当归芍药散治疗糖尿病认知障碍的研究进展

焦涵婷[1]，申芳茹[1]，吉祥[1]，张雪芹[1]，付新[2*]

（1. 黑龙江中医药大学，黑龙江 哈尔滨 150040；2. 丽水学院，浙江 丽水 323000）

摘要　随着全球糖尿病患者持续增加，糖尿病认知障碍发病率日益上升，因此，探索糖尿病认知障碍病理机制与干预策略具有重要意义。当归芍药散作为经典方剂，有补血化瘀，健脾调肝之效，其主要成分为多糖类、生物碱类、挥发油等。当归芍药散可通过调节 AMP 依赖蛋白激酶（AMPK）、磷脂酰肌醇 3 - 激酶/蛋白激酶 B（PI3K/Akt）、有丝分裂原 - 活化蛋白激酶/细胞外信号调节蛋白激酶（MAPK/ERK）等多条通路，协同改善脑部损伤，减缓糖尿病认知障碍进程。本文通过查阅文献，总结当归芍药散治疗糖尿病认知障碍作用机制及药效基础，旨为当归芍药散的临床应用提供参考。

关键词　当归芍药散；物质基础；糖尿病认知障碍

中图分类号：R255.4　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1002 - 2392（2025）05 - 0114 - 07

DOI：10.19664/j.cnki.1002 - 2392.250107

糖尿病（diabetic mellitus，DM）是认知障碍的重要诱因[1]。认知功能受损是引起痴呆及神经退行性疾病的危险因素之一[2]。2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）在糖尿病患者中所占比例高达 90% ~ 95%，且 T2DM 患者中 60% 以上存在不同程度的认知障碍[3-4]。目前，T2DM 已被确定为认知障碍的独立危险因素，但有关糖尿病认知障碍的发生机制尚不清楚[5]。研究发现，当归芍药散能通过抑制神经炎症、氧化损伤和细胞凋亡等多种方式，达到对神经的保护效果[6]。本文主要对目前当归芍药散治疗糖尿病认知障碍的作用机制及药效物质基础进行系统整理，以期为当归芍药散治疗糖尿病认知功能障碍后续研究提供思路。

1　对糖尿病认知障碍的认识

糖尿病认知障碍是一种以获得性认知行为缺陷为主要表现的糖尿病慢性并发症之一，血糖调节能力受损将影响中枢神经系统，对学习和记忆能力损害较为严重，导致糖尿病患者出现认知障碍，甚至痴呆[7-8]。根据临床表现中医学将糖尿病认知障碍归属于“呆病”“健忘”“善忘”等范畴，认为糖尿病认知障碍基本病机为消渴日久，肝阴亏虚，脾阴不足，邪蒙脑府，以致神病[9]。治疗应以健脾补肝，益气活血为原则。

现代医者进一步以整体观辨证施治糖尿病认知障碍。黄小波等[10]将糖尿病认知障碍分为精髓亏虚型、痰瘀互阻型、肝郁化热型、脾肾两虚型，临床以前两型多见，强调治疗应以补髓益智、化痰活血为主。傅飞还[11]临床观察发现，T2DM 合并轻度认知障碍的中医证型以肾虚髓减型和痰浊阻滞型较为多见。陈欣[12]研究发现，T2DM 合并轻度认知障碍多属本虚标实，虚证主要是肾虚髓亏，实证主要是痰浊阻窍。

2　当归芍药散治疗糖尿病认知障碍的中医理论基础

糖尿病认知障碍为本虚标实之证，阴虚为本，燥热、血瘀、气虚、气滞为标，病在肝、脾、肾[13]。《四圣心源》载：“风木之性，专欲疏泄，土湿脾陷，乙木受制，疏泄不遂”，脾虚过盛，木气则不升，肝气郁结，气血瘀滞，说明脾虚湿盛是消渴病重要病机[14]。陈士铎指出，“呆病之成，必有其因，大约其始也，起于肝气之郁”（《辨证录》）。气有亏虚者，津液运行无力，变生痰浊，血亦随之停积，变为瘀血，致痰瘀互结。血脉瘀阻，则脉络失畅，清窍失养，神机失用；痰瘀停积，则脑络不通，清窍闭阻，神明失常。故产生意识能力减退、记忆力下降等症状。肝主疏泄，调畅气机，若疏泄失职，则气机郁滞，上犯清窍[15]。肾为先天之本，脾为后天之本，脾胃为气血生化之源。肾藏精，精能生髓，上通于脑；脾虚不运，即健运失常，精微不得输布于肾，肾精亏虚，推动无力，津停液滞，遂生痰瘀，影响三焦气化，使气不得升降，津液无以上承，浊秽不降，髓海无以充盈，元神不息[16]。

当归芍药散出自张仲景《伤寒杂病论》，由当归三

收稿日期：2023 - 12 - 06　　**修回日期**：2024 - 05 - 29

基金项目：国家自然科学基金面上项目（81973746）；黑龙江省青年科学基金项目（QC2017114）

作者简介：焦涵婷（2002 - ），女，药物制剂专业，研究方向：中药及复方药效物质基础。

*通信作者：付新（1983 - ），男，博士，讲师，研究方向：中药药效物质基础及中药药性理论研究。

两,芍药一斤,茯苓四两,白术四两,泽泻半斤,川芎半斤(一作三两)组成,方证病机为肝虚血滞、脾虚湿滞[17-18]。当归和血补血,芍药养血柔肝,肝平则不克脾胃,而脏腑自安,郁气自除,与当归相伍,养肝体;川芎行血中之滞气;白术健脾而燥湿;茯苓入脾、肾以健脾除湿;泽泻入肾以渗利湿浊。诸药合用,养阴生津,生化气血,气血充盛,经络畅通,脑髓充养。

