

创新中药与经典名方专栏

DOI: 10.16305/j.1007-1334.2026.z20250710008

当归芍药散改善认知障碍的实验研究进展

李健明¹, 隋新璐¹, 赵铭辰¹, 周喜燕²

1. 山东中医药大学(山东 济南 250199); 2. 青岛大学附属海慈医院(山东 青岛 266033)

【摘要】 当归芍药散作为经典名方,在改善认知障碍方面展现出多靶点协同干预的潜力。现有研究已证实,其可通过神经保护、蛋白沉积抑制及抗炎等途径改善认知功能,但具体机制尚未完全阐明。通过系统综述近年来当归芍药散改善认知障碍的基础研究进展,旨在为后续临床试验设计及治疗策略优化提供理论依据。

【关键词】 当归芍药散;经典名方;认知障碍;痴呆;作用机制;研究进展

Experimental research progress on Danggui Shaoyao Powder in improving cognitive impairment

Li Jieming¹, Sui Xinlu¹, Zhao Mingchen¹, Zhou Xiyan²

1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong 250199, China; 2. Haici Hospital Affiliated to Qingdao University, Qingdao, Shandong 266033, China

Abstract: As a classic famous formula of traditional Chinese medicine (TCM), Danggui Shaoyao Powder has shown the potential of multi-target synergistic intervention in improving cognitive impairment. Existing studies have confirmed that it can improve cognitive function through pathways such as neuroprotection, inhibition of protein deposition and anti-inflammation, but the specific mechanism has not been fully elucidated. By systematically reviewing the basic research on Danggui Shaoyao Powder in improving cognitive impairment in recent years, this paper aims to provide a theoretical basis for the design of subsequent clinical trials and the optimization of treatment strategies.

Keywords: Danggui Shaoyao Powder; classic famous formula; cognitive impairment; dementia; mechanism of action; research progress

认知障碍是一类以大脑功能衰退为主要表现的获得性疾病,现已成为全球亟待解决的重大公共卫生挑战。据统计,全球痴呆患者约 5 700 万例,其中阿尔茨海默病(AD)占比达 60%~70%^[1];而轻度认知障碍作为痴呆的前驱阶段,其转化率高达每年 10%~15%^[2]。认知障碍不仅严重降低患者的生活质量,更给家庭和社会带来沉重的照护压力与经济负担。目前,生活方式干预仍是应对该疾病最经济、可行的手段。现代医学对认知障碍病理生理机制的研究不断深入,为临床干预策略的优化提供了

理论支撑。在此背景下,传统中药复方凭借其“多成分-多靶点-多通路”的协同调控特性,展现出独特的系统干预优势,成为神经退行性疾病领域的重要研究方向。已有研究^[3-4]证实,中药复方可通过神经保护、蛋白沉积抑制及抗炎等途径改善认知功能,但具体机制网络尚未完全阐明。当归芍药散作为中医经典名方,在改善认知障碍方面展现出多靶点协同干预的潜力。血清药物化学研究^[5]表明,口服当归芍药散后,可在血中检测到芍药苷、阿魏酸、藁本内酯、白术内酯等,这些成分是其发挥药效的物质基础。本文综述近年来当归芍药散改善认知障碍的基础研究进展,旨在为后续临床试验设计及治疗策略优化提供理论依据。

1 神经保护与突触可塑性调控

神经元凋亡是导致认知障碍的原因之一。当

[基金项目] 山东省卫健委中医药科技项目(2021M112)

[作者简介] 李健明,女,硕士研究生,主要从事中医药治疗脑血管病的研究工作

[通信作者] 周喜燕,副主任医师,硕士研究生导师;

E-mail:zhouxiyan2003@163.com

归芍药散能够修复神经元结构和突触可塑性,从而发挥神经保护作用。细胞实验^[6-7]发现,当归芍药散可以下调细胞周期蛋白 D1(CyclinD1)水平,稳定细胞周期进程,并上调磷酸化环磷腺苷效应元件结合蛋白(CREB)和抗凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)的表达,抑制 β -淀粉样蛋白(A β)诱导的神经细胞损伤,从而提高神经元存活率。基于血管性痴呆(VD)模型的动物实验表明,当归芍药散对大脑组织的保护作用可以通过促进血管和神经再生来实现。李思颖等^[8]发现,当归芍药散活血倍量配伍能够激活脑源性神经营养因子/趋化因子受体 4(BDNF/CXCR4)信号通路,从而强化神经干细胞增殖效能。张伟等^[9]发现,当归芍药散活血倍量组可以显著提高碱性成纤维细胞生长因子-2(FGF-2)、基质细胞衍生因子-1 α (SDF-1 α)、血管内皮生长因子(VEGF)的表达,从而改善血供,促进认知功能的恢复。此外,Yuan 等^[10]研究证实,当归芍药散通过缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)-促红细胞生成素(EPO)轴,可以促进血管生成和细胞增殖,改善缺氧状态,增强神经元存活和突触可塑性,从而调控神经元死亡。从入血成分角度,Sun 等^[11]发现藁本内酯可以促进海马区神经元的增殖和分化,从而改善缺血再灌注模型小鼠的认知。在揭示了当归芍药散如何通过神经保护和突触可塑性调节来增强认知功能后,我们进一步探索其分子调控网络,并发现了以下两条关键途径。

