

脂滴-溶酶体轴在阿尔茨海默病中的作用 机制及中药调控进展

Mechanisms of the lipid droplet - lysosome axis in Alzheimer's disease and advances in regulation by traditional Chinese medicine

黄嘉璇^{1a}, 关子赫^{1b}, 孙敏^{1b},
江雨欣^{1a}, 付佳琪^{1a}, 付英婷^{1a},
张明霞^{1a}, 常惟智^{1b}

(1. 黑龙江中医药大学, a. 药学院; b. 基础医学院, 黑龙江 哈尔滨 150000)

HUANG Jia-xuan^{1a},
GUAN Zi-he^{1b},
SUN Min^{1b}, JIANG Yu-xin^{1a},
FU Jia-qi^{1a}, FU Ying-ting^{1a},
ZHANG Ming-xia^{1a},
CHANG Wei-zhi^{1b}

(1. a. College of Pharmacy; b. College of Basic Medicine, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150000, Heilongjiang Province, China)

基金项目: 黑龙江省中医药科研项目(ZYW2024-019)

作者简介: 黄嘉璇(2001-), 女, 硕士研究生, 主要从阿尔兹海默症与临床中药学方面研究

通信作者: 常惟智, 教授, 硕士生导师

MP: 13945662805

E-mail: changweizhi@126.com

摘要: 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种多因素驱动的神退行性疾病,其病理进程涉及脂质代谢紊乱、蛋白异常聚集及细胞器功能障碍的交互作用。近年研究揭示,脂滴与溶酶体并非孤立运作,而是通过脂噬途径形成功能耦联,本文将其界定为“脂滴-溶酶体轴”。该轴以脂滴表面蛋白(PLIN2、DGAT2、Rab7)与溶酶体功能分子(v-ATP酶、LAMP2A、组织蛋白酶)为核心节点,通过膜接触位点、物质交换及mTORC1-TFEB信号反馈实现双向调控。AD病理状态下,该轴失衡表现为脂滴异常积累与溶酶体功能障碍相互加剧的恶性循环,进而促进A β 沉积及tau磷酸化。本文系统阐述该轴的生物学基础与失衡机制,并在此基础上构建“轴节点-中药成分”机制映射框架,归纳人参皂苷等中药活性成分通过TFEB、AMPK、PPAR α 等节点恢复轴功能的研究证据,提出该轴作为AD多靶点治疗新靶点的研究策略与验证路径。

关键词: 阿尔茨海默病; 脂滴; 溶酶体; 研究进展; 中医药

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.10.012

中图分类号: R749.1; R969 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2026)10-1424-09

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is a multifactorial neurodegenerative disorder whose pathological process involves interactions among lipid metabolism disorders, abnormal protein aggregation, and organelle dysfunction. Recent studies have revealed that lipid droplets and lysosomes do not function independently; instead, they form a functional coupling via the lipophagy pathway, which is defined in this paper as the "lipid droplet lysosome axis". This axis centers on lipid droplet surface proteins (PLIN2, DGAT2, Rab7) and lysosomal functional molecules (v-ATPase, LAMP2A, cathepsins), achieving bidirectional regulation through membrane contact sites, material exchange, and the mTORC1-TFEB signaling feedback loop. Under AD pathology, dysregulation of this axis manifests as a vicious cycle in which abnormal lipid droplet accumulation and lysosomal dysfunction mutually exacerbate each other, thereby promoting A β deposition and tau phosphorylation. This review systematically elaborates the biological basis and dysregulation mechanisms of this axis, and based on this framework, constructs an "axis node-TCM component" mechanistic mapping. It summarizes evidence that active ingredients from traditional Chinese medicine, such as ginsenosides, restore axis function via nodes including TFEB, AMPK, and PPAR α , and proposes research strategies and

validation pathways for targeting this axis as a novel multi-target therapeutic approach for AD.

Key words: Alzheimer's disease; lipid droplets; lysosomes; research progress; traditional Chinese medicine

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种病因复杂的神经退行性疾病,主要表现为记忆进行性减退、认知功能障碍及语言功能受损。目前全球 AD 患者已逾 3 000 万,预计至本世纪中叶将增至 1.5 亿^[1]。该病的神经病理学标志为 β -淀粉样蛋白 (A β) 沉积形成的老年斑和 tau 蛋白过度磷酸化所形成的神经原纤维缠结^[2]。此外,脂质稳态失衡、溶酶体水解活性障碍、神经炎症反应及氧化应激损伤等因素亦与病情发展息息相关。然而,现有对症治疗药物难以逆转病程,亟待从新的视角深入探索 AD 的发病机制和治疗策略。

脂滴 (lipid droplet, LD) 是细胞脂质代谢的核心细胞器,溶酶体 (lysosome) 则是胞内主要的大分子降解细胞器。新近证据表明,2 者在 AD 病理状态下均呈现显著异常。AD 发病时,脑组织中 LD 异常积累,同时伴随溶酶体酸化能力下降及水解酶活性受损^[3]。上述研究提示,2 者的异常存在功能耦联关系。其中,LD 可通过脂噬 (lipophagy) 途径被溶酶体降解,而溶酶体的功能状态又反向调控脂滴的代谢周转速率。基于此,近年来学者提出了“脂滴-溶酶体轴”的初步概念^[4]。为避免与广义的“细胞器互作网络”相混淆,本文将该轴明确定义为以脂噬途径为核心枢纽,以特定脂滴表面蛋白与溶酶体功能分子为关键节点,通过膜接触位点、物质交换及信号反馈形成的功能性双向耦联系统。该界定突出了分子节点的可操作性,便于后续进行靶向干预分析。然而,现有研究多聚焦于单一细胞器的功能改变,缺乏从该轴的系统视角整合其在 AD 中的级联效应,亦鲜有基于该轴梳理中药干预策略的尝试。

本文系统阐述 LD 与溶酶体的生物学基础及其功能耦联机制,进一步明确该轴膜接触位点、脂噬途径、mTORC1-TFEB 信号回路的三重调控机制,分析该轴在 AD 病理中的失衡机制及其与核心病理特征的相互关系,进而将轴节点与中药成分进行机制对应,归纳中药活性成分及复方干预该轴的关键节点与作用规律,以期 AD 的多靶点治疗提供新思路。

