

- 39(9):1464-72.
- 14 Lee BA, Spain D, Umberson DJ. Neighborhood revitalization and racial change: the case of Washington, D. C. (J). *Demography*, 1985; 22(4):581-602.
- 15 Vigdor J. Is urban decay bad? Is urban revitalization bad too (J)? *J Urban Econom*, 2010; 68(3):277-89.
- 16 Ding L, Hwang J, Divringi E. Gentrification and residential mobility in philadelphia (J). *Reg Sci Urban Econ*, 2016; 61:38-51.
- 17 Anguelovski I, Connolly JJT, Masip L *et al.* Assessing green gentrification in historically disenfranchised neighborhoods: a longitudinal and spatial analysis of barcelona (J). *Urban Geogr*, 2018; 39(3):458-91.
- 18 Seo JK. Re-urbanization in regenerated areas of manchester and glasgow: new residents and the problems of sustainability (J). *Cities*, 2002; 19(2):113-21.
- 19 邓诗靖, 杨钧宁, 王梓凌, 等. 城市更新环境下中西方乡村阶层变迁比较研究 (J). *湖北林业科技*, 2021; 50(6):35-40.
- 20 俞会新, 吕龙凤. 老龄化、人口流动与经济增长关系研究 (J). *价格理论与实践*, 2021; (9):82-5.
- 21 国家统计局, 国务院第七次全国人口普查领导小组办公室. 第七次全国人口普查公报(第五号)——人口年龄构成情况 (J). *中国统计*, 2021; 473(5):10-1.
- 22 王兴平, 谢亚, 陈宏胜, 等. 新时期中国开发区流动人口集聚与再流动研究 (J). *城市规划学刊*, 2018; (2):29-36.
- 23 广东省统计局, 广东省第七次全国人口普查领导小组办公室. 广东省第七次全国人口普查公报(N). *南方日报*, 2021-5-7.
- 24 胡湛, 彭希哲. 应对中国人口老龄化的治理选择 (J). *中国社会科学*, 2018; (12):134-55, 202.
- 25 严若谷, 周素红, 闫小培. 城市更新之研究 (J). *地理科学进展*, 2011; 30(8):947-55.
- (2022-03-06 修回)
- (编辑 高畅)

人参有效成分改善老年性记忆力减退和阿尔茨海默病的研究进展

韩文静¹ 侯丽慧¹ 王乐¹ 张宇¹ 于秀华²

(1 长春中医药大学, 吉林 长春 130117; 2 长春中医药大学附属医院)

(关键词) 人参皂苷; 阿尔茨海默病; 药物相互作用

(中图分类号) R96 (文献标识码) A (文章编号) 1005-9202(2023)11-2811-05; doi: 10.3969/j.issn.1005-9202.2023.11.065

人参是一种珍贵的中草药,在改善精神状态和调节神经系统疾病方面有着悠久的药用历史,如失眠、抑郁、焦虑和神经衰弱。中草药因其多靶点的特点,其复方及单味药均在治疗神经系统疾病中具有一定的疗效,其中人参具有作为神经保护药物的潜力,成为研究的热点,其神经保护作用可用于治疗和预防神经损伤或病理相关疾病(如阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)、亨廷顿舞蹈病(HD)、抑郁症和脑卒中)^[1]。神经退行性变性疾病是神经元结构和功能的逐渐丧失,包括神经元死亡和神经胶质细胞平衡,导致痴呆等认知障碍。其中年龄和影响中枢神经系统(CNS)细胞功能的基因突变会导致慢性神经退行性疾病^[2]。AD是一种复杂的神经退行性疾病,主要表现为老年人认知、情感、语言和记忆的的进行性损害,甚至无法正常生活,是除心血管疾病和癌症外的第三大死亡原因。据统计,65岁以后,AD的发病率预计每5年翻一番,每年估计65岁以上的人中每10万人中有1275人受影响,到86岁时,AD