1.1 多层次 RNA 调控 近年来,神经退行性疾病中 RNA 修饰的代谢组-表观组互作网络构建受到关注, RNA 可以通过调控基因表达、炎症反应及突触可塑性影响认知障碍^[12]。基于 AD 及 VD 模型的研究^[13]发现,环状 RNA(circRNA)、长链非编码 RNA(LncRNA)、微小 RNA(miRNA)可以构建复杂的调控网络,精准干预靶基因表达,促进神经元存活,进而改善认知障碍。Song 等^[14]认为 LncRNA 在痴呆发生发展中起到关键调控作用,进一步研究发现,当归芍药散通过调节 LncRNA-miRNA 轴,有效抑制神经炎症并促进神经元的存活。贺春香等^[15]则侧重于 circRNA 表达的研究,发现当归芍药散干预后,海马区 circRNA 表达谱发生显著变化,吸附特定 miRNA,间接调控 Bcl-2 和蛋白激酶 B(Akt)等靶基因的表达。Liu 等^[16]则聚焦于 miRNA,研究发现当归芍药散可以降低特定 miRNA-124 的含量,扩张血管,恢复脑血流量的同时,激活磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/Akt 信号通路,抑制神经元凋亡,从而改善认

知功能。但当归芍药散影响的应是更广泛的基因调控网络,可能涉及多个信号通路和基因的表达变化,现有研究并不全面。未来研究可进一步探索当归芍药散对不同痴呆亚型的机制差异,并开展 RNA 靶向药物研发,以实现精准干预。

1.2 谷氨酸(Glu)/N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体通路 兴奋性氨基酸的毒性作用会导致神经细胞凋亡。Glu 是中枢神经系统内主要的兴奋性神经递质,其信号通路异常,尤其是 NMDA 受体的过度激活,会导致钙离子内流和神经元损伤。该机制主要基于 AD 和 VD 模型研究。近年研究^[17-18]发现, GluN2A/NMDA 受体的突变会破坏突触可塑性并损害认知功能,而代谢型谷氨酸(mGluR2)受体则通过增强磷酸化作用改善卒中的认知障碍。这些发现表明,靶向 NMDA 受体的动态调节在治疗相关疾病中具有重要的临床价值。研究^[19-20]证实,当归芍药散能降低 VD 模型大鼠海马组织中 Glu 代谢相关的 NMDA 受体和凋亡相关蛋白胱天蛋白酶(Caspase)-3 的表达,从而对抗细胞凋亡并减轻由 Glu 引起的神经元损伤。而在 AD 模型小鼠中发现,阿魏酸可降低胞内钙离子水平,维持 GluN2B 磷酸化,从而改善突触可塑性^[21]。但上述实验中均未直接检测 Glu 含量,且未说明当归芍药散在 Glu 代谢和释放过程中的潜在机制。

2 抑制蛋白病理沉积

认知障碍的发病机制复杂,常表现为 A β 蛋白沉积和微管相关蛋白(Tau)的异常磷酸化等病理特征。当归芍药散能够改善这些异常蛋白的沉积,从而减轻神经损伤。研究^[22]发现,当归芍药散能下调 AD 模型小鼠海马区法尼基转移酶活性,减少 A β 前体蛋白的异常加工,从而降低 A β 水平及斑块数量。当归芍药散还可通过 LDL 受体相关蛋白 1(LRP1)途径优化代谢清除,通过脑膜淋巴管(MLVs)途径促进引流清除,并通过激活泛素-蛋白酶体途径(UPP)降解异常蛋白,从而形成多靶点、多途径的协同干预机制。

2.1 LRP1 途径 LRP1 作为 A β 跨血脑屏障转运的关键受体,其表达增加可能促进 A β 从脑实质向血液的排出,减少神经毒性 A β 沉积,从而改善认知功能^[23]。该机制主要基于 VD、血管性认知障碍(VCI)及 AD 模型研究。曲美洁等^[24]研究证实,在当归芍药散的干预下,VD 大鼠模型的海马区 LRP1 mRNA 水平显著提高,并且认知功能有所改善。而 Xue 等^[25]通过体外培养血脑屏障模型研究证实,激活

LRP1 通路可显著改善高血糖诱导的 A β 清除率降低。不同的是, Cai 等^[26]研究发现, 当归芍药散用药后, VCI 大鼠模型海马区 LRP1 水平显著升高, 空间记忆能力改善, 但 A β_{1-42} 水平没有显著变化, 其认为 LRP1 蛋白表达可能间接抑制核因子 κ B (NF- κ B) 通路, 形成“LRP1-炎症-氧化应激”轴的干预模式。推测其实验结果矛盾的原因可能是由于 LRP1 主要清除可溶性 A β 单体和寡聚体, 但对已沉积的纤维化 A β 或老年斑效果有限。此外, 不同模型中 A β 的沉积阶段和血脑屏障的受损程度可能不同, 这些因素也会影响 A β 的清除率。另有研究^[27]发现, 入血成分藁本内酯在 AD 小鼠模型中可通过调节 LRP1 蛋白协同葡萄糖转运体 1 改善 A β 转运。

