

续断及其有效成分的抗痴呆作用及研究进展

崔金帅¹, 刘妍¹, 王子颖^{1*}, 陈刚^{1,2*}

(1. 暨南大学中医学院, 脑病个性化防治跨学科研究所, 广东 广州 510632; 2. 地方病与少数民族疾病教育部重点实验室 (贵州医科大学), 贵州 贵阳 550004)

摘要: 痴呆是由脑部疾病引起的严重认知功能障碍的一系列疾病, 中医认为与肾的亏虚密切相关, 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、脑卒中 (cerebral stroke) 引起的痴呆及血管性痴呆 (vascular dementia, VAD) 等是最常见的痴呆类型。续断 (*Dipsaci Radix*) 是川续断科植物川续断 (*Dipsacus asper* Wall. ex Henry) 的干燥根, 具有补肝肾、强筋骨、通血脉的功效。续断包含三萜皂苷类、环烯醚萜苷类等主要化学成分, 近年来研究发现续断及其有效成分具有改善痴呆的作用, 其多靶点的分子机制值得深入研究。本综述将通过总结分析近年来续断改善痴呆的研究报道, 为进一步挖掘其在痴呆防治上的机制及应用提供参考。

关键词: 续断; 痴呆; 阿尔茨海默病; 脑卒中; 血管性痴呆

中图分类号: R966 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2022)10-3057-10

Research progress on the anti-dementia effect of *Dipsaci Radix* and its active compounds

CUI Jin-shuai¹, LIU yan¹, WANG Zi-ying^{1*}, CHENG Gang^{1,2*}

(1. *Interdisciplinary Institute of Individualized Prevention and Treatment of Encephalopathy, School of Traditional Chinese Medicine, Jinan University, Guangzhou 510632, China;* 2. *Key Laboratory of Endemic and Minority Diseases of Ministry of Education, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China*)

Abstract: Dementia is a series of diseases with severe cognitive decline caused by brain diseases, that closely related to kidney deficiency in traditional Chinese medicine, including Alzheimer's disease (AD), dementia caused by cerebral stroke, vascular dementia (VAD) and so on. *Dipsaci Radix* is the dried root of *Dipsacus asper* Wall. ex Henry and its curative effects mainly focus on nourishing the liver and kidney, strengthening muscles and bones, as well as dredging blood vessels. The main chemical components of *Dipsaci Radix* are triterpenoid saponins and iridoid glycosides. In recent years, studies have found that *Dipsaci Radix* and its active compounds could ameliorate dementia symptoms *via* multiple targets and molecular mechanisms. In this review, we summarize the recent research progress of *Dipsaci Radix* in dementia prevention, which will provide reference for further exploration of its mechanism and application in the prevention and treatment of dementia.

Key words: *Dipsaci Radix*; dementia; Alzheimer's disease; cerebral stroke; vascular dementia

收稿日期: 2022-06-16; 修回日期: 2022-08-23.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82104416); 中央高校基本科研业务费专项资金资助项目 (21621005); 广东省基础与应用基础研究基金 (2021A1515110571); (贵州医科大学) 地方病与少数民族疾病教育部重点实验室开放基金资助项目 (FZSW-2021-001).

*通讯作者 E-mail: wangzy@jnu.edu.cn; chengang@jnu.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2022-0729

痴呆 (dementia) 是一种隐匿起病、慢性进展的中枢神经系统退行性病变, 主要临床特征为进行性认知功能障碍和行为异常。在世界范围内, 痴呆患病人数呈逐年上升趋势。在中国, 目前约有 1 000 万痴呆患者, 预计到 2050 年, 我国患者将超过 4 000 万^[1]。中国面临的问题和挑战主要是人口结构老龄化的加剧及缺乏有效的预防和治疗方法。国际上关于痴呆的药物研

究均未取得令人满意的治疗效果。中医药在防治痴呆方面具有潜在的优势,其中,中药续断 (*Dipsaci Radix*) 在痴呆及神经退行性疾病的防治上的应用价值受到一定的关注。

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、脑卒中 (cerebral stroke) 引起的痴呆及血管性痴呆 (vascular dementia, VAD) 等是最常见的痴呆类型,其他还包括代谢障碍性痴呆、路易体痴呆、额颞叶痴呆、帕金森病痴呆等^[2] (图 1)。

中医认为,痴呆是由七情内伤、久病年老等病因,导致髓减脑消,神机失用,以呆傻愚笨为主要临床表现的一种神志疾病。痴呆病因以内因为主,多由气血不足,肾精亏虚,痰瘀阻痹,渐使脑髓空虚,脑髓失养。病机为髓减脑消,神机失用。其病位在脑,与心肝脾肾功能失调密切相关。痴呆证候上一般虚实夹杂,本虚标实。治疗原则虚则补之,肾与髓密切相关,故补肾益精填髓是治疗痴呆的关键;同时也要注意痰瘀阻滞脑络,实则泻之,开窍醒神通络,标本兼治^[3]。

续断 (川续断) 首载于《神农本草经》,为上品药,是川续断科植物川续断 (*Dipsacus asper* Wall. ex Henry) 的干燥根,具有补肝肾、强筋骨、续折伤、止崩漏、安胎等功效^[4]。《神农本草经》云:“主伤寒,补不足,金疮,痈疡,折跌,续筋骨,妇人乳难,久服益气力”^[5]。续断在

临床上多用于肝肾不足所致的腰膝酸软等病症,亦用于风湿痹痛及跌打损伤等病症。根据中医脏腑理论,五脏中,肾为肝之母,肝肾同源,肝肾之间相互滋养,精血互生。而补肾益精,填髓充脑是中医治疗痴呆,特别是老年痴呆症的重要治则治法。研究表明,续断及其各种有效成分确实都显示出在其痴呆疾病方面具有一定改善作用^[6]。本文将重点阐述续断对于 AD、脑卒中引起的痴呆及 VAD 上的研究进展。

1 中西医学对痴呆的认识

1.1 中西医学对 AD 的认识

AD 属中医学“痴呆”范畴。最早可追溯到《灵枢·天年》:“六十岁,心气始衰,苦忧悲,血气懈惰,故好卧。……八十岁,肺气衰,魄离,故言善误”^[7]。其病因病机和治法治则与中医“呆病”治疗大法相同。本病是一种全身性疾病,基本病机是髓海不足,神机失用。由精气血不足,髓海失充,脑失所养,或气火痰瘀诸邪内阻,上扰清窍所致。其病因与肾亏、气滞、痰阻、血瘀等密切相关。治疗方法以补肾填精益髓、豁痰通窍活血为主。

西医学又将 AD 称为“老年痴呆”,是一种隐匿性的进行性发展的,以认知功能障碍和记忆损害为特征的中枢神经系统疾病^[8]。现代医学认为,AD 主要的发病原因与机制尚不明确,目前有较多研究表明其发病机制主要与老年斑、神经原纤维缠结 (neurofibrillary

