◇ 综述与讲座 ◇

http://www.cjcpt.com
2026 Aug; 31(8): 1112-1126

钩藤及其单体干预中枢神经系统疾病的作用机制研究进展

姚景曦，魏钰舒，袁文君，魏　星，孙可馨，尚　菁，史正刚

甘肃中医药大学中医临床学院，兰州 730000，甘肃

摘要　中枢神经系统（central nervous system，CNS）疾病是全球热点关注疾病类型，已严重影响全球健康并造成巨大经济负担。中医药治疗CNS疾病具有理论及临床双重优势。钩藤作为应用千年的平肝息风药，能够通过多途径、多靶点在CNS疾病的治疗中发挥重要作用。研究表明，钩藤吲哚类生物碱是其主要活性成分，钩藤碱、异钩藤碱等是钩藤治疗CNS疾病的主要物质基础。其活性成分能够通过抗炎、抗氧化、抑制细胞凋亡、促进自噬、抑制β淀粉样蛋白沉积及Tau蛋白异常磷酸化等途径发挥作用。本文通过系统性总结钩藤及其单体干预阿尔茨海默病、帕金森病、癫痫及抑郁症等常见CNS疾病的作用机制，以期为钩藤在CNS疾病中的进一步研究及临床应用提供参考，为研究者了解钩藤治疗CNS疾病的研究进展及不足提供一定帮助。

关键词　钩藤；钩藤碱；异钩藤碱；中枢神经系统疾病；阿尔茨海默病

中图分类号：R285；R277.7
文献标志码：A
文 章 编 号：1009-2501(2026)08-1112-15
doi: 10.12092/j.issn.1009-2501.2026.08.012

钩藤为茜草科植物钩藤 *Uncaria rhynchophylla* (Miq.) Miq. ex Havil.、大叶钩藤 *Uncaria macrophylla* Wall.、毛钩藤 *Uncaria hirsute* Havil.、华钩藤 *Uncaria sinensis* (Oliv.) Havil.或无柄果钩藤 *Uncaria sessilifructus* Roxb.的带钩茎枝，广泛分布于我国长江以南的大部分地区[1]。其首载于汉代医家陶弘景所著《名医别录》之中，具有息风定惊、清热平肝之功，且能够与多种平肝息风药如天麻、全蝎、石决明等配伍加强其治疗作用，于临床应用广泛。

中枢神经系统（central nervous system，CNS）疾病是指由遗传、发育、代谢、中毒、感染、免疫、创伤、肿瘤等多种原因引起的脑和/或脊髓结构损伤及功能紊乱从而导致神经功能障碍的疾病总称。包括神经退行性疾病、脑血管疾病、神经精神疾病、发育性障碍及癫痫（epilepsy，EP）等[2]。中医理论认为，钩藤可用于治疗以肝风内动、肝阳上亢为核心病机的病症，而这恰为大部分CNS疾病的中医病机。同时现代药理研究进一步阐明了钩藤及其单体在CNS疾病中的独特治疗作用。两者协同为钩藤的应用提供了理论及实验的双重依据[3]。因此，本文拟通过系统综述钩藤及其单体的关键药理作用及其在常见CNS疾病中发挥治疗作用的具体机制及作用靶点，以期为钩藤的深入研究、CNS疾病的新药开发及临床治疗提供一定参考。

1　钩藤主要有效成分

钩藤中的化学成分主要涵盖生物碱、萜类、黄酮类、甾体类及其他化合物。其中单萜吲哚生物碱是其主要物质基础，也是其发挥药理学作用的关键[4]。包括四环单萜吲哚类如毛钩藤碱、去氢毛钩藤碱，四环单萜吲哚氧化物类如钩藤碱（rhynchophylline，RN）和异钩藤碱（isorhynchophylline，IRN），五环单萜吲哚氧化物类如钩藤苷B、钩藤苷C等[5]。钩藤在临床应用时并无特殊炮制工艺，但钩藤中的生物碱类成分热稳定性差，RN与IRN在长时间煎煮过程中易发生酯键水解，导致含量降低。因此，在临床应用中钩藤需“后下”以最大限度促进活性物质溶出，保证其药理作用[6]。但RN作为钩藤代表性成分也存在溶解度差、生物利用度低及药代动力学受限等问

2025-10-13 收稿　2025-12-03 修回
国家自然科学基金（82460951）
姚景曦，男，博士研究生，研究方向：中医药防治小儿心肝系统疾病研究。
E-mail: yaojx2pdcm@126.com
史正刚，通信作者，男，博士，主任医师，教授，博士生导师，研究方向：小儿精神神经疾病的防治研究。
E-mail: shizhenggang007@163.com

题，基于新型纳米材料技术的应用使得钩藤得以突破传统给药方式的不足[7]。此外高通量技术的应用，可在基因、转录、蛋白质和代谢水平揭示钩藤发挥生物功能的机制及作用靶点，而代谢组学的应用对于安全性评估也具有重要意义。研究表明，钩藤的代谢标志物及主要代谢途径包括去甲基化、脱氢、羟基化和去糖基化[8]。中药安全性也是在临床应用中关注的焦点话题，在代谢过程中，钩藤可能与其他药物发生相互作用进而引发毒性，这主要与其给药剂量与频率相关[9]。研究表明，采用滴丸、固体脂质纳米颗粒等新型制剂可以有效降低钩藤口服毒性[10-11]。因此，在临床应用中也需按照药典相关规范控制给药剂量及频率，在保证用药安全的前提下充分发挥药物疗效。

2　钩藤及其单体主要药理作用

钩藤及其单体具有多方面的药理特性，能够通过多靶点、多通路发挥出对神经系统、心血管系统、内分泌系统及肿瘤疾病的治疗作用[5,12]。根据钩藤归“心、肝”经的药性理论及临床应用实践与现代药理研究发现，CNS 疾病是钩藤及其单体的主要干预范围，钩藤在 CNS 疾病的治疗中能够发挥神经保护、抑制神经炎症、抑制氧化应激、抑制细胞凋亡等药理作用，从而达到治疗 CNS 疾病的目的。钩藤及其单体干预 CNS 疾病的作用机制详见 Fig.1。

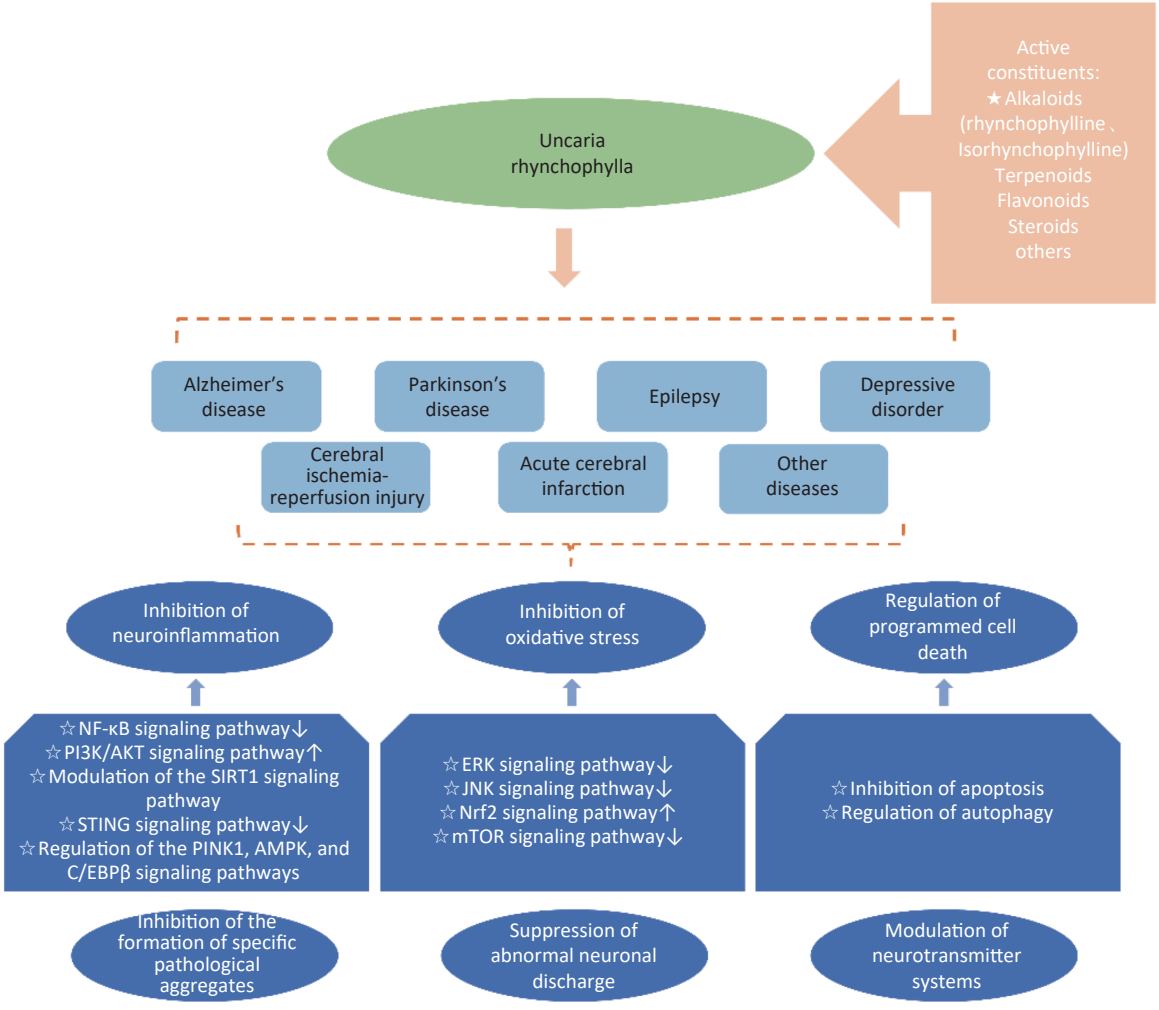


Fig.1　Mechanisms of *Uncaria rhynchophylla* and its monomers in intervening CNS diseases

