• 综 述 •

DOI:10.13463/j.cnki.jlzyy.2026.09.023

中药天然产物治疗糖尿病认知功能障碍研究进展

戚 畅[1]，王庆伟[2*]

（1.长春中医药大学中医学院，长春 130117；2.长春中医药大学附属第三临床医院脑病科，长春 130117）

摘要：糖尿病认知功能障碍（DCI）是糖尿病的一种并发症，主要表现为记忆、学习等认知功能受损。糖尿病认知功能障碍发病机制复杂且尚未明确，临床治疗药物存在靶点单一、不良反应明显等局限，难以满足治疗需求。中药天然产物凭借“多成分、多靶点、整体调节”的特性，在糖尿病认知功能障碍防治中展现出巨大潜力，在治疗胰岛素抵抗，改善异常血糖水平，抑制氧化应激、神经炎症、内质网应激和神经保护等多重机制中发挥作用。总结中药天然产物防治糖尿病认知功能障碍的靶向作用及相关机制，有助于为中药治疗糖尿病认知功能障碍的研究和治疗提供参考。

关键词：糖尿病；认知障碍；中药；机制

中图分类号：R285.5 **文献标志码：**A **文章编号：**1003-5699(2026)09-1200-09

Research progress of natural products derived from Chinese materia medica in the treatment of diabetic cognitive impairment

QI Chang[1], WANG Qingwei[2*]

(1. School of Traditional Chinese Medicine, Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China;
2. Department of Encephalopathy, the Third Affiliated Clinical Hospital of Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China)

Abstract: Diabetic cognitive impairment (DCI), a complication of diabetes milletus, is primarily characterized by deficits in cognitive functions such as weakened memory and learning capability. The underlying mechanisms of DCI are complex and not yet fully elucidated. On top of that, its clinical therapeutic options are limited due to their focus on merely some single targets and significant adverse effects, which complicates the fulfillment of treatment goals. Natural products derived from Chinese materia medica are characterized by their "multiple components, multiple targets, and holistic regulation", exhibiting immense potential for the prevention and treatment of DCI. These products are involved in various mechanisms, including the alleviation of insulin resistance, improvement of abnormal blood glucose levels, inhibition of oxidative stress, reduction of neuroinflammation, modulation of endoplasmic reticulum stress, and provision of neuroprotection. A comprehensive summary is made in this paper to explore the targeted effects and associated mechanisms of natural products from Chinese materia medica in the prevention and treatment of DCI, aiming to provide valuable insights for the research and treatment of DCI in traditional Chinese medicine.

Keywords: diabetes milletus; cognitive impairment; Chinese materia medica; mechanism

作者简介：戚 畅（2000—），女，硕士，主要从事中医内科学脑病方向研究

＊通信作者：王庆伟，电子信箱-190953222@qq.com

糖尿病（diabetes mellitus，DM）是以高血糖为主要特征的、可引起多种急、慢性并发症的慢性代谢性疾病，并发症多、服药周期长，严重威胁人类健康，给家庭和社会造成了沉重的经济负担。糖尿病认知功能障碍（DCI）是糖尿病的一种并发症，主要由长期高血糖状态和微小血管病变引起，可造成短暂或不可逆性认知功能障碍，主要表现为记忆、学习、语言、运动、感知、注意力中的一项或多项功能受损。糖尿病全球发病率持续上升，预计2040年将影响约6.42亿人[1]。2021年全球糖尿病相关卫生支出达9 660亿美元，预计2045年达10 540亿美元[2]。研究[3]显示＞65岁糖尿病患者的认知功能障碍发病率为13%，＞75岁患者发病率达24%。糖尿病认知功能障碍发病可能与糖代谢异常、胰岛素抵抗、氧化应激、神经炎症、神经递质及可塑性异常、内质网应激、细胞凋亡等机制密切相关。2型糖尿病患者认知功能障碍发病风险显著增高，发生阿尔茨海默病（AD）、血管性认知障碍（VaD）、轻度认知功能障碍（MCI）风险分别是非糖尿病患者的1.46、1.48、1.21倍，且发病年龄越早，痴呆风险越高[4-5]。

目前，临床主要使用磺脲类、二甲双胍、噻唑烷二酮类、GLP-1RA等降糖药和ChEI、美金刚等抗痴呆药物延缓糖尿病认知功能障碍发生与进展，现有治疗多为对症治疗，临床获益有限，证据尚不充分，存在靶点单一和不良反应等问题,尚无针对糖尿病认知功能障碍的特效药物。糖尿病认知功能障碍属中医学“消渴”合并“痴呆”“健忘”“呆病”范畴。中医药防治糖尿病及认知疾病历史悠久，具有多成分、多靶点、不良反应少等潜在优势。现代研究提示，中药天然产物对糖尿病认知功能障碍可能具有治疗作用，能够针对其复杂的病理网络发挥多途径协同效应。具体药物及机制见表1。

1 中药天然产物改善糖尿病认知功能障碍胰岛素抵抗的作用机制

胰岛素主要是由胰岛β细胞分泌，不仅是一种蛋白质激素，还是一种神经营养因子。研究[6]表明，胰岛素广泛存在大脑皮质、海马体和下丘脑等脑区，各类神经细胞均表达胰岛素受体，不同亚型介导了脑内区域特异性功能。胰岛素抵抗（insulin resistance，IR）是指胰岛素靶组织对其反应的敏感性降低，从而使胰岛素无法发挥应有的降糖效应。研究[7]表明，胰岛素抵抗、2型糖尿病与认知障碍密切相关，较高的血浆胰岛素水平和胰岛素抵抗与老年2型糖尿病患者的注意力、执行功能下降及记忆障碍有关。

