

中药通过调控自噬信号通路治疗阿尔茨海默症的研究进展

张婧凡^{1,2}, 陈益敏^{1,2,3}, 谢喆尧^{1,2}, 欧静^{1,2}, 曾楚华^{1,2,4*}

¹湖北民族大学医学部, 湖北 恩施

²湖北民族大学风湿性疾病发生与干预湖北省重点实验室, 湖北 恩施

³湖北民族大学附属民大医院, 湖北 恩施

⁴云南中医药大学基础医学院, 云南 昆明

收稿日期: 2023年10月16日; 录用日期: 2023年11月29日; 发布日期: 2023年12月11日

摘要

阿尔茨海默症是大脑中枢神经系统常见的神经退行性疾病, 因其发病机制复杂, 尚无有效策略可以治疗。自噬是指溶酶体将异常折叠蛋白和衰老或受损细胞器进行降解和清除的过程, 具有维持细胞内环境稳态的作用, 自噬的功能失调会加速阿尔茨海默症的发展。多项研究发现中药可以通过调节细胞自噬, 保护神经元, 清除受损线粒体, 减少毒性蛋白和淀粉样斑块的积累, 有效防治阿尔茨海默症。基于相关研究, 对中药通过调控自噬信号通路治疗阿尔茨海默症的研究进展进行综述, 为中药治疗阿尔茨海默症提供依据。

关键词

中药, 阿尔茨海默症, 自噬, 信号通路

Progress of Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Alzheimer's Disease by Modulating Autophagy Signaling Pathway

Jingfan Zhang^{1,2}, Yimin Chen^{1,2,3}, Zheyao Xie^{1,2}, Jing Ou^{1,2}, Chuhua Zeng^{1,2,4*}

¹Department of Medicine, Hubei Minzu University, Enshi Hubei

²Hubei Provincial Key Laboratory of Occurrence and Intervention of Rheumatic Diseases, Hubei Minzu University, Enshi Hubei

³Hospital of Minda, Hubei Minzu University, Enshi Hubei

⁴School of Basic Medicine, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming Yunnan

*通讯作者。

文章引用: 张婧凡, 陈益敏, 谢喆尧, 欧静, 曾楚华. 中药通过调控自噬信号通路治疗阿尔茨海默症的研究进展[J]. 中医学, 2023, 12(12): 3404-3410. DOI: 10.12677/tcm.2023.1212508

Abstract

Alzheimer's disease is a common neurodegenerative disease of the central nervous system of the brain, and there is no effective strategy to treat it because of its complex pathogenesis. Autophagy is the process by which lysosomes degrade and remove abnormally folded proteins and senescent or damaged organelles, which has the function of maintaining the homeostasis of the intracellular environment, and dysfunction of autophagy will accelerate the development of Alzheimer's disease. Several studies have found that traditional Chinese medicine can effectively prevent and control Alzheimer's disease by regulating cellular autophagy, protecting neurons, clearing damaged mitochondria, and reducing the accumulation of toxic proteins and amyloid plaques. Based on the relevant studies, the research progress of traditional Chinese medicine in treating Alzheimer's disease by regulating autophagy signaling pathway is reviewed to provide a basis for the treatment of Alzheimer's disease by traditional Chinese medicine.

Keywords

Chinese Medicine, Alzheimer's Disease, Autophagy, Signaling Pathway

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)是大脑中枢神经系统常见的神经退行性疾病, 其以脑组织 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)积聚、tau 蛋白磷酸化过度为特征, 病理改变包括淀粉样斑块沉积、脑萎缩、神经原纤维缠结等, 临床常表现为记忆力下降、认知功能减退、言语表达异常及人格改变等, 最终引起行动能力丧失甚至死亡[1]。由于人口老龄化加剧, 全球大约有 5500 万人患有 AD, 85 岁以上老年人的发病率为 32% [2]。AD 已成为继心脑血管疾病、恶性肿瘤之后老年人的第三大致残致死疾病, 危害身体健康的同时, 也带给患者巨大的心理压力[3]。