2.1　抑制神经炎症　神经炎症是指在 CNS 中由感染、创伤、毒素、缺血等因素引起的炎症反应。作为先天免疫机制激活的复杂过程，神经炎症主要表现为促炎细胞因子释放增加、固有免疫细胞激活及最终引发的组织损伤[13]。神经炎症具有双重作用，初期及急性的神经炎症有利于神经元修复并维持内环境稳定，而慢性和过度激活的神经炎症可导致突触功能障碍、神经元死亡和神经发

生抑制[14]。神经炎症密切参与了大多数 CNS 疾病的发病过程，是治疗 CNS 疾病的共同干预靶点[15]。例如在阿尔茨海默病（Alzheimer's disease, AD）中，小胶质细胞（microglia, MG）活化是 AD 的早期事件，其对 Aβ 沉积的形态学特征、病理进展及 AD 患者的临床表型均具有重要影响[16]。通过检测脑脊液或血液样本中的炎症标志物，以及开发转运蛋白配体等 MG 的正电子发射断层扫描示踪剂，进一步证实了 AD 存在持续的慢性炎症成分[17]。研究表明，钩藤及其单体能够通过抑制 AD、帕金森病（Parkinson's disease, PD）、EP、抑郁症（depressive disorder, DD）、脑缺血/再灌注损伤（cerebral ischemia-reperfusion injury, CIRI）、急性脑梗死（acute cerebral infarction, ACI）等 CNS 疾病过程中的神经炎症发挥治疗作用。研究发现，毛钩藤碱、柯诺辛、IRN、RN 等钩藤生物碱普遍具有抑制相应模型 MG 活化及促炎因子释放，促进抑炎因子释放的作用[18-23]。但不同的单体，在不同的疾病模型中发挥作用的靶点及通路有所区别。

2.1.1　抑制 NF-κB 相关信号通路　在哺乳动物中核因子 κB（nuclear factor-kappa B, NF-κB）家族主要有 5 个成员，由于共享保守的 Rel 同源域，NF-κB 转录因子家族的任意两个成员可形成同源二聚体或异源二聚体，这些二聚体与 κB 抑制蛋白（inhibitor of kappa B, IκB）结合后以非活性形式滞留在细胞质中[24]。多种免疫刺激可通过经典与非经典通路诱导 NF-κB 复合物活化。NF-κB 能够通过驱动促炎细胞因子如肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-alpha, TNF-α）、白介素-1（interleukin-1, IL-1）、IL-6、趋化因子和细胞黏附分子的表达促进炎症。尽管两种激活方式在信号机制和功能上存在显著差异，但它们都在免疫炎症反应、细胞存活与增殖相关关键基因的转录与调控中发挥关键作用[25]。在细胞层面，Yuan 等[26]描述了钩藤有效成分 RN 和 IRN 对于脂多糖（lipopolysaccharide, LPS）诱导 MG 的抗炎效应，具体表现为抑制 TNF-α、IL-1β 及一氧化氮（nitric oxide, NO）的产生，下调一氧化氮合酶（inducible nitric oxide synthase, iNOS）表达，同时抑制细胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase, ERK）与 p38 丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase, MAPKs）的磷酸化，以及减少 IκBα 的降解。同时，Song 等[27]研究发现，RN 还可显著减少原代 MG 中 NF-κB 下游关键效应分子前列腺素 E2（Prostaglandin E2, PGE2）、单核细胞趋化蛋白-1（monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1）及环氧化酶-2（cyclooxygenase-2, COX-2）表达水平，发挥抗炎作用。在动物模型中，徐利等[22]使用 6-羟基多巴胺（6-hydroxydopamine, 6-OHDA）对 SD 大鼠进行造模后研究发现，毛钩藤碱抑制神经炎症的作用可能与其降低 p-IκBα、NF-κB p65 蛋白表达水平有关。Deng 等[28]在大脑中动脉阻塞（middle cerebral artery occlusion, MCAO）再灌注损伤大鼠模型上的研究同样证实，IRN 能够抑制 IκB-α 降解、NF-κB p65 活化、趋化因子受体 1（C-X3-C motif chemokine receptor 1, CX3CR1）表达，发挥抗 MG 活化及神经炎症的作用。在对于 EP 的研究中同样发现钩藤提取物及 RN 能够降低海人酸诱导 EP 模型大鼠超氧阴离子活性以及 ED1、nNOS、iNOS 免疫反应阳性细胞数量，抑制 NF-κB 与激活蛋白-1（activating protein-1, AP-1）DNA 结合活性及 MAPK、磷酸化 c-Jun N 末端激酶（c-Jun N-terminal kinase, JNK）水平，升高巨噬细胞移动抑制因子（macrophage migration inhibitory factor, MIF）、亲环素 A（cyclophilin A, CypA）表达。表明钩藤能够通过抑制 MG 活化，调控炎症与免疫反应发挥抗癫痫作用[29-32]。Toll 样受体（toll-like receptors, TLRs）是主要表达于小胶质细胞及其他免疫细胞、非免疫细胞表面的固有免疫受体，在识别外源性和内源性刺激、触发炎症反应中发挥关键作用[33-34]。Ho 等[35]通过基因表达谱进行分析发现，钩藤提取物与 RN 可调控 SD 大鼠皮质与海马体中 TLRs 信号通路。Zhang 等[36]通过使用 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶盐酸盐（1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine hydrochloride, MPTP）造模后发现，钩藤生物碱能够显著抑制小鼠纹状体及 BV-2 细胞中 TLR4、NOD 样受体蛋白 3（NOD-like receptor protein 3, NLRP3）及 COX2、NF-κB 的表达。表明 RN 能够通过抑制 TLR4/NLRP3/COX2 信号通路减轻 MPTP 诱导的 PD 模型小鼠的炎症反应。

2.1.2　激活 PI3K/AKT 相关信号通路　磷脂酰肌醇 3 激酶（phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K）/蛋白激酶 B（protein kinase B, AKT）信号通路并不局限于炎症的调控，还参与细胞代谢、增殖、存活等生物过程。生长因子、细胞因子等信号分子与细胞表面受体酪氨酸激酶或 G 蛋白偶联受体结合后，可促进 PI3K 催化生成磷脂酰肌醇三磷酸，并

作为第二信使激活 AKT[37]。研究表明 PI3K/AKT 与 NF-κB 信号通路之间存在交叉对话，炎症因子可通过 PI3K/AKT 通路激活 NF-κB 信号通路发挥促炎作用[24]。Xu 等[38]通过在 SD 大鼠侧脑室注射链脲佐菌素（Streptozotocin, STZ）以构建 AD 模型并运用钩藤提取物进行干预后发现，钩藤提取物能够逆转 tau 磷酸化并降低 IL-6、IL-1β、TNF-α 等促炎物质水平，并升高 Akt 和糖原合酶激酶-3β（glycogen synthase kinase-3 beta, GSK-3β）磷酸化水平。这表明钩藤提取物能够通过调控 Akt/GSK-3β 通路减轻神经炎症并抑制 tau 蛋白过度磷酸化，从而显著改善大鼠的认知与记忆障碍。Xian 等[19]通过对 ICR 小鼠进行慢性轻度不可预测应激法（chronic unpredictable mild stress, CUMS）造模发现，IRN 能够增加 GSK-3β 与 Akt 磷酸化水平，抑制 NF-κB 结合活性。而 PI3K/Akt 抑制剂可完全阻断 IRN 的抗抑郁作用。这表明 IRN 的类抗抑郁作用可能是通过调控 PI3K/Akt/GSK-3β 信号通路，进而提升神经营养因子水平、减轻神经炎症反应来实现的。

2.1.3　调控 SIRT1 相关信号通路　作为沉默信息调节因子（sirtuin, SIRT）家族中研究最广泛的成员，SIRT1 通过脱乙酰化组蛋白或其他多种细胞质底物参与调控细胞生物学功能及代谢过程。大量证据证实，SIRT1 在氧化应激、炎症反应、线粒体功能、自噬、凋亡、神经保护及年龄相关性疾病的调控中发挥重要作用[39]。雷琦等[21]研究发现，IRN 能够降低 Acetyl-p53/p53、cleaved caspase-3/caspase-3 蛋白表达量，升高 SIRT1 蛋白表达量，通过调控 SIRT1/p53/caspase-3 信号通路减少海马组织神经元凋亡，抑制神经炎症，发挥作用。

2.1.4　抑制 STING 相关信号通路　环鸟苷酸-腺苷酸合成酶（cyclic GMP-AMP synthase, cGAS）-干扰素基因刺激因子（stimulator of interferon genes, STING）通路是连接 DNA 识别与天然免疫防御程序激活的核心机制。干扰素调节因子 3（interferon regulatory factor 3, IRF3）的活化及其对 Ⅰ 型干扰素和其他干扰素刺激基因的诱导，是目前已知的 cGAS-STING 通路调控中最明确的过程。STING 的 C 端尾可以通过氨基酸结合基序招募 TANK 结合激酶 1（TANK-binding kinase 1, TBK1）。随后，活化的 TBK1 使得 STING-TBK1 复合物能够招募 IRF3。TBK1 随后磷酸化 IRF3 使其发生二聚化、核转位并启动 IL-6、IL-12 等炎症因子靶基因转录[40]。那丽莎等[41]研究发现 IRN 能够降低 MCAO 大鼠脑组织含水量及脑梗死体积并降低 IL-6、TNF-α、STING、p-TBK1、p-IRF3 表达，而 STING 激动剂能够逆转该变化，这表明 IRN 缓解脑梗死的作用机制可能与抑制 STING / TBK1 / IRF3 通路介导的神经炎症有关。