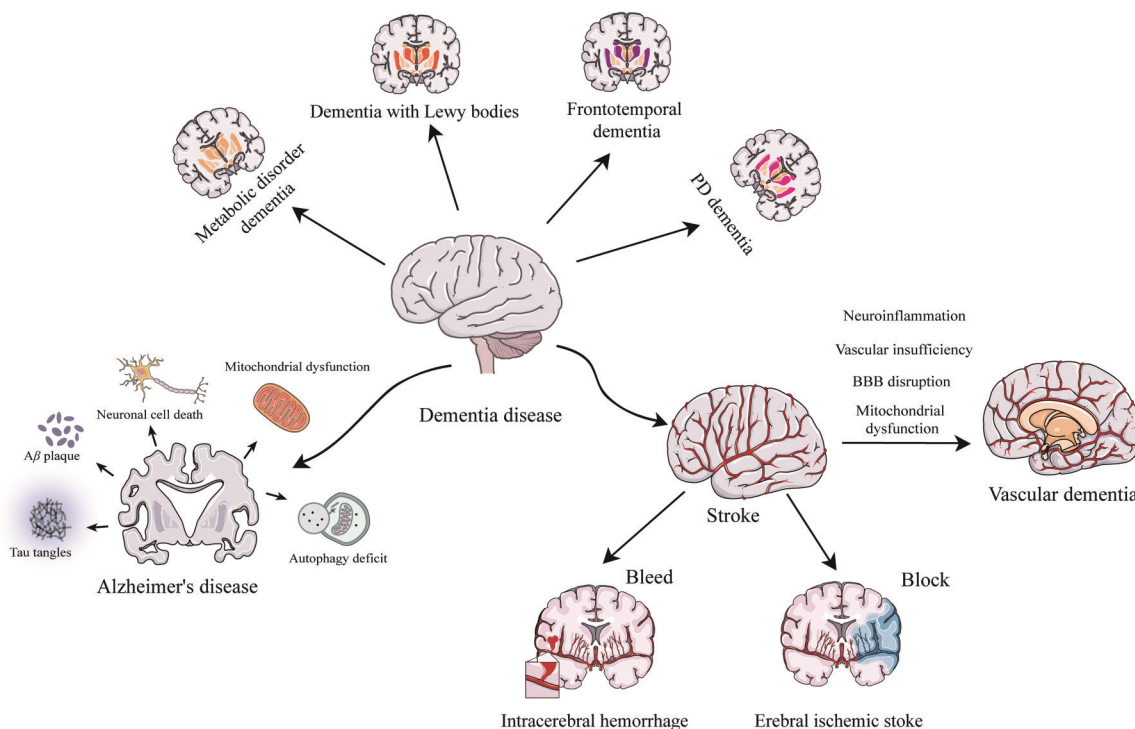


Figure 1 Schematic diagram of different types of dementia. Alzheimer's disease (AD), dementia caused by cerebral stroke, and vascular dementia (VAD) are the most common types of dementia, and others include metabolic disorder dementia, Lewy body dementia, frontotemporal dementia, and Parkinson's disease (PD) dementia. BBB: Brain blood barrier

tangles, NFTs)、神经元丢失、氧化应激、免疫炎症、线粒体功能障碍、细胞凋亡等密切相关^[9,10]。患者脑皮层含有大量的老年斑及NFTs,临床上多表现为记忆力减退、语言障碍、情绪及行为失控等。目前对AD的发病机制存在多种假说,如 β -淀粉样蛋白(amyloid β , A β)、Tau蛋白磷酸化、胆碱能、神经炎症、突触可塑性、氧化应激等^[11]。

1.2 中西医学对脑卒中引起痴呆的认识

中医学上称脑卒中为中风,是以突然昏仆、半身不遂、肢体麻木、舌蹇不语、口舌歪斜、偏身麻木等为主要表现的脑部疾病。中风有外风和内风之分^[12]。《医学衷中参西录·治内外中风方》:“内中风之证,曾见于《内经》。而《内经》初不名为内中风,亦不名为脑充血,而实名之为煎厥、大厥、薄厥。……盖肝为将军之官,不治则易怒,因怒生热,煎耗肝血,遂致肝中所寄之相火,掀然暴发,挟气血而上冲脑部,以致昏厥”^[13]。本文主要论述内风。内风属内伤病证,与西医学的中风(即脑卒中引起的痴呆)类似。多因气血逆乱、脑脉痹阻或血溢于脑所致。主要是由于正气虚弱,肝风内动,造成心、肝、脾、肾脏腑阴阳失调,或有饮食、情志、劳倦内伤诱因,致气血运行受阻,肌肤筋脉失于濡养,或阴亏于下,肝阳暴涨,阳化风动,血随气逆,上冲于脑,蒙蔽清窍,或导致脑脉痹阻,血溢脑脉之外致卒然昏仆、半身不遂诸症而发病^[14]。《普济本事方》第一章中风肝胆筋骨诸风的续断汤,是以续断为君药治疗中风疾病^[15]。

西医学的脑卒中又称“中风”“脑血管意外”(cerebralvascular accident, CVA)。与中医学病名虽同为“中风”,但二者所属体系有别。现代医学认为,脑卒中是一种急性脑血管疾病,是由于脑部血管突然破裂或因血管阻塞导致血液不能流入大脑而引起脑组织损伤的一组疾病,包括缺血性卒中和出血性卒中。根据《卒中后认知障碍管理专家共识2021》,脑卒中引起的认知功能障碍又分为“卒中后认知障碍”和“卒中后痴呆”,多是发生于脑卒中、脑血管病后3~6个月出现认知功能下降或伴有痴呆的症状^[16]。本文将主要阐述脑卒中引起的痴呆,即“卒中后痴呆”。目前关于脑卒中引起痴呆的机制研究主要集中在血脑屏障改变、神经胶质细胞损伤、线粒体功能障碍、内质网应激、溶酶体损伤等方面^[17]。

1.3 中西医对VAD的认识

VAD与中医痴呆中的“痴呆症”同属“呆病”、“善忘”的范畴。中医治疗VAD主要从活血化瘀、通络涤痰、益气养血、滋补肝肾等方面着手。邓振明等^[18]曾提出“中风痴呆病”的病名以对应西医学的“血管性痴呆”。血管性痴呆病位主要在心、脑,与痴呆病病因相

通。有医家认为络脉受损致^[19]、玄府致病^[20]及三焦气化失司理论^[21]也是VAD发病的原因。在调理本虚标实的基础上,疏通气血通道,可有效地改善VAD的临床症状^[22]。

西医学上,VAD是指由缺血性卒中、出血性卒中等各种脑血管因素异常致脑部缺血、缺氧、灌注不足,最终导致认知功能障碍的一种脑血管疾病,属于非变性病痴呆。VAD甚至比AD更为常见^[23]。目前关于VAD的研究认为,异常的神经炎症、自噬和凋亡使内皮细胞和神经元细胞损伤,从而导致脑血管疾病和认知功能障碍的发生和进展^[24]。

2 中医古籍中的续断及不同炮制方法的应用

中医古籍中关于续断(川续断)的记载繁多。《本草备要》^[25]:“补肝肾,理筋骨。苦温补肾,辛温补肝。能宣通血脉而理筋骨。主伤中,补不足。”《神农本草经读》^[25]:“参此以形为治,续断有肉有筋,如人筋在肉中之象,而色带紫带黑,为肝肾之象;气味苦温,为少阳、阳明火土之气化。故伤于经络,而能散之。”从中医古籍中可以看出,续断临床上多用于治疗骨伤科疾病,并多从肝肾入手。中医上讲,肝藏血,肾藏精,精血互生,乙癸同源。而肾主骨生髓,这与中医治疗痴呆的思路不谋而合。

