

DOI:10.16305/j.1007-1334.2025.z20250306004

中医药治疗轻度认知障碍相关信号通路的研究进展

李滔文¹, 陈小霞¹, 赵利华², 杨 婧³, 韦丽芳¹

1. 广西中医药大学研究生院(广西 南宁 530001); 2. 广西中医药大学第一附属医院针灸科(广西 南宁 530023); 3. 三亚市中医院针灸科(海南 三亚 572000)

【摘要】 轻度认知障碍(MCI)是阿尔茨海默病的关键前驱阶段,其早期干预是延缓神经退行性病理进程的重要窗口期。近年研究表明,中医药通过多靶点、多通路的干预策略,在调控氧化应激、神经炎症、细胞凋亡等MCI关键病理环节方面具有独特优势,但系统性的机制整合及通路级联调控证据尚存空白。因此,通过分析中医药在MCI治疗中的应用现状,系统综述中医药调节磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B(PI3K/AKT)、脑源性神经生长因子(BDNF)等关键信号通路改善MCI的具体分子机制,可为阐明MCI相关发病机制和开发基于中医药整体调节特性的干预策略提供理论依据。

【关键词】 轻度认知障碍;中药;针灸;信号通路;分子机制;研究进展

Research progress on relevant signaling pathways in traditional Chinese medicine treatment of mild cognitive impairment

LI Taowen¹, CHEN Xiaoxia¹, ZHAO Lihua², YANG Jing³, WEI Lifang¹

1. Graduate School, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530001, China;

2. Department of Acupuncture and Moxibustion, First Affiliated Hospital of Guangxi University of Traditional Chinese

Medicine, Nanning, Guangxi 530023, China; 3. Department of Acupuncture and Moxibustion, Sanya Hospital of Traditional Chinese Medicine, Sanya, Hainan 572000, China

Abstract: Mild cognitive impairment (MCI) is a key precursor stage of Alzheimer's disease (AD). Early intervention is a critical window for delaying the progression of neurodegenerative pathology. Recent studies have shown that traditional Chinese medicine (TCM) has unique advantages in regulating key pathological processes in MCI, such as oxidative stress, neuroinflammation, and apoptosis, through multi-target and multi-pathway intervention strategies. However, systematic evidence for mechanism integration and pathway cascade regulation remains unexplored. This review analyzes the current application of TCM in MCI treatment and systematically summarizes the molecular mechanisms through which TCM modulates key signaling pathways, such as phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B (PI3K/AKT) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF), to improve MCI. This review provides theoretical support for clarifying the pathogenesis of MCI and developing intervention strategies based on the TCM holistic regulatory characteristics.

Keywords: mild cognitive impairment; Chinese materia medica; acupuncture; signal pathway; molecular mechanism; research progress

轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)是指患者存在轻度认知功能减退,但日常生活能力没有

受到明显影响,介于正常衰老和痴呆之间的一种中间状态。研究^[1]显示,15%~20%的60岁以上老年人患有MCI,其中每年有10%~15%的患者进展为阿尔茨海默病(AD)等严重痴呆。痴呆一旦形成则不可逆转,而MCI患者保留有一定的认知功能和可塑性,故处于预防痴呆和实施干预的最佳时期。但是目前MCI的发病机制尚不完全明确,且无获批的特效治疗药物。中药、针灸作为传统医学疗法,具有多靶点、多通路的作用机制,在临床中广泛用于治疗MCI。本文通过综述近年来中医药治疗MCI的相关信号通路,旨在为阐明MCI

〔基金项目〕国家自然科学基金项目(82160933);广西壮族自治区自然科学基金项目(2022GXNSFAA035577);广西壮族自治区中医药管理局科技项目(GXZY20210072);广西壮族自治区中医药管理局中医药适宜技术开发与推广项目(GZSY22-20)

〔作者简介〕李滔文,男,硕士研究生,主要从事针灸推拿镇静镇痛及治未病的临床与实验研究工作

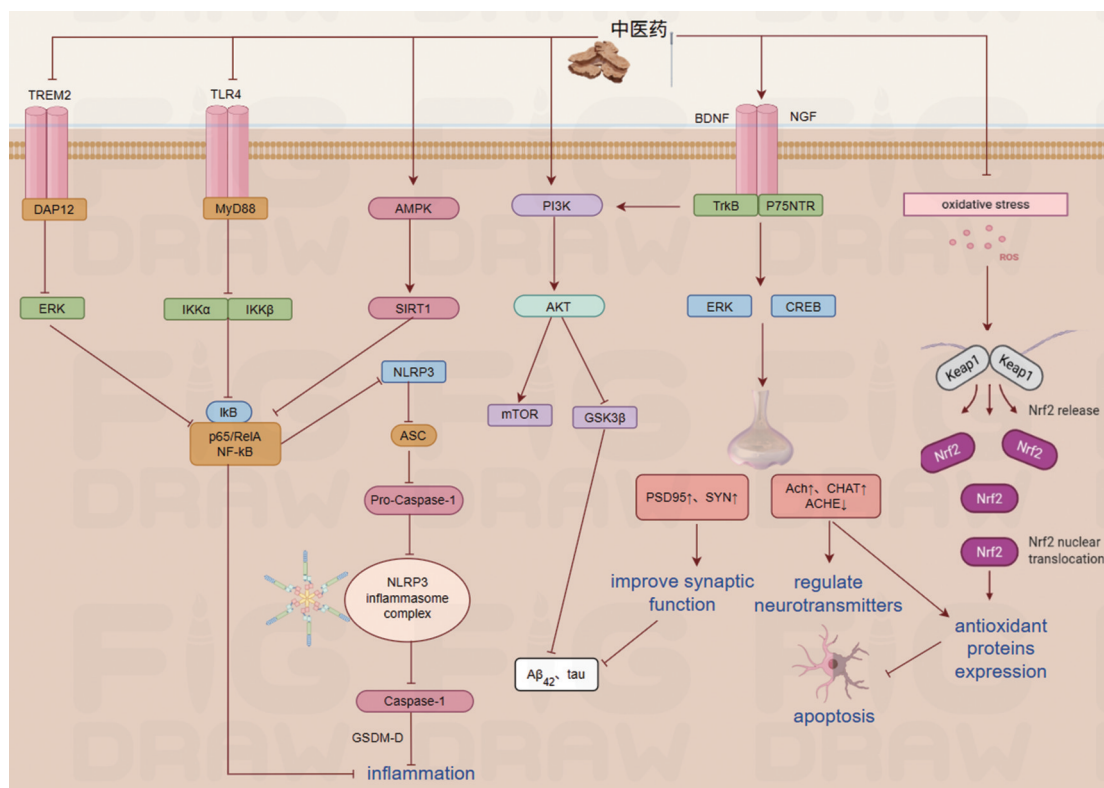
〔通信作者〕赵利华,教授,博士研究生导师;E-mail: zhaolh67@163.com

