中药调控不同信号通路防治阿尔茨海默病的研究进展*

崔华¹, 杨文韬¹, 王超杰¹, 王轩², 程为平², 程光宇²

1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150006; 2. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨 150040

摘要: 中药通过调控不同信号通路改善阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 认知障碍, 如磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (phosphoinositide-3 kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)、脑源性神经营养因子/酪氨酸激酶受体 B (brain-derived neurotrophic factor/tyrosine kinase receptors, BDNF/TrkB)、核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶-1 (nuclear factor E2-related factor 2/heme oxygenase-1, Nrf2/HO-1)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、酪氨酸激酶 (Janus kinase, JAK)/信号转导和转录激活因子 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 通路等, 各通路作用于 AD 的靶点和层次不尽相同, 多涉及促进细胞的增殖分化、抑制细胞凋亡、减轻氧化应激损伤、参与炎症反应调节、促进细胞的自噬能力等。目前, 中药治疗 AD 的研究多为中药单体或单一信号通路机制研究, 中药复方成分的多靶点作用及各通路间的上下游通路蛋白受体表达有待深入研究; 中药最佳量效浓度尚未统一; 实验研究多为中药对 AD 动物模型及相关细胞的治疗, 较少应用通路阻断剂或相关基因敲除手段反向验证其调控机制, 亟需进一步开展高质量、大样本临床试验研究, 明确中药调控不同通路治疗 AD 间的联系, 以期拓展中药机制研究思路, 也为中药防治 AD 及神经退行性疾病的临床应用提供理论依据。

关键词: 阿尔茨海默病; 中药; PI3K/Akt 信号通路; BDNF/TrkB 信号通路; Nrf2/HO-1 信号通路; MAPK 信号通路; JAK/STAT 信号通路; mTOR 信号通路

DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2024.08.277

中图分类号: R277.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-8999(2024)08-1687-08

Research Progress of TCM in Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease by Regulating Different Signaling Pathways

CUI Hua¹, YANG Wentao¹, WANG Chaojie¹, WANG Xuan², CHENG Weiping², CHENG Guangyu²

1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang China 150006; 2. The First Affiliated Hospital to Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang China 150040

Abstract: Traditional Chinese medicine can improve cognitive impairment in Alzheimer's disease (AD) by regulating different signaling pathways, such as phosphoinositide-3 kinase/protein kinase B (PI3K/Akt), brain-derived neurotrophic factor/tyrosine kinase receptors (BDNF/TrkB), nuclear factor E2-related factor 2/heme oxygenase-1 (Nrf2/HO-1), mitogen-activated protein kinase (MAPK), Janus kinase (JAK)/signal transducer and activator of transcription (STAT) pathway, etc. These targets and levels of each pathway acting on AD are different, mainly involved in promoting cell proliferation and differentiation, inhibiting cell apoptosis, reducing oxidative stress injury, regulating inflammatory response, and promoting cell autophagy. The existing studies on the AD treatment with AD are mostly focused on TCM monomers or single signaling pathway. It needs further studies on multi-target effects of TCM compound components as well as the expression of upstream and downstream protein receptors between each pathway. The optimal concentration of TCM has not been unified. In addition, the experiment research are mainly focused on the treatment of AD animal models or related cells with TCM, while pathway blockers or related gene knockout methods are rarely used to verify its regulatory mechanism in

* **基金项目:** 2021年黑龙江省自然科学基金项目(2021H091); 黑龙江中医药大学“双一流”中西医结合学科发展助力基金项目(HLJSYL1006)

turn. There is an urgent need for further high quality and large sample clinical trials to clarify the relationship between different pathways regulated by TCM in the treatment of AD, to expand the research ideas on the mechanism, to provide theoretical basis for the clinical application of TCM in prevention and treatment of AD and other neurodegenerative diseases.

Key words: Alzheimer's disease; traditional Chinese medicine; PI3K/Akt signaling pathway; BDNF/TrkB signaling pathway; Nrf2/HO-1 signaling pathway; MAPK signaling pathway; JAK/STAT signaling pathway; mTOR signaling pathway

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种常见于中老年人的以进行性认知功能障碍和行为损害为主要临床表现的神经系统退行性疾病。据2018年的一项统计数据显示,全球AD患者已超过5 000万例。随着人口老龄化的加剧,AD的发病率也逐渐升高,预计到2050年将达1.52亿例^[1]。AD的发病机制主要是 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)沉积、微管相关蛋白 tau (microtubule-associated protein-tau, MAPT)过度磷酸化,亦涉及神经原纤维缠结、神经炎症、氧化应激、线粒体功能障碍等多种假说^[2]。AD病程较长,而现有治疗手段,无论是药物治疗还是非药物治疗均无法完全治愈该病,临床改善AD认知功能的常用药物有多奈哌齐、美金刚^[3],以及抗抑郁药物、抗精神病药物等^[4]。大量研究证实,中药能够改善AD认知功能障碍,延缓病程进展^[5]。

