

DOI:10.16305/j.1007-1334.2025.z20240627006

中医药调控铁死亡干预阿尔茨海默病的研究进展

姜欢宁, 周妍妍, 王 琪, 李 全

黑龙江中医药大学基础医学院(黑龙江 哈尔滨 150040)

【摘要】 综述中医药调控铁死亡干预阿尔茨海默病(AD)的研究进展。研究表明,铁死亡与 AD 的发生发展密切相关,其机制涉及铁离子代谢异常和脂质过氧化物积累。中医药具有多组分、多靶点的特性,可通过调节铁死亡途径,抑制 β 淀粉样蛋白沉积、微管相关蛋白 tau(tau 蛋白)过度磷酸化和脂质过氧化物产生,进而保护神经元,提高学习记忆能力并改善认知功能障碍,为 AD 的治疗提供新的思路和方法。

【关键词】 阿尔茨海默病;铁死亡;中药;针灸;研究进展

Research progress of traditional Chinese medicine regulating ferroptosis in intervention of Alzheimer's disease

JIANG Huanning, ZHOU Yanyan, WANG Qi, LI Quan

School of Basic Medical, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China

Abstract: Traditional Chinese medicine regulating ferroptosis in intervention of Alzheimer's disease (AD) is reviewed. There is increasing evidence that ferroptosis is closely related to the occurrence and development of AD, and its mechanisms involve abnormal iron ion metabolism and lipid peroxide accumulation, which may further exacerbate neuronal damage and dysfunction. Traditional Chinese medicine has the characteristics of multi-component and multi-target, regulate the ferroptosis pathway, inhibit β -like amyloid deposition, tau protein hyperphosphorylation and lipid peroxide production. In addition, it protects neurons, improves learning and memory ability and cognitive dysfunction. It provides new ideas and methods for the treatment of AD.

Keywords: Alzheimer's disease; ferroptosis; traditional Chinese medicine; acupuncture; research progress

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种典型的神经退行性疾病,其病理特征主要包括 β 淀粉样蛋白(A β)沉积、微管相关蛋白 tau(tau 蛋白)过度磷酸化、氧化应激和神经炎症^[1-2]。目前针对 AD 的治疗药物主要包括单克隆抗体药物、乙酰胆碱酯酶和 *n*-甲基-*d*-天冬氨酸拮抗剂,但这些药物只能针对特定的病理特征进行干预,无法逆转疾病的病理过程^[3]。因此需要探索新的治疗方法,以期能够达到更好的治疗效果。

铁死亡是一种非传统形式的、铁依赖性的细胞死亡,已被证明在多种疾病中发挥重要作用,包括癌症、

神经退行性疾病和缺血性器官损伤等^[4-5]。多项研究^[6-8]表明,铁死亡与 AD 的发病过程密切相关,可能通过铁代谢紊乱、氨基酸抗氧化系统失衡以及脂质过氧化物(LPO)集聚等途径影响 AD。中医药以其多靶点、多成分的独特优势,在治疗 AD 上展现出巨大潜力^[9-10]。目前已有大量研究证实中药提取物、中药单体和中药复方能通过调控铁死亡,抑制氧化应激,保护神经元,延缓 AD 的发生发展。因此本文简述铁死亡的作用机制,对铁死亡与 AD 的发病机制及中医药通过铁死亡途径防治 AD 的研究进展进行梳理,以期从铁死亡角度为中医药防治 AD 提供新方向。

1 铁死亡发生的机制

铁死亡的概念最早在 2012 年由 Brent R.Stockwell 提出,它是一种因脂质活性氧(ROS)的生成与降解之间的不平衡而引发的、依赖于铁的调节性细胞死亡^[11],其发生主要受铁代谢、氨基酸代谢、脂质代谢的调节^[12]。

1.1 铁代谢 铁是人体正常运转所必需的微量元素,

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81774197);黑龙江省自然科学基金项目(LH2022H070);中国博士后科学基金会中国博士后科学基金项目(2021M701128);黑龙江省人力资源和社会保障厅博士后科研启动金(LBH-Q21046)

[作者简介] 姜欢宁,女,硕士研究生,主要从事中医治则治法及中医药防治脑病的研究工作

[通信作者] 李全,副教授,硕士研究生导师;

E-mail:liquan_hljucm@163.com

参与体内各种物质的合成、运输和代谢过程^[13]。正常情况下,存在于循环中的 Fe^{3+} 与转铁蛋白(TF)相互作用构成稳定复合物,并通过特异性结合细胞膜上的转铁蛋白受体 1(TFR1)完成 Fe^{3+} 内吞入胞^[14],进入细胞的 Fe^{3+} 被金属还原酶 3 还原为 Fe^{2+} ,并被二价金属离子转运蛋白 1(DMT1)转运到细胞质中,多余的 Fe^{2+} 储存在铁蛋白中或通过膜铁转运铁蛋白转至细胞外^[15]。病理情况下,细胞中过量的铁可与过氧化氢通过芬顿反应产生氧化能力更强的羟基自由基,增加细胞内 ROS 水平,促进脂质过氧化,引发铁死亡^[16-17]。

1.2 氨基酸代谢 胱氨酸/谷氨酸逆向转运蛋白(System Xc-)由溶质载体家族 7 成员 11(SLC7A11)和溶质载体家族 3 成员 2(SLC3A2)两个亚基组成,主要负责介导胞外胱氨酸和胞内谷氨酸(Glu)跨质膜的交换,是合成谷胱甘肽(GSH)的原料^[18]。GSH 是一种由 Glu、半胱氨酸(Cys)和甘氨酸通过肽键组成的三肽化合物,Cys 是其限速前体。细胞利用 System Xc-导入胱氨酸,然后将其还原为 Cys,参与 GSH 的合成^[19]。研究^[20]表明,GSH 与氧化型谷胱甘肽(GSSG)互相转化,为谷胱甘肽过氧化物酶(GPXs)清除过氧化脂质堆积提供动力。System Xc-所介导的 GSH 合成是调节氧化应激平衡的关键,System Xc-功能失调则胞内 Cys 摄取不足,Cys 的水平下降,GSH 合成减少,丧失对 GPXs 活性的维持作用,造成细胞抗氧化能力减弱,脂质 ROS 积累,最终导致铁死亡。

1.3 脂质代谢 脂质代谢中产生的多不饱和脂肪酸(PUFA)是铁死亡的关键驱动因素。多不饱和脂肪酸的磷脂(PUFA-PLs)中含量丰富,铁离子催化 PUFA-PLs 发生氧化还原反应生成 LPO。随着 LPO 的积累,膜完整性被破坏,最终导致细胞器和细胞膜破裂,触发铁死亡。细胞内产生 LPO 的过程主要有两种^[21-22]:PUFA-PLs 可以通过酶促(脂肪酸酶催化的 LPO)和非酶促(游离铁离子诱导的芬顿反应)反应转化为磷脂氢过氧化物(PLOOH)。

酶促反应中,长链酰基辅酶 A 合成酶 4(ACSL4)和溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3(LPCAT3)是 PUFA-PLs 合成的关键介质^[23]。ACSL4 催化游离 PUFAs,例如花生四烯酸和肾上腺酸,与酰基辅酶 A(CoA)连接,生成 PUFA-CoA,随后在 LPCAT3 催化下酯化并掺入磷脂(PL)中,形成 PUFA-PLs^[24]。高表达 ACSL4 和 LPCAT3 的细胞更容易受到铁死亡的影响,因为它们会产生更多的 PUFA-PLs,增加脂质过氧化的风险。