1.1 PI3K/Akt/GSK-3β通路的调控作用 磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B（3-phosphoinositide kinase/protein kinase B，PI3K/Akt）信号通路和丝裂原激活蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）通路是胰岛素抵抗引起糖尿病认知功能障碍的关键通路。胰岛素受体底物（IRS）磷酸化激活PI3K/Akt通路，导致糖原合成酶激酶-3β（glycogen synthase kinase-3β，GSK-3β）过表达。Tau蛋白过度磷酸化和Aβ沉积是认知功能障碍患者典型的病理特征，GSK-3β参与tau蛋白过度磷酸化，可加剧神经元变性和突触可塑性损伤。胰岛素信号系统对调控tau蛋白磷酸化平衡至关重要，且Akt是GSK-3β（Ser9）的主要上游抑制激酶。

研究[8]表明，中药天然产物可通过PI3K/Akt通路调节代谢、改善胰岛素抵抗并抑制GSK3β等异常表达，从而改善认知，在C57BL/6J小鼠高脂饮食（HFD）诱导的肥胖模型中，α-亚麻酸能够调节胰岛素水平，抑制胰岛素抵抗指数的增加，改善认知功能障碍。晚期糖化终末产物（AGEs）是糖代谢紊乱的病理产物，通过干扰胰岛素受体底物磷酸化，激活炎症和氧化应激等机制引发胰岛素抵抗；PI3K/Akt信号通路的过度抑制也会增加AGE的积累，从而形成恶性循环。在AGE诱导的HT22细胞模型中，桑皮黄酮化合物通过改变下游信号分子Akt、IκB-α、GSK3-α、GSK3-β、p38MAPK以及NF-κBp65的磷酸化水平，发挥神经保护作用[9]。

1.2 PI3K/Akt/mTOR通路的调控作用 PI3K/Akt通路的激活通过调控下游mTOR复合体（mTORC1）来影响细胞生长与代谢，此过程涉及解除TSC2（mTORC1的负调控因子）的抑制作用，调节细胞对胰岛素的敏感性。在HFD-STZ诱导的糖尿病认知功能障碍大鼠模型中，棕榈参调节大鼠海马组织和BV2细胞中PI3K/Akt/mTOR和JAK2/STAT3蛋白表达，促进PI3K/Akt/mTOR的磷酸化，抑制JAK2/STAT3蛋白磷酸化[10]，有助于恢复神经细胞对胰岛素的敏感性，从而改善认知功能障碍。在HFD肥胖小鼠和ob/ob基因小鼠中，石杉碱甲通过显著上调胰岛素水平，降低皮质β-分泌酶（BACE1）的表

达，减少Aβ沉积，从而改善认知功能损害[11]。

2 中药天然产物改善糖尿病认知功能障碍氧化应激的作用机制

氧化应激（oxidative stress，OS）是糖尿病及其并发症的促成因素。活性氧（ROS）、活性氮（RNS）和脂质过氧化物（如丙二醛（malonaldehyde，MDA）等是氧化应激的典型标志物。脑组织因高耗氧率、富脂质及抗氧化酶相对较少等生理特点，容易受到氧化应激损伤，导致神经元损伤和突触丢失。高血糖可通过削弱超氧化物歧化酶等抗氧化酶活性，增加氧自由基生成，诱发神经元凋亡和坏死。氧化应激还可激活小胶质细胞和星形胶质细胞，释放肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、白细胞介素-6（IL-6）和IL-1β等促炎因子，引发神经炎症，并通过激活NF-κB、JNK等通路加剧炎症反应。慢性糖尿病患者的炎症状态可异常激活JNK、IKK和PKR，促进IRS-1丝氨酸磷酸化，加剧胰岛素抵抗，损害海马功能。氧化应激导致的氧化-抗氧化失衡同样能引起IRS-1丝氨酸磷酸化，损害胰岛素信号，并促进β分泌酶表达和Aβ产生。综上，2型糖尿病中的胰岛素抵抗、炎症和氧化应激相互交织，共同促使神经元功能障碍和认知下降。

2.1 Akt/Nrf2通路的调控作用 Akt/Nrf2信号通路是细胞内重要的信号网络，通过Akt与核因子E2相关因子2（Nrf2）的协同调控，在维持糖脂代谢的平衡、抗氧化应激及应对肥胖、糖尿病等代谢疾病方面发挥关键作用。PI3K/Akt通路作为核心枢纽，其活性下降不仅导致GSK-3β过度激活，还会通过抑制FoxO1转录因子减弱SOD2的表达，形成“胰岛素受体底物-氧化应激”恶性循环。中药黄芪甲苷能同时上调Akt磷酸化和SOD2活性，这种协同作用或是其优于单靶点药物的关键。黄芪甲苷在HFD-STZ诱导的C57BL/6J小鼠2型糖尿病模型中，通过调节Nrf2/Keap1/HO1/NQO1通路降低空腹血糖水平，同时抑制神经炎症，减少TNF-α、IL-6和IL-1β等炎症因子的表达，保护认知功能[12]。

