表明淫羊藿苷可改善 MK-801 诱导的大鼠焦虑及空间记忆能力损伤,从而发挥对神经细胞的保护作用。此外,刘运琴等^[82]研究发现淫羊藿苷可以改善 MK-801 诱导的精神分裂症模型神经功能,通过调节神经调节蛋白 1/人表皮生长因子受体信号通路,提高 SOD 活性,降低丙二醛、IL-6、IL-1 β 及 TNF- α 水平,进而减轻氧化应激和炎症反应,改善 MK-801 诱导的精神分裂症大鼠认知功能。陈溪等^[83]通过研究淫羊藿苷对双环己酮草酰二胺诱导的精神分裂症样小鼠的影响,发现淫羊藿苷能够改善 cuprizone 模型小鼠的认知功能障碍和高活动性阳性症状,增高髓鞘碱性蛋白的表达,减轻脑白质髓鞘脱失、抑制小胶质细胞和星形胶质细胞的活化、拮抗神经炎症,提示淫羊藿苷具有治疗精神分裂症的潜能。

2.4 抑郁症

抑郁症是由大脑或神经组织损伤引起,以持续的心境低落、兴趣丧失、精力减退,伴有躯体化障

碍、消化系统等症状的医学精神类属疾病。抑郁症具有反复发作、难以治愈、高致残率、高自杀率的特点,经典抗抑郁药物虽然可以取得一定的疗效,但存在起效慢、不良反应较多、治疗耐受性等问题。研究发现,淫羊藿有效成分可通过调节神经递质、抑制炎症反应改善抑郁症。

曹利华等^[84]发现淫羊藿苷可以改善慢性不可预知温和应激 (chronic unpredictable mild stress, CUMS) 抑郁小鼠的抑郁样行为,具体机制为小鼠脑组织中 IL-6、iNOS mRNA 表达降低,IL-10、5-羟色胺 (5-hydroxytryptamin, 5-HT)、多巴胺、去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 水平及 CD206 mRNA 表达升高,表明淫羊藿苷可通过抑制小胶质细胞 M1 表型转化,促进 M2 表型转化,调节神经递质,从而改善模型小鼠抑郁症样行为。张聪等^[85]采用 CUMS 建立大鼠抑郁模型,并持续 ig 淫羊藿苷 21 d,结果表明淫羊藿苷可以使模型大鼠大脑皮层、海马、纹状体内 NA、多巴胺和 5-HT 含量显著升高,大鼠行为学显著改善,证实淫羊藿苷可通过增加皮层、海马、纹状体内单胺类神经递质的水平,进而改善 CUMS 诱导的大鼠抑郁样行为。此外,熊庭旺等^[86]研究表明 ICS II 可通过调节 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA)、谷氨酸平衡,增加 GABA 的合成、转运、释放及调节相关受体的表达,进而改善抑郁模型小鼠的抑郁样行为。

3 淫羊藿复方在 CNSD 中的作用

3.1 黄芪三仙汤在 AD 中的作用

黄芪三仙汤由黄芪、淫羊藿、仙茅、田七、肉苁蓉、丹参组成,其中淫羊藿、肉苁蓉可温阳补肾,黄芪可补气升阳,丹参、田七活血通络。已有研究证实,黄芪三仙汤可通过抑制 CNS 海马区神经胶质细胞增生,抑制 CNS 海马区的炎症反应,从而保护中枢神经系统^[87]。此外,周志昆等^[88]将 A β 注入大鼠右侧 Meynert 核制成 AD 大鼠模型,通过 ig 黄芪三仙汤 4 周,发现模型大鼠 CNS 海马区星状神经胶质细胞数目减少,海马组织 IL-6 水平显著下降,表明该方可通过抑制大鼠海马区神经胶质细胞的增生和活化、减轻 CNS 的免疫炎性反应,从而发挥对中枢神经系统的保护作用,以达到防治 AD 的目的。

3.2 淫黄葛合剂在 AD 中的作用

淫黄葛合剂由淫羊藿、葛根和黄芪有效组分即淫羊藿苷、黄芪甲苷和葛根素组合而成。一项研究

表明,淫羊藿、黄芪、葛根可有效下调 AD 模型小鼠脑组织 A β 的表达^[89]。该团队进一步采用 APPswe/PS1dE9 双转基因小鼠作为 AD 动物模型,结果显示,淫羊藿复合剂可有效下调海马 CA3 区解聚素金属蛋白酶 10 (ADAM10) 的表达,减少可溶性淀粉样蛋白前体蛋白- α 生成,抑制星形胶质细胞活性,进而减少炎症因子及神经毒素的释放,减轻神经元损伤和死亡,从而有效改善模型小鼠的学习记忆能力^[90]。

