中医药干预神经发生治疗阿尔茨海默病研究进展*

彭翠玲[1]，樊佳丽[1]，余天[1]，卢梦娇[1]，赵文龙[1]，张敬华[2]

1. 南京中医药大学，江苏 南京 210000；2. 南京中医药大学附属南京中医院，江苏 南京 210000

摘要：中医药能够综合调节阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）后的神经发生与修复，主要是通过调节多种信号因子及信号通路促进神经元增殖、迁移及分化，调节突触可塑性及神经发生的其他影响因素如炎症、线粒体障碍等，从而发挥治疗 AD 的作用，改善 AD 所致记忆与认知功能障碍。但目前相关作用机制研究不够全面，中医药干预神经发生发挥抗 AD 的作用涉及多条信号通路，而现有研究以脑源性神经营养因子（brain－derived neurotrophic factor，BDNF）、Wnt、磷脂酰肌醇 3 激酶/丝苏氨酸蛋白激酶 B（phosohatidyl－inositol 3－kinase/serine－threonine protein kinase B，PI3K/Akt）等信号通路为主，对其他作用途径的研究较少，且药理研究以中药单体较为常见，中药多种药理成分的多靶点协同作用有待明确。此外，外源性干细胞移植作为研究热点，移植后增殖分化为成熟细胞的过程不易控制，或可进一步研究中药联合外源性干细胞移植治疗的协同作用，以期促进 AD 后大脑的神经结构重构与功能再生。

关键词：阿尔茨海默病；中医药；神经发生；研究进展
DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.03.093
中图分类号：R277.7　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999（2025）03－0569－07

Research Progress of Treating Alzheimer's Disease by TCM Neurogenesis Intervention

PENG Cuiling[1]，FAN Jiali[1]，YU Tian[1]，LU Mengjiao[1]，ZHAO Wenlong[1]，ZHANG Jinghua[2]

1. Nanjing University of Chinese Medicine，Nanjing Jiangsu China 210000；2. Nanjing Hospital of Traditional Chinese Medicine，Nanjing University of Chinese Medicine，Nanjing Jiangsu China 210000

Abstract：Traditional Chinese medicine（TCM）can comprehensively regulate neurogenesis and repair after Alzheimer's disease（AD），mainly through regulating multiple signaling factors and signaling pathways to promote neuronal proliferation，migration and differentiation，and regulating synaptic plasticity and other factors affecting neurogenesis，such as inflammation，mitochondrial disorders，etc.，so as to play a role in treating AD. AD and improve AD－induced memory and cognitive dysfunction. However，the research on the mechanism of action is not comprehensive enough. The intervention of TCM in neurogenesis to play an anti－AD role involves multiple signaling pathways，and the existing studies focus on brain－derived neurotrophic factor（BDNF），Wnt，phosphatidylinositol 3－kinase/serine－threonine protein kinase B（PI3K/Akt），while other pathways have been less well studied，and pharmacological studies have been conducted on the monomers of traditional Chinese medicine，and the synergistic effects of the multiple pharmacological components of TCMs at multiple targets have yet to be clarified. In addition，exogenous stem cell transplantation，as a research hotspot，is not easy to control the process of proliferation and differentiation into mature cells after transplantation，or the synergistic effect of traditional Chinese medicine combined with exogenous stem cell transplantation therapy can be further investigated，with a view to promoting the neural structural remodeling and functional regeneration of the brain after AD.

Key words：Alzheimer's disease；traditional Chinese medicine；neurogenesis；research progress

---

* **基金项目**：南京市医学科技发展资金项目（YKK19098）；南京市中医药青年人才培养计划项目（ZYQ20004）；江苏省卫生健康发展研究中心项目（JSHD2021027）；南京中医药大学自然科学基金项目（XZR2021045）；2023 年江苏省研究生科研与实践创新计划项目（SJCX23_0927）

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)是一种常见的以记忆和认知功能进行性减退为特征的神经退行性疾病,具体表现为人格改变以及学习、解决问题、空间识别、日常生活等能力的减退[1],其发病机制主要与β淀粉样蛋白(amyloid - beta protein,Aβ)沉积和微管相关蛋白 Tau 过度磷酸化导致的神经纤维异常缠结和神经元丢失相关[2],同时与能量代谢紊乱、线粒体功能障碍及神经炎症等有关[3]。据《中国阿尔茨海默病报告 2021》显示,在我国 AD 诊断率偏低的情况下,现有患病人数已超过 1 000 万例,且呈上升趋势[4],但有效治疗手段却非常有限,临床仅使用胆碱酯酶抑制剂、N - 甲基 - D - 天冬氨酸受体拮抗剂、改善脑代谢及神经保护药物等,亟待新型药物的研发。研究表明,神经发生的减少与认知能力下降及长期记忆受损有关[5-6],增强神经发生可改善认知及记忆缺陷[7],是治疗 AD 的有效靶点。