3 当归芍药散物质基础现代研究进展

当归芍药散多靶点、多途径发挥药效,其含多糖类、萜类、苷类、有机酸类、苯酞类等成分[19]。胡虎尧等[20]使用高效液相色谱-二极管阵列检测(HPLC-DAD)鉴定出当归芍药散 7 种成分(芍药苷、川芎嗪、阿魏酸、芍药内酯苷、白术内酯Ⅰ、23-乙酰泽泻醇 B 醋酸酯及藁本内酯)。吴慧妃[21]使用液质联用技术分析当归芍药散提取物组大鼠的血清,检测到 10 种入血成分(川芎内酯 A、藁本内酯、丁烯基苯酞、泽泻醇 B、芍药苷、芍药内酯苷、白术内酯Ⅱ、白术内酯Ⅲ、茯苓酸及儿茶素)。李国强等[22]使用超高效液相色谱-紫外检测联用(UPLC-UV)分析当归芍药散血中移行成分,共鉴定出当归芍药散 15 个入血成分,其中原型成分 10 个(色氨酸、芍药苷、阿魏酸、川芎内酯 I、川芎内酯 H、川芎酚、Z-藁本内酯、(Z)-6,7-环氧藁本内酯、16-氧化泽泻醇 A 及泽泻醇 B)、代谢产物 5 个(阿魏酸松柏酯、senkyunolide H/I-4,5-alkene-6/7-sulphate、Z/E-butylidenephthalide-O-sulphate、阿魏酸代谢物 1 和阿魏酸代谢物 2)。研究表明,当归芍药散多糖组分具有防治老年痴呆的药理作用[23]。

当归芍药散干预糖尿病认知障碍的作用机制现体如下,当归中多糖、有机酸、挥发油类等主要成分可降低氧化应激性损伤、抑制神经细胞凋亡[24];芍药苷作为白芍的有效物质,具有抗衰老、缓解糖尿病并发症的作用[25];川芎中活性成分藁本内酯、生物碱类具有明显治疗神经退行性疾病效用[26];白术内酯具有抗抑郁、抗衰老等多种药理活性,对阿尔茨海默病(AD)具有治疗潜力[27-28];泽泻三萜类在调节胆固醇及脂质代谢方面具有一定作用,是治疗 AD 的重要成分[29-30];茯苓三萜及多糖具有降糖、降脂、调节肠道菌群以及治疗神经系统疾病的作用[31]。这与当归芍药散整体药理作用一致,是当归芍药散治疗糖尿病认知障碍的药效物质基础。

3.1 调节胰岛素代谢

循环胰岛素代谢异常是糖尿病认知障碍患者的典型特征,肝细胞产生的胰岛素能通过饱和转运体穿过血脑屏障,调节海马突触前线粒体(MT),MT 能量代谢影响着神经元突触对认知、记忆功能的调控[32]。胰岛素信号传递受损,导致脑胰岛素抵抗、MT 功能异常及神经元衰竭。胰岛素还可调节几种参与记忆形成的神经递质浓度,如乙酰胆碱、去甲肾上腺素和肾上腺素,并促进 γ-氨基丁酸 A(GABA)受体在突触后膜表达,提高突触后膜的可塑性[33-34]。研究发现,当归芍药散可通过控制高血糖影响的信号蛋白 O-GlcNAc 糖基化修饰异常,改善胰岛素耐量和糖耐量受损的链脲佐菌素小鼠的认知功能障碍,减轻胰岛素抵抗[35]。阿魏酸通过改善全身和海马的胰岛素敏感性,增强海马胰岛素信号传导,降低氧化应激来减少海马淀粉样蛋白-β 沉积,其机制与激活海马 Akt/GSK-3β/FOXO1 通路有关[36]。Chao 等[37]发现,白术内酯Ⅱ可通过调控 AMPK/PI3K/Akt 信号通路,促进小鼠骨骼肌 C2C12 细胞吸收葡萄糖,从而改善胰岛素抵抗。