2.2 MLVs 途径 MLVs 作为脑病理蛋白和代谢产物清除的关键通道, 其引流功能对维持认知稳态具有重要作用。该机制主要基于 AD 和帕金森病 (PD) 模型研究。MLVs 功能障碍会导致 A β 和 Tau 蛋白等在脑内蓄积, 产生神经毒性, 引发显著的空间记忆缺陷^[28]。另有研究^[29]发现, 病理性的 α -突触核蛋白通过破坏 MLVs 内皮屏障诱发炎症反应, 形成“蛋白沉积-引流障碍”的恶性循环, 最终导致神经退行性病变发生, 增强 MLVs 引流可逆转上述病理过程。陈君媚^[30]研究发现, 当归芍药散可以改善 AD 模型小鼠 MLVs 引流障碍, 维持脑灌注功能, 缓解神经炎症和认知功能损伤, 并提出其中的关键药效成分可能是芍药内酯苷; 而高铭凰等^[31]则明确了 A β 引流机制, 进一步提出并验证 VEGF-C/VEGF 受体 3 通路是引流的关键, 促进脑膜淋巴管的增殖和功能重塑, 清除异常蛋白, 从而改善认知功能。但近年来的一项研究^[32]却提出了相反观点, 该研究发现持续诱导硬脑膜淋巴管并没有显著改变全脑 A β 斑块负荷。分析上述矛盾的原因可能是 MLVs 通过脑脊液外排间接影响 AD 中的 A β 沉积。然而, MLVs 是否直接参与这一过程, 以及其具体的干预机制, 仍需要进一步的研究来验证。

2.3 UPP UPP 是细胞内蛋白质质量控制的关键系统, 通过泛素标记异常蛋白并经 26S 蛋白酶体降解, 其功能障碍导致异常蛋白蓄积及神经毒性增加, 进而引发认知障碍。该机制主要基于 AD 和 PD 模型研究。陈云慧等^[33]从中医“肝脾同调、血水同治”理论出发, 认为 UPP 在清除 A β 和异常磷酸化 Tau 蛋白中发挥关键作用, 与中医痰浊、瘀血病理产物清除相关联。研究^[34]表明, 当归芍药散能显著上调海马

区泛素连接酶 E3、26S 蛋白酶体亚基表达, 促进 A β 前体蛋白及 Tau 蛋白的泛素化降解, 从而改善空间记忆与学习能力。上述研究提示, 当归芍药散可以通过调节去泛素化酶活性, 维持 UPP 动态平衡, 进而阻断神经元内蛋白毒性级联反应。在 PD 模型中蛋白酶体抑制会导致 α -突触核蛋白积累及多巴胺能神经元退行性变, 从而激活 UPP 来改善突触蛋白降解并恢复认知功能^[35], 且当归芍药散入血成分芍药苷也被证实可以上调泛素激活酶 E1, 降解 α -突触核蛋白^[36]。由此推测, 当归芍药散可能对 PD 相关认知障碍有潜在的改善作用, 但尚需实验验证。此外, 近年来泛素非依赖性降解途径的发现, 也为认知障碍疾病提供了新的治疗策略。其无需泛素化修饰或腺苷三磷酸 (ATP) 供能, 可快速响应, 擅长处理无序蛋白, 可能通过增强 Tau 蛋白降解, 从而改善 AD 病理^[37-38]。但其泛用性较 UPP 低, 而且还需进一步探索其调控机制与临床转化可行性。

3 调节脑-肠轴平衡

脑-肠轴在胃肠道与中枢神经系统之间发挥双向调控作用。认知障碍疾病往往伴随着肠道菌群丰度的改变, 导致肠道菌群失调。肠道菌群及其代谢产物通过脑-肠轴与中枢神经系统相连, 通过神经、内分泌和免疫途径参与认知障碍疾病的发生和发展。基于 AD 动物模型的研究表明, 当归芍药散不仅可以优化肠道菌群结构, 重建微生态平衡, 更深度参与菌群代谢调控, 改善糖脂代谢紊乱及神经炎症级联反应, 最终形成“菌群-代谢-脑功能”的干预轴线。

3.1 菌群结构优化 粪菌移植实验^[39]表明, 当归芍药散可以优化肠道菌群结构, 使益生菌丰度增加, 有害菌减少。田小平等^[40]通过 16S rDNA 测序发现, 当归芍药散能显著提高肠道内乳杆菌属、双歧杆菌属等益生菌丰度, 同时降低拟杆菌属、螺杆菌属等促炎菌的比例, 且经相关性分析发现, 这些变化与认知功能改善呈正相关。庞振振等^[41]研究表明, 当归芍药散能增加肠道厚壁菌门、乳杆菌、毛螺菌丰度, 降低拟杆菌、瘤胃菌、幽门螺杆菌丰度, 并呈剂量依赖性降低海马区 A β_{1-42} 蛋白的表达, 从而明显改善 AD 小鼠的记忆能力。另有研究^[42]发现, 当归芍药散处理后 AD 小鼠模型肠道微生物物种数量减少, 但多样性接近空白对照组, 具体菌群变化表现为益生菌乳杆菌丰度显著增加, 而杜博西氏菌等菌群丰度显著降低, 说明当归芍药散可能通过调节肠道菌群结构, 恢复代谢稳态, 从而对抗神经退行性

改变。此研究认为,当归芍药散可降低肠道菌群丰度的情况,这可能主要归因于其入血成分中苯类及其取代衍生物所具有的广谱抗菌活性。不过,目前并没有很好地阐释清楚当归芍药散使益生菌丰度增加的具体机制,仍有待后续开展更为深入、系统的研究加以明确。Jin 等^[43]通过研究也得出了当归芍药散及其分解方可以影响 AD 大鼠认知功能和肠道菌群的结论,其中健脾祛湿组(茯苓、白术、泽泻)肠道菌群的物种多样性最丰富,补血活血组(当归、芍药、川芎)与假手术组的菌群组成差异性最小,说明当归芍药散不同拆方影响的菌门也存在差异。建议后续研究筛选健脾祛湿组和补血活血组中的关键活性成分并分析其剂量效应关系,探索配伍的协同机制,为个性化治疗提供依据。

