石菖蒲及其复方防治阿尔茨海默病的研究进展

宋晓晨[1,2],关慧波[2],张羽翔[2],孙红洋[2],陈　晶[2*]([1]鸡西鸡矿医院博士后工作站,黑龙江　鸡西　158100;[2]黑龙江中医药大学;*通讯作者,E-mail:chenjing6385@163.com)

关键词: 石菖蒲; 石菖蒲药对; 石菖蒲复方; 阿尔茨海默病; 作用机制; 研究进展
中图分类号: R285　**文献标识码:** A　**文章编号:** 1007-6611(2026)08-0968-07　**DOI:**10.13753/j.issn.1007-6611.2026.08.014

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种神经退行性疾病,其特征是认知功能和日常生活能力的逐渐丧失[1]。作为最常见的痴呆类型,自1906年最早由 Alois Alzheimer 描述,至今仍然是难以解决的医学难题。该疾病初期的主要特征是编码和储存新记忆的能力不足,随后,认知和行为方面会逐渐发生改变,这些变化会伴随疾病进展至后期[2]。随着疾病的进展,患者的失能率不断上升,家庭照护压力与社会福利支出也在持续加剧。宏观经济学模型估算[3],AD及其他痴呆症将使世界经济在2020年至2050年间损失14.513万亿美元,中国因此承受的经济负担预估最大,达2.961万亿美元。2023年中国阿尔茨海默病年度报告[4]提到,中国已成为世界上AD患者数量最多的国家。随着社会老龄化发展,AD的患病率将不断增长,其防治工作十分严峻。现有的治疗药物疗效有限,且伴随各种不良副作用。新药研发的探索,又多因疗效不佳或不良事件而停滞不前。因此,运用中医药理论防治AD,开展相关的科学研究,具有重要的理论与实际意义。

AD属中医"好忘""健忘""呆病"等范畴,痰邪壅塞清窍、阻遏神机为核心病机。本课题组前期基于古今医案的痴呆中医因机证治规律的研究表明[5],石菖蒲为治疗用药频率最高的药物。《神农本草经》曰"久服轻身,不忘",《名医别录》言"久服聪耳明目,益心智"。《中华人民共和国药典》记载[6],石菖蒲为天南星科植物石菖蒲的干燥根茎,具有开窍豁痰、醒神益智的功能,是中医"化痰开窍"理论的代表药物。鉴于石菖蒲防治AD疗效确切,其活性成分及方剂防治AD的研究亦不断深入。基于此,本文旨在梳理石菖蒲活性成分、石菖蒲药对及其复方防治AD的最新研究,阐释其多成分、多靶点、多通路的作用机制,为临床应用及进一步的研究探索提供参考。

1　AD的发病机制

1.1　Aβ假说

Aβ,即β淀粉样蛋白,是一种由39~43个氨基酸构成的多肽。正常情况下,少量淀粉样蛋白前体(amyloid precursor protein, APP)经β-分泌酶和γ-分泌酶剪切产生Aβ,可被脑啡肽酶和胰岛素降解酶等降解。大量的Aβ沉积形成AD的一个重要病理产物——老年斑。Hardy等[7]在1992年提出了Aβ学说,认为Aβ的生成与清除不平衡是发病的关键。

1.2　Tau蛋白假说

Tau蛋白是一种由352~441个氨基酸构成的蛋白质。生理情况下,Tau蛋白中含有少量的磷酸基,是构成神经元微管、稳定结构的重要成分。当Tau蛋白中的磷酸基大量异常磷酸化时,形成了AD的另一个重要病理产物——神经纤维缠结。1988年,剑桥大学医学研究委员会实验室的研究员首次从AD患者脑中检测出了Tau蛋白[8]。

1.3　胆碱能系统功能障碍

胆碱能系统是以学习和记忆的关键神经递质乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)为核心的信息传递系统。研究表明[9],AD患者脑内胆碱乙酰转移酶(choline acetyltransferase, ChAT)的活性显著降低,导致Ach严重不足,这与患者大脑中老年斑的密度及认知能力下降的程度密切相关。

1.4　突触可塑性损伤

突触可塑性是指突触随神经系统的响应活动而改变连接强度的能力,被认为是学习与记忆的细胞基础。研究表明[10],突触可塑性的损伤,例如异常的突触形态结构、减少的树突棘密度,以及突触前蛋白(Synaptophysin、Synapsin1)和突触后蛋白(PSD-95、PSD-93)表达水平的显著下调,常在神经

基金项目:国家自然科学基金项目(82274395);博士后研究项目(385707)
作者简介:宋晓晨,女,1992-06生,博士,讲师,E-mail:1205438215@qq.com
收稿日期:2026-07-21