患者的比例将增加30%~50%^[3]。

AD临床有4个阶段,在症前阶段,老年人会有轻度的记忆丧失,皮质和海马体早期病理改变,日常活动无功能损害。早期阶段,患者记忆力下降,日常生活困难,严重者发展为抑郁症。AD中期,疾病扩散到大脑皮层区域,记忆力严重丧失。AD晚期,疾病扩散至整个皮质区,神经斑块和神经原纤维缠结严重堆积,导致进行性功能和认知障碍,患者完全认不出家人,可能出现吞咽、排尿困难卧床不起,最终导致死亡^[4]。

1 人参有效成分对记忆力和AD的作用及机制

现代研究表明,人参中含有大量的活性成分,包括人参皂苷、人参多肽、人参多糖及酚类化合物等,其中人参皂苷被认为是人参主要生理活性成分,对神经系统、心血管系统、免疫系统等都有影响^[5]。迄今为止,研究已经确定了30多种人参皂苷,其中许多能改善神经退行性疾病的记忆和学习。人参皂苷对脑的作用主要在星形胶质细胞和小胶质细胞中发生。在星形胶质细胞中,人参皂苷提高了谷氨酸转运体(GLT)-1的表达和磷酸化蛋白激酶(PK)B/蛋白激酶B(Akt)的水平,以提高中枢神经系统的兴

基金项目: 吉林省科技发展计划项目(20160204013YY)

通信作者: 于秀华(1971-),女,博士,主要从事中药活性物质研究。

第一作者: 韩文静(1998-),女,硕士,主要从事中药活性物质研究。

奋。另外,人参皂苷通过上调谷胱甘肽 S-转移酶(GST)和血氧合酶(HO)-1 等抗氧化系统可减少 H_2O_2 诱导的星形胶质细胞的细胞死亡。在小胶质细胞中,人参皂苷不仅能降低促炎细胞因子,如肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、诱导型一氧化氮(NO)合酶(iNOS)和环氧合酶(COX)-2,还能通过核转录因子相关因子(Nrf)2 途径增加 HO-1 的表达,从而降低小胶质细胞中的活性氧(ROS)和 NO 水平,在激活小胶质细胞保护大脑和支持神经元细胞存活的同时还避免神经炎症的发生^[6]。

AD 的发病机制尚不明确,病理特征包括细胞内神经纤维缠结的异常积累(τ 蛋白过度磷酸化)、 β -淀粉样蛋白($A\beta$) 级联、线粒体功能障碍、氧化应激、神经炎症、肌动蛋白细胞骨架动力学调节异常、细胞凋亡、神经元突触和锥体神经元的丢失等。目前研究中,人参皂苷主要从抗氧化、保护神经元细胞及调节线粒体功能出发对 AD 进行干预治疗^[7,8]。

1.1 人参皂苷 Re 人参皂苷 Re 具有抗 $A\beta$ 引起的神经毒性作用。研究通过评价人参皂苷 Re 对 $A\beta$ 诱导的人神经母细胞瘤细胞(SH-SY5Y)细胞毒性和细胞凋亡的影响,探讨出其抗神经毒性的机制为:抑制 $A\beta$ -触发的线粒体凋亡通路,通过维持线粒体功能、升高 B 淋巴细胞瘤(Bcl)-2/Bax 比值、减少细胞色素 C 释放和含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(caspase)-3/9 失活来显示。减少 $A\beta$ 诱发 ROS 的产生,凋亡信号调节激酶(ASK)1 的磷酸化和应激活化蛋白激酶(JNK)的激活。ROS 清除消除了人参皂苷 Re 改变 ASK-1 激活的能力。此外,人参皂苷 Re 增强了 $A\beta$ 诱导 SH-SY5Y 细胞中 Nrf2 的激活。以 Nrf2 为靶点的小干扰 RNA 敲除 Nrf2 可以消除 Re 的保护作用。人参皂苷 Re 的神经保护作用是由线粒体途径(内源性)而不是内质网或死亡受体途径(外源性)发挥的。人参皂苷 Re 是人参皂苷中含量较高的活性成分,在包括 AD 在内的多种动物模型中都被发现具有神经保护作用^[9]。研究结果表明,人参皂苷 Re 可能是一种潜在的治疗 AD 的方法。