3.2 调节激素

雌激素可参与多种代谢调控,一方面雌激素与核受体(ERα)结合能调节生殖功能、葡萄糖代谢、神经营养因子分泌及突触可塑性等,另一方面雌激素和 ERα 的结合可激活 AMPK/PI3K 以及 Akt 通路[38-39]。在研究雌性 db/db 小鼠大脑中雌二醇(E2)和 ERα 的波动中发现,db/db 小鼠大脑中 E2 和 ERα 的水平低于正常组,当归芍药散能显著扭转这种趋势,提高学习记忆能力[35]。GABA 在调节海马神经元信号传导中起核心作用,是控制大脑兴奋性和抑制性动态平衡(E/I-balance)的重要神经递质。研究发现,AD 患者大脑中 E/I-Balance 失调,而当归芍药散可提高雌激素水平,调节 GABA,且主要作用物质为芍药苷和阿魏酸[40]。星形胶质细胞是哺乳动物大脑中最丰富的胶质细胞,参与雌激素代谢,介导雌激素的神经保护作用。研究发现,当归芍药散可增加雌激素合成,通过影响记忆认知相关蛋白(CREB)和突触蛋白,显著改善卵巢摘除小鼠的记忆缺陷[41]。T2DM 常伴有下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴调节功能异常,且随病情的恶化而加剧,其终腺分泌产物肾上腺皮质激素水平持续升高,导致海马神经元受损,是发生 T2DM 认知障碍的重要原因。实验研究表明,当归芍药散能促进内源性皮质激素分泌,具有调节 HPA 轴,调控糖脂代谢紊乱,提高糖耐量的潜在活性[42];其中,芍药苷可能是调控 HPA 轴的重要物质,能通过调控 HPA 轴改善糖尿病小鼠血虚肝郁状态[43]。在研究泽泻醇 B 乙酸酯对绝经后小鼠脂代谢紊乱和小鼠认知时发现,一定剂量的泽泻醇 B 乙酸酯能激活雌激素受体 ERα 及 GPR30,提高小鼠海马脑源性神经营养因子(BDNF)、

突触后致密蛋白 95(PSD - 95)水平,抑制高脂状态下的神经损伤,保护神经元[44]。

3.3 抗氧抗炎

研究发现,长期高血糖会加速晚期糖基化终末产物(AGEs)的形成,导致 AGEs 过度积累,体内过氧化物(ROS)水平升高并与脑组织中脂质生成过氧化氢自由基,引起神经元损伤[45-46]。当归芍药散简方(当归、茯苓、白术)能抑制脂质过氧化,保护 α7 乙酰胆碱受体,其机制可能与抑制 Ca^{2+} 内流,清除自由基有关[47]。洋川芎内酯可以通过清除细胞内过量活性氧,减轻氧化损伤,保护经氧糖剥夺/复氧复糖损伤的神经元[48]。慢性低度炎症反应是 T2DM 认知障碍患者的重要特征之一,炎症因子水平升高可能加速神经变性,导致神经元死亡,加快 T2DM 认知障碍发展[49]。当归芍药散可有效调节炎症因子水平,减缓糖尿病认知障碍进程[50]。研究证明,对于双侧海马内注射 Aβ1 - 42 的 AD 大鼠,当归芍药散可抑制海马中的一氧化氮(NO)水平,降低炎症因子 IL - 1β、IL - 6 及 TNF - α mRNA 表达,减轻脑内炎症反应,减少神经元凋亡[51]。研究证实,当归芍药散可通过上调 APP/PS1 模型小鼠钙非依赖性磷脂酶 A2 和 15 - 脂氧合酶含量,提高二十二碳六烯酸水平,缓解氧化应激和炎症反应,从而改善认知缺陷[52]。当归 - 川芎药对中阿魏酸、藁本内酯、洋川芎内酯成分可协同提高氧葡萄糖剥夺/复氧(OGD/R)模型的细胞活力,抑制黏附因子和炎症因子的表达,这可能与调节 VEGF - PI3K - Akt/NF - κB 信号通路相关[53]。泽泻醇 A 可以阻断高脂诱导的小胶质细胞活化和炎症细胞因子释放,提高海马神经元数量和紧密连接蛋白的表达,改善小胶质细胞激活诱导的内皮细胞紧密连接变性,这可能与靶向调控SIRT3 - NF - κB/MAPK 通路有关[54]。芍药苷可通过降低诱导型 NO 合成酶和环氧合酶 - 2 的蛋白水平,阻断 NF - κB的磷酸化,抑制促炎因子释放[55]。

3.4 调节脂质代谢

脑组织细胞合成过程需大量脂质以构建组织膜,脂质代谢异常是 AD 发病的高风险因素,糖尿病患者长期血糖升高会引起血脂代谢异常进而加重认知障碍[56]。当归芍药散能够通过调节 PPAR 信号通路改高脂血症模型中的脂质代谢,减少肝脏的脂质积累。研究发现,与模型组相比,当归芍药散组肝 X 受体(LXR)和过氧化物酶体增殖物激活受体 - γ(PPAR - γ)蛋白水平显著升高,提示其可能通过调控 LXR - PPAR - γ 通路,调节脂质代谢,缓解 AD 模型小鼠认知障碍[57]。近年来,有学者发现,当归芍药散可调控 PPARγ - LXRα - ABCA 通路,促进胆固醇的逆向转运,进而调节脂质代谢[58]。

3.5 Aβ 蛋白清除

Aβ 蛋白是淀粉样前体蛋白(APP)水解作用产生的一系列多肽,其大量聚集可产生神经毒性,前额叶皮质和海马体中 Aβ 沉积是 AD 患者重要的病理特征和诊断依据。高葡萄糖水平会通过激活 HIF - 1α 和 LXRα/ ABCA1 通路,刺激 APP 加工酶 β - 内分泌酶 1 的表达,导致 Aβ 生成增多,经当归芍药散干预后,小鼠多个脑区葡萄糖代谢正常化,表明当归芍药散能维持中枢葡萄糖稳态,其机制可能是通过调节 IRS1/GSK3β/Wnt - β - Catenin 通路,减少 β - 淀粉样蛋白和 TAU 蛋白的积累,从而保护认知功能[59]。Aβ25 - 35 可引起小鼠空间学习和记忆障碍,并抑制海马脑区的长时程增强(LTP)[60]。研究表明,当归芍药散可改善认知损伤,通过抑制 Aβ 聚集并破坏 Aβ 原纤维,从而改善突触可塑性[61]。另外,研究芍药苷对脂多糖(LPS)诱导的 Aβ 积累的影响时发现,芍药苷能够降低 APP 分泌酶,以及 β 和 γ 分泌酶的活性,抑制淀粉样蛋白生成途径,缓解认知障碍的进程[62]。

