阿尔茨海默病的神经炎症及中药抗炎机制研究进展*

李鹏[1]，刘瑛丽[2]，骆彤[1]，王乐荣[1]，程爱军[1]

1. 中国中医科学院西苑医院济宁医院，山东 济宁 272000；2. 济宁市公共卫生医疗中心，山东 济宁 272000

摘要：阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）是一种以进行性认知衰退和记忆丧失为特征的神经退行性疾病，其发病机制尚不明确。神经炎症在 AD 病理进程中起着关键作用，靶向神经炎症可能是临床前阶段的有效防治策略。核因子－κB（nuclear factor kappa－B，NF－κB）、NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3（NOD－like receptor family pyrin domain containing 3，NLRP3）、环鸟苷酸－腺苷酸合成酶（cyclic GMP－AMP synthase，cGAS）－干扰素基因刺激蛋白（stimulator of interferon genes，STING）通路的上调及髓系细胞触发受体－2（triggering receptor expressed on myeloid cells 2，TREM2）的下调是 AD 相关神经炎症的重要生物标志物，且各通路之间存在重叠交互。针对上述任一靶点的中药干预均可改善神经炎症、促进小胶质细胞极化并减轻患者的认知损害。中药具有抗炎、低毒、高效的特点，在靶向神经炎症、调控小胶质细胞方面优势明显，是延缓 AD 病理进程、揭示其发病机制的潜在治疗策略。然而，目前研究仍存在不足：体外实验的疗效未必会转化为体内效应，动物模型结果推演至人类存在不可靠性。因此，抗炎中药的临床前研究应借助人源神经细胞共培养体系评估神经炎症与神经保护作用，并探索纳米载体等新型递送方法，以实现脑内抗炎所需的治疗浓度。

关键词：阿尔茨海默病；神经炎症；抗炎机制；NF－κB；NLRP3；TREM2；cGAS－STING；中药

DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2026.06.187

中图分类号：R277.7　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999（2026）06－1248－07

Neuroinflammation in Alzheimer's Disease and Research Progress on Anti－inflammatory Mechanism of Traditional Chinese Medicine

LI Peng[1]，LIU Yingli[2]，LUO Tong[1]，WANG Lerong[1]，CHENG Aijun[1]

1. Jining Hospital，Xiyuan Hospital Affiliated to China Academy of Chinese Medical Sciences，Jining Shandong China 272000；
2. Jining Public Health Medical Center，Jining Shandong China 272000

Abstract：Alzheimer's disease（AD）is a neurodegenerative disease characterized by progressive cognitive decline and memory loss，and its pathogenesis remains unclear. Neuroinflammation plays a key role in the pathological progression of AD，and targeting neuroinflammation may be an effective preventive and therapeutic strategy at the preclinical stage. Upregulation of nuclear factor kappa－B（NF－κB），NOD－like receptor family pyrin domain containing 3（NLRP3），cyclic GMP－AMP synthase（cGAS）－stimulator of interferon genes（STING）pathways，and downregulation of TREM2 are important biomarkers of AD－related neuroinflammation，and there are overlapping interactions among these pathways. Intervention with traditional Chinese medicine targeting any of these points can improve neuroinflammation，promote microglial polarization，and alleviate cognitive impairment in patients. Traditional Chinese medicines are characterized by anti－inflammatory，low－toxicity，and high－efficiency properties，showing clear advantages in targeting neuroinflammation and regulating microglial cells，and are a potential therapeutic strategy for delaying AD pathological progression and uncovering its pathogenesis. However，current research still has shortcomings：the efficacy observed in vitro may not translate into in vivo effects，and results from animal models may not reliably extrapolate to humans. Therefore，preclinical studies of anti－inflammatory tradi-

* **基金项目**：国家自然科学基金地区科学基金项目（82160885）；山东省中医药科技项目（M－2022065）

tional Chinese medicines should utilize co – culture systems of human – derived neural cells to assess neuroinflammation and protection and explore novel delivery methods such as nanocarriers to achieve therapeutic concentrations needed for anti – inflammation in the brain.

Key words: Alzheimer's disease; neuroinflammation; anti – inflammation mechanism; NF – κB; NLRP3; TREM2; cGAS – STING; traditional Chinese medicine