3.3 寿尔智胶囊在 AD 中的作用

寿尔智胶囊由川芎、黄芪、石菖蒲、远志、龟板、何首乌、淫羊藿、丹参、熟地黄、山茱萸 10 味中药组成。具有益肾补脑、活血化瘀、祛痰开窍功效。BDNF/TrkB 信号通路对神经元表现出多方面的作用,该通路可以激活下游 MAPK、PI3K/Akt 等通路,增强神经细胞突触可塑性、维持细胞生存和增殖,从而保护神经元的正常生理活性^[91]。研究表明寿尔智胶囊可通过激活 PI3K/Akt 信号通路,增加 PI3K、Akt 的表达,抑制神经元凋亡,促进神经元存活,从而改善 AD 大鼠的学习、记忆障碍^[92-93]。此外,寿尔智胶囊还可大鼠海马突触超微结构的变化,上调细胞外调节蛋白激酶、TrkA、PSD-95、BDNF、TrkB 基因的表达,通过增加突触相关性蛋白、调节神经递质,加强突触联系,从而减轻 A β 的毒性对突触的损伤^[94-96]。

3.4 益智健脑颗粒在 AD 中的作用

董克礼教授^[97]基于 AD 肾虚血瘀病机,结合自身临床实践,创制益智健脑颗粒,由淫羊藿、制首乌、当归、水蛭、锁阳、田七、川续断、白芍、刺五加、柏子仁组成。Nrf2 为细胞调节抗氧化应激反应的重要转录因子,其信号通路介导的氧化应激反应参与 AD 的发生^[98]。研究表明,益智健脑颗粒可上调 Nrf2 的表达并降低 8-异前列腺素 F_{2 α} 的表达,减轻机体氧化应激作用,发挥治疗 AD 的作用^[99]。此外,有研究显示,益智健脑颗粒可促进模型大鼠海马神经元合成 BDNF,抑制基质金属蛋白酶 9 产生,从而发挥改善 AD 模型鼠的学习记忆能力的作用^[100-101]。

3.5 藿苓益智方在 PD 与 AD 中的作用

藿苓益智方主要由刺五加、茯苓、淫羊藿、山药组成,该方具有健脾宁心、补气安神等功效。机体内抗氧化防御系统的出现氧化还原失衡状态时,可引发链式反应,诱发细胞氧化损伤,促使炎症因子

释放,一定程度上造成神经元细胞坏死或凋亡^[102]。冯小飞等^[103]研究表明藿苓益智方可通过激活 MAPK 信号通路有效促进 MPP⁺诱导 PC12 细胞活性及 SOD、GSH-Px 活性,降低炎症因子 TNF- α 、IL-6 含量,下调 Bax 蛋白表达,上调 Bcl-2 蛋白表达,有效减轻 MPP⁺诱导 PC12 细胞凋亡率、氧化应激和炎症损伤,延缓 PD 发展。吴鹏等^[104]通过运用 A β 的活性片段 A β ₂₅₋₃₅ 诱导 PC12 细胞凋亡,建立 AD 细胞模型,结果表明藿苓益智方可对 A β 诱导的 PC12 细胞凋亡具有明显的抑制作用,改善细胞存活率,减少线粒体细胞凋亡,同时有效抑制 A β ₂₅₋₃₅ 对 PC12 细胞的毒性,阻止并延缓 AD 的进展。

3.6 二仙汤在焦虑障碍与抑郁症中的作用

二仙汤由淫羊藿、仙茅、知母、当归、黄柏和巴戟天组成,具有温肾阳、补肾精、泻肾火功效。BDNF 与 TrkB 结合后可激活 MAPK、PIK3/Akt 等多条信号通路,共同促进神经生长发育、维持突触可塑性及神经网络稳态^[105]。一项研究表明,二仙汤可调控 PI3K/Akt、MAPK 及神经活性配体-受体相互作用等信号通路,上调 BDNF、p-Akt1、p-mTOR、PSD-95 的表达,显著增加小鼠中央区活动时间及穿越次数、开放臂停留时间及穿越次数,表明二仙汤可通过改善神经炎症与突触可塑性,进而发挥抗焦虑作用^[106]。另一项研究显示,二仙汤可下调围绝经期抑郁小鼠 Bax、Caspase-3、Caspase-8 的体内表达,上调多巴胺、NE 分泌,降低 IL-6 水平,有效改善空间小鼠记忆能力,减轻小鼠的抑郁症状,发挥神经保护作用^[107]。

3.7 参葛补肾胶囊在抑郁症中的作用

参葛补肾胶囊主治轻中度抑郁症,主要由太子参多糖、葛根素、淫羊藿总黄酮等组成,其中葛根素和淫羊藿苷是其活性成分及质量控制成分。王卫华等^[108]给予模型小鼠口服参葛补肾胶囊,研究发现参葛补肾胶囊中的葛根素和淫羊藿苷成分均可被吸收入血并分布于海马组织,不同程度地上调海马神经元 BDNF、TrkB、糖皮质激素受体、 μ 阿片受体、SLC6a4 并下调限制性沉默因子蛋白表达,维持神经细胞 5-HT 浓度,从而起到抗抑郁作用。