非酶促脂质过氧化过程中,在 Fe^{2+} 的催化下,通过芬顿反应生成高活性的羟基自由基($\cdot\text{OH}$),羟基自由基与 PUFA 的碳-碳双键发生加成反应生成脂质过氧自由基(LOO),LOO 能够进一步攻击相邻的 PUFA 生成更

多的 LOO 和脂质氢过氧化物(LOOH)^[25-26]。这导致了细胞膜的通透性增加和离子平衡失调,最终细胞器和细胞器膜破裂,导致铁死亡^[27]。

铁死亡的调控机制见图 1。

2 铁死亡与 AD

2.1 铁死亡促进 A β 沉积 淀粉样蛋白前体蛋白(APP)是 A β 产生和聚集的前体^[28],可以被 α 分泌酶或 β 分泌酶分解。弗林蛋白酶(Furin)在介导 α 分泌酶或 β 分泌酶的蛋白水解活化中起关键作用。Furin 的浓度与 α 分泌酶活性呈正相关,与 β 分泌酶活性呈负相关。细胞内铁浓度过高是减少 Furin 转录调控的原因。铁可以通过减少 Furin 来增强 β 分泌酶活性,从而通过淀粉样蛋白生成途径直接增加 A β 的产生,大量堆积形成 A β 沉积,造成神经元氧化损伤^[29]。

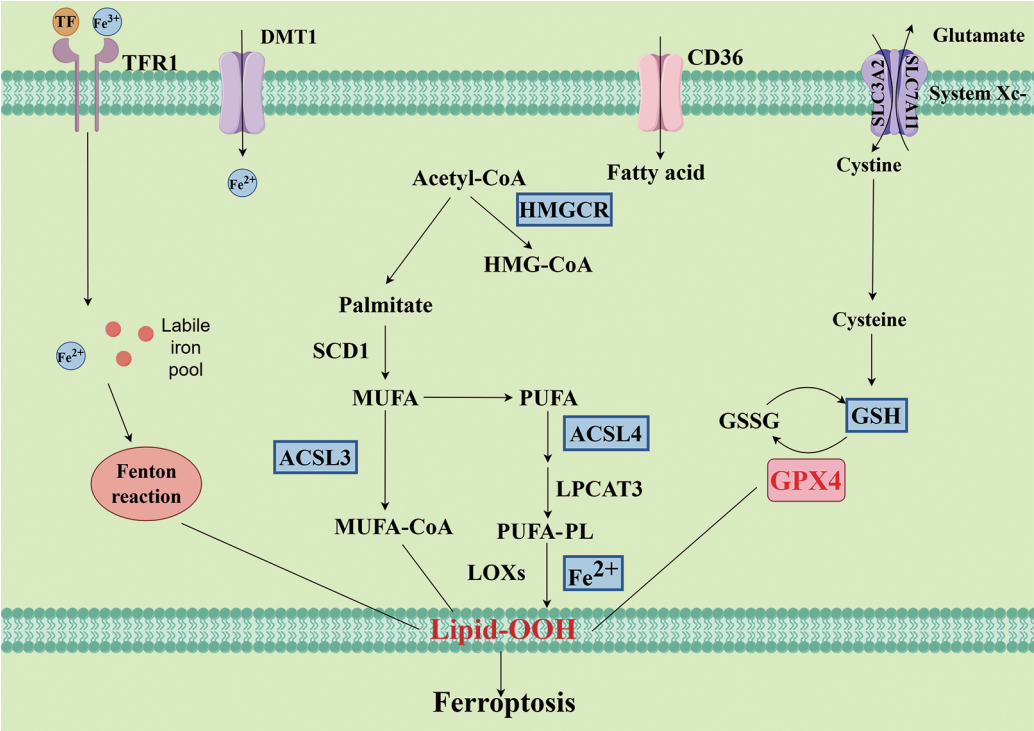
2.2 铁死亡促进 tau 蛋白过度磷酸化 生理条件下,tau 蛋白是促进神经元微管结构形成的相关蛋白,在轴突转运和认知功能中起关键作用^[30]。tau 蛋白可以介导 APP 与细胞膜上的跨膜通道膜铁转运蛋白(FPN)相互作用,促进铁排泄^[31-32]。然而其过度磷酸化会失去对微管的稳定作用,导致神经纤维退化和功能丧失,同时影响铁离子外流,促进神经内分泌肿瘤(NET)的形成,导致神经元死亡和炎症反应^[33]。

2.3 铁死亡促进过氧化因子表达 谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)/GSH 是调控铁死亡的关键因子,具有抗脂质过氧化的作用。GPX4 利用 GSH 作为辅助因子,通过催化 LPO 发生还原反应来发挥作用,从而防止 LPO 的积聚和铁死亡的发生^[34]。在 AD 中,由于铁过载和其他因素,可能导致 GPX4 的活性降低或功能受损,使得细胞对铁死亡的抵抗能力下降。另一方面,GSH 作为细胞中最丰富的抗氧化剂,对维持 GPX4 的活性至关重要^[35]。在 AD 中,由于氧化应激和铁过载,GSH 的水平可能会下降,导致 GPX4 的功能受到影响,进一步加剧脂质过氧化和铁死亡的发生,促进神经元的损伤和死亡^[36]。因此,铁死亡对 AD 的影响与 GPX4/GSH 的功能密切相关,通过调节 GPX4/GSH 的活性或表达水平,有助于抑制铁死亡过程,从而减轻 AD 的神经元损伤和认知功能下降。

3 中医药调节铁死亡防治 AD

3.1 中药提取物

3.1.1 赶黄草乙酸乙酯馏分(PEF)提取物 赶黄草属扯根菜科,是苗族治疗胆囊炎、酒精性肝病和感染性肝炎等的传统药物^[37]。Yong 等^[38]对我国天然药物文库进行了筛选,确定了其 PEF 对细胞中的铁死亡有抑制作用,研究发现,PEF 显著降低大鼠肾上腺髓质嗜铬瘤细胞(PC12)中 ROS 水平,改善基质金属蛋白酶(MMP)和



注:TF 为转铁蛋白,TFR1 为转铁蛋白受体 1,DMT1 为二价金属离子转运蛋白 1,CD36 为白细胞分化抗原 36,SLC3A2 为溶质载体家族 3 成员 2,SLC7A11 为溶质载体家族 7 成员 11,System Xc- 为胱氨酸/谷氨酸逆向转运蛋白,Acetyl-CoA 为乙酰辅酶 A,HMGCR 为 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶,HMG-CoA 为羟甲基戊二酰辅酶 A,SCD1 为硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1,MUFA 为单不饱和脂肪酸,ACSL3 为长链脂酰辅酶 A 合成酶 3,MUFA-CoA 为 4-脂酰基辅酶 A,PUFA 为多不饱和脂肪酸,ACSL4 为长链脂酰辅酶 A 合成酶 4,LPCAT3 为溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3,PUFA-PL 为多不饱和脂肪酸的磷脂,LOXs 为脂氧合酶,Lipid-OOH 为脂质过氧化,GSH 为谷胱甘肽,GSSG 为氧化型谷胱甘肽,GPX4 为谷胱甘肽过氧化物酶 4。

