锁阳防治阿尔茨海默病药理学研究进展

李佳欣¹, 范琦², 李义楠³, 岑辰⁴, 杨猛¹, 东方¹, 韩善仓¹, 杨建¹, 倪秀芹¹

(1. 江苏食品药品职业技术学院, 江苏 淮安 223001; 2. 黑龙江工程学院, 黑龙江 哈尔滨 150400; 3. 哈药集团生物工程有限公司, 黑龙江 哈尔滨 150025; 4. 重庆三峡医药高等专科学校, 重庆 404100)

摘要:锁阳作为我国传统中药,在临床中具有广泛的用途,化学、药理等多学科综合研究加深了人们对它的认识。锁阳及其提取物表现出一定的有益健康功能,吸引了更多的患者和药学研究者的关注,它具有广泛的体外和体内药理活性,包括抗疲劳、抗缺氧、抗氧化、抗糖尿病、免疫调节、抗病毒等作用。目前也常用于阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的临床治疗,在防治AD的研究中发现,锁阳可调控MAPK/ERK1/2等信号通路的表达,改善学习记忆能力;改善胰岛素信号通路,减少淀粉样蛋白 β (A β)的积累;可降低海马组织损伤;促进神经元突触重塑;也可调节神经中胆碱能系统;延长脑组织细胞染色体末端端粒长度及血细胞端粒长度,起到抗衰老作用;也可通过对丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路的调节发挥类雌激素作用等。锁阳通过多途径、多靶点共同作用,在神经退行性疾病AD防治中具有极大的潜在研究价值。该文总结了近年来锁阳防治AD的相关研究,以期为其开发和使用提供一定参考。

关键词:锁阳;阿尔茨海默病;研究进展

中图分类号:R246.6

文献标志码:A

DOI: 10.13194/j.issn.1673-842X.2025.02.018

Research Progress on Pharmacology of Suoyang (Cynomorii Herba) in Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease

LI Jiaxin¹, FAN Qi², LI Yinan³, CEN Chen⁴, YANG Meng¹, DONG Fang¹,
HAN Shancang¹, YANG Jian¹, NI Xiuqin¹

(1. Jiangsu Food and Drug Vocational and Technical College, Huaian 223001, Jiangsu, China;

2. Heilongjiang University of Engineering, Harbin 150400, Heilongjiang, China; 3. Hayao

Group Bioengineering Co., Ltd., Harbin 150025, Heilongjiang, China; 4. Chongqing

Three Gorges Medical College, Chongqing 404100, China)

Abstract: Suoyang (Cynomorii Herba), as a traditional Chinese medicine, has a wide range of clinical applications. The comprehensive study of chemistry, pharmacology and other disciplines has deepened people's understanding of it. Suoyang (Cynomorii Herba) and its extracts show certain beneficial health functions, attracting more attention from patients and pharmaceutical researchers. It has a wide range of pharmacological activities in vitro and in vivo, including anti-fatigue, anti-hypoxia, anti-oxidation, anti-diabetes, immune regulation, anti-virus and so on. At present, it is also commonly used in the clinical treatment of Alzheimer's disease (AD), which has great potential research value in the prevention and treatment of AD. In the study of prevention and treatment of AD, it is found that Suoyang (Cynomorii Herba) can regulate the expression of MAPK/ERK1/2 and other signaling pathways, improve learning and memory ability; improve the insulin signaling pathway and reduce the accumulation of amyloid β (A β); it can reduce hippocampal tissue damage; promote neuronal synaptic remodeling; it can also regulate the cholinergic system in the nerve; prolong the telomere length of the chromosome end of the brain tissue cells and the telomere length of the blood cells to play an anti-aging role; it can also exert estrogen-like effects by regulating the mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway. Suoyang (Cynomorii Herba) has great potential research value in the prevention and treatment of AD in neurodegenerative diseases through a variety of ways and multiple targets. This article summarizes the relevant research on the prevention and treatment of AD with Suoyang (Cynomorii Herba) in recent years, in order to provide some reference for its development and use.

Keywords: Suoyang (Cynomorii Herba); Alzheimer's disease; research progress

锁阳是锁阳科锁阳属的多年生肉质草本全寄生植物,地理分布范围广,在我国、地中海和北非等地均有分布^[1]。其以肉质茎部分入药,是名贵中药材之一,最早作为肉苁蓉的替代品而被使用,始载于元

代朱丹溪的《本草衍义补遗》,其后《本草纲目》《雷公炮制药性解》《医方集解》《本草备要》等明清古籍均有记载,是传统的补益药^[2]。锁阳性温味甘,主要功效为补肾阳,益精血,润肠通便,归肝、肾、大肠

基金项目:国家自然科学基金(81200011);淮安市科学技术局项目(HABL2023021);江苏食品药品职业技术学院博士科研启动金项目;江苏高校“青蓝工程”资助项目

作者简介:李佳欣(1993-),女,黑龙江佳木斯人,讲师,博士,研究方向:中医药治疗2型糖尿病的现代药理学及炎症微环境对糖尿病心肌病的作用机制。

通讯作者:倪秀芹(1975-),女,江苏句容人,教授,博士,研究方向:哮喘发病分子机制。

经,在中医中常用于治疗阳痿、不孕、便秘以及痴呆等疾病^[3]。现代药理研究表明锁阳具有广泛的生物活性,其中主要含有黄酮类、多糖类、三萜类等多种化学成分,具有防治痴呆、抗氧化、抗衰老、改善神经损伤和调节胆碱能系统等作用^[4-5]。尤其在防治阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)方面,具有极大的潜在价值。

