

菟丝子及其有效成分治疗阿尔茨海默病的药理机理研究进展

方永光¹ 王莎¹ 代欣旖¹ 姚景瑞¹ 王颖¹ 高伶俐¹ 徐冰²

(1. 陕西中医药大学第一临床医学院, 陕西咸阳 712046; 2. 陕西中医药大学附属医院脑病医院, 陕西咸阳 712000)

摘要 阿尔茨海默病(AD)俗称老年性痴呆,是一种以患者的记忆障碍、人格改变、认知障碍等为主要临床表现的神经系统退行性疾病,其起病隐匿,病因不明,发病机制复杂,预后较差。菟丝子作为一种治疗AD的常用药物,临床疗效显著,其治疗AD的机制与抑制氧化应激反应、抑制神经细胞凋亡、改善血管微循环、调节神经递质代谢、减轻 β 淀粉样蛋白(A β)毒性、降低神经炎症反应有关。但是,目前有关菟丝子治疗AD的临床试验较少,其有效成分的药理机制未完全明确,未来应侧重相关临床试验并深入研究其有效成分的药理作用,以期AD患者提供更多的药物选择。

关键词 阿尔茨海默病;老年性痴呆;菟丝子;药理机制;研究进展;综述

基金项目 陕西省教育厅重点科学研究计划项目(20JS036)

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种起病隐匿、病因未明、进行性发展的神经系统退行性疾病,俗称老年性痴呆。在病情发展中,患者可出现不可逆的记忆力减退,人格、情绪出现双重变化,表现出异常的情绪波动,严重影响家庭生活质量及社会发展^[1]。现有研究表明,全球约有6000万痴呆患者,预计到2050年这一数字将增加到1.52亿,而我国老年性痴呆的发病率居世界首位^[2]。2020年中国痴呆患者达到1693万,预计到2030年将达到2425万^[3]。遗传因素、年龄、饮食、免疫功能异常、中毒、感染、性别以及环境等诸多因素都是AD发生的诱因,目前AD主要的发病机制有氧化应激学说、神经细胞凋亡机制、微循环障碍、胆碱能学说、 β 淀粉样蛋白(A β)导致的代谢异常假说、神经炎症学说。

根据AD的临床症状表现,可将其归于中医学“痴呆”范畴。本病基本病机以肾虚为本,痰浊为标,可治以补益肝肾、化痰通窍、活血化瘀为主。菟丝子为旋花科植物南方菟丝子*Cuscuta australis* R. Br.或菟丝子*Cuscuta chinensis* Lam.的干燥成熟种子,性辛、味甘,归肝肾脾经,具有补益肝肾、安胎、明目以及固精缩尿的作用。现代药理研究发现,菟丝子具有营养神经、抗氧化、抗衰老、调节免疫、调节内分泌系统、保肝明目等功效^[4]。同时菟丝子的有效成分复杂,包含黄酮类、酚酸类、生物碱类、挥发性成分、甾类、脂肪酸以及其他成分^[5],其中黄酮类为其种类最多、含量较高的成分,并发挥主要的药理作用,如金丝桃苷、山柰酚、槲皮素、紫云英苷等。山柰酚在临床上常用于治疗癌症及心脑血管

- [20] HYMAN C, HOFER M, BARDE Y A, et al. BDNF is a neurotrophic factor for dopaminergic neurons of the substantia nigra[J]. Nature, 1991, 350(6315): 230.
- [21] YANG J L, LIN Y T, CHUANG P C, et al. BDNF and exercise enhance neuronal DNA repair by stimulating CREB-mediated production of apurinic/aprimidinic endonuclease 1[J]. Neuromolecular Med, 2014, 16(1): 161.
- [22] XU L Y, ZHU L N, ZHU L N, et al. Moderate exercise combined with enriched environment enhances learning and memory through BDNF/TrkB signaling pathway in rats[J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(16): 8283.

- [23] SLIPCZUK L, BEKINSCHTEIN P, KATCHE C, et al. BDNF activates mTOR to regulate GluR1 expression required for memory formation[J]. PLoS One, 2009, 4(6): e6007. doi: 10.1371/journal.pone.0006007.