元丧失之前就已出现，是AD的早期事件和主要变化，与认知缺陷密切相关。

1.5 神经炎症

在AD治疗药物的临床研究过程中，研究者们发现了其或与炎症反应相关。McGeer团队指出[11]，在AD患者大脑的老年斑周围，存在着大量被激活的小胶质细胞和反应性星形胶质细胞，并伴随肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、白介素-1β（IL-1β）、白介素-6（IL-6）等多种炎症因子水平的升高，提出并系统阐述了神经炎症假说。另外，口腔微生物、弓形虫的感染及肠道菌群失调引发的系统炎症等也逐渐被证实与AD发病相关。

1.6 氧化应激反应

体内活性氧（reactive oxygen species，ROS）的产生数量超过了超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）、谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase，GSH-Px）等抗氧化系统的清除能力，导致氧化与抗氧化失衡，出现氧化应激反应，常见丙二醛（malondialdehyde，MDA）等代谢产物。研究表明[12]，AD患者脑内的氧化应激反应增强，这可能在神经元退化和死亡的发病机制中发挥作用，且清除ROS或防止其形成可防治AD。

1.7 自噬功能障碍

自噬是细胞将胞内物质包裹形成自噬体，与溶酶体结合后降解的过程，是蛋白质降解的重要途径。经典自噬中，unc-51被激活，磷酸化下游的Beclin-1和ATG9，以LC3-Ⅱ/Ⅰ比值反映自噬数量，PI3K/AKT/mTOR是经典的调控通路。选择性线粒体自噬则由PINK1堆积并招募Parkin对受损线粒体外膜进行泛素标记。有关AD与自噬的研究显示[13]，自噬功能障碍或许是脑内过量的Aβ与Tau无法被及时清除而导致发病的重要原因。

1.8 泛素-蛋白酶体系统功能障碍

泛素-蛋白酶体系统可将泛素化的蛋白质引导至蛋白酶体，降解为短肽和游离氨基酸，是去除错误折叠的蛋白质、防止异常蛋白质聚集的另一重要途径。越来越多的研究证实了泛素-蛋白酶体系统在AD过程中的重要性，泛素-蛋白酶体系统的抑制可能与其他机制联合导致AD的发展，甚至可能是发病的直接原因[14]。

2 石菖蒲防治AD的研究

2.1 石菖蒲活性成分防治AD的研究

中药汤剂是临床用药最广的剂型，即加水煎煮，去滓取汁。研究表明[15]，石菖蒲水提物可提高AD模型小鼠的学习记忆能力，减少海马组织的Aβ沉积，增加海马组织的突触数量，提高小胶质细胞向M2型极化的比例，减轻神经炎症反应。此外，石菖蒲水提物还可调节AD模型小鼠的肠道菌群多样性，改善肠道菌群失调[16]。

现代药物化学研究发现，挥发油是石菖蒲的主要有效成分，以β-细辛醚、α-细辛醚为代表成分。气相色谱-质谱联合网络药理学研究发现[17]，石菖蒲挥发油可通过白蛋白、β-肌动蛋白、肿瘤坏死因子、白介素6等多靶点和PI3K-Akt、cGMP-PKG、NF-κB、cAMP等多通路抑制神经炎症和减少氧化应激，从而发挥抗AD的作用。研究证实[18]，石菖蒲挥发油减轻了AD模型小鼠的认知功能障碍，减少了Aβ沉积和Tau蛋白磷酸化水平，减轻了神经元损伤，并通过抑制NF-κB信号通路，减少NLRP3炎症小体的激活，减轻神经炎症。其中，β-细辛醚可通过调节TREM2/PI3K/Akt/GSK3β信号轴[19]和抑制NLRP3/ASC/Caspase-1信号通路[20]，减少小胶质细胞活化导致的神经炎症；激活小胶质细胞中的自噬[21]和PINK1/Parkin介导的线粒体自噬[22]；上调AD模型小鼠海马区PSD-95表达，调节突触可塑性[23]。α-细辛醚可降低星形胶质细胞GFAP的表达和促炎细胞因子的水平，减少自噬体的过量数量，促进海马神经元存活[24]；α-细辛醚还可通过刺激泛素-蛋白酶体降解和自噬，以SKN-1/Nrf2依赖的方式减少Aβ积累并维持蛋白质稳态[25]。

综上所述，石菖蒲防治AD的活性成分呈现“提取物广谱调节、单体呈靶向聚焦”的层次特征。水提物作用面最广，同时覆盖减少Aβ沉积、恢复突触可塑性、抑制神经炎症及调节肠道菌群，提示水煎煮溶出的多种成分可能协同发挥整体效应；挥发油则侧重于抗神经炎症和氧化应激，其抗炎作用主要通过NF-κB/NLRP3/Caspase-1通路实现。单体成分中，β-细辛醚研究最为深入，涉及神经炎症（TREM2/PI3K/AKT/GSK3β、NLRP3/ASC/Caspase-1）、经典自噬与线粒体自噬（PINK1/Parkin）以及突触可塑性（PSD-95）等多种机制，覆盖面广；而α-细辛醚的特色在于对调节自噬和泛素-蛋白酶体系统以维持蛋白稳态，这在β-细辛醚中未见报道。然而，水提物中非挥发性成分的抗AD活性尚未被充分挖掘，未来可加强其效应物质基础研究。以上石菖蒲活性成分抗AD的具体作用机制见图1。

