

中药调控细胞死亡防治 阿尔茨海默病机制研究进展*

程汝珍¹,倪道艳²,张伟¹,王凯^{2Δ}

1 天津中医药大学,天津 300193; 2 天津中医药大学第二附属医院,天津 300150

[摘要] 对中药调控细胞死亡防治阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)的主要作用机制进行综述,指出细胞死亡受多种因素调节,包括凋亡、自噬、程序性坏死和焦亡等。中药主要通过外源性和内源性信号途径调节细胞凋亡,通过雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)和非mTOR途径双向调节自噬,并通过抑制RIPK1-RIPK3-MLKL信号通路,减轻程序性坏死,保护神经元;中药还能通过半胱天冬氨酸蛋白酶1(cysteiny l aspartate specific proteinase 1,Caspase-1)激活的经典途径和Caspase-4、Caspase-5、Caspase-11激活的非经典途径抑制细胞焦亡,减轻炎症反应,从而发挥改善AD认知功能的作用。

[关键词] 阿尔茨海默病;细胞死亡;自噬;程序性坏死;综述

[中图分类号] R256.29 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2025)06-0117-05

Research Progress in the Mechanism of Preventing and Treating Alzheimer's Disease with Herbs via the Regulation of Cell Death

CHENG Ruzhen¹, NI Daoyan², ZHANG Wei¹, WANG Kai^{2Δ}

1 Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China;

2 Second Affiliated Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300150, China;

Abstract By reviewing the mechanism of the prevention and regulation of Alzheimer's disease (AD) with herbs via regulating cell death, cell death is regulated by a variety of factors, including apoptosis, autophagy, programmed necrosis and pyroptosis. Materia medica could regulate cellular apoptosis mainly by exogenous and endogenous signaling pathways, and bidirectionally adjust autophagy via mTOR and non-mTOR pathways, relieve programmed necrosis and protect the neurons by inhibiting RIPK1-RIPK3-MLKL signaling pathway; meanwhile materia medica could restrain cellular pyroptosis and alleviate inflammatory reaction mainly through Caspase-1-activated classical pathway and Caspase-4/5/11-activated non-classical pathway, thereby improving cognitive function in AD.

Keywords Alzheimer's disease; cell death; autophagy; programmed necrosis; review

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)是一种隐匿发病的神经系统退行性疾病^[1],通常于65岁以后发病,占痴呆总数的60%~80%^[2]。其主要病理特征为神经元丢失、 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein,A β)沉积和Tau蛋白过度磷酸化导致的神经原纤维缠结,研究表明这可能是由细胞死亡引发^[3]。近年来,细胞死亡形式已逐渐成为中医药防治AD的研究热点。AD属中医“呆病”范畴,病机以肾精亏虚为本,痰瘀互结为标,因此治疗应补肾填精,化痰蠲饮,标本兼治^[4]。研究证实,中药治疗AD具有一定疗效^[5],且作用机制多样。本研究对中药调控细胞死亡治疗AD的相关作用机制进行综述,为临床和实验研究提供依据。

1 中药调控细胞凋亡

细胞凋亡是在基因调控作用下细胞发生死亡的一种形式,在生物体内必不可少。但在某些病理因素诱导下,细胞过度凋亡会导致AD发生^[6]。细胞凋亡主要包括外源性(死亡受体介导)和内源性(线粒体介导、内质网应激)途径。在AD中,死亡受体与配体结合,激活半胱天冬氨酸蛋白酶(cysteiny l aspartate specific proteinase,Caspase),激活后的Caspase进一步裂解核酸酶抑制蛋白,最终引发死亡受体调控的外源性细胞凋亡^[7]。研究发现,细胞凋亡因子通过线粒体途径被释放,激活Caspase,降解细胞内部蛋白质,最终引发线粒体调控的内源性细胞凋亡^[8]。当发生内质网应激(endoplasmic reticulum stress,

ERS)时,细胞质内Ca²⁺超载,线粒体膜电位降低,促凋亡因子Bcl2-AssociatedX的蛋白质(BCL2-AssociatedX,BAX)向线粒体移位,线粒体DNA氧化损伤,加重细胞凋亡^[9]。