1 “脂滴-溶酶体轴”的生物学基础

1.1 脂滴结构及其核心蛋白

LD 是由单层磷脂膜包被的中性脂质核心构成的动态细胞器,其表面锚定的多种功能蛋白不仅参与 LD 自身的生成与稳定,还调控其与线粒体、溶酶体等

细胞器的相互作用,进而影响细胞整体代谢状态^[5-6]。在 AD 病理背景下,脂滴包被蛋白 2 (perilipin 2, PLIN2)、二脂酰甘油酰基转移酶 (acyl-coA: diacylglycerol acyltransferase, DGAT) 和 Ras 相关蛋白 Rab-7 (ras-related protein Rab-7, Rab7) 3 种脂滴表面蛋白尤为关键。PLIN2 作为最关键的支架蛋白,主要通过形成空间物理屏障阻止脂肪酶接近 LD 核心,从而抑制甘油三酯分解,AD 患者脑组织中 PLIN2 水平显著上调且与促炎因子白细胞介素 (Interleukin 6, IL-6) 表达正相关^[7-8]。DGAT2 是催化甘油三酯合成最终步骤的关键酶,其表达量直接决定 LD 生成速率,AD 小胶质细胞在 A β 刺激下 DGAT2 表达增强,驱动 LD 大量形成并损害细胞吞噬功能及 A β 清除能力^[9-10]。Rab7 则负责将 LD 定向运输至溶酶体附近为脂噬提供空间前提,AD 小鼠海马中 Rab7 表达下降导致脂滴向溶酶体转运受阻,加剧神经元内脂质沉积^[11-12]。由此可见,LD 在 AD 中的异常变化并非孤立事件,其与溶酶体之间的功能联系亟待进一步探讨。

1.2 溶酶体的功能分子及其 AD 相关缺陷

溶酶体是单层膜包裹的酸性细胞器,腔内 pH 维持在 4.5-5.0,内含多种水解酶,通过自噬途径清除错误折叠蛋白及损伤细胞器。其膜上富含液泡型 ATP 酶 (v-ATP 酶) 和溶酶体相关膜蛋白 (lysosome-associated membrane protein, LAMP),前者作为质子泵维持腔内酸性环境,后者则保护膜免受自身水解酶降解^[13]。v-ATP 酶活性下降可直接导致溶酶体 pH 升高及水解酶失活,AD 状态下 ATP 柠檬酸裂解酶表达下调可干扰 v-ATP 酶组装,引发酸化障碍与自噬流阻滞^[14-15]。LAMP1/LAMP2 的主要功能是保护溶酶体膜完整性,并维持腔内 pH 稳定^[16]。在 AD 神经元中,LAMP1 表达显著下降,伴随膜通透性升高及组织蛋白酶泄漏^[17]。其中 LAMP2A 是分子伴侣介导的自噬关键受体,其异常可直接阻碍 PLIN2 的降解,提示溶酶体生物发生增强或溶酶体清除能力下降,从而导致疾病的发生。此外,组织蛋白酶 B/D/L 是腔内主要水解酶,负责清除 A β 和 tau 蛋白,生理状态下发挥保护作用,但溶酶体膜损伤导致其泄漏至胞质后可激活细胞死亡通路并加剧神经炎症^[18]。另外,溶酶体膜上分布的 TRPML、TPC、TMEM175 等离子通道亦可协同维持溶酶体功能稳态及胞内离子平衡。上述溶

酶体功能分子的损伤,尤其是酸化缺陷与膜完整性丧失,为脂滴降解受阻及后续“脂滴-溶酶体轴”失稳提供了直接病理基础。

1.3 “脂滴-溶酶体轴”的概念与功能耦联

基于上述功能分析,本文明确提出“脂滴-溶酶体轴”的概念,即 LD 与溶酶体通过脂噬(即溶酶体通过自噬机制选择性降解 LD 的过程)途径形成紧密的功能耦联系统。该轴以脂滴表面蛋白(PLIN2、DGAT2、Rab7)与溶酶体功能分子(v -ATP 酶、LAMP2A、组织蛋白酶、酸性脂肪酶)为核心节点,通过三重机制进行双向调控。膜接触位点(如 LAMP2A-PLIN2)提供物理连接,脂噬途径介导脂质从 LD 向溶酶体的转运与降解,mTORC1-TFEB 通路整合营养与应激信号反向调控轴活性。生理状态下,该轴协调脂质储存与降解的动态平衡,维持细胞稳态;而病理状态下,任一节点异常均形成脂滴堆积及溶酶体功能障碍,最终加剧 AD 的核心病理进程^[19]。

从生理功能角度看,LD 的主要作用包括缓冲脂毒性、调节氧化应激、提供能量底物及作为细胞器互作平台,而溶酶体则承担胞内外有害物质降解、信号枢纽整合及细胞保护功能。在 AD 中,LD 侧 PLIN2 升高、DGAT2 过度激活、Rab7 下调使 LD 从功能储备转向病理性积累,诱发神经炎症与氧化应激;溶酶体侧酸化维持与膜完整性这两大基础功能均受损,构成溶酶体降解能力下降及后续脂噬障碍的核心机制^[20-21]。此外,“脂滴-溶酶体轴”在生理状态下通过物质交换、代谢耦联、信号调控、协同清除四个作用维持脂质与蛋白稳态。在物质交换方面,该轴可通过膜接触位点定向转运脂质代谢产物,溶酶体降解 LD 后将水解产生的胆固醇高效回输至 LD 以避免膜损伤,交换受阻时胆固醇外流障碍可引发溶酶体功能失代偿^[22-23]。在代谢耦联方面,LD 储存并释放脂肪酸供能以支撑溶酶体维持酸化和底物降解,而溶酶体降解回收的脂质成分可返回 LD 再利用。失衡时溶酶体酸化下降,且降解能力减退^[24]。在信号通路方面,溶酶体可通过 mTORC1-TFEB 轴反向调控 LD 代谢。营养充足时,胆固醇可激活 mTORC1,抑制 TFEB 核转位以减少自噬并活化 SREBP 促进 LD 新生合成;反之,AMPK 直接促进脂解并诱导 TFEB 入核,上调溶酶体生物发生。这维持着脂质代谢与分解容量的动态平衡,当其信号转导异常时,表现为 mTORC1 持续激活导致的 LD 过度堆积或 TFEB 持续激活引发的过度自噬性损伤^[25]。在协同清除毒蛋白环节,溶酶体通过自噬途径接收脂-蛋白聚集体,同时调动组织蛋白

酶降解蛋白核心及酸性脂肪酶水解 LD 外壳,实现彻底清除;而协同功能受损时,毒性蛋白蓄积,进一步加剧神经炎症与氧化应激^[26]。

上述机制共同构成了“脂滴-溶酶体轴”的功能基础(见图 1)。该轴通过膜接触位点、脂噬途径及 mTORC1-TFEB 信号回路实现 LD 与溶酶体之间的双向作用,在生理状态下维持脂质代谢与降解的动态平衡。综上所述,“脂滴-溶酶体轴”是一个整合脂质代谢、自噬降解与信号转导的多层次功能单元,其分子节点的明确为后续探讨 AD 中轴失衡的病理机制及中药干预策略奠定了理论基础。