1.2 人参皂苷 Rg1 人参皂苷 Rg1 的治疗作用主要是通过改善 AD 相关的病理学来实现的,包括抑制 $A\beta$ 的产生、 τ 过度磷酸化和突触功能障碍; $A\beta$ 分解代谢和乙酰胆碱(ACh)水平增加;减少大脑中的氧化应激、炎症和神经元死亡和调节肠道菌群^[10]。Zhang 等^[11] 研究发现用 Rg1 治疗 12 w 可显著改善淀粉样前体蛋白(APP)/磷脂酰丝氨酸(PS)1 小鼠的认知障碍和神经元损伤,减轻 APP/PS1 小鼠的学习和记忆障碍、突触功能障碍和神经元损伤。

同时, Rg1 处理显著降低了 APP/PS1 小鼠 NADPH 氧化酶(NOX)2 的表达和 ROS 的产生,从而打破了 $A\beta$ 沉积可能增加 NOX2 的表达和 ROS 的产生,而上调 APP 和酸性蛋白水解酶(BACE)的表达恶性循环。Li 等^[12] 同样利用 APP/PS1 小鼠证明 Rg1 治疗可能通过抑制 APP/PS1 小鼠 NOD 样受体家族蛋白(NLRP)1 炎症小体和自噬功能障碍来延缓 AD 的进展。研究结果显示 Rg1 可调节 APP/PS1 小鼠 NLRP1 炎症小体及磷酸腺苷依赖的蛋白激酶(AMPK)/雷帕霉素靶蛋白(mTor)介导的自噬功能。这些数据表明, Rg1 可能通过抑制 NLRP1 炎症小体和自噬功能障碍来缓解 $A\beta$ 沉积和 AD 进展。研究者利用原代海马神经元模拟与年龄相关的神经损伤,结果表明, Rg1 降低了 ROS 的产生,减少了过氧化氢(H_2O_2)处理的海马神经元中 NOX2 和 NLRP1 炎症小体的表达。Rg1 和抗氧化剂(tempol)处理显著降低神经元凋亡和 β -半乳糖苷酶的表达,缓解 H_2O_2 诱导的神经元衰老和损伤。研究表明 Rg1 可能减少 NOX2 介导的 ROS 生成,抑制 NLRP1 炎症小体激活,抑制神经元衰老和损伤^[13]。

此外,人参皂苷 Rg1 能增加 ADAM9、ADAM10 基因表达,提高 α -分泌酶活性抑制 APP/PS1 小鼠中的 NOX2 活化来减轻 $A\beta$ 沉积;在 $A\beta$ 1~42 诱导的 AD 模型中,降低细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)5 表达,抑制过氧化物体增殖物激活受体(PPAR) γ 丝氨酸磷酸化,升高胰岛素降解酶(IDE)表达,下调 BACE1 和 APP 表达,降低 $A\beta$ 1~42 水平并减弱神经元细胞凋亡,通过糖原合成酶激酶(GSK)3 β / τ 信号通路减少冈田酸诱导的记忆障碍和(或)减弱 $A\beta$ 的形成^[14~16]。亚油酸参与 AD 中的亚油酸代谢,一些研究表明亚油酸作为具有神经保护活性的多不饱和必需脂肪酸,一方面可以阻止胆固醇的摄取,另一方面可以降低 $A\beta$ 42 在 AD 果蝇模型中的细胞毒性。人参皂苷 Rg1 有效地提高亚油酸活性,从而恢复 AD 小鼠的抗氧化功能^[17,18]。这些发现显示了 Rg1 在治疗 AD 的新一类药物中的潜力,并为 AD 的治疗提供了新的思路。

1.3 人参皂苷 Rd 人参皂苷 Rd 治疗 AD 的机制为通过磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/Akt 和细胞外信号调节激酶(ERK)1/2 通路上调谷氨酸转运蛋白(GLT)-1 的表达,促进细胞外谷氨酸的清除,从而预防缺血性脑损伤。人参皂苷 Rd 的给药增加了非选择性阳离子通道的表达,包括瞬时受体电位离子通道亚家族 M 成员(TRPM)7、酸感离子通道(ASIC)1a 和 ASIC2a,并降低了细胞色素(Cyto)C、凋亡诱

