

引用:孙悦,马进. 中医药调节信号通路治疗阿尔茨海默病的研究进展[J]. 湖南中医杂志, 2023, 39(10): 199-203.

中医药调节信号通路 治疗阿尔茨海默病的研究进展

孙悦¹, 马进²

(1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳, 110847;

2. 辽宁中医药大学附属第二医院, 辽宁 沈阳, 110034)

[关键词] 阿尔茨海默病; 中药; 信号通路; 综述; 学术性

[中图分类号] R277.791⁺.6 [文献标识码] A DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2023.10.046

阿尔茨海默病 (alzheimer's disease, AD) 是最常见的痴呆类型, 占有病例的 60%~80%^[1]。据统计, 全世界约有 5000 万 AD 患者, 由于人口老龄化, 预计到 2050 年总患病人数将增加至目前患病人数的 3 倍^[2]。AD 的发病机制复杂, 其神经病理学特征主要包括细胞内神经原纤维缠结 (NFTs)、神经炎斑块以及细胞外淀粉样斑块的积聚和沉积^[3], 随后可能会出现一系列病理改变, 如神经炎症、氧化应激、突触功能不良、线粒体功能障碍和神经元凋亡等^[4]。目前临床多采用多奈哌齐、美金刚等药物治疗, 但疗效局限。

中医学认为本病病位在脑髓, 髓减脑消, 神机失用则发为痴呆, 并根据 AD 的发病特点将其归属于“健忘”“神呆”“痴呆”等范畴。中医药治疗 AD 的病因病机以及治则治法等理论相对成熟, 结合中医药多途径、多靶点、多作用的特点, 治疗 AD 有其独特的优势, 进一步阐明 AD 发生发展的分子调节机制、将中医药与现代医学结合筛选新的药物靶点及探寻 AD 新的诊疗思路和研发新的治疗药物具有重要意义。

通过梳理文献发现, 近年来中医药治疗 AD 的机制主要涉及 5 条信号通路, 包括磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (AKT) 信号通路、核转录因子- κ B (NF- κ B) 信号通路、有丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路、Wnt/ β 连环蛋白 (β -catenin) 信

号通路、脑源性神经营养因子 (BDNF)/酪氨酸蛋白激酶 B (TrkB) 信号通路。本文结合 AD 的中医辨治, 就近年来中药通过调节信号通路治疗 AD 的研究进展进行综述, 以期对中医药临床及后续研究提供参考。

1 中药调控 AD 相关信号通路

1.1 PI3K/AKT 信号通路

1.1.1 PI3K/AKT 信号通路与 AD PI3K/AKT 信号通路在中枢神经系统中发挥重要作用, 通过磷酸化或形成一系列下游分子如 FoxO 家族成员、糖原合酶激酶-3 β (GSK-3 β)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 和肌动蛋白相关蛋白等复合物执行不同的生物学作用, 其参与细胞存活、自噬、神经发生、神经元增殖和分化、突触可塑性等的中枢神经系统的生理过程^[5]。研究发现, 激活 PI3K/AKT 信号通路可能有助于延缓 AD 的进展, 该信号通路的活化能够保护神经元免受 β -淀粉样蛋白 (A β) 诱导的神经毒性^[6]。且该途径下游的各种蛋白与 AD 的发生和发展密切相关, 例如 PI3K/AKT 信号通路功能不良导致其下游 GSK-3 β 活性升高, 诱导 tau 蛋白过度磷酸化在 AD 脑内形成神经纤维缠结^[7]。

1.1.2 基于 PI3K/AKT/GSK-3 β 通路治疗 AD 的中药 研究表明, 一些中医经典名方可以通过激活 PI3K/AKT 信号通路, 进一步使 GSK-3 β 磷酸化从而抑制其活性, 进而抑制神经元丢失以纠正

基金项目: 辽宁省教育厅科学技术重点攻关项目 (L202054); 辽宁省科技厅应用基础研究计划项目 (2023JH2/101300089)