自德国神经病理学家 Alios Alzheimer 发现阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)以来,至今已 115 年[1]。随着人口老龄化加剧,该病在全球范围内的患病率持续上升,严重威胁患者的生活质量[2-3]。AD 是一种与衰老相关的神经退行性疾病,尽管患病率很高,但其致病机制尚未完全阐明。迄今为止,Aβ 蛋白聚集和 tau 蛋白过度磷酸化被视为 AD 病理学的关键机制[4-5],针对二者的研究也推动了针对 Aβ 和 tau 的预防及治疗策略的发展。神经炎症是 AD 的主要病理组成部分,免疫系统的改变出现在该病临床症状显现之前,提示炎症可能独立于 Aβ 和 tau 途径驱动病理级联反应,并与二者相互作用,进一步形成恶性循环[6-7]。髓系细胞触发受体 – 2(triggering receptor expressed on myeloid cells 2,TREM2)在中枢神经系统中特异性表达于小胶质细胞,其基因突变支持了神经炎症与 AD 发病机制之间的首要联系[8]。NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD – like receptor family pyrin domain containing 3,NLRP3)炎症小体是先天免疫系统中的重要调节因子,随着 Aβ 和 tau 病理的出现,在 AD 大脑中显著上调[9]。核因子 – κB(nuclear factor – κB,NF – κB)在神经炎症介导的 AD 中起主要作用,且与神经元生长和突触可塑性密切相关,因此被认为是 AD 中受调控最显著的途径[10]。此外,环鸟苷酸 – 腺苷酸合成酶(cyclic GMP – AMP synthase,cGAS) – 干扰素基因刺激蛋白(stimulator of interferon genes,STING)信号通路通过识别 DNA,在病毒感染中发挥重要作用。而该通路最近被证实是线粒体应激和蛋白质平衡受损过程中的关键中介因子,这些过程可诱发病理性神经炎症,进而导致神经变性[11]。该领域的最新进展表明,神经炎症可诱发神经变性,提示能够显著减轻 AD 患者或 AD 遗传风险者神经炎症的治疗,可能逆转或延缓神经变性,从而改善患者预后[12]。鉴于神经变性已被证实是 AD 认知功能下降的重要影响因素,靶向神经炎症途径有望成为改善 AD 患者预后的潜在治疗策略。

AD 可归属于中医“痴呆”的范畴。《中西汇通医经精义 · 五脏所藏》云:“事物之所以不忘,赖此记性,记在何处,则在肾精。”《灵枢 · 海论》载:“髓海不足,则脑转耳鸣,胫酸眩冒,目无所见,懈怠安卧。”可见痴呆的发生与肾精亏虚、脑髓失养密切相关。中医学认为,肾虚是致衰的根本原因,因此补肾抗衰是治疗痴呆的基本治则[13]。中药及其复方具有整体调节及多途径、多靶点、多环节综合治疗的优势,对延缓细胞衰老具有重要作用。与其他抗衰老策略相比,中药有效活性成分延缓衰老的进程相对较缓,但不良反应较小,不会对周围组织造成广泛损伤。因此,中医药疗法可通过多种途径清除衰老细胞、增强免疫功能,从而减轻炎症、延缓 AD 进展、提高患者生活质量。尽管神经炎症与 AD 关联的证据确凿,但其潜在机制尚未被完全阐明。本综述旨在概述小胶质细胞中 NF – κB、NLRP3、TREM2 和 cGAS – STING 加剧 AD 神经炎症反应的最新进展,以期为潜在治疗靶点提供新思路,并总结近 10 年来中药及其复方通过调控上述通路及相关炎症小体抑制 AD 神经炎症的研究,为本领域研究提供参考。

1　阿尔茨海默病相关神经炎症的生物标志物

神经炎症是 AD 的主要病理组成部分,动物实验和临床研究均证实神经炎症与 AD 发病机制密切相关。因此,本文围绕小胶质细胞中 NF – κB、NLRP3、TREM2 和 cGAS – STING 在加剧 AD 神经炎症中的最新进展进行梳理,以期为潜在治疗靶点提供新思路。

1.1　NF – κB　NF – κB 是炎症基因转录的主要调节因子,可通过上调 IL – 1β、IL – 6、IL – 18、TNF – α 等促炎因子以及 MMP、趋化因子和黏附分子,从而促进炎症反应,已被证实在 AD 患者大脑中表达上调[14]。活化的 NF – κB 通常与淀粉样斑块相关,这凸显了其在 AD 相关神经炎症中的作用[15]。小胶质细胞(microglia,MG)是具有独特发育起源的脑内常驻巨噬细胞,是神经炎症的核心驱动因素,根据功能主要分为两种表型:促炎经典激活的 M1 表型和抗炎活化的 M2 表型[16-17]。NF – κB 介导的炎症途径激活可促进 MG 向 M1 型极化,从而诱导炎症反应,加重 AD 症状[18]。Toll 样受体(Toll – like receptor,TLR)在免疫细胞中高表达,属于模式识别受体。

在 AD 中，MG 通过损伤相关分子模式，如脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）或 Aβ，长期激活 TLR4/NF－κB，促使神经胶质细胞极化为 M1 表型，从而加剧慢性炎症反应[19－21]。越来越多的证据表明，NF－κB 参与 NLRP3 炎症小体的启动与失调增强，并增加对 Aβ 原纤维等刺激物炎症反应[22]。激活 NF－κB 可上调炎症小体募集，从而加重 AD 神经炎症。此外，在神经炎症过程中，晚期糖基化终产物受体（receptor for advanced glycation end products，RAGE）在小胶质细胞上过表达。β－淀粉样蛋白（amyloid－β，Aβ）与 RAGE 结合可通过激活 NF－κB 信号通路，诱导细胞因子释放增加、谷氨酸释放、NO 释放及血脑屏障分解[23－24]。