AD是一种常见的中枢神经系统退行性疾病,是与年龄相关的认知功能下降的特定发作过程,且最终导致死亡^[6]。AD是导致痴呆的最常见原因之一,常见于老年人,且患病率持续增长^[7],2020年我国的一项统计研究估计,60岁及以上的痴呆患者中有65.2%(983万/1507万)是AD患者^[8]。AD的临床症状开始时较为隐匿,会逐渐地发展,通常以学习记忆障碍为主要表现症状。然而,患者可以表现出各种各样的症状,在疾病发作时,可能存在其他认知领域的损伤,具有不同的认知障碍特征^[9]。AD神经退行性疾病过程的典型特征是两种标志性病理:β-淀粉样蛋白(Aβ)斑块沉积和病理性Tau蛋白沉积(T)的神经原纤维缠结^[10]。ATN框架将AD生物标志物分为A(Aβ蛋白)、T和神经变性(N)^[11]。在我国传统医学中,AD属于“痴呆”范畴,认为本病的病位在于脑,与肾及其他脏腑功能失调有着密切的关系,主要病机为髓减脑消,神机失用。根据现今诸多的中医治疗AD的临床研究及案例发现,中医药在治疗AD疾病中有着多途径、多靶点共同作用的优势,而锁阳在AD的预防及治疗中有着相对可观的研究潜力^[12-13],本文旨在总结锁阳对AD防治发挥主要作用的主要机制,期望能够对锁阳研究提供一定帮助。

1 学习记忆能力

众所周知,AD最主要的最明显的症状是记忆力减退、综合分析能力下降、言语重复等认知功能障碍^[14-15],从而给患者自身及家庭带来诸多生活上的困扰^[16]。锁阳是一味具有较强补肾作用的中药,在中医理论中根据“肾主骨生髓”“脑为髓之海”等诸多相关理论,可以明确地推而论之,锁阳具有补脑促智的作用^[13]。在对锁阳促智作用的物质基础研究中发现,锁阳乙酸乙酯提取物(ECS)可以提高去势所致老年痴呆大鼠在Morris水迷宫中的学习记忆功能^[17],锁阳黄酮(CSF)能明显改善Aβ₁₋₄₂诱导的AD大鼠认知功能损伤,且其机制可能与上调海马组织源性神经营养因子/受体原肌球蛋白相关激酶B(BDNF/TrkB)信号通路有关^[18]。BDNF是神经营养因子之一,可通过TrkB和p75神经营养因子受体(p75NTR)发挥其生物学活性^[18],BDNF及其相关下游信号转导在治疗神经和精神疾病方面具有巨大潜力,BDNF/TrkB的表达上调介导了学习和记忆能力的提高^[19]。在侧脑室注射链尿佐菌素(STZ)的AD大鼠模型研究中发现,CSF中的化合物柚皮素亦可通过多种途径^[20]明显改善大鼠的学习记忆能力^[21-22]。通过对柚皮苷预防AD的Meta分析发现,柚皮苷能提高记忆力,与胆碱能异常及氧化应激等多种途径有关,而柚皮素与柚皮苷具有较高的亲和力,可帮助柚皮苷发挥药理活性,提升柚皮苷的血药浓度,增强其药理活性,从而促进柚皮苷对学习记忆

能力的提升作用^[23]。在对ECS的研究中发现,ECS可通过激活并上调MAPK/ERK1/2信号通路,增加磷酸化的ERK1/2和其下游信号因子cAMP反应元件蛋白(CREB)磷酸化的表达量^[24],激活后的CREB可促进形成新的突触,使与学习记忆相关蛋白表达显著增加,从而改善学习记忆能力^[25]。

2 Aβ病理性沉积

在AD的现行诊疗标准中,大部分脑实质中发现高度不溶性Aβ组成的神经炎斑块的存在是诊断AD的必要条件,故其发病机制被广泛认为是由于Aβ的产生和沉积导致的^[26]。淀粉样蛋白假说提出Aβ是该疾病的主要原因^[27-29],并提示细胞外Aβ的积聚形成老年斑块和神经原纤维缠结中错误折叠的tau蛋白在细胞内沉积共同会导致记忆丧失和混乱,并导致认知能力随着时间的推移而下降^[30]。柚皮素作为锁阳有效成分之一,可明显缓解Aβ的沉积,柚皮素可作为胰岛素增敏剂,从而改善胰岛素信号通路,促进胰岛素在中枢中发挥作用,而中枢胰岛素水平能够反映胰岛素降解酶(IDE)的水平。若中枢胰岛素水平下降,则下调IDE水平,从而使Aβ的降解减少;若中枢胰岛素水平增高,则竞争性抑制IDE对Aβ的降解^[31]。故而柚皮素能够促进中枢性胰岛素发挥作用,进而促进IDE对Aβ的降解,缓解Aβ的沉积^[32]。IDE可能通过激活PI3K/Akt/GSK3β、PPARγ及AMPK通路,抑制ERK/JNK/p38 MAPK和NF-κB通路,减少Aβ的积累^[33]。在临床研究发现AD患者脑内磷酸化的IRS-1丝氨酸位点(Ser636、Ser639、Ser616等)的表达增加,促进了Aβ在脑内的沉积^[34],而柚皮素可以抑制磷酸化TRIS-1丝氨酸位点Ser636的表达,减少Aβ沉积^[35]。