中国传统医学在几千年的发展过程中积累了大量关于 AD 治疗的理法方药,常针对病因病机辨证论治,采用培本固元、补肾填精、化痰泄浊、活血化瘀等治法。本文通过总结中医药干预神经发生改善 AD 的作用机制,为中医药防治 AD 的临床应用提供了借鉴。

1　AD 的"因机证治"

AD 常归属于中医学"痴呆""痴证""善忘""呆病"等范畴,病机总属本虚标实,病位在脑部,涉及心、肾,发病机制在于年老脏腑虚衰,气血生化不足,精血亏虚,导致心血及髓海不充,元神失用;此外,脏腑功能减退,失去对气血津液的调摄,导致痰饮瘀血等病理产物堆积,影响神机而发病。AD 证型包括髓海空虚、脾肾两虚、痰浊蒙窍、瘀血阻滞等。根据历代各医家的经验,将 AD 的治法总结为:早期以肾虚为主导病机,治疗当重在补肾;中期则以痰、瘀、火等病理产物聚集致病为主,当以化痰、祛瘀、泻火为治疗原则;晚期则因多种病理产物聚集,日久化生浊毒,消耗机体,致形神衰败,需补肾固元与化浊解毒并行[8]。

2　AD 中神经发生的中西医理论融合

AD 早晚期的中医治疗皆以补肾为主,中期则根据证候加用化痰祛瘀等药物化解病理产物的聚集。补肾在该病的治疗中占据重要地位。《医学衷中参西录·医论》载:"脑为髓海,乃聚髓处,非生髓之处,究其本源,实由肾中真阴真阳之气酝酿化合而成,缘督脉上升而贯注于脑。"脑功能的正常发挥有赖于肾脏所化生的精髓的充养,肾与脑之间密切关联,相互影响。肾藏精生髓,向上以充养脑髓神窍,故神机健旺;若体内痰、瘀等病理产物聚集,阻滞经络,使肾精无法上充于脑,脑失濡养,则神机失用。肾为先天之本,蕴藏禀受于父母的先天之精,具有促进生长、发育和生殖的作用。现代医学中的胚胎干细胞也由精子与卵子结合后形成,干细胞通过增殖、分化、迁移,参与机体生殖、发育,维持正常组织结构及功能。可见,干细胞具有与先天之精极为相似的物质来源及生理功能,或可被视为先天之精在细胞水平的具体表现[9]。因此,运用补肾及化痰祛瘀等药物促进干细胞分化为神经干细胞,并促使其进一步向神经元、胶质细胞分化,调节后续细胞增殖、发育及突触可塑性等过程,是恢复 AD 所致神经损伤的可行方法,这为以干细胞为物质基础的促神经发生治法的临床应用提供了理论基础,也为中医理论现代化提供了支撑。

3　中医药通过调节神经发生过程改善 AD

中医药具有多成分、多靶点、多途径等优点,对神经发生的多个环节发挥着调节作用,包括促进神经元的增殖和分化,调节内源性神经发生相关因子及通路的表达,调节突触可塑性,调节神经发生的其他影响因素如炎症、线粒体障碍等,从而调节神经发生,在 AD 的治疗方面具有广阔前景。

3.1　直接促进神经干细胞增殖、分化与迁移　神经发生存在于海马齿状回的颗粒下区和侧脑室室下区[10]。齿状回是一种独特的结构,其背侧区域被认为与认知和记忆有关[11]。神经发生过程可概括为:神经干细胞产生神经祖细胞,并经增殖、迁移及分化,形成成熟神经元,并将这些神经元的轴突及树突投射到不同部位,最终共同形成突触网络[12],有助于学习与记忆形成[13]。

许多中药被证实可以促进神经干细胞的增殖、分化,调节神经发生,从而改善 AD。Zhu 等[14]发现,提取自人参的人参皂苷 Rg1 能促进神经干细胞及神经祖细胞分化,并改善大鼠认知功能。使用淫羊藿苷干预 Tg2576 小鼠可增加海马齿状回中 5 - 溴脱氧尿嘧啶核苷(5 - bromo - 2′ - deoxy uridine,BrdU)阳性细胞和 BrdU/神经元特异性核蛋白(NeuN)双阳性细胞数量,促进小鼠海马新生成神经元的分化,改善神经发生能力[15]。类似的,C57BL/6