第一作者:张红晓(1999—),女,硕士研究生在读,研究方向为心脑血管疾病的中医药诊疗。

通讯作者:刘子旺,医学博士,主任医师,博士研究生导师。liuziw@163.com

收稿日期: 2024-07-25

编辑:吴宁

疾病,目前已被证实在神经系统疾病中具有抗痴呆、抗炎、抗氧化应激、抗脑缺血损伤、抗抑郁、抗惊厥等作用^[6]。槲皮素在体内、体外均具有抗氧化作用,其化学成分含有两个羟基,具有清除氧自由基的能力,此外还具有抗炎、抗肿瘤、抗菌及心血管保护作用^[7]。金丝桃苷已被证实具有抗心脑血管损伤、抗炎、抗抑郁、抗肿瘤等作用^[8]。紫云英苷已被证实具有神经保护、抗炎、抗氧化、抗抑郁、抗癌、抗糖尿病等多种作用,并且能够抑制脑缺血后导致的神经凋亡,在心脑血管疾病中发挥重要作用,并且无神经毒性^[9]。本文对菟丝子及其有效成分治疗AD的药理机制进行归纳,为临床运用菟丝子治疗AD提供理论支撑。

1 抑制氧化应激反应

目前认为氧化应激反应在AD神经变性疾病中发挥毒性作用,其机制表现为活性氧自由基(ROS)和NO自由基生成失衡,导致自由基的大量积累,如果不能及时消除,会破坏细胞,引起神经元细胞死亡,还可促进A β 生成、调节信号通路影响A β 沉积,进而产生恶性循环,加速AD发展^[10]。丙二醛(MDA)是脂质过氧化产生的最终代谢物,其含量越高,细胞损伤的程度越重,谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)、超氧化物歧化酶(SOD)是体内的抗氧化酶,可清除细胞中的ROS,保护细胞免受氧化损伤,GPX能够保护机体脂质抗氧化水平。菟丝子能够增加体内抗氧化酶水平,降低MDA含量,增强机体抗氧化能力,发挥神经保护作用。

LIN M K等^[11]用菟丝子处理东莨菪碱诱导的氧化损伤小鼠模型,结果东莨菪碱降低了小鼠脑中SOD、过氧化氢酶及谷胱甘肽(GSH)的活性,增加了MDA水平,而菟丝子处理组增加了东莨菪碱降低的SOD和过氧化氢酶活性,并降低了MDA水平,且大剂量菟丝子处理组增加了大脑GSH水平,减轻了氧化应激损伤,改善了记忆障碍,发挥神经保护作用。叶春林等^[12]实验研究显示,菟丝子多糖能够清除羟自由基和超氧阴离子自由基等,清除功能接近维生素C,且随着剂量增加,抗氧化能力更为明显,神经保护能力更强,菟丝子多糖表现出较强的还原能力,抑制氧化应激损伤,减轻神经损害。杨敏等^[13]研究发现,菟丝子多酚低剂量、中剂量处理组显著降低了体内NO自由基以及MDA的水平,体内SOD含量显著上升,减轻了氧化应激损伤,发挥神经保护作用。刘海云等^[14]研究了菟丝子提取物对氯苯丙氨酸致失眠大鼠的实验,结果菟丝子提取物在通过提高白细胞介素及促炎细胞因子肿瘤坏死因子水平来提高SOD的活

性,同时降低了MDA含量,增强了大鼠抗氧化能力。郭石磊等^[15]研究表明,菟丝子黄酮处理组血清NO、MDA含量明显降低,血清抗氧化能力增强,发挥神经保护作用。张妍等^[16]研究显示,菟丝子多糖组显著提高了血清中SOD、GPX水平,增强了机体抗氧化能力,显著降低血清MDA含量,减轻氧化应激损伤。李利娟^[17]研究显示,菟丝子黄酮干预组逆转了大鼠的氧化应激损伤,降低血清MDA含量,表现出抗氧化应激能力,发挥神经保护作用。

2 抑制神经细胞凋亡

AD患者海马区神经元及星形胶质细胞均存在凋亡现象,目前抗神经元凋亡已经成为治疗AD的有效途径,其凋亡机制为细胞色素C被释放,促使半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3(caspase-3)的生成,进而生成凋亡小体,实现细胞凋亡^[18]。B细胞淋巴瘤-2基因(Bcl-2)与细胞色素C的释放密切相关,是经典的抗凋亡基因,Bcl-2相关X蛋白(Bax)促进了细胞凋亡的发生^[19]。