3 海马组织损伤

海马组织是大脑中重要的记忆中心,萎缩时功能受损,会导致记忆力减退和认知功能障碍,海马组织亦是AD发病主要累积的病变位置^[36]。研究发现在Aβ₁₋₄₂诱导的AD大鼠模型中,CSF可明显升高其海马组织中B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)、BDNF和TrkB蛋白表达,降低Bcl-2相关X蛋白质(Bax)、半胱氨酸蛋白酶(Caspase-3和Caspase-9)表达,从而使海马组织细胞凋亡率降低,改善神经细胞和突触结构^[18]。Bcl-2是抗凋亡蛋白,在AD患者脑内呈现低表达状态,Bcl-2能够阻止细胞色素-C从线粒体释放到细胞质,从而抑制了神经细胞的凋亡^[37],而Bax可改变线粒体外膜通透性,促使细胞色素-C从线粒体释放到胞质,产生细胞内源性凋亡,故而Bcl-2与Bax的比值对细胞存活和死亡至关重要^[38]。BDNF是哺乳动物海马内分布最广的神经营养因子之一,BDNF与其特异性受体TrkB的相互作用在中枢神经系统神经元的细胞分化、细胞存活、突触可塑性以及胚胎和成体神经生成中起到关键作用^[39-42]。半胱氨酸蛋白酶家族在细胞凋亡程序执行中起到至关重要的作用,其介导的细胞凋亡的两个途径现已被证明,Caspase-8介导了死亡受体途径,Caspase-9介导了氧化损伤和线粒体途径,在此两种途径的下游,Caspase-3是其执行细胞凋亡的主要蛋白^[43]。

4 神经元突触重塑

神经元突触异常及突触功能障碍常发生在

AD疾病的早期阶段,发生在行为症状之前,且其突出异常及功能障碍是除A β 沉积和神经原纤维缠结(NFT)外的AD常见病理特征^[44]。研究发现ECS可通过促进大脑海马组织中生长相关蛋白(GAP-43)的表达,从而促进神经细胞突触的形成^[45]。GAP-43在突触前末梢的形成、突触可塑性以及轴突生长和再生中起着核心作用^[46]。GAP-43蛋白的表达促进海马内神经元细胞的存活和损伤修复。目前认为,GAP-43可以增强G蛋白偶联受体的转运,增强神经细胞突触可塑性,以及促进细胞再生^[47-48]。GAP-43和BDNF与AD的病理分子(Tau和A β)呈负相关,而GAP-43和BDNF是海马神经元中的直接结合伴侣^[49],它们的分子信号可能是AD的潜在治疗靶点^[50]。且ECS能够增加海马组织突触蛋白中突触囊泡蛋白(Syn)和突触后致密物(PSD-95)表达量,使海马CA1区锥体细胞形态基本正常,排列均匀、整齐,结构清晰,减轻了海马区神经元损伤,表现出神经保护作用,从而改善慢性应激引起的AD发生^[51-52]。

5 氧化应激

氧化应激可能是连接AD不同假设和机制的桥梁,是一个导致神经元损伤的过程,可以通过各种途径发生,所以氧化应激在AD中起着至关重要的作用,甚至可以被认为是AD发病机制中的关键核心因素^[53],也是AD导致脑内神经元功能障碍和坏死的主要原因^[54]。在锁阳不同提取物的研究中发现,乙酸乙酯和甲醇提取物可以较好清除自由基,且ECS对氧自由基的清除作用比甲醇提取物更有效。而二氯甲烷和水提取物在各检测浓度下均无明显的清除自由基能力^[55]。自由基诱导的大分子损伤作为氧化应激的一种机制已被广泛研究^[56]。自由基作为一种不稳定、活性时间较短和高反应性的物质,其过量产生最终导致氧化应激,并破坏信号转导途径和抗氧化剂平衡,减少自由基的产生,可在一定程度上减轻组织中氧化应激水平^[57]。胆碱能功能损伤和氧化应激是AD发病的两个重要环节,而锁阳水提物对脑组织中乙酰胆碱酯酶(AChE)的含量没有明显影响,表明学习记忆改善作用可能与锁阳水提物抑制脑组织中的氧化应激反应相关^[58]。锁阳有效成分柚皮素亦可以通过氧化应激途径来改善AD模型大鼠的学习记忆能力,柚皮素可显著降低侧脑室注射STZ模型AD大鼠脑组织中丙二醛(MDA)含量,并显著提高脑组织超氧化物歧化酶(SOD)的含量^[21]。在氧化应激的众多生物靶标中,脂质是参与最多的一类生物分子,脂质氧化产生许多次级产物,MDA是多不饱和脂肪酸过氧化的主要和研究最多的产物^[59],MDA是体内外的氧化应激水平评估和量化的重要指标^[60]。抗氧化过程在氧化应激途径中也起着非常重要作用,其体系包括各种抗氧化酶类和抗氧化物,SOD属于生物抗氧化酶类,它能够清除生物氧化过程中产生的超氧阴离子,被称为生物体抗氧化系统的第一道防线^[21]。CSF可通过减少AD大鼠海马组织中活性氧(ROS)含量及还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶表达水平,抑制氧化应激,从而发挥神经保护作用^[61]。ROS是生理功能所必需的代谢副产物,但在高浓度