3.8 丹膝颗粒在 CIRI 中的作用

丹膝颗粒收载于《中国药典》2020 年版一部,由丹参、牛膝、淫羊藿、天麻、牡丹皮、赤芍、川芎、生地黄、桑寄生、栀子、决明子、火麻仁组成,主治中风病中经络恢复期瘀血阻络兼肾虚证。已有

研究表明丹膝颗粒中不同药味均具有治疗 CIRI 的作用。淫羊藿中的黄酮类化合物具有显著的体外抗氧化及保护 MCAO 大鼠神经系统功能活性,丹参中的丹参素通过抗炎抗氧化、抑制细胞凋亡多方面发挥抗 CIRI 作用^[109-110]。龙慧玲等^[111]研究发现,丹膝颗粒可激活烟酰胺磷酸核糖转移酶、聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶 1,提高 SOD、谷胱甘肽水平,增强抗氧化能力,降低 IL-1 β 、TNF- α 炎症因子水平,维持 NAD⁺ 水平,从而缩小 CIRI 大鼠的脑梗死面积,减轻脑组织病理损伤,发挥保护神经功能的作用。

3.9 温阳复元方在 CIRI 中的作用

胡跃强教授基于温阳复元法创立温阳复元方,全方由白附片、黄芪、党参、桂枝尖、淫羊藿、石菖蒲、田三七组成,共达温阳益气、化痰通络之功。张鼎等^[112-113]通过动物实验研究发现,温阳复元方可抑制 c-Jun 氨基末端激酶 1(c-Jun N-terminal kinase 1, JNK1)、Bax 的蛋白和 mRNA 表达,通过抑制促凋亡蛋白表达以延缓 CIRI 的病程进展。在此基础上深入研究发现,温阳复元方通过 JNK1/Bcl-2/Beclin1 信号通路,显著降低 LC3B-II/LC3B-I 的值、JNK1、Beclin1、Bcl-2、LC3B 蛋白和 mRNA 表达,抑制 CIRI 后脑组织的过度自噬,发挥改善 CIRI 的作用^[114]。此外,该团队建立 CIRI 模型,以温阳复元方作为干预药物,探讨该方介导 miR-137/线粒体铁死亡通路保护大鼠 CIRI 的具体作用机制,结果发现温阳复元方能够上调 miR-137 表达,调控二价金属离子转运蛋白 1 和膜铁转运蛋白的表达,减少铁内流,增加铁外流,进而抑制线粒体铁死亡,有效拮抗 CIRI,发挥其神经保护作用^[115]。

4 结语与展望

淫羊藿具有抗炎、抗氧化、免疫调节、抑制细胞凋亡、调节自噬等药理作用,可通过多靶点、多通路、多途径发挥对中枢神经系统的保护作用。近年来针对 CNSD 作用机制的相关研究中,淫羊藿活性成分如淫羊藿苷、淫羊藿素、淫羊藿次苷等表现出显著的神经保护作用,本文主要对淫羊藿活性成分及其复方治疗 CNSD 的药理作用机制进行总结,结果发现淫羊藿活性成分及其复方在 CNSD 中可以通过抗炎、抗氧化应激、抑制细胞凋亡、调节细胞自噬、调节神经递质等发挥对中枢神经系统的保护作用。淫羊藿具有广阔的开发和应用前景,但现阶段的研究仍存在不足之处:(1)目前淫羊藿干预 CNSD 作用机制的研究重点多在抗炎、抗氧化应激

方面,缺乏对其他作用机制如免疫调节、肠道菌群、铁死亡等方面的深入探索。未来可结合现代组学技术如转录组学、代谢组学等方法以更全面地理解淫羊藿的作用,深入探讨淫羊藿在神经系统内的代谢规律和调控机制,及其在分子层面上的作用机制;(2)目前淫羊藿活性成分或复方干预 CNSD 的研究大多为动物实验或体外实验,尽管已有证据提示淫羊藿在防治 CNSD 中具有显著的临床潜力,但仍需开展大样本、多中心临床疗效观察研究,系统验证不同剂量、不同人群下的安全性及有效性,进一步挖掘淫羊藿在治疗中枢神经疾病中的药用价值;(3)现有体内外实验研究多采用 PC12 细胞模型和小鼠模型等经典模型,仍属前期验证阶段,临床转化潜力受到限制,未来可采用犬类、猴类等高等动物模型开展深入的临床前研究,以提供更具预测价值的研究证据,促进临床应用转化;(4)中枢神经系统病种繁杂,治疗难度大,针对淫羊藿治疗 CNSD 的发病机制和疾病谱需展开更系统的临床与科研协同研究,结合现代科学技术手段,推动其在这类疾病中的广泛应用与精准诊疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Feigin V L, Vos T, Nichols E, *et al.* The global burden of neurological disorders: Translating evidence into policy [J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(3): 255-265.
- [2] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 340.
- [3] 廖香莲, 吴涛, 梅菊, 等. 淫羊藿苷及其代谢产物生物活性研究进展 [J]. *中成药*, 2025, 47(2): 504-512.
- [4] 李莉, 王嘉瑞, 王晶, 等. 淫羊藿的主要化学成分、药理作用研究进展及质量标志物的预测分析 [J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(11): 143-151.
- [5] 马正安, 顾万红, 王雪梅, 等. 淫羊藿次苷 II 神经保护作用机制研究进展 [J/OL]. *中药药理与临床*, [2024-09-25]. <https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyy1.20240924.004>.
- [6] Rajan K B, Weuve J, Barnes L L, *et al.* Population estimate of people with clinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in the United States (2020-2060) [J]. *Alzheimers Dement*, 2021, 17(12): 1966-1975.
- [7] 索宗武, 魏凯欣, 徐依, 等. 天然产物通过调控神经炎症改善阿尔茨海默病的研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(7): 2284-2300.
- [8] Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, *et al.* Alzheimer's disease [J]. *Lancet*, 2021, 397(10284): 1577-1590.
- [9] 张弋珂, 韩超峰. 脂质代谢调控炎症反应参与阿尔茨