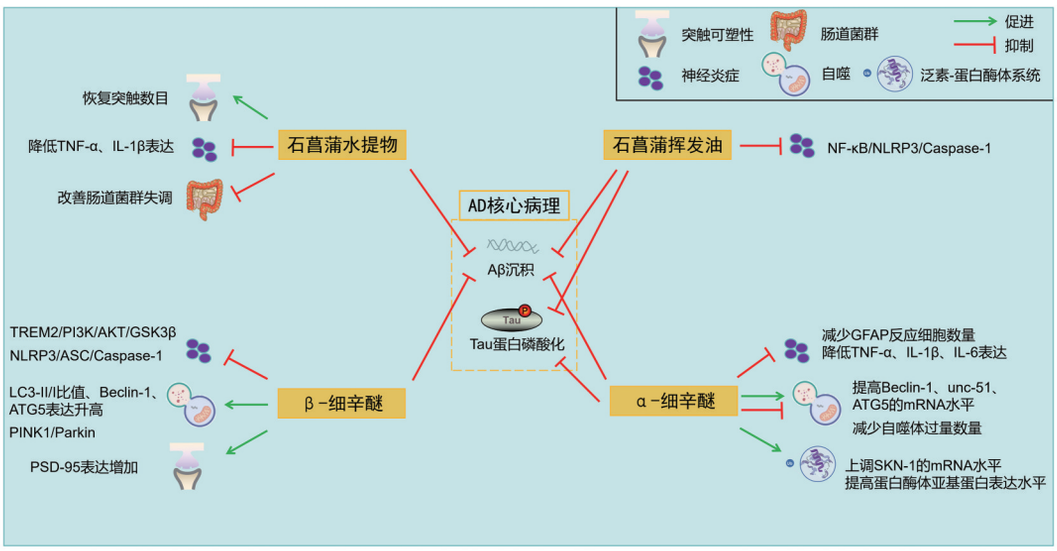


图1　石菖蒲活性成分抗AD作用机制

2.2　石菖蒲药对防治AD的研究

2.2.1　石菖蒲-远志药对　远志为远志科植物远志或卵叶远志的干燥根，具有安神益智、交通心肾、祛痰的功能。与石菖蒲协同使用，增强祛痰开窍，广泛见于AD的临床治疗。网络药理学结合实验研究证实[26]，石菖蒲-远志药对可改善AD模型小鼠的学习记忆能力，减轻中枢胆碱能神经元损伤，改善其抗氧化能力，下调炎症因子的表达水平。张智华等[27]研究发现，石菖蒲-远志药对可提高AD模型大鼠海马内突触前后蛋白含量，降低海马及CA1区的Tau蛋白及其Ser396位点磷酸化[28]，且均为水提物组优于挥发油组。

2.2.2　石菖蒲-五味子药对　五味子为木兰科植物五味子的干燥成熟果实，具有补肾宁心、益气生津的功能。与石菖蒲协同使用，补肾生津开窍，也常见于AD的临床治疗。陈健[29]研究发现，石菖蒲-五味子药对可能作用于AP-1转录因子亚基、丝裂原活化蛋白激酶8等多个核心靶点，通过TNF信号通路、VEGF信号传导途径、胆碱能突触、HIF-1信号通路等多个信号通路防治AD；并经实验验证，可改善AD模型大鼠的学习记忆能力，减少脑内Aβ的沉积，调节肠道微生物群及相关代谢途径，其作用机制可能是通过微生物-肠-脑轴减少神经炎症和氧化应激反应[30]。

2.2.3　石菖蒲-人参药对　人参为五加科植物人参的干燥根和根茎，具有大补元气、安神益智的功能。与石菖蒲协同使用，补气开窍，也常见于AD的临床治疗。网络药理学研究提示[31]，石菖蒲-人参药对可能作用于B淋巴细胞瘤2、β位点APP裂解酶、蛋白激酶B、信号转导与转录激活因子3、信号转导与转录激活因子1、极低密度脂蛋白受体等关键靶点，通过PI3K/Akt通路、MAPK通路、钙信号通路等防治AD，其中调控PI3K/Akt/mTOR通路减少Aβ的表达已被实验证实[32]。实验研究表明，石菖蒲挥发油联合人参总皂苷可显著增加AD模型小鼠海马ChAT水平，减少GFAP表达，减轻神经元损伤[33]。

2.2.4　石菖蒲-川芎药对　川芎为伞形科植物川芎的干燥根茎，具有活血行气的功能。与石菖蒲协同，活血行气开窍，也常见于AD的临床治疗。网络药理学研究结合分子对接技术提示，石菖蒲-川芎药对可能作用于热休克蛋白90α家族A类成员1、肾上腺素能受体α2C、γ-氨基丁酸A受体α1、毒蕈碱型胆碱受体M3等关键靶点，通过神经活性配体受体相互作用、流体剪切应力和动脉粥样硬化、钙信号通路等防治AD[34]。实验研究证实，石菖蒲-川芎药对可通过激活AD模型小鼠脑内Nrf2/HO-1信号通路，降低脑组织中ROS水平及血清中MDA水平，提高血清中SOD和GSH-Px水平，发挥抗氧化作用，改善学习记忆能力，减少海马组织的Aβ沉积[35]。