自噬(autophagy)是指溶酶体将异常折叠蛋白和衰老或受损细胞器进行降解和清除的过程, 具有维持细胞内环境稳态的作用[4]。一般情况下, 自噬同时参与生成和降解途径并使两者处于动态平衡的状态, 维持神经元细胞的稳态[5]。在 AD 的进展过程中, 自噬是异常的, 功能失调的自噬导致突变的毒性蛋白 A β 和 Tau 积累, 从而增加神经元的死亡[6]。因此自噬的功能失调可能会加速 A β 的沉积, 导致 AD 发展。自噬受多个信号通路的调节, 如哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路、同源性磷酸酶张力蛋白诱导激酶 1 (phosphatase and tensin homolog induced kinase 1, PINK1)/帕金森蛋白(Parkinson protein, Parkin)通路、核因子 κ B (Nuclear Factor kappa-B, NF- κ B)通路、腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated Protein Kinase, AMPK)通路、核因子红样-2 相关因子 2 (nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2)通路等均参与自噬形成到降解的全过程[7]。中药通过调控自噬防治阿尔茨海默症的研究未艾方兴, 因此, 本文对近年来中药通过调控自噬信号通路治疗阿尔茨海默症的研究进展进行综述。

2. 调控 mTOR 信号通路

mTOR 通路是以复合物 mTORC1 和 mTORC2 的形式存在的, 控制细胞生长代谢, 调节蛋白合成。mTORC1 对雷帕霉素敏感, 通过磷酸化使自噬起始蛋白 UNC-51 样激酶 1 (UNC-51-like kinase 1, ULK1)、自噬相关蛋白 (autophagy-related gene, ATG) 13、ATG14 失活, 从而阻断自噬小体的形成, 是自噬的关键调节剂[8] [9]。此外, 在 mTORC1 的另一层调控中, mTORC1 通过抑制 beclin1 来下调 ULK1 的稳定性, 从而抑制自噬的诱导[10]。总体来说, 抑制 mTOR 通路可上调自噬水平。

黄丽萍等[11]采用网络药理学研究方法, 将阿尔茨海默病的关键靶点与二至丸化合物进行分子对接, 发现有 35 个成分都通过作用于 PI3K/AKT/mTOR 信号通路诱导自噬, 提示其可能是二至丸防治 AD 的潜在信号通路。谢苗[12]的研究发现, AD 患者脑中存在大量过度激活的小胶质细胞, 改良三甲散可以下调 PI3K、p-AKT、Beclin1 的表达, 上调 p62、p-mTOR 的表达, 提示改良三甲散通过影响 PI3K/AKT/mTOR 信号通路调节神经炎症和过度自噬, 提高对 AD 神经元细胞的保护。关慧波[13]等的研究指出, AD 患者体内 mTOR 信号通路存在异常, 地黄饮子可以通过下调 4E-BP 和 p70S6K 的 mRNA 和蛋白的表达, 抑制 mTOR 信号通路, 从而起到防治 AD 的作用。张运辉[14]等借助网络药理学方法, 发现 AD 的靶基因与四君子汤作用的靶基因通过 mTOR 通路介导的自噬相互作用, 并通过体外实验证明四君子汤通过下调 APP、Caspase-3、Bax、mTOR mRNA 的表达, 一定程度上能抑制 mTOR 通路介导的自噬。王晋平等[15]研究表明, 益肺温阳化浊汤可以降低 AD 模型大鼠的 PI3K、Akt、Beclin1、泛素样微管相关蛋白轻链 3 (microtubule associated protein light chain 3, LC3) 蛋白表达水平, 增强 mTOR 蛋白表达, 激活 PI3K/Akt-mTOR 通路, 增强神经细胞自噬作用, 增强细胞清除 A β 的能力, 减轻 A β 对神经元的毒性作用, 从而发挥其改善认知功能的作用。杨洋[16]等研究发现在 APP/PS1 小鼠的大脑中, 益智清心方延缓了 mTOR 的异常磷酸化, 通过抑制 mTOR 信号通路上调 Beclin1 和 LC3II, 下调 p62 蛋白的表达促进自噬, 减少淀粉样斑块形成, 降低 A β 水平来改善 AD。