3.6 调控肠道菌群

肠道菌群作为人体内部的“微生态”,肠道菌群紊乱与认知障碍相关。当归芍药散可以通过影响脑肠轴,调节糖尿病代谢标志物,影响认知记忆。机体高糖状态下脂多糖 - 菌群比例增加,可能导致胰岛素抵抗以及慢性低水平炎症和氧化应激[63]。肠道菌群失调可导致肠道和血脑屏障通透性增加,提高 AD 和其他神经退行性疾病的发病风险[64]。当归芍药散可通过整体干预微生物 - 肠 - 脑轴(MGBA),调节微生物代谢,减轻脑部氧化应激[65]。当归芍药散具有调节肠道微生物群的潜力,有利于有益细菌属,如嗜黏蛋白阿克曼氏菌、乳酸菌,同时减少有害细菌属,如拟杆菌和幽门螺杆菌,有效改善小鼠的空间记忆能力,减少海马体 Aβ 斑块沉积,增强突触的可塑性[66]。当归芍药散还可通过调节 MGBA,抑制糖酵母菌促炎作用,调控衰老过程和认知障碍,其机制可能与调节 Akt/GSK - 3β/CDK5 通路,减轻 Aβ 蛋白毒性有关[67]。

3.7 调节胆碱能系统功能

胆碱能系统是一种机体内源性消除炎性反应的有效途径[68]。乙酰胆碱转移酶 (ChAT)可以促进乙酰胆碱(ACh)合成增加,恢复胆碱能系统功能,从而减少 Aβ 沉积,改善 AD 引起的认知缺陷[69]。当归芍药散可逆转东莨菪碱引起的小鼠脑 ACh 水平减少,改善中枢胆碱能神经系统功能障碍[70]。研究当归芍药散对

β 淀粉样蛋白诱导的胆碱能神经元损伤的保护作用时发现，当归芍药散组可通过激活 CREB 磷酸化并调节 CREB/Bcl－2 通路，显著提高 ChAT 水平，抑制凋亡标志物 cleaved Caspase－3 活性[71]。

3.8 神经保护

实验研究发现，当归芍药散可明显抑制血管性痴呆大鼠海马神经元凋亡，改善突触可塑性，其机制可能与减少 Caspase－3 表达，提高 Bcl－2 水平并激活 HIF－1α/EPO 通路有关[72]。另有研究表明，当归芍药散可通过激活 PINK1/PARKIN 通路介导的线粒体自噬，阻止神经细胞凋亡[73]。当归提取物（阿魏酸和藁本内酯）能通过激活 p38 MAPK 介导的 CREB/BDNF、GDNF 和 VEGF－A 信号通路，提高短暂性全脑缺血模型神经元存活率[74]。茯苓多糖能增强细胞还原 MTT 能力，维持细胞骨架结构稳定，改善叠氮钠线粒体损伤模型线粒体功能障碍，防止神经元损伤[75]。此外，研究发现，洋川芎内酯有显著的神经保护作用，洋川芎内酯 A 可以调节细胞凋亡相关基因（Bax/Bcl－2）及 PI3K 磷酸化，进而保护神经元[76]；洋川芎内酯 H 可通过抑制 NF－κB 和 c－Jun 氨基端激酶及 p38 MAPK 积累，改善 1－甲基－4－苯基吡啶离子诱导的神经毒性[77]；洋川芎内酯 I 可降低 p－JNK/JNK 和 cleaved Caspase－3 的表达量，减少谷氨酸介导的小鼠神经母细胞瘤细胞凋亡[78]。研究表明，白术内酯Ⅲ可通过调节 PI3K/Akt/GSK3－β 通路，提高尼氏小体数量，调控细胞凋亡相关蛋白，降低丙二醛含量，增强总超氧化物歧化酶活性，并提高磷酸化蛋白激酶 C（PKC）水平，抑制 ROS 生成，避免细胞凋亡，进而保护神经元，增强学习和记忆能力[79－80]；另外，白术内酯Ⅲ还能通过调控 Caspase 介导的信号通路，抑制谷氨酸的神经毒性[81]。

神经元是一类不可再生细胞，细胞自噬影响神经元功能。当自噬异常时，细胞稳态遭到破坏，严重时可导致患者认知缺陷[82]。当归芍药散对 Aβ1－42 诱导的 AD 小鼠影响的实验表明，当归芍药散组显著修复 AD 小鼠自噬受损，其机制可能是通过激活 AMPK/MTOR 介导的自噬通路，改善 AD 病理症状[83]。实验证明，当归芍药散有效成分芍药苷、阿魏酸和白术内酯 III 能协同发挥抗炎和神经保护作用，可通过显著增加自噬相关蛋白 P－AMPK、P－ULK1、BECLIN1、LC3 和 TFEB 活性，恢复自噬通量，从而减少 LPS 诱导的 BV2 小胶质细胞炎症因子释放[84]。

