

中药调控微小RNA干预阿尔茨海默病的作用机制研究进展[△]

宋浩铭^{1*},任强²,刘源香^{1,3#}(1.山东中医药大学第一临床医学院,济南 250355;2.山东中医药大学第二附属医院神经内科,济南 250355;3.山东中医药大学附属医院神经内一科,济南 250355)

中图分类号 R965;R285

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2025)19-2479-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.19.21



摘要 阿尔茨海默病(AD)的主要特征为不可逆的进行性认知功能障碍,其发病机制复杂、治愈难度较大,严重影响患者的生活质量。微小RNA(miRNA)是一类小型非编码RNA,具有高度靶向特异性和多通路调控潜力。本文以miRNA为切入点,系统阐述了中药通过调控miRNA干预AD的作用机制。结果显示,中药有效成分(如三七皂苷R₁、红景天苷、梓醇、羟基积雪草苷、黄芩苷、二氢杨梅素、蛇床子素、小檗碱、熊果酸、小白菊内酯、百里醌、白花丹素)、中药提取物(如灵芝提取物、银杏叶提取物)及中药复方(如地黄饮子、加减薯蓣丸、安神定志方)可通过调控不同miRNA来减少 β -淀粉样蛋白的生成与沉积、抑制 τ 蛋白过度磷酸化、抑制神经炎症反应及神经元程序性死亡等,从而起到干预AD的作用。

关键词 中药;微小RNA;阿尔茨海默病;作用机制; β -淀粉样蛋白; τ 蛋白

Research progress on the mechanism of traditional Chinese medicine intervening in Alzheimer's disease by microRNA regulation

SONG Haoming¹, REN Qiang², LIU Yuanxiang^{1,3}(1. First Clinical Medical College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 2. Dept. of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 3. Dept. One of Neurology, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

ABSTRACT Alzheimer's disease (AD) is mainly characterised by irreversible progressive cognitive dysfunction, which is complex in its pathogenesis and difficult to cure, and seriously affects the quality of life of patients. MicroRNA (miRNA) is a type of small non-coding RNA with high targeting specificity and potential for multi-pathway regulation. This paper takes miRNA as the entry point to systematically elaborate the mechanism of action of traditional Chinese medicine intervening in AD by regulating miRNA. The results revealed that the active ingredients of traditional Chinese medicine (e.g. notoginsenoside R₁, salidroside, catalpol, madecassoside, baicalin, dihydromyricetin, osthole, berberine, ursolic acid, parthenolide, thymoquinone, plumbagin), the extracts of traditional Chinese medicine (e.g., Ganoderma extract and *Ginkgo biloba* leaf extract), and the compound formulas of traditional Chinese medicine (e.g., Dihuang yinzi decoction, modified Shuyu pill, and Anshen dingzhi formula) can regulate miRNA to reduce the production and deposition of β -amyloid protein, inhibit the over-phosphorylation of τ protein, and inhibit the neuroinflammatory response and programmed neuronal death by regulating miRNA, thus playing a role in intervening in AD.

KEYWORDS traditional Chinese medicine; microRNA; Alzheimer's disease; mechanism of action; β -amyloid protein; τ protein

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是老年痴呆症中常见的类型之一,主要特征为进行性、不可逆的认知功能衰退,且常伴随精神行为症状、人格特征改变和生活能力下降等^[1-2]。AD的发病机制尚未完全明晰,学术界目前较为认可的假说主要有 β -淀粉样蛋白(β -amyloid protein, A β)级联假说、胆碱能假说、 τ 蛋白过度磷酸化假说等;氧化应激、神经炎症、细胞凋亡、突触功能障碍、肠道菌群破坏等亦被证明与AD相关^[3-4]。从

△基金项目 山东省自然科学基金项目(No.ZR2024MH277);山东中医药大学科学基金项目(No.KYZK2024M02)

*第一作者 硕士研究生。研究方向:中医脑病的临床与机制。
E-mail:382487426@qq.com

#通信作者 主任医师,教授,博士生导师,博士。研究方向:中医脑病的临床与机制。E-mail:lyxlwtg@126.com

1990年至2019年,我国AD发病率攀升近3倍^[5],大大增加了患者家庭和社会的疾病负担,因此寻找AD新疗法十分必要。微小RNA(microRNA, miRNA/miR)是一类小分子非编码RNA,能通过多种途径驱动AD的发生及发展^[6],且近年来分子生物学研究揭示其在AD诊断和治疗中起关键作用^[7-8]。因此,靶向调控miRNA以纠正AD发生发展过程中关键基因的异常表达,有望成为新兴的AD防治手段。

