中国比较医学杂志
*Chinese Journal of Comparative Medicine*
ISSN 1671-7856,CN 11-4822/R

# 《中国比较医学杂志》网络首发论文

题目：基于“脾主运化”的人参-茯苓药对抗阿尔茨海默病作用与机制解析
作者：刘源，宋军营，褚长松，彭浩栋，刘怡妍，马慧芬，曹兵，张振强
收稿日期：2026-06-29
网络首发日期：2026-10-16
引用格式：刘源，宋军营，褚长松，彭浩栋，刘怡妍，马慧芬，曹兵，张振强．基于“脾主运化”的人参-茯苓药对抗阿尔茨海默病作用与机制解析[J/OL]．中国比较医学杂志. https://link.cnki.net/urlid/11.4822.R.20261016.1540.007

**网络首发**：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

**出版确认**：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

# 基于“脾主运化”的人参-茯苓药对抗阿尔茨海默病作用与机制解析

刘 源[1,2,3]，宋军营[1,2,3]，褚长松[1,2,3]，彭浩栋[1,2,3]，刘怡妍[1,2,3]，

马慧芬[1,2,3]，曹兵[1,2,3]，张振强[1,2,3]✉

（1.河南中医药大学中医药科学院，郑州 450046；2.豫药全产业链研发河南省协同创新中心，郑州 450046；3.中西医防治重大疾病河南省协同创新中心，郑州 450046）

*通信作者 张振强(1971—)，男，博士，博士生导师，研究方向：中西医结合防治脑病的基础与临床研究。E-mail: zzqkyc@hactcm.edu.cn

**摘要** 阿尔茨海默病（AD）是以记忆减退和认知障碍为主要表现的神经退行性疾病，发病机制复杂，现有药物疗效仍有限。“脾主运化”强调水谷精微的化生、输布及脑髓充养。中医学认为，AD 与脾虚失运、精微不足、脑髓失养及心神失守密切相关。人参-茯苓药对具有健脾益气、养心安神之效，契合 AD 病机特点。现代研究提示，其相关活性成分可能通过调节肠道微生态、抑制神经炎症、改善能量代谢、减轻氧化应激、干预 Aβ、tau 蛋白病理及铁死亡等途径发挥作用。本文基于“脾主运化”理论，探讨人参-茯苓药对防治 AD 的理论内涵、配伍基础及现代机制。

**关键词** 阿尔茨海默病；人参-茯苓药对；脾主运化；机制；理论阐释[1]

# Therapeutic effects and mechanistic insights of the traditional Chinese medicine herb pair *Panax ginseng*-*Poria cocos* against Alzheimer’s disease based on the theory of the spleen governing transportation and transformation

LIU Yuan[1,2,3], SONG Junying[1,2,3], CHU Changsong[1,2,3], PENG Haodong[1,2,3], LIU Yiyan[1,2,3], MA Huifen[1,2,3], CAO Bing[1,2,3], ZHANG Zhenqiang[1,2,3]✉

(1.Academy of Chinese Medicine Sciences, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China;2.Collaborative Innovation Center of Research and Development on the Whole Industry Chain of Yu-Yao, Henan Province, Zhengzhou 450046;3.Collaborative Innovation Center of Prevention and Treatment of Major Diseases by Chinese and Western Medicine, Henan Province, Zhengzhou 450046)

**Abstract** Alzheimer’s disease (AD) is a neurodegenerative disorder primarily characterized by memory decline and cognitive impairment. Owing to its complex pathogenesis, currently available therapies remain limited in efficacy. The traditional Chinese medicine (TCM) theory that “the spleen governs transportation and transformation” emphasizes the generation and distribution of nutrient essence derived from food and water, as well as its role in nourishing the brain marrow. From the TCM perspective, AD is closely associated with spleen deficiency and impaired transportation and transformation. These dysfunctions may lead to depletion of essential substances, insufficient nourishment of the brain marrow, and subsequent disturbance of the mind and spirit. The pairing of *Panax ginseng* and *Poria cocos* have traditionally been used to invigorate the spleen, replenish Qi, nourish the heart, and calm the mind, thereby aligning with the TCM understanding of AD pathogenesis. Modern studies suggest that the bioactive constituents of this herb pair may exert neuroprotective effects through multiple mechanisms, including regulation of the gut microbiota, suppression of neuroinflammation, enhancement of energy metabolism, alleviation of oxidative stress, modulation of Aβ- and tau-related pathological processes, and inhibition of ferroptosis-related injury. This review discusses the theoretical foundations, compatibility rationale, and modern mechanisms of the *P. ginseng*-*P. cocos* herb pair in the prevention and treatment of AD.

**Key words** Alzheimer’s disease; herb pair *Panax ginseng* and *Poria cocos*; spleen governing transportation and transformation; mechanism; theoretical interpretation.

收稿日期：2026-06-29
基金项目：国家自然科学基金(82505063，82575183)。
作者简介：刘源(2000—)，女，在读硕士研究生，研究方向：中西医结合防治脑病的作用机制。E-mail：yuanliu0325@163.com
网络首发时间：2026-10-16 16:08:11 网络首发地址：https://link.cnki.net/urlid/11.4822.R.20261016.1540.007

阿尔茨海默病（Alzheimer’s disease，AD）是一种以记忆力衰退、认知功能缺损、行为异常为主要临床表现的神经退行性性疾病，病因复杂多样，发病的确切机制尚不完全清楚。除 β-淀粉样蛋白（amyloid β-protein，Aβ）沉积和微管相关 tau 蛋白（microtubule-associated protein tau，tau）的关键作用外，一系列其他因素也可能导致 AD 发生发展，如肠道菌群失调、神经炎症、氧化应激、线粒体功能障碍等[1,2]。据流行病学预测，预计 2030 年痴呆症患者将达 7800 万，对社会经济造成极大负担[3]。多奈哌齐[4]、卡巴拉汀[5]、加兰他敏[6]可以暂时缓解或稳定症状，但仅限于对症治疗，无法阻止疾病的长期进展，且 AD 复杂的多因素病理机制，也提示临床需采用多靶点的干预策略[7]。因此，寻求更多有效的治疗方法具有重要的意义。

## 1 中医对 AD 的认识

AD 在中医属于“痴呆”“呆病”“健忘”等范畴，其中“痴呆”病名沿用较广。明代张景岳在《景岳全书·杂证谟》[8]中曰：“痴呆证，平素无痰，而或以郁结，或以不遂，或以思虑，或以惊恐而渐痴呆”，首次将痴呆作为一种独立性的疾病来提出。历代医家对本病病机多从本虚与标实两方面论述[9]。本虚主要体现在脾失健运[10]，气血不足，肾虚髓衰[11]，五脏亏虚；标实主要体现在痰浊、瘀血[12,13]等。本虚与标实相结合，痰瘀互结、脑髓失养使神机失用，进而发为痴呆，其中以脾失健运、气血不足为核心，故从脾胃论治老年性痴呆有重要意义[14]。

《神农本草经》[15]记载人参，茯苓均属上品。《中华人民共和国药典》[16]、《本草纲目拾遗》[17]和《本草备药》[18]等典籍记载：人参，甘、微苦，微温，具有大补元气、补脾益肺、安神益智等功效，被誉为“补气第一要药”；茯苓，甘、淡，平，有利水渗湿、健脾、宁心安神之效，被称为“健脾之要药”[19]。基于中医传承计算平台（traditional Chinese medicine inheritance calculate system，TCMICS）对 122 首治疗 AD 经典方剂的数据挖掘分析显示[20]：人参使用频次位居榜首，茯苓位列第四，二者配伍组合为治疗 AD 高频药物组合首位，是中医防治痴呆的核心药对。《医林改错·脑髓说》[21]曰：“高年无记性者，脑髓渐空。”脑髓的充足离不开水谷精微的化生充养。脾主运化，则水谷得运，水精四布，脑髓得养，神机得用；脾失运化，则水谷失运，精失输布，脑髓失养，神机失用。人参-茯苓药对通过调节胃肠动力，改善能量代谢并调节神经递质等治疗 AD，这与中医所述“脾主运化”高度相似。本文以人参-茯苓药对为切入点，阐述“脾主运化”的作用，为 AD 的中医防治提供理论和实践依据。