第一作者: 孙悦, 女, 2021 级硕士研究生, 研究方向: 中医药治疗脑病

通信作者: 马进, 女, 医学博士, 主任医师, 研究方向: 中医药治疗脑病, E-mail: 18940158872@163.com

AD^[8-10]。酸枣仁汤出自《金匮要略》,有清热除烦、养血安神之效。龙清华等^[8]将 APP/PS1 双转基因 AD 小鼠用酸枣仁汤灌胃 30 d 后采用蛋白免疫印迹法(Western blot)检测小鼠海马中 pY607-PI3K、pS473-AKT 和 pS9-GSK-3 β 的蛋白表达,结果显示其表达均高于模型组,且治疗组可抑制小鼠神经元丢失,说明酸枣仁汤可通过调控 PI3K/AKT/GSK-3 β 通路从而达到治疗作用。开心散出自《备急千金要方》,具有安心肾、祛痰瘀、开心窍之功。实验研究表明 AD 小鼠模型组相较于空白组 PI3K、p-AKT 及 p-GSK3 β 蛋白表达显著降低,开心散组相较于模型组与之相反,说明了开心散可通过调控 PI3K/AKT/GSK3 β 通路来纠正 AD^[9]。大补元煎出自《景岳全书》,具有固本培元、大补气血之功。江曦等^[10]将大补元煎作用于 AD 大鼠,大鼠海马 B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)、p-AKT 与 p-GSK-3 β 蛋白表达水平均增加,证明其可能通过调控 PI3K/AKT/GSK-3 β 通路来减轻神经元损伤以防治 AD。

1.2 NF- κ B 信号通路

1.2.1 NF- κ B 信号通路与 AD NF- κ B 信号系统是一个高度动态的蛋白质相互作用网络,由相互调节的成分组成,NF- κ B/Rel 家族由 p50、p52、p65(Rel-A)、cRel 和 Rel-B 蛋白 5 个成员组成^[11]。这一信号通路的激活会引发不良的表型变化,如神经炎症、小胶质细胞的激活、氧化应激相关的并发症和细胞凋亡,这些不平衡进一步导致大脑或 AD 初始阶段的稳态异常,将正常神经元推向退化过程^[12]。NF- κ B 广泛参与细胞炎症反应,它已成为炎症性疾病研究的热点。研究表明,在 AD 大脑中,toll 样受体(TLRs)在小胶质细胞和神经元上过表达,TLRs 主要激活经典的 NF- κ B 信号通路,导致促炎因子的表达^[13]。

1.2.2 基于 NF- κ B 通路治疗 AD 的中药 中药可通过抑制 NF- κ B 蛋白表达、NF- κ B 通路蛋白磷酸化,进而减少炎症因子的表达以改善认知功能。王海英等^[14]建立 AD 炎症反应细胞模型,观察青蒿素对 BV2 细胞 NF- κ B 信号通路的影响,结果表明青蒿素可通过升高核因子 κ B 抑制蛋白 α (IKB α)、NF- κ B P65 的蛋白表达水平,降低 p-NF- κ B P65 和 p-IKB α 等的蛋白表达水平,达到减少炎症反应的发生以防治 AD 的作用。谢立

全等^[15]研究发现,淫羊藿苷中、高剂量组相较于 AD 模型大鼠组,其在 Morris 水迷宫中的逃避潜伏期减少,原平台象限停留时间和穿越平台次数增加,且探寻其作用机制可知中、高剂量组 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)、剪切化半胱氨酸天冬氨酸蛋白激酶-3(C-Caspase-3)、Toll 样受体 4(TLR4)、髓样分化因子 88(MyD88)、NF- κ B p65 蛋白表达显著低于模型组。宋琳等^[16]使用地黄饮子对 APP/PS1 双转基因 AD 小鼠进行治疗,通过免疫组化方法和 Western blot 检测法检测小鼠皮层和海马组织的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)和皮层区 p-NF- κ B p65,发现地黄饮子可以通过抑制 p-NF- κ B p65,降低 TNF- α 、IL-1 β 表达水平起到改善小鼠记忆能力的作用。