卞鹏飞^[20]用菟丝子水煎剂干预过氧化氢介导的小鼠脑血管内皮细胞体外凋亡模型,结果菟丝子保护抗凋亡基因Bcl-2的表达,降低了细胞色素C、促凋亡蛋白Bax的产生,提高了Bcl-2/Bax的比值并降低了caspase-3的水平,控制氧化应激反应导致的细胞凋亡,减少神经损伤,并指出其抗凋亡方式可能与线粒体途径相关。彭申明等^[21]实验研究表明,菟丝子黄酮组增加了小鼠体内雌激素水平,并且雌激素组和菟丝子黄酮组各剂量均能下调小鼠大脑海马区促凋亡蛋白Bax、细胞色素C以及caspase-3蛋白表达水平,同时上调了抗凋亡基因Bcl-2的表达水平,降低了海马区神经细胞凋亡率,提高了小鼠的学习记忆能力,发挥神经保护作用。此外,也有研究证实菟丝子能够通过调控下丘脑-垂体-性腺轴来增加体内雌激素水平,间接保护神经^[22]。JU I G等^[23]用菟丝子处理AD小鼠模型,结果显示菟丝子增强了小鼠的学习记忆能力,减弱了A β 蛋白裂解产生的caspase-3的水平,并抑制了caspase-3的活化,同时挽救了突触功能障碍,降低神经细胞凋亡水平,此外还调节了Tau蛋白的代谢,影响了AD的进展。QIN D R等^[24]实验研究表明,菟丝子增高了Bcl-2/Bax的比值,增强了抗凋亡基因Bcl-2表达,同时降低了caspase-3的水平,减少了神经细胞凋亡,发挥神经保护作用。AZAM S等^[25]实验表明,菟丝子有效成分山柰酚通过调节Bcl-2、caspase-3、Bax逆转了A β 蛋白导致的毒性,抑制了神经细胞凋亡。研究发现,菟丝子提取物对于磷脂酰肌醇-3激酶/蛋白激酶B(PI3K/AKT)信号

通路有重要作用,通过激活PI3K/AKT信号通路改善代谢,保护并修复神经细胞,抑制细胞凋亡^[26]。赵倩等^[27]用菟丝子提取物干预AD大鼠模型,结果菟丝子活性成分能够降低大鼠大脑中糖原合成酶激酶3 β (GSK-3 β)活性,而PI3K、P-AKT的活性升高,与对照组相比菟丝子处理组Tau蛋白磷酸化水平明显下降,减少了神经细胞凋亡水平,控制了AD的发展,保护神经活性。

3 改善血管微循环

菟丝子通过调控缺氧诱导因子-1 α /血管内皮生长因子(HIF-1 α /VEGF)信号通路改善血管微循环,抑制神经细胞凋亡。缺氧诱导因子(HIF-1)是一种对缺氧环境较为敏感,参与机体缺氧后信号调节通路的转录因子。HIF-1的活性主要受诱导型亚基HIF-1 α 影响,脑组织缺血缺氧后,细胞内HIF-1 α 含量增加,从而激活下游有关缺氧耐受的调节通路。热休克蛋白(HSP90AA1)是机体在应激状态下保护细胞生命活动所必需的蛋白质,有维持细胞生存作用。