1.2　NLRP3　NLRP3 炎症小体是一种多蛋白复合物，由 NLRP3、ASC 和半胱天冬酶－1 组成，而在小胶质细胞中表达的 NLRP3 炎症小体是研究最广泛的炎症小体，其在 AD 中的作用已得到充分阐明[25]。有证据表明，Aβ 聚集体可激活小胶质细胞中的 NLRP3 炎症小体，导致 IL－1β 和 IL－18 的产生，进而形成炎症微环境[26]。小胶质细胞 NLRP3 炎症小体的持续信号传导可引发小胶质细胞功能障碍，从而降低其清除 Aβ 和神经纤维缠结的能力，最终形成 Aβ、tau 积累与小胶质细胞活化之间的恶性循环[27]。NLRP3 缺乏也可通过调节 tau 磷酸酶和激酶，减少 tau 的过度磷酸化和聚集。此外，tau 病理改变可通过向脑内注射含有 Aβ 原纤维的脑匀浆，以 NLRP3 依赖性方式被诱导，表明 NFT 是 Aβ 诱导的小胶质细胞激活的下游途径[28]。总之，tau 病理学与 AD 中 NLRP3 炎症小体的激活高度相关。

1.3　TREM2　TREM2 是一种具有 V－免疫球蛋白结构域的跨膜蛋白。TREM2 的细胞内活性通过其赖氨酸－天冬氨酸介导的静电相互作用与 DAP12（DNAX 活化蛋白 12）结合而实现。敲低小胶质细胞中的 TREM2 或 DAP12 可减少对凋亡神经元的吞噬作用[29]。Aβ 清除能力与 TREM2 相关，TREM2 敲除可降低 Aβ 的摄取和降解[30]。淀粉样蛋白小鼠模型的体内研究揭示了 TREM2 在斑块周围小胶质细胞聚集、斑块压实及小胶质细胞增殖中的关键作用。TREM2 与 tau 病理之间的关联已在研究中得到证实。TREM2 敲除可显著增强淀粉样蛋白小鼠模型中 Aβ 诱导的 tau 播种效应及其在斑块周围的扩散[31]。在另一项研究中，Bemiller 等[32]建立了一个杂交转基因 TREM2 缺陷的人 tau 转基因（hTau）小鼠模型，发现小胶质细胞增多和 TREM2 完全缺失会加剧 tau 病理变化。此外，TREM2 的表达受炎症条件的影响，如抗炎分子增强其表达，而促炎细胞因子如 LPS、肿瘤坏死因子－α（tumor necrosis factor－α，TNF－α）和白细胞介素－1β（interleukin－1β，IL－1β）则降低其表达[33]。综上所述，TREM2 的表达在神经炎症的不同阶段存在差异，其水平升高可能与募集小胶质细胞以清除 Aβ 及抗炎反应有关。

1.4　cGAS－STING　cGAS 是一种先天免疫系统受体，可检测致病性 DNA 并向免疫系统发出病原体存在的警报，而 STING 是一种先天免疫衔接蛋白，它与 cGAS 协同作用，产生基于干扰素的反应以保护宿主[34]。有证据表明，cGAS 和 STING 主要在小胶质细胞中表达。cGAS－STING 通路激活所诱导的促炎反应在小胶质细胞中较为显著，而在神经元和星形胶质细胞中则较弱[35－36]。与此同时，在慢性神经变性小鼠模型中，包括 cGAS 在内的胞质 DNA 传感器的上调可驱动小胶质细胞产生Ⅰ型干扰素和促炎细胞因子，从而触发炎症反应[37－38]。同样，小胶质细胞 cGAS－STING 通路已被证实在介导 tau 病理引起的炎症中发挥着关键作用[39]。在 AD 的 5xFAD 小鼠模型中，磷酸化 STING 与 Aβ 斑块周围活化的小胶质细胞标志物 CD68 共定位，表明 STING－IFN 应答主要发生在小胶质细胞中[40]。虽然 cGAS－STING 通路的过度激活可促进神经炎症并加剧 AD 病理进程，但该通路在 AD 进展中的作用较为复杂，取决于疾病不同阶段神经炎症的具体作用。见图 1。

2　中药单体及其复方治疗阿尔茨海默病的抗炎机制

神经炎症是 AD 的主要病理组成部分，动物实验和临床研究均证实神经炎症与 AD 发病机制之间存在密切联系。然而，在 AD 临床试验中使用非甾体抗炎药或其他抗炎药物，并未能延缓或减轻认知障碍及相关病理症状[41]。因此，有必要探索中药通过调节多种信号通路在 AD 中产生多靶点抗炎活性。