上述四组药对在防治AD中呈现出“共有机制奠基，个性通路互补”的特点。所有药对均能改善AD模型的学习记忆并减少Aβ沉积，其中石菖蒲-远志、石菖蒲-人参均涉及胆碱能系统和神经炎症调控；石菖蒲-五味子与石菖蒲-川芎则均通过抗氧化通路发挥作用（前者通过肠道菌群-代谢间接实现，后者直接激活Nrf2/HO-1）。在独有机制上，石菖

蒲-远志对Tau蛋白及其Ser396位点磷酸化的直接抑制作用最为突出，这在其他药对中未见报道，且其水提物作用优于挥发油，提示煎煮过程中可能存在非挥发性成分的协同增效。当前尚缺乏各药对在相同模型下的比较，其效力差异尚难量化评价。以上石菖蒲药对抗AD的作用机制见图2。



图2 石菖蒲药对抗AD作用机制

2.3 石菖蒲复方防治AD的研究

2.3.1 开心散 开心散出自唐代《备急千金要方》，由人参、茯苓、石菖蒲、远志组成，原文记载主治“好忘”。网络药理学结合代谢组学研究显示，开心散可能作用于维生素D受体、17β-羟基类固醇脱氢酶10、细胞色素P450 3A4酶、端粒酶逆转录酶、Toll样受体2、缺氧诱导因子-1α等关键靶点，通过亚油酸代谢、胆碱能突触以及癌症中的胆碱代谢等通路防治AD[36]。刘江华等[37]的研究证实，开心散可抑制AD模型小鼠海马组织NLRP3/Caspase-1/GSDMD信号通路，减轻神经炎症及Aβ的沉积。刘兴源等[38]的研究表明，开心散可调节胆碱能系统并通过AMPK/mTOR信号通路调控自噬，改善AD模型小鼠的学习记忆能力。

2.3.2 不忘散 不忘散亦出自唐代《备急千金要方》，由人参、茯苓、茯神、石菖蒲、远志组成，较开心散增加茯神强化安神功用。网络药理学结合分子对接研究显示[39]，不忘散可能作用于蛋白激酶B1、肿瘤蛋白p53、原癌基因c-Jun、肿瘤坏死因子、胱天蛋白酶3等关键靶点，通过动脉粥样硬化信号通路、IL-17信号通路、MAPK信号通路等防治AD。实验证实[40]，不忘散可激活PI3K/AKT/GSK3β信号通路，抑制APP表达，改善AD模型小鼠的学习记忆能力。

2.3.3 读书丸 读书丸出自明代《赤水玄珠》，由石菖蒲、菟丝子、远志、地骨皮、生地、五味子、川芎组成，原文记载主治“健忘”。李瑶[41]等应用网络药理学、高效液相色谱结合高分辨质谱技术显示，读书丸可能作用于信号转导与转录激活因子3、非受体酪氨酸激酶、热休克蛋白90α家族A类成员1、磷脂酰肌醇-3-激酶调节亚基1、磷脂酰肌醇-4，5-二磷酸3-激酶催化亚基α等关键靶点，通过癌症的途径、PI3K/Akt信号通路、JAK2/STAT3信号通路等防治AD，并通过实验证实，读书丸可调控PI3K/Akt信号通路，减少AD细胞模型的线粒体氧化应激损伤和细胞凋亡[42]。

2.3.4 洗心汤 洗心汤出自清代《辨证录》，由人参、陈皮、酸枣仁、半夏、茯神、神曲、石菖蒲、附子、甘草组成，原文记载主治“呆病”。网络药理学结合分子对接研究显示[43]，洗心汤可能作用于蛋白激酶B1、B淋巴细胞瘤2、甘油醛-3-磷酸脱氢酶、白细胞介素6、肿瘤坏死因子等关键靶点，通过癌症的发病途径、代谢途径、脂质和动脉粥样硬化、PI3K/Akt信号通路等防治AD。田园等[44]的研究证实，洗心汤既可通过抑制TLR4/NF-κB信号通路，减轻肠道炎症损伤，调节脑肠轴，改善AD模型大鼠的学习记忆能力；又可通过抑制ERK/MAPK通路，降低AD模型小鼠海马内Aβ沉积、Tau蛋白磷酸化及胰岛素抵抗[45]。