导因子(AIF)和caspase-3等凋亡蛋白的水平。人参皂苷Rd也显著降低了两种损伤酶COX-2和iNOS的缺血后合成并通过抑制 Ca^{2+} 内流减弱线粒体功能障碍,保护培养的海马神经元免受谷氨酸诱导的兴奋性毒性^[19 20]。

1.4 人参皂苷Rg2 人参皂苷Rg2可以通过PI3K/Akt通路保护肾上腺髓质嗜铬细胞癌细胞株(PC)12细胞免受 $\text{A}\beta_{25\sim 35}$ 诱导的凋亡,减弱了 $\text{A}\beta_{25\sim 35}$ 诱导的乳酸脱氢酶(LDH)释放、细胞内钙浓度和ROS水平的增加。人参皂苷Rg2还能诱导自噬,增强AD小鼠细胞模型中蛋白质聚集物的清除,改善认知行为。综上所述,这些研究提示人参皂苷Rg2具有神经保护作用,可能是一种治疗AD的潜在新药^[21]。

1.5 人参皂苷Rb1 有学者用 $\text{A}\beta$ 损害原代培养的海马神经元以构建AD细胞模型,探讨RB1对 $\text{A}\beta$ 诱导的海马神经元的保护作用及其机制。发现Rb1表现出3种神经保护作用,即(1)促进神经生长;(2)促进生长促进激酶的表达并防止其水平下降;(3)在 $\text{A}\beta$ 诱导的细胞凋亡后发挥抑制凋亡的作用。

人参皂苷Rb1可以对抗 $\text{A}\beta$ 所诱导下在大脑皮质所产生的神经元毒性,提高神经元的存活水平,同时,可以提高小鼠海马中突触密度和脑源性神经营养因子Bcl-2及抗氧化酶的表达水平,并减少细胞凋亡并抑制钙超载。还有学者发现,人参皂苷Rb1可以刺激人体释放ACh和增强胆碱乙酰转移酶,通过激活抗氧化酶有效降低神经保护作用,进而起到抗AD的作用。Rb1预处理通过抑制皮层神经元中CDK5和p25的转录来稳定细胞内钙稳态和微管完整性;通过触发经典PI3K/Akt信号调节神经肽(NP)Y的表达,帮助调节大脑内稳态。在其他人参皂苷中,只有Rb1通过增强Nrf2/HO-1通路保护神经元免受氧化损伤。Rb1治疗可抑制GSK3 β 介导的子结合蛋白同源蛋白(CHOP)信号,从而防止内质网应激引起的神经元凋亡。此外,Rb1治疗可以减少细胞内ROS的产生及线粒体功能障碍的破坏^[22]。Rb1还被发现可以通过控制线粒体通透性转换孔(MPTP)开口来保护软骨细胞免受 H_2O_2 诱导的凋亡。研究发现Rb1治疗明显改善了记忆和学习,并通过逆转糖原合成酶激酶3 β 和蛋白磷酸酶水平来减少tau磷酸化。另外,Rb1还通过减少氧化应激和神经炎症反应,恢复胆碱能神经元功能,从而挽救顺铂所致的记忆损伤。Rb1既能促进海马神经发生,又能抑制神经元凋亡,平衡海马的炎症和抗炎因子,对顺铂损伤后的神经保护作用明显,显著

改善了认知衰退和神经元丢失^[23]。

1.6 人参皂苷CK 人参皂苷CK是原人参二醇皂苷Rb1被肠道菌群降解的化合物,易于被人体吸收,且有神经保护作用^[24 25]。有研究利用记忆损伤小鼠模型,采用免疫组织化学和免疫印迹法检测Nrf2/Keap1信号通路相关因子和 $\text{A}\beta$ 的表达水平。研究表明CK激活Nrf2/Keap1信号通路,调节 $\text{A}\beta$ 生成和清除的平衡,抑制 $\text{A}\beta$ 聚集引起的神经毒性,减少神经元凋亡,改善AD小鼠模型记忆功能^[26]。Chen等^[27]在HT22细胞实验中,同样验证了CK对AD的改善是通过 $\text{A}\beta$ 诱导的能量代谢信号通路介导的。在AD患者中,神经元葡萄糖代谢异常,脑中主要的葡萄糖转运蛋白(GLUT)1和GLUT3的水平下降,尤其是在大脑皮层。CK可通过胰岛素受体底物(IRS)2-PI3K/Akt2糖代谢通路诱导IRS2表达增加,促进胶质细胞和神经元中GLUT1和GLUT3的表达及葡萄糖的摄取和利用,使ATP产生并增加脑糖代谢为防治AD提供了理论依据。