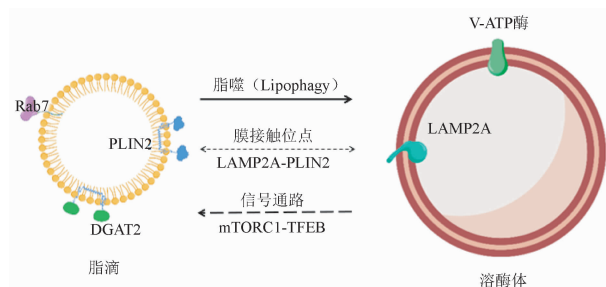


图1 “脂滴-溶酶体轴”的结构与双向调控机制

Figure 1 Structure and bidirectional regulatory mechanism of "lipid droplet-lysosome axis"

注:该轴由 LD 与溶酶体通过脂噬途径耦联形成。左侧展示 LD 表面关键蛋白(PLIN2、DGAT2、Rab7),右侧展示溶酶体功能分子(v -ATP 酶、LAMP2A、组织蛋白酶)。二者通过膜接触位点(LAMP2A-PLIN2)实现物理连接,经脂噬途径完成脂质转运与降解,并由 mTORC1-TFEB 信号回路实现功能反馈。实线箭头代表物质流向,虚线箭头代表信号调控方向。AD 状态下,该轴关键节点出现特征性异常,共同打破脂质代谢与降解平衡,形成脂滴堆积及溶酶体功能障碍。

2 AD 中“脂滴-溶酶体轴”的失衡机制

2.1 轴失衡的起始驱动

AD 状态下,LD 与溶酶体均出现原发性异常。时间序列证据提示,溶酶体酸化障碍可早于 A β 斑块形成,提示轴功能失衡可能是 AD 病程的早期驱动因素之一;而 LD 的病理性积累则是对 A β 等病理刺激的早期响应,二者共同构成轴失衡的病理基础^[15]。

LD 的异常积累表现为生成增加与清除受阻的双重异常。小胶质细胞暴露于 A β 环境后 DGAT2 表达显著上调,驱动 LD 大量形成^[27];神经元中 Rab7 表达下降导致 LD 向溶酶体的定向运输受阻^[28],同时 PLIN2 水平升高形成空间物理屏障,阻止脂肪酶接近 LD 核心^[29],这些改变共同促使 LD 在神经元和小胶质细胞中异常蓄积。LD 积累可直接扰乱脂质稳态,胆固醇代谢紊乱可增强 β -和 γ -分泌酶对 APP 的切割效率,加剧 A β 生成^[30];含 LD 的小胶质细胞分泌的

因子可诱导 tau 蛋白过度磷酸化^[31];同时,4-羟基壬烯醛(4-hydroxy-trans-2-nonenal,4-HNE)等 LD 相关氧化应激产物可损伤邻近细胞器功能,进一步推动 AD 病理进展^[32]。

溶酶体功能障碍的核心则在于酸化缺陷与膜完整性受损。v-ATP 酶活性下降或组装障碍可导致腔内 pH 升高,水解酶活性丧失^[33],进而使溶酶体酸性脂肪酶活性受损,脂质异常堆积,阻碍 A β 向溶酶体的转运与降解^[34]。同时,LAMP1/LAMP2A 表达下调导致溶酶体膜通透性增加,组织蛋白酶 B/D 泄漏至胞浆后激活 NLRP3 炎症小体,放大神经炎症并促进坏死性凋亡^[35]。此外,ApoE4 等位基因通过增强 LDLR 介导的脂质摄取,将不饱和脂肪酸-胆固醇酯过度运输至溶酶体,诱导脂褐素沉积,进一步扰乱溶酶体功能^[36]。

2.2 “脂滴-溶酶体轴”的三级联失效

在 AD 病理状态下,信号感知、空间定位、蛋白降解任一节点的功能障碍均可通过节点耦合引发级联放大效应。

信号感知节点异常是脂滴-溶酶体轴失衡的起始环节。溶酶体酸化障碍会优先冲击信号感知节点,腔内 pH 升高引起 mTORC1 失活并使 TFEB 过度激活,TFEB 虽然能启动溶酶体生物发生及脂噬相关基因的转录,但由于存在原发性酸化缺陷,新生成的溶酶体功能依旧不全,导致 LD 降解受阻并大量堆积^[37]。需要说明的是,酸化障碍不仅直接削弱现有溶酶体的水解能力,还可通过干扰微管蛋白乙酰化水平来影响 Rab7 的 GTP/GDP 循环,导致 Rab7 活性下降及囊泡运输功能障碍^[15]。这一机制将酸化缺陷与后续的空间定位异常联系起来。空间定位随之中断,Rab7 活性下降使残存功能的溶酶体无法有效运送至 LD 附近,造成“不完全脂噬”状态,溶酶体-脂滴接触增加但内容物不能完全降解,最终形成被脂质填充的异常溶酶体,这类溶酶体不仅丧失降解能力,其膜稳定性也进一步被破坏^[38]。同时,LAMP2A 的下调表现出复杂的调控特征,一方面源于 TFEB 过度激活后的转录负反馈调节,另一方面来自脂质过氧化产物对膜蛋白的直接损伤。这表明 LAMP2A 下调并非孤立的原发性改变,而是在轴失衡进程中由酸化缺陷和氧化应激驱动的继发性事件。这两种机制共同导致分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy,CMA)途径失常。在蛋白降解节点,溶酶体功能丧失最终导致蛋白降解受损,LAMP2A 下调使 CMA 途径失常,PLIN2 在 LD 表面过度堆积形成物理屏障,阻止

其他脂解酶接近 LD 核心^[39]。滞留胞质的 LD 发生脂质过氧化,产生 4-HNE 等活性醛类,这些物质会修饰溶酶体膜蛋白,增加膜通透性,并影响 v-ATP 酶复合物的膜上定位与组装,进一步加剧酸化缺陷与组织蛋白酶泄漏^[40]。上述级联失效在不同脑细胞中呈现协同放大效应,小胶质细胞中 DGAT2 过表达可驱动 LD 积累^[10],神经元中 Rab7 下调会导致 LD 运输障碍^[41],而星形胶质细胞中 ApoE4 相关脂代谢紊乱能释放毒性脂质^[42]。受损细胞释放的炎症因子又可作用于邻近细胞,抑制其自噬-溶酶体功能,形成跨细胞传播的病理级联反应。