3. 调控 PINK1/Parkin 信号通路

线粒体功能障碍直接损伤脑内神经元和突触的结构, 是 AD 的发病机制之一。线粒体自噬是自噬的一种选择性形式, 由于饥饿或氧化应激等信号被细胞用来降解功能失调的线粒体, 对其进行质量控制, 保证线粒体数量及能量代谢维持一个健康的线粒体网络, 线粒体裂变提供了一种机制来清除线粒体中受损和功能失调的分子[17]。PINK1/Parkin 信号通路是线粒体自噬的经典途径, 当线粒体损伤时, PINK1 在线粒体外膜上积累, 形成一个由 TOM 复合物亚基和 PINK1 同型二聚体组成的超复合物, 促进 PINK1 的自磷酸化和激活, 激活后的 PINK1 通过其在 Ser65 残基上的磷酸化导致 Parkin 的激活[18]。而 Parkin 则连接 E2 泛素偶联酶和 E3 泛素连接酶协同作用, 放大泛素反应[19]。PINK1/Parkin 启动了一个正反馈回路, 导致受损的线粒体被磷酸化泛素链覆盖, 通过线粒体吞噬适配器增强其与泛素链的结合, 促进受损线粒体的选择性自噬[20]。泛素化的线粒体通过包括 p62 在内的自噬受体蛋白被自噬体膜识别, 在与 LC3 相互作用下被招募到自噬体中与溶酶体融合形成自噬溶酶体, 随后受损的线粒体被降解[21] [22] [23]。因此, 受损的线粒体最终通过 p62 与 LC3 结合, 以自噬的途径被降解。

杨苗等[24]研究发现, 当归芍药散能通过上调 AD 大鼠脑内 PINK1、Parkin 的表达, 激活 LC3-p62 自噬流, 调控 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬加快受损的线粒体的清除, 发挥神经保护作用。陆晓华等[25]研究发现, 细叶远志皂苷可通过激活 PINK1/Parkin 信号通路来诱导 APP/PS1 小鼠脑组织线粒体的自噬, 促进自噬体与溶酶体的融合, 提高自噬水平, 增强清除受损线粒体的能力。林珍梅[26]研究发现, 三七总皂苷能通过调控线粒体自噬的 PINK1 下游通路, 尤其是影响 Parkin 蛋白参与的线粒体自噬方式, 调节神经细胞线粒体自噬稳态, 产生治疗 AD 的效果。邱文乔[27]研究发现, 延龄草皂苷可通过提高 LC3II、

PINK1、Parkin 的表达, 激活 PINK1/Parkin 通路诱导的线粒体自噬, 促进神经元中 A β 、Tau 等 AD 致病蛋白的清除。

4. 调控 NF- κ B 信号通路

NF- κ B 是一种转录因子, 除了调节细胞存活、凋亡和炎症激活外, 还参与了自噬的调控[28]。核因子 κ B 抑制蛋白(inhibitor of NF- κ B, I κ B)被蛋白酶水解后, 形成 NF- κ B 二聚体进入细胞核激活转录。研究发现[29], 下调内源性 ATG5 可增加 NF- κ B P65 磷酸化和 NF- κ B 的转录活性, 而过表达的 ATG5 减弱了 NF- κ B 的信号传导, 表明提高自噬水平可抑制 NF- κ B 的促炎作用。另一方面, NF- κ B 也可以通过增加自噬抑制因子 c-Jun 氨基末端激酶 1 (c-Jun N-terminal Kinase1, JNK1)的表达降解自噬底物, 从而抑制自噬[30]。