图 1 铁死亡的调控机制

线粒体形态;通过调节细胞内的铁水平和 GPX4 表达,降低 TFR1、铁蛋白重链(FTH1)和铁蛋白轻链(FTL)的水平,抑制铁死亡。同时,PEF 通过降低秀丽隐杆线虫的 ROS 浓度和丙二醛(MDA)水平,抑制其体内 LPO 酶的产生,减轻铁积累和氧化损伤水平,保护其神经元免受铁死亡诱导的损伤并改善认知和行为障碍^[38]。

3.1.2 麝香水提取物 麝香具有抗炎、抗氧化和保护神经等多种药理作用^[39]。现代医学研究^[40]表明,麝香对中风、昏迷、脑血管疾病和神经系统疾病有治疗作用。

研究^[41]发现,经麝香水提取物(WEM)处理后,铁死亡诱导剂(erastin)诱导的 HT22 细胞存活率显著升高,通过激活 Kelch 样 ECH 关联蛋白 1(Keap1)/核因子-红细胞 2 相关因子 2(Nrf2)信号通路,细胞内 MDA、ROS、LOOH 的积累显著降低,GSH 水平及 GPX4、SLC7A11 的表达显著升高,铁代谢相关蛋白转铁蛋白受体(TFRC)、膜铁转运蛋白(FPN1)、FTH1 受到调控,提示 WEM 可通过减轻铁死亡发挥神经保护作用。中药提取物调控铁死亡治疗 AD 的作用机制见表 1。

表 1 中药提取物调控铁死亡治疗阿尔茨海默病的作用机制

中药	中药提取物	剂量	模型	机制
赶黄草 ^[38]	赶黄草乙酸乙酯馏分	20 mg/L;800 mg/L	PC12 细胞;秀丽隐杆线虫	上调 GPX4、FSP1,下调 ROS、TFR1、FTL、4-HNE
麝香 ^[41]	麝香水提取物	30 mg/L、60 mg/L	HT22 细胞	经 Keap1/Nrf2 通路,上调 GSH、GPX4、SLC7A11,下调 MDA、ROS、LOOH,恢复铁代谢稳态

注:PC12 为大鼠肾上腺髓质嗜铬瘤细胞,GPX4 为谷胱甘肽过氧化物酶 4,FSP1 为铁死亡抑制蛋白 1,ROS 为活性氧,TFR1 为转铁蛋白受体 1,FTL 为铁蛋白轻链,4-HNE 为 4-羟基壬烯醛,HT22 为小鼠海马神经元细胞,Keap1/Nrf2 为 Kelch 样 ECH 关联蛋白 1/核因子-红细胞 2 相关因子 2,GSH 为谷胱甘肽,SLC7A11 为溶质载体家族 7 成员 11,MDA 为丙二醛,LOOH 为脂质氢过氧化物。

3.2 中药单体

3.2.1 萜类化合物 芍药苷(Pae)是一种从芍药中分离的水溶性单萜苷,具有广泛的药用特性,包括抗炎、抗氧化、保护神经、抗肿瘤和调节免疫活性^[42]。Zhai 等^[43]通过检测铁死亡标记蛋白和氧化应激水平发现,Pae 可以抑制肿瘤蛋白 53(p53)的表达,转录恢复

SLC7A11 的表达、上调超氧化物歧化酶(SOD)和 GPX4 蛋白水平,抑制铁死亡;同时阻断 p53 介导的氧化应激,降低 ROS 和脑组织中铁离子的水平,改善 AD 小鼠的神经损伤;在 PC12 细胞中,Pae 抑制了 erastin 诱导的铁死亡,减轻氧化损伤并降低了 ROS 水平。综上,Pae 与 p53 的结合可以抑制铁死亡,改善神经损伤,增强 AD 小鼠

的认知和行为能力。因此, Pae 作为一种治疗 AD 的新型小分子药物具有很大的潜力。

茯苓酸(PA)是茯苓中的活性成分, 具有降血糖、抗炎、抗菌、镇静催眠和抗缺血/再灌注等多种生物学特性^[44]。樊赞等^[45]研究发现, PA 通过活化 Nrf2/SLC7A11/GPX4 信号通道, 可以提高 AD 大鼠海马中 Nrf2、SLC7A11、GPX4 基因的水平, 从而减少 MDA 与 Fe²⁺ 水平, 抑制铁死亡, 改善认知障碍。

3.2.2 苷类化合物 连翘苷 A (FA) 是连翘的主要成分, 具有抗炎、抗菌、抗氧化和神经保护特性。Wang 等^[46]研究发现, FA 通过抑制 APP/突变人类早老蛋白 1 (PS1) 小鼠脑中 A β 沉积和磷酸化 tau 蛋白 (p-tau) 水平, 改善了小鼠的记忆和认知障碍; 其可阻止 IKK/I κ B/核因子 κ B (NF- κ B) 信号的激活, 减少促炎性细胞因子的分泌并促进抗炎细胞因子的产生; 其可通过激活 Nrf2/GPX4 轴, 抑制 NF- κ B 活性, 减少铁积累和脂质过氧化。这说明 FA 可以通过激活 Nrf2/GPX4 轴抑制 erastin 诱导的铁死亡并调节神经炎症, 可作为治疗 AD 的药物成分。

红景天素有“东方神草”“高原人参”之称^[47]。Yang 等^[48]研究发现, 从红景天中提取的红景天苷 (Sal) 在 AD 模型中具有神经保护作用, Sal 通过激活 Nrf2/血红素加氧酶-1 (HO-1) 信号通路, 减轻 A β_{1-42} 诱导的 AD 小鼠的认知功能障碍。Yang 等^[49]还发现 Sal 能降低 TFR1 和 ACSL4 蛋白表达、上调 SLC7A11 和 GPX4 蛋白表达, 促进 Nrf2/GPX4 轴活化, 减少铁沉积进而发挥神经保护作用。

远志作为传统中药, 其根被用作治疗失眠、健忘、悲伤和抑郁有着悠久的历史。Wang 等^[50]发现细叶远志皂苷 (Ten) 是远志的主要活性成分之一, 可改善 AD 小鼠的记忆障碍。Li 等^[51]发现, Ten 能抑制小鼠海马神经元细胞 (HT22) 中 SOD、过氧化氢酶 (CAT) 和 GSH 活性水平的降低以及 MDA 和细胞质 ROS 水平的升高, 这表明 Ten 对 HT-22 细胞氧化应激具有抑制作用; Ten 下调 ACSL4 的表达, 上调 SLC7A11 和 GPX4 的表达, 减少 HT-22 细胞胞质/脂质 ROS 生成, 抑制脂质过氧化作用, 保护神经元免于铁死亡, 延缓 AD 的进程。

异连翘酯苷 (IFY) 是一种从连翘干果中分离出的苯乙醇糖苷, 具有抗菌、抗病毒、抗炎和抗氧化作用^[52]。姜洪波^[53]发现, IFY 通过降低 APP/PS1 小鼠、erastin 诱导的 HT22 细胞以及脂多糖 (LPS) 刺激的小鼠小胶质细胞 (BV2) 中血管内皮生长因子 (VEGF)、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)、白细胞介素 (IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 以及一氧化氮 (NO) 等相关炎症因子的表达水平, 减轻神经炎症反应; 通过调节 Nrf2 信号通路, 促进 HO-1、NADPH 醌氧化还原酶 1 (NQO1) 和 GPX4 等