3.2 菌群代谢调控 当归芍药散已被证实可以调节糖脂代谢,减少 A β 沉积,恢复氧化应激和神经炎症引起的海马区损伤,促进神经元存活,从而改善认知功能^[44-45]。近年来研究进一步证明肠道菌群在调节糖脂代谢影响认知障碍过程中的作用。刘飘雪^[46]研究发现,当归芍药散能改变东莨菪碱诱导的认知记忆障碍小鼠模型的肠道菌群结构,修复肠屏障损伤,改善黏膜通透性,调节脂代谢紊乱,并增强海马区神经元活性,从而改善认知障碍。Wang 等^[47]发现,AD 动物模型中不仅有肠道菌群和认知功能的变化,还伴随胰岛素受体底物(IRSs)和糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)等胰岛素信号通路的关键靶点染色增加,而用药干预后均有所改善,提示当归芍药散可能通过调节脑-肠轴来影响 AD 中枢糖代谢并改善认知功能。

4 氧化应激与炎症抑制

当归芍药散改善神经损伤的机制还可能与氧化应激、炎症抑制以及调节神经递质系统等多种途径有关,它们之间会形成恶性循环,破坏突触可塑性及血脑屏障完整性,最终导致认知障碍。该机制主要基于 AD、VD 及脑缺血再灌注模型研究。氧化应激通过活性氧过量产生引发脂质过氧化、蛋白质氧化及 DNA 损伤,进而影响神经元存活。当归芍药散可以激活保护性的沉默信息调节因子 1(SIRT1),选择性地抑制还原型辅酶 II 氧化酶亚基 p67phox 蛋白表达,提高脑组织超氧化物歧化酶活性,降低氧化应激水平,从而减轻脑损伤^[48];其入血成分藁本内酯可通过激活 SIRT1 通路发挥类似效应,从而改善 VD 大鼠的学习记忆能力^[49]。

而神经炎症则与小胶质细胞和星形胶质细胞的过度激活有关,其 M1 表型增多会激起强烈的炎症反应,继而星形胶质细胞被活化小胶质细胞分泌的白细胞介素(IL)-1 α 和肿瘤坏死因子(TNF)诱导发生神经毒性反应,损伤中枢神经系统,加剧认知障碍的进程^[50]。李海燕等^[51]发现当归芍药散用药后大脑中动脉梗阻模型小鼠的小胶质细胞活力降低,而常翔等^[52]通过体外培养发现当归芍药散能促进小胶质细胞增殖。这种看似矛盾的结果可能是因为细胞处于特定状态,增殖活跃但过度活化被抑制,并受到不同信号通路的调控。此外,药物浓度也可能影响结果。因此,需要进一步研究来验证这些推测。姚丽伟^[53]分离出当归芍药散的活性成分(芍药内酯苷、丁烯基苯酞),并在细胞模型中验证其通过 p38 丝裂原激活的蛋白激酶(p38 MAPK)-PI3K/Akt 通路发挥药理作用,而 Chen 等^[54]则聚焦髓系细胞触发受体-2(TREM2)对小胶质细胞极化的影响。上述研究均强调了当归芍药散通过对小胶质细胞极化的调控,从而发挥抗炎作用。同时,当归芍药散可以下调 VD 及 AD 等动物模型的 TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子水平,抑制神经炎症反应,进而改善认知功能,其作用机制涉及多条信号通路,实现多靶点干预^[55-56]。在 Toll 样受体 4(TLR4)/NF- κ B 通路方面,李平等^[57]基于 AD 模型小鼠研究发现当归芍药散能显著降低海马组织 TLR4、髓样分化因子 88(MyD88)表达,抑制 NF- κ B p65 核转位;同时,Zhang 等^[58]对入血成分藁本内酯的研究也进一步佐证了该通路的作用机制。在 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3)/Caspase-1 通路方面,宋祯彦等^[59]基于 AD 模型小鼠研究发现当归芍药散能抑制 NLRP3 炎症小体活化,减少 Caspase-1 剪切和 IL-1 β 、IL-18 的成熟与释放;而武彤^[60]则在体外炎症细胞模型中验证了藁本内酯对该通路的调控作用。当归芍药散还能升高 AD 大鼠海马组织间液的去甲肾上腺素、多巴胺、5-羟色胺水平,降低 5-羟吲哚乙酸水平,表明其可能通过调节单胺类神经递质系统发挥抗炎作用,从而改善认知功能^[61]。

5 自噬调控与线粒体稳态

自噬可有效清除细胞内病理沉积物,在维持代谢稳态、保障细胞正常生理功能中发挥重要作用。线粒体自噬缺陷导致受损线粒体的选择性清除受阻,引发 ATP 减少、活性氧累积及突触蛋白错误折叠,最终损害海马神经元可塑性。实验^[62]显示,自

噬相关基因敲除小鼠海马线粒体碎片化加剧,空间记忆显著受损,调节自噬水平可以减轻损伤,证实自噬-线粒体轴对认知功能的保护作用。该机制主要基于 AD 和 VD 的动物模型研究。