中医临床用药中,常用的续断制品包括生续断、盐续断和酒续断。其中盐续断和酒续断尤为常用。且不同的炮制方法亦有不同的临床效果。盐续断引药下行,重在下焦(下焦释义:《中医基础理论》:“关于上、中、下三焦的部位划分,……脐以下至二阴为下焦,包括肝、肾、大肠、小肠、膀胱和女子胞等。”《温病条辨》:“中焦不治则传下焦,肝与肾也。”),具有提高人体免疫力、滋补肝肾的作用,多用于腰膝酸软,重在补肾;酒续断热以制寒,协同增效,多用于风湿痹痛,跌扑损伤。汪建平等^[26]通过研究发现,炮制后的续断水分减少,溶出率增加;在对生续断、盐续断、酒续断中的微量元素的测定中发现,盐续断、酒续断中锌(zinc, Zn)、锰(manganese, Mn)、硒(selenium, Se)的含量均有所上升。陈旭等^[27]采用小鼠耳肿实验进行抗炎研究,发现给予生续断、盐续断、酒续断(各20 g·kg⁻¹,共7天)后,对肿胀度的抑制率分别为生续断25.85%、盐续断16.94%、酒续断29.97%,结果显示三者均可起到抗炎作用,其中酒续断抗炎效果最好。金叶等^[28]分别通过生续断、盐续断、酒续断和不同制法的牛膝配伍,发现续断散可改善神经细胞-大鼠嗜铬细胞瘤PC12细胞诱导的AD模型的受损细胞,且含有盐续断配伍给药组效果最佳。

3 续断及其有效成分改善痴呆的研究

3.1 续断的化学成分

现代研究发现, 续断的化学成分主要包括三萜皂苷类、环烯醚萜类、生物碱类和其他成分等, 且三萜皂苷类和环烯醚萜类在续断中的含量最为丰富^[29]。

高秀芝等^[30-32]研究并总结出川续断中有 20 种三萜皂苷类, 包括川续断总皂苷、川续断皂苷 A (dipsacus saponin A)、川续断皂苷 B (dipsacus saponin B)、川续断皂苷 C (dipsacus saponin C)、川续断皂苷 D (asperosaponin D, ASD)、川续断皂苷 X (dipsacus saponin X)、威岩仙皂苷 A (cauloside A)、川续断皂苷 V、川续断皂苷 VI (asperosaponin VI)、川续断皂苷 VII 等。其中川续断总皂苷、川续断皂苷 B、ASD、川续断皂苷 VI 被证实为续断抗痴呆中起主要作用的成分。三萜皂苷类在痴呆, 尤其是 AD 的治疗方面具有重要作用。Gong 等^[33]研究发现, ASD 具有较强的抗炎作用。此外, 续断中三萜皂苷类化合物里含有的齐墩果酸、熊果酸 (ursolic acid, UA) 被证实对于神经系统疾病具有一定的改善作用^[34]。Wang 等^[26]研究发现经过炮制后的续断 (盐续断、酒续断) 较生续断的 UA 含量高。

研究发现, 川续断中含有 19 种环烯醚萜类化合物, 包括獐牙菜苷 (swertiamarin)、马钱子苷 (loganin)、吴茱萸苷 (cantleyoside)、川续断苷 A (dipsanoside A)、

川续断苷 B (dipsanoside B)、川续断苷 C、川续断苷 D、川续断苷 E、川续断苷 F、川续断苷 G 等^[35,36]。张进强等^[37]通过马钱子苷中、高浓度的细胞培养实验, 发现其对神经干细胞的有丝分裂、神经再生和少突胶质细胞再生方面有促进作用。Ji 等^[38]发现环烯醚萜苷中的化合物对 PC12 细胞中淀粉样蛋白 A β_{25-35} (amyloid β_{25-35}) 诱导的细胞死亡具有神经保护作用。

续断还含有其他化学成分如酚醛类、生物碱和挥发油类, 在抗痴呆、脑保护、镇静、抗惊厥、保护心脑血管等方面具有良好活性。川续断中含有 15 种酚醛酸类化合物、3 种生物碱 [龙胆碱 (gentianine)、喜树碱、坎特莱因碱]、6 种木质素、30 种挥发油、维生素 E、蔗糖和其他化合物等^[39,40]。续断中部分化合物结构式如图 2 所示。

3.2 续断及其有效成分抗痴呆研究

3.2.1 续断及其有效成分对 AD 的研究

随着对 AD 研究的深入, 研究发现, A β 是淀粉样斑块的主要组成成分, 也是导致 AD 的致病性多肽^[41]。神经炎症斑块是 AD 的关键标志物之一, 由 A β 组成, 会引起神经炎症、神经元丢失、突触信号传导异常、线粒体功能障碍等, 最终导致痴呆^[42]。俞维英等^[43]在造模后第 2 天开始, 通过低剂量 (180 mg·kg⁻¹)、中剂量 (540 mg·kg⁻¹)、高剂量 (1 620 mg·kg⁻¹) 的川续断总皂苷 30 天连续灌胃给

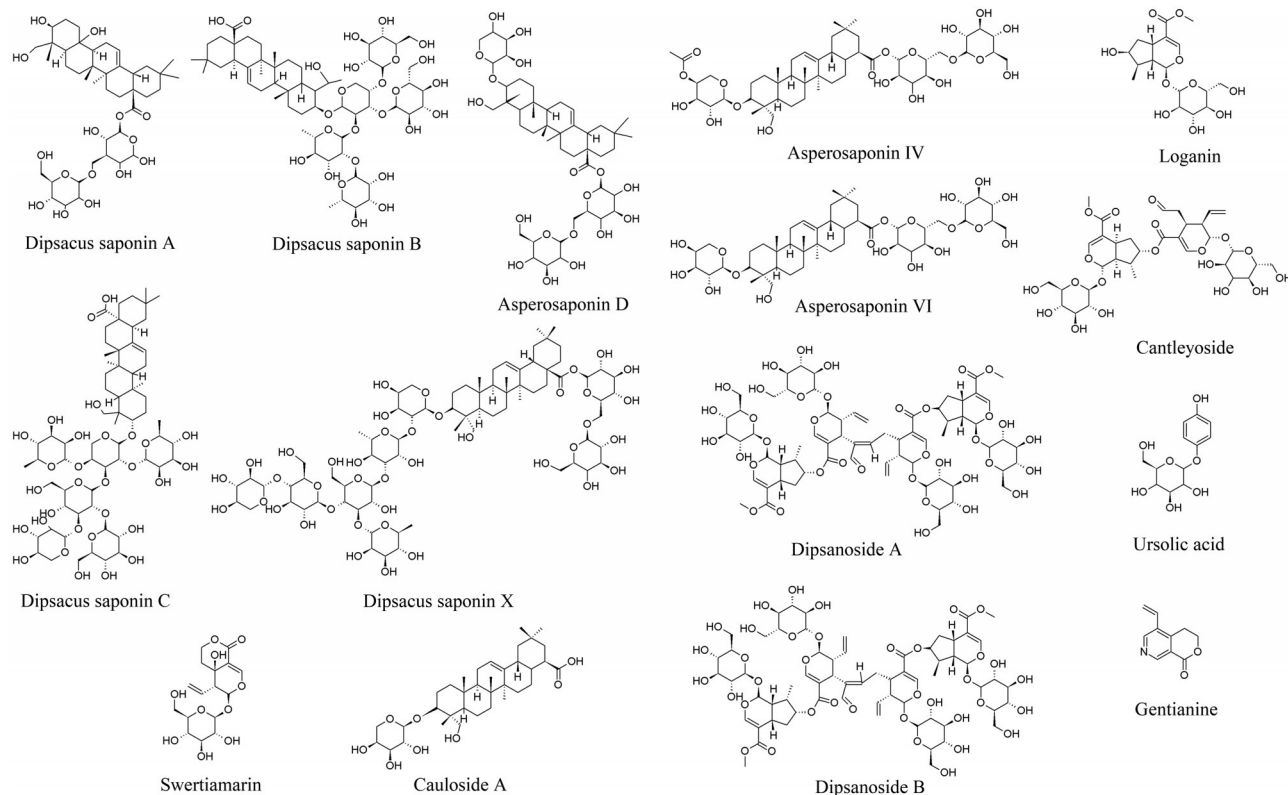


Figure 2 The chemical structures of different compounds isolated from Dipsaci Radix