## 2 人参茯苓药对防治 AD 的中医理论解析

### 2.1 人参-茯苓药对健脾助化

《素问·太阴阳明论篇》[22]中有云“脾与胃以膜相连耳”，脾的生理功能包括运化食物及津液，食糜经脾胃之腐熟下送至小肠，小肠将食糜进行泌别清浊，“清”者由小肠重吸收经脾气重新输送至五脏六腑以滋内达外，“浊”者则经胃气下输至大肠传化糟粕。故小肠的生理功能完整是保证脾气可以升清降浊的重要前提。肠道内环境的紊乱可引起肠道菌群结构及功能的失调进而引起脘腹胀满，水谷不化，食少纳呆正是脾失健运，脾土受困之“脾虚证”的表现。人参-茯苓药对调节胃肠动力改善胃肠蠕动功能[23]，助脾化水谷为精微以濡养脑髓；调节肠道微生态治疗 AD[24]。

### 2.2 人参-茯苓药对健脾助运

气是推动和调控人体生理活动的重要动力，具有推动、温煦、防御、固摄和气化等基本功能。《景岳全书·论治血气》[8]云：“精血之运行在气。”说明气作为动力载体，能够介导精的生成、储藏和输布。《说文解字·辵部》[25]曰：“運，迻徙也。”脾主运即通过脾气散精的功能，将精微物质以向上、向外的方式推动并布散至全身。如《卫生宝鉴》[26]言：“脾胃在中，主传化精微以灌四脏，冲和而不息。”此过程强调脾对精微的活化与布散。人参可补先天元气、后天脾气及肺心之气，生津养血；茯苓健脾助运，共奏脾气生清之效。故人参-茯苓药对通过改善线粒体功能障碍干预治疗 AD[27,28]。

### 2.3　人参-茯苓药对健脾养心安神

脾虚气血生化乏源，导致心之气血亏虚，一则心失所养，心不藏神，轻则失眠健忘，心悸怔忡，重则神明无主，混乱颠倒，反应迟钝而发痴呆。二则心气虚无力推动血液上行，脑失濡养，神机失用，发为痴呆。“主神志”为心的主要功能之一，而脾胃与心同样关系密切。一方面足太阴脾经与手少阴心经直接相通；另一方面脾胃可以将饮食化生的水谷精微运化至心以养心血。松川秀夫等[29]指出脾虚的发展易引起心脾虚日久致气血两虚，不能生精，脑髓空虚影响波及心神发生记忆障碍最终引发痴呆。老年痴呆病患者临床出现失眠多梦，神疲健忘，易惊易恐，神不守舍等心之气血不足之症状，AD 发病与心直接相关，经典和现代研究都证实了这一结论[30]，可用养心安神之法，从心治脑。郭海英[31]、魏孟玲[32]等发现用补益心脾之法，对老年痴呆，尤其在延缓智力衰退方面，有很好的改善作用。补益心脾法出自《济生方 卷之四》[33]：“归脾汤，治思虑过度，劳伤心脾，健忘怔忡。白术，茯苓，黄芪，龙眼肉，酸枣仁，人参，木香，甘草。”这正是人参-茯苓药对健脾养心安神的具体体现。

### 2.4　人参-茯苓药对与与石菖蒲、远志等中药的配伍协同作用

对古今医案用药规律的数据挖掘显示，石菖蒲-远志为痴呆治疗经典辅助药对，石菖蒲具有开窍豁痰、醒神益智之功，远志长于安神益智、祛痰开窍、交通心肾。二者相须配伍，共奏化痰开窍、安神益智之效，临床应用较为广泛[34,35]。开心散始载于《备急千金要方》[36]，由人参、茯苓、远志和石菖蒲四味组成，是体现益气健脾、化痰开窍与安神益智协同配伍的代表方剂。现代研究表明，开心散可改善模型动物的学习记忆障碍，而去除茯苓后，其改善学习记忆的作用明显减弱甚至消失。张振强团队前期研究[37-39]亦获得了相一致的结果，进一步拆方研究发现，去除或削弱人参-茯苓配伍后，开心散改善认知功能及抑制 Aβ 沉积的作用明显下降（本团队未发表数据）。上述结果提示，人参-茯苓药对可能是维持开心散整体抗 AD 药效的重要配伍基础，并可能与远志、石菖蒲形成协同增效作用[40]。

## 3　人参-茯苓药对防治 AD 的主要活性成分及其作用机制

人参-茯苓药对防治 AD 的现代机制，并非单一成分或单一靶点作用的结果，而是多类活性成分在多层次病理环节中协同干预的综合体现。其中，人参皂苷、人参多糖、茯苓多糖及茯苓三萜类成分是目前研究较为集中的主要药效物质基础。结合 AD“脾虚失运、脑髓失养、心神失守”的中医病机及现代病理特点，该药对可能通过调节胃肠功能与肠道微生态、抑制神经炎症、改善能量代谢、减轻氧化应激、修复突触可塑性、调控 Aβ 沉积与 tau 蛋白异常磷酸化、抑制铁死亡等多途径发挥作用。上述机制既体现了人参补气健脾、益智安神之功，又体现了茯苓健脾宁心安神之效，可为“脾主运化”理论干预 AD 提供现代生物学依据。

人参-茯苓药对代表性单体的药效受 AD 模型、病理阶段、给药剂量及干预时机等因素影响，不同模型中其作用靶点和药效特征存在差异，系统开展跨模型比较有助于明确其药效物质基础。以人参皂苷 Rg1 为例：$A\beta_{1-42}$急性损伤模型[41]中主要通过上调 PPARγ 和胰岛素降解酶，促进 Aβ 降解并减轻神经元损伤；在 APP/PS1[42]小鼠中，其作用扩展至抑制 NOX2 活化和氧化应激，降低 APP、β-淀粉样前体蛋白裂解酶 1（β-site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1，BACE1）、Aβ 及磷酸化 tau 水平；在 5×FAD[43]小鼠中，则主要表现为恢复 PINK1-Parkin 依赖性线粒体自噬并促进 Aβ 清除。但 Rg1 在慢性应激及 SAMP8 模型中疗效不稳定，不同人参皂苷作用强度并不等同，单一模型无法反映慢性 AD 的真实药效[44]。茯苓单体抗 AD 证据相对不足。茯苓酸 A 可抑制谷氨酸兴奋性毒性，但仅见于体外异源受体细胞实验，缺少 AD 动物体内病理与行为学验证[45]。茯苓提取物虽可改善 APP/PS1 小鼠认知、Aβ 代谢及肠道菌群紊乱，却不能将整体效应归为茯苓酸单一成分[46]。后续应在统一条件下开展多模型比较，并结合血浆及脑组织药代动力学，进一步明确各单体成分在人参-茯苓药对整体疗效中的实际贡献[47]。

### 3.1　调节胃肠功能与肠道微生态

现有研究表明，AD 与肠道菌群存在密切关联[48]，而肠道菌群的功能又与中医“脾”的功能密切相

关[49]。人参总皂苷上调胃窦平滑肌肌球蛋白轻链激酶和胃促生长素蛋白表达，改善胃肠激素紊乱，提升胃排空率与小肠推进率[50]；人参皂苷在肠道菌群辅助下对小肠平滑肌有双向调节作用[51]。茯苓水煎剂可调节血管活性肠肽水平抑制结肠紧张性、缓解小肠痉挛，改善胃肠蠕动功能[52]。人参多糖作为益生元，可富集有益菌、抑制有害菌、增加短链脂肪酸生成，上调紧密连接蛋白增强肠道屏障[53]。茯苓多糖能够提升脾虚大鼠拟杆菌门/厚壁菌门（*Bacteroidetes/Firmicutes*，B/F）比值，降低致病菌丰度，增加免疫相关菌丰度[54]；通过益生元效应促进有益菌增殖、增强丁酸生成，经肠-迷走神经轴抑制中枢小胶质细胞极化及炎症通路，减少炎症因子损伤。不同提取方式的茯苓制剂（醇提物、生茯苓粉、水提物）分别在调控特定菌群、参与代谢、改善脾虚病理状态等方面发挥作用[55]。目前多种健脾中药在治疗痴呆的机制上被证实与调节肠道菌群等微生物途径有关，如黄芪、远志、茯苓[56]、石菖蒲[57]、砂仁等；一些中药方剂也可通过肠道菌群等途径调控痴呆的发生和发展，如开心散、四君子汤、补中益气汤等[58]。人参皂苷 Rk3 可提升肠道菌群多样性，富集有益菌、减少致病菌，升高丁酸水平，修复肠道屏障与血脑屏障，减轻中枢神经炎症[59]。茯苓多糖、茯苓乙醇提取物可调节肠道菌群结构，修复肠道屏障功能，减少内毒素移位，逆转胆汁酸代谢紊乱，通过肠-脑轴改善 AD 认知功能[60,61]。脾主运化可以看作是对胃肠消化吸收及水液代谢功能的整体概括，胃肠蠕动减弱对应“脾虚运化无力”；肠道微生态平衡良好，有助于“运化”功能正常；而微生态失衡，则可能表现出类似“脾虚”“湿盛”“食积”等状态。