2.2 KEAP1/Nrf2/HO-1通路的调控作用 KEAP1/Nrf2信号通路是抗氧化应激的重要途径，其核心由Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1（Keap1）和Nrf2组成的复合物能够与抗氧化反应元件（ARE）结合，调节抗氧化酶活性，其下游关键蛋白血红素加氧酶（HO-1）通过降解血红素产生抗氧化分子（如胆红素），清除活性氧，减轻损伤。草莓叶提取物在STZ诱导的SD大鼠糖尿病模型中，通过激活Nrf2/HO-1信号通路抑制MDA的过量生成，提高超氧化物歧化酶（SOD）和过氧化氢酶（CAT）的活性，显著降低活性氧、MDA、IL-6、TNF-α的mRNA的水平及凋亡相关的蛋白Caspase-3、Caspase-9的表达，减轻认知功能损害[13]。

2.3 Rho/ROCK通路的调控作用 Rho/ROCK通路过度激活会引发炎症反应的加剧，高血糖和代谢紊乱可能诱导该通路异常激活，进而促进活性氧生成，加剧氧化应激损伤，并抑制基质金属蛋白酶（MMP）的正常表达或活性，影响细胞外基质修复和血脑屏障完整性。在HFD-STZ诱导的DE大鼠模型中，小檗碱通过抑制Rho/ROCK通路升高MMP表达水平，同时降低活性氧水平[14]。

2.4 AChE/COX-2/NOX/NF-κB通路的调控作用 在STZ诱导的糖尿病大鼠模型中，芹菜素通过调节乙酰胆碱酯酶（AChE）/COX-2/NOX/NF-κB通路，提高SOD、CAT和GSH水平，降低MDA、COX-2、NF-κB、NOX及AChE的活性[15]，发挥抗氧化应激和神经保护作用，减轻脑组织损伤，改善认知功能损害情况。

2.5 其他干预机制 多种中药天然产物在糖尿病模型中显示出抗氧化应激潜力。在烟酰胺联合STZ诱导的Wistar大鼠2型糖尿病模型中，洋甘菊提取物通过降低血清MDA和AST活性，提高总抗氧能力（TAC）[16]。在STZ诱导的Wistar大鼠糖尿病模型中，橄榄提取物通过降低脑组织脂质过氧化反应，提高总巯基含量及CAT、SOD活性[17]。在STZ和四氧嘧啶诱导的SD大鼠糖尿病模型中，龙舌兰提取物调节大脑SOD、CAT、GPx和MDA水平，降低血糖并减轻体质量[18]。

3 中药天然产物改善糖尿病认知功能障碍神经炎症的作用机制

神经炎症指CNS中的免疫细胞（如小胶质细胞和星形胶质细胞）介导的炎症反应。在病理状态下，活化的小胶质细胞及外周入侵的淋巴细胞释放大量促炎性细胞因子、细胞毒性因子和过氧化物（如活性氧、AβPP等），导致神经细胞死亡并加剧炎症反应，形成恶性循环，最终导致认知功能障碍。糖尿病患者存在慢性全身性炎症状态，其IL-6、TNF-α等炎症标志物升高与认知能力下降显著相关。高血

糖状态抑制KEAP1/Nrf2/ARE通路，导致胰岛素抵抗和内皮功能障碍，影响PPAR通路并引发炎症和脂代谢紊乱，激活mTOR/NF-κB和Nrf2/HO-1通路，促进神经炎症和氧化应激，共同损害认知功能[19]。

3.1 NF-κB信号通路的调控作用 NF-κB信号通路是一个关键的炎症调控通路，通过与过氧化物酶体增殖物激活受体γ（PPAR-γ）的转录拮抗、NADPH氧化酶（NOX）产生活性氧的上游激活以及COX-2/AChE的下游效应，形成复杂的信号网络。岩白菜素在高糖诱导的BV2细胞模型及STZ诱导的SD大鼠糖尿病模型中，通过调控PPAR-γ/NF-κB通路，减轻海马区神经元损伤，降低炎症因子IL-1β、IL-6、TNF-α的表达，降低大脑葡萄糖和乳酸水平及糖酵解酶活性，增加海马组织PPARγ蛋白表达[20]。在AChE/COX-2/NOX/NF-κB通路中，AChE升高可激活NF-κB，进而上调COX-2表达，并正反馈增强NF-κB活性，进一步激活NOX产生活性氧，促进NF-κB释放，损伤组织并引发炎症。在HFD-STZ诱导的SD大鼠糖尿病模型中，雷公藤提取物能够增加PSD-95、SYT1等突触蛋白的合成，下调NF-κB、IKKα、TNF-α、IL-1β、IL-6的表达，抑制神经炎症，发挥神经保护作用[21]。

3.2 JNK通路的调控作用 JNK（氨基末端激酶）属于MAPK家族，JNK3主要在神经组织中表达。MAPK通路主要调控神经元和突触的生长修复及海马突触可塑性（如通过MLCK）[22]。二氢杨梅素可能通过JNK通路减少海马区p-JNK表达、炎症因子相关蛋白和铁蛋白沉积，有效缓解2型糖尿病大鼠海马铁死亡[23]。

3.3 CD44通路的调控作用 细胞表面糖蛋白CD44通路与炎症生成密切相关。松果菊苷在db/db小鼠中，通过CD44通路，降低了CD44的mRNA及蛋白表达水平，改善海马损伤，抑制tau蛋白过度磷酸化，保护认知功能[24]。

4 中药天然产物促进糖尿病认知功能障碍神经保护的作用机制

脑源性神经营养因子（BDNF）和神经生长因子（NGF）等神经营养因子（NTFs）能够促进胆碱能神经元的生长与分化，防止神经元退行性变。BDNF作为最丰富的NTF，主要在海马和皮层表达，通过与TrkB受体结合并触发其自身磷酸化发挥作用。BDNF表达异常会损害神经可塑性及神经元的存活、生长与分化。神经递质水平改变，如多巴胺、血清素、5-羟色胺（5-HT）异常，影响神经信号传递。在糖尿病患者中，脑内NGF和BDNF的基线水平常降低，导致损伤后NTFs代偿性升高，削弱神经元抵抗缺血、氧化应激等损伤的能力，引发退行性变。研究[25]表明，糖尿病患者血清BDNF水平升高与认知能力下降相关，提示糖尿病可能是认知障碍和BDNF异常的预测因素。