1.3 MAPK 信号通路

1.3.1 MAPK 信号通路与 AD MAPK 的主要信号通路包括 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)和细胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2)和 p38,该通路主要参与调节免疫反应、氧化应激和细胞凋亡^[17]。p38 MAPK 是慢性炎症性疾病的关键靶点,其可通过降低促炎细胞因子而显著减轻 AD 的神经炎症^[18]。MAPK-38 和 ERK1/2 磷酸化上调或活化触发 Tau 蛋白的过度磷酸化,进而促进神经原纤维缠结的形成,导致 AD 患者突触功能不良和认知功能受损^[19]。

1.3.2 基于 MAPK 通路治疗 AD 的中药 中药单体及中药复方能基于调控 MAPK 信号通路发挥降低炎症反应、抑制神经细胞凋亡、保护神经元以改善 AD 的作用。张会凯等^[20]实验发现,与模型组相比,不同剂量的参归益智方组均能使 AD 大鼠的 p-p38MAPK 表达显著降低,说明其可以通过降低炎症因子表达,抑制细胞凋亡治疗大鼠学习障碍。温晓强等^[21]发现,补益脾胃元气方药(人参、大补元煎、洗心汤)对 A β 诱导的海马神经元的作用机制可能与抑制 JNK 及 p38MAPK 信号通路,降低 p-JNK 和 p-p38MAPK 表达有关,进而保护海马神经元纠正 AD。刘爽等^[22]研究发现,一些具有补肾功效的药物(淫羊藿、补骨脂、制首乌、女贞子)可能通过调控 p-ERK1/2 蛋白表达,激活 ERK/MAPK 信号通路,从而对 A β 25-35 诱导的 AD 模型大鼠海马神经元起到保护作用,可明显提高 AD 模型大鼠认

知和记忆能力,抑制海马神经元凋亡。

1.4 Wnt/ β -Catenin 信号通路

1.4.1 Wnt/ β -Catenin 信号通路与 AD Wnt/ β -Catenin 信号转导被广泛认为是神经干细胞(如皮质前体细胞和多巴胺能前体细胞)在发育和成年期间稳态的重要调节因子^[23]。该信号传导障碍在 AD 发病机制中起着重要作用,其与突触丢失、神经元丢失、神经退行性疾病、A β 产生和沉积、tau 过度磷酸化、神经炎症和血脑屏障(BBB)破坏有关^[24]。研究表明 Wnt/ β -Catenin 途径可以调节 PC12 细胞内微管和神经丝的分布,以及磷酸化 tau 蛋白的表达水平^[25]。且有研究报道该信号的活化抑制了脑内 β 淀粉样蛋白的产生,其为 AD 的治疗提供了潜在的靶点^[26]。

1.4.2 基于 Wnt/ β -Catenin 通路治疗 AD 的中药

现有研究显示中药可以通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路,从而减少 tau 蛋白的过度磷酸化以及 β 淀粉样蛋白的产生等以达到治疗 AD 的作用。林玲等^[27]建立 AD 大鼠模型,探讨西红花苷的抗 AD 作用及作用机制,结果表明西红花苷可以增强大鼠学习能力,其作用机制与 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活相关,西红花苷可以显著上调 β -catenin、突触小泡蛋白(SYP)的表达,下调 GSK3 β 、p- β -catenin 的表达而发挥治疗 AD 的作用。Yao Y 等^[28]研究葛根素抗 AD 的作用机制,结果发现葛根素可以显著增加 β -catenin 表达,降低 GSK3 β 表达,通过调节 Wnt/ β -catenin 信号通路减少神经细胞中微管相关 tau 蛋白的过度磷酸化,从而达到保护神经、治疗 AD 的作用。李晓等^[29]研究发现黑逍遥散可以抑制 AD 模型大鼠海马区炎症,上调 IL-10、 β -catenin、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 蛋白表达水平,下调 IL-6 和 TNF- α 、GSK-3 β 蛋白表达水平,提示黑逍遥散治疗 AD 的作用可能是通过激活 Wnt/ β -catenin 通路实现的。