李明成等[31]研究发现, 黑逍遥散可通过抑制 NOX2/ROS/NF- κ B 信号通路, 降低 A β 表达, 缓解神经炎症损伤, 提高 AD 小鼠的学习记忆能力。黄丽萍等[32]研究发现, 二精丸可通过抑制 TLR4/NF- κ B/NLRP3 信号通路, 下调 NF- κ B P65、p-NF- κ B P65、I κ B α 、p-I κ B α 蛋白表达, 抑制 NF- κ B 核转位, 减少海马 A β 沉积和 p-Tau 表达, 发挥抑制神经炎症作用, 改善 AD 大鼠的学习记忆能力。夏青[33]研究发现, 补脑扶神方能减少 AD 模型大鼠 NF- κ B 蛋白表达水平, 抑制炎症反应过程, 保护神经元。贺则凡[34]研究发现, 加味不忘散可下调 APP/PS1 转基因小鼠海马组织中 NF- κ B p65 及肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor- α , TNF- α)表达, 抑制促炎因子的释放来保护神经元。刘继平[35]等研究发现, 七福饮可通过抑制 AGEs/RAGE/NF- κ B 通路的激活, 降低模型大鼠海马内炎症反应发挥拮抗 AD 的作用。刘学风等[36]研究发现, 改良三甲散能下调 AD 模型细胞上清液中 NF- κ B 和 JNK 的表达, 抑制 NF- κ B 信号通路, 对受损细胞起到保护作用。

5. 调控 AMPK 信号通路

AMPK 以异源三聚体的形式存在, 是真核细胞中广泛表达的调节细胞能量的关键分子[37]。当各种原因导致细胞内腺嘌呤核苷三磷酸(Adenosine triphosphate, ATP)含量降低时, AMPK 被激活, 通过产生并抑制消耗 ATP 的合成代谢途径来恢复能量稳态, 在细胞生长、自噬、凋亡等过程中发挥重要作用, 是自噬的激活剂之一[38] [39]。ULK1 是自噬的关键启动因子, 其活性主要受 AMPK 基因的组合调控。AMPK 活化后, 通过与磷酸化的 ULK1 结合形成 AMPK/ULK1 复合物, 促进下游通路的激活。有研究发现[40], ULK1 通过磷酸化 AMPK 的三个亚基(AMPK- α , β 和 γ), 为 AMPK 活性提供潜在的负反馈。新的研究表明[41], AMPK 参与了 A β 水平的调控, 靶向 AMPK 活化的新型合成化合物被鉴定为有望促进 A β 清除的先导分子。

孙梦捷等[42]研究发现, 地黄饮子可以下调 AMPK 的磷酸化水平, 上调 ULK1 的磷酸化水平和 Beclin-1、LC3-II/LC3-I 蛋白表达, 调节 AD 小鼠体内的能量代谢异常, 促进脑组织能量稳态恢复, 改善自噬障碍, 提高神经细胞自噬水平。杨苗等[43]研究发现, 当归芍药散能通过激活 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号通路抑制线粒体裂变, 促进线粒体融合, 改善 AD 大鼠脑内能量供应来防治 AD。田梦杰等[44]利用网络药理学发现, 大补元煎可通过 AMPK 信号通路拮抗 AD, 并通过 APP/PS1 小鼠验证了大补元煎能上调小鼠海马 p-AMPK α -Thr172、SIRT1 蛋白表达, 激活 AMPK/SIRT1 信号通路来抑制 AD 的神经炎症, 改善神经元丢失。

6. 调控 Nrf2 信号通路

除上述通路外, Nrf2 信号通路也参与了自噬相关基因的调控, 包括 ULK1、ATG7 和 ATG5 [45]。Nrf2 是一种核转录因子, 对细胞的自噬、氧化和凋亡均有调节作用[46]。激活后的 Nrf2 从 KELCH 样 ECH 关联蛋白 1 (KELCH-like ECH-associated protein 1, Keap1)中分离, 从细胞质转移到细胞核, 在细胞核内协调