蛋白表达, 抑制铁死亡, 提示 IFY 对 AD 中的神经炎症和铁死亡具有双重调控作用。

仙茅苷 (Cur) 是中药仙茅的主要活性成分, 具有多种药理活性^[54]。研究^[55]发现 Cur 治疗可通过靶向 System Xc-途径和减少氧化应激, 上调 AD 小鼠 GPX4 水平并恢复大脑中 SLC7A11 的功能, 降低 A β 和 p-tau 水平, 抑制铁死亡保护神经元。

3.2.3 酚类衍生物 水飞蓟是一种从乳蓟种子 (果实) 中提取的亲脂性提取物, 其主要生物活性成分水飞蓟宾占提取物的 50% ~ 70%^[56]。Liu 等^[57]发现该药能明显抑制 p53 蛋白水平, 上调 SLC7A11 和 GPX4 水平, 但不上调细胞周期依赖性蛋白激酶抑制因子 1A (p21) 蛋白水平, 防止链脲佐菌素 (STZ) 诱导的铁死亡损伤; 水飞蓟宾通过阻断干扰素基因刺激因子 (STING) 依赖的 DNA 传感器通路, 下调 STZ 诱导的散发性 AD 模型的铁死亡和下游神经炎症因子 [包括 NF- κ B/TNF- α /NLRP3/胱天蛋白酶 (Caspase)-1/IL-1 β], 从而对 STZ 诱导的散发性 AD 模型发挥神经保护作用。

淫羊藿苷 (ICA) 是一种从淫羊藿中提取的黄酮类化合物^[58]。现代药理研究^[59]表明, ICA 具有抗抑郁、改善缺血性脑损伤、改善痴呆、抗衰老等多种药理作用。Yang 等^[60]发现, ICA 通过降低 MDA 水平、提高 SOD 水平, 降低小鼠脑内铁离子含量, 改善氧化应激损伤, 提示 ICA 通过抑制神经细胞的铁死亡来改善 AD 小鼠的神经损伤、记忆和运动能力。

圣草酚是一种天然类黄酮化合物, 具有抗炎、抗氧化、抗癌和保护神经作用。Li 等^[61]研究发现, 圣草酚明显改善 APP/PS1 小鼠的认知缺陷并抑制小鼠脑内 A β 聚集和 tau 蛋白过度磷酸化; 同时, 圣草酚通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路, 促进 Nrf2 的磷酸化和核转位, 抑制神经元铁死亡, 减轻 AD 的记忆损伤。

3.2.4 醌类化合物 番泻叶苷 (SA) 是一种蒽醌类化合物, 是大黄的主要活性成分, 具有抗炎、抗癌、抗病毒和抗神经退行性病变等多种药理作用^[62]。Li 等^[63]研究发现, SA 可以降低 AD 小鼠海马中 Fe²⁺ 水平, 升高 GSH 水平、降低 MDA 水平; 降低促炎性细胞因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 蛋白和 mRNA 水平, 抑制 AD 小鼠的铁死亡、氧化应激和炎症反应。提示 SA 可能是治疗 AD 的潜在药物。

大黄酚 (CHR) 是从大黄属植物中分离得到的最重要的蒽醌类成分之一^[64]。Luo 等^[65]实验证实, CHR 可提高 AD 大鼠空间记忆水平, 降低海马神经元损伤水平, 提高 A β_{25-35} 诱导的 PC12 细胞存活率; 同时, CHR 可以显著提高 AD 大鼠模型和 A β 损伤的 PC12 细胞中 GPX4、GPX 活性和 GSH 水平, 降低 ROS、LPO 水平, 改善线粒体病理损伤, 保护神经元细胞的超微结构。综

上,CHR可能通过降低铁死亡水平,保护AD大鼠的海马神经元,这可能为开发AD药物提供了潜在的途径。

3.2.5 生物碱类化合物 小檗碱(BBR)又称黄连素,是从黄连中提取的天然生物碱,对中枢神经系统具有保护作用^[66]。Li等^[67]研究发现,BBR可改善AD小鼠的认知障碍,减少神经元损伤、A β 沉积和tau蛋白的过度磷酸化;同时,BBR通过调节Nrf2转录水平,提高SOD、GSH、GPX4、FPN1和SLC7A11的表达水平,降低MDA、ACSL4和ROS水平,有效减少小鼠脑中铁的异常积累,最终降低A β 沉积;通过增加环氧化酶-2(COX-2)和减少4-羟基壬烯醛(4-HNE)来减轻氧化应激;此外,BBR还可以通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)/GSK3 β /

Nrf2通路,增强对铁死亡的抵抗力。

3.2.6 其他 淫黄葛合剂(YHG)由淫羊藿苷、黄芪甲苷和葛根素组成。现代药理学研究^[68-69]证实它们具有抗炎、抗氧化作用,对于改善APP/PS1小鼠的认知功能和减轻AD症状具有重要意义。刘珊等^[70]研究发现,YHG通过调控铁死亡氨基酸代谢通路,提高GSH、谷氨酸-半胱氨酸连接酶催化亚基(GCLC)和肝型谷氨酰胺酶2(GLS2)的表达水平,进而增强抗氧化能力,减轻小鼠脑部神经元损伤,抑制铁死亡,从而改善APP/PS1小鼠的认知功能及学习记忆能力。中药单体调控铁死亡治疗AD的作用机制见表2。