下可能会有一定的毒性作用,在机体中逐渐累积到一定程度,会损害线粒体功能并损害身体的所有部位,尤其是中枢神经系统^[62],脑组织对ROS的脆弱性现已成为驱动AD发病机制的关键有害因素^[63]。而NADPH氧化酶是ROS的主要酶体,与氧化应激的发生具有密切的关系。随着年龄的增长,NADPH氧化酶的表达水平及活性会持续升高,且在AD脑组织中更为明显,而NADPH活性与认知能力之间存在负相关性,是AD认知障碍的重要原因之一^[64-65]。

6 线粒体功能障碍

线粒体功能障碍是AD发病因素中最主要的一类因素^[66-67],AD的线粒体功能障碍特征是线粒体复合物的活性降低,ROS生成增加^[68]。ECS可通过调节线粒体动力学失衡进而显著改善AD小鼠的行为学。在AD疾病中海马CA1区神经元细胞中线粒体形态会出现损伤,线粒体膜和脊被破坏。研究发现ECS可改善相关区域内的线粒体形态,上调线粒体融合素1(MFN1)、视神经萎缩蛋白1(OPA1)表达水平,显著下调线粒体分裂蛋白(DRP1)表达水平。哺乳动物线粒体的融合主要由分布于线粒体外膜上的MFN1和线粒体融合素2(MFN2),以及分布于线粒体内膜上的OPA1共同调控,其分裂主要由DRP1调控,融合和分裂蛋白的活性和动态平衡共同决定线粒体的整体表现。同时ECS能够使线粒体出现少数融合现象,融合是维持健康线粒体群体的一个关键性因素^[69]。线粒体不断经历平衡的裂变和融合过程^[70],促进线粒体沿微管轴突分布到突触中^[71]。这一过程使线粒体能够对高能量需求做出反应,并促进神经保护作用,消除有缺陷的线粒体成分,并防止衰老过程中的ROS损伤^[72-74]。

7 胆碱能系统

胆碱能系统是导致AD发病机制的几种相互作用系统之一^[75]。乙酰胆碱(ACh)是第1个被发现的神经递质,是所有胆碱能神经元所使用的神经递质,在外周和中枢神经系统中具有非常重要的作用。所有节前和节后副交感神经元以及所有节前交感神经元都使用ACh作为神经递质。胆碱能传递的缺陷可能会影响认知和行为的各个方面,包括皮质和海马对信息的处理^[76]。研究发现,CSF能够对经颅注射A β ₁₋₄₂诱导的大鼠AD模型认知功能、脑组织和神经递质产生影响。包括改善AD大鼠的认知功能、大鼠脑组织的破坏以及海马组织神经元的凋亡,增加血清和海马组织中胆碱乙酰转移酶(ChAT)、ACh的生成,降低AChE的生成,抑制海马中A β ₁₋₄₂的生成,同时能够激活海马BDNF/TrkB轴,抑制凋亡通路^[18,77],而BDNF/TrkB轴与胆碱能系统间可能存在一定的内在联系,能够共同介导AD的发生发展^[78]。

8 衰老

大量研究表明,星形胶质细胞和小胶质细胞等中枢神经系统细胞的衰老与AD的发生密切相关^[79],细胞衰老的显著特征是永久的细胞周期停滞,同时伴随细胞代谢、表观遗传调控等变化^[80],抑制脑细胞衰老有望为AD的防治提供新思路和治疗策略^[81]。研究发现锁阳多糖(CSP)能够明显延长衰老模型小鼠脑组织细胞染色体末端端粒长度及

血细胞端粒长度,但延长血细胞端粒长度需较高剂量的 CSP,且延长后的血细胞端粒长度未能达到正常水平,表明仅能延缓衰老进程,并不能逆转衰老进程^[82]。然而,CSP延缓衰老机制除与细胞端粒长度相关外,其机制也可能与清除体内自由基有关^[83]。

9 类雌激素样作用

绝经后女性患 AD 的风险高于男性。女性 AD 发病率较高与绝经后雌激素水平急剧下降有关^[84]。雌激素通过对非神经元细胞的影响、线粒体功能、miRNA 产生及其在中枢神经系统(CNS)中的作用等靶点对 AD 的防治起到重要的作用^[85-86]。研究发现,ECS具有一定的雌激素样作用,雌激素缺乏是导致学习记忆功能减退、加重脑衰老的重要原因^[87-88]。ECS能提高去卵巢大鼠的学习记忆能力,ECS通过与雌激素受体 GPR30 结合,上调小鼠神经母细胞瘤细胞(Neuro2A)的学习记忆相关蛋白 Syn 的表达,并可通过 MAPK/ERK1/2 通路上调 CREB 的表达表现出雌激素样作用^[89]。MAPK/p38 通路亦是雌激素在中枢发挥效应的重要途径,ECS可通过提高 MAPK/p38 通路上 CREB 磷酸化的表达,降低 p38 的表达,发挥类雌激素作用,改善学习记忆能力^[90]。可见 ECS 发挥类雌激素作用是通过 MAPK 及其相关下游不同通路介导发挥作用,且 CREB 蛋白可能是其发挥作用的重要蛋白。