2.1　中药单体　白藜芦醇是中药虎杖的主要活性成分，可通过阻止 Aβ 介导的 IκB 磷酸化下调 NF－κB，从而减少促炎因子的释放，包括小胶质细胞中 NO 和 TNF－α 的产生。同时，白藜芦醇在炎症级联反应的上游发挥作用，可阻止 TLR4 寡聚化并抑制 NF－κB 激活[42]。其抗炎作用还可通过上调 LPS 刺激的小胶质细胞中 IL－10 水平来实现，从而发挥 NF－κB 抑制剂的作用[43]。栀子苷可以降

低 APP/PS1 小鼠大脑中细胞外信号调节激酶 1/2（extracellular signal－regulated kinase 1/2，ERK1/2）、核因子 κB 抑制蛋白（inhibitor of nuclear factor－κB，IκB）和 NF－κB 磷酸化水平，通过 RAGE 介导的 RAGE－ERK1/2－NF－κB 信号通路抑制 MG 活化产生的 IL－1β、TNF－α 等促炎因子，从而减少 Aβ 的沉积并发挥其神经保护作用[44]；也可抑制 Aβ25－35 介导的 NF－κB 核转移，降低环氧合酶－2（cyclooxygenase－2，COX－2）和诱导型一氧化氮合酶（inducible nitric oxide synthase，iNOS）的表达水平，并通过 TLR4/NF－κB 信号通路减轻 Aβ25－35 诱导的炎症反应[45]。冬凌草素来源于草本植物红豆草，可通过与 NLRP3 NACHT 结构域结合，阻断 NLRP3－NEK7 相互作用，从而抑制 NLRP3 炎症小体的活化，提示冬凌草素可能是治疗 AD 相关神经炎症的潜在药物[46]。黄芩苷是从黄芩中分离出的天然黄酮类化合物，其可通过抑制 NLRP3 和 TLR4/NF－κB 信号通路缓解 AD 小鼠大脑中 MG 诱导的神经炎症，并改善记忆与认知缺陷；在 BV－2 细胞中，黄芩苷同样通过抑制 NLRP3 和 TLR4/NF－κB 信号通路减弱 LPS/Aβ 诱导的神经炎症[47]。姜黄素可通过 TREM2/TLR4/NF－κB 途径促进 MG 向 M2 极化，表现为降低 M1 标志物（iNOS、IL－1β、IL－6 和 CD16/32）的表达，并提高 M2 标志物（Arg－1、IL－4、IL－10 和 CD206）的表达，从而抑制神经炎症[48]。羟基红花黄色素 A 是红花的提取物，可通过 TREM2 逆转 Aβ1－42 的作用，将小胶质细胞 M1 促炎表型转换为 M2 抗炎表型。同时，其通过上调 TREM2 抑制 Aβ1－42 诱导的 TLR4/NF－κB 信号通路的激活，并调控下游转录因子 NF－κB p65 和 IκB－α 影响炎症因子的转录[49]。白杨素是高良姜的主要活性成分，可通过 TREM2 促进 LPS 诱导的 BV2 神经炎症模型中 MG 从 M1 向 M2 极化，从而发挥抗炎作用[50]。四羟基二苯乙烯葡糖苷是多花虎杖的主要活性成分，其可抑制大脑皮质和海马中 IL－1β、IL－6、TNF－α、IFN－α 和 IFN－β 等炎症因子的表达，提高 IL－10 的表达水平，也可抑制干扰素调节蛋白（IFIT1、IRF7）在 BV2 细胞经 LPS/IFN－γ 刺激的炎症反应中的表达，逆转 M1 型 MG 的极化状态，以恢复静止状态，其机制可能是通过抑制 cGAS－STING/NF－κB/NLRP3 途径减轻 LPS/IFN－γ 诱导的 MG 炎症[51]。