发病机制及中医药干预策略提供理论依据。

1 MCI 的发病机制

MCI 是多因素相互作用的结果,主要包括神经退行性改变中 β -淀粉样蛋白(A β)聚集及磷酸化 tau 蛋白(p-tau)异常形成的神经元纤维缠结(NFTs)、氧化应激、

神经炎症、细胞凋亡、突触损伤、神经递质丢失、血管因素及代谢异常等,这些机制间的相互作用又可使 MCI 的病理状态更加复杂^[2]。中医药具有整体调节特性,大量基础研究发现,其可通过相关信号通路调节上述 MCI 的病理状态,进而改善认知功能。中医药治疗 MCI 主要作用机制见图 1。



注:TREM2为髓系细胞触发受体2,DAP12为DNAX活化蛋白12,ERK为细胞外调节蛋白激酶,TLR4为Toll样受体4,MyD88为髓样分化因子88,IkB为核因子 κ B抑制蛋白,IKK为IkB激酶,NF- κ B为核因子- κ B,AMPK为腺苷酸活化蛋白激酶,SIRT1为沉默信息调节因子1,NLRP3为NOD样受体蛋白3,ASC为凋亡相关颗粒样蛋白,Caspase-1为胱天蛋白酶1,GSDM-D为Gasdermin D蛋白,PI3K为胞内磷脂酰肌醇激酶,AKT为蛋白激酶B,mTOR为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白,GSK3 β 为糖原合成酶激酶3 β ,A β_{42} 为 β -淀粉样蛋白₄₂,tau为tau蛋白,BDNF为脑源性神经营养因子,NGF为神经生长因子,TrkB为酪氨酸激酶受体B,P75NTR为P75神经生长因子受体,ERK为细胞外调节蛋白激酶,CREB为cAMP反应元件结合蛋白,PSD95为突触后密度蛋白95,SYN为突触素,Ach为乙酰胆碱,CHAT为胆碱乙酰转移酶,ACHE为乙酰胆碱酯酶,Keap1为KELCH样ECH相关蛋白1,Nrf2为核因子E2相关因子2。

图1 中医药治疗轻度认知障碍相关信号通路机制图

2 中医药治疗 MCI 相关信号通路

2.1 磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B(PI3K/AKT)信号通路

PI3K/AKT信号通路是细胞内重要的信号转导通路^[3],PI3K是该通路的核心成分,通过激活AKT磷酸化多种下游靶蛋白发挥作用。例如,AKT可以通过抑制细胞凋亡相关蛋白,促进细胞存活,也能激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、糖原合成酶激酶3 β (GSK3 β)等下游因子,从而影响细胞功能。在淀粉样前体蛋白/早老素1(APP/PS1)双转基因小鼠中可见PI3K/AKT信号通路的抑制与认知功能损害之间存在显著关联,PI3K/AKT通路活化后,小鼠脑组织内的神经炎症受到抑制,认知功能损害明显减轻^[4]。既往研究^[5]也证实,中医药能够显著上调认知障碍模型大鼠脑组织内

PI3K/AKT信号通路的表达,进而改善认知障碍。但是中医药干预MCI的具体分子机制及在不同MCI动物模型上是否有类似结局尚未清晰,故有必要对此深入对比分析。

鹿茸具有壮肾阳、益精血、强筋骨等功效^[6]。现代药理学研究^[7]显示,鹿茸主要活性成分鹿茸多肽具有促进神经细胞再生的作用。刘玥欣^[8]通过研究发现,鹿茸多肽能调控不同MCI模型大鼠海马区PI3K/AKT/mTOR信号通路的相关蛋白表达,发挥抗氧化、抗凋亡的作用,进而改善模型大鼠海马区神经元固缩现象。同时,在冈田酸诱导的小鼠海马神经元HT22细胞损伤模型中,刘玥欣^[8]利用细胞计数试剂盒(CCK-8)法检测HT22细胞活性,发现鹿茸多肽能明显促进神经元细胞

生长、增殖与分化。上述发现与赵昕彤等^[9]的研究结果相类似。此外,中药复方对该通路同样具有调控作用。顾晓群^[10]发现,补肾益智方能够改善 *APP/PS1* 双转基因小鼠的空间学习记忆能力,通过 PI3K/AKT/GSK3 β 信

号通路,可减少其海马组织和血清内 A β_{42} 、p-tau 蛋白含量,从而调节相关神经递质表达。可见,PI3K/AKT 信号通路可能是中医药治疗 MCI 的重要机制之一。见表 1。

表 1 中医药调控 PI3K/AKT 信号通路治疗 MCI 的机制

干预方法	老鼠种类	动物月龄/体质量	MCI 模型	潜在机制
鹿茸多肽 ^[8]	Wistar 大鼠,雌雄各半	(220 $\pm$ 20)g	东莨菪碱腹腔注射诱导、单侧颈总动脉结扎诱导	上调 PI3K、AKT、mTOR 的表达,增加 SOD 含量,抑制 MDA 生成,增加 BDNF、NGF、VEGF 含量,升高 Bcl-2,降低 Bad、Bax、Caspase-3
鹿茸多肽 ^[8]	—	—	冈田酸诱导的小鼠海马神经元 HT22 细胞损伤模型	上调 PI3K、AKT 的表达,增加 SOD、GSH-PX 含量,减少 MDA、ROS 生成,下调 Bad、Bax、Caspase-3,提高细胞存活率
鹿茸多肽 ^[9]	Wistar 大鼠,雌雄各半	(220 $\pm$ 20)g	东莨菪碱腹腔注射诱导模型	提高 AKT、PI3K、Caspase-9 的表达
补肾益智方 ^[10]	C57BL/6 小鼠	12 周/20 ~ 28 g	<i>APP/PS1</i> 双转基因小鼠	增加 PI3K、AKT 的蛋白磷酸化,降低 GSK3 β 的蛋白磷酸化,减少 A β_{42} 、p-tau 含量,抑制 ACHE 活性,增加 CHAT 活性