### 3.2 神经炎症相关机制

神经炎症是 AD 发生发展的关键病理机制之一。从中医理论看，神经炎症所导致的神经功能障碍，可与“脾失运化”引起的痰湿内阻、清窍失养等病机相互对应。持续活化的小胶质细胞和星形胶质细胞可诱导大量促炎因子释放，进一步加重血脑屏障损伤、神经元凋亡及认知功能障碍。多项研究表明，人参皂苷类成分与茯苓多糖均可通过调控炎症相关信号通路发挥中枢神经保护作用[61]。人参皂苷 Rg1、Rb1 可缓解 SAMP8 小鼠神经炎症病理；人参皂苷 Re[62]、Rb3[63]、Rg2[64]分别通过抑制丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）过度磷酸化、肿瘤坏死因子受体相关因子 6（tumor necrosis factor receptor-associated factor 6，TRAF6）泛素化及 Toll 样受体 4（Toll-like receptor 4，TLR4）/髓样分化因子 88（myeloid differentiation primary response 88，MyD88）/核因子 κB（nuclear factor kappa-B，NF-κB）通路活化，降低诱导型一氧化氮合酶（inducible nitric oxide synthase，iNOS）、环氧合酶-2（cyclooxygenase-2，COX-2）及促炎因子表达，减轻小胶质细胞炎症反应和血脑屏障损伤；人参皂苷 Rg3、Rg5 可调节脑内炎症因子水平，改善脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）诱导的 AD 大鼠认知障碍[65,66]；Rg1 还可通过 Wnt 信号通路及其下游的糖原合成酶激酶 3β（glycogen synthase kinase-3 beta，GSK-3β）与 β-连环蛋白（catenin beta 1，β-catenin）[67]、GATA 结合蛋白 4（GATA binding protein 4，GATA4）/磷酸二酯酶 4A（phosphodiesterase 4A，PDE4A）/磷脂酰肌醇 3-激酶（phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K）/蛋白激酶 B（protein kinase B，AKT）[68]等通路抑制神经细胞凋亡与炎症反应，并促进小胶质细胞 M2 型极化、抑制瞬时受体电位通道 6（transient receptor potential channel 6，TRPC6）介导的钙超载及黑色素瘤缺乏因子 2（absent in melanoma 2，AIM2）炎症小体激活[69]。此外，茯苓多糖可通过抑制 NOD 样受体家族含 pyrin 结构域蛋白 3（NOD-like receptor family pyrin domain containing 3，NLRP3）炎症小体及 MAPK/NF-κB 信号通路，降低 AD 模型小鼠海马神经元凋亡与炎症反应[70-72]。综上，人参-茯苓药对可能通过协同调控 NF-κB/MAPK、NLRP3 炎症小体及相关炎症与凋亡通路，减轻神经炎症、血脑屏障损伤和神经细胞凋亡，从而发挥多靶点、多通路的神经保护作用。

### 3.3 改善线粒体功能与能量代谢

能量代谢异常及线粒体功能损伤被认为是驱动 AD 神经退行性病变的重要病理环节[73]。在 AD 患者的大脑中观察到局部葡萄糖代谢降低和几种线粒体酶活性的改变，表明线粒体功能障碍[74]。线粒体是细胞能量的主要来源，介导多种生物过程，包括氧化还原、钙信号传导和细胞凋亡等，是生命活动的核心驱动因素[75]。线粒体能量代谢与“脾气散精”在来源与功能上相似。人参皂苷可逆转线粒体功能

障碍，提升葡萄糖耐量[76]。茯苓多糖具有较强的自由基清除活性[77]，可减轻氧化应激所致线粒体损伤。人参皂苷 Rg1 通过调节线粒体自噬通路，恢复线粒体膜电位与三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP）合成，改善线粒体功能障碍[78]。茯苓水煎液可提升大鼠血浆甲状腺素、促甲状腺激素及 17-羟皮质类固醇水平，促进甲状腺激素释放，增强基础代谢率[62]；人参-茯苓水提物协同提升细胞 ATP 含量与线粒体膜电位，改善 AD 能量代谢障碍[79]。在分子机制层面，人参皂苷 Re 可调控动力相关蛋白 1 磷酸化水平，启动线粒体自噬，清除功能异常线粒体；人参皂苷 Rg3 则通过激活酪氨酸激酶受体 A-生长因子受体结合蛋白 2-细胞外调节蛋白激酶-心磷脂合成酶 1（TrkA-Grb2-Erk-Crls1）通路，提升心磷脂水平，维持线粒体稳态[80]。提示人参-茯苓药对可能通过改善线粒体功能、增强能量代谢及调控线粒体自噬等途径，缓解 AD 相关神经退行性损伤，从而发挥神经保护作用。

### 3.4　减轻氧化应激损伤

氧化应激介导的活性氧过度积累及抗氧化防御失衡，被认为是促进 AD 神经退行性病变的重要因素之一[81]。氧化应激损伤与“脾失运化”在代谢失衡与功能减退方面具有内在相关性，脾虚失运可通过削弱机体抗氧化防御而增加氧化应激损伤风险。人参皂苷 Rg1、Rb1 及 Rg3 均具有显著抗氧化活性，可剂量依赖性地降低活性氧（reactive oxygen species，ROS）与丙二醛（malondialdehyde，MDA）含量，并上调超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）、过氧化氢酶（catalase，CAT）等内源性抗氧化酶活性，其抗氧化效应与 SOD、CAT 活性呈显著正相关[82]。在分子机制层面，人参皂苷 CK、Rg1 及 Rg2 可通过激活核因子 E2 相关因子 2/血红素氧合酶 1（nuclear factor E2-related factor 2/heme oxygenase-1，Nrf2/HO-1）信号通路，上调下游抗氧化酶基因表达，降低 ROS 与 MDA 水平，缓解氧化应激所致细胞损伤[83,84]。茯苓中的茯苓酸、茯苓多糖等活性成分可通过调控 ERK/Nrf2/HO-1 信号级联，抑制氧化应激与神经炎症，与人参皂苷类成分形成通路互补式协同抗氧化效应，减轻 AD 模型中的氧化损伤[84]。此外，茯苓精油及茯苓多糖还可直接提升 SOD、CAT、谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase，GPx）等抗氧化酶活性，增加还原型谷胱甘肽（glutathione，GSH）水平，阻断氧化应激介导的神经元凋亡级联反应[85,86]。人参皂苷与茯苓活性成分通过调控 ERK/Nrf2/HO-1 信号轴，促进 Nrf2 核转位及 HO-1 等下游抗氧化防御分子的表达，从而干预 AD 病理进程中的氧化应激损伤，发挥神经保护作用。

### 3.5　促进神经发生与突触可塑性修复

神经发生与突触可塑性的异常是 AD 发病的典型病理改变，二者通过损害神经元网络连接与信息传递，导致认知功能进行性衰退，加速疾病进展。神经发生与突触可塑性修复所依赖的营养供给与稳态调控机制，与“脾主运化”的生理内涵具有一定相关性，若脾失健运，则水谷精微化生不足，气血生化乏源，可能导致脑组织失养及修复能力下降，进而影响神经发生、突触结构重塑及神经网络功能恢复。人参皂苷可通过激活相关信号通路，促进神经递质合成与释放，并抑制其再摄取，从而优化兴奋性信号传递[87]；茯苓水煎液则通过调节递质合成与分解酶活性，维持 γ-氨基丁酸与谷氨酸（glutamicacid，GLU）的平衡，进而增强抑制性神经传递[88]。Wu 等[89]和 Li 等[90]证实，人参皂苷 Rg1 通过抑制 Aβ 沉积与 tau 蛋白过度磷酸化、激活 BDNF/p-TrkB 信号通路，修复 APP/PS1 小鼠海马 LTP 损伤，发挥认知改善作用。人参皂苷 Rg2 则通过抑制乙酰胆碱酯酶（acetylcholinesterase，AChE）活性，提高胆碱乙酰转移酶活性和乙酰胆碱含量，增强小鼠学习记忆能力。另有研究表明人参皂苷 Rg2 还可激活 PI3K/AKT 信号通路，调节单胺类神经递质含量，抑制 $A\beta_{25-35}$ 引起的 PC12 细胞凋亡，减轻其神经毒性，对大鼠记忆障碍起保护作用[64]。此外，人参皂苷 Rg5、Re、Rg3 可显著抑制皮层及海马中 AChE 活性，减轻 Aβ 沉积，调节神经递质水平，改善 APP/PS1 小鼠认知功能障碍[87]。人参皂苷 Rb1、Rk3 通过作用 PSD-95、CREB、BDNF 等靶点，促进海马神经发生与突触形成，改善 APP/PS1 小鼠学习记忆能力[72,91]。茯苓多糖通过上调 B 细胞淋巴瘤-2（B-cell lymphoma 2，Bcl-2）、下调 Bcl-2 相关 X 蛋白（Bcl-2-associated X protein，Bax）及 caspase-8/caspase-9 表达，抑制线粒体凋亡通路，减少神经元丢失，维持突触连接完整性[11]。在天麻-黄精-茯苓复方研究中，茯苓作为核心组分之一，通过调节 PI3K/AKT/GSK-3β 信号通路，维持神经元完整性和突触可塑性[71]。茯苓精油可抑制 AChE