2.3.5 生慧汤 生慧汤亦出自清代《辨证录》，由熟地黄、人参、山茱萸、酸枣仁、柏子仁、茯神、石菖蒲、远志、白芥子组成，原文记载主治“健忘”。网络药理学结合分子对接研究显示，生慧汤可能作用于胱天蛋白酶3、信号转导与转录激活因子1、过氧化物酶体增生激活受体γ、核因子红细胞系2、细胞间黏附分子-1、血红素加氧酶1、血管细胞黏附分子1、胱天蛋白酶1等关键靶点，通过血脂与动脉粥样硬化、AGE-RAGE信号通路、TNF信号通路及致癌相关信号通路等影响氧化应激机制防治AD，且已经实验证实，可通过调控Nrf2/HO-1通路抑制氧化应激反应[46]。龙清华等[47]的研究表明，生慧汤可调节AD模型小鼠的Ach等神经递质，改善学习记忆能力和昼夜节律，减少脑内Aβ沉积。

2.3.6 地黄饮子 地黄饮子出自金代《黄帝素问宣明论方》，由熟地黄、山茱萸、石斛、麦冬、五味子、石菖蒲、远志、茯苓、肉苁蓉、肉桂、附子、巴戟天、薄

荷、生姜、大枣组成，广泛应用于AD的治疗。网络药理学结合分子对接研究显示[48]，地黄饮子可能作用于蛋白激酶B1、丝裂原活化蛋白激酶14、c-Jun氨基末端激酶、胱天蛋白酶8、连环素β1等关键靶点，通过雌激素信号通路、IL-17信号通路等，发挥抗氧化应激、抗炎症反应等多种作用防治AD。宋志勇等[49]研究证实，地黄饮子可增加AD模型小鼠脑组织SOD、GSH-Px水平，减少MDA水平，降低氧化应激水平，改善学习记忆能力。成金枝等[50]研究证实，地黄饮子可激活AMPK/NF-κB信号通路，抑制AD模型大鼠神经炎症，降低Aβ沉积和Tau蛋白磷酸化水平。此外，还有研究发现，地黄饮子亦可改善AD模型小鼠脑组织自噬障碍[51]、维持AD模型小鼠海马突触可塑性[52]。

六首经典复方虽组方各异，但抗AD机制呈现“核心通路高度重叠，个性靶点各有侧重”的格局。在共有层面，多数复方涉及促生存的PI3K/Akt信号通路（不忘散、读书丸、洗心汤明确，开心散通过AMPK/mTOR间接关联，地黄饮子亦通过该通路调控自噬），且不同程度干预神经炎症和氧化应激，提示抗炎、抗氧化、促生存是石菖蒲复方发挥作用的共性基础。在独有层面，开心散突出自噬调控和胆碱能代谢；不忘散聚焦APP表达抑制；读书丸强调减少线粒体氧化应激损伤；洗心汤独具脑肠轴调节和胰岛素抵抗改善；生慧汤则兼顾昼夜节律调节；地黄饮子作用最为广泛，同时覆盖氧化应激、神经炎症、自噬障碍和突触可塑性，与其药味最多的复杂组方相契合。值得注意的是，网络药理学预测靶点繁多，但实验验证多集中于少数经典通路，二者对接尚不系统。以上石菖蒲复方抗AD的作用机制见图3。