注:PI3K 为磷脂酰肌醇 3 激酶,AKT 为蛋白激酶 B,MCI 为轻度认知障碍,mTOR 为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白,SOD 为超氧化物歧化酶,MDA 为丙二醛,BDNF 为脑源性神经营养因子,NGF 为神经生长因子,VEGF 为血管内皮生长因子,Bcl-2 为 B 淋巴细胞瘤-2 基因蛋白,Bad 为 B 淋巴细胞瘤-2 基因相关启动子,Bax 为细胞凋亡调控因子,Caspase 为胱天蛋白酶,GSH-Px 为谷胱甘肽过氧化物酶,ROS 为活性氧,GSK3 β 为糖原合成酶激酶 3 β ,A β_{42} 为 β -淀粉样蛋白₄₂,p-tau 为磷酸化 tau 蛋白,ACHE 为乙酰胆碱酯酶,CHAT 为胆碱乙酰转移酶,*APP/PS1* 为淀粉样前体蛋白/早老素 1“—”表示文献中未提及。

2.2 脑源性神经营养因子(BDNF)信号通路 BDNF 可促进神经元生长、存活和分化,增强突触可塑性,其表达水平降低可导致 MCI、AD 等多种神经退行性疾病^[11]。研究^[12]发现,MCI 患者外周血清中 BDNF 水平显著低于健康老年人。BDNF 可通过结合酪氨酸激酶受体 B(TrkB)激活众多下游信号通路,包括 PI3K/AKT、丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶(MAPK/ERK)、cAMP 反应元件结合蛋白(CREB)等,进而影响认知水平^[13]。例如,在慢性应激诱导的认知损伤大鼠模型中,BDNF 及其下游 p-CREB 和 p-ERK 的表达降低,阻碍了神经元发育以及突触功能的有效形成^[14],还可导致神经炎症加剧,形成更为严重的认知损伤^[15]。

吴建丽等^[16]通过电针干预 MCI 模型大鼠的“风池”“供血”穴,发现通过调控 BDNF/TrkB 信号通路,可增强神经元突触可塑性。鹿茸多肽对 MCI 模型大鼠具有保护作用,作用机制可能与提高 BDNF、神经生长因子(NGF)含量有关^[17]。因为 BDNF 与 NGF 之间存在复杂的交互作用,共同参与调节神经元功能,故 BDNF 的缺失可导致 NGF 的调节失衡,从而加剧认知障碍,反之,则有共同促进作用^[18]。另外,复方交泰丸^[19]和开心散^[20]通过调控 BDNF 信号通路,可发挥抗凋亡、改善突触功能、调节神经递质、抗氧化应激的作用。这不仅有助于揭示 MCI 的病理状态,也可为中医药整合研究提供新方向。进一步研究^[21]发现,涤痰汤不仅能改善突触功能、调节神经递质、抗氧化应激,还能下调 γ -分泌酶中的早老蛋白-1(PS1)和早老蛋白-2(PS2),起到降低 A β_{1-42} 的重要作用。成熟型脑源性神经营养因子(mBDNF)和脑源性神经营养因子前体(proBDNF)的比例与认知水平密切相关,两者在脑内分别通过作用于 TrkB 和 P75 神经营养因子受体(P75NTR)来调控下游

相关通路,对突触发育以及突触传递起到正向或负向的调节作用^[22]。加味孔圣枕中丹可有效协调海马中 proBDNF/mBDNF 的平衡,调控 mBDNF/TrkB 和 proBDNF/p75NTR 信号通路,以增强神经元突触可塑性,从而改善认知损伤^[23]。此外,北沙参标准提取物具有抗氧化、抗炎等药理活性,对东莨菪碱诱导的 MCI 模型小鼠具有神经保护和抗神经炎症作用,其机制与调节胆碱能系统、抗氧化系统以及调控 CREB/BDNF 和核因子- κ B(NF- κ B)/MAPK 信号通路有关^[24]。可见,中医药在调控 BDNF 信号通路治疗 MCI 上具有明显优势。见表 2。

2.3 NOD 样受体蛋白 3/胱天蛋白酶-1(NLRP3/Caspase-1)炎症小体通路 近年来,NLRP3/Caspase-1 炎症小体通路的异常激活被认为是神经炎症的关键机制^[25-26],会引发一系列炎症反应和细胞凋亡。其中,NLRP3 是一种细胞内模式识别受体,通过识别多种病原体相关分子模式(PAMP)和损伤相关分子模式(DAMPs)激活炎症小体组装,激活后的 NLRP3 通过凋亡相关颗粒样蛋白(ASC)招募 Caspase-1,促使白细胞介素(IL)-1 β 、IL-18 等炎症因子的释放^[27]。此外,Caspase-1 激活还会导致细胞焦亡,伴随细胞膜的破裂和细胞内容物的释放,进一步加剧炎症反应^[28]。在 MCI 患者的脑脊液中可见 NLRP3 和 Caspase-1 的水平显著升高^[29]。相关研究^[30]表明,NLRP3 激活与 AD 中 A β 沉积、细胞凋亡密切相关。

孔圣枕中丹可通过调节 NLRP3/Caspase-1 信号通路,抑制炎症反应和 A β 沉积^[31]。电针模型小鼠的“百会”“足三里”穴具有类似调控机制,并且还发现电针可抑制消皮素 D(GSDM-D)放大炎症反应和诱导细胞焦亡的作用^[32]。此外,NLRP3/Caspase-1 信号通路激活会