药发现,在水迷宫测试中,与模型组相比,川续断总皂苷给药组潜伏期,游泳路程明显缩短,穿越平台次数明显增加,表明川续断总皂苷可改善大鼠的空间记忆学习能力,且高剂量组($1\ 620\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)效果最优。免疫印迹实验结果显示,给予川续断总皂苷后,各剂量组大鼠脑组织低密度脂蛋白受体相关蛋白1(low density lipoprotein receptor-related protein 1, LRP1)蛋白表达显著升高,表明川续断总皂苷可改善 $A\beta$ 诱导的大鼠学习记忆损伤。 $A\beta$ 在脑内过量沉积可导致NFTs,引起AD^[44,45]。Zhou等^[46]采用 $A\beta_{25-35}$ 诱导的PC12细胞损伤评估其细胞保护作用,当ASD为 $100\ \text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时,细胞存活率增加约1/3,从而防止细胞活力丧失和细胞凋亡。Ji等^[47]研究显示,ASD对PC12细胞中 $A\beta_{25-35}$ 诱导的细胞毒性具有保护作用。其他研究表明^[48],ASD通过下调大鼠内皮素转换酶2(endothelin-converting enzyme 2, ECE2)基因和 $\alpha 2$ -巨球蛋白($\alpha 2$ -macroglobulin, A2M)基因的相对表达量来改善 $A\beta_{25-35}$ 诱导的PC12细胞损伤。有研究证实,续断总皂苷可显著提高斑马鱼的认知能力和学习能力,中和 $A\beta$ 神经毒性,增加神经元存活率,减少 $A\beta$ 沉积引起的细胞凋亡,改善AD患者的症状。

Zhang等^[49]研究发现,灌胃给药续断提取物5个月,可改善铝暴露模型大鼠的认知功能障碍,阻止铝的神经毒性,同时续断提取物可改善铝诱导的认知和神经退行性变化与其引起的氧化性脑损伤,防止海马 $A\beta$ 免疫反应性过表达。Xing等^[50]研究表明,通过对模型鼠水迷宫、Y迷宫测试,ASD逆转了水迷宫和Y迷宫任务中由 $A\beta_{1-42}$ 引起的记忆障碍,可抑制 $A\beta_{1-42}$ 损伤后大脑中小胶质细胞和星形胶质细胞的激活,并可抑制 $A\beta_{1-42}$ 诱导的炎性细胞因子的产生, $A\beta_{1-42}$ 通过增加凋亡降低神经元细胞活力,给予ASD之后,可降低磷酸化蛋白激酶(phosphorylated protein kinase B, p-Akt)蛋白表达,逆转 $A\beta_{1-42}$ 诱导的细胞凋亡。

NFTs的发生也是AD的主要病因之一。其中Tau蛋白是NFTs的重要组成部分,也是AD等一系列神经退行性疾病的标记物^[51]。正常情况下,Tau对神经元的生长和发育起重要作用,可促进微管组装,维持微管稳定性。病理状态下,Tau蛋白过度或异常磷酸化,造成其对微管的亲和力降低,使微管解聚、轴突运转出现障碍,导致微管的不稳定和塌陷,进而引发AD^[52,53]。Tau蛋白会引起神经元过度活跃,进而可能增加 $A\beta$ 的产生。郭晓燕中药复方-好忘方(HWF)中以续断作为君药配伍,来改善AD模型小鼠认知功能障碍^[54]。该研究采用东莨菪碱造模,并分别给予HWF 7天和14天给药,结果显示HWF给药组明显降低了磷酸化Tau的蛋白表达量,表明HWF可有效改善AD模型小鼠认知障碍。

胆碱能假说认为AD的产生是由于AD患者脑内的神经递质存在缺陷,导致胆碱能神经元受到损伤^[55]。该假说认为乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)浓度下降、胆碱能活性下降的主要原因是乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE)和乙酰胆碱转移酶(choline acetyltransferase, ChAT)的活性下降^[56]。临床抗AD药物中,包括他克林、多奈哌齐、加兰他敏和卡巴拉汀等都与该假说密切相关^[57]。Xing等^[58]发现ASD对兴奋性神经毒素石蜡酸注射引起的学习和记忆障碍具有保护作用。该研究通过ASD($90\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)灌胃27天,观察大鼠在Morris水迷宫和Y迷宫中的行为表现,并通过化学方法检测胆碱能功能。水迷宫结果显示,给药后,模型大鼠的潜伏期和游泳距离明显减少,穿越平台次数明显增加。Y迷宫结果显示,给予ASD的大鼠完整进臂次数高于模型组,且有显著差异。在对神经元的观察中发现,模型组因石蜡酸造模损伤,海马CA1区神经元密度明显降低,给予ASD后能逆转此损害,提示ASD能明显抑制细胞凋亡。在胆碱能测定中,ASD可显著提高ACh水平和ChAT活性,显著降低AChE活性,表明ASD可显著改善因基底前脑(基底巨细胞核, nucleus basalis magnocellularis, NBM)损伤而受损的学习和记忆能力,保护神经元并提高胆碱能酶活性。此研究也发现,ASD可能具有抗细胞凋亡作用。另外,糖皮质激素与AD发病机制存在一定关联性。Wang等^[59]研究发现,ASD可能是通过其对糖皮质激素水平的调节产生抗AD作用。该课题组通过侧脑室注射 $A\beta_{25-35}$ 建立了AD大鼠模型,并进行了水迷宫测试和十字迷宫测试。水迷宫测试显示,ASD给药组较模型组潜伏期明显缩短,穿越平台次数和目标象限停留时间明显增加,表明ASD可改善AD大鼠的认知功能障碍。测试结束后又对大鼠血浆中的皮质酮和促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)浓度进行测定,发现ASD能显著改善AD模型大鼠的记忆障碍和焦虑症状,显著降低肾上腺内脏系数,显著降低皮质酮和ACTH浓度,表明ASD具有神经保护作用。

神经炎症是诱发AD的重要原因之一。该假说认为,AD患者大脑中的淀粉样斑块与多种炎症相关蛋白和活化的小胶质细胞簇相互作用,引发了脑内的神经炎症,导致脑组织周围促炎因子的过度表达,进而损害神经元并使大脑功能受损^[60]。易赛妮等^[61]通过对原代小胶质细胞进行观察,发现马钱子苷可对小胶质细胞的活化具有明显抑制作用,对炎症因子具有调控作用,在一定条件下,可减少炎症因子的释放。这提示马钱子苷对于神经炎症疾病具有潜在的治疗作用。

氧化应激被认为是AD发生、发展的新病因^[62,63]。

该学说认为衰老过程中机体抗氧化成分的减少导致清除自由基的能力减弱,进而导致大分子结构损伤的持续性累积^[64]。自由基随着人年龄增加不断累积,机体平衡被打破,进而导致了疾病与衰老。氧化应激由活性氧自由基 (reactive oxygen species, ROS) 和活性氮自由基 (reactive nitrogen species, RNS) 的产生和清除障碍引起^[65]。AD脑组织的抗氧化功能较弱,且年龄因素又削弱了生理性抗氧化剂、抗氧化酶如超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶等的功能,使 ROS 的产生显著增加,加重氧化应激^[66]。万秋英等^[67]发现川续断总皂苷对小鼠衰老模型皮肤有明显的抗衰老作用,其作用机制与氧化损伤密切相关。该研究还发现,给予川续断总皂苷后,在水迷宫测试中,续断组游泳潜伏期明显缩短,且错误次数显著降低。同时,与模型组相比, AChE 活性明显降低, ChAT 活性明显增强,表明川续断总皂苷可通过调节海马区的乙酰胆碱来改善 AD 大鼠的记忆能力。