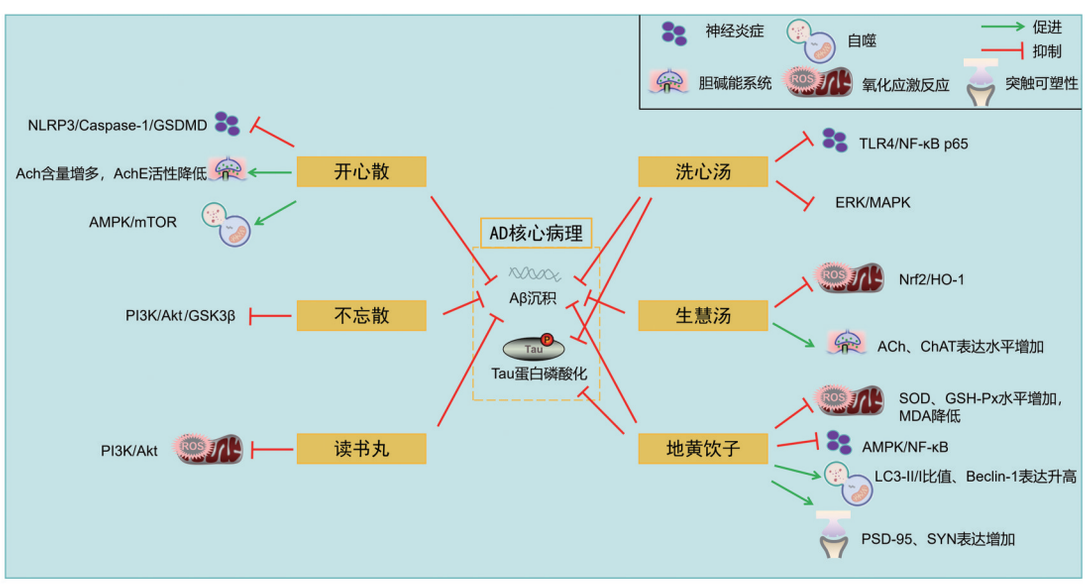


图3　石菖蒲复方抗AD作用机制

3　小结与展望

中医学认为，痰邪是AD重要的致病因素。时晶等[53]的研究表明基于认知分级的证候演变研究证实，痰证比例随AD病情进展显著升高，提示痰邪蓄积与疾病严重程度呈正相关。现代研究亦表明[54]，痰邪的形成、蓄积与脑内Aβ的生成和沉积过程存在较强的相关性。石菖蒲作为经典的化痰开窍中药，可有效针对AD痰邪壅滞清窍的病机。药对是中医临床遣药组方中较为固定的两味药物的配伍形式，两药相合，或可协同增效，或可制约毒性。如石菖蒲、远志合用具有1+1>2的优势，还能够减轻胃肠刺激[55]。石菖蒲在复方中虽不是君药，但作为佐使药同样发挥着重要的作用。凭借其“开窍”的功能，引药上行入脑，可促进其他药物在脑部发挥作用，其药理学基础可归因于石菖蒲的脂溶性优势易穿透血脑屏障[56]。

本文系统梳理了石菖蒲活性成分（水提物、挥发油、β-细辛醚、α-细辛醚）、代表药对（石菖蒲-远志、石菖蒲-五味子、石菖蒲-人参、石菖蒲-川芎）及经典复方（开心散、不忘散、读书丸、洗心汤、生慧汤、地黄饮子）防治AD的最新实验研究。综合现有证据，石菖蒲及其复方主要通过以下多维度机制发挥抗AD作用：①减少Aβ沉积与Tau蛋白过度磷酸

化，干预核心病理标志物；②调节胆碱能系统，提升ACh水平；③保护突触可塑性，恢复突触数目，上调突触前后蛋白表达；④抑制神经炎症（如NF-κB、NLRP3炎症小体、TLR4等通路），促进小胶质细胞M2型极化，抑制星形胶质细胞GFAP的表达；⑤抗氧化应激（如激活Nrf2/HO-1等通路），降低ROS和MDA；⑥恢复自噬及泛素-蛋白酶体降解功能，促进蛋白清除。上述机制相互交织，共同体现了石菖蒲“多成分-多靶点-多通路”的作用特点，也为中医“化痰开窍”理论提供了现代生物学注解。

然而，当前研究存在一定局限：其一，活性成分研究多集中于β-细辛醚、α-细辛醚，对其他成分及水提物中非挥发性成分的关注不足；其二，石菖蒲-远志药对研究虽揭示水提物优于挥发油的差异，但尚未深入探究其物质基础与协同原理；其三，网络药理学预测靶点繁多，但与实验验证的对接尚不系统，可重复性待考；其四，现有证据多来自动物和细胞模型，缺乏高质量的临床随机对照试验。

未来研究应着力于：①运用多组学与系统药理学方法，全面解析石菖蒲复杂成分的作用网络，明确关键效应物质；②开展药代动力学-药效动力学联合研究，阐明水提物优势的深层机制；③设计严谨的临床观察性研究及随机对照试验，并探索中医证型与疗效的关联性，以期为AD的精准防治提供更坚实的依据。

参考文献：

[1] Pappalettera C, Carrarini C, Cappa S, *et al*. Challenges to identifying risk versus protective factors in Alzheimer's disease[J]. Nat Med, 2024, 30(11):3094-3095.

[2] Soria LJ, González HM, Léger GC. Alzheimer's disease [J]. Handbook Clin Neurol, 2019, 167: 231-255.

[3] Scd SCP, Cao Z, Nandi A, *et al*. The global macroeconomic burden of Alzheimer's disease and other dementias: estimates and projections for 152 countries or territories[J]. Lancet Global Health, 2024, 12(9): e1534-e1543.

[4] Xiao J, Li J, Wang J, *et al*. 2023 China Alzheimer's disease: facts and figures[J]. Human Brain, 2023, 2(3):1-13.

[5] 宋晓晨.基于古今医案的痴呆中医因机证治规律研究[D].哈尔滨:黑龙江中医药大学,2021.

[6] 国家药典委员会.中华人民共和国药典：一部[M].北京：中国医药科技出版社，2025：96-97.

[7] Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis[J]. Science,1992,256(5054):184-185.

[8] Wischik CM, Novak M, Edwards PC, *et al*. Structural characterization of the core of the paired helical filament of Alzheimer disease[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1988,85(13):4884-4888.

[9] Bartus RT, Dean RL, Beer B, *et al*..The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction[J]. Science,1982,217(4558):408-414.

[10] Liu GP, Lei P, Dong ZF, *et al*. Editorial: the molecular mechanisms of synaptic plasticity impairments in Alzheimer's disease [J]. Front Cell Dev Biol, 2022,10:832728.

[11] McGeer PL, McGeer EG. The inflammatory response system of brain: implications for therapy of Alzheimer and other neurodegenerative diseases[J]. Brain Res Brain Res Rev, 1995,21(2):195-218.

[12] Markesbery WR. Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease[J]. Free Radic Biol Med,1997,23(1):134-147.

