

• 综 述 •

基于 miRNA 机制研究中药抗阿尔茨海默病作用 机制的研究进展*

张彩霞¹综述,刘 然¹,陈 洁²审校

(1. 山东中医药高等专科学校医学系,山东 烟台 264100;2. 威海市环翠区
鲸园社区卫生服务中心,山东 威海 264200)

[摘 要] 阿尔茨海默病(AD)是一种慢性进行性记忆与认知功能下降为主要特征的神经退行性疾病。中药在延缓 AD 脑组织衰老和改善学习记忆障碍等能力方面有着独特疗效。该文以 miRNA 的作用机制为切入点,对中药复方汤剂、单味中药及其有效部位和成分在 AD 治疗中的作用机制相关研究进行系统性梳理与综述,以期为后续中医药对 AD 的精准靶向预防与治疗提供依据。

[关键词] 阿尔茨海默病; miRNA; 中药复方汤剂; 单药; 综述
DOI:10. 3969/j. issn. 1009-5519. 2023. 24. 027 **中图法分类号:**R749. 16
文章编号:1009-5519(2023)24-4271-05 **文献标识码:**A

Research progress on anti-Alzheimer's disease and mechanism of traditional Chinese medicine based on miRNA mechanism*

ZHANG Caixia¹, LIU Ran¹, CHEN Jie²

(1. Department of Medicine, Shandong College of Traditional Chinese Medicine, Yantai,
Shandong 264100, China; 2. Weihai City Huancui District Whale Park Community
Health Service Center, Weihai, Shandong 264200, China)

[Abstract] Alzheimer's disease is a chronic progressive neurodegenerative disease characterized by decreased memory and cognitive function. Traditional Chinese medicine has unique efficacy in delaying the aging of AD brain tissue and improving learning and memory impairment. Taking the mechanism of action of miRNA as the starting point, this article systematically sorts out and reviews the relevant research on the mechanism of action of traditional Chinese medicine compound decoction, single flavor traditional Chinese medicine and their effective parts and ingredients in the treatment of AD, in order to provide a basis for the precise targeted prevention and treatment of AD by traditional Chinese medicine.

[Key words] Alzheimer's disease; miRNA; Traditional Chinese medicine compound decoction; Single flavor traditional Chinese medicine; Review

阿尔茨海默病(alzheimer's disease, AD)好发于 65 岁以上老年人,目前尚无有效的治疗方法。我国约有 700 万 AD 患者,并且呈逐年上升的趋势,预计 2040 年我国将成为世界上 AD 患者数量最多的国家^[1]。目前大多学者认为,大脑中自由基损伤、神经递质紊乱、神经细胞凋亡、Tau 蛋白磷酸化和 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)沉积等是导致 AD 的主要原因^[2]。中医认为,AD 的认知功能减退主要与老年人气血亏虚、瘀血阻窍、痰浊上蒙、肾精不足等因素有关^[3]。中药在治疗 AD 方面有多靶点、多途径的优势,在延缓脑组织的衰老和改善学习记忆障碍等方面有着独特疗效。

具有整体治疗优势的中药复方汤剂是中药治疗 AD 的主要途径,临床上常用复方包括补肾填髓、益气

生精、调理气血类复方,补肾健脾益气、安神定志类复方和活血化瘀开窍、清热解毒通络类等^[4-5]。而中药单体及其提取物在化学结构稳定性、作用机制和生物靶向活性等方面更有优势,在临床上也有广泛研究和

使用。
目前针对 AD 的中药治疗机制研究已经逐步深入到蛋白、RNA 和 microRNA(miRNA)的水平。miRNA 是脑内基因调节表达的关键因子,大脑中的 miRNA 种类约占目前已发现人类 miRNA 总量的 70%,其中大脑中约 70%的 miRNA 与 AD 密切相关^[6]。近年来,随着中医中药治疗 AD 研究的深入,在 AD 患者脑组织、细胞系和模型小鼠中发现越来越多的 miRNA 与 AD 预防、发病和治疗有关。本文系统阐述了近年来应用于 AD 防治的中药复方、单味中