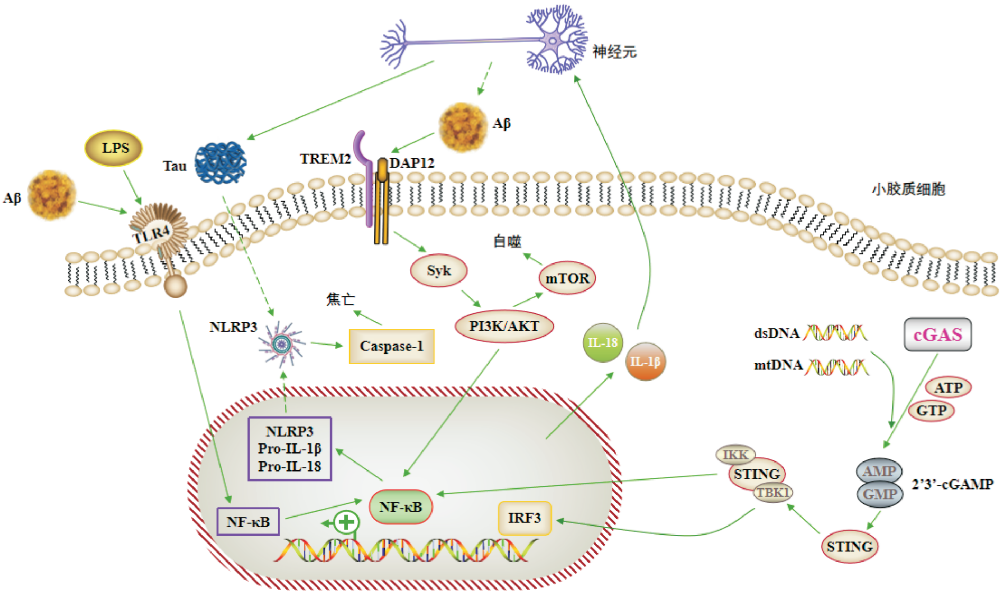


图 1　小胶质细胞 NF－κB、NLRP3、TREM2 和 cGAS－STLNG 在阿尔茨海默病中的机制

2.2　中药复方　七福饮可通过调控 AGEs/RAGE/NF－κB 通路降低模型大鼠海马内 AGEs 水平，下调皮层和海马中 RAGE 和 NF－κB 的表达，降低 IL－1β 水平，从而减轻神经炎症[52]。苓桂术甘汤可降低 AD 模型大鼠海马与皮质区 3 种主要细胞因子（IL－1β、IL－6、TNF－α）的表达，抑制 NF－κB 信号通路[53]。有研究发现，四君子汤可纠正 AD 大鼠中枢的炎症紊乱，其作用机制可能通过直接或间接下调 NLRP3 蛋白活性，从而抑制 IL－1β、IL－6 等炎症因子的释放，减轻中枢炎症反应[54]。在 APP/PS1/tau 三重转基因（3xTg－AD）小鼠中，芍药甘草汤可降低海马体和皮层中 NLRP1、NLRP3、Aβ 和 tau 的表达，并改善 Y 迷宫和莫里斯水迷宫的工作记忆和空间记忆，表明芍药甘草汤通过下调 NLRP1/NLRP3 通路、抑制 MG 介导的神经炎症治疗 AD 的潜力[55]。益肾化浊方可减轻 4 月龄 SAMP8

小鼠脑内的神经炎症反应，有效改善学习记忆能力，其机制可能与激活 PU. 1/TREM2/PPARγ 通路、抑制 NF－κB 表达、促进 MG 向 M2 型极化并抑制其向 M1 型极化，进而减少促炎因子的产生有关[56]。

综上所述，神经炎症在 AD 病理学中起着重要作用。中药单体及其复方可通过下调 NF－κB、NLRP3 和 cGAS－STING 通路，上调 TREM2 表达，促进小胶质细胞由 M1 促炎表型向 M2 抗炎表型极化，通过多靶点协同作用调节通路之间的串扰，从而维持炎症平衡，抑制神经炎症，改善 AD 患者的认知功能。

表 1　中药单体及其复方治疗阿尔茨海默病的抗炎机制

中药活性成分及中药复方	作用机制	作用靶点	参考文献
白藜芦醇	NO↓、TNF－α↓、TLR4↓、NF－κB↓、IL－10↑	NF－κB	[42－43]
栀子苷	ERK1/2↓、IκB↓、NF－κB↓，IL－1β↓、TNF－α↓，COX－2↓、iNOS↓	RAGE－ERK1/2－NF－κB、TLR4/NF－κB	[44－45]
冬凌草素	NLRP3－NEK7↓、NLRP3↓	NLRP3	[46]
黄芩苷	MG 及 LPS/Aβ 诱导神经炎症↓	NLRP3、TLR4/NF－κB	[47]
姜黄素	iNOS、IL－1β、IL－6 和 CD16/32↓，Arg－1、IL－4、IL－10 和 CD206↑	TREM2/TLR4/NF－κB	[48]
羟基红花黄色素 A	TREM2↑、NF－κB p65↓、IκB－α↓	TREM2、TLR4/NF－κB	[49]
白杨素	TREM2↑	TREM2	[50]
四羟基二苯乙烯葡糖苷	IL－1β↓、IL－6↓、TNF－α↓、IFN－α 和 IFN－β↓，IL－10↑，IFIT1↓、IRF7↓	cGAS－STING/NF－κB/NLRP3	[51]
七福饮	AGEs↓、NF－κB↓、IL－1β↓	AGEs/RAGE/NF－κB	[52]
苓桂术甘汤	IL－1β↓、IL－6↓、TNF－α↓	NF－κB	[53]
四君子汤	NLRP3↓、IL－1β↓、IL－6↓	NLRP3	[54]
芍药甘草汤	NLRP1↓、NLRP3↓、Aβ 和 tau 蛋白表达↓	NLRP1/NLRP3	[55]
益肾化浊方	M1 极化↓、M2 极化↑	PU. 1/TREM2/PPARγ、NF－κB	[56]