基于上述分析,本文提出“脂滴-溶酶体轴”失衡的三阶段演化模型(见图 2),用以阐明 AD 病程中轴功能障碍的动态演进规律。



图 2 “脂滴-溶酶体轴”失衡的三阶段演化模型

Figure 2 Three-stage evolution model of "lipid droplet-lysosome axis" imbalance

注:基于 AD 病程的时间序列证据,轴功能障碍呈现三阶段动态演进。代偿期(临床前):溶酶体酸化轻度障碍,TFEB 代偿性激活,脂滴无明显积累;失代偿期(MCI):脂滴大量积累,溶酶体膜完整性受损,形成恶性循环;衰竭期(痴呆):组织蛋白酶泄漏,脂滴清除不可逆障碍,A β 沉积与 tau 病理加速。蓝色箭头代表病程演进方向,红色标注代表各阶段核心病理事件。该模型揭示了轴失衡从代偿到失代偿再到衰竭的渐进特征,为分期干预提供了理论依据。

3 中药调控“脂滴-溶酶体轴”改善 AD 的研究进展

“脂滴-溶酶体轴”的多节点失衡特性提示,该病的治疗可能需要同时干预脂质代谢与自噬-溶酶体系统的多个环节。中药及活性成分的多组分特点使其具备作用于轴中不同节点的理论潜力。从中医视角分析,AD 以肾精亏虚为本,痰浊瘀血为标,其“虚、痰、瘀”互结的病机演变,与该轴所揭示的脂质代谢紊乱及自噬障碍相互加剧的病理过程高度吻合^[43,44]。然而,现有研究多停留在表型描述,本节尝试在系统梳理现有证据的基础上,结合轴的分子逻辑,进行轴节点与中药成分之间的机制对应,为后续靶点验证提供方向。

3.1 中药活性成分调控“脂滴-溶酶体轴”改善AD的研究进展

通过系统梳理现有研究,可将报道较多的中药活性成分按其作用的主要轴节点分为两类,一类直接靶向TFEB、AMPK、等上游信号调控节点,通过转录或激酶级联同时影响LD代谢与溶酶体生物发生;另一类则作用于脂噬效率、溶酶体膜完整性等下游效应节点,其分子靶点尚待明确。

就上游信号节点而言,人参皂苷SumI、枸杞多糖、柯诺辛碱、白藜芦醇、肉桂酸及柚皮素等均可通过调控轴节点干预AD进展。有研究发现,人参皂苷SumI由Rg1、Rb1、Rb2、Rb3、Rc、Rd、Re、Rf按特定比例复配而成,可通过TFEB介导的转录协同机制同时增强溶酶体降解能力与LD动员效率,在秀丽线虫AD模型中减少LD积聚并加速A β 降解^[45-46]。枸杞多糖亦可激活TFEB,在生理状态下模拟“饥饿信号”促进自噬-溶酶体生物发生并动员脂质储备分解供能^[47]。另有研究表明,钩藤活性成分柯诺辛碱可通过TRPM1-Ca²⁺-TFEB轴激活TFEB/TFE3,参与脂代谢相关基因表达调控,同时增加神经元自噬和溶酶体生物发生以减少A β 病理堆积^[48-49]。此外,何首乌的活性成分白藜芦醇可通过依托SIRT1-AMPK双通路,同时作用于LD的储存与释放以及溶酶体的降解与回收两端,调节脂代谢稳态并增强脂噬效率促进A β 清除^[50-51]。肉桂酸是肉桂的活性成分之一,主要依赖PPAR α 激活,可通过PPAR α -TFEB信号轴同时调控脂代谢与溶酶体生物发生,增强脂噬效率并提高溶酶体摄取与降解能力^[52-53]。而柚皮素是一种主要存在于柑橘类水果中的黄烷酮类化合物,其可通过激活AMPK并联通AMPK-ATGL脂滴动员通路与AMPK-ULK1-TFEB溶酶体生物发生通路,保护溶酶体结构完整并增强脂噬效率^[54-56]。

另一些成分主要作用于下游效应节点。辣椒是药食同源类代表药物,其主要活性成分是辣椒素,可通过促进脂噬减少小胶质细胞内LD的异常积累,同时激活溶酶体功能,增强脂噬效率并加速A β 及tau聚集体清除,改善神经炎症^[57-59]。另有研究发现,银杏叶主要活性成分槲皮素可通过抗脂质氧化,通过脂噬减少小胶质细胞内LD积累,间接维持小胶质细胞溶酶体稳态,从而增强脂噬效率加速清除A β 及tau聚集体,减轻神经炎症损伤^[60-61]。姜黄素作为姜黄的主要活性成分,近年来在AD治疗研究中备受关注^[62]。研究发现,其能通过LXR- β /TREM2轴修复

膜接触位点功能,间接调控脂滴代谢与溶酶体膜通透性,增强脂噬效率并促进脂噬发生^[63]。山茱萸提取物则可通过AKT/Nrf2轴减少脂质过氧化产物4-HNE对溶酶体膜的修饰损伤,从而阻止LD堆积及溶酶体功能障碍,增强自噬-溶酶体融合并促进脂滴与tau寡聚体清除^[64-66]。

上述成分的具体作用汇总于表1,目前多数成分的节点归属主要基于已知靶点如TFEB、AMPK、PPAR α 的推测,其在“脂滴-溶酶体轴”中的直接分子靶点仍有待通过基因敲除或药理学阻断策略进一步验证。