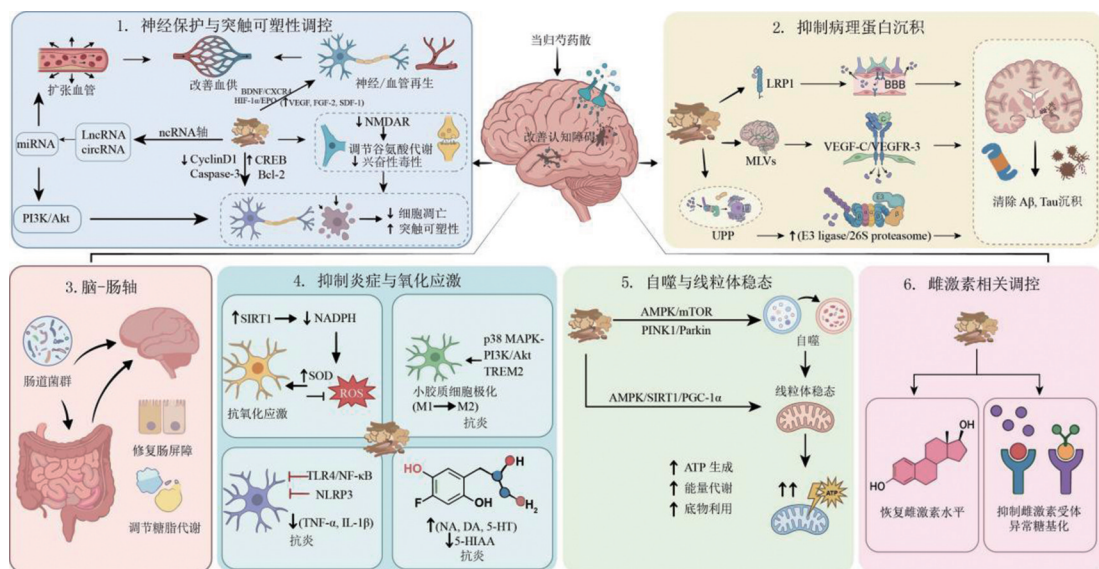
研究^[63]表明,当归芍药散可通过触发单磷酸腺苷活化蛋白激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(AMPK/mTOR)信号通路,调控 A β 诱导痴呆小鼠模型的自噬相关蛋白表达,缓解自噬抑制,从而改善认知功能。另有研究^[64-65]在 A β 诱导和链脲佐菌素诱导的动物模型中验证了磷酸酶及张力蛋白同源物(PTEN)诱导的激酶 1(PINK1)/Parkin 通路的作用机制,实验结果显示,当归芍药散干预后能逆转线粒体自噬相关蛋白变化,激活该通路以清除受损线粒体,从而发挥神经保护作用。当归芍药散活性成分藁本内酯的研究^[66-67]也支持上述通路在自噬机制中的调控作用。除线粒体自噬外,相关研究还关注线粒体生物发生与动力学。实验^[68]证实,当归芍药散可激活 AMPK/SIRT1/过氧化物酶体增殖活化受体 γ 辅助活化因子-1 α (PGC-1 α)通路,维持线粒体稳态,减少活性氧产生,降低细胞凋亡率,从而缓解认知障碍。此外,线粒体还是负责能量产生和代谢的关键细胞器。Wu 等^[69]

发现,当归芍药散可改善线粒体结构和功能,促进葡萄糖摄取和能量代谢,从而治疗认知障碍。

6 雌激素相关

雌激素作为一种性激素,不仅可以促进人体生殖发育,还与人的思维学习能力相关。研究^[70]表明,小鼠卵巢切除术后,认知能力降低。雌激素通过激活海马雌激素受体发挥增强突触可塑性作用,可上调 BDNF 表达并促进树突棘形成,同时抑制神经炎症及氧化应激,从而改善认知功能。Wang 等^[71]实验发现,当归芍药散可以恢复卵巢切除后大鼠的激素和神经递质水平,减少神经元损伤,从而改善认知和精神状况。当归芍药散通过调节 α 雌激素受体的功能并抑制其异常糖基化修饰,能够在雌激素缺乏或代谢紊乱(如糖尿病)的情况下改善小鼠认知障碍^[72-74]。这一机制在去卵巢大鼠和糖尿病小鼠模型中均得到验证,为当归芍药散在神经退行性疾病及代谢相关认知障碍中的应用提供了科学依据。

综上所述,当归芍药散改善认知障碍的作用机制见图 1。



注:DSS为Danggui Shao Yao San,BDNF/CXCR4为脑源性神经营养因子/趋化因子受体4,HIF-1 α /EPO为缺氧诱导因子-1 α /促红细胞生成素,VEGF为血管内皮生长因子,FGF为碱性成纤维细胞生长因子,SDF为基质细胞衍生因子,NMDAR为N-甲基-D-天冬氨酸受体,CyclinD1为细胞周期蛋白D1,Caspase-3为胱天蛋白酶-3,CREB为环磷酸腺苷效应元件结合蛋白,Bcl-2为B淋巴细胞瘤2,ncRNA为非编码RNA,LncRNA为长链非编码RNA,circRNA为环状RNA,miRNA为微小RNA,PI3K/Akt为磷酸酰肌醇3激酶/蛋白激酶B,LRP1为LDL受体相关蛋白1,BBB为血脑屏障,MLVs为脑膜淋巴管,UPP为泛素-蛋白酶体途径,E3 ligase/26S proteasome为泛素连接酶E3/26S蛋白酶体,A β 为 β -淀粉样蛋白,Tau为微管相关蛋白,SIRT1为沉默信息调节因子1,NADPH为还原型辅酶II,SOD为超氧化物歧化酶,ROS为活性氧,p38 MAPK为p38丝裂原激活的蛋白激酶,TREM2为髓系细胞触发受体-2,TLR4/NF- κ B为Toll样受体4/核因子 κ B,NLRP3为NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3,TNF为肿瘤坏死因子,IL为白细胞介素,NA为去甲肾上腺素,DA为多巴胺,5-HT为5-羟色胺,5-HIAA为5-羟吲哚乙酸,AMPK/mTOR为单磷酸腺苷活化蛋白激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白,PINK1为磷酸酶及张力蛋白同源物诱导的激酶1,PGC-1 α 为过氧化物酶体增殖活化受体 γ 辅助活化因子-1 α 。