小鼠口服石菖蒲有效成分细辛脑 28 天后，也观察到上述两种阳性细胞数量增加[16]。Shin 等[17]发现，经过红参处理后的 5XFAD 小鼠中增殖标志物 Ki－67 抗体和 SGZ 中神经元前体的标志物双皮质素（doublecortin，DCX）含量较 WT 小鼠显著增加，表明红参可以促进神经元增殖。外源性丹酚酸 B 则能够促进神经干细胞衍生神经球的增殖和神经元谱系的分化[18]。研究还发现，中成药如黄慈颗粒能显著增加认知障碍小鼠海马齿状回的颗粒层下区及侧脑室 DCX 阳性细胞数，改善神经发生过程[19]。中药复方复智散则可增加老年 SAMP－8 小鼠侧脑室室下区中 BrdU 阳性细胞的数量和生存期，通过增加海马齿状回中神经祖细胞的增殖和新生细胞的存活期促进神经发生，改善认知功能[20]。

3.2　调节内源性因子及通路促进神经发生　海马神经发生受到复杂的细胞因子和信号通路的精细调控。脑源性神经营养因子（brain－derived neurotrophic factor，BDNF）、神经生长因子（nerve growth factor，NGF）、睫状神经生长因子（ciliary neurotrophic factor，CNTF）、碱性成纤维细胞生长因子（basic fibroblast growth factor，bFGF）及神经营养素Ⅳ/Ⅴ/Ⅵ（neurotrophin－4/5/6，NT－4/5/6）皆是神经营养因子（neurotrophic factors，NTFs）家族的重要成员，具有促进细胞生存、增殖、迁移，调节突触可塑性，促进血管生成及提高学习和记忆能力等作用[21]。除神经营养因子外，cAMP 反应元件结合蛋白（cAMP－response element binding protein，CREB）是成人大脑可塑性和学习的关键信号因子[22]。Notch 信号和 Wnt 信号及其下游信号 GSK－3β、β－连环蛋白也被证实可以参与神经发生过程。此外，特定蛋白质如生长相关蛋白 43（growth associated protein－43，GAP－43）、巢蛋白，微管相关蛋白－2（microtubule associated protein－2，MAP－2）相关基因如 STAT3、Hes1、Mash1、NeuroD1，信号通路如 Janus 激酶/信号转导和转录激活因子（Janus kinase/signal transducer and activator of transcription，JAK/STAT）等，也对神经元存活、神经元增殖及分化、突触可塑性、认知及记忆形成等具有调节作用[23－26]，而大量中药被证实可通过增加上述信号因子的表达从而促进神经发生，改善 AD 症状。

3.2.1　BDNF 及相关信号通路在神经发生中的药理学研究　BDNF 的相关研究成果颇多，可结合到原肌球蛋白受体激酶 B（tropomyosin－receptor kinase，TrkB）受体上，促进磷脂酰肌醇 3 激酶－丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶（phosohatidyl－inositol 3－kinase/serine－threonine protein kinase B，PI3K－Akt）信号通路、磷脂酶 C－γ（phospholipase C－γ，PLC－γ）信号通路、丝裂原激活蛋白激酶－细胞外信号调节激酶（mitogen－activated protein kinase－extracellular signal－regulated kinase，MAPK－ERK）等的激活以及蛋白激酶 C（protein kinase C，PKC）、糖原合成酶激酶－3β（glycogen synthase kinase－3β，GSK－3β）等的产生，进而促进神经发生并维持神经元功能[27－28]。人参皂苷 Rd 提取自人参，可以促进 PC12 神经元中 ERK、AKT 的活化，激活 PI3K/AKT、MAPK/ERK 信号通路，上调 GAP－43，血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）和 BDNF 的表达，并加快 PC12 细胞突起的生长以促进神经发生[29]。中药药对由药性七情理论配伍而成，研究表明，何首乌－石菖蒲水提取物可提高神经递质水平，诱导 BDNF/ERK/CREB 信号通路的激活，并调节小鼠海马体中突触可塑性相关的蛋白质，包括 p90 核糖体 s6 激酶（ribosomal S6 kinase，RSK）和突触后密度蛋白 95（PSD95），显著提高认知障碍小鼠的学习和记忆能力[30]。熟地黄－五味子药对组合则可以显著上调 AD 模型大鼠脑内突触素（synaptophysin，SYP）、PSD95、BDNF、TrkB 和 CREB 等的表达，有效调节神经发生与突触可塑性，显著降低病理性 Aβ 和 TAU 蛋白及乙酰胆碱酯酶含量[31]。周黎等[32]研究表明，涤痰汤可上调海马组织中 NGFβ、BDNF 的含量，调节海马神经元的生成、分化与修复等过程，可一定程度上改善学习与记忆功能障碍。基于“肾脑同治”理论的肾脑复元汤是治疗 AD 的有效方剂，实验发现，相较于模型组，肾脑复元汤可显著促进大脑损伤区域的细胞及组织修复，抑制神经凋亡过程，促进神经元存活，增加 BDNF、bFGF 含量，参与 AD 的神经发生与修复过程[33]。