3.2 中药复方调控“脂滴-溶酶体轴”改善AD的研究进展

中药复方通过多药协同作用,同时影响疾病网络的多个环节,具备调控“脂滴-溶酶体轴”多个节点的潜力。目前直接以该轴为研究对象的中药复方报道较少,多数研究仍聚焦于脂代谢或自噬-溶酶体功能的单一观察。虽然现有复方相关研究未明确提出“脂滴-溶酶体轴”的框架,但部分研究表明复方具有双向调控的效应,提示中药复方存在多节点协同干预的潜能。黄连解毒汤由黄连、黄芩、黄柏、栀子组成,其主要功效为清热泻火、解毒燥湿,临床常用于治疗痴呆等病症^[67-68]。现代研究显示,该方能调节鞘脂代谢相关酶表达,调控脂代谢稳态并间接恢复溶酶体功能,其作用可能涉及改善溶酶体膜稳态及组织蛋白酶活性^[69]。从该轴机制角度分析,黄连解毒汤可能通过调节鞘脂代谢影响LD的生物合成与组成,同时改善溶酶体膜稳定性,保护溶酶体功能,从而打破LD堆积与溶酶体功能障碍的病理状态与恶性循环。海坤肾喜胶囊的主要中药活性成分为褐藻多糖硫酸酯,该复方在中医理论指导下用于治疗“呆病”干预AD。实验表明,该复方能够调控不饱和脂肪酸生物合成通路,增强自噬-溶酶体活性,促进异常脂质清除并加速毒性蛋白降解^[70-71]。此外,海坤肾喜胶囊对自噬流具有增强作用,提示可能通过影响脂噬效率间接修复“脂滴-溶酶体轴”的功能,但具体分子靶点尚不清晰。进一步分析,褐藻多糖硫酸酯作为硫酸化多糖,可能通过多节点协同修复“脂滴-溶酶体轴”,一方面促进LC3与LAMP1的共定位,提升自噬-溶酶体融合效率,直接作用于脂噬途径节点;另一方面调节不饱和脂肪酸代谢,减少LD异常积累,干预LD代谢节点;此外,还可能通过潜在的溶酶体膜保护作用维护膜完整性节点。三者互相配合,共同构成对该轴的整体修复。

综上所述,中药复方在治疗 AD 领域的研究尚处于起步阶段,但已有证据初步显示其多节点协同的调控特征,未来应深入挖掘经典复方及其主要药效成分对“脂滴-溶酶体轴”不同节点的直接调控作用,并结合基因敲除或药理学阻断模型加以验证,为临床用药提供更坚实的生物学依据。

表 1 中药活性成分、复方调控 AD 脂滴-溶酶体异常的研究进展

Table 1 Research progress on the regulation of lipid droplet-lysosome abnormalities in Alzheimer's disease by active ingredients and formulas of traditional Chinese medicine

药物	模型	干预方式	对脂滴-溶酶体的作用	靶点及效应	文献来源
人参皂苷	秀丽线虫 AD 模型	100 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 36~48 h	减少 LD 积聚;增强溶酶体功能,加速 A β 降解	激活 HLH-30/TFEB	[45-46]
枸杞多糖	衰老小鼠;HEK293 细胞 ICV-STZ 诱导 C57 小鼠	200 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 90 d; 10 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$; 50、100、 200 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 连续 28 d	改善 LD 异常积累,减少 LD;增加溶酶体数量与降解功能,恢复脂噬清除	激活 TFEB	[47]
柯诺辛碱	5xFAD 小鼠; N2a 细胞、N2aSwedAPP 细胞	5 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和 10 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 165 d; 25 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 6 h 和 24 h	间接影响脂滴代谢,减少 LD 合成;促进溶酶体生物发生,增强脂噬效率	抑制 AKT/mTOR 激活 TFEB/TFE3	[48-49]
白藜芦醇	A β 1-42 诱导 AD 大鼠; APP/PS1 小鼠	20 $\text{mg} \cdot \text{kg} \cdot \text{d}^{-1}$, 连续注射 28 d; 20 $\text{mg} \cdot \text{kg} \cdot \text{d}^{-1}$, 处理 60 d	改善胆固醇代谢,恢复脂代谢稳态;增强溶酶体系统功能,促进 A β 清除	激活 SIRT1、 激活 AMPK-mTOR	[50-51]
肉桂酸	5xFAD 小鼠; 小鼠原代星形胶质细胞和 神经元	100 $\text{mg} \cdot \text{kg} \cdot \text{d}^{-1}$, 连续 30 d; 细胞: 50~200 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 24 h	调节胆固醇代谢,减少 LD 积累;恢复溶酶体功能,上调 LAMP2,增强脂噬效率	激活 PPAR α 、 增强 TFEB、 上调 LAMP2	[52-53]
柚皮素	Neuro2a 细胞、原代神经元	50、10 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 2、24 h	减少脂质异常积累,促进 A β 溶酶体降解,增强脂噬效率	调控 AMPK	[54-56]
辣椒素	3xTg-AD 小鼠、HT22 细胞	1 $\text{mg} \cdot \text{kg} \cdot \text{d}^{-1}$, 连续 30 d、 10 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 24 h	促进脂质代谢,减少 LD 积累;增强溶酶体功能,加速 A β 与 tau 降解,增强脂噬效率	激活 PPAR α	[57-59]
槲皮素	原代星形胶质细胞;3xTg-AD 小鼠	5、50 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 16 h; 25 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 连续 90 d	减少脂滴积累,间接调控脂质代谢;维持溶酶体稳态,增强脂噬效率	保护溶酶体膜完整性	[60-61]
姜黄素	Tg2576 小鼠	160~500 ppm, 掺入饲料, 180 d	增加胆固醇外排,增强脂噬效率;改变溶酶体膜通透性,增强溶酶体降解功能	上调 TREM2	[62-63]
山茱萸提取物	tau 寡聚体大鼠模型; 3xTg-AD 小鼠	60、120 $\text{mg} \cdot \text{kg} \cdot \text{d}^{-1}$ 、灌胃 14 d; 10 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和 20 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 注射 28 d	减少 LD、脂噬体堆积;增强自噬-溶酶体融合,促进脂滴与毒蛋白清除	抑制神经炎、保护溶酶体膜完整性	[64-66]
黄连解毒汤	APP/PS1 转基因小鼠; 转基因 AD 小鼠	1.95、3.9、7.8 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ (生 药), 连续 28 d; 2.28 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ (生药), 连续 63 d	调节鞘脂代谢,调控脂质代谢;间接恢复溶酶体功能	调节脂质代谢酶, 间接保护溶酶体功能	[67-69]
海坤肾喜胶囊	SAMP8 小鼠	150、300 $\text{mg} \cdot \text{kg} \cdot \text{d}^{-1}$, 灌胃 60 d; 60、120 $\text{mg} \cdot \text{kg} \cdot \text{d}^{-1}$	增强 LD 周转;增强自噬-溶酶体功能,促进脂噬	促进 LC3 与 LAMP1 共定位,间接保护溶酶体功能	[70-71]

注:本表中所列体内实验(小鼠、大鼠、线虫)均采用全脑组织或整体动物检测,未区分不同神经细胞类型(神经元、星形胶质细胞、小胶质细胞)对该轴失衡的分别贡献;细胞实验涉及的细胞类型已在“模型”列中注明。