[13] Hein ZM, Vishnumukkala T, Karikalan B, *et al*. Autophagy and Alzheimer's disease: mechanisms and impact beyond the brain[J]. Cells,2025,14(12):911.

[14] Jia S, Li Q, Rui X, *et al*. The ubiquitin-proteasome system in Alzheimer's disease: mechanism of action and current status of treatment[J]. Front Aging Neurosci, 2025,17:1730206.

[15] 吴昌安,曹岐新.石菖蒲提取物调控小胶质细胞极化减轻AD小鼠神经炎症反应、缓解认知功能障碍的实验研究[J].浙江临床医学,2022,24(7):970-972.

[16] 林路宁,姬丽婷,傅云波,等.石菖蒲水提物对3xTg-AD小鼠肠道菌群的影响[J].浙江中医杂志,2020,55(7):471-474.

[17] 曲迪,薛傲,赵晨宇,等.基于GC-MS技术结合网络药理学探究石菖蒲挥发油抗阿尔兹海默症的作用机制[J].中国药事,2023,37(10):1129-1139.

[18] Xu Z, Zhou X, Hong X, *et al*. Essential oil of Acorus tatarinowii Schott inhibits neuroinflammation by suppressing NLRP3 inflammasome activation in 3×Tg-AD transgenic mice[J]. Phytomedicine, 2023,112:154695.

[19] Yang N, Jiang J, Shi J, *et al*.β-Asarone mediates the alleviation of neuroinflammation in Alzheimer's disease via modulation of the TREM2/PI3K/AKT signaling pathway [J]. Inflammation, 2026, 49(1):94.

[20] 李秋实,李熙东,田步先,等.β-细辛醚对APP/PS1小鼠神经炎症的影响及机制研究[J].解剖科学进展,2023,29(2):142-145.

[21] Xu Z, Xu W, He J, *et al*.β-Asarone attenuates neuroinflammation of Alzheimer's disease by activating autophagy and suppressing NLRP3 inflammasome assembly [J]. CNS Neurosci Ther, 2026, 32(2):e70771.

[22] Han YF, Wang NB, Kang J, *et al*.β-Asarone improves learning and memory in Aβ1-42-induced Alzheimer's disease rats by regulating PINK1-Parkin-mediated mitophagy [J]. Metab Brain Dis, 2020, 35(12): 1109-1117.

[23] 荣华,孙晓雪.β-细辛醚对APP/PS1双转基因小鼠海马区突触蛋白PSD-95表达的影响[J].中国现代医药杂志,2020,22(6):1-5.

[24] Zeng L, Zhang D, Liu Q, *et al*. Alpha-asarone improves cognitive function of APP/PS1 mice and reducing Aβ42, P-tau and neuroinflammation, and promoting neuron survival in the hippocampus [J]. Neuroscience, 2021, 458:141-152.