一系列抗氧化反应元件依赖的基因[47]。Keap1 是靶向 Nrf2 的泛素连接酶复合物的适配器, p62 的转录受到 Nrf2 正调控, 分离的 Keap1 与 LC3-II 和 p62 相互作用, 促进自噬小体的形成, 缓解 Nrf2 的抑制[48]。

赵芬[49]研究发现, 补脑扶神方能通过调节 Nrf2 信号通路, 抑制氧化应激反应, 保护 AD 大鼠海马神经元细胞。李琳等[50]研究发现, 地骨皮提取物通过调控 Nrf2 下调 Keap1 蛋白的表达, 减轻细胞凋亡和炎性损伤, 改善高血糖 AD 小鼠的认知功能。新的研究发现[51], 阿里红多糖通过激活 Nrf2/ARE 信号通路, 下调 Keap1 蛋白及 mRNA 的表达, 激活 Nrf2, 修复 AD 模型大鼠的脑组织损伤, 改善记忆障碍。肖芝[52]研究发现, 中药复方益智健脑颗粒能上调 Nrf2 的表达, 改善 A β 代谢, 实现其对 AD 的治疗。

7. 结语与展望

AD 的病因病机复杂多样, 中药可多通路、多靶点干预 AD, 在 AD 的治疗中具有独特优势, 大量研究表明中药可以通过调控自噬相关信号通路防治阿尔茨海默症, 主要包括调控 mTOR 信号通路、PINK1/Parkin 信号通路、NF- κ B 信号通路、AMPK 信号通路和 Nrf2 信号通路, 通过增强自噬水平达到延缓认知功能衰退的作用。但在基础研究和临床探索方面, 均存在一些尚未解决的重要问题。

首先, 自噬是一个从形成到降解的过程, 单纯检测几个蛋白的论据是不充分的, 从多个阶段检测多个指标来验证完整的自噬途径是研究其在疾病中发挥作用的关键。其次, 当前使用的促自噬药物不仅能激活自噬, 还可能干扰其他细胞功能, 引发不良反应, 长期或过度激活的自噬甚至会导致细胞死亡。因此, 发掘一种能有效激活自噬, 但长期使用也是安全的药物是非常有必要的。此外, 在临床探索方面, 中药调控自噬治疗 AD 的临床研究较少, 需要开展更多临床试验研究提供参考数据。

总之, 中药调控自噬信号通路的治疗方案为防治阿尔茨海默症提供了新思路, 但这一研究领域还在继续发展。在我们能够充分利用自噬调节剂的治疗潜力之前, 还有许多问题需要解决。相信今后会有更多有关中药调控自噬信号通路的作用机制得到揭示, 为防治阿尔茨海默症提供更为可靠的理论依据。

基金项目

国家自然科学基金项目(82060831)。

参考文献

- [1] Basaly, V., Hill, J., Bihagi, S.W., et al. (2021) Developmental Perfluorooctanesulfonic Acid (PFOS) Exposure as a Potential Risk Factor for Late-Onset Alzheimer's Disease in CD-1 Mice and SH-SY5Y Cells. *Neurotoxicology*, **86**, 26-36. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2021.06.008>
- [2] Zhang, X.X., Tian, Y., Wang, Z.T., et al. (2021) The Epidemiology of Alzheimer's Disease Modifiable Risk Factors and Prevention. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, **8**, 313-321. <https://doi.org/10.14283/jpad.2021.15>
- [3] Nedelec, T., Couvy-Duchesne, B., Monnet, F., et al. (2022) Identifying Health Conditions Associated with Alzheimer's Disease up to 15 Years before Diagnosis: An Agnostic Study of French and British Health Records. *The Lancet Digital Health*, **4**, 169-178. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(21\)00275-2](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(21)00275-2)
- [4] Yang, Z. and Klionsky, D.J. (2010) Mammalian Autophagy: Core Molecular Machinery and Signaling Regulation. *Current Opinion in Cell Biology*, **22**, 124-131. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2009.11.014>
- [5] Tung, Y.T., Wang, B.J., Hu, M.K., et al. (2012) Autophagy: A Double-Edged Sword in Alzheimer's Disease. *Journal of Biosciences*, **37**, 157-165. <https://doi.org/10.1007/s12038-011-9176-0>
- [6] Li, Q., Liu, Y. and Sun, M. (2017) Autophagy and Alzheimer's Disease. *Cellular and Molecular Neurobiology*, **37**, 377-388. <https://doi.org/10.1007/s10571-016-0386-8>
- [7] Levine, B. and Kroemer, G. (2019) Biological Functions of Autophagy Genes: A Disease Perspective. *Cell*, **176**, 11-42. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.09.048>
- [8] Liu, G.Y. and Sabatini, D.M. (2020) mTOR at the Nexus of Nutrition, Growth, Ageing and Disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **21**, 183-203. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0199-y>
- [9] Kim, Y.M., Jung, C.H., Seo, M., et al. (2015) mTORC1 Phosphorylates UVRAG to Negatively Regulate Autophago-

