聚知刊出版社
JZK publishing

基于线粒体自噬探讨中医药干预阿尔茨海默病的研究进展

王文芊[1] 王旭光[2]

1 韶关学院医学院，广东韶关，512005；

2 广东医科大学附属医院，广东湛江，524001；

摘要：线粒体自噬在阿尔茨海默病（AD）的发生和发展中起着关键作用。通过促进线粒体自噬，可以增强神经保护作用，并可能成为治疗阿尔茨海默病的新策略。近年来，传统中医药在阿尔茨海默病的干预中展现出独特的优势，尤其是在调节线粒体自噬方面。中药成分通过多种机制影响线粒体功能，减轻神经元损伤，提供了新的治疗思路。故将从中医药调节线粒体自噬，对线粒体自噬在 AD 中的作用机制和中医药对 AD 的调节方面进行综述，旨在发现线粒体自噬和中医药在 AD 中参与的重要作用，为治疗 AD 提供理论依据和潜在方向。

关键词：阿尔茨海默病；线粒体自噬；中医药

DOI:10.69979/3029-2808.24.7.044

阿尔茨海默病（Alzheimer’s disease，AD）是全球最常见的痴呆症，尤其在 65 岁及以上的老年人中，AD 的患病率持续上升。年龄是 AD 最重要的危险因素，根据研究，65 岁以上的人群中，AD 的发病率和患病率显著增加，每五年增加一倍。AD 的早期症状通常表现为短期记忆丧失。患者可能会忘记最近发生的事情，随时间推移，记忆障碍会加重，并影响到日常生活中的其他认知功能。AD 作为全球范围内影响老年人的主要疾病，具有复杂的流行病学特征和显著的临床表现。了解 AD 的发生机制以及早期识别和干预方法变得尤为重要。通过对传统中医药干预 AD 的研究，可能为这一领域提供新的治疗思路和方法。

1 线粒体自噬

线粒体自噬（Mitophagy）是一种选择性自噬的形式，专门负责去除受损或多余的线粒体，以适应细胞的需求。细胞通过特定的标记物（如 PTEN 诱导的激酶 1，PINK1）识别受损的线粒体。当线粒体功能下降时，细胞会招募自噬体形成所需的蛋白质，如 Parkin 蛋白。这些蛋白质会被活化并转移到受损的线粒体上。受损的线粒体被自噬体包裹，形成自噬小体，随后与溶酶体融合，最终被降解并回收其成分。通过这一过程，细胞能够去除受损的线粒体，从而防止氧化应激和细胞死亡。这一过程在细胞的代谢调控和维持细胞内环境的稳定中起着至关重要的作用。

研究显示，线粒体自噬在多种疾病的发生和发展中起着关键作用，尤其是在神经退行性疾病如阿尔茨海默病中[1]。通过去除受损或不必要的线粒体，细胞能够保持正常的能量代谢和功能。这对于神经细胞来说尤为重要，因为它们对能量的需求极高，任何线粒体功能的障碍都可能导致神经细胞的死亡和功能损害。在神经系统中，线粒体自噬能够保护神经元免受氧化应激和线粒体功能障碍的损害。研究表明，线粒体自噬能够通过消除功能失调的线粒体来减少细胞内的活性氧（ROS），从而减轻细胞的氧化损伤。线粒体自噬在多种神经退行性疾病的发生和发展中发挥着重要作用[2]。例如，在阿尔茨海默病、帕金森病和亨廷顿病中，线粒体自噬的缺陷被认为与神经细胞的死亡和病理变化密切相关[3]。通过促进线粒体自噬，可以增强神经保护作用，并可能成为治疗这些疾病的新策略。

在 AD 的研究中，线粒体自噬被认为是一个重要的干预靶点。随着年龄的增长和神经退行性病变的发生，线粒体自噬能力逐渐减弱，导致线粒体功能障碍和细胞死亡[4]。研究发现，增强线粒体自噬可能有助于减缓 AD 的进展。通过传统中医药的干预，研究者们希望能够改善线粒体自噬，并为 AD 的治疗提供新的思路。