10 结语与展望

锁阳在中医中用于防治 AD 疾病已经经过长期的临床运用,具有充分的中医理论依据。本文主要初步总结了锁阳防治 AD 的实验研究及其相关作用机制,用于支持临床,并对进一步探究锁阳有效成分及药理作用提供一定的帮助。现阶段,锁阳参与改善 AD 的机制主要涵盖抑制 A β 的沉积、改善海马组织的损伤、帮助神经元突触重塑、抗氧化应激、改善线粒体功能障碍、调节胆碱能系统、抗衰老以及发挥类雌激素样作用等。锁阳可通过多机制、多途径、多靶点共同发挥防治 AD 的作用。目前,现有的研究对锁阳发挥作用的具体成分研究不甚确切,大部分停留在以有机溶剂及水为媒介的提取物的研究中,并未深入探究其具体发挥主要作用的有效化合物,希望在未来能够深入研究。本文仅总结了锁阳改善 AD 相关机制及作用通路,望能够对锁阳防治 AD 的科学研究提供有限的参考。◆

参考文献

- [1] CUI Z H, GUO Z Q, MIAO J H, et al. The genus *Cynomorium* in China: an ethnopharmacological and phytochemical review[J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 147(1): 1-15.
- [2] 谷彩梅. 锁阳、肉苁蓉等中药材质量评价研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2017.
- [3] 张小荣, 马天翔, 史光伟. 锁阳的本草考证[J]. *中兽医医药杂志*, 2024, 43(1): 48-51.
- [4] 程丹, 郑俊超, 马素亚, 等. 锁阳化学成分及其药理毒理作用研究进展[J]. *中医药导报*, 2018, 24(5): 108-110, 113.
- [5] MENG H C, WANG S, LI Y, et al. Chemical constituents and pharmacologic actions of *Cynomorium* plants[J]. *Chin J Nat Med*, 2013, 11(4): 321-329.
- [6] SORIA LOPEZ JA, GONZÁLEZ HM, LÉGER GC. Alzheimer's disease[M]//Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam: Elsevier, 2019: 231-255.
- [7] GRAFF-RADFORD J, YONG KXX, APOSTOLOVA LG, et al. New insights into atypical Alzheimer's disease in the era of

- biomarkers[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(3): 222-234.
- [8] JIA L F, DU Y F, CHU L, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study[J]. *Lancet Public Health*, 2020, 5(12): e661-e671.
- [9] ERATNE D, LOI SM, FARRAND S, et al. Alzheimer's disease: clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis[J]. *Australas Psychiatry*, 2018, 26(4): 347-357.
- [10] WELLER J, BUDSON A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment[J]. *F1000Res*, 2018, 7: 1161.
- [11] SCHELTENS P, DE STROOPER B, KIVIPELTO M, et al. Alzheimer's disease[J]. *Lancet*, 2021, 397(10284): 1577-1590.
- [12] DAI Z, HU T, WEI J W, et al. Network-based identification and mechanism exploration of active ingredients against Alzheimer's disease via targeting endoplasmic reticulum stress from traditional Chinese medicine[J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2024, 23: 506-519.
- [13] 廖冬颖, 孔凡铭, 姚杨, 等. 基于中医整体观念探析阿尔茨海默病病因病机[J]. *天津中医药*, 2022, 39(8): 1009-1012.
- [14] 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): 7553-7565.
- [15] BALLARD C, GAUTHIER S, CORBETT A, et al. Alzheimer's disease[J]. *Lancet*, 2011, 377(9770): 1019-1031.
- [16] Alzheimer's disease facts and figures[J]. *Alzheimers Dement*, 2022, 18(4): 700-789.
- [17] 马素亚, 杨洪昇, 郑俊超, 等. 锁阳乙酸乙酯提取物改善慢性应激认知功能障碍神经电生理生长时程增强表现[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(10): 4608-4610.
- [18] 吕鑫, 顾志荣, 祁梅, 等. 基于 BDNF/TrkB 信号通路的锁阳黄酮对阿尔茨海默病大鼠学习记忆能力的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2023, 30(7): 94-100.
- [19] XU L Y, ZHU L N, ZHU L N, et al. Moderate exercise combined with enriched environment enhances learning and memory through BDNF/TrkB signaling pathway in rats[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(16): 8283.
- [20] 陈家蓉, 吕桐, 王瑞兵, 等. 锁阳化学成分和药理作用研究进展及质量标志物(Q-Marker)的预测分析[J]. *中国野生植物资源*, 2023, 42(7): 80-89.
- [21] 马晶, 杨文青, 查何, 等. 柚皮素对阿尔茨海默病模型大鼠学习记忆能力的影响[J]. *中药材*, 2013, 36(2): 271-276.
- [22] 马晶. 柚皮素通过影响氧化应激改善阿尔茨海默病模型大鼠的学习记忆能力[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2013.
- [23] 叶帆. 柚皮苷靶向 GABA 能突触预防 AD 的生信预测与初步验证[D]. 长沙: 中南林业科技大学, 2023.
- [24] 马素亚, 郑俊超, 程丹, 等. 锁阳乙酸乙酯提取物改善慢性应激认知功能障碍 MAPK/ERK1/2 通路机制[J]. *世界中西医结合杂志*, 2017, 12(10): 1381-1385.
- [25] 刘玉. 基于 BDNF/TrkB 信号通路探讨锁阳对阿尔茨海默病转基因小鼠认知缺陷改善的研究[D]. 银川: 宁夏医科大学, 2023.
- [26] MURPHY MP, LEVINE H. Alzheimer's disease and the amyloid-beta peptide[J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 19(1): 311-323.
- [27] GLENNER GG, WONG CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1984, 120(3): 885-890.
- [28] HAASS C, SELKOE DJ. Cellular processing of beta-amyloid precursor protein and the genesis of amyloid beta-peptide[J]. *Cell*, 1993, 75(6): 1039-1042.
- [29] SELKOE DJ, HARDY J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years[J]. *EMBO Mol Med*, 2016, 8(6): 595-608.
- [30] CHEN G F, XU T H, YAN Y, et al. Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38(9): 1205-1235.
- [31] AL-KURAI SHY HM, AL-GAREEB AI, SAAD HM, et al. Long-term use of metformin and Alzheimer's disease: beneficial or detrimental effects[J]. *Inflammopharmacology*, 2023, 31(3): 1107-1115.