1.1 抑制外源性凋亡通路 在体外实验中采用A β 25-35诱导PC12细胞建立AD细胞模型发现,益母草水提物水苏碱^[10]、石菖蒲主要成分 β -细辛醚^[11]、当归含药血清^[12]和黄连素^[13]能够上调B淋巴细胞瘤-2基因(B-cell lymphoma-2,Bcl-2)表达水平,下调c-Jun氨基端激酶(c-Jun N terminal kinase 1,JNK)、Caspase-8、Cleaved-caspase-3、Caspase-3和Bax表达,同时抑制细胞凋亡,降低细胞凋亡率,从而发挥对PC12细胞的保护作用。体内实验中应用A β 1-42注射于大鼠大脑双侧海马区制备AD动物模型,发现高良姜-五味子药对能够降低AD模型大鼠Fas、Bax、p53、cleaved-caspase-3、cleaved-caspase-8表达水平,提高Bcl-2表达水平,抑制AD模型大鼠神经元凋亡,从而改善其认知功能^[14]。研究发现,益肾化浊方能减轻快速老化小鼠海马神经元凋亡,这可能与益肾化浊方降低Bax/Bcl2比值,抑制Caspase家族(caspase10、cleaved-caspase3)蛋白活化有关^[15]。以上研究表明,脑内A β 沉积是造成AD脑内凋亡反应加重、学习记忆能力减退的原因,中药单体和复方能通过调节Bcl-2家族蛋白表达,抑制Caspase家族蛋白活化,改善神经细胞状态,发挥抗凋亡作用。

1.2 抑制内源性凋亡通路 体内实验研究发现,黄芪主要成分黄芪多糖^[16]、丹参提取物丹参酮^[17]和中成药黄浦通窍胶囊^[18]能够通过下调AD大鼠海马组织Bax、细胞色素C(Cytochrome C,CytC)、Caspase-3、Caspase-9蛋白表达,抑制线粒体凋亡途径,减轻海马组织病理损伤,从而改善AD大鼠认知功能。中药复方益肺温阳化浊汤亦可降低Bax、CytC、Caspase-3、Caspase-9蛋白表达,抑制细胞凋亡,发挥保护神经元的作用^[19]。而在基于PI3K/AKT/GSK-3 β 信号通路的研究中发现,自拟中药复方洗心汤^[20]、益智治呆方^[21]可增加磷脂酰肌醇-3激酶(phosphatidylinositol-3-kinase,PI3K)、p-Akt、p-GSK-3 β 、Bcl-2等抗凋亡蛋白表达,减少t-GSK-3 β 、Bax促凋亡蛋白表达,从而抑制神经细胞凋亡。研究发现,中药单体灯盏细辛(灯盏花)具有活血通络止痛、祛风散寒功效,其能抑制HT22细胞内活性氧(reactive oxygen species,ROS)积累,降低Caspase-3活性,恢复线粒体膜电位,促进抗凋亡蛋白Bcl-2和Bcl-xL表

达,降低促凋亡蛋白Bax表达,从而保护HT22细胞免受线粒体介导的凋亡^[22]。

在对内质网应激导致的内源性凋亡研究中发现,当归多糖^[23]和藏红花素^[24]主要通过抑制海马内质网分子伴侣葡萄糖调节蛋白78(glucose-regulated protein78,GRP78)、Caspase-3和Caspase-12蛋白表达,改善AD模型大鼠学习记忆能力,减轻海马区神经细胞损伤。丹参根有效成分丹参酮II A能改善AD模型小鼠认知障碍,其分子机制可能与减少GRP78、激活转录因子6(activating transcription factor,ATF6)、p-JNK、Caspase-3表达,抑制内质网应激的内源性凋亡有关^[25]。研究发现,补肾中药淫羊藿有效成分淫羊藿苷可通过下调APP/PS1模型小鼠GRP78、Caspase-3蛋白表达,发挥抑制内质网应激作用^[26]。以上研究表明,中药既可通过调节Bcl-2家族蛋白表达,减少Caspase家族蛋白活化,改善线粒体功能,抑制线粒体内源性凋亡的发生;又可通过调节内质网应激中各个环节相关蛋白因子,抑制内质网应激调控的内源性凋亡。