注：↑表示增加、上调、激活；↓表示减少、下调、抑制。

3　总结与展望

尽管人们不断努力为 AD 这一日益严重的衰老性疾病寻找有效的治疗方法，但基于对其潜在发病机制的理解，仍需更多能够减轻症状或延缓病程的疗法，而这正是当前 AD 治疗中的关键缺失环节。流行病学、基因组学、生物信息学和神经影像学数据已充分证实，神经炎症在 AD 的发病机制及疾病进展中发挥关键作用。在显著神经元丢失发生前的临床前阶段，靶向神经炎症可能成为 AD 预防与治疗极为有效的策略。本综述概述了神经炎症在 AD 中的作用，其中 NF－κB、NLRP3 和 cGAS－STING 通路的上调以及 TREM2 的下调已被证明对 AD 病理学有显著影响。NF－κB、NLRP3、TREM2 和 cGAS－STING 通路之间的交互作用表明，针对其中任一靶点的中药干预均可改善神经炎症、促进小胶质细胞极化，并减轻 AD 患者的认知功能损害。目前，大量证据表明抗炎中药具有治疗 AD 的潜力，但仍需进一步研究，通过规范、对照的临床试验评估其疗效。研究表明，体外实验证实的疗效并不总能转化为体内效应，且将动物模型的数据推演至人类以寻找 AD 的新疗法存在不可靠性。因此，抗炎中药的临床前研究需专注于应用新型前沿工具，其中一种方法便是采用包含人类神经元、星形胶质细胞和小胶质细胞的共培养体系来评估体外神经炎症与神经保护作用。此外，纳米载体在向脑内递送中药方面展现出潜在价值，未来研究应更多聚焦于新型递送方法，以实现脑内抗炎所需的有效治疗浓度。

参考文献：

[1] MOLLER H J, GRAEBER M B. The case described by alois Alzheimer in 1911[J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 1998, 248(3): 111－122.

[2] JANOUTOVA J, KOVALOVA M, MACHACZKA O, et al. Risk factors for Alzheimer′s disease: an epidemiological study[J]. Curr Alzheimer Res, 2021, 18(5): 372－379.

[3] BOWIRRAT A. Immunosenescence and aging: neuroinflammation is a prominent feature of Alzheimer′s disease and is a likely contributor to neurodegenerative disease pathogenesis [J]. J Pers Med, 2022, 12(11): 1817.