- 海默病的研究进展 [J]. 海军军医大学学报, 2025, 46(5): 653-660.
- [10] Rubio-Perez J M, Morillas-Ruiz J M. A review: Inflammatory process in Alzheimer's disease, role of cytokines [J]. *Sci World J*, 2012, 2012: 756357.
- [11] Zhou J Y, Deng Y Y, Li F, *et al.* Icariside II attenuates lipopolysaccharide-induced neuroinflammation through inhibiting TLR4/MyD88/NF- κ B pathway in rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 111: 315-324.
- [12] 金凤, 陈晨, 金海, 等. 淫羊藿苷通过抑制 TNF- α , IL-6 和 Caspase-3 的表达改善 A β ₂₅₋₃₅ 诱导的阿尔采末病大鼠空间学习记忆能力 [J]. 中国新药与临床杂志, 2013, 32(10): 833-837.
- [13] Thiruvengadam M, Venkidasamy B, Subramanian U, *et al.* Bioactive compounds in oxidative stress-mediated diseases: Targeting the Nrf2/ARE signaling pathway and epigenetic regulation [J]. *Antioxidants*, 2021, 10(12): 1859.
- [14] 曾凡曦, 赵仁清, 王斌. 聚焦氧化应激在运动改善阿尔茨海默病的机制 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2025, 41(5): 687-695.
- [15] Somade O T, Oyinloye B E, Ajiboye B O, *et al.* Methyl cellosolve-induced hepatic oxidative stress: The modulatory effect of syringic acid on Nrf2-Keap1-HMOX1-NQO1 signaling pathway in rats [J]. *Phytomed Plus*, 2023, 3(2): 100434.
- [16] Yang Q Q, Zhou J W. Neuroinflammation in the central nervous system: Symphony of glial cells [J]. *Glia*, 2019, 67(6): 1017-1035.
- [17] Liu S, Li X H, Gao J M, *et al.* Icariside II, a phosphodiesterase-5 inhibitor, attenuates beta-amyloid-induced cognitive deficits via BDNF/TrkB/CREB signaling [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(3): 985.
- [18] 闻彩名, 肖洪贺, 田雨, 等. 淫羊藿次苷 II 改善 APP/PS1 双转基因小鼠认知功能的研究 [J]. 长春中医药大学学报, 2023, 39(12): 1339-1345.
- [19] Cuevas E, Rosas-Hernandez H, Burks S M, *et al.* Amyloid Beta 25-35 induces blood-brain barrier disruption *in vitro* [J]. *Metab Brain Dis*, 2019, 34(5): 1365-1374.
- [20] 曾令荣, 尹彩霞, 刘远贵, 等. 淫羊藿次苷 II 下调 APP/PS1 转基因小鼠海马 APP、A β ₁₋₄₂、RAGE 蛋白水平并抑制炎症反应 [J]. 遵义医学院学报, 2017, 40(1): 22-26.
- [21] 张玉莲, 刘爽, 张琳琳, 等. 补肾中药有效成分对 SAMP8 小鼠海马 APP 及 PS1 基因表达的影响 [J]. 天津中医药, 2012, 29(1): 59-61.
- [22] 施懿峻, 王翠, 闻彩名, 等. 淫羊藿次苷 II 调控 PI3K/Akt 信号通路对阿尔茨海默病小鼠学习记忆能力的影
响 [J]. 中国现代中药, 2024, 26(7): 1164-1172.
- [23] Flaherty D B, Soria J P, Tomasiewicz H G, *et al.* Phosphorylation of human tau protein by microtubule-associated kinases: GSK3beta and cdk5 are key participants [J]. *J Neurosci Res*, 2000, 62(3): 463-472.
- [24] Durairajan S S K, Selvarasu K, Bera M R, *et al.* Alzheimer's disease and other tauopathies: Exploring efficacy of medicinal plant-derived compounds in alleviating tau-mediated neurodegeneration [J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2022, 15(2): 361-379.
- [25] Ayton S, Lei P. The A β -induced NFAT apoptotic pathway is also activated by GSK-3 inhibition: Implications for Alzheimer therapeutics [J]. *J Neurosci*, 2012, 32(28): 9454-9456.
- [26] 郑桃林, 王哲, 刘超, 等. 淫羊藿苷对阿尔茨海默病细胞模型糖原合成酶激酶-3 β 表达的影响及机制 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(4): 800-803.
- [27] Zhang Y, Huang N Q, Lu H, *et al.* Icarin protects against sodium azide-induced neurotoxicity by activating the PI3K/Akt/GSK-3 β signaling pathway [J]. *Peer J*, 2020, 8: e8955.
- [28] Bock F J, Tait S W G. Mitochondria as multifaceted regulators of cell death [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(2): 85-100.
- [29] Nguyen T T, Wei S B, Nguyen T H, *et al.* Mitochondria-associated programmed cell death as a therapeutic target for age-related disease [J]. *Exp Mol Med*, 2023, 55(8): 1595-1619.
- [30] 陆志成, 唐丽娜, 莫圣龙, 等. 坏死性凋亡在阿尔茨海默病中的分子机制与治疗策略 [J]. 解剖学报, 2025, 56(2): 239-247.
- [31] 冯健愉, 朱玉山, 陈隼, 等. Bcl-2 家族蛋白的生理功能及结构基础 [J]. 中国细胞生物学学报, 2019, 41(8): 1477-1489.
- [32] He L Z, Deng Y Y, Gao J M, *et al.* Icariside II ameliorates ibotenic acid-induced cognitive impairment and apoptotic response via modulation of MAPK pathway in rats [J]. *Phytomedicine*, 2018, 41: 74-81.
- [33] Raza C, Anjum R, Shakeel N U A. Parkinson's disease: Mechanisms, translational models and management strategies [J]. *Life Sci*, 2019, 226: 77-90.
- [34] 宋鲁平, 王强. 帕金森病康复中国专家共识 [J]. 中国康复理论与实践, 2018, 24(7): 745-752.
- [35] Zeng R, Zhou Q, Zhang W, *et al.* Icarin-mediated activation of autophagy confers protective effect on rotenone induced neurotoxicity *in vivo* and *in vitro* [J]. *Toxicol Rep*, 2019, 6: 637-644.
- [36] Wu H, Liu X, Gao Z Y, *et al.* Icaritin provides