4 讨论与展望

当归芍药散为临床常用方，其中阿魏酸、川芎内酯、藁本内酯、芍药苷、白术内酯、泽泻醇，为治疗 T2DM 的主要活性成分。其通过干预 LKBI－AMPK、PI3K/Akt、NF－κB、钙蛋白酶/Akt/GSK－5β、MAPK/ERK 和 p－JNK/JNK 等通路，发挥调节胰岛素、激素及脂质代谢，清除 Aβ 蛋白，减轻应激损伤，阻止神经细胞凋亡等作用，从而恢复认知功能。

本文结合糖尿病认知障碍中医证候与物质基础，阐述当归芍药散治疗糖尿病认知障碍的合理性。中药复方通过多成分、多靶点、多通路，协同增效，其中药效物质基础是探索复方内涵的重要途径，可以与证候表征生物学、超分子化学及分子对接技术相结合，从细胞及分子角度探索药物的体内代谢。然而目前研究仍存在局限性：首先，使用的道地药材不尽相同，药效各异，研究结果推广性不足；其次，研究多集中于单味中药活性成分，中药配伍后成分复杂，研究缺乏整体观；再次，研究多采用动物和细胞实验评价药物生物活性及药效，结果缺少临床数据支撑。后续可对当归芍药散进行拆方研究，对比配伍药对或物质组群与全方药效的差异，对鉴定当归芍药散物质基础更具合理性。笔者从中医理论及现代药理共同论述当归芍药散治疗糖尿病认知障碍的优势，为未来中药复方物质基础研究提供思路，完善方剂药效物质基础评价体系提供依据。未来研究需关注当归芍药散的分子特质，深入探索其内在的相互作用机制，以期推进当归芍药散的临床开发与应用。

参考文献：

[1] 李梅欣，孟申，张通. 中年2 型糖尿病患者认知功能障碍的研究[J]. 中国糖尿病杂志，2010，18(1)：31－33.

[2] RESKE－NIELSEN E，LUNDBÆK K，RAFAELSEN O J. Pathological changes in the central and peripheral nervous system of young long－term diabetics：I. Diabetic encephalopathy [J]. Diabetologia，1966，1(3/4)：233－241.

[3] MCCRIMMON R J，RYAN C M，FRIER B M. Diabetes and cognitive dysfunction[J]. Lancet，2012，379(9833)：2291－2299.

[4] GEIJSELAERS S L C，SEP S J S，CLAESSENS D，et al. The role of hyperglycemia，insulin resistance，and blood pressure in diabetes－associated differences in cognitive performance－the maastricht study[J]. Diabetes Care，2017，40(11)：1537－1547.

[5] TAKEDA S，SATO N，RAKUGI H，et al. Molecular mechanisms linking diabetes mellitus and Alzheimer disease：beta－amyloid peptide，insulin signaling，and neuronal function[J]. Mol Biosyst，2011，7(6)：1822－1827.

[6] 常玉新，张丹丹，韩佳童，等. 当归芍药散对糖尿病认知障碍性疾病的研究进展[J]. 中医药学报，2021，49(3)：96－101.

[7] BIESSELS G J，VAN D H L P，KAMAL A，et al. Ageing and diabetes：implications for brain function [J]. Eur J Pharmacol，2002，441(1/2)：1－14.

[8] VAN D B E, KLOPPENBORG R P, KESSELS R P, et al. Type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and obesity: a systematic comparison of their impact on cognition[J]. Biochim Biophys Acta, 2009, 1792(5): 470 – 481.

[9] 甘盼盼, 全毅红, 吴东南, 等. 从五脏阴虚论治 2 型糖尿病认知功能障碍[J]. 世界科学技术 – 中医药现代化, 2020, 22(5): 1487 – 1491.

[10] 黄小波, 李宗信, 陈文强, 等. 2 型糖尿病认知障碍患者的中医证候聚类分析[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2009, 16(1): 11 – 13.

[11] 傅飞还. 2 型糖尿病轻度认知功能障碍中医证型及其相关因素的分析[D]. 福州: 福建中医学院, 2009.

[12] 陈欣. 糖尿病合并轻度认知功能障碍的中医证型特点的初步研究[D]. 太原: 山西中医药大学, 2018.

[13] 梁静涛, 金硕果, 吴丽娟, 等. 糖尿病认知功能障碍中医病因病机分析[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(24): 149 – 151.

[14] 侯泽东, 石岩. 黄元御治疗消渴病理论[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(2): 247 – 248.

[15] 关徐涛, 詹向红, 王冰. “肝失疏泄致衰”相关说理论探讨[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(4): 937 – 939.

[16] 郭仁真, 李浩, 周文泉. 周文泉从痰论治老年轻度认知障碍[J]. 中医杂志, 2009, 50(9): 784 – 785.

[17] 金雪山, 杨爱成.《金匮要略》之当归芍药散所治疠痛探析[J]. 中国中医药图书情报杂志, 2023, 47(5): 210 – 212.

[18] 姜德友. 金匮要略[M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2023: 239 – 240.

[19] 葛胜宇, 范琢玉, 田玉顺, 等. 当归芍药散化学成分和临床应用的研究进展[J]. 吉林医药学院学报, 2023, 44(5): 373 – 375.

[20] 胡虎尧, 周瑜, 陶春蕾, 等. 当归芍药散 HPLC – DAD 指纹图谱峰来源分析[J]. 中国药科大学学报, 2014, 45(2): 205 – 209.