2.1.5　调控 PINK1、AMPK、C/EBPβ 相关信号通路　PTEN 诱导推定激酶 1（PTEN-induced putative kinase 1, PINK1）作为线粒体质量控制的核心传感器和启动子，研究表明其活化可以减少 Aβ 聚集、Aβ 相关病理及神经炎症细胞因子产生[42]。而 AMPK 的激活是细胞应对多种上游信号、维持存活的关键，并能直接抑制 NF-κB 信号通路，发挥抗炎作用[43]。半乳糖凝集素-3（Galectin-3）作为半乳糖凝集素家族一员，其能够通过调控活化 MG 在神经炎症反应中起主要作用，并影响 CCAAT/增强子结合蛋白 β（CCAAT/enhancer-binding protein beta, C/EBPβ）表达，最终影响 AD 患者脑组织中淀粉样前体蛋白（amyloid precursor protein, APP）和 tau 水解。Zhong 等[44]研究发现，RN 能显著升高小鼠及细胞中 PINK1 表达、降低 3XTg-AD 小鼠 Galectin-3、C/EBPβ、天冬酰胺内肽酶（asparaginyl endopeptidase, AEP）、组蛋白去乙酰化酶 2（histone deacetylase 2, HDAC2）与腺苷酸活化蛋白激酶 α1（AMP-activated protein kinase alpha 1, AMPKα1）的蛋白的表达。这表明 RN 能够通过调控肿瘤蛋白 p53（p53）/PINK1 信号通路、抑制 HDAC2/AMPK 信号通路、抑制 Galectin-3/C/EBPβ/AEP 信号通路抑制神经炎症产生发挥抗 AD 的作用。钩藤及其单体抑制神经炎症的作用机制详见 Tab.1。

2.2　抑制氧化应激　氧化应激在多种 CNS 疾病的发病机制中起到关键作用。正常情况下，细胞拥有多种抗氧化机制以清除活性氧（reactive oxygen species, ROS），维持氧化还原平衡。但在多种生理或病理条件下，ROS 过量产生会引发氧化应激，损伤 DNA、脂质膜和蛋白质等细胞结构，进而破坏细胞功能。在神经系统中，氧化应激可能影响神经元存活和突触连接，导致神经元死亡和认知功能损伤[45]。在确诊 AD 的患者中，常可观察到与氧化损伤及神经组织病变相关的改变。神经元因富含多不饱和脂肪酸，易与 ROS、活性氮（reactive nitrogen species, RNS）发生相互作用，生成并蓄积 4-羟基壬烯醛（4-Hydroxynonenal, HNE）、丙二醛（malondialdehyde, MDA）及 F2-异前列腺素

Tab.1 Mechanisms of *Uncaria rhynchophylla* and its monomers in inhibiting neuroinflammation

Disease	Intervention	Model	Mechanism	References
AD	Extract of *Uncaria rhynchophylla*	5XFAD mice (transgenic model)	Iba-1↓	[18]
AD	*Uncaria rhynchophylla* alkaloid extract	APP/PS1 (transgenic model) mice; splenic lymphocytes (ConA)	Aβ, p-tau, IFN-γ, IL-17, $CD4^+$ effector T cells, HK2, GLUT1, p-PI3K, p-Akt, p-mTOR↓; IL-10, TGF-β, Treg↑	[23]
AD	RN, IRN	N9 microglial cells (LPS)	TNF-α, IL-1β, NO, iNOS, ERK, MAPKs, IκBα↓	[26]
AD	RN	Primary microglia (LPS)	NO, PEG2, MCP-1, TNF-α, IL-1β, iNOS, COX2, p-IκBα, p-MAPKs↓	[27]
AD	Extract of *Uncaria rhynchophylla*	SD rats (STZ)	p-tau, IL-6, IL-1β, TNF-α↓; p-Akt, p-GSK-3β↑	[38]
AD	RN	TgCRND8 mice, 5×FAD mice, 3×Tg-AD mice (transgenic models); BV-2 cells (Aβ42)	p-tau, p-APP, BACE1, APH1, FL-APP, IL-6, IL-1β, TNF-α, Galectin-3, C/EBPβ, AEP, HDAC2, AMPKα1↓; IDE, PINK1↑	[44]
PD	Hirsutine	SD rats (6-OHDA)	p-IκBα, NF-κB p65, IL-6, IL-1β, TNF-α↓; DA, TH↑	[22]
PD	*Uncaria rhynchophylla* alkaloid extract	C57BL/6J mice (MPTP); BV-2 cells, SH-SY5Y cells (LPS)	IL-1β, TNF-α, IL-6, TLR4, NLRP3, COX2↓; TH, IL-10↑	[36]
EP	Extract of *Uncaria rhynchophylla*, RN	SD rats (kainic acid)	Superoxide anion, NF-κB, AP-1, p-JNK↓	[29]
EP	Extract of *Uncaria rhynchophylla*	SD rats (kainic acid)	ED1, nNOS, iNOS↓	[30]
EP	Extract of *Uncaria rhynchophylla*, RN	SD rats (kainic acid)	MIF, CypA↑	[31]
EP	Extract of *Uncaria rhynchophylla*, RN	SD rats (kainic acid)	MAPK, p-JNK↓	[32]
EP	Extract of *Uncaria rhynchophylla*, RN	SD rats (kainic acid)	IL-1β, BDNF↓	[35]
EP	IRN	SD rats (Lithium-pilocarpine)	IL-6, IL-1β, TNF-α, Acetyl-p53/p53, cleaved caspase-3/caspase-3↓; SIRT1↑	[21]
DD	IRN	ICR mice (CUMS)	TNF-α, IL-6, NF-kB p-65↓; NGF, BDNF, p-GSK-3β, p-Akt↑	[19]
Cerebral Ischemia/ Reperfusion Injury	IRN	SD rats (MCAO)	GFAP, IBA-1, TNFα, IL-1β, CX3CR1, p-NF-κB p65↓; YM-1/2, IκB-α↑	[28]
ACI	IRN	SD rats (MCAO)	IL-6, TNF-α, STING, p-TBK1, p-IRF3↓; ZO-1, occludin↑	[41]

(F2-Isoprostanes, F2-IsoPs)等物质。这些物质可诱导 tau 蛋白过度磷酸化，并破坏神经细胞膜的钙稳态，进而启动神经细胞的凋亡过程[46]。在 PD 中，因神经炎症、线粒体功能障碍、衰老、铁与钙水平升高，以及多巴胺降解，ROS 的过量产生会进一步加剧。氧化应激的过度激活同样是 PD 发

病的重要原因[47]。研究发现，钩藤及其单体能够通过抑制 AD、PD 以及 DD 中的氧化应激，降低 MDA、ROS 水平等发挥治疗作用[48-49]。

2.2.1　抑制 ERK 相关信号通路　细胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase, ERK）是 MAPK 激酶家族的核心成员，主要负责传递促进细胞增殖、分化、存活和迁移的信号，是经典的生长信号通路。而氧化应激是 ERK 通路的重要激活器，细胞内的 ROS 可以直接或间接地启动 ERK 信号[50]。生长因子受体被激活后，会发生自身磷酸化，从而招募下游信号蛋白。蛋白酪氨酸磷酸酶（protein tyrosine phosphatases, PTPs）则负责去磷酸化，使信号及时终止。ROS 尤其是 H_2O_2 可以氧化 PTPs 活性中心的半胱氨酸残基，使其失活。当 PTPs 失活后，生长因子受体及其下游信号的磷酸化水平会持续升高，即使在无生长因子刺激的情况下，也能强烈且持久地激活 ERK 通路[51]。Hu 等[52]通过外源性 H_2O_2 诱导 HT22 细胞建立氧化应激体外模型发现，缝籽木嗪甲醚能够显著降低细胞内 ROS 水平，并能抑制 H_2O_2 引起的 p-ERK 蛋白表达升高。表明缝籽木嗪甲醚可通过抑制 ERK 通路介导的氧化应激发挥有效的神经保护作用。

2.2.2　抑制 JNK 相关信号通路　JNK 通路同样属于 MAPK 激酶家族的重要成员，与主要负责生长增殖的 ERK 通路不同，JNK 信号通路主要负责介导细胞在应对应激信号时的反应，并决定是否清除受损细胞。JNK 信号通路可被 ROS 或炎症因子诱导激活，而过度激活的 JNK 通路则会加剧细胞凋亡[53]。张学等[54]研究发现，IRN 能够显著减少海马神经元细胞凋亡数量，同时升高模型小鼠海马中 SOD、GSH-Px 及 Bcl-2 水平，降低 MDA、Bax、Cleaved Caspase-3、p-JNK 蛋白表达水平，这表明 IRN 可能通过抑制神经细胞凋亡和氧化应激改善抑郁小鼠的抑郁行为，其作用机制可能与抑制 JNK 信号通路活化有关。

2.2.3　激活 Nrf2 相关信号通路　核因子 E2 相关因子 2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2）信号通路是协调细胞抗氧化反应的经典通路，通过调控保护性基因的表达，维护细胞内环境的氧化还原稳态。当细胞内 ROS 增多时，会导致 Nrf2 抑制剂 Kelch 样 ECH 关联蛋白 1（kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1）氧化，从而启动 Nrf2 的入核开启细胞保护基因转录程序。而 Nrf2 则通过调控谷胱甘肽（glutathione, GSH）系统、硫氧还蛋白系统、血红素加氧酶-1（heme oxygenase-1, HO-1）等发挥抗氧化作用。Xu 等[38]通过在 SD 大鼠侧脑室注射 STZ 以构建 AD 模型并运用钩藤提取物进行干预后发现，其能提高 SOD、过氧化氢酶（catalase, CAT）、谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase, GPx）、HO-1 等氧化应激标志物水平。并且升高核内 Nrf2 表达，降低 Keap1 表达。这表明钩藤提取物能够通过 Nrf2 的激活与核转位修复氧化损伤，从而显著改善大鼠的认知与记忆障碍。Zhang 等[36]进一步研究发现钩藤生物碱提取物除能够降低 PD 模型小鼠血清中炎症因子及氧化应激水平外，还可促进 BV-2 细胞中 Nrf2 的核转位，并提高其效应分子 HO-1 的蛋白质表达水平。这表明其还能够通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路，抑制氧化应激，从而发挥神经保护作用。