中医将AD归属于“痴呆”范畴,认为该病属本虚标实之证,本虚为患者年迈体虚,肾精不足,髓海失充,脑失所养;标实为气、火、痰、瘀诸邪内阻,上扰清窍^[6],常采用熟地黄、山茱萸、枸杞子等滋肾填精类中药及赤芍、丹参、红花等活血通络类中药辨证治疗^[7]。通过对中药调控AD作用机制的研究发现,中药可通过调控不同信号通路改善AD认知功能障碍,如磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(phosphoinositide-3 kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)、脑源性神经营养因子/酪氨酸激酶受体B(brain-derived neurotrophic factor/tyrosine kinase receptor B, BDNF/TrkB)、核因子E2相关因子2/血红素加氧酶-1(nuclear factor E2-related factor 2/heme oxygenase-1, Nrf2/HO-1)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、酪氨酸激酶(Janus kinase, JAK)/信号转导和转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)通路、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)等,现综述如下。

1 PI3K/Akt 信号通路

PI3K/Akt 信号通路是参与细胞生长、分化和凋

亡过程的基础途径。PI3K是细胞内重要的信号传导分子,由催化亚基P110和调节亚基P85组成。Akt是PI3K的下游蛋白激酶,PI3K激活后可进一步磷酸化Akt。Akt通过调节细胞存活蛋白,包括相关死亡促进因子(BCL-xL/BCL-2-associated death promoter, Bad)、叉头转录因子O(forkhead transcription factor O, FOXO)和糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β),从而维持细胞存活^[8]。PI3K/Akt通路参与调控相关转录因子(如CREB、NF- κ B等)及多种细胞功能,如细胞自噬(mTOR)、细胞凋亡(促凋亡蛋白Bim、Bax,抗凋亡Bel-2蛋白)促进神经网络中的突触可塑性^[9]。PI3K/Akt信号通路与AD的发生发展密切相关,该通路的激活可抑制GSK-3 β 活性,减少tau的过度磷酸化^[10],参与AD的神经元保护^[11]。研究发现,抑制PI3K/Akt通路可使tau蛋白过度磷酸化,形成神经原纤维缠结,导致海马神经元凋亡,加速AD患者病情的进展及认知功能损害程度^[12]。

方毅等^[13]研究发现,以丹参酮干预AD小鼠模型后,中、高剂量丹参酮组的PI3K、Akt蛋白表达及其磷酸化水平均升高,脑组织中脑内离子钙接头蛋白-1(ionized calcium binding adaptor molecule-1, IBA-1)、胶质纤维酸性蛋白(glia fibrillary acidic protein, GFAP)水平明显降低, AChE、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)、Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)也明显降低,且随着丹参酮剂量的增加,AD小鼠海马区细胞结构也趋于正常,表明丹参酮可通过激活PI3K/AKT通路参与AD的神经保护,减轻海马区神经元变性、炎症反应及细胞凋亡。刘玲等^[14]体外实验发现,芍药苷可减轻A β_{25-35} 诱导的PC12细胞毒性,与A β_{25-35} 损伤组相比,芍药苷组会增加p-Akt的表达,升高下游Bel-2表达,降低Bax表达及天冬氨酸半胱氨酸蛋白酶3(cysteine-specific proteinase-3, Caspase-3)活性,提高细胞存活率,而在芍药苷预处理前使用PI3K抑制剂,PC12细胞的存活率明显降低,说明芍药苷可能

是通过 Akt 的磷酸化激活 PI3K/Akt 通路,抑制 $A\beta_{25-35}$ 所诱导的 PC12 细胞损伤和凋亡。地黄饮子是出自《黄帝素问宣明论方》的经典名方,余虹霓等^[15]研究地黄饮子对 AD 小鼠的保护机制,发现地黄饮子可通过激活 PI3K/Akt 信号通路提高 AD 小鼠的学习记忆能力,上调 PI3K、Akt 蛋白磷酸化水平表达,减轻海马脑区星形胶质细胞损伤,升高磷酸果糖激酶-1 (phosphofructokinase-1, PFK-1)、乙醛脱氢酶 3 家族 B2 (ALDH3B2) 蛋白表达,改善能量代谢障碍,但其最佳量效浓度还需进一步研究。参芪益智颗粒是王永炎教授通过补中益气汤及泽泻汤加减而得的组方,秦莉霞等^[16]发现,低、中、高剂量参芪益智颗粒均可减轻 $A\beta_{1-42}$ 诱导的 AD 大鼠海马区病理损伤,改善 AD 模型大鼠学习认知能力,大鼠海马区 PI3K、AKT 蛋白表达均升高,呈激活状态,表明参芪益智颗粒可能是通过激活 PI3K/AKT 信号通路减轻 AD 大鼠神经损伤的。

2 BDNF/TrkB 信号通路

BDNF 是脑内含量最多的神经营养因子,活跃于学习、记忆和高级认知功能等重要区域,如海马、大脑皮层和基底前脑区^[17]。TrkB 是 BDNF 的特异性受体原,对脑中神经元成熟和突触可塑性发挥重要作用。BDNF 与存在于突触前和突触后膜上的 TrkB 结合,激活启动受体的细胞内区域中的酪氨酸磷酸化和二聚化,随后作用于 PI3K - Akt、Ras - MAPK 信号通路的激活。BDNF/TrkB 通路激活后会作用于中枢和周围神经系统的某些神经元,促进新神经元和突触的生长和分化,保护神经的早期应激性损伤。大量研究发现,BDNF/TrkB 信号通路可能参与 AD 的发病过程,并与 $A\beta$ 聚集、学习和记忆以及 tau 蛋白有关^[18]。有研究提出,TrkB 水平下调可作为 AD 进展的生物标志物,且 *TrkB* mRNA 水平与认知损害的程度相关^[19],AD 严重患者的 BDNF、TrkB 浓度在大脑皮层和海马区域中降低^[20]。