表2 中医药调控BDNF信号通路治疗MCI的机制

干预方法	老鼠种类	月龄/体质量	MCI模型	潜在机制
电针 ^[16]	Wistar大鼠,雄性	180~200 g	改良的多平台水环境法诱导模型	调节SYN、BDNF、TrkB的表达
鹿茸多肽 ^[17]	Wistar大鼠,雌雄各半	(220±20)g	单侧颈总动脉结扎法诱导模型	提升BDNF、NGF含量
交泰丸 ^[19]	昆明小鼠,雌雄各半	21~23 g	东莨菪碱腹腔注射诱导模型	增加BDNF、NGF、PSD95、SYN的表达,调节ACh、ACHE、CHAT含量,改善MDA、ROS、SOD、CAT的水平,抑制Bcl-2、Bax、Caspase-3的表达
开心散 ^[20]	昆明小鼠,雄性	8周/35~40 g	东莨菪碱腹腔注射诱导模型	上调PSD95、SYN、BDNF的表达,抑制ACHE、MDA、ROS活性,升高CHAT、ACh、SOD、GSH-PX的水平,下调Bax/Bcl-2比值
涤痰汤 ^[21]	SD大鼠,雌雄各半	3个月(对照组)、13个月(模型组)	D-半乳糖颈背部皮下注射合并高脂饲料喂养诱导模型	增加NGF、BDNF的表达,升高SOD,下降MDA,调节ACh、Glu含量,提高NMDA受体亚基水平,下调PS1、PS2、Aβ ₁₋₄₂ 的表达
加味孔圣枕中丹 ^[23]	Wistar大鼠,雄性	(220±20)g	双侧颈总动脉闭塞法诱导模型	协调proBDNF/mBDNF平衡,升高mBDNF、TrkB、AKT、ERK1、ERK2的表达,降低proBDNF、P75NTR、RhoA、ROCK2的表达
北沙参提取物 ^[24]	C57BL/6J小鼠,雄性	8周	东莨菪碱腹腔注射诱导模型	降低ACHE、iNOS、COX-2、IL-6、TNF-α的表达,抑制IκB-α、NF-κB p65、p38、ERK、JNK的磷酸化,上调BDNF、CREB、Nrf2、HO-1的表达

注:BDNF为脑源性神经营养因子,MCI为轻度认知障碍,SYN为突触素,TrkB为酪氨酸激酶受体B,NGF为神经生长因子,PSD95为突触后密度蛋白95,ACh为乙酰胆碱,ACHE为乙酰胆碱酯酶,CHAT为胆碱乙酰转移酶,MDA为丙二醛,ROS为活性氧,SOD为超氧化物歧化酶,CAT为过氧化氢酶,Bcl-2为B淋巴细胞瘤-2基因蛋白,Bax为细胞凋亡调控因子,Caspase-3为胱天蛋白酶3,GSH-Px为谷胱甘肽过氧化物酶,Glu为谷氨酸,NMDA为N-甲基-D-天冬氨酸受体,PS1为早老蛋白-1,PS2为早老蛋白-2,Aβ₁₋₄₂为β-淀粉样蛋白₁₋₄₂,proBDNF为脑源性神经营养因子前体,mBDNF为成熟型脑源性神经营养因子,AKT为蛋白激酶B,ERK1为细胞外调节蛋白激酶1,ERK2为细胞外调节蛋白激酶2,P75NTR为P75神经营养因子受体,RhoA为RAS同源基因家族成员A,ROCK2为Rho相关卷曲螺旋形成蛋白激酶,iNOS为诱导型一氧化氮合酶,COX-2为环氧化酶-2,TNF-α为肿瘤坏死因子-α,IL-6为白细胞介素-6,IκB-α为抑制性κB蛋白α,NF-κB p65为核因子κB的p65亚基,p38为p38丝裂原活化的蛋白激酶,JNK为c-Jun氨基末端激酶,CREB为cAMP反应元件结合蛋白,Nrf2为核因子E2相关因子2,HO-1为血红素氧合酶1。

导致胶质细胞的过度活化,加剧神经炎症,形成恶性循环。杨柳笛^[33]使用免疫荧光技术观察各组大鼠海马区小胶质细胞的形态变化,发现电针“百会”“神庭”穴可抑制小胶质细胞的过度活化。加味开心散能有效改善MCI小鼠的学习记忆能力,其作用机制与抑制神经炎症和调节凋亡信号通路有关,其能抑制小胶质细胞激

活,下调Toll样受体4(TLR4)/NF-κB和NLRP3炎症小体通路相关基因表达,还能减少小鼠脑内TUNEL阳性细胞数量,抑制内源性和外源性凋亡通路,进而减少神经元凋亡^[34]。因此,可认为NLRP3/Caspase-1炎症小体通路是MCI病理级联反应的重要驱动机制之一,有望为缓解MCI提供新的中医药治疗思路。见表3。

表3 中医药调控NLRP3/Caspase-1炎症小体通路治疗MCI的机制

干预方法	老鼠种类	月龄/体质量	MCI模型	潜在机制
孔圣枕中丹 ^[31]	SAMR1小鼠,雄性	7个月/20~22 g	SAMP8小鼠	下调NLRP3、ASC、Caspase-1的表达,降低IL-1β、IL-6、IL-18、TNF-α的水平,抑制Aβ沉积
电针 ^[32]	SAMR1小鼠,雄性	7个月/22~25 g	SAMP8小鼠	抑制NLRP3、ASC、Caspase-1、GSDM-D的表达,降低TNF-α、IL-6、IL-18、IL-1β的水平
电针 ^[33]	SD大鼠,雄性	200~230 g	改良多平台水环境法诱导模型	抑制小胶质细胞活化,抑制NLRP3、Caspase-1、IL-1β的表达
加味开心散 ^[34]	SAMR1小鼠,雄性	4个月/(20±2)g;6个月/(24±2)g;8个月/(30±2)g	SAMP8小鼠	抑制小胶质细胞活化,抑制TLR4、NF-κB p65、TNF-α、IL-6、NLRP3、ASC、IL-1β、IL-18、cleaved-Caspase-1/Caspase-1、Fas、cleaved-Caspase-3/Caspase-3、cleaved-Caspase-8/Caspase-8、cleaved-Caspase-9/Caspase-9、cleaved-PARP/PARP、Bax的表达,上调Bcl-2、Bcl-xl的表达