3.2.2　Notch 信号通路在神经发生中的药理学研究　Hu 等[34]进行了体内及体外实验，发现黄芪甲苷Ⅳ可促进 NSC 的增殖和分化，而姜黄素则可上调皮层和海马体中神经发生相关基因，增加细胞周期蛋白依赖性激酶 4、细胞周期素 D1（CyclinD1）的蛋白表达，刺激内源性 NSCs 的增殖和神经发生，改善 APP/PS67 小鼠的认知障碍[35]，两者功能的发挥皆由 Notch 信号通路介导。应春苗等[36]通过神经干细胞体外培养实验表明，蛇床子素可上调 Notch1、Hes1 的基因表达，从而激活 Notch 通路，发挥促

NSC 增殖的作用。

3.2.3　Wnt/β－catenin 信号通路在神经发生中的药理学研究　丹参有效成分丹参酮 I(TsI)可增加齿状回颗粒细胞层中 Wnt－3、p－GSK－3β 和 β－连环蛋白(CTNNB1,β－Catenin)的免疫反应性和蛋白质水平,增加小鼠海马齿状回的细胞增殖、神经母细胞分化和神经母细胞树突的复杂性,提示 TsI 可以通过 Wnt/β－catenin 信号传导促进神经发生[37]。另外,APP/PS1 小鼠海马中 Wnt/β－catenin 通路会受到抑制,大补元煎则可显著上调模型小鼠海马中 β－catenin 的 mRNA 和蛋白表达,下调 GSK－3β 的 mRNA 和蛋白的表达,并促进模型小鼠海马神经元的增殖、分化和成熟,推测大补元煎至少可部分通过调节 Wnt/β－catenin 信号通路影响神经发生[38]。

3.2.4　PI3K/AKT 信号通路在神经发生中的药理学研究　有研究通过网络药理学及蛋白印迹分析,发现远志汤可促进神经发生过程中 PI3K、p－Akt 等信号的表达,降低 p－GSK3β 的水平,证明其可以通过调节活化的 PI3K/AKT/GSK3β 途径从而调节神经发生,发挥抗 AD 作用[39]。研究发现,SalA 可通过抑制 GSK3β 活性,激活 PI3K/Akt 途径,从而增强 CREB 信号传导,使 GSK3β 失活,并通过上调 β－连环蛋白及其下游蛋白 DCX 和 B 细胞淋巴瘤－2(B cell lymphoma－2,Bcl－2)的表达从而上调内源性新神经母细胞或神经干/祖细胞的产生[40]。另有研究发现,开心散能够显著增加 AD 模型小鼠新生神经元的数量及 PI3K、p－Akt、p－GSK3β 蛋白的表达,可能是通过 PI3K/p－Akt/p－GSK3β 通路调节 AD 中神经发生过程,最终改善学习和记忆功能的[41]。

3.2.5　其他信号通路在神经发生中的药理学研究　研究发现,银杏叶内成分双叶碱和槲皮素可通过 CREB 磷酸化介导的信号通路促进新生树突棘的形成、海马神经元的细胞增殖、神经营养因子的形成,促进神经发生[42]。大豆黄酮是存在于葛根中的一种二羟基黄酮,可通过激活 Src－ERK 通路从而上调该通路下游与神经发生相关基因的表达[43]。好忘方常用于治疗健忘,实验研究表明,经好忘方处理后,认知障碍模型小鼠在水迷宫实验中的表现明显优于对照组,可通过促进 SAMP8 小鼠 PKA－GSK3β－TAU、PKA－CREB 通路相关蛋白的表达,从而显著改善其认知和记忆能力[44]。