2 线粒体自噬在阿尔茨海默病中的作用机制

在 AD 的研究中，线粒体自噬作为一种关键的细胞过程，开始受到越来越多的关注。研究者们发现线粒体自噬的障碍可能在AD的发生和发展中扮演着重要角色。受损的线粒体不仅无法提供足够的能量，还可能释放有害的氧化物质，导致细胞内的氧化应激增加，加剧疾病的进展。

研究表明，在 AD 患者的神经元中，线粒体自噬的功能往往受到抑制，这可能导致线粒体的积累和细胞内毒素的增加，进而加剧神经退行性变化[5]。线粒体自噬功能异常对 AD 的影响有以下几方面：1、线粒体功能障碍：AD 的特征之一是线粒体功能的下降。线粒体是细胞能量的主要来源，一旦其功能受到损害，将会影响神经元的生存。在 AD 患者的脑组织中，常常观察到线粒体功能的明显下降。这种功能障碍可能由多种因素引起，包括氧化应激、钙离子失衡和线粒体 DNA 突变等[6]。研究发现，AD 患者的脑组织中，线粒体的数量和功能显著降低，受损线粒体的清除能力下降，导致其在细胞内积累，进而引发细胞死亡和神经退行性变化[7]。2、自噬途径的异常：AD 的发病机制与自噬途径的异常密切相关。研究表明，相关自噬蛋白的表达和功能在 AD 患者中受到抑制，导致线粒体自噬功能下降，从而影响神经元的生存。3、自噬机制失调：正常情况下，线粒体自噬能够有效清除受损的线粒体，防止细胞内毒素的积累。然而，在 AD 中，线粒体自噬的失调可能导致受损线粒体的积累未被清除的受损线粒体会产生过量的 ROS，导致细胞内氧化应激加剧，进而引发细胞损伤和死亡，从而产生更多的氧化应激和细胞凋亡[8]。4、与 β-淀粉样蛋白的关系：β-淀粉样蛋白的积累被认为是 AD 的主要病理特征之一。研究显示，受损的线粒体可能会促进 β-淀粉样蛋白的聚集，形成毒性更强的聚集体，这反过来又会进一步抑制线粒体自噬[9]。因此，线粒体自噬的正常功能对于清除 β-淀粉样蛋白和改善神经元功能显得尤为重要。

3 中医药在阿尔茨海默病治疗中的机制与应用

3.1 中医药在阿尔茨海默病治疗中的应用

在 AD 的干预研究中，传统中医药的应用正在逐渐引起关注，探讨中医药在 AD 干预中的研究进展及其治疗策略与局限性显得尤为重要。中医药在 AD 的治疗中强调整体观念，注重调节机体的阴阳平衡。研究表明，中医药治疗可以通过多靶点的方式干预 AD，这与 AD 的复杂病因相吻合。近年来，关于中医药在 AD 干预中作用机制的研究逐渐增多。揭示了中医药可能通过以下几种机制对 AD 产生影响：1、改善线粒体功能：某些中药成分能够增强线粒体的能量代谢和自噬过程，从而减少神经细胞的凋亡[10]。2、抗氧化作用：中药中的活性成分可减轻氧化应激对细胞的损伤，保护神经细胞的健康[11]。3、神经保护作用：中药能够通过调节神经递质的平衡，改善认知功能和记忆力[12]。

3.2 中医药作用于线粒体自噬与 AD 的关联

近年来，传统中医药在阿尔茨海默病的干预研究中逐渐受到关注。尤其是与线粒体自噬相关的研究。阿尔茨海默病的病理特点之一是线粒体功能障碍。某些中药活性成分如黄酮类、皂苷类和多酚类化合物被发现能够改善线粒体功能，增强线粒体自噬过程，对抗神经退行性变，从而减缓阿尔茨海默病的进程。某些中药可能通过调节自噬相关通路，提高线粒体的功能，从而减缓 AD 的进展。有研究表明，针灸可以通过调节线粒体的动态平衡、能量代谢和钙稳态，改善神经元的生存和功能[13]。