此外, Liang 等^[68]发现 UA 能提高 $A\beta$ 诱导的 AD 小鼠模型认知功能评分,治疗机制与其抗氧化与抗炎特性紧密相关。研究表明^[69], UA 具有神经保护作用。通过对 $A\beta_{25-35}$ 诱导的 PC12 细胞进行实验发现, UA 能抑制 PC12 细胞核因子 κB 抑制蛋白 α (human nuclear factor kappa B inhibitor protein alpha, I κ B- α) 磷酸化、核转录因子 kappa B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) p65 核转位和细胞外调节蛋白激酶 1/2 (extracellular regulated protein kinase 1/2, ERK1/2)、p38 和 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 磷酸化,降低下游诱导型一氧化氮合成酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 和环氧酶 2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 水平,同时降低半胱氨酸天冬氨酸蛋白-3 (caspase-3) 表达和氧化应激水平。

3.2.2 续断及其有效化学成分对脑卒中引起的痴呆研究 研究表明,续断及其有效成分对缺血性脑卒中大鼠具有脑保护作用。陈爽等^[70]研究发现,在缺血性脑卒中大鼠模型中,PC12 细胞发生坏死性凋亡,同时伴随 E3 泛素连接酶 (E3 ubiquitin-protein ligase M μ 1, M μ L1) 和动力蛋白相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, Drp1) 上调,线粒体融合蛋白 (mitofusin2, Mfn2) 和线粒体功能下调。给予川续断皂苷 B 后,这些现象得到改善,表明川续断皂苷 B 能通过线粒体功能,抑制 M μ L1,对脑缺血损伤大鼠起到保护作用。任凯迪等^[71]研究发现川续断皂苷 B 能通过抑制 M μ L1 改善线粒体功能,减轻缺血性中风大鼠脑损伤。龙胆碱是续断生物碱中的一种, Wang 等^[72]研究发现龙胆碱可修复缺血性脑卒中损伤,能显著降低 Toll 样受体 4 重组蛋白 (recombinant Toll

like receptor 4, TLR4) 和小胶质细胞的标记物离子钙接头蛋白 1 (ionized calcium binding adaptor molecule-1, Iba-1) 的表达,在小鼠小胶质细胞 (BV2 mouse microglia, BV-2) 中也观察到与之相同的结果,给予龙胆碱后,能显著降低血清炎性细胞因子的释放。

3.2.3 续断及其有效化学成分对 VAD 的研究 研究表明,续断提取物对 VAD 的认知功能具有一定的改善作用。未小明等^[73]发现,在水迷宫训练中,续断水煎剂低剂量组 (2 g·kg⁻¹)、高剂量组 (8 g·kg⁻¹) 比模型组的逃避潜伏期明显降低,空间测试中穿越次数明显增加。在 NO 含量和 NOS (nitric oxide synthase) 活性测定中,两组续断给药组比模型组明显降低。在 ChAT 和 AChE 活性测定中,两组续断给药组较模型组有明显增强,表明续断可改善海马胆碱能系统活性,从而改善 VAD 大鼠学习记忆能力。研究还发现^[74],续断提取物可降低 VAD 大鼠的血脂水平、纠正脂类代谢紊乱和降低血液黏度,改善大鼠学习记忆能力,从而达到预防和治疗 VAD 的作用。

洪汝等^[75]通过对 VAD 大鼠模型给予低 (1.5 g·L⁻¹)、中 (4.5 g·L⁻¹)、高 (13.5 g·L⁻¹) 不同剂量的续断提取物 28 天灌胃治疗,并对血清中 SOD 活性、丙二醛 (malonaldehyde, MDA) 及谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 含量进行测定。结果显示,在 Morris 水迷宫测试中,与模型组相比,续断提取物中、高剂量组潜伏期明显减少,穿越平台次数明显增多。续断提取物中、高剂量组血清中 SOD 活性及 GSH-Px 含量明显高于模型对照组,MDA 含量明显低于模型。该研究表明续断提取物具有清除氧自由基的作用,可提高机体抗氧化活性,改善学习记忆能力。此外,洪汝等^[76]研究发现续断提取物能改善 VAD 大鼠的记忆障碍,对海马神经元具有一定的保护作用。对模型鼠进行 28 天的续断提取物的治疗后,进行了水迷宫测试,观察了大鼠海马 CA1 区神经元,并测定了海马组织中 Bcl-2 (B-cell lymphoma-2)、Bax (Bcl2-associated X) 的蛋白表达。结果显示,与模型组比较,给予续断提取物中、高剂量的大鼠海马 CA1 区的神经元细胞形态排列较为整齐,结构相对正常,细胞核与细胞质的界限较为清晰,海马内 Bcl-2 蛋白的表达水平明显高于模型组。给予续断提取物对 VAD 大鼠治疗后能抑制海马神经元细胞凋亡,进一步说明续断提取物是通过上调 Bcl-2 蛋白、下调 Bax 蛋白来保护海马神经元细胞,进而改善了 VAD 大鼠的学习记忆能力。

郑建君等^[77]发现,在水迷宫测试中,川续断总皂苷给药组能明显减少 VAD 大鼠的逃避潜伏期,增加穿越平台次数;在海马组织 CA1 区中,MDA、聚 ADP-核糖聚

合酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP)、Bax、caspase-3 水平显著降低, 谷胱甘肽 (glutathione, GSH)、SOD、Bcl-2 水平显著升高。结果表明, 川续断总皂苷可能通过调控海马 CA1 来改善 VAD 大鼠的学习记忆能力。

章小松^[78]研究发现续断提取物毒性极低且对 VAD 模型大鼠的记忆功能有改善作用。在急性毒性实验中, 给予模型大鼠续断提取物连续 7 天最大灌药量 ($36 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$), 大鼠体重正常增长, 进食、饮水、排便、毛发、口鼻分泌物等状态均良好, 无明显异常表现, 解剖亦未见脏器异常。在水迷宫测试中, 给药组逃避潜伏期明显缩短, 穿越平台次数增多。通过酶联免疫法测定大鼠血清中 SOD、MDA、GSH 含量, 给药组大鼠血清中 SOD、GSH 含量明显增多, MDA 含量明显降低, 表明续断提取物可能通过提高机体抗氧化能力、减少机体内过氧化反应、提高血红蛋白的携氧能力从而改善微循环, 使得大鼠学习记忆功能得到提高。

4 续断的毒副作用

章小松^[78]通过对续断提取物的急性毒性和最大耐受量进行测定, 表明续断提取物毒性非常低, 可作为一种安全、无毒的药物制剂。然而, 临床用药记载, 续断长时间、过量服用会导致皮肤过敏, 出现红色斑疹、头晕、恶心呕吐等症状。陈开宗^[79]开具含有续断的中药处方, 患者双手手背出现红色斑块, 有灼热感, 奇痒难忍, 去掉续断后患者未再出现上述症状。薛秀清等^[80]在临床治疗中, 给予患者南蛇藤、续断煎剂 (10 天, 每天 3 次, 每次 20 mL), 3 名患者分别出现不同程度反应。患者 1: 白细胞及血小板减少、恶心、纳差; 患者 2: 双眼

灼痛, 流泪, 恶心呕吐, 纳差, 口角溃疡; 患者 3: 神疲乏力, 咳嗽咳痰, 鼻塞, 白细胞数降低。停药后, 分别给予 3 名患者相关对症治疗, 情况好转。