1.5 BDNF/TrkB 信号通路

1.5.1 BDNF/TrkB 信号通路与 AD BDNF 及其高亲和力受体 TrkB 在包括皮层和海马区在内的各种大脑区域广泛而强烈地表达,这些区域对学习和记忆至关重要^[30]。BDNF/TrkB 神经营养信号调节神经元的发育、分化和存活,缺乏 BDNF/TrkB 活性是 AD 神经变性的基础^[31]。BDNF/TrkB 减少会增加

炎性细胞因子和激活内源性酪氨酸激酶 2(JAK2)/信号传导和转录激活因子 3(STAT3)途径,导致转录因子 CCAAT 增强子结合蛋白 β (c/EBP β)/ δ -分泌酶途径的上调,该途径通过 δ -分泌酶和神经元丢失介导淀粉样前体蛋白(APP)和 Tau 蛋白片段化^[32]。研究者通过动物实验发现上调树突(TS)脑内 BDNF mRNA 的表达和 TrkB 受体的活化而激活 BDNF/TrkB 通路,可保护神经细胞从而改善认知^[33]。

1.5.2 基于 BDNF/TrkB 通路治疗 AD 的中药 研究证实中药可激活 BDNF/TrkB 通路,达到治疗 AD 的作用。李舒冉等^[34]建立 AD 小鼠模型,探讨藏药三味豆蔻汤的抗 AD 作用及机制,结果显示三味豆蔻汤能够治疗 AD,其作用机制与激活 BDNF/TrkB 信号通路有关,三味豆蔻汤能够上调 AD 小鼠海马区 BDNF、p-TrkB 的蛋白水平,从而改善模型小鼠的学习记忆能力。王欣波等^[35]发现安神定志方可以抑制 tau 蛋白的磷酸化,上调 BDNF 蛋白及 p-TrkB 的表达水平,提示安神定志方纠正 AD 的作用是通过激活 BDNF/TrkB 通路实现的。Du Q 等^[36]研究发现当归多糖通过激活 BDNF/TrkB/cAMP 反应元件结合蛋白(CREB)通路,逆转促炎细胞因子(TNF- α 、IL-1 β)水平的上调,从而改善 AD 患者记忆障碍。

2 中医药调控信号通路间的相互联系

AD 的发病机制相当复杂,各信号通路之间也不是单独存在的,而是相互作用达到治疗 AD 的作用。例如 BDNF 通过结合 TrkB 受体活化后进一步激活下游信号级联 MAPK/ERK1/2 和 PI3K/Akt 通路,进而维持细胞存活和突触可塑性调控 AD^[37]。PI3K 的激活导致 Akt 的激活,Akt 随后激活 mTOR, mTOR 的磷酸化起始,小胶质细胞发生活化,且 mTOR 进一步调节 NF- κ B 的活性比例^[17]。活化的小胶质细胞表达高水平的 TLR4,促进 NF- κ B 和 MAPKs 等炎症信号因子的诱导,可抑制该信号轴抗炎以纠正 AD^[38]。另有研究表明硒甲硫氨酸可以激活 PI3K/Akt 信号通路,从而抑制 GSK3 β 的活性,进一步激活 β catenin/细胞周期蛋白(Cyclin-D)信号通路,促进神经干细胞的增殖^[39]。且研究证实,激活 PI3K/Akt/Wnt/ β -catenin 信号传导对于促进与 AD 记忆功能相关的突触可塑性具有重要意义。