研究表明，传统中药中的活性成分可以通过以下多种机制影响线粒体自噬：（1）抗氧化作用：许多中药成分具有显著的抗氧化特性，能够减少氧化应激对线粒体的损伤。例如，黄酮类化合物如槲皮素和白藜芦醇被发现可以增强线粒体自噬，减轻细胞内的氧化应激，从而保护神经元[14]。研究表明，抗氧化剂的使用可以减轻阿尔茨海默病模型小鼠的认知缺陷，并改善其线粒体功能[15]。通过减少氧化应激，传统中药成分能够减轻线粒体损伤，促进其功能恢复，从而增强线粒体自噬的效率。这一机制在许多研究中得到了验证，表明抗氧化治疗可能是阿尔茨海默病干预的重要策略。（2）调节信号通路：中药成分可以通过调节与自噬相关的信号通路来促进线粒体自噬。例如，某些中药成分能够通过调节经典的自噬信号通路（如 AMPK-mTOR 通路和 ULK1 通路）来影响线粒体自噬。这些通路在细胞能量感知、自噬起始和调节方面起着关键作用。通过激活 AMPK，可以抑制 mTOR 的活性，从而促进自噬的发生，帮助清除受损的线粒体，恢复细胞的生理功能[16]。（3）降低细胞凋亡：一些中药成分能够抑制线粒体介导的细胞凋亡，这为线粒体的功能恢复提供了可能。例如，研究显示某些中药提取物可以通过抑制凋亡相关蛋白的表达，来保护线粒体并促进自噬[17]。（4）改善线粒体功能：某些中药成分能够改善线粒体的生物能量代谢，提高 ATP 的生成，进而增强线粒体自噬的效率。（5）调节自噬相关基因的表达：研究表明，传统中药成分能够上调与自噬相关的基因表达，如 LC3 和 Beclin-1，这些基因在自噬小体的形成和线粒体的清除中起着关键作用。通过增强这些

基因的表达，促进线粒体的自噬过程，有助于清除受损的线粒体，从而改善细胞的生存环境。（6）影响线粒体动力学：线粒体的形态和动力学在自噬过程中起着重要作用。某些传统中药成分能够调节线粒体的融合和分裂过程，从而影响线粒体的质量控制。通过促进线粒体的融合，提高线粒体的整体功能，从而为细胞提供更多的能量支持，帮助其抵御阿尔茨海默病的进展。

4 未来研究方向及前景

尽管有研究表明中医药对 AD 患者有一定的疗效，但仍然缺乏系统性的大规模临床试验。许多研究的样本量较小，结果的可靠性和普遍性尚需验证。另外中医药的作用机制复杂，涉及多种生物途径。线粒体自噬在 AD 中的角色虽逐渐被认识，但具体的生物学机制仍需深入研究。然而，结合线粒体自噬与传统中医的研究前景非常广阔。具体而言，以下几个方面值得关注：（1）药物组合疗法：研究发现，某些中药成分如β-阿沙酮和淫羊藿苷能够抑制β-淀粉样蛋白并通过促进线粒体自噬逆转认知缺陷。这表明，通过合理组合不同的中药成分，可能会增强治疗效果。（2）机制研究：进一步的基础研究可以探讨中药如何通过诱导线粒体自噬来发挥其神经保护作用。例如，研究中药对自噬相关信号通路的影响，将有助于揭示其作用机制。（3）临床应用：随着对中医药与线粒体自噬关系的深入理解，未来可能会开发出新的临床治疗方案。中医药在老年痴呆症患者中的应用，尤其是在中晚期阶段，可能会显示出独特的优势。（4）个体化治疗：中医强调个体化和整体观念，结合线粒体自噬的研究可以为患者提供更为个性化的治疗方案。这种方法不仅考虑患者的具体病情，还可根据其身体状况和生活方式进行调整。（5）跨学科研究：未来的研究应鼓励中医与现代医学的结合，借助现代生物技术，如基因编辑和蛋白质组学，深入探索中药对线粒体自噬的影响。这将有助于从分子层面理解中医药的作用机制，并为新药开发提供理论依据。

随着对传统中医药在阿尔茨海默病干预中作用机制的深入研究，越来越多的证据表明，传统中医药成分能够通过多种途径调节线粒体自噬，改善神经元的功能。这种多靶点的干预策略为阿尔茨海默病的治疗提供了新的视角和方向。未来的研究应继续探索传统中医药成分在阿尔茨海默病治疗中的潜力，特别是那些能够调节线粒体自噬的成分，以期找到更有效的治疗方法。

参考文献

[1]Bourdenx M, Martín S, Aurora S, et al. Chaperone-mediated autophagy prevents collapse of the neuronal metastable proteome. Cell, 2021, 184(10):2696-2714.doi: 10.1016/j.cell.2021.03.048

[2]Dunkerley K., Rintala-D, Salzano, G.,et al. Distinct phosphorylation signals drive acceptor versus free ubiquitin chain targeting by parkin. Biochem. J. 2022, 479 (6), 751－766. doi: 10.1042/BCJ20210741.