中医学中并无AD这一病名,根据其临床表现,可将其归于“善忘”“痴呆”等范畴,其基本病机为髓减脑消、神机失用,需要通过辨证论治、补虚泻实来改善相关症状^[9]。在现代医学领域,中药凭借多靶点、多途径、多环节的独特治疗优势,正逐渐成为治疗AD的研究热点。基于此,本文系统阐述了中药通过调节特定miRNA干

预AD的具体作用机制及其潜在治疗价值,以期为AD治疗难点的突破提供新思路。

1 miRNA概述

miRNA作为一类长度介于19~25个核苷酸之间的非编码单链RNA分子,广泛存在于动植物及部分病毒基因组中^[10]。其通过不完全碱基配对结合靶基因信使RNA的3'非编码区(3'untranslated region, 3'UTR),抑制靶基因信使RNA的翻译或促进其降解,从而参与细胞增殖、凋亡等生理过程,调控转录后靶基因的表达水平^[11]。单个miRNA可调控数百个靶基因,而同一信使RNA也可能受多个miRNA共同调控,这种“一对多、多对一”的特性使miRNA成为基因网络的关键协调者^[12]。一旦miRNA的表达发生改变,就会导致涉及众多生物过程的基因谱出现变化^[13]。miRNA所具有的高度靶向特异性和多通路调控潜力,为AD等中枢神经系统疾病的治疗开辟了新的途径。

2 miRNA与AD的相关性

2.1 miRNA对Aβ生成与沉积的影响

Aβ由淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)经 β -分泌酶和 γ -分泌酶切割产生。在AD患者大脑中, γ -分泌酶异常切割,产生较多具有神经毒性的A β 亚型,这类毒性A β 难以被正常清除,会在细胞外聚集形成淀粉样斑块;这些斑块不仅直接损伤神经元,还会激活小胶质细胞,引发后续一系列病理反应,是AD发病的关键起始环节^[14]。miRNA能通过抑制 β -分泌酶和 γ -分泌酶的活性,减少毒性A β 的生成,同时降低毒性A β 的自聚能力与神经毒性,并减少因小胶质细胞过度激活引发的继发性神经损伤,从而延缓AD的病情进展^[15]。

2.2 miRNA对 τ 蛋白过度磷酸化的影响

τ 蛋白是维持神经微管稳定性的关键物质。AD患者脑内的磷酸化酶激酶活性异常增强、磷酸酶活性减弱,导致 τ 蛋白过度磷酸化。过度磷酸化的 τ 蛋白从微管上脱离,相互聚集形成神经原纤维缠结,这些缠结可破坏微管正常结构,阻碍轴突内的物质运输,使得神经元因营养和信号传递受阻而逐渐退变^[16]。miRNA能通过抑制磷酸化酶激酶活性、激活磷酸酶功能来下调 τ 蛋白表达,减少 τ 蛋白异常磷酸化和神经纤维缠结形成,从而起到防治AD的作用^[15]。

2.3 miRNA对神经炎症反应的影响

小胶质细胞作为中枢神经系统的固有免疫细胞,其功能失衡引发的神经炎症是AD病理进展的核心环节。在AD病理微环境中,静息态小胶质细胞可被A β 沉积等刺激激活,向促炎的“疾病相关小胶质细胞”转换,释放大量促炎性细胞因子,加剧神经损伤^[17]。miRNA可通过靶向调控小胶质细胞表型转换,同时增强小胶质细胞对已沉积A β 的清除能力,降低神经促炎症细胞因子水平,从而可能延缓AD的病理进程、改善神经功能损伤^[15]。

2.4 miRNA对神经元程序性死亡的影响

A β 寡聚体和 τ 蛋白缠结可通过多种途径诱导神经元程序性死亡,如激活死亡受体通路,或破坏线粒体功能,促使胱天蛋白酶3等凋亡蛋白活化。海马、基底前脑等与认知密切相关区域的神经元对这些死亡信号尤为敏感,其大量死亡直接导致患者认知功能严重受损^[18]。miRNA可通过抑制凋亡通路,阻断神经元程序性死亡;同时,其还能通过激活海马区神经干细胞的增殖与分化,促进新生神经元整合至神经回路,从而延缓AD的病程进展^[15]。