徐洁等^[28]研究发现,菟丝子提取物治疗认知障碍与HIF-1 α /VEGF信号通路联系密切,作用机制为HIF-1可激活VEGF通路,提高血管的通透性,诱导内皮细胞迁移增殖,可减少缺血缺氧导致的细胞凋亡坏死,改善微循环,起到保护神经的作用。PARK Y H等^[29]研究发现,HSP90AA1可通过活化VEGF通路,分泌大量的生长因子及细胞因子,刺激血管内皮细胞的增殖和迁移,促进血管生成,指出菟丝子可能通过增加HSP90AA1加快海马区新血管生成,改善缺血缺氧,控制痴呆的发生进展。梁忱^[30]实验显示菟丝子能够明显提高大鼠体内骨生长因子VEGF的表达,对机体的愈合有促进作用,对改善脑血管微循环发挥潜在作用,降低组织灌溉不足。此外,菟丝子还可通过保护血脑屏障(BBB)的完整性改善微循环,并降低A β 毒性。BBB由血管内皮细胞及细胞间的紧密连接、完整基底膜、周细胞、血管周围星形胶质细胞足突组成,能阻碍神经毒性物质、炎性因子等进入中枢神经系统^[31]。脑内A β 的清除方式主要为通过细胞降解、细胞内吞以及BBB。YANG Y L等^[32]用菟丝子有效成分山柰酚作用于纹状体损伤的小鼠模型,结果显示山柰酚保护了受感染的纹状体神经元,抑制了神经细胞凋亡,减轻了对BBB的损害,保护了BBB的功能完整性,此外阻止了细胞炎症因子的释放,降低了神经元损害。研究证实山柰酚显著抑制促炎通路核因子- κ B(NF- κ B)p65的磷酸化和核转位,保护了脑梗死体积,抑制

炎症蛋白表达,保护神经功能,改善了脑缺血再灌注对BBB的破坏^[33]。

4 调节神经递质代谢

中枢胆碱系统与大脑的学习记忆能力及认知关系密切,相关研究表明,认知功能障碍与中枢胆碱能的缺乏相关,AD患者体内调控乙酰胆碱(ACh)合成、释放的胆碱乙酰转移酶(ChAT)在AD患者中大量缺失,乙酰胆碱酯酶(AChE)活性降低,导致ACh总数失衡,影响神经元细胞的传递^[34]。ACh是中枢胆碱系统重要神经递质之一,主要作用是参与学习和记忆。ACh减少是中枢神经系统老化,学习和记忆力下降的重要原因。而AChE参与对ACh的降解过程。

LIN M K等^[11]用菟丝子干预东莨菪碱诱导的痴呆大鼠模型,结果菟丝子提取物增强了大鼠的学习记忆能力,抑制AChE活性,并且能够发挥抗氧化、抗炎等作用来保护神经元,延缓痴呆的进展。LIAO Y J等^[35]研究菟丝子有效成分槲皮素对AD模型的干预机制,结果槲皮素降低了AChE含量,从而降低对ACh的降解,发挥保护中枢胆碱能神经的作用,其对AChE的作用效果与槲皮素的剂量呈量效关系,此外槲皮素还可通过抗氧化应激反应、降低A β 导致的神经毒性反应来干预AD的进展,发挥神经保护作用。刘海云等^[36]用菟丝子处理氯苯丙氨酸导致的失眠大鼠模型,结果菟丝子明显增强了大鼠的学习记忆能力,升高了大鼠体内神经递质5-羟色胺(5-HT)水平,降低多巴胺(DA)水平,其学习能力的增强可能与其神经递质的改变相关。研究表明,菟丝子改善认知功能障碍的机制与增加大鼠神经元树突的复杂性以及突触相关蛋白的表达相关,以此改善学习记忆能力^[27]。谷氨酸(Glu)是一种体内重要的神经递质,对学习记忆有着重要作用,缺血缺氧状态下体内Glu水平大量增加,对神经细胞产生兴奋性毒性作用,引起神经细胞损伤。POURHADI M等^[37]用菟丝子提取物处理Glu氧化介导下的大鼠模型,结果菟丝子减轻了因Glu过量导致的胶质母细胞瘤细胞(C6细胞)的毒性作用,增强了C6细胞活力,同时提高体内SOD水平,增强了抗氧化应激能力,降低了MDA含量,减轻了细胞凋亡水平,发挥神经保护作用。

5 减轻A β 毒性

淀粉样前体蛋白(APP)在AD的发病机制中有重要作用,APP在体内的代谢主要途径是通过 α -分泌酶分解,分解产物能够营养神经,与记忆功能及学习能力相关。而AD患者的APP通过 β -分泌酶代谢,

会生成A β 40及A β 42,机体在这2种蛋白作用下,更易积聚生成老年斑,破坏大脑结构,产生毒性作用,表现为诱导细胞凋亡,加快Tau蛋白磷酸化,激活神经细胞进一步的炎症反应,触发氧化应激反应,诱导胆碱能损害^[38]。