吕鑫等^[21]研究锁阳黄酮治疗 $A\beta_{1-42}$ 所诱导的 AD 大鼠的作用机制,发现高剂量组锁阳黄酮能显著上调 AD 大鼠海马组织中 Bcl-2、BDNF 和 TrkB 相关蛋白表达,降低 Bax、Caspase-3 和 Caspase-9 蛋白表达,改善神经元突触超微结构损伤,增加乙酰胆碱转移酶 (choline acetyltransferase, ChAT)、乙酰胆碱 (acetylcholine, ACh) 含量,说明锁阳黄酮可激活 BDNF/TrkB 信号通路,降低细胞凋亡,改善胆碱

能系统损伤,从而减轻 AD 大鼠的认知功能障碍。研究发现,将不同剂量的肉桂提取物作用于 $A\beta_{25-35}$ 所诱导的 AD 大鼠后,BDNF、p-TrkB 的蛋白表达均升高,海马组织晚期糖基化终产物 (advanced glycosylation end products, AGEs) 和丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 的表达下调,过氧化氢酶 (catalase, CAT) 和超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活性升高,学习记忆能力得到改善,神经元特异性核蛋白 (neuron specific nuclear protein, NeuN) 的表达也明显升高,促进了细胞的增殖与分化,可能与肉桂提取物激活 BDNF/TrkB 信号通路、提高抗氧化应激能力有关^[22]。李倩等^[23]实验发现,经中、高剂量的麦冬皂苷 D 干预后,AD 大鼠的海马区神经元排列整齐,组织空洞增多的情况也有所改善,尼氏体数量增多,BDNF、TrkB 蛋白表达上调,MDA 表达降低,SOD 与谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px)、ChAT、ACh 表达水平升高,可能均与麦冬皂苷 D 激活 BDNF/TrkB 信号通路、调节胆碱能神经递质平衡、减轻氧化应激损伤、改善 AD 模型大鼠的认知障碍等有关。李昶等^[24]研究发现,人参蛋白能上调 BDNF、p-TrkB 的表达,同时抑制 APP、p-tau 的表达,改善 AD 小鼠的肠道菌群,并降低 AD 相关菌群的丰富度,如拟普雷沃菌属、瘤胃球菌属_1 等,提示人参蛋白能通过激活 BDNF/TrkB 通路、调节肠道菌群从而抗 AD。但目前对中药调节相关通路改善 AD 患者肠道菌群的研究较少,今后可围绕这一靶点进一步开展研究。王欣波等^[25]研究安神定志方对 AD 大鼠的作用机制发现,不同剂量的安神定志方均能降低 AD 大鼠 tau 蛋白磷酸化水平,提高学习记忆能力,改善 AD 大鼠海马组织病理损害,上调 BDNF 及 TrkB 蛋白及磷酸化水平表达,提示安神定志方可通过激活 BDNF/TrkB 信号通路,对 AD 脑损伤发挥一定的保护作用。

3 Nrf2/HO-1 信号通路

Nrf2 是抗氧化应激、介导免疫炎症和细胞凋亡的重要因子,由 7 个高度保守结构域 (Neh1-6) 组成。生理状态下,其负调控因子 Keap1 (Kelch-like associated protein 1) 促使 Nrf2 在细胞质中泛素化和蛋白酶体降解,维持氧化还原的平衡^[26]。随着过量活性氧的产生,Nrf2 从 Keap1 解离并转移到细胞核,识别并与 ARE 序列结合,以触发下游抗氧化酶的转录,如 HO-1、SOD、GSH-P 等,从而减轻氧化应激及神经炎症反应,减少神经元凋亡^[27]。Nrf2

在星形胶质细胞中高表达,有益于对神经退行性病变的保护,Rojo等^[28]发现,Nrf2缺陷小鼠在6个月时学习与记忆能力受损,氧化应激和神经炎症标记物明显增加,海马内不溶性磷酸化 tau、Aβ56水平也明显升高。HO-1作为Nrf2的下游靶基因,被激活后具有细胞保护作用,可促进蛋白酶体对tau的降解,从而减少AD中毒性蛋白聚集的积累^[29]。考虑到Nrf2/HO-1参与了针对氧化应激损伤的神经保护,药理调控Nrf2/HO-1激活可能是AD治疗的新靶点^[30]。