4.1 神经递质调节途径的调控作用 枣花提取物在STZ诱导的SD大鼠2型糖尿病模型中，通过提高乙酰胆碱（ACh）水平、降低AChE活性，增强胰岛β细胞功能，从而降低血糖、提高血浆胰岛素水平、增强CNS胆碱能活性[26]。

4.2 BDNF相关通路的调控作用 川陈皮素在STZ诱导的SD大鼠糖尿病模型中，可升高血清5-HT、褪黑素（MT）、5-甲基四氢叶酸（MTR）水平，同时降低海马组织CA1区Nrf2蛋白表达[27]。

4.3 其他干预机制 MPZ是外周神经系统（PNS）髓鞘的主要结构蛋白，在髓鞘形成和修复过程中起关键调控作用。决明子在STZ诱导的Balb/c小鼠1型糖尿病模型中，可逆转疼痛潜伏期阈值的降低，增加MPZ表达，促进髓鞘修复，改善糖尿病神经病变引起的疼痛阈值降低[28]。白藜芦醇在HFD加STZ诱导的2型糖尿病模型中，增加miRNA-21表达[29]，促进神经发生和血管生成，减轻脑损伤和神经功能障碍。

5 中药天然产物改善糖尿病认知功能障碍内质网应激的作用机制

内质网（ER）是调控蛋白质合成、折叠修饰及脂质代谢的关键细胞器，同时参与神经递质稳态维持。在糖尿病状态下，高糖、氧化应激及钙稳态失衡等因素可诱发内质网应激（ERS），导致未折叠蛋白反应（UPR）激活。研究表明，ERS通过双重机制加剧神经炎症：直接激活NLRP3炎症小体，促进IL-1β等炎症因子释放并诱发细胞焦亡；通过上调硫氧还蛋白互作蛋白（TXNIP）表达，解除其对NLRP3的抑制作用，形成ERS-TXNIP-NLRP3正反馈环路。此外，ERS诱发的活性氧爆发和线粒体功能障碍进一步放大炎症信号，共同参与糖尿病认知功能障碍的发病过程。中药天然产物能够通过通路调节，有效改善ERS。

5.1 ERS通路的调控作用 天麻素在db/db小鼠模型及高脂高糖饮食联合STZ诱导的SD大鼠糖尿病

模型中，通过降低血糖血脂异常、抑制海马 ERS 介导的凋亡[30]。槲皮素在 db/db 小鼠模型中，通过减少 NLRP3、ASC、裂解型 Caspase-1 及促炎因子的表达来发挥作用[31]。

5.2 TXNIP 通路的调控作用 中药天然产物对 ERS 的调控具有多靶点特性：通过调节分子伴侣蛋白（如 GRP78、PDI）促进错误折叠蛋白的降解，通过维持钙稳态抑制 IRE1α 过度活化。部分成分如白藜芦醇还能阻断 TXNIP 与硫氧还蛋白的解离，从而中断 ERS-NLRP3 的正反馈循环。研究表明，白藜芦醇在高脂高糖饮食联合 STZ 诱导的大鼠糖尿病模型中，通过多重机制发挥作用，包括逆转 miR-146a-5p 下调和硫氧还蛋白相互作用蛋白（TXNIP）上调，抑制 ERS，抑制 IL-1β 和 TNF-α 的升高[32]，改善 SIRT1 相关的学习记忆损伤，降低 TGF-β_1、TNF-α 及氧化亚硝基应激[33]。槲皮素在 db/db 小鼠模型中，通过上调 SIRT1 蛋白表达，抑制 ER 信号通路相关蛋白（如 PERK、IRE-1α、ATF6、eIF2α、BIP、PDI）的表达[34]。

6 中药天然产物改善糖尿病认知功能障碍细胞凋亡的作用机制

细胞凋亡是指为维持内环境稳定，由基因控制的细胞自主的有序死亡过程。细胞凋亡在糖尿病认知功能障碍中扮演着重要角色。在糖尿病状态下，高血糖、胰岛素抵抗、氧化应激、炎症反应等多种因素相互作用，可诱导神经细胞发生凋亡。促进凋亡的主要途径包括高血糖持续刺激通过 JNK 途径、CHOP 途径和 Caspase 激酶途径，影响 CHOP、Caspase-12 等凋亡相关蛋白的表达，促进细胞凋亡，导致神经细胞损伤和认知功能障碍。此外，NOX 途径激活被认为是糖尿病患者氧化应激增加的机制。研究[35]发现，间歇性禁食（IF）能够降低 NOX2、NOX4、8-OHdG 和 4-HNE 水平，抑制促凋亡因子 Bax 和裂解的 Caspase-3 水平，提高 1 型糖尿病小鼠的记忆能力。

6.1 NOX2/NOX4 通路的调控作用 氧化苦参碱在高脂高胆固醇 STZ 诱导的糖尿病大鼠模型及葡萄糖诱导的 SH-SY5Y 细胞损伤模型中，能够下调 NOX2、NOX4 及 Caspase-3 表达，降低 NOX 和 Caspase-3 的活性，从而减轻认知功能下降[36]。