2 中药调控细胞自噬

细胞自噬是一把“双刃剑”,基础水平的自噬能清除受损或多余的细胞器和错误折叠的蛋白等,帮助细胞度过饥饿、缺氧等困难时期^[27]。然而当自噬发生异常时,会造成脑内A β 沉积,导致细胞发生死亡^[28]。细胞自噬主要包括mTOR依赖性和非mTOR依赖性途径。因此,中药对以上两种途径的调节主要表现为促进和抑制两方面。

2.1 调节mTOR信号途径 研究发现,中药提取物枸杞多糖^[29]、人参皂苷Rg1^[30]和小檗碱^[31]可降低A β 诱导的AD模型大鼠和细胞模型中p-mTOR/mTOR、AKT、PI3K、p62蛋白表达,抑制PI3K/AKT/mTOR信号通路,激活细胞自噬,从而改善AD模型大鼠的认知功能。中成药海昆肾喜胶囊^[32]和中药复方益肾化浊汤^[33]能够上调SAMP8小鼠脑中肌球蛋白样BCL2结合蛋白(myosin-like BCL2 interacting protein,Beclin-1)和微管相关蛋白1轻链3-II(microtubule associated protein 1 light chain 3-II,LC3-II)表达,下调p62蛋白表达,促进自噬进程,从而改善SAMP8小鼠学习记忆能力。中药单体穿心莲内酯也可通过调节Beclin-1、LC3-II、p62蛋白表达,促进PC12细胞自噬^[34]。白藜芦醇可通过增加细胞内Ca²⁺水平,抑制AMP活化蛋白激酶(AMP-activat-

ed protein kinase, AMPK) 靶向的 mTOR, 进而触发自噬, 增强对 AD 神经病变的保护作用^[35]。研究发现, β -细辛醚能够通过激活 PI3K/AKT/mTOR 信号抑制自噬, 降低 A β 表达, 从而改善 APP/PS1 小鼠认知功能^[36]。雷公藤氯内酯醇也可通过激活 PI3K/AKT/mTOR 通路, 降低 5 \times FAD 转基因小鼠脑中 A β 水平, 从而提高其学习记忆能力, 减轻突触损伤^[37]。

2.2 调节非 mTOR 信号途径 研究发现, 人参皂苷 Rg2 能够在不影响 mTOR 活性的情况下通过活化 AMPK-UKL1 激活自噬, 降低 5 \times FAD 转基因小鼠脑中 A β 积累, 改善小鼠认知功能^[38]。小檗碱是从黄连中分离出的一种天然生物碱, 其能够通过激活 PI3K/Beclin1 通路, 促进 3 \times Tg-AD 小鼠海马神经元自噬, 清除 A β , 提高小鼠学习记忆能力^[39]。大黄素可增加 PC12 细胞 B1-2 蛋白表达, 抑制 Beclin-1 蛋白表达及 LC3 I 向 LC3 II 转化, 降低自噬, 改善细胞活力^[40]。

综上所述, 中药多靶点调控作用可以克服单一环节调控的弊端, 从整体出发调节自噬“双刃剑”作用, 进而改善 AD 模型认知功能障碍。

3 中药抑制细胞程序性坏死

程序性坏死是一种涉及一系列分子表达调控且不同于凋亡的新型细胞程序性死亡方式^[41], 主要作用机制为肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α) 与 TNF 受体结合, 复合体 I 和复合体 II 形成, 混合谱系激酶结构域蛋白 (mixed lineage kinase domain-like, MLKL) 发生磷酸化并锚定于细胞膜结构导致膜破裂, 最终介导细胞死亡。该过程高度依赖于 RIPK1-RIPK3-MLKL 信号轴介导的分子调控^[42]。CACCAMO 等^[43]研究发现, 与正常大脑相比, AD 患者大脑中与程序性坏死相关的 RIPK1、MLKL 蛋白表达升高, 且 RIPK1 与 MLKL 联系紧密, 提示 AD 患者大脑中有程序性坏死的发生, 而阻断程序性坏死可减少 5 \times FAD 模型小鼠的神经元死亡。因此, 积极寻找抑制程序性坏死的药物或治疗手段可能是减轻 AD 中神经元缺失坏死的有效途径。