表2 中药单体调控铁死亡治疗AD的作用机制

中药单体	主要来源	剂量	模型/细胞	机制
芍药苷 ^[42]	芍药	2.5 μ mol/L、5 μ mol/L; 5 mg/kg、10 mg/kg	PC12细胞; AD小鼠	经P53-SLC7A11信号通路,上调SOD、GPX4,下调MDA、ROS、p53
茯苓酸 ^[45]	茯苓	50 mg/kg	AD大鼠	激活Nrf2/SLC7A11/GPX4信号通路,上调GSH、Nrf2、SLC7A11,下调MDA、Fe ²⁺
连翘苷A ^[46]	连翘	40 μ mol/L、80 μ mol/L; 30mg/kg	HT22细胞; APP/PS1小鼠	激活Nrf2/GPX4,上调Nrf2、GSH、GPX4、FPN,下调MDA、ROS、DMT1
红景天苷 ^[49]	红景天	30 mg/kg、60 mg/kg	SAMP8小鼠	激活Nrf2/GPX,上调SLC7A11、SLC3A2、GPX4、FPN1,下调TFR1、ACSL4
细叶远志皂苷 ^[51]	远志	10 μ mol/L、20 μ mol/L、40 μ mol/L; 10 mg/kg	HT22细胞; C57BL/6小鼠	上调GSH、SOD、CAT、SLC7A11、GPX4,下调MDA、ROS、ACSL4
异连翘酯苷 ^[53]	连翘	40 μ mol/L、80 μ mol/L; 20 mg/kg	HT22细胞; APP/PS1小鼠	经Nrf2信号通路,上调GPX4、GSH、FTH,下调4-HNE、GFAP、TFR1、DMT1、MDA、ROS
仙茅苷 ^[55]	仙茅	3.125 μ mol/L; 12.5 mg/kg、25 mg/kg、50 mg/kg	SH-SY5Y细胞; AD小鼠	上调SLC7A11、GPX4,下调MDA、ROS、ACSL4
水飞蓟宾 ^[57]	乳蓟	8 μ mol/L; 25mg/kg、50 mg/kg、100 mg/kg	HT22细胞; ICV-STZ大鼠	上调SLC7A11、GPX4、GSH,下调Caspase-1、IL-1 β 、ROS
淫羊藿苷 ^[60]	淫羊藿	5 mg/kg、10 mg/kg	APP/PS1小鼠	激活PI3K/AKT信号通路,上调SOD、GSH-Px,下调MDA、Caspase-3、P53
圣草酚 ^[61]	柠檬	2 μ mol/L、4 μ mol/L、8 μ mol/L; 50 mg/kg	HT22细胞; APP/PS1小鼠	激活Nrf2/HO-1信号通路,上调FPN、GPX4,下调FTH、TfRC、MDA
番泻叶苷A ^[63]	大黄	7.5 mg/kg、15 mg/kg、30mg/kg	APP/PS1小鼠	经TRAF6/NF- κ B信号通路,上调GSH,下调Fe ²⁺ 、MDA、ROS
大黄酚 ^[65]	大黄	25 μ mol/L、50 μ mol/L; 100 mg/kg	PC12细胞; AD大鼠	上调GPX4、GPx、GSH,下调ROS、LPO
小檗碱 ^[67]	黄连	50 mg/kg	AD小鼠	激活Nrf2信号通路,上调SOD、GSH、GPX4、SLC7A11、FPN1,下调MDA、ROS、ACSL4、Fe ²⁺
淫羊藿苷、黄芪甲苷、葛根素 ^[70]	淫羊藿、黄芪、葛根	120 mg/kg、80 mg/kg	APP/PS1小鼠	减轻铁沉积,上调GSH、GCLC、GLS2、NeuN

注:p53-SLC7A11为肿瘤蛋白53-溶质载体家族7成员11,SOD为超氧化物歧化酶,GPX4为谷胱甘肽过氧化物酶4,MDA为丙二醛,ROS为活性氧,Nrf2/SLC7A11/GPX4为核因子-红细胞2相关因子2/溶质载体家族7成员11/谷胱甘肽过氧化物酶4,GSH为谷胱甘肽,PC12为小鼠肾腺髓质嗜铬瘤细胞,AD为阿尔茨海默病,HT22为小鼠海马神经元细胞,APP/PS1为APP/突变人类早老蛋白1,SAMP8为快速衰老小鼠,FPN为转铁蛋白,DMT1为二价金属离子转运蛋白1,SLC3A2为溶质载体家族3成员2,FPN1为膜铁转运蛋白1,TFR1为转铁蛋白受体1,ACSL4为长链脂酰辅酶A合成酶4,CAT为过氧化氢酶,4-HNE为4-羟基壬烯醛,GFAP为胶质纤维酸性蛋白,SH-SY5Y为人神经母细胞瘤细胞,ICV-STZ为脑室内注射链脲佐菌素,Caspase-1为胱天蛋白酶-1,IL-1 β 为白细胞介素-1 β ,PI3K/AKT为磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B,GSH-Px为谷胱甘肽过氧化物酶,Caspase-3为胱天蛋白酶-3,Nrf2/HO-1为核因子E2相关因子2/血红素氧合酶-1,FTH为铁蛋白重链,TfRC为转铁蛋白受体,TRAF6/NF- κ B为肿瘤坏死因子受体相关因子6/核因子- κ B,LPO为脂质过氧化物,GCLC为谷氨酸-半胱氨酸连接酶,GLS2为谷氨酰胺酶2,NeuN为神经元核。

3.3 中药复方抑制铁死亡

3.3.1 酸枣仁汤 酸枣仁汤(SZRD)源于《伤寒杂病

论》,已有1 000多年的历史,常用于治疗失眠、抑郁和AD^[71]。Long等^[72]发现,SZRD能够抑制A β 沉积,改善

APP/PS1 小鼠海马神经元丢失和神经元变性,减轻小鼠的海马突触损伤;通过上调海马组织 FPN1、DJ-1、Nrf2、GPX4、SLC7A11 蛋白表达水平,抑制 TfR1、FTH1、FTL、ACSL4 蛋白表达,抑制 APP/PS1 小鼠海马区铁积累,减轻氧化应激水平,提示 SZRD 可以通过激活 DJ-1/Nrf2 信号通路,缓解 AD 的神经元损伤、突触损伤和铁死亡。

3.3.2 小续命汤 小续命汤出自唐代孙思邈《备急千金要方》,由麻黄、防己、人参、黄芩等中药组成^[73]。赵悦等^[74]发现小续命汤醇提物可以通过减少细胞内的 Fe²⁺ 含量,降低脂质过氧化反应;其可改善线粒体形态,保护其超微结构,提高 GSH 水平,降低 MDA 和 4-HNE 蛋白含量,提高细胞抗氧化能力,从而抑制 Glu 诱导的 HT22 细胞铁死亡的发生。

3.3.3 开心散 开心散(KXS)是药王孙思邈《备急千金要方》中首次提出的经典方。自唐代以来,KXS 就因其益气化痰的特性而被用于治疗痴呆症,其主要成分

为人参、茯苓、远志和石菖蒲,比例为 3:3:2:2^[75]。Yan 等^[76]研究发现,KXS 通过激活沉默调节蛋白 1/铁死亡抑制蛋白 1(SIRT1/FSP1)信号通路,显著提高 FSP1、FTH 和 SIRT1 的蛋白表达,显著降低 ACSL4 的表达水平,抑制神经元铁死亡,改善 AD 小鼠的神经元损伤,在 AD 中发挥神经保护作用。

3.4 针灸抑制铁死亡 Chen 等^[77]证实电针可以通过 p62/Keap1/Nrf2 信号通路激活神经元的抗氧化功能,从而抑制神经元铁死亡,保护神经元,改善 AD 小鼠的认知功能。李奕彤等^[78]发现“通督启神”针法能够改善 AD 小鼠的空间学习和记忆能力;上调 SOD 活性和 GPX4 mRNA 表达,下调 MDA 含量和前列腺素内过氧化物合酶 2(*ptgs2*) mRNA 表达,降低铁死亡过程中脂质过氧化的功能,减少神经细胞的死亡。中药复方及针灸调控铁死亡治疗 AD 的作用机制见表 3。