6.2 JNK 通路的调控作用 组蛋白脱乙酰基酶 4（HDAC4）是神经元中的一种重组蛋白，能够抑制抗凋亡基因（如 Bcl-2）的表达，促进细胞凋亡。此外，HDAC4 通过调控 JNK 通路影响凋亡信号的传导。绿茶在 1 型糖尿病大鼠模型中，可能通过抑制 JNK/MLCK 通路，增加 Bcl-2 表达；减少 Bax 表达，保护海马神经元免受凋亡并改善认知功能[37]。ERK 主要负责细胞增殖信号的传递，属于 MAPK 家族，与 JNK 同属一类，其通路调控细胞外信号向细胞核的传递。小檗碱在高脂饲料联合 STZ 诱导的大鼠模型中，通过下调海马 GRP78、CHOP、Caspase-12、Caspase-9 和 Caspase-3 的 mRNA 及蛋白的表达，抑制凋亡及 ERS 相关转录和蛋白表达，进而保护神经元[38]。

6.3 其他干预机制 β-细辛醚在高脂高糖饮食联合 STZ 诱导的 DE 大鼠模型中，能够降低脑内氧化应激和 Aβ 积聚，增加 BDNF 含量，并减少神经元凋亡[39]。在东莨菪碱诱导的 AD 模型及脂多糖/β 淀粉样蛋白处理的细胞中，紫菀提取物通过调节 ChAT 活性和 Bcl-2 相关抗凋亡通路，影响神经活性配体-受体相互作用基因表达，抑制 Aβ 积累，改善记忆功能障碍[40]。

7 讨论

综上所述，糖尿病认知功能障碍不仅显著降低患者的生活质量，还给家庭和社会带来了沉重的经济负担。目前，糖尿病认知功能障碍的发病机制复杂，涉及胰岛素抵抗、氧化应激、神经炎症、ERS 和细胞凋亡等多种相互交织的病理过程，构成复杂的调控网络。现有的临床治疗药物存在靶点单一、不良反应明显等局限性，难以满足糖尿病认知功能障碍的治疗需求。中药天然产物在防治糖尿病认知功能障碍方面展现出独特优势和巨大潜力，不仅具备完整的理论基础，还能够突破传统单一靶点的治疗思路，通过多途径、低副作用的综合治疗，有效应对糖尿病认知功能障碍复杂的病理机制。例如，荔枝提取物可同时作用于胰岛素信号传导、FGF21 依赖性能量代谢途径、AMPK/PGC-1α 通路和 mTOR 自噬等多个靶向途径，调节机体胰岛素通路、线粒体功能代谢和自噬等，保护神经功能，改善认知功能障碍。小檗碱则能同时减轻糖尿病海马组织的炎症反应、胆碱能和胰岛素信号缺陷，保护空间学习和记忆能力。比较黄酮类成分（芹菜素、槲皮素）的结构发现，B 环邻二酚羟基的存在使其可通过螯合铁离子抑制 Fenton 反应，而 C_2=C_3 双键则增强与

Keap1蛋白的疏水结合。这提示未来可针对性地进行结构修饰，平衡血脑屏障穿透性与抗氧化活性。这种多靶点协同作用能更全面地干预糖尿病认知功能障碍复杂的病理过程，是中药应对糖尿病认知功能障碍复杂病理网络的优势所在。

然而，当前研究仍存在局限，部分中药成分的具体作用机制尚未完全阐明，且临床研究相对匮乏，多数成果仍停留在动物和细胞实验阶段，缺乏大规模临床试验验证。当前动物实验多采用急性高血糖模型，但临床糖尿病认知功能障碍患者常伴有慢性低度炎症。未来研究应着力于深入机制探索，引入高脂饮食联合慢性应激的复合模型，更真实模拟“久病入络”的病理过程。阐明关键作用靶点及其参与的信号通路互作网络；加强临床转化，积极开展大规模、多中心临床试验，验证其安全性和有效性；优化制剂工艺，改进中药复方及剂型，提高生物利用度和稳定性，推动中药天然产物在糖尿病认知功能障碍临床治疗中的广泛应用和转化。本文可为深入研究中药治疗糖尿病认知功能障碍的具体机制及挖掘有效成分、寻找靶点提供参考。