研究发现, 中药山茱萸的主要活性成分山茱萸环烯醚萜苷具有抗炎、免疫等作用, 能够降低 SAMP8 小鼠脑中程序性坏死标志蛋白 RIPK1、MLKL 和 p-MLKL 表达水平, 减少神经元缺失^[44]。银杏叶提取物也可降低 TNF- α 、RIPK1、MLKL、p-MLKL 蛋白表达, 抑制细胞程序性坏死, 减轻 A β 1-42 诱导的 AD 模型大鼠认知障碍^[45]。中药单体葛根水提物能增强 TBK1 对 RIPK1 的磷酸化, 抑制 RIPK1-

RIPK3-MLKL 信号通路, 从而改善 5 \times FAD 小鼠学习记忆能力减退情况^[46]。以上研究表明, 中药有效成分可减轻 AD 相关症状, 该作用可能与靶向 RIPK1-RIPK3-MLKL 信号通路相关蛋白, 减少海马神经元程序性坏死有关。

4 中药抑制细胞焦亡

细胞焦亡是一种炎性细胞死亡方式, 介于凋亡和坏死之间, 整个过程受特定信号通路调控, 对维持机体稳态、清除异常细胞和免疫具有重要作用^[47]。其信号通路包括依赖 Caspase-1 激活的经典通路、依赖 Caspase-4、Caspase-5、Caspase-11 激活的非经典通路以及 Caspase-3/GSDMD 通路。核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体由 NLRP3、衔接蛋白和效应蛋白前体组成。经典途径中, 炎症小体激活 pro-Caspase-1, 一方面活化的 Caspase-1 剪切 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18, 产生相应的 IL-1 β 和 IL-18; 另一方面 Caspase-1 直接剪切裂解消皮素 D (gasdermin D, GSDMD) 形成 GSDMD-N, 从而诱发细胞焦亡^[48]。非经典途径中, Caspase-4、Caspase-5、Caspase-11 可识别脂多糖, 然后剪切 GSDMD, 形成 GSDMD-N, 从而触发细胞焦亡^[49]。此外, GSDMD 也可被 Caspase-3 切割, 生成 GSDME-CT 和 GSDME-NT, 引发焦亡^[50]。

研究发现, 中药复方补肾活血汤^[51]、黄连解毒汤^[52]、当归芍药散^[53]、加味不忘散^[54]能改善 AD 模型鼠学习记忆能力, 保护神经元细胞, 其机制可能与下调 NLRP3 炎症通路中 NLRP3 及下游 Caspase-1、IL-1 β 蛋白表达, 减少炎症因子 IL-1 β 和 IL-18 mRNA 表达, 抑制炎症小体活化, 减轻细胞焦亡有关。中药提取物五味子素也可通过降低 NLRP1、IL-1 β 和 IL-18 表达水平, 减轻炎症反应, 改善 A β 1-42 诱导的 AD 模型小鼠学习记忆能力^[55]。研究发现, 中药单体黄芩苷能改善 AD 小鼠记忆功能障碍, 其主要机制与阻断 TLR4/NF- κ B 信号通路, 抑制 NLRP3 炎症小体激活有关。以上研究表明, 中药复方及单体均可改善 AD 模型鼠的学习记忆能力, 其主要通过调控细胞焦亡经典途径发挥作用。后期应适当增加中药对非经典途径干预的研究。

5 小结

细胞凋亡、自噬、程序性坏死以及焦亡是逐渐被发现的, 它们之间既相互独立又相互关联。对于凋亡和自噬的相关研究在受调控细胞死亡的几种形式中最常见, 但对它们的研究主要表现在对

Caspase 家族、Bcl 家族和 mTOR 途径的调节方面,并没有发现新的蛋白靶点,且中药对内质网应激和非 mTOR 途径等的相关干预研究鲜见报道。目前对细胞程序性坏死和焦亡的研究也较少,过程中的关键靶点较局限,且中药的干预通路较单一。因此,后期需进一步研究这些细胞死亡途径之间的关联点,还需要对不同因子介导的信号途径进行更多的中药干预研究。