[21] 吴惠妃. 当归芍药散治疗 AD 的入血生物活性成分及复方对其生物利用度的影响[D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.

[22] 李国强, 王运来, 周敏, 等. 当归芍药散含药血浆 UPLC – UV 指纹图谱研究[J]. 中草药, 2017, 48(19): 4017 – 4023.

[23] 顾维, 朱丹妮, 张志宇, 等. 当归芍药散防治老年期痴呆的物质基础与作用机理研究 V——FBD 多糖的组成[J]. 中国实验方剂学杂志, 2005, 11(4): 20 – 23.

[24] 叶娟, 张海燕. 当归有效成分及抗老年痴呆药效特点探析[J]. 中国医药导报, 2013, 10(32): 114 – 115.

[25] 金超, 孙璇君, 刘婷婷. 白芍总苷与芍药苷抗衰老作用及其机制研究进展[J]. 医药导报, 2022, 41(3): 355 – 360.

[26] 邹秘, 徐世军, 代渊. 川芎活性成分改善神经退行性疾病药理研究进展[J]. 环球中医药, 2022, 15(8): 1497 – 1502.

[27] 梁华, 郭慧, 陈秀文, 等. 白术抗衰老作用机制的研究进展[J]. 中医药学报, 2022, 50(7): 106 – 110.

[28] 赵玉娇, 高耀, 周玉枝, 等. 白术在神经精神系统疾病中的药理作用及机制研究进展[J]. 中草药, 2017, 48(21): 4546 – 4551.

[29] 王翔宇. 从脂质代谢角度探讨当归芍药散对 APP/PS1 阿尔茨海默病模型小鼠的作用及机制[D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.

[30] 罗奋熔. 泽泻降糖降脂及抗炎作用研究[D]. 福州: 福建中医药大学, 2015.

[31] 张心玉, 林玮, 雷舒月, 等. 茯苓多糖和三萜类化合物药理作用研究进展[J]. 山东化工, 2023, 52(11): 82 – 85, 88.

[32] ZILLIOX L A, CHADRASEKARAN K, KWAN J Y, et al. Diabetes and cognitive impairment[J]. Curr Diab Rep, 2016, 16(9): 87.

[33] BOYD F T J, CLARKE D W, MUTHER T F, et al. Insulin receptors and insulin modulation of norepinephrine uptake in neuronal cultures from rat brain[J]. J Biol Chem, 1985, 260(29): 15880 – 15884.

[34] WAN Q, XIONG Z G, MAN H Y, et al. Recruitment of functional GABA(A) receptors to postsynaptic domains by insulin[J]. Nature, 1997, 388(6643): 686 – 690.

[35] SHI J J, LIU H F, HU T, et al. Danggui – Shaoyao – San improves cognitive impairment through inhibiting O – GlcNAc – modification of estrogen α receptor in female db/db mice[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 281: 114562.

[36] PARK S, MOON N R, KANG S N, et al. Ferulic acid and vinpocetine intake improves memory function by enhancing insulin sensitivity and reducing neuroinflammation and oxidative stress in type 2 diabetic animals with induced Alzheimer's disease[J]. J Funct Foods, 2022, 95: 105180.

[37] CHAO C L, HUANG H C, LIN H C, et al. Sesquiterpenes from Baizhu stimulate glucose uptake by activating AMPK and PI3K[J]. Am J Chin Med, 2016, 44(5): 963 – 979.

[38] FRANK A, BROWN L M, CLEGG D J. The role of hypothalamic estrogen receptors in metabolic regulation[J]. Front Neuroendocrinol, 2014, 35(4): 550 – 557.

[39] ALLARD C, MORFORD J J, XU B B, et al. Loss of nuclear and membrane estrogen receptor – α differentially impairs insulin secretion and action in male and female mice[J]. Diabetes, 2019, 68(3): 490 – 501.

[40] WANG F G, SUN Y, CAO J, et al. Effects of Danggui – Shaoyao – San on central neuroendocrine and pharmacokinetics in female ovariectomized rats[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 316: 116609.

[41] HWANG D S, KIM N, CHOI J G, et al. Dangguijakyak – san ameliorates memory deficits in ovariectomized mice by upregulating hippocampal estrogen synthesis[J]. BMC Complement Altern Med, 2017, 17(1): 501.

[42] 王登, 周珺, 张锦, 等. 开心散和当归芍药散对高脂饲料喂养的慢性应激大鼠糖脂代谢的影响及 HPA 轴相关机制[J]. 中药材, 2015, 38(9): 1919 – 1924.

[43] 赵丹萍. 基于白芍养血柔肝功效的芍药苷、芍药内酯苷作用机制代谢组学研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.

[44] 晁滢. 基于雌激素受体探讨泽泻醇 B 乙酸酯改善绝经后脂代谢紊乱小鼠认知障碍的作用及机制[D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.

[45] 马藩源, 吴利平, 王晓明, 等. 2 型糖尿病相关认知障碍与血糖管理[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2022, 21(7): 548 – 551.

[46] 明淑萍, 刘玲, 屈月清. 糖尿病认知障碍发病机制的中西医研究进展[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(1): 164 – 167.

[47] 马丽君, 马科, 李霞, 等. 含当归芍药散简方脑脊液对神经细胞的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(9): 165 – 168.