注:NLRP3为NOD样受体蛋白3,Caspase为胱天蛋白酶,MCI为轻度认知障碍,ASC为凋亡相关颗粒样蛋白,IL为白细胞介素,TNF-α为肿瘤坏死因子-α,Aβ为β-淀粉样蛋白,GSDM-D为Gasdermin D蛋白,TLR4为Toll样受体4,NF-κB p65为核因子κB的p65亚基,cleaved-Caspase为切割型胱天蛋白酶,Fas为细胞表面受体Fas蛋白,cleaved-PARP为切割型聚腺苷酸二磷酸核糖基聚合酶,PARP为聚腺苷酸二磷酸核糖基聚合酶,Bax为细胞凋亡调控因子,Bcl-2为B淋巴细胞瘤-2基因蛋白,Bcl-xl为B细胞淋巴瘤/白血病-2样蛋白1。

2.4 其他信号通路 神经炎症是目前认知障碍的研究热点。通过调控腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)/沉默信息调节因子1(SIRT1)/NF-κB信号通路与抑制IL-6、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)等炎症因子的释放,可以减少细胞凋亡的发生^[35]。如冰菖散能有效提高MCI模型小鼠

的空间记忆能力,可能是通过调控SIRT1/NF-κB信号通路,以减少TNF-α、Aβ、Caspase-3的产生^[36]。人参皂苷化合物K可通过修复肠道屏障,阻止脂多糖(LPS)进入血液循环,抑制TLR4/髓样分化因子88(MyD88)/NF-κB信号通路激活,降低大脑和结肠组织中TLR4、MyD88

和p65蛋白的表达,从而减轻神经炎症^[37]。

髓系细胞触发受体2(TREM2)是脑内小胶质细胞选择性表达的关键受体,与DNAX活化蛋白12(DAP12)结合形成受体蛋白复合体,可引起ERK激活,刺激核因子κB抑制蛋白(IκB)与NF-κB解离,活化NF-κB调控炎症反应^[38]。补脾醒神益智方即通过调控TREM2/NF-κB信号通路治疗MCI^[39]。知母-黄柏通过Caspase-3/巨噬细胞集落刺激因子1受体(Csf1R)信号通路抑制小胶质细胞过度活化,减轻神经炎症,从而改善MCI模型小鼠的认知损伤^[40]。上述研究提示抑制神经炎症相关信号通路可能是治疗MCI的重要枢纽。

KELCH状ECH相关蛋白1/核因子E2相关因子2/血红素氧合酶1(Keap1/Nrf2/HO-1)是经典的氧化应激信号通路^[41]。鹿茸多肽治疗MCI还与调控Keap1/Nrf2/HO-1信号通路,进而发挥抗氧化应激作用有关^[42]。在D-半乳糖腹腔注射诱导的MCI模型大鼠上也可发现类似结果^[43]。反式肉桂醛作为肉桂的活性成分,具有抗氧化及神经保护作用,其通过激活Nrf2通路,增强抗氧化酶[醌氧化还原酶1(NQO1)、HO-1、超氧化物歧化酶

(SOD)]表达,减轻氧化应激损伤,可协同SIRT1/过氧化物酶体增殖活化受体γ辅助活化因子1α(PGC-1α)信号通路进一步增强Nrf2激活,进而改善MCI模型小鼠的认知水平^[44]。

人晚期糖基化终末产物受体/低密度脂蛋白受体相关蛋白1(AGER/LRP1)受体转运系统功能异常可能是脑内Aβ水平上调的重要因素,可造成中枢微环境失衡,诱发认知障碍^[45-46]。电针“百会”“足三里”穴能调节AGER/LRP1受体系统,清除Aβ沉积,抑制血管细胞黏附分子1(VCAM-1)和细胞间黏附分子1(ICAM-1)过表达,维护血脑屏障的完整性,进而改善认知功能^[47]。高脂状态下脂质代谢产物是导致MCI的又一因素,益脉颗粒可通过线粒体CB1受体/G蛋白α亚基/NADH脱氢酶Fe-S蛋白2(mtCB1R/Gαi/NDUFS2)信号通路来改善MCI模型小鼠脂质代谢紊乱的情况,从而提高学习记忆能力^[48]。但是目前关于该信号通路的研究仍处于初步阶段,现有相关证据仅可支持其作为治疗MCI的潜在机制,未来需进一步深入研究。见表4。

表4 中医药调控其他信号通路治疗MCI的机制

干预方法	老鼠种类	月龄/体质量	MCI模型	潜在机制
冰菖散 ^[36]	C57BL/6小鼠,雄性	4~5个月/22~30g	APP/PS1小鼠	上调SIRT1的表达,降低NF-κB、TNF-α、Aβ、Caspase-3的表达
人参皂苷化合物K ^[37]	C57BL/6J小鼠,雄性	—	D-半乳糖腹腔注射诱导模型	抑制LPS、TLR4、MyD88、p65的表达,降低IL-6、IL-1β、TNF-α的表达
补脾醒神益智方 ^[39]	SD大鼠,雌雄各半	160~180g	脾虚复合因素造模方法结合Aβ ₁₋₄₂ 海马注射诱导模型	上调TREM2、DAP12、IκB的表达,抑制ERK1/2、NF-κB、TNF-α、IL-1β、IL-6的表达,减少Aβ沉积
知母-黄柏 ^[40]	ICR小鼠,雄性	6~8周/(20±2)g	东莨菪碱腹腔注射诱导模型	降低Caspase-3、Csf1R、IL-6、IL-1β的表达,增加抑炎因子IL-4、IL-10的表达
鹿茸多肽 ^[42]	Wistar大鼠,雌雄各半	(200±20)g	东莨菪碱腹腔注射诱导模型	提高Nrf2、HO-1的表达,抑制Keap1,增加SOD活性,减少MDA活性
鹿茸多肽 ^[43]	SD大鼠,雌雄各半	160~200g	D-半乳糖腹腔注射诱导模型	升高Nrf2、HO-1、NQO1的表达,降低Keap1,增加SOD、NGF含量,减少MDA含量
反式肉桂醛 ^[44]	C57BL/6小鼠,雄性	8周/24~26g	D-半乳糖和氯化铝联合诱导模型	Nrf2、NQO1、HO-1、SOD、SIRT1、PGC-1α显著上调
电针 ^[47]	SAMR1小鼠,雄性	7个月	SAMP8小鼠	降低AGER、VCAM-1、ICAM-1表达,升高LRP1、ApoE表达,降低Aβ沉积
益脉颗粒 ^[48]	C57BL/6J小鼠,雄性	20~24g	高脂饲料喂养诱导模型	增加MAP2、ATP、PKA、NDUFS2、CB1R、BDNF的表达,降低TG、TC、LDL-C、AEA、2AG含量,升高HDL-C