活性，改善 AD 模型认知功能，协同人参皂苷实现突触可塑性修复[46]。

### 3.6 调控 Aβ 生成、沉积与清除

Aβ 沉积是 AD 核心病理特征之一，通过触发 tau 蛋白过度磷酸化、神经炎症、线粒体功能障碍等二次损伤，加速疾病进展。Aβ 的生成、沉积与清除过程与机体物质代谢、转运分布及废物清除能力密切相关，其病理机制与中医“脾主运化”所涵盖的运化水谷、输布精微及调控痰湿生成的功能内涵具有一定相关性。人参皂苷可抑制 BACE1 活性、调控胰岛素降解酶表达，减少 Aβ 生成与沉积[72]。人参皂苷 Rg1 通过“CDK5-PPARγ Ser273-IDE/BACE1/APP”轴调控 Aβ 代谢平衡，并经由 PI3K/AKT/GSK-3β 通路抑制 tau 蛋白过度磷酸化，双靶点协同干预 AD 核心病理进程[92]。人参皂苷 Rb1 通过调控 APP 代谢途径，激活 α-分泌酶促进非淀粉样蛋白生成，抑制 β-分泌酶依赖性 Aβ 产生，并降低 IL-1β 与胶质纤维酸性蛋白表达，发挥抗炎与神经保护协同效应，改善 AD 模型大鼠学习记忆障碍[93]。此外，茯苓中的去氢茯苓酸、茯苓酸可恢复自噬流，减少细胞内 APP 与 $A\beta_{1\text{-}42}$ 积累[94]；茯苓提取物可抑制 β-分泌酶、γ-分泌酶活性，促进 Aβ 吞噬清除，阻断 AD 核心病理进程[46]。人参-茯苓药对通过多靶点、多机制协同作用，减少细胞外 Aβ 聚集，从而缓解 AD 中的 Aβ 沉积。

### 3.7 调控铁死亡相关通路

铁死亡是一种以铁依赖性脂质过氧化累积为主要特征的调节性细胞死亡方式，近年来被认为与 AD 的发生发展密切相关。脾虚失运可导致痰浊内生、脂质代谢紊乱及氧化应激增强，促进膜脂过氧化物累积并加重铁死亡相关神经损伤。AD 病理过程中，铁稳态失衡、GSH 耗竭、GPx4 活性下降及脂质过氧化损伤等因素，可共同促进神经元铁死亡，加重神经退行性损伤。近期研究发现，人参皂苷 CK 可通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路，减少活性氧及脂质过氧化产物生成，降低铁积累，同时上调溶质载体家族 7 成员 11（solute carrier family 7 member 11，SLC7A11）和 GPx4 表达，恢复 GSH 稳态，从而抑制铁死亡发生[83]。茯苓酸亦可通过激活 Nrf2/SLC7A11/ GPx4 信号通路，减轻海马神经元铁沉积与氧化损伤，改善 AD 相关认知功能障碍[95]。由此可见，人参-茯苓药对相关活性成分可能通过共同调控 Nrf2 介导的抗氧化与抗铁死亡通路，减少铁负荷和脂质过氧化损伤，维持 GSH- GPx4 抗氧化防御系统稳定，从而抑制海马神经元铁死亡[38]，发挥潜在的抗 AD 作用。

### 3.8 非编码 RNA 与表观遗传调控机制

非编码 RNA 及表观遗传修饰可能构成人参-茯苓药对干预 AD 的潜在调控层面。脾失健运所伴随的营养代谢障碍、肠道菌群失衡及慢性炎症，可能通过改变代谢物水平和细胞内信号环境，进一步影响 miRNA、lncRNA、DNA 甲基化及组蛋白修饰等调控网络，进而参与 Aβ 代谢异常、tau 稳态失衡、神经炎症及突触功能损伤。已有研究表明，miR-29/BACE1[96]、miR-132/tau[97]及 BACE1-AS/BACE1[98]等调控轴参与 AD 相关病理过程，核旁斑组装转录本 1（nuclear paraspeckle assembly transcript 1，NEAT1）亦与神经胶质细胞介导的 Aβ 摄取和清除有关[99]。人参皂苷 Rg1 可通过调节 miR-9-5p/SIRT1 轴改善 Aβ 诱导的线粒体功能障碍和神经元损伤[78]；Rg1 与石菖蒲配伍还可通过 miR-873-5p/HMOX1 轴抑制神经元凋亡[100]。人参皂苷 Rf 亦可在 tau 病模型中引起多种 miRNA 和 lncRNA 表达变化[101]。茯苓酸可通过 miR-155/Nrf2/HO-1 轴减轻缺氧–复氧诱导的神经细胞损伤，但该研究并非 AD 模型[102]；茯苓整体提取物和茯苓多糖可在 AD 模型中调节 Aβ 代谢、神经炎症及脑–肠轴，但其作用是否由特定 miRNA、lncRNA 或其他表观遗传机制介导，尚有待进一步验证[46,60]。现有证据提示，人参活性成分具有较明确的非编码 RNA 调控潜力，而茯苓相关证据仍以间接线索为主。非编码 RNA 及表观遗传调控可能是连接人参–茯苓药对多成分作用与 Aβ 代谢、tau 稳态、神经炎症及突触功能改变的重要分子层级，但目前尚缺乏药对整体层面的直接验证。

## 4 总结与展望

AD 在不同病期表现出不同证型，初期多为髓海不足、脾肾亏虚、气血不足；中期多为痰浊蒙窍、瘀血阻络、心肝火旺；后期因痰浊、瘀血、火热久蕴，证候表现多以正气虚极和热毒内盛为主。脾虚贯穿疾病始终。若脾虚失运，一方面，水谷难以转化为精微，化源不足；二则脾气虚不能转输精

微，痰浊瘀血内生，脑髓失养，神机失调而发为本病。可见脾虚失运，脑髓失养是老年性痴呆的一大基础病机。

人参-茯苓药对在改善脾主运化功能方面有重要作用。该药对通过复脾运化、充养脑髓、调畅心神，为从脾论治 AD 提供了较为清晰的理论依据。现代研究提示，人参及茯苓的活性成分可能通过调节肠道菌群、抑制神经炎症、改善能量代谢、减轻氧化应激、调控 Aβ 沉积与 tau 蛋白异常磷酸化、促进突触可塑性修复、抑制铁死亡及调控非编码 RNA 表观修饰等多途径发挥协同干预作用，从而为传统药对理论提供现代科学阐释。

目前人参-茯苓药对防治 AD 的相关研究尚处于初步探索阶段，既往研究多聚焦于复方整体效应或单一活性成分作用，对其核心药效物质基础、配伍增效规律及关键分子靶点仍缺乏系统而深入的阐释。临床方面，目前尚无以人参–茯苓固定药对作为独立干预措施治疗 AD 的随机对照试验，现有证据主要来源于开心散等含该药对的复方研究[103]，因此难以明确其特异性疗效及配伍贡献。与此同时，既往临床研究还存在样本量有限、方法学质量参差及缺乏 AD 相关生物标志物评价等问题[104,105]，茯苓单药治疗 AD 的临床证据亦较为缺乏。未来应开展设计严谨、样本量充足的高质量随机对照试验，并结合认知功能、日常生活能力及 Aβ、tau 等生物标志物，系统评价人参–茯苓药对的疗效、安全性及配伍优势。

机制研究方面，人工智能、机器学习与大数据是中医药现代化重要工具[106]，为解析人参-茯苓药对多成分、多靶点、多通路的复杂作用模式提供了新的研究路径[107]。未来研究应在中医药整体观念与辨证论治理论指导下，进一步引入高分辨率质谱、体内暴露组学、化学蛋白组学、人源化脑类器官及血脑屏障芯片等前沿技术体系，并结合知识图谱、图神经网络和因果推断等智能化分析方法，开展活性成分-靶点预测、配伍协同效应挖掘、多组学解析及配伍比例优化[108]。在此基础上，可进一步构建“网络药理学与机器学习预测—分子对接与分子动力学筛选—体内外功能验证—临床评价”的多层次研究体系[109]，从多成分暴露、直接靶点确证、细胞类型特异性响应及证候表型关联等层面，系统揭示人参-茯苓药对防治 AD 的药效物质基础、配伍协同机制及关键作用靶点。通过传统理论、前沿技术与高质量实验及临床验证的深度融合，有望推动人参-茯苓药对由经验性配伍认识向机制精确阐释和临床转化应用发展。

**参考文献：**


[1] Alzheimer’s Association. 2023 Alzheimer’s disease facts and figures [J]. Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc, 2023, 19(3): 457-506.