3.3　调节突触可塑性　突触网络的形成是神经发生过程中重要的一环,突触主要由突触前成分、突触后成分和突触间隙三大部分组成,其数量及结构的完整性对信息传递过程起着关键作用[45]。突触含有数千种具有复杂细胞生物学特征的蛋白质[46],常见的有突触骨架蛋白 1(Shank1),N－甲基－D－天冬氨酸受体 2B(NR2B)亚基和 PSD95 等,它们可通过调节树突棘形成、神经递质传递、突触活性强度等过程影响突触可塑性,影响神经发育,参与记忆损害的修复过程[47－48]。神经系统发生损害时,突触可相应调整形态结构与传递效能,即突触可塑性,它是进行学习和记忆活动的生物学基础,有研究证明,增强神经元的突触可塑性可以促进神经功能重建,减轻学习和记忆障碍[49]。AD 的发生常可导致突触与突触连接的丢失及突触结构的破坏[50],因此,增加突触密度、突触连接,调节突触可塑性,可作为改善 AD 症状的可行思路。

大量中草药被证实可参与调节神经突的生长、突触相关蛋白的表达及突触形成,从而调节突触可塑性及神经发生过程,促进认知功能的恢复。有研究将太子参环肽 B 与原代皮质神经元共培养后,发现神经突显著延长,予 ICR 小鼠腹腔注射太子参环肽 B 后,发现小鼠皮层和海马体的 β95－微管蛋白阳性神经突密度、突触素及 PSD95 显著增加,对象识别记忆及位置记忆明显增强[51]。梓醇是熟地黄的主要活性成分,能增加神经元及突触蛋白数量,并通过 BDNF/TrkB/CREB 信号传导促进神经元轴突生长,它还可以延长由 Aβ 损伤的原代大鼠皮质神经元中微管相关蛋白－2(microtubule associated protein－2,MAP－2)阳性神经元的长度,并增加大脑皮层和海马突触蛋白 dynamin 1、PSD－95 和突触素的表达,调节神经可塑性进而改善记忆与认知能力[52－53]。使用甘草的活性成分甘草苷以及低剂量 NGF 干预细胞,可增加 Neurog 3、Nmur 2、Nf1、Notch 2 和 Ntf5 等神经元相关基因的表达水平,并促进神经突起生长[54]。Hui 等[48]发现 AD 模型大鼠口服补肾填髓汤可防止海马突触丢失,并增加突触蛋白如 PSD－95、NR2B 亚基和 Shank1 的表达水平,表明补肾填髓汤可以通过维持突触蛋白的表达并保护突触结构,从而保护神经发生,使 AD 大鼠的学习和记忆能力得到改善。

3.4　调节影响内源性神经发生的其他因素　在 AD 患者的大脑中,神经炎症是关键的病理特征之一。在正常的生理条件下,小胶质细胞和星形胶质细胞的主要功能是帮助维持神经元网络的完整性、神经元存活、大脑内神经再生微环境稳态及促使突触形

成，然而随着 AD 疾病的进展，它们受到炎症的影响，可促进趋化因子、白细胞介素 -1β（interleukin -1β，IL -1β）、IL -6 和肿瘤坏死因子 -α（tumor necrosis factor -α，TNF -α）、一氧化氮（nitric oxide，NO）、活性氧（reactive oxygen species，ROS）的释放，进一步加剧炎症反应，从而损害神经发生过程，加重 AD 的认知及记忆障碍[55]。有研究表明，姜黄素和槲皮素具有抗炎作用，可能对神经发生及改善 AD 有益[56-57]。此外，线粒体功能障碍可导致 APP 处理异常、氧化损伤和能量代谢紊乱，导致 Aβ 肽积累和 tau 蛋白过度磷酸化，影响神经发生微环境，研究发现，淫羊藿次苷Ⅱ可激活 Wnt/β -catenin 通路，改善神经发生，并抑制线粒体裂变，有助于 APP/PS1 小鼠的认知功能恢复[58]。

4　结语

综上所述，中药可通过调节神经发生相关基因、多种信号因子、多条信号通路促进神经干细胞和神经祖细胞增殖、迁移及分化，并保护突触结构，调节突触可塑性及 AD 中神经发生相关影响因素，从而促进神经发生过程，改善 AD 导致的记忆与认知功能障碍。许多现代药理实验均证实了中药及复方中含有治疗 AD 的多种有效成分，但中医药促进神经发生治疗 AD 仍存在许多问题需要深入研究：（1）相关作用机制的研究不够全面：中药通过促神经发生发挥抗 AD 的作用涉及多条信号通路，然而目前以针对 BNDF、Wnt、PI3K/AKT 等信号通路发挥抗 AD 作用的研究最为多见，中药通过其他途径调节神经发生改善 AD 的研究还较少，且药理研究中以中药单体为研究对象较为常见，可能导致忽略中药中多种药理成分通过多个靶点对疾病的协同治疗作用。（2）脑内神经干细胞的数量和分布部位有限，故仅依靠调节干细胞再生和修复促进 AD 患者神经发生的作用也有限，外源性干细胞移植一直是学术界关注的热点，但干细胞移植后增殖分化为成熟细胞的过程不易控制，有研究表明中药联合外源性干细胞移植治疗具有协同作用，今后或可深入研究这一领域，以期促进 AD 后大脑的神经结构重构与功能再生。相信以调节神经干细胞及突触可塑性为基础的促神经发生与修复的方法将在今后 AD 治疗中拥有较大的应用前景。

参考文献：

[1] MCKHANN G M，KNOPMAN D S，CHERTKOW H，et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer′s disease：recommendations from the National Institute on Aging - Alzheimer′s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer′s disease[J]. Alzheimers Dement，2011，7(3)：263 - 269.