3 中药调控miRNA干预AD的作用机制

3.1 中药有效成分及提取物

3.1.1 苷类

三七皂苷R₁主要来源于三七,是一种达玛烷型四环三萜皂苷,具有一定的神经保护作用。研究发现,miR-216a-5p可与编码丝氨酸消旋酶(serine racemase, SRR)信使RNA的3'UTR靶向结合,并下调SRR蛋白的表达;而在AD体外细胞模型中,三七皂苷R₁能通过miR-216a-5p/SRR轴下调SRR表达,进而减轻A β 诱导的PC12细胞损伤^[19]。

红景天苷作为红景天中主要的糖苷类活性成分,具有广泛的神经保护作用,能够改善AD模型小鼠的认知功能。李纬^[20]通过体内、外实验证实,红景天苷能够通过miR-346/糖原合成酶激酶3 β /蛋白激酶C β 通路抑制A β_{25-35} 诱导的神经元凋亡,改善AD小鼠模型的记忆力。

梓醇主要来源于地黄,是一种具有抗炎、抗氧化及神经保护作用的环烯醚萜苷类化合物,在脑缺血、AD等神经系统疾病的治疗中具有潜在的临床应用价值。Meng等^[21]研究表明,梓醇可以通过提升神经干细胞外泌体miR-138-5p水平,负调控 τ 蛋白表达,从而抑制细胞凋亡,改善AD模型小鼠的认知功能。

羟基积雪草苷是积雪草中主要的三萜皂苷类活性成分,具有抗炎、抗氧化、促进伤口愈合等活性。任娜^[22]通过动物和细胞实验发现,羟基积雪草苷可能通过调控miR-34a-5p水平来抑制NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3炎性小体的表达,从而调节未折叠蛋白反应,减轻由于A β 异常沉积所引起的相关病理损伤,进而发挥神经保护作用,为AD的治疗提供了潜在策略。

3.1.2 黄酮类

黄芩苷是从黄芩中提取的一种黄酮类化合物,具有抗氧化、抗肿瘤、抗炎和心血管保护作用。研究表明,在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激下,小胶质细胞中的miR-155表达上调,其可靶向作用于炎症相关基因,正向调控促炎症细胞因子如白细胞介素1 β 、肿瘤坏死因子 α 等的表达,加剧神经炎症^[23]。Li等^[24]通过细胞实验发现,黄芩苷可通过靶向抑制miR-155,同步阻断Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)/髓系分化初级反应蛋白88(myeloid differentiation primary response protein

88, MyD88)/核因子κB(nuclear factorκB, NF-κB)与丝裂原活化蛋白激酶2条核心炎症通路,减轻LPS诱导的BV-2小胶质细胞神经炎症反应,这可能是其干预AD病理进程的重要作用机制。

二氢杨梅素来源于蛇葡萄科蛇葡萄属植物,具有抗菌、抗病毒、抗氧化活性。Kou等^[25]通过动物实验证实,二氢杨梅素可通过miR-34a介导的沉默信息调节因子1/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路抑制海马神经元凋亡、激活自噬以促进异常蛋白降解,防治D-半乳糖诱导的脑衰老,为AD等神经退行性疾病的防治提供了新思路。

3.1.3 香豆素类

蛇床子素主要来源于蛇床子,是一种重要的香豆素类化合物,具有抗菌、抗病毒、抗凝血、抗肿瘤等生物活性。目前的研究发现,蛇床子素能够上调miR-9和miR-107,从而抑制β-淀粉样前体蛋白裂解酶1(β-site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1, BACE-1)表达,减少APP裂解,进而减少Aβ的生成和沉积,从AD的核心病理环节发挥干预作用^[26-27]。同时,针对AD神经元丢失和神经再生障碍的病理特征,动物和细胞实验均证实蛇床子素能通过上调miR-9表达和抑制Notch通路,促进神经干细胞向神经元分化,这为修复AD受损的神经网络提供了可能^[28]。此外,蛇床子素还能通过上调miR-101a-3p来抑制AD细胞模型中APP的表达^[29],从而从源头上减少Aβ的生成,多途径协同展现出防治AD的巨大潜力。