Kong等^[31]对AD小鼠注射白藜芦醇15d后发现,AD小鼠脑组织中SOD、GSH-PX、HO-1、CAT活性及相关基因水平均明显升高,MDA表达明显降低,且AD小鼠细胞质Nrf2含量降低,细胞核Nrf2含量升高,提示白藜芦醇可通过激活Nrf2/HO-1通路,清除活性氧,增加谷胱甘肽合成,增强抗氧化能力,发挥对AD的治疗作用。苏永兴等^[32]研究发现,青蒿素能够抑制Aβ₁₋₄₂诱导SH-SY5Y细胞所产生的毒性作用,提高Aβ₁₋₄₂诱导细胞损伤的活性,并上调胞内Nrf2、HO-1的表达,减少SH-SY5Y细胞内的活性氧表达,表明青蒿素可以通过激活Nrf2/HO-1通路,减轻AD氧化应激损伤。王珊等^[33]通过实验得出,丹皮酚能显著改善Aβ₁₋₄₂所诱导的大鼠的学习记忆能力,减轻AD大鼠海马氧化应激损伤,上调Nrf2、HO-1蛋白表达,推测丹皮酚可激活Nrf2/HO-1通路,对AD大鼠的神经元起到保护作用。张霜梅等^[34]实验发现,红景天苷及Nrf2激动剂通过预处理不仅能避免Aβ₂₅₋₃₅诱导AD大鼠的神经元细胞毒性,还可提高神经元的活性,且干预后,两组Nrf2、HO-1的蛋白表达均升高,Caspase-3蛋白表达减少,Bcl-2/Bax的蛋白表达升高,提示红景天苷保护Aβ₂₅₋₃₅诱导的AD神经元细胞可能是通过激活Nrf2/HO-1通路从而减少AD神经元细胞损伤及凋亡实现的。蔡菊等^[35]研究发现,将六味地黄丸制备成适宜浓度的血清可显著提高H₂O₂诱导的AD小鼠模型的细胞存活率,胞内活性氧和MDA表达降低,SOD活性升高,而且Nrf2及其下游Keap1、HO-1和NQO1的蛋白表达均升高,在六味地黄组中加入Nrf2抑制剂ML385后,Nrf2及下游HO-1、NQO1相关蛋白表达均受到抑制,说明六味地黄丸可通过调控Nrf2/HO-1通路激活抗氧化应激途径,发挥神经保护作用。

4 MAPK 信号通路

MAPK通路对细胞增殖、分化、凋亡等发挥着关

键作用。MAPK主要包括p38 MAPK、细胞外信号调节激酶1/2(extracellular signal-regulated kinase 1/2,ERK1/2)、c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase,JNK)和ERK5这4条信号途径^[36]。研究证明,AD脑内的神经原纤维缠结由微管tau蛋白组成,被多种激酶过度磷酸化^[37],包括JNK、p38 MAPK、ERK等。JNK和p38 MAPK信号通路可氧化应激、遗传毒性应激等多种应激因素,以及TNF-α和IL-1β等促炎细胞因子激活。研究发现,在AD转基因小鼠模型中,使用IL-1受体阻断抗体抑制IL-1β信号传导可减轻认知障碍,并降低大脑p38 MAPK活性,减轻tau磷酸化水平^[38]。突触功能障碍是AD的早期征兆。研究发现,在AD认知障碍发生前,JNK信号轴会被激活,参与AD小鼠突触改变的早期阶段,使用特异性JNK抑制剂D-JNK1可以防止兴奋性突触的收缩和突触后蛋白的丢失^[39]。ERK活化可介导AD线粒体功能障碍,如线粒体分裂-融合失衡,使氧化应激增加,Ca²⁺信号传导调节受损,而阻断ERK通路后,线粒体形态和功能的这些变化会发生逆转^[40]。

林小玲等^[41]研究大黄酚对AD大鼠学习、记忆能力的影响机制时发现,与模型组相比,大黄酚干预后的AD大鼠海马组织CA1区细胞凋亡减少,JNK、c-JUN、Caspase-12蛋白表达下调,JNK、c-JUN蛋白磷酸化被抑制,AD大鼠的学习、记忆障碍得到改善,可能与抑制JNK通路激活有关。Li等^[42]研究发现,黄连多糖能减轻Aβ₂₅₋₃₅诱导的PC12细胞凋亡、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase,LDH)释放、线粒体功能障碍,抑制JNK磷酸化表达,但对ERK和p38相关蛋白没有产生影响,对PC12细胞存活的促进作用仅被JNK抑制剂SP600125阻断;而且黄连多糖、JNK抑制剂及其联合给药均可逆转Aβ₂₅₋₃₅诱导的Bax增加、Caspase-3裂解、Bcl-2表达降低状态,因此黄连多糖可通过抑制JNK信号通路发挥对Aβ₂₅₋₃₅诱导细胞毒性的保护作用。孙伟明等^[43]通过实验发现女贞子提取物齐墩果酸可抑制MAPK/ERK通路的过度激活,抑制Aβ的聚集生成,下调MAPK/ERK通路中关键蛋白Raf-1、MEK1/2、p-ERK1/2表达,并抑制MEK1、ERK1/2蛋白过度活化,增加B-Raf蛋白表达,减少神经元凋亡,从而起到治疗AD的作用。黄德弘等^[44]实验发现,白芍总苷可下调AD大鼠海马区炎症因子IL-1β、IL-6表达,降低p38、JNK、MEK3/6蛋白磷酸化水平表达,但ERK信号水平在脑区没有变化,

提示白芍总苷可能通过抑制 p38 MAPK 和 JNK 信号通路激活,减轻 $A\beta_{42}$ 沉积诱导的脑内炎症反应。张兰等^[45]通过实验发现,AD 早期 APP695V7171 转基因小鼠学习记忆功能损伤,ERK1/2 蛋白磷酸化修饰抑制,经何首乌提取物二苯乙烯苷干预 6 个月后,p-ERK 表达显著上调,学习记忆能力提高,海马神经元损伤减轻;而 AD 进展期小鼠 ERK1/2 蛋白过度磷酸化,学习记忆障碍,经二苯乙烯苷干预后可下调海马区 p-ERK 的表达,说明二苯乙烯苷可双向调节 ERK 通路的活化状态,防治 AD 小鼠。