2.2.4　抑制 mTOR 信号通路　哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin, mTOR）信号通路是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，属于 PI3K 相关激酶家族。主要促进合成代谢、抑制分解代谢及控制细胞生长与增殖[55]。mTOR 与氧化应激是双向调控的过程，轻度的 ROS 激活 mTOR 后可以促进细胞合成抗氧化物质，从而缓解氧化应激；但当 mTOR 信号通路被过度激活后则同样会促进 ROS 的生成，加剧氧化应激的进程。而信号转导及转录激活蛋白 3（signal transducer and activator of transcription 3, STAT3）则可以进入细胞核，作为转录因子调控一系列能够维持氧化还原平衡的基因表达[56]。安畅等[57]研究发现，RN 能够升高 TNF-α 诱导人 Ast 中 NOS、NO 和 SOD 的表达，降低 IL-23、IL-6 和 MDA 的表达，并降低 mTOR 信号转导与 STAT3 的磷酸化水平。RN 具有抑制 TNF-α 诱导人 Ast 炎症的损伤作用，可能是通过下调 mTOR/STAT3 信号通路发挥抗炎与抗氧化的双重作用。钩藤及其单体抑制氧化应激的作用机制详见 Tab.2。

2.3　调控程序性细胞死亡　程序性细胞死亡被认为是多细胞生物稳态维持的重要基础，可分为非溶解性且基本无免疫原性的凋亡及溶解性且促炎的坏死。凋亡作为一种非溶解性细胞死亡程序，其特征包括细胞质空泡化以及核固缩而细胞膜完整性不受破坏。研究人员通过遗传筛选鉴定出多种细胞死亡介质，其中就包括 B 细胞淋巴瘤基

Tab.2 Mechanisms of *Uncaria rhynchophylla* and its monomers in inhibiting oxidative stress

Disease	Intervention	Model	Mechanism	References
AD	Extract of *Uncaria rhynchophylla*	ICR mice(D-galactose)	ACh, GSH↑; AChE, MDA↓	[48]
AD	IRN	PC12 cells (Aβ25-35)	ROS, MDA↓; GSH↑	[49]
AD	Geissoschizine methyl ether	HT22 (H_2O_2)	ROS, p-ERK↓	[52]
AD	Extract of *Uncaria rhynchophylla*	SD rats (STZ)	Keap1↓; SOD, CAT, GPx, HO-1, Nrf2↑	[38]
AD	RN	Astrocytes (TNF-α)	IL-23, IL-6, MDA, p-mTOR, p-STAT3↓; NOS, NO, SOD↑	[57]
PD	*Uncaria rhynchophylla* alkaloid extract	C57BL/6J mice (MPTP); BV-2 cells, SH-SY5Ycells (LPS)	IL-1β, TNF-α, IL-6, LDH, MDA, TLR4, NLRP3, COX2↓; TH, IL-10, SOD, GSH, Nrf2, HO-1↑	[36]
DD	IRN	SD rats (CUMS)	MDA, p-JNK↓; SOD, GSH-Px↑	[54]

因 2(B-cell lymphoma 2, BCL-2)这种在人类滤泡性淋巴瘤中通过染色体易位激活的原癌基因。与许多其他促增殖的癌基因不同, BCL-2 可通过内在凋亡通路调控半胱天冬酶的激活抑制细胞死亡[58]。细胞增殖与细胞死亡之间的失衡会导致机体功能障碍, 细胞死亡不足会导致癌症等过度增殖性疾病, 而细胞死亡过多则会引发神经退行性疾病等退行性病变[59]。在 CNS 疾病中存在多种程序性细胞死亡机制, 钩藤及其单体能够调控该机制发挥作用。

2.3.1 *抑制细胞凋亡* 凋亡作为一种程序性细胞死亡方式, 可由内源性及外源性通路两种途径激活。过度凋亡是引发多种疾病的原因, 在 AD、PD、DD 中多种信号分子的释放会促进细胞因子的增加, 从而激活半胱天冬酶级联反应, 最终导致细胞凋亡[60–62]。c-Jun 作为 AP-1 家族的转录因子, 受到刺激后磷酸化的 c-Jun 能够结合到特定基因的启动子区域, 启动一系列促凋亡基因的转录, 包括上调 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)蛋白水平。而 Bax 能够激活 Caspase-9 及 Caspase-3 切割细胞内的各种蛋白质, 最终导致细胞特征性的凋亡形态和死亡[63]。Lee 等[64]研究发现, 钩藤生物碱可通过抑制 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDA)诱导的大鼠海马凋亡, 降低细胞 c-jun、p53、Bax 等基因表达, 对 NMDA 引发的细胞毒性发挥保护作用。张学等[54]研究发现, IRN 能够显著减少海马神经元细胞凋亡数量, 同时升高模型小鼠海马中 Bcl-2 水平, 降低 Bax、Cleaved Caspase-3、p-JNK 蛋白表达水平, 这表明 IRN 可能通过抑制神经细胞凋亡改善抑郁小鼠的抑郁行为。

在具体的作用机制方面, PI3K/Akt 作为经典的抗凋亡信号通路, 激活的 PI3K 能够产生第二信使并将 Akt 招募到细胞膜上并完全激活, Akt 能够通过直接抑制促凋亡蛋白、抑制转录因子、激活 mTORC1、抑制 GSK-3β 来强力抑制凋亡。GSK-3β 是一个独特的组成性活跃的激酶, 其能够促进凋亡的产生, 而 Akt 则能磷酸化 GSK-3β 的 N 端 Ser9 位点, 占据其活性中心从而抑制其激酶活性[65]。在细胞研究方面, Hu 等[66]使用 RN 干预 MPP+处理后的原代小脑颗粒神经元后发现, 其能显著提高细胞存活率, 降低 Bax/Bcl-2 比值, 升高肌细胞增强因子 2(myocyte enhancer factor 2, MEF2)、MEF2D 表达及其上游 GSK3β 磷酸化水平, 而 PI3K 特异性抑制剂渥曼青霉素能够显著阻断 RN 对 PI3K 下游两种蛋白激酶 p-Ser473-Akt 和 p-Ser9-GSK3β 的促进作用。表明 RN 能够通过 PI3K/Akt/GSK3β/MEF2D 信号通路抑制细胞凋亡发挥神经保护作用。而 Zheng 等[67-68]通过使用 1-甲基-4-苯基吡啶离子(1-methyl-4-phenylpyridinium ion, MPP^+)对 PC12 细胞造模后发现, RN 能够抑制乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、Ca^{2+}、ROS 水平, 并逆转 PI3K 抑制剂 LY294002 对 PC12 细胞凋亡的促进作用, 降低 caspase-3 活性, 升高 Bcl-2/Bax 比

值、p-Akt 表达。该研究者使用 MPTP 进行造模后发现，钩藤生物碱同样能够改善细胞凋亡相关指标变化，同时能上调 mTOR、Akt 磷酸化水平，这表明钩藤生物碱可通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路抑制细胞凋亡发挥神经保护作用。李旭等[69]同样研究发现，天麻素联合 IRN 显著降低 MPP^+诱导的 PC12 细胞 FITC-Annexin V 阳性细胞比率和细胞周期阻滞，显著下调 caspase-3、脂质过氧化（lipid peroxidation, LPO）表达，上调 HO-1 和 NAD（P）H: 醌氧化还原酶 1（NAD（P）H:quinone oxidoreductase 1, NQO-1）蛋白表达。而这些作用可被 ERK1/2 抑制剂 PD98059、PI3K 抑制剂 LY294002 和 GSK-3β 抑制剂氯化锂预处理逆转，这表明天麻素联合 IRN 能够上调 MPP^+诱导的 PC12 细胞 HO-1 和 NQO-1 蛋白表达，进而减少氧化应激，抑制其凋亡。在动物研究方面，Xian 等[49,70]研究发现，IRN 能够显著抑制 Aβ25-35 诱导的 SD 大鼠及 PC12 细胞的细胞凋亡。具体表现为降低 caspase-3、caspase-9 活性，并升高 Bcl-2/Bax 比值。进一步机制研究发现，IRN 可抑制 GSK-3β 活性，并激活 PI3K、Akt 的磷酸化。这表明 IRN 可能通过下调 GSK-3β 活性与激活 PI3K/Akt 信号通路阻断细胞凋亡发挥神经保护作用。以上研究结果证实了钩藤及其单体主要通过激活 PI3K/Akt 信号通路发挥抑制细胞凋亡的作用。钩藤及其单体抑制细胞凋亡的作用机制详见 Tab.3。

Tab.3　Mechanisms of *Uncaria rhynchophylla* and its monomers in inhibiting apoptosis