* 基金项目:山东省自然科学基金项目资助(ZR2020MH350);山东省医药卫生科技发展计划项目(202201010824)。

药及其有效部位和成分,总结了 miRNA 在中药防治 AD 中分子机制的相关研究进展,以期为中药治疗 AD 提供理论依据。

1 中药复方

1.1 补肾填髓、益气生精、调理气血类复方 中医认为,肾精亏虚、髓海失充是 AD 发病的根本原因。随着患者年龄逐渐增长,肾精亏虚、气血不足和脑髓不充等现象会渐进性加重,从而导致了病情进一步加重。薯蓣丸是由薯蓣(山药)、人参、干地黄、当归、柴胡和桂枝等 21 味中药研制而成,具有不寒不热、不膩不燥、补虚而不留邪之功效。在治疗老年性疾病和慢性虚损性疾病中疗效甚佳^[7]。有研究者以 56 例轻、中度 AD 患者为研究对象,给予加減薯蓣丸浓缩汤剂口服,每日 2 次,每次 15 mL。12 周后 AD 治疗组血清中 miRNA-146a 表达明显降低,而 miRNA-342-3p、miRNA-29a、miRNA-29b、miRNA-107、miRNA-125b 和 miRNA-181c 表达升高。XIE^[8] 给予 AD 轻度和中度患者口服改良薯蓣丸治疗 12 周,AD 患者血清中白细胞介素-1 β (IL-1 β)、核因子- κ B(NF- κ B)和 miRNA-146a 水平均下降,且在治疗期间没有观察到明显的不良反应,表明加減薯蓣丸可通过调节 miRNA-146a 阻断机体神经炎症反应。以淀粉样蛋白 β 1-42(A β 1-42)寡聚体 AD 模型大鼠为研究对象,给予加減薯蓣丸汤剂灌胃后发现,加減薯蓣丸能有效改善 AD 模型大鼠空间学习和记忆能力,大鼠海马组织病理损伤也得到了有效缓解。AD 模型大鼠海马中 miRNA-34a-5p 表达降低,进而调控了 miRNA-34a-5p/PI3K/Akt 信号通路,有效改善 AD 模型大鼠海马神经元调亡。同时动物实验表明,加減薯蓣丸汤剂也可影响 miRNA-34a-5p/Toll-like receptor 4(TLR4)信号通路,抑制 AD 模型大鼠海马小胶质细胞的炎症反应,发挥抗 AD 作用^[9]。

补肾填髓方是由石菖蒲、龟板、淫羊藿、何首乌和远志等组成,具有强精益髓、醒神益智之功效。仲美琼^[10]用补肾填髓方干预 A β 25-35 影响的 C6 大鼠胶质瘤细胞发现,补肾填髓方可通过下调 miRNA-206-3p,同时增加其靶基因脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)蛋白的表达,从而起到抗 AD 的作用。

1.2 补肾健脾益气、安神定志类复方 安神定志方由石菖蒲、党参、龙齿、远志和茯苓等组成,具有镇静安神、健脾益气、定志宁心之功效。研究表明,安神定志方在治疗 AD 方面能够有效降低炎症因子水平,进而减弱神经炎症反应,抑制大鼠脑神经元损伤,起到修复大脑认知功能和记忆能力的作用^[11]。王欣波等^[12]给予 AD 模型大鼠安神定志方灌胃 2 周,发现安神定志方是通过抑制模型鼠海马 miRNA-103a-3p 的表达,上调其靶基因 BDNF,抑制 Tau 蛋白 Ser396 和

Thr231 位点的磷酸化水平而发挥神经保护作用。中药调心方是由石菖蒲、黄芪、白芍、桂枝、党参、柴胡和远志等中药组成。给予 APP^{swe}/PS1dE9 转基因鼠调心方灌胃 12 周,模型鼠大脑皮质和海马区中的具有调控神经干细胞的增殖和分化、促进神经元成熟和调亡等功能的 miRNA-34a 表达下降,模型鼠血清中 A β 1-42 水平也呈下降趋势^[13]。安神定志方和调心方均可改善海马组织细胞形态,促进神经元损伤的修复,改善 AD 模型鼠学习记忆能力。