- [32] 杨文青,马晶,余华荣. 柚皮素改善阿尔茨海默病模型大鼠的认知能力及其机制研究[J]. 中草药,2013,44(6):715-720.
- [33] 田悦. 胰岛素降解酶:在改善阿尔茨海默病和糖尿病认知障碍中的作用和通路[C]//阿尔茨海默病防治协会,国际老年痴呆协会中国委员会. 2023年国际阿尔茨海默病及相关病学术大会论文集. 北京:北京协和医院,2023:2.
- [34] TALBOT K, WANG HY, KAZI HL, et al. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline[J]. J Clin Invest,2012,122(4):1316-1338.
- [35] 王华. 柚皮素通过抑制mTOR/p70S6K/IRS-1信号通路改善阿尔茨海默病模型大鼠的认知能力[D]. 重庆:重庆医科大学,2015.
- [36] LAZAROV O, HOLLANDS C. Hippocampal neurogenesis: learning to remember[J]. Prog Neurobiol,2016,138-140:1-18.
- [37] 王虎平,胡韵韵,吕育洁,等. 黑逍遥散调控p38MAPK/Beclin-1/Bcl-2通路对阿尔茨海默病模型大鼠自噬水平的影响[J]. 中国中药杂志,2024,49(12):3348-3355.
- [38] 张瑞,延沁儒. 丹酚酸B调节Bax/Bcl-2的表达对阿尔茨海默病小鼠认知功能的影响及机制[J]. 医学信息,2021,34(17):70-74.
- [39] ANTONIJEVIC M, DALLEMAGNE P, ROCHAIS C. Inducing neuronal regeneration and differentiation via the BDNF/TrkB signaling pathway: a key target against neurodegenerative diseases? [J]. 中国神经再生研究:英文版,2024,19(3):495-496.
- [40] TEJEDA GS, DÍAZ-GUERRA M. Integral characterization of defective BDNF/TrkB signalling in neurological and psychiatric disorders leads the way to new therapies[J]. Int J Mol Sci,2017,18(2):268.
- [41] FERREIRA FF, RIBEIRO FF, RODRIGUES RS, et al. Brain-derived neurotrophic factor(BDNF) role in cannabinoid-mediated neurogenesis[J]. Front Cell Neurosci,2018,12:441.
- [42] NUMAKAWA T, ODAKA H. Brain-derived neurotrophic factor signaling in the pathophysiology of Alzheimer's disease: beneficial effects of flavonoids for neuroprotection[J]. Int J Mol Sci,2021,22(11):5719.
- [43] ROHN TT, RISSMAN RA, DAVIS MC, et al. Caspase-9 activation and caspase cleavage of tau in the Alzheimer's disease brain[J]. Neurobiol Dis,2002,11(2):341-354.
- [44] KAMAT PK, KALANI A, RAI S, et al. Mechanism of oxidative stress and synapse dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease: understanding the therapeutics strategies[J]. Mol Neurobiol,2016,53(1):648-661.
- [45] 田方泽,畅洪昇,周静洋,等. 锁阳乙酸乙酯部位对去卵巢痴呆大鼠学习记忆功能和海马神经元形态的影响[J]. 北京中医药大学学报,2014,37(11):763-766.
- [46] MERINO P, DIAZ A, TORRE ER, et al. Urokinase-type plasminogen activator (uPA) regulates the expression and function of growth-associated protein 43 (GAP-43) in the synapse[J]. J Biol Chem,2020,295(2):619-630.
- [47] 李凡,黄颖,童卫东,等. 雌激素诱导小鼠肠道Cajal间质细胞内ERK快速活化的研究[J]. 重庆医学,2009,38(11):1354-1355,1358.
- [48] 赵承军,邓其跃,张东梅,等. 非基因型雌激素膜受体GPR30在生后雌性大鼠海马内的发育学表达与亚细胞水平定位研究[J]. 生物化学与生物物理进展,2009,36(1):103-107.
- [49] LEE YJ, JEONG YJ, KANG EJ, et al. GAP-43 closely interacts with BDNF in hippocampal neurons and is associated with Alzheimer's disease progression[J]. Front Mol Neurosci,2023,16:1150399.
- [50] ZHU Y L, GUO X M, ZHU F, et al. Association of CSF GAP-43 and APOE ϵ 4 with cognition in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. Cells,2022,12(1):13.
- [51] 马素亚,郑俊超,畅洪昇,等. 锁阳乙酸乙酯提取物改善慢性应激小鼠认知功能障碍的神经保护机制[J]. 天然产物研究与开发,2017,29(8):1302-1306.
- [52] 曹俊彦,韩瑞兰,罗焱,等. 锁阳不同提取物对D-半乳糖致衰老模型小鼠海马CA1区神经元的影响[J]. 时珍国医国药,2017,28(6):1326-1328.
- [53] CHAKRABARTI S, SINHA M, THAKURTA IG, et al. Oxidative stress and amyloid beta toxicity in Alzheimer's disease: intervention in a complex relationship by antioxidants[J]. Curr Med Chem,2013,20(37):4648-4664.
- [54] IRANSHAHY M, JAVADI B. Diet therapy for the treatment of Alzheimer's disease in view of traditional Persian medicine: a review[J]. Iran J Basic Med Sci,2019,22(10):1102-1117.
- [55] 鲁艺,程发峰,王雪茜,等. 锁阳不同提取物抗氧化活性及对次黄嘌呤/黄嘌呤氧化酶诱导细胞损伤保护作用的研究[J]. 安徽中医学院学报,2012,31(4):57-60.
- [56] JONES DP. Radical-free biology of oxidative stress[J]. Am J Physiol Cell Physiol,2008,295(4):C849-C868.
- [57] SADIQ IZ. Free radicals and oxidative stress: signaling mechanisms, redox basis for human diseases, and cell cycle regulation[J]. Curr Mol Med,2023,23(1):13-35.
- [58] 吴民,刘龙,胡艳丽,等. 锁阳水提取物对东莨菪碱致小鼠学习记忆障碍的影响[J]. 新疆中医药,2015,33(2):29-31.
- [59] DEL RIO D, STEWART AJ, PELLEGRINI N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis,2005,15(4):316-328.
- [60] MARITIM AC, SANDERS RA, WATKINS JB. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review[J]. J Biochem Mol Toxicol,2003,17(1):24-38.
- [61] 吕鑫,顾志荣,祁梅,等. 锁阳黄酮对阿尔茨海默病大鼠海马组织ROS含量及NADPH氧化酶、NLRP3表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2023,30(4):82-87.
- [62] IONESCU-TUCKER A, COTMAN CW. Emerging roles of oxidative stress in brain aging and Alzheimer's disease[J]. Neurobiol Aging,2021,107:86-95.
- [63] BHATT S, PULI L, PATIL CR. Role of reactive oxygen species in the progression of Alzheimer's disease[J]. Drug Discov Today,2021,26(3):794-803.
- [64] GANGULY U, KAUR U, CHAKRABARTI SS, et al. Oxidative stress, neuroinflammation, and NADPH oxidase: implications in the pathogenesis and treatment of Alzheimer's disease[J]. Oxid Med Cell Longev,2021,2021:7086512.
- [65] MAMELAK M. The Alzheimer's disease brain, its microvasculature, and NADPH oxidase[J]. J Alzheimers Dis,2024,99(s1):S109-S118.
- [66] ITURRIA-MEDINA Y, CARBONELL FM, SOTERO RC, et al. Multifactorial causal model of brain (dis) organization and therapeutic intervention: application to Alzheimer's disease[J]. Neuroimage,2017,152:60-77.
- [67] VEITCH DP, WEINER MW, AISEN PS, et al. Understanding disease progression and improving Alzheimer's disease clinical trials: recent highlights from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative[J]. Alzheimers Dement,2019,15(1):106-152.
- [68] JOHRI A. Disentangling mitochondria in Alzheimer's disease[J]. Int J Mol Sci,2021,22(21):11520.
- [69] 李鑫洁,程丹,李玲玲,等. 基于线粒体动力学失衡调控研究锁阳醋酸乙酯提取物对阿尔茨海默症小鼠行为学的改善作用[J]. 药物评价研究,2020,43(3):451-456.
- [70] WESTERMANN B. Bioenergetic role of mitochondrial fusion and fission[J]. Biochim Biophys Acta,2012,1817(10):1833-1838.
- [71] CHEN H, MCCAFFERY JM, CHAN DC. Mitochondrial fusion protects against neurodegeneration in the cerebellum[J]. Cell,2007,130(3):548-562.
- [72] WESTERMANN B. Molecular machinery of mitochondrial fusion and fission[J]. J Biol Chem,2008,283(20):13501-13505.
- [73] CHEN H, CHAN D C. Mitochondrial dynamics—fusion, fission, movement, and mitophagy—in neurodegenerative diseases[J]. Hum Mol Genet,2009,18(R2):R169-R176.
- [74] SANTOS RX, CORREIA SC, WANG XL, et al. Alzheimer's