[2] Hw Q, Fm L. Alzheimer’s disease [J]. N Engl J Med, 2010, 362(19): 1844-1845.

[3] Knopman D S, Amieva H, Petersen R C, et al. Alzheimer disease [J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7: 33.

[4] Cui X, Guo Y E, Fang J H, et al. Donepezil, a drug for Alzheimer’s disease, promotes oligodendrocyte generation and remyelination [J]. Acta Pharmacol Sin, 2019, 40(11): 1386-1393.

[5] Rosler M, Anand R, Cicin-Sain A, et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer’s disease: international randomised controlled trial [J]. BMJ Clin Res Ed, 2000, 321(7263): 633-638.

[6] Marco-Contelles J, do Carmo Carreiras M, Rodríguez C, et al. Synthesis and pharmacology of galantamine [J]. Chem Rev, 2006, 106(1): 116-133.

[7] Sharma K. Cholinesterase inhibitors as Alzheimer’s therapeutics (review) [J]. Mol Med Report, 2019, 20(2): 1479-1487.

[8] （明）张介宾. 景岳全书 [M]. 赵立勋， 主校. 北京： 人民卫生出版社， 1991： 31-53，732-739.
ZHANG J B (Ming Dynasty). Jingyue Quanshu [M]. ZHAO L X, chief collator. Beijing: People’s Medical Publishing House, 1991: 31-53, 732-739.

[9] 王玉璧， 郭蕾， 窦志芳， 等. 关于老年痴呆病的中医病因病机探讨 [J]. 中华中医药学刊， 2011， 29（4）： 743-745.
Wang Y B, Guo L, Dou Z F, et al. Discussion on the etiology and pathogenesis of the Alzheimer’s disease in Chinese medicine [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2011, 29(4): 743-745.

[10] 赵鑫. 从脾肾亏虚痰浊瘀血论治老年痴呆 [J]. 陕西中医， 2013， 34（8）： 1021-1022.
Zhao X. Treatment of Alzheimer’s disease from spleen and kidney deficiency, phlegm and blood stasis [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2013, 34(8): 1021-1022.

[11] 袁德培， 邱幸凡， 王平， 等. 肾虚髓衰、脑络痹阻是老年性痴呆的基本病机 [J]. 中华中医药杂志， 2008， 23（8）： 732-734.
Yuan D P, Qiu X F, Wang P, et al. Deficiency of kidney and febility of marrow, blockage of brain vollateral: basic pathogenesis of Alzheimer’s disease (AD) [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2008, 23(8): 732-734.

[12] 罗小泉， 郭琦丽， 辜尊涛， 等. 中医药对老年性痴呆病的认识及其防治研究思路探析 [J]. 时珍国医国药， 2011， 22（8）： 1985-1986.
Luo X Q, Guo Q L, Gu Z T, et al. Understanding of Alzheimer’s disease in traditional Chinese medicine and its prevention and treatment research ideas [J]. Lishizhen Med Materia Med Res, 2011, 22(8): 1985-1986.

[13] 胡玉萍， 王平， 孔明望， 等. 从痰热论治老年痴呆 [J]. 中医杂志， 2013， 54（12）： 1071-1072.

Hu Y P, Wang P, Kong M W, et al. Treating Alzheimer's disease from phlegm heat [J]. J Tradit Chin Med, 2013, 54(12): 1071-1072.
[14] 李瑞， 胡玉萍， 袁德培， 等． 从脾胃论治老年性痴呆 [J]． 中医杂志， 2017， 58（5）： 384-386， 393．
Li R, Hu Y P, Yuan D P, et al. Treatment of senile dementia from the spleen and stomach [J]. J Tradit Chin Med, 2017, 58(5): 384-386, 393.
[15]（魏）吴普． 神农本草经 [M]． （清）孙星衍， （清）孙冯翼， 辑． 北京： 科学技术文献出版社， 1996： 10， 37．
Wu P(Wei Dynasty). Shennong Bencao Jing [M]. Sun X Y, Sun F Y (Qing Dynasty), comps. Beijing: Scientific and Technical Documentation Press, 1996: 10, 37.
[16] 国家药典委员会． 中华人民共和国药典： 一部 [M]． 2020 年版． 北京： 中国医药科技出版社， 2020： 9， 252．
Chinese Pharmacopoeia Commission, ed. Pharmacopoeia of the People's Republic of China: Part I [M]. 2020 ed. Beijing: China Medical Science Press, 2020: 9, 252.
[17]（清）赵学敏． 本草纲目拾遗 [M]． 闫冰校注． 北京： 中国中医药出版社， 1998： 65．
Zhao X M (Qing Dynasty). Bencao Gangmu Shiyi [M]. Yan B, collated and annotated. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 1998: 65.
[18]（清）汪昂． 本草备要 [M]． 北京： 中国医药科技出版社， 2021： 22， 166．
Wang A (Qing Dynasty). Bencao Beiyao [M]. Beijing: China Medical Science Press, 2021: 22, 166.
[19] 黎智， 廖雯訢， 马彦红， 等． 茯苓药材现代应用及分析 [J]． 中国现代中药， 2023， 25（4）： 901-906．
Li Z, Liao W X, Ma Y H, et al. Modern application and analysis of Poria cocos medicinal materials [J]. Mod Chin Med, 2023, 25(4): 901-906.
[20] 胡盼， 韩倩， 石和元， 等． 基于中医传承计算平台探讨古代治疗阿尔茨海默症的用药规律 [J]． 时珍国医国药， 2022， 33（3）： 748-751．
Hu P, Han Q, Shi H Y, et al. Based on the platform of traditional Chinese medicine inheritance calculation, this paper discusses the law of ancient medication for Alzheimer's disease [J]. Lishizhen Med Materia Med Res, 2022, 33(3): 748-751.
[21]（清）王清任． 医林改错 [M]． 欧阳兵， 张成博， 点校． 天津： 天津科学技术出版社， 1999： 15．
Wang Q R(Qing Dynasty). Yi Lin Gai Cuo [M]. Ouyang B, Zhang C B, collated and punctuated. Tianjin: Tianjin Science and Technology Press, 1999: 15.
[22]（上古）黄帝． 黄帝内经 [M]． 李郁， 任兴之， 编译． 支旭仲， 主编． 西安： 三秦出版社， 2018： 79．
Huangdi (Ancient China). Huangdi Neijing [M]. Li Y, Ren X Z, comps. & trans. Zhi X Z, ed. Xi'an: Sanqin Press, 2018: 79.
[23] 曹峰， 罗振亮， 秦源， 等． 茯苓甘草汤对功能性消化不良大鼠的调节作用 [J]． 中成药， 2019， 41（1）： 204-207．
Cao F, Luo Z L, Qin Y, et al. Regulatory effect of Fuling Gancao decoction on functional dyspepsia rats [J]. Chin Tradit Pat Med, 2019, 41(1): 204-207.
[24] Zhao L, Sui M, Zhang T, et al. The interaction between ginseng and gut microbiota [J]. Front Nutr, 2023, 10: 1301468.
[25]（东汉）许慎． 说文解字： 第 1 册 [M]． 图文珍藏版． 马松源， 主编． 北京： 线装书局， 2016： 891．
Xu S(Donghan Dynasty). Shuowen Jiezi: Vol. 1 [M]. Illustrated collector's edition. MA S Y, ed. Beijing: Thread-Binding Books Publishing House, 2016: 891.
[26]（元）罗天益． 卫生宝鉴 [M]． 北京： 中国中医药出版社， 2007： 104．
Luo T Y (Yuan Dynasty). Precious Mirror of Health [M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2007: 104.
[27] 安文林， 张兰， 李雅莉， 等． 茯苓水提液对叠氮钠致原代培养的新生大鼠海马神经细胞线粒体损伤的影响 [J]． 中国药学杂志， 2001， 36（7）： 450-453．
An W L, Zhang L, Li Y L, et al. Effects of water extract from *Poria cocos* on mitochondrial impairment in hippocampal neurons induced by sodium azide [J]. Chin Pharm J, 2001, 36(7): 450-453.
[28] Oriquat G, Ali A M, H M, et al. Ginsenosides for multi-target intervention in Alzheimer's disease: current evidence, challenges, and future directions [J]. Mol Neurobiol, 2026, 63(1): 631.
[29] 松川秀夫， 刘公望， 杨幼新， 等． 中医对阿尔茨海默型老年性痴呆病程之探讨 [J]． 天津中医药， 2005， 22（6）： 514-516．
Songchuan X F, Liu G W, Yang Y X, et al. Discussion on course of Alzemeimer's dementia with traditional Chinese medicine [J]. Tianjin J Tradit Chin Med, 2005, 22(6): 514-516.
[30] 孔明望． 基于心脑相关理论从心论治老年痴呆 [J]． 时珍国医国药， 2016， 27（12）： 2953-2954．
Kong M W. Treatment of Alzheimer's disease from the heart based on the theory of heart and brain [J]. Lishizhen Med Materia Med Res, 2016, 27(12): 2953-2954.
[31] 郭海英． 从心脾论治老年性痴呆 [J]． 中华中医药杂志， 2007， 22（5）： 293-295．
Guo H Y. Treatment of senile dementia from viewpoint of heart and spleen in TCM [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2007, 22(5): 293-295.
[32] 魏孟玲． 补脾益心汤加减治疗老年血管性痴呆心脾两虚证疗效研究 [J]． 中西医结合心脑血管病杂志， 2013， 11（6）： 703-704．
Wei M L. Therapeutic effect of Bupi Yixin decoction on senile vascular dementia with deficiency of both heart and spleen [J]. Chin J Integr Med Cardio /cerebrovascular Dis, 2013, 11(6): 703-704.
[33]（宋）严用和． 重辑严氏济生方 [M]． 王道瑞， 申好真， 编． 王国辰， 总主编． 北京： 中国中医药出版社， 2007： 78．
Yan Y H (Song Dynasty). Chongji Yanshi Jisheng Fang [M]. Wang D R, Shen H Z, eds. Wang G C, general editor-in-chief. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2007: 78.
[34] 王洋， 赵福红， 宫铭海， 等． 蛋白质组学在阿尔茨海默病早期诊断及中医药防治中的研究进展 [J]． 中国实验方剂学杂志， 2021， 27（16）： 227-236．
Wang Y, Zhao F H, Gong M H, et al. Proteomics for early diagnosis of Alzheimer's disease and prevention and treatment with traditional Chinese medicine: a review [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2021, 27(16): 227-236.
[35] 宋克立， 张琼琼， 王晓晗， 等． 基于数据挖掘研究现代中医治疗阿尔茨海默病用药规律 [J]． 世界科学技术-中医药现代化， 2019， 21（7）： 1424-1429．
Song K L, Zhang Q Q, Wang X H, et al. Study on medication law of modern Chinese medicine in the treatment of Alzheimer's disease based on data mining [J]. Mod Tradit Chin Med Materia Med World Sci Technol, 2019, 21(7): 1424-1429.
[36]（唐）孙思邈． 备急千金要方 [M]． 鲁兆麟， 主校． 沈阳： 辽宁科学技术出版社， 1997： 223．