- some and Endosome Maturation. *Molecular Cell*, **57**, 207-218. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.11.013>
- [10] Kim, Y.C. and Guan, K.L. (2015) mTOR: A Pharmacologic Target for Autophagy Regulation. *Journal of Clinical Investigation*, **125**, 25-32. <https://doi.org/10.1172/JCI173939>
- [11] 黄丽萍, 燕波, 侯敏, 等. 网络药理学探究二至丸防治阿尔茨海默病的物质基础与作用机制[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(21): 4211-4217.
- [12] 谢苗. 改良三甲散通过调控神经炎症与自噬及凋亡治疗老年性痴呆病的机制研究[D]: [博士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
- [13] 关慧波, 周妍妍, 徐丽, 等. 地黄饮子对转基因果蝇 AD 模型 mTOR 信号通路中 4E 结合蛋白和 p70 核糖体 S6 蛋白激酶表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(2): 531-533.
- [14] 张运辉, 周小青, 伍大华, 等. 基于网络药理学的四君子汤治疗阿尔茨海默病作用机制研究[J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33(2): 313-321.
- [15] 王晋平, 吴林, 古联, 等. 益肺温阳化浊汤调控 PI3K/Akt-mTOR 信号通路保护 AD 大鼠神经细胞的作用机制研究[J]. 内科, 2019, 14(4): 381-386.
- [16] Yang, Y., Wang, Z., Cao, Y., et al. (2019) Yizhiqingxin Formula Alleviates Cognitive Deficits and Enhances Autophagy via mTOR Signaling Pathway Modulation in Early Onset Alzheimer's Disease Mice. *Frontiers in Pharmacology*, **10**, Article No. 1041. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01041>
- [17] Ionescu-Tucker, A. and Cotman, C.W. (2021) Emerging Roles of Oxidative Stress in Brain Aging and Alzheimer's Disease. *Neurobiology of Aging*, **107**, 86-95. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2021.07.014>
- [18] Quinn, P., Moreira, P.I., Ambrosio, A.F., et al. (2020) PINK1/PARKIN Signalling in Neurodegeneration and Neuroinflammation. *Acta Neuropathologica Communications*, **8**, Article No. 189. <https://doi.org/10.1186/s40478-020-01062-w>
- [19] 陈晓虹, 刘敏丽. PINK1/Parkin 通路介导的线粒体自噬在神经系统损伤中的研究进展[J]. 延安大学学报(医学科学版), 2023, 21(3): 99-103.
- [20] 郑小惠, 刘坤, 辛航阔, 等. 线粒体自噬在神经退行性疾病中调控的研究进展[J]. 中国畜牧兽医, 2023, 50(2): 490-499.