4 讨论

“脂滴-溶酶体轴”通过膜接触位点、脂噬途径及 mTORC1-TFEB 信号回路实现 LD 与溶酶体的双向作用,在维持神经细胞脂质稳态中发挥枢纽作用。AD 病程中,该轴功能失调成为推动 AD 病理进展的关键环节,形成溶酶体与脂滴功能障碍的病理状态,与 A β

沉积、tau 蛋白磷酸化及神经炎症相互影响,协同促进神经元损伤与认知衰退。

中药干预“脂滴-溶酶体轴”的研究虽已起步,但目前多局限于观察溶酶体组织蛋白酶活性变化或 LD 数量的形态学改变,对于中药如何精确调控该轴的关键分子节点仍缺乏系统性认识。

具体而言,现有研究往往将LD与溶酶体作为孤立细胞器分别考察,对2者动态互作过程的分子识别机制涉及较少,难以揭示中药调控该轴的具体分子靶点。不同神经细胞类型在溶酶体酶谱构成、LD代谢需求以及应激响应特征上存在显著差异,但当前证据大多来自整体动物模型或混合细胞体系,专门针对BV2细胞系等小胶质细胞的研究极少,且多数体内实验无法区分不同细胞类型对该轴失衡的分别贡献。这种细胞类型分辨率的不足,使得我们难以判断中药究竟是直接调控了某一类胶质细胞的轴功能,还是通过跨细胞间接效应发挥作用,从而限制了精准干预策略的制定。此外,中药复方多成分、多靶点的作用特点在该轴调控中的协同效应与网络机制尚未得到充分解析,成分间相互作用如何影响轴功能的研究几近空白。

故未来研究应整合高分辨率活细胞成像、单细胞多组学与系统生物学方法,深入解析中药对不同神经细胞类型中“脂滴-溶酶体轴”调控的差异性机制,重点探索中药活性成分或复方如何影响酸碱度调节、酶活性修饰、膜稳定性维持以及溶酶体定位与运动性调控,进而影响LD识别、锚定与降解全过程。在此基础上,可进一步筛选具有协同调控溶酶体功能与LD代谢的中药有效组分,研究其联合干预对该轴功能恢复及AD病理改善的增效作用,同时建立基于LD动态变化与溶酶体功能状态的AD进展模型,整合时空动态监测技术,追踪LD生成、转运、溶酶体识别与降解全过程,构建脂滴关键蛋白与溶酶体膜蛋白相互作用网络,探索中药调控该轴的关键节点与信号通路。

值得注意的是,“脂滴-溶酶体轴”还与内质网、线粒体、过氧化物酶体形成复杂的细胞器网络。溶酶体不仅作为降解终端,还通过mTORC1等信号通路感知营养状态,反向调控LD生成与动用。中药如何通过调节这一跨细胞器通讯网络实现整体脂质稳态的重建,是需要深入探索的前沿方向。此外,利用类脑器官、微流控芯片等先进模型模拟AD进程中“脂滴-溶酶体轴”动态变化,可为中药干预研究提供更接近生理病理实际的评价体系。

总而言之,“脂滴-溶酶体轴”功能障碍是AD多维病理网络中的关键节点,连接脂代谢紊乱、蛋白异常聚集、自噬障碍与神经炎症。深入解析中药调控该轴的分子机制、细胞类型特异性与网络效应,不仅能

为AD防治提供新靶点与新策略,也有助于揭示中药“多靶点整体调节”的科学内涵,推动中医药现代化研究的深入发展。

参考文献:

- [1] TWISS E, MCPHERSON C, WEAVER D F. Global Diseases Deserve Global Solutions: Alzheimer's Disease [J]. *Neurol Int*, 2025, 17(6): 92.
- [2] BUSCHE M A, HYMAN B T. Synergy between amyloid- β and tau in Alzheimer's disease [J]. *Nat Neurosci*, 2020, 23(10): 1183—1193.
- [3] CHEN J, ZHAO S, ZHOU Y, et al. APOE4 reprograms microglial lipid metabolism in Alzheimer's disease: Mechanisms and therapeutic implications [J]. *Biosci Trends*, 2026, 19(6): 641—658.
- [4] TSAP M I, SHCHERBATA H R. The balancing act between lipid droplets and lysosomes for membrane functionality in age-related neurodegeneration and inflammation [J]. *Prog Lipid Res*, 2025, 99: 101341.
- [5] HANANO A, YOUSFAN A, MURPHY D J. Plant Lipid Droplets and Derived Lipidic Nano-Assemblies: Structure, Biogenesis and Pharmaceutical Applications [J]. *Plant Biotechnol J*, 2026, 24(3): 1322—1343.
- [6] MALLIA A, PAPAIAANNI G G, BROCCA L, et al. Decoding the Lipid Droplet Proteome: New Frontiers in Cardiovascular Disease Research [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(21): 10280.
- [7] SZTALRYD C, KIMMEL A R. Perilipins: Lipid droplet coat proteins adapted for tissue-specific energy storage and utilization, and lipid cytoprotection [J]. *Biochimie*, 2014, 96(1): 96—101.
- [8] ELMENDORF J S. Fretting about fat: A new look at the lipid droplet surface and the roundabout role of Plin2 in cellular lipid storage; focus on "Direct interaction of Plin2 with lipids on the surface of lipid droplets: A live cell FRET analysis" [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2012, 303(7): C713—C714.
- [9] BHATT-WESSEL B, JORDAN T W, MILLER J H, et al. Role of DGAT enzymes in triacylglycerol metabolism [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2018, 655: 1—11.
- [10] PRAKASH P, MANCHANDA P, PAOURI E, et al. Amyloid- β induces lipid droplet-mediated microglial dysfunction via the enzyme DGAT2 in Alzheimer's disease [J]. *Immunity*, 2025, 58(6): 1536—1552. e1538.
- [11] XU D, LI Y, WU L, et al. Rab18 promotes lipid droplet (LD) growth by tethering the ER to LDs through SNARE and NRZ interactions [J]. *J Cell Biol*, 2018, 217(3): 975—995.
- [12] ZHANG X, HUANG T Y, YANCEY J, et al. Role of Rab GTPases in Alzheimer's Disease [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2019, 10(2): 828—838.
- [13] BI J, SUN Y, GUO M, et al. Lysosomes: Guardians and healers within cells - multifaceted perspective and outlook from injury repair to disease treatment [J]. *Cancer Cell Int*, 2025, 25(1): 136.
- [14] HARALD H, JOHN H, KAJ B, et al. The Amyloid- β Pathway in