注:MCI为轻度认知障碍,SIRT1为沉默信息调节因子1,NF-κB为核因子κB,TNF-α为肿瘤坏死因子-α,Aβ为β-淀粉样蛋白,Caspase-3为胱天蛋白酶-3,LPS为脂多糖,TLR4为Toll样受体4,MyD88为髓样分化因子88,IL为白细胞介素,TREM2为髓系细胞触发受体2,DAP12为DNAX活化蛋白12,IκB为核因子κB抑制蛋白,ERK为细胞外调节蛋白激酶,Csf1R为巨噬细胞集落刺激因子1受体,Nrf2为核因子E2相关因子2,HO-1为血红素氧合酶1,NQO1为醌氧化还原酶1,Keap1为KELCH状ECH相关蛋白1,SOD为超氧化物歧化酶,MDA为丙二醛,NGF为神经生长因子,PGC-1α为过氧化物酶体增殖活化受体γ辅助活化因子1α,AGER为人晚期糖基化终末产物受体,VCAM-1为血管细胞黏附分子-1,ICAM-1为细胞间黏附分子1,LRP1为低密度脂蛋白受体相关蛋白1,ApoE为载脂蛋白E,MAP2为微管相关蛋白2,ATP为三磷酸腺苷,PKA为蛋白激酶A,NDUFS2为NADH脱氢酶Fe-S蛋白2,CB1R为大麻素受体1型,BDNF为脑源性神经营养因子,TG为甘油三酯,TC为总胆固醇,LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇,AEA为花生四烯酸乙醇胺,2AG为2-花生四烯酸甘油,HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇,“—”表示文献中未提及。

3 小结与展望

近年来,学者们围绕MCI的发病机制展开了深入研究,同时在中医药调控相关信号通路领域不断探索,

逐步揭示出MCI复杂的多重效应机制。在此过程中,中医药治疗MCI所具备的多靶点、多通路的优势也愈发显著。本文通过汇总最新国内外文献,发现中医药通过PI3K/AKT、BDNF、NLRP3/Caspase-1炎症小体等信

号通路,调控下游相关信号因子,影响氧化应激、神经炎症、细胞凋亡等途径,从而发挥治疗 MCI 的作用。干预措施包括单味中药及其有效成分、中药复方、中成药、电针等,可见中医药治疗 MCI 具有广泛的应用前景。未来可进行更多大规模的基础研究来进一步验证相关研究结论,探索其在不同 MCI 动物模型和不同病理状态下的表达差异,为临床应用提供更加科学的理论依据。同时,结合临床试验评估相关干预措施的有效性和安全性,可为 MCI 的治疗提供更为科学合理的解决方案。这不仅为 MCI 的治疗开辟了新的视角,也为相关领域的研究提供了更为广阔的思路,有望推动 MCI 治疗取得新的突破与进展。

参考文献:

- [1] PÉREZ PALMER N, TREJO ORTEGA B, JOSHI P. Cognitive impairment in older adults: Epidemiology, diagnosis, and treatment [J]. *Psychiatr Clin North Am*, 2022, 45(4): 639-661.
- [2] 中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组.阿尔茨海默病源性轻度认知障碍诊疗中国专家共识 2024[J]. *中华神经科杂志*, 2024, 57(7): 715-737.
- [3] LUO Q, DU R, LIU W, et al. PI3K/Akt/mTOR signaling pathway: Role in esophageal squamous cell carcinoma, regulatory mechanisms and opportunities for targeted therapy [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 852383.
- [4] ZHOU Z, JIANG W J, WANG Y, et al. CD36-mediated ROS/PI3K/AKT signaling pathway exacerbates cognitive impairment in APP/PS1 mice after noise exposure[J]. *Sci Total Environ*, 2024, 952: 175879.
- [5] 刘菲菲,钟艳,陈丽萍,等.中药调控 PI3K/Akt 信号通路改善认知障碍的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(7): 281-289.
- [6] 国家药典委员会.中华人民共和国药典(2020 年版):一部[M].北京:中国医药科技出版社,2020: 335-336.
- [7] 刘松鑫,宫瑞泽,王泽帅,等.基于主成分分析和判别分析对花鹿茸和马鹿茸 9 类化学成分对比研究[J]. *中草药*, 2021, 52(1): 82-90.
- [8] 刘玥欣.基于 PI3K/AKT 信号通路探讨鹿茸多肽改善轻度认知功能障碍的作用机制研究[D]. 长春:长春中医药大学,2021.
- [9] 赵昕彤,徐岩,周佳,等.鹿茸多肽对轻度认知功能障碍模型大鼠海马组织中 AKT、PI3K、Caspase-9 表达的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(22): 2273-2277.
- [10] 顾晓群.基于网络药理学探讨补肾益智方经 PI3K/Akt/GSK3 β 信号通路干预轻度认知障碍小鼠的作用及机制[D]. 南京:南京中医药大学,2020.
- [11] BANERJEE M, SHENOY R R. Emphasizing roles of BDNF promoters and inducers in Alzheimer's disease for improving impaired cognition and memory [J]. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2021, 34(2): 125-136.
- [12] NG T K S, COUGHLAN C, HEYN P C, et al. Increased plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a potential biomarker for and compensatory mechanism in mild cognitive impairment: a case-control study[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(19): 22666-22689.
- [13] SUN Z, JIA L, SHI D, et al. Deep brain stimulation improved depressive-like behaviors and hippocampal synapse deficits by activating the BDNF/mTOR signaling pathway [J]. *Behav Brain Res*, 2022, 419: 113709.
- [14] LIU S Z, YANG J, CHEN L L, et al. Tanshinone II A ameliorates chronic unpredictable mild stress-induced depression-like behavior and cognitive impairment in rats through the BDNF/TrkB/GAT1 signaling pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 938: 175385.
- [15] ARENAS Y M, LÓPEZ-GRAMAJE A, MONTOLIU C, et al. Increased levels and activation of the IL-17 receptor in microglia contribute to enhanced neuroinflammation in cerebellum of hyperammonemic rats [J]. *Biol Res*, 2024, 57(1): 18.
- [16] 吴建丽,袁珍,王永亮,等.电项针对慢性睡眠剥夺轻度认知障碍大鼠海马突触可塑性相关蛋白的影响[J]. *湖南中医药大学学报*, 2021, 41(3): 370-375.
- [17] 刘玥欣,徐岩,赵昕彤,等.鹿茸多肽对单侧颈总动脉结扎所致轻度认知功能障碍模型大鼠的保护作用研究[J]. *人参研究*, 2019, 31(6): 42-44.
- [18] LIU J, YANG W, LUO H, et al. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism is associated with mild cognitive impairment in elderly patients with type 2 diabetes: a case-controlled study [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2021, 33(6): 1659-1666.
- [19] 王馨晨.交泰丸对东莨菪碱模型小鼠学习记忆功能的作用及其机制的研究[D]. 广州:广州中医药大学,2018.
- [20] 许玉珉.开心散对东莨菪碱致认知障碍模型小鼠学习记忆的影响及机制研究[D]. 广州:广州中医药大学,2018.
- [21] 周黎.涤痰汤对老年 MCI 模型大鼠的干预作用及 NMDA 受体亚基表达的影响[D]. 武汉:湖北中医药大学,2015.
- [22] WU Y, DENG F, WANG J, et al. Intensity-dependent effects of consecutive treadmill exercise on spatial learning and memory through the p-CREB/BDNF/NMDAR signaling in hippocampus [J]. *Behav Brain Res*, 2020, 386: 112599.
- [23] 周杨.加味孔圣枕中丹调控 BDNF 信号通路干预 MCI 模型大鼠海马突触可塑性研究[D]. 济南:山东中医药大学,2022.
- [24] BALAKRISHNAN R, KIM Y S, KIM G W, et al. Standardized extract of *Glehnia littoralis* abrogates memory impairment and neuroinflammation by regulation of CREB/BDNF and NF- κ B/MAPK signaling in scopolamine-induced amnesic mice model [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165: 115106.
- [25] ZHANG X, WANG Z, ZHENG Y, et al. Inhibitors of the NLRP3 inflammasome pathway as promising therapeutic candidates for inflammatory diseases (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2023, 51(4): 35.
- [26] CHAN A H, BURGNER S S, VEZYRGIANNIS K, et al. Caspase-4 dimerisation and D289 auto-processing elicit an interleukin-1 β -converting enzyme [J]. *Life Sci Alliance*, 2023, 6(10): e202301908.
- [27] XIN Y, WANG W, MAO E, et al. Targeting NLRP3 inflammasome alleviates synovitis by reducing pyroptosis in rats with experimental temporomandibular joint osteoarthritis [J]. *Mediators Inflamm*, 2022, 2022: 2581151.
- [28] TUFEKCI K U, ERCAN I, ISCI K B, et al. Sulforaphane inhibits NLRP3 inflammasome activation in microglia through Nrf2-mediated miRNA alteration [J]. *Immunol Lett*, 2021, 233: 20-30.
- [29] LIU Y, TAN M S, WANG Z T, et al. Caspase-1 variant influencing CSF tau and FDG PET levels in non-demented elders from the ADNI cohort [J]. *BMC Neurol*, 2022, 22(1): 59.
- [30] WANG B, CHEN S M, YANG S Q, et al. GDF11 mediates H₂S to prevent chronic stress-induced cognitive impairment by reducing