2 人参与其他治疗AD药物的相互作用

据统计,65岁以后,AD的发病率预计每5年翻一番,每年估计65岁以上的人中每10万人中有1 275人受影响,到86岁时,AD患者的比例将增加30%~50%。AD病因复杂,治疗困难,仅在美国,每年用于治疗AD的资金就高达16 308亿元人民币(2 360亿美元),给国家带来了巨大的经济负担。因此,寻找研发合适的治疗AD的药物具有重大意义。

2.1 人参与西药的相互作用 到目前为止,美国食品和药物管理局只批准了5种AD药物:加兰他敏、多奈哌齐(DPZ)、他克林和美金刚,前4种药物是AChE抑制剂,美金刚是N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂^[28]。AChE抑制剂药物(多奈哌齐、加兰他敏、多奈哌齐、他克林)主要通过促进AChE的降解和增加AChE在突触中的利用来改善突触传递^[29]。但由于胆碱能神经分布广泛,这些药物的副作用也很明显,如抽搐、腹泻、呕吐、头晕、幻觉、心律失常、皮肤反应等,且他克林由于其有肝毒性而逐渐退出市场。美金刚是一种NMDA受体拮抗剂,通过减少谷氨酸与NMDA受体的过度结合来减少神经元损伤和减轻AD症状。但这些药物只能缓解AD一些症状,而不能延缓或逆转AD的发病。此外,这些药物不能防止神经元丧失、脑萎缩,从而导致认知能力的进行性恶化^[30]。在神经系统的治疗中,人参的使用量在不断增加,然而目前关于人参与其他药物联用的相关研究却很少。

研究表明^[31],人参源的外源性 G 蛋白偶联溶血磷脂酸(LPA)受体配体(Gintonin),Gintonin 可以改善与大脑衰老相关的神经退行性疾病,其通过溶血磷脂酸 1/3 受体在体内和体外发挥抗 AD 的作用。有研究对大鼠静脉注射或口服银杏素与 DPZ 联合给药,结果发现静脉注射 Gintonin 可促进血浆中 DPZ 通过 LPA1/3 和血管内皮生长因子(VEGF)受体的脑内传递。与 DPZ 单独给药相比,静脉注射 Gintonin 与 DPZ 联合给药可以减少 DPZ 的给药剂量,减弱 DPZ 诱导的不良反应。另外,轻度 AD 患者长期口服富含 Gintonin 的部分可改善认知功能,且无不良反应^[32]。

2.2 人参与中药的相互作用 中药通过其多成分发挥多途径、多靶点的协同综合药效学作用,在慢性、多基因复杂疾病中表现出独特的治疗优势。AD 发病机制复杂^[33]。单靶点抗 AD 药物通常不能对 AD 起有效缓解作用,人参对 AD 的治疗作用早在传统中医中就有所记载。