[48] 王敏, 姚明江, 刘建勋, 等. 川芎对神经细胞保护作用活性成分的研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(5): 793 – 798.

[49] REINEHR T, KARGES B, MEISSNER T, et al. Inflammatory markers in obese adolescents with type 2 diabetes and their relationship to hepatokines and adipokines[J]. J Pediatr, 2016, 173: 131 – 135.

[50] 曲美洁,唐咏春,臧运华,等. 当归芍药散对血管性痴呆模型大鼠炎症反应、神经凋亡、Aβ 转运相关细胞因子的影响[J]. 江苏中医药,2024,56(3):71 - 76.

[51] 钟树志,马世平,洪宗元,等. 基于抗炎作用的当归芍药散抗阿尔茨海默氏症的实验研究[J]. 中国中药杂志,2011,36(22):3155 - 3160.

[52] HUANG J W, WANG X Y, XIE L Y, et al. Extract of Danggui - Shaoyao - San ameliorates cognition deficits by regulating DHA metabolism in APP/PS1 mice[J]. J Ethnopharmacol,2020,253:112673.

[53] 纪秋如,泥文娟,王晓艳,等. 基于人脐静脉内皮细胞的 OGD/R 模型研究当归 - 川芎药对中 7 个活性成分对 VEGF - PI3K - AKT/NF - κB 信号通路的影响[J]. 世界科学技术 - 中医药现代化,2024,26(3):691 - 703.

[54] LU T T, DING L L, ZHENG X Q, et al. Alisol A exerts neuroprotective effects against HFD - induced pathological brain aging via the SIRT3 - NF - κB/MAPK pathway[J]. Mol Neurobiol,2024,61(2):753 - 771.

[55] CHO E J, KIM H Y, LEE A Y. Paeoniflorin ameliorates Aβ - stimulated neuroinflammation via regulation of NF - κB signaling pathway and Aβ degradation in C6 glial cells[J]. Nutr Res Pract,2020,14(6):593 - 605.

[56] 李浩,刘剑刚,姚明江,等. 还脑益聪方对老龄认知障碍大鼠脂质代谢和海马内质网 Aβ 相关结合蛋白表达的影响[J]. 中国中医基础医学杂志,2009,15(5):354 - 357.

[57] LIU P X, ZHOU X, ZHANG H R, et al. Danggui - Shaoyao - San attenuates cognitive impairment via the microbiota - gut - brain axis with regulation of lipid metabolism in scopolamine - induced amnesia[J]. Front Immunol,2022,13:796542.

[58] PIAN X, TANG Y, SUN Y M, et al. Danggui Shaoyao powder improves hepatic lipid metabolism in atherosclerosis mice via PPARγ - LXRα - ABCA1 pathway regulation[J]. J Tradit Chin Med Sci,2024,11(2):199 - 206.

[59] ZHANG K X, SHENG N, DING P L, et al. Danggui Shaoyao San alleviates early cognitive impairment in Alzheimer's disease mice through IRS1/GSK3β/Wnt3a - β - catenin pathway[J]. Brain Behav,2024,14(10):e70056.

[60] 殷文娟. 海马 LTP/LTD 诱导及 Aβ 抑制 LTP 中 CaMKⅡ磷酸化水平的变化[D]. 太原:山西医科大学,2008.

[61] HU Z Y, LIU G, YUAN H, et al. Danggui - Shaoyao - San and its active fraction JD - 30 improve Abeta - induced spatial recognition deficits in mice[J]. J Ethnopharmacol,2010,128(2):365 - 72.

[62] MENG H W, KIM J H, KIM H Y, et al. Paeoniflorin attenuates lipopolysaccharide - induced cognitive dysfunction by inhibition of amyloidogenesis in mice[J]. Int J Mol Sci,2023,24(5):4838.

[63] 韩文章,李雨婷,胡博,等. 肠道菌群失调参与 2 型糖尿病患者认知损害的研究进展[J]. 神经解剖学杂志,2020,36(5):583 - 586.

[64] 何晶. 基于"肠道微生物 - 肠 - 脑轴"探讨双氢青蒿素改善阿尔茨海默病认知障碍的分子机制[D]. 重庆:重庆医科大学,2023.

[65] 刘飘雪. 当归芍药散通过肠 - 脑轴调节脂质代谢改善认知记忆障碍[D]. 广州:广州中医药大学,2022.

[66] JIN Y J, LIANG S, QIU J K, et al. Intestinal flora study reveals the mechanism of Danggui Shaoyao San and its decomposed recipes to improve cognitive dysfunction in the rat model of Alzheimer's disease[J]. Front Cell Infect Microbiol,2023,13:1323674.

[67] HE J W, JIN Y J, HE C X, et al. Danggui Shaoyao San: comprehensive modulation of the microbiota - gut - brain axis for attenuating Alzheimer's disease - related pathology[J]. Front Pharmacol,2024,14:1338804.

[68] 王天海,朱红革,侯彦深,等. 增强中枢胆碱能神经系统活性对小鼠术后认知障碍的影响[J]. 中国医药导报,2019,16(18):17 - 20,41,182.

[69] PARK D, CHOI E K, CHO T H, et al. Human neural stem cells encoding ChAT gene restore cognitive function via acetylcholine synthesis, Aβ elimination, and neuroregeneration in APPswe/PS1dE9 mice[J]. Int J Mol Sci,2020,21(11):3958.