Sun S M (Tang Dynasty). Bei Ji Qian Jin Yao Fang [M]. Lu Z L, chief collator. Shenyang: Liaoning Science and Technology Press, 1997: 223.
[37] Shao S, Zu R, Lu H, et al. Kai-Xin-San alleviates Alzheimer’s disease by targeting the DHFR-mediated folate-mitochondrial axis [J]. J Ethnopharmacol, 2026, 361: 121230.
[38] Yan C, Yang S, Shao S, et al. Exploring the anti-ferroptosis mechanism of Kai-Xin-San against Alzheimer’s disease through integrating network pharmacology, bioinformatics, and experimental validation strategy *in vivo* and *in vitro* [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 326: 117915.
[39] Ma H, Yu Z, Qiao Q, et al. Metabolomic and microbial insights: Kai-Xin-San’s impact on Alzheimer’s disease pathology [J]. iScience, 2025, 28(7): 112817.
[40] 高冰冰， 徐淑萍， 刘新民， 等. 开心散与去茯苓开心散改善拟 AD 动物学习记忆作用比较 [J]. 中国比较医学杂志， 2010， 20（7）： 57-62.
Gao B B, Xu S P, Liu X M, et al. Comparision of nootropic effects of Kaixinsan prescription and Kaixinsan without *Poria cocos* (schw.) wolf to Alzheimer’s mice model [J]. Chin J Comp Med, 2010, 20(7): 57-62.
[41] Quan Q, Wang J, Li X, et al. Ginsenoside Rg1 decreases Aβ(1-42) level by upregulating PPARγ and IDE expression in the hippocampus of a rat model of Alzheimer’s disease [J]. PLoS One, 2013, 8(3): e59155.
[42] Zhang H, Su Y, Sun Z, et al. Ginsenoside Rg1 alleviates Aβ deposition by inhibiting NADPH oxidase 2 activation in APP/PS1 mice [J]. J Ginseng Res, 2021, 45(6): 665-675.
[43] Wang N, Yang J, Chen R, et al. Ginsenoside Rg1 ameliorates Alzheimer’s disease pathology *via* restoring mitophagy [J]. J Ginseng Res, 2023, 47(3): 448-457.
[44] Yang Y, Li S, Huang H, et al. Comparison of the protective effects of ginsenosides Rb1 and Rg1 on improving cognitive deficits in SAMP8 mice based on anti-neuroinflammation mechanism [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 834.
[45] Huang H C, Wang C F, Gu J F, et al. Components of Goutengsan in rat plasma by microdialysis sampling and its protection on A$\beta_{1-42}$-induced PC12 cells injury [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2017, 2017: 7593027.
[46] Sun Y, Liu Z, Pi Z, et al. *Poria cocos* could ameliorate cognitive dysfunction in APP/PS1 mice by restoring imbalance of Aβ production and clearance and gut microbiota dysbiosis [J]. Phytother Res, 2021, 35(5): 2678-2690.
[47] Liang H Y, Zhang P P, Zhang X L, et al. Preclinical systematic review of ginsenoside Rg1 for cognitive impairment in Alzheimer’s disease [J]. Aging, 2021, 13(5): 7549-7569.
[48] Vann Jones S A, O’Brien J T. The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies: a systematic review of population and clinical studies [J]. Psychol Med, 2014, 44(4): 673-683.
[49] 闵冬雨， 谢思梦， 刘勇明， 等. 基于“脾主运化”探讨痴呆与肠道菌群的相关性 [J]. 中华中医药学刊， 2021， 39（2）： 9-12.
Min D Y, Xie S M, Liu Y M, et al. Study on correlation between dementia and gut microbiota based on “spleen governing movement and transformation” [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2021, 39(2): 9-12.
[50] 林益群， 罗明艳， 张望. 人参总皂苷对功能性消化不良大鼠胃窦平滑肌组织的影响 [J]. 中国临床药理学杂志， 2020， 36（20）： 3313-3316.
Lin Y Q, Luo M Y, Zhang W. Effects of total ginsenoside on gastric antrum smooth muscle tissues in rats with functional dyspepsia [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2020, 36(20): 3313-3316.
[51] 林汝堃， 陈嘉慧， 周绮纯， 等. 人参皂苷对抗生素处理小鼠离体小肠平滑肌收缩活动的影响 [J]. 时珍国医国药， 2022， 33（4）： 790-793.
Lin R K, Chen J H, Zhou Q C, et al. Effect of ginsenoside on contractile activity of isolated small intestine smooth muscle of mice treated with antibiotics [J]. Lishizhen Med Materia Med Res, 2022, 33(4): 790-793.
[52] 宫萍， 赵桂年， 尹璐忆， 等. 茯苓治疗胃肠道疾病作用机制研究 [J]. 河南中医， 2021， 41（1）： 159-162.
Gong P, Zhao G N, Yin L Y, et al. Research on mechanism of action of Fuling in the treatment of gastrointestinal diseases [J]. Henan Tradit Chin Med, 2021, 41(1): 159-162.
[53] Wang N, Xin Y. Review: Gut microbiota: Therapeutic targets of ginseng polysaccharides against multiple disorders [J]. Int J Biol Macromol, 2025, 287: 138527.
[54] 张越， 孙明杰， 段雨婷， 等. 茯苓多糖对脾虚大鼠免疫功能和肠道菌群调节作用的研究 [J]. 中华中医药杂志， 2024， 39（10）： 5474-5480.
Zhang Y, Sun M J, Duan Y T, et al. Study of *Poria cocos* polysaccharide on immune function and intestinal flora regulating of spleen deficiency rats [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2024, 39(10): 5474-5480.
[55] 冯敏， 孙凡中， 万鸣， 等. 茯苓对小鼠肠道菌群的影响 [J]. 食品研究与开发， 2025， 46（11）： 30-36.
Feng M, Sun F Z, Wan M, et al. Effect of *Poria cocos* on intestinal flora in mice [J]. Food Res Dev, 2025, 46(11): 30-36.
[56] Zhu Y, Chao C, Duan X, et al. Kai-Xin-San series formulae alleviate depressive-like behaviors on chronic mild stressed mice *via* regulating neurotrophic factor system on hippocampus [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 1467.
[57] 杜源中， 王哲， 马定财， 等. 黄芪、石菖蒲活性成分及其药对抗阿尔茨海默病的作用机制研究进展 [J]. 中国中药杂志， 2026， 51（11）： 3152-3159.
Du Y Z, Wang Z, Ma D C, et al. Research progress on active ingredients of Astragali *Radix* and Acori Tatarinowii Rhizoma and mechanism of their herb pair against Alzheimer’s disease [J]. China J Chin Materia Med, 2026, 51(11): 3152-3159.
[58] 张慧欣， 第五永长， 周源， 等. 补益脾胃调节肠道微生态防治阿尔茨海默病研究进展 [J]. 山东中医杂志， 2021， 40（4）： 425-428， 439.
Zhang H X, Diwu Y C, Zhou Y, et al. Research progress in the prevention and treatment of Alzheimer’s disease by regulating intestinal microecology through tonifying spleen and stomach [J]. Shandong J Tradit Chin Med, 2021, 40(4): 425-428, 439.
[59] Zhou S, Liu Y, Liu Y, et al. Ginsenoside Rk3 alleviates neuroinflammation and gastrointestinal dysfunction in Parkinson’s disease *via* modulation of gut microbiota-mediated butyric acid metabolism [J]. J Agric Food Chem, 2025, 73(38): 24139-24154.
[60] Song M, Zhang S, Gan Y, et al. *Poria cocos* polysaccharide reshapes gut microbiota to regulate short-chain fatty acids and alleviate neuroinflammation-related cognitive impairment in Alzheimer’s disease [J]. J Agric Food Chem, 2025, 73(17): 10316-10330.
[61] Zhang H, Zhao C, Hou J, et al. Red ginseng extract improves skeletal muscle energy metabolism and mitochondrial function in chronic fatigue mice [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1077249.
[62] 韩雪莹， 肖航， 窦德强. 茯苓对正常大鼠物质与能量代谢、内分泌系统及神经系统影响 [J]. 辽宁中医药大学学报， 2020，