参芪益智颗粒由黄芪、人参、黄芩等中药组成。给予 3 月龄 APP^{swe}/PS1dE9 双转基因小鼠参芪益智颗粒灌胃 180 d,发现参芪益智颗粒可激活 MAPK/ERK 信号通路,促进 miRNA-107-3p 和 miRNA-15a-5p 生成,进而抑制 β -淀粉样前体蛋白裂解酶 1(β -site APP cleaving enzyme 1, BACE1)蛋白表达。BACE1 是裂解淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)产生 A β 的第一限速酶,其在 AD 患者大脑中的蛋白量和酶活性明显高于正常水平。BACE1 减少可降低 A β 1-42 生成及血清中基质金属蛋白酶 2(MMP-2)和血管内皮生长因子(VEGF)水平,能够改善 APP^{swe}/PS1dE9 转基因小鼠学习记忆功能,从而发挥抗痴呆作用^[14]。

1.3 活血化瘀开窍、清热解毒通络类复方 地黄饮子由肉苁蓉、巴戟天、熟地黄、石斛、远志、石菖蒲等 15 味药组成。临床研究表明,地黄饮子可保护多巴胺能神经元及其微环境,防止抗氧化酶活性,调节中枢神经炎症作用,也能明显改善 AD 患者的认知能力,而且不良反应较少^[15]。给 A β 1-42 寡聚体法的 AD 动物模型连续地黄饮子给药 4 周,发现地黄饮子可靶向降低大鼠脑组织中 miRNA-34a-5p 表达,进而影响 PI3K/Akt/Bcl-2 信号通路,缓解海马胶质细胞的炎症反应,抑制神经元调亡,延缓 AD 的病程^[16]。活血荣络方是由鸡血藤、黄精、乳香、川芎和石楠藤等组成,有滋阴活血、通经活络的作用,对 AD 阴虚血瘀证颇为有效。活血荣络方中含有豆甾醇、芒果花黄素和 β -谷甾醇等多种有效活性成分。采用生物信息学技术分析活血荣络方在调节 AD 自噬方面的分子学机制发现,活血荣络方可调节 miRNA-302a、miRNA-513、miRNA-193 等 miRNA 和 APP、Alpha-synuclein(SNCA)、Prostaglandin-Endoperoxide Synthase 2(PTGS2)等多基因靶点,通过发挥内肽酶、半胱氨酸型肽酶和天冬氨酸肽酶活性等多分子功能,参与调控突触信号转导、氧化应激反应和肽丝氨酸修饰等过程,具有治疗 AD 的作用^[17]。

2 中药单体

2.1 小檗碱 小檗碱又名黄连素,是一种从多种含黄连的中草药中提纯而成的异喹啉类生物碱,具有清热燥湿、泻火解毒的作用,多用于治疗由细菌感染引

起的消化道疾病,例如痢疾等。近年研究发现,小檗碱除具有抗感染、抗炎症作用外,还有抗氧化应激和改善记忆衰退等多种药理活性。在多种记忆缺陷的动物模型中,小檗碱通过抗氧化应激、胆碱酯酶抑制和抗淀粉样蛋白等效应,发挥神经保护的作用,进而有改善 AD 记忆的效果^[18]。用小檗碱处理 BV2 和 N2a 细胞模型发现,其可通过 miRNA-188/NOS1 轴减轻 A β 诱导的 BV2 和 N2a 细胞模型的神经元凋亡,并能增加细胞活力^[19]。WANG 等^[20]用小檗碱处理 PC12 细胞模型发现,小檗碱可降低 PC12 细胞中 miRNA-107 并升高其靶基因 ZNF217 的水平,进而降低 A β 25-35 诱导的炎症损伤、细胞凋亡和 Tau 磷酸化,起到保护 PC12 细胞的作用。GE 等^[21]发现,用小檗碱处理后的 SK-NSH 和 HPN 神经元中, lncRNA BACE1-AS 可上调其直接靶标 miRNA-132-3p 的水平,减弱 A β 25-35 的神经元损伤作用,在 AD 中起到保护神经元的作用。用不同浓度的小檗碱处理 SK-NSH 细胞模型后,使具有调控细胞增殖及凋亡相关蛋白作用的 miRNA-137 表达上调,同时 miRNA-137 也可靶向抑制淀粉样蛋白前体蛋白 APP 的水平,抑制 A β 25~35 诱导的 SK-NSH 细胞凋亡,从而保护神经元^[22]。