表 3 中药复方及针灸调控铁死亡治疗阿尔茨海默病的作用机制

中药复方/针灸	组成/部位	功效	剂量	模型/细胞	机制
酸枣仁汤 ^[72]	酸枣仁、川芎、知母、茯苓、炙甘草	养血安神、清热除烦	12.96 g/kg	APP/PS1 小鼠	激活 DJ-1/Nrf2,上调 FPN1、DJ-1、Nrf2、GPX4、SLC7A11,下调 TfR1、FTH1、FTL、ACSL4
小续命汤 ^[74]	麻黄、防风、生姜、白芍、川芎、人参、杏仁、桂枝、附子、防己、黄芩、甘草	清热解毒、活血止痛	500 mg/L、1000mg/L	HT22 细胞	下调 Fe ²⁺ 、MDA、4-HNE、AQP4、MCP-1、iNOS,上调 GSH-Px、BDNF
开心散 ^[76]	人参、茯苓、远志、石菖蒲	益气化痰、安神	100 mg/L、400 mg/L、800 mg/L;0.7 g/kg、1.4 g/kg、2.8 g/kg	HT22 细胞;APP/PS1 小鼠	激活 SIRT1/FSP1,上调 FSP1、FTH、SIRT1,下调 ACSL4、MDA、Fe ²⁺
针灸 ^[77-78]	百会、印堂、人中	—	—	—	调节 p62/Keap1/Nrf2 信号通路,上调 SOD、GPX4、FPN1,下调 <i>ptgs2</i> 、MDA
	百会、印堂、水沟	—	—	—	上调 SOD、GPX4 mRNA,下调 MDA、 <i>ptgs</i> mRNA

注:APP/PS1 为 APP/突变人类早老蛋白 1,FPN1 为膜铁转运蛋白 1,Keap1 为 kelch 样 ECH 关联蛋白 1,Nrf2 为核因子-红血细胞 2 相关因子 2,GPX4 为谷胱甘肽过氧化物酶 4,SLC7A11 为溶质载体家族 7 成员 11,TfR1 为转铁蛋白受体 1,FTH1 为铁蛋白重链 1,FTL 为铁蛋白轻链,ACSL4 为长链脂酰辅酶 A 合成酶 4,HT22 为小鼠海马神经元细胞,MDA 为丙二醛,4-HNE 为 4-羟基壬烯醛,AQP4 为水通道蛋白 4,MCP-1 为单核细胞趋化蛋白-1,iNOS 为诱导型一氧化氮合酶,GSH-Px 为谷胱甘肽过氧化物酶,BDNF 为脑源性神经营养因子,SIRT1/FSP1 为沉默信息调节因子 1/铁死亡抑制蛋白 1,FTH 为铁蛋白重链,SOD 为超氧化物歧化酶,FPN1 为膜铁转运蛋白 1,*ptgs2* 为前列腺素内过氧化物合酶 2,*ptgs* 为前列腺素内过氧化物合酶基因。“—”表示无。

4 小结与展望

AD 的发病机制复杂,涉及多个途径和环节,目前尚无有效的治疗方法。中医药在治疗 AD 时强调整体观念和辨证论治,通过发挥中药多途径、多靶点的整合作用,有助于改善记忆力减退和认知障碍等症状。本文通过对近 5 年中医药调控铁死亡干预 AD 的文献进行总结,发现萜类(芍药苷、茯苓酸)、苷类(连翘苷 A、红景天苷、细叶远志皂苷等)、酚类(水飞蓟宾、淫羊藿苷、圣草酚)、醌类(番泻叶苷、大黄酚)等中药单体以及中药复方(酸枣仁汤、小续命汤、开心散)均可通过减少铁积累和 LPO 的产生,抑制 Aβ 沉积和 tau 蛋白过度磷酸化,保护神经元,进而达到防治 AD 的作用;同时,针灸也可以通过精准刺激特定穴位,抑制神经元铁死亡,减缓 AD 的病理进程。

然而目前的研究仍存在一些亟待解决的问题。

①目前研究大多以中药单体为主,中药复方的相关研究较少,尽管一些复方具有减少铁积累和 LPO 的作用,但其有效成分研究尚未深入开展。

②针灸作为一种传统而独特的疗法,在治疗 AD 方面展现出了一定潜力,但这一领域的文献报道相对较少,未来可以通过分子生物学、细胞生物学等手段进一步揭示针灸治疗 AD 的具体机制。

③研究表明,针灸治疗可以改善 AD 患者的认知功能,磁共振功能成像(fMRI)结果显示,针灸治疗后患者大脑中与认知功能相关的区域血流增加,代谢活动增强;未来可以基于中医理论结合 fMRI、正电子发射型计算机断层成像(PET)、单光子发射型计算机断层成像(SPECT)等多种神经成像技术,选取与脑功能和认知功能关系密切的穴位,如四神聪、神庭等,探索更

加安全有效的针灸治疗方案。④现有研究多为基础性研究,向临床应用转化较少,更无法准确评估中医药在 AD 临床治疗中的疗效和安全性,也无法确定最佳的治疗方案和剂量;未来可以借助多组学技术、基因编辑技术等手段,更精确地分析中药复方中的有效成分与铁死亡相关的基因、蛋白、代谢物之间的作用关系,为 AD 的治疗提供新的策略。

参考文献:

- [1] 杨茜雯,傅勤慧,裴建. 针刺调节阿尔茨海默病 β -淀粉样蛋白机制的研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2023, 57(7): 88-93.
- [2] 李景全,王金龙,闫黎,等. 基于网络药理学和分子对接探讨六味地黄丸异病同治老年性聋和阿尔茨海默病的作用机制[J]. 上海中医药杂志, 2024, 58(6): 23-30, 39.
- [3] HE J, TAM K Y. Dual-target inhibitors of cholinesterase and GSK-3 β to modulate Alzheimer's disease[J]. Drug Discove Today, 2024, 29(4): 103914.
- [4] 贾默然,邵铁群,盛东亚,等. 白花丹素调控 Nrf-2/Keap1 信号通路诱导膀胱癌细胞铁死亡[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(20): 39-44.
- [5] 李希,陆嘉惠,徐旻,等. 基于铁死亡机制的淋巴瘤中医药干预基础研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2023, 57(7): 94-100.
- [6] LANE D J R, ALVES F, AYTON S J, et al. Striking a NRF2: The rusty and rancid vulnerabilities toward ferroptosis in Alzheimer's disease[J]. Antioxid Redox Signal, 2023, 39(1-3): 141-161.
- [7] ZHU Z, LIU Y, GONG Y, et al. Mitochondrial aldehyde dehydrogenase (ALDH2) rescues cardiac contractile dysfunction in an APP/PS1 murine model of Alzheimer's disease via inhibition of ACSL4-dependent ferroptosis[J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2022, 43(1): 39-49.
- [8] DERRY P J, HEGDE M L, JACKSON G R, et al. Revisiting the intersection of amyloid, pathologically modified tau and iron in Alzheimer's disease from a ferroptosis perspective[J]. Prog Neurobiol, 2020, 184: 101716.
- [9] 姜欣宇,周妍妍,王琪,等. 中医药干预 NLRP3 信号通路防治阿尔茨海默病的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(8): 290-298.
- [10] 巴宗韬,高外毛,热爱拉·阿合力江,等. 葛根素治疗阿尔茨海默病作用机制的网络药理学及分子对接研究[J]. 上海中医药杂志, 2023, 57(9): 33-41.
- [11] HIRSCHHORN T, STOCKWELL B R. The development of the concept of ferroptosis[J]. Free Radic Biol Med, 2019, 133: 130-143.
- [12] 王笑冉,赵文霞,苗明三. 铁死亡对器官纤维化的影响及中药干预进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(8): 246-256.
- [13] WARD D M, CLOONAN S M. Mitochondrial iron in human health and disease[J]. Annu Rev Physiol, 2019, 81: 453-482.
- [14] DAS B K, WANG L, FUJIWARA T, et al. Transferrin receptor 1-mediated iron uptake regulates bone mass in mice via osteoclast mitochondria and cytoskeleton[J]. Elife, 2022, 11: e73539.
- [15] ZHOU B, LIU J, KANG R, et al. Ferroptosis is a type of autophagy-dependent cell death[J]. Semin Cancer Biol, 2020, 66: 89-100.
- [16] ZENG B, ZHANG P, ZHENG M, et al. Detection and identification of the oxidizing species generated from the physiologically important Fenton-like reaction of iron (II)-citrate with hydrogen peroxide[J]. Arch Biochem Biophys, 2019, 668: 39-45.
- [17] WANG H, LIU C, ZHAO Y, et al. Mitochondria regulation in ferroptosis[J]. Eur J Cell Biol, 2020, 99(1): 151058.
- [18] ZHANG Y, XIN L, XIANG M, et al. The molecular mechanisms of ferroptosis and its role in cardiovascular disease[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 145: 112423.
- [19] 魏博,李娟,蒋宜伟,等. 铁死亡在骨稳态中的作用及中医药干预研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(3): 249-257.
- [20] WANG Y, TIAN Q, HAO Y, et al. The kinase complex mTORC2 promotes the longevity of virus-specific memory CD4⁺ T cells by preventing ferroptosis[J]. Nat Immunol, 2022, 23(2): 303-317.
- [21] NAOWAROJNA N, WU T W, PAN Z, et al. Dynamic regulation of ferroptosis by lipid metabolism[J]. Antioxid Redox Signal, 2023, 39(1-3): 59-78.
- [22] POPE L E, DIXON S J. Regulation of ferroptosis by lipid metabolism[J]. Trends Cell Biol, 2023, 33(12): 1077-1087.
- [23] LI S, HUANG Y. Ferroptosis: an iron-dependent cell death form linking metabolism, diseases, immune cell and targeted therapy[J]. Clin Transl Oncol, 2022, 24(1): 1-12.
- [24] MAGTANONG L, KO P J, TO M, et al. Exogenous monounsaturated fatty acids promote a Ferroptosis-resistant cell state[J]. Cell Chem Biol, 2019, 26(3): 420-432.
- [25] SU L J, ZHANG J H, GOMEZ H, et al. Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 5080843.
- [26] 郑兰兰,郭才,何燕芳,等. 铁死亡在中药治疗肝纤维化中的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(23): 235-244.
- [27] ZHOU J, JIN Y, LEI Y, et al. Ferroptosis is regulated by mitochondria in neurodegenerative diseases[J]. Neurodegener Dis, 2020, 20(1): 20-34.
- [28] DERRY P J, HEGDE M L, JACKSON G R, et al. Revisiting the intersection of amyloid, pathologically modified tau and iron in Alzheimer's disease from a ferroptosis perspective[J]. Prog Neurobiol, 2020, 184: 101716.
- [29] MCINTOSH A, MELA V, HARTY C, et al. Iron accumulation in microglia triggers a cascade of events that leads to altered metabolism and compromised function in APP/PS1 mice[J]. Brain Pathol, 2019, 29(5): 606-621.
- [30] 王虎平,周君,李明成,等. 基于 PP2A 与 GSK-3 β 探讨丹梔逍遥散对阿尔茨海默病模型大鼠 tau 蛋白磷酸化水平的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(6): 63-70.
- [31] BAO W D, ZHOU X T, ZHOU L T, et al. Targeting miR - 124/ Ferroportin signaling ameliorated neuronal cell death through inhibiting apoptosis and ferroptosis in aged intracerebral hemorrhage murine model[J]. Aging Cell, 2020, 19(11): e13235.
- [32] 李大航,徐杉,蒋丽,等. 铁泵蛋白 Ferroportin 生理功能及其调控机制研究进展[J]. 生命科学, 2022, 34(7): 754-777.
- [33] VALVERDE-SALAZAR V, RUIZ-GABARRE D, GARCÍA-ESCUADERO V. Alzheimer's disease and green tea: epigallocatechin-3-gallate as a modulator of inflammation and oxidative stress[J]. Antioxidants (Basel), 2023, 12(7): 1460.
- [34] MA H, DONG Y, CHU Y, et al. The mechanisms of ferroptosis and its role in Alzheimer's disease[J]. Front Mol Biosci, 2022, 9:

- 965064.
- [35] YAN N, ZHANG J J. Iron metabolism, ferroptosis, and the links with Alzheimer's disease[J]. *Front Neurosci*, 2020, 13: 500214.
 - [36] DWIVEDI D, MEGHA K, MISHRA R, et al. Glutathione in brain: overview of its conformations, functions, biochemical characteristics, quantitation and potential therapeutic role in brain disorders [J]. *Neurochem Res*, 2020, 45: 1461-1480.
 - [37] CHEN Y, CHEN P, LIU H, et al. *Penthorum chinense* Pursh polysaccharide induces a mitochondrial-dependent apoptosis of H22 cells and activation of immunoregulation in H22 tumor-bearing mice [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 224: 510-522.
 - [38] YONG Y Y, YAN L, WANG B D, et al. *Penthorum chinense* Pursh inhibits ferroptosis in cellular and *Caenorhabditis elegans* models of Alzheimer's disease[J]. *Phytomedicine*, 2024, 127: 155463.
 - [39] ALMOHAIMEED H M, BATAWI A H, MOHAMMEDSALEH Z M, et al. Musk (*Moschus moschiferus*) attenuates changes in main olfactory bulb of depressed mice: Behavioral, biochemical, and histopathological evidence [J]. *Front Behav Neurosci*, 2021, 15: 704180.
 - [40] ZHU L L, CAO G Y, JIA L Y, et al. Muscone suppresses myocardial ischemia damage by regulating PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2022, 1868(12): 166539.
 - [41] SONG C, CHU Z, DAI J, et al. Water extract of moschus alleviates erastin-induced ferroptosis by regulating the Keap1/Nrf2 pathway in HT22 cells[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 326: 117937.
 - [42] ZHOU Y X, GONG X H, ZHANG H, et al. A review on the pharmacokinetics of paeoniflorin and its anti-inflammatory and immunomodulatory effects [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 130: 110505.
 - [43] ZHAI L, PEI H, SHEN H, et al. Paeoniflorin suppresses neuronal ferroptosis to improve the cognitive behaviors in Alzheimer's disease mice[J]. *Phytother Res*, 2023, 37(10): 4791-4800.
 - [44] WU Y, YING J, ZHU X, et al. Pachymic acid suppresses the inflammatory response of chondrocytes and alleviates the progression of osteoarthritis via regulating the Sirtuin 6/NF- κ B signal axis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 124: 110854.
 - [45] 樊赞, 窦润鹏, 胡久略, 等. 茯苓酸通过 Nrf2/SLC7A11/GPX4 信号通路调控铁死亡改善阿尔茨海默病大鼠认知障碍的研究[J]. *中国全科医学*, 2024, 27(2): 177-183.
 - [46] WANG C, CHEN S, GUO H, et al. Forsythoside a mitigates Alzheimer's-like pathology by inhibiting ferroptosis-mediated neuroinflammation via Nrf2/GPX4 axis activation [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(5): 2075-2090.
 - [47] ZHUANG W, YUE L, DANG X, et al. Rosenroot (*Rhodiola*): potential applications in aging-related diseases[J]. *Aging Dis*, 2019, 10(1): 134-146.
 - [48] YANG S, XIE Z, PEI T, et al. Salidroside attenuates neuronal ferroptosis by activating the Nrf2/HO1 signaling pathway in A β_{1-42} -induced Alzheimer's disease mice and glutamate-injured HT22 cells [J]. *Chin Med*, 2022, 17(1): 82.
 - [49] YANG S, WANG L, ZENG Y, et al. Salidroside alleviates cognitive impairment by inhibiting ferroptosis via activation of the Nrf2/GPX4 axis in SAMP8 mice[J]. *Phytomedicine*, 2023, 114: 154762.
 - [50] WANG L, JIN G F, YU H H, et al. Protective effects of tenuifolin isolated from *Polygala tenuifolia* Willd roots on neuronal apoptosis and learning and memory deficits in mice with Alzheimer's disease [J]. *Food Funct*, 2019, 10(11): 7453-7460.
 - [51] LI C, GAO F, QU Y, et al. Tenuifolin in the prevention of Alzheimer's disease-like phenotypes: Investigation of the mechanisms from the perspectives of calpain system, ferroptosis, and apoptosis [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(10): 4621-4638.
 - [52] WANG C, HAO J, LIU X, et al. Isoforsythiaside attenuates Alzheimer's disease via regulating mitochondrial function through the PI3K/AKT pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(16): 5687.
 - [53] 姜洪波. 异连翘酯苷通过调控神经炎症及铁死亡缓解阿尔茨海默症的研究[D]. 长春: 吉林大学, 2023.
 - [54] YANG S, SONG Z, WANG X, et al. Curculigoside facilitates fear extinction and prevents depression-like behaviors in a mouse learned helplessness model through increasing hippocampal BDNF [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40(10): 1269-1278.
 - [55] GONG Y, WANG Y, LI Y, et al. Curculigoside, a traditional Chinese medicine monomer, ameliorates oxidative stress in Alzheimer's disease mouse model via suppressing ferroptosis [J]. *Phytother Res*, 2024, 38(5): 2462-2481.
 - [56] THAYUMANAVAN G, JEYABALAN S, FULORIA S, et al. Silibinin and Naringenin against Bisphenol A-induced neurotoxicity in zebrafish model—Potential flavonoid molecules for new drug design, development, and therapy for neurological disorders [J]. *Molecules*, 2022, 27(8): 2572.
 - [57] LIU P, CHEN W, KANG Y, et al. Silibinin ameliorates STING-mediated neuroinflammation via downregulation of ferroptotic damage in a sporadic Alzheimer's disease model [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2023, 744: 109691.
 - [58] ZHANG Y, HUANG R, WU L, et al. The complete chloroplast genome of *Epimedium brevicornu* Maxim (Berberidaceae), a traditional Chinese medicine herb [J]. *Mitochondrial DNA B Resour*, 2020, 5(1): 588-590.
 - [59] LI P, FAN J, SONG C, et al. Seed vigour and morphological and physiological characteristics of *Epimedium brevicornu* Maxim: In different stages of seed development [J]. *Plants (Basel)*, 2022, 11(18): 2399.
 - [60] YANG Y, FU Y, QIN Z, et al. Icaritin improves cognitive impairment by inhibiting ferroptosis of nerve cells [J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15(20): 11546.
 - [61] LI L, LI W J, ZHENG X R, et al. Eriodictyol ameliorates cognitive dysfunction in APP/PS1 mice by inhibiting ferroptosis via vitamin D receptor-mediated Nrf2 activation [J]. *Mol Med*, 2022, 28(1): 11.
 - [62] LE J, JI H, ZHOU X, et al. Pharmacology, toxicology, and metabolism of sennoside A, A medicinal plant-derived natural compound [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 714586.
 - [63] LI X, WANG X, HUANG B, et al. Sennoside A restrains TRAF6 level to modulate ferroptosis, inflammation and cognitive impairment in aging mice with Alzheimer's Disease [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 120: 110290.
 - [64] SU S, WU J, GAO Y, et al. The pharmacological properties of chrysophanol, the recent advances [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 125: 110002.
 - [65] LUO J, LU Q, SUN B, et al. Chrysophanol improves memory

- impairment and cell injury by reducing the level of ferroptosis in $A\beta_{25-35}$ treated rat and PC12 cells[J]. 3 Biotech, 2023, 13(11): 348.
- [66] OCH A, PODGÓRSKI R, NOWAK R. Biological activity of berberine-a summary update[J]. Toxins (Basel), 2020, 12(11): 713.
- [67] LI X, CHEN J, FENG W, et al. Berberine ameliorates iron levels and ferroptosis in the brain of 3× Tg-AD mice[J]. Phytomedicine, 2023, 118: 154962.
- [68] WAN M, SUN S, DI X, et al. Icaritin improves learning and memory function in $A\beta_{1-42}$ -induced AD mice through regulation of the BDNF-TrkB signaling pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 318: 117029.
- [69] 于婧文, 郭敏芳, 李梦迪, 等. 黄芪甲苷通过影响 NogoA/NGR 和 cAMP/PKA 通路改善 APP/PS1 转基因小鼠认知功能[J]. 中国病理生理杂志, 2023, 39(7): 1188-1198.
- [70] 刘珊, 贺小平, 赵炎, 等. 淫黄葛合剂对 APP/PS1 HAMP^{-/-} 小鼠认知功能和铁死亡氨基酸代谢通路的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2024, 40(3): 502-510.
- [71] CHENG L, WANG F, LI Z, et al. Study on the active components and mechanism of Suanzaoren decoction in improving cognitive impairment caused by sleep deprivation[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 296: 115502.
- [72] LONG Q, LI T, ZHU Q, et al. SuanZaoRen decoction alleviates neuronal loss, synaptic damage and ferroptosis of AD via activating DJ-1/Nrf2 signaling pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 323: 117679.
- [73] ZHANG Q, WANG Y, CHEN A, et al. Xiaoxuming decoction: A traditional herbal recipe for stroke with emerging therapeutic mechanisms[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 802381.
- [74] 赵悦, 毛敬洁, 黄云梅, 等. 小续命汤醇提物对谷氨酸诱导小鼠海马神经元细胞铁死亡的影响[J]. 福建中医药, 2023, 54(5): 28-31.
- [75] WANG Y, LI X, JING R, et al. KXS balances the tryptophan metabolism in mild to moderate depressed patients and chronic restraint stress induced depressive rats[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2022, 18: 2485-2496.
- [76] YAN C, YANG S, SHAO S, et al. Exploring the anti-ferroptosis mechanism of Kai-Xin-San against Alzheimer's disease through integrating network pharmacology, bioinformatics, and experimental validation strategy in vivo and in vitro[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 326: 117915.
- [77] CHEN Y, LI Y, WU M, et al. Electroacupuncture improves cognitive function in APP/PS1 mice by inhibiting oxidative stress related hippocampal neuronal ferroptosis [J]. Brain Res, 2024, 1831: 148744.
- [78] 李奕彤, 陈瑜, 高效铭, 等. “通督启神”针法对 APPswe/PS1dE9 小鼠海马铁死亡相关因子表达的影响[J]. 针刺研究, 2023, 48(12): 1236-1241, 1257.

编辑:张立艳

收稿日期:2024-06-27