- Alzheimer's Disease [J]. *Molecular psychiatry*, 2021, 26(10): 5481—5503.
- [15] LIN A, DAI X, CHEN J, *et al.* ACLY regulates autolysosome acidification through tubulin acetylation – mediated assembly of V – ATPase subunits in Alzheimer's disease model mice [J]. *Alzheimers Dement*, 2025, 21(11): e70919.
- [16] ZHANG J, ZENG W, HAN Y, *et al.* Lysosomal LAMP proteins regulate lysosomal pH by direct inhibition of the TMEM175 channel [J]. *Mol Cell*, 2023, 83(14): 2524—2539. e2527.
- [17] BAIN H D C, DAVIDSON Y S, ROBINSON A C, *et al.* The role of lysosomes and autophagosomes in frontotemporal lobar degeneration [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2019, 45(3): 244—261.
- [18] 商晓康, 张思萌, 倪建军. 组织蛋白酶 B 参与脑衰老及阿尔兹海默症发生发展研究进展 [J]. *遗传*, 2023, 45(03): 212—220.
- [19] QIU H, MIAO C, YE C. An adaptive organelle triad houses lipid droplets for dynamic regulation [J]. *Cell Rep*, 2025, 44(6): 115813.
- [20] LIU J, AYE Y. Tools to Dissect Lipid Droplet Regulation, Players, and Mechanisms [J]. *ACS Chem Biol*, 2025, 20(3): 539—552.
- [21] JAIN A, ZONCU R. Lysosomes as hubs of metabolic sensing and cellular homeostasis [J]. *Mol Cell*, 2026, 86(3): 533—552.
- [22] OUMET M, FRANKLIN V, MAK E, *et al.* Autophagy regulates cholesterol efflux from macrophage foam cells *via* lysosomal acid lipase [J]. *Cell Metab*, 2011, 13(6): 655—667.
- [23] DUGAIL I. Lysosome/lipid droplet interplay in metabolic diseases [J]. *Biochimie*, 2014, 96: 102—105.
- [24] ROWLAND L A, GUILHERME A, HENRIQUES F, *et al.* De novo lipogenesis fuels adipocyte autophagosome and lysosome membrane dynamics [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 1362.
- [25] SETTEMBRE C, BALLABIO A. Lysosome: Regulator of lipid degradation pathways [J]. *Trends Cell Biol*, 2014, 24(12): 743—750.
- [26] CORBO J H, CHUNG J. Mechanisms of lipid droplet degradation [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2024, 90: 102402.
- [27] YADAV A, OUYANG X, BARKLEY M, *et al.* Regulation of lipid dysmetabolism and neuroinflammation progression linked with Alzheimer's disease through modulation of Dgat2 [J/OL]. *bioRxiv*, 2025. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40027815/>
- [28] WANG Y, YANG Y, CAI Y, *et al.* Endo – Lysosomal Network Disorder Reprograms Energy Metabolism in SorL1 – Null Rat Hippocampus [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(41): e2407709.
- [29] STEPHENS I O, JOHNSON L A. Knockout of Perilipin – 2 in Microglia Alters Lipid Droplet Accumulation and Response to Alzheimer's Disease Stimuli [J]. *Cells*, 2025, 14(22): 1783.
- [30] RUDAJEV V, NOVOTNY J. Cholesterol – dependent amyloid β production: Space for multifarious interactions between amyloid precursor protein, secretases, and cholesterol [J]. *Cell Biosci*, 2023, 13(1): 171.
- [31] HANEY M S, PaLOVICS R, MUNSON C N, *et al.* APOE4/4 is linked to damaging lipid droplets in Alzheimer's disease microglia [J]. *Nature*, 2024, 628(8006): 154—161.
- [32] LI J, ZHANG Y, PENG J, *et al.* A regulator of amino acid sensing links lipid peroxidation and lipid droplet – dependent antioxidant response [J]. *Mol Cell*, 2025, 85(17): 3225—3240. e3210.
- [33] KIM S H, CHO Y S, JUNG Y K. Failure of lysosomal acidification and endomembrane network in neurodegeneration [J]. *Exp Mol Med*, 2025, 57(11): 2418—2428.
- [34] BARNETT A M, DAWKINS L, ZOU J, *et al.* Loss of neuronal lysosomal acid lipase drives amyloid pathology in Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2025, 21(7): e70486.
- [35] ZENG C, ZOU Z, CHENG X, *et al.* TFEB Dysfunction Mediates Lysosomal Membrane Permeabilization – Induced Pyroptosis in Deoxynivalenol – Exposed Intestinal Epithelium [J]. *J Agric Food Chem*, 2025, 73(44): 28430—28444.
- [36] GUO J L, BRAUN D, FITZGERALD G A, *et al.* Decreased lipidated ApoE – receptor interactions confer protection against pathogenicity of ApoE and its lipid cargoes in lysosomes [J]. *Cell*, 2025, 188(1): 187—206. e26.
- [37] JEONG S J, STITHAM J, EVANS T D, *et al.* Trehalose causes low – grade lysosomal stress to activate TFEB and the autophagy – lysosome biogenesis response [J]. *Autophagy*, 2021, 17(11): 3740—3752.
- [38] YAP C C, DIGILIO L, MCMAHON L P, *et al.* Degradation of dendritic cargos requires Rab7 – dependent transport to somatic lysosomes [J]. *J Cell Biol*, 2018, 217(9): 3141—3159.
- [39] LU J, ZHOU H, HU J, *et al.* Apigenin Reduces Lipid Droplet Accumulation in Hepatocytes by Enhancing Chaperone – Mediated Autophagy *via* AMPK [J]. *J Agric Food Chem*, 2024, 72(50): 27965—27977.
- [40] HONG J, WUEST T R, MIN Y, *et al.* Oxygen Tension Regulates Lysosomal Activation and Receptor Tyrosine Kinase Degradation [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(11): 1653.
- [41] LEE S, SATO Y, NIXON R A. Lysosomal proteolysis inhibition selectively disrupts axonal transport of degradative organelles and causes an Alzheimer's – like axonal dystrophy [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(21): 7817—7830.
- [42] WINDHAM I A, COHEN S. The cell biology of APOE in the brain [J]. *Trends Cell Biol*, 2024, 34(4): 338—348.
- [43] 席虎, 杨文明, 李浩, 等. 基于伏毒阻络辨治阿尔茨海默病源性轻度认知障碍的思路探究 [J]. *北京中医药大学学报*, 2025, 48(04): 559—565.
- [44] 常丽萍, 张宝瑜, 李梦南, 等. 络病理论指导基于神经 – 血管保护的阿尔茨海默病理论探讨 [C]. 第二十届国际络病学大会, 中国河北石家庄, 2024.
- [45] CHIANG M C, TSAI T Y, WANG C J. The Potential Benefits of Quercetin for Brain Health: A Review of Anti – Inflammatory and Neuroprotective Mechanisms [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6328.
- [46] ZHAO C, YUE J, XIE Y, *et al.* A Ginsenoside Composition Ameliorated A β and Tau Aggregation *via* Autophagy Lysosome Pathway [J]. *Mol Neurobiol*, 2025, 62(9): 11822—11833.
- [47] 杨昊霖, 黄雅婷, 赵若梅, 等. 枸杞多糖在阿尔茨海默病中药理作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2025, 56(17): 6439—6449.