2.2 姜黄素 姜黄素是一种从生姜、芥末、咖喱等姜科和天南星科的植物根茎中提取的二酮类化合物。研究表明,姜黄素具有抗病毒、抗感染、抗氧化和抗炎症等广泛的药理活性,而且不良反应小。近年来在 AD 动物模型和细胞模型中均发现姜黄素对神经系统有保护作用。姜黄素可通过影响 PI3K/Akt/mTOR 和 AMPK/ULK1 等信号途径上调 miRNA-143,激活细胞的自噬机制,减少 Reactive Oxygen Species(ROS) 积累,发挥抑制氧化损伤的作用^[23]。反之,姜黄素也可通过上调 miRNA-145 抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,进而诱导细胞的自噬作用,有选择性地靶向损伤细胞,起到保护 AD 神经元的作用。低剂量姜黄素可显著减低有神经促炎作用的 miRNA-146a 水平,上调补体因子 H 蛋白表达。抑制小胶质细胞表型,缓解神经炎症反应,同时也提高了巨噬细胞对 A β 的吞噬能力和清除机制^[24]。最近研究表明,姜黄素能够上调 PC12 细胞模型中 miRNA-106a 的表达水平,抑制 APP 产生,进而有治疗 AD 的作用^[25]。

2.3 白藜芦醇(RSV) RSV 是一种植物来源的天然多酚,在花生、葡萄和虎杖等多种药用植物中含量较高,具有体外抗炎、抗氧化和神经保护等多种生物功能,是植物体遭受到病原侵害或逆境时所产生的一种重要的抗毒素。有研究表明,白藜芦醇可预防 AD 小鼠的神经变性和认知能力下降,其抗氧化活性可改善记忆力,能够调控与 AD 发病密切相关的 miRNA 发挥神经系统的保护作用。白藜芦醇可以减弱 A β 诱导

的细胞毒性,降低细胞凋亡,并减少 APP 转基因小鼠脑组织中淀粉样蛋白沉积等作用^[26]。miR-155 是 AD 发病机制中的一种多功能 miRNA,其上调可加重神经炎症作用。白藜芦醇以 miRNA-663 依赖性方式减弱 LPS 对促炎性 miRNA-155 的上调,从而起到神经抗炎作用^[27]。白藜芦醇生物利用度低,体内溶解度低。通过研制白藜芦醇-硒纳米颗粒(RSV-SeNPs)发现,RSV-SeNPs 能够改善胆碱能缺陷和 A β 清除,上调 Sirtuin-1(SIRT1)的表达并降低 miRNA-134 的表达,通过抗氧化剂、抗炎作用和促进神经元突起的生长,从而改善神经认知功能^[28]。

研究表明,通过白藜芦醇治疗后,自然衰老的小鼠海马中 miRNA-134 和 miRNA-124 的水平下调。miRNA-124 和 miRNA-134 的降低又可上调靶基因环磷腺苷效应元件结合蛋白(CREB)的表达,增加 BDNF 的合成,促进突触可塑性相关基因的激活,形成 miRNA134/124-CREB-BDNF 信号通路,抑制中枢神经衰老,延缓认知功能的降低,从而对老年小鼠的记忆形成和 LTP 诱导有积极作用^[29]。孔丹莉等^[30]给 AD 模型小鼠灌胃不同剂量白藜芦醇,发现白藜芦醇可提高 AD 小鼠大脑中 miRNA-106b 的表达并降低其靶基因 AD 病理样蛋白(APP、Tau)的表达,提高 P62 和 ApoA1 的水平,影响血清高密度脂蛋白代谢,缓解 AD 的进展,白藜芦醇干预组小鼠记忆功能较模型组均有不同程度提高。