参考文献

- [1] LIU SEIFERT H, SIEMERS E, SUNDELL K, et al. Cognitive and functional decline and their relationship in patients with mild Alzheimer's dementia [J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 43(3):949-955.
- [2] GAUGLER J E, JAMES B, JOHNSON T, et al. 2016 Alzheimer's disease facts and figures [J]. *Alzheimers Dement*, 2016, 12(4):459-509.
- [3] QUERFURTH H W, LAFERLA F M. Alzheimer's disease [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(4):329-344.
- [4] 王晓哈, 宋克立, 刘源香. 基于现代文献的老年痴呆中医证候分布规律研究 [J]. *时珍国医国药*, 2019, 30(10):2549-2551.
- [5] WANG K, SUN W, ZHANG L, et al. Oleonic acid ameliorates A β ₂₅₋₃₅ injection-induced memory deficit in Alzheimer's disease model rats by maintaining synaptic plasticity [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2018, 17(5):389-399.
- [6] FRICKER M, TOLKOVSKY A M, BORUTAITE V, et al. Neuronal cell death [J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(2):813-880.
- [7] WANG Q, JIANG H, WANG L, et al. Vitegnoside mitigates neuronal injury, mitochondrial apoptosis, and inflammation in an Alzheimer's disease cell model via the p38 MAPK/JNK pathway [J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 72(1):199-214.
- [8] RAMIREZ M L G, SALVESEN G S. A primer on caspase mechanisms [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2018, 82:79-85.
- [9] JAZVINŠČAK JEMBREK M, HOF P R, ŠIMIĆ G. Ceramides in Alzheimer's disease: key mediators of neuronal apoptosis induced by oxidative stress and A β accumulation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 43(7):346-353.
- [10] 曲良超, 黄佳佳, 范明达, 等. 水苏碱对阿尔茨海默病体外模型 A β ₂₅₋₃₅ 诱导 PC12 细胞凋亡的影响 [J]. *南方医科大学学报*, 2020, 40(7):1023-1028.
- [11] 石坚宏, 李瑞芝, 杨元宵, 等. α -细辛醚、 β -细辛醚改善 A β ₍₂₅₋₃₅₎ 诱导的 PC12 细胞损伤及机制 [J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2021, 50(5):591-600.
- [12] 李云莹, 刘敬, 姚新宇. 当归含药血清通过调控 miR-129 表达对阿尔茨海默病细胞模型的保护作用 [J]. *卒中与神经疾病*, 2021, 28(4):389-395.
- [13] 岳霞, 孙雅丽, 杨小敏, 等. 黄连素联合 miR-19b-3p 调控阿尔茨海默病的实验研究 [J]. *河北医药*, 2021, 43(14):2118-2121.
- [14] QI Y, CHENG X, JING H, et al. Effect of *Alpinia oxyphylla*-*Schisandra chinensis* herb pair on inflammation and apoptosis in Alzheimer's disease mice model [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 237:28-38.