人参与其他中药联用对治疗 AD 发挥协同增效作用,历代医家治疗 AD 的主要药对有参-五味子、人参-茯苓和人参-石菖蒲。有研究采用基于 MS 的非靶向粪便代谢组学研究人参、五味子(GS)草药对 AD 复杂疾病的作用机制,结果表明,GS 主要通过调节胆汁酸生物合成、鞘脂代谢、卟啉和叶绿素代谢来治疗 AD,对中医临床治疗 AD 提供有益支持^[34]。人参-茯苓配伍,人参中豆甾醇和茯苓中常春藤皂苷元共同作用于刺激炎症反应的重要分子前列腺素内过氧化物合酶(PTGS)2,改善老年性痴呆的发病^[35]。对开心散拆方提取核心药对“人参-茯苓”,研究发现人参及茯苓在 SH-SY5Y 细胞和 PC12 细胞损伤模型中发挥主要神经保护作用。此外,人参皂苷 Rg1、Rg3、Rb1 等与茯苓多糖协同增效,增强抗痴呆成分的溶解度,具有明显抗痴呆的药理活性^[36~39]。人参-石菖蒲配伍治疗 AD,石菖蒲挥发油“引药上行”促进三种人参皂苷 Rg1、Re、Rb1 的胃肠吸收,石菖蒲的挥发油成分之一的 β -细辛醛还可以减少小鼠脑内 β -淀粉样斑块的沉积、下调 AD 模型小鼠脑内 A β 1~42 的表达^[40~42]。既往研究表明,神经炎症在 AD 的发生发展过程中具有重要作用,有学者通过 Western 印迹和免疫荧光技术,证实加味不忘散组方对核因子(NF)- κ B 和 NLRP3 炎症体均具有明显的抑制作用,且并没有因为远志、人参、黄芪等药物相互作用而抵消了单味药材的抗炎作用,该组方既扶正又祛邪,切中、兼顾了 AD 的主要病机,有利于提高疗效,减少副作用,可能具备较单

味药材更好的治疗效果^[43,44]。据此推测,人参与其他中药配伍治疗 AD 时,多发挥协同增效之用,且配伍后不会抵消单味药材的作用,还能显著提高疗效,减少副作用。

综上,AD 的病因复杂,人参皂苷治疗通过多种机制治疗 AD,且目前没有发现副作用,同时与人参相关的药对和配方也具有良好有效性。但因其多靶点的特征,仍需要对其机制进行进一步的深入研究,开发新药,改变给药方式或寻找更为有效的人参配方都是治疗 AD 的新路径。

3 参考文献

- 1 Tan W, Qi LJ, Hu XY, et al. Research progress in traditional Chinese medicine in the treatment of Alzheimer's disease and related dementias (J). *Front Pharmacol* 2022; 13: 921794.
- 2 Huang X, Li N, Pu YQ, et al. Neuroprotective effects of ginseng phytochemicals: recent perspectives (J). *Molecules* 2019; 24(16): 2939.
- 3 Ewen ST, Fauzi A, Quan TY, et al. A review on advances of treatment modalities for Alzheimer's disease (J). *Life Sci* 2021; 276: 119129.
- 4 Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive review on Alzheimer's disease: causes and treatment (J). *Molecules* 2020; 25: 5789.
- 5 Do LH, Nguyen HN, Cuong TN. Pharmacological properties of ginsenosides in inflammation-derived cancers (J). *Mol Cell Biochem* 2021; 476(9): 1-12.
- 6 Kyu SA, Yeo OC, So ML, et al. Ginsenosides Rg5 and Rk1 enriched cultured wild ginseng root extract bioconversion of pediococcus pentosaceus HLJG0702: effect on scopolamine-induced memory dysfunction in mice (J). *Nutrients* 2019; 11(5): 1120.
- 7 Zhang M, Chen WJ, Zong Y, et al. Cognitive-enhancing effects of fibroretine on A β 1-42-induced Alzheimer's disease by compatibilization with ginsenosides (J). *Neuropeptides* 2020; 82: 102020.
- 8 Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA, et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease (J). *Sci Rep* 2017; 7(1): 13537.
- 9 Liu MC, Bai XY, Yu ST, et al. Ginsenoside Re inhibits ROS/ASK-1 dependent mitochondrial apoptosis pathway and activation of Nrf2-antioxidant response in beta-amyloid-challenged SH-SY5Y cells (J). *Molecules* 2019; 24(15): 2687.
- 10 Wu JJ, Yang Y, Wan Y, et al. New insights into the role and mechanisms of ginsenoside Rg1 in the management of Alzheimer's disease (J). *Biomed Pharmacother* 2022; 152: 113207.
- 11 Zhang H, Su Y, Sun ZH, et al. Ginsenoside Rg1 alleviates Ab deposition by inhibiting NADPH oxidase 2 activation in APP/PS1 mice (J). *J Ginseng Res* 2021; 45(6): 665-75.
- 12 Li XW, Huang L, Kong LL, et al. Ginsenoside Rg1 alleviates learning and memory impairments and A β disposition through inhibiting NLRP1 inflammasome and autophagy dysfunction in APP/PS1 mice (J). *Molecular Med Rep* 2023; 27(1): 6.
- 13 Xu TZ, Shen XY, Sun LL, et al. Ginsenoside Rg1 protects against H₂O₂-induced neuronal damage due to inhibition of the NLRP1 inflammasome signalling pathway in hippocampal neurons in vitro (J). *Int J Mol Med* 2019; 43(2): 717-26.