2.4 蛇床子素 蛇床子素是中药独活的主要生物活性成分之一,具有解痉挛、降血压、抗肿瘤、抗炎症和改善学习记忆能力、延缓衰老等药理活性。近年研究发现,蛇床子素能改善 AD 模型细胞损伤,维持 AD 神经元突触的结构和功能。转染 APP 595/596 基因的 AD 小鼠神经元给予蛇床子素干预 24 h 后,miRNA-107 和 miRNA-9 表达升高,其靶基因 BACE1 蛋白表达降低,从而抑制 APP 水解生成 A β ,A β 淀粉样斑块形成减少,细胞凋亡和损伤降低,发挥保护神经细胞的作用^[31]。给予 9 月龄 APP/PS1 双转基因小鼠蛇床子素连续灌胃 6 周后,用 Agilent miRNA 基因芯片检测脑组织 miRNA 基因谱,结果显示蛇床子素能够显著上调 miRNA-101 和 miRNA-101a-3p 水平,降低其靶基因 APP 表达,A β 产生减少,从而减轻 AD 的症状^[32]。

2.5 人参皂苷 人参皂苷占人参总含量的 90% 以上,是人参的药用价值的主要来源。人参皂苷 Rg1(Rg1)是人参皂苷中最重要的活性分子之一,有抗神经炎症、抗氧化应激、抗神经细胞凋亡、抗过敏、抗癌、调节机体免疫力和促细胞生长等作用。SAMP8 模型小鼠经 GRg1+石菖蒲处理后,小鼠大脑中 miRNA-873-5p 的表达升高,其靶基因血红素加氧酶 1(HMOX1)降低,从而有抑制神经元凋亡作用。研究

发现慢性应激大鼠给予 Rg1 治疗后,其 miRNA-134 明显上调,同时改善了抑郁行为。另一方面,Rg1 可通过调节 miRNA-124 信号通路促进小鼠脂肪源性干细胞向神经元方面分化^[33]。

2.6 银杏叶提取物 银杏叶提取物(EGb)是银杏经分离纯化后提取的物质,黄酮类和萜内酯类是其主要活性成分,具有开窍醒脑、改善认知、改善循环、增加脑血流量等作用,对神经退行性疾病有治疗作用。用银杏叶提取物干预东莨菪碱(SCO)诱导的 AD 大鼠模型,在行为学上可明显改善大鼠的学习和记忆能力。模型大鼠大脑中 miRNA-1-3p 和 miRNA-206-3p 的表达降低,并提高了其靶基因 Postsynaptic density-95(PSD-95)的水平,导致海马神经元树突棘密度和蘑菇型棘的比例增加,有改善突触功能障碍的作用^[34]。

2.7 鹿茸多肽 鹿茸多肽(velvet antler polypeptides,VAP)是一种蛋白多肽类活性因子,提取于雄性梅花鹿幼角中,具有增强免疫力、抗氧化和神经保护等方面的作用,可提高轻度痴呆小鼠认知记忆能力,改善微波辐射对小鼠神经细胞的损伤。将 miR-613 转染到 SK-N-SH 细胞中;然后转染 Aβ25-35 和 VAP。发现 VAP 可增强 miRNA-613 的同时降低其靶基因 Histone deacetylase-6(HDAC6)蛋白水平、MDA 含量、细胞凋亡率和 Bax 蛋白水平,从而抑制 Aβ25-35 诱导的细胞凋亡,治疗 AD^[35]。