义^[40]。盛望等^[41]研究滋肾醒脑汤纠正 AD 的作用机制,结果发现滋肾醒脑汤可显著性升高 BDNF、TrkB 蛋白表达,且上调其下游信号 PI3K、Akt 蛋白表达,减少神经细胞凋亡。由此可见调控信号通路治疗 AD 的作用机制可能不依赖于单条信号通路发挥作用,且中药调控信号通路治疗 AD 仍可能通过多条信号通路起作用,需密切关注中药调控多种信号通路对疾病的级联作用,可为后续临床研究及药物治疗提供依据。

3 总结与展望

综上,近年来研究的中药单体、有效成分和中药复方具有补益脾肾、清热解毒、化痰祛瘀、补髓益智的功效,切中痴呆病因病机,且能有效调节多种信号通路的转导,调控 PI3K、NF- κ B P65、ERK1/2、 β -catenin、BDNF 等关键蛋白,减少具有损伤作用的炎性因子、促凋亡蛋白、氧化应激产物等的表达,减轻神经元损失,增加突触的可塑性,发挥脑保护作用,进而纠正 AD。通过总结中医药调控信号通路的作用机制及研究现状,以期为 AD 的治疗提供思路及依据。

AD 是常见的神经退行性疾病,其作用机制复杂,病程长,难以得到良好的治疗效果,而中医药通过整体观念、辨证论治等理论发挥其独特的治疗优势,对于减轻其症状、延缓其进展有着重要的作用,也成为近年来研究的热点。因此,中医药调控信号通路在 AD 中的作用机制的深入研究也至关重要。目前中医药调控信号转导治疗 AD 的研究中还存在一些问题:1) 信号通路是一个复杂的网络,每种中药单体或者复方可能通过其中一条或者多条通路发挥治疗 AD 的作用,但目前对于中医药可能作用于多种通路相互影响的作用机制的研究仍较局限;2) 研究多从中药单体或有效成分入手,跟中医药临床用药有出入,难以推广应用于临床;3) 现有研究对于中医理论和通路之间的联系仍不够紧密,中医药的组方配药特色不足,且中药成分较为复杂,对 AD 的调控作用机制还未有比较确切的分析,还需要更进一步探索深层次信号通路作用机制。未来需完善相关细胞学实验、动物学实验、临床实验,将现代医药机制与传统中医药相结合,更深层次地科学地解释其药理作用机制,将中医药更好地推广于临床,也同时为中医药治疗 AD 开拓更广阔的前景。