[2] LEI P，AYTON S，BUSH A I. The essential elements of Alzheimer′s disease[J]. J Biol Chem，2021，296：100105.

[3] ESSA H，PEYTON L，HASAN W，et al. Implication of adult hippocampal neurogenesis in Alzheimer′s disease and potential therapeutic approaches[J]. Cells，2022，11(2)：286.

[4] 任汝静，殷鹏，王志会，等. 中国阿尔茨海默病报告 2021[J]. 诊断学理论与实践，2021，20(4)：317 - 337.

[5] BRILEY D，GHIRARDI V，WOLTJER R，et al. Preserved neurogenesis in non - demented individuals with AD neuropathology[J]. Sci Rep，2016，6：27812.

[6] PEREIRA - CAIXETA A R，GUARNIERI L O，MEDEIROS D C，et al. Inhibiting constitutive neurogenesis compromises long - term social recognition memory[J]. Neurobiol Learn Mem，2018，155：92 - 103.

[7] MISHRA R，PHAN T，KUMAR P，et al. Augmenting neurogenesis rescues memory impairments in Alzheimer′s disease by restoring the memory - storing neurons[J]. J Exp Med，2022，219(9)：e20220391.

[8] 田金洲，时晶. 阿尔茨海默病的中医诊疗共识[J]. 中国中西医结合杂志，2018，38(5)：523 - 529.

[9] 张进，徐志伟，陈群，等. 干细胞与中医基础理论中的先天之精学说（英文）[J]. 中国临床康复，2006(7)：189 - 192.

[10] ALTMAN J，DAS G D. Postnatal neurogenesis in the Guinea - pig[J]. Nature，1967，214(5093)：1098 - 1101.

[11] TANNENHOLZ L，JIMENEZ J C，KHEIRBEK M A. Local and regional heterogeneity underlying hippocampal modulation of cognition and mood[J]. Front Behav Neurosci，2014，8：147.

[12] PAN H Y，WANG D P，ZHANG X Q，et al. Amyloid β is not the major factor accounting for impaired adult hippocampal neurogenesis in mice overexpressing amyloid precursor protein[J]. Stem Cell Reports，2016，7(4)：707 - 718.

[13] DENG W，AIMONE J B，GAGE F H. New neurons and new memories：how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory? [J]. Nat Rev Neurosci，2010，11(5)：339 - 350.

[14] ZHU J H，MU X Y，ZENG J，et al. Ginsenoside Rg1 prevents cognitive impairment and hippocampus senescence in a rat model of D - galactose - induced aging[J]. PLoS One，2014，9(6)：e101291.

[15] LI F，DONG H X，GONG Q H，et al. Icariin decreases both

APP and Aβ levels and increases neurogenesis in the brain of Tg2576 mice[J]. Neuroscience,2015,304:29 – 35.

[16]MAO J X,HUANG S C,LIU S F,et al. A herbal medicine for Alzheimer's disease and its active constituents promote neural progenitor proliferation[J]. Aging Cell,2015,14(5):784 – 796.

[17]SHIN S J,JEON S G,KIM J I,et al. Red ginseng attenuates aβ – induced mitochondrial dysfunction and aβ – mediated pathology in an animal model of Alzheimer's disease[J]. Int J Mol Sci,2019,20(12):3030.

[18]GUO G Q,LI B,WANG Y Y,et al. Effects of salvianolic acid B on proliferation,neurite outgrowth and differentiation of neural stem cells derived from the cerebral cortex of embryonic mice[J]. Sci China Life Sci,2010,53(6):653 – 662.

[19]王杰,贾茹,马福祺,等. 黄慈颗粒通过改善神经再生损伤及胶质增生缓解 5 – FU 诱导的小鼠认知障碍[J]. 上海中医药大学学报,2022,36(S1):124 – 129.

[20]YANG H,WEN S R,ZHANG G W,et al. Effects of Chinese herbal medicine Fuzhisan on autologous neural stem cells in the brain of SAMP – 8 mice[J]. Exp Gerontol,2011,46(8):628 – 636.