22（6）： 16-20.
Han X Y, Xiao H, Dou D Q. Effects on substance and energy metabolism, endocrine system and nervous system of *Poria* in normal rats [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2020, 22(6): 16-20.
[63] Zhang Q X, Du Y X, Cao J J, et al. Ginsenoside Rb3 represses CPZ-induced demyelination and neuroinflammation by inhibiting TRAF6 K63 ubiquitination [J]. Int Immunopharmacol, 2025, 158: 114800.
[64] Lu Y W, Wang Y J, Wang Z, et al. Ginsenoside Rg2 alleviates astrocyte inflammation and ameliorates the permeability of the Alzheimer's disease related blood-brain barrier [J]. Phytomedicine, 2024, 135: 156063.
[65] Barani M, Zargari F, Mirinejad S, et al. Ginsenoside Rg3-encapsulated pegylated niosomes exhibit multimodal therapeutic potential in Alzheimer's disease [J]. Sci Rep, 2025, 16(1): 2547.
[66] Kim B, Kim Y S, Li W, et al. Ginsenoside Rg5, a potent agonist of Nrf2, inhibits HSV-1 infection-induced neuroinflammation by inhibiting oxidative stress and NF-κB activation [J]. J Ginseng Res, 2024, 48(4): 384-394.
[67] Yang Y, Wang L, Zhang C, et al. Ginsenoside Rg1 improves Alzheimer's disease by regulating oxidative stress, apoptosis, and neuroinflammation through Wnt/GSK-3β/β-catenin signaling pathway [J]. Chem Biol Drug Des, 2022, 99(6): 884-896.
[68] Fang H, Tian H, Liu J, et al. Ginsenoside Rg1 attenuates $A\beta_{1-42}$-induced microglial cell apoptosis and inflammation in Alzheimer's disease *via* the GATA4/PDE4A/PI3K/AKT axis [J]. Neuroscience, 2025, 565: 377-385.
[69] Fu Y, Zhang H, Zhu X, et al. Chronic lipopolysaccharide exposure promotes cognitive impairments by activating TRPC6-AIM2 inflammasome signaling and the regulation of ginsenoside Rg1 in $Trpc6^{-/-}$ mice [J]. Behav Brain Funct, 2025, 21(1): 23.
[70] Zhou X, Zhang Y, Jiang Y, et al. *Poria cocos* polysaccharide attenuates damage of nervus in Alzheimer's disease rat model induced by D-galactose and aluminum trichloride [J]. Neuroreport, 2021, 32(8): 727-737.
[71] 罗心遥， 张炼， 邹忠梅， 等. 基于神经递质和炎症因子探讨茯苓对脂多糖诱导的小鼠急性抑郁样行为的改善作用 [J]. 中华中医药杂志， 2023， 38（5）： 1989-1995.
Luo X Y, Zhang L, Zou Z M, et al. Discussion on the improvement effect of *Poria* on lipopolysaccharide-induced acute depressionlike behavior in mice based on neurotransmitters and inflammatory factors [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2023, 38(5): 1989-1995.
[72] Razgonova M P, Veselov V V, Zakharenko A M, et al. *Panax ginseng* components and the pathogenesis of Alzheimer's disease (Review) [J]. Mol Med Rep, 2019, 19(4): 2975-2998.
[73] Wang W, Zhao F, Ma X, et al. Mitochondria dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease: recent advances [J]. Mol Neurodegener, 2020, 15(1): 30.
[74] Kapogiannis D, Mattson M P. Disrupted energy metabolism and neuronal circuit dysfunction in cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. Lancet Neurol, 2011, 10(2): 187-198.
[75] Gowda P, Reddy P H, Kumar S. Deregulated mitochondrial microRNAs in Alzheimer's disease: Focus on synapse and mitochondria [J]. Ageing Res Rev, 2022, 73: 101529.
[76] 朱谋， 巩晓晨， 刘冬阳， 等. 人参皂苷 Rb1 对改善 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢紊乱的作用 [J]. 食品工业科技， 2022， 43（3）： 367-373.
Zhu M, Gong X C, Liu D Y, et al. Effect of ginsenoside Rb1 on the disorder of glucose and lipid metabolism in type 2 diabetic mice [J]. Sci Technol Food Ind, 2022, 43(3): 367-373.
[77] 李燕凌， 张志旭， 胡令. 茯苓多糖抗氧化性研究 [J]. 天然产物研究与开发， 2012， 24（8）： 1126-1128.
Li Y L, Zhang Z X, Hu L. Antioxidation of polysaccharides from *Poria cocos* [J]. Nat Prod Res Dev, 2012, 24(8): 1126-1128.
[78] Wang Y, Sun X, He B, et al. Ginsenoside Rg1 downregulates miR-9-5p expression to modulate SIRT1-mediated mitochondrial dysfunction and ameliorate Alzheimer's disease [J]. Mol Neurobiol, 2025, 62(10): 13044-13059.
[79] 白竹林， 赵大庆， 陈静静， 等. 人参-茯苓药对抗衰老活性条件筛选及机制研究 [J]. 中国药房， 2022， 33（21）： 2584-2589.
Bai Z L, Zhao D Q, Chen J J, et al. Screening of anti-aging activity conditions and mechanism study of Ginseng-Poria drug pair [J]. China Pharmacy, 2022, 33(21): 2584-2589.
[80] Jin C, Qiao J, Gong H, et al. Ginsenoside Re binds Drp1 Leu94 across species to restore mitochondrial homeostasis *via* Atg1/ULK1-dependent fission-mitophagy coupling in age-related degeneration [J]. Pharmacol Res, 2025, 222: 108043.
[81] Perluigi M, di Domenico F, Butterfield D A. Oxidative damage in neurodegeneration: roles in the pathogenesis and progression of Alzheimer disease [J]. Physiol Rev, 2024, 104(1): 103-197.
[82] 张艳， 周淑如， 韩仕阳， 等. 人参皂苷对免疫功能的调节作用及机制 [J]. 江苏大学学报（医学版）， 2023， 33（5）： 455-460.
Zhang Y, Zhou S R, Han S Y, et al. Regulating effect and mechanism of ginsenoside on immune function [J]. J Jiangsu Univ Med Ed, 2023, 33(5): 455-460.
[83] Yan X, Bai X, Sun G, et al. Ginsenoside compound K alleviates brain aging by inhibiting ferroptosis through modulation of the ASK1-MKK7-JNK signaling pathway [J]. Phytomedicine, 2024, 135: 156239.
[84] Kim T H. Ginsenosides for the treatment of insulin resistance and diabetes: Therapeutic perspectives and mechanistic insights [J]. J Ginseng Res, 2024, 48(3): 276-285.
[85] 张熠璇， 蔡俊. 茯苓多糖的研究进展 [J]. 中国食品添加剂， 2022， 33（6）： 215-224.
Zhang Y X, Cai J. Research progress on *Poria cocos* polysaccharides [J]. China Food Addit, 2022, 33(6): 215-224.
[86] 刘星汶. 羧甲基茯苓多糖的制备及构效关系研究 [D]. 广州： 华南理工大学， 2021： 81.
Liu X W. Preparation and structure-activity relationship study of carboxymethyl poria polysaccharides [D]. Guangzhou: South China University of Technology,2021: 81.
[87] Shi J, Xue W, Zhao W J, et al. Pharmacokinetics and dopamine/acetylcholine releasing effects of ginsenoside Re in hippocampus and mPFC of freely moving rats [J]. Acta Pharmacol Sin, 2013, 34(2): 214-220.
[88] 余万冰， 李瑞洁， 崔璨， 等. 基于病证模型研究茯苓抗焦虑作用 [J]. 中药药理与临床， 2021， 37（5）： 74-79.
Yu W B, Li R J, Cui C, et al. A preliminary investigation on the anti anxiety effect of Fuling based on disease syndrome model [J]. Pharmacol Clin Chin Materia Med, 2021, 37(5): 74-79.
[89] Wu J J, Zhang L, Liu D, et al. Ginsenoside Rg1, lights up the way for the potential prevention of Alzheimer's disease due to its therapeutic effects on the drug-controllable risk factors of Alzheimer's disease [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 318: 116955.
[90] Li F, Wu X, Li J, et al. Ginsenoside Rg1 ameliorates hippocampal long-term potentiation and memory in an Alzheimer's disease model [J].