- hippocampal NLRP3/caspase-1-dependent pyroptosis [J]. J Affect Disord, 2024, 344: 600-611.
- [31] 侯志涛. 基于代谢组学及系统药理学研究孔圣枕中丹对轻度认知障碍小鼠的作用机制[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2019.
- [32] 李瑒. 电针通过 NLRP3/Caspase-1 细胞焦亡信号通路改善 SAMP8 小鼠轻度认知障碍的作用机制研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2022.
- [33] 杨柳笛. 电针抑制 NLRP3 炎症信号通路改善睡眠剥夺诱导的大鼠轻度认知障碍[D]. 西安: 陕西中医药大学, 2019.
- [34] ZHANG X, SUN Y, YU Q, et al. Jia-Wei-Kai-Xin-San treatment alleviated mild cognitive impairment through anti-inflammatory and antiapoptotic mechanisms in SAMP8 mice [J]. Mediators Inflamm, 2023, 2023: 7807302.
- [35] LIU M, GUO S, LI X, et al. Semaglutide alleviates ovary inflammation via the AMPK/SIRT1/NF- κ B signaling pathway in polycystic ovary syndrome mice [J]. Drug Des Devel Ther, 2024, 18: 3925-3938.
- [36] 周春梅. 基于药效物质基础研究吸嗅冰菖散治疗轻度认知障碍(MCI)模型小鼠的作用和机制[D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
- [37] YAN X, BAI X, FU R, et al. Ginsenoside compound K alleviates D-galactose-induced mild cognitive impairment by modulating gut microbiota-mediated short-chain fatty acid metabolism [J]. Food Funct, 2024, 15(18): 9037-9052.
- [38] QU W, LI L. Microglial TREM2 at the Intersection of brain aging and Alzheimer's disease [J]. Neuroscientist, 2023, 29(3): 302-316.
- [39] 程越. 补脾醒神益智法对脾虚认知功能障碍大鼠 TREM2/NF- κ B 信号通路作用机制的研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2021.
- [40] 崔德智. 知母-黄柏介导 Caspase-3/Csf1R 改善小鼠认知障碍的机制研究[D]. 哈尔滨: 哈尔滨商业大学, 2024.
- [41] ZHAO F, ZHAO L, ZHOU Y, et al. A multifunctional (-)-mepitazinol-serotonin hybrid ameliorates oxidative stress-associated apoptotic neuronal death and memory deficits via activating the Nrf2/antioxidant enzyme pathway [J]. Oxid Med Cell Longev, 2023, 2023: 6935947.
- [42] 黄晓巍, 刘玥欣, 王晋冀, 等. 鹿茸多肽对轻度认知功能障碍大鼠学习记忆能力的改善作用及其调节 Keap1/Nrf2/HO-1 信号通路的机制 [J]. 吉林大学学报(医学版), 2021, 47(5): 1215-1220.
- [43] 王晋冀. 鹿茸多肽介导 Keap1/Nrf2 信号通路改善轻度认知障碍作用机制研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2022.
- [44] RYU J S, KANG H Y, LEE J K. Effect of treadmill exercise and trans-cinnamaldehyde against d-galactose- and aluminum chloride-induced cognitive dysfunction in mice [J]. Brain Sci, 2020, 10(11): 793.
- [45] PETRALLA S, PANAYOTOVA M, FRANCHINA E, et al. Low-density lipoprotein receptor-related protein 1 as a potential therapeutic target in Alzheimer's disease [J]. Pharmaceutics, 2024, 16(7): 948.
- [46] PANG K S, PENG H B, LI B P, et al. Aging and brain free cholesterol concentration on amyloid- β peptide accumulation in guinea pigs [J]. Biopharm Drug Dispos, 2024, 45(2): 93-106.
- [47] 宋丽颖. 电针通过 AGER/LRP1 受体系统改善 SAMP8 小鼠轻度认知障碍的作用机制研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2021.
- [48] 王鑫淼. 益脉颗粒通过 mtCB1R/G α i/NDUFS2 通路干预高脂小鼠学习记忆障碍的作用研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2022.

编辑: 马丽亚

收稿日期: 2025-03-06

(上接第 45 页)

- [2] 中华医学会内分泌学分会, 中国内分泌代谢病专科联盟. 中国糖尿病合并慢性肾脏病临床管理共识 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2024, 40(6): 455-461.
- [3] 叶琴飞, 张涛, 刘蓓雯. 糖尿病性胃轻瘫发病特点及对患者影响的调查研究 [J]. 实用中西医结合临床, 2020, 20(6): 5-7.
- [4] 陈伟杰. 糖尿病肾病 V 期的中医证候分析 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2019.
- [5] 王珍, 王耀献, 刘玉宁. 从伏邪论治糖尿病肾病的思路与方法 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(7): 635-636.
- [6] 姜宏军. 温潜健脾化痰法治疗糖尿病肾病临床观察 [J]. 浙江中医杂志, 2007, 42(10): 578-579.
- [7] 刘冰, 李书香. 益气养阴调中法治疗糖尿病肾病 24 例 [J]. 中医药研究, 1992, 1(4): 37-38.
- [8] 韩宜臻, 陶嘉茵, 王珍, 等. 王耀献基于“内热致癥”病机从三焦辨治糖尿病肾病 [J]. 中医学报, 2021, 36(281): 4142-4145.
- [9] 肖相如. 著名肾病学家时振声教授系列经验之八: 糖尿病肾病的证治经验 [J]. 辽宁中医杂志, 1998, 25(8): 346.
- [10] 周兴庆, 陈锐. 陈锐从“毒”论治糖尿病肾病经验 [J]. 吉林中医药, 2022, 42(5): 542-545.
- [11] 高嘉骏, 申秀云. 邪伏膜原病位探析 [J]. 光明中医, 2012, 27(9): 1723-1725.
- [12] 姜元吉. 益肾通络解毒散治疗消渴肾病(糖尿病肾病 DN)脾肾阳虚兼瘀毒证的临床及实验研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2007.
- [13] 孔春颖, 李磊. 益肾通络解毒散治疗糖尿病肾病临床观察 [J]. 吉林中医药, 2008, 28(6): 420.
- [14] 王萍萍. 解毒益肾通络导邪法治疗消渴肾病(脾肾阳虚兼瘀毒证)的临床研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2017.
- [15] 肖遥, 赵进喜. 赵进喜治疗糖尿病肾病经验 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(1): 159-163.
- [16] 中华中医药学会. 看中医药在糖尿病肾病防治中的应用 [J]. 糖尿病天地(临床), 2016, 10(6): 270-273.
- [17] 王东, 兰森宁, 李敬林. 从消渴并痞满、呕吐论治糖尿病胃轻瘫 [J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(10): 1876-1878.
- [18] 王改仙, 周铭, 高颜华. 读经典治呕吐一则 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2010, 8(4): 71.
- [19] 吴深涛. 糖尿病慢性并发症的中医辨治 [M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2001: 37-41.
- [20] 韩阳, 尹志燕, 司福全, 等. 张宗礼运用“醒脾法”治疗糖尿病肾病经验介绍 [J]. 天津中医药, 2020, 37(8): 921-924.
- [21] 柳红芳, 张向伟. 张景岳真阴精气理论在糖尿病肾病治疗中的应用探讨 [J]. 北京中医药大学学报, 2016, 39(1): 5-9.
- [22] 王海洋. 升清降浊法治疗糖尿病肾脏病的临床经验总结 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [23] 杨玉玲, 岳仁宋, 张博荀, 等. 岳仁宋教授治疗糖尿病合并顽固性呃逆证治思路 [J]. 亚太传统医药, 2016, 12(1): 86-87.
- [24] 李宝华. 升清降浊法治疗糖尿病肾病 III ~ V 期非透析人群的临床研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2022.
- [25] 梁瑛楠, 陈振杰, 严嘉欣, 等. 基于补体系统探析益气清热消癥法在糖尿病肾病中的运用 [J]. 上海中医药杂志, 2024, 58(12): 42-46.

编辑: 严林

收稿日期: 2024-11-20