JU I G等^[23]研究显示,菟丝子挽救了A β 蛋白导致的突触丧失,代表海马体突触前后标志物突触素(SYP)和突触后密度蛋白95(PSD-95)的蛋白质水平明显提升,减弱了裂解的caspase-3水平,抑制神经细胞凋亡。此外,Tau蛋白磷酸化水平明显降低,改善认知功能。JU I G等^[39]用菟丝子提取物处理A β 蛋白诱导的小鼠模型,结果菟丝子提取物减轻了小鼠的记忆障碍,保护神经元免受毒害,挽救了突触前、后蛋白的变性以及神经元的丢失,其未降低A β 蛋白水平,但降低了Tau蛋白磷酸化,恢复了异常激活的丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路,还降低了A β 导致的小鼠的神经胶质增生和炎症水平,发挥神经保护作用。研究显示,菟丝子有效成分槲皮素抑制了A β 蛋白以及Tau蛋白的生成,并具有抗氧化应激、抗炎、保护神经等作用以干预AD的发生发展^[40]。菟丝子黄酮类成分山柰酚和槲皮素通过调控PI3K/AKT信号通路增强了AD患者的神经可塑性,抑制A β 斑块以及Tau蛋白的聚集,限制自由基的产生,增强抗氧化酶SOD、GSH的活性、浓度,以此抑制氧化应激反应,控制前列腺素的合成,降低炎症反应,还能很大程度降低Glu引起的细胞毒性反应,抑制细胞凋亡,发挥神经保护作用^[41]。

6 降低神经炎症反应

神经炎症学在AD中的机制为A β 蛋白和Tau蛋白通过激活小胶质细胞释放炎症因子,引起神经炎症的恶性循环,加快了神经元的丧失。神经炎症参与多种神经退行性疾病的产生,并已被证明是AD发病的主要因素。研究显示,中枢神经系统的小胶质细胞、星形胶质细胞、常驻吞噬细胞和其他免疫细胞等介导的神经炎症在AD的发生发展中发挥关键作用,小胶质细胞通过各种刺激作出应激反应,促使小胶质细胞向M1促炎型极化,促使过度活跃的炎症状态形成。研究表明,大脑中炎症细胞因子的过度产生和小胶质细胞的激活,预示着大脑信号传导存在障碍,提示认知功能障碍的发生^[42]。菟丝子及其有效成分能够抑制激活的胶质细胞,调控炎症通路以及炎症因子的释放,发挥抗炎作用,保护神经。

NF- κ B是多种炎症信号的共同靶点。李伟瀚等^[33]研究表明,菟丝子有效成分山柰酚可以改善神

经功能损伤,抑制小胶质细胞激活,减少炎症蛋白表达,其作用机制可能与抑制NF- κ B信号通路的激活有关,此外也保护了BBB的完整性,发挥神经保护作用。姚广大^[43]通过研究菟丝子有效成分对抗抑郁的作用机制发现,菟丝子成分紫云英苷减少了M1小胶质细胞释放的促炎细胞因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6和IL-12的产生,发挥抗炎作用,此外山柰酚还抑制了促炎通路NF- κ B的信号传导,从而抑制M1型小胶质细胞极化,发挥神经保护作用。HONG S M等^[44]用菟丝子提取物处理脂多糖诱导的小鼠炎症损伤模型,结果菟丝子提取物通过抑制炎症通路NF- κ B信号传导及MAPK通路,明显降低小鼠体内炎症因子TNF- α 、IL-1 β 水平,发挥抗神经炎症作用,表明菟丝子可作为一种潜在的抗神经炎症药物,缓解神经损伤。LASURE V U等^[45]用菟丝子有效成分槲皮素处理A β 诱导的小鼠模型,结果菟丝子有效成分槲皮素可降低大脑中A β 蛋白的累积,减轻氧化应激反应和促炎标志因子的表达水平,此外减轻了星形胶质细胞的活化,抑制了APP以及磷酸化Tau蛋白的激活,发挥神经保护作用。诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、一氧化氮合酶(NOS)能够增加NO含量,加重炎症损伤。KHAN A等^[46]用菟丝子有效成分槲皮素处理脂多糖诱导的神经炎症损伤模型,结果槲皮素中止了NF- κ B信号通路的激活,抑制促炎因子TNF- α 、IL-1 β 、NOS等的释放,减弱了神经胶质细胞的活化,防止神经元变性,提高了小鼠的学习记忆能力,并保证突触功能的完整性,抑制了神经元细胞凋亡,发挥神经保护作用,延缓认知功能障碍的发生。WANG J等^[47]用菟丝子有效成分山柰酚处理缺血再灌注大鼠模型,结果山柰酚降低了炎症通路NF- κ B及GSK-3 β 的表达,降低了TNF- α 、IL-1 β 、IL-6的含量,并降低了iNOS、NO水平,改善炎症反应;此外山柰酚增强了体内抗氧化酶SOD、GSH水平,降低了体内MDA含量,表现出很好的抗氧化应激能力,进而抑制神经元凋亡,发挥神经保护作用。