表1 中药天然产物对DCI的治疗作用

作用类别	有效成分	模型	核心机制	相关通路	参考文献
胰岛素抵抗调节	α-亚麻酸	C57BL/6J小鼠加高脂饮食（HFD）诱导的肥胖模型	激活PI3K/Akt/GSK3β通路，降低促炎细胞因子的水平、胰岛素水平和胰岛素抵抗指数可能通过降低	PI3K/Akt/GSK3β信号通路	[8]
	桑皮黄酮化合物	AGE诱导的HT22细胞模型	调节Akt、GSK3-α/β磷酸化，拮抗AGEs损伤	PI3K/Akt/GSK3β信号通路	[9]
	棕榈参	高脂肪、高糖食物联合STZ诱导的DCI大鼠模型	双重调控PI3K/Akt/mTOR（激活）和JAK2/STAT3（抑制）	PI3K/Akt/mTOR信号通路	[10]
	石杉碱甲	HFD肥胖小鼠和基因ob/ob小鼠	降低皮质β-分泌酶（BACE1）表达，减少Aβ沉积	PI3K/Akt/mTOR信号通路	[11]
氧化应激抑制类	黄芪甲苷	C57BL/6J小鼠、高脂饮食、STZ诱导的T2DM模型	能通过Nrf2/Keap1/HO-1/NQO1通路降低T2DM小鼠的空腹血糖水平，降低TNF-α、IL-6和IL-1β的水平	Nrf2/Keap1/HO1/NQO1通路	[12]
	草莓叶提取物	SD大鼠加STZ诱导的糖尿病模型	上调SOD/CAT活性，降低ROS、MDA、IL-6、TNF-α、mRNA、Caspase-3和Caspase-9的蛋白表达	Nrf2/HO-1信号通路	[13]
	小檗碱	Wistar大鼠，高脂饮食STZ建立DE模型	抑制了Rho/ROCK通路，修复血脑屏障（MMP↑）并降低ROS水平	Rho/ROCK通路	[14]
	芹菜素	STZ诱导的糖尿病大鼠模型	升高SOD、CAT和GSH水平，降低MDA、COX 2、NF-κB和（NOx）和AChE活性	AChE/COX-2/NOX/NF-κB通路	[15]
	洋甘菊提取物	Wistar大鼠，加烟酰胺和STZ联合诱导的T2DM模型	可能降低血清中MDA、AST的活性，提高TAC水平，降低细胞应激水平	OS相关通路	[16]
	橄榄提取物	Wistar大鼠，STZ诱导的糖尿病模型	能是通过降低脑组织中脂质过氧化反应，提高脑组织中总巯基含量和CAT、SOD活性	JNK/MLCK通路	[17]
	龙舌兰提取物	SD大鼠，链脲佐菌素和四氧嘧啶诱导的糖尿病模型	调节大鼠大脑中的SOD、CAT、GPx和MDA水平，能够降低大鼠的血糖和减重	OS相关通路	[18]
神经炎症调控类	岩白菜素	高糖诱导的BV2细胞模型和SD大鼠加STZ诱导的糖尿病模型	通过PPAR-γ/NF-κB轴抑制IL-1β、TNF-α	PPAR-γ/NF-κB通路	[20]
	雷公藤提取物	SD大鼠，高脂饮食、STZ诱导糖尿病模型	增加突触蛋白（PSD-95/SYT1），下调NF-κB、IL-6	PI3KAkt/GSK3β通路	[21]

续表

作用类别	有效成分	模型	核心机制	相关通路	参考文献
神经保护类	二氢杨梅素	SD 大鼠，高脂饮食加 STZ 诱导糖尿病的模型	可能通过减少海马区 p-JNK 表达、炎症因子相关蛋白和铁蛋白沉积，有效缓解 T2DM 大鼠海马铁凋亡	JNK 通路	[23]
	松果菊苷	db/db 小鼠	ESH 能降低 CD44 的 mRNA 和蛋白表达，IRS1/PI3K/Akt 通路改善海马损伤和 tau 蛋白的过度磷酸化，从而保护小鼠认知功能	CD44 和 IRS1/PI3K/Akt 通路	[24]
	枣花提取物	SD 大鼠，STZ 诱导的 T2DM 模型	提高 ACh 水平，增强胆碱能活性，降低血糖水平、提高血浆胰岛素水平、提高 CNS 胆碱能活性	神经递质调节途径	[26]
	川陈皮素	SD 大鼠加 STZ 诱导的糖尿病模型	升高血清 5-HT、MT、MTR 水平，降低海马 CA1 区 Nrf2 蛋白表达	KEAP1-Nrf2 信号通路	[27]
	决明子	Balb/c 小鼠 STZ 诱导的 T1DM 模型	可以逆转疼痛潜伏期阈值的降低，增加 MPZ 的表达，下调 NfL 的表达	神经递质调节途径	[28]
	白藜芦醇	高脂饮食加 STZ 诱导的 T2DM 模型	上调 miRNA-21，改善胰岛素抵抗	神经递质调节途径	[29]
	天麻素	db/db 小鼠	抑制 ERS 相关凋亡（PERK/eIF2α）	ERS 通路	[30]
	槲皮素	db/db 小鼠模型	可能增加 SIRT 1 的蛋白表达，并降低 NLRP 3、接头蛋白 ASC 和裂解型 Caspase-1、促炎因子 IL-1β 和 IL-18 的表达	SIRT1/NLRP3 通路	[31]
内质网应激调节类	白藜芦醇	高脂、高糖饮食加 STZ 诱导的大鼠糖尿病模型	在体内和体外，白藜芦醇可能逆转了降低的 miR-146a-5p 和上调的硫氧还蛋白相互作用蛋白（TXNIP），并抑制了糖尿病诱导的白细胞介素（IL）-1β 和肿瘤坏死因子（TNF）-α 水平的升高。还可以通过降低体内和体外 ESR 相关蛋白的表达来抑制糖尿病诱导的 ESR	miR-146a-5p/TXNIP axis、SIRT1 调节通路	[32-33]
		SD 大鼠，高脂饮食加 STZ 诱导的 T2DM 模型	改善了与 SIRT1 增加相关的学习和记忆受损，并降低了 T2DM 动物血浆和大脑中的 TGF-β_1、TNF-α、氧化亚硝基应激和胆碱能活性	SIRT1 调节与 TGF-β_1 信号通路	
	槲皮素	db/db 小鼠模型	上调 SIRT1，抑制 NLRP3 炎症小体	SIRT1/ER 通路	[34]
细胞凋亡抑制	氧化苦参碱	高脂高胆固醇 STZ 诱导糖尿病大鼠模型；葡萄糖诱导的 SH-SY5Y 细胞损伤模型	通过抑制 NOX2 和 NOX4 降低了 ROS 水平和细胞凋亡，下调 NOX2、NOX4 和 Caspase-3 的表达，降低 NOX 和 Caspase-3 的活性，减轻糖尿病相关的认知功能下降	NOX2/NOX4 通路	[36]
	绿茶	1 型糖尿病大鼠模型	可能抑制 JNK/MLCK 通路来保护海马神经元凋亡，增加 Bcl-2 表达和减少 Bax 表达来减少海马神经元凋亡的发生，改善糖尿病大鼠的认知功能	JNK/MLCK 通路	[37]
	小檗碱	HFD-STZ 诱导的大鼠模型	可以抑制ER应激途径来保护神经元，降低了与内质网（ER）应激相关的mRNA转录和蛋白质表达，下调AD大鼠海马GRP78、CHOP、Caspase-12、Caspase-9和Caspase-3的mRNA和蛋白表达	JNK 信号通路	[38]
	β-细辛醚	SD 大鼠，加高糖高脂饮食、STZ 诱导 DE 的大鼠模型	能降低 DE 模型大鼠脑内氧化应激反应和 Aβ 的积聚，增加脑组织中 BDNF 的含量	BDNF 相关通路	[39]
	紫菀提取物	东莨菪碱诱导的 AD 模型、脂多糖或淀粉样蛋白 β 处理的细胞	通过调节 ChAT 活性和 Bcl2 相关的抗凋亡通路，影响神经活性配体−受体相互作用相关基因的表达和抑制 Aβ 积累	Bcl-2 相关抗凋亡通路	[40]