参考文献

- [1] 田金洲,解恒革,王鲁宁,等. 中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南(2020 年版)[J]. 中华老年医学杂志,2021,40(3):269-283.
- [2] 韩广卉,康盛华,余虹霓,等. 星形胶质细胞-神经元偶联失衡在 AD 发生进展中的作用及益肾填髓中药的干预机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(8):1-9.
- [3] TREJO-LOPEZ J A, YACHNIS A T, PROKOP S. Neuropathology of Alzheimer's disease[J]. Neurotherapeutics, 2022, 19(1):173-185.
- [4] LIU X, WANG K, WEI X, et al. Interaction of NF- κ B and Wnt/ β -catenin signaling pathways in Alzheimer's disease and potential active drug treatments[J]. Neurochem Res, 2021, 46(4):711-731.
- [5] LONG H Z, CHENG Y, ZHOU Z W, et al. PI3K/AKT signal pathway: A target of natural products in the prevention and treatment of Alzheimer's disease and Parkinson's disease[J]. Front pharmacol, 2021, 12:648636.
- [6] 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.
- [7] WANG Y, ZHENG A, YANG H, et al. "Olfactory three-needle" acupuncture enhances synaptic function in A β 1-42-induced Alzheimer's disease via activating PI3K/AKT/GSK-3 β signaling pathway[J]. J Integr Neurosci, 2021, 20(1):55-65.
- [8] 龙清华,赵贵宾,丁莉,等. 基于 PI3K/AKT/GSK-3 β 信号通路探讨酸枣仁汤对 APP/PS1 双转基因痴呆小鼠海马神经元突触损伤的改善作用[J]. 中华中医药杂志,2020,35(5):2546-2551.
- [9] 李妍,时悦,李巍,等. 开心散调控 PI3K/Akt/GSK3 β 信号通路促进 AD 模型小鼠脑内神经再生[J]. 中药药理与临床,2020,36(5):73-78.
- [10] 江曦,孙傲,张毅洁,等. 大补元煎联合运动通过调控 PI3K/Akt/GSK-3 β 信号通路改善 AD 大鼠学习记忆能力[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(20):1-7.
- [11] GIRIDHARAN S, SRINIVASA M. Mechanisms of NF- κ B p65 and strategies for therapeutic manipulation[J]. J Inflamm Res, 2018, 11:407-419.
- [12] JHA N K, JHA S K, KAR R, et al. Nuclear factor-kappa β as a therapeutic target for Alzheimer's disease[J]. J Neurochem, 2019, 150(2):113-137.
- [13] SUN E, MOTOLANI A, CAMPOS L, et al. The pivotal role of NF- κ B in the pathogenesis and therapeutics of Alzheimer's disease[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(16):8972.
- [14] 王海英,李慧源,罗红月,等. 青蒿素调控 NF- κ B 信号通路介导阿尔茨海默病炎症反应细胞模型的研究[J]. 中国医科大学学报,2018,47(6):552-555,561.
- [15] 谢立全,陈远园. 淫羊藿苷对阿尔茨海默病模型大鼠海马区 TLR4/MyD88/NF- κ B p65 信号通路的影响[J]. 新中医, 2023, 55(1):6-12.
- [16] 宋琳,白晓蕾,朴钟源,等. 地黄饮子对 APP/PS1 小鼠 IL-1、TNF- α 和 NF- κ B p65 的影响[J]. 辽宁中医杂志,2020, 47