[4] BOLOS M, PEREA J R, AVILA J. Alzheimer′s disease as an

inflammatory disease[J]. Biomol Concepts, 2017, 8(1): 37 – 43.
[5] HOSSAIN M F, WANG N, CHEN R J, et al. Exploring the multifunctional role of melatonin in regulating autophagy and sleep to mitigate Alzheimer's disease neuropathology[J]. Ageing Res Rev, 2021, 67: 101304.
[6] HENEKA M T, CARSON M J, EL KHOURY J, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease[J]. Lancet Neurol, 2015, 14(4): 388 – 405.
[7] ZHANG B, GAITERI C, BODEA L G, et al. Integrated systems approach identifies genetic nodes and networks in late – onset Alzheimer's disease[J]. Cell, 2013, 153(3): 707 – 720.
[8] GUERREIRO R, WOJTAS A, BRAS J, et al. TREM2V ariants in Alzheimer's disease[J]. N Engl J Med, 2013, 368(2): 117 – 127.
[9] ZHANG Y, DONG Z F, SONG W H. NLRP3 inflammasome as a novel therapeutic target for Alzheimer's disease[J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5: 37.
[10] WANG C, FAN L, KHAWAJA R R, et al. Microglial NF – κB drives tau spreading and toxicity in a mouse model of tauopathy[J]. Nat Commun, 2022, 13: 1969.
[11] HOPFNER K P, HORNUNG V. Molecular mechanisms and cellular functions of cGAS – STING signalling[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21(9): 501 – 521.
[12] KEMPURAJ D, THANGAVEL R, NATTERU P A, et al. Neuroinflammation induces neurodegeneration[J]. J Neurol Neurosurg Spine, 2016, 1(1): 1003.
[13] 孙世标，潘小龙，魏智慧，等. 补肾抗衰类中药联合干细胞疗法治疗阿尔茨海默病的机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志，2023，29(15)：199 – 211.
[14] LIAO Y, QI X L, CAO Y, et al. Elevations in the levels of NF – κB and inflammatory chemotactic factors in the brains with Alzheimer's disease – one mechanism may involve α3 nicotinic acetylcholine receptor[J]. Curr Alzheimer Res, 2016, 13(11): 1290 – 1301.
[15] SEO E J, FISCHER N, EFFERTH T. Phytochemicals as inhibitors of NF – κB for treatment of Alzheimer's disease[J]. Pharmacol Res, 2018, 129: 262 – 273.
[16] SIEW J J, CHERN Y, KHOO K H, et al. Roles of siglecs in neurodegenerative diseases[J]. Mol Aspects Med, 2023, 90: 101141.
[17] GUO S R, WANG H, YIN Y F. Microglia polarization from M1 to M2 in neurodegenerative diseases[J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14: 815347.
[18] SUN E, MOTOLANI A, CAMPOS L, et al. The pivotal role of NF – κB in the pathogenesis and therapeutics of Alzheimer's disease[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(16): 8972.
[19] CHEN L, HU L J, ZHAO J J, et al. Chotosan improves Aβ1 – 42 – induced cognitive impairment and neuroinflammatory and apoptotic responses through the inhibition of TLR – 4/NF – κB signaling in mice[J]. J Ethnopharmacol, 2016, 191: 398 – 407.
[20] FIEBICH B L, BATISTA C R A, SALIBA S W, et al. Role of microglia TLRs in neurodegeneration[J]. Front Cell Neurosci, 2018, 12: 329.
[21] CUI W G, SUN C L, MA Y Q, et al. Inhibition of TLR4 induces M2 microglial polarization and provides neuroprotection via the NLRP3 inflammasome in Alzheimer's disease[J]. Front Neurosci, 2020, 14: 444.
[22] GRITSENKO A, YU S, MARTIN – SANCHEZ F, et al. Priming Is Dispensable for NLRP3 Inflammasome Activation in Human Monocytes In Vitro[J]. Front Immunol, 2020, 11: 565924.
[23] QUERFURTH H W, LAFERLA F M. Alzheimer's disease[J]. N Engl J Med, 2010, 362(4): 329 – 344.
[24] CHOI B R, CHO W H, KIM J, et al. Increased expression of the receptor for advanced glycation end products in neurons and astrocytes in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. Exp Mol Med, 2014, 46(2): e75.
[25] GUO H T, CALLAWAY J B, TING J P. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics[J]. Nat Med, 2015, 21(7): 677 – 687.
[26] HALLE A, HORNUNG V, PETZOLD G C, et al. The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid – β[J]. Nat Immunol, 2008, 9(8): 857 – 865.
[27] TEJERA D, MERCAN D, SANCHEZ - CARO J M, et al. Systemic inflammation impairs microglial Aβ clearance through NLRP3 inflammasome[J]. EMBO J, 2019, 38(17): EMBJ2018101064.
[28] ISING C, VENEGAS C, ZHANG S S, et al. NLRP3 inflammasome activation drives tau pathology[J]. Nature, 2019, 575(7784): 669 – 673.
[29] CUI X, QIAO J, LIU S, et al. Mechanism of TREM2/DAP12 complex affecting β – amyloid plaque deposition in Alzheimer's disease modeled mice through mediating inflammatory response[J]. Brain Res Bull, 2021, 166: 21 – 28.
[30] ZHAO Y J, WU X L, LI X G, et al. TREM2 is a receptor for β – amyloid that mediates microglial function[J]. Neuron, 2018, 97(5): 1023 – 1031. e7.
[31] GRATUZE M, CHEN Y, PARHIZKAR S, et al. Activated microglia mitigate Aβ – associated tau seeding and spreading[J]. J Exp Med, 2021, 218(8): e20210542.
[32] BEMILLER S M, MCCRAY T J, ALLAN K, et al. TREM2 deficiency exacerbates tau pathology through dysregulated kinase signaling in a mouse model of tauopathy[J]. Mol Neurodegener, 2017, 12(1): 74.