- neuroprotection in Parkinson's disease by attenuating neuroinflammation, oxidative stress, and energy deficiency [J]. *Antioxidants*, 2021, 10(4): 529.
- [37] 杨叶. GPER 介导淫羊藿素和淫羊藿苷抗帕金森病炎症反应的机制研究 [D]. 青岛: 青岛大学, 2021.
- [38] 梁瑞. 淫羊藿素通过抑制氧化应激对 MPTP 诱导的帕金森病模型小鼠神经元保护作用研究 [D]. 遵义: 遵义医科大学, 2023.
- [39] Reich S G, Savitt J M. Parkinson's disease [J]. *Med Clin North Am*, 2019, 103(2): 337-350.
- [40] 陈珊, 何轩, 张菁轩, 等. 淫羊藿苷调控氧糖剥夺神经元凋亡的机制研究 [J]. *中药药理与临床*, 2025, 41(5): 38-43.
- [41] 田允, 蔡晶, 陈旭征, 等. 补肾中药对帕金森病模型小鼠黑质-纹状体神经元的保护作用 [J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31(3): 440-443.
- [42] 明玲. 淫羊藿素对 6-OHDA 诱导多巴胺能神经元细胞凋亡的影响 [D]. 遵义: 遵义医科大学, 2022.
- [43] Ajoolabady A, Wang S Y, Kroemer G, et al. Targeting autophagy in ischemic stroke: From molecular mechanisms to clinical therapeutics [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 225: 107848.
- [44] Djajadikerta A, Keshri S, Pavel M, et al. Autophagy induction as a therapeutic strategy for neurodegenerative diseases [J]. *J Mol Biol*, 2020, 432(8): 2799-2821.
- [45] Stykel M G, Humphries K M, Kamski-Hennekam E, et al. α -Synuclein mutation impairs processing of endomembrane compartments and promotes exocytosis and seeding of α -synuclein pathology [J]. *Cell Rep*, 2021, 35(6): 109099.
- [46] 黎欣. 淫羊藿素通过调控 AMPK/mTOR 自噬通路对 MPP⁺诱导的 MN9D 细胞损伤保护作用研究 [D]. 遵义: 遵义医科大学, 2024.
- [47] 周乾. 淫羊藿苷对鱼藤酮诱导的大鼠脑线粒体损伤所致帕金森病模型的保护作用 [D]. 遵义: 遵义医学院, 2017.
- [48] 钟佳霖, 张茂福, 高旅, 等. 中药药对抗癫痫药理作用的研究进展 [J]. *中草药*, 2024, 55(22): 7870-7879.
- [49] Tan G H, Liu Y Y, Hu X L, et al. Neuregulin 1 represses limbic epileptogenesis through ErbB4 in parvalbumin-expressing interneurons [J]. *Nat Neurosci*, 2012, 15: 258-266.
- [50] 姜丽, 李成华, 薛长松. 单味药药性成因假说下的范式方法研究淫羊藿药性 [J]. *中草药*, 2023, 54(17): 5786-5795.
- [51] 邓锋, 侯利, 王怡, 等. 淫羊藿苷通过调控 PI3K/Akt/mTOR 通路影响自然衰老小鼠 Treg 细胞的表达 [J]. *海南医科大学学报*, 2025, 31(7): 506-512.
- [52] 滕菲. 淫羊藿甙对小鼠免疫功能的影响及海仁酸致病小鼠的免疫调节作用 [D]. 广州: 暨南大学, 2009.
- [53] Wang M, Liu C Y, Zou M J, et al. Recent progress in epidemiology, clinical features, and therapy of multiple sclerosis in China [J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2023, 16: 17562864231193816.
- [54] Thöne J, Linker R A. Laquinimod in the treatment of multiple sclerosis: A review of the data so far [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016, 10: 1111-1118.
- [55] 韩庆贤. 淫羊藿总苷对 CPZ 诱导的 CNS 脱髓鞘小鼠的神经保护作用及其机制研究 [D]. 太原: 山西中医药大学, 2021.
- [56] Zhang Y F, Yin L L, Zheng N, et al. Icaritin enhances remyelination process after acute demyelination induced by cuprizone exposure [J]. *Brain Res Bull*, 2017, 130: 180-187.
- [57] 李琼玉. 淫羊藿苷对多发性硬化患者 PBMC ER mRNA 表达及炎症因子的影响 [D]. 广州: 广东药学院, 2015.
- [58] Wang L, Liu Y, Zhang X, et al. Endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response in cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 864426.
- [59] 程豪格, 贺晨菲, 冉春龙, 等. 中药调控 NLRP3 炎症小体干预脑缺血再灌注损伤的研究进展 [J]. *中国药房*, 2025, 36(2): 245-250.
- [60] Zheng D P, Liwinski T, Elinav E. Inflammasome activation and regulation: Toward a better understanding of complex mechanisms [J]. *Cell Discov*, 2020, 6: 36.
- [61] 曾奇, 吴雅晨, 胡茂华, 等. 淫羊藿苷调控 NLRP3 炎症小体抗脑缺血再灌注损伤机制 [J]. *中国实验动物学报*, 2024, 32(1): 25-32.
- [62] 胡海霞. 基于 TLR3/4 信号通路探讨栝楼桂枝汤调控脑卒中后炎症反应的作用机制研究 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2016.
- [63] 唐冰雪, 张源文, 吴雅晨, 等. 淫羊藿苷对脑缺血再灌注大鼠的神经保护及小胶质细胞 TLR4/NF- κ B 通路的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(22): 47-52.
- [64] 吴玉佳. 淫羊藿次苷 II 通过调控 PPAR α/γ 信号通路抗脑缺血再灌注损伤后神经炎症的作用研究 [D]. 遵义: 遵义医科大学, 2022.
- [65] 李婷婷, 福婷, 方永军. 天麻乙酸乙酯提取物对血管性痴呆大鼠氧化损伤的影响及 Nrf2/ARE 通路的调节作用 [J]. *中药材*, 2025, 48(3): 742-747.
- [66] 龙隆, 徐应淑, 雷鸣, 等. 淫羊藿次苷 II 对大鼠脑缺血再灌注损伤的作用 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2017, 36(10): 598-602.
- [67] 闫磊, 梁军, 董建将, 等. 淫羊藿苷对大鼠脑缺血-再灌注损伤的保护作用及机制研究 [J]. *中国中医急症*,