7 结语

AD作为一种神经性退行性疾病,随着老龄化社会来临,其发病率不断升高,对家庭及社会的发展造成巨大影响,早期治疗对于改善预后具有重要作用。目前西医治疗以胆碱酯酶抑制剂、抗焦虑抗抑郁药物等治疗为主,副作用明显,易引起精神亢奋、神经紊乱及胃肠道反应,而中医药治疗AD具有安全性高、依赖性弱、不良反应小、疗效好等优势。菟丝子用于临床已有上千年的历史,其有效成分对AD的治

疗效果是毋庸置疑的。菟丝子治疗AD的作用机制主要与抑制氧化应激反应、抑制神经细胞凋亡、改善血管微循环、调节神经递质代谢、减轻A β 毒性、降低神经炎症反应有关。此外,菟丝子在治疗生殖系统疾病、增强胰岛素抵抗、提高免疫力、抗衰老等方面均有重要作用。但是,目前菟丝子治疗AD的作用大多处于实验研究阶段,并且相关临床试验较少,对其有效成分的研究也局限于黄酮类,而对其他成分的研究较少,故未来应侧重于其有效成分的扩展以及临床阶段研究,以期AD的临床治疗提供更多选择。

参考文献

- [1] 栾剑,宋雨桐,周婷婷,等.中西医药物治疗阿尔茨海默症的研究进展[J].生物化工,2023,9(6):188.
- [2] 孙雪莲,邓一平,董碧蓉.痴呆及阿尔茨海默病进展要点简析[J].现代临床医学,2022,48(4):310.
- [3] WANG Y Q, JIA R X, LIANG J H, et al. Dementia in China (2015–2050) estimated using the 1% population sampling survey in 2015[J]. Geriatr Gerontol Int, 2019, 19(11): 1096.
- [4] 黄明珠,王景龙,崔晓萍,等.菟丝子的药理作用研究进展[J].安徽中医药大学学报,2023,42(5):101.
- [5] 王尧尧,王蕾,戚莹雪,等.菟丝子药材化学成分研究进展[J].山东中医药大学学报,2020,44(6):705.
- [6] 李珂如,胡光强,吴安国,等.山奈酚及其衍生物在神经系统疾病中的药理作用研究进展[J].西南医科大学学报,2021,44(4):412.
- [7] 刘欣宇,王艳,陈大忠.二氢槲皮素的药理作用研究进展[J].药物评价研究,2024,47(5):1153.
- [8] 曹明明,车琳琳,朱路文.金丝桃苷药理作用及机制研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2022,24(6):150.
- [9] 陈世春,徐永祥,韩伟超,等.紫云英苷的药理特性及其作用机制研究进展[J].中华中医药学刊,2022,40(11):118.
- [10] 刘军.氧化应激在阿尔茨海默病病理发生中的作用机制与干预策略[J].中山大学学报(医学科学版),2020,41(5):661.
- [11] LIN M K, LEE M S, HUANG H C, et al. Cuscuta chinensis and C. campestris attenuate scopolamine-induced memory deficit and oxidative damage in mice[J]. Molecules, 2018, 23(12): 3060.
- [12] 叶春林, KHUDOYBERDIEV I, 陈颖, 等.菟丝子多糖的抗氧化活性和抑制肿瘤细胞增殖的研究[J].河南工业大学学报(自然科学版),2020,41(5):73.
- [13] 杨敏,陈佳俊,赵晨旭,等.菟丝子多酚对衰老小鼠抗氧化能力及免疫调节作用研究[J].人参研究,2020,32(6):28.
- [14] 刘海云,方永青,何志坚,等.菟丝子提取物对失眠大鼠血清细胞因子及SOD、MDA的影响[J].江西中医药,2021,52(12):57.
- [15] 郭石磊,张丽云,李志强,等.菟丝子黄酮对精索静脉曲张大鼠生精功能的影响[J].解剖学研究,2022,44(5):419.