3.1.4 生物碱类

小檗碱是一种存在于黄连等小檗属植物中的异喹啉生物碱,具有止泻、抗糖尿病、降血脂、抗肿瘤等多种药理活性。一氧化氮合酶1(nitric oxide synthase 1, NOS1)过度激活介导的神经毒性被证实与AD进展密切相关^[30]。有细胞实验发现,小檗碱可通过上调miR-188靶向抑制NOS1,显著增强被损伤细胞的活力,抑制细胞凋亡,从而减轻神经元损伤,为延缓AD的病理进程提供了潜在思路^[31]。周景芬等^[32]使用小檗碱干预AD细胞模型后发现,小檗碱可通过上调miR-137的表达及下调APP的表达从而对AD模型细胞发挥保护作用。此外,Zhang等^[33]的细胞实验表明,小檗碱在一定程度上可通过调节环状组蛋白去乙酰化酶9/miR-142-5p轴来抑制Aβ₄₂诱导的人神经细胞凋亡并减少炎症反应,从而起到神经保护作用,这为探索AD的新型防治策略提供了重要的机制参考。

3.1.5 蒽类

熊果酸主要来源于山楂、女贞子、夏枯草等中药,是一种重要的五环三萜类化合物,具有抗炎、抗真菌、抗肿瘤活性。研究发现,熊果酸可抑制Aβ₂₅₋₃₅诱导的PC12细胞氧化应激损伤及凋亡,从而发挥神经保护作用,延缓AD的病理进程,其作用机制可能与调控小核仁RNA宿主基因14/miR-105分子轴有关^[34]。

小白菊内酯是一种典型的萜类化合物,主要存在于菊科植物小白菊中,具有抗炎和神经保护活性。王进等^[35]研究发现,小白菊内酯可通过抑制细胞凋亡及氧化应激来减弱Aβ₁₋₄₂诱导的SK-N-SH细胞损伤,从而发挥对AD的神经保护作用,其作用机制可能与调控长链基因间非编码RNA 299/miR-590-3p途径相关。

3.1.6 醌类

百里醌是从黑种草籽中提取的一种醌类化合物,具有抗炎、抗微生物、抗氧化等多种药理活性。有研究发现,在东莨菪碱诱导的小鼠AD模型中,miR-9的表达降低,而百里醌预处理可上调miR-9的表达,并通过调节BACE-1水平、抑制NF-κB通路、调节突触蛋白表达等,联合过氧化物酶体增殖物激活受体γ通路,发挥多靶点的神经保护功能^[36]。

白花丹素是白花丹等植物中提取的萘醌类化合物,具有抗炎、抗氧化和抗肿瘤活性。有研究报道,白花丹素可通过上调miR-499a-5p表达,减少Aβ₂₅₋₃₅诱导的SK-N-SH细胞凋亡和氧化应激损伤,从而延缓AD的病理进程^[37]。

3.1.7 中药提取物

灵芝提取物可通过抑制miR-143-3p表达而促进Aβ₂₅₋₃₅诱导的PC12细胞增殖,抑制细胞凋亡和氧化应激,从而减轻细胞损伤^[38]。这表明灵芝提取物具有神经保护潜能,可能为延缓AD进展提供一种新的治疗策略。银杏叶提取物可通过下调AD大鼠模型的miR-1-3p/miR-206-3p通路,上调突触后致密物蛋白95的表达,改善突触可塑性,从而达到抗AD的目的^[39]。此外,银杏叶提取物还可通过抑制miR-128-3p表达来减轻AD模型大鼠脑组织内的炎症反应,从而改善AD的临床症状,其作用机制可能与抑制TLR4/NF-κB通路有关^[40]。

3.2 中药复方

中药复方成分复杂,各成分之间相互作用、协同起效,使得探究中药复方调控miRNA干预AD的作用机制极具挑战性。

地黄饮子源自《黄帝素问宣明论方》,具有滋补阴阳、开窍化痰之效。姬令山等^[41]通过动物实验发现,地黄饮子可通过调控miR-34a-5p表达水平,经双重通路参与AD病理进程从而发挥抗AD的作用:一方面,地黄饮子通过下调miR-34a-5p表达,解除miR-34a-5p对磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(又称Akt)/B细胞淋巴瘤2(B cell lymphoma-2, Bcl-2)通路的抑制作用,激活PI3K/Akt通路并促进其磷酸化,上调Bcl-2表达,从而显著降低大鼠脑组织细胞凋亡率;另一方面,miR-34a-5p的下调可抑制TLR4/MyD88/NF-κB信号级联反应,减少TLR4、MyD88及NF-κB p65的mRNA表达,从而有效减轻海马区胶质细胞的炎性激活状态。