5 总结与展望

本文主要梳理了 AD、卒中后痴呆、VAD 这 3 种痴呆疾病的中西医研究现状, 并总结阐述了续断及其有效成分具有改善 A β 沉积, 提高 ACh 活性, 抗氧化, 保护神经元, 抑制炎症反应, 减少细胞凋亡, 改善线粒体功能等作用, 说明续断及其有效成分能改善 3 种痴呆模型鼠的认知功能障碍 (图 3)。

目前市面上批准的抗痴呆药物对痴呆有一定的缓解, 但起效慢、毒副作用大、花费昂贵。因此寻找新的、有效的治疗药物十分重要。近年来, 中药以其多靶点、起效快、毒副作用小、价格亲民等优势成为广大学者关注的焦点。中药续断最早出自《神农本草经》, 为上品药, 主要功效为补肝肾、强筋骨、通血脉等。以往基于续断的研究更多的是关注骨系疾病治疗, 如腰肌劳损、骨折等。而在痴呆方面, 尤其是关于 AD 的治疗上还未有系统的阐述。续断补肝肾, 重在治疗骨病。根据中医脏腑互通的关系, 肾主骨生髓, 而脑为髓海。从这一思路着手, 通过整理文献发现, 续断及其有效成分在抗痴呆方面具有显著效果。本课题组在前期研究中发现^[56], 好忘方 (续断、肉苁蓉、菖蒲、远志、茯苓) 可提高 AD 模型小鼠的学习能力, 改善其认知障碍, 后续实验发现续断是起主要作用的中药之一。下一步, 本课题组还将对续断及其有效成分改善认知障碍的作用机制进行研究。

目前关于续断抗痴呆的研究大多还仅停留在动物

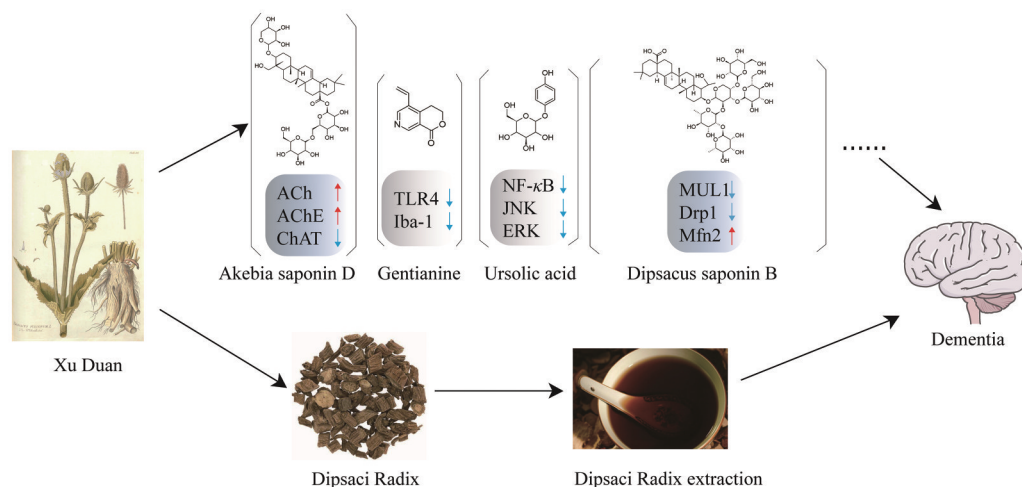


Figure 3 Schematic diagram of *Dipsacus asper* (Xu Duan) and its effective components against dementia. ACh: Acetylcholine; AChE: Acetyl cholinesterase; ChAT: Choline acetyltransferase; TLR4: Recombinant Toll like receptor 4; Iba-1: Ionized calcium binding adaptor molecule-1; NF- κ B: Nuclear factor kappa-B; JNK: c-Jun N-terminal kinase; ERK: Extracellular regulated protein kinases; MUL1: E3 ubiquitin-protein ligase Mul1; Drp1: Dynamin-related protein 1; Mfn2: Mitofusin 2

模型表型方面,对其具体机制及分子通路的研究尚不明确,仍需进一步深入挖掘其有效成分抗痴呆的作用机制。临床用药方面,关于续断治疗痴呆的记载更多的是续断作为君药,与其他中药进行配伍组方,其在方中是否起到关键作用还有待探索。此外,关于续断的毒副作用,尚未有系统研究,其毒副作用的发病情况较少,不具有普遍性共识,其毒理相关机制还有待进一步研究。综上,通过对文献的整理发现,续断及其有效成分在治疗痴呆方面的效果是值得肯定的,尤其是在AD治疗方面。本综述希望总结续断及其有效成分对防治痴呆的作用,挖掘其内在潜力,也希望通过研究的不断深入和完善,为痴呆的防治带来新的思路和突破。