[33] TURNBULL I R, GILFILLAN S, CELLA M, et al. Cutting edge: TREM - 2 attenuates macrophage activation [J]. J Immunol, 2006, 177(6): 3520 - 3524.
[34] ABLASSER A, CHEN Z J. cGAS in action: Expanding roles in immunity and inflammation [J]. Science, 2019, 363(6431): 8657.
[35] REINERT L S, LOPUSNA K, WINTHER H, et al. Sensing of HSV - 1 by the cGAS - STING pathway in microglia orchestrates antiviral defence in the CNS [J]. Nat Commun, 2016, 7: 13348.
[36] REINERT L S, RASHIDI A S, TRAN D N, et al. Brain immune cells undergo cGAS/STING - dependent apoptosis during herpes simplex virus type 1 infection to limit type I IFN production [J]. J Clin Investig, 2021, 131: e136824.
[37] COX D J, FIELD R H, WILLIAMS D G, et al. DNA sensors are expressed in astrocytes and microglia in vitro and are upregulated during gliosis in neurodegenerative disease [J]. Glia, 2015, 63(5): 812 - 825.
[38] PAUL B D, SNYDER S H, BOHR V A. Signaling by cGAS - STING in neurodegeneration, neuroinflammation, and aging [J]. Trends Neurosci, 2021, 44(2): 83 - 96.
[39] JIN M H, SHIWAKU H, TANAKA H, et al. Tau activates microglia via the PQBP1 - cGAS - STING pathway to promote brain inflammation [J]. Nat Commun, 2021, 12: 6565.
[40] XIE X C, MA G Q, LI X H, et al. Activation of innate immune cGAS - STING pathway contributes to Alzheimer's pathogenesis in 5 × FAD mice [J]. Nat Aging, 2023, 3(2): 202 - 212.
[41] FU W Y, WANG X J, IP N Y. Targeting neuroinflammation as a therapeutic strategy for Alzheimer's disease: mechanisms, drug candidates, and new opportunities [J]. ACS Chem Neurosci, 2019, 10(2): 872 - 879.
[42] CAPIRALLA H, VINGTDEUX V, ZHAO H T, et al. Resveratrol mitigates lipopolysaccharide - and Aβ - mediated microglial inflammation by inhibiting the TLR4/NF - κB/STAT signaling cascade [J]. J Neurochem, 2012, 120(3): 461 - 472.
[43] CIANCIULLI A, DRAGONE T, CALVELLO R, et al. IL - 10 plays a pivotal role in anti - inflammatory effects of resveratrol in activated microglia cells [J]. Int Immunopharmacol, 2015, 24(2): 369 - 376.
[44] LV C, WANG L, LIU X L, et al. Multi - faced neuroprotective effects of geniposide depending on the RAGE - mediated signaling in an Alzheimer mouse model [J]. Neuropharmacology, 2015, 89: 175 - 184.
[45] HUANG X F, LI J J, TAO Y G, et al. Geniposide attenuates Aβ25 - 35 - induced neurotoxicity via the TLR4/NF - κB pathway in HT22 cells [J]. RSC Adv, 2018, 8(34): 18926 - 18937.
[46] HE H B, JIANG H, CHEN Y, et al. Oridonin is a covalent NLRP3 inhibitor with strong anti - inflammasome activity [J]. Nat Commun, 2018, 9: 2550.
[47] JIN X, LIU M Y, ZHANG D F, et al. Baicalin mitigates cognitive impairment and protects neurons from microglia - mediated neuroinflammation via suppressing NLRP3 inflammasomes and TLR4/NF - κB signaling pathway [J]. CNS Neurosci Ther, 2019, 25(5): 575 - 590.
[48] ZHANG J W, ZHENG Y L, LUO Y, et al. Curcumin inhibits LPS - induced neuroinflammation by promoting microglial M2 polarization via TREM2/TLR4/NF - κB pathways in BV2 cells [J]. Mol Immunol, 2019, 116: 29 - 37.
[49] REN M Q, ZHANG M Y, ZHANG X Y, et al. Hydroxysafflor yellow a inhibits aβ(1 - 42) - induced neuroinflammation by modulating the phenotypic transformation of microglia via TREM2/TLR4/NF - κB pathway in BV - 2 cells [J]. Neurochem Res, 2022, 47(3): 748 - 761.
[50] XU M J, YANG Y F, PENG J, et al. Effects of Alpinae Oxyphyllae Fructus on microglial polarization in a LPS - induced BV2 cells model of neuroinflammation via TREM2 [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 302: 115914.
[51] GAO D, HAO J P, LI B Y, et al. Tetrahydroxy stilbene glycoside ameliorates neuroinflammation for Alzheimer's disease via cGAS - STING [J]. Eur J Pharmacol, 2023, 953: 175809.
[52] 刘继平, 王倩倩, 胡宗苗, 等. 七福饮对 AD 模型大鼠 AGEs/RAGE/NF - κB 通路的影响 [J]. 中药药理与临床, 2015, 31(1): 9 - 11.
[53] 于蓓蓓. 基于苓桂术甘汤干预 Aβ 致炎症损伤研究探讨阿尔茨海默病与脾虚饮停关联 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2015.
[54] 吕回, 刘旭东. 四君子汤对阿尔茨海默病大鼠中枢海马炎症因子及 NLRP3 小体的影响 [J]. 免疫学杂志, 2022, 38(3): 257 - 262.
[55] CHIU Y J, LIN C H, LEE M C, et al. Formulated Chinese medicine Shaoyao Gancao Tang reduces NLRP1 and NLRP3 in Alzheimer's disease cell and mouse models for neuroprotection and cognitive improvement [J]. Aging, 2021, 13(11): 15620 - 15637.
[56] 张伟. 从调控小胶质细胞极化研究益肾化浊方改善阿尔茨海默病神经炎症反应的作用机制 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2021.

收稿日期: 2025 - 12 - 15
作者简介: 李鹏(1988 -), 山东济宁人, 医学硕士, 副主任医师, 主要从事中西医结合防治脑血管疾病研究。
通信作者: 刘瑛丽, 理学硕士, 主管药师, 主要从事中药药物学分析。E - mail: 19378917917@163.com

编辑: 吴楠