[25] Wei C, Chen X, Sun M, Cao J, *et al*. α-Asarone maintains protein

homeostasis through SKN-1-mediated proteasome and autophagy pathways to mitigate Aβ-associated toxicity in caenorhabditis elegans[J]. Antioxidants, 2025, 14(10):1255.
[26] 苏世杰,陈依,杨虹颖,等.基于网络药理学和实验验证远志-石菖蒲药对治疗阿尔茨海默病的作用机制[J].中国中药杂志,2022,47(12):3348-3360.
[27] 张智华,王秀莲,吴建红,等.石菖蒲-远志药对不同组分对AD模型大鼠学习记忆和海马突触蛋白表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(7):120-124.
[28] 张智华,王秀莲,吕银娟,等.石菖蒲-远志药对不同组分对阿尔茨海默病模型大鼠海马Tau蛋白及其Ser396位点磷酸化的影响[J].医药导报,2016,35(5):448-453.
[29] 陈健.基于网络药理学-代谢组学技术的五味子-石菖蒲醇提取物抗阿尔茨海默病作用机制初探[D].沈阳:中国医科大学,2021.
[30] Shan X, Liu Y, Wang Z, *et al*. Integrating fecal metabolomics and gut microbiome to reveal the mechanism of Schisandra chinensis-Acorus tatarinowii Schott treatment in Alzheimer's disease rats[J]. Arab J Chem, 2024, 17(10):105957.
[31] 袁文,汤丹丹,夏清.基于网络药理学预测人参配伍石菖蒲治疗阿尔茨海默病的作用机制[J].中国药师,2020,23(12):2306-2312.
[32] 邓敏贞,黄丽平,马阮昕,等.石菖蒲挥发油联合人参总皂苷通过调节PI3K/Akt/mTOR通路对痴呆模型APP/PS1双转基因小鼠的Aβ40和GFAP的影响[J].中药药理与临床,2018,34(4):92-95.
[33] 邓敏贞,宁百乐,王南卜,等.石菖蒲挥发油联合人参总皂苷对APP/PS1双转基因小鼠乙酰胆碱转移酶、胶质纤维酸性蛋白和海马组织病理形态学的影响[J].中医学报,2019,34(1):80-85.
[34] 曹楠,叶智裕,莫彬艳,等.基于网络药理学和分子对接技术探讨石菖蒲-川芎治疗阿尔茨海默病的潜在机制[J].中国中医药图书情报杂志,2024,48(5):81-87.
[35] 苏琳琳,梁冰,许海英,等.石菖蒲-川芎配伍通过调节Nrf2/HO-1通路改善阿尔茨海默病的作用机制研究[J].天津中医药大学学报,2025,44(8):715-721.
[36] 李子璇,刘勇明,程美佳,等.基于网络药理学和代谢组学技术研究开心散治疗阿尔茨海默病的作用机制[J].激光生物学报,2025,34(5):426-441.
[37] 刘江华,潘娴,吴永贵.基于Aβ代谢和NLRP3/Caspase-1/GSDMD信号通路探讨开心散对阿尔茨海默病小鼠神经元损伤的影响[J].中成药,2026,48(2):431-438.
[38] 刘兴源.开心散通过AMPK/mTOR信号通路调控自噬改善APP/PS1转基因小鼠学习记忆机制研究[D].沈阳:辽宁中医药大学,2024.
[39] 刘昊,苏凯奇,张钰涵,等.基于网络药理学与分子对接技术探讨加味不忘散防治阿尔茨海默病的机制[J].中国老年学杂志,2024,44(10):2390-2395.
[40] 钟欣妤,王宁,苏通,等.不忘散治疗阿尔茨海默病的作用及机制研究[J].北京中医药,2026,45(3):349-357.
[41] 李瑶,宋琳,朴钟源,等.基于UHPLC-Q-TOF-MS/MS结合网络药理学探讨读书丸防治阿尔茨海默病的物质基础及作用机制[J].中南药学,2026,24(2):133-141.
[42] 梅本圆,宋琳,朴钟源,等.读书丸调控PI3K/Akt通路改善Aβ25~35诱导HT22细胞线粒体凋亡的机制研究[J].中医药导报,2026,32(1):21-28.
[43] 李志茹,师建平,麻春杰,等.基于网络药理学和分子对接技术探讨洗心汤治疗阿尔茨海默病潜在作用规律[J].辽宁中医药大学学报,2025,27(3):158-164.
[44] 田园,第五永长,贾思源,等.洗心汤对D-半乳糖联合Aβ25-35诱导的AD模型大鼠结肠黏膜屏障及TLR4/NF-κB p65信号通路的影响[J].中国实验方剂学杂志,2026,32(10):1-11.
[45] 周源,第五永长,王郁金,等.洗心汤通过ERK/MAPK通路对阿尔茨海默病小鼠胰岛素抵抗的影响[J].中华中医药杂志,2025,40(11):5193-5197.
[46] 亢钰涵,刘继红,王浩然,等.生慧汤通过Nrf2/HO-1信号通路抗氧化应激改善阿尔茨海默病认知障碍的作用机制[J].中医学报,2025,40(12):2636-2649.
[47] 龙清华,赵宾宾,丁莉,等.生慧汤通过调节神经递质改善阿尔茨海默病模型小鼠认知损伤和昼夜节律紊乱[J].中国实验方剂学杂志,2022,28(22):16-22.
[48] 靳蕊,徐家淳,王凯,等.基于网络药理学的地黄饮子治疗阿尔茨海默病的机制[J].中国老年学杂志,2023,43(12):2913-2920.
[49] 宋志勇,穆亚敏.地黄饮子对阿尔茨海默病模型小鼠海马组织氧化应激及炎性因子表达的影响[J].吉林医学,2022,43(10):2597-2600.
[50] 成金枝,高永强,贺文彬,等.地黄饮子改善阿尔茨海默病肾虚精亏证大鼠神经炎症的作用机制[J].世界中医药,2026,21(4):590-596.
[51] 孙梦捷,余虹霓,韩广卉,等.地黄饮子改善AD小鼠脑星形胶质细胞能量代谢障碍及自噬损伤的作用机制[J].中国实验方剂学杂志,2023,29(8):19-26.
[52] 李少创.基于"精-气-血"理论的地黄饮子调节阿尔茨海默病小鼠海马突触可塑性作用机制研究[D].太原:山西中医药大学,2023.
[53] 时晶,滕羽鸥,魏明清,等.基于认知分级的阿尔茨海默病证候演变规律[J].北京中医药大学学报,2019,42(12):1038-1042.
[54] 吴东南,刘玲,明淑萍,等.基于"Aβ异常沉积"浅析中医"从痰论治"阿尔茨海默病[J].中华中医药杂志,2019,34(10):4699-4702.
[55] 李晓青,赵佳奇,田雅娟,等.远志、石菖蒲及其对药改善记忆的物质基础和作用机制研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(3):190-199.
[56] 方亮,陶文康,程红艳,等. 中药引药上行的作用机制及其脑靶向制剂研究进展[J].中草药, 2023, 54(10):3312-3321.

(责任编辑:马艳霞)