Disease	Intervention	Model	Mechanism	References
AD	IRN	SD rats (Aβ25-35)	caspase-3, caspase-9, GSK-3β↓; Bcl-2/Bax, Akt↑	[70]
AD	IRN	PC12 cells (Aβ25-35)	caspase-3↓; Bcl-2/Bax↑	[49]
AD	Extract of *Uncaria rhynchophylla*	SD rats (NMDA)	c-jun, p53, bax↓	[64]
PD	RN	Primary cerebellar granule neurons (MPP^+)	Bax/Bcl-2↓; MEF2, MEF2D, p-GSK3β, p-Ser473-Akt↑	[66]
PD	RN	PC12 cells (MPP^+)	LDH, Ca^{2+}, ROS, caspase-3↓; Bcl-2/Bax, p-Akt↑	[67]
PD	Extract of *Uncaria rhynchophylla*	C57BL/6 mice (MPTP)	caspase-3↓; DA, HVA, DAT, TH, p-mTOR, p-Akt, Bcl-2/BAD↑	[68]
PD	Gastrodin, IRN	PC12 cells (MPP^+)	caspase-3, LPO, ERK1/2, PI3K, GSK-3β↓; HO-1, NQO-1↑	[69]
DD	IRN	SD rats (CUMS)	level of apoptosis, Bax, Cleaved Caspase-3, p-JNK↓; Bcl-2↑	[54]

2.3.2　调控自噬　自噬是维持细胞稳态的主要降解与回收途径之一，其功能包括清除错误折叠的蛋白质和受损细胞器，以及在应激状态下回收细胞质成分。自噬作为一种细胞自降解过程，通过维持物质合成与降解的平衡对细胞稳态至关重要，其在多种神经淀粉样变性疾病的病理过程中发挥关键作用。自噬被认为是通过促进 α-突触核蛋白（alpha-Synuclein, α-Syn）清除来治疗突触核蛋白病的潜在策略。在 PD 中，α-Syn 作为路易小体的主要成分，自噬-溶酶体系统功能受损与其堆积密切相关[71]。

Lu 等[72]研究发现，IRN 能够以剂量依赖性方式显著上调 ICR 小鼠原代皮质神经元中自噬标记物微管相关蛋白 1 轻链 3-Ⅱ型（microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3, type Ⅱ, LC3-Ⅱ）的水平，并在转染了绿色荧光蛋白（green fluorescent protein, GFP）-LC3 载体的神经元中诱导大量 GFP 斑点形成。同时 IRN 也能降低过表达野生型及突变型 α-Syn 的 N2a 细胞中 α-Syn 水平并促进 α-Syn 寡聚体降解，显著减少 α-Syn/突触核蛋白结合蛋白 1（synphilin-1）聚集体的数量。进一步机制研究发现 Beclin 1 小干扰 RNA（small interfering RNA, siRNA）处理可完全阻断 IRN 诱导的自噬。Beclin 1 作为自噬体形成过程中不可或缺的核心调控因子，其能够驱动自噬体膜的形成和成核。这表明 IRN 能够通过 Beclin 1 蛋白诱导自噬清除

α-Syn, 从而发挥治疗 PD 的作用。

Akt/mTOR 信号通路作为自噬的强效抑制通路, 激活的 Akt 通过多条并行的途径激活 mTORC1, 而 mTORC1 则能通过磷酸化自噬核心复合物 Unc-51 样自噬激活激 1/2(Unc-51 like autophagy activating kinase 1/2, ULK1/2)和自噬相关蛋白 13(autophagy related 13, ATG13)使其失活从而直接抑制自噬。Chen 等[20,73]同样发现柯诺辛能够诱导 N2a、SH-SY5Y 细胞和 PD 小鼠自噬清除 α-Syn, 降低 p-Akt、p-mTOR、p70 核糖体 S6 激酶(p70 Ribosomal protein S6 Kinase, p70 S6K)、p-p70 表达, 证明了柯诺辛能够通过 Akt/mTOR 这一通路促进自噬以清除 α-Syn。高迁移率族蛋白 B1(high mobility group box 1 protein, HMGB1)是连接自噬与应激、免疫的核心分子, 应激信号能够促使 HMGB1 从细胞核转位到细胞质, HMGB1 能够与 Beclin 1 的 BD 结构域结合, 而这一结合会破坏 Beclin 1 与 Bcl-2 的复合物从而释放 Beclin 1, 启动自噬。Zhu 等[74]研究发现柯诺辛 B 能够促进 Beclin 1 与 HMGB1/2 的相互作用, 增强 Beclin 1/液泡蛋白分选蛋白 34 复合物的活性并上调自噬水平。此外, 在野生型 α-Syn 转基因 PD 果蝇模型和 A53T 突变型 α-Syn 转基因 PD 小鼠模型中开展的在体研究显示, 柯诺辛 B 可增强自噬、促进 α-Syn 清除并改善行为异常, 表明柯诺辛 B 能够通过结合 HMGB1/2 调控 PI3KC3 活性及自噬, 以促进 α-Syn 清除, 在体内发挥神经保护作用以延缓 PD 进展。除此之外, Hou 等[75]研究发现钩藤生物碱提取物能够降低 ROS 生成, 升高泛素 C 末端水解酶 L1(ubiquitin C-terminal hydrolase L1, UCHL1)和三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)水平, 表明其还可能通过激活线粒体自噬途径, 发挥有效的抗 PD 神经保护作用。钩藤及其单体调控自噬的作用机制详见 Tab.4。

Tab.4 Mechanisms of *Uncaria rhynchophylla* and its monomers in regulating autophagy

Disease	Intervention	Model	Mechanism	References
PD	Corynoxine	C57BL/6J mice (Rotenone)	p-mTOR, p-p70↓; LC3 Ⅱ↑	[20]
PD	IRN	Primary mouse cortical neurons (WT), Neuroblastoma cell line (A53T, A30P)	α-Syn, α-syn oligomers, α-Syn/synphilin-1 aggregates↓; LC3-II, GFP↑	[72]
PD	Corynoxine	N2a, SH-SY5Y cells (ATG5 knockdown, 3-MA, chloroquine)	p-Akt, p-mTOR, p-p70 S6↓; CTS D↑	[73]
PD	Corynoxine B	N2a cells (overexpression of EGFP-2xFYVE and RFP-LC3); Prp-α-syn mice (transgenic model)	EGFP-2xFYVE, HMGB1, HMGB2, Beclin 1, PI3KC3↑	[74]
PD	*Uncaria rhynchophylla* alkaloid extract	C57BL/6J mice, SD rats (MPTP); PC12 cells (6-OHDA)	ROS↓; UCHL1, ATP↑	[75]

2.4 抑制特殊病理产物形成

2.4.1 抑制 Aβ 沉积 AD 的病理特征之一是 β-淀粉样蛋白(amyloid-beta, Aβ)的异常聚集。Aβ 斑块在大脑不同区域形成并沉积, 进而激活 MG 并促使其释放细胞因子, 启动炎症与免疫反应, 最终导致细胞死亡和神经退行性病变。

Shin 等[18]研究发现, 钩藤提取物可以抑制 5XFAD 转基因小鼠下托区及大脑皮层中的 Aβ 沉积, 同时升高神经元特异性核蛋白(neuronal nuclei antigen, NeuN)细胞数量、突触素(synaptophysin, SYN)荧光强度及双皮质素(doublecortin, DCX)阳性细胞数。表明钩藤提取物可减轻由 Aβ 毒性介导的神经元丢失与突触变性并恢复海马神经干细胞的增殖与分化功能。Yang 等[76]通过将可溶性 $A\beta_{1-42}$ 及 RN 注射到 SD 大鼠双侧海马区后研究发现, RN 能够抑制离子型谷氨酸受体 N-甲基-D-天冬氨酸型亚基 2B(ionotropic glutamate receptor, NMDA-type subunit 2B, NR2B)过度表达, 降低 NMDA 表达, 纠正突触外 NMDA 受体介导的钙稳态失调, 缓解可溶性 $A\beta_{1-42}$ 诱导的电荷转移量增加, 从而阻断 Aβ 诱导的长时程增强抑制效应, 改善 SD 大鼠空间学习记忆障碍。Zhong 等[44]通过运用 TgCRND8、3XTg-AD、5XFAD 转基因小鼠进行研究后发现, RN 减少 Aβ 沉积的作用与其降低 APP 磷酸化, β 位淀粉样前体蛋白切割酶 1(β-site amyloid precursor protein cleaving

enzyme 1, BACE1)、前咽缺陷蛋白 1(anterior pharynx-defective protein 1, APH1)、全长 APP 蛋白浓度及升高胰岛素降解酶(insulin-degrading enzyme, IDE)蛋白有关。

2.4.2　抑制 Tau 蛋白异常磷酸化　Tau 蛋白是斑块形成过程中的另一关键成分，在 AD 的发病机制中，沉积的神经原纤维缠结正是 Tau 蛋白过度磷酸化的产物。Tau 蛋白的神经毒性主要通过两条途径发挥作用：一是正常 Tau 蛋白丧失生理功能，导致微管稳定性下降；二是 Tau 蛋白获得对神经元有毒性的新功能，进而诱导神经元凋亡。

Xian 等[70]研究发现，IRN 可抑制 Aβ25-35 诱导大鼠 tau 蛋白在 Ser396、Ser404 及 Thr205 位点的过度磷酸化。Zhong 等[44]使用转基因小鼠进行研究后发现，RN 同样能够显著下调 TgCRND8、3×Tg-AD、5×FAD 小鼠中磷酸化 tau 蛋白水平。在 AD 中，磷酸化 tau 水平升高可诱导 ROS 生成。Jiang 等[77]使用钩藤提取物干预 OA 处理后的 SH-SY5Y 细胞发现，钩藤提取物能够抑制 tau 磷酸化水平，并有效降低细胞内 ROS 含量。

2.5　抑制神经元异常放电　钩藤及其单体抑制神经元异常放电的功能主要在 EP 研究中得到证实。EP 相关遗传学研究表明，其潜在神经元机制涉及神经元过度兴奋与高度同步化放电，基因突变是神经细胞异常放电的病理基础，在 EP 的发生、发展及耐药性形成中发挥重要作用[78]。而电压门控离子通道作为一类能感知细胞膜电位变化并开放/关闭的蛋白质家族，电压门控离子通道的任何一种突变，都可能破坏通道蛋白的正常功能，导致中枢神经系统兴奋-抑制平衡失调，引发神经细胞异常同步放电，最终诱发 EP 发作[79]。