[70] ITOH T, MICHIJIRI S, MURAI S, et al. Regulatory effect of Danggui - Shaoyao - San on central cholinergic nervous system dysfunction in mice[J]. Am J Chin Med,1996,24(3/4):205 - 217.

[71] 李泽,尹芳,杨苗,等. 基于 CREB/Bcl - 2 信号通路探究当归芍药散改善 Aβ 诱导的胆碱能神经元凋亡的作用机制[J]. 中草药,2022,53(8):2376 - 2382.

[72] YUAN N N, XU Y, LI X, et al. Danggui - Shaoyao San alleviates cognitive impairment via enhancing HIF - 1α/EPO axis in vascular dementia rats[J]. J Ethnopharmacol,2024,331:118306.

[73] SONMG Z Y, LUO D Y, WANG Y K, et al. Neuroprotective effect of Danggui Shaoyao San via the mitophagy - apoptosis pathway in a rat model of Alzheimer's disease[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2021,2021:3995958.

[74] CHENG C Y, HUANG H C, KAO S T, et al. Angelica sinensis extract promotes neuronal survival by enhancing p38 MAPK - mediated hippocampal neurogenesis and dendritic growth in the chronic phase of transient global cerebral ischemia in rats[J]. J Ethnopharmacol,2021,278:114301.

[75] 安文林,张兰,李雅莉,等. 茯苓水提液对叠氮钠致原代培养的新生大鼠海马神经细胞线粒体损伤的影响[J]. 中国药学杂志,2001,36(7):450 - 453.

[76] 黄明俊. 基于网络药理学及实验验证探讨洋川芎内酯 A 的神经保护作用[D]. 广州:广州中医药大学,2023.

[77] LUO Y Y, LI X Q, LIU T W, et al. Senkyunolide H protects against MPP + - induced apoptosis via the ROS - mediated mitogen - activated protein kinase pathway in PC12 cells[J]. Environ Toxicol Pharmacol,2019,65:73 - 81.

[78] WANG M, HAYASHI H, HORINOKITA I, et al. Neuroprotective effects of Senkyunolide I against glutamate - induced cells death by attenuating JNK/caspase - 3 activation and apoptosis[J]. Biomed Pharmacother,2021,140:111696.

[79] LIU G Q, XIE R Y, TAN Q W, et al. Pharmacokinetic study and neuropharmacological effects of atractylenolide Ⅲ to improve cognitive impairment via PI3K/AKT/GSK3β pathway in intracerebroventricular - streptozotocin rats[J]. J Ethnopharmacol,2024,333:118420.

[80] ZHAO H, JI Z H, LIU C, et al. Neuroprotection and mechanisms of atractylenolide Ⅲ in preventing learning and memory impairment induced by chronic high - dose homocysteine administration in rats[J]. Neuroscience,2015,290:485 - 491.

[81] LIU C, ZHAO H, JI Z H, et al. Neuroprotection of atractylenolide Ⅲ from Atractylodis macrocephalae against glutamate - induced neuronal apoptosis via inhibiting caspase signaling pathway[J]. Neurochem Res, 2014, 39(9): 1753 - 1758.

[82] 牛聪, 田伟千. 细胞自噬在认知功能障碍机制中的研究进展[J]. 临床麻醉学杂志, 2021, 37(8): 875 - 878.

[83] CHENG X Q, DAI Y Q, SHANG B L, et al. Danggui Shaoyao San and disassembled prescription: neuroprotective effects via AMPK/mTOR - mediated autophagy in mice[J]. BMC Complement Med Ther, 2024, 24(1): 298.

[84] ZHOU X L, CHEN X R, CHENG X Q, et al. Paeoniflorin, ferulic acid, and atractylenolide Ⅲ improved LPS - induced neuroinflammation of BV2 microglia cells by enhancing autophagy[J]. J Pharmacol Sci, 2023, 152(2): 151 - 161.

Research Progress on the Treatment of Diabetes - Associated Cognitive Impairment with Danggui Shaoyao San

JIAO Hanting[1], SHEN Fangru[1], JI Xiang[1], ZHANG Xueqin[1], FU Xin[2]

(1. *Heilongjiang University of Chinese Medicine*, *Harbin* 150040, *China*; 2. *Lishui University*, *Lishui* 323000, *China*)

Abstract With the continuous increase in the global number of diabetic patients, the incidence of diabetes - associated cognitive dysfunction has been rising, making it significant to explore the pathological mechanisms and intervention strategies for diabetic cognitive impairment. Danggui Shaoyao San, as a classic formula, is known for its effects in tonifying blood, activating blood circulation, strengthening the spleen, and regulating the liver. Its main components include polysaccharides, alkaloids, volatile oils, and others. Danggui Shaoyao San exerts its effects by regulating multiple pathways, such as AMP - activated protein kinase (AMPK), phosphatidylinositol 3 - kinase/protein kinase B (PI3K/Akt), mitogen - activated protein kinase/extracellular signal - regulated kinase (MAPK/ERK), and others. These pathways work synergistically to improve brain injury and slow the progression of diabetes - associated cognitive dysfunction. This article reviews the mechanisms and pharmacological basis of Danggui Shaoyao San in the treatment of diabetes - associated cognitive impairment, aiming to provide references for its clinical application.

Key words Danggui Shaoyao San; Material basis; Diabetes - associated cognitive dysfunction