加减薯蓣丸源于《金匱要略》中的薯蓣丸,由名老中医吕继端教授针对痴呆的病机特性,传承薯蓣丸的组方

特色创制而成。谢文婷等^[42]通过临床研究表明,加减薯蓣丸可显著提升AD患者血清中miR-342-3p、miR-107、miR-125b、miR-29a、miR-29b、miR-181c的表达水平,降低miR-146a的表达水平,因而提出加减薯蓣丸对AD的治疗效果或源于对血清miRNA异常表达网络的整体调控。进一步的动物实验发现,加减薯蓣丸对miR-34a-5p的表达具有显著的抑制作用,从而对PI3K/Akt/Bcl-2及TLR4/MyD88/NF-κB通路产生影响,进而抑制神经细胞凋亡并减轻炎症反应,发挥抗AD的作用^[43]。

安神定志方出自《医学心悟》,具有安神益智、豁痰开窍的功效。一项动物实验发现,通过对海马组织miR-103a-3表达的抑制,安神定志方能够增加脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的表达,调控 τ 蛋白的磷酸化水平^[44]。进一步的细胞实验证实,该方剂能通过下调miR-103a-3p的表达,激活BDNF下游的酪氨酸激酶受体B(tyrosine kinase receptor B, TrkB)通路,从而抑制 τ 蛋白磷酸化,保护神经元样PC12细胞免受损伤^[45]。这些发现揭示了安神定志方干预AD的潜在作用机制,即通过调控miR-103a-3p/BDNF/TrkB轴减轻AD关键病理蛋白 τ 蛋白的异常修饰。

4 结语与展望

目前,中药调控miRNA干预AD的作用机制研究仍存在诸多局限,虽然已发现中药对部分miRNA有调控作用,但具体的作用靶点和通路尚未完全明晰,各通路之间的协同和关联作用尚缺乏深入探索,各类中药有效成分调控miRNA的构效关系也有待进一步明确。同时,目前的研究主要集中在细胞和动物实验层面,缺乏大规模、高质量的临床研究数据支持。此外,现有的AD动物模型难以完全模拟人类疾病的复杂病理过程,更无法模拟中医证型,限制了研究的进一步深入。

展望未来,为推动中药调控miRNA治疗AD的研究进展,建议从以下两方面展开工作:一是加强基础研究,运用先进的生物技术,深入挖掘中药调控miRNA的具体靶点和通路,明确各通路之间的相互关系及各类中药有效成分调控miRNA的构效关系,构建完整的调控网络;同时,优化AD动物模型,使其更接近人类AD的病理特征,反映中医辨证特点,为研究中药的作用机制提供更可靠的实验基础。二是积极开展临床研究,设计严谨的临床试验方案,积累更多临床数据,验证中药调控miRNA治疗AD的疗效和安全性,促进这种基于miRNA的治疗策略从实验室走向临床应用。期望未来能开发出基于miRNA的创新中药疗法,切实改善AD患者的健康状况与生活质量。