AD 属于中医学“痴呆”“呆证”的范畴,以髓海空虚为本,痰浊、瘀血阻络为标,病性以本虚标实为主,其根本原因是肾虚髓空。近年来临床试验表明,中药改善 AD 取得了较好疗效。中医药防治 AD 方面不但有多途径、多靶点、多层次的优势,而且药物的不良反应低。中药通过调控 miRNA 及 miRNA-mRNA 等分子机制可调节神经递质、改善线粒体功能、减轻氧化应激、降低神经炎症、减少 Aβ 的生成、抑制 Tau 蛋白过度磷酸化、抑制神经元的凋亡等发挥抗 AD 作用。中药可延缓病情渐进性加重,逆转神经退行性疾病病程的发展,提高患者的生活质量,减轻患者家庭和社会的经济负担,因而具有良好的应用开发前景。但目前中药有效成分复杂多样,可以作用于多个 miRNA 和多个下游基因,各成分之间关系有待明确。中药抗 AD 机制研究方面起步较晚,目前科研重点主要多集中在动物实验研究阶段,临床应用研究较少。相信随着运用现代科学技术的不断更新,加强多学科多领域交叉研究合作,同时开展更广泛、更深入的中药临床研究,探讨合理的中药防治 AD 的诊疗方案,为防治 AD 提供新的发展方向。

参考文献

[1] BREIJYEH Z, KARAMAN R. Comprehensive review on alzheimer's disease: Causes and treat-

ment[J]. *Molecules*, 2020, 25(24): 5789.

[2] SERRANO-POZO A, DAS S, HYMAN B T. APOE and Alzheimer's disease: Advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(1): 68-80.

[3] 陈玮纯,梁筱旖,吴明安,等. 从中医辨证分型探讨中药复方防治阿尔茨海默病[J]. *中药新药与临床药理*, 2023, 34(1): 135-141.

[4] 谭爱华,宋子瑜,胡玉萍,等. 补肾化痰复方对 APP/PS1 双转基因小鼠学习记忆能力及 SorLA 蛋白表达的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(10): 4961-4964.

[5] 尹漾阳,廖文莉,王平. 涤痰汤及其拆方对阿尔茨海默病大鼠行为及 tau 蛋白磷酸化的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(6): 2799-2802.

[6] NUNOMURA A, PERRY G. RNA and oxidative stress in alzheimer's disease: Focus on microRNAs[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 2638130.

[7] 刘迅,周月,彭岚玉,等. 薯蓣丸药理作用及临床应用研究概况[J]. *中国中医药信息杂志*, 2022, 29(5): 153-157.

[8] XIE W T. Clinical efficacy of Modified Shuyu Pill for mild and moderate Alzheimer's disease and its effects on expressions of IL-1β/NF-κB/miR-146a in peripheral blood[J]. *China Med Abstracts (Internal Med)*, 2019, 36(3): 132-133.

[9] 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.

[10] 仲美琼. 补肾填髓方对 AD 细胞模型中 miRNA-206-3p 与 BDNF 表达的影响[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2017.

[11] YANG S, QU Y, WANG J, et al. Anshen Dingzhi prescription in the treatment of PTSD in mice: Investigation of the underlying mechanism from the perspective of hippocampal synaptic function[J]. *Phytomedicine*, 2022, 101: 154139.

[12] 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.

[13] 张誓伟,赵杰菲,贺显君,等. 血清 miR-34a 水平与阿尔茨海默病及认知功能障碍的相关性[J]. *中国老年保健医学*, 2021, 19(3): 31-34.