- 14 Zhang H ,Su Y ,Sun ZH *et al.*Ginsenoside Rg1 alleviates A β deposition by inhibiting NADPH oxidase 2 activation in APP/PS1 mice (J). *J Ginseng Res* 2021; 45(6) : 665-75.
- 15 Quan QK ,Li X ,Feng JJ *et al.*Ginsenoside Rg1 reduces β -amyloid levels by inhibiting CDK5-induced PPAR γ phosphorylation in a neuron model of Alzheimer's disease (J). *Molecular Med Rep* 2020; 22(4) : 3277-88.
- 16 Song XY ,Hu JF ,Chu SF *et al.*Ginsenoside Rg1 attenuates okadaic acid induced spatial memory impairment by the GSK3 β /tau signaling pathway and the A β formation prevention in rats (J). *Eur J Pharmacol* 2013; 710: 1-3.
- 17 Cui J ,Shan R ,Cao YQ *et al.*Protective effects of ginsenoside Rg2 against memory impairment and neuronal death induced by A β 25-35 in rats (J). *J Ethnopharmacol* 2021; 266: 113466.
- 18 Hyeon JK ,Seok WJ ,Seog YK *et al.*Panax ginseng as an adjuvant treatment for Alzheimer's disease (J). *J Ginseng Res* 2018; 42(4) : 401-11.
- 19 PADmanaban M ,Sathiyamoorthy S ,Ramya M *et al.*Molecular signaling of ginsenosides Rb1 ,Rg1 ,and Rg3 and their mode of actions (J). *J Ginseng Res* 2018; 42(2) : 123-32.
- 20 Ki HK ,Dahae L ,Hye LL *et al.*Beneficial effects of Panax ginseng for the treatment and prevention of neurodegenerative diseases: past findings and future directions (J). *J Ginseng Res* 2018; 42(3) : 239-47.
- 21 Xie WJ ,Zhou P ,Sun YF *et al.*Protective effects and target network analysis of ginsenoside Rg1 in cerebral ischemia and reperfusion injury: a comprehensive overview of experimental studies (J). *Cells-Based* 2018; 7(12) : 270.
- 22 Ki HK ,Dahae L ,Hye LL *et al.*Beneficial effects of Panax ginseng for the treatment and prevention of neurodegenerative diseases: past findings and future directions (J). *J Ginseng Res* 2018; 42(3) : 239-47.
- 23 Chen C ,Zhang HF ,Xu HL *et al.*Ginsenoside Rb1 ameliorates cisplatin-induced learning and memory impairments (J). *J Ginseng Res* , 2019; 43(4) : 499-507.
- 24 Yasuo MT ,Rie T ,Kazuaki M *et al.*Compound K a metabolite of ginsenosides induces cardiac protection mediated nitric oxide via Akt/PI3K pathway (J). *Life Sci* 2011; 88(15) : 725-9.
- 25 Hou JG ,Xue JJ ,Lee MR *et al.*Compound K is able to ameliorate the impaired cognitive function and hippocampal neurogenesis following chemotherapy treatment (J). *Biochem Biophys Res Commun* ,2013; 436(1) : 104-9.
- 26 Yang Q ,Lin JN ,Zhang HY *et al.*Ginsenoside compound K regulates amyloid β via the Nrf2/Keap1 signaling pathway in mice with scopalamine hydrobromide-induced memory impairments (J). *J Mol Neurosci* 2019; 67(1) : 6271.
- 27 Chen XJ ,Li H ,Yang Q *et al.*Ginsenoside compound K ameliorates Alzheimer's disease in HT22 cells by adjusting energy metabolism (J). *Mol Biol Rep* 2019; 46(5) : 5323-32.