5 JAK/STAT 信号通路

STAT 在信号传导和转录蛋白激活过程中起重要作用,JAK 是免疫应答过程中最关键的细胞因子激活的转录因子之一,细胞质中的 STAT 家族是 JAK 的下游靶点,STAT 被 JAK 磷酸化及二聚化后,通过跨膜转运到细胞核内,并与特异性调控序列结合以激活或抑制靶基因(如 SOCS 家族)的转录,该通路参与细胞增殖、分化、凋亡和免疫调节等重要过程^[46]。JAK 家族有 4 个成员:JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2,而 STAT 家族由 7 个成员组成:STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b 和 STAT6,JAK/STAT 信号通路可介导神经退行性疾病中神经炎症反应,启动先天性免疫,协调适应性免疫机制,最终抑制神经炎症反应^[47]。研究发现,JAK2/STAT3 轴随年龄和疾病的恶化在 AD 的发病机制中起着关键作用,与年龄匹配的对照组相比,在临床和病理诊断的 AD 患者的海马神经元中,STAT3 的磷酸化或活化形式(p-STAT3)显著减少,神经保护因子含量低, $A\beta$ 高表达,进而导致与 AD 有关的记忆障碍^[48]。

黄芩素是中药黄芩根部的提取物,能改善 SAMP8 小鼠的认知功能障碍,延缓其衰老^[49],有学者进一步研究其确切机制发现,JAK2/STAT1 通路在 10 月龄 SAMP8 小鼠的大脑皮层中被激活,而以黄芩素干预 SAMP8 小鼠 8 周后,逆转了原 SAMP8 小鼠 JAK2 和 STAT1 的磷酸化高水平表达,晚期糖基化终产物受体(the receptor of advanced glycation endproducts, RAGE)蛋白及 $A\beta_{1-42}$ 水平显著降低,提示黄芩素可通过抑制 JAK2/STAT1 通路的激活,进而抑制 RAGE 转运 $A\beta$ 穿越血脑屏障,减少 $A\beta$ 的细胞毒性或在脑内的积累^[50]。Ma 等^[51]通过对 P301S 转基因小鼠以山茱萸环烯醚萜苷灌胃 3 个月后发现,AD 小鼠的认知功能损害有所改善,tau 蛋白积

累受到抑制;神经元突触的可塑性改善,离子型谷氨酸受体 NMDARs 和 AMPARs 的表达增加,突触的超微结构和数量增加;p-JAK2、p-STAT1 和 STAT1 的表达水平显著降低,提示山茱萸环烯醚萜苷可通过抑制 JAK2/STAT1 信号通路的激活发挥对 AD 突触损伤的保护作用。Zhang 等^[52]实验发现,灵芝酸 A 能改善 D-半乳糖(D-gal)诱导的 AD 小鼠海马损伤、记忆障碍、线粒体结构损伤,与模型组相比,灵芝酸 A 治疗组 AD 小鼠的 IL-17A、IL-6、p-JAK2、p-STAT3 蛋白表达显著降低,脑内 IL-10、IL-35、转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)、FOXP3 蛋白表达升高,提示灵芝酸 A 可能通过抑制 JAK/STAT 信号通路激活,减轻 AD 小鼠的神经炎症反应,从而促进细胞存活。崔远武等^[53]通过体外实验发现,益肾化浊方可下调 $A\beta_{25-35}$ 诱导的神经干细胞中神经胶质酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)、STAT3、p-STAT3、Smad1 蛋白表达,上调微管蛋白(Tubulin)表达,提示益肾化浊方可能通过抑制 JAK/STAT 信号通路中 STAT3 蛋白的磷酸化,抑制其向星形胶质细胞过度分化,从而减轻 AD 神经元损伤,延缓 AD 进展。

6 mTOR 信号通路

mTOR 是两种不同蛋白质复合物 mTORC1 和 mTORC2 的一部分,是 PI3K/Akt 下游的重要靶蛋白之一,在蛋白质合成和降解的调节中起关键作用,也是自噬的主要负调控因子^[54]。在细胞低能量时,AMPK 通过 Raptor 的直接磷酸化抑制 mTORC1,随着细胞氨基酸或葡萄糖浓度的增加,通过 RAG 家族的 GTPases 激活 mTORC1,抑制自噬生物发生所需的各个阶段^[55]。生长因子通过 PI3K 信号通路激活 mTORC2,增加 mTORC2 与核糖体的结合。mTORC2 通过蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)和 GTPase Rho 与肌动蛋白相互作用,参与细胞代谢和细胞形态,并参与细胞增殖^[56]。mTOR 可能在 $A\beta$ 和 tau 蛋白诱导的神经退行性病变中发挥重要作用^[57]。有学者研究 AD 晚期及轻度认知障碍期患者脑中的 mTOR 信号通路,发现其在神经变性过程中异常上调,可能与 PI3K/Akt/mTOR 轴的过度激活有关,增加了 $A\beta$ 的产生和聚集^[58]。