- [14] 秦莉霞. 参芪益智颗粒通过 MAPK/ERK 通路调控 miRNA15a/107 抗 AD 作用机制研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2019.
- [15] HAN G, ZHEN W, DAI Y, et al. Dihuang-yinzi alleviates cognition deficits via targeting energy-related metabolism in an alzheimer mouse model as demonstrated by integration of metabolomics and network pharmacology[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 873929.
- [16] 姬令山, 秦合伟, 王改凤, 等. 地黄饮子通过调控 miR-34a-5p 影响细胞凋亡及炎症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.
- [17] 陈瑶, 杨仁义, 傅馨莹, 等. 活血荣络方调节自噬治疗阿尔茨海默病的分子机制研究[J]. *中医学报*, 2021, 36(4): 853-859.
- [18] SONG D, HAO J, FAN D. Biological properties and clinical applications of berberine[J]. *Front Med*, 2020, 14(5): 564-582.
- [19] CHEN M, LI L, LIU C, et al. Berberine attenuates A β -induced neuronal damage through regulating miR-188/NOS1 in Alzheimer's disease[J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 474 (1/2): 285-294.
- [20] WANG J, JIN D. Retracted article: Berberine alleviates amyloid beta-induced injury in alzheimer's disease by miR-107/ZNF217[J]. *RSC Adv*, 2019, 9(43): 25232-25239.
- [21] GE Y, SONG X, LIU J, et al. The combined therapy of berberine treatment with lncRNA BACE1-AS depletion attenuates A β 25-35 induced neuronal injury through regulating the expression of miR-132-3p in neuronal cells[J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(4): 741-751.
- [22] 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.
- [23] SONG G, LU H, CHEN F, et al. Tetrahydrocurcumin-induced autophagy via suppression of PI3K/Akt/mTOR in non-small cell lung carcinoma cells[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2018, 17(4): 5964-5969.
- [24] GONG J, SUN D. Study on the mechanism of curcumin to reduce the inflammatory response of temporal lobe in Alzheimer's disease by regulating miR-146a[J]. *Minerva Med*, 2022, 113 (1): 109-118.
- [25] 乔娜娜, 王运良. 姜黄素对阿尔茨海默病细胞模型 miRNA106a 的影响[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2015, 18(2): 41-43.
- [26] 吴良文, 张虎, 吴桐, 等. 白藜芦醇对阿尔茨海默病调控的研究进展[J]. *食品科学*, 2023, 44(3): 237-245.
- [27] TUFEKCI KU, ELTUTAN BI, ISCI KB, et al. Resveratrol inhibits NLRP3 inflammasome-induced pyroptosis and miR-155 expression in microglia through sirt1/AMPK pathway[J]. *Neurotox Res*, 2021, 39(6): 1812-1829.
- [28] ABOZAIID O A R, SALLAM M W, EL-SONBATY S, et al. Resveratrol-selenium nanoparticles alleviate neuroinflammation and neurotoxicity in a rat model of alzheimer's disease by regulating Sirt1/miRNA-134/GSK3 β expression[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2022, 200(12): 5104-5114.
- [29] ZHANG W H, JIANG L, LI M, et al. MicroRNA 124: an emerging therapeutic target in central nervous system disorders[J]. *Exp Brain Res*, 2023, 241(5): 1215-1226.
- [30] 孔丹莉, 赵祖国, 何玉清, 等. 白藜芦醇对阿尔茨海默病动物模型 miRNA-106 b 的影响[J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(11): 846-851.
- [31] 杨斯漫, 张帆, 韦宇婷, 等. 基于环状 RNA 探讨中药作用中枢神经系统疾病的研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(10): 150-153.
- [32] 谷丽丽, 李钦, 武柠子, 等. MicroRNA 对阿尔茨海默病的双向作用及中药干预研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(7): 1743-1751.
- [33] 杨岩涛, 赵佳柱, 肖佳妹, 等. 人参皂苷治疗阿尔茨海默病的药理作用研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2021, 37(12): 1638-1643.
- [34] 赵萍, 李新, 崔静, 等. 银杏叶提取物对阿尔茨海默病大鼠海马 bFGF/Notch1 通路的影响[J]. *中华全科医学*, 2021, 19(8): 1283-1286.
- [35] 刘忠锦, 张春梅, 张羽镛, 等. 鹿茸多肽对 APP/PS1 双转基因小鼠 Rho/ROCK 通路的影响[J]. *解剖学报*, 2022, 53(2): 190-195.

(收稿日期: 2023-05-07 修回日期: 2023-10-30)