参考文献

- [1] SCHELTENS P, DE STROOPER B, KIVIPELTO M, et al. Alzheimer's disease[J]. Lancet, 2021, 397(10284): 1577-1590.
- [2] TWAROWSKI B, HERBET M. Inflammatory processes in Alzheimer's disease-pathomechanism, diagnosis and treatment:a review[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(7):6518.
- [3] KHAN S, BARVE K H, KUMAR M S. Recent advancements in pathogenesis, diagnostics and treatment of Alzheimer's disease[J]. Curr Neuropharmacol, 2020, 18(11):1106-1125.
- [4] 康瑶,唐瑗,张东星,等.药食同源物质防治阿尔茨海默病作用机制的研究进展[J].食品工业科技,2024,45(12):18-27.
- [5] 黄磊,孟令昊,欧汝威,等.1990—2019年中国人群阿尔茨海默病与其他痴呆症的疾病负担分析[J].现代预防医学,2021,48(14):2515-2519,2537.
- [6] WANG X, LIU D, HUANG H Z, et al. A novel microRNA-124/PTPN1 signal pathway mediates synaptic and memory deficits in Alzheimer's disease[J]. Biol Psychiatry, 2018, 83(5):395-405.
- [7] PISCOPO P, GRASSO M, MANZINI V, et al. Identification of miRNAs regulating MAPT expression and their analysis in plasma of patients with dementia[J]. Front Mol Neurosci, 2023, 16:1127163.
- [8] PADMAKUMAR S, D' SOUZA A, PARAYATH N N, et al. Nucleic acid therapies for CNS diseases: pathophysiology, targets, barriers, and delivery strategies[J]. J Control Release, 2022, 352:121-145.
- [9] 张伯礼.津沽中医名家学术要略:第三辑[M].北京:中国中医药出版社,2017:731-732.
- [10] LU T X, ROTHENBERG M E. microRNA[J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 141(4):1202-1207.
- [11] RUPAIMOOLE R, SLACK F J. microRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases[J]. Nat Rev Drug Discov, 2017, 16(3):203-222.
- [12] GARCÍA-LÓPEZ J, BRIEÑO-ENRÍQUEZ M A, DEL MAZO J. microRNA biogenesis and variability[J]. Biomol Concepts, 2013, 4(4):367-380.
- [13] WANG L, SHUI X D, DIAO Y L, et al. Potential implications of miRNAs in the pathogenesis, diagnosis, and therapeutics of Alzheimer's disease[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(22):16259.
- [14] ZHANG Y, CHEN H Q, LI R, et al. Amyloid β -based therapy for Alzheimer's disease: challenges, successes and future[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1):248.
- [15] 郭锡汉.靶向微RNA的阿尔茨海默病防治研究进展[J].浙江大学学报(医学版),2023,52(4):485-498.
- [16] ARNSTEN A F T, DATTA D, DEL TREDICI K, et al. Hypothesis: Tau pathology is an initiating factor in sporadic Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2021, 17(1):115-124.
- [17] MERIGHI S, NIGRO M, TRAVAGLI A, et al. Microglia and Alzheimer's disease[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(21):12990.