从血痹论治奥沙利铂所致周围神经病变中西医理论基础及相关机制研究进展

翟真珠¹, 李明珠², 姚慧妮³, 姜雨欣¹, 李政²

(1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847; 2. 中国医科大学肿瘤医院, 辽宁省肿瘤医院, 辽宁 沈阳 110042;
3. 中国医科大学, 辽宁 沈阳 110136)

摘要:奥沙利铂是第三代铂类化疗抗癌药物,奥沙利铂所致周围神经病变(oxaliplatin-induced peripheral neuropathy, OIPN)是比较常见的不良反应,临床表现为感觉异常、痛觉超敏、自发性疼痛以及对机械和冷刺激诱发的疼痛。这种毒性反应的发病机制尚未完全明了,但已有研究表明这可能与离子通道、OCT蛋白和胶质细胞的功能改变,核DNA损伤,氧化应激诱导的线粒体损伤,胶质细胞激活相关的神经炎症和肠道微生物诱导相关。中医则认为OIPN属于中医学“血痹”的范畴,根据这一中医理论基础,运用中药方剂治疗这一疾病的疗效显著。除此之外,天然植物提取的物质,如紫锥菊提取物、紫檀芪、番茄红素等物质也具有很大的治疗潜力。该文就OIPN的临床表现、中西医理论基础、中西医治法方药及相关机制等方面的最新进展作一综述。