栀子苷是中药栀子的主要活性成分,具有保肝、抗炎、改善认知等功能^[59]。有学者研究栀子苷对 APP/PS1 小鼠 AD 模型的神经保护机制,发现与模

型组相比,经栀子苷干预后,AD小鼠脑内 $\text{A}\beta_{1-40}$ 斑块的沉积减少,认知障碍明显改善,Akt和mTOR磷酸化水平降低,mTOR底物P-4E-BP1表达升高,自噬标记物LC3-II和Beclin1水平升高,提示栀子苷可能是通过抑制mTOR通路,增强 $\text{A}\beta$ 纤维的自噬和溶酶体清除能力,从而减轻AD神经病理损伤^[60]。雷鑫等^[61]研究发现,芦荟大黄素可显著减少AD大鼠海马p-PI3K、p-Akt、p-mTOR的蛋白表达水平,升高自噬标记物LC3-II/I和Beclin-1的蛋白表达,AD大鼠海马区神经病理组织损伤减轻,提示芦荟大黄素可通过抑制PI3K/AKT/mTOR通路的过度激活,提高AD神经细胞的自噬水平。Wang等^[62]以参枝苓口服液给药 APPSW/PS1DE9转基因小鼠AD早期模型,PI3K、AKT、mTOR蛋白及其磷酸化表达均不同程度升高,髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)和突触后致密蛋白95(postsynaptic density 95, PSD95)表达上调,学习记忆能力也有所改善,说明参枝苓口服液可能通过调控PI3K/Akt/mTOR通路,改善MBP、PSD95水平,对AD早期髓鞘具有保护作用。

7 总结与展望

中药可通过调控不同信号通路改善AD认知障碍,其作用于AD的靶点和层次也不尽相同,如PI3K/Akt、BDNF/TrkB信号通路主要可促进细胞的增殖和分化、抑制细胞凋亡,BDNF/TrkB还可改善突触结构,增强抗氧化应激能力;Nrf2/HO-1通路侧重于减轻氧化应激损伤,保护AD神经元细胞;MAPK通路、JAK/STAT通路参与炎症反应调节,减轻细胞凋亡,抑制促炎性因子的释放;mTOR通路涉及促进细胞的自噬能力,增强 $\text{A}\beta$ 纤维的自噬和溶酶体清除力。目前,中药治疗AD的研究主要集中于中药单体或单一信号通路机制,中药复方各成分的多靶点作用及各通路间的上下游通路蛋白受体表达有待深入研究;其次,AD病程较长,针对病情的不同阶段辨证施治后,中药对AD细胞内信号通路影响的研究较少,中药最佳量效浓度也需进一步探讨;临床研究存在一定的局限性,目前多为中药对AD动物模型及相关细胞的治疗的实验研究,较少应用通路阻断剂或相关基因敲除手段反向验证中药调控机制,未来可进一步开展高质量、大样本临床研究,深刻认识中药调控不同通路治疗AD间的联系,以期拓展中药防治该病机制研究的思路,也为临床应用中药防治AD及神经退行性疾病提供理论

依据。

参考文献:

- [1] PATTERSON C. World Alzheimer report 2018; the state of the art of dementia research; new frontiers [J]. *Alzheimer's Disease International*, 2018, 2(4): 14-20.
- [2] 张晨曦,董承瑜,胡鑫,等. 中药治疗阿尔茨海默病分子作用机制的研究进展[J]. *中草药*, 2022, 53(13): 4132-4145.
- [3] 金洪,彭永,饶桂兰,等. 阿尔茨海默病药物治疗的研究进展[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2023, 9(1): 87-92.
- [4] 赖琼,张海燕,方洋,等. 从抑郁症的角度探讨阿尔茨海默病的防治[J]. *中国新药杂志*, 2016, 25(2): 175-181.
- [5] 陈慧泽,谈世进,孟胜喜. 中西医结合防治阿尔茨海默病的研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(12): 2025-2029.
- [6] 关徐涛,关运祥,张振强. 阿尔茨海默病中医核心病机演变规律[J]. *中医学报*, 2022, 8(6): 1153-1157.
- [7] 汪瑞茹,李茂全. 单味中药及中药复方治疗阿尔茨海默病的研究进展[J]. *河北中医*, 2023, 9(4): 699-704.
- [8] PAP M, COOPER G M. Role of glycogen synthase kinase-3 in the phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt cell survival pathway [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(32): 19929-19932.
- [9] KUMAR M, BANSAL N. Implications of phosphoinositide 3-kinase-Akt (PI3K-Akt) pathway in the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(1): 354-385.
- [10] NEILL C O. PI3-kinase/Akt/mTOR signaling: impaired on/off switches in aging, cognitive decline and Alzheimer's disease [J]. *Exp Gerontol*, 2013, 48(7): 647-653.
- [11] 彭俊,张杰. 中药通过PI3K/Akt信号通路防治阿尔茨海默病的研究进展[J]. *中药导报*, 2022, 8(9): 105-109.
- [12] 徐少群,徐乐,李向宇,等. 电针对异氟醚诱导阿尔茨海默样病小鼠海马区PI3K/Akt信号通路的影响[J]. *吉林中医药*, 2016, 36(3): 294-297.
- [13] 方毅,宋光捷,陈黎,等. 丹参酮IIA对阿尔茨海默症模型小鼠神经保护作用及对PI3K/AKT通路的影响[J]. *中国实验动物学报*, 2021, 29(4): 499-505.
- [14] 刘玲,王淑英,王建刚. PI3K/Akt通路在芍药苷抗 $\text{A}\beta_{25-35}$ 诱导PC12细胞凋亡中的作用[J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(20): 4045-4049.
- [15] 余虹霓,孙梦捷,王凤丽,等. 地黄饮子调节PI3K/Akt信号通路保护AD小鼠脑组织星形胶质细胞损伤及糖酵解的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(8): 10-18.
- [16] 秦莉霞,吴倩,夏鹏,等. 参芪益智颗粒对 $\text{A}\beta_{1-42}$ 双侧海