- (1):187-190,225-226.
- [17] DHAPOLA R,HOTA S S,SARMA P,et al. Recent advances in molecular pathways and therapeutic implications targeting neuroinflammation for Alzheimer's disease[J]. *Inflammopharmacology*,2021,29(6):1669-1681.
- [18] LEE J K,KIM N J. Recent advances in the inhibition of p38 MAPK as a potential strategy for the treatment of Alzheimer's disease[J]. *Molecules*,2017,22(8):1287.
- [19] SAAD EL-DIN S,RASHED L,MEDHAT E,et al. Active form of vitamin D analogue mitigates neurodegenerative changes in Alzheimer's disease in rats by targeting Keap1/Nrf2 and MAPK-38p/ERK signaling pathways[J]. *Steroids*,2020,156:108586.
- [20] 张会凯,刘亚敏,冀绪,等. 参归益智方对阿尔茨海默病大鼠海马组织 VEGF、p-p38 MAPK 表达的影响[J]. *安徽中医药大学学报*,2014,33(2):66-69.
- [21] 温晓强,第五永长,岳涛,等. 补益脾胃元气方药对 A β 诱导的海马神经元 JNK 及 p38MAPK 信号通路相关蛋白及其磷酸化表达的影响[J]. *四川中医*,2019,37(6):25-28.
- [22] 刘爽,徐家淳,孙伟明,等. 补肾法中药调控 ERK/MAPK 信号通路对 A β 25-35 诱导的阿尔茨海默病大鼠模型的神经保护作用研究[J]. *中国中医急症*,2022,31(11):1909-1912.
- [23] GAO J,LIAO Y,QIU M,et al. Wnt/ β -Catenin signaling in neural stem cell homeostasis and neurological diseases[J]. *Neuroscientist*,2021,27(1):58-72.
- [24] MACYCKO J R,WANG N,ZHAO J,et al. Suppression of Wnt/ β -Catenin signaling is associated with downregulation of wnt1, PORCN, and Rspo2 in Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurobiol*,2023,60(1):26-35.
- [25] TIAN Z,ZHANG X,ZHAO Z,et al. The Wnt/ β -catenin signaling pathway affects the distribution of cytoskeletal proteins in A β treated PC12 cells[J]. *J Integr Neurosci*,2019,18(3):309-312.
- [26] JIA L,PINA-CRESPO J,LI Y. Restoring Wnt/ β -catenin signaling is a promising therapeutic strategy for Alzheimer's disease[J]. *Mol Brain*,2019,12(1):104.
- [27] 林玲,刘国良,杨丽娜,等. 西红花苷基于 Wnt/ β -catenin 信号通路改善阿尔茨海默病大鼠的空间记忆[J]. *中国老年学杂志*,2021,41(1):153-157.
- [28] YAO Y,CHEN X,BAO Y,et al. Puerarin inhibits β amyloid peptide 142-induced tau hyperphosphorylation via the Wnt/ β catenin signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*,2017,16(6):9081-9085.
- [29] 李晓,胡亦明,韦春昕,等. 基于 Wnt/ β -catenin 信号通路探讨黑逍遥散对 AD 模型大鼠神经炎症的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*,2022,28(11):33-41.
- [30] NUMAKAWA T,ODAKA H. The role of neurotrophin signaling in age-related cognitive decline and cognitive diseases[J]. *Int J Mol Sci*,2022,23(14):7726.
- [31] WANG Z H,XIANG J,LIU X,et al. Deficiency in BDNF/TrkB neurotrophic activity stimulates δ -Secretase by upregulating C/EBP β in Alzheimer's disease[J]. *Cell Rep*,2019,28(3):655-669.
- [32] LIAO J,CHEN C,AHN E H,et al. Targeting both BDNF/TrkB pathway and delta-secretase for treating Alzheimer's disease[J]. *Neuropharmacology*,2021,197:108737.
- [33] ZHENG H,NIU S,ZHAO H,et al. Donepezil improves the cognitive impairment in a tree shrew model of Alzheimer's disease induced by amyloid- β 1-40 via activating the BDNF/TrkB signal pathway[J]. *Metab Brain Dis*,2018,33(6):1961-1974.
- [34] 李舒冉,范方,陆璐,等. 藏药三味豆蔻汤通过 BDNF/TrkB 信号通路对阿尔茨海默病模型小鼠学习记忆能力的影响[J]. *中华中医药杂志*,2021,36(9):5486-5489.
- [35] 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.
- [36] DU Q,ZHU X,SI J. Angelica polysaccharide ameliorates memory impairment in Alzheimer's disease rat through activating BDNF/TrkB/CREB pathway[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*,2020,245(1):1-10.
- [37] 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.
- [38] ESKANDARI S,SAJADIMAJD S,ALAEI L,et al. Targeting common signaling pathways for the treatment of stroke and alzheimer's: A comprehensive review[J]. *Neurotox Res*,2021,39(5):1589-1612.
- [39] ZHENG R,ZHANG Z H,CHEN C,et al. Selenomethionine promoted hippocampal neurogenesis via the PI3K-Akt-GSK3 β -Wnt pathway in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2017,485(1):6-15.
- [40] HU Y,CHEN W,WU L,et al. TGF- β 1 restores hippocampal synaptic plasticity and memory in alzheimer model via the PI3K/Akt/Wnt/ β -Catenin signaling pathway[J]. *J Mol Neurosci*,2019,67(1):142-149.
- [41] 盛望,胡国恒,陈培亮,等. 基于 BDNF/TrkB/PI3K/Akt 信号通路的滋肾醒脑汤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*,2022,29(3):53-58.

(收稿日期:2023-05-27)

[编辑:徐霜俐]