Mol Med Rep, 2016, 13(6): 4904-4910.
[91] She L, Tang H, Zeng Y, et al. Ginsenoside RK3 promotes neurogenesis in Alzheimer’s disease through activation of the CREB/BDNF pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 321: 117462.
[92] Quan Q, Li X, Feng J, et al. Ginsenoside Rg1 reduces β-amyloid levels by inhibiting CD5K-induced PPARγ phosphorylation in a neuron model of Alzheimer’s disease [J]. Mol Med Rep, 2020: 3277-3288.
[93] Lin J, Gao S, Wang T, et al. Ginsenoside Rb1 improves learning and memory ability through its anti-inflammatory effect in $A\beta_{1-40}$ induced Alzheimer’s disease of rats [J]. Am J Transl Res, 2019, 11(5): 2955-2968.
[94] Yu M, Xu X, Jiang N, et al. Dehydropachymic acid decreases bafilomycin A1 induced β-Amyloid accumulation in PC12 cells [J]. J Ethnopharmacol, 2017, 198: 167-173.
[95] 樊赟， 窦润鹏， 胡久略， 等. 茯苓酸通过 Nrf2/SLC7A11/GPX4 信号通路调控铁死亡改善阿尔茨海默病大鼠认知障碍的研究 [J]. 中国全科医学， 2024， 27（2）： 177-183.
Fan Y, Dou R P, Hu J L, et al. Modulation of iron death by poric acid through Nrf2/SLC7A11/GPX4 signal pathway in the improvement of cognitive impairment of Alzheimer’s disease rats [J]. Chin Gen Pract, 2024, 27(2): 177-183.
[96] Hébert S S, Horré K, Nicolaï L, et al. Loss of microRNA cluster miR-29a/b-1 in sporadic Alzheimer’s disease correlates with increased BACE1/β-secretase expression [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(17): 6415-6420.
[97] Salta E, Sierksma A, Vanden Eynden E, et al. miR‐132 loss de‐represses ITPKB and aggravates amyloid and TAU pathology in Alzheimer’s brain [J]. EMBO Mol Med, 2016, 8(9): 3.
[98] Faghihi M A, Modarresi F, Khalil A M, et al. Expression of a noncoding RNA is elevated in Alzheimer’s disease and drives rapid feed-forward regulation of beta-secretase [J]. Nat Med, 2008, 14(7): 723-730.
[99] Wang Z, Zhao Y, Xu N, et al. NEAT1 regulates neuroglial cell mediating Aβ clearance *via* the epigenetic regulation of endocytosis-related genes expression [J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76(15): 3005-3018.
[100] Shi R, Zhang S, Cheng G, et al. Ginsenoside Rg1 and acori graminei rhizoma attenuates neuron cell apoptosis by promoting the expression of miR-873-5p in Alzheimer’s disease [J]. Neurochem Res, 2018, 43(8): 1529-1538.
[101] Zhang S, Wang H, Wang J, et al. Ginsenoside Rf inhibits human tau proteotoxicity and causes specific LncRNA, miRNA and mRNA expression changes in *Caenorhabditis elegans* model of tauopathy [J]. Eur J Pharmacol, 2022, 922: 174887.
[102] Zhai Y, Liu B, Wu L, et al. Pachymic acid prevents neuronal cell damage induced by hypoxia/reoxygenation *via* miR-155/NRF2/HO-1 axis [J]. Acta Neurobiol Exp (Wars), 2022;82(2):197-206..
[103] 林丹霞， 陈振. 开心散联合盐酸多奈哌齐片对阿尔茨海默病的初步临床研究 [J]. 中医临床研究， 2018， 10（23）： 73-75.
Lin D X, Chen Z. A clinical study on treating AD with Kaixin San plus donepezil hydrochloride tablets [J]. Clin J Chin Med, 2018, 10(23): 73-75.
[104] 王明谦， 时晶， 倪敬年， 等. 中医药治疗阿尔茨海默病临床研究注册方案分析 [J]. 现代中医临床， 2025， 32（5）： 27-31.
Wang M Q, Shi J, Ni J N, et al. Analysis of registered clinical research protocols for TCM treatment of Alzheimer’s disease [J]. Mod Chin Clin Med, 2025, 32(5): 27-31.
[105] Cui S, Zhao Y, Wang X, et al. Evaluating the clinical evidence of TCM in Alzheimer’s disease: an evidence map perspective [J]. Front Neurol, 2025, 16: 1571361.
[106] Zhou E, Shen Q, Hou Y. Integrating artificial intelligence into the modernization of traditional Chinese medicine industry: a review [J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1181183.
[107] Li X, Liu Z, Liao J, et al. Network pharmacology approaches for research of Traditional Chinese Medicines [J]. Chin J Nat Med, 2023, 21(5): 323-332.
[108] Li D, Hu J, Zhang L, et al. Deep learning and machine intelligence: New computational modeling techniques for discovery of the combination rules and pharmacodynamic characteristics of Traditional Chinese Medicine [J]. Eur J Pharmacol, 2022, 933: 175260.
[109] Li Y, Liu X, Zhou J, et al. Artificial intelligence in traditional Chinese medicine: advances in multi-metabolite multi-target interaction modeling [J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1541509.