- 马注射阿尔茨海默病模型大鼠 PI3K/AKT 信号通路的影响[J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2018, 20(12): 2161-2166.
- [17] GINSBERG S D, MALEK - AHMADI M H, ALLDRED M J, et al. Brain - derived neurotrophic factor (BDNF) and TrkB hippocampal gene expression are putative predictors of neuritic plaque and neurofibrillary tangle pathology[J]. Neurobiol Dis, 2019, 132: 104540.
- [18] ZHANG F, KANG Z L, LI W, et al. Roles of brain - derived neurotrophic factor/tropomyosin - related kinase B (BDNF/TrkB) signalling in Alzheimer's disease[J]. J Clin Neurosci, 2012, 19(7): 946-949.
- [19] GINSBERG S D, CHE S L, WUU J, et al. Down regulation of trk but not p75NTR gene expression in single cholinergic basal forebrain neurons mark the progression of Alzheimer's disease[J]. J Neurochem, 2006, 97(2): 475-487.
- [20] FUMAGALLI F, RACAGNI G, RIVA M A. The expanding role of BDNF; a therapeutic target for Alzheimer's disease? [J]. Pharmacogenomics J, 2006, 6(1): 8-15.
- [21] 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.
- [22] 李冉, 田子明. 肉桂提取物对阿尔茨海默病大鼠学习记忆和氧化应激水平的影响及机制[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(11): 2811-2815.
- [23] 李倩, 张焯君, 李燃, 等. 麦冬皂苷 D 改善阿尔茨海默病模型大鼠认知功能的机制研究[J]. 局解手术学杂志, 2022, 8(12): 1046-1051.
- [24] 李昶, 雷天荣, 王思明, 等. 人参蛋白对阿尔茨海默病小鼠肠道菌群及 BDNF/TrkB 信号通路的影响[J]. 中成药, 2023, 45(4): 1319-1323.
- [25] 王欣波, 赵宇. 安神定志方对阿尔茨海默病大鼠 Tau 蛋白磷酸化及 BDNF/TrkB 信号通路的影响[J]. 海南医学院学报, 2019, 25(21): 1612-1616.
- [26] TONELLI C, CHIO I I C, TUVESON D A. Transcriptional regulation by Nrf2 [J]. Antioxid Redox Signal, 2018, 29(17): 1727-1745.
- [27] OSAMA A, ZHANG J M, YAO J, et al. Nrf2: a dark horse in Alzheimer's disease treatment [J]. Ageing Res Rev, 2020, 64: 101206.
- [28] ROJO A I, PAJARES M, RADA P, et al. NRF2 deficiency replicates transcriptomic changes in Alzheimer's patients and worsens APP and TAU pathology [J]. Redox Biol, 2017, 13: 444-451.
- [29] SMITH M A, KUTTY R K, RICHEY P L, et al. Heme oxygenase - 1 is associated with the neurofibrillary pathology of Alzheimer's disease [J]. Am J Pathol, 1994, 145(1): 42-47.
- [30] CUADRADO A, MANDA G, HASSAN A, et al. Transcription factor NRF2 as a therapeutic target for chronic diseases: a systems medicine approach [J]. Pharmacol Rev, 2018, 70(2): 348-383.
- [31] KONG D L, YAN Y, HE X Y, et al. Effects of resveratrol on the mechanisms of antioxidants and estrogen in Alzheimer's disease [J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 8983752.
- [32] 苏永兴, 马争飞, 张蕾, 等. 青蒿素通过 Nrf2/HO - 1 通路改善 $A\beta_{1-42}$ 对 SH - SY5Y 细胞的细胞毒性作用[J]. 中风与神经疾病杂志, 2018, 35(7): 591-594.
- [33] 王珊, 褚红珊, 生晓娜, 等. 丹皮酚通过激活 Nrf2/HO - 1 通路改善阿尔茨海默病大鼠海马组织的氧化应激损伤 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2019, 27(12): 740-743.
- [34] 张霜梅, 祝维峰, 王安荣, 等. 红景天苷通过 Nrf2 - HO - 1 保护 $A\beta_{25-35}$ 诱导的原代皮层神经元损伤 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 7(1): 101-106.
- [35] 蔡菊, 袁永, 宋军营, 等. 六味地黄丸通过 Nrf2/HO - 1 通路抗氧化应激防治阿尔茨海默病的机制研究 [J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2023, 25(3): 1002-1010.
- [36] KIM E K, CHOI E J. Pathological roles of MAPK signaling pathways in human diseases [J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1802(4): 396-405.
- [37] KIM E K, CHOI E J. Compromised MAPK signaling in human diseases: an update [J]. Arch Toxicol, 2015, 89(6): 867-882.
- [38] KITAZAWA M, CHENG D, TSUKAMOTO M R, et al. Blocking IL - 1 signaling rescues cognition, attenuates tau pathology, and restores neuronal β - catenin pathway function in an Alzheimer's disease model [J]. J Immunol, 2011, 187(12): 6539-6549.
- [39] SCLIP A, TOZZI A, ABAZA A, et al. C - Jun N - terminal kinase has a key role in Alzheimer disease synaptic dysfunction in vivo [J]. Cell Death Dis, 2014, 5(1): e1019.
- [40] GAN X Q, HUANG S B, WU L, et al. Inhibition of ERK - DLP1 signaling and mitochondrial division alleviates mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease cybrid cell [J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1842(2): 220-231.
- [41] 林小玲, 柯维强, 唐文军, 等. 大黄酚对 $A\beta_{1-42}$ 致阿尔茨海默症大鼠学习记忆及海马 CA1 区组织 JNK 通路的影响 [J]. 中成药, 2022, 8(6): 1977-1981.
- [42] LI Y J, WANG B M, LIU C, et al. Inhibiting c - Jun N - terminal kinase (JNK) - mediated apoptotic signaling pathway in PC12 cells by a polysaccharide (CCP) from *Coptis chinensis* against Amyloid - β ($A\beta$) - induced neurotoxicity [J]. Int J Biol Macromol, 2019, 134: 565-574.
- [43] 孙伟明, 王凯, 郭威, 等. 齐墩果酸对阿尔茨海默病模型大鼠海马区 MAPK/ERK 通路相关蛋白表达的影响