[21]BATOOL S,RAZA H,ZAIDI J,et al. Synapse formation:from cellular and molecular mechanisms to neurodevelopmental and neurodegenerative disorders[J]. J Neurophysiol,2019,121(4):1381 – 1397.

[22]MERZ K,HEROLD S,CHICHUNG LIE D. CREB in adult neurogenesis:master and partner in the development of adult – born neurons? [J]. Eur J Neurosci,2011,33(6):1078 – 1086.

[23]SHARMA V K,SINGH T G. CREB:a multifaceted target for Alzheimer's disease[J]. Curr Alzheimer Res,2020,17(14):1280 – 1293.

[24]ZHANG L,YANG X Y,YANG S Y,et al. The Wnt/β – catenin signaling pathway in the adult neurogenesis[J]. Eur J Neurosci,2011,33(1):1 – 8.

[25]ZHANG R R,ENGLER A,TAYLOR V. Notch:an interactive player in neurogenesis and disease[J]. Cell Tissue Res,2018,371(1):73 – 89.

[26]AN J,CHEN B,TIAN D,et al. Regulation of neurogenesis and neuronal differentiation by natural compounds[J]. Curr Stem Cell Res Ther,2022,17(8):756 – 771.

[27]LEAL G,COMPRIDO D,DE LUCA P,et al. The rna – binding protein hnRNP K mediates the effect of BDNF on dendritic mRNA metabolism and regulates synaptic nmda receptors in hippocampal neurons[J]. eNeuro,2017,4(6):2017.

[28]MINICHIELLO L. TrkB signalling pathways in LTP and learning[J]. Nat Rev Neurosci,2009,10(12):850 – 860.

[29]WU S D,XIA F,LIN X M,et al. Ginsenoside – rd promotes neurite outgrowth of PC12 cells through MAPK/ERK – and PI3K/AKT – dependent pathways[J]. Int J Mol Sci,2016,17(2):177.

[30]NING F N,CHEN L Y,CHEN L L,et al. Combination of polygoni multiflori Radix praeparata and acori tatarinowii rhizoma alleviates learning and memory impairment in scopolamine – treated mice by regulating synaptic – related proteins[J]. Front Pharmacol,2021,12:679573.

[31]陈玉宝. 五味子 – 熟地黄配伍改善 AD 模型大鼠学习记忆及机制研究[D]. 重庆:西南大学,2018.

[32]周黎,刘玲,覃伟,等. 涤痰汤对老年轻度认知功能障碍大鼠海马 NGFβ、BDNF 含量的影响[J]. 中国医院药学杂志,2015,35(5):392 – 396.

[33]盛望,王瑾茜,李旭华,等. 肾脑复元汤对阿尔兹海默病大鼠海马区神经保护作用及对碱性成纤维生长因子、脑源性神经营养因子表达的影响[J]. 世界中医药,2018,13(11):2835 – 2838.

[34]HU H Y,YANG R S,JIN G Q,et al. Effect of astragaloside IV on neural stem cell transplantation in Alzheimer's disease rat models[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2016,2016:3106980.

[35]LI J,HAN Y Z,LI M D,et al. Curcumin promotes proliferation of adult neural stem cells and the birth of neurons in Alzheimer's disease mice via Notch signaling pathway[J]. Cell Reprogram,2019,21(3):152 – 161.

[36]应春苗,麻玉成,樊飞燕,等. 中药调控神经干细胞治疗阿尔茨海默病的作用机制[J]. 中国组织工程研究,2023,27(15):2385 – 2394.

[37]CHEN B H,PARK J H,CHO J H,et al. Tanshinone I enhances neurogenesis in the mouse hippocampal dentate gyrus via increasing wnt – 3,phosphorylated glycogen synthase kinase – 3β and β – catenin immunoreactivities[J]. Neurochem Res,2016,41(8):1958 – 1968.

[38]何丽玲,龙清华,胡慧,等. 基于 Wnt/β – catenin 信号通路探讨大补元煎促进 APP/PS1 双转基因阿尔茨海默病小鼠海马神经发生的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(7):8 – 14.

[39]WU Q,LI X,JIANG X W,et al. Yuan – Zhi decoction in the treatment of Alzheimer's disease:an integrated approach based on chemical profiling,network pharmacology,molecular docking and experimental evaluation[J]. Front Pharmacol,2022,13:893244.

[40]CHIEN M Y,CHUANG C H,CHERN C M,et al. Salvianolic acid A alleviates ischemic brain injury through the inhibition of inflammation and apoptosis and the promotion of neurogenesis in mice[J]. Free Radic Biol Med,2016,99:

508 – 519.