[3]ZHANG L, Lei D, De LI. Mitophagy in neurological disorders. Journal of Neuroinflammation, 2021. 18(1). doi: 10.1186/s12974-021-02334-5.

[4]Roca-Agujetas V, et al. Cholesterol alters mitophagy by impairing optineurin recruitment and lysosomal clearance in Alzheimer's disease. Mol Neurodegener. 2021;16(1):15－16. doi: 10.1186/s13024-021-00435-6.

[5]Kuan Zeng, Xuan Yu, Yacoubou A, et al. Defective mitophagy and the etiopathogenesis of Alzheimer's disease. Translational Neurodegeneration, 2022. 11(1). doi: 10.1186/s40035-022-00305-1.

[6]Yuhua Zhang , Qiaojun Fang , Hongfeng Wang. et al. Increased mitophagy protects cochlear hair cells fromaminoglycoside-induced damage. Autophagy,2023, 19:75－91. doi: 10.1080/15548627.2022.2062872.

[7]CAI Q, Y. Y. JEONG. Mitophagy in Alzheimer's Disease and Other Age-Related Neurodegenerative Diseases. Cells, 2020. 9(1):67-78. doi: 10.3390/cells9010150.

[8]orio R, Celenza G, Petricca S. Mitophagy: molecular mechanisms,new concepts on parkin activation and the emerging role of AMPK/ULK1 axis.Cells.2021 11:30

[9]Lou G, Palikaras K, Lautrup S,et al . Mitophagy and neuroprotection. Trends Mol. 2020,26:8－20. doi: 10.1016/j.molmed.2019.07.002.

[10]LI RL, LY WANG, HX DUAN, et al. Regulation of mitochondrial dysfunction induced cell apoptosis is a potential therapeutic strategy for herbal medicine to treat neurodegenerative diseases. Frontiers in Pharmacology, 2022. 11:13. doi: 10.3389/fphar.2022.937289.

[11]景鑫，田新，黄金兰. 氧化应激在阿尔茨海默病中的作用及相关药物研究. 生物技术世界，2015(10): 157-159.

[12]Muneeb U，Nouroz S，Nawab J，et al. Mitochondrial dysfunctions, oxidative stress and neuroinflammation as therapeutic targets for neurodegenerative diseases: An update on current advances and impediments. Neurosci Biobehav Rev, 2023. 144. doi: 10.1016/j.neubiorev.2022.104961.

[13]CHEN Z, X. WANG, S. DU, et al. Traditional Chinese medicine natural products and acupuncture intervention for Alzheimer's disease based on the neuroinflammatory. Chinese Medicine, 2024. 19(1). doi: 10.1186/s 13020-024-00900-6.

[14]Zeng P, Shi Y, Wang X, et al.Emodin rescued hyperhomocysteinemia-induced dementia and Alzheimer's disease-like features inrats. Int. J. Neuropsychopharmacol.2019, 22, 57－70. doi: 10.1093/ijnp/pyy090.

[15]Yujie Lyu, Zhipeng Meng, Yunyun Hu, et al. Mechanisms of mitophagy and oxidative stress in cerebral ischemia－reperfusion, vascular dementia, and Alzheimer's disease. Frontiers in Molecular Neuroscience, 2024. 17. doi: 10.3389/fnmol.2024.1394932.

[16]ZiYing Wang，Jia Liu，Zhou Zhu, et al. Traditional Chinese medicine compounds regulate autophagy for treating neurodegenerative disease: A mechanism review. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2021. 133. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110968

[17]Lin Lin，Cheng Li，Deyi Zhang et al. Synergic effects of berberine and curcumin on improving cognitive function in an Alzheimer's disease mouse model. Neurochem. Res. 2020,45 (5): 1130－1141. doi:10.1007/s 11064-020-02992-6.