- [J]. 时珍国医国药, 2017, 28(12): 2850 - 2852.
- [44] 黄德弘, 刘孟渊, 闫小峰. 白芍总苷对纤维状 A β 42 诱导脑内炎症因子及磷酸化 MAPK 信号分子表达的影响[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(6): 795 - 800.
- [45] 张兰, 邢颖, 叶翠飞, 等. 何首乌提取物对 APP 转基因拟痴呆小鼠 ERK 蛋白表达及磷酸化的影响[C]. 西宁: 现代化中药制剂发展与中药药理学研究交流会论文集, 2009: 245 - 250.
- [46] BANERJEE S, BIEHL A, GADINA M, et al. JAK - STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: current and future prospects [J]. *Drugs*, 2017, 77(5): 521 - 546.
- [47] JAIN M, SINGH M K, SHYAM H, et al. Role of JAK/STAT in the neuroinflammation and its association with neurological disorders [J]. *Ann Neurosci*, 2021, 28(3/4): 191 - 200.
- [48] CHIBA T, YAMADA M, AISO S. Targeting the JAK2/STAT3 axis in Alzheimer's disease [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2009, 13(10): 1155 - 1167.
- [49] GAO L, LI J Q, ZHOU Y Z, et al. Effects of baicalein on cortical proinflammatory cytokines and the intestinal microbiome in senescence accelerated mouse prone 8 [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2018, 9(7): 1714 - 1724.
- [50] LI J Q, ZHOU Y Z, DU G H, et al. Integration of transcriptomics and network analysis deciphers the mechanisms of baicalein in improving learning and memory impairment in senescence - accelerated mouse prone 8 (SAMP8) [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 865: 172789.
- [51] MA D L, HUANG R, GUO K W, et al. Cornel iridoid glycoside protects against STAT1 - dependent synapse and memory deficits by increasing N - methyl - D - aspartate receptor expression in a tau transgenic mice [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 671206.
- [52] ZHANG Y, WANG X Y, YANG X M, et al. Ganoderic acid A to alleviate neuroinflammation of Alzheimer's disease in mice by regulating the imbalance of the Th17/tregs axis [J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(47): 14204 - 14214.
- [53] 崔远武, 周震, 张琳琳, 等. 从 JAK/STAT 信号转导通路探讨益肾化浊方对神经干细胞定向分化的影响 [J]. *中医杂志*, 2016, 57(6): 512 - 515.
- [54] DELEYTO - SELDAS N, EFEYAN A. The mTOR - autophagy axis and the control of metabolism [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 655731.
- [55] YANG M M, LU Y M, PIAO W L, et al. The translational regulation in mTOR pathway [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(6): 802.
- [56] RAPAKA D, BITRA V R, CHALLA S R, et al. mTOR signaling as a molecular target for the alleviation of Alzheimer's disease pathogenesis [J]. *Neurochem Int*, 2022, 155: 105311.
- [57] ODDO S. The role of mTOR signaling in Alzheimer disease [J]. *Front Biosci*, 2012, 4(3): 941 - 952.
- [58] TRAMUTOLA A, TRIPLET J C, DOMENICO F D, et al. Alteration of mTOR signaling occurs early in the progression of Alzheimer disease (AD): analysis of brain from subjects with pre - clinical AD, amnesic mild cognitive impairment and late - stage AD [J]. *J Neurochem*, 2015, 133(5): 739 - 749.
- [59] 赵燕, 杨扶德. 梔子苷药理作用及其作用机制研究进展 [J]. *甘肃中医药大学学报*, 2021, 7(4): 89 - 92.
- [60] ZHANG Z H, WANG X J, ZHANG D, et al. Geniposide - mediated protection against amyloid deposition and behavioral impairment correlates with downregulation of mTOR signaling and enhanced autophagy in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Aging*, 2019, 11(2): 536 - 548.
- [61] 雷鑫, 叶树, 王国权, 等. 芦荟大黄素对阿尔茨海默病大鼠 PI3K/AKT/mTOR 通路介导自噬的影响 [J]. *安徽中医药大学学报*, 2022, 41(3): 71 - 78.
- [62] WANG Y H, CHEN F, WANG P W, et al. Study on myelin injury of AD mice treated with Shenzhiling oral liquid in the PI3K/Akt - mTOR pathway [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2020, 34: 2058738420923907.

收稿日期: 2024 - 02 - 27

作者简介: 崔华 (1996 -), 女, 山东青岛人, 博士研究生, 主要从事中西医结合治疗脑病研究。

通信作者: 程为平 (1958 -), 男, 黑龙江哈尔滨人, 医学博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 主要从事针灸治疗脑脊髓病研究。E - mail: CWP1958@163.com

编辑: 吴楠