- [21] Yu, J.D. and Miyamoto, S. (2021) Molecular Signaling to Preserve Mitochondrial Integrity against Ischemic Stress in the Heart: Rescue or Remove Mitochondria in Danger. *Cells*, **10**, Article No. 3330. <https://doi.org/10.3390/cells10123330>
- [22] Guan, R., Zou, W., Dai, X., et al. (2018) Mitophagy, a Potential Therapeutic Target for Stroke. *Journal of Biomedical Science*, **25**, Article No. 87. <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0487-4>
- [23] Gladkova, C., Maslen, S.L., Skehel, J.M., et al. (2018) Mechanism of Parkin Activation by PINK1. *Nature*, **559**, 410-414. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0224-x>
- [24] 杨苗, 于文静, 贺春香, 等. 基于 PINK1-Parkin 介导的线粒体自噬研究当归芍药散对 AD 大鼠的影响[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(2): 534-541.
- [25] 陆晓华, 金桂芳, 余河汉, 等. 基于 PINK1/Parkin 信号通路研究细叶远志皂苷对 AD 模型小鼠脑组织线粒体自噬的影响[J]. 中国药房, 2021, 32(22): 2748-2754.
- [26] 林珍梅. 三七总皂苷调节氧化应激-线粒体自噬治疗 AD 的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 南宁: 广西中医药大学, 2018.
- [27] 邱文乔. 基于自噬研究延龄草皂苷 DTCA 与 ETCA 改善 AD 的作用及机制[D]: [硕士学位论文]. 泸州: 西南医科大学, 2021.
- [28] 姜一弘, 张丹, 张天择, 等. 核因子 κ B(NF- κ B)信号通路在炎症与肿瘤中作用的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2018, 34(12): 1130-1135.
- [29] Peng, X., Wang, Y., Li, H., et al. (2019) ATG5-Mediated Autophagy Suppresses NF-kappaB Signaling to Limit Epithelial Inflammatory Response to Kidney Injury. *Cell Death & Disease*, **10**, Article No. 253. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1483-7>
- [30] Verzella, D., Pescatore, A., Capece, D., et al. (2020) Life, Death, and Autophagy in Cancer: NF-kappaB Turns up Everywhere. *Cell Death & Disease*, **11**, Article No. 210. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2399-y>
- [31] 李明成, 周君, 胡韵韵, 等. 黑逍遥散调控 NOX2/ROS/NF- κ B 信号通路干预 AD 模型小鼠小胶质细胞极化[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(15): 4027-4038.
- [32] 黄丽萍, 卢龙辉, 杨喜洋, 等. 基于 TLR4/NF- κ B/NLRP3 通路探讨二精丸减轻 AD 大鼠神经炎症的作用及机制[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(3): 770-777.