[41]李妍,时悦,李巍,等. 开心散调控 PI3K/Akt/GSK3β 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.

[42]TCHANTCHOU F,LACOR P N,CAO Z M,et al. Stimulation of neurogenesis and synaptogenesis by bilobalide and quercetin via common final pathway in hippocampal neurons[J]. J Alzheimers Dis,2009,18(4):787 – 798.

[43]BENES C,SOLTOFF S P. Modulation of PKCdelta tyrosine phosphorylation and activity in salivary and PC – 12 cells by Src kinases[J]. Am J Physiol Cell Physiol,2001,280(6):C1498 – C1510.

[44]郭小燕,张海楼,夏宝妹,等. 好忘方改善 AD 模型小鼠认知障碍及机制研究[J]. 南京中医药大学学报,2020,36(6):831 – 836.

[45]JANZ R,SUDHOF T C,HAMMER R E,et al. Essential roles in synaptic plasticity for synaptogyrin I and synaptophysin I[J]. Neuron,1999,24(3):687 – 700.

[46]SCHEFF S W,PRICE D A,SCHMITT F A,et al. Hippocampal synaptic loss in early Alzheimer′s disease and mild cognitive impairment[J]. Neurobiol Aging,2006,27(10):1372 – 1384.

[47]TU S C,OKAMOTO S I,LIPTON S A,et al. Oligomeric Aβ – induced synaptic dysfunction in Alzheimer′s disease[J]. Mol Neurodegener,2014,9(1):48.

[48]HUI S,YANG Y,PENG W J,et al. Protective effects of Bushen Tiansui decoction on hippocampal synapses in a rat model of Alzheimer′s disease[J]. Neural Regen Res,2017,12(10):1680 – 1686.

[49]ASOK A,LEROY F,RAYMAN J B,et al. Molecular mechanisms of the memory trace[J]. Trends Neurosci,2019,42(1):14 – 22.

[50]NEUMAN K M,MOLINA – CAMPOS E,MUSIAL T F,et al. Evidence for Alzheimer′s disease – linked synapse loss and compensation in mouse and human hippocampal CA1 pyramidal neurons[J]. Brain Struct Funct,2015,220(6):3143 – 3165.

[51]YANG Z Y,ZHANG C,LI X H,et al. Heterophyllin B,a cyclopeptide from Pseudostellaria heterophylla,enhances cognitive function via neurite outgrowth and synaptic plasticity[J]. Phytother Res,2021,35(9):5318 – 5329.

[52]WANG Z,LIU Q,ZHANG R,et al. Catalpol ameliorates beta amyloid – induced degeneration of cholinergic neurons by elevating brain – derived neurotrophic factors[J]. Neuroscience,2009,163(4):1363 – 1372.

[53]XIA Z M,WANG F F,ZHOU S,et al. Catalpol protects synaptic proteins from beta – amyloid induced neuron injury and improves cognitive functions in aged rats[J]. Oncotarget,2017,8(41):69303 – 69315.

[54]CHEN Z G,WANG J L,LIU R T,et al. Liquiritin potentiate neurite outgrowth induced by nerve growth factor in PC12 cells[J]. Cytotechnology,2009,60(1/2/3):125 – 132.

[55]DISABATO D J,QUAN N,GODBOUT J P. Neuroinflammation:the devil is in the details[J]. J Neurochem,2016,139(Suppl 2):136 – 153.

[56]TANG M X,TAGHIBIGLOU C. The mechanisms of action of curcumin in Alzheimer′s disease[J]. J Alzheimers Dis,2017,58(4):1003 – 1016.

[57]KAO T K,OU Y C,RAUNG S L,et al. Inhibition of nitric oxide production by quercetin in endotoxin/cytokine – stimulated microglia[J]. Life Sci,2010,86(9/10):315 – 321.

[58]XIAO H H,CHEN J C,LI H,et al. Icarisid II rescues cognitive dysfunction via activation of Wnt/β – catenin signaling pathway promoting hippocampal neurogenesis in APP/PS1 transgenic mice[J]. Phytother Res,2022,36(5):2095 – 2108.

收稿日期:2024 – 09 – 19

作者简介:彭翠玲(1998 –),女,湖北黄石人,硕士研究生,研究方向:中医内科学(脑病方向)。

通信作者:张敬华(1981 –),男,江苏南京人,医学博士,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:中西医结合治疗脑血管疾病及认知障碍疾病。E – mail:fsyy00268@ njucm. edu. cn

编辑:吴楠