- [15] 王凯, 孙伟明, 徐家淳, 等. 益肾化浊方及拆方对 SAMP8 小鼠海马神经元凋亡的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(4):835-839.
- [16] 屈文英, 解建国, 梁安心, 等. 黄芪多糖对阿尔茨海默病大鼠神经细胞活性、认知功能及 Caspase-9 表达水平的影响 [J]. *卒中与神经疾病*, 2021, 28(5):543-549.
- [17] 李志海, 杨勤珍, 木崇仙. 丹参酮提取物对阿尔茨海默病模型大鼠的干预效果及作用机制研究 [J]. *蚌埠医学院学报*, 2021, 46(12):1659-1663.
- [18] 蔡标, 谢道俊, 王艳, 等. 黄蒲通窍胶囊对阿尔茨海默病大鼠海马氧化应激和线粒体凋亡途径的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2018, 38(6):707-711.
- [19] 王晋平, 唐农, 吴林, 等. 益肺温阳化浊汤对 A β 诱导的 AD 大鼠海马 A β 含量及凋亡因子的影响 [J]. *大众科技*, 2020, 22(1):50-53.
- [20] 苟于瑞, 第五永长, 王登坤, 等. 洗心汤组分配伍对 D-半乳糖联合 A β ₂₅₋₃₅ 致 AD 模型大鼠学习记忆能力的影响及主要机制探讨 [J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(11):2585-2589.
- [21] 赵翠霞, 江钰, 省格丽. 基于 PI3K/Akt/GSK-3 β 信号通路探讨益智治呆方对 AD 模型大鼠学习记忆能力的影响及其作用机制 [J]. *中医药导报*, 2020, 26(13):18-22.
- [22] HU X, TENG S, HE J, et al. Pharmacological basis for application of scutellarin in Alzheimer's disease: Antioxidation and antiapoptosis [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(5):4289-4296.
- [23] 车敏, 安方玉, 王燕, 等. 当归多糖对阿尔茨海默病模型大鼠海马神经元内质网应激的影响 [J]. *中医临床研究*, 2021, 13(2):7-11.
- [24] LIN L, LIU G, YANG L. Crocin improves cognitive behavior in rats with Alzheimer's disease by regulating endoplasmic reticulum stress and apoptosis [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019:9454913.
- [25] 何莹莹, 靳辉, 计胜峰, 等. 丹参酮 II A 抑制内质网应激及细胞凋亡改善 AD 小鼠的认知障碍 [J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2020, 41(2):287-293.
- [26] LI F, ZHANG Y, LU X, et al. Icariin improves the cognitive function of APP/PS1 mice via suppressing endoplasmic reticulum stress [J]. *Life Sci*, 2019, 234:116739.
- [27] GUO F, LIU X, CAI H, et al. Autophagy in neurodegenerative diseases: pathogenesis and therapy [J]. *Brain Pathol*, 2018, 28(1):3-13.
- [28] TAN Y Q, ZHANG J, ZHOU G. Autophagy and its implication in human oral diseases [J]. *Autophagy*, 2017, 13(2):225-236.
- [29] 李海宁, 马婷婷, 王妍柏, 等. 枸杞多糖通过 PI3K/Akt/mTOR 通路调节自噬减轻 β 淀粉样蛋白 1~40 对 HT22 细胞的损伤 [J]. *宁夏医学杂志*, 2019, 41(10):872-875.
- [30] 刘琳, 张凯, 何勤, 等. 人参皂苷 R_{g1} 对阿尔茨海默病转基因小鼠的神经保护作用 [J]. *中草药*, 2020, 51(5):1264-1272.
- [31] 曾庆涛, 吴红彦, 王雅乐, 等. 基于网络药理学探讨白芍治疗阿尔茨海默病作用机制 [J]. *西部中医药*, 2024, 37(2):111-115.