关键词:奥沙利铂;血痹;周围神经毒性;中西医理论基础

中图分类号: R255.6 **文献标志码:** A **DOI:** 10.13194/j.issn.1673-842X.2025.02.019

Research Progress on the Theoretical Basis and Relevant Mechanisms of Both Chinese and Western Medicine in Treating Peripheral Neuropathy Induced by Oxaliplatin from the Perspective of Blood-arthralgia Theory

ZHAI Zhenzhu¹, LI Mingzhu², YAO Huini³, JIANG Yuxin¹, LI Zheng²

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, Liaoning, China; 2. Cancer Hospital of Dalian University of Technology, Liaoning Cancer Hospital & Institute, Shenyang 110042, Liaoning, China; 3. China Medical University, Shenyang 110136, Liaoning, China)

Abstract: Oxaliplatin, a third-generation platinum-based chemotherapy agent, commonly elicits oxaliplatin-induced peripheral neuropathy (OIPN) as an adverse reaction. Clinical manifestations

基金项目:国家自然科学基金(82104838);中国健康促进基金会星火计划项目(XH-D001);辽宁省重点研发项目(2024JH2/102500062)

作者简介:翟真珠(1997-),女,河南驻马店人,硕士在读,研究方向:中西医结合治疗肿瘤的基础与临床。

通讯作者:李政(1983-),男,辽宁沈阳人,主任医师,博士,研究方向:中西医结合治疗肿瘤的基础与临床。

- disease: diverse aspects of mitochondrial malfunctioning[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2010, 3(6): 570-581.
- [75] HAMPEL H, MESULAM MM, CUELLO AC, et al. Revisiting the cholinergic hypothesis in Alzheimer's disease: emerging evidence from translational and clinical research[J]. J Prev Alzheimers Dis, 2019, 6(1): 2-15.
- [76] FERREIRA-VIEIRA TH, GUIMARAES IM, SILVA FR, et al. Alzheimer's disease: targeting the cholinergic system[J]. Curr Neuropharmacol, 2016, 14(1): 101-115.
- [77] GU Z R, LV X, GUO Y, et al. Total flavonoids of Cynomorium songaricum attenuates cognitive defects in an A β 1-42-induced Alzheimer's disease rat model by activating BDNF/TrkB signaling transduction[J]. Neuroreport, 2023, 34(17): 825-833.
- [78] 司银楚, 朱培纯. 去脑皮层血管对大鼠前脑大细胞基底核AChE、ChAT、BDNF、trkB及其mRNA表达的影响[J]. 神经解剖学杂志, 2001, 17(2): 161-165.
- [79] JIANG ZH, TANAKA T, SAKAMOTO M, et al. Studies on a medicinal parasitic plant: lignans from the stems of Cynomorium songaricum[J]. Chem Pharm Bull, 2001, 49(8): 1036-1038.
- [80] 刘雨欣, 秦雪梅, 高丽. 脑细胞衰老在阿尔茨海默症发病机制中的潜在作用[J]. 药学报, 2022, 57(7): 1946-1953.
- [81] ISAEV NK, STELMASHOOK EV, GENRIKHS EE. Neurogenesis and brain aging[J]. Rev Neurosci, 2019, 30(6): 573-580.
- [82] 马丽杰, 陈贵林, 聂丽莎, 等. 锁阳多糖对D-半乳糖衰老小鼠血细胞和脑细胞染色体端粒长度的影响[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(10): 1257-1260.
- [83] 尚林, 李建菊, 尚军. 锁阳多糖的抗衰老作用[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(6): 1458-1460.
- [84] MISHRA P, DAVIES DA, ALBENSI BC. The interaction between NF- κ B and estrogen in Alzheimer's disease[J]. Mol Neurobiol, 2023, 60(3): 1515-1526.
- [85] MERLO S, SPAMPINATO SF, SORTINO MA. Estrogen and Alzheimer's disease: still an attractive topic despite disappointment from early clinical results[J]. Eur J Pharmacol, 2017, 817: 51-58.
- [86] BAGIT A, HAYWARD GC, MACPHERSON REK. Exercise and estrogen: common pathways in Alzheimer's disease pathology[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2021, 321(1): E164-E168.
- [87] ROCCA WA, FAUBION SS. Estrogen and dementia[J]. Maturitas, 2022, 165: 120-121.
- [88] SCHEYER O, RAHMAN A, HRISTOV H, et al. Female sex and Alzheimer's risk: the menopause connection[J]. J Prev Alzheimers Dis, 2018, 5(4): 225-230.
- [89] 郑俊超, 马素亚, 于雪, 等. 锁阳乙酸乙酯提取物的雌激素样作用研究[J]. 天然产物研究与开发, 2016, 28(11): 1687-1690.
- [90] 田方泽, 畅洪昇, 周静洋, 等. 锁阳乙酸乙酯提取物对去势所致老年痴呆大鼠p38、p-环磷酸腺苷反应元件结合蛋白的影响[J]. 中国药理学杂志, 2015, 50(10): 868-871.