Lin 等[80]研究发现，钩藤提取物能有效减少大鼠海马 CA1 区锥体细胞的死亡数量，并抑制该区域神经元的异常放电，钩藤提取物干预后，模型大鼠群峰电位显著下降。同时其可通过抑制胶质细胞增殖与 S100 钙结合蛋白 B(S100 calcium binding protein B, S100B)蛋白表达，保护大鼠免受海人酸诱导的神经元死亡。Shao 等[81]研究发现，RN 可保护毛果芸香碱诱导大鼠内侧内嗅皮质Ⅲ层神经元免受死亡，并能终止内侧内嗅皮质Ⅱ层神经元的自发性癫痫样放电。全细胞膜片钳电压钳记录结果表明，RN 通过抑制持续性钠电流(persistent Na^+ current, INaP)与 NMDA 受体电流，从而抑制神经元的过度兴奋。免疫荧光实验同样证实，RN 可逆转毛果芸香碱诱导的电压门控钠通道 1.6(Nav1.6)与 NR2B 蛋白表达上调。表明 RN 能够通过抑制神经元过度兴奋发挥抗 EP 作用。

2.6　调节神经递质　DD 与慢性应激暴露会导致大脑皮质及边缘系统中与 DD 相关脑区的神经元萎缩，神经生物学表示，兴奋性谷氨酸能神经元及抑制性 γ-氨基丁酸(gamma-aminobutyric acid, GABA)能中间神经元均参与了 DD 的发病。研究显示，这两类主要神经元均存在结构、功能及神经化学层面的缺陷，而这些缺陷可能导致皮质与海马体区域的信号完整性受损。但普遍认为其与应激诱导的兴奋性毒性作用相关，另外还涉及肾上腺糖皮质激素等。同时突触连接减少与抑制性调节功能缺陷，可能会破坏神经环路的正常功能，降低这些网络传递信息的准确性、效率与完整性。而大量脑影像学研究则发现，DD 患者大脑中的神经连接与网络功能存在异常[82]。

Xian 等[83]研究发现 IRN 能够提高 CUMS 小鼠海马体和额叶皮质中去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)等单胺类神经递质的水平，同时抑制单胺氧化酶 A(monoamine oxidase A, MAO-A)的活性。表明 IRN 可能通过抑制单胺氧化酶调控神经递质发挥抗抑郁样作用。DD 与抗抑郁反应的神经营养理论认为，脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)等神经营养因子水平降低，会通过影响前脑结构内的神经细胞，增加机体对压力的易感性。Qiao 等[84]研究发现，钩藤提取物能够升高 UCMS 小鼠中 5-HT、5-羟吲哚乙酸(5-hydroxyindoleacetic acid, 5-HIAA)、多巴胺(dopamine, DA)、3, 4-二羟基苯乙酸(3, 4-dihydroxyphenylacetic acid, DOPAC)和高香草酸(homovanillic acid, HVA)、BDNF、$Brdu^+$/$NeuN^+$双阳性细胞数水平，并升高 5-HT1A 受体信号通路下游蛋白 CREB、BDNF、PKA 表达水平。这表明钩藤提取物能够通过调控神经递质及神经内分泌激素系统发挥抗抑郁作用，而其具体机制可能与调控 PKA/CREB/BDNF 信号通路有关。Wang 等[85]研究发现 IRN 能够降低 CUMS 诱导小鼠皮质酮、谷氨酸水平，升高 NMDA 受体的协同激动剂—D-丝氨酸及丝氨酸消旋酶水平，降低谷氨酸离子型受体 NMDA 亚型 2A 亚基(glutamate ionotropic receptor NMDA type subunit 2A, GluN2A)、GluN2B 表达；同时在小鼠海马体免疫荧光中能降低尼氏小体积

分光密度。这表明 IRN 可能调控 NMDA 受体功能缓解 CUMS 诱导的认知功能障碍。Geng 等[86]研究发现，钩藤的茎和钩部位具有褪黑素受体（MT1 和 MT2）激动活性。在生物活性导向下，分离得到黄烷醇类成分—儿茶素，其对 MT1 受体和 MT2 受体均表现出明显激动活性。在动物实验中，给予儿茶素灌胃后也发现其能表现出显著的抗抑郁作用。这表明钩藤有效成分儿茶素也能够通过靶向褪黑素受体发挥潜在的抗抑郁作用。钩藤及其单体调节神经递质的作用机制详见 Tab.5。

Tab.5 Mechanisms of *Uncaria rhynchophylla* and its monomers in modulating neurotransmitters

Disease	Intervention	Model	Mechanism	References
DD	IRN	BALB/c mice (/)	MAO-A↓, NE, 5-HT↑	[83]
DD	Extract of *Uncaria rhynchophylla*	C57BL/6 mice (CUMS)	5-HT, 5-HIAA, DA, DOPAC, HVA, BDNF, the number of $BrdU^+/NeuN^+$ double-positive cells, 5-HT1A, CREB, BDNF, PKA↑	[84]
DD	IRN	C57BL/6J mice (CUMS)	CORT, Glu, GluN2A、GluN2B↓; D-Ser, SRR↑	[85]
DD	Catechin	HEK293 cells (/)	MT1, MT2↑	[86]

3 结语

钩藤作为一种常用传统药物，归“心”“肝”经及其“息风定惊，清热平肝”的功效是其治疗 CNS 疾病的主要理论基础。现代药理研究表明钩藤有效成分主要为吲哚类生物碱，具有抗氧化应激、抗炎、抑制细胞凋亡等药理作用，其可通过多靶点、多途径发挥治疗 CNS 疾病的优势。近年来国内外研究钩藤治疗 CNS 疾病的高质量文献逐渐涌现，其主要药理成分 RN、IRN 及钩藤提取物等表现出显著的神经保护作用。因此，本文通过对钩藤及其单体对于常见 CNS 疾病的药理作用机制进行总结后发现，钩藤及其单体能够通过抗炎、抗氧化、抑制细胞凋亡、促进自噬等方面发挥作用。从中医理论论述，CNSD 疾病多为心、肝系统疾病，病机多以肝阳上亢、风痰上扰、气机逆乱为主。钩藤从中医理论及现代药理研究方面均可以通过相同途径发挥对不同疾病的治疗作用，这也与中医“异病同治”理论契合。其次，针对不同疾病，如在 AD 中钩藤可以抑制 Aβ 沉积及 Tau 蛋白异常磷酸化，在癫痫中可以抑制神经元异常放电。这既显示出钩藤通过相同靶点治疗疾病的特性，也展现出钩藤对于特定疾病具有针对性治疗的优势。

尽管钩藤在 CNS 疾病中具有广阔的应用前景，但在现阶段研究及临床应用中仍存在许多不足。（1）传统钩藤使用方法仍为水煎煮，即使后下的特殊煎法能够有效避免药理成分的破坏，但钩藤生物碱热稳定性差及生物利用度低的特性仍需要研究者开发有效成分含量高、稳定性强、吸收率高的新剂型。（2）尽管钩藤及其单体显示出明显的治疗作用，在进行综述时发现，钩藤及其单体的研究仍以体内实验和体外实验结合为主，而缺少多中心、双盲的高质量临床研究，这既限制了钩藤及其单体在临床中的应用也不利于更高质量实验数据的获取。且在临床应用时仍以含钩藤处方为主，这更限制了对钩藤及其单体在 CNS 疾病中的研究。（3）CNS 疾病病种复杂，病因繁多，治疗难度大，研究者关注点高，尽管研究发现钩藤及其单体能够发挥相应的治疗作用，但是仍缺乏对于同类药物之间的横向对比以及经典药物之间的比较以明确钩藤的治疗优势，从而支持其进一步研究。

综上，钩藤作为一种在临床中应用千年的药物，其有效性经过验证。本文通过综述，展示了钩藤及其单体对于常见 CNS 疾病的治疗作用及其主要作用机制。但如何进一步挖掘其具体作用靶点，如何充分发挥其药理作用，如何将基础研究与临床应用有机结合，仍是研究者需要进一步关注的问题。

参考文献

[1] 唐德才, 吴庆光. 中药学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2024: 291-292.

[2] Jin M, Wang C, Xu Y, et al. Pharmacological effects of salidroside on central nervous system diseases [J].