- [32] 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(1):153-158.
- [33] WANG K,SUN W,XU J,et al.Yishen Huazhuo Decoction induces autophagy to promote the clearance of $\alpha\beta$ (1-42) in SAMP8 mice:mechanism research of a traditional Chinese formula against Alzheimer's disease[J].CNS Neurol Disord Drug Targets,2020,19(4):276-289.
- [34] LU J,GU L,LI Q,et al.Andrographolide ameliorates maltol aluminium-induced neurotoxicity via regulating p62-mediated Keap1-Nrf2 pathways in PC12 cells[J].Pharm Biol,2021,59(1):232-241.
- [35] CAI Z,YAN L J,LI K,et al.Roles of AMP-activated protein kinase in Alzheimer's disease[J].Neuromolecular Med,2012,14(1):1-14.
- [36] DENG M,HUANG L,NING B,et al. β -asarone improve learning and memory and reduces Acetyl Cholinesterase and Beta-amyloid 42 levels in APP/PS1 transgenic mice by regulating Beclin-1-dependent autophagy[J].Brain Res,2016,1652:188-194.
- [37] ZENG Y,ZHANG J,ZHU Y,et al.Tripchlorolide improves cognitive deficits by reducing amyloid β and upregulating synapse-related proteins in a transgenic model of Alzheimer's Disease[J].J Neurochem,2015,133(1):38-52.
- [38] FAN Y,WANG N,ROCCHI A,et al.Identification of natural products with neuronal and metabolic benefits through autophagy induction[J].Autophagy,2017,13(1):41-56.
- [39] HUANG M,JIANG X,LIANG Y,et al.Berberine improves cognitive impairment by promoting autophagic clearance and inhibiting production of β -amyloid in APP/tau/PS1 mouse model of Alzheimer's disease[J].Exp Gerontol,2017,91:25-33.
- [40] SUN Y P,LIU J P.Blockade of emodin on amyloid- β 25-35-induced neurotoxicity in A β PP/PS1 mice and PC12 cells through activation of the class III phosphatidylinositol 3-kinase/Beclin-1/B-cell lymphoma 2 pathway[J].Planta Med,2015,81(2):108-115.
- [41] ZHOU W,YUAN J.Necroptosis in health and diseases[J].Semin Cell Dev Biol,2014,35:14-23.
- [42] YUAN J,AMIN P,OFENGEIM D.Necroptosis and RIPK1-mediated neuroinflammation in CNS diseases[J].Nat Rev Neurosci,2019,20(1):19-33.
- [43] CACCAMO A,BRANCA C,PIRAS I S,et al.Necroptosis activation in Alzheimer's disease[J].Nat Neurosci,2017,20(9):1236-1246.
- [44] MA D,LI Y,ZHU Y,et al.Cornel iridoid glycoside ameliorated Alzheimer's disease like pathologies and necroptosis through RIPK1/MLKL pathway in young and aged SAMP8 mice[J].Evid Based Complement Alternat Med,2021,48(3):992-999.
- [45] TU J L,CHEN W P,CHENG Z J,et al.EG6761 ameliorates cell necroptosis by attenuating RIP1-mediated mitochondrial dysfunction and ROS production in both *in vivo* and *in vitro* models of Alzheimer's disease[J].Brain Res,2020,1736:146730.
- [46] LI X X,CAI Z P,LANG X Y,et al.Coelloglossum viride var.bracteatum extract improves cognitive deficits by restoring BDNF,FGF2 levels and suppressing RIP1/RIP3/MLKL-mediated neuroinflammation in a 5xFAD mouse model of Alzheimer's disease[J].J Funct Foods,2021,85:104612.
- [47] SHI J,GAO W,SHAO F.Pyroptosis:gasdermin-mediated programmed necrotic cell death[J].Trends Biochem Sci,2017,42(4):245-254.
- [48] SWANSON K V,DENG M,TING J P Y.The NLRP3 inflammasome:molecular activation and regulation to therapeutics[J].Nat Rev Immunol,2019,19(8):477-489.
- [49] FENG S,FOX D,MAN S M.Mechanisms of gasdermin family members in inflammasome signaling and cell death[J].J Mol Biol,2018,430(18):3068-3080.
- [50] WANG Y,GAO W,SHI X,et al.Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin[J].Nature,2017,547(7661):99-103.
- [51] ZHANG T,GUAN B,TAN S,et al.Bushen Huoxue acupuncture inhibits NLRP1 inflammasome-mediated neuronal pyroptosis in SAMP8 mouse model of Alzheimer's disease[J].Neuropsychiatr Dis Treat,2021,17:339-346.
- [52] 董秤均,曹鑫馨,屈艳秦,等.黄连解毒汤对阿尔茨海默病大鼠海马NLRP3炎症通路的影响[J].中药药理与临床,2021,37(6):7-13.
- [53] 宋祯彦,夏小芳,王玉珂,等.当归芍药散通过调控NLRP3/Caspase-1信号通路抑制AD大鼠神经炎症的作用[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(19):1-8.
- [54] 何玲玲,李晓琼,刘晓蕾,等.加味不忘散对AD模型大鼠海马区NLRP3炎症通路中相关因子表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(4):35-41.
- [55] LI Q,WANG Q,GUAN H,et al.Schisandrin inhibits NLRP1 inflammasome-mediated neuronal pyroptosis in mouse models of Alzheimer's disease[J].Neuropsychiatr Dis Treat,2021,17:261-268.

收稿日期:2025-01-25

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(81973797);国家自然科学基金青年基金项目(82104801)。

作者简介:程汝珍(1991—),女,在读博士研究生,医师。研究方向:脑血管疾病的中西医结合诊治。

△通讯作者:王凯(1988—),男,博士学位,主治医师。研究方向:脑血管疾病的中西医结合诊治。Email:15822947052@163.com。