- [18] ZHANG T X, BHAMBRI A, ZHANG Y H, et al. Autophagy collaborates with apoptosis pathways to control oligodendrocyte number[J]. *Cell Rep*, 2023, 42 (8) : 112943.
- [19] 陈雪静. 三七皂苷R₁通过miRNA-216a-5p/SRR轴减轻Aβ25-35诱导PC12细胞损伤的作用及机制研究[D]. 大连:大连医科大学, 2023.
- [20] 李纬. 红景天苷通过miR-346/GSK3β/PKCβ对Aβ₂₅₋₃₅诱导神经元损伤的保护作用研究[D]. 广州:南方医科大学, 2019.
- [21] MENG S X, CHEN H Z, DENG C J, et al. Catalpol mitigates Alzheimer's disease progression by promoting the expression of neural stem cell exosomes released miR-138-5p[J]. *Neurotox Res*, 2023, 41(1): 41-56.
- [22] 任娜. PIMT功能异常对阿尔茨海默病中胶质细胞损伤的影响及羟基积雪草苷的神经保护作用机制[D]. 上海:上海中医药大学, 2021.
- [23] O'CONNELL R M, TAGANOV K D, BOLDIN M P, et al. MicroRNA-155 is induced during the macrophage inflammatory response[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(5): 1604-1609.
- [24] LI B J, WANG M M, CHEN S, et al. Baicalin mitigates the neuroinflammation through the TLR4/MyD88/NF-κB and MAPK pathways in LPS-stimulated BV-2 microglia [J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 3263446.
- [25] KOU X J, LIU X R, CHEN X B, et al. Ampelopsin attenuates brain aging of D-gal-induced rats through miR-34a-mediated SIRT1/mTOR signal pathway[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(46): 74484-74495.
- [26] 蔺莹, 姚璎珈, 梁喜才, 等. 蛇床子素上调miRNA-9抑制BACE-1表达治疗阿尔茨海默病[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(4): 524-529.
- [27] JIAO Y N, KONG L, YAO Y J, et al. Osthole decreases beta amyloid levels through up-regulation of miR-107 in Alzheimer's disease[J]. *Neuropharmacology*, 2016, 108: 332-344.
- [28] LI S H, GAO P, WANG L T, et al. Osthole stimulated neural stem cells differentiation into neurons in an Alzheimer's disease cell model via upregulation of microRNA-9 and rescued the functional impairment of hippocampal neurons in APP/PS1 transgenic mice[J]. *Front Neurosci*, 2017, 11: 340.
- [29] 蔺莹, 姚璎珈, 梁喜才, 等. 蛇床子素通过上调microRNA-101a-3p抑制阿尔茨海默病细胞淀粉样前体蛋白表达[J]. 浙江大学学报(医学版), 2018, 47(5): 473-479.
- [30] CHOW H M, GUO D, ZHOU J C, et al. CDK5 activator protein p25 preferentially binds and activates GSK3β[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(45): E4887-E4895.
- [31] CHEN M M, LI L, LIU C Q, et al. Berberine attenuates Aβ-induced neuronal damage through regulating miR-188/NOS1 in Alzheimer's disease[J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 474(1/2): 285-294.
- [32] 周景芬, 张开, 张林英, 等. 小檗碱通过上调miR-137抑制APP表达调控阿尔茨海默病的发生发展[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(17): 3766-3770.
- [33] ZHANG N, GAO Y W, YU S L, et al. Berberine attenuates Aβ₄₂-induced neuronal damage through regulating circHDAC9/miR-142-5p axis in human neuronal cells[J]. *Life Sci*, 2020, 252: 117637.
- [34] 杨明辉, 关东升, 赵凰宏, 等. 熊果酸减轻Aβ₂₅₋₃₅诱导的神经细胞氧化应激和细胞凋亡[J]. 中成药, 2021, 43(5): 1340-1345.
- [35] 王进, 霍颖浩, 樊登云, 等. 小白菊内酯通过LINC00299/miR-590-3p对阿尔茨海默病模型细胞损伤的影响[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(4): 921-925.
- [36] ABO MANSOUR H E, ELBERRI A I, GHONEIM M E, et al. The potential neuroprotective effect of thymoquinone on scopolamine-induced *in vivo* Alzheimer's disease-like condition: mechanistic insights[J]. *Molecules*, 2023, 28(18): 6566.
- [37] 余骁, 徐伟杰, 夏乐宏. 白花丹素通过调控miR-499a-5p表达对阿尔茨海默病细胞凋亡和氧化损伤的影响[J]. 中国药师, 2022, 25(2): 221-226.
- [38] 马玲, 钟利国, 崔裕如, 等. 灵芝提取物通过miR-143-3p对Aβ₂₅₋₃₅诱导的神经细胞损伤的影响[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(6): 1485-1489.
- [39] ZHANG G J, ZHENG D, YU H, et al. *Ginkgo biloba* extract ameliorates scopolamine-induced memory deficits via rescuing synaptic damage[J]. *Curr Med Sci*, 2022, 42(3): 474-482.
- [40] 李冬梅, 朱伟民, 杨佳梅, 等. 银杏叶提取物抑制miR-128-3p表达对阿尔茨海默病老龄大鼠的干预效果[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(3): 713-716.
- [41] 姬令山, 秦合伟, 王改风, 等. 地黄饮子通过调控miR-34a-5p影响细胞凋亡及炎性反应治疗阿尔茨海默病的机制[J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(1): 53-61.
- [42] 谢文婷, 谭子虎, 陈延, 等. 加减薯蓣丸对轻、中度阿尔茨海默病患者血清特定microRNAs表达影响[J]. 南京中医药大学学报, 2018, 34(5): 485-490.
- [43] 谢文婷. 基于miR-34a-5p调节炎症、凋亡信号研究加减薯蓣丸改善AD模型大鼠学习记忆的作用及机制[D]. 武汉:湖北中医药大学, 2019.
- [44] 王欣波, 赵宇, 袁星星. 安神定志方对阿尔茨海默病大鼠海马组织miR-103a-3p及其介导的Tau蛋白磷酸化的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(2): 62-68.
- [45] 王欣波, 齐明明, 邵音, 等. 安神定志方对阿尔茨海默病细胞模型miR-103a-3p及Tau蛋白磷酸化的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(6): 106-111.

(收稿日期:2025-02-14 修回日期:2025-06-22)

(编辑:胡晓霖)