图1 当归芍药散改善认知障碍的作用机制

7 小结

当归芍药散出自《金匱要略》中的“妇人怀妊，腹中疝痛，当归芍药散主之”“妇人腹中诸疾痛，当归芍药散主之”，主治妇人肝脾失调腹痛之证。该方由当归、白芍、川芎、白术、茯苓、泽泻组成，全方养血调肝、渗湿健脾，是肝脾两调、血水同治的代表方剂。自从日本福冈大学通过实验证明当归芍药散可以用于治疗 AD 后^[75]，学术界对其在神经系统疾病治疗领域的应用研究不断深化。此外，方中药物本身就可以改善认知，如《神农本草经》记载当归可治“中风痉”，川芎“主中风入脑”，白术、茯苓、泽泻久服均有“不饥延年”之功，且茯苓有“安魂养神”之效，泽泻还可使“耳目聪明”，这些药味均与认知障碍的治疗息息相关。

当归芍药散在多种认知障碍模型中均表现出改善作用，但其干预机制因亚型而异。在 AD 模型中，研究主要聚焦于 A β 沉积抑制、Tau 蛋白降解及神经炎症调控。在 VD/VCI 模型中，研究更强调血管新生、谷氨酸毒性调控及 LRP1 介导的 A β 外排。在 PD 模型中，研究较少，主要涉及 α -突触核蛋白清除及泛素-蛋白酶体通路。在糖尿病相关认知障碍及去卵巢模型中，研究关注胰岛素信号通路及雌激素受体调控。由此可见，当归芍药散具有“同方异治”的潜力，未来研究应进一步明确其亚型特异性机制。

综上，当归芍药散作为经典中药复方，可通过多靶点协同作用改善认知障碍，近年来多项研究证实，其机制涵盖神经保护、蛋白沉积抑制、脑-肠轴调控、炎症抑制及线粒体稳态维持等层面。该方作为一种多机制干预策略，展现了从实验研究向临床转化的潜力。然而，目前该方的临床试验研究较少，其广泛应用仍需更高质量的证据支持，包括机制深化、长期安全性验证及标准化制剂开发，以推动其在神经退行性疾病治疗中的实际应用。

参考文献：

- [1] World Health Organization. Dementia [EB/OL]. (2025-3-31) [2025-6-20]. <https://www.who.int/zh/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.
- [2] Tábua-Pereira M, Baldeiras I, Duro D, et al. Prognosis of early-onset vs. late-onset mild cognitive impairment: comparison of conversion rates and its predictors[J]. *Geriatrics (Basel)*, 2016, 1(2): 11.
- [3] 李滔文, 陈小霞, 赵利华, 等. 中医药治疗轻度认知障碍相关信号通路的研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2025, 59(12): 89-95.
- [4] 任振杰, 张业, 梁帅, 等. 当归芍药散的临床应用及药理作用研究进展[J]. *世界中医药*, 2023, 18(23): 3465-3472, 3477.
- [5] 陈林霖, 戚进, 寇俊萍, 等. 当归芍药散配伍对主要成分体内吸收影响的研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(1): 121-124.
- [6] 贺春香, 余婧萍, 李富周, 等. 当归芍药散含药血清对 A β ₁₋₄₂ 诱导的 SH-SY5Y 细胞周期和凋亡的影响[J]. *中成药*, 2020, 42(11): 2875-2882.
- [7] 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 A β 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.
- [8] 李思颖, 杨勇, 李海燕, 等. 当归芍药散活血利水不同配伍对缺血性脑卒中小鼠神经再生的影响[J]. *中医医学报*, 2020, 48(5): 25-29.
- [9] 张伟, 任长虹, 吴晓丹, 等. 当归芍药散活血利水不同配伍对缺血性脑卒中小鼠血管新生的影响[J]. *药物评价研究*, 2021, 44(1): 56-62.
- [10] Yuan N N, Xu Y, Li X, et al. Danggui-Shaoyao San alleviates cognitive impairment via enhancing HIF-1 α /EPO axis in vascular dementia rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 331: 118306.
- [11] Sun J, Zhou X, Wu J, et al. Ligustilide enhances hippocampal neural stem cells activation to restore cognitive function in the context of postoperative cognitive dysfunction[J]. *Eur J Neurosci*, 2021, 54(3): 5000-5015.
- [12] Zhou C, Sun P, Xu Y, et al. Genetic deficiency of microRNA-15a/16-1 confers resistance to neuropathological damage and cognitive dysfunction in experimental vascular cognitive impairment and dementia[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(17): e2104986.
- [13] Wang W, Huo P W, Zheng L, et al. Decoding competitive endogenous RNA regulatory network in postoperative cognitive dysfunction[J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 972918.
- [14] Song Z, Li F, He C, et al. In-depth transcriptomic analyses of LncRNA and mRNA expression in the hippocampus of APP/PS1 mice by Danggui-Shaoyao-San[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(23): 23945-23959.
- [15] 贺春香, 宋祯彦, 李泽, 等. 基于环状 RNA 测序探讨当归芍药散对 APP^{swe}/PS1 ^{$\Delta E9$} 转基因小鼠的神经保护作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(5): 16-24.
- [16] Liu X, Yao L, Ye X, et al. Danggui-Shaoyao-San (DSS) ameliorating cognitive impairment in ischemia-reperfusion vascular dementia mice through miR-124 regulating PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Brain Res*, 2024, 1845: 149135.
- [17] Li Q Q, Chen J, Hu P, et al. Enhancing GluN2A-type NMDA receptors impairs long-term synaptic plasticity and learning and memory[J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(8): 3468-3478.
- [18] 刘佳雨, 严萍, 张瑜, 等. 代谢型谷氨酸受体在丰富环境改善卒中后认知功能障碍中的作用[J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(23): 3676-3682.
- [19] 国一秀, 匡逸, 李冰, 等. 基于神经细胞凋亡相关因子 Caspase-3, NMDAR 探讨当归芍药散对血管性痴呆的影响[J]. *吉林中医药*, 2025, 45(2): 219-223.