作者贡献: 崔金帅负责文章撰写、文献整理及修订论文;王子颖负责修订论文;王子颖、刘妍负责设计论文框架;陈刚负责指导性工作及终审论文。

利益冲突: 所有作者声明没有利益冲突。

References

- [1] Lei MY, Gao PP, Long JG. Research progress on the effective components of traditional Chinese medicine for improving AD-related cognitive impairment [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2022, 57: 1925-1936.
- [2] Zhang P, Ji H, Hu QH. Research progress in clinical treatment of Alzheimer's disease and potential drugs from natural products [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2022, 57: 1954-1961.
- [3] Zhou X. Study on TCM Syndrome Elements of Cognitive Disorder (认知障碍性疾病的中医证候要素研究) [D]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2020.
- [4] Wang WL, Ju DH, Lu MJ, et al. Progress in pharmacology of active components of *Dipsaci Radix* [J]. Chin J Med Guide (中国医药导刊), 2015, 17: 1059-1060.
- [5] Feng WY, Zhou T, Xiao CH, et al. Compromise of *Dipsaci Radix* on materia medica and its modern research [J]. J Chin Med Mater (中药材), 2018, 41: 2236-2240.
- [6] Dai Q, Ye Z, Ye QB, et al. Textual research of source, chemical constituents and pharmacological action of *Radix Dipsaci*: a review [J]. Chin J Drug Eval (中国药物评价), 2020, 37: 432-436.
- [7] Signorile A, Ferretta A, Ruggieri M, et al. Mitochondria, oxidative stress, cAMP signalling and apoptosis: a crossroads in lymphocytes of multiple sclerosis, a possible role of nutraceuticals [J]. Antioxidants (Basel), 2020, 10: 21.
- [8] Ozben T, Ozben S. Neuro-inflammation and anti-inflammatory treatment options for Alzheimer's disease [J]. Clin Biochem, 2019, 72: 87-89.
- [9] Song XC. Study on Treatment Regularity of Dementia Based on Ancient and Modern Medical Records in TCM Due to Mechanism (基于古今医案的痴呆中医因机证治规律研究) [D]. Haerbin: Heilongjiang University of Chinese Medicine, 2021.
- [10] Serý O, Povová J, Míšek I, et al. Molecular mechanisms of neuropathological changes in Alzheimer's disease: a review [J]. Folia Neuropathol, 2013, 51: 1-9.
- [11] Zhao M. Screening of Key Genes of Alzheimer's Disease and Intervention of Guilingji (阿尔茨海默病关键基因筛选及龟龄集干预作用的研究) [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2021.
- [12] Shao C, Yang JQ, Ling CS. Progress of ischemic stroke treated with traditional Chinese medicine [J]. Henan Tradit Chin Med (河南中医), 2014, 34: 433-434.
- [13] Lin H. Study on Prescription Compatibility and Law of Collateral Disease Medication of Ancient Representative Physicians for Stroke (古代治疗中风代表医家的方剂配伍及络病用药规律研究) [D]. Urumqi: Xinjiang Medical University, 2021.
- [14] Chen JM, Guo JW, Zhu WF, et al. 2010 Guangdong Provincial Pharmacist Chow Tai Hui (2010年广东省药师周大会) [C]. Guangzhou: Guangzhou Pharmaceutical Association, 2010: 512.
- [15] Ding YQ, Chen Z, Tang SX. Role and influence of *Huangdi's Inner Classic* on construction of stroke pathogenesis theory [J]. J Shandong Univ Tradit Chin Med (山东中医药大学学报), 2020, 44: 344-349, 343.
- [16] Wang K, Dong Q, Yu JT, et al. Expert consensus on post-stroke cognitive impairment management 2021 [J]. Chin J Stroke (中国卒中杂志), 2021, 16: 376-389.
- [17] Mijajlović MD, Pavlović A, Brainin M, et al. Post-stroke dementia - a comprehensive review [J]. BMC Med, 2017, 15: 11.
- [18] Deng ZM, Yuan YJ. Stroke dementia [J]. China J Tradit Chin Med Pharm (中国医药学报), 1991, 3: 13-15.
- [19] Wang YY. Considerations on difficulties in improving curative effects of cerebrovascular diseases [J]. Chin J Integr Tradit West Med (中国中西医结合杂志), 1997, 17: 195-196.
- [20] Wang FX, Hang XB, Pei H, et al. Inheritance and development of pathogenesis theory of vascular dementia in traditional Chinese medicine [J]. World J Tradit Chin Med (世界中医药杂志), 2022, 17: 221-224, 228.
- [21] Gao Y, Xie YZ, Wang YY. On the role of turbid toxin in the pathogenesis of vascular dementia [J]. J Emerg Tradit Chin Med (中国中医急症), 2000, 9: 266-267.
- [22] Han JX. Correlation theory of "sanjiao qi transformation disorder-senescence" [J]. J Tradit Chin Med (中医杂志), 2008, 49: 200-202, 220.
- [23] Bir SC, Khan MW, Javalkar V, et al. Emerging concepts in vascular dementia: a review [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2021, 30: 105864.
- [24] Wang XX, Zhang B, Xia R, et al. Inflammation, apoptosis and autophagy as critical players in vascular dementia [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24: 9601-9614.
- [25] Feng WY, Zhou T, Xiao CH, et al. General situation of herbal

- arrangement and modern research of *Dipsacus asper* [J]. *J Chin Med Mater* (中药材), 2018, 41: 2236-2240.
- [26] Wang JP, Zang CG, Liu XC, et al. Effect of processing on physical and chemical properties of *Dipsacus* root [J]. *J Chin Med Mater* (中药材), 2006, 29: 895-897.
- [27] Chen X, Zhang XH, Lu TL. Effect of processing on pharmacological actions of *Dipsacus asperoides* and its different processed products [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2001, 23: 799-801.
- [28] Jin Y, Yang XL, Shen JY, et al. The protection of xuduan powers on injury of cells model of Alzheimer's disease [J]. *Strait Pharm J* (海峡药学), 2017, 29: 35-37.
- [29] Liu EW, Wu S, Fan GW. Chemical constituents and pharmacologic actions of the plants from *Dipsacus asperoides* [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm* (中华中医药杂志), 2001, 28: 1421-1423.
- [30] Gao XZ, Ma L, Jin Y, et al. Advances of studies on chemical constituents and pharmacological actions of *Dipsacus asperoides* [J]. *Asia Pac Tradit Med* (亚太传统医药), 2010, 6: 142-146.
- [31] Wang YH, Liu JH, Chen FB, et al. Survey about triterpenoid saponins in *Dipsacus asper* Wall. ex Henry [J]. *Spec Wild Econom Animal Plant Res* (特产研究), 2015, 37: 74-78.
- [32] Luo P. Research progress on chemical constituents and pharmacological action of *Dipsacus asper* [J]. *Acad J Chem Indust* (化工管理), 2015, 378: 199.
- [33] Gong LL, Yang S, Liu H, et al. Anti-nociceptive and anti-inflammatory potentials of Akebia saponin D [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 845: 85-90.
- [34] Jin XP, Liu JY, Ma D, et al. Content determination of ursolic acid in *Dipsacus asper* Wall. [J]. *Her Med* (医药导报), 2010, 29: 1481-1483.
- [35] Tian XY, Wang YH, Liu HY, et al. On the chemical constituents of *Dipsacus asper* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2007, 55: 1677-1681.
- [36] Tomita H, Mouri Y. An iridoid glucoside from *Dipsacus asperoides* [J]. *Phytochemistry* (Oxford), 1996, 42: 239-240.
- [37] Zhang JQ, Yi SN, Shen LM, et al. Regulatory effects of loganin on the proliferation, survival, and differentiation of neural stem cells [J]. *Shandong Sci* (山东科学), 2021, 34: 8-15.
- [38] Ji D, Zhang CF, Li JZ, et al. A new iridoid glycoside from the roots of *Dipsacus asper* [J]. *Molecules*, 2012, 17: 1419-1424.
- [39] Wang Y, Zhou LL, Li R. The study progress in *Dipsacus asper* Wall. [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res* (时珍国医国药), 2002, 13: 233-234.
- [40] Tao Y, Chen L, Yan J. Traditional uses, processing methods, phytochemistry, pharmacology and quality control of *Dipsacus asper* Wall. ex C. B. Clarke: a review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 258: 112912.
- [41] Cao LX. Study on the Mechanism of Huanglian Jiedu Decoction Regulating Cholinergic Neural Related Proteins on Learning, Memory and Inflammation in the Brain of AD Rats (黄连解毒汤调节胆碱能神经相关蛋白对AD大鼠学习记忆及脑内炎症的机制研究) [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2021.
- [42] Liu NY. Huannao Yicong Decoction Regulates the Synaptic Plasticity of Alzheimer's Disease by Targeting the PS/ γ -secretase/ α -Nrxn1 Pathway (还脑益聪方通过干预PS/ γ -分泌酶/ α -Nrxn1通路调节阿尔茨海默病突触可塑性的实验研究) [D]. Beijing: China Academy of Chinese Medical Sciences, 2021.
- [43] Yu WY, Guo JJ, Li MX. *Aspergillus asperoides* total saponins improve $A\beta$ -induced learning and memory impairment in rats by regulating $A\beta$ -related pathways [J]. *J Chin Med Mater* (中药材), 2017, 40: 1948-1951.
- [44] Walsh DM, Thulin E, Minogue AM, et al. A facile method for expression and purification of the Alzheimer's disease-associated amyloid β -peptide [J]. *FEBS J*, 2009, 276: 1266-1281.
- [45] Tseng WL, Chou SJ, Chiang HC, et al. Imbalanced production of reactive oxygen species and mitochondrial antioxidant SOD2 in Fabry disease-specific human induced pluripotent stem cell-differentiated vascular endothelial cells [J]. *Cell Transplant*, 2017, 26: 513-527.
- [46] Zhou YQ, Yang ZL, Xu L, et al. Akebia saponin D, a saponin component from *Dipsacus asper* Wall, protects PC12 cells against amyloid- β induced cytotoxicity [J]. *Cell Biol Int*, 2009, 33: 1102-1110.
- [47] Ji D, Liu YF, Wang QH, et al. Isolation, structure characterization and quantification of related impurities in asperosaponin VI [J]. *Chin J Nat Med*, 2013, 11: 419-426.
- [48] Ji D, Wu Y, Zhang B, et al. Triterpene saponins from the roots of *Dipsacus asper* and their protective effects against the $A\beta_{25-35}$ induced cytotoxicity in PC12 cells [J]. *Fitoterapia*, 2012, 83: 843-848.
- [49] Zhang ZJ, Qian YH, Hu HT, et al. The herbal medicine *Dipsacus asper* Wall extract reduces the cognitive deficits and overexpression of β -amyloid protein induced by aluminum exposure [J]. *Life Sci*, 2003, 73: 2443-2454.
- [50] Xing Y, Wang LN, Du QM, et al. Akebia saponin D attenuates amyloid β -induced cognitive deficits and inflammatory response in rats: involvement of Akt/NF- κ B pathway [J]. *Behav Brain Res*, 2012, 235: 200-209.
- [51] Zhang L, Fan ZF, Zhang ZP, et al. Research progress on pathogenesis and therapeutic drugs of Alzheimer's disease [J]. *Chin J Med Chem* (中国药物化学杂志), 2021, 31: 438-446, 469.
- [52] Butterfield DA, Reed T, Newman SF, et al. Roles of amyloid β -peptide-associated oxidative stress and brain protein modifications in the pathogenesis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment [J]. *Free Radic Biol Med*, 2007, 43: 658-677.
- [53] Sun BG. Research progress on abnormal activity of neurons and neural circuit and Alzheimer's disease [J]. *Sci Technol Rev* (科技导报), 2021, 39: 56-68.
- [54] Guo XY. The Study of Haowang Formula Improving Cognitive Impairment in AD Mice Models and Related Mechanism (好忘方改善AD模型小鼠认知障碍及机制研究) [D]. Nanjing:

- Nanjing University of Chinese Medicine, 2020.
- [55] Ahmed TF, Ahmed A, Imtiaz F. History in perspective: how Alzheimer's disease came to be where it is? [J]. *Brain Res*, 2021, 1758: 147342.
- [56] Butterfield DA, Boyd KD. Oxidative stress, amyloid- β peptide, and altered key molecular pathways in the pathogenesis and progression of Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimer's Dis*, 2018, 62: 1345-1367.
- [57] Han J, Park H, Maharana C, et al. Alzheimer's disease-causing presenilin-1 mutations have deleterious effects on mitochondrial function [J]. *Theranostics*, 2021, 11: 8855-8873.
- [58] Xing Y, Wang LN, Ma L, et al. Akebia saponin D attenuates ibotenic acid-induced cognitive deficits and pro-apoptotic response in rats: involvement of MAPK signal pathway [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2012, 101: 479-486.
- [59] Wang YH, Shen JY, Yang XL, et al. Akebia saponin D reverses corticosterone hypersecretion in an Alzheimer's disease rat model [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 107: 219-225.
- [60] Khachaturian ZS. Toward a comprehensive theory for Alzheimer's disease--challenges, caveats, and parameters [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2000, 924: 184-193.
- [61] Yi SN, Zhang WJ, Li LY, et al. The inhibition of loganin on microglia activation [J]. *Shandong Sci (山东科学)*, 2021, 34: 34-41.
- [62] Qu Z, Sun JC, Zhang WN, et al. Transcription factor NRF2 as a promising therapeutic target for Alzheimer's disease [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 159: 87-102.
- [63] Wang K, Sun WM, Zhang LL, et al. Oleanolic acid ameliorates $A\beta_{25-35}$ injection-induced memory deficit in Alzheimer's disease model rats by maintaining synaptic plasticity [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2018, 17: 389-399.
- [64] Wang TY, Zhang PQ, Zhu XT, et al. Mechanism of Jiedu Yizhi decoction in improving neurotoxicity of APP/PS1 in Alzheimer's disease mice based on reducing oxidative [J]. *Chin J Gerontol (中国老年学杂志)*, 2022, 42: 1440-1445.
- [65] Yao X, Shi J, Wang X, et al. Effective mechanism of Bushen formula in treating Alzheimer's disease based on network pharmacology [J]. *World Chin Med (世界中医药)*, 2021, 9: 1-15.
- [66] Li WT, Han J. Research progress of oxidative stress and Alzheimer's disease [J]. *J Apopl Nerv Dis (中风与神经疾病杂志)*, 2015, 32: 82-84.
- [67] Wan QY, Song LJ. Study of anti-aging effect and its mechanism of total saponins of Wu-He *Dipsacus asper* on skin of mouse-aging model [J]. *Chin J Appl Physiol (中国应用生理学杂志)*, 2015, 31: 166-169.
- [68] Liang WN, Zhao XY, Feng JP, et al. Ursolic acid attenuates beta-amyloid-induced memory impairment in mice [J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2016, 74: 482-488.
- [69] Shi YJ, Leng YF, Chen J, et al. Research progress on pharmacological action and mechanism of ursolic acid in neuropsychiatric diseases [J]. *Sci Technol Rev (科技导报)*, 2021, 39: 117-124.
- [70] Chen S, Li MZ, Jiang W, et al. The role of Neu1 in the protective effect of dipsacoside B on acetaminophen-induced liver injury [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8: 823.
- [71] Ren KD, Peng ZM, Luo XJ, et al. Asperosaponin B inhibits mitochondrial E3 ubiquitin ligase 1 to reduce brain injury in ischemic stroke rats [J]. *Chin J Pharmacol Toxicol (中国药理学与毒理学杂志)*, 2021, 35: 795.
- [72] Wang N, Liu Y, Jia CX, et al. Machine learning enables discovery of gentianine targeting TLR4/NF- κ B pathway to repair ischemic stroke injury [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 173: 105913.
- [73] Wei XM, Wang AM, Wang F, et al. Effect of Radix Dipsaci on learning-memory ability of vascular dementia model rats [J]. *J Commun Med (社区医学杂志)*, 2015, 13: 3-6.
- [74] Wei XM. Effect of Radix Dipsaci on hemodynamics in vascular dementia model rats [J]. *J Commun Med (社区医学杂志)*, 2016, 14: 1-3.
- [75] Hong R, Xu WQ, Lu HJ, et al. Effects of *Dipsacus asper* extract on learning and memory in vascular dementia rats model [J]. *J Med Sci Yanbian Univ (延边大学医学学报)*, 2016, 39: 97-99.
- [76] Hong R, Xu WQ, Lu HJ. Effects of the extract from *Dipsacus asperoides* on learning and memory ability and its protection on hippocampal neuron of vascular dementia in rats [J]. *West China J Pharm Sci (华西药学杂志)*, 2016, 31: 580-583.
- [77] Zheng JJ, Mao LQ, Zhang KY, et al. Total saponins in Radix Dipsaci has effect on protection of nerves in rats with vascular dementia and expression of regulatory gene of apoptosis in hippocampal CA1 area [J]. *J New Chin Med (新中医)*, 2020, 52: 9-13.
- [78] Zhang XS. Effect of *Dipsacus* Root Extract on Learning and Memory Ability in Rats with Vascular Dementia (续断提取物对血管性痴呆大鼠学习记忆能力的影响) [D]. Yanji: Yanbian University, 2015.
- [79] Chen KZ. A case of allergy caused by *Dipsacus asperata* [J]. *J Sichuan Tradit Chin Med (四川中医)*, 1984, 4: 25.
- [80] Xue XQ, Huang GR, Cai XH. Three cases of adverse reactions caused by *Celastrus orbiculatus* and *Dipsacus asperata* decoction [J]. *J Mod Med Health (现代医药卫生)*, 2007, 23: 554.