- 2019, 28(2): 229-231.
- [68] 陈颖, 刘秋, 吉春燕, 等. 基于抗氧化活性研究淫羊藿黄酮类化合物对脑缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中草药, 2024, 55(23): 8046-8055.
- [69] 赖丽娟, 刘松, 谢佳丽, 等. 三氟淫羊藿素通过抑制氧化应激对脑缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 赣南医学院学报, 2017, 37(3): 343-346.
- [70] Wu C R, Fujihara H, Yao J, *et al.* Different expression patterns of Bcl-2, Bcl-xl, and Bax proteins after sublethal forebrain ischemia in C57Black/Crj6 mouse striatum [J]. *Stroke*, 2003, 34(7): 1803-1808.
- [71] 杨奕樱, 刘杨, 刘明, 等. 淫羊藿苷对脑缺血再灌注大鼠恢复早期的神经保护作用研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(6): 662-667.
- [72] 刘禹岐, 郗欧, 刘怡彤. 淫羊藿次苷 II 对脑缺血/再灌注损伤大鼠脑细胞凋亡和自噬的影响 [J]. 湖北中医药大学学报, 2022, 24(1): 53-57.
- [73] Wu P F, Guan X L, Wang F, *et al.* N-acetylcysteine facilitates extinction of cued fear memory in rats via reestablishing basolateral amygdala glutathione homeostasis [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(2): 260-272.
- [74] 刘晓晨, 金娜, 高源泽, 等. 淫羊藿苷调控 BDNF/TrkB 信号通路及突触可塑性对创伤后应激障碍大鼠恐惧记忆的改善作用 [J]. 中国医科大学学报, 2024, 53(1): 27-33.
- [75] 李薇薇. 三氟淫羊藿素通过 Sigma-1 受体调控海马氧化应激改善神经病理性疼痛焦虑的作用 [D]. 赣州: 赣南医科大学, 2024.
- [76] Lu Z, Zhang Y, Sun Y Y, *et al.* Therapeutic outcomes wide association scan of different antipsychotics in patients with schizophrenia: Randomized clinical trials and multi-ancestry validation [J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2023, 77(9): 486-496.
- [77] Howes O D, Bukala B R, Beck K. Schizophrenia: From neurochemistry to circuits, symptoms and treatments [J]. *Nat Rev Neurol*, 2024, 20(1): 22-35.
- [78] 殷涛, 孙雪莹, 柴剑波, 等. 淫羊藿活性成分干预精神分裂症的作用机制研究进展 [J]. 江苏中医药, 2025, 57(5): 84-87.
- [79] 杨健, 许毅, 李友莉. 精神分裂症患者血清 miR-124-3p、miR-144-3p 表达水平与认知功能的关联及其诊断价值 [J]. 精神医学杂志, 2024, 37(2): 165-169.
- [80] Cao T, Zhen X C. Dysregulation of miRNA and its potential therapeutic application in schizophrenia [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2018, 24(7): 586-597.