- [20] 范耀宗,李彬.当归芍药散基于海马组织谷氨酸和N-甲基-D-天冬氨酸受体对血管性痴呆影响的研究[J]. 中医临床杂志, 2024, 36(11): 2159-2162.
- [21] Mahaman Y A R, Huang F, Salissou M T M, et al. Ferulic acid improves synaptic plasticity and cognitive impairments by alleviating the PP2B/DARPP-32/PP1 axis-mediated step increase and A β burden in Alzheimer's disease [J]. *Neurotherapeutics*, 2023, 20(4): 1081-1108.
- [22] 李富周,贺春香,余婧萍,等. 当归芍药散改善 APP_{swc}/PS1 _{Δ E9} 转基因小鼠学习记忆能力及机制研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2020, 40(9): 1094-1100.
- [23] 刘宏,邢安凤,刘国贞,等. 晚期糖基化终产物受体和低密度脂蛋白受体相关蛋白在慢性脑血流灌注大鼠皮层和海马的改变[J]. 解剖学报, 2009, 40(2): 204-210.
- [24] 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、A β 转运相关细胞因子的影响[J]. 江苏中医药, 2024, 56(3): 71-76.
- [25] Xue P, Long Z Z, Jiang G G, et al. The role of LRP1 in A β efflux transport across the blood-brain barrier and cognitive dysfunction in diabetes mellitus[J]. *Neurochem Int*, 2022, 160: 105417.
- [26] Cai H, Cai T, Zheng H, et al. The neuroprotective effects of danggui-shaoyao san on vascular cognitive impairment: Involvement of the role of the low-density lipoprotein receptor-related protein[J]. *Rejuvenation Res*, 2020, 23(5): 420-433.
- [27] 章时杰,许婷婷,王奇. 藜本内酯通过调节脑微血管内皮细胞 GLUT1 改善 APP/PS1 小鼠 A β 转运[J]. 神经药理学报, 2019, 9(4): 52.
- [28] da Mesquita S, Louveau A, Vaccari A, et al. Functional aspects of meningeal lymphatics in ageing and Alzheimer's disease [J]. *Nature*, 2018, 560(7717): 185-191.
- [29] Ding X B, Wang X X, Xia D H, et al. Impaired meningeal lymphatic drainage in patients with idiopathic Parkinson's disease [J]. *Nat Med*, 2021, 27(3): 411-418.
- [30] 陈君媚. 当归芍药散改善脑膜淋巴管引流脑淋巴功能治疗 sAD 神经炎症小鼠认知障碍机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2023: 66-67.
- [31] 高铭凰,陈君媚,赖瑶娜,等. 当归芍药散促进痴呆动物脑膜淋巴管 A β 引流作用的机制研究[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2023, 37(S1): 60.
- [32] Antila S, Chilov D, Nurmi H, et al. Sustained meningeal lymphatic vessel atrophy or expansion does not alter Alzheimer's disease-related amyloid pathology [J]. *Nat Cardiovasc Res*, 2024, 3: 474-491.
- [33] 陈云慧,张天娥,龚圆渊,等. 基于泛素-蛋白酶体途径探讨当归芍药散“肝脾同调-血水同治”治疗阿尔茨海默病的作用机制[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(1): 93-100.
- [34] 陈云慧,夏军,淮文英,等. 当归芍药散调控泛素-蛋白酶体途径改善 SAMP8 小鼠认知能力的作用及其机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(24): 8-16.
- [35] Song X, Liu T, Yu L, et al. OTUD5 protects dopaminergic neurons by promoting the degradation of α -synuclein in Parkinson's disease model [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 12(7): e2406700.
- [36] 张永进,王敏,徐晶,等. 芍药苷对 α -突触核蛋白降解通路的影响[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(19): 3136-3139.
- [37] Tu J, Zhang H, Yang T, et al. Aging-associated REG γ proteasome decline predisposes to tauopathy [J]. *J Biol Chem*, 2022, 298(11): 102571.
- [38] Ukmar-Godec T, Fang P, Ibáñez de Opakua A, et al. Proteasomal degradation of the intrinsically disordered protein tau at single-residue resolution [J]. *Sci Adv*, 2020, 6(30): eaba3916.
- [39] 顾颖,高雅,张誉方,等. 基于粪菌移植验证当归芍药散对伪无菌大鼠“肠道菌群-肠黏膜机械屏障”的调节作用[J]. 河北中医药学报, 2025, 40(1): 7-13, 25.
- [40] 田小平,夏军,卫静雯,等. 基于 16S rDNA 测序研究当归芍药散调控肠道菌群改善 SAMP8 小鼠认知能力的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(24): 26-34.
- [41] 庞振振,许萍,杨玉芳,等. 基于肠道菌群优化的当归芍药散抗 AD 的实验研究[J]. 皖南医学院学报, 2022, 41(1): 1-4.
- [42] He J, Jin Y, He C, 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.
- [43] Jin Y, Liang S, Qiu J, 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.
- [44] Huang J, Wang X, Xie L, et al. Extract of Danggui-Shaoyao-San ameliorates cognition deficits by regulating DHA metabolism in APP/PS1 mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 253: 112673.
- [45] Zhang X K, Sheng N, Ding L P, et al. Danggui Shaoyao San alleviates early cognitive impairment in Alzheimer's disease mice through IRS1/GSK3 β /Wnt3a- β -Catenin pathway [J]. *Brain Behav*, 2024, 14(10): e70056.
- [46] 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: 29-30.
- [47] Wang H Y, Ding L P, Zhang X K, et al. Correlation between regulation of intestinal flora by Danggui-Shaoyao-San and improvement of cognitive impairment in mice with Alzheimer's disease [J]. *Brain Behav*, 2024, 14(11): e70110.
- [48] Luo Y, Chen H, Tsoi B, et al. Danggui-Shaoyao-San (DSS) ameliorates cerebral ischemia-reperfusion injury via activating SIRT1 signaling and inhibiting NADPH oxidases [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 653795.
- [49] Peng D, Wang Y X, Huang T H, et al. Ligustilide improves cognitive impairment via regulating the SIRT1/IRE1 α /XBP1s/CHOP pathway in vascular dementia rats [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 6664990.
- [50] 李烽霞,徐建,李文娟,等. 血管性认知障碍中小胶质细胞的炎症反应及中药干预研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2022, 56(10): 99-103.
- [51] 李海燕,杨勇,高晨,等. 当归芍药散对缺血性脑卒中小鼠脑保