参考文献：

[1] OGURTSOVA K, DA ROCHA FERNANDES J D, HUANG Y, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040[J]. Diabetes Research and Clinical Practice, 2017, 128:40-50.

[2] PIGNALOSA F C, DESIDERIO A, MIRRA P, et al. Diabetes and cognitive impairment: A role for glucotoxicity and dopaminergic dysfunction[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(22):12366.

[3] FEIL D G, RAJAN M, SOROKA O, et al. Risk of hypoglycemia in older veterans with dementia and cognitive impairment: implications for practice and policy[J]. Journal of the American Geriatrics Society, 2011, 59(12):2263-2272.

[4] CHENG G, HUANG C, DENG H, et al. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies[J]. Internal Medicine Journal, 2012, 42(5):484-491.

[5] BARBIELLINI AMIDEI C, FAYOSSE A, DUMURGIER J, et al. Association between age at diabetes onset and subsequent risk of dementia[J]. Journal of the American Medical Association, 2021, 325(16):1640-1649.

[6] AFFUSO F, MICILLO F, FAZIO S. Insulin resistance, a risk factor for Alzheimer's disease: Pathological mechanisms and a new proposal for a preventive therapeutic approach[J]. Biomedicines, 2024, 12(8):1888.

[7] UMEGAKI H, KAWAMURA T, UMEMURA T, et al. Factors associated with cognitive decline in older adults with type 2 diabetes mellitus during a 6-year observation[J]. Geriatrics and Gerontology International, 2015, 15(3):302-310.

[8] ZHANG X, BAO J, ZHANG Y, et al. Alpha-linolenic acid ameliorates cognitive impairment and liver damage caused by obesity[J]. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy, 2024, 17:981-995.

[9] GAN W J, GAO C L, ZHANG W Q, et al. Kuwanon G protects HT22 cells from advanced glycation end product-induced damage[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2021, 21(5):425.

[10] YONG S, YUHAN Z, SHANSHAN C, et al. The effect and mechanism of palmar ginseng in type 2 diabetic cognitive impairment[J]. Heliyon, 2024, 10(12):e32525.

[11] WANG H Y, WU M, DIAO J L, et al. Huperzine A ameliorates obesity-related cognitive performance impairments involving neuronal insulin signaling pathway in mice[J]. Zhongguo Yao Li Xue Bao, 2020, 41(2):145-153.

[12] ZHANG Y, YUAN Y, ZHANG J, et al. Astragaloside IV supplementation attenuates cognitive impairment by inhibiting neuroinflammation and oxidative stress in type 2 diabetic mice[J]. Frontiers in Aging Neuroscience, 2022, 14: 1004557.

[13] ZHANG L, MA Q, ZHOU Y. Strawberry leaf extract treatment alleviates cognitive impairment by activating Nrf2/HO-1 signaling in rats with streptozotocin-induced diabetes [J]. Frontiers in Aging Neuroscience, 2020, 12:201.

[14] TIAN L, RI H, QI J, et al. Berberine elevates mitochondrial membrane potential and decreases reactive oxygen species by inhibiting the Rho/ROCK pathway in rats with diabetic encephalopathy[J]. Molecular Pain, 2021, 17: 1744806921996101.

[15] ABDULRASHEED-ADELEKE T, LAWAL B, AGWUPUYE E I, et al. Apigetrin-enriched Pulmeria alba extract prevents assault of STZ on pancreatic β-cells and neuronal oxidative stress with concomitant attenuation of tissue damage and suppression of inflammation in the brain of diabetic rats[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2023, 162:114582.

[16] HEIDARIANPOUR A, MOHAMMADI F, KESHVARI M, et al. Ameliorative effects of endurance training and Matricaria chamomilla flowers hydroethanolic extract on cognitive deficit in type 2 diabetes rats[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2021, 135:111230.

[17] ASGHARI A A, HOSSEINI M, BAFADAM S, et al. *Olea europaea* L. (olive) leaf extract ameliorates learning and memory deficits in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Avicenna Journal of Phytomedicine, 2022, 12(2):163-174.