- [33] 夏青. 补脑扶神方对 AD 模型大鼠炎症反应及 NF- κ B 蛋白表达的影响[D]: [硕士学位论文]. 恩施: 湖北民族学院, 2018.
- [34] 贺则凡. 加味不忘散对 APP/PS1 转基因小鼠学习记忆、海马 NF- κ B 及相关炎症因子表达的影响[D]: [硕士学位论文]. 太原: 山西医科大学, 2020.
- [35] 刘继平, 王倩倩, 胡宗苗, 等. 七福饮对 AD 模型大鼠 AGEs/RAGE/NF- κ B 通路的影响[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(1): 9-11.
- [36] 刘学风, 张赓, 刘涛. 改良三甲散对 AD 大鼠细胞模型相关信号通路的调节作用[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(10): 2305-2307.
- [37] Hardie, D.G., Schaffer, B.E. and Brunet, A. (2016) AMPK: An Energy-Sensing Pathway with Multiple Inputs and Outputs. *Trends in Cell Biology*, **26**, 190-201. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2015.10.013>
- [38] 智猛, 那俊夫, 曹奇, 等. 基于中医气血理论探究 AMPK/mTOR 信号通路与自噬的关系[J]. 中华中医药学刊, 2023, 42(3): 80-84.
- [39] Liu, W., Jiang, Y., Sun, J., et al. (2018) Activation of TGF-Beta-Activated Kinase 1 (TAK1) Restricts *Salmonella typhimurium* Growth by Inducing AMPK Activation and Autophagy. *Cell Death & Disease*, **9**, Article No. 570. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0612-z>
- [40] Zhao, Y., Zhang, Y., Zhang, J., et al. (2020) Molecular Mechanism of Autophagy: Its Role in the Therapy of Alzheimer's Disease. *Current Neuropharmacology*, **18**, 720-739. <https://doi.org/10.2174/1570159X18666200114163636>
- [41] Vingtdeux, V., Chandakkar, P., Zhao, H., et al. (2011) Novel Synthetic Small-Molecule Activators of AMPK as Enhancers of Autophagy and Amyloid-Beta Peptide Degradation. *The FASEB Journal*, **25**, 219-231. <https://doi.org/10.1096/fj.10-167361>
- [42] 孙梦捷, 余虹霓, 韩广卉, 等. 地黄饮子改善 AD 小鼠脑星形胶质细胞能量代谢障碍及自噬损伤的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(8): 19-26.
- [43] 杨苗, 于文静, 贺春香, 等. 当归芍药散对 AD 大鼠线粒体稳态及 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(3): 9-16.
- [44] 田梦杰, 龙清华, 曾楚华, 等. 基于网络药理学研究大补元煎防治 AD 的作用机制及 AMPK/SIRT1 信号通路验证[J/OL]. 中国免疫学杂志: 1-20. https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=UQzSFoOd3SeC_B1BRCdI9sChI5BY3mMIlb_izpTi3cdOdcIjpev09vfs9NEkoJ9eelThUV83w-cVYcOJAm1wFYjL6RVY_0f4JgBtrIYjqn_vNdu3NLS149oy9RpHnmJmszw512PpQYs=&uniplatfor m=NZKPT, 2022-10-13.
- [45] Pajares, M., Jimenez-Moreno, N., Garcia-Yague, A.J., et al. (2016) Transcription Factor NFE2L2/NRF2 Is a Regulator of Macroautophagy Genes. *Autophagy*, **12**, 1902-1916. <https://doi.org/10.1080/15548627.2016.1208889>
- [46] Shokeir, A.A., Hussein, A.M., Barakat, N., et al. (2014) Activation of Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2 (Nrf2) and Nrf-2-Dependent Genes by Ischaemic Pre-Conditioning and Post-Conditioning: New Adaptive Endogenous Protective Responses against Renal Ischaemia/Reperfusion Injury. *Acta Physiologica (Oxford)*, **210**, 342-353. <https://doi.org/10.1111/apha.12164>
- [47] Hong, S.J., Dawson, T.M. and Dawson, V.L. (2004) Nuclear and Mitochondrial Conversations in Cell Death: PARP-1 and AIF Signaling. *Trends in Pharmacological Sciences*, **25**, 259-264. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2004.03.005>
- [48] 杨根梦, 洪仕君, 王一航, 等. Keap1/Nrf2/p62 和 NLRP3 炎性小体与自噬调节作用的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(3): 103-107.
- [49] 赵芬. 基于 Nrf2 信号通路探讨补脑扶神方对 AD 模型大鼠氧化应激的影响[D]: [硕士学位论文]. 恩施: 湖北民族大学, 2022.
- [50] 李琳, 刘颖, 张凡, 等. 地骨皮提取物改善高血糖阿尔茨海默病小鼠认知功能的机制研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2021, 23(2): 196-199.
- [51] 苏丽燕·赛力木江, 依木然·马瑞士, 丛媛媛, 等. 阿里红多糖通过激活 Nrf2/ARE 通路改善阿尔茨海默病大鼠海马及脑皮层的氧化应激损伤[J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33(1): 89-96.
- [52] 肖芝. 益智健脑颗粒对 AD 模型大鼠海马区 Nrf2 和 8-iso-PGF2 α 表达的影响[D]: [硕士学位论文]. 长沙: 中南大学, 2012.