Biomed Pharmacother, 2022, 156: 113746.
[3] 张雯昕, 张春霞, 韩凌飞, 等. 钩藤网络药理学多靶点效应价值研究进展 [J]. 中国药科大学学报, 2025, 56(3): 376-381.
[4] 余俊, 黄宗雯. 钩藤属化学成分研究进展 [J]. 中药材, 2021, 44(1): 233-239.
[5] Cao R, Wang Y, Zhou Y, et al. Advanced researches of traditional uses, phytochemistry, pharmacology, and toxicology of medical uncariae ramulus cum uncis [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 325: 117848.
[6] 周泽琴, 刘方敏, 蔡延渠.《中国药典》2020 年版一部方剂中含"后下"中药的水提取工艺问题分析 [J]. 广东药科大学学报, 2025, 41(1): 136-141.
[7] Khan AU, Nazir S, El-Keblawy A, et al. Uncaria rhynchophylla mediated Ag/NiO nanocomposites: a new insight for the evaluation of cytotoxicity, antibacterial and photocatalytic applications [J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2022, 37: 102681.
[8] Li H, Wei W, Li Z, et al. An enhanced strategy integrating offline two-dimensional separation with data independent acquisition mode and deconvolution: characterization of metabolites of uncaria rhynchophylla in rat plasma as a case [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2021, 1181: 122917.
[9] Zhang X, Wang S, Shu L, et al. Rapid screening of hepatotoxic components in uncariae ramulus cum uncis based on "component-target-pathway" network [J]. J Pharm Biomed Anal, 2022, 219: 114968.
[10] Wang M, Li H, Zhao Y, et al. Rhynchophylline attenuates allergic bronchial asthma by inhibiting transforming growth factor-β1-mediated smad and mitogen-activated protein kinase signaling transductions in vivo and in vitro [J]. Exp Ther Med, 2019, 17(1): 251-259.
[11] Lv C, Li H, Cui H, et al. Solid lipid nanoparticle delivery of rhynchophylline enhanced the efficiency of allergic asthma treatment via the upregulation of suppressor of cytokine signaling 1 by repressing the p38 signaling pathway [J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 8635-8649.
[12] 王瑞欣, 刘莉, 邹国良, 等. 基于国家专利中药复方治疗高血压病的用药规律研究 [J]. 现代中药研究与实践, 2024, 38(1): 78-82.
[13] Shi FD, Yong VW. Neuroinflammation across neurological diseases [J]. Science, 2025, 388(6753): eadx0043.
[14] Ravizza T, Scheper M, Di Sapia R, et al. mTOR and neuroinflammation in epilepsy: implications for disease progression and treatment [J]. Nat Rev Neurosci, 2024, 25(5): 334-350.
[15] Zhang W, Xiao D, Mao Q, et al. Role of neuroinflammation in neurodegeneration development [J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8: 267.
[16] 常承天, 刘志华, 程率芳, 等. 中药单体靶向阿尔茨海默病相关通路的药理机制研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2025, 30(10): 1417-1428.
[17] Heneka MT, Van Der Flier WM, Jessen F, et al. Neuroinflammation in alzheimer disease [J]. Nat Rev Immunol, 2025, 25(5): 321-352.
[18] Shin SJ, Jeong Y, Jeon SG, et al. Uncaria rhynchophylla ameliorates amyloid beta deposition and amyloid beta-mediated pathology in 5XFAD mice [J]. Neurochem Int, 2018, 121: 114-124.
[19] Xian Y, Ip S, Li H, et al. Isorhynchophylline exerts antidepressant-like effects in mice via modulating neuroinflammation and neurotrophins: involvement of the PI3K/akt/GSK-3β signaling pathway [J]. FASEB J, 2019, 33(9): 10393-10408.
[20] Chen L, Huang Y, Yu X, et al. Corynoxine protects dopaminergic neurons through inducing autophagy and diminishing neuroinflammation in rotenone-induced animal models of parkinson's disease [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 642900.
[21] 雷琦, 朱婷鸽, 何进伟, 等. 异钩藤碱对癫痫大鼠 SIRT1/p53/caspase-3 通路及海马神经元凋亡的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(18): 2205-2208.
[22] 徐利, 李莹莹, 张锦军, 等. 毛钩藤碱对 6-羟基多巴胺诱导的帕金森病模型大鼠神经保护作用及机制研究 [J]. 沈阳药科大学学报, 2023, 40(5): 613-619.
[23] Kuang Y, Zhu M, Gu H, et al. Alkaloids in uncaria rhynchophylla improves AD pathology by restraining CD4+ T cell-mediated neuroinflammation via inhibition of glycolysis in APP/PS1 mice [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 331: 118273.
[24] Guo Q, Jin Y, Chen X, et al. NF-κB in biology and targeted therapy: New insights and translational implications [J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9: 53.
[25] Mao H, Zhao X, Sun SC. NF-κB in inflammation and cancer [J]. Cell Mol Immunol, 2025, 22(8): 811-839.
[26] Yuan D, Ma B, Yang JY, et al. Anti-inflammatory effects of rhynchophylline and isorhynchophylline in mouse N9 microglial cells and the molecular mechanism [J]. Int Immunopharmacol, 2009, 9(13/14): 1549-1554.
[27] Song Y, Qu R, Zhu S, et al. Rhynchophylline attenuates LPS -induced pro -inflammatory responses through down-regulation of MAPK/NF-κB signaling pathways in primary microglia [J]. Phytother Res, 2012, 26(10): 1528-1533.
[28] Deng Y, Tan R, Li F, et al. Isorhynchophylline ameliorates cerebral ischemia/reperfusion injury by inhibiting CX3CR1-mediated microglial activation and neuroinflammation [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 574793.

[29] Hsieh CL, Ho TY, Su SY, et al. Uncaria rhynchophylla and rhynchophylline inhibit c-jun N-terminal kinase phosphorylation and nuclear factor-κκB activity in kainic acid-treated rats [J]. Am J Chin Med, 2009, 37(2): 351-360.

[30] Tang NY, Liu CH, Su SY, et al. Uncaria rhynchophylla (miq) jack plays a role in neuronal protection in kainic acid-treated rats [J]. Am J Chin Med, 2010, 38(2): 251-263.

[31] Lo WY, Tsai FJ, Liu CH, et al. Uncaria rhynchophylla up-regulates the expression of MIF and cyclophilin a in kainic acid-induced epilepsy rats: a proteomic analysis [J]. Am J Chin Med, 2010, 38(4): 745-759.

[32] Hsu HC, Tang NY, Liu CH, et al. Antiepileptic effect of uncaria rhynchophylla and rhynchophylline involved in the initiation of c-jun N-terminal kinase phosphorylation of MAPK signal pathways in acute seizures of kainic acid-treated rats [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013: 961289.

[33] Jadhav VS, Khatri DK. Understanding the influence of TLR-mediated immune system on necroptosis-induced neurodegeneration in parkinson's disease [J]. Ageing Res Rev, 2025, 112: 102872.

[34] 林艺燕, 吴月莹, 严锐, 等. 槲皮素防治急性肺损伤作用机制的研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2025, 30(9): 1272-1280.

[35] Ho TY, Tang NY, Hsiang CY, et al. Uncaria rhynchophylla and rhynchophylline improved kainic acid-induced epileptic seizures via IL-1β and brain-derived neurotrophic factor [J]. Phytomedicine, 2014, 21(6): 893-900.

[36] Zhang C, Zhou J, Zhuo L, et al. The TLR4/NF-κB/NLRP3 and Nrf2/HO-1 pathways mediate the neuroprotective effects of alkaloids extracted from uncaria rhynchophylla in parkinson's disease [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 333: 118391.

[37] Hassan D, Menges CW, Testa JR, et al. AKT kinases as therapeutic targets [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2024, 43(1): 313.

[38] Xu QQ, Shaw PC, Hu Z, et al. Comparison of the chemical constituents and anti-alzheimer's disease effects of uncaria rhynchophylla and uncaria tomentosa [J]. Chin Med, 2021, 16: 110.

[39] Li HR, Liu Q, Zhu CL, et al. β-nicotinamide mononucleotide activates NAD+/SIRT1 pathway and attenuates inflammatory and oxidative responses in the hippocampus regions of septic mice [J]. Redox Biol, 2023, 63: 102745.

[40] Zhang Z, Zhang C. Regulation of cGAS–STING signalling and its diversity of cellular outcomes [J]. Nat Rev Immunol, 2025, 25(6): 425-444.

[41] 那丽莎, 陈毅超, 张凯, 等. 异钩藤碱对急性脑梗死大鼠认知障碍的影响及机制研究 [J]. 中国脑血管病杂志, 2024, 21(7): 444-454.

[42] Wang X, Xue Y, Yao Y, et al. PINK1 regulates mitochondrial fission/fusion and neuroinflammation in β-amyloid-induced alzheimer's disease models [J]. Neurochem Int, 2022, 154: 105298.

[43] Qi Y, Zhu H, Chen Y, et al. 4-hydroxydictyolactone alleviates cerebral ischemia injury by regulating neuroinflammation and autophagy via AMPK signaling pathway [J]. Phytomedicine, 2024, 135: 156157.

[44] Zhong M, Xu QQ, Huang MQ, et al. Rhynchophylline alleviates cognitive deficits in multiple transgenic mouse models of alzheimer's disease via modulating neuropathology and gut microbiota [J]. Acta Pharmacol Sin, 2025, 46(7): 1813-1833.

[45] Wen P, Sun Z, Gou F, et al. Oxidative stress and mitochondrial impairment: key drivers in neurodegenerative disorders [J]. Ageing Res Rev, 2025, 104: 102667.

[46] He Z, Li X, Wang Z, et al. Protective effects of luteolin against amyloid beta-induced oxidative stress and mitochondrial impairments through peroxisome proliferator-activated receptor γ-dependent mechanism in alzheimer's disease [J]. Redox Biol, 2023, 66: 102848.

[47] Kalyanaraman B, Cheng G, Hardy M. Gut microbiome, short-chain fatty acids, alpha-synuclein, neuroinflammation, and ROS/RNS: relevance to parkinson's disease and therapeutic implications [J]. Redox Biol, 2024, 71: 103092.

[48] Xian YF, Lin ZX, Zhao M, et al. Uncaria rhynchophylla ameliorates cognitive deficits induced by D-galactose in mice [J]. Planta Med, 2011, 77(18): 1977-1983.

[49] Xian YF, Lin ZX, Mao QQ, et al. Protective effect of isorhynchophylline against β-amyloid-induced neurotoxicity in PC12 cells [J]. Cell Mol Neurobiol, 2012, 32(3): 353-360.

[50] Chen H, Dong M, He H, et al. Ginsenoside re prevents depression-like behaviors via inhibition of inflammation, oxidative stress, and activating BDNF/TrkB/ERK/CREB signaling: an in vivo and in vitro study [J]. J Agric Food Chem, 2024, 72(36): 19838-19851.

[51] Yang YC, Chien Y, Yarmishyn AA, et al. Inhibition of oxidative stress-induced epithelial-mesenchymal transition in retinal pigment epithelial cells of age-related macular degeneration model by suppressing ERK activation [J]. J Adv Res, 2024, 60: 141-157.