- [16] 张妍,李杨,高娜娜,等.3种中药多糖对自然衰老小鼠卵巢功能的延缓作用[J].中国兽医杂志,2024,60(9):114.
- [17] 李利娟.菟丝子黄酮通过ERK/Nrf2-ARE信号通路缓解睾丸氧化损伤的研究[D].乌鲁木齐:新疆医科大学,2022.
- [18] HENTZEN N B, MOGAKI R, OTAKE S, et al. Intracellular photoactivation of caspase-3 by molecular glues for spatiotemporal apoptosis induction[J]. J Am Chem Soc, 2020, 142(18): 8080.
- [19] ESTAPHAN S, ABDEL-MALEK R, RASHED L, et al. Cimetidine a promising radio-protective agent through modulating bax/Bcl2 ratio: an in vivo study in male rats[J]. J Cell Physiol, 2020, 235(11): 8495.
- [20] 卞鹏飞.菟丝子水煎剂对H₂O₂介导小鼠脑微血管内皮细胞bEnd3体外凋亡的影响研究[D].南京:南京中医药大学,2017.
- [21] 彭申明,陈勤,陈逸青,等.菟丝子总黄酮对内分泌衰退痴呆模型小鼠学习记忆功能的影响及保护作用机制[J].激光生物学报,2014,23(3):218.
- [22] 陈鲁宁,胡扬,辛国松,等.菟丝子化学成分、药理作用研究进展及其质量标志物(Q-Marker)预测[J].中草药,2024,55(15):5298.
- [23] JU I G, KIM N, CHOI J G, et al. Cuscutae japonicae Semen ameliorates memory dysfunction by rescuing synaptic damage in Alzheimer's disease models[J]. Nutrients, 2019, 11(11): 2591.
- [24] QIN D R, TANG Y M, WANG X J, et al. Antagonistic effect of Cuscuta chinensis on a rat model with unilateral cryptorchidism[J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 6727.
- [25] AZAM S, JAKARIA M, KIM I S, et al. Regulation of toll-like receptor (TLR) signaling pathway by polyphenols in the treatment of age-linked neurodegenerative diseases: focus on TLR4 signaling[J]. Front Immunol, 2019, 10: 1000.
- [26] ZHOU W M, CHEN A X, YE Y J, et al. LIPUS combined with TFSC alleviates premature ovarian failure by promoting autophagy and inhibiting apoptosis[J]. Gynecol Endocrinol, 2023, 39(1): 2258422. doi: 10.1080/09513590.2023.2258422.
- [27] 赵倩,罗洪斌,凌志峰,等.基于GSK-3 β 信号通路探讨菟丝子对AD模型大鼠认知功能障碍的影响[J].中国药理学通报,2021,37(12):1775.