- [81] 王钰亭. 淫羊藿苷通过调控 miR-144-3p/ATP1B2/mTOR 信号通路对精神分裂症的干预作用 [D]. 扬州: 扬州大学, 2022.
- [82] 刘运琴, 林丽, 肖文昊, 等. 淫羊藿苷对精神分裂症模型大鼠认知及海马组织 NRG1/ErbB 信号通路的影响 [J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(20): 3236-3241.
- [83] 陈溪, 马登磊, 李林. 淫羊藿苷对 cuprizone 诱导精神分裂症样小鼠模型行为学变化、髓鞘脱失及神经炎症反应的影响 [J]. 首都医科大学学报, 2021, 42(5): 761-767.
- [84] 曹利华, 高松, 王笑雨, 等. 淫羊藿苷对抑郁症模型小胶质细胞表型转化的调控作用 [J]. 天然产物研究与开发, 2024, 36(2): 187-195.
- [85] 张聪, 卢慧勤, 胡楚璇, 等. 淫羊藿苷对慢性不可预知温和刺激诱导的大鼠抑郁行为和神经递质水平的影响 [J]. 中国药理学杂志, 2018, 53(15): 1280-1284.
- [86] 熊庭旺, 张珏, 孙成新, 等. 基于 GABA 能神经系统探究淫羊藿次苷 II 的抗抑郁作用及机制 [J]. 中国药房, 2024, 35(2): 145-149.
- [87] 周志昆, 曾红兵, 陈超. 黄芪三仙汤对去卵巢大鼠中枢神经的保护作用 [J]. 中药新药与临床药理, 2006, 17(4): 262-264.
- [88] 周志昆, 曾红兵. 黄芪三仙汤对 Alzheimer 模型大鼠脑海马区免疫炎症反应的影响 [J]. 中药药理与临床, 2006, 22(2): 48-49.
- [89] Dong X H, Gao W J, Kong W N, *et al.* Neuroprotective effect of the active components of three Chinese herbs on brain iron load in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(4): 1319-1327.
- [90] 马冬雪, 高维娟, 贺小平, 等. 淫黄葛复合剂对阿尔茨海默病小鼠行为学和海马解聚素金属蛋白酶 10 表达的影响 [J]. 解剖学报, 2020, 51(6): 821-826.
- [91] Fries G R, Saldana V A, Finnstein J, *et al.* Molecular pathways of major depressive disorder converge on the synapse [J]. *Mol Psychiatry*, 2023, 28(1): 284-297.
- [92] 陈绍文, 聂志玲. 从 IRS-PI3K 信号转导通路探讨寿尔智胶囊对阿尔茨海默病模型大鼠的作用 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(2): 323-324.
- [93] 陈绍文, 聂志玲. 寿尔智胶囊对阿尔茨海默病模型大鼠学习记忆及海马 AKT 表达的作用 [J]. 时珍国医国药, 2020, 31(3): 520-522.
- [94] 聂志玲, 周小莉. 寿尔智胶囊对 AD 模型大鼠突触超微结构的影响 [J]. 湖北中医杂志, 2014, 36(11): 18-19.
- [95] 聂志玲, 张腾, 晁利芹. 寿尔智胶囊对阿尔茨海默病模型大鼠海马 PSD-95 蛋白表达的作用 [J]. 河南中医, 2016, 36(3): 424-425.
- [96] 聂志玲. 寿尔智胶囊对阿尔茨海默病模型大鼠神经元突触损伤的保护作用及机制研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2011.
- [97] 肖岚, 董克礼. 董克礼教授运用补肾活血法治疗阿尔