- [48] 张阳, 朱梦宇, 陈垒, 等. 钩藤碱治疗阿尔茨海默病的药理作用研究进展 [J]. 中南药学, 2024, 22(08): 2149—2155.
- [49] GUAN X J, DENG Z Q, LIU J, *et al.* Corynoxine promotes TFEB/TFE3 - mediated autophagy and alleviates A β pathology in Alzheimer's disease models [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2024, 45(5): 900—913.
- [50] LIU Y, DONG Y, CAO Z, *et al.* The Multi - Dimensional Action Map of Resveratrol Against Alzheimer's Disease: Mechanism Integration and Treatment Strategy Optimization [J]. *Nutrients*, 2025, 17(21): 3451.
- [51] FRANCO F N, DE CASSIA CARDOSO L, SILVA B N M, *et al.* The antioxidant effect of resveratrol on leukocytes from patients with Alzheimer is independent of SIRT1 signaling pathway [J]. *Biochem Biophys Rep*, 2025, 44: 102291.
- [52] 徐李亮, 施罗欣洁, 李若赛, 等. 羟基肉桂酸类化合物及其衍生物在阿尔茨海默病治疗中的研究进展 [J]. 海峡药学, 2022, 34(08): 78—82.
- [53] CHANDRA S, ROY A, JANA M, *et al.* Cinnamic acid activates PPAR α to stimulate Lysosomal biogenesis and lower Amyloid plaque pathology in an Alzheimer's disease mouse model [J]. *Neurobiol Dis*, 2019, 124: 379—395.
- [54] 王凯华, 李配庆, 陈真珍. 柚皮素神经保护作用的研究进展 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2020, 23(04): 358—362.
- [55] LAI Z, KE L, ZHAO W. Naringenin as a neurotherapeutic agent in Alzheimer's disease: Epigenetic signatures, gut microbiota alterations, and molecular neuroprotection [J]. *Front Aging Neurosci*, 2025, 17: 1647967.
- [56] LU J, CHEN J, LI S Y, *et al.* Naringin and Naringenin: Potential Multi - Target Agents for Alzheimer's Disease [J]. *Curr Med Sci*, 2024, 44(5): 867—882.
- [57] YANG Y C, LIN C L, YIN M C. Nutraceutical benefits and neuro - protective potent of four colored peppers (*Capsicum annuum* var. *grossum*) [J]. *Biomedicine (Taipei)*, 2025, 15(2): 8—21.
- [58] SHA X, LIN J, WU K, *et al.* The TRPV1 - PKM2 - SREBP1 axis maintains microglial lipid homeostasis in Alzheimer's disease [J]. *Cell Death Dis*, 2025, 16(1): 14.
- [59] WANG C, HUANG W, LU J, *et al.* TRPV1 - Mediated Microglial Autophagy Attenuates Alzheimer's Disease - Associated Pathology and Cognitive Decline [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 763866.
- [60] 冯锦辉, 毛祥正, 贺燕玲, 等. 银杏叶对心脑血管疾病药理作用的研究进展 [J]. 陕西中医药大学学报, 2024, 47(05): 136—140.
- [61] HUSSEIN R M, KANDEIL M A, SOLIMAN H M, *et al.* Effect of quercetin - loaded poly (lactic - co - glycolic) acid nanoparticles on lipopolysaccharide - induced memory decline, oxidative stress, amyloidogenesis, neurotransmission, and Nrf2/HO - 1 expression [J]. *Heliyon*, 2024, 10(1): e23527.
- [62] MOLDOVEANU C A, TOMOAI A - COTISEL M, SEVASTRE - BERGHIAN A, *et al.* A Review on Current Aspects of Curcumin - Based Effects in Relation to Neurodegenerative, Neuroinflammatory and Cerebrovascular Diseases [J]. *Molecules*, 2024, 30(1): 43.
- [63] YUAN M, NGUYEN T T T, GIBB A J, *et al.* Potential of phytochemicals in the treatment of Alzheimer disease by modulating lysosomal dysfunction: a systematic review [J]. *Chin Med*, 2025, 20(1): 138.
- [64] 丁月霞, 张丽, 叶翠飞, 等. 山茱萸环烯醚萜苷对穹隆海马伞切断大鼠学习记忆能力和突触生长素的影响 [J]. 中国新药杂志, 2010, 19(02): 133—138.
- [65] 杨计歌, 李立新, 李中华, 等. 山茱萸醇提物调节 LSD1/PSD95 对 A β 25 - 35 诱导的阿尔茨海默病小鼠神经损伤保护作用的研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2024, 47(03): 352—363.
- [66] 马登磊, 李延峥, 祝艳秋, 等. 山茱萸环烯醚萜苷对快速老化小鼠行为学及病理学改变的影响 [J]. 首都医科大学学报, 2021, 42(05): 754—760.
- [67] 孙梦颖, 王俪臻, 李彤, 等. 黄连解毒汤通过抑制 NF - κ B 信号通路调控神经元改善缺血性脑卒中后认知功能障碍 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2026, 32(11): 68—76.
- [68] 王俊力, 张慧芳, 徐鑫梓, 等. 黄连解毒汤通过抑制 NLRP3 炎性小体改善 Tau/APP/PS1 转基因 AD 小鼠神经元损伤的机制研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2024, 30(06): 986—991.
- [69] QI Y Y, HENG X, YAO Z Y, *et al.* Involvement of Huanglian Jiedu Decoction on Microglia with Abnormal Sphingolipid Metabolism in Alzheimer's Disease [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16: 931—950.
- [70] 张松, 王振国, 陈宇航, 等. 海昆肾喜胶囊通过激活自噬改善 SAMP8 小鼠认知功能障碍 [J]. 中国药理学通报, 2022, 38(01): 153—158.
- [71] 孙妍华. 基于 PINK1 介导的线粒体自噬通路探讨海昆肾喜胶囊干预 AD 的作用机制 [D]. 山东中医药大学, 2024.

(本文编辑:冀希炜 收稿时间 2026 - 04 - 14)