- 护作用的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(6): 38-43.
- [52] 常翔, 杨琳, 李敏, 等. 当归芍药散对小胶质细胞活化状态的影响[J]. 吉林中医药, 2020, 40(7): 944-947.
- [53] 姚丽伟. 当归芍药散活性成分通过调节小胶质细胞 M1/M2 稳态抗血管性痴呆的机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2021: 39-40.
- [54] Chen G, Han M, Chen Y, et al. Danggui-Shaoyao-San promotes amyloid- β clearance through regulating microglia polarization via TREM2 in BV2 cells[J]. J Integr Neurosci, 2023, 22(3): 72.
- [55] 姜林, 李彬, 臧运华, 等. 当归芍药散对血管性痴呆大鼠炎症因子及神经细胞凋亡的影响[J]. 陕西中医, 2023, 44(11): 1532-1536.
- [56] 潘艳芳, 贾晓涛, 屈梦扬, 等. 基于 IL-1 β 信号通路探讨当归芍药散对 SAMP8 小鼠学习记忆的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(11): 1969-1973.
- [57] 李平, 夏小芳, 于文静, 等. 当归芍药散基于 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路对阿尔茨海默病模型大鼠神经炎症的影响研究[J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(4): 494-500.
- [58] Zhang Q, Gao M, Xu Z, et al. Mechanistic study on ligustilide modulation of the TLR4/NF- κ B pathway in ameliorating Scopolamine-Induced cognitive impairment[J]. Metab Brain Dis, 2025, 40(6): 248.
- [59] 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.
- [60] 武彤. 基于 NLRP3/Caspase-1 通路探讨藁本内酯调控小胶质细胞炎症反应的实验研究[D]. 天津: 天津中医药大学, 2022: 54.
- [61] 王言, 刘传凤, 蒲琳, 等. 当归芍药散介导氧化-炎症通路在老年痴呆大鼠模型神经损伤保护中的机制探究[J]. 四川中医, 2024, 42(9): 61-66.
- [62] 王亚峰. 自噬在幼年小鼠放射性脑损伤中的作用及机制研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2022: 61.
- [63] Cheng X, Dai Y, Shang B, 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.
- [64] Song Z, Luo D, Wang Y, 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.
- [65] 杨苗, 于文静, 贺春香, 等. 基于 PINK1-Parkin 介导的线粒体自噬研究当归芍药散对 AD 大鼠的影响[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(2): 534-541.
- [66] Zhao D Y, Yu D D, Ren L, et al. Ligustilide protects PC12 cells from oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced apoptosis via the LKB1-AMPK-mTOR signaling pathway[J]. Neural Regen Res, 2020, 15(3): 473-481.
- [67] Mao Z, Tian L, Liu J, et al. Ligustilide ameliorates hippocampal neuronal injury after cerebral ischemia reperfusion through activating PINK1/Parkin-dependent mitophagy[J]. Phytomedicine, 2022, 101: 154111.
- [68] 杨苗, 于文静, 贺春香, 等. 当归芍药散对 AD 大鼠线粒体稳态及 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(3): 9-16.
- [69] Wu Q, Wang W, Huang Z, et al. Unveiling the molecular mechanisms of Danggui-Shaoyao-San against Alzheimer's disease in APP/PS1 mice via integrating proteomic and metabolomic approaches[J]. Alzheimers Res Ther, 2024, 16(1): 251.
- [70] 丛超, 顾祖曦, 吴盼晴, 等. 卵巢切除对 APP/PS1 小鼠认知功能和海马雌激素受体表达的影响[J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(10): 1-9.
- [71] 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.
- [72] 石晶晶, 郝徐艺, 胡甜, 等. 当归芍药散对 STZ 诱导的糖尿病雌性小鼠认知障碍和雌激素 α 受体 O-GlcNAc 糖基化的影响[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(9): 5199-5205.
- [73] 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.
- [74] 石晶晶. 当归芍药散及健脾利湿拆方对雌性糖尿病小鼠认知障碍改善作用的机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2021: 48.
- [75] 藤原道弘. 実験的記憶障害に対する当帰芍薬散の改善作用[J]. 神経精神薬理, 1990, 12: 217.

编辑: 马丽亚

收稿日期: 2025-07-10