- 茨海默病经验 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(2): 435-437.
- [98] Simoni E, Serafini M M, Caporaso R, *et al.* Targeting the Nrf2/amyloid-beta liaison in Alzheimer's disease: A rational approach [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2017, 8(7): 1618-1627.
- [99] 肖芝. 益智健脑颗粒对 AD 模型大鼠海马区 Nrf2 和 8-iso-PGF_{2α} 表达的影响 [D]. 长沙: 中南大学, 2012.
- [100] 黄理钧, 龚俊华, 梁焯, 等. 益智健脑颗粒对 AD 模型大鼠学习记忆能力及海马神经元 BDNF 表达的影响 [J]. 中国行为医学科学, 2006, 15(9): 780-782.
- [101] 王慧玲, 董克礼, 朱宏. 益智健脑颗粒对 SAMP8 快速老化小鼠海马 BDNF、MMP-9 的影响及作用机制研究 [J]. 湖南中医杂志, 2013, 29(12): 133-134.
- [102] Shefali, Sankhla M S, Kumar R, *et al.* Phytomicrobiome studies for combating the abiotic stress [J]. *Biointerface Res Appl Chem*, 2020, 11(3): 10493-10509.
- [103] 冯小飞, 缪亚秀, 姜培培. 藜苈益智方通过调控 MAPK 信号通路对 PC12 细胞帕金森病模型凋亡、炎症因子及氧化应激的影响 [J]. 世界中西医结合杂志, 2023, 18(7): 1341-1345.
- [104] 吴鹏, 邢俊娥, 曹凌群, 等. 藜苈益智方对阿尔茨海默病模型小鼠神经细胞凋亡线粒体通路的作用研究 [J]. 陕西中医, 2021, 42(4): 411-414.
- [105] Numakawa T, Suzuki S, Kumamaru E, *et al.* BDNF function and intracellular signaling in neurons [J]. *Histol Histopathol*, 2010, 25(2): 237-258.
- [106] 余楷杰, 杨婧雯, 孟丹华, 等. 基于网络药理学和实验验证的二仙汤调治焦虑障碍的分子机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(19): 185-193.
- [107] 张蓝. 二仙汤的神经保护作用和对抑郁症的治疗作用 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2020.
- [108] 王卫华, 雷帆, 李成功, 等. 参葛补肾胶囊中葛根素和淫羊藿苷小鼠体内动力学脑海马分布及其相关蛋白动态表达的相关性研究 [J]. 药物分析杂志, 2024, 44(11): 1909-1922.
- [109] 张丽, 王明洋, 牛红妹, 等. 淫羊藿黄酮对慢性脑缺血低灌注致大鼠脑白质病变的影响 [J]. 首都医科大学学报, 2021, 42(5): 768-775.
- [110] 袁晓捧, 甘家丽, 李悠悠, 等. 丹参素防治脑缺血-再灌注损伤的机制及研究进展 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2019, 36(6): 571-573.
- [111] 龙慧玲, 陶新如, 冯小龙, 等. 丹膝颗粒对脑缺血再灌注损伤大鼠的保护作用及机制 [J]. 中药新药与临床药理, 2025, 36(4): 499-505.
- [112] 张鼎, 向军军, 李方存, 等. 温阳复元方对脑缺血再灌注损伤大鼠的治疗机制 [J]. 陕西中医, 2023, 44(3): 279-284.
- [113] 张鼎, 李方存, 姜明贺, 等. 基于 AGE-RAGE/p38 MAPK 信号通路探讨温阳复元方对脑缺血再灌注损伤大鼠脑损伤的保护作用 [J]. 中成药, 2024, 46(10): 3249-3255.
- [114] 张鼎, 李方存, 姜明贺, 等. 温阳复元方对脑缺血再灌注损伤大鼠 JNK1/Bcl-2/Beclin1 信号通路相关蛋白及基因表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(11): 5208-5213.
- [115] 邓秋媚, 吴林, 袁莉, 等. 温阳复元方通过调控 miRNA-137/线粒体铁死亡通路保护大鼠脑缺血再灌注损伤机制研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(2): 31-36.

[责任编辑 赵慧亮]