[18] ALEEM A, SHAHNAZ S, JAVAID S, et al. Chronically administered Agave americana var. marginata extract ameliorates diabetes mellitus, associated behavioral comorbidities and biochemical parameters in alloxan-induced diabetic rats[J]. Saudi Pharmaceutical Journal, 2022, 30(10): 1373-1386.

[19] MARIONI R E, STRACHAN M W, REYNOLDS R M, et al. Association between raised inflammatory markers and cognitive decline in elderly people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study[J]. Diabetes, 2010, 59(3): 710-713.

[20] YU W, LUO R, HE C, et al. Bergenin mitigates neuroinflammatory damage induced by high glucose: insights from Zebrafish, murine microbial cell line, and rat models[J]. Frontiers in Pharmacology, 2024, 15:1339178.

[21] ZHOU Q, GUO X, CHEN T, et al. The neuroprotective role of celastrol on hippocampus in diabetic rats by inflammation restraint, insulin signaling adjustment, Aβ reduction and synaptic plasticity alternation[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2024, 179:117397.

[22] BARONE E, DI DOMENICO F, PERLUIGI M, et al. The interplay among oxidative stress, brain insulin resistance and AMPK dysfunction contribute to neurodegeneration in type 2 diabetes and Alzheimer disease[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2021, 176:16-33.

[23] WANG Z, FENG S, LI Q, et al. Dihydromyricetin alleviates

hippocampal ferroptosis in type 2 diabetic cognitive impairment rats via inhibiting the JNK-inflammatory factor pathway[J]. Neuroscience Letters, 2023, 812:137404.

[24] QIN F, YAN Y, YANG N, et al. Beneficial effects of echinacoside on cognitive impairment and diabetes in type 2 diabetic db/db mice[J]. Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes, 2024, 132(8):420-430.

[25] SUMBUL-SEKERCI B, SEKERCI A, PASIN O, et al. Cognition and BDNF levels in prediabetes and diabetes: A mediation analysis of a cross-sectional study[J]. Frontiers in Endocrinology, 2023, 14:1120127.

[26] MANI V, ARFEEN M, SAJID S, et al. Aqueous Ajwa dates seeds extract improves memory impairment in type-2 diabetes mellitus rats by reducing blood glucose levels and enhancing brain cholinergic transmission[J]. Saudi Journal of Biological Sciences, 2022, 29(4):2738-2748.

[27] 郑佳,刘丽,田玉娜,等. 川陈皮素治疗糖尿病大鼠认知功能障碍的实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(1):79-82.

[28] KHAN M, RIAZ H, JATALA F H, et al. Prevention of chronic diabetic neuropathy and diabetes-associated cognitive impairment using medicinal herbs (*Cassia angustifolia* and *Nigella sativa*)[J]. The Yale Journal of Biology and Medicine, 2024, 97(2):141-152.

[29] EL-SAYED N S, ELATREBI S, SAID R, et al. Potential mechanisms underlying the association between type II diabetes mellitus and cognitive dysfunction in rats: a link between miRNA-21 and Resveratrol's neuroprotective action [J]. Metabolic Brain Disease, 2022, 37(7):2375-2388.

[30] MU Z H, ZHAO Z M, YANG S S, et al. Gastrodin ameliorates cognitive dysfunction in diabetes by inhibiting PAK2 phosphorylation[J]. Aging (Albany NY), 2023, 15(16): 8298-314.

[31] HU T, LU X Y, SHI J J, et al. Quercetin protects against diabetic encephalopathy via SIRT1/NLRP3 pathway in db/db mice[J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2020, 24(6):3449-3459.

[32] HU Y, ZHANG Q, WANG J C, et al. Resveratrol improves diabetes-induced cognitive dysfunction in part through the miR-146a-5p/TXNIP axis[J]. The Kaohsiung Journal of Medical Sciences, 2023, 39(4):404-415.

[33] SINGH A, BODAKHE S H. Resveratrol attenuates behavioural impairment associated with learning and memory in rats with diabetes induced by a high-fat diet and streptozotocin[J]. British Journal of Pharmacology, 2022, 179(19): 4673-4691.

[34] HU T, SHI J J, FANG J, et al. Quercetin ameliorates diabetic encephalopathy through SIRT1/ER stress pathway in db/db mice[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(8):7015-7029.

[35] XIONG F, JIANG K, WU Y, et al. Intermittent fasting alleviates type 1 diabetes-induced cognitive dysfunction by improving the frontal cortical metabolic disorder[J]. Biochimica et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease, 2023, 1869(7):166725.

[36] HUANG Y, LI X, ZHANG X, et al. Oxymatrine ameliorates memory impairment in diabetic rats by regulating oxidative stress and apoptosis: Involvement of NOX2/ NOX4[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2020, 2020: 3912173.

[37] XU Y, LIU S, ZHU L, et al. Green tea protects against hippocampal neuronal apoptosis in diabetic encephalopathy by inhibiting JNK/MLCK signaling[J]. Molecular Medicine Reports, 2021, 24(2):575.

[38] XUAN W T, WANG H, ZHOU P, et al. Berberine ameliorates rats model of combined Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus via the suppression of endoplasmic reticulum stress[J]. 3 Biotech, 2020, 10(8):359.

[39] CAI J, CAI M, XIA W, et al. Explore the mechanism of β -asarone on improving cognitive dysfunction in rats with diabetic encephalopathy[J]. Journal of Alzheimer's Disease Reports, 2022, 6(1):195-206.

[40] LEE S E, PARK S, JANG G Y, et al. Extract of *Aster koraiensis* Nakai leaf ameliorates memory dysfunction via anti-inflammatory action[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(6):5765.

（**责任编辑**：张海洋 **收稿日期**：2025-07-30）