- 28 Ewen ST ,Fauzi A ,Quan TY *et al.*A review on advances of treatment modalities for Alzheimer's disease (J). *Life Sci Auance* 2021; 276: 119129.
- 29 Wu JJ ,Yang Y ,Wan Y *et al.*New insights into the role and mechanisms of ginsenoside Rg1 in the management of Alzheimer's disease (J). *Biomed Pharmacother* 2022; 152: 113207.
- 30 Vaz M ,Silvestre S. Alzheimer's disease: recent treatment strategies (J). *Eur J Pharmacol* 2020; 887: 173554.
- 31 Choi SH ,Lee R ,Nam SM *et al.*Ginseng gintonin ,aging societies , and geriatric brain diseases (J). *Integrat Med Res* 2021; 10(1) .
- 32 Sun HC ,Na EL ,Hee JC *et al.*Gintonin facilitates brain delivery of donepezil a therapeutic drug for Alzheimer disease ,through lysophosphatidic acid 1/3 and vascular endothelial growth factor receptors (J). *J Ginseng Res* 2021; 45(2) : 264-72.
- 33 Yu L ,Wei FT ,Liang J *et al.*Target molecular-based neuroactivity screening and analysis of panax ginseng by affinity ultrafiltration , UPLC-QTOF-MS and molecular docking (J). *Am J Chinese Med* , 2019; 47(6) : 1345-63.
- 34 Wang A ,Shi MJ ,Xing JP *et al.*Treatment effects of radix ginseng-schisandra chinensis herb pair on Alzheimer's disease: an investigation of MS-based metabolomics investigation (J). *J Pharmaceut Biomed* 2022; 220: 115007.
- 35 Guan PP ,Yu X ,Zou YH *et al.*Cyclooxygenase-2 is critical for the propagation of β -amyloid protein and reducing the glycosylation of tau in Alzheimer's disease (J). *Cell Mol Immunol* 2019; 16(11) : 892-4.
- 36 刘彦廷 蔡忠明 陈应柱.《千金要方》“开心散”对血管性痴呆患者血浆 ICAM-1 影响研究 (J). *中医临床杂志* ,2015; 27(10) : 1423-5.
- 37 高冰冰. 茯苓在复方开心散中的作用研究 (D). 北京: 中国协和医科大学 2010.
- 38 彭静 陈曦 王宇 等. 以神经内肽酶为靶点治疗阿尔茨海默病的人参皂苷有效组分筛选 (J). *中国老年学杂志* ,2017; 37(5) : 1089-91.
- 39 杨依 桑旭星 方芳. 开心散活性成分及药理作用研究进展 (J). *中华中医药学刊* 2018; 36(6) : 1420-4.
- 40 Quan QK ,Wang J ,Li X *et al.*Ginsenoside Rg1 decreases A β 1-42 level by upregulating PPAR γ and IDE expression in the hippocampus of a rat model of Alzheimer's disease (J). *PLoS One* 2013; 8: e59155.
- 41 Chen LM. Ginsenoside Rg1 attenuates β -amyloid generation via suppressing PPAR γ -regulated BACE1 activity in N2a-APP695 cells (J). *Eur J Pharmacol* 2012; 675(1-3) : 15-21.
- 42 Jila B ,Xdy C ,Lsq B *et al.*Ginsenoside Rd attenuates A β 25-35-induced oxidative stress and apoptosis in primary cultured hippocampal neurons-Science Direct (J). *Chem Biol Interact* 2015; 239: 12-8.
- 43 Tuppo EE ,Arias HR. The role of inflammation in Alzheimer's disease (J). *Int J Biochem Cell Biol* 2015; 37(2) : 289.
- 44 刘晓蕾. 加味不忘散对阿尔茨海默病模型大鼠学习记忆的影响及其抗炎机制的研究 (D). 太原: 山西医科大学 2018.

(2022-04-03 修回)

(编辑 高畅)