[52] Hu S, Yang L, Ma Y, et al. Protection against H2O2-evoked toxicity in HT22 hippocampal neuronal cells by

geissoschizine methyl ether via inhibiting ERK pathway [J]. Transl Neurosci, 2022, 13(1): 369-378.

[53] Liu H, Zhou Y, Wang Z, et al. Heat shock protein family a member 1A attenuates apoptosis and oxidative stress via ERK/JNK pathway in hyperplastic prostate [J]. Med Comm, 2025, 6(3): e70129.

[54] 张学, 黄红英, 赵顺程, 等. 异钩藤碱对抑郁小鼠海马神经细胞凋亡和氧化应激的影响及其作用机制 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(1): 69-73.

[55] Shen B, Wang Y, Cheng J, et al. Pterostilbene alleviated NAFLD via AMPK/mTOR signaling pathways and autophagy by promoting Nrf2 [J]. Phytomedicine, 2023, 109: 154561.

[56] Li C, Cai Y, Chen Y, et al. ABCG2 shields against epilepsy, relieves oxidative stress and apoptosis via inhibiting the ISGylation of STAT1 and mTOR [J]. Redox Biol, 2024, 75: 103262.

[57] 安畅, 张颖, 马阮昕, 等. 钩藤中钩藤碱对肿瘤坏死因子-α 诱导人星型胶质细胞炎症模型作用机制研究 [J]. 河南师范大学学报 (自然科学版), 2019, 47(2): 98-104.

[58] Newton K, Strasser A, Kayagaki N, et al. Cell death [J]. Cell, 2024, 187(2): 235-256.

[59] Yuan J, Ofengeim D. A guide to cell death pathways [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2024, 25(5): 379-395.

[60] Kumari S, Dhapola R, Reddy DH. Apoptosis in alzheimer's disease: insight into the signaling pathways and therapeutic avenues [J]. Apoptosis, 2023, 28(7/8): 943-957.

[61] Saadh MJ, Faisal A, Adil M, et al. Parkinson's disease and microRNAs: a duel between inhibition and stimulation of apoptosis in neuronal cells [J]. Mol Neurobiol, 2024, 61(11): 8552-8574.

[62] Shen S, Liang L, Shi T, et al. Microglia-derived interleukin-6 triggers astrocyte apoptosis in the hippocampus and mediates depression-like behavior [J]. Adv Sci, 2025, 12(11): 2412556.

[63] Lee YG, Yang N, Chun I, et al. Apoptosis: a janus bifrons in T-cell immunotherapy [J]. J Immunother Cancer, 2023, 11(4): e005967.

[64] Lee J, Son D, Lee P, et al. Alkaloid fraction of uncaria rhynchophylla protects against N-methyl-d-aspartate-induced apoptosis in rat hippocampal slices [J]. Neurosci Lett, 2003, 348(1): 51-55.

[65] Wang W, Liu M, Fu X, et al. Hydroxysafflor yellow a ameliorates alcohol-induced liver injury through PI3K/AKT and STAT3/NF-κB signaling pathways [J]. Phytomedicine, 2024, 132: 155814.

[66] Hu S, Mak S, Zuo X, et al. Neuroprotection against MPP+-induced cytotoxicity through the activation of PI3-K/akt/GSK3β/MEF2D signaling pathway by rhynchophylline, the major tetracyclic oxindole alkaloid isolated from uncaria rhynchophylla [J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 768.

[67] Zheng M, Chen M, Wang W, et al. Protection by rhynchophylline against MPTP/MPP+-induced neurotoxicity via regulating PI3K/AKT pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 268: 113568.

[68] Zheng M, Chen M, Liu C, et al. Alkaloids extracted from uncaria rhynchophylla demonstrate neuroprotective effects in MPTP-induced experimental parkinsonism by regulating the PI3K/akt/mTOR signaling pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 266: 113451.

[69] 李旭, 徐天娇, 刘立琨, 等. 天麻素联合异钩藤碱抑制 MPP+诱导的 PC12 细胞凋亡的抗氧化机制 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(2): 420-425.

[70] Xian YF, Mao QQ, Wu JC, et al. Isorhynchophylline treatment improves the amyloid-β-induced cognitive impairment in rats via inhibition of neuronal apoptosis and tau protein hyperphosphorylation [J]. J Alzheimers Dis, 2014, 39(2): 331-346.

[71] Nechushtai L, Frenkel D, Pinkas-Kramarski R. Autophagy in parkinson's disease [J]. Biomolecules, 2023, 13(10): 1435.

[72] Lu JH, Tan JQ, Durairajan SSK, et al. Isorhynchophylline, a natural alkaloid, promotes the degradation of alpha-synuclein in neuronal cells via inducing autophagy [J]. Autophagy, 2012, 8(1): 98-108.

[73] Chen LL, Song JX, Lu JH, et al. Corynoxine, a natural autophagy enhancer, promotes the clearance of alpha-synuclein via AKT/mTOR pathway [J]. J Neuroimmune Pharmacol, 2014, 9(3): 380-387.

[74] Zhu Q, Song J, Chen JY, et al. Corynoxine B targets at HMGB1/2 to enhance autophagy for α-synuclein clearance in fly and rodent models of parkinson's disease [J]. Acta Pharm Sin B, 2023, 13(6): 2701-2714.

[75] Hou X, Liang X, Zhao X, et al. Uncaria rhynchophylla alkaloid extract exerts neuroprotective activity against parkinson's disease via activating mitophagy with the involvement of UCHL1 [J]. J Ethnopharmacol, 2025, 338: 119009.

[76] Yang Y, Ji WG, Zhu ZR, et al. Rhynchophylline suppresses soluble Aβ1-42-induced impairment of spatial cognition function via inhibiting excessive activation of extrasynaptic NR2B-containing NMDA receptors [J]. Neuropharmacology, 2018, 135: 100-112.

[77] Jiang S, Borjigin G, Sun J, et al. Identification of uncaria rhynchophylla in the potential treatment of alzheimer's disease by integrating virtual screening and in vitro validation [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(20): 15457.

[78] Bod R, Tóth K, Essam N, et al. Synaptic alterations and neuronal firing in human epileptic neocortical excitatory networks [J]. Front Synaptic Neurosci, 2023, 15: 1233569.
[79] Zhong J, Zhang M, Huang S, et al. Traditional Chinese medicine treatment for epilepsy: focusing on voltage-gated ion channels [J]. J Ethnopharmacol, 2025, 351: 120129.
[80] Lin YW, Hsieh CL. Oral uncaria rhynchophylla (UR) reduces kainic acid-induced epileptic seizures and neuronal death accompanied by attenuating glial cell proliferation and S100B proteins in rats [J]. J Ethnopharmacol, 2011, 135(2): 313-320.
[81] Shao H, Yang Y, Mi Z, et al. Anticonvulsant effect of rhynchophylline involved in the inhibition of persistent sodium current and NMDA receptor current in the pilocarpine rat model of temporal lobe epilepsy [J]. Neuroscience, 2016, 337: 355-369.
[82] Duman RS, Sanacora G, Krystal JH. Altered connectivity in depression: GABA and glutamate neurotransmitter deficits and reversal by novel treatments [J]. Neuron, 2019, 102(1): 75-90.
[83] Xian YF, Fan D, Ip SP, et al. Antidepressant-like effect of isorhynchophylline in mice [J]. Neurochem Res, 2017, 42(2): 678-685.
[84] Qiao YL, Zhou JJ, Liang JH, et al. Uncaria rhynchophylla ameliorates unpredictable chronic mild stress-induced depression in mice via activating 5-HT1A receptor: insights from transcriptomics [J]. Phytomedicine, 2021, 81: 153436.
[85] Wang C, Zhu MH, Sun N, et al. Isorhynchophylline ameliorates stress-induced emotional disorder and cognitive impairment with modulation of NMDA receptors [J]. Front Neurosci, 2022, 16: 1071068.
[86] Geng CA, Yang TH, Huang XY, et al. Antidepressant potential of uncaria rhynchophylla and its active flavanol, catechin, targeting melatonin receptors [J]. J Ethnopharmacol, 2019, 232: 39-46.

Advances in the mechanisms of *Uncaria rhynchophylla* and its monomeric compounds against central nervous system diseases

YAO Jingxi, WEI Yushu, YUAN Wenjun, WEI Xing, SUN Kexin, SHANG Jing, SHI Zhenggang

College of Clinical Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu, China

ABSTRACT Central nervous system diseases (CNSDs) have garnered global attention as a major category of illnesses, significantly impacting worldwide health and imposing a substantial economic burden. Traditional Chinese Medicine (TCM) demonstrates both theoretical and clinical advantages in treating CNSDs. *Uncaria rhynchophylla* (Gouteng), a herb used for millennia to pacify the liver and extinguish wind, plays an important role in the treatment of CNSDs through multiple pathways and targets. Research indicates that indole alkaloids are its primary active constituents, with rhynchophylline and isorhynchophylline serving as the main material basis for its therapeutic effects against CNSDs. These active components exert their actions through mechanisms such as anti-inflammatory and antioxidant effects, inhibition of apoptosis, promotion of autophagy, suppression of β-amyloid peptide deposition, and prevention of abnormal Tau protein phosphorylation. This article systematically reviews the mechanisms by which *Uncaria rhynchophylla* and its monomeric compounds intervene in four common CNSDs—Alzheimer's disease, Parkinson's disease, epilepsy, and depression—with the aim of providing a reference for further research and clinical application of *Uncaria rhynchophylla* in CNSDs, and to assist researchers in understanding both the progress and limitations of current studies on its therapeutic use.

KEYWORDS uncaria rhynchophylla; rhynchophylline; isorhynchophylline; central nervous system diseases; Alzheimer's disease