- [28] 徐洁,陈竞纬.基于网络药理学与分子对接探讨山茱萸-菟丝子治疗认知障碍的作用机制[J].中国中医药图书情报杂志,2024,48(1):83.
- [29] PARK Y H, SEO J H, PARK J H, et al.Hsp70 acetylation prevents caspase-dependent/independent apoptosis and autophagic cell death in cancer cells[J].Int J Oncol, 2017, 51(2):573.
- [30] 梁忱.菟丝子水提取物对骨质疏松骨折大鼠骨愈合的影响[J].四川中医,2023,41(4):48.
- [31] TANG M, RICH J N, CHEN S C.Biomaterials and 3D bioprinting strategies to model glioblastoma and the blood-brain barrier[J].Adv Mater, 2021, 33(5):e2004776.doi:10.1002/adma.202004776.
- [32] YANG Y L, CHENG X, LI W H, et al.Kaempferol attenuates LPS-induced striatum injury in mice involving anti-neuroinflammation, maintaining BBB integrity, and down-regulating the HMGB1/TLR4 pathway[J].Int J Mol Sci, 2019, 20(3):491.
- [33] 李伟瀚,程笑,杨滢霖,等.山奈酚通过抑制神经炎症及保护血脑屏障而改善大鼠脑缺血再灌注神经功能[J].中国药理学与毒理学杂志,2019,33(9):673.
- [34] KIM J H, JUNG A H, JEONG D, et al.Selectivity of neuromodulatory projections from the basal forebrain and locus ceruleus to primary sensory cortices[J].J Neurosci, 2016, 36(19):5314.
- [35] LIAO Y J, MAI X, WU X Q, et al.Exploring the inhibition of quercetin on acetylcholinesterase by multispectroscopic and in silico approaches and evaluation of its neuroprotective effects on PC12 cells[J].Molecules, 2022, 27(22):7971.
- [36] 刘海云,宋渺渺,肖爱娇.菟丝子提取物对失眠大鼠学习记忆能力及神经递质的影响[J].江西中医药,2018,49(9):60.
- [37] POURHADI M, NIKNAM Z, GHASEMI R, et al.Cuscuta epithimum Murr.crude extract pre-conditioning protects C6 cells from L-glutamate-induced neurotoxicity[J].BMC Complement Med Ther, 2022, 22(1):335.
- [38] BEHL T, KAUR I, FRATILA O, et al.Exploring the potential of therapeutic agents targeted towards mitigating the events associated with amyloid- β cascade in Alzheimer's disease[J].Int J Mol Sci, 2020, 21(20):7443.
- [39] JU I G, LEE S, KIM S H, et al.Trichosanthis Semen exerts neuroprotective effects in Alzheimer's disease models by inhibiting amyloid- β accumulation and regulating the Akt and ERK signaling pathways[J].J Alzheimers Dis, 2024, 98(1):119.
- [40] KAUR K, KULKARNI Y A, WAIRKAR S.Exploring the potential of quercetin in Alzheimer's disease : pharmacodynamics, pharmacokinetics, and nanodelivery systems[J].Brain Res, 2024, 1834 : 148905.doi : 10.1016/j.brainres.2024.148905.
- [41] ALEXANDER C, PARSAEE A, VASEFI M.Polyherbal and multimodal treatments : kaempferol- and quercetin-rich herbs alleviate symptoms of Alzheimer's disease[J].Biology, 2023, 12(11):1453.
- [42] 王彩红,刘荣鑫,汤峰,等.小胶质细胞与NLRP3炎症小体在认知功能障碍中作用的研究进展[J].协和医学杂志,2023,14(6):1282.
- [43] 姚广大.菟丝子中抗抑郁有效成分发现及其作用机制研究[D].银川:宁夏医科大学,2022.
- [44] HONG S M, JU I G, KIM J H, et al.The novel anti-neuroinflammatory functional food CCL01, a mixture of Cuscuta seed extracts and Lactobacillus paracasei NK112[J].Food Funct, 2022, 13(14):7638.
- [45] LASURE V U, SINGH GAUTAM A, SINGH R K.Quercetin ameliorates neuroinflammatory and neurodegenerative biomarkers in the brain and improves neurobehavioral parameters in a repeated intranasal amyloid-beta exposed model of Alzheimer's disease[J].Food Funct, 2024, 15(17):8712.
- [46] KHAN A, ALI T, REHMAN S U, et al.Neuroprotective effect of quercetin against the detrimental effects of LPS in the adult mouse brain[J].Front Pharmacol, 2018, 9 : 1383.
- [47] WANG J, MAO J Q, WANG R, et al.Kaempferol protects against cerebral ischemia reperfusion injury through intervening oxidative and inflammatory stress induced apoptosis[J].Front Pharmacol, 2020, 11 : 424.

第一作者:方永光(2000—),男,硕士研究生在读,研究方向为中西医结合(脑血管方向)。

通讯作者:徐冰,医学硕士,主任医师,硕士研究生导师。Xu1623953898@163.com

修